

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03817452.9

C07D403/04

C07D403/14

C07D413/14

C07D471/04

A61K 31/497

A61P 31/12

A61P 37/00

[43] 公开日 2005 年 9 月 21 日

[11] 公开号 CN 1671696A

[22] 申请日 2003.5.23 [21] 申请号 03817452.9

[30] 优先权

[32] 2002. 5. 23 [33] AU [31] PS2514

[32] 2002. 7. 26 [33] US [31] 60/398,998

[86] 国际申请 PCT/AU2003/000628 2003. 5. 23

[87] 国际公布 WO2003/099811 英 2003. 12. 4

[85] 进入国家阶段日期 2005. 1. 21

[71] 申请人 西托匹亚有限公司

地址 澳大利亚维多利亚

[72] 发明人 安德鲁·弗雷德里克·威尔克斯

部先永 克里斯托弗·约翰·伯恩斯

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

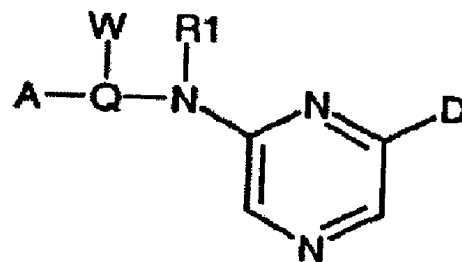
代理人 林晓红

权利要求书 13 页 说明书 82 页 附图 2 页

[54] 发明名称 激酶抑制剂

[57] 摘要

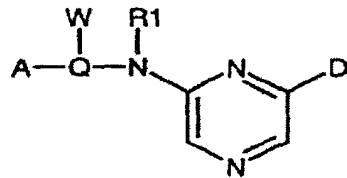
本发明描述了一种如通式(I)所示化合物或其药物可接受的盐、水合物、溶剂合物、晶体形式或非对映异构体。本发明还描述了一种使用通式(I)所示化合物治疗蛋白质激酶相关的疾病的方法。



I

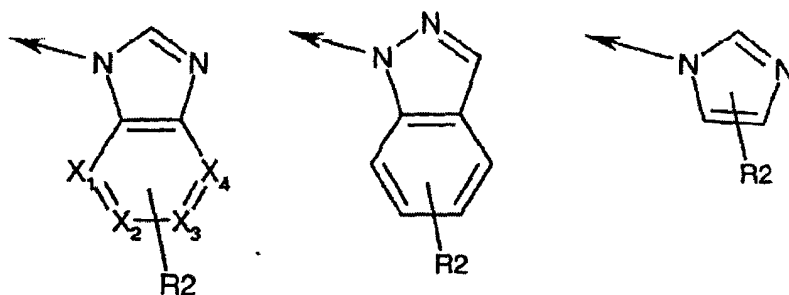
ISSN 1008-4274

1.一种下述通式所示的化合物或其药物可接受的盐、水合物、溶剂合物、晶体形式或非对映异构体，



I

其中，D 是选自



的一个杂环，其中 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 是任选地取代的碳，或者 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 之一是 N； R_2 是 0—4 个独立地选自 H、卤素、 C_{1-4} 烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 OCF_3 、芳基、杂芳基、 C_{1-4} 烷基 OC_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基 O 芳基、 C_{1-4} 烷基 NR_3R_4 、 CO_2R_3 、 $CONR_3R_4$ 、 $CONR_3SO_2R_4$ 、 NR_3R_4 、 C_{1-4} 烷基 NR_3R_4 、硝基、 NR_3COR_4 、 $NR_5CONR_3R_4$ 、 $NR_3SO_2R_4$ 、 C_{1-4} 烷基 NR_3COR_4 、 C_{1-4} 烷基 $NR_5CONR_3R_4$ 、 C_{1-4} 烷基 $NR_3SO_2R_4$ 的取代基； R_3 、 R_4 各自独立地是 H、卤素、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 烷基环烷基、 C_{1-4} 环杂烷基、芳基、 C_{1-4} 烷基芳基、杂芳基， C_{1-4} 烷基杂芳基，或者 R_3 和 R_4 可以结合形成一个任选地含有一个选自 O、S、 NR_6 的原子的任选地取代的 3—8 元(饱和或不饱和)环； R_5 选自 H、 C_{1-4} 烷基、卤素、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、芳基或杂芳基； R_6 选自 H、 C_{1-4} 烷基、芳基、杂芳基、 C_{1-4} 烷基芳基、 C_{1-4} 烷基杂芳基；

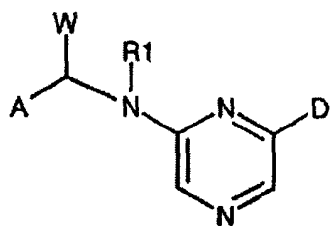
R_1 是 H， C_{1-4} 烷基， C_{1-6} 环烷基；

Q 是一个键, CH_2 , C_{1-4} 烷基;

A 是任选地由 0-3 个取代基取代的芳基或杂芳基, 所述取代基独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 NR_8R_9 、芳基、杂芳基、 C_{1-4} 芳基、 C_{1-4} 杂芳基、 C_{1-4} 烷基 NR_8R_9 、 OC_{1-4} 烷基 NR_8R_9 、硝基、 $\text{NR}_{10}\text{C}_{1-4}\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 NR_8COR_9 、 $\text{NR}_{10}\text{CONR}_8\text{R}_9$ 、 $\text{NR}_8\text{SO}_2\text{R}_9$ 、 CONR_8R_9 、 CO_2R_8 , 其中 R_8 和 R_9 各自独立地是 H , C_{1-4} 烷基, 芳基或者 R_8 和 R_9 一起形成一个可含有选自 O 、 S 、 NR_{11} 的一个杂原子的任选地取代的 4-8 元环, 其中 R_{11} 是 C_{1-4} 烷基, R_{10} 选自 H , C_{1-4} 烷基;

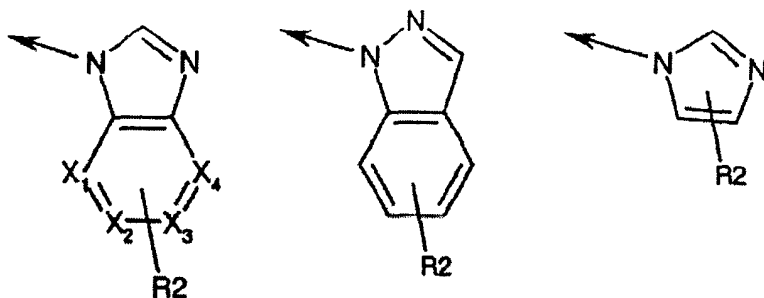
W 选自 H 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-6} 链烯基; 其中 C_{1-4} 烷基或 C_{2-6} 链烯基可以任选地由 C_{1-4} 烷基、 OH 、 OC_{1-4} 烷基、 $\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 取代; R_{12} 和 R_{13} 各自独立地是 H 、 C_{1-4} 烷基, 或者 R_{12} 和 R_{13} 可以结合形成一个任选地含有一个选自 O 、 S 、 NR_{14} 的原子的任选地取代的 3-8 元环, 其中 R_{14} 选自 H 、 C_{1-4} 烷基。

2. 通式 II 所示的权利要求 1 的化合物或其药物可接受的盐、水合物、溶剂合物、晶体形式或非对映异构体,



II

其中 D 是选自



的一个杂环，其中 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 是任选地取代的碳，或者 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 之一是 N； R_2 是 0—4 个独立地选自 H、卤素、 C_{1-4} 烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 OCF_3 、芳基、杂芳基、 C_{1-4} 烷基 OC_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基 O 芳基、 C_{1-4} 烷基 NR_3R_4 、 CO_2R_3 、 $CONR_3R_4$ 、 $CONR_3SO_2R_4$ 、硝基、 NR_3R_4 、 C_{1-4} 烷基 NR_3R_4 、 NR_3COR_4 、 $NR_5CONR_3R_4$ 、 $NR_3SO_2R_4$ 、 C_{1-4} 烷基 NR_3COR_4 、 C_{1-4} 烷基 $NR_5CONR_3R_4$ 、 C_{1-4} 烷基 $NR_3SO_2R_4$ 的取代基； R_3 、 R_4 各自独立地是 H、卤素、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基环烷基、 C_{1-4} 环杂烷基、芳基、 C_{1-4} 烷基芳基、杂芳基、 C_{1-4} 烷基杂芳基，或者 R_3 和 R_4 可以结合形成一个任选地含有一个选自 O、S、NR₆ 的原子的任选地取代的 3—8 元(饱和或不饱和)环； R_5 选自 H、 C_{1-4} 烷基、卤素、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、芳基或杂芳基； R_6 选自 H、 C_{1-4} 烷基、芳基、杂芳基、 C_{1-4} 烷基芳基、 C_{1-4} 烷基杂芳基；

R_1 是 H， C_{1-4} 烷基， C_{1-6} 环烷基；

W 是 H， C_{1-4} 烷基；

A 是任选地由 0—3 个取代基取代的芳基或杂芳基，所述取代基独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 OCF_3 、CN、硝基、 NR_8R_9 、芳基、杂芳基、 C_{1-4} 芳基、 C_{1-4} 杂芳基、 C_{1-4} 烷基 NR_8R_9 、 OC_{1-4} 烷基 NR_8R_9 、 $NR_{10}C_{1-4}NR_8R_9$ 、 NR_8COR_9 、 $NR_{10}CONR_8R_9$ 、 $NR_8SO_2R_9$ 、 $CONR_8R_9$ 、 CO_2R_8 ，其中 R_8 和 R_9 各自独立地是 H， C_{1-4} 烷基，芳基或者 R_8 和 R_9 一起形成一个可含有选自 O、S、NR₁₁ 的一个杂原子的任选地取代的 4—8 元环，其中 R_{11} 是 C_{1-4} 烷基， R_{10} 选自 H， C_{1-4} 烷基。

3. 权利要求 1 或 2 的化合物，其中 W 是 C_{1-4} 烷基，其中所述化合物在携带 W 的手性碳具有 S 手性。

4. 权利要求 3 的化合物，其中所述化合物是 R 和 S 异构体的混合物，且该混合物包含至少 70% 的 S 异构体。

5. 权利要求 4 的化合物，其中所述化合物包含至少 80% 的 S 异构

体。

6.权利要求 4 的化合物,其中所述化合物包含至少 90%的 S 异构体。

7.权利要求 4 的化合物,其中所述化合物包含至少 95%的 S 异构体。

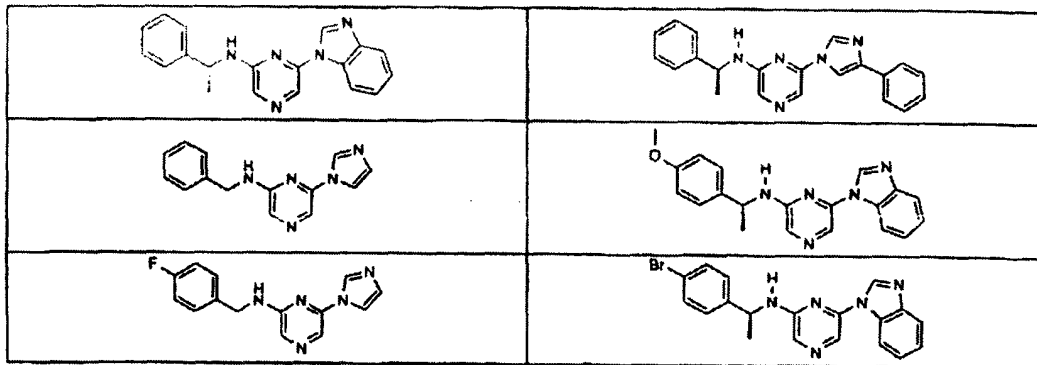
8.权利要求 4 的化合物,其中所述化合物包含至少 99%的 S 异构体。

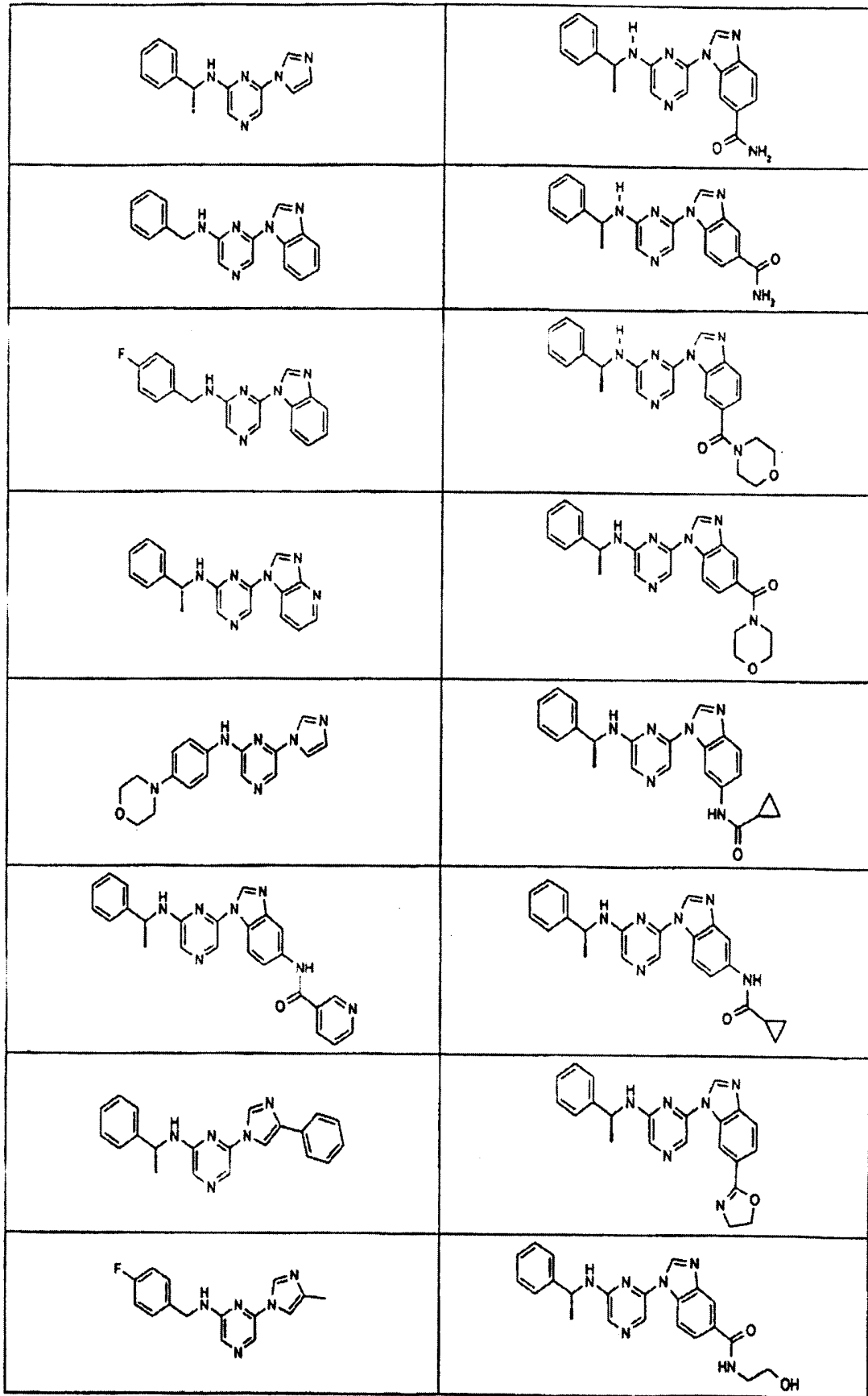
9.权利要求 1 的化合物,其中所述化合物选自 6-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-[(1R)-1-苄基]吡嗪-2-胺, N-苄基-6-(1H-咪唑-1-基)吡嗪-2-胺, 6-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-[(1S)-1-(4-甲氧苄基)乙基]吡嗪-2-胺, N-(4-氟苄基)-6-(1H-咪唑-1-基)吡嗪-2-胺, 6-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-[(1S)-1-(4-溴苄基)乙基]吡嗪-2-胺, 6-(1H-咪唑-1-基)-N-[(1R)-1-苄基]吡嗪-2-胺, 1-(6-[[[(1S)-1-苄基]氨基]吡嗪-2-基]-1H-苯并咪唑-6-酰胺), 6-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-苄基吡嗪-2-胺, 1-(6-[[[(1S)-1-苄基]氨基]吡嗪-2-基]-1H-苯并咪唑-5-酰胺), 6-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-(4-氟苄基)吡嗪-2-胺, 6-{5-[(吗啉-1-基)羰基]-1H-苯并咪唑-1-基}-N-[(1S)-1-苄基]吡嗪-2-胺, 6-(1H-咪唑[4,5-b]吡啶-1-基)-N-[(1R)-1-苄基]吡嗪-2-胺, 6-{6-[(吗啉-1-基)羰基]-1H-苯并咪唑-1-基}-N-[(1S)-1-苄基]吡嗪-2-胺, 6-(1H-咪唑-1-基)-N-(4-吗啉-4-基苄基)吡嗪-2-胺, N-[1-(6-[[[(1S)-1-苄基]氨基]吡嗪-2-基]-1H-苯并咪唑-6-基]环丙酰胺), N-[1-(6-[[[(1S)-1-苄基]氨基]吡嗪-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基]烟酰胺), N-[1-(6-[[[(1S)-1-苄基]氨基]吡嗪-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基]环丙酰胺), 6-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-[(1R)-1-苄基]吡嗪-2-胺, 6-[6-(4,5-二氢-1,3-噁唑-2-基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N-[(1S)-1-苄基]吡嗪-2-胺, N-[(1R)-1-苄基]-6-(4-苄基-1H-咪唑-1-基)吡嗪-2-胺, 1-[6-[[[(1S)-1-苄基]氨基]吡嗪-2-基]-N-(2-羟乙基)-1H-苯并咪唑-6-酰胺), N-[1-(6-[[[(1S)-1-苄基]氨基]吡嗪-2-基]-1H-苯并咪唑-6-基]甲磺酰胺), N-[1-(6-[[[(1S)-1-苄基]氨基]吡嗪-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基]

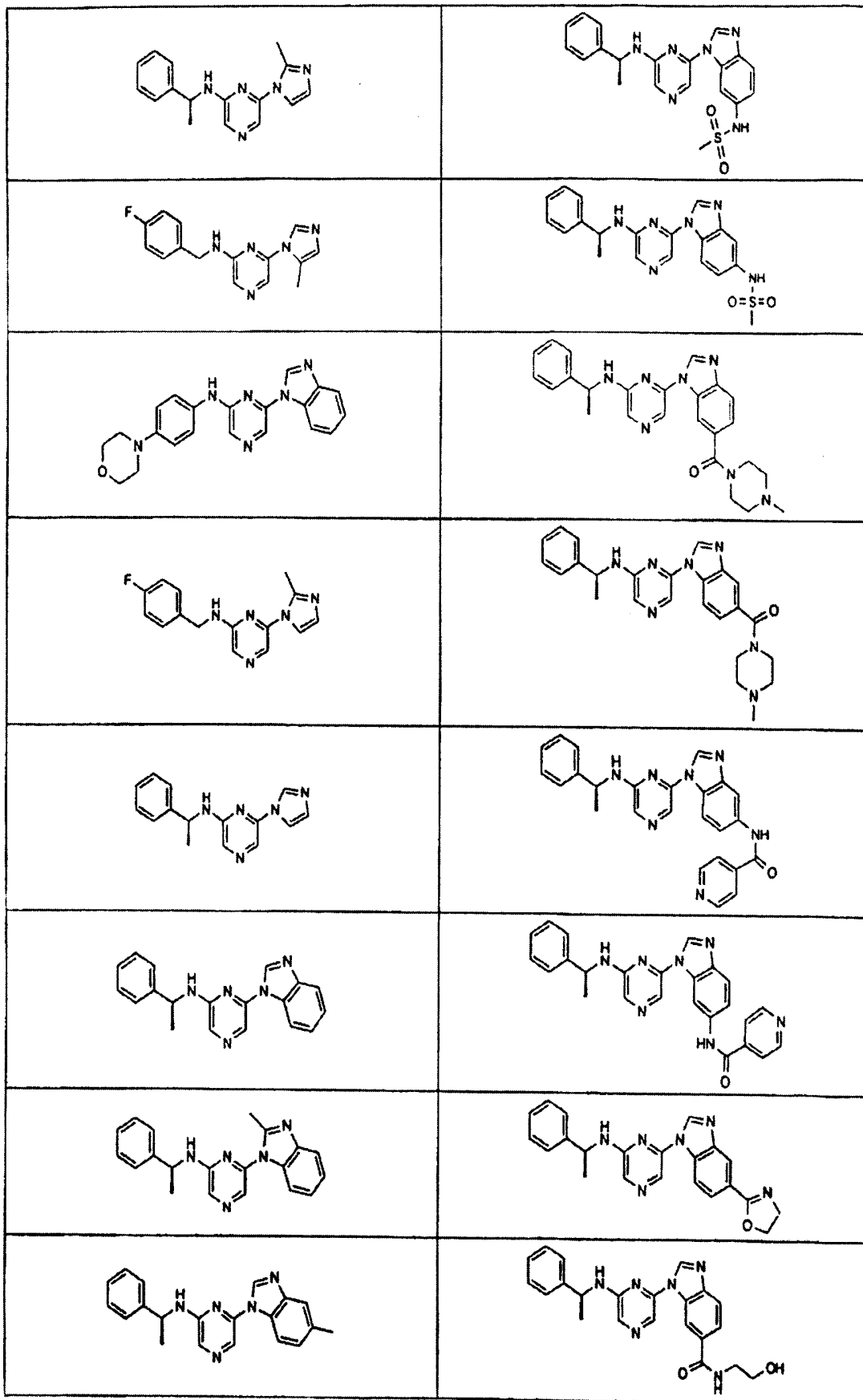
甲磺酰胺, N-[1-(6-[[*(1S)*-1-苯乙基]氨基]吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基]异烟酰胺, 6-(1H-咪唑-1-基)-N-(*(1S)*-1-苯乙基)吡嗪-2-胺, N-[1-(6-[[*(1S)*-1-苯乙基]氨基]吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-6-基]异烟酰胺, 6-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-[(*(1S)*-1-苯乙基)吡嗪-2-胺], 6-[5-(4,5-二氢-1,3-噁唑-2-基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N-[(*(1S)*-1-苯乙基)吡嗪-2-胺], 1-[6-[[*(1S)*-1-苯乙基]氨基]吡嗪-2-基]-N-(2-羟乙基)-1H-苯并咪唑-5-酰胺, 6-(5-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[(*(1S)*-1-苯乙基)吡嗪-2-胺], N-[1-(6-[[*(1S)*-1-苯乙基]氨基]吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-6-基]烟酰胺, N-甲基-1-(6-[[*(1S)*-1-苯乙基]氨基]吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-5-酰胺, N-[1-(6-[[*(1S)*-1-苯乙基]氨基]吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-6-基]-2,2-二甲基丙酰胺, N-甲基-1-(6-[[*(1S)*-1-苯乙基]氨基]吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-6-酰胺, N-[1-(6-[[*(1S)*-1-苯乙基]氨基]吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基]-2,2-二甲基丙酰胺, 1-(6-[[*(1S)*-1-苯乙基]氨基]吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-5-胺, 2-甲氧基-N-[1-(6-[[*(1S)*-1-苯乙基]氨基]吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基]乙酰胺, 1-(6-[[*(1S)*-1-苯乙基]氨基]吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-6-胺, 2-甲氧基-N-[1-(6-[[*(1S)*-1-苯乙基]氨基]吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-6-基]乙酰胺, N-苄基-1-[6-[[*(1S)*-1-苯乙基]氨基]吡嗪-2-基]-1H-苯并咪唑-5-酰胺, N-[1-(6-[[*(1S)*-1-苯乙基]氨基]吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基]吡嗪-2-酰胺, 1-(6-[[*(1S)*-1-苯乙基]氨基]吡嗪-2-基)-N-苄基-1H-苯并咪唑-5-酰胺, N-[1-(6-[[*(1S)*-1-苯乙基]氨基]吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-6-基]吡嗪-2-酰胺, N-[1-(6-[[*(1S)*-1-苯乙基]氨基]吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-6-基]乙酰胺, 6-{5-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-1H-苯并咪唑-1-基}-N-[(*(1S)*-1-苯乙基)吡嗪-2-胺], N-[1-(6-[[*(1S)*-1-苯乙基]氨基]吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基]乙酰胺, [1-(6-[[*(1S)*-1-苯乙基]氨基]吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基]甲醇, N-[1-(6-[[*(1S)*-1-苯乙基]氨基]吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-6-基]苯甲酰胺, [1-(6-[[*(1S)*-1-苯乙基]氨基]吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-6-基]甲醇, N-[1-(6-[[*(1S)*-1-苯乙基]氨基]吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基]苯甲酰胺, 1-(6-[[*(1S)*-1-苯乙基]氨基]吡嗪-2-基)-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-1H-苯并咪唑-5-酰胺,

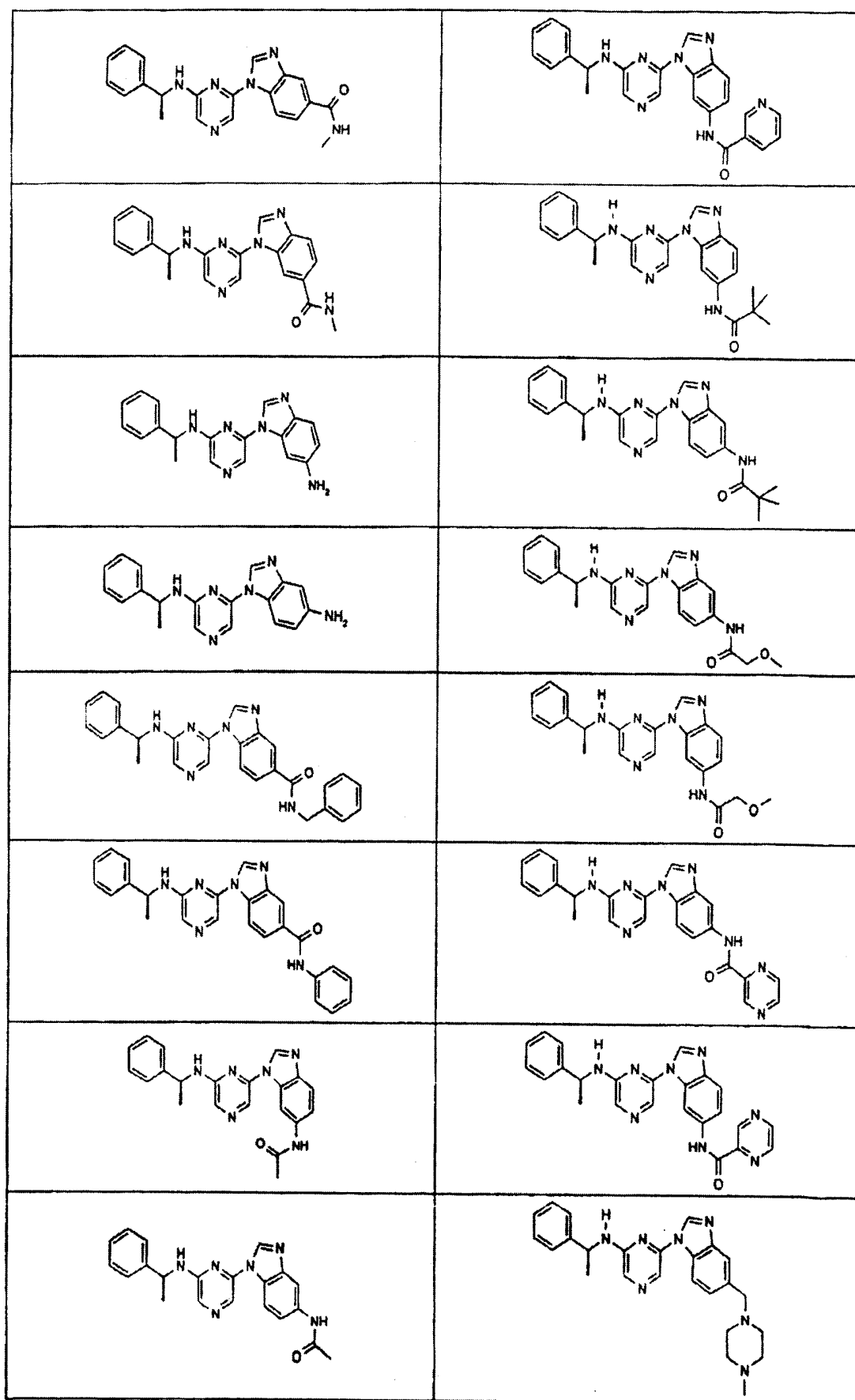
1-[6-{{(1S)-1-苯乙基}氨基}吡嗪-2-基]-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-胺, (2S)-2-({[1-(6-{{(1S)-1-苯乙基}氨基}吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基]氨基}羰基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯, 6-(3H-咪唑[4,5-c]吡啶-3-基)-N-[(1S)-1-苯乙基]吡嗪-2-胺, 6-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-[1-(4-氟苯基)乙基]吡嗪-2-胺, 6-(1H-咪唑[4,5-c]吡啶-1-基)-N-[(1S)-1-苯乙基]吡嗪-2-胺, 6-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-[(1S)-1-(4-吡啶-3-基苯基)乙基]吡嗪-2-胺, (2S)-N-[1-(6-{{(1S)-1-苯乙基}氨基}吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基]吡咯烷-2-酰胺, N-[(1S)-1-苯乙基]-6-(5-吡啶-4-基-1H-苯并咪唑-1-基)吡嗪-2-胺, N-[(1S)-1-苯乙基]-6-(5-吡啶-3-基-1H-苯并咪唑-1-基)吡嗪-2-胺, 6-(5-溴-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[(1S)-1-苯乙基]吡嗪-2-胺, N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-1-[6-((1S)-1-苯乙基)氨基]吡嗪-2-基]-1H-苯并咪唑-6-酰胺, N-1H-苯并咪唑-6-酰胺, N-(3-吗啉-4-基丙基)-1-(6-((1S)-1-苯乙基)氨基)吡嗪-2-基]-1H-苯并咪唑-6-酰胺, N-(3-吗啉-4-基丙基)-1-[6-((1S)-1-苯乙基)氨基]吡嗪-2-基]-1H-苯并咪唑-5-酰胺, N-[1-(6-{{(1S)-1-苯乙基}氨基}吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基]哌啶-3-酰胺, 6-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-[(1S)-1-吡啶-3-基乙基]吡嗪-2-胺, 6-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-[(1S)-1-(1,1'-联苯-4-基)乙基]吡嗪-2-胺, N-[1-(6-{{(1S)-1-苯乙基}氨基}吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基]苯磺酰氨基和 6-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-[(1S)-1-(1,1'-联苯-4-基)乙基]吡嗪-2-胺。

