



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111138426 B

(45) 授权公告日 2023. 03. 10

(21) 申请号 201811299323.X

(22) 申请日 2018.11.02

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111138426 A

(43) 申请公布日 2020.05.12

(73) 专利权人 安徽中科拓葇药物科学研究有限
公司

地址 230031 安徽省蚌埠市淮上区沫河口
工业园金沱路以西淝河北路以南266
号

(72) 发明人 刘静 刘青松 刘学松 王蓓蕾
陈程 齐紫平 王文超 王俊杰
蒋宗儒 汪文亮 亓爽 王黎

(74) 专利代理机构 北京尚诚知识产权代理有限
公司 11322

专利代理师 龙淳 李巍

(51) Int. Cl.

C07D 417/14 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

(56) 对比文件

US 2018235959 A1, 2018.08.23

WO 2017027400 A1, 2017.02.16

CN 101790526 A, 2010.07.28

CN 103080093 A, 2013.05.01

CN 102958927 A, 2013.03.06

CN 102134234 A, 2011.07.27

CN 101304998 A, 2008.11.12

US 2008182844 A1, 2008.07.31

WO 2010064875 A2, 2010.06.10

CN 102239150 A, 2011.11.09

Margareta Vojtickova et al.. "Ynamide
Click chemistry in development of
triazole VEGFR2 TK modulators". 《European
Journal of Medicinal Chemistry》. 2015, 第
103卷第105-122页.

Beilei Wang et al.. "Discovery of (E)-
N-(4-methyl-5-(3-(2-(pyridin-2-yl) vinyl)-
1H-indazol-6-yl) thiazol-2-yl)-2-(4-
methylpiperazin-1-yl) acetamide (IHMT-TRK-
284) as a novel orally available type II
TRK kinase inhibitor capable of
overcoming multiple resistant mutants".
《European Journal of Medicinal
Chemistry》. 2020, 第207卷第112744号.

审查员 马冲

权利要求书5页 说明书27页 附图2页

(54) 发明名称

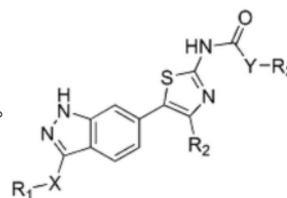
吡唑类激酶抑制剂及其用途

(57) 摘要

本发明涉及一种激酶抑制剂,其包括式(I)
的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物、酯、
酸、代谢物或前药。本发明还涉及包括该激酶抑
制剂的药物组合物,以及使用这些化合物和组合
物来抑制细胞或受试者的cKIT(特别是突变型
cKIT/T670I)、FLT3(包括突变型FLT3-ITD)、
PDGFR α 、PDGFR β 、和/或VEGFR2激酶活性,并且/
或者在受试者中预防或治疗cKIT(特别是突变型

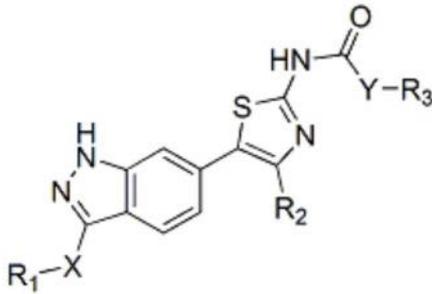
cKIT/T670I)、FLT3(包括突变型FLT3-ITD)、
PDGFR α 、PDGFR β 、和/或VEGFR2活性相关病症的

用途和方法。



式(I)

1. 一种激酶抑制剂,其包括式(I)的化合物或其药学可接受的盐,



式 (I)

其中,

X为 $-(CH=CH)_m-$, 其中m为0或1;

Y选自 $-NH-$ 或 $-(CH_2)_n-$, 其中n为0-3的整数;

R_1 选自任选地被1-3个独立的 R_4 基团取代的苯基、任选地被1-3个独立的 R_4 基团取代的吡啶基、任选地被1-3个独立的 R_4 基团取代的吡唑基、和任选地被1-3个独立的 R_4 基团取代的嘧啶基;

R_2 选自氢和 C_{1-6} 烷基;

R_3 选自任选地被1-2个独立的 R_5 基团取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基、以及任选地被1-3个独立的 R_4 基团取代的苯基、任选地被1-3个独立的 R_4 基团取代的萘基、任选地被1-3个独立的 R_4 基团取代的吡啶基、任选地被1-3个独立的 R_4 基团取代的哌嗪基、和任选地被1-3个独立的 R_4 基团取代的哌啶基;

R_4 独立地选自卤素、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-6} 烷酰胺基、(4-甲基哌嗪-1-基)甲基、吗啉甲基、吗啉基、4-甲基哌嗪-1-基、4-哌啶基、和4-四氢吡喃基;

R_5 独立地选自氨基、羟基、和 C_{1-6} 烷硫基。

2. 根据权利要求1所述的激酶抑制剂,其中X为 $-(CH=CH)-$ 。

3. 根据权利要求1所述的激酶抑制剂,其中Y为直接键或 $-CH_2-$ 。

4. 根据权利要求1所述的激酶抑制剂,其中 R_1 选自任选地被1-3个独立的 R_4 基团取代的苯基、吡啶基、吡唑基、和嘧啶基,其中 R_4 独立地选自卤素、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、和(4-甲基哌嗪-1-基)甲基;

5. 根据权利要求4所述的激酶抑制剂,其中 R_1 选自任选地被甲基、氨基或卤素取代的苯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡唑基、和5-嘧啶基。

6. 根据权利要求1所述的激酶抑制剂,其中 R_2 为氢或甲基。

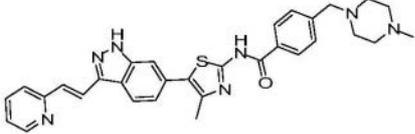
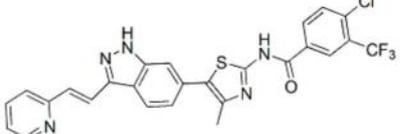
7. 根据权利要求1所述的激酶抑制剂,其中 R_3 选自任选地被1-2个独立的 R_5 基团取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基、以及任选地被1-3个独立的 R_4 基团取代的苯基、萘基、吡啶基、哌嗪基、和哌啶基,其中 R_4 独立地选自卤素、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、和(4-甲基哌嗪-1-基)甲基, R_5 独立地选自氨基、羟基、和甲硫基。

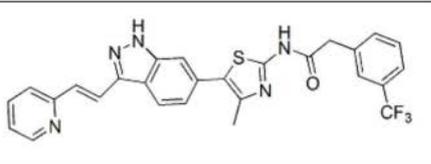
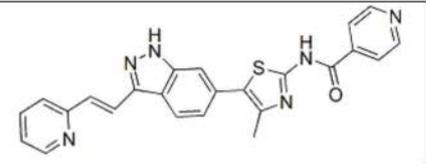
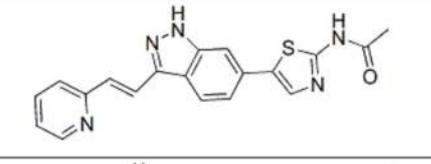
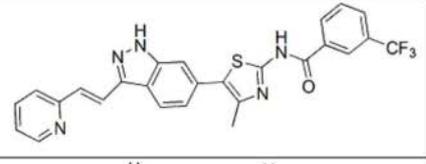
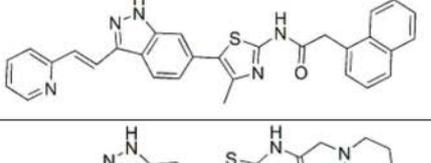
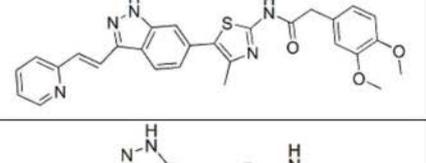
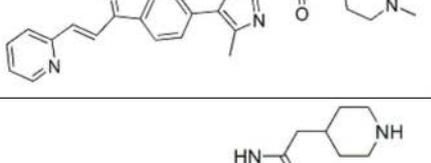
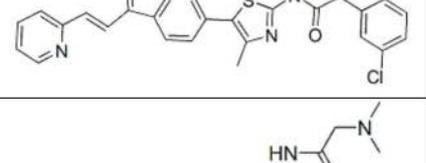
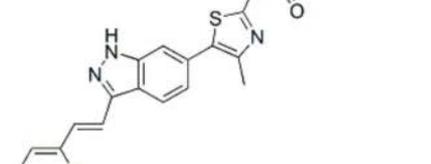
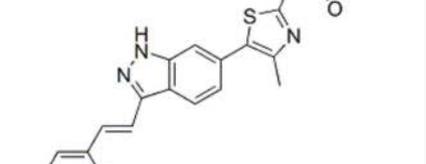
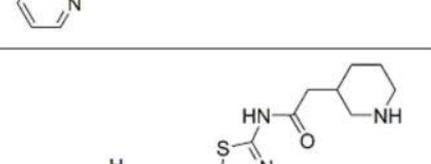
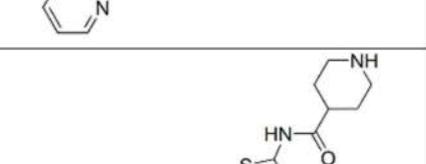
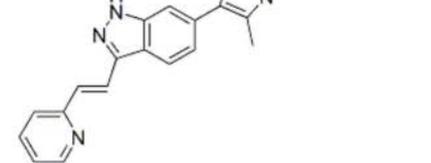
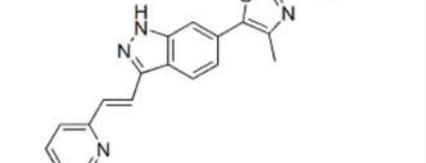
8. 根据权利要求7所述的激酶抑制剂,其中 R_3 选自任选地被氨基、羟基、或甲硫基取代的 C_{1-6} 烷基、二甲氨基、任选地被甲基取代的N-哌嗪基、任选地被卤素、三氟甲基、或甲氧基取代的苯基、萘基、4-吡啶基、3-哌啶基、和任选地被甲基取代的4-哌啶基。

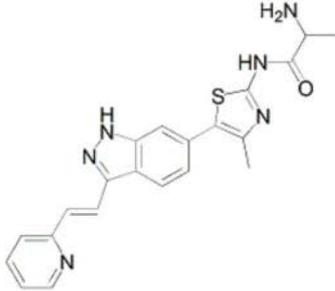
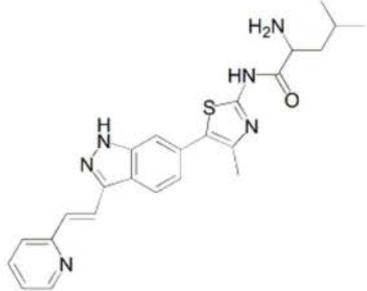
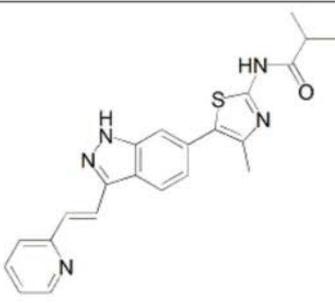
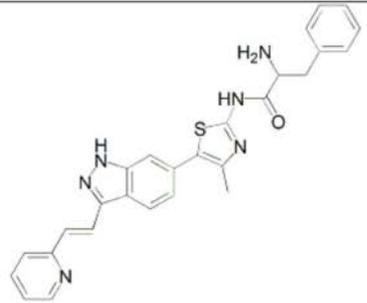
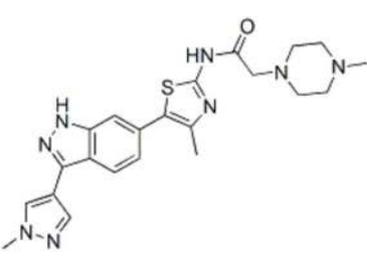
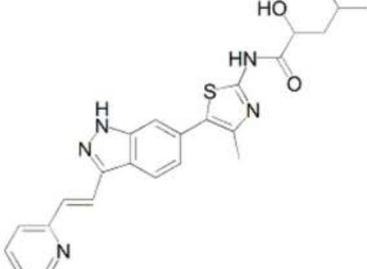
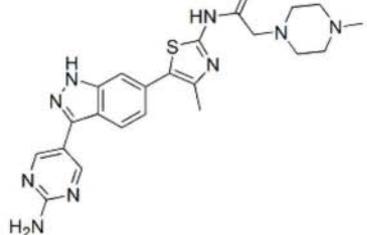
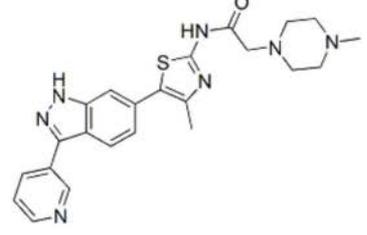
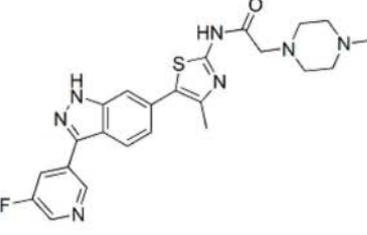
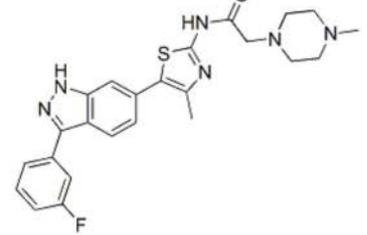
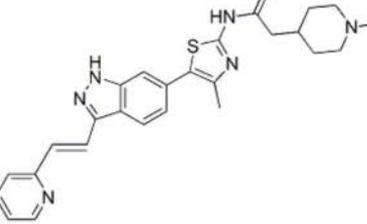
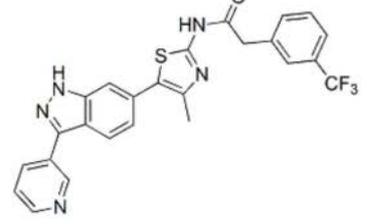
9. 根据权利要求1所述的激酶抑制剂,其中当Y为直接键时, R_3 选自任选地被氨基、羟基、

