



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105461709 B

(45)授权公告日 2020.01.21

(21)申请号 201510628849.8	A61P 31/00(2006.01)
(22)申请日 2015.09.25	A61P 9/06(2006.01)
(65)同一申请的已公布的文献号	A61P 9/12(2006.01)
申请公布号 CN 105461709 A	A61P 9/04(2006.01)
(43)申请公布日 2016.04.06	A61P 13/12(2006.01)
(66)本国优先权数据	A61P 7/02(2006.01)
201410505802.8 2014.09.26 CN	A61P 3/10(2006.01)
(73)专利权人 广东东阳光药业有限公司	A61P 3/12(2006.01)
地址 523808 广东省东莞市松山湖北部工	A61P 7/12(2006.01)
业园工业北路1号	A61P 25/00(2006.01)
(72)发明人 刘兵 龙伯华 张英俊 郑常春	A61P 19/02(2006.01)
许娟 王兴安 欧阳罗	A61P 17/00(2006.01)
(51)Int.Cl.	A61P 27/02(2006.01)
C07D 417/14(2006.01)	A61P 27/06(2006.01)
C07D 513/04(2006.01)	A61P 29/00(2006.01)
C07D 413/12(2006.01)	A61P 1/02(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)	A61P 5/14(2006.01)
A61P 35/02(2006.01)	A61P 1/16(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)	A61P 37/02(2006.01)
A61P 7/00(2006.01)	A61P 35/04(2006.01)
A61P 7/06(2006.01)	(56)对比文件
A61P 9/10(2006.01)	CN 102470127 A,2012.05.23,
A61P 11/00(2006.01)	CN 101448843 A,2009.06.03,
A61P 19/00(2006.01)	CN 102470127 A,2012.05.23,

审查员 郭军霞

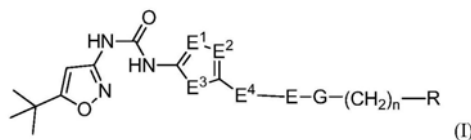
权利要求书1页 说明书18页

(54)发明名称

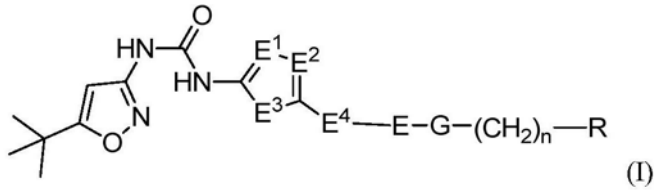
取代脲衍生物及其在药物中的应用

(57)摘要

本发明提供了取代脲类衍生物(如式(I)所示的化合物)或其立体异构体,几何异构体,互变异构体,氮氧化物,水合物,溶剂化物,代谢产物,酯,药学上可接受的盐或它的前药,及其药物组合物。该类化合物能够用于调节FLT3激酶活性和用于抑制FLT3-ITD激酶,同时能制备用于治疗FLT3介导或FLT3-ITD引起的疾病的药物的用途。



1. 一种如式 (I) 所示的化合物, 或如式 (I) 所示的化合物的药学上可接受的盐,

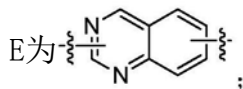


其中:

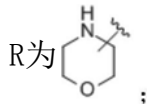
E^1 和 E^2 各自独立地为N;

E^3 为-S-;

E^4 为-O-、-S-、-CH₂-或-NH-;

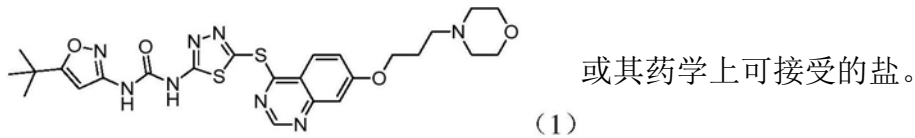


G为-O-、-S-、-CH₂-或-NH-;



n为1、2、3或4。

2. 一种化合物, 其为如下所示结构:



3. 药物组合物, 包含权利要求1所述的化合物, 进一步包含药学上可接受的载体、稀释剂和媒介物中的至少一种。

4. 根据权利要求1-2任一项所述的化合物或权利要求3所述的药物组合物在制备用于预防、处理、减轻或治疗患者增殖性疾病、自体免疫疾病、炎性疾病或创伤性脑损伤疾病药物中的用途。

5. 根据权利要求4所述的用途, 所述的疾病为FLT3介导或FLT3-ITD引起的疾病。

6. 一种药物联合, 其包含权利要求1-2任一项所述的化合物或权利要求3所述的药物组合物和一种或多种用于治疗增殖性疾病、自体免疫疾病或炎性疾病的其他活性药剂; 其中所述的其他活性药剂是指抗增殖剂, 免疫抑制剂, 免疫刺激剂, 抗炎性试剂, CDK4/6激酶抑制剂, ABL抑制剂, ABL/Scr抑制剂, 极光激酶抑制剂, Bcr-ABL的非-ATP竞争性抑制剂, c-KIT突变抑制剂, RET抑制剂, PDGFR抑制剂, VEGFR抑制剂, FLT3抑制剂, FLT3-ITD抑制剂或它们的组合。

取代脲衍生物及其在药物中的应用

发明领域

[0001] 本发明属于制药领域。本发明提供了一类新的取代脲衍生物及其组合物和用于治疗FLT3介导或FLT3-ITD引起的疾病的用途。此类化合物是一种治疗、缓解或预防与酪氨酸激酶活性有关的疾病或病症,或其一种或多种症状的新型取代脲类化合物。

[0002] 发明背景

[0003] 酪氨酸激酶(RTK)活性的失调或过度、不规律的活性已经在许多疾病状况下被观察到,包括良性的和恶性的增殖紊乱、炎症紊乱、免疫系统紊乱,其是由免疫系统不适当的激活引起的,会导致例如自身免疫疾病。到目前为止,大约有58种受体酪氨酸激酶,包括VEGF受体,PDGF受体(PDGF受体(PDGFR)家族由4种RTK组成:PDGFR-a和-b、c-KIT和FLT3),和f1k受体家族等。这些受体可以将信号转导至其他酪氨酸激酶,如Src,Raf,Frk,Btk,Csk,Abl,Fes/Fps,Fak,Jak,Ack等。

[0004] FLT3在造血干细胞的增殖和变异中起重要作用,该受体的激活突变或超表达在AML(急性髓性细胞性白血病)中被发现(参见Heinrich Mini-Reviews,药物化学(2004)4(3):255-271;Kiyoi等,Int JHematol(2005)82:85-92)。研究显示FLT3抑制剂CEP-701能有效地降低自身免疫脑脊髓炎(EAE)实验,多发性硬化老鼠模型中的髓磷脂损失(参见Whartenby等,PNAS(2005)102:16741-16746)。在患有朗氏细胞组织细胞增多症和系统性红斑狼疮的患者血清中发现高水平的FLT3配体,这进一步暗示着,FLT3在那些自身免疫疾病的树突状细胞前体失调中进行信号传导(参见Rolland等,J Immunol.(2005)174:3067-3071)。

[0005] FLT3内部串联重复的ITD被激活(FLT3-ITD),在大约20%的急性髓细胞性白血病人中发现,且与一些不良预后相关联。有研究表明,FLT3-ITD抑制剂起着阻碍诱发恶性肿瘤发病机理的角色和在AML病人中有效治疗目标的作用(参见Catherine等,Nature(2012)485:260-263)。FLT3的突变经常发生在AML患者和包含膜旁内部串联的重复(ITD)的编码区域或点的突变的酪氨酸激酶域(TKD)。FLT3-ITD和FLT3-TKD突变由于FLT3受体的二聚作用和活性引起配体独立扩散。FLT3-ITD的高变异野生型等位基因的比例与成人和小孩的不良预后相关(参见AS Moore等,Leukemia(2012)26:1462-1470)。

[0006] bcr-Abl是抑制pH阳性的慢性髓性白血病(CML)和急性成淋巴细胞白血病(ALL)细胞的癌化、无限增殖的酪氨酸激酶。bcr-Abl蛋白质,其是在慢性髓性白血病(CML)全部患者的90%中和急性成淋巴细胞白血病(ALL)成人患者的15-30%中存在的组成型活性的细胞质的酪氨酸激酶。许多研究已展示bcr-Abl的激活是该嵌合型蛋白质致癌能力所需要。

[0007] 近年来,在AML中III型受体酪氨酸激酶家族中的成员c-KIT基因的异常引起人们的重视。c-KIT基因突变导致其活化不依赖与受体配基结合,从而使细胞出现异常增殖,导致癌症的发生。白血病细胞中c-KIT基因突变与白血病的发生、治疗剂预后有密切关系。c-KIT受体也可以通过突变被组成性激活,导致细胞异常增殖并发展成诸如肥大细胞增多症(D816V突变)等疾病,和多种癌症,如GIST(c-KIT Δ 27,近膜缺失)。

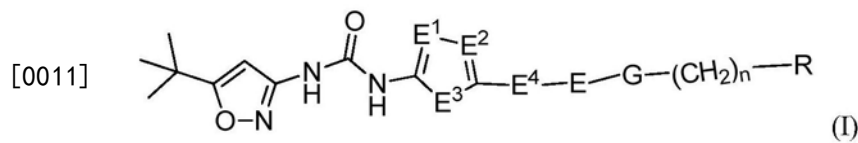
[0008] 研究者们对于开发激酶抑制剂用于癌症的治疗有相当大的兴趣。本发明提供一种

