



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103097381 B

(45) 授权公告日 2015. 10. 07

(21) 申请号 201180010489. 5  
 (22) 申请日 2011. 01. 10  
 (30) 优先权数据  
 10001758. 1 2010. 02. 22 EP  
 (85) PCT国际申请进入国家阶段日  
 2012. 08. 22  
 (86) PCT国际申请的申请数据  
 PCT/EP2011/000054 2011. 01. 10  
 (87) PCT国际申请的公布数据  
 W02011/101069 EN 2011. 08. 25  
 (73) 专利权人 默克专利有限公司  
 地址 德国达姆施塔特  
 (72) 发明人 A·约恩齐克 D·多施 F·岑克  
 C·阿门特  
 (74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所  
 11247  
 代理人 张朔 黄革生

*A61P 35/00*(2006. 01)  
*A61P 25/28*(2006. 01)  
*A61P 25/00*(2006. 01)  
*A61P 9/00*(2006. 01)  
*A61P 29/00*(2006. 01)  
*A61P 31/18*(2006. 01)  
 (56) 对比文件  
 US 2008107623 A1, 2008. 05. 08, 说明书第  
 45 页右栏倒数第 1 个化合物.  
 CN 1921864 A, 2007. 02. 28, 摘要, 说明书第  
 8 页, 第 29 页化合物 130, 第 87 页倒数第 1 段,  
 第 90 页第 3-4 段.  
 WO 2005056552 A1, 2005. 06. 23, 说明书第  
 34-37 页.  
 Giorgio Abbiati et  
 al. Palladium-Assisted Multicomponent  
 Synthesis of 2-Aryl-4-aminoquinolines  
 and 2-Aryl-4-amino[1, 8]naphthyridines.  
 《JOC》. 2005, 第 70 卷 (第 16 期), 第 6459 页表  
 2.  
 Pier Luigi Ferrarini et al. Study on  
 Affinity Profile toward Native Human and  
 Bovine Adenosine Receptors of a Series of  
 1, 8-Naphthyridine Derivatives. 《J. Med.  
 Chem. 》. 2004, 第 47 卷 (第 12 期), 第 3020 页表  
 1.

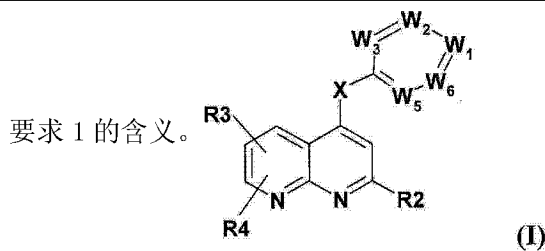
(51) Int. Cl.  
*C07D 453/02*(2006. 01)  
*C07D 471/04*(2006. 01)  
*C07D 519/00*(2006. 01)  
*A61K 31/4375*(2006. 01)  
*A61K 31/439*(2006. 01)  
*A61K 31/496*(2006. 01)  
*A61K 31/506*(2006. 01)  
*A61K 31/53*(2006. 01)  
*A61K 31/519*(2006. 01)

审查员 何奕秋

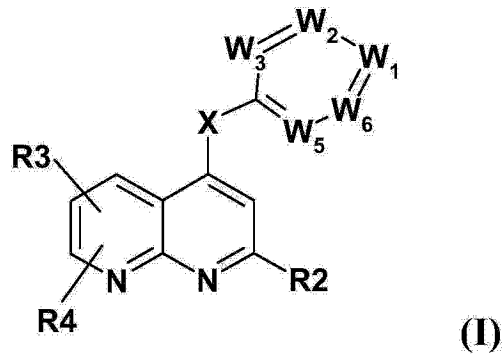
权利要求书13页 说明书74页

(54) 发明名称  
 作为激酶抑制剂的 1,8- 萘啶物质

(57) 摘要  
 新的式 (I) 的杂芳基氨基萘啶衍生物是消耗  
 ATP 的蛋白质的抑制剂, 特别可以用于治疗肿瘤,  
 其中 X、R1、R2、R3、R4、W<sub>1</sub>、W<sub>2</sub>、W<sub>3</sub>、W<sub>5</sub>和 W<sub>6</sub>具有权利



1. 式 (I) 化合物,



其中

$W_1$ 、 $W_5$ 、 $W_6$ 彼此独立地表示 N 或 CH；

$W_2$  表示 N 或 CR6；

$W_3$  表示 N 或 CR5；

条件是  $W_1$ 、 $W_2$ 、 $W_3$ 、 $W_5$ 或  $W_6$ 中至少一个表示 N；

X 表示 NR1、Alk 或 S；

R1 表示 H；

R5 表示 H、Hal、CN、-Alk-OY、COOY、-CO-NYY、NYY、-OAlk-OY、-OAlk-NYY、-OAlk-NY-COOY、-OAlk-Het<sup>3</sup>、-CO-NYY-NYY、-CO-Het<sup>3</sup>或 -CO-NH-Alk-Het<sup>3</sup>；

R1 连同 R5 一起还表示 -CH = CH-、-N = C(Y)-、-CO-NH-、-CH = C(NO<sub>2</sub>)- 或 -CH = C(Hal)-；

R6 表示 H、Hal、OY、COOY、-CO-NYY、NYY、-NY-COOY、-NH-Alk-NYY、-NH-COA、-NH-CO-Alk-NYY、-NH-Het<sup>2</sup>、Het<sup>3</sup>、-NY-Ar、Het<sup>1</sup>、-NH-SO<sub>2</sub>Y、-NH-Cyc、-NH-Het<sup>3</sup>、-NH-Alk-Het<sup>3</sup>、-NH-Alk-OY、-NH-CO-NYY、-NH-CO-Het<sup>3</sup>、-NH-CO-Alk-OY、-NH-CO-Alk-Het<sup>3</sup>、-CO-NH-Alk-Het<sup>3</sup>、-NH-CO-Alk-NH-COOY 或 -CO-NH-Alk-NYY；

R2 表示具有 5-8 个 C 原子的单环碳芳基或具有 2-7 个 C 原子和 1-4 个 N、O 和 / 或 S 原子的单环杂芳基，

它们各自可以被至少一个选自 A、Hal、CN、OY 的取代基取代；R3、R4 彼此独立地表示 H；

Y 表示 H 或 A；

A 表示具有 1-10 个 C 原子的直链或支链烷基；

其中 1-7 个 H 原子可以被 Hal 替换；

Cyc 表示具有 3-7 个 C 原子的环烷基；

Alk 表示具有 1-6 个 C 原子的亚烷基；

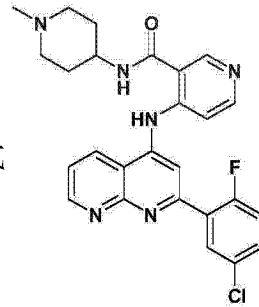
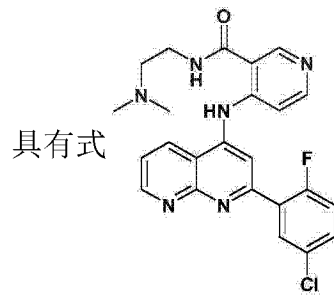
Ar 表示具有 6-10 个 C 原子的饱和、不饱和或芳香单环或二环碳环，其可以被至少一个选自 Het<sup>3</sup>的取代基取代；

Het<sup>1</sup> 表示具有 2-7 个 C 原子和 1-4 个 N、O 和 / 或 S 原子的单环杂芳基；

Het<sup>2</sup> 表示具有 2-9 个 C 原子和 1-4 个 N 原子的双环杂芳基，其可以被至少一个选自 R2 的取代基取代；

Het<sup>3</sup> 表示具有 2-7 个 C 原子和 1-4 个 N、O 和 / 或 S 原子的饱和单环杂环，其可以被至少一个选自 A 的取代基取代；且

Ha1 表示 F、Cl、Br 或 I ;或



和 / 或其生理学可接受的盐。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中

$W_1$  表示 N 或 CH,

$W_2$  表示 CR6,

$W_3$  表示 N 或 CR5,

$W_5$  表示 N 或 CH, 且

$W_6$  表示 CH。

3. 权利要求 2 的化合物, 其中  $W_1$  表示 N。

4. 权利要求 2 的化合物, 其中  $W_3$  表示 CR5。

5. 权利要求 2 的化合物, 其中  $W_5$  表示 CH。

6. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中

R5 表示 H、CN、-Alk-OY、COOY、-CO-NYY、NYY、-OAlk-OY、-OAlk-NYY、-OAlk-Het<sup>3</sup>、Ha1、-CO-NYY-NYY 或 -CO-NH-Alk-Het<sup>3</sup>;

或者

R1 连同 R5 一起还表示 -CH = CH-、-CO-NH-、-N = C(Y)-、-CH = C(NO<sub>2</sub>)- 或 -CH = C(Ha1)-。

7. 权利要求 6 的化合物, 其中 R5 表示 H、CN、-Alk-OH、COOA、-CO-NHA、NH<sub>2</sub>、-OAlk-OY、-OAlk-NAA、-OAlk-Het<sup>3</sup>、Cl、-CO-NHA-NAA 或 -CO-NH-Alk-Het<sup>3</sup>。

8. 权利要求 6 的化合物, 其中 R1 连同 R5 一起表示  $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{N}=\text{C}(\text{H})-$  或  $-\text{CH}=\text{C}(\text{Br})-$ 。

9. 权利要求 1-3 任一项的化合物, 其中

R6 表示 H、OA、 $\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{COA}$ 、 $-\text{CO}-\text{NHA}$ 、Hal、NAA、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Alk}-\text{NYY}$ 、 $-\text{NH}-\text{Alk}-\text{Het}^3$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Het}^3$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Alk}-\text{OH}$  或  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Alk}-\text{NH}-\text{COOA}$ 。

10. 权利要求 1-4 任一项的化合物, 其中

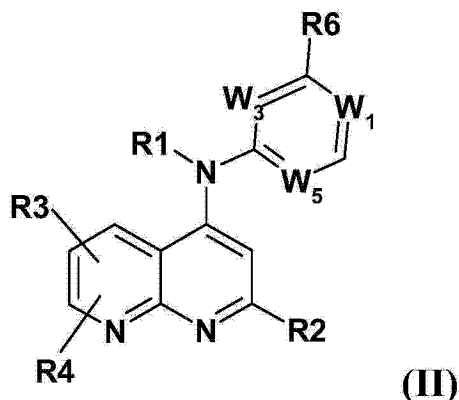
R2 表示苯基、吡啶基、吡唑基或吡嗪基, 它们各自可以被至少一个选自 F、Cl、Br、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CF}_3$ 、CN、 $\text{OCH}_3$ 、 $\text{OCF}_3$  的取代基单、二或三取代。

11. 权利要求 1 的化合物, 其中 Ar 表示苯基, 其可以被至少一个选自  $\text{Het}^3$  的取代基取代。

12. 权利要求 1 的化合物, 其中  $\text{Het}^1$  是吡啶基。

13. 权利要求 1 的化合物, 其中  $\text{Het}^2$  是 1,8-萘啶, 其可以被 R2 单取代。

14. 权利要求 1 的化合物, 具有亚式 (II) 结构



其中

$W_1$ 、 $W_5$  彼此独立地表示 N 或 CH；

$W_3$  表示 N 或 CR5；

条件是  $W_1$ 、 $W_3$  或  $W_5$  中至少一个表示 N；

R1、R3、R4 彼此独立地表示 H；

R5 表示 H、CN、 $-\text{Alk}-\text{OY}$ 、 $\text{COOY}$ 、 $-\text{CO}-\text{NYY}$ 、NYY、 $-\text{OAlk}-\text{OY}$ 、 $-\text{OAlk}-\text{NYY}$ 、 $-\text{OAlk}-\text{Het}^3$ 、Hal、 $-\text{CO}-\text{NYY}-\text{NYY}$  或  $-\text{CO}-\text{NH}-\text{Alk}-\text{Het}^3$ ；

R1 连同 R5 一起还表示  $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}=\text{C}(\text{Y})-$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{NO}_2)-$  或  $-\text{CH}=\text{C}(\text{Hal})-$ ；

R6 表示 H、OA、 $\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{COA}$ 、 $-\text{CO}-\text{NHA}$ 、Hal、NAA、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Alk}-\text{NYY}$ 、 $-\text{NH}-\text{Alk}-\text{Het}^3$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Het}^3$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Alk}-\text{OH}$  或  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{Alk}-\text{NH}-\text{COOA}$ ；

R2 表示苯基、吡啶基、吡唑基或吡嗪基, 它们各自可以被至少一个选自 F、Cl、Br、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CF}_3$ 、CN、 $\text{OCH}_3$ 、 $\text{OCF}_3$  的取代基单、二或三取代；

Y 表示 H 或 A；

A 表示具有 1-4 个 C 原子的直链或支链烷基, 其中 1-5 个 H 原子可以被 F 和 / 或 Cl 替换；

Alk 表示具有 1-3 个 C 原子的亚烷基；

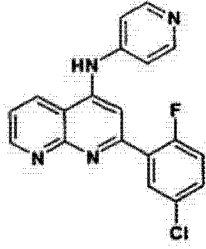
Het<sup>3</sup> 表示哌嗪、哌啶、吗啉、吡咯烷,其可以被 A 单取代;且

Hal 表示 F、Cl 或 Br;

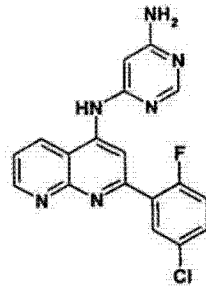
和 / 或其生理学可接受的盐。

15. 权利要求 1 的化合物,所述化合物选自:

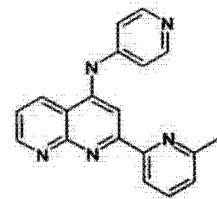
1



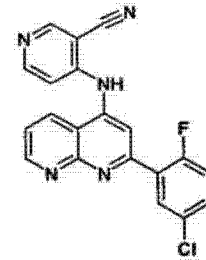
2



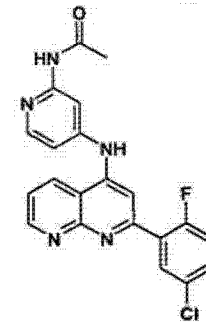
3



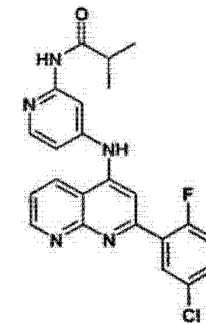
65

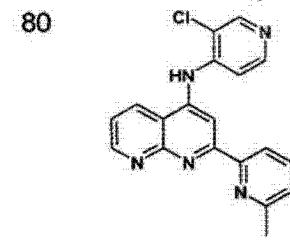
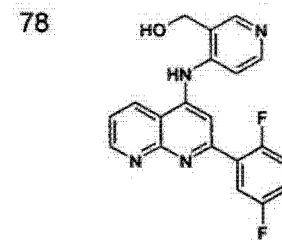
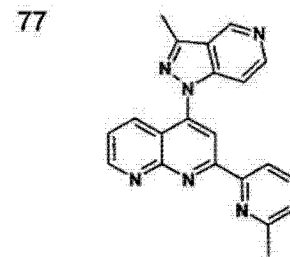
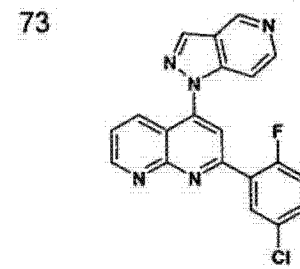
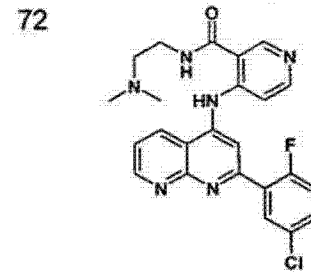
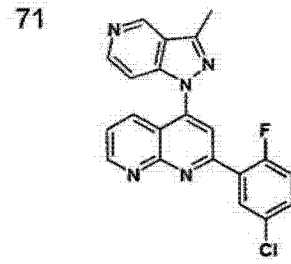
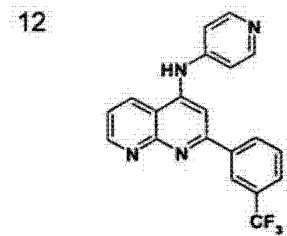
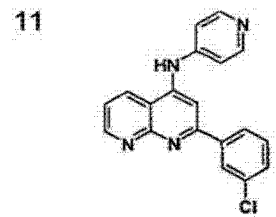
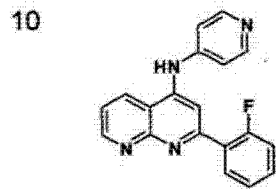
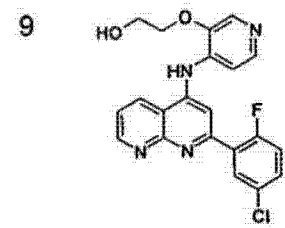
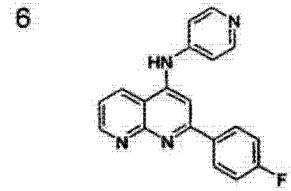
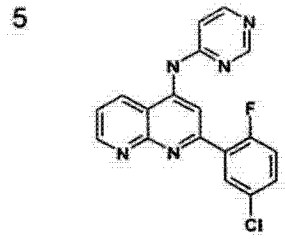


67

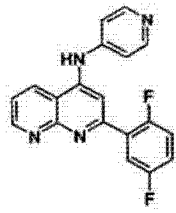


70

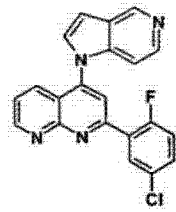




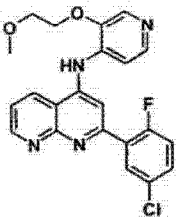
13



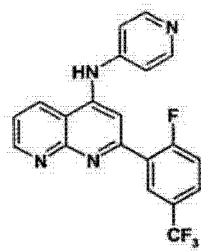
14



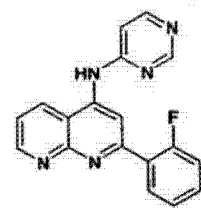
15



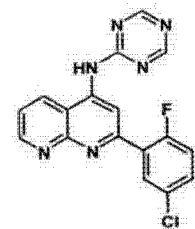
16



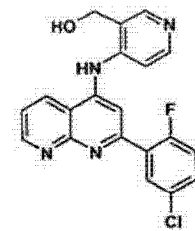
17



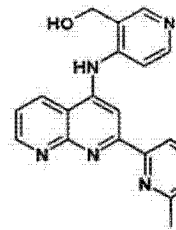
18



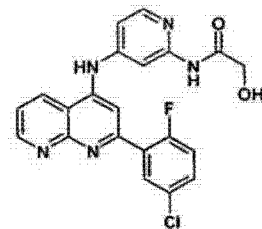
20



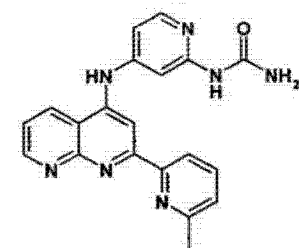
81



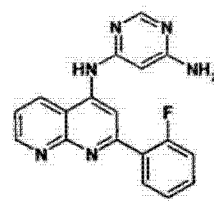
82



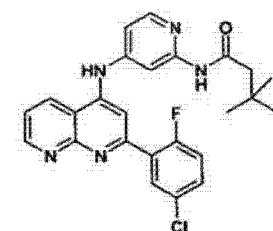
85



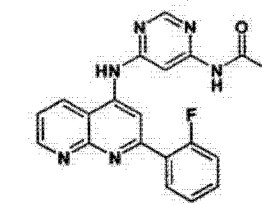
86



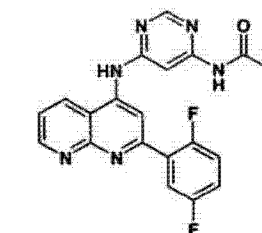
87



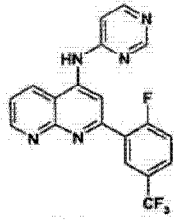
88



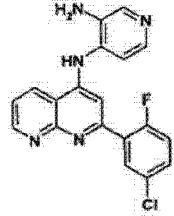
89



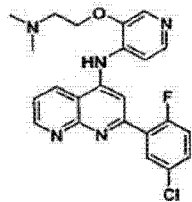
21



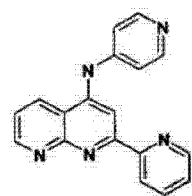
22



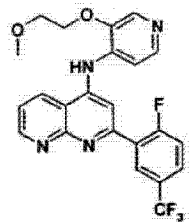
23



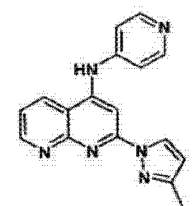
25



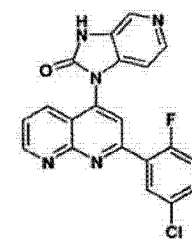
26



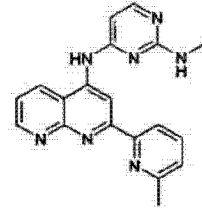
28



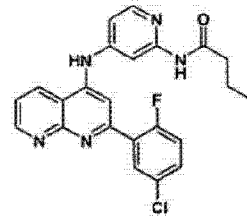
29



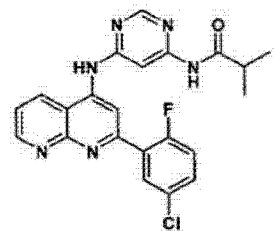
90



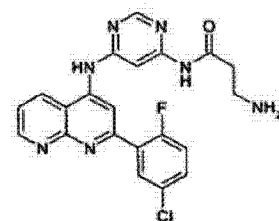
91



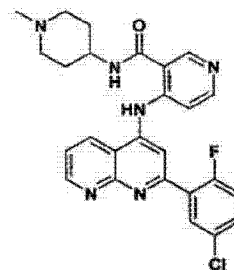
92



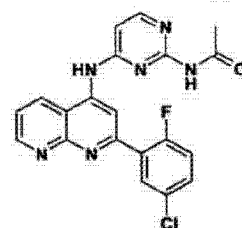
94



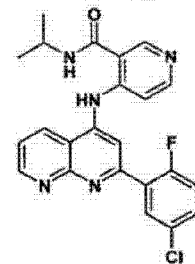
95



98

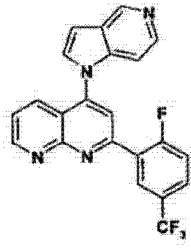


99

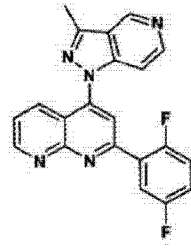




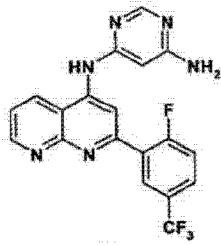
30



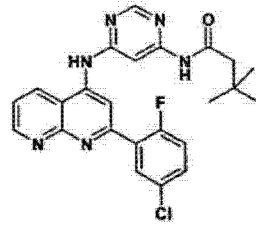
100



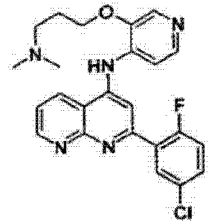
32



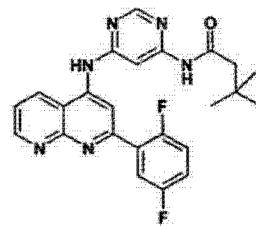
104



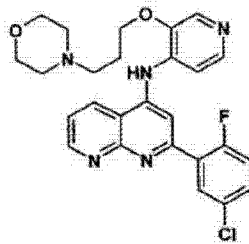
33



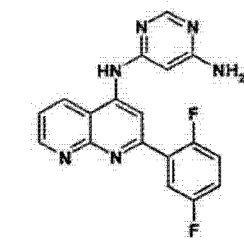
105



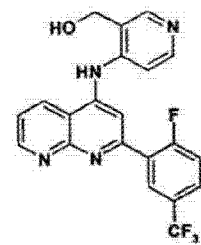
34



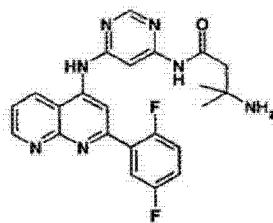
106



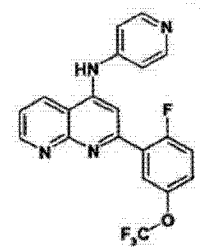
37



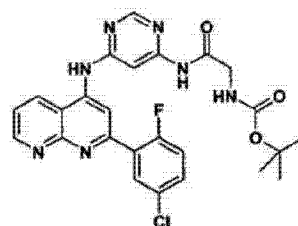
107



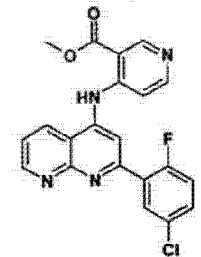
38



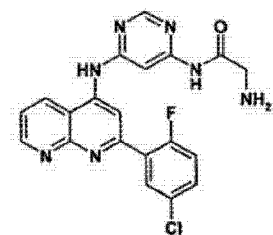
109



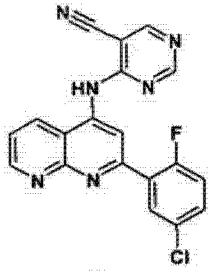
40



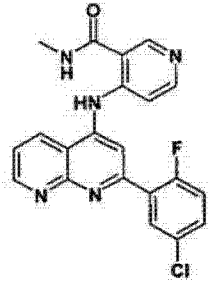
110



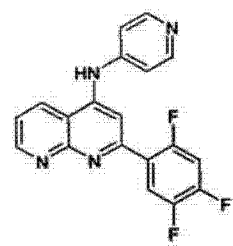
41



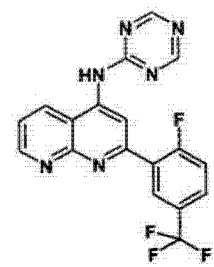
42



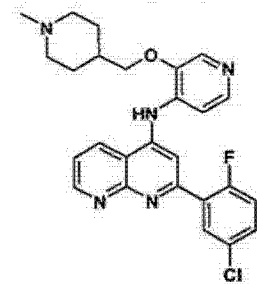
43



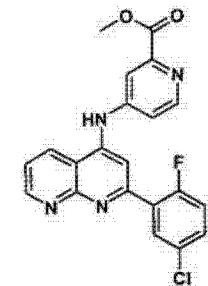
44



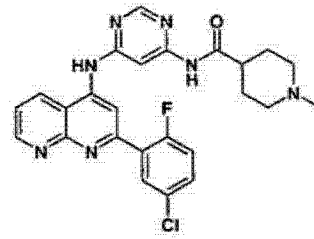
47



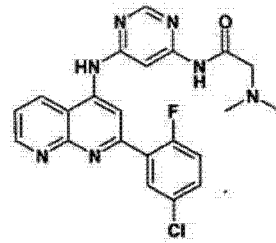
48



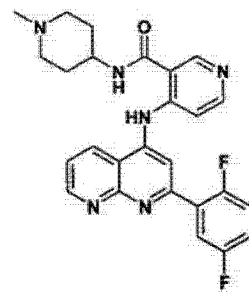
111



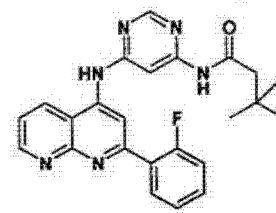
112



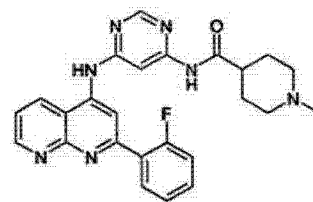
113



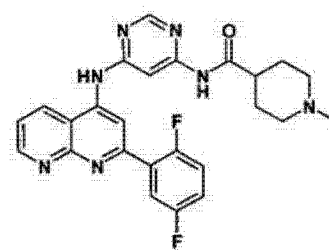
114



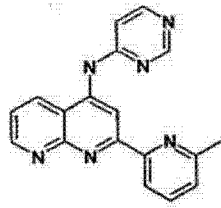
115



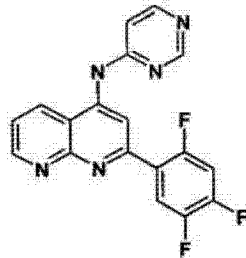
117



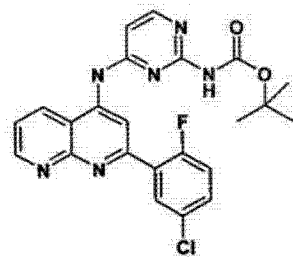
49



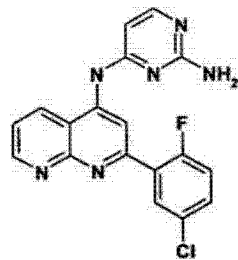
50



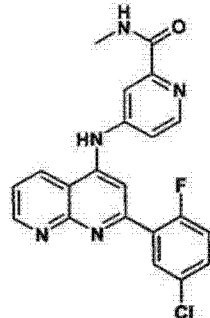
51



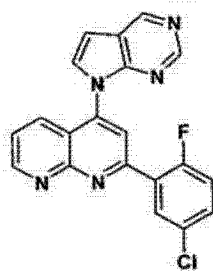
52



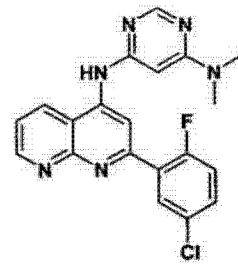
53



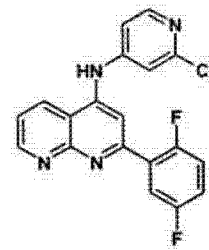
54



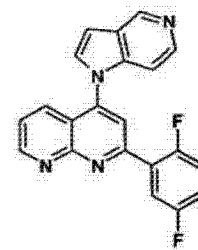
121



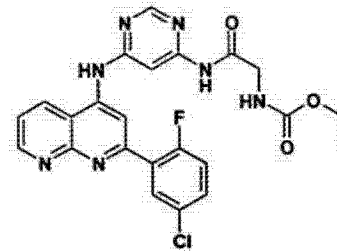
125



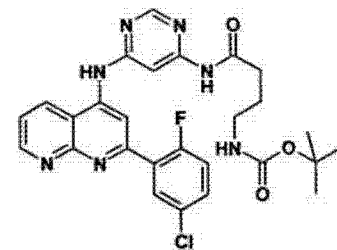
129



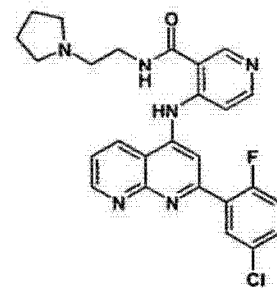
130



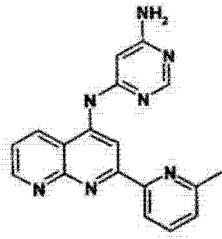
131



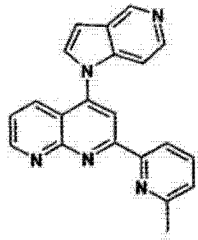
133



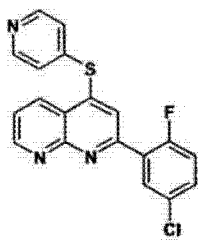
55



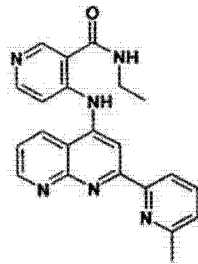
57



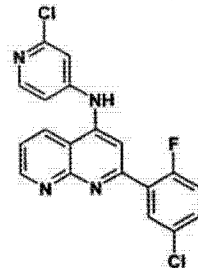
58



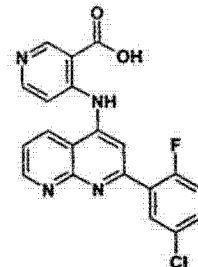
60



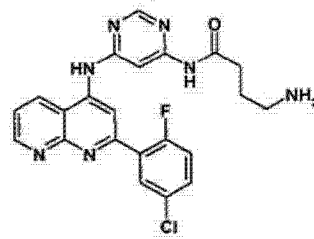
62



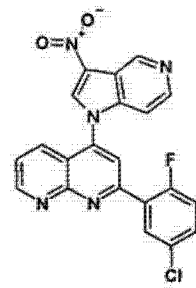
63



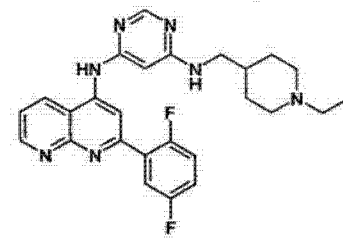
135



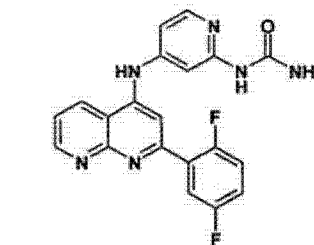
139



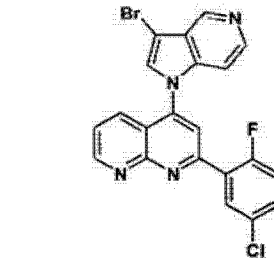
141



143

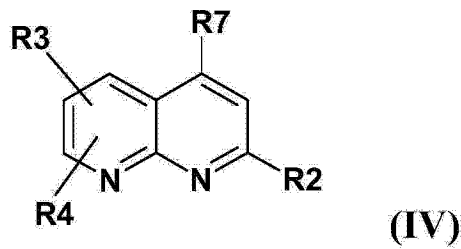


144

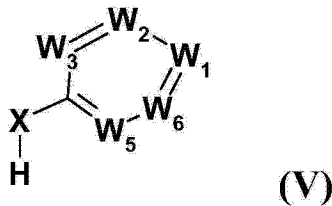


和 / 或其生理学可接受的盐。

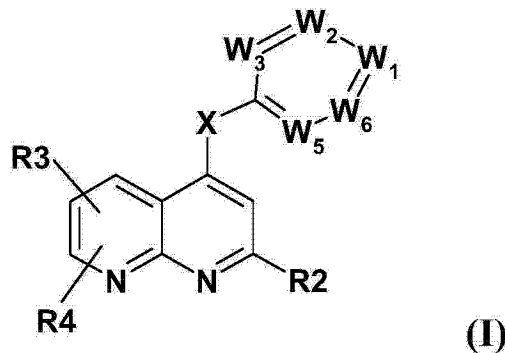
16. 制备权利要求 1 的式 (I) 化合物的方法, 该方法包括下列步骤: (a) 使式 (IV) 化合物



