



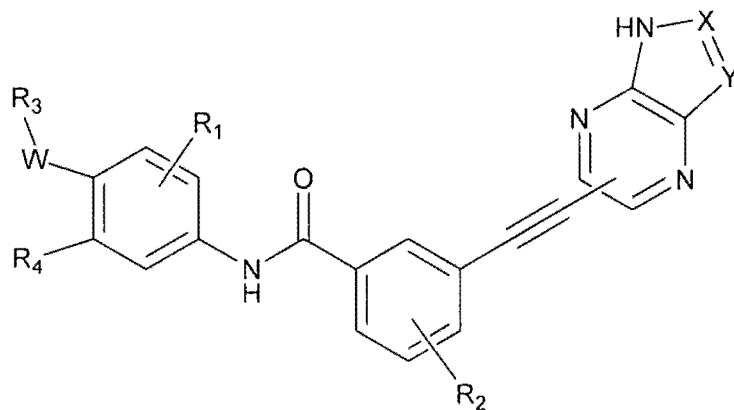
- (21)申請案號：103136499 (22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 10 月 22 日
- (51)Int. Cl. : C07D487/04 (2006.01) C07D519/00 (2006.01)
 A61K31/4985 (2006.01) A61K31/4995 (2006.01)
 A61P35/00 (2006.01)
- (30)優先權：2013/10/23 中國大陸 201310503651.8
- (71)申請人：南京聖和藥業股份有限公司(中國大陸) NANJING SANHOME PHARMACEUTICAL CO., LTD. (CN)
 中國大陸
- (72)發明人：王勇 WANG, YONG (CN)；趙立文 ZHAO, LIWEN (CN)；劉陽 LIU, YANG (CN)；張景忠 ZHANG, JINGZHONG (CN)；王德忠 WANG, DEZHONG (CN)；高毅平 GAO, YIPING (CN)；陳宏雁 CHEN, HONGYAN (CN)；張倉 ZHANG, CANG (CN)；張迪 ZHANG, DI (CN)
- (74)代理人：蔡坤財；李世章
- (56)參考文獻：
 CN 101068805A CN 102548987A
 CN 102775411A
- 審查人員：吳敏翠
- 申請專利範圍項數：11 項 圖式數：0 共 65 頁

(54)名稱

BCR-ABL 激酶抑制劑及其應用

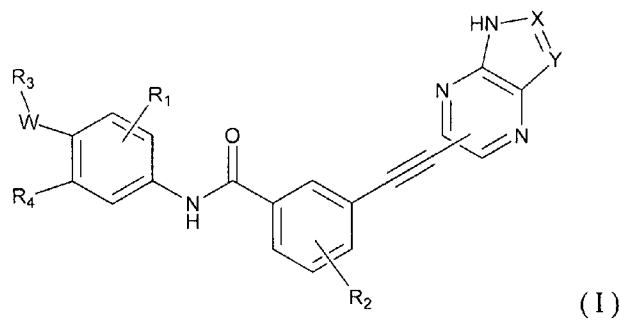
(57)摘要

本發明屬於化學醫藥領域，具體涉及式 I 所示的一類具有 BCR-ABL 激酶抑制活性的化合物或其藥學可接受的鹽、異構體、溶劑合物、結晶或前藥，以及含有這些化合物的藥物組合物和這些化合物或組合物在藥物製備中的應用。本發明的化合物對 BCR-ABL 激酶具有較強的抑制作用，可以用於治療例如腫瘤性疾病。



(I)

特徵化學式：



其中，

X 選自 NN 或 C(R₅)，其中 R₅ 選自氫、鹵素、C₁₋₆ 烷基或鹵代 C₁₋₆ 烷基；

Y 或 C(R₆)，其中 R₆ 選自氫、鹵素、C₁₋₆ 烷基或鹵代 C₁₋₆ 烷基；

R₁ 選自氫、烷基、烷氧基、鹵代烷基、鹵代烷氧基、-OH、-NH₂、鹵素或 CN；

R₂ 選自氫、烷基、烷氧基、鹵代烷基、鹵代烷氧基、-OH、-NH₂、鹵素或 CN；

W 選自 C₁₋₆ 亞烷基、-C(O)-，或與 R₄ 形成 4-8 元環烷基或不存在；

R₃ 選自取代或未取代的五元、六元、七元或八元含氮雜環基；以及

R₄ 選自氫、烷基、鹵代烷基，或與 W 一起形成 4-8 元環烷基；其條件是排除以下化合物：

3-((1H-吡咯並[2,3-b]吡嗪-5-基)乙炔基)-4-甲基-N-[4-((4-甲基吡嗪-1-基)甲基)-3-三氟甲基 苯基]苯甲醯胺。

【發明摘要】

103. 10. 22

【中文發明名稱】 BCR-ABL 激酶抑制劑及其應用

【英文發明名稱】

C07D487/04 (2006.01)

C07D519/00 (2006.01)

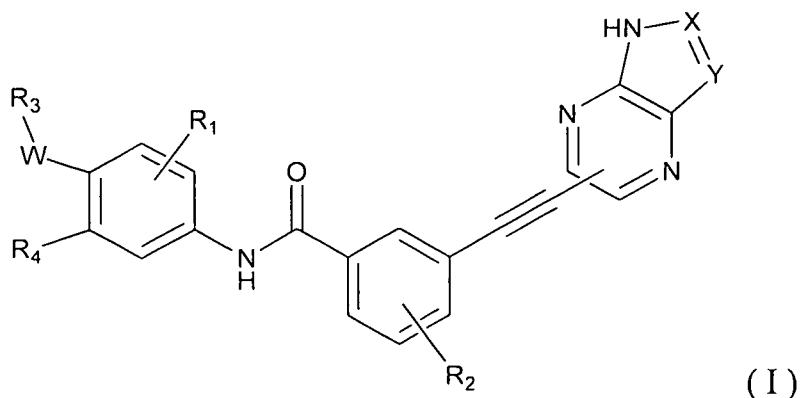
A61K31/4985 (2006.01)

A61K31/4995 (2006.01)

【中文】

A61P35/00 (2006.01)

本發明屬於化學醫藥領域，具體涉及式 I 所示的一類具有 BCR-ABL 激酶抑制活性的化合物或其藥學可接受的鹽、異構體、溶劑合物、結晶或前藥，以及含有這些化合物的藥物組合物和這些化合物或組合物在藥物製備中的應用。本發明的化合物對 BCR-ABL 激酶具有較強的抑制作用，可以用於治療例如腫瘤性疾病。



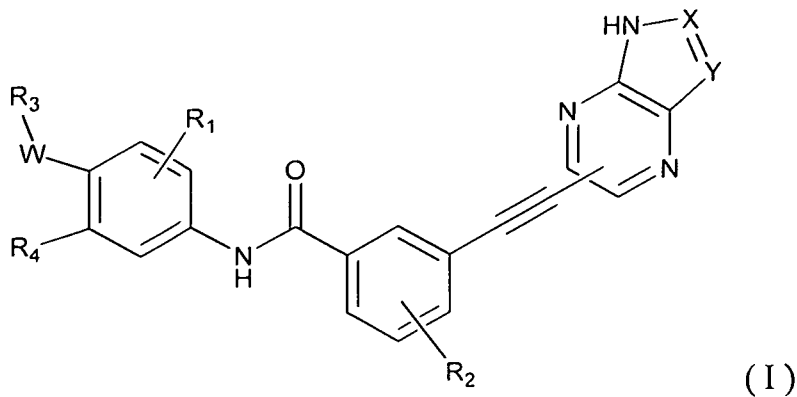
【英文】

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



其中，

X 選自 NN 或 C(R₅)，其中 R₅ 選自氫、鹵素、C₁₋₆ 烷基或鹵代 C₁₋₆ 烷基；

Y 或 C(R₆)，其中 R₆ 選自氫、鹵素、C₁₋₆ 烷基或鹵代 C₁₋₆ 烷基；

R₁ 選自氫、烷基、烷氧基、鹵代烷基、鹵代烷氧基、-OH、-NH₂、鹵素或 CN；

R₂ 選自氫、烷基、烷氧基、鹵代烷基、鹵代烷氧基、-OH、-NH₂、鹵素或 CN；

W 選自 C₁₋₆ 亞烷基、-C(O)-，或與 R₄ 形成 4-8 元環烷基或不存在；

R₃ 選自取代或未取代的五元、六元、七元或八元含氮雜環基；以及

R₄ 選自氫、烷基、鹵代烷基，或與 W 一起形成 4-8 元環烷基；其條件是排除以下化合物：

3-((1H-吡咯並[2,3-b]吡嗪-5-基)乙炔基)-4-甲基
-N-[4-((4-甲基吡嗪-1-基)甲基)-3-三氟甲基 苯基]苯甲
醯胺。

【發明說明書】

【中文發明名稱】 BCR-ABL激酶抑制劑及其應用

【英文發明名稱】

【技術領域】

【0001】 本發明屬於化學醫藥領域，具體涉及一類具有BCR-ABL激酶抑制活性的化合物或其藥學可接受的鹽、異構體、溶劑合物、結晶或前藥，以及含有這些化合物的藥物組合物和這些化合物或組合物在藥物製備中的應用。

【先前技術】

【0002】 蛋白酪氨酸激酶(PTKs)是一類能夠催化ATP上 γ -磷酸轉移到蛋白酪氨酸殘基上的激酶，通過催化多種蛋白酪氨酸殘基上的酚羥基發生磷酸化，進而啓動功能蛋白作用的蛋白質酶系。蛋白酪氨酸激酶(PTKs)在細胞內的信號傳導通路中佔據著十分重要的地位，調節細胞生長、分化、死亡等一系列生理生化過程。蛋白酪氨酸激酶的異常表達可以導致細胞增殖調節發生紊亂，進而導致腫瘤的發生。此外，蛋白酪氨酸激酶的異常表達還與腫瘤的侵襲和轉移，腫瘤新生血管的生成，腫瘤的化療抗藥性密切相關。酪氨酸激酶抑制劑可作為三磷酸腺苷(ATP)與酪氨酸激酶結合的競爭性抑制劑，競爭性結合酪氨酸激酶，阻斷酪氨酸激酶的

活性，抑制細胞增殖，已經有數種酪氨酸蛋白激酶抑制劑成功地得到了開發。

【0003】 慢性粒細胞性白血病(CML)患者中，22號染色體長臂易位至9號染色體，形成費城染色體，並導致BCR基因和ABL基因融合形成BCR-ABL融合基因，表達BCR-ABL蛋白酪氨酸激酶，在細胞信號轉導和轉化中通過磷酸化等作用，促使CML成熟粒細胞無限增生。BCR-ABL在正常細胞中並不表達，已經成爲了治療CML的理想藥物靶標。目前，BCR-ABL酪氨酸激酶抑制劑已經成爲大多數慢性粒細胞白血病的一線治療藥物。

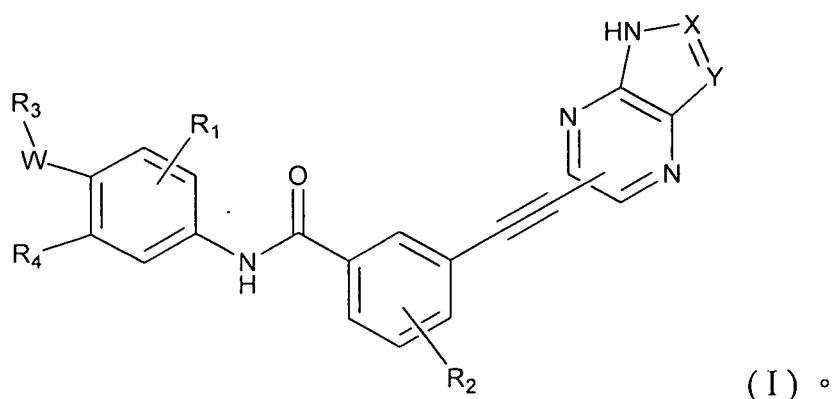
【0004】 伊馬替尼(Imatinib)是第一個分子靶向治療的蛋白酪氨酸激酶抑制劑，體內外均可在細胞水準上抑制BCR-ABL酪氨酸激酶，選擇性抑制BCR-ABL陽性細胞系細胞以及費城染色體陽性(Ph⁺)的慢性髓性白血病(CML)和急性淋巴細胞白血病(ALL)病人的新鮮白血病細胞的增殖，誘導其凋亡。伊馬替尼的開發及臨床使用開啓了腫瘤分子靶向的新時代，但是長期服用伊馬替尼，會產生耐藥性，導致病情復發。隨著伊馬替尼在臨床上的廣泛應用，耐藥問題日益突出。獲得性耐藥的主要原因是由於BCR-ABL的點突變導致伊馬替尼不能與BCR-ABL結合而產生的。並且，已發現上百種BCR-ABL點突變與伊馬替尼耐藥性相關，其中15~20%的伊馬替尼耐藥患者存在T315I突變。

【0005】 伊馬替尼耐藥性的出現，激起了新一代酪氨酸

激酶抑制劑的研發熱潮，以期開發出更優的用於治療白血病，例如耐藥或不耐藥的各期CML、Ph+ALL的新的藥物。

【發明內容】

【0006】本發明的目的是提供一類具有廣譜的BCR-ABL激酶抑制效果的化合物或其藥學可接受的鹽、異構體、溶劑合物、結晶或前藥，其具有通式I的結構：



【0007】本發明的另一個目的是提供製備本發明的通式I的化合物或其藥學可接受的鹽、異構體、溶劑合物、結晶或前藥的方法。

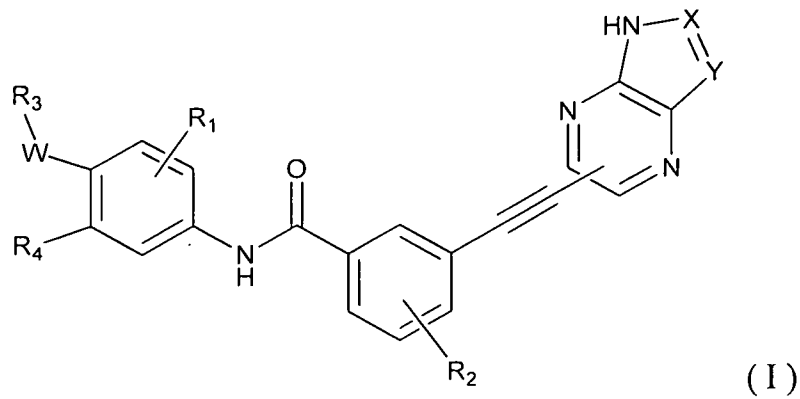
【0008】本發明的再一個目的是提供包含本發明的通式I的化合物或其藥學可接受的鹽、異構體、溶劑合物、結晶或前藥和藥學可接受的載體的組合物，以及包含本發明的通式I的化合物或其藥學可接受的鹽、異構體、溶劑合物、結晶或前藥和另一種或多種蛋白酪氨酸激酶抑制劑的組合物。

