



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103965180 B

(45)授权公告日 2016.09.07

(21)申请号 201310028201.8

A61P 13/08(2006.01)

(22)申请日 2013.01.24

(56)对比文件

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 103965180 A

WO 2009137391 A2,2009.11.12,

WO 2011046894 A1,2011.04.21,

(43)申请公布日 2014.08.06

James G. Greger et al.. "Combinations of BRAF, MEK, and PI3K/mTOR Inhibitors Overcome Acquired Resistance to the BRAF Inhibitor GSK2118436 Dabrafenib, Mediated by NRAS or MEK Mutations".《Molecular Cancer Therapeutics》.2012,第11卷(第4期),第909-920页.

(73)专利权人 通化济达医药有限公司  
地址 134000 吉林省通化市通化经济开发区经开环路2号服务楼210室

(72)发明人 吴永谦

审查员 申俊杰

(51)Int.Cl.

C07D 413/04(2006.01)

C07D 417/04(2006.01)

A61K 31/506(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

A61P 17/00(2006.01)

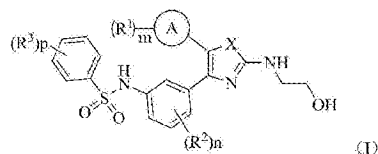
权利要求书1页 说明书14页

(54)发明名称

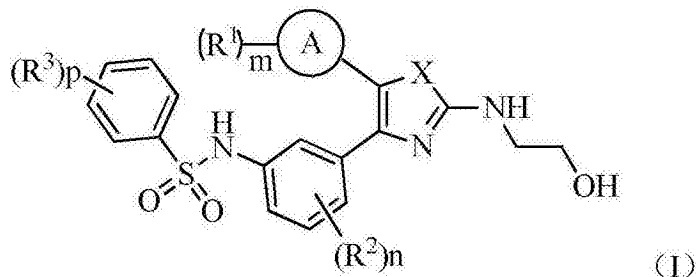
苯磺酰胺噁唑和噻唑激酶抑制剂

(57)摘要

本发明属于医药技术领域,具体涉及通式(I)所示的苯磺酰胺噁唑和噻唑激酶抑制剂、其药学上可接受的盐或其立体异构体,其中环A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、X、m、n和p如说明书中所定义。本发明还涉及这些化合物的制备方法,含有这些化合物的药物制剂和药物组合物,以及该化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体在制备治疗和/或预防由b-RAF突变引起的癌症相关或非癌症相关疾病的药物中的应用。

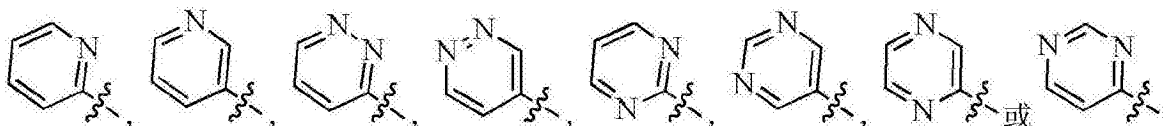


1. 通式(I)所示的化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体:



其中

环A选自



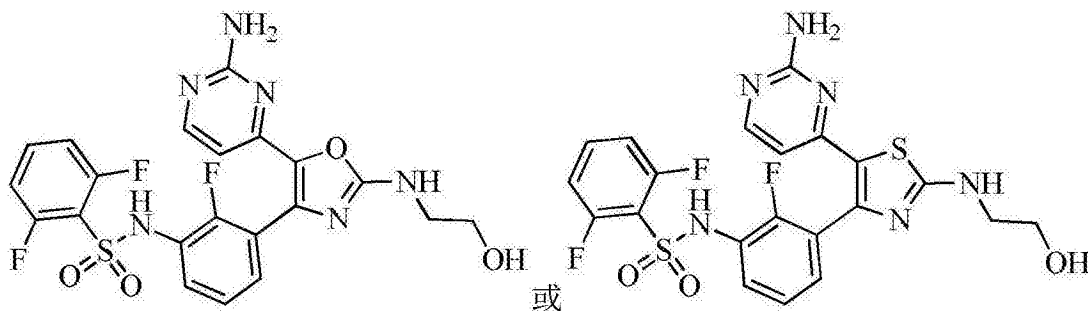
R<sup>1</sup>选自氢或氨基;

R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>分别独立地选自卤素原子;

X选自O或S;

m, n和p分别独立地选自1或2。

2. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物选自:



3. 如权利要求1所述的化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体与一种或多种药用载体和/或稀释剂的药物组合物,将其制成药学上接受的任一剂型。

4. 如权利要求3所述的化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体的药物组合物,其特征在于还含有一种或多种抗肿瘤剂和免疫抑制剂,选自甲氨蝶呤,卡培他滨,吉西他滨,去氧氟尿苷,帕唑帕尼,伊马替尼,吉非替尼,赫赛汀,贝伐单抗,利妥昔单抗,曲妥珠单抗,紫杉醇,长春瑞滨,多西他赛,多柔比星,羟基喜树碱,丝裂霉素,表柔比星,吡柔比星,博来霉素,来曲唑,他莫西芬,氟维司群,曲谱瑞林,氟他胺,亮丙瑞林,阿那曲唑,异环磷酰胺,白消安,环磷酰胺,卡莫司汀,尼莫司汀,司莫司汀,卡铂,顺铂,奥沙利铂,络铂,拓扑特肯或依维莫司。

5. 如权利要求1所述的化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体在制备治疗和/或预防由激酶异常激活或紊乱引起的癌症相关疾病或非癌症相关疾病的药物中的应用,所述癌症相关的疾病选自非小细胞性肺癌,鳞状上皮细胞癌,膀胱癌,胃癌,卵巢癌,腹膜癌,胰腺癌,乳腺癌,头颈癌,子宫颈癌,子宫内膜癌,直肠癌,肝癌,肾癌,食管腺癌,食管鳞状细胞癌,前列腺癌,甲状腺癌,雌性生殖道癌,原位癌,骨癌,皮肤癌,脑癌,结肠癌,睾丸癌,小细胞肺癌;非癌症相关疾病,选自皮肤或前列腺的良性增生。

## 苯磺酰胺噁唑和噻唑激酶抑制剂

### 技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,具体涉及苯磺酰胺噁唑和噻唑激酶抑制剂、其药学上可接受的盐或其立体异构体,这些化合物的制备方法,含有这些化合物的药物制剂和药物组合物,以及该化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体在制备治疗和/或预防由b-RAF突变引起的癌症相关疾病或非癌症相关疾病的药物中的应用。

### 背景技术

[0002] 受体酪氨酸激酶(RTKs)参与细胞的生长、分化、发育、增殖、分裂以及粘附等过程,同时还与细胞的转录调节、血管生成、内皮细胞增生等过程相关,在细胞信号传递过程中具有广泛的作用。针对这些激酶的调节,可以控制细胞增殖与分化,调节细胞周期,特别对一些发生变异的肿瘤细胞,通过调节过表达的激酶的活性,可以显著的抑制癌症细胞的生长,达到治疗肿瘤的效果。

[0003] 具有靶向性的激酶小分子抑制剂已经成为癌症治疗领域的热点,已经上市的伊马替尼、埃罗替尼、吉非替尼、舒尼替尼、索拉替尼和拉帕替尼,给全世界的癌症患者带来了福音,临床研究表明,这些小分子能够显著的延长非小细胞肺癌、肾癌、肝癌、胃癌、结肠癌以及乳腺癌等患者的生存期,提高了患者的生命质量,显示出了小分子药物的独特优势。但这些药物也存在不同程度的问题,其中选择性较差、易出现耐药都是他们面临的主要问题,比如索拉菲尼可以抑制VEGFR-2/3、b-RAF、c-RAF和PDGF,埃罗替尼抑制EGFR和ERBB2,伊马替尼除了抑制PDGFR,还抑制c-kt、Bcr-Abl等。因此,提高选择性是小分子抑制研究的重要内容。