新型的取代脲类化合物用于治疗、缓解或预防与酪氨酸激酶活性有关的疾病或病症，特别是c-KIT突变，RET、PDGFR、Bcr-ABL和FLT3介导或FLT3-ITD引起的疾病及其相关并发症，可用于治疗增殖性疾病，特别是血癌，尤其是用于治疗AML及其相关的并发症。

发明内容

[0009] 本发明提供了用于药物治疗的取代脲类衍生物及其药物组合和用于调节Ab1和FLT3激酶活性和用于抑制FLT3-ITD的一系列取代脲类化合物及用于治疗c-KIT突变，RET、PDGFR、Bcr-ABL和FLT3介导或FLT3-ITD引起的疾病的药物的用途。本发明的化合物显示出对FLT3/ITD突变型MV4-11细胞增殖具有较强的抑制活性。

[0010] 一方面，本发明提供一种如式(I)的所示的取代脲类化合物或如式(I)所示的化合物的立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或它的前药，



[0012] 其中：

[0013] E¹和E²各自独立地为N或CH；

[0014] E³为-O-、-S-、-CH₂-或-NH-；

[0015] E⁴为一个键、-O-、-S-、-CH₂-或-NH-；

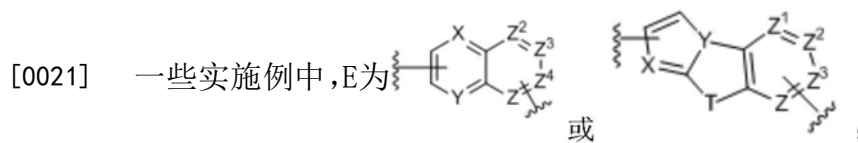
[0016] E为C₁₋₁₂亚杂芳基；

[0017] G为-O-、-S-、-CH₂-、-C(=O)-、-C(=O)NH-或-NH-；

[0018] R为C₃₋₁₂杂环基；

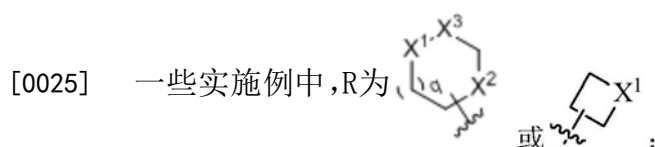
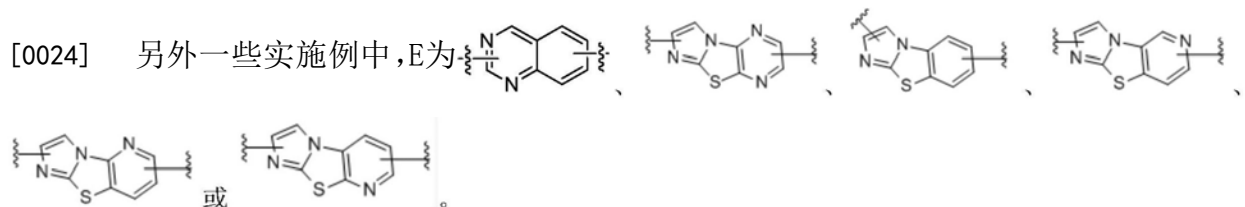
[0019] n为1、2、3或4；

[0020] 其中，所述的C₁₋₁₂亚杂芳基和C₃₋₁₂杂环基任选独立地被氢、烷基、氟、氯、溴、硝基、三氟甲基、氨基、羧基或羟基单取代或相同或不同的多取代。



[0022] 其中，X、Y、Z、Z¹、Z²、Z³和Z⁴各自独立地为N或CH；

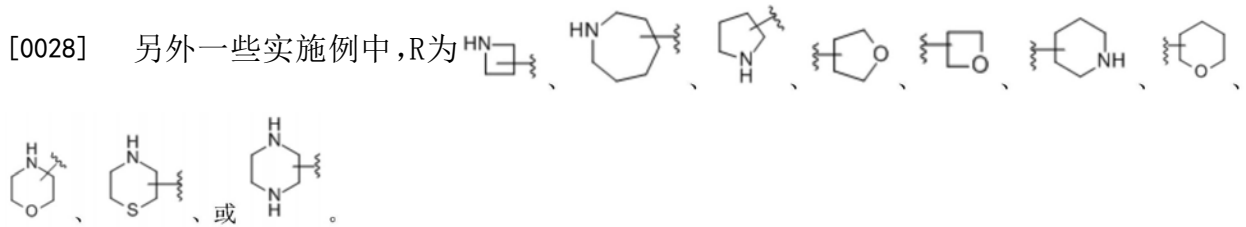
[0023] T为-O-、-S-、-NH-或者-CH₂-。



[0026] 其中,各 X^1 、 X^2 和 X^3 独立地为 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-NH-$ 或 $-S-$;

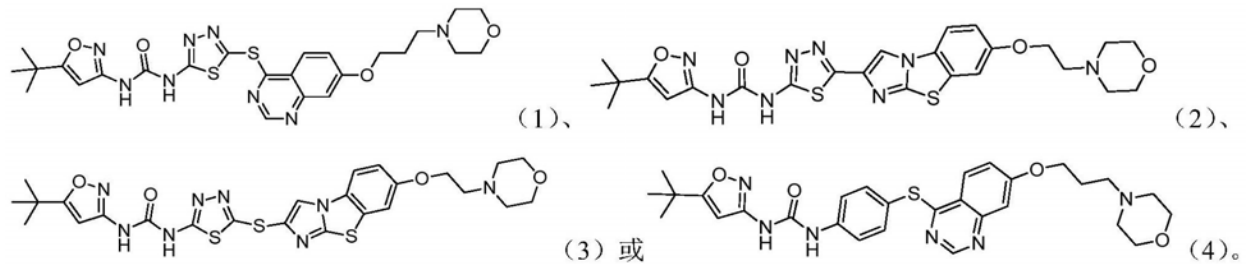
[0027] q为0、1、2、3或4。

[0028] 另外一些实施例中,R为



[0029] 另一方面,本发明提供一种化合物,或其立体异构体,几何异构体,互变异构体,氮氧化物,水合物,溶剂化物,代谢产物,酯,药学上可接受的盐或它的前药,具有以下其中之一结构:

[0030]



[0031] 另一方面,本发明还提供了一种药物组合物,该药物组合物包含本发明所述的化合物,更进一步地包含药学上可接受的载体、赋形剂、稀释剂、辅剂和媒介物中至少一种。

[0032] 在一些实施例中,本发明所述的药物组合物,其更进一步地包含用于治疗增殖性疾病、自体免疫疾病或炎症疾病的其他活性药剂,其中其他活性药剂为化学治疗药物,抗增殖剂,抗炎性试剂,免疫抑制剂,免疫刺激剂,用于治疗动脉粥样硬化的药物,用于治疗肺纤维化的药物,CDK4/6激酶抑制剂,ABL抑制剂,ABL/Scr抑制剂,极光激酶抑制剂,Bcr-ABL的非-ATP竞争性抑制剂,c-KIT突变抑制剂,RET抑制剂,PDGFR抑制剂,VEGFR抑制剂,FLT3抑制剂,FLT3-ITD抑制剂或它们的组合。

[0033] 在一些实施例中,本发明所述的药物组合物,其中所述的其他活性药剂是苯丁酸氮芥,美法仑,环磷酰胺,异环磷酰胺,白消安,卡莫司汀,洛莫司汀,链脲佐菌素,顺铂,卡铂,奥沙利铂,达卡巴嗪,替莫唑胺,丙卡巴肼,甲氨蝶呤,氟尿嘧啶,阿糖胞苷,吉西他滨,巯基嘌呤,氟达拉滨,长春碱,长春新碱,长春瑞滨,紫杉醇,多西紫杉醇,拓扑替康,伊立替康,依托泊苷,曲贝替定,更生霉素,多柔比星,表柔比星,道诺霉素,米托蒽醌,博来霉素,丝裂霉素C,伊沙匹隆,他莫昔芬,氟他胺,戈那瑞林类似物,甲地孕酮,强的松,地塞米松,甲泼尼龙,沙利度胺,干扰素 α ,亚叶酸钙,西罗莫司,西罗莫司脂化物,依维莫司,阿法替尼,alisertib,amuvatinib,阿帕替尼,阿西替尼,硼替佐米,波舒替尼,brivanib,cabozantinib,西地尼布,crenolanib,克卓替尼,dabrafenib,dacomitinib,danuserib,达沙替尼,dovitinib,厄洛替尼,foretinib,ganetespib,吉非替尼,ibrutinib,埃克替尼,伊马替尼,iniparib,拉帕替尼,lenvatinib,linifanib,linsitinib,马赛替尼,momelotinib,莫替沙尼,来那替尼,尼罗替尼,niraparib,oprozomib,olaparib,帕唑帕尼,pictilisib,ponatinib,quizartinib,regorafenib,rigosertib,rucaparib,ruxolitinib,塞卡替尼,saridegib,索拉非尼,舒尼替尼,tasocitinib,telatinib,

tivantinib, tivozanib, tofacitinib, trametinib, 凡德他尼, veliparib, 威罗菲尼, vismodegib, volasertib, 阿仑单抗, 贝伐单抗, brentuximab vedotin, 卡妥索单抗, 西妥昔单抗, 地诺单抗, 吉妥珠单抗, 伊匹单抗, 尼妥珠单抗, 奥法木单抗, 帕尼单抗, 利妥昔单抗, 托西莫单抗, 曲妥珠单抗, 卡博替尼, 普纳替尼, Midostaurin, Pacritinib, quizartinib, gilteritinib, AKN-028, AT-9283, Crenolanib, ENMD-2076, Famitinib, Dovitinib, PLX-3397, palbociclib, abemaciclib, ribociclib, rigosertib sodium, Selinexor, Roniciclib, AT-7519, Seliciclib, Alvocidib 或它们的组合。

