



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103732588 B

(45)授权公告日 2016.10.12

(21)申请号 201280037541.0

(22)申请日 2012.07.26

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 103732588 A

(43)申请公布日 2014.04.16

(30)优先权数据
61/457,980 2011.07.27 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2014.01.27

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/CA2012/000709 2012.07.26

(87)PCT国际申请的公布数据
W02013/013308 EN 2013.01.31

(73)专利权人 南京奥昭生物科技有限公司

地址 210014 江苏省南京市白下区光华路1
号白下高新技术产业园区永丰大道8
号B栋503室

(72)发明人 王召印 李连海 王志刚

(74)专利代理机构 上海一平知识产权代理有限
公司 31266

代理人 崔佳佳 马莉华

(51)Int.Cl.
C07D 401/14(2006.01)
A61K 31/4439(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

审查员 郝小燕

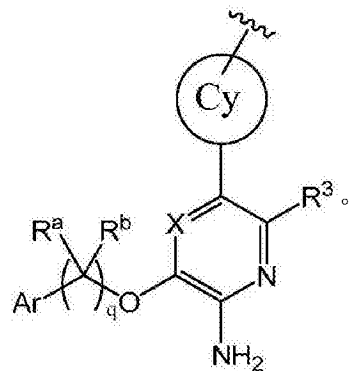
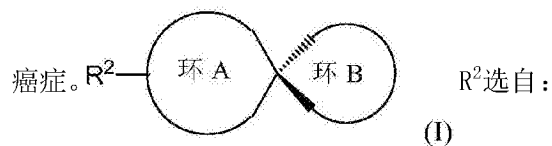
权利要求书4页 说明书44页

(54)发明名称

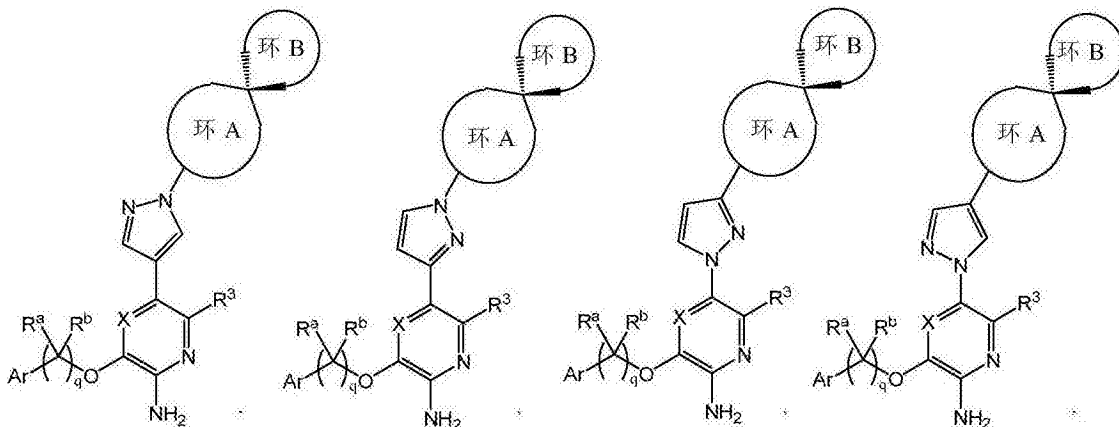
螺环分子作为蛋白激酶抑制剂

(57)摘要

本发明涉及式I的螺环化合物,即,具有蛋白激酶抑制活性的螺环(1H-吡啶-4-基)-3-(1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)吡啶-2-胺,及其合成方法和利用此类化合物的方法。优选化合物为c-Met和/或ALK抑制剂,用于治疗异常细胞生长,如



1. 以下化合物,或其药学上可以接受的盐:



其中,

环A为3至12元碳环,或其中一个或多个碳环原子被O、S、-C(O)-、-C(S)-和NR¹中的一个或多个取代的3至12元碳环;其中,所述环A为未取代的或被一个或多个R^c取代;

环B为3至12元的碳环,或其中一个或多个碳环原子被O、S、-C(O)-、-C(S)-和NR¹中的一个或多个取代的3至12元碳环;其中,所述环B为未取代的或被一个或多个R^c取代;

