



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107151233 B

(45)授权公告日 2020.06.09

(21)申请号 201610125205.1	C07D 401/12(2006.01)
(22)申请日 2016.03.03	C07D 409/12(2006.01)
(65)同一申请的已公布的文献号	C07D 405/12(2006.01)
申请公布号 CN 107151233 A	A61K 31/505(2006.01)
(43)申请公布日 2017.09.12	A61K 31/506(2006.01)
(73)专利权人 沈阳药科大学	A61P 35/00(2006.01)
地址 110016 辽宁省沈阳市沈河区文化路 103号	(56)对比文件
(72)发明人 宫平 翟鑫 刘亚婧 赵燕芳 王昱	CN 105130907 A,2015.12.09, WO 03/030909 A1,2003.04.17,
(74)专利代理机构 沈阳飞扬灵睿知识产权代理 事务所(普通合伙) 21255	审查员 陆皞然
代理人 靳玲	
(51)Int.Cl.	
C07D 239/48(2006.01)	

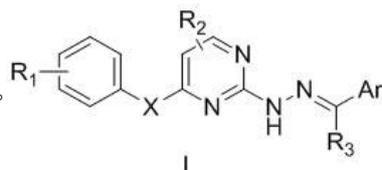
权利要求书3页 说明书16页

(54)发明名称

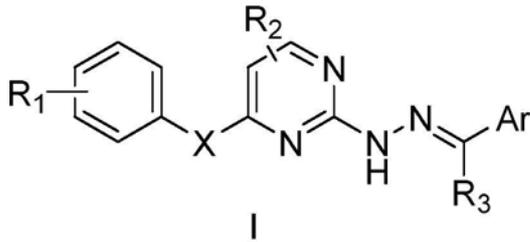
含腺的嘧啶类衍生物及其用途

(57)摘要

本发明涉及通式I所示的含腺的嘧啶类衍生物及其光学异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,它们的制备方法以及通式I所示化合物为活性成分的药物组合物,其中取代基R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、Ar、X具有在说明书中给出的含义。本发明还涉及通式I的化合物具有强的ALK和ROS1激酶抑制作用,并且还涉及该类化合物及其光学异构体、药学上可接受的盐在制备用于治疗 and/或预防由于ALK和ROS1异常表达所引起疾病的药物中的应用,特别是在制备治疗 and/或预防癌症的药物中的用途。



1. 通式I的衍生物及其光学异构体、药学上可接受的盐，



其中，

X为NH；

R<sub>1</sub>为(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基亚磺酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺酰基；

R<sub>2</sub>为1-2个卤素、三卤甲基、羟基、氰基、氨基、硝基；

R<sub>3</sub>为H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基；

Ar为苯基、吡啶基、呋喃基、噻吩基，并且Ar任选1-3个相同或不同的R<sub>4</sub>取代；

R<sub>4</sub>为1-4个选自氢、羟基、卤素、硝基、氨基、氰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺基、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、被1-2个(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基取代的氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺酰基。

2. 权利要求1的通式I的化合物及其光学异构体、药学上可接受的盐，其中，

R<sub>1</sub>为(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺酰基。

3. 权利要求1或2的通式I的化合物及其光学异构体、药学上可接受的盐，其中，R<sub>1</sub>为异丙基磺酰基。

4. 权利要求1或2的通式I的衍生物及其光学异构体、药学上可接受的盐，其中，

R<sub>3</sub>为H、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基。

5. 权利要求3的通式I的衍生物及其光学异构体、药学上可接受的盐，其中，

R<sub>3</sub>为H、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基。

6. 权利要求1、2、5中任何一项的通式I的衍生物及其光学异构体、药学上可接受的盐，其中，

R<sub>2</sub>为F、Cl。

7. 权利要求3的通式I的衍生物及其光学异构体、药学上可接受的盐，其中，

R<sub>2</sub>为F、Cl。

8. 权利要求4的通式I的衍生物及其光学异构体、药学上可接受的盐，其中，

R<sub>2</sub>为F、Cl。

9. 权利要求1、2、5、7、8中任何一项的通式I的化合物及其光学异构体、药学上可接受的盐，其中，

Ar为苯基、吡啶基、呋喃基、噻吩基，并且Ar任选1-3个相同或不同的R<sub>4</sub>取代；

R<sub>4</sub>为氢、卤素、羟基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲氧基、甲硫基、二甲氨基、甲磺酰基。

10. 权利要求3的通式I的化合物及其光学异构体、药学上可接受的盐，其中，

Ar为苯基、吡啶基、呋喃基、噻吩基，并且Ar任选1-3个相同或不同的R<sub>4</sub>取代；

R<sub>4</sub>为氢、卤素、羟基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲氧基、甲硫基、二甲氨基、甲磺

酰基。

11. 权利要求4的通式I的化合物及其光学异构体、药学上可接受的盐,其中,  
Ar为苯基、吡啶基、呋喃基、噻吩基,并且Ar任选1-3个相同或不同的R<sub>4</sub>取代;

R<sub>4</sub>为氢、卤素、羟基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲氧基、甲硫基、二甲氨基、甲磺酰基。

12. 权利要求6的通式I的化合物及其光学异构体、药学上可接受的盐,其中,  
Ar为苯基、吡啶基、呋喃基、噻吩基,并且Ar任选1-3个相同或不同的R<sub>4</sub>取代;

R<sub>4</sub>为氢、卤素、羟基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲氧基、甲硫基、二甲氨基、甲磺酰基。

13. 下列通式I的化合物及其光学异构体、药学上可接受的盐:

(E)-2-(2-苯基亚甲基胍基)-5-氯-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)嘧啶-4-胺;

(E)-5-氯-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)-2-(2-(吡啶-4-基亚甲基)胍基)嘧啶-4-胺;

(E)-5-氯-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)-2-(2-(吡啶-3-基亚甲基)胍基)嘧啶-4-胺;

(E)-5-氯-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)-2-(2-(噻吩-2-基亚甲基)胍基)嘧啶-4-胺;

(E)-5-氯-2-(2-(呋喃-2-基亚甲基)胍基)-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)嘧啶-4-胺;

(E)-5-氯-2-(2-(4-氟苯基)胍基)-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)嘧啶-4-胺;

(E)-2-(2-(4-溴苯基亚甲基)胍基)-5-氯-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)嘧啶-4-胺;

(E)-5-氯-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)-2-(2-(4-硝基苯基亚甲基)胍基)嘧啶-4-胺;

(E)-5-氯-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)-2-(2-(4-甲基苯基亚甲基)胍基)嘧啶-4-胺;

(E)-5-氯-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)-2-(2-(4-(三氟甲基)苯基亚甲基)胍基)嘧啶-4-

胺;

(E)-5-氯-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)-2-(2-(4-甲氧基苯基亚甲基)胍基)嘧啶-4-胺;

(E)-5-氯-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)-2-(2-(4-氰基苯基亚甲基)胍基)嘧啶-4-胺;

