



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105294737 A

(43) 申请公布日 2016. 02. 03

(21) 申请号 201510443169. 9	A61P 19/08(2006. 01)
(22) 申请日 2015. 07. 24	A61P 7/06(2006. 01)
(66) 本国优先权数据	A61P 19/02(2006. 01)
201410362431. 2 2014. 07. 26 CN	A61P 25/00(2006. 01)
(71) 申请人 广东东阳光药业有限公司	A61P 3/10(2006. 01)
地址 523808 广东省东莞市松山湖北部工业	A61P 1/00(2006. 01)
园工业北路 1 号	A61P 1/18(2006. 01)
(72) 发明人 刘兵 张英俊 聂凜凜 柏舜	A61P 1/16(2006. 01)
郑常春 聂飏 李志勇 谭玉梅	A61P 31/12(2006. 01)
(51) Int. Cl.	A61P 31/10(2006. 01)
C07D 519/00(2006. 01)	A61P 17/06(2006. 01)
C07D 487/04(2006. 01)	A61P 37/06(2006. 01)
A61K 31/519(2006. 01)	A61P 17/00(2006. 01)
A61K 31/5377(2006. 01)	A61P 13/12(2006. 01)
A61P 35/00(2006. 01)	A61P 11/06(2006. 01)
A61P 35/02(2006. 01)	
A61P 37/00(2006. 01)	
A61P 29/00(2006. 01)	
A61P 9/10(2006. 01)	
A61P 11/00(2006. 01)	

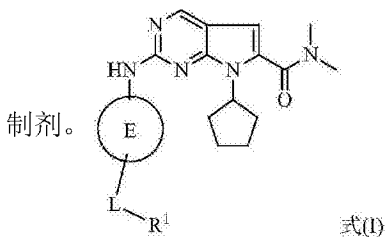
权利要求书18页 说明书42页

(54) 发明名称

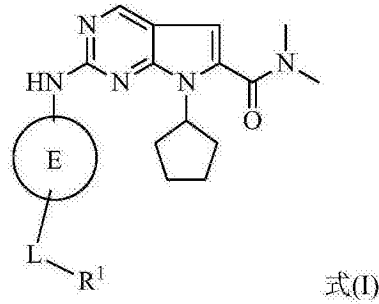
CDK 类小分子抑制剂的化合物及其用途

(57) 摘要

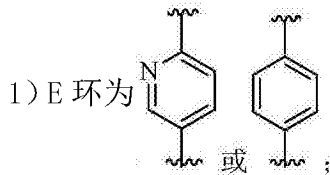
本发明涉及新的作为 CDK 类小分子抑制剂的化合物 (如式 (I) 所示) 及其用途, 还涉及含有上述化合物的药物组合物, 以及这些化合物和组合物在治疗过度增殖性紊乱的疾病的用途。本发明的新化合物是有力的细胞周期蛋白依赖性激酶 4(cdk4) 或细胞周期蛋白依赖性激酶 6(cdk6) 抑



1. 一种化合物, 其为如式 (I) 所示的化合物, 或式 (I) 所示的化合物的立体异构体, 几何异构体, 互变异构体, 氮氧化物, 水合物, 溶剂化物, 代谢产物, 药学上可接受的盐或前药,



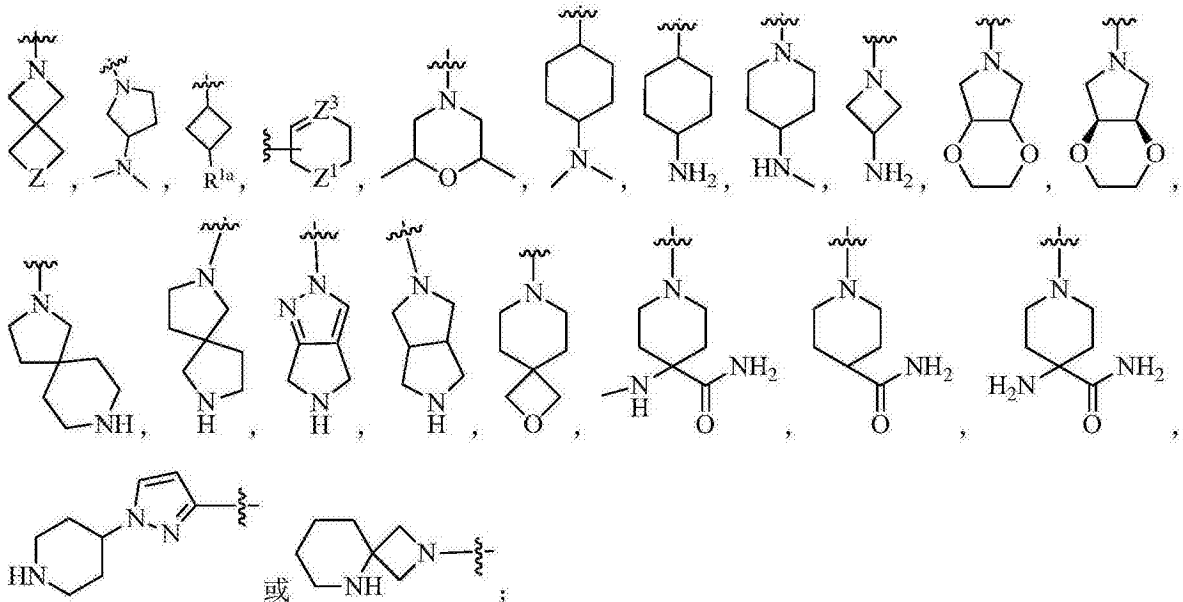
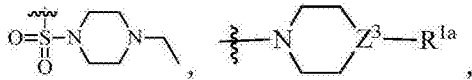
其中：



L 为键；

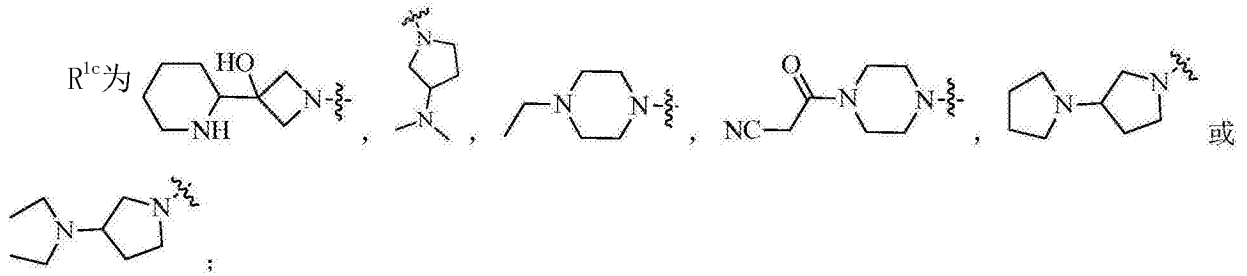
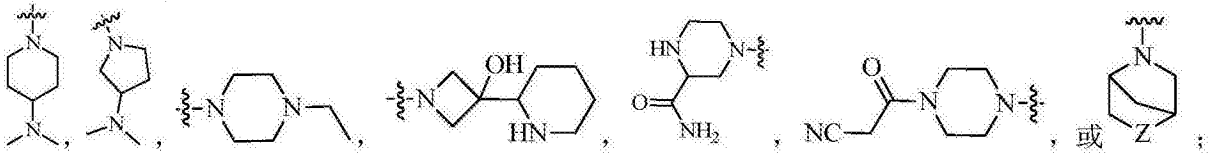
R¹ 为 R⁴；

R⁴ 为 $-(C(R^3)_2)_m-R^{1b}$, $-N(R^2)-(C(R^3)_2)_n-R^{1a}$, $-O-(C(R^3)_2)_n-R^{1a}$, $-S-R^{1a}$, $-N(R^2)-C(=O)-R^{1a}$, $-C(=O)-R^{1c}$, $-O-(CH_2)_2-N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2-N(CH_2CH_3)(CH_2CH_2OH)$,

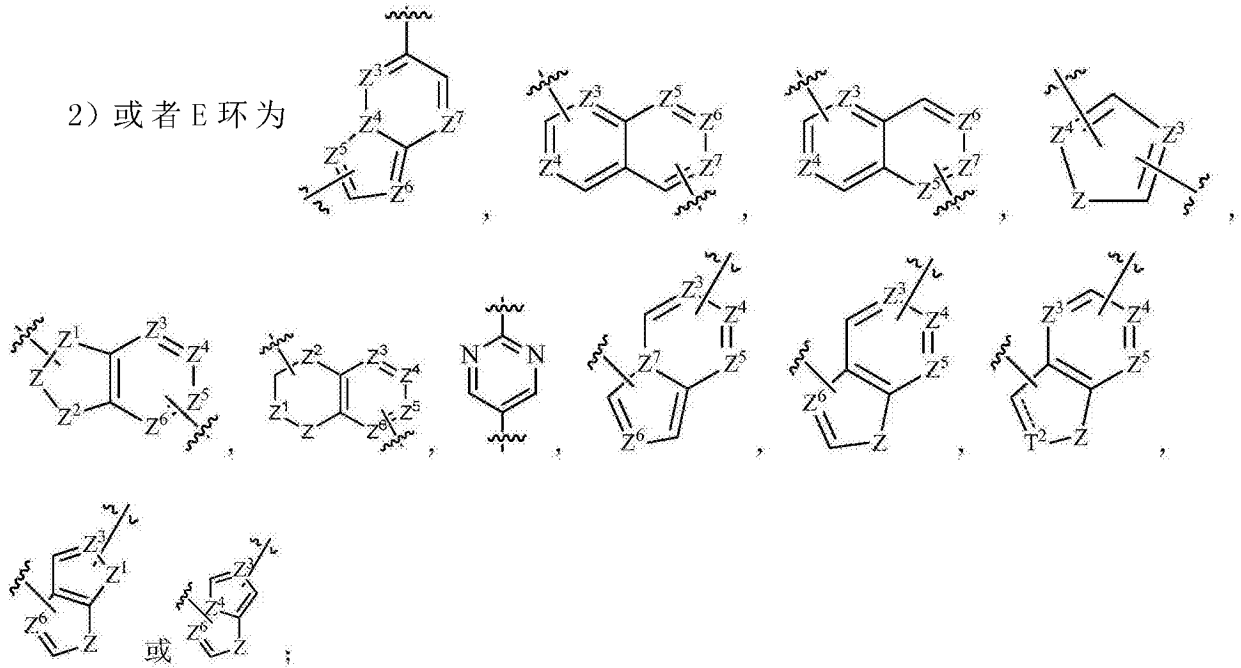


R^{1a} 为 C₅₋₁₂ 螺杂双环基, C₅₋₁₂ 桥杂双环基, C₅₋₁₂ 稠合杂双环基, C₃₋₉ 环烷基, C₃₋₉ 杂环基或 C₁₋₉ 杂芳基；其中, R^{1a} 不为环戊基；

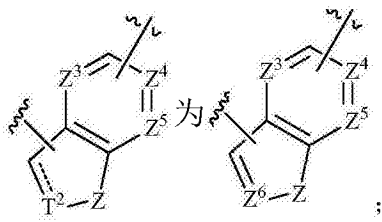
R^{1b} 为 C₅₋₁₂ 螺杂双环基, C₅₋₁₂ 稠合杂双环基, $-N(CH_2CH_3)(CH_2CH_2OH)$, C₁₋₉ 杂芳基,



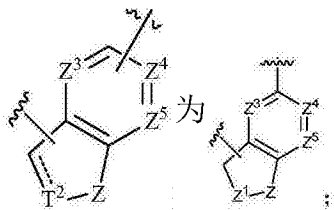
2) 或者 E 环为



当 \equiv 为 \equiv 时, T²为 Z⁶,



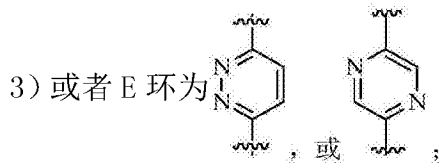
当 \equiv 为 \equiv 时, T²为 Z¹,



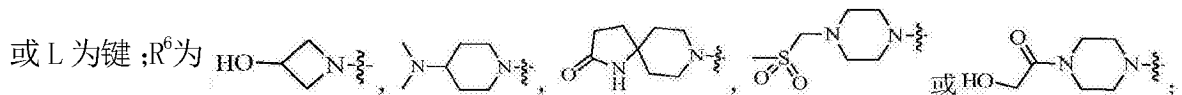
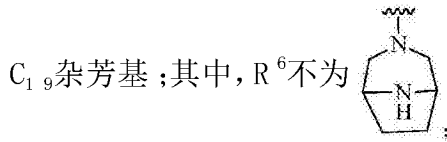
R¹为 R⁵;

R⁵为氢, C₁₋₄烷基, C₁₋₄卤代烷基, -C(R³)₂-C(=O)-C(R³)₂-H, -C(R³)₂-C(=O)-(C(R³)₂)_n-OR³, C₅₋₁₂螺杂双环基, C₅₋₁₂桥杂双环基, C₅₋₁₂稠合杂双环基, C₃₋₉环烷基, C₃₋₉杂环基或 C₁₋₉杂芳基;

L 为键, -(C(R³)₂)_n-, -N(R²)-, -O-(C(R³)₂)_n-, -S- 或 -C(=O)-;



L 为 $-(C(R^3)_2)_m-$, $-N(R^2)-$, $-O-(C(R^3)_2)_n-$, $-S-$ 或 $-C(=O)-$; R^1 为 R^6 ; R^6 为 C_{3-9} 环烷基, C_{3-9} 杂环基或



其中, Z^2 , Z 和 Z^1 各自独立地为 $-C(R^3)_2-$, $-N(R^2)-$, $-O-$, $-S-$ 或 $-C(=O)-$;

Z^3 , Z^4 , Z^5 , Z^6 和 Z^7 各自独立地为 CR^3 或 N;

m 为 1, 2 或 3;

n 为 0, 1, 2 或 3;

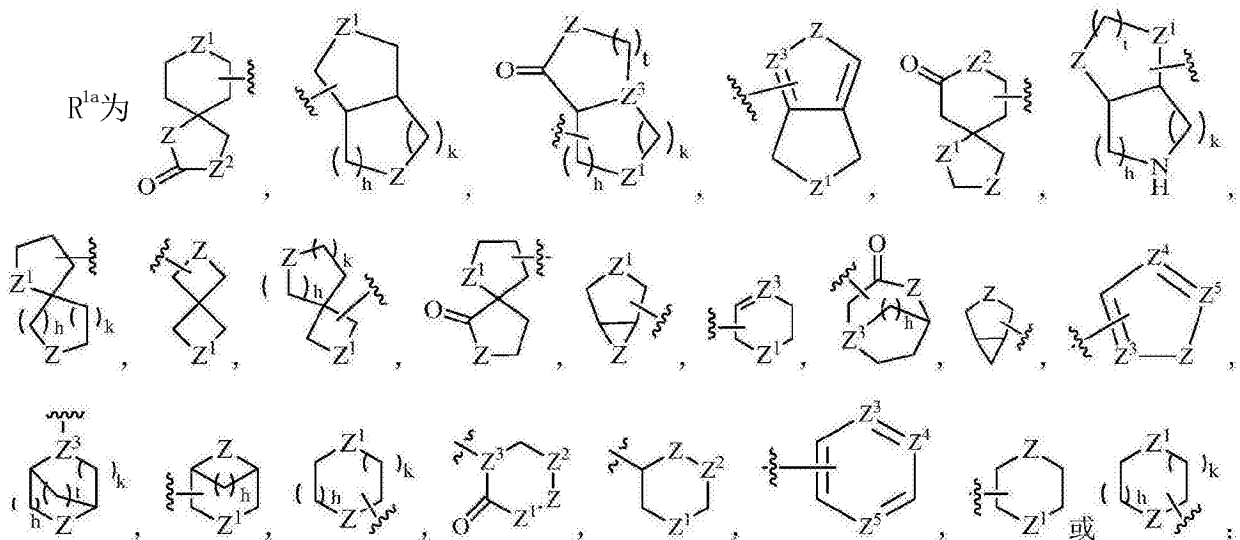
各 R^2 独立地为氢, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, $-C(R^3)_2-C(=O)-C(R^3)_2-H$ 或 $-C(R^3)_2-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-OR^3$;

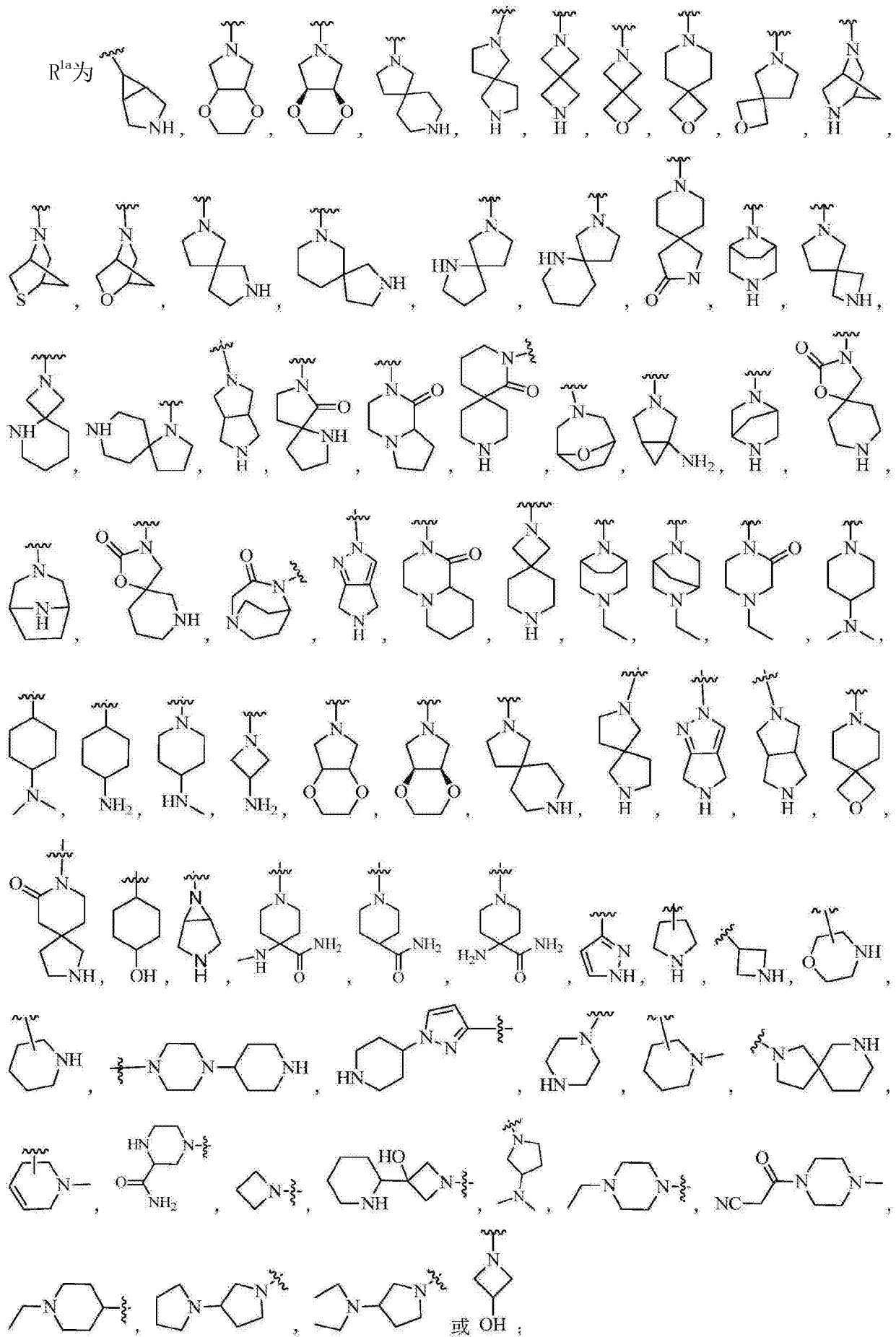
各 R^3 独立地为氢, 氟, 氯, 溴, C_{1-4} 烷基, 羟基, 羧基, 氨基, C_{1-4} 烷氧基, 醛基, 氨基 C_{1-4} 烷基, 氨基酰基, C_{1-4} 卤代烷基或 C_{1-4} 烷氨基;

所述的 E 环代表的子结构式可任选地被氢, C_{1-4} 烷基, 氟, 氯, 溴, 氨基, 羟基, 羧基, C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 卤代烷基, 氰基, 硝基, $-C(R^3)_2-C(=O)-C(R^3)_2-H$ 或 $-C(R^3)_2-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-OR^3$ 单取代或相同或不同的多取代;

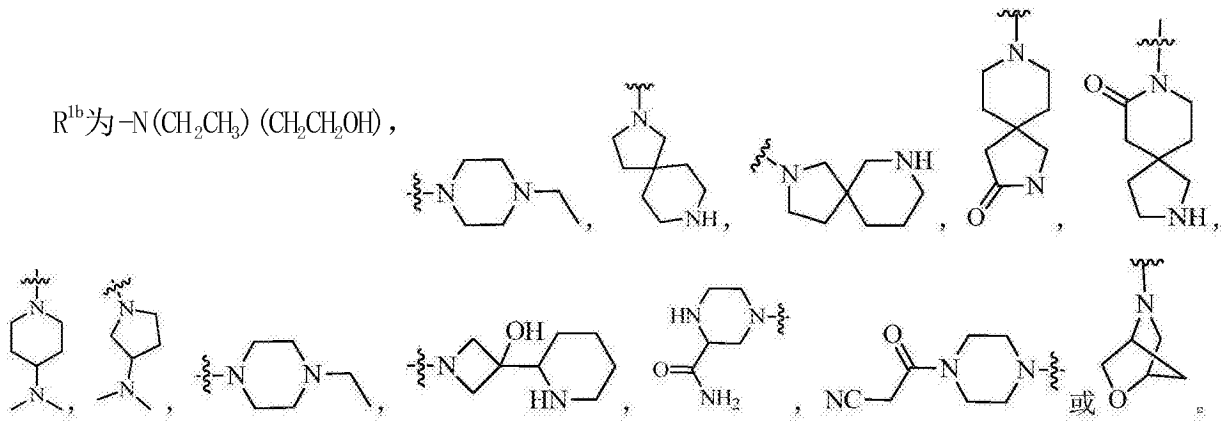
所述的 C_{5-12} 螺杂双环基, C_{5-12} 桥杂双环基, C_{5-12} 稠合杂双环基, C_{3-9} 环烷基, C_{3-9} 杂环基, C_{1-9} 杂芳基, R^1 和 R^{1a} 所代表的子结构式可任选地被氢, 氧代 ($=O$), C_{1-4} 烷基, 氟, 氯, 溴, 氨基, 羟基, 羧基, C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 烷氨基, C_{1-4} 卤代烷基, 醛基, 氨基 C_{1-4} 烷基, 氨基酰基, 氰基, C_{3-9} 杂环基, C_{3-9} 环烷基, C_{1-9} 杂芳基或硝基单取代或相同或不同的多取代。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中,

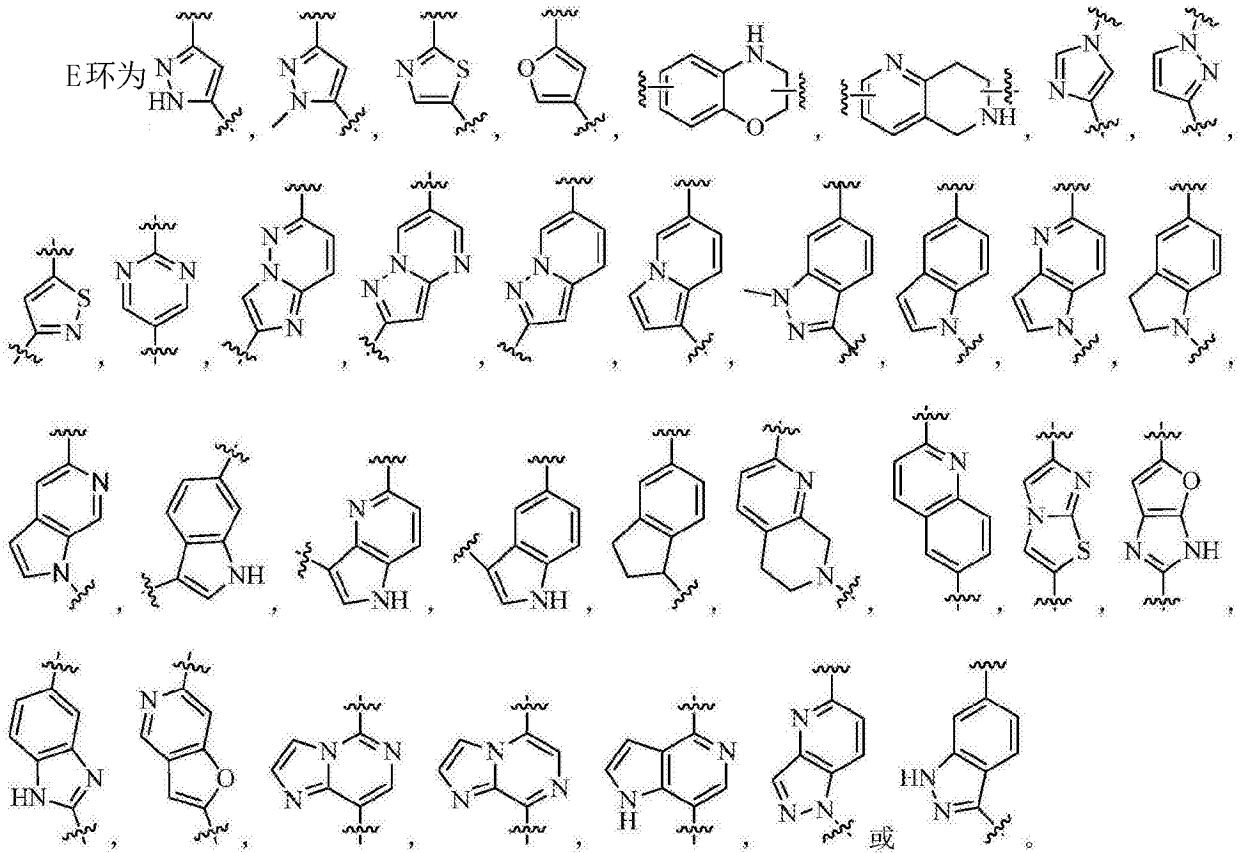




R^{1b}为-N(CH₂CH₃)(CH₂CH₂OH),

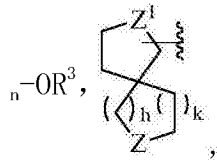


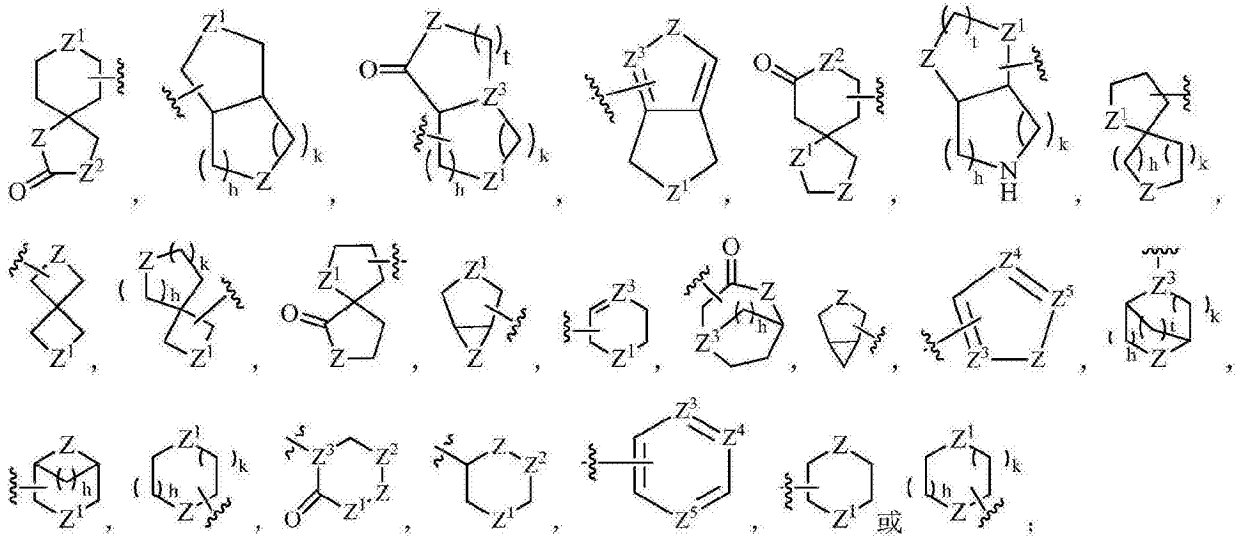
4. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中,



5. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中,

R⁵为氢, C₁₋₄烷基, C₁₋₄卤代烷基, -C(R³)₂-C(=O)-C(R³)₂-H, -C(R³)₂-C(=O)-(C(R³)₂)





其中, Z^2 , Z 和 Z^1 各自独立地为 $-C(R^3)_2-$, $-N(R^2)-$, $-O-$, $-S-$ 或 $-C(=O)-$;