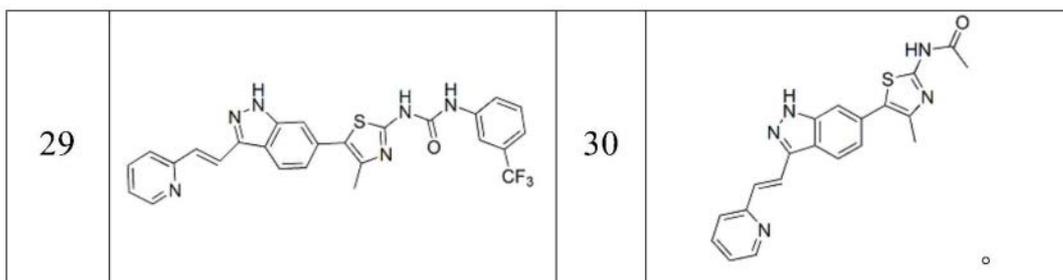
或甲硫基取代的C₁₋₆烷基、和4-吡啶基；当Y为-CH₂-时，R₃选自任选地被甲氧基取代的苯基、任选地被甲基取代的N-哌嗪基、和任选地被甲基取代的4-哌啶基。

10. 根据权利要求1所述的激酶抑制剂，其中所述化合物选自，

编号	化合物结构	编号	化合物结构
1		2	

3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	

17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	



11. 一种药物组合物,其包括如权利要求1-10中任一项所述的激酶抑制剂,以及药学上可接受的载体或赋形剂,以及任选的其它治疗剂。

12. 如权利要求1-10中任一项所述的激酶抑制剂在制备用于抑制cKIT、FLT3、PDGFR α 、PDGFR β 、和/或VEGFR2激酶活性的药物中的用途。

13. 如权利要求1-10中任一项所述的激酶抑制剂在制备用于抑制突变型cKIT/T670I激酶活性的药物中的用途。

14. 如权利要求1-10中任一项所述的激酶抑制剂在制备用于治疗或预防cKIT、FLT3、PDGFR α 、PDGFR β 、和/或VEGFR2活性相关病、障碍或病症的药物中的用途。

15. 如权利要求1-10中任一项所述的激酶抑制剂在制备用于治疗或预防突变型cKIT/T670I活性相关病、障碍或病症的药物中的用途。

16. 如权利要求15所述的用途,其中所述疾病、障碍或病症为cKIT-T670I突变型的胃肠道间质瘤。

吡唑类激酶抑制剂及其用途

技术领域

[0001] 本申请涉及一种激酶抑制剂、以及使用这样的激酶抑制剂抑制激酶活性的方法和用途。更具体地,本发明涉及能够抑制cKIT(特别是突变型cKIT/T670I)、FLT3(包括突变型FLT3-ITD)、PDGFR α 、PDGFR β 、和/或VEGFR2激酶活性的抑制剂。

背景技术

[0002] 胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumors,GIST)是胃肠道最常见的间叶源性肿瘤。GIST的发病率约为1/10万~2/10万,占全部消化道肿瘤的1-3%。该病多见于中老年人,发病的中位年龄为50~65岁,40岁以前少见,但在儿童中也有报道。目前认为GIST是一种具有潜在恶性行为的肿瘤,其生物学行为难以预测。GIST可发生于消化道任何部位,最为常见的是胃(60%~70%),其次为小肠(20%~30%),在食管、结肠、直肠发生率不足10%,也可发生于网膜和肠系膜。

[0003] 根据临床研究,胃肠间质瘤的发病机制根据其基因分子分型可分为三类:cKIT突变型(80-85%)、PDGFR α 突变型(5-10%)和cKIT野生型GISTs(10%)。胃肠间质瘤的发病机制与cKIT蛋白(CD117)信号通路的激活有关。原癌基因cKIT是从猫科纤维肉瘤病毒中分离出的vKIT基因的同源物,它位于人体4号染色体(4q12-13)上,长约90kb,由21个外显子、20个内显子组成,在进化过程中高度保守。cKIT蛋白是一种位于细胞膜上的受体酪氨酸激酶(Receptor Tyrosine Kinase,RTK),相对分子质量为145000,按其细胞表面抗原决定簇被命名为CD117。cKIT蛋白属于第三型RTK家族,由含有5个免疫球蛋白样结构域(D1~D5)、1个跨膜结构域以及1个含有近膜结构域(JMD)和酪氨酸激酶(TK)结构域的胞质区构成。TK结构域又分为三磷酸腺苷(adenosine triphosphate,ATP)结构域(TK1)和磷酸转移酶(phosphotransferase)结构域(TK2)。配体干细胞因子SCF(stem cell factor)与胞外结构域结合形成二聚体,导致胞质区TK结构域内酪氨酸自身磷酸化,进一步引起下游各种效应的自磷酸化,完成各种信号的传递。主要的信号通路有PI3K信号通路、JAK-STAT信号通路、Ras-Erk信号通路、Src家族激酶信号通路以及PLC信号通路等,最终促进细胞的增生、分裂以及组织的生长、存活。

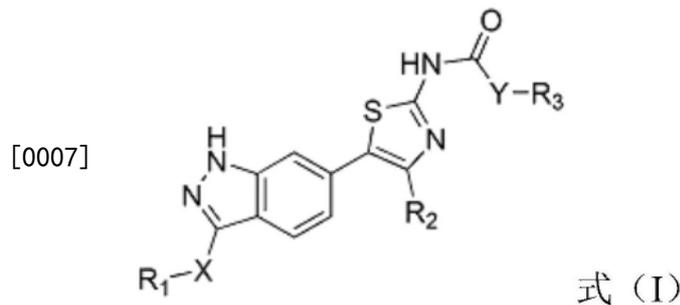
[0004] 目前,手术作为传统的外科治疗手段仍是治疗胃肠间质瘤最主要的方法,而近年来兴起的靶向药物则开启了治疗GIST的一个新的阶段。到目前为止临床上用于治疗GIST的cKIT激酶抑制剂主要有诺华公司的伊马替尼Imatinib(cKIT/BCR-ABL/PDGFR)和辉瑞公司的舒尼替尼Sunitinib(cKIT/BCR-ABL/PDGFR/VEGFR2/FLT3)。Imatinib是第一个用于治疗GIST的II型激酶抑制剂,Sunitinib是于2006年获得FDA批准的I型cKIT激酶抑制剂。此外具有cKIT活性的II型激酶抑制剂还有瑞格菲尼Regorafenib、尼罗替尼Nilotinib、马赛替尼Mastinib、索拉非尼Sorafenib等。这些小分子抑制剂均为多靶点抑制剂,其中Nilotinib和Mastinib不能克服T670I突变。拜耳公司研发的两个具有cKIT活性的小分子抑制剂Regorafenib和Sorafenib虽然对cKIT-T670I突变具有一定活性,但是二者均为多靶点抑制剂,除了对cKIT有作用,还对FLT3/PDGFR/FGFR/VEGFR2/RET/RAF等多种激酶有较强的作用。

阿西替尼Axitinib是由辉瑞公司研发的多靶点小分子抑制剂,同时具有cKIT、BCR-ABL、VEGFR2等激酶的抑制活性。此外,普纳替尼Ponatinib也有对cKIT激酶也有很强的抑制活性,同时它还可以克服cKIT-T670I突变产生的耐药,但它是ABL/PDGFR/RET/CSF1R/FGFR/VEGFR/FGFR/RET等多种激酶的多靶点抑制剂。

[0005] 本发明主要是发现一种结构全新的针对Imatinib耐药突变cKIT-T670I有很强抑制作用的抑制剂。

发明内容

[0006] 本发明提供一种选择性的激酶抑制剂,包括式(I)的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物、酯、酸、代谢物或前药:



[0008] 其中,

[0009] X为 $-(CH=CH)_m-$,其中m为0或1;

[0010] Y选自 $-NH-$ 或 $-(CH_2)_n-$,其中n为0-3的整数;

[0011] R_1 选自任选地被1-3个独立的 R_4 基团取代的苯基、任选地被1-3个独立的 R_4 基团取代的吡啶基、任选地被1-3个独立的 R_4 基团取代的吡唑基、和任选地被1-3个独立的 R_4 基团取代的嘧啶基;

[0012] R_2 选自氢和 C_{1-6} 烷基;

[0013] R_3 选自任选地被1-2个独立的 R_5 基团取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基、以及任选地被1-3个独立的 R_4 基团取代的苯基、任选地被1-3个独立的 R_4 基团取代的萘基、任选地被1-3个独立的 R_4 基团取代的吡啶基、任选地被1-3个独立的 R_4 基团取代的哌嗪基、和任选地被1-3个独立的 R_4 基团取代的哌啶基;

[0014] R_4 独立地选自卤素、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-6} 烷酰胺基、(4-甲基哌嗪-1-基)甲基、吗啉甲基、吗啉基、4-甲基哌嗪-1-基、4-哌啶基、和4-四氢吡喃基;

[0015] R_5 独立地选自氨基、羟基、和 C_{1-6} 烷硫基。

[0016] 在优选的实施方式中,X为 $-(CH=CH)-$ 。

[0017] 在另一优选的实施方式中,Y为直接键或 $-CH_2-$ 。

[0018] 在另外优选的实施方式中, R_1 选自任选地被1-3个独立的 R_4 基团取代的苯基、吡啶基、吡唑基、和嘧啶基,其中 R_4 独立地选自卤素、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、和(4-甲基哌嗪-1-基)甲基; R_1 更优选为任选地被甲基、氨基或卤素取代的苯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡唑基、和5-嘧啶基; R_1 特别优选为2-吡啶基。

[0019] 在另外优选的实施方式中, R_2 为氢或甲基。

[0020] 在另外优选的实施方式中, R_3 选自任选地被1-2个独立的 R_5 基团取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基、以及任选地被1-3个独立的 R_4 基团取代的苯基、萘基、吡啶基、哌嗪基、和哌啶基, 其中 R_4 独立地选自卤素、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、和(4-甲基哌嗪-1-基)甲基, R_5 独立地选自氨基、羟基、和甲硫基; R_3 更优选为任选地被氨基、羟基、或甲硫基取代的 C_{1-6} 烷基、二甲氨基、任选地被甲基取代的N-哌嗪基、任选地被卤素、三氟甲基、或甲氧基取代的苯基、萘基、4-吡啶基、3-哌啶基、和任选地被甲基取代的4-哌啶基; R_3 特别优选为甲基、2-丙基、1-氨基-3-甲硫基-丙基、1-氨基-3-甲基-丁基、甲基取代的N-哌嗪基、甲氧基取代的苯基、4-吡啶基、或4-哌啶基。

[0021] 在特别优选的实施方式中, 当Y为直接键时, R_3 选自任选地被氨基、羟基、或甲硫基取代的 C_{1-6} 烷基、和4-吡啶基; 当Y为 $-CH_2-$ 时, R_3 选自任选地被甲氧基取代的苯基、任选地被甲基取代的N-哌嗪基、和任选地被甲基取代的4-哌啶基。

[0022] 在另一方面, 本发明还涉及一种药物组合物, 其包括本发明的激酶抑制剂, 以及药学上可接受的载体或赋形剂, 以及任选的其它治疗剂。

[0023] 在其他方面, 本发明还涉及采用激酶抑制剂或包括其的药物组合物降低或抑制细胞或受试者的cKIT (特别是突变型cKIT/T670I)、FLT3 (包括突变型FLT3-ITD)、PDGFR α 、PDGFR β 、和/或VEGFR2激酶活性的方法和用途。

[0024] 在又一方面, 本发明还涉及采用激酶抑制剂或包括其的药物组合物在受试者中预防或治疗cKIT (特别是突变型cKIT/T670I)、FLT3 (包括突变型FLT3-ITD)、PDGFR α 、PDGFR β 、和/或VEGFR2活性相关病症的方法和用途。

附图说明

[0025] 图1a示出化合物9和舒尼替尼在tel-cKIT/T670I-BaF3细胞肿瘤移植小鼠模型中给药后对小鼠体重的影响; 图1b示出化合物9和舒尼替尼在tel-cKIT/T670I-BaF3细胞肿瘤移植小鼠模型中的肿瘤抑制效果。

[0026] 图2a示出化合物9和舒尼替尼在GIST-T1-T670I细胞肿瘤移植小鼠模型中给药后对小鼠体重的影响; 图2b示出化合物9和舒尼替尼在GIST-T1-T670I细胞肿瘤移植小鼠模型中的肿瘤抑制效果。

具体实施方式

[0027] 术语

[0028] 除非另外定义, 所有本文使用的科技术语都具有与要求保护的主体所属领域的技术人员一般理解相同的含义。

[0029] 除非另有说明, 本发明采用本领域技术范围内的质谱、NMR、HPLC、蛋白质化学、生物化学、重组DNA技术和药理学等常规方法。除非提供具体的定义, 否则与本文描述的分析化学、合成有机化学、以及医学和药物化学等化学上相关的命名和实验室操作和技术, 是本领域技术人员已知的。一般而言, 前述技术和步骤可以通过本领域众所周知的和在各种一般文献和更具体文献中描述的常规方法来实施, 这些文献在本说明书中被引用和讨论。

[0030] 术语“烷基”是指脂肪族烃基团, 可以是支链或直链的烷基。根据结构, 烷基可以是单价基团或双价基团 (即亚烷基)。在本发明中, 烷基优选是具有1-8个碳原子的烷基, 更优

