



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101448843 B

(45) 授权公告日 2012. 05. 09

(21) 申请号 200780017760. 1

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2007. 03. 16

C07D 513/04 (2006. 01)

(30) 优先权数据

审查员 杜国顺

60/743, 543 2006. 03. 17 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008. 11. 17

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2007/006613 2007. 03. 16

(87) PCT申请的公布数据

W02007/109120 EN 2007. 09. 27

(73) 专利权人 埃姆比特生物科学公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 施里帕德·巴维特 晁琪

罗伯特·M·格罗兹菲尔德

希特什·K·帕泰尔

凯利·G·斯普兰克

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

代理人 陶贻丰 郑霞

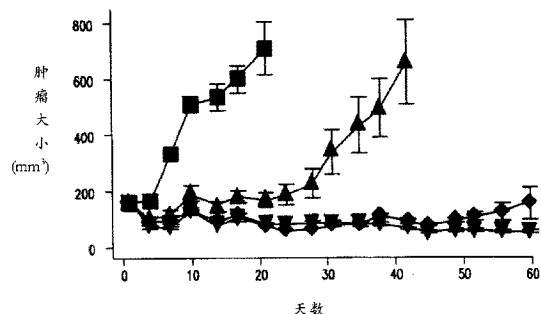
权利要求书 6 页 说明书 70 页 附图 1 页

(54) 发明名称

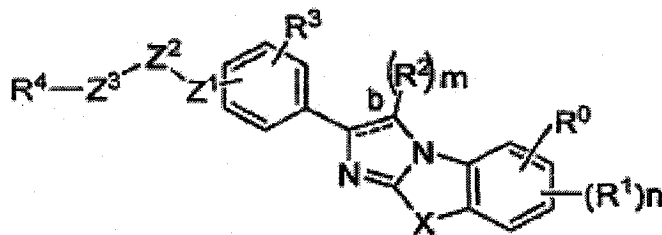
用于疾病治疗的咪唑并噻唑化合物

(57) 摘要

提供了用于调节受体激酶活性以及用于治疗、预防或缓解由受体激酶介导的疾病或病症的一种或多种症状的化合物、组合物和方法。



1. 式 (I) 的化合物,



其中

键 b 是双键;

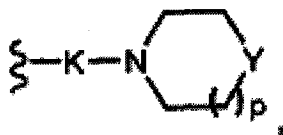
X 是 -S-;

Z¹ 和 Z³ 各自独立地是直接的键、-N(R⁵)- 或 -(CH₂)_q, 其中 R⁵ 是 H 或 C₁₋₁₀-烷基;

Z² 是 -C(O)- 或 -C(S)-;

R⁰、R² 和 R³ 各自独立地是氢;

R¹ 是卤素、C₁₋₁₀-烷基、-R⁶OR⁷、-R⁶C(O)OR⁷、-R⁶C(O)N(R⁷)R⁹N(R⁷)₂、-R⁶OC(O)R⁷、-R⁶C(O)N(R⁷)₂、-R⁶OR⁹N(R⁷)₂ 或



其中:

各个 R⁶ 是直接的键或 C₁₋₈-亚烷基链;

各个 R⁷ 是 H、被 NH₂ 取代的 C₁₋₁₀-烷基、或吡咯烷基;

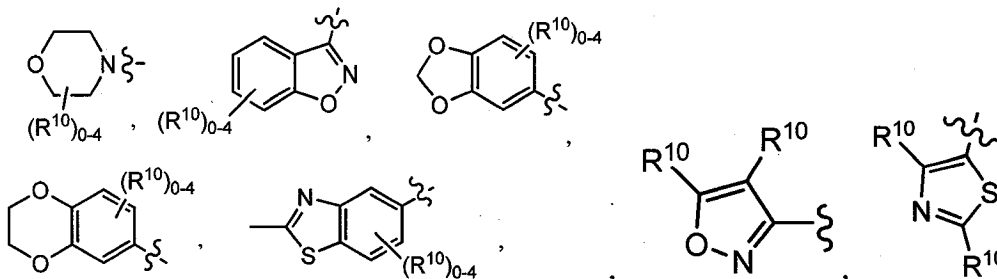
各个 R⁹ 独立地是 C₁₋₈-亚烷基链;

K 是 -C(O)-、-(CH₂)_q-、-(CH₂)_qO-、-(CH₂)_qC(O)-、-C(O)NH(CH₂)_q-、(CH₂)_qC(O)NH(CH₂)_q-、-O(CH₂)_q- 或直接的键;

Y 是 -O-、S、NR¹⁴ 或 CH₂, 其中 R¹⁴ 是 H、C₁₋₁₀-烷基或 SO₂-C₁₋₁₀-烷基; 和

p 是 0-2 的整数; 和

R⁴ 选自:



和 C₁₋₁₀-烷基取代的芳基,

其中:

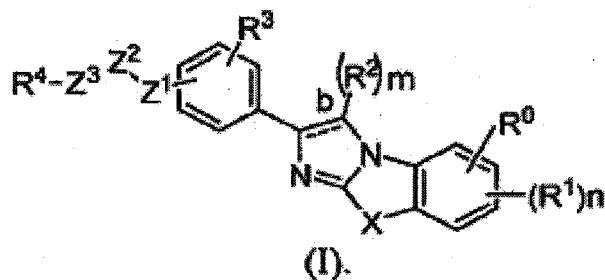
R¹⁰ 是 H、任选被卤素取代的 C₁₋₁₀-烷基、或任选被卤素取代的苯基;

m 是 1;

n 是 1; 和

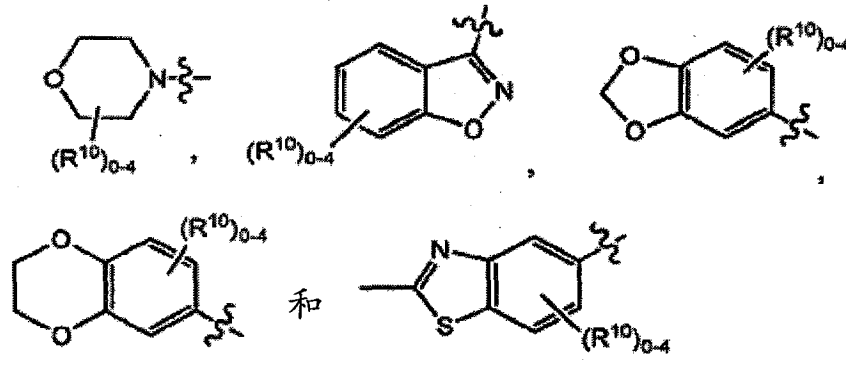
各个 q 是 1-4 的整数，
或作为其药学上可接受的盐。

2. 如权利要求 1 所述的化合物，其中该化合物是式 (I) 的化合物：



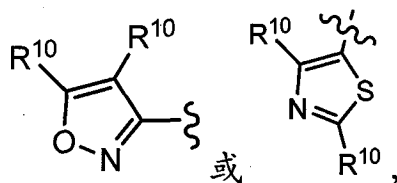
3. 如权利要求 1 所述的化合物，其中该化合物为式 (I) 化合物的药学上可接受的盐。

4. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 R^4 选自：



其中每个 R^{10} 独立地选自氢、任选被卤素取代的 C_{1-10} -烷基、或任选被卤素取代的苯基。

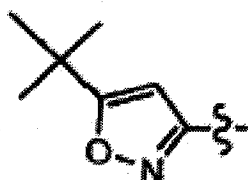
5. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 R^4 是：



其中每个 R^{10} 独立地选自氢、任选被卤素取代的 C_{1-10} -烷基、或任选被卤素取代的苯基。

6. 如权利要求 1-5 任一项所述的化合物，其中 R^{10} 是氢、甲基、叔丁基、三氟甲基或对氯苯基。

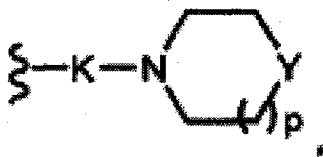
7. 如权利要求 6 所述的化合物，其中 R^4 是



8. 如权利要求 1-5 任一项所述的化合物，其中 $Z^1Z^2Z^3$ 是 $-N(R^5)C(O)N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^5)-$ 、 $N(R^5)C(S)N(R^5)-$ 、 $-C(S)N(R^5)-$ 或 $-N(R^5)C(S)-$ ，并且每个 R^5 独立地是氢或 C_{1-10} -烷基。

9. 如权利要求 1-5 任一项所述的化合物, 其中 $-R^4Z^3Z^2Z^1$ 是 $R^4N(R^5)C(O)-$ 或 $R^4N(R^5)C(S)-$, 并且 R^5 是氢或 C_{1-10} -烷基。

10. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^1 是



其中 K 是 $-C(O)-$ 、 $-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_qO-$ 、 $-(CH_2)_qC(O)-$ 、 $-C(O)NH(CH_2)_q-$ 、 $(CH_2)_qC(O)NH(CH_2)_q-$ 、 $-O(CH_2)_q-$ 或直接的键;

Y 是 $-O-$;

p 是整数 1; 和

每个 q 独立地是 2 或 3。

11. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^1 是 $-R^6OR^7$ 、 $-R^6C(O)OR^7$ 、 $-R^6C(O)N(R^7)$ 、 $R^9N(R^7)_2$ 、 $-R^6OC(O)R^7$ 、 $-R^6C(O)N(R^7)_2$ 或 $-R^6OR^9N(R^7)_2$, 其中各个 R^6 是直接的键或 C_{1-8} -亚烷基链; 各个 R^7 是 H、或被 NH_2 取代的 C_{1-10} -烷基、或吡咯烷基; 和各个 R^9 独立地是 C_{1-8} -亚烷基链。

12. 如权利要求 1-5、10 和 11 任一项所述的化合物, 其中 Y 是 $-N(R^{14})$; R^{14} 是 C_{1-10} -烷基或 $-S(O)_tR^{13}$; t 是 2, 且 R^{13} 是 C_{1-10} -烷基。

13. 如权利要求 1-5、10 和 11 任一项所述的化合物, 其中 R^{14} 是甲基、乙基或 $-S(O)_tR^{13}$; t 是 2, 且 R^{13} 是甲基。

14. 如权利要求 1-5、10 和 11 任一项所述的化合物, 其中 R^1 是氟代、甲基、乙基、羟基、甲氧基、二乙基氨基或羧基。

15. 如权利要求 1 所述的化合物, 其选自:

2- 苯并 [d] 异噁唑 -3- 基 -N-{4-[7-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙氧基) - 苯并 [d] 咪唑并 [2, 1-b] 噻唑 -2- 基] - 苯基} - 乙酰胺;

2- 甲基 -4- 三氟甲基 - 噻唑 -5- 羧酸 {4-[7-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙氧基) - 苯并 [d] 咪唑并 [2, 1-b] 噻唑 -2- 基] - 苯基} - 酰胺;

2-(4- 氯代 - 苯基) -4- 甲基 - 噻唑 -5- 羧酸 {4-[7-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙氧基) - 苯并 [d] 咪唑并 [2, 1-b] 噻唑 -2- 基] - 苯基} - 酰胺;

吗啉 -4- 羧酸 {4-[7-(3- 吗啉 -4- 基 -3- 氧代 - 丙基) - 苯并 [d] 咪唑并 [2, 1-b] 噻唑 -2- 基] - 苯基} - 酰胺;

3-(2-{4-[3-(5- 叔丁基 - 异噁唑 -3- 基) - 脲基] - 苯基} - 苯并 [d] 咪唑并 [2, 1-b] 噻唑 -7- 基) -N-(2- 吗啉 4- 基 - 乙基) - 丙酰胺;

3-(2-{4-[3-(5- 叔丁基 - 异噁唑 -3- 基) - 脲基] - 苯基} - 苯并 [d] 咪唑并 [2, 1-b] 噻唑 -7- 基) -N-(2- 哌啶 -1- 基 - 乙基) - 丙酰胺;

3-(2-{4-[3-(5- 叔丁基 - 异噁唑 -3- 基) - 脲基] - 苯基} - 苯并 [d] 咪唑并 [2, 1-b] 噻唑 -7- 基) -N-(2- 吡咯烷 -1- 基 - 乙基) - 丙酰胺;

1-(5- 叔丁基 - 异噁唑 -3- 基) -3-{4-[7-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基) - 苯并 [d] 咪唑并 [2, 1-b] 噻唑 -2- 基] - 苯基} - 脲;

1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-(4-{7-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基}-苯基)-脲;

1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-{4-[7-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基]-苯基}-脲;

1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-{4-[7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基]-苯基}-脲;

1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-(4-{7-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基}-苯基)-脲;

1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-(4-{7-[3-(4-甲烷磺酰基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基}-苯基)-脲;

N-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-N'-(4-{7-[3-(4-乙基-哌嗪-1-基)丙基]咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-基}苯基)脲;

1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-{4-[7-(3-吗啉-4-基-3-氧代-丙基)-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基]-苯基}-脲;

3-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-1-甲基-1-{4-[7-(3-吗啉-4-基-丙基)-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基]-苯基}-脲;

1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-{4-[7-(3-吗啉-4-基-丙基)-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基]-苯基}-脲;

N-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-N'-(4-[7-(2-吗啉-4-基-乙氧基)咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-基]苯基)脲;

1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-[4-(7-吗啉-4-基-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-苯基]-脲;

N-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-N'-(4-[7-(3-哌啶-1-基-丙基)咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-基]苯基)脲;

N-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-N'-(4-[5-(2-吗啉-4-基-乙氧基)咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-基]苯基)脲;

2-(2-{4-[3-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-脲基]-苯基}-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)-N-(2-吗啉-4-基-乙基)-乙酰胺;

2-(2-{4-[3-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-脲基]-苯基}-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)-N-(2-哌啶-1-基-乙基)-乙酰胺;

2-(2-{4-[3-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-脲基]-苯基}-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-乙酰胺;

1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-(4-{7-[2-(4-乙基-哌嗪-1-基)-2-氧代-乙基]-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基}-苯基)-脲;和

1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-[4-(7-吗啉-4-基甲基-咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-基)-苯基]-脲;

1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-{4-[7-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基]-苯基}-脲;

1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-[4-(7-哌啶-1-基甲基-苯并[d]咪唑并[2,1-b]

噻唑-2-基)-苯基]-脲；

1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-{4-[7-(2-吗啉-4-基-2-氧代-乙基)-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基]-苯基}-脲；

1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-{4-[7-(2-吗啉-4-基-乙基)-咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-基]-苯基}-脲；

1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-{4-[7-(2-哌啶-1-基-乙基)-咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-基]-苯基}-脲；

1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-(4-{7-[2-(4-乙基-哌嗪-1-基)-乙基]-咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-基}-苯基)-脲；

N-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-N'-{4-[6-(2-吗啉-4-基-乙氧基)咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-基]苯基}脲；

2-{4-[3-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-脲基]-苯基}-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-羧酸(2-吗啉-4-基-乙基)-酰胺；

2-{4-[3-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-脲基]-苯基}-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-羧酸(2-哌啶-1-基-乙基)-酰胺；

2-{4-[3-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-脲基]-苯基}-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-羧酸(2-吡咯烷-1-基-乙基)-酰胺；

2-{4-[3-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-脲基]-苯基}-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-羧酸(2-二乙基氨基-乙基)-酰胺；

1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-{4-[7-(4-乙基-哌嗪-1-羰基)-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基]-苯基}-脲；

1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-{4-[7-(哌嗪-1-羰基)-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基]-苯基}-脲；

1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-{4-[7-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基]-苯基}-脲；

1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-[4-(7-羟基-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-苯基]-脲；

1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-[4-(7-甲氧基-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-苯基]-脲；

1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-{4-[7-2-二乙基氨基-乙氧基)-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基]-苯基}-脲；

{2-[4-({[(5-叔丁基异噁唑-3-基)氨基]羰基}氨基)苯基]咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-基}乙酸乙酯；

3-{2-[4-({[(5-叔丁基异噁唑-3-基)氨基]羰基}氨基)苯基]咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-基}乙酸；

吡咯烷-2-羧酸 2-{4-[3-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-脲基]-苯基}-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基酯；

3-{2-[4-({[(5-叔丁基异噁唑-3-基)氨基]羰基}氨基)苯基]咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-基}丙酸乙酯；

3-{2-[4-({[(5-叔丁基异噁唑-3-基)氨基]羰基)氨基]苯基]咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-基}丙酸

3-(2-{4-[3-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-脲基]-苯基}-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)-N,N-二乙基-丙酰胺;

2-(2-{4-[3-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-脲基]-苯基}-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)-N-(2-二乙基氨基-乙基)-乙酰胺;

3-(2-{4-[3-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-脲基]-苯基}-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)-N-(2-二乙基氨基-乙基)-丙酰胺;

2-氨基-3-甲基-丁酸 2-{4-[3-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-脲基]-苯基}-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基酯;

2-{4-[3-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-脲基]-苯基}-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-羧酸乙基酯;和

2-{4-[3-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-脲基]-苯基}-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-羧酸;

1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-[4-(7-氟代-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-苯基]-脲;和

1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-[4-(7-甲基-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-苯基]-脲。

16. 如权利要求 1-15 任一项所述的化合物在制备用于治疗患者增殖性疾病的药物中的用途。

17. 如权利要求 16 的用途,其中所述增殖性疾病是急性髓性白血病、慢性髓性白血病、甲状腺癌、胃癌、胃肠基质肿瘤、结肠直肠癌、前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、肺癌、非小细胞肺癌、淋巴瘤或骨髓瘤。

18. 如权利要求 1-15 任一项所述的化合物在制备用于治疗患者自体免疫疾病的药物中的用途。

19. 如权利要求 18 的用途,其中所述自体免疫疾病是风湿性关节炎、狼疮或多发性硬化、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。

20. 如权利要求 1-15 任一项所述的化合物在制备用于治疗患者炎性疾病的药物中的用途。

21. 如权利要求 16、18 和 20 任一所述的用途,其中所述疾病是 FLT3- 介导的疾病、KIT- 介导的疾病、或 CSF-1R- 介导的疾病。

22. 组合物,其包含有效量的如权利要求 1-15 任一项所述的化合物和药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

用于疾病治疗的咪唑并噻唑化合物

[0001] 本申请要求于2006年3月17日递交的美国临时申请第60/743,543号、名称为“用于治疗疾病的咪唑并噻唑衍生物”的优先权。上述参考申请的公开内容在此全文引用作为参考。

发明领域

[0002] 本发明提供了新的小分子化合物、组合物和用于治疗疾病的方法。提供的化合物是酶活性,如激酶的调节剂,其可用于治疗、预防、或缓解与酶活性有关的疾病或病症,或其一种或多种症状。

背景技术

[0003] 蛋白激酶(PK)是催化蛋白质的酪氨酸、丝氨酸和苏氨酸残基上的羟基基团磷酸化作用的酶。蛋白激酶,尤其是蛋白激酶的受体蛋白酪氨酸激酶(RTK)族,主要作为生长因子受体,在许多细胞功能的信号转导途径控制方面起着重要作用,例如细胞周期、细胞生长、细胞分化和细胞死亡。受体蛋白酪氨酸激酶(RPTK)活性的失调或过度、不规律的活性已经在许多疾病状况下被观察到,包括良性的和恶性的增殖紊乱、炎症紊乱、免疫系统紊乱,其是由免疫系统不适当的激活引起的,会导致例如自身免疫疾病。

[0004] 对于血小板生长因子受体(PDGFR)族的受体酪氨酸激酶的不规律活性,作为其中一例,已经发现其与各种增殖紊乱有关联。PDGFR的基因扩增或上调在患有神经胶质瘤或肉瘤的患者中发生(Kumabe等, *Oncogene*, 7:627-633(1992), Ostman和Heldin *Cancer Res.* 80:1-38(2001))。PDGFR- α 的组成性激活已在患有慢性骨髓单核细胞性白血病(CMML)的患者中被发现(Magnusson等, *Blood* 100:1088-1091(2002))。PDGFR- α 基因中获得的功能突变和小的缺失也已经在患有胃肠肿瘤(GIST)(Heinrich等, *Science* 299:708-710(2003))和患有自发性嗜酸性白细胞增多综合症(Cools等 *N. Engl. J. Med.*, 348:1201-1214(2003))的患者中被发现。PDGFR- β 已经被发现在大多数实体瘤的肿瘤基质中表达,其使得这些受体成为抗肿瘤治疗的潜在靶标(Pietras等, *Cancer Cell* 3:439-443(2003), Pietras等, *Cancer Res.* 62:5476-5484(2002))。PDGFR- β 也被发现在肿瘤脉管系统中表达,有研究建议将PDGFR- β 抑制作用作为一种抗血管生成治疗的机理。(参见Bergers等 *J. Clin. Invest.* 111(9):1287-1295(2003), Saharinen等 *J. Clin. Invest.* 111:1277-1280(2003))。

[0005] PDGFR族的第二成员, F1t3(也称为F1k2),在造血干细胞的增殖和变异中起重要作用,该受体的激活突变或超表达在AML中被发现(参见Heinrich Mini-Reviews, *药物化学* (2004)4(3):255-271, Kiyoi等, *Int J Hematol* (2005)82:85-92)。许多已知的F1t3抑制剂正开展研究,一些有望获得抗AML的临床效果(参见Levis等, *Int J Hematol.* (2005)82:100-107)。F1t3受体也在大批树突状细胞前体中表达,并且刺激该受体导致这些前体细胞增殖和分化成为树突细胞(DC)。由于树突细胞是T-细胞介导的免疫应答(包括自发性免疫应答)的主要引发剂, F1t3抑制作用是下调DC-介导的炎症和自身免疫应答的机理。研

究显示 Flt3 抑制剂 CEP-701 能有效地降低自身免疫脑脊髓炎 (EAE) 实验, 多发性脑硬化老鼠模型中的髓磷脂损失 (参见 Whartenby 等, PNAS (2005) 102 :16741-16746)。在患有朗氏细胞组织细胞增多症和系统性红斑狼疮的患者血清中发现高水平的 Flt3 配体, 这进一步暗示 Flt3 在那些自身免疫疾病的树突状细胞前体失调中进行信号传导 (参见 Rolland 等, J Immunol. (2005) 174 :3067-3071)。

[0006] PDGFR 族的第三成员, 集群 - 刺激因子 -1 受体 (CSF-1R) (也称为巨噬细胞集落刺激因子受体 (M-CSFR) 或 fms) 是通过许多乳腺癌和人上皮癌来表达的, 特别是雌性生殖道 (Kacinski (1997) Mol. Reprod. Dev. 46 :71-74), 其存在用于癌症治疗潜在靶标。CSF-1 在实体瘤和白血病中的高水平表达, 也表明 CSF-1R 可作为血癌和实体瘤的治疗靶标 (Haran-Ghera (1997) Blood 89 :2537-2545)。在朗氏细胞组织细胞增多症中也发现高水平的 CSF-1 表达 (Rolland 等, J Immunol. (2005) 174 :3067-3071)。

[0007] Kit (或干细胞因子受体或 SCFR) 是 PDGFR 族的另一成员, kit 突变的存在是胃肠基质瘤 (GIST) 的关键诊断标志 (Duensing 等 (2004) 癌症研究 22(1) :106-116)。Gleevec® (imatinib 甲磺酸盐或 STI571), 第一个 FDA- 批准的 RPTK 抑制剂, 其最初批准用于 c-Abl- 介导的慢性粒细胞性白血病, 在 2002 年获得 FDA- 批准用于 Kit- 介导的 GIST, 已被证实 Kit 抑制的分子基础途径能用于治疗 GIST。 (Giorgi 和 Verweij, Mol Cancer Ther 4(3) :495-501 (2005))。Kit 受体的获得性功能突变也与肥大细胞 / 髓性白血病和精原细胞瘤 / 无性细胞瘤有关 (Blume-Jensen, Nature 411(17) :355-365 (2001))。在某种黑色素瘤中已确认 Kit 突变, 并被认为可作为黑色素瘤的潜在治疗靶标 (Curtain 等, J Clin. Oncol. . 24(26) :4340-4346 (2006))。

[0008] 血管内皮细胞生长因子受体 (VEGFR) 代表另一 RTK 家族, 一种与肿瘤血管生成有关的因子。VEGF 及其受体 VEGFR1 (也称为 Flt1) 和 VEGFR2 (也称为 KDR) 在大多数临床重要的人类癌症, 包括胃肠道、胰腺、膀胱、肾、子宫内膜和皮肤癌症以及卡波西肉瘤中超表达。VEGFR2 也在某种颅内肿瘤, 包括多形性胶质母细胞瘤和偶发性的和 von Hippel Landau (VHL) 综合症相关的毛细血管成血管细胞瘤中高度表达。目前有多种 VEGFR2 抑制剂已经用于抗血管生成治疗的临床研究 (Paz 和 Zhu, Frontiers, Bioscience 10 :1415-1439 (2005))。

[0009] VEGFR 族的另一成员, VEGFR3 (也称为 Flt4) 已经被确定为淋巴管基因生长因子受体, 其在新淋巴管的生长中起关键作用 (淋巴管起源)。VEGFR3 信号通道的活化已经显示能刺激肿瘤细胞的转移性扩散 (见 Stacker 等, Nature Rev 2 :573-583 (2002)), 因此它的抑制可作为以异常淋巴管功能为特征的治疗状况的基础 (见 Stacker 等, Current Pharmaceutical design 10 :65-74 (2004), Achen 等, British Journal of Cancer 94 :1355-1360 (2006))。

[0010] Ret 激酶是另一种 RTK, 一种发现在甲状腺髓样癌中表达的激酶, 其症状是多发性内分泌瘤 2A 和 2B (男人的 2A 和 2B) 综合症的一部分。Ret 在甲状腺髓样癌 (家族的和突发的) 和甲状腺乳头状瘤中结构活化。一些具有抑制 Ret 活性的已知的 RTK 抑制剂显示能有效抑制裸鼠样本的肿瘤生长 (Stock 等, Cancer Res 63 :5559-5563 (2003)) 和 Carlomagno 等, Journal of the National Cancer Institute 98(5) :326-334 (2006))。

[0011] 当所述激酶没有被误调节时, 但是对维持疾病状态仍然重要的情况下, 另一种可

能是某种激酶的抑制剂也许能用于疾病的治疗。在该情况下,激酶活性的抑制将起治疗或减轻这些疾病的作用。例如,许多病毒,如人乳头瘤病毒,破坏细胞周期并推动细胞进入细胞周期的 S- 期 (Vousden, FASEB Journal, 7 :8720879(1993))。通过抑制必需的 S- 期启动活性来预防病毒感染后细胞进入 DNA 合成,可通过预防病毒复制破坏病毒生命周期。相同的原理可用来保护机体正常细胞免于循环-特异性化疗剂的毒性 (Stone 等, Cancer Research, 56 :3199-3202(1996); Kohn 等, Journal of Cellular Biochemistry, 54 :44-452(1994))。

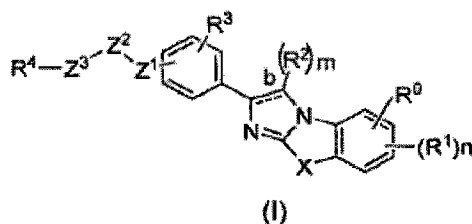
[0012] 最后,虽然 RTK 信号通道的过度活化通常是癌症的基本原理,但 RTK 的损害性去活化,如通过配位体-诱导的细胞内吞作用或损害性负反馈环路的 RTK 减少性下调,也可能是一些癌症的原因。使用所述分子的另一策略在此探讨,因而将修正和改进任何现有的下调 RTK 机理。

[0013] 考虑到大量的蛋白激酶抑制剂和多种 PK- 介导的增殖性、炎性和免疫性功能疾病,如本发明所述提供能有效作为 PK 抑制剂,由此治疗 PK 相关疾病的新种类的化合物的需求一直存在。

[0014] 发明简述

[0015] 提供了用于药物治疗的化合物、药物组合物和用于调节激酶活性、结合或亚细胞分布的方法。在一实施方案中,本发明提供的用于所述组合物和方法的化合物具有式 (I) 的结构:

[0016]



[0017] 其中

[0018] 键 b 是单键或双键;

[0019] X 是 -S-、-N(R⁵)- 或 -O-;

[0020] Z¹ 和 Z³ 各自独立地是 -N(R⁵)-、-(CH₂)_q、-O-、-S-、或直接的键;

[0021] Z² 是 -C(O)- 或 -C(S)-;

[0022] m 是 1 到 2 的整数;

[0023] n 是 1 到 3 的整数;

[0024] 每个 q 独立地是 1 到 4 的整数;

[0025] R⁰ 是氢、卤素、羟基、任选取代的烷基、或任选取代的烷氧基;

[0026] 每个 R¹ 都独立地选自:卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的杂环烷基、任选取代的杂环烯基、任选取代的杂芳烷基、任选取代的杂芳烯基、-R⁶OR⁷、-R⁶SR⁷、-R⁶S(O)_tR⁸(其中 t 是 1 或 2)、-R⁶N(R⁷)₂、-R⁶-OR⁹OR⁷、-R⁶CN、-R⁶C(O)R⁷、-R⁶C(S)R⁷、-R⁶C(NR⁷)R⁷、-R⁶C(O)OR⁷、-R⁶C(S)OR⁷、-R⁶C(NR⁷)OR⁷、-R⁶C(O)N(R⁷)₂、-R⁶C(S)N(R⁷)₂、-R⁶C(NR⁷)N(R⁷)₂、-R⁶C(O)N(R⁷)R⁹N(R⁷)₂、-R⁶C(O)SR⁸、-R⁶C(S)SR⁸、-R⁶C(NR⁷)SR⁸、-R⁶S(O)_tOR⁷(其中 t 是 1 或 2)、-R⁶S(O)_tN(R⁷)₂(其中 t 是 1 或 2)、-R⁶S(O)_tN(R⁷)

$N(R^7)_2$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^6S(O)_tN(R^7)N = C(R^7)_2$ 、 $-R^6S(O)_tN(R^7)C(O)R^8$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^6S(O)_tN(R^7)C(O)N(R^7)_2$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^6S(O)_tN(R^7)C(NR^7)N(R^7)_2$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^6N(R^7)C(O)R^8$ 、 $-R^6N(R^7)C(O)OR^8$ 、 $-R^6N(R^7)C(O)SR^8$ 、 $-R^6N(R^7)C(NR^7)SR^8$ 、 $-R^6N(R^7)C(S)SR^8$ 、 $-R^6N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^6N(R^7)C(NR^7)N(R^7)_2$ 、 $-R^6N(R^7)C(S)N(R^7)_2$ 、 $-R^6N(R^7)S(O)_tR^8$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^6OC(O)R^8$ 、 $-R^6OC(NR^7)R^8$ 、 $-R^6OC(S)R^8$ 、 $-R^6OC(O)OR^8$ 、 $-R^6OC(NR^7)OR^8$ 、 $-R^6OC(S)OR^8$ 、 $-R^6OC(O)SR^8$ 、 $-R^6OC(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^6OC(NR^7)N(R^7)_2$ 、 $-R^6OC(S)N(R^7)_2$ 、 $-R^6OR^9N(R^7)_2$ 、 $-R^6SR^9N(R^7)_2$ 、 $-R^6N(R^7)R^9N(R^7)_2$ 、 $-R^6C(O)R^9C(O)R^7$ 、 $-R^6C(O)R^9C(S)R^7$ 、 $-R^6C(O)R^9C(NR^7)R^7$ 、 $-R^6C(O)R^9C(O)OR^7$ 、 $-R^6C(O)R^9C(S)OR^7$ 、 $-R^6C(O)R^9C(NR^7)OR^7$ 、 $-R^6C(O)R^9C(O)N(R^7)_2$ 、 $-R^6C(O)R^9C(S)N(R^7)_2$ 、 $-R^6C(O)R^9C(NR^7)N(R^7)_2$ 、 $-R^6C(O)R^9C(O)SR^8$ 、 $-R^6C(O)R^9C(S)SR^8$ 、 $-R^6C(O)R^9C(NR^7)SR^8$ 、 $-R^6C(O)$ 、 $-R^6C(O)R^9N(R^7)R^9N(R^7)_2$ 、 $-R^6C(O)R^9N(R^7)R^9OR^7$ 和 $-R^6C(O)N(R^7)R^9OR^7$;

[0027] 每个 R^2 独立地选自氢、卤素、硝基、氰基、任选取代的烷基、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)_tR^{13}$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)SR^{12}$ 或 $-N(R^{12})S(O)_tR^{13}$ (其中 t 是 1 或 2);

[0028] R^3 是氢、卤素、硝基、氰基、任选取代的烷基、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)_tR^{13}$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)SR^{12}$ 或 $-N(R^{12})S(O)_tR^{13}$ (其中 t 是 1 或 2);

[0029] R^4 选自任选取代的烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂芳基、任选取代的环烷基、任选取代的环烯基和任选取代的芳基;

[0030] 每个 R^5 独立地是氢、或任选取代的烷基;

[0031] 每个 R^6 独立地是直接的键、任选取代的直链或支链亚烷基链或任选取代的直链或支链亚烯基链;

[0032] 每个 R^7 独立地选自下列 (i) 或 (ii):

[0033] (i) R^7 选自氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳烷基, 或

[0034] (ii) 两个 R^7 与其连接的原子一起形成任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基;

[0035] R^8 独立地选自任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳烷基;

[0036] 每个 R^9 独立地是任选取代的直链或支链亚烷基链或任选取代的直链或支链亚烯基链;

[0037] 每个 R^{12} 独立地选自氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳烷基; 和

[0038] R^{13} 独立地选自任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳烷基;

[0039] 在一实施方案中, 该化合物的选择条件是,

[0040] (i) 如果 $-Z^1Z^2Z^3R^4$ 是 $-NHC(O)Bu$, 则 R^1 不能是乙氧基;

[0041] (ii) 如果 $-Z^1Z^2Z^3R^4$ 是 $-C(O)OR_p$, 其中 $R_p =$ 甲基或乙基, 则 R^1 不能是羟基、甲氧基或甲氧基羰基;

[0042] (iii) 如果 $-Z^1Z^2Z^3R^4$ 是 $-NHC(O)C(O)OR_p$, 其中 $R_p =$ 甲基或乙基, 则 R^1 不能是甲氧基;

[0043] (iv) 如果 $-Z^1Z^2Z^3R^4$ 是 $-CH_2C(O)OR_p$, 其中 $R_p =$ 甲基或乙基, 则 R^1 不能是甲氧基或乙氧基;

[0044] (v) 如果 $-Z^1Z^2Z^3R^4$ 是 $-OC(O)CH_3$, 则 R^1 不能是甲基、甲氧基或乙氧基,

[0045] 其作为单一异构体、异构体的混合物、异构体的外消旋混合物、溶剂化物、水合物或前药, 或其药学上可接受的盐。

[0046] 在一实施方案中, 本发明提供的所述化合物是式 (I) 化合物的药学上可接受的盐。在一实施方案中, 本发明提供的该化合物是式 (I) 化合物的溶剂化物。在一实施方案中, 本发明提供的该化合物是式 (I) 化合物的水合物。在一实施方案中, 本发明提供的该化合物是式 (I) 化合物的前药。