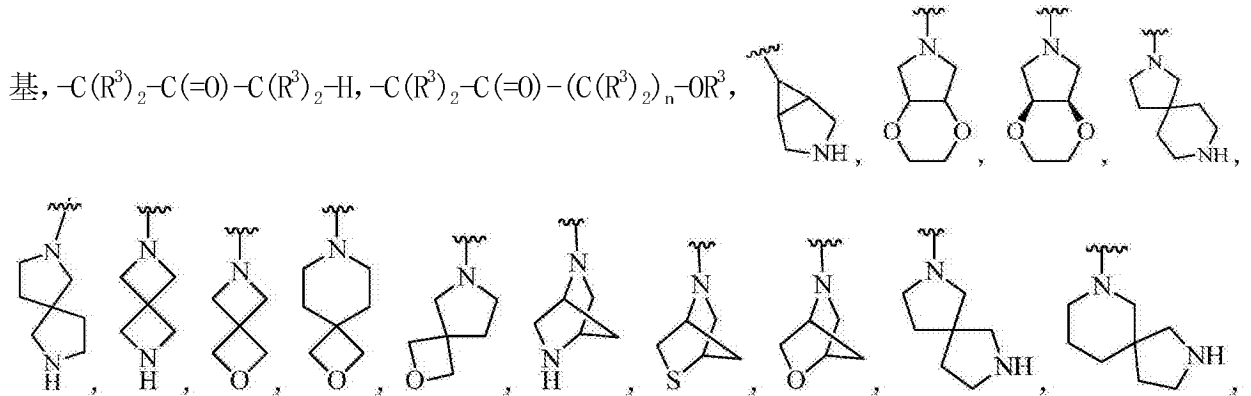
Z^3 , Z^4 和 Z^5 各自独立地为 CR^3 或 N ;

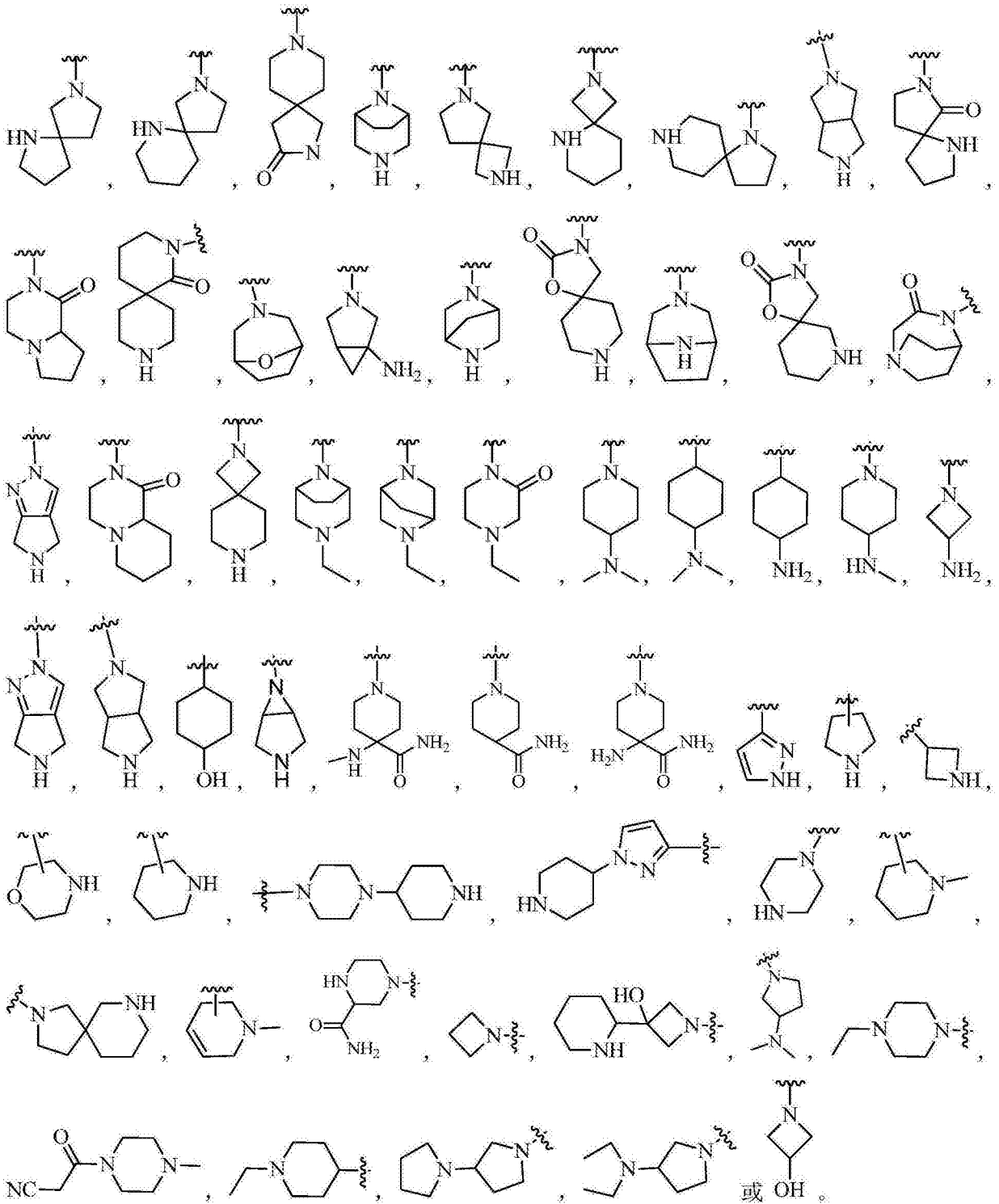
各 h , k 和 t 独立地为 $0, 1, 2$ 或 3 ;

所述的 R^5 所代表的子结构式可任选地被氢, 氧代 ($=O$), C_{1-4} 烷基, 氟, 氯, 溴, 氨基, 羟基, 羧基, C_{1-4} 烷氧基, 醛基, 氨基 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, C_{1-4} 烷氨基, 氨基酰基, 氰基, C_3-9 杂环基, C_{1-9} 杂芳基或硝基单取代或相同或不同的多取代。

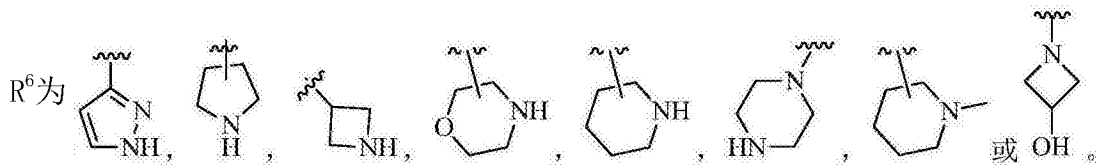
6. 根据权利要求 5 所述的化合物, 其中,

R^5 为氢, 甲基, 乙基, 异丙基, 正丙基, 正丁基, 叔丁基, 3, 3, 3-三氟丙基, 三氟甲基, 2-氟乙

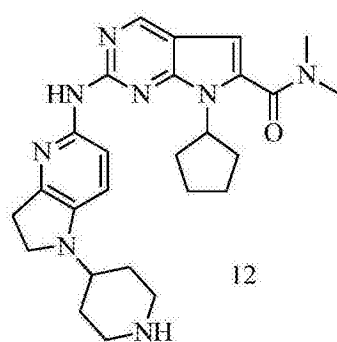
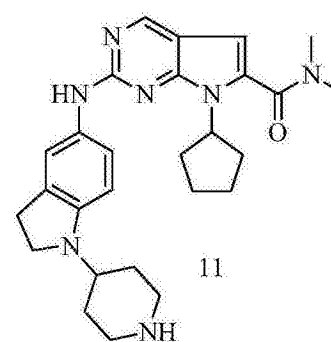
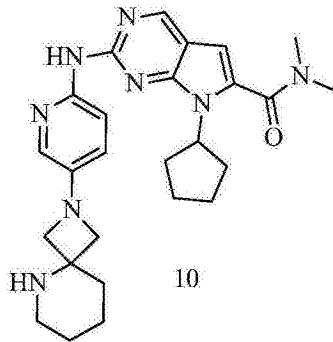
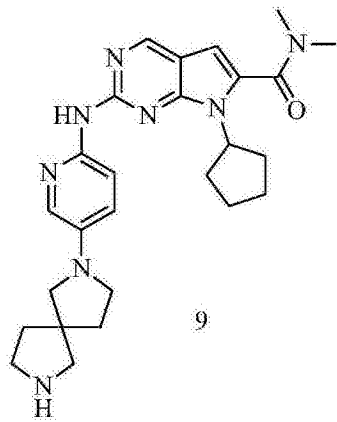
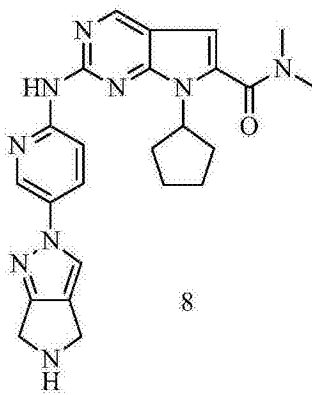
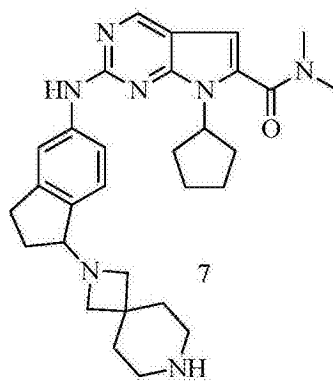
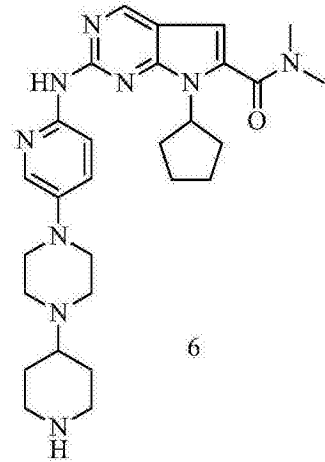
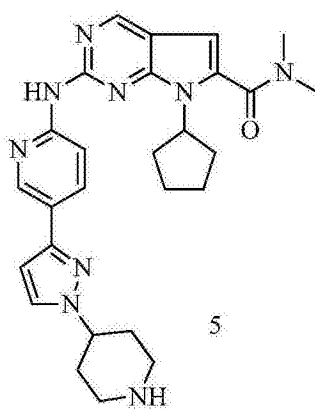
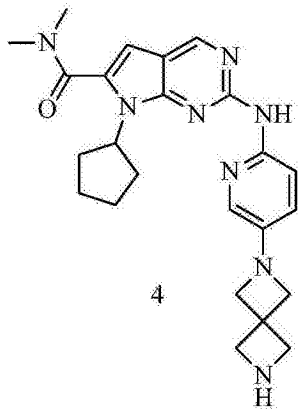
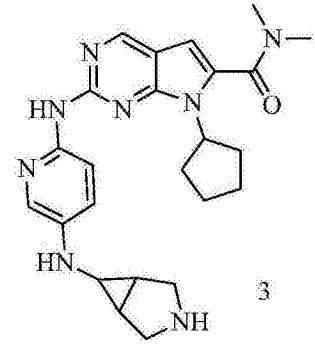
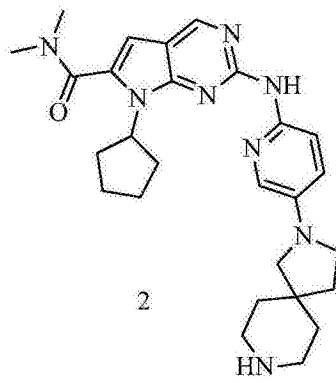
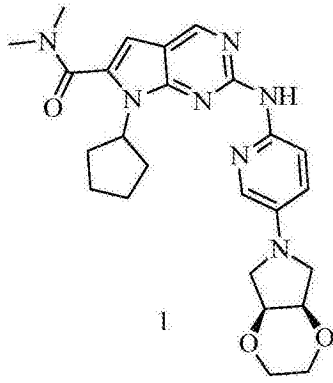


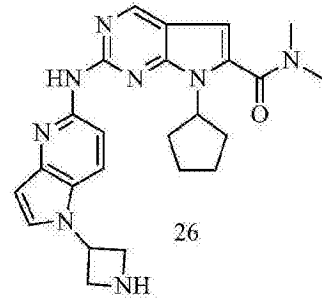
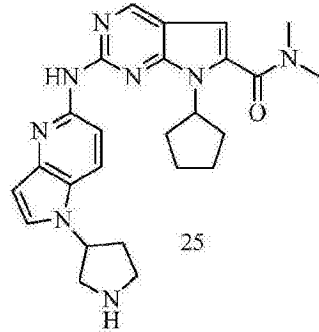
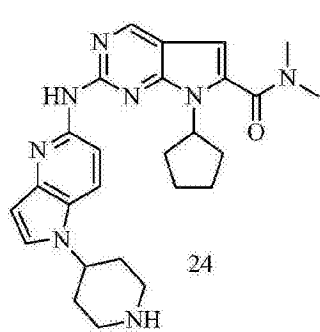
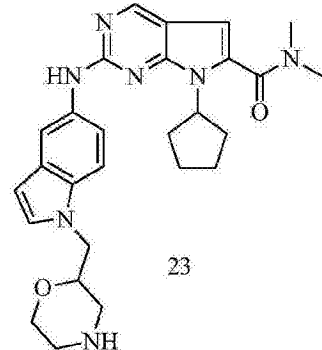
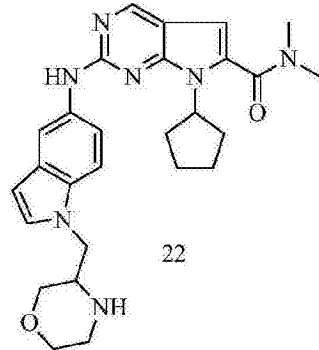
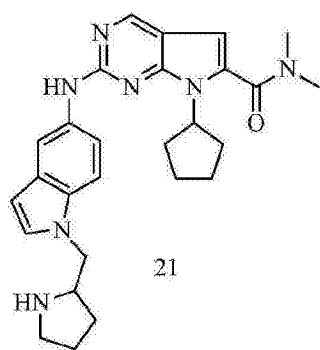
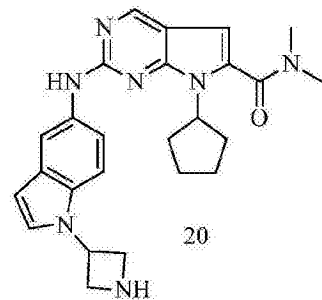
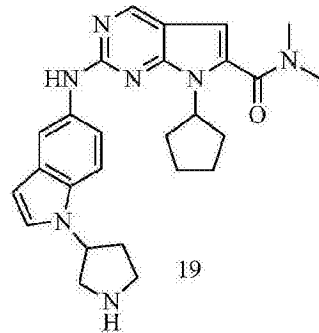
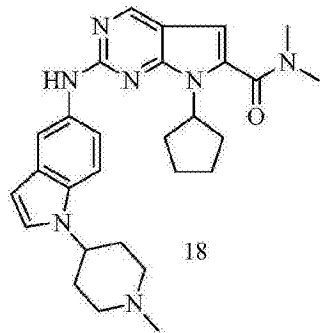
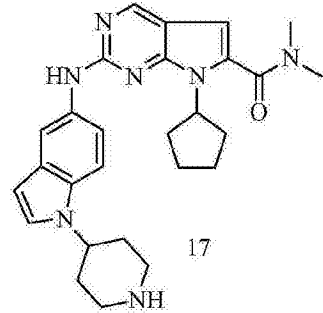
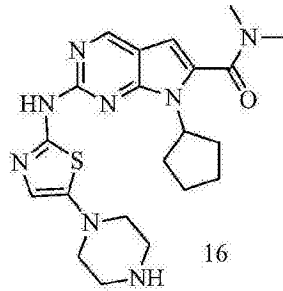
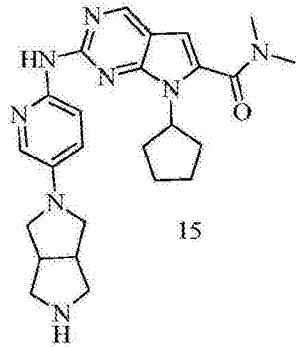
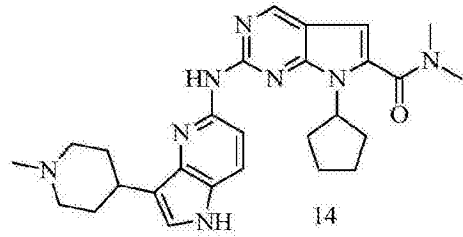
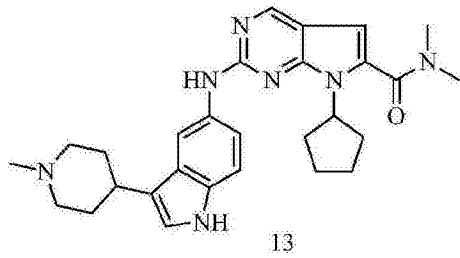


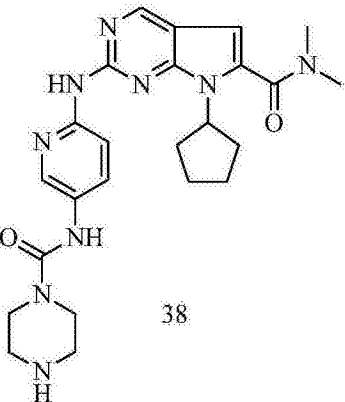
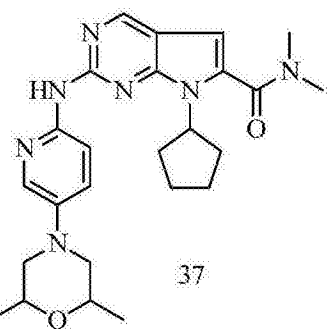
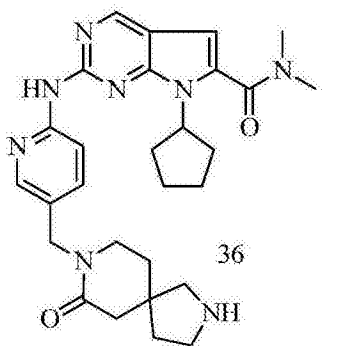
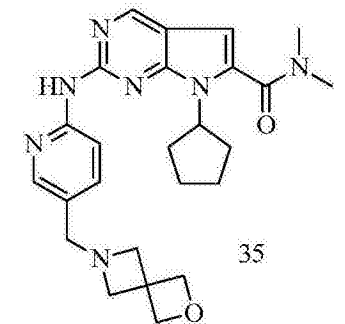
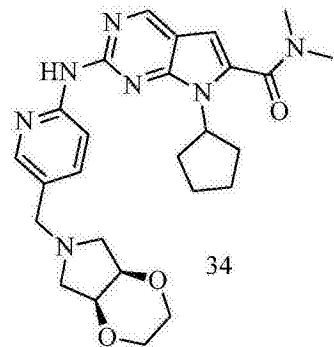
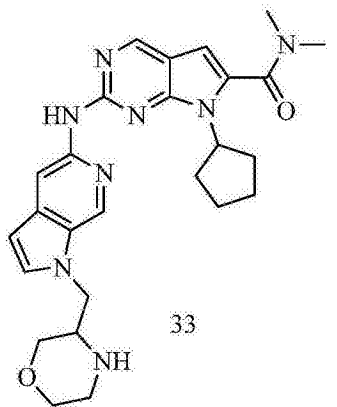
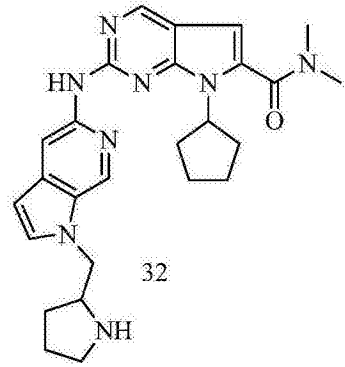
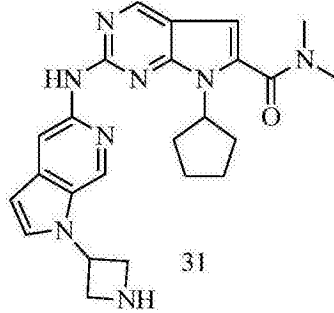
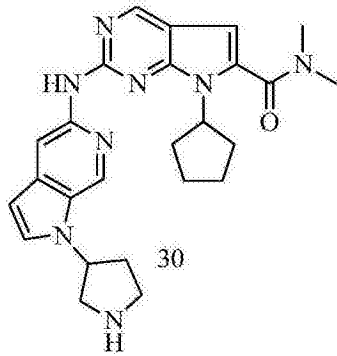
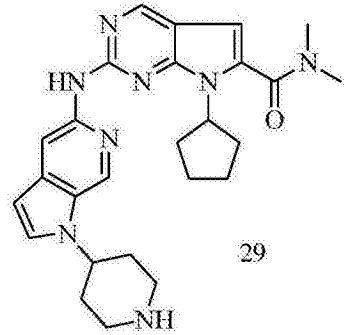
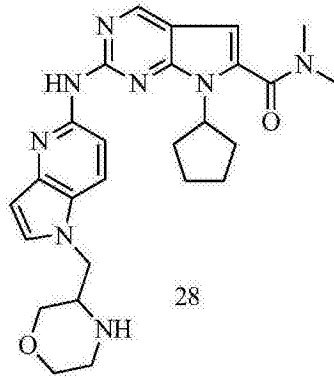
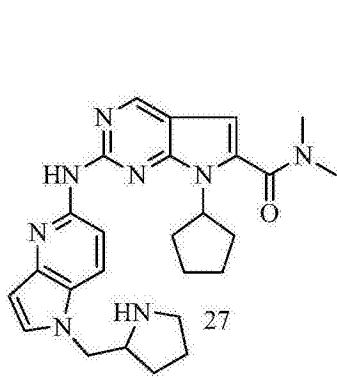
7. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中,

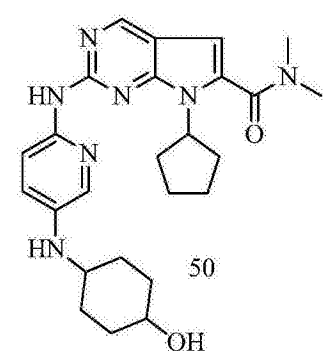
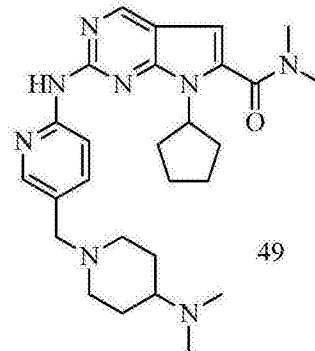
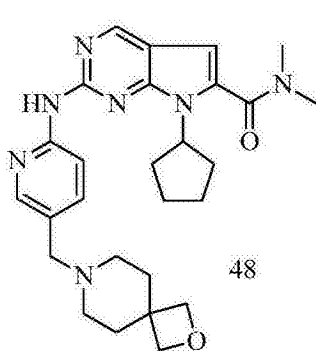
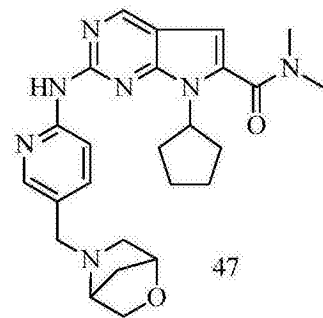
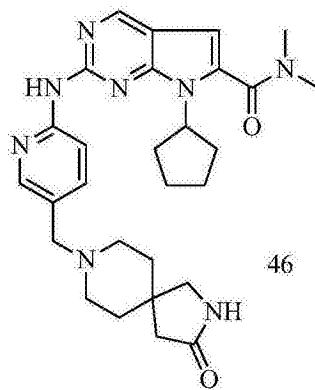
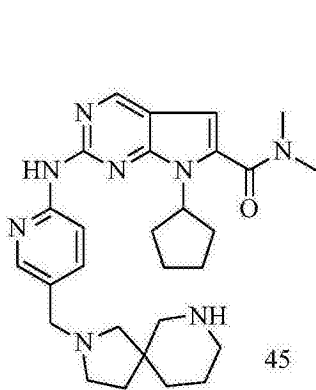
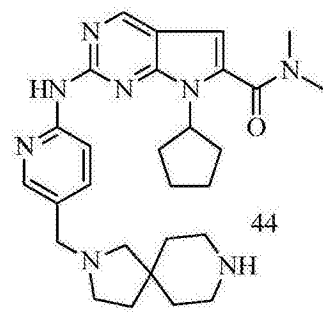
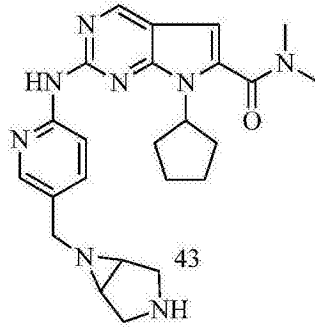
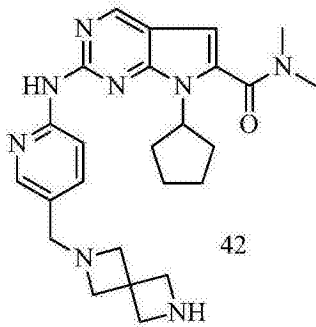
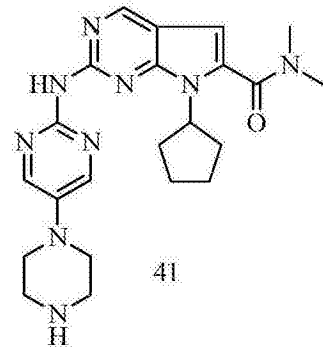
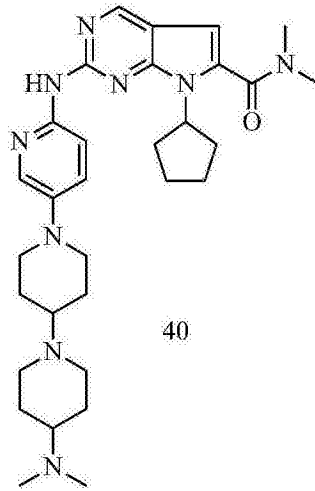
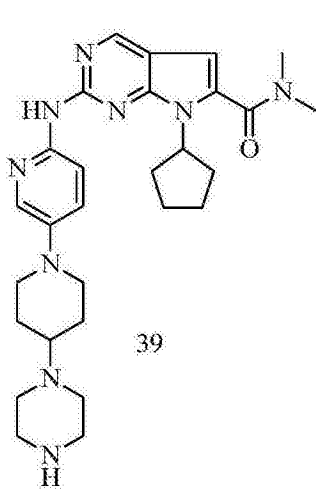


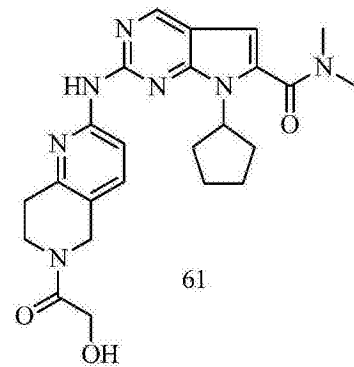
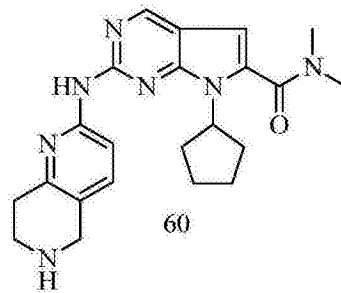
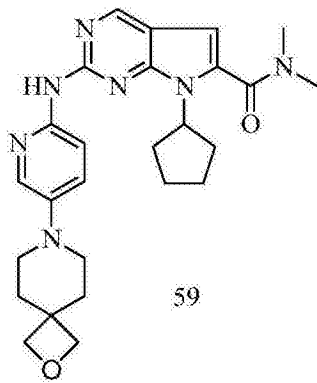
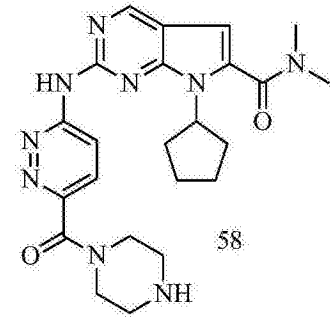
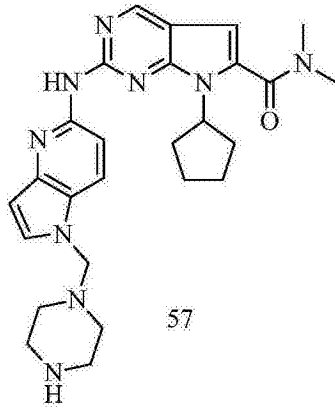
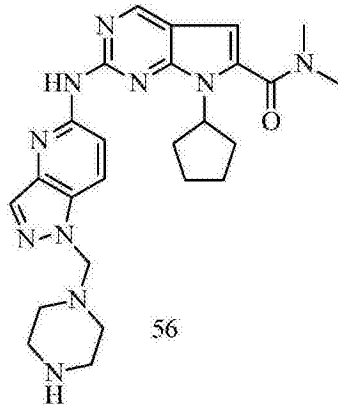
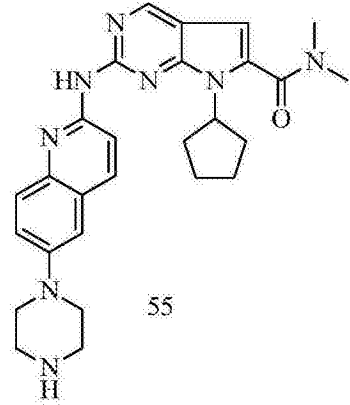
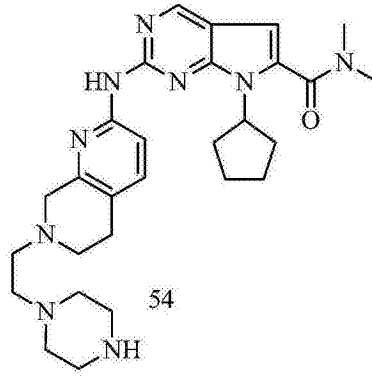
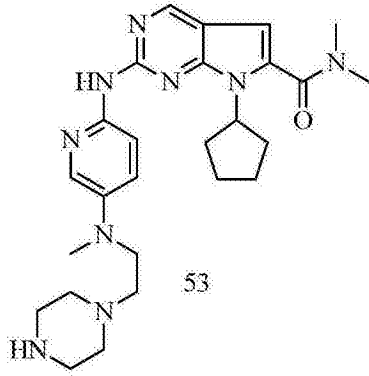
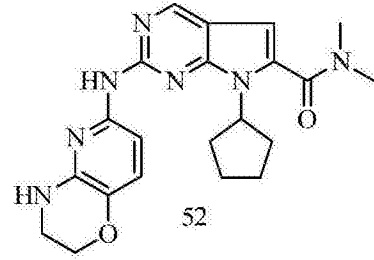
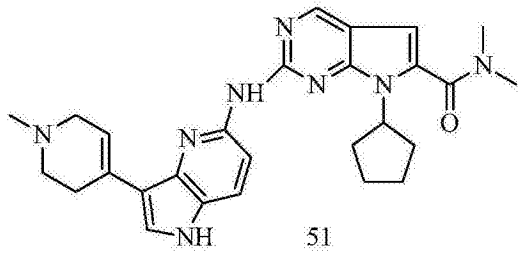
8. 根据权利要求 1 所述的化合物,其为如下之一的结构:

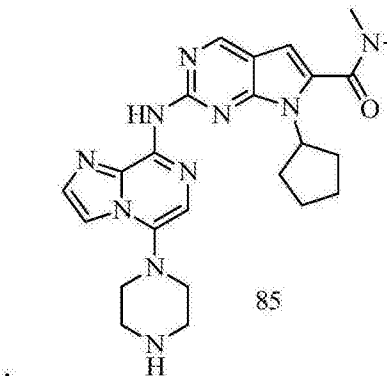
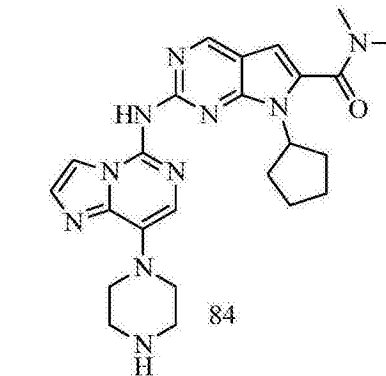
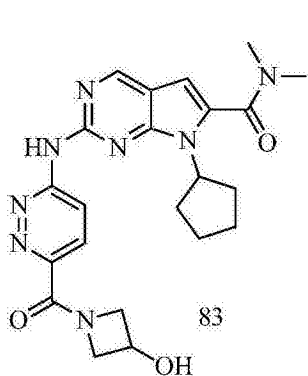
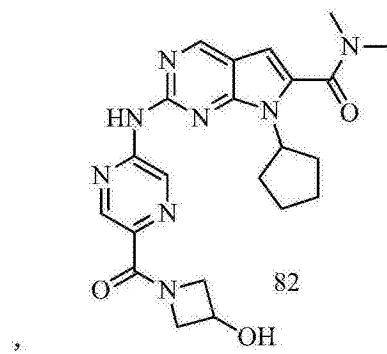
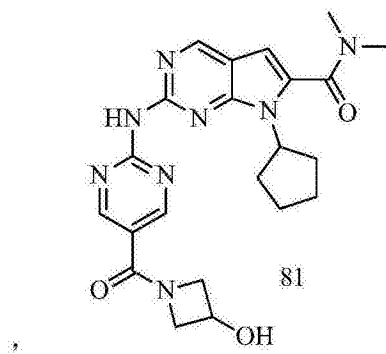
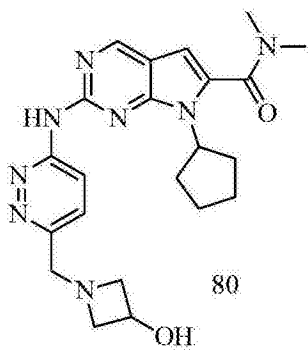
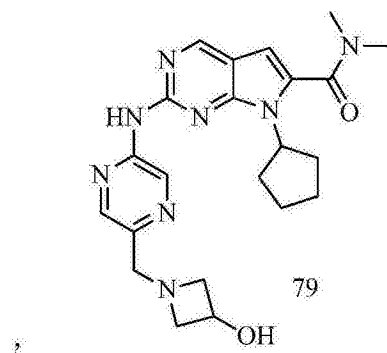
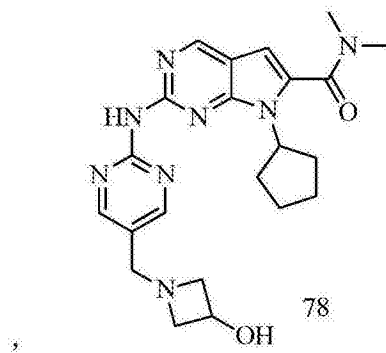
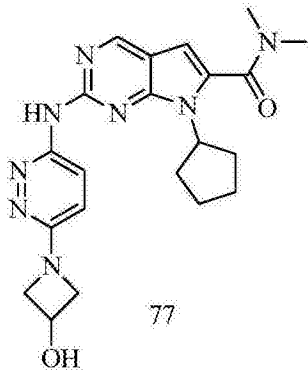
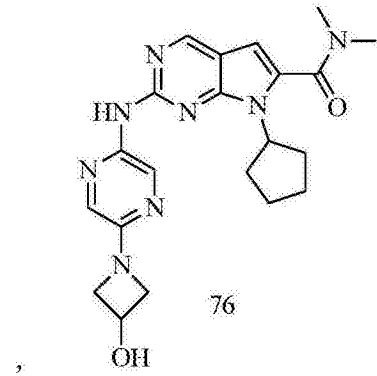
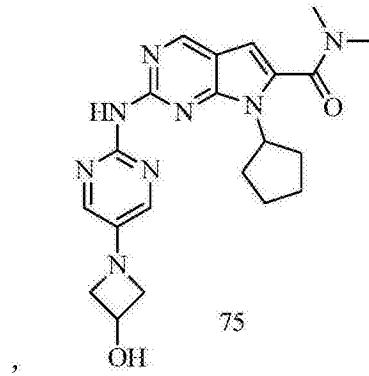
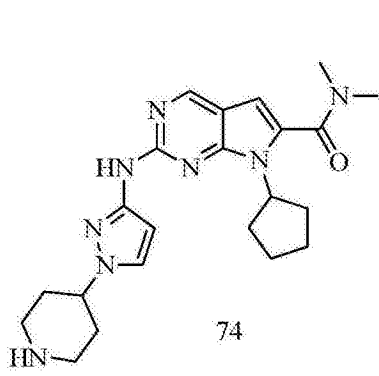


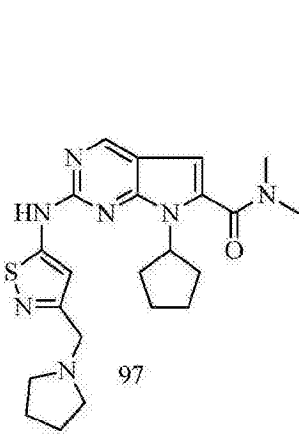
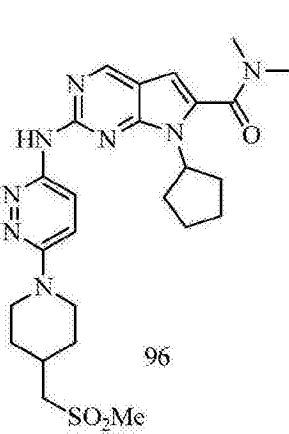
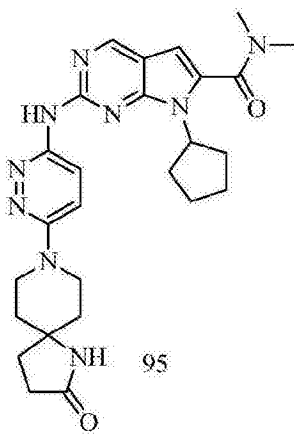
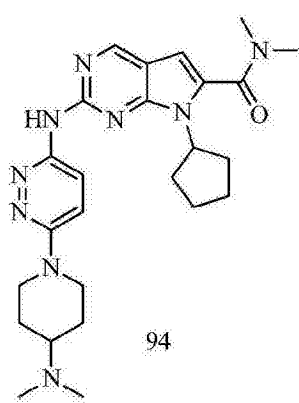
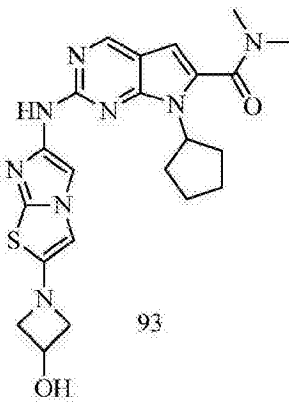
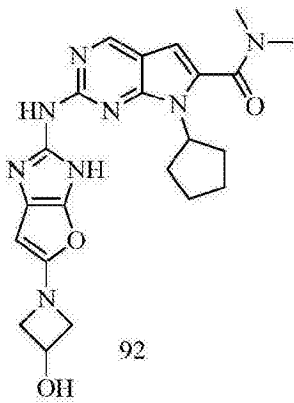
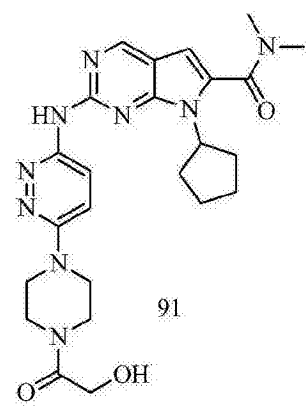
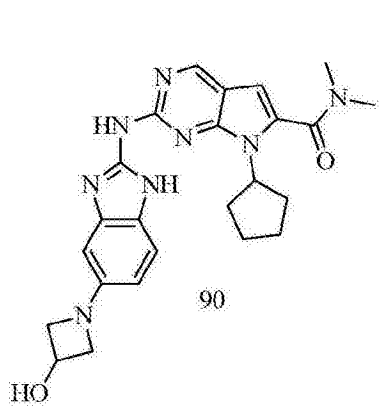
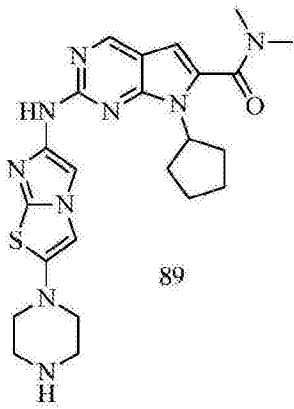
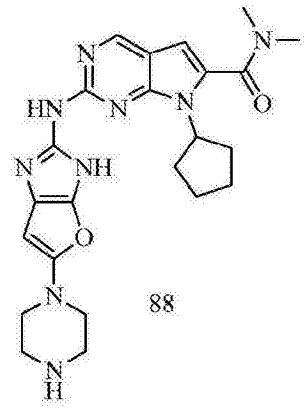
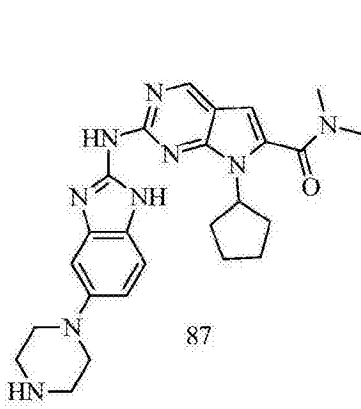
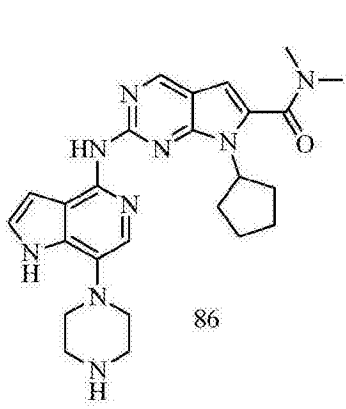


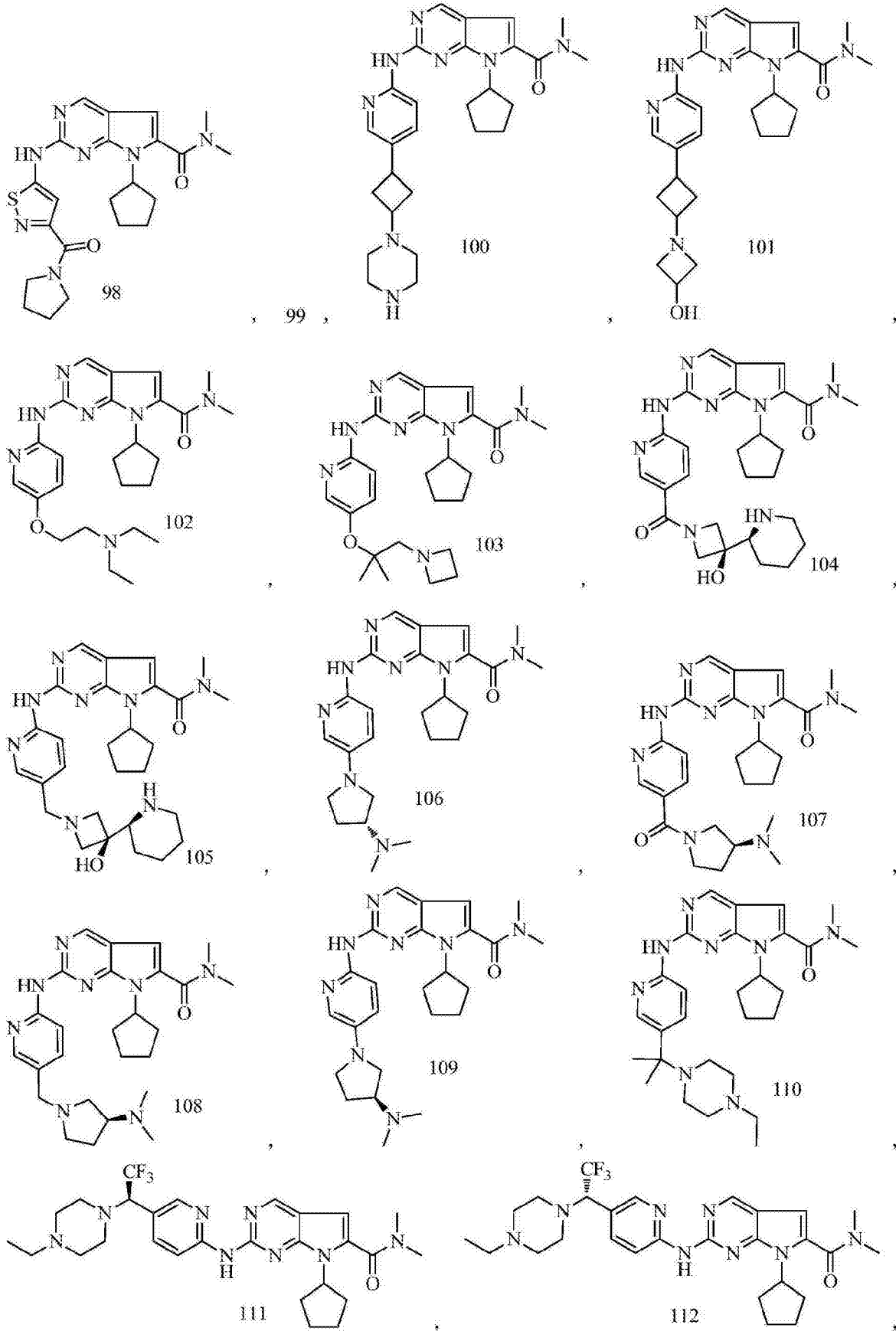


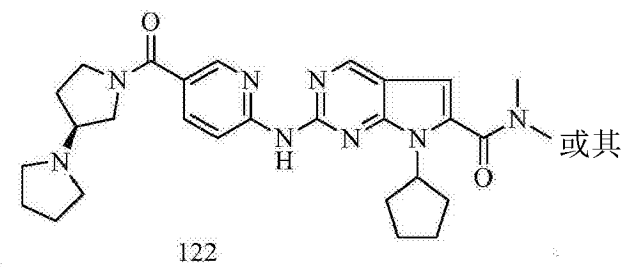
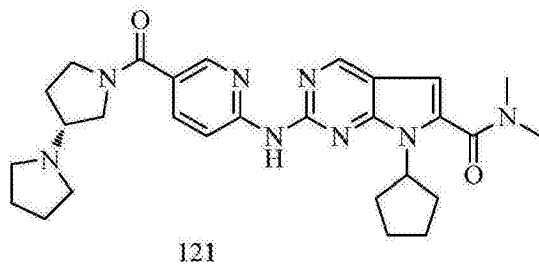
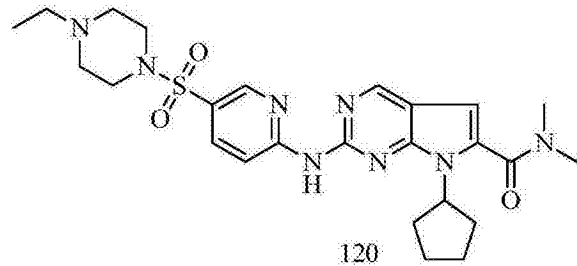
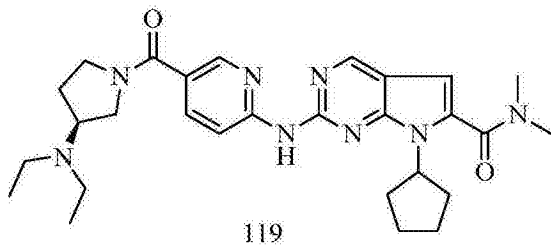
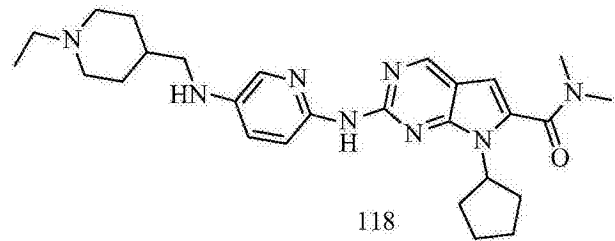
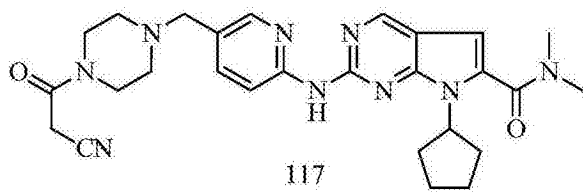
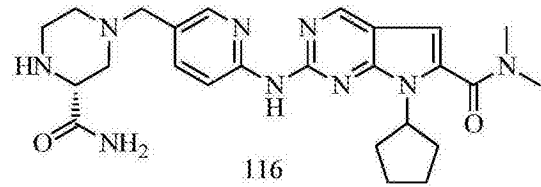
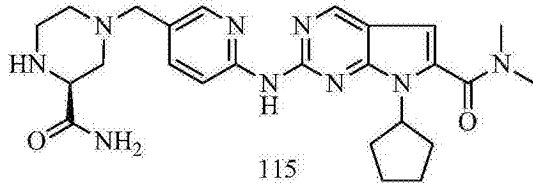
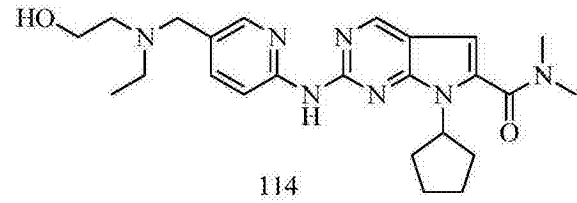
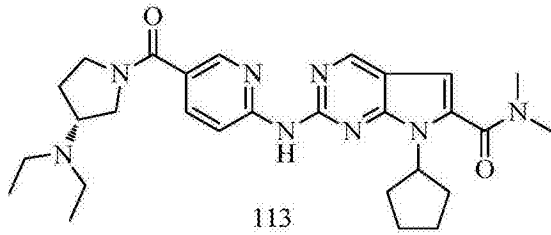












立体异构体, 几何异构体, 互变异构体, 氮氧化物, 水合物, 溶剂化物, 代谢产物, 酯, 药学上可接受的盐或它的前药。

9. 药物组合物, 包含一种如权利要求 1-8 任一项所述的化合物, 进一步包含药学上可接受的载体, 赋形剂, 稀释剂, 辅剂, 媒介物中的至少一种。

10. 权利要求 1-8 任一项所述的化合物或权利要求 9 所述的药物组合物在制备用于预防, 处理, 治疗或减轻患者由异常细胞增殖, 自身免疫, 炎性或感染引起的障碍或病症的药物中的用途;

和 / 或权利要求 1-8 任一项所述的化合物或权利要求 9 所述的药物组合物在制备用于预防, 处理, 治疗或减轻患者由 CDK4 或 CDK6 蛋白激酶改变引起的疾病的药物中的用途。

CDK 类小分子抑制剂的化合物及其用途

发明领域

[0001] 本发明涉及新的作为 CDK 类小分子抑制剂的化合物及其药物组合物,还涉及这些化合物和组合物在治疗过度增殖性紊乱的疾病的用途。

[0002] 发明背景

[0003] 近年来,肿瘤已超越心血管疾病,成为全球第一大死亡疾病,抗肿瘤药物研究具有重要的学术和现实意义。研究发现,几乎所有的肿瘤都与细胞周期调控机制紊乱所导致的细胞生长失控、分化受阻以及凋亡异常有关。

[0004] 哺乳动物细胞周期的开始,进行和结束受各种对细胞生长很关键的细胞周期蛋白依赖性激酶 (CDK) 复合物调控。这些复合物至少包含催化 (CDK 本身) 和调控 (细胞周期蛋白) 亚基。对于细胞周期调控而言一些更重要的复合物包括细胞周期蛋白 A (CDK1- 也称为 CDC2, 和 CDK2)、细胞周期蛋白 B1-B3 (CDK1) 细胞周期蛋白 D1-D3 (CDK2, CDK4, CDK5, CDK6) 和细胞周期蛋白 E (CDK2)。这些复合物各自参与细胞周期的特定阶段。CDK 的活性通过与其它蛋白的短暂缔合和通过其细胞内定位的改变而在翻译后被调控。肿瘤发生与 CDK 及其调控物的基因改变和失控紧密相关,这表明 CDK 的抑制剂可用于抗癌治疗。

[0005] CDK 及其相关蛋白在增殖细胞统筹与驱动细胞周期的过程中起着一些生化途径的关键作用。在一般的 CDK 或特异性 CDK 上使用靶向疗法,可用于增殖性障碍例如:癌症的治疗。可以想象,CDK 抑制剂也可以用于治疗其他病症,例如病毒性感染、自身免疫性疾病和神经变性疾病等。CDK 靶向治疗与现有药物进行组合治疗,可获得更好的临床效果。相比许多现有的抗肿瘤药物,CDK 靶向抗癌治疗具有更多的潜在性优点,因为它们不直接与 DNA 相互作用,所以应当能够降低继发的肿瘤发展的风险。

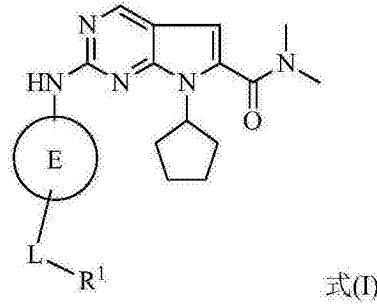
[0006] 虽然有许多 CDK 抑制剂类化合物已经被公开,但是,由于受 CDK 介导的病理的原因,仍然需要大量用于治疗与 CDK 有关的障碍的大量药物,特别是 CDK4/6 抑制剂类药物。

[0007] 发明概述

[0008] 大量用于与蛋白激酶有关的障碍,特别是可用于治疗或预防或改善癌症,自身免疫性疾病和感染类疾病的一种或多种症状的化合物仍然处于需要中。本发明提供的化合物可用于调节蛋白激酶如 CDK 系列的活性,主要是调节或抑制 CDK1、CDK2、CDK4、CDK6 或 CDK9 的活性,特别是调节或抑制 CDK4 或 CDK6 的活性,具有较好的临床应用前景。与已有的同类化合物相比,本发明的化合物具有更好的体内药效、药代性质和 / 或毒理特性。同现有技术相比,本发明要保护的化合物与相同骨架的那些有着相同的 CDK4 抑制作用的化合物强度相比具有更优的抑制活性,具有更高的治疗效果,预期本发明化合物诱导更低的细胞毒性。另外,本发明实施例 4-7 具有与现有技术完全不同的骨架,现有技术并未启示该类结构可用于 CDK4/6 的激酶抑制,但该类型的化合物却表现出对 CDK4、CDK6 激酶均有较强的抑制作用,具有预料不到的效果。

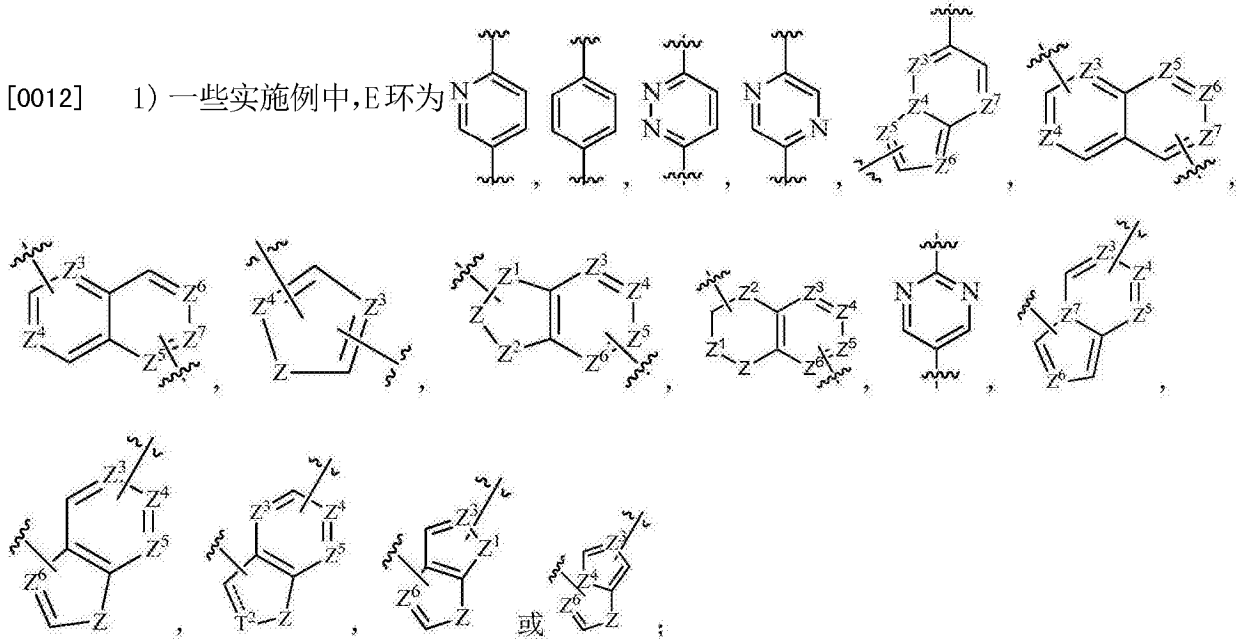
[0009] 一方面,本发明提供一种化合物,其为如式 (I) 所示的化合物,或式 (I) 所示的化合物的立体异构体,几何异构体,互变异构体,氮氧化物,水合物,溶剂化物,代谢产物,药学上可接受的盐或前药,

[0010]

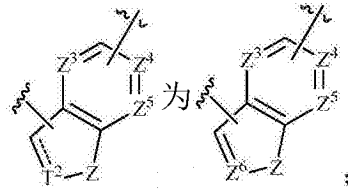


[0011] 其中, E、L 和 R¹ 具有如本发明所述的含义。

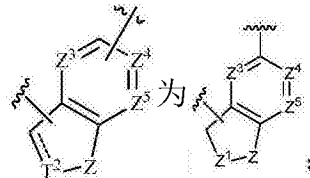
[0012] 1) 一些实施例中, E 环为



[0013] 当 --- 为 = 时, T² 为 Z⁶,



[0014] 当 --- 为 — 时, T² 为 Z¹,

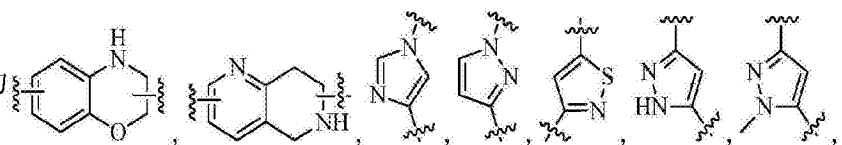


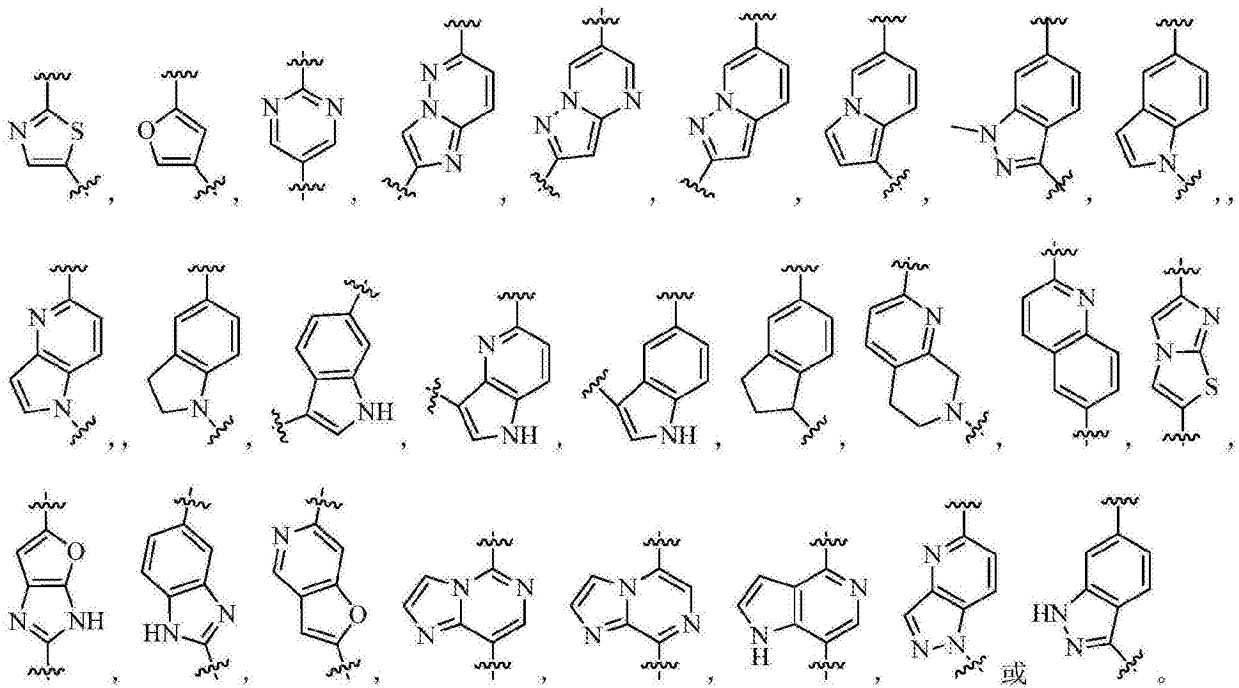
[0015] 其中, Z², Z 和 Z¹ 各自独立地为 -C(R³)₂-, -N(R²)-, -O-, -S- 或 -C(=O)-;