[0004] RAF是Ras/RAF/MEK/ERK通路中的一个关键激酶,也是MAPK(mitogen-activated protein kinase)信号通路中重要的成员,RAF可通过依赖或不依赖Ras的方式发挥其信号传导调节作用,在细胞增殖、分化及凋亡中有着重要的调控作用。RAF激酶的3种亚型包括a-RAF、b-RAF和Raf-1(c-RAF),与细胞增殖、分化、生存、附着及血管生成的调节密切相关。a-RAF 主要分布在肾、睾丸等泌尿生殖器官;b-RAF主要在神经组织表达,RAF-1 广泛分布于机体多种组织,且具有不通过Ras/RAF/MEK/ERK通路即可调节细胞的功能。

[0005] RAF突变在临床上可以引起多种癌症,以黑色素瘤发病率最高,次之为甲状腺癌和结肠癌,还包括肝癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌和膀胱癌。在RAF的突变中,尤以b-RAF V599E突变最多,因此,针对b-RAF突变抑制剂的研究,对于上述癌症患者具有重要的意义。

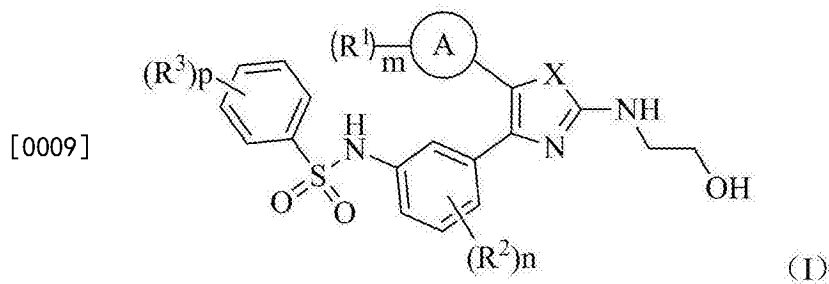
[0006] 目前已经上市的b-RAF抑制剂包括了索拉菲尼,它是一个多靶点抑制剂,其它具有一定选择性的b-RAF抑制剂包括了RAF-265、PLX-4032、XL-281、SB-590885、RO-5126766等。这些化合物都存在选择性较差或者活性不够好等问题,由此有必要开展相应的研究工作,寻找到针对b-RAF突变并且具有很好活性的小分子抑制剂。

### 发明内容

[0007] 本发明以开发针对b-RAF突变具有优异活性和选择性的小分子抑制剂为目标,发

明了具有b-RAF抑制作用的苯磺酰胺噁唑和噻唑激酶抑制剂。具体的技术方案为如下：

[0008] 本发明提供了通式(I)所示的化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体：



[0010] 其中，

[0011] 环A选自：

[0012] (1) 3-14元环烷基、3-14元杂环基、5-15元杂芳基、6-12元桥杂环基或6-12元螺杂环基，上述基团可以被氧代，

[0013] (2) 6-14元芳基；

[0014]  $R^1$ 选自氢，卤素原子，羟基， $C_{1-6}$ 烷基，卤代 $C_{1-6}$ 烷基，羧基 $C_{1-6}$ 烷基， $C_{2-6}$ 烯基， $C_{2-6}$ 炔基， $C_{1-6}$ 烷氧基， $C_{1-6}$ 烷基硫基， $C_{1-6}$ 烷基脒基，氨基甲酰基，卤代 $C_{1-6}$ 烷氧基，氨基， $C_{1-6}$ 烷基氨基， $(C_{1-6}烷基)_2$ 氨基，氰基，硝基， $C_{1-6}$ 烷基羰基，磺酰氨基，氨基磺酰基或 $C_{1-6}$ 烷基磺酰氨基；

[0015]  $R^2$ 和 $R^3$ 分别独立地选自氢，卤素原子，羧基，羟基，氨基，氰基，硝基， $C_{1-6}$ 烷氧基， $C_{1-6}$ 烷基，卤代 $C_{1-6}$ 烷基，氨基 $C_{1-6}$ 烷基，磺酰基 $C_{1-6}$ 烷基，氧代，氨基甲酰基， $C_{1-6}$ 烷基磺酰氨基， $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基，磺酰氨基，氨基磺酰基，3-14元环烷基或3-14元杂环基；

[0016] X选自O或S；

[0017] m, n和p分别独立地选自0, 1, 2或3。

[0018] 优选为：

[0019] 环A选自：

[0020] (1) 3-8元环烷基、5-10元杂环基、5-10元杂芳基、8-10元桥杂环基或8-10元螺杂环基，上述基团可以被氧代，

[0021] (2) 6-8元芳基；

[0022]  $R^1$ 选自氢，卤素原子，羟基， $C_{1-6}$ 烷基，卤代 $C_{1-6}$ 烷基，羧基 $C_{1-6}$ 烷基， $C_{2-6}$ 烯基， $C_{2-6}$ 炔基， $C_{1-6}$ 烷氧基， $C_{1-6}$ 烷基硫基， $C_{1-6}$ 烷基脒基，氨基甲酰基，卤代 $C_{1-6}$ 烷氧基，氨基， $C_{1-6}$ 烷基氨基， $(C_{1-6}烷基)_2$ 氨基，氰基，硝基， $C_{1-6}$ 烷基羰基，磺酰氨基，氨基磺酰基或 $C_{1-6}$ 烷基磺酰氨基；

[0023]  $R^2$ 和 $R^3$ 分别独立地选自氢，卤素原子，羧基，羟基，氨基，氰基，硝基， $C_{1-6}$ 烷氧基， $C_{1-6}$ 烷基，卤代 $C_{1-6}$ 烷基，氨基 $C_{1-6}$ 烷基，磺酰基 $C_{1-6}$ 烷基，氧代，氨基甲酰基， $C_{1-6}$ 烷基磺酰氨基， $C_{1-6}$ 烷基氨基磺酰基，磺酰氨基，氨基磺酰基，3-8元环烷基或5-10元杂环基；

[0024] X选自O或S；

[0025] m, n和p分别独立地选自0, 1, 2或3。

[0026] 优选为：

[0027] 其中，

[0028] 环A选自：

[0029] (1) 5-6元环烷基、5-6元杂环基或5-6元杂芳基，上述基团可以被氧代，

[0030] (2) 6-8元芳基；

[0031]  $R^1$ 选自氢,卤素原子,羟基, $C_{1-6}$ 烷基,卤代 $C_{1-6}$ 烷基,羧基 $C_{1-6}$ 烷基, $C_{1-6}$ 烷氧基,卤代 $C_{1-6}$ 烷氧基,氨基, $C_{1-6}$ 烷基氨基, $(C_{1-6}$ 烷基)<sub>2</sub>氨基或氰基;

[0032]  $R^2$ 和 $R^3$ 分别独立地选自氢,卤素原子,羧基,羟基,氨基,氰基,硝基, $C_{1-6}$ 烷氧基, $C_{1-6}$ 烷基或卤代 $C_{1-6}$ 烷基;

[0033] X选自O或S;

[0034] m,n和p分别独立地选自0,1,2或3。

[0035] 优选为:

[0036] 其中,

[0037] 环A选自:

[0038] (1) 5-6元杂环基或5-6元杂芳基,

[0039] (2) 6-8元芳基;

[0040]  $R^1$ 选自氢,卤素原子,羟基, $C_{1-4}$ 烷基,氨基或氰基;

[0041]  $R^2$ 和 $R^3$ 分别独立地选自氢,卤素原子,羧基,羟基,氨基,氰基,硝基, $C_{1-4}$ 烷氧基, $C_{1-4}$ 烷基或卤代 $C_{1-4}$ 烷基;