其中 R7 表示 Ha1、OY 或 NYY；且  
R2、R3、R4、Ha1 和 Y 具有权利要求 1 的含义，  
与式 (V) 化合物反应，



其中 X、R1、W<sub>1</sub>、W<sub>2</sub>、W<sub>3</sub>、W<sub>5</sub> 和 W<sub>6</sub> 具有权利要求 1 的含义，条件是排除 R1 连同 R5 一起的情况，  
得到式 (I) 化合物，



其中 X、R1、R2、R3、R4、W<sub>1</sub>、W<sub>2</sub>、W<sub>3</sub>、W<sub>5</sub> 和 W<sub>6</sub> 具有权利要求 1 的含义，条件是排除 R1 连同 R5 一起的情况，  
和任选地，

(b) 将式 (I) 化合物的碱或酸转化为其盐。

17. 权利要求 1-15 任一项的化合物和 / 或其生理学可接受的盐在体外抑制消耗 ATP 的蛋白质中的用途，其中化合物的 IC<sub>50</sub> 总计小于 1 μM。

18. 权利要求 17 的用途，其中所述消耗 ATP 的蛋白质为 TGF-β 受体激酶。

19. 权利要求 17 或 18 的用途，其中化合物的 IC<sub>50</sub> 总计小于 0.1 μM。

20. 药剂，包含至少一种权利要求 1-15 任一项的化合物和 / 或生理学可接受的盐。

21. 药物组合物，包含任选地与至少一种其它活性成分组合的作为活性成分的有效量的至少一种权利要求 1-15 任一项的化合物和 / 或其生理学可接受的盐连同药学上可耐受的佐剂，所述的至少一种其它活性成分选自 (1) 雌激素受体调节剂、(2) 雄激素受体调节剂、(3) 类视色素受体调节剂、(4) 细胞毒性剂、(5) 抗增殖剂、(6) 异戊二烯蛋白转移酶抑制剂、(7) HMG-CoA 还原酶抑制剂、(8) HIV 蛋白酶抑制剂、(9) 逆转录酶抑制剂和 (10) 另外的血管生成抑制剂。

22. 权利要求 1-15 任一项的化合物和 / 或其生理学可接受的盐在制备药剂中的用途, 所述药剂用于预防性或治疗性处置和 / 或监测选自癌症、肿瘤生长、转移灶生长、纤维化、再狭窄、HIV 感染、神经变性障碍、动脉粥样硬化、炎症以及创伤愈合、血管生成、心血管系统、骨、CNS 和 / 或 PNS 的障碍的疾病。

## 作为激酶抑制剂的 1,8- 萘啶物质

[0001] 本发明涉及化合物和化合物的用途,其中通过消耗 ATP 的蛋白质如激酶进行的信号转导的抑制、调节和 / 或调控起作用,特别是涉及 TGF- $\beta$  受体激酶的抑制剂。本发明的目的还在于包含这些化合物的药物组合物和这些化合物在治疗激酶诱导的疾病中的用途。

[0002] 结合 ATP 并利用其能量来改变构象、使底物磷酸化和启动信号级联放大的蛋白质已知来自许多类型,如激酶、磷酸酶、伴侣蛋白或异构酶。使用特定的工具和技术可以富集 ATP- 结合蛋白。

[0003] 来自分为酪氨酸激酶和丝氨酸苏氨酸激酶亚家族的蛋白激酶大家族的部分清单包括 cAbl、Akt、ALK、ALK1 及其家族成员如 ALK1 和 ALK5、Ax1、Aurora A 和 B、Btk、Dyrk2、EGFR、Erk、肝配蛋白受体如 EphA2、FAK、FGF 受体如 FGFR3、胰岛素受体 IR 和胰岛素样生长因子受体 IGF1R、IKK2、Jak2、JNK3、cKit、LimK、VEGF 受体 1、2 和 3、Mek1、Met、P70s6K、PDGFR、PDK1、PI3K、Plk1、PKD1、bRaf、RSK1、Src 及其家族成员、TAK1、TrkA、B、C、Zap70。不同的激酶可以以本领域技术人员熟知的并且在查找具有可选名称、分类、基因注解、序列和基因结构的基因和蛋白质报道的数据库如 Kinweb 以及 pdb3D 结构信息的链接中可获得的数种同义词进行描述。类似地,蛋白质组学服务器将提供有关基因和蛋白质、包括激酶的大量信息和分析 and 预测工具。

[0004] 作为癌症标志物的机理部分, Ser/Thr 激酶和受体酪氨酸激酶 (RTK) 是细胞信号传导中必需的磷酸化酶。细胞周期、存活、增殖和细胞死亡是由细胞信号传导所调节的细胞过程,以允许组织生长、再生和处于内稳态或退化。因此,一些激酶是哺乳动物治疗的灵敏靶标。

[0005] 在不同的作为人激酶组的组成部分的激酶家族中,受体酪氨酸激酶 KDR ( 也称作 VEGF 受体 2) 可以刺激内皮细胞存活和增殖,条件是被 VEGF 胞外连接。然后,配体结合可以导致胞内磷酸化事件、即信号级联放大,最终导致增殖。尝试了通过各种治疗抑制这种 KDR 信号传导。

[0006] 其它对内皮细胞功能重要的激酶和配体是 TIE2 激酶和血管生成素 (angiopoietins)、PDGF 受体和 PDGF 以及 PlGF、肝配蛋白受体激酶和肝配蛋白、尤其是 EphB4 和肝配蛋白 -B2。此外,配体 TGF  $\beta$  及其受体 TGF  $\beta$  R、即 Alk1/Alk5 在维持血管完整性方面起重要作用。通过结合 TGF  $\beta$  II 型受体,TGF  $\beta$  可以活化内皮细胞中的 2 种不同的 I 型受体,即,对 EC 行为具有相反作用的 EC- 限制性的 ALK1 和广泛表达的 ALK5。ALK1 通过 Smad1/5 转录因子刺激 EC 增殖和迁移,ALK5 通过 Smad2/3 转录因子抑制那些功能。有利于 EC 增殖和片层形成的 Alk5 激酶抑制剂的一个实例是 SB-431542。配体结合抑制可能是调节也在血管生成中的 TGF  $\beta$  受体信号传导的另一种手段。这使用了 2 种肽进行了证明,并且还讨论了对可溶性 TGF  $\beta$  受体 T $\beta$ R-Fc 进行了讨论。抗 -TGF  $\beta$  抗体、甚至是 TGF  $\beta$  捕获的应用可以是抑制 TGF  $\beta$  信号传导的另一种策略。

[0007] TGF  $\beta$  蛋白包含分子量为  $\sim$  25kDa 的保守二聚蛋白家族,它们以无活性形式被表达和分泌。响应于适当刺激的局部蛋白水解产生了活性 TGF  $\beta$  配体。TGF  $\beta$  信号传导在大量病症和疾病、包括癌症、心血管障碍、骨障碍、CNS 障碍、PNS 障碍、炎症障碍和神经变

性障碍中有牵连。

[0008] 在上皮细胞中, TGF  $\beta$  抑制细胞增殖。正常上皮细胞向癌细胞的转变伴随有对 TGF  $\beta$  的生长-抑制响应的减量调节, 从而使得细胞脱离 TGF  $\beta$  信号传导的自分泌肿瘤抑制基因活性。癌细胞使 TGF  $\beta$  的产生增加促成了癌细胞的侵害和转移行为。TGF  $\beta$  可以诱导上皮-至-间充质转变 (EMT), 它使得细胞变成是侵害性和迁移性的。此外, TGF  $\beta$  产生增加对基质和免疫细胞产生了作用, 以提供有利于癌症发展的微环境。TGF  $\beta$  蛋白通过 T $\beta$ R-I/II 受体激酶及其 Smad 底物进行信号传导, 但是也可以独立于 Smad 如 ERK MAP 激酶、PI3 激酶、Rho-样 GTP 酶、蛋白磷酸酶 2A 和 Par6 进行信号传导。活化的 I 型 T $\beta$ R 激酶增加了细胞存活并且可以加速病理性细胞进展。

[0009] I 和 II 型 TGF  $\beta$  受体 (T $\beta$ R I、T $\beta$ R II) 是单次跨膜胞内丝氨酸 / 苏氨酸激酶呈递胞外配体 (TGF  $\beta$ ) 结合受体。胞内信号传导通过自磷酸化、转磷酸化和底物磷酸化进行, 导致靶基因表达的调节。T $\beta$ R 蛋白的克隆和基因组组织化是熟知的。T $\beta$ R 序列在 [www.uniprot.org](http://www.uniprot.org) 作为 TGF $\beta$ R1\_人 以登录号 P36897 和作为 TGF $\beta$ R2\_人 以登记号 P37173 保存。在蛋白质水平上, I 型 T $\beta$ R 被描述为在受体激酶结构域之前含有富含 Gly 和 Ser 的区 (GS 结构域)。T $\beta$ R II 处于其自 / 磷酸化状态, 即组成型活性激酶, 其结合 I 型受体并使其在 GS 结构域中磷酸化。

[0010] T $\beta$  受体, 即 2T $\beta$ R I 和 2T $\beta$ R II 单元的配体 TGF  $\beta$ -结合 (活化) 四聚化复合物, 能够使 Smads (Smad2 和 Smad3) 在其 C-末端 SSXS 基元中作为底物被磷酸化, 转而与 / 被 Smad4 结合以易位至细胞核, 在那里它们调节 TGF  $\beta$  响应基因。在 I 型和 II 型 T $\beta$ Rs 中调节同数和异数复合物形成的不同结构域是已知的。T $\beta$ R I 的 GS 结构域中的突变可以是组成型活化的。对于 I 型 T $\beta$ R 使用 K232R 和对于 II 型 T $\beta$ R 使用 K277R 发现了激酶失活突变。在各种癌症中发现了对于 I 型和 II 型 T $\beta$ R 基因而言的基因中的失活或衰减突变。此外, T $\beta$ R 的信号传导受磷酸化和去磷酸化机制、遍在蛋白化和苏素化以及受胞吞作用和受 I 型、但非 II 型受体 TACE (aka ADAM-17, 其介导细胞因子、GF 受体和黏着蛋白的脱落并且在癌症中高度表达) 的 TACE-介导的胞外结构域脱落所调节。

[0011] 已经描述了 T $\beta$ R I 和 FKBP12 的 X-射线共结晶结构, 并且讨论了激酶活化过程。同时, 可以在 PDB 数据库中找到数种晶体结构: 1B6C、1IAS、1PY5、1RW8、1VJY、2PJY 和模型 1TBI。就 T $\beta$ R II 而言, 仅胞外配体结合结构域的 X-射线研究是公众已知的: 1KTZ、1M9Z 和 1PLO (NMR), 而激酶结构域无一公众已知的。

[0012] TGF  $\beta$  信号转导涉及 Smads, 它是 T $\beta$ R I 型受体激酶的唯一底物。人基因组编码来自 3 个亚家族 R-、Co-、I-Smads) 的 8 个 Smads, 它们在整个发育过程中和在成人组织中遍在表达。Smads 不仅被 I 型 TGF  $\beta$  受体激酶磷酸化, 而且它们还受低聚化、遍在蛋白化和降解以及核质穿梭 (nucleoplasmatic shuttling) 的调节。

[0013] 已经证实: ALK1 和 ALK5 调节 VEGF 释放, 而 TGF  $\beta$  增加 VEGF 表达, BMP-9 抑制 VEGF 表达。

[0014] 通过激活蛋白信号传导的显性负调控抑制, 用截短的 ALK4 同工型进行的研究表明这种 I 型激酶在垂体瘤的生长和发展中有牵连。ALK4 在胚胎发育、中胚层诱导的调节、胚线形成、原肠胚形成、主轴形成和左右轴确定中的时空窗作用的研究仍然无法阐明 ALK4 在成人中的作用。在大规模的人候选者筛选中已经发现: 显性负调控的 ALK2 等位基因与先天



性心脏病如不适当的房室隔发育相关。

[0015] ALK1 结合 T $\beta$ R-II 和内皮糖蛋白 /CD105/T $\beta$ R-III 并且使 SMAD-1 和 -5 磷酸化。已经证实了内皮糖蛋白的作用和尤其是通过两种变体 L- 和 S- 内皮糖蛋白进行的 TGF $\beta$  信号传导的差异调节。ALK1 在血管重塑中发挥作用,并且在平衡发炎组织、伤口和肿瘤中的内皮的活化状态中发现了 ALK1 和 ALK5。ALK1 在肺、胎盘和其它高度血管化的组织中表达,并且选择性地 ECs 上发现。此外,在神经元上检测到了 ALK1。

[0016] II 型 T $\beta$ R 表达缺失与人乳癌中的高肿瘤等级相关,显示它促进乳癌发展。肿瘤生长可以表征为归因于 RTK 信号传导由于突变或其它遗传学改变而受干扰的失控、即自发细胞生长。在 32000 个参与信号转导的人编码基因中,超过 520 种蛋白激酶和 130 种蛋白磷酸酶对蛋白磷酸化发挥紧密和可逆的控制。发现对酪氨酸和对丝氨酸 / 苏氨酸磷酸化的选择性。在人基因组中存在 90 种以上已知的 PTK 基因,超过 50 种编码分布在 20 个亚家族中的跨膜 RPTKs,且 32 种编码 10 个亚家族中的胞质非受体 PTKs。例如,Trk A 在甲状腺癌和成神经细胞瘤中具有重要作用,EphB2 和 B4 在癌症中过表达,Ax1 和 Lck 在白血病中过表达。

[0017] 对用于治疗癌症的 TGF $\beta$  抑制剂进行了综述。存在另外的适应症和病理学情况,通过抗血管生成、血管形成、稳定、维持和退化而间接靶向癌症、创伤愈合和炎症。

[0018] 血管生成,即由预先存在的血管发育为新血管,在胚胎发育、器官发生和创伤愈合中的血管发育中是关键。除了那些生理学过程外,血管生成对肿瘤生长、转移和炎症而言是重要的,导致疾病如乳房、子宫颈、子宫体(子宫内膜)、卵巢、肺、支气管、肝、肾、皮肤、口腔和咽、前列腺、胰腺、膀胱、血细胞、结肠、直肠、骨、脑、中枢和外周神经纤维的肿瘤,例如乳癌、结肠直肠癌、神经胶质瘤、淋巴瘤等,和炎症疾病如类风湿性关节炎和银屑病,或眼病如黄斑变性和糖尿病性视网膜病。近期讨论了血管形成的分子机制和肿瘤发生中的血管生成开关。Eph 受体酪氨酸激酶调节血管模式,Eph B4 和 Eph B1 调节肝配蛋白配体如肝配蛋白 -B2 信号传导。EphB4 控制出生后血管生成过程中的血管形态发生。通过血管生成或血管发生而形成的初生脉管系统的成熟需要壁细胞(mural cells)(周细胞、平滑肌细胞)、细胞外基质生成和用于结构支持的血管壁专门化和血管功能调节。那些过程以及内皮细胞与其壁细胞之间的相互作用涉及数种配体激酶对,如 VEGF/VEGFR1、VEGFR2、肝配蛋白 B2/EphB4、PDGFR/PDGFR $\beta$ 、血管生成素 /TIE2、TGF $\beta$  /TGF $\beta$ R-ALK1/ALK5。血管组装、毛细血管形成、萌发、稳定和失稳定、甚至退化受到那些激酶和配体的功能平衡的调节。淋巴管生成(lymphangiogenesis)通过 VEGF 受体 3 及其配体 VEGF C 和 D 以及 TIE2 及其配体血管生成素 1、2 进行调节。抑制 VEGFR3 和 / 或 TIE2 信号传导和由此抑制淋巴管形成可以是终止肿瘤细胞转移的手段。有关病理性血管形成的整体信息产生了有关血管生成抑制的假设,它对于治疗癌症和其它障碍而言是有希望的策略。

[0019] 通过 Alk1、内皮糖蛋白、Alk5 和 T $\beta$ R II KO 小鼠证明了 TGF $\beta$  受体在血管生成过程中的重要性,所述小鼠均显示出因血管缺陷导致的胚胎致死表型。此外,在 ECs 中,TGF $\beta$  配体能够刺激两条途径,Alk1 的 Smad1/5/8 磷酸化下游和 Alk5 的 Smad2/3 磷酸化下游。两条途径彼此相互串话。具有 L45 祥突变的 Alk5 敲入小鼠显示出有缺陷的 Smad 活化。TGF $\beta$  / Alk5 信号传导在 ECs 中被 ALK1 拮抗。

[0020] TGF $\beta$  以至少 5 种与 TGF $\alpha$  无关的同工型(TGF $\beta$  1-5)存在,其中 TGF $\beta$  1 是普遍的

形式。TGF  $\beta$  是细胞和生理过程、包括增殖、分化、迁移、细胞存活、血管生成和免疫监视的遍及和重要调节剂。由于癌细胞表达肿瘤特异性抗原，所以它们通常将被免疫系统所识别并且将被破坏。在肿瘤发生过程中，癌细胞获取通过多种机制逃避这种免疫监视的能力。主要的机制是癌细胞介导的通过分泌 TGF  $\beta$ （一种有效的免疫抑制细胞因子）产生的免疫抑制。TGF  $\beta$  具有将肿瘤抑制基因转换成肿瘤启动子和促转移因子 (premetastatic factor) 的潜能。

[0021] TGF  $\beta$  功能被四聚受体复合物传递，所述四聚受体复合物由两组跨膜丝氨酸 - 苏氨酸激酶受体（称为 I 型和 II 型受体）组成，它们在衔接配体的 TGF  $\beta$  超家族成员后被活化，所述的 TGF  $\beta$  超家族成员被分成 2 组，即 TGF  $\beta$  / 激活蛋白和 BMP/GDF 分支。TGF  $\beta$  1、2 和 3 属于配体的 TGF  $\beta$  / 激活蛋白分支。这些结合事件说明了在不同细胞类型中被差异调节的下游响应。

[0022] 在皮肤成纤维细胞中在 TGF  $\beta$  RII 的可诱导出出生后缺失中描述了成纤维细胞在创伤修复期间在皮肤的间充质 - 上皮相互作用中的重要性。在创伤修复期间，配体 TGF  $\beta$  及其受体 RI 和 RII 型的表达在时间上和空间上是受调节的。由 CD34+ 急性髓样白血病细胞系、ECs、活化血小板和 T- 细胞表达的 CD109 (GPI 连接的细胞表面抗原) 是人角质形成细胞中 T  $\beta$  R 系统的组成部分。毛囊凸起区域中的滤泡干细胞 (Follicle Stem Cells, FSCs) 在毛发周期和创伤愈合过程中可以产生多个谱系。Smad4 (TGF  $\beta$  信号传导的常见介体) 是 FSCs 维持的组成部分。在小鼠皮肤中进行的 Smad4KO 研究显示了毛囊缺陷和鳞状细胞癌形成。TGF  $\beta$  的潜在抑制延缓了毛囊中的退化期进程。TGF  $\beta$  在退化期期间的角质形成细胞凋亡中的充分描述的作用可能涉及生长期特异性的毛囊组分，其还涉及相互局限化的 T  $\beta$  RI 和 T  $\beta$  RII。

[0023] 已知 TGF  $\beta$  在数种器官如皮肤、肾、心脏和肝的纤维化中的异常活性，在纤维化疾病中使用 T  $\beta$  R 抑制剂是合理的。系统性硬化病（硬皮病）被证明是 TGF  $\beta$  / 受体 RI 依赖性的，所述系统性硬化病（硬皮病）是一种导致皮肤和内部器官纤维化的复杂的结缔组织障碍。肺动脉高压 (PAH) 是一种潜在地可以用 ALK5 抑制剂治疗的病症，因为周围动脉平滑肌细胞的异常增殖受活化的 TGF  $\beta$  受体所驱动。在大鼠中用 SB525334 进行的治疗获得了成功。使用 IN-1233 还显示了在大鼠中的益处。肾纤维化可以导致糖尿病。

[0024] T  $\beta$  R 激酶抑制剂衍生物的有益副作用以及 TGF  $\beta$  信号传导与丙型肝炎病毒 (HCV) 复制之间的相关性是已知的。TGF  $\beta$  信号传导作为转移型乳癌中新出现的干细胞靶标进行了讨论。TGF  $\beta$  1、2、3 及其受体在神经元、星形胶质细胞和小胶质细胞中表达。可以预计使用 TGF  $\beta$  信号传导调节剂可改善病理结果。心血管疾病如动脉粥样硬化、心肌缺血和心脏重塑中的 TGF  $\beta$  超家族是心血管研究问题的焦点。

[0025] 在 WO 2009/004753 中公开了有关 TGF  $\beta$  的生物化学的进一步细节，该文献完整引入本发明的公开内容作为参考。

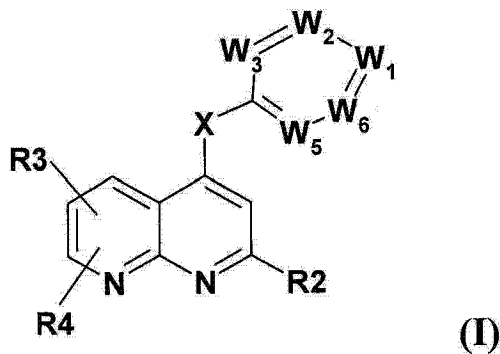
[0026] 从非临床研究中对公众描述了数种 TGF- $\beta$  受体激酶抑制剂 (T  $\beta$  R 抑制剂) 和化合物系列，通过代码在公众域中获知了数种抑制剂。特别地，从专利文献中获知了数种新的化学实体，在这些专利文献中它们请求保护为 TGF  $\beta$  受体激酶抑制剂。WO 2009/133070 描述了咪唑并吡啶化合物，WO2009/124653 教导了噻吩并嘧啶化合物，WO2009/087225 涉及吡咯并吡啶 / 嘧啶化合物，WO 2009/049743 涉及噻吩并吡啶化合物。这些参考文献无一涉及

如下所述的式 (I) 化合物的合成和用途。

[0027] 本发明的目的是发现具有有价值的性质的新化合物,特别是可用于制备药剂的那些。

[0028] 已经出人意料地发现,本发明的化合物及其盐具有极有价值的药理学性质,同时被良好耐受。特别地,它们显示出 TGF- $\beta$  受体 I 激酶-抑制性质。本发明涉及式 (I) 化合物,

[0029]



[0030] 其中

[0031]  $W_1$ 、 $W_5$ 、 $W_6$ 彼此独立地表示 N 或 CH;

[0032]  $W_2$ 表示 N 或 CR6;

[0033]  $W_3$ 表示 N 或 CR5;

[0034] 条件是  $W_1$ 、 $W_2$ 、 $W_3$ 、 $W_5$ 或  $W_6$ 中至少一个表示 N;

[0035] X 表示 NR1、Alk、O、S 或 C = R1;

[0036] R1 表示 H、A 或 Cyc;

[0037] R5 表示 H、A、Hal、OY、CN、-Alk-OY、COOY、-CO-NYY、SA、SO<sub>2</sub>A、NYY、-OAlk-OY、-OAlk-NYY、-OAlk-NY-COOY、-OAlk-Het<sup>3</sup>、NO<sub>2</sub>、-NH-Alk-COOY、-NH-CO-Alk-OY、-NH-CO-Alk-OCOY、-NH-CO-Alk-NYY、-NH-CO-NYY、-NH-CO-Het<sup>3</sup>、-NY-COOY、-NY-SO<sub>2</sub>Y、-NH-SO<sub>2</sub>-NYY、-NH-Het<sup>2</sup>、-NH-R2、-NY-CO-R2、-NY-CO-NY-R2、-NY-COO-R2、-NY-SO<sub>2</sub>-R2、-NY-SO<sub>2</sub>-NY-R2、-OAr、-NY-Ar、-OHet<sup>1</sup>、NY-Het<sup>1</sup>、-CO-NYY-NYY、-CO-Het<sup>3</sup>或 -CO-NH-Alk-Het<sup>3</sup>;

[0038] R1 连同 R5 一起还表示 -CH = CH-、-C(Y) = N-、-N = C(Y)-、-C(COY) = N-、-C(CO-R2) = N-、-CO-NH-、-NH-CO-、-SO<sub>2</sub>-NH-、-NH-SO<sub>2</sub>-、= CH-NH-CO-、-CH-N(Alk-Het<sup>3</sup>)-CO-、-CH = C(NO<sub>2</sub>)- 或 -CH = C(Hal)-;

[0039] R6 表示 H、A、Hal、OY、CN、-Alk-OY、COOY、-CO-NYY、NYY、-NY-COOY、-NH-Alk-NYY、-NH-COA、-NH-CO-Alk-NYY、-NH-Het<sup>2</sup>、Het<sup>3</sup>、-OAr、-NY-Ar、-OHet<sup>1</sup>、NY-Het<sup>1</sup>、Het<sup>1</sup>、-NH-SO<sub>2</sub>Y、-NH-Cyc、-NH-Het<sup>3</sup>、-NH-Alk-Het<sup>3</sup>、-NH-Alk-OY、-NH-CO-NYY、-NH-CO-Het<sup>3</sup>、-CO-NH-Het<sup>3</sup>、-NH-CO-Alk-OY、-NH-CO-Alk-Het<sup>3</sup>、-CO-NH-Alk-Het<sup>3</sup>、-NH-CO-Alk-NH-COOY 或 -CO-NH-Alk-NYY;

[0040] R2 表示具有 5-8 个 C 原子的单环碳芳基或具有 2-7 个 C 原子和 1-4 个 N、O 和 / 或 S 原子的单环杂芳基,

[0041] 它们各自可以被至少一个选自 A、Hal、CN、NYY、OY、= O 的取代基取代;

[0042] R3、R4 彼此独立地表示 H、A、Hal、CN、NYY、OY、-OAlk-NYY、-OAlk-OY;

[0043] Y 表示 H 或 A;

[0044] A 表示具有 1-10 个 C 原子的直链或支链烷基;

- [0045] 其中 1-7 个 H 原子可以被 Hal 替换；
- [0046] Cyc 表示具有 3-7 个 C 原子的环烷基，
- [0047] 其中 1-4 个 H 原子可以彼此独立地被 A、Hal 和 / 或 OY 替换；
- [0048] Alk 表示具有 1-6 个 C 原子的亚烷基，
- [0049] 其中 1-4 个 H 原子可以彼此独立地被 Hal 和 / 或 CN 替换；
- [0050] Ar 表示具有 6-10 个 C 原子的饱和、不饱和或芳香单环或二环碳环，其可以被至少一个选自 Het<sup>3</sup>、A、Hal、OY、COOY、-Alk-OY、-Alk-SO<sub>2</sub>、-Alk-Het<sup>1</sup>、-OAlk-Het<sup>1</sup>、NYY、-CO-NYY、-SO<sub>2</sub>NYY、CN 的取代基取代；
- [0051] Het<sup>1</sup>表示具有 2-7 个 C 原子和 1-4 个 N、O 和 / 或 S 原子的单环杂芳基，其可以被至少一个选自 A、Hal、OY、COOY、-Alk-OY、-Alk-SO<sub>2</sub>、NYY、-CO-NYY、-SO<sub>2</sub>NYY、CN 的取代基取代；
- [0052] Het<sup>2</sup>表示具有 2-9 个 C 原子和 1-4 个 N 原子的双环杂芳基，其可以被至少一个选自 R2、A、Hal、OY、COOY、-Alk-OY、-Alk-SO<sub>2</sub>、NYY、-CO-NYY、-SO<sub>2</sub>NYY、CN 的取代基取代；
- [0053] Het<sup>3</sup>表示具有 2-7 个 C 原子和 1-4 个 N、O 和 / 或 S 原子的饱和单环杂环，其可以被至少一个选自 A、Hal、OY、COOY、-Alk-OY、-Alk-SO<sub>2</sub>、NYY、-CO-NYY、-SO<sub>2</sub>NYY、CN 的取代基取代；且
- [0054] Hal 表示 F、Cl、Br 或 I；
- [0055] 和 / 或其生理学可接受的盐。
- [0056] 为清楚起见，R1 ;R5 ;R6 ;R1 连同 R5 一起具有所示的含义，条件是 (i) 如果 R1 和 R5 各自具有所示的含义，则 R1 连同 R5 一起的情况不存在，和 (ii) 如果 R1 连同 R5 一起具有所示的含义，则 R1 和 R5 各自的情况不存在。
- [0057] 在本发明的含义中，化合物被定义为包括其可药用的衍生物、溶剂合物、前药、互变异构体、对映异构体、外消旋物和立体异构体、包括其所有比例的混合物。
- [0058] 术语“可药用衍生物”指例如本发明的化合物的盐，也称作前药化合物。术语化合物的“溶剂合物”指惰性溶剂分子加合到化合物上，因它们的相互吸引力而形成。溶剂合物例如是一 - 或二 - 水合物或醇合物。本发明还包括本发明的化合物的眼的溶剂合物。术语“前药”指这样的本发明的化合物：它们已经利用例如烷基或酰基、糖或寡肽进行修饰并且在生物体内快速裂解形成有效的本发明的化合物。它们还包括本发明的化合物的生物可降解的聚合物衍生物，例如如 Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) 中所述。同样可能的是本发明的化合物是任意预期的前药形式，例如酯、碳酸酯、氨甲酸酯、脲、酰胺或磷酸酯，其中仅通过代谢释放出实际上具有生物活性的形式。可以在体内被转化以提供生物活性剂（即本发明的化合物）的任意化合物是本发明的范围和宗旨内的前药。前药的不同形式是本领域熟知的，并且进行了记载（例如 Wermuth CG 等人，第 31 章：671-696，The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press 1996；Bundgaard H, Design of Prodrugs, Elsevier 1985；Bundgaard H, 第 5 章：131-191, A Textbook of Drug Design and Development, Harwood Academic Publishers 1991）。将所述参考文献引入本文参考。还已知化学物质在体内被转化为代谢物（这些代谢物当适当时同样引起预期的生物效应），在一些情况中甚至成为更显著的形式。在体内由任意的本发明的化合物通过代谢而转化的任意具有生物活性的化合物是本发明的范围和宗旨内的代谢物。

