



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1882578 B

(45) 授权公告日 2011.07.20

(21) 申请号 200480033671.2

(22) 申请日 2004.09.15

(30) 优先权数据
0321710.6 2003.09.16 GB
0414440.8 2004.06.28 GB

(85) PCT申请进入国家阶段日
2006.05.15

(86) PCT申请的申请数据
PCT/EP2004/010348 2004.09.15

(87) PCT申请的公布数据
W02005/026158 EN 2005.03.24

(73) 专利权人 诺瓦提斯公司
地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 R·班特里 M·C·贝恩哈德
P·布尔迈耶 N·G·库克
R·杜塔勒 K·欣特尔丁 G·托马
M·范艾斯 A·冯马特 L·维里瑟
G·森克

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
11247
代理人 黄革生 安佩东

(51) Int. Cl.
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 239/48 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

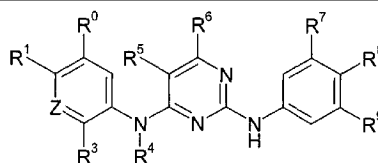
(56) 对比文件
US 6093716 A, 2000.07.25, 实施例.
WO 03030909 A, 2003.04.17, 实施例.
WO 0164656 A, 2001.09.07, 实施例 1-17 和
20-35.
US 6114333 A, 2000.09.05, 实施例.
WO 03063794 A, 2003.08.07, 全文, 特别是
7.3).
WO 03018021 A, 2003.03.06, 全文, 特别是实
施例 1.
WO 0039101 A, 2000.07.06, 实施例
185-223.
WO 0012485 A, 2000.03.09, 实施例 93-96.
US 5958935 A, 1999.09.28, 实施例.
GHOST D.. JOURNAL OF THE INDIAN CHEMICAL
SOCIETY58 (5). 1981, 58((5)), 512-513.
GHONEIM K M ET AL. JOURNAL OF
THE INDIAN CHEMICAL SOCIETY63
(10). 1986, 63((10)), 914-917.
GHOST D ET AL. JOURNAL OF MEDICINAL
CHEMISTRY10 (5). 1067, 10((5)), 974.

审查员 杨轶

权利要求书 3 页 说明书 39 页

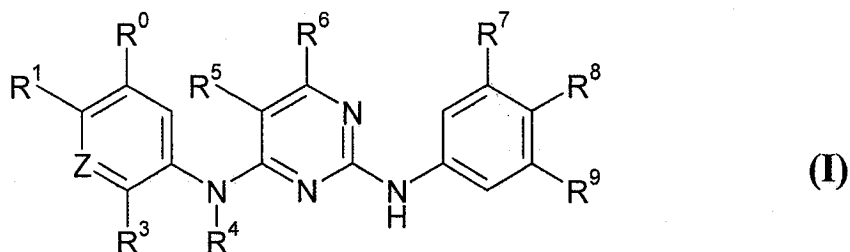
(54) 发明名称
作为 ZAP-70 和 / 或 SYK 抑制剂的 2,4-二
(杂) 芳基氨基嘧啶衍生物

(57) 摘要
公开了式 (I) 的嘧啶衍生物, 其中 R⁰、
R¹、R³至 R⁹和 Z 具有权利要求 1 所示的含
义, 该化合物具有 ZAP-70 和 /Syk 抑制活性。



(I)

1. 式 I 的化合物或其盐,



其中:

Z 是 = CR²-;

R⁰ 是氢;

R¹ 和 R² 和与其相连的 C-原子一起形成 5 至 15 元非芳族碳环或杂环残基,
其中所说的杂环残基包含 1 至 5 个选自 N、O 和 S 的杂原子;

或者 R¹ 是氢;并且 R² 是 C₁₋₄ 烷氧基;

R³ 是 -SO₂NH₂;

R⁴ 和 R⁶ 是氢;

R⁵ 是氢;卤素;C₁₋₄ 烷基;或 CF₃;

R⁷、R⁸ 和 R⁹ 之一是 NR¹⁰R¹¹, 剩下的两个之一是氢、卤素、COOH、CF₃ 或 C₁₋₄ 烷基;并且第三个是氢;

R¹⁰ 和 R¹¹ 之一独立地是氢或 C₁₋₄ 烷基并且另一个是氢;C₁₋₈ 烷基、在末端被 OH、C₃₋₆ 环烷基或杂环取代的 C₁₋₈ 烷基;C₂₋₈ 链烯基;C₃₋₈ 环烷基;C₁₋₈ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基;羟基 C₁₋₈ 烷氧基 C₁₋₈ 烷基;或 5 元杂环。

2. 如权利要求 1 所述的化合物或其盐, 其中 R¹ 和 R² 一起形成式 -O-(CH₂)_n-O-、-O-CF₂-O- 或 -O-(CF₂)₂-O- 的残基, 其中 n 是 2、3、4 或 5。

3. 如权利要求 2 所述的化合物或其盐, 其中 R¹ 和 R² 一起形成式 -O-(CH₂)₃-O-、-O-(CH₂)₂-O- 或 -O-CH₂-O- 的残基。

4. 如权利要求 1 所述的化合物或其盐, 其中

Z 是 = CR²-;

R⁰、R⁴、R⁵、R⁶ 和 R⁹ 是氢;

R³ 是 -SO₂NH₂;

R¹ 是氢并且 R² 是甲氧基;

或者 R¹ 和 R² 一起形成 -O-CH₂-CH₂-O-;

R⁷ 是 NHCH₃; 并且

R⁸ 是 CH₃。

5. 如权利要求 1 所述的化合物或其盐, 其中所述化合物是

6-{2-[3-(2-甲氧基-乙基氨基)-4-甲基-苯基氨基]-吡啶-4-基氨基}-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环戊烯-5-磺酰胺;

2-甲氧基-6-[2-(4-氨基-3-甲基-苯基氨基)-吡啶-4-基氨基]-苯磺酰胺;

2-甲氧基-6-[2-(4-乙基-3-甲基-氨基-苯基氨基)-吡啶-4-基氨基]-苯磺酰胺;

2-甲氧基-6-[2-(4-甲基氨基-3-三氟甲基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-苯磺酰胺;

2-甲氧基-6-[2-(4-甲基-3-甲基-氨基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-苯磺酰胺;

6-[2-(4-甲基-3-甲基氨基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环戊烯-5-磺酰胺;

6-[2-(4-甲基-3-甲基氨基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-2,3-二氢-苯并咪喃-7-磺酰胺;或

7-[2-(4-甲基-3-甲基氨基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-苯并二氢吡喃-8-磺酰胺。

6. 如权利要求1所述的式I化合物在制备药物组合物中的应用,所述药物组合物用于其中ZAP-70抑制起作用的病症或疾病,其中所述病症或疾病由T淋巴细胞、B淋巴细胞、肥大细胞和/或嗜酸性细胞介导并且选自器官或组织同种异体移植物或异种移植物的急性或慢性排斥、动脉粥样硬化、由于血管损伤造成的血管闭塞、再狭窄、纤维变性、血管生成、高血压、心衰、慢性阻塞性肺疾病、CNS疾病、癌症、感染性疾病、局部缺血/再灌注损伤;或用于治疗 and / 或预防急性或慢性炎性疾病或病症或自身免疫性疾病。

7. 如权利要求6所述的应用,其中所述病症或疾病选自由于血管成形术造成的血管闭塞、肺纤维变性、肾纤维变性、阿耳茨海默氏病、肌萎缩性侧索硬化、AIDS、脓毒性休克、成人呼吸窘迫综合征、心肌梗死、中风、肠局部缺血、肾衰或出血性休克或创伤性休克;肉样瘤病、纤维化肺、特发性间质性肺炎、阻塞性气道疾病、支气管炎、小儿哮喘、类风湿性关节炎、骨关节炎、全身性红斑狼疮、肾病综合征性狼疮、桥本氏甲状腺炎、多发性硬化、重症肌无力、I型糖尿病以及与其有关的并发症、成人发作型II型糖尿病、葡萄膜炎、肾病综合征、甾族化合物依赖性和甾族化合物抗性肾病、掌跖脓疱病、变应性脑脊髓炎、肾小球肾炎、牛皮癣、牛皮癣性关节炎、特应性湿疹、过敏性接触性皮炎、刺激性接触性皮炎和其它的湿疹性皮炎、脂溢性皮炎、扁平苔藓、天疱疮、大疱性类天疱疮、大疱性表皮松懈症、荨麻疹、血管性水肿、血管炎、红斑、皮肤嗜曙红细胞增多、痤疮、斑秃、嗜酸细胞系筋膜炎、结膜炎、角膜结膜炎、角膜炎、春季结膜炎、疱疹性角膜炎、圆锥形角膜、干燥综合征、角膜上皮营养不良、角膜白斑、眼天疱疮、莫伦氏溃疡、巩膜炎、格雷夫斯氏眼病、严重的眼内炎症、粘膜或血管的炎症、胃溃疡、由局部缺血性疾病造成的血管损害和血栓形成、局部缺血性肠疾病、炎性肠病、坏死性小肠结肠炎、肾疾病、神经疾病、胶原性疾病、慢性自身免疫性肝脏疾病、部分肝切除术、急性肝坏死、肝硬化、爆发性肝炎、脓疱性牛皮癣、贝切特氏病、慢性活动性肝炎、伊文思综合征、枯草热、特发性甲状旁腺机能减退、艾迪生病、自身免疫性萎缩性胃炎、类狼疮肝炎、小管间质性肾炎、膜性肾炎或风湿热。

8. 如权利要求7所述的应用,其中所述病症或疾病选自哮喘、与贝切特氏病有关的葡萄膜炎、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、间质性肾炎、肺出血肾炎综合征、溶血性尿毒症综合征、糖尿病性肾病、多发性肌炎、格-巴二氏综合征、美尼尔症、神经根病、硬皮病、韦格纳氏坏死性肉芽肿、舍格伦综合征、白三烯B4-介导的疾病、自身免疫性肝炎、原发性胆汁性肝硬化、硬化性胆管炎、由毒素、病毒性肝炎、休克或缺氧造成的急性肝坏死。

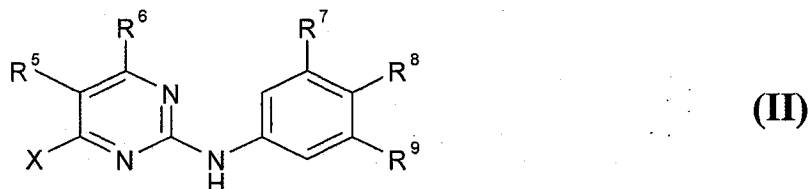
9. 如权利要求8所述的应用,其中所述病症或疾病选自内源性哮喘、外源性哮喘、粉尘

性哮喘、支气管哮喘。

10. 如权利要求 9 所述的应用,其中所述病症或疾病选自慢性或慢性顽固性哮喘、晚期哮喘和气管反应性过度。

11. 一种制备权利要求 1 所定义的式 I 化合物或其盐的方法,其包括

a) 将式 II 的化合物

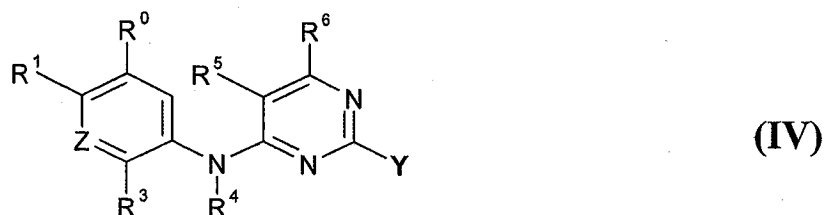


其中 R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ 和 R⁹ 的定义如权利要求 1 所述,且 X 是卤素或甲硫基;
与式 III 的化合物反应,



其中 R⁰、R¹、R³、R⁴ 和 Z 的定义如权利要求 1 所述;或者

b) 将式 IV 的化合物



其中 R⁰、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶ 和 Z 的定义如权利要求 1 所述且 Y 是卤素或甲硫基,
与式 V 的化合物反应,



其中 R⁷、R⁸ 和 R⁹ 的定义如权利要求 1 所述;

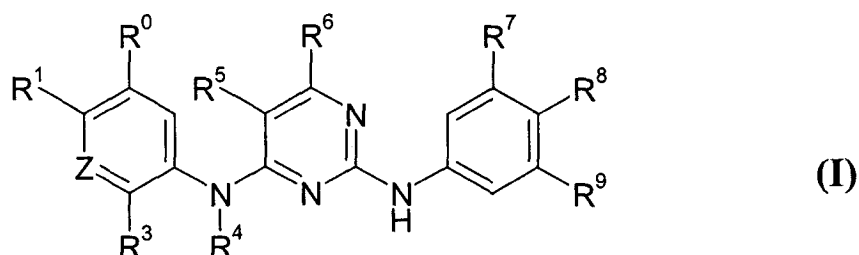
并回收所得的游离或盐形式的式 I 的化合物,并且在需要时,将所得的式 I 的化合物转化成所需的盐形式,或者反之亦然。

作为 ZAP-70 和 / 或 SYK 抑制剂的 2,4-二(杂)芳基氨基 嘧啶衍生物

[0001] 本发明涉及嘧啶衍生物、其制备方法、其用作药物的应用以及包含其的药物组合物。

[0002] 更具体地讲,本发明第一方面提供了游离或盐形式的式 I 的化合物

[0003]



[0004] 其中

[0005] Z 是 = CR²- 或 = N- ;

[0006] R⁰、R¹、R²、R³ 和 R⁴ 各自独立地是氢 ;羟基 ;C₁-C₈ 烷基 ;C₂-C₈ 链烯基 ;C₃-C₈ 环烷基 ;C₃-C₈ 环烷基 -C₁-C₈ 烷基 ;羟基 C₁-C₈ 烷基 ;C₁-C₈ 烷氧基 C₁-C₈ 烷基 ;羟基 C₁-C₈ 烷氧基 C₁-C₈ 烷基 ;在环上任选地被羟基、C₁-C₈ 烷氧基、羧基或 C₁-C₈ 烷氧基羰基取代的芳基 C₁-C₈ 烷基 ;

[0007] 或者 R³ 和 R⁴ 和与其相连的氮和碳原子一起形成还包含 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 至 10 元杂环 ;

[0008] 或者 R¹、R² 和 R³ 各自独立地是卤素 ;卤代 -C₁-C₈ 烷基 ;C₁-C₈ 烷氧基 ;

[0009] C₂₋₈ 链烯氧基 ;C₂₋₈ 炔氧基 ;卤代 -C₁-C₈- 烷氧基 ;氰基 -C₁-C₈- 烷氧基 ;

[0010] 羟基 C₁-C₈ 烷氧基 ;C₁-C₈ 烷氧基 C₁-C₈ 烷氧基 ;C₁-C₈ 烷氧基 C₁-C₈ 烷氧基 C₁-C₈ 烷氧基 ;芳基 ;芳基 C₁-C₈ 烷氧基 ;杂芳基 ;杂芳基 -C₁-C₄ 烷基 ;5 至 10 元杂环 ;硝基 ;羧基 ;C₂-C₈ 烷氧基羰基 ;C₂-C₈ 烷基羰基 ;-N(C₁-C₈- 烷基)C(O)C₁-C₈ 烷基 ;-N(R¹⁰)R¹¹ ;-CON(R¹⁰)R¹¹ ;-SO₂N(R¹⁰)R¹¹ ;或 -C₁-C₄- 亚烷基 -SO₂N(R¹⁰)R¹¹ ;其中 R¹⁰ 和 R¹¹ 各自独立地是氢 ;OH ;C₁-C₈ 烷基 ;C₂-C₈ 链烯基 ;C₂-C₈ 链烯氧基 ;卤代 -C₂-C₈ 链烯氧基 ;C₃-C₈ 环烷基 ;C₃-C₈ 环烷基 -C₁-C₈ 烷基 ;C₁-C₈ 烷氧基 C₁-C₈ 烷基 ;羟基 C₁-C₈ 烷氧基 C₁-C₈ 烷基 ;羟基 C₁-C₈ 烷基 ;(C₁-C₈ 烷基) - 羰基 ;在环上任选地被羟基、C₁-C₈ 烷氧基、羧基或 C₂-C₈ 烷氧基羰基取代的芳基 C₁-C₈ 烷基 ;或 5 至 10 元杂环 ;

[0011] 或者 R¹ 和 R² 和与其相连的 C- 原子一起形成芳基或包含一个或两个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 至 10 元杂芳基残基 ;

[0012] 或者 R¹ 和 R² 和与其相连的 C- 原子一起形成 5 至 15 元非芳族碳环或杂环残基,其中所说的杂环残基包含 1 至 5 个选自 N、O 和 S 的杂原子 ;

[0013] R⁵ 和 R⁶ 各自独立地是氢 ;卤素 ;氰基 ;C₁-C₈ 烷基 ;卤代 -C₁-C₈ 烷基 ;C₂-C₈ 链烯基 ;C₂-C₈ 炔基 ;C₃-C₈ 环烷基 ;C₃-C₈ 环烷基 C₁-C₈ 烷基 ;C₅-C₁₀ 芳基 C₁-C₈ 烷基 ;

[0014] 并且

[0015] (I)R⁷、R⁸ 和 R⁹ 的至少一个是 :

[0016] (i) 卤素 ;或

[0017] (ii) 四氢吡喃-2-基甲氧基、四氢呋喃-2-基甲氧基、噻唑-2-基甲氧基、2-(2-氧代-吡咯烷-1-基)-乙氧基、3-吡啶基甲氧基或苯基；或

[0018] (iii) 2-羟基-乙基氨基、哌嗪-1-基、4-异丙基-哌嗪-1-基、4-(2-甲氧基乙基)-哌嗪-1-基、4-苯基-哌嗪-1-基或 4-乙酰基-哌嗪-1-基；或