[0016] Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶ 和 Z⁷ 各自独立地为 CR³ 或 N;

[0017] 其中, 各 R² 和各 R³ 具有如本发明所述的含义。

[0018] 一些实施例中, E 环为





[0019] 一些实施例中,本发明所述的 E 环代表的子结构式可任选地被氢, C₁₋₄烷基, 氟, 氯, 溴, 氨基, 羟基, 羧基, C₁₋₄烷氧基, C₁₋₄卤代烷基, 氰基, 硝基, -C(R³)₂-C(=O)-C(R³)₂-H 或 -C(R³)₂-C(=O)-(C(R³)₂)_n-OR³单取代或相同或不同的多取代;

[0020] 其中, n 和各 R³具有如本发明所述的含义。

[0021] 一些实施例中, L 为键, -(C(R³)₂)_m-, -N(R²)-(C(R³)₂)_n-, -N(R²)-C(=O)-, -O-(C(R³)₂)_n-, -S- 或 -C(=O)-;

[0022] 其中, n, m, 各 R²和各 R³具有如本发明所述的含义。

[0023] 一些实施例中, n 为 0, 1, 2 或 3。

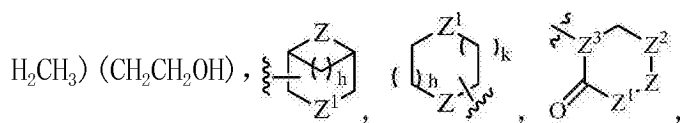
[0024] 一些实施例中, m 为 1, 2 或 3。

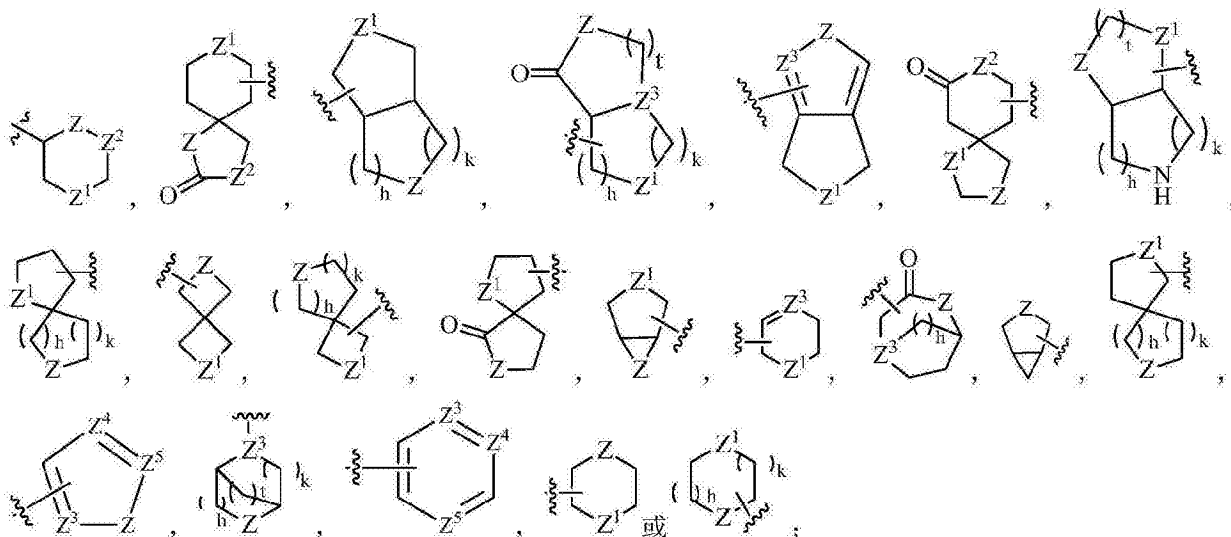
[0025] 一些实施例中, R¹为氢, C₁₋₄烷基, C₁₋₄卤代烷基, -C(R³)₂-C(=O)-C(R³)₂-H, -C(R³)₂-C(=O)-(C(R³)₂)_n-OR³, -C(=O)-R^{1c}, -O-(CH₂)₂-N(CH₂CH₃)₂, -CH₂-N(CH₂CH₃)(CH₂CH₂OH), C₅₋₁₂螺杂双环基, C₅₋₁₂桥杂双环基, C₅₋₁₂稠合杂双环基, C₃₋₉环烷基, C₃₋₉杂环基或 C₁₋₉杂芳基;

[0026] 其中, n 和各 R³具有如本发明所述的含义。

[0027] 一些实施例中,本发明 R¹所述的螺杂双环基,桥杂双环基,稠合杂双环基,杂环基,杂芳基和环烷基可任选地被氢,氧代(=O), C₁₋₄烷基,氟,氯,溴,氨基,羟基,羧基, C₁₋₄烷氧基, C₁₋₄烷氨基, C₁₋₄卤代烷基,醛基,氨基 C₁₋₄烷基,氨基酰基,氰基, C₃₋₉杂环基, C₃₋₉环烷基, C₁₋₉杂芳基或硝基单取代或相同或不同的多取代。

[0028] 一些实施例中, R¹为氢, C₁₋₄烷基, C₁₋₄卤代烷基, -C(R³)₂-C(=O)-C(R³)₂-H, -C(R³)₂-C(=O)-(C(R³)₂)_n-OR³, -C(=O)-R^{1c}, -O-(CH₂)₂-N(CH₂CH₃)₂, -CH₂-N(C



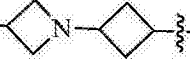


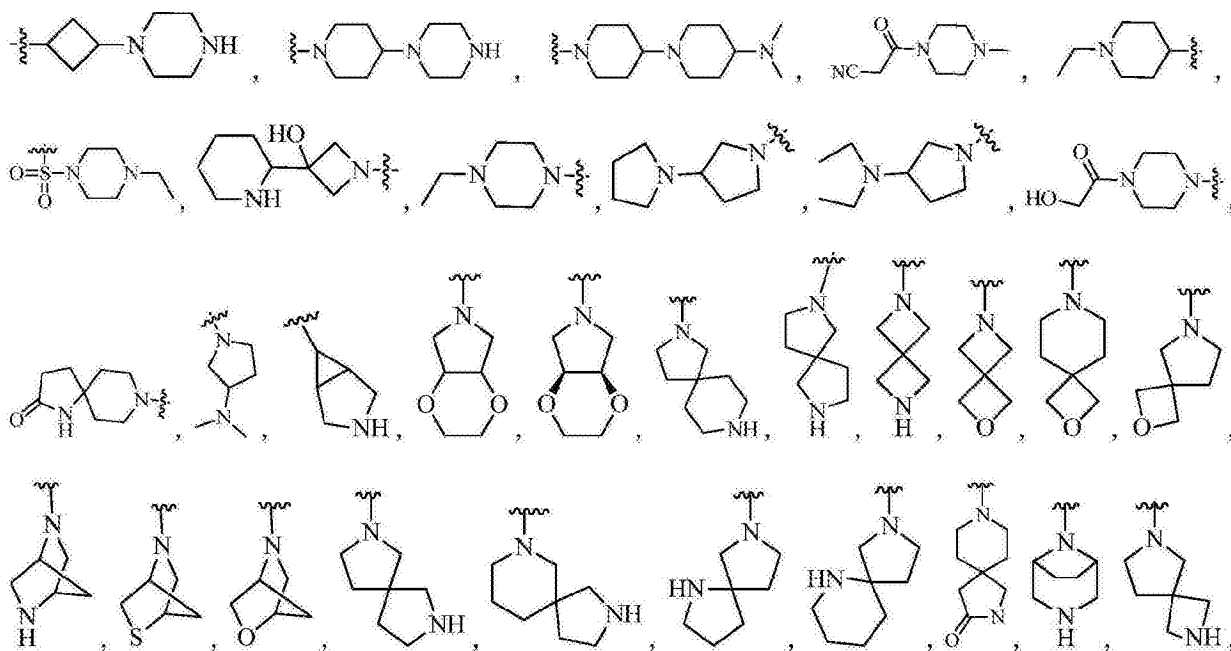
[0029] 其中, Z^2 , Z 和 Z^1 各自独立地为 $-C(R^3)_2-$, $-N(R^2)-$, $-O-$, $-S-$ 或 $-C(=O)-$;

[0030] Z^3 , Z^4 , Z^5 , Z^6 和 Z^7 各自独立地为 CR^3 或 N ;

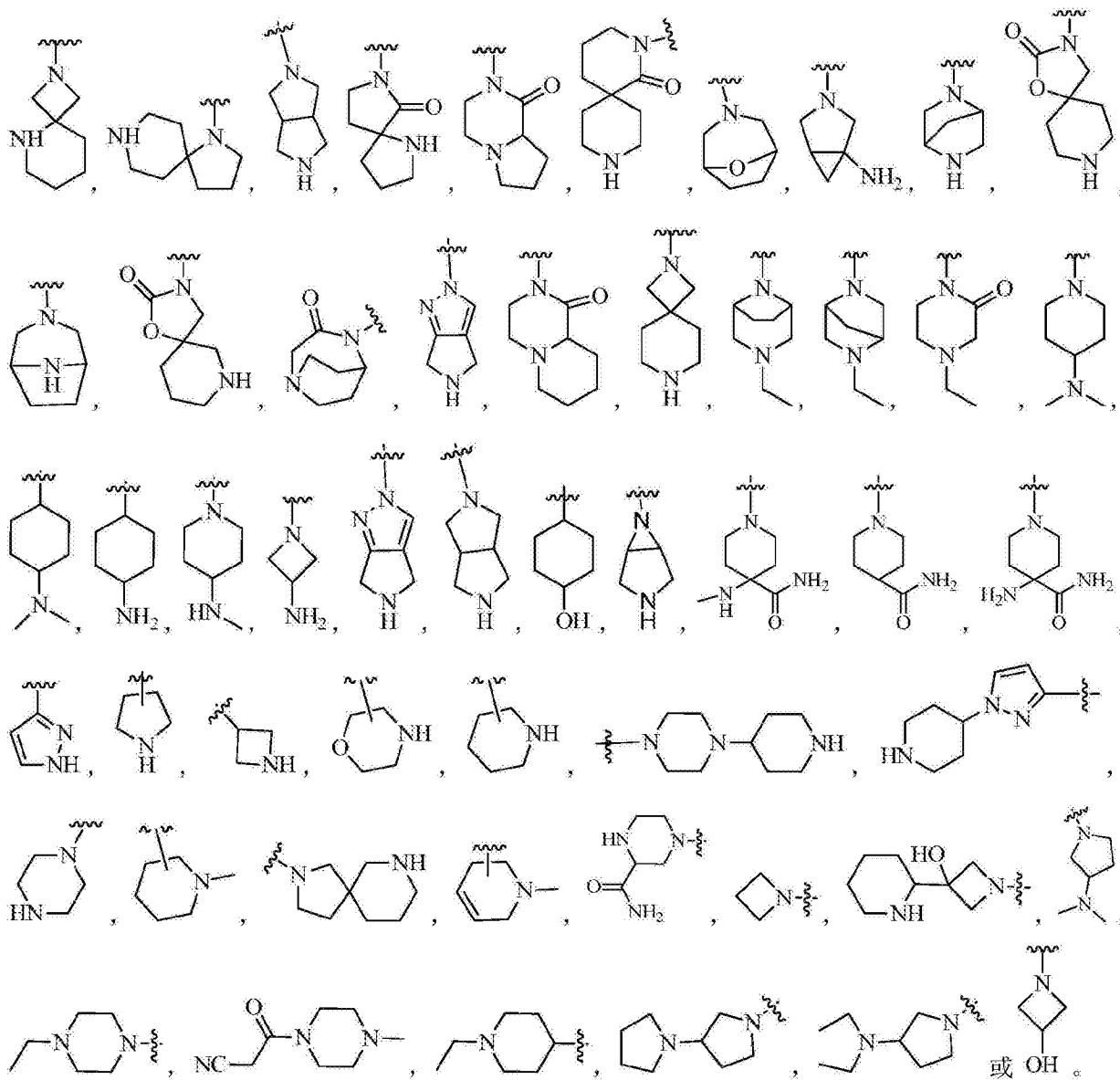
[0031] 各 h , k 和 t 独立地为 0, 1, 2 或 3;

[0032] 各 R^3 和各 R^2 具有如本发明所述的含义。

[0033] 一些实施例中, R^1 为氢, 甲基, 乙基, 异丙基, 正丙基, 正丁基, 叔丁基, 3, 3, 3-三氟丙基, 三氟甲基, 氟乙基, $-C(=O)-R^{1c}$, $-O-(CH_2)_2-N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2-N(CH_2CH_3)(CH_2CH_2OH)$, $-C(R^3)_2-C(=O)-C(R^3)_2-H$, $-C(R^3)_2-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-OR^3$, $-O-(CH_2)_2-N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2-N(CH_2CH_3)(CH_2CH_2OH)$, $HO-$ ,



[0034]



[0035] 一些实施例中,

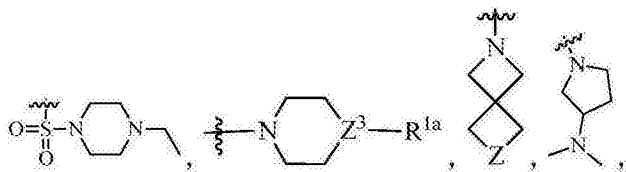
[0036] 各 R^2 独立地为氢, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, $-C(R^3)_2-C(=O)-C(R^3)_2-H$ 或 $-C(R^3)_2-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-OR^3$;

[0037] 其中, n 和各 R^3 具有如本发明所述的含义。

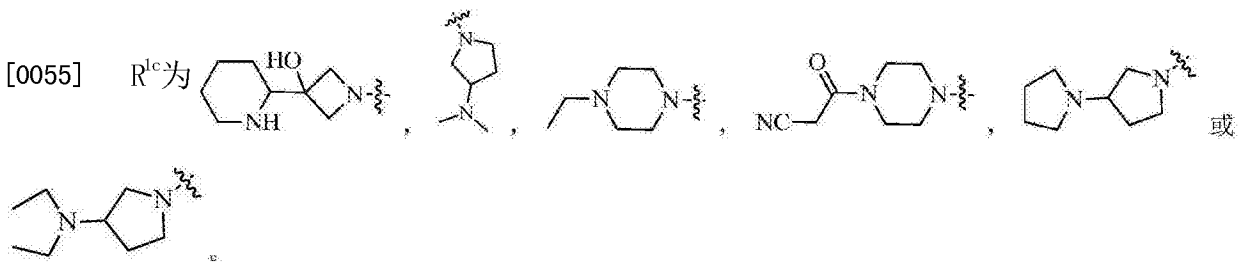
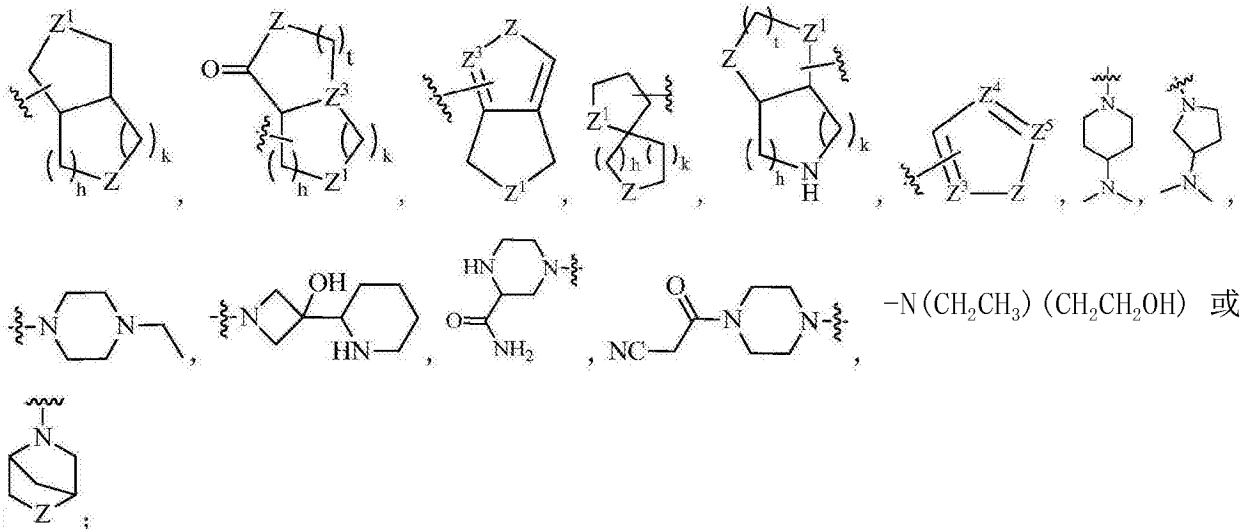
[0038] 一些实施例中, 各 R^3 独立地为氢, 氟, 氯, 溴, C_{1-4} 烷基, 羟基, 羧基, 氨基, C_{1-4} 烷氧基, 醛基, 氨基 C_{1-4} 烷基, 氨基酰基, C_{1-4} 卤代烷基或 C_{1-4} 烷氨基。

[0039] 一些实施例中, R^1 为 R^4 ;

[0040] R^4 为 $-(C(R^3)_2)_n-R^{1b}$, $-N(R^2)-(C(R^3)_2)_n-R^{1a}$, $-O-(C(R^3)_2)_n-R^{1a}$, $-S-R^{1a}$, $-N(R^2)-C(=O)-R^{1a}$, $-C(=O)-R^{1c}$, $-O-(CH_2)_2-N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2-N(CH_2CH_3)(CH_2CH_2OH)$,

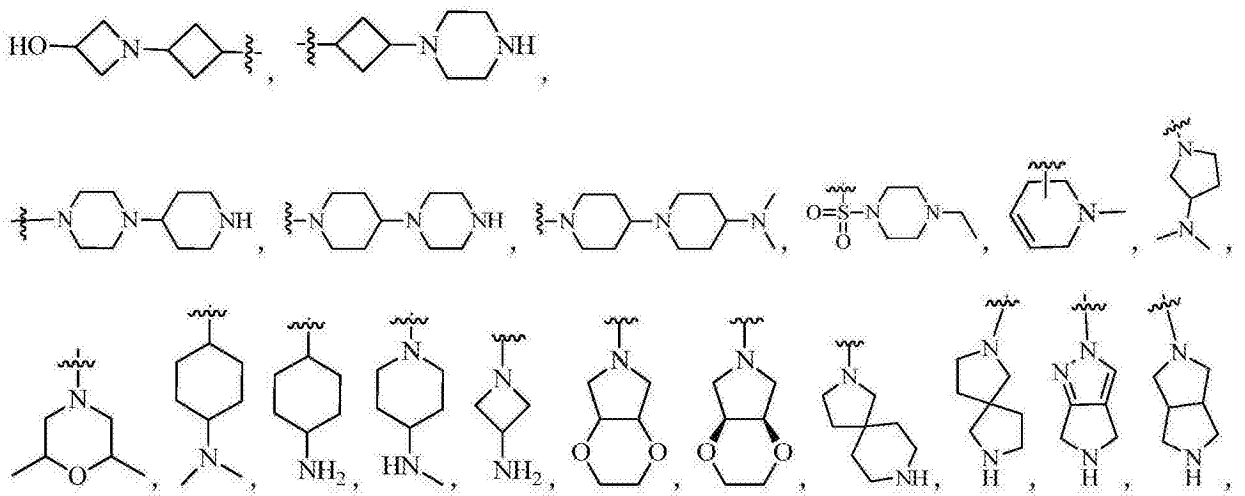


[0041]

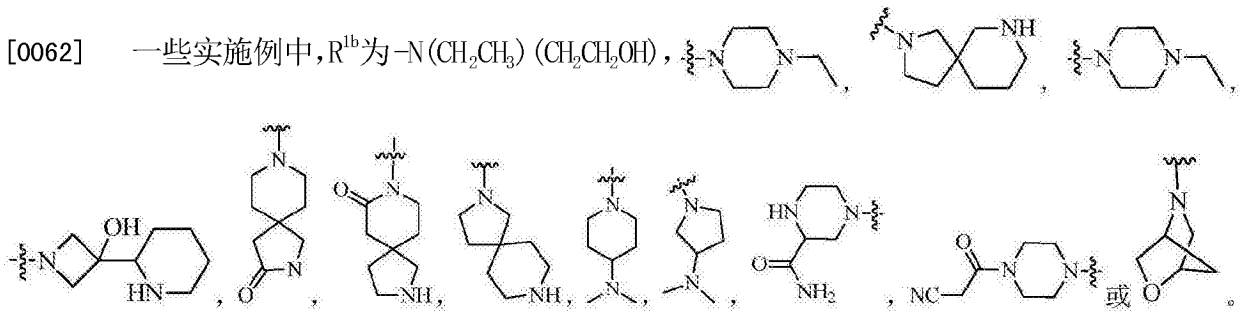
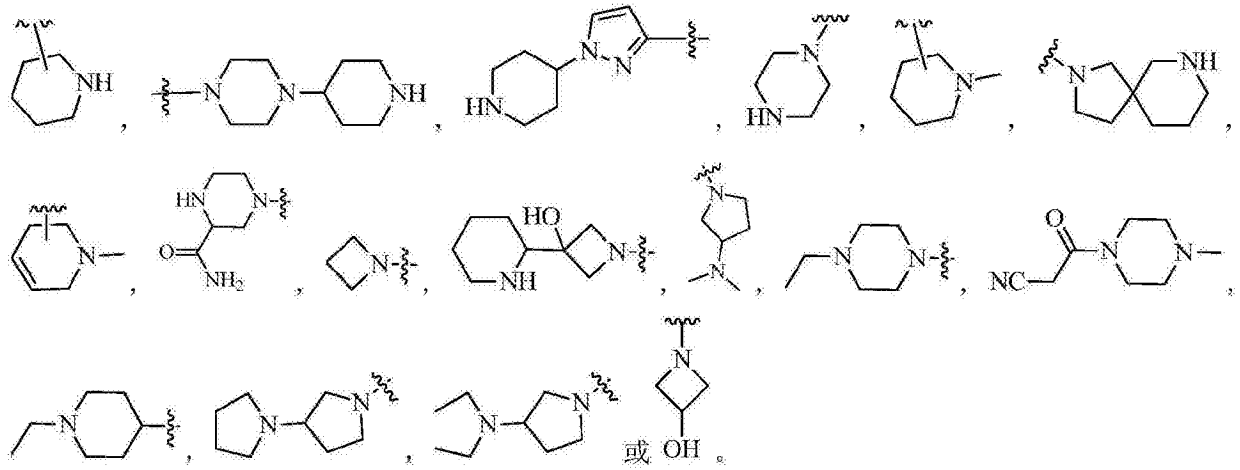


[0056] 一些实施例中, R^1 为 R^4 ;

[0057] R^4 为 $-(C(R^3)_2)_m-R^{1b}$, $-N(R^2)-(C(R^3)_2)_n-R^{1a}$, $-O-(C(R^3)_2)_n-R^{1a}$, $-S-R^{1a}$, $-N(R^2)-C(=O)-R^{1a}$, $-C(=O)-R^{1c}$, $-O-(CH_2)_2-N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2-N(CH_2CH_3)(CH_2CH_2OH)$,



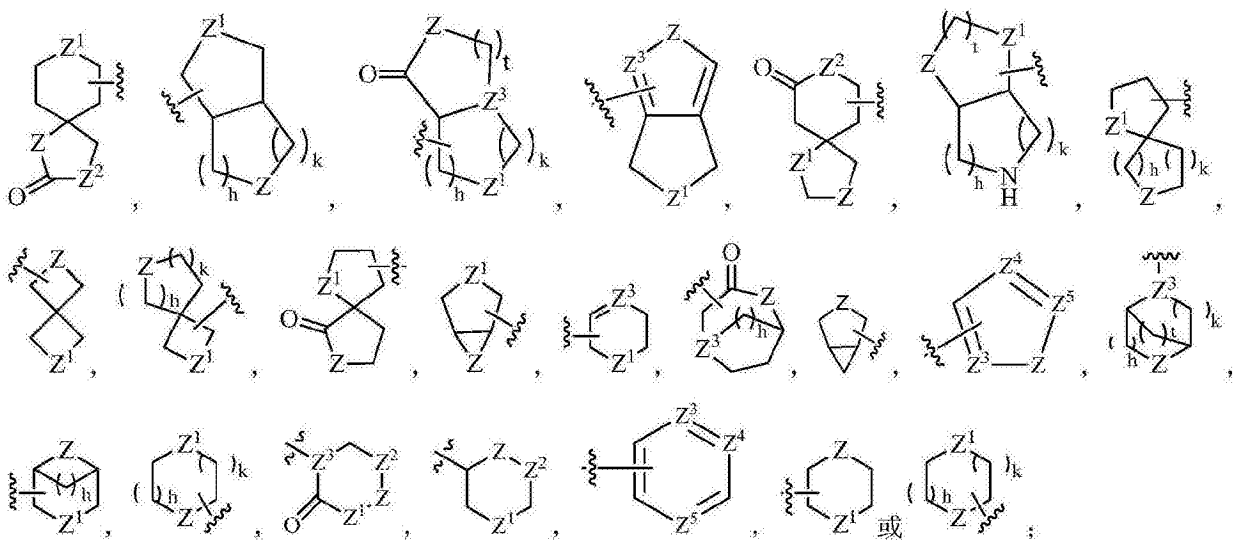
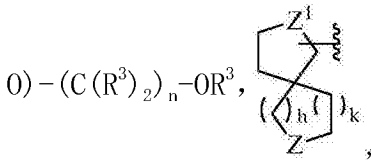
[0058]



[0063] 一些实施例中, 所述的 R^1 所代表的子结构式可任选地被氢, 氧代 ($=O$), C_{1-4} 烷基, 氟, 氯, 溴, 氨基, 羟基, 羧基, C_{1-4} 烷氧基, 醛基, 氨基 C_{1-4} 烷基, 氨基酰基, C_{1-4} 卤代烷基, C_{1-4} 烷氨基, 氨基酰基, 氰基, C_{3-9} 杂环基, C_{1-9} 杂芳基或硝基单取代或相同或不同的多取代。

[0064] 一些实施例中, R^1 为 R^5 ;

[0065] R^5 为 氢, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, $-C(R^3)_2-C(=O)-C(R^3)_2-H$, $-C(R^3)_2-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-OR^3$,



[0066] 其中, Z^2, Z 和 Z^1 各自独立地为 $-C(R^3)_2-$, $-N(R^2)-$, $-O-$, $-S-$ 或 $-C(=O)-$;

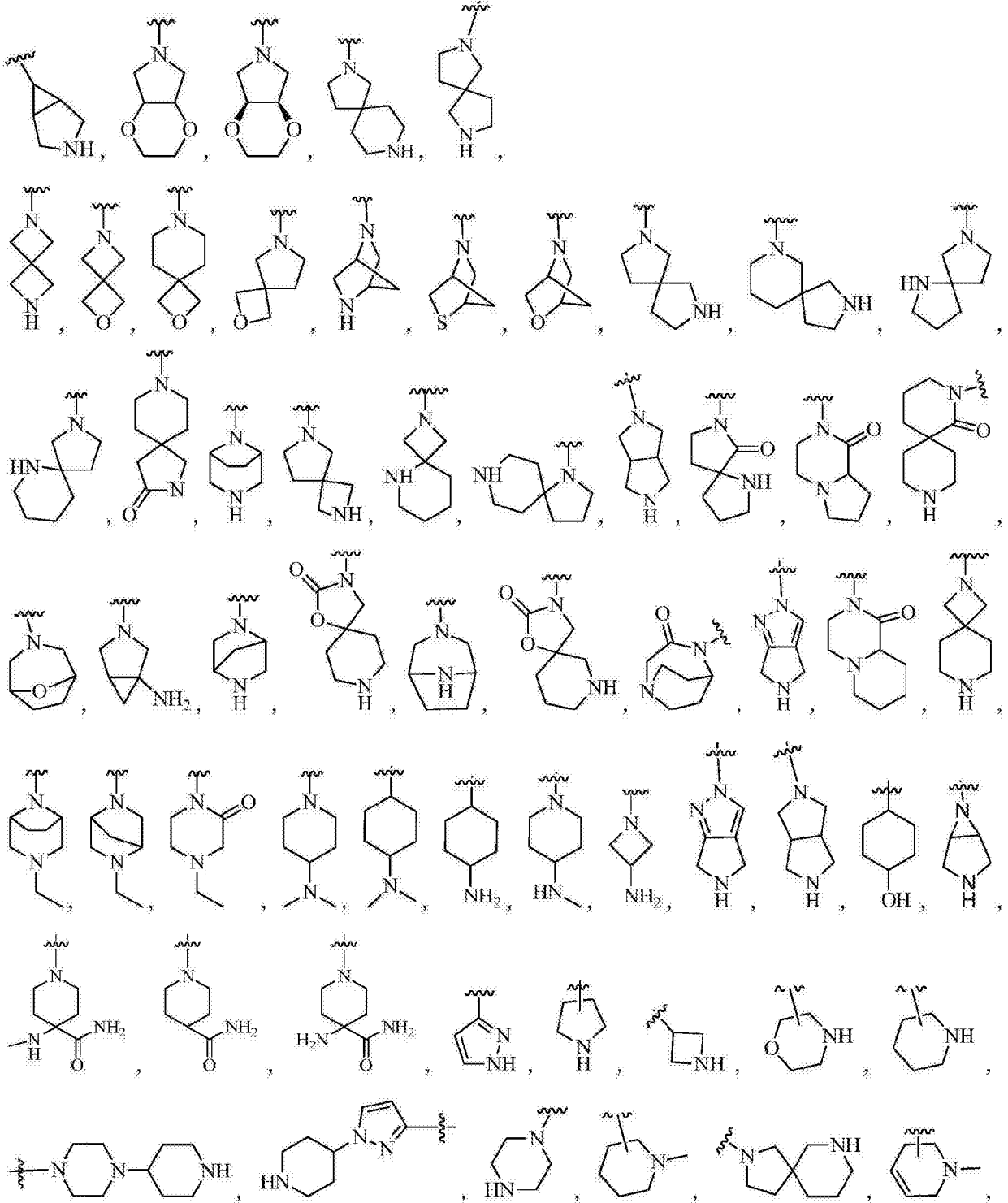
[0067] Z^3, Z^4, Z^5, Z^6 和 Z^7 各自独立地为 CR^3 或 N;