[0042] X选自O或S;

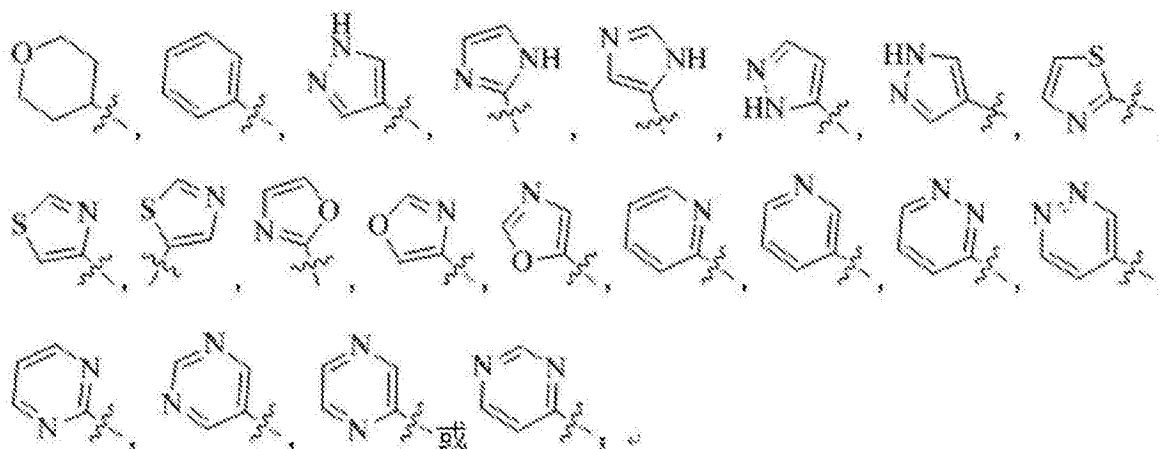
[0043] m,n和p分别独立地选自0,1,2或3。

[0044] 优选为:

[0045] 其中

[0046] 环A选自

[0047]



[0048]  $R^1$ 选自氢,卤素原子,羟基, $C_{1-4}$ 烷基或氨基;

[0049]  $R^2$ 和 $R^3$ 分别独立地选自氢,卤素原子,羟基,氨基, $C_{1-4}$ 烷氧基或 $C_{1-4}$ 烷基;

[0050] X选自O或S;

[0051] m,n和p分别独立地选自0,1或2。

[0052] 优选为:

[0053] 其中,

[0054] 环A选自

[0055]

[0056] R<sup>1</sup>选自氢或氨基；[0057] R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>分别独立地选自氢，卤素原子，羟基或氨基；

[0058] X选自O或S；

[0059] m, n和p分别独立地选自1或2。

[0060] 发明详述

[0061] 本发明所述“卤素原子”是指氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等。优选氟原子、氯原子。更优选氟原子。

[0062] 本发明所述“C<sub>1-6</sub>烷基”表示直链或支链的含有1-6个碳原子的烷基，如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、2-甲基丁基、新戊基、1-乙基丙基、正己基、异己基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、1,2-二甲基丙基等。本发明所述的“C<sub>1-4</sub>烷基”指的是上述“C<sub>1-6</sub>烷基”实例中含有1-4个碳原子的具体实例。[0063] 本发明所述“C<sub>2-6</sub>烯基”是指含有双键的碳原子数为2-6的直链或支链或环状的烯基，如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-甲基乙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-甲基-1-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1-甲基-1-丁烯基、2-甲基-1-丁烯基、3-甲基-1-丁烯基、1-甲基-2-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-甲基-3-丁烯基、2-甲基-3-丁烯基、3-甲基-3-丁烯基、1,1-二甲基-2-丙烯基、1,2-二甲基-1-丙烯基、1,2-二甲基-2-丙烯基、1-乙基-1-丙烯基、1-乙基-2-丙烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、1-甲基-1-戊烯基、2-甲基-1-戊烯基、3-甲基-1-戊烯基、4-甲基-1-戊烯基、1-甲基-2-戊烯基、2-甲基-2-戊烯基、3-甲基-2-戊烯基、4-甲基-2-戊烯基、1-甲基-3-戊烯基、2-甲基-3-戊烯基、3-甲基-3-戊烯基、4-甲基-3-戊烯基、1-甲基-4-戊烯基、2-甲基-4-戊烯基、3-甲基-4-戊烯基、4-甲基-4-戊烯基、1,1-二甲基-2-丁烯基、1,1-二甲基-3-丁烯基、1,2-二甲基-1-丁烯基、1,2-二甲基-2-丁烯基、1,2-二甲基-3-丁烯基、1,3-二甲基-1-丁烯基、1,3-二甲基-2-丁烯基、1,3-二甲基-3-丁烯基、2,2-二甲基-3-丁烯基、2,3-二甲基-1-丁烯基、2,3-二甲基-2-丁烯基、2,3-二甲基-3-丁烯基、3,3-二甲基-1-丁烯基、3,3-二甲基-2-丁烯基、1-乙基-1-丁烯基、1-乙基-2-丁烯基、1-乙基-3-丁烯基、2-乙基-1-丁烯基、2-乙基-2-丁烯基、2-乙基-3-丁烯基、1,1,2-三甲基-2-丙烯基、1-乙基-1-甲基-2-丙烯基、1-乙基-2-甲基-1-丙烯基、1-乙基-2-甲基-2-丙烯基、1,3-丁二烯基、1,3-戊二烯基、1,4-戊二烯基、2,4-戊二烯基、1,4-己二烯基、2,4-己二烯基、环戊烯基、1,3-环戊二烯基、环己烯基和1,4-环己二烯基等。双键可任选地为顺式和反式。[0064] 本发明所述“C<sub>2-6</sub>炔基”是指含有三键的碳原子数为2-6的直链或支链的炔基，如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-甲基-2-丙炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-甲基-2-丁炔基、1-甲基-3-丁炔基、2-甲基-3-丁炔基、1,1-二甲基-2-丙炔基、1-

乙基-2-丙炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基、1-甲基-2-戊炔基、4-甲基-2-戊炔基、1-甲基-3-戊炔基、2-甲基-3-戊炔基、1-甲基-4-戊炔基、2-甲基-4-戊炔基、3-甲基-4-戊炔基、1,1-二甲基-2-丁炔基、1,1-二甲基-3-丁炔基、1,2-二甲基-3-丁炔基、2,2-二甲基-3-丁炔基、1-乙基-2-丁炔基、1-乙基-3-丁炔基、2-乙基-3-丁炔基和1-乙基-1-甲基-2-丙炔基等。

[0065] 本发明所述“C<sub>1-6</sub>烷氧基”指上述“C<sub>1-6</sub>烷基”通过氧原子与其他结构相连接的基团，如甲氧基、乙氧基、丙氧基、1-甲基乙氧基、丁氧基、1-甲基丙氧基、2-甲基丙氧基、1,1-二甲基乙氧基、戊氧基、1-甲基丁氧基、2-甲基丁氧基、3-甲基丁氧基、1,1-二甲基丙氧基、1,2-二甲基丙氧基、2,2-二甲基丙氧基、1-乙基丙氧基、己氧基、1-甲基戊氧基、2-甲基戊氧基、3-甲基戊氧基、4-甲基戊氧基、1,1-二甲基丁氧基、1,2-二甲基丁氧基、1,3-二甲基丁氧基、2,2-二甲基丁氧基、2,3-二甲基丁氧基、3,3-二甲基丁氧基、1-乙基丁氧基、2-乙基丁氧基、1,1,2-三甲基丙氧基、1,2,2-三甲基丙氧基、1-乙基-1-甲基丙氧基和1-乙基-2-甲基丙氧基等。本发明所述的“C<sub>1-4</sub>烷氧基”指的是上述“C<sub>1-6</sub>烷氧基”实例中含有1-4个碳原子的具体实例。