R¹独立地选自:氢、C₁₋₁₂烷基、C₂₋₁₂烯基、C₂₋₁₂炔基、C₃₋₁₂环烷基、C₆₋₁₂芳基、3-12元的杂脂肪环、5-12元的杂芳环、-S(O)_mR⁴、-SO₂NR⁴R⁵、-S(O)₂OR⁴、-C(O)R⁴、-NR⁴C(O)R⁵、-(CR⁶R⁷)_nC(O)OR⁴、-(CR⁶R⁷)_nOR⁴、-(CR⁶R⁷)_nC(O)NR⁴R⁵、-(CR⁶R⁷)_nNCR⁴R⁵、-C(=NR⁶)NR⁴R⁵、-NR⁴C(O)NR⁵R⁶、-NR⁴S(O)₂R⁵或-C(O)NR⁴R⁵,且其中,R¹的各氢原子为未取代的或被R^c取代的;

X为N或CR¹²;

Ar为C₆₋₁₂芳基、5-12元的杂芳环、C₃₋₁₂环烷基或3-12元的杂脂肪环,且其中,Ar为未取代的或被一个或多个R^c基团取代的;

R³选自:氢、卤素、C₁₋₁₂烷基、C₂₋₁₂烯基、C₂₋₁₂炔基、C₃₋₁₂环烷基、C₆₋₁₂芳基、3-12元的杂脂肪环、5-12元的杂芳环、-S(O)_mR⁴、-S(O)₂NR⁴R⁵、-S(O)₂OR⁴、SF₅、-NO₂、-NR⁴R⁵、-(CR⁶R⁷)_nOR⁴、-CN、-C(O)R⁴、-OC(O)R⁴、-O(CR⁶R⁷)_nR⁴、-NR⁴C(O)R⁵、-(CR⁶R⁷)_nC(O)OR⁴、-(CR⁶R⁷)_nNCR⁴R⁵、-C(=NR⁶)NR⁴R⁵、-NR⁴C(O)NR⁵R⁶、-NR⁴S(O)₂R⁵或-C(O)NR⁴R⁵,且其中,R³的各氢原子为未取代的或被R⁸取代的;

R^c独立地选自:卤素、C₁₋₁₂烷基、C₂₋₁₂烯基、C₂₋₁₂炔基、C₃₋₁₂环烷基、C₆₋₁₂芳基、3-12元的杂脂肪环、5-12元的杂芳环、-S(O)_mR⁴、-S(O)₂NR⁴R⁵、-S(O)₂OR⁴、-NO₂、-NR⁴R⁵、-(CR⁶R⁷)_nOR⁴、-CN、-C(O)R⁴、-OC(O)R⁴、-O(CR⁶R⁷)_nR⁴、-NR⁴C(O)R⁵、-(CR⁶R⁷)_nC(O)OR⁴、-(CR⁶R⁷)_nOR⁴、-(CR⁶R⁷)_nC(O)NR⁴R⁵、-(CR⁶R⁷)_nNCR⁴R⁵、-C(=NR⁶)NR⁴R⁵、-NR⁴C(O)NR⁵R⁶、-NR⁴S(O)₂R⁵或-C(O)NR⁴R⁵、-NH₂、SF₅、-OH、-O-C₁₋₁₂烷基、-O-(CH₂)_nC₃₋₁₂环烷基、-O-(CH₂)_nC₆₋₁₂芳基、-O-(CH₂)_n(3-12元的杂脂肪环)或-O-(CH₂)_n(5-12元的杂芳环);

其中,R^c的各氢原子为未取代的或被R⁸取代的,其中,相邻原子上的R^c是不结合的或结合形成C₆₋₁₂芳基、5-12元的杂芳环、C₃₋₁₂的环烷基或3-12元的杂脂肪环;

R⁴、R⁵、R⁶和R⁷各自独立地选自:氢、C₁₋₁₂烷基、C₂₋₁₂烯基、C₂₋₁₂炔基、C₃₋₁₂环烷基、C₆₋₁₂芳基、3-12元的杂脂肪环、5-12元的杂芳环;或者与同一氮原子结合的R⁴、R⁵、R⁶和R⁷中的任意两个与和它们结合的氮结合形成3至12元的杂脂肪环或5-12元的杂芳环或含有1至3个选自