(E)-5-氯-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)-2-(2-(4-(甲硫基)苯基亚甲基)胍基)嘧啶-4-

胺;

(E)-5-氯-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)-2-(2-(2-甲氧基苯基亚甲基)胍基)嘧啶-4-胺;

(E)-5-氯-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)-2-(2-(3-甲氧基苯基亚甲基)胍基)嘧啶-4-胺;

(E)-5-氯-2-(2-(2-氟苯基亚甲基)胍基)-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)嘧啶-4-胺;

(E)-5-氯-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)-2-(2-(3-(三氟甲基)苯基亚甲基)胍基)嘧啶-4-

胺;

(E)-5-氯-2-(2-(2,4-二氟苯基亚甲基)胍基)-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)嘧啶-4-胺;

(E)-5-氯-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)-2-(2-(3,4,5-三甲氧基苯基亚甲基)胍基)嘧啶-

4-胺;

(E)-5-氯-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)-2-(2-(1-(4-甲氧基苯基)亚乙基)胍基)嘧啶-4-

胺;

(E)-5-氯-2-(2-(1-(4-氟苯基)亚乙基)胍基)-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)嘧啶-4-胺;

(E)-5-氯-2-(2-(1-(2,4-二氟苯基)亚乙基)胍基)-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)嘧啶-4-

胺;

(E)-5-氯-2-(2-(1-(2-氟苯基)亚乙基)胍基)-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)嘧啶-4-胺;

(E)-5-氯-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)-2-(2-(1-(4-甲基苯基)亚乙基)胍基)嘧啶-4-胺;

(E)-2-(2-(1-(4-溴苯基)亚乙基)胍基)-5-氯-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)嘧啶-4-胺。

14. 一种药物组合物,包含权利要求1-13中任何一项的衍生物及其光学异构体、药学上可接受的盐作为活性成分以及药学上可接受的赋形剂。

15. 权利要求1-13中任何一项的衍生物及其光学异构体、药学上可接受的盐或权利要求14所述的药物组合物在制备ALK和ROS1酶抑制剂中的应用。

16. 权利要求1-13中任何一项的衍生物及其光学异构体、药学上可接受的盐或权利要求14所述的药物组合物在制备治疗和/或预防癌症的药物中的应用,所述的癌症为肺癌、淋巴瘤、结肠癌。

## 含腺的嘧啶类衍生物及其用途

### 技术领域

[0001] 本发明涉及含腺的嘧啶类衍生物及其光学异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,它们的制备方法以及含有所述化合物的药物组合物。本发明还涉及所述化合物较强的ALK和ROS1激酶抑制作用,并且还涉及该类化合物及其光学异构体、药学上可接受的盐在制备用于治疗 and/或预防由于ALK和ROS1异常表达所引起疾病的药物中的应用,特别是在制备治疗和/或预防癌症的药物中的用途。

### 背景技术

[0002] 激酶靶点药物的研究已成为当今抗肿瘤药物研究开发的重要方向。目前发现的激酶靶点药物中蛋白激酶类是已知研究最多的一类。蛋白激酶由于突变或重排,可引起信号转导过程障碍或出现异常,导致细胞生长、分化、代谢和生物学行为异常,因而可诱发多种肿瘤。

[0003] 蛋白激酶(Protein Kinases,PKs),是一种通过ATP的末端磷酸酯转移催化蛋白质的酪氨酸、丝氨酸和苏氨酸残基上的羟基磷酸化的酶,主要包括蛋白酪氨酸激酶(Protein tyrosine kinase,PTK)和丝氨酸-苏氨酸激酶(Serine-threonine kinase,STK)。通过信号转导途径,这些酶调节细胞生长、分化和增殖等。PTK通过和生长因子配体结合,使生长因子受体转变为活化形式,后者与细胞膜内表面的蛋白相互作用。这导致受体和其他蛋白的酪氨酸残基磷酸化并且导致与多种细胞质信号分子的复合物在细胞内形成,从而影响诸如细胞分裂(增殖)、细胞分化、细胞生长、代谢作用等多种细胞反应。

[0004] ALK,即间变性淋巴激酶(anaplastic lymphoma kinase),于1994年首次发现于间变性大细胞淋巴瘤AMS3细胞中,是一个由1620个氨基酸组成的单链跨膜蛋白,一种酪氨酸激酶,属于胰岛素受体家族成员之一。它在胚胎发育时期呈高表达水平,随后表达水平逐渐下降,成年时期少量表达。该蛋白由膜外部分、跨膜区域以及膜内催化区域组成,下游信号通路为Ras-ERK、JAK3-STAT3,以及PI3-K/Akt等,这些通路 with 细胞增殖、存活、迁移密切相关。

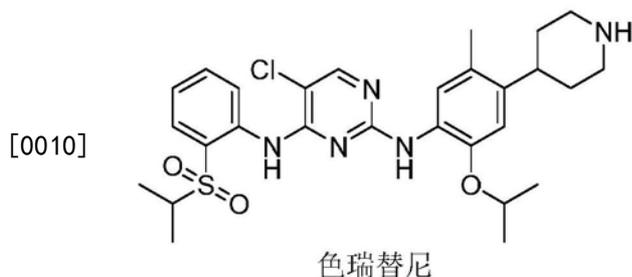
[0005] 1994年Morri等人发现,2号染色体上ALK基因与5号染色体上的核仁磷酸蛋白NPM(nucleophosmin)基因错位融合,该重排突变基因NMP-ALK具有致癌性。2007年日本科学家Soda等人首次在肺腺癌组织中发现了ALK基因突变:2号染色体短臂内发生倒置突变,使得棘皮动物微管相关蛋白4(EML4)基因的1~13号外显子与ALK基因的20~29号外显子融合形EML4-ALK融合基因转染了EML4-ALK融合基因的NIH-3T3成纤维细胞具有恶性转化能力。约有3%~7%的NSCLC患者中存在EML4-ALK融合基因。此外,研究还表明ALK基因突变参与了多种肿瘤包括渐变性大细胞淋巴瘤、炎性肌纤维母细胞瘤、神经母细胞瘤的发病。

[0006] 因此,靶向ALK的抑制剂,可以通过抑制ALK下游相关信号而达到抗肿瘤的目的。

[0007] 与ALK类似,原癌基因蛋白酪氨酸激酶ROS(ROS1)也是一个单体型受体酪氨酸激酶。ROS1基因的融合、过度表达和突变均会导致ROS1蛋白的失调。异常的ROS1蛋白激酶将会激活下游多条致癌信号通路,控制细胞增殖、存活和细胞周期的通路。

[0008] ROS1和ALK的激酶域有49%的氨基酸同源序列,多种ALK抑制剂在体外均可抑制ROS1的活性。最近,麻省总医院肿瘤中心的一项研究显示,以ROS1为驱动基因的肿瘤可予以克唑替尼治疗,并详细描述了克唑替尼对一位患者的显著疗效。因此,开发ROS1和ALK双靶点抑制剂是一种科学有效的药物设计策略。