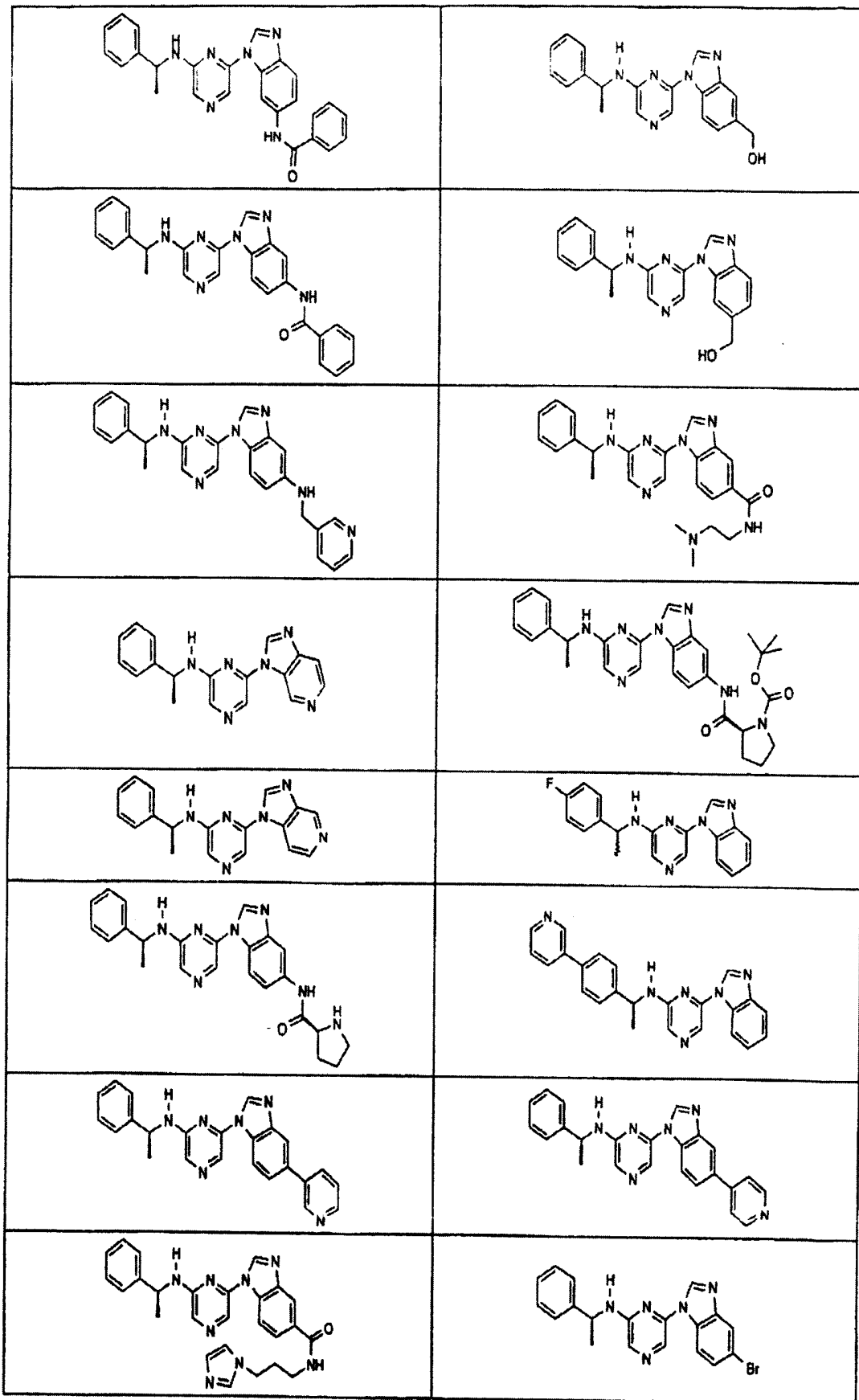
10. 权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物选自如下一组:

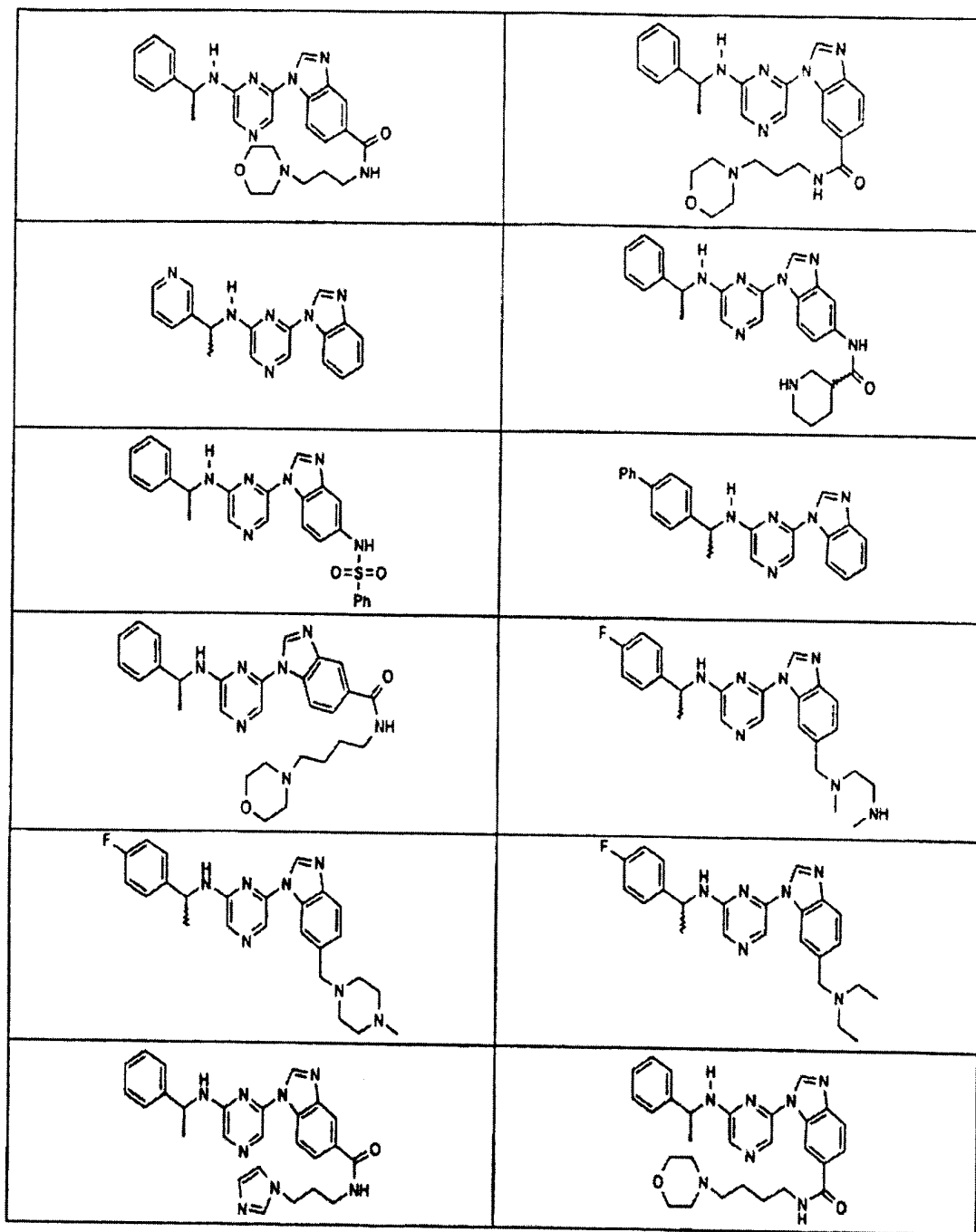












11.一种组合物，其包含一种载体和至少一种权利要求 1—10 任一项的化合物。

12.一种治疗蛋白激酶相关的疾病状态的方法，所述方法包括给予治疗有效量的至少一种权利要求 1—10 任一项的化合物或者治疗有效量的权利要求 11 的组合物。

13.权利要求 12 的化合物，其中所述疾病状态涉及一种受体酪氨酸激酶，所述受体酪氨酸激酶选自 EGF、HER2、HER3、HER4、IR、IGF-1R、IRR、PDGFR α 、PDGFR β 、CSFIR、C-Kit、C-fms、Flk-1R、Flk4、KDR/Flk-1、Flt-1、FGFR-1R、FGFR-2R、FGFR-3R 和 FGFR-4R。

14.权利要求 12 的化合物，其中所述疾病状态涉及一种细胞酪氨酸激酶，所述细胞酪氨酸激酶选自 Src、Frk、Btk、Csk、Abl、ZAP70、Fes/Fps、Fak、Ack、Yes、Fyn、Lyn、Lck、Blk、Hck、Fgr 和 Yrk。

15.权利要求 12 的化合物，其中所述疾病状态涉及一种酪氨酸激酶，所述酪氨酸激酶选自 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2。

16.权利要求 12 的化合物，其中所述疾病状态涉及一种丝氨酸/苏氨酸激酶，所述丝氨酸/苏氨酸激酶选自 ERK2、c-Jun、p38 MAPK、PKA、PKB、PKC、细胞周期蛋白依赖性激酶、CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK8、CDK9、CDK10、和 CDK11。

17.权利要求 12 的方法，其中所述疾病状态选自特应性，如过敏性哮喘、特应性皮炎（湿疹）和过敏性鼻炎；细胞介导的超敏性，如过敏性接触性皮炎和过敏性肺炎；风湿性疾病，如系统性红斑狼疮（SLE）、类风湿性关节炎、青少年关节炎、Sjögren's 综合征、硬皮病、多肌炎、强直性脊柱炎、银屑病型关节炎；其它自身免疫性疾病如 I 型糖尿病、自身免疫性甲状腺病和阿尔茨海默氏症；病毒性疾病如 Epstein Barr 病毒（EBV）、乙肝病毒、丙肝病毒、HIV、HTLV 1、水痘一带状疱疹病毒（VZV）、人乳头瘤病毒（HPV）；癌症如白血病、淋巴瘤和前列腺癌。

18.至少一种权利要求 1-10 任一项的化合物在制备一种治疗蛋白激酶相关的疾病状态的药物中的应用。

19.一种药物组合物，其包含有效量的能治疗蛋白激酶相关的疾病的至少一种权利要求 1-10 任一项的化合物和一种药物可接受的载体或稀释剂。

激酶抑制剂

发明领域

本发明涉及蛋白激酶抑制剂的领域。

发明背景

蛋白激酶是催化蛋白质中特异性残基磷酸化的一个酶家族。一般而言，蛋白激酶分为几组：优先使丝氨酸和/或苏氨酸残基磷酸化的那些酶、优先使酪氨酸残基磷酸化的那些酶及优先使酪氨酸和 Ser/Thr 残基均磷酸化的那些酶。蛋白激酶因此是负责将胞外信号包括其受体上细胞因子的作用转导至细胞核、触发各种生物学事件的信号转导途径中的关键因子。蛋白激酶在正常细胞生理学中的许多作用包括细胞周期控制及细胞生长、分化、编程性细胞死亡、细胞迁移和有丝分裂发生。

蛋白激酶包括例如但非限于蛋白质酪氨酸激酶(PTK)家族的成员，其可以分为胞质 PTK 和受体 PTK(RTK)。胞质 PTK 包括 SRC 家族(包括 BLK、FGR、FYN、HCK、LCK、LYN、SRC、YES 和 YRK)，BRK 家族(包括 BRK、FRK、SAD 和 SRM)，CSK 家族(包括 CSK 和 CTK)，BTK 家族(包括 BTK、ITK、TEC、MKK2 和 TXK)，Janus 激酶家族(包括 JAK1、JAK2、JAK3 和 Tyk2)，FAK 家族(包括 FAK 和 PYK2)，Fes 家族(包括 FES 和 FER)，ZAP70 家族(包括 ZAP70 和 SYK)，ACK 家族(包括 ACK1 和 ACK2)及 Abl 家族(包括 ABL 和 ARG)。RTK 家族包括 EGF-受体家族(包括 EGFR、HER2、HER3 和 HER4)，胰岛素受体家族(包括 INS-R 和 IGF1-R)，PDGF-受体家族(包括 PDGFR α 、PDGFR β 、CSF1R、KIT、FLK2)，VEGF-受体家族(包括 FLT1、FLK1

和 FLT4), FGF-受体家族(包括 FGFR1、FGFR2、FGFR3 和 FGFR4), CCK4 家族(包括 CCK4), MET 家族(包括 MET 和 RON), TRK 家族(包括 TRKA、TRKB 和 TRKC), AXL 家族(包括 AXL、MER 和 SKY), TIE/TEK 家族(包括 TIE 和 TIE2/TEK), EPH 家族(包括 EPHA1、EPHA2、EPHA3、EPHA4、EPHA5、EPHA6、EPHA7、EPHA8、EPHB1、EPHB2、EPHB3、EPHB4、EPHB5、EPHB6), RYK 家族(包括 RYK), MCK 家族(包括 MCK 和 TYRO10), ROS 家族(包括 ROS), RET 家族(包括 RET), LTK 家族(包括 LTK 和 ALK), ROR 家族(包括 ROR1 和 ROR2), Musk 家族(包括 Musk), LMR 家族(包括 LMR1、LMR2 和 LMR3) 及 SuRTK106 家族(包括 SuRTK106)。

相似地, 丝氨酸/苏氨酸特异性激酶包含许多独特的亚家族, 特别是包括胞外信号调节的激酶(p42/ERK2 和 p44/ERK1), c-Jun NH₂-末端激酶 (JNK), cAMP-应答元件结合蛋白激酶(CREBK), cAMP-依赖性激酶 (CAPK), 促分裂原活化蛋白激酶活化的蛋白激酶(MAPK 及其相关物), 应激活化的蛋白激酶 p38/SAPK2, 促分裂原和应激活化的激酶(MSK), 蛋白激酶 PKA、PKB 和 PKC 等。

另外, 许多病原性生物体的基因组具有编码蛋白激酶的基因。例如, 疟原虫 *Plasmodium falciparum* 及病毒如 HPV 和肝炎病毒似乎携带激酶相关的基因。

不适当的高蛋白激酶活性与异常的细胞功能所致的许多疾病相关。这也许直接或间接起因于, 例如, 与例如酶的突变、过表达或不适当的激活相关的激酶的正确控制机制失常, 或者通过细胞因子或生长因子的过量产生或产生不足也参与激酶上游或下游的信号转导。在所有这些情况中, 预期选择性抑制所述激酶的作用可具有有益作用。包含异常激酶活性的疾病包括: 糖尿病, 再狭窄, 动脉硬化, 肝和肾纤维化, 眼病, 骨髓和淋巴增殖性病变, 癌症如前列腺癌、结肠癌、乳腺癌、头颈部癌、白血病和淋巴瘤, 及自身免疫系统疾病如特异性

皮炎、哮喘、类风湿性关节炎、Crohn's 病、银屑病、Crouzon 综合征、软骨发育不全和导致死亡的侏儒症发育异常。

蛋白质酪氨酸激酶(PTK)的 JAK 家族在免疫系统的一些重要类型细胞的增殖和终端(end)功能的细胞因子依赖性调节中起重要作用。

对 4 个目前已知的哺乳动物 JAK 家族成员进行直接对比表明存在 7 个高度保守的结构域(Harpur et al, 1992)。在试图命名 PTK 这个家族特征性的高度保守的结构域过程中, 通过 Pawson 及其同事在处理 SRC 同源(SH)结构域的方法对所用的分类进行指导(Sadovskii et al, 1986)。因此对所述结构域进行了编号, 其中 C 末端最大同源结构域称为 JAK 同源结构域 1(JH1)。位于 JH1 的 N 末端的结构域是激酶相关的结构域, 在此称为 JH2 结构域。然后编号每个结构域直至位于 N 末端的 JH7。这些 JAK 同源(JH)结构域的高度保守性提示它们在这些蛋白质操纵的细胞程序中起重要作用。然而, JAK 同源结构域的边界是任意的, 可以限定或可以不限定功能性结构域。但是, 对它们的描绘是一种有用的工具能有助于考虑这类蛋白质的全部结构相似性。

PTK 的 JAK 家族的最大特点是具有两个激酶相关的结构域(JH1 和 JH2) (Wilks et al, 1991)。推定的 PTK 的 JAK1 结构域(JH1)含有 PTK 结构域典型的高度保守的基序, 包括在距亚结构域 VII 的 C 末端 11 个残基处的 1022 位存在的一个酪氨酸残基, 这被认为是酪氨酸特异性蛋白激酶家族成员的诊断标准。人 JAK1 PTK 结构域(255 个氨基酸)与 PTK 类蛋白质的其它成员的序列对比显示其与其它功能性 PTK 的同源性(例如与 c-fes 具有 28% 相同性(Wilks and Kurban, 1988), 与 TRK 具有 37% 同源性(Kozma et al, 1988))。每个 JAK 家族成员的 JH1 结构域在高度保守的亚结构域 VIII 基序(JAK2 中的 1015—1027 位残基)中均具有一种感兴趣的特异性, 确信其位于活性位点附近并限定底物特异性。这个基序中在保守的色氨酸两侧的苯丙氨酸和酪氨酸残

基是 PTK 的 JAK 家族所特有的。除了这个元件之外，JAK 家族的每个成员的 JH1 结构域均是典型的 PTK 结构域。

蛋白质酪氨酸激酶的 JAK 家族在某些重要细胞类型的增殖和终端 (end) 功能的细胞因子依赖性调节中所起的重要作用，意味着抑制 JAK 的药剂对依赖于这些酶的疾病状态的预防和化疗是有益的。目前已知的 4 个 JAK 家族成员的每一个成员的强效特异性抑制剂将提供一种手段用于抑制驱动免疫病理反应如哮喘(涉及的细胞因子例如 IL-13; JAK1, JAK2)和白血病/淋巴瘤(涉及的细胞因子例如 IL-2; JAK1 和 JAK3)的那些细胞因子的作用。

另外，某些类型的癌症如前列腺癌发育出某些细胞因子的自分泌产生从而作为揭示生长和/或转移潜力的一种可选择性机制。例如前列腺癌，其中 IL-6 由前列腺癌细胞系如 TSU 和 TC3 产生并刺激这些前列腺癌细胞系的生长(Spiotto MT, and Chung TD, 2000)。令人感兴趣地，IL-6 的水平在患有转移的前列腺癌的患者血清中升高。

在细胞因子信号化领域有大量文献。本发明人着眼于 JAK/STAT 途径，这个途径参与细胞因子受体与靶基因(如细胞周期调节因子(例如 p21)以及抗凋亡基因(如 Bcl-X_L)) 的直接连接。

JAK/STAT 途径

最近已经完成了对非蛋白酪氨酸激酶细胞因子受体下游的特殊精确信号转导途径的描述。在这个途径中，关键的成分是：(i)一条或多条细胞因子受体链，如白细胞介素-4 受体或干扰素 γ 受体；(ii)PTK 的 JAK 家族的一个或多个成员；(iii)转录因子的 STAT 家族的一个或多个成员；及(iv)激活的 STAT 将结合的一个序列特异性 DNA 元件。

综观 JAK/STAT 文献强有力地支持这样的观点，即这个途径对宿主对环境刺激如病毒和细菌感染的免疫应答的募集和编组是重要的。这方面在表 1 和表 2 中充分例证。来自于基因剔除实验的资料强调了 JAK 家族成员对许多重要的免疫调节性细胞因子引发的细胞内信号

化的重要性。源自抑制（或增强）JAK/STAT 途径的治疗可能性因此主要在免疫调节的范围内，并由此可能是治疗这个领域病变的有前途的药物。除了表 1 和表 2 列出的疾病之外，JAK 的抑制剂还可以用作器官移植和自身免疫系统疾病的免疫抑制剂，所述疾病如狼疮、多发性硬化、类风湿性关节炎、I 型糖尿病、自身免疫性甲状腺病、Alzheimer's 病及其它自身免疫系统疾病。另外，还指出了通过 JAK 抑制剂治疗癌症如前列腺癌。

表 1

疾病类型	涉及的细胞类型	特性
特应性 (Atopy) 过敏性哮喘 特应性皮炎 (湿疹) 过敏性鼻炎	(肥大细胞 (嗜酸性粒细胞 (T 细胞 (B 细胞	T-细胞激活 B 细胞, 随后 IgE 介导激活驻留肥大细胞和嗜酸性粒细胞
细胞介导的超敏性 过敏性接触性皮炎 过敏性肺炎	(T-细胞 (B-细胞	T-细胞超敏性
风湿性疾病 系统性红斑狼疮(SLE) 类风湿性关节炎 青少年关节炎 Sjogren's 综合征 硬皮病 多肌炎 强直性脊柱炎 银屑病型关节炎	(单核细胞 (巨噬细胞 (嗜中性粒细胞 (肥大细胞 (嗜酸性粒细胞 (T-细胞 (B-细胞	细胞因子产生 (例如 TNF、IL-1、CSF-1、GM-CSF) T-细胞激活 JAK/STAT 激活
病毒性疾病 Epstein Barr 病毒(EBV) 乙型肝炎 丙型肝炎 HIV HTLV 1 Varicella-Zoster 病毒(VZV) 人乳头瘤病毒(HPV)	淋巴细胞 肝细胞 肝细胞 淋巴细胞 淋巴细胞 成纤维细胞 上皮细胞	JAK/STAT 激活 JAK/STAT 激活 JAK/STAT 抑制 JAK/STAT 激活 JAK/STAT 激活 JAK/STAT 抑制 JAK/STAT 抑制
癌症 白血病 淋巴瘤	白细胞 淋巴细胞	(细胞因子产生 (JAK/STAT 激活

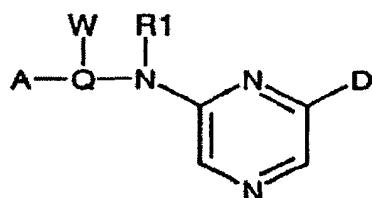
表 2: 可潜在地通过基于 JAK 的药物疗法治疗的疾病

靶疾病	细胞因子	JAK 家族成员	关联程度
哮喘	IL-4 & IL-9	JAK1 & JAK3	+++
	IL-13	JAK1 & JAK2	+++
	IL-5	JAK2	+++
湿疹	IL-4	JAK1 & JAK3	+++
	IFN- α	JAK1 & JAK2	+++
食物过敏	IL-4	JAK1 & JAK3	+++
炎症性肠道疾病 & Crohn's 病	IL-4	JAK1 & JAK3	+++
白血病及淋巴瘤	(IL-2)	JAK3, JAK1 & JAK2	+++
皮肤炎症	GM-CSF & IL-6	JAK1 & JAK2	+++
固体肿瘤所致的 免疫抑制	IL-10	JAK1 & TYK2	+++
前列腺癌	IL-6	JAK1, JAK2 & Tyk2	+++

发明概述

本发明人发现基于二取代的吡嗪支架 I 的一组化合物是蛋白激酶的抑制剂。

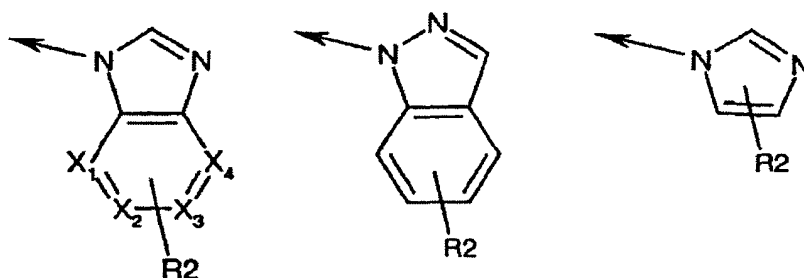
因此, 本发明的第一方面在于通式



I

所示的一种化合物或其药物可接受的盐、水合物、溶剂合物、晶体形式或非对映异构体, 其中:

D 是选自



的一个杂环，其中 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 是任选地取代的碳，或者 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 之一是 N； R_2 是 0—4 个独立地选自 H、卤素、 C_{1-4} 烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 OCF_3 、芳基、杂芳基 (hetaryl)、 C_{1-4} 烷基 OC_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基 O 芳基、 C_{1-4} 烷基 NR_3R_4 、 CO_2R_3 、 $CONR_3R_4$ 、 $CONR_3SO_2R_4$ 、 NR_3R_4 、 C_{1-4} 烷基 NR_3R_4 、硝基、 NR_3COR_4 、 $NR_5CONR_3R_4$ 、 $NR_3SO_2R_4$ 、 C_{1-4} 烷基 NR_3COR_4 、 C_{1-4} 烷基 $NR_5CONR_3R_4$ 、 C_{1-4} 烷基 $NR_3SO_2R_4$ 的取代基； R_3 、 R_4 各自独立地是 H、卤素、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 烷基环烷基、 C_{1-4} 环杂烷基 (cyclohetalkyl)、芳基、 C_{1-4} 烷基芳基、杂芳基， C_{1-4} 烷基杂芳基，或者 R_3 和 R_4 可以结合形成一个任选地含有一个选自 O、S、NR₆ 的原子的任选地取代的 3—8 元(饱和或不饱和)环； R_5 选自 H、 C_{1-4} 烷基、卤素、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、芳基或杂芳基； R_6 选自 H、 C_{1-4} 烷基、芳基、杂芳基、 C_{1-4} 烷基芳基、 C_{1-4} 烷基杂芳基。

R_1 是 H， C_{1-4} 烷基， C_{1-6} 环烷基。

Q 是一个键， CH_2 ， C_{1-4} 烷基。

A 是任选地由 0—3 个取代基取代的芳基或杂芳基，所述取代基独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 OCF_3 、CN、 NR_8R_9 、芳基、杂芳基、 C_{1-4} 芳基、 C_{1-4} 杂芳基、 C_{1-4} 烷基 NR_8R_9 、 OC_{1-4} 烷基 NR_8R_9 、硝基、 $NR_{10}C_{1-4}NR_8R_9$ 、 NR_8COR_9 、 $NR_{10}CONR_8R_9$ 、 $NR_8SO_2R_9$ 、 $CONR_8R_9$ 、 CO_2R_8 ，其中 R_8 和 R_9 各自独立地是 H， C_{1-4} 烷基，芳基或者 R_8 和 R_9 一起形成一个可含有选自 O、S、NR₁₁

的一个杂原子的任选地取代的 4-8 元环, 其中 R11 是 C₁₋₄ 烷基, R10 选自 H, C₁₋₄ 烷基。

W 选自 H、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₆ 链烯基; 其中 C₁₋₄ 烷基或 C₂₋₆ 链烯基可以任选地由 C₁₋₄ 烷基、OH、OC₁₋₄ 烷基、NR₁₂R₁₃ 取代; R₁₂ 和 R₁₃ 各自独立地是 H、C₁₋₄ 烷基, 或者 R₁₂ 和 R₁₃ 可以结合形成一个任选地含有一个选自 O、S、NR₁₄ 的原子的任选地取代的 3-8 元环, 其中 R₁₄ 选自 H、C₁₋₄ 烷基。

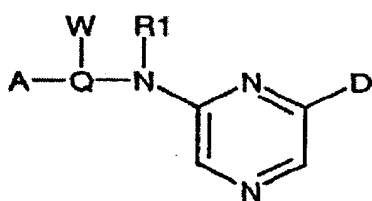
本发明的第二方面涉及一种组合物, 其包含一种载体和至少一种本发明第一方面的化合物。

本发明的第三方面涉及一种治疗蛋白激酶相关的疾病状态的方法, 所述方法包括给予治疗有效量的至少一种本发明第一方面的化合物或者治疗有效量的本发明第二方面的一种组合物。

本发明的第四方面提供了所述化合物在制备治疗蛋白激酶相关疾病状态的药物中的应用。

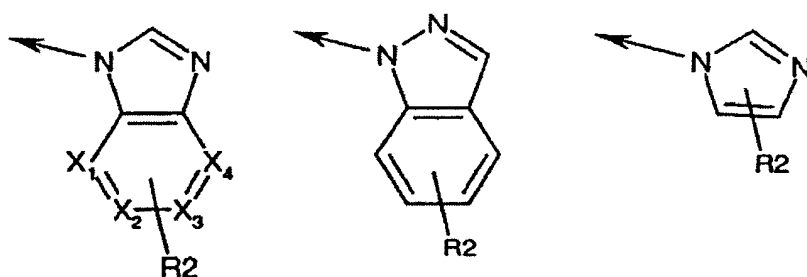
详细描述

在第一方面, 本发明涉及通式



I

所示的一种化合物或其药物可接受的盐、水合物、溶剂合物、晶体形式或非对映异构体, 其中 D 是选自



的一个杂环，其中 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 是任选地取代的碳，或者 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 之一是 N； R_2 是 0—4 个独立地选自 H、卤素、 C_{1-4} 烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 OCF_3 、芳基、杂芳基、 C_{1-4} 烷基 OC_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基 O 芳基、 C_{1-4} 烷基 NR_3R_4 、 CO_2R_3 、 $CONR_3R_4$ 、 $CONR_3SO_2R_4$ 、 NR_3R_4 、 C_{1-4} 烷基 NR_3R_4 、硝基、 NR_3COR_4 、 $NR_5CONR_3R_4$ 、 $NR_3SO_2R_4$ 、 C_{1-4} 烷基 NR_3COR_4 、 C_{1-4} 烷基 $NR_5CONR_3R_4$ 、 C_{1-4} 烷基 $NR_3SO_2R_4$ 的取代基； R_3 、 R_4 各自独立地是 H、卤素、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 烷基环烷基、 C_{1-4} 环杂烷基、芳基、 C_{1-4} 烷基芳基、杂芳基， C_{1-4} 烷基杂芳基，或者 R_3 和 R_4 可以结合形成一个任选地含有一个选自 O、S、NR₆ 的原子的任选地取代的 3—8 元(饱和或不饱和)环； R_5 选自 H、 C_{1-4} 烷基、卤素、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、芳基或杂芳基； R_6 选自 H、 C_{1-4} 烷基、芳基、杂芳基、 C_{1-4} 烷基芳基、 C_{1-4} 烷基杂芳基。

R_1 是 H， C_{1-4} 烷基， C_{1-6} 环烷基。

Q 是一个键， CH_2 ， C_{1-4} 烷基。

A 是任选地由 0—3 个取代基取代的芳基或杂芳基，所述取代基独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 OCF_3 、CN、 NR_8R_9 、芳基、杂芳基、 C_{1-4} 芳基、 C_{1-4} 杂芳基、 C_{1-4} 烷基 NR_8R_9 、 OC_{1-4} 烷基 NR_8R_9 、硝基、 $NR_{10}C_{1-4}NR_8R_9$ 、 NR_8COR_9 、 $NR_{10}CONR_8R_9$ 、 $NR_8SO_2R_9$ 、 $CONR_8R_9$ 、 CO_2R_8 ，其中 R_8 和 R_9 各自独立地是 H， C_{1-4} 烷基，芳基或者 R_8 和 R_9 一起形成一个可含有选自 O、S、NR₁₁ 的一个杂原子的任选地取代的 4—8 元环，其中 R_{11} 是 C_{1-4} 烷基， R_{10}

选自 H, C₁₋₄ 烷基。

W 选自 H、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₆ 链烯基；其中 C₁₋₄ 烷基或 C₂₋₆ 链烯基可以任选地由 C₁₋₄ 烷基、OH、OC₁₋₄ 烷基、NR₁₂R₁₃ 取代；R₁₂ 和 R₁₃ 各自独立地是 H、C₁₋₄ 烷基，或者 R₁₂ 和 R₁₃ 可以结合形成一个任选地含有一个选自 O、S、NR₁₄ 的原子的任选地取代的 3-8 元环，其中 R₁₄ 选自 H、C₁₋₄ 烷基。

在上述描述中，应意识到：

C₁₋₄ 烷基是指一个直链或支链烷基链。

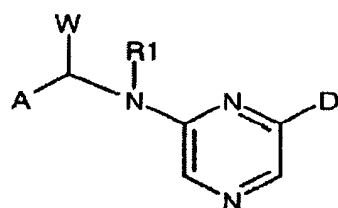
芳基是指未取代的或任选地取代的苯基或萘基。

杂芳基是指一个未取代的或任选地取代的 5 或 6 元芳香杂环，其含有一或多个选自 O, N, S 的杂原子。

环烷基是指一个 3-8 元饱和环。

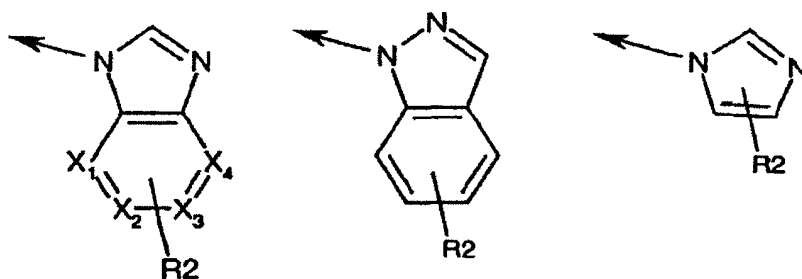
环杂烷基是指一个 3-8 元饱和环，其含有 1-3 个选自 O, S, NR₁₃ 的杂原子，其中 R₁₃ 是 H, C₁₋₄ 烷基, 芳基, 杂芳基。

在一个优选的实施方案中，所述化合物选自通式 II



II

所示的化合物或其药物可接受的盐、水合物、溶剂合物、晶体形式或非对映异构体，其中：D 是选自



的一个杂环，其中 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 是任选地取代的碳，或者 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 之一是 N； R_2 是 0—4 个独立地选自 H、卤素、 C_{1-4} 烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 OCF_3 、芳基、杂芳基、 C_{1-4} 烷基 OC_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基 O 芳基、 C_{1-4} 烷基 NR_3R_4 、 CO_2R_3 、 $CONR_3R_4$ 、 $CONR_3SO_2R_4$ 、硝基、 NR_3R_4 、 C_{1-4} 烷基 NR_3R_4 、 NR_3COR_4 、 $NR_5CONR_3R_4$ 、 $NR_3SO_2R_4$ 、 C_{1-4} 烷基 NR_3COR_4 、 C_{1-4} 烷基 $NR_5CONR_3R_4$ 、 C_{1-4} 烷基 $NR_3SO_2R_4$ 的取代基； R_3 、 R_4 各自独立地是 H、卤素、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基环烷基、 C_{1-4} 环杂烷基、芳基、 C_{1-4} 烷基芳基、杂芳基、 C_{1-4} 烷基杂芳基，或者 R_3 和 R_4 可以结合形成一个任选地含有一个选自 O、S、NR₆ 的原子的任选地取代的 3—8 元(饱和或不饱和)环； R_5 选自 H、 C_{1-4} 烷基、卤素、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、芳基或杂芳基； R_6 选自 H、 C_{1-4} 烷基、芳基、杂芳基、 C_{1-4} 烷基芳基、 C_{1-4} 烷基杂芳基。