N、O或S杂原子的3至12元的杂脂肪环或5-12元的杂芳环；或者与同一碳原子结合的 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中的任意两个与结合形成 C_{3-12} 环烷基、 C_{6-12} 芳基、3至12元的杂脂肪环或5-12元的杂芳环；且， R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 的各氢原子为未取代的或被 R^8 取代的，或 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中同一个碳原子上的两个氢原子为未取代的或为氧取代基；

R^8 独立地选自：卤素、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{6-12} 芳基、3-12元的杂脂肪环、5-12元的杂芳环、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-12}$ 烷基、 $-O-(CH_2)_n C_{3-12}$ 环烷基、 $-O-(CH_2)_n C_{6-12}$ 芳基、 $-O-(CH_2)_n$ (3-12元的杂脂肪环)或 $-O-(CH_2)_n$ (5-12元的杂芳环)；其中， R^8 的各氢原子为未取代的或被 R^{11} 取代的；

R^{11} 独立地选自：卤素、 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 烷氧基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{6-12} 芳基、3-12元的杂脂肪环、5-12元的杂芳环、 $-O-C_{1-12}$ 烷基、 $-O-(CH_2)_n C_{3-12}$ 环烷基、 $-O-(CH_2)_n C_{6-12}$ 芳基、 $-O-(CH_2)_n$ (3-12元的杂脂肪环)、 $-O-(CH_2)_n$ (5-12元的杂芳环)或 $-CN$ ；且 R^{11} 的各氢原子为未取代的或被卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、未取代的或部分卤代的或全卤代的 C_{1-12} 烷基、未取代的或部分卤代的或全卤代的或被 $-CO$ 取代的 $-O-C_{1-12}$ 烷基；

R^{12} 选自：氢、卤素、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{6-12} 芳基、3-12元的杂脂肪环、5-12元的杂芳环、 $-S(O)_m R^4$ 、 $-S(O)_2 NR^4 R^5$ 、 $-S(O)_2 OR^4$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^4 R^5$ 、 $-(CR^6 R^7)_n OR^4$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-O(CR^6 R^7)_n R^4$ 、 $-NR^4 C(O)R^5$ 、 $-(CR^6 R^7)_n C(O)OR^4$ 、 $-(CR^6 R^7)_n NCR^4 R^5$ 、 $-C(=NR^6)NR^4 R^5$ 、 $-NR^4 C(O)NR^5 R^6$ 、 $-NR^4 S(O)_2 R^5$ 或 $-C(O)NR^4 R^5$ ，且 R^{12} 的各氢原子为未取代的或被 R^3 取代的；

R^a 和 R^b 独立地选自：氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{6-12} 芳基、3-12元的杂脂肪环、5-12元的杂芳环、 $-(CR^6 R^7)_n OR^4$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-(CR^6 R^7)_n C(O)OR^4$ 、 $-(CR^6 R^7)_n NCR^4 R^5$ 或 $-C(O)NR^4 R^5$ ，且 R^a 或 R^b 是不结合的或 R^a 和 R^b 与和它们连接的碳原子共同构成3-12元环或包含一个或多个选自 NR^4 、O、S、Si杂原子的3-12元环；

或 R^a 和 R^b 与Ar的环原子或Ar的取代基结合形成与Ar稠和的5-12元的杂脂肪环、 C_{5-12} 环烷基；且 R^a 和 R^b 的各氢原子为未取代的或被 R^c 取代的；

