

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03811735.5

[51] Int. Cl.

C07D 241/20 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/10 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009年11月11日

[11] 授权公告号 CN 100558715C

[22] 申请日 2003.5.23 [21] 申请号 03811735.5

[30] 优先权

[32] 2002. 5. 23 [33] AU [31] PS2515

[32] 2002. 7. 26 [33] US [31] 60/399,070

[86] 国际申请 PCT/AU2003/000629 2003.5.23

[87] 国际公布 WO2003/099796 英 2003.12.4

[85] 进入国家阶段日期 2004.11.23

[73] 专利权人 西托匹亚有限公司

地址 澳大利亚维多利亚

[72] 发明人 克里斯托弗·约翰·伯恩斯 部先永

安德鲁·弗雷德里克·威尔克斯

[56] 参考文献

CN1330653A 2002.1.9

A combinatorial Scaffold Approach toward Kinase - Directed Heterocycle Libraries. Ding S et al. J. Am. Chem. Soc., Vol. 124 No. 8. 2002

审查员 张锐

[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

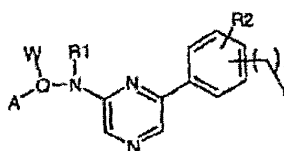
权利要求书 7 页 说明书 48 页 附图 3 页

[54] 发明名称

蛋白激酶抑制剂

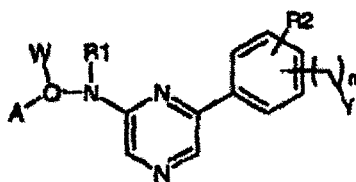
[57] 摘要

本发明描述了通式(I)的化合物或其药学可接受的盐、水合物、溶剂合物、非对映体的晶体形式。同时描述了一种应用式(I)的化合物治疗蛋白激酶相关的疾病状态的方法。



(I)

1、一种具有如下通式的化合物



I

或其药学可接受的盐，其中：

R1 是 H、C₁₋₄ 烷基；

Q 是键或 C₁₋₄ 烷基；

A 是芳基或杂芳基，它们各自由 0-3 个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、C₁₋₄ 烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CN、芳基、杂芳基、OCF₃、OC₁₋₄ 烷基、OC₂₋₅ 烷基 NR₄R₅、O 芳基、O 杂芳基、CO₂R₄、CONR₄R₅、硝基、NR₄R₅、C₁₋₄ 烷基 NR₄R₅、NR₆C₁₋₄ 烷基 NR₄R₅、NR₄COR₅、NR₆CONR₄R₅、NR₄SO₂R₅；R₄ 和 R₅ 各自独立地是 H、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基环烷基、C₁₋₄ 烷基环杂烷基、芳基、杂芳基、C₁₋₄ 烷基芳基、C₁₋₄ 烷基杂芳基，或者 R₄ 和 R₅ 可以结合形成任选地含有选自 O、S、N 的杂原子的 3-8 元环，其中 N 由 R₇ 取代；R₆ 选自 H、C₁₋₄ 烷基；且 R₇ 选自 H、C₁₋₄ 烷基、芳基、杂芳基、C₁₋₄ 烷基芳基、C₁₋₄ 烷基杂芳基；

R₂ 是 0-2 个取代基，所述取代基独立地选自卤素、C₁₋₄ 烷基、OH、OC₁₋₄ 烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、OCF₃、CN、C₁₋₄ 烷基 NR₈R₉、OC₁₋₄ 烷基 NR₈R₉、CO₂R₈、CONR₈R₉、NR₈R₉、NR₈COR₉、NR₁₀CONR₈R₉、NR₈SO₂R₉；R₈ 和 R₉ 各自独立地是 H、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基环烷基、C₁₋₄ 烷基环杂烷基、芳基、杂芳基、C₁₋₄ 烷基芳基、C₁₋₄ 烷基杂芳基，或者 R₈ 和 R₉ 可以结合形成任选地含有选自 O、S、N 的杂原子的 3-8 元环，其中 N 由 R₁₁ 取代；R₁₀ 选自 H、C₁₋₄ 烷基、芳基或杂芳基；且 R₁₁ 选自 H、C₁₋₄ 烷基、芳基、杂芳基、C₁₋₄ 烷基芳基、C₁₋₄ 烷基杂芳基；

Y 是卤素、OH、NR₁₂R₁₃、NR₁₂COR₁₃、NR₁₂CONR₁₃、

$N12SO_2R13$; $R12$ 和 $R13$ 各自独立地是 H 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CN 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基环烷基、 C_{1-4} 烷基环杂烷基, 或者 $R12$ 和 $R13$ 可以结合形成任选地含有选自 O 、 S 、 N 的杂原子的 3-6 元环, 其中 N 由 $R14$ 取代; 且 $R14$ 选自 H 、 C_{1-4} 烷基;

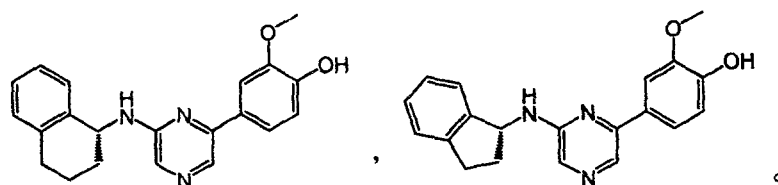
$n=0-4$;

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} 链烯基可以任选地被 C_{1-4} 烷基、 OH 、 OC_{1-4} 烷基、 $NR15R16$ 取代; $R15$ 和 $R16$ 各自独立地是 H 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基环烷基、 C_{1-4} 烷基环杂烷基, 或者 $R15$ 和 $R16$ 可以结合形成任选地含有选自 O 、 S 、 N 的杂原子的 3-8 元环, 其中 N 由 $R17$ 取代; 且 $R17$ 选自 H 、 C_{1-4} 烷基;

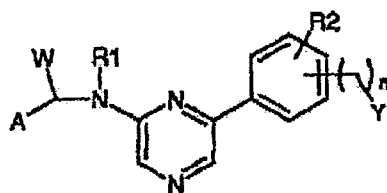
其中芳基是指苯基或萘基, 杂芳基是指包含一个或多个选自 O 、 N 、 S 的杂原子的 5 或 6 元芳香杂环;

其中, 当 Y 是 OH 或 $NHCOCH_3$ 时, 则 $R2$ 是 1-2 个取代基; 其中, 当 Y 是 NH_2 且 $R2$ 不存在时, 则 Y 在对位;

或者选自下列的化合物:



2、选自通式 II 的化合物的根据权利要求 1 的化合物



II

或其药学可接受的盐, 其中:

$R1$ 是 H 、 C_{1-4} 烷基;

A 是芳基或杂芳基, 它们各自由 0-3 个取代基取代, 所述取代基独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 CN 、芳基、杂芳基、 OCF_3 、 OC_{1-4} 烷基、 OC_{2-5} 烷基 $NR4R5$ 、 O 芳基、 O 杂芳基、 CO_2R4 、 $CONR4R5$ 、

NR4R5、C₁₋₄烷基 NR4R5、NR6C₁₋₄烷基 NR4R5、NR4COR5、NR6CONR4R5、NR4SO₂R5；R4和R5各自独立地是H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基环烷基、C₁₋₄烷基环杂烷基、芳基、杂芳基、C₁₋₄烷基芳基、C₁₋₄烷基杂芳基，或者R4和R5可以结合形成任选地含有选自O、S、N的杂原子的3-8元环，其中N由R7取代；R6选自H、C₁₋₄烷基；且R7选自H、C₁₋₄烷基、芳基、杂芳基、C₁₋₄烷基芳基、C₁₋₄烷基杂芳基；

R2是0-2个取代基，所述取代基独立地选自卤素、C₁₋₄烷基、OH、OC₁₋₄烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、OCF₃、CN、C₁₋₄烷基 NR8R9、OC₁₋₄烷基 NR8R9、CO₂R8、CONR8R9、NR8R9、NR8COR9、NR10CONR8R9、NR8SO₂R9；R8和R9各自独立地是H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基环烷基、C₁₋₄烷基环杂烷基、芳基、杂芳基、C₁₋₄烷基芳基、C₁₋₄烷基杂芳基，或者R8和R9可以结合形成任选地含有选自O、S、N的杂原子的3-8元环，其中N由R11取代；R10选自H、C₁₋₄烷基、芳基或杂芳基；且R11选自H、C₁₋₄烷基、芳基、杂芳基、C₁₋₄烷基芳基、C₁₋₄烷基杂芳基；

Y是卤素、OH、NR12R13、NR12COR13、NR12CONR13、N12SO₂R13；R12和R13各自独立地是H、CH₂F、CHF₂、CF₃、CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基环烷基、C₁₋₄烷基环杂烷基，或者R12和R13可以结合形成任选地含有选自O、S、N的杂原子的3-6元环，其中N由R14取代；且R14选自H、C₁₋₄烷基；

n=0-4；

W选自H、C₁₋₄烷基、C₂₋₆链烯基，其中C₁₋₄烷基或C₂₋₆链烯基可以被C₁₋₄烷基、OH、OC₁₋₄烷基、NR15R16任选地取代；R15和R16各自独立地是H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基环烷基、C₁₋₄烷基环杂烷基，或者R15和R16可以结合形成任选地含有选自O、S、N的杂原子的3-8元环，其中N由R17取代；且R17选自H、C₁₋₄烷基；

其中芳基是指苯基或萘基，杂芳基是指包含一个或多个选自O、N、S的杂原子的5或6元芳香杂环；

其中，当Y是OH或NHCOCH₃时，则R2是1-2个取代基；其中，当Y是NH₂且R2不存在时，则Y在对位。

3、一种根据权利要求1或2且W是C₁₋₄烷基的化合物，其中所述化合物携带W的手性碳具有S手性。

4、一种根据权利要求3的化合物，其中所述化合物是R和S异构体的混合物，且所述混合物包含至少70%的S异构体。

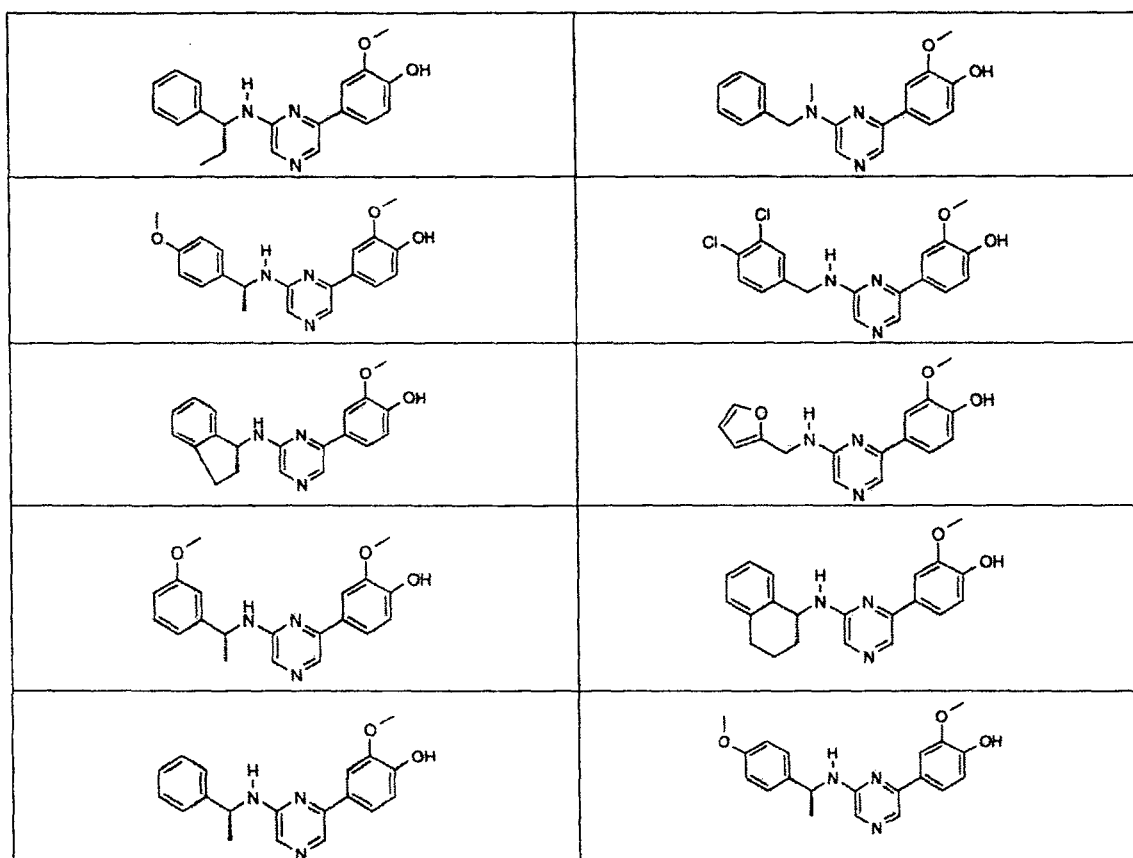
5、一种根据权利要求4的化合物，其中所述化合物包含至少80%的S异构体。

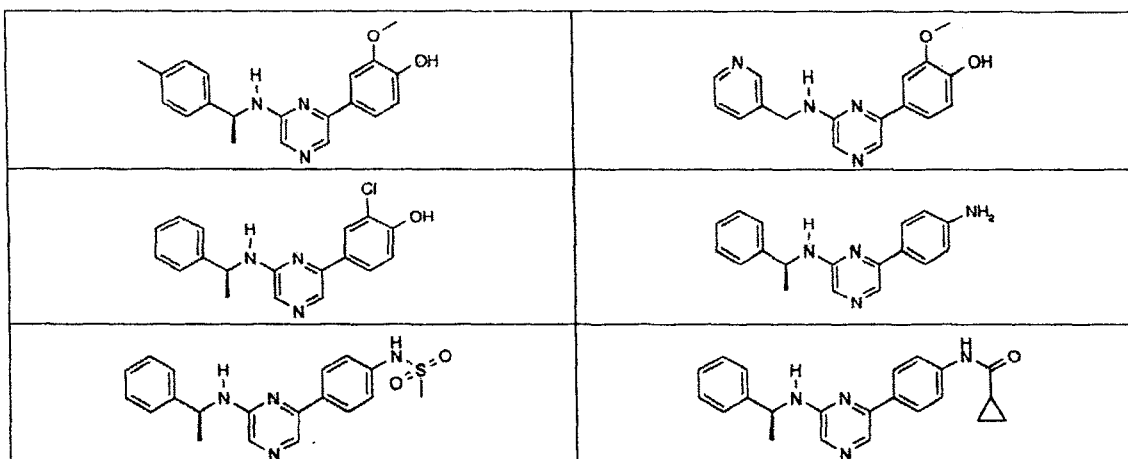
6、一种根据权利要求4的化合物，其中所述化合物包含至少90%的S异构体。

7、一种根据权利要求4的化合物，其中所述化合物包含至少95%的S异构体。

8、一种根据权利要求4的化合物，其中所述化合物包含至少99%的S异构体。

9、一种根据权利要求1的化合物，其中所述化合物选自如下一组：





10、一种包含载体和至少一种权利要求 1 到 9 任一项的化合物的组合物。

11、一种药物组合物，其包含有效治疗量的至少一种权利要求 1 到 9 任一项的能够治疗蛋白激酶相关疾病状态的化合物，和药学可接受的载体或稀释剂。

12、至少一种权利要求 1 到 9 任一项的化合物在制备治疗蛋白激酶相关疾病状态的药物中的用途。

13、根据权利要求 12 的用途，其中所述疾病状态涉及受体酪氨酸激酶，其选自 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、根据权利要求 12 的用途，其中所述疾病状态涉及细胞酪氨酸激酶，其选自 Src、Frk、Btk、Csk、Ab1、ZAP70、Fes/Fps、Fak、Ack、Yes、Fyn、Lyn、Lck、Blk、Hck、Fgr 和 Yrk。

15、根据权利要求 12 的用途，其中所述疾病状态涉及酪氨酸激酶，其选自 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2。

16、根据权利要求 12 的用途，其中所述疾病状态涉及丝氨酸/苏氨酸激酶，其选自 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、根据权利要求 12 的用途，其中所述疾病状态选自特异性、细胞介导的超敏感性、风湿性疾病、其它的自身免疫性疾病、病毒性疾病和癌症。