[0034] 另一方面, 本发明涉及所述的化合物或药物组合物在制备用于预防、处理、治疗、缓解、或减轻患者增殖性疾病、自体免疫疾病或炎性疾病的药物中的用途。

[0035] 一些实施例中, 本发明所述的用途, 其中所述增殖性疾病是慢性髓性白血病, 胃肠道间质瘤, 急性早幼粒细胞白血病, 急性粒单核细胞白血病, 急性单核细胞白血病, 急性红白细胞白血病, 急性巨核细胞白血病, 急性微分化型粒细胞白血病, 急性髓细胞白血病 (AML), 突变的慢性髓性白血病 (CML), 急性淋巴细胞白血病 (ALL), 白血病, 慢性淋巴细胞白血病, 原发性巨球蛋白血症, 单核细胞白血病, 类白血病反应, 再生障碍性贫血, 紫癜, 继发性良性单克隆丙种球蛋白病, 半分子病, 结直肠癌, 胃癌, 乳腺癌, 肺癌, 肝癌, 前列腺癌, 胰腺癌, 甲状腺癌, 肾癌, 脑瘤, 颈癌, 中枢神经系统癌症, 恶性胶质瘤, 骨髓增生, 贫血, 动脉粥样硬化, 肺纤维化, 风湿性疾病, 丘疹性黏蛋白沉积症, 家族性脾性贫血, 淀粉样变, 传染性单核细胞增多症, 恶性组织细胞病, 淋巴瘤, 冷球蛋白血症, 非淋巴网状系统肿瘤, 多发性骨髓瘤, 粒细胞肉瘤, 孤立性浆细胞瘤, 重链病, 轻链病, 恶性淋巴瘤, 溶骨性病变, 淋巴瘤母细胞瘤, 非霍奇金淋巴瘤, Sezary 综合征, 传染性单核细胞增多症, 急性组织细胞增多症, 霍奇金淋巴瘤, 毛细胞白血病, 结肠癌, 直肠癌, 肠道息肉, 小细胞肺癌, 神经母细胞瘤, 神经内分泌细胞肿瘤, 胰岛细胞瘤, 甲状腺髓样癌, 黑色素瘤, 视网膜母细胞瘤, 子宫癌, 卵巢癌, 头颈部鳞癌, 消化道恶性肿瘤, 非小细胞肺癌, 宫颈癌, 睾丸肿瘤, 膀胱癌, 骨髓瘤或 AML 相关的并发症。

[0036] 另外一些实施例中, 本发明所述的用途, 其中 AML 相关的并发症是指患者表现出来的症状, 即感染、出血、成人呼吸窘迫综合征、结节病、胸腔积液、肺纤维化、心包积液、心律失常、高血压、心脏功能衰竭、急腹症、门脉高压、肾功能不全、肝脾脓肿、贫血、血栓、糖尿病、尿崩症、电解质紊乱、神经系统并发症、颅内出血、股骨头坏死、骨关节病变、皮肤损害、网膜出血、视盘水肿、结膜充血、水肿、前房积脓脉络膜浸润、虹膜浸润、玻璃体混浊视力减退、眼眶肿块、眼球突出、急性青光眼、绿色瘤、牙龈增生、口腔黏膜病变、Sweets 综合征、坏疽性脓皮病、关节炎及血管炎综合征等。

[0037] 一些实施例中, 本发明所述的用途, 其中所述自体免疫疾病是白血病, 慢性髓性白血病, 胃肠道间质瘤, 急性髓细胞白血病 (AML), 突变的慢性髓性白血病 (CML), 急性淋巴细胞白血病 (ALL), 风湿性关节炎, 骨关节痛, 中枢神经系统受累, 狼疮, 多发性硬化, 甲状腺炎, I 型糖尿病, 结节病, 炎性肠病, 克罗恩氏疾病, 全身性狼疮或 AML 相关的并发症。

[0038] 一些实施例中, 本发明所述的用途, 其中所述的炎性疾病是指憩室炎, 结肠炎, 胰腺炎, 肝炎, 慢性肝炎, 肝硬化, 胆囊炎, 或慢性炎症。

[0039] 一些实施例中, 本发明所述的用途, 其中所述疾病是 c-KIT 突变, RET, PDGFR, VEGFR 介导, Bcr-ABL 和 FLT3 介导或 FLT3-ITD 引起的疾病。

[0040] 一方面,本发明提供一种药物联合,其包含本发明所述的化合物或本发明所述的药物组合物和一种或多种用于治疗增殖性疾病、自体免疫疾病或炎症疾病的其他活性药剂。

[0041] 一些实施例中,本发明所述的药物联合,其中所述的其他活性药剂是指化学治疗药物,抗增殖剂,免疫抑制剂,免疫刺激剂,抗炎性试剂,CDK4/6激酶抑制剂,ABL抑制剂,ABL/Scr抑制剂,极光激酶抑制剂,Bcr-ABL的非-ATP竞争性抑制剂,c-KIT突变抑制剂,RET抑制剂,PDGFR抑制剂,VEGFR抑制剂,FLT3抑制剂,FLT3-ITD抑制剂或它们的组合。

[0042] 一些实施例中,本发明所述的药物联合,其中所述的化合物或药物组合物为FLT3抑制剂或FLT3-ITD抑制剂。

[0043] 一些实施例中,本发明所述的药物联合,其中所述的其他活性制剂为CDK4/6激酶抑制剂。

[0044] 本发明另一方面涉及预防、处理、治疗或减轻患者增殖性疾病,自体免疫疾病或炎症性疾病的方法,所述方法包含使用本发明的化合物药学上可接受的有效剂量对患者进行给药。

[0045] 本发明另一方面涉及预防、处理、治疗或减轻患者增殖性疾病,自体免疫疾病或炎症性疾病的方法,所述方法包含使用含有本发明的化合物的药物组合物的药学上可接受的有效剂量对患者进行给药。

[0046] 本发明另一方面涉及使用一种本发明的化合物来生产用于预防、处理或治疗患者增殖性疾病,自体免疫疾病或炎症性疾病,并减轻其严重程度的药品的用途。

[0047] 前面所述内容只概述了本发明的某些方面,但并不限于这些方面,其他的方面的内容将在下面作更加具体完整的描述。

[0048] 除非其他方面表明,本发明的化合物所有的立体异构体,几何异构体,互变异构体,氮氧化物,水合物,溶剂化物,代谢产物,盐和药学上可接受的前药都属于本发明的范围。具体地说,盐是药学上可接受的盐。术语“药学上可接受的”包括物质或组合物必须是适合化学或毒理学,与组成制剂的其他组分和用于治疗的哺乳动物有关。本发明的化合物的盐还包括用于制备或纯化式(I)化合物的中间体或式(I)化合物分离的对映异构体的盐,但不一定是药学上可接受的盐。

[0049] 如果本发明的化合物是碱性的,则想得到的盐可以通过文献上提供的任何合适的方法制备得到,例如,使用无机酸,如盐酸,氢溴酸,硫酸,硝酸和磷酸等等。或者使用有机酸,如乙酸,马来酸,琥珀酸,扁桃酸,富马酸,丙二酸,丙酮酸,苹果酸,2-羟基丙酸,枸橼酸,草酸,羟乙酸和水杨酸;吡喃糖酸,如葡萄糖醛酸和半乳糖醛酸; α -羟酸,如柠檬酸和酒石酸;氨基酸,如天门冬氨酸和谷氨酸;芳香族酸,如苯甲酸和肉桂酸;磺酸,如对甲苯磺酸,苯磺酸,甲磺酸,乙磺酸,三氟甲磺酸等等或它们的组合。

[0050] 如果本发明的化合物是酸性的,则想得到的盐可以通过合适的方法制备得到,如,使用无机碱或有机碱,如胺(伯胺,仲胺,叔胺),碱金属氢氧化物,铵的盐和碱土金属氢氧化物,等等。合适的盐包括,但并不限于,从氨基酸得到的有机盐,如甘氨酸和精氨酸,胺,如伯胺、仲胺和叔胺, $N^+(R^{14})_4$ 的盐,如 R^{14} 是H、 C_{1-4} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基 C_{1-4} 烷基等,和环状氨,如哌啶,吗啉和哌嗪等,和从钠,钙,钾,镁,锰,铁,铜,锌,铝和锂得到无机盐。也包括适当的、无毒的铵,季铵盐和抗平衡离子形成的铵阳离子,如卤化物,氢氧化物,羧化物,硫酸化

物,磷酸化物,硝酸化物,C₁₋₈磺酸化和芳香磺酸化物。

[0051] 另一方面,可作为药学上可接受载体的物质包括,但并不限于,离子交换剂;铝;氧化铝;硬脂酸铝;卵磷脂;血清蛋白如人血清蛋白;缓冲物质如磷酸盐;甘氨酸;山梨酸;山梨酸钾;饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物;水;电解质如硫酸鱼精蛋白,磷酸氢二钠,磷酸氢钾;盐如氯化钠,锌盐;胶体硅;三硅酸镁;聚乙烯吡咯烷酮;聚丙烯酸脂;蜡;聚乙烯-聚氧丙烯-阻断聚合体;羊毛脂;糖如乳糖,葡萄糖和蔗糖;淀粉如玉米淀粉和土豆淀粉;纤维素和它的衍生物如羧甲基纤维素钠,乙基纤维素和乙酸纤维素;树胶粉;麦芽;明胶;滑石粉;辅料如可可豆脂和栓剂蜡状物;油如花生油,棉子油,红花油,麻油,橄榄油,玉米油和豆油;二醇类化合物,如丙二醇和聚乙二醇;酯类如乙基油酸酯和乙基月桂酸酯;琼脂;缓冲剂如氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;无热原的水;等渗盐;林格(氏)溶液;乙醇;磷酸缓冲溶液;和其他无毒的合适的润滑剂如月桂硫酸钠和硬脂酸镁,着色剂,释放剂,包衣衣料,甜味剂,调味剂和香料,防腐剂和抗氧化剂。为方便起见,局部麻醉剂,防腐剂,缓冲剂等可直接溶于载体中。