[0047] 这些化合物可以以高亲合力结合一种或多种激酶, 并调节它们的活性。在某个实施方案中, 这些化合物显示 EC_{50} 、 IC_{50} 或低于 $1 \mu M$ 的结合力, 在某个实施方案中, 低于约 $0.5 \mu M$ 、 $250nM$ 、 $100nM$ 或 $50nM$ 。一方面, 本发明所提供的化合物选择性作用于特定的激酶、或特定的激酶亚单位, 例如, 通过本文所述的任何体外实验测量显示, 相较于非优选激酶而言, 其至少 5、10 倍, 或另一方面至少 20、50、100 倍更有效地结合于目的激酶。一方面, 该化合物选择性地抑制目的激酶而对非目的激酶没有显著的影响。

[0048] 还提供了通过适当途径和方式给药的配制的药物组合物, 其包括有效浓度的一种或多种本发明所提供的化合物, 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物和其前药, 以及任选地包含至少一种药物载体、赋形剂、运载体、粘合剂、稀释剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、甜味剂或调味剂。

[0049] 这种药物组合物提供了有效量的用于治疗、预防或缓解由蛋白激酶 (PK 相关疾病) 调节或影响的疾病或病症, 或其一种或多种症状或其病因。这些疾病或病症包括但不限于:

[0050] A) 癌症, 包括但不限于头和颈癌 (产生于嘴唇、口腔、口咽、下咽、喉、鼻咽、鼻腔和鼻侧的凹处、唾液腺); 肺癌, 包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌; 胃肠道癌, 包括食道癌、胃癌、结肠癌、肛门癌、胰腺癌、肝癌、胆囊癌、肝外胆管癌、壶腹部癌; 乳腺癌; 妇科癌, 包括宫颈癌、子宫体癌、阴道癌、阴户癌、卵巢癌、妊娠期滋养层肿瘤; 睾丸癌; 尿道癌, 包括肾癌、膀胱癌、前列腺癌、阴茎癌、尿道癌; 神经性肿瘤; 内分泌肿瘤, 包括类癌瘤和胰岛细胞肿瘤、嗜铬细胞瘤, 肾上腺皮质癌、甲状旁腺癌和内分泌腺转移瘤。癌症的进一步例子有基底细胞癌; 扁平细胞癌; 软骨肉瘤 (在软骨细胞中产生的癌症); 间叶细胞-软骨肉瘤; 软组织肉瘤, 包括能在任何一种中胚层组织中产生的恶性肿瘤 (肌肉、腱、输送血或淋巴的管、关节和脂肪); 软组织肉瘤, 包括: 肺泡软骨肉瘤、血管肉瘤、纤维肉瘤、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、血管外皮细胞瘤、间质瘤、神经鞘瘤、外围神经肿瘤、横纹肌肉瘤、滑液肉瘤; 妊娠期滋养层瘤 (其中子宫中形成组织在接下来的妊娠中变成癌的恶性肿瘤); 霍奇金淋巴瘤和喉癌。

[0051] 在一实施方案中, 癌症包括各种类型的白血病, 如慢性淋巴细胞白血病、慢性髓细

胞白血病、急性淋巴母细胞白血病、急性髓性白血病和急性成髓细胞白血病。

[0052] 在一些实施方案中,急性白血病包括但不限于未分化的 AML (M0)、成髓细胞白血病 (M1)、成髓细胞白血病 (M2)、前髓细胞白血病 (M3 或 M3 变异体 [M3V])、成髓单核细胞白血病 (M4 或 M4 变异体和具有嗜曙红细胞增多的 [M4E])、单核细胞白血病 (M5)、红白血病 (M6)、成巨核细胞白血病 (M7)。在某些实施方案中,急性淋巴母细胞白血病 (ALL) 包括那些源于骨髓原始细胞 (B- 细胞)、胸腺 (T- 细胞) 和淋巴结的白血病。急性淋巴细胞白血病分为 L1- 成熟 - 显现淋巴细胞 (T 细胞或前 B- 细胞)、L2- 未成熟和多形性 (不同形状) 淋巴母细胞 (T 细胞或前 B- 细胞) 和 L3- 淋巴母细胞 (B- 细胞 ;Burkitt' s 细胞)。

[0053] 在一实施方案中,癌症包括胃、胃性、骨、卵巢、结肠、肺、大脑、喉、淋巴系统、泌尿生殖道的癌症,扁平细胞癌、星形细胞瘤、卡波西氏肉瘤、成胶质细胞瘤、肺癌、膀胱癌、头和颈癌、黑色素瘤、前列腺癌、乳腺癌、小细胞肺癌、白血病、神经胶质瘤、结肠直肠癌、泌尿生殖器癌、胃肠癌、血液学癌症或胰癌。具体地,为急性髓性白血病 (AML)、B- 前体细胞急性淋巴母细胞白血病、脊髓发育不良白血病、T- 细胞急性淋巴母细胞白血病和慢性髓性白血病 (CML)。

[0054] 本发明进行治疗的癌症可以是最初的或转移性的。在一实施方案中,该癌症是实体的或血源性转移性肿瘤。在另一实施方案中,该癌症是转移性骨癌。

[0055] B) 非恶性增殖疾病 ;动脉硬化症、血管成形术后的再狭窄和纤维增殖紊乱,如闭塞性细支气管炎。

[0056] C) 与免疫功能障碍有关的炎性疾病或病症,包括免疫缺陷、免疫调节、自体免疫疾病、组织排斥、伤愈合、肾病、过敏症、炎性肠病、红斑狼疮、关节炎、骨关节炎、风湿性关节炎、哮喘和鼻炎。

[0057] D) 通过病毒或细菌性病原体介导的传染性疾病。本发明提供了用于治疗疾病的组合物和方法,包括向个体给予有效量的 Kit 或干细胞因子受体 (SCFR) 调节化合物。在一实施方案中,该疾病是癌症。在另一实施方案中,该疾病是癌。在一些实施方案,该癌症是小细胞肺癌或乳腺癌。在另一实施方案中,该疾病是前列腺癌。在另一实施方案中,该癌症是子宫内膜癌。在另一实施方案中,该癌症是神经胶质瘤。在其它实施方案中,该癌症是恶性肿瘤、或血癌如白血病和淋巴瘤。在某个实施方案中,该白血病是急性髓性白血病 (AML)。在某个实施方案中,该白血病是肥大细胞白血病。在另一实施方案中,该疾病是系统性肥大细胞增多症。在另一实施方案中,该疾病是脊髓发育不良综合症 (MDS)。在某个实施方案中,该恶性肿瘤是生殖细胞肿瘤。在另一实施方案中,该生殖细胞肿瘤是 semiomas 和 / 或无性细胞瘤。在又一实施方案中,该疾病是胃肠基质肿瘤 (GIST)。在另一实施方案中,该疾病是肥大细胞肿瘤、黑色素瘤或神经母细胞瘤。

[0058] 本发明提供了用于治疗疾病的组合物和方法,其包括向有此需要的个体给予有效量的血小板衍生生长因子 (PDGF) 受体调节化合物。在一实施方案中,该疾病是癌症。在另一实施方案中,该疾病是癌。在另一实施方案中,该癌是卵巢癌。在另一实施方案中,该癌是乳腺癌。在另一实施方案中,该癌是肾细胞癌。在另一实施方案中,该疾病是肉瘤。在其它实施方案中,该癌症是恶性肿瘤、或血癌如白血病和淋巴瘤。在某些实施方案中,该白血病是急性淋巴母细胞白血病 (ALL)。在另一实施方案中,该白血病是慢性髓性白血病 (CML)。在某些实施方案中,该淋巴瘤是 T 细胞淋巴瘤。在另一实施方案中,该疾病是原发性嗜酸粒

细胞增多症 (HES)。在另一实施方案中,该疾病是慢性嗜曙红细胞白血病 (CEL)。在某些实施方案中,该恶性肿瘤是黑色素瘤、或成胶质细胞瘤。在另一实施方案中,该疾病是肿瘤血管生成。在进一步的实施方案中,该疾病是非恶性增殖疾病。在某些实施方案中,该非恶性增殖疾病是动脉粥样硬化或 restenosis。在更进一步的实施方案中,该疾病是纤维增殖紊乱。在某些实施方案中,该纤维增殖紊乱是闭塞性细支气管炎。在另一实施方案中,该纤维增殖紊乱是原发性骨髓纤维化。

[0059] 本发明提供了用于治疗疾病的组合物和方法,其包括向有此需要的个体给予有效量的 Flt-3 受体调节化合物。在一实施方案中,该疾病是癌症。在另一实施方案中,该疾病是癌。在某些实施方案中,该癌症是小细胞肺癌,或乳腺癌。在其它实施方案中,该癌症是恶性肿瘤,或血癌如白血病和淋巴瘤。在另一实施方案中,该疾病是血液恶性肿瘤如白血病和 / 或淋巴瘤。在某些实施方案中,该白血病是急性髓性白血病 (AML) 或慢性髓性白血病 (CML)。在某个实施方案中,该癌症是急性淋巴母细胞白血病 (ALL)、骨髓发育不良白血病、T- 细胞急性淋巴母细胞白血病和 B- 细胞急性淋巴母细胞白血病。在另一实施方案中,该紊乱是脊髓发育不良综合症。在另一实施方案中,该疾病是免疫系统紊乱和 / 或炎症疾病。在另一实施方案中,该免疫系统紊乱是系统性红斑狼疮。在另一实施方案中,该免疫系统紊乱是炎性肠病。在另一实施方案中,该炎性肠病是克罗恩氏病 (Crohn' s disease) 和 / 或溃疡性结肠炎。在另一实施方案中,该免疫系统紊乱是慢性阻塞性肺病。

[0060] 本发明提供了用于治疗疾病的组合物和方法,其包括向有此需要的个体给予有效量的 VEGFR- 受体调节化合物。在一实施方案中,该疾病是癌。在另一实施方案中,该疾病是癌。在另一实施方案中,该疾病是实体瘤。在另一实施方案中,该疾病是转移性肿瘤。在另一实施方案中,该疾病是基质肿瘤。在另一实施方案中,该疾病是神经内分泌肿瘤。在另一实施方案中,该疾病或病症是肿瘤血管生成。在另一实施方案中,该疾病是肉瘤。在另一实施方案中,该肉瘤是卡波西氏肉瘤、血管肉瘤和 / 或淋巴管肉瘤。

[0061] 本发明提供了用于治疗疾病的组合物和方法,其包括向有此需要的个体给予有效量的 CSF-1R- (或 fms-) 调节化合物。在一实施方案中,该疾病是癌症。在另一实施方案中,该疾病是癌。在另一实施方案中,该疾病是转移性肿瘤。在另一实施方案中,该转移性肿瘤是转移到骨头。在另一实施方案中,该疾病是朗氏细胞组织细胞增多症。在另一实施方案中,该疾病是免疫系统紊乱和 / 或炎症疾病。在另一实施方案中,该免疫系统紊乱是系统性红斑狼疮。在另一实施方案中,该免疫系统紊乱是炎性肠病。在另一实施方案中,该炎性肠病是克罗恩氏病和 / 或溃疡性结肠炎。在另一实施方案中,该免疫系统紊乱是风湿性关节炎。在另一实施方案中,该免疫系统紊乱是多发性脑硬化。在另一实施方案中,该免疫系统紊乱是系统性红斑狼疮。在另一实施方案中,该免疫系统紊乱是过敏性鼻炎和 / 或哮喘。在另一实施方案中,该免疫系统紊乱是 I 型糖尿病。

[0062] 本发明提供了用于治疗疾病的组合物和方法,其包括向有此需要的个体给予有效量的 Ret- 调节化合物。在一实施方案中,该疾病是癌。在另一实施方案中,该疾病是癌。在另一实施方案中,该癌是甲状腺癌。在另一实施方案中,该甲状腺癌是偶发性或家族性骨髓癌。在另一实施方案中,该甲状腺癌是甲状腺乳头状癌。在另一实施方案中,该甲状腺癌是甲状旁腺癌。在另一实施方案中,该疾病是多发性内分泌瘤 2A 或 2B。

[0063] 本发明还预期使用本发明所提供的一种或多种化合物或组合物,或其药学上可接

受的衍生物与其它的药物活化剂联合来组合治疗,用于治疗本文所述的疾病和病症。

[0064] 在一实施方案中,这种附加的药物试剂包括下文的一种或多种抗癌剂和消炎剂。

[0065] 本发明提供的化合物或组合物,或其药学上可接受的衍生物可以同时、先于或后于一种或多种上述试剂进行给药。还提供含有本发明所述化合物和一种或多种上述试剂的药物组合物。

[0066] 在实施所述方法时,将配制用于口服、全身性传递包括肠道外或静脉内传递或用于局部或表面施用的有效量的化合物或包含治疗有效浓度的化合物的组合物给予表现出疾病或病症症状而需要治疗的个体。所述量有效地治疗、控制或缓解了该疾病或病症的一种或多种症状。

[0067] 进一步提供了药物包装或试剂盒,其包括一个或多个装有一种或多种药物组合物成分的容器。任选地,这些容器可包括规定药物产品或生物产品的制造、使用或销售的、政府机构规定形式的说明书,该说明书反映了所述机构批准向人施用的制造、使用和销售。该包装或试剂盒可以标有关于给药方式、给药顺序(例如分开、依次或一起给药)、或类似信息。

[0068] 在此描述的所述主题物质的这些和其它方面将通过参考下面的详述而变得清晰。

附图说明

[0069] 图 1 显示了在 MV4-11 人白血病异种移植模型中肿瘤生长延迟的实验结果。本发明提供的化合物通过口管饲法给药(p. o.)至移植 MV4-11 肿瘤的老鼠身上,每天一次持续 28 天(qd×28)。该化合物以 3mg/kg 和 10mg/kg 抑制 MV4-11 异种移植,与没有发病率或死亡率的赋形剂对照相比,其呈统计上显著的方式抑制($p < 0.01$)。

[0070] 发明详述

[0071] 本发明提供了具有蛋白激酶调节剂活性的式(I)咪唑并噻唑化合物。进一步提供了通过蛋白激酶调节来治疗、预防或缓解疾病的方法,和用于该方法的药物组合物和剂量形式。该方法和组合物详细描述如下。

[0072] A. 定义

[0073] 除非另有说明,在此使用的所有技术术语和科学名词具有与本领域普通技术人员通常理解相同的意思。所有的专利、中请、公开申请和其它出版物都全部在此引作参考。如果这里的一个术语存在多个定义,除非另有说明,则参照本节定义。

[0074] “烷基”是指直链或支链的、仅由碳和氢原子组成的烃链基团,不包含不饱和键,具有 1 到 10 个碳原子,它通过单键连接到分子的剩余部分上,例如甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异-丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(叔丁基)等等。

[0075] “烯基”是指直链或支链的、仅由碳和氢原子构成的烃链基团,包含至少一个双键,具有 2 到 10 个碳原子,其通过单键或双键连接到分子的剩余部分上,例如,乙烯基、1-丙烯基、1-丁烯基、1-戊烯基、戊-1,4-二烯基等。

[0076] “炔基”是指直链或支链的、仅由碳和氢原子构成的烃链,包含至少一个三键,具有 2 到 10 个碳原子,其通过单键或三键连接到分子的剩余部分上,例如,乙炔基、1-丙炔基、1-丁炔基、1-戊炔基、3-戊炔基等。

[0077] “亚烷基”和“亚烷基链”是指直链或支链的、仅由碳和氢原子构成的二价烃链,不

含不饱和键,具有 1 到 8 个碳原子,例如,亚甲基,亚乙基,亚丙基,正亚丁基等。亚烷基链可以通过链中的任何两个碳原子连接到分子的剩余部分上。

[0078] “亚烯基”或“亚烯基链”是指直链或支链的、仅由碳和氢原子构成的不饱和二价基团,具有 1 到 8 个碳原子,其中不饱和键仅作为双键存在,且双键可以存在于链中任何两个碳原子之间,例如,亚乙烯基、1-亚丙烯基、2-亚丁烯基等。亚烯基链可以通过链中任何两个碳原子连接到分子的剩余部分上。

[0079] “烷氧基”是指具有式 $-OR$ 的基团,其中 R 是烷基或卤代烷基。“任选取代的烷氧基”是指具有式 $-OR$ 的基团,其中 R 是如本文定义的任选取代的烷基。

[0080] “亚炔基”或“亚炔链”是指直链或支链的、仅由碳和氢原子构成的不饱和二价基团,具有 1 到 8 个碳原子,其中不饱和键只以三键形式存在,三键可以存在于碳链的任何两个碳原子之间,例如,亚乙炔、1-亚丙炔、2-亚丁炔、1-亚戊炔、3-亚戊炔等。该亚炔链可以通过链中任何两个碳原子连接到分子的剩余部分上。

[0081] “氨基”是指具有式 $-NR'R''$ 的基团,其中 R' 和 R'' 分别独立地是氢、烷基或卤代烷基。“任选取代的氨基”是指具有式 $-NR'R''$ 的基团,其中 R' 和 R'' 中的一个或两个是上述定义的任选取代的烷基。

[0082] “抗癌剂”是指抗代谢物(例如,5-氟代-尿嘧啶、氨甲喋呤、fludarabine)、抗微管剂(例如,长春生物碱如长春新碱、长春花碱,紫杉烷例如紫杉醇、多烯紫杉醇)、烷基化试剂(例如环磷酰胺、美法仑、卡氮芥、亚硝基脲如双氯乙基亚硝基脲和羟基脲)、铂试剂(例如顺铂、卡波铂、奥克赛铂、JM-216、Cl-973), anthracyclines(例如 doxorubicin、正定霉素)、抗肿瘤抗生素(例如丝裂霉素、黄胆素、阿霉素、正定霉素)、局部异构酶抑制剂(例如足叶乙甙、喜树碱)、抗血管生成剂(例如 suwan 和 Bevacizumab) 或任何细胞毒试剂(雌氮芥磷酸盐、泼尼氮芥)、荷尔蒙或荷尔蒙激动剂、拮抗剂、局部激动剂或局部拮抗剂、激酶抑制剂和辐射治疗。

[0083] “抗炎剂”是指基质金属蛋白酶抑制剂,前炎性细胞因子抑制剂(例如,抗 TNF 分子、TNF 可溶受体和 IL1),非甾族抗炎药(NSAID)如前列腺素合酶抑制剂(例如水杨酸酯胆碱、水杨酸)、COX-1 或 COX-2 抑制剂,或糖皮质激素受体激动剂如皮质甾类、甲基强的松、强的松、或可的松。

[0084] “芳基”是指碳环体系中至少一个环是芳香环的基团。该芳基可以是全芳香族,例如,苯基、萘基、蒽基、萘嵌戊烯基、甘菊环基、茛基,茛和茛基。该芳基也可以是包含一个与非芳环联合的芳环,例如二氢茛(acenaphene)、茛和茛。

[0085] “芳烷基”是指式 $-R_aR_b$ 的基团,其中 R_a 是如上述定义的烷基,其被 R_b (如上述定义的芳基,例如苄基)取代。烷基和芳基都如本文所述可任选地被取代。

[0086] “芳烷氧基”是指式 $-OR_aR_b$ 的基团,其中 $-R_aR_b$ 是如上述定义的芳烷基。烷基和芳基如本文所述可任选地被取代。

[0087] “环烷基”是指仅由碳和氢原子构成的、稳定的单价单环或二环烷基,具有 3 到 10 个碳原子,其是饱和的,通过单键连接到分子的剩余部分上,例如,环丙基、环丁基、环戊基、环己基、十氢萘基、降冰片烷、降冰片烯、金刚烷基、二环 [2.2.2] 辛烷等。

[0088] “环烷基烷基”是指式 $-R_aR_d$ 的基团,其中 R_a 是如上述定义的烷基, R_d 是如上述定义环烷基。该烷基和环烷基如本文所述可任选地被取代。

啉基、吩吡嗪基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、蝶啶基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶基、吡啶并吡啶基、嘧啶基、吡咯基；喹啉基、喹啉基、喹噁啉基、四唑基、噁二唑基、噁唑基、硫代苯基、三嗪基和三唑基。

[0096] “杂环烷基”是指式 $-R_aR_e$ 的基团，其中 R_a 是如上述定义的烷基， R_e 是指这里定义的杂环基。该烷基和杂环基如本文所述可任选地被取代。

[0097] “杂环烷氧基”是指式 $-OR_aR_e$ 的基团，其中 $-R_aR_e$ 是如上述定义的杂环烷基。该烷基和杂环基如本文所述可任选地被取代。

[0098] “ IC_{50} ”是指具体测试化合物使最大反应，例如通过本文所述的体外或基于细胞的任何测定法测得的细胞生长或增殖，达到 50% 抑制的量、浓度或剂量。

[0099] “任选取代的烷基”、“任选取代的烯基”和“任选地”是指烷基、烯基和炔基，其可分别独立地被一个或多个取代基取代，该取代基独立地选自硝基、卤素、叠氮基、氰基、环烷基、杂芳基、杂环基、 $-OR^x$ 、 $-N(R^y)(R^z)$ 、 $-SR^x$ 、 $-C(J)R^x$ 、 $-C(J)OR^x$ 、 $-C(J)N(R^y)(R^z)$ 、 $-C(J)SR^x$ 、 $-S(O)_tR^w$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-OC(J)R^x$ 、 $-OC(J)OR^x$ 、 $-OC(J)N(R^y)(R^z)$ 、 $-OC(J)SR^x$ 、 $-N(R^x)C(J)R^x$ 、 $-N(R^x)C(J)OR^x$ 、 $-N(R^x)C(J)N(R^y)(R^z)$ 、 $-N(R^x)C(J)SR^x$ 、 $-Si(R^w)_3$ 、 $-N(R^x)S(O)_2R^w$ 、 $-N(R^x)S(O)_2N(R^y)(R^z)$ 、 $-S(O)_2N(R^y)(R^z)$ 、 $-P(O)(R^v)_2$ 、 $-OP(O)(R^v)_2$ 、 $-C(J)N(R^x)S(O)_2R^w$ 、 $-C(J)N(R^x)N(R^x)S(O)_2R^w$ 、 $-C(R^x) = N(OR^x)$ 、和 $-C(R^x) = NN(R^y)(R^z)$ ，其中：

[0100] R^x 是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳烷基；

[0101] R^y 和 R^z 分别独立地是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳烷基；或

[0102] R^y 和 R^z 和氮原子一起形成杂环基或杂芳基；

[0103] R^w 是烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳烷基；

[0104] R^v 是烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、羟基、 $-OR^x$ 或 $-N(R^y)(R^z)$ ； J 是 O、 NR^x 或 S。

[0105] 除非在本说明书中有其它明确说明，应当理解所述取代可以位于烷基、烯基或炔基的任何碳原子上。

[0106] “任选取代的芳基”、“任选取代的环烷基”、“任选取代的杂芳基”和“任选取代的杂环基”是指芳基、环烷基、杂环基和杂芳基，其分别独立地被一个或多个取代基任选取代，该取代基选自硝基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、叠氮基、氰基、氧代、硫代、亚氨基、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环烷基、杂芳基、杂芳烷基、 $-R^uOR^x$ 、 $-R^uN(R^y)(R^z)$ 、 $-R^uSR^x$ 、 $-R^uC(J)R^x$ 、 $-R^uC(J)OR^x$ 、 $-R^uC(J)N(R^y)(R^z)$ 、 $-R^uC(J)SR^x$ 、 $-R^uS(O)_tR^w$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-R^uOC(J)R^x$ 、 $-R^uOC(J)OR^x$ 、 $-R^uOC(J)N(R^y)(R^z)$ 、 $-R^uOC(J)SR^x$ 、 $-R^uN(R^x)C(J)R^x$ 、 $-R^uN(R^x)C(J)OR^x$ 、 $-R^uN(R^x)C(J)N(R^y)(R^z)$ 、 $-R^uN(R^x)C(J)SR^x$ 、 $-R^uSi(R^w)_3$ 、 $-R^uN(R^x)S(O)_2R^w$ 、 $-R^uN(R^x)S(O)_2N(R^y)(R^z)$ 、 $-R^uS(O)_2N(R^y)(R^z)$ 、 $-R^uP(O)(R^v)_2$ 、 $-R^uOP(O)(R^v)_2$ 、 $-R^uC(J)N(R^x)S(O)_2R^w$ 、 $-R^uC(J)N(R^x)N(R^x)S(O)_2R^w$ 、 $-R^uC(R^x) = N(OR^x)$ 和 $-R^uC(R^x) = NN(R^y)(R^z)$ ，其中：

[0107] 每个 R^u 独立地是亚烷基或直接的键；

[0108] 每个 R^v 独立地是烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环烷基、芳基、

芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、羟基、 $-OR^x$ 或 $-N(R^y)(R^z)$ ；

[0109] R^m 是烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳烷基；

[0110] 每个 R^x 独立地是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳烷基；

[0111] R^y 和 R^z 分别独立地是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳烷基；

[0112] R^y 和 R^z 和其连接的氮原子一起形成杂环或杂芳基；

[0113] J 是 O、 NR^x 或 S。

[0114] 除非在本说明书中另有明确说明，应当理解取代可以位于环烷基、杂环基、芳基或杂芳基的任何碳原子上。

[0115] “氧代”是指 = O。

[0116] 化合物的“药学上可接受的衍生物”包括其盐、酯、烯醇醚、烯醇酯、缩醛、缩酮、原酯、半缩醛、半缩酮、酸、碱、溶剂化物、水合物或前药。这些衍生物可以由本领域技术人员采用已知的用于这类衍生物的方法容易地制备。该制备化合物可以向动物或人给药，而基本上没有毒性作用，并且是药物活性的或前药。

[0117] 药学上可接受的盐包括但不限于：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、二乙醇胺和其它烷基胺、哌嗪和三（羟甲基）氨基甲烷；碱金属盐，例如但不限于锂、钾和钠；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；其它金属盐，例如但不限于磷酸氢钠和磷酸二钠；还包括但不限于无机酸盐，例如但不限于盐酸盐和硫酸盐；和有机酸盐，例如但不限于乙酸酯、乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸、琥珀酸盐、丁酸盐、戊酸盐和延胡索酸盐。

[0118] 药学上可接受的酯包括但不限于酸性基团，包括但不限于羧酸、磷酸、次磷酸、磺酸、亚磺酸和硼酸的烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、环烷基和杂环酯。

[0119] 药学上可接受的烯醇醚包括但不限于式 $C = C(OR)$ 的衍生物，其中 R 是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、环烷基或杂环基。药学上可接受的烯醇酯包括但不限于式 $C = C(OC(O)R)$ 的衍生物，其中 R 是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、环烷基或杂环基。

[0120] 除非另有说明，本发明所使用的术语“水合物”是指本发明所提供的化合物或其盐，其还包括化学当量或非化学当量的通过非共价分子间力结合的水。

[0121] 除非另有说明，本发明所使用的术语“溶剂化合物”是指一个或多个溶剂分子和本发明所提供的化合物结合形成的溶剂化物。术语“溶剂化物”包括水合物（例如，单水合物、二水合物、三水合物、四水合物等）。

[0122] “前药”是指一旦体内给药，其就通过一个或多个步骤或过程或其它方式代谢或转化为生物学、药学或治疗性的活性形式化合物。为了制备前药，将药学活性化合物修饰，从而使该活性化合物可通过代谢过程再生。该前药可以设计成能改变药物的代谢稳定性或传递特性以掩盖副作用或毒性，从而改善药物味道或改变药物的其它特性或性质。由于已知

体内药效过程和药物代谢,本领域技术人员一旦已知了药学活性化合物,就可以设计该化合物的前药(参见例如, Nogrady(2005) Medicinal Chemistry ABiochemical Approach, Oxford University Press, New York)。

[0123] “硫化物”是指具有结构式 $-SR$ 的基团,其中 R 是烷基或卤代烷基。“任选取代的硫化物”是指具有结构式 $-SR$ 的基团,其中 R 是在此定义的任选取代的烷基。

[0124] 本发明所使用的“基本上纯的”是指所述物质足够均一而不含有容易检测到的杂质,或足够纯而进一步纯化不会可检测地改变物理和化学性质,例如该物质的酶和生物学活性,其中所述杂质可以通过本领域普通技术人员使用来评价纯度的标准分析方法,如薄层色谱分析法(TLC)、胶体电泳、高性能液相色谱(HPLC)和质谱法(MS)来测定。用于纯化所述化合物以制备基本上化学纯的化合物的方法是本领域技术人员所公知的。然而,基本上化学纯的化合物也可以是立体异构体的混合物。这种情况下,进一步的纯化可增加该化合物的特定活性。

[0125] 除非另有说明,否则化合物假定是任选的互变异构体、局部异构体和/或立体异构体形式,所有可选的异构体都包括在要求保护的主体范围内。例如,当化合物描述为具有两种互变异构体中的一种时,则该两种互变体都包含在内。

[0126] 因此,本发明提供的化合物可以是光学异构体、或立体异构体或非对映体混合物。对于氨基酸残基,这些残基可以是 L- 或 D- 的任何一种形式。天然存在的氨基酸残基的构型一般是 L 型。在没有明确说明时,该残基是 L 形式。在本发明中使用的术语“氨基酸”是指 α -氨基酸,其是外消旋、或者 D- 或 L- 构型。在氨基酸名称前的符号“d”(例如 dAla、dSer、dVal 等)是指氨基酸的 D- 异构体。在氨基酸名称前的符号“dl”(例如 dlPip)是指氨基酸的 L- 和 D- 异构体混合物。可以理解本发明提供的化合物的手性中心体内可以发生差向异构作用。因此,本领域技术人员应该理解对于在体内进行差向异构的化合物而言,给药(R)形式的化合物与给药(S)形式的化合物的效果相等。

[0127] 可以理解本发明提供的化合物可包含手性中心。该手性中心可以是(R)或(S)构型,或者是其混合物。

[0128] 光学活性的(+)和(-)、(R)-和(S)-、或(D)-和(L)-异构体可采用手性合成纤维或手性试剂来制备,或采用常规技术例如反相 HPLC 来拆分。

[0129] 本发明所使用的术语“光学异构纯的”或“纯的对映体”表示该化合物包含超过 75%重量、超过 80%重量、超过 85%重量、超过 90%重量、超过 91%重量、超过 92%重量、超过 93%重量、超过 94%重量、超过 95%重量、超过 96%重量、超过 97%重量、超过 98%重量、超过 98.5%重量、超过 99%重量、超过 99.2%重量、超过 99.5%重量、超过 99.6%重量、超过 99.7%重量、超过 99.8%重量、超过 99.9%重量的对映体。

[0130] 在任何给定取代基的数目不是确定的(例如卤代烷基)的情况下,可能存在一个或多个取代基。例如,“卤代烷基”可以包括一个或多个相同或不同的卤素原子。

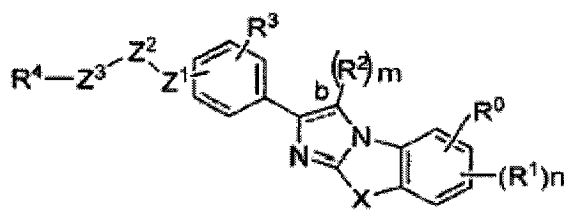
[0131] 在本说明书中,如果在化学名称和化学结构间存在任何差异,结构是占优的。

[0132] 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)。

[0133] B. 化合物

[0134] 在一实施方案中,所提供的化合物具有式 (I) :

[0135]



[0136] 其中,

[0137] 键 b 是单键或双键 ;

[0138] X 是 -S-、-N(R⁵)- 或 -O- ;

[0139] Z¹ 和 Z³ 分别独立地是 -N(R⁵)-、-(CH₂)_q、-O-、-S- 或直接的键 ;

[0140] Z² 是 -C(O)- 或 -C(S)- ;

[0141] m 是 1 到 2 的整数 ;

[0142] n 是 1 到 3 的整数 ;

[0143] 每个 q 独立地是 1 到 4 的整数 ;

[0144] R⁰ 是氢、卤素、羟基、任选取代的烷基、或任选取代的烷氧基 ;

[0145] 每个 R¹ 都独立地选自 : 卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的杂环烷基、任选取代的杂环烯基、任选取代的杂芳烷基、任选取代的杂芳烯基、-R⁶OR⁷、-R⁶SR⁷、-R⁶S(O)_tR⁸ (其中 t 是 1 或 2)、-R⁶N(R⁷)₂、-R⁶CN、-R⁶C(O)R⁷、-R⁶C(S)R⁷、-R⁶C(NR⁷)R⁷、-R⁶C(O)OR⁷、-R⁶C(S)OR⁷、-R⁶C(NR⁷)OR⁷、-R⁶C(O)N(R⁷)₂、-R⁶C(S)N(R⁷)₂、-R⁶C(NR⁷)N(R⁷)₂、-R⁶C(O)N(R⁷)R⁹N(R⁷)₂、-R⁶C(O)SR⁸、-R⁶C(S)SR⁸、-R⁶C(NR⁷)SR⁸、-R⁶S(O)_tOR⁷ (其中 t 是 1 或 2)、-R⁶S(O)_tN(R⁷)₂ (其中 t 是 1 或 2)、-R⁶S(O)_tN(R⁷)N(R⁷)₂ (其中 t 是 1 或 2)、-R⁶S(O)_tN(R⁷)N=C(R⁷)₂、-R⁶S(O)_tN(R⁷)C(O)R⁸ (其中 t 是 1 或 2)、-R⁶S(O)_tN(R⁷)C(O)N(R⁷)₂ (其中 t 是 1 或 2)、-R⁶S(O)_tN(R⁷)C(NR⁷)N(R⁷)₂ (其中 t 是 1 或 2)、-R⁶N(R⁷)C(O)R⁸、-R⁶N(R⁷)C(O)OR⁸、-R⁶N(R⁷)C(O)SR⁸、-R⁶N(R⁷)C(NR⁷)SR⁸、-R⁶N(R⁷)C(S)SR⁸、-R⁶N(R⁷)C(O)N(R⁷)₂、-R⁶N(R⁷)C(NR⁷)N(R⁷)₂、-R⁶N(R⁷)C(S)N(R⁷)₂、-R⁶N(R⁷)S(O)_tR⁸ (其中 t 是 1 或 2)、-R⁶OC(O)R⁸、-R⁶OC(NR⁷)R⁸、-R⁶OC(S)R⁸、-R⁶OC(O)OR⁸、-R⁶OC(NR⁷)OR⁸、-R⁶OC(S)OR⁸、-R⁶OC(O)SR⁸、-R⁶OC(O)N(R⁷)₂、-R⁶OC(NR⁷)N(R⁷)₂、-R⁶OC(S)N(R⁷)₂、-R⁶OR⁹N(R⁷)₂、-R⁶SR⁹N(R⁷)₂、-R⁶N(R⁷)R⁹N(R⁷)₂、-R⁶C(O)R⁹C(O)R⁷、-R⁶C(O)R⁹C(S)R⁷、-R⁶C(O)R⁹C(NR⁷)R⁷、-R⁶C(O)R⁹C(O)OR⁷、-R⁶C(O)R⁹C(S)OR⁷、-R⁶C(O)R⁹C(NR⁷)OR⁷、-R⁶C(O)R⁹C(O)N(R⁷)₂、-R⁶C(O)R⁹C(S)N(R⁷)₂、-R⁶C(O)R⁹C(NR⁷)N(R⁷)₂、-R⁶C(O)R⁹C(O)SR⁸、-R⁶C(O)R⁹C(S)SR⁸ 和 -R⁶C(O)R⁹C(NR⁷)SR⁸ ;

[0146] 每个 R² 独立地选自氢、卤素、硝基、氰基、任选取代的烷基、-OR¹²、-SR¹²、-N(R¹²)₂、-S(O)_tR¹³ (其中 t 是 1 或 2)、-C(O)R¹²、-C(O)OR¹²、-C(O)N(R¹²)₂、-C(O)SR¹² 或 -N(R¹²)S(O)_tR¹³ (其中 t 是 1 或 2) ;