[0019] (iv) C_1-C_8 烷硫基；或

[0020] (v) C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷氧基；

[0021] 或者

[0022] (II) R^7 和 R^8 或 R^8 和 R^9 分别和与其相连的碳原子一起形成：

[0023] (a) 包含 2 个氮原子的 5 元杂环，其中所说的杂环被卤素、2-二甲基氨基-乙基或 2,2,2-三氟-乙基取代；或

[0024] (b) 包含 1 个氮原子的 5 或 6 元杂环；或

[0025] (c) 5 至 20 元杂环残基，其中所说的杂环残基包含 1 至 7 个氧原子；并且其中在 (I) 中 R^7 、 R^8 和 R^9 中最多两个，在 (II) 中 R^7 、 R^8 和 R^9 中最多有一个是氢；羟基； C_1-C_8 烷基； C_2-C_8 链烯基；卤代- C_1-C_8 烷基； C_1-C_8 烷氧基； C_3-C_8 环烷基； C_3-C_8 环烷基 C_1-C_8 烷基；芳基 C_1-C_8 烷基； $-Y-R^{12}$ ，其中 Y 是直连键、O、 C_1-C_8 亚烷基或 $-O-(CH_2)_{1-8}-$ 并且 R^{12} 是被取代或未被取代的包含 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5、6 或 7 元杂环；羧基；(C_1-C_8 烷氧基)-羰基； $-N(C_{1-8} \text{ 烷基})-CO-NR^{10}R^{11}$ ； $-CONR^{10}R^{11}$ ； $-N(R^{10})(R^{11})$ ； $-SO_2N(R^{10})R^{11}$ ；或 R^7 和 R^8 或 R^8 和 R^9 分别和与其相连的碳原子一起形成包含 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 或 6 元杂芳基或 5 至 6 元碳环；

[0026] 或者

[0027] (III) R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地是氢；羟基；卤素； C_1-C_8 烷基； C_2-C_8 链烯基；卤代- C_1-C_8 烷基； C_1-C_8 烷硫基； C_1-C_8 烷氧基； C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷氧基； C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷氧基； C_3-C_8 环烷基； C_3-C_8 环烷基 C_1-C_8 烷基；芳基 C_1-C_8 烷基； $-Y-R^{12}$ ，其中 Y 是直连键、O、 C_1-C_8 亚烷基或 $-O-(CH_2)_{1-8}-$ 且 R^{12} 是被取代或未被取代的包含 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5、6 或 7 元杂环；羧基；(C_1-C_8 烷氧基)-羰基； $-N(C_{1-8} \text{ 烷基})-CO-NR^{10}R^{11}$ ； $-CONR^{10}R^{11}$ ； $-N(R^{10})(R^{11})$ ； $-SO_2N(R^{10})R^{11}$ ；或 R^7 和 R^8 或 R^8 和 R^9 分别和与其相连的碳原子一起形成包含 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 或 6 元杂芳基或杂环残基或 5 至 6 元碳环或包含 1 至 7 个氧原子的 7 至 20 元杂环残基；

[0028] 并且

[0029] (A) Z 是 $=CR^2-$ 且

[0030] (a) R^1 和 R^2 和与其相连的 C-原子一起形成 5 至 15 元非芳族碳环或杂环残基，其中所说的杂环残基包含 1 至 5 个选自 N、O 和 S 的杂原子；或

[0031] (b) R^1 和 R^2 一起形成式 $-C(CH_3)=CH-O-$ 、 $-CH=CH-NH-$ 或 $-N=C(CH_3)-C(CH_3)=N-$ 的残基；或

[0032] (c) R^1 和 R^2 一起形成式 $-CH=N-NH-$ 的残基且 R^3 是 $-SO_2N(R^{10})R^{11}$ ；或

[0033] (d) R^2 是

[0034] (i) 包含 2 至 5 个氟原子的氟代- C_{1-5} 烷氧基；或

[0035] (ii) C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷氧基；或

[0036] (iii) C_2-C_8 链烯氧基；或

[0037] (iv) 卤代 $-C_2-C_8$ 链烯氧基 ;或

[0038] (v) 苄氧基 ;或

[0039] (vi) $-N(CH_3)(R^{13})$, 其中 R^{13} 是甲基或苄基 ;或

[0040] (vii) C_{1-4} 烷氧基 ;或

[0041] (B)Z 是 $=N-$ 。

[0042] 芳基可以是苯基或萘基, 优选地是苯基。 杂芳基是芳族杂环, 例如 5 或 6 元芳族杂环, 其可任选地与 1 或 2 个苯环和 / 或另外的杂环稠合。

[0043] 杂环残基可以是饱和或不饱和的 (非芳族), 其可任选地与 1 或 2 个苯环和 / 或另外的杂环稠合, 并且可以任选地被取代, 例如任选地在环 C 或 N 原子 (如果存在的话) 上被取代, 例如如下所述那样被取代。

[0044] 杂环或杂芳基残基的实例包括例如吗啉基、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基、吡啶基、嘌呤基、嘧啶基、N- 甲基 - 氮杂 - 环庚 -4- 基、咪唑基、二氢咪唑基、喹啉基、异喹啉基、1, 2, 3, 4- 四氢喹啉基、苯并噁唑基、噁唑基、咪唑基、苯并咪唑基、苯并恶二唑基、茛满基、恶二唑基、吡唑基、三唑基或四唑基。 优选的杂环或杂芳基残基有吗啉基、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基、吡啶基、N- 甲基 - 氮杂 - 环庚 -4- 基、噁唑基、咪唑基、二氢咪唑基或四唑基。

[0045] 烷基或烷基部分可以是直链或支链的。 C_{1-8} 烷基优选地是 C_{1-4} 烷基。 C_{1-8} 烷氧基优选地是 C_{1-4} 烷氧基。 除非特别说明, 否则任何烷基、烷氧基、链烯基、环烷基、杂环残基、芳基或杂芳基均可以是未被取代的或者被一个或多个选自卤素 ;OH ; C_1-C_8 烷基 ; C_1-C_8 烷氧基 ; 硝基 ; 氰基 ; COOH ; 氨基甲酰基 ; $C(NH_2) = NOH$; $-N(R^{10})R^{11}$; C_3-C_6 环烷基 ; 3 至 7 元杂环 ; 苯基 ; 苯基 - C_{1-4} 烷基 ; 5 或 6 元杂芳基的取代基取代。 当烷基、烷氧基或链烯基被取代时, 取代基优选地位于末端 C 原子上。 当杂环残基或杂芳基被取代时, 例如如上面所公开的那样被取代时, 取代基可以位于一个或多个环碳原子和 / 或环氮原子上 (如果存在的话的)。 位于环氮原子上的取代基 的实例有例如 C_{1-8} 烷基、氨基甲酰基、 $-C(NH_2) = NOH$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 C_{3-6} 环烷基或苯基 - C_{1-4} 烷基, 优选地是 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或苯基 - C_{1-4} 烷基, 更优选地是 C_{1-4} 烷基。

[0046] 卤代 - 烷基或卤代 - 烷氧基分别是其中一个或多个 H 被卤素代替的烷基或烷氧基, 例如 CF_3 或 $-O-CF_3$ 。

[0047] 就 R_7 而言, 被取代的烷基或烷氧基优选地是在末端 C 原子上被 OH、 C_{1-4} 烷氧基或杂环取代的烷基或烷氧基。 当 R^{10} 或 R^{11} 是 5 至 10 元杂环时, 其可以是例如噁唑基。

[0048] 卤素可以是 F、Cl、Br 或 I。

[0049] 当 R^7 和 R^8 或 R^8 和 R^9 和与其相连的碳原子一起形成 5 或 6 元碳环时, 其优选地是环戊基或环己基。

[0050] 优选 R^1 、 R^2 或 R^3 中最多有一个是 $CONR^{10}R^{11}$ 或 $SO_2NR^{10}R^{11}$, 更优选地是 $SO_2NR^{10}R^{11}$ 。

[0051] 在式 I 中, 下面的含义是独立地、共同地或者以任何组合或亚组合的方式优选的 :

[0052] (a) Z 是 $=CR^2$;

[0053] (b) R^0 是氢 ; 卤素, 例如 Cl ; 未被取代的 C_1-C_4 烷基, 例如甲基或乙基 ;

[0054] 未被取代的 C_{1-4} 烷氧基, 例如甲氧基 ; 优选地是氢 ;

[0055] (c) R^1 是氢 ; 卤素, 例如 Cl 或 F ; OH ; C_1-C_8 烷基, 例如甲基或乙基 ;

[0056] 被取代的 C_{1-8} 烷基, 例如末端 OH 取代的 C_{1-8} 烷基 ; $-SO_2N(R^{10})R^{11}$;

[0057] $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})C(O)C_{1-4} \text{ 烷基}$; 任选地在环 N 原子上 (当可能时) 被取代的 5 或 6 元杂环; C_1-C_8 烷氧基, 例如甲氧基; 芳基, 例如苯基; 或者 R^1 和 R^2 以及与 R^1 和 R^2 相连的 C-原子一起形成 5 至 10 元芳基或杂芳基, 后者包含 1 或 2 个氮原子; 当 R^1 和 R^2 和与其相连的 C-原子一起形成 5 至 15 元非芳族碳环残基时, 其优选地是环戊基; 当 R^1 和 R^2 和与其相连的 C-原子一起形成 5 至 15 元非芳族杂环残基时, 该残基优选地包含 1 至 5 个 O 原子作为杂原子; 所说的杂环残基可任选地被取代, 例如被最多 4 个取代基, 例如 1 至 4 卤素原子, 例如 F 取代;

[0058] R^1 和 R^2 更优选地形成包含 2 个 O 原子的 5 或 6 或 7 元杂环残基的一部分, 例如 R^1 和 R^2 一起形成式 $-O-(CH_2)_3-O-$ 、 $-O-(CH_2)_2-O-$ 、 $-O-(CF_2)_2-O-$ 、 $-O-CH_2-O-$ 或 $-O-CF_2-O-$ 的残基, 或者 R^1 和 R^2 形成包含 5 个 O 原子的 15 元杂环残基的一部分, 例如 R^1 和 R^2 一起形成式 $-O-((CH_2)_2-O)_4$ 的残基;

[0059] (d) R^2 是氢; 羟基; C_1-C_8 烷基, 例如甲基或乙基; 被取代的 C_{1-8} 烷基, 例如末端 OH- 或 C_{1-4} - 烷氧基取代的 C_{1-8} 烷基; C_{1-8} 烷氧基; C_1-C_4 烷氧基 C_1-C_8 烷氧基; $-\text{CON}(R^{10})R^{11}$; $-\text{SO}_2\text{N}(R^{10})R^{11}$; 包含 2 至 5 个氟原子的氟代 $-C_{1-5}$ 烷氧基; C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷氧基;

[0060] C_2-C_8 链烯氧基; 卤代 $-C_2-C_8$ 链烯氧基; 苄氧基; 或 $-\text{N}(\text{CH}_3)(R^{13})$, 其中 R^{13} 是甲基或苄基; 当 R^2 的定义如上面 (III) (A) (d) (i) 所述时, 氟代 $-C_{1-5}$ 烷氧基优选地是 $-O-CF_3$ 、 $-O-CH_2-CF_3$ 或 $-O-(CH_2)_3-CF_2-CF_3$; 当 R^2 的定义如上面 (III) (A) (d) (ii) 所述时, C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷氧基优选地是 $-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-CH_3$; 当 R^2 的定义如上面 (III) (A) (d) (iii) 所述时, C_2-C_8 链烯氧基优选地是 C_2-C_4 链烯氧基, 例如丙-2-烯氧基; 当 R^2 的定义如上面 (III) (A) (d) (iv) 所述时, 卤代 $-C_2-C_8$ 链烯氧基优选地是包含 1 至 3 个卤素原子, 例如 Cl 或 F 的卤代 $-C_2-C_4$ 链烯氧基, 更优选地是卤代-丙-2-烯氧基, 例如 2-氯丙-2-烯氧基、2-氟丙-2-烯氧基、1,1,2-三氟丙-2-烯氧基或 2,3,3-三氟丙-2-烯氧基;

[0061] (e) R^3 是氢; 卤素, 例如 Cl、Br; 羟基; C_1-C_8 烷基, 例如甲基或乙基; 被取代的 C_{1-8} 烷基, 例如末端 OH 取代的 C_{1-8} 烷基; 羧基; $\text{CONR}^{10}R^{11}$; $-\text{SO}_2\text{N}(R^{10})R^{11}$; 任选地在环氮原子 (当可能时) 上被取代的 5 或 6 元杂环; 或与 R^4 以及与 R^3 和 R^4 相连的 N 和 C 原子一起形成 6 元杂环;

[0062] R^3 更优选地是 $\text{CONR}^{10}R^{11}$ 或 $\text{SO}_2\text{NR}^{10}R^{11}$, 更优选地是 SO_2NH_2 ;

[0063] (f) R^4 是氢; 或与 R^3 以及与 R^3 和 R^4 相连的 N 和 C 原子一起形成 6 元杂环; 优选地是氢;

[0064] (g) R^5 是氢; 卤素; C_{1-4} 烷基; 或 CF_3 ;

[0065] (h) R^6 是氢;

[0066] (i) R^{10} 和 R^{11} 之一独立地是氢或 C_{1-4} 烷基且另一个是氢; C_{1-8} - 烷基、被取代的 C_{1-8} 烷基, 例如被 OH、 C_{3-6} - 环烷基或杂环在末端取代; C_{2-8} 链烯基; C_{3-8} 环烷基; C_{1-8} 烷氧基 C_{1-4} 烷基; 羟基 C_{1-8} 烷氧基 C_{1-8} 烷基; 或 5 元杂环。

[0067] 对于 R^7 、 R^8 和 R^9 (在各情况中其定义如上面 (I) 至 (III) 所述) 而言, 下面的含义是独立地、共同地或者以任何组合或亚组合的方式 (包括具有上面给出的优选含义的任何组合) 优选的:

[0068] (I) (i) R^7 或 R^8 是卤素；卤素是氟、氯或溴； R^7 是甲氧基， R^8 是氟且 R^9 是氢； R^7 是氯， R^8 是氟且 R^9 是氢； R^7 是三氟甲基， R^8 是氯且 R^9 是氢； R^7 是溴且 R^8 和 R^9 各自是氢；

[0069] (ii) R^7 是四氢吡喃-2-基甲氧基、四氢呋喃-2-基甲氧基、噻唑-2-基甲氧基、2-(2-氧代-吡咯烷-1-基)-乙氧基、3-吡啶基甲氧基或苯基，并且 R^8 和 R^9 任选地各自是氢； R^7 、 R^8 或 R^9 是四氢吡喃-2-基甲氧基或四氢呋喃-2-基甲氧基；

[0070] (iii) R^7 是 2-羟基-乙基氨基，并且 R^8 任选地是羟基甲基且 R^9 是氢； R^7 是哌嗪-1-基、4-异丙基-哌嗪-1-基、4-(2-甲氧基乙基)-哌嗪-1-基、4-苯基-哌嗪-1-基或 4-乙酰基-哌嗪-1-基且 R^8 和 R^9 任选地是氢；

[0071] (iv) R^8 是 C_1 - C_8 烷硫基； C_1 - C_8 烷硫基是例如甲硫基； R^7 是甲氧基， R^8 是甲硫基且 R^9 是氢；

[0072] (v) R^7 是 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷氧基； C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_8 烷氧基是例如 2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基； R^7 是 2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基， R^8 是甲氧基或氢和 R^9 是氢；

[0073] (II) (a) R^8 和 R^9 一起形成式 $-C(Cl) = N-NH-$ 、 $-CH = N-N(-CH_2)_2-N(CH_3)_2-$ 或 $-CH = N-N(-CH_2-CF_3)-$ 的残基和 R^7 任选地是氢；

[0074] (b) R^8 和 R^9 一起形成式 $-N = CH-CH = CH-$ 的残基且 R^7 任选地是甲氧基；

[0075] (c) R^7 和 R^8 或 R^8 和 R^9 ，优选 R^8 和 R^9 和与其相连的碳原子一起形成；

[0076] (i) 包含 2 个氧原子的 6 至 9 元杂环，更优选其中的各氧原子直接与 R^7 和 R^8 或 R^8 和 R^9 连接到其上的芳族环相邻，例如 R^7 和 R^8 或 R^8 和 R^9 一起形成式 $-O-(CH_2)_n-O-$ 的残基，其中 n 是 2、3、4 或 5；或

[0077] (ii) 包含 m 个氧原子和 $2m$ 个碳原子的杂环，其中 m 是 3、4 或 5，例如 R^7 和 R^8 或 R^8 和 R^9 一起形成式 $-(O-CH_2-CH_2)_{m-1}-O-$ 的残基；

[0078] (III) R^7 是氢；羟基； C_{1-4} 烷基；被取代的 C_{1-4} 烷基，例如末端 OH 取代的 C_{1-4} 烷基； C_{1-8} 烷氧基；被取代的 C_{1-8} 烷氧基，例如被 OH、 C_{1-4} 烷氧基或杂环在末端取代； $NR^{10}R^{11}$ ； $-SO_2N(R^{10})R^{11}$ ； $-Y-R^{12}$ ； CF_3 ；或 R^7 和 R^8 以及与其相连的 C-原子一起形成 5 元杂芳基残基，例如通过 $-NH-CH = CH-$ 、 $-CH = CH-NH-$ 、 $-NH-N = CH-$ 、 $-CH = N-NH-$ 、 $-NH-N = N-$ 或 $-N = N-NH-$ 桥接的杂芳基；

[0079] R^8 是氢；羟基； C_{1-4} 烷氧基； C_{1-4} 烷基；羧基；任选地在环 C 或 N 原子上被取代的 5 或 6 元杂环； $N(C_{1-4} \text{ 烷基})-CO-NR^{10}R^{11}$ ； $NR^{10}R^{11}$ ；或与其相连的 C 原子一起形成 5 元杂芳基残基，例如通过 $-NH-CH = CH-$ 、 $-CH = CH-NH-$ 、 $-NH-N = CH-$ 、 $-CH = N-NH-$ 、 $-NH-N = N-$ 或 $-N = N-NH-$ 桥接的杂芳基；

[0080] R^9 是氢； C_{1-4} 烷氧基； $NR^{10}R^{11}$ ；或与其相连的 C 原子一起形成 5 元杂芳基，例如通过 $-NH-CH = CH-$ 、 $-CH = CH-NH-$ 、 $-NH-N = CH-$ 、 $-CH = N-NH-$ 、 $-NH-N = N-$ 或 $-N = N-NH-$ 桥接的杂芳基。