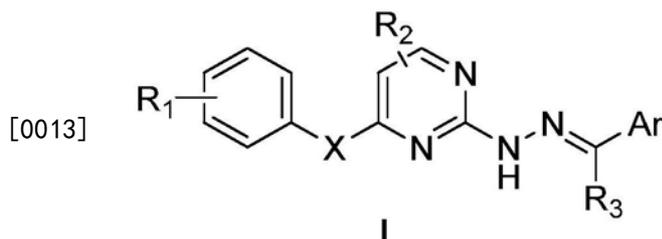
[0009] 文献报道的色瑞替尼属于嘧啶类化合物,是一种口服的ALK激酶抑制剂,已于2015年在美国上市。临床研究表明,色瑞替尼对ROS1也有很好的抑制活性。



[0011] 本发明人在参考文献的基础上,设计并合成了一系列含脞的嘧啶类衍生物。经体外活性筛选,表明该类化合物具有抗肿瘤活性。

### 发明内容

[0012] 本发明涉及通式I所示的含脞的嘧啶类衍生物及其光学异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,



[0014] 其中,

[0015] X为O、S、NH、NCH<sub>3</sub>;

[0016] R<sub>1</sub>为羟基、卤素、硝基、氨基、氰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基亚磺酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基酰基、氨基甲酰基、被1-2个(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基取代的氨基甲酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)亚烷基二氧基;

[0017] R<sub>2</sub>为1-2个选自卤素、三卤甲基、羟基、氰基、氨基、硝基;

[0018] R<sub>3</sub>为H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

[0019] Ar为(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基、5-10元杂芳基,其中,所述杂芳基含有1-3个选自N、O或S的杂原子,并且Ar任选1-3个相同或不同的R<sub>4</sub>取代;

[0020] R<sub>4</sub>为1-4个选自氢、羟基、卤素、硝基、氨基、氰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基硫基、任选被羟基、氨基或卤代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、被1-2个(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基取代的氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基酰胺基、游离的、成盐的、酯化的和酰胺化的羧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基亚磺酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基酰基、氨基甲酰基、被1-2个(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基取代的氨基甲酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)亚烷基二氧基、烯丙基。

[0021] 本发明涉及通式I所示的含脲的嘧啶类衍生物及其光学异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其中,

[0022] X为NH、NCH<sub>3</sub>;

[0023] R<sub>1</sub>为羟基、卤素、硝基、氨基、氰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基亚磺酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基酰基、氨基甲酰基、被1-2个(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基取代的氨基甲酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)亚烷基二氧基;

[0024] R<sub>2</sub>为1-2个选自卤素、三卤甲基、羟基、氰基、氨基、硝基;

[0025] R<sub>3</sub>为H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

[0026] Ar为(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基、5-10元杂芳基,其中,所述杂芳基含有1-3个选自N、O或S的杂原子,并且Ar任选1-3个相同或不同的R<sub>4</sub>取代;

[0027] R<sub>4</sub>为1-4个选自氢、羟基、卤素、硝基、氨基、氰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基硫基、任选被羟基、氨基或卤代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、被1-2个(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基取代的氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基酰胺基、游离的、成盐的、酯化的和酰胺化的羧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基亚磺酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基酰基、氨基甲酰基、被1-2个(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基取代的氨基甲酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)亚烷基二氧基、烯丙基。

[0028] 本发明涉及通式I所示的含脲的嘧啶类衍生物及其光学异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,

[0029] 其中,

[0030] X为NH、NCH<sub>3</sub>;

[0031] R<sub>1</sub>为(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺酰基;

[0032] R<sub>2</sub>为1-2个选自卤素、三卤甲基、羟基、氰基、氨基、硝基;

[0033] R<sub>3</sub>为H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

[0034] Ar为(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基、5-10元杂芳基,其中,所述杂芳基含有1-3个选自N、O或S的杂原子,并且Ar任选1-3个相同或不同的R<sub>4</sub>取代;

[0035] R<sub>4</sub>为1-4个选自羟基、卤素、硝基、氨基、氰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基硫基、任选被羟基、氨基或卤代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、被1-2个(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基取代的氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基酰胺基、游离的、成盐的、酯化的和酰胺化的羧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基亚磺酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基酰基、氨基甲酰基、被1-2个(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基取代的氨基甲酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)亚烷基二氧基、烯丙基。

[0036] 本发明涉及通式I所示的含脲的嘧啶类衍生物及其光学异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,

[0037] 其中,

[0038] X为NH、NCH<sub>3</sub>;

[0039] R<sub>1</sub>为(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺酰基;

[0040] R<sub>2</sub>为任选1-2个以下取代基:卤素、三卤甲基、甲基、氰基、硝基;

[0041] R<sub>3</sub>为H、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基;

[0042] Ar为(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基、5-10元杂芳基,其中,所述杂芳基含有1-3个选自N、O或S的杂原

子,并且Ar任选1-3个相同或不同的R<sub>4</sub>取代;

[0043] R<sub>4</sub>为1-4个选自羟基、卤素、硝基、氨基、氰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基硫基、任选被羟基、氨基或卤代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、被1-2个(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基取代的氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基酰胺基、游离的、成盐的、酯化的和酰胺化的羧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基亚磺酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基酰基、氨基甲酰基、被1-2个(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基取代的氨基甲酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)亚烷基二氧基、烯丙基。

[0044] 本发明涉及通式I所示的含腺的嘧啶类衍生物及其光学异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,

[0045] 其中,

[0046] X为NH;

[0047] R<sub>1</sub>为异丙基磺酰基;

[0048] R<sub>2</sub>为任选1-2个以下取代基:卤素、三卤甲基、甲基、氰基、硝基;

[0049] R<sub>3</sub>为H、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基;

[0050] Ar为(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基、5-10元杂芳基,其中,所述杂芳基含有1-3个选自N、O或S的杂原子,并且Ar任选1-3个相同或不同的R<sub>4</sub>取代;

[0051] R<sub>4</sub>为1-4个选自羟基、卤素、硝基、氨基、氰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基硫基、任选被羟基、氨基或卤代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、被1-2个(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基取代的氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基酰胺基、游离的、成盐的、酯化的和酰胺化的羧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基亚磺酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基酰基、氨基甲酰基、被1-2个(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基取代的氨基甲酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)亚烷基二氧基、烯丙基。

[0052] 本发明涉及通式I所示的含腺的嘧啶类衍生物及其光学异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,

[0053] 其中,

[0054] X为NH;

[0055] R<sub>1</sub>为异丙基磺酰基;

[0056] R<sub>2</sub>为F、Cl;

[0057] R<sub>3</sub>为H、CH<sub>3</sub>;

[0058] Ar为苯基、萘基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、吲哚基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、嘧啶基,并且Ar任选1-3个相同或不同的R<sub>4</sub>取代;