[0147] R³ 是氢、卤素、硝基、氰基、任选取代的烷基、-OR¹²、-SR¹²、-N(R¹²)₂、-S(O)_tR¹³ (其中 t 是 1 或 2)、-C(O)R¹²、-C(O)OR¹²、-C(O)N(R¹²)₂、-C(O)SR¹² 或 -N(R¹²)S(O)_tR¹³ (其中 t 是 1 或 2) ;

[0148] R⁴ 选自任选取代的烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂芳基、任选取代的环烷基、任选取代的环烯基和任选取代的芳基 ;

[0149] 每个 R⁵ 独立地是氢或任选取代的烷基 ;

[0150] 每个 R^6 独立地是直接的键、任选取代的直链或支链亚烷基链或任选取代的直链或支链亚烯基链；

[0151] 每个 R^7 独立地选自如下 (i) 或 (ii)

[0152] (i) R^7 选自氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳烷基，或

[0153] (ii) 两个 R^7 与其连接的原子一起形成任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基；

[0154] R^8 独立地选自：任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳烷基；

[0155] 每个 R^9 独立地是任选取代的直链或支链亚烷基链或任选取代的直链或支链亚烯基链；

[0156] 每个 R^{12} 独立地选自氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳烷基；和

[0157] R^{13} 独立地选自：任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳烷基；

[0158] 并且需要满足下列条件：

[0159] (i) 如果 $-Z^1Z^2Z^3R^4$ 是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{Bu}$ ，则 R^1 不能是乙氧基；

[0160] (ii) 如果 $-Z^1Z^2Z^3R^4$ 是 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_p$ ，其中 $R_p = \text{H}$ 、甲基或乙基，则 R^1 不能是羟基、甲氧基或甲氧基羰基；

[0161] (iii) 如果 $-Z^1Z^2Z^3R^4$ 是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{OR}_p$ ，其中 $R_p = \text{H}$ 、甲基或乙基，则 R^1 不能是甲氧基；

[0162] (iv) 如果 $-Z^1Z^2Z^3R^4$ 是 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}_p$ ，其中 $R_p = \text{H}$ 、甲基或乙基，则 R^1 不能是甲氧基或乙氧基；

[0163] (v) 如果 $-Z^1Z^2Z^3R^4$ 是 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ ，则 R^1 不能是甲基、甲氧基或乙氧基。

[0164] 在一实施方案中，该化合物是单一异构体、异构体混合物、异构体外消旋混合物、溶剂化物、水合物或前药，或其药学上可接受的盐。

[0165] 在一实施方案中，本发明提供的化合物为式 (I) 化合物的药学上可接受的盐。在一实施方案中，本发明提供的化合物为式 (I) 化合物的溶剂化物。在一实施方案中，本发明提供的化合物为式 (I) 化合物的水合物。在一实施方案中，本发明提供的化合物为式 (I) 化合物的前药。

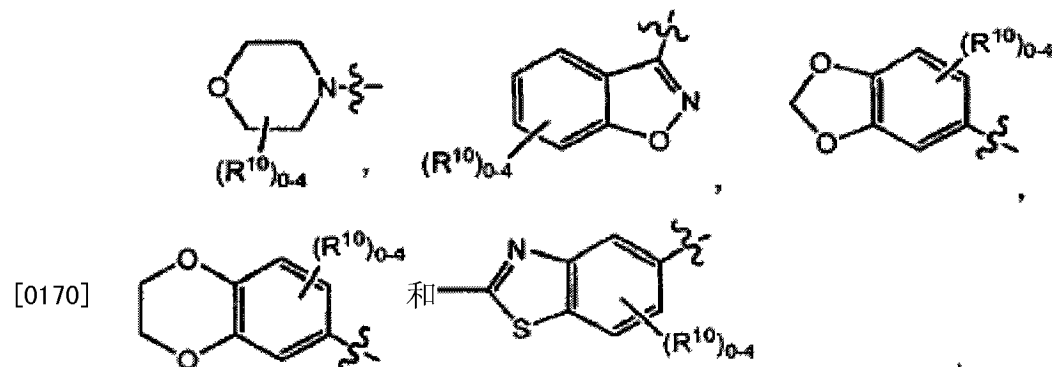
[0166] 在一实施方案中，基团 $-Z^1Z^2Z^3R^4$ 连接至所述苯环的对位。在一实施方案中，基团 $-Z^1Z^2Z^3R^4$ 连接至所述苯环的间位。

[0167] 在一实施方案中， R^4 是任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基，且其它变量如本发明其它部分所述。当存在时， R^4 上的取代基选自一个或多个，在一实施方案中为 1、2、3、或 4 个基团，该基团选自卤素、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基、和任选取代的杂芳基。在一实施方案中， R^4 是 3-12 元任选取代的杂环基，其中

该杂原子选自一个或多个氮、硫或氧。在一实施方案中， R^4 是 5-10 元任选取代的杂环。在一实施方案中， R^4 是 5-12 元任选取代的杂芳基，其中该杂原子选自一个或多个氮、硫或氧。在一实施方案中， R^4 是 5-6 元任选取代的杂芳基。

[0168] 在另一实施方案中， R^4 选自下列基团：

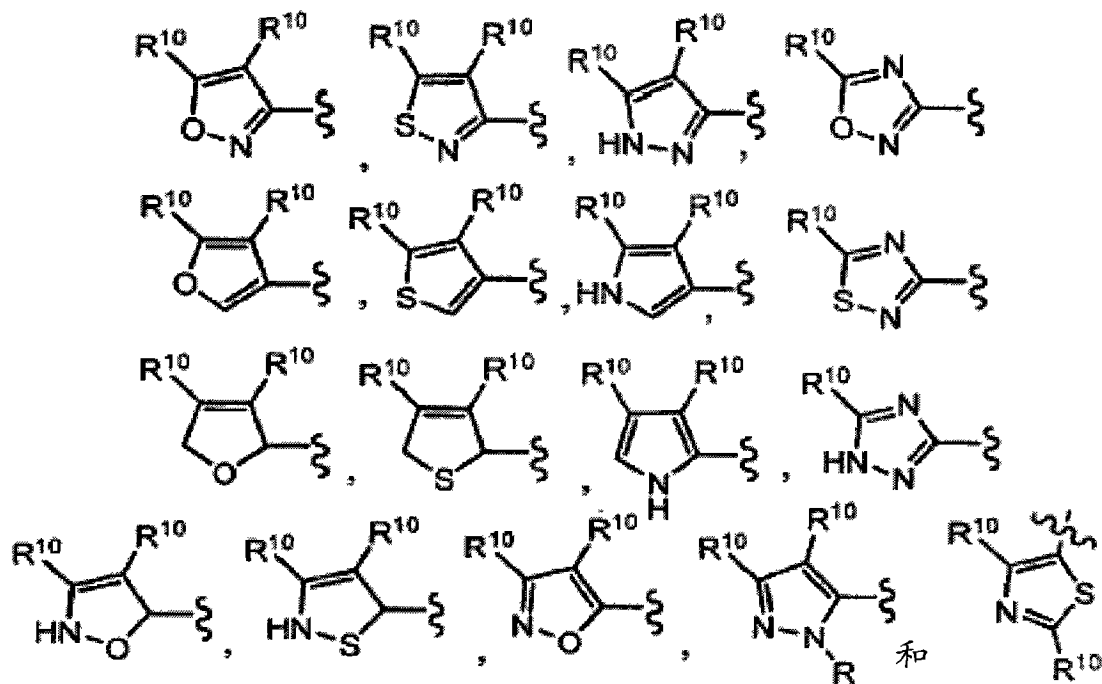
[0169]



[0171] 其中，每个 R^{10} 独立地选自氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基、和任选取代的杂芳基。

[0172] 在另一实施方案中， R^4 选自下列基团：

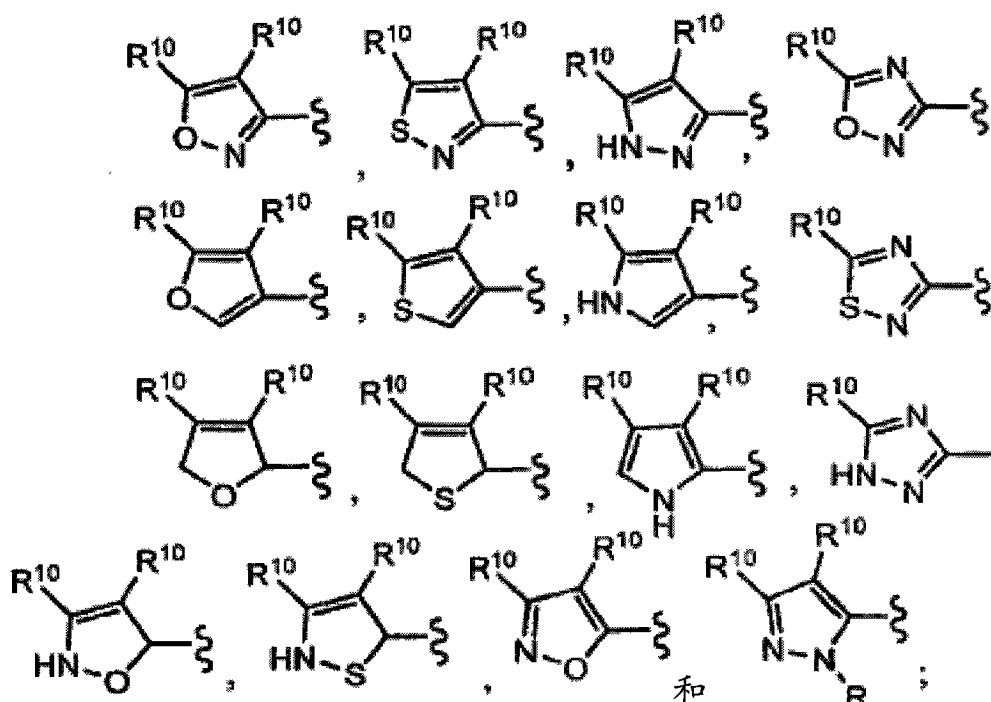
[0173]



[0174] 且每个 R^{10} 独立地选自氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基、和任选取代的杂芳基。

[0175] 在另一实施方案中，本发明提供的化合物具有式 (I)，其中 R^4 选自下列基团：

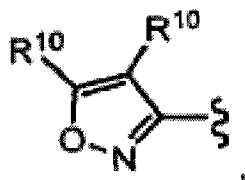
[0176]



[0177] 且每个 R^{10} 独立地选自氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基、和任选取代的杂芳基。在一实施方案中, R^{10} 是氢、烷基、卤代烷基或卤代芳基。在一实施方案中, R^{10} 是氢、甲基、叔丁基、三氟甲基或对氯苯基。在一实施方案中, R^{10} 是叔丁基。

[0178] 在一实施方案中, R^4 是

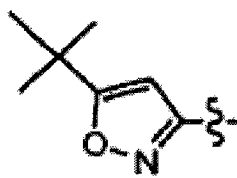
[0179]



[0180] 其中 R^{10} 如上所述。在一实施方案中, R^{10} 是烷基。在一实施方案中, R^{10} 是氢。在一实施方案中, 一个 R^{10} 是烷基, 另一个 R^{10} 是氢。

[0181] 在一实施方案中, R^4 是

[0182]



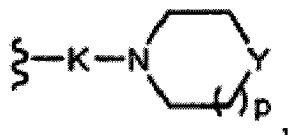
[0183] 在另一实施方案中, R^1 是 $-R^6OR^9N(R^7)_2$, 其中 R^6 是直接的键、任选取代的直链或支链亚烷基链或任选取代的直链或支链亚烯基链;

[0184] 两个 R^7 和与其连接的氮原子一起形成任选取代的杂环或任选取代的杂芳基; 并且

[0185] R^9 是任选取代的直链或支链亚烷基链或任选取代的直链或支链亚烯基链。

[0186] 在另一实施方案中, R^1 是

[0187]



[0188] 其中 K 是 $-C(O)-$ 、 $-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_qO-$ 、 $-(CH_2)_qO(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_qC(O)-$ 、 $-C(O)NH(CH_2)_q-$ 、 $-C(O)NH(CH_2)_qNH(CH_2)_q-$ 、 $(CH_2)_qC(O)NH(CH_2)_q-$ 、 $-O(CH_2)_q-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)(CH_2)_q-$ 或直接的键；

[0189] Y 是 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^{14})-$ 、 $-C(H)R^{15}-$ 或 $-C(O)-$ ；

[0190] p 是 0 到 2 的整数；

[0191] 每个 q 独立地是 1 到 4 的整数；

[0192] R^{14} 是氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的芳基、 $S(O)_tR^{13}$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、或 $-C(O)SR^{12}$ ；

[0193] R^{15} 是氢、卤素、硝基、氰基、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的芳基、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)_tR^{13}$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)SR^{12}$ 或 $-N(R^{12})S(O)_tR^{13}$ (其中 t 是 1 或 2)；

[0194] 每个 R^{12} 独立地选自氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳烷基；和

[0195] 每个 R^{13} 独立地选自任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环烷基；任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳烷基。

[0196] 在另一实施方案中， R^1 是卤素、烷基、 $-R^6OR^7$ 、 $-R^6N(R^7)_2$ 、 $-R^6C(O)OR^7$ 、 $-R^6OR^9OR^7$ 、 $-R^6OR^9N(R^7)_2$ 、 $-R^6C(O)N(R^7)R^9N(R^7)_2$ 、

[0197] $-R^6C(O)R^9N(R^7)R^9OR^7$ 或 $-R^6C(O)N(R^7)R^9OR^7$ ，且 R^7 是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂芳烷基。

[0198] 在一实施方案中， R^1 是氟代、溴代、甲基、乙基、羟基、甲氧基、二乙基氨基或羧基。

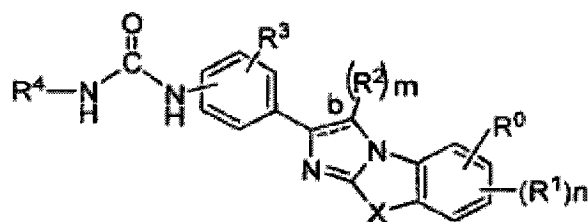
[0199] 在一实施方案中，q 是 1-3。在一实施方案中，q 是 1、2、3 或 4。在一实施方案中，K 是直接的键。

[0200] 在一实施方案中，X 是 $-S-$ 。在另一实施方案中，X 是 $-N(R^5)-$ ，其中 R^5 是氢或低级烷基。在另一实施方案中，X 是 $-O-$ 。

[0201] 在一实施方案中， $-Z^1Z^2Z^3-$ 是 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)N(CH_3)-$ 、 $-N(CH_3)C(O)NH-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NCH_2C(O)NH-$ 。在一实施方案中， $-Z^1Z^2Z^3-$ 是 $-NHC(O)NH-$ 。

[0202] 另一方面，本发明提供了具有式 (Ia) 的化合物：

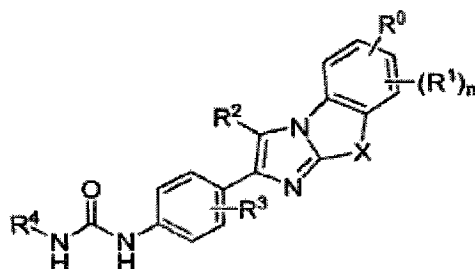
[0203]



[0204] 其中所述变量如本文其它部分所定义。

[0205] 另一方面,本发明提供了具有式 (Ia) 的化合物:

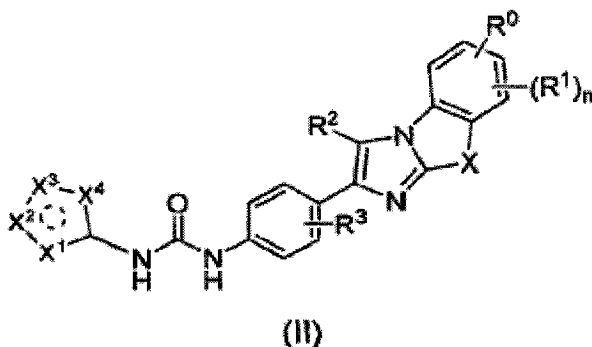
[0206]



[0207] 其中所述变量如本文其它部分所定义。

[0208] 另一方面,本发明提供具有式 (II) 的化合物:

[0209]



[0210] 其中

[0211] X 是 -S-, -N(R⁵)- 或 -O-;

[0212] X¹、X²、X³、X⁴ 分别独立地选自 -C(R¹⁰)-、-C(R¹⁰)₂、-N-、-N(R¹⁶)-、-O- 和 -S-, 条件是 X¹、X²、X³ 和 X⁴ 中不超过两个是杂原子, 并且两个相邻的 X 不都是 -O- 或 -S-;

[0213] 并且每个 R¹⁰ 独立地选自氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基、和任选取代的杂芳基;

[0214] 每个 R¹⁶ 独立地选自氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基和任选取代的杂芳基; 并且

[0215] n、R⁰、R¹、R²、R³ 如上述式 (I) 所定义,

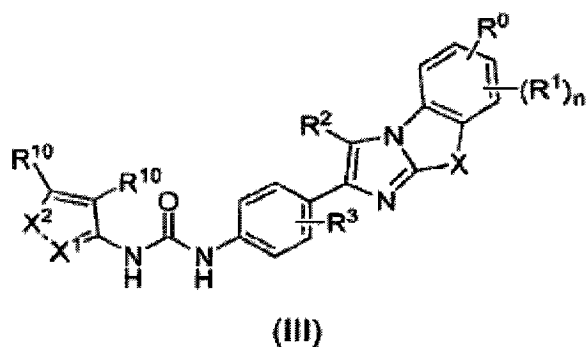
[0216] 其作为单一异构体、异构体混合物、异构体外消旋混合物、溶剂化物、水合物或前药, 或其药学上可接受的盐。

[0217] 在一实施方案中, 本发明提供的化合物具有式 (II), 其中 n 是 0-3。在一实施方案中, 本发明提供的化合物具有式 (II), 其中 n 是 0-3。

[0218] 在另一实施方案中, 本发明提供的化合物具有式 (II), 其中 R² 和 R³ 独立地选自氢、卤素或任选取代的低级烷基。

[0219] 另一方面,本发明提供的化合物具有式 (III) :

[0220]



[0221] 其中 :

[0222] X 是 -S-、-N(R⁵)- 或 -O- ;

[0223] X¹ 是 -C(R¹⁰)- 或 -N- ;

[0224] X² 是 -O- 或 -S- ;

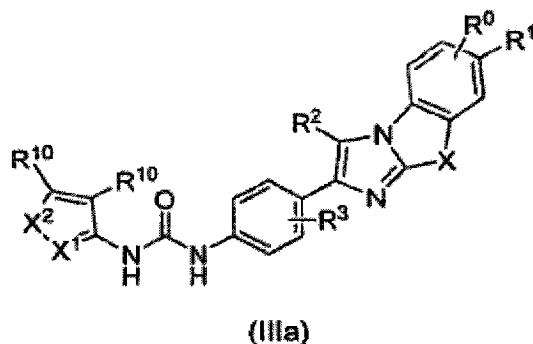
[0225] 其中 R¹⁰ 独立地选自氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基和任选取代的杂芳基 ;

[0226] 剩下的 n、R⁰、R¹、R²、R³、R⁵ 和 X 如上述式 (I) 所定义 ;

[0227] 其作为单一异构体、异构体混合物、异构体外消旋混合物、溶剂化物、水合物或前药,或其药学上可接受的盐。

[0228] 另一方面,本发明提供的化合物具有式 (IIIa) :

[0229]



[0230] 其中所述变量如本文其它部分所定义。

[0231] 在另一实施方案中,本发明提供的化合物具有式 (III),其中 X¹ 是 -N-, X² 是 -O-。

[0232] 在另一实施方案中,本发明提供的化合物具有式 (III),其中 R² 和 R³ 独立地选自氢、卤素或任选取代的低级烷基。

[0233] 另一方面,所述化合物具有式 (III),其中 :

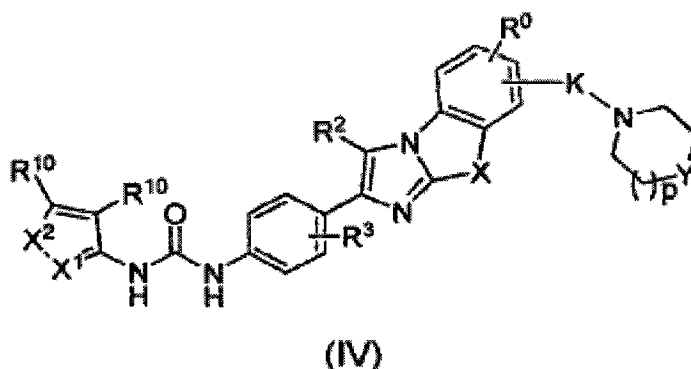
[0234] 每个 R² 独立地选自氢、卤素、硝基、氰基、任选取代的烷基、-OR¹²、-SR¹²、-N(R¹²)₂、-S(O)_tR¹³ (其中 t 是 1 或 2)、-C(O)R¹²、-C(O)OR¹²、-C(O)N(R¹²)₂、-C(O)SR¹² 或 -N(R¹²)S(O)_tR¹³ (其中 t 是 1 或 2) ;

[0235] 每个 R³ 独立地选自氢、卤素、硝基、氰基、任选取代的烷基 ;

[0236] 在一实施方案中,本发明提供的化合物具有式 (II),其中 n 是 0-3。在一实施方案中,本发明提供的化合物具有式 (II),其中 n 是 0。

[0237] 另一方面,本发明提供的化合物具有式 (IV) :

[0238]



[0239] 其中 :

[0240] K 是 $-(\text{CH}_2)_q-$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{O}(\text{CH}_2)_q-$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})-$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_q-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_q-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_q-$ 或直接的键 ;

[0241] X 是 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)-$ 或 $-\text{O}-$;

[0242] X^1 是 $-\text{C}(\text{R}^{10})-$ 或 $-\text{N}-$;

[0243] X^2 是 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}-$;

[0244] Y 是 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14})-$ 、 $-\text{C}(\text{H})\text{R}^{15}-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$;

[0245] p 是 0 到 2 的整数 ;

[0246] 每个 q 独立地是 1 到 4 的整数 ;

[0247] R^{10} 独立地选自氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、或任选取代的芳基 ;

[0248] R^{14} 独立地是氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的芳基、 $\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{13}$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$ 、或 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^{12}$;

[0249] R^{15} 独立地是氢、卤素、硝基、氰基、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的芳基、 $-\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{SR}^{12}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12})_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{13}$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^{12}$ 或 $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{13}$ (其中 t 是 1 或 2) ;

[0250] 剩下的 R^0 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^{12} 、 R^{13} 和 X 如上述式 (I) 中所定义 ;

[0251] 其作为单一异构体、异构体混合物、或异构体外消旋混合物、或溶剂化合物、或前药,或其药学上可接受的盐。

[0252] 在一实施方案中, R^{14} 是烷基或 $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{13}$ 其中 t 是 1 或 2,且 R^{13} 是烷基。在一实施方案中, R^{14} 是甲基、乙基或 $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{13}$ 其中 t 是 2,且 R^{13} 是甲基。

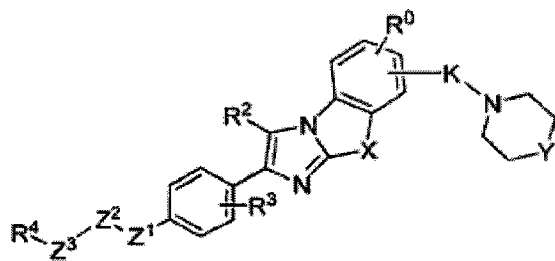
[0253] 在另一实施方案中,本发明提供的化合物具有式 (IV),其中 X^1 是 $-\text{N}-$, X^2 是 $-\text{O}-$ 。

[0254] 在另一实施方案中,本发明提供的化合物具有式 (IV),其中 R^2 和 R^3 独立地选自氢、卤素或任选取代的低级烷基。

[0255] 在另一实施方案中,本发明提供的化合物具有式 (IV),其中 R^2 和 R^3 都是氢。

[0256] 另一方面,本发明提供式 (IVa) 的化合物 :

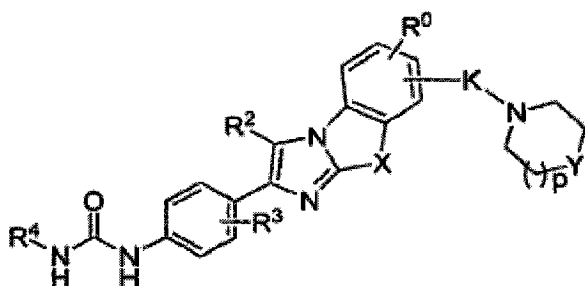
[0257]



[0258] 或其单一异构体、异构体混合物、异构体外消旋混合物、溶剂化物、前药,或其药学上可接受的盐,并且所述变量如本文其它部分所定义。

[0259] 另一方面,本发明提供式 (IVb) 的化合物:

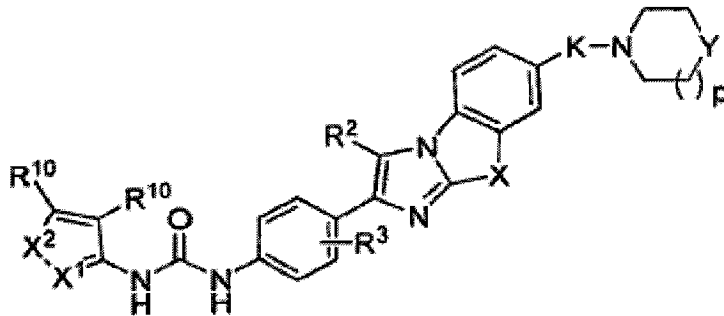
[0260]



[0261] 或单一异构体、异构体混合物、异构体外消旋混合物、溶剂化物、前药、或其药学上可接受的盐,并且所述变量如本文其它部分所定义。

[0262] 另一方面,本发明提供式 (V) 的化合物:

[0263]



(V)

[0264] 其中 K 是 $-O(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_qO-$ 、 $-(CH_2)_qO(CH_2)_q-$ 或 $-(CH_2)_q$;

[0265] p 是 0 到 2 的整数;

[0266] 每个 q 独立地是 1 到 4 的整数;

[0267] X^1 是 $-C(R^{10})-$ 或 $-N-$;

[0268] X^2 是 $-O-$ 或 $-S-$;

[0269] Y 是 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^{14})-$ 、 $-C(H)R^{15}-$ 或 $-C(O)-$, 并且 m 是 0、1、或 2;

[0270] R^{10} 独立地选自氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的环烷基或任选取代的芳基;

[0271] R^{14} 独立地是氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的芳基、 $S(O)_tR^{13}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 或 $-C(O)SR^{12}$;

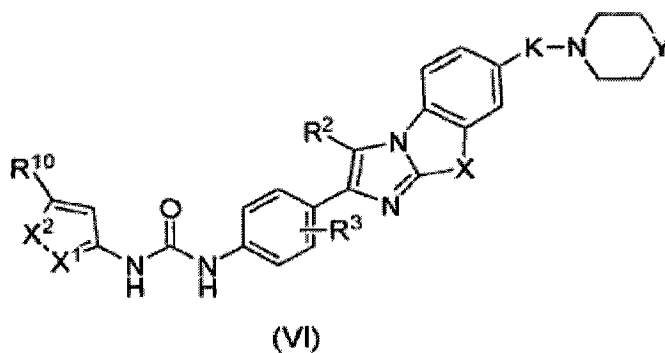
[0272] R^{15} 独立地是氢、卤素、硝基、氰基、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的芳基、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)_tR^{13}$ (其中 t 是 1 或 2)、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)SR^{12}$ 或 $-N(R^{12})S(O)_tR^{13}$ (其中 t 是 1 或 2) ;

[0273] 和剩下的 R^2 、 R^3 、 R^{12} 、 R^{13} 和 X 如上文式 (I) 所定义 ;

[0274] 其作为单一异构体、异构体混合物、异构体外消旋混合物、溶剂化物、水合物或前药, 或作为其药学上可接受的盐。

[0275] 在另一实施方案中, 本发明提供的化合物具有式 (VI) :

[0276]



[0277] 其中 K 是 $-O(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_qO-$ 或 $-(CH_2)_qO(CH_2)_q-$;

[0278] 每个 q 独立地是 1 到 4 ;

[0279] Y 是 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-N(R^{14})-$;

[0280] R^{10} 是任选取代的低级烷基 ;

[0281] R^{14} 是氢、任选取代的低级烷基或 $-S(O)_tR^{13}$;

[0282] R^{13} 是低级烷基 ; 并且 t 是 1 或 2。

[0283] 在另一实施方案中, 本发明提供的化合物具有式 (VI) :

[0284] 其中 K 是 $-(CH_2)_q-$;

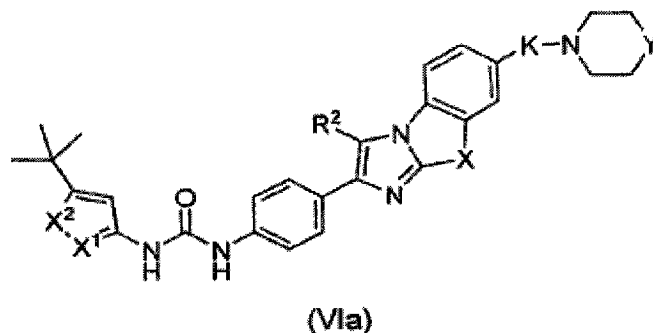
[0285] 每个 q 独立地是 1 到 4 ;

[0286] Y 是 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-N(R^{14})-$; 并且

[0287] R^{14} 是氢、任选取代的低级烷基或 $-S(O)_tR^{13}$ (其中 t 是 1 或 2)。

[0288] 在另一实施方案中, 本发明提供的化合物具有式 (VIa) :

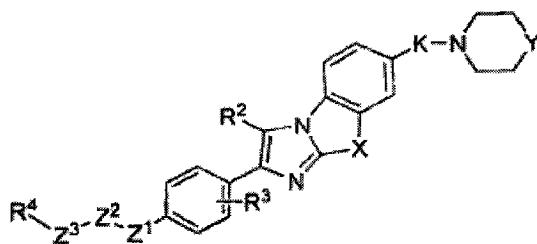
[0289]



[0290] 或单一异构体、异构体混合物、异构体外消旋混合物、溶剂化物、前药, 或作为其药学上可接受的盐, 并且所述变量如本文其它部分所定义。

[0291] 另一方面, 本发明提供具有式 (VII) 的化合物 :

[0292]

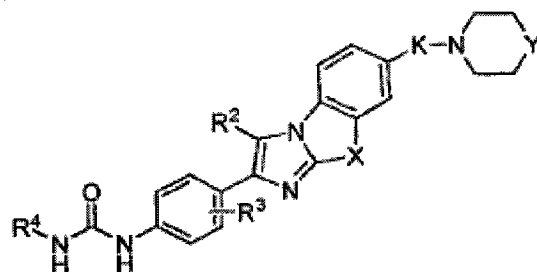


[0293] 或单一异构体、异构体混合物、异构体外消旋混合物、溶剂化物、前药、或作为其药学上可接受的盐,并且所述变量如本文其它部分所定义。

[0294] 在一实施方案中, $-Z^1Z^2Z^3-R^4$ 是 $-NHC(O)NH-R^4$ 或 $-C(O)NHR^4$ 。

[0295] 另一方面,本发明提供了具有式 (VIIa) 的化合物:

[0296]

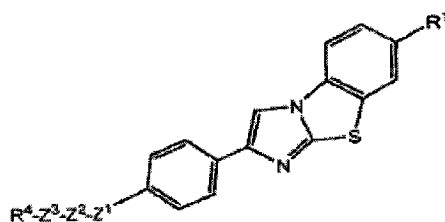


[0297] 或单一异构体、异构体混合物、异构体外消旋混合物、溶剂化物、前药,或作为其药学上可接受的盐,并且所述变量如本文其它部分所定义。

[0298] 同样感兴趣的是本发明所公开的化合物的任何药学上可接受的衍生物,包括但不限于本文所述化合物的盐、酯、烯醇醚、烯醇酯、溶剂化物、水合物和前药。

[0299] 某些示例性的化合物列于下表 A、B 和 C 中。

[0300]

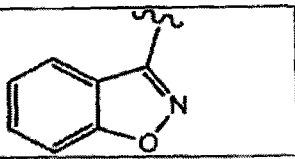

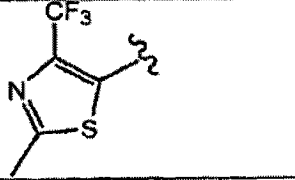

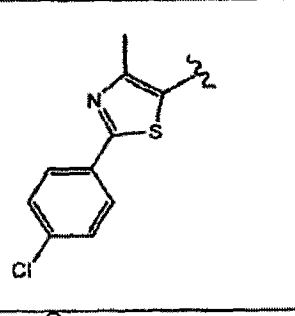
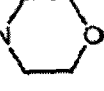
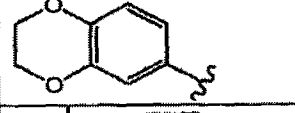
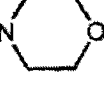


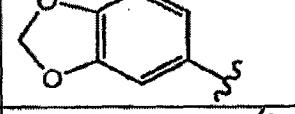

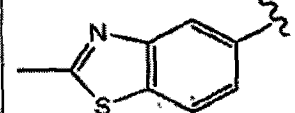



[0301] 表 A

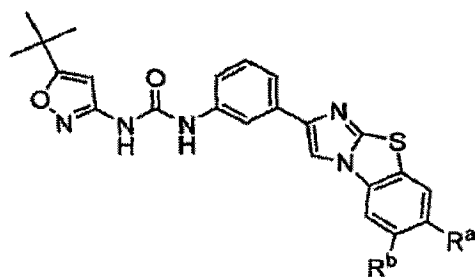
[0302]

化合物编号	R ⁴	-Z ¹ -Z ² -Z ³ -	R ¹
D2		-NHC(O)N(CH ₃)-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ N
E1		-C(O)NH-	-CH ₂ CH ₂ C(O)N

[0303]

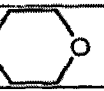
E2		-CH ₂ C(O)NH-	-OCH ₂ CH ₂ N 
E3		-C(O)NH-	-OCH ₂ CH ₂ N 
E4		-C(O)NH-	-OCH ₂ CH ₂ N 
F1		-NHC(O)NH-	-OCH ₂ CH ₂ N 
F2		-NHC(O)NH-	-OCH ₂ CH ₂ N 
F3		-NHC(O)NH-	-OCH ₂ CH ₂ N 
F8		-NHC(O)NH-	-OCH ₂ CH ₂ N 

[0304]

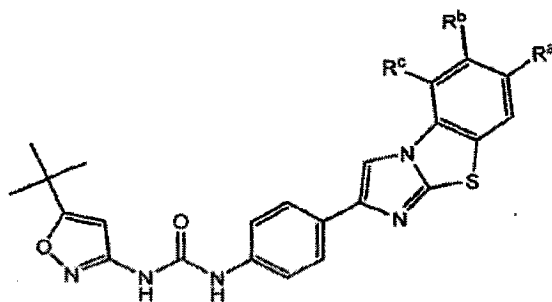


[0305] 表 B

[0306]