R_1 是 H， C_{1-4} 烷基， C_{1-6} 环烷基。

W 是 H， C_{1-4} 烷基。

A 是任选地由 0—3 个取代基取代的芳基或杂芳基，所述取代基独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 OCF_3 、CN、硝基、 NR_8R_9 、芳基、杂芳基、 C_{1-4} 芳基、 C_{1-4} 杂芳基、 C_{1-4} 烷基 NR_8R_9 、 OC_{1-4} 烷基 NR_8R_9 、 $NR_{10}C_{1-4}NR_8R_9$ 、 NR_8COR_9 、 $NR_{10}CONR_8R_9$ 、 $NR_8SO_2R_9$ 、 $CONR_8R_9$ 、 CO_2R_8 ，其中 R_8 和 R_9 各自独立地是 H， C_{1-4} 烷基，芳基或者 R_8 和 R_9 一起形成一个可含有选自 O、S、NR₁₁ 的一个杂原子的任选地取代的 4—8 元环，其中 R_{11} 是 C_{1-4} 烷基， R_{10} 选自 H， C_{1-4} 烷基。

在上述描述中，应意识到：

C_{1-4} 烷基是指一个直链或支链烷基链。

芳基是指未取代的或任选地取代的苯基或萘基。

杂芳基是指一个未取代的或任选地取代的 5 或 6 元芳香杂环，其

含有一或多个选自 O, N, S 的杂原子。

环烷基是指一个 3-8 元饱和环。

环杂烷基是指一个 3-8 元饱和环, 其含有 1-3 个选自 O, S, NR₁₃ 的杂原子, 其中 R₁₃ 是 H, C₁₋₄ 烷基, 芳基, 杂芳基。

本发明的化合物包括所有构象异构体(例如顺式和反式异构体)。本发明的化合物具有不对称中心并因此以不同的对映异构体和非对映异构体形式存在。本发明涉及本发明的化合物的所有旋光异构体和立体异构体及其混合物的应用, 并涉及所有药物组合物及应用或含有这些物质的治疗方法。在这方面, 本发明包括 E 和 Z 构型。通式 I 所示化合物还可以以互变异构体存在。本发明涉及所有这种互变异构体及其混合物的应用。

本发明还涵盖了含有通式 I 所示化合物的前体药物的药物组合物。本发明还涵盖了治疗或预防可以通过抑制蛋白激酶如 JAK 而加以治疗或预防的疾病的方法, 包括给予通式 I 所示化合物的前体药物。具有游离氨基、酰胺基、羟基或羧基基团的通式 I 所示化合物可以转化为前体药物。前体药物包括这样的化合物, 其中一个氨基酸残基或者具有两或多个(例如 2, 3 或 4 个)氨基酸残基的一个多肽链通过肽键与通式 I 所示化合物的游离氨基、羟基和羧基酸性基团共价结合。所述氨基酸残基包含 20 个天然发生的氨基酸, 通常以三字母符号标, 另外还包括 4-羟基脯氨酸, 羟基赖氨酸, demosine, isodemosine, 3-甲基组氨酸, norvlin, β-丙氨酸, γ-氨基丁酸, 瓜氨酸, 高半胱氨酸, 高丝氨酸, 鸟氨酸和甲硫氨酸砜(methioine sulfone)。前体药物还包括这样的化合物, 其中碳酸酯、氨基甲酸酯、酰胺和烷基酯通过羰基碳前体药物侧链与上述通式 I 所示取代基共价结合。前体药物还包括通过一个磷-氧键与通式 I 所示化合物的游离羟基结合的通式 I 所示化合物的磷酸衍生物(如酸、酸盐或酯)。

在另一个优选的实施方案中, 所述化合物在携带 W 的手性碳具

有 S 手性，其中 W 是 C₁₋₄ 烷基。所述化合物可作为一种纯化的异构体或者一种任何比率的异构体混合物而使用。然而优选所述混合物包含至少 70%、80%、90%、95% 或 99% 优选的异构体。

在又一个优选的实施方案中，所述化合物选自 6-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-[(1R)-1-苯乙基]吡嗪-2-胺，N-苄基-6-(1H-咪唑-1-基)吡嗪-2-胺，6-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-[(1S)-1-(4-甲氧苯基)乙基]吡嗪-2-胺，N-(4-氟苄基)-6-(1H-咪唑-1-基)吡嗪-2-胺，6-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-[(1S)-1-(4-溴苯基)乙基]吡嗪-2-胺，6-(1H-咪唑-1-基)-N-[(1R)-1-苯乙基]吡嗪-2-胺，1-(6-[[[(1S)-1-苯乙基]氨基]吡嗪-2-基]-1H-苯并咪唑-6-酰胺，6-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-苄基吡嗪-2-胺，1-(6-[[[(1S)-1-苯乙基]氨基]吡嗪-2-基]-1H-苯并咪唑-5-酰胺，6-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-(4-氟苄基)吡嗪-2-胺，6-{5-[(吗啉-1-基)羰基]-1H-苯并咪唑-1-基}-N-[(1S)-1-苯乙基]吡嗪-2-胺，6-(1H-咪唑[4,5-b]吡啶-1-基)-N-[(1R)-1-苯乙基]吡嗪-2-胺，6-{6-[(吗啉-1-基)羰基]-1H-苯并咪唑-1-基}-N-[(1S)-1-苯乙基]吡嗪-2-胺，6-(1H-咪唑-1-基)-N-(4-吗啉-4-基苄基)吡嗪-2-胺，N-[1-(6-[[[(1S)-1-苯乙基]氨基]吡嗪-2-基]-1H-苯并咪唑-6-基]环丙酰胺，N-[1-(6-[[[(1S)-1-苯乙基]氨基]吡嗪-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基]烟酰胺，N-[1-(6-[[[(1S)-1-苯乙基]氨基]吡嗪-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基]环丙酰胺，6-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-[(1R)-1-苯乙基]吡嗪-2-胺，6-[6-(4,5-二氢-1,3-噁唑-2-基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N-[(1S)-1-苯乙基]吡嗪-2-胺，N-[(1R)-1-苯乙基]-6-(4-苄基-1H-咪唑-1-基)吡嗪-2-胺，1-[6-[[[(1S)-1-苯乙基]氨基]吡嗪-2-基]-N-(2-羟乙基)-1H-苯并咪唑-6-酰胺，N-[1-(6-[[[(1S)-1-苯乙基]氨基]吡嗪-2-基]-1H-苯并咪唑-6-基]甲磺酰胺，N-[1-(6-[[[(1S)-1-苯乙基]氨基]吡嗪-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基]甲磺酰胺，N-[1-(6-[[[(1S)-1-苯乙基]氨基]吡嗪-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基]异烟酰胺，6-(1H-咪唑-1-基)-N-(1S)-1-苯乙基]吡嗪-2-胺，N-[1-(6-[[[(1S)-1-苯乙基]氨基]吡嗪-2-基]-1H-苯并咪唑-6-基]异烟酰

胺, 6-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-[(1S)-1-苯乙基]吡嗪-2-胺, 6-[5-(4,5-二氢-1,3-噁唑-2-基)-1H-苯并咪唑-1-基]-N-[(1S)-1-苯乙基]吡嗪-2-胺, 1-[6-{{[(1S)-1-苯乙基]氨基}吡嗪-2-基]-N-(2-羟乙基)-1H-苯并咪唑-5-酰胺, 6-(5-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[(1S)-1-苯乙基]吡嗪-2-胺, N-[1-(6-{{[(1S)-1-苯乙基]氨基}吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-6-基]烟酰胺, N-甲基-1-(6-{{[(1S)-1-苯乙基]氨基}吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-5-酰胺, N-[1-(6-{{[(1S)-1-苯乙基]氨基}吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-6-基]-2,2-二甲基丙酰胺, N-甲基-1-(6-{{[(1S)-1-苯乙基]氨基}吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-6-酰胺, N-[1-(6-{{[(1S)-1-苯乙基]氨基}吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基]-2,2-二甲基丙酰胺, 1-(6-{{[(1S)-1-苯乙基]氨基}吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-5-胺, 2-甲氧基-N-[1-(6-{{[(1S)-1-苯乙基]氨基}吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基]乙酰胺, 1-(6-{{[(1S)-1-苯乙基]氨基}吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-6-胺, 2-甲氧基-N-[1-(6-{{[(1S)-1-苯乙基]氨基}吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-6-基]乙酰胺, N-苄基-1-[6-{{[(1S)-1-苯乙基]氨基}吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-5-酰胺, N-[1-(6-{{[(1S)-1-苯乙基]氨基}吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基]吡嗪-2-酰胺, 1-(6-{{[(1S)-1-苯乙基]氨基}吡嗪-2-基)-N-苄基-1H-苯并咪唑-5-酰胺, N-[1-(6-{{[(1S)-1-苯乙基]氨基}吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-6-基]吡嗪-2-酰胺, N-[1-(6-{{[(1S)-1-苯乙基]氨基}吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-6-基]乙酰胺, 6-{5-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-1H-苯并咪唑-1-基}-N-[(1S)-1-苯乙基]吡嗪-2-胺, N-[1-(6-{{[(1S)-1-苯乙基]氨基}吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基]乙酰胺, [1-(6-{{[(1S)-1-苯乙基]氨基}吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基]甲醇, N-[1-(6-{{[(1S)-1-苯乙基]氨基}吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-6-基]苯甲酰胺, [1-(6-{{[(1S)-1-苯乙基]氨基}吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-6-基]甲醇, N-[1-(6-{{[(1S)-1-苯乙基]氨基}吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基]苯甲酰胺, 1-(6-{{[(1S)-1-苯乙基]氨基}吡嗪-2-基)-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-1H-苯并咪唑-5-酰胺, 1-[6-{{[(1S)-1-苯乙基]氨基}吡嗪-2-基]-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并咪

唑-5-胺, (2*S*)-2-({[1-(6-{{(1*S*)-1-苯乙基}氨基}吡嗪-2-基)-1*H*-苯并咪唑-5-基]氨基}羰基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯, 6-(3*H*-咪唑[4,5-*c*]吡啶-3-基)-*N*-[(1*S*)-1-苯乙基]吡嗪-2-胺, 6-(1*H*-苯并咪唑-1-基)-*N*-[1-(4-氟苯基)乙基]吡嗪-2-胺, 6-(1*H*-咪唑[4,5-*c*]吡啶-1-基)-*N*-[(1*S*)-1-苯乙基]吡嗪-2-胺, 6-(1*H*-苯并咪唑-1-基)-*N*-[(1*S*)-1-(4-吡啶-3-基苯基)乙基]吡嗪-2-胺, (2*S*)-*N*-[1-(6-{{(1*S*)-1-苯乙基}氨基}吡嗪-2-基)-1*H*-苯并咪唑-5-基]吡咯烷-2-酰胺, *N*-[(1*S*)-1-苯乙基]-6-(5-吡啶-4-基-1*H*-苯并咪唑-1-基)吡嗪-2-胺, *N*-[(1*S*)-1-苯乙基]-6-(5-吡啶-3-基-1*H*-苯并咪唑-1-基)吡嗪-2-胺, 6-(5-溴-1*H*-苯并咪唑-1-基)-*N*-[(1*S*)-1-苯乙基]吡嗪-2-胺, *N*-[3-(1*H*-咪唑-1-基)丙基]-1-[6-((1*S*)-1-苯乙基)氨基]吡嗪-2-基]-1*H*-苯并咪唑-6-酰胺, *N*-1*H*-苯并咪唑-6-酰胺, *N*-(3-吗啉-4-基丙基)-1-(6-((1*S*)-1-苯乙基)氨基)吡嗪-2-基]-1*H*-苯并咪唑-6-酰胺, *N*-(3-吗啉-4-基丙基)-1-[6-((1*S*)-1-苯乙基)氨基]吡嗪-2-基]-1*H*-苯并咪唑-5-酰胺, *N*-[1-(6-{{(1*S*)-1-苯乙基}氨基}吡嗪-2-基)-1*H*-苯并咪唑-5-基]哌啶-3-酰胺, 6-(1*H*-苯并咪唑-1-基)-*N*-[(1*S*)-1-吡啶-3-基乙基]吡嗪-2-胺, 6-(1*H*-苯并咪唑-1-基)-*N*-[(1*S*)-1-(1,1'-联苯-4-基)乙基]吡嗪-2-胺, *N*-[1-(6-{{(1*S*)-1-苯乙基}氨基}吡嗪-2-基)-1*H*-苯并咪唑-5-基]苯磺酰氨和 6-(1*H*-苯并咪唑-1-基)-*N*-[(1*S*)-1-(1,1'-联苯-4-基)乙基]吡嗪-2-胺。

本发明的第二方面涉及一种组合物, 其包含一种载体和至少一种本发明第一方面的化合物。

本发明的第三方面涉及一种治疗蛋白激酶相关的疾病的方法, 所述方法包括给予治疗有效量的至少一种本发明第一方面的化合物或者给予治疗有效量的本发明第二方面的一种组合物。

在一个优选的实施方案中, 所述疾病与一种受体酪氨酸激酶相关, 所述受体酪氨酸激酶选自 EGF, HER2, HER3, HER4, IR, IGF-1R, IRR, PDGFR α , PDGFR β , CSFIR, C-Kit, C-fms, Flk-1R, Flk4, KDR/Flk-1, Flt-1, FGFR-1R, FGFR-2R, FGFR-3R 和 FGFR-4R。

在另一个优选的实施方案中，所述疾病与一种胞内酪氨酸激酶相关，所述激酶选自 Src, Frk, Btk, Csk, Abl, ZAP70, Fes/Fps, Fak, Ack, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr 和 Yrk。

在又一个优选的实施方案中，所述疾病与一种酪氨酸激酶相关，所述激酶选自 JAK1, JAK2, JAK3 和 TYK2。

在再一个优选的实施方案中，所述疾病与一种丝氨酸/苏氨酸激酶相关，所述激酶选自 ERK2, c-Jun, p38 MAPK, PKA, PKB, PKC, 细胞周期蛋白依赖性激酶, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10 和 CDK11。

在本发明的一个优选的实施方案中，所述疾病选自特应性，如过敏性哮喘、特应性皮炎（湿疹）和过敏性鼻炎；细胞介导的超敏性，如过敏性接触性皮炎和过敏性肺炎；风湿性疾病，如系统性红斑狼疮（SLE）、类风湿性关节炎、青少年关节炎、Sjögren's 综合征、硬皮病、多肌炎、强直性脊柱炎、银屑病性关节炎；其它自身免疫性疾病如 I 型糖尿病、自身免疫性甲状腺病和阿尔茨海默氏症；病毒性疾病如 Epstein Barr 病毒（EBV）、乙肝病毒、丙肝病毒、HIV、HTLV 1、水痘一带状疱疹病毒（VZV）、人乳头瘤病毒（HPV）；癌症如白血病、淋巴瘤和前列腺癌。

正如本文所应用的，术语“蛋白激酶相关的疾病”是指由于异常蛋白激酶活性尤其是 JAK 活性异常所致的和/或通过抑制一或多种这些酶而可以减轻的那些疾病。

本发明的其它方面提供了所述化合物在制备治疗蛋白激酶相关疾病的药物中的应用。

如本文所用的，术语“JAK”、“JAK 激酶”或“JAK 家族”是指蛋白质酪氨酸激酶，其具有本文所述的 JAK1, JAK2, JAK3 和 TYK 的特征。

本发明提供了药物组合物，其包含有效量的能治疗蛋白激酶相关

疾病如 JAK 相关疾病的至少一种本发明化合物，及一种药物可接受的载体或稀释剂。本发明的组合物可以含有如下所述的其它治疗剂，并可以例如通过应用常规固体或液体载体或稀释剂以及适于所希望的给药模式的一种药物添加剂(例如赋形剂、结合剂、防腐剂、稳定剂、香料等)，根据药物配制领域熟知的技术进行配制。

本发明的化合物可以任何合适的方式给予，例如以片剂、胶囊、颗粒或粉末形式口服；舌下给药；颊部给药；非肠道给药如通过皮下注射、静脉内注射、肌肉注射或脑池内（intracisternal）注射或者通过灌注(例如作为无菌可注射水溶液或非水溶液或悬浮液灌注)；鼻腔给药，如通过喷雾吸入；局部给药，如以乳液或药膏形式；或者直肠给药，如以栓剂形式；含有非毒性药物可接受载体或稀释剂的剂量单位配方。所述化合物可例如以适于立即释放或者缓释的形式给予。立即释放或缓释可以通过应用包含本发明的化合物的合适药物组合物而实现，或者，尤其在缓释情况中，通过应用皮下植入或者渗透泵而实现。所述化合物还可以脂质体形式给予。

除了灵长类动物如人之外，本发明的方法可以治疗许多其它哺乳类动物。例如可以治疗哺乳动物包括但非限于牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、豚鼠、大鼠或其它牛类、羊类、马类、犬类、猫类、啮齿类或鼠类。然而，所述方法也可以在其它物种实施，例如在鸟类物种(例如鸡)中进行。

与炎症和感染相关的疾病和病变可以使用本发明的方法治疗。在一个优选的实施方案中，所述疾病或病变是其中嗜酸性粒细胞和/或淋巴细胞的作用被抑制或促进的一种状况，以调节炎症应答。

在上述方法中治疗的对象(希望 JAK 抑制)是哺乳动物，包括但非限于牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、豚鼠、大鼠或其它牛类、绵羊类、马类、犬类、猫类、啮齿类或鼠类，优选人类，男性或女性。

术语“治疗有效量”是指所给予的组合物量，该量经研究人员、

兽医、医生或其它临床人员研究可激发组织、系统、动物或人体的生物学或医学应答。

本文所用术语“组合物”是指涵盖了包含指定量的指定成分的一种产物，以及直接或间接得自指定量的指定成分的组合的任何产物。

“药物可接受的”是指所述载体、稀释剂或赋形剂必须与配方的其它成分相容而且对其受体无害。

术语“给药”和/或“给予一种化合物”应理解为是指为需要治疗的个体提供本发明的一种化合物。

给予本发明的化合物的药物组合物可常规以剂量单位形式存在，并可以通过药剂学领域熟知的任何方法制备。所有方法均包括使活性成分与组成一或多种辅助成分的载体相结合。一般而言，制备所述药物组合物通过均匀及密切地使活性成分与一种液体载体或一种细分散的固体载体或者这两者结合，然后如果需要则将产物制成所希望的配方形式。在所述药物组合物中，包含的活性化合物的量基于疾病的进程或状况而足以产生所希望的作用。正如本文所应用的，术语“组合物”是指涵盖了包含指定量的指定成分的一种产物，以及直接或间接得自指定量的指定成分的组合的任何产物。

含有活性成分的药物组合物可以使适于口服的形式，例如片剂、含片、锭剂、水性或油性悬浮液、可分散粉末或颗粒、乳状液、硬或软胶囊、或者糖浆或酏剂。口服的组合物可以根据药物组合物生产领域已知的任何方法制备，这种组合物可以含有选自甜味剂、香料、色素或防腐剂的一或多种制剂以提供口感良好的精良药物。片剂含有活性成分，并混和有非毒性的药物可接受的适于生产片剂的赋形剂。这些赋形剂可例如是惰性稀释剂，如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠；粒化和崩解剂，例如玉米淀粉或藻酸；粘合剂，例如淀粉、明胶或阿拉伯树胶；及润滑剂，例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。片剂可以不包衣或者可以通过已知技术包衣以延缓在胃肠道中分解和吸

收，从而提供更长的持续作用时间。例如，可以应用时间延缓材料，如甘油单硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯。它们也可以包衣形成控制释放的渗透治疗片剂。

口服配方也可以是硬明胶胶囊形式，其中活性成分与一固体稀释剂混和，例如与碳酸钙、磷酸钙或高岭土混和，或者是软明胶胶囊形式，其中活性成分与水和油介质混和，例如与花生油、液体石蜡或橄榄油混和。

水性悬浮液含有所述活性原料，并混和有适于生产水相悬浮液的赋形剂。这种赋形剂是悬浮剂，例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、西黄蓍胶和阿拉伯树胶；分散剂或增湿剂可以是天然发生的磷脂，例如卵磷脂，或者烯化氧与脂肪酸例如聚氧乙烯硬脂酸酯的缩合产物，或者环氧乙烷与长链脂肪醇例如十七碳乙烯氧十六烷醇（heptadecaethyleneoxycetanol）的缩合产物，或者环氧乙烷与衍生自脂肪酸的部分酯和一种己糖醇如聚乙烯单油酸山梨醇（polyoxyethylene sorbitol monooleate）的浓缩产物，或者环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的部分酯例如聚氧乙烯山梨聚糖醇单油酸酯的缩合产物。所述水相悬浮液还可以含有一或多种防腐剂，例如苯甲酸乙酯或苯甲酸正丙酯，苯甲酸对羟基酯，一或多种着色剂，一或多种香料及一或多种甜味剂如蔗糖或糖精。

油性悬浮液可以通过将活性成分悬浮于油中而配制，所述油如植物油例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油，或者矿物油如液体石蜡。所述油性悬浮液可以含有一种增稠剂，例如蜂蜡，硬石蜡或鲸蜡醇。可以加入如前述那些甜味剂和香料以使口感更佳。这些组合物可以通过加入抗氧化剂如抗坏血酸而防腐。

适于通过加入水而制备一种水性悬浮液的可分散粉末和颗粒是将活性成分与一种分散剂或增湿剂、悬浮剂和一或多种防腐剂制成。合适的分散剂或增湿剂和悬浮剂已经在上述举例说明。也可以存在另

外的赋形剂例如甜味剂、香料和着色剂。

本发明的药物组合物也可以是水包油形式乳液形式。所述油相可以是植物油例如橄榄油或花生油，或者矿物质油例如液体石蜡，或者这些油相的混合物。合适的乳化剂可以是天然发生的树胶例如阿拉伯树胶或西黄蓍胶，天然发生的磷脂例如大豆、卵磷脂及衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯或部分酯例如山梨聚糖单油酸酯，及所述部分酯与环氧乙烷的缩合产物，例如聚氧乙烯山梨聚糖单油酸酯。所述乳液还可以含有甜味剂和香料。

糖浆和酞剂可以用甜味剂例如甘油、丙二醇、山梨醇或蔗糖配制。这种配方还可以含有一种润滑剂，一种防腐剂和香料及着色剂。

所述药物组合物可以是无菌的可注射的水性或油性悬浮液。这些悬浮液可以根据已知技术使用上述那些合适的分散剂或增湿剂及悬浮剂配制。所述无菌的可注射的制品还可以是于一种非毒性的非肠道注射可接受的稀释剂或溶剂中的一种无菌的可注射乳液或悬浮液，例如于 1, 3-丁二醇中。在可接受的载体和溶剂中，可以应用的是水，Ringer's 溶液和等渗的氯化钠溶液。另外，常规应用无菌的不挥发油作为溶剂或悬浮媒剂。为此可以应用任何无刺激性的不挥发油，包括合成的甘油酯或甘油二酯。另外，发现脂肪酸如油酸在可注射制品制备中有益。

本发明的化合物还可以以栓剂形式给予，以经直肠给药。这些组合物可以通过将药物与一种合适的非刺激性赋形剂混和而制备，所述赋形剂在常温下是固体但在直肠温度下是液体，并因此在直肠内融化以释放药物。这种材料是可可油和聚乙二醇。

就局部应用而言，使用含有本发明化合物的乳液、油膏、凝胶、溶液或悬浮液等。(就这种应用而言，局部应用制品应包含漱口水和含漱药)。

本发明的化合物也可以以脂质体形式给予。正如本领域已知的，

脂质体通常衍生自磷脂或其它脂类物质。脂质体是通过在水相基质中分散的单或多层脂质体水合的液晶体形式成的。可以使用任何非毒性的生理学可接受的及可代谢的能形成脂质体的脂质。脂质体形式的本发明组合物除了本发明的化合物之外，还可以含有稳定剂、防腐剂、赋形剂等。优选的脂质是磷脂和磷脂酰胆碱，天然的和合成的均可。本领域已知形成脂质体的方法。

本发明的药物组合物和方法可进一步包含本文所述的通常用于治疗上述病变的其它治疗性活性化合物。本领域技术人员根据常规制药学原则可以选择用于组合治疗的合适制剂。治疗剂的组合可以协同作用以治疗或预防上述各种疾病。使用这种方法，可以实现每剂药物以较低剂量达到治疗效力，因此降低了副作用的可能性。

其它治疗剂的实例包括：环孢菌素(例如环孢菌素 A)，CTLA4-Ig，抗体如 ICAM-3、抗 IL-2 受体(抗 Tac)、抗 CD45RB、抗 CD2、抗 CD3 (OKT-3)、抗 CD4、抗 CD80、抗 CD86，阻断 CD40 与 gp39 之间相互作用的制剂，如特异于 CD40 和/或 gp39 的抗体(即 CD154)，从 CD40 和 gp39 中构建的融合蛋白(CD40lg 和 CD8gp39)，NF- κ B 功能抑制剂如核易位抑制剂，如脱氧精脒菌素(DSG)，胆固醇生物合成抑制剂如 HMG CoA 还原酶抑制剂(洛伐他汀和辛伐他汀)，非类固醇抗炎药物(NSAIDs) 如布洛芬、阿司匹林、对乙酰氨基酚，及环加氧酶抑制剂如 rofecoxib，类固醇如强的松龙或地塞米松，金化合物，抗增殖剂如氨甲喋呤，FK506 (tacrolimus, Prograf)，霉酚酸 mofetil，胞毒性药物如咪唑硫嘌呤，VP- 16，表鬼臼毒吡喃葡萄糖苷，fludarabine，顺铂和环磷酰胺，TNF- α 抑制剂如 tenidap，抗 TNF 抗体或可溶的 TNF 受体，及纳巴霉素(sirolimus 或 Rapamune)或其衍生物。

当其它治疗剂与本发明的化合物组合应用时，它们可例如以 Physician Desk Reference (PDR)所示量或者有本领域技术人员确定的量应用。

在治疗或预防需要抑制蛋白质酪氨酸激酶的病变中，合适的剂量水平通常是大约 0.01—500 mg/kg 患者体重/天，可以一次或多次给药。优选地，所述剂量水平是大约 0.1—250 mg/kg/天；更优选的是大约 0.5—100 mg/kg/天。合适的剂量水平可以是大约 0.01—250 mg/kg/天，大约 0.05—100 mg/kg/天，或者大约大约 0.1—50 mg/kg/天。在这个范围内，剂量可以是 0.05—0.5，0.5—5 或者 5—50 mg/kg/天。

就口服而言，所述组合物优选是片剂形式，含有 1.0—1000mg 活性成分，特别是 1.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0 和 1000.0mg 活性成分，根据治疗的患者的症状调整剂量。所述化合物可以每天给予 1—4 次，优选每天 1—2 次。

然而，应理解针对特殊的患者可以改变指定的剂量水平和给药频率，根据各种因素调整，包括所应用的特异性化合物的活性、所述化合物的代谢稳定性和作用时间、年龄、体重、一般状态、性别、饮食、给药模式和时间、排泄速度、药物组合、特殊病变的严重程度及宿主所经历的治疗。

在本说明书中，术语“包含”是指含有一定的元件、整数或步骤，或者元件、整数或步骤的群组，但不排除任何其它元件、整数或步骤，或者元件、整数或步骤的群组。

本说明书中提及的所有出版物在此均并入参考。本说明书内包含的文献、行为、材料、设备、论文等仅是根据本发明上下文引用的。不能认为这些事件的任何或全部构成了现有技术基础的一部分，或是在本申请的每一个权利要求的优先权日之前既已存在于澳大利亚的与本发明相关的领域的一般知识。

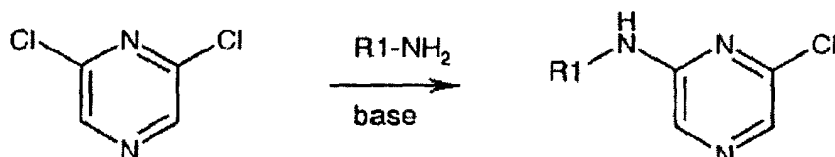
为了更深入地理解本发明，现通过以下非限制性实施例对本发明优选的形式加以描述。

材料和方法

化合物合成

化合物通常从 2, 6-二氯吡嗪开始在两步程序中制备。

第一步是亲核芳香取代以产生一种单氨基-单盐中间产物 (方案 1)。



方案 1

所述亲核芳香取代典型地通过将一种初级胺加入于一种溶剂中的二卤化的杂环中而进行, 所述溶剂如乙醇、异丙醇、叔-丁醇、二噁烷、THF、DMF、甲苯或二甲苯。该反应典型在提高温度下在存在过量的胺或非亲核碱如三乙胺或二异丙基乙胺或者一个无机无机碱如碳酸钾或碳酸钠的情况下进行。

或者, 所述氨基取代可以通过一种过渡金属元素催化的氨化反应而导入。这种转化的典型催化剂包括 Pd(OAc)₂/P(t-Bu)₃、Pd₂(dba)₃/BINAP 和 Pd(OAc)₂/BINA。

合成这些化合物的第一步中应用的胺是通过商购获得的, 或者使用本领域技术人员熟知的方法制备的。特别感兴趣的是一种甲基苄胺, 其是商购的或者可以通过还原肟而制备 (方案 2)。典型的还原剂包括氢化锂铝 (lithium aluminium hydride), 在存在木炭上催化的钯的情况中的氢气, 在存在盐酸的情况中的 Zn, 在存在 Lewis 酸如 TiCl₃, ZrCl₄, NiCl₂ 和 MoO₃ 情况中的硼氢化钠, 或者硼氢化钠与 Amberlyst H15 离子交换树脂和 LiCl 的缀合物。所述肟是从相应的酮中通过与羟胺浓缩在一步获得的。这个反应通常在质子溶剂如水或乙醇中, 在从 0°C 至回流的温度进行。所述羟胺通常以其盐酸盐形式使

用，因此所述反应是在存在一种碱如氢氧化钠的情况下进行的。用作起始材料的所述酮一般得自商购或者通过本领域技术人员熟知的方法获得。



方案 2

高光学纯度的 α -甲基苄胺可以从手性 α -苄基醇中制备，使用本领域技术人员熟知的方法进行。这种方法包括羟基的衍生化为甲磺酰基或甲苯磺酰基及用氮亲核试剂如苯邻二甲酰亚胺或叠氮化物置换，其然后可使用常规的合成方法转变为伯胺；或者用合适的氮亲核试剂在 Mitsunobu 条件下置换羟基。手性 α -甲基苄基醇可以通过手性还原相应的酮而获得。手性还原方法在有机化学中是熟知的，包括酶促方法、不对称的氢化方法及手性 oxazaborolidines。

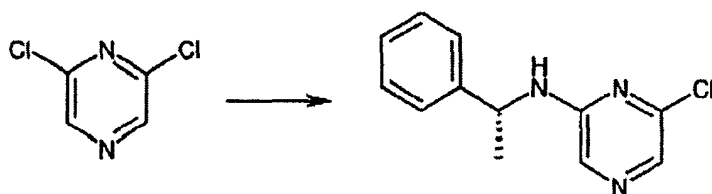
合成的第二步包括单氯单氨基吡嗪与咪唑、苯并咪唑或吲唑的亲核芳香取代反应。这个反应典型地使用咪唑、苯并咪唑或吲唑于溶剂如四氢呋喃、二甲基甲酰胺、甲苯或二甲苯中的盐，从室温至回流进行。咪唑、苯并咪唑或吲唑盐通过与金属氢化物如氢化钠或氢化钾反应或者通过与碳酸铯反应而制备。或者，可以使用一种金属催化的偶联反应以导入咪唑、苯并咪唑或吲唑环。所述反应典型地使用一种碱如于一种溶剂如二甲苯、甲苯和 DMF 中的碳酸铯、碳酸铷、碳酸钾、叔丁氧化钠或磷酸钾，从室温至回流进行。在该反应中也可以应用辅助试剂如相转移剂（例如 cetrimonium bromide）或者铜络合剂（例如邻二氮杂菲）。