[0066] 本发明所述“C<sub>1-6</sub>烷基硫基”、“C<sub>1-6</sub>烷基羰基”、“C<sub>1-6</sub>烷基脒基”、“C<sub>1-6</sub>烷基氨基”、“C<sub>1-6</sub>烷基磺酰氨基”、“C<sub>1-6</sub>烷基氨基磺酰基”分别指上述“C<sub>1-6</sub>烷基”通过硫基、羰基、脒基、氨基、磺酰氨基、氨基磺酰基与其他结构相连接的基团。

[0067] 本发明所述“卤代C<sub>1-6</sub>烷基”、“羧基C<sub>1-6</sub>烷基”、“氨基C<sub>1-6</sub>烷基”、“磺酰基C<sub>1-6</sub>烷基”分别指卤素原子、羧基、氨基、磺酰基取代上述“C<sub>1-6</sub>烷基”上的一个或多个氢原子，并通过烷基与其他结构相连接的基团。

[0068] 本发明所述“卤代C<sub>1-4</sub>烷基”指上述“卤素原子”取代上述“C<sub>1-4</sub>烷基”上的一个或多个氢原子，并通过烷基与其他结构相连接的基团。

[0069] 本发明所述“卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基”是指上述“卤素原子”取代上述“C<sub>1-6</sub>烷氧基”上的一个或多个氢原子，并通过烷氧基与其他结构相连接的基团。

[0070] 本发明所述“(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>氨基”是指氨基中任意两个能被取代的原子被上述“C<sub>1-6</sub>烷基”所取代，并通过氨基与其他结构相连接的基团。

[0071] 本发明所述的“3-14元环烷基”是指3-14个碳原子的烷烃部分去除一个氢原子衍生的环状烷基，包括3-8元环烷基、6-14元并环环烷基。

[0072] 3-8元环烷基，是指3-8个碳原子的烷烃部分去除一个氢原子衍生的环状烷基，其实例包括但不限于：环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、环庚烷基、环辛烷基、甲基环丙烷基、二甲基环丙烷基、甲基环丁烷基、二甲基环丁烷基、甲基环戊烷基、二甲基环戊烷基、甲基环己烷基、二甲基环己烷基等。

[0073] 6-14元并环环烷基，是指由两个或两个以上环状结构彼此共用两个相邻的碳原子所形成的6-14元环状基团，其实例包括但不限于：二环[3.1.0]己烷基、二环[4.1.0]庚烷基、二环[2.2.0]己烷基、二环[3.2.0]庚烷基、二环[4.2.0]辛烷基、八氢并环戊二烯基、八氢-1H-茛基、十氢化萘基、十四氢菲基、双环[3.1.0]己-2-烯基、双环[4.1.0]庚-3-烯基、双环[3.2.0]庚-3-烯基、双环[4.2.0]辛-3-烯基、1,2,3,3a-四氢并环戊二烯基、2,3,3a,4,7,7a-六氢-1H-茛基、1,2,3,4,4a,5,6,8a-八氢化萘基、1,2,4a,5,6,8a-六氢化萘基、1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-十氢菲基等。

[0074] 本发明所述的“3-8元环烷基”、“5-6元环烷基”指的是上述“3-14元环烷基”实例中环原子数分别为3-8元、5-6元的具体实例。

[0075] 本发明所述的“6-14元芳基”是指环原子为6-14元碳原子的环状芳香族化合物除去氢原子得到的单价部分,包括6-8元芳基和8-14元稠环芳基。6-8元芳基包括苯基、环辛四烯基等。8-14元稠环芳基是指由两个或两个以上芳环彼此共用两个相邻的碳原子所形成的稠环基团,至少有一个环为全部不饱和的芳香环的环状基团,包括8-14元全部不饱和稠环碳芳基,如萘基、蒽基、菲基等,还包括8-14元部分饱和稠环芳基,例如苯并3-8元环烷基,具体实例如2,3-二氢-1H-茛基、1H-茛基、1,2,3,4-四氢萘基、1,4-二氢萘基等。本发明所述“6-8元芳基”是指上述“6-14元芳基”中环原子数为6-8元的具体实例。

[0076] 本发明所述的“5-15元杂芳基”指环原子为5-15元的包括一个或多个杂原子的环状芳香基团,包括5-8元杂芳基和8-15元稠杂芳基。

[0077] 5-8元杂芳基,包括但不限于吡咯基、咪唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、吡啶基、呋喃基、噁吩基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、四唑基、噁三唑基、2H-1,2-噁嗪基、4H-1,2-噁嗪基、6H-1,2-噁嗪基、2H-1,3-噁嗪基、4H-1,3-噁嗪基、6H-1,3-噁嗪基、2H-1,4-噁嗪基、4H-1,4-噁嗪基、异噁嗪基、哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基等;

[0078] 8-15元稠杂芳基,是指含有8-15个环原子(其中至少含有一个杂原子)由两个或两个以上杂芳环彼此共用两个相邻的原子连接起来形成的稠环结构,包括但不限于苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噁吩基、吡啶基、异吡啶基、喹啉基、异喹啉基、吡嗪基、吡唑基、酞嗪基、喹喔啉基、喹唑啉基、苯并二嗪基、苯并异噁唑基、苯并噁嗪基、苯并咪唑基、吡啶并吡啶基、吡唑并[3,4-b]吡啶基、嘌呤基、吡啶基和咕吨基等。

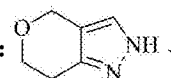
[0079] 本发明所述“5-10元杂芳基”、“5-6元杂芳基”指上述“5-15元杂芳基”中环原子数为5-10元、5-6元的具体实例。

[0080] 本发明所述的“杂原子”是指N、O、S、SO和/或SO<sub>2</sub>等,优选N、O、S,更优选N、O。

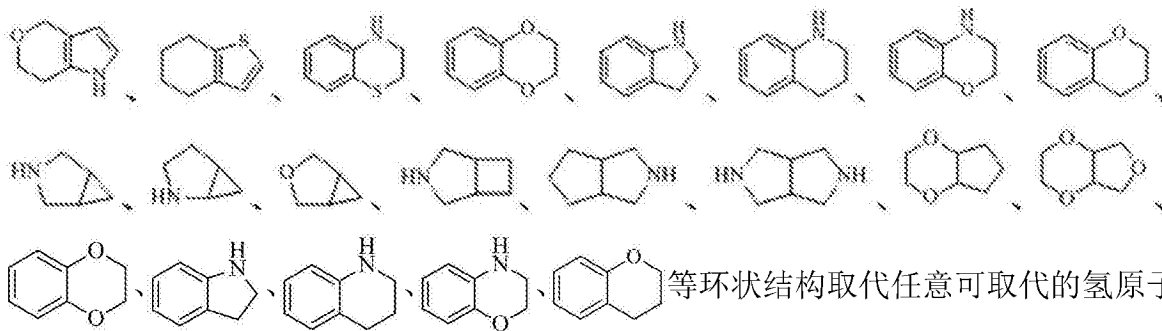
[0081] 本发明所述“3-14元杂环基”是指含有一至多个杂原子的3-14元环状基团,包括3-8元杂环基和6-14元并杂环基。

[0082] 3-8元杂环基,是指含有3-8个环原子(其中至少含有一个杂原子)的杂环基。具体实例包括但不限于2,5-二氢噁吩基、4,5-二氢吡唑基、3,4-二氢-2H-吡喃基、5,6-二氢-4H-1,3-噁嗪基、氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、咪唑烷基、吡唑烷基、四氢呋喃基、1,4-二氧杂环己烷基、1,3-二氧杂环己烷基、1,3-二硫杂环己烷基、吗啉基、哌嗪基等。