[0052] 本发明的化合物或其药物组合物还可用于制备或治疗糖尿病性情况如糖尿病性视网膜病和微血管病药物,非常有用。

[0053] 本发明的化合物或其药物组合物对于肿瘤中血流量减少也有用。

[0054] 本发明的化合物或其药物组合物对于肿瘤转移的减少也有用。

[0055] 本发明的化合物或其药物组合物除了对于人类的治疗有益,也可用于兽医的治疗如宠物、珍稀动物和农场动物,包括哺乳动物、啮齿动物等。其他更具体化地说,动物包括马、狗和猫。本发明的式(I)化合物,在使用时包括其药学上可接受的衍生物。

[0056] 本发明的化合物或其药物组合物还可用于制备抑制表达VEGFR或c-Met细胞生长的药物,该药物包括连接细胞与本发明的化合物或组合物。关于细胞生长被抑制的例子包括:乳腺癌细胞、结肠直肠癌细胞、肺癌细胞、乳头状癌细胞、前列腺癌细胞、淋巴癌细胞、结肠癌细胞、胰腺癌细胞、卵巢癌细胞、宫颈癌细胞、中枢神经系统癌细胞、骨肉瘤细胞、肾癌细胞、肝癌细胞、膀胱癌细胞、胃癌细胞、头颈部鳞癌细胞、黑色素瘤细胞,或白血病细胞。

[0057] 本发明的化合物或其药物组合物还可用于制备抑制VEGFR和/或c-Met激酶活性的药物,该药物包括连接生物试样与本发明公开的化合物或组合物。这里使用的术语“生物试样”,是指一个外部的活的有机体样品,包括但不限于细胞培养或其提取物;从哺乳动物取得的活检材料或其提取物;血液、唾液、尿液、粪便、精液、眼泪或其他体液或其提取物。激酶活性的抑制,特别是VEGFR或c-Met激酶活性,以生物试样形式用于多种文献中所公开的用途。这种目的的例子包括但不限于:输血、器官移植、生物标本储存和生物鉴定。

[0058] 本发明所述的“杂芳基”都是指单环,双环,三环或者四环体系,其中,双环杂芳环,三环杂芳环或者四环杂芳环体系以稠合的形式成环。其中,杂芳环体系是芳香性的,环上一个或多个原子独立任选地被杂原子所取代(杂原子选自N,O,P,S,在此S或P任选地被一个或多个氧原子所取代得到像SO,SO₂,PO,PO₂的基团)。杂芳体系可以在任何杂原子或者碳原子上连接到主结构上从而形成稳定的化合物。杂芳体系基团可以是3-7个原子组成的单环,或7-10个原子组成的双环,或10-15个原子组成的三环。具有7-10个原子的双环可以是二环[4,5],[5,5],[5,6]或[6,6]体系,具有10-15个原子的三环可以是三环[5,5,6],[5,7,6]或[6,5,6]体系。视结构而定,杂芳基可为单价基团或二价基团(即,亚杂芳基)。

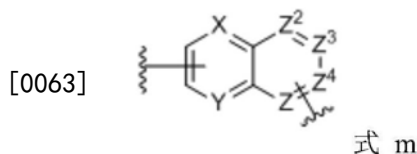
[0059] 一些实施例是,杂芳体系(包含杂芳基,杂芳环)包括以下例子,但并不限于这些例子:2-呋喃基,3-呋喃基,N-咪唑基,2-咪唑基,4-咪唑基,5-咪唑基,3-异噁唑基,4-异噁唑基,5-异噁唑基,2-噁唑基,4-噁唑基,5-噁唑基,4-甲基异噁唑-5-基,N-吡咯基,2-吡咯基,3-吡咯基,2-吡啶基,3-吡啶基,4-吡啶基,2-嘧啶基,4-嘧啶基,嘧啶-5-基,哒嗪基(如3-哒嗪基),2-噻唑基,4-噻唑基,5-噻唑基,四唑基(如5-四唑基),三唑基(如2-三唑基和5-三唑基),2-噻吩基,3-噻吩基,吡唑基(如2-吡唑基),异噻唑基,1,2,3-噁二唑基,1,2,5-噁二唑基,1,2,4-噁二唑基,1,2,3-三唑基,1,2,3-硫代二唑基,1,3,4-硫代二唑基,1,2,5-硫代二唑基,1,3,4-噻二唑-2-基,吡嗪基,吡嗪-2-基,1,3,5-三嗪基,苯并[d]噻唑-2-基,咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基,苯并咪唑基,苯并恶唑基,1,8-二氮杂萘基,苯并噻吩基,吡啶基(如2-吡啶基),嘌呤基,喹啉基(如2-喹啉基,3-喹啉基,4-喹啉基),四氢萘基,苯并吡唑基,吡啶基,苯并咪唑基,苯并吡啶基,苯并异噁唑基,苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基,苯并[d]咪唑[2,1-b]噻唑基,苯并呋喃基,萘并呋喃基,苯并噻二唑基,苯并硫代苯基,苯并三唑基,苯并硫代吡喃基,苯并噁唑基,苯并噁唑基,β-吡啶基,吡啶基,邻二氮杂萘基,二苯并呋喃基,咪唑并吡啶基,咪唑并噻唑基,吡啶基,吡啶噻唑基,吡啶基,异苯并噻吩基,异二氢吡啶基,异喹啉基,异噻唑烷基,异噻唑基,萘啶基,噁唑烷二酮基,噁唑并吡啶基,噁唑基,茶嵌二氮苯基,菲啶基,菲绕啉基,吩吡嗪基,吩嗪基,吩噻嗪基,吩噁嗪基,酞嗪基,蝶啶基,吡啶并吡啶基,喹啉基,喹噁啉基,硫代苯基,三嗪基,2H-吡咯并[3,4-c]吡啶基,咪唑并[2',1':2,3]恶唑并[4,5-c]吡啶基,咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-c]吡啶基,咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-b]吡啶基,咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[5,4-b]吡啶基,咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪基,1H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]咪唑基,1-甲基-1H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]咪唑基,咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-b]吡嗪基,1H-苯并[f]咪唑并[4,5-b][1,4]硫氮杂卓基等。

[0060] 术语“杂环基”,指单环,双环,三环或者四环体系,其中环上一个或多个原子独立任选地被杂原子所取代,环可以是完全饱和的或包含一个或多个不饱和度,但绝不是芳香族类。视结构而定,“杂环基”,“杂环烷基”,“杂环”,“杂脂环族”可为单价基团或二价基团,即在本发明的某些实施例中,可以替代或做为亚杂环基使用。杂环体系可以在任何杂原子或者碳原子上连接到主结构上从而形成稳定的化合物。一个或多个环上的氢原子独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。其中一些实施例是,“杂环基”,“杂环烷基”,“杂环”,“杂脂环族”或“杂环的”基团是3-7元环的单环(1-6个碳原子和选自N,O,P,S的1-3个杂原子,在此S或P任选地被一个或多个氧原子所取代得到像SO,SO₂,PO,PO₂的基团;另外,碳原子可以被氧代,形成-C=O-;当所述的环为三元环时,其中只有一个杂原子),或7-10个原子组成的双环(4-9个碳原子和选自N,O,P,S的1-3个杂原子,在此S或P任选地被一个或多个氧原子所取代得到像SO,SO₂,PO,PO₂的基团)。

[0061] “杂环基”可以是碳基或杂原子基。“杂环基”同样也包括杂环基团与饱和或部分不饱和环或杂环并合所形成的基团。杂环的实例包括,但并不限于,吡咯烷基,四氢呋喃基,二氢呋喃基,四氢噻吩基,四氢吡喃基,二氢吡喃基,四氢噻喃基,噻噁烷基,氮杂环丁基,氧杂环丁基,硫杂环丁基,哌啶基,高哌啶基,环氧丙基,氮杂环庚基,氧杂环庚基,硫杂环庚基,N-吗啉基,2-吗啉基,3-吗啉基,硫代吗啉基,N-哌嗪基,2-哌嗪基,3-哌嗪基,高哌嗪基,4-甲氧基-哌啶-1-基,1,2,3,6-四氢吡啶-1-基,氧氮杂卓基,二氮杂卓基,硫氮杂卓基,吡咯

啉-1-基,2-吡咯啉基,3-吡咯啉基,2H-吡喃基,4H-吡喃基,二氧杂环己基,1,3-二氧戊基,吡啶啉基,二噻烷基,二噻茂烷基,二氢噻吩基,吡啶烷基咪啶啉基,咪啶烷基,1,2,3,4-四氢异喹啉基,1,2,6-噻二嗪烷1,1-二氧-2-基,六氢-2H-[1,4]二氧芘[2,3-c]吡咯基,1,1-二硫化代吗啉基,二氢吡嗪基,2,3,3a,7a-四氢-1H-异吲哚基,1,2,3,4-四氢喹啉基,N-吡啶基尿素,二苯并呋喃基,二氢苯并异噻嗪基,二氢苯并异噻嗪基,二氧戊环基,二氢吡啶基,二氢吡啶基,二氢嘧啶基,二氢吡咯基,1,4-二噻烷基,硫吗啉基。并且所述杂环基可以是取代或非取代的,其中取代基可以是,但并不限于,氢,氨基烷基,氨基酰基,氧代(=O),氟,氯,溴,碘,羟基,氨基,羧基,烷基,烷基-S(=O)_t-,卤代烷基,羟基烷基,烷氧基,烷氨基,烷硫基,卤代烷氧基,氰基,芳基,杂芳基,烯基,炔基,杂环基,巯基,硝基,芳氧基,羟基烷氧基,烷基-(C=O)-,苄基,环丙基,苯基,甲基-(C=O)NH-或烷氧基烷基等。例如1-甲基吡啶-2(1H)-酮,环己-2,4-二烯酮基,2,6-二甲基-吗啉基等。