[0081] 根据本发明一个优选的实施方案， R^3 是 $SO_2NR^{10}R^{11}$ 。Z 优选地是 $=CR^2$ 。 R^2 优选地是 C_{1-4} 烷氧基。更具体地讲， R^7 、 R^8 和 R^9 中的一个为 $NR^{10}R^{11}$ 且剩下的两个取代基之一是 H、卤素、 $COOH$ 、 CF_3 或 C_{1-4} 烷基。第三个取代基优选地是 H。或者， R^7 和 R^8 或 R^8 和 R^9 分别和与其相连的碳原子一起形成包含 1、2 或 3 个杂原子的 5 或 6 元杂芳基或杂环残基。

[0082] 根据本发明另一个优选的实施方案， R^3 是 $SO_2NR^{10}R^{11}$ ，Z 是 $=CR^2$ 且 R^1 和 R^2 和与其

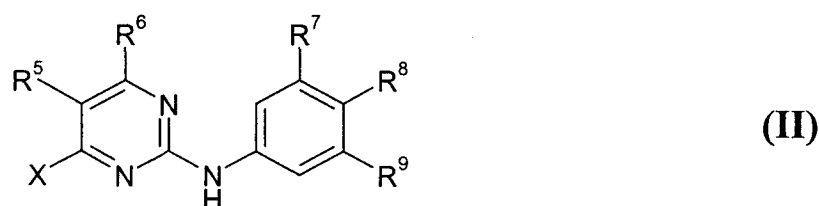
相连的 C 原子一起形成包含 1 至 5 个 O 原子的 5 至 15 元杂环残基。R¹ 和 R² 优选形成包含 2 个 O 原子的 5 或 6 或 7 元杂环残基的一部分, 例如 R¹ 和 R² 一起形成其中 n 是 2、3、4 或 5 的式 -O-(CH₂)_n-O- 的残基, 例如 -O-(CH₂)₃-O-、-O-(CH₂)₂-O-、-O-CH₂-O- 或 -O-CF₂-O- 或 -O-(CF₂)₂-O-。R⁷、R⁸ 和 R⁹ 各自具有式 III 中所定义的一种含义。更具体地讲, R⁷、R⁸ 和 R⁹ 之一是 NR¹⁰R¹¹ 且剩下的两个取代基之一是 H、卤素、COOH、CF₃ 或 C₁₋₄ 烷基。第三个取代基优选地是 H。

[0083] 本发明的化合物可以以游离形式或者盐形式存在, 例如与有机酸或无机酸, 例如三氟乙酸或盐酸形成的加成盐, 或者当其包含羧基时与碱形成的盐, 例如碱金属盐如钠、钾或被取代或未被取代的铵盐。

[0084] 本发明还提供了一种制备式 I 化合物的方法, 其包括

[0085] a) 将式 II 的化合物

[0086]



[0087] 其中 R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ 和 R⁹ 的定义如上所述, X 是一种离去基团, 优选卤素, 如氯、溴或碘, 或是甲硫基;

[0088] 与式 III 的化合物进行反应,

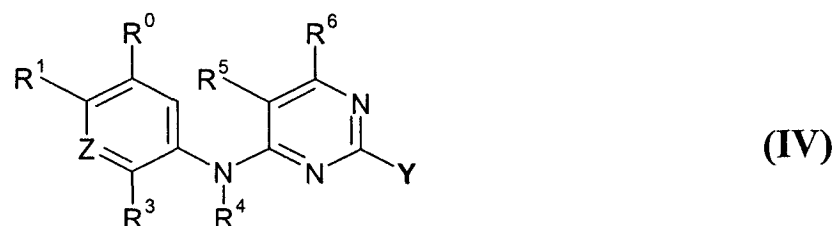
[0089]



[0090] 其中 R⁰、R¹、R³、R⁴ 和 Z 的定义如上所述; 或者

[0091] b) 将式 IV 的化合物

[0092]



[0093] 其中 R⁰、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶ 和 Z 的定义如上所述并且 Y 是一种离去基团, 优选卤素, 如氯、溴或碘, 或是甲硫基,

[0094] 与式 V 的化合物反应,

[0095]



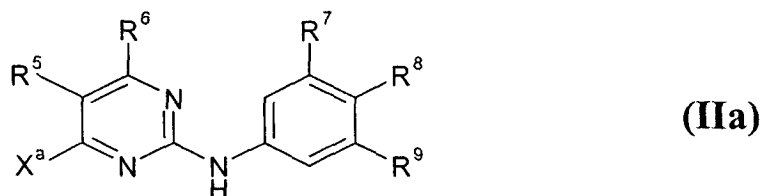
[0096] 其中 R^7 、 R^8 和 R^9 的定义如上所述；

[0097] 并且回收所得的游离或盐形式的式 I 的化合物，并且在需要时，将得到的游离形式的式 I 的化合物转化成所需的盐形式，或者反之亦然。

[0098] 该方法可以根据现有技术中已知的方法来进行，例如可如下文实施例中所述的那样来进行。当 R^9 是或者包含 $-NR^{10}R^{11}$ （其中 R^{10} 和 R^{11} 中至少一个是 H）时，优选使用其中 R^9 包含保护基，例如常规的氨基保护基的式 (V) 的化合物。当存在该类保护基团时，则在合成结束时除去该保护基团。

[0099] 用作起始材料的式 II 的化合物可以通过用已知的方法，例如如实施例 1 所述的方法将相应的式 IIa 的化合物转化成式 II 的化合物来获得，

[0100]



[0101] 其中 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 的定义如上所述，且 X^a 是羟基。

[0102] 用作起始材料的式 IIa 的化合物可以通过将式 VI 的化合物与上面所定义的式 V 的化合物进行反应来获得，

[0103]



[0104] 其中 R^5 、 R^6 、 X^a 和 Y 的定义如上所述。

[0105] 用作起始材料的式 IV 的化合物可以通过将上面所定义的式 III 的化合物与式 VII 的化合物反应来获得，

[0106]



[0107] 其中 R^5 和 R^6 的定义如上所述并且 Y 是一种上面所定义的离去基团，优选氯。

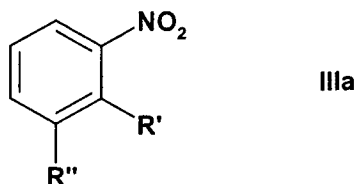
[0108] 式 IV、V 和 VI 的化合物是已知的，或者可以用本身已知的方法、实施例中所述的方法或者与其类似的方法来进行制备。

[0109] 其中 R^3 是 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ 的化合物的制备可以通过例如三种供选择的途径来进行，例如 i) 通过与 $ClSO_2N=C=O$ 反应来进行，(ii) 通过与 BuLi 反应来进行，或者 (iii) 通过

形成重氮盐来进行。

[0110] 根据本发明,其中 R' 是 $-\text{SO}_2-\text{N}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 且 R'' 是 OH、卤代 $-\text{C}_1-\text{C}_8$ 烷基; C_1-C_8 烷氧基; C_2-C_8 链烯氧基; C_2-C_8 炔氧基; 卤代 $-\text{C}_1-\text{C}_8$ 烷氧基; 羟基 C_1-C_8 烷氧基; C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷氧基; C_1-C_8 烷氧基 C_1-C_8 烷氧基; 芳基; 芳基 C_1-C_8 烷氧基; 羧基; C_2-C_8 烷氧基羰基; C_2-C_8 烷基羰基的式 IIIa 的化合物是新的并且也构成了本发明的一部分。其可用作制备式 II 化合物的中间体。

[0111]



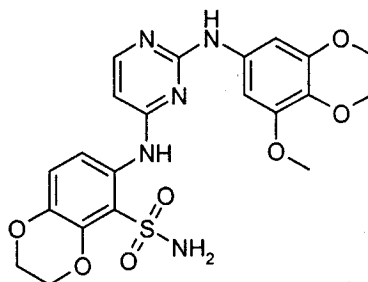
[0112] 用下面的实施例来对本发明进行非限制性说明。

[0113] 使用下面的缩写:

[0114] DMF = 二甲基甲酰胺, DMSO = 二甲基亚砷; MS = 用电喷雾质谱测得的分子离子 (例如 $\text{M}+\text{H}^+$); THF = 四氢呋喃; TBME = 叔-丁基甲基醚。

[0115] 实施例 1: 6-[2-(3,4,5-三甲氧基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环戊烯-5-磺酰胺

[0116]



[0117] A: (4-氯-嘧啶-2-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-胺

[0118] 将 3,4,5-三甲氧基-苯胺 (10g, 54.6mmol) 和 2-甲硫基-嘧啶-4-醇 (7.76g, 54.6mmol) 混合并将其加热至 150°C 加热 2 小时, 这时该混合物熔化。将产生的气体吸收到次氯酸钠溶液中。将剩余的残余物混悬于乙腈 (300ml) 中。向其中加入 POCl_3 (10.8ml, 117mmol) 和 4N 位于二噁烷中的 HCl (35.2ml, 140mmol) 并将该混合物加热至 90°C 直至反应完全。将该混合物用乙酸乙酯萃取, 用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤。将有机层用硫酸钠干燥并蒸发。将残余物用甲醇结晶, 得到 (4-氯-嘧啶-2-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-胺。

[0119] B: 6-氨基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环戊烯-5-磺酰胺

[0120] 在 -55 至 -49°C 下, 在氮气气氛下, 将 2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环戊烯-6-基胺 (5.0g, 33.0mmol) 滴加到氯磺酰基异氰酸酯 (3.14ml, 36.3mmol) 在硝基乙烷 (75ml) 中的溶液中。除去冷却浴并将该混合物加温至 0°C , 这时向其中加入氯化铝 (5.27g, 39.6mmol)。将该混合物加热至 120°C 加热 30 分钟, 形成澄清的褐色溶液, 将其冷却至室温并将其倾倒在冰上。在过滤后, 用冰水和乙醚对所收集的沉淀进行洗涤。

[0121] 将 2g 上述沉淀溶解于 60ml 50% H_2SO_4 中形成深色的混悬液, 将其加热至 130°C 加热 2 小时。在 2 小时后, 该混合物形成一种澄清的深色溶液。在冷却至室温后, 将该澄清的

深色溶液倾倒入冰上。用冰冷的 40% NaOH 水溶液使其 pH 达到 13。将水层用乙酸乙酯萃取三次,用水和盐水洗涤,干燥 (Na_2SO_4),浓缩,得到一种褐色固体,其是 10 : 1(不希望的:希望的)异构体的混合物。用硅胶色谱对该异构体的混合物进行分离,用环己烷 / 乙酸乙酯 (50 : 50 v/v) 进行洗脱,得到白色固体形式的 6-氨基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环戊烯-5-磺酰胺。

[0122] C : 6-[2-(3,4,5-三甲氧基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环戊烯-5-磺酰胺

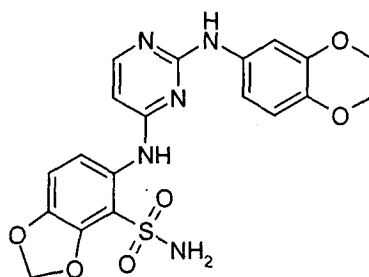
[0123] 将 6-氨基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环戊烯-5-磺酰胺 (87mg, 0.38mmol) 和 (4-氯-嘧啶-2-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-胺 (112mg, 0.38mmol) 溶解于二噁烷 (1.3ml) 中。将该混合物加热至 120°C 加热 1 小时。反复用硅胶色谱对该反应混合物进行纯化,用不同的溶剂混合物进行洗脱,得到 6-[2-(3,4,5-三甲氧基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环戊烯-5-磺酰胺。

[0124] MS(ESI) : 490 [M+H]⁺

[0125] 实施例 2 : 5-[2-(3,4-二甲氧基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-苯并[1,3]间二氧杂

[0126] 环戊烯-4-磺酰胺

[0127]



[0128] A : (4-氯-嘧啶-2-基)-(3,4-二甲氧基-苯基)-胺

[0129] (4-氯-嘧啶-2-基)-(3,4-二甲氧基-苯基)-胺的制备如实施例 1 步骤 A 所述,用 3,4-二甲氧基-苯胺代替 3,4,5-三甲氧基-苯胺。

[0130] B : 2-烯丙氧基-6-氨基-苯磺酰胺

[0131] 向 1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-胺 (10g, 73mmol) 在 200ml Et_2O 和 100ml THF 中的溶液中加入 NEt_3 (12.3ml, 87.6mmol)。将反应混合物冷却至 0°C 并向其中加入位于 THF 中的新戊酰氯 (10.5ml, 87.6mmol)。将其在 25°C 下搅拌 1 小时后,向其中加入冰水,将该混合物用 EtOAc 萃取并用盐水进行洗涤,然后干燥 (Na_2SO_4),蒸发掉挥发性物质并结晶 (CH_2Cl_2 /己烷),得到 N-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,2-二甲基-丙酰胺。

[0132] 在 -60 至 -45°C (氩气) 下,在 5 分钟内向 N-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2,2-二甲基-丙酰胺 (1.8g, 8.0mmol) 在无水 THF (20ml) 中的溶液中加入正丁基锂 (20ml, 1.6M 己烷溶液, 32mmol)。将其在 5°C 下搅拌 1 小时后,将该溶液冷却至 -60°C 并向其中加入位于无水乙醚 (20ml) 中的 SO_2 (1.8g, 35mmol)。将该混合物缓慢加温至 0°C,搅拌 30 分钟,并将其倾倒入过量乙醚中。通过过滤收集沉淀并用乙醚对其进行洗涤。将该沉淀 (4.0g) 溶解于水 (40ml) 中。在加入 NaOAc (5.6g, 70mmol) 后,向其中加入羟基胺-O-磺酸 (3.8g, 35mmol)。将该反应混合物在 25°C 下搅拌 1 小时,通过过滤收集所得的沉淀,用水洗涤并对

其进行干燥,得到 2,2-二甲基-N-(4-氨基磺酰基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-丙酰胺。

[0133] 将 2,2-二甲基-N-(4-氨基磺酰基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-丙酰胺(800mg, 2.7mmol) 在 1,2-二甲氧基乙烷(15ml) 和浓 HCl(15ml) 中的溶液在 90°C 下搅拌 5 小时。将其 pH 调至 10,用 EtOAc 对该混合物进行萃取并用盐水对其进行洗涤,然后干燥(Na_2SO_4),蒸发掉挥发性物质并结晶($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$),得到 5-氨基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-4-磺酰胺。

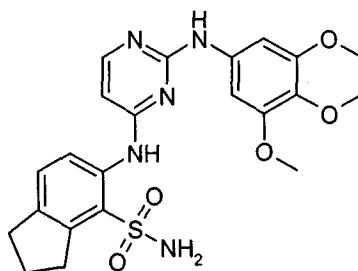
[0134] C:5-[2-(3,4-二甲氧基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-4-磺酰胺

[0135] 5-[2-(3,4-二甲氧基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-4-磺酰胺的制备如实施例 1 步骤 C 所述,使用(4-氯-嘧啶-2-基)-(3,4-二甲氧基-苯基)-胺和 5-氨基-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-4-磺酰胺。

[0136] MS(ESI):446.1[M+H]⁺,444.1[M-H]⁺。

[0137] 实施例 3:5-[2-(3,4,5-三甲氧基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-茛满-4-磺酰胺

[0138]



[0139] A:(4-氯-嘧啶-2-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-胺

[0140] 如实施例 1,步骤 A 所述。

[0141] B:5-氨基-茛满-4-磺酰胺

[0142] 5-氨基-茛满-4-磺酰胺的制备如实施例 1 步骤 B 所述,用茛满-5-基胺代替 2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环戊烯-6-基胺作为起始材料。

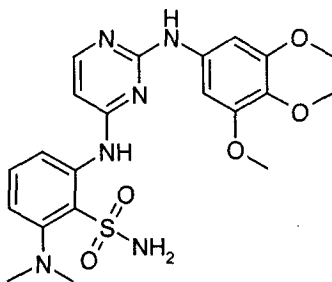
[0143] C:5-[2-(3,4,5-三甲氧基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-茛满-4-磺酰胺

[0144] 将(4-氯-嘧啶-2-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-胺(240mg,0.81mmol) 和 5-氨基-茛满-4-磺酰胺(190mg,0.89mmol) 混悬于异丙醇(15ml) 中。向其中加入浓 HCl(1.5ml)。将该混合物加热回流 1 小时。将该反应混合物在乙酸乙酯(300ml) 和水(100ml) 之间进行分配。向其中加入 NaHCO_3 至碱性 pH。进行层分离。将有机层用 Na_2SO_4 干燥并蒸发。将残余物用乙酸乙酯结晶,得到 5-[2-(3,4,5-三甲氧基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-茛满-4-磺酰胺。

[0145] MS(ESI):472[(M+H)⁺

[0146] 实施例 4:2-(二甲基-氨基)-6-[2-(3,4,5-三甲氧基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-苯磺酰胺

[0147]



[0148] A : (4-氯-嘧啶-2-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-胺

[0149] 如实施例 1, 步骤 A 所述。

[0150] B : 2-氨基-6-二甲基氨基-苯磺酰胺

[0151] 将苯基-甲硫醇 (12.0ml, 100mmol) 滴加到 1,2-二氯-硝基苯 (23.0g, 120mmol)、 Bu_4NHSO_4 (1.0g)、 CH_2Cl_2 (250ml) 和 NaOH (30%, 60ml) 中并将该混合物在 25°C 下搅拌 16 小时。向其中加入水, 将有机相分离出来并用 Na_2SO_4 对其进行干燥。除去溶剂, 得到一种橙色的油状物, 将其溶解于 AcOH (90%, 500ml) 中。向该溶液中鼓入 Cl_2 气体直至达到完全消耗。除去溶剂并用色谱对残余物进行纯化 (SiO_2 , TBME/环己烷 1 : 4 \rightarrow TBME)。将所得的固体分批加入到 NH_4OH 和乙醇 (1 : 1, 150ml) 的混合物中并将该混合物在 25°C 下搅拌 2 小时。向其中加入水并将所得的沉淀滤出。分离出无色固体形式的 2-氯-6-硝基-苯磺酰胺。