[0059] R<sub>4</sub>为1-4个选自羟基、卤素、硝基、氨基、氰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基硫基、任选被羟基、氨基或卤代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、被1-2个(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基取代的氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基酰胺基、游离的、成盐的、酯化的和酰胺化的羧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基亚磺酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基磺酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基酰基、氨基甲酰基、被1-2个(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基取代的氨基甲酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)亚烷基二氧基、烯丙基。

[0060] 本发明涉及通式I所示的含腺的嘧啶类衍生物及其光学异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,

- [0061] 其中，
- [0062] X为NH；
- [0063] R<sub>1</sub>为异丙基磺酰基；
- [0064] R<sub>2</sub>为F、Cl；
- [0065] R<sub>3</sub>为H、CH<sub>3</sub>；
- [0066] Ar为苯基、吡啶基、呋喃基、噻吩基，并且Ar任选1-3个相同或不同的R<sub>4</sub>取代；
- [0067] R<sub>4</sub>为氢、卤素、羟基、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲氧基、甲硫基、二甲氨基、甲磺酰基。
- [0068] 本发明化合物及其光学异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药优选以下化合物，但这些化合物并不意味着对本发明的任何限制：
- [0069] (E)-2-(2-苯基亚甲基胍基)-5-氯-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)嘧啶-4-胺
- [0070] (E)-5-氯-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)-2-(2-(吡啶-4-基亚甲基)胍基)嘧啶-4-胺
- [0071] (E)-5-氯-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)-2-(2-(吡啶-3-基亚甲基)胍基)嘧啶-4-胺
- [0072] (E)-5-氯-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)-2-(2-(噻吩-2-基亚甲基)胍基)嘧啶-4-胺
- [0073] (E)-5-氯-2-(2-(呋喃-2-基亚甲基)胍基)-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)嘧啶-4-胺
- [0074] (E)-5-氯-2-(2-(4-氟苯基)胍基)-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)嘧啶-4-胺
- [0075] (E)-2-(2-(4-溴苯基亚甲基)胍基)-5-氯-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)嘧啶-4-胺
- [0076] (E)-5-氯-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)-2-(2-(4-硝基苯基亚甲基)胍基)嘧啶-4-胺
- [0077] (E)-5-氯-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)-2-(2-(4-甲基苯基亚甲基)胍基)嘧啶-4-胺
- [0078] (E)-5-氯-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)-2-(2-(4-(三氟甲基)苯基亚甲基)胍基)嘧啶-4-胺
- [0079] (E)-5-氯-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)-2-(2-(4-甲氧基苯基亚甲基)胍基)嘧啶-4-胺
- [0080] (E)-5-氯-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)-2-(2-(4-氰基苯基亚甲基)胍基)嘧啶-4-胺
- [0081] (E)-5-氯-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)-2-(2-(4-(甲硫基)苯基亚甲基)胍基)嘧啶-4-胺
- [0082] (E)-5-氯-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)-2-(2-(2-甲氧基苯基亚甲基)胍基)嘧啶-4-胺
- [0083] (E)-5-氯-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)-2-(2-(3-甲氧基苯基亚甲基)胍基)嘧啶-4-胺
- [0084] (E)-5-氯-2-(2-(2-氟苯基亚甲基)胍基)-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)嘧啶-4-胺
- [0085] (E)-5-氯-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)-2-(2-(3-(三氟甲基)苯基亚甲基)胍基)嘧啶-4-胺
- [0086] (E)-5-氯-2-(2-(2,4-二氟苯亚甲基)胍基)-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)嘧啶-4-胺
- [0087] (E)-5-氯-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)-2-(2-(3,4,5-三甲氧基苯基亚甲基)胍基)嘧啶-4-胺
- [0088] (E)-5-氯-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)-2-(2-(1-(4-甲氧基苯基)亚乙基)胍基)嘧啶-4-胺
- [0089] (E)-5-氯-2-(2-(1-(4-氟苯基)亚乙基)胍基)-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)嘧啶-4-胺

胺

[0090] (E)-5-氯-2-(2-(1-(2,4-二氟苯基)亚乙基)胍基)-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)嘧啶-4-胺

[0091] (E)-5-氯-2-(2-(1-(2-氟苯基)亚乙基)胍基)-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)嘧啶-4-胺

[0092] (E)-5-氯-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)-2-(2-(1-(4-甲基苯基)亚乙基)胍基)嘧啶-4-胺

[0093] (E)-2-(2-(1-(4-溴苯基)亚乙基)胍基)-5-氯-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)嘧啶-4-胺。

[0094] 而且,按照本发明所属领域的一些通常方法,本发明中通式I的含脒的嘧啶类衍生物可以与酸生成药学上可接受的盐。可药用加成盐包括无机酸和有机酸加成盐,与下列酸加成的盐是特别优选的:盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、萘二磺酸、乙酸、丙酸、乳酸、三氟乙酸、马来酸、柠檬酸、富马酸、草酸、酒石酸、苯甲酸等。

[0095] 此外,本发明还包括本发明衍生物的前药。本发明衍生物的前药是通式I的含脒的嘧啶类衍生物,它们自身可能具有较弱的活性甚至没有活性,但是在给药后,在生理条件下(例如通过代谢、溶剂分解或另外的方式)被转化成相应的生物活性形式。

[0096] 本发明中“卤素”是指氟、氯、溴或碘代;“烷基”是指直链或支链的烷基;“亚烷基”是指直链或支链的亚烷基;“芳基”是指无取代基或连有取代基的苯基或萘基;“杂芳基”是指含有一个或多个选自N、O、S杂原子的单环或多环的环状体系,环状体系是芳香性的,如咪唑基、吡啶基、吡唑基、(1,2,3)-和(1,2,4)-三唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噻唑基、苯并噻唑基、噁唑基、异噁唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基和苯并噁唑基等。

[0097] 本发明的活性化合物或其可药用盐及其溶剂化物可作为唯一的抗增生性药物单独使用,或者可以与现已上市的抗增生性药物联合使用,用于治疗和/或预防增生性疾病,如牛皮癣、良性前列腺肥大、动脉粥样硬化和再狭窄。

[0098] 我们已发现本发明化合物体外具有抑制肿瘤细胞生长活性,因此,它可以用作制备治疗和/或预防癌症的药物,如乳腺、肺、肝脏、肾脏、结肠、直肠、胃、前列腺、膀胱、子宫、胰腺、骨髓、睾丸、卵巢、淋巴、软组织、头颈、甲状腺、食道的癌和白血病、成神经细胞瘤等。