[0062] 如本发明所描述,附着点可以在环上任何可连接的位置与分子其余部分连接,同时连接的两端可以互换。例如,式m代表环上任何可能被连接的位置均可作为连接的点,同时连接点的两端可以互换。



[0064] 另外,需要说明的是,除非以其他方式明确指出,在本文中通篇采用的描述方式“各…和…独立地为”、“…和…各自独立地为”和“…和…分别独立地为”可以互换,应做广义理解,其既可以是指在不同基团中,相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响,也可以表示在相同的基团中,相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响。

[0065] 本发明的化合物或其药物组合物也可用于制备或治疗FLT3介导,FLT3-ITD介导和/或CSF-1R介导的疾病药物,该疾病包括:自身免疫性疾病、肾脏疾病、组织移植排斥、红斑狼疮、多发性硬化症、炎性肠病、类风湿关节炎、关节炎、哮喘等。

[0066] 术语“互变异构体”或“互变异构形式”表示不同能量的同分异构体可以通过较低的能垒互相转化。这样的实例包括,但并不限于,质子互变异构体(即质子移变异构体)包括通过质子迁移的互变,例如酮式-烯醇式和亚胺-烯胺的异构化作用。原子价互变异构体包括一些成键电子的重组互变。

[0067] 本发明的“水合物”是指本发明所提供的化合物或其盐,其还包括化学量或非化学当量通过非共价分子间力结合的水,也可说是溶剂分子是水所形成的缔合物。

[0068] 本发明的“溶剂化物”是指一个或多个溶剂分子与本发明的化合物所形成的缔合物。形成溶剂化物的溶剂包括,但并不限于,水,异丙醇,乙醇,甲醇,二甲亚砜,乙酸乙酯,乙酸,氨基乙醇。

[0069] 本发明的“酯”是指含有羟基的式(I)化合物可形成体内可水解的酯。这样的酯是例如在人或动物体内水解产生母体醇的药学上可接受的酯。含有羟基的式(I)化合物体内可水解的酯的基团包括,但不限于,磷酸基,乙酰氧基甲氧基,2,2-二甲基丙酰氧基甲氧基,烷酰基,苯甲酰基,苯乙酰基,烷氧基羰基,二烷基氨基甲酰基和N-(二烷基氨基乙基)-N-烷基氨基甲酰基等。

[0070] 本发明的“氮氧化物”是指当化合物含几个胺官能团时,可将1个或大于1个的氮原子氧化形成N-氧化物。N-氧化物的特殊实例是叔胺的N-氧化物或含氮杂环氮原子的N-氧化物。可用氧化剂例如过氧化氢或过酸(例如过氧羧酸)处理相应的胺形成N-氧化物(参见 *Advanced Organic Chemistry*, Wiley Interscience, 第4版, Jerry March, pages)。尤其是, N-氧化物可用L.W.Deady的方法制备(*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514), 其中例如在惰性溶剂例如二氯甲烷中, 使胺化合物与间-氯过氧苯甲酸(MCPBA)反应。

[0071] 化合物可存在多种不同几何异构体和互变异构体, 所述式(I)化合物包括所有此类形式。为避免疑惑, 当化合物以几种几何异构体或互变异构体之一存在并且只具体描述或显示一种时, 显然所有其它形式包括在式(I)中。

[0072] 本发明所使用的术语“前药”, 代表一个化合物在体内转化为式(I)所示的化合物。这样的转化受前体药物在血液中水解或在血液或组织中经酶转化为母体结构的影响。本发明前体药物类化合物可以是酯, 在现有的发明中酯可以作为前体药物的有苯酯类, 脂肪族(C₁₋₂₄)酯类, 酰氧基甲基酯类, 碳酸酯, 氨基甲酸酯类和氨基酸酯类。例如本发明里的一个化合物包含羟基, 即可以将其酰化得到前体药物形式的化合物。其他的前体药物形式包括磷酸酯, 如这些磷酸酯类化合物是经母体上的羟基磷酸化得到的。关于前体药物完整的讨论可以参考以下文献: T.Higuchi and V.Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol.14 of the A.C.S.Symposium Series, Edward B.Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, J.Rautio et al, *Prodrugs: Design and Clinical Applications*, Nature Review Drug Discovery, 2008, 7, 255-270, and S.J.Hecker et al, *Prodrugs of Phosphates and Phosphonates*, Journal of Medicinal Chemistry, 2008, 51, 2328-2345。

[0073] 除非其他方面表明, 本发明的化合物的所有互变异构形式都包含在本发明的范围之内。另外, 除非其他方面表明, 本发明所描述的化合物的结构式包括一个或多个不同的原子的富集同位素。

[0074] “代谢产物”是指具体的化合物或其盐在体内通过代谢作用所得到的产物。一个化合物的代谢产物可以通过所属领域公知的技术来进行鉴定, 其活性可以通过如本发明所描述的那样采用试验的方法进行表征。这样的产物可以通过给药化合物经过氧化, 还原, 水解, 酰氨化, 脱酰氨作用, 酯化, 脱脂作用, 酶裂解等等方法得到。相应地, 本发明包括化合物的代谢产物, 包括将本发明的化合物与哺乳动物充分接触一段时间所产生的代谢产物。

[0075] 本发明化合物的各种药学上可接受的盐形式都是有用的。术语“药学上可接受的盐”是指那些盐形式对于制药化学家而言是显而易见的, 即它们基本上无毒并能提供所需的药代动力学性质、适口性、吸收、分布、代谢或排泄。其他因素, 在性质上更加实用, 对于选择也很重要, 这些是: 原材料的成本、结晶的容易、产率、稳定性、吸湿性和结果原料药的流动性。简单地讲, 药物组合物可以通过有效成分与药学上可接受的载体制备得到。

[0076] 本发明所使用的“药学上可接受的盐”是指本发明的化合物的有机盐和无机盐。药学上可接受的盐在所属领域是为我们所熟知的, 如文献: S.M.Berge et al., describe pharmaceutically acceptable salts in detail in *J.Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19, 1977. 所记载的。药学上可接受的无毒的酸形成的盐包括, 但并不限于, 与氨基基团反应形成的无机酸盐有盐酸盐, 氢溴酸盐, 磷酸盐, 硫酸盐, 高氯酸盐, 和有机酸盐如乙酸盐,

草酸盐,马来酸盐,酒石酸盐,柠檬酸盐,琥珀酸盐,丙二酸盐,或通过书籍文献上所记载的其他方法如离子交换法来得到这些盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐,2-羟基丙酸盐,藻酸盐,抗坏血酸盐,天冬氨酸盐,苯磺酸盐,苯甲酸盐,重硫酸盐,硼酸盐,丁酸盐,樟脑酸盐,樟脑磺酸盐,环戊基丙酸盐,二葡萄糖酸盐,十二烷基硫酸盐,乙磺酸盐,甲酸盐,反丁烯二酸盐,葡庚糖酸盐,甘油磷酸盐,葡萄糖酸盐,半硫酸盐,庚酸盐,己酸盐,氢碘酸盐,2-羟基-乙磺酸盐,乳糖醛酸盐,乳酸盐,月桂酸盐,月桂基硫酸盐,苹果酸盐,丙二酸盐,甲磺酸盐,2-萘磺酸盐,烟酸盐,硝酸盐,油酸盐,棕榈酸盐,扑酸盐,果胶酸盐,过硫酸盐,3-苯基丙酸盐,苦味酸盐,特戊酸盐,丙酸盐,硬脂酸盐,硫氰酸盐,对甲苯磺酸盐,十一酸盐,戊酸盐,等等。通过适当的碱得到的盐包括碱金属,碱土金属,铵和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 的盐。本发明也拟构思了任何所包含N的基团的化合物所形成的季铵盐。水溶性或油溶性或分散产物可以通过季铵化作用得到。碱金属或碱土金属盐包括钠,锂,钾,钙,镁,等等。药学上可接受的盐进一步包括适当的、无毒的铵,季铵盐和抗平衡离子形成的胺阳离子,如卤化物,氢氧化物,羧化物,硫酸化物,磷酸化物,硝酸化物, C_{1-8} 磺酸化和芳香磺酸化物。胺盐,例如但不限于 N,N' -二苄基乙二胺,氯普鲁卡因,胆碱,氨,二乙醇胺和其它羟烷基胺,乙二胺, N -甲基还原葡糖胺,普鲁卡因, N -苄基苯乙胺,1-对-氯苄基-2-吡咯烷-1'-基甲基-苯并咪唑,二乙胺和其它烷基胺,哌嗪和三(羟甲基)氨基甲烷;碱土金属盐,例如但不限于钡,钙和镁;过渡金属盐,例如但不限于锌。

[0077] 使用本发明所提供的一种或多种化合物或组合物,或其药学上可接受的衍生物与其它的药物活化剂联合来组合治疗,用于治疗本文所述的疾病和病症。

[0078] 将配制用于口服、全身性传递包括肠道外或静脉内传递或用于局部或表面施用的有效量的化合物或包含治疗有效浓度的化合物的组合物给予表现出疾病或病症症状而需要治疗的个体。所述量有效地治疗、控制或缓解了该疾病或病症的一种或多种症状。