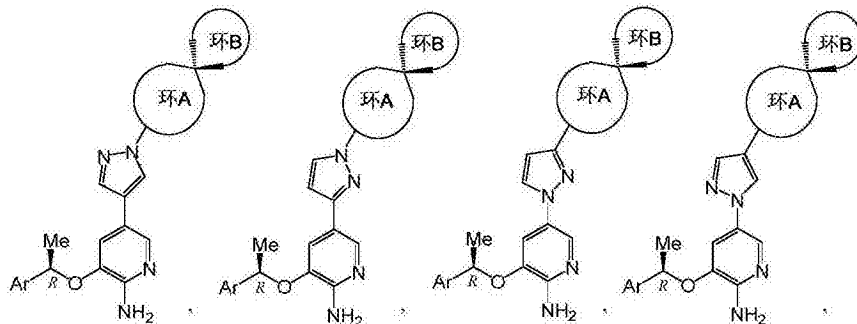
各个m独立地为0、1或2；

各个n独立地为0、1、2、3或4；

q为1、2、3或4；

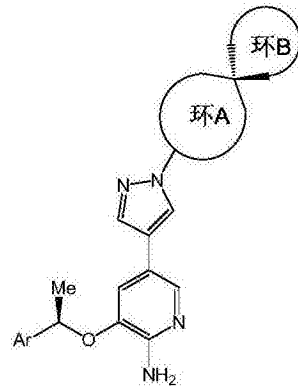
或药学上可接受的盐。

2. 如权利要求1所述的化合物，其中，所述化合物选自：



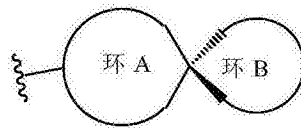
其中，所示手性中心为R构型，Ar、环A和环B定义如上所述。

3. 如权利要求2所述的化合物，其中，所述化合物选自：

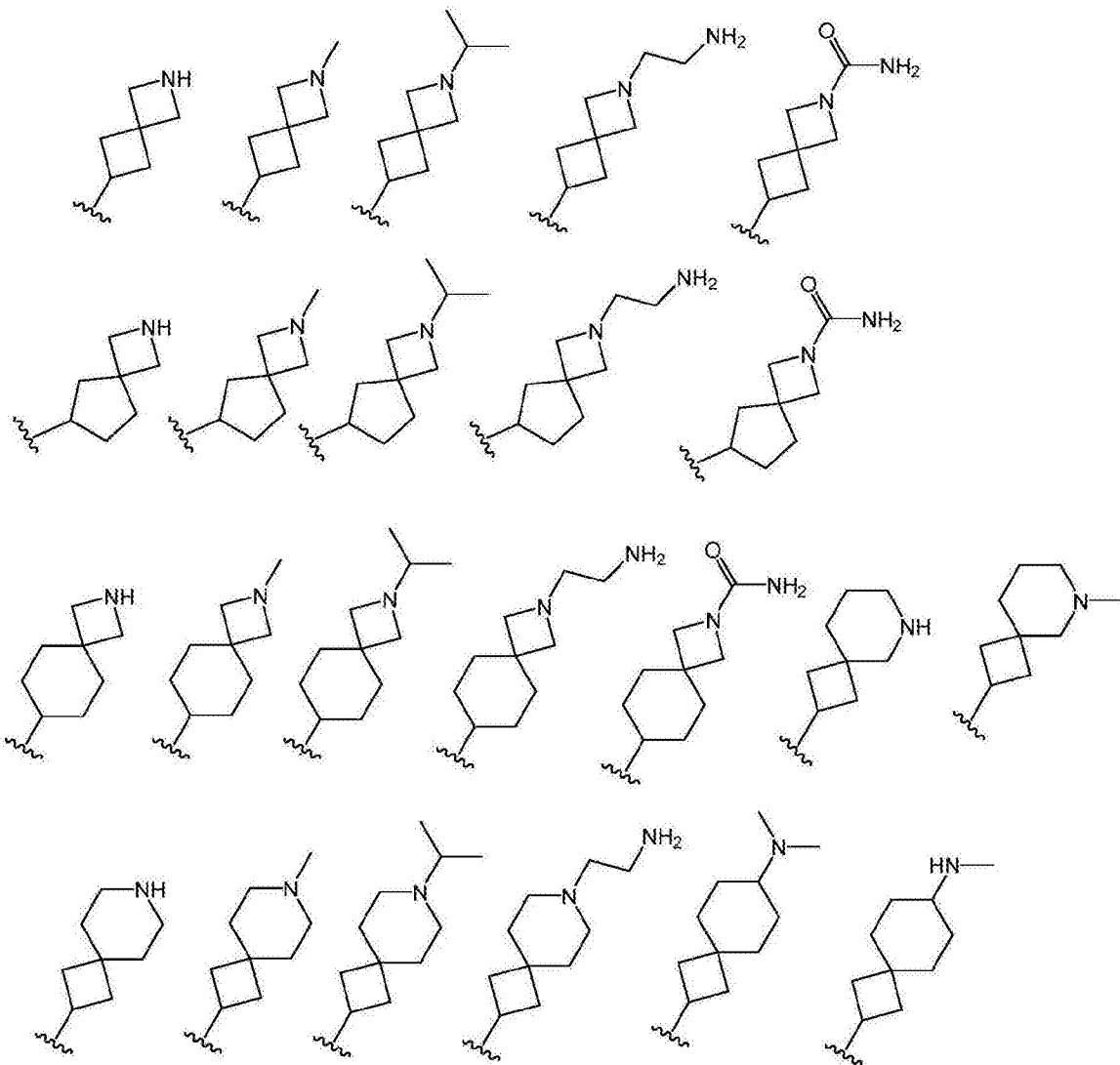


其中, Ar为取代的苯基或被一个或多个R^c取代的苯基, R^c、环A和环B定义如上所述。

4. 如权利要求1所述的化合物, 其中,



选自下组:



5. 如权利要求4所述的化合物, 其中, 所述化合物为:

(±)-5-(1-(2-氮杂螺环[3.3]庚烷-6-基)-1H-吡唑-4-基)-3-((R)-1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)吡啶-2-胺;

(R)-5-(1-(2-氮杂螺环[3.3]庚烷-6-基)-1H-吡唑-4-基)-3-((R)-1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)吡啶-2-胺;

(R)-5-(1-(7-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-((R)-1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)吡啶-2-胺;

(R)-5-(1-(2-氮杂螺环[3.5]壬烷-7-基)-1H-吡唑-4-基)-3-((R)-1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)吡啶-2-胺;和

(R)-5-(1-(6-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)吡啶-2-胺。

6. 一种组合物,其包含权利要求1-5任一项所述的化合物与选自细胞毒性剂、抗有丝分裂剂、抗代谢剂、蛋白酶体抑制剂、HDAC抑制剂或另外的激酶抑制剂的抗癌剂。

7. 权利要求1-5任一项所述化合物的用途,用于制备治疗癌症的药物。

8. 权利要求6所述组合物的用途,用于制备治疗癌症的药物。