这个反应中使用的咪唑、苯并咪唑或吡唑成分是通过商购获得的或者从可商购的咪唑、苯并咪唑或吡唑中通过本领域技术人员熟知的方法制备。

或者，可以将咪唑、苯并咪唑或吡唑衍生物与单氨基单氯吡嗪反应，随后将产物使用本领域技术人员熟知的方法进一步衍生化。

以下报道了代表性的合成。

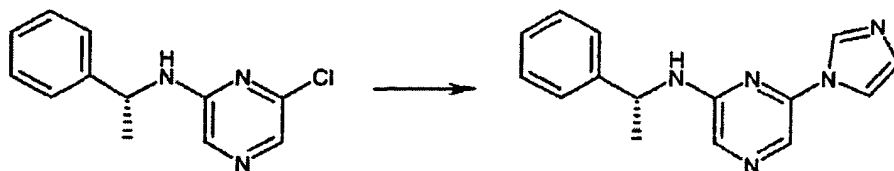
实施例 1: 6-氯-N-[(1R)-1-苯乙基]吡嗪-2-胺



将于二噁烷 (5 mL)中的 R- α -甲基苄胺 (3.64g, 30.0mmol)和 2,6-二氯吡嗪 (1.50g, 10.0mmol)在 N_2 下回流加热 48 小时。除去溶剂，产物从甲苯-己烷中结晶。

1H -n.m.r.($CDCl_3$) δ 1.59 (d, 3H, $J=6.9$ Hz, CH_3), 4.88 (q, 1H, $J=6.6$ Hz, CH), 5.13 (br s, 1H, NH), 7.27-7.36 (m, 5H, ArH), 7.64 (s, 1H, pyraz-H), 7.79 (s, 1H, pyraz-H)。

实施例 2: 6-(1H-咪唑-1-基)-N-[(1R)-1-苯乙基]吡嗪-2-胺



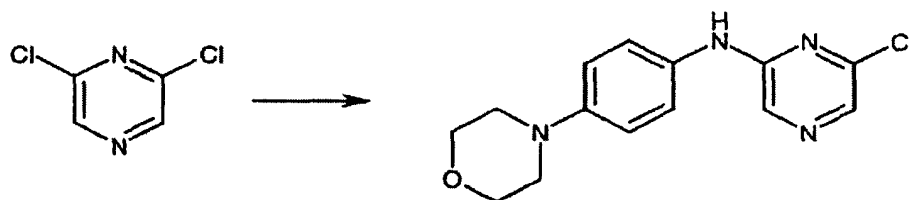
向于 $0^\circ C$ 在 N_2 下搅拌的一种于无水 DMF(5mL)中的咪唑溶液

(82mg, 1.2mmol)中加入氢化钠(58mg, 于油中 60%分散系, 1.45mmol)。将该混合物在 0°C 搅拌 10 分钟及在室温搅拌 30 分钟。向此混合物中加入一种于 DMF (5mL) 中的 6-氯-N-[(1R)-1-苯乙基]吡嗪-2-胺 (280mg, 1.2mmol) 溶液。然后将此混合物在室温搅拌 62 小时, 随后回流加热 18 小时。减压除去 DMF 并将残余物用氯仿稀释。有机层用水洗涤, 干燥(Na_2SO_4)并在减压下除去溶剂以提供粗产物。使用二氯甲烷-甲醇 (19:1→10:1) 作为洗脱剂进行柱层析以分离回收的起始材料与产物(177mg, 56%)。

$^1\text{H-n.m.r.}(\text{CDCl}_3)\delta$ 1.62 (d, 3H, $J=6.9\text{Hz}$, CH_3), 4.97 (m, 1H, CH), 5.46 (d, 1H, $J=6.0\text{Hz}$, NH), 7.17 (s, 1H, imid-H), 7.23-7.40 (m, 5H, Ph-H), 7.47 (s, 1H, imid-H), 7.76 (s, 1H, pyraz-H), 7.91 (s, 1H, pyraz-H), 8.20 (s, 1H, imid-H).

m/z (ES) 266 ($\text{M}^+\text{+H}$), 162, 105。

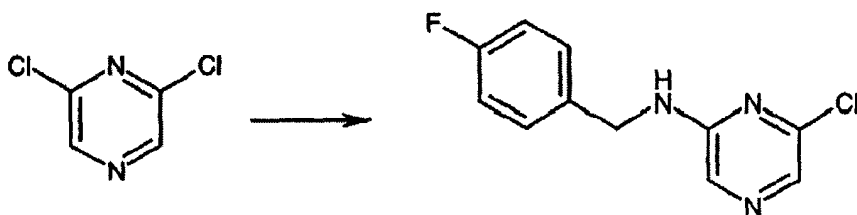
实施例 3: 6-氯-N-(4-吗啉-4-基苯基)吡嗪-2-胺



在与实施例 1 相似的一个程序中, 4-吗啉苯胺(2.15g, 12.1mmol)与 2, 6-二氯吡嗪 (0.756g, 5.03mmol) 的反应提供所述产物(0.54g, 37%)。

$^1\text{H-n.m.r.}(\text{CDCl}_3)\delta$ 3.25 (br s, 4H, CH_2), 3.99 (br s, 4H, CH_2), 7.05-7.17 (m, 2H, ArH), 7.42-7.54 (m, 2H, ArH), 7.94 (s, 1H, pyraz-H), 8.04 (s, 1H, pyraz-H), 8.06 (s, 1H, NH)。

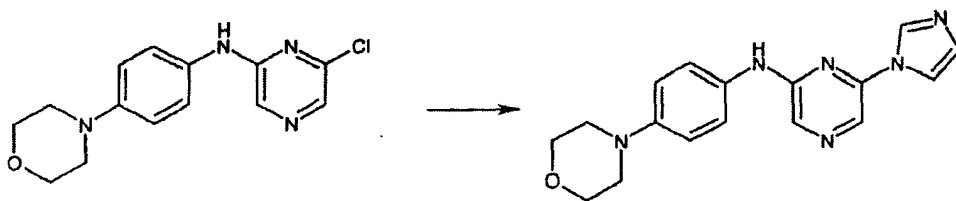
实施例 4: 6-氯-N-(4-氟苄基)吡嗪-2-胺



在与实施例 1 相似的一个程序中, 4-氟苄基胺(3.75 g, 30.0mmol)与 2, 6-二氯吡嗪 (1.49 g, 10.0mmol)的反应提供所述产物(2.35 g, 99%)。

$^1\text{H-n.m.r.}(\text{CDCl}_3)\delta$ 4.53 (s, 2H, CH_2), 5.08 (br s, 1H, NH), 7.01-7.07 (m, 2H, ArH), 7.30-7.34 (m, 2H, ArH), 7.77 (s, 1H, pyraz-H), 7.83 (s, 1H, pyraz-H)。

实施例 5: 6-(1H-咪唑-1-基)-N-(4-吗啉-4-基苯基)吡嗪-2-胺

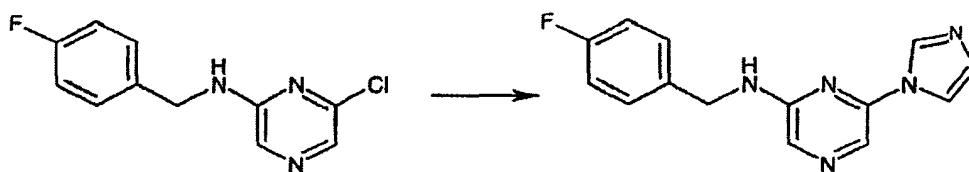


在与实施例 2 相似的一个方法中, 6-氯-N-(4-吗啉-4-基苯基)吡嗪-2-胺(100mg, 0.34mmol)和咪唑 (126mg, 0.38mmol)的反应提供所述产物(37mg, 34%)。

$^1\text{H-n.m.r.}(\text{CDCl}_3)\delta$ 3.18 (br s, 4H, 2CH_2), 3.87-3.91 (m, 4H, 2CH_2), 6.77 (s, 1H, imid-H), 6.94-6.98 (m, 2H, ArH), 7.36 (d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$, ArH), 7.62 (br s, 1H, imid-H), 8.03 (s, 1H, pyraz-H), 8.08 (s, 1H, pyraz-H), 8.39 (br s, 1H, imid-H)。

m/z (ES) 323(M^++H)。

实施例 6: N-(4-氟苄基)-6-(1H-咪唑-1-基)吡嗪-2-胺

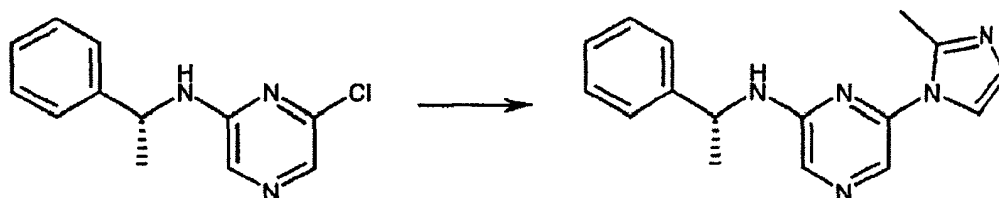


在与实施例 2 相似的一个程序中, 6-氯-N-(4-氟苄基) 吡嗪-2-胺 (240mg, 1.01mmol) 与咪唑 (76mg, 1.11mmol) 的反应提供所述产物 (210mg, 65%)。

$^1\text{H-n.m.r.}(\text{CDCl}_3)\delta$ 4.59 (d, 2H, $J=5.7\text{Hz}$, CH_2), 5.23(t-like, 1H, NH), 7.03-7.08 (m, 2H, ArH), 7.20 (s, 1H, imid-H), 7.32-7.37 (m, 2H, ArH), 7.55 (s, 1H, imid-H), 7.85 (s, 1H, pyraz-H), 8.00 (s, 1H, pyraz-H), 8.29 (s, 1H, imid-H)。

m/z (ES)270 ($\text{M}^+\text{+H}$)

实施例 7: 6-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)-N-[(1R)-1-苯乙基]吡嗪-2-胺

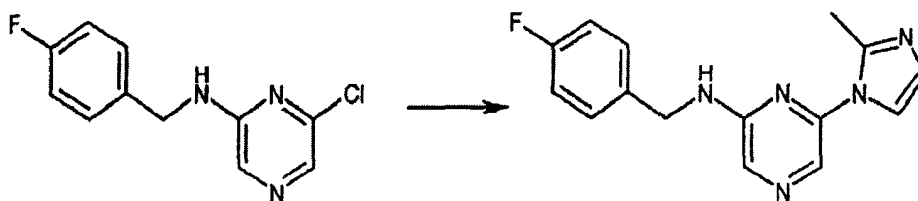


在与实施例 2 相似的一个程序中, 6-氯-N-[(1R)-1-苯乙基] 吡嗪-2-胺(150mg, 0.64mmol) 与 2-甲基咪唑(58mg, 0.71mmol) 的反应提供产物(172mg, 40%)。

$^1\text{H-n.m.r.}(\text{CDCl}_3)\delta$ 1.59 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$, CH_3), 2.43 (s, 3H, CH_3), 4.98 (m, 1H, CH), 5.45 (br s, 1H, NH), 6.98 (d, H, $J=1.3\text{Hz}$, imid-H), 7.17 (d, 1H, $J=1.3\text{Hz}$, imid-H), 7.22-7.35 (m, 5H, ArH), 7.82 (s, 1H, pyraz-H), 7.84 (s, 1H, pyraz-H)。

m/z (ES) 280($\text{M}^+\text{+H}$)。

实施例 8: N-(4-氟苄基)-6-(2-甲基-1H-咪唑-1-基) 吡嗪-2-胺

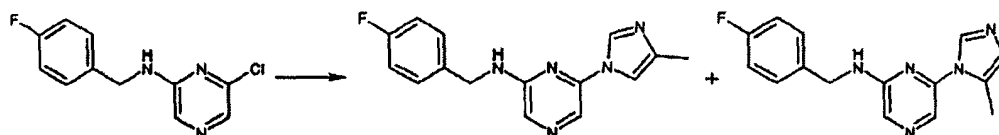


在与实施例 2 相似的一个程序中, 6-氯-N-(4-氟苄基) 吡嗪-2-胺 (150mg, 0.63mmol) 与 2-甲基咪唑 (57mg, 0.69mmol) 的反应提供产物 (42mg, 23%)。

$^1\text{H-n.m.r.}(\text{CDCl}_3)\delta$ 2.56 (s, 3H, CH_3), 4.57 (d, $J=5.7$ Hz, 1H, CH_2), 5.34 (br s, 1H, NH), 7.01-7.07 (m, 3H, Ar-H), 7.26 (s, 1H, imid-H), 7.29-7.34 (m, 2H, ArH), 7.92 (s, 2H, pyraz-H).

m/z (ES) 284 (M^++H).

实施例 9: N-(4-氟苄基)-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡嗪-2-胺和 N-(4-氟苄基)-6-(5-甲基-1H-咪唑-1-基) 吡嗪-2-胺



在与实施例 2 相似的一个程序中, 2-(4-氟苄基氨基)-6-氯-吡嗪 (190mg, 0.80mmol) 与 4-甲基咪唑 (72mg, 0.88mmol) 的反应提供如下产物: 4-甲基衍生物 (100mg, 44%); 5-甲基衍生物 (19mg, 8%)。

(4-甲基衍生物) $^1\text{H-n.m.r.}(\text{CDCl}_3)\delta$ 2.31 (s, 3H, CH_3), 4.58 (d, 2H, $J=5.7$ Hz, CH_2), 5.40 (br s, 1H, NH), 6.92 (s, 1H, imid-H), 7.00-7.08 (m, 2H, ArH), 7.25 (s, 1H, imid-H5), 7.31-7.36 (m, 2H, ArH), 7.84 (s, 1H, pyraz-H5), 7.93 (s, 1H, pyraz-H3), 8.24 (br s, 1H, imid-H2).

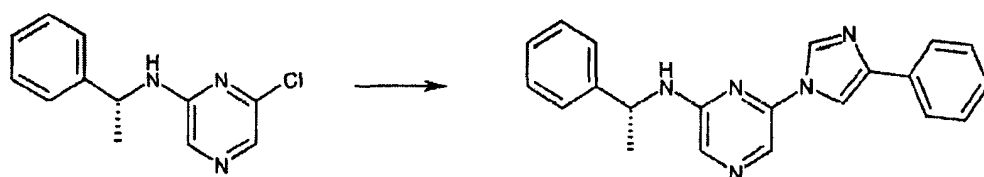
m/z (ES) 284 (M^++H).

(5-甲基衍生物) $^1\text{H-n.m.r.}(\text{CDCl}_3)\delta$ 2.34 (s, 3H, CH_3), 4.57 (d,

2H, $J=5.7$ Hz, CH₂), 5.44 (br s, 1H, NH), 6.92 (s, 1H, imid-H), 7.00-7.07 (m, 2H, ArH), 7.28-7.34 (m, 2H, ArH), 7.93 (s, 1H, pyraz-H), 7.95 (s, 1H, pyraz-H), 7.98 (br s, 1H, imid-H).

m/z (ES) 284 ($M^+ + H$).

实施例 10: N-[(1R)-1-苯乙基]-6-(4-苯基-1H-咪唑-1-基)吡嗪-2-胺

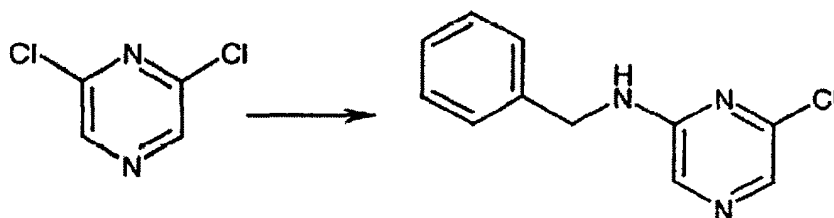


在与实施例 2 相似的一个程序中, 6-氯-N-[(1R)-1-苯乙基]吡嗪-2-胺 (180mg, 0.77mmol) 与 4-苯基咪唑 (122mg, 0.85mmol) 的反应提供产物 (176mg, 67%)。

¹H-n.m.r.(CDCl₃) δ 1.63 (d, 3H, $J=6.9$ Hz, CH₃), 4.93-5.02 (m, 1H, CH), 5.26 (d, 1H, $J=6.0$ Hz, NH), 7.25-7.44 (m, 8H, ArH), 7.72 (d, 1H, $J=1.2$ Hz, imid-H), 7.77 (s, 1H, pyraz-H), 7.82-7.86 (m, 2H, ArH), 7.92 (s, 1H, pyraz-H), 8.22 (s, 1H, imid-H).

m/z (ES) 342 ($M^+ + H$).

实施例 11: N-苄基-6-氯吡嗪-2-胺

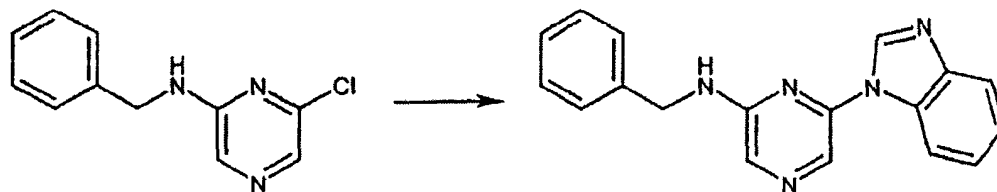


在与实施例 1 相似的一个程序中, 苄胺 (3.21g, 30.0mmol) 与 2,6-二氯吡嗪 (1.49g, 10.0mmol) 的反应提供产物 (2.15g, 98%)。

¹H-n.m.r.(CDCl₃) δ 4.55 (d, 2H, $J=5.7$ Hz, CH₂), 7.28-7.40 (m,

5H, ArH), 7.76 (s, 1H, pyraz-H), 7.83 (s, 1H, pyraz-H)。

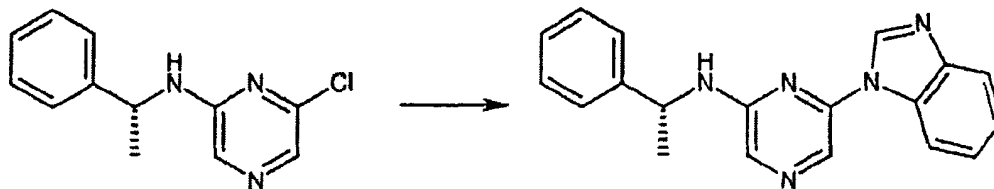
实施例 12: 6-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-苄基吡嗪-2-胺



向在 0℃ 于 N₂ 下搅拌的于无水 DMF (5mL) 中的苯并咪唑 (130mg, 1.1mmol) 溶液中分部加入氢氧化钠 (56mg, 于油中 60% 分散系, 1.45mmol), 共 2 分钟。将该混合物在 0℃ 搅拌 15 分钟及在室温搅拌 60 分钟。向其中加入一种于 DMF (5mL) 中的 (6-氯-吡嗪-2-基)-(1-苄基)-胺 (220mg) 溶液, 然后将所得混合物回流加热 18 小时。在减压下除去 DMF 并将残余物用氯仿稀释。有机层用水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并在减压下除去溶剂以提供粗产物。使用二氯甲烷-甲醇 (20:1→10:1) 作为洗脱剂进行柱层析以分离产物 (100mg)。

¹H-n.m.r.(CDCl₃) δ 4.66 (d, 2H, *J*= 5.7Hz, CH₂), 5.56 (m, 1H, NH), 7.29-7.39 (m, 7H, Ar-H), 7.78-7.89 (m, 2H, Ar-H), 7.92 (s, 1H, pyraz-H), 8.16 (s, 1H, pyraz-H), 8.48 (s, 1H, benzimid-H2).
m/z (ES) 302(M⁺+H)。

实施例 13: 6-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-[(1R)-1-苯乙基]吡嗪-2-胺

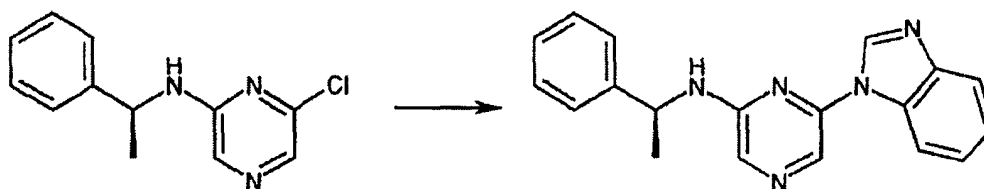


在与实施例 12 相似的一个程序中, 6-氯-N-[(1R)-1-苯乙基]吡嗪-2-胺 (240mg, 1.03mmol) 与苯并咪唑 (130mg, 1.10mmol) 的反应提供产物 (187mg, 59%)。

$^1\text{H-n.m.r.}(\text{CDCl}_3)\delta$ 1.63 (d, 3H, $J=6.6\text{Hz}$, CH_3), 4.98-5.20 (m, 1H, CH), 5.58 (d, 1H, $J=6.0\text{Hz}$, NH), 7.25-7.42 (m, 6H, Ph-H, benzimid-H), 7.70 (dd, 1H, $J=7.2, 1.0\text{Hz}$, benzimid-H), 7.82 (dd, 1H, $J=8.0, 1.2\text{Hz}$, benzimid-H), 7.87 (s, 1H, pyraz-H), 8.11 (s, 1H, pyraz-H), 8.38 (s, 1H, benzimid-H).

m/z (ES) 315($\text{M}^+\text{+H}$), 212, 105.

实施例 14: 6-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-[(1S)-1-苯乙基]吡嗪-2-胺

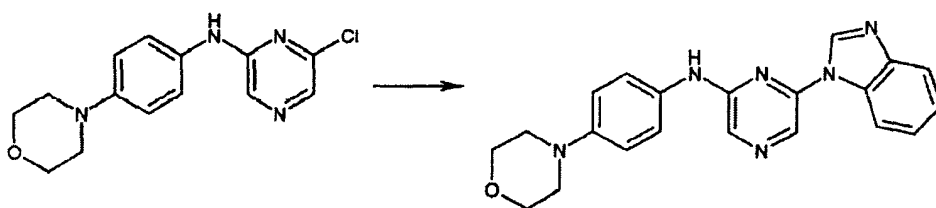


在与实施例 12 相似的一个程序中, 6-氯-N-[(1S)-1-苯乙基]吡嗪-2-胺 (140mg, 0.60mmol) 与苯并咪唑(78mg, 0.66mmol)的反应提供产物(71mg, 38%)。

$^1\text{H-n.m.r.}(\text{CDCl}_3)\delta$ 1.57 (d, 3H, $J=6.9\text{Hz}$, CH_3), 4.95 (m, 1H, CH), 5.29 (d, 1H, $J=6.0\text{Hz}$, NH), 7.19-7.35 (m, 7H, Ph-H, benzimid-H), 7.63-7.66 (m, 1H, benzimid-H), 7.74-7.77 (m, 1H, benzimid-H), 7.78 (s, 1H, pyraz-H), 8.06 (s, 1H, pyraz-H), 8.31 (s, 1H, benzimid-H).

m/z (ES) 316($\text{M}^+\text{+H}$), 212, 105.

实施例 15: 6-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-(4-吗啉-4-基苯基)吡嗪-2-胺

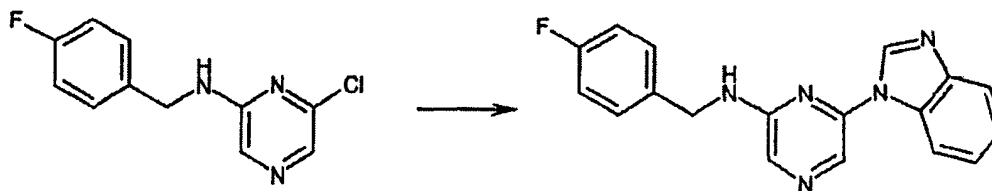


在与实施例 12 相似的一个程序中, 6-氯-N-(4-吗啉-4-基苯基)吡嗪-2-胺 (150mg, 0.52mmol)与苯并咪唑(67mg, 0.57mmol)的反应提

供产物(60mg, 31%)。

$^1\text{H-n.m.r.}(\text{CDCl}_3)\delta 3.19$ (br s, 4H, 2CH_2), 3.90 (t, 4H, $J=4.6\text{Hz}$, 2CH_2), 6.69 (s, 1H, NH), 6.98 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$, ArH), $7.37-7.41$ (m, 4H, ArH), $7.87-7.90$ (m, 1H, ArH), $8.00-8.03$ (m, 1H, ArH), 8.08 (s, 1H, pyraz-H), 8.31 (s, 1H, pyraz-H), 8.59 (s, 1H, benzimid-H2).
 m/z (ES) $373(\text{M}^++\text{H})$ 。

实施例 16: 6-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-(4-氟苄基)吡嗪-2-胺

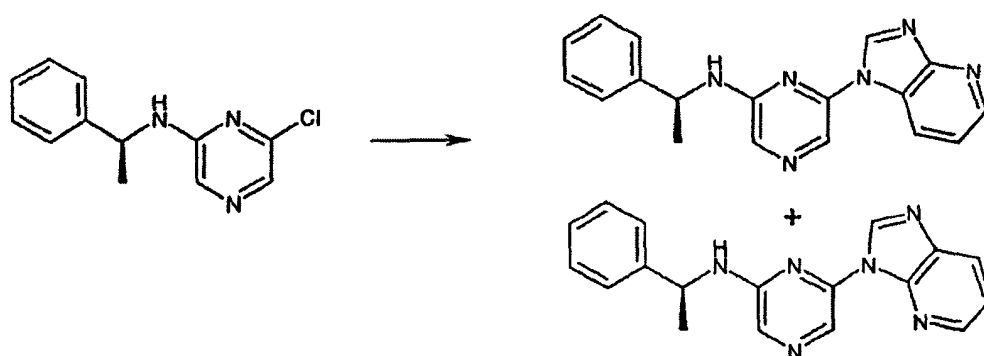


在与实施例 12 相似的一个程序中, 6-氯-N-(4-氟苄基)吡嗪-2-胺(240mg, 1.01mmol)与苯并咪唑(130mg, 1.1mmol)的反应提供产物(170mg, 53%)。

$^1\text{H-n.m.r.}(\text{CDCl}_3)\delta 4.64$ (d, 2H, $J=5.7\text{Hz}$, CH_2), 5.46 (br s, 1H, NH), 7.06 (m, 2H, ArH), $7.30-7.38$ (m, 4H, ArH), $7.82-7.88$ (m, 2H, ArH), 7.93 (s, 1H, pyraz-H), 8.20 (s, 1H, benzimid-H), 8.49 (s, 1H, pyraz-H).

m/z (ES) $320(\text{M}^++\text{H})$ 。

实施例 17: 6-(1H-咪唑[4,5-b]吡啶-1-基)-N-[(1S)-1-苯乙基]吡嗪-2-胺
 与 6-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-3-基)-N-[(1S)-1-苯乙基]吡嗪-2-胺

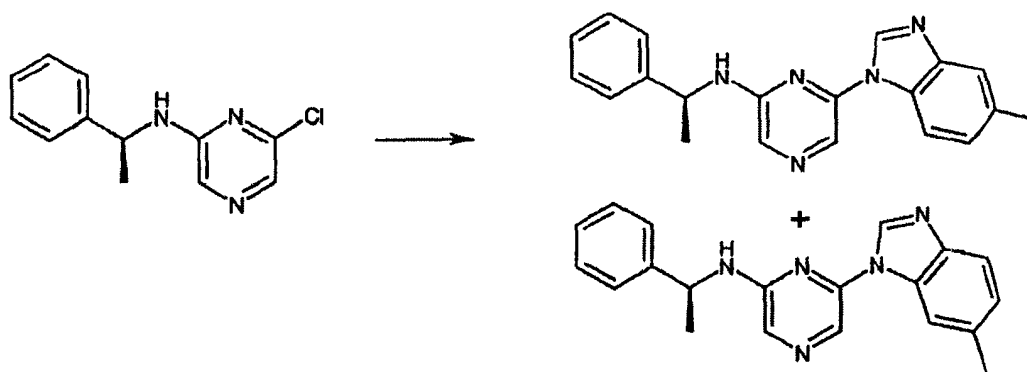


在与实施例 12 相似的一个程序中, 6-氯-N-[(1S)-1-苯乙基]吡嗪-2-胺 (240mg, 1.03mmol)与 4-氮苯并咪唑 azabenzimidazole(130mg, 1.09mmol)的反应提供呈区域异构体 (regioisomers) 1:1 混合物形式的产物(7mg, 2%)。

$^1\text{H-n.m.r.}$ (作为 1:1 混合物)(CDCl_3) δ 1.54 (d, 3H, CH_3), 1.63 (d, 3H, CH_3), 4.63 (br s, 1H, NH), 4.82-4.91 (m, 1H, CH), 4.95-5.04 (m, 1H, NH), 5.16 (m, 1H, NH), 7.07 (s, 1H, ArH), 7.22-7.43 (m, 16H, ArH), 7.87 (s, 1H, ArH), 8.11 (dd, 1H, $J=8.1, 1.5$ Hz, ArH), 8.48 (dd, 1H, $J=4.8, 1.2$ Hz, ArH), 8.80 (s, 1H, ArH).

m/z (ES) 317($\text{M}^+\text{+H}$).

实施例 18: 6-(5-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[(1S)-1-苯乙基]吡嗪-2-胺与 6-(6-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[(1S)-1-苯乙基]吡嗪-2-胺



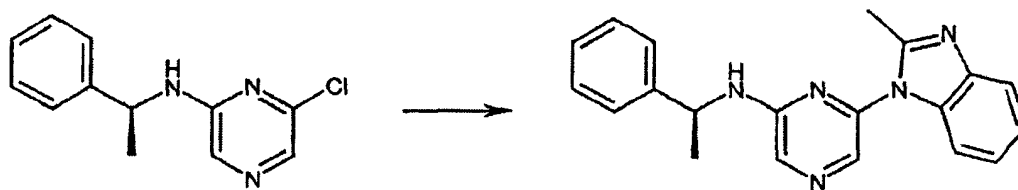
在与实施例 12 相似的一个程序中, 6-氯-N-[(1S)-1-苯乙基]吡嗪-2-胺 (91mg, 0.39mmol)与 5-甲基苯并咪唑(57mg, 0.43mmol)的反应

提供作为 1:1 混合物的产物(61mg, 148%)。

$^1\text{H-n.m.r.}$ (作为 1:1 混合物)(CDCl_3) δ 1.65 (d, 3H, CH_3), 1.66 (d, 3H, CH_3), 2.49 (s, 3H, CH_3), 2.50 (s, 3H, CH_3), 5.01 (m, 1H, CH), 5.04 (m, 1H, CH), 5.56 (d, 1H, NH), 5.62 (d, 1H, NH), 7.27-7.45 (m, 10H, Ph-H), 7.56-7.85 (m, 4H, benzimid-H), 7.94 (s, 1H, pyraz-H), 7.97 (s, 1H, pyraz-H), 8.02 (s, 2H, benzimid-H), 8.16 (s, 1H, pyraz-H), 8.17 (s, 1H, pyraz-H), 8.59 (s, 1H, benzimid-H), 8.70 (s, 1H, benzimid-H).

m/z (ES) 330($\text{M}^+\text{+H}$).

实施例 19: 6-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[(1S)-1-苯乙基]吡嗪-2-胺

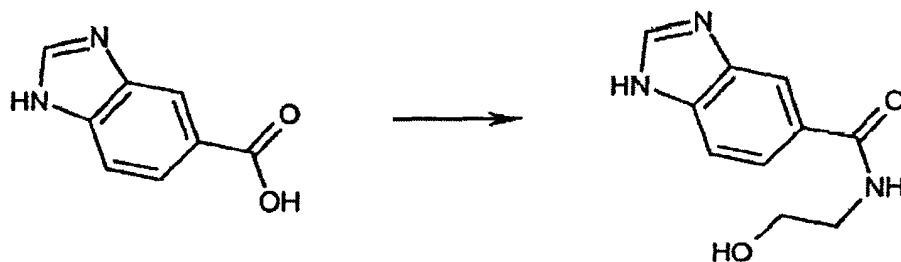


在与实施例 12 相似的一个程序中, 6-氯-N-[(1S)-1-苯乙基]吡嗪-2-胺 (120mg, 0.51mmol)与 2-甲基-苯并咪唑(75mg, 0.57mmol)的反应提供产物(18mg, 11%)。

$^1\text{H-n.m.r.}$ (CDCl_3) δ 1.63 (d, 3H, $J=6.9$ Hz, CH_3), 2.59 (s, 3H, CH_3), 4.93 (m, 1H, CH), 5.89 (br s, 1H, NH), 7.16-7.49 (m, 7H, ArH), 7.93 (d, 2H, $J=8.1$ Hz, Ar-H), 8.00 (br s, 1H, pyraz-H), 8.23 (br s, 1H, pyraz-H).

m/z (ES) 330($\text{M}^+\text{+H}$).