[0079] 一些实施方案中,联合用药给药时,有两种方式:1) 将本发明所述的化合物或药物组合物与可联用的其他活性药物分别制成单独的制剂,两种剂型可以相同或不同,使用时可以先后使用,也可以同时使用;先后使用时,给予第二种药物时第一种药物还未丧失其在体内的有效作用;2) 将本发明化合物或药物组合物和可联用的其他活性药物制成单一制剂,同时给药。

[0080] 在一些实施方案中,特别提供FLT3抑制剂或FLT3-ITD抑制剂和CDK4/6激酶抑制剂的联合用药。本发明作为FLT3抑制剂或FLT3-ITD抑制剂的化合物或组合物或其药学上可接受的衍生物可以在一种或多种其他活性治疗剂给药的同时、之前或之后给药。其它活性药物特别是CDK4/6激酶抑制剂。

[0081] 在一些实施方案中,CDK4/6激酶抑制剂是地拉罗斯,palbociclib,abemaciclib,ribociclib,rigosertib sodium,Selinexor,Roniciclib,AT-7519,Seliciclib,Alvocidib等。

具体实施方式

[0082] 一般地,本发明的化合物可以通过本发明所描述的方法制备得到,除非有进一步的说明,其中取代基的定义如式(I)化合物所示。下面的反应方案和实施例用于进一步举例说明本发明的内容。

[0083] 所属领域的技术人员将认识到:本发明所描述的化学反应可以用来合适地制备许多本发明的其他化合物,且用于制备本发明的化合物的其它方法都被认为是在本发明的范围之内。例如,根据本发明那些非例证的化合物的合成可以成功地被所属领域的技术人员通过修饰方法完成,如适当的保护干扰基团,通过利用其他已知的试剂除了本发明所描述的,或将反应条件做一些常规的修改。另外,本发明所公开的反应或已知的反应条件也公认地适用于本发明其他化合物的制备。

[0084] 下面所描述的实施例,除非其他方面表明所有的温度定为摄氏度。试剂购买于商品供应商如Aldrich Chemical Company, Arco Chemical Company and Alfa Chemical Company,使用时都没有经过进一步纯化,除非其他方面表明。一般的试剂从汕头西陇化工厂,广东光华化学试剂厂,广州化学试剂厂,天津好寓宇化学品有限公司,青岛腾龙化学试剂有限公司,和青岛海洋化工厂购买得到。

[0085] 无水四氢呋喃,二氧六环,甲苯,乙醚是经过金属钠回流干燥得到。无水二氯甲烷和氯仿是经过氯化钙回流干燥得到。乙酸乙酯,石油醚,正己烷,N,N-二甲基乙酰胺和N,N-二甲基甲酰胺是经无水硫酸钠事先干燥使用。

[0086] 以下反应一般是在氮气或氩气正压下或在无水溶剂上套一干燥管(除非其他方面表明),反应瓶都塞上合适的橡皮塞,底物通过注射器打入。玻璃器皿都是干燥过的。

[0087] 色谱柱是使用硅胶柱。硅胶(300-400目)购于青岛海洋化工厂。核磁共振光谱以 $CDCl_3$, d^6 -DMSO, CD_3OD 或 d^6 -丙酮为溶剂(报导以ppm为单位),用TMS(0ppm)或氯仿(7.25ppm)作为参照标准。当出现多重峰的时候,将使用下面的缩写:s(singlet,单峰),d(doublet,双峰),t(triplet,三重峰),m(multiplet,多重峰),br(broadened,宽峰),dd(doublet of doublets,四重峰),dt(doublet of triplets,双三重峰)。偶合常数,用赫兹(Hz)表示。

[0088] 低分辨率质谱(MS)数据通过配备G1312A二元泵和a G1316A TCC(柱温保持在30℃)的Agilent 6320系列LC-MS的光谱仪来测定的,G1329A自动采样器和G1315B DAD检测器应用于分析,ESI源应用于LC-MS光谱仪。

[0089] 低分辨率质谱(MS)数据通过配备G1311A四元泵和G1316A TCC(柱温保持在30℃)的Agilent 6120系列LC-MS的光谱仪来测定的,G1329A自动采样器和G1315D DAD检测器应用于分析,ESI源应用于LC-MS光谱仪。

[0090] 以上两种光谱仪都配备了Agilent Zorbax SB-C18柱,规格为 2.1×30 mm, $5\mu m$ 。注射体积是通过样品浓度来确定;流速为0.6mL/min;HPLC的峰值是通过在210nm和254nm处的UV-Vis波长来记录读取的。流动相为0.1%的甲酸乙腈溶液(相A)和0.1%的甲酸超纯水溶液(相B)。梯度洗脱条件如表1所示:

[0091] 表1

时间(min)	A (CH_3CN , 0.1% $HCOOH$)	B (H_2O , 0.1% $HCOOH$)
0 - 3	5 - 100	95 - 0
3 - 6	100	0
6 - 6.1	100 - 5	0 - 95
6.1 - 8	5	95

[0092]

[0093] 化合物纯化是通过Agilent 1100系列高效液相色谱 (HPLC) 来评价的,其中UV检测在210nm和254nm处,Zorbax SB-C18柱,规格为2.1×30mm,4μm,10分钟,流速为0.6mL/min,5-95%的(0.1%甲酸乙腈溶液)的(0.1%甲酸水溶液),柱温保持在40℃。

[0094] 下面简写词的使用贯穿本发明:

[0095] MeOH, CH₃OH 甲醇

[0096] CH₂Cl₂, DCM 二氯甲烷

[0097] THF 四氢呋喃

[0098] DMF N,N-二甲基甲酰胺

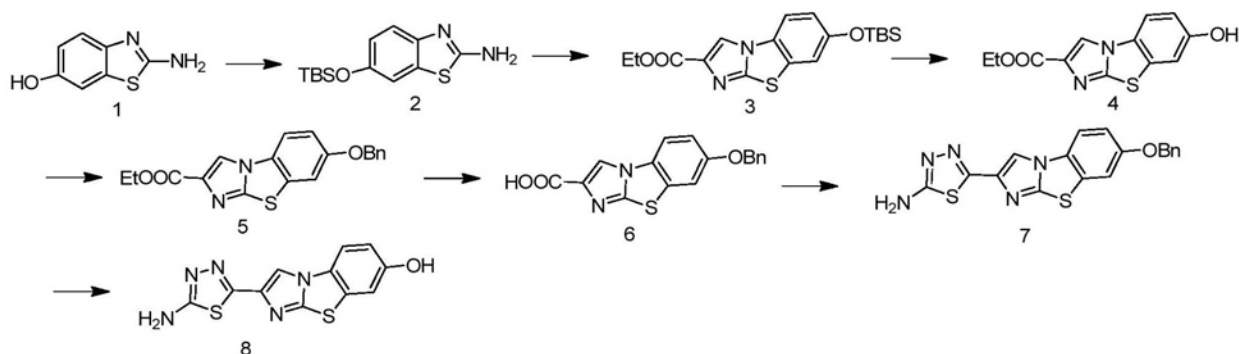
[0099] DMSO 二甲基亚砷

[0100] TBSCl 叔丁基二甲基氯硅烷

[0101] 合成方案

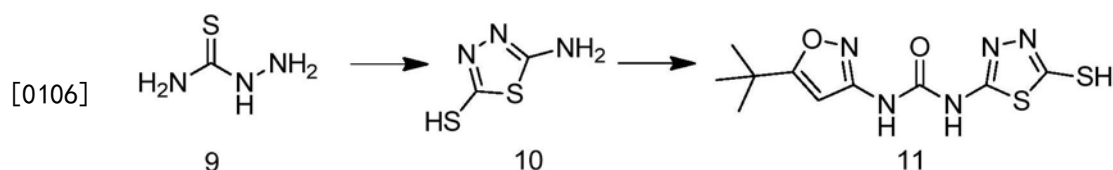
[0102] 中间体8

[0103]



[0104] 本发明化合物8可以通过下列合成方法得到:化合物1通过TBSCl保护得到化合物2,化合物2与乙基3-溴-2-氧代-丙酸乙酯反应成环得到化合物3,化合物3脱保护得到化合物4,在碱性条件下,通过与苄基溴反应得到化合物5,然后再碱性条件下水解得到化合物6,化合物6与氨基硫脲反应得到化合物7,然后通过三溴化硼反应得到化合物8。

[0105] 中间体11

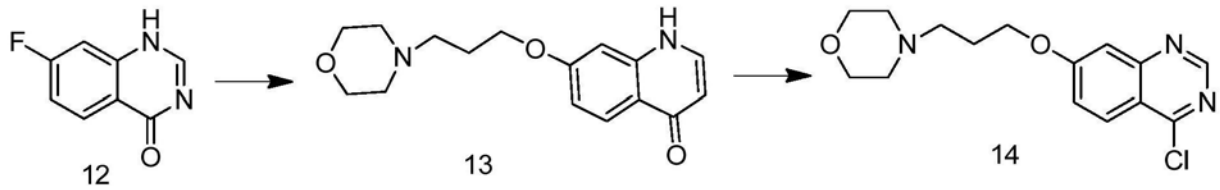


[0107] 本发明化合物11可以通过下列合成方法得到:化合物9与二硫化碳反应得到化合物10,化合物10与苄基(5-(叔丁基)异唑-3-基)氨基甲酸酯在碱性条件下反应得到化合物11。