18、根据权利要求 17 的用途，其中所述特异性选自过敏性哮喘、遗传过敏性皮炎和过敏性鼻炎。

19、根据权利要求 17 的用途，其中所述细胞介导的超敏感性选自过敏性接触性皮炎和过敏性肺炎。

20、根据权利要求 17 的用途，其中所述风湿性疾病选自系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、青少年关节炎、舍格伦综合征、硬皮病、多肌炎、强直性脊柱炎和牛皮癣性关节炎。

21、根据权利要求 17 的用途，其中所述其它的自身免疫性疾病选自 I 型糖尿病、自身免疫性甲状腺紊乱和阿尔茨海默氏症。

22、根据权利要求 17 的用途，其中所述病毒性疾病选自 EB 病毒、乙肝病毒、丙肝病毒、HIV、HTLV 1、水痘-带状疱疹病毒和人乳头状瘤病毒。

23、根据权利要求 17 的用途，其中所述癌症选自白血病、淋巴瘤和前列腺癌。

24、根据权利要求 12 的用途，其中所述蛋白激酶相关疾病状态选自肉瘤、癌瘤和白血病中的一种或多种。

25、根据权利要求 24 的用途，其中所述蛋白激酶相关疾病状态选自纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、成骨肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤因瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头腺癌、囊腺癌、髓样癌、支气管癌、肾细胞癌、肝癌、胆管

癌、绒膜癌、精原细胞瘤、胚性癌、Wilms 瘤、子宫颈癌、睾丸瘤、肺癌、小细胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神经胶质瘤、星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、颅咽管瘤、室鼓膜瘤、松果体瘤、成血管细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质瘤、脑脊膜瘤、黑色素瘤、成神经细胞瘤和视网膜母细胞瘤中的一种或多种。

26、根据权利要求 12 的用途，其中所述蛋白激酶相关疾病状态是一种癌，其形成于乳腺、前列腺、肾脏、膀胱或结肠组织。

27、根据权利要求 12 的用途，其中所述蛋白激酶相关疾病状态是产生于脂肪组织的增生或恶性的紊乱。

28、根据权利要求 27 的用途，其中所述增生或恶性的紊乱是脂肪细胞瘤。

29、根据权利要求 28 的用途，其中所述脂肪细胞瘤是脂肪瘤、纤维脂肪瘤、成脂细胞瘤、脂肪过多症、hibemoma、血管瘤和脂肪肉瘤中的一种或多种。

蛋白激酶抑制剂

技术领域

本发明涉及蛋白激酶抑制剂的领域。

技术背景

蛋白激酶是一个催化蛋白中特定残基磷酸化的酶的家族。一般说来，激酶分为如下几个组：优先磷酸化丝氨酸和/或苏氨酸残基的激酶；优先磷酸化酪氨酸的激酶；以及既能够磷酸化酪氨酸又能磷酸化丝氨酸/苏氨酸的激酶。因此蛋白激酶是信号转导途径中的重要组分，负责转导包括细胞因子对其受体的作用等的细胞外的信号到核，激发各种各样的生物学事件。在正常的细胞生理中蛋白激酶的许多种作用包括细胞周期调控和细胞生长、分化、凋亡、细胞运动性和有丝分裂的发生。

蛋白激酶包括蛋白酪氨酸激酶家族（PTK）的成员，其依次可以分为胞质 PTK（CTK）和受体 PTK（RTK）。胞质 RTK 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（ZAP70 和 SYK）；ACK 家族（包括 ACK1 和 ACK2）；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 PDGF α 、PDGF 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); 以及 SuRTK106 家族(包括 SuRTK106)。

类似的, 丝氨酸/苏氨酸特异性激酶包含许多独特的亚家族, 包括: 细胞外信号调控激酶(p42/ERK2 和 p44/ERK1); c-Jun NH₂ 末端激酶(JNK); cAMP 效应元件结合蛋白激酶(CREBK); 细胞周期蛋白依赖性激酶(CDKs); cAMP 依赖性激酶(CAPK); 促丝裂原活化蛋白激酶活化蛋白激酶(MAPK 和它的相关物); 应激活化蛋白激酶(p38/SAPK2); 促丝裂原和应激活化激酶(MSK); 蛋白激酶 PKA, PKB, PKC 及其它。

此外, 许多种病原性生物体的基因组拥有编码蛋白激酶的基因。例如, 疟原虫的恶性疟原虫(*Plasmodium faldparum*) 和病毒如 HPV 和肝炎病毒携带激酶相关基因。

异常高的蛋白激酶活性在许多疾病中存在并导致异常的细胞功能。这可能直接或间接通过例如激酶正常调控机制的失控、或通过参与激酶上游或下游信号转导的细胞因子或生长因子的过高或过低的产生与如酶的突变、过表达或不适当激活相关。在所有这些例子中, 选择性抑制激酶的作用被认为可能具有有益的效果。涉及异常激酶活性的疾病包括: 糖尿病、再狭窄、动脉粥样硬化、肝脏和肾脏的纤维

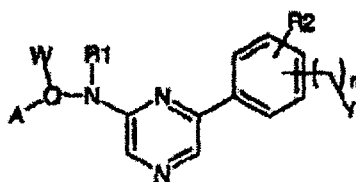
化、眼病、骨髓组织和淋巴组织增生紊乱 (disorder)、癌症如前列腺癌、结肠癌、乳腺癌、头部和颈部癌、白血病和淋巴瘤、以及自身免疫性疾病如特应性皮炎、哮喘、类风湿性关节炎、克罗恩氏 (Crohn's) 病、银屑病、柯鲁松氏 (Crouzon) 综合征、软骨发育不全和致死性发育异常。

发明简述

本发明人发现了基于双取代吡嗪架构的一组化合物是蛋白激酶抑制剂。

本发明因此涉及通过影响 RTK、CTK 和/或 STK 的酶活性进而干涉这些蛋白转导的信号而潜在调节蛋白激酶信号转导的化合物。更特别的，本发明涉及调节 RTK、CTK 和/或 STK 介导的信号转导途径的化合物，作为许多种肿瘤的一种治疗方法。

因此，在第一个方面，本发明涉及一种具有如下通式的化合物



I

或其药学可接受的盐、水合物、溶剂合物、晶体形式或非对映体，其中：

R1 是 H、C₁₋₄ 烷基

Q 是一个键、或 C₁₋₄ 烷基

A 是芳基、杂芳基，其任选地由 0-3 个取代基取代，取代基独立的选自卤素、C₁₋₄ 烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CN、芳基、杂芳基、OCF₃、OC₁₋₄ 烷基、OC₂₋₅ 烷基 NR₄R₅、O 芳基、O 杂芳基、CO₂R₄、CONR₄R₅、硝基、NR₄R₅、C₁₋₄ 烷基 NR₄R₅、NR₆C₁₋₄ 烷基 NR₄R₅、

NR4COR5、NR6CONR4R5、NR4SO₂R5；R4、R5 分别独立的是 H、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基环烷基、C₁₋₄ 烷基环杂烷基 (cyclohetalkyl)、芳基、杂芳基、C₁₋₄ 烷基芳基、C₁₋₄ 烷基杂芳基、或者 R4 和 R5 可以结合形成任选地含有一个选自 O、S、NR7 的原子的任选地取代的 3-8 元环；R6 选自 H、C₁₋₄ 烷基；R7 选自 H、C₁₋₄ 烷基、芳基、杂芳基、C₁₋₄ 烷基芳基、C₁₋₄ 烷基杂芳基；

R2 是 0-2 个取代基，其独立的选自卤素、C₁₋₄ 烷基、OH、OC₁₋₄ 烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、OCF₃、CN、C₁₋₄ 烷基 NR8R9、OC₁₋₄ 烷基 NR8R9、CO₂R8、CONR8R9、NR8R9、NR8COR9、NR10CONR8R9、NR8SO₂R9；R8 和 R9 各自独立的是 H、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基环烷基、C₁₋₄ 烷基环杂烷基、芳基、杂芳基、C₁₋₄ 烷基芳基、C₁₋₄ 烷基杂芳基、或者 R8 和 R9 可以结合形成任选地含有一个选自 O、S、NR11 的原子的任选地取代的 3-8 元环；R10 选自 H、C₁₋₄ 烷基、芳基或杂芳基；R11 选自 H、C₁₋₄ 烷基、芳基、杂芳基、C₁₋₄ 烷基芳基、C₁₋₄ 烷基杂芳基；

Y 是卤素、OH、NR12R13、NR12COR13、NR12CONR13、NR12SO₂R13；R12 和 R13 各自独立的是 H、CH₂F、CHF₂、CF₃、CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基环烷基、C₁₋₄ 烷基环杂烷基、或者 R12 和 R13 可以结合形成任选地含有一个选自 O、S、NR14 的原子的任选地取代的 3-6 元环；R14 选自 H、C₁₋₄ 烷基；

n=0-4

W 选自 H、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₆ 链烯基，其中 C₁₋₄ 烷基或 C₂₋₆ 链烯基可以任选地被 C₁₋₄ 烷基、OH、OC₁₋₄ 烷基和 NR15R16 取代；R15 和 R16 各自独立的是 H、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基环烷基、C₁₋₄ 烷基环杂烷基、或者 R15 和 R16 可以结合形成任选地含有一个选自 O、S、NR17 的原子的任选地取代的 3-8 元环；R17 选自 H、C₁₋₄ 烷基；

其中，当 Y 是 OH 或 NHCOCH₃ 时，R2 是 1-2 个取代基；其中，

当 Y 是 NH₂ 且 R₂ 不存在时, Y 在对位。

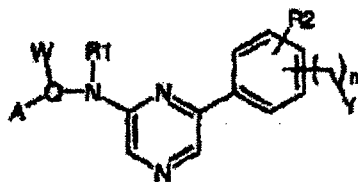
第二个方面, 本发明涉及一个包含载体和至少一种本发明第一个方面的化合物的组合物。

第三个方面, 本发明涉及一种治疗蛋白激酶相关疾病状态 (state) 的方法, 该方法包含施用有效治疗量的至少一种本发明第一个方面的化合物或有效治疗量的至少一种本发明第二个方面的组合物。

发明详述

本发明涉及通过影响 RTK、CTK 和/或 STK 的酶活性进而干涉这些蛋白转导的信号而潜在调节蛋白激酶信号转导的化合物。更特别的, 本发明针对调节 RTK、CTK 和/或 STK 介导的信号转导途径的化合物, 作为许多种肿瘤的一种治疗方法。

因此, 在第一个方面, 本发明涉及如下通式的化合物



I

或其药学可接受的盐、水合物、溶剂合物、晶体形式或非对映体, 其中:

R₁ 是 H、C₁₋₄ 烷基

Q 是一个键、或 C₁₋₄ 烷基

A 是芳基、杂芳基, 其任选地由 0-3 个取代基取代, 取代基独立的选自卤素、C₁₋₄ 烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、CN、芳基、杂芳基、OCF₃、OC₁₋₄ 烷基、OC₂₋₅ 烷基 NR₄R₅、O 芳基、O 杂芳基、CO₂R₄、CONR₄R₅、硝基、NR₄R₅、C₁₋₄ 烷基 NR₄R₅、NR₆C₁₋₄ 烷基 NR₄R₅、NR₄COR₅、NR₆CONR₄R₅、NR₄SO₂R₅; R₄、R₅ 分别独立的是 H、

C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基环烷基、 C_{1-4} 烷基环杂烷基、芳基、杂芳基、 C_{1-4} 烷基芳基、 C_{1-4} 烷基杂芳基、或者 R4 和 R5 可以结合形成任选地含有一个选自 O、S、NR7 的原子的任选地取代的 3-8 元环；R6 选自 H、 C_{1-4} 烷基；R7 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；

R2 是 0-2 个取代基，其独立的选自卤素、 C_{1-4} 烷基、OH、 OC_{1-4} 烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 OCF_3 、CN、 C_{1-4} 烷基 NR8R9、 OC_{1-4} 烷基 NR8R9、 CO_2R_8 、 $CONR_8R_9$ 、NR8R9、NR8COR9、NR10CONR8R9、NR8SO₂R9；R8 和 R9 各自独立的是 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基环烷基、 C_{1-4} 烷基环杂烷基 (cyclohetalkyl)、芳基、杂芳基、 C_{1-4} 烷基芳基、 C_{1-4} 烷基杂芳基、或者 R8 和 R9 可以结合形成任选地含有一个选自 O、S、NR11 的原子的任选地取代的 3-8 元环；R10 选自 H、 C_{1-4} 烷基、芳基或杂芳基；R11 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；

Y 是卤素、OH、NR12R13、NR12COR13、NR12CONR13、NR12SO₂R13；R12 和 R13 各自独立的是 H、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基环烷基、 C_{1-4} 烷基环杂烷基、或者 R12 和 R13 可以结合形成任选地含有一个选自 O、S、NR14 的原子的任选地取代的 3-6 元环；R14 选自 H、 C_{1-4} 烷基；

$$n=0-4$$

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} 链烯基可以任选地被 C_{1-4} 烷基、OH、 OC_{1-4} 烷基和 NR15R16 取代；R15 和 R16 各自独立的是 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基环烷基、 C_{1-4} 烷基环杂烷基、或者 R15 和 R16 可以结合形成任选地含有一个选自 O、S、NR17 的原子的任选地取代的 3-8 元环；R17 选自 H、 C_{1-4} 烷基；

其中，当 Y 是 OH 或 $NHCOCH_3$ 时，R2 是 1-2 个取代基；其中，当 Y 是 NH_2 且 R2 不存在时，Y 在对位。

在上面的描述中，应该理解的是：

C_{1-4} 烷基是指直的或分支的烷基链。

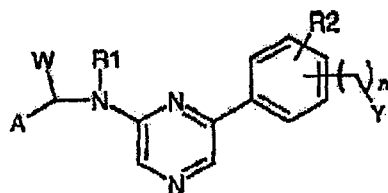
芳基是指未取代或任选地取代的苯基或萘基。

杂芳基是指未取代或任选地取代的包含一个或多个选自 O、N、S 的杂原子的 5 或 6 元芳香杂环。

环烷基是指 3-8 元饱和环。

环杂烷基是指包含 1-3 个选自 O、S、NR₁₈ 的杂原子的 3-8 元饱和环，这里 R₁₈ 是 H、 C_{1-4} 烷基、芳基、杂芳基。

在进一步优选的实施方案中，化合物选自通式 II 的化合物



II

或其药学可接受的盐、水合物、溶剂合物、晶体形式或非对映体，其中：

R₁ 是 H、 C_{1-4} 烷基

Q 是一个键、或 C_{1-4} 烷基

A 是芳基、杂芳基，其任选地由 0-3 个取代基取代，取代基独立的选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、CN、芳基、杂芳基、 OCF_3 、 OC_{1-4} 烷基、 OC_{2-5} 烷基 NR₄R₅、O 芳基、O 杂芳基、 CO_2R_4 、 $CONR_4R_5$ 、NR₄R₅、 C_{1-4} 烷基 NR₄R₅、NR₆ C_{1-4} 烷基 NR₄R₅、NR₄COR₅、NR₆CONR₄R₅、NR₄SO₂R₅；R₄、R₅ 分别独立的是 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基环烷基、 C_{1-4} 烷基环杂烷基、芳基、杂芳基、 C_{1-4} 烷基芳基、 C_{1-4} 烷基杂芳基、或者 R₄ 和 R₅ 可以结合形成任选地含有一个选自 O、S、NR₇ 的原子的任选地取代的 3-8 元环；R₆ 选自 H、

C₁₋₄ 烷基；R7 选自 H、C₁₋₄ 烷基、芳基、杂芳基、C₁₋₄ 烷基芳基、C₁₋₄ 烷基杂芳基；

R2 是 0-2 个取代基，其独立的选自卤素、C₁₋₄ 烷基、OH、OC₁₋₄ 烷基、CH₂F、CHF₂、CF₃、OCF₃、CN、C₁₋₄ 烷基 NR₈R₉、OC₁₋₄ 烷基 NR₈R₉、CO₂R₈、CONR₈R₉、NR₈R₉、NR₈COR₉、NR₁₀CONR₈R₉、NR₈SO₂R₉；R8 和 R9 各自独立的是 H、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基环烷基、C₁₋₄ 烷基环杂烷基、芳基、杂芳基、C₁₋₄ 烷基芳基、C₁₋₄ 烷基杂芳基、或者 R8 和 R9 可以结合形成任选地含有一个选自 O、S、NR₁₁ 的原子的任选地取代的 3-8 元环；R10 选自 H、C₁₋₄ 烷基、芳基或杂芳基；R11 选自 H、C₁₋₄ 烷基、芳基、杂芳基、C₁₋₄ 烷基芳基、C₁₋₄ 烷基杂芳基；