【0009】本發明的還一個目的是提供本發明的通式I的化合物或其藥學可接受的鹽、異構體、溶劑合物、結晶或前藥治療和/或預防腫瘤的方法，以及本發明的通式I的化合物

或其藥學可接受的鹽、異構體、溶劑合物、結晶或前藥在製備用於治療和/或預防腫瘤的藥物中的應用。

【0010】 針對上述目的，本發明提供以下技術方案：

【0011】 第一方面，本發明提供一種化合物或其藥學可接受的鹽、異構體、溶劑合物、結晶或前藥，其具有通式I的結構：



其中，

X 選自 N 或 C(R₅)，其中 R₅ 選自 氫、鹵素、C₁₋₆ 烷基或鹵代 C₁₋₆ 烷基；

Y 選自 N 或 C(R₆)，其中 R₆ 選自 氫、鹵素、C₁₋₆ 烷基、鹵代 C₁₋₆ 烷基；

R₁ 選自 氫、烷基、烷氧基、鹵代烷基、鹵代烷氧基、-OH、-NH₂、鹵素或 CN；

R₂ 選自 氫、烷基、烷氧基、鹵代烷基、鹵代烷氧基、-OH、-NH₂、鹵素或 CN；

W 選自 C₁₋₆ 亞烷基、-C(O)-，或與 R₄ 形成 4-8 元環烷基或不存在；

R₃ 選自 取代或未取代的五元、六元、七元或八元含

氮雜環基；以及

R_4 選自氫、烷基、鹵代烷基，或與W一起形成4-8元環烷基；其條件是排除以下化合物：

3-((1H-吡咯並[2,3-b]吡嗪-5-基)乙炔基)-4-甲基-N-[4-((4-甲基吡嗪-1-基)甲基)-3-三氟甲基苯基]苯甲醯胺。

【0012】 在一些優選的實施方案中，本發明的化合物為通式I的化合物及其藥學可接受的鹽、異構體、溶劑合物、結晶或前藥，其中：

X 選自N或C(R_5)，其中 R_5 選自氫、氟、氯、溴、 C_{1-4} 烷基、鹵代 C_{1-4} 烷基；

Y 選自N或C(R_6)，其中 R_6 選自氫、氟、氯、溴、 C_{1-4} 烷基、鹵代 C_{1-4} 烷基；

R_1 選自氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、鹵代 C_{1-4} 烷基、鹵代 C_{1-4} 烷氧基、-OH、-NH₂、氟、氯、溴或CN；

R_2 選自氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、鹵代 C_{1-4} 烷基、鹵代 C_{1-4} 烷氧基、-OH、-NH₂、氟、氯、溴或CN；

W 選自 C_{1-4} 亞烷基、-C(O)-，與 R_4 形成4-8元環烷基或不存在；

R_3 選自取代或未取代的含有1、2或3個氮原子的氮雜環己烷，所述取代基選自烷基、羥基、羥烷基、烷氧基、氨基、單烷基氨基、雙烷基氨基、醯胺基、烷基醯胺基、芳基醯胺基、雜芳基醯胺基、鹵素、鹵素取代的

烷基、鹵素取代的烷氧基，優選地所述取代基選自C₁₋₆烷基、羥基、羥C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、氨基、單C₁₋₆烷基氨基、雙C₁₋₆烷基氨基、醯胺基、C₁₋₆烷基醯胺基、芳基醯胺基、雜芳基醯胺基、鹵素、鹵素取代的C₁₋₆烷基、鹵素取代的C₁₋₆烷氧基；

R₄選自氫、C₁₋₆烷基、鹵代C₁₋₆烷基，或與W一起構成環戊烷基、環丁烷基、環己烷基、環庚烷基。

【0013】 在一些優選的實施方案中，本發明的化合物為通式I的化合物及其藥學可接受的鹽、異構體、溶劑合物、結晶或前藥，其中：

X選自N或C(R₅)，其中R₅選自氫、氟、氯、溴、C₁₋₄烷基、鹵代C₁₋₄烷基；

Y選自N或C(R₆)，其中R₆選自氫、氟、氯、溴、C₁₋₄烷基、鹵代C₁₋₄烷基；

R₁選自氫、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、鹵代C₁₋₄烷基、鹵代C₁₋₄烷氧基、-OH、-NH₂、氟、氯、溴或CN；

R₂選自氫、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、鹵代C₁₋₄烷基、鹵代C₁₋₄烷氧基、-OH、-NH₂、氟、氯、溴或CN；

W選自C₁₋₄亞烷基、-C(O)-，與R₄形成4-8元環烷基或不存在；

R₃選自呋嗪基、吡啶基、氮雜雙環烷基、咪唑基、吡唑基、吡咯基、三唑基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、呋啶基、三嗪基，或取代的呋嗪基、吡啶基、氮雜雙環

烷基、咪唑基、吡唑基、吡咯基、三唑基、噻吩基、嘧啶基、吡嗪基、呋啶基、三嗪基，其中所述取代選自烷基、羥基、羥烷基、烷氧基、氨基、單烷基氨基、雙烷基氨基、醯胺基、烷基醯胺基、芳基醯胺基、雜芳基醯胺基、鹵素、鹵素取代的烷基、鹵素取代的烷氧基，優選地所述取代基選自C₁₋₆烷基、羥基、羥C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、氨基、單C₁₋₆烷基氨基、雙C₁₋₆烷基氨基、醯胺基、C₁₋₆烷基醯胺基、芳基醯胺基、雜芳基醯胺基、鹵素、鹵素取代的C₁₋₆烷基、鹵素取代的C₁₋₆烷氧基；

R₄選自氫、C₁₋₆烷基、鹵代C₁₋₆烷基，或與W一起構成環戊烷基、環丁烷基、環己烷基、環庚烷基。

【0014】更優選地，本發明的化合物包括通式I的化合物及其藥學可接受的鹽、異構體、溶劑合物、結晶或前藥，其中：

X選自N或C(R₅)，其中R₅選自氫、氟、氯、溴、C₁₋₃烷基、鹵代C₁₋₃烷基；

Y選自N或C(R₆)，其中R₆選自氫、氟、氯、溴、C₁₋₃烷基、鹵代C₁₋₃烷基；

R₁選自氫、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、鹵代C₁₋₃烷基、鹵代C₁₋₃烷氧基、-OH、-NH₂、氟、氯、溴或CN；

R₂選自氫、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、鹵代C₁₋₃烷基、鹵代C₁₋₃烷氧基、-OH、-NH₂、氟、氯、溴或CN；

W選自C₁₋₃亞烷基（例如-CH₂-，-CH₂-CH₂-），

-C(O)-，與 R_4 形成環戊烷基或不存在；

R_3 選自呱嗪基、呱啉-4-基、二氮雜雙環辛烷基，例如3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷基，所述的呱嗪基、呱啉-4-基、二氮雜雙環辛烷基可以被一個或多個 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基取代，例如被一個或多個甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基或丙氧基等取代；

R_4 選自氫、 C_{1-4} 烷基、鹵代 C_{1-4} 烷基，或與W一起構成環戊烷基。

【0015】 在上述通式I化合物的一些實施方案中，其中X為N，Y為N。

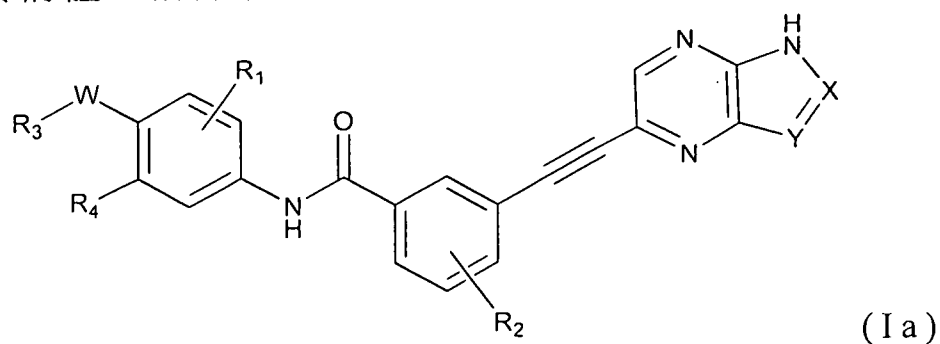
【0016】 在上述通式I化合物的一些實施方案中，其中X為N，Y為 $C(R_6)$ ，所述的 R_6 選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷基，優選地 R_6 選自氫、氟、氯、溴、 C_{1-4} 烷基、鹵代 C_{1-4} 烷基，更優選地 R_6 選自氫、氟、氯、溴、 C_{1-3} 烷基、鹵代 C_{1-3} 烷基。

【0017】 在上述通式I化合物的一些實施方案中，其中X為 $C(R_5)$ ，Y為N，所述的 R_5 選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷基，優選地 R_5 選自氫、氟、氯、溴、 C_{1-4} 烷基、鹵代 C_{1-4} 烷基，更優選地 R_5 選自氫、氟、氯、溴、 C_{1-3} 烷基、鹵代 C_{1-3} 烷基。

【0018】 在上述通式I化合物的一些實施方案中，其中X為 $C(R_5)$ ，Y為 $C(R_6)$ ，所述的 R_5 和 R_6 各自獨立地選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷基，優選地 R_5 和 R_6 各自獨立

地選自氫、氟、氯、溴、C₁₋₄烷基、鹵代C₁₋₄烷基，更優選地R₅和R₆各自獨立地選自氫、氟、氯、溴、C₁₋₃烷基、鹵代C₁₋₃烷基。

【0019】 優選地，本發明提供的化合物或其藥學可接受的鹽、異構體、溶劑合物、結晶或前藥具有通式Ia的結構：



其中，

X選自N或C(R₅)，其中R₅選自氫、鹵素、C₁₋₆烷基、鹵代C₁₋₆烷基；

Y選自N或C(R₆)，其中R₆選自氫、鹵素、C₁₋₆烷基、鹵代C₁₋₆烷基；

R₁選自氫、烷基、烷氧基、鹵代烷基、鹵代烷氧基、-OH、-NH₂、鹵素或CN；

R₂選自氫、烷基、烷氧基、鹵代烷基、鹵代烷氧基、-OH、-NH₂、鹵素或CN；

W選自C₁₋₆亞烷基、-C(O)-或不存在；

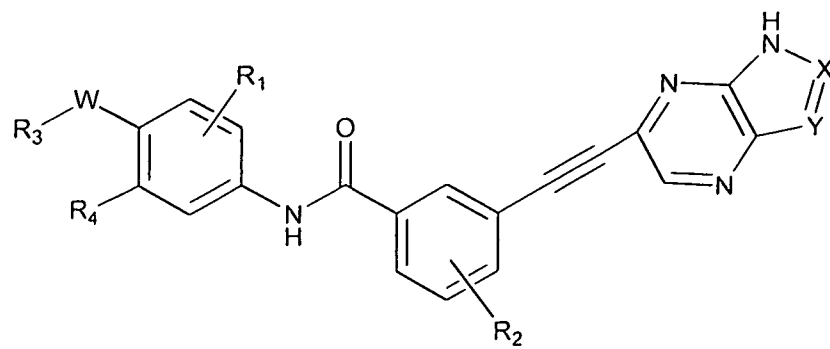
R₃選自取代或未取代的五元、六元、七元或八元含氮雜環基，優選地R₃為取代或未取代的含有1、2或3個氮原子的氮雜環己烷，進一步優選地R₃為呱嗪基、吡啶基、氮雜雙環烷基、咪唑基、吡唑基、吡咯基、三唑基、

噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、呋啶基、三嗪基，或取代的呋嗪基、吡啶基、氮雜雙環烷基、咪唑基、吡唑基、吡咯基、三唑基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、呋啶基、三嗪基，其中所述取代基選自C₁₋₆烷基、羥基、羥C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、氨基、單C₁₋₆烷基氨基、雙C₁₋₆烷基氨基、醯胺基、C₁₋₆烷基醯胺基、芳基醯胺基、雜芳基醯胺基、鹵素、鹵素取代的C₁₋₆烷基、鹵素取代的C₁₋₆烷氧基，更優選地R₃為呋嗪基、呋啶-4-基、二氮雜雙環烷基如3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷基，或被一個或多個C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基取代的呋嗪基、呋啶-4-基、二氮雜雙環烷基，例如R₃為4-甲基呋嗪-1-基、呋啶-4-基、1-甲基呋啶-4-基、3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基、1-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基；以及

R₄選自氫、C₁₋₆烷基、鹵代C₁₋₆烷基；其條件是排除以下化合物：

3-((1H-吡咯並[2,3-b]吡嗪-5-基)乙炔基)-4-甲基-N-[4-((4-甲基呋嗪-1-基)甲基)-3-三氟甲基苯基]苯甲醯胺。

【0020】 優選地，本發明提供的化合物或其藥學可接受的鹽、異構體、溶劑合物、結晶或前藥具有通式Ib的結構：



其中，

X 選自 N 或 C(R₅)，其中 R₅ 選自 氫、鹵素、C₁₋₆ 烷基、鹵代 C₁₋₆ 烷基；

Y 選自 N 或 C(R₆)，其中 R₆ 選自 氫、鹵素、C₁₋₆ 烷基、鹵代 C₁₋₆ 烷基；

R₁ 選自 氫、烷基、烷氧基、鹵代烷基、鹵代烷氧基、-OH、-NH₂、鹵素或 CN；

R₂ 選自 氫、烷基、烷氧基、鹵代烷基、鹵代烷氧基、-OH、-NH₂、鹵素或 CN；

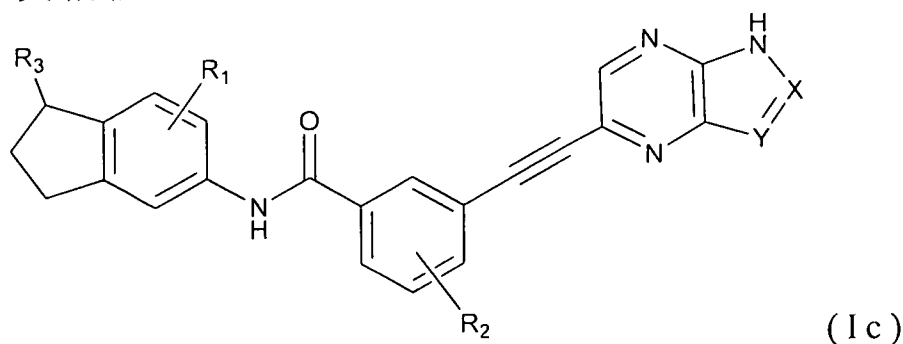
W 選自 C₁₋₆ 亞烷基、-C(O)- 或不存在；

R₃ 選自 取代或未取代的五元、六元、七元或八元含氮雜環基，優選地 R₃ 為 取代或未取代的含有 1、2 或 3 個氮原子的氮雜環己烷，進一步優選地 R₃ 為 呱嗪基、吡啶基、氮雜雙環烷基、咪唑基、吡唑基、吡咯基、三唑基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、呱啶基、三嗪基，或 取代的 呱嗪基、吡啶基、氮雜雙環烷基、咪唑基、吡唑基、吡咯基、三唑基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、呱啶基、三嗪基，其中所述取代基選自 C₁₋₆ 烷基、羥基、羥 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、氨基、單 C₁₋₆ 烷基氨基、雙 C₁₋₆ 烷基

氨基、醯胺基、 C_{1-6} 烷基醯胺基、芳基醯胺基、雜芳基醯胺基、鹵素、鹵素取代的 C_{1-6} 烷基、鹵素取代的 C_{1-6} 烷氧基，更優選地 R_3 為呋嗪基、呋啉-4-基、二氮雜雙環烷基，或被一個或多個 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基取代的呋嗪基、呋啉-4-基、二氮雜雙環烷基，例如 R_3 為4-甲基呋嗪-1-基、呋啉-4-基、1-甲基呋啉-4-基、3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基、1-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基；以及

R_4 選自氫、 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷基。

【0021】 優選地，本發明提供的化合物或其藥學可接受的鹽、異構體、溶劑合物、結晶或前藥具有通式Ic的結構：



其中，

X選自N或C(R_5)，其中 R_5 選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷基；

Y選自N或C(R_6)，其中 R_6 選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷基；

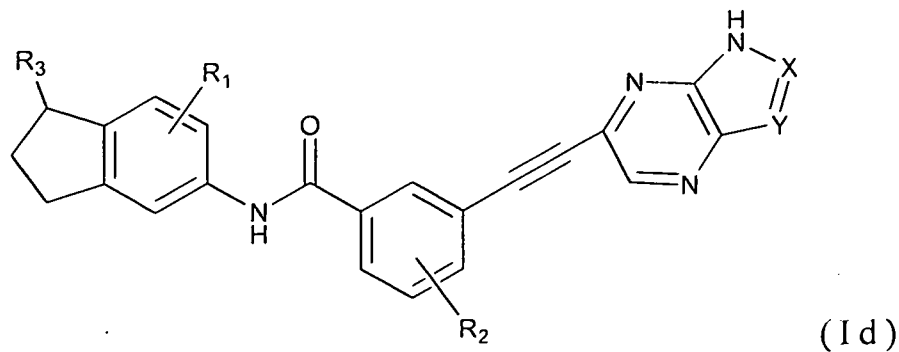
R_1 選自氫、烷基、烷氧基、鹵代烷基、鹵代烷氧基、-OH、-NH₂、鹵素或CN；