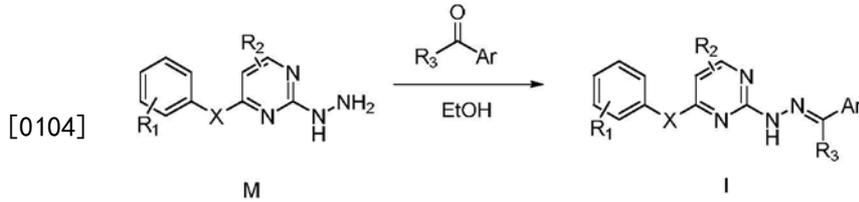
[0099] 通过体外抑制结肺癌细胞HCC78、淋巴瘤细胞KARPAS299、肺腺癌细胞A549、肺癌细胞H460和肠癌细胞HT-29活性试验,本发明化合物对肺癌细胞、淋巴瘤细胞具有显著抑制作用,特别用于制备治疗和/或预防肺癌和淋巴瘤的药物。

[0100] 通过对ALK和ROS1酶活性测试发现,本发明化合物具有显著的抑制ALK和ROS1激酶活性,对ALK和ROS1高表达的肺癌细胞、淋巴瘤等具有较强的抑制作用,特别用于制备治疗和/或预防肺癌的药物。

[0101] 本发明的活性化合物或其可药用盐及其溶剂化物可作为唯一的抗肿瘤药物单独使用,或者可以与现已上市的抗肿瘤药物(如铂类药物顺铂、喜树碱类药物伊立替康、长春碱类药物诺维本等)联合使用。联合治疗通过将各个治疗组分同时、顺序或隔开给药来实现。

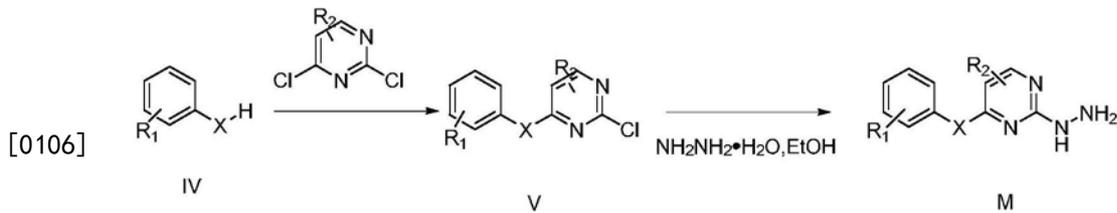
[0102] 下文中提供的实施例和制备例进一步阐明和举例说明本发明化合物及其制备方法。应当理解,下述实施例和制备例的范围并不足以任何方式限制本发明的范围。

[0103] 下面的合成路线概括并描述了本发明的式I衍生物的制备,所有的原料都是通过这些路线中描述的方式、通过有机化学领域普通技术人员熟知的方法制备的或者可商购。本发明的全部最终衍生物都是通过这些路线中描述的方法或通过与其类似的方法制备的,这些方法是有机化学领域普通技术人员熟知的。这些路线中应用的全部可变因数如下文的定义或如权利要求中的定义。



### 路线 1

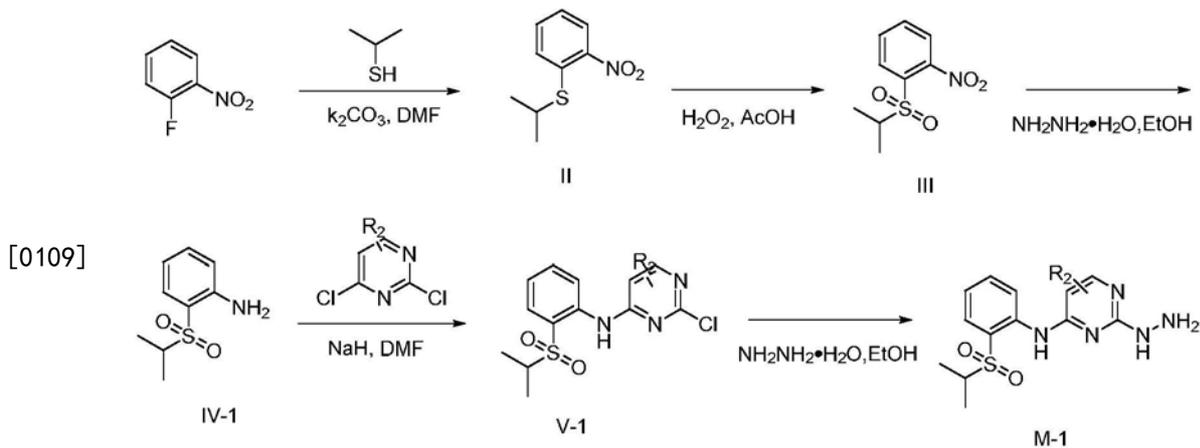
[0105] 按照本发明的式I衍生物,都可按照路线1的方法由中间体M和相应的醛或酮在醇类溶剂如乙醇中,通过缩合反应制得。其中,化合物中的X、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>和Ar如权利要求中所定义。



### 路线 2

[0107] 中间体M可按照路线2由中间体IV与取代的二氯嘧啶缩合,再经水合肼解得到。其中,化合物中的X、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>如权利要求中所定义。

[0108] 当X为NH,R<sub>1</sub>为异丙磺酰基,化合物M-1的制备方法如路线3,其他取代基如权利要求中所定义。

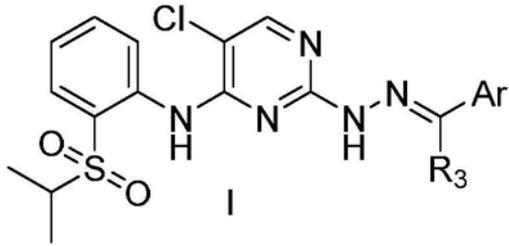


### 路线 3

#### 具体实施方式:

[0110] 实施例旨在阐述而不是限制本发明的范围。化合物的核磁共振氢谱用Bruker ARX-400测定,质谱用Agilent 1100LC/MSD测定;所用试剂均为分析纯或化学纯。

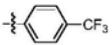
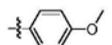
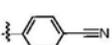
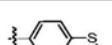
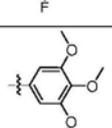
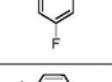
[0111]



[0112]

实施例	R <sub>3</sub>	Ar
实施例 1	H	
实施例 2	H	
实施例 3	H	
实施例 4	H	
实施例 5	H	
实施例 6	H	
实施例 7	H	

[0113]

实施例 8	H	
实施例 9	H	
实施例 10	H	
实施例 11	H	
实施例 12	H	
实施例 13	H	
实施例 14	H	
实施例 15	H	
实施例 16	H	
实施例 17	H	
实施例 18	H	
实施例 19	H	
实施例 20	CH3	
实施例 21	CH3	
实施例 22	CH3	
实施例 23	CH3	
实施例 24	CH3	
实施例 25	CH3	

[0114] 实施例1:

[0115] 步骤A异丙基(2-硝基苯基)硫醚(II)

[0116] 将509.1g (3.61mol) 邻氟硝基苯和698.0g (5.06mol) 无水碳酸钾加入至2500mL干燥的N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 中,缓慢滴入301.8g (3.97mol) 异丙硫醇,滴毕,升温至110℃反应10h。冷却至室温,将反应液倒入大量水中,用乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,蒸干溶剂,得黄色液体604.6g,收率85.0%。