Y 是卤素、OH、NR₁₂R₁₃、NR₁₂COR₁₃、NR₁₂CONR₁₃、NR₁₂SO₂R₁₃；R12 和 R13 各自独立的是 H、CH₂F、CHF₂、CF₃、CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基环烷基、C₁₋₄ 烷基环杂烷基、或者 R12 和 R13 可以结合形成任选地含有一个选自 O、S、NR₁₄ 的原子的任选地取代的 3-6 元环；R14 选自 H、C₁₋₄ 烷基；

n=0-4

W 选自 H、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₆ 链烯基，其中 C₁₋₄ 烷基或 C₂₋₆ 链烯基可以被 C₁₋₄ 烷基、OH、OC₁₋₄ 烷基和 NR₁₅R₁₆ 任选地取代；R15 和 R16 各自独立的是 H、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基环烷基、C₁₋₄ 烷基环杂烷基、或者 R15 和 R16 可以结合形成任选地含有一个选自 O、S、NR₁₇ 的原子的任选地取代的 3-8 元环；R17 选自 H、C₁₋₄ 烷基；

其中，当 Y 是 OH 或 NHCOCH₃ 时，R2 是 1-2 个取代基；其中，当 Y 是 NH₂ 且 R2 不存在时，Y 在对位。

在上面的描述中，应该理解的是：

C₁₋₄ 烷基是指直的或分支的烷基链。

芳基是指未取代或任选地取代的苯基或萘基。

杂芳基是指未取代或任选地取代的包含一个或多个选自 O、N、S 的杂原子的 5 或 6 元芳香杂环。

环烷基是指 3-8 元饱和环。

环杂烷基是指包含 1-3 个选自 O、S、NR₁₈ 的杂原子的 3-8 元饱和环，这里 R₁₈ 是 H、C₁₋₄ 烷基、芳基、杂芳基。

本发明的化合物包括所有的构象异构体（例如顺式和反式异构体）。本发明的化合物有非对称中心并因此以不同的对映体和非对映体的形式存在。本发明涉及本发明化合物的所有的光学异构体和立体异构体及其混合物的应用，并涉及使用和包含它们的治疗方法。式(I)的化合物也可以以互变异构体存在。本发明涉及所有的互变异构体及其混合物的应用。

本发明也包含含有式 I 化合物的前药（prodrug）的药物组合物。本发明也包含治疗或预防能够通过抑制如 JAK 的蛋白激酶治疗或预防的紊乱的方法，包含施用含式 I 化合物的前药。含有游离的氨基、酰胺基、羟基或羧基基团的式 I 化合物可以转化为前药。前药包括其中一个氨基酸残基、或两个或多个（例如 2、3 或 4）氨基酸残基的多肽链通过肽键共价键合到式 I 化合物的游离的氨基、羟基和羧基基团的化合物。氨基酸残基包含 20 个天然存在的氨基酸，通常用三个字母符号指定，还包括 4-羟基脯氨酸、羟基赖氨酸、demosine、isodemosine、3-甲基组氨酸、正缬氨酸、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。前药也包括其中碳酸盐、氨基甲酸酯、酰胺和烷基酯通过前药侧链的羰基碳共价键合到式 I 上的上述取代基上的化合物。前药也包括通过磷氧键键合到式 I 化合物的游离羟基上的式 I 化合物的磷酸盐衍生物（如酸、酸的盐、或酯）。

在进一步的实施方案中，化合物在带有 W 的手性碳处拥有 S 手性，这里 W 是 C₁₋₄ 烷基。化合物可以以纯化的异构体或以任何比例

的异构体混合物应用。但是优选的是混合物含有至少 70%、80%、90%、95%或 99%的优选异构体。

在进一步的实施方案中，化合物选自如表 1 所列举的化合物。

在第二个方面，本发明涉及一种包含载体和至少一个本发明第一方面的化合物的组合物。

在第三个方面，本发明涉及一种治疗蛋白激酶相关疾病状态的方法，该方法包括施用有效治疗量的至少一种本发明第一个方面的化合物或有效治疗量的至少一种本发明第二个方面的组合物。

在一个优选的实施方案中，疾病状态涉及受体酪氨酸激酶，其选自由 EGF、HER2、HER3、HER4、IR、IGF-IR、IRR、PDGFR α 、PDGFR β 、CSSR、C-Kit、C-fms、Flk-1R、Flk4、KDR/Flk-1、Flt-1、FGFR-1R、FGFR-2R、FGFR-3R 和 FGFR-4R 组成的组。

在另一个实施方案中，疾病状态包含一种细胞酪氨酸激酶，其选自由 Src、Frk、Btk、Csk、Abl、ZAP70、Fes/Fps、Fak、Ack、Yes、Fyn、Lyn、Lck、Blk、Hck、Fgr 和 Yrk 组成的组。

在进一步的实施方案中，疾病状态涉及一种酪氨酸激酶，其选自由 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 组成的组。

在另一个进一步的实施方案中，疾病状态涉及丝氨酸/苏氨酸激酶，其选自由 ERK2、c-jun、p38MAPK、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 组成的组。

在本发明的一个优选的实施方案中，疾病状态选自如下组在：特异性，如过敏性哮喘、遗传过敏性皮炎（湿疹）和过敏性鼻炎；细胞介导的超敏感性，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、牛皮癣性关节炎；其它的自身免疫性疾病如 I 型糖尿病、自身免疫性甲状腺紊乱和阿尔茨海默

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)、人乳头状瘤病毒 (HPV)；癌症如白血病、淋巴瘤和前列腺癌。

在一个实施方案中，本发明的方法用于治疗肉瘤、癌瘤和/或白血病。可以单独应用或作为治疗方法一部分的典型紊乱包括：纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、成骨肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤 (lymphangio-endotheliosarcoma)、滑膜瘤、间皮瘤、尤因瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头腺癌、囊腺癌、髓样癌、支气管癌、肾细胞癌、肝癌、胆管癌、绒膜癌、精原细胞瘤、胚性癌、Wilms 瘤、子宫颈癌、睾丸瘤、肺癌、小细胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神经胶质瘤、星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、颅咽管瘤、室鼓膜瘤、松果体瘤、成血管细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质瘤、脑脊膜瘤、黑色素瘤、成神经细胞瘤和视网膜母细胞瘤。

在特定的实施方案中，本发明的方法用于治疗如形成于乳腺、前列腺、肾脏、膀胱或结肠组织的癌瘤的紊乱。

在其它的实施方案中，本发明的方法可用于治疗产生于脂肪组织的增生或恶性的紊乱，例如脂肪瘤、纤维脂瘤、成脂细胞瘤、脂肪过多症、hibemoma、血管瘤和/或脂肪肉瘤。

如文中所使用的，术语“蛋白激酶相关的疾病状态”是指那些由于异常的蛋白激酶活性，特别是 JAK 活性，导致的紊乱，和/或由于抑制一种或多种酶而被减轻的紊乱。

在进一步的方面，本发明提供了使用所述的化合物在制备用作治疗包括 JAK 相关疾病状态在内的蛋白激酶相关的疾病状态的药物中的应用。

文中所使用的术语“JAK”、“JAK 激酶”或“JAK 家族”是指具

有文中所述的 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK 的特征的蛋白酪氨酸激酶。

本发明提供了药物组合物，其包含能够以其有效治疗量治疗蛋白激酶相关紊乱的至少一种式 I 或式 II 的化合物，和药物学可接受的载体或稀释剂。本发明的组合物可包含如下所述的其它的治疗物质，并可以例如根据药物制剂领域所熟知的技术，通过使用传统的固体或液体载体或稀释剂，以及适宜于所需施用模式的药学添加剂（例如，赋形剂、粘合剂、防腐剂、稳定剂、调味剂等）进行配制。

式 I 或式 II 的化合物可以通过适宜的方法进行使用，例如以片剂、胶囊、颗粒剂或粉末剂的形式口服；舌下给药；颊部给药；胃肠外给药，如通过皮下、静脉、肌肉或脑池内注射或灌输技术（如灭菌注射水或非水溶液或悬浮液）；鼻内给药，例如通过喷雾吸入；局部给药，例如以霜剂或软膏的形式；直肠给药，如以栓剂的形式；以包含非毒性的药物学可接受的载体或稀释剂的剂量单位形式。化合物可以例如以立即释放或持续释放的形式进行施用。立即释放或持续释放可以通过使用包含本化合物的适宜的药物组合物来达到，或者，特别是在持续释放的情况下，通过使用如皮下移植物或等渗泵的装置来实现。

除了灵长类的动物如人外，许多种其它的哺乳动物可以根据本发明的方法来治疗。例如，可以治疗的哺乳动物包括但不限于牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、豚鼠、大鼠或其它的牛、绵羊、马、犬、猫、啮齿动物或鼠类物种。另外，本发明也可以在其它的物种中进行实践，如鸟类（例如鸡）。

与炎症和感染相关的疾病和病症（condition）可以使用本发明的方法进行治疗。疾病或病症是指其中的嗜曙红细胞和/或淋巴细胞的作用能够被抑制或促进，以调节炎症反应。

以上方法所治疗的患者，其中 JAK 的抑制是所期望的，包括但不限于牛、绵羊、山羊、马、狗、豚鼠、大鼠或其它的牛、绵羊、马、犬、猫、啮齿动物或鼠类物种，优选是人类，男性或女性。

术语“有效治疗量”是指能够引发组织、系统、动物或人类的生物或医学反应的本发明组合物的量，其可以被研究者、兽医、医生或其它的临床医生所探查。

文中所用的术语“组合物”倾向于包含一种包含特定量的特定组分的产物，以及特定量的特定组分的组合直接或间接产生的产物。“药学可接受的载体”是指载体、稀释剂或赋形剂，其必须和配制品中的其他组分相容并且对其受者无害。

术语“施用”应该理解为对需要治疗的个体提供本发明的化合物。

为本发明的化合物施用的药物组合物可以以剂量单位的形式制成并可以使用药学领域熟知的任何一种方法制备。所有的方法包括将活性组分与由一种或多种辅助组分组成的载体相互结合的步骤。一般说来，通过均匀和充分的将活性组分与液体载体或细分散的固体载体或两者结合来制备药物组合物；然后如果需要，将产物形成所需配制品的形式。在药物组合物中包括足够量的对于疾病的病症的进程产生预想的效应的活性化合物。如文中所使用的，术语“组合物”倾向于包含一种包含特定量的特定组分的产物，以及任何特定量的从特定组分的组合直接或间接产生的产物。

包含活性成分的药物组合物可以以适于口服使用的形式存在，例如，片剂、药片、锭剂、水或油的混悬剂、可分散的散剂或颗粒剂、乳剂、硬或软的胶囊、或糖浆剂或酏剂。适于口服使用的组合物可以根据制造药物组合物的领域中的已知的任何方法制备，这些组合物可以包含一种或多种物质，其选自甜味剂、调味剂、着色剂和保存剂组成的组，其目的是提供药学上一流的和可口的制剂。片剂包含活性组分并加有无毒的药学可接受的且适于片剂制造的赋形剂。这些赋形剂可以是，例如，惰性稀释剂，如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠；颗粒形成或崩解剂，例如，玉米淀粉或藻朊酸；润滑剂，例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。片剂可以是未被包衣或可以用已知的

技术包衣来延迟崩解及其在胃肠道的吸收，由此在较长的时间内产生持续的作用。例如，可以使用一种延迟时间的材料，如甘油一硬脂酸或甘油二硬脂酸。它们可以被包衣以形成用于控释的渗透性的治疗片剂。

口服应用的处方也可以以硬的凝胶胶囊存在，其中的活性成分与惰性的固体稀释剂混合，例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土；或者以软的凝胶胶囊存在，其中的活性成分与水或油等介质混合，例如花生油、液体石蜡或橄榄油。

水的混悬剂包括活性材料并含有适于制造水的混悬剂的赋形剂。这些赋形剂是悬浮剂，例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙甲基纤维素（hydroxyl-propylmethylcellulose）、藻朊酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍树胶、阿拉伯树胶；分散或润湿剂可以是天然存在的磷脂，例如软磷脂，烯化氧与脂肪酸的缩合产物，例如聚氧化乙烯硬脂酸盐、或者是环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物，如正十七烷氧乙烯鲸蜡醇（heptadecaethyleneoxycetanol），或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯类的缩合产物，如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯；或氧化烯与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯类的缩合产物，如聚氧乙烯山梨醇酐单油酸酯；水的混悬剂也可以包含一种或多种防腐剂，例如乙基、正丙基对羟基苯甲酸盐，一种或多种着色剂，一种或多种芳香剂，一种或多种甜味剂，如蔗糖或糖精。

油的混悬剂可以通过将活性组分悬浮在植物油，例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油，或在矿物质油如液体石蜡中。油的混悬剂可以包含增稠剂，例如蜂蜡、硬石蜡、鲸蜡醇。如上所列的甜味剂和着色剂可以被加入以产生美味的口服制剂。这些组合物可以通过加入抗氧化剂如抗坏血酸来保存。

适于以加水方式制备水的混悬剂的可分散粉末和颗粒提供了活性成分，混和有分散或润湿剂、悬浮剂和一种或多种防腐剂。适宜的

分散或润湿剂以及悬浮剂通过上述已经提到的那些得以例证。其它的赋形剂，例如甜味剂、芳香剂和着色剂也可以存在。

本发明的药物组合物也可以以水包油的乳剂形式存在。油相可以是植物油，例如橄榄油或花生油；或矿物油，例如液体石蜡或他们的混合物。适宜的乳化剂可以是天然存在的树胶，例如阿拉伯树胶或黄蓍树胶，天然存在的磷脂，例如大豆软磷脂，从脂肪酸和己糖酐衍生的酯和偏酯，例如山梨糖醇酐单油酸酯，以及所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物，例如聚氧乙烯山梨醇酐单油酸酯。乳剂也可以包含甜味剂和着色剂。

糖浆和酞剂可以和如下的甜味剂配方，如甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖。这种配方也可以包含缓和剂、防腐剂、芳香剂和着色剂。

药物组合物也可以以灭菌注射水或油悬浮液的形式存在。该悬浮液可以根据已知的技术使用上述已经提到的适宜的分散、润湿或悬浮剂进行配方。灭菌注射制剂也可以是在无毒的胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的灭菌注射溶液或悬浮液，例如，作为1,3-丁二醇的溶液。这些可以应用的载体和溶剂是水、林格溶液、等渗的氯化钠溶液。此外，灭菌固化的油通常作为溶剂或悬浮介质使用，为此目的任何温和的固化油可以使用，包括合成的单或双甘油酯。另外，如油酸等脂肪酸可以在注射剂的制备中使用。

为药物在直肠施用，本发明的化合物也可以以栓剂的形式给药。这些组合物可以通过将其与适宜的非刺激性的赋形剂混合，该赋形剂在通常温度下是固体，但在直肠温度下是液体，因此可以在直肠融化以释放药物。这些材料可以是可可油和聚乙二醇。

为作局部使用，包含本发明化合物的霜剂、软膏剂、凝胶剂、溶液或混悬剂也可以使用。（为本应用的目的，局部应用应该包括漱口液和漱口剂）。

本发明的化合物也可以以脂质体的形式施用。如本领域所知，脂

质体通常衍生自磷脂或其它的酯类物质。脂质体通过在水介质中分散的单层或多层水合液态晶体形成。能够形成脂质体的任何无毒的、生理上可接受的和可代谢的脂类可以被使用。除了本发明的化合物以外，脂质体形式的组合物包括稳定剂、防腐剂、赋形剂等。优选的脂类是磷脂和磷脂酰胆碱，天然和合成的都可以。制成脂质体的方法在本领域是已知的。

本发明的药物组合物和方法可以进一步包含其它的治疗活性化合物，正如文中所提到的，其通常是在上述提及的病理状态中使用。选择适宜的用作联合治疗的物质可以根据通常的药学原理由本领域的技术人员做出。治疗物质的联合可以协同的起到治疗或预防如上所述各种紊乱的效果。使用这种方法，人们可以使用每种物质较低的剂量达到治疗的效用，因而降低潜在的副作用。