R_2 選自氫、烷基、烷氧基、鹵代烷基、鹵代烷氧基、

-OH、-NH₂、鹵素或CN；以及

R₃選自取代或未取代的五元、六元、七元或八元含氮雜環基，優選地R₃為取代或未取代的含有1、2或3個氮原子的氮雜環己烷，進一步優選地R₃為呱嗪基、吡啶基、氮雜雙環烷基、咪唑基、吡唑基、吡咯基、三唑基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、呱啶基、三嗪基，或取代的呱嗪基、吡啶基、氮雜雙環烷基、咪唑基、吡唑基、吡咯基、三唑基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、呱啶基、三嗪基，其中所述取代基選自C₁₋₆烷基、羥基、羥C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、氨基、單C₁₋₆烷基氨基、雙C₁₋₆烷基氨基、醯胺基、C₁₋₆烷基醯胺基、芳基醯胺基、雜芳基醯胺基、鹵素、鹵素取代的C₁₋₆烷基、鹵素取代的C₁₋₆烷氧基，更優選地R₃為呱嗪基、呱啶-4-基、二氮雜雙環烷基，或被一個或多個C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基取代的呱嗪基、呱啶-4-基、二氮雜雙環烷基，例如R₃為4-甲基呱嗪-1-基、呱啶-4-基、1-甲基呱啶-4-基、3,8-二氮雜雙環 [3.2.1] 辛烷-8-基、1-甲基-3,8-二氮雜雙環 [3.2.1] 辛烷-8-基。

【0022】 優選地，本發明提供的化合物或其藥學可接受的鹽、異構體、溶劑合物、結晶或前藥具有通式Id的結構：



其中，

X 選自 N 或 C(R₅)，其中 R₅ 選自氫、鹵素、C₁₋₆ 烷基、鹵代 C₁₋₆ 烷基；

Y 選自 N 或 C(R₆)，其中 R₆ 選自氫、鹵素、C₁₋₆ 烷基、鹵代 C₁₋₆ 烷基；

R₁ 選自氫、烷基、烷氧基、鹵代烷基、鹵代烷氧基、-OH、-NH₂、鹵素或 CN；

R₂ 選自氫、烷基、烷氧基、鹵代烷基、鹵代烷氧基、-OH、-NH₂、鹵素或 CN；以及

R₃ 選自取代或未取代的五元、六元、七元或八元含氮雜環基，優選地 R₃ 為取代或未取代的含有 1、2 或 3 個氮原子的氮雜環己烷，進一步優選地 R₃ 為呋嗪基、吡啶基、氮雜雙環烷基、咪唑基、吡唑基、吡咯基、三唑基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、呋啶基、三嗪基，或取代的呋嗪基、吡啶基、氮雜雙環烷基、咪唑基、吡唑基、吡咯基、三唑基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、呋啶基、三嗪基，其中所述取代基選自 C₁₋₆ 烷基、羥基、羥 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、氨基、單 C₁₋₆ 烷基氨基、雙 C₁₋₆ 烷基氨基、醯胺基、C₁₋₆ 烷基醯胺基、芳基醯胺基、雜芳基

醯胺基、鹵素、鹵素取代的 C_{1-6} 烷基、鹵素取代的 C_{1-6} 烷氧基，更優選地 R_3 為呋嗪基、呋啶-4-基、二氮雜雙環烷基，或被一個或多個 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基取代的呋嗪基、呋啶-4-基、二氮雜雙環烷基，例如 R_3 為4-甲基呋嗪-1-基、呋啶-4-基、1-甲基呋啶-4-基、3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基、1-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基。

【0023】 優選地，根據本發明，在一些實施方案中，在通式I、Ia、Ib、Ic、Id中， R_1 選自氫、烷基、烷氧基、鹵代烷基、鹵素或CN，特別是 R_1 選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵代 C_{1-6} 烷基、鹵素或CN。

【0024】 優選地，根據本發明，在一些實施方案中，在通式I、Ia、Ib、Ic、Id中， R_2 選自氫、烷基、鹵代烷基、鹵素或CN，特別是 R_2 選自氫、 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷基、鹵素或CN。

【0025】 優選地，根據本發明，在一些實施方案中，在通式I、Ia、Ib、Ic、Id中， R_3 選自4-甲基呋嗪-1-基、呋啶-4-基、1-甲基呋啶-4-基、3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基、1-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基。

【0026】 優選地，根據本發明，在一些實施方案中，在通式I、Ia、Ib、Ic、Id中， R_4 選自甲基或三氟甲基。

【0027】 優選地，根據本發明，在一些實施方案中，在通式I、Ia、Ib、Ic、Id中，W與 R_4 一起構成環戊烷基。

【0028】優選地，根據本發明，在一些實施方案中，在通式I、Ia、Ib、Ic、Id中， R_5 選自氫、鹵素。

【0029】優選地，根據本發明，在一些實施方案中，在通式I、Ia、Ib、Ic、Id中， R_6 選自氫、鹵素。

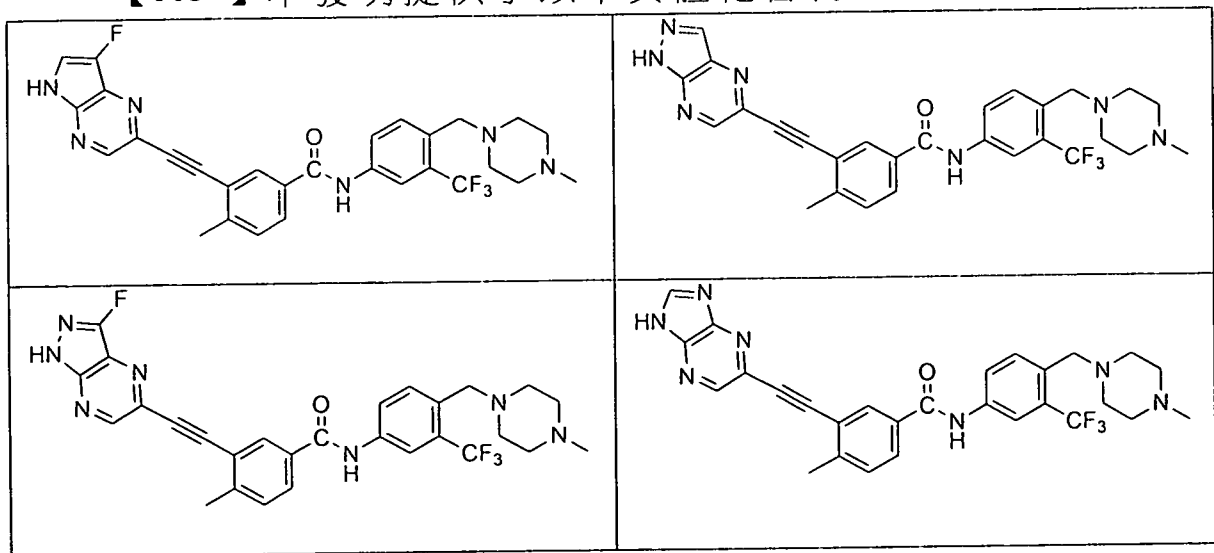
【0030】優選地，根據本發明，在一些實施方案中，在通式I、Ia、Ib、Ic、Id中， R_1 選自氫、甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或異丙氧基。

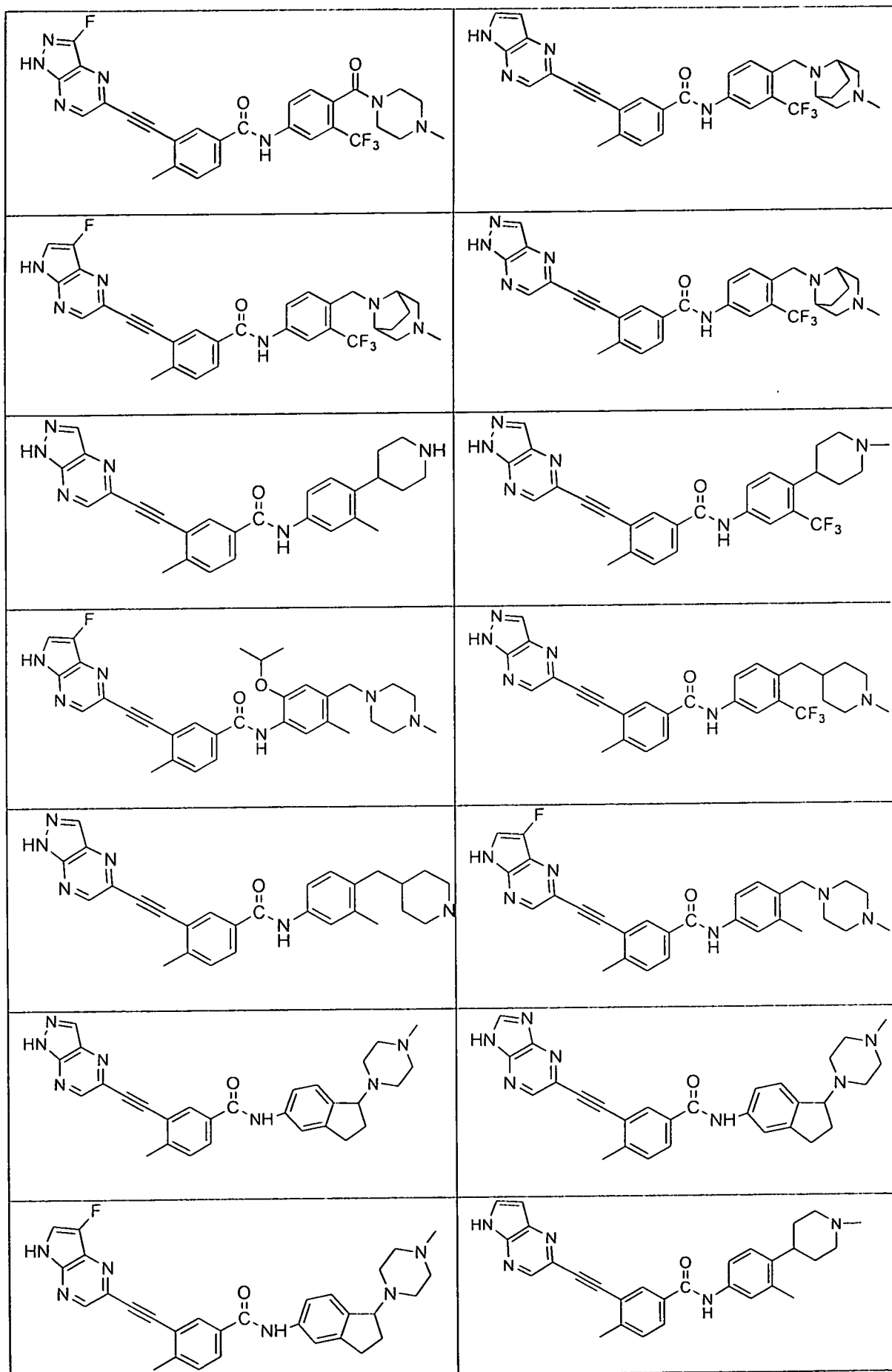
【0031】優選地，根據本發明，在一些實施方案中，在通式I、Ia、Ib、Ic、Id中， R_2 選自氫、甲基、乙基、丙基或異丙基。

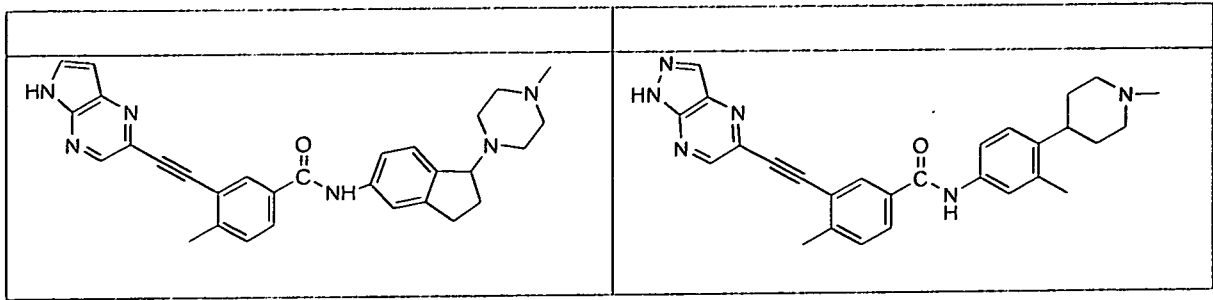
【0032】優選地，根據本發明，在一些實施方案中，在通式I、Ia、Ib、Ic、Id中， R_5 選自氫、氟。

【0033】優選地，根據本發明，在一些實施方案中，在通式I、Ia、Ib、Ic、Id中， R_6 選自氫、氟。

【0034】本發明提供了以下具體化合物：

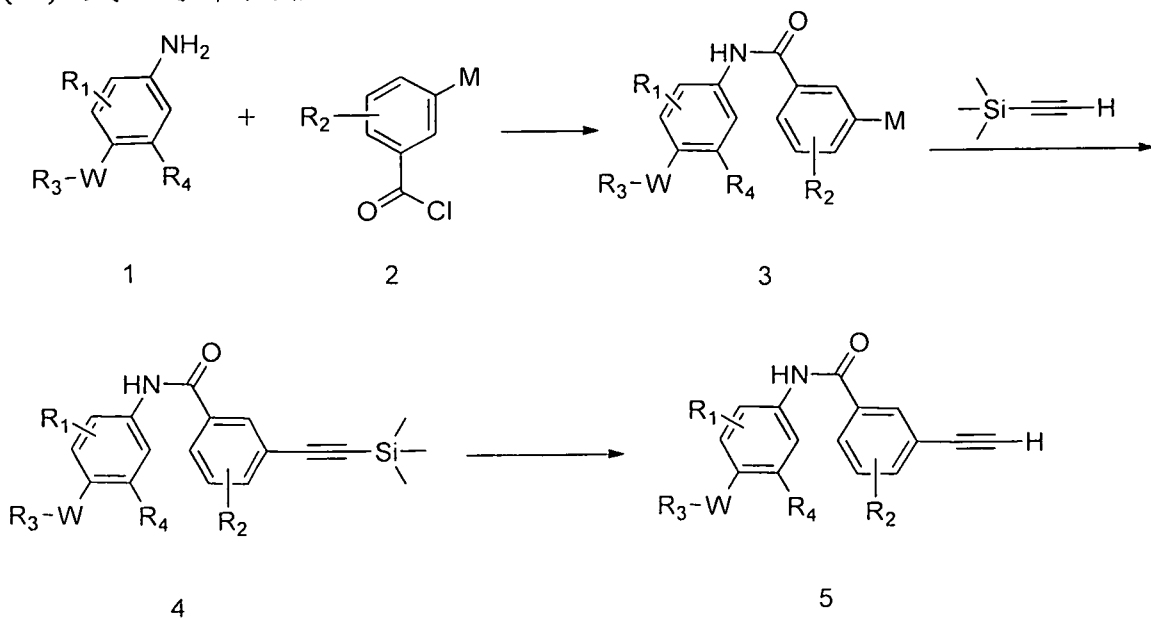






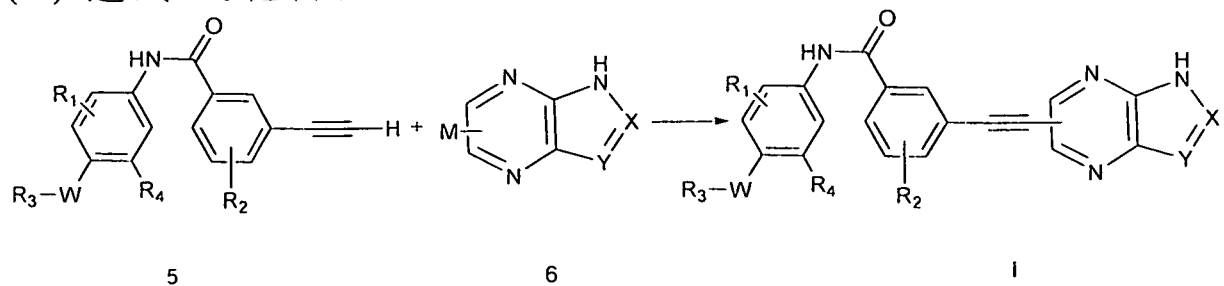
【0035】另一方面，本發明提供本發明的通式化合物的製備方法。通式I的化合物的製備方法包括如下步驟：