[0059] 本发明的化合物可以以其双键异构体作为“纯”的 E 或 Z 异构体的形式或这些双键异构体的混合物的形式存在。当可能时,本发明的化合物可以是互变异构体如酮-烯醇互变异构体的形式。关注本发明的化合物的所有立体异构体,既包括混合物,也包括纯或基本上纯的形式。本发明的化合物可以在任意碳原子上具有不对称中心。因此,它们可以以其外消旋物的形式、纯的对映异构体和 / 或非对映异构体的形式或这些对映异构体和 / 或非对映异构体的混合物的形式存在。混合物可以具有任意预期的立体异构体的混合比。因此,例如,具有一个或多个手性中心并且作为外消旋物或非对映异构体混合物出现的本发明的化合物可以通过本身已知的方法被分离为它们的旋光纯的异构体,即对映异构体或非对映异构体。本发明的化合物的分离可以通过手性或非手性相柱分离或者通过从任选具有旋光活性的溶剂中重结晶或使用具有旋光活性的酸或碱或通过使用具有旋光活性的试剂如具有旋光活性的醇进行衍生化、然后除去该基团来进行。

[0060] 本发明还涉及本发明的化合物的混合物、例如两种非对映异构体的混合物、例如比例为 1 : 1、1 : 2、1 : 3、1 : 4、1 : 5、1 : 10、1 : 100 或 1 : 1000 的两种非对映异构体的混合物的用途。这些特别优选是立体异构体化合物的混合物。

[0061] 本文用于定义化合物、尤其是本发明的化合物的命名法一般基于用于化学化合物、尤其是有机化合物的 IUPAC- 组织的规则。除非在说明书或权利要求中另有指示,否则用于解释上述本发明的化合物所示的术语始终具有如下含义:

[0062] 术语“未取代”指相应的基团、基或部分不具有取代基。术语“取代”指相应的基团、基或部分具有一个或多个取代基。如果基团具有多个取代基并指定了各取代基的选择,则这些取代基彼此独立地进行选择并且无需相同。即使基团具有多个特别指定的取代基(例如 YY),但是该取代基的表述可以彼此不同(例如甲基和乙基)。因此应当理解,本发明的任意基团的多次取代可以涉及相同或不同的基团。因此,如果各基团在化合物内出现多次,则这些基团彼此独立地采取所示的含义。

[0063] 术语“烷基”或“A”指无环饱和或不饱和烃基,其可以是支链或直链的,优选具有 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个碳原子,即 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>- 烷基。适宜的烷基的实例是甲基、乙基、正丙基、异丙基、1,1-, 1,2- 或 2,2- 二甲基丙基、1- 乙基丙基、1- 乙基 -1- 甲基丙基、1- 乙基 -2- 甲基丙基、1,1,2- 或 1,2,2- 三甲基丙基、正丁基、异丁基、仲-丁基、叔丁基、1-, 2- 或 3- 甲基丁基、1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- 或 3,3- 二甲基丁基、1- 或 2- 乙基丁基、正戊基、异-戊基、新-戊基、叔-戊基、1-, 2-, 3- 或 - 甲基-戊基、正己基、2- 己基、异己基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、正十一烷基、正十二烷基、正十四烷基、正十六烷基、正十八烷基、正二十烷基、正二十二烷基。

[0064] 在本发明的一项优选实施方案中,“A”表示具有 1-10 个 C 原子的直链或支链烷基,其中 1-7 个 H 原子可以被 Ha1 替换。更优选的“A”表示具有 1-4 个 C 原子的直链或支链烷基,其中 1-5 个原子可以被 F 和 / 或 Cl 替换。最优选 C<sub>1-4</sub>- 烷基。C<sub>1-4</sub>- 烷基是例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、仲-丁基、叔丁基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、五氟乙基、1,1,1- 三氟乙基或溴甲基,尤其是甲基、乙基、丙基或三氟甲基。本发明高度优选的实施方案是“A”表示甲基。应理解,“A”的各个指称在基团 R<sub>1</sub>-R<sub>6</sub>、Y、Cyc、Ar、Het<sup>1</sup>、Het<sup>2</sup> 和 Het<sup>3</sup> 中是彼此独立的。

[0065] 用于本发明目的的术语“环烷基”或“cyc”指具有 1-3 个环的饱和和部分不饱和

非芳族环烷基 / 基团, 其包含 3-20、优选 3-12、更优选 3-9 个碳原子。环烷基还可以是双环或多环系统的组成部分, 其中, 例如, 环烷基与如本文所定义的芳基、杂芳基或杂环基通过任意可能和预期的环成员稠合。与通式 (I) 化合物键合可以通过环烷基的任意可能的环成员进行。适宜的环烷基的实例是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环癸基、环己烯基、环戊烯基和环辛二烯基。

[0066] 在本发明的一项优选实施方案中, “Cyc” 表示具有 3-7 个 C 原子的环烷基, 其中 1-4 个 H 原子可以彼此独立地被 A、Hal 和 / 或 OY 替换。更优选的是 C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>- 环烷基, 其中 1 个 H 原子可以被 A、Hal、OH 或 OA 替换。高度优选的 C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>- 环烷基是未取代的, 即环戊基、环己基或环庚基。此外, “A” 的定义也应包括环烷基, 它就实际情形将应用于 “Cyc”。

[0067] 术语 “Alk” 指具有 1、2、3、4、5 或 6 个 C 原子的直链或支链亚烷基、链烯基或炔基, 即 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- 亚烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>- 链烯基和 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>- 炔基。链烯基具有至少一条 C-C 双键, 炔基具有至少一条 C-C 三键。炔基可以另外具有至少一条 C-C 双键。适宜的亚烷基的实例是亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基、亚己基、亚异丙基、亚异丁基、亚仲 - 丁基、1-2- 或 3- 甲基亚丁基、1,1-, 1,2- 或 2,2- 二甲基亚丙基、1- 乙基亚丙基、1-, 2-, 3- 或 4- 甲基亚戊基、1, 1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- 或 3,3- 二甲基亚丁基、1- 或 2- 乙基亚丁基、1- 乙基 -1- 甲基亚丙基、1- 乙基 -2- 甲基亚丙基、1,1,2- 或 1,2,2- 三甲基亚丙基。适宜的链烯基的实例是烯丙基、乙烯基、丙烯基 (-CH<sub>2</sub>CH = CH<sub>2</sub>; -CH = CH-CH<sub>3</sub>; -C( = CH<sub>2</sub>)-CH<sub>3</sub>)、1-, 2- 或 3- 丁烯基、异丁烯基、2- 甲基 -1- 或 2- 丁烯基、3- 甲基 -1- 丁烯基、1,3- 丁二烯基、2- 甲基 -1,3- 丁二烯基、2,3- 二甲基 -1,3- 丁二烯基、1-, 2-, 3- 或 4- 戊烯基和己烯基。适宜的炔基的实例是乙炔基、丙炔基 (-CH<sub>2</sub>-C ≡ CH; -C ≡ C-CH<sub>3</sub>)、1-, 2- 或 3- 丁炔基、戊炔基、己炔基和或戊 -3- 烯 -1- 炔 - 基 (pent-3-en-1-yn-1), 特别是丙炔基。

[0068] 在本发明的一项优选实施方案中, “Alk” 表示具有 1-6 个 C 原子的直链或支链亚烷基, 其中 1-4 个 H 原子可以彼此独立地被 Hal 和 / 或 CN 替换。更优选的 “Alk” 表示具有 1-6 个 C 原子的直链亚烷基, 即亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基或亚己基, 其中 1-2 个 H 原子可以被 F 和 / 或 Cl 替换。最优选 C<sub>1-3</sub>- 亚烷基; 其具体的实例有亚甲基、亚乙基和亚丙基。本发明高度优选的实施方案是 “Alk” 表示亚甲基或亚乙基。应理解, “Alk” 的各个指称在基团 R<sub>3</sub>-R<sub>6</sub>、Ar、Het<sup>1</sup>、Het<sup>2</sup> 和 Het<sup>3</sup> 中是彼此独立的。

[0069] 用于本发明目的的术语 “芳基” 或 “碳芳基” 指具有 3-14、优选 4-10、更优选 5-8 个碳原子的单 - 或多环芳香烃系统, 其可以任选被取代。术语 “芳基” 还包括这样的系统: 其中芳香环是双环或多环饱和、部分不饱和和 / 或芳香系统的组成部分, 例如其中芳香环与如本文所定义的 “芳基”、“环烷基”、“杂芳基” 或 “杂环基” 通过任意预期和可能的芳基环成员稠合。与通式 (I) 化合物键合可以通过芳基的任意可能的环成员进行。适宜的 “芳基” 的实例是苯基、联苯基、萘基、1- 萘基、2- 萘基和蒽基, 但是同样有茚满基、茚基或 1,2,3,4- 四氢萘基。

[0070] 优选的本发明的 “碳芳基” 是任选取代的苯基、萘基和联苯基, 更优选是任选取代的具有 5-8 个 C 原子的单环碳芳基, 最优选任选取代的苯基, 高度优选任选取代的苯基, 如果是对 R<sub>2</sub> 基团所定义的话。本发明优选的碳芳基可以被至少一个选自 A、Hal、CN、NYY、OY、= O 的取代基取代。

[0071] 用于本发明目的的术语 “杂芳基” 指 2-15、优选 2-9、最优选 5-, 6- 或 7- 元单 - 或

多环芳香烃基,其包含至少 1 个、当适当时也可以包含 2、3、4 或 5 个杂原子,优选氮、氧和 / 或硫,其中杂原子相同或不同。氮原子数优选是 0、1、2、3 或 4,氧和硫原子数独立地是 0 或 1。术语“杂芳基”还包括这样的系统:其中芳香环是双环或多环饱和、部分不饱和和 / 或芳香系统的组成部分,例如其中芳香环通过任意预期的和可能的杂芳基环成员与如本文所定义的“芳基”、“环烷基”、“杂芳基”或“杂环基”稠合。与通式 (I) 化合物键合可以通过任意可能的杂芳基环成员进行。适宜的“杂芳基”的实例是吡咯基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、噁二唑基、异噁唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、咪唑基、三唑基、三嗪基、四唑基、酞嗪基、吡唑基、吡嗪基、喹啉基、喹唑啉基、蝶啶基、咪唑基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻嗪基和吡啶基。

[0072] 优选 R2 基团范围内的“杂芳基”代表具有 2-7 个 C 原子和 1-4 个 N、O 和 / 或 S 原子的单环杂芳基,其可以被至少一个选自 A、Ha1、CN、NYY、OY、= O 的取代基取代。还优选 R2 基团范围内的“碳芳基”代表具有 5-8 个 C 原子的单环碳芳基,其可以被至少一个选自 A、Ha1、CN、NYY、OY、= O 的取代基单取代。因此,上文提到的杂芳基和碳芳基应表示用于基团 R2 的优选马库什基团。

[0073] 在本发明的一项更优选实施方案中,R2 基团表示苯基或具有 1-3 个 N 原子的单环 5-6 元杂芳基,它们各自可以被至少一个选自 Ha1、A、NAA、CN、OA 的取代基取代。本文特别优选的杂芳基是噻吩基、呋喃基、噻唑基、咪唑基、吡啶基、吡嗪基或吡唑基,它们各自可以如上文所定义的那样被取代。进行其它取代的 R2 最优选表示苯基、吡啶 -2-, 3-, 4- 或 5- 基或吡唑基,它们各自可以被至少一个选自 F、Cl、Br、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CN、OCH<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub> 的取代基单、二或三取代。高度优选 R2 是苯基、吡啶 -2- 基、2- 氟 - 苯基、4- 氟 - 苯基、2- 氟 -5- 氟 - 苯基、2,4,5- 三氟 - 苯基、2- 氟 -5- 氯 - 苯基、2- 氟 -5- 溴 - 苯基、2- 氟 -5- 三氟甲基 - 苯基、2- 氟 -5- 三氟甲氧基 - 苯基、3- 氯 - 苯基、3- 三氟甲基 - 苯基、6- 甲基 - 吡啶 -2- 基、吡唑 -4- 基、1- 甲基 - 吡唑 -3- 基、3- 甲基 - 吡唑 -1- 基。

[0074] 应理解,“R2”的各个指称在基团 Het<sup>2</sup>、R5 和 R1 连同 R5 一起中是彼此独立的。

[0075] 优选“Het<sup>1</sup>”范围内的“杂芳基”表示具有 2-7 个 C 原子和 1-4 个 N、S 和 / 或 O 原子的单环杂芳基,其可以被至少一个选自 A、Ha1、OY、COOY、-Alk-OY、-Alk-SO<sub>2</sub>、NYY、-CO-NYY、-SO<sub>2</sub>NYY、CN 的取代基取代。在本发明的一项更优选实施方案中,Het<sup>1</sup>表示具有 2-7 个 C 原子和 1-4 个 N 原子的单环杂芳基,其可以被 -NH-Het<sup>3</sup>、A 和 / 或 Ha1 取代。应理解,“Het<sup>1</sup>”的各个指称在基团 R5 和 R6 中是彼此独立的。

[0076] 优选“Het<sup>2</sup>”范围内的“杂芳基”表示具有 2-9 个 C 原子和 1-4 个 N 原子的双环杂芳基,其可以被至少一个选自 R2、A、Ha1、OY、COOY、-Alk-OY、-Alk-SO<sub>2</sub>、NYY、-CO-NYY、-SO<sub>2</sub>NYY、CN 的取代基取代。在本发明的一项更优选实施方案中,Het<sup>2</sup>表示具有 2-9 个 C 原子和 1-4 个 N 原子的双环杂芳基,其可以被 R2、A 和 / 或 Ha1 取代。在本发明的最优选实施方案中,Het<sup>2</sup>表示 1,8- 萘啶,其可以被 R2 单取代。Het<sup>2</sup>基团的高度优选的实施方案是 2-(2- 氟 -5- 氯 - 苯基)-[1,8] 萘啶 -4- 基。应理解,“Het<sup>2</sup>”的各个指称在基团 R5 和 R6 中是彼此独立的。

[0077] 用于本发明目的的术语“杂环”或“杂环基”指 3-20 个环原子、优选 3-14 个环原子、更优选 3-10 个环原子的单环或多环系统,其包含碳原子和 1、2、3、4 或 5 个杂原子,杂原子是相同或不同的,特别是氮、氧和 / 或硫。该环系可以是饱和的或者单或多不饱和的。就由至少 2 个环组成的环系而言,该环可以是稠合的或螺环的,或者是捏合的 (connected)。

该“杂环基”可以通过任意环成员连接。术语“杂环基”还包括这样的系统：其中杂环是双环或多环饱和、部分不饱和和 / 或芳香系统的组成部分，例如，其中杂环通过任意预期的和可能的杂环基环成员与如本文所定义的“芳基”、“环烷基”、“杂芳基”或“杂环基”稠合。与通式 (I) 化合物键合可以通过任意可能的杂环基环成员进行。适宜的“杂环基”的实例是吡咯烷基、噁吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、噁哌嗪基、噁哌啶基、噁二唑基、四氢咪喃基、咪唑烷基、噁唑烷基、四氢吡喃基、吗啉基、四氢噻吩基、二氢吡喃基。

[0078] 在本发明的一个方面，“Het<sup>3</sup>”表示具有 2-7 个 C 原子和 1-4 个 N、O 和 / 或 S 原子的饱和单环杂环，其可以被至少一个选自 A、Hal、OY、COOY、-Alk-OY、-Alk-SO<sub>2</sub>、NYY、-CO-NYY、-SO<sub>2</sub>NYY、CN 的取代基取代。在本发明的一项优选实施方案中，Het<sup>3</sup>表示具有 2-7 个 C 原子和 1-4 个 N、O 和 / 或 S 原子的饱和单环杂环，其中可以被 A、Hal、COOY 和 / 或 NYY 取代。在本发明的一项更优选实施方案中，Het<sup>3</sup>表示哌嗪、哌啶、吗啉、吡咯烷、哌啶酮、吗啉酮或吡咯烷酮，其可以被 A、Hal、COOY 或 NYY 单取代。在本发明的最优选实施方案中，Het<sup>3</sup>表示哌嗪或吗啉，它们各自可以被 A 单取代。Het<sup>3</sup>基团的高度优选的实施方案是被 A 单取代的哌嗪和未取代的吗啉。本文的“A”尤其是甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基或三氟甲基，Hal 尤其是 F、Cl 或 Br。应理解，“Het<sup>3</sup>”的各个指称在基团 R5、R6 和 Ar 中是彼此独立的。

[0079] 在本发明的另一项实施方案中，包括但不限于碳芳基的“碳环”被定义为“Ar”，其表示具有 3-10 个 C 原子的饱和、不饱和或芳香单环或双环碳环，其可以被至少一个选自 Het<sup>3</sup>、A、Hal、COOY、OY、-Alk-OY、-Alk-SO<sub>2</sub>、-Alk-Het<sup>1/2/3</sup>、-OAlk-Het<sup>1/2/3</sup>、NYY、-CO-NYY、-SO<sub>2</sub>-NYY、CN、-Alk-NYY 的取代基单、二或三取代。适宜的“Ar”基团的实例是苯基、o-, m- 或 p- 甲基苯基、o-, m- 或 p- 乙基苯基、o-, m- 或 p- 丙基苯基、o-, m- 或 p- 异丙基苯基、o-, m- 或 p- 叔丁基苯基、o-, m- 或 p- 羟基苯基、o-, m- 或 p- 甲氧基苯基、o-, m- 或 p- 乙氧基苯基、o-, m- 或 p- 氟苯基、o-, m- 或 p- 溴苯基、o-, m- 或 p- 氯苯基、o-, m- 或 p- 磺酰氨基苯基、o-, m- 或 p-(N- 甲基 - 磺酰氨基) 苯基、o-, m- 或 p-(N, N- 二甲基 - 磺酰氨基) 苯基、o-, m- 或 p-(N- 乙基 - N- 甲基 - 磺酰氨基) 苯基、o-, m- 或 p-(N, N- 二乙基 - 磺酰氨基) - 苯基，特别是 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- 或 3,5- 二氟苯基、2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- 或 3,5- 二氯苯基、2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- 或 3,5- 二溴苯基、2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- 或 3,4,5- 三氯苯基、2,4,6- 三甲氧基苯基、2- 羟基 - 3,5- 二氯苯基、p- 碘苯基、4- 氟 - 3- 氯苯基、2- 氟 - 4- 溴苯基、2,5- 二氟 - 4- 溴苯基、3- 溴 - 6- 甲氧基苯基、3- 氯 - 6- 甲氧基苯基或 2,5- 二甲基 - 4- 氯苯基。

[0080] 在本发明的另一项优选实施方案中，“Ar”基团表示具有 6-10 个 C 原子的饱和、不饱和或芳香单环或双环碳环，其可以被至少一个选自 Het<sup>3</sup>、A、Hal、OY、COOY、-Alk-OY、-Alk-SO<sub>2</sub>、NYY、-CO-NYY、-SO<sub>2</sub>NYY、CN 的取代基取代。在本发明的一项更优选实施方案中，Ar 表示具有 5-8 个 C 原子的单环碳芳基，其可以被 Hal 取代。在本发明的最优选实施方案中，Ar 表示苯基，其可以被 Hal 单取代。应理解，“Ar”的各个指称在基团 R5 和 R6 中是彼此独立的。

[0081] 就本发明的目的而言，术语“烷基环烷基”、“环烷基烷基”、“烷基杂环基”、“杂环基烷基”、“烷基芳基”、“芳基烷基”、“烷基杂芳基”和“杂芳基烷基”指烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自如上文所定义和环烷基、杂环基、芳基或杂芳基通过烷基、优选 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- 烷



基、更优选  $C_1-C_4$ -烷基与式 (I) 化合物键合。

[0082] 用于本发明目的的术语“烷基氧基”或“烷氧基”指与氧原子连接的按照上文定义的烷基。与通式 (I) 化合物的连接是通过氧原子的。其实例是甲氧基、乙氧基和正丙氧基、丙氧基和异丙氧基。优选具有所示碳原子数的“ $C_1-C_4$ -烷基氧基”。

[0083] 用于本发明目的的术语“环烷基氧基”或“环烷氧基”指与氧原子连接的按照上文定义定义的环烷基。与通式 (I) 化合物的连接是通过氧原子的。其实例是环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基和环庚氧基。优选具有所示碳原子数的“ $C_3-C_7$ -环烷基氧基”。

[0084] 用于本发明目的的术语“杂环基氧基”指与氧原子连接的按照上文定义的杂环基。与通式 (I) 化合物的连接是通过氧原子的。其实例是吡咯烷基氧基、噁吡咯烷基氧基、哌啶基氧基和哌嗪基氧基。

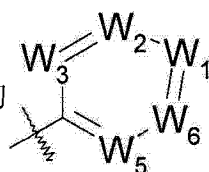
[0085] 用于本发明目的的术语“芳基氧基”指与氧原子连接的按照上文定义的芳基。与通式 (I) 化合物的连接是通过氧原子的。其实例是苯基氧基、2-萘基氧基、1-萘基氧基、联苯基氧基和茚满基氧基。优选苯基氧基。

[0086] 用于本发明目的的术语“杂芳基氧基”指与氧原子连接的按照上文定义的杂芳基。与通式 (I) 化合物的连接是通过氧原子的。其实例是吡咯基氧基、噁吩基氧基、呋喃基氧基、咪唑基氧基和噻唑基氧基。

[0087] 用于本发明目的的术语“酰基”指通过从酸上裂解羟基而形成的基团。与通式 (I) 化合物的连接是通过羰基 C 原子的。优选的实例是  $-CO-A$ 、 $-SO_2-A$  和  $-PO(OA)_2$ ，更优选  $-SO_2A$ 。

[0088] 用于本发明目的的术语“卤素”、“卤原子”、“卤素取代基”或“ $Hal$ ”指氟 (F, 氟代)、溴 (Br, 溴代)、氯 (Cl, 氯代) 或碘 (I, 碘代) 原子中的一个或当适当时多个。名称“二卤(代)”、“三卤(代)”和“全卤(代)”分别指 2、3 和 4 个取代基，其中每个取代基可以独立地选自氟、氯、溴和碘。“卤素”优选指氟、氯或溴原子。当卤素在烷基(卤代烷基)或烷氧基上取代时，更优选氟和氯(例如  $CF_3$  和  $CF_3O$ )。

[0089] 本发明的一项优选实施方案是杂芳基亚结构



表示吡啶基、嘧啶基、三嗪基、哒嗪基或吡唑基，它们各自可以被  $R_5$  和 / 或  $R_6$  取代。本领域技术人员可以知晓其它 N-杂芳基环在本发明的含义中也具有活性。不言而喻，如果  $W_3$  表示 N，则  $R_5$  不存在。为清楚起见，如果  $W_1$  是 CH，则 H 是 1 位上的取代基，如果  $W_2$  是  $CR_6$ ，则  $R_6$  是 2 位上的取代基，如果  $W_3$  是  $CR_5$ ，则  $R_5$  是 3 位上的取代基，如果  $W_5$  是 CH，则 H 是 5 位上的取代基，如果  $W_6$  是 CH，则 H 是 6 位上的取代基。

[0090]  $W_1$ 、 $W_2$ 、 $W_3$ 、 $W_5$  和  $W_6$  的定义可以容易地由本领域技术人员指定为本发明含义中的各 N-杂芳基。在本发明的一项具体实施方案中，例如， $W_1$  和  $W_5$  彼此独立地是 N 或 CH， $W_2$  是  $CR_6$ ， $W_3$  是 N 或  $CR_5$ ，且  $W_6$  是 CH。在本发明的另一项具体实施方案中， $W_1$  是 N， $W_2$  是  $CR_6$ ， $W_3$  是  $CR_5$ ，且  $W_5$  和  $W_6$  是 CH，相当于在 1 位上具有 N 原子的吡啶-4-基，其可以任选地在 2 位被  $R_6$  和 / 或在 3 位被  $R_5$  取代。更具体而言，1-吡啶-4-基可以在 2 位被  $R_6$  或在 3 位被  $R_5$  单取代。

[0091] 在本发明的另一项具体实施方案中， $W_1$  是 N， $W_2$  是  $CR_6$ ， $W_3$  是 N 或  $CR_5$  且  $W_5$  是 N 或 CH，条件是  $W_3$  或  $W_5$  之一是 N，且  $W_6$  是 CH，其相当于 1,3-嘧啶-4-基或 1,5-嘧啶-4-基，它

们可以任选地在 2 位被 R6 取代。更具体而言,提供了 1,5- 嘧啶 -4- 基,其可以在 2 位被 R6 单取代。它被视为与 1,3- 嘧啶 -4- 基相同,其可以在 6 位被单取代。

[0092] 在本发明的另一项具体实施方案中, $W_1$ 是 N, $W_2$ 是 CR6, $W_3$ 和  $W_5$ 是 N,且  $W_6$ 是 CH,相当于 1,3,5- 三嗪 -4- 基,其可以任选地在 2 位被 R6 取代。

[0093] 更优选 1- 吡啶 -4- 基、1,5- 嘧啶 -4- 基、1,3,5- 三嗪 -4- 基可以在 2 位被 R6 和 / 或在 3 位被 R5 取代。在本发明的高度优选的实施方案中,1- 吡啶 -4- 基可以在 2 位被 R6 或在 3 位被 R5 单取代。

[0094] 本发明的 R1 基团的一项优选实施方案是 Y,更优选 H 或 A,最优选 H。

[0095] 本发明的 R5 基团的一项优选实施方案是 H、A、OA、CN、-Alk-OY、COOY、-CO-NYY、NYY、-OAlk-OY、-OAlk-NYY、-OAlk-Het<sup>3</sup>、-NH-CO-Alk-NYY、Ha1、-CO-NYY-NYY 或 -CO-NH-Alk-Het<sup>3</sup>。更优选 R5 表示 H、OA、CN、-Alk-OH、COOA、-CO-NHA、NH<sub>2</sub>、-OAlk-OY、-OAlk-NAA、-OAlk-Het<sup>3</sup>、-NH-CO-Alk-NAA、Cl、-CO-NHA-NAA 或 -CO-NH-Alk-Het<sup>3</sup>。

[0096] 本发明的一项优选实施方案是 R1 连同 R5 一起还表示 -CH = CH-、-CO-NH-、-SO<sub>2</sub>-NH-、-N = C(Y)-、-CH = C(NO<sub>2</sub>)- 或 -CH = C(Ha1)-。更优选 R1 连同 R5 一起表示 -CH = CH-、-N = C(H)- 或 -CH = C(Br)-。

[0097] 本发明的 R6 基团的一项优选实施方案是 H、A、OA、NH<sub>2</sub>、-NH-COA、-CO-NHA、Ha1、NA A、-NH-CO-Alk-NYY、-NH-Alk-Het<sup>3</sup>、-NH-CO-NH<sub>2</sub>、-NH-CO-Het<sup>3</sup>、-CO-NH-Het<sup>3</sup>、-NH-CO-Alk-OH 或 -NH-CO-Alk-NH-COOA。

[0098] 本发明的 R3 基团的一项优选实施方案是 H。

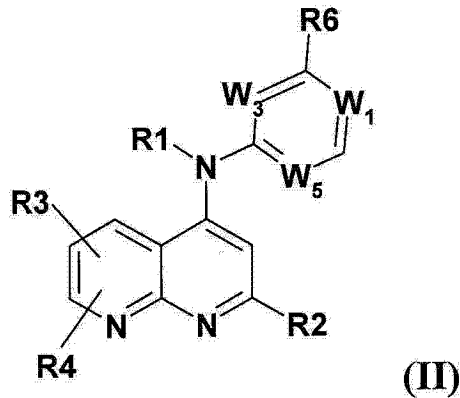
[0099] 本发明的 R4 基团的一项优选实施方案是 H。

[0100] 本发明的 X 基团的一项优选实施方案是 NR1、CH<sub>2</sub>、O 或 S,更优选 NR1、CH<sub>2</sub>或 S,最优选 NR1 或 S,高度优选 NR1。

[0101] 因此,本发明的主题涉及式 (I) 化合物,其中至少一个上文提到的基团具有如上文所述的任意含义,特别是实现任意优选实施方案。在式 (I)、其子式或其它有关基团的任意实施方案的上下文中未明确指定的基团应解释为表示如下文所公开的用于解决本发明的问题的式 (I) 的任意各指代。即,上文提到的基团可以采用所有指示的含义,如同各自在本说明书的之前或之后过程中记载了那样,不管上下文如何,包括但不限于任意优选实施方案。应特别理解,可以将某些基团的任意实施方案与一个或多个其它基团的任意实施方案合并。

[0102] 在本发明的另一项优选实施方案中,提供了式 (II) 的杂芳基氨基萘啉衍生物,

[0103]



[0104] 其中

[0105]  $W_1$ 、 $W_5$ 彼此独立地表示 N 或 CH；

[0106]  $W_3$ 表示 N 或 CR5；

[0107] 条件是  $W_1$ 、 $W_3$ 或  $W_5$ 中至少一个表示 N；

[0108]  $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 彼此独立地表示 H 或 A；

[0109]  $R_5$ 表示 H、A、OA、CN、-Alk-OY、COOY、-CO-NYY、NYY、-OAlk-OY、-OAlk-NYY、-OAlk-Het<sup>3</sup>、-NH-CO-Alk-NYY、Hal、-CO-NYY-NYY 或 -CO-NH-Alk-Het<sup>3</sup>；

[0110]  $R_1$ 连同  $R_5$ 一起还表示 -CH=CH-、-CO-NH-、-SO<sub>2</sub>-NH-、-N=C(Y)-、-CH=C(NO<sub>2</sub>)- 或 -CH=C(Hal)-；

[0111]  $R_6$ 表示 H、A、OA、NH<sub>2</sub>、-NH-COA、-CO-NHA、Hal、NAA、-NH-CO-Alk-NYY、-NH-Alk-Het<sup>3</sup>、-NH-CO-NH<sub>2</sub>、-NH-CO-Het<sup>3</sup>、-CO-NH-Het<sup>3</sup>、-NH-CO-Alk-OH 或 -NH-CO-Alk-NH-COOA；

[0112]  $R_2$ 表示苯基、吡啶基、吡啶基或吡嗪基，它们各自可以被至少一个选自 F、Cl、Br、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CN、OCH<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>的取代基单、二或三取代；

[0113] Y 表示 H 或 A；

[0114] A 表示具有 1-4 个 C 原子的直链或支链烷基，其中 1-5 个 H 原子可以被 F 和 / 或 Cl 替换；

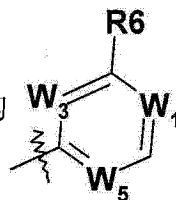
[0115] Alk 表示具有 1-3 个 C 原子的亚烷基；

[0116] Het<sup>3</sup>表示哌嗪、哌啶、吗啉、吡咯烷、哌啶酮、吗啉酮或吡咯烷酮，其可以被 A、Hal、COOY 或 NYY 单取代；且

[0117] Hal 表示 F、Cl 或 Br；

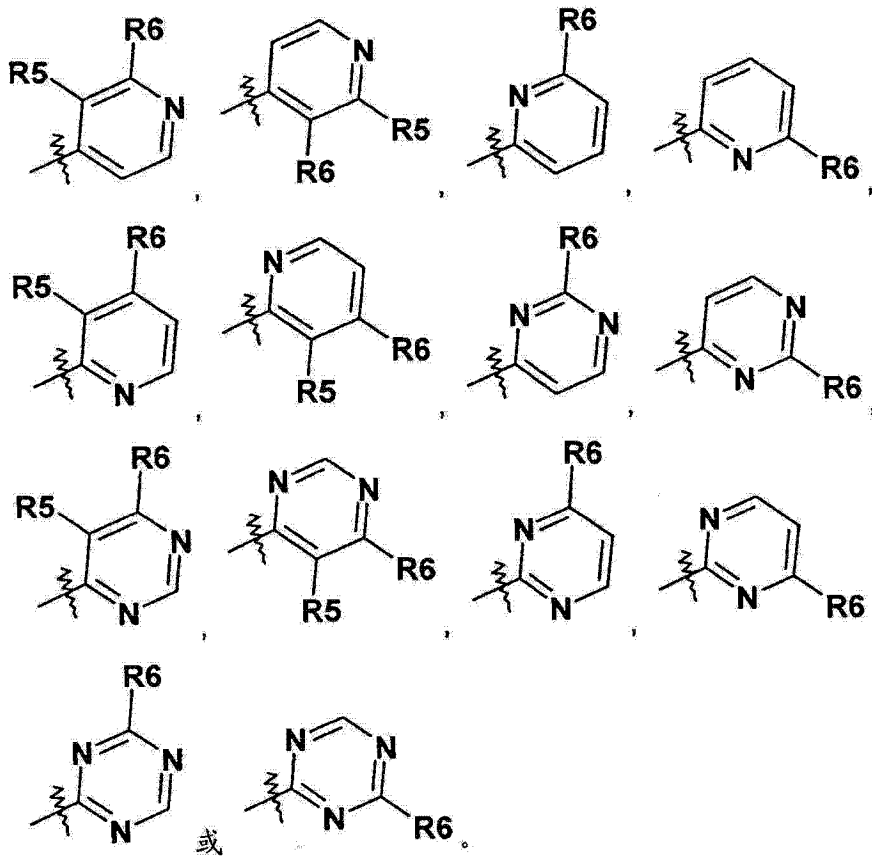
[0118] 和 / 或其生理学可接受的盐。

[0119] 为清楚起见，式 (IA) 内的下述亚结构



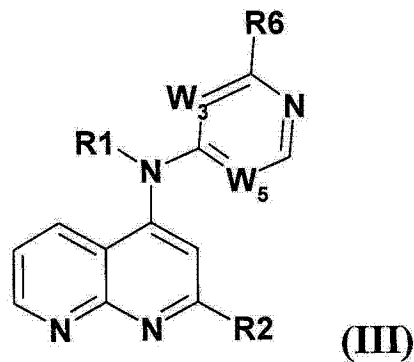
合，条件是该骨架是吡啶基、嘧啶基或三嗪基，它们各自可以任选地如上所述被取代。特别地，所述亚结构表示亚式 (II) 的优选实施方案内的如下骨架：