[0068] 各 h, k 和 t 独立地为 0, 1, 2 或 3;

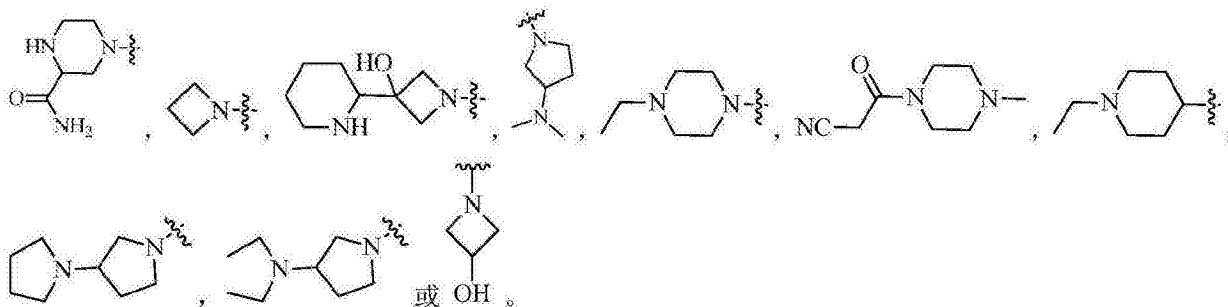
[0069] 各 R^3 和各 R^2 具有如本发明所述的含义。

[0070] 一些实施例中, R^1 为 R^5 ;

[0071] R^5 为氢, 甲基, 乙基, 异丙基, 正丙基, 正丁基, 叔丁基, 3, 3, 3-三氟丙基, 三氟甲基, 2-氟乙基, $-C(R^3)_2-C(=O)-C(R^3)_2-H$, $-C(R^3)_2-C(=O)-(C(R^3)_2)_n-OR^3$,



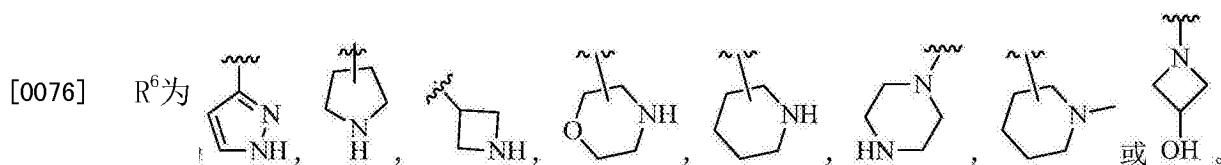
[0072]



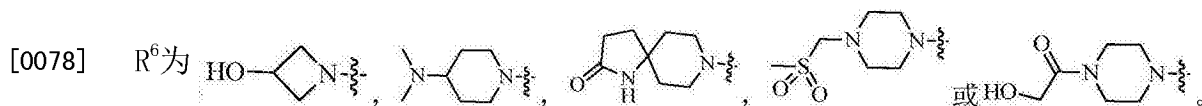
[0073] 一些实施例中,所述的R⁵所代表的子结构式可任选地被氢,氧代(=O),C₁₋₄烷基,氟,氯,溴,氨基,羟基,羧基,C₁₋₄烷氧基,醛基,氨基C₁₋₄烷基,氨基酰基,C₁₋₄卤代烷基,C₁₋₄烷氨基,氨基酰基,氰基,C₃₋₉杂环基,C₁₋₉杂芳基或硝基单取代或相同或不同的多取代。

[0074] 一些实施例中,L为-(C(R³))_m-, -N(R²)-, -O-(C(R³))_n-, -S-或-C(=O)-;

[0075] R¹为R⁶;

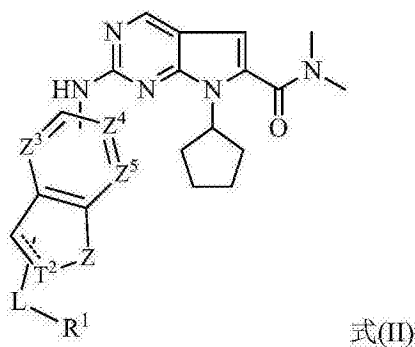


[0077] 一些实施例中,L为键;R¹为R⁶;



[0079] 一些实施例中,本发明所述的化合物,其为如式(II)所示的化合物,或式(II)所示的化合物的立体异构体,几何异构体,互变异构体,氮氧化物,水合物,溶剂化物,代谢产物,药学上可接受的盐或前药,

[0080]



[0081] 其中:

[0082] 当为时,T²为Z⁶;

[0083] 当为时,T²为Z¹;

[0084] 其中,Z为-(C(R³))₂-, -N(R²)-, -O-, -S-或-C(=O)-;

[0085] Z³, Z⁴, Z⁵和Z⁶各自独立地为CR³或N;

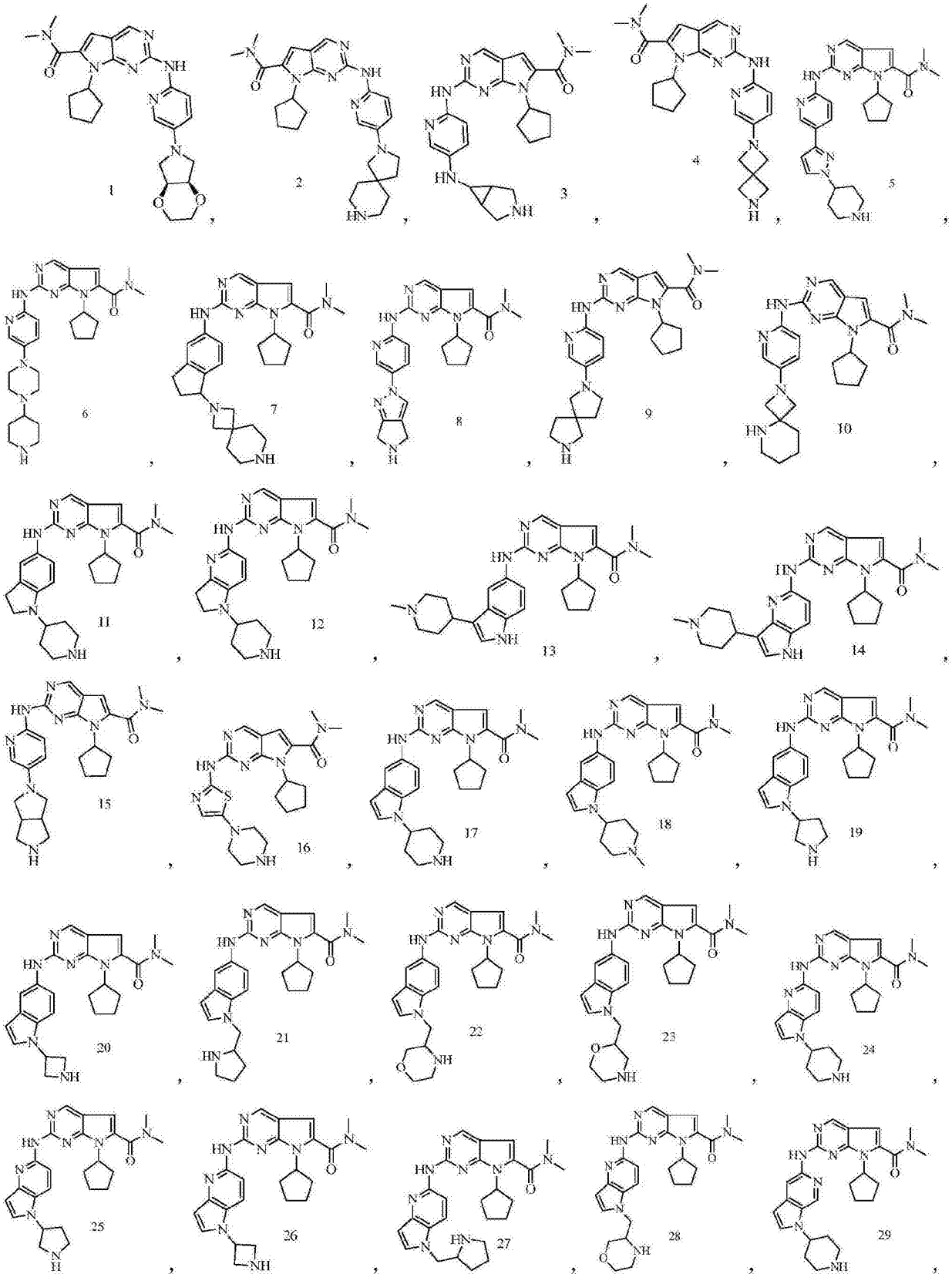
[0086] n为0,1,2或3;

[0087] 其中,L,R¹,各R²和各R³具有如本发明所述的含义。

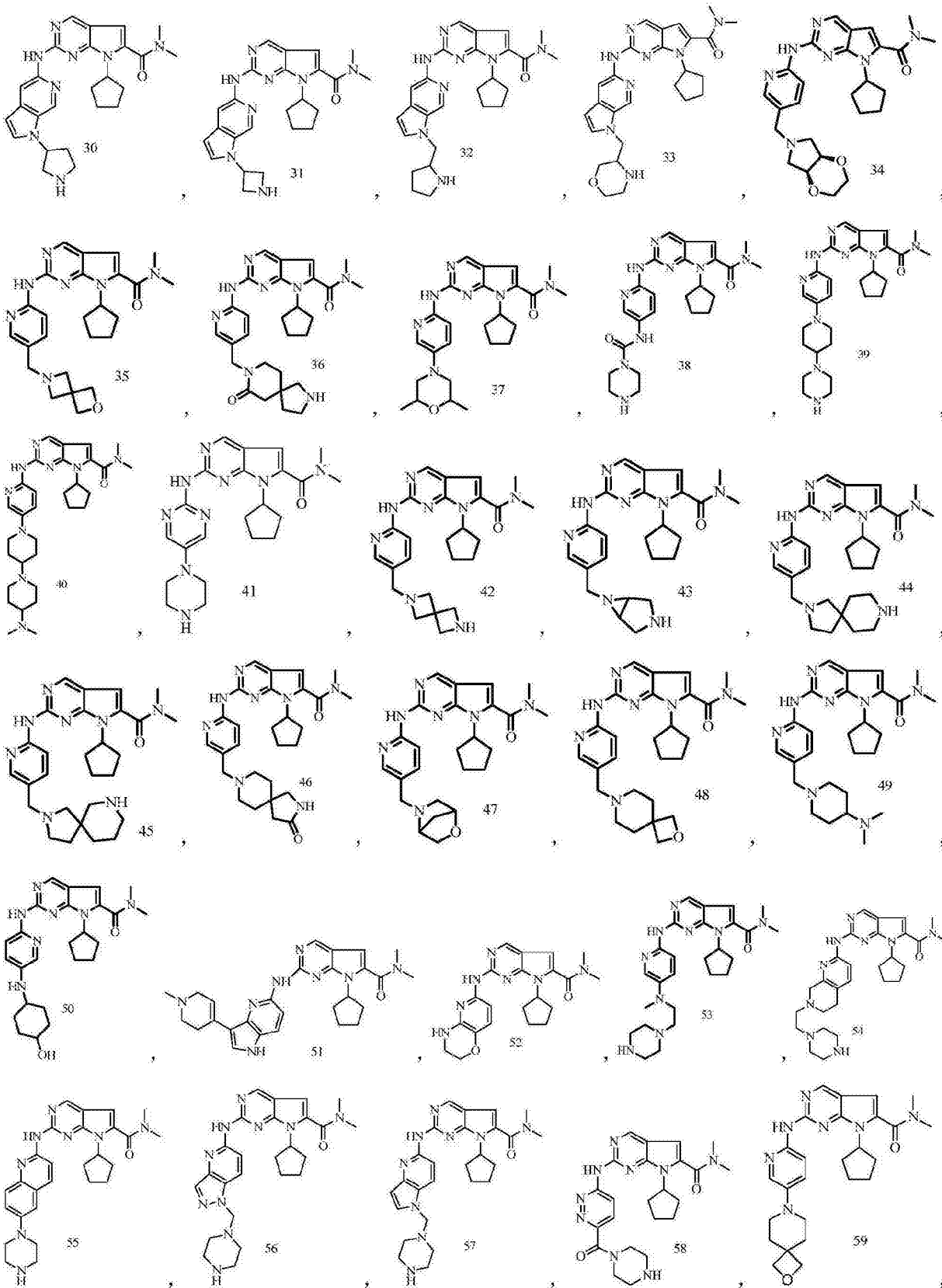
[0088] 一些实施例中,本发明所述的化合物,其为如下之一的结构所示的化合物,或所示

的化合物的立体异构体,几何异构体,互变异构体,氮氧化物,水合物,溶剂化物,代谢产物,药学上可接受的盐或前药,

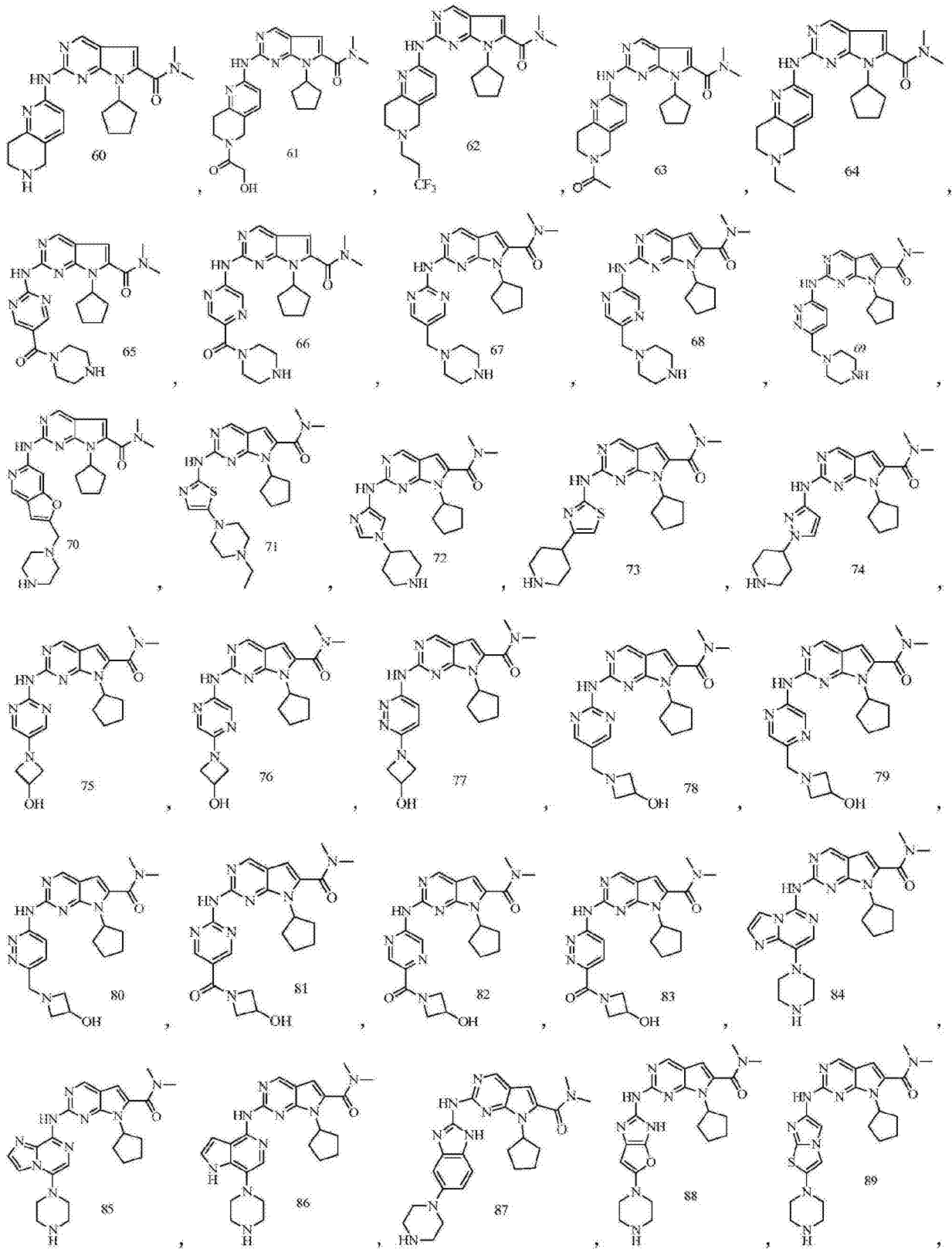
[0089]



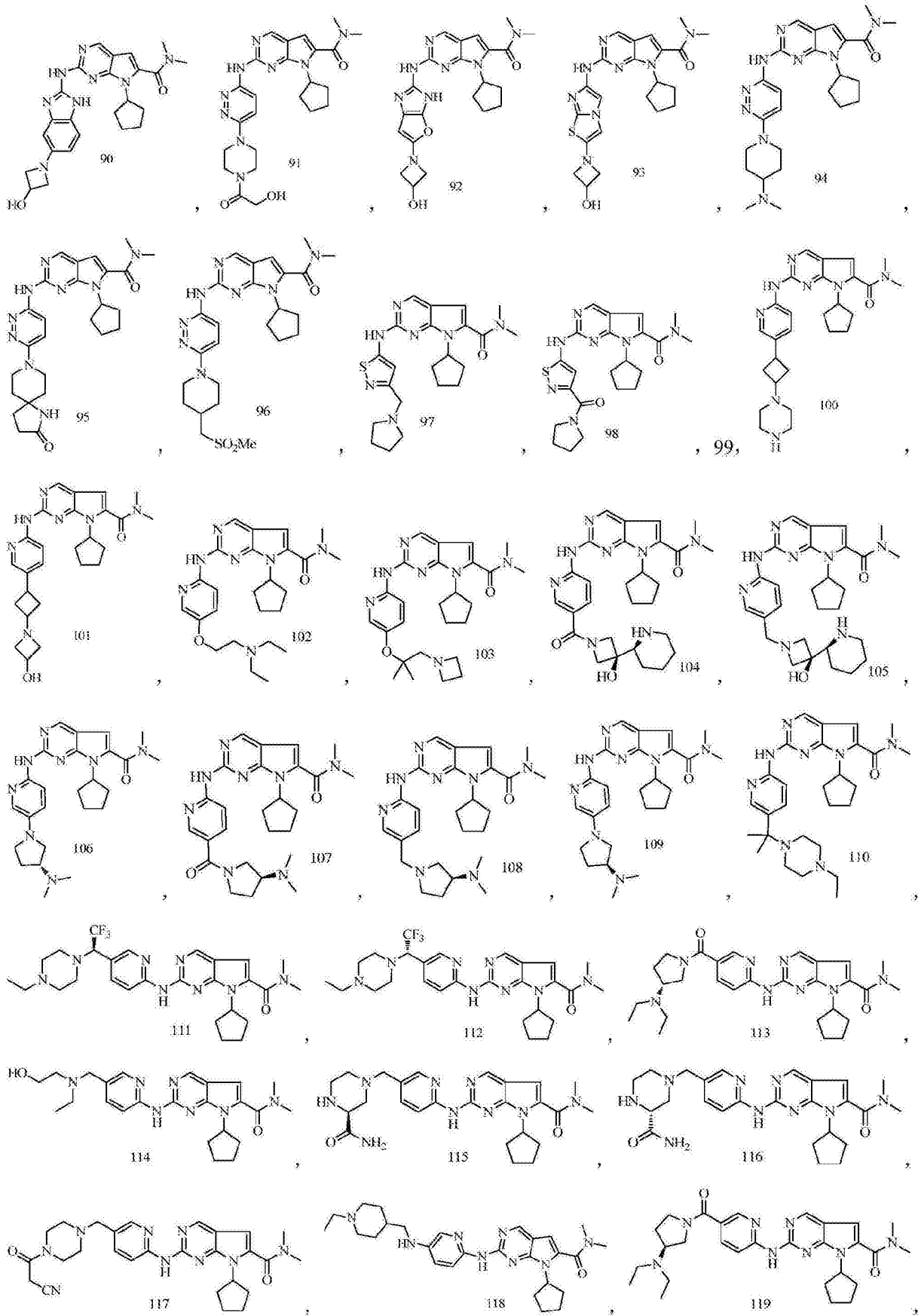
[0090]



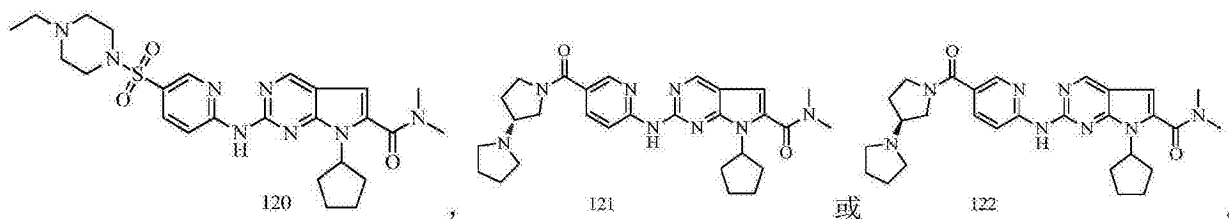
[0091]



[0092]



[0093]



[0094] 一方面,本发明提供一种药物组合物,包含一种如本发明所述的化合物。

[0095] 一些实施例中,本发明所述的药物组合物,进一步包含药学上可接受的载体,赋形剂,稀释剂,辅剂,媒介物中的至少一种。

[0096] 另一方面,本发明所述的化合物或本发明所述的药物组合物在制备用于预防,处理,治疗或减轻患者由异常细胞增殖,自身免疫,炎性或感染引起的障碍或病症的药物中的用途。

[0097] 一些实施例中,本发明所述的用途,其中所述的异常细胞增殖疾病是指卵巢癌,子宫颈癌,睾丸癌,食道癌,胃癌,皮肤癌,肺癌,骨癌,急性髓性白血病,慢性髓性白血病,胃肠基质肿瘤,急性髓细胞性白血病 (AML),突变的慢性髓性白血病 (CML),急性淋巴细胞白血病 (ALL),结直肠癌,胃癌,乳腺癌,肺癌,肝癌,前列腺癌,胰腺癌,甲状腺癌,膀胱癌,肾癌,脑瘤,颈癌,中枢神经系统的癌症,恶性胶质瘤或骨髓增生病,动脉粥样硬化,肺纤维化,白血病,淋巴瘤,风湿性疾病,冷球蛋白血症,非淋巴网状系统肿瘤,丘疹性黏蛋白沉积症,家族性脾性贫血,多发性骨髓瘤,淀粉样变,孤立性浆细胞瘤,重链病,轻链病,恶性淋巴瘤,慢性淋巴细胞白血病,原发性巨球蛋白血症,半分子病,单核细胞白血病,原发性巨球蛋白血症紫癜,继发性良性单克隆丙种球蛋白病,溶骨性病变,骨髓瘤,淋巴瘤母细胞瘤,部分非霍奇金淋巴瘤,Sezary 综合征,传染性单核细胞增多症,急性组织细胞增多症,霍奇金淋巴瘤,毛细细胞白血病,结肠癌,直肠癌,肠道息肉,小细胞肺癌,神经母细胞瘤,神经内分泌细胞肿瘤,胰岛细胞瘤,甲状腺髓样癌,黑色素瘤,视网膜母细胞瘤,子宫癌,卵巢癌,头颈部鳞癌,消化道恶性肿瘤,非小细胞肺癌,宫颈癌,睾丸肿瘤,胶质母细胞瘤,套细胞淋巴瘤,慢性粒细胞白血病,急性粒细胞白血病,膀胱癌或骨髓瘤。

[0098] 一些实施例中,本发明所述的用途,其中,所述自体免疫疾病是风湿性关节炎,狼疮,多发性硬化,甲状腺炎, I 型糖尿病,结节病,炎性肠病,克罗恩氏疾病或全身性狼疮。

[0099] 一些实施例中,本发明所述的用途,其中,其中所述的炎性疾病是指憩室炎,结肠炎,胰腺炎,肝炎,慢性肝炎,肝硬化,胆囊炎或慢性炎症。

[0100] 一些实施例中,本发明所述的用途,其中所述的感染疾病是指病毒感染和真菌感染。

[0101] 一些实施例中,本发明所述的用途,其中所述疾病是 CDK4 或 CDK6 蛋白激酶改变引起的疾病。

[0102] 本发明的化合物适宜作为药物组合物中的活性剂,所述药物组合物特别是可有效治疗与蛋白激酶有关的病症,例如癌症、移植物排斥和自身免疫性疾病。各种实施方案中的药物组合物具有药学有效量的本发明的活性剂以及其它药学可接受的赋形剂、载体、填充剂、稀释剂等。本文所用的措辞“药学有效量”表示为实现治疗结果、尤其是调控、调节或抑制蛋白激酶活性、例如抑制蛋白激酶活性或治疗癌症、移植物排斥或自身免疫性疾病而必须施用于宿主或施用于宿主的细胞、组织或器官的量。

[0103] 另外,本发明提供了一种抑制蛋白激酶活性的方法。该方法包括使细胞与任何一种本发明的化合物接触。在一个相关的实施方案中,该方法进一步提供了以有效地选择性抑制蛋白激酶活性的量存在的所述化合物。

[0104] 前面所述内容只概述了本发明的某些方面,但并不限于这些方面及其他的方面的内容将在下面作更加具体完整的描述。

[0105] 本发明详细说明书

[0106] 定义和一般术语

[0107] 现在详细描述本发明的某些实施方案,其实例由随附的结构式和化学式说明。本发明意图涵盖所有的替代、修改和等同技术方案,它们均包括在如权利要求定义的本发明范围内。本领域技术人员应认识到,许多与本文所述类似或等同的方法和材料能够用于实践本发明。本发明绝不限于本文所述的方法和材料。在所结合的文献、专利和类似材料的一篇或多篇与本申请不同或相矛盾的情况下(包括但不限于所定义的术语、术语应用、所描述的技术,等等),以本申请为准。

[0108] 应进一步认识到,本发明的某些特征,为清楚可见,在多个独立的实施方案中进行了描述,但也可以在单个实施例中以组合形式提供。反之,本发明的各种特征,为简洁起见,在单个实施方案中进行了描述,但也可以单独或以任意适合的子组合提供。

[0109] 除非另外说明,本发明所使用的所有科技术语具有与本发明所属领域技术人员的通常理解相同的含义。本发明涉及的所有专利和公开出版物通过引用方式整体并入本发明。

[0110] 本发明将应用以下定义除非其他方面表明。根据本发明的目的,化学元素根据元素周期表,CAS版本和化学药品手册,75,thEd,1994来定义。另外,有机化学一般原理见“Organic Chemistry,”Thomas Sorrell,University Science Books,Sausalito:1999, and “March’s Advanced Organic Chemistry,”by Michael B. Smith and Jerry March, John Wiley&Sons, New York:2007,因此所有的内容都融合了参考文献。

[0111] 像本发明所描述的,本发明的化合物可以任选地被一个或多个取代基所取代,如上面的通式化合物,或者像实施例里面特殊的例子,子类,和本发明所包含的一类化合物。应了解“任选取代的”这个术语与“取代或非取代的”这个术语可以交换使用。一般而言,术语“任选地”不论是否位于术语“取代的”之前,表示所给结构中的一个或多个氢原子可以被具体取代基所取代。除非其他方面表明,一个任选的取代基团可以有一个取代基在基团的各个可取代的位置进行取代。当所给出的结构式中不只一个位置能被选自具体基团的一个或多个取代基所取代,那么取代基可以相同或不同地在各个位置取代。其中所述的取代基可以是,但并不限于:氧代(=O),氟,氯,溴,碘,羟基,氨基,羧基,烷基,烷基-S(=O)_n-, 卤代烷基,羟基烷基,氨基烷基,醛基,氨基酰基,烷氧基,烷氨基,烷硫基,卤代烷氧基,氰基,芳基,杂芳基,烯基,炔基,杂环基,巯基,硝基,芳氧基,羟基烷氧基,烷基-(C=O)-, 烷基-O-C(=O)-C₀₋₄烷基,苄基,环丙基,苯基,甲基-(C=O)NH-或烷氧基烷基等。

[0112] 本发明使用的术语“烷基”包括1-20个碳原子饱和直链或支链的单价烃基,其中烷基可以独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。其中一些实施例是,烷基基团含有1-10个碳原子,另外一些实施例是,烷基基团含有1-8个碳原子,另外一些实施例是,烷基基团含有1-6个碳原子,另外一些实施例是,烷基基团含有1-4个碳原子,另外一