(1) 式5的中間體的製備：



- 式1的化合物與式2的化合物反應得到式3的中間體；
- 式3的中間體與三甲基矽乙炔反應得到式4的中間體；
- 式4的中間體脫去三甲基矽烷基得到式5的中間體；

(2) 通式I的化合物的製備：



- 式5的中間體與式6的中間體反應得到通式I的化合物，其

中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 W 、 X 、 Y 具有通式I中的含義， M 選自氟、溴、碘。

【0036】第三方面，本發明提供藥物組合物，其包含本發明的化合物或其藥學可接受的鹽、異構體、溶劑合物、結晶或前藥。

【0037】在一些實施方案中，本發明提供本發明的化合物或其藥學可接受的鹽、異構體、溶劑合物、結晶或前藥及包含本發明的化合物或其藥學可接受的鹽、異構體、溶劑合物、結晶或前藥的藥物組合物，所述化合物或藥物組合物係用於治療或預防癌症，所述癌症包括實體瘤以及各種形式的白血病，包括對其他治療抵抗的白血病。

【0038】在一些實施方案中，本發明提供藥物組合物，其包含本發明的化合物、異構體、溶劑合物、結晶或前藥，還包含選自下列組成的一種或多種：酪氨酸蛋白酶抑制劑、EGFR抑制劑、VEGFR抑制劑、BCR-ABL抑制劑、c-kit抑制劑、c-Met抑制劑、Raf抑制劑、MEK抑制劑、組蛋白去乙酰酶抑制劑、VEGF抗體、EGF抗體、HIV蛋白酶抑制劑、HMG-CoA還原酶抑制劑等。

【0039】可以將本發明的化合物、異構體、溶劑合物、結晶或前藥與藥學上可接受的載體、稀釋劑或賦形劑混合製備成藥物製劑，以適合於經口或胃腸外給藥。給藥方法包括，但不限於皮內、肌內、腹膜內、靜脈內、皮下、鼻內和經口途徑。所述製劑可以通過任何途徑施用，例如通過輸注或推注，通過經上皮或皮膚粘膜(例如口腔粘膜或直腸等)

吸收的途徑施用。給藥可以是全身的或局部的。經口施用製劑的實例包括固體或液體劑型，具體而言，包括片劑、丸劑、粒劑、粉劑、膠囊劑、糖漿、乳劑、混懸劑等。所述製劑可通過本領域已知的方法製備，且包含藥物製劑領域常規使用的載體、稀釋劑或賦形劑。

【0040】第四方面，本發明提供本發明的化合物、異構體、溶劑合物、結晶或前藥或本發明的藥物組合物治療和/或預防腫瘤的方法和在製備預防和/或治療腫瘤藥物中的應用，包括向腫瘤易發人群或腫瘤患者施用本發明的化合物、異構體、溶劑合物、結晶或前藥或者包含本發明的化合物、異構體、溶劑合物、結晶或前藥的藥物組合物，以有效降低腫瘤發生率、延長腫瘤患者生命。

【0041】在一些實施方案中，本發明提供用於治療和/或預防腫瘤的方法，包括向有此需要的個體給予治療和/或預防有效量的本發明的化合物、異構體、溶劑合物、結晶或前藥或本發明的藥物組合物。可以向有需要的哺乳動物給予本發明的化合物、異構體、溶劑合物、結晶或前藥或本發明的藥物組合物以抑制腫瘤的生長、發展和/或轉移，所述腫瘤包括實體瘤，例如乳腺癌、結腸癌、胃癌、胰腺癌、中樞神經系統腫瘤和頭頸癌以及各種形式的白血病，包括對其他治療抵抗如對伊馬替尼或其他激酶抑制劑抵抗的白血病和其他癌症，所述激酶被本發明的化合物或組合物所抑制。

術語說明

【0042】本發明的“烷基”是指直鏈、支鏈或環狀的飽和烴基，優選為 C_{1-6} 烷基，例如，合適的 C_{1-6} 烷基基團包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、環丙基、正丁基、異丁基、叔丁基、環丁基、正戊基、異戊基、環戊基、環己基、正己基。在本文中，所述烷基進一步優選為 C_{1-3} 烷基，合適的 C_{1-3} 烷基為甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基。如本文所用，本發明中的烷基包括取代或未取代的烷基，所述烷基可任選被一個或多個選自以下的基團取代：烷基、烷氧基、芳氧基、烷氨基、芳基氨基、鹵素、羥基、氨基、硝基、氰基、烷基醯基、氨基醯基、烷氨基醯基、磺醯基、亞磺醯基、巯基、芳基或雜芳基。

【0043】本發明的“烷氧基”是指烷基-O-，優選為 C_{1-6} 烷基-O-，進一步優選為 C_{1-3} 烷基-O-，合適的 C_{1-3} 烷基-O-為甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基。

【0044】本發明的“鹵素”是指氟、氯、溴、碘，優選為氟、氯。

【0045】本發明的“鹵代烷基”是指至少被一個鹵素取代的烷基，優選為鹵代 C_{1-6} 烷基，進一步優選為鹵代 C_{1-3} 烷基，合適的鹵代 C_{1-3} 烷基為氯甲基、氟甲基、二氯甲基、二氟甲基、三氯甲基、三氟甲基、氯乙基、氟乙基、二氯乙基、二氟乙基、三氯乙基、三氟乙基。

【0046】本發明的“鹵代烷氧基”是指至少被一個鹵素

取代的烷氧基，優選為至少被一個鹵素取代的C₁₋₆烷氧基，進一步優選為鹵代C₁₋₃烷氧基，合適的鹵代C₁₋₃烷氧基為氯甲氧基、氟甲氧基、二氯甲氧基、二氟甲氧基、三氯甲氧基、三氟甲氧基；二氯乙氧基、二氟乙氧基、三氯乙氧基、三氟乙氧基。

【0047】本發明的“五元、六元、七元、八元含氮雜環基”是指取代或未取代的具有至少一個環，總環原子數為五個、六個、七個、八個且含有至少一個氮原子的飽和、部分飽和和完全不飽和的雜環基團。優選地，所述“五元、六元、七元、八元含氮雜環基”為呱嗉基、吡啶基、氮雜雙環烷基、咪唑基、吡唑基、吡咯基、三唑基、噻嗉基、嘧啶基、吡嗉基、呱啶基、三嗉基，或取代的呱嗉基、吡啶基、氮雜雙環烷基、咪唑基、吡唑基、吡咯基、三唑基、噻嗉基、嘧啶基、吡嗉基、呱啶基、三嗉基，其中所述取代基選自烷基、羥基、羥烷基、烷氧基、氨基、單烷基氨基、雙烷基氨基、醯胺基、烷基醯胺基、芳基醯胺基、雜芳基醯胺基、鹵素、鹵素取代的烷基、鹵素取代的烷氧基，優選地所述取代基選自C₁₋₆烷基、羥基、羥C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、氨基、單C₁₋₆烷基氨基、雙C₁₋₆烷基氨基、醯胺基、C₁₋₆烷基醯胺基、芳基醯胺基、雜芳基醯胺基、鹵素、鹵素取代的C₁₋₆烷基、鹵素取代的C₁₋₆烷氧基。

【0048】本發明的“4-8元環烷基”是指包含4-8個碳原子的單環或二環飽和烴基，合適的環烷基包括環丁基、環

戊基、環己基和環庚基等。其他合適的環烷基包括螺戊基、二環[2.1.0]戊基和二環[3.1.0]己基等。

【0049】本發明的“溶劑合物”在常規意義上是指溶質(如活性化合物、活性化合物的鹽)和溶劑(如水)組合形成的複合物。溶劑是指本領域的技術人員所知的或容易確定的溶劑。如果是水，則溶劑合物通常被稱作水合物，例如一水合物、二水合物、三水合物等。

【0050】本發明的“結晶”是指本發明所述的化合物形成的各種固體形態，包括晶型、無定形。

【0051】本發明的“異構體”包括化合物順構型構體、構象異構體和對映異構體。構型異構體是指順式或反式構型的順反異構體。構象異構體是指由於單鍵旋轉產生的立體異構體。

【0052】本發明的“前藥”是指在生物體的生理條件下，由於與酶、胃酸等反應而轉化成本發明的化合物的化合物，即通過酶的氧化、還原、水解等轉化成本發明的化合物的化合物和/或通過胃酸等的水解反應等轉化成本發明的化合物的化合物。

【0053】本發明的“藥學可接受的鹽”是指本發明的化合物與酸形成的藥學上可接受的鹽，所述的酸包括但不限於磷酸、硫酸、鹽酸、氫溴酸、檸檬酸、馬來酸、丙二酸、扁桃酸、琥珀酸、富馬酸、醋酸、乳酸、硝酸等等。

【0054】本發明的“藥物組合物”是指包含任何一種本

文所述的化合物，包括異構體、前藥、溶劑合物、藥學上可接受的鹽或其化學的保護形式，和一種或多種藥學上可接受載體的混合物。

【0055】本發明的“藥學上可接受的載體”是指對有機體不引起明顯刺激性和不干擾所給予化合物的生物活性和性質的載體，包含溶劑、稀釋劑或其他賦形劑、分散劑、表面活性劑、等滲劑、增稠劑或乳化劑、防腐劑、固體粘合劑、潤滑劑等。除非任何常規載體介質與本發明化合物不相容。可以作為藥學上可接受的載體的一些實例包括，但不限於糖類，如乳糖、葡萄糖和蔗糖；澱粉，如玉米澱粉和馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，如羧甲基纖維素鈉、以及纖維素和乙酸纖維素；麥芽、明膠等。

【0056】本發明的“賦形劑”指加入到藥用組合物中以進一步促進給予化合物的惰性物質。賦形劑可以包括碳酸鈣、磷酸鈣、多種糖類和多種類型的澱粉、纖維素衍生物、明膠、植物油、聚乙二醇。

【0057】本發明的“在製備用於治療和/或預防腫瘤的藥物中的應用”是指可以抑制腫瘤的生長、發展和/或轉移，主要向所需要的人或動物給治予治療有效劑量的本發明的化合物以抑制、減慢或逆轉受治療者腫瘤的生長、發展或擴散。

【0058】本發明的化合物是指本發明所有的通式化合物，包括通式I、通式Ia、通式Ib、通式Ic或通式Id任一通

式所述的化合物及具體化合物。

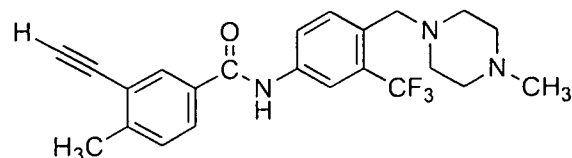
【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

【0059】下面代表性的實施例是爲了更好地說明本發明，而非用於限制本發明的保護範圍。

【0060】實施例1. 3-乙炔基-4-甲基-N-[4-((4-甲基呱嗪-1-基)甲基)-3-三氟甲基苯基]苯甲醯胺的製備



【0061】步驟1：3-碘-4-甲基-N-[4-(4-甲基呱嗪-1-基)甲基]-3-三氟甲基苯基]苯甲醯胺的製備

在反應器中加入4-(4-甲基呱嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基苯胺(2.27g, 8.3 mmol)、3-碘-4-甲基-苯甲醯氨(10 mmol)、15 ml四氫呋喃、10 ml三乙胺，室溫攪拌4小時。加入飽和NaHCO₃溶液洗滌，乙酸乙酯和水萃取，再以飽和NaCl溶液洗滌，無水Na₂SO₄乾燥，減壓蒸餾除去溶劑。殘留物經矽膠柱純化，得到標題化合物，爲黃色油狀物。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ: 8.39(s, 1H, N-H), 8.29(s, 1H, Ar-H), 7.88(d, 1H, Ar-H), 7.86(s, 1H, Ar-H), 7.75(d, 1H, Ar-H), 7.73(d, 1H, Ar-H), 7.2

8(d, 1H, Ar-H), 3.62(s, 2H, PhCH₂), 2.60(b, 8H, 4×-CH₂), 2.47(s, 3H, -CH₃), 2.31(s, 3H, -CH₃)。

【0062】步驟2：3-三甲基矽烷基乙炔基-4-甲基-N-[4-((4-甲基吡嗪-1-基)甲基)-3-三氟甲基苯基]苯甲醯胺的製備

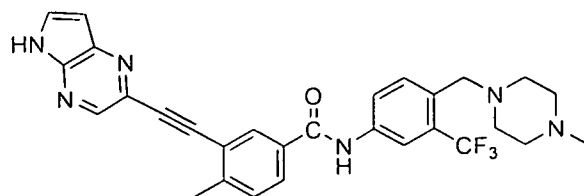
將步驟1所得物(3.1g, 6.1mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(426mg, 0.61mmol)、CuI(231mg, 1.21mmol)置於反應器中，加入甲苯30ml作溶劑，三乙胺1ml維持鹼性環境。在惰性氣體保護下，向該混合物中加入三甲基矽烷基乙炔(3.0g, 30.3mmol)，58℃攪拌24小時。反應結束，向反應混合物中加入乙酸乙酯和水進行萃取，合併有機層，用飽和NaCl溶液洗滌，加入無水Na₂SO₄乾燥。減壓濃縮，殘留物經矽膠柱純化，得到標題化合物，為黃色固體。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ: 8.30(s, 1H, N-H), 7.86(s, 1H, Ar-H), 7.83(d, 1H, Ar-H), 7.72(s, 1H, Ar-H), 7.55(d, 1H, Ar-H), 7.41(d, 1H, Ar-H), 7.24(d, 1H, Ar-H), 3.60(s, 2H, PhCH₂), 2.48(b, 8H, 4×-CH₂), 2.45(s, 3H, -CH₃), 2.28(s, 3H, -CH₃), 0.26(s, 9H, 3×-CH₃)。

【0063】步驟3：3-乙炔基-4-甲基-N-[4-((4-甲基吡嗪-1-基)甲基)-3-三氟甲基苯基]苯甲醯胺的製備

將步驟2所得物(1.59g, 3.3mmol)、碳酸鉀(1.82g, 13.2mmol)、20ml甲醇混合於反應器中，在惰性氣體保護

下，室溫攪拌3小時。反應結束，旋轉蒸發儀上除去甲醇，加入乙酸乙酯和水進行萃取，合併有機層，用飽和NaCl溶液洗滌，加入無水Na₂SO₄乾燥。然後將該有機溶液在旋轉蒸發儀上濃縮，殘留物經矽膠柱純化，得到標題化合物，為黃色油狀液體。¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ: 10.47(s,1H,N-H),8.19(s,1H,Ar-H), 8.08(s,1H,Ar-H), 8.04(d,1H,Ar-H),7.91(d,1H,Ar-H),7.70(d,1H,Ar-H), 7.47(d,1H,Ar-H),4.50(s,1H, ≡ CH),3.56(s,2H,PhCH₂),2.50(s,3H,-CH₃), 2.36(b,8H, 4×CH₂), 2.15(s,3H,-CH₃)。

【0064】實施例2. 3-((1H-吡咯並[2,3-b]吡嗪-5-基)乙炔基)-4-甲基-N-[4-((4-甲基吡嗪-1-基)甲基)-3-三氟甲基苯基]苯甲醯胺的製備



在10ml封管中加入實施例1製備的化合物(126mg, 0.3mmol)、5-溴-1H-吡咯並[2,3-b]吡嗪(59mg, 0.3mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(63mg, 0.006mmol)、CuI(18mg, 0.09mmol)、1mLEt₃N和5mLDMF，在惰性氣體保護下，80℃攪拌反應8小時。反應結束，用乙酸乙酯和水進行萃取，合併有機層，以飽和NaCl溶液洗滌，無水Na₂SO₄乾燥。減壓濃縮，殘留物經矽膠柱純化，得到所述化合物，為類白色固體。¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ: 8.91