[0152] 将 2-氯-6-硝基-苯磺酰胺 (500mg, 2.10mmol)、DMSO (3ml)、二乙胺 (10ml 2M 在 THF 中的溶液)、 Bu_4NHSO_4 (34mg, 0.1mmol) 和 KF (58mg, 1.0mmol) 的混合物在高压釜中在 70°C 下加热 16 小时。将该混合物用水稀释并用 CH_2Cl_2 萃取。除去溶剂并用色谱对残余物进行纯化 (SiO_2 , TBME/环己烷 1 : 9 \rightarrow TBME), 得到无色固体形式的 2-二甲基氨基-6-硝基-苯磺酰胺。

[0153] 将 2-二甲基氨基-6-硝基-苯磺酰胺 (753mg, 3.07mmol)、(10%) 钯炭 (100mg) 和甲醇 (25ml) 的混合物在 25°C 下氢化 2 小时。通过过滤除去 Pd, 蒸发掉溶剂并用 TBME/环己烷对残余物进行结晶, 得到无色固体形式的 2-氨基-6-二甲基氨基-苯磺酰胺。

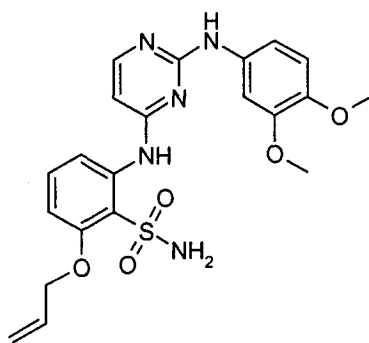
[0154] C : 2-(二甲基-氨基)-6-[2-(3,4,5-三甲氧基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-苯磺酰胺

[0155] 2-(二甲基-氨基)-6-[2-(3,4,5-三甲氧基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-苯磺酰胺的制备如实施例 1 步骤 C 所述, 使用 (4-氯-嘧啶-2-基)-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-胺 (实施例 1 步骤 A) 和 2-氨基-6-二甲基氨基-苯磺酰胺。

[0156] MS (ESI) : 475 [M+H]⁺

[0157] 实施例 5 : 2-烯丙氧基-6-[2-(3,4-二甲氧基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-苯磺酰胺

[0158]



[0159] A : (4-氯-嘧啶-2-基)-(3,4-二甲氧基-苯基)-胺

[0160] (4-氯-嘧啶-2-基)-(3,4-二甲氧基-苯基)-胺的制备如实施例 1 步骤 A 所述,用 3,4-二甲氧基-苯胺代替 3,4,5-三甲氧基-苯胺。

[0161] B : 2-烯丙氧基-6-氨基-苯磺酰胺

[0162] 在 1 小时内,向冷却至 10℃的 3-氨基-苯酚 (60g, 6.55mol) 在 2N NaOH(11) 中的溶液中加入位于甲苯 (200ml) 中的新戊酰氯 (68ml, 0.55mol)。将其在 25℃下搅拌 15 小时后,将该混合物冷却至 0℃并用浓 HCl 将其酸化至 pH 1。用 EtOAc 萃取,用水、10% NaHCO₃、水和盐水进行洗涤,然后将其干燥 (Na₂SO₄),蒸发掉挥发性物质,结晶 (EtOAc/己烷),得到 N-(3-羟基-苯基)-2,2-二甲基-丙酰胺。

[0163] 将位于二氯甲烷 (11) 中的 N-(3-羟基-苯基)-2,2-二甲基-丙酰胺 (49g, 0.254mol) 用二氢吡喃 (66ml, 0.762mol) 和吡啶对甲苯磺酸盐 (957mg, 3.8mmol) 进行处理。将其在 25℃下搅拌 6 天后,除去溶剂并将残余物用 EtOAc/己烷结晶,得到 2,2-二甲基-N-[3-(四氢-吡喃-2-基氧基)-苯基]-丙酰胺。

[0164] 在 -55 至 -20℃ (氩气) 下,在 5 分钟内,向 2,2-二甲基-N-[3-(四氢-吡喃-2-基氧基)-苯基]-丙酰胺 (57.7g, 208mmol) 在无水 THF (500ml) 中的溶液中加入正丁基锂 (325ml, 1.6M 的己烷溶液, 521mmol)。将其在 -55℃下搅拌 1 小时后,向其中加入无水乙醚 (400ml),然后加入液体 SO₂ (100g)。将该混合物缓慢加温至 25℃并将其倾倒入过量乙醚中。通过过滤收集沉淀并用乙醚对其进行洗涤。将该沉淀 (84g) 溶解于水 (440ml) 中。在加入 NaOAc (85.5g, 1.04mol) 并将其冷却至 15℃后,在 20 分钟内分批向其中加入羟基胺-O-磺酸 (58.8g, 0.52mol),同时保持其温度低于 20℃。将其在 25° 下搅拌 15 小时,然后用 EtOAc 对其进行萃取。将有机层干燥 (Na₂SO₄) 并蒸发。用色谱法纯化 (硅胶,己烷 /AcOEt, 各种比例),得到 2,2-二甲基-N-[2-氨基磺酰基-3-(四氢-吡喃-2-基氧基)-苯基]-丙酰胺和 N-(3-羟基-2-氨基磺酰基-苯基)-2,2-二甲基-丙酰胺 (参见下面,四氢吡喃氧基的裂解)。

[0165] 在 25℃下,在 4 分钟内向 2,2-二甲基-N-[2-氨基磺酰基-3-(四氢-吡喃-2-基氧基)-苯基]-丙酰胺 (21.9g, 61.5mmol) 在甲醇 (220ml) 中的溶液中加入甲磺酸 (11ml) 在甲醇 (10ml) 中的溶液。在搅拌 1 小时后,除去溶剂。将残余物在水和 EtOAc 之间进行分配。在用水、10% NaHCO₃ 和盐水洗涤后,对干燥 (Na₂SO₄) 了的有机相进行蒸发,得到 N-(3-羟基-2-氨基磺酰基-苯基)-2,2-二甲基-丙酰胺。

[0166] 将 N-(3-羟基-2-氨基磺酰基-苯基)-2,2-二甲基-丙酰胺 (15.2g, 55.9mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺二甲缩醛 (9.7ml, 72.6mmol) 在 DMF (65ml) 中的溶液在 60℃下搅拌 1 小时。在减压下蒸发掉挥发性物质。用色谱法对溶解于二氯甲烷中的残余物 (21.8g) 进行纯

化(硅胶,己烷/EtOAc = 1 : 1),得到N-(2-{{[1-二甲基氨基-亚甲-(E)-基]-氨磺酰基}-3-羟基-苯基)-2,2-二甲基-丙酰胺。

[0167] 在70°C下,将N-(2-{{[1-二甲基氨基-亚甲-(E)-基]-氨磺酰基}-3-羟基-苯基)-2,2-二甲基-丙酰胺(600mg,1.84mmol)在DMF(4ml)中的溶液在搅拌的情况下用烯丙基溴(217 μ l,2.57mmol)和K₂CO₃(380mg)处理45分钟。在蒸发掉溶剂后,将残余物在水和EtOAc之间进行分配。将有机层干燥(Na₂SO₄)并蒸发,得到N-(3-烯丙氧基-2-{{[1-二甲基氨基-亚甲-(E)-基]-氨磺酰基}-苯基)-2,2-二甲基-丙酰胺。

[0168] 将N-(3-烯丙氧基-2-{{[1-二甲基氨基-亚甲-(E)-基]-氨磺酰基}-苯基)-2,2-二甲基-丙酰胺(387mg,1.05mmol)在乙醇(12ml)和12滴浓HCl(约0.2ml)中的溶液回流36小时。在蒸发掉溶剂后,将残余物在氨水(pH 10至11)和EtOAc之间进行分配。将有机层干燥(Na₂SO₄)并蒸发。用色谱法进行纯化(硅胶,EtOAc/己烷=2 : 1),得到包含一些N-(3-烯丙氧基-2-氨磺酰基-苯基)-2,2-二甲基-丙酰胺的N-(3-烯丙氧基-2-氨磺酰基-苯基)-2,2-二甲基-丙酰胺。用乙醇(20ml)和浓HCl(2ml)在回流温度下对该物质处理30小时并如上那样进行后处理,得到N-(3-烯丙氧基-2-氨磺酰基-苯基)-2,2-二甲基-丙酰胺。

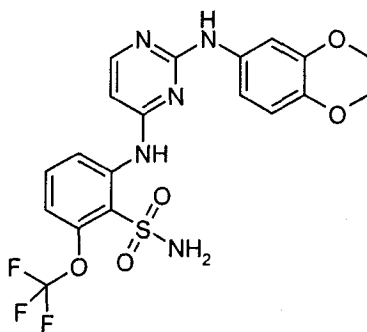
[0169] C:2-烯丙氧基-6-[2-(3,4-二甲氧基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-苯磺酰胺

[0170] 将6-烯丙氧基-2-氨基苯基-磺酰胺(38mg,0.166mmol)和4-氯-2-(3,4-二甲氧基-苯基氨基)嘧啶(44.2mg,0.166mmol)在2-丙醇(5ml)和1N HCl(333 μ l)中的溶液回流105分钟。将该反应混合物在氨水(pH 10-11)和EtOAc之间进行分配。将有机层干燥(Na₂SO₄),浓缩。用乙醚/己烷沉淀,得到所需的2-烯丙氧基-6-[2-(3,4-二甲氧基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-苯磺酰胺。

[0171] MS(ESI):458([M+H]⁺),456([M-H]⁺)。

[0172] 实施例6:2-[2-(3,4-二甲氧基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-6-三氟甲氧基-苯磺酰胺

[0173]



[0174] A:(4-氯-嘧啶-2-基)-(3,4-二甲氧基-苯基)-胺(4-氯-嘧啶-2-基)-(3,4-二甲氧基-苯基)-胺的制备如实施例1步骤A所述,用3,4-二甲氧基-苯胺代替3,4,5-三甲氧基-苯胺。

[0175] B:2-氨基-6-三氟甲氧基-苯磺酰胺

[0176] 向3-三氟甲氧基硝基苯(4.0g,20mmol)在DMSO(60ml)中的溶液加入碘化三甲基胍(4.4g,22mmol)并将其冷却至0°C。分几份向其中加入KOt-Bu。将其在25°C下搅拌

4 小时后,向其中加入冰水,用 HCl 溶液将其 pH 调至 2-3,将该混合物用 EtOAc 萃取并用盐水洗涤,然后将其干燥 (Na_2SO_4) 并蒸发掉溶剂。用色谱法进行纯化 (硅胶, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{己烷}=1:1$),得到 2-硝基-6-三氟甲氧基-苯胺。

[0177] 将 2-硝基-6-三氟甲氧基-苯胺 (1.0g, 4.5mmol) 溶解于 AcOH (1ml) 中并向其中加入浓 HCl (10ml)。将该混合物冷却至 0℃ 并向其中加入溶解于水 (1ml) 中的 NaNO_2 , 然后将该溶液搅拌 30 分钟。在过滤后,将该溶液在 -5℃ 下加入到用 SO_2 饱和的 AcOH (4.5ml) 和 CuCl_2 (180mg, 1.2mmol) 在水 (0.3ml) 中的乳剂中。在搅拌 1 小时后,向其中加入水,将该混合物用 EtOAc 萃取并用盐水对其进行洗涤,然后干燥 (Na_2SO_4) 并蒸发掉溶剂。将残余物溶解于乙腈 (3ml) 中并将其加入到浓 NH_3 (20ml) 中。在搅拌 2 小时后,除去乙腈并用 EtOAc 对残余物进行萃取,用盐水洗涤,干燥 (Na_2SO_4) 并蒸发掉溶剂。用色谱法进行纯化 (硅胶, CH_2Cl_2 至 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=95:5$),得到 2-硝基-6-三氟甲氧基-苯磺酰胺。

[0178] 将 2-硝基-6-三氟甲氧基-苯磺酰胺 (300mg, 1.0mmol)、10% 钯炭 (60mg)、甲醇 (20ml) 和水 (1ml) 的混合物在 25℃ 下氢化 3 小时。通过过滤除去 Pd, 蒸发掉溶剂并将残余物用乙醚/己烷结晶,得到 2-氨基-6-二甲氨基-苯磺酰胺。

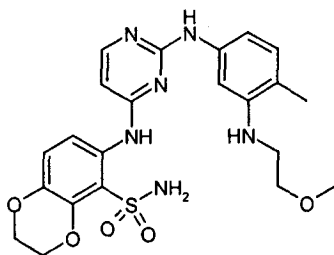
[0179] C: 2-[2-(3,4-二甲氧基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-6-三氟甲氧基-苯磺酰胺

[0180] 2-[2-(3,4-二甲氧基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-6-三氟甲氧基-苯磺酰胺的制备如实施例 1 步骤 C 所述,使用 (4-氯-嘧啶-2-基)-(3,4-二甲氧基-苯基)-胺和 2-氨基-6-三氟甲氧基-苯磺酰胺。

[0181] MS (ESI): 486 [M+H]⁺。

[0182] 实施例 7: 6-{2-[3-(2-甲氧基-乙基氨基)-4-甲基-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基}-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环戊烯-5-磺酰胺

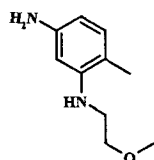
[0183]



[0184] 将 6-(2-氯-嘧啶-4-基氨基)-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环戊烯-5-磺酰胺 (151mg, 0.44mM) 和 $\text{N}^*3^*-(2\text{-甲氧基-乙基})\text{-4-甲基-苯-1,3-二胺}$ (72mg, 0.40mM) 混悬于二噁烷 (1.1ml) 中。向其中加入 1N HCl (1.1ml) 并将该溶液加热至 90℃ 加热 6 小时。在冷却至室温后,向其中加入饱和 NaHCO_3 溶液和乙酸乙酯,进行层分离并将水相用乙酸乙酯萃取几次。将所合并的有机相用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥并在真空下除去溶剂。在用色谱法进行纯化 (乙酸乙酯) 后,得到白色晶体形式的纯品, $\text{MH}^+ = 487$ 。

[0185] 在实施例 7 的化合物的制备中用作构建单元的 $\text{N}^*3^*-(2\text{-甲氧基-乙基})\text{-4-甲基-苯-1,3-二胺}$ 可以如下那样获得:

[0186]

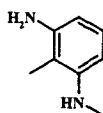


[0187] 将 K_3PO_4 (2.13g, 10mM)、3-溴-4-甲基苯胺 (930mg, 5 mM)、CuI (50mg, 0.25mM) 和 N,N-二乙基-2-羟基-苯甲酰胺混合并将其加入到已经用氩气净化了的高压釜中。向其中加入 2-甲氧基乙基胺 (3.75g, 50mM) 并将该高压釜加热至 $90^\circ C$ 加热 3 天。在冷却至室温后,向其中加入 H_2O (50ml)、 NH_4OH (2.5ml) 和乙酸乙酯 (50ml) 并进行层分离。将水相用乙酸乙酯萃取几次。将所合并的有机相用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥并在真空下除去溶剂。在用色谱法纯化 (己烷 / 乙酸乙酯 = 4 : 2) 后,得到褐色油状物形式的粗品, $MH^+ = 181$ 。

[0188] 用于本发明另外一些化合物的合成的单甲基化苯胺构建单元可以如下那样来进行制备:

[0189] 2,N-二甲基-苯-1,3-二胺

[0190]

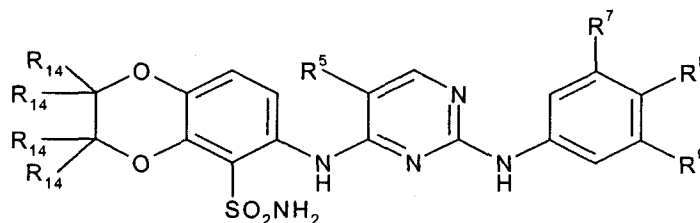


[0191] 将 NaH (720mg, 16.5mM) 加入到 2-甲基-3-硝基苯胺 (2.28g, 15mM) 在 THF (10mL) 中的溶液中。将其在室温下搅拌 50 分钟后,向其中加入碘甲烷 (4.86g, 33mM) 并将该反应混合物在室温下搅拌一整夜。向其中加入 H_2O 和乙酸乙酯,进行层分离并将水层用乙酸乙酯萃取几次。将所合并的有机相用盐水洗涤并用 Na_2SO_4 干燥。在真空下除去溶剂并将残余物用色谱法进行纯化 (环己烷 / $CH_2Cl_2 = 4 : 3$),得到黄色晶体形式的甲基化产物, $MH^+ = 167$ 。

[0192] 在氩气气氛下,将上述晶体溶解于乙醇 (15ml) 中,向其中加入 Pd/C (85mg, 10%) 和硼氢化钠 (387mg, 10.2mM) 并将该反应混合物在室温下搅拌 3.5 小时。用硅藻土过滤并在真空下除去溶剂后,将残余物溶解于 H_2O 和乙酸乙酯中。进行层分离并将水相用乙酸乙酯萃取几次。将所合并的有机相用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥并在真空下除去溶剂。得到黑色油状物形式的 2,N-二甲基-苯-1,3-二胺, $MH^+ = 136$ 。

[0193] 其中 R^5 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{14} 如表 1 所定义的式 X_1 的化合物可以用适宜的起始材料按照上述方法之一来进行制备。

[0194]



[0195] 表 1

[0196]

实例 例	R ⁵	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁴	MS 数据		
						*ES+	*ES-	*EI
8	-H	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	-H	-H	473.2	471.3	
9	-H	-O-(CH ₂) ₂ -吡啶-1-基	-H	-H	-H	527.2	525.2	
10	-H	-H	-CH=N-NH-		-H	440.1	438.2	

[0197]