其它治疗物质的例子如下：

环孢菌素(如环孢菌素 A)、CTLA4-Ig、抗体如 ICAM-3、anti-IL-2 受体 (Anti-Tac)、anti-CD45RB、anti-CD2、anti-CD3 (OKT-3)、anti-CD4、anti-CD80、anti-CD86、阻断 CD40 和 gp39 之间相互作用的物质、对 CD40 和/或 gp39 (即 CD 154) 特异性的抗体、从 CD40 和 gp39 (CD40lg 和 CD8gp39) 构建的融合蛋白，抑制剂，如 NF- κ B 核迁移功能抑制剂，如脱氧精瓜素 (DSG)，胆固醇生物合成抑制剂，如 HMG CoA 还原酶抑制剂 (lovastatin 和 simvastatin)，非甾体抗炎药物 (NSAID)，如布洛芬、阿司匹林、对乙酰氨基酚，环加氧酶抑制剂，如罗非昔布 (rofecoxib)，甾体类如强的松龙、地塞米松、金化合物，抗增殖物质如氨甲蝶呤、FK506 (他克莫司 (tacrolimus)、Prograf)、霉酚酸吗啉乙酯 (mycophenolate mofetil)、细胞毒药物如硫唑嘌呤、VP-16、鬼臼乙叉苷、氟达拉滨 (fludarabine)、顺铂和环磷酰胺，TNF- α 抑制剂，如 tenidap，anti-TNF 抗体或可溶性 TNF 受体、雷帕霉素 (rapamycin) (sirolimus 或 Rapamune) 或其衍生物。

当其它的治疗物质与本发明的化合物联合应用时，它们的使用量可以依照例如在临床医生手册（PDR）中提到的那样，或另外可由本领域的普通技术人员决定。

在治疗或预防需要蛋白激酶抑制的病症时，适当的剂量水平通常是大约 0.01 到 500mg 每 kg 病人体重，其可以以单独或多重剂量施用。优选的，剂量水平是大约 0.1 到大约 250mg/kg 每天；更优选的，剂量水平是大约 0.5 到大约 100mg/kg 每天。一个适宜的剂量水平可以是大约 0.01 到 250mg/kg 每天，大约 0.05 到 100mg/kg 每天，大约 0.1 到 50mg/kg 每天。在这个范围内，剂量可以是 0.05 到 0.5，0.5 到 5 或 5 到 50mg/kg 每天。对口服施用，组合物优选是以包含 1.0 到 1000 毫克活性组分的片剂形式提供，特别地，对于治疗病人的剂量的症状调节的活性组分是 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 1000.0 毫克。该化合物可以以每天 1 到 4 次的疗法施用，优选每天一到两次。

然而，可以理解的是，对于特定病人的特定剂量水平和剂量频率可以改变，并依赖于各种各样的因素，包括所使用的特定化合物的活性、代谢的稳定性以及化合物作用时间的长度、年龄、体重、一般的健康状况、性别、饮食、施用的方式和时间、排出速率、药物合用、特定病症的严重性以及正在治疗的宿主。

在整个说明书中，措词“包含”应理解为包括一个所述的元件、整数或步骤，或一组元素、整数或步骤，但不排除任何其他的元素、整数或步骤，或一组元素、整数或步骤。

说明书中所提到的所有的出版物在此通过文献并入参考。

本说明书中包含的对任何文献、法案、材料、设备、文章等的讨论其目的仅用于交待本发明的背景。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。

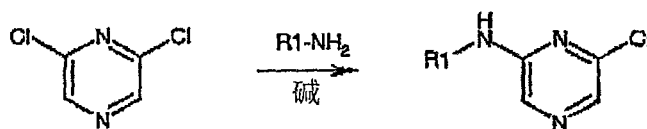
为使本发明的本质可以更加清晰的被理解，其优选的形式会通过文献以及下述的非限制性实施例所描述。

材料与方法

合成化合物

化合物通常是从 2,6-二氯吡嗪开始，以两步过程制得。

第一步是一个亲核芳族取代反应，以产生一个单氨-单卤 (monoamino-monohalo) 的中间体 (方案 1)



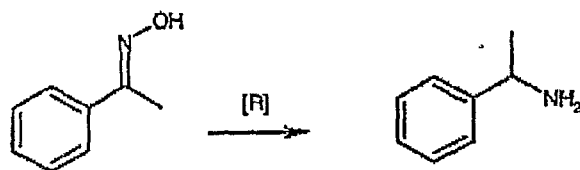
方案 1

亲核芳族取代反应典型的是通过在溶剂如乙醇、异丙醇、叔丁醇、二噁烷、THF、DMF、甲苯或二甲苯中，加入伯胺到二卤化的杂环中进行。该反应典型地在升高的温度和过量的胺或非亲核的碱如三乙胺或二异丙基乙胺、或无机碱如碳酸钾或碳酸钠的存在下进行。

或者，氨基取代基可以通过过渡金属催化的氨化反应引入。用于这种转换的典型的催化剂包括 Pd(OAc)₂/P(t-Bu)₃、Pd₂(dba)₃/BINAP 和 Pd(OAc)₂/BINAP。典型地这些反应是在溶剂如甲苯或二噁烷中、在碱如碳酸铯或叔丁醇钠或叔丁醇钾的存在下在从室温到回流的温度范围内进行。

这些化合物合成的第一步中所使用的胺可以通过商业上获得或使用本领域熟知的方法制备。特别令人感兴趣的是通过肟的还原反应制备的 α -甲苄胺 (方案 2)。典型的还原剂包括：氢化铝锂、在活性炭催化剂上钨存在下的氢气、盐酸存在下的 Zn、在路易斯酸如 TiCl₃、ZrCl₄、NiCl₂ 和 MoO₃ 存在下的硼氢化钠、或与大孔树脂 (Amberlyst)

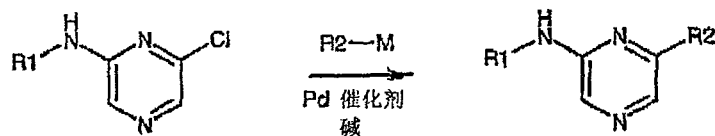
H15 离子交换树脂和 LiCl 相结合的硼氢化钠。



方案2

高光学纯度的 α -甲苄胺可以通过手性 α -甲基苄醇使用本领域熟知的方法制备。这些方法包括羟基衍生化为甲磺酸盐或甲苯磺酸盐，以及亲核氮原子的置换反应，如使用常规的合成方法将苯邻二甲酰亚胺或叠氮化物转化为伯胺；或羟基在 Mitsunobu 条件下用适宜的亲核氮原子的置换。手性 α -甲基苄醇可以通过相应的酮的手性还原得到。手性还原方法在有机化学中是熟知的并包括酶过程、不对称氢化过程和手性的 oxazaborolidines。

合成的第二步典型的涉及钯介导的单氨-单氯 (monoamino-monochloro) 中间体与适当官能化的偶合伴侣 (coupling partner) 间的交叉偶合。典型的偶合伴侣是硼酸 (Suzuki 偶合: 参见例如 Miyaura, N. 和 Suzuki, *Chem Rev.* **1995**, 952457) 或锡烷 (Stille 偶合: 参见例如 Stille, J. K., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1986**, 25, 508) (方案3)。



方案3

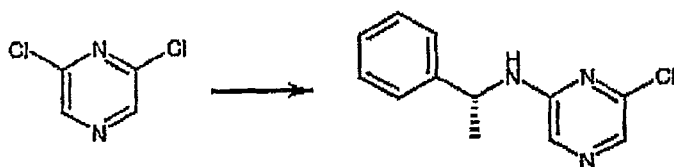
Suzuki 偶合是优选的偶合方法，并典型地在溶剂如 DME、THF、DMF、乙醇、丙醇、甲苯、或 1,4-二噁烷中，在碱如碳酸钾、氢氧化锂、碳酸铯、氢氧化钠、氟化钾或磷酸钾的存在下进行。该反应可以在升高的温度下进行，使用的钯的催化剂可以选自： $[Pd(PPh_3)_4]$ 、 $Pd(OAc)_2$ 、 $[PdCl_2(dppf)]$ 、 $Pd_2(dba)_3/P(t-Bu)_3$ 。

本反应过程中形成的产物可以进一步使用本领域技术人员熟知的技术衍生化。或者，单氨-单氯吡嗪的衍生化可以在 6-氯取代基置换前进行。典型的衍生化涉及在胺类上最初存在的官能性，并使用本领域技术人员熟知的方法。

代表性的合成报告如下。

实施例 1

6-氯-N-[(1R)-1-苯乙基]吡嗪-2-胺

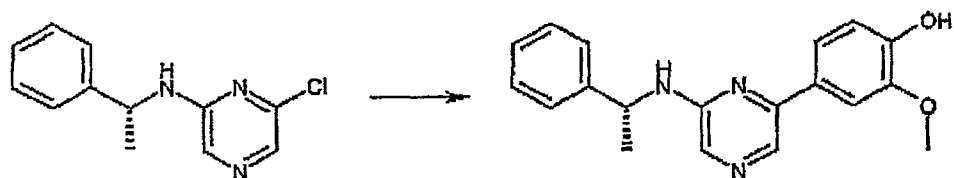


在二噁烷 (2.5mL) 中的 *R*- α -甲苄胺 (0.57g, 4.7mmol) 和 2, 6-二氯吡嗪 (0.6388g, 4.29mmol) 的溶液在 N_2 下加热回流 48 小时。溶剂被去除，产物在甲苯-正己烷中结晶 (0.82g, 82%)。

1H -n. m. r. ($CDCl_3$) δ 1.58 (d, $J=6.6Hz$, 3H, CH_3), 4.88 (m, 1H, CH), 5.07 (d, 1H, NH), 7.24-7.36 (m, 5H, Ar-H), 7.61 (s, 1H, 吡嗪-H), 7.79 (s, 1H, 吡嗪-H)。

实施例 2

2-甲氧基-4-(6-[[*(1R)*]-1-苯乙基]氨基]吡嗪-2-基)苯酚



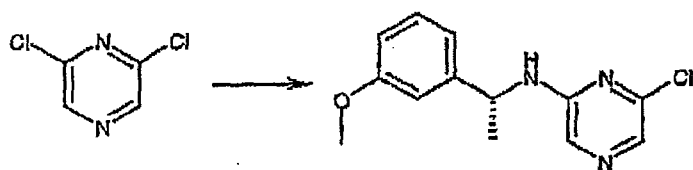
在氮气氛下，6-氯-N-[(1R)-1-苯乙基]吡嗪-2-胺 (0.611g, 2.61mmol)，4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-dioxaborolan-2-基)苯酚 (0.785g,

3.14mmol), 四(三苯基膦)钯(0) (0.30g, 0.26mmol) 和甲苯 (3mL) 的混合物用 2M 碳酸钠水溶液 (1.6mL, 2.6mmol) 处理。所得的混合物在加热回流的条件下剧烈搅拌 24 小时。一旦冷却, 加入乙酸乙酯, 混合物干燥 (MgSO_4) 并过滤。在真空中去除溶剂然后得到粗产物, 进而通过柱层析使用二氯甲烷:二乙醚 (99:1 \rightarrow 90:10) 作为洗脱剂纯化 (0.619g, 74%)。

$^1\text{H-n.m.r.}$ (CDCl_3) δ 1.72 (d, 3H, $J=6.9\text{Hz}$, CH_3), 4.06 (s, 3H, OCH_3), 4.90 (m, 1H, CH), 5.75 (br s, 1H, NH), 6.98 (d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$, ArH), 7.26-7.46 (m, 7H, Ar-H), 7.97 (s, 1H, 吡嗪-H), 8.20 (s, 1H, 吡嗪-H)。

实施例 3

6-氯-N-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]吡嗪-2-胺

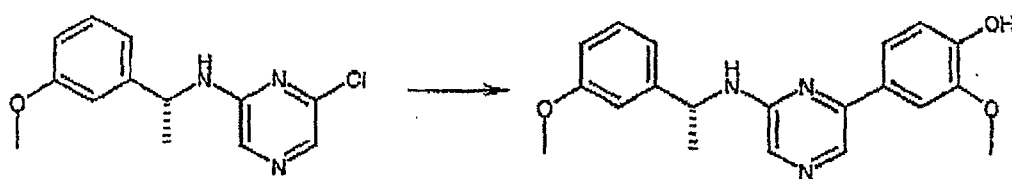


在与实施例 1 类似的步骤中, R- α -甲苯胺 (1.0g, 6.6mmol) 和 2,6-二氯吡嗪 (0.440g, 2.95mmol) 的反应生成该产物 (517mg, 67%)。

$^1\text{H-n.m.r.}$ (CDCl_3) δ 1.59 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H, CH_3), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 4.87 (m, 1H, CH), 5.47 (br s, 1H, NH), 6.79-7.30 (m, 4H, Ar-H), 7.66 (s, 1H, 吡嗪-H), 7.79 (s, 1H, 吡嗪-H)。

实施例 4

2-甲氧基-4-(6-[(1R)-1-(3-甲氧苯基)乙基]氨基)吡嗪-2-基)苯酚



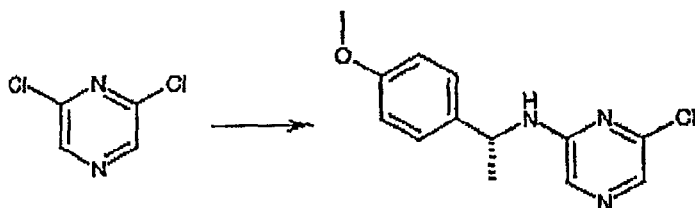
在与实施例 2 类似的步骤中, 2-(*R*- α -甲基-3-甲氧基-苄基氨基)-6-氯-吡嗪 (137.2mg, 0.52mmol) 和 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-dioxaborolan-2-基)苯酚 (143mg, 0.57mmol) 反应, 生成该产物 (32mg, 18%)。

$^1\text{H-n.m.r.}(\text{CDCl}_3)\delta$ 1.61(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H, CH_3), 3.79(s, 3H, OCH_3), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 4.94 (m, 1H, CH), 5.02 (d, $J=6\text{Hz}$, 1H, NH), 6.04 (br s, 1H, OH), 6.77-7.48 (m 7H, Ar-H), 7.69 (s, 1H, 吡嗪-H), 8.23 (s, 1H, 吡嗪-H)

m/z (ES) 352 ($\text{M}^+\text{+H}$)

实施例 5

6-氯-*N*-[(1*R*)-1-(4-甲氧苯基)乙基]吡嗪-2-胺

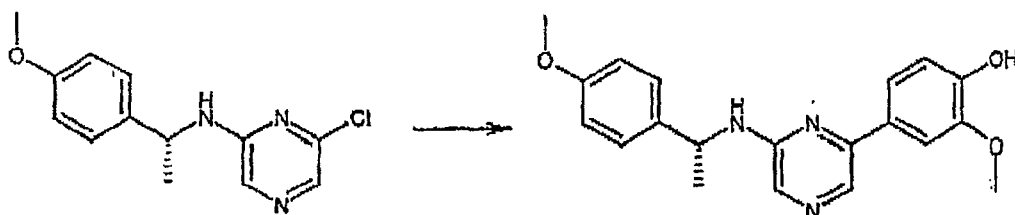


在与实施例 1 类似的步骤中, *R*- α -甲苄胺 (1.0g, 6.6mmol) 和 2,6-二氯吡嗪 (0.4355g, 2.92mmol) 反应, 生成该产物 (0.72g, 93%)。

$^1\text{H-n.m.r.}(\text{CDCl}_3)\delta$ 1.56(d, 3H, $J=6.9\text{Hz}$, CH_3), 3.80(s, 3H, OCH_3), 4.84 (m, 1H, CH), 5.25 (br s, 1H, NH), 6.88 (AA'XX', 2H, Ar-H), 7.28 (AA'XX', 2H, Ar-H), 7.64 (s, 1H, 吡嗪-H), 7.78 (s, 1H, 吡嗪-H)。

实施例 6

2-甲氧基-4-(6-[[*(1R)*]-1-(4-甲氧苯基)乙基]氨基]吡嗪-2-基)苯酚



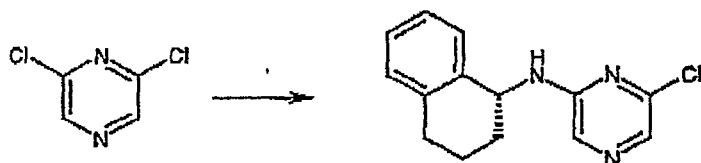
在与实施例 2 类似的步骤中, 2-(*R*- α -甲基-4-甲氧基-苄基氨基)-6-氯-吡嗪 (127.1mg, 0.48mmol) 与 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-dioxaborolan-2-基)苯酚 (145mg, 0.58mmol) 反应产生该产物 (59.5mg, 35%)。