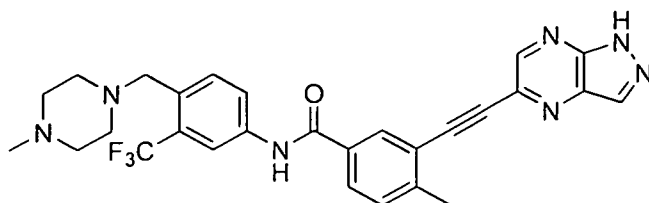
(br, 1H, -NH), 8.46 (s, 1H, Ar-H), 8.02 (d, 1H, Ar-H), 7.98 (s, 1H, Ar-H), 7.87 (s, 1H, Ar-H), 7.85 (s, -NH, 1H), 7.78-7.80 (m, 1H, Ar-H), 7.69-7.70 (d, 1H, Ar-H), 7.60-7.62 (m, 1H, Ar-H), 7.35 (d, 1H, Ar-H), 6.72-6.73 (m, 1H, Ar-H), 3.61 (s, 2H, -CH₂), 2.60 (s, 3H, -CH₃), 2.54 (b, 8H, -CH₂), 2.33 (s, 3H, -CH₃)。 ESI-MS m/z: [M+H]⁺ = 533.1, 計算值為 533.2。

【0065】實施例3. 3-((1H-吡咯並[2,3-b]吡嗪-5-基)乙炔基)-4-甲基-N-[4-((4-甲基吡嗪-1-基)甲基)-3-三氟甲基苯基]苯甲醯胺鹽酸鹽

稱取 3-((1H-吡咯並[2,3-b]吡嗪-5-基)乙炔基)-4-甲基-N-[4-((4-甲基吡嗪-1-基)甲基)-3-三氟甲基苯基]苯甲醯胺(30mg)溶於 5 mL 甲醇中，滴加氯化氫乙酸乙酯溶液至 pH 值為 3 左右，室溫攪拌 3 h。減壓蒸去揮發性物質，50°C 真空乾燥 5 h，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.34 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 10.25 (b, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.26 (s, 2H), 8.14 (d, 1H), 7.96-8.01 (m, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 6.67-6.69 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.37 (m, 4H), 2.89-3.06 (m, 4H), 2.77 (s, 3H), 2.61 (s, 3H)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ: 10.62 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.22 (s, 2H), 8.07 (d, 1H), 7.93-7.99 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.38-3.42 (m,

2H), 2.91-3.06 (m, 4H), 2.81 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.42 (m, 2H)。

【0066】實施例4. 3-((1H-吡啶並[3,4-b]吡嗪-5-基)乙炔基)-4-甲基-N-[4-(4-甲基吡嗪-1-基)甲基-3-三氟甲基苯基]苯甲醯胺



【0067】步驟1：3-氨基-6-溴吡嗪-2-甲酸甲酯的製備
在反應器中加入3-氨基吡嗪-2-甲酸甲酯(4.59 g, 30 mmol)、N-溴代丁二醯亞胺(5.34 g, 30 mmol)和乙腈(100 mL)，室溫攪拌過夜，過濾，濾餅用乙腈洗滌，乾燥濾餅，得到標題化合物，為黃色固體。¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ: 8.42(s, 1H, Ar-H), 7.54(s, 2H, -NH₂), 3.86(s, 3H, -CH₃)。

【0068】步驟2：3,6-二溴吡嗪-2-甲酸甲酯的製備
在反應器中加入3-氨基-6-溴吡嗪-2-甲酸甲酯(4.62 g, 20 mmol)、氫溴酸水溶液(48%, 24 ml)、乙酸(3.2 ml)，冷卻到-5℃。依次緩慢加入液溴(3.2 ml, 60 mmol)的乙酸(5 ml)溶液和亞硝酸鈉(4.8 g, 70 mmol)的水溶液(20 ml)。-5℃下攪拌反應1h。反應結束，用飽和亞硫酸鈉溶液洗滌，加入乙酸乙酯和水萃取，並以飽和NaCl溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸餾除去溶劑。殘留物經矽膠柱純化，得到標題化合物，為類白色固體。¹H-NMR (500MHz,

DMSO- d_6) δ : 8.92(s, 1H, Ar-H), 3.95(s, 3H, -CH₃)。

【0069】步驟3：3,6-二溴-2-羥甲基吡嗪的製備

在反應器中加入3,6-二溴吡嗪-2-甲酸甲酯(5.0g, 17mmol)、四氫呋喃(100ml),冷卻到-78°C。緩慢滴加二異丁基氫化鋁(34ml, 34mmol), -78°C下反應2h。反應結束, -78°C下加入冰醋酸淬滅,減壓蒸餾除去溶劑。殘留物溶於3N的鹽酸中,加入二氯甲烷和水萃取,並以飽和NaCl溶液洗滌,無水Na₂SO₄乾燥,減壓蒸餾除去溶劑。殘留物經矽膠柱純化,得到標題化合物,為類白色固體。¹H-NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ : 8.64(s, 1H, Ar-H), 5.61(t, 1H, O-H), 3.95(d, 2H, -CH₂)。

【0070】步驟4：3,6-二溴吡嗪-2-基甲醛的製備

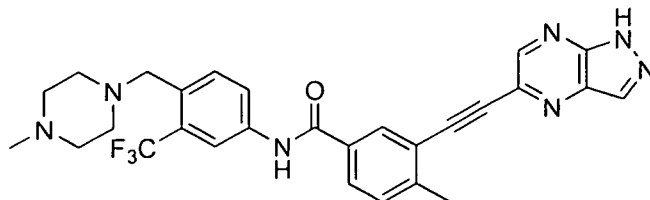
在反應器中加入3,6-二溴-2-羥甲基吡嗪(1.7g, 6.3mmol)、二氧化錳(5.5g, 63mmol),二氯甲烷(60ml),室溫下攪拌30h。反應結束,過濾,以熱的二氯甲烷洗滌,減壓蒸餾除去溶劑,得到標題化合物,為類白色固體。¹H-NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ : 10.01(s, 1H, -CHO), 5.61(s, 1H, Ar-H)。

【0071】步驟5：5-溴-1H-吡啶[3,4-b]吡嗪的製備

在反應器中加入3,6-二溴吡嗪-2-基甲醛(600mg, 2.26mmol)、無水四氫呋喃(60ml),室溫攪拌下緩慢加入水合肼(1.12g, 22.6mol)的四氫呋喃(5ml)溶液。加熱至65°C反應6h。減壓蒸餾除去溶劑,殘留物經矽膠柱純化,得

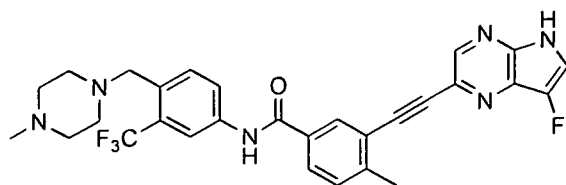
到標題化合物，為淡黃色固體。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ : 14.35(s, 1H, N-H), 8.74(s, 1H, Ar-H), 8.45(s, 1H, Ar-H)。

【0072】步驟6：3-((1H-吡啶[3,4-b]吡嗪-5-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-((4-甲基吡嗪-1-基)甲基)-3-三氟甲基苯基)苯甲醯胺的製備



在反應器中加入5-溴-1H-吡啶[3,4-b]吡嗪(59.4 g, 0.3 mmol)、3-乙炔基-4-甲基-N-(4-((4-甲基吡嗪-1-基)甲基)-3-三氟甲基苯基)苯甲醯胺(126 mg, 0.3 mmol)、雙三苯基磷二氯化鈣(22 mg, 0.03 mmol)、三環己基磷(16 mg, 0.06 mmol)、碘化亞銅(6 mg, 0.03 mmol)、碳酸鈰(99 mg, 0.3 mmol)和6滴N,N-二異丙基乙胺，80°C下攪拌過夜。反應結束，加入乙酸乙酯和氨水萃取，並以飽和NaCl溶液洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，減壓蒸餾除去溶劑。殘留物經矽膠柱純化，得到標題化合物，為棕色固體。 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ : 14.36(b, 1H), 10.56(s, 1H), 8.88(s, 1H, Ar-H), 8.52(s, 1H, Ar-H), 8.28(d, 1H, Ar-H), 8.22(d, 1H, Ar-H), 8.08(d, 1H, Ar-H), 7.99(m, 1H, Ar-H), 7.71(d, 1H, Ar-H), 7.57(d, 1H, Ar-H), 3.60(s, 2H, PhCH_2), 2.62(b, 8H, 4 \times - CH_2), 2.36(b, 6H, 2 \times - CH_3)。ESI-MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 534.3$ 。

【0073】實施例5. 3-((7-氟-5H-吡咯並[2,3-b]吡嗪-2-基)乙炔基)-4-甲基-N-[4-(4-甲基吡嗪-1-基)甲基-3-三氟甲基苯基]苯甲醯胺



【0074】步驟1：2-溴-7-氟-5H-吡咯並[2,3-b]吡嗪的製備

在乾燥的100 ml茄形瓶中，加入2-溴-5H-吡咯並[2,3-b]吡嗪(500 mg, 2.52 mmol)、1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮雙環[2.2.2.]辛烷雙氟硼酸鹽(SelectFluor, 893 mg, 2.52 mmol)、醋酸(2mL)和乙腈(6mL)，室溫攪拌2h後加熱到80°C，反應48h後，冷卻到室溫，濃縮。加入水和乙酸乙酯萃取，濃縮，乾燥，過濾，過柱純化，得到標題化合物，為類白色固體，直接用於下一步。

【0075】步驟2：3-((7-氟-5H-吡咯並[2,3-b]吡嗪-2-基)乙炔基)-4-甲基-N-[4-(4-甲基吡嗪-1-基)甲基-3-三氟甲基苯基]苯甲醯胺的製備

使用與實施例4步驟6相同的方法，以3-乙炔基-4-甲基-N-[4-(4-甲基吡嗪-1-基)甲基]-3-三氟甲基苯基]苯甲醯胺與2-溴-7-氟-5H-吡咯並[2,3-b]吡嗪為原料，制得標題化合物，為黃色固體。¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ: 10.56 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.72 (d, 1H),

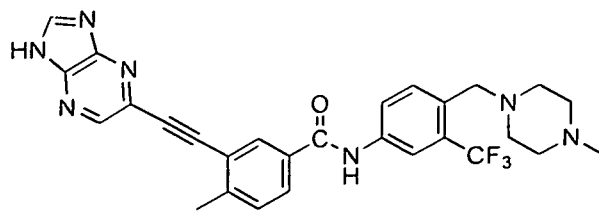
7.57 (d, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.40 (m, 8H), 2.17 (s, 3H)。ESI-MS m/z : $[M+H]^+ = 551.3$ 。

【0076】實施例6. 3-((7-氟-5H-吡咯並[2,3-b]吡嗪-2-基)乙炔基)-4-甲基-N-[4-(4-甲基吡嗪-1-基)甲基-3-(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺鹽酸鹽

稱取3-((7-氟-5H-吡咯並[2,3-b]吡嗪-2-基)乙炔基)-4-甲基-N-[4-(4-甲基吡嗪-1-基)甲基-3-(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺(30 mg)溶於5 mL 甲醇中，滴加氯化氫乙酸乙酯溶液至pH值為3左右，室溫下攪拌3h後，減壓蒸去揮發性物質，並於50°C下真空乾燥5h，得到標題化合物，為類白色固體。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ : 12.27 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 10.16 (b, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.39 (d, 4H), 2.92-3.03 (m, 4H), 2.77 (s, 3H), 2.61 (s, 3H)。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6 +D $_2$ O) δ : 10.60 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.11(d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.39-3.42 (m, 4H), 2.93-3.07 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)。

【0077】實施例7. 3-((1H-咪唑並[4,5-b]吡嗪-5-基)乙炔基)-4-甲基-N-[4-(4-甲基吡嗪-1-基)-甲基-3-(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺



【0078】步驟1：2,3-二氨基-5-溴吡嗪的製備

將2-氨基-3,5-二溴吡嗪(10 g, 0.04 mol)加入氨水(50 ml)中，加熱至110°C反應16小時後，加入乙酸乙酯和H₂O萃取，合併有機層，濃縮，柱分離，得標題化合物。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.60(s, 1H), 4.37(b, 2H), 4.19(b, 2H)。

【0079】步驟2：5-溴-1H-咪唑並[4,5-b]吡嗪的製備

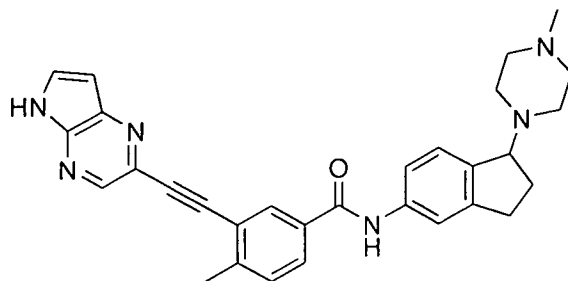
將2,3-二氨基-5-溴吡嗪(1 g, 0.005 mol)加入乙酸二乙氧基甲酯(5 ml)中，N₂保護，加熱至120-130°C，反應4小時，得到棕色澄清液後，加入乙酸乙酯和H₂O萃取，合併有機層，濃縮，柱分離，得到標題化合物。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.45 (s, 1H), 8.32 (s, 1H)。ESI-MS m/z: [M+H]⁺ = 199.0。

【0080】步驟3：3-((1H-咪唑並[4,5-b]吡嗪-5-基)乙炔基)-4-甲基-N-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)甲基-3-(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺的製備

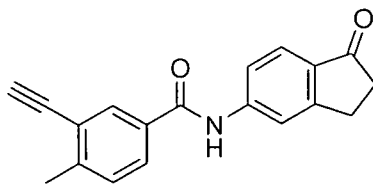
使用與實施例4步驟6相同的方法，以3-乙炔基-4-甲基-N-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-3-三氟甲基苯基]苯甲醯胺和5-溴-1H-咪唑並[4,5-b]吡嗪為原料，制得目標化合物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.59 (s, 1H), 9.50 (b, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.22-8.27

(m, 2H), 8.13 (d, 1H), 7.95-7.99 (m, 1H), 7.72(d, 1H), 7.57 (d, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.34 (b, 2H), 2.89-3.05 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.33-2.40(m, 2H)。
ESI-MS m/z : $[M+H]^+ = 534.2$ 。

【0081】實施例8. 3-((1H-吡咯並[2,3-b]吡嗪-5-基)乙炔基)-4-甲基-N-(1-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氫-1H-茚-5-基)苯甲醯胺



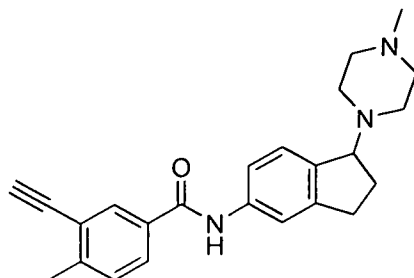
【0082】步驟1: 3-乙炔基-4-甲基-N-(1-氧代-2,3-二氫-1H-茚-5-基)苯甲醯胺的製備



在反應器中加入 3-乙炔基-4-甲基苯甲酸 (5.0 g, 17 mmol)、四氫呋喃(100 mL)和2滴 DMF, 0°C 下緩慢滴加氯化亞砷(1.9 mL, 26 mmol), 並於0°C 下繼續反應2h。反應結束後, 減壓濃縮得3-乙炔基-4-甲基苯甲醯氯, 將所得醯氯溶於20 mL THF中, 並滴加到30 mL溶解有 2.5 g 5-氨基-1-氧代-2,3-二氫-1H-茚的四氫呋喃溶液中, 滴加7 mL Et₃N, 室溫反應1h, 反應結束後減壓蒸除溶劑, 加入乙酸乙酯和水萃取, 並以飽和NaCl溶液洗滌, 無水Na₂SO₄

乾燥，過濾，旋乾，柱層析純化得標題化合物。ESI-MS m/z :
 $[M+H]^+ = 290.3$ 。

【0083】步驟2：3-乙炔基-4-甲基-N-(1-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-苯甲醯胺