[0108] 中间体14

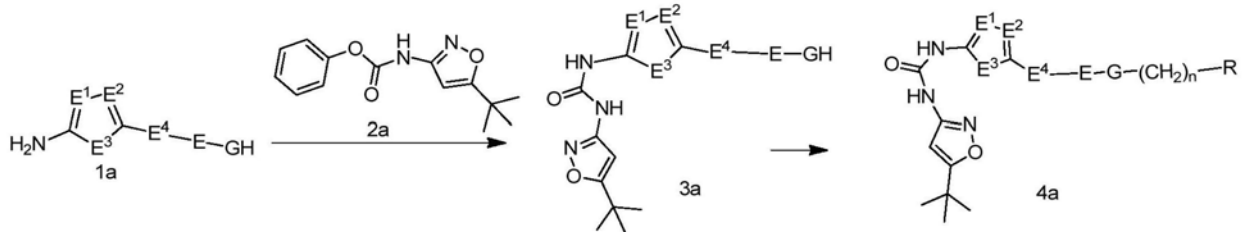
[0109] 本发明化合物14可以通过下列合成方法得到:化合物12与3-(4-吗啉)-1-丙醇反应得到化合物13,化合物13与三氯氧磷反应,经水淬灭后得到化合物14。

[0110]



[0111] 合成方案1

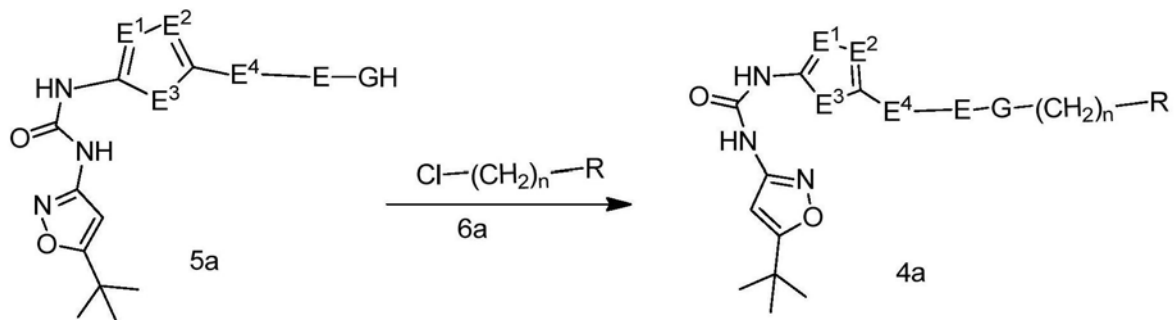
[0112]



[0113] 本发明化合物4a可以通过下列合成方法得到:化合物1a与化合物2a在碱性条件下反应得到化合物3a,化合物3a与 $R(CH_2)_n-Cl$ 反应得到化合物4a。其中, E^1 、 E^2 、 E^3 、 E^4 、E、G、n和R具有如本发明所述的含义。

[0114] 合成方案2

[0115]



[0116] 本发明化合物4a可以通过下列合成方法得到:化合物5a与化合物6a在碱性条件下反应得到化合物4a。其中, E^1 、 E^2 、 E^3 、 E^4 、E、G、n和R具有如本发明所述的含义。

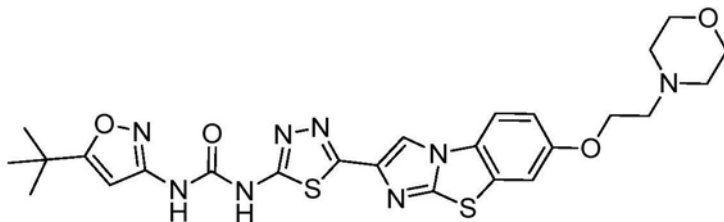
[0117] 下面的实施例可以对本发明做进一步的描述,然而,这些实施例不应作为对本发明的范围的限制。

[0118] 实施例

[0119] 实施例1:

[0120] 1-(5-(叔丁基)异恶唑-3-基)-3-(5-(7-(2-吗啉代乙氧基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)脲

[0121]



[0122] 步骤1) 6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)苯并[d]噻唑-2-胺

[0123] 在氮气保护下,将2-氨基苯并[d]噻唑-6-醇(3.0g,18.0mmol)溶于DMF(25mL),依次加入咪唑(2.5g,36.0mmol)和TBSCl(3.3g,21.7mmol),混合溶液于室温下搅拌反应过夜,减压浓缩,加水(100mL)淬灭反应,乙酸乙酯(500mL)萃取,有机相用水(150mL)洗,饱和氯化钠溶液(100mL)洗,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,柱层析分离(V(乙酸乙酯)/V(石油醚)=1/2),得到白色固体4.5g,收率89%。

[0124] MS-ESI: (ESI, pos. ion) m/z: 281.1 [M+1]⁺

[0125] 步骤2) 乙基7-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-羧酸酯

[0126] 在氮气保护下,将6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)苯并[d]噻唑-2-胺(5.6g,20.0mmol)溶于THF(40mL),滴加乙基3-溴-2-氧代-丙酸乙酯(3.0mL,24mmol),溶液于室温下反应过夜,然后加无水乙醇(20mL),加热回流反应6小时,减压浓缩,直接柱层析分离(V(乙酸乙酯)/V(石油醚)=1/2),得到白色固体6.3g,收率84%。

[0127] MS-ESI: (ESI, pos. ion) m/z: 377.2 [M+1]⁺

[0128] 步骤3) 乙基7-羟基苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-羧酸酯

[0129] 将乙基7-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-羧酸酯(4.7g,12.48mmol)溶于THF(20mL),冷却到0度,滴加四正丁基氟化铵THF溶液(1mol/L,20mL),缓慢恢复到室温搅拌反应30分钟,TLC监测反应已经完全,加饱和氯化铵水溶液(50mL)淬灭反应,乙酸乙酯(400mL)萃取,无水硫酸钠干燥,减压浓缩并且充分干燥后直接用于下一步反应,得到产物2.8g,收率86%。

[0130] MS-ESI: (ESI, pos. ion) m/z: 263.0 [M+1]⁺

[0131] 步骤4) 乙基7-(苄氧基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-羧酸酯

[0132] 将乙基7-羟基苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-羧酸酯(2.15g,8.2mmol)溶于DMF(30mL),依次加入碳酸钾(5.7g,41.2mmol)和苄基溴(2.0mL,16.8mmol),溶液加热到45度搅拌反应2小时,加饱和氯化钠水溶液(100mL)淬灭反应,乙酸乙酯(500mL)萃取,有机相水(100mL)洗,饱和氯化钠水溶液(100mL)洗,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,柱层析分离(V(乙酸乙酯)/V(石油醚)=1/2),得到白色固体2.5g,收率90%。

[0133] MS-ESI: (ESI, pos. ion) m/z: 353.1 [M+1]⁺

[0134] 步骤5) 7-(苄氧基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-羧酸

[0135] 将乙基7-(苄氧基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-羧酸酯(2.5g,7.09mmol)溶于乙醇和水的混合溶剂(1/1,50mL),加入氢氧化钠(0.4g,10mmol),溶液加热回流反应1小时后,TLC监测反应已经完全,减压浓缩,再加水(50mL)稀释,滴加浓盐酸调节溶液的PH=2,乙酸乙酯(500mL)萃取,无水硫酸钠干燥,减压浓缩并且充分干燥后直接用于下一步反应,得到产物2.07g,产率90%。

[0136] MS-ESI: (ESI, pos. ion) m/z: 325.1 [M+1]⁺

[0137] 步骤6) 5-(7-(苄氧基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺

[0138] 将7-(苄氧基)苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-羧酸(880mg,2.7mmol)和氨基硫脲(371mg,4.07mmol)加入到烧瓶中,滴加1,4-二氧六环(50mL)和三氯氧磷(10mL),溶液加热回流反应2小时后,冰水浴冷却,滴加冰水(20mL)淬灭,然后再加热回流反应2小时,冰水浴冷却,滴加氢氧化钠溶液(1mol/L,50mL)调节溶液的PH=10,乙酸乙酯(500mL)萃取,有机相

水(100mL)洗,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,柱层析分离(V(MeOH)/V(DCM)=1/10),得到油状物800mg,收率77.7%。

[0139] MS-ESI: (ESI, pos. ion) m/z: 380.1 [M+1]⁺

[0140] 步骤7) 2-(5-氨基-1,3,4-噻二唑-2-基) 苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-醇

[0141] 将5-(7-(苄氧基) 苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(800mg, 2.1mmol) 溶于无水二氯甲烷(40mL), 冷却到0度, 滴加三溴化硼(10mL), 缓慢恢复到室温搅拌反应5小时, 加甲醇(50mL) 淬灭反应, 减压浓缩并且充分干燥后直接用于下一步反应, 得到产物490mg, 产率80%。

[0142] MS-ESI: (ESI, pos. ion) m/z: 290.0 [M+1]⁺

[0143] 步骤8) 1-(5-(叔丁基) 异恶唑-3-基)-3-(5-(7-羟基苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基) 脲

[0144] 将2-(5-氨基-1,3,4-噻二唑-2-基) 苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-7-醇(490mg, 1.70mmol) 和苯基(5-(叔丁基) 异恶唑-3-基) 氨基甲酸酯(1.05g, 4.1mmol) 溶于无水乙腈(20mL), 滴加三乙胺(2.0mL), 溶液加热回流反应过夜, 减压浓缩, 直接柱层析分离(V(MeOH)/V(DCM)=1/10), 得到油状物542mg, 收率70%。

[0145] MS-ESI: (ESI, pos. ion) m/z: 456.1 [M+1]⁺

[0146] 步骤9) 1-(5-(叔丁基) 异恶唑-3-基)-3-(5-(7-(2-吗啉代乙氧基) 苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基) 脲