[0120]



[0121] 在本发明的一项更优选实施方案中,提供了亚式(III)的杂芳基氨基萘啉衍生物,

[0122]



[0123] 其中

[0124]  $W_3$ 表示 N 或 CR<sub>5</sub>;

[0125]  $W_5$ 表示 N 或 CH;

[0126] R<sub>1</sub> 表示 H;

[0127] R<sub>5</sub> 表示 H、OA、CN、-Alk-OH、COOA、-CO-NHA、NH<sub>2</sub>、-OAlk-OY、-OAlk-NAA、-OAlk-Het<sup>3</sup>、-NH-CO-Alk-NAA、Cl 或 -CO-NHA-NAA;

[0128] R<sub>1</sub> 连同 R<sub>5</sub> 一起还表示 -CH=CH-、-N=C(H)- 或 -CH=C(Br)-;

[0129] R<sub>6</sub> 表示 H、A、OA、NH<sub>2</sub>、-NH-COA、-CO-NHA、Cl、NAA、-NH-CO-Alk-NH<sub>2</sub>、-NH-Alk-Het<sup>3</sup>、-NH-CO-NH<sub>2</sub>、-NH-CO-Het<sup>3</sup>、-CO-NH-Het<sup>3</sup>、-NH-CO-Alk-OH 或 -NH-CO-Alk-NH-COOA;

[0130] R<sub>2</sub> 表示苯基、吡啶-2-基、2-氟-苯基、4-氟-苯基、2-氟-5-氟-苯基、2,4,5-三

氟-苯基、2-氟-5-氯-苯基、2-氟-5-溴-苯基、2-氟-5-三氟甲基-苯基、2-氟-5-三氟甲氧基-苯基、3-氯-苯基、3-三氟甲基-苯基、6-甲基-吡啶-2-基、吡啶-4-基、1-甲基-吡啶-3-基、3-甲基-吡啶-1-基；

[0131] Y 表示 H 或 A；

[0132] A 表示甲基、乙基、丙基或三氟甲基；

[0133] Alk 表示具有 1-3 个 C 原子的亚烷基；且

[0134] Het<sup>3</sup> 表示哌嗪或吗啉，其可以被 A 单取代；

[0135] 和 / 或其生理学可接受的盐。

[0136] 在本发明的另一项更优选实施方案中，提供了式 (IA) 的杂芳基氨基萘啶衍生物，

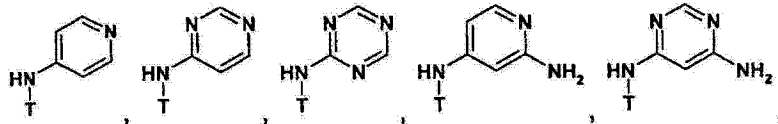
[0137] R1'-T-R2 (IA)

[0138] 其中

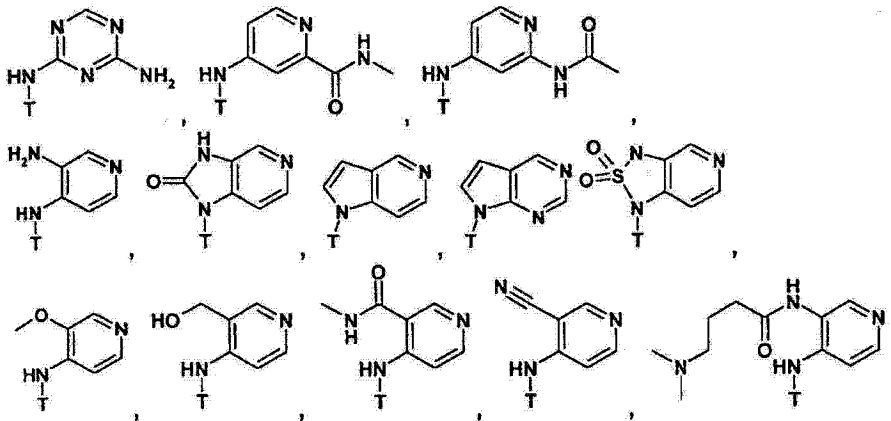
[0139] T 表示 1,8-萘啶；

[0140] R1' 表示

[0141]



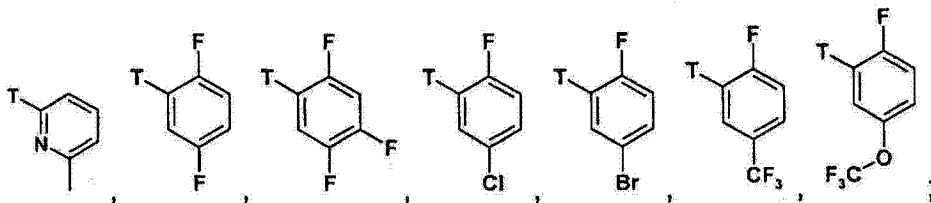
[0142]



[0143] 且

[0144] R2 表示

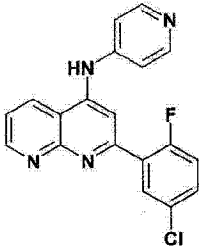
[0145]



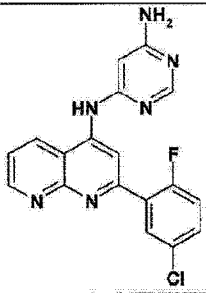
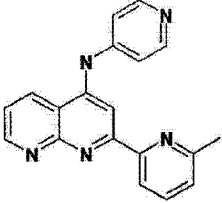
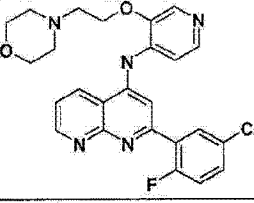
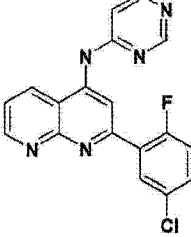
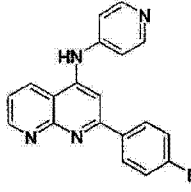
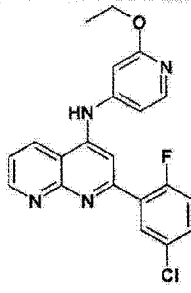
[0146] 和 / 或其生理学可接受的盐。

[0147] 最优选的实施方案是如表 1 列出的那些式 (I)、(II)、(III) 和 (IA) 化合物。表 1: 式 (I)、(II)、(III)、(IA) 化合物

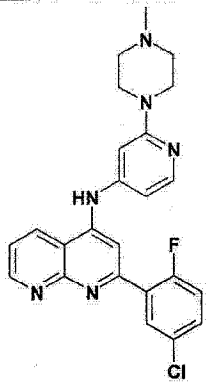
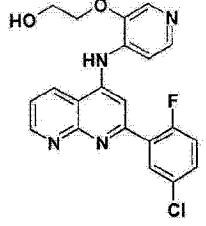
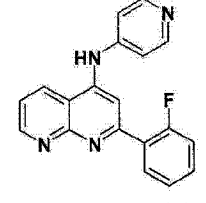
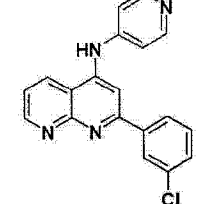
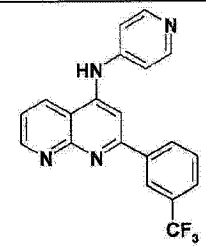
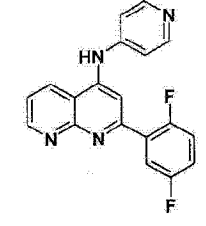
[0148]

编号	结构	LC-MS M+H+ 实测值	LC-MS Rt [min] 方法 B	TBR 活性	
				(实施例 14)	(实施例 13)
				0 >10 $\mu\text{M}$ + 1-10 $\mu\text{M}$ ++ 0.1-1 $\mu\text{M}$ +++ <0.1 $\mu\text{M}$	0 >10 $\mu\text{M}$ + 1-10 $\mu\text{M}$ ++ 0.1-1 $\mu\text{M}$ +++ <0.1 $\mu\text{M}$
01		351	1.43	+++	

[0149]

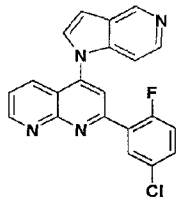
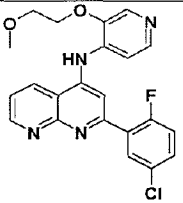
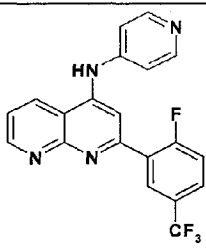
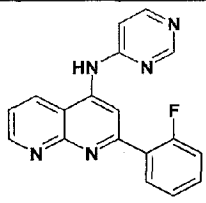
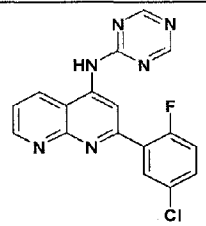
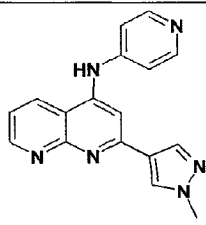
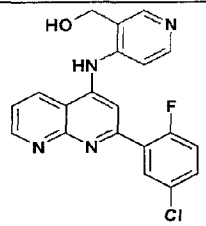
<b>02</b>		<b>367</b>	<b>1.53</b>	<b>+++</b>	
<b>03</b>		<b>314</b>	<b>1.14</b>	<b>+++</b>	
<b>04</b>		<b>480</b>	<b>1.28</b>	<b>++</b>	
<b>05</b>		<b>352</b>	<b>1.66</b>	<b>+++</b>	
<b>06</b>		<b>317</b>	<b>1.23</b>	<b>+++</b>	
<b>07</b>		<b>395</b>	<b>1.73</b>	<b>++</b>	

[0150]

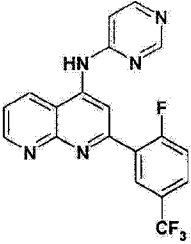
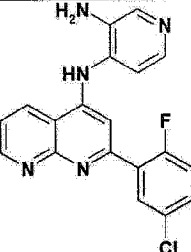
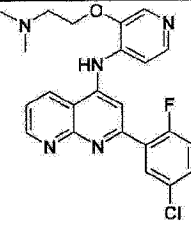
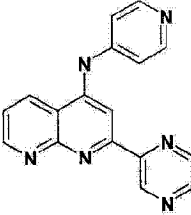
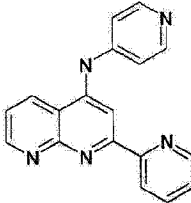
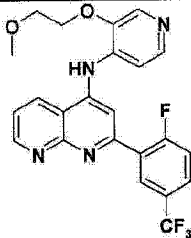
08		449	1.24	+	
09		411	1.38	+++	
10		317	1.21	+++	
11		333	1.36	+++	
12		367	1.45	+++	
13		335	1.25	+++	

[0151]

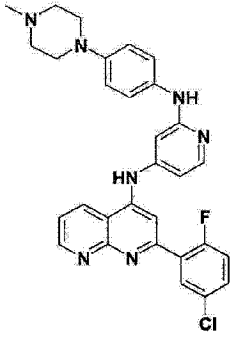
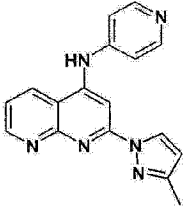
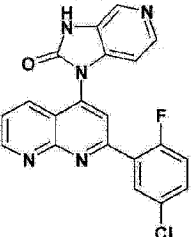
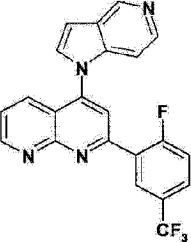
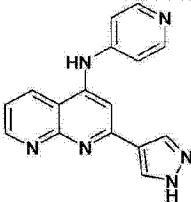
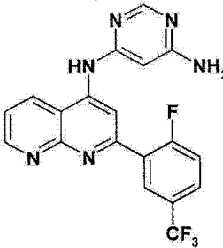


14		375	1.48	+++	
15		425	1.49	+++	
16		385	1.53	+++	
17		318	1.36	+++	
18		353	1.86	+++	
19		303	0.94	+	
20		381	1.37	+++	

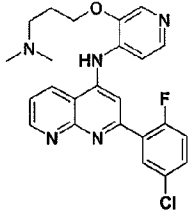
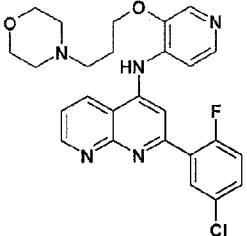
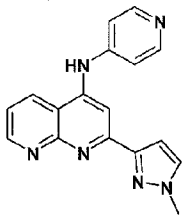
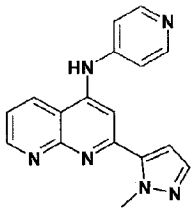
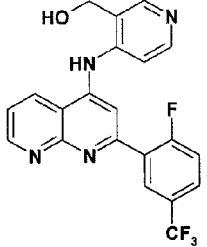
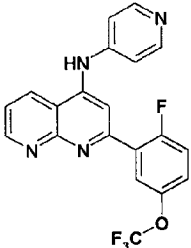
[0152]

21		386	1.72	+++	
22		366	1.33	+++	
23		438	1.09	+++	
24		301	1.11	+	
25		300	1.14	+++	
26		459	1.57	+++	

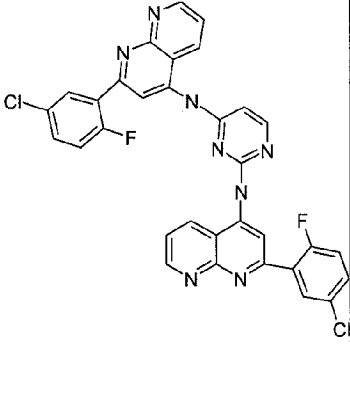
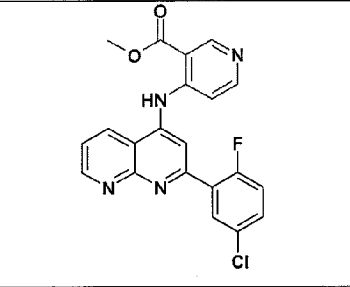
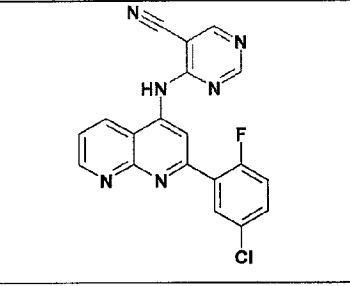
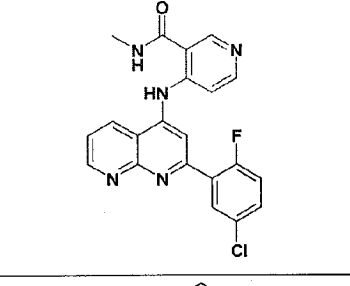
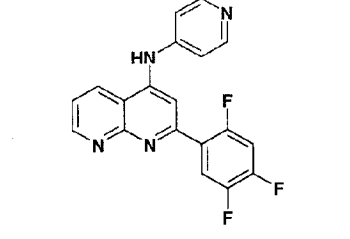
[0153]

27		540	1.35	++	
28		303	1.18	+++	
29		392	1.41	+++	
30		409	1.58	+++	
31		289	0.89	++	
32		401	1.59	+++	

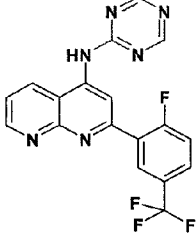
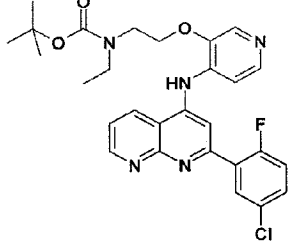
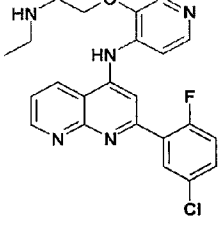
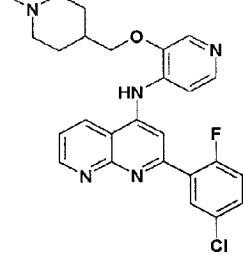
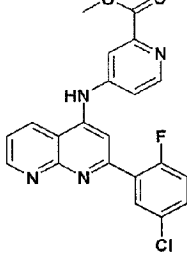
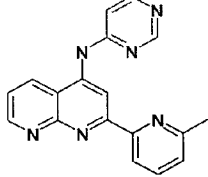
[0154]

33		452	1.26	+++	
34		494	1.20	+++	
35		303	1.02	++	
36		303	1.04	+	
37		415	1.48	+++	
38		401	1.55	+++	

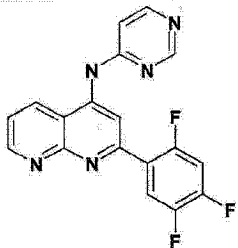
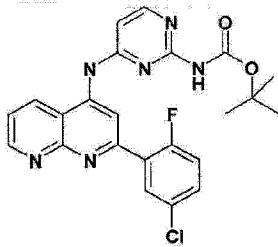
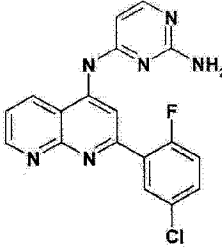
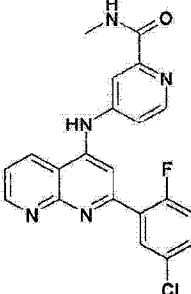
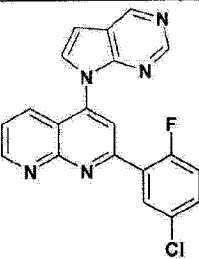
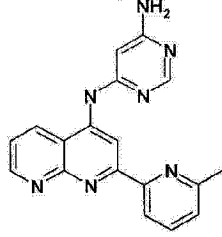
[0155]

39		623	1.92	+	
40		409	1.60	+++	
41		377	1.94	+++	
42		408	1.47	+++	
43		353	1.40	+++	

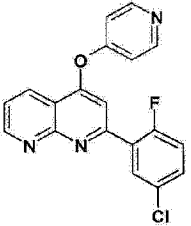
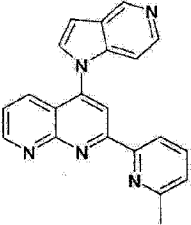
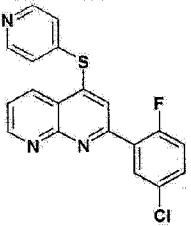
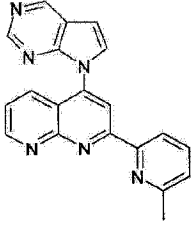
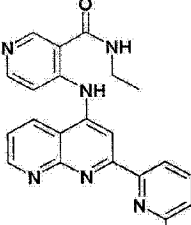
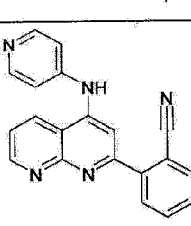
[0156]

44		387	2.00	+++	
45		538	1.82	++	
46		438	1.11	++	
47		478	1.11	+++	
48		409	1.58	+++	
49		315	1.18	+++	

[0157]

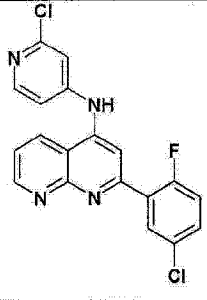
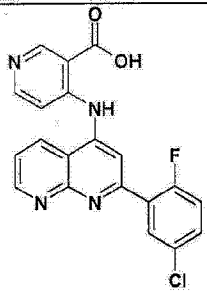
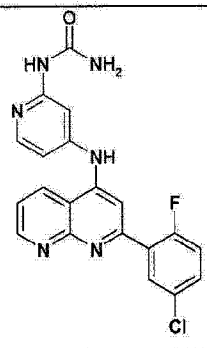
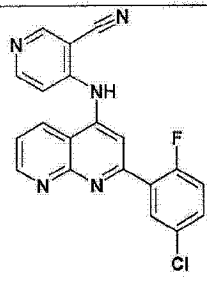
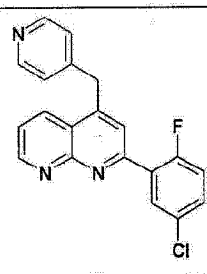
50		354	1.56	+++	
51		467	1.80	+++	
52		367	1.36	+++	
53		408	1.63	+++	
54		376	1.94	+++	
55		330	1.18	+++	

[0158]

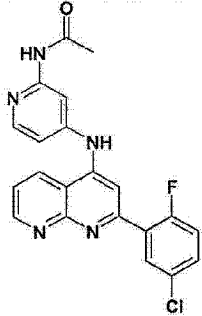
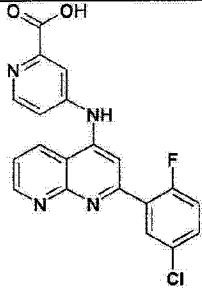
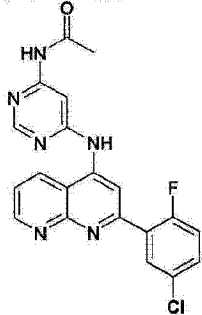
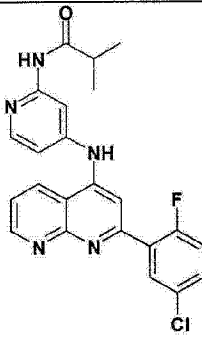
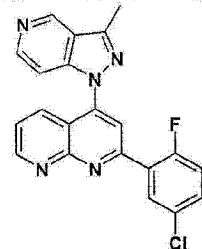
56		352	1.63	0	
57		338	1.17	+++	
58		368	1.92	+++	
59		339	1.52	++	
60		385	1.24	+++	
61		324	1.15	++	

[0159]

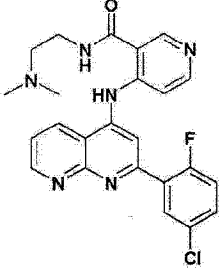
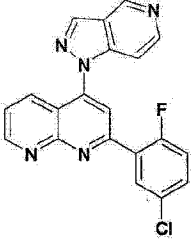
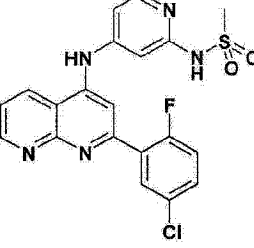
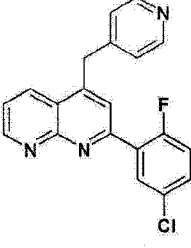
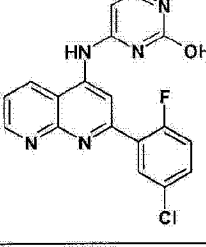
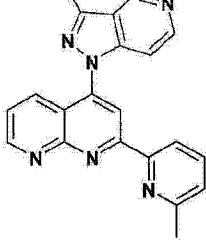


62		385	1.96	+++	
63		395	1.39	+++	
64		409	1.45		
65		376	1.68	+++	
66		350	1.47		

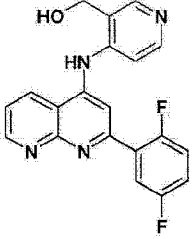
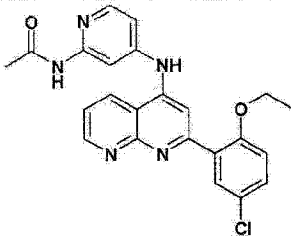
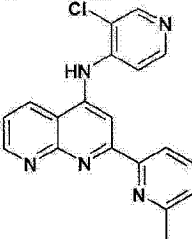
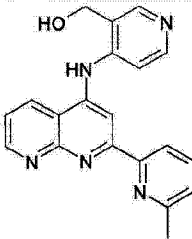
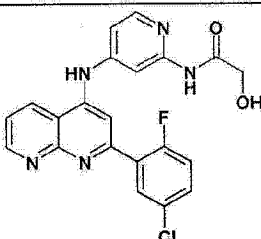
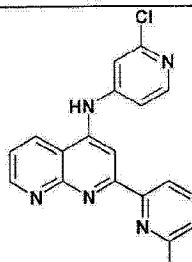
[0160]

67		408	1.43	+++	
68		395	1.42	+	
69		409	1.72		
70		436	1.55	+++	
71		390	1.65	+++	

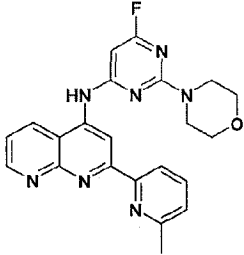
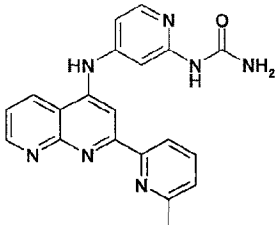
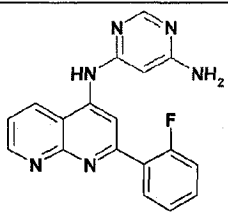
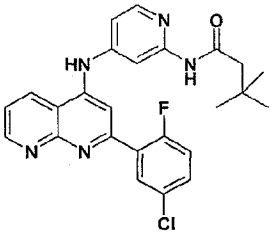
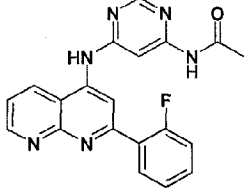
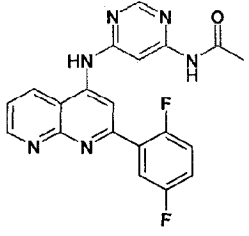
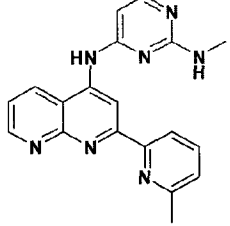
[0161]

72		465	1.18	+++	+++
73		376	1.63	+++	+++
74		1.55	444	++	+
75		1.47	350	+	0
76		1.45	368	++	+
77		1.34	353	+++	+

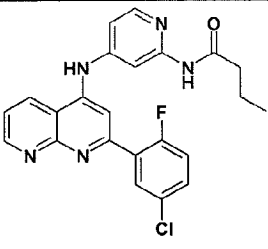
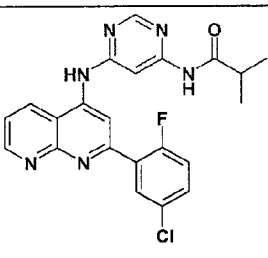
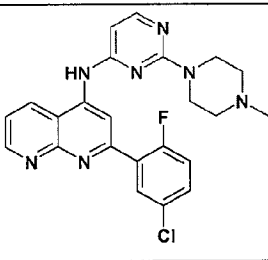
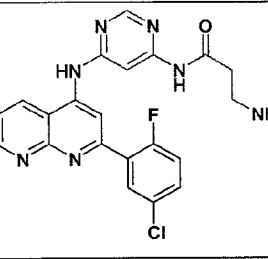
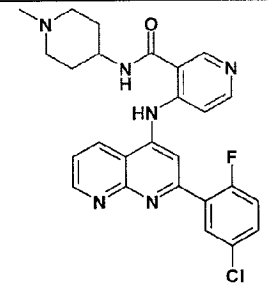
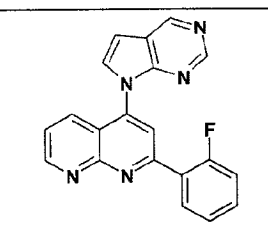
[0162]

78		1.21	365	+++	+++
79		1.49	434	++	++
80		1.20	348	+++	+++
81		1.07	344	+++	++
82		1.42	424	+++	+++
83		1.50	348	++	+

[0163]

84		1.64	418	0	0
85		1.13	372	+++	++
86		1.23	333	+++	++
87		1.81	464	+++	+++
88		1.44	375	+++	++
89		1.59	393	+++	+++
90		1.20	344	+++	++

[0164]

91		1.59	436	+++	+++
92		1.97	437	+++	+++
93		1.27	450	0	0
94		1.39	438	+++	+++
95		1.19	491	+++	+++
96		1.74	342	++	+

[0165]

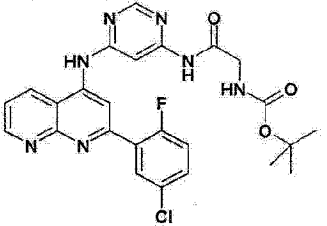
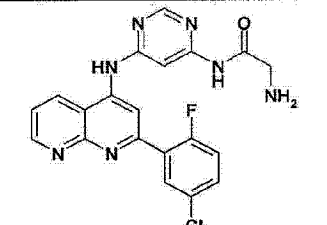
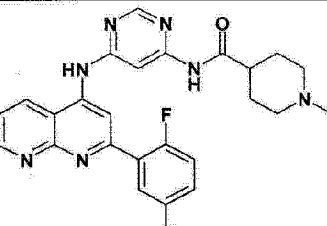
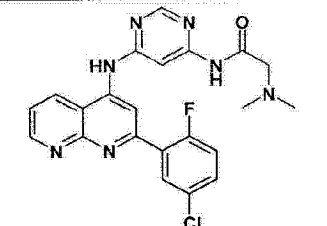
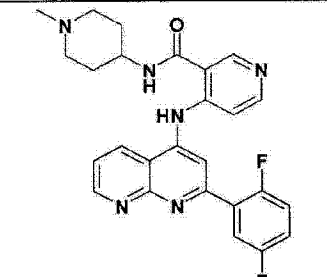
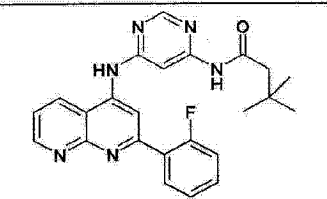
97		1.75	429	+	0
98		1.42	409	+++	+++
99		1.58	436	+++	+++
100		1.50	374	+++	++
101		2.14	451	++	+
102		1.28	507	0	0

[0166]

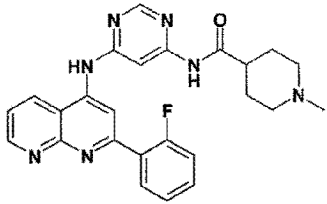
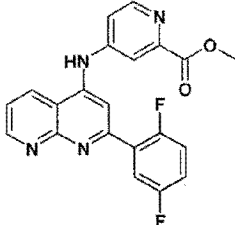
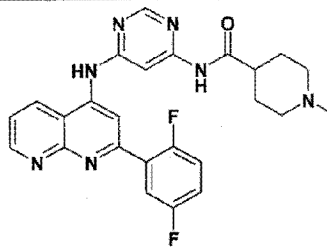
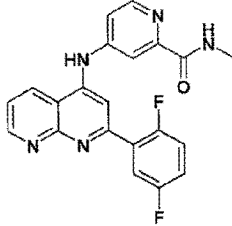
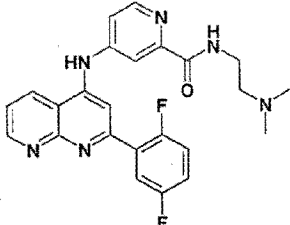
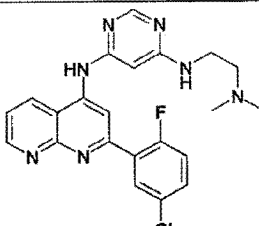
103		1.95	370	++	0
104		2.25	465	+++	+++
105		2.13	449	+++	++
106		1.25	351	+++	++
107		1.24	450	+++	+++
108		1.87	433	++	+

[0167]