$^1\text{H-n.m.r. (DCl}_3)$ δ 1.59 (d, 3H, $J=6.6\text{Hz}$, CH_3), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 4.97 (m, 2H, CH 和 NH), 5.95 (br s, 1H, OH), 6.87 (AA'XX', 2H, ArH), 6.97 (d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$, ArH), 7.32 (AA'XX', 2H, Ar-H), 7.46 (m, 2H, ArH), 7.66 (s, 1H, 吡嗪-H), 8.22 (s, 1H, 吡嗪-H)

m/z (ES) 352 (M^++H)

实施例 7

6-氯-*N*-[(1*R*)-1,2,3,4-四氢化萘-1-基]吡嗪-2-胺

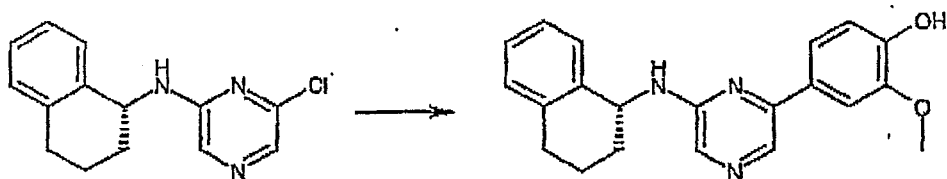


在与实施例 1 类似的步骤中, 四氢化萘-1-胺 (441mg, 3.0mmol) 和 2,6-二氯吡嗪 (0.4055g, 2.72mmol) 反应, 生成该产物 (521mg, 74%)。

$^1\text{H-n.m.r. (CDCl}_3)$ δ 1.89 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 1.97 (m, 1H, $\text{H-CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 2.08 (m, 1H, $\text{HC-H-CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 2.83 (m, 2H, CH_2Ar), 4.94 (br s, 1H, NH), 5.15 (m, 1H, CH), 7.12-7.31 (m, 4H, Ar-H), 7.76 (s, 1H, 吡嗪-H), 7.81 (s, 1H, 吡嗪-H)

实施例 8

2-甲氧基-4-{6-[(1*R*)-1,2,3,4-四氢化萘-1-基]胺}吡嗪-2-基}苯酚



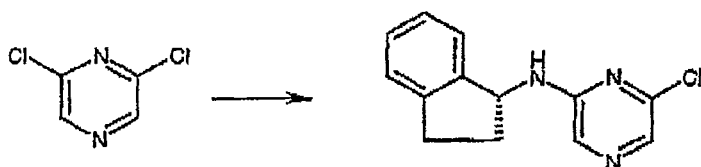
在与实施例 2 类似的步骤中, 6-氯-N-[(1R)-1,2,3,4-四氢化萘-1-基]吡嗪-2-胺(139mg, 0.536mmol)和 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-dioxaborolan-2-基)苯酚(147mg, 0.59mmol)反应, 生成该产物(87mg, 47%)。

$^1\text{H-n.m.r.}$ (CDCl_3) δ 1.91 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 2.09 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$), 2.85 (m, 2H, CH_2Ar), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 4.87 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H, NH), 5.28 (m, 1H, CH), 6.04 (br s, 1H, OH), 6.98-7.73 (m, 7H, Ar-H), 7.79 (s, 1H, 吡嗪-H), 8.26 (s, 1H, 吡嗪-H)

m/z (ES) 348 ($\text{M}^+\text{+H}$)

实施例 9

6-氯-N-[(1R)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]吡嗪-2-胺

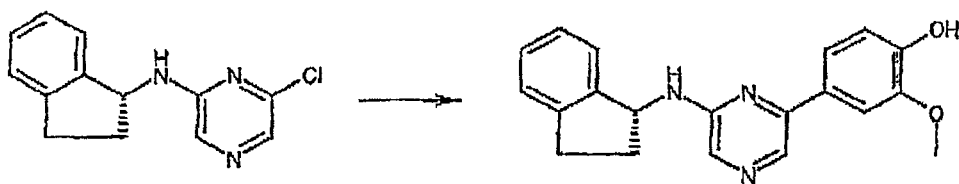


在与实施例 1 类似的步骤中, (1R)-2,3-二氢-1H-茛-1-基胺(1.0g, 7.6mmol)和 2,6-二氯吡嗪(0.452g, 3.04mmol)反应, 生成该产物(673.8mg, 90%)。

$^1\text{H-n.m.r.}$ (CDCl_3) δ 1.91 (m, 1H, H-CHCH $_2$ Ar), 2.68 (m, 1H, HC-H-CHCH $_2$ Ar), 3.00 (m, 2H, CH_2Ar), 5.03 (br s, 1H, NH), 5.45 (m, 1H, CH), 7.18-7.33 (m, 4H, Ar-H), 7.82 (br s, 2H, 2x 吡嗪-H)

实施例 10

4-(6-[(1*R*)-2,3-二氢-1*H*-茛-1-基胺]吡嗪-2-基)-甲氧基苯酚

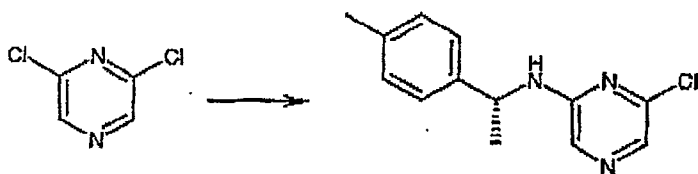


在与实施例 2 类似的步骤中，6-氯-N-[(1*R*)-2,3-二氢-1*H*-茛-1-基]吡嗪-2-胺 (136.8mg, 0.56mmol) 和 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-dioxaborolan-2-基)苯酚 (153mg, 0.61mmol) 反应，生成该产物 (130mg, 70%)。

$^1\text{H-n.m.r.}$ (CDCl_3) δ 2.00 (m, 1H, HC-H- CH_2Ar), 2.71 (m, 1H, H- CHCH_2Ar), 3.01 (m, 2H, CH_2Ar), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 4.90 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H, NH), 5.57 (m, 1H CH), 6.06 (br s, 1H, OH), 6.98-7.82 (m, 7H, Ar-H), 7.85 (s, 1H, 吡嗪-H), 8.29 (s, 1H, 吡嗪-H);
 m/z (ES) 334 ($\text{M}^+\text{+H}$)

实施例 11

6-氯-N-[(1*R*)-1-(4-甲基苯基)乙基]吡嗪-2-胺



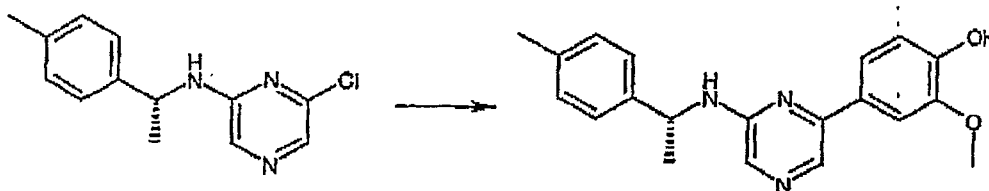
在与实施例 1 类似的步骤中， α -(*R*)-4-二甲基苄胺 (250mg, 1.85mmol) 和 2,6-二氯吡嗪 (0.251g, 1.67mmol) 反应，生成该产物 (199.5mg, 48%)。

$^1\text{H-n.m.r.}$ (CDCl_3) δ 1.56(d, 3H, $J=6.9\text{Hz}$, CH_3), 2.33 (s, 3H, CH_3), 4.84 (m, 1H CH), 5.05 (br s, 1H, NH), 7.15 (AA'XX', 2H, Ar-H), 7.24

(AA'XX', 2H, Ar-H) , 7.60 (s, 1H, 吡嗪-H) , 7.78 (s, 1H, 吡嗪-H)

实施例 12

2-甲氧基-4-(6-{[(1R)-1-(4-甲基苯基)乙基]氨基}吡嗪-2-基)苯酚



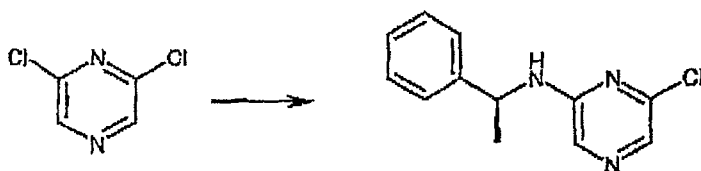
在与实施例 2 类似的步骤中, 6-氯-N-[(1R)-1-(4-甲基苯基)乙基]吡嗪-2-胺 (56.8mg, 0.229mmol) 和 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-dioxaborolan-2-基)苯酚 (63mg, 0.25mmol) 反应, 生成产物 (5mg, 6%)。

$^1\text{H-n.m.r.}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.60(d, 3H, $J=6.6\text{Hz}$, CH_3), 2.33(s, 3H, CH_3), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 4.96 (m, 2H, CH 和 NH), 5.89 (br s, 1H, OH), 6.97 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$, ArH), 7.14 (AA'XX', 2H, ArH), 7.30 (AA'XX', 2H, Ar-H), 7.42-7.48 (m, 2H, Ar-H), 7.67 (s, 1H, 吡嗪-H), 8.62 (s, 1H, 吡嗪-H)

m/z (ES) 336 ($\text{M}^+\text{+H}$)

实施例 13

6-氯-N-[(1S)-1-苯乙基]吡嗪-2-胺

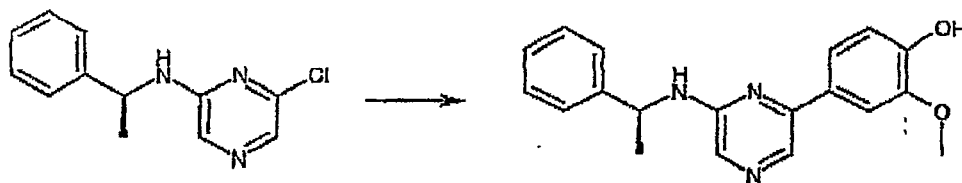


在与实施例 1 类似的步骤中, *S*- α -甲苄胺 (568.8mg, 4.72mmol) 和 2,6-二氯吡嗪 (0.6388g, 4.29mmol) 反应, 生成产物 (821mg, 82%)。

$^1\text{H-n.m.r.}$ (CDCl_3) δ 1.58 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H, CH_3), 4.88 (m, 1H, CH), 5.07 (d, 1H, NH), 7.24-7.36 (m, 5H, Ar-H), 7.61 (s, 1H, 吡嗪-H), 7.79 (s, 1H, 吡嗪-H)。

实施例 14

2-甲氧基-4-(6-{[(1S)-1-苯乙基]氨基}吡嗪-2-基)苯酚

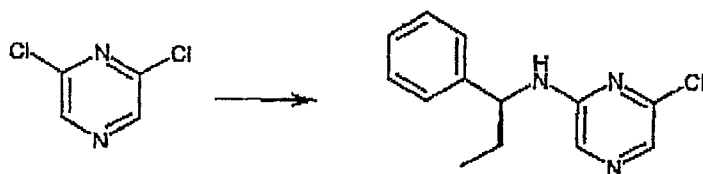


与实施例 2 的步骤类似, 6-氯-N-[(1S)-1-苯乙基]吡嗪-2-胺 (717.3mg, 3.07mmol) 和 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-dioxaborolan-2-基)苯酚 (845mg, 3.38mmol) 反应, 生成该产物 (689mg, 70%)。

$^1\text{H-n.m.r.}$ (CDCl_3) δ 1.63 (d, 3H, $J=6.6\text{Hz}$, CH_3), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 4.99 (m, 2H, CH+NH), 5.74 (br s, 1H, OH), 6.97 (d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$, Ar-H), 7.24-7.46 (m, 7H, Ar-H), 7.69 (s, 1H, 吡嗪-H), 8.23 (s, 1H, 吡嗪-H)

实施例 15

6-氯-N-[(1S)-1-苯丙基]吡嗪-2-胺

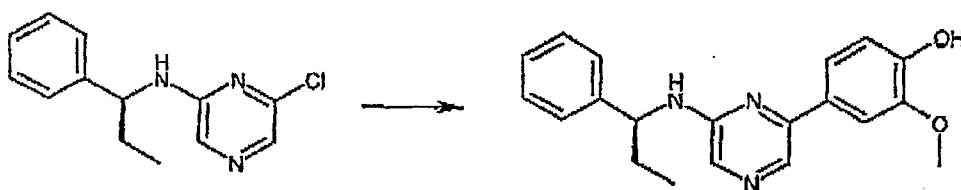


与实施例 1 的步骤类似, *S*- α -乙苄胺 (558mg, 4.21mmol) 和 2,6-二氯吡嗪 (570 mg, 3.82mmol) 反应, 生成该产物 (655mg, 73%)。

$^1\text{H-n.m.r.}$ (CDCl_3) δ 0.96 (t, 3H, CH_3), 1.90 (m, 2H, CH_2), 4.59 (m, 1H, CH), 5.12 (d, 1H, NH), 7.24-7.37 (m, 5H, Ar-H), 7.60 (s, 1H, 吡嗪-H), 7.78 (s, 1H, 吡嗪-H)

实施例 16

2-甲氧基-4-(6-[[*(1S)*-1-苯基丙基]氨基]吡嗪-2-基)苯酚



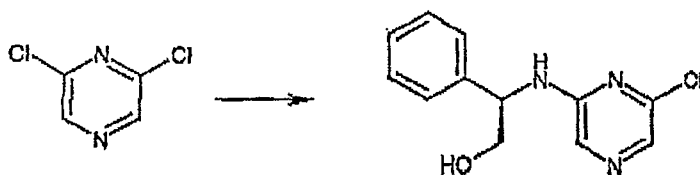
与实施例 2 的步骤类似, 6-氯-N-[[*(1S)*-1-苯基丙基]吡嗪-2-胺 (135mg, 0.57mmol) 和 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-dioxaborolan-2-基)苯酚 (158mg, 0.63mmol) 反应, 生成该产物 (87mg, 45%)。

$^1\text{H-n.m.r.}$ (CDCl_3) δ 1.00 (t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$, CH_3), 1.94 (dq, 2H, $J=7.5\text{Hz}$, CH_2), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 4.71 (dt, 1H, $J=7.5\text{Hz}$, CH), 5.00 (br s, 1H, NH), 5.75 (br s, 1H, OH), 6.97 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$, ArH), 7.24 (m, 1H, ArH), 7.30-7.47 (m, 6H, ArH), 7.67 (s, 1H, 吡嗪-H), 8.21 (s, 1H, 吡嗪-H)

m/z (ES) 336 ($\text{M}^+\text{+H}$)

实施例 17

(2R)-2-[(6-氯吡嗪-2-基)氨基]-2-苯乙醇

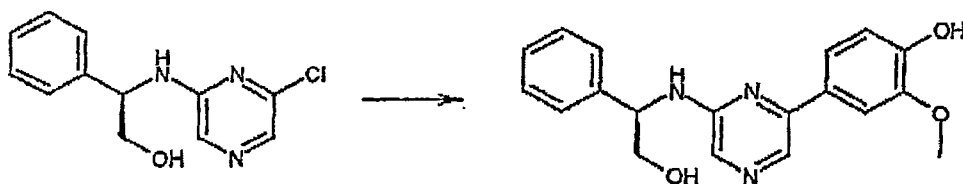


在与实施例 1 类似的步骤中, (2*R*)-2-氨基-2-苯乙醇 (420mg, 3.1mmol) 和 2,6-二氯吡嗪 (415mg, 2.79mmol) 反应, 生成该产物 (261mg, 37%)。

¹H-n.m.r. (CDCl₃) δ 0.91 (d, 1H, OH), 3.97 (m, 2H, CH₂), 4.94 (m, 1H, CH), 5.56 (d, 1H, NH), 7.30-7.44 (m, 5H, Ar-H), 7.70 (s, 1H, 吡嗪-H), 7.81 (s, 1H, 吡嗪-H)。