[0083] 6-14元并杂环基,是指含有6-14个环原子(其中至少含有一个杂原子)由两个或两个以上环状结构彼此共用两个相邻的原子连接起来形成的稠环结构,如苯并3-8元杂环基形成的结构,3-8元杂环基并3-8元杂环基形成的结构等,具体实例包括但不限于:



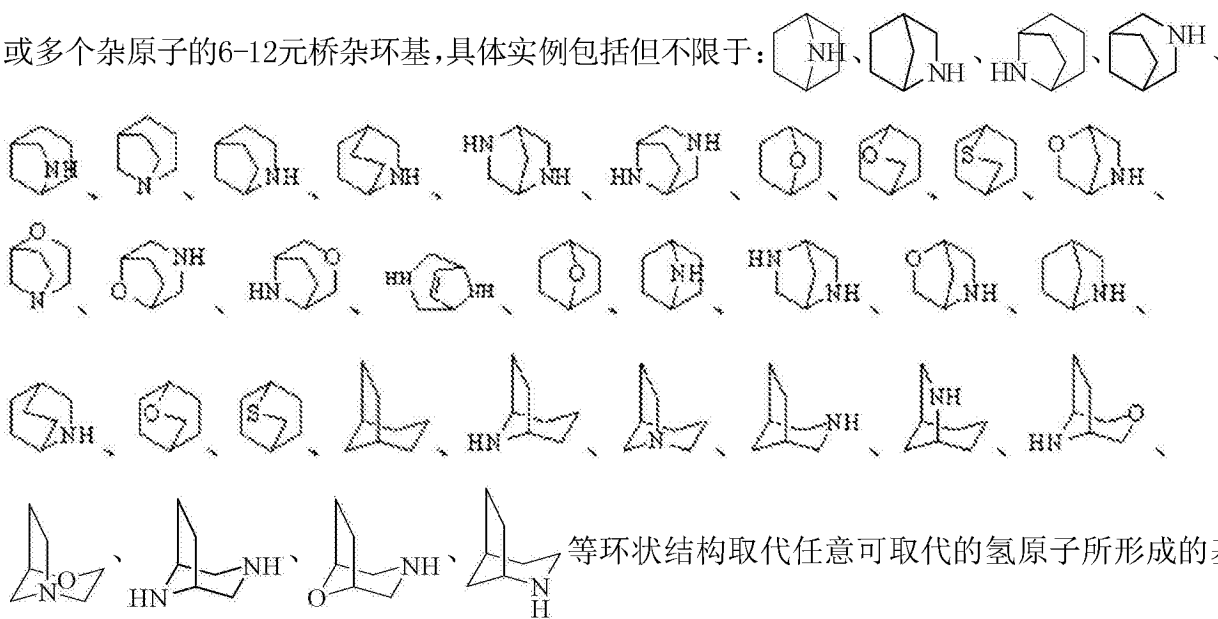




成的基团。

[0084] 本发明所述“5-10元杂环基”、“5-6元杂环基”指上述“3-14元杂环基”中环原子数为5-10元、5-6元的具体实例。

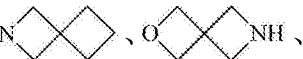
[0085] 本发明所述“6-12元桥杂环基”是指任意两个环共用两不相邻的原子形成的含有一个或多个杂原子的6-12元桥杂环基,具体实例包括但不限于:

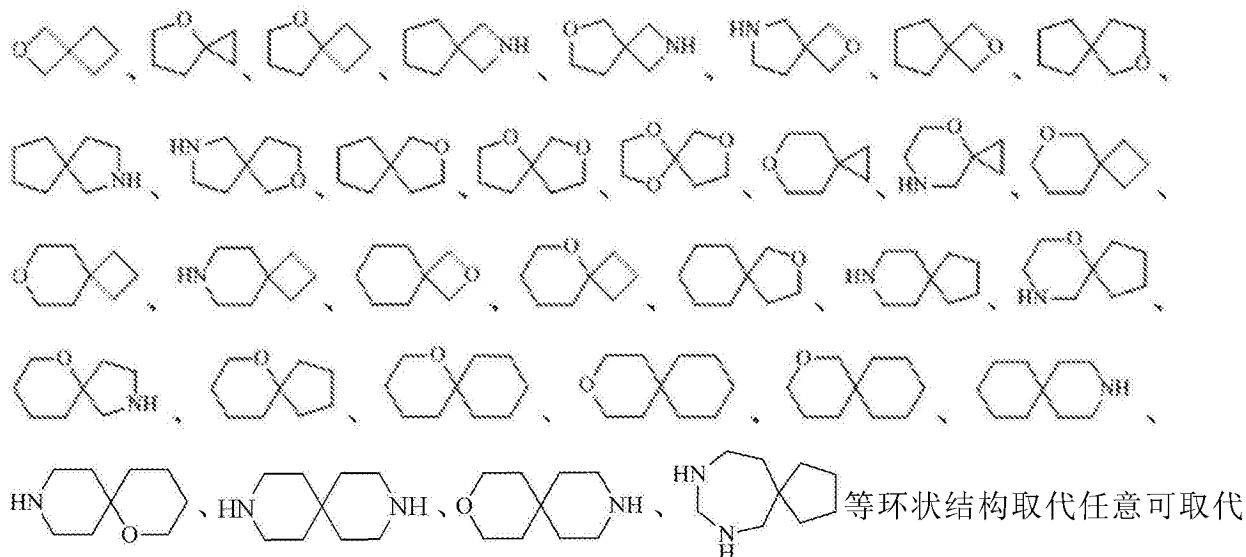


团等。

[0086] 本发明所述“8-10元桥杂环基”指上述“6-12元桥杂环基”中环原子数分别为8-10的具体实例。

[0087] 本发明所述“6-12元螺杂环基”是指至少有两个环共享一个碳原子所形成的含有一个或多个杂原子的所形成的6-12元螺杂环基,具体实例包括但不限于:





的氢原子所形成的基团等。

[0088] 本发明所述“8-10元螺杂环基”指上述“6-12元螺杂环基”中环原子数为8-10元的具体实例。

[0089] 特别优选的化合物：

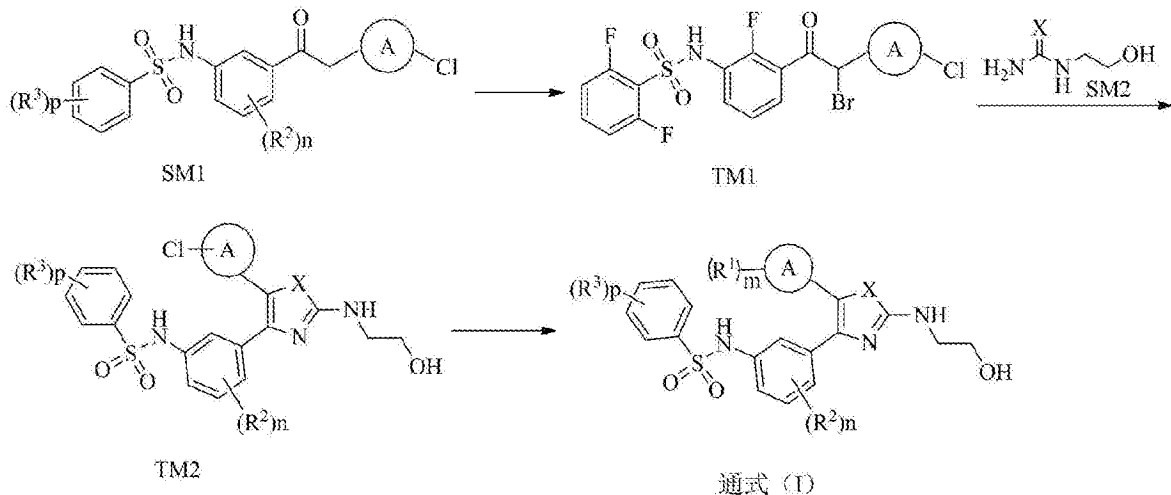
[0090]