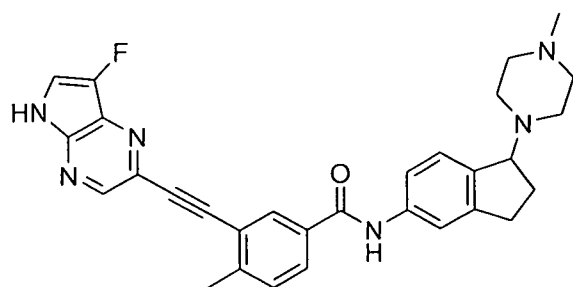
在反應器中加入步驟1所得物3-乙炔基-4-甲基-N-(1-氧代-2,3-二氫-1H-茚-5-基)苯甲醯胺(2.9 g, 10 mmol)、甲基哌嗪(1 g, 10 mmol)、二氯乙烷(100 mL)、鈦酸四異丙酯(2.9 g, 10 mmol)，室溫反應12h，反應結束後，過濾，減壓濃縮，加入乙酸乙酯和水萃取，並以飽和NaCl溶液洗滌，無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，旋乾，柱層析純化得標題化合物。ESI-MS m/z : $[M+H]^+ = 374.3$ 。

【0084】步驟3：3-((1H-吡咯並[2,3-b]吡嗪-5-基)乙炔基)-4-甲基-N-(1-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氫-1H-茚-5-基)苯甲醯胺的製備

在反應器中加入5-溴-1H-吡咯並[2,3-b]吡嗪(59.4 g, 0.3 mmol)、步驟2所得物3-乙炔基-4-甲基-N-(1-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氫-1H-茚-5-基)-苯甲醯胺(112 mg, 0.3 mmol)、雙三苯基磷二氯化鈹(22 mg, 0.03 mmol)、三環己基磷(16 mg, 0.06 mmol)、碘化亞銅(6 mg, 0.03

mmol)、碳酸鈉(99 mg, 0.3 mmol)、6滴N,N-二異丙基乙胺, 80°C下反應12h, 反應結束後, 加入乙酸乙酯和氨水萃取, 並以飽和NaCl溶液洗滌, 無水Na₂SO₄乾燥, 過濾, 旋乾, 柱層析純化得目標化合物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ: 12.30(s, 1H, N-H), 10.22(s, 1H, N-H), 8.55(s, 1H, Ar-H), 8.21(s, 1H, Ar-H), 7.99(s, 1H, Ar-H), 7.92(d, 1H, Ar-H), 7.70(m, 1H, Ar-H), 7.54(m, 2H, Ar-H), 7.22(d, 1H, Ar-H), 6.68(d, 1H, Ar-H), 4.23(b, 1H, -CH), 2.87(b, 2H, -CH₂), 2.77(b, 2H, -CH₂), 2.59(s, 3H, -CH₃), 2.35(b, 8H, 4x-CH₂), 2.15(s, 3H, -CH₃)。ESI-MS m/z: [M+H]⁺ = 491.3。

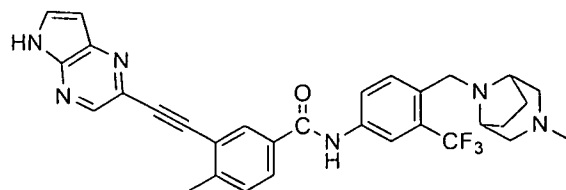
【0085】實施例9. 3-((3-氟-1H-吡咯並[2,3-b]吡嗪-5-基)乙炔基)-4-甲基-N-(1-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氫-1H-茛-5-基)苯甲醯胺



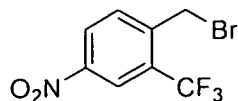
在反應器中加入實施例5步驟1所得物3-氟-5-溴-1H-吡咯並[2,3-b]吡嗪(65 mg, 0.3 mmol)、實施例8步驟2所得物3-乙炔基-4-甲基-N-(1-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氫-1H-茛-5-基)-苯甲醯胺(112 mg, 0.3 mmol)、雙三苯基磷二氯化鈣(22 mg, 0.03 mmol)、三環己基磷(16 mg, 0.06

mmol)、碘化亞銅(6 mg, 0.03 mmol)、碳酸銨(99 mg, 0.3 mmol)、6滴N,N-二異丙基乙胺, 80°C反應12h。反應結束後, 加入乙酸乙酯和氨水萃取, 並以飽和NaCl溶液洗滌, 無水Na₂SO₄乾燥, 過濾, 濃縮, 柱層析純化得目標化合物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ: 10.22(s, 1H, N-H), 8.64(s, 1H, Ar-H), 8.23(s, 1H, Ar-H), 8.04(s, 1H, Ar-H), 7.94(d, 1H, Ar-H), 7.70(s, 1H, Ar-H), 7.54(m, 2H, Ar-H), 7.22(d, 1H, Ar-H), 4.24(t, 1H, -CH), 2.89(m, 2H, -CH₂), 2.77(b, 2H, -CH₂), 2.60(s, 3H, -CH₃), 2.37(b, 8H, 4×-CH₂), 2.17(s, 3H, -CH₃)。ESI-MS m/z: [M+H]⁺ = 509.2。

【0086】實施例10. 3-((1*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-5-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-((3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲醯胺

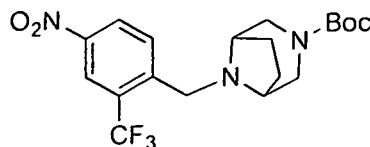


【0087】步驟1: 1-溴甲基-2-三氟甲基-4-硝基苯的製備



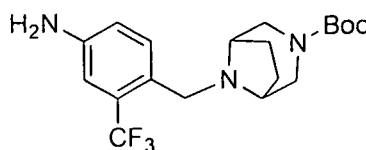
在反應器中加入2-三氟甲基-4-硝基甲苯(10 g, 50 mmol)、NBS(8.9 g, 50 mmol)、四氯化碳(50 mL)、偶氮二異丁腈(AIBN, 164 mg, 1 mmol), 回流反應12h。反應結束後, 過濾, 濾液直接用於下一步反應。

【0088】步驟2：1-((3-叔丁氧基羰基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-2-三氟甲基-4-硝基苯的製備



將3-叔丁基氧基羰基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷(10.6 g, 50 mmol)、三乙胺(14 mL, 100 mmol)加入到步驟1的反應濾液中，於室溫下反應2h。反應結束後，減壓蒸除溶劑，加入乙酸乙酯和水萃取，並以飽和NaCl溶液洗滌，無水Na₂SO₄乾燥，過濾，濃縮，柱層析純化得標題化合物。ESI-MS m/z: [M+H]⁺ = 416.2。

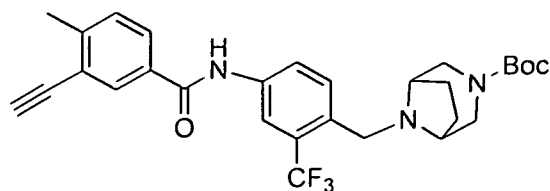
【0089】步驟3：1-((3-叔丁氧基羰基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-2-三氟甲基-4-胺基苯的製備



在反應器中加入步驟2所得物1-((3-叔丁氧基羰基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-2-三氟甲基-4-硝基苯(8 g, 19.2 mmol)、氯化胺(10 g, 190 mmol)，鐵粉(2 g)、乙醇(50 mL)，回流反應2h。反應結束後，過濾，減壓蒸除溶劑，加入乙酸乙酯和水萃取，並以飽和NaCl溶液洗滌，無水Na₂SO₄乾燥，過濾，旋乾，柱層析純化得標題化合物。ESI-MS m/z: [M+H]⁺ = 386.2。

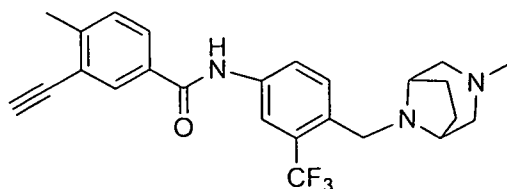
【0090】步驟4：3-乙炔基-4-甲基-N-(4-((3-叔丁氧基羰基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-3-(三氟甲

基) 苯基) 苯甲醯胺的製備



在反應器中加入 3-乙炔基-4-甲基苯甲酸 (5.0 g, 17 mmol)、四氫呋喃 (100 mL) 和 2 滴 DMF，0°C 下緩慢滴加氯化亞砷 (1.9 mL, 26 mmol)，並於 0°C 下繼續反應 2 h。反應結束後，減壓濃縮得醯氯物，將所得醯氯物溶於 20 mL THF 中，並滴加到 30 mL 溶有 6.5 g 步驟 3 所得物 1-((3-叔丁氧羰基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-2-三氟甲基-4-胺基苯的四氫呋喃溶液中，滴加 Et₃N (7 mL, 51 mmol)，於室溫下反應 1 h，反應結束後，減壓蒸除溶劑，加入乙酸乙酯和水萃取，並以飽和 NaCl 溶液洗滌，無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，濃縮，柱層析純化得標題化合物。ESI-MS m/z: [M+H]⁺ = 528.3。

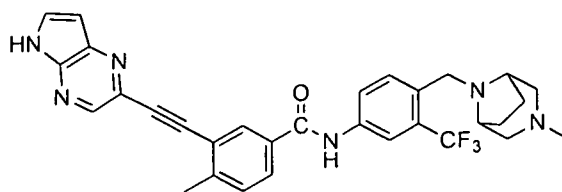
【0091】步驟 5：3-乙炔基-4-甲基-N-(4-((3-叔丁氧羰基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲醯胺



在反應器中加入步驟 4 所得物 3-乙炔基-4-甲基-N-(4-((3-叔丁氧羰基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲醯胺 (5 g, 9.4 mmol)、40%

甲醛水溶液(10 mL)、甲酸(50 mL)，回流反應3h。反應結束後，加入乙酸乙酯和水萃取，並以飽和NaCl溶液洗滌，無水Na₂SO₄乾燥，過濾，旋乾，柱層析純化得標題化合物。ESI-MS m/z : $[M+H]^+ = 442.3$ 。

【0092】步驟6: 3-((1*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-5-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-((3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲醯胺

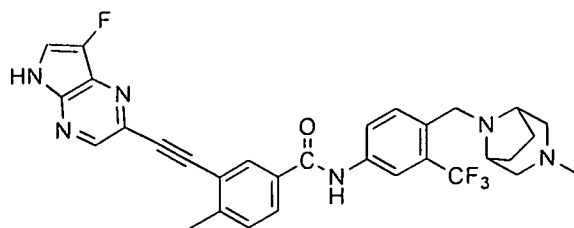


在反應器中加入5-溴-1*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪(59.4 mg, 0.3 mmol)、步驟5所得物3-乙炔基-4-甲基-N-(4-((3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲醯胺(112 mg, 0.3 mmol)、雙三苯基磷二氯化鈮(22 mg, 0.03 mmol)、三環己基磷(16 mg, 0.06 mmol)、碘化亞銅(6 mg, 0.03 mmol)、碳酸鈰(99 mg, 0.3 mmol)、6滴*N,N*-二異丙基乙胺，於80°C下反應12h。反應結束後，加入乙酸乙酯和氨水萃取，並以飽和NaCl溶液洗滌，無水Na₂SO₄乾燥，過濾，旋乾，柱層析純化得目標化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.31(s, 1H, N-H), 10.54(s, 1H, N-H), 8.55(s, 1H, Ar-H), 8.24(b, 1H, Ar-H), 8.20(b, 1H, Ar-H), 8.06(d, 1H, Ar-H), 7.99(d, 1H, Ar-H), 7.95(d, 1H, Ar-H), 7.67(d, 1H, Ar-H), 7.55(d, 1H, Ar-H), 7.68(d, 1H, Ar-H), 3.52(s, 2H,

PhCH₂), 2.98(b, 2H, 2×-CH), 2.61(s, 3H, -CH₃), 2.46(b, 2H, -CH₂), 2.25(b, 2H, -CH₂), 2.15(s, 3H, -CH₃), 1.82(b, 2H, -CH₂), 1.70(b, 2H, -CH₂)。

ESI-MS m/z : $[M+H]^+ = 559.3$ 。

【0093】實施例11. 3-((3-氟-1*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪-5-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-((3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲醯胺



在反應器中加入5-溴-3-氟-1*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡嗪(65 mg, 0.3 mmol)、實施例10步驟5所得物3-乙炔基-4-甲基-N-(4-((3-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲醯胺(112 mg, 0.3 mmol)、雙三苯基磷二氯化鈮(22 mg, 0.03 mmol)、三環己基膦(16 mg, 0.06 mmol)、碘化亞銅(6 mg, 0.03 mmol)、碳酸鈾(99 mg, 0.3 mmol)、6滴*N,N*-二異丙基乙胺, 於80°C下反應12h。反應結束後, 加入乙酸乙酯和氨水萃取, 並以飽和NaCl溶液洗滌, 無水Na₂SO₄乾燥, 過濾, 旋乾, 柱層析純化得目標化合物。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.54(s, 1H, N-H), 8.64(s, 1H, Ar-H), 8.27(b, 1H, Ar-H), 8.20(b, 1H, Ar-H), 8.07(b, 1H, Ar-H), 8.05(b, 1H, Ar-H), 7.96(m, 1H, Ar-H), 7.67(d, 1H, Ar-H),

7.55(d, 1H, Ar-H), 3.52(s, 2H, PhCH₂), 2.98(b, 2H, 2×-CH), 2.61(s, 3H, -CH₃), 2.46(b, 2H, -CH₂), 2.25(b, 2H, -CH₂), 2.15(s, 3H, -CH₃), 1.82(b, 2H, -CH₂), 1.70(b, 2H, -CH₂)。ESI-MS m/z: [M+H]⁺ = 577.3。

【0094】實驗例1 本發明的化合物體外細胞活性評價

本實驗測試本發明的化合物對白血病細胞的抑制活性，使用伊馬替尼和Ponatinib作為對照。伊馬替尼參照中國專利CN1043531C中描述的方法制得並通過氬譜和質譜鑒定，Ponatinib購自上海辛閣化學科技有限公司，Ponatinib鹽酸鹽參照本發明實施例3的方法製備並通過氬譜和質譜鑒定。

【0095】1. 本實驗例所使用之實驗材料如下：

1.1 化合物

使用以上代表性的實施例2、4、5、8、9、10的化合物以及伊馬替尼和Ponatinib。各化合物用DMSO溶解至10 mM後，用完全培養基稀釋至50 μM，然後用含0.1% DMSO的完全培養基稀釋至10 μM後，依次10倍稀釋，共10個濃度。

1.2 細胞

K562白血病細胞：購自美國ATCC公司；

伊馬替尼耐受的K562白血病細胞：購自美國ATCC公司。

1.3 試劑

二甲基亞砜(Dimethyl sulfoxide, DMSO)，購於美國

Sigma公司；

發光法細胞活力檢測試劑盒 (CellTiter-Glo[®] Luminescent Cell Viability Assay Kit)，購於美國 Promega公司；