化合物编号	R ^a	R ^b
B13	-OCH ₂ CH ₂ N 	H
B14	-C(O)OCH ₂ CH ₃	H

[0307]















[0308] 表 C




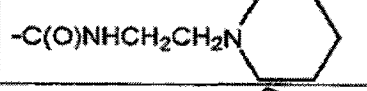
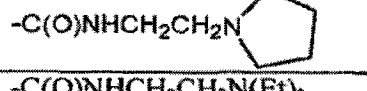


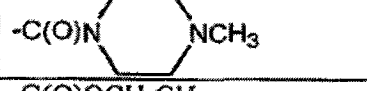
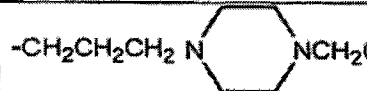






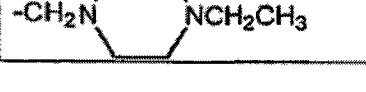
[0309]

化合物	R ^a	R ^b (位于位置6)	R ^c (位于位置5)
A1	H	H	H
A2	F	H	H
A3	Me	H	H
A4	-OH	H	H
A5	-OCH ₃	H	H
A6		H	H
A7		H	H
B1		H	H
B2		H	H
B3		H	H
B4		H	H
B5		H	H
B6		H	H
B7		H	H
B8		H	H
B9		H	H

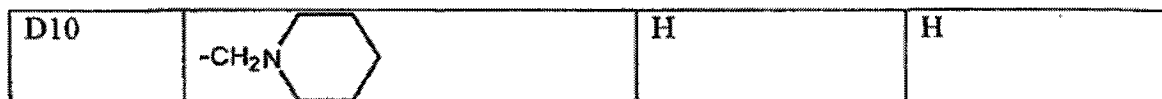
[0310]

B10	$-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$  NSO_2CH_3	H	H
B11	H	H	$-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ 
B12	H	$-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ 	H
C1	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	H	H
C2	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$	H	H
C3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	H	H
C4	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$	H	H
C5	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}$  NCH_2CH_3	H	H
C6	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}$ 	H	H
C7	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}$ 	H	H
C8	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	H	H
C9	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ 	H	H
C10	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ 	H	H
C11	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ 	H	H
C12	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Et})_2$	H	H
C13	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ 	H	H
C14	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ 	H	H
C15	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ 	H	H
C16	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Et})_2$	H	H

[0311]

C17		H	H
C18		H	H
C19		H	H
C20		H	H
C21		H	H
C22	$-C(O)NHCH_2CH_2N(Et)_2$	H	H
C23		H	H
C24		H	H
C25		H	H
C26	$-C(O)OCH_2CH_3$	H	H
C27	$-C(O)OH$	H	H
D1		H	H
D3		H	H
D4		H	H
D5		H	H
D6		H	H
D7		H	H
D8		H	H
D9		H	H

[0312]



[0313] 提供的示例性化合物包括：

[0314] 3-(2-{4-[3-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-脲基]-苯基}-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)-N-(2-吗啉-4-基-乙基)-丙酰胺；

[0315] 3-(2-{4-[3-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-脲基]-苯基}-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)-N-(2-哌啶-1-基-乙基)-丙酰胺；

[0316] 3-(2-{4-[3-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-脲基]-苯基}-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-丙酰胺；

[0317] 3-(2-{4-[3-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-脲基]-苯基}-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)-N-(2-二乙基氨基-乙基)-丙酰胺；

[0318] 1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-{4-[7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基]-苯基}-脲；

[0319] 1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-(4-{7-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基}-苯基)-脲；

[0320] 1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-{4-[7-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基]-苯基}-脲；

[0321] 1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-{4-[7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基]-苯基}-脲；

[0322] 1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-(4-{7-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基}-苯基)-脲；

[0323] 1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-(4-{7-[3-(4-甲烷磺酰基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基}-苯基)-脲；

[0324] N-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-N'-(4-{7-[3-(4-乙基-哌嗪-1-基)丙基]咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-基}苯基)-脲；

[0325] 1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-{4-[7-(3-吗啉-4-基-3-氧代-丙基)-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基]-苯基}-脲；

[0326] 3-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-1-甲基-1-{4-[7-(3-吗啉-4-基-丙基)-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基]-苯基}-脲；

[0327] 1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-{4-[7-(3-吗啉-4-基-丙基)-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基]-苯基}-脲；

[0328] N-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-N'-(4-[7-(2-吗啉-4-基-乙氧基)咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-基]苯基)-脲；

[0329] 1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-[4-(7-吗啉-4-基-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-苯基]-脲；

[0330] N-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-N'-(4-[7-(3-哌啶-1-基-丙基)咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-基]苯基)-脲；

[0331] N-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-N'-(4-[5-(2-吗啉-4-基-乙氧基)咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-基]苯基)-脲；

- [0332] 2-(2-{4-[3-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-脲基]-苯基}-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)-N-(2-吗啉-4-基-乙基)-乙酰胺；
- [0333] 2-(2-{4-[3-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-脲基]-苯基}-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)-N-(2-哌啶-1-基-乙基)-乙酰胺；
- [0334] 2-(2-{4-[3-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-脲基]-苯基}-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-乙酰胺；
- [0335] 1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-(4-{7-[2-(4-乙基-哌嗪-1-基)-2-氧代-乙基]-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基}-苯基)-脲；
- [0336] 1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-[4-(7-羟基-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-苯基]-脲；
- [0337] 1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-[4-(7-甲氧基-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-苯基]-脲；
- [0338] 1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-{4-[7-(2-二乙基氨基-乙氧基)-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基]-苯基}-脲；
- [0339] {2-[4-({(5-叔丁基异噁唑-3-基)氨基}羰基)氨基)苯基]咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-基}乙酸乙酯；
- [0340] 3-{2-[4-({(5-叔丁基异噁唑-3-基)氨基}羰基)氨基)苯基]咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-基}乙酸；
- [0341] 吡咯烷-2-羧酸 2-{4-[3-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-脲基]-苯基}-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基酯；
- [0342] 3-{2-[4-({(5-叔丁基异噁唑-3-基)氨基}羰基)氨基)苯基]咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-基}丙酸乙酯；
- [0343] 3-{2-[4-({(5-叔丁基异噁唑-3-基)氨基}羰基)氨基)苯基]咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-基}丙酸；
- [0344] 3-(2-{4-[3-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-脲基]-苯基}-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)-N,N-二乙基-丙酰胺；
- [0345] 2-(2-{4-[3-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-脲基]-苯基}-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)-N-(2-二乙基氨基-乙基)-乙酰胺；
- [0346] 2-氨基-3-甲基-丁酸 2-{4-[3-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-脲基]-苯基}-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基酯；
- [0347] 1-(4-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基-苯基)-3-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-脲；
- [0348] 1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-[4-(7-氟代-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-苯基]-脲；和
- [0349] 1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-[4-(7-甲基-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-苯基]-脲。
- [0350] 在一实施方案中，本发明提供的化合物和组合物在调节血小板衍生生长因子受体(PDGFR)亚家族的方法中是有效的，所述亚家族包括 PDGFR α 、PDGFR β 、CSF-1R、c-kit 和 Flt3。

[0351] 在一实施方案中,本发明提供的化合物和组合物可有效调节胎儿肝激酶 (“f1k”) 受体亚家族的活性,所述亚家族包括激酶插入区域 - 受体胎儿肝激酶 -1 (KDR/FLK-1)、f1k-1R、f1k-4 和 fms 类似酪氨酸激酶 (f1t-1)。

[0352] 另一方面,本发明提供的化合物和组合物可有效调节“HER”受体酪氨酸激酶亚家族的活性,所述亚家族包括 EGFR(上皮生长因子受体)、HER2、HER3 和 HER4。

[0353] 另一方面,本发明提供的化合物和组合物可有效调节胰岛素受体 (IR) 亚家族的活性,所述亚家族包括类胰岛素生长因子 I 型受体 (IGF-1R)。

[0354] 在一实施方案中,本发明提供的化合物和组合物可有效调节血管内皮生长因子 (“VEGF”) 受体亚家族的活性。

[0355] 在一实施方案中,本发明提供的化合物和组合物可有效调节成纤维细胞生长因子 (“FGF”) 受体亚家族的活性,所述亚家族包括受体 FGFR1、FGFR2、FGFR3、和 FGFR4 及其配体 FGF1、FGF2、FGF3、FGF4、FGF5、FGF6 和 FGF7。

[0356] 另一方面,本发明提供的化合物和组合物可有效调节 c-Met 受体家族的活性。

[0357] 另一方面,本发明提供的化合物和组合物可有效调节 Ab1 蛋白质酪氨酸家族的活性。

[0358] 在一实施方案中,本发明提供的化合物和组合物可有效调节类 fms 酪氨酸激酶 3 受体激酶 (FLT-3 激酶) 的活性。

[0359] 在一实施方案中,本发明提供的化合物和组合物可有效调节 Src 亚家族的活性,其包括 Src、Yes、Fyn、Lyn、Lck、Blk、Hck、Fgr 和 Yrk。

[0360] 在一实施方案中,本发明提供的化合物和组合物可有效调节一种或多种激酶的活性,所述激酶选自:sterile20、sterile11、sterile、camk 亚家族(钙调蛋白调节激酶和相关激酶)、AGC 亚家族(蛋白激酶 A、蛋白激酶 G 和蛋白激酶 C)、CMGC 亚家族(cdk、map 激酶、肝糖合成酶激酶和 clk)、sterile20 亚家族、Frk、Btk、Csk、Abl、Zap70、Fes、Fps、Fak、Jak 和 Ack(及其各自亚家族)。

[0361] 在另一实施方案中,本发明提供了使用所公开的化合物和组合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或其前药用于局部或全身治疗或预防人和兽的通过激酶活性调节或以其它方式影响的疾病、病症和不适的方法。

[0362] C. 药物组合物的配制

[0363] 本发明提供的药物组合物包含可用于预防、治疗或缓解蛋白激酶介导的疾病或其一种或多种症状的治疗有效量的一种或多种本发明提供的化合物。

[0364] 该组合物包含一种或多种本发明提供的化合物。该化合物可配制成合适的药物制剂,如用于口服的溶液、悬浮液、片剂、可分散的片剂、药丸、胶囊、粉末、持续释放的制剂或酞剂,或用于非肠道给药的无菌溶液或悬浮液,以及透皮制剂和干粉吸入剂。典型地上述化合物采用本领域公知技术和操作步骤配制成药物组合物。

[0365] 在所述组合物中,有效浓度的一种或多种化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药与合适的药物载体或运载体混合。该组合物中所述化合物的浓度是给药后能有效传递的量,其能治疗、预防或缓解一种或多种蛋白激酶介导的疾病。

[0366] 典型地,将该组合物配制成单一剂量给药。为了配制组合物,将一定重量比的化合物以有效浓度溶解、悬浮、分散或混合在选定的运载体中,从而使治疗的病症得以减轻或缓

解。适于给药本发明提供的化合物的药物载体或运载体包括任何本领域普通技术人员公知的适于具体给药方式的载体。

[0367] 此外,所述化合物可以作为唯一药物活性成分被配制成组合物或与其它活性成分组合。脂质体悬液,包括组织-靶向脂质体如肿瘤-靶向脂质体,也可用作药学上可接受的载体。这些可根据本领域普通技术人员公知的方法来制备。例如,脂质体制剂可采用本领域的公知技术来制备。简要来说,脂质体如多层囊泡(MLV)可通过将蛋磷脂酰基胆碱和脑磷脂酰丝氨酸(7:3摩尔比)在烧瓶内部干燥来形成。加入溶于不含二价阳离子的磷酸盐缓冲液(PBS)中的本发明所提供的化合物的溶液,摇动烧瓶直至脂质薄膜分散。洗涤所获得的囊泡以除去未形成胶囊的化合物,离心成为颗粒,然后在PBS中重悬。

[0368] 所述活性化合物以在治疗的患者中产生治疗有效作用而不产生不期望的副作用的足够量包含在药学上可接受的载体内。治疗有效浓度通过本文所述的体外和体内系统测试所述化合物,并可根据经验从其外推出人使用剂量来确定。

[0369] 药物组合物中的活性化合物浓度取决于该活性化合物的吸收、失活和排泄率,以及该化合物的物理化学特性、给药方案和给药量,以及本领域公知的其它因素。例如,所述传递的量足以缓解由蛋白激酶介导的疾病的一种或多种症状。

[0370] 典型地治疗有效量应当产生约0.1ng/ml到约50-100 μ g/ml的活性成分的血清浓度。所述药物组合物典型地应当提供从约0.001mg到约2000mg的化合物/每天/千克体重的剂量。可以制备药剂单位形式以提供每剂量单位形式约1mg到约1000mg,在某些实施方案中,从约10mg到约500mg、从约20mg到约250mg、或从约25mg到约100mg的必需活性成分或必要成分的组合。在某些实施方案中,可以制备该药物剂量单位形式以提供约1mg、20mg、25mg、50mg、100mg、250mg、500mg、1000mg或2000mg的必需活性成分。在某些实施方案中,制备该药物剂量单位形式以提供约50mg的必需活性成分。

[0371] 所述活性成分可以一次性给药,或分成若干较小剂量以一定时间间隔来给药。应当理解,精确的剂量和治疗持续时间是所要治疗的疾病的函数,其可采用已知的实验方法根据经验来确定,或通过体内或体外的实验数据来外推获得。应当注意浓度和剂量值也可随要缓解的症状的严重性程度而变化。进一步需要理解的是,对于任何具体对象,应当根据个体需求和进行给药或监督组合物给药的人的专业判断而随时间调整具体的给药方案,这里提出的浓度范围仅是起示例作用,不试图限制要求保护的组合物的范围或实施。

[0372] 药学上可接受的衍生物包括酸、碱、烯醇醚和酯、盐、酯、水合物、溶剂化物和前药形式。选择那些其药物动力学性质优于相应的中性化合物的衍生物。

[0373] 因此,将有效浓度或量的本发明所述的一种或多种化合物或其药学上可接受的衍生物与合适用于全身、局部给药的药物载体或运载体混合,以形成药物组合物。该化合物的量有效缓解蛋白激酶介导的疾病的一种或多种症状、或治疗或预防蛋白激酶介导的疾病。组合物中活性化合物的浓度取决于活性化合物的吸收、失活、排泄速率,以及给药方案、给药量、具体配方和本领域技术人员公知的其它因素。

[0374] 该组合物倾向于通过合适的途径给药,包括但不限于通过口服、非肠道、直肠、表面或局部地给药。对于口服给药,可以制成胶囊和片剂。该组合物呈液体、半液体或固体形式并配制成适合于每一给药途径。

[0375] 用于非肠道的、真皮内的、皮下的或局部施用的溶液或悬浮液可以包括任何的下

列成分：无菌稀释剂，如注射用水、无菌溶液、不挥发性油、聚乙二醇、甘油、丙二醇、二甲基乙酰胺或其它合成的溶剂；抗菌剂，如苄基醇和对甲基苯；抗氧化剂，如抗坏血酸和重亚硫酸钠；螯合剂，如乙二胺四乙酸 (EDTA)；缓冲剂，如乙酸酯、柠檬酸盐和磷酸盐；和用于调节紧张性的试剂，如氯化钠或葡萄糖。非肠道制剂可以封装入用玻璃、塑料或其它合适的材料制造的安瓿、一次性注射器或单或多剂量小瓶中。

[0376] 当其中的化合物显示不充分溶解时，可使用增溶化合物的方法。这些方法是本领域技术人员公知，包括但不限于使用助溶剂如二甲基亚砷 (DMSO)，使用表面活性剂如 $\text{Iwogen}^{\text{®}}$ ，或分散在水性碳酸氢钠中。

[0377] 混合或添加化合物后，得到的混合物可以是溶液、悬浮液、乳液等。得到的混合物的形式取决于若干因素，包括计划给药的方式和该化合物在选定的载体或运载体中的溶解度。在一实施方案中，有效浓度足以缓解要治疗疾病、病症或不适的症状，并可以凭经验确定。

[0378] 所述药物组合物被提供为以单位剂量形式向人和动物给药，例如包含合适量的化合物或其药学上可接受的衍生物的片剂、胶囊、药丸、粉末、颗粒、无菌非肠道溶液或悬浮液和口服溶液或悬浮液，和油 - 水乳液。该药物治疗活性的化合物及其衍生物典型地以单位剂量形式或多剂量形式配制和给药。这里使用的单位剂量形式如本领域公知是指适合于人和动物个体并单独包装的物理上分散的单位。各个单位剂量包含预定量的治疗活性化合物，其足以产生理想的治疗效果，并与需要的药物载体、运载体或稀释剂组合。单位剂量形式的例子包括安瓿和注射器，以及单独包装的片剂或胶囊。单位剂量形式可以部分给药或多份给药。多剂量形式是多个相同的单位剂量形式，其包装在一个容器中以分开的单位剂量形式给药。多剂量形式的例子包括小瓶、片剂或胶囊瓶或品脱或加仑瓶。因此，多剂量形式是没有分开包装的多个单位剂量。

[0379] 也可以制备持续释放的制剂。合适的持续 - 释放制剂的例子包括含有本发明提供的化合物的固体疏水性聚合物半透性基质，该基质呈成形的物体形式，例如薄膜或微胶囊的形式。持续 - 释放基质的例子包括聚酯、水凝胶（例如聚 (2- 羟乙基 - 甲基丙烯酸酯)、或聚乙烯醇)、聚交酯、L- 谷氨酸和乙基 -L- 谷氨酸盐的共聚物、不可降解的乙烯 - 醋酸乙烯酯、可降解的乳酸 - 羟基乙酸共聚物如 LUPRONDEPOT[™]（由乳酸 - 羟基乙酸共聚物和醋酸亮丙瑞林组成的可注射的微球体）和聚 -D-(-)-3- 羟丁酸。聚合物如乙烯 - 醋酸乙烯酯和乳酸 - 羟基乙酸能释放分子超过 100 天以上，而某些水凝胶释放蛋白质较短的时间。当形成胶囊的化合物长时间留在体内时，它们由于暴露于 37°C 的水汽中而可能会变性或凝聚，从而导致生物活性的损失和可能的结构改变。可根据涉及的作用机制来设计合理的稳定策略。例如，如果发现凝聚机制是通过硫代 - 二硫化物互换而在分子间形成的 S-S 键，则可以通过改性巯基残基、从酸性溶液冻干、控制湿气含量、使用合适的添加剂和开发特定的聚合基质组合物来实现稳定性。

[0380] 可以制备含有 0.005% 到 100% 活性成分的剂型或组合物，用无毒的载体来平衡。用于口服给药时，药学上可接受的无毒组合物是通过加入任何通用的赋形剂来形成的，该赋形剂如药物级的甘露糖醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、滑石、纤维素衍生物、交联羧甲基纤维素钠、葡萄糖、蔗糖、碳酸镁或糖精钠。这些组合物包括溶液、悬浮液、片剂、胶囊、粉末和持续释放的制剂，例如但不限于：植入物和微胶囊化的传递系统，和可生物降解的、生物相容

的聚合物,如胶原、乙烯-醋酸乙烯酯、聚酐、聚二醇酸、聚原酯、聚乳酸等。制备这些组合物的方法是本领域技术人员公知的。预期组合物可以包含约 0.001% -100%的活性成分,在某些实施方案中,约 0.1-85%,典型地为约 75-95%。

[0381] 该活性物质或药学上可接受的衍生物可与防止该化合物从体内快速清除的载体,如延时释放制剂或涂层一起制备。

[0382] 该组合物可以包含其它活性化合物以获得所需特性的组合。本发明所提供的化合物或本发明所述的其药学上可接受的衍生物也可以有利地和另一种现有技术公知对治疗一种或多种如上所述的疾病或医学上的不适,如蛋白激酶介导的疾病有价值的药学试剂一起给药来实现治疗的或预防目的。应该理解,这种联合治疗构成本发明所提供的组合物的治疗方法的另一方面。

[0383] 1. 用于口服的组合物

[0384] 口服药物剂型是固体、凝胶或液体。固体剂型是片剂、胶囊、颗粒和大块粉末。口服片剂的类型包括压缩的、咀嚼的锭剂和片剂,其可以是肠衣-涂层、糖衣-涂层或薄膜-涂层。胶囊可以是硬的或软的非泡腾的或泡腾的形式与本领域技术人员公知的其它成分联合的形式提供。

[0385] 在某些实施方案中,所述制剂是固体剂型,如胶囊或片剂。该片剂、药丸、胶囊、锭剂等可以包含任何下列成分或具有相似的性质的化合物:粘合剂、稀释剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、甜味剂、和调味剂。

[0386] 粘合剂的例子包括微晶纤维素、黄蓍树胶、葡萄糖溶液、阿拉伯胶浆、明胶溶液、砂糖和浆糊。润滑剂包括滑石、淀粉、硬脂酸镁或硬脂酸钙、石松和硬脂酸。稀释剂包括例如乳糖、砂糖、淀粉、高岭土、盐、甘露醇和磷酸二钙。助流剂包括而限于胶体二氧化硅。崩解剂包括交联羧甲基纤维素钠、淀粉羟基乙酸钠、海藻酸、玉米淀粉、马铃薯淀粉、膨润土、甲基纤维素、琼脂和羧甲基纤维素。着色剂包括,例如任何获批准的水溶性 FD 和 C 染料及其混合物;和悬浮在氧化铝水合物上的不溶于水的 FD 和 C 染料。甜味剂包括砂糖、乳糖、甘露糖醇和人造甜味剂如糖精和许多喷射干燥香精。调味剂包括从植物例如水果中提取的天然香精和能产生愉快感的化合物的合成混合物,例如但不限于:薄荷脑和水杨酸甲酯。润湿剂包括单硬脂酸丙二醇酯、单油酸山梨糖酯、月桂酸二乙二酯和聚氧乙烯月桂基醚。催吐剂-涂层包括:脂肪酸、脂肪、蜡、虫胶、氮合物虫胶和邻苯二甲酸醋酸纤维素。薄膜涂层包括羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙二醇 4000 和邻苯二甲酸醋酸纤维素。

[0387] 如果希望口服给药,所述化合物可以以组合物形式提供,以保护它远离胃的酸性环境。例如,该组合物可以配制成肠衣包裹的形式以保持其在胃中的完整性,并在肠中释放活性物质。该组合物也可以配制成与抗酸剂或其它这类成分联合的形式。

[0388] 当剂量单位形式是胶囊时,除了上述类型的物质之外,其还可包含液体载体如脂肪油。此外,剂量单位形式可以包含各种改变剂型物理形式的其它物质,例如糖涂层及其它肠衣试剂。该化合物也可以作为酞剂、悬浮液、糊浆、薄片、喷雾、口香糖等成分来给药。除了活性物质之外,糖浆可以包含作为甜味剂的砂糖和某种防腐剂、染料和着色剂和调味剂。

[0389] 该活性物质也可以与其它不损害期望活性的活性物质混合,或与那些补充期望活性的物质如抗酸药、H₂ 阻滞剂和利尿剂混合。该活性成分是本发明所述化合物或其药学上可接受的衍生物。还可包含最多约 98%重量的更高浓度的活性成分。

[0390] 包括在片剂内的药学上可接受的载体是粘合剂、润滑剂、稀释剂、崩解剂、着色剂、调味剂和润湿剂。肠衣-涂层片剂因为肠衣-涂层的存在,能抵抗胃酸的作用,且在中性或碱性肠中溶解或崩解。糖衣片是压制片,不同层的药学上可接受的物质可应用其上。薄膜-涂层片剂是已经涂有聚合物或其它合适的涂层的压制片。多压片是通过多于一个压缩循环方式应用上述提及的药学上可接受的物质来制造的压制片。着色剂也可以用于上述剂型中。调味剂和甜味剂被用于压制的片剂、糖衣涂层的片剂、多压片的和咀嚼片中。调味剂和甜味剂在形成咀嚼片和锭剂中特别有用。

[0391] 液体口服剂型包括水性溶液、乳液、悬浮液、由非泡腾颗粒和泡腾颗粒重悬的泡腾的制剂的溶液和/或悬浮液。水性溶液包括例如酞剂和糖浆。乳液或是水包油或油包水。

[0392] 酞剂是清澈的、加糖的、水醇的制剂。用于酞剂的药学上可接受的载体包括溶剂。糖浆是糖的浓缩水溶液,例如砂糖,可以包含防腐剂。乳液是二相体系,其中一种液体以小球的形式完全分散在另一种液体中。用于乳液的药学上可接受的载体是非水液体、乳化剂和防腐剂。悬浮液使用药学上可接受的悬浮剂和防腐剂。用于非泡腾颗粒的药学上可接受的物质重悬为液体口服剂型,包括稀释剂、甜味剂和润湿剂。用于泡腾颗粒的药学上可接受的物质重悬为液体口服剂型,包括有机酸和二氧化碳源。着色剂和调味剂用于上述全部剂型中。

[0393] 溶剂包括甘油、山梨糖醇、乙醇和糖浆。防腐剂的例子包括甘油、甲基和尼泊金丙酯、苯甲酸酯、苯甲酸钠和醇类。在乳液中使用的非水液体的例子包括矿物油和棉籽油。乳化剂的例子包括明胶、刺槐、黄蓍胶、膨润土和表面活性剂如聚氧乙烯去水山梨糖醇单油酸酯。悬浮剂包括羧甲基纤维素钠、果胶、黄蓍胶、Veegum 和刺槐。稀释剂包括乳糖和砂糖。甜味剂包括砂糖、糖浆、甘油和人造甜味剂如糖精。润湿剂包括单硬脂酸丙二醇酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、月桂酸二乙二酯和聚氧乙烯月桂酰醚。有机添加物包括柠檬酸和酒石酸。二氧化碳源包括碳酸氢钠和碳酸钠。着色剂包括任何批准的水溶性 FD 和 C 染料及其混合物。调味剂包括从植物例如水果中提取的天然香精和能产生愉快味觉的化合物的合成混合物。

[0394] 对于固体剂型、溶液或悬浮液,在例如碳酸丙烯酯、植物油或甘油三酸酯中时,被封装入明胶胶囊中。对于液体剂型,溶液例如聚乙二醇,可以用足够量的药学上可接受的液体载体例如水来稀释,使其容易测量便于给药。

[0395] 可选择地,液体或半固体的口服制剂可以通过将活性物质或盐溶解或分散在植物油、乙二醇、甘油三酸酯、丙二醇酯(例如碳酸丙烯酯)及其它这类载体中,并将这些溶液或悬浮液封装在硬的或软的明胶胶囊壳中来制备。其它有效的制剂包括但不限于那些包含本发明提供的化合物,二烷基化的单或多亚烷基二醇,包括但不限于:1,2-二甲氧基甲烷、二甘醇二甲醚、三甘醇二甲醚、四甘醇二甲醚、聚乙二醇-350-二甲醚、聚乙二醇-550-二甲醚、聚乙二醇-750-二甲醚,其中 350、550 和 750 是指聚乙二醇的近似平均分子量,和一种或多种抗氧化剂,如丁基化羟基甲苯(BHT)、丁基羟基苯甲醚(BHA)、没食子酸丙酯、维生素 E、对苯二酚、伞花内酯、乙醇胺、卵磷脂、脑磷脂、抗坏血酸、苹果酸、山梨糖醇、磷酸、硫代二丙酸及其酯和二硫代氨基甲酸盐。

[0396] 其它制剂包括但不限于:含水酒精溶液,包括药学上可接受的乙缩醛。用于这些制剂的醇是任何药学上可接受的、水能混溶的溶剂,其具有一或多个羟基,包括但不限于丙二

醇和乙醇。乙缩醛包括但不限于更低级烷基醛的二（更低级的烷基）乙缩醛如乙醛二乙基乙缩醛。

[0397] 在所有的实施方案中，片剂和胶囊制剂可以以本领域技术人员公知的方式包裹，以修饰或持续溶解活性成分。因此，例如它们可以用常规的体内可消化的涂层如水杨酸苯基酯、蜡和邻苯二甲酸醋酸纤维素来包衣。

[0398] 2. 注射液、溶液和乳液

[0399] 非肠道给药，一般的特征在于通过注射给药，无论是皮下、肌肉注射或是静脉内注射都是本发明所预期的。注射剂可以以常规的形式制备，作为液体溶液或悬浮液、注射前适于在液体中溶成溶液或悬浮液的固态形式、或作为乳液。合适的赋形剂例如水、盐水、葡萄糖、甘油或乙醇。此外，如果需要的话，要给药的该药物组合物也可包含少量的无毒的辅助物质，如润湿剂或乳化剂、pH 缓冲剂、稳定剂、增溶剂及其它这类试剂，例如醋酸钠、脱水山梨糖醇月桂酸酯、油酸三乙醇胺酯和环糊精。在一实施方案中，该组合物与作为赋形剂的羟丙基-β-环糊精 (HPBCD) 一起以水溶液的形式给药。在一实施方案中，该水溶液包含约 1% 到约 50% 的 HPBCD。在一实施方案中，该水溶液包含约 1%、3%、5%、10% 或约 20% 的 HPBCD。

[0400] 灌注缓释或持续-释放系统而使剂量维持恒定水平也是本发明所预期的。简要说来，本发明提供的化合物分散在固体内部基质中，例如聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、塑化或未塑化的聚氯乙烯、塑化尼龙、塑化的聚对苯二甲酸乙二醇酯、天然橡胶、聚异戊二烯、聚异丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、乙烯-醋酸乙烯酯共聚物、硅酮橡胶、聚二甲硅氧烷、硅树脂碳酸盐共聚物，亲水聚合物如丙烯酸和甲基丙烯酸酯的水凝胶、胶原、交联的聚乙烯醇和交联的部分水解的聚乙酸乙烯酯，其被一不溶于体液外围高分子膜包围，例如聚乙烯、聚丙烯、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯共聚物、硅酮橡胶、聚二甲基硅氧烷、氯丁橡胶、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、含有醋酸乙烯酯的氯乙烯共聚物、偏氯乙烯、乙烯和丙烯、离子交联聚合物聚对苯二甲酸乙二醇酯、丁基橡胶氯醇橡胶、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/醋酸乙烯酯/乙烯醇三元共聚物和乙烯/乙烯氧基乙醇共聚物。该化合物通过外围高分子膜以可控的释放速度扩散。包含于这些非肠道组合物的活性物质的百分比高度取决于其具体性质，以及该化合物的活性和个体的需要。

[0401] 所述组合物的非肠道给药包括静脉内的、皮下的和肌肉的给药。非肠道给药的制剂包括预备注射的无菌溶液、在使用前与溶剂联合的无菌干燥可溶性产品如冻干粉，包括皮下片剂、预备注射的无菌悬浮液、在使用前与赋形剂联合的无菌的干燥不溶性产品和无菌乳液。该溶液可以含水或不含水。

[0402] 如果静脉内给药，合适的载体包括：生理盐水或磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 和包含增稠剂和增溶剂的溶液，如葡萄糖、聚乙二醇和聚丙二醇及其混合物。

[0403] 用于非肠道制剂的药学上可接受的载体包括水性赋形剂、非水的赋形剂、抗菌剂、等渗剂、缓冲液、抗氧化剂、局部麻醉药、悬浮和分散剂、乳化剂、隔离或螯合剂及其它药学上可接受的物质。

[0404] 水性赋形剂的例子包括氯化钠注射液、林格注射液、等张葡萄糖注射液、无菌水注射液、葡萄糖和乳酸盐林格注射液。非水的非肠道赋形剂包括植物源的不挥发性油、棉籽油、玉米油、芝麻油和花生油。呈抗菌剂或抗真菌剂浓缩液形式的抗菌剂必须加入到用多

剂量容器包装的非肠道制剂中,其包括苯酚或甲酚、汞制剂、苯甲醇、氯代丁醇、甲基和丙基对羟基苯甲酸酯、乙基汞硫代水杨酸钠、杀藻铵和氯化苄乙氧铵。等渗剂包括氯化钠和葡萄糖。缓冲液包括磷酸酯和柠檬酸盐。抗氧化剂包括硫酸氢钠。局部麻醉药包括盐酸普鲁卡因。悬浮和分散剂包括羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。乳化剂包括聚山梨酸酯 80 (TWEEN® 80)。金属离子的隔离剂或螯合剂包括 EDTA。药物载体也包括用于水溶性赋形剂的乙醇、聚乙二醇和丙二醇,和用于 pH 值调节的氢氧化钠、盐酸、柠檬酸或乳酸。

[0405] 调节药物活性物质的浓度以使得注射液能提供有效量,从而获得期望的药学效果。如现有技术所公知,确切的剂量取决于年龄、患者或动物的体重和状况。

[0406] 非肠道制剂的单位剂量被包装在安瓿、小瓶或带针的注射器内。如现有技术中公知和实践的那样,所有用于非肠道给药的制剂必须是无菌的。

[0407] 举例来说,静脉内或动脉内灌输包含活性物质的无菌水溶液是一种有效的给药方式。另一实施方案是包含活性物质的无菌水性或油性溶液或悬浮液根据需要注入,以获得期望的药学效果。

[0408] 注射剂被设计成局部和全身给药。典型地治疗上有效的剂量是配制包含至少约 0.1% w/w 到约 90% w/w 或更大的浓度,如多于 1% w/w 的活性物质到要治疗组织中。该活性成分可一次性给药,或可分成若干较小剂量间隔一段时间给药。应当理解,精确的剂量和治疗持续时间是所要治疗的组织的函数,其可采用已知的实验方法根据经验来确定,或通过体内或体外的实验数据来推断。应当注意浓度和剂量值也可随要治疗个体的年龄而变化。进一步需要理解的是,对于任何具体对象,应当根据个体需求和进行给药或监督制剂给药的人的专业判断,随时间调整具体的给药方案,这里提出的浓度范围仅是起示例作用,不试图限制要求保护的制剂的范围或实践。

[0409] 所述化合物可以以微粉化或其它合适的形式悬浮,或可进行衍生化以获得更多可溶的活性产品或产生前药。获得的混合物的形式取决于若干因素,包括希望给药的方式和化合物在选定载体或赋形剂中的溶解度。该有效浓度需要足以满足改善疾病症状,其可以凭经验确定。

[0410] 3. 冻干粉

[0411] 本发明还关注冻干粉,其可重重新配制成溶液、乳液及其它混合物而进行给药。它们也可以重新配制和配制成为固体颗粒或凝胶剂。

[0412] 该无菌的冻干粉末是通过在合适的溶剂中溶解本发明提供的化合物或其药学上可接受的衍生物来制备的。该溶剂可以包含可提高稳定性的赋形剂,或该粉剂或该粉剂制备的重新配制溶液的其它活性成分。可用于此的赋形剂包括但不限于葡萄糖、山梨聚糖、果糖、玉米糖浆、木糖醇、甘油、葡萄糖、砂糖、羟丙基-β-环糊精 (HPBCD) 或其它的合适试剂。该溶剂也可以包含缓冲液,如柠檬酸盐、磷酸钠或磷酸钾或其它为本领域技术人员所公知的、通常呈中性 PH 值的这类缓冲液。随后无菌过滤溶液,接着在本领域技术人员公知的标准条件下冷冻干燥,从而提供目的制剂。一般地,将获得的溶液分装至用于冷冻干燥的小瓶中。每个小瓶包含单一剂量 (10-1000mg、100-500mg、10-500mg、50-250mg 或 25-100mg) 或多剂量的化合物。该冻干粉末可以在合适的条件下储存,如在约 4 度到室温下储存。