些实施例是,烷基基团含有 1-3 个碳原子。烷基基团更进一步的实例包括,但并不限于,甲基,乙基,正丙基,异丙基,正丁基,2-甲基丙基或异丁基,1-甲基丙基或仲丁基,叔丁基,等等。术语“烷基”和其前缀“烷”在此处使用,都包含直链和支链的饱和碳链。

[0113] 术语“卤代烷基”表示烷基可以被一个或多个相同或不同卤素原子所取代的情况。其中烷基基团具有如本发明所述的含义,这样的实例包括,但并不限于三氟甲基,等。

[0114] 术语“氨基”是指具有式 $-NH_2$ 。

[0115] 术语“氨基烷基”是指具有式 $R'R''N-$ 烷基的基团,其中 R' 和 R'' 分别独立地是氢,烷基或卤代烷基。是指烷基可以被一个或多个相同或不同的氨基取代的情况。其中,烷基具有如本发明所述的含义。

[0116] 术语“氨基酰基”是指具有式 $R'R''N-C(=O)-$ 的基团,其中 R' 和 R'' 分别独立地是氢,烷基或卤代烷基。

[0117] 术语“烷氨基”或者“烷基氨基”包括“N-烷基氨基”和“N,N-二烷基氨基”,其中氨基基团分别独立地被一个或两个烷基基团所取代,其中烷基基团具有如本发明所述的含义。其中一些实施例是,烷基氨基是一个或两个 C_{1-6} 烷基连接到氮原子上的较低级的烷基氨基基团。另外一些实施例是,烷基氨基是 C_{1-3} 的较低级的烷基氨基基团。合适的烷基氨基基团可以是单烷基氨基或二烷基氨基,这样的实例包括,但并不限于,N-甲氨基,N-乙氨基,N,N-二甲氨基,N,N-二乙氨基等等。

[0118] 本发明中所使用的术语“烷氧基”,涉及到烷基,像本发明所定义的,通过氧原子连接到主要的碳链上。这样的实施例包括,但并不限于,甲氧基,乙氧基,丙氧基等等。

[0119] 术语“环烷基”是指一价或多价,非芳香族,饱和或部分不饱和环,且不包含杂原子,其中包括 3-12 个碳原子的单环。合适的环烷基基团包括,但并不限于,环烷基,环烯基和环炔基。环烷基基团的实例进一步包括,但绝不限于,环丙基,环丁基,环戊基,1-环戊基-1-烯基,1-环戊基-2-烯基,1-环戊基-3-烯基,环己基,1-环己基-1-烯基,1-环己基-2-烯基,1-环己基-3-烯基,环己二烯基,环庚基,环辛基,环壬基,环癸基,环十一烷基,环十二烷基,金刚烷基等等。

[0120] 术语“芳基”可以是单环,双环,和三环的碳环体系,其中,环体系是整体是芳香族的,其中每一个环体系包含 3-7 个原子,且只有一个附着点与分子的其余部分相连。术语“芳基”可以和术语“芳香环”交换使用,如芳香环可以包括苯基,萘基和蒽。

[0121] 术语“杂芳基”,“杂芳环”在此处可交换使用,都是指单环,双环,三环或者四环体系,其中,双环杂芳环,三环杂芳环或者四环杂芳环体系以稠合的形式成环。其中,杂芳环体系是芳香性的,环上一个或多个原子独立任选地被杂原子所取代(杂原子选自 N, O, P, S, 在此 S 或 P 任选地被一个或多个氧原子所取代得到像 SO , SO_2 , PO , PO_2 的基团)。杂芳体系可以在任何杂原子或者碳原子上连接到主结构上从而形成稳定的化合物。杂芳体系基团可以是 3-7 个原子组成的单环,或 7-10 个原子组成的双环,或 10-15 个原子组成的三环。具有 7-10 个原子的双环可以是二环 [4, 5], [5, 5], [5, 6] 或 [6, 6] 体系,具有 10-15 个原子的三环可以是三环 [5, 5, 6], [5, 7, 6] 或 [6, 5, 6] 体系。视结构而定,杂芳基可为单价基团或二价基团,即亚杂芳基。

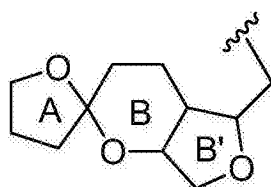
[0122] 另外一些实施例是,杂芳体系(包含杂芳基,杂芳环)包括以下例子,但并不限于这些例子:呋喃基,咪唑基,异噁唑基,噁唑基,喹啉基,1,8-二氮杂萘基,苯并呋喃基,苯

并噻吩基, 苯并噻唑基, 吡啶基, 嘌呤基, 喹啉基, 异喹啉基, 苯并吡啶基, 苯并噁嗪基, 苯并噻唑基, 苯并噻唑基, 咪唑基, 邻二氮杂萘基, 咪唑并吡啶基, 吩嗪基, 吩噻嗪基, 吩噻嗪基, 酞嗪基, 蝶啶基, 吡啶并吡啶基, 喹啉基, 苯并 [4, 5] 噻吩并 [2, 3-d] 咪唑基, 苯并 [f] 咪唑并 [4, 5-b] [1, 4] 硫氮杂卓基等。

[0123] 术语“杂环基”, “杂环”, “杂脂环族”或“杂环的”在此处可交换使用, 都是指单环, 双环, 三环或者四环体系, 其中环上一个或多个原子独立任选地被杂原子所取代, 环可以是完全饱和的或包含一个或多个不饱和度, 但绝不是芳香族类, 只有一个连接点连接到其他分子上去。杂环体系可以在任何杂原子或者碳原子上连接到主结构上从而形成稳定的化合物。一个或多个环上的氢原子独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。其中一些实施例是, “杂环基”, “杂环”, “杂脂环族”或“杂环的”基团是 3-7 元环的单环 (1-6 个碳原子和选自 N, O, P, S 的 1-3 个杂原子, 在此 S 或 P 任选地被一个或多个氧原子所取代得到像 SO, SO₂, PO, PO₂ 的基团, 同时, -CH₂- 基团可以任选地被 -C(=O)- 替代; 当所述的环为三元环时, 其中只有一个杂原子), 或 7-10 个原子组成的双环 (4-9 个碳原子和选自 N, O, P, S 的 1-3 个杂原子, 在此 S 或 P 任选地被一个或多个氧原子所取代得到像 SO, SO₂, PO, PO₂ 的基团, 同时, -CH₂- 基团可以任选地被 -C(=O)- 替代;)。视结构而定, 杂环基可为单价基团或二价基团, 即亚杂环基。

[0124] “杂环基”可以是碳基或杂原子基。“杂环基”同样也包括杂环基团与饱和或部分不饱和环或杂环并合所形成的基团。杂环的实例包括, 但不限于, 吡咯烷基, 四氢呋喃基, 二氢呋喃基, 四氢噻吩基, 四氢吡喃基, 二氢吡喃基, 四氢噻喃基, 哌啶基, 噻噁烷基, 氮杂环丁基, 氧杂环丁基, 硫杂环丁基, 哌啶基, 高哌啶基, 环氧丙基, 氮杂环庚基, 氧杂环庚基, 硫杂环庚基, N- 吗啉基, 2- 吗啉基, 3- 吗啉基, 硫代吗啉基, N- 哌嗪基, 2- 哌嗪基, 3- 哌嗪基, 高哌嗪基, 1, 2, 3, 6- 四氢吡啶 -1- 基, 氧氮杂卓基, 二氮杂卓基, 硫氮杂卓基, 吡咯啉 -1- 基, 2- 吡咯啉基, 3- 吡咯啉基, 二氢吡啶基, 2H- 吡喃基, 4H- 吡喃基, 二氧杂环己基, 1, 3- 二氧戊基, 二噻烷基, 二噻茂烷基, 二氢噻吩基, 吡啶烷基咪唑啉基, 咪唑烷基, 1, 2, 6- 噻二嗪烷 1, 1- 二氧 -2- 基, 1, 1- 二氧化硫代吗啉基, 二氧戊环基, 二氢吡嗪基, 二氢吡啶基, 二氢吡啶基, 二氢嘧啶基, 二氢吡咯基, 1, 4- 二噻烷基, 呋喃酮基, 呋喃基, 吗啉基, 环氧乙烷基, 4- 哌啶酮基, 硫吗啉基, 2- 氧代吡咯烷基, 氧代 -1, 3- 噻唑烷基, 2- 哌啶酮基, 3, 5- 二氧代哌啶基等等。

[0125]



[0126] 术语“螺环基”, “螺环”, “螺双环基”, “螺双环”表示一个环起源于另一个环上特殊的环状碳。例如, 像下面所描述的, 一个饱和的桥环体系 (环 B 和 B') 被称为“稠合双环”, 反之环 A 和环 B 在两个饱和的环体系中共享一个碳原子, 则被称为“螺环”。螺环里面的每一个环要么是碳环要么是杂脂环族。这样的实例包括, 但不限于, 螺 [2. 4] 庚烷基, 螺 [4. 4] 壬烷基, 等。

[0127] 术语“螺杂双环基”表示一个环起源于另一个环上特殊的环状碳。例如, 像上面所

描述的,一个饱和的桥环体系(环B和B')被称为“稠合双环”,反之环A和环B在两个饱和的环体系中共享一个碳原子,则被称为“螺环”。且至少一个环体系包含一个或多个杂原子,其中每一个环体系包含3-7个原子,即包含1-6个碳原子和选自N,O,P,S的1-3个杂原子,在此S或P任选地被一个或多个氧原子所取代得到像SO,SO₂,PO,PO₂的基团,-CH₂-基团可以任选地被-C(=O)-替代;这样的实例包括,但并不限于4-氮杂螺[2.4]庚烷基,4-氧杂螺[2.4]庚烷基,5-氮杂螺[2.4]庚烷基,2-氮杂螺[4.5]癸烷基,2-氮杂螺[3.3]庚烷基,2-氮杂螺[4.4]壬烷基,3-氮杂螺[5.4]癸烷基,2-氧-6-氮杂螺[3.3]庚烷基,2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基,2-硫-6-氮杂螺[3.3]庚烷基 2-一氧化物,2-硫-6-氮杂螺[3.3]庚烷基 2,2-二氧化物,2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷基,2,7-二氮杂螺[4.4]辛烷基,2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷基,2,6-二氮杂螺[4.5]癸烷基,2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-3-酮-基,1,8-二氮杂螺[4.5]癸烷基,2-乙酸甲酯-2,6-二氮杂螺[4.5]癸烷基,1,7-二氮杂螺[4.4]壬烷基,1,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-6-酮-基,2,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-1-酮-基,1-氧-3,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-酮-基,1-氧-3,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-酮-基,2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷基,2,5-二氮杂螺[3.5]壬烷基,2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基,2-氧-7-氮杂螺[3.5]壬烷基,2-氧-6-氮杂螺[3.4]辛烷基等。

[0128] 术语“稠合双环”,“稠环”,“稠合双环基”或“稠环基”表示饱和或不饱和的稠环体系,涉及到非芳香族的双环体系,至少有一个环是非芳香性的。这样的体系可以包含独立的或共轭的不饱和状态,但其核心结构不包含芳香环或芳杂环(但是芳香族可以作为其上的取代基)。稠合双环中的每一个环要么是碳环要么是杂脂环族,这样的实例包括,但并不限于,六氢-咪喃[3,2-b]咪喃基,2,3,3a,4,7,7a-六氢-1H-茛基,7-氮杂双环[2.2.1]庚烷基,稠合双环[3.3.0]辛烷基,稠合双环[3.1.0]己烷基,1,2,3,4,4a,5,8,8a-八氢萘基,这些都包含在稠合双环的体系之内。

[0129] 术语“稠合杂双环基”表示饱和或不饱和的稠环体系,涉及到非芳香族的双环体系,至少有一个环是非芳香性的。这样的体系可以包含独立的或共轭的不饱和状态,但其核心结构不包含芳香环或芳杂环(但是芳香族可以作为其上的取代基)。且至少一个环体系包含一个或多个杂原子,其中每一个环体系包含3-7个原子组成的环,即包含1-6个碳原子和选自N,O,P,S的1-3个杂原子,在此S或P任选地被一个或多个氧原子所取代得到像SO,SO₂,PO,PO₂的基团,-CH₂-基团可以任选地被-C(=O)-替代,这样的实例包括,但并不限于,六氢-2H-[1,4]二氧芑[2,3-c)吡咯基,3-氮杂双环[3.3.0]辛烷基,8-氮杂双环[4.3.0]壬烷基,8-氮杂双环[4.3.0]壬烷3-基,2-氧代-3-氧-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷基,2-氧-7-氮杂双环[4.4.0]癸烷基,1,5-二氧-9-氮杂双环[4.4.0]癸烷基,3-氮杂双环[4.4.0]癸烷基,2,7-二氮杂十氢萘基,六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-1(2H)-酮-基,十氢-1H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-1-酮-基,3-氮杂双环[3,1,0]己烷-1-氨基-基等。

[0130] 术语“桥双环基”表示饱和或不饱和的桥环体系,涉及到非芳香族的双环体系。这样的体系可以包含独立的或共轭的不饱和状态,但其核心结构不包含芳香环或芳环(但是芳香族可以作为其上的取代基)。其中每一个环体系包含3-7个原子,这样的实例包括,但并不限于,双环[2.2.1]庚烷基,等。

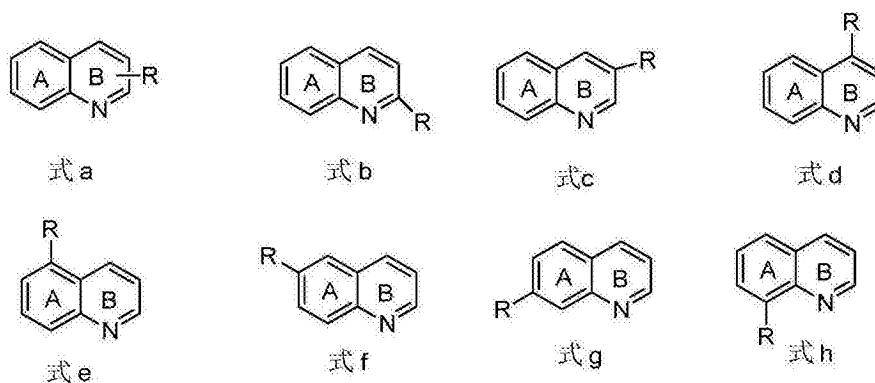
[0131] 术语“桥杂双环基”表示饱和或不饱和的桥环体系,涉及到非芳香族的双环体系。这样的体系可以包含独立的或共轭的不饱和状态,但其核心结构不包含芳香环或芳杂环

(但是芳香族可以作为其上的取代基)。且至少一个环体系包含一个或多个杂原子,其中每一个环体系包含 3-7 个原子,即包含 1-6 个碳原子和选自 N, O, P, S 的 1-3 个杂原子,在此 S 或 P 任选地被一个或多个氧原子所取代得到像 SO, SO₂, PO, PO₂ 的基团, -CH₂- 基团可以任选地被 -C(=O)- 替代,这样的实例包括,但并不限于 2- 氧 -5- 氮杂双环 [2. 2. 1] 庚烷基, 2- 硫代 -5- 氮杂双环 [2. 2. 1] 庚烷基, 2- 氧代 -5- 氮杂双环 [2. 2. 1] 庚烷基, 2, 5- 二氮杂二环 [2. 2. 1] 庚烷基, (1S, 4S)-2, 5- 二氮杂双环 [2. 2. 1] 庚烷基, 3, 8- 二氮杂双环 [3. 2. 1] 辛烷基, (1S, 5S)-3, 8- 二氮杂双环 [3. 2. 1] 辛烷基, 1, 4- 二氮杂双环 [3. 2. 2] 壬烷 -3- 酮 - 基, 8- 氧 -3- 氮 - 杂双环 [3. 2. 1] 辛烷基, 等。

[0132] 术语“螺杂双环基 -NH-”, “桥杂双环基 -NH-”, “稠合杂双基 -NH-”, 涉及到螺杂双环基, 桥杂双环基和稠合杂双基, 其中螺杂双环基, 桥杂双环基和稠合杂双基具有如本发明所述的含义。这样的实例包括, 但并不限于, N-3- 氮杂双环 [3. 1. 0] 己烷氨基, N-3- 氮杂双环 [4. 4. 0] 癸烷氨基, 等。

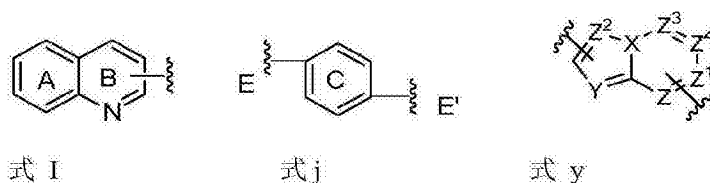
[0133] 如本发明所描述, 取代基 R 由一个键连接到中心的环上形成的环体系代表取代基 R 可以在环上任何可取代或任何合理的位置进行取代。例如, 式 a 代表 A 环或 B 环上任何可能被取代的位置均可被 R 取代, 如式 b, 式 c, 式 d, 式 e, 式 f, 式 g, 和式 h 所示。

[0134]



[0135] 如本发明所描述, 附着点可以在环上任何可连接的位置与分子其余部分连接。例如, 式 i 代表 A 环或 B 环上任何可能被连接的位置均可作为连接的点。

[0136]



[0137] 像本发明所描述的, 环 C 上有两个连接点可与分子其余部分相连, 例如, 如式 j 所示, 表示既可以是 E 端也可以是 E' 端与分子的其余部分相连, 即两端的连接方式可以互换。

[0138] 如本发明所描述, 附着点可以在环上任何可连接的位置与分子其余部分连接, 同时连接的两端可以互换。例如, 式 y 代表环上任何可能被连接的位置均可作为连接的点, 同时连接点的两端可以互换。

[0139] 另外, 需要说明的是, 除非以其他方式明确指出, 在本文中通篇采用的描述方式“各…和…独立地为”、“…和…各自独立地为”和“…和…分别独立地为”可以互换, 应做广义理解, 其既可以是指在不同基团中, 相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响, 也

可以表示在相同的基团中,相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响。

[0140] 符号“”表示如本发明所描述的单键“”或双键“”。

[0141] 本发明中立体化学的定义和惯例的使用通常参考以下文献: S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; and Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. 本发明的化合物可以包含不对称中心或手性中心,因此存在不同的立体异构体。本发明的化合物所有的立体异构形式,包括但不限于,非对映体,对映异构体,阻转异构体,和它们的混合物,如外消旋混合物,组成了本发明的一部分。很多有机化合物都以光学活性形式存在,即它们有能力旋转平面偏振光的平面。在描述光学活性化合物时,前缀 D、L 或 R、S 用来表示分子手性中心的绝对构型。前缀 d、l 或 (+)、(-) 用来命名化合物平面偏振光旋转的符号,(-) 或 l 是指化合物是左旋的,前缀 (+) 或 d 是指化合物是右旋的。这些立体异构体的化学结构是相同的,但是它们的立体结构不一样。特定的立体异构体可以是对映体,异构体的混合物通常称为对映异构体混合物。50:50 的对映体混合物被称为外消旋混合物或外消旋体,这可能导致化学反应过程中没有立体选择性或立体定向性。术语“外消旋混合物”和“外消旋体”是指等摩尔的两个对映异构体的混合物,缺乏光学活性。

[0142] “异构体”为具有相同分子式的不同化合物。“立体异构体”为仅仅原子的空间排列方式不同的异构体。如本文使用的术语“异构体”包括任何和所有的几何异构体和立体异构体。例如,“异构体”包括顺式和反式异构体、E- 和 Z- 异构体、R- 和 S- 对映异构体、非对映异构体、(d) 异构体、(l)- 异构体、其外消旋混合物、及落入本说明书范围的其它其混合物。

[0143] 术语“互变异构体”或“互变异构形式”表示不同能量的同分异构体可以通过较低的能垒互相转化。这样的实例包括,但并不限于,质子互变异构体(即质子移变异构体)包括通过质子迁移的互变,例如酮式-烯醇式;亚胺-烯胺;酰胺-二酰亚胺;内酰胺-内酰亚胺;烯胺-亚胺;和烯胺-(另一种)烯胺互变。原子价互变异构体包括一些成键电子的重组互变。

[0144] 本发明的“水合物”是指本发明所提供的化合物或其盐,其还包括化学量或非化学当量通过非共价分子间力结合的水,也可说是溶剂分子是水所形成的缔合物。

[0145] 本发明的“溶剂化物”是指一个或多个溶剂分子与本发明的化合物所形成的缔合物。形成溶剂化物的溶剂包括,但并不限于,水,异丙醇,乙醇,甲醇,二甲亚砜,乙酸乙酯,乙酸,氨基乙醇。

[0146] 本发明的“氮氧化物”是指当化合物含几个胺官能团时,可将 1 个或大于 1 个的氮原子氧化形成 N-氧化物。N-氧化物的特殊实例是叔胺的 N-氧化物或含氮杂环氮原子的 N-氧化物。可用氧化剂例如过氧化氢或过酸(例如过氧羧酸)处理相应的胺形成 N-氧化物(参见 Advanced Organic Chemistry, Wiley Interscience, 第 4 版, Jerry March, pages)。尤其是, N-氧化物可用 L. W. Deady 的方法制备 (Syn. Comm. 1977, 7, 509-514), 其中例如在惰性溶剂例如二氯甲烷中,使胺化合物与间-氯过氧苯甲酸 (MCPBA) 反应。

[0147] 化合物可存在多种不同几何异构体和互变异构体,所述式 (I)-式 (II) 化合物包括所有此类形式。为避免疑惑,当化合物以几种几何异构体或互变异构体之一存在并且只具体描述或显示一种时,显然所有其它形式包括在式 (I)-式 (II) 中。

[0148] 除非其他方面表明,本发明的化合物的所有互变异构形式都包含在本发明的范围之内。

[0149] 本发明化合物的各种药学上可接受的盐形式都是有用的。术语“药学上可接受的盐”是指那些盐形式对于制药化学家而言是显而易见的,即它们基本上无毒并能提供所需的药代动力学性质、适口性、吸收、分布、代谢或排泄。其他因素,在性质上更加实用,对于选择也很重要,这些是:原材料的成本、结晶的容易、产率、稳定性、吸湿性和结果原料药的流动性。简单地讲,药物组合物可以通过有效成分与药学上可接受的载体制备得到。

[0150] 本发明所使用的“药学上可接受的盐”是指本发明的化合物的有机盐和无机盐。药学上可接受的盐在所属领域是为我们所熟知的,如文献:S. M. Berge et al., describe pharmaceutically acceptable salts in detail in J. Pharmaceutical Sciences, 66:1-19, 1977. 所记载的。药学上可接受的无毒的酸形成的盐包括,但并不限于,与氨基基团反应形成的无机酸盐有盐酸盐,氢溴酸盐,磷酸盐,硫酸盐,高氯酸盐,硝酸盐等,和有机酸盐如乙酸盐,丙酸盐,乙醇酸盐,草酸盐,马来酸盐,丙二酸盐,琥珀酸盐,富马酸盐,酒石酸盐,枸橼酸盐,苯甲酸盐,扁桃酸盐,甲磺酸盐,乙磺酸盐,甲苯磺酸盐,磺基水杨酸盐等,或通过书籍文献上所记载的其他方法如离子交换法来得到这些盐。

[0151] 其他药学上可接受的盐包括己二酸盐、苹果酸盐、2-羟基丙酸、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、重硫酸盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊基丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、反丁烯二酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐、等等。通过适当的碱得到的盐包括碱金属,碱土金属,铵和 $N^+(C_1_4\text{烷基})_4$ 的盐。

[0152] 本发明也拟构思了任何所包含N的基团的化合物所形成的季铵盐。水溶性或油溶性或分散产物可以通过季铵化作用得到。碱金属或碱土金属盐包括钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等等。药学上可接受的盐进一步包括适当的、无毒的铵,季铵盐和抗平衡离子形成的胺阳离子,如卤化物,氢氧化物,羧化物,硫酸化物,磷酸化物,硝酸化物, C_1_8 磺酸化物 and 芳香磺酸化物。胺盐,例如但不限于N,N'-二苄基乙二胺,氯普鲁卡因,胆碱,氨,二乙醇胺和其它羟烷基胺,乙二胺,N-甲基还原葡萄糖胺,普鲁卡因,N-苄基苯乙胺,1-对-氯苄基-2-吡咯烷-1'-基甲基-苯并咪唑,二乙胺和其它烷基胺,哌嗪和三(羟甲基)氨基甲烷;碱土金属盐,例如但不限于钡,钙和镁;过渡金属盐,例如但不限于锌。

[0153] 术语“保护基团”或“Pg”是指一个取代基与别的官能团起反应的时候,通常用来阻断或保护特殊的功能性。例如,“氨基的保护基团”是指一个取代基与氨基基团相连来阻断或保护化合物中氨基的功能性,合适的氨基保护基团包括乙酰基,三氟乙酰基,叔丁氧羰基(BOC),苄氧羰基(CBZ)和9-芴亚甲氧羰基(Fmoc)。相似地,“羟基保护基团”是指羟基的取代基用来阻断或保护羟基的功能性,合适的保护基团包括乙酰基和甲硅烷基。“羧基保护基团”是指羧基的取代基用来阻断或保护羧基的功能性,一般的羧基保护基团包括 $-CH_2CH_2SO_2Ph$,氰基乙基,2-(三甲基硅烷基)乙基,2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲

基,2-(对甲苯磺酰基)乙基,2-(对硝基苯磺酰基)乙基,2-(二苯基膦基)乙基,硝基乙基,等等。对于保护基团一般的描述可参考文献:T W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley&Sons, New York, 1991 ;and P. J. Kocienski, Protecting Groups, Thieme, Stuttgart, 2005.