选具有1-6个碳原子的“低级烷基”，甚至更优选具有1-4个碳原子的烷基。典型的烷基包括但不限于甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基等。应理解，本文提到的“烷基”包括可能存在的所有构型和构象的该烷基，例如本文提到的“丙基”包括正丙基和异丙基，“丁基”包括正丁基、异丁基和叔丁基，“戊基”包括正戊基、异丙基、新戊基、叔戊基、和戊-3-基等。

[0031] 术语“烷氧基”是指-O-烷基，其中烷基如本文中定义。典型的烷氧基包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基等。

[0032] 术语“烷氧基烷基”是指本文定义的烷基被本文定义的烷氧基取代。

[0033] 术语“环烷基”是指单环或多环基，其仅含有碳和氢。环烷基包括具有3-12个环原子的基团。根据结构，环烷基可以是单价基团或双价基团（例如亚环烷基）。在本发明中，环烷基优选是具有3-8个碳原子的环烷基，更优选具有3-6个碳原子的“低级环烷基”。环烷基的例子包括但不限于，环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和金刚烷基。

[0034] 术语“烷基（环烷基）”或“环烷基烷基”是指本文定义的烷基被本文定义环烷基取代。非限制性的环烷基烷基包括环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基等。

[0035] 术语“芳香基”是指平面环具有离域的 π 电子系统并且含有 $4n+2$ 个 π 电子，其中 n 是整数。芳香基环可以由五、六、七、八、九或多于九个原子构成。芳香基可以是任选取代的。术语“芳香基”包括碳环芳基（例如苯基）和杂环芳基（或“杂芳基”或“杂芳香基”）基团（例如吡啶）。该术语包括单环或稠环多环（即共用相邻的碳原子对的环）基团。

[0036] 本文使用的术语“芳基”是指芳香基环中每一个构成环的原子都是碳原子。芳基环可以由五、六、七、八、九或多于九个原子构成。芳基可以是任选取代的。芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、菲基、蒽基、芴基和茚基。根据结构，芳基可以是单价基团或双价基团（即亚芳基）。

[0037] 术语“芳氧基”是指-O-芳基，其中芳基如本文中定义。

[0038] 术语“杂芳基”是指芳基中包括一个或多个选自氮、氧和硫的环杂原子。含N“杂芳基”部分是指芳香基中环上至少有一个骨架原子是氮原子。根据结构，杂芳基可以是单价基团或双价基团（即亚杂芳基）。杂芳基的实例包括但不限于吡啶基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、吡咯基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、吲唑基、吲嗪基、酞嗪基、哒嗪基、异吲哚基、蝶啶基、嘌呤基、噁二唑基、噻二唑基、呋咱基、苯并呋咱基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、萘啶基和呋喃并吡啶基等。

[0039] 术语“烷基（芳基）”或“芳烷基”是指本文定义的烷基被本文定义的芳基取代。非限制性的烷基（芳基）包括苄基、苯乙基等。

[0040] 术语“烷基（杂芳基）”或“杂芳基烷基”是指本文定义的烷基被本文定义的杂芳基取代。

[0041] 本文使用的术语“杂烷基”是指本文定义的烷基中的一个或多个骨架链原子是杂原子，例如氧、氮、硫、硅、磷或它们的组合。所述杂原子（一个或多个）可以位于杂烷基内部的任意位置或在杂烷基与分子的其余部分相连的位置。

[0042] 本文使用的术语“杂环烷基”或“杂环基”是指非芳香基环中一个或多个构成环的原子是选自氮、氧和硫的杂原子。杂环烷基环可以由三、四、五、六、七、八、九或多于九个原

子构成。杂环烷基环可以是任选取代的。杂环烷基的实例包括但不限于内酰胺、内酯、环亚胺、环硫代亚胺、环氨基甲酸酯、四氢噻喃、4H-吡喃、四氢吡喃、哌啶、1,3-二噁英、1,3-二噁烷、1,4-二噁英、1,4-二噁烷、哌嗪、1,3-氧硫杂环己烷、1,4-氧硫杂环己二烯、1,4-氧硫杂环己烷、四氢-1,4-噻嗪、2H-1,2-噻嗪、马来酰亚胺、琥珀酰亚胺、巴比妥酸、硫代巴比妥酸、二氧代哌嗪、乙内酰脲、二氢尿嘧啶、吗啉、三噁烷、六氢-1,3,5-三嗪、四氢噻吩、四氢呋喃、吡咯啉、吡咯烷、咪唑烷，吡咯烷酮、吡唑啉、吡唑烷、咪唑啉、咪唑烷、1,3-二氧杂环戊烯、1,3-二氧杂环戊烷、1,3-二硫杂环戊烯、1,3-二硫杂环戊烷、异噁唑啉、异噁唑烷、噁唑啉、噁唑烷、噁唑烷酮、噁唑啉、噁唑烷和1,3-氧硫杂环戊烷。根据结构，杂环烷基可以是单价基团或双价基团(即亚杂环烷基)。

[0043] 术语“烷基(杂环烷基)”或“杂环烷基烷基”是指本文定义的烷基被本文定义的杂环烷基取代。

[0044] 术语“烷氧基(杂环烷基)”或“杂环烷基烷氧基”是指本文定义的烷氧基被本文定义的杂环烷基取代。

[0045] 术语“卤”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

[0046] 术语“卤代烷基”、“卤代烷氧基”和“卤代杂烷基”包括烷基、烷氧基或杂烷基的结构，其中至少一个氢被卤原子置换。在某些实施方式中，如果两个或更多氢原子被卤原子置换，所述卤原子彼此相同或不同。

[0047] 术语“羟基”是指-OH基团。

[0048] 术语“氰基”是指-CN基团。

[0049] 术语“酯基”是指具有式-COOR的化学部分，其中R选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基(通过环碳连接)和杂环基(通过环碳连接)。

[0050] 术语“氨基”是指-NH₂基团。

[0051] 术语“氨酰基”是指-CO-NH₂基团。

[0052] 术语“酰胺基”或“酰氨基”是指-NR-CO-R'，其中R和R'各自独立地为氢或烷基。

[0053] 术语“烷基氨基”是指进一步被一个或两个烷基取代的氨基取代基，具体是指基团-NRR'，其中R和R'各自独立地选自氢或低级烷基，条件是-NRR'不是-NH₂。“烷基氨基”包括其中-NH₂的氮连接至少一个烷基基团的化合物的基团。烷基氨基基团的例子包括但不限于，甲基氨基、乙基氨基等。“二烷基氨基”包括其中-NH₂的氮连接至少两个其它烷基基团的基团。二烷基氨基基团的例子包括但不限于，二甲基氨基、二乙基氨基等。

[0054] 术语“芳基氨基”和“二芳基氨基”是指进一步被一个或两个芳基取代的氨基取代基，具体是指基团-NRR'，其中R和R'各自独立地选自氢、低级烷基、或芳基，其中N分别连接至少一个或两个芳基基团。

[0055] 术语“环烷基氨基”是指进一步被一个或两个本文所定义的环境基取代的氨基取代基。

[0056] 术语“杂烷基氨基”是指进一步被一个或两个本文所定义的杂烷基取代的氨基取代基。

[0057] 本文的术语“芳烷基氨基”是指其中R是低级芳烷基且R'是氢、低级烷基、芳基或低级芳烷基的基团-NRR'。

[0058] 术语“杂芳基氨基”是指进一步被一个或两个本文所定义的杂芳基取代的氨基取

代基。

[0059] 术语“杂环烷基氨基”是指本文定义的氨基被本文定义的杂环烷基取代。

[0060] 术语“烷基氨基烷基”是指本文定义的烷基被本文定义的烷基氨基取代。

[0061] 术语“氨基烷基”是指进一步被一个或多个氨基取代的烷基取代基。

[0062] 术语“氨基烷氧基”是指进一步被一个或多个氨基取代的烷氧基取代基。

[0063] 术语“羟烷基”或“羟基烷基”是指进一步被一个或多个羟基取代的烷基取代基。

[0064] 术语“氰基烷基”是指进一步被一个或多个氰基取代的烷基取代基。

[0065] 术语“酰基”是指有机或无机含氧酸去掉羟基后剩下的一价原子团,通式为R-M(O)-,其中M通常为C。

[0066] 术语“羰基”是由碳和氧两种原子通过双键连接而成的有机官能团(C=O)。

[0067] 术语“烷酰基”或“烷基羰基”是指进一步被一个烷基取代的羰基。典型的烷酰基包括但不限于乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基、己酰基等。

[0068] 术语“芳基羰基”是指本文定义的羰基被本文定义的芳基取代。

[0069] 术语“烷氧基羰基”是指进一步被一个烷氧基取代的羰基。

[0070] 术语“杂环烷基羰基”是指进一步被一个杂环烷基取代的羰基。

[0071] 术语“烷基氨基羰基”、“环烷基氨基羰基”、“芳基氨基羰基”、“芳烷基氨基羰基”、“杂芳基氨基羰基”分别是指本文定义的羰基分别被本文定义的烷基氨基、环烷基氨基、芳基氨基、芳烷基氨基、或杂芳基氨基取代。

[0072] 术语“烷基羰基烷基”或“烷酰基烷基”是指进一步被一个烷基羰基取代的烷基。

[0073] 术语“烷基羰基烷氧基”或“烷酰基烷氧基”是指进一步被一个烷基羰基取代的烷氧基。

[0074] 术语“杂环烷基羰基烷基”是指进一步被一个杂环烷基羰基取代的烷基。

[0075] 术语“巯基”是指-SH基团。术语“烷硫基”是指本文所定义的巯基被本文所定义的烷基取代。

[0076] 术语“砷基”或“磺酰基”是指磺酸失去羟基后的官能团,具体是指-S(=O)₂-基团。

[0077] 术语“亚砷基”或“亚磺酰基”是指-S(=O)-。

[0078] 术语“氨基砷基”或“氨基磺酰基”是指-S(=O)₂-NH₂基团。

[0079] 术语“烷基亚砷基”或“烷基亚磺酰基”是指-S(=O)-R,其中R为烷基。

[0080] 术语“烷基砷基”或“烷基磺酰基”是指-S(=O)₂-R,其中R为烷基。

[0081] 术语“烷基氨基砷基”是指本文定义的砷基被本文定义的烷基氨基取代。

[0082] 术语“烷基砷基氨基”或“环烷基砷基氨基”是指本文定义的氨基被本文定义的烷基砷基或环烷基砷基取代。

[0083] 术语“环烷基砷基”和“环烷基磺酰基”是指-S(=O)₂-R,其中R为环烷基。

[0084] 术语“烷基磺酰胺基”和“环烷基磺酰胺基”是指-NH-S(=O)₂-R,其中R分别为烷基和环烷基。

[0085] 术语“季铵基”是指-N⁺RR'R",其中R、R'和R"各自独立地选自具有1-8个碳原子的烷基。

[0086] 术语“任选”指后面描述的一个或多个事件可以发生或不发生,并且包括发生的事件和不发生的事件两者。术语“任选取代的”或“取代的”是指所提及的基团可以被一个

或多个额外的基团取代,所述额外的基团各自并且独立地选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、羟基、烷氧基、氰基、卤素、酰胺基、硝基、卤代烷基、氨基、甲磺酰基、烷基羰基、烷氧基羰基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、氨酰基、氨基保护基等。其中,氨基保护基优选选自新戊酰基、叔丁氧羰基、苄氧羰基、9-芴甲氧羰基、苄基、对甲氧苄基、烯丙氧羰基、和三氟乙酰基等。

[0087] 本文使用的术语“酪氨酸蛋白激酶 (tyrosine protein kinase,TPK)”是一类催化ATP上 γ -磷酸转移到蛋白酪氨酸残基上的激酶,能催化多种底物蛋白质酪氨酸残基磷酸化,在细胞生长、增殖、分化中具有重要作用。

[0088] 本文使用的术语激酶的“抑制”、“抑制的”或“抑制剂”,是指磷酸转移酶活性被抑制。

[0089] 本文公开的化合物的“代谢物”是当该化合物被代谢时形成的化合物的衍生物。术语“活性代谢物”是指当该化合物被代谢时形成的化合物的生物活性衍生物。本文使用的术语“被代谢”,是指特定物质被生物体改变的过程总和(包括但不限于水解反应和由酶催化的反应,例如氧化反应)。因此,酶可以产生特定的结构转变为化合物。例如,细胞色素P450催化各种氧化和还原反应,同时二磷酸葡萄糖苷酸基转移酶催化活化的葡萄糖醛酸分子至芳香醇、脂肪族醇、羧酸、胺和游离的巯基的转化。新陈代谢的进一步的信息可以从《The Pharmacological Basis of Therapeutics》,第九版,McGraw-Hill(1996)获得。本文公开的化合物的代谢物可以通过将化合物给予宿主并分析来自该宿主的组织样品、或通过将化合物与肝细胞在体外孵育并且分析所得化合物来鉴别。这两种方法都是本领域已知的。在一些实施方式中,化合物的代谢物是通过氧化过程形成并与相应的含羟基化合物对应。在一些实施方式中,化合物被代谢为药物活性代谢物。本文使用的术语“调节”,是指直接或间接与靶标相互作用,以改变靶标的活性,仅仅举例来说,包括增强靶标的活性、抑制靶标的活性、限制靶标的活性或者延长靶标的活性。

[0090] 本文使用的术语“靶蛋白”是指能被选择性结合化合物所结合的蛋白质分子或部分蛋白质。在某些实施方式中,靶蛋白是酪氨酸激酶KIT(野生型或各种突变或其组合)、ABL(野生型或各种突变或其组合)、EGFR(野生型或各种突变或其组合)、FLT3(野生型或各种突变或其组合)、VEGFR2(野生型或各种突变或其组合)、RET(野生型或各种突变或其组合)、PDGFR α (野生型或各种突变或其组合)、PDGFR β (野生型或各种突变或其组合)、BCR/ABL(野生型或各种突变或其组合)、FGFR1(野生型或各种突变或其组合)、FGFR2(野生型或各种突变或其组合)、FGFR3(野生型或各种突变或其组合)、FGFR4(野生型或各种突变或其组合)。