IMEM培養基(IMEM medium)，購於美國Gibco公司；

青黴素/鏈黴素(Pen/Strep)，購於美國Gibco公司；

胎牛血清(Fatal bovine serun，FBS)，購於美國Gibco公司；

25%含EDTA胰酶(0.25% Trypsin-EDTA)，購於美國Gibco公司；

10 cm細胞培養皿(10 cm cell culture dish)，購於美國Corning公司；

50 mL離心管(50 mL centrifuge tube)，購於美國Corning公司；

384孔平底透光白板(384 Well Flat Clear Bottom White)，購於美國Corning公司；

磷酸鹽緩衝液(Phosphate Buffered Saline，PBS)，每週配製。

1.4 儀器

自動聚焦螢光多功能酶標儀(PHERAstar Plus)，購於德國BMG Labtech公司。

【0096】2. 本實驗例所使用之實驗方法如下：

1) 收集對數期細胞，調整細胞懸液濃度至 1×10^5 個/ml，384

孔板每孔加入40 μL 細胞懸液，每孔細胞數為 4×10^3 個/孔，邊緣孔用無菌PBS填充；

2) 加入10 μL 的以上濃度梯度的本發明的化合物。每個化合物每個濃度重複三次。空白對照加入10 μL 同等濃度的DMSO；

3) 細胞在37°C / 5% CO_2 培養箱中孵育；

4) 加藥72h後加入30 μL 發光法細胞活力檢測試劑混合液；

5) 37°C / 5% CO_2 培養箱中孵育10min；低轉速離心後在PHERAstar酶標儀上測定化學發光值；

6) 細胞活力(Cell Viability) = $(\text{RLU}_{\text{樣品}} / \text{RLU}_{\text{陰性}}) \times 100\%$ ，其中 $\text{RLU}_{\text{樣品}}$ 為加藥孔RLU(相對光單位)值， $\text{RLU}_{\text{陰性}}$ 為不加藥孔RLU值(即同等濃度DMSO處理的細胞對照)，採用Graphpad Prism 4.0資料處理軟體四參數邏輯擬合模組進行處理資料計算 IC_{50} 。 IC_{50} 值表示與未加化合物處理組相比，化合物抑制50%細胞生長對應的化合物濃度。 IC_{50} 結果見表1。

【0097】表 1

細胞株 受試化合物	K562 白血病細胞 IC_{50} (nM)	伊馬替尼耐受的 K562 白血病細胞 IC_{50} (nM)
伊馬替尼	153	未測
Ponatinib	0.21	900
實施例 2	0.26	192
實施例 5	0.57	356

實施例 4	0.27	-
實施例 8	0.15	-
實施例 9	0.42	-
實施例 10	0.45	-
“-”表示未檢測。		

【0098】從以上實驗結果可以看出，本發明的化合物對白血病細胞的 IC_{50} 值在nM水準，具有強的抑制活性。對於不耐藥的K562白血病細胞，本發明的化合物與Ponatinib活性相當，遠優於伊馬替尼。而對於伊馬替尼耐受的K562白血病細胞，本發明的化合物則比Ponatinib表現出更好的抑制活性。

【0099】實驗例2 ABL1 (T315I)酪氨酸激酶活性評價
本實驗測試本發明實施例製備的化合物對ABL (T315I)激酶活性的抑制，使用伊馬替尼作為對照。伊馬替尼參照中國專利CN1043531C中描述的方法制得並通過氬譜和質譜鑒定。

【0100】使用商購的人源ABL T315I突變酶(Human ABL1 (T315I), active, 目錄號# 14-522, Millipore公司, 美國)測試ABL (T315I)酪氨酸激酶活性。按廠商說明書進行激酶活性測定。肽底物(Peptide substrate)為Abtide (EAIYAAPFAKKK), 購於美國Millipore公司。離子交換層析濾紙P81 (ion exchange filter paper)購於

英國 Whatman 公司。 $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$ 購於 Perkin Elmer 公司。

【0101】本發明的化合物以及伊馬替尼從 $1\ \mu\text{M}$ 開始分別3倍連續稀釋，共10個濃度 ($50.8\ \text{pM}$ ， $152.0\ \text{pM}$ ， $457.0\ \text{pM}$ ， $1.37\ \text{nM}$ ， $4.12\ \text{nM}$ ， $12.3\ \text{nM}$ ， $37.0\ \text{nM}$ ， $111.0\ \text{nM}$ ， $333.0\ \text{nM}$ 和 $1.0\ \mu\text{M}$)。每孔加入 $5.0\ \mu\text{M}$ Abltide，然後加入人源 T315I 突變酶。室溫下加入 $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$ ，終濃度為 $1.0\ \mu\text{M}$ ，反應120分鐘。將 $20\ \mu\text{l}$ 等分試樣轉移到 P81 離子交換層析紙上。然後層析紙用 0.75% 磷酸溶液充分洗滌3次，再用丙酮洗滌一次。最後，進行 $\gamma\text{-}^{33}\text{P}$ 放射性測定。實驗結果見表2。

【0102】 表2

受試藥物 \ 酶	人源 T315I 突變酶 IC_{50} (nM)
實施例 2	1.9
實施例 5	2.5
實施例 4	1.01
實施例 7	3.78
實施例 8	0.58
實施例 9	2.49
實施例 10	1.79
實施例 11	3.18
伊馬替尼	>1000

【0103】 以上實驗結果表明，本發明的化合物對

T315I 突變酶的IC₅₀顯著優於伊馬替尼，具有強效的抑制T315I 突變酶的能力。

【0104】 從本發明的實驗結果可以得出，本發明的化合物不僅對沒有突變的白血病細胞具有非常好的效果，而且能夠顯著抑制T315I突變酶，因此是廣譜的BCR-ABL抑制劑。對於對酪氨酸激酶抑制劑(TKI)治療耐藥或抵抗的腫瘤病患者，例如慢性粒細胞白血病(CML)慢性期、急變期、加速期患者以及費城染色體陽性(Ph+)的慢性粒細胞白血病和急性淋巴細胞白血病患者應具有好的前景。

【0105】 實驗例3 藥物代謝實驗

【0106】 1. 本實驗例所使用之實驗材料如下：

1.1 化合物

使用以上代表性的實施例3和6製備的本發明的化合物。其中，口服藥物配方為生理鹽水溶解，製成3 mg/ml混懸液；尾靜脈注射藥物配方為體積比DMSO：聚氧乙烯蓖麻油：生理鹽水=1:30:69的混合溶液，製成2.5 mg/ml溶液。

1.2 動物

雄性SD大鼠，每組各3只，體重150 g-250 g，上海西普爾-必凱實驗動物有限公司提供。受試大鼠實驗前給予2~4天的環境適應期，給藥前禁食8-12h，給藥2 h 後給水，4 h 後給食。

1.3 試劑

甲醇（色譜純）：Spectrum公司生產；

乙腈（色譜純）：Spectrum公司生產；

其餘試劑均為市售分析純。

1.4 儀器

美國AB公司API 4000型三重四級杆液質聯用儀，配有電噴霧離子源（ESI），LC-20AD雙泵；SIL-20AC自動進樣器；CTO-20AC柱溫箱；DGU-20A3R脫氣機；Analyst QS A01.01色譜工作站；Milli-Q超純水器（Millipore Inc）；Qilinbeier Vortex-5振盪器；HITACHI CF16R X II 臺式高速冷凍離心機。

【0107】2. 本實驗例所使用之實驗方法如下：

- 1) SD大鼠禁食但可自由飲水12小時後，採取0時刻空白血漿；
- 2) 取步驟1)中的大鼠3只，灌胃（Intragastric administration, I.G.）給予實施例3化合物15 mg/kg；
取步驟1)中的大鼠3只，尾靜脈（Intravenous administration, I.V.）給予實施例3化合物3 mg/kg；
取步驟1)中的大鼠3只，灌胃給予實施例6化合物15 mg/kg；
取步驟1)中的大鼠3只，尾靜脈（Intravenous administration, I.V.）給予實施例6的化合物5 mg/kg；
- 3) 於灌胃後10 min、30 min、1 h、2 h、4 h、6 h、8 h、10 h、24 h眼底靜脈叢連續取血於分佈有肝素的EP管中，8000 rpm/min離心5 min後取上層血漿，-20℃凍存，待

LC-MS/MS分析；

4) 根據步驟3)所得的血藥濃度-時間資料，採用WinNonlin軟體求算藥代動力學參數，見表3；

5) 於尾靜脈注射給藥後5 min、15 min、30 min、1 h、2 h、4 h、8 h、24 h眼底靜脈叢連續取血於分佈有肝素的EP管中，8000 rpm/min離心5 min後取上層血漿，-20℃凍存，待LC-MS/MS分析；

6) 根據步驟5)所得的血藥濃度-時間資料，用WinNonlin軟體求算藥代動力學參數，見表3。

【0108】表3 藥代動力學參數

	T _{1/2} (h)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/ml)	AUC _(0-t) (h*ng/ml)	AUC _(0-∞) (h*ng/ml)	MRT _(0-∞) (h)	F (%)
實施例 3 I.G.15mg/kg	4.10	7.33	375.77	5367.4	5224.2	7.71	32.6
實施例 3 I.V.3mg/kg	4.93		1265.10	3297.84	3380.39	4.92	
實施例 6 I.G.15mg/kg	6.40	5.33	568.4	8640.2	8640.2	11.53	40.6
實施例 6 I.V.5mg/kg	4.70		848.2	7085.9	7095.9	5.05	

【0109】Wei-Sheng Huang 等 (Discovery of 3-[2-(Imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)ethynyl]-4-methyl-N-{4-[(4-methyl-piperazin-1-yl)-methyl]-3-(trifluoromethyl)phenyl}benzamide (AP24534), a Potent, Orally Active Pan-Inhibitor of Breakpoint Cluster Region-Abelson (BCR-ABL) Kinase Including the

T315I Gatekeeper Mutant, J. Med. Chem. 2010(53) 4701 - 4719)報導，口服給予Ponatinib 15 mg/kg，峰濃度(C_{max})為204.8 ng/ml，口服生物利用度(F)為18.2%。由此可見，本發明的化合物的 C_{max} 高於Ponatinib，具有較高的口服生物利用度。

【0110】實驗例4 亞急毒實驗

【0111】1. 本實驗例所使用之實驗材料如下：

1.1 化合物

使用以上實施例6製備的本發明的化合物，以Ponatinib鹽酸鹽為對照，口服藥物配方為：生理鹽水溶解。

1.2 動物

雄性小鼠，24只，體重 18 ± 2 g，購自南京市江甯區青龍山動物繁殖場。受試小鼠實驗前給予2~4天的環境適應期，給藥前禁食8~12 h，給藥2 h後給水，4 h後給食。

1.3 試劑

超純水：Milli-Q超純水器 (Millipore Inc) 儀器自製。

1.4 儀器

Milli-Q超純水器 (Millipore Inc)；LT501 電子天平。

【0112】2. 本實驗例所使用之實驗方法如下：

- 1) 將18只小鼠隨機分為3組，分別為空白對照組，Ponatinib鹽酸鹽藥物組，實施例6藥物組，每組6只；
- 2) 小鼠灌胃給藥，給藥方式為：第0-2天，給藥劑量10

mg/kg；第3~5天，給藥劑量20 mg/kg；第6~9天，給藥劑量為40 mg/kg；

3) 記錄小鼠體重，計算平均體重和相對體重變化(RCBW%)，通過相對體重變化反映動物體重受藥物影響的情況，結果見表4和表5。計算公式： $RCBW\% = (\text{給藥某一天的體重} - \text{給藥第一天的體重}) / \text{給藥第一天的體重} \times 100\%$ 。

【0113】表4平均體重表(g)

	第0天	第3天	第6天	第9天
空白對照組	17.45±0.62	23.35±0.73	24.58±0.27	27.60±0.46
Ponatinib 鹽酸鹽藥物組	17.37±0.84	21.85±0.86	23.10±1.36	24.85±1.84
實施例6 藥物組	18.03±0.37	22.77±1.07	24.83±1.26	27.45±1.67

【0114】表5相對體重變化表(RCBW%)

	第0天	第3天	第6天	第9天
空白對照組	0.00±0.00	33.88±3.76	40.33±5.62	57.59±6.97
Ponatinib 鹽酸鹽藥物組	0.00±0.00	25.98±5.42	33.23±8.90*	43.29±11.15*
實施例6 藥物組	0.00±0.00	26.29±8.57	36.45±10.78	50.82±16.11
*表示與空白對照組相比 $p < 0.05$ 。				

【0115】以上亞急毒實驗結果表明，與空白對照組相比，Ponatinib組對小鼠體重有顯著影響，P值 <0.05 ，而本發明的化合物對小鼠體重沒有影響，表現出極低的毒性。因而，本發明的藥物在毒副作用方面明顯優於Ponatinib。

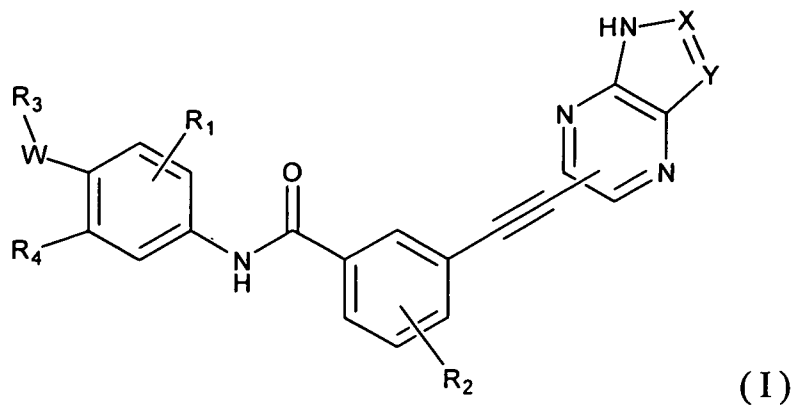
【0116】儘管以上已經對本發明作了詳細描述，但是本領域技術人員理解，在不偏離本發明的精神和範圍的前提下可以對本發明進行各種修改和改變。本發明的權利範圍並不限於上文所作的詳細描述，而應歸屬於申請專利範圍。

【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

【第 1 項】一種化合物或其藥學可接受的鹽，具有通式 I 的結構：



公 告 本

其中，

X 選自 N 或 C(R₅)，其中 R₅ 選自氫、鹵素、C₁₋₆ 烷基、鹵代 C₁₋₆ 烷基；

Y 選自 N 或 C(R₆)，其中 R₆ 選自氫、鹵素、C₁₋₆ 烷基、鹵代 C₁₋₆ 烷基；

R₁ 選自氫、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、鹵代 C₁₋₆ 烷基、鹵代 C₁₋₆ 烷氧基、-OH、-NH₂、鹵素或 CN；

R₂ 選自氫、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、鹵代 C₁₋₆ 烷基、鹵代 C₁₋₆ 烷氧基、-OH、-NH₂、鹵素或 CN；

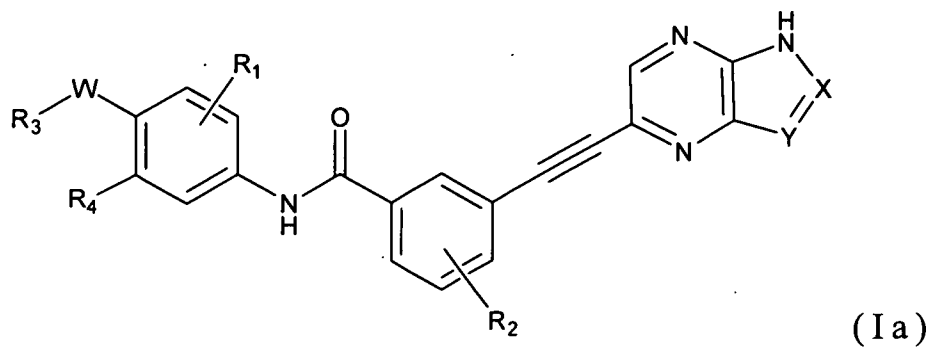
W 選自 C₁₋₆ 亞烷基、-C(O)-，或與 R₄ 形成 4-8 元環烷基或不存在；

R₃ 選自取代或未取代的五元、六元、七元或八元含氮雜環基；以及

R_4 選自氫、 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷基，或與 W 一起形成 4-8 元環烷基；其條件是排除以下化合物：

3-((1H-吡咯並[2,3-b]吡嗪-5-基)乙炔基)-4-甲基-N-[4-((4-甲基吡嗪-1-基)甲基)-3-三氟甲基 苯基]苯甲醯胺。

【第 2 項】如請求項 1 所述的化合物或其藥學可接受的鹽，其中該化合物為通式 Ia 所示的化合物：



其中，

X 選自 N 或 $C(R_5)$ ，其中 R_5 選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷基；

Y 選自 N 或 $C(R_6)$ ，其中 R_6 選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷基；

R_1 選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵代 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷氧基、-OH、-NH₂、鹵素或 CN；

R_2 選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵代 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷氧基、-OH、-NH₂、鹵素或 CN；