[0117] 步骤B 1-异丙磺酰基-2-硝基苯 (III)

[0118] 将197.1g (1.00mol) 异丙基 (2-硝基苯基) 硫醚加入至1500mL冰醋酸中,缓慢滴入583.0g (6.00mol) 35% 双氧水,升温至80℃,反应9h。冷却至室温,将反应液倒入大量水中,室温搅拌30min,抽滤,饼干干燥后得黄色固体164.7g,收率85%。

[0119] 步骤C 2-异丙磺酰基苯胺 (IV)

[0120] 将115.0g (0.50mol) 中间体III加入至500mL乙醇中,加入0.6g (0.05mol) 活性炭和8.1g (0.05mol) 无水三氯化铁,升温至50℃,缓慢滴入417.2g (5.00mol) 60%的水合肼,升温至80℃,反应15h。趁热抽滤,蒸去大部分溶剂,将剩余物倒入水中,室温搅拌30min,抽滤,滤饼干干燥后得浅黄色固体81.62g,收率82%。

[0121] 步骤D 2,5-二氯-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)嘧啶-4-胺 (V)

[0122] 将39.8g (0.20mol) 中间体IV加入至400mL干燥的N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 中,冰浴下分批加入32.0g (0.80mol) 60%氢钠,冰浴下搅拌30min,缓慢滴入73.4g (0.40mol) 2,4,5-三氯嘧啶,冰浴下反应10h。将反应液倒入大量氯化铵饱和溶液中,室温搅拌30min,抽滤,得棕红固体。乙腈重结晶得浅黄色固体27.6g,收率40.0%。

[0123] 步骤E 5-氯-2-胍基-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)嘧啶-4-胺341.07 (VI)

[0124] 将17.3g (0.05mol) 中间体VI加入到200mL乙醇中,缓慢滴入16.7g (0.20mol) 60%的水合肼,室温反应7h。抽滤,滤饼干干燥得白色固体15.7g,收率92%。

[0125] 步骤F (E) -2-(2-苯亚甲基胍基)-5-氯-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)嘧啶-4-胺 (实施例1)

[0126] 将0.3g (0.88mmol) 中间体VI及0.11g (1.00mmol) 苯甲醛加入到5mL乙醇中,回流反应5h。冷却,抽滤,滤饼用少量乙醇淋洗,得白色固体0.24g,收率63.6%。

[0127] ESI-MS [M+H] (m/z) : 430.1; <sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO) δ 11.38 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.85 (dd, J=15.9, 7.7Hz, 2H), 7.72 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.48 (t, J=7.5Hz, 2H), 7.39 (t, J=7.4Hz, 2H), 3.56-3.47 (m, 1H), 1.20 (d, J=6.8Hz, 6H) .

[0128] 按照实施例1的方法,以不同取代基中间体VI为原料与相应的醛或酮进行缩合反应制备得到实施例2-25的化合物。

[0129] 实施例2 (E) -5-氯-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)-2-(2-(吡啶-4-基亚甲基)胍基)嘧啶-4-胺

[0130] ESI-MS [M+H] (m/z) : 431.1; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.69 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.88 (t, J=7.8Hz, 2H), 7.64 (d, J=5.8Hz, 2H), 7.40 (t, J=7.6Hz, 1H), 3.58-3.45 (m, 1H), 1.20 (d, J=6.8Hz, 6H) .

[0131] 实施例3 (E) -5-氯-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)-2-(2-(吡啶-3-基亚甲基)胍基)嘧啶-4-胺

[0132] ESI-MS [M+H] (m/z) : 431.1;

[0133] 实施例4(E)-5-氯-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)-2-(2-(噻吩基-2-基亚甲基)胍基)嘧啶-4-胺

[0134] ESI-MS[M+H] (m/z): 436.1;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  11.24 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.84-7.77 (m, 3H), 7.34 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.77 (d, J=3.1Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.47 (dp, J=13.7, 6.9Hz, 1H), 1.17 (d, J=6.7Hz, 6H).

[0135] 实施例5(E)-5-氯-2-(2-(呋喃-2-基亚甲基)胍基)-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)嘧啶-4-胺

[0136] ESI-MS[M+H] (m/z): 420.1;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  11.27 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.83 (dd, J=18.9, 7.9Hz, 3H), 7.37 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.79 (d, J=3.1Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.50 (dt, J=13.5, 6.7Hz, 1H), 1.20 (d, J=6.7Hz, 6H).

[0137] 实施例6(E)-5-氯-2-(2-(4-氟苯基亚甲基)胍基)-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)嘧啶-4-胺

[0138] ESI-MS[M+H] (m/z): 448.1;  $^1\text{H}$  NMR (600MHz, DMSO)  $\delta$  11.35 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.86-7.82 (m, 2H), 7.74 (dd, J=8.2, 5.8Hz, 2H), 7.36 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.31 (t, J=8.6Hz, 2H), 3.52-3.44 (m, 1H), 1.18 (d, J=6.8Hz, 6H).

[0139] 实施例7(E)-2-(2-(4-溴苯基亚甲基)胍基)-5-氯-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)嘧啶-4-胺

[0140] ESI-MS[M+H] (m/z): 508.0;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  11.44 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.85 (t, J=7.8Hz, 2H), 7.65 (q, J=8.7Hz, 4H), 7.36 (t, J=7.7Hz, 1H), 3.55-3.43 (m, 1H), 1.18 (d, J=6.8Hz, 6H).

[0141] 实施例8(E)-5-氯-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)-2-(2-(4-硝基苯基亚甲基)胍基)嘧啶-4-胺

[0142] ESI-MS[M+H] (m/z): 475.1;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  11.71 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.6Hz, 3H), 7.85 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.39 (t, J=7.5Hz, 1H), 3.56-3.43 (m, 1H), 1.18 (d, J=6.8Hz, 6H).

[0143] 实施例9(E)-5-氯-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)-2-(2-(4-甲基苯基亚甲基)胍基)嘧啶-4-胺

[0144] ESI-MS[M+H] (m/z): 444.1;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  11.31 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.90-7.79 (m, 2H), 7.61 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.39 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.9Hz, 2H), 3.56-3.44 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.20 (d, J=6.8Hz, 6H).

[0145] 实施例10(E)-5-氯-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)-2-(2-(4-(三氟甲基)苯基亚甲基)胍基)嘧啶-4-胺

[0146] ESI-MS[M+H] (m/z): 498.1;

[0147] 实施例11(E)-5-氯-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)-2-(2-(4-甲氧基苯基亚甲基)胍基)嘧啶-4-胺

[0148] ESI-MS[M+H] (m/z): 460.1;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  11.21 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.85 (t, J=7.9Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.38 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.7Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.56-3.44 (m, 1H), 1.20 (d, J=6.8Hz,

6H) .