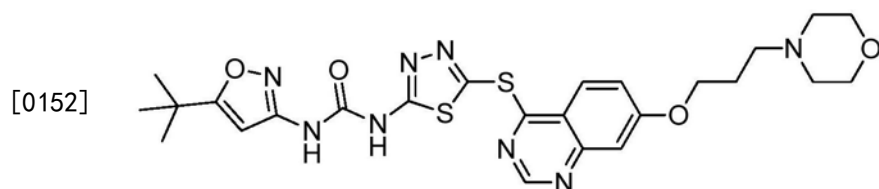
[0147] 将1-(5-(叔丁基) 异恶唑-3-基)-3-(5-(7-羟基苯并[d]咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-基) 脲(542mg, 1.2mmol) 和4-(2-氯乙基) 吗啉(450mg, 3.0mmol) 溶于DMF(20mL), 加入碳酸钾(690mg, 5.0mmol), 溶液加热到45度搅拌反应2小时, 减压浓缩, 直接柱层析分离(V(MeOH)/V(DCM)=1/10), 得到白色固体478mg, 收率70%。

[0148] MS-ESI: (ESI, pos. ion) m/z: 569.2 [M+1]⁺

[0149] ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.58(d, J=9.1Hz, 1H), 7.80(dd, J=8.6Hz, 1H), 7.28(s, 2H), 7.01(d, J=8.8Hz, 2H), 6.62(d, J=6.0Hz, 1H), 4.64-4.42(m, 2H), 3.94-3.92(m, 2H), 3.68-3.65(m, 2H), 2.97-2.95(m, 2H), 2.82-2.50(m, 4H), 1.40(s, 9H)。

[0150] 实施例2:

[0151] 1-[5-(叔丁基) 异恶唑-3-基]-3-{5-[(7-(3-吗啉代丙氧基) 噻唑啉-4-基) 硫基]-1,3,4-噻二唑-2-基} 脲



[0153] 步骤1) 5-氨基-1,3,4-噻二唑-2-硫醇

[0154] 将硫代氨基脲(1.0g, 11.0mmol) 和二硫化碳(4.1g, 55mmol) 溶于40mL DMF中, 溶液于80度下反应3h, TLC检测反应已经完全, 减压浓缩, 直接柱层析分离(V(MeOH)/V(DCM)=1/10), 得到白色固体1.1g, 收率76%。

[0155] MS-ESI: (ESI, pos. ion) m/z: 134.1 [M+1]⁺

[0156] 步骤2) 1-(5-(叔丁基) 异恶唑-3-基)-3-(5-巯基-1,3,4-噻二唑-2-基) 脲

[0157] 将5-氨基-1,3,4-噻二唑-2-硫醇(500mg,3.76mmol)溶解在乙腈(20mL)中,室温下依次加入苯基(5-(叔丁基)异唑-3-基)氨基甲酸酯(1.46g,5.64mmol),搅拌均匀后滴加三乙胺(1.0mL),溶液于85度下反应24小时,减压浓缩,直接柱层析分离(V(MeOH)/V(DCM)=1/20),得到白色固体225mg,收率20.1%。

[0158] MS-ESI: (ESI, pos. ion) m/z: 300.4 [M+1]⁺

[0159] 步骤3) 7-(3-吗啉丙氧基)喹啉-4(1H)-酮

[0160] 将3-(4-吗啉)-1-丙醇(1.33g,9.2mmol)溶于40mL无水DMF中,-10度条件下分批加入氢氧化钠(366mg,30.5mmol),保持该温度条件下继续搅拌0.5小时,再滴加7-氟喹啉-4(1H)-酮(1.0g,6.1mmol)的无水DMF(10mL)溶液,滴加完毕,100度反应10小时,TLC检测反应已经完全,加水(50mL)淬灭反应,减压浓缩,直接柱层析分离(V(MeOH)/V(DCM)=1/20),得到白色固体350mg,收率20.1%。

[0161] MS-ESI: (ESI, pos. ion) m/z: 289.2 [M+1]⁺

[0162] 步骤4) 4-(3-((4-氯喹啉-7-基)氧基)丙基)吗啉

[0163] 将7-(3-吗啉基)喹啉-4(1H)-酮(300mg,1.05mmol),三氯氧磷(874mg,5.75mmol)置于100mL单口瓶中,反应液于100度反应3小时,然后冷却至室温,加水(50mL)淬灭反应,滴加1mol/L氢氧化钠水溶液调节pH=9,二氯甲烷(500mL)萃取,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,柱层析分离(V(MeOH)/V(DCM)=1/20),得到白色固体216mg,收率67%。

[0164] MS-ESI: (ESI, pos. ion) m/z: 308.2 [M+1]⁺

[0165] 步骤4) 1-[5-(叔丁基)异恶唑-3-基]-3-[5-[(7-(3-吗啉代)喹啉-4-基)硫基]-1,3,4-噻二唑-2-基]脒

[0166] 将1-(5-(叔丁基)异恶唑-3-基)-3-(5-巯基-1,3,4-噻二唑-2-基)脒(110.6mg,0.37mmol),4-(3-((4-氯喹啉-7-基)氧基)丙基)吗啉(100mg,0.33mmol)和碳酸钾(136.7mg,1.0mmol)置于100mL单口瓶中,加入20mL乙腈,溶液于85度下反应6小时,TLC检测反应已经完全,过滤,滤液减压浓缩,柱层析分离(V(MeOH)/V(DCM)=1/20),得到白色固体12mg,收率6.4%。

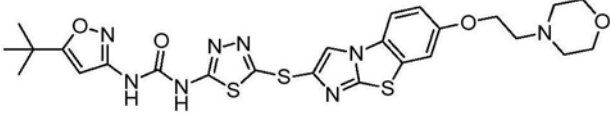
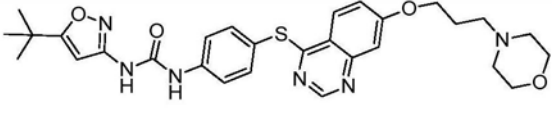
[0167] MS-ESI: (ESI, pos. ion) m/z: 571.3 [M+1]⁺

[0168] ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 10.16 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.15 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.43 (dd, J=11.6, 2.4Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.27 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.68-3.54 (m, 6H), 2.46 (s, 4H), 1.99 (t, J=10.0Hz, 2H), 1.31 (s, 9H) .

[0169] 实施例3-4

[0170] 采用相应的原料,按照合成方法所示的步骤合成实施例3-4:

[0171]

实施例	结构	MS-ESI: (ESI, position) m/z:
3		601.2
4		563.2

[0172] 生物实施例1 MV4-11细胞增殖抑制活性

[0173] 实验方法:

[0174] 细胞实验条件:

[0175]

细胞名称	细胞(个)/孔	孵化时间(h)	完全培养基
MV-4-11	15000	72	IMDM+10%FBS

[0176] 1) 细胞铺板:

[0177] a. 配制完全培养基,充分混匀。

[0178] b. 复苏细胞,传两代左右选择生长状态良好的细胞株。

[0179] c. 将细胞培养瓶从培养箱中取出,核对瓶上标记的细胞名称,培养基类型及细胞代数。

[0180] d. 用移液管将细胞悬液移入离心管中,800-1000rpm的转速离心3-5分钟。

[0181] e. 吸弃离心管中的细胞上清液。

[0182] f. 向离心管中加适当体积的培养基,轻柔吹打使细胞重悬均匀。

[0183] g. 使用Vi-Cell XR细胞计数仪计数。

[0184] h. 将细胞悬液调至合适浓度。

[0185] i. 将细胞悬液加入底透壁白的96孔板中,100微升/孔。标记细胞名称,种板密度,日期等详细信息,将培养板放置于CO₂培养箱中过夜。

[0186] 2) 化合物的准备和添加:

[0187] i) 化合物板的准备(在DMSO中稀释至10个浓度):

[0188] 用DMSO将化合物配制成10mm的储存液,用时稀释成4mm,再用DMSO稀释成0.4mm,以0.4mm为最高浓度,用DMSO逐步3倍稀释,得到10个浓度梯度的化合物。Staurosporine作为阳性对照药。

[0189] ii) 化合物的添加:

[0190] a. 从相应的化合物板中移取0.5U1加入过夜培养的细胞培养板中。

[0191] b. 在37℃培养箱中孵育72小时。

[0192] 3) 检测及分析

[0193] a. 化合物处理72小时后,在倒置显微镜下观察细胞形态,DMSO对照孔中的细胞生长状态正常,未见有污染现象。

[0194] b. 将细胞培养板放置室温中平衡30分钟。

- [0195] c.将细胞活性检测试剂100 μ l/孔加入培养板中。
- [0196] d.在振荡板上混匀2分钟,诱导细胞溶解。
- [0197] e.将96孔板在室温中放置10分钟,使其发光信号稳定。
- [0198] f.粘贴白色的底膜于培养板底部,使用Flexstation3测板(相关设置为:发光,整合时间500ms)。
- [0199] g.记录分析所得的实验结果。
- [0200] 表3本发明代表化合物的体外细胞学抑制活性
- [0201]

实施例编号	MV4-11 (IC ₅₀ , nM)
2	56.8

[0202] 实验结论

[0203] 表3结果显示,本发明的化合物对MV4-11细胞增殖均具有较好的抑制活性。

[0204] 虽然,上文中已经用一般性说明、具体实施方式及试验,对本发明作了详尽的描述,但在本发明基础上,可以对之作一些修改或改进,这对本领域技术人员而言是显而易见的。因此,在不偏离本发明精神的基础上所做的这些修改或改进,均属于本发明要求保护的范围。