[0413] 该冻干粉采用注射用水来重新配制以提供用于非肠道给药的制剂。为了进行重新

配制,将约 1-50mg、约 5-35mg 或约 9-30mg 的冻干粉添加到每 mL 的无菌水或其它合适的载体中。精确的量取决于所选定的化合物。这种量可以凭经验确定。

[0414] 4. 局部给药

[0415] 局部混合物可以如发明所述进行制备以用于局部和全身给药。获得的混合物可以是溶液、悬浮液、乳液等,且被配制成乳膏、凝胶剂、油膏、乳液、溶液、酞剂、洗液、悬浮液、酞剂、糊剂、泡沫剂、气溶胶、灌注剂、喷剂、栓剂、绷带、透皮贴剂或任何其它适合于局部给药的制剂。

[0416] 该化合物或其药学上可接受的衍生物可以被配制成气溶胶,用于局部施用,如吸入。这些用于呼吸道给药的制剂可以是气溶胶或用于喷雾器的溶液形式,或作为用于吹入的微细粉末,其单独使用或与惰性载体如乳糖组合使用。在这种情况下,制剂颗粒典型地为具有小于 50 微米或比 10 微米更小的直径。

[0417] 所述化合物可以被配制成用于局部或表面施用,例如以凝胶、乳膏和洗液的形式局部施用到皮肤和粘膜,如眼睛中,和施用于眼睛,或脑池内或脊柱内应用。预期局部给药透皮输送,还预期施用到眼睛或粘膜,或用于吸入治疗。活性物质的鼻液单独或与其它药学上可接受的赋形剂组合给药。

[0418] 这些溶液,特别是设计用于眼科使用的溶液,可以与合适的盐一起配制成 0.01% -10% 的、pH 值为约 5-7 的等渗溶液。

[0419] 5. 用于其它给药途径的组合物

[0420] 其它的给药途径,如局部施用、透皮贴剂和直肠给药也是本发明所预期的。

[0421] 例如,用于直肠给药的药物剂型是直肠栓剂、胶囊和用于全身作用的片剂。在此使用的直肠栓剂是指用于插入直肠的固体,其在体温下熔融或软化而释放一种或多种药学或治疗学活性成分。用于直肠栓剂的药学上可接受的物质是基质或运载体和提升熔点的试剂。基质的例子包括可可脂(可可油)、甘油-明胶、聚乙二醇(聚氧乙二醇)和脂肪酸的单、双和甘油三酸酯的适当混合物。可以使用各种碱的组合。提升栓剂熔点的试剂包括鲸蜡和蜡。直肠栓剂可以通过压缩方法或压模来制备。典型的直肠栓剂的重量为约 2 到 3mg。

[0422] 用于直肠给药的片剂和胶囊是使用与口服给药制剂相同的药学上可接受的物质和通过相同的方法来制造的。

[0423] 6. 持续释放的组合物

[0424] 本发明提供的活性成分可通过控制释放方式或通过输送装置来给药,其对本领域普通技术人员来说是公知的。其例子包括但不限于在下列美国专利中描述的:专利号 3,845,770、3,916,899、3,536,809、3,598,123、和 4,008,719、5,674,533、5,059,595、5,591,767、5,120,548、5,073,543、5,639,476、5,354,556、5,639,480、5,733,566、5,739,108、5,891,474、5,922,356、5,972,891、5,980,945、5,993,855、6,045,830、6,087,324、6,113,943、6,197,350、6,248,363、6,264,970、6,267,981、6,376,461、6,419,961、6,589,548、6,613,358、6,699,500 和 6,740,634,其均全部在此引作参考。通过使用例如羟丙基甲基纤维素、其它的聚合基质、凝胶剂、渗透膜、渗透系统、多层涂层、微颗粒、脂质体、微球体或其组合,这种剂型可用于提供缓慢或控制-释放的一种或多种活性成分,从而以提供不同比例的理想释放曲线。本领域普通技术人员公知的合适的控制-释放制剂,包括本发明所述的那些,可以容易地选择以与本发明提供的活性成分一起使用。

[0425] 所有控制-释放产品都有一个共同的目标,即相对于其非控释的相同产品提高药物疗效。理想地,在药物治疗中使用最佳设计的控制-释放制剂的特征是使用最少量的药物在最短时间内治疗或控制所述病症。控制-释放制剂的优点包括延长药物活性、降低给药频率和增加病人适应性。此外,控制-释放配方可用于影响作用开始时间或其它特性,如药物血液水平,并由此影响副作用(例如不利)的产生。

[0426] 大多数控制-释放配方是被设计成最初释放一定量的药(物活性成分)以迅速产生所预期的治疗的效果,并逐渐和持续地释放其它药量以保持该治疗的或预防的水平持续一段延长的时间。为了保持该药在体内维持恒定水平,该药必须以一定速率从剂型中释放,以弥补被新陈代谢和排出体内的药量。活性成分的控制-释放可通过各种条件来刺激,其包括但不限于 pH 值、温度、酶、水或其它生理条件或化合物。

[0427] 在某个实施方案中,所述试剂可以使用静脉内灌输、可植入的渗透泵、透皮贴剂、脂质体或其它给药方式给药。在一实施方案中,可以使用泵。在另一实施方案中,可以使用聚合材料。在另一实施方案中,控制释放系统可以被置于治疗靶位点附近,即由此仅需要全身剂量的一部分。在一些实施方案中,控制释放的装置被导入到个体中不适当活化的免疫位点或肿瘤附近。该活性成分可以分散于固体内部基质中,例如聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、塑化或未塑化的聚氯乙烯、塑化尼龙、塑化的聚对苯二甲酸乙二醇酯、天然橡胶、聚异戊二烯、聚异丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、乙烯-醋酸乙烯酯共聚物、硅酮橡胶、聚二甲硅氧烷、硅树脂碳酸盐共聚物,亲水聚合物如丙烯酸和甲基丙烯酸酯的水凝胶、胶原、交联的聚乙烯醇和交联的部分水解的聚乙酸乙烯酯,其被一不溶于体液的外围高分子膜包围,例如聚乙烯、聚丙烯、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、乙烯/乙酸乙酯共聚物、硅酮橡胶、聚二甲基硅氧烷、氯丁橡胶、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、含有醋酸乙烯酯的氯乙烯共聚物、偏氯乙烯、乙烯和丙烯、离子交联聚合物聚对苯二甲酸乙二醇酯、丁基橡胶氯醇橡胶、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/醋酸乙烯酯/乙烯醇三元共聚物和乙烯/乙烯氧基乙醇共聚物。该活性成分通过外围高分子膜以可控的释放速度扩散。包含于这些非肠道组合物的活性物质的百分比高度取决于其具体性质,以及个体的需要。

[0428] 7. 靶向制剂

[0429] 本发明所提供的化合物或其药学上可接受的衍生物也可以配制成靶向特定的组织、受体或要治疗个体身体的其它区域。许多这种靶向方法是本领域技术人员公知的。所有这些靶向方法在此预期用于本发明的组合物。靶向方法的非限制性的例子参见下列美国专利:专利号 6,316,652、6,274,552、6,271,359、6,253,872、6,139,865、6,131,570、6,120,751、6,071,495、6,060,082、6,048,736、6,039,975、6,004,534、5,985,307、5,972,366、5,900,252、5,840,674、5,759,542 和 5,709,874。

[0430] 在一实施方案中,脂质体悬浮液,包括组织-靶向脂质体如肿瘤-靶向脂质体,也可用作药学上可接受的载体。这些可以根据本领域公知的方法来制备。简要来说,脂质体如多层囊泡(MLV)可通过将蛋磷脂酰基胆碱和脑磷脂酰丝氨酸(7:3 摩尔比)在烧瓶内部干燥来形成。加入溶于不含二价阳离子的磷酸盐缓冲液(PBS)中的本发明提供的化合物溶液,摇动烧瓶直至脂质薄膜分散。洗涤所获得的囊泡以除去未形成胶囊的化合物,离心成为颗粒,然后重悬于 PBS。

[0431] D. 化合物活性评价

[0432] 标准生理学、药理学和生物化学方法可用来检测该化合物以确定那些具有选择性地调节激酶活性生物学活性的化合物。

[0433] 这些检测包括例如生物化学检测如结合检测、放射性结合检测、荧光偏振检测、基于荧光能量共振转移 (FRET) 的检测 (通常参见 Glickman 等, *Biomolecular Screening*, 7 No. 13-10 (2002)), 以及各种基于细胞的检测。

[0434] 高通量的筛选系统可商业获得 (例如参见 zymark Corp., Hopkinton, MA; Air Technical Industries, Mentor, OH; Beckman Instruments Inc., Fullerton, CA; Precision Systems Inc., Natick, MA), 其能使这些检测以高通量的模式运行。这些系统通常自动运行整个程序, 包括所有取样和试剂移液、液体分散、计时培育、和对适于该检测的检测器中的微孔板进行最终的读数。这些配置的系统提供高通量和快速启动, 以及高度的适应性和用户化。这些系统的制造商为各种高通量系统提供详细的方案。因此, 例如, Zymark Corp. 提供了描述用于检测基因转录、配体结合等调节的筛选系统的技术手册。

[0435] 在一实施方案中, 在体外检测抑制。在特定实施方案中, 通过磷酸化作用检测来评价抑制。任何合适的磷酸化作用检测均可采用。例如, 膜的自身磷酸化检测、完整细胞中受体自身磷酸化检测和 ELISA's 均可采用。例如参见 Gazit 等 *J. Med. Chem.* (1996) 39: 2170-2177, 第 18 章, *Current Protocols in Molecular Biology* (Ausubel 等编, 2001)。

[0436] 此外, 各种基于细胞的检测方法可以成功地用于筛选检测, 以确定和显示本发明提供的化合物的特异性。用于这类检测的细胞包括野生型或突变型细胞。在一实施方案中, 该野生型激酶, 其不是自发活化的, 但可在二聚化下被激活。例如, 突变株 FLT3 激酶通过活化域中的内部串联双突变或点突变而自发活化。合适的细胞包括那些来源于患者样品细胞培养物的细胞和通过使用常规分子生物学技术例如逆转录病毒转导、转染、诱变等而得到的细胞。示例性的细胞包括采用, 例如 MSCV 逆转录病毒构建体 FLT3-ITD 转导的 Ba/F3 或 32Dc13 细胞 (Kelly 等, 2002); Molm-13 和 Molm4 细胞系 (Fujisaki Cell Center, Okayama, Japan); HL60 (AML-M3), AML193 (AML-M5), KG-1, KG-1a, CRL-1873, CRL-9591 和 THP-1 (American Tissue Culture Collection, Bethesda, MD); 或任何合适的来源于造血系统恶性肿瘤的患者的细胞系。

[0437] 在一些实施方案中, 本发明所描述的化合物显著抑制受体酪氨酸激酶。受体酪氨酸激酶活性的显著抑制是指 IC_{50} 小于或等于 $100 \mu M$ 。在一实施方案中, 该化合物可以以 IC_{50} 小于或等于 $50 \mu M$ 抑制活性, 在其它实施方案中, 小于或等于 $10 \mu M$, 在其它实施方案中, 小于 $1 \mu M$, 小于 $100nM$ 或比小于 $50nM$ 抑制活性。更低的 IC_{50} 是优选的, 因为 IC_{50} 提供化合物体内效果的指示。现有技术公知的其它因素, 如化合物半衰期、生物学分布和毒性也应该在治疗应用中考虑。这些因素可使具有低 IC_{50} 的化合物比具有高 IC_{50} 的化合物具有更好的体内效果。在一实施方案中, 抑制活性的化合物以其中酪氨酸磷酸化即 IC_{50} 低于其细胞毒素的效果即 LD_{50} 的剂量给药。

[0438] 化合物的结合可以采用暴露于噬菌体头部外表面的融合蛋白的噬菌体展示方法来确定, 例如使用如 Fabian 等所述的基于亲合的噬菌体展示筛选系统 (*Natbiotechnol.* 2005 23 (3): 329-36)。该方法使用竞争性结合检测确定了目的化合物对蛋白的亲合力, 其中所述蛋白作为 T7 噬菌体表面的融合蛋白表达。该检测采用由目的激酶标记的噬菌体, 和与要测试的化合物结合的固定饵。与激酶直接或间接结合的测试化合物

与固定饵竞争,并防止噬菌体-标记的激酶结合到固体支持物上。如果该化合物不与激酶结合,则标记的噬菌体可通过激酶和固定饵之间的相互作用与固体支持物结合。该结果可以通过确定与载体结合的融合蛋白的量来读出,其可通过传统的噬菌斑法或通过使用噬菌体基因组作为模板的定量 PCR(QPCR) 来完成。

[0439] E. 化合物和组合物的使用方法

[0440] 本发明还提供了使用所公开的化合物和组合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或其前药来治疗、预防或缓解由蛋白激酶活性介导或者以其它方式影响的疾病或病症,或由蛋白激酶活性介导或者以其它方式影响的疾病或病症的一种或多种症状(参见 Krause 和 Van Etten, *N Engl JMed*(2005) 353(2) :172-187, Blume-Jensen 和 Hunter, *Nature*(2001) 411(17) :355-365 和 Plowman 等. *DN & P*, 7 :334-339(1994))。与上述描述一致,这些疾病或病症包括但不限于:

[0441] 1) 癌症,包括 Kit- 介导的癌症、腺癌、鳞状细胞癌、腺鳞癌、畸胎瘤、头和颈癌、脑癌、颅内癌、恶性胶质瘤包括 PDGFR- 介导的恶性胶质瘤、多形性胶质母细胞瘤包括 PDGFR- 介导的多形性胶质母细胞瘤、神经母细胞瘤、喉癌、多发性内分泌瘤 2A 和 2B(MENS2A 和 MENS2B) 包括 RET- 介导的 MENS、甲状腺癌包括突发的和家族的甲状腺髓样癌、甲状腺乳头状癌、甲状旁腺癌包括任何 RET- 介导的甲状腺癌、滤泡状腺癌、甲状腺未分化癌、支气管类癌、小细胞未分化癌、肺癌、小细胞肺癌包括 f1t-3 和 / 或 Kit- 介导的小细胞肺癌、胃 / 癌、胃肠癌、胃肠基质肿瘤 (GIST) 包括 Kit- 介导的 GIST 和 PDGFR α - 介导的 GIST、结肠癌、结肠直肠癌、胰腺癌、胰岛细胞癌、肝癌、转移向肝脏的癌、膀胱癌、肾细胞癌包括 PDGFR- 介导肾细胞癌、泌尿生殖道癌、卵巢癌包括 Kit- 介导和 / 或 PDGFR- 介导的卵巢癌、子宫内膜癌包括 CSF-1R- 介导的子宫内膜癌、宫颈癌、乳腺癌包括 F1t-3- 介导和 / 或 PDGFR- 介导的乳腺癌、前列腺癌包括 Kit- 介导的前列腺癌、生殖细胞肿瘤包括 Kit- 介导的生殖细胞肿瘤、精原细胞瘤包括 Kit- 介导的精原细胞瘤、无性细胞瘤包括 Kit- 介导的无性细胞瘤、黑色素瘤包括 PDGFR- 介导的黑色素瘤、转移向骨的癌包括 CSF-1R- 介导的骨转移癌、转移性肿瘤包括 VEGFR- 介导的肿瘤、基质瘤、神经内分泌瘤、肿瘤血管生成包括 VEGFR- 介导的肿瘤血管生成、混合中胚叶肿瘤;

[0442] b) 肉瘤,包括 PDGFR- 介导的肉瘤、骨肉瘤、骨原发性肉瘤、骨癌、神经胶质瘤包括 PDGFR- 介导和 / 或 CSF-1R- 介导的神经胶质瘤、星形细胞瘤、血管瘤包括 VEGFR- 介导的血管瘤、卡波西氏肉瘤、癌肉瘤、血管肉瘤包括 VEGFR3- 介导的血管肉瘤、淋巴管肉瘤包括 VEGFR3- 介导的淋巴管肉瘤;

[0443] c) 骨髓瘤、白血病、骨髓增生性疾病、急性髓性白血病 (AML) 包括 f1t-3 介导和 / 或 KIT- 介导的和 / 或 CSF1R- 介导的急性髓性白血病、慢性髓性白血病 (CML) 包括 F1t-3- 介导和 / 或 PDGFR- 介导的慢性髓性白血病、脊髓发育不良白血病包括 F1t-3- 介导的脊髓发育不良白血病、脊髓发育不良综合症、包括 F1t-3 介导和 / 或 Kit- 介导的脊髓发育不良综合症、原发性嗜酸粒细胞增多综合症 (HES) 包括 PDGFR- 介导的 HES、慢性嗜曙红细胞白血病 (CEL) 包括 PDGFR- 介导的 CEL、慢性骨髓单核细胞白血病 (CMML)、肥大细胞白血病包括 Kit- 介导的肥大细胞白血病、或系统性肥大细胞增多症包括 Kit- 介导的系统性肥大细胞增多症;和

[0444] d) 淋巴瘤、淋巴组织增生性疾病、急性淋巴母细胞白血病 (ALL)、B- 细胞急性淋巴

母细胞白血病、T- 细胞急性淋巴母细胞白血病、原始自然杀伤 (NK) 细胞白血病、B- 细胞淋巴瘤、T- 细胞淋巴瘤、和原始自然杀伤 (NK) 细胞淋巴瘤、任何都可以是 Flt-3 介导和 / 或 PDGFR- 介导的、朗氏细胞组织细胞增多症、包括 CSF-1R- 介导和 Flt-3- 介导的朗氏细胞组织细胞增多症、肥大细胞肿瘤和肥大细胞增多症；

[0445] 2) 非恶性的增殖疾病；动脉粥样硬化包括 PDGFR- 介导的动脉粥样硬化、血管成形术后的再狭窄包括 PDGFR- 介导的再狭窄、和纤维增生扩散紊乱如闭塞性细支气管炎和原发性骨髓纤维化，其中两者都可以是 PDGFR- 介导的；

[0446] 3) 与免疫的能障碍有关的炎性疾病或病症、免疫缺陷、免疫调节、自体免疫疾病、组织移植排斥、移植物抗宿主病、伤口愈合、肾病、多发性硬化、甲状腺炎、I 型糖尿病、结节病、过敏性鼻炎、炎症性肠病包括克罗恩氏病和溃疡性结肠炎 (UC)、全身性红斑狼疮 (SLE)、关节炎、骨关节炎、风湿性关节炎、骨质疏松症、哮喘和慢性阻塞性肺病 (COPD)，包括任何上述疾病，其是 Flt-3- 介导和 / 或 CSF-1R- 介导；和

[0447] 4) 由病毒或细菌性病原体介导的感染性疾病和脓血症，包括 KIT- 介导的脓血症。

[0448] 还提供了用于在细胞、组织或整个机体中调节激酶的所述活性、或亚细胞分布的方法，其使用本发明提供的化合物和组合物或其药学上可接受的衍生物。

[0449] 高度感兴趣的激酶，即介导一种或多种上述疾病或病症的激酶包括但不限于以下酶：

[0450] 1) 血小板衍生生长因子受体 (PDGFR) 亚家族，其包括 PDGFR α 、PDGFR β 、CSF-1R、Kit 和 Flt3；

[0451] 2) 血管内皮细胞生长因子 (VEGF) 受体亚家族，其包括 VEGFR1 (Flt1)、VEGFR2 (KDR 或 Flk1) 和 VEGFR3 (Flt4)；

[0452] 3) 胰岛素受体 (IR) 亚家族，其包括胰岛素样生长因子 I 型受体 (IGF-1R)；

[0453] 4) Ret；

[0454] 5) HER (EGFR) 亚家族；

[0455] 6) FGFR 亚家族；

[0456] 7) HGFR (Met) 亚家族；

[0457] 8) AbI 蛋白质酪氨酸亚家族；

[0458] 9) Src 亚家族，其包括 Src、Yes1、Fyn、Lyn、Lck、Blk、Hck、Fgr 和 Yrk；

[0459] 10) Frk、Btk、Csk、AbI、Syk、Fes、Fps、Fak、Jak 和 Ack (和它们各自的亚家族)；

[0460] 11) 选自前列腺 - 来源的 Sterile 20、Sterile 11 和 Sterile 7 的激酶；

[0461] 12) cam 激酶亚家族 (钙调蛋白调控激酶和相关激酶)；

[0462] 13) AGC 亚家族；和

[0463] 14) CMGC 亚家族 (cdk、map 激酶、糖原合成酶激酶和 clk)。

[0464] F. 联合疗法

[0465] 此外，本领域普通技术人员能够理解本发明所提供的化合物、异构体、前体药物和药学上可接受的衍生物，包括药物组合物和包含这些化合物的制剂，可广泛应用于联合治疗以治疗上述不适和疾病。因此，本发明预期将本发明所提供的化合物、异构体、前体药物和药学上可接受的衍生物与其它活性药物试剂联合使用，以用于治疗本发明所述的疾病 / 不适。

[0466] 在一实施方案中,这些其它药物试剂包括但不限于抗癌剂和消炎药。

[0467] 本发明所提供的化合物或组合物或其药学上可接受的衍生物可以在一种或多种上述试剂给药的同时、之前或之后给药。

[0468] 还提供了药物组合物,其包含本发明所提供的化合物或其药学上可接受的衍生物,和一种或多种上述试剂。

[0469] 还提供联合疗法,其治疗或预防症状、或与癌症和相关疾病和病症相关的并发症的发生,该疗法包括向有此需要的个体给予一种本发明所公开的化合物或组合物、或其药学上可接受的衍生物,和一或多种抗癌剂。

[0470] G. 化合物的制备

[0471] 本发明所提供的合成实施例的起始原料可以通过商业途径购买,或通过文献方法来获得(例如 March Advanced Organic Chemistry :Reactions, Mechanisms, and Structure, (1992)4th Ed. ;Wiley Interscience, New York)。所有通过商业途径购买的化合物可不需要进一步的纯化就使用,除非另有说明。 CDCl_3 (99.8% D, Cambridge Isotope Laboratories) 在所有示出的实验中使用。质子 (^1H) 核磁共振 (NMR) 谱采用 Bruker Avance 300MHz 核磁共振波谱仪记录。显著的峰值列表一般包括:质子的数量、和多重性 (s, 单峰; d, 双峰; t, 三峰; q, 四峰; m, 多峰; br s, 宽的单峰)。化学位移是以相对于四甲基硅烷的百万分之一 (δ) 来记载的。低分辨率的质谱 (MS) 是作为电喷射离子化作用 (ESI) 质谱获得的,其使用反向-相条件 (乙腈/水, 0.05% 乙酸) 记录在 Shimadzu HPLC/MS 仪器上。HPLC 是使用 Varian HPLC 系统和柱来进行的。快速柱层析法是采用 Merck Silica 60 (230-400 目) 按照标准方案 (Still 等 (1978) J. Org. Chem. 43 :2923) 来进行的。

[0472] 应当理解在下面的说明书中,仅当其结果在标准条件下能获得稳定的化合物时,结构式中所述的取代基和 / 或变量的组合才被允许。

[0473] 本领域普通技术人员也能够意识到,在下述工艺中,中间体化合物的官能团可能需要用合适的保护基来保护。这些官能团包括羟基、氨基、巯基和羧酸。羟基的合适的保护基包括:三烷基甲硅烷基、或二芳基烷基甲硅烷基(例如叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或三甲基甲硅烷基)、四氢吡喃基、苄基等。氨基的合适的保护基有:咪基和胍基,包括叔丁氧基羰基、苄氧基羰基等。用于巯基的合适的保护基包括: $-\text{C}(\text{O})-\text{R}$ (其中 R 是烷基、芳基或芳烷基)、对甲氧苯甲基、三苯甲基等。用于羧酸的合适的保护基包括:烷基、芳基或芳烷基酯。

[0474] 保护基可以根据标准技术添加或除去,这对于本领域普通技术人员是公知的,并在此描述。保护基使用的详细描述参见 Green, T. W. 和 P. G. M. Wutz, Protective Groups in Organic Synthesis (1991), 第二版, Wiley-Interscience。

[0475] 对本领域技术人员来说可以容易地确定各个取代基的哪一种选择可用于各种方案的反应条件。此外,取代基选自本说明书上述指出的组分,并且可以根据本领域技术人员公知的方案添加至起始原料,中间体和 / 或最终产物上。

[0476] 显然本文提供的化合物也可以以一种或多种异构体形式存在,即 E/Z 异构体、对映体和 / 或非对映体。

[0477] 结构式 (I) 的化合物一般可根据下述方案来制备,除非另作说明,各取代基 R^1 - R^3 、X、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 R^4 如概述部分所定义。

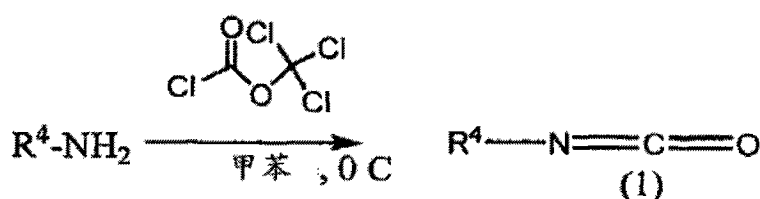
[0478] 通用合成方案和实施例

[0479] 通过下列的合成方案和实施例来进一步说明具体实施方案,其不应当认为是任何方式的限制。用于生成数据的实验程序将在下文中详细探讨。对于这里所有的制剂、多个剂量可按照本领域公知技术按比例配比。涂层、层和密封胶囊采用用于该目的的常规设备以常规方式来应用。

[0480] 主题物质已以说明性的方式进行了描述,能够理解使用术语是为了说明其性质而不是限制。由此,本领域普通技术人员能够意识到条件,例如溶剂的选择、反应温度、体积、反应时间虽然可以改变,但仍然能制造出所要求的化合物。此外,本领域普通技术人员能够意识到,下面实施例中提供的多种试剂可用其它合适的试剂来代替。例如参见 Smith & March, *Advanced Organic Chemistry*, 第 5 版 (2001)。

[0481] 脲衍生物的常规合成 - 方案 1

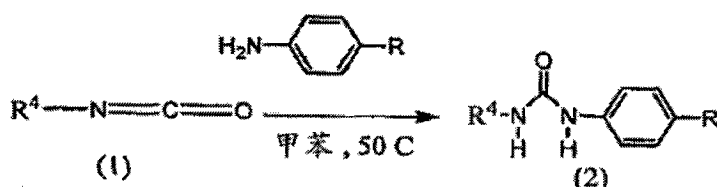
[0482]



[0483] 某种脲可以通过产生异氰酸根合中间体,接着将其与苯胺衍生物反应来形成。异氰酸根合中间体 (1) 的最初产生可通过相应的胺衍生物在干燥甲苯中、在 0°C 下通过逐滴地添加氯甲酸三氯甲酯 (1.1eq) 反应来实现。典型地反应是在 0°C 下搅拌,并允许加热到室温过夜。然后除去溶剂,并将获得的混合物在合适的溶剂体系例如乙酸乙酯中再结晶来完成。

[0484] 中间体 (1) 然后能与适当的取代的苯胺衍生物反应以形成相应的脲。

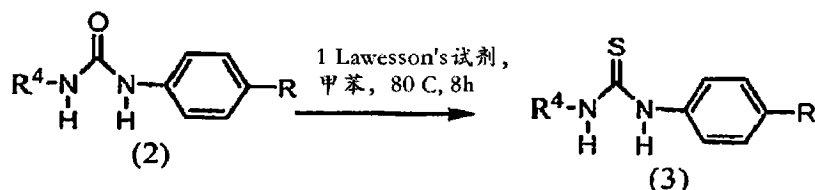
[0485]



[0486] 一般地,相应的异氰酸酯衍生物 (1) 与溶于甲苯的适当的取代苯胺 (1eq) 在升高的温度下反应。该反应一般允许在 50°C 下搅拌 3 到 6 个小时。在反应完成后,除去溶剂并用 HPLC 纯化混合物。

[0487] 脲转化为硫脲 - 方案 2

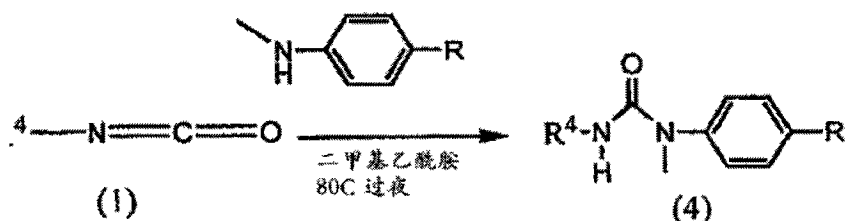
[0488]



[0489] 脲可以通过使用 Lawesson's 试剂转变成硫脲。通常, Lawesson's 试剂被加入到甲苯中的起始脲中,反应加热到 100°C 下 8 小时,然后冷却,在真空中除去溶剂,通过 HPLC 纯化硫脲。

[0490] N-取代脲的合成 - 方案 3

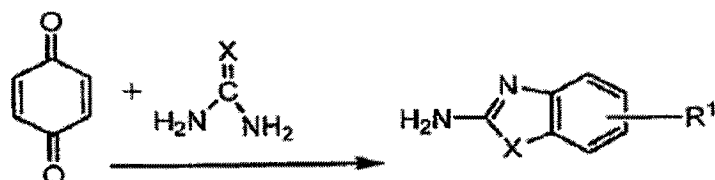
[0491]



[0492] 可以生成 N-取代脲,只要 R 不包含反应性伯或仲胺。一般地,相应的溶于二甲基乙酰胺的异氰酸酯溶液被加入到相应 N-烷基苯胺衍生物溶液中,该混合物加热至 80°C 过夜。冷却到室温后,加入水,用 EtOAc 萃取混合物。结合的有机相用盐水洗涤,用硫酸镁干燥并蒸发。产物的纯化可以通过快速柱层析法(例如通过硅胶,使用己烷,0-50% EtOAc 作为溶剂体系)来完成。

[0493] 苯并噻唑和苯并噁唑衍生物的一般合成 - 方案 4

[0494]



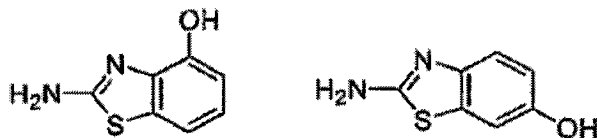
[0495] X = S 或 O

[0496] 合适的 2-氨基 6-羟基苯并衍生物可以根据稍微修改的 Lau 和 Gompf :J. Org. Chem. 1970, 35, 4103-4108 文献方法来制备。一般地,溶于乙醇和浓盐酸混合物的硫脲或脲的搅拌溶液,添加到溶于热乙醇的 1,4-苯醌溶液中。该反应一般在室温下搅拌 24 小时,然后浓缩至干燥。残基物和热乙醇一起研磨,获得的固体进行过滤并干燥。游离碱是通过在水中溶解盐酸盐,用醋酸钠中和,并过滤收集固体获得的。获得的化合物在下面使用以形成相应的苯基衍生物。

[0497] 苯并噻唑异构体的一般合成 - 方案 5

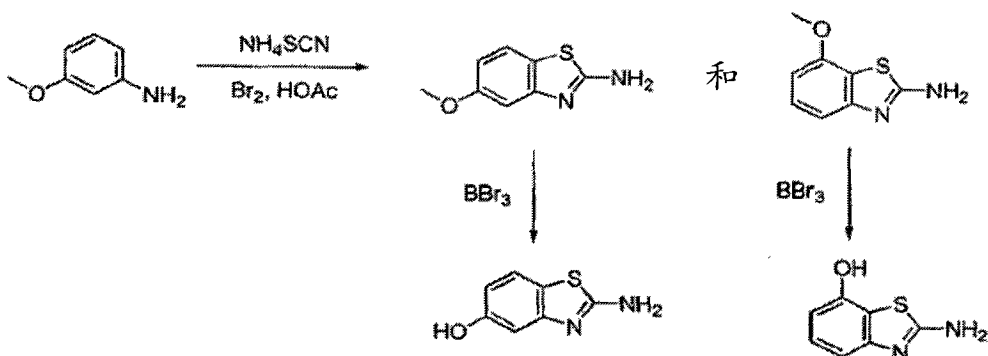
[0498] 如下显示的两种苯并噻唑异构体 (2-氨基 - 苯并噻唑 -4 醇和 2-氨基 - 苯并噻唑 -6 醇) 是可通过商业途径购买的。

[0499]



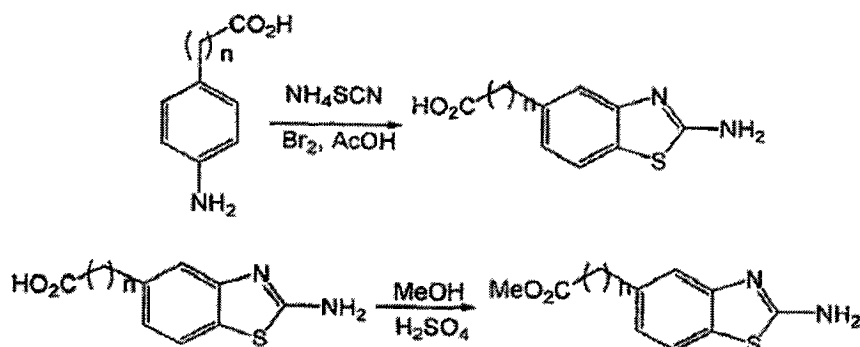
[0500] 无法通过商业途径购买的两种衍生物 (2-氨基 - 苯并噻唑 -5 醇和 2-氨基 - 苯并噻唑 -7 醇) 可以通过用硫氰酸铵环化 3-甲氧基苯胺,接着用三溴化硼脱甲基来获得,如下所示:

[0501]



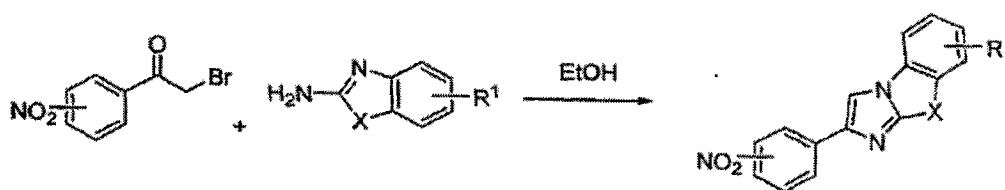
[0502] 在苯并噻唑上的酯取代可以通过用硫氰酸铵环化 (4-氨基)-苯乙酸,接着用滴加的溶于甲醇的浓硫酸溶液甲基化来获得,表示如下:

[0503]



[0504] 苯基衍生物的常规合成 - 方案 6

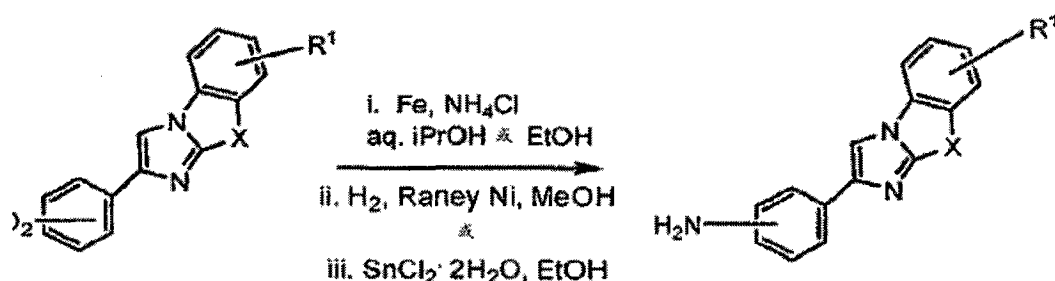
[0505]