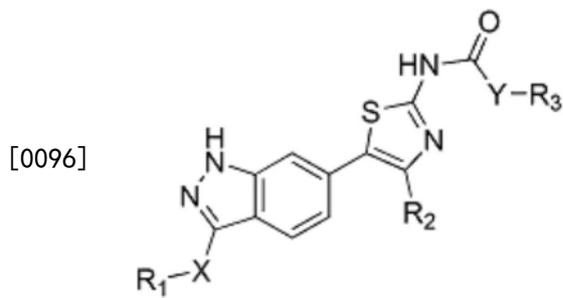
[0091] 本文使用的 IC_{50} 是指在测量这样的效应的分析中获得最大效应的50%抑制的特定测试化合物的量、浓度或剂量。

[0092] 本文使用的 EC_{50} 是指测定化合物的剂量、浓度或量,其引起特定测定化合物诱导、刺激或加强的特定反应的50%的最大表达的剂量依赖反应。

[0093] 本文使用的 GI_{50} 是指使50%细胞生长被抑制所需的药物浓度,即药物使50%细胞(如癌细胞)的生长得到抑制或控制时的药物浓度。

[0094] 本发明新型的激酶抑制剂

[0095] 本发明提供一种新型的激酶抑制剂,包括式(I)的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物、酯、酸、代谢物或前体药物,



[0097] 其中,

[0098] X为 $-(\text{CH}=\text{CH})_m-$,其中m为0或1,当m为0时X表示直接键;

[0099] Y选自 $-\text{NH}-$ 或 $-(\text{CH}_2)_n-$,其中n为0-3的整数,当n为0时Y表示直接键;

[0100] R_1 选自任选地被1-3个独立的 R_4 基团取代的芳基和杂芳基;

[0101] R_2 选自氢和 C_{1-6} 烷基;

[0102] R_3 选自任选地被1-2个独立的 R_5 基团取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基、以及任选地被1-3个独立的 R_4 基团取代的芳基、杂芳基和杂环基;

[0103] R_4 独立地选自卤素、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-6} 烷酰胺基、(4-甲基哌嗪-1-基)甲基、吗啉甲基、吗啉基、4-甲基哌嗪-1-基、4-哌啶基、和4-四氢吡喃基;

[0104] R_5 独立地选自氨基、羟基、和 C_{1-6} 烷硫基。

[0105] 在优选的实施方式中,X为 $-(\text{CH}=\text{CH})-$ 。

[0106] 在另一优选的实施方式中,Y为直接键或 $-\text{CH}_2-$ 。

[0107] 在另外优选的实施方式中, R_1 选自任选地被1-3个独立的 R_4 基团取代的苯基、吡啶基、吡唑基、和嘧啶基,其中 R_4 独立地选自卤素、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、和(4-甲基哌嗪-1-基)甲基; R_1 更优选为任选地被甲基、氨基或卤素取代的苯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡唑基、和5-嘧啶基; R_1 特别优选为2-吡啶基。

[0108] 在另外优选的实施方式中, R_2 为氢或甲基。

[0109] 在另外优选的实施方式中, R_3 选自任选地被1-2个独立的 R_5 基团取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基、以及任选地被1-3个独立的 R_4 基团取代的苯基、萘基、吡啶基、哌嗪基、和哌啶基,其中 R_4 独立地选自卤素、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、和(4-甲基哌嗪-1-基)甲基, R_5 独立地选自氨基、羟基、和甲硫基; R_3 更优选为任选地被氨基、羟基、或甲硫基取代的 C_{1-6} 烷基、二甲氨基、任选地被甲基取代的N-哌嗪基、任选地被卤素、三氟甲基、或甲氧基取代的苯基、萘基、4-吡啶基、3-哌啶基、和任选地被甲基取代的4-哌啶基; R_3 特别优选为甲基、2-丙基、1-氨基-3-甲硫基-丙基、1-氨基-3-甲基-丁基、甲基取代的N-哌嗪基、甲氧基取代的苯基、4-吡啶基、或4-哌啶基。

[0110] 在特别优选的实施方式中,当Y为直接键时, R_3 选自任选地被氨基、羟基、或甲硫基取代的 C_{1-6} 烷基、和4-吡啶基;当Y为 $-\text{CH}_2-$ 时, R_3 选自任选地被甲氧基取代的苯基、任选地被甲基取代的N-哌嗪基、和任选地被甲基取代的4-哌啶基。

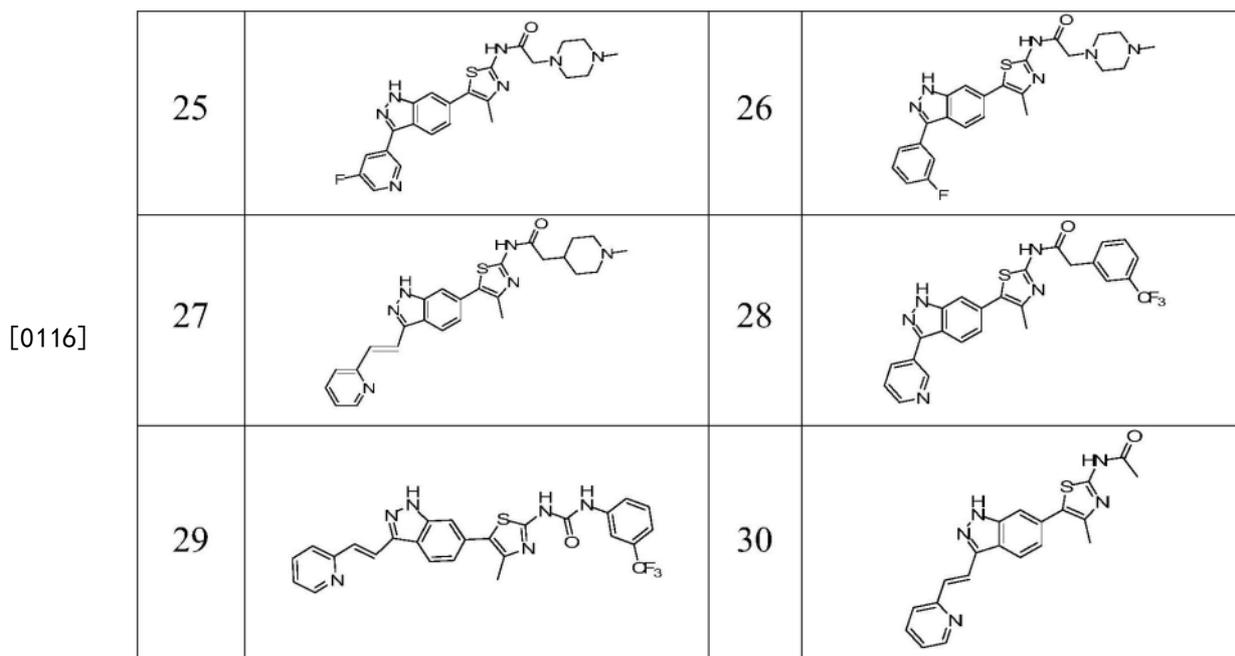
[0111] 对于各个变量,上述基团的任意组合也在本文考虑之中。可以理解的是:本文所提供的化合物上的取代基和取代模式可以由本领域技术人员进行选择,以便提供化学上稳定的且可以使用本领域已知的技术以及本文阐述的技术合成的化合物。

[0112] 在优选的实施方式中,本发明的抑制剂包括下表1的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物、酯、酸、代谢物或前药。

[0113] 表1

[0114]

编号	化合物结构	编号	化合物结构
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	



[0117] 本文描述的是新型的激酶抑制剂。本文也描述了此化合物的药学可接受的盐、溶剂化物、酯、酸、药物活性代谢物 and 前药。

[0118] 在另外的或进一步的实施方式中,将本文描述的化合物给予有需要的生物体后在其体内代谢产生代谢物,所产生的代谢物然后用于产生期望的效果,包括期望的治疗效果。

[0119] 本文描述的化合物可以被制成和/或被用作药学可接受的盐。药学可接受的盐的类型包括但不限于:(1) 酸加成盐、通过将化合物的游离碱形式与药学可接受的无机酸反应形成,所述无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、偏磷酸等;或与有机酸反应形成,所述有机酸如乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、羟基乙酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、苹果酸、柠檬酸、琥珀酸、马来酸、酒石酸、反丁烯二酸、三氟乙酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、4-甲基双环-[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸、2-萘磺酸、叔丁基乙酸、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基双-(3-羟基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、十二烷基硫酸、葡糖酸、谷氨酸、水杨酸、羟基萘酸、硬脂酸、粘康酸等;(2) 碱加成盐,其在母体化合物中的酸性质子被金属离子置换时形成,例如碱金属离子(例如锂、钠、钾)、碱土金属离子(例如镁或钙)或铝离子;或与有机碱或无机碱配位,可接受的有机碱包括乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、三甲胺、N-甲基葡萄糖胺等;可接受的无机碱包括氢氧化铝、氢氧化钙、氢氧化钾、碳酸钠、氢氧化钠等。

[0120] 药学可接受的盐的相应的平衡离子可以使用各种方法分析和鉴定,所述方法包括但不限于离子交换色谱、离子色谱、毛细管电泳、电感耦合等离子体、原子吸收光谱、质谱或它们的任何组合。

[0121] 使用以下技术的至少一种回收所述盐:过滤、用非溶剂沉淀接着过滤、溶剂蒸发,或水溶液的情况下使用冻干法。

[0122] 筛选和表征药学可接受的盐、多晶型和/或溶剂化物可以使用多种技术完成,所述技术包括但不限于热分析、X射线衍射、光谱、显微镜方法、元素分析。使用的各种光谱技术包括但不限于Raman、FTIR、UVIS和NMR(液体和固体状态)。各种显微镜技术包括但不限于IR显微镜检术和拉曼(Raman)显微镜检术。

[0123] 本发明的药物组合物

[0124] 本申请还提供药物组合物,其包含至少一种式(I)的化合物或所述化合物的药学可接受的盐、溶剂化物、酯、酸、药物活性代谢物或前药、以及药学可接受的载体或赋形剂、以及任选的其它治疗剂。

[0125] 在治疗过程中,可以根据情况单独或与一种或多种其它的治疗剂组合使用。可以通过注射、口服、吸入、直肠和经皮施用中的至少一种将包含本发明化合物的药物施用给患者。其它的治疗剂可以选自以下药物:免疫抑制剂(例如他克莫司、环孢菌素、雷帕霉素、甲氨蝶呤、环磷酰胺、硫唑嘌呤、巯嘌呤、麦考酚酯或FTY720)、糖皮质激素类药(例如泼尼松、醋酸可的松、泼尼松龙、甲泼尼龙、地塞米松、倍他米松、曲安西龙、氢羟强的松龙、倍氯米松、醋酸氟氢可的松、醋酸脱氧皮质酮、醛固酮)、非甾体抗炎药(例如水杨酸盐、芳基烷酸、2-芳基丙酸、N-芳基邻氨基苯甲酸、昔康类、考昔类或硫酰替苯胺)、变态反应疫苗、抗组胺药、抗白三烯药、 β -激动剂、茶碱、抗胆碱药或其它选择性激酶抑制剂(例如mTOR抑制剂、c-Met抑制剂)或her2抗体-药物。另外,所提及的其它治疗剂还可以是雷帕霉素(Rapamycin)、克唑替尼(Crizotinib)、他莫昔芬、雷洛昔芬、阿那曲唑、依西美坦、来曲唑、赫赛汀™(曲妥珠单抗)、格列卫™(伊马替尼)、紫杉醇™(紫杉醇)、环磷酰胺、洛伐他汀、美诺四环素(Minosine)、阿糖胞苷、5-氟尿嘧啶(5-FU)、甲氨蝶呤(MTX)、紫杉特尔™(多西他赛)、诺雷德™(戈舍瑞林)、长春新碱、长春碱、诺考达唑、替尼泊苷、依托泊苷、健择™(吉西他滨)、埃博霉素(Epothilone)、诺唯本、喜树碱、柔红霉素(Daunorubicin)、更生霉素、米托蒽醌、安吡啶、多柔比星(亚德里亚霉素)、表柔比星或伊达比星。或者,其它治疗剂也可以是细胞因子例如G-CSF(粒细胞集落刺激因子)。或者,其它治疗剂也可以是,例如但不限于,CMF(环磷酰胺、甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶)、CAF(环磷酰胺、亚德里亚霉素和5-氟尿嘧啶)、AC(亚德里亚霉素和环磷酰胺)、FEC(5-氟尿嘧啶、表柔比星和环磷酰胺)、ACT或ATC(亚德里亚霉素、环磷酰胺和紫杉醇)或CMFP(环磷酰胺、甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶和泼尼松)。

[0126] 在本发明的实施方式中,在根据本发明对患者进行治疗时,给定药物的量取决于诸多因素,如具体的给药方案、疾病或病症类型及其严重性、需要治疗的受治疗者或宿主的独特性(例如体重),但是,根据特定的周围情况,包括例如已采用的具体药物、给药途径、治疗的病症、以及治疗的受治疗者或宿主,施用剂量可由本领域已知的方法常规决定。通常,就成人治疗使用的剂量而言,施用剂量典型地在0.02-5000mg/天,例如约1-1500mg/天的范围。该所需剂量可以方便地被表现为一剂、或同时给药的(或在短时间内)或在适当的间隔的分剂量,例如每天二、三、四剂或更多分剂。本领域技术人员可以理解的是,尽管给出了上述剂量范围,但具体的有效量可根据患者的情况并结合医师诊断而适当调节。