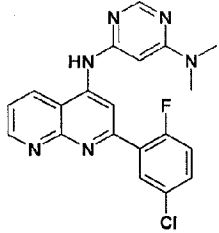
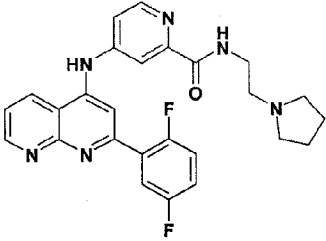
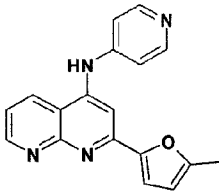
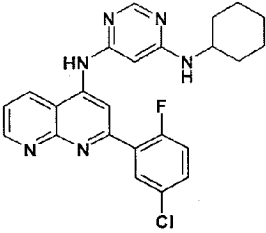
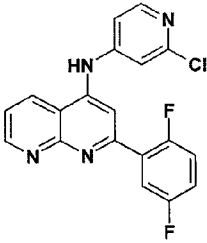
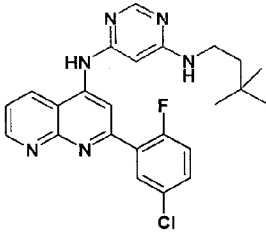


109		1.99	524	+++	+++
110		1.35	424	+++	+++
111		1.37	492	+++	+++
112		1.38	452	+++	+++
113		1.12	475	+++	+++
114		1.92	431	+++	++

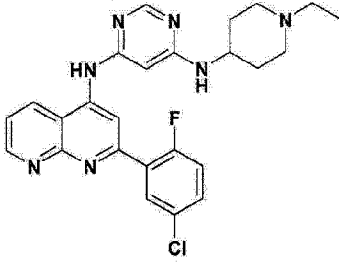
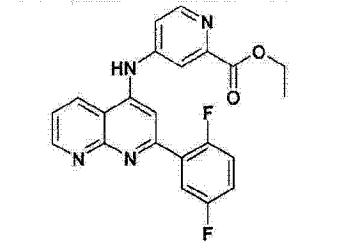
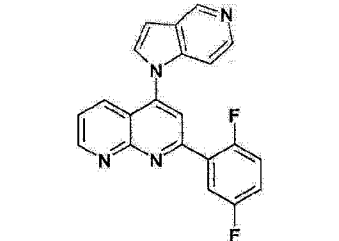
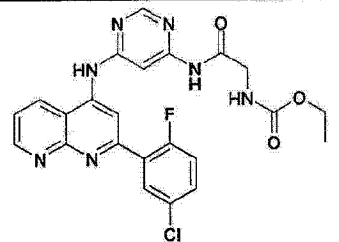
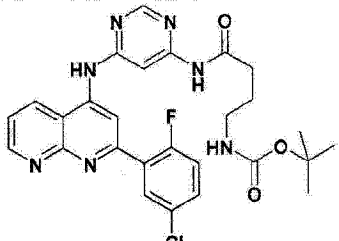
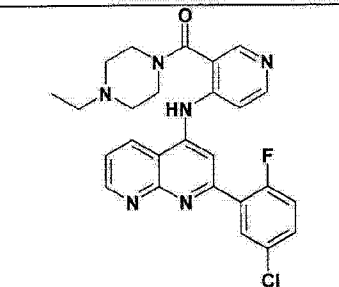
[0168]

115		1.19	458	+++	++
116		1.47	393	+	0
117		1.31	476	+++	+++
118		1.51	392	++	+
119		1.23	449	+	0
120		1.27	438	++	++

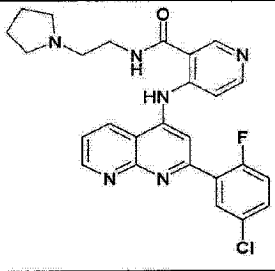
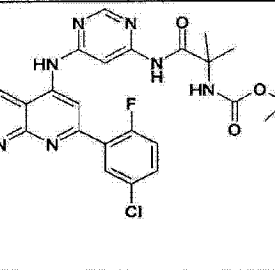
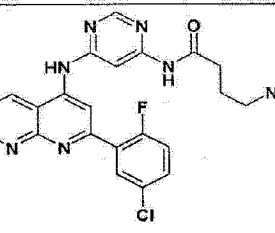
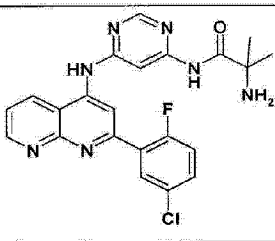
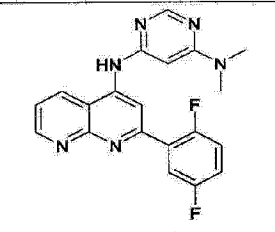
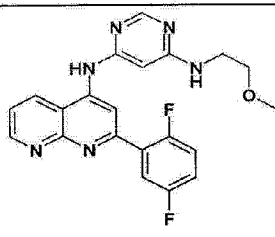
[0169]

<b>121</b>		<b>1.65</b>	<b>395</b>	<b>+++</b>	<b>+++</b>
<b>122</b>		<b>1.25</b>	<b>475</b>	<b>+</b>	<b>0</b>
<b>123</b>		<b>1.33</b>	<b>303</b>	<b>++</b>	<b>++</b>
<b>124</b>		<b>1.93</b>	<b>449</b>	<b>+</b>	<b>0</b>
<b>125</b>		<b>1.83</b>	<b>369</b>	<b>+++</b>	<b>+</b>
<b>126</b>		<b>2.02</b>	<b>451</b>	<b>++</b>	<b>++</b>

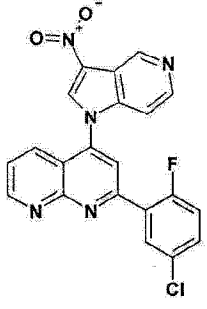
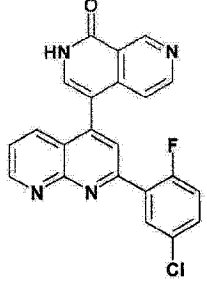
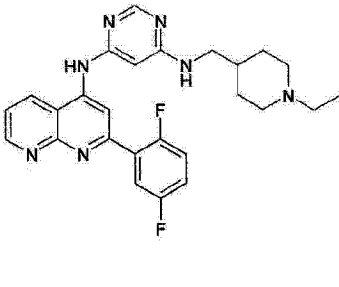
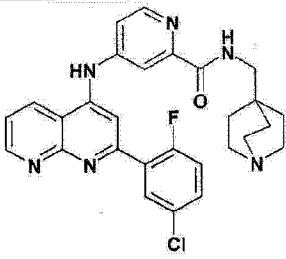
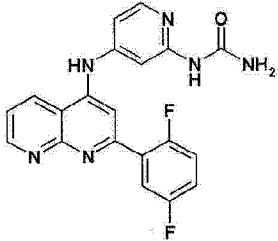
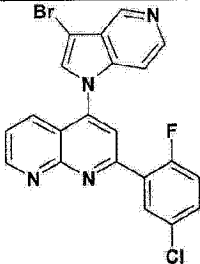
[0170]

127		1.30	478	+	+
128		1.55	407	0	0
129		1.35	359	+++	++
130		1.77	496	+++	+++
131		2.04	552	+++	+++
132		1.16	491	+	+

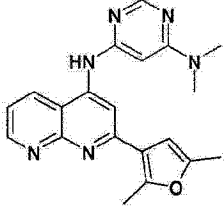
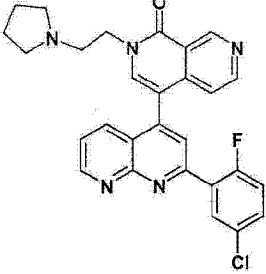
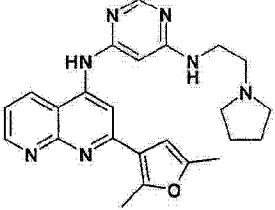
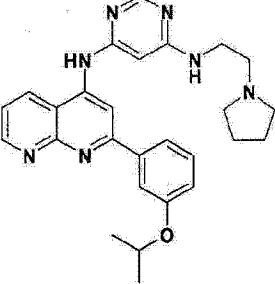
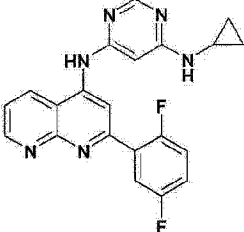
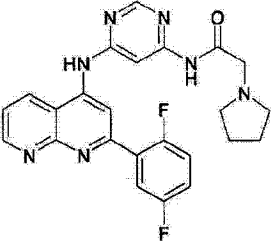
[0171]

133		1.18	491	+++	+++
134		2.12	552	0	0
135		1.40	452	+++	++
136		1.40	452	++	++
137		1.56	379	0	0
138		1.47	409	++	++

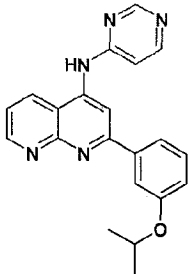
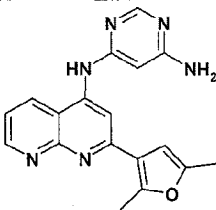
[0172]

139		1.83	420	+++	+
140		1.69	403	+++	+++
141		1.23	476	+++	++
142		1.30	501		
143		1.30	393	+++	+++
144		1.61	454	+++	+++

[0173]

145		1.56	361	0	0
146		1.43	500	++	++
147		1.22	430	+	0
148		1.39	470	0	+
149					
150					

[0174]

151						
152						

[0175] 高度优选的实施方案是具有如下编号的那些式 (I) 和 / 或 (II) 化合物 :1、2、3、5、6、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、20、21、22、23、25、26、28、29、30、32、33、34、37、38、40、41、42、43、44、47、48、49、50、51、52、53、54、55、57、58、60、62、63、65、67、70、71、72、73、77、78、80、81、82、85、86、87、88、89、90、91、92、94、95、98、99、100、104、105、106、107、109、110、111、112、113、114、115、117、121、125、129、130、131、133、135、139、140、141、143、144。

[0176] 式 (I) 的萘啉衍生物及其制备原料分别通过本身已知的方法如文献 (例如标准著作, 例如 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [有机化学方法], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) 中所述的那些、即在已知和适于所述反应的反应条件下生产。

[0177] 数篇参考文献涉及 [1,8] 萘啉物质的合成。2-氨基烟酸是 2-烷基 / 芳基-3-烷氧羰基-[1,8] 萘啉-4-酮的起点 (Zografos, J. Org. Chem. 66(12):4413-4415(2001))。2,4-二羟基-[1,8] 萘啉 (或其互变异构体) 的原料可以吡啶, 其通过在 2-位进行胺化如 Chichibabin-反应以产生 2-氨基吡啶而进行转化 (McGill, Adv. Heterocycl. Chem. 44:2-79(1988))。中间体还可以是 2-氨基烟酸、其酯、其酰胺或其脒或三卤代甲基衍生物。另外, 例如, 烟酸衍生物在 2-位进行转化、例如卤化产生 2-卤代烟酸衍生物将给本领域技术人员提供适当的中间体。中间体将使 2-位氨基被修饰, 或者下一个中间体可以是 3-羧酸官能团等价物的反应产物。以 2-氨基吡啶为原料的数种方法描述了 2-烷基 [1,8] 萘啉-4-酮物质的合成 (Naik, BioChemistry (India) 1(3):126-132(2007); Naik, Organic Chemistry (India) 3(3):125-129(2007); Barlin, Australian J. Chem. 37(5):1065-1073(1984))。Koller, Chem. Ber. 60B:407-410(1927) 最初描述了通过甲基-2,4-二羟基-3-羧酸酯合成 [1,8] 萘啉物质, 所述甲基-2,4-二羟基-3-羧酸酯通过使用 2-氨基烟酸甲酯和丙二酸二乙酯、然后用强碱和加热进行处理而生产。Seide, Chem. Ber. 59:2465-2473(1926) 进行了平行操作, 产生了其它 [1,8] 萘啉物质。4-羟基-[1,8] 萘啉-2-酮被描述为 2-氨基吡啶与丙二酸二酯反应的副产物, 所述反应主要产生 4-羟基-吡啶并 [1,2-a] 咪啉-2-酮 (Abass, Heteroatom Chem. 18(1):19-27(2007))。4-羟基-吡啶并咪啉-2-酮反应产物可用于重排成 [1,8] 萘啉物质或者可以原位重排 (Schober, J. Heterocyclic Chem. 25(4):1231-1236(1988))。还描述了 4-羟基-[1,8] 萘啉-2-酮



(或其互变异构体) 在新衍生物及其合成中的应用 (Mohamed, J. Serb. Chem. Soc. 58(12) : 1003-1009(1993))。

[0178] 应用还可以由本身已知的、但是在本文中未更详细提到的变通方式构成。如果需要的话, 原料还可以通过使它们以未分离的状态保留在粗反应混合物中而原位形成, 但是立即将它们进一步转化为本发明的化合物。另一方面, 能够逐步进行反应。

[0179] 反应优选在碱性条件下进行。适宜的碱是金属氧化物, 例如氧化铝; 碱金属氢氧化物 (特别是氢氧化钾、氢氧化钠和氢氧化锂); 碱土金属氢氧化物 (特别是氢氧化钡和氢氧化钙); 碱金属醇盐 (特别是乙醇钾和丙醇钠); 和数种有机碱 (特别是吡啶或二乙醇胺)。

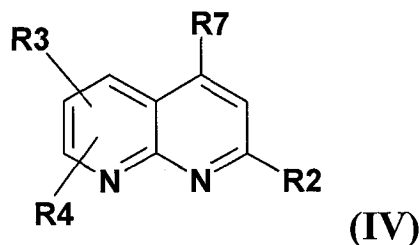
[0180] 反应一般在惰性溶剂中进行。适宜的惰性溶剂例如有: 烃, 如己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯; 氯化烃, 如三氯乙烯、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、氯仿或二氯甲烷; 醇, 如甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇或叔丁醇; 醚, 如乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃 (THF) 或二噁烷; 二元醇醚, 如乙二醇单甲醚或单乙醚、乙二醇二甲醚 (二甘醇二甲醚); 酮, 如丙酮或丁酮; 酰胺, 如乙酰胺、二甲基乙酰胺或二甲基甲酰胺 (DMF); 腈, 如乙腈; 亚砷, 如二甲亚砷 (DMSO); 二硫化碳; 羧酸, 如甲酸或乙酸; 硝基化合物, 如硝基甲烷或硝基苯; 酯, 如乙酸乙酯, 或所述溶剂的混合物。特别优选水、THF、叔丁醇、叔戊醇、NMP、三乙胺和 / 或二噁烷。

[0181] 根据所用的条件, 反应时间为数分钟至 14 天, 反应温度为约  $-30^{\circ}\text{C}$  至  $140^{\circ}\text{C}$ 、通常为  $-10^{\circ}\text{C}$  至  $130^{\circ}\text{C}$ 、特别优选是  $30^{\circ}\text{C}$  至  $125^{\circ}\text{C}$ 。

[0182] 本发明还涉及式 (I) 化合物的制备方法, 该方法包括下列步骤:

[0183] (a) 使式 (IV) 化合物

[0184]

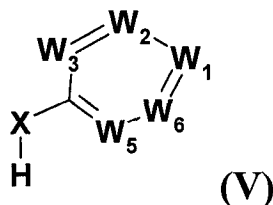


[0185] 其中 R7 表示 Hal、OY 或 NYY; 且

[0186] R2、R3、R4、Hal 和 Y 具有如上文所定义的含义,

[0187] 与式 (V) 化合物反应,

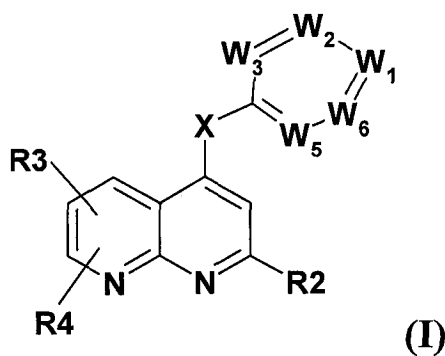
[0188]



[0189] 其中 X、R1、W<sub>1</sub>、W<sub>2</sub>、W<sub>3</sub>、W<sub>5</sub> 和 W<sub>6</sub> 具有如上文所定义的含义, 条件是排除 R1 连同 R5 一起的情况,

[0190] 得到式 (I) 化合物,

[0191]



[0192] 其中 X、R1、R2、R3、R4、W<sub>1</sub>、W<sub>2</sub>、W<sub>3</sub>、W<sub>5</sub>和 W<sub>6</sub>具有如上文所定义的含义,条件是排除 R1 连同 R5 一起的情况,

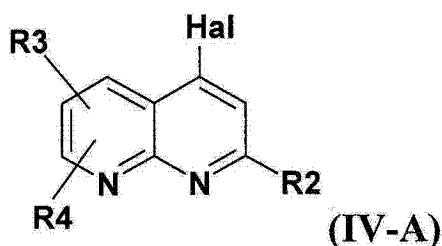
[0193] 和任选地,

[0194] (b) 将式 (I) 化合物的碱或酸转化为其盐。

[0195] 式 (I) 萘啉衍生物可通过上述途径得到。原料、包括式 (IV) 和 (V) 化合物通常是本领域技术人员已知的,或它们可以容易地通过已知方法制备。

[0196] 优选的原料是式 (IV-A) 化合物,

[0197]



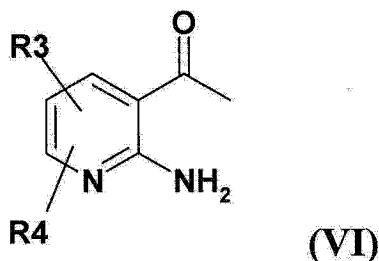
[0198] 其中 R2、R3、R4 和 Hal 具有如上文所定义的含义。

[0199] 另一种优选的原料是式 (IV) 化合物、特别是式 (IV-A) 化合物,其中 R2 表示苯基或吡啶基,它们各自可以被至少一个选自 A、Hal、CN、NYY、OY、= O 的取代基取代;且 R3、R4、R7、Hal 和 Y 具有如上文所定义的含义。

[0200] 特别地,式 (IV-A) 化合物可以通过两种不同途径得到。在合成途径的第一项实施方案中,式 (IV-A) 化合物可以通过包括如下步骤的方法 (A) 制备:

[0201] (a) 使式 (VI) 化合物

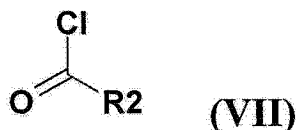
[0202]



[0203] 其中 R3 和 R4 具有如上文所定义的含义,

[0204] 在碱性环境中与式 (VII) 化合物反应,

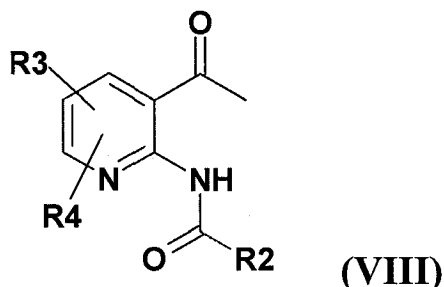
[0205]



[0206] 其中 R2 具有如上文所定义的含义，

[0207] 得到式 (VIII) 化合物，

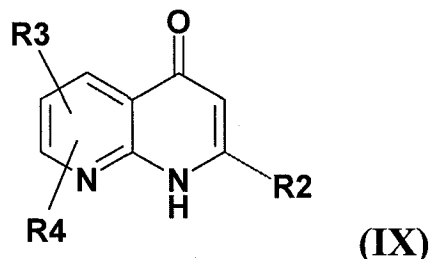
[0208]



[0209] 其中 R2、R3 和 R4 具有如上文所定义的含义，

[0210] (b) 使式 (VIII) 化合物在碱性环境中反应，得到式 (IX) 化合物，

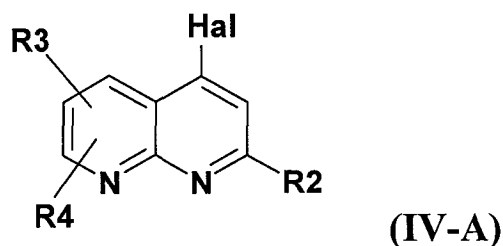
[0211]



[0212] 其中 R2、R3 和 R4 具有如上文所定义的含义，

[0213] (c) 使式 (IX) 化合物与卤化剂反应，得到式 (IV-A) 化合物，

[0214]



[0215] 其中 R2、R3、R4 和 Hal 具有如上文所定义的含义，

[0216] 和任选地，

[0217] (d) 将式 (IV-A) 化合物的碱或酸转化成其盐。

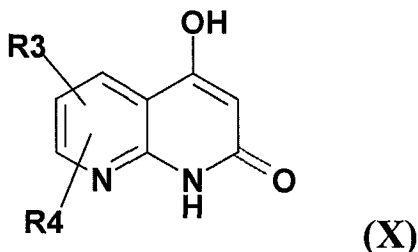
[0218] 更具体而言，以式 (VI) 的 2-氨基-3-乙酰基吡啶为原料，通过与式 (VII) 的苯甲酸芳基/杂芳基衍生物如 6-甲基吡啶-2-甲酰氯进行乙酰化反应，得到式 (VIII) 的 2-芳酰氨基-3-乙酰基吡啶如 6-甲基-吡啶-2-甲酸-(3-乙酰基-吡啶-2-基)-酰胺，将其用强碱、优选 KOBut 处理进行环化，得到式 (IX) 的 2-芳基/杂芳基-[1,8]萘啶-4-酮如 2-(6-甲基-吡啶-2-基)-1H-[1,8]萘啶-4-酮。用其中 Hal 具有如上文所定义的含义、优选 Cl 或 Br 的 SOHal<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>Hal<sub>2</sub>、POHal<sub>3</sub>和 / 或 PHal<sub>5</sub>、更优选 POCl<sub>3</sub>进行卤化，得到式 (IV-A) 的反应中间体。后者用于式 (V) 的苯胺或杂芳基胺、特别是氨基吡啶、氨基嘧啶如 4,6-二

氨基嘧啶或氨基三嗪的强碱催化的、优选 KOBut<sup>-</sup> 催化的和 / 或 Pd0<sup>-</sup> 催化的偶联, 例如在 Buchwald-Hartwig 反应中, 得到最终的 (I) 型化合物, 如 [2-(6-甲基-吡啶-2-基)-[1,8] 萘啶-4-基]-(6-甲基-嘧啶-4-基)-胺。

[0219] 在合成途径的第二项实施方案中, 式 (IV-A) 化合物可以通过包括如下步骤的另一种方法 (B) 制备:

[0220] (a) 使卤化剂与式 (X) 化合物反应,

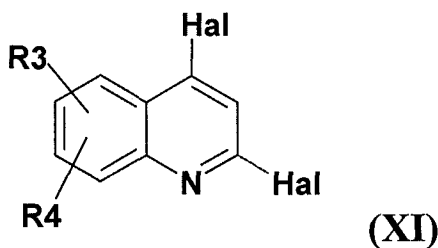
[0221]



[0222] 其中 R3 和 R4 具有如上文所定义的含义,

[0223] 得到式 (XI) 化合物,

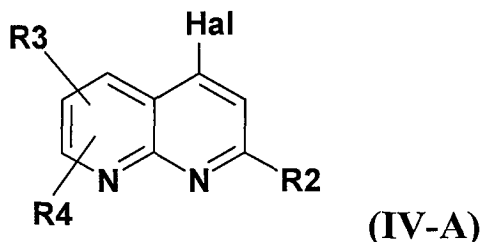
[0224]



[0225] 其中 R3、R4 和 Hal 具有如上文所定义的含义,

[0226] (b) 使式 (XI) 化合物与选自各自被具有如上文所定义的含义的 R2 取代的硼酸、硼酸酯、有机锡化合物和三氟甲磺酸硼的化合物反应, 得到式 (IV-A) 化合物,

[0227]



[0228] 其中 R2、R3、R4 和 Hal 具有如上文所定义的含义,

[0229] 和任选地,

[0230] (c) 将式 (IV-A) 化合物的碱或酸转化成其盐。

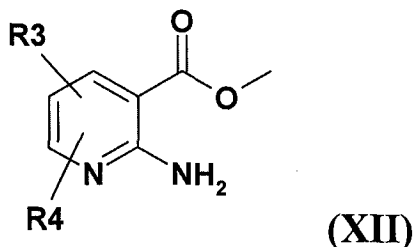
[0231] 更具体而言, 通过用一种或多种卤化剂、优选 POCl<sub>3</sub> 或 POBr<sub>3</sub> 和 / 或相应的 PHal<sub>5</sub> 处理, 将式 (X) 的 4-羟基-[1,8] 萘啶酮或其互变异构体转化为式 (XI) 的 2,4-卤代-[1,8] 萘啶, 其中 Hal 具有如上文所定义的含义。使用 Pd0 催化用硼酸或硼酸酯类型 (i) 或与有机锡化合物类型 (ii) 或三氟甲磺酸硼类型 (iii) 类似的化学物质处理式 (X) 的 2,4-二卤代-[1,8] 萘啶, 得到式 (IV-A) 的 2-芳基 / 杂芳基-4-卤代-[1,8] 萘啶。后者可以与式 (V) 的苯胺 / 杂芳基胺反应, 得到 2-芳基 / 杂芳基-4-杂芳基氨基-[1,8] 萘啶, 如 2-(2-氟,

5-氯-苯基)-4-(3-甲氧基-吡啶基)-4-氨基-[1,8] 萘啶。

[0232] 方法 (B) 的原料、包括式 (X) 化合物通常是本领域技术人员已知的, 或者它们可以容易地通过已知方法来制备。特别地, 式 (X) 化合物可以通过两种不同途径得到。在合成途径的第一项实施方案中, 式 (X) 化合物可以通过方法 (C) 制备, 该方法包括下列步骤:

[0233] (a) 使乙酰化剂与式 (XII) 化合物反应,

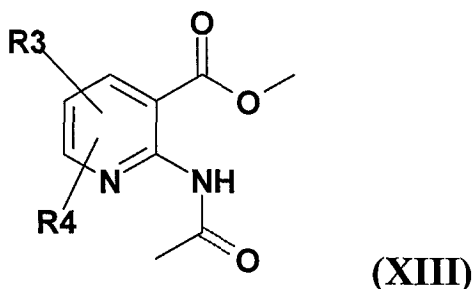
[0234]



[0235] 其中 R3 和 R4 具有如上文所定义的含义,

[0236] 得到式 (XIII) 化合物,

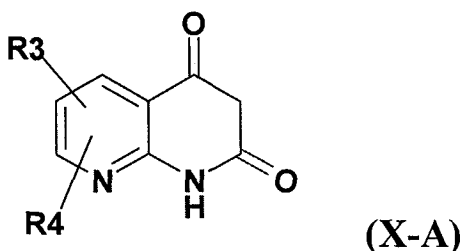
[0237]



[0238] 其中 R3 和 R4 具有如上文所定义的含义,

[0239] (b) 使式 (XIII) 化合物在碱性条件下反应, 得到式 (X) 化合物或式 (X-A) 互变异构体,

[0240]



[0241] 其中 R3 和 R4 具有如上文所定义的含义,

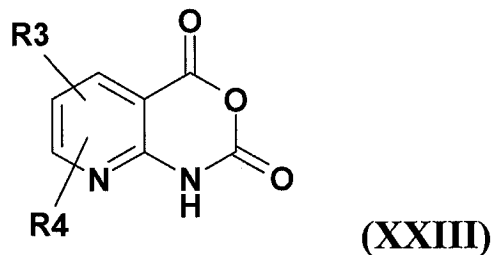
[0242] 和任选地

[0243] (c) 将式 (X-A) 化合物的碱或酸转化成其盐。

[0244] 更具体而言, 以通过酯化由烟酸制备的式 (XII) 的烟酸酯为原料, 通过与乙酰化剂、优选 AcOEt、AcCl、Ac<sub>2</sub>O、Ac-咪唑、乙酰基吗啉、Ac-CN 或乙酸在偶联 (脱水) 条件下反应, 得到式 (XIII) 的乙酰氨基烟酸酯衍生物, 其在碱性条件下、例如通过使用 KN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 在溶剂如 THF 和 / 或甲苯中进行环化, 得到式 (X) 的四氢-[1,8] 萘啶-2,4-二酮或式 (X-A) 互变异构体形式, 其如方法 B 中所述进行进一步处理。

[0245] 式 (XII) 的酯可以通过式 (XXIII) 化合物的醇解来生产,

[0246]



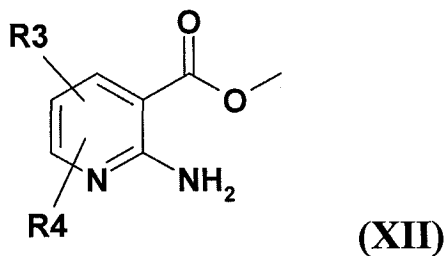
[0247] 其中 R3 和 R4 具有如上文所定义的含义，

[0248] 其可以通过光气化技术由酸生成。

[0249] 在合成途径的第二项实施方案中，式 (X) 化合物可以通过方法 (D) 来制备，该方法包括下列步骤：

[0250] (a) 使式 (XII) 化合物

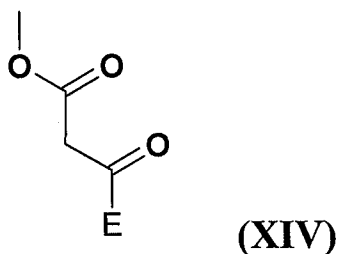
[0251]



[0252] 其中 R3 和 R4 具有如上文所定义的含义，

[0253] 与式 (XIV) 化合物反应，

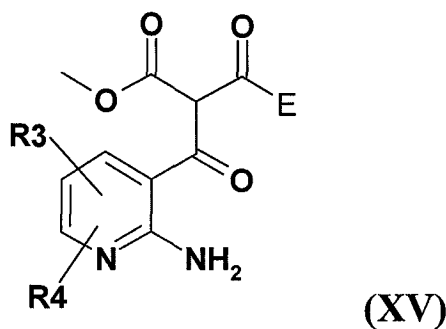
[0254]



[0255] 其中 E 表示 OY 或 NY；且 Y 具有如上文所定义的含义，

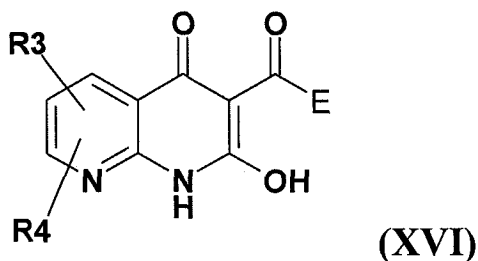
[0256] 得到式 (XV) 化合物，

[0257]



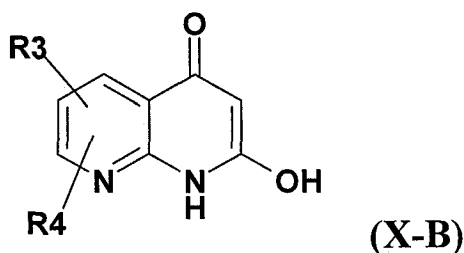
[0258] 其中 E 表示 OY 或 NY；且 Y、R3 和 R4 具有如上文所定义的含义，(b) 使式 (XV) 化合物在溶剂中和在碱性条件下反应，得到式 (XVI) 化合物，

[0259]



[0260] 其中 E 表示 OY 或 NY；且 Y、R3 和 R4 具有如上文所定义的含义，(c) 使式 (XVI) 化合物在酸性或碱性条件下反应，得到式 (X) 化合物或式 (X-B) 互变异构体，

[0261]



[0262] 其中 R3 和 R4 具有如上文所定义的含义，

[0263] 和任选地

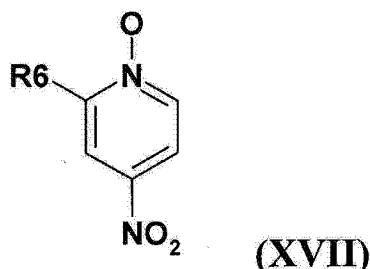
[0264] (c) 将式 (X-B) 化合物的碱或酸转化成其盐。

[0265] 更具体而言，以式 (XII) 的烟酸酯为原料，与式 (XIV) 的丙二酸衍生物在溶剂和碱的存在下反应，形成式 (XV) 的酰基丙二酸衍生物，其在碱性条件下在溶剂中环化，形成式 (XVI) 的四氢-[1,8] 萘啶-2,4-二酮-3-甲酸衍生物或其互变异构体形式。在酸或碱水解/皂化和脱羧后，形成式 (X-B) 的 2-羟基-[1,8] 萘啶-4-酮或其互变异构体，其可以如方法 B 中所述进行进一步处理。或者，式 (X)、(X-A) 和 (X-B) 的萘啶酮可以由相应的吡啶-4-基胺与丙二酸酯酰氯（即  $\text{MeO}(\text{CO})\text{CH}_2\text{COCl}$ ）或丙二酸二乙酯（即  $\text{CH}_2(\text{COOEt})_2$ ）反应、然后进行皂化、例如用 NaOH 进行皂化和进行多磷酸 (PPA) 介导的环化而获得。