化合物	化学名称	结构式
1	<i>N</i> -(3-(5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-((2-羟乙基)氨基)噁唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺酰胺	
2	<i>N</i> -(3-(5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-((2-羟乙基)氨基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺酰胺	

[0091] 本发明上述化合物可以采用本发明描述的方法和/或本领域普通技术人员已知的其它技术来合成,但不仅限于以下方法。

[0092] 当环A为嘧啶基, $R^1$ 为氨基, $m$ 为1时,合成方法如下:

[0093]



反应步骤:

[0094] (1) SM1的制备

[0095] 参照文献US2009/298815 A1 (2009)。

[0096] (2) TM1的制备

[0097] 室温条件下,将SM1溶于适量二氯甲烷中,加入适量N-溴代丁二酰亚胺,室温搅拌5小时。反应完毕后,向混合液中加入二氯甲烷,分液,有机相分别用水、饱和氯化钠水洗涤,无水硫酸钠干燥,旋转蒸发除去溶剂,剩余物用硅胶柱层析分离纯化得TM1。

[0098] (3) TM2的制备

[0099] 将TM1、SM2溶于适量甲苯中,混合液加热至100℃反应12小时。反应完毕后,旋转蒸发除去溶剂,剩余物经硅胶柱层析分离纯化得TM2。

[0100] (4) 通式(I)化合物的制备

[0101] 将TM2溶于适量氨水中,微波反应,加热至90℃反应1.5小时。冷却,减压浓缩,剩余物经硅胶柱层析分离纯化得通式(I)化合物。

[0102] 反应方程式中,环A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、X、m、n和p如前文所定义。

[0103] 本发明的通式(I)所示的任一化合物药学上可接受的盐是指由药学上可接受的、非毒性碱或酸制备的盐,包括有机酸盐、无机酸盐、有机碱盐、无机碱盐。有机酸盐包括甲酸、乙酸、苯磺酸、苯甲酸、对甲苯磺酸、樟脑磺酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、丙磺酸、富马酸、葡糖酸、谷氨酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、粘酸、双羟萘酸、泛酸、琥珀酸、酒石酸等的盐。无机酸盐包括氢溴酸、氢氯酸、硝酸、硫酸、磷酸等的盐。

[0104] 有机碱盐包括伯、仲和叔胺,被取代胺包括天然存在的取代胺、环胺和碱离子交换树脂,选自甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙胺基乙醇、2-二甲胺基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基-吗啉、N-乙基哌啶、葡甲胺、氨基葡萄糖、海巴明、异丙基胺、甲基葡糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨丁三醇等的盐。天然氨基酸盐如甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、正亮氨酸、酪氨酸、胱氨酸、半胱氨酸、蛋氨酸、脯氨酸、羟基脯氨酸、组氨酸、鸟氨酸、赖氨酸、精氨酸、丝氨酸等的盐。无机碱盐包括铵以及锂、钠、钾、钙、镁、锌、钡、铝、铁、铜、亚铁、锰、二价锰等的盐。

[0105] 本发明要求保护式(I)化合物的“立体异构体”,本发明化合物若含有一个或多个

不对称中心,可作为外消旋体和外消旋混合物、单一对映异构体、非对映异构体混合物和单一非对映异构体。本发明化合物有不对称中心,这类不对称中心各自会独立的产生两个光学异构体,本发明的范围包括所有可能的光学异构体和非对映异构体混合物和纯的或部分纯的化合物。本发明包括这些化合物的所有立体异构形式。包括式(I)化合物的立体异构体、几何异构体和顺反异构体,包括对映异构体及其混合物,如外消旋物。不同的异构体形式用常规方法可分离或拆分出来,或任何指定异构形式可以用常规方法或用立体特异或不对称合成方法得到。

[0106] 本发明的通式(I)所示的任一化合物有两个或者更多的手性中心。合成得到的是消旋体,所需要的对映体纯的化合物可以通过手性拆分的方法得到:可以通过具有手性固定相的色谱法(像高压制备液相、超临界流体色谱)。手性填料包括但不限于:Chiralcel OJ-H, Chiralpak AD-H, Chiralpak IA, Chiralpak AS-H。

[0107] 本发明进一步要求保护包括上面所述的通式(I)任一化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体与其它一种或多种抗肿瘤剂和免疫抑制剂的药物组合物。所述的抗肿瘤剂和免疫抑制剂,如抗代谢类,包括但不仅限于甲氨蝶呤、卡培他滨、吉西他滨、去氧氟尿苷;生长因子抑制剂类,包括但不仅限于帕唑帕尼、伊马替尼、吉非替尼;靶向类,包括但不仅限于赫赛汀、贝伐单抗、利妥昔单抗、曲妥珠单抗;有丝分裂抑制剂类,包括但不仅限于紫杉醇、长春瑞滨、多西他赛、多柔比星、羟基喜树碱、丝裂霉素、表柔比星、吡柔比星、博来霉素;抗肿瘤激素类,包括但不仅限于来曲唑、他莫西芬、氟维司群、曲谱瑞林、氟他胺、亮丙瑞林、阿那曲唑;烷化剂类,包括但不仅限于异环磷酰胺、白消安、环磷酰胺、卡莫司汀、尼莫司汀、司莫司汀;金属铂类,包括但不仅限于卡铂、顺铂、奥沙利铂、络铂;拓扑异构酶抑制剂,包括但不仅限于拓扑特肯;免疫抑制类,包括但不仅限于依维莫司。

[0108] 本发明进一步要求保护包括上述的通式(I)所示的任一化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体与一种或多种药用载体和/或稀释剂的药物组合物,可以制成药学上可接受的任一剂型。以口服、肠胃外、直肠或经肺给药等方式施用于需要这种治疗的患者。用于口服给药时,可制成常规的固体制剂,如片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂等;也可制成口服液体制剂,如口服溶液剂、口服混悬剂、糖浆剂等。制成口服制剂时,可以加入适宜的填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等。用于肠胃外给药时,可制成注射剂,包括注射液、注射用无菌粉末与注射用浓溶液。制成注射剂时,可采用现有制药领域中的常规方法生产,配制注射剂时,可以不加入附加剂,也可根据药物的性质加入适宜的附加剂。用于直肠给药时,可制成栓剂等。用于经肺给药时,可制成吸入剂或喷雾剂等。每一单位制剂中含有生理有效量的式(I)所示的化合物0.01 g~10 g,可以为0.01 g、0.05 g、0.1 g、0.125 g、0.2 g、0.25 g、0.3 g、0.4 g、0.5 g、0.6 g、0.75 g、1 g、1.25 g、1.5 g、1.75 g、2 g、2.5 g、3 g、4 g、5 g、10 g等。

[0109] 本发明进一步提供了本发明通式(I)所示的化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体用于治疗与激酶相关的疾病,特别是与Ab1、Bcr-Ab1、Bmx、BTK、b-RAF、c-RAF、CSK、cSRC、Fes、FGFR3、Flt3、IKK $\alpha$ 、IKK $\beta$ 、JNK1 $\alpha$ 1、JNK2 $\alpha$ 2、Lck、Met、MKK4、MKK6、p70S6K、PAK2、PDGFR $\alpha$ 、PKA、PKC $\alpha$ 、PKD $\alpha$ 、ROCK- II、Ros、Rsk1、SAPK2 $\alpha$ 、SAPK2 $\beta$ 、SAPK3、SAPK4、SGK、Syk、Tie2和TrkB等激酶相关的疾病的药物中的应用。