[0127] 本发明的药物的用途

[0128] 本发明的激酶抑制剂包括式(I)的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物、酯、酸、代谢物或前药、或药物组合物,用于降低或抑制细胞或受试者的cKIT(特别是突变型cKIT/T670I)、FLT3(包括突变型FLT3-ITD)、PDGFR α 、PDGFR β 、和/或VEGFR2激酶活性,并且/或者在受试者中预防或治疗cKIT(特别是突变型cKIT/T670I)、FLT3(包括突变型FLT3-ITD)、PDGFR α 、PDGFR β 、和/或VEGFR2活性相关病症。

[0129] 式(I)的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物、酯、酸、代谢物或前药,或其药物组合物可用于治疗、预防或改善一种或多种选自下组的疾病:实体瘤(包括良性或者尤其恶

性类型)、尤其肉瘤、胃肠道间质肿瘤(Gastrointestinal Stromal Tumors,GIST)、结直肠癌(colon cancer)、急性粒细胞白血病(Acute Myeloblastic Leukemia,AML)、慢性髓性白血病(Chronic Myelogenous Leukemia,CML)、瘤形成、甲状腺癌、系统性肥大细胞病、嗜酸性粒细胞增多综合征、纤维变性、红斑狼疮、移植物抗宿主病、神经纤维瘤、肺高压、阿尔茨海默病、精原细胞瘤、无性细胞瘤、肥大细胞肿瘤、肺癌、支气管癌、睾丸上皮内瘤形成、黑色素瘤、乳癌、神经母细胞瘤、乳头状/滤泡型甲状腺癌、恶性淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、2型多发性内分泌瘤形成、嗜铬细胞瘤、甲状腺癌、甲状旁腺增生/腺瘤、结肠癌、结肠直肠腺瘤、卵巢癌、前列腺癌、成胶质细胞瘤、脑肿瘤、恶性神经胶质瘤、胰腺癌、恶性胸膜间皮瘤、成血管细胞瘤、血管瘤、肾癌、肝癌、肾上腺癌、膀胱癌、胃癌、直肠癌、阴道癌、宫颈癌、子宫内膜癌、多发性骨髓瘤、颈和头部肿瘤、以及其他增生性或增殖性疾病或类似疾病、或其组合。特别优选治疗胃肠道间质瘤、结直肠癌、急性粒细胞白血病、慢性髓性白血病、甲状腺癌或类似疾病、或其组合。最优选地,本发明的抑制剂或其药物组合物可用于治疗或预防胃肠道间质瘤,特别是cKIT-T670I突变型的胃肠道间质瘤。

[0130] 式(I)所述化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物、酯、酸、代谢物或前药,或其药物组合物可用于治疗、预防或改善选自下组的自身免疫性疾病:关节炎、风湿性关节炎、骨关节炎、狼疮、类风湿性关节炎、炎性肠病、银屑病性关节炎、骨关节炎、斯蒂尔病(Still's disease)、青少年关节炎、糖尿病、重症肌无力症、桥本甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、奥德甲状腺炎(Ord's thyroiditis)、格雷夫斯病(Graves'disease)、类风湿性关节炎综合征(Sjögren's syndrome)、多发性硬化症、传染性神经元炎(Guillain-Barré syndrome)、急性播散性脑脊髓炎、阿狄森病(Addison's disease)、视性眼阵挛-肌阵挛综合征、强直性脊椎炎、抗磷脂抗体综合征、再生障碍性贫血、自身免疫性肝炎、乳糜泻(coeliac disease)、古德帕斯彻综合征(Goodpasture's syndrome)、特发性血小板减少性紫癜、视神经炎、硬皮病、原发性胆汁性肝硬化、莱特尔综合征(Reiter's syndrome)、高安动脉炎(Takayasu's arteritis)、颞动脉炎、温型自身免疫性溶血性贫血、韦格纳肉芽肿病(Wegener's granulomatosis)、银屑病、全身脱毛、贝赫切特病(Behcet's disease)、慢性疲劳、家族性自主神经功能异常、子宫内膜异位、间质性膀胱炎、神经肌强直、硬皮病或外阴痛。

[0131] 化合物的制备

[0132] 使用本领域技术人员已知的标准合成技术或使用本领域已知的方法与本文描述的方法组合,可以合成式(I)的化合物。另外,本文给出的溶剂、温度和其它反应条件可以根据本领域技术而改变。作为进一步的指导,也可以利用以下的合成方法。

[0133] 所述反应可以按顺序使用,以提供本文描述的化合物;或它们可以用于合成片段,所述片段通过本文描述的方法和/或本领域已知的方法随后加入。

[0134] 在某些实施方式中,本文提供的是本文描述的激酶抑制剂化合物的制备方法及其使用方法。在某些实施方式中,本文描述的化合物可以使用以下合成的方案合成。可以使用与下述类似的方法,通过使用适当的可选择起始原料,合成化合物。

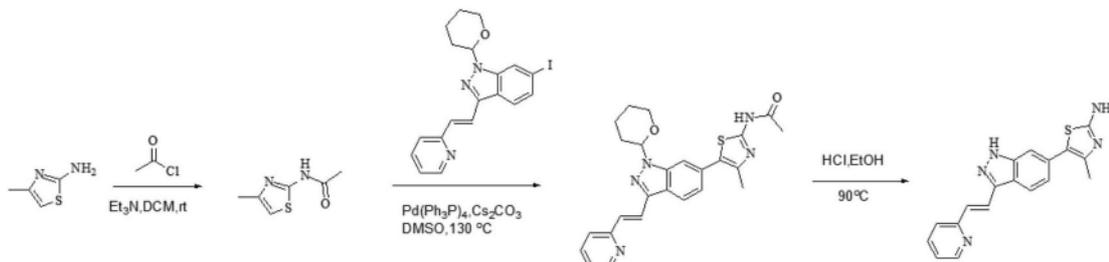
[0135] 用于合成本文描述的化合物的起始原料可以被合成或可以从商业来源获得。本文描述的化合物和其它相关具有不同取代基的化合物可以使用本领域技术人员已知的技术和原料合成。制备本文公开的化合物的一般方法可以来自本领域已知的反应,并且该反应

可以通过由本领域技术人员所认为适当的试剂和条件修改,以引入本文提供的分子中的各种部分。

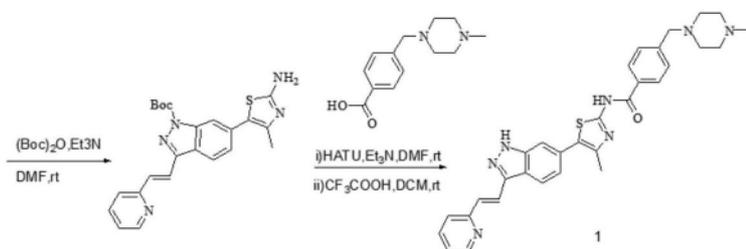
[0136] 如果需要,反应产物可以使用常规技术分离和纯化,包括但不限于过滤、蒸馏、结晶、色谱等方法。这些产物可以使用常规方法表征,包括物理常数和图谱数据。

[0137] 制备式(I)的化合物的合成方案的非限制性实施例参见以下合成路线。

[0138] 实施例1: (E)-N-(4-甲基-5-(3-(2-(吡啶-2-基)乙烯基)-1H-吡唑-6-基)噻唑-2-基)-4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯甲酰胺



[0139]



[0140] N-(4-甲基噻唑-2-基)乙酰胺:在100mL圆底烧瓶中加入4-甲基噻唑-2-胺(2g)后加入无水二氯甲烷(50mL)、三乙胺(3.9mL),慢慢滴加乙酰氯(1.5mL)。反应体系在室温下、氩气保护反应4小时。反应结束后,体系在减压下蒸干溶剂,所得物用饱和碳酸氢钠中和至pH>10后,用乙酸乙酯萃取。有机相分别用水、饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。有机相经过滤,减压蒸干后得粗品。粗品经加压硅胶柱层析提纯后得纯品,MS(ESI)m/z(M+1)+:157.05。

[0141] (E)-N-(4-甲基-5-(3-(2-(吡啶-2-基)乙烯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-6-基)噻唑-2-基)乙酰胺:在圆底烧瓶中加入N-(4-甲基噻唑-2-基)乙酰胺(1.0g)后加入二甲亚砜(20mL)、(E)-6-碘-3-(2-(吡啶-2-基)乙烯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑(3.1g)、四三苯基膦钯(0.37g)和碳酸铯(6.2g)。反应体系在氩气保护下加热至130°C反应14小时。反应结束后,体系在减压下蒸干溶剂,所得物用水稀释后用乙酸乙酯萃取。有机相分别用水、饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。有机相经过滤,减压蒸干后得粗品。粗品经加压硅胶柱层析提纯后得纯品,MS(ESI)m/z(M+1)+:460.18。

[0142] (E)-4-甲基-5-(3-(2-(吡啶-2-基)乙烯基)-1H-吡唑-6-基)噻唑-2-胺:在100mL圆底烧瓶中加入(E)-N-(4-甲基-5-(3-(2-(吡啶-2-基)乙烯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-6-基)噻唑-2-基)乙酰胺(2.0g)、乙醇(20mL)和6摩尔/升盐酸(15mL)。反应体系在氩气保护下加热至90°C反应14小时。反应结束后,体系在减压下蒸干溶剂,所得物用饱和碳酸氢钠中和至pH>10后,有固体析出,过滤,得粗品。粗品经乙酸乙酯洗涤,得纯品,MS(ESI)m/z(M+1)+:334.11。

[0143] (E)-6-(2-氨基-4-甲基噻唑-5-基)-3-(2-(吡啶-2-基)乙烯基)-1H-吡唑-1-甲酸

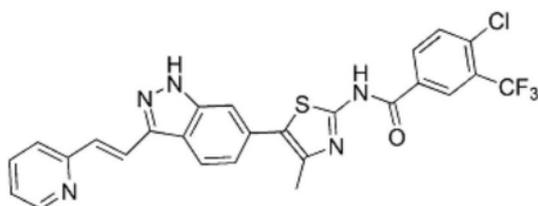
叔丁酯：在50mL圆底烧瓶中加入(E)-4-甲基-5-(3-(2-(吡啶-2-基)乙烯基)-1H-吡唑-6-基)噻唑-2-胺(1g)后加入无水N,N-二甲基甲酰胺(10mL)、三乙胺(0.9mL)、二碳酸二叔丁酯(1.0g)。反应体系在室温下、氩气保护反应4小时。反应结束后，体系在减压下蒸干溶剂，所得物用饱和碳酸氢钠中和至pH>10后用乙酸乙酯萃取水相。有机相分别用水、饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。有机相经过滤，减压蒸干后得粗品。粗品经加压硅胶柱层析提纯后得纯品，MS (ESI) m/z (M+1)⁺:434.17。

[0144] (E)-N-(4-甲基-5-(3-(2-(吡啶-2-基)乙烯基)-1H-吡唑-6-基)噻唑-2-基)-4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯甲酰胺(1)：在圆底烧瓶中加入(E)-6-(2-氨基-4-甲基噻唑-5-基)-3-(2-(吡啶-2-基)乙烯基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯(0.05g)后加入N,N-二甲基甲酰胺(5mL)、4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯甲酸(0.03g)、2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(0.07g)和三乙胺(0.03mL)。反应体系在氩气保护下室温搅拌14小时。反应结束后，体系在减压下蒸干溶剂，所得物用水稀释后用乙酸乙酯萃取。有机相分别用水、饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。有机相经过滤，减压蒸干后得粗品。

[0145] 粗品溶于无水二氯甲烷(2毫升)，加入三氟乙酸(1毫升)。反应体系在氩气保护下室温搅拌14小时。反应结束后，体系在减压下蒸干溶剂，所得物用水稀释后用饱和碳酸氢钠溶液中和至pH>10。水相用乙酸乙酯萃取，有机相分别用水、饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。有机相经过滤，减压蒸干后得粗品。粗品经加压硅胶柱层析提纯后得化合物1，MS (ESI) m/z (M+1)⁺:550.24。

[0146] 实施例2：(E)-4-氯-N-(4-甲基-5-(3-(2-(吡啶-2-基)乙烯基)-1H-吡唑-6-基)噻唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

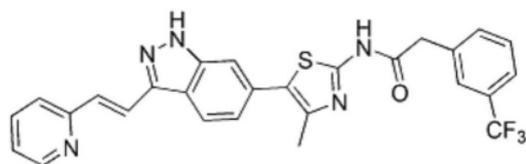
[0147]



[0148] 实施例2的合成通过使用类似于实施例1中所述的步骤完成。MS (ESI) m/z (M+1)⁺:540.09。

[0149] 实施例3：(E)-N-(4-甲基-5-(3-(2-(吡啶-2-基)乙烯基)-1H-吡唑-6-基)噻唑-2-基)-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰胺

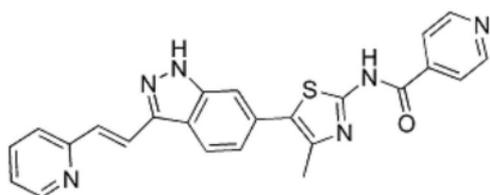
[0150]



[0151] 实施例3的合成通过使用类似于实施例1中所述的步骤完成。MS (ESI) m/z (M+1)⁺:520.14。

[0152] 实施例4：(E)-N-(4-甲基-5-(3-(2-(吡啶-2-基)乙烯基)-1H-吡唑-6-基)噻唑-2-基)异烟酰胺

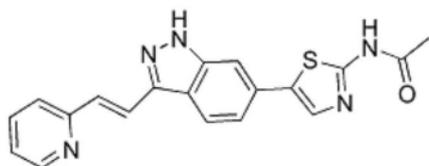
[0153]