[0266] 在制备式 (I) 萘啶衍生物的另一方面，式 (V) 化合物可以通过下列途径得到。在合成途径的第一项实施方案中，式 (V) 的 2-取代的 4-氨基吡啶可以通过方法 (E) 制备，该方法包括下列步骤：

[0267] (a) 使 2-溴-4-硝基-吡啶-N-氧化物与式 H-R6 的化合物反应，其中 R6 具有如上文所定义的含义，得到式 (XVII) 化合物，

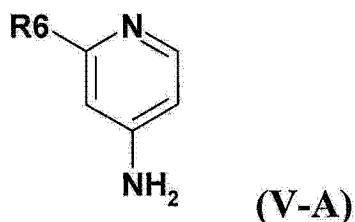
[0268]



[0269] 其中 R6 具有如上文所定义的含义，

[0270] (b) 使式 (XVII) 化合物在还原条件下反应，得到式 (V-A) 化合物，

[0271]



[0272] 其中 R6 具有如上文所定义的含义，

[0273] 和任选地

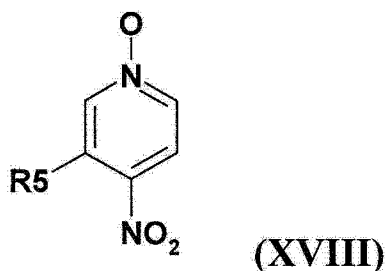
[0274] (c) 将式 (V-A) 化合物的碱或酸转化成其盐。

[0275] 更具体而言，2- 取代的 4- 氨基吡啶物质的合成从例如商购的 2- 溴 -4- 硝基 - 吡啶 -N- 氧化物开始，后者与醇、酚、胺或苯胺在碱性条件下反应，得到式 (XVIII) 化合物如醚或胺，其可以被还原成相应的式 (V-A) 的 4- 氨基吡啶衍生物。

[0276] 在合成途径的第二项实施方案中，式 (V) 的 3- 取代的 4- 氨基 - 吡啶可以通过方法 (F) 制备，该方法包括下列步骤：

[0277] (a) 使 3- 氟 -4- 硝基 - 吡啶 -N- 氧化物或相应的 3- 溴衍生物与 H-R5 的化合物反应，其中 R5 具有如上文所定义的含义，得到式 (XVIII) 化合物，

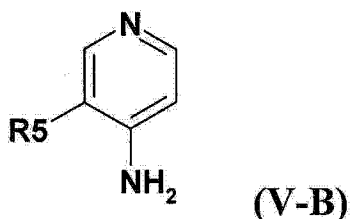
[0278]



[0279] 其中 R5 具有如上文所定义的含义，

[0280] (b) 使式 (XVIII) 化合物在还原条件下反应，得到式 (V-B) 化合物，

[0281]



[0282] 其中 R5 具有如上文所定义的含义，

[0283] 和任选地，

[0284] (c) 将式 (V-B) 化合物的碱或酸转化成其盐。

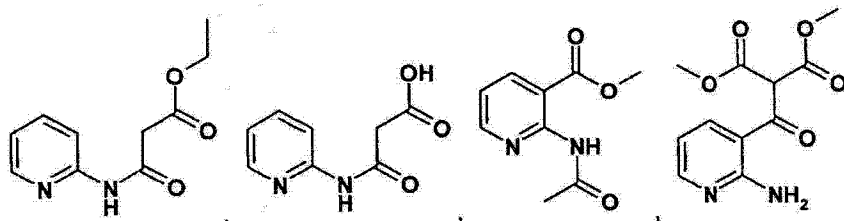
[0285] 更具体而言，3- 取代的 4- 氨基吡啶物质的合成从例如商购的 3- 氟 4- 硝基 - 吡啶 -N- 氧化物或相应的 3- 溴衍生物开始，后者与醇、酚、胺或苯胺在碱性条件下反应，得到式 (XVIII) 中间体如醚或胺，其可以被还原成相应的式 (V-B) 的 3- 取代的 4- 氨基吡啶衍生物。

[0286] 因此，任意的式 (IV)-(XVIII) 化合物可以进行纯化、作为中间产物被提供和用作制备式 (I) 化合物的原料。然而，优选式 (IV)、(V)、(IX)、(X) 和 / 或 (XI) 或其亚式的化合物作为中间产物被提供和用作制备式 (I) 化合物的原料，更优选式 (IV)、(V)、(IX) 和 /

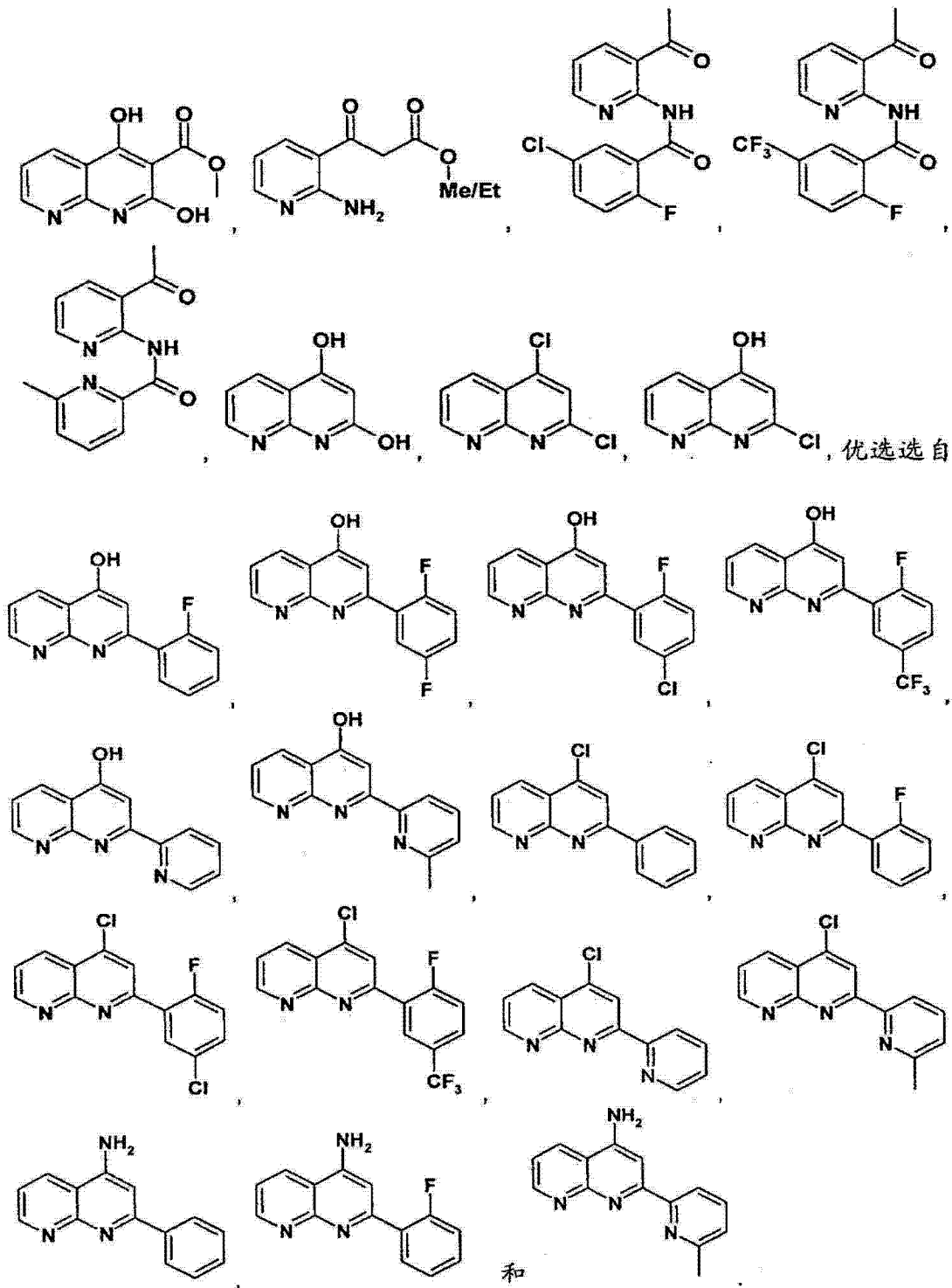


或 (XI) 或其亚式的化合物, 最优选式 (IV) 和 / 或 (V) 或其亚式的化合物。高度优选的用于生产式 (I) 化合物的模板中间体选自:

[0287]



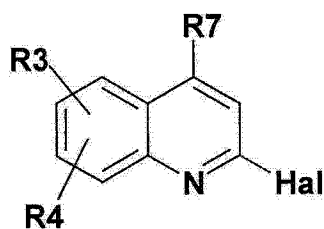
[0288]



[0289] 本发明还涉及式 (IV) 中间体化合物, 其中 R2 表示苯基或吡啶基, 它们各自可以被至少一个选自 A、Ha1、CN、NYY、OY、= O 的取代基取代; 且 R3、R4、R7、Ha1 和 Y 具有如上文所定义的含义, 条件是 (i) 如果 R7 是 OY, 则排除未取代的苯基; 和 (ii) 如果 R7 是 NYY, 则排除未取代的吡啶基。所述式 (IV) 化合物可以通过包括如下步骤的另一种方法 (B') 制备:

[0290] (a) 使选自各自被具有如上文所定义的含义的 R2 取代的硼酸、硼酸酯、有机锡化合物和三氟甲磺酸硼的化合物与式 (XI-A) 化合物反应,

[0291]

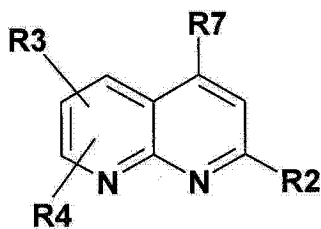


(XI-A)

[0292] 其中 R3、R4、R7 和 Hal 具有如上文所定义的含义，

[0293] 得到式 (IV) 化合物，

[0294]



(IV)

[0295] 其中 R2 表示苯基或吡啶基，它们各自可以被至少一个选自 A、Hal、CN、NYY、OY、=O 的取代基取代；且

[0296] R3、R4、R7、Hal 和 Y 具有如上文所定义的含义，条件是 (i) 如果 R7 是 OY，则排除未取代的苯基；和 (ii) 如果 R7 是 NYY，则排除未取代的吡啶基，

[0297] 和任选地

[0298] (c) 将式 (IV) 化合物的碱或酸转化成其盐。

[0299] 式 (IV) 化合物与式 (V) 化合物反应产生了式 (I) 化合物。更具体而言，可以采用强碱、优选 KOBut 或 Pd0 化学、例如在 Buchwald-Hartwig 反应中使式 (IV) 化合物与式 (V) 化合物反应，得到式 (I) 化合物。优选地，使式 (V) 的苯胺反应，得到最终的母体化合物 2-R2-4-Het-氨基-[1,8] 萘啶，其中 R2 和 Het 具有如上文所定义的含义。

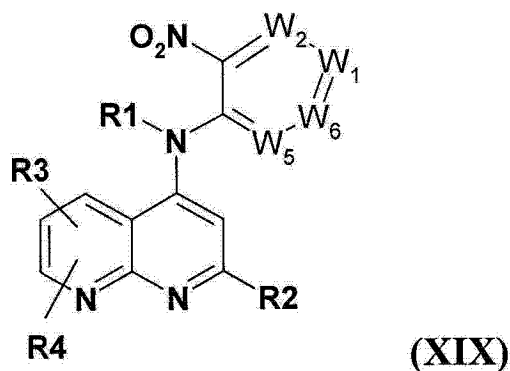
[0300] 可以对式 (I) 化合物进行修饰，如氢化或金属还原化，以除去氯，或者进入取代反应，和 / 或用酸或碱、优选用强酸转化为盐。可以获得大量论文和方法并且对于本领域技术人员而言在有机化学、化学策略和战术、合成途径、中间体保护、裂解和纯化方法、分离和表征方面是有用的。一般的化学修饰是本领域技术人员已知的。芳基的卤化或者羟基被酸、醇、酚及其互变异构体结构的卤素取代可以优选通过使用 POCl<sub>3</sub> 或 SOCl<sub>2</sub>、PCl<sub>5</sub>、SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 进行。在一些情况中，草酰氯也是有用的。温度可以在 0°C - 回流之间改变，这取决于使吡啶酮结构或羧酸或磺酸卤化的任务。时间也可以在数分钟至数小时或甚至过夜之间调整。类似地，烷基化、醚形成、酯形成、酰胺形成是本领域技术人员已知的。用芳基硼酸进行的芳基化可以在 Pd 催化剂、适宜的配体和碱、优选钠、钾或铯的碳酸盐、磷酸盐、硼酸盐的存在下进行。也可以使用有机碱如 Et<sub>3</sub>N、DIPEA 或碱性更强的 DBU。溶剂也可以在甲苯、二噁烷、THF、二甘醇二甲醚、一甘醇二甲醚、醇、DMF、DMA、NMP、乙腈、在一些情况下甚至是水以及其它溶剂之间改变。常用的催化剂如 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 或 Pd(OAc)<sub>2</sub>、Pd0 催化剂的 PdCl<sub>2</sub> 型前体已经与更有效的配体一起促进更复杂的那些。在 C-C 芳基化而不是硼酸和酯 (Stille 偶联) 中，芳基-三氟硼酸钾盐 (Suzuki-Miyaura 偶联)、有机硅烷 (Hiyama 偶联)、格氏试剂 (Kumada)、有机钯化合物 (Negishi 偶联) 和有机锡化合物 (Stille 偶联) 是有用的。这种经验可用于 N- 和

O-芳基化。可以获得大量论文和方法并且在 N-芳基化和甚至是缺电子苯胺类 (Biscoe 等人 JACS130 :6686 (2008)) 方面和使用芳基氯和苯胺类 (Fors 等人 JACS130 :13552 (2008)) 以及对于通过使用 Cu 催化和 Pd 催化进行的 O-芳基化而言对于本领域技术人员而言是有用的。

[0301] 在 3-取代的 4-氨基 N-杂芳基-[1,8] 萘啉物质的合成方法中,修饰的式 (I) 化合物可以通过方法 (G) 制备,该方法包括下列步骤:

[0302] (a) 使式 (XIX) 化合物在还原条件下反应,

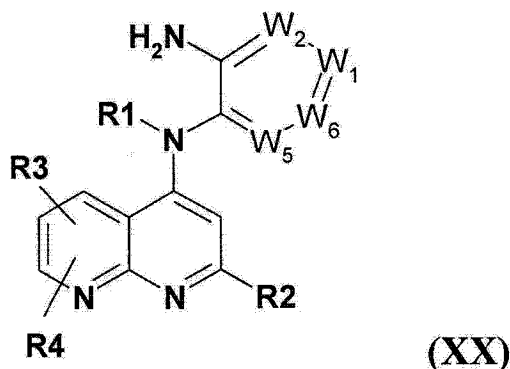
[0303]



[0304] 其中  $W_1$ 、 $W_2$ 、 $W_5$ 、 $W_6$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  和  $R_4$  具有如上文所定义的含义,

[0305] 得到式 (XX) 化合物,

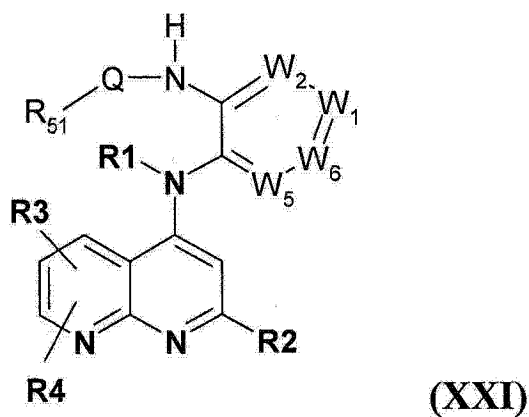
[0306]



[0307] 其中  $W_1$ 、 $W_2$ 、 $W_5$ 、 $W_6$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  和  $R_4$  具有如上文所定义的含义,

[0308] (b) 使式 (XX) 化合物在酰化条件下反应,得到式 (XXI) 化合物,

[0309]



[0310] 其中 Q 表示  $-CO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NY-CO-$ 、 $-CO-NY-$ 、 $-OCO-$ 、 $NY-SO_2$  或价键;

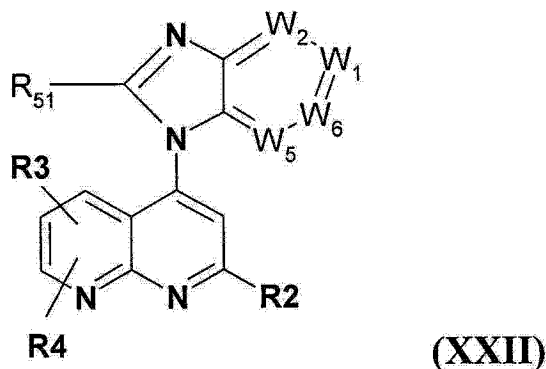
[0311] R<sub>51</sub> 表示 Y、-Alk-NYY、-Alk-OY、Het<sup>3</sup>、-CO-R<sub>2</sub> 或 -CO-Het<sup>2</sup>;且

[0312] W<sub>1</sub>、W<sub>2</sub>、W<sub>5</sub>、W<sub>6</sub>、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、Y、Alk、Het<sup>2</sup>和 Het<sup>3</sup>具有如

[0313] 上文所定义的含义,

[0314] (c) 使式 (XXI) 化合物在酰化条件下、然后在酸性条件下反应,得到式 (XXII) 化合物,

[0315]



[0316] 其中 R<sub>51</sub> 表示 Y、-Alk-NYY、-Alk-OY、Het<sup>3</sup>、-CO-R<sub>2</sub> 或 -CO-Het<sup>2</sup>;

[0317] 且

[0318] W<sub>1</sub>、W<sub>2</sub>、W<sub>5</sub>、W<sub>6</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、Y、Alk、Het<sup>2</sup>和 Het<sup>3</sup>具有如上文

[0319] 所定义的含义,

[0320] 和任选地,

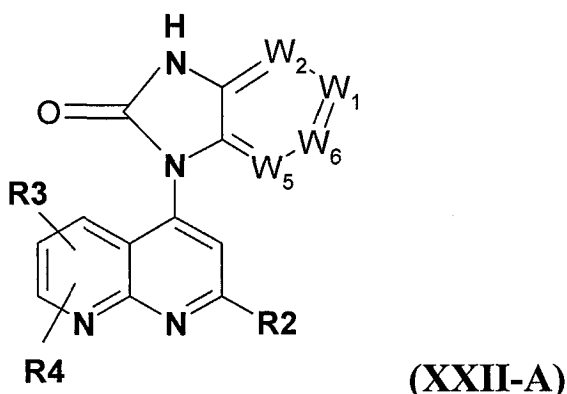
[0321] (d) 将式 (XXII) 化合物的碱或酸转化成其盐。

[0322] 更具体而言,3-硝基-吡啶-4-基-胺和类似衍生物可用于由适当的式 (IV) 中间体如 4-氯-2-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-[1,8] 萘啶在碱性条件下、例如借助于 KOBut 或在 Pd0 催化下合成式 (XIX) 的 2-R<sub>2</sub>-4-(3-硝基-吡啶-4-基氨基)-萘啶如 [2-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-[1,8] 萘啶-4-基]-(3-硝基-吡啶-4-基)-胺。在 3-硝基官能团还原后,3-氨基化合物可以进行修饰,例如烷基化、氨甲酸化、氨基磺酸化 (sulfamidated)、氨磺酰化 (sulfamoylated) 或酰化以及连续地通过采用 3-和 4-烷基的环闭合的苯并咪唑化。特别地,使式 (XX) 化合物在酰化条件下与活化羧酸衍生物、特别是氯化物、酸酐、活性酯、活化的磺酸衍生物、碳酸酯或异氰酸酯反应。然后使得到的式 (XXI) 化合物在酰化条件下与活化的羧酸衍生物反应,然后进行酸处理以环化最初形成的酰胺,得到相应的咪唑。

[0323] 或者,与碳酸衍生物、优选羰基二咪唑的闭环反应可以用于环脲合成,例如用于 1-[2-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-[1,8] 萘啶-4-基]-1,3-二氢-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-2-酮,该方法包括下列步骤:

[0324] (a) 使式 (XX) 化合物与碳酸衍生物反应,得到式 (XXII-A) 化合物,

[0325]



[0326] 和任选地

[0327] (b) 将式 (XXII-A) 化合物的碱或酸转化成其盐。

[0328] 在上述方法的最终步骤中,任选地提供式 (I) 至 (XXII) 化合物、优选式 (I) 化合物的盐。所述的本发明的化合物可以以其最终的非盐形式使用。另一方面,本发明还包括可药用盐形式的这些化合物的用途,所述可药用盐形式可以由各种有机和无机酸碱通过本领域已知的方法来衍生。本发明的化合物的可药用盐形式大部分通过常规方法制备。如果本发明的化合物含有羧基,则其适宜的盐之一可以通过使化合物与适宜的碱反应得到相应的碱加成盐来形成。这类碱例如有:碱金属氢氧化物,包括氢氧化钾、氢氧化钠和氢氧化锂;碱土金属氢氧化物,例如氢氧化钡和氢氧化钙;碱金属醇盐,例如乙醇钾和丙醇钠;和各种有机碱,例如哌啶、二乙醇胺和 N-甲基谷氨酰胺。同样包括本发明的化合物的铝盐。就本发明的一些化合物而言,可以通过用可药用有机和无机酸处理这些化合物来形成酸加成的盐,所述的有机和无机酸例如是卤化氢,例如氯化氢、溴化氢或碘化氢;其它无机酸及其相应的盐,例如硫酸盐、硝酸盐或磷酸盐等;和烷基-和单芳基磺酸盐,例如乙磺酸盐、甲苯磺酸盐和苯磺酸盐;和其它有机酸及其相应的盐,例如乙酸盐、三氟乙酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、抗坏血酸盐等。因此,本发明的化合物的可药用酸加成盐包括如下:乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、精氨酸盐 (arginate)、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸氢盐、溴化物、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、辛酸盐、氯化物、氯苯甲酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、二氢磷酸盐、二硝基苯甲酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、半乳糖二酸盐 (来自粘酸)、半乳糖醛酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、甘油磷酸盐、半琥珀酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、马尿酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、碘化物、羟乙磺酸盐、异丁酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、偏磷酸盐、甲磺酸盐、甲基苯甲酸盐、磷酸一氢盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、油酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、苯乙酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、膦酸盐、酞酸盐,但不限于此。

[0329] 对于上述方面,可以看出,可互换使用的表述“可药用盐”和“生理学可接受的盐”在本文中用于指包含作为其盐之一的形式的本发明的化合物的活性成分,特别是如果这种盐形式与活性成分的游离形式或活性成分的早先使用的任意其它盐形式相比给活性成分赋予了改善的药物动力学性质。活性成分的可药用盐形式还可以首次给该活性成分提供早先不具有的并且在体内治疗效力方面对该活性成分的药效学甚至可以具有积极影响的预期药物动力学性质。

[0330] 本发明的目的还有式 (I) 化合物和 / 或其生理学可接受的盐在抑制消耗 ATP 的蛋

白质、特别是激酶中的用途。术语“抑制”表示激酶活性的任何减小，它是基于能够与靶标激酶以做出识别的方式发生相互作用的特异性的本发明化合物的作用，可能是结合和阻断的。所述化合物的特征是对至少一种激酶的这样的高亲和力，这确保了可靠地结合、优选完全阻断激酶活性。更优选地，所述物质是单特异性的，以确保唯一和直接地识别所选的单一激酶靶标。在本发明的上下文中，术语“识别”- 不限于此 - 涉及特异性物质与靶标之间的任意类型的相互作用，特别是共价或非共价结合或缔合，例如共价键、疏水 / 亲水相互作用、范德华力、离子对、氢键、配体 - 受体相互作用等。这种缔合还可以包括其它分子如肽、蛋白质或核苷酸序列的存在。本发明的受体 / 配体 - 相互作用的特征是高亲和力、高选择性和最小的或甚至是没有与其它靶分子的交叉反应性以排除对所治疗对象的不健康的和有害的影响。

[0331] 在本发明的一项实施方案中，激酶属于酪氨酸激酶和丝氨酸 / 苏氨酸激酶。在本发明的一项优选实施方案中，激酶选自 TGF- $\beta$ 、PDK1、Met、PKD1、MINK1、SAPK2- $\alpha$ 、SAPK2- $\beta$ 、MKK1、GCK、HER4、ALK1、ALK2、ALK4、ALK5 和 II 型 TbR。更优选抑制丝氨酸 / 苏氨酸激酶。最优选抑制的激酶是 TGF- $\beta$  受体激酶。

[0332] 如果化合物的浓度总计小于 10  $\mu$ M、优选小于 1  $\mu$ M、更优选小于 0.1  $\mu$ M，则激酶尤其是得到半数抑制。这种浓度也称作 IC<sub>50</sub>。

[0333] 本发明的化合物优选显示出有利的生物活性，这易于在基于酶的测定法中证实，例如如本文所述的测定法。在这种基于酶的测定法中，本发明的化合物优选显示出和导致抑制作用，这通常以适宜范围、优选在微摩尔范围、更优选在纳摩尔范围的 IC<sub>50</sub>值记录。

[0334] 如本文所述，这些信号传导途径涉及各种疾病。因此，本发明的化合物可用于通过与一种或多种所述信号传导途径相互作用来预防和 / 或治疗依赖于所述信号传导途径的疾病。因此，本发明涉及作为本文所述的信号传导途径、特别是 TGF- $\beta$  信号传导途径的促进剂或抑制剂、优选抑制剂的本发明的化合物。

[0335] 宿主或患者可属于任意哺乳动物种属，例如灵长类，特别是人；啮齿类动物，包括小鼠、大鼠和仓鼠；兔；马；牛；狗；猫等。动物模型是实验研究所关注的，为人类疾病的治疗提供了模型。

[0336] 可以通过体外试验测定特定细胞对用本发明的化合物进行处理的敏感性。通常，将细胞培养物与不同浓度的本发明的化合物合并达足以允许活性剂诱导细胞死亡或抑制迁移的时间，通常为约 1 小时至 1 周。可以使用来自活检样品的培养细胞进行体外测试。然后对处理后剩余的活细胞进行计数。

[0337] 为了鉴定信号转导途径和为了检测不同信号转导途径之间的相互作用，不同的科学家已经开发了适宜的模型或模型系统，例如细胞培养物模型（例如 Khwaja 等人，EMBO，1997，16，2783-93）和转基因动物模型（例如 White 等人，Oncogene，2001，20，7064-7072）。为了确定信号转导级联中的某些阶段，可以使用相互作用的化合物以便对信号进行调控（例如 Stephens 等人，Biochemical J.，2000，351，95-105）。在动物和 / 或细胞培养物模型中或在本申请所述的临床疾病中，本发明的化合物还可用作测试激酶依赖性信号转导途径的试剂。

[0338] 测定激酶活性是本领域技术人员熟知的技术。在文献（例如 Campos-González，R. 和 Glenney，Jr.，J. Biol. Chem. 267，第 14535 页）中描述了使用底物如组蛋

白（例如 Alessi 等人，FEBS Lett. 1996, 399, 3, 第 333-338 页）或碱性髓鞘蛋白测定激酶活性的通用试验系统。

[0339] 为了鉴定激酶抑制剂，可利用各种测定系统。在亲近闪烁分析法 (Sorg 等人，J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) 和闪板测定法中，使用  $\gamma$ ATP 测定了作为底物的蛋白质或肽的放射性磷酸化。在抑制性化合物存在下，可检测到放射性信号减少或根本检测不到放射性信号。此外，均匀时间分辨荧光共振能量转移 (FRET) 和荧光偏振 (FP) 技术也适合用作测定方法 (Sills 等人，J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214)。其它非放射性 ELISA 测定法使用特异性磷酸 - 抗体 (磷酸 -AB)。磷酸 -AB 仅结合磷酸化底物。可以根据化学发光使用过氧化物酶耦联的抗 - 绵羊第二抗体检测这种结合。

[0340] 本说明书上述段落的用途可以在体外或体内模型中进行。可以通过本说明书上下文中所述的技术来监测抑制。体外用途优选适用于患有癌症、肿瘤生长、转移灶生长、纤维化、再狭窄、HIV 感染、神经变性障碍如阿尔茨海默病、动脉粥样硬化、炎症以及创伤愈合、血管生成、心血管系统、骨、CNS 和 / 或 PNS 的障碍的人的样品。数种具体化合物 / 或其衍生物的测试能够选择最适宜于治疗人类受治疗者的活性成分。根据体外数据有利地预先调整所选择的衍生物的体内剂量比例以适应各个受治疗者的激酶敏感性和 / 或疾病严重性。因此，治疗效率显著提高。而且，本说明书中有关式 (I) 化合物及其衍生物在生产用于预防性或治疗性处置和 / 或监测的药剂中的用途的随后教导被视为是有效的和适用的，并且不限于化合物在抑制激酶活性中的用途，如果便利的话。

[0341] 本发明还涉及包含至少一种本发明的化合物和 / 或其可药用的衍生物、盐、溶剂合物和立体异构体、包括其所有比例的混合物以及任选包含赋形剂和 / 或佐剂的药剂。

[0342] 在本发明的含义中，“佐剂”表示如果同时、同时期或依次施用的话能够使得产生对本发明的活性成分的特定响应、使其强化或改变的每种物质。已知用于注射溶液的佐剂例如有：铝复合物，例如氢氧化铝或磷酸铝；皂草苷，例如 QS21、胞壁酰二肽或胞壁酰三肽；蛋白质，例如  $\gamma$  - 干扰素或 TNF、M59、角鲨烯或多元醇。

[0343] 因此，本发明还涉及包含作为活性成分的有效量的至少一种式 (I) 化合物和 / 或其生理学可接受的盐连同药学上可耐受的佐剂的药物组合物。

[0344] 本发明含义中的“药剂”、“药物组合物”或“药物制剂”是医药领域中的任意物质，其包含一种或多种式 (I) 化合物或其制备物并且可以用于患有与激酶活性相关的疾病的患者的预防、治疗、随访或出院后医疗，其方式是至少可以暂时地建立生物体的总体病症或特定区域的病症的病原学改变。

[0345] 此外，所述的活性成分可以单独与其它治疗组合给予。通过在药物组合物中使用一种以上的化合物可以实现协同作用，即，式 (I) 化合物与至少另一种作为活性成分的活性剂组合，所述另一种活性剂是另一种式 (I) 化合物或具有不同结构骨架的化合物。可以同时或依次使用所述的活性成分。

[0346] 本发明的化合物适宜于与已知的抗癌药联用。这些已知的抗癌药包括如下：(1) 雌激素受体调节剂；(2) 雄激素受体调节剂；(3) 类视色素受体调节剂；(4) 细胞毒性剂；(5) 抗增殖剂；(6) 异戊二烯蛋白转移酶抑制剂；(7) HMG-CoA 还原酶抑制剂；(8) HIV 蛋白酶抑制剂；(9) 逆转录酶抑制剂；和 (10) 另外的血管生成抑制剂。本发明的化合物特别适宜于



与放射治疗同时给予。本领域已经描述了抑制 VEGF 与放射治疗组合的协同作用（参见 WO 00/61186）。

[0347] 本发明还涉及由单独药包组成的套盒（药盒），所述单独药包是有效量的本发明的化合物和 / 或其可药用的盐、衍生物、溶剂合物和立体异构体、包括其所有比例的混合物和有效量的其它药物活性成分的单独药包。该套盒包含适宜的容器，如盒、单个瓶、袋或安瓿。该套盒可以包含例如单独的安瓿，每个安瓿含有有效量的本发明的化合物和 / 或其可药用的盐、衍生物、溶剂合物和立体异构体、包括其所有比例的混合物以及有效量的其它药物活性成分，为溶解或冷冻干燥的形式。

[0348] 药物制剂可适用于经由任意预期的适宜方法进行施用，例如经口（包括含服或舌下）、直肠、鼻、局部（包括含服、舌下或透皮）、阴道或胃肠道外（包括皮下、肌内、静脉内或真皮内）方法。该类制剂可以用药理学领域中已知的所有方法通过例如将活性成分与赋形剂或佐剂合并来制备。