11	-H	-O-(CH ₂) ₂ -(4-甲基-哌嗪-1-基)	-H	-H	-H	542.2	540.3	
12	-H	-O-(CH ₂) ₂ -吗啉-4-基	-H	-H	-H	529.2	527.3	
13	-Br	-H	-CH=N-N(CH ₃)-	-H	-H	532/534		
14	-H	4-甲基-哌嗪-1-基	-H	-H	-H	498		
15	-Br	-O-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	582/584		
16	-Br	-O-(CH ₂) ₂ -哌啶-1-基	-H	-H	-H	605/607		
17	-H	-OCH ₃	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	473.1	471.2	472.5
18	-F	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	508		
19	-H	-O-CH ₂ -(四氢-咪喃-2-基)	-H	-H	-H	500.2	498.2	499.5
20	-H	-N(CH ₂ CH ₃) ₂	-OCH ₃	-H	-H			
21	-H	-O-CH ₂ -(5-甲基-异噁唑-3-基)	-H	-H	-H	511.1	509.2	510.5
22	-CH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	-H		502	
23	-CH ₃	-O-(CH ₂) ₂ -哌啶-1-基	-H	-H	-H		539	
24	-H	-OCH ₃	-H	-H	-H	430.4	428.4	429.5
25	-H	-OCH ₃	-C(O)-O- CH(CH ₃) -CH ₃	-H	-H	516.1	514.2	515.6
26	-H	4-甲基-哌嗪-1-基	-OCH ₃	-H	-H	528.1	526.2	
27	-H	-OCH ₃	-(CH) ₄ -		-H	480.1		479.5
28	-H	-OCH ₃	-N=(CH) ₃ -		-H	481		480.5
29	-H	哌啶-1-基	-OCH ₃	-H	-H	513.2	511.2	
30	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	460.2	458.2	
31	-H	-H	-H	-H	-H	400.1	398.1	
32	-H	-OCH ₃	-NH-CH ₃	-H	-H	459.1	457.1	458.5
33	-H	吗啉-4-基	-OCH ₃	-H	-H	515.1	513.2	
34	-H	-O-CH ₂ -C(O)-O-CH (CH ₃)-CH ₃	-H	-H	-H	516.1	514.2	515.6
35	-H	-O-CH ₂ -(四氢-吡喃-2-基)	-H	-H	-H	514.1	512.2	513.6

[0198]

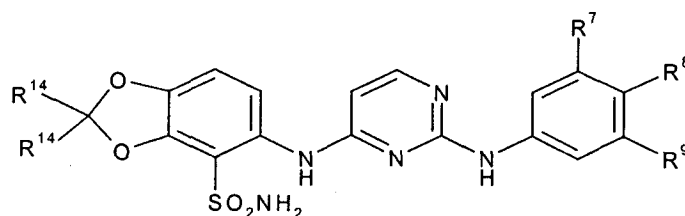
36	-H	-OCH ₃	-F	-H	-H	448.1	446.2	447.5
37	-H	-O-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	504.1	502.2	
38	-H	-O-(CH ₂) ₂ -吗啉-4-基	-OCH ₃	-H	-H	559.1	557.2	
39	-H	-O-(CH ₂) ₂ -(4-甲基-哌嗪-1-基)	-OCH ₃	-H	-H	572.1	570.2	
40	-H	-H	-CH=N-N(CH ₃)-	-H			452	
41	-H	-O-CH ₂ -噻唑-4-基	-H	-H	-H	513.1	511.1	512.6
42	-H	-O-CH ₂ -(四氢-咪喃-2-基)	-CH ₃	-H	-H	514.1	512.1	513.6
43	-H	-O-(CH ₂) ₂ -环己基	-H	-H	-H	526.1	524.2	
44	-H	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	-H	-F	545		
45	-H	-OCH ₃	-SCH ₃	-H	-H	476.1	474.1	475.6
46	-H	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-F	532		
47	-H	-H	-OCH ₃	-O-(C H ₂) ₂ -O CH ₃	-F	576		
48	-H	-CH ₃	-H	-H	-H	414.1		
49	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	414.1		
50	-H	-O-CH ₂ CH ₃	-H	-H	-H	444.0		
51	-H	-H	-H	-C(O)- CH ₃	-H	442.0		
52	-F	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	-H	-H	491		
53	-F	-H	-CH=N-N(CH ₃)-	-H		458		
54	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-F	562		
55	H	-NHCH ₃	H	H	H	429		
56	H	-CH ₃	-NHCH ₃	H	H	443		
57	H	-NH-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	-CH ₃	H	H	487		
58	H	-NHCH ₃	-CH ₂ -CH ₃	H	H			
59	H	-NHCH ₃	F	H	H			
60	H	-NHCH ₃	Cl	H	H			
61	H	-NHCH ₃	Br	H	H			
62	H	-CF ₃	NH ₂	H	H			

[0199]

63	H	-CF ₃	-NHCH ₃	H	H			
64	H	-COOH	-NH ₂	H	H			
65	H	-NHCH ₂ CH ₃	-CH ₃	H	H			
66	H	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃	H	H			
67	H	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	-CH ₃	H	H			
68	H	-CH ₃	-NH- CH ₂ CH ₃	H	H			
69	H	-CH ₃	-NH-CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H			

[0200] 其中 R⁷、R⁸、R⁹ 和 R¹⁴ 的定义如表 2 所述的式 X₂ 的化合物可以用适宜的起始材料按照上述方法之一来进行制备。

[0201]



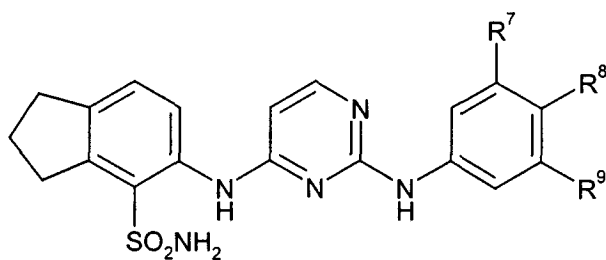
[0202] 表 2

[0203]

实施例	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁴	MS 数据		
					*ES+	*ES-	*EI
70	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	-H	-F	495		
71	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-F	482		
72	-H	-OCH ₃	-O-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	-F	526		
73	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	-H	-H	459		
74	-H	-CH=N-N(CH ₃)-		-H	440		
75	-H	-OCH ₃	-O-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	-H	490		
76	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	-F	512		

[0204] 其中 R⁷、R⁸ 和 R⁹ 的定义如表 3 所述的式 X₃ 的化合物可以用适宜的起始材料按照上述方法之一来进行制备。

[0205]



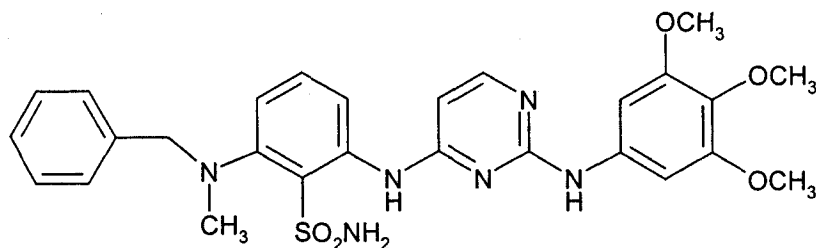
[0206] 表 3

[0207]

实施例	R ⁷	R ⁸	R ⁹	MS 数据		
				*ES+	*ES-	*EI
77	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	442.2	440.3	
78	-H	-CH=N-NH-		422.2	420.2	
79	-O-(CH ₂) ₂ -(4-甲基-哌嗪-1-基)	-H	-H	524.2	522.3	
80	-O-(CH ₂) ₂ -哌啶-1-基	-H	-H	509.3	507.3	
81	-O-(CH ₂) ₂ -吗啉-4-基	-H	-H	511.2	509.3	
82	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	-H	455.2	453.3	
83	-O-(CH ₂) ₂ -哌啶-1-基	-OCH ₃	-H	539.2	537.3	
84	-O-(CH ₂) ₂ -吗啉-4-基	-OCH ₃	-H	541.2	539.2	
85	-O-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	-OCH ₃	-H	486.2	484.2	

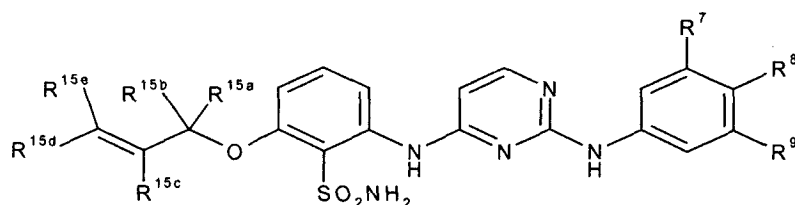
[0208] 式 X₄ (实施例 86) 的化合物可以按照实施例 4 的方法, 使用适宜的起始材料来进行制备。

[0209]



[0210] 其中 R⁷、R⁸、R⁹ 和 R^{15a-e} 的定义如表 4 所述的式 X₅ 的化合物可以用适宜的起始材料按照上述方法之一来进行制备。

[0211]



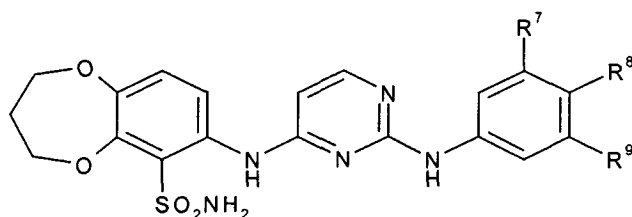
[0212] 表 4

[0213]

实 施 例	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ^{15a}	R ^{15b}	R ^{15c}	R ^{15d}	R ^{15e}	MS 数据	
									*ES+	*ES-
87	-H	-CH=N-N(CH ₃)-	-H	-H	-H	-H	-H	-H	452	450
88	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	-H	-H	-H	-H	-H	-H	471	469
89	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	-H	-Cl	-H	-H		490
90	-H	-CH=N-N(CH ₃)-	-H	-H	-H	-Cl	-H	-H		484
91	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	-H	-H	-H	-Cl	-H	-H		505/ 503
92	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-F	-F	-F	-H	-H	512	
93	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	-H	-F	-F	-F	512	510
94	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	-H	-H	-H	-F	-F	-F	525	523
95	-H	-CH=N-N(CH ₃)-	-H	-H	-H	-F	-F	-F	505	503
96	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	-H	-F	-H	-H	476	474
97	-H	-CH=N-N(CH ₃)-	-H	-H	-H	-F	-H	-H	470	468
98	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	-H	-H	-H	-F	-H	-H	489	487

[0214] 其中 R⁷、R⁸、和 R⁹ 的定义如表 5 所述的式 X₆ 的化合物可以用适宜的起始材料按照上述方法之一来进行制备。

[0215]



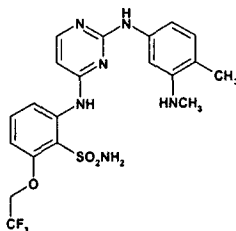
[0216] 表 5

[0217]

实施例	R ⁷	R ⁸	R ⁹	MS 数据		
				*ES+	*ES-	*EI
99	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	474.1	472.2	
100	-O-(CH ₂) ₂ -吗啉 -4-基	-H	-H	543.1	541.2	
101	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	-H	487.1	485.2	
102	-O-(CH ₂) ₂ -哌啶 -1-基	-H	-H	541.2	539.2	
103	-O-(CH ₂) ₂ -(4-甲 基-哌嗪-1-基)	-H	-H	556.2	554.2	

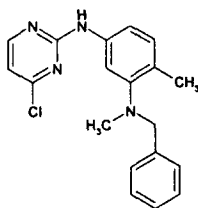
[0218] 实施例 104 :2-[2-(4-甲基-3-甲基氨基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-6-(2,2-三氟-乙氧基)-苯磺酰胺

[0219]



[0220] a) N³-苄基-N¹-(4-氯-嘧啶-2-基)-4,N³-二甲基-苯-1,3-二胺

[0221]



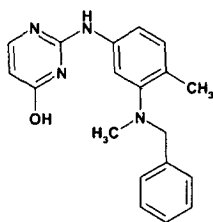
[0222] N-苄基-N,2-二甲基-5-硝基-苯胺:

[0223] 将 K₂CO₃ (270mg) 加入到 N,2-二甲基-5-硝基-苯胺 (214.5mg, 1.29mmol) 和苄基溴 (0.2mL, 1.7mmol) 在 DMF (4mL) 中的溶液中。在搅拌下将该混合物加热至 70°C 12 小时。减压蒸发掉挥发性物质。将残余物用色谱法进行纯化 (硅胶, 己烷/EtOAc 4:1), 得到 N-苄基-N,2-二甲基-5-硝基-苯胺。N³-苄基-N³,4-二甲基-苯-1,3-二胺

[0224] 将 SnCl₂·二水合物 (1117mg, 4.95mmol) 加入到 N-苄基-N,2-二甲基-5-硝基-苯胺 (247mg, 0.96mmol) 在甲醇 (10mL) 和浓 HCl (1mL) 中的溶液中。使其在回流下沸腾 2.5 小时后, 在减压下蒸发掉挥发性物质并将残余物在 EtOAc 和水之间进行分配, 通过加入 2 N

NaOH 将其 pH 调至约 10。将有机层用饱和盐水洗涤,干燥 (Na_2SO_4) 并蒸发。将残余物用色谱法进行纯化 (硅胶, 己烷 /EtOAc 3 : 2), 得到 N^3 -苄基 - $\text{N}^3,4$ -二甲基 - 苯 -1,3-二胺。
 N^3 -苄基 - N^1 -(4-羟基 - 嘧啶 -2-基) - $\text{N}^3,4$ -二甲基 - 苯 -1,3-二胺

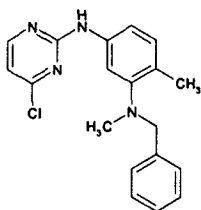
[0225]



[0226] 将 N^3 -苄基 - $\text{N}^3,4$ -二甲基 - 苯 -1,3-二胺 (158mg, 0.77mmol) 和 4-羟基 -2-甲硫基 - 嘧啶 (109mg, 0.77mmol) 的混合物在 160°C 的油浴上进行加热。3 小时后,将该熔化物冷却至室温并用 MeOH 对其进行处理。通过过滤收集剩余的固体,用 MeOH 洗涤,干燥,得到 65.5mg (29%) N^3 -苄基 - N^1 -(4-羟基 - 嘧啶 -2-基) - $\text{N}^3,4$ -二甲基 - 苯 -1,3-二胺。

[0227] N^3 -苄基 - N^1 -(4-氯 - 嘧啶 -2-基) - $\text{N}^3,4$ -二甲基 - 苯 -1,3-二胺

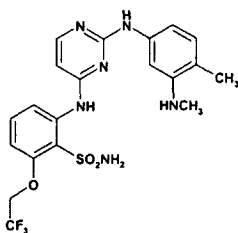
[0228]



[0229] 在氩气下,向 N^3 -苄基 - N^1 -(4-羟基 - 嘧啶 -2-基) - $\text{N}^3,4$ -二甲基 - 苯 -1,3-二胺 (72mg, 0.226mmol) 在 DMF (2mL) 中的溶液中加入氯化氯代亚甲基 -N, N-二甲基 - 铵 (Vilsmeier 试剂, 49mg, 2.384mmol)。将其在 70°C 下搅拌 20 分钟后,再向其中加入 50mg (0.39mmol) Vilsmeier 试剂,并将其在 70°C 下再继续搅拌 13 小时。将该混合物在 EtAc 和 10% NaHCO_3 溶液之间进行分配。将有机相的残余物用色谱法进行纯化 (硅胶, CH_2Cl_2 / EtOAc 95 : 5, 得到 N^3 -苄基 - N^1 -(4-氯 - 嘧啶 -2-基) - $\text{N}^3,4$ -二甲基 - 苯 -1,3-二胺。
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : 2.30 (s, CH_3 -C(4)) ; 2.41 (s, NCH_3) ; 3.92 (s, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) ; 6.78 (dd, $J = 8$ 和 2 , H-C(6)) ; 6.92 (d, $J = 2$, H-C(2)) ; 7.14-7.23 和 7.23-7.35 (2m, H-C(5), $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) ; 7.40 (d, $J = 5$, H-C(5')) ; 8.55 (d, $J = 5$, H-C(6')) ; 9.67 (s, NH)。

[0230] b) 2-[2-(4-甲基 -3-甲基氨基 - 苯基氨基) - 嘧啶 -4-基氨基] -6-(2,2,2-三氟 - 乙氧基) - 苯磺酰胺

[0231]



[0232] 2-甲氧基 -6-硝基 - 苯磺酰氯

[0233] 在 -5 至 -10°C 下,在 30 分钟内,向进行着机械搅拌的粉碎得很细的 2-甲氧基 -6-硝基 - 苯胺 (14.7g, 87.5mmol) 在 80mL 37% 盐酸中的溶液中加入 NaNO_2 (7.3g,

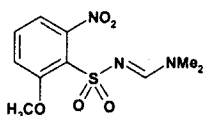
105mmol) 在水 (25mL) 中的溶液。将其在 -10°C 下继续搅拌 30 分钟,然后将该混合物倾倒入冷却至 -10°C 的、已经通过在室温下向其中通入 SO_2 气泡 30 分钟用 SO_2 饱和的 CuCl (2g) 和 CuCl_2 (2g) 在 AcOH (100mL) 和水 (5mL) 中的溶液中,将其温度升至 15°C 。在室温下继续通入 1 小时 SO_2 气体。通过过滤收集沉淀出来的晶体,得到 2-甲氧基-6-硝基-苯磺酰胺。

[0234] 2-甲氧基-6-硝基-苯磺酰胺

[0235] 将 2-甲氧基-6-硝基-苯磺酰胺 (12.8g, 50.87mmol) 和 25% 氢氧化铵的混合物在 rotavap 上在 65°C 下进行涡旋。在 15 分钟后,通过在减压下蒸发掉挥发性物质将所得溶液的体积减至一半。在冷却后,通过过滤收集沉淀,得到 2-甲氧基-6-硝基-苯磺酰胺。

[0236] N-(1-二甲基氨基-亚甲基)-2-硝基-6-甲氧基-苯磺酰胺

[0237]