[0506] 来自方案 4 和 5 的反应产物与溶于乙醇的 2'-溴基-4-硝基苯乙酮溶液反应,一般加热回流过夜。然后将溶液在冰-水浴中冷却到 0°C,通过真空过滤收集产物。在真空下用 P₂O₅ 干燥后,分离产物。

[0507] 通用还原步骤 - 方案 7

[0508]

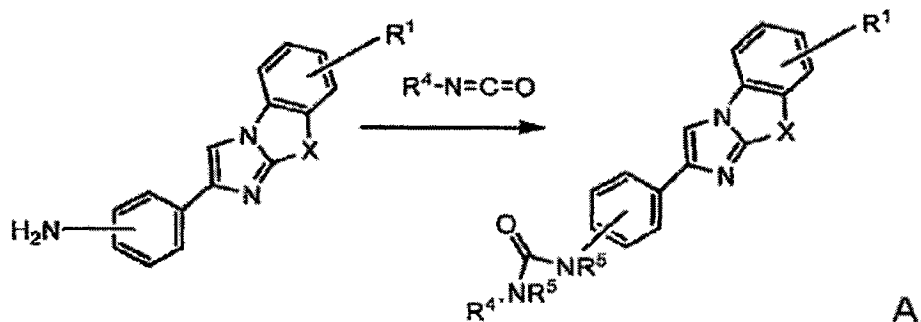


[0509] 如 i、ii 或 iii 中所示的任何标准的过渡金属-介导的反应均可用于将硝基还原成胺。硫-介导的还原或任何其它本领域公知的还原法均可用于还原硝基。一般地,将氯化铵和铁粉 (i) 加入到来自方案 6 的中间体在合适溶剂中 (异丙醇/水 (3:1) 或 70% 乙醇) 的悬浮液中,然后加热回流 3 小时,并强烈搅拌过夜。获得的混合物通过 Celite 过滤,

滤饼用热的异丙醇 (150mL) 洗涤。浓缩滤液, 倒入饱和碳酸氢钠中, 用二氯甲烷萃取 3 次。合并的有机相用 $MgSO_4$ 干燥、浓缩, 获得还原的中间体。在一可选择的反应顺序中, 其中 R_1 基在最后一步修饰成增溶基, 来自方案 6 的中间体在乙醇中的悬浮液可与氯化锡 (iii) 混合, 并加热至约 $95^\circ C$ 过夜。然后用水稀释该混合物, 用 $NaHCO_3$ 调节 pH 值到约 pH 为 8, 用二氯甲烷萃取 3 次。用 $MgSO_4$ 干燥合并的有机相, 浓缩获得还原的中间体。

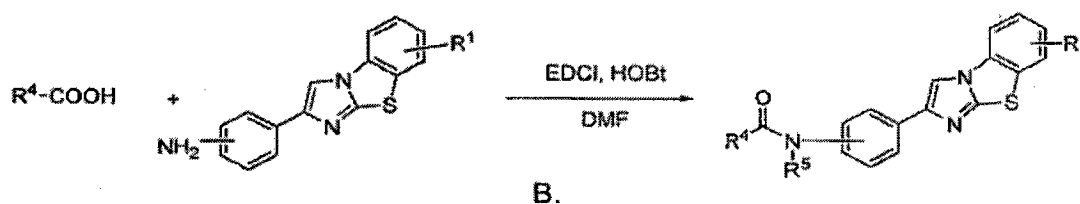
[0510] 通用胺偶联反应 - 方案 8

[0511]



[0512] A. 为了形成脲, 上述中间体的悬浮液通常与溶于甲苯或相等的疏质子溶剂中的合适的异氰酸酯起反应, 在 $40-120^\circ C$ 下加热过夜。通过加入二氯甲烷和含有少量甲醇的水的混合物来淬灭反应, 并用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液中和。用二氯甲烷萃取水相两次, 用 $MgSO_4$ 干燥合并的有机相萃取物并过滤。浓缩滤液, 并加入乙醚以沉淀产物。通过过滤收集沉淀物, 用乙醚洗涤, 并在真空下干燥以获得游离碱。

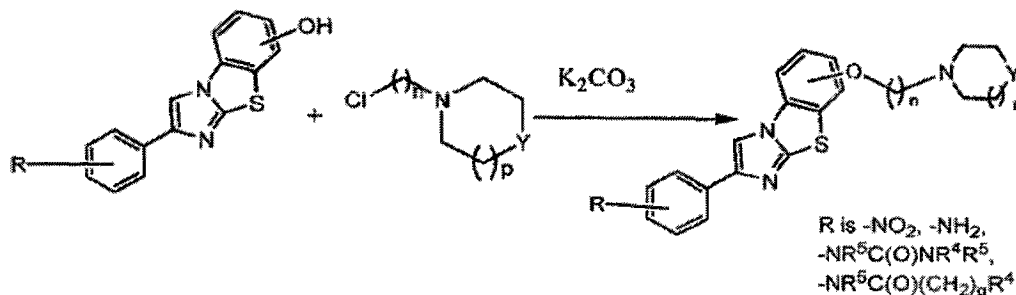
[0513]



[0514] B. 为了形成上述的苯基酰胺, 一般地, 适当取代的羧酸在溶于无水二甲基甲酰胺中的 HOBt (1-羟基苯并三唑水合物) 和 EDCI (N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺氯化物) 条件下与适当取代的苯并 [d] 咪唑并 [2,1-b] 噻唑 -2 基 - 苯胺反应。

[0515] 醚衍生物的合成 - 方案 9

[0516]



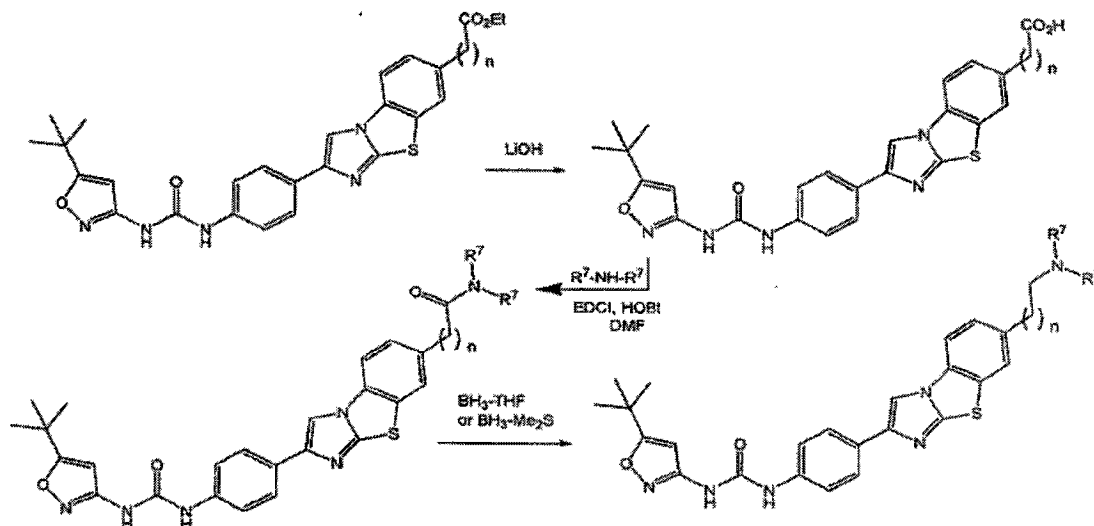
[0517] 一般地, 苯基衍生物与合适的氯代烷基衍生物在干燥的 DMF 中反应。向这些混合物中添加碳酸钾和选择性添加四丁基胺碘化物。悬浮液然后被加热到 $80-90^\circ C$ 5 到 8 小时, 或直至反应通过 LCMS 确认完成。将混合物冷却到室温, 倒入水中, 静置 1-3 小时。获得的

沉淀物通过真空过滤收集,并在真空下干燥。获得的中间体在还原后可以与脒和方案7或8中描述的酰胺衍生物偶联。在可供选择的合成步骤中,这些衍生作用发生在偶联步骤之后,形成脒或酰胺。

[0518] 用于添加碳链取代基的通用方案 - 方案 10

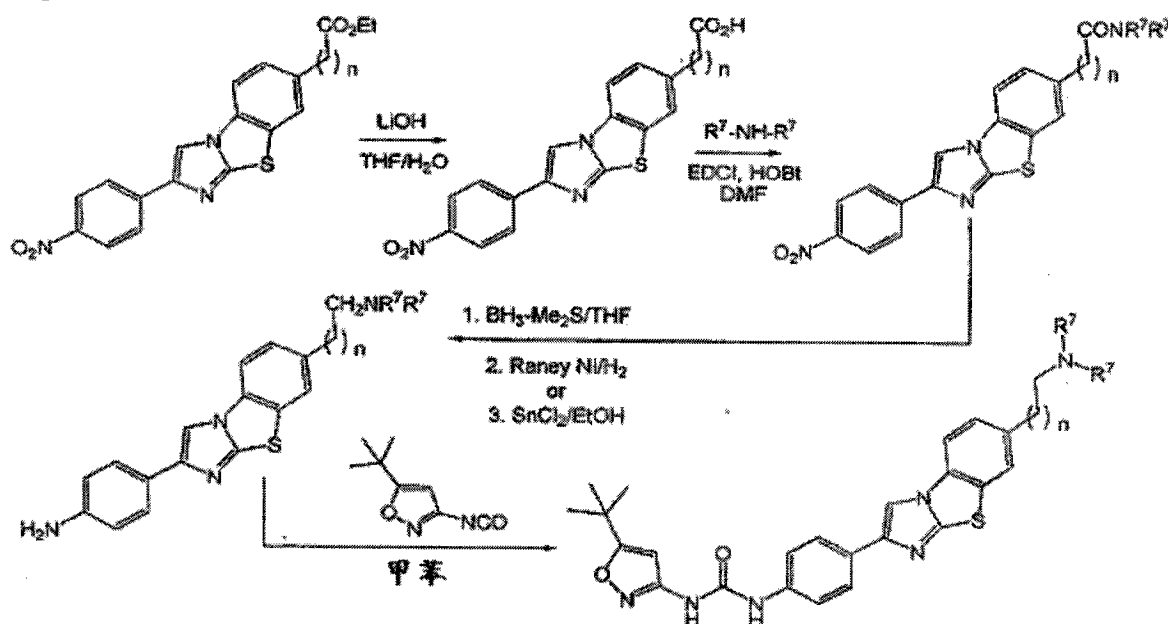
[0519] 咪唑并苯并噻唑环的苯并部分上的取代基碳链长度可通过在苯并噻唑形成步骤(方案5)中使用合适的4-氨基苯基羧酸来调节。在用2'-溴基-4-硝基苯乙酮(方案6)的第二环化步骤,硝基的还原(方案7)和酰胺或脒的偶联(方案8)后,获得的中间体可与胺反应以产生酰胺类似物,如下所示,其能随后还原成胺类似物。

[0520]



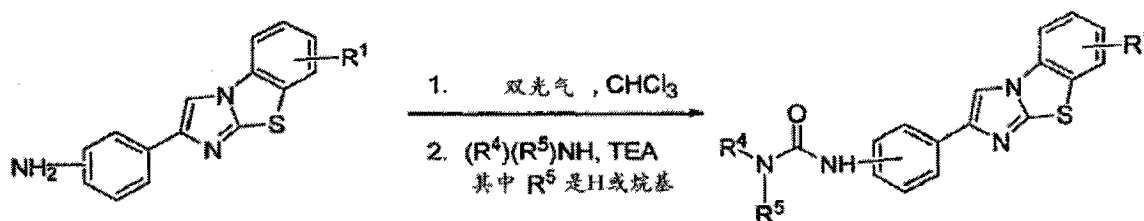
[0521] 或者,在如下所示的[2-(4-硝基苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7基]乙酸酯的合成点时,乙酸酯的悬浮液可以与氢氧化锂起反应,然后与胺反应以形成酰胺类似物,用许多还原剂如甲硼烷二甲基硫化物还原,以提供烷基胺取代基,最后用合适的异氰酸酯偶联以产生脒。

[0522]



[0523] 可供选择的脒衍生物的通用方案 - 方案 10

[0524]



[0525] 为了在 R^4 位置引入变化, 脲可以用下述方式来制备: 适当取代的苯并 [d] 咪唑并 [2,1-b] 噻唑 -2- 基 - 苯胺 (1eq.) 溶于 10mL 的疏质子溶剂 (例如无水 CHCl_3), 并冷却到 0°C 。添加双光气或任何的二氧化碳等价物 (1.5eq.), 搅拌混合物 3 小时, 升温至室温。在真空下 20°C 蒸发溶剂后, 残留物溶于 10mL 无水四氢呋喃中, 加入 1.4eq. 的胺, 在 25 到 125°C 下搅拌混合物过夜。该溶剂在真空下蒸发, 粗产物用 HPLC 纯化。

[0526] 从 3-氨基-5-叔丁基异噁唑制备 3-异氰酸根合-5-叔丁基异噁唑 - 方案 11

[0527]



[0528] 3-氨基-5-叔丁基异噁唑在甲苯和 CH_2Cl_2 中冷却到 -20°C 。当温度达到 $<10^\circ\text{C}$ 时, 添加一部分三光气。持续冷却到 $<-20^\circ\text{C}$ 。在 -20 到 -15°C 下滴加溶于甲苯的三乙胺超过 60 分钟。添加完成后, 在 -20 到 -15°C 下搅拌该反应混合物 30 分钟。该反应是通过 TLC 监视: TLC 应该显示 $\sim 80\%$ 的异氰酸酯的形成。

[0529] 在某个实施方案中, 如本发明所述, 本发明所提供的化合物的酸性盐可以通过添加酸, 包括过量的酸到所述的游离碱中来制备。

[0530] 应当理解上述详细说明和伴随的实施例仅仅是说明性的, 不视为对本发明主题范围的限制。对公开的实施方案的各种改变和改进对于本领域技术人员来说是显而易见的。包括但不限于那些与本文提供的化学结构、取代基、衍生物、中间体、合成、制剂和 / 或方法相关的这些改变和改进, 可在不背离在此引作参考的美国专利和出版物的范围和精神下获得。

[0531] 实施例

[0532] 实施例 1: N-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-N'-咪唑并 [2,1-b] [1,3] 苯并噻唑-2-基} 脲 [化合物 A1] 的制备

[0533] A. 制备中间体 2-(4-硝基苯基)咪唑并 [2,1-b] [1,3] 苯并噻唑。在乙醇中溶解 2-氨基苯并噻唑 (751mg, 5mmol) 和 2-溴-4'-硝基苯乙酮 (1.22g, 5mmol), 加热回流过夜。然后在室温冷却溶液 24 小时。过滤收集沉淀物, 用甲醇洗涤并真空干燥。

[0534] B. 制备 2-(4-氨基-苯基)咪唑并 [2,1-b] [1,3] 苯并噻唑。将来自步骤 A 的中间体 (428mg, 1.5mmol) 在异丙醇中制备成混悬液, 向其中加入铁粉 (419mg, 7.5mmol)。将混悬液在剧烈搅拌下加热回流过夜。通过 LCMS 确认反应的完成。在混合物中加入 1N HCl, 使其冷却到室温。过滤收集沉淀物, 用数倍体积的甲醇洗涤以溶解所有有机物质。将滤液蒸发并和甲苯一起共沸。将得到的油加入到冷的饱和 NaHCO_3 溶液 (20mL) 中并用声处理。用甲苯稀释混悬液并共沸。获得的残留物用 CHCl_3 研磨, 过滤沉淀物并用 CHCl_3 洗涤。浓缩滤

液并通过快速色谱法 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/5\% \text{ MeOH}/0.5\% \text{ Et}_3\text{N}$) 纯化。

[0535] C. 制备主题化合物。在二氯甲烷中溶解来自步骤 B 的中间体的混悬液 (133mg, 0.5mmol) 和 5-叔丁基异噁唑-3-异氰酸酯 (83mg, 0.5mmol), 加热至 90°C 2 小时。浓缩得到的混悬液, 通过快速色谱法 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) 纯化。 $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ 9.65(s, 1H), 8.9(s, 1H), 8.7(s, 1H), 8.05(d, 1H), 7.95(d, 1H), 7.8(d, 2H), 7.65(m, 3H), 7.4(t, 1H), 6.55(s, 1H), 1.3(s, 9H); LC-MS (ESI) 432 (M+H)⁺

[0536] D. 制备下列化合物。用 2-溴-4'-硝基苯乙酰酮环化适度官能化的 2-氨基苯并噻唑, 接着在步骤 B 和 C 所述的反应条件下浓缩并用异噁唑异氰酸酯交联。

[0537] 1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-[4-(7-氟代-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-苯基]-脒; LC-MS (ESI) 450 (M+H)⁺; [化合物 A2]

[0538] 1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-[4-(7-甲基-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-苯基]-脒; LC-MS (ESI) 445 (M+H)⁺; [化合物 A3]

[0539] 1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-[4-(7-羟基-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-苯基]-脒; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 10.0(s, 1H); 9.6(s, 1H); 8.9(s, 1H); 8.6(s, 1H); 7.9(m, 3H); 7.6(m, 2H); 7.4(s, 1H); 6.7(s, 1H); 1.4(s, 9H); [化合物 A4]

[0540] 1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-[4-(7-甲氧基-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-苯基]-脒; $^1\text{H NMR}(\text{甲醇}-d_4)$ 8.3(s, 1H); 7.8(d, 3H); 7.5(m, 4H); 7.2(d, 1H); 6.4(s, 1H); 3.8(s, 3H); 1.4(s, 9H)。[化合物 A5]

[0541] 实施例 2: 1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-[4-(7-吗啉-4-基-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-苯基]-脒的制备; [化合物 A6]

[0542] A. 制备中间体 6-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-胺: 将 NH_4SCN (2.28g, 30mmol) 以少量多次加入到 4-N-吗啉代苯胺 (1.78g, 10mmol) 的乙酸 (20mL) 溶液中。搅拌混合物 30 分钟后, 将溴的乙酸溶液 (1.6g 在 5mL 中) 加入到混合物中, 在室温下搅拌混合物过夜。然后将混合物在 90°C 加热 30 分钟, 接着冷却, 用饱和的 NaHCO_3 中和, 然后用 CH_2Cl_2 萃取 3 次。将合并的有机相用 MgSO_4 干燥, 浓缩至干。向残留物中加入 30mL 的 10% HCl, 用饱和的 NaHCO_3 中和, 获得褐色固体 (1.541g, 66%)。

[0543] B. 制备中间体 7-吗啉-4-基-2-(4-硝基-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑: 将来自步骤 A 的中间体 A (0.300g, 1.27mmol) 和 2-溴-4'-硝基苯乙酰酮 (0.341g, 1.4mmol) 的混合物合并入乙醇 (10mL), 加热回流过夜。用饱和 NaHCO_3 结束反应, 用乙酸乙酯萃取。浓缩萃取物, 利用使用 0-100% 乙酸乙酯/己烷的 SiO_2 -快速色谱法纯化, 获得褐色固体 (0.211g, 44%)。

[0544] C. 制备 4-(7-吗啉-4-基-咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-基)苯基胺: 将来自步骤 B 的中间体 (0.200g, 0.53mmol) 和 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.600g, 2.65mmol) 在乙醇 (10mL) 中的混合物在 95°C 下加热过夜。通过 LCMS 确认反应的完成。将混合物倒入 40mL 水中, 并使用饱和的 NaHCO_3 将 pH 调节到 8, 然后用 CH_2Cl_2 萃取 3 次。合并的有机相用 MgSO_4 干燥并浓缩。利用使用甲醇/乙酸乙酯作为洗脱液的 SiO_2 -快速色谱法纯化残留物, 得到中间体 (0.112g, 61%)。

[0545] D. 标题化合物的制备: 在步骤 B 中间体 (0.110g, 0.3mmol) 的混悬液中加入 5-(叔丁基)异噁唑-3-异氰酸酯 (0.052g, 0.3mmol) 的 THF (10mL) 溶液, 并加热回流过夜。用

LCMS 确认反应的完成。在除去 THF 之后,利用使用甲醇/乙酸乙基酯作为洗脱液的 SiO₂-快速色谱法纯化残留物,获得固体的标题化合物(0.042g,27%);¹H NMR(CDCl₃) δ 9.3(br, 1H),7.84(d 和 s,3H),7.60(d,2H),7.50(d 和 s,2H),7.19(s,1H),7.04(d,1H),5.84(s,1H),3.90(t,4H),3.19(t,4H),1.36(s,9H)。

[0546] E. 1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-{4-[7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基]-苯基}-脲。用与步骤 A-D 近似的方式制备,除了在步骤 A 中,用 6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,3-苯并噻唑-2-胺代替 6-吗啉-4-基苯并噻唑-2-基胺。¹H NMR(CDCl₃) δ 9.3(br,1H),7.84(d 和 s,3H),7.59(br,1H),7.56(d,2H),7.49(d,1H),7.20(d,1H),7.05(dd,1H),5.86(s,1H),3.250(t,4H),2.62(t,4H),2.38(s,3H),1.36(s,9H)。[化合物 A7]

[0547] 实施例 3 :N-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-N'-{4-[7-(2-吗啉-4-基-乙氧基)咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-基]苯基}脲的制备 [化合物 B1]

[0548] A. 根据稍有改变的 Lau 和 Gompf :J. Org. Chem. 1970,35,4103-4108 记载的步骤来制备中间体 2-氨基-1,3-苯并噻唑-6-醇。向硫代脲(7.6g,0.10mol)在 200mL 乙醇和 9mL 浓盐酸的混合物中的搅拌溶液中加入 1,4-苯醌(21.6g,0.20mol)在 400mL 热乙醇中的溶液。在室温搅拌反应物 24 小时,然后浓缩至干。残留物用热乙腈研磨,过滤获得的固体并干燥。

[0549] 通过在水中溶解盐酸盐来获得游离碱,用乙酸钠中和,过滤收集固体。获得暗黑色固体产物(2-氨基-1,3-苯并噻唑-6-醇),用 LCMS(M+H = 167) 纯化并进行 NMR。产量:13.0g(78%)。NMR(DMSO-d₆) δ 7.6(m,2H),6.6(d,1H)。

[0550] B. 制备中间体 2-(4-硝基苯基)咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-醇。在 600mL 乙醇中溶解 2-氨基-1,3-苯并噻唑-6-醇(20.0g,0.12mol)和 2-溴-4'-硝基苯乙酮(29.3g,0.12mol),加热回流过夜。然后在冰水浴中冷却溶液至 0°C,通过真空过滤收集产物。真空下用 P₂O₅ 干燥后,分离呈黄色固体的中间体(2-(4-硝基苯基)咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-醇)。产量:17.0g(46%)NMR(DMSO-d₆) δ 10(s,1H),8.9(s,1H),8.3(d,2H),8.1(d,2H),7.8(d,1H),7.4(s,1H),6.9(d,1H)。

[0551] C. 制备 7-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-2-(4-硝基-苯基)咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑中间体:在 100mL 的干 DMF 中混悬 2-(4-硝基苯基)咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-醇(3.00g,9.6mmol)。向该混合物中加入碳酸钾(4.15g,30mmol,3eq)、氯乙基吗啉盐酸化物(4.65g,25mmol,2.5eq)和可选的四丁基碘化铵(7.39g,2mmol)。将混悬液加热到 90°C 5 小时,或直到用 LCMS 确认反应完成。将混合物冷却到室温,倒入 800mL 水中,然后静置 1 小时。通过真空过滤收集得到的沉淀物,并真空干燥。直接用该中间体(7-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-2-(4-硝基-苯基)咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑),无需进一步纯化。产量:3.87g(95%)NMR(DMSO-d₆) δ 8.97(s,1H),8.30(d,2H),8.0(d,2H),7.9(d,1H),7.7(s,1H),7.2(d,1H),4.1(t,2H),5.6(m,4H),2.7(t,2H)。

[0552] D. 制备中间体 7-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-2-(4-氨基-苯基)咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑:向 7-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-2-(4-硝基-苯基)咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑(3.87g,9.1mmol)的 100mL 异丙醇/水(3:1)混悬液中加入氯化铵(2.00g,36.4mmol)和铁粉(5.04g,90.1mmol)。将混悬液在剧烈搅拌下加热回流过夜,用 LCMS 确认

反应的完成。用硅藻土过滤混合物,滤饼用热的异丙醇(150mL)洗涤。将滤液浓缩至原先量的大约 1/3,倒入饱和的碳酸氢钠中,用二氯甲烷萃取 3 次。用 $MgSO_4$ 干燥合并的有机相,然后浓缩,获得包含少量(4-6%)起始物质的橙色固体产物。(产量:2.75g 54%)。可以使用 80%乙醇/水代替异丙醇/水,这种情况下反应实际上在 3.5 小时之后完成,在获得的产物中只观察到痕量起始物质。NMR(DMSO- d_6) δ 8.4(s, 1H), 7.8(d, 1H), 7.65(d, 1H), 7.5(d, 2H), 7.1(d, 1H), 6.6(d, 2H), 4.1(t, 2H), 3.6(m, 4H), 2.7(t, 2H)。

[0553] E. 将 7-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-2-(4-氨基-苯基)咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑(4.06g, 10.3mmol) 和 5-叔丁基异噻唑-3-异氰酸酯(1.994g, 12mmol) 在甲苯中的混悬液在 120°C 加热过夜。通过倒入至包含少许甲醇的二氯甲烷和水的混合物中来结束反应,用饱和的 $NaHCO_3$ 水溶液中和。水相用二氯甲烷萃取两次,用 $MgSO_4$ 干燥合并的有机萃取物并过滤。浓缩滤液至约 20ml 体积,加入乙醚,形成固体。过滤收集沉淀物,用乙醚洗涤,在真空下干燥,获得游离碱。产量:2.342g(41%) NMR(DMSO- d_6) δ 9.6(br, 1H), 8.9(br, 1H), 8.61(s, 1H), 7.86(d, 1H), 7.76(d, 2H), 7.69(d, 1H), 7.51(d, 2H), 7.18(dd, 1H), 6.52(s, 1H), 4.16(t, 2H), 3.59(t, 4H), 3.36(重叠, 4H), 2.72(t, 2H), 1.30(s, 9H)。NMR($CDCl_3$) δ 9.3(br, 1H), 7.84(m, 4H), 7.59(d, 2H), 7.49(d, 1H), 7.22(d, 1H), 7.03(dd, 1H), 5.88(s, 1H), 4.16(t, 2H), 3.76(t, 4H), 2.84(t, 2H), 2.61(t, 4H), 1.37(s, 9H)。

[0554] F. 制备盐酸盐, N-(5-叔丁基-异噻唑-3-基)-N'-{4-[7-(2-吗啉-4-基-乙氧基)咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-基]苯基}脲盐酸化物,在 20ml 二氯甲烷和 1ml 甲醇的混合物中溶解游离碱。逐滴加入 1.0M HCl 的乙醚(1.1eq.) 溶液,接着加入乙醚。过滤收集沉淀物或离心分离,并用乙醚洗涤,获得盐酸盐。产量:2.44g(98%) NMR(DMSO- d_6) δ 11.0(br, 1H), 9.68(s, 1H), 9.26(s, 1H), 8.66(s, 1H), 7.93(d, 1H), 7.78(m, 3H), 7.53(d, 2H), 7.26(dd, 1H), 6.53(s, 1H), 4.50(t, 2H), 3.97(m, 2H), 3.81(t, 2H), 3.6(重叠, 4H), 3.23(m, 2H), 1.30(s, 9H)。

[0555] G. 可选择地,可以通过采用实施例 4B 的中间体,使其与氯乙基吗啉盐酸化物在步骤 C 的所述状况下反应来制备化合物 B1。

[0556] H. N-(5-叔丁基-异噻唑-3-基)-N'-{4-[5-(2-吗啉-4-基-乙氧基)咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-基]苯基}脲盐酸化物,式(I)化合物,其中 R^1 在三环环的 5 位上被取代,按照步骤 A-F 中所述的方式来制备,但是在步骤 A 中使用 2-氨基-苯并噻唑-4-醇与 2-溴-4'-硝基苯乙酮的环化产物。 1H NMR(DMSO- d_6) δ 11.6(br, 1H), 9.78(br, 1H), 9.56(br, 1H), 8.64(s, 1H), 7.94(d, 2H), 7.70(s, 1H), 7.56(d, 2H), 7.45(t, 1H), 7.33(d, 1H), 6.54(s, 1H), 4.79(t, 2H), 3.87(m, 6H), 3.60(m, 2H), 3.34(m, 2H), 1.30(s, 9H); LC-MS: ESI561(M+H)⁺。[化合物 B11]

[0557] I. N-(5-叔丁基-异噻唑-3-基)-N'-{4-[6-(2-吗啉-4-基-乙氧基)咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-基]苯基}脲盐酸化物[化合物 B12] 也通过首先制备苯并噻唑起始物质,5-甲氧基-苯并噻唑-2-基-胺来制备:

[0558] 制备 5-甲氧基-苯并噻唑-2-基胺起始物质:在 0°C 经 30 分钟向 (3-甲氧基-苯基)-硫代脲(1.822g, 10mmol) 在 CH_2Cl_2 (20mL) 中的混悬液中滴加溴(1.76g, 11mmol) 在 10ml 三氯甲烷中的溶液。在室温搅拌反应物 3 小时,然后加热 3 小时回流 1 小时。过滤沉淀物并用二氯甲烷洗涤。将该固体混悬在饱和的 $NaHCO_3$ 中,并用 CH_2Cl_2 萃取。萃取物用

MgSO₄ 干燥, 浓缩获得白色固体 (1.716g, 95%)。

[0559] 制备 2-氨基-苯并噻唑-5-醇: 将 5-甲氧基-苯并噻唑-2-基胺在 16mL 的 48% HBr/H₂O 中的混悬液在油浴中加热至 105°C 10 小时。在反应物冷却到室温之后, 过滤收集沉淀物并用丙酮洗涤。将滤液混悬在饱和的 NaHCO₃ 中, 并用 CH₂Cl₂ 萃取。萃取物用 MgSO₄ 干燥, 并浓缩获得白色固体 (0.986g, 63%)。

[0560] N-(5-叔丁基-异噻唑-3-基)-N'-{4-[6-(2-吗啉-4-基-乙氧基)咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-基]苯基}脲盐酸化物。用来自前述步骤的 2-氨基-苯并噻唑-5-醇和下面描述的方法。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 11.1(br, 1H), 9.69(br, 1H), 9.28(br, 1H), 8.71(s, 1H), 7.97(d, 1H), 7.79(d 和 s, 3H), 7.56(d, 2H), 7.13(dd, 1H), 6.53(s, 1H), 4.56(t, 2H), 3.98(m, 2H), 3.82(t, 2H), 3.65(m, 2H), 3.55(m, 2H), 3.25(m, 2H), 1.31(s, 9H); LC-MS: ESI 561 (M+H)⁺. [化合物 B12]

[0561] J. N-(5-叔丁基-异噻唑-3-基)-N'-{3-[7-(2-吗啉-4-基-乙氧基)咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-基]苯基}脲。用在步骤 A-E 中描述的方式制备, 但是用 2-溴-3'-硝基苯乙酮代替步骤 B 中的 2-溴-4'-硝基苯乙酮。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 11.1(br, 1H), 9.76(s, 1H), 9.34(s, 1H), 8.76(s, 1H), 8.01(s, 1H), 8.05(d, 1H), 7.79(d, 1H), 7.50(d, 1H), 7.37(t, 1H), 7.32(s, 1H), 7.27(dd, 1H), 6.55(s, 1H), 4.51(t, 2H), 3.98(m, 2H), 3.83(t, 2H), 3.61(m, 4H), 3.24(m, 2H), 1.31(s, 9H); LC-MS ESI: MH⁺ 561. [化合物 B13]

[0562] K. 2-{3-[3-(5-叔丁基-异噻唑-3-基)-脲基]-苯基}-咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-羧酸乙基酯。由步骤 A-E 所述的方式来制备, 但是步骤 B 通过下述方式进行: 将 2-氨基-苯并噻唑-6-羧酸乙基酯 (0.889g, 4mmol) 和 2-溴-3'-硝基苯乙酮 (1.220g, 5mmol) 在 DME (15mL) 中的混合物在室温下搅拌过夜。在除去 DME 后, 加入 2-甲氧基乙醇, 在 140°C 加热 4 小时。形成黄色固体, 过滤, 用乙醇和二乙基醚洗涤, 并真空干燥 (0.964g, 66%)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 9.60(s, 1H), 8.96(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.70(d, 1H), 8.14(s, 3H), 7.52(dd, 1H), 7.36(t, 1H), 7.39(t, 1H), 6.54(s, 1H), 4.36(q, 2H), 1.36(t, 3H), 1.31(s, 9H); LC-MS ESI: MH⁺ 504. [化合物 B14]

[0563] 实施例 4: 1-(5-叔丁基-异噻唑-3-基)-3-{4-[7-(2-二乙基氨基-乙氧基)-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基]-苯基}-脲的制备 [化合物 B2]

[0564] A. 在来自实施例 3B 的中间体 2-(4-硝基苯基)咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-醇 (2.24g, 7.2mmol) 的乙醇 (40mL) 混悬液中加入 SnCl₂·H₂O (7.90g, 35mmol), 并加热回流。向反应混合物中加入浓 HCl, 逐渐形成沉淀物。将反应混合物加热回流 20 小时, 然后冷却到室温。将溶液倒入冰中, 用 10% NaOH 中和, 调节 pH 值为大约 6。用乙酸乙酯萃取有机相 3 次 (80mL×3)。萃取物用 MgSO₄ 干燥并浓缩, 获得黄色固体。(1.621g, 80%)。

[0565] B. 向来自步骤 A 的中间体 (1.00g, 3.55mmol) 在 THF (20mL) 中的混悬液中加入 5-叔丁基异噻唑-3-异氰酸酯 (0.650g, 3.9mmol), 在油浴中在 90°C 加热回流过夜。通过 LC-MS 确认反应的完成。除去溶剂, 将得到的混合物溶解在甲醇中, 除去甲醇获得呈固体的第二中间体 (1.103g, 69%)。

[0566] C. 向来自步骤 B 的 1-(5-叔丁基-异噻唑-3-基)-3-[4-(7-羟基-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-苯基]-脲 (0.25g, 0.56mmol)、2-二乙基氨基-乙醇 (0.094g, 0.8mmol) 和三苯基膦 (0.168g, 0.8mmol) 的 THF (6mL) 溶液中滴加二异丙基偶氮二羧酸盐

(0.162g, 0.8mmol) 的 THF (3mL) 溶液。在室温下搅拌混合物过夜。在溶剂蒸发后,通过预备的 HPLC (用包含 0.05% AcOH 的 MeCN/H₂O 洗脱的 C18 柱) 纯化残留物。合并合适的馏分,用饱和 NaHCO₃ 溶液中和,用 CH₂Cl₂ 萃取。萃取物用 MgSO₄ 干燥并浓缩,获得固体产物。¹H NMR(CDCl₃) δ 9.3(br, 1H), 8.3(br, 1H), 7.83(s, 1H), 8.81(d, 2H), 7.56(d, 2H), 7.47(d, 1H), 7.20(d, 1H), 7.0(dd, 1H), 5.94(s, 1H), 4.09(t, 2H), 2.91(t, 2H), 2.67(q, 4H), 1.37(s, 9H), 1.07(t, 6H)。