[0349] 使用常用的固体或液体载体、稀释剂和 / 或添加剂和用于药物工程化的常用佐剂以适宜的剂量按照已知方式生产了本发明的药物组合物。与活性成分合并产生单一剂量形式的赋形剂材料的量根据所治疗的宿主和特定给药方式的不同而改变。适宜的赋形剂包括适宜于不同给药途径如经肠（例如口服）、胃肠道外或局部施用和与式 (I) 化合物或其盐反应的有机或无机物质。适宜的赋形剂的实例是水、植物油、苯醇、亚烷基二醇、聚乙二醇、甘油三醋酸酯、明胶、碳水化合物如乳糖或淀粉、硬脂酸镁、滑石粉和凡士林。

[0350] 适于口服施用的药物制剂可以以独立单位的形式进行施用，所述的独立单位例如有胶囊剂或片剂；散剂或颗粒；在水性或非水性液体中的溶液或混悬剂；可食用泡沫或泡沫食品；或水包油型液体乳剂或油包水型液体乳剂。

[0351] 适于胃肠道外施用的药物制剂包括：水性和非水性无菌注射溶液，其包含抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和溶质，由此使得制剂与所治疗接受者的血液等张；以及水性和非水性无菌混悬剂，其可以包含混悬介质和增稠剂。制剂可以在单剂量或多剂量容器、例如密封安瓿和小瓶中施用，以冷冻干燥（冻干）状态储存，以便仅需在临用前加入无菌载体液体如注射用水。按照处方制备的注射溶液和混悬剂可以由无菌粉末、颗粒和片剂制备。

[0352] 不言而喻，除了上面特定提及的组分外，制剂还可以包含本领域中该特定类型制剂中常用的其它物质；因此，例如，适于口服施用的制剂可以包含矫味剂。

[0353] 在本发明的一项优选实施方案中，通过口服或胃肠道外、更优选通过口服给予药物组合物。特别地，以水溶性形式、例如可药用盐形式（意指包括酸加成盐和碱加成盐）提供活性成分。此外，式 (I) 化合物及其盐可以被冷冻干燥，所得的冷冻干燥物例如用于生产注射用制剂。所示制剂可以被灭菌和 / 或可以包含辅助物质如载体蛋白（例如血清白蛋白）、滑润剂、防腐剂、稳定剂、填充剂、螯合剂、抗氧化剂、溶剂、粘合剂、助悬剂、润湿剂、乳化剂、盐（用于影响渗透压）、缓冲物质、着色剂、矫味剂和一种或多种另外的活性物质如一种或多种维生素。添加剂是本领域熟知的，它们可用于不同制剂中。

[0354] 术语“有效量”或“有效剂量”或“剂量”在本文中可以互换使用，表示对疾病或病理学病症具有预防或治疗相关效应的药物化合物的量，即，在组织、系统、动物或人中导致所寻求或期望的、例如研究人员或医师所寻求或预期的生物学或医学响应的药物化合物的量。“预防效应”减少了发生疾病的可能性，或者甚至阻止了疾病发作。“治疗相关效应”以

一定程度缓解了疾病的一种或多种症状或者完全或部分地使一种或多种与疾病或病理学病症相关或是其病因的生理学或生物化学参数恢复至正常。此外,表述“治疗有效量”表示与相应的未接受该量的受治疗者相比具有如下结果的量:疾病、综合征、病症、不适、障碍或副作用的改善的治疗、愈合、阻止或消除,或者还有疾病、不适或障碍的进展的降低。表述“治疗有效量”还包括有效增加正常生理功能的量。

[0355] 用于施用本发明的药物组合物的各个剂量或剂量范围足够高以达到预期的减轻上述疾病、癌症和/或纤维化疾病的症状的预防或治疗效应。可以理解,针对任何特定人的具体剂量水平、频率和施用期将依赖于各种因素,包括所用具体化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、施用时间和途径、排泄速率、药物组合和施用具体治疗的特定疾病的严重性。采用熟知的方式和方法,本领域技术人员可以作为常规实验确定确切的剂量。本说明书的在先教导是有效的和适用的,并且不限于包含式(I)化合物的药物组合物,如果便利的话。

[0356] 药物制剂可以以每个剂量单位包含预定量的活性成分的剂量单位形式进行施用。制剂中预防性或治疗性活性成分的浓度可以为约0.1-100wt%。优选式(I)化合物或其可药用盐以约0.5-1000mg、更优选1-700mg、最优选5-100mg/剂量单位的剂量进行施用。通常,该剂量范围适于总日剂量掺入。换言之,日剂量优选为约0.02-100mg/kg体重。然而,每位患者的具体剂量取决于各种因素,如已经在本说明书中描述的那样(例如取决于所治疗的病症、施用方法和患者的年龄、体重和情况)。优选的剂量单位制剂是包含上述日剂量或部分剂量或其相应分数的活性成分的那些。此外,这类药物制剂可以采用药学领域广泛已知的方法来制备。

[0357] 虽然本发明的化合物的治疗有效量最终必须由治疗医师或兽医根据许多因素(例如动物年龄和体重、需要治疗的确切病症、病症严重性、制剂的性质和施用方法)来确定,但是本发明的化合物治疗瘤形成生长如结肠癌或乳癌的有效量一般为0.1-100mg/kg接受者(哺乳动物)体重/天,特别典型地是1-10mg/kg体重/天。因此,对于体重为70kg的成年哺乳动物而言实际用量通常为70-700mg,该量可以作为单剂量/天施用,或者通常以部分剂量(例如2、3、4、5或6个部分剂量)/天施用以便总日剂量相同。可以作为本发明的化合物自身的有效量的分数确定盐或溶剂合物或其生理功能衍生物的有效量。可以断定,类似的剂量适宜于治疗上文提到的其它病症。

[0358] 本发明的药物组合物可以用作人和兽医学中的药剂。根据本发明,式(I)化合物和/或其生理学盐适宜于预防性或治疗性处置和/或监测由激酶活性导致、介导和/或传播的疾病。特别优选所述疾病选自癌症、肿瘤生长、转移灶生长、纤维化、再狭窄、HIV感染、神经变性障碍、动脉粥样硬化、炎症以及创伤愈合、血管生成、心血管系统、骨、CNS和/或PNS的障碍。应理解,本发明的保护范围包括化合物的宿主。

[0359] 特别优选治疗和/或监测肿瘤和/或癌症疾病。肿瘤优选选自鳞状上皮、膀胱、胃、肾、头、颈、食道、宫颈、甲状腺、肠、肝、脑、前列腺、泌尿生殖道、淋巴系统、喉和/或肺的肿瘤。

[0360] 肿瘤还优选选自肺腺癌、小细胞肺癌、胰腺癌、胶质母细胞瘤、结肠癌和乳癌。此外优选治疗和/或监测血液和免疫系统肿瘤,更优选治疗和/或监测选自急性髓样白血病、慢性髓样白血病、急性淋巴性白血病和/或慢性淋巴性白血病的肿瘤。这类肿瘤也可以指定

为本发明含义中的癌症。

[0361] 在本发明的一项更优选实施方案中,上文提到的肿瘤是实体瘤。

[0362] 在本发明的另一项优选实施方案中,应用式 (I) 化合物来分别预防性或治疗性处置和 / 或监测逆转录病毒疾病或者制备用于预防性或治疗性处置和 / 或监测逆转录病毒疾病的药剂,所述的逆转录病毒疾病优选是逆转录病毒免疫性疾病,更优选 HIV 感染。可以施用该物质以减少感染可能性或预先防止哺乳动物感染逆转录病毒和疾病发作或者治疗由该传染物导致的疾病。特别地,可以减少和 / 或防止病毒内活动的后期阶段。预防接种的目的是减少感染可能性或者防止单一病毒典型物渗入例如创伤后感染逆转录病毒,从而使随后的病毒传播被确实地减少或甚至完全失活。如果患者已经感染,则进行治疗性施用以便存在于体内的逆转录病毒失活或终止其传播。通过应用本发明的化合物可以成功地抗击大量的逆转录病毒疾病,特别是 HIV 导致的 AIDS。

[0363] 本发明的嘌呤化合物还可用于对抗选自如下的疾病:心血管疾病、肾脏疾病、肝病、与肺纤维化相关的综合征、胶原血管病、眼病、真皮中过度或肥厚性瘢痕形成、胃肠道紊乱、腹膜慢性瘢痕形成、神经性病症、关节病、得益于肺功能改善的疾病和来自促炎应答、纤维增生应答或它们两者的疾病。

[0364] 本发明还涉及式 (I) 化合物和 / 或其生理学可接受的盐在预防性或治疗性处置和 / 或监测由激酶活性导致、介导和 / 或传播的疾病中的用途。此外,本发明涉及式 (I) 化合物和 / 或其生理学可接受的盐在生产用于预防性或治疗性处置和 / 或监测由激酶活性导致、介导和 / 或传播的疾病的药剂中的用途。式 (I) 化合物和 / 或其生理学可接受的盐还可以用作制备其它药物活性成分的中间体。药剂优选以非化学方式制备,例如通过在适宜的剂型中合并活性成分与至少一种固体、流体和 / 或半流体载体或赋形剂和任选地与一种或多种活性物质组合。

[0365] 在本发明的另一项实施方案中,式 (I) 化合物和 / 或其生理学可接受的盐用于生产预防性或治疗性处置和 / 或监测实体瘤的联用制剂,其中联用制剂包含有效量的选自如下的活性成分:(1) 雌激素受体调节剂;(2) 雄激素受体调节剂;(3) 类视色素受体调节剂;(4) 细胞毒性剂;(5) 抗增殖剂;(6) 异戊二烯蛋白转移酶抑制剂;(7) HMG-CoA 还原酶抑制剂;(8) HIV 蛋白酶抑制剂;(9) 逆转录酶抑制剂;和 (10) 另外的血管生成抑制剂。

[0366] 在疾病发作一次或数次之前或之后可以给予本发明的式 (I) 化合物作为治疗起作用。上文提到的本发明的用途的医药产品特别地用于治疗性治疗。治疗相关效应以一定程度缓解了自身免疫性疾病的一种或多种症状或者完全或部分地使一种或多种与疾病或病理学病症相关或是其病因的生理学或生物化学参数恢复至正常。监测被视为是治疗的一种类型,条件是在分离的间隔给予化合物,例如为了加强应答和完全根除疾病的病原体和 / 或症状。可以应用相同化合物或不同化合物。药剂还可以用于减少发生疾病的可能性甚至是预先防止与激酶活性增加相关的疾病发生或治疗产生的和持续的症状。本发明所涉及的疾病优选有癌症和 / 或纤维化疾病。在本发明的含义中,如果受治疗者具有上文提到的生理学或病理学病症的任意先决条件如家族素因、遗传缺陷或早先发生的疾病,则预防性治疗是适当的。本说明书中有关药物组合物的早先教导是有效的和适用的,并且不限于式 (I) 化合物及其盐在生产用于预防和/或治疗所述疾病的药剂和 / 或联用制剂中的用途。

[0367] 本发明的另一个目的是提供治疗由激酶活性导致、介导和 / 或传播的疾病的方

法,其中给需要该治疗的哺乳动物施用有效量的至少一种式(I)化合物和/或其生理学可接受的盐。优选的治疗是口服或胃肠道外施用。通过式(I)化合物治疗患有癌症、肿瘤生长、转移灶生长、纤维化、再狭窄、HIV感染、神经变性障碍、动脉粥样硬化、炎症以及创伤愈合、血管生成、心血管系统、骨、CNS和/或PNS的障碍的患者或者基于现有的先决条件具有发生该疾病或障碍的风险的人在这些个体中改进了全身健康状态和改善了症状。本发明的方法特别适宜于治疗实体瘤。在该方法的一项优选实施方案中,将使用本发明的化合物进行的治疗与放射治疗组合。甚至更优选地,将治疗有效量的式(I)化合物与放射治疗和其它来自如上文所定义的(1)-(10)组的化合物组合。已经描述了抑制VEGF与放射治疗组合的协同作用。本发明的早先教导及其实施方案是有效的和适用的,并且不限于该治疗方法,如果便利的话。

[0368] 在本发明的范围内,首次提供了新的式(I)的杂芳基-[1,8]萘啶化合物。本发明的化合物强地和/或选择性地靶向消耗ATP的蛋白质如激酶、特别是TGF- $\beta$ 受体激酶。式(I)化合物及其衍生物的特征是高特异性和稳定性;低生产成本和便利的操作。这些特征形成了其中包括了缺少交叉反应活性的可重现作用的基础以及与它们的匹配靶标结构的可靠及安全的相互作用的基础。本发明还包括本发明的杂芳基氨基萘啶衍生物在抑制、调节和/或调控激酶、尤其是TGF- $\beta$ 受体激酶的信号级联中的用途,它们可以有利地用作研究和/或诊断工具。

[0369] 而且,含有所述化合物的药剂和药物组合物以及所述化合物在治疗激酶介导的病症中的用途对于宽范围治疗而言是有前景的新手段,其导致人和动物的症状直接和立即减少。这种作用对于单独或与其它抗癌、抗炎或抗纤维化治疗组合来有效地对抗数种疾病如癌症、炎症和/或纤维化疾病是特别有利的。除上文提到的临床特征外,式(I)化合物、其盐、异构体、互变异构体、对映异构体形式、非对映异构体、外消旋物、衍生物、前药和/或代谢物还可用于诊断和治疗由TGF- $\beta$ 激酶信号传导产生的、特别是与所欲抑制的细胞增殖和细胞迁移相关的任意疾病。将低分子量抑制剂单独地和/或与诊断任意治疗方法如手术、免疫治疗、放射治疗和/或化学治疗的有效性的物理测定组合地应用;后者指具有作为单一-和/或靶上/脱靶组合治疗的任意NME(即NCE和/或NBE)的靶向治疗。

[0370] 由于本发明的化合物出人意料地强地和/或选择性地抑制通过将磷酸基团由ATP转移至蛋白质来调节细胞过程的酶,它们可以有利地以低于现有技术中效力或选择性较低的其它抑制剂的剂量进行施用,而仍然达到等同的或甚至是较优的预期生物效应。此外,这种剂量减少可以有利地导致医学不良反应减少或甚至没有医学不良反应。此外,本发明的化合物的高抑制选择性可以转化成其自身的不希望的副作用减少,无论所应用的剂量如何。

[0371] 本文引用的全部参考文献引入本发明的公开内容作为参考。

[0372] 应理解,本发明不限于本文所述的具体化合物、药物组合物、用途和方法,因为这样的内容当然可以改变。还应理解,本文所用的术语仅仅是为了描述具体的实施方案,而不是为了限制本发明的范围,本发明的范围仅由所附的权利要求书来限定。如本文、包括所附权利要求书中所用的措词的单数形式如措辞本身、“一种”、“该”等包括其相应的复数称谓,上下文另有明确地指示除外。因此,例如,称谓“化合物”包括一种或多种不同的化合物,称谓“方法”包括本领域技术人员已知的等同步骤和方法的称谓,以此类推。除非另有定义,

否则本文所用的全部技术和科学术语具有与本发明所属技术领域的普通技术人员通常所理解的那些相同的含义。

[0373] 说明书中详细描述了对于本发明而言必需的技术。未详细描述的其他技术是本领域技术人员熟知的已知标准方法,或者所述的技术更详细地在引用的参考文献、专利申请或标准文献中进行了记载。尽管在本发明的实施或测试中可以使用与本文所述那些类似或等同的方法和材料,但是下文描述了适宜的实施例。通过解释说明而非限制的方式提供了下列实施例。在实施例中,使用未损害活性(无论何时实施)的标准试剂和缓冲剂。特别地解释这些实施例以便它们不限于明确显示的特征组合,但是所示例的特征可以不受限制地再次组合,如果解决本发明的技术问题我的话。

[0374] 在下列实施例中,“常规后处理”指:如果必要的话,加入水;如果必要的话,将 pH 调整至 2-10,这取决于终产物的构成,用乙酸乙酯或二氯甲烷萃取混合物,分离各相,有机相经硫酸钠干燥并蒸发,产物通过硅胶色谱法和/或通过结晶进行纯化。Rf 值在硅胶上测定。洗脱剂为乙酸乙酯/甲醇 9:1。

[0375] LC-MS 方法 A/LC-系统 2

[0376] 质谱:MH<sup>+</sup>;Agilent 仪器系列 1100;正离子电喷雾模式;扫描 85-1000m/z;通过可变电压碎裂;气体温度 300°C;Solvents Lichrosolv quality Merck KGaA

[0377] LC 柱:Chromolith Speed ROD RP-18e,50x4.6mm<sup>2</sup>

[0378] 洗脱剂 A:三氟乙酸在水中的 0.1%溶液

[0379] 洗脱剂 B:三氟乙酸在乙腈中的 0.1%溶液

[0380] 梯度:4%-100%溶剂 B,2.6 分钟内

[0381] 流速:2.4ml/min

[0382] UV 检测:220nm

[0383] LC-MS 方法 B/LC-系统 1

[0384] 质谱:MH<sup>+</sup>;Agilent 仪器系列 1100;正离子电喷雾模式;扫描 85-1000m/z;通过可变电压碎裂;气体温度 300°C;Solvents Lichrosolv quality Merck KGaA

[0385] LC 柱:Chromolith Speed ROD RP-18e,50x4.6mm<sup>2</sup>

[0386] 洗脱剂 A:甲酸在水中的 0.05%溶液

[0387] 洗脱剂 B:甲酸在乙腈中的 0.04%溶液

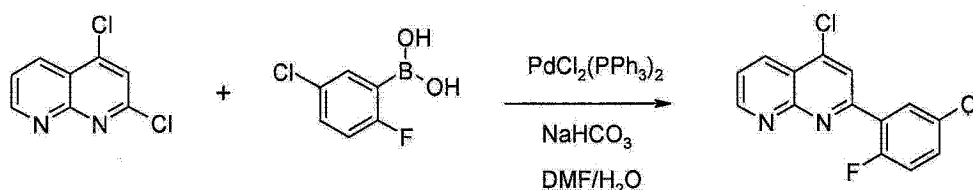
[0388] 梯度:4%-100%溶剂 B,2.8 分钟内 + 洗涤后 0.5min100% B

[0389] 流速:2.4ml/min

[0390] UV 检测:220nm

[0391] 实施例 1:4-氯-2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]萘啶的合成

[0392]



[0393] 将 9.95g(50.0mmol)2,4-二氯-[1,8]萘啶(Koller, Chemische Berichte60:407(1927)所述)、8.72g(50.0mmol)5-氯-2-氟苯基硼酸和 5.04g(60.0mmol)碳酸氢钠在

100ml DMF 和 50ml 水中的溶液在氮气气氛中加热至 80℃。加入 701mg (1.0mmol) 双-(三苯膦)-氯化钯 (II), 将混合物在 80℃ 搅拌 16 小时。将水加入到反应混合物中, 过滤出沉淀, 真空干燥, 从 2-丙醇中重结晶。得到 4-氯-2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8] 萘啶, 为淡黄色结晶; HPLC-MS : 2.49 分钟, [M+H] 293.

[0394]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  [ppm] = 9.14 (dd,  $J = 4.2, 1.9, 1\text{H}$ ), 8.56 (dd,  $J = 8.3, 1.9, 1\text{H}$ ), 8.37 (dd,  $J = 6.8, 2.7, 1\text{H}$ ), 8.10 (d,  $J = 1.6, 1\text{H}$ ), 7.56 (dd,  $J = 8.4, 4.2, 1\text{H}$ ), 7.36 (ddd,  $J = 8.7, 4.2, 2.8, 1\text{H}$ ), 7.10 (dd,  $J = 10.9, 8.8, 1\text{H}$ ).

[0395] 类似地生产了下列化合物:

[0396] 4-氯-2-(2-氟-苯基)-[1,8] 萘啶; HPLC-MS : 2.30min, [M+H] 259;

[0397] 4-氯-2-(4-氟-苯基)-[1,8] 萘啶; HPLC-MS : 2.29min, [M+H] 259;

[0398] 4-氯-2-(3-氯-苯基)-[1,8] 萘啶; HPLC-MS : 2.44min, [M+H] 275;

[0399] 4-氯-2-(3-三氟甲基-苯基)-[1,8] 萘啶; HPLC-MS : 2.49min, [M+H] 309;

[0400] 4-氯-2-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-[1,8] 萘啶; HPLC-MS : 2.52min, [M+H] 327;

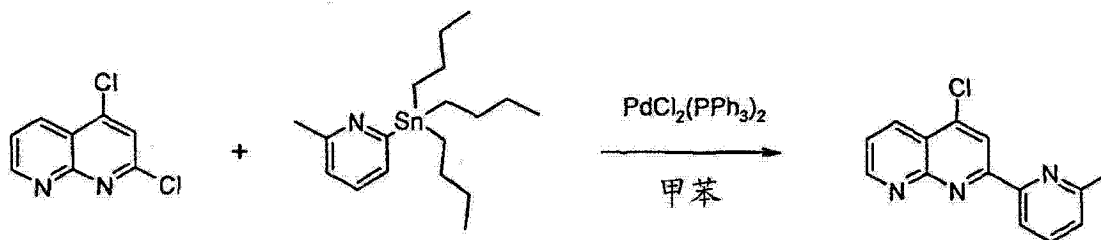
[0401] 4-氯-2-(2,4,5-三氟-苯基)-[1,8] 萘啶; HPLC-MS : 2.45min, [M+H] 295;

[0402] 4-氯-2-(2-氟-5-三氟甲氧基-苯基)-[1,8] 萘啶; HPLC-MS : 2.63min, [M+H] 343;

[0403] 4-氯-2-(2,5-二氟-苯基)-[1,8] 萘啶; HPLC-MS : 2.32min, [M+H] 277.

[0404] 实施例 2 : 4-氯-2-(6-甲基吡啶-2-基)-[1,8] 萘啶的合成

[0405]



[0406] 将 1.69g (8.47mmol) 2,4-二氯-[1,8] 萘啶和 3.24g (8.47mmol) 6-甲基-2-(三丁基甲硅烷基)-吡啶在 8.5ml 甲苯中的溶液在氮气气氛中加热至 80℃。然后加入 178mg (0.254mmol) 双-(三苯膦)-氯化钯 (II)。将混合物在 80℃ 搅拌 16 小时, 然后用冰浴冷却至 0℃。过滤出沉淀, 用冰冷的甲苯和石油醚洗涤, 真空干燥。得到 4-氯-2-(6-甲基吡啶-2-基)-[1,8] 萘啶, 为灰色粘结针状物; HPLC-MS : 2.25min, [M+H] 256.

[0407]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  [ppm] = 2.71 (s, 3H), 7.29 (d,  $J = 7.3\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 7.61 (dd,  $J_1 = 8.3\text{Hz}, J_2 = 4.1\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 7.80 (t,  $J = 7.7\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 8.66 (dd,  $J_1 = 8.1\text{Hz}, J_2 = 2.0\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 8.67 (d,  $J = 7.8\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 8.9 (s, 1H), 9.2 (dd,  $J_1 = 4.1\text{Hz}, J_2 = 1.9\text{Hz}, 1\text{H}$ ).

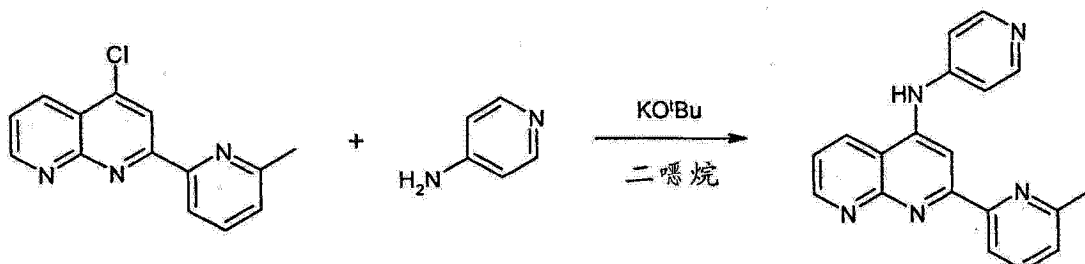
[0408] 类似地生产了下列化合物:

[0409] 4-氯-2-吡啶-2-基-[1,8] 萘啶; HPLC-MS : 1.99min, [M+H] 243;

[0410] 4-氯-2-吡啶-2-基-[1,8] 萘啶; HPLC-MS : 2.06min, [M+H] 242.

[0411] 实施例 3 : 2-(6-甲基吡啶-2-基)-[1,8] 萘啶-4-基]-吡啶-4-基-胺 (编号 03) 的合成

[0412]



[0413] 向保持在 80℃ 的 189mg (0.739mmol) 4-氯-2-(6-甲基吡啶-2-基)-[1,8]萘啶和 76.5mg (0.813mmol) 4-氨基吡啶在 2ml 二噁烷中的溶液中加入 174mg (1.55mmol) 叔丁醇钾, 在该温度再搅拌 30 分钟。将反应混合物冷却至环境温度, 加入水。过滤出沉淀, 用水洗涤, 通过使用水/乙腈的制备型 HPLC 纯化。得到 [2-(6-甲基吡啶-2-基)-[1,8]萘啶-4-基]-吡啶-4-基-胺, 为浅黄色结晶; HPLC-MS: [M+H] 314.

[0414]  $^1\text{H-NMR}$  ( $d^6$ -DMSO):  $\delta$  [ppm] = 2.57 (s, 3H), 7.35 (d,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 2H), 7.41 (d,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.65 (dd,  $J_1 = 8.2\text{Hz}$ ,  $J_2 = 4.1\text{Hz}$ , 1H), 7.93 (t,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 1H), 8.43 (d,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 1H), 8.46 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.74 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 9.12 (m, 1H), 9.96 (bs, 1H).

[0415] 将溶于 2-丙醇中的该物质滴加到过量的 0.1N HCl 的 2-丙醇溶液中, 得到盐酸盐: 黄色结晶; HPLC-MS [M+H] 314.

[0416] 类似地生产了下列化合物:

[0417] (2-吡啶-2-基-[1,8]萘啶-4-基)-吡啶-4-基-胺 (编号 24)

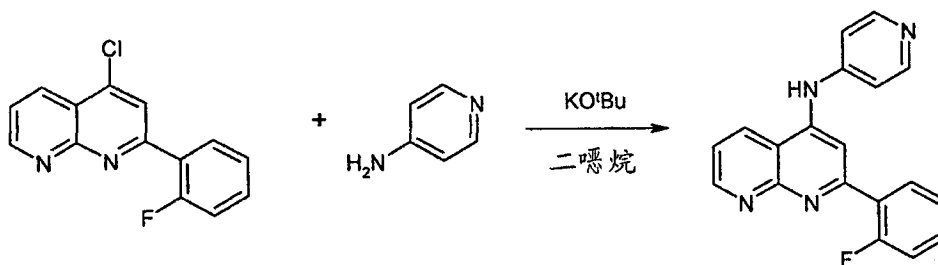
[0418]  $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $d^6$ -DMSO):  $\delta$  [ppm] = 9.76 (d,  $J = 1.0$ , 1H), 9.73 (s, 1H), 9.15 (dd,  $J = 4.1, 1.8$ , 1H), 8.85 (dd,  $J = 8.4, 1.8$ , 1H), 8.82-8.78 (m, 2H), 8.51 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.70 (dd,  $J = 8.4, 4.2$ , 1H), 7.40-7.36 (m, 2H).

[0419] 吡啶-4-基-(2-吡啶-2-基-[1,8]萘啶-4-基)-胺 (编号 25)

[0420]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $d^6$ -DMSO):  $\delta$  [ppm] = 9.66 (s, 1H), 9.11 (dd,  $J = 4.2, 1.8$ , 1H), 8.80 (dd,  $J = 8.4, 1.9$ , 1H), 8.74-8.72 (m, 1H), 8.63 (d,  $J = 7.9$ , 1H), 8.56 (s, 1H), 8.50-8.48 (m, 2H), 8.04 (td,  $J = 7.7, 1.8$ , 1H), 7.65 (dd,  $J = 8.4, 4.2$ , 1H), 7.53 (ddd,  $J = 7.5, 4.8, 1.2$ , 1H), 7.35 (m, 2H).

[0421] 实施例 4: [2-(2-氟苯基)-[1,8]萘啶-4-基]-吡啶-4-基-胺的合成 (编号 10)

[0422]



[0423] 向 259mg (1.00mmol) 4-氯-2-(2-氟苯基)-[1,8]萘啶和 104mg (1.10mmol) 4-氨基吡啶在 5ml 二噁烷中的混悬液中加入 236mg (2.10mmol) 叔丁醇钾, 将混合物加热至 80℃, 在该温度下保持 1 小时。冷却至环境温度后, 向反应混合物中加入水。过滤出形成的沉淀, 用水洗涤, 真空干燥。得到 [2-(2-氟苯基)-[1,8]萘啶-4-基]-吡啶-4-基-胺, 为浅褐色

色结晶;HPLC-MS:[M+H]317.

[0424]  $^1\text{H-NMR}(\text{d}^6\text{-DMSO})$ :  $\delta$  [ppm] = 7.34(d,  $J = 5.9\text{Hz}$ , 2H), 7.38(dd,  $J_1 = 11.8\text{Hz}$ ,  $J_2 = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.41(t,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.57(m, 1H), 7.66(dd,  $J_1 = 8.3\text{Hz}$ ,  $J_2 = 4.1\text{Hz}$ , 1H), 7.83(s, 1H), 8.12(t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 8.46(d,  $J = 5.9\text{Hz}$ , 2H), 8.81(dd,  $J_1 = 8.4\text{Hz}$ ,  $J_2 = 1.8\text{Hz}$ , 1H), 9.1(dd,  $J_1 = 4.3\text{Hz}$ ,  $J_2 = 1.8\text{Hz}$ , 1H), 9.67(bs, 1H).

[0425] 类似地生产了下列化合物:

[0426] [2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]萘啶-4-基]-嘧啶-4-基-胺(编号05)

[0427]  $^1\text{H NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO})$   $\delta = 10.19(\text{s}, 1\text{H}), 9.14(\text{dd}, J = 4.0, 1.5, 1\text{H}), 8.97(\text{s}, 1\text{H}), 8.94(\text{dd}, J = 8.5, 1.5, 1\text{H}), 8.83(\text{s}, 1\text{H}), 8.55(\text{d}, J = 5.8, 1\text{H}), 8.14(\text{dd}, J = 6.6, 2.7, 1\text{H}), 7.72(\text{dd}, J = 8.4, 4.1, 1\text{H}), 7.69\text{--}7.64(\text{m}, 1\text{H}), 7.51(\text{dd}, J = 10.7, 9.0, 1\text{H}), 7.34(\text{d}, J = 5.8, 1\text{H})$ .

[0428] [2-(4-氟-苯基)-[1,8]萘啶-4-基]-吡啶-4-基-胺(编号6)

[0429] [2-(3-氯-苯基)-[1,8]萘啶-4-基]-吡啶-4-基-胺(编号11)

[0430] 吡啶-4-基-[2-(3-三氟甲基-苯基)-[1,8]萘啶-4-基]-胺(编号12)

[0431] [2-(2,5-二氟-苯基)-[1,8]萘啶-4-基]-吡啶-4-基-胺(编号13)

[0432]  $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO})$   $\delta = 9.71(\text{s}, 1\text{H}), 9.11(\text{dd}, J = 4.1, 1.7, 1\text{H}), 8.82(\text{dd}, J = 8.4, 1.7, 1\text{H}), 8.46(\text{d}, J = 6.2, 2\text{H}), 7.90(\text{ddd}, J = 9.2, 5.9, 3.0, 1\text{H}), 7.85(\text{s}, 1\text{H}), 7.67(\text{dd}, J = 8.4, 4.2, 1\text{H}), 7.52\text{--}7.38(\text{m}, 2\text{H}), 7.35(\text{d}, J = 6.2, 2\text{H})$ .

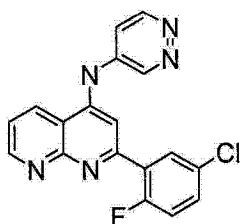
[0433] [2-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-[1,8]萘啶-4-基]-吡啶-4-基-胺(编号16)

[0434]  $^1\text{H NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO})$   $\delta = 9.83(\text{s}, 1\text{H}), 9.13(\text{dd}, J = 4.1, 1.8, 1\text{H}), 8.82(\text{dd}, J = 8.4, 1.8, 1\text{H}), 8.47(\text{m}, 3\text{H}), 7.96(\text{m}, 1\text{H}), 7.91(\text{s}, 1\text{H}), 7.69(\text{dd}, J = 8.4, 4.2, 1\text{H}), 7.65(\text{m}, 1\text{H}), 7.37(\text{dd}, J = 4.9, 1.4, 2\text{H})$ .