[0154] 实施例4的合成通过使用类似于实施例1中所述的步骤完成。MS (ESI) m/z (M+1) + : 439.14。

[0155] 实施例5: (E)-N-(5-(3-(2-(吡啶-2-基)乙烯基)-1H-咪唑-6-基)噻唑-2-基)乙酰胺

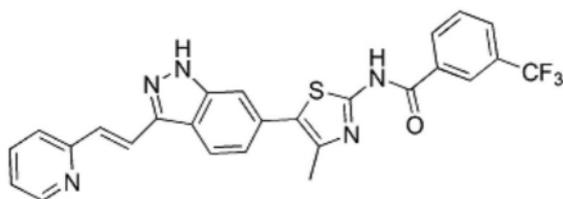
[0156]



[0157] 实施例5的合成通过使用类似于实施例1中所述的步骤完成。MS (ESI) m/z (M+1) + : 361.11。

[0158] 实施例6: (E)-N-(4-甲基-5-(3-(2-(吡啶-2-基)乙烯基)-1H-咪唑-6-基)噻唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

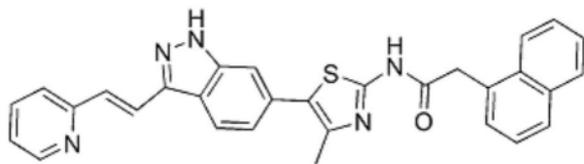
[0159]



[0160] 实施例6的合成通过使用类似于实施例1中所述的步骤完成。MS (ESI) m/z (M+1) + : 506.13。

[0161] 实施例7: (E)-N-(4-甲基-5-(3-(2-(吡啶-2-基)乙烯基)-1H-咪唑-6-基)噻唑-2-基)-2-(萘-1-基)乙酰胺

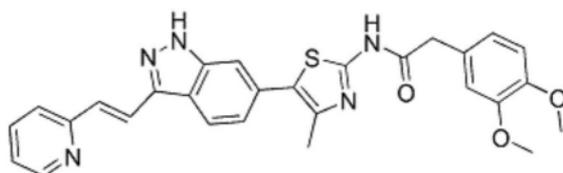
[0162]



[0163] 实施例7的合成通过使用类似于实施例1中所述的步骤完成。MS (ESI) m/z (M+1) + : 502.17。

[0164] 实施例8: (E)-2-(3,4-甲氧基苯基)-N-(4-甲基-5-(3-(2-(吡啶-2-基)乙烯基)-1H-咪唑-6-基)噻唑-2-基)乙酰胺

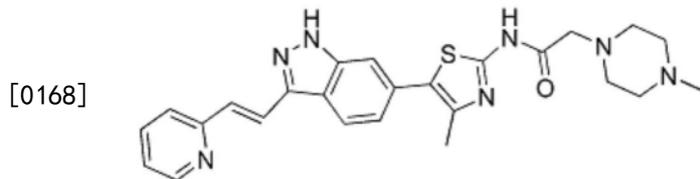
[0165]



[0166] 实施例8的合成通过使用类似于实施例1中所述的步骤完成。MS (ESI) m/z (M+1) + :

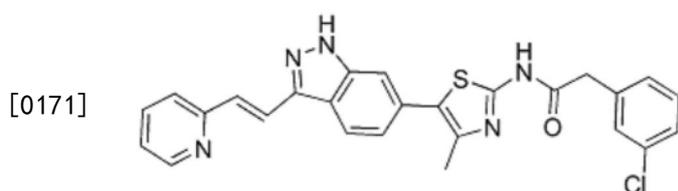
512.18。

[0167] 实施例9: (E)-N-(4-甲基-5-(3-(2-(吡啶-2-基)乙烯基)-1H-吡唑-6-基)噻唑-2-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺



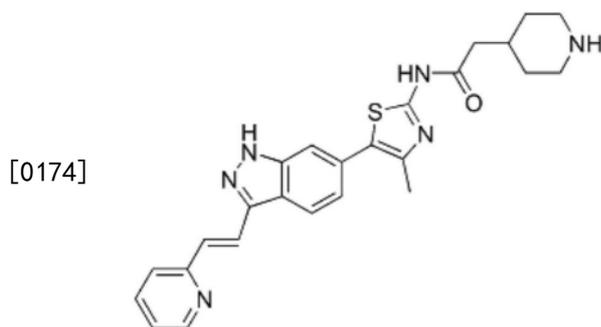
[0169] 实施例9的合成通过使用类似于实施例1中所述的步骤完成。MS (ESI) m/z (M+1)⁺: 474.21。

[0170] 实施例10: (E)-2-(3-氯苯基)-N-(4-甲基-5-(3-(2-(吡啶-2-基)乙烯基)-1H-吡唑-6-基)噻唑-2-基)乙酰胺



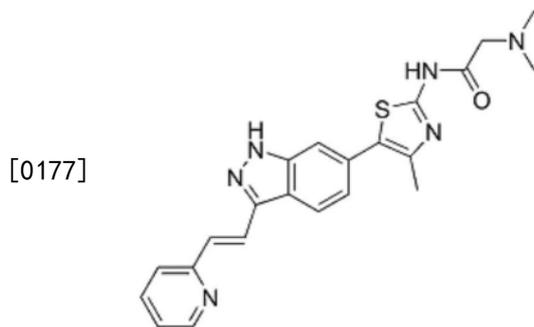
[0172] 实施例10的合成通过使用类似于实施例1中所述的步骤完成。MS (ESI) m/z (M+1)⁺: 486.12。

[0173] 实施例11: (E)-N-(4-甲基-5-(3-(2-(吡啶-2-基)乙烯基)-1H-吡唑-6-基)噻唑-2-基)-2-(哌啶-4-基)乙酰胺



[0175] 实施例11的合成通过使用类似于实施例1中所述的步骤完成。MS (ESI) m/z (M+1)⁺: 459.20。

[0176] 实施例12: (E)-2-(二甲氨基)-N-(4-甲基-5-(3-(2-(吡啶-2-基)乙烯基)-1H-吡唑-6-基)噻唑-2-基)乙酰胺

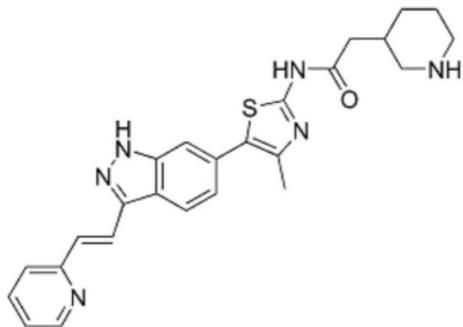


[0178] 实施例12的合成通过使用类似于实施例1中所述的步骤完成。MS (ESI) m/z (M+1)⁺:

419.17。

[0179] 实施例13: (E)-N-(4-甲基-5-(3-(2-(吡啶-2-基)乙烯基)-1H-吡唑-6-基)噻唑-2-基)-2-(哌啶-3-基)乙酰胺

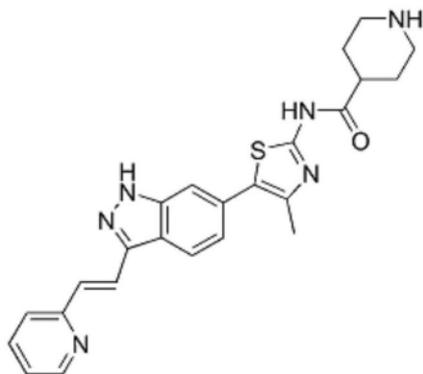
[0180]



[0181] 实施例13的合成通过使用类似于实施例1中所述的步骤完成。MS (ESI) m/z (M+1)⁺: 459.20。

[0182] 实施例14: (E)-N-(4-甲基-5-(3-(2-(吡啶-2-基)乙烯基)-1H-吡唑-6-基)噻唑-2-基)哌啶-4-甲酰胺

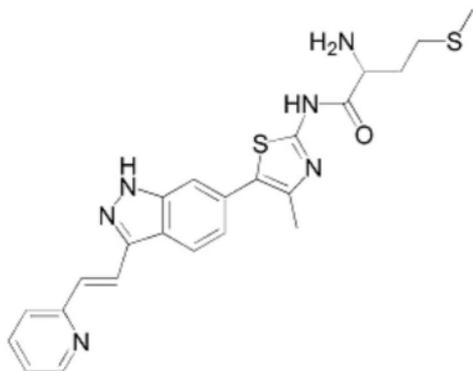
[0183]



[0184] 实施例14的合成通过使用类似于实施例1中所述的步骤完成。MS (ESI) m/z (M+1)⁺: 445.18。

[0185] 实施例15: (E)-2-氨基-N-(4-甲基-5-(3-(2-(吡啶-2-基)乙烯基)-1H-吡唑-6-基)噻唑-2-基)-4-(甲硫基)丁酰胺

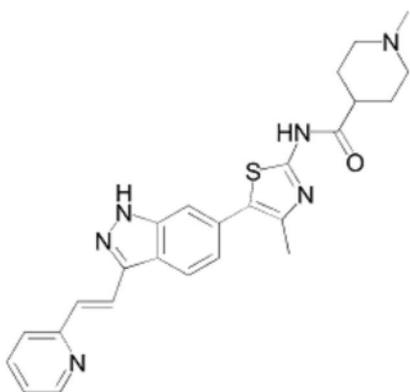
[0186]



[0187] 实施例15的合成通过使用类似于实施例1中所述的步骤完成。MS (ESI) m/z (M+1)⁺: 465.16。

[0188] 实施例16: (E)-1-甲基-N-(4-甲基-5-(3-(2-(吡啶-2-基)乙烯基)-1H-吡唑-6-基)噻唑-2-基)哌啶-4甲酰胺

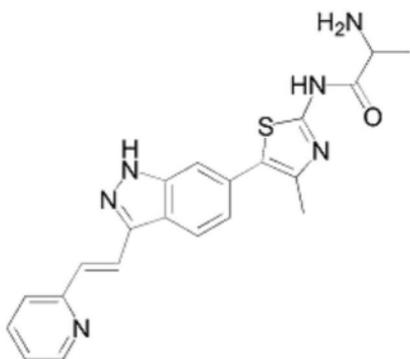
[0189]



[0190] 实施例16的合成通过使用类似于实施例1中所述的步骤完成。MS (ESI) m/z (M+1)⁺: 458.20。

[0191] 实施例17: (E)-2-氨基-N-(4-甲基-5-(3-(2-(吡啶-2-基)乙烯基)-1H-吡唑-6-基)噻唑-2-基)丙酰胺

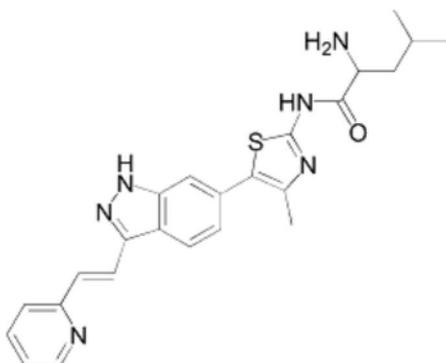
[0192]



[0193] 实施例17的合成通过使用类似于实施例1中所述的步骤完成。MS (ESI) m/z (M+1)⁺: 405.15。

[0194] 实施例18: (E)-2-氨基-4-甲基-N-(4-甲基-5-(3-(2-(吡啶-2-基)乙烯基)-1H-吡唑-6-基)噻唑-2-基)戊酰胺

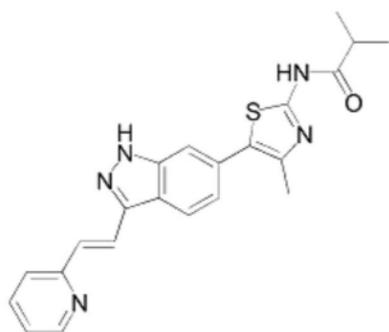
[0195]



[0196] 实施例18的合成通过使用类似于实施例1中所述的步骤完成。MS (ESI) m/z (M+1)⁺: 447.20。

[0197] 实施例19: (E)-N-(4-甲基-5-(3-(2-(吡啶-2-基)乙烯基)-1H-吡唑-6-基)噻唑-2-基)异丁酰胺

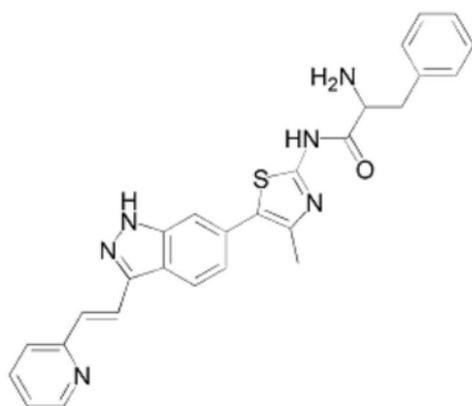
[0198]



[0199] 实施例19的合成通过使用类似于实施例1中所述的步骤完成。MS (ESI) m/z (M+1)⁺: 404.16。

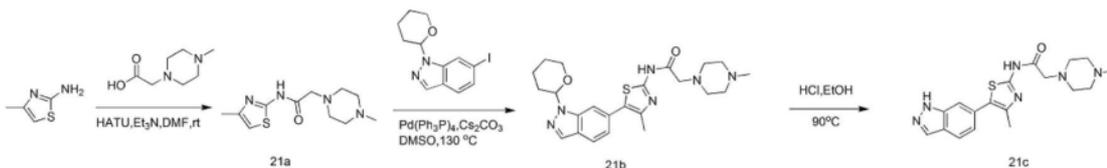
[0200] 实施例20: (E)-2-氨基-N-(4-甲基-5-(3-(2-(吡啶-2-基)乙烯基)-1H-咪唑-6-基)噻唑-2-基)-3-苯基丙酰胺

[0201]