[0110] 本发明还提供了本发明通式(I)所示的化合物、其药学上可接受的盐或其立体异

构体在制备治疗和/或预防由激酶,具体是指a-RAF,b-RAF,c-RAF特别是b-RAF激酶异常激活或紊乱引起的癌症相关疾病或非癌症相关疾病的药物中的应用。本发明所述癌症相关疾病包括但不限于:脑瘤,肺癌,非小细胞性肺癌,鳞状上皮细胞癌,膀胱癌,胃癌,卵巢癌,腹膜癌,胰腺癌,乳腺癌,头颈癌,子宫颈癌,子宫内膜癌,直肠癌,肝癌,肾癌,食管腺癌,食管鳞状细胞癌,实体瘤,非霍奇金淋巴瘤,神经胶质瘤,多形性胶质母细胞瘤,胶质肉瘤,前列腺癌,甲状腺癌,雌性生殖道癌,原位癌,淋巴瘤,组织细胞淋巴瘤,神经纤维瘤病,甲状腺癌,骨癌,皮肤癌,脑癌,结肠癌,睾丸癌,小细胞肺癌,胃肠道间质瘤,前列腺肿瘤,肥大细胞肿瘤,多发性骨髓瘤,黑色素瘤,胶质瘤,胶质母细胞瘤,星形细胞瘤,神经母细胞瘤,肉瘤等。非癌症相关疾病包括但不限于皮肤或前列腺的良性增生等。

[0111] 本发明化合物具有以下优点:

[0112] (1)本发明式(I)化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体具有优异的b-RAF激酶抑制活性和选择性;

[0113] (2)本发明式(I)化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体显示出良好的生物稳定性,作用更持久,生物利用度高;

[0114] (3)本发明化合物制备工艺简单,药品纯度高,质量稳定,易于进行大规模工业生产。

[0115] 以下通过体外药理活性实验进一步阐述本发明化合物的有益效果,但不应将此理解为本发明化合物仅具有下列有益效果。

[0116] 实验例 本发明化合物的体外酶学活性实验

[0117] 供试品:自制,其化学名称和结构式见各化合物的制备实施例

[0118] 实验方法:

[0119] 下述试验中英文缩写所代表的含义如下:

[0120] HEPES:羟乙基哌嗪乙磺酸;

[0121] Brij-35:十二烷基聚乙二醇醚;

[0122] EDTA:乙二胺四乙酸;

[0123] Fluorescein-MAP2K1:荧光素标记MAP2K1;

[0124] ATP:三磷酸腺苷;

[0125] DMSO:二甲基亚砷;

[0126] MgCl<sub>2</sub>:氯化镁。

[0127] 1. 试验用试剂配制

[0128] ① 1倍激酶缓冲液(50 mM HEPES,PH 7.5,10 mM MgCl<sub>2</sub>,1 mM EGTA,0.01% Brij-35);

[0129] ② 2倍激酶溶液(向1倍激酶缓冲液中加入相应的激酶配制2倍激酶溶液,终浓度为b-RAF 3.5 nM,b-RAF V599E 0.35 nM);

[0130] ③ 4倍底物溶液(向1倍激酶缓冲液中加入Fluorescein-MAP2K1和ATP,配制4倍溶液,两种激酶底物Fluorescein-MAP2K1 终浓度均为0.2 μM,其中b-RAF激酶4倍底物溶液中ATP浓度为0.5 μM,b-RAF V599E激酶4倍底物溶液中ATP浓度为1.5 μM);

[0131] ④ 2倍检测溶液(配制2倍检测溶液,终浓度为抗体2 nM,EDTA 10 mM);

[0132] ⑤ 4倍化合物溶液(采用100% DMSO配制终浓度100倍的溶液,4倍梯度稀释10个浓

度,然后分别用激酶缓冲液稀释25倍,配制成终浓度4倍的梯度稀释的各化合物溶液,化合物终浓度最高浓度为10000 nM);

[0133] 2. 取2.5  $\mu$ L 4倍化合物溶液加入384孔板,复孔;

[0134] 3. 加入5  $\mu$ L 2倍酶溶液孵育10 分钟;

[0135] 4. 然后加入2.5  $\mu$ L 4倍底物和ATP溶液,室温,孵育1小时;

[0136] 5. 最后加入10  $\mu$ L检测溶液终止反应,30 分钟后,酶标仪读取数据;

[0137] 6. IC50。

[0138] 计算RFU 比值

[0139] 计算抑制率(%)=(最大值-样本比值)/(最大值-最小值) $\times$ 100

[0140] 采用Xlfit软件进行曲线拟合,得出IC50值。

[0141] 实验结果和结论:

[0142] 表1 本发明化合物的体外酶学抑制活性

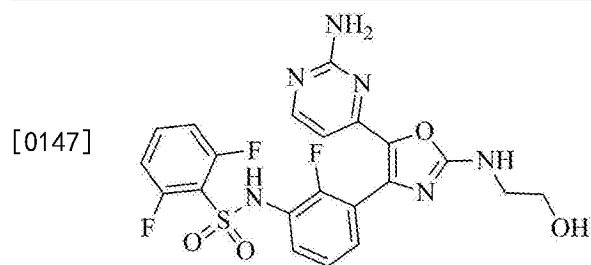
化合物	酶学抑制活性 IC50(nM)	
	b-RAF	b-RAF V599E
化合物 1	49.1	25.7
化合物 2	46.7	16.8

[0144] 由表1可见,本发明化合物对b-RAF激酶和b-RAF V599E激酶具有良好的抑制活性,且对b-RAF激酶和b-RAF V599E激酶的抑制活性相当,可用于治疗与b-RAF激酶和b-RAF V599E激酶相关的疾病,特别是b-RAF V599E激酶引起的病症或病况。

### 具体实施方式

[0145] 以下通过实施例形式的具体实施方式,对本发明的上述内容作进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下实施例。凡基于本发明上述内容所实现的技术均属于本发明的范围。

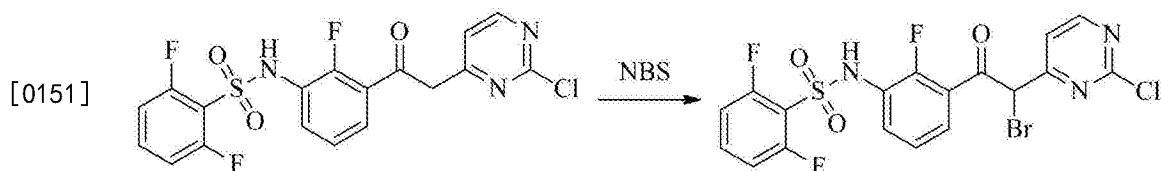
[0146] 实施例1 N-(3-(5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-((2-羟乙基)氨基)噁唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺酰胺(化合物1)的制备



[0148] (1) N-(3-(2-(2-氯嘧啶-4-基)乙酰基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺酰胺的制备

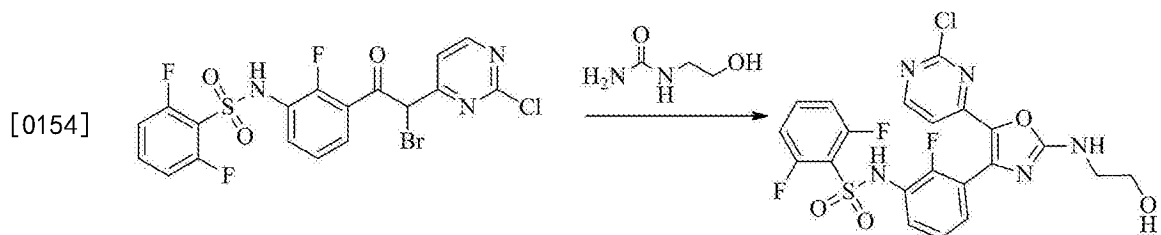
[0149] N-(3-(2-(2-氯嘧啶-4-基)乙酰基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺酰胺的制备参照文献US2009/298815 A1 (2009)。