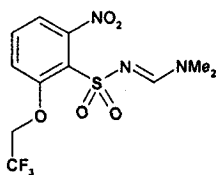


[0238] 将 2-甲氧基-6-硝基-苯磺酰胺 (904mg, 3.89mmol) 和 N,N-二甲基-甲酰胺二甲缩醛 (0.78mL, 5.83mmol) 在 DMF (20mL) 中的溶液加热至 60°C 30 分钟。在 50°C 下减压蒸发掉挥发性物质,向固体残余物中加入 MeOH,过滤,得到 N-[1-二甲基氨基-亚甲基]-2-硝基-6-甲氧基-苯磺酰胺。N-(1-二甲基氨基-亚甲基)-2-硝基-6-羟基-苯磺酰胺

[0239] 在搅拌的情况下,在室温下向 N-[1-二甲基氨基-亚甲基]-2-硝基-6-甲氧基-苯磺酰胺 (956mg, 3.33mmol) 在二氯甲烷 (50mL) 中的溶液中加入 BBr_3 (0.64mL, 6.64mmol)。将其搅拌 30 分钟后,将该混合物用 CH_2Cl_2 稀释并用饱和盐水对其萃取 2 次。将有机相用 Na_2SO_4 干燥,蒸发掉溶剂,向残余物中加入己烷,过滤,得到 N-(1-二甲基氨基-亚甲基)-2-硝基-6-羟基-苯磺酰胺。

[0240] N-(1-二甲基氨基-亚甲基)-2-硝基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯磺酰胺

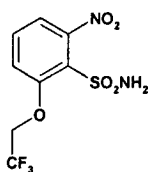
[0241]



[0242] 在氩气下,向 N-(1-二甲基氨基-亚甲基)-2-硝基-6-羟基-苯磺酰胺 (847mg, 3.1mmol) 在 DMF (10mL) 中的溶液中加入 NaH (135mg, 55% 在 Nujol 中的分散体, 3.1mmol)。在搅拌 15 分钟后,向其中加入 2,2,2-三氟-乙基碘 (2777mg, 12.4mmol) 并将其继续搅拌 20 小时。在减压下蒸发掉挥发性物质,将残余物在 EtOAc 和水之间进行分配。将有机相用饱和盐水洗涤,干燥 (Na_2SO_4) 并蒸发。将残余物用色谱法进行纯化 (硅胶, 己烷/EtOAc/丙酮 2 : 1 : 3), 得到 N-(1-二甲基氨基-亚甲基)-2-硝基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯磺酰胺。

[0243] 2-硝基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯磺酰胺

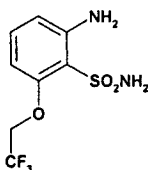
[0244]



[0245] 将0.2mL浓HCl加入到N-(1-二甲基氨基-亚甲基)-2-硝基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯磺酰胺(262.9mg,0.74mmol)在EtOH(10mL)中的混悬液中。在将其加热至85℃加热19小时后,将该混合物冷却。过滤,得到130mg(49%)起始材料。将滤液蒸发,将残余物用硅胶色谱纯化。用EtOAc/己烷=2:1洗脱,得到2-硝基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯磺酰胺。

[0246] 2-氨基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯磺酰胺

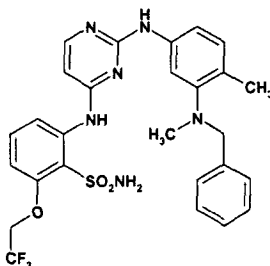
[0247]



[0248] 将30mg 10%钯碳加入到2-硝基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯磺酰胺(63mg,0.21mmol)在EtOH(10mL)中的溶液中。将该混合物在氢气下搅拌30分钟。通过过滤除去催化剂。蒸发掉溶剂,得到2-氨基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯磺酰胺。

[0249] 2-{2-[3-(苄基-甲基-氨基)-4-甲基-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基}-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯磺酰胺

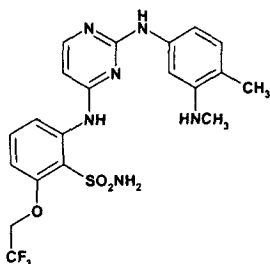
[0250]



[0251] 将2-氨基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯磺酰胺(54mg,0.2mmol)和N³-苄基-N¹-(4-氯-嘧啶-2-基)-N³,4-二甲基-苯-1,3-二胺(根据步骤a)获得的,55mg,0.163mmol)在2-丙醇(6mL)和1M HCl(0.32mL)中的溶液在回流下加热1小时。蒸发掉溶剂并通过加入NH₃水将其pH调至8。在EtOAc和水之间进行分配,用10%盐水进行洗涤,对有机相进行干燥(Na₂SO₄),蒸发掉溶剂,用色谱法(硅胶)对残余物进行纯化,得到2-{2-[3-(苄基-甲基-氨基)-4-甲基-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基}-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯磺酰胺,用EtOAc/己烷2:3进行洗脱。¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆): 2.20(s, CH₃C(4'')) ; 2.43(s, NCH₃) ; 3.90(s, NCH₂C₆H₅) ; 4.90(q, J = 9, OCH₂CF₃) ; 6.20(d, J = 5, H-C(5')) ; 6.93和6.97(2d, J = 9; H-C(5), H-C(5'')) ; 7.14-7.20, 7.20-7.34, 和7.34-7.4(3m, NCH₂C₆H₅, H-C(2''), H-C(6''), SO₂NH₂) ; 7.45(t, J = 8, H-C(4)) ; 8.05(d, J = 5, H-C(6')) ; 8.12(db, J = 9, H-C(3')) ; 9.12(b, NH) ; 8.9-10.3(NH)。

[0252] 2-[2-(4-甲基-3-甲基氨基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯磺酰胺

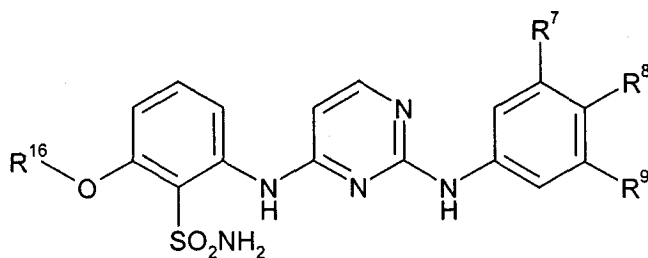
[0253]



[0254] 在强烈搅拌的情况下,将 44mg 20%的 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{木炭}$ 在 EtOH (10mL) 中的混悬液用 H_2 进行处理。向其中加入 2-{2-[3-(苄基-甲基-氨基)-4-甲基-苯基氨基]-咪唑-4-基氨基}-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯磺酰胺 (28mg, 0.049mmol) 和 0.1mL 1M HCl (终体积约 20mL)。将其在 H_2 下搅拌 30 分钟后,通过过滤除去催化剂并将用氨水进行了中和的滤液的残余物用色谱法纯化 (硅胶, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95 : 5), 得到标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : 1.95(s, $\text{CH}_3\text{-C}(4'')$) ; 2.59(d, $J = 5$, NHCH_3) ; 4.83(q, $J = 5$, NHCH_3) ; 4.90(q, $J = 9.4$, OCH_2CF_3) ; 6.15(d, $J = 6$, $\text{H-C}(5')$) ; 6.72(d, $J = 2$, $\text{H-C}(2'')$) ; 6.75(d, $J = 8.5$, $\text{H-C}(5'')$) ; 6.9(dd, $J = 8.5$ 和 2, $\text{H-C}(6'')$) ; 6.93(d, $J = 8.5$, $\text{H-C}(5)$) ; 6.8-7.5(b, SO_2NH_2) ; 7.4(t, $J = 8.5$, $\text{H-C}(4)$) ; 8.03(d, $J = 6$, $\text{H-C}(6')$) ; 8.23(d, $J = 8.5$, $\text{H-C}(3)$) ; 8.95(s, NH) ; 9.0-10.1(b, NH)。

[0255] 其中 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{16} 的定义如表 6 所述的式 X_7 的化合物可以用适宜的起始材料按照上述方法之一来进行制备。

[0256]



[0257] 表 6

[0258]

实例 例	R ¹⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	MS 数据		
					*ES+	*ES-	*EI
105	-CH ₂ -CH ₂ -O- (CH ₂) ₂ -OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃			
106	-CH ₂ -CH ₂ -O- (CH ₂) ₂ -OCH ₃	-H	-CH=N-N(CH ₃)-				
107	-CH ₂ -Ph	-OCH ₃	-OCH ₃	H	508		
108	-CH ₂ -Ph	-H	-CH=N-N(CH ₃)-				
109	-(CH ₂) ₃ -CF ₂ -CF ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	H	578		
110	-(CH ₂) ₃ -CF ₂ -CF ₃	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	H	591		
111	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	H	460		
112	-CH ₂ -CF ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	H	500		
113	-CH ₂ -CF ₃	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	H	513		
114	-CHF ₂	-OCH ₃	-OCH ₃	H	468		

[0259]

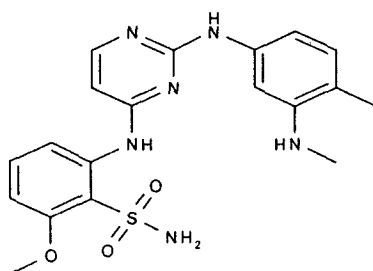
115	-CHF ₂	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	H	481		
116	-CF ₃	-O-(CH ₂) ₂ - OCH ₃	-OCH ₃	H	530		
117	-CF ₃	-H	-CH=N-N(CH ₃)-		480		
118	-CF ₃	-N(CH ₃) ₂	-OCH ₃	H	499		
119	-CH ₂ -CF ₃	-NH CH ₃	-CH ₃	H			
120	-CH ₂ -CH=CH ₂	-NH CH ₃	-CH ₃	H			
121	-CH ₂ -C≡CH	-NH CH ₃	-CH ₃	H			
122	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	-NH CH ₃	-CH ₃	H			
123	-CH ₂ CH ₂ -CN	-NH CH ₃	-CH ₃	H			
124	-CH ₃	-NHCH ₃	H	H	401		
125	-CH ₃	CH ₃	NH ₂	H	415		
126	-CH ₃	NHCH ₂ CH ₂ O CH ₃	CH ₃	H	459		
127	-CH ₃	-NHCH ₃	-CH ₂ CH ₃	H			
128	-CH ₃	-NHCH ₃	F	H			
129	-CH ₃	-NHCH ₃	Cl	H			
130	-CH ₃	-NHCH ₃	Br	H			
131	-CH ₃	CF ₃	NH ₂	H			
132	-CH ₃	CF ₃	-NHCH ₃	H			
133	-CH ₃	COOH	NH ₂	H			
134	-CH ₃	NHCH ₂ CH ₃	CH ₃	H			
135	-CH ₃	NHCH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	H			
136	-CH ₃	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H			
137	-CH ₃	CH ₃	NHCH ₂ C H ₃	H			
138	-CH ₃	CH ₃	-NHCH ₂ CH ₂ CH ₃	H			

[0260] ES+ 指的是电喷雾 MS 正电模式 ;ES- 指的是电喷雾 MS 负电模式 ;和 EL 指的是电子轰击 MS。

[0261] 实施例 139 :2- 甲氧基 -6-[2-(4- 甲基 -3- 甲基 - 氨基 - 苯基氨基)- 嘧啶 -4- 基

氨基]-苯磺酰胺

[0262]



[0263] 向 2.59g (8.2mmol) 2-(2-氯-嘧啶-4-基氨基)-6-甲氧基-苯磺酰胺和 2.24g 4,N3-二甲基-苯-1,3-二胺在 36ml 异丙醇中的混悬液中加入 7.3ml 浓盐酸并将该反应混合物加热回流 2 小时。然后,将该反应混合物在 11 乙酸乙酯和 11 水之间进行分配。通过加入 NaHCO_3 将水层调至弱碱性 pH。将有机层用水洗涤两次,用 Na_2SO_4 干燥,并将其部分蒸发至 10ml 的体积。向其中加入 50ml 甲醇并使产物结晶,得到标题化合物。

[0264] 用作起始材料的化合物可以如下那样来进行制备:

[0265] a) N-(3-甲氧基-苯基)-2,2-二甲基-丙酰胺

[0266] 向 20g (162mmol) 3-甲氧基-苯胺在 400ml 乙醚中的冰冷溶液中加入 24.9ml (178mmol) 三乙胺并在 30 分钟内缓慢向其中加入 23.9ml (195mmol) 新戊酰氯。由于其是放热反应,尽管被冷却至 15°C ,其温度还是升高。使其温度升至室温,在 1 小时后,将该反应混合物倾倒在冰上并用乙酸乙酯进行萃取,用水洗涤 2 次,用盐水洗涤 1 次,用 Na_2SO_4 干燥,蒸发,得到一种粗品,通过用 CH_2Cl_2 /己烷结晶两次来对其进行纯化,得到 N-(3-甲氧基-苯基)-2,2-二甲基-丙酰胺。

[0267] b) 2-(2,2-二甲基-丙酰基氨基)-6-甲氧基-苯亚磺酸锂盐

[0268] 在氩气下,在 -60°C 下,向 15g (72mmol) 化合物 a) 在 300ml THF 中的溶液中加入 112.5ml (180mmol) 正-BuLi (1.6M 的己烷溶液)。使该反应混合物加温至 0 至 $+5^\circ\text{C}$ 并将其搅拌 2 小时。将该反应混合物再冷却至 -60°C 并向其中加入 37.1ml (579mmol) SO_2 在乙醚中的溶液。使该反应混合物加温至 0 至 $+5^\circ\text{C}$ 并将其搅拌 30 分钟。将该反应混合物过滤,得到固体残余物形式的 2-(2,2-二甲基-丙酰基氨基)-6-甲氧基苯亚磺酸锂盐。该滤液中也包含所说的产物,将其蒸发,将残余物溶解于乙酸乙酯中并用水对其洗涤 2 次,用 Na_2SO_4 干燥并蒸发,得到更多的产物。

[0269] c) N-(3-甲氧基-2-氨磺酰基-苯基)-2,2-二甲基-丙酰胺

[0270] 在 $0-5^\circ\text{C}$ 下,向 21g (75mmol) 化合物 b) 在 400ml 水中的混悬液中加入 31.05g (378mmol) 醋酸钠并一次性向其中加入全部 21.34g (189mmol) 羟基胺-原磺酸。将该反应混合物在室温下进行搅拌。在该反应混合物中形成了结晶。在 1 小时后,将结晶滤出,得到 N-(3-甲氧基-2-氨磺酰基-苯基)-2,2-二甲基-丙酰胺。将滤液蒸发,将其溶解于乙酸乙酯中并将其用水洗涤 2 次,用盐水洗涤 1 次,用 Na_2SO_4 干燥并蒸发。用硅胶色谱对残余物进行纯化,用环己烷:乙酸乙酯 4:6 进行洗脱,得到另外一些产物。

[0271] d) 2-氨基-6-甲氧基-苯-磺酰胺

[0272] 向 11g (33mmol) 化合物 c) 在 100ml 1,2-二甲氧基乙烷中的溶液中加入 100ml 6N HCl 并将其在 90°C 下搅拌 3.5 小时。将该反应混合物倾倒在冰上并用乙酸乙酯进行萃取。

将有机层用水洗涤 2 次,用盐水洗涤 1 次。向水相中加入 1N NaOH 至其 pH = 13。用乙酸乙酯对该碱性的水相进行萃取,将其用水洗涤 2 次并用盐水洗涤 1 次。将有机层用 Na₂SO₄ 干燥并蒸发,得到 2-氨基-6-甲氧基-苯-磺酰胺。

[0273] e) 甲基-(2-甲基-5-硝基-苯基)-胺

[0274] 在氩气下,在 10 分钟内,向位于 50ml 二甲氧基乙烷中的 6g NaH(60%,位于矿物油中,145mmol) 中加入 18.4g(121mmol) 2-甲基-5-硝基-苯胺。在 20 分钟后,向其中加入 15ml(242mmol) 碘甲烷。使其温度升至 28°C。将其在室温下搅拌 3 小时后,再向其中加入 7.5ml(121mmol) 碘甲烷。在 24 小时后,向其中缓慢加入 50ml 水并将该反应混合物在 11 CH₂Cl₂ 和 11 水之间进行分配。将有机层用 Na₂SO₄ 干燥并蒸发。将该粗品用硅胶色谱纯化,用乙酸乙酯/环己烷 1 : 3 洗脱,弃去首先得到的包含二甲基-(2-甲基-5-硝基-苯基)-胺的油状残余物洗脱级分,然后得到所需的甲基-(2-甲基-5-硝基-苯基)-胺。

[0275] f) 4,N3-二甲基-苯-1,3-二胺

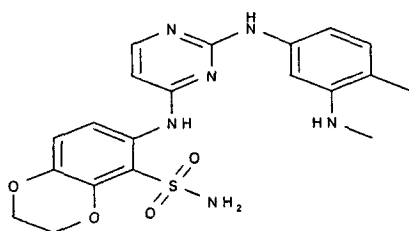
[0276] 向 3.44g(21mmol) 化合物 e) 在 60ml 甲醇中的溶液中加入 50mg 10% 钨炭并小心地向其中加入 1.18g NaBH₄。在 15 分钟后,对该反应混合物进行过滤并将滤液在 500ml CH₂Cl₂ 和 500ml 水之间进行分配。将有机层用 Na₂SO₄ 干燥并蒸发。用硅胶柱色谱对该粗品进行纯化,用乙酸乙酯/环己烷 1 : 1 进行洗脱,得到 4,N3-二甲基-苯-1,3-二胺。

[0277] g) 2-(2-氯-嘧啶-4-基氨基)-6-甲氧基-苯磺酰胺

[0278] 向 7.57g(37mmol) 化合物 d) 和 16.73g(112mmol) 2,4-二氯嘧啶在 80ml N-甲基吡咯烷酮中的溶液中加入 43ml 位于二噁烷中的 4M 的 HCl。将该反应混合物在 60°C 下搅拌 5.5 小时。将该反应混合物在 1.5 l 乙酸乙酯和 11 水之间进行分配。通过加入 NaHCO₃ 将水层调至略微呈碱性的 pH。将有机层用水洗涤两次,用 Na₂SO₄ 干燥并蒸发。用硅胶色谱对该粗品进行纯化,用乙酸乙酯进行洗脱。在对包含产物的级分蒸发期间,该产物开始结晶。将该结晶滤出,得到 2-(2-氯-嘧啶-4-基氨基)-6-甲氧基-苯磺酰胺。