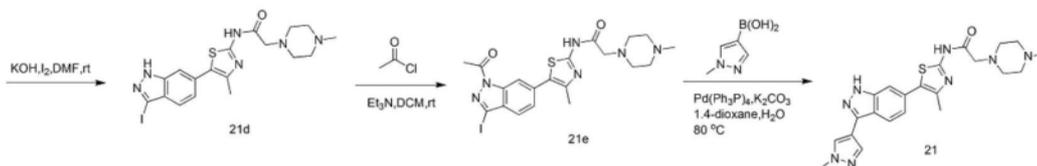


[0202] 实施例20的合成通过使用类似于实施例1中所述的步骤完成。MS (ESI) m/z (M+1)⁺: 481.18。

[0203] 实施例21: N-(4-甲基-5-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-咪唑-6-基)噻唑-2-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺



[0204]



[0205] 2-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-(4-甲基噻唑-2-基)乙酰胺 (21a): 在圆底烧瓶中加入4-甲基噻唑-2-胺 (1.0g) 后加入N,N-二甲基甲酰胺 (20mL)、2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺 (1.5g)、2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (5.0g) 和三乙胺 (2.5mL)。反应体系在氩气保护下室温搅拌14小时。反应结束后,体系在减压下蒸干溶剂,所得物用水稀释后用乙酸乙酯萃取。有机相分别用水、饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。

有机相经过滤,减压蒸干后得粗品。粗品经加压硅胶柱层析提纯后得纯品,MS (ESI) m/z (M+1)⁺:255.13。

[0206] N-(4-甲基-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-6-基)噻唑-2-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺(21b):在圆底烧瓶中加入2-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-(4-甲基噻唑-2-基)乙酰胺(1.0g)后加入二甲亚砜(10mL)、6-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶(1.3g)、四三苯基膦钯(0.45g)和碳酸铯(3.8g)。反应体系在氩气保护下加热至130℃反应14小时。反应结束后,体系在减压下蒸干溶剂,所得物用水稀释后用乙酸乙酯萃取。有机相分别用水、饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。有机相经过滤,减压蒸干后得粗品。粗品经加压硅胶柱层析提纯后得纯品,MS (ESI) m/z (M+1)⁺:455.23。

[0207] N-(5-(1H-吡啶-6-基)-4-甲基噻唑-2-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺(21c):在50mL圆底烧瓶中加入N-(4-甲基-5-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-6-基)噻唑-2-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺(1.0g)、乙醇(10mL)和6摩尔/升盐酸(5mL)。反应体系在氩气保护下加热至90℃反应14小时。反应结束后,体系在减压下蒸干溶剂,所得物用饱和碳酸氢钠中和至pH>10后,有固体析出,过滤,得粗品。粗品经乙酸乙酯洗涤,得纯品,MS (ESI) m/z (M+1)⁺:371.17。

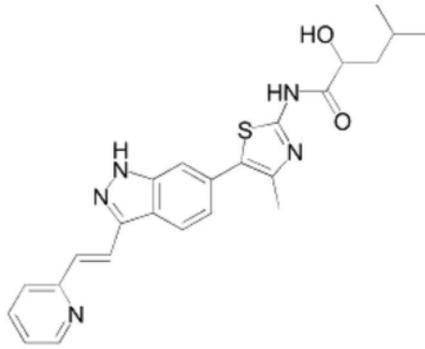
[0208] N-(5-(3-碘-1H-吡啶-6-yl)-4-甲基噻唑-2-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺(21d):在50mL圆底烧瓶中加入N-(5-(1H-吡啶-6-基)-4-甲基噻唑-2-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺(0.6g)后加入N,N-二甲基甲酰胺(10mL)、碘(0.8g)和氢氧化钾(0.4g)。反应体系在氩气保护下室温搅拌8小时。反应结束后,体系在减压下蒸干溶剂,所得物用水稀释后,水相用乙酸乙酯萃取,有机相分别用水、饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。有机相经过滤,减压蒸干后得粗品。粗品经加压硅胶柱层析提纯后得纯品,MS (ESI) m/z (M+1)⁺:497.06。

[0209] N-(5-(1-乙酰基-3-碘-1H-吡啶-6-基)-4-甲基噻唑-2-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺(21e):在50mL圆底烧瓶中加入N-(5-(3-碘-1H-吡啶-6-yl)-4-甲基噻唑-2-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺(0.5g)后加入无水二氯甲烷(10mL)、三乙胺(0.3mL)、乙酰氯(0.1g)。反应体系在室温下、氩气保护反应4小时。反应结束后,体系在减压下蒸干溶剂,所得物用饱和碳酸氢钠中和至pH>10后用乙酸乙酯萃取。有机相分别用水、饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。有机相经过滤,减压蒸干后得粗品。粗品经加压硅胶柱层析提纯后得纯品,MS (ESI) m/z (M+1)⁺:538.07。

[0210] N-(4-甲基-5-(3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-吡啶-6-基)噻唑-2-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺(21):在圆底烧瓶中加入N-(5-(1-乙酰基-3-碘-1H-吡啶-6-基)-4-甲基噻唑-2-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺(0.1g)后加入1,4-二氧六环(10mL)、水(2mL)、(1-甲基-1H-吡啶-4-基)硼酸(0.03g)、四三苯基膦钯(0.02g)和碳酸钾(0.07g)。反应体系在氩气保护下加热至80℃反应14小时。反应结束后,体系在减压下蒸干溶剂,所得物用水稀释后用乙酸乙酯萃取。有机相分别用水、饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。有机相经过滤,减压蒸干后得粗品。粗品经加压硅胶柱层析提纯后得化合物21,MS (ESI) m/z (M+1)⁺:451.21。

[0211] 实施例22:(E)-2-羟基-4-甲基-N-(4-甲基-5-(3-(2-(吡啶-2-基)乙烯基)-1H-吡啶-6-基)噻唑-2-基)戊酰胺

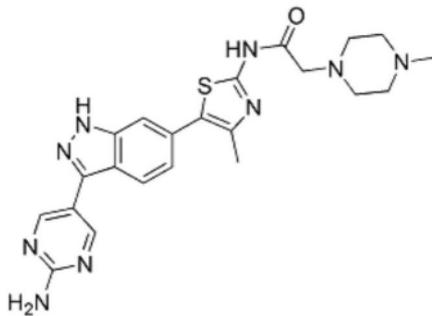
[0212]



[0213] 实施例22的合成通过使用类似于实施例1中所述的步骤完成。MS (ESI) m/z (M+1) +: 448.18。

[0214] 实施例23:N-(5-(3-(2-氨基嘧啶-5-基)-1H-吡唑-6-基)-4-甲基噻唑-2-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺

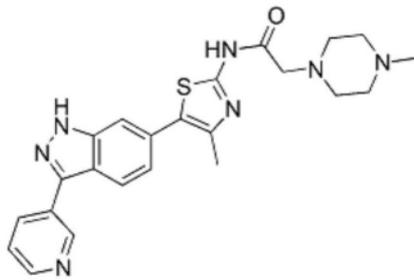
[0215]



[0216] 实施例23的合成通过使用类似于实施例21中所述的步骤完成。MS (ESI) m/z (M+1) +: 464.20。

[0217] 实施例24:N-(4-甲基-5-(3-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-6-基)噻唑-2-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺

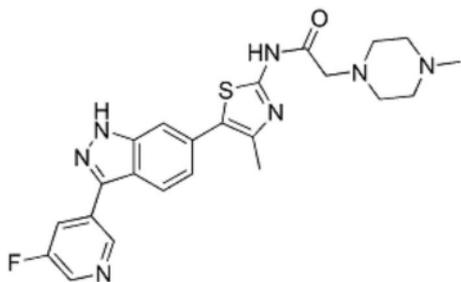
[0218]



[0219] 实施例24的合成通过使用类似于实施例21中所述的步骤完成。MS (ESI) m/z (M+1) +: 448.19。

[0220] 实施例25:N-(5-(3-(5-氟吡啶-3-基)-1H-吡唑-6-基)-4-甲基噻唑-2-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺

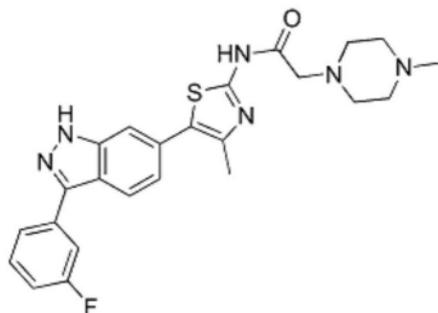
[0221]



[0222] 实施例25的合成通过使用类似于实施例21中所述的步骤完成。MS (ESI) m/z (M+1) +: 466.18。

[0223] 实施例26: N-(5-(3-(3-氟苯基)-1H-吡唑-6-基)-4-甲基噻唑-2-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺

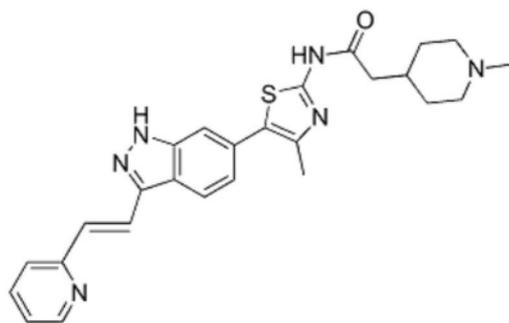
[0224]



[0225] 实施例26的合成通过使用类似于实施例21中所述的步骤完成。MS (ESI) m/z (M+1) +: 465.19。

[0226] 实施例27: (E)-N-(4-甲基-5-(3-(2-(吡啶-2-基)乙烯基)-1H-吡唑-6-基)噻唑-2-基)-2-(1-甲基哌啶-4-基)乙酰胺

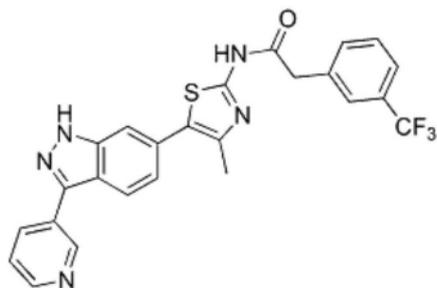
[0227]



[0228] 实施例27的合成通过使用类似于实施例1中所述的步骤完成。MS (ESI) m/z (M+1) +: 473.21。

[0229] 实施例28: N-(4-甲基-5-(3-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-6-基)噻唑-2-基)-2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酰胺

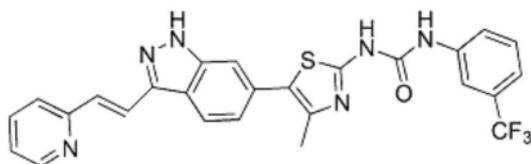
[0230]



[0231] 实施例28的合成通过使用类似于实施例21中所述的步骤完成。MS (ESI) m/z (M+1) +: 494.13。

[0232] 实施例29: (E)-1-(4-甲基-5-(3-(2-(吡啶-2-基)乙烯基)-1H-吡唑-6-基)噻唑-2-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲

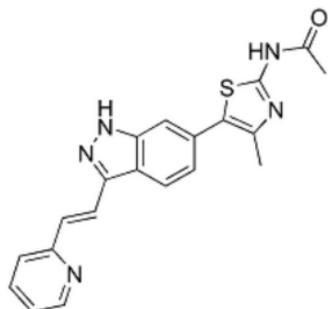
[0233]



[0234] 实施例29的合成通过使用类似于实施例1中所述的步骤完成。MS (ESI) m/z (M+1) +: 521.14。

[0235] 实施例30: (E)-N-(4-甲基-5-(3-(2-(吡啶-2-基)乙烯基)-1H-吡唑-6-基)噻唑-2-基)乙酰胺

[0236]



[0237] 实施例30的合成通过使用类似于实施例1中所述的步骤完成。MS (ESI) m/z (M+1) +: 376.13。

[0238] 实施例31: 对癌细胞增殖的影响

[0239] 通过测试本发明的化合物对癌细胞生长的影响(表2), 进一步评估文中化合物对癌细胞增殖的抑制作用、及其对抑制癌细胞增殖的选择性。

[0240] 本实施例中选用了人胃肠道间质瘤细胞系细胞GIST-T1(表达野生型C-KIT基因)(购自Cosmo Bio Co., Ltd.(日本)、人胃肠道间质瘤细胞系细胞GIST-T1-T670I(表达C-KIT-T670I突变基因)(由本实验室用CRISPR技术构建)、小鼠原B细胞BaF3(购自ATCC)。此外, 本实施例还选用了小鼠Tel-cKit-BaF3(稳定表达C-KIT野生型激酶)、小鼠Tel-cKit/T670I-BaF3(稳定表达cKIT T670I突变型激酶)、小鼠Tel-PDGFR α -BaF3(稳定表达PDGFR α 激酶)、小鼠Tel-PDGFR β -BaF3(稳定表达PDGFR β 激酶)、小鼠Tel-VEGFR2-BaF3(稳定表达VEGFR2激酶)、小鼠Tel-FLT3-BaF3(稳定表达FLT3激酶)。上述细胞系均由本实验室构建, 构建方法为: 经PCR分别扩增人类C-KIT、C-KIT T670I、PDGFR α 、PDGFR β 、VEGFR2、FLT3激酶区序

列,并分别插入到带有N端TEL片段和/或NPM片段和/或TPR片段的MSCV-Puro载体(购自Clontech),通过逆转录病毒方法,稳定转入小鼠BaF3细胞,并且撤除IL-3生长因子,最终得到依赖C-KIT、C-KIT/T670I、PDGFR α 、PDGFR β 、VEGFR2、FLT3转入蛋白的细胞系。GIST-T1-T670I(表达C-KIT-T670I突变基因)细胞系由本实验室构建,构建方法为:靶向KIT基因T670位点附近的sgRNA由美国麻省理工学院张锋实验室的CRISPR设计工具设计(网址:crispr.mit.edu),并克隆进pSpCas9(BB)-2A-Puro载体(Addgene,美国);所获得的载体与T670位点附近带有T670I位点突变的一段单链寡聚核苷酸共同转染细胞,经过抗生素筛选后,稀释并在96孔板中进行单细胞培养;利用Sanger测序法对细胞T670位点进行测序检测验证。