[0150] (2) N-(3-(2-(2-溴-2-(2-氯嘧啶-4-基)乙酰基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺酰胺的制备



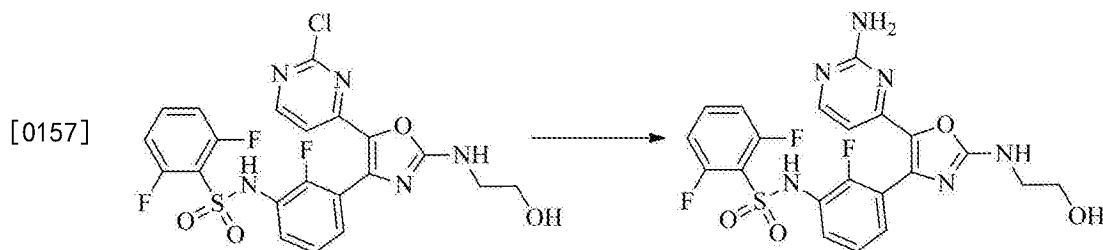
[0152] 室温条件下,将N-(3-(2-(2-氯嘧啶-4-基)乙酰基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺酰胺(6.2 g, 14 mmol)溶于二氯甲烷(50 mL)中,加入N-溴代丁二酰亚胺(2.5 g, 14 mmol),室温搅拌5小时。反应完毕后,向混合液中加入二氯甲烷(20 mL),分液,有机相分别用水、饱和氯化钠水洗涤,无水硫酸钠干燥,旋转蒸发除去溶剂,剩余物用硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=2:1)分离纯化得黄色固体产物(5.5 g, 产率75%)。

[0153] (3) N-(3-(5-(2-氯嘧啶-4-基)-2-((2-羟乙基)氨基)噁唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺酰胺的制备



[0155] 将N-(3-(2-溴-2-(2-氯嘧啶-4-基)乙酰基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺酰胺(1 g, 1.9 mmol)、1-(2-羟乙基)脲(870 mg, 8.4 mmol)溶于甲苯(20 mL)中,混合液加热至100℃反应12小时。反应完毕后,旋转蒸发除去溶剂,剩余物经硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇=10:1)分离纯化得产物(150 mg, 产率15%)。

[0156] (4) N-(3-(5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-((2-羟乙基)氨基)噁唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺酰胺的制备

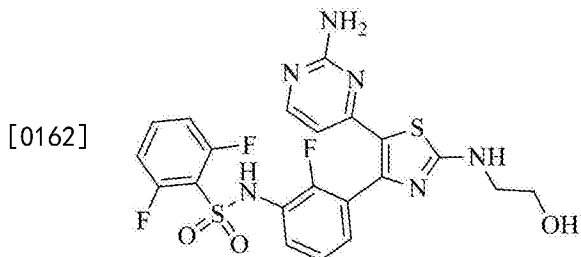


[0158] 将N-(3-(5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-((2-羟乙基)氨基)噁唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺酰胺(100 mg, 0.2 mmol)溶于氨水(5 mL)中,微波反应,加热至90℃反应1.5小时。冷却,减压浓缩,剩余物经硅胶柱层析分离(二氯甲烷:甲醇=10:1)得产物(20 mg, 产率20%)。

[0159] 分子式: $C_{21}H_{17}F_3N_6O_4S$  分子量:506.5 LC-MS(m/z):507.0 [M+H]<sup>+</sup>

[0160] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOD) δ:8.06 (d, 1H), 7.57 ~ 7.61 (m, 1 H), 7.48 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.06 ~ 7.11 (m, 2 H), 6.46 (d, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.46 (m, 2H)。

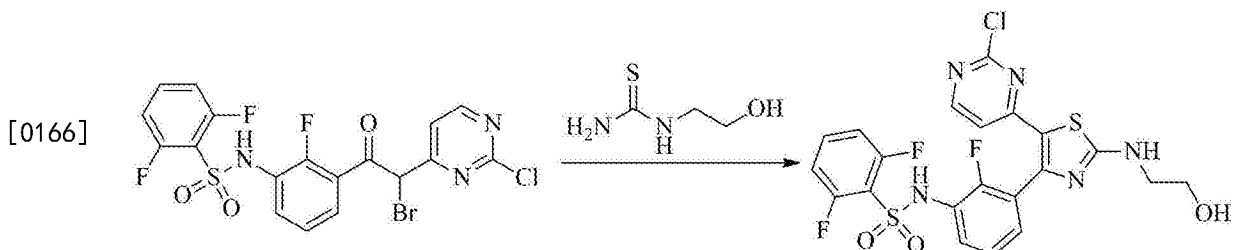
[0161] 实施例2 N-(3-(5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-((2-羟乙基)氨基)噁唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺酰胺(化合物2)的制备



[0163] (1) 1-(2-羟乙基)硫脲的制备

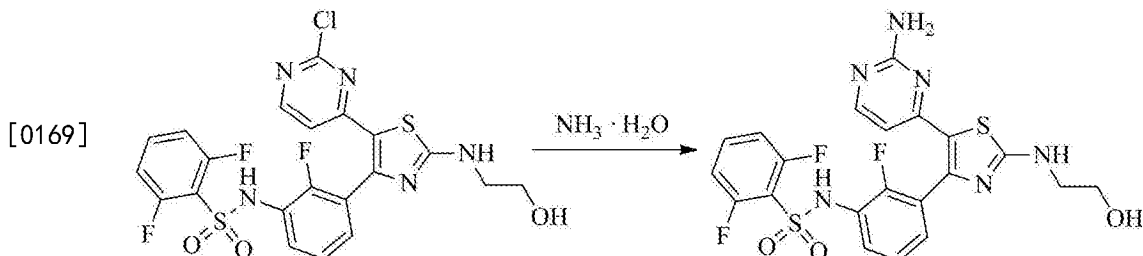
[0164] 硫脲的制备参照专利US2008/45556 A1 (2008), 反应温度改为70°C, 反应时间为10小时, 产率为70%。

[0165] (2) N-(3-(5-(2-氯嘧啶-4-基)-2-((2-羟乙基)氨基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺酰胺的制备



[0167] 将由实施例1步骤“(2)”制备得到的N-(3-(2-溴-2-(2-氯嘧啶-4-基)乙酰基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺酰胺(1 g, 1.9 mmol)、1-(2-羟乙基)硫脲(348 mg, 5.7 mmol)溶于甲苯(20 mL), 混合液加热至100°C反应12小时。反应完毕后, 旋转蒸发除去溶剂, 剩余物经硅胶柱层析(洗脱剂二氯甲烷: 甲醇=10:1)分离纯化得产物(200 mg, 产率19%)。

[0168] (3) N-(3-(5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-((2-羟乙基)氨基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺酰胺的制备



[0170] 将N-(3-(5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-((2-羟乙基)氨基)噻唑-4-基)-2-氟苯基)-2,6-二氟苯磺酰胺(150 mg, 0.28 mmol)溶于氨水(5 mL)中, 微波反应, 加热至90°C反应1.5小时。冷却, 旋转蒸发除去溶剂, 剩余物经硅胶柱层析(二氯甲烷: 甲醇=10:1)分离纯化得(30 mg, 产率21%)。

[0171] 分子式:  $C_{21}H_{17}F_3N_6O_3S_2$  分子量: 522.5 LC-MS(m/z): 523.4  $[M+H]^+$

[0172]  $^1H$ -NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$ : 7.75 (d, 1H), 7.57 ~ 7.61 (m, 2 H), 7.24 ~ 7.27 (m, 2 H), 7.07 (m, 2H), 5.79 (d, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.43 (m, 2H)。