[0154] 在本说明书中,如果在化学名称和化学结构间存在任何差异,结构是占优的。

[0155] 本发明所使用的任何保护基团、氨基酸和其它化合物的缩写,除非另有说明,都以它们通常使用的、公认的缩写为准,或参照 IUPAC-IUBCommission on Biochemical Nomenclature(参见 Biochem. 1972, 11 :942-944)。

[0156] 在癌症、移植物排斥和自身免疫性疾病中的用途

[0157] 本发明的化合物具有有价值的药理学性质,可用于治疗疾病。在某些实施例中,本发明的化合物可用于治疗增殖性疾病或癌症。

[0158] 增殖性疾病主要是肿瘤疾病(或癌症)(和/或任何转移灶)。本发明的化合物特别是可用于治疗下列肿瘤:乳腺癌、泌尿生殖器癌、肺癌、胃肠癌、表皮样癌、黑素瘤、卵巢癌、胰腺癌、神经母细胞瘤、头和/或颈癌或膀胱癌,或者从更广义上说,可用于治疗肾癌、脑癌或胃癌;特别是(i)乳房肿瘤;表皮样肿瘤,如表皮样头和/或颈肿瘤或口腔肿瘤;肺肿瘤,例如小细胞或非小细胞肺肿瘤;胃肠肿瘤,例如,结肠直肠肿瘤;或泌尿生殖系统肿瘤,例如,前列腺肿瘤(尤其是激素难以治疗的前列腺肿瘤);或(ii)用其它化疗剂难以治疗的增殖性疾病;或(iii)由于多重耐药性而用其它化疗剂难以治疗的肿瘤。

[0159] 在本发明的更广义上,增殖性疾病还可以是过度增殖性(hyperproliferative)情况,如白血病、增生、纤维化(尤其是肺纤维化,还有其它类型的纤维化,如肾纤维化)、血管生成、银屑病、动脉粥样硬化和血管平滑肌增生,如血管成形术后的狭窄和再狭窄。

[0160] 不管肿瘤和/或转移灶的位置如何,在提及肿瘤、肿瘤疾病、癌或癌症的情况下,作为替代选择或另外地,也包括位于初始器官或组织和/或任何其它位置中的转移灶。

[0161] 与正常细胞相比,本发明的化合物对迅速增殖的细胞有选择毒性或者更大毒性,所述迅速增殖的细胞特别是人癌症细胞,例如癌性肿瘤,所述化合物具有显著的抗增殖作用并促进分化,例如细胞周期停滞和细胞凋亡。

[0162] 在另外的某些实施例中,本发明的化合物可用于治疗移植物排斥。可以用本发明的化合物治疗的移植物排斥的实例包括但不限于移植物抗宿主病、与异种移植有关的排斥、与器官移植有关的排斥、与急性移植物有关的排斥、异种移植物或同种移植物排斥和器官移植期间发生的缺血或再灌注损伤。

[0163] 在又另外的某些实施例中,本发明的化合物可用于治疗自身免疫性疾病。可以用本发明的化合物治疗的自身免疫性疾病的实例包括但不限于自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性新生儿血小板减少、特发性血小板减少性紫癜、自身免疫性血细胞减少、溶血性贫血、抗磷脂综合征、皮炎、变应性脑脊髓炎、心肌炎、复发性多软骨炎、风湿性心脏病、肾小球肾炎、多发性硬化、神经炎、葡萄膜炎眼炎、多内分泌腺病、紫癜、赖特尔病、僵人综合征、自身免疫性肺炎、孤独症、吉-巴综合征、胰岛素依赖性糖尿病、自身免疫性炎性眼病、自身免疫性甲状腺炎、甲状腺功能减退症、系统性红斑狼疮、古德曼综合征、天疱疮、受体自身免疫性、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性血小板减少性紫癜、类风湿性关节炎、混合性结缔组织病、多肌炎/皮肌炎、恶性贫血、特发性艾迪生病、不孕、肾小球肾炎、大疱性类天疱疮、

舍格伦综合征、糖尿病、肾上腺素能药耐药性、慢性活动性肝炎、原发性胆汁性肝硬化、白斑、脉管炎、MI 后、心切术综合征、荨麻疹、特应性皮炎、哮喘、炎性肌病、慢性活动性肝炎、原发性胆汁性肝硬化和 T- 细胞介导的超敏反应疾病。

[0164] 如果没有另外说明,在适宜和有利时,术语“用途”分别包括本发明下列实施例中的任何一种或多种:在治疗与蛋白激酶有关的病症中的用途;在制备用于治疗这些疾病的药物组合物中的用途,例如,在制备药物中的用途;在这些疾病的治疗中使用本发明的化合物的方法;用于治疗这些疾病的含有本发明的化合物的药物制剂;和用于治疗这些疾病的本发明的化合物。所治疗的疾病并且因此本发明的化合物优选的用途特别是选自癌症、移植排斥或自身免疫性疾病以及依赖于蛋白激酶活性的那些疾病。术语“用途”进一步包括足以用作示踪剂或标签的与蛋白激酶结合的本文的组合物的实施例,从而使得当与荧光 (fluor) 或标记物偶联或被制备为放射活性的时,可用作研究试剂或用作诊断剂或显像剂。

[0165] 本发明的化合物的组合物

[0166] 本发明提供药物组合物,包含治疗有效量的式 (I) - 式 (II) 所示化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。当本发明的化合物以药物的形式施用于哺乳动物例如人时,其可以以化合物本身的形式被给予或者可以以含有例如 0.1 至 99.5% (更优选 0.5 至 90%) 活性成分以及药学可接受的载体的药物组合物的形式被给予。

[0167] 措辞“药物组合物”包括适于施用于哺乳动物例如人的制剂。当本发明的化合物以药物的形式施用于哺乳动物例如人时,其可以以化合物本身的形式被给予或者可以以含有例如 0.1 至 99.5% (更优选 0.5 至 90%) 活性成分以及药学可接受的载体的药物组合物的形式被给予。

[0168] 措辞“药学可接受的载体”在本领域中是公认的,包括适于将本发明的化合物施用于哺乳动物的药学可接受的材料、组合物或载体。所述载体包括参与携带主题物质或将其从一个器官或机体的一部分转移到另一个器官或机体的另一部分的液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或封装材料。各载体在与制剂中的其它成分相容和对患者无害的意义上必须是“可接受的”。可用作药学可接受的载体的材料的一些实例包括:糖类,如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉类,如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素;粉状西黄蓍胶;麦芽;明胶;滑石粉;赋形剂,如可可脂和栓剂蜡类;油类,如花生油、棉子油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和豆油;二醇类,如丙二醇;多元醇类,如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇;酯类,如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,如氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;无热原的水;等张盐水;林格氏溶液;乙醇;磷酸盐缓冲液;和药物制剂中所用的其它无毒的可相容的物质。

[0169] 在组合物中也可以存在润湿剂、乳化剂和润滑剂如十二烷基硫酸钠和硬脂酸镁,以及着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、矫味剂和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂。

[0170] 可用于本发明的药物组合物中的合适的水性和非水性载体的实例包括水、乙醇、多元醇(如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)以及其合适的混合物、植物油类如橄榄油和可注射的有机酯类如油酸乙酯。可以例如通过使用包衣材料如卵磷脂、在分散物的情况下通过维持所需的粒度、和通过使用表面活性剂来维持合适的流动性。

[0171] 这些组合物还可包含辅剂如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。可以通过包含各

种抗菌剂和抗真菌剂例如尼泊金酯、三氯叔丁醇、苯酚、山梨酸等来确保预防微生物的作用。还可能需要在组合物中包含等张剂如糖类、氯化钠等。此外,可以通过包含延迟吸收的物质如单硬脂酸铝和明胶来造成可注射药物形式的延长吸收。

[0172] 可以改变本发明的药物组合物中活性成分的实际剂量水平以获得对特定患者、组合物和施用方式而言可有效实现所需治疗响应、对患者无毒的活性成分的量。

[0173] 所选择的剂量水平将取决于多种因素,包括所用的具体的本发明的化合物或其酯、盐或酰胺的活性、施用途径、施用时间、所用的具体化合物的排泄速率、治疗的持续时间、与所用的具体化合物组合使用的其它药物、化合物和 / 或材料、所治疗的患者的年龄、性别、体重、情况、一般健康状况和既往医学史以及医学领域中公知的类似因素。

[0174] 具有本领域普通技能的医师或兽医可容易地确定和开具出所需的药物组合物的有效量。例如,医师或兽医可以以低于获得所需治疗作用所需要的剂量的水平开始药物组合物中所用的本发明的化合物的剂量并逐渐增加其剂量直至实现所需的作用。

[0175] 对于约 50-70kg 的个体,本发明的药物组合物或组合可以为约 1-1000mg 活性成分的单位剂量,或者约 1-500mg 或者约 1-250mg 或者约 1-150mg 或者约 0.5-100mg 或者约 1-50mg 的活性成分。化合物、其药物组合物或组合的治疗有效剂量取决于个体的种类、体重、年龄和个体条件、治疗的障碍或疾病或其严重程度。具有普通技术的医师、临床医师或兽医能够容易地确定预防、治疗或抑制障碍或疾病的进程所需的每种活性成分的有效量。

[0176] 上述剂量性质在体外和体内试验中应用有利的哺乳动物,例如小鼠、大鼠、狗、猴或其相关器官、组织或制备物可进行说明。本发明化合物可以在体外以溶液剂例如水溶液剂的形式应用,并且可以在体内以肠内、非肠道、有利地以静脉内例如作为混悬剂或水溶液剂应用。体外剂量范围可以是约 10^{-3} 摩尔至 10^{-9} 摩尔浓度之间。体内治疗有效量范围可以取决于施用途径,为约 0.1-500mg/kg 或约 1-100mg/kg 之间。

[0177] 本文所用的术语“个体”意指动物。通常,动物是哺乳动物。个体还意指例如灵长类(例如人,男性或女性)、牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠、小鼠、鱼、鸟等。在某些实施例中,个体是灵长类。在其它实施例中,个体是人。

[0178] 虽然本发明的化合物可以单独施用,但是优选以药物组合物的形式施用所述化合物。

[0179] 一般合成方法

[0180] 一般地,本发明的化合物可以通过本发明所描述的方法制备得到,除非有进一步的说明,其中取代基的定义如式 (I) 所示化合物。下面的反应方案和实施例用于进一步举例说明本发明的内容。

[0181] 所属领域的技术人员将认识到:本发明所描述的化学反应可以用来合适地制备许多本发明的其他化合物,且用于制备本发明的化合物的其它方法都被认为是在本发明的范围之内。例如,根据本发明那些非例证的化合物的合成可以成功地被所属领域的技术人员通过修饰方法完成,如适当的保护干扰基团,通过利用其他已知的试剂除了本发明所描述的,或将反应条件做一些常规的修改。另外,本发明所公开的反应或已知的反应条件也公认地适用于本发明其他化合物的制备。

[0182] 下面所描述的实施例,除非其他方面表明所有的温度定为摄氏度。试剂购买于商品供应商如 Aldrich Chemical Company, Arco Chemical Company and Alfa Chemical

Company, 使用时都没有经过进一步纯化, 除非其他方面表明。一般的试剂从汕头西陇化工厂, 广东光华化学试剂厂, 广州化学试剂厂, 天津好寓宇化学品有限公司, 青岛腾龙化学试剂有限公司, 和青岛海洋化工厂购买得到。

[0183] 无水四氢呋喃, 二氧六环, 甲苯, 乙醚是经过金属钠回流干燥得到。无水二氯甲烷和氯仿是经过氢化钙回流干燥得到。乙酸乙酯, 石油醚, 正己烷, N, N-二甲基乙酰胺和 N, N-二甲基甲酰胺是经无水硫酸钠事先干燥使用。

[0184] 以下反应一般是在氮气或氩气正压下或在无水溶剂上套一干燥管 (除非其他方面表明), 反应瓶都塞上合适的橡皮塞, 底物通过注射器打入。玻璃器皿都是干燥过的。

[0185] 色谱柱是使用硅胶柱。硅胶 (300-400 目) 购于青岛海洋化工厂。核磁共振光谱以 CDCl_3 , d^6 -DMSO, CD_3OD 或 d^6 -丙酮为溶剂 (报导以 ppm 为单位), 用 TMS (0ppm) 或氯仿 (7.25ppm) 作为参照标准。当出现多重峰的时候, 将使用下面的缩写: s (singlet, 单峰), d (doublet, 双峰), t (triplet, 三重峰), m (multiplet, 多重峰), br (broadened, 宽峰), dd (doublet of doublets, 四重峰), dt (doublet of triplets, 双三重峰)。偶合常数, 用赫兹 (Hz) 表示。

[0186] 低分辨率质谱 (MS) 数据通过配备 G1312A 二元泵和 a G1316ATCC (柱温保持在 30°C) 的 Agilent 6320 系列 LC-MS 的光谱仪来测定的, G1329A 自动采样器和 G1315B DAD 检测器应用于分析, ESI 源应用于 LC-MS 光谱仪。

[0187] 低分辨率质谱 (MS) 数据通过配备 G1311A 四元泵和 G1316ATCC (柱温保持在 30°C) 的 Agilent 6120 系列 LC-MS 的光谱仪来测定的, G1329A 自动采样器和 G1315D DAD 检测器应用于分析, ESI 源应用于 LC-MS 光谱仪。

[0188] 以上两种光谱仪都配备了 Agilent Zorbax SB-C18 柱, 规格为 $2.1 \times 30\text{mm}$, $5 \mu\text{m}$ 。注射体积是通过样品浓度来确定; 流速为 $0.6\text{mL}/\text{min}$; HPLC 的峰值是通过在 210nm 和 254nm 处的 UV-Vis 波长来记录读取的。流动相为 0.1% 的甲酸乙腈溶液 (相 A) 和 0.1% 的甲酸超纯水溶液 (相 B)。梯度洗脱条件如表 1 所示:

[0189] 表 1

[0190]

时间(min)	A (CH_3CN , 0.1% HCOOH)	B (H_2O , 0.1% HCOOH)
0 - 3	5 - 100	95 - 0
3 - 6	100	0
6 - 6.1	100 - 5	0 - 95
6.1 - 8	5	95

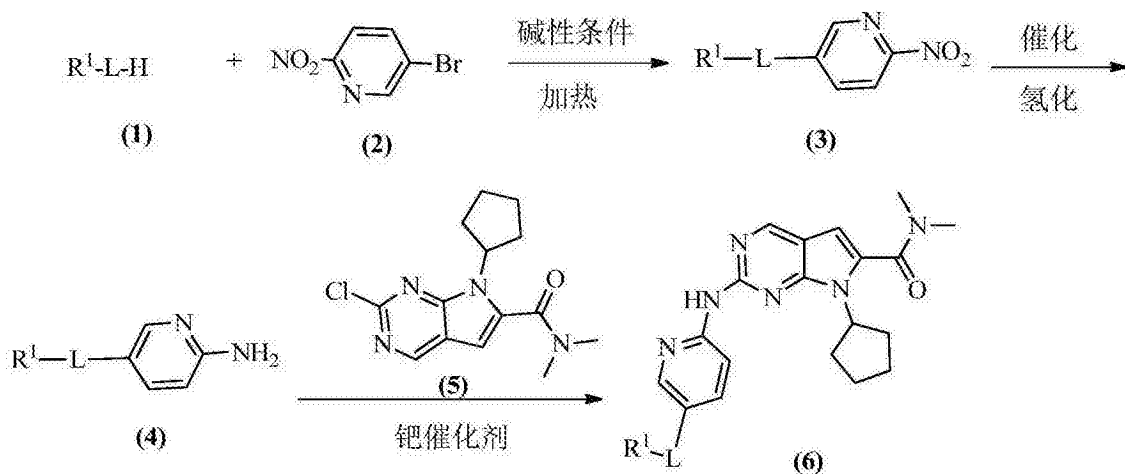
[0191] 化合物纯化是通过 Agilent 1100 系列高效液相色谱 (HPLC) 来评价的, 其中 UV 检测在 210nm 和 254nm 处, Zorbax SB-C18 柱, 规格为 $2.1 \times 30\text{mm}$, $4 \mu\text{m}$, 10 分钟, 流速为 $0.6\text{mL}/\text{min}$, 5-95% 的 (0.1% 甲酸乙腈溶液) 的 (0.1% 甲酸水溶液), 柱温保持在 40°C 。

[0192] 下面简写词的使用贯穿本发明:

[0193] BOC, Boc 叔丁氧基羰基

[0194] $(\text{Boc})_2\text{O}$ 二碳酸二叔丁酯

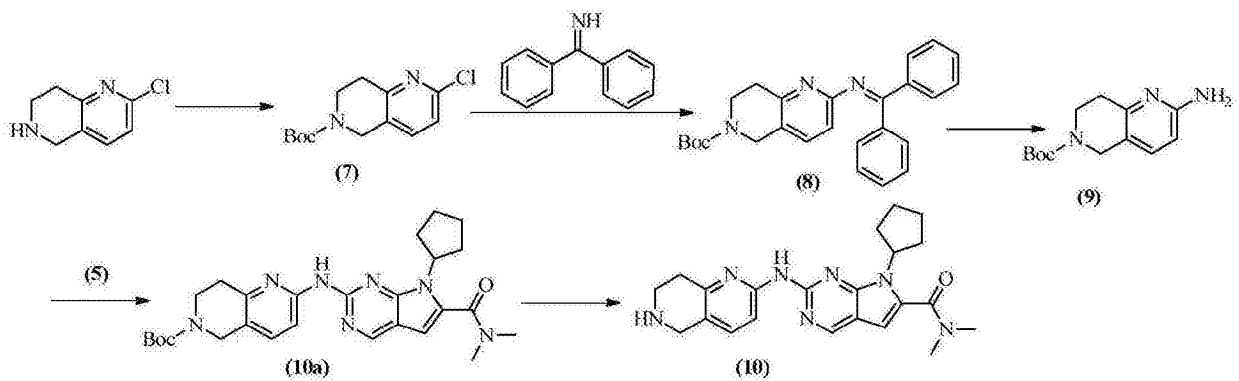
[0195]	BINAP	联萘二苯基膦
[0196]	CHCl ₃	氯仿
[0197]	CDCl ₃	氘代氯仿
[0198]	DMF	N,N- 二甲基甲酰胺
[0199]	DMSO	二甲基亚砷
[0200]	mL, ml	毫升
[0201]	N ₂	氮气
[0202]	Pd/C	钯 / 碳
[0203]	Pd(OAc) ₂	醋酸钯
[0204]	Pd ₂ (dba) ₃	三(二亚苄基丙酮)二钯
[0205]	PE	石油醚 (60-90℃)
[0206]	RT rt	室温
[0207]	Rt	保留时间
[0208]	H ₂ O	水
[0209]	Cs ₂ CO ₃	碳酸铯
[0210]	合成方案	
[0211]	合成方案 1	
[0212]		



[0213] 本发明化合物可以通过合成方案 1 的合成方法得到：化合物 (1) 与化合物 (2) 在碱性条件下，加热反应生成化合物 (3)；化合物 (3) 经过钯碳催化氢化得到化合物 (4)；化合物 (4) 与化合物 (5) 在钯催化剂作用下，发生 Buchwald 交叉偶联反应得到目标产物 (6)。其中 R^1 和 L 具有如本发明所述的含义。

[0214] 合成方案 2

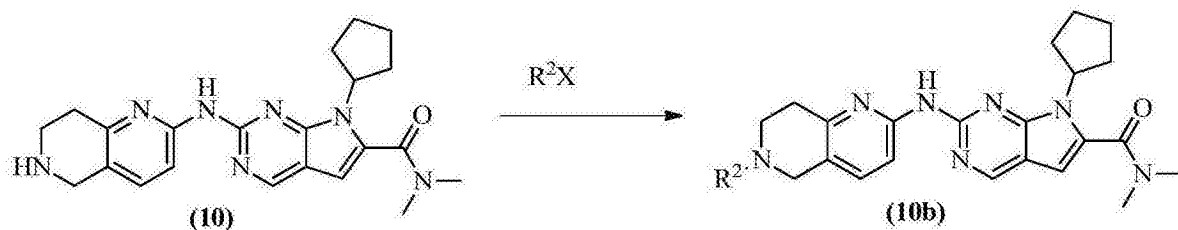
[0215]



[0216] 本发明化合物可以通过合成方案 2 的合成方法得到：化合物 2-氯-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶在碱性条件下与 $(\text{Boc})_2\text{O}$ 反应生成化合物 (7)；化合物 (7) 与二苯甲酮亚胺在钯试剂催化下发生偶联反应生成化合物 (8)；化合物 (8) 经过在甲酸中还原胺化反应生成化合物 (9)；化合物 (9) 与化合物 (5) 在钯催化剂作用下，发生 Buchwald 交叉偶联反应得到化合物 (10a)；再经过进一步脱保护得到目标产物 (10)。

[0217] 合成方案 3

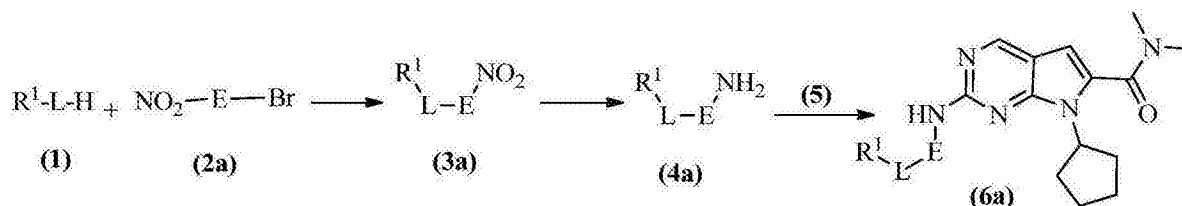
[0218]



[0219] 本发明化合物可以通过合成方案 3 的合成方法得到：化合物 (10) 与化合物 R^2X 反应得到目标产物 (10b)。其中 X 可以是易离去基团，包括但不限于，若 X 为羰基，可以用醋酸硼氢化钠等还原试剂通过还原胺化得到化合物 (10b)；如果 X 为卤素，可以直接用碱加热反应得到化合物 (10b)。 R^2 具有如本发明所述的含义。

[0220] 合成方案 4

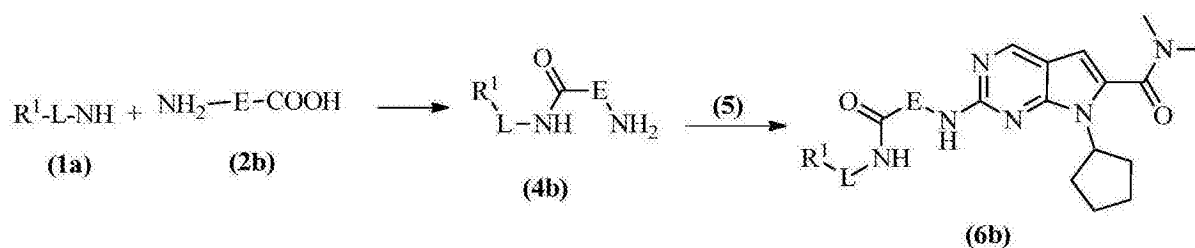
[0221]



[0222] 本发明化合物可以通过合成方案 4 的合成方法得到：化合物 (1) 与化合物 (2a) 在碱性条件下，生成化合物 (3a)；化合物 (3a) 经过钯碳催化氢化还原得到化合物 (4a)；化合物 (4a) 与化合物 (5) 在钯催化剂作用下，发生 Buchwald 交叉偶联反应得到目标产物 (6a)。其中 E, R^1 和 L 具有如本发明所述的含义。

[0223] 合成方案 5

[0224]



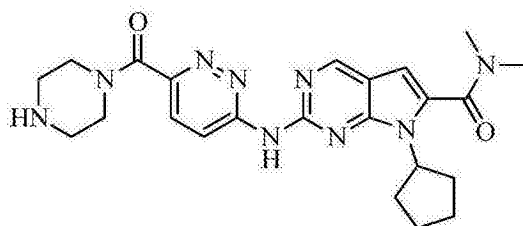
[0225] 本发明化合物可以通过合成方案 5 的合成方法得到：化合物 (1a) 与化合物 (2b) 在碱性条件下，经过缩合反应得到酰胺化合物 (4b)；化合物 (4b) 与化合物 (5) 在钯催化剂作用下，发生 Buchwald 交叉偶联反应得到目标产物 (6a)。其中 E, R¹ 和 L 具有如本发明所述的含义。

[0226] 下面的实施例可以对本发明做进一步的描述，然而，这些实施例不应作为对本发明的范围的限制。

实施例

[0227] 实施例 1 7-环戊基-N,N-二甲基-2-((6-(哌嗪-1-羰基)吡啶-3-基)氨基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[0228]



[0229] 步骤 1) 4-(6-氨基吡啶-3-羰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0230] 在 100mL 单口烧瓶中，将 3-氨基-6-吡啶甲酸 (1.39g, 10.0mmol) 溶于二氯甲烷 (25mL)，加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (191mg, 1.0mmol) 和三乙胺 (0.42mL, 3.0mmol)，搅拌 10min 后，加入 1-叔丁氧羰基哌嗪 (135mg, 1.0mmol)，室温反应 12h。减压蒸除有机溶剂，残留物进行柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇 (V/V) = 10/1)，得到淡黄色油状物 (218mg, 67.91%)。

[0231] MS-ESI: (ESI, pos. ion)m/z: 308.4[M+1]⁺.

[0232] 步骤 2) 4-(6-((7-环戊基-6-(二甲基氨基甲酰基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-羰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0233] 在氮气保护下，将 2-氯-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺 (322mg, 1.0mmol) (合成参考 W02007140222A1)，4-(6-氨基吡啶-3-羰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (320mg, 1.0mmol)，碳酸铯 (652mg, 2.0mmol)，BINAP (58mg, 0.1mmol)，醋酸钯 (92mg, 0.1mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (25mL) 搅拌加热至 110°C，反应 3h。冷至室温，加入二氯甲烷 (100mL) 稀释，硅藻土过滤，滤液减压浓缩蒸出溶剂，残余物进行柱层析分离 (二氯甲烷/甲醇 (V/V) = 10/1) 得到淡黄色固体 (201mg, 33.17%)

[0234] MS-ESI: (ESI, pos. ion)m/z: 564.8[M+1]⁺;

[0235] 步骤 3) 7-环戊基-N,N-二甲基-2-((6-(哌嗪-1-羰基)吡啶-3-基)氨基)

基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

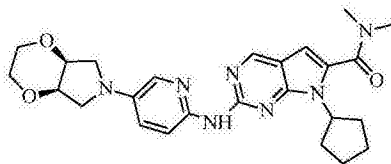
[0236] 在100mL单口烧瓶中,将4-(6-((7-环戊基-6-(二甲基氨基甲酰基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)哒嗪-3-羰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(230mg, 0.5mmol)溶于二氯甲烷(10mL)中,在冰浴条件下加入三氟乙酸(5mL),搅拌30min,然后缓慢升至室温搅拌3h。减压蒸除溶剂,残留物用饱和碳酸氢钠调PH至6-7,二氯甲烷(100mLx3)萃取,干燥,浓缩有机相,经柱层析分离(二氯甲烷/甲醇(V/V) = 10/1)得到淡黄色固体(135mg, 58.19%)。

[0237] MS-ESI: (ESI, pos. ion)m/z:464.6[M+1]⁺;

[0238] ¹H NMR(600MHz, DMSO-d₆) δ 10.68(s, 1H), 8.88(s, 1H), 8.61(d, J = 9.3Hz, 1H), 7.84(d, J = 9.3Hz, 1H), 6.68(s, 1H), 4.77(p, J = 8.9Hz, 1H), 3.64(d, J = 4.6Hz, 2H), 3.54-3.47(m, 2H), 3.06(d, J = 3.9Hz, 6H), 2.86-2.79(m, 2H), 2.76-2.74(m, 2H), 2.43-2.32(m, 2H), 2.06-1.90(m, 4H), 1.69-1.58(m, 2H)。

[0239] 实施例2 7-环戊基-2-((5-(1R,6S)-2,5-二氧-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷-1-基)胺基)-N,N-二甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-6-酰胺

[0240]



[0241] 步骤1)3-[1R,6S)-2,5-二氧-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷-1-基]-6-硝基吡啶

[0242] 在正丁醇(150mL)中加入5-溴-2-硝基吡啶(5.0g, 24.63mmol)、(1R,6S)-2,5-二氧-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷(8.2g, 50mmol)和三乙胺(7mL, 50.4mmol),然后在95℃下反应12h。反应液冷却后倒入水(100mL)中,用二氯甲烷(150mLx3)萃取,有机相无水硫酸钠干燥后过滤,浓缩,干燥得黄色固体(5.1g, 80.8%)。

[0243] LC-MS: (pos. ion)m/z :252.3[M+1]⁺;

[0244] 步骤2)5-[1R,6S)-2,5-二氧-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷-1-基]-2-胺基吡啶

[0245] 3-[1R,6S)-2,5-二氧-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷-1-基]-6-硝基吡啶(5.0g, 19.9mmol)溶解在甲醇(150mL)中,加入10% Pd/C(0.50g),然后置换氢气,室温下反应10h。反应液用硅藻土过滤后浓缩,硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(V/V) = 10/1),得淡棕色固体(3.1g, 68.1%)。

[0246] LC-MS: (pos. ion)m/z :222.2[M+1]⁺;

[0247] 步骤3)7-环戊基-2-((5-(1R,6S)-2,5-二氧-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷-1-基)胺基)-N,N-二甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-6-酰胺

[0248] 将2-氯-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-6-酰胺(200mg, 0.68mmol)、5-[1R,6S)-2,5-二氧-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷-1-基]-2-胺基吡啶(0.17g, 0.77mmol)、Cs₂CO₃(800mg, 4mmol)、BINAP(21mg, 0.033mmol)和Pd(OAc)₂(7mg, 0.03mmol)混合后加入1,4-二氧六环(30mL),置换N₂后在95℃下反应12h。反应液冷却后加入水(50mL)中,二氯甲烷(50mLx3)萃取,有机相水洗(20mL),饱和食盐水(20mL)洗,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩后的粗产物硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇

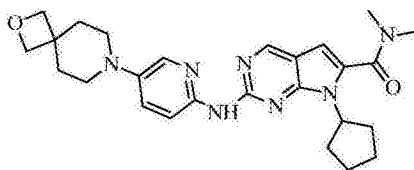
(V/V) = 20/1), 再用甲醇重结晶得淡棕色固体 (0.25g, 77.2%)。

[0249] LC-MS: (pos. ion)m/z :478.2[M+1]⁺;

[0250] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.10 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.08 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.66 (d, J = 2.8Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 9.2, 2.8Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.77-4.67 (m, 1H), 4.30 (t, J = 4.0Hz, 2H), 3.84-3.76 (m, 2H), 3.61-3.54 (m, 2H), 3.42 (q, J = 9.8, 5.2Hz, 4H), 3.06 (d, J = 15.2Hz, 6H), 2.42 (d, J = 9.6Hz, 2H), 2.04-1.89 (m, 4H), 1.67-1.60 (m, 2H).

[0251] 实施例 3 7-环戊基-2-((5-(2-噁唑-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)吡啶-2-胺基)-N,N-二甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[0252]



[0253] 步骤 1) 3-(2-噁唑-7-氮杂螺[3.5]壬烷-1-基)-6-硝基吡啶

[0254] 将 2-噁唑-7-氮杂螺[3.5]壬烷 (2.1g, 17.1mmol)、5-溴-2-硝基吡啶 (3.0g, 14.7mmol)、BINAP (0.50g, 0.8mmol)、Pd(OAc)₂ (0.17g, 0.76mmol)、Cs₂CO₃ (4.3g, 22.8mmol) 混合后加入 1,4-二氧六环 (100mL), 置换 N₂ 后在 95°C 下反应过夜。反应液冷却后加入水 (50mL) 中, 二氯甲烷萃取 (100mL×3), 有机相用水 (30mL) 洗, 饱和食盐水 (30mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后得棕色固体 (3.2g, 87.2%)。

[0255] LC-MS: (pos. ion)m/z :250.1[M+1]⁺;

[0256] 步骤 2) 5-(2-噁唑-7-氮杂螺[3.5]壬烷-1-基)-2-胺基吡啶

[0257] 3-(2-噁唑-7-氮杂螺[3.5]壬烷-1-基)-6-硝基吡啶 (3.2g, 13.1mmol) 溶解在甲醇 (150mL) 中, 加入 10% Pd/C (0.40g), 然后置换氢气, 室温下反应 10h。反应液用硅藻土过滤后浓缩, 粗产物用硅胶柱层析分离纯化 (二氯甲烷/甲醇 (V/V) = 10/1), 得淡棕色固体 (2.1g, 71.1%)。

[0258] LC-MS: (pos. ion)m/z :220.1[M+1]⁺;

[0259] 步骤 3) 7-环戊基-2-((5-(2-噁唑-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)吡啶-2-胺基)-N,N-二甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-6-酰胺

[0260] 将 2-氯-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-6-酰胺 (200mg, 0.68mmol)、5-(2-噁唑-7-氮杂螺[3.5]壬烷-1-基)-2-胺基吡啶 (0.17g, 0.78mmol)、Cs₂CO₃ (0.20g, 1mmol)、BINAP (20mg, 0.03mmol) 和 Pd(OAc)₂ (10mg, 0.03mmol) 混合后加入 1,4-二氧六环 (30mL), 置换 N₂ 后在 95°C 下反应过夜。反应液冷却后加入水 (20mL) 中, 二氯甲烷萃取 (40mL×3), 有机相用水 (15mL) 洗, 饱和食盐水 (15mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后的粗产物用硅胶柱层析分离纯化 (二氯甲烷/甲醇 (V/V) = 20/1), 再用甲醇重结晶得黄色固体 (50mg, 15.4%)。

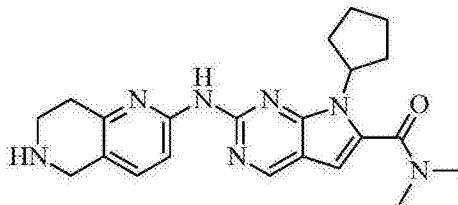
[0261] LC-MS: (pos. ion)m/z :476.3[M+1]⁺;

[0262] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.24 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.12 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.8Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 9.2, 2.4Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.75-4.69

(m, 1H), 4.35 (s, 4H), 3.04 (s, 6H), 2.42 (s, 2H), 1.92 (brs, 6H), 1.64 (s, 2H), 1.26-1.23 (m, 6H).