[0241] 在实施例中将不同浓度(0.000508 μ M、0.00152 μ M、0.00457 μ M、0.0137 μ M、0.0411 μ M、0.123 μ M、0.370 μ M、1.11 μ M、3.33 μ M、10 μ M于DMSO中)的本发明化合物及对照化合物阿西替尼Axitinib(购自中国,MedChem Express)分别加入到上述细胞中,并孵育72小时,通过CCK-8(购自贝博生物公司,中国上海)细胞活力检测试剂盒(CCK-8可被活细胞中的脱氢酶还原为具有高度水溶性的黄色甲瓚产物,生成的甲瓚物数量与活细胞的数量成正比)对孵育后的细胞进行检测,通过酶标仪对活细胞的数目进行定量,并计算各个化合物和对照化合物的GI₅₀(结果示于表2和表3中)。

[0242] 表2所示的实验结果表明,本发明的化合物对突变型cKIT-T670I、VEGFR2、PDGFR α 、PDGFR β 、FLT3都有一定的抑制作用,尤其是与cKIT野生型相比对突变型cKIT-T670I具有更强的抑制作用。与Axitinib相比,本发明的优选化合物针对突变型cKIT-T670I具有相当的或更强的抑制活性,但是对野生型cKIT的抑制活性相对较弱。cKIT野生型在正常的造血干细胞的发育早期起着非常重要的作用,因此在不必要的情况下,抑制cKIT激酶会产生机理性的毒性,并且有文献报道同时抑制FLT3和cKIT会引起骨髓抑制毒性。另外,Axitinib对母本BaF3细胞有一定抑制作用,并且在野生型cKIT和突变型cKIT-T670I之间也没有选择性;而本发明的化合物在突变型cKIT-T670I与野生型cKIT和母本BaF3细胞之间表现出明显的选择性抑制,这表明本发明的优选化合物在抑制突变型cKIT-T670I的同时不会由于抑制野生型cKIT和FLT3而产生骨髓抑制毒性的问题。

[0243] 表2

化合物	BaF3	TEL-cKI T-BaF3	TEL-cKI T/T670I- BaF3	TEL-VE GFR2-B aF3	TEL-PD GFR α -B aF3	TEL-PD GFR β -B aF3	TEL-FL T3-BaF3
1	0.058	0.024	0.003	0.016	0.001	0.003	<0.001
2	>10	0.135	0.084	0.04	0.002	0.013	0.004
3	2.31	0.035	0.028	0.013	0.002	0.012	0.0001
4	>10	1.55	0.006	0.007	0.002	0.001	0.004
5	2.92	0.425	0.009	0.038	0.002	0.011	<0.001
6	>10	0.024	0.012	0.005	0.001	0.003	0.002
7	3.69	0.191	0.094	0.015	0.0029		0.003
8	4.87	0.216	0.019	0.019	0.0012		0.0004
9	1.4	0.923	0.009	0.18	<0.001		0.001
10	4.1	0.07	0.037	0.0098	0.0013		0.002
11	0.98	0.48	0.038	0.35	0.0013	0.0039	0.048
14	3.1	0.137	0.085	0.042	0.0074	0.018	0.0016
15	0.594	0.961	0.016				0.002
16	1.51	1.35	0.323				2.15
17	0.544	0.46	0.088				0.004
18	0.706	0.507	0.037				0.006
19	1.58	0.519	0.041				0.004
20	0.708	0.361	0.037				0.003
21	>10	2.74	0.984				0.068
22	1.53	1.01	0.034				0.002
23	1.56	0.133	0.013				0.0005
24	5.13	3.21	0.114				0.012
25	1.69	1.46	0.241				0.018
26	1.04	1.02	0.083				0.026
27	0.605	0.094	0.001				<0.001
28	2.49	0.048	0.007				0.0001
29	0.105	0.025	0.038	0.004	<0.001	<0.001	0.002
30	1.46	0.047	0.008	0.012	0.001	0.001	0.0003
Axitinib	0.43	0.02	0.048	<0.0001	0.0014	0.002	0.3

[0246] 如表3所示,以本发明的化合物7和9与对照化合物伊马替尼Imatinib(购自中国, MedChem Express)对胃肠间质瘤细胞系GIST-T1以及本实验室构建的Imatinib耐药突变的GIST-T1-T670I细胞系上进行测试发现,本发明的化合物不仅对Imatinib敏感的胃肠间质瘤有很强的抑制作用,对Imatinib耐药的GIST-T1-T670I也有很强的抑制作用。这表明本发明的化合物能够用于治疗T670I突变的胃肠间质瘤。

[0247] 表3

GI ₅₀ (μ M)	GIST-T1	GIST-T1-T670I
Imatinib	0.010	>10

7	0.032	0.065
9	0.019	0.039

[0249] 实施例32:动物实验

[0250] 在本实施例中,分别测试化合物9在TEL-cKIT/T670I-BaF3及GIST-T1-T670I的小鼠模型中的实验结果。

[0251] 实验步骤如下:

[0252] (1) 从北京维通利华实验动物有限责任公司购买饲养4-6周龄的Bal b/c雌性小鼠,饲养于SPF级实验室中,饮水及垫料均经高压消毒无菌处理,有关小鼠的所有操作均在无菌条件下进行。

[0253] (2) 第0天分别在所有小鼠左侧背部皮下分别注入约 5×10^6 个TEL-cKIT/T670I-BaF3或 5×10^6 个GIST-T1-T670I细胞。

[0254] (3) 对于TEL-cKIT/T670I-BaF3的小鼠模型从第6天开始,每天使对应小鼠口服给药甲基纤维素(HKI)溶媒(5只小鼠);剂量为10mg/kg、20mg/kg、40mg/kg、100mg/kg鼠重的化合物9(各5只小鼠);剂量为40mg/kg鼠重的舒尼替尼Sunitinib(购自MedChemExpress,中国)(5只小鼠)。对于GIST-T1-T670I的小鼠模型从第15天开始,每天使对应小鼠口服给药甲基纤维素(HKI)溶媒(5只小鼠);剂量为剂量为20mg/kg、30mg/kg、40mg/kg的化合物9(各5只小鼠);剂量为40mg/kg鼠重的舒尼替尼(5只小鼠)。

[0255] (4) 分别从第6天(TEL-cKIT/T670I-BaF3的小鼠模型)和15天(GIST-T1-T670I的小鼠模型)开始,每天用游标卡尺测量皮下肿瘤的长/宽,并每天记录小鼠体重,分别确定化合物9对小鼠体重的影响。

[0256] (5) 统计内皮下肿瘤生长趋势,肿瘤体积计算方法:长 \times 宽 \times 宽/ 2mm^3 。

[0257] 实验结果如图1a-b和2a-b所示。化合物9在TEL-cKIT/T670I-BaF3以及GIST-T1-T670I的小鼠肿瘤模型中,用药剂量为40mg/kg时已经表现出一定的抑制小鼠肿瘤的效果,且随着用药天数的增加,化合物9对小鼠肿瘤的抑制作用愈发显著,抑瘤率高达80%以上,当采用100mg/kg化合物9时在TEL-cKIT/T670I-BaF3小鼠模型中给药后第11天的抑瘤率达100%,当采用40mg/kg化合物9时在GIST-T1-T670I小鼠模型中给药后第28天的抑瘤率为84.3%。化合物9不仅有效地抑制小鼠肿瘤的生长,并且对小鼠的体重基本没有影响,表明化合物9可适用于动物给药。这也证明了本发明的CKIT/T670I抑制剂化合物能够用于治疗T670I突变的胃肠道间质瘤。

[0258] 本发明提供一种新型激酶抑制剂化合物,其可以用于降低或抑制细胞或受试者的cKIT(特别是突变型cKIT/T670I)、FLT3(包括突变型FLT3-ITD)、PDGFR α 、PDGFR β 、和/或VEGFR2激酶活性,并且/或者在受试者中预防或治疗cKIT(特别是突变型cKIT/T670I)、FLT3(包括突变型FLT3-ITD)、PDGFR α 、PDGFR β 、和/或VEGFR2活性相关病症。因而,可将其制成相应的药物,适于工业应用。

[0259] 尽管本文对本发明作了详细说明,但本发明不限于此,本技术领域的技术人员可以根据本发明的原理进行修改,因此,凡按照本发明的原理进行的各种修改都应当理解为落入本发明的保护范围。

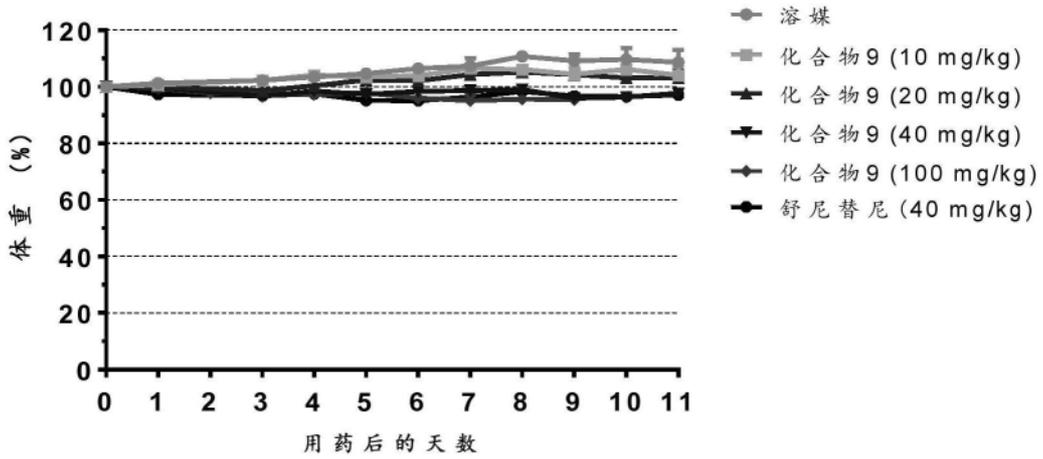


图1a

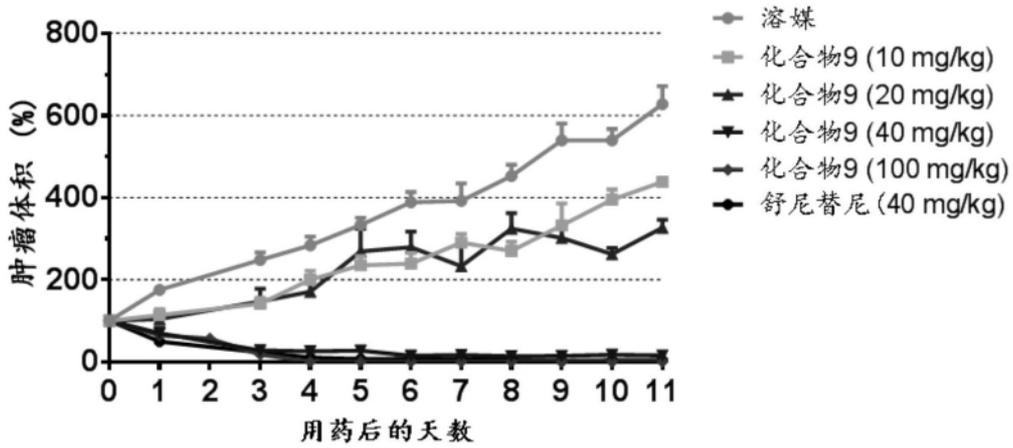


图1b

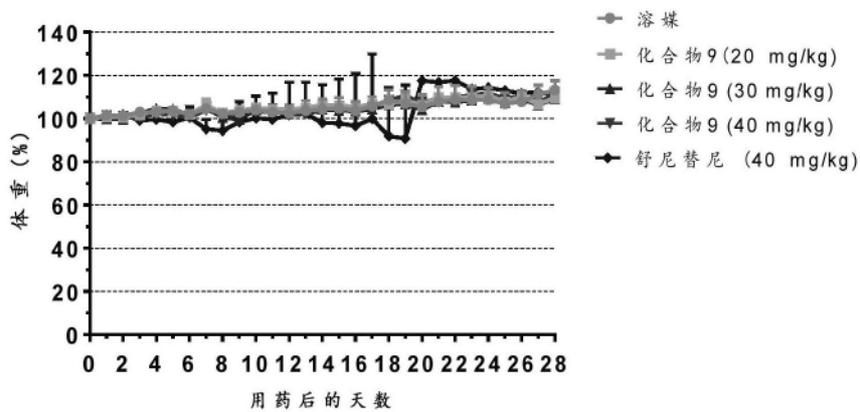


图2a

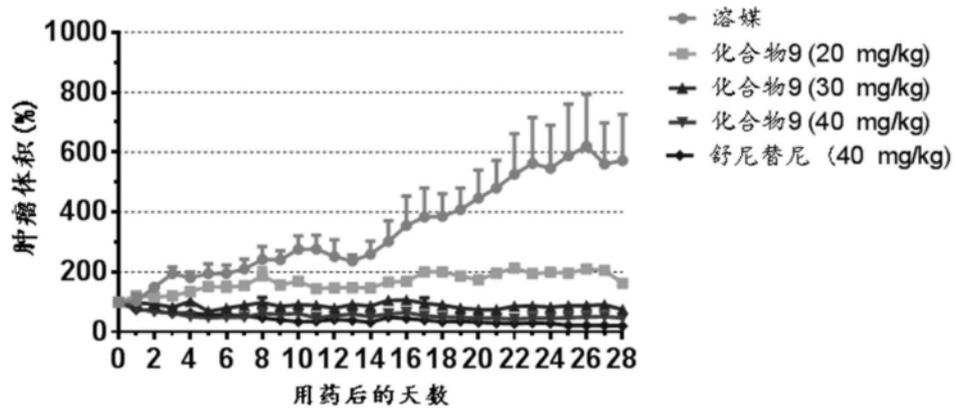


图2b