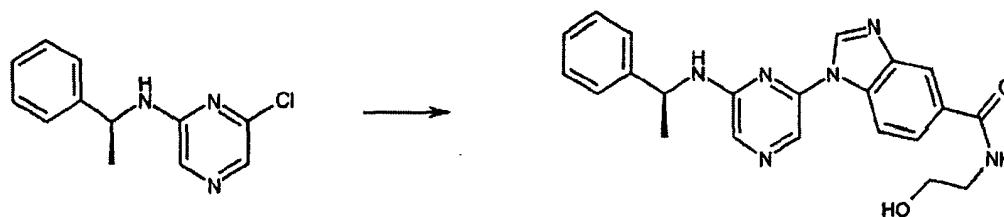
实施例 20: N-(2-羟乙基)-1H-苯并咪唑-5-酰胺



向在室温搅拌的一种于苯(8mL)中的苯并咪唑-5-羧酸悬浮液中(0.40g, 2.50mmol)滴加亚硫酸二氯(thionyl, 2mL)。然后将整个混合物回流加热 5 小时。在减压下蒸发苯和亚硫酸二氯, 并将获得的 acid chloride 悬浮于四氢呋喃中。在 0°C 向其中滴加 2-羟乙胺并将所得混合物在室温搅拌过夜。然后将溶剂倒出, 残余物用二乙醚(40mL)洗涤。然后将残余油用冷水(5mL)处理, 将水溶液小心倒出。重复整个步骤, 获得浅褐色的固体 0.19g (37%)。

$^1\text{H-n.m.r.}(\text{CDCl}_3)$ δ 3.30-3.37 (m, 2H, CH_2), 3.51-3.55 (m, 2H, CH_2), 4.69 (s, 1H, OH), 7.59 (d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$, ArH), 7.73 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$, ArH), 8.13 (br s, 1H, NH), 8.30 (s, 1H, H-4), 8.35 (br s, 1H, H-2), 12.47 (br s, 1H, CONH)。

实施例 21: 1-[6-{{[(1S)-1-苯乙基]氨基}吡嗪-2-基]-N-(2-羟乙基)-1H-苯并咪唑-5-酰胺

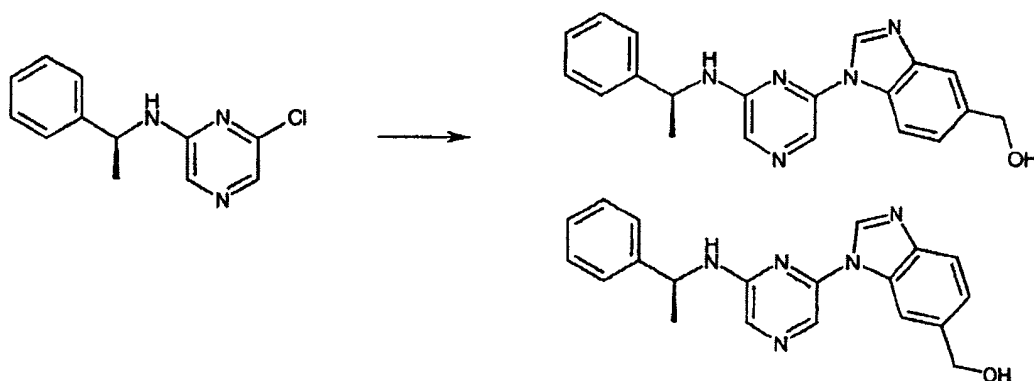


在与实施例 12 相似的一个程序中, 6-氯-N-[(1S)-1-苯乙基]吡嗪-2-胺 (91mg, 0.39mmol)与苯并咪唑-5-羧酸(2-羟乙基)酰胺(88mg, 0.43mmol)的反应提供产物, 该产物通过柱层析纯化(22mg, 14%)。

$^1\text{H-n.m.r.}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.63 (d, 3H, $J=6.9\text{ Hz}$, CH_3), 3.68(2H, dt, $J=5.1\text{ Hz}$, CH_2NH), 3.91 (2H, t, $J=5.1\text{ Hz}$, CH_2OH), 4.98 (m, 1H,

CH), 5.50 (d, 1H, $J=6.0$ Hz, NH), 7.15(1H, t, $J=5.1$ Hz, CONH), 7.28-7.41 (m, 5H, Ar-H), 7.60 (d, 1H, $J=8.4$ Hz, benzimid-H), 7.73 (d, 1H, $J=8.4$ Hz, benzimid-H), 7.88 (s, 1H, pyraz-H), 8.05 (s, 1H, pyraz-H), 8.20 (s, 1H, benzimid-H), 8.40 (s, 1H, benzimid-H).
m/z (ES) 403(M^+H).

实施例 22: [1-(6-{[(1S)-1-苯乙基]氨基}吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基] 甲醇和[1-(6-{[(1S)-1-苯乙基]氨基}吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-6-基] 甲醇



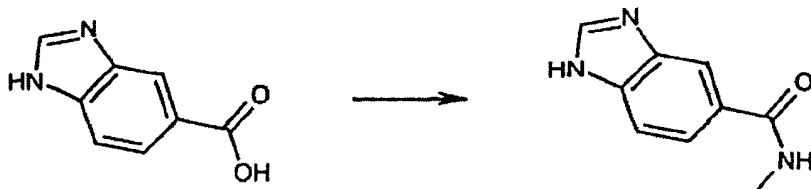
在与实施例 12 相似的一个程序中, 6-氯-N-[(1S)-1-苯乙基]吡嗪-2-胺 (1.07g, 4.6mmol) 与 5-羟甲基苯并咪唑 (0.68 g, Y 4.60mmol) 的反应提供两种产物, 通过柱层析分离: 5-羟甲基异构体 (34mg, 2%); 6-羟甲基异构体 (36mg, 2%)。

(5-羟甲基异构体) $^1\text{H-n.m.r.}(\text{CDCl}_3)\delta$ 1.65 (d, 3H, $J=6.9$ Hz, CH_3), 4.82 (s, 2H, CH_2OH), 5.03 (m, 1H, CH), 5.26 (d, 1H, $J=6.0$ Hz, NH), 7.25-7.40 (m, 6H, Ar-H), 7.68 (d, 1H, $J=8.4$ Hz, benzimid-H), 7.81 (s, 1H, benzimid-H), 7.85 (s, 1H, pyraz-H), 8.12 (s, 1H, pyraz-H), 8.39 (s, 1H, benzimid-H). m/z (ES) 346(M^+H).

(6-羟基甲基异构体) $^1\text{H-n.m.r.}(\text{CDCl}_3)\delta$ 1.63 (d, 3H, $J=6.9$ Hz, CH_3), 4.79 (s, 2H, CH_2OH), 5.03 (m, 1H, CH), 5.42 (d, 1H, $J=6.3$ Hz, NH), 7.25-7.42 (m, 6H, Ar-H), 7.78 (d, 1H, $J=8.4$ Hz, benzimid-H),

7.81 (s, 1H, pyraz-H), 7.90 (s, 1H, benzimid-H), 8.10 (s, 1H, pyraz-H),
8.35 (s, 1H, benzimid-H).m/z (ES) 346 ($M^+ + H$).

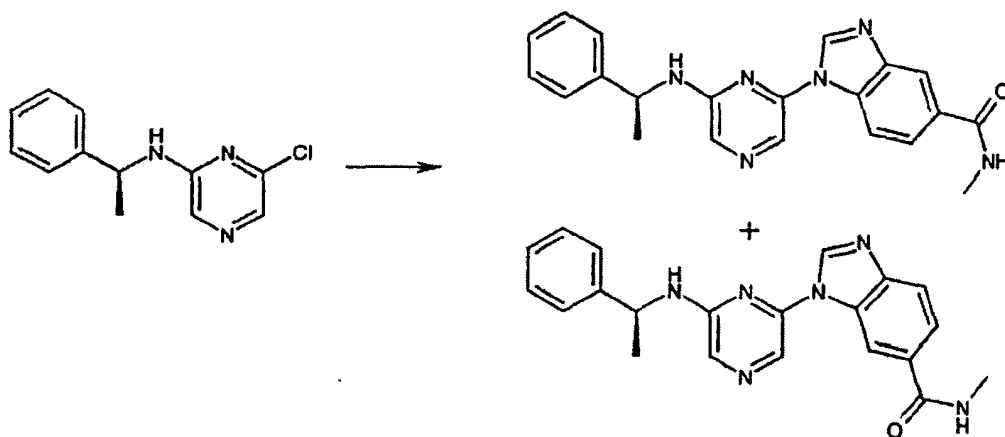
实施例 23: N-甲基-1H-苯并咪唑-5-酰胺



在与实施例 20 相似的一个程序中, 苯并咪唑-5-羧酸与甲基胺水溶液的反应提供收率为 67% 的产物。

$^1\text{H-n.m.r.}(\text{CDCl}_3)$ δ 2.79 (s, 3H, CH_3), 7.59 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$, H-6), 7.71 (dd, 1H, $J=8.4, 1.2\text{Hz}$, H-7), 8.10 (s, 1H, H-4), 8.29 (s, 1H, H-2), 8.36 (br s, 1H, NH), 12.56 (br s, 1H, CONH).

实施例 24: N-甲基-1-(6-[[$(1S)$ -1-苯乙基]氨基]吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-5-酰胺和 N-甲基-1-(6-[[$(1S)$ -1-苯乙基]氨基]吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-6-酰胺



在与实施例 12 相似的一个程序中, 6-氯-N-[$(1S)$ -1-苯乙基]吡嗪-2-胺 (91mg, 0.39mmol) 与 5-羧基苯并咪唑-N-甲酰胺 (75mg, 0.43mmol) 的反应提供通过柱层析分离的两种产物: 5-异构体 (23mg,

16%); 6-异构体(38mg, 26%)。

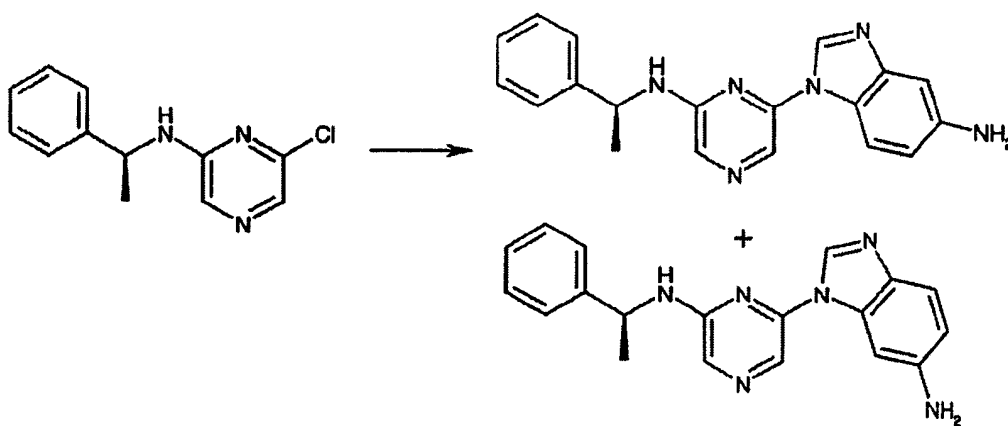
(5-异构体)¹H-n.m.r.(CDCl₃)δ1.67 (d, 3H, *J*= 6.9 Hz, CH₃), 3.06 (d, 3H, *J*= 4.5Hz, NCH₃), 5.01 (m, 1H, CH), 5.58 (br s, 1H, NH), 6.43 (br s, 1H, CONH), 7.30-7.43 (m, 5H, Ph-H), 7.71 (d, 1H, *J*=8.4Hz, benzimid-H), 7.84-7.88 (m, 2H, benzimid-H, pyraz-H), 8.19 (s, 1H, pyraz-H), 8.53 (s, 1H, benzimid-H), 8.57 (s, 1H, benzimid-H).

m/z (ES) 373(M⁺+H)。

(6-异构体)¹H-n.m.r.(CDCl₃)δ1.65 (d, 3H, *J*= 6.9 Hz, CH₃), 3.07 (d, 3H, *J*= 4.5Hz, NCH₃), 5.02 (m, 1H, CH), 5.31 (d, 1H, *J*= 4.8Hz, NH), 6.30 (br s, 1H, CONH), 7.31-7.41 (m, 5H, Ph-H), 7.68 (d, 1H, *J*= 8.4Hz, benzimid-H), 7.81 (d, 1H, *J*=8.4Hz, benzimid-H), 7.92 (s, 1H, pyraz-H), 8.13 (s, 1H, pyraz-H), 8.18 (s, 1H, benzimid-H), 8.49 (s, 1H, benzimid-H).

m/z (ES) 373 (M⁺+H)。

实施例 25: 1-(6-{{[(1S)-1-苯乙基]氨基}吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-5-胺和 1-(6-{{[(1S)-1-苯乙基]氨基}吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-6-胺

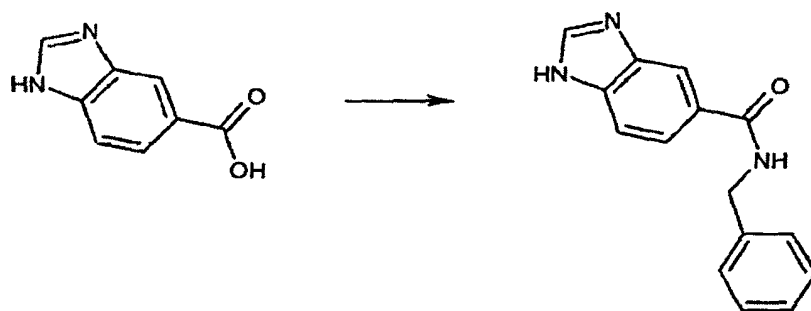


向在 N₂ 下搅拌的一种于无水 DMF (10mL)中的 5-氨基-苯并咪唑 (290mg, 2.2mmol)溶液中加入碳酸铯(980mg)。将所得混合物在 70℃ 搅拌 60 分钟。向其中加入一种于 DMF (5mL)中的 6-氯-N-[(1S)-1-苯

乙基] 吡嗪-2-胺 (470mg)溶液, 然后将所得混合物回流加热 48 小时。在减压下除去 DMF 并将残余物用氯仿稀释。将有机层用 Na_2CO_3 水溶液洗涤, 干燥(Na_2SO_4)并在减压下除去溶剂, 提供粗产物。使用二氯甲烷-甲醇 (95:5 \rightarrow 92: 8)作为洗脱剂从未反应的起始材料中分离两种级分。较高 R_f 的级分称为 6-异构体 (276mg, 42%)。 $^1\text{H-n.m.r.}(\text{CDCl}_3)\delta$ 1.64 (d, 3H, $J=6.9\text{Hz}$, CH_3), 2.90 (br s, 2H, NH_2), 5.05 (m, 1H, CH), 5.21 (d, 1H, NH), 6.70 (dd, 1H, $J=8.7, 2.1\text{Hz}$, benzimid-H), 6.97 (d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$, benzimid-H), 7.28-7.43 (m, 5H, Ph-H), 7.58 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$, benzimid-H), 7.84 (s, 1H, pyraz-H), 8.08 (s, 1H, pyraz-H), 8.21 (s, 1H, benzimid-H). m/z (ES) 331(M^+H). 较低级分称为 5-异构体 (170mg, 26%), $^1\text{H-n.m.r.}(\text{CDCl}_3)\delta$ 1.64 (d, 3H, $J=6.9\text{Hz}$, CH_3), 2.85(br s, 2H, NH_2), 5.01 (m, 1H, CH), 5.19 (d, 1H, NH), 6.70 (dd, 1H, $J=8.7, 2.1\text{Hz}$, benzimid-H), 7.11 (d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$, benzimid-H), 7.29-7.40 (m, 5H, Ph-H), 7.51 (d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$, benzimid-H), 7.81 (s, 1H, pyraz-H), 8.10 (s, 1H, pyraz-H), 8.32 (s, 1H, benzimid-H).

m/z (ES) 331 (M^+H).

实施例 26: N-苄基-1H-苯并咪唑-5-酰胺

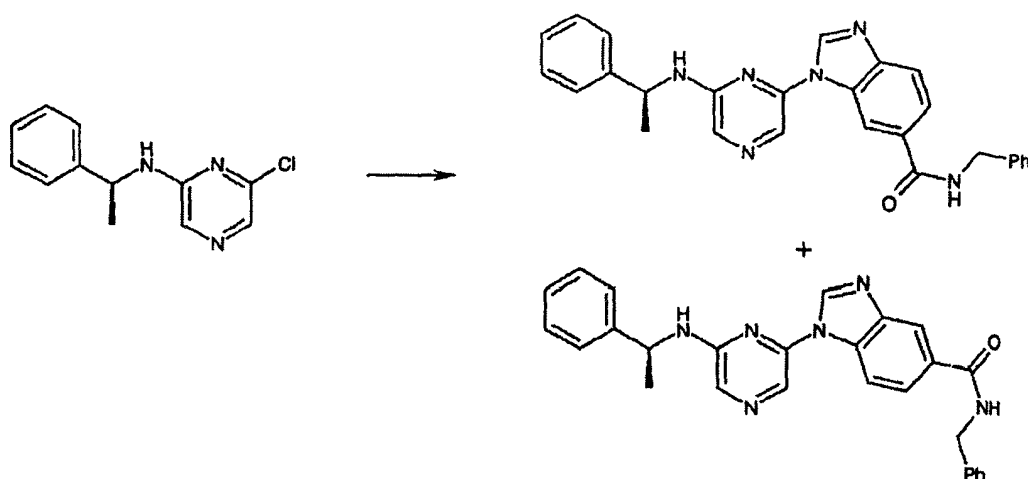


在与实施例 20 相似的一个程序中, 苯并咪唑-5-羧酸(400mg, 2.50mmol)与苄胺的反应提供产物(410mg, 66%)。

$^1\text{H-n.m.r.}(\text{CDCl}_3)\delta$ 4.56 (d, 2H, $J=5.8\text{Hz}$, CH_2), 7.13-7.31 (m,

5H, Ph-H), 7.59 (d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$, H-6), 7.79 (dd, 1H, $J=8.5\text{Hz}$, H-7), 7.96 (br s, 1H, CONH), 8.21 (s, 1H, H-4), 8.29 (s, 1H, H-2)。

实施例 27: N-苄基-1-[6-([(1S)-1-苄乙基]氨基)]吡嗪-2-基]-1H-苯并咪唑-5-酰胺和 N-苄基-1-[6-([(1S)-1-苄乙基]氨基)]吡嗪-2-基]-1H-苯并咪唑-6-酰胺

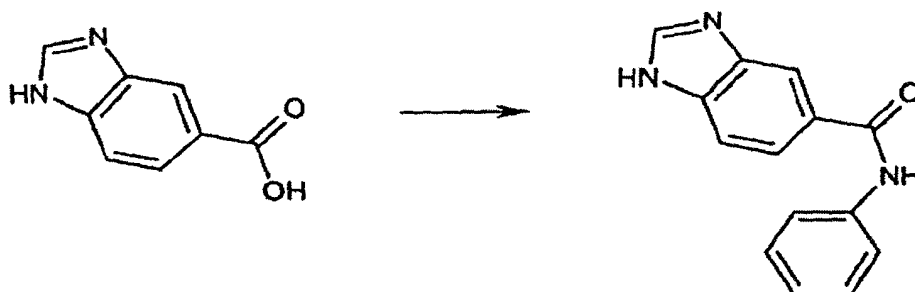


在与实施例 25 相似的一个程序中, 6-氯-N-[(1S)-1-苄乙基]吡嗪-2-胺 (91mg, 0.39mmol) 与 N-苄基-1H-苯并咪唑-5-酰胺 (108mg, 0.43mmol) 的反应提供产物(132mg, 75%), 其是区域异构体的 3:1 混合物。

$^1\text{H-n.m.r.}$ (作为 3:1 混合物) (CDCl_3) δ 1.62 (d, 3H, $J=6.9\text{Hz}$, CH_3), 1.63 (d, 3H, $J=6.9\text{Hz}$, CH_3), 4.68 (d, 2H, $J=5.4\text{Hz}$, CH_2), 4.70 (d, 2H, $J=5.4\text{Hz}$, CH_2), 4.95-5.04 (m, 1H, CH), 5.55 (d, 1H, NH), 5.61 (d, 1H, NH), 6.80(t-like, 1H, CONH), 6.92(t-like, 1H, CONH), 7.22-7.40 (m, Ph-H, Ph-H), 7.66 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$, benzimid-H), 7.71 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$, benzimid-H), 7.80-7.85 (m, benzimid-H), 7.91 (s, 1H, benzimid-H), 8.05 (s, 1H, pyraz-H), 8.13 (s, 1H, pyraz-H), 8.25 (s, 1H, benzimid-H), 8.38 (s, 1H, pyraz-H), 8.46 (s, 1H, benzimid-H), 8.59 (s, 1H, pyraz-H)。

m/z (ES) 449($M^+ + H$)。

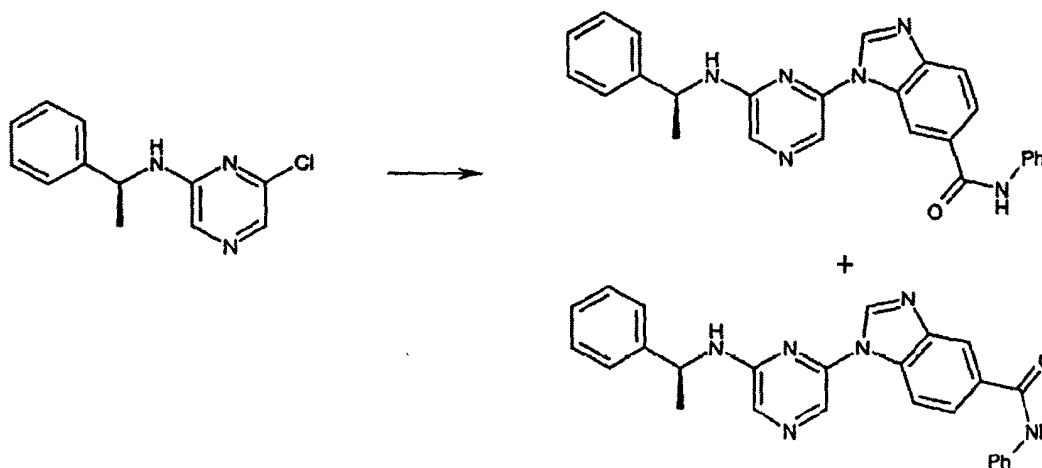
实施例 28: N-苯基-1H-苯并咪唑-5-酰胺



在与实施例 20 相似的一个程序中, 苯并咪唑-5-羧酸(400mg, 5.50mmol)与苯胺(510mg, 5.50mmol)的反应提供产物(370mg, 63%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6.83 (m, 1H, Ar-H), 7.08 (m, 2H, Ar-H), 7.53-7.74 (m, 4H, Ar-H), 8.13-8.31 (m, 2H, Ar-H + CONH), 9.57 (s, 1H, H-2)。

实施例 29: 1-(6-[[[(1S)-1-苯乙基]氨基]吡嗪-2-基]-N-苯基-1H-苯并咪唑-5-酰胺和 1-(6-[[[(1S)-1-苯乙基]氨基]吡嗪-2-基]-N-苯基-1H-苯并咪唑-6-酰胺



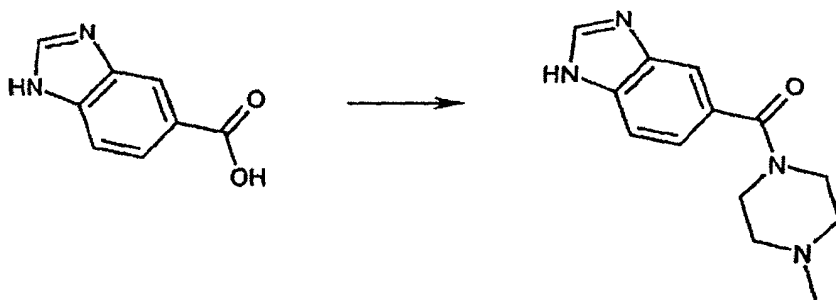
在与实施例 25 相似的一个程序中, 6-氯-N-[(1S)-1-苯乙基]吡嗪-2-胺 (91mg, 0.39mmol)与 N-苯基-1H-苯并咪唑-5-酰胺 (102mg, 0.43mmol)的反应提供产物(100mg, 59%), 其是区域异构体的 2:1 混

合物。

$^1\text{H-n.m.r.}$ (作为 2:1 混合物) (CDCl_3) δ 1.61 (d, 3H, $J=6.9\text{Hz}$, CH_3), 1.62 (d, 3H, $J=6.9\text{Hz}$, CH_3), 4.94-5.03 (m, CH, CH), 5.55 (d, 1H, NH), 5.62 (d, 1H, NH), 7.18-7.45 (m, Ph-H, Ph-H), 7.61-7.83 (m, benzimid-H and Ph-H), 7.85 (s, 1H, pyraz-H), 7.90 (s, 1H, pyraz-H), 8.06 (s, 1H, pyraz-H), 8.12 (s, 1H, pyraz-H), 8.33 (s, 1H, benzimid-H), 8.36 (s, 1H, benzimid-H), 8.46 (s, 1H, benzimid-H), 8.49 (s, 1H, CONH), 8.52 (s, 1H, CONH), 8.57 (s, 1H, benzimid-H).

m/z (ES) 435 ($\text{M}^+\text{+H}$).

实施例 30: 5-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]-1H-苯并咪唑

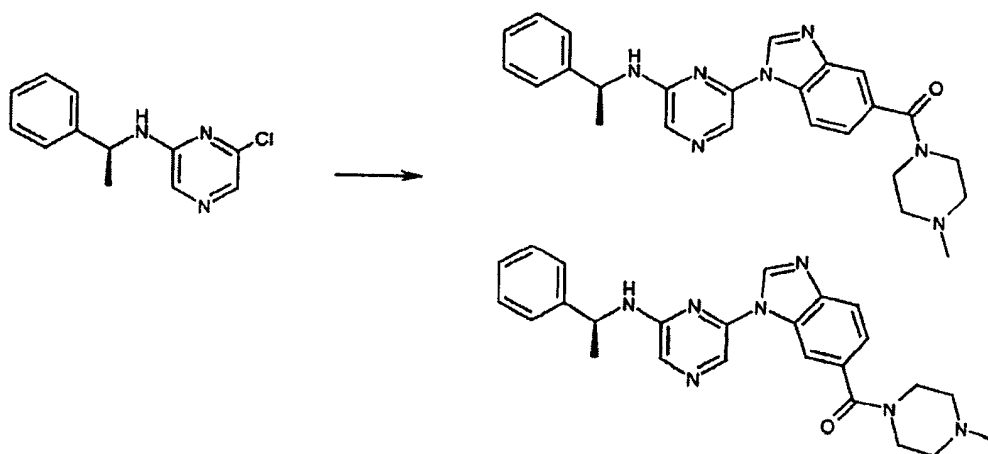


在与实施例 20 相似的一个程序中, 苯并咪唑-5-羧酸(400mg, 2.50mmol)与 N-甲基哌嗪(550mg, 5.0mmol)的反应提供产物(380mg, 63%)。

$^1\text{H-n.m.r.}$ (CDCl_3) δ 2.33 (s, 3H, CH_3), 2.44 (br s, 4H, CH_2), 3.70 (br s, 4H, CH_2), 7.25 (s, 1H, ArH), 7.66 (br s, 1H, ArH), 7.87 (s, 1H, ArH), 11.88 (s, 1H, H-2).

m/z (ES) 245($\text{M}^+\text{+H}$).

实施例 31: 6-{5-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]-1H-苯并咪唑-1-基}-N-[(1S)-1-苯乙基]吡嗪-2-胺和 6-{6-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]-1H-苯并咪唑-1-基}-N-[(1S)-1-苯乙基]吡嗪-2-胺



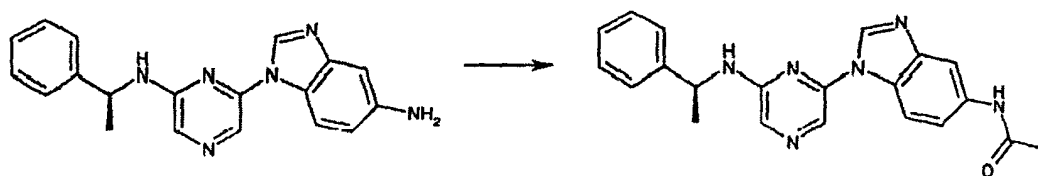
在与实施例 25 相似的一个程序中, 6-氯-N-[(1S)-1-苯乙基]吡嗪-2-胺 (91mg, 0.39mmol) 与 5-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]-1H-苯并咪唑 (105mg, 0.43mmol) 的反应提供产物, 它们是通过柱层析分离的区域异构体的一种混合物: 6-异构体(58mg, 34%)、5-异构体(68mg, 40%)。

(5-异构体)¹H-n.m.r.(CDCl₃)δ1.63 (d, 3H, *J* = 6.9Hz, CH₃), 2.33 (s, 3H, NCH₃), 2.44 (br s, 4H, CH₂), 3.67 (br s, 4H, CH₂), 5.01 (m, 1H, CH), 5.48 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz, NH), 7.26-7.38 (m, 6H, Ar-H), 7.65 (d, 1H, *J* = 8.4Hz, benzimid-H), 7.85 (s, 1H, benzimid-H), 7.89 (s, 1H, pyraz-H), 8.09 (s, 1H, pyraz-H), 8.41 (s, 1H, benzimid-H).
m/z (ES) 442(M⁺+H)。

(6-异构体)¹H-n.m.r.(CDCl₃)δ1.63 (d, 3H, *J* = 6.9Hz, CH₃), 2.31 (s, 3H, NCH₃), 2.43 (br s, 4H, CH₂), 3.4-3.9 (br m, 4H, CH₂), 4.99 (m, 1H, CH), 5.54 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz, NH), 7.23-7.39 (m, 6H, Ar-H), 7.83-7.85 (m, 2H, Ar-H, pyraz-H), 8.07 (s, 1H, benzimid-H), 8.12 (s, 1H, pyraz-H), 8.44 (s, 1H, benzimid-H).

m/z (ES) 442(M⁺+H)。

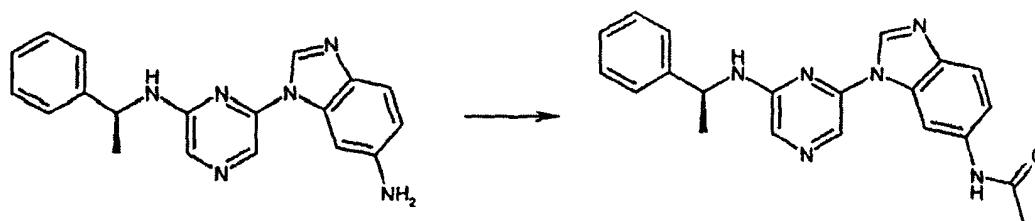
实施例 32: N-[1-(6-[[[(1S)-1-苯乙基]氨基]吡嗪-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基]乙酰胺



向在 N_2 下搅拌的一种于无水 THF (2mL) 中的 2-(S- α -甲基苄氨基)-6-(5-氨基-苯并咪唑-1-基)-吡嗪 (66mg, 0.2mmol) 的溶液中加入三乙胺 (41mg, 0.4mmol)。将该溶液在 0°C 冷却并向其中加入乙酰氯 (17mg, 0.22mmol)，然后将所得混合物在室温搅拌。18 小时后，将该溶液倒入水中 (30mL) 并将产物提取至氯仿中 ($2 \times 20\text{mL}$)。将组合的有机层干燥 (Na_2SO_4) 并在减压下除去溶剂以提供淡黄色的固体粗产物。使用二氯甲烷-甲醇 (200:15) 作为洗脱剂进行柱层析以分离淡黄色固体产物 (38mg)。

$^1\text{H-n.m.r.}(\text{CDCl}_3)\delta$ 1.63 (d, 3H, $J=6.6\text{Hz}$, CH_3), 2.21 (s, 3H, CH_3), 5.00 (m, 1H, CH), 5.43 (d, 1H, $J=5.7\text{Hz}$, NH), 7.27-7.38 (m, 5H, ArH), 7.49 (d, 1H, $J=9.0\text{Hz}$, benzimid-H), 7.61 (d, 1H, $J=9.0\text{Hz}$, benzimid-H), 7.74 (br s, 1H, CONH), 7.84 (s, 1H, pyraz-H), 7.90 (s, 1H, benzimid-H), 8.11 (s, 1H, pyraz-H), 8.36 (s, 1H, benzimid-H).
m/z (ES) 373($\text{M}^+\text{+H}$).