实施例 18

4-(6-[[*(1R)*-2-羟基-1-苯乙基]氨基]吡嗪-2-基)-2-甲氧基苯酚



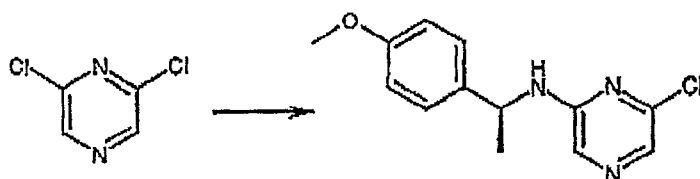
在与实施例 1 类似的步骤中, (2*R*)-2-[(6-氯吡嗪-2-基)氨基]-2-苯乙醇 (137mg, 0.55mmol) 和 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-dioxaborolan-2-基)苯酚 (151mg, 0.60mmol) 反应, 生成该产物 (70mg, 38%)。

¹H-n.m.r. (CDCl₃) δ 1.16 (s, 1H, OH), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (m, 2H, CH₂), 4.92 (m, 1H, CH), 5.50 (br s, 1H, NH), 6.87 (d, 1H, *J*=9 Hz, ArH), 7.15-7.66 (m, 8H, ArH), 8.14 (s, 1H, 吡嗪-H)

m/z (ES) 338 (M⁺+H)

实施例 19

6-氯-*N*-[[*(1S)*-1-(4-甲氧基苯基)乙基]吡嗪-2-胺

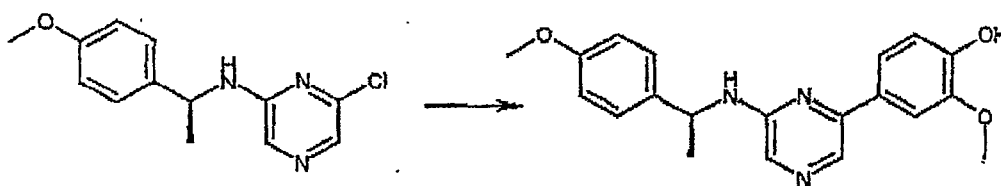


与实施例 1 的步骤类似, 4-甲氧基- α -(*S*)-甲苄胺 (0.70mg, 4.6mmol) 和 2,6-二氯吡嗪 (0.6259g, 4.20mmol) 反应, 生成该产物 (873mg, 79%)。

$^1\text{H-n.m.r.}$ (CDCl_3) δ 1.56 (d, 3H, $J=6.9\text{Hz}$, CH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 4.84 (m, 1H, CH), 5.01 (br s, 1H, NH), 6.88 (AA'XX', 2H, Ar-H), 7.28 (AA'XX', 2H, Ar-H), 7.61 (s, 1H, 吡嗪-H), 7.79 (s, 1H, 吡嗪-H)。

实施例 20

2-甲氧基-4-(6-[[*(1S)*-1-(4-甲氧基苯基)乙基]氨基]吡嗪-2-基)苯酚



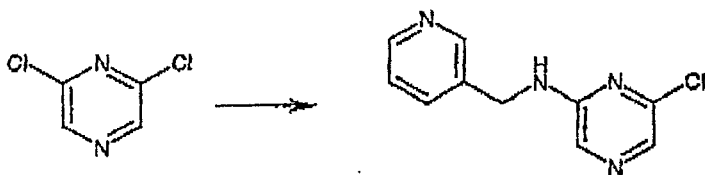
与实施例 2 类似, 6-氯-N-[[*(1S)*-1-(4-甲氧基苯基)乙基]吡嗪-2-胺 (149.4mg, 0.57mmol) 和 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-dioxaborolan-2-基)苯酚 (156mg, 0.62mmol) 反应, 生成该产物 (71mg, 35%)。

$^1\text{H-n.m.r.}$ (CDCl_3) δ 1.59 (d, 3H, $J=6.6\text{Hz}$, CH_3), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 4.95 (m, 2H, CH 和 NH), 5.98 (br s, 1H, OH), 6.87 (AA'XX', 2H, ArH), 6.97 (d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$, ArH), 7.33 (AA'XX', 2H, Ar-H), 7.43-7.49 (m, 2H, ArH), 7.66, (s, 1H, 吡嗪-H), 8.22 (s, 1H, 吡嗪-H)

m/z (ES) 352 ($\text{M}^+\text{+H}$)

实施例 21

6-氯-N-(吡啶-3-基甲基)吡嗪-2-胺

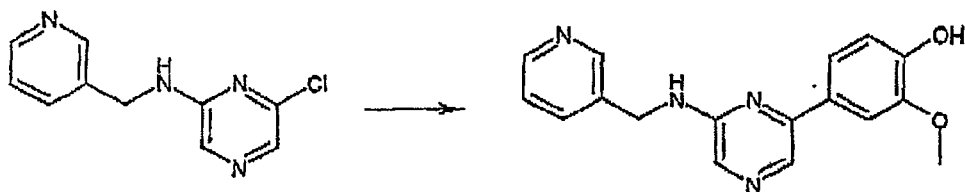


在二甲苯中 2, 6-二氯吡嗪 (0.671 mmol) 和 3-吡啶甲基胺 (picolylamine) (2.014 mmol) 的混合物回流过夜。溶剂蒸发后, 残余物在 CH₂Cl₂ (100ml) 和水 (100ml) 之间重悬。有机相被分离, 水相用 CH₂Cl₂ 提取 (3×50ml)。合并的有机提取物用盐水洗涤 (1×100ml), 干燥 (Na₂SO₄), 并在真空中将溶剂去除。残留物经柱层析并用己烷:乙酸乙酯梯度混合物进行洗脱纯化, 得到所需的产物 (93%)。

¹H-n.m.r. (CDCl₃) δ 4.61 (d, *J* = 5.7Hz, 2H, NCH₂), 5.29 (s, 宽, 1H, NH), 7.27 (m, 1H, 吡啶-H), 7.30 (m, 1H, 吡啶-H), 7.71 (d, *J* = 7.8Hz, IR 吡啶 H), 7.85 (s, 1H, 吡啶-H), 8.54 (s, 宽, 1H, 吡嗪-H), 8.61 (s, 宽, 1H, 吡嗪-H) .

实施例 22

2-甲氧基-4-{6-[(吡啶-3-基甲基)氨基]吡嗪-2-基}苯酚



在甲苯 (10 ml) 中 6-氯-N-(吡啶-3-基甲基)吡嗪-2-胺 (49mg, 0.22mmol), 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-dioxaborolan -2-基)苯酚

(52mg, 0.20mmol), $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}$ (23mg, 0.020mmol) 和 Na_2CO_3 溶液 (0.22mmol, 2M 的溶液) 的混合物加热回流过夜。

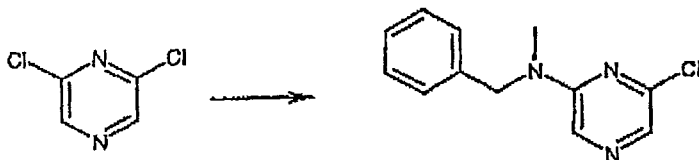
溶剂去除后, 残余物溶解在 CH_2Cl_2 (150ml) 中, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 并在真空中去除 CH_2Cl_2 , 残余物经柱层析纯化, 用正己烷: 乙酸乙酯梯度混合物洗脱以得到所需的产物 (62mg, 75%)。

$^1\text{H-n.m.r.}$ (CDCl_3) δ 3.94 (br s, 3H, CH_3), 4.70 (d, 2H, $J=6.0\text{Hz}$, CH_2), 5.01 (br s, 1H, NH), 5.83 (br s, 1H, OH), 6.98 (d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$, ArH), 7.29 (m, 1H, Ar-H), 7.48 (m, 2H, ArH), 7.73 (br d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$, ArH), 7.83 (s, 1H, 吡嗪-H), 8.30 (s, 1H, 吡嗪-H), 8.54 (m, 1H, ArH), 8.70 (s, 1H, ArH) .

m/z (ES) 309 ($\text{M}^+\text{+H}$)

实施例 23

N-苄基-6-氯-*N*-甲基吡嗪-2-胺

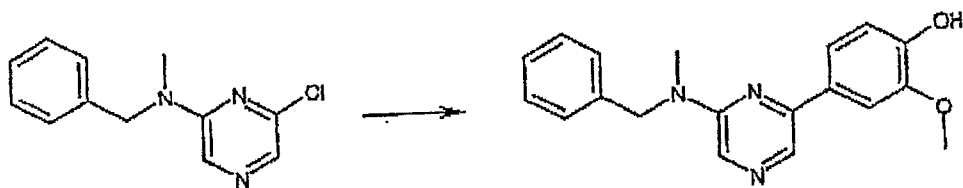


在与实施例 21 类似的步骤中, *N*-甲基苄胺和 2,6-二氯吡嗪反应, 生成产物 (70%) .

$^1\text{H-n.m.r.}$ (CDCl_3) δ 3.11 (s, 3H, NCH_3), 4.78 (s, 2H, ArCH_2N), 7.24 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 2H, ArH), 7.37-7.28 (m, 4H, ArH), 7.81 (s, 1H, 吡嗪-H), 7.88 (s, 1H, 吡嗪-H) .

实施例 24

4-{6-[苄基(甲基)氨基]吡嗪-2-基}-2-甲氧基苯酚



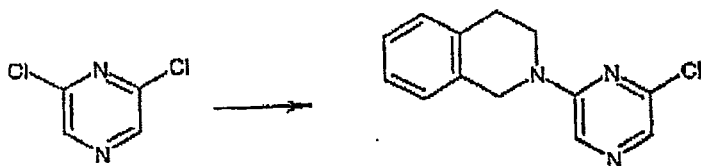
在与实施例 22 类似的步骤中，N-苄基-6-氯-N-甲基吡嗪-2-胺和 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-dioxaborolan-2-基)苯酚反应，生成该产物（51%）。

$^1\text{H-n.m.r.}$ (CDCl_3) δ 3.20 (br s, 3H, NCH_3), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 4.89 (s, 2H, CH_2), 5.83 (br s, 1H, OH), 6.98 (d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$, ArH), 7.27 (m, 5H, Ar-H), 7.53 (m, 2H, ArH), 7.93 (s, 1H, 吡嗪-H), 6.28 (s, 1H, 吡嗪-H) .

m/z (ES) 322 (M^++H)

实施例 25

2-(6-氯吡嗪-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉

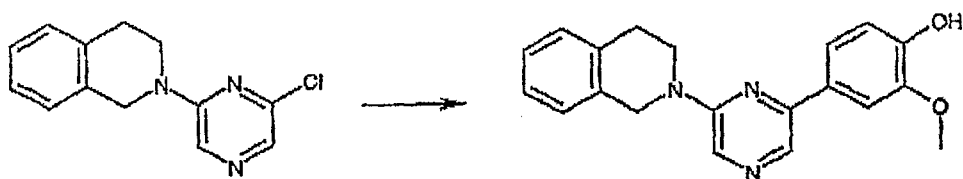


与实施例 21 的步骤类似，四氢异喹啉和 2,6-二氯吡嗪反应，生成该产物（95%）。

$^1\text{H-n.m.r.}$ (CDCl_3) δ 2.99 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 2H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.86 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 2H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4.73 (s, 2H, ArCH_2N), 7.27-7.19 (m, 4H, ArH), 7.82 (s, 1H, 吡嗪-H), 8.01 (s, 1H, 吡嗪-H) .

实施例 26

4-[6-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)吡嗪-2-基]-2-甲氧基苯酚



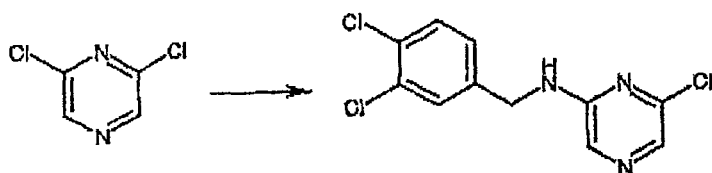
与实施例 22 类似, 2-(6-氯吡嗪-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉和 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-dioxaborolan-2-基)苯酚反应, 生成该产物 (44%)。

$^1\text{H-n.m.r.}$ (CDCl_3) 53.03 (m, 2H, CH_2), 3.96 (m, 2H, CH_2), 4.01 (s, 3H, OCH_3), 4.83 (s, 1H, CH_2), 5.87 (br s, 1H, OH), 7.04 (m, 1H, ArH), 7.21 (m, 3H, Ar-H), 7.56 (m, 2H, ArH), 8.07 (br s, 1H, 吡嗪-H), 8.28 (br s, 1H, 吡嗪-H)。

m/z (ES) 374 ($\text{M}+\text{H}+\text{K}$) $^+$ 。

实施例 27

6-氯-N-(3,4-二氯苄基)吡嗪-2-胺

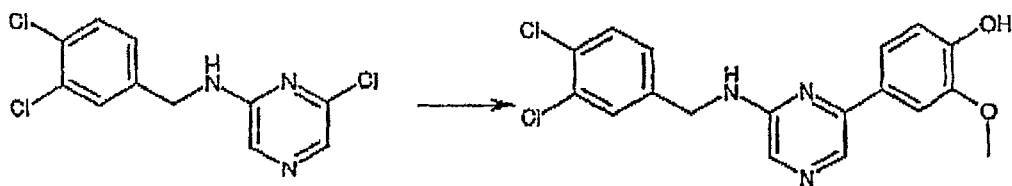


在与实施例 21 类似的步骤中, 3,4-二氯苄胺和 2,6-二氯吡嗪反应, 生成该产物 (89%)。

$^1\text{H-n.m.r.}$ (CDCl_3) δ 4.55 (d, $J=6\text{Hz}$, 2H, NCH_2), 5.01 (s, 宽, 1H, NH), 7.18 (dd, $J=2.1, 2.1\text{Hz}$, 1H, ArH), 7.20 (dd, $J=2.1, 2.1\text{Hz}$, 1H, ArH), 7.45-7.41 (m, 2H, ArH), 7.77 (s, 1H, 吡嗪-H), 7.86 (s, 1H, 吡嗪-H)。

实施例 28

4-{6-[(3,4-二氯苄基)氨基]吡嗪-2-基}-2-甲氧基苯酚



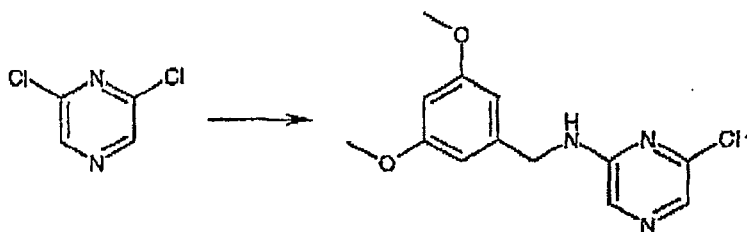
在与实施例 22 类似的步骤中, 6-氯-N-(3,4-二氯苄基)吡嗪-2-胺和 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-dioxaborolan-2-基)苯酚反应, 生成该产物 (57%)。

$^1\text{H-n.m.r. (CDCl}_3)$ δ 3.93 (s, 3H, CH_3), 4.62 (d, 2H, $J=6.0\text{Hz}$, CH_2), 5.01 (br s, 1H, NH), 5.79 (br s, 1H, OH), 6.98 (d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$, ArH), 7.45 (m, 4H, ArH), 7.68 (m, 1H, ArH), 7.95 (s, 1H, 吡嗪-H), 8.29 (s, 1H, 吡嗪-H) .

m/z (ES) 376 (M^+) .

实施例 29

6-氯-N-(3,5-二甲氧基苄基)吡嗪-2-胺

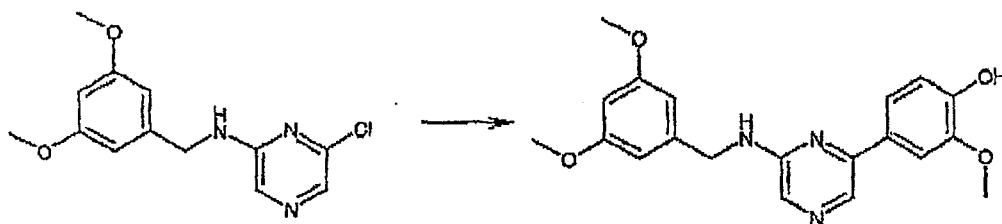


在与实施例 21 类似的步骤中, 3,5-二甲氧基苄胺和 2,6-二氯吡嗪反应, 生成该产物 (91%)。

$^1\text{H-n.m.r. (CDCl}_3)$ δ 3.78 (s, 6H, OCH_3), 4.49 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 2H, NCH_2); 5.12 (br s, 1H, NH), 6.39 (t, $J=2.1\text{Hz}$, 1H, ArH), 6.50 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 2H, ArH), 7.75 (s, 1H, 吡嗪-H), 7.82 (s, 1H, 吡嗪-H) .