[0263] 实施例 4 7-环戊基-N,N-二甲基-2-((5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)氨基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[0264]



[0265] 步骤 1) 2-氯-7,8-四氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸叔丁酯

[0266] 在 100mL 单口烧瓶中, 将 2-氯-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶 (170mg, 1.0mmol) 溶于四氢呋喃 (25mL) 中, 0℃ 下加入三乙胺 (0.35mL, 2.5mmol), (Boc)₂O (240mg, 1.1mmol), 搅拌 10min, 然后将反应液缓慢升至室温搅拌 3h。减压蒸除溶剂, 向残余物中加入二氯甲烷 (100mL) 和水 (100mL), 有机层用饱和食盐水洗涤 (80mL×3), 有机层用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗产物经柱层析分离纯化 (石油醚 / 乙酸乙酯 (V/V) = 5/1), 得淡黄色固体 (229mg, 85.44%)。

[0267] MS-ESI: (ESI, pos. ion)m/z: 269.6 [M+1]⁺.

[0268] 步骤 2) 2-((二苯亚甲基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸叔丁酯

[0269] 在氮气保护下, 将二苯甲酮亚胺 (200mg, 1.1mmol), 2-氯-7,8-四氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸叔丁酯 (220mg, 1.0mmol), 碳酸铯 (652mg, 2.0mmol), 4,5-双苯基磷-9,9-二甲基氧杂蒽 (58mg, 0.1mmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (92mg, 0.1mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (25mL) 搅拌加热至 110℃, 反应 3h。冷至室温, 加入二氯甲烷 (100mL) 稀释, 硅藻土过滤, 滤液减压浓缩蒸出溶剂, 残物进行柱层析分离 (二氯甲烷 / 甲醇 (V/V) = 10/1) 得到淡黄色固体 (288mg, 69.56%)。

[0270] MS-ESI: (ESI, pos. ion)m/z: 414.3 [M+1]⁺;

[0271] 步骤 3) 2-氨基-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸叔丁酯

[0272] 在 100mL 单口烧瓶中, 将 2-((二苯亚甲基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸叔丁酯 (320mg, 1.0mmol) 溶于甲醇 (10mL) 中, 在冰浴条件下加入盐酸羟胺 (140mg, 2.0mmol), 搅拌 30min, 然后缓慢升至室温搅拌 3h。减压蒸除有机溶剂, 向残余物中加入二氯甲烷 (100mL) 和水 (100mL), 有机层用饱和食盐水洗涤 (80mL×3), 有机层用无水硫酸钠干燥并浓缩, 得淡黄色油状物 (231mg, 92.40%)。

[0273] MS-ESI: (ESI, pos. ion)m/z: 250.3 [M+1]⁺;

[0274] 步骤 4) 2-((7-环戊基-6-(二甲氨基甲酰基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸叔丁酯

[0275] 在氮气保护下, 将 2-氯-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-6-酰胺 (293mg, 1.0mmol), 2-氨基-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸叔丁酯 (250mg, 1.0mmol), 碳酸铯 (652mg, 2.0mmol), 4,5-双苯基磷-9,9-二甲基氧杂蒽 (58mg, 0.1mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (92mg, 0.1mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (25mL) 搅拌加热至 110℃, 反应 3h。冷至室温, 加入二氯甲烷 (100mL) 稀释, 硅藻土过滤, 滤液减压浓缩蒸出溶剂, 残留物进行柱

层析分离（二氯甲烷 / 甲醇 (V/V) = 10/1）得到淡黄色固体（288mg, 59.92%）。

[0276] MS-ESI: (ESI, pos. ion)m/z:506.6[M+1]⁺;

[0277] 步骤5)7-环戊基-N,N-二甲基-2-((5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)氨基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

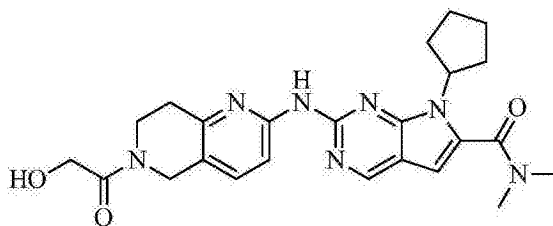
[0278] 在2-((7-环戊基-6-(二甲氨基甲酰基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-甲酸叔丁酯(100mg, 0.16mmol)的二氯甲烷(20mL)溶液中加入三氟乙酸(0.06mL, 0.8mmol),加热回流反应12h。反应液冷却后加入饱和碳酸氢钠水溶液(40mL),二氯甲烷萃取(100mL×3),有机相用饱和食盐水洗(40mL),无水硫酸钠干燥,过滤后浓缩得粗产物经制备型高效液相色谱分离得黄色固体产物(30mg, 40.1%)。

[0279] MS-ESI: (ESI, pos. ion)m/z:406.5[M+1]⁺;

[0280] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.64(s, 1H), 8.48(d, J = 3.7Hz, 1H), 8.30(d, J = 1.7Hz, 1H), 8.20(d, J = 0.6Hz, 1H), 7.80(d, J = 11.6Hz, 1H), 7.70(dd, J = 8.6, 2.1Hz, 1H), 4.81 - 4.70(m, 1H), 3.62(s, 2H), 3.14 - 3.06(m, 1H), 2.82(dd, J = 9.6, 7.1Hz, 1H), 2.70(d, J = 7.4Hz, 2H), 2.67(d, J = 7.4Hz, 2H), 2.57(dd, J = 9.6, 6.2Hz, 2H), 2.39(s, 6H), 2.14 - 2.02(m, 2H), 1.87(td, J = 13.4, 6.9Hz, 2H).

[0281] 实施例5 7-环戊基-2-((6-(2-羟基乙酰基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[0282]



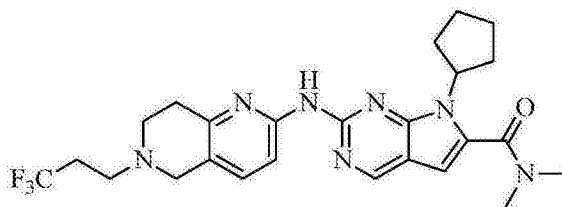
[0283] 在100mL单口烧瓶中,将7-环戊基-N,N-二甲基-2-((5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)氨基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(405mg, 1.0mmol)溶于二氯甲烷(40mL)中,在冰浴条件下加入HATU(456mg, 1.2mmol)和羟基乙酸(91mg, 1.2mmol),搅拌30min,然后缓慢升至室温搅拌。减压蒸除有机溶剂,向残余物中加入二氯甲烷(100mL)和水(100mL),有机层用饱和碳酸氢钠溶液(80mL×3)、饱和食盐水洗涤(80mL×1),有机层用无水硫酸钠干燥并浓缩。残物进行柱层析分离(二氯甲烷/甲醇(V/V) = 10/1)得到淡黄色固体(188mg, 40.52%)。

[0284] MS-ESI: (ESI, pos. ion)m/z:464.3[M+1]⁺;

[0285] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.82(s, 1H), 8.84(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.77 - 7.56(m, 1H), 6.66(s, 1H), 4.81 - 4.67(m, 1H), 4.59(d, J = 26.1Hz, 2H), 4.20(d, J = 13.2Hz, 2H), 3.82(s, 1H), 3.70(s, 1H), 3.06(s, 6H), 2.92(s, 2H), 2.84(s, 1H), 2.44(d, J = 5.9Hz, 2H), 1.99(s, 4H), 1.66(s, 2H).

[0286] 实施例6 7-环戊基-N,N-二甲基-2-((6-(3,3,3-三氟丙基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)氨基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[0287]



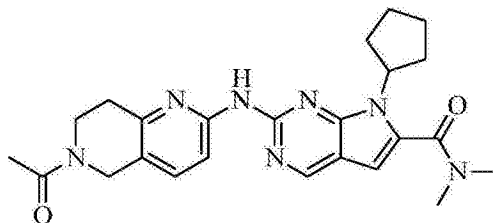
[0288] 在 100mL 单口烧瓶中, 将 7-环戊基-N,N-二甲基-2-((5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)氨基)-7H-吡咯[2,3-d]咪啶-6-甲酰胺 (405mg, 1.0mmol) 溶于二氯甲烷 (40mL) 中, 在冰浴条件下加入 3,3,3-三氟丙醛 (56mg, 1.2mmol) 和氰基硼氢化钠 (91mg, 1.2mmol), 搅拌 30min, 然后缓慢升至室温搅拌 6h。减压蒸除有机溶剂, 向残余物中加入二氯甲烷 (100mL) 和水 (100mL), 有机层用饱和碳酸氢钠溶液 (80mL×3)、饱和食盐水洗涤 (80mL×1), 有机层用无水硫酸钠干燥并浓缩。残物进行柱层析分离 (二氯甲烷/甲醇 (V/V) = 10/1) 得到淡黄色固体 (388mg, 77.44%)。

[0289] MS-ESI: (ESI, pos. ion)m/z: 502.3[M+1]⁺;

[0290] ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 9.41 (s, 1H), 8.80 (d, J = 13.9Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.44 (t, J = 10.7Hz, 1H), 6.63 (d, J = 9.5Hz, 1H), 4.72 (dt, J = 17.7, 8.8Hz, 1H), 4.06 (t, J = 6.4Hz, 2H), 4.03 (t, J = 6.5Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.17 (d, J = 8.8Hz, 2H), 3.05 (s, 6H), 2.75 - 2.70 (m, 2H), 2.63 - 2.53 (m, 2H), 2.48 - 2.41 (m, 2H), 1.57 - 1.51 (m, 2H), 1.53 - 1.40 (m, 2H).

[0291] 实施例 7 2-((6-乙酰基-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)氨基)-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯[2,3-d]咪啶-6-甲酰胺

[0292]



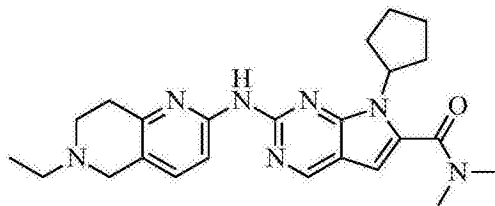
[0293] 在 100mL 单口烧瓶中, 将 7-环戊基-N,N-二甲基-2-((5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)氨基)-7H-吡咯[2,3-d]咪啶-6-甲酰胺 (58mg, 0.14mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (15mL) 中, 在冰浴条件下加入乙酰氯 (20mg, 0.25mmol) 和二异丙基乙胺 (0.5mL, 3.0mmol), 然后缓慢升至室温搅拌 8h。减压蒸除有机溶剂, 向残余物中加入二氯甲烷 (100mL) 和水 (100mL), 有机层用饱和碳酸氢钠溶液 (80mL×3)、饱和食盐水洗涤 (80mL×1), 有机层用无水硫酸钠干燥并浓缩。残物进行柱层析分离 (二氯甲烷/甲醇 (V/V) = 10/1) 得到淡黄色固体 (51mg, 79.68%)。

[0294] MS-ESI: (ESI, pos. ion)m/z: 448.5[M+1]⁺;

[0295] ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 9.55 (d, J = 19.7Hz, 1H), 8.81 (d, J = 1.6Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 26.4, 8.5Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.3, 5.5Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.1Hz, 1H), 4.73 (dt, J = 17.7, 8.7Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.80 - 3.72 (m, 2H), 3.11 (s, 6H), 2.89 (t, J = 5.8Hz, 2H), 2.77 (t, J = 5.8Hz, 2H), 2.43 (t, J = 19.5Hz, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.71 - 1.58 (m, 2H).

[0296] 实施例 8 7-环戊基-2-((6-乙基-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[0297]



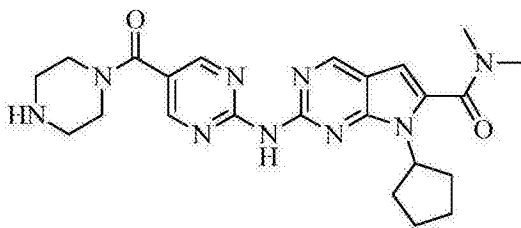
[0298] 在 100mL 单口烧瓶中,将 7-环戊基-N,N-二甲基-2-((5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)氨基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺 (60mg, 0.1mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (20mL) 中,加入碘乙烷 (20mg, 0.13mmol) 和二异丙基乙胺 (0.5mL, 3.0mmol), 反应液室温下搅拌 12h。减压蒸除有机溶剂,向残余物中加入二氯甲烷 (100mL) 和水 (100mL), 有机层用饱和碳酸氢钠溶液 (50mL×3)、饱和食盐水洗涤 (60mL×1), 有机层用无水硫酸钠干燥并浓缩。残物进行柱层析分离 (二氯甲烷/甲醇 (V/V) = 10/1) 得到淡黄色固体 (51mg, 82.23%)。

[0299] MS-ESI: (ESI, pos. ion)m/z:434.5[M+1]⁺;

[0300] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.64 (s, 1H), 8.48 (d, J = 3.7Hz, 1H), 8.20 (d, J = 0.6Hz, 1H), 7.80 (d, J = 11.6Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.6, 2.1Hz, 1H), 4.81 - 4.70 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.14 - 3.06 (m, 2H), 2.82 (dd, J = 9.6, 7.1Hz, 2H), 2.70 (d, J = 7.4Hz, 2H), 2.57 (dd, J = 9.6, 6.2Hz, 2H), 2.39 (s, 6H), 2.14 - 2.02 (m, 1H), 1.87 (td, J = 13.4, 6.9Hz, 1H), 1.73 (d, J = 7.0Hz, 2H), 1.46 - 1.41 (t, J = 7.4Hz, 3H)。

[0301] 实施例 9 7-环戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌嗪-1-羰基)嘧啶-2-基)氨基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[0302]



[0303] 步骤 1) 4-(2-氨基嘧啶-5-羰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0304] 在 100mL 单口烧瓶中,将 2-氨基-5-嘧啶甲酸 (1.39g, 10.0mmol) 溶于 DMF (25mL), 加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (191mg, 1.0mmol) 和三乙胺 (0.42mL, 3.0mmol), 搅拌 10min 后,加入 1-叔丁氧羰基哌嗪 (135mg, 1.0mmol), 室温反应 12h。减压蒸除有机溶剂,残留物进行柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇 (V/V) = 10/1), 得到淡黄色油状物 (1.25g, 56.60%)。

[0305] MS-ESI: (ESI, pos. ion)m/z:308.4[M+1]⁺;

[0306] 步骤 2) 4-(2-((7-环戊基-6-(二甲基氨基甲酰基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)嘧啶-5-羰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0307] 在氮气保护下,将 2-氯-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-6-酰

胺 (322mg, 1.0mmol), 4-(2-氨基嘧啶-5-羰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (320mg, 1.0mmol, 碳酸铯 (652mg, 2.0mmol), BINAP (58mg, 0.1mmol) 和醋酸钡 (92mg, 0.1mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (25mL) 搅拌加热至 110°C 反应。冷至室温, 加入二氯甲烷 (100mL) 稀释, 硅藻土过滤, 滤液减压浓缩蒸出溶剂, 残余物进行柱层析分离 (二氯甲烷 / 甲醇 (V/V) = 10/1) 得到淡黄色固体 (201mg, 33.17%)

[0308] MS-ESI: (ESI, pos. ion)m/z: 564.8[M+1]⁺;

[0309] 步骤 3) 7-环戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌嗪-1-羰基)嘧啶-2-基)氨基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

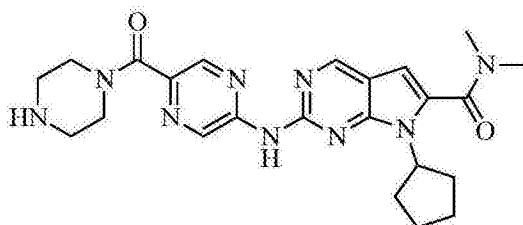
[0310] 在 100mL 单口烧瓶中, 将 4-(2-((7-环戊基-6-(二甲基氨基甲酰基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)嘧啶-5-羰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (230mg, 0.5mmol) 溶于二氯甲烷 (10mL) 中, 在冰浴条件下加入三氟乙酸 (5mL), 搅拌 30min, 然后缓慢升至室温搅拌 3h。减压蒸除溶剂, 残留物用饱和碳酸氢钠溶液调 PH 至 6-7, 二氯甲烷 (100mLx3) 萃取, 干燥, 浓缩有机相, 后经柱层析分离 (二氯甲烷 / 甲醇 (V/V) = 10/1) 得到淡黄色固体 (135mg, 58.19%)。

[0311] MS-ESI: (ESI, pos. ion)m/z: 464.6[M+1]⁺;

[0312] ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 10.54 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.63 (s, 2H), 6.66 (s, 1H), 4.76 - 4.65 (m, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.64 (d, J = 4.6Hz, 2H), 3.54 - 3.47 (m, 2H), 3.06 (d, J = 3.9Hz, 6H), 2.86 - 2.79 (m, 2H), 2.76 - 2.74 (m, 2H), 2.43 - 2.32 (m, 2H), 2.06 - 1.90 (m, 4H), 1.69 - 1.58 (m, 2H).

[0313] 实施例 10 7-环戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌嗪-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[0314]



[0315] 步骤 1) 4-(5-氨基吡嗪-2-羰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0316] 在 100mL 单口烧瓶中, 将 2-氨基-5-吡嗪甲酸 (1.00g, 7.19mmol) 溶于 DMF (45mL), 加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (3.51g, 8.95mmol) 和二异丙基乙胺 (2.5mL, 14.0mmol), 搅拌 15min 后, 加入 1-叔丁氧羰基哌嗪 (1.30g, 6.98mmol), 室温反应 15h。反应结束后减压蒸除有机溶剂, 残留物进行柱层析纯化 (二氯甲烷 / 甲醇 (V/V) = 10/1), 得到淡黄色油状物 (1.85g, 83.70%)。

[0317] MS-ESI: (ESI, pos. ion)m/z: 308.4[M+1]⁺;

[0318] 步骤 2) 4-(5-((7-环戊基-6-(二甲基氨基甲酰基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡嗪-2-羰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0319] 在氮气保护下, 将 2-氯-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-6-酰胺 (125mg, 0.43mmol), 4-(5-氨基吡嗪-2-羰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (150mg, 0.60mmol, 碳酸铯 (300mg, 0.92mmol), BINAP (70mg, 0.11mmol), 醋酸钡 (25mg, 0.11mmol) 溶于 1,4-二

氧六环 (35mL) 搅拌加热至 110℃, 反应 13h。反应结束后将反应液冷至室温, 硅藻土过滤, 滤液减压浓缩蒸出溶剂, 残余物进行柱层析分离 (二氯甲烷 / 甲醇 (V/V) = 10/1) 得到淡黄色固体 (140mg, 64.86%)

[0320] MS-ESI: (ESI, pos. ion)m/z:564.8[M+1]⁺;

[0321] 步骤 3) 7-环戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌嗪-1-羰基)吡嗪-2-基)氨基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺

[0322] 在 100mL 单口烧瓶中, 将 4-(5-((7-环戊基-6-(二甲基氨基甲酰基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)吡嗪-2-羰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (230mg, 0.5mmol) 溶于二氯甲烷 (10mL) 中, 在冰浴条件下加入三氟乙酸 (5mL), 搅拌 30min, 然后缓慢升至室温搅拌 3h。减压蒸除溶剂, 残留物用饱和碳酸氢钠调 PH 至 6-7, 二氯甲烷 (100mLx3) 萃取, 干燥, 浓缩有机相, 经柱层析分离 (二氯甲烷 / 甲醇 (V/V) = 10/1) 得到淡黄色固体 (135mg, 58.19%)。

[0323] MS-ESI: (ESI, pos. ion)m/z:464.6[M+1]⁺;

[0324] ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 10.53 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.80 - 4.72 (m, 1H), 3.64 (d, J = 4.6Hz, 2H), 3.54 - 3.47 (m, 2H), 3.06 (d, J = 3.9Hz, 6H), 2.86 - 2.79 (m, 2H), 2.76 - 2.74 (m, 2H), 2.43 - 2.32 (m, 2H), 2.06 - 1.90 (m, 4H), 1.69 - 1.58 (m, 2H).

[0325] 实施例 11-33

[0326] 通过用相应的起始原料合成方案 1 所述的操作方法获得下列化合物:

[0327]

实施例	化合物	MS [M+1] ⁺
11	2-((5-(2,8-[4.5]癸烷-2-基)吡啶-2-基)氨基)-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺	489.63
12	2-((5-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基氨基)吡啶-2-基)氨基)-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺	447.55
13	2-((5-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)吡啶-2-基)氨基)-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺	447.55
14	2-((5-(2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷-2-基)吡啶-2-基)氨基)-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺	475.6
15	2-((5-(2,5-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)吡啶-2-基)氨基)-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺	475.6
16	7-环戊基-2-((5-(六氢吡咯并[3,4-c]吡啶-2(1H)-基)吡啶-2-基)氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺	474.57
17	7-环戊基-2-((5-(5,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-2(4H)-基)吡啶-2-基)氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺	458.53
18	2-((5-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)氨基)吡啶-2-基)氨基)-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺	461.57

[0328]

19	2-((5-(2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基甲基)吡啶-2-基)氨基)-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺	503.65
20	2-((5-(2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基甲基)吡啶-2-基)氨基)-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺	462.56
21	7-环戊基-2-((5-((4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺	491.64
22	7-环戊基-N,N-二甲基-2-((5-(4-(哌啶-4-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺	518.67
23	7-环戊基-N,N-二甲基-2-((5-(((4aR,7aS)-四氢-2H-[1,4]二氧苕[2,3-c]吡咯-6(3H)-基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺	492.59
24	2-((5-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基甲基)吡啶-2-基)氨基)-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺	462.56
25	7-环戊基-N,N-二甲基-2-((5-((7-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺	517.64
26	7-环戊基-2-((5-(2,6-二甲基吗啉基)吡啶-2-基)氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺	464.58
27	7-环戊基-N,N-二甲基-2-((5-(4-(哌嗪-1-基)哌啶-1-基)吡啶-2-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺	518.67
28	7-环戊基-2-((5-(4-(二甲基氨基)-[1,4'-双哌啶]-1'-基)吡啶-2-基)氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺	560.75
29	7-环戊基-N,N-二甲基-2-((5-(甲基(2-(哌嗪-1-基)乙基)氨基)吡啶-2-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺	492.63
30	2-((5-(3,6-二氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基甲基)吡啶-2-基)氨基)-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺	447.55
31	2-((5-(2,7-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基甲基)吡啶-2-基)氨基)-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺	503.65
32	7-环戊基-N,N-二甲基-2-((5-((3-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺	517.64
33	7-环戊基-2-((5-((4-羟基环己基)氨基)吡啶-2-基)氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺	464.58

[0329] 实施例 34-62

[0330] 通过用相应的起始原料合成方案 4 所述的操作方法获得下列化合物：

[0331]

实例	化合物	MS [M+1] ⁺
----	-----	-----------------------

[0332]

34	7-环戊基-N,N-二甲基-2-((1-(哌嗪-1-基甲基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-5-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺	489.59
35	7-环戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌嗪-1-基)噻唑-2-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺	441.57
36	7-环戊基-N,N-二甲基-2-((1-(吡咯烷-3-基)-1H-咪唑-5-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺	458.57
37	2-((1-(氮杂环丁-3-基)-1H-咪唑-5-基)氨基)-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺	444.54
38	7-环戊基-N,N-二甲基-2-((1-(吡咯烷-2-基甲基)-1H-咪唑-5-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺	472.6
39	7-环戊基-N,N-二甲基-2-((1-(吗啉-3-基甲基)-1H-咪唑-5-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺	488.6
40	7-环戊基-N,N-二甲基-2-((1-(吗啉-2-基甲基)-1H-咪唑-5-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺	488.6
41	7-环戊基-N,N-二甲基-2-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺	473.59
42	7-环戊基-N,N-二甲基-2-((1-(吡咯烷-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺	459.56
43	2-((1-(氮杂环丁-3-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)氨基)-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺	445.53
44	7-环戊基-N,N-二甲基-2-((1-(吡咯烷-2-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺	473.59
45	7-环戊基-N,N-二甲基-2-((1-(吗啉-3-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺	489.58
46	7-环戊基-N,N-二甲基-2-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺	473.59
47	7-环戊基-N,N-二甲基-2-((1-(吡咯烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺	459.56
48	7-环戊基-N,N-二甲基-2-((1-(哌啶-4-基)二氢咪唑-5-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺	474.61
49	7-环戊基-N,N-二甲基-2-((1-(哌嗪-1-基甲基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺	488.6
50	7-环戊基-N,N-二甲基-2-((1-(哌啶-4-基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺	475.6
51	7-环戊基-N,N-二甲基-2-((3-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)氨基)-7H-吡咯并	486.62

[0333]

	[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺	
52	7-环戊基-N,N-二甲基-2-((3-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺	487.61
53	7-环戊基-N,N-二甲基-2-((1-(哌啶-4-基)-1H-咪唑-5-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺	472.6
54	7-环戊基-N,N-二甲基-2-((3-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺	485.6
55	7-环戊基-2-((3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]吗啉-6-基)氨基)-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺	408.47
56	7-环戊基-N,N-二甲基-2-((7-(2-(哌嗪-1-基)eth基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-2-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺	518.67
57	7-环戊基-N,N-二甲基-2-((6-(哌嗪-1-基)喹啉-2-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺	485.6
58	2-((1-(氮杂环丁-3-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)氨基)-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺	445.53
59	7-环戊基-N,N-二甲基-2-((1-(吡咯烷-2-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺	473.59
60	7-环戊基-N,N-二甲基-2-((1-(吗啉-3-基甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺	489.58
61	7-环戊基-N,N-二甲基-2-((5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-3-基)吡啶-2-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺	500.61
62	2-((1-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基)氨基)-7-环戊基-N,N-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺	514.68

[0334] 实施例 63

[0335] 通过用相应的起始原料合成方案 5 所述的操作方法获得下列化合物：

[0336]

实施例	化合物	MS [M+1] ⁺
63	7-环戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌嗪-1-酰胺)吡啶-2-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺	478.56

[0337] 本发明化合物的体外抗肿瘤活性测定

[0338] 示例 1 本发明化合物的体外酶学抑制活性

[0339] 实验方法：

[0340] 下述实验中缩写所代表的含义如下：

[0341] HEPES :羟乙基哌嗪乙硫磺酸 ;Brij-35 :十二烷基聚乙二醇醚 ;DTT :二硫苏糖醇 ;EDTA :乙二胺四乙酸 ;CDK4/CycD3 :周期蛋白依赖性蛋白激酶 4 ;CDK6/CycD3 :周期蛋白依赖性蛋白激酶 6 ;Peptide FAM-P22 :荧光素标记肽 22 ;ATP :三磷酸腺苷 ;DMSO :二甲基亚砜 ;Staurosporine :星孢菌素 ;Coating Reagent#3 :#3 被膜剂

[0342] 1. 1× 激酶缓冲液及终止实验缓冲液配制 :

[0343] (1) 1x 不含 $MnCl_2$ 激酶缓冲液 (50mM HEPES, pH 7.5, 0.0015 % Brij-35, 10mM $MgCl_2$, 2mM DTT) ;(2) 终止实验缓冲液 (100mM HEPES, pH 7.5, 0.015 % Brij-35, 0.2 % Coating Reagent#3, 50mM EDTA)。

[0344] 2. 测试激酶的化合物连续稀释准备 :

[0345] (1) 采用 100% DMSO 将化合物稀释到最高终浓度的 50 倍。将 100 μ L 该浓度的化合物溶液转移至 96 孔板的一孔。(2) 按 20 μ L 原溶液用 60 μ L DMSO 稀释的比例依次稀释化合物 10 个浓度。(3) 将 100 μ L 100% DMSO 溶液加入到两个空孔中,作为无化合物对照和无酶对照。(4) 准备一张中间板,分别将 10 μ L 各浓度化合物从原板中转移到中间板,并加入 90 μ L 1x 激酶缓冲液,振荡混匀 10 分钟。(5) 准备实验板:从 96 孔板的中间板中对应孔转移 5 μ L 化合物溶液到对应的 384 孔板中。

[0346] 3. 激酶反应

[0347] (1) 准备 2.5x 酶溶液:将酶加入 1x 激酶缓冲液中。(2) 准备 2.5x 肽溶液:将荧光素标记肽和 ATP 加入 1x 激酶缓冲液中。(3) 将 10 μ L 2.5x 酶溶液加入到含有 5 μ L DMSO 含量为 10% 的化合物溶液的 384 孔实验板中,室温孵育 10 分钟。(4) 将 10 μ L 2.5x 肽溶液加入 384 孔实验板中。(5) 激酶反应及终止:28 $^{\circ}$ C 孵育相应的时间,加入 25 μ L 终止缓冲液终止反应。

[0348] 4. 数据测量:读取数据并收集。

[0349] 5. 曲线拟合

[0350] (1) 拷贝并转换测量的数据 ;(2) 转换为抑制率:抑制率 = (最大值 - 样本值) / (最大值 - 最小值) * 100 ;“最大值”为无化合物对照值 ;“最小值”为无激酶对照孔数值。(3) 将数据输入相应分析软件 Xlfit 得出 IC_{50} 值。

[0351] 实验结果如下:表 2 本发明化合物的体外酶学抑制活性

[0352]

实施例 编号	酶学抑制活性 IC_{50} (nM)	
	CDK4	CDK6
1	50	515
2	31	487
3	25	279
4	26	497

实施例 编号	酶学抑制活性 IC_{50} (nM)	
	CDK4	CDK6
6	72	2643
7	73	756
9	631	9899
10	369	5186

[0353] 实验结论:从表 2 可见,本发明化合物对 CDK4、CDK6 激酶均有较强的抑制作用,体外酶学抑制活性均小于 10 μ m。