实施例 33: N-[1-(6-{[(1S)-1-苄乙基]氨基}吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-6-基]乙酰胺



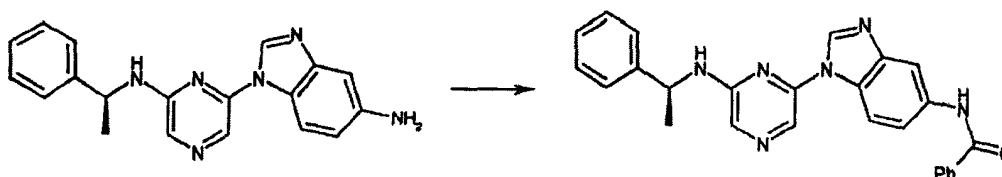
在与实施例 32 相似的一个程序中，2-(S- α -甲基苄胺)-6-(6-氨基-苯并咪唑-1-基)-吡嗪 (66mg, 0.20mmol) 与乙酰氯 (17mg, 0.22mmol)

的反应在层析后提供产物(70mg, 94%)。

$^1\text{H-n.m.r.}(\text{CDCl}_3)\delta$ 1.65 (d, 3H, $J=6.9\text{Hz}$, CH_3), 2.22 (s, 3H, CH_3), 5.07 (m, 1H, CH), 5.29 (d, 1H, $J=6.3\text{Hz}$, NH), 7.28-7.43 (m, 6H, ArH, benzimid-H), 7.72 (d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$, benzimid-H), 7.84 (s, 1H, pyraz-H), 8.12 (s, 1H, pyraz-H), 8.27 (s, 1H, benzimid-H), 8.34 (s, 1H, benzimid-H).

m/z (ES) 373 (M^++H)。

实施例 34: N-[1-(6-[[[(1S)-1-苯乙基]氨基]吡嗪-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基]苯甲酰胺

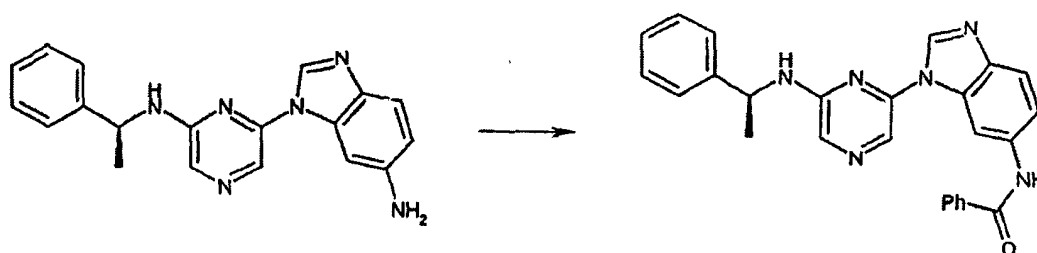


在与实施例 32 相似的一个程序中, 1-(6-[[[(1S)-1-苯乙基]氨基]吡嗪-2-基]-1H-苯并咪唑-5-胺(33mg, 0.10mmol)与苯甲酰氯(14mg, 0.10mmol)的反应在层析后提供产物(23mg, 53%)。

$^1\text{H-n.m.r.}(\text{CDCl}_3)\delta$ 1.64 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$, CH_3), 5.02 (m, 1H, CH), 5.33 (d, 1H, $J=4.5\text{Hz}$, NH), 7.27-7.68 (m, 10H, ArH), 7.85 (s, 1H, pyraz-H), 7.90-7.93 (m, 2H, benzimid-H), 8.03 (s, 1H, benzimid-H), 8.06 (s, 1H, CONH), 8.10 (s, 1H, pyraz-H), 8.38 (s, 1H, benzimid-H).

m/z (ES) 435(M^++H)。

实施例 35: N-[1-(6-[[[(1S)-1-苯乙基]氨基]吡嗪-2-基]-1H-苯并咪唑-6-基]苯甲酰胺

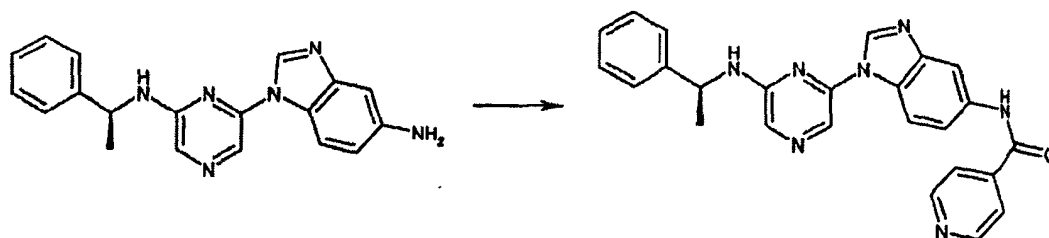


在与实施例 32 相似的一个程序中, 1-(6-[[1-1-苯乙基]氨基]吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-6-胺 (50mg, 0.15mmol)与苯甲酰氯(21mg, 0.15mmol)的反应在层析后提供产物(50mg, 76%)。

$^1\text{H-n.m.r.}(\text{CDCl}_3)\delta$ 1.64 (d, 3H, $J=6.6\text{Hz}$, CH_3), 5.11 (m, 1H, CH), 5.31 (d, 1H, $J=6.6\text{Hz}$, NH), 7.16-7.58 (m, 10H, ArH), 7.78 (d, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$, benzimid-H), 7.83 (s, 1H, benzimid-H), 7.90 (d, 1H, $J=8.1\text{ Hz}$, benzimid-H), 7.97 (s 1H, CONH), 8.15 (s, 1H, pyraz-H), 8.35 (s, 1H, pyraz-H), 8.51 (s, 1H, benzimid-H).

m/z (ES) 435(M^++H).

实施例 36: N-[1-(6-[[1S]-1-苯乙基]氨基}吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基]异烟酰胺



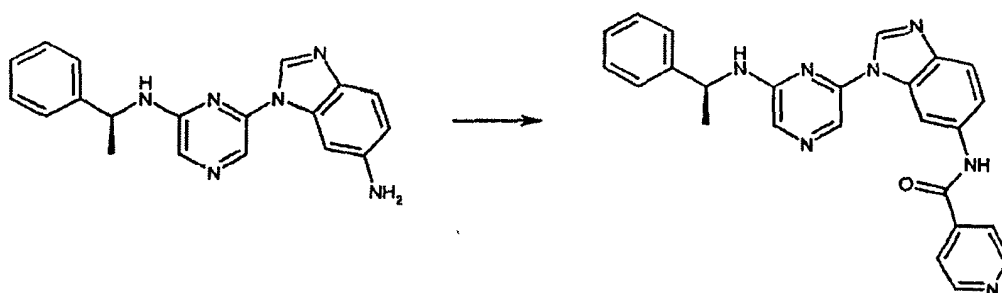
在与实施例 32 相似的一个程序中, 1-(6-[[1S]-1-苯乙基]氨基}吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-5-胺 (33mg, 0.10mmol)与盐酸异烟酰氯 (20mg, 0.11mmol)的反应在层析后提供产物(10mg, 23%)。

$^1\text{H-n.m.r.}(\text{CDCl}_3)\delta$ 1.56 (d, 3H, $J=6.9\text{Hz}$, CH_3), 4.98 (m, 1H, CH), 6.21 (d, 1H, $J=6.0\text{Hz}$, NH), 7.11-7.37 (m, 5H, ArH), 7.59 (d, 1H, $J=9.0\text{Hz}$, benzimid-H), 7.65 (d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$, benzimid-H), 7.81 (d, 2H, $J=5.7\text{Hz}$, pyrid-H), 7.87 (s, 1H, pyraz-H), 8.01 (s,

1H, pyraz-H), 8.10 (s, 1H, benzimid-H), 8.32 (s, 1H, benzimid-H), 8.72 (d, 2H, $J=5.7\text{Hz}$, pyrid-H), 9.58 (s, 1H, CONH).

m/z (ES) 436($M^+ + H$).

实施例 37: N-[1-(6-[[*(1S)*-1-苯乙基]氨基]吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-6-基]异烟酰胺

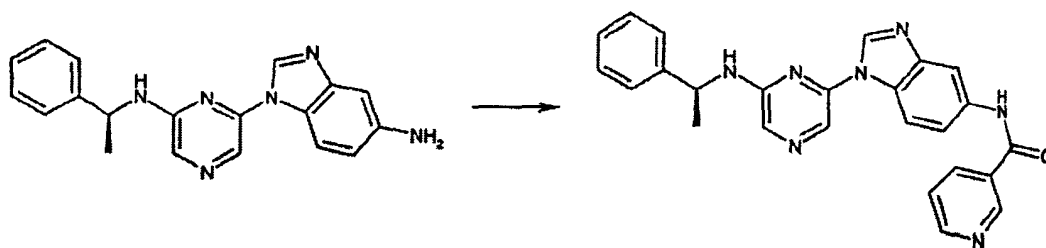


在与实施例 32 相似的一个程序中, 1-(6-[[*(1S)*-1-苯乙基]氨基]吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-6-胺 (33mg, 0.10mmol) 与盐酸异烟酰氯 (20mg, 0.11mmol) 的反应在层析后提供产物(10mg, 23%)。

$^1\text{H-n.m.r.}(\text{CDCl}_3)\delta$ 1.63 (d, 3H, $J=6.9\text{Hz}$, CH_3), 5.11 (m, 1H, CH), 5.40 (d, 1H, $J=6.3\text{Hz}$, NH), 7.18-7.42 (m, 6H, ArH, CONH), 7.73-7.79 (m, 3H, benzimid-H), 7.83 (s, 1H, pyraz-H), 8.10 (s, 1H, pyraz-H), 8.36 (br s, 2H, pyrid-H), 8.48 (s, 1H, benzimid-H), 8.79 (d, 2H, $J=5.7\text{Hz}$, pyrid-H).

m/z (ES) 436($M^+ + H$).

实施例 38: N-[1-(6-[[*(1S)*-1-苯乙基]氨基]吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基]烟酰胺

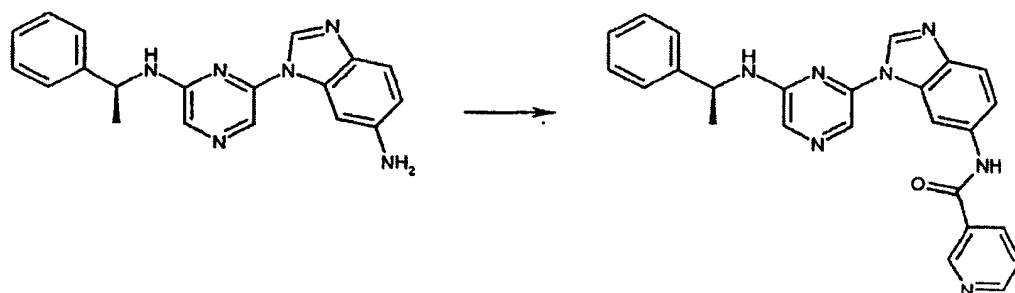


在与实施例 32 相似的一个程序中, 1-(6-{[(1S)-1-苯乙基]氨基}吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-5-胺(33mg, 0.10mmol)与盐酸烟酰氯(20mg, 0.11mmol)的反应在层析后提供产物。

$^1\text{H-n.m.r.}(\text{CDCl}_3)\delta$ 1.48 (d, 3H, $J=6.9\text{Hz}$, CH_3), 4.91 (m, 1H, CH), 6.59 (d, 1H, $J=5.7\text{Hz}$, NH), 7.11-7.32 (m, 6H, ArH, pyrid-H), 7.58 (d, 1H, $J=9.0\text{Hz}$, benzimid-H), 7.83 (s, 1H, benzimid-H), 7.91 (s, 1H, pyraz-H), 8.07 (s, 1H, benzimid-H), 8.20 (d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$, pyrid-H), 8.24 (s, 1H, pyraz-H), 8.61 (d, 1H, $J=4.6\text{Hz}$, pyrid-H), 9.12 (s, 1H, pyrid-H), 9.80 (s, 1H, CONH).

m/z (ES) 436(M^++H).

实施例 39: N-[1-(6-{[(1S)-1-苯乙基]氨基}吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-6-基]烟酰胺



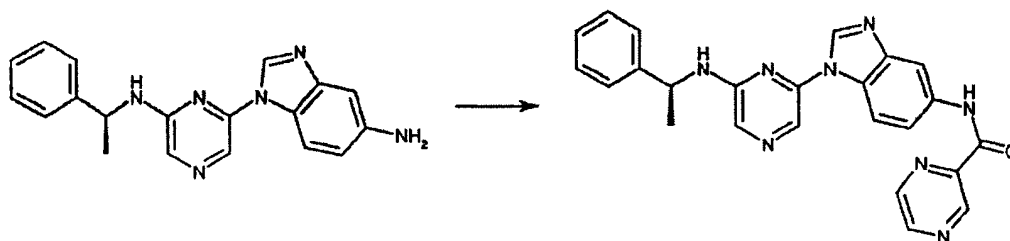
在与实施例 32 相似的一个程序中, 1-(6-{[(1S)-1-苯乙基]氨基}吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-6-胺(33mg, 0.10mmol)与盐酸异烟酰氯(20mg, 0.11mmol)的反应提供产物(27mg, 62%)。

$^1\text{H-n.m.r.}(\text{CDCl}_3)\delta$ 1.62 (d, 3H, $J=6.6\text{Hz}$, CH_3), 5.12 (m, 1H, CH), 5.41 (d, 1H, $J=6.0\text{Hz}$, NH), 7.17-7.21 (m, 1H, Ar-H), 7.26-7.29 (m, 1H, Ar-H), 7.39-7.45 (m, 4H, ArH, pyrid-H), 7.76 (d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$, benzimid-H), 7.82 (s, 1H, pyraz-H), 8.11 (s, 1H, pyraz-H), 8.21 (d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$, pyrid-H), 8.33 (s, 1H, CONH).8.35 (s, 1H, Ar-H), 8.47 (s, 1H, pyrid-H), 8.76(1H, d, $J=4.5\text{Hz}$, pyrid-H),

9.13 (s, 1H, pyrid.-H).

m/z (ES) 436(M^+ +H).

实施例 40: N-[1-(6-{[(1S)-1-苯乙基]氨基}吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基]吡嗪-2-酰胺

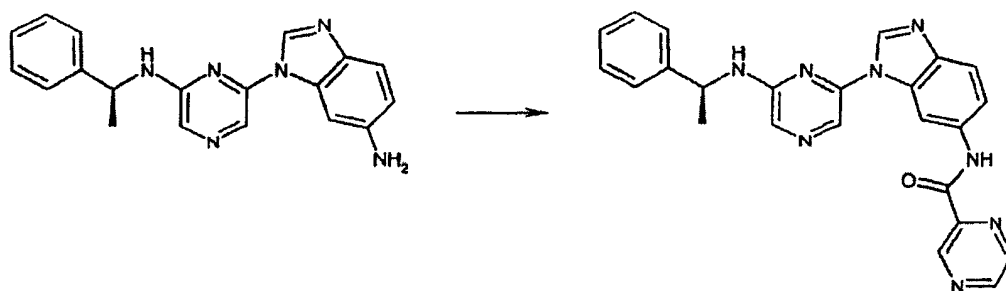


在与实施例 32 相似的一个程序中, 1-(6-{[(1S)-1-苯乙基]氨基}吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-5-胺 (33mg, 0.10mmol)与吡嗪-2-羰基氯 (0.11mmol) (通过将吡嗪-2-羧酸与于二氯甲烷中的草酰氯在室温反应而制备)的反应在层析后提供产物(24mg, 55%)。

$^1\text{H-n.m.r.}(\text{CDCl}_3)\delta$ 1.65 (d, 3H, $J=6.9$ Hz, CH_3), 5.04 (m, 1H, CH), 5.35 (d, 1H, $J=6.0$ Hz, NH), 7.28-7.41 (m, 5H, Ar-H, pyrid.-H), 7.71 (s, 1H, pyraz.-H), 7.87 (s, 1H, pyraz.-H), 8.12 (s, 1H, pyraz.-H), 8.21 (s, 1H, benzimid.-H), 8.40 (s, 1H, pyraz.-H), 8.61-8.62 (m, 1H, benzimid.-H), 8.81 (d, 1H, $J=2.4$ Hz, benzimid.-H), 9.55 (d, 1H, $J=1.2$ Hz, benzimid.-H), 9.78 (s, 1H, CONH).

m/z (ES) 437(M^+ +H).

实施例 41: N-[1-(6-{[(1S)-1-苯乙基]氨基}吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-6-基]吡嗪-2-酰胺

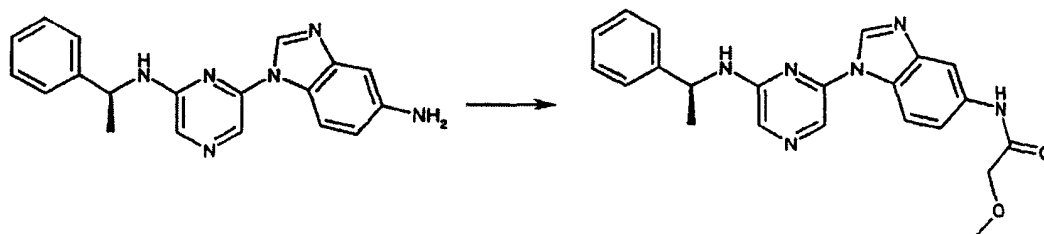


在与实施例 32 相似的一个程序中, 1-(6-{[(1S)-1-苯乙基]氨基}吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-6-胺 (33mg, 0.10mmol) 与盐酸异烟酰氯 (0.11mmol) (通过将吡嗪-2-羧酸与于二氯甲烷中的草酰氯在室温反应而制备) 的反应在层析后提供产物(28mg, 64%)。

$^1\text{H-n.m.r.}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.67 (d, 3H, $J=6.9$ Hz, CH_3), 5.18 (m, 1H, CH), 5.39 (d, 1H, $J=6.3$ Hz, NH), 7.23-7.46 (m, 6H, Ar-H, pyrid-H), 7.82 (d, 1H, $J=9.0$ Hz, benzimid-H), 7.84 (s, 1H, pyraz-H), 8.18 (s, 1H, pyraz-H), 8.39 (s, 1H, pyraz-H), 8.61-8.62 (m, 1H, pyraz-H), 8.81-8.84 (m, 2H, Ar-H), 9.52 (d, 1H, $J=1.2$ Hz, benzimid-H), 9.81 (s, 1H, CONH).

m/z (ES) 437(M^++H).

实施例 42: 2-甲氧基-N-[1-(6-{[(1S)-1-苯乙基]氨基}吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基]乙酰胺

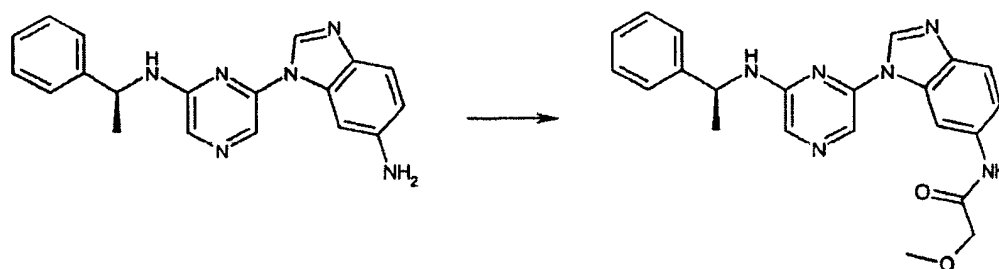


在与实施例 32 相似的一个程序中, 1-(6-{[(1S)-1-苯乙基]氨基}吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-5-胺 (33mg, 0.10mmol) 与甲氧乙酰氯 (12mg, 0.11mmol) 的反应在层析后提供产物(20mg, 50%)。

$^1\text{H-n.m.r.}(\text{CDCl}_3)\delta 1.64$ (d, 3H, $J=6.9\text{Hz}$, CH_3), 3.55 (s, 3H, OCH_3), 4.07 (s, 2H, CH_2), 5.02 (m, 1H, CH), 5.27 (d, 1H, $J=6.3$ Hz, NH), 7.30-7.40 (m, 5H, Ar-H), 7.54 (dd, 1H, $J=8.7, 1.5$ Hz, benzimid-H), 7.66 (d, 1H, $J=8.7$ Hz, benzimid-H), 7.85 (s, 1H, pyraz-H), 8.01 (s, 1H, benzimid-H), 8.11 (s, 1H, pyraz-H), 8.35 (s, 1H, CONH), 8.38 (s, 1H, benzimid-H).

m/z (ES) 403($\text{M}^+\text{+H}$).

实施例 43: 2-甲氧基-N-[1-(6-[[$(1S)$ -1-苯乙基]氨基]吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-6-基]乙酰胺

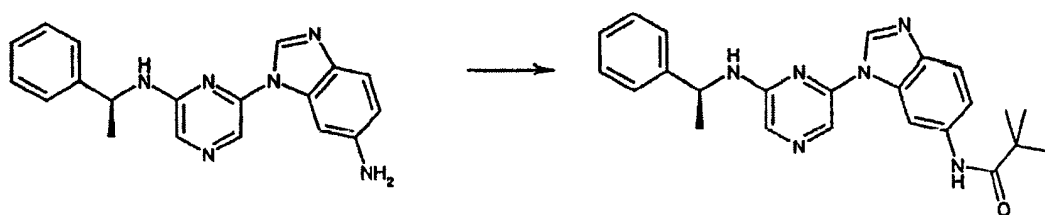


在与实施例 32 相似的一个程序中, 1-(6-[[$(1S)$ -1-苯乙基]氨基]吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-6-胺 (33mg, 0.10mmol)与甲氧基乙酰氯 (20mg, 0.11mmol)的反应在层析后提供产物(10mg, 25%)。

$^1\text{H-n.m.r.}(\text{CDCl}_3)\delta 1.64$ (d, 3H, $J=6.9\text{Hz}$, CH_3), 3.54 (s, 3H, OCH_3), 4.06 (s, 2H, CH_2), 5.08 (m, 1H, CH), 5.36 (d, 1H, $J=6.3$ Hz, NH), 7.24-7.42 (m, 6H, Ar-H), 7.76 (d, 1H, $J=8.7$ Hz, benzimid-H), 7.81 (s, 1H, pyraz-H), 8.14 (s, 1H, pyraz-H), 8.35 (s, 1H, benzimid-H), 8.39 (s, 1H, CONH), 8.52 (d, 1H, $J=1.5$ Hz, benzimid-H).

m/z (ES) 403($\text{M}^+\text{+H}$).

实施例 44: N-[1-(6-[[$(1S)$ -1-苯乙基]氨基]吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-6-基]-2,2-二甲基丙酰胺

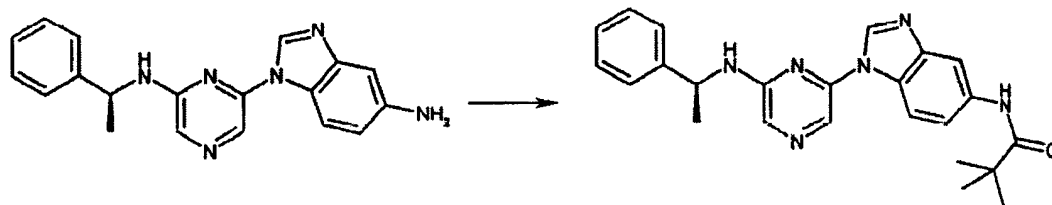


向在 N_2 下搅拌的一种于无水 THF (2mL) 中的 2- (苄氨基)-6- (5-氨基-苯并咪唑-1-基)-吡嗪 (33mg, 0.1mmol) 的溶液中加入三乙胺 (381, 0.3mmol)。将该溶液在 0°C 冷却并向其中加入 pivalic acid (12mg, 0.11mmol) 和 EDC (23mg, 0.12mmol), 然后将所得混合物在室温搅拌。在 64 小时后, 将该溶液用水稀释并用 CHCl_3 ($2 \times 15\text{mL}$) 提取该混合物。将组合的有机层用 10% Na_2CO_3 水溶液洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并在真空中除去溶剂。残余物使用二氯甲烷-甲醇 (100: 6) 作为洗脱剂通过层析而纯化分离纯产物 (15mg)。

$^1\text{H-n.m.r.}(\text{CDCl}_3)\delta$ 1.35 (s, 9H, 3CH_3), 1.65 (d, 3H, $J=6.6\text{Hz}$, CH_3), 5.14 (m, 1H, CH), 5.24 (d, 1H, $J=5.7\text{Hz}$, NH), 7.13 (d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$, Ar-H), 7.29-7.47 (m, 5H, ArH), 7.75 (d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$, benzimid-H), 7.81 (s, 1H, pyraz-H), 8.17 (s, 1H, pyraz-H), 8.35 (s, 1H, benzimid-H), 8.69 (s, 1H, CONH).

m/z (ES) 415 ($\text{M}^+\text{+H}$).

实施例 45: N-[1-(6-{[(1S)-1-苯乙基]氨基}吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基]2,2-二甲基丙酰胺



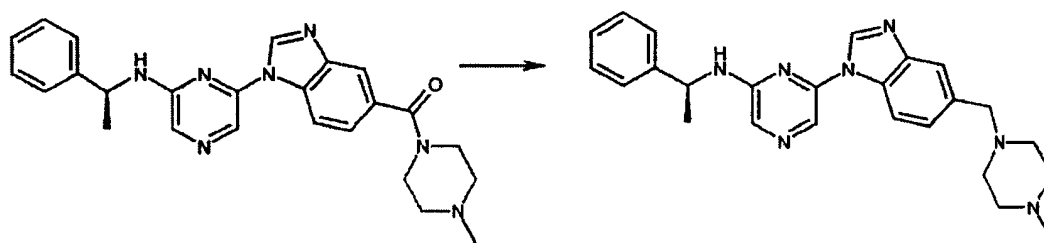
在与实施例 44 相似的一个程序中, 1- (6-{[(1S)-1-苯乙基]氨基}吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-5-胺 (33mg, 0.10mmol) 与 pivalic acid (12mg,

0.11mmol)的反应在层析后提供产物(12mg, 29%)。

$^1\text{H-n.m.r.}(\text{CDCl}_3)\delta$ 1.35 (s, 9H, CH_3), 1.66 (d, 3H, $J=6.9$ Hz, CH_3), 5.14 (m, 1H, CH), 5.24 (d, 1H, $J=6.3$ Hz, NH), 7.13 (d, 1H, $J=8.7$ Hz, Ar-H), 7.29-7.47 (m, 6H, ArH), 7.75 (d, 1H, $J=8.7$ Hz, benzimid-H), 7.81 (s, 1H, pyraz-H), 8.17 (s, 1H, pyraz-H), 8.35 (s, 1H, benzimid.-H), 8.69 (s, 1H, CONH).

m/z (ES) 415(M^++H).

实施例 46: 6-{5-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-1H-苯并咪唑-1-基}-N-[(1S)-1-苯乙基]吡嗪-2-胺



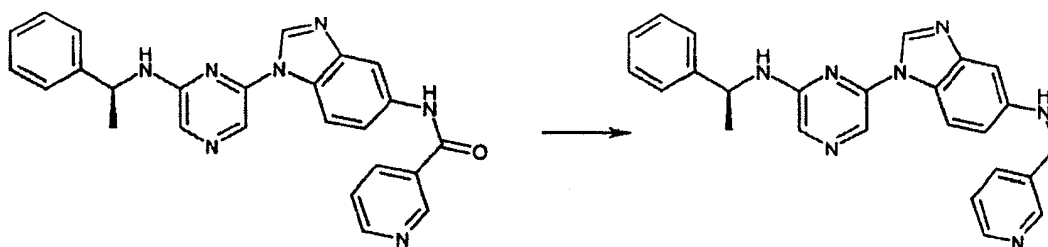
将一种于无水 THF(1mL)中的 6-{5-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]-1H-苯并咪唑-1-基}-N-[(1S)-1-苯乙基]吡嗪-2-胺 (22mg, 0.05mmol) 的溶液加入一种于 THF(1mL)中的 LiAlH_4 (4mg, 0.1mmol)悬浮液中, 并将该混合物回流加热 4 小时。在冷却至室温后, 将该溶液相继用 H_2O (1mL), NaOH 水溶液(1mL, 2M)和 H_2O (5mL)处理。所得混合物用 CHCl_3 ($2 \times 10\text{mL}$)提取并将组合的有机层干燥(Na_2SO_4)。在减压下除去溶剂, 并将产物使用 CH_2Cl_2 -MeOH (10:1 \rightarrow 1:1)作为洗脱剂通过急骤层析纯化以提供黄色固体产物(11mg, 52%)。

$^1\text{H-n.m.r.}(\text{CDCl}_3)\delta$ 1.65 (d, 3H, $J=6.9\text{Hz}$, CH_3), 2.58 (s, 3H, NCH_3), 2.81 (br s, 4H, CH_2), 2.90 (br s, 4H, CH_2), 3.74 (s, 2H, NCH_2), 5.03 (m, 1H, CH), 5.33 (d, 1H, $J=6.0$ Hz, NH), 7.25-7.42 (m, 6H, Ar-H), 7.67 (d, 1H, $J=8.4$ Hz, benzimid-H), 7.77 (s, 1H, benzimid-H), 7.87 (s, 1H, pyraz-H), 8.12 (s, 1H, pyraz-H), 8.39 (s,

1H, benzimid-H).

m/z (ES) 428($M^+ + H$).

实施例 47: 1-(6-{[(1S)-1-苯乙基]氨基}吡嗪-2-基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并咪唑-5-胺

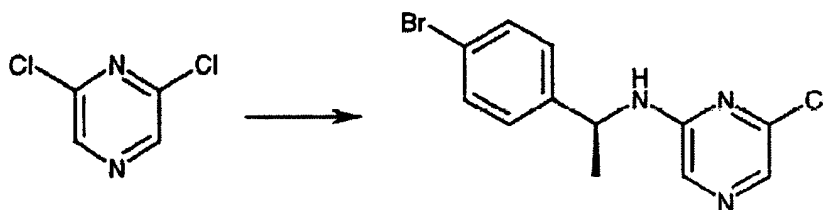


在于实施例 46 相似的一个程序中, N-[1-(6-{[(1S)-1-苯乙基]氨基}吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-5-基]烟酰胺 (33mg, 0.10mmol) 与 $LiAlH_4$ (5.7mg, 0.15mmol) 的反应在层析后提供产物(10mg, 24%)。

1H -n.m.r.($CDCl_3$) δ 1.64 (d, $J=6.9$ Hz, 3H, CH_3), 4.42 (s, 2H, CH_2), 5.01 (m, 1H, CH), 5.20 (d, $J=6.0$ Hz, 1H, NH), 6.66(dd, $J=8.7, 2.1$ Hz, 1H, H-7'), 7.01 (d, $J=2.1$ Hz, 1H, H-4'), 7.25-7.45 (m, 6H, ArH), 7.51 (d, $J=8.7$ Hz, 1H, H-6'), 7.74 (d, $J=7.8$ Hz, 吡啶-H), 7.80 (s, 1H, pyraz-H), 8.09 (s, 1H, pyraz-H), 8.30 (s, 1H, H-2'), 8.53 (d, $J=3.6$ Hz, 1H, 吡啶-H), 8.68 (s, 1H, 吡啶-H).

m/z (ES) 422($M^+ + H$).