实施例 30

4-{6-[(3,5-二甲氧基苄基)氨基]吡嗪-2-基}-2-甲氧基苯酚



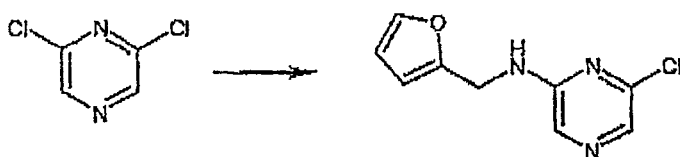
与实施例 22 的步骤类似, 6-氯-N-(3,5-二甲氧基苄基)吡嗪-2-胺和 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-dioxaborolan-2-基)苯酚反应, 生成该产物 (88%)。

$^1\text{H-n.m.r.}$ (作为甲磺酸盐) ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 2.39 (s, 3H, CH_3SO_3), 3.69 (s, 6H, OCH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 4.51 (s, 2E, CH_3), 6.36 (d, 1H, $J=2.1\text{Hz}$, ArH), 6.57 (d, 2H, $J=2.1\text{Hz}$, ArH), 6.83 (d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$, ArH), 7.54 (m, 2H, ArH), 7.87 (s, 1H, 吡嗪-H), 8.29 (s, 1H, 吡嗪-H) .

m/z (ES) 368 ($\text{M}^+\text{+H}$)

实施例 31

6-氯-N-(2-呋喃甲基)吡嗪-2-胺

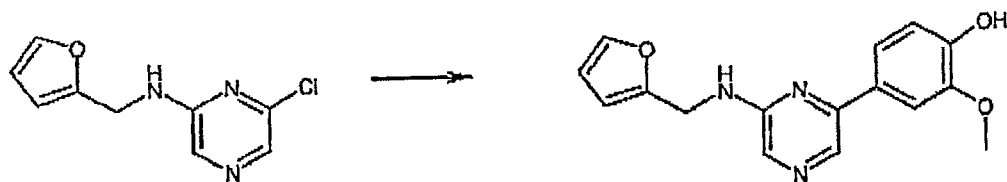


与实施例 21 类似, 糠胺和 2,6-二氯吡嗪反应, 生成该产物(98%)。

$^1\text{H-n.m.r.}$ (CDCl_3) δ 4.57 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H, NCH_2), 5.01 (s, 宽, 1H, NH), 6.30 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H, 呋喃基-H), 6.35-6.33 (m, 2H, 呋喃基-H), 7.81 (s, 1H, 吡嗪-H), 7.84 (s, 1H, 吡嗪-H) .

实施例 32

4-{6-[(2-呋喃甲基)氨基]吡嗪-2-基}-2-甲氧基苯酚



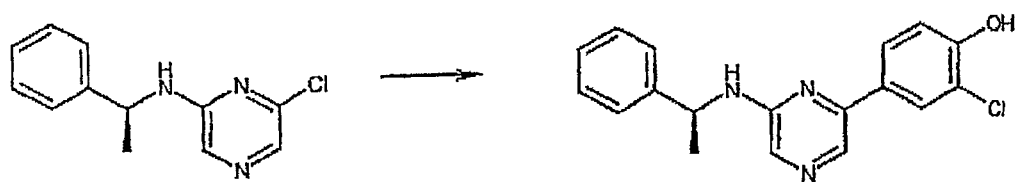
与实施例 2 的步骤类似, 6-氯-N-(2-呋喃甲基)吡嗪-2-胺和 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-dioxaborolan-2-基)苯酚反应, 生成该产物 (92%)。

$^1\text{H-n.m.r.}$ (作为甲磺酸盐) ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 2.38 (s, 3H, CH_3SO_3), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 4.59 (s, 2H, CH_2), 6.33 (s, 1H, ArH), 6.38 (s, 1H, ArH), 6.87 (d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$, ArH), 7.52 (m, 3H, ArH), 7.86 (br s, 吡嗪-H), 8.30 (br s, 1H, 吡嗪-H)。

m/z (ES) 298 ($\text{M}^+\text{+H}$)

实施例 33

2-氯-4-(6-[(1*S*)-1-苯乙基]氨基)吡嗪-2-基)苯酚



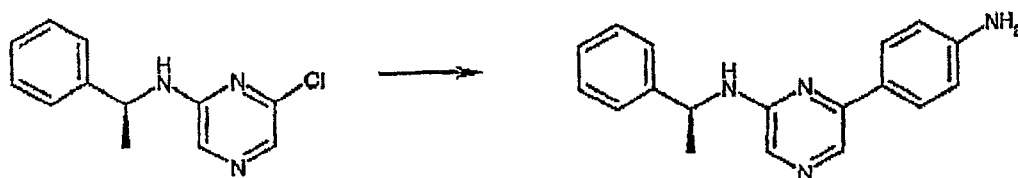
4-溴-2-氯苯酚 (246mg, 1.18mmol)、双(pinacolato)二硼 (332mg, 1.3mmol)、氯化[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯(II) (26mg, 0.035mmol) 和乙酸钾 (222mg, 2.26mmol) 在无水的甲醇 (4mL) 中的溶液被脱气并在 65°C 加热 24h。冷却后, 反应混合物用乙醚稀释, 并经硅藻土 (Celite[®]) 过滤。减压去除溶剂, 残留物经层析纯化, 使用二氯甲烷-己烷 (90:10) 作为洗脱剂。进而得到的硼酸盐 (boronate)

(50mg) 与 6-氯-N-[(1S)-1-苯乙基]吡嗪-2-胺 (50mg, 0.2mmol) 在与实施例 2 类似的条件下反应, 并在使用二氯甲烷-乙醚 (90:10) 作洗脱剂进行层析后得到纯的产物 (44mg, 68%)。

$^1\text{H-n.m.r.}$ δ 1.59 (d, 3H, $J=6.0\text{Hz}$, CH_3), 4.88 (m, 1H, CH), 5.08 (br s, 1 NH), 5.69 (br s, 1H, NH), 7.07 (d, 1H $J=8.5\text{ Hz}$, ArH), 7.27-7.36 (m, 6H, Ar-H), 7.48 (d, 1H, $J=1.5\text{Hz}$, ArH), 7.62 (s, 1H, 吡嗪-H), 7.80 (s, 1H, 吡嗪-H)。

实施例 34

6-(4-氨基苯基)-N-[(1S)-1-苯乙基]吡嗪-2-胺



在甲苯 (20 ml) 中 6-氯-N-[(1S)-1-苯乙基]吡嗪-2-胺 (1.10g, 4.71mmol), 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-dioxaborolan-2-基) 苯胺 (1.10g, 5.02mmol), $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}$ (580mg, 0.5mmol) 和 Na_2CO_3 溶液 (2.6ml, 2M 溶液) 的混合物加热回流 40h。冷却后, 混合物用水 (30mL) 稀释, 产物用乙酸乙酯提取 (3×40ml), 有机层合并, 并用盐水 (30ml) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 在真空中去除溶剂。残留物经柱层析纯化, 用己烷-乙酸乙酯 (2:3) 作为洗脱剂, 从极性部分中得到所需产物 (0.86g, 63%)。

$^1\text{H-n.m.r.}$ (CDCl_3) δ 1.57 (d, 3H, $J=6.2\text{Hz}$, CH_3), 3.80 (br s, 2H, NH_2), 4.92-4.99 (m, 2H, CH+NH), 6.69 (d, 2H, $J=6.7\text{Hz}$, ArH), 7.21-7.40 (m, 5H, ArH), 7.72 (d, 2H, $J=6.7\text{Hz}$, ArH), 7.57 (s, 1H, 吡嗪-H), 8.16 (s, 1H, 吡嗪-H)

m/z (ES) 291 ($\text{M}^+\text{+H}$)

实施例 35

6-[4-(乙氨基)苯基]-N-[(1S)-1-苯乙基]吡嗪-2-胺



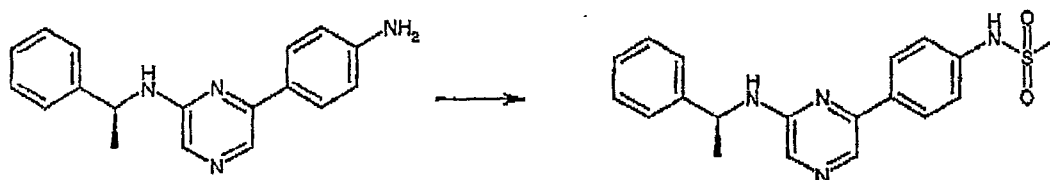
酰胺 (40mg, 0.12mmol) 的 THF (5mL) 溶液用固体 LiAlH_4 (38mg, 1mmol) 处理, 混合物在室温搅拌 4h。然后依次与 H_2O (5ml)、2M NaOH (5ml) 和水 (10 ml) 反应, 结果产生的混悬物用乙酸乙酯提取 (3 × 15ml)。合并的有机层干燥 (Na_2SO_4) 并在低压下浓缩。粗产物经柱层析纯化, 用乙酸乙酯-己烷 (3:1) 作为洗脱剂, 产物是一种无色的固体 (22mg, 58%)。

$^1\text{H-n.m.r.}$ (CDCl_3) δ 1.25 (t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$, CH_3), 1.57 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$, CH_3), 3.18 (q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$, CH_2), 3.74 (br s, 1H, NH), 4.85-5.01 (m, 2H, CH+NH), 6.59-6.63 (m, 2H, ArH), 7.21-7.40 (m, 5H, ArH), 7.54 (s, 1H, 吡嗪-H), 7.73-7.77 (m, 2H, ArH), 8.16 (s, 1H, 吡嗪-H)。

m/z (ES) 319 ($\text{M}^+\text{+H}$)

实施例 36

N-[4-(6-[(1S)-1-苯乙基]氨基)吡嗪-2-基)苯基]甲磺酰胺



向搅拌的 6-(4-氨基苯基)-N-[(1S)-1-苯乙基]吡嗪-2-胺 (58mg,

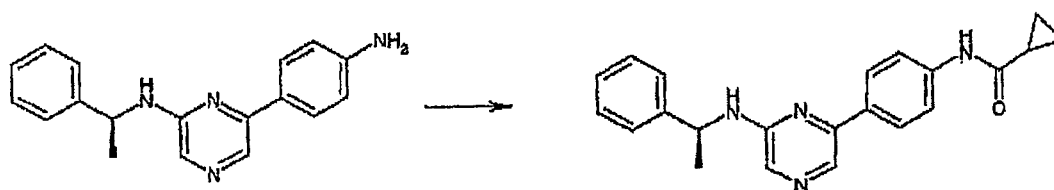
0.2mmol) 的无水 THE 溶液 (3mL) 中加入三乙胺 (70 μ L, 0.5mmol), 溶液冷却至 0°C, 甲磺酰氯 (18.6 μ L, 0.24mmol) 逐滴加入, 混合物升温至室温并过夜搅拌, 加水 (15mL) 稀释。产物经乙酸乙酯提取 (2 \times 15mL), 合并的提取物用 10% 的 Na₂CO₃ 水溶液和盐水洗涤, 然后干燥 (Na₂SO₄)。溶剂经低压去除, 产物经层析纯化, 用乙酸乙酯-己烷 (3:2) 洗脱, 产物是一浅黄色固体 (54mg, 73%)。

¹H-n.m.r. (CDCl₃) δ 1.59 (d, 3H, $J=6.2$ Hz, CH₃), 3.01 (s, 3H, CH₃), 4.96-5.01 (m, 2H, CH+NH), 6.52 (br s, 1H, NHSO₂), 7.22-7.40 (m, 7H, ArH), 7.70 (s, 1H, 吡嗪-H), 7.85-7.89 (m, 2H, ArH), 8.20 (s, 1H, 吡嗪-H)。

m/z (ES) 369 (M⁺+H)。

实施例 37

N-[4-(6-{{[(1*S*)-1-苯乙基]氨基}吡嗪-2-基}苯基)环丙烷羧酰胺



在与实施例 39 类似的方法步骤中, 6-(4-氨基苯基)-*N*-[(1*S*)-1-苯乙基]吡嗪-2-胺 (58mg, 0.2mmol) 和环丙烷碳酰氯 (cyclopropanecarbonyl chloride) (25mg, 0.24mmol) 反应, 在使用乙酸乙酯-己烷 (3:2) 进行层析纯化后得到纯的产物 (46mg, 64%)。

¹H-n.m.r. (CDCl₃) δ 0.82-0.88 (m, 2H, CH₂), 1.05-1.10 (m, 2H, CH₂), 1.49-1.60 (m, 4H, CH, CH₃), 4.91-4.9 (m, 2H, CH+NH), 7.23-7.40 (m, 5H, ArH), 7.56 (AA'XX', 2H, ArH), 7.65 (s, 1H, 吡嗪-H), 7.85 (AA'XX', 2H, ArH), 8.21 (s, 1H, 吡嗪-H)。

m/z (ES) 359 ($M^+ + H$) .

实施例 38

1-吡啶-3-基乙酮肟

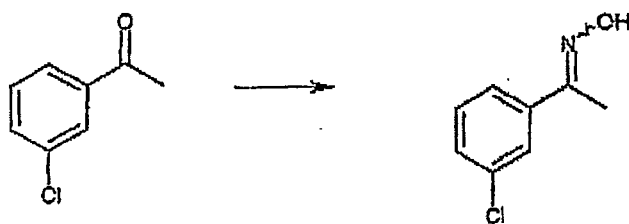


在盐酸羟胺(3.44g)的水溶液(20ml)中加入 NaOH(20%, 30 ml)。立即加入酮(5g, 41mmol), 混合物在室温搅拌, 直至 TLC 检测不到酮为止。溶剂在真空中蒸馏去除, 残余物用 CH_2Cl_2 提取(3×100 ml), 干燥(Na_2SO_4)。在过滤和除去溶剂后, 粗的酮肟在 CH_2Cl_2 /正己烷中重结晶。

1H -n.m.r ($CDCl_3$) δ 2.31 (s, 3H, CH_3), 7.33 (dd, $J=4.8, 4.8$ Hz, 1H, ArH), 7.97 (ddd, $J=8.1, 1.8, 1.8$ Hz, 1H, ArH), 8.61 (dd, $J=5.1, 1.8$ Hz, 1H, ArH), 8.96 (d, $J=1.8$ Hz, 1H, ArH), 10.62 (s, 1H, OH) .

实施例 39

1-(3-氯苯基)乙酮肟

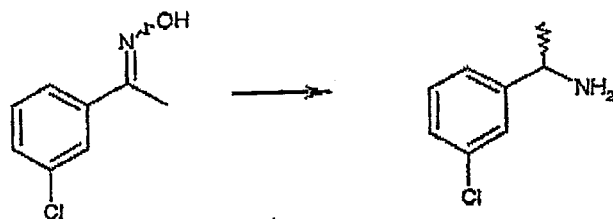


酮(2.0g, 13mmol)、盐酸羟胺(0.98g, 14mmol)、NaOH(10%, 4ml)、水(6.2ml)和乙醇的混合物加热回流 2 小时。冰上冷却后, 酮肟沉淀经抽滤收集。粗产物在在 CH_2Cl_2 /正己烷中重结晶(1.88g, 86%)。

$^1\text{H-n.m.r.}$ (CDCl_3) δ 2.28 (s, 3H, CH_3), 7.51 (s, 4H, ArH), 8.67 (s, 1H, OH).

实施例 40

1-(3-氯苯基)乙胺



在无水 THF (100ml) 中的酮肟 (1g, 6mmol) 和 LiAlH_4 (0.27g) 的混合物在干燥 N_2 下加热回流过夜。反应混合物在冰水中冷却并用水 (60mL) 淬灭。在室温搅动混合物半个小时, 然后通过 Celite[®] 过滤。无机盐用 EtOAc 洗涤 (3×100ml)。滤液在低压下浓缩, 并用 2M HCl (50ml) 稀释, 水相用 Et_2O (2×70ml) 洗涤。水相用 40% NaOH 水溶液碱化, 产物用 Et_2O 提取 (3×50ml)。合并的有机相用盐水 (50ml) 洗涤并干燥 (MgSO_4)。在真空中去除溶剂后, 得到纯的胺 (0.65g, 71%)。

$^1\text{H-n.m.r.}$ (CDCl_3) δ 1.38 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H, CH-CH_3), 1.63 (br s, 2 H, NH_2), 4.13-4.06 (m, 1H, CH-CH_3), 7.23-7.18 (m, 3H, ArH), 7.35 (s, 1H, ArH).