9. 如权利要求7或8所述的用途,其中,所述癌症选自:膀胱癌、脑癌、乳癌、子宫癌、结肠癌、食道癌、肝癌、滤泡性淋巴癌、黑色素瘤、恶性血液病、骨髓瘤、卵巢癌、非小细胞癌肺癌、前列腺癌、小细胞肺癌、和B-细胞来源的淋巴样恶性肿瘤。

10. 如权利要求7或8所述的用途,其中,所述癌症选自:慢性淋巴性白血病、成淋巴细胞性白血病。

螺环分子作为蛋白激酶抑制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求美国临时专利申请(申请号61/457,980,申请日2011年7月27日)的优先权,其全部内容通过引用纳入本文。

背景技术

[0003] 领域

[0004] 本发明基本涉及新型化合物和化学方法。具体地,本发明提供了具有蛋白酪氨酸激酶抑制活性的新型螺环分子,以及合成和利用该化合物的方法。优选化合物为c-Met和/或ALK抑制剂,用于治疗细胞生长异常,如癌症。

[0005] 相关现有技术

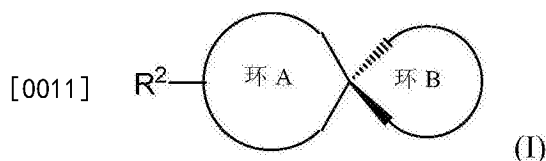
[0006] 蛋白激酶是在多种细胞过程调控中发挥核心作用且维持控制细胞功能的很大的蛋白家族。该激酶(部分地,非限制性地)包括ALK、abl、Akt、bcr-abl、Blk、Brk、c-kit、c-met、c-src、CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK8、CDK9、CDK10、bRaf、cRaf1、CSK、EGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4、Erk、Pak、fes、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FGFR5、Fgr、flt-1、flt-3、Fps、Frk、Fyn、Hck、IGF-1R、INS-R、Jak1、Jak2、Jak3、KDR、Lck、Lyn、FAK、MEK、p38、PDGFR、PDC、PKC、PYK2、ros、tie、tie2、Pim-1、P13k、TRK和Zap70。异常蛋白激酶活性已涉及多种疾病,从非危及生命的疾病(如银屑病)至极其严重的疾病(如癌症)。

[0007] 本发明涉及作为c-Met和/或ALK抑制剂的新型螺环化合物家族以及它们在治疗癌症和其它疾病中的应用。出乎意料的是,本发明的新型螺环化合物对克唑替尼(Crizotinib)更强耐受的ALK突变体酶抑制活性提高,因此,为ALK酶异常所致疾病提供更有效的治疗方法。