实施例 48: N-[(1S)-1-(4-溴苯基)乙基]-6-氯吡嗪-2-胺

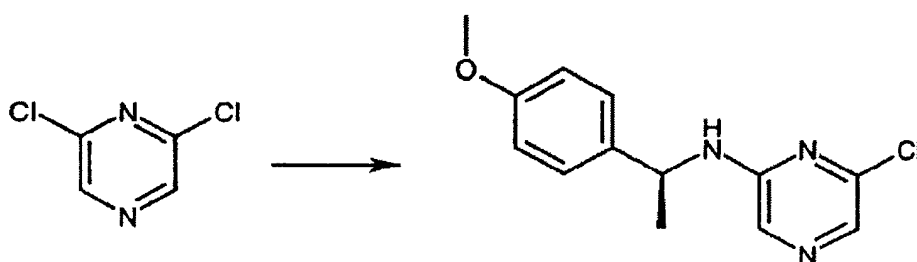


在与实施例 1 相似的一个程序中, 4-溴- α -S-甲基-苄胺 (877mg, 4.4mmol) 与 2,6-二氯吡嗪 (597mg, 4.0mmol) 的反应提供产物(835mg,

67%)。

$^1\text{H-n.m.r.}(\text{CDCl}_3)\delta$ 1.56(d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H, CH_3), 4.86(m, 1H, CH), 5.0(d, 1H, NH), 7.24(AA'XX', 2H, Ar-H), 7.60(s, 1H, pyraz-H), 7.81(s, 1H, pyraz-H)。

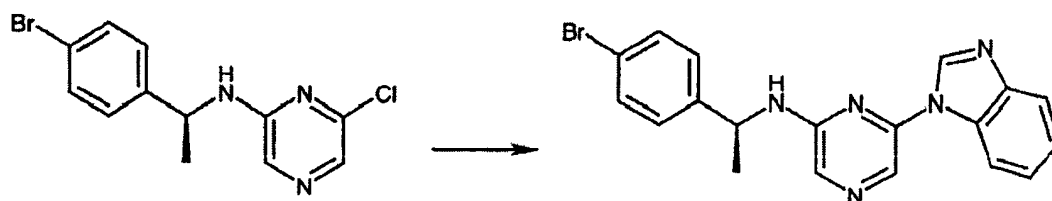
实施例 49: 6-氯-N-[(1S)-1-(4-甲氧苯基)乙基]吡嗪-2-胺



在与实施例 1 相似的一个程序中, 4-甲氧基- α -S-甲基-苄胺 (700mg, 4.6mmol)与 2, 6-二氯吡嗪 (626mg, 4.2mmol)的反应提供产物(873mg, 79%)。

$^1\text{H-n.m.r.}(\text{CDCl}_3)\delta$ 1.56(d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H, CH_3), 3.80(s, 3H, OCH_3), 4.84(m, 1H, CH), 5.01(d, 1H, NH), 6.88(AA'XX', 2H, Ar-H), 7.28(AA'XX', 2H, Ar-H), 7.621(s, 1H, pyraz-H), 7.79(s, 1H, pyraz-H)。

实施例 50: 6-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-[(1S)-1-(4-溴苯基)乙基]吡嗪-2-胺

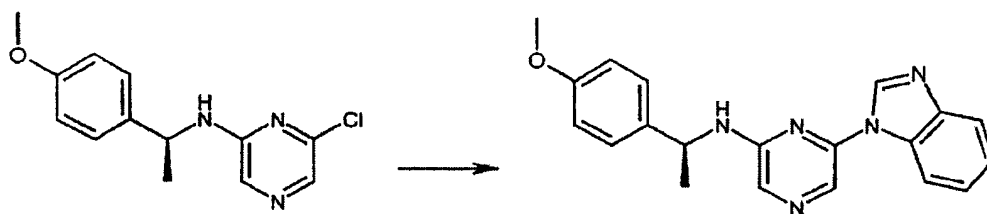


在与实施例 25 相似的一个程序中, N-[(1S)-1-(4-溴苯基)乙基]-6-氯吡嗪-2-胺 (125mg, 0.40mmol)与苯并咪唑(52mg, 0.44mmol)的反应提供产物(66mg, 42%)。

$^1\text{H-n.m.r.}(\text{CDCl}_3)\delta 1.63$ (d, 3H, $J=6.9$ Hz, CH_3), 4.99 (m, 1H, CH), 5.19 (d, 1H, $J=5.1$ Hz, NH), 7.26-7.37 (m, 3H, Ar-H), 7.51 (AA'XX', 2H, Ar-H), 7.65 (d, 1H, $J=8.1$ Hz, benzimid-H), 7.83-7.86 (m, 2H, benzimid-H + pyraz-H), 8.17 (s, 1H, pyraz-H), 8.39 (s, 1H, benzimid-H).

m/z (ES) 396, 394($\text{M}^+\text{+H}$).

实施例 51: 6-(1H-苯并咪唑-1-基)-N-[(1S)-1-(4-甲氧苯基)乙基]吡嗪-2-胺

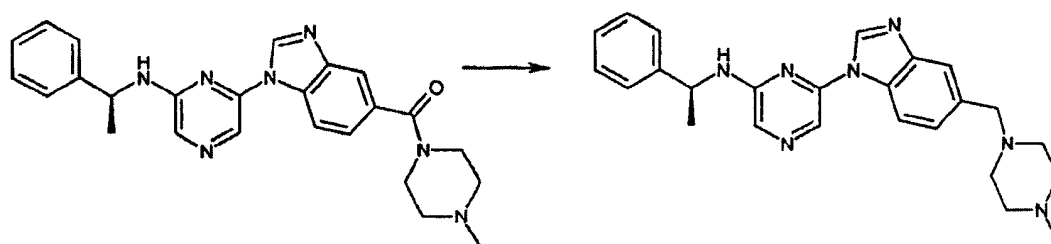


在与实施例 25 相似的一个程序中, 6-氯-N-[(1S)-1-(4-甲氧苯基)乙基]吡嗪-2-胺 (105mg, 0.40mmol)与苯并咪唑(52mg, 0.44mmol)的反应提供产物(57mg, 41%)。

$^1\text{H-n.m.r.}(\text{CDCl}_3)\delta 1.62$ (d, 3H, $J=6.8$ Hz, CH_3), 3.80 (s, 3H, CH_3), 4.99 (m, 1H, CH), 5.31 (br d, 1H, $J=6.2$ Hz, NH), 6.91(AA'XX', 2H, Ar-H), 7.28-7.36 (m, 4H, Ar-H), 7.77 (d, 1H, $J=2.0$ Hz, Ar-H), 7.78 (s, 2H, benzimid-H + pyraz-H), 8.13 (s, 1H, pyraz-H), 8.44 (s, 1H, benzimid-H).

m/z (ES) 346($\text{M}^+\text{+H}$).

实施例 52: 2-(S- α -甲基苄胺)-6-(5-(N-甲基哌嗪-4-基-甲基)-苯并咪唑-1-基)-吡嗪

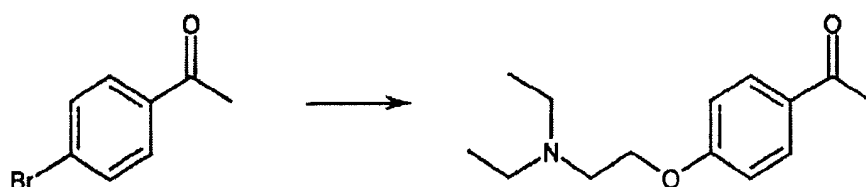


一种于无水 THF (1mL) 中的 3-[6-(S- α -甲基苄基氨基)-吡嗪-2-基]-3H-苯并咪唑-5-羧酸 N-甲基哌嗪基酰胺(22mg, 0.05mmol)溶液加入到 LiAlH_4 (4mg, 0.1mmol) 于 THF(1mL)中的悬浮液中, 回流加热该混合物 4 小时。冷却至室温后, 相继用水 (1mL)、NaOH 水溶液 (1mL, 2M) 和水 (5mL) 处理所述溶液。所得混合物用 CHCl_3 (2 \times 10mL) 提取, 干燥合并的有机层。减压除去溶剂, 用 CH_2Cl_2 -MeOH(10:1 \rightarrow 1:1)作为洗脱剂经急骤层析以提供黄色固体产物(11mg, 52%)。

$^1\text{H-n.m.r.}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.65 (d, 3H, $J=6.9\text{Hz}$, CH_3), 2.58 (s, 3H, NCH_3), 2.81 (br s, 4H, CH_2), 2.90 (br s, 4H, CH_2), 3.74 (s, 2H, NCH_2), 5.03 (m, 1H, CH), 5.33 (d, 1H, $J=6.0\text{Hz}$, NH), 7.25-7.42 (m, 6H, Ar-H), 7.67 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$, benzimid-H), 7.77 (s, 1H, benzimid-H), 7.87 (s, 1H, pyraz-H), 8.12 (s, 1H, pyraz-H), 8.39 (s, 1H, benzimid-H).

m/z (ES) 428($\text{M}^+\text{+H}$).

实施例 53: 1-[4-[2-(二乙氨基)乙氧基]苯基]ethanone

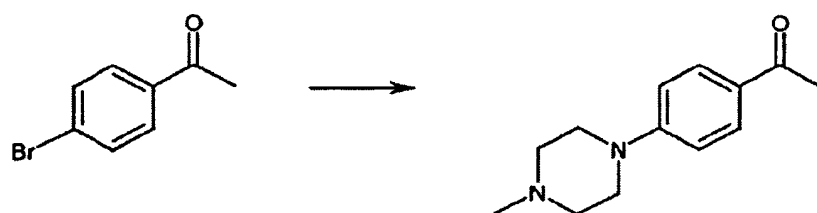


将一种于 DMSO (30ml)中的 4-溴苯乙酮(5g, 25 mmol), 二乙氨基乙醇(3.5g, 38 mmol), K_2CO_3 (2g), 铜粉末(0.5g)和碘化铜(I) (2.5g)

的混合物在 120°C 加热直至 TLC 示出起始材料消耗。在冷却至室温后,将该混合物倒在 NH₃ 水 (28 %, 100ml) 中,用 CH₂Cl₂ (3×100 ml) 提取。将组合的有机提取物干燥(Na₂SO₄), 过滤并在真空中进行 CH₂Cl₂ 蒸馏。将粗产物通过在硅胶上进行柱层析、用 EtOAc-MeOH (95:5)洗脱而纯化, 提供纯化合物(4.85g, 82%)。

¹H-n.m.r.(CDCl₃)δ 0.98 (t, *J*= 7.2 Hz, 6H, NCH₂CH₃), 2.43 (s, 3 H, Ar-C-CH₃), 2.57-2.50 (m, 4 H, NCH₂CH₃), 2.78 (t, *J*= 6.3 Hz, 2 H, ArOCH₂CH₂N), 4.00 (t, *J*= 6.3 Hz, 2 H, ArO-CH₂), 6.85 (d, *J*= 9 Hz, 2 H, ArH), 7.83 (d, *J*= 9 Hz, 2 H, ArH)。

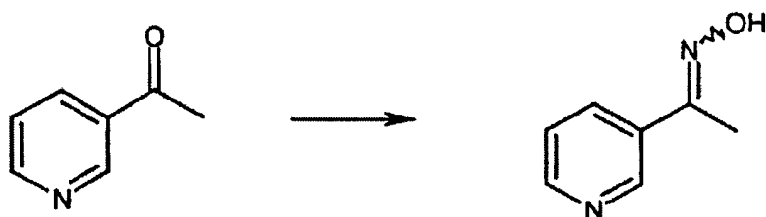
实施例 54: 1-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]ethanone



在与实施例 53 相似的一个程序中, 将 4-溴苯乙酮与 N-甲基哌嗪在存在碳酸钾、铜和碘化铜的情况下反应以提供所需产物, 收率为 82%。

¹H-n.m.r.(CDCl₃)δ 2.35 (s, 3 H, Ar-C-CH₃), 2.52 (s, 3 H, N-CH₃), 2.55 (t, *J*= 5.1 Hz, 4 H, CH₂-N-CH₃), 3.37(dd, *J*= 5.1, 5.1 Hz, 4H, ArNCH₂), 6.89 (AA'XX', 2H, ArH), 7.89 (AA'XX', 2H, ArH)。

实施例 55: 1-吡啶-3-基 ethanone 肟

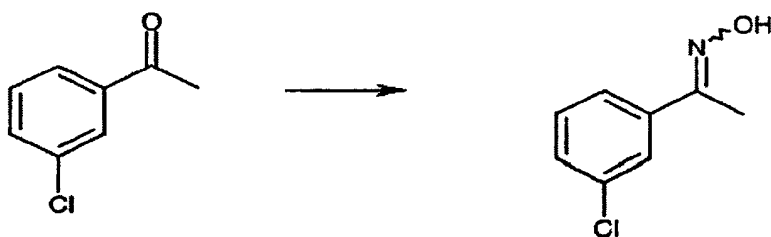


向于水(20 ml)中的盐酸羟胺(3.44g)中加入 NaOH (20%, 30ml)。

立即加入酮(5g, 41 mmol)并将所得混合物在室温搅拌直至 TLC 示出无酮剩余。将溶剂在真空蒸馏掉, 并将残余物用 CH_2Cl_2 ($3 \times 100 \text{ ml}$) 提取, 干燥(Na_2SO_4)。在过滤及除去溶剂后, 将粗制的酮肟从 CH_2Cl_2 /正己烷中重结晶。

$^1\text{H-n.m.r.}(\text{CDCl}_3) \delta 2.31 (\text{s}, 3\text{H}, \text{CH}_3)$, $7.33 (\text{dd}, J=4.8, 4.8 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{ArH})$, $7.97 (\text{ddd}, J=8.1, 1.8, 1.8 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{ArH})$, $8.61 (\text{dd}, J=5.1, 1.8 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{ArH})$, $8.96 (\text{d}, J=1.8 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{ArH})$, $10.62 (\text{s}, 1\text{H}, \text{OH})$ 。

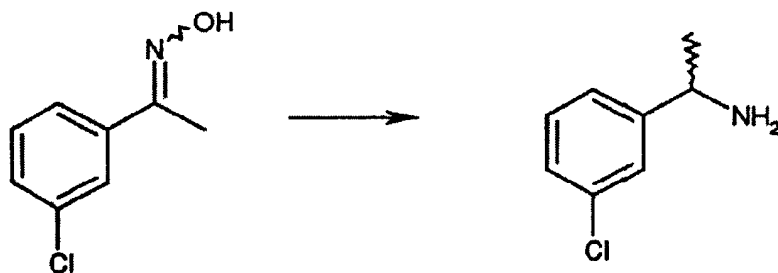
实施例 56: 1-(3-氯苯基) ethanone 肟



将一种酮(2.0g, 13mmol), 盐酸羟胺(0.98g, 14mmol), NaOH (10%, 4ml), 水(6.2ml)和 EtOH (25 ml)的混合物回流加热 2 小时。在冰中冷却之后, 酮肟沉淀, 通过抽吸过滤收集。将该粗产物从 CH_2Cl_2 /正己烷中重结晶(1.88g, 86%)。

$^1\text{H-n.m.r.}(\text{CDCl}_3) \delta 2.28 (\text{s}, 3\text{H}, \text{CH}_3)$, $7.51 (\text{s}, 4\text{H}, \text{ArH})$, $8.67 (\text{s}, 1\text{H}, \text{OH})$ 。

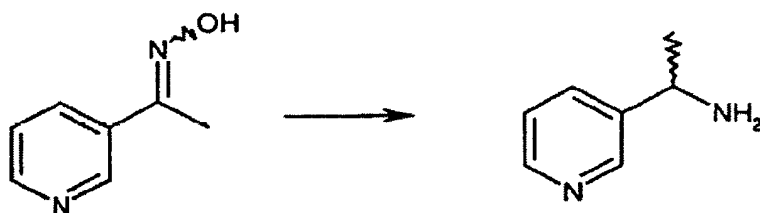
实施例 57: 1-(3-氯苯基)乙胺



将一种于无水 THF (100 ml)中的酮肟(1g, 6mmol)与 LiAlH_4 (0.27g)的混合物在干燥 N_2 下回流加热过夜。将反应混合物在冰水中冷却并用 H_2O (60mL)小心猝灭。将该混合物在室温搅拌半小时, 之后通过 Celite® 过滤。将无机盐用 EtOAc 洗涤($3 \times 100\text{ml}$)。过滤物在减压下浓缩, 用 2M HCl(50ml)稀释并将水相用 Et_2O 洗涤($2 \times 70\text{ml}$)。将水相用 40% NaOH 水溶液碱化并将产物用 Et_2O 提取($3 \times 50\text{ml}$)。组合的有机层用盐水(50ml)洗涤并干燥(MgSO_4)。将溶剂在真空除去以提供纯胺(0.65g, 71%)。

$^1\text{H-n.m.r.}(\text{CDCl}_3)\delta 1.38(\text{d}, J=6.6\text{ Hz}, 3\text{H}, \text{CH-CH}_3), 1.63(\text{br s}, 2\text{H}, \text{NH}_2), 4.13\text{-}4.06(\text{m}, 1\text{H}, \text{CH-CH}_3), 7.23\text{-}7.18(\text{m}, 3\text{H}, \text{ArH}), 7.35(\text{s}, 1\text{H}, \text{ArH})$ 。

实施例 58: 1-吡啶-3-基乙胺

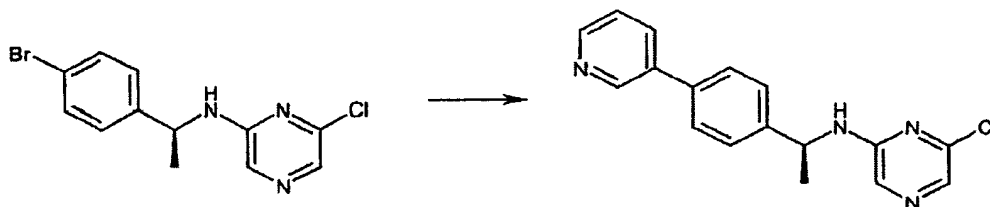


在 0°C 向强力搅拌的酮肟(4.85g, 36 mmol)与 Zn 粉末(12g)的混合物中缓慢加入浓缩的 HCl (50 ml)。当初始的强烈反应平息时, 将混合物回流加热直至 TLC 示出所有酮肟已经被消耗。在冷却至室温后, 将此强酸性混合物用 CH_2Cl_2 提取($2 \times 75\text{ ml}$)。然后将反应混合物用 50% KOH 溶液强力碱化。在除去溶剂后, 残余物用沸腾的 MeOH 提取($4 \times 100\text{ ml}$)。将 MeOH 蒸馏掉以剩下粗提胺, 其可不用进一步纯化而用于随后的反应中。

$^1\text{H-n.m.r.}(\text{CDCl}_3)\delta 1.07(\text{d}, J=6.6\text{ Hz}, 3\text{H}, \text{CH}_3), 1.37(\text{br s}, 2\text{H}, \text{NH}_2), 3.84(\text{q}, J=4.6\text{Hz}, 1\text{H}, \text{CH-CH}_3), 6.93(\text{dd}, J=7.8, 4.8\text{ Hz}, 1\text{H}, \text{ArH}), 7.38(\text{ddd}, J=7.8, 2.1, 1.5\text{ Hz}, 1\text{H}, \text{ArH}), 8.15(\text{dd}, J=$

4.8, 1.5 Hz, 1H, ArH), 8.27(d, $J=2.1$ Hz, 1H, ArH)。

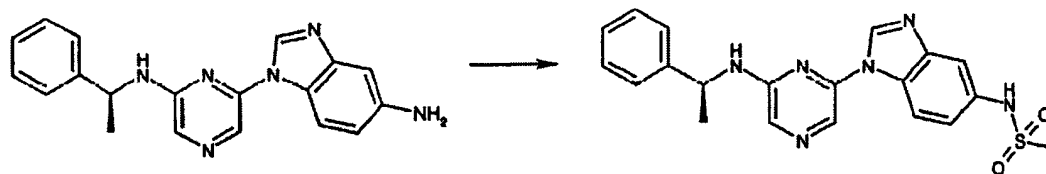
实施例 59: 6-氯-N-[(1S)-1-(4-吡啶-3-基苯基)乙基]吡嗪-2-胺



在氮气下将 N-[(1S)-1-(4-溴苯基)乙基]-6-氯吡嗪-2-胺 (0.117 g, 0.37 mmol), 吡啶-3-硼酸 1, 3-丙二醇环酯(67mg, 0.41 mmol), 四(三苯基膦)钯(0) (65 mg, 0.06 mmol) 与甲苯(4 mL)的混合物用 2M 碳酸钠水溶液(0.2 mL)处理。将所得混合物强力搅拌, 同时回流加热 24 小时。在冷却之后, 将溶液用甲醇和二氯甲烷稀释并将混合物干燥 (MgSO_4) 及过滤。真空除去溶剂产生粗提物, 其通过使用二氯甲烷-二乙醚(90: 10)及然后二氯甲烷-甲醇 (99: 1)作为洗脱剂(50 mg)通过柱层析而纯化。

$^1\text{H-n.m.r.}(\text{CDCl}_3)\delta$ 1.61 (d, 3H, $J=6.9$ Hz, CH_3), 4.97 (m, 1H, CH), 5.42 (d, 1H, $J=6.3$ Hz, NH), 7.33-7.37 (m, 1H, ArH), 7.42-7.56 (m, 4H, ArH), 7.66 (m, 1H, pyraz-H), 7.78 (s, 1H, pyraz-H), 7.83-7.86 (m, 1H, ArH), 8.58 (br s, 1H, pyrid-H), 8.83 (br s, 1H, pyrid-H).
m/z (ES) 313, 311($\text{M}^+\text{+H}$)。

实施例 60: N-1-(6-[[[(1S)-1-苯乙基]氨基]吡嗪-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基]甲磺酰胺

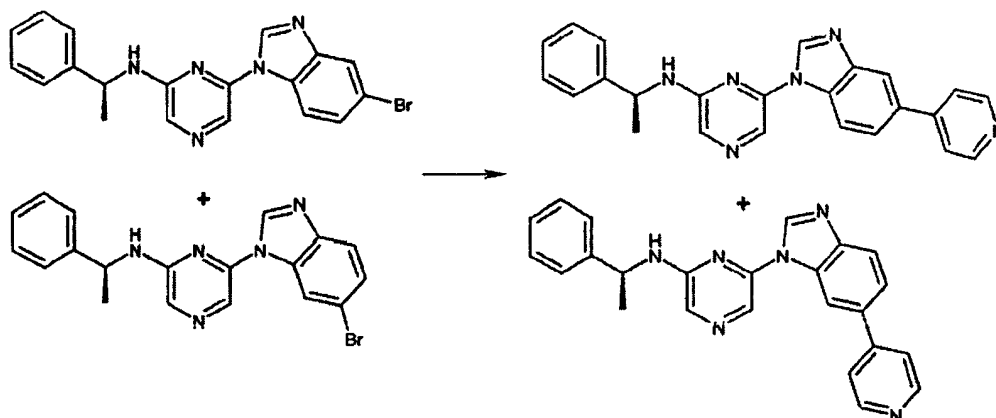


向在 N_2 下搅拌的一种于无水 THF (2mL) 中的 2-(S- α -甲基苄基氨基-6-(5-氨基-苯并咪唑-1-基)-吡嗪 (33mg, 0.1mmol) 的溶液中加入三乙胺(40mg, 0.4mmol)。将该溶液在 0°C 冷却并向其中加入甲磺酰氯 (25mg, 0.2mmol), 然后将所得混合物在室温搅拌。16 小时后, 将溶液倒入水中(30mL)并用氯仿($2 \times 15\text{mL}$)提取产物。组合的有机层用 10% Na_2CO_3 洗涤, 干燥(Na_2SO_4)并在减压下除去溶剂以提供淡黄色的固体粗提产物。使用二氯甲烷-甲醇 (100:6) 作为洗脱剂进行柱层析, 从最极性组分中分离淡黄色固体产物(16mg)。

$^1\text{H-n.m.r.}(\text{CDCl}_3)\delta$ 1.65 (d, 3H, $J=6.9$ Hz, CH_3), 3.00 (s, 3H, CH_3), 5.02 (m, 1H, CH), 5.27 (d, 1H, $J=6.0$ Hz, NH), 7.21-7.40 (m, 6H, ArH), 7.64 (d, 1H, $J=8.7$ Hz, benzimid-H), 7.69 (d, 1H, $J=1.9$ Hz, benzimid-H), 7.88 (s, 1H, pyraz-H), 8.10 (s, 1H, pyraz-H), 8.41 (s, 1H, benzimid-H).

m/z (ES) 409 ($\text{M}^+\text{+H}$).

实施例 61: N-[(1S)-1-苄乙基 1-6-(5-吡啶-4-基-1H-苯并咪唑-1-基) 吡嗪-2-胺和 N-[(1S)-1-苄乙基]-6-(6-吡啶-4-基-1H-苯并咪唑-1-基)吡嗪-2-胺



向搅拌的一种于甲苯(5mL) 中的 6-(5-溴-1H-苯并咪唑-1-基)-N-[(1S)-1-苄乙基] 吡嗪-2-胺和 6-(6-溴-1H-苯并咪唑-1-基)-N-

[(1S)-1-苯乙基] 吡嗪-2-胺 (160mg, 0.4 mmol), 吡啶-4-硼酸频哪醇环酯(91mg, 0.44 mmol) 的 1: 1 混合物溶液中加入四 (三苯基磷) 钯 (46mg, 0.04mmol), 随后加入碳酸钠水溶液(0.22mL, 2M)。然后将该溶液回流下加热 24 小时。在标准程序之后 (见实施例 60), 使用二氯甲烷-甲醇(100: 6)作为洗脱剂进行急骤层析获得作为 1: 1 混合物的产物。

$^1\text{H-n.m.r.}$ (作为 1:1 混合物) (CDCl_3) δ 1.66(d, $J= 6.9\text{Hz}$, 3H, CH_3), 5.07 (m, 1H, CH), 5.25 (d, $J= 6.0\text{Hz}$, 1H, NH), 7.29-7.42 (m, 5H, ArH), 7.52-7.64 (m, 3H), 7.78(d, $J= 8.7\text{Hz}$), 7.88 and 7.90 (s, 1H, pyraz-H), 7.94 (d, 1H, $J= 8.4\text{Hz}$) 8.12 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.19 and 8.20 (s, 1H, pyraz-H), 8.44 and 8.45 (s, 1H, H-2'), 8.68 (d, $J= 3.6\text{Hz}$, 1H, 吡啶-H), 8.68 and 8.71 (d, 1H, $J= 8.7\text{Hz}$, 吡啶-H).

m/z (ES) 393($\text{M}^+\text{+H}$).

筛选

化合物稀释

为进行筛选, 将化合物以 $20\mu\text{M}$ 浓度在 96 孔平板中稀释。将平板在 37°C 保温 30 分钟之后进行分析。

JAK 酪氨酸激酶结构域的产生

以如下方式产生 JAK 激酶结构域:

JAK1:

人 JAK1 的激酶结构域使用如下引物通过聚合酶链反应从 U937 mRNA 中扩增:

XHOI-J1 5'-CCG CTC GAG ACT GAA GTG GAC CCC ACA CAT-3'

J1-KPNI 5'-CGG GGT ACC TTA TTT TAA AAG TGC TTC AAA-3'

将 JAK1 PCR 产物通过 Xho I 和 Kpn I 位点克隆入 pFastBac HTb

表达载体(Gibco)中。然后将 JAK1 质粒转化入感受态 DH10Bac 细胞(Gibco)中, 将产生的重组杆状病毒转染入 Sf9 昆虫细胞中。

JAK2:

人 JAK2 的激酶结构域使用如下引物通过聚合酶链反应从 U937 mRNA 中扩增:

SALI-jk2 5'-ACG CGT CGA CGG TGC CTT TGA AGA CCG GGA T-3'

jk2-NOTI 5'-ATA GTT TAG CGG CCG CTC AGA ATG AAG GTC ATT T-3'

将 JAK2 PCR 产物通过 Sal I 和 Not I 位点克隆入 pFastBac HTc 表达载体(Gibco)中。然后将 JAK2 质粒转化入感受态 DH10Bac 细胞(Gibco)中, 将产生的重组杆状病毒转染入 Sf9 昆虫细胞中。

JAK3:

人 JAK3 的激酶结构域使用如下引物通过聚合酶链反应从 U937 mRNA 中扩增:

XHOI-J3 5'-CCG CTC GAG TAT GCC TGC CAA GAC CCC ACG-3'

J3-KPNI 5'-CGG GGT ACC CTA TGA AAA GGA CAG GGA GTG-3'

将 JAK3 PCR 产物通过 Xho I 和 Kpn I 位点克隆入 pFastBac HTb 表达载体(Gibco)中。然后将 JAK3 质粒转化入感受态 DH10Bac 细胞(Gibco)中, 并将产生的重组杆状病毒转染入 Sf9 昆虫细胞中。

TYK2:

人 TYK2 的激酶结构域使用如下引物通过聚合酶链反应从 A549 mRNA 中扩增:

HT2EK 5'-GGA GCA CTC GAG ATG GTA GCA CAC AAC CAG GTG-3'

ITY2.2R 5'-GGAGCAGGAATCCG GCG CTG CCG GTC AAATCTGG-3'

将 TYK2 PCR 产物通过 EcoRI 位点克隆入 pBlueBacHis2A (Invitrogen)中。将产生的重组 TYK2 杆状病毒转染入 Sf9 昆虫细胞中。

激酶结构域的大规模生产:

将来自 JAK 家族每个成员的杆状病毒制品感染在 High Five 无血清培养基(Invitrogen)中生长的 5 L High Five 细胞(Invitrogen), 细胞密度为大约 $1-2 \times 10^6$ 个细胞/ml。将细胞用病毒在 0.8-3.0 的 MOI 感染。收获细胞并裂解。JAK 激酶结构域通过在 Probond (Invitrogen)镍螯合亲和柱上进行亲和层析而纯化。

分析方案:

在 96 孔中基于捕捉的 ELISA 分析或者在 384 孔 Optiplates (Packard)中使用 Alphascreen 蛋白质酪氨酸激酶试剂盒进行激酶分析。在每种情况中, 使用大约 1.5 μ g 的亲和纯化的 PTK 结构域在存在 50mM HEPES, pH7.5, 10mM MgCl₂, 150mM NaCl 和 10 μ M-1mM ATP 条件下进行。生物素酰化的底物生物素-EGPWLEEEEEAYGWMDf-NH₂ (终浓度 5 μ M)用作底物。在 ELISA 分析中, 在移至抗生物素蛋白包被的 ELISA 平板中后, 使用过氧化物酶连接的抗磷酸酪氨酸抗体 PY20 定量酪氨酸磷酸化。在 Alphascreen 分析中, 在柔和的光线下加入 Alphascreen 磷酸酪氨酸受体珠及随后加入链霉抗生物素供体珠。将 ELISA 平板在 BMG Fluorostar 上读数, Alphascreen 平板在 Packard Fusion Alpha 上读数。在分析中加入抑制剂, 15 分钟后加入 ATP。抑制剂以 DMSO 水溶液的形式加入, DMSO 浓度从不超过 1%。

TEL : JAK 细胞系的建立

将涵盖 TEL 的 1-487 位核苷酸的编码区使用如下寡核苷酸以 U937 mRNA 作为模板通过 PCR 扩增: 5TEL (5'-GGA GGA TCC TGA TCT CTC TCG CTG TGA GAC-3')及 3TEL (5'-AGGC GTC GAC TTC TTC TTC ATG GTT CTG-3')。将一个 BamHI 位点呈递给 5TEL 引物, 一个 Sal I 位点掺入 3TEL 引物中。涵盖 JAK2 (第 2994-3914 位核苷

酸; JAK2F 5'-ACGC GTC GAC GGT GCC TTT GAA GAC CGG GAT-3'; JAK2R 5'-ATA GTT TAG CGG CCG CTC AGA ATG AAG GTC ATT T-3')和JAK3 (第2520—3469位核苷酸; JAK3F 5'-GAA GTC GAC TAT GCC TGC CAA GAC CCC ACG ATC TT-3'; JAK3R 5'-GGA TCT AGA CTA TGA AAA GGA CAG GGA GTG GTG TTT-3')的激酶结构域的区域使用 Taq DNA 聚合酶(Gibco/BRL)以 U937 mRNA 作为模板通过 PCR 产生。将一个 SalI 位点掺入 JAK2 和 JAK3 的正向引物中, 将一个 Not I 位点掺入 JAK2 反向引物中及将一个 Xba I 位点加入 JAK3 的反向引物中。

TEL/Jak2 融合体通过用 BamHI/Sal I 消化 TEL PCR 产物, 用 Sal I/Not I 消化 JAK2 PCR 产物, 随后连接并亚克隆入用 BamHI-Not I 消化的哺乳动物表达载体 pTRE 2(Clontech)中产生(pTELJAK2)。就 JAK3 Sal I/Not I 裂解的激酶结构域而言, 将 PCR 产物与 BamHI/Sal I 裂解的 TEL 产物连接, 随后连接入 BamHI/NotI 裂解的 pTRE2 中(pTELJAK3)。

将携带 pTET-off 质粒(Clontech)的生长因子依赖性骨髓单核细胞系 BaF3 用 pTELJAK2 或 pTELJAK3 转染, 并选择因子非依赖性生长的细胞。将 BaF 3 野生型细胞在 DMEM 10% FCS, 10% WEHI 3B 条件培养基中培养。将 BaF3 TELJAK 细胞在 DMEM 10% Tet-System Approved FBS (无 WEHI 3B 的条件培养基)中培养。

如下进行细胞分析:

通过从培养物中收获细胞制备细胞悬浮液(这个测试中使用的细胞应是晚期对数期生长和高生存能力)。将细胞在校正生长培养基中稀释为 $1.1 \times$ 终浓度(根据细胞系, 从 50000 个细胞/mL 至 200,000 个细胞/mL)。

将要测试的化合物 (10 μ L, 10 \times 终浓度) 加入平底 96 孔平板中。加入细胞悬浮液(90 μ /孔), 并将平板在 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂ 下温育 40 小时。

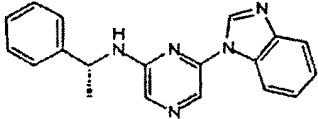
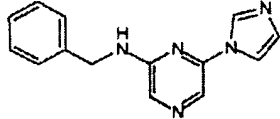
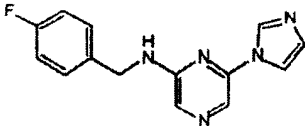
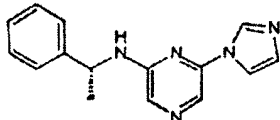
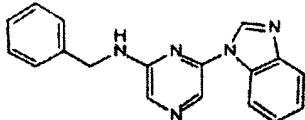
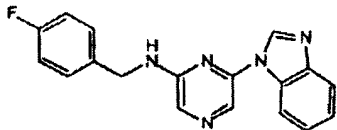
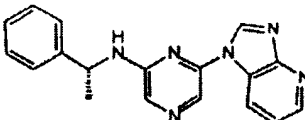
加入 MTT (20 μ L/孔, 于 PBS 中 5mg/mL), 将平板送回培养箱中再温育 6 小时。加入裂解缓冲液(100 μ L/孔, 10% SDS, 0.01N HCl)并将平板在培养箱中贮存过夜。然后在 590nm 读数该平板。

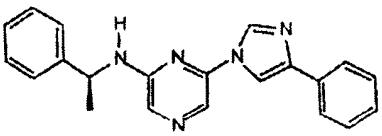
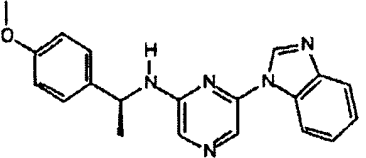
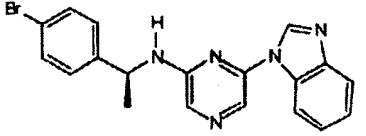
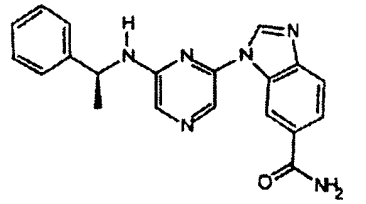
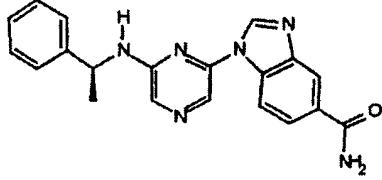
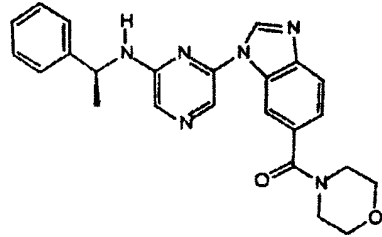
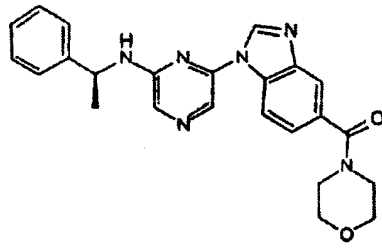
结果:

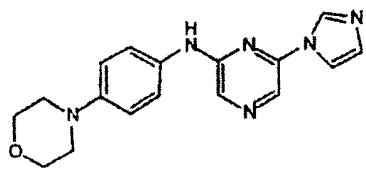
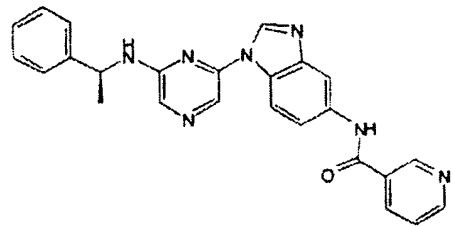
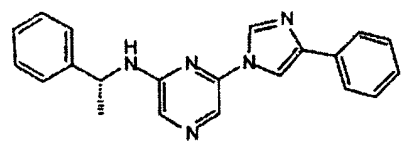
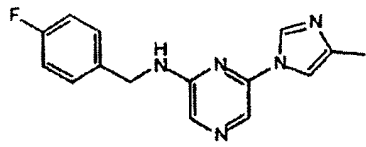
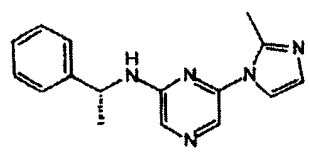
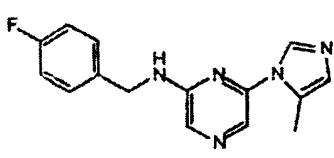
化合物的活性范围在表 3 中示出。在 50 μ M 浓度呈现抑制 50% JAK 活性的能力的化合物指定为“+”(在标准条件下测定, 见方法章节所述)。

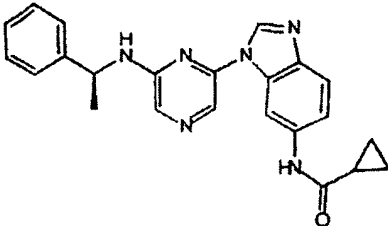
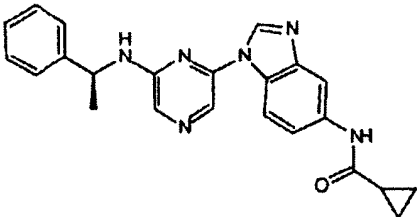
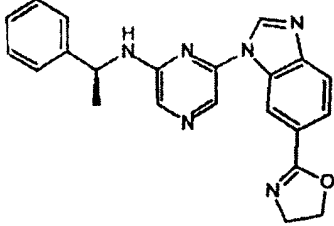
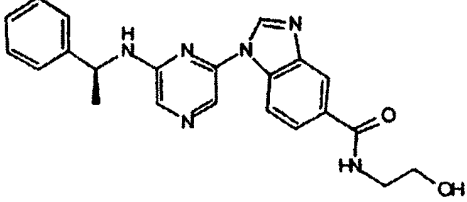
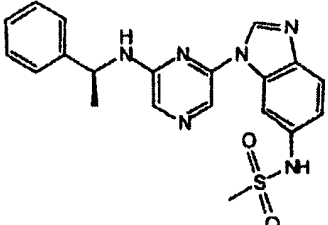
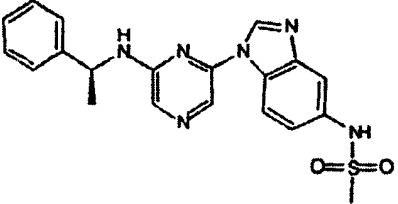
本领域技术人员意识到在不偏离经广泛描述的本发明的精神或范围内, 对如特异的实施方案所示的本发明可以作多种改变和/或修改。因此, 认为所述实施方案均是例证本发明而无限制本发明之意。

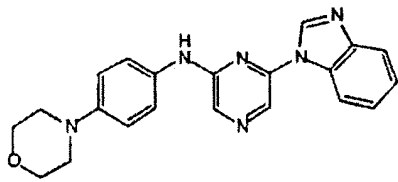
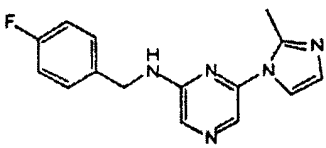
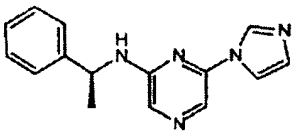
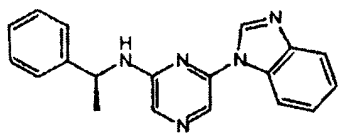
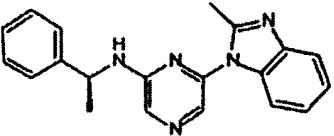
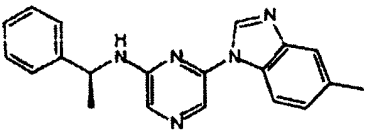
表 3：具有 JAK 抑制活性的二取代的吡嗪

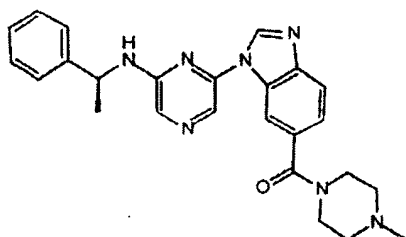
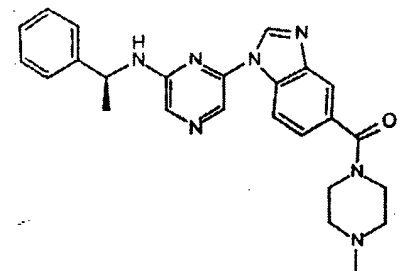
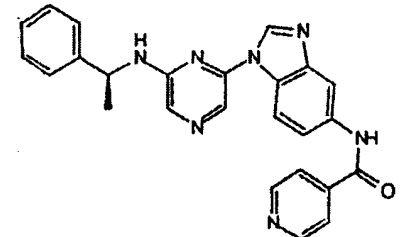
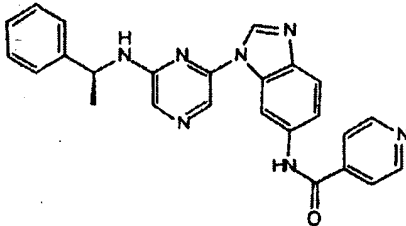
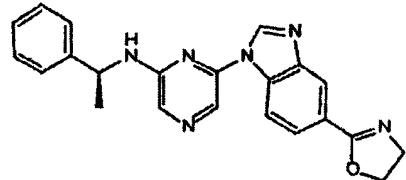
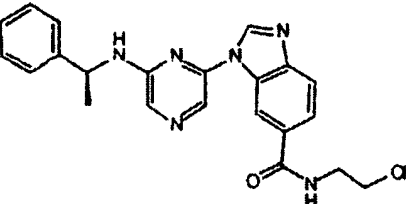
CHEMISTRY	Jak2	Jak3	abl	hck	kdr
 Chemistry 7	+	-	+	+	+
 Chemistry 8	-	-	+	+	-
 Chemistry 9	-	+	-	+	-
 Chemistry 17	-	-	+	+	-
 Chemistry 18	+	+	+	+	-
 Chemistry 19	+	-	+	+	-
 Chemistry 48	-	-	-	-	-

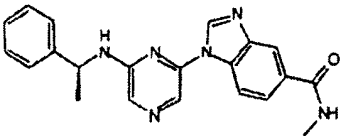
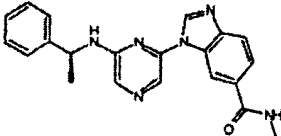
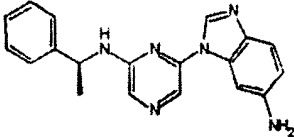
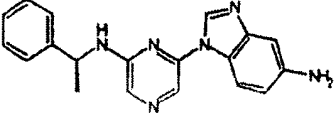
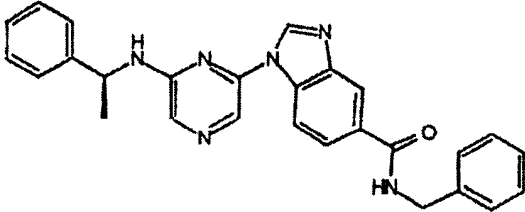
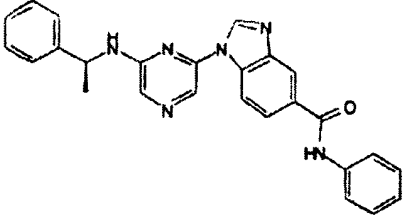
CHEMISTRY	Jak2	Jak3	abl	hck	kdr
 Chemistry 109	-	+	-	+	-
 Chemistry 110	-	-	+	NT	+
 Chemistry 111	-	-	+	NT	+
 Chemistry 112	+	-	+	+	+
 Chemistry 113	+	-	+	+	+
 Chemistry 114	-	-	+	+	+
 Chemistry 115	-	-	+	+	+

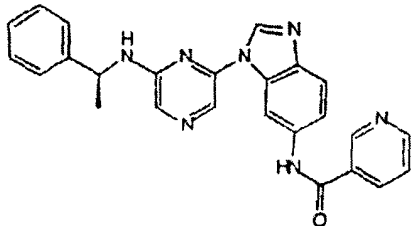
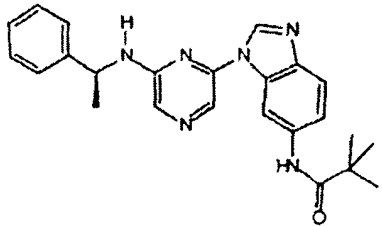
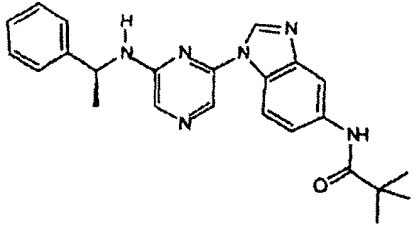
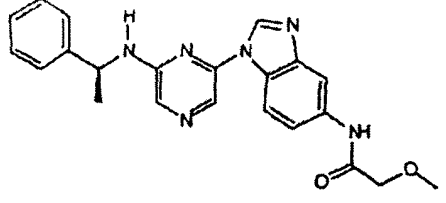
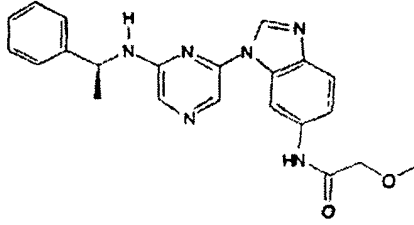
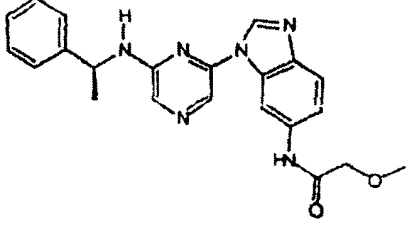
CHEMISTRY	Jak2	Jak3	abl	hck	kdr
	+	-	+	+	-
Chemistry 50					
	+	-	+	+	+
Chemistry 148					
	-	-	+	+	+
Chemistry 55					
	+	-	-	-	-
Chemistry 7					
	-	-	-	+	-
Chemistry 62					
	-	-	+	+	-
Chemistry 63					

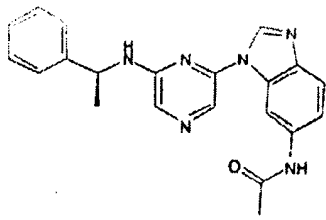
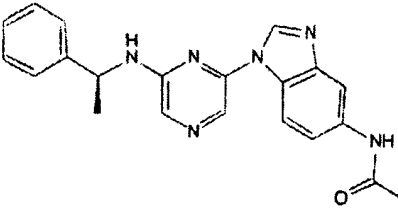
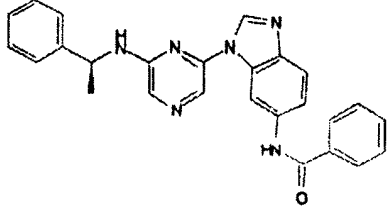
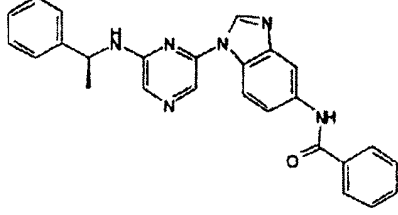
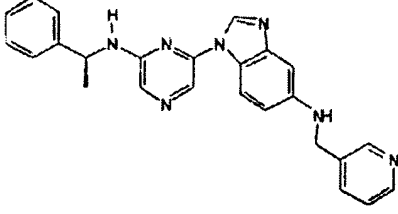
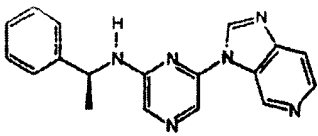
CHEMISTRY	Jak2	Jak3	abl	hck	kdr
 Chemistry 116	-	-	+	+	+
 Chemistry 93	-	-	+	+	+
 Chemistry 120	+	-	+	+	+
 Chemistry 121	+	+	+	+	+
 Chemistry 122	+	-	+	+	+
 Chemistry 124	+	-	+	+	+

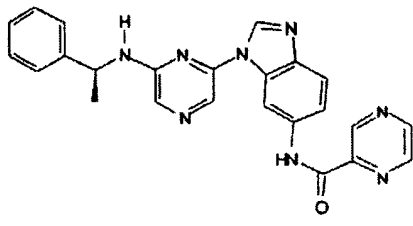
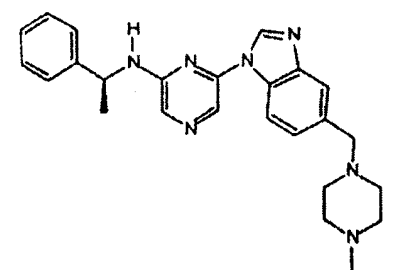
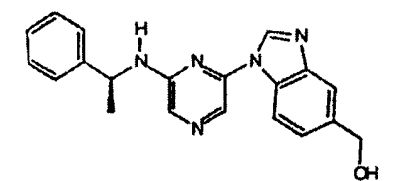
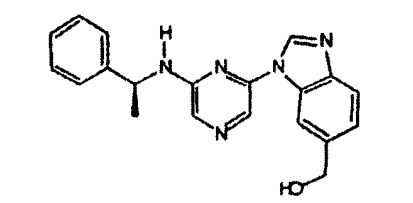
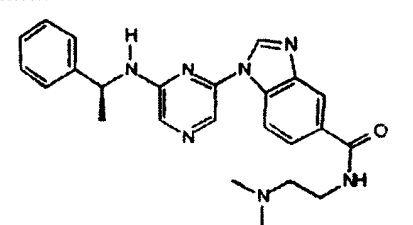
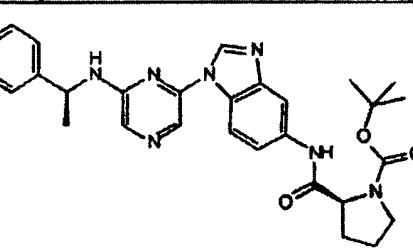
CHEMISTRY	Jak2	Jak3	abl	hck	kdr
 Chemistry 64	-	-	-	+	+
 Chemistry 65	-	+	-	+	-
 Chemistry 66	-	-	+	+	-
 Chemistry 67	+	-	+	+	+
 Chemistry 82	-	-	-	-	-
 Chemistry 84	+	-	+	+	+

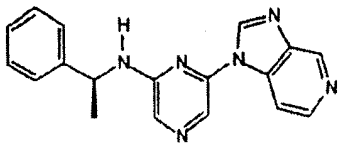
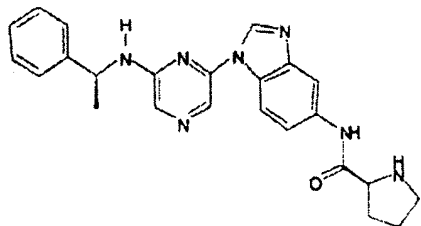
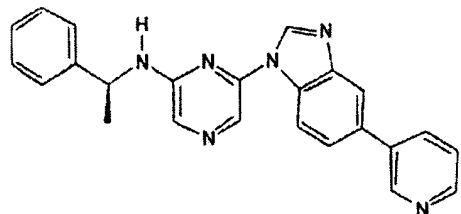
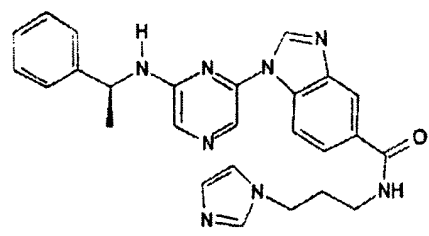
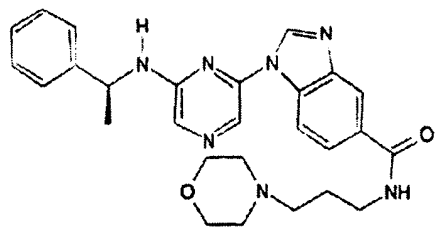
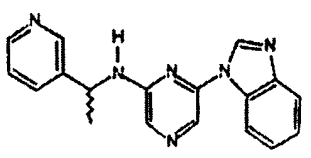
CHEMISTRY	Jak2	Jak3	abl	hck	kdr
	-	-	-	+	-
Chemistry 125					
	-	-	+	+	+
Chemistry 126					
	-	-	+	+	+
Chemistry 127					
	+	-	+	-	+
Chemistry 128					
	-	-	+	+	+
Chemistry 146					
	+	+	+	+	+
Chemistry 147					

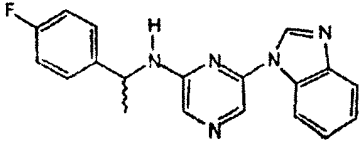
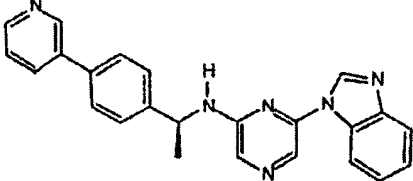
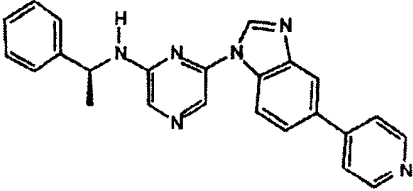
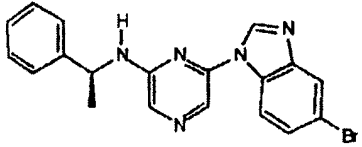
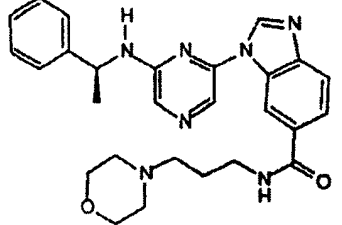
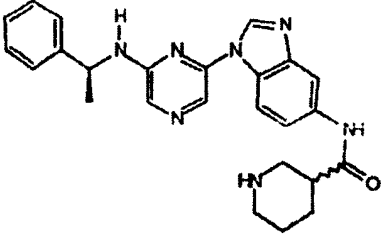
CHEMISTRY	Jak2	Jak3	sbl	hck	kdr
 Chemistry 85	+	-	+	+	+
 Chemistry 86	+	+	+	+	+
 Chemistry 31	+	-	+	+	+
 Chemistry 82	+	-	+	+	+
 Chemistry 93	-	-	+	+	+
 Chemistry 94	-	-	+	+	-

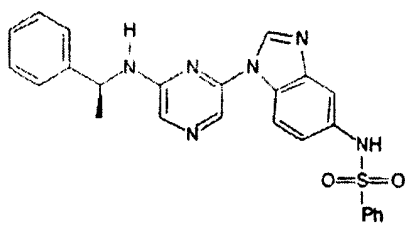
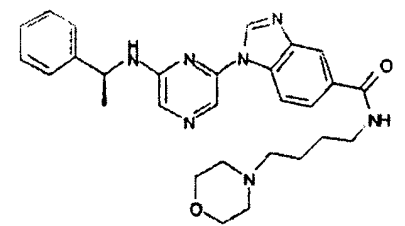
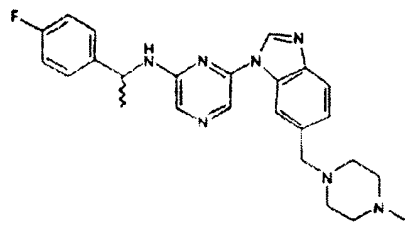
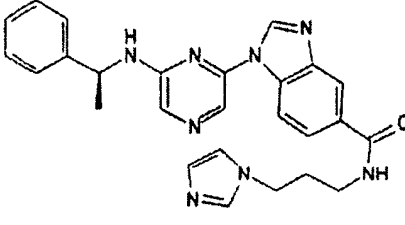
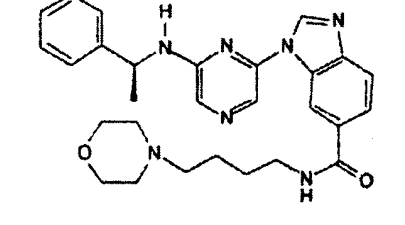
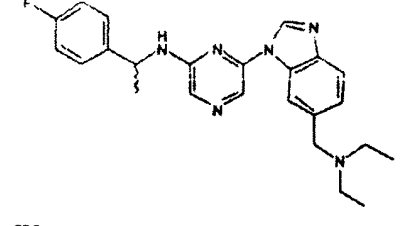
CHEMISTRY	Jak2	Jak3	abl	hck	kdr
	+	-	+	+	+
Chemistry 149					
	+	+	+	+	+
Chemistry 150					
	+	+	+	+	+
Chemistry 151					
	-	-	+	+	+
Chemistry 153					
	+	-	+	+	+
Chemistry 154					
	+	-	+	+	+
Chemistry 160					

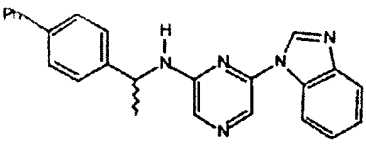
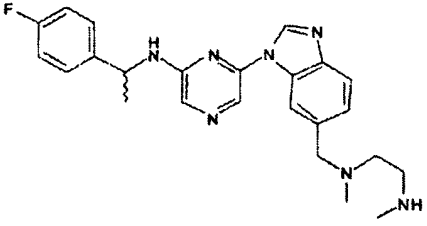
CHEMISTRY	Jak2	Jak3	abi	hck	kdr
 Chemistry 95	+	-	+	+	+
 Chemistry 96	-	-	+	+	+
 Chemistry 107	-	-	+	+	+
 Chemistry 108	-	-	+	+	+
 Chemistry 168	+	+	+	+	+
 Chemistry 189	+	+	+	+	+

CHEMISTRY	Jak2	Jak3	abi	hck	kdr
 <p>Chemistry 161</p>	+	-	-	+	+
 <p>Chemistry 162</p>	-	-	-	+	+
 <p>Chemistry 163</p>	+	-	-	+	+
 <p>Chemistry 164</p>	+	+	-	+	+
 <p>Chemistry 172</p>	+	-	+	+	+
 <p>Chemistry 173</p>	+	-	+	+	+

CHEMISTRY	Jak2	Jak3	abl	hck	kdr
 Chemistry 170	+	+	+	+	+
 Chemistry 179	+	+	-	+	+
 Chemistry 183	+	+	+	+	+
 Chemistry 186	+	-	+	+	+
 Chemistry 188	+	+	+	+	+
 Chemistry 93	+	+	+	+	+

CHEMISTRY	Jak2	Jak3	abl	hck	kdr
 Chemistry 175	+	-	+	+	+
 Chemistry 177	+	+	-	-	+
 Chemistry 182	+	-	+	+	+
 Chemistry 184	+	+	+	+	+
 Chemistry 187	+	-	+	+	+
 Chemistry 190	+	+	+	+	+

CHEMISTRY	Jak2	Jak3	abl	hck	kdr
 Chemistry 193	+	+	-	-	+
 Chemistry 239	+	+	+	+	+
 Chemistry 499	-	-	-	+	+
 Chemistry 169	+	-	+	+	+
 Chemistry 194	+	+	+	+	+
 Chemistry 500	+	-	-	+	+

CHEMISTRY	Jak2	Jak3	abl	hck	kdr
 Chemistry 93	-	-	+	+	-
 Chemistry 501	+	-	-	+	+

在Tel-Jak2转化细胞系中具有抑制活性的代表性吡嗪的剂量应答曲线

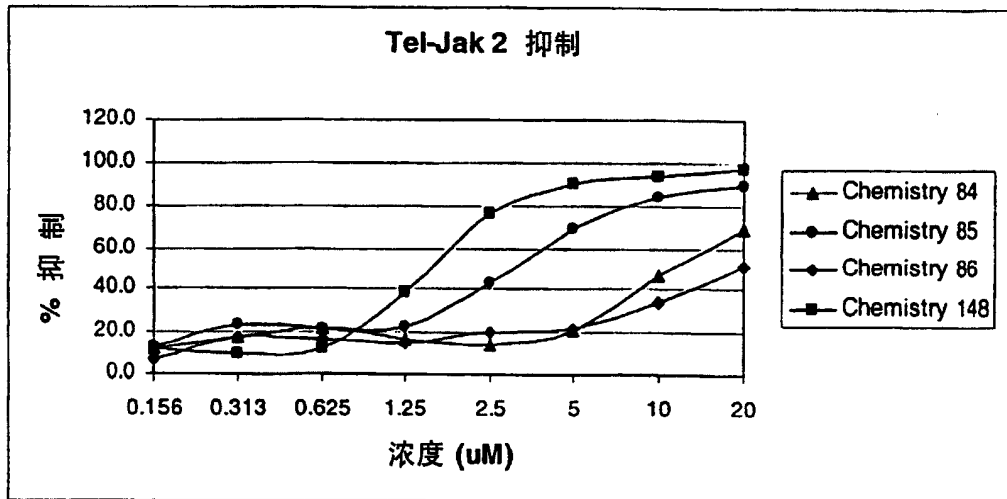


图1

在Tel-Jak3转化细胞系中具有抑制活性的代表性吡嗪的剂量应答曲线

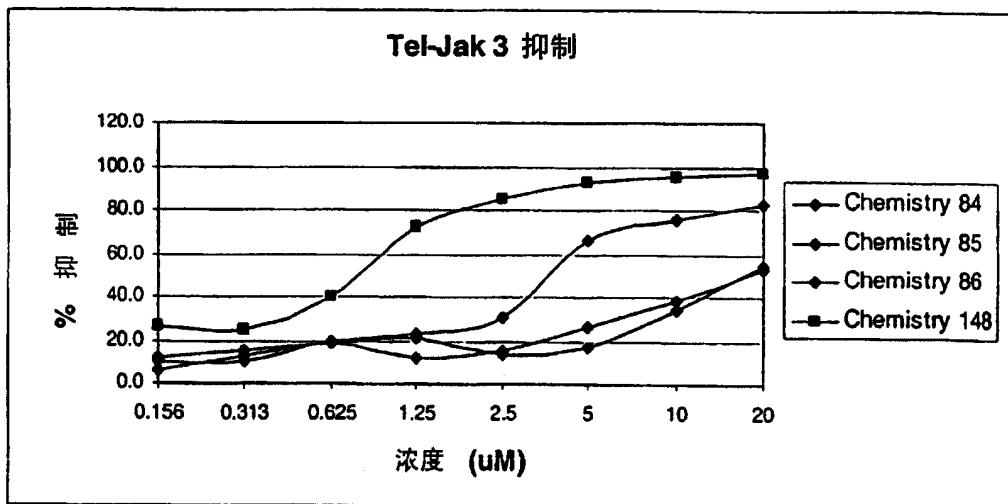


图2

在Te1-Jak2转化细胞系中具有抑制活性的代表性2-(α -甲基苄基氨基)吡嗪
R和S对映异构体的剂量应答曲线

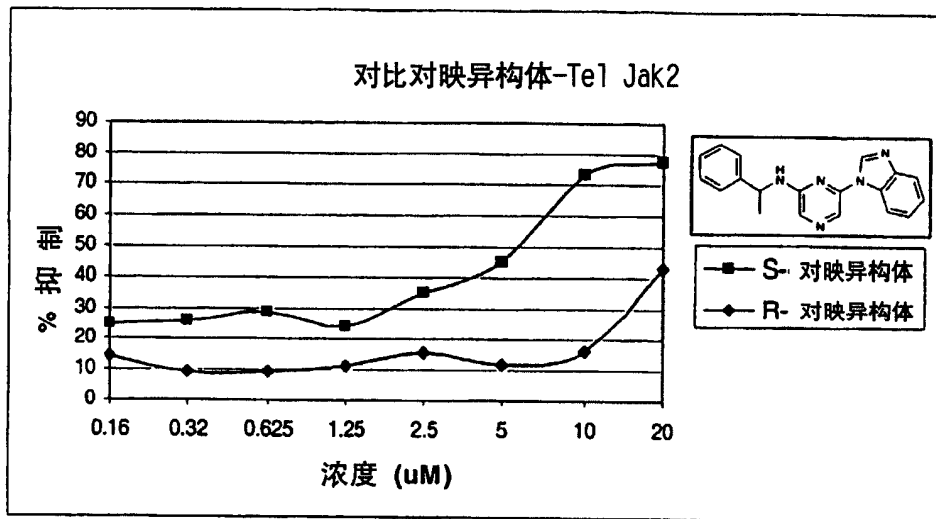


图3