实施例 41

1-吡啶-3-基乙胺



0°C 时, 在含有酮肟 (4.85g, 36mmol) 和 Zn 粉末 (12g) 的混合物中, 缓慢加入浓 HCl (50ml), 并剧烈搅拌。当初始的剧烈反应平息后, 混合物加热回流直至 TLC 分析表明所有的酮肟都已消耗为止。冷却至室温后, 强酸性的混合物用 CH₂Cl₂ 提取 (2×75ml)。然后, 反应混合物用 50%KOH 溶液变成强碱性。去除溶剂后, 残留物用沸腾的甲醇提取 (4×100ml)。蒸馏除去 MeOH 留下粗的胺, 其不经提纯在随后的反应中使用。

¹H-n.m. r. (CDCl₃) δ 1.07 (d, *J*=6.6Hz, 3H, CH₃), 1.37 (br s, 2H, NH₂), 3.84 (q, *J*=4.6Hz, 1H, CH-CH₃), 6.93 (dd, *J*=7.8, 4.8Hz, 1H, ArH), 7.38 (ddd, *J*=7.8, 2.1, 1.5Hz, 1H, ArH), 8.15 (dd, *J*=4.8, 1.5 Hz, 1H, ArH), 8.27 (d, *J*=2.1Hz, 1H, ArH) .

筛选

建立 TEL:JAK 细胞系

用 U937 mRNA 作为模板, 使用寡核苷酸 5TEL (5'-GGA GGATCC TGA TCT CTC TCG CTG TGA GAC-3') 和 3TEL (5'-AGGC GTC GAC TTC TTC TTC ATGGTT CTG-3') 通过 PCR 扩增 TEL 的包含 1-487 核苷酸的编码区域。在引物 5TEL 中存在一个 BamH I 位点, 在引物 3TEL 中插入一个 Sal I 位点。使用 Taq DNA 聚合酶 (Gibco/BRL) 以及 U937 mRNA 模板, 用 PCR 产生包含 JAK2 (核苷酸 2994-3914; ; 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 (核苷酸 2520-3469; JAK3F 5'-GAA GTC GAC TAT GCC TGC GAA GAC CCC ACG ATC TT-3'; JAK3R 5'-GGA TCT AGA CTA TGA AAA GGA CAT GGA GTG GTG TTT-3') 激酶结构域的区域。在 JAK2 和 JAK3 中的正向引物插入一个 Sal I 位点, 在 JAK2 的反向引物中插入一个 Not I 位点, 在 JAK3 的反向引物中加入一个 Xba I 位点。

对 TEL PCR 产物用 BamH I/Sal I 进行消化,对 JAK2 PCR 产物用 Sal I/Not I 进行消化,随后进行连接并克隆到用 BamH I - NotI (pTELJAK2) 消化的哺乳动物表达载体 pTRE2 (Clontech) 中得到 TEL/Jak2 的融合体。

用 pTELJAK2 或 pTELJAK3 进行转染生长因子依赖性的携带 pTET-off 质粒 (Clontech) 的骨髓单核细胞系 BaF3, 并选择不依赖生长因子的细胞。BaF3 野生型细胞在 DMEM 10% FCS, 10%WEHI 3B 条件培养基中生长。BaF3 TELJAK 细胞在 DMEM10%Tet-System Approved FBS (没有 WEHI 3B 的条件培养基) 中培养。

细胞学试验进行如下:

从培养基中收获细胞制备得到细胞悬浮物(在本试验中的细胞应该是在对数生长期的后期并且是高存活性的)。细胞用正确的生长培养基稀释成 $1.1 \times$ 终浓度(从 50000 细胞/mL 到 200,000 细胞/mL, 因细胞系而异)。

在平底的 96 孔板中加入受试化合物 (10 μ L, 10 \times 终浓度)。加入细胞悬浮物 (90 μ L/孔), 培养板在 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂ 下温育 40 小时。加入 MTT (20 μ L/孔, 5mg/mL 的 PBS 溶液), 并将培养板放回培养箱进一步温育 6 小时。加入裂解缓冲液 (100 μ L/孔, 10% SDS, 0.01N HCl), 培养板在培养箱中存储过夜。然后在 590 nm 下读取培养板的吸光值。

激酶的试验或者采用 96 孔基于捕捉 (capture based) 的 ELISA 试验, 或者采用 Alphascreen 蛋白酪氨酸激酶试剂盒在 384 孔 Optiplates (Packard) 中进行。在任何情况下, 均使用大约 1.5mg 亲和纯化的 PTK 结构域, 并在 50mM HEPES, pH 7.5, 10mM MgCl₂, 150mM NaCl 和 10nM-1mMATP 下进行。使用生物素化的底物 biotin?EGPWLEEEEEAYGWMDF?NH₂ (终浓度 5mM) 作为底物。在每个 ELISA 试验中, 在转移到抗生物素蛋白包被的 ELISA 板后用过

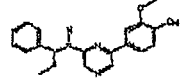
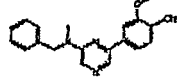
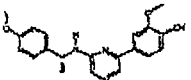
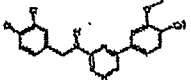
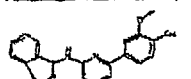
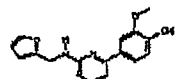
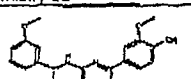
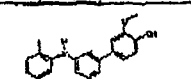
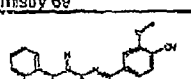

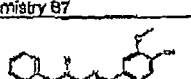

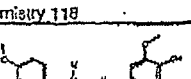
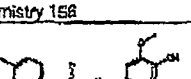
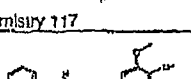
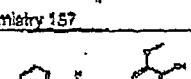
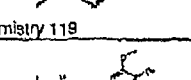
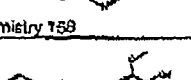
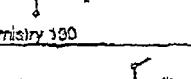
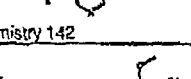
氧化物酶连接的抗磷酸化酪氨酸（anti-phospho-tyrosine）抗体 PY20 对酪氨酸磷酸化进行定量。在 Alphascreen 试验中，在柔和的光线下加入 Alphascreen 磷酸化酪氨酸受体珠，然后加入链霉抗生物素蛋白供体珠。在 BMG Fluorostar 上读取 ELISA 板，在 Packard Fusion Alpha 上读取 Alphascreen 板。在加入 ATP 前的 15 分钟，加入抑制剂。抑制剂在 DMSO 水溶液中加入，其中的 DMSO 的浓度不超过 1%。

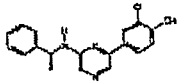
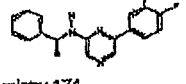
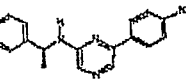
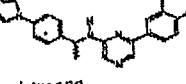
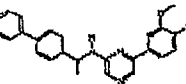
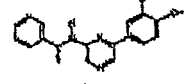
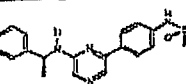
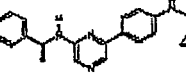
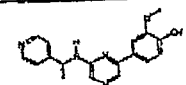
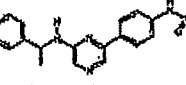
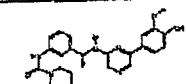
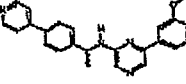
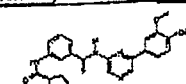
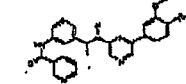
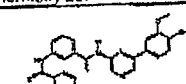
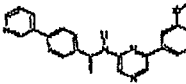
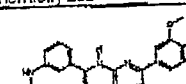
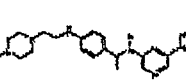
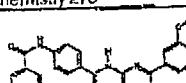
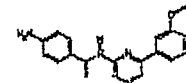
结果

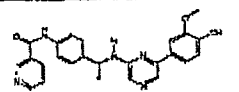
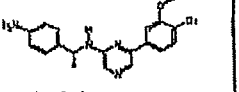
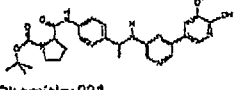
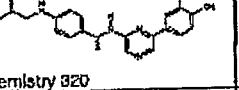
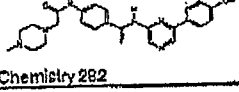
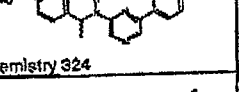
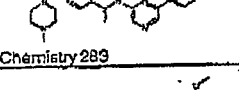
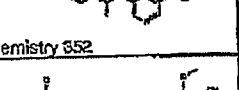
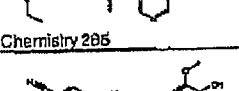
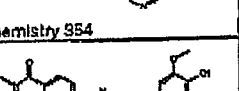
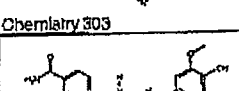
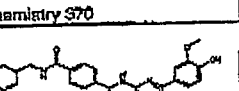
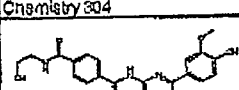
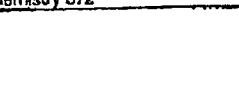

一系列化合物的活性在表 1 给出。在浓度为 50 μ M 时具有抑制 50% 细胞生长能力的化合物（在标准条件下测定，见方法）以“+”注明。

本领域的技术人员理解在不偏离本发明所广泛描述的精神或范围内可以对本发明特定实施例进行不同的变化或修饰。因此，本文的实施例可以认为是解释性的，而不是限制性的。

表 1: 在转化的细胞系 (Tel-Jak2 和 Tel-Jak3) 中, 50 μ M 的 2-氨基-6-carba-二取代的吡嗪和 2-氨基-6-carba-二取代的吡啶表现的抑制生长的能力 (>50%)。

Chemistry	Jak2	Jak3	DU145	Chemistry	Jak2	Jak3	DU145
 Chemistry 44	+	+	+	 Chemistry 137	+	+	-
 Chemistry 51	+	+	NT	 Chemistry 139	+	+	-
 Chemistry 68	+	+	NT	 Chemistry 141	+	+	+
 Chemistry 69	+	+	NT	 Chemistry 144	+	+	-
 Chemistry 87	+	-	NT	 Chemistry 155	+	+	-
 Chemistry 118	+	+	+	 Chemistry 156	+	+	-
 Chemistry 117	+	+	-	 Chemistry 157	+	+	-
 Chemistry 119	+	+	+	 Chemistry 159	+	+	+
 Chemistry 130	+	-	+	 Chemistry 142	+	+	-
 Chemistry 135	+	+	+	 Chemistry 157	+	+	+

Chemistry	Jak2	Jak3	DU145	Chemistry	Jak2	Jak3	DU145
 Chemistry 175	-	+	-	 Chemistry 174	+	+	-
 Chemistry 181	+	+	-	 Chemistry 186	+	+	-
 Chemistry 185	+	+	-	 Chemistry 187	+	+	+
 Chemistry 192	+	+	+	 Chemistry 193	+	+	+
 Chemistry 200	+	+	-	 Chemistry 226	+	+	+
 Chemistry 241	+	+	-	 Chemistry 266	+	+	+
 Chemistry 267	+	+	+	 Chemistry 268	+	+	+
 Chemistry 269	+	+	+	 Chemistry 270	+	+	+
 Chemistry 276	+	+	-	 Chemistry 318	+	+	-
 Chemistry 279	+	+	+	 Chemistry 318	+	+	-

Chemistry	Jak2	Jak3	DU145	Chemistry	Jak2	Jak3	DU145
 Chemistry 280	+	+	-	 Chemistry 319	+	+	-
 Chemistry 291	+	+	+	 Chemistry 320	+	+	-
 Chemistry 282	+	+	+	 Chemistry 324	-	-	-
 Chemistry 289	+	+	+	 Chemistry 352	+	+	-
 Chemistry 285	+	+	+	 Chemistry 354	+	+	-
 Chemistry 303	+	+	-	 Chemistry 370	+	+	-
 Chemistry 304	+	+	-	 Chemistry 372	+	+	-
 Chemistry 374	+	+	-				

参考文献

Spiotto MT,和 Chung TD. (2000) STAT3 mediates IL-6-induced growth inhibition, in the human prostate cancer cell line LNCaP. *Prostate* 42 88-98.

图 1

代表性的 2-(α -甲基苄氨基)-吡嗪的 R 和 S 的对映体在 Tel-Jak2 转化的细胞系中的生长抑制活性的剂量依赖曲线。

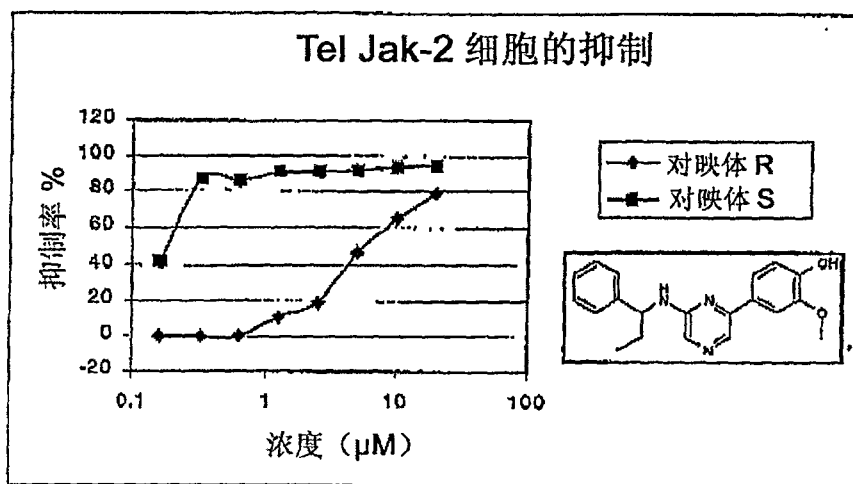


图 2

代表性的 2-(α -甲基苄氨基)-吡嗪的激酶抑制活性。激酶试验如方法部分所描述。图 2A, CYC10124 (在表 1 中举例为化合物 141) 表现出潜在的对于 c-KIT、TIE2 和 ABL 蛋白激酶的抑制活性。图 2B, CYC10268 (在表 1 中举例为化合物 268) 表现出潜在的对于 c-FMS 的抑制活。图 2C, CYC10119 (在表 1 中举例为化合物 136) 表现出潜在的对于 JAK2 和 c-KIT 的抑制活性。

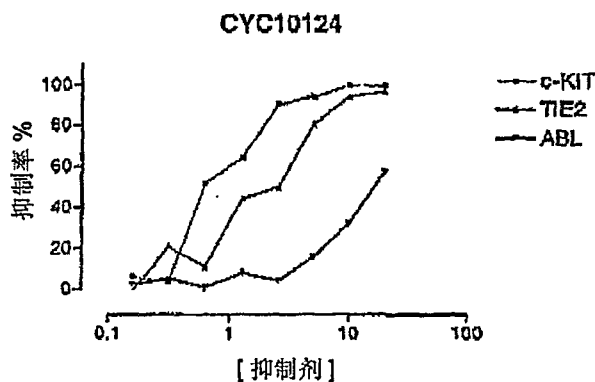


图 2A

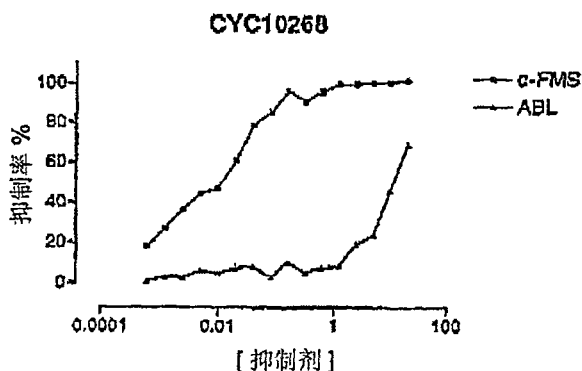


图 2B

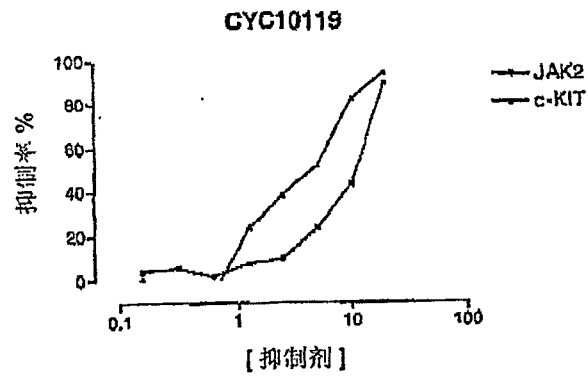


图 2C