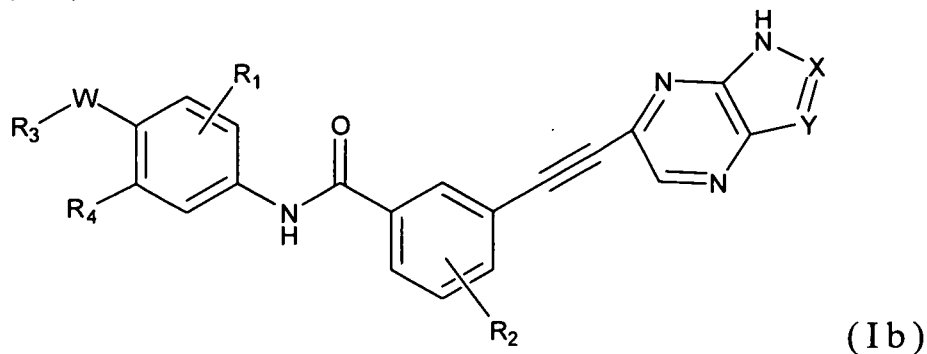
R_3 選自取代或未取代的五元、六元、七元或八元含氮雜環基；

W 選自 C_{1-6} 亞烷基、 $-C(O)-$ 或不存在；以及

R_4 選自氫、 C_{1-6} 烷基或鹵代 C_{1-6} 烷基；其條件是排除以下化合物：

3-((1H-吡咯並[2,3-b]吡嗪-5-基)乙炔基)-4-甲基-N-[4-((4-甲基吡嗪-1-基)甲基)-3-三氟甲基苯基]苯甲醯胺。

【第3項】如請求項1所述的化合物或其藥學可接受的鹽，其中該化合物為通式 Ib 所示的化合物：



其中，

X 選自 N 或 $C(R_5)$ ，其中 R_5 選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷基；

Y 選自 N 或 $C(R_6)$ ，其中 R_6 選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷基；

R_1 選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵代 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷氧基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、鹵素或 CN ；

R_2 選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵代 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷氧基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、鹵素或 CN ；

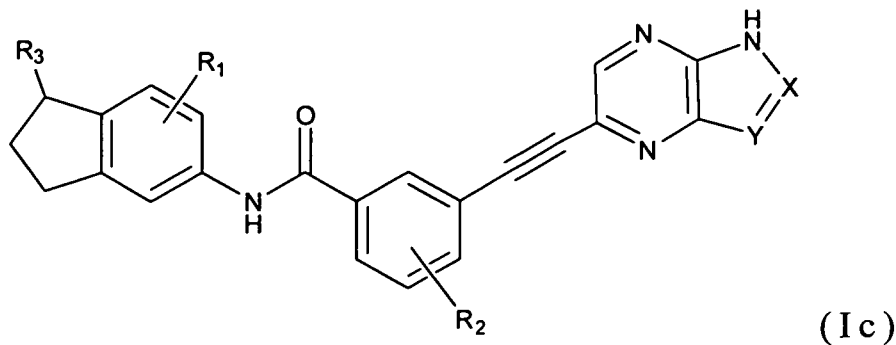
R_3 選自取代或未取代的五元、六元、七元或八元含氮

雜環基；

W 選自 C_{1-6} 亞烷基、 $-C(O)-$ 或不存在；以及

R_4 選自氫、 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷基。

【第 4 項】如請求項 1 所述的化合物或其藥學可接受的鹽，其中該化合物為通式 Ic 所示的化合物：



其中，

X 選自 N 或 $C(R_5)$ ，其中 R_5 選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷基；

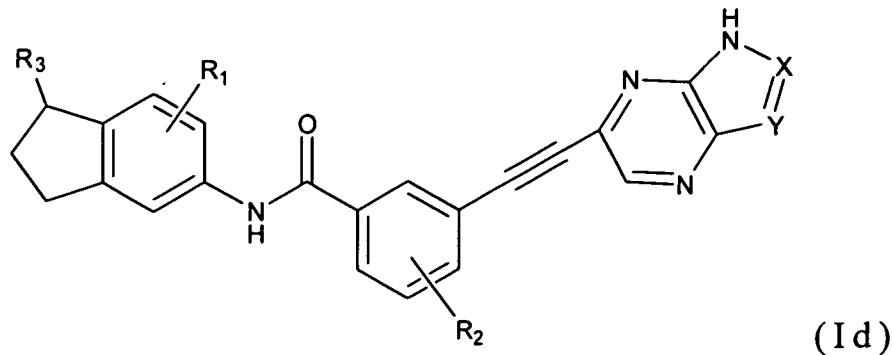
Y 選自 N 或 $C(R_6)$ ，其中 R_6 選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷基；

R_1 選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵代 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷氧基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、鹵素或 CN ；

R_2 選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵代 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷氧基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、鹵素或 CN ；以及

R_3 選自取代或未取代的五元、六元、七元或八元含氮雜環基。

【第 5 項】如請求項 1 所述的化合物或其藥學可接受的鹽，其中該化合物為通式 Id 所示的化合物：



其中，

X 選自 N 或 C(R₅)，其中 R₅ 選自氫、鹵素、C₁₋₆ 烷基、鹵代 C₁₋₆ 烷基；

Y 選自 N 或 C(R₆)，其中 R₆ 選自氫、鹵素、C₁₋₆ 烷基、鹵代 C₁₋₆ 烷基；

R₁ 選自氫、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、鹵代 C₁₋₆ 烷基、鹵代 C₁₋₆ 烷氧基、-OH、-NH₂、鹵素或 CN；

R₂ 選自氫、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、鹵代 C₁₋₆ 烷基、鹵代 C₁₋₆ 烷氧基、-OH、-NH₂、鹵素或 CN；以及

R₃ 選自取代或未取代的五元、六元、七元或八元含氮雜環基。

【第 6 項】如請求項 1 至 5 之任一項所述的化合物或其藥學可接受的鹽，其中

R₁ 選自氫、甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或異丙氧基；以及

R₂ 選自氫、甲基、乙基、丙基或異丙基。

【第7項】如請求項1至5之任一項所述的化合物或其藥學可接受的鹽，其中

W 選自 C_{1-3} 亞烷基、 $-C(O)-$ ，或與 R_4 一起構成環戊烷基或不存在；

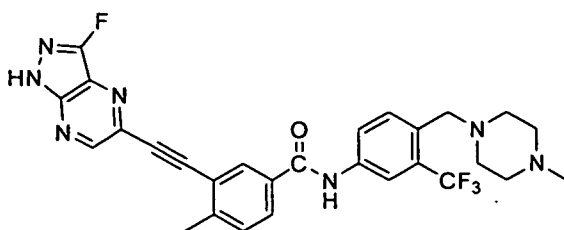
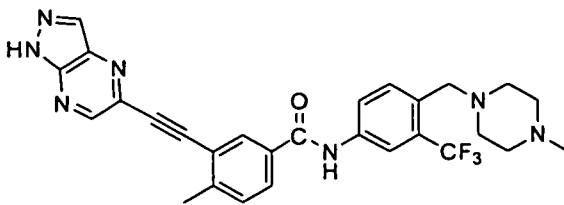
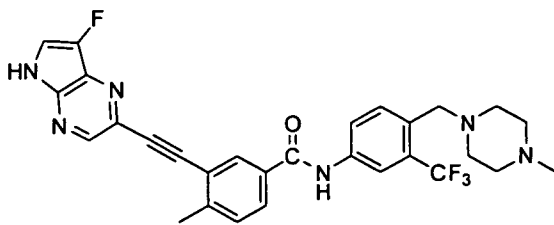
R_3 選自 咪嗪基、咪啉-4-基、3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷基，該咪嗪基、該咪啉-4-基及該 3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷基可以被一個或多個 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基取代，優選地 R_3 選自 4-甲基咪嗪-1-基、咪啉-4-基、1-甲基咪啉-4-基、3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基、1-甲基-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基；

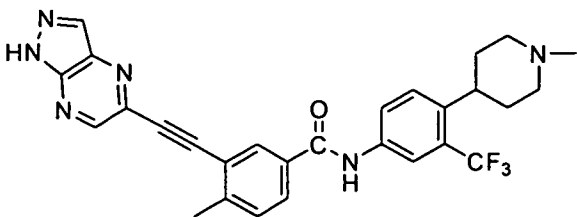
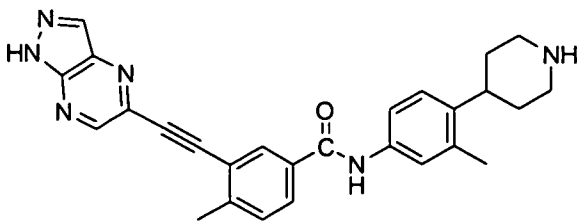
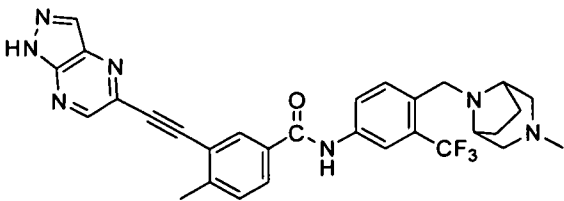
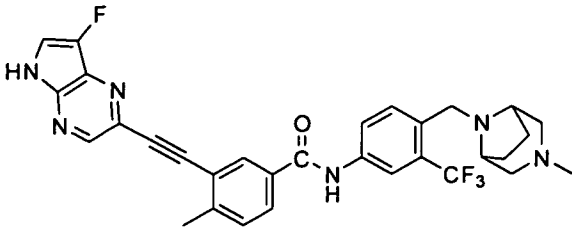
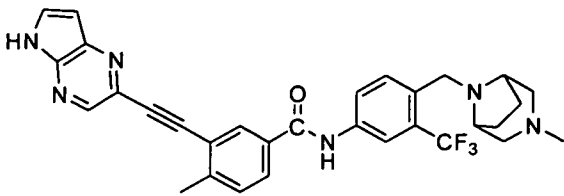
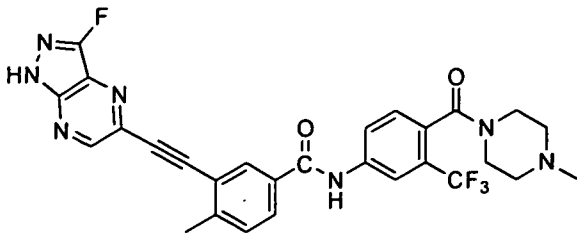
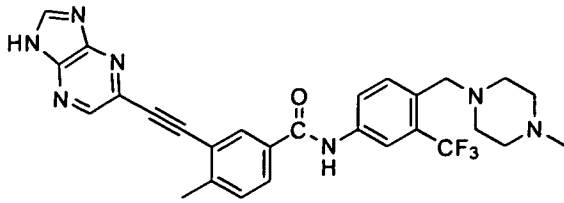
R_4 選自 甲基、三氟甲基，或與 W 一起構成環戊烷基；

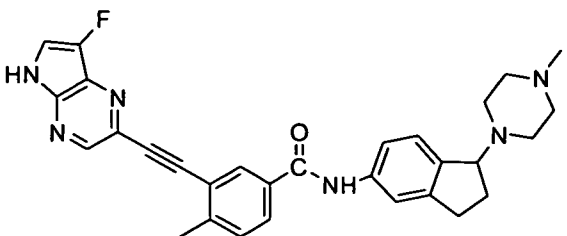
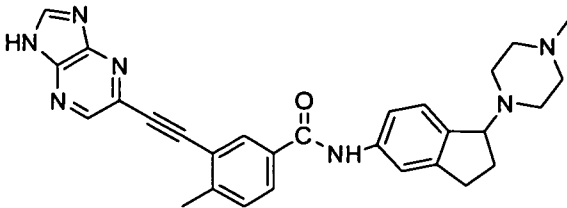
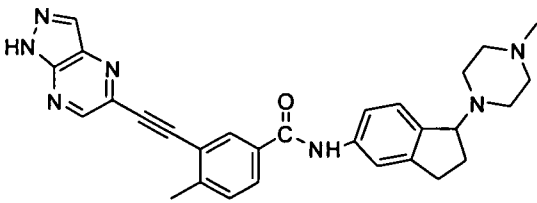
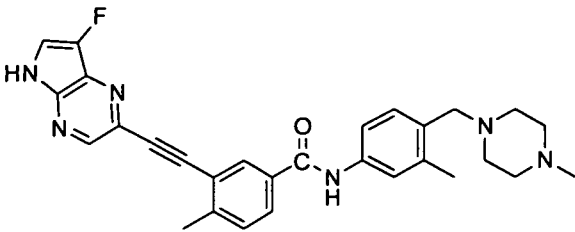
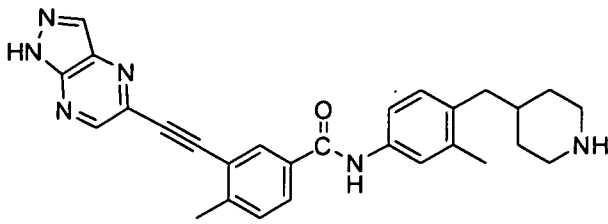
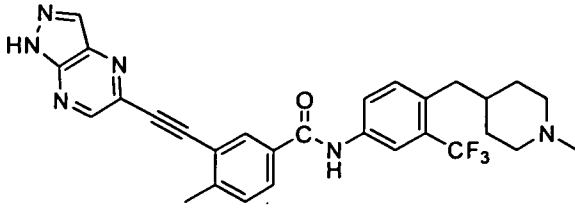
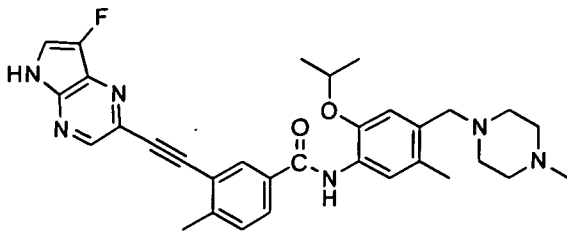
R_5 選自 氫、鹵素，優選選自 氫、氟；以及

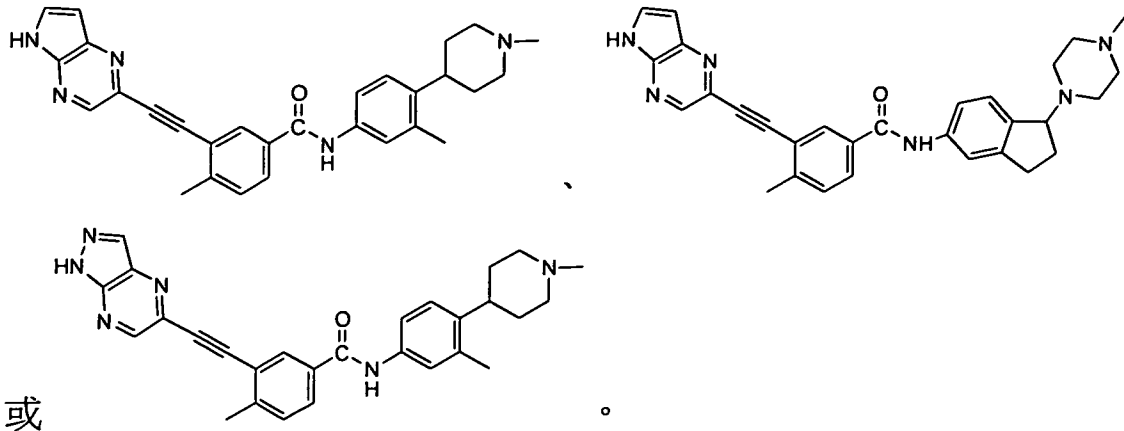
R_6 選自 氫、鹵素，優選選自 氫、氟。

【第8項】如請求項1所述的化合物或其藥學可接受的鹽，其中該化合物為選自以下的化合物：









【第 9 項】一種藥物組合物，其包含請求項 1 至 5 和 8 之任一項所述的化合物或其藥學可接受的鹽和可藥用載體。

【第 10 項】一種如請求項 1 至 5 和 8 之任一項所述的化合物或其藥學可接受的鹽在製備用於治療腫瘤的藥物中的應用。

【第 11 項】一種如請求項 9 所述的藥物組合物在製備用於治療腫瘤的藥物中的應用。