[0567] D. 将来自步骤 C 的游离碱 (0.020g) 溶解在 CH₂Cl₂ (0.5mL) 中,向该溶液中滴加 1.0M HCl/二噁烷。形成固体并除去溶剂,得到盐酸盐 (0.020g)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 10.1(br, 1H), 9.67(br, 1H), 9.24(br, 1H), 8.66(s, 1H), 7.93(d, 1H), 7.76(d 和 s, 3H), 7.54(d, 2H), 7.24(dd, 1H), 6.53(s, 1H), 4.44(t, 2H), 3.24(m, 6H), 1.29(s, 9H), 1.24(t, 6H)。

[0568] E. 化合物 B2 的可选的反应次序:向来自实施例 3B 的中间体 2-(4-硝基苯基)咪唑并 [2,1-b] [1,3] 苯并噻唑-7-醇 (1.00g, 3.2mmol) 在 DMF (15mL) 中的混悬液中加入碳酸钾 (1.38g, 10mmol) 和 (2-氯-乙基)二乙胺盐酸化物 (0.826g, 4.8mmol), 加热到 80°C 过夜。通过 LC-MS 来确认反应的完成。将 80mL 水加入到混合物中,过滤,并用水和二乙醚洗涤,获得呈黄色固体的第一中间体。将黄色固体中间体移到烧瓶中,加入氯化铵 (0.513g, 9.6mmol) 和 80% 乙醇 (30mL), 将混合物在 100°C 加热回流,此时加入铁粉 (1.787g, 32mmol), 继续在 100°C 回流混合物 3 小时。通过 LC-MS 来确认反应的完成。向混合物中加入乙醇 (30mL), 并加热。过滤沉淀物并用热乙醇洗涤。向溶液中加入饱和的 NaHCO₃, 用 CH₂Cl₂ 萃取有机层,并用 MgSO₄ 干燥,浓缩,获得呈固体的第二中间体 (1.089g)。向该第二中间体 (1.08g, 2.8mmol) 在甲苯 (20mL) 中的混悬液中加入 5-叔丁基异噻唑-3-异氰酸酯 (0.605g, 3.64mmol), 加热反应物到 120°C 过夜。用 CH₂Cl₂、水和甲醇结束反应,用饱和 NaHCO₃ 碱化,调节 pH 至约 8。水层用 CH₂Cl₂ 萃取两次。合并有机层,用 MgSO₄ 干燥并浓缩,得到最终产物 [化合物 B2]。用预备的 HPLC (包含 0.05% AcOH 的 35-65% CH₃CN/H₂O 洗脱 C18 柱) 纯化残留物。合并合适的馏分,除去乙腈,并用 CH₂Cl₂ 萃取。萃取物用 MgSO₄ 干燥并浓缩,获得白色固体 (0.894g)。

[0569] F. 用步骤 A-D 所述的方式来制备下述化合物:

[0570] 1-(5-叔丁基-异噻唑-3-基)-3-{4-[7-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯并 [d] 咪唑并 [2,1-b] 噻唑-2-基]-苯基}-脲盐酸化物。¹H NMR(CDCl₃) δ 9.3(br, 1H), 8.9(br, 1H), 8.84(s, 1H), 8.82(d, 2H), 7.57(d, 2H), 7.47(d, 1H), 7.20(d, 1H), 7.0(dd, 1H), 5.89(s, 1H), 4.15(t, 2H), 2.81(t, 2H), 2.53(t, 4H), 1.63(m, 4H), 1.5(m, 2H), 1.37(s, 9H)。 [化合物 B3]

[0571] 和 1-(5-叔丁基-异噻唑-3-基)-3-(4-{7-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-苯并 [d] 咪唑并 [2,1-b] 噻唑-2-基}-苯基)-脲盐酸化物。¹H NMR(CDCl₃) δ 9.3(br, 1H), 7.85(s, 1H), 7.81(d, 2H), 7.75(br, 1H), 7.59(d, 2H), 7.48(d, 1H), 7.22(d, 1H), 7.0(dd, 1H), 5.87(s, 1H), 4.16(t, 2H), 2.87(t, 2H), 2.65(br, 4H), 2.5(br, 4H), 2.31(s, 3H), 1.37(s, 9H)。 [化合物 B4]

[0572] 实施例 5:(2R)-2-氨基-3-甲基-丁酸 2-(4-[3-(5-叔丁基-异噻唑-3-基)-脲基]-苯基)-苯并 [d] 咪唑并 [2,1-b] 噻唑-7-基酯的制备 [化合物 B5]

[0573] A. 用与实施例 3 相似的方式制备标题化合物,但其中酚脲 (0.125g,0.3mmole) 被溶解在无水 DMF(3mL) 中。向该溶液中加入碳酸钾 (0.082g,0.6mmole) 和 Boc-L- 缬氨酸 N- 羟基琥珀酰亚胺 (0.6mmole)。将该溶液在室温搅拌过夜,然后浓缩至干。用 HPLC 纯化得到的固体,收集合适的馏分。将其浓缩至干,并将得到的固体溶解在甲醇中,溶液用二噁烷的 4M HCl 溶液 (2mL) 处理。当质谱确认 Boc 保护基团的解离完成时,将该溶液浓缩至干。将该固体再次溶解在极少量的甲醇中,通过添加乙醚沉淀盐酸化物。NMR(DMSO-d₆) 8.2(s, 1H); 7.8(s, 1H); 7.7(d, 1H); 7.6(d, 2H); 7.5(s, 2H); 7.4(s, 1H); 7.2(d, 2H); 6.6(s, 1H); 6.3(s, 1H); 4.2(s, 1H); 2.2(m, 1H); 1.3(s, 9H); 1.0(m, 6H)。LC-MS:ESI 582(M+H)⁺。

[0574] B. 以和步骤 A 相似的方式,使用 Boc-L- 脯氨酸 N- 羟基琥珀酰亚胺制备 (2S)- 吡咯烷-2- 羧酸 2-[4-[3-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-脲基]-苯基]-苯并 [d] 咪唑并 [2, 1-b] 噻唑-7-基酯。LC-MS:ESI545(M+H)⁺。[化合物 B6]

[0575] 实施例 6:1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-{4-[7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-苯并 [d] 咪唑并 [2, 1-b] 噻唑-2-基]-苯基}-脲盐酸化物的制备。[化合物 B7]

[0576] A. 用实施例 4A-D 中描述的方式制备标题化合物,但其中在步骤 C 中用 3-吗啉-4-基-丙-1-醇代替 2-二乙基氨基-乙醇。¹H NMR(CDCl₃) δ 9.35(br, 1H), 7.87(s, 1H), 7.83(d, 2H), 7.59(d, 2H), 7.51(d, 1H), 7.45(s, 1H), 7.22(d, 1H), 7.02(dd, 1H), 5.84(s, 1H), 4.08(t, 2H), 3.74(t, 4H), 2.53(m, 6H), 2.01(m, 2H), 1.37(s, 9H)。LC-MS:ESI575(M+H)⁺。

[0577] 实施例 7:1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-(4-{7-[3-(4-甲烷磺酰基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-苯并 [d] 咪唑并 [2, 1-b] 噻唑-2-基}-苯基)-脲的制备。[化合物 B10]

[0578] 制备中间体 7-(3-氯-丙氧基)-2-(4-硝基-苯基)-咪唑并 [2, 1-b] [1, 3] 苯并噻唑。在 DMF 中混悬来自实施例 3B 的中间体 (0.500g, 1.6mmol), 并在混悬液中加入碳酸钾 (0.221g, 1.6mmol) 和 1-溴-4-氯丙烷 (0.756g, 4.8mmol)。然后将混悬液加热到 80°C 过夜。将混合物浓缩至干,粗产物利用使用 1:1 乙醇/己烷 (0.440g, 85%) 的硅胶快速色谱法纯化。

[0579] B. 制备中间体 7-[3-(4-甲烷磺酰基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-2-(4-硝基-苯基)-咪唑并 [2, 1-b] [1, 3] 苯并噻唑。在 DMF 中混悬来自步骤 A 的中间体 (1.37g, 3.5mmol), 并在混悬液中加入四丁基碘化铵 (0.150g) 和 1-甲烷磺酰基哌嗪 (1.20g, 7.0mmol)。然后加热混悬液到 90°C 过夜。在反应完成后,将混合物倒入水中,然后过滤。

[0580] C. 将来自步骤 B 的硝基中间体还原成胺:向来自步骤 B 的中间体的异丙醇 (45mL) 混悬液中加入 10% HCl (5mL) 和铁粉 (1.82g)。将混悬液加热回流 2 小时,通过 LCMS 确认反应的完成。过滤该混合物,并用甲醇和 DCM 洗涤。浓缩滤液,倒入饱和碳酸氢钠,并用二氯甲烷萃取 3 次。(产量:1.00g, 2.6mmol)。

[0581] D. 标题化合物的制备:将来自步骤 C 的中间体溶解在氯仿中,加入 5-叔丁基异噁唑-3-异氰酸酯 (0.431g, 2.6mmol), 将混合物加热回流约 3 小时。利用使用 5-20% 甲醇/DCM 和 0.5% 三乙胺的硅胶快速色谱法纯化该粗产物。¹H NMR(DMSO-d₆) 9.8(s, 1H); 9.5(s, 1H); 8.8(s, 1H); 8.0(d, 1H); 7.7(m, 3H); 7.6(d, 2H); 7.2(d, 1H); 6.5(s, 1H); 4.3(m, 3H); 3.7(m, 5H); 3.4(m, 4H); 3.2(m, 1H); 3.0(s, 3H); 2.3(m, 2H); 1.3(s, 9H)。

[0582] E. 通过步骤A-D中描述的方式来制造下列化合物,但在步骤B中使用适当的仲胺。

[0583] 1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-{4-[7-(3-硫代吗啉-4-基-丙氧基)-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基]-苯基}-脲。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 11(S, 1H); 9.7(s, 1H); 9.3(s, 1H); 8.7(s, 1H); 7.9(d, 2H); 7.8(m, 3H); 7.5(m, 2H); 7.2(d, 1H); 6.5(s, 1H); [化合物B8]和

[0584] 1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-(4-{7-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基}-苯基)-脲。¹H NMR(甲醇-d₄) δ 8(s, 1H); 7.7(d, 2H); 7.6(d, 1H); 7.5(d, 2H); 6.9(m, 1H); 6.4(s, 1H); 3.9(m, 1H); 3.3(s, 3H); 2.5(m, 8H); 2.3(s, 3H); 1.8(m, 2H); 1.3(s, 9H); [化合物B9]

[0585] 实施例8:乙基 2-{2-[4-({(5-叔丁基异噁唑-3-基)氨基}羰基)氨基)苯基]咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-基}乙酸酯的制备 [化合物C1]

[0586] 制备中间体(2-氨基-1,3-苯并噻唑-6-基)乙酸。在0°C经30分钟向溴(2.3mL)的10mL乙酸溶液中滴加(4-氨基苯基)乙酸(7.00g, 46.3mmol)和NH₄SCN(7.00g, 92mmol)的90%乙酸(100mL)溶液。添加完成后,移去冷水浴,在室温搅拌反应混合物4小时。向混合物中加入水(300mL),接着加入碳酸钠直到pH值为5。通过过滤收集获得的黄色沉淀物,用水和酯洗涤,并在真空下用P₂O₅干燥,获得黄色固体产物。产量:7.89g(82%)

[0587] ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 7.51(s, 1H), 7.40(br, 2H), 7.24(d, 1H), 7.07(d, 1H), 3.50(s, 2H); LC-MS:ESI209(M+H)⁺。

[0588] B. 制备中间体甲基(2-氨基-苯并噻唑-6-基)乙酸酯,将2mL浓H₂SO₄滴加到(2-氨基-1,3-苯并噻唑-6-基)乙酸(7.89g, 37.9mmol)的200mL甲醇溶液中,将该反应混合物在50°C加热90分钟。在大部分甲醇蒸发后,加入二氯甲烷(150mL),用饱和的NaHCO₃溶液中和混合物。水相用二氯甲烷萃取。合并有机萃取物,用MgSO₄干燥,浓缩获得黄色固体产物(6.51g, 77%)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 7.54(s, 1H), 7.44(br, 2H), 7.27(d, 1H), 7.09(d, 1H), 3.66(s, 2H), 3.61(s, 3H); LC-MS:ESI223(M+H)⁺。

[0589] C. 制备中间体甲基[2-(4-硝基苯基)咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-基]乙酸酯。将甲基(2-氨基-1,3-苯并噻唑-6-基)乙酸酯(6.26g, 28mmol)和2-溴-4'-硝基苯乙酮(8.786g, 36mmol)在纯乙醇(80mL)中的混合物在90°C加热12小时。形成黄色固体,通过过滤收集,用乙醇洗涤,真空干燥,得到黄色固体产物(5.01g, 48%)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 9.07(s, 1H), 8.32(d, 2H), 8.12(d, 2H), 7.97(s, 1H和d, 2H), 7.50(d, 1H), 3.84(s, 2H), 3.65(s, 3H); LC-MS:ESI368(M+H)⁺。

[0590] D. 制备乙基[2-(4-氨基苯基)咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-基]乙酸酯中间体:将甲基[2-(4-硝基苯基)咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-基]乙酸酯(5.00g, 13.6mmol)和氯化锡(II)二水合物(15.795g, 70mmol)在乙醇(150mL)中的混合物在95°C加热8小时。加入额外的氯化锡(II)二水合物,并在95°C搅拌过夜。用水(200mL)和二氯甲烷(500mL)结束反应,并用10%氢氧化钠调节pH值至约7。水相用二氯甲烷萃取,合并的有机萃取物用MgSO₄干燥并浓缩。残留物用二氯甲烷和醚吸收并静置过夜以形成黄色固体,过滤干燥获得黄色固体产物(2.55g, 53%)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 8.4(s, 1H), 7.87(m, 2H), 7.49(d, 2H), 7.40(d, 1H), 6.60(d, 2H), 5.19(s, 2H), 4.07(q, 2H), 3.79(s, 2H), 1.18(t, 3H); LC-MS:ESI 352(M+H)⁺。

[0591] E. 制备标题化合物。将乙基 [2-(4-氨基苯基)咪唑并 [2,1-b][1,3] 苯并噻唑-7-基] 乙酸酯 (2.50g, 7.1mmol) 和 5-叔丁基-3-异氰酸合异噁唑 (1.412g, 8.5mmol) 在甲苯 (60mL) 中的混合物在 110°C 加热过夜。过滤收集沉淀物, 用醚洗涤, 真空干燥, 获得白色固体产物 (3.592g, 98%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.54 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.47 (d, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.11 (q, 2H), 3.81 (s, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.20 (t, 3H); LC-MS: ESI 518 (M+H)⁺。

[0592] 实施例 9: 2-{2-[4-({[(5-叔丁基异噁唑-3-基)氨基]羰基}氨基)苯基]咪唑并 [2,1-b][1,3] 苯并噻唑-7-基}乙酸的制备 [化合物 C2]

[0593] A. 向来自实施例 8 的乙基 2-{2-[4-({[(5-叔丁基异噁唑-3-基)氨基]羰基}氨基)苯基]咪唑并 [2,1-b][1,3] 苯并噻唑-7-基}乙酸酯 (2.00g, 3.86mmol) 的 30mL THF 混悬液中加入氢氧化锂一水合物 (0.966g, 23mmol) 和 15mL 水。在室温搅拌反应混合物过夜。在 THF 蒸发后, 用 10% HCl 溶液酸化水相混合物至 pH 为 6。形成白色固体, 通过过滤收集, 用水和醚洗涤, 并在真空下用 P₂O₅ 干燥, 获得白色固体产物 (1.815g, 96%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.4 (br, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.72 (s, 2H), 1.30 (s, 9H); LC-MS: ESI 490 (M+H)⁺。

[0594] B. 制备它的钠盐: 向 2-{2-[4-({[(5-叔丁基异噁唑-3-基)氨基]羰基}氨基)苯基]咪唑并 [2,1-b][1,3] 苯并噻唑-7-基}乙酸 (0.13g, 0.27mmol) 在 MeOH (20mL) 和水 (1mL) 的溶液中加入甲醇钠 (0.017g, 0.031mmol)。在 MeOH 蒸发后, 向残留物中加入 EtOH, 然后蒸发三次, 获得白色固体产物 (0.112g)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.1 (br, 1H), 10.25 (br, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.44 (d, 3H), 7.1 (d, 2H), 6.44 (s, 1H), 3.34 (s, 2H), 1.23 (s, 9H)。

[0595] 实施例 10: 乙基 3-{2-[4-({[(5-叔丁基异噁唑-3-基)氨基]羰基}氨基)苯基]咪唑并 [2,1-b][1,3] 苯并噻唑-7-基}丙酸酯的制备 [化合物 C3]

[0596] A. 制备中间体 3-(2-氨基-1,3-苯并噻唑-6-基)丙酸。在 0°C 经 30 分钟将溴 (3mL) 的 10mL 乙酸溶液滴加到 3-(4-氨基苯基)丙酸 (10.00g, 60.5mmol) 和 NH₄SCN (9.21g, 121mmol) 的 120mL 乙酸溶液中。滴加完成后移去冷浴, 在室温下搅拌反应混合物 4 小时。将水 (300mL) 加入到混合物中, 接着加入碳酸钠直到 pH 为 5。通过过滤收集获得的黄色沉淀物, 用水和醚洗涤, 并在真空下用 P₂O₅ 干燥。产量: 13.425g (99%) ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.11 (br, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.37 (br, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 2.82 (t, 2H), 2.5 (t, 2H, 与溶剂重叠); LC-MS: ESI 223 (M+H)⁺。

[0597] B. 制备中间体甲基 3-(2-氨基-1,3-苯并噻唑-6-基)丙酸酯, 将 2mL 浓 H₂SO₄ 滴加到来自步骤 A 的 3-(2-氨基-1,3-苯并噻唑-6-基)丙酸 (13.42g, 60.4mmol) 的甲醇 (150mL) 溶液中, 将反应混合物在室温搅拌过夜。在大部分溶剂蒸发后, 加入二氯甲烷 (200mL), 混合物用饱和 NaHCO₃ 溶液中和。水相用二氯甲烷萃取, 合并的有机萃取物用 MgSO₄ 干燥, 浓缩获得黄色固体产物 (9.762g, 68%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.37 (s, 1H 和 d, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.30 (br, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.00 (t, 2H), 2.17 (t, 2H); LC-MS: ESI 237 (M+H)⁺。

[0598] C. 制备中间体甲基 3-[2-(4-硝基苯基)咪唑并 [2,1-b][1,3] 苯并噻唑-7-基]丙酸酯: 将来自步骤 A 的甲基 3-(2-氨基-1,3-苯并噻唑-6-基)丙酸酯 (9.76g, 41.3mmol)

和 2-溴-4'-硝基苯乙酮 (13.178g, 54mmol) 在纯乙醇 (150mL) 中的混合物在 90°C 加热 12 小时。形成黄色固体, 通过过滤收集, 用乙醇洗涤, 真空干燥, 获得黄色固体产物 (6.015g, 38%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.05 (s, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.11 (d, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.09 (t, 2H), 2.68 (t, 2H); LC-MS: ESI 382 (M+H)⁺。

[0599] D. 制备中间体乙基 3-[2-(4-氨基苯基)咪唑并 [2,1-b] [1,3] 苯并噻唑-7-基]丙酸酯: 将来自步骤 B 的甲基 3-[2-(4-硝基苯基)咪唑并 [2,1-b] [1,3] 苯并噻唑-7-基]丙酸酯 (6.01g, 15.8mmol) 和氯化锡 (II) 二水合物 (18.05g, 80mmol) 在乙醇 (200mL) 中的混合物在 90°C 加热 12 小时。用 400mL 水和 400mL 二氯甲烷结束反应, 用碳酸钠调节 pH 值为约 7。水相用二氯甲烷萃取, 合并的有机萃取物用 MgSO₄ 干燥并浓缩。利用使用 0-100% 己烷 / 乙酸乙酯梯度混合物的硅胶快速色谱法纯化粗产物, 获得黄色固体产物 (3.824g, 66%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.86 (s, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.75 (d, 2H), 4.14 (q, 2H), 3.73 (br, 2H), 3.06 (t, 2H), 2.67 (t, 2H), 1.23 (t, 3H); LC-MS: ESI 366 (M+H)⁺。

[0600] E. 将来自步骤 C 的乙基 3-[2-(4-氨基苯基)咪唑并 [2,1-b] [1,3] 苯并噻唑-7-基]丙酸酯 (3.80g, 10.4mmol) 和 5-叔丁基-3-异氰酸合异噁唑 (2.08g, 12.5mmol) 在甲苯 (80mL) 中的混合物在 110°C 加热过夜。形成沉淀物, 通过过滤收集, 用醚洗涤, 真空干燥, 获得呈白色固体的标题化合物 (5.056g, 91%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.62 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.46 (d, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.06 (q, 2H), 2.98 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 1.30 (s, 9H), 1.15 (t, 3H); LC-MS: ESI 532 (M+H)⁺。

[0601] F. 制备 3-{2-[4-({(5-叔丁基异噁唑-3-基)氨基}羰基)氨基]苯基}咪唑并 [2,1-b] [1,3] 苯并噻唑-7-基}丙酸: 向来自步骤 E 的乙基 3-{2-[4-({(5-叔丁基异噁唑-3-基)氨基}羰基)氨基]苯基}咪唑并 [2,1-b] [1,3] 苯并噻唑-7-基}丙酸酯 (3.00g, 5.6mmol) 的 THF (30mL) 混悬液中加入氢氧化锂一水合物 (1.428g, 34mmol) 和 20mL 水。在室温搅拌反应混合物经过过夜。在有机溶剂蒸发后, 水相用 10% HCl 溶液酸化至 pH 为 6。形成白色固体, 通过过滤收集, 用水和醚洗涤, 并在真空下用 P₂O₅ 干燥, 获得白色固体产物 (2.791g, 99%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.66 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.46 (d, 1H), 6.53 (s, 1H), 2.95 (t, 2H), 2.62 (t, 2H), 1.31 (s, 9H); LC-MS: ESI 503 (M+H)⁺。 [化合物 C4]

[0602] G. 按照实施例 9B 中所述方式制备步骤 F 产物的对应钠盐; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.2 (br, 1H), 11.2 (br, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 6.49 (s, 1H), 2.9 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 1.29 (s, 9H)。

[0603] 实施例 11: 2-(4-[3-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-脲基]-苯基)-咪唑并 [2,1-b] [1,3] 苯并噻唑-7-羧酸乙基酯的制备 [化合物 C26]

[0604] A. 制备中间体 2-(4-硝基-苯基)-苯并 [d] 咪唑并 [2,1-b] 噻唑-7-羧基乙基酯。将 2-氨基-苯并噻唑-6-羧酸乙基酯和 2-溴代-4'-硝基苯乙酮合并入 2-甲氧基乙醇, 并在 40°C 搅拌 24 小时。通过 LCMS 确认中间体的形成。在 140°C 进一步加热反应物 18 小时, 过滤, 用乙醇洗涤并在高真空度下干燥, 得到黄色固体。

[0605] B. 制备中间体 2-(4-氨基苯基)-苯并 [d] 咪唑并 [2,1-b] 噻唑-7-羧酸乙基

酯。将 $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (6.770g, 30mmol) 加入到来自步骤 A 的中间体 (2.204g, 6mmol) 的乙醇 (40mL) 溶液中, 加热回流 20 小时。用水中止反应, 用饱和的 NaHCO_3 中和, 并用带有一些甲醇的 CH_2Cl_2 萃取。萃取物用 MgSO_4 干燥, 浓缩得到黄色固体 (1.518g, 75%)。

[0606] C. 制备标题化合物, 将来自步骤 B 中间体 (1.51g, 4.48mmol) 和 5-叔丁基-3-异氰酸根合异噁唑 (997mg, 6mmol) 在甲苯 (40mL) 中的混合物在 100°C 加热过夜。通过 LC-MS 确认形成的产物。过滤收集沉淀物, 用 CH_2Cl_2 洗涤, 在高真空度下干燥, 得到灰色固体 (2.245g, 99.5%)。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9.5 (br, 2H), 8.76 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.1 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.37 (q, 2H), 1.36 (t, 3H), 1.30 (s, 9H); LC-MS :ESI504 (M+H)⁺。

[0607] D. 将来自步骤 C 的中间体进行如实施例 10F 中所述的碱性水解, 以得到羧酸。

[0608] E. 使用来自步骤 D 的化合物, 利用如实施例 9B 所述的方式来制备 2-{4-[3-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-脲基]-苯基}-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-羧酸钠; $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 8.67 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 8.87 (d, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 6.55 (s, 1H), 1.31 (s, 9H); LC-MS :ESI476 (M+H)⁺。[化合物 C27]

[0609] 实施例 12 :N-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-N'-(4-{7-[3-(4-乙基-哌嗪-1-基)-3-氧-丙基]咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-基}苯基)脲的制备。[化合物 C5]

[0610] A. 在室温下向来自实施例 10F 的 3-{2-[4-({(5-叔丁基异噁唑-3-基)氨基}羰基)氨基]苯基}咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-基}丙酸 (0.310g, 0.61mmol) 的 DMF (8mL) 溶液中加入 N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸化物 (0.173g, 0.9mmol) 和 1-羟基苯并三唑水合物 (0.122g, 0.9mmol)。搅拌 1 小时后, 加入 1-乙基哌嗪 (0.5mL) 并在室温搅拌该混合物过夜。用 60mL 水结束反应, 过滤收集沉淀物, 用水和醚洗涤沉淀物, 并在真空下用 P_2O_5 干燥, 获得白色固体产物 (0.174g, 48%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 9.54 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.49 (m, 6H, 在溶剂中重叠), 2.89 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.25 (m, 4H), 1.30 (s, 9H), 0.97 (t, 3H); LC-MS :ESI600 (M+H)⁺。

[0611] B. 制备它的盐酸盐。用实施例 3F 中所述方式处理步骤 A 中的产物。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10.85 (br, 1H), 9.69 (br, 1H), 9.41 (br, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.88 (d 和 s, 2H), 7.73 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.35 (m, 3H), 2.69-3.10 (m, 8H), 1.24 (s, 9H), 1.17 (t, 3H)。

[0612] C. 以和步骤 A 相似的方式来制备下列化合物, 但是用其他胺例如哌啶、吗啉和 N,N-二乙胺来代替 1-乙基哌嗪。以与在步骤 B 中描述的相同的方式来制备对应的盐酸盐。

[0613] N-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-N'-(4-[7-(3-氧代-3-哌啶-1-基-丙基)咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-基]苯基)脲; (0.381g, 84%)。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9.65 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.46 (d, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.41 (m, 4H), 2.93 (t, 2H), 2.68 (t, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.42 (m, 4H), 1.30 (s, 9H); LC-MS :ESI571 (M+H)⁺; [化合物 C6]

[0614] N-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-N'-(4-[7-(3-吗啉-4-基-3-氧代-丙基)咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-基]苯基)脲; $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9.56 (s, 1H), 8.90 (s, 1H),

8.66(s, 1H), 7.89(s, 1H), 7.85(d, 1H), 7.79(d, 2H), 7.52(d, 2H), 7.45(d, 1H), 6.52(s, 1H), 3.52(m, 4H), 3.50(m, 4H), 2.94(t, 2H), 2.70(t, 2H), 1.30(s, 9H); LC-MS: ESI 573(M+H)⁺; [化合物 C7]

[0615] 3-(2-{4-[3-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-脲基]-苯基}-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)-N,N-二乙基-丙酰胺; ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 9.7(br, 1H), 9.23(br, 1H), 8.65(s, 1H), 7.87(d 和 s, 2H), 7.76(d, 2H), 7.53(d, 2H), 7.45(d, 1H), 6.52(s, 1H), 3.25(m, 6H), 2.94(m, 2H), 2.65(m, 2H), 1.30(s, 9H), 1.02(m, 6H); [化合物 C8]

[0616] 3-(2-{4-[3-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-脲基]-苯基}-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)-N-(2-吗啉-4-基-乙基)-丙酰胺盐酸化物; ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 10.6(br, 1H), 9.61(br, 1H), 9.17(br, 1H), 8.64(s, 1H), 8.20(t, 1H), 7.82(d 和 s, 2H), 7.71(d, 2H), 7.48(d, 2H), 7.36(d, 1H), 6.46(s, 1H), 3.86(m, 2H), 3.71(t, 2H), 3.77(m, 4H), 2.88-3.07(m, 6H), 2.45(m, 2H), 1.23(s, 9H); [化合物 C9]

[0617] 3-(2-{4-[3-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-脲基]-苯基}-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)-N-(2-哌啶-1-基-乙基)-丙酰胺盐酸化物; ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 10.04(br, 1H), 9.70(br, 1H), 9.36(br, 1H), 8.72(s, 1H), 8.29(t, 1H), 7.88(d 和 s, 2H), 7.76(d, 2H), 7.53(d, 2H), 7.42(d, 1H), 6.50(s, 1H), 3.39(m, 4H), 3.95(m, 4H), 2.77(m, 2H), 2.47(m, 2H), 1.69(m, 5H), 1.27(s 和 m, 10H); [化合物 C10]

[0618] 3-(2-{4-[3-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-脲基]-苯基}-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-丙酰胺盐酸化物; ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 10.4(br, 1H), 9.71(br, 1H), 9.34(br, 1H), 8.73(s, 1H), 8.26(t, 1H), 7.90(d 和 s, 2H), 7.78(d, 2H), 7.55(d, 2H), 7.45(d, 1H), 6.53(s, 1H), 3.52(m, 2H), 3.40(m, 2H), 3.15(m, 2H), 2.8-3.00(m, 4H), 2.5(2H), 1.93(m, 2H), 1.85(m, 2H), 1.30(s, 9H); [化合物 C11]; 和

[0619] 3-(2-{4-[3-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-脲基]-苯基}-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)-N-(2-二乙基氨基-乙基)-丙酰胺盐酸化物; ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 9.95(br, 1H), 9.64(br, 1H), 9.25(br, 1H), 8.66(s, 1H), 8.23(t, 1H), 7.83(d 和 s, 2H), 7.72(d, 2H), 7.48(d, 2H), 7.38(d, 1H), 6.46(s, 1H), 3.34(m, 2H), 2.88-3.07(m, 8H), 2.5(2H), 1.24(s, 9H), 1.10(t, 6H) [化合物 C12]。

[0620] D. 用与步骤A相似的方式来制备下列化合物,但是用来自3-{2-[4-({(5-叔丁基异噁唑-3-基)氨基)羰基}氨基)苯基]咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-基}乙酸代替丙酸,并且使用合适的取代的胺。用在实施例3F中描述的方式制备相应的盐酸盐。

[0621] 2-(2-{4-[3-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-脲基]-苯基}-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)-N-(2-吗啉-4-基-乙基)-乙酰胺盐酸化物; ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 10.76(br, 1H), 9.65(br, 1H), 9.24(br, 1H), 8.70(s, 1H), 8.51(br, 1H), 7.91(d 和 s, 2H), 7.76(d, 2H), 7.50(m, 3H), 6.50(s, 1H), 3.90(m, 2H), 3.76(t, 2H), 3.59(s, 2H), 3.40(m, 4H), 3.14(m, 2H), 2.99(m, 2H), 1.27(s, 9H); [化合物 C13]

[0622] 2-(2-{4-[3-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-脲基]-苯基}-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)-N-(2-哌啶-1-基-乙基)-乙酰胺盐酸化物; ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 9.8(br, 1H), 9.60(br, 1H), 9.15(br, 1H), 8.64(s, 1H), 8.47(t, 1H), 7.86(d 和 s, 2H), 7.72(d, 2H), 7.48(d, 2H), 7.42(d, 1H), 6.46(s, 1H), 3.54(s, 2H), 3.37(m, 4H), 3.05(m, 2H), 2.81(m, 2H),

1.64(m,6H),1.24(s,9H);[化合物C14]

[0623] 2-(2-{4-[3-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-脲基]-苯基}-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-乙酰胺盐酸化物;¹H NMR(DMSO-d₆) δ 9.95(br,1H),9.70(br,1H),9.26(br,1H),8.67(s,1H),8.35(t,1H),7.90(d和s,2H),7.78(d,2H),7.54(d,2H),7.46(d,1H),6.53(s,1H),3.59(s,2H),3.34(2H),2.86(m,6H),1.80(m,4H),1.30(s,9H);[化合物C15]

[0624] 2-(2-{4-[3-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-脲基]-苯基}-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-基)-N-(2-二乙基氨基-乙基)-乙酰胺盐酸化物;¹H NMR(DMSO-d₆) δ 9.85(br,1H),9.65(br,1H),9.18(br,1H),8.70(s,1H),8.49(t,1H),7.93(d和s,2H),7.79(d,2H),7.54(d,2H),7.48(d,1H),6.53(s,1H),3.61(s,2H),3.43(m,2H),3.14(m,6H),1.30(s,9H),1.18(t,6H);[化合物C16],和

[0625] 1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-(4-{7-[2-(4-乙基-哌嗪-1-基)-2-氧-乙基]苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基}-苯基)-脲盐酸化物;¹H NMR(DMSO-d₆) δ 10.9(br,1H),9.78(br,1H),9.40(br,1H),8.81(s,1H),8.01(d,1H),7.95(s,1H),7.86(d,2H),7.63(d,2H),7.50(d,1H),6.60(s,1H),4.55(d,1H),4.3(d,1H),4.00(s,2H),3.57(m,3H),3.21(m,3H),3.00(m,2H),1.37(s,9H),1.35(t,3H);[化合物C17];和

[0626] 1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-{4-[7-(2-吗啉-4-基-2-氧-乙基)-咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-基]-苯基}-脲;¹H NMR(DMSO-d₆) δ 9.55(s,1H),8.88(s,1H),8.66(s,1H),7.88(d,1H),7.85(s,1H),7.78(d,2H),7.53(d,2H),7.41(dd,1H),6.53(s,1H),3.86(s,2H),3.55(m,6H),3.47(m,2H),1.30(s,9H)[化合物C18]。

[0627] E. 下列化合物用与步骤A相似的方式来制备,但是用来自实施例11D的2-{4-[3-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-脲基]-苯基}-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-羧酸代替丙酸,并且使用适合的取代的胺。用在实施例3F中描述的方式制备相应的盐酸盐。

[0628] 2-{4-[3-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-脲基]-苯基}咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-羧酸(2-吗啉-4-基-乙基)-酰胺盐酸化物;¹H NMR(DMSO-d₆) δ 10.5(br,1H),9.65(s,1H),9.17(s,1H),9.02(t,1H),8.76(s,1H),8.59(s,1H),8.09(m,2H),7.79(d,2H),7.56(d,2H),6.53(s,1H),4.00(m,2H),3.82(m,4H),3.57(m,2H),3.35(m,2H),3.17(m,2H),1.31(s,9H);LC-MS:ESI588(M+H)⁺;[化合物C19];

[0629] 2-{4-[3-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-脲基]-苯基}-咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-羧酸(2-哌啶-1-基-乙基)-酰胺盐酸化物¹H NMR(DMSO-d₆) δ 9.8(br,1H),9.66(s,1H),9.20(s,1H),9.03(t,1H),8.76(s,1H),8.59(d,1H),8.09(m,2H),7.79(d,2H),7.56(d,2H),6.53(s,1H),3.72(m,2H),3.56(m,2H),3.26(m,2H),2.96(m,2H),1.80(m,5H),1.4(m,1H),1.30(s,9H);LC-MS:ESI 586(M+H)⁺;[化合物C20];