[0435] [2-(2-氟-苯基)-[1,8]萘啶-4-基]-嘧啶-4-基-胺(编号17)

[0436] [2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]萘啶-4-基]-哒嗪-4-基-胺

[0437]



[0438] [2-(2-氟-5-三氟甲氧基-苯基)-[1,8]萘啶-4-基]-吡啶-4-基-胺(编号38)

[0439]  $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO})$   $\delta = 9.73(\text{s}, 1\text{H}), 9.11(\text{dd}, J = 4.1, 1.8, 1\text{H}), 8.83(\text{dd}, J = 8.4, 1.8, 1\text{H}), 8.46(\text{d}, J = 6.3, 2\text{H}), 8.10(\text{dd}, J = 5.9, 2.7, 1\text{H}), 7.87(\text{s}, 1\text{H}), 7.62(\text{m}, 3\text{H}), 7.36(\text{d}, J = 6.3, 2\text{H})$ .

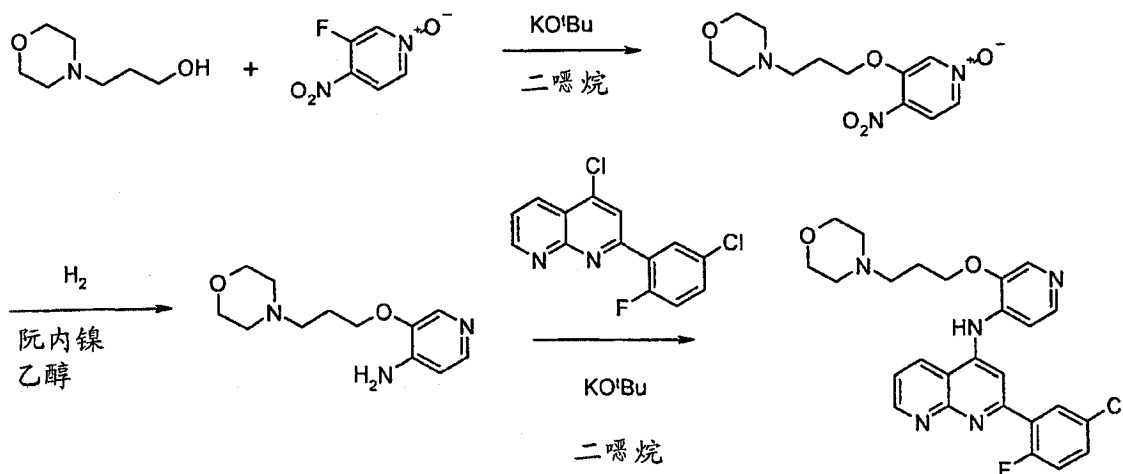
[0440] 吡啶-4-基-[2-(2,4,5-三氟-苯基)-[1,8]萘啶-4-基]-胺(编号43)

[0441]  $^1\text{H NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO})$   $\delta = 9.71(\text{bs}, 1\text{H}), 9.11(\text{dd}, J = 4.1, 1.6, 1\text{H}), 8.81(\text{dd}, J = 8.4, 1.7, 1\text{H}), 8.46(\text{d}, J = 6.2, 2\text{H}), 8.15(\text{m}, 2\text{H}), 7.82(\text{s}, 1\text{H}), 7.74(\text{td}, J = 10.8, 6.7, 1\text{H}), 7.67(\text{dd}, J = 8.4, 4.2, 1\text{H}), 7.35(\text{d}, J = 6.2, 2\text{H})$ .



[0442] 实施例 5 :2-(5-氯-2-氟苯基)-[1,8]萘啉-4-基]-[3-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-吡啶-4-基]-胺(编号 34)的合成

[0443]



[0444] 向 790mg (5.00mmol) 3-氟-4-硝基吡啶-1-氧化物和 762mg 4-(3-羟基丙基)-吗啉在 10ml 二噁烷中的浆状液中加入 673mg (6.00mmol) 叔丁醇钾, 在环境温度搅拌 16 小时。用乙酸乙酯稀释反应混合物, 过滤, 蒸发滤液。将残余物用二氯甲烷/甲醇进行硅胶柱色谱法。得到 4-[3-(4-硝基-1-氧基吡啶-3-基氧基)-丙基]-吗啉, 为浅黄色油状物; HPLC-MS : [M+H] 284.

[0445] 用阮内镍催化剂在环境温度和常压下氢化 460mg (1.63mmol) 4-[3-(4-硝基-1-氧基吡啶-3-基氧基)-丙基]-吗啉在 30ml 乙醇中的溶液。过滤出催化剂, 蒸发滤液至干。得到 3-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-吡啶-4-基胺, 为橙色油状物; HPLC-MS : [M+H] 238.

[0446] 在氮气气氛中将 147mg (0.50mmol) 4-氯-2-(5-氯-2-氟苯基)-[1,8]萘啉和 131mg (0.55mmol) 3-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-吡啶-4-基胺在 2.5ml 二噁烷中的浆状液加热至 80℃。添加 118mg (1.05mmol) 叔丁醇钾后, 将反应混合物在 80℃ 搅拌 1 小时。冷却至环境温度后, 向混合物中加入水。过滤反应混合物, 蒸发滤液。将残余物用二氯甲烷/甲醇进行硅胶柱色谱法。得到 2-(5-氯-2-氟苯基)-[1,8]萘啉-4-基]-[3-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-吡啶-4-基]-胺; HPLC-MS : 1.20min, [M+H] 494.

[0447]  $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $d^6$ -DMSO) :  $\delta$  [ppm] = 9.21 (s, 1H), 9.07 (m, 1H), 8.79 (dd,  $J$  = 8.4, 1.5, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.19 (d,  $J$  = 5.0, 1H), 8.13 (dd,  $J$  = 6.6, 2.7, 1H), 7.62 (dd,  $J$  = 8.3, 4.2, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.39 (dd,  $J$  = 10.9, 8.9, 1H), 7.31 (d,  $J$  = 5.1, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.11 (t,  $J$  = 6.1, 2H), 3.39 (m, 5H), 2.00 (m, 6H), 1.64 (m, 2H).

[0448] 类似地生产如下化合物:

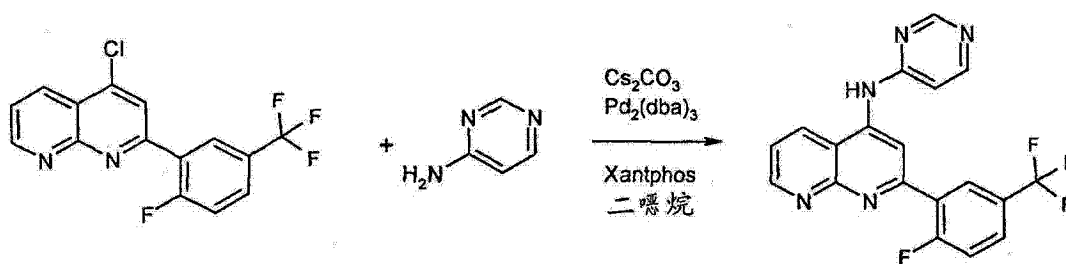
[0449] [2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]萘啉-4-基]-[3-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-吡啶-4-基]-胺(编号 4)

[0450]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $d^6$ -DMSO) :  $\delta$  [ppm] = 9.22 (bs, 1H), 9.09 (d,  $J$  = 2.4, 1H), 8.79 (dd,  $J$  = 8.4, 1.6, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.21 (d,  $J$  = 5.1, 1H), 8.17-8.03 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.42 (dd,  $J$  = 10.9, 8.9, 1H), 7.33 (d,  $J$  = 5.0, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.23 (t,  $J$  = 5.5, 2H), 3.3 (m, 4H), 3.28 (t,  $J$  = 5.5, 2H), 2.17 (m, 4H).

[0451] 实施例 6 : [2-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-[1,8]萘啉-4-基]-吡啶-4-基-胺

(编号 21) 的合成

[0452]



[0453] 在氮气气氛中向 307mg (0.94mmol) 4-氯-2-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-[1,8]萘啉在 10ml 二噁烷中的溶液中加入 89mg (0.94mmol) 4-氨基嘧啶、612mg (1.88mmol) 碳酸铯、54mg (0.093mmol) 9,9-二甲基-4,5-双(二苯膦基)咕吨和 34mg (0.038mmol) 三(二亚苄基丙酮)-二钯(0), 在微波仪中加热至 140℃ 达 30 分钟。使反应混合物在二氯甲烷与水之间分配。干燥有机相, 将产物用二氯甲烷/甲醇进行硅胶柱色谱法。得到 [2-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-[1,8]萘啉-4-基]-嘧啶-4-基-胺, 为浅褐色结晶; HPLC-MS: 1.72min, [M+H] 386.

[0454]  $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{d}^6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  [ppm] = 10.19 (s, 1H), 9.13 (dd,  $J = 4.1, 1.7, 1\text{H}$ ), 9.03 (d,  $J = 1.3, 1\text{H}$ ), 8.94 (dd,  $J = 8.5, 1.7, 1\text{H}$ ), 8.82 (s, 1H), 8.54 (d,  $J = 5.8, 1\text{H}$ ), 8.48 (dd,  $J = 6.9, 2.2, 1\text{H}$ ), 7.98 (m, 1H), 7.73-7.66 (m, 2H), 7.34 (dd,  $J = 5.8, 1.0, 1\text{H}$ ).

[0455] 类似地生产了下列化合物:

[0456] [2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]萘啉-4-基]-[1,3,5]三嗪-2-基-胺 (编号 18)

[0457]  $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{d}^6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  [ppm] = 11.02 (s, 1H), 9.12 (dd,  $J = 3.9, 1.6, 1\text{H}$ ), 8.86 (s, 2H), 8.83 (dd,  $J = 8.4, 1.5, 1\text{H}$ ), 8.58 (s, 1H), 8.12 (dd,  $J = 6.6, 2.7, 1\text{H}$ ), 7.65 (m, 2H), 7.49 (dd,  $J = 10.5, 9.0, 1\text{H}$ ).

[0458] [2-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-[1,8]萘啉-4-基]-[1,3,5]三嗪-2-基-胺 (编号 44)

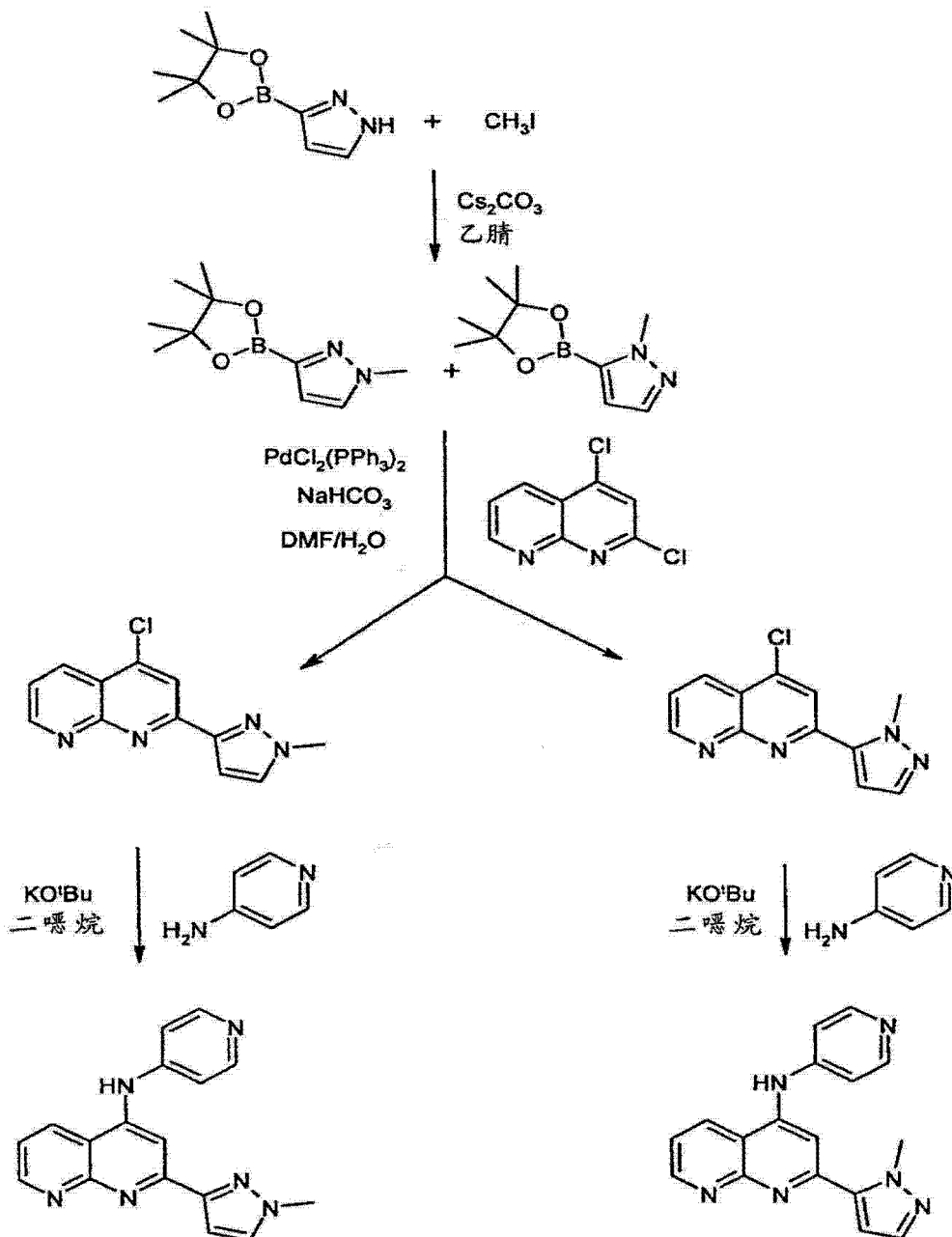
[0459]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{d}^6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  [ppm] = 11.04 (s, 1H), 9.15 (dd,  $J = 4.2, 1.8, 1\text{H}$ ), 8.92 (s, 2H), 8.85 (dd,  $J = 8.5, 1.9, 1\text{H}$ ), 8.68 (d,  $J = 1.7, 1\text{H}$ ), 8.48 (dd,  $J = 6.9, 2.3, 1\text{H}$ ), 8.01 (ddd,  $J = 7.0, 3.8, 2.7, 1\text{H}$ ), 7.70 (m, 2H).

[0460] [2-(6-甲基-吡啶-2-基)-[1,8]萘啉-4-基]-嘧啶-4-基-胺 (编号 49); HPLC-MS: 1.18min, [M+H] 315;

[0461] 嘧啶-4-基-[2-(2,4,5-三氟-苯基)-[1,8]萘啉-4-基]-胺 (编号 50); HPLC-MS: 1.56min, [M+H] 354

[0462] 实施例 7: 得到的 [2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-[1,8]萘啉-4-基]-吡啶-4-基-胺 (编号 35) 和 [2-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-[1,8]萘啉-4-基]-吡啶-4-基-胺 (编号 36) 的合成

[0463]



[0464] 向 10.6g (54.7mmol) 3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑在 100ml 乙腈中的溶液中加入 17.8g (54.7mmol) 碳酸铯, 将混合物在环境温度搅拌 70 小时。过滤反应混合物, 用乙腈洗涤残余物。蒸发合并的滤液, 溶于叔丁基甲基醚。过滤出不溶物; 用硫酸钠干燥滤液, 蒸发。得到 1-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑和 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑的混合物, 为缓慢结晶的无色油状物。

[0465] 在氮气气氛中将 2.99g (15.0mmol) 2,4-二氯-[1,8]萘啶、3.12g (15.0mmol) 来自步骤 1 的产物混合物和 1.51g (18.0mmol) 碳酸氢钠在 30ml DMF 和 15ml 水中的溶液加热至  $80^\circ\text{C}$ 。然后加入 526mg (0.75mmol) 双-(三苯膦)-氯化钯 (II), 将混合物在  $80^\circ\text{C}$  搅拌 16 小时。使反应混合物在二氯甲烷与水之间分配。用硫酸钠干燥有机相, 将残余物用二氯甲烷/甲醇进行硅胶柱色谱法。得到两种异构体:

[0466] 4-氯-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-[1,8]萘啶, 为淡黄色粉末 (HPLC-MS:

[M+H]<sup>+</sup> 245)

[0467] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) : δ [ppm] = 9.15(dd, J = 4.2, 1.9, 1H), 8.62(dd, J = 8.3, 1.9, 1H), 8.28(s, 1H), 7.91(d, J = 2.2, 1H), 7.73(dd, J = 8.3, 4.2, 1H), 7.05(d, J = 2.3, 1H), 4.00(s, 3H)

[0468] 4-氯-2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-[1,8]萘啶, 为淡黄色粉末 (HPLC-MS : [M+H]<sup>+</sup> 245).

[0469] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) : δ [ppm] = 9.19(dd, J = 4.2, 1.8, 1H), 8.65(dd, J = 8.3, 1.8, 1H), 8.37(s, 1H), 7.79(dd, J = 8.3, 4.2, 1H), 7.61(d, J = 2.0, 1H), 7.27(d, J = 2.0, 1H), 4.38(s, 3H).

[0470] 将 122mg(0.50mmol) 4-氯-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-[1,8]萘啶和 52mg(0.55mmol) 4-氨基吡啶在 2.5ml 二噁烷中的浆状液在氮气气氛中加热至 80℃。然后加入 118mg(1.05mmol) 叔丁醇钾, 将混合物在 80℃ 搅拌 18 小时。使反应混合物在二氯甲烷与水之间分配。用硫酸钠干燥有机相, 蒸发, 使产物从叔丁基甲基醚中结晶。得到 [2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-[1,8]萘啶-4-基]-吡啶-4-基-胺, 为无色结晶; HPLC-MS : [M+H]<sup>+</sup> 303.

[0471] <sup>1</sup>H NMR(500MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) : δ [ppm] = 9.51(s, 1H), 9.03(dd, J = 4.1, 1.7, 1H), 8.71(dd, J = 8.3, 1.7, 1H), 8.46(d, J = 6.1, 2H), 8.03(s, 1H), 7.83(d, J = 2.2, 1H), 7.57(dd, J = 8.3, 4.2, 1H), 7.29(d, J = 6.2, 2H), 6.99(d, J = 2.2, 1H), 3.94(s, 3H).

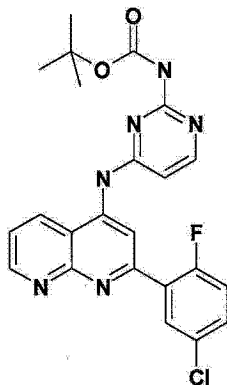
[0472] 类似地生产如下化合物:

[0473] [2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-[1,8]萘啶-4-基]-吡啶-4-基-胺, 为无色结晶; HPLC-MS : [M+H]<sup>+</sup> 303.

[0474] <sup>1</sup>H NMR(500MHz, d<sup>6</sup>-DMSO) : δ [ppm] = 9.62(s, 1H), 9.07(dd, J = 4.1, 1.7, 1H), 8.78(dd, J = 8.4, 1.8, 1H), 8.43(d, J = 6.2, 2H), 7.73(s, 1H), 7.63(dd, J = 8.3, 4.2, 1H), 7.52(d, J = 1.9, 1H), 7.33(d, J = 6.3, 2H), 7.33(d, J = 6.3, 2H), 6.93(d, J = 2.0, 1H), 4.32(s, 3H).

[0475] 实施例 8a : {4-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]萘啶-4-基氨基]-嘧啶-2-基}-氨甲酸叔丁酯 (编号 51) 的合成

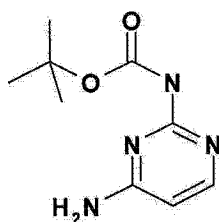
[0476]



[0477] 用 40ml 叔丁醇与 1.5g BOC20 在 3.48ml DIPEA 的存在下在环境温度将 1g 商购 2,4-二氨基嘧啶处理 6 小时。蒸发后, 用乙酸乙酯从水中萃取产物, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 蒸发至干。用石油醚: 乙醚 3 : 1 (体积) 消化和干燥后, 得到 849mg(4-氨基-嘧啶-

2-基)-氨甲酸叔丁酯,为白色粉末,具有  $R_t \sim 1.08\text{min}$  和校正质量  $M+H \sim 211$

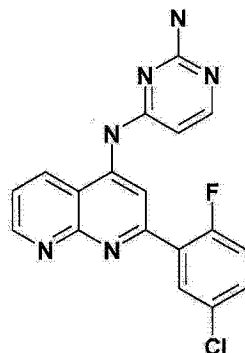
[0478]



[0479] 在  $80^\circ\text{C}$  和氩气气氛中将在包含  $444\text{mg Cs}_2\text{CO}_3$ 、 $13\text{mg Pd}_2(\text{dba})_3$  和  $16\text{mg xantphos}$  的  $8\text{ml}$  二噁烷中的  $200\text{mg}$  4-氯-2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8] 萘啶 (参见实施例 1) 和  $143\text{mg}$  (4-氨基-嘧啶-2-基)-氨甲酸叔丁酯温育 16 小时。蒸发至干后,用在 DCM 中的 MeOH 梯度经  $\text{SiO}_2$  对粗样品进行快速色谱法。干燥采集的级分,用乙醚消化,得到  $88\text{mg}$  产物 {4-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8] 萘啶-4-基氨基]-嘧啶-2-基}-氨甲酸叔丁酯,为白色粉末,具有  $R_t \sim 1.80\text{min}$  和校正质量实测值  $M+H \sim 467$ 。

[0480] 实施例 8b :N4-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8] 萘啶-4-基]-嘧啶-2,4-二胺 (编号 52) 的合成

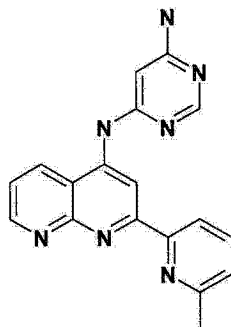
[0481]



[0482] 在环境温度用  $6\text{ml}$   $4\text{M HCl}$  的二噁烷溶液将  $88\text{mg}$  {4-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8] 萘啶-4-基氨基]-嘧啶-2-基}-氨甲酸叔丁酯 (参见实施例 8a) 处理 4 小时。蒸发后,用乙醚消化产物,通过过滤分离,得到  $57\text{mg}$  N4-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8] 萘啶-4-基]-嘧啶-2,4-二胺,为盐酸盐,具有  $R_t \sim 1.36\text{min}$  和校正质量实测值  $M+H \sim 367$ 。

[0483] 实施例 9 :N-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-[1,8] 萘啶-4-基]-嘧啶-4,6-二胺 (编号 55) 的合成

[0484]



[0485] 与实施例 8 类似,靶标化合物如下合成:由  $174\text{mg}$  4-氯-2-(6-甲基-吡

啶-2-基)-[1,8] 萘啶和 143mg (6-氨基-嘧啶-4-基)-氨甲酸叔丁酯得到粗产物,用 TFA 水溶液处理以使 BOC 脱保护,用 Gemini RP18 柱在含有乙腈梯度的 0.3% TFA 中进行反相色谱后,得到分离的产物 N-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-[1,8] 萘啶-4-基]-嘧啶-4,6-二胺,具有  $R_t \sim 1.18\text{min}$  和校正质量实测值  $M+H \sim 330$ 。

[0486] 不使用保护策略,通过使用 4,6-二氨基嘧啶代替 (6-氨基-嘧啶-4-基)-氨甲酸叔丁酯得到相同的化合物。

[0487] 实施例 10 :4-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8] 萘啶-4-基氨基]-N-甲基-烟酰胺的合成

[0488] 在 90°C 和氩气气氛中将在包含 444mg  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 、13mg  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  和 16mg xantphos 的 8ml 二噁烷中的 200mg 4-氯-2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8] 萘啶和 104mg 4-氨基烟酸甲酯温育 18 小时。蒸发至干后,用在 DCM 中的 MeOH 梯度经  $\text{SiO}_2$  对粗样品进行快速色谱法。蒸发采集的级分,得到 28mg 产物 4-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8] 萘啶-4-基氨基]-烟酸甲酯,具有  $R_t \sim 1.60\text{min}$  和校正质量实测值  $M+H \sim 409$ 。

[0489] 在 40°C 用 250  $\mu$  133% 甲胺的乙醇溶液将 14.4mg 4-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8] 萘啶-4-基氨基]-烟酸甲酯处理 5min,然后在环境温度处理 16 小时。蒸发后,用乙醚消化产物,干燥,得到 15.7mg 4-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8] 萘啶-4-基氨基]-N-甲基-烟酰胺,为浅黄色粉末,具有  $R_t \sim 1.47\text{min}$  和校正质量  $M+H \sim 408$ 。

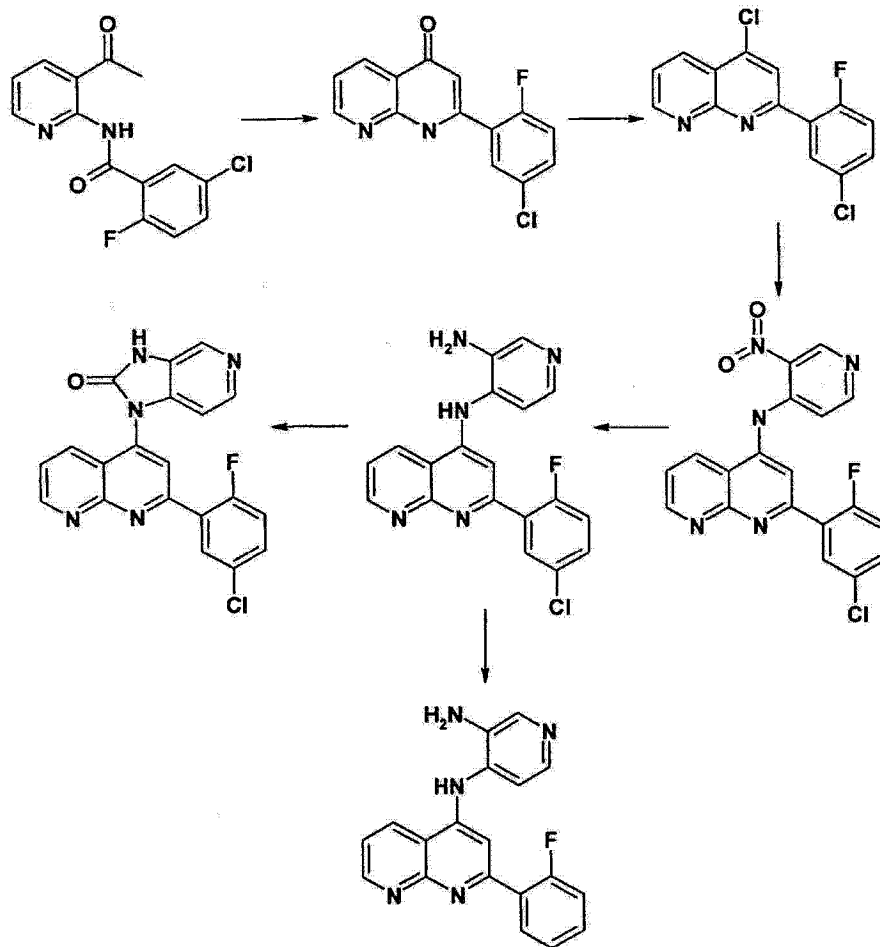
[0490] 实施例 11 :{4-[2-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-[1,8] 萘啶-4-基氨基]-吡啶-3-基}-甲醇的合成

[0491] 在 90°C 和氩气气氛中将在包含 299mg  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 、8mg  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  和 10mg xantphos 的 6ml 二噁烷中的 150mg 4-氯-2-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-[1,8] 萘啶和 57mg 4-氨基-3-羟基甲基吡啶温育 18 小时。蒸发至干后,用在 DCM 中的 MeOH 梯度经  $\text{SiO}_2$  对粗样品进行快速色谱法。蒸发采集的级分,得到 59mg 产物 {4-[2-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-[1,8] 萘啶-4-基氨基]-吡啶-3-基}-甲醇,具有  $R_t \sim 1.48\text{min}$  和校正质量实测值  $M+H \sim 415$ 。

[0492] 实施例 12 :1-[2-(2-氟-5-氯-苯基)-[1,8] 萘啶-4-基]-1,3-二氢-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-2-酮和 / 或 [2-(2-氟-苯基)-[1,8] 萘啶-4-基]-吡啶-4-基-胺 (编号 10) 的合成

[0493] 就上述实施例而言,类似地根据如下方案得到所述化合物 :

[0494]



[0495] 可以类似地根据任意实施例 1-12 得到的其它化合物在上表 1 中给出。

[0496] 实施例 13 :用于测试 TGF- $\beta$  受体 I 激酶抑制剂的细胞试验

[0497] 作为实例,测试了抑制剂消除 TGF- $\beta$  - 介导的生长抑制的能力。将肺上皮细胞系 Mv1Lu 细胞以规定的细胞密度接种在 96- 孔微量滴定板上,在标准条件下培养过夜。第二天,用包含 0.5% FCS 和 1ng/ml TGF- $\beta$  的培养基替换该培养基,加入规定浓度的受试物质,通常是 5 倍系列稀释的形式。溶剂 DMSO 的浓度恒定在 0.5%。再经过 2 天后,对细胞进行结晶紫染色。从固定细胞中提取结晶紫后,在 550nm 处用分光光度法测定吸光度。它可以用作存在的贴壁细胞的定量度量,由此用作培养过程中细胞增殖的定量度量。

[0498] 实施例 14 :用于测定抑制剂抑制 TGF- $\beta$  - 介导的效应的效力的体外(酶)试验

[0499] 如 384- 孔闪板试验进行激酶试验。在 30°C 将 31.2nM GST-ALK5、439nM GST-SMAD2 和 3mM ATP(其中 0.3  $\mu$  Ci  $^{33}$ P-ATP/ 孔)以 35  $\mu$  l 总体积(20mM HEPES、10mM MgCl<sub>2</sub>、5mM MnCl<sub>2</sub>、1mM DTT、0.1% BSA, pH7.4)在存在或不存在受试物质(5-10 个浓度)的情况下温育 45 分钟。使用 25  $\mu$  l 200mM EDTA 溶液终止反应,30 分钟后于室温进行抽滤,用 100  $\mu$  l 10.9% NaCl 溶液将各孔洗涤 3 次。用 TopCount 测定放射性。使用 RS1 计算 IC<sub>50</sub> 值。结果在表 1 中给出。上下文中的所有温度均以 °C 表示。

[0500] 实施例 15 :药物制剂

[0501] (A) 注射小瓶:使用 2N 盐酸将 100g 本发明的活性成分和 5g 磷酸氢二钠在 3 升双蒸水中的溶液调整至 pH6.5、无菌过滤,转入注射小瓶,在无菌条件下冷冻干燥,无菌密封。

每支注射小瓶含有 5mg 活性成分。

[0502] (B) 栓剂:将 20g 本发明的活性成分与 100g 大豆卵磷脂和 1400g 可可脂的混合物融化,倾入模具中,使其冷却。每颗栓剂含有 20mg 活性成分。

[0503] (C) 溶液:由 1g 本发明的活性成分、9.38g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、28.48g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  和 0.1g 苯扎氯铵在 940ml 双蒸水中制备溶液。将 pH 调整至 6.8,将溶液制成 1 升,通过照射灭菌。该溶液可以以滴眼剂形式使用。

[0504] (D) 软膏剂:在无菌条件下将 500mg 本发明的活性成分与 99.5g 凡士林混合。

[0505] (E) 片剂:按照常规方式,将 1kg 本发明的活性成分、4kg 乳糖、1.2kg 马铃薯淀粉、0.2kg 滑石粉和 0.1kg 硬脂酸镁的混合物以每片含有 10mg 活性成分的方式压制成片剂。

[0506] (F) 包衣片:类似于实施例 E 压制片剂,然后按照常规方式用蔗糖、马铃薯淀粉、滑石粉、黄耆胶和染料的包衣料进行包衣。

[0507] (G) 胶囊:按照常规方式,将 2kg 本发明的活性成分以每粒胶囊含有 20mg 活性成分的方式导入硬明胶胶囊中。

[0508] (H) 安瓿:将 1kg 本发明的活性成分在 60 升双蒸水中的溶液进行无菌过滤,转入安瓿,在无菌条件下冷冻干燥,无菌密封。每支安瓿含有 10mg 活性成分。

[0509] (I) 吸入喷雾剂:将 14g 本发明的活性成分溶于 10 升等渗 NaCl 溶液,将溶液转入可购买获得的具有泵结构的喷雾容器中。溶液可以被喷入口或鼻中。一次喷射(约 0.1ml)相当于约 0.14mg 剂量。