[0149] 实施例12 (E) -5-氯-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)-2-(2-(4-氰基苯基亚甲基)胍基)嘧啶-4-胺

[0150] ESI-MS[M+H] (m/z) :455.1;

[0151] 实施例13 (E) -5-氯-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)-2-(2-(4-(甲硫基)苯基亚甲基)胍基)嘧啶-4-胺

[0152] ESI-MS[M+H] (m/z) :476.1;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ 11.33 (s, 1H) , 9.77 (s, 1H) , 9.29 (s, 1H) , 8.30 (s, 1H) , 8.09 (s, 1H) , 7.91-7.83 (m, 2H) , 7.65 (d, J=8.1Hz, 2H) , 7.38 (dd, J=14.8, 7.8Hz, 3H) , 3.58-3.44 (m, 1H) , 2.53 (s, 3H) , 1.20 (d, J=6.7Hz, 6H) .

[0153] 实施例14 (E) -5-氯-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)-2-(2-(2-甲氧基苯基亚甲基)胍基)嘧啶-4-胺

[0154] ESI-MS[M+H] (m/z) :476.1;

[0155] 实施例15 (E) -5-氯-N-(2-异丙磺酰基)苯基)-2-(2-(3-甲氧基苯基亚甲基)胍基)嘧啶-4-胺

[0156] ESI-MS[M+H] (m/z) :460.1;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ 11.39 (s, 1H) , 9.76 (s, 1H) , 9.24 (s, 1H) , 8.31 (s, 1H) , 8.10 (s, 1H) , 7.92-7.74 (m, 2H) , 7.39 (t, J=7.0Hz, 2H) , 7.28 (d, J=7.7Hz, 2H) , 6.97 (d, J=7.2Hz, 1H) , 3.82 (s, 3H) , 3.57-3.44 (m, 1H) , 1.20 (d, J=6.6Hz, 6H) .

[0157] 实施例16 (E) -5-氯-2-(2-(2-氟苯基亚甲基)胍基)-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)嘧啶-4-胺

[0158] ESI-MS[M+H] (m/z) :460.1;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ 11.52 (s, 1H) , 9.79 (s, 1H) , 9.24 (s, 1H) , 8.34 (d, J=7.8Hz, 2H) , 7.98 (t, J=7.2Hz, 1H) , 7.85 (dd, J=14.2, 7.7Hz, 2H) , 7.40 (qd, J=13.3, 6.8Hz, 3H) , 7.32-7.24 (m, 1H) , 3.59-3.44 (m, 1H) , 1.20 (d, J=6.8Hz, 6H) .

[0159] 实施例17 (E) -5-氯-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)-2-(2-(3-(三氟甲基)苯基亚甲基)胍基)嘧啶-4-胺

[0160] ESI-MS[M+H] (m/z) :498.1;

[0161] 实施例18 (E) -5-氯-2-(2-(2,4-二氟苯基亚甲基)胍基)-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)嘧啶-4-胺

[0162] ESI-MS[M+H] (m/z) :466.1;

[0163] 实施例19 (E) -5-氯-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)-2-(2-(3,4,5-三甲氧基苯基亚甲基)胍基)嘧啶-4-胺

[0164] ESI-MS[M+H] (m/z) :520.1;

[0165] 实施例20 (E) -5-氯-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)-2-(2-(1-(4-甲氧基苯基)亚乙基)胍基)嘧啶-4-胺

[0166] ESI-MS[M+H] (m/z) :459.1;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ 10.24 (s, 1H) , 9.80 (s, 1H) , 9.41 (d, J=8.4Hz, 1H) , 8.32 (s, 1H) , 7.90-7.83 (m, 3H) , 7.80 (t, J=8.5Hz, 1H) , 7.38 (t, J=7.6Hz, 1H) , 7.04 (d, J=8.8Hz, 2H) , 3.82 (s, 3H) , 3.50 (dt, J=13.5, 6.8Hz, 1H) , 2.29 (s, 3H) , 1.20 (d, J=6.8Hz, 6H) .

[0167] 实施例21 (E)-5-氯-2-(2-(1-(4-氟苯基)亚乙基)胍基)-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)嘧啶-4-胺

[0168] ESI-MS[M+H] (m/z): 462.1;

[0169] 实施例22 (E)-5-氯-2-(2-(1-(2,4-二氟苯基)亚乙基)胍基)-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)嘧啶-4-胺

[0170] ESI-MS[M+H] (m/z): 480.1;

[0171] 实施例23 (E)-5-氯-2-(2-(1-(2-氟苯基)亚乙基)胍基)-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)嘧啶-4-胺

[0172] ESI-MS[M+H] (m/z): 480.1;

[0173] 实施例24 (E)-5-氯-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)-2-(2-(1-(4-甲基苯基)亚乙基)胍基)嘧啶-4-胺

[0174] ESI-MS[M+H] (m/z): 458.1;

[0175] 实施例25 (E)-2-(2-(1-(4-溴苯基)亚乙基)胍基)-5-氯-N-(2-(异丙磺酰基)苯基)嘧啶-4-胺

[0176] ESI-MS[M+H] (m/z): 522.0;

[0177] 本发明产物的抗肿瘤活性研究

[0178] 体外抗肿瘤细胞活性

[0179] 对按照本发明的上式I的嘧啶类衍生物进行了体外结肺癌细胞HCC78、淋巴细胞瘤KARPAS299、肺腺癌细胞A549、肺癌细胞H460和肠癌细胞HT-29体外活性筛选。

[0180] (1) 细胞复苏并传代2-3次稳定后,用胰蛋白酶溶液(0.25%)使其从培养瓶底部消化下来。将细胞消化液倒入离心管中后,之后加入培养液以终止消化。将离心管在800r/min下离心10min,弃去上清液后加入5mL培养液,吹打混匀细胞,吸取10 $\mu$ L细胞混悬液加入细胞计数板中计数,调整细胞浓度为10<sup>4</sup>个/孔。96孔板中除A1孔为空白孔不加细胞外,其余皆加入100 $\mu$ L细胞混悬液。将96孔板放入培养箱中培养24h。

[0181] (2) 用50 $\mu$ L二甲基亚砷溶解受试样品,然后加入适量培养液,使样品溶解成2mg/mL药液,然后在24孔板中将样品稀释为20、4、0.8、0.16、0.032 $\mu$ g/mL。

[0182] 每个浓度加入3孔,其中周围两行两列细胞长势受环境影响较大,只和为空白细胞孔使用。将96孔板放入培养箱中培养72h。

[0183] (3) 将96孔板中带药培养液弃去,用磷酸缓冲溶液(PBS)将细胞冲洗两遍,在每孔中加入MTT(0.5mg/mL)100 $\mu$ L放入培养箱中4h后,弃去MTT溶液,加入二甲基亚砷100 $\mu$ L。在磁力振荡器上振荡使存活细胞与MTT反应产物甲臜充分溶解,放入酶标仪中测定结果。通过Bliss法可求出药物IC<sub>50</sub>值。