[0279] 实施例 140 :6-[2-(4-甲基-3-甲基氨基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环戊烯-5-磺酰胺

[0280]



[0281] 向 2.9g(7.2mmol) 6-(2-氯-嘧啶-4-基氨基)-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环戊烯-5-磺酰胺和 2.0g 4,N3-二甲基-苯-1,3-二胺(实施例 102f) 的化合物) 在 50ml 异丙醇中的混悬液中加入 5ml 浓 HCl 并将该反应混合物加热回流 2 小时。然后,将该反应混合物在 11 乙酸乙酯和 11 水之间进行分配。通过加入 NaHCO₃ 将水层调至弱碱性 pH。将水层用 300ml 乙酸乙酯再萃取一次,将所合并的有机相用 Na₂SO₄ 干燥并蒸发。用硅胶色谱对该粗品进行纯化,用乙酸乙酯洗脱,按洗脱的顺序得到两种起始材料的混合物和标题化合物。使起始材料的混合物再进行上述的反应并对其进行后处理,又得到 1.21g(收率为 37%) 所需的产物。

[0282] 用作起始材料的 6-(2-氯-嘧啶-4-基氨基)-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环戊烯-5-磺酰胺按照如下的描述进行制备:

[0283] a) N-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环戊烯-6-基)-2,2-二甲基-丙酰胺

[0284] 在 12°C 下,在 10 分钟内,向 22.5g (149mmol) 2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环戊烯-6-基胺和 25ml (179mmol) 三乙胺在 11 乙醚中的溶液中加入 20ml (164mmol) 溶解于 250ml 乙醚中的新戊酰氯。将其温度保持在 12-16°C。将该反应混合物在室温下搅拌 1 小时。然后,将其用 300ml 水洗涤 2 次,用 150ml 1N HCl 洗涤 2 次并用盐水洗涤 2 次,用 Na₂SO₄ 干燥并将其部分蒸发至 80ml 的体积。得到一种混悬液。向其中加入己烷并将固体滤出,得到 N-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环戊烯-6-基)-2,2-二甲基-丙酰胺。

[0285] b) 6-(2,2-二甲基-丙酰基-氨基)-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环戊烯-5-亚磺酸锂盐

[0286] 在氩气下,在 -50°C 下向 21.45g (91mmol) 化合物 a) 在 400ml THF 中的溶液中加入 143ml (228mmol) 正-BuLi (1.6M, 位于己烷中)。其温度升至 -5°C,然后将该反应混合物在 0 至 3°C 下搅拌 3 小时。在 -30°C 下,将 36g (562mmol) 来自压力瓶中的 SO₂ 溶解于乙醚中并在 -50°C 下将该溶液加入到上面的反应混合物中。使该反应混合物加温至室温。然后,向其中加入 1.31 乙醚并对该反应混合物进行过滤。将该固体残余物干燥,得到 24.2g 6-(2,2-二甲基-丙酰基-氨基)-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环戊烯-5-亚磺酸锂盐。

[0287] c) 2,2-二甲基-N-(5-氨基磺酰基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环戊烯-6-基)-丙酰胺

[0288] 在 9°C 下,向 5g (16mmol) 化合物 b) 在 30ml 水中的溶液中加入 6.7g (82mmol) 醋酸钠和 4.63g (41mmol) 羟基胺-原磺酸。尽管有冰浴冷却,但是其温度还是升至 24°C。将该反应混合物用乙酸乙酯萃取,将有机相用水、10% NaHCO₃ 水溶液和盐水进行洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥并蒸发,得到 2,2-二甲基-N-(5-氨基磺酰基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环戊烯-6-基)-丙酰胺。d) 6-氨基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环戊烯-5-磺酰胺

[0289] 向 7.09g (22.5mmol) 化合物 c) 在 70ml 1,2-二甲氧基乙烷中的溶液中加入 70ml 6N HCl 并将其在 90°C 下搅拌 2 小时。将该反应混合物在 600ml CH₂Cl₂ 和 500ml 水之间进行分配。通过加入 NaHCO₃ 将水层调至弱碱性 pH。将有机层用 Na₂SO₄ 干燥并蒸发。该残余物被证实是起始材料。将水层再用 2×500ml 乙酸乙酯萃取。将有机层用 Na₂SO₄ 干燥,蒸发并用乙酸乙酯结晶,得到 6-氨基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环戊烯-5-磺酰胺。重复结晶并用 Sephadex LH-20 色谱纯化,用甲醇作为洗脱剂,又分离出一些所需的产物。

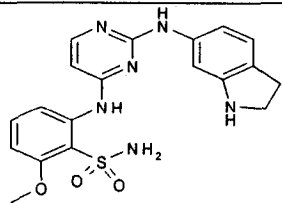
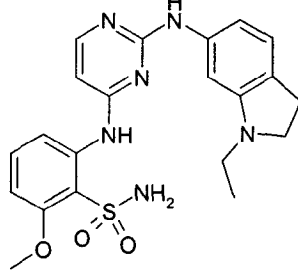
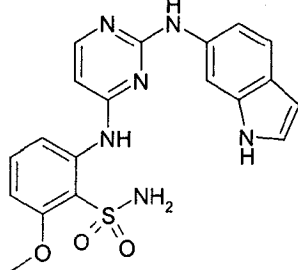
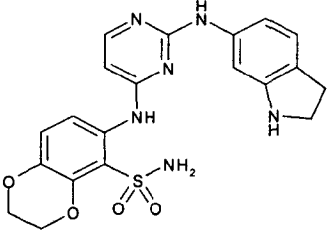
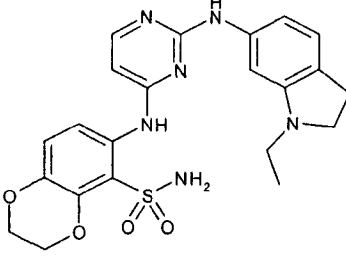
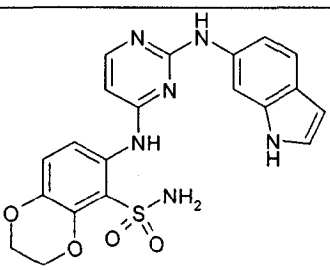
[0290] e) 6-(2-氯-嘧啶-4-基氨基)-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环戊烯-5-磺酰胺

[0291] 向 5.98g (26mmol) 化合物 d) 和 15.5g (103mmol) 2,4-二氯嘧啶在 120ml 异丙醇中的溶液中加入 12ml 浓 HCl。将该反应混合物在 60°C 下搅拌 2.25 小时。将该反应混合物在 1:1 乙酸乙酯和 1:1 水之间进行分配。通过加入 NaHCO₃ 将水层调至弱碱性 pH。将有机层用 Na₂SO₄ 干燥并将其部分蒸发至 150ml,结晶,得到 6-(2-氯-嘧啶-4-基氨基)-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环戊烯-5-磺酰胺。

[0292] 可以用上述方法制备表 7 的化合物。

[0293] 表 7

[0294]

实施例	结构	IUPAC 名称	M+H ⁺
141		2-[2-(2,3-二氢-1H-吲哚-6-基氨基)-6-基氨基]-6-甲氧基-苯磺酰胺	413
142		2-[2-(1-乙基-2,3-二氢-1H-吲哚-6-基氨基)-6-基氨基]-6-甲氧基-苯磺酰胺	441
143		2-[2-(1H-吲哚-6-基氨基)-6-基氨基]-6-甲氧基-苯磺酰胺	411
144		6-[2-(2,3-二氢-1H-吲哚-6-基氨基)-6-基氨基]-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环戊烯-5-磺酰胺	441
145		6-[2-(1-乙基-2,3-二氢-1H-吲哚-6-基氨基)-6-基氨基]-2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环戊烯-5-磺酰胺	469
146		6-[2-(1H-吲哚-6-基氨基)-6-基氨基]-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环戊烯-5-磺酰胺	439

[0295]

实施例	结构	IUPAC 名称	M+H ⁺
147		6-[2-(4-甲基-3-甲基氨基-苯基氨基)-咪唑-4-基氨基]-2,3-二氢-苯并咪喃-7-磺酰胺	
148		6-[2-(4-甲基-3-甲基氨基-苯基氨基)-咪唑-4-基氨基]-苯并咪喃-7-磺酰胺	
149		2-甲基-6-[2-(4-甲基-3-甲基氨基-苯基氨基)-咪唑-4-基氨基]-2,3-二氢-苯并咪喃-7-磺酰胺	
150		7-[2-(4-甲基-3-甲基氨基-苯基氨基)-咪唑-4-基氨基]-色满-8-磺酰胺	

[0296] 当在体外试验中进行试验时,式 I 的化合物以及其可药用的盐表现出有价值的药理学性质,并且因此可用作药物。

[0297] 本发明的化合物特别是表现出 ZAP-70(70kD 的 ζ 链相关蛋白) 激酶抑制活性和抑制间变型淋巴瘤酶 (ALK) 以及由核磷酸蛋白 (NPM) 和 ALK 的基因融合产生的融合蛋白 (NPM-ALK) 的酪氨酸激酶活性的活性,例如可以用下面的试验方法来进行证明。

[0298] 1. ZAP-70 无细胞激酶试验

[0299] ZAP-70 和 Lck(淋巴 T-细胞蛋白酪氨酸激酶) 通过商业途径得自 Upstate Biotechnology, Lake Placid, NY。

[0300] ZAP-70 激酶试验:在以随时间变化的荧光共振能量转移为基础的同源 ZAP-70 激酶试验中测定了本发明化合物的活性。简单地说,将 80nMZAP-70 在硅化聚丙烯管中与 80nM Lck 和 4 μ M ATP 一起在 ZAP-70 激酶缓冲液 (20mM Tris, pH 7.5, 10 μ M Na₃VO₄, 1mM DTT, 1mM MnCl₂, 0.01% 牛血清白蛋白, 0.05% 吐温 20) 中在室温下培养 1 小时。然后,向其中加入选择性 Lck 抑制剂 PP2(4-氨基-5-(4-氯-苯基)-7-(叔丁基)吡唑并 [3,4-d] 咪唑; Alexis Biochemicals) (终浓度为 1.2 μ M) 并将其再培养 10 分钟。将 10 μ l 该溶液与 10 μ l 作为底物的生物素化的肽 LAT-11(如 WO 02/12275 的实施例 1A 中所公开的那样制得的用于活化 T

细胞的联结子, 所说专利的内容, 特别是其实施例 1A 的内容在这里被引入作为参考; $1 \mu\text{M}$ 和 $20 \mu\text{M}$ 抑制剂的系列稀释液进行混合并将其在室温下培养 4 小时。用 $10 \mu\text{M}$ 位于检测缓冲液 (20mM Tris, pH 7.5, 0.01% 牛血清白蛋白, 0.05% 吐温 20) 中的 EDTA 溶液结束该激酶反应。通过加入位于检测缓冲液中的 $50 \mu\text{M}$ 铕 (Eu)- 标记的抗 - 磷酸酪氨酸抗体 (例如 Eu-PT66; 终浓度为 0.125nM ; Advant/Wallac) 和 $50 \mu\text{M}$ 抗生素蛋白链菌素 - 别藻蓝蛋白 (allophycocyanine) (SA-APC; 终浓度为 40nM) 来进行检测。将其在室温下培养 1 小时后, 对荧光进行测量, 例如在 Victor2 Multilabel Counter (Wallac) 上在 665nm 下进行测量。在不存在试验样品和 ATP 的情况下得到背景值 (低对照) 并从所有值中减去该值。将不存在试验样品情况下获得的信号作为 100% (高对照)。以高对照的抑制百分比的形式来计算存在试验化合物情况下获得的抑制作用。由剂量 - 响应曲线来测定产生 50% 抑制作用的试验化合物浓度 (IC_{50})。在该试验中, 本发明化合物的 IC_{50} 值为 10nM 至 $2 \mu\text{M}$, 优选地为 10nM 至 100nM 。实施例 11、57、139、140、141 和 144 的化合物分别表现出 16、13、37、10、183 和 21nM 的 IC_{50} 值。

[0301] 2. Syk 激酶试验

[0302] 在以离解 - 增强的镧系元素荧光免疫测定 (DELFI A) 技术为基础的异源 Syk 激酶试验中进行测定时, 本发明的某些化合物还表现出 Syk 抑制活性。如所述的那样 (Braunwalder AF, Yarwood DR, Sills MA, Lipson KE. 用铕螯合物的时间决定的荧光测定法进行的 c-src 的蛋白酪氨酸激酶活性的测量。Anal. Biochem. 1996; 238(2): 159-64), 这种方法用铕螯合物 - 标记的抗 - 磷酸酪氨酸抗体来探测由 Syk 进行的向被涂布在微量滴定板上的聚合谷氨酸 - 酪氨酸 (Glu, Tyr) 底物的磷酸盐转移。然后, 用时间决定的、离解增强的荧光来对磷酸化作用的量进行定量。简单地说, 将 $100 \mu\text{M}$ 聚 (Glu, Tyr) ($4:1$; $2 \mu\text{g/ml}$, 位于磷酸盐缓冲的生理盐水中, PBS) 在室温下涂布到 ELISA 板上一整夜。除去该聚 (Glu, Tyr) 溶液并在室温下加入 $250 \mu\text{M}$ 位于 PBS 中的牛血清白蛋白培养 1 小时。然后将这些板用 $350 \mu\text{M}$ 洗涤缓冲液 (25mM Tris-HCl, pH7.4, 包含 0.03% 吐温-20) 洗涤三次。通过将 $30 \mu\text{M}$ 抑制剂的系列稀释液与 $30 \mu\text{M}$ 位于激酶缓冲液 (20mM Tris, pH 7.5, $10 \mu\text{M}$ Na_3VO_4 , 1mM DTT, 10mM MnCl_2 , 2mM MgCl_2 , 0.01% 牛血清白蛋白, 0.05% 吐温 20) 中的 Syk 激酶 (20ng/ml) 和 ATP ($1 \mu\text{M}$) 进行混合来使该激酶反应在室温下进行 1 小时。在如上所述那样对该板洗涤 4 次后, 向其中加入 $60 \mu\text{M}$ DELFI A 铕 N1- 标记的抗 - 磷酸酪氨酸抗体 PY20 (Advant/Wallac) (100ng/ml , 位于 50mM Tris-HCl, pH7.4, 150mM NaCl, $20 \mu\text{M}$ Titriplex V, 0.2% 牛血清白蛋白, 0.05% 吐温 -20 中) 并将其在室温下培养 1 小时。将该板洗涤八次并向其中加入 $60 \mu\text{M}$ 增强溶液 (Wallac)。在 615nm 下对荧光进行测定 (Victor2; Wallac)。在不存在试验样品的情况下获得高对照值 (100% 信号), 在不存在试验样品和 ATP 的情况下获得低对照值 (背景)。从所有的值中减去低对照值。以高对照的抑制百分比的形式来计算存在试验化合物情况下获得的抑制作用。由剂量 - 响应曲线来测定产生 50% 抑制作用的试验化合物浓度 (IC_{50})。在本试验中, 本发明的活性化合物具有 100nM 至 $10 \mu\text{M}$ 的 IC_{50} 值。

[0303] 3. ALK 激酶试验

[0304] ALK 酪氨酸激酶活性的抑制是用已知的方法来进行测量的, 例如是与 J. Wood 等人, Cancer Res. 60, 2178-2189 (2000) 所述的 VEGF-R 激酶试验相似地用 ALK 的重组激酶区域来进行测量的。

[0305] 本发明的化合物有效地抑制了过度表达人 NPM-ALK 的鼠科动物 BaF3 细胞的生长。通过用编码 NPM-ALK 和随后选择 G418 抗性细胞的表达载体 pCIneo™ (Promega Corp., Madison WI, USA) 对 BaF3 细胞系进行转染来获得 NPM-ALK 的表达。未被转染的 BaF3 细胞的细胞存活依赖于 IL-3。相反, 表达 NPM-ALK 的 BaF3 细胞 (被称为 BaF3-NPM-ALK) 可以在不存在 IL-3 的情况下增殖, 这是因为其可以通过 NPM-ALK 激酶获得增殖信号。因此, 公认的 NPM-ALK 激酶的抑制剂取消了生长信号并因而获得了抗增殖活性。但是, 可以通过加入通过不依赖于 NPM-ALK 机理提供生长信号的 IL-3 来克服公认的 NPM-ALK 激酶抑制剂的抗增殖活性。[对于使用 FLT3 激酶类似细胞系统而言, 见 E Weisberg 等人, *Cancer Cell*; 1, 433-443 (2002)。简单地说, 如下那样测定式 I 化合物的抑制活性: 将 BaF3-NPM-ALK 细胞 (15000/微量滴定板孔) 转移到 96-孔微量滴定板中。以使得 DMSO 的终浓度不高于 1% (v/v) 的方式将试验化合物 [被溶解于 DMSO 中] 加入到一系列浓缩物 (稀释系列) 中。在加入后, 将这些板培养两天, 期间, 没有试验化合物的对照培养物能经历两个细胞分裂周期。用 Yopro™ 染色 (T Idziorek 等人, *J. Immunol. Methods*; 185:249-58 [1995]) 来测量 BaF3-NPM-ALK 细胞的生长: 向各孔中加入 25 μ l 由 20mM 枸橼酸钠, pH 4.0, 26.8mM 氯化钠, 0.4% NP40, 20mM EDTA 和 20mM 组成的溶胞缓冲液。细胞溶解在室温下在 60 分钟内完成并且通过用具有下面设置的 Cytofluor II 96-孔读数器 (PerSeptive Biosystems) 进行测量来测定与 DNA 结合的 Yopro 的总量: 激发波长 (nm) 485/20 和发射波长 (nm) 530/25。