[0630] 2-{4-[3-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-脲基]-苯基}-咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-羧酸(2-吡咯烷-1-基-乙基)-酰胺盐酸化物,¹H NMR(DMSO-d₆) δ 10.2(br,1H),9.68(s,1H),9.24(s,1H),8.99(t,1H),8.77(s,1H),8.60(d,1H),8.09(m,2H),7.79(d,2H),7.56(d,2H),6.53(s,1H),3.67(m,4H),3.37(m,2H),3.06(m,2H),2.00(m,4H),1.31(s,9H);LC-MS:ESI572(M+H)⁺;[化合物C21];

[0631] 2-{4-[3-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-脲基]-苯基}-咪唑并[2,1-b][1,3]

苯并噻唑-7-羧酸(2-二乙基氨基-乙基)-酰胺盐酸化物;¹H NMR(DMSO-d₆) δ 9.8(br, 1H), 9.62(s, 1H), 9.13(s, 1H), 8.98(t, 1H), 8.74(s, 1H), 8.55(d, 1H), 8.07(m, 2H), 7.77(d, 2H), 7.53(d, 2H), 6.51(s, 1H), 3.66(m, 2H), 3.22(m, 6H), 1.28(s, 9H), 1.22(t, 6H); LC-MS: ESI574(M+H)⁺; [化合物 C22];

[0632] 1-(5-叔丁基-异噻唑-3-基)-3-{4-[7-(4-乙基-哌嗪-1-羰基)-咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-基]-苯基}-脲盐酸化物;¹H NMR(DMSO-d₆) δ 10.7(br, 1H), 9.73(s, 1H), 9.27(s, 1H), 8.84(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.12(d, 1H), 7.86(d, 2H), 7.76(d, 1H), 7.64(d, 2H), 6.60(s, 1H), 3.54(m, 4H), 3.16(m, 6H), 1.37(s, 9H), 1.33(t, 3H); LC-MS: ESI572(M+H)⁺; [化合物 C23];

[0633] 1-(5-叔丁基-异噻唑-3-基)-3-{4-[7-(哌嗪-1-羰基)-咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-基]-苯基}-脲盐酸化物,¹H NMR(DMSO-d₆) δ 9.63(s, 1H), 9.10(s, 1H), 9.06(br, 2H), 8.76(s, 1H), 8.19(s, 1H), 8.04(d, 1H), 7.80(d, 2H), 7.69(d, 1H), 7.55(d, 2H), 6.52(s, 1H), 3.73(m, 4H), 3.21(m, 4H), 1.30(s, 9H); LC-MS: ESI544(M+H)⁺, [化合物 C24]; 和

[0634] 1-(5-叔丁基-异噻唑-3-基)-3-{4-[7-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-基]-苯基}-脲盐酸化物,¹H NMR(DMSO-d₆) δ 10.8(br, 1H), 9.63(s, 1H), 9.22(s, 1H), 8.72(s, 1H), 8.13(s, 1H), 8.00(d, 1H), 7.72(d, 2H), 7.62(d, 1H), 7.49(d, 2H), 6.46(s, 1H), 3.33(m, 4H), 3.06(m, 4H), 2.74(s, 3H), 1.24(s, 9H); LC-MS: ESI558(M+H)⁺ [化合物 C25]。

[0635] 实施例 13: N-(5-叔丁基-异噻唑-3-基)-N'-(4-{7-[3-(4-乙基-哌嗪-1-基)丙基]咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-基}苯基)脲盐酸化物的制备 [化合物 D1]

[0636] 在室温向来自实施例 12A 的 N-(5-叔丁基-异噻唑-3-基)-N'-(4-{7-[3-(4-乙基-哌嗪-1-基)-3-氧-丙基]咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-基}苯基)脲(0.17g, 0.28mmol) 的 THF(10mL) 混悬液中加入 2.0M 的 BH₃/Me₃S 的 THF(1mL) 溶液。将该混合物加热回流 4 小时。通过滴加 10% HCl 溶液并在室温搅拌 15 分钟中止反应。用饱和的 NaHCO₃ 溶液碱化混合物, 并用二氯甲烷萃取。合并的有机萃取物用 MgSO₄ 干燥并浓缩。利用先后使用 30-100% 己烷/乙酸乙酯和 0-20% 甲醇/乙酸乙酯梯度洗脱的硅胶快速色谱法纯化粗产物。收集适合的馏分, 合并, 并浓缩获得游离碱, N-(5-叔丁基-异噻唑-3-基)-N'-(4-{7-[3-(4-乙基-哌嗪-1-基)丙基]咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-基}苯基)脲。将该游离碱溶解在二氯甲烷(约 1mL) 和甲醇(几滴) 中。向该溶液中滴加 1.0M HCl/醚溶液(1.3 当量), 形成沉淀物。在蒸发溶剂后, 在醚中收集残留物, 过滤, 并用醚洗涤, 获得白色固体产物(0.011g, 6%)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 9.6(s, 1H), 9.07(s, 1H), 8.69(s, 1H), 7.92(m, 2H), 7.78(d, 2H), 7.54(d, 2H), 7.48(d, 1H), 6.53(s, 1H), 3.50(4H, 在溶剂中重叠), 3.22(m, 6H), 2.75(m, 4H), 2.10(m, 2H), 1.30(s, 9H), 1.24(t, 3H); LC-MS: ESI 586(M+H)⁺。

[0637] 实施例 14: 3-(5-叔丁基-异噻唑-3-基)-1-甲基-1-{4-[7-(3-吗啉-4-基-丙基)-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基]-苯基}-脲 [化合物 D2] 和 1-(5-叔丁基-异噻唑-3-基)-3-{4-[7-(3-吗啉-4-基-丙基)-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基]-苯基}-脲 [化合物 D3] 的制备

[0638] A. 在室温向来自实施例 12C 的 N-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-N'-{4-[7-(3-吗啉-4-基-3-氧代-丙基)咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-基]苯基}脲 (0.38g, 0.66mmol) 的 THF (10mL) 混悬液中滴加 2.0M $\text{BH}_3/\text{Me}_2\text{S}$ 的 THF (1.5mL) 溶液。将该反应混合物加热回流过夜。向该混合物中加入 10% HCl 溶液以破坏过量的 $\text{BH}_3/\text{Me}_2\text{S}$, 用 CH_2Cl_2 结束反应, 用饱和的 NaHCO_3 溶液中和。有机层用 MgSO_4 干燥并浓缩, 获得两种化合物的混合物; 甲基-{4-[7-(3-吗啉-4-基-丙基)-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基]-苯基}-胺和 4-[7-(3-吗啉-4-基-丙基)-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基]-苯基胺。

[0639] B. 向混合物中加入甲苯和 5-叔丁基-3-异氰酸根合-异噁唑 (150mg), 并在 110°C 加热过夜。用 CH_2Cl_2 和饱和的 NaHCO_3 溶液结束反应。用 MgSO_4 干燥有机层并浓缩。粗产物混合物通过快速色谱法用 0-10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 洗脱液分离, 获得两种化合物: 3-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-1-甲基-1-{4-[7-(3-吗啉-4-基-丙基)-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基]-苯基}-脲和 1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-{4-[7-(3-吗啉-4-基-丙基)-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基]-苯基}-脲。

[0640] C. 用实施例 3F 中描述的方式制备相应的盐酸盐:

[0641] 3-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-1-甲基-1-{4-[7-(3-吗啉-4-基-丙基)-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基]-苯基}-脲盐酸化物; $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ 10.7 (br, 1H), 9.31 (br, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.88 (d, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.38 (d, 2H), 6.50 (s, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.76 (m, 6H), 3.30 (s, 3H), 3.09 (m, 4H), 2.77 (m, 4H), 2.08 (m, 2H), 1.28 (s, 9H); 和 1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-{4-[7-(3-吗啉-4-基-丙基)-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基]-苯基}-脲盐酸化物; $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ 10.4 (br, 1H), 9.64 (br, 1H), 9.1 (br, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.91 (d 和 s, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.73 (m, 6H), 3.09 (m, 4H), 2.78 (m, 4H), 2.1 (m, 2H), 1.30 (s, 9H)。

[0642] 实施例 15: N-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-N'-{4-[7-(3-哌啶-1-基-丙基)咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-基]苯基}脲盐酸化物的制备 [化合物 D4]

[0643] 在室温向来自实施例 12C 的 N-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-N'-{4-[7-(3-氧-3-哌啶-1-基-丙基)咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-基]苯基}脲 (0.36g, (0.63mmol) 的 THF (10mL) 混悬液中加入 1.0M BH_3/THF 的 THF (10mL) 溶液。将该混合物加热回流过夜, 但是 LC-MS 显示反应没有完成。因此, 再加入 5.0mL 的 1.0M BH_3/THF 溶液, 并且加热回流 8 小时。通过滴加 10% HCl 溶液并在室温搅拌 20 分钟来结束反应。混合物用饱和的 NaHCO_3 溶液碱化, 并用二氯甲烷萃取。合并的有机萃取物用 MgSO_4 干燥并浓缩。利用使用 0-10% 甲醇 / 二氯甲烷梯度洗脱的硅胶快速色谱法纯化粗产物。收集合适的馏分, 合并, 并浓缩获得游离碱, N-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-N'-{4-[7-(3-哌啶-1-基-丙基)咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-基]苯基}脲 (0.182g)。 $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ 9.54 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 6.53 (s, 1H), 2.75 (m, 8H), 2.05 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.47 (m, 4H), 1.30 (s, 9H); $^{13}\text{CNMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ 180.55, 158.75, 151.65, 146.97, 146.42, 138.99, 138.38, 130.52, 129.59, 128.77, 127.27, 125.58, 124.70, 119.05, 113.37, 108.58, 92.81, 65.28, 57.96, 32.90, 28.72, 24.93, 22.55, 20.24, 15.53; LC-MS: ESI 557 (M+H)⁺。

[0644] 将该游离碱溶解在 2mL 二氯甲烷和 0.5mL 甲醇中。滴加 1.0M 的 HCl / 醚 (0.4mL,

1.2 当量) 溶液。静置几分钟后, 形成白色固体, 通过过滤收集, 用醚洗涤, 真空干燥, 获得白色固体产物 (0.120g, 32%)。

[0645] $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.6 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 6.53 (s, 1H), 2.74 (m, 8H), 2.05 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.5 (m, 4H), 1.30 (s, 9H); LC-MS: ESI 557 (M+H)⁺。

[0646] 实施例 16: 1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-{4-[7-(2-吗啉-4-基-乙基)-咪唑并 [2,1-b] [1,3] 苯并噻唑-2-基]-苯基}-脲盐酸化物的制备 [化合物 D5]

[0647] A. 制备中间体甲基 [2-(4-硝基-苯基)-咪唑并 [2,1-b] [1,3] 苯并噻唑-7-基]-乙酸: 向来自实施例 8C 的甲基 [2-(4-硝基苯基)咪唑并 [2,1-b] [1,3] 苯并噻唑-7-基] 乙酸酯 (4.51g, 12.28mmol) 的 THF (60mL) 混悬液中加入 LiOH·H₂O (2.727g, 65mmol) 和水 (30mL)。在室温下搅拌该混合物 2 小时。在去除 THF 后, 用 10% HCl 溶液酸化水相至 pH 为 6。通过研磨收集黄色固体, 用水洗涤, 并在真空下用 P₂O₅ 干燥 (4.249g, 98%)。 $^1\text{HNMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.02 (s, 1H), 8.27 (d, 2H), 8.09 (d, 2H), 8.88 (s 和 d, 2H), 7.43 (d, 1H), 3.56 (s, 2H)。

[0648] B. 制备中间体 1-吗啉-4-基-2-[2-(4-硝基-苯基)-咪唑并 [2,1-b] [1,3] 苯并噻唑-7-基]-乙酮: 在室温向来自步骤 A 的中间体 (883mg, 2.5mmol) 的 DMF (14mL) 溶液中加入 N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸化物 (0.767g, 4mmol) 和 1-羟基苯并三唑一水合物 (0.540g, 4mmol)。搅拌 30 分钟后, 加入吗啉 (1mL), 并在室温搅拌 5 小时。用 100mL 水结束反应, 过滤收集沉淀物, 用水洗涤, 在真空下用 P₂O₅ 干燥, 获得黄色固体 (0.908g, 86%)。 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.05 (s, 1H), 8.31 (d, 2H), 8.12 (d, 2H), 7.94 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.56 (m, 6H), 3.48 (m, 2H)。

[0649] C. 制备中间体 4-[7-(2-吗啉-4-基-乙基)-咪唑并 [2,1-b] [1,3] 苯并噻唑-2-基]-苯基胺: 在室温向 1-吗啉-4-基-2-[2-(4-硝基-苯基)-苯并 [d] 咪唑并 [2,1-b] 噻唑-7-基]-乙酮 (0.905g, 2.14mmol) 的 THF (30mL) 混悬液中滴加 2.0M 的 BH₃-Me₂S 的 THF (5mL) 溶液, 然后将其在 90°C 加热 4 小时。向反应物中小心地滴加 10% HCl (15mL), 并在室温下搅拌 10 分钟。用饱和的 NaHCO₃ 中和, 并用 CH₂Cl₂ 萃取。合并萃取液, 用 MgSO₄ 干燥, 浓缩获得黄色固体。

[0650] 将该黄色固体混悬在甲醇 (30mL) 中, 并加入 Raney 镍 (~1.0g 湿重)。将反应混合物在氢气 (50psi) 下放置 6 小时。用硅藻土过滤并用甲醇洗涤。浓缩滤液, 获得固体产物。 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.40 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.40 (d, 1H), 6.61 (d, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.58 (t, 4H), 2.85 (t, 2H), 2.56 (t, 2H), 2.43 (t, 4H)。

[0651] D. 以实施例 3E 所述的方式进行交联反应, 形成标题化合物, 其盐酸盐用实施例 3F 中所述方式制备; $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10.8 (br, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.97 (d 和 s, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.77 (t, 2H), 3.54 (t, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.18 (m, 4H), 1.30 (s, 9H); LC-MS: ESI 545 (M+H)⁺。

[0652] E. 使用步骤 B 中的适合的胺, 用上述步骤 A—D 中所述的方式制备下列化合物:

[0653] 1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-{4-[7-(2-哌啶-1-基-乙基)-咪唑并 [2,1-b] [1,3] 苯并噻唑-2-基]-苯基}-脲盐酸化物: $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10.0 (br, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.96 (d 和 s, 2H), 7.78 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.49 (d,

1H), 6.53 (s, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 1.77 (m, 5H), 1.45 (m, 1H), 1.30 (s, 9H); LC-MS: ESI 544 (M+H)⁺。 [化合物 D6]

[0654] 1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-(4-{7-[2-(4-乙基-哌嗪-1-基)-乙基]-咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-基}-苯基)-脲盐酸化物: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.3 (br, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.96 (d 和 s, 2H), 7.78 (d, 2H), 7.51 (m, 3H), 6.52 (s, 1H), 3.75 (m, 4H), 3.21 (m, 6H), 2.53 (m, 4H), 1.30 (s, 9H), 1.27 (t, 3H); LC-MS: ESI 573 (M+H)⁺。 [化合物 D7]

[0655] F. 使用上述步骤 A—D 中描述的方式制备下列化合物, 除了在步骤 C 中, 进行两步还原, 其中硝基的还原发生在首次使用 SnCl₂·H₂O 的乙醇溶液加热回流数小时。随后时第二次还原, 用 BH₃-Me₂S 的 THF 溶液将酰胺还原成叔胺。

[0656] 1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-[4-(7-吗啉-4-基甲基-咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-基)-苯基]-脲盐酸化物: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.7 (br, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.73 (m, 3H), 7.48 (d, 2H), 6.46 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 1.24 (s, 9H); LC-MS: ESI 531 (M+H)⁺。 [化合物 D8]

[0657] 1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-{4-[7-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-基]-苯基}-脲盐酸化物: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.5 (br, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.82 (m, 3H), 7.56 (d, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.38 (m, 4H), 3.15 (m, 2H), 1.30 (s, 9H), 1.22 (t, 3H); LC-MS: ESI 559 (M+H)⁺。 [化合物 D9]

[0658] 1-(5-叔丁基-异噁唑-3-基)-3-[4-(7-哌啶-1-基甲基-咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-2-基)-苯基]-脲盐酸化物: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.5 (br, 1H), 9.79 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.87 (d 和 s, 3H), 7.62 (d, 2H), 6.60 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 1.84 (m, 5H), 1.45 (m, 1H), 1.37 (s, 9H); LC-MS: ESI 529 (M+H)⁺。 [化合物 D10]

[0659] 实施例 17: 吗啉-4-羧酸 {4-[7-(3-吗啉-4-基-3-氧-丙基)-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基]-苯基}-酰胺的制备 [化合物 E1]

[0660] A. 向 3-{2-[4-({(5-叔丁基异噁唑-3-基)氨基}羰基)氨基]苯基}咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑-7-基}丙酸 (0.504g, 1mmol) 的 CH₂Cl₂ 混悬液中加入 1.0M 的草酰氯的 CH₂Cl₂ (2mL) 溶液, 接着加几滴 DMF。在室温搅拌 2 小时后, 蒸发溶剂。向残留物中加入 CH₂Cl₂ 和吗啉 (2mL), 在室温搅拌混合物 2 小时。用水和 CH₂Cl₂ 结束反应, 用饱和的 NaHCO₃ 溶液碱化, 并用 CH₂Cl₂ 萃取三次。合并萃取物, 用 MgSO₄ 干燥, 并浓缩。粗产物通过快速色谱法使用 0-10% MeOH/EtOAc 作为洗脱液纯化, 获得白色固体 (0.126g)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.61 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 3.62 (m, 4H), 3.50 (m, 4H), 3.44 (m, 8H), 2.94 (m, 2H), 2.70 (m, 2H)。

[0661] 实施例 18: 2-苯并[d]异噁唑-3-基-N-{4-[7-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基]-苯基}-乙酰胺的制备

[0662] A. 将苯并[d]异噁唑-3-基-乙酸 (0.260g, 1.47mmol) 溶解在 10mL 干 DMF 中。向该溶液中加入 HOBt (1-羟基苯并三唑-水合物 (0.238g, 1.76mmol) 和 EDCI (N-(3-二甲

基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸化物 (0.338g, 1.76mmol)。20 分钟后加入三乙胺 (0.354g, 0.487mL, 3.5mmol), 接着加入来自实施例 3D 的胺中间体 (0.394g, 1.50mmol), 将反应物在室温搅拌过夜。然后将溶液倒入卤水中, 用乙酸乙酯萃取, 然后用 CH_2Cl_2 萃取。将合并的萃取物用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 获得固体。利用硅胶色谱法, 使用包含 0.1% 三乙胺的 0-10% 甲醇的 CH_2Cl_2 溶液梯度洗脱纯化产物。收集合适的馏分并浓缩。用甲醇、 CH_2Cl_2 、乙酸乙酯重结晶该固体。通过过滤收集得到的固体, 并溶解在甲醇- CH_2Cl_2 中。

[0663] B. 向来自步骤 A 的溶液中加入 3mL 的 4M HCl/二噁烷, 得到的溶液浓缩后获得固体。将该固体溶解在 3mL 甲醇中, 加入乙醚直至生成沉淀物。通过过滤收集该固体, 在高真空度下干燥, 获得 72mg 盐酸盐; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 7.8(m, 3H); 7.6(m, 5H); 4.2(m, 4H); 3.8(m, 2H); 3.2(s, 3H); 3.0(s, 3H); 3.9(m, 1H); 2.7(m, 2H)。[化合物 E2]

[0664] C. 使用适合的取代羧酸代替乙酸, 以步骤 A 中描述的方式制备下列化合物:

[0665] 2-甲基-4-三氟甲基-噻唑-5-羧酸 {4-[7-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基]-苯基}-酰胺; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 7.8(m, 3H); 7.6(m, 2H); 7.4(d, 1H); 6.9(d, 1H); 4.3(m, 2H); 3.8(m, 2H); 3.1(m, 2H); 2.9(m, 2H); 和 [化合物 E3]

[0666] 2-(4-氯-苯基)-4-甲基-噻唑-5-羧酸 {4-[7-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基]-苯基}-酰胺; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 7.8(m, 2H); 7.9(s, 1H); 7.8(d, 1H); 7.7(d, 1H); 7.7-7.4(m, 6H); 7.4(d, 1H); 7.0(m, 1H); 4.3(m, 2H); 3.8(m, 5H); 3.0(m, 3H); 2.7(m, 5H)。[化合物 E4]

[0667] 实施例 19: 1-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂己-6-基)-3-{4-[7-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基]-苯基}-脲的制备; [化合物 F1]

[0668] A. 使用实施例 3E 中描述的类似步骤和试剂, 获得标题化合物和 A 部分中列出的化合物, 使用 7-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-2-(4-氨基-苯基)咪唑并[2,1-b][1,3]苯并噻唑和合适的取代异氰酸酯:

[0669] 标题化合物: $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ 8.7(s, 1H); 8.0(d, 1H); 7.8(m, 3H); 7.5(d, 2H); 7.3(d, 1H); 7.1(s, 1H); 6.8(s, 2H); 4.4(s, 2H); 4.3(m, 4H); 4.0(m, 2H); 3.7(m, 4H); 3.3(m, 2H); [化合物 F1]

[0670] 1-(4-叔丁基-苯基)-3-{4-[7-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基]-苯基}-脲; $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ 11.3(s, 1H); 9.4(s, 1H); 9.2(s, 1H); 8.8(s, 1H); 8.2(d, 1H); 7.9(s, 1H); 7.8(d, 2H); 7.6(d, 2H); 7.4(d, 2H); 7.3(d, 2H); 4.5(s, 2H); 3.2(m, 2H); 1.3(s, 9H); [化合物 F2]

[0671] 1-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-3-{4-[7-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基]-苯基}-脲; $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ 8.5(m, 3H); 7.8-7.6(m, 3H); 7.5(m, 2H); 7.2(m, 2H); 6.9(m, 2H); 5.9(s, 2H); 4.3(m, 2H); 3.5(m, 5H); 2.7(m, 5H); [化合物 F3]

[0672] 1-(2-甲基-苯并噻唑-5-基)-3-{4-[7-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基]-苯基}-脲; $^1\text{H NMR}(\text{甲醇}-d_4)$ 8.4(s, 1H); 8.2(s, 1H); 7.8(m, 4H); 7.4(m, 4H); 7.1(m, 1H); 4.2(t, 2H); 3.7(m, 5H); 2.9(m, 2H); 2.8(m, 4H); 1.2(m, 2H)。[化合物 F8]

[0673] 测定小分子激酶相互作用的结合常数 (Kd)

[0674] 用于测定小分子和包括 FLT3、KIT、p38、ABL、VEGFR(也称 KDR) 和 EGFR 在内的激酶之间相互作用结合力的方法是在 Fabian 等 / (2005) Nature Biotechnology 23(3) : 329-336 中描述的, 其在此引作参考。通过跨大类测试蛋白质激酶, 本发明提供的激酶抑制剂的特异性也得到确定。该检测的组分包括各种表达为融合到 T7 噬菌体颗粒的人类激酶和与激酶的 ATP 位点结合的固定配体。为了进行该检测, 要将噬菌体显示的激酶和固定 ATP 位点的配体与受试的化合物结合。如果测试化合物与激酶结合, 则它将与固定配体竞争, 并阻止与固体支持物的结合。如果该受试化合物不结合激酶, 则噬菌体 - 显示的蛋白质将通过激酶和固定配体之间的相互作用自由地结合到固体支持物上。通过计量结合到固体支持物上的融合蛋白的量可读出结果, 这可以通过传统噬菌体斑块检测法或通过使用噬菌体基因组作为模板的定量 PCR(qPCR) 来完成。为了测定受试分子和激酶之间的相互作用力, 将结合至固体支持物的噬菌体 - 显示激酶的量计数, 作为受试化合物浓度的函数。受试化合物的浓度减少结合到固体支持物上的噬菌体数目的 50% 等于激酶和该受试分子之间的相互作用值 Kd。典型地, 收集受试组合物的 12 个浓度数据, 获得的结合曲线适合于非协同结合的等温线, 来计算 K_d 。

[0675] 结合力数值示于下表 1 中, 说明如下: “+”表示 1,000nM 或更高的结合电离常数 (Kd) 值; “++”表示 100nM 到 1,000nM 的结合电离常数 (Kd) 值; “+++”表示 10nM 到 100nM 的结合电离常数 (Kd) 值; “++++”表示低于 10nM 的结合电离常数 (Kd) 值。

[0676] 体内研究

[0677] 在异种移植小鼠模型中测试代表性化合物, 以评价在 1、3 和 10mg/kg 量下对抗雌性无胸腺裸鼠中建立的皮下 MV4-11 肿瘤的体内活性。异种植物来源于 MV4-11 人类白血病细胞, 其在 Iscove's 改良 Dulbecco' 培养基中培育, 该培养基补给有 10% 热 - 失活胎儿牛血清、100 单元 /mL 青霉素 G, 100 μ g/mL 链霉素硫酸盐, 0.25 μ g/mL 两性霉素 B, 2mM 谷氨酸盐, 0.075% 碳酸氢钠, 和 25 μ g/mL 庆大霉素。肿瘤细胞维持在 37°C 在 95% 空气和 5% 二氧化碳的湿润大气下。在对数生长期收集细胞, 以 5×10^7 细胞 /mL 的浓度再混悬于 50% Matrigel 基质 (BD Biosciences) 和 50% PBS 中。将 MV4-11 细胞 (1×10^7) 皮下植入到各受试小鼠的右肋, 监视肿瘤的生长。十二天后, 在研究的第一天, 将老鼠分为八个组, 每个组包括十只具有 126-221mm³ 大小单个肿瘤的小鼠, 组平均肿瘤大小为 174mm³, 肿瘤体积以产品的宽 \times 宽 \times 长计, MV4-11 肿瘤以 mm 计。该受试化合物以 10mL/kg 的剂量配制, 并以口服填喂法 (p. o) 一天给药一次, 持续 28 天 (qd \times 28)。每个药量是按照每 20g 体重 0.2mL 量 (10mL/kg) 提供的, 按照动物的体重调节。当肿瘤到达预计的终点尺寸 1000mm³, 或者在研究的最后一天 (第 59 天) 处死动物, 以先到为准。根据下式计算每只小鼠到达终点的时间 (TTE): $TTE(\text{天数}) = [\log_{10}(\text{终点体积 mm}^3) - b] / m$, 其中 b 是截距, m 是直线斜率, 通过肿瘤生长数据的 log 变换的线性回归来获得。从肿瘤生长延迟 (TGD) 来确定治疗结果, 定义为表现为天数的治疗组与对照组相比在到达终点时间 (TTE) 中值的增加, 或为对照组 TTE 中值的百分比。图 1 显示肿瘤成长曲线的中值, 该曲线从体内实验获得, 其显示本文提供的典型化合物产生的剂量 - 依赖性抗肿瘤活性。

[0678] 细胞增殖试验

[0679] 可以使用基于四唑盐还原细胞的检测法来评价癌细胞的生存力和增殖。在存活细

胞中,该比色检测法可用于测定四甲基偶氮唑成分线粒体还原 (MTS) 成为不溶性 formazan 产物。

[0680] MV4-11 是较好表征的 F1t3- 依赖性人类细胞系,其包括内部串联复制 (ITD),其在急性髓细胞性白血病患者中发现,其表达构成活性 F1t3 受体 (Yee 等, Blood (2002) 100 (8) : 2941-2949)。这一细胞系被用于确定本发明所提供的化合物的抑制完整细胞中 F1t3 的能力。RS4-11 细胞系表达野生型 (WT) 受体,也作为对照来检验该受试化合物抑制包含 ITD 突变的 FLT3 受体的能力。与本文提供的化合物一起温育 72 小时后测定 MV4-11 细胞的增殖,和与本文提供的化合物一起温育 48 小时后测定 RS4-11 细胞的增殖,在这两种情况下都使用标准 MTS 方案 (Promega Cat#_5430#_5430“细胞滴定 96 含水非放射性细胞增殖试验”)。

[0681] 将 MV4-11 细胞以每孔 10,000 个细胞放置在具有 0.5% 血清的 DMEM 介质中。将 RS4-11 细胞以每孔 20,000 个细胞放置在具有 0.5% 血清的 RPMI 中。设定该化合物板,将 96 孔 300u1 聚丙烯板分为柱 1 阴性对照 (DMSO),分为柱 12 阳性对照 (在 MV4-11 试验中预先显示具有 64nM 的 IC₅₀ 值的内部化合物),在柱 2-11 中连续稀释滴定受试化合物。将化合物板每个孔的等分试样转移入板上的细胞,然后在 37°C 5% 二氧化碳中温育 (MV4-11 细胞用 3 天, RS4-11 细胞用 2 天)。

[0682] 在 H₂O 浴中融化 MTS 四唑组合物 (Owen's 试剂)。将 20 μl MTS 四唑加入到光学板的每个孔中,在 37°C 5% 二氧化碳中温育 2 小时。使用 Molecular Devices 制造的 Spectramax Plus 384 Absorbance Microplate Reader 在 490 纳米测定吸光度。

[0683] 细胞增殖值是按照与对照相比获得 50% 细胞增殖抑制的受试化合物的浓度 (IC₅₀) 来测定的。见下表 1 和 2:“+”表示 IC₅₀ 值小于 10nM,“++”表示 IC₅₀ 值在 10nM 到 100nM 之间,“+++”表示 IC₅₀ 值大于 100nM。

[0684] 表 1

[0685]

化合物 No.	结合试验 FLT3 K _d (nM)	细胞试验 MV- 增殖 IC ₅₀ (nM)	结合试验 KIT K _d (nM)	结合试验 CSF 1R K _d (nM)
A1	++++	+		
A2	+++	+		
A3	++++	+		
A4	++++	+		
A5	++++	+		
A6	++++	+		
A7	++++	+		
B1	++++	+	++++	+++
B2	++++	+	++++	
B3	++++	+	++++	
B4	++++	+	++++	
B5	++++	+	+++	+++
B6	++++	+	+++	
B7	++++	+	+++	+++
B8	++++	++	+++	
B9	++++	+	+++	
B10	++++	+	+++	+++
B11	++++	+	+++	++

B12	++++	+	+++	++
B13	++	+++	+	+
B14	+	+++	+	+
C1	++++	+	++++	
C2	++++	+	++++	
C3	++++	+	+++	+
C4	++++	+	++++	+++

[0686]

化合物 No.	结合试验 FLT3 K _d (nM)	细胞试验 MV- 增殖 IC ₅₀ (nM)	结合试验 KIT K _d (nM)	结合试验 CSF 1R K _d (nM)
C5	++++	+	++++	+++
C7	++++	+	++++	+++
C8	++++	+	++++	+++
C9	++++	+	++++	++++
C10	++++	+	++++	+++
C11	++++	+	++++	++++
C12	++++	+	++++	+++
C13	++++	+	++++	+++
C14	++++	+	++++	+++
C15	++++	+	++++	+++

[0687] 表 2

[0688]

化合物 No.	结合试验 FLT3 K _d (nM)	细胞试验 MV- 增殖 IC ₅₀ (nM)	结合试验 KIT K _d (nM)	结合试验 CSF 1R K _d (nM)
C16	++++	+	++++	+++
C17	++++	+	++++	+++
C18	++++	+	++++	+++
C19	++++	+	++++	+++
C20	++++	+	++++	+++
C21	++++	+	++++	+++
C22	++++	+	++++	+++
C23	++++	+	++++	+++
C24	++++	+	++++	+++
C25	++++	+	++++	+++
C26	++++	+	+++	++
C27	++++	+	++++	+++
D1	++++	+	++++	
D2	+++	++	++++	+++
D3	++++	+	++++	+++
D4	++++	+	+++	+++
D5	++++	+	++++	++++
D6	++++	+	++++	++++
D7	++++	+	++++	++++
D8	++++	+	++++	+++
D9	++++	+	++++	+++
D10	++++	+	++++	+++
E1	++	+++	+	+

E2	++++	+	+++	+
E3	+	+++	+	+
E4	+++	++	++	++
F1	++++	+	++++	++
F2	++++	+	++++	+++
F3	++++	+	++++	+
F8	++++	+	+++	++

[0689] 上述具体实施方式仅仅为了作示例性的说明,本领域普通技术人员能够认识到,或能确定利用常规的实验,大量特定化合物的等同物、物质和步骤。所有这类相当的方案都被认为在所要求保护的主体范围内,并被包括在从属权利要求中。

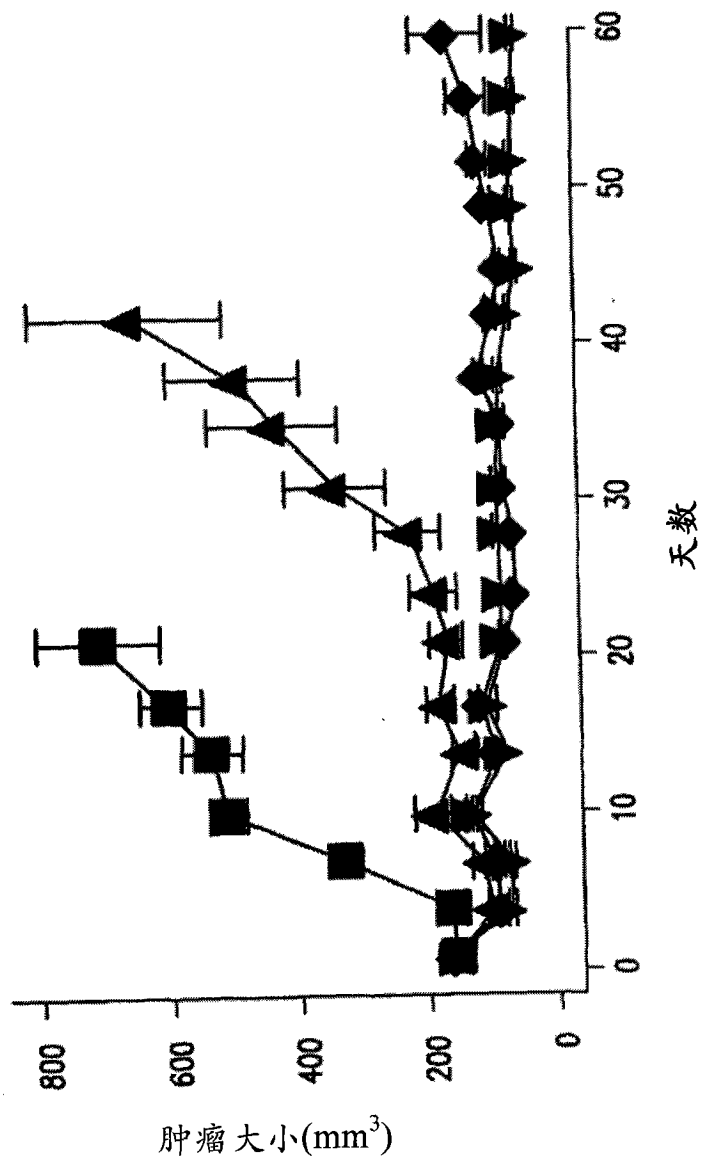


图 1