[0184] 化合物的抑制肺癌细胞HCC78、淋巴细胞瘤KARPAS299、肺腺癌细胞A549、肺癌细胞H460和肠癌细胞HT-29活性结果见表1。

[0185] 表1

[0186]

实施例	KARPAS299	HCC78	A549	H460	HT-29
	IC <sub>50</sub> (μg/mL)				
实施例 1	0.25	0.47	1.2	1.4	1.3
实施例 2	0.87	0.82	1.4	1.1	0.98
实施例 3	0.93	0.97	1.1	1.5	0.83
实施例 4	0.91	0.88	0.47	0.57	0.88
实施例 5	0.75	2.5	1.9	1.0	3.1
实施例 6	0.016	0.045	1.4	1.3	1.7
实施例 7	1.4	0.95	1.3	3.1	2.3
实施例 8	2.9	1.98	9.20	29	1.77
实施例 9	1.6	1.7	4.41	1.6	8.2
实施例 10	0.035	0.082	0.94	1.64	1.1
实施例 11	0.028	0.020	0.94	1.32	1.13
实施例 12	0.34	0.27	2.5	2.8	2.9
实施例 13	0.28	0.21	0.88	0.32	0.98
实施例 14	6.9	4.1	7.0	9.0	6.9
实施例 15	0.022	0.044	1.2	1.2	1.5

[0187]

实施例 16	0.45	0.36	1.63	1.23	1.42
实施例 17	0.065	0.080	3.34	3.76	5.5
实施例 18	0.10	0.11	2.28	3.36	2.2
实施例 19	0.020	0.019	1.1	1.2	2.1
实施例 20	0.034	0.031	2.1	2.5	2.41
实施例 21	0.025	0.048	3.8	4.7	3.71
实施例 22	0.44	0.67	1.6	1.7	2.11
实施例 23	0.44	0.60	1.3	1.1	0.97
实施例 24	2.2	2.8	4.2	4.8	5.2
实施例 25	2.5	2.3	4.8	8.57	4.9

[0188] ALK和ROS1酶活性试验

[0189] 用于测量ALK酶活性的试验基于酶联免疫吸附试验。具体操作是：

[0190] 室温下,在0.25mg/mL PGT包被的板上,将实施例化合物、50pM ALK和5uM ATP在试验缓冲液中(25mM MOPS,Ph 7.4,1mM DTT,5mM MgCl<sub>2</sub>,1mM MnCl<sub>2</sub>,0.1%NaN<sub>3</sub>)温育20min。通过冲洗除去反应混合液并用0.2ug/mL缀合辣根过氧化酶的磷酸酪氨酸特异性克隆抗体检测磷酸聚合物底物。加入1M磷酸终止显色后,于450nm处通过分光光度法定量显色的底物颜色。

[0191] ROS1酶活性的试验操作同ALK酶活性测试方法。

[0192] 实施例化合物对ALK和ROS1的抑制数据见表2。

实施例	ALK 酶 IC <sub>50</sub> (μg/mL)	ROS1 酶 IC <sub>50</sub> (μg/mL)	实施例	ALK 酶 IC <sub>50</sub> (μg/mL)	ROS1 酶 IC <sub>50</sub> (μg/mL)
实施例 1	0.093	0.18	实施例 14	0.29	0.088
实施例 2	0.15	0.17	实施例 15	0.43	0.12
[0193] 实施例 3	0.11	0.42	实施例 16	2.1	0.13
实施例 4	0.084	0.093	实施例 17	0.23	0.066
实施例 5	0.012	0.0088	实施例 18	0.16	0.010
实施例 6	0.99	1.2	实施例 19	1.7	0.85
实施例 7	0.0012	0.00060	实施例 20	0.13	0.011
实施例 8	1.4	6.1	实施例 21	4.9	0.90
实施例 9	0.12	0.20	实施例 22	0.50	0.11
[0194] 实施例 10	0.0092	0.0015	实施例 23	0.16	0.011
实施例 11	0.17	0.069	实施例 24	0.42	0.15
实施例 12	0.33	0.15	实施例 25	1.0	0.40
实施例 13	0.097	0.16			

[0195] 本发明中通式I的化合物可单独施用,但通常是和药用载体混合物给予,所述药用载体的选择要根据所需用药途径和标准药物实践,下面分别用该类化合物的各种药物剂型,例如片剂、胶囊剂、注射剂、气雾剂、栓剂、膜剂、滴丸剂、外用搽剂和软膏剂的制备方法,说明其在制药领域中的新应用。

[0196] 实施例26:片剂

[0197] 用含有权利要求1中化合物的化合物(以实施例12化合物为例)10g,按照药剂学一般压片法加辅料20g混匀后,压制成100片,每片重300mg。

[0198] 实施例27:胶囊剂

[0199] 用含有权利要求1中化合物的化合物(以实施例16化合物为例)10g,按照药剂学胶囊剂的要求将辅料20g混匀后,装入空心胶囊,每个胶囊重300mg。

[0200] 实施例28:注射剂

[0201] 用含有权利要求1中化合物的化合物(以实施例1化合物为例) 10g,按照药剂学常规方法,进行活性炭吸附,经0.65 $\mu$ m微孔滤膜过滤后,填入氮气罐制成水针制剂,每只装2mL,共灌装100瓶。

[0202] 实施例29:气雾剂

[0203] 用含有权利要求1中化合物的化合物(以实施例22化合物为例) 10g,用适量丙二醇溶解后,加入蒸馏水及其他辅料后,制成500mL的澄清溶液即得。

[0204] 实施例30:栓剂

[0205] 用含有权利要求1中化合物的化合物(以实施例19化合物为例) 10g,将之研细加入甘油适量,研匀后加入已熔化的甘油明胶,研磨均匀,倾入已涂润滑剂的模型中,制得栓剂50颗

[0206] 实施例31:膜剂

[0207] 用含有权利要求1中化合物的化合物(以实施例13化合物为例) 10g,将聚乙烯醇、药用甘油、水等搅拌膨胀后加热溶解,80目筛网过滤,再将实施例18化合物加入到滤液中搅拌溶解,涂膜机制膜100片。

[0208] 实施例32:滴丸剂

[0209] 用含有权利要求1中化合物的化合物(以实施例17化合物为例) 10g,与明胶等基质50g加热熔化混匀后,滴入低温液体石蜡中,共制得滴丸1000丸。

[0210] 实施例33:外用搽剂

[0211] 用含有权利要求1中化合物的化合物(以实施例8化合物为例) 10g,按照常规药剂学方法与乳化剂等辅料2.5g混合研磨,再加蒸馏水至200mL制得。

[0212] 实施例34:软膏剂

[0213] 用含有权利要求1中化合物的化合物(以实施例7化合物为例) 10g,研细后与凡士林等油性基质500g研匀制得。

[0214] 尽管已经通过特定实施方案描述了本发明,但修改和等价变化对于精通此领域的技术人员而言是显见的,且它们都包含在本发明范围之内。