[0306] 用下面的公式通过计算机辅助系统来测定 IC_{50} 值:

$$[0307] \quad IC_{50} = [(ABS_{test} - ABS_{start}) / (ABS_{control} - ABS_{start})] \times 100.$$

[0308] 这些试验中给出的 IC_{50} 值是使得细胞计数比用不含抑制剂的对照获得的细胞计数降低 50% 的所讨论实验化合物的浓度。本发明的化合物表现出抑制活性, 其 IC_{50} 为约 0.01 至 1 μ M。

[0309] 2. 同种异体混合淋巴细胞反应 (MLR)

[0310] 本发明的化合物表现出 T 细胞抑制活性。更具体地讲, 本发明的化合物阻止了例如水溶液中的 T 细胞活化和 / 或增殖, 例如其可以用下面的试验方法来证明。根据标准操作 (*J. Immunol. Methods*, 1973, 2, 279 和 Meo T. 等人, *Immunological Methods*, New York, Academic Press, 1979, 227-39) 来进行双向 MLR。简单地说, 将得自 CBA 和 BALB/c 小鼠的脾细胞 (1.6×10^5 个得自各菌株的细胞 / 平底组织培养微量滴定板的孔, 共计 3.2×10^5 个细胞) 在包含 10% FCS, 100U/ml 青霉素、100 μ g/ml 链霉素 (Gibco BRL, Basel, Switzerland)、50 μ M 2-巯基乙醇 (Fluka, Buchs, Switzerland) 和系列稀释化合物的 RPMI 介质中进行培养。每个试验化合物一式两份地进行七个三倍稀释步骤。在培养 4 天后, 向其中加入 1 μ Ci 3 H-脱氧胸腺嘧啶核苷。再将其培养 5 小时后, 收获细胞, 并用标准操作来测定所掺入的 3 H-脱氧胸腺嘧啶核苷。MLR 的背景值 (低对照) 是仅有 BALB/c 细胞时的增殖。从所有的值中减去低对照值。将不包含任何样品的高对照作为 100% 增殖。计算样品的抑制百分比, 并且测定 50% 抑制所需的浓度 (IC_{50} 值)。在本试验中, 本发明化合物的 IC_{50} 值范围为 10nM 至 10 μ M, 优选地为 10nM 至 100nM。实施例 24 的化合物的 IC_{50} 值为 40nM。

[0311] 3. 体内移植术

[0312] 用标准的移植操作将 DA (RT1n) 心脏异位移植到被麻醉的 Lewis 领受大鼠的腹部。每天通过腹壁对搏动的供体心脏进行触诊来对移植物的功能进行监测。当心脏停止搏动时

认为被完全排斥。用式 I 的化合物以 1 至 30mg/kg 一日两次的口服日剂量进行处理的动物的移植物存活率增加。

[0313] 因此,本发明的化合物可用于预防或治疗其中 ZAP-70 抑制和 / 或 Syk 抑制起作用的病症或疾病,例如由 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、肥大细胞和 / 或嗜酸性细胞介导的疾病或病症例如器官或组织同种异体移植物或异种移植物的急性或慢性排斥、动脉粥样硬化、由于血管损伤如血管成形术造成的血管闭塞、再狭窄、纤维变性(尤其是肺纤维变性,但是也可以是其它类型的纤维变性,如肾纤维变性)、血管生成、高血压、心衰、慢性阻塞性肺疾病、CNS 疾病如阿耳茨海默氏病或肌萎缩性侧索硬化、癌症、感染性疾病如 AIDS、脓毒性休克或成人呼吸窘迫综合征、局部缺血 / 再灌注损伤例如心肌梗死、中风、肠局部缺血、肾衰或出血性休克或创伤性休克。本发明的化合物还可用于治疗 and / 或预防急性或慢性炎症性疾病或病症或自身免疫性疾病例如肉样瘤病、纤维化肺、特发性间质性肺炎、阻塞性气道疾病(包括诸如哮喘、内源性哮喘、外源性哮喘、粉尘性哮喘之类的情况,特别是慢性或慢性顽固性哮喘(例如晚期哮喘(late asthma)和气管反应性过度))、支气管炎(包括支气管哮喘、小儿哮喘)、类风湿性关节炎、骨关节炎、全身性红斑狼疮、肾病综合征性狼疮、桥本氏甲状腺炎、多发性硬化、重症肌无力、I 型糖尿病以及与其有关的并发症、成人发作型 II 型糖尿病、葡萄膜炎、肾病综合征、甾族化合物依赖性和甾族化合物抗性肾病、掌跖脓疱病、变应性脑脊髓炎、肾小球肾炎、牛皮癣、牛皮癣性关节炎、特应性湿疹(特应性皮炎)、过敏性接触性皮炎、刺激性接触性皮炎和其它的湿疹性皮炎、脂溢性皮炎、扁平苔藓、天疱疮、大疱性类天疱疮、大疱性表皮松懈症、荨麻疹、血管性水肿、血管炎、红斑、皮肤嗜曙红细胞增多、痤疮、斑秃、嗜酸细胞系筋膜炎、动脉粥样硬化、结膜炎、角膜结膜炎、角膜炎、春季结膜炎、与贝切特氏病有关的葡萄膜炎、疱疹性角膜炎、圆锥形角膜、干燥综合征(Sjogren's syndrome)、角膜上皮营养不良(dystorphae epithelialis corneae)、角膜白斑、眼天疱疮、莫伦氏溃疡、巩膜炎、格雷夫斯氏眼病、严重的眼内炎症、粘膜或血管的炎症如白三烯 B4- 介导的疾病、胃溃疡、由局部缺血性疾病造成的血管损害和血栓形成、局部缺血性肠疾病、炎性肠病(例如克罗恩氏病或溃疡性结肠炎)、坏死性小肠结肠炎、肾疾病(包括间质性肾炎、肺出血肾炎综合征、溶血性尿毒症综合征和糖尿病性肾病)、选自多发性肌炎、格-巴二氏综合征、美尼尔症和神经根病的神经疾病、胶原性疾病(包括硬皮病)、韦格纳氏坏死性肉芽肿和舍格伦综合征、慢性自身免疫性疾病(包括自身免疫性肝炎)、原发性胆汁性肝硬化和硬化性胆管炎)、部分肝切除术、急性肝坏死(例如由毒素、病毒性肝炎、休克或缺氧造成的坏死)、肝硬化、爆发性肝炎、脓疱性牛皮癣、贝切特氏病、慢性活动性干眼、伊文思综合征、枯草热、特发性甲状旁腺机能减退、艾迪生病、自身免疫性萎缩性胃炎、类狼疮肝炎、小管间质性肾炎、膜性肾炎或风湿热。式 I 的化合物可用于治疗肿瘤,例如乳腺癌、泌尿生殖器癌症、肺癌、胃肠癌、表皮样癌、黑素瘤、卵巢癌、胰腺癌、成神经细胞瘤、头和 / 或颈癌或膀胱癌,或者广义的肾、脑或胃癌;特别是 (i) 乳腺肿瘤;表皮样肿瘤,如表皮样头和 / 或颈肿瘤或口腔肿瘤;肺肿瘤,例如小细胞或非小细胞肺肿瘤;胃肠肿瘤,例如结肠直肠癌肿瘤;或泌尿生殖器肿瘤,例如前列腺肿瘤(尤其是激素难以治疗的前列腺肿瘤);或 (ii) 用其它化疗难以治疗的增殖性疾病;或 (iii) 由于多重耐药性而难以用其它化疗治疗的肿瘤。其还可用于治疗血液和淋巴系统的肿瘤(例如何杰金氏病、非何杰金氏淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、与 AIDS 有关的淋巴瘤、恶性免疫增殖性疾病、多发性骨髓瘤和恶性浆细胞肿瘤、淋巴系白血

病、急性或慢性髓细胞性白血病、急性或慢性淋巴细胞性白血病、单核细胞性白血病、其它特定细胞类型的白血病、未特别指出的细胞类型的白血病、其它和未特定指出的淋巴组织、造血组织和相关组织的恶性肿瘤,例如弥漫性大细胞淋巴瘤、T- 细胞淋巴瘤或皮肤 T- 细胞淋巴瘤)。骨髓瘤包括例如急性或慢性骨髓性白血病。

[0314] 在涉及肿瘤、肿瘤疾病、癌或癌症的情况中,还涉及初始器官或组织中和 / 或任何其它位置中的转移,或者任何位置的肿瘤和 / 或转移。

[0315] 对于上面的应用而言,所需的剂量当然将随着给药方式、被治疗的特定情况和所需的作用而变化。一般而言,表明在约 0.02 至 25mg/kg 体重的日剂量下可以获得令人满意的结果。对于较大的哺乳动物,例如人而言,所示的日剂量为约 0.2mg 至约 2g,其可以被方便地给药,例如可以以每天最多四次的分割剂量的形式或者以延迟形式被给药。口服给药的适宜单位剂量包含约 0.1 至 500mg 活性成分。

[0316] 本发明的化合物可以用任何常规途径来进行给药,特别是例如可以以可注射的溶液或混悬液的形式被胃肠外给药、以片剂或胶囊的形式被肠,例如口服给药、以洗剂、凝胶、软膏或乳膏的形式被局部给药或者以鼻或栓剂形式被给药。局部给药可以是例如给药于皮肤。另一种局部给药形式是给药于眼睛。包含本发明化合物和至少一种可药用载体或稀释剂的药物组合物可以用常规方式通过与可药用的载体或稀释剂进行混合来进行制备。

[0317] 式 I 的化合物可以以游离形式或可药用盐的形式,例如上述形式被给药。该类盐可以用常规方式来进行制备并可以表现出与游离化合物的活性相同的活性。

[0318] 根据上面所述,本发明还提供了:

[0319] (1) 用作药物的式 I 的化合物或其可药用的盐;

[0320] (2) 用作 ZAP-70 或 ALK 抑制剂,例如用于任何上述的特定适应征的式 I 的化合物或其可药用的盐;

[0321] (3) 一种药物组合物,例如用于任何上述的特定适应征的药物组合物,其包含式 I 的化合物或其可药用的盐以及一种或多种可药用的稀释剂或载体;

[0322] (4) 一种治疗需要该类治疗的个体的任何上述特定适应征的方法,其包括给所说的个体施用治疗有效量的式 I 的化合物或其可药用的盐;

[0323] (5) 式 I 的化合物或其可药用的盐用于制备治疗或预防其中 ZAP-70 或 ALK 活化起作用或者涉及 ZAP-70 或 ALK 的活化的疾病或情况;例如上面所讨论的疾病或情况的药物的应用。

[0324] 式 I 的化合物可以以唯一活性成分的形式被给药,或者可以与其它药物例如用于免疫抑制或免疫调节方案的其它药物或其它抗炎药,例如用于治疗或预防同种异体移植或异种移植物的急性或慢性排斥或炎性或自身免疫性病征的抗炎剂、化疗剂或抗感染剂,例如抗病毒剂例如抗逆转录病毒剂或抗生素联合给药,例如用作这些药物的助剂。例如,式 I 的化合物可以与下面的药物联用:神经钙蛋白抑制剂,例如环孢菌素 A、ISA 247 或 FK 506;mTOR 抑制剂,例如雷帕霉素、40-0-(2- 羟基乙基)-雷帕霉素、CCI779、ABT578、biolimus-7、biolimus-9、Tafa-93、AP23573、AP23464 或 AP23841;具有免疫抑制性质的子囊霉素,例如 ABT-281、ASM981 等等;皮质类固醇;组织蛋白酶 S 抑制剂;环磷酸胺;硫唑嘌呤;甲氨蝶呤;来氟米特;咪唑立宾;麦考酚酸;麦考酚酸莫酯;15- 脱氧 spergualine 或其免疫抑制同系物、类似物或衍生物;鞘氨醇-1- 磷酸酯受体激动剂,例如 FTY720 或

其类似物,例如 Y-36018;白细胞受体的单克隆抗体,例如 MHC、CD2、CD3、CD4、CD7、CD8、CD11a/CD18、CD25、CD27、CD28、CD40、CD45、CD58、CD80、CD86、CD137、ICOS、CD150 (SLAM)、OX40、4-1BB 或其配体,例如 CD154 或其拮抗剂;其它免疫调节化合物,例如具有至少一部分 CTLA4 的细胞外区域的重组结合分子或其突变体,例如至少 CTLA4 的细胞外部分或其与非-CTLA4 蛋白序列相连的突变体,例如 CTLA4Ig (例如,被称为 ATCC 68629) 或其突变体,例如 LEA29Y;粘着分子抑制剂,例如 LFA-1 拮抗剂、ICAM-1 或 -3 拮抗剂、VCAM-4 拮抗剂或 VLA-4 拮抗剂,例如那他珠单抗 (**ANTEGREN®**);或抗趋化因子 (antichemokine) 抗体或抗趋化因子受体抗体或低分子量趋化因子受体拮抗剂,例如抗 MCP-1 抗体。

[0325] 式 I 的化合物还可以与其它抗增殖剂联用。该类抗增殖剂非限制性地包括:

[0326] (i) 芳香酶抑制剂,例如甾族化合物,尤其是依西美坦和福美坦并且特别是非甾族化合物,尤其是氨鲁米特、伏氯唑、法倔唑、阿那曲唑并且特别尤其是来曲唑;

[0327] (ii) 抗雌激素药,例如他莫昔芬、氟维斯群、雷洛昔芬和盐酸雷洛昔芬;

[0328] (iii) 拓扑异构酶 I 抑制剂,例如托泊替康、伊立替康、9-硝基喜树碱和大分子喜树碱钨合物 PNU-166148 (WO99/17804 中的化合物 A1);

[0329] (iv) 拓扑异构酶 II 抑制剂,例如蒽环类抗生素 (antirubicyclines) 阿霉素 (包括脂质体制剂,例如 CAELYX™)、表柔比星、伊达比星和耐莫柔比星,蒽醌类物质 (anthraquinones) 米托蒽醌和洛索蒽醌,以及 podophillotoxines 依托泊苷和替尼泊苷;

[0330] (v) 微管活化剂,例如紫杉烷类紫杉醇和紫杉萜,长春花生物碱,例如长春碱,尤其是硫酸长春碱、长春新碱,尤其是硫酸长春新碱、和长春瑞滨。海绵内酯 (Discodermolide) 和埃坡霉素,如埃坡霉素 B 和 D;

[0331] (vi) 烷化剂,例如环磷酰胺、异环磷酰胺和美法仑;

[0332] (vii) 组蛋白脱乙酰基酶抑制剂;

[0333] (viii) 法尼基转移酶抑制剂;

[0334] (ix) COX-2 抑制剂,例如塞来考昔 (**Celebrex®**)、罗非考昔 (**Vioxx®**) 和 lumiracoxib (COX189);

[0335] (x) MMP 抑制剂;

[0336] (xi) mTOR 抑制剂;

[0337] (xii) 抗肿瘤抗代谢物,例如 5-氟尿嘧啶、替加氟、卡培他滨、克拉屈滨、阿糖胞苷、磷酸氟达拉滨、5-氟尿苷、吉西他滨、6-巯基嘌呤、羟基脲、甲氨蝶呤、依达曲沙以及该类化合物的盐,并且还有 ZD 1694 (RALTITREXED™)、LY231514 (ALIMTA™)、LY264618 (LOMOTREXOL™) 和 OGT719;

[0338] (xiii) 铂化合物,例如卡铂、顺铂和奥沙利铂;

[0339] (xiv) 降低蛋白激酶活性的化合物和另外的抗血管生成的化合物,例如 (i) 降低血管内皮生长因子 (VEGF) (b) 表皮生长因子 (EGF)、c-Src、蛋白激酶 C、血小板衍生的生长因子 (PDGF)、Bcr-Abl 酪氨酸激酶、c-kit、Flt-3 和胰岛素样生长因子 I 受体 (IGF-IR) 和细胞周期蛋白依赖性激酶 (CDKs); (ii) Imatinib、米哌妥林、Iressa™ (ZD1839)、CGP 75166、vatalanib、ZD6474、GW2016、CHIR-200131、CEP-7055/CEP-5214、CP-547632 和 KRN-633; (iii) 沙利度胺 (THALOMID)、塞来考昔 (西乐葆 (Celebrex))、SU5416 和 ZD6126;

[0340] (xv) 戈那瑞林激动剂,例如阿巴瑞克、戈舍瑞林和醋酸戈舍瑞林;

- [0341] (xvi) 抗雄激素,例如比卡鲁胺 (CASODEX™);
- [0342] (xvii) bengamides;
- [0343] (xviii) 二膦酸盐,例如 etridonic acid、氯膦酸、替鲁膦酸、帕米膦酸、阿仑膦酸、伊班膦酸、利塞膦酸和唑来膦酸;
- [0344] (xix) 抗增殖抗体,例如曲妥单抗 (Herceptin™)、曲妥单抗-DM1、erlotinib (Tarceva™)、贝伐单抗 (Avastin™)、利妥昔单抗 (**Rituxan®**)、PR064553 (抗-CD40) 和 2C4 抗体;
- [0345] (xx) 替莫唑胺 (**TEMODAL®**).
- [0346] 用代码、类名或商标名确定的活性剂的结构可以得自标准纲要“默克索引 (The Merck Index)”的现行版本或得自数据库,例如 Patents International (例如, IMS World Publications)。
- [0347] 根据前面所述,本发明另一方面还提供了:
- [0348] (6) 一种上面所定义的方法,其包括将治疗有效量的 a) 式 I 的化合物或其可药用的盐,和 b) 第二种药物共同给药,例如相伴或相继给药,所说的第二种药物例如是如上面所公开的药物。
- [0349] (7) 一种组合,其包含治疗有效量的 ZAP-70 或 ALK 激酶抑制剂,例如式 I 的化合物或其可药用的盐以及第二种药物,所说的第二种药物例如是上面所公开的药物。
- [0350] 在 ZAP-70 或 LAK 激酶抑制剂,例如式 I 的化合物与其它免疫抑制/免疫调节剂、抗氧化剂或抗肿瘤剂,例如上述药物联合给药的情况下,共同给药的药物或活性剂的剂量当然将随着所用的共同给药的药物或共同给药的活性剂的类型或者所用的特定药物或活性剂或者被治疗的情况等等而变化。