[0008] 概述

[0009] 在一实施例中,提供了式I化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,

[0010] 其中,



[0012] 环A可为3至12元碳环,或为其中一个或多个碳环原子可被O、S、-C(O)-、-C(S)-和NR¹中的一个或多个取代的3至12元碳环;其中,环A可为未取代的或被一个或多个R^C取代;

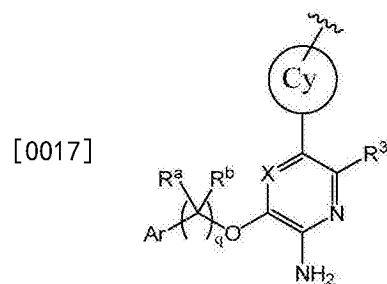
[0013] 环B可为3至12元碳环,或其中一个或多个碳环原子可任选地被O、S、-C(O)-、-C(S)-和NR¹中的一个或多个取代的3至12元碳环;其中,环B可为未取代的或被一个或多个R^C取代;

[0014] R¹可独立地选自:氢、C₁₋₁₂烷基、一个或多个碳原子可被Si、O、S原子取代的C₁₋₁₂烷基、C₂₋₁₂烯基、C₂₋₁₂炔基、C₃₋₁₂环烷基、C₆₋₁₂芳基、3-12元的杂脂肪环(heteroalicyclic ring)、5-12元的杂芳环、-S(O)_mR⁴、-SO₂NR⁴R⁵、-S(O)₂OR⁴、-C(O)R⁴、-NR⁴C(O)R⁵、-(CR⁶R⁷)_nC(O)OR⁴、-(CR⁶R⁷)_nOR⁴、-(CR⁶R⁷)_nC(O)NR⁴R⁵、-(CR⁶R⁷)_nNCR⁴R⁵、-C(=NR⁶)NR⁴R⁵、-NR⁴C(O)NR⁵R⁶、-

$\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$,且其中, R^1 中的各氢原子可为未取代的或被 R^c 取代,或 R^1 的一个氢可被 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^9)_2$ -取代;

[0015] R^c 可独立地选自:卤素、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{6-12} 芳基、3-12元的杂脂肪环(heteroalicyclic ring)、5-12元的杂芳环、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^4$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^4$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OR}^4$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OR}^4$ 、 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{NCR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^6)\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 SF_5 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-12}$ 烷基、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-12}$ 环烷基、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{6-12}$ 芳基、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n$ (3-12元的杂脂肪环)或 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n$ (5-12元的杂芳环);其中, R^c 的各氢原子可为未取代的或被 R^8 取代的,其中,相邻原子上的 R^c 基团是不结合的或结合形成 C_{6-12} 芳基、5-12元的杂芳环、 C_{3-12} 的环烷基或3-12元的杂脂肪环;

[0016] R^2 可选自:



[0018] 其中, X 可为 N 或 CR^{12} ;

[0019] Ar 可为 C_{6-12} 芳基、5-12元的杂芳环、 C_{3-12} 的环烷基或3-12元的杂脂肪环,且 Ar 为未取代的或被一个或多个 R^c 取代的;

[0020] Cy 可选自: C_{6-12} 芳基、5-12元的杂芳环、 C_{3-12} 的环烷基或3-12元的杂脂肪环,其中, Cy 可为未取代的或被一个、两个或三个 R^c 取代的;

[0021] R^3 可选自:氢、卤素、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{6-12} 芳基、3-12元的杂脂肪环、5-12元的杂芳基、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^4$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^4$ 、 SF_5 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OR}^4$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{NCR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^6)\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$,且 R^3 的各氢原子可为未取代的或被 R^8 取代的;

[0022] R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立地选自:氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{6-12} 芳基、3-12元的杂脂肪环、5-12元的杂芳环;

[0023] 或者与同一氮原子结合的 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中的任意两个与和它们结合的氮共同结合可形成3至12元的杂脂肪环或5-12元的杂芳环或含有1至3个选自 N 、 O 或 S 杂原子的3至12元的杂脂肪环或5-12元的杂芳环;

[0024] 或与同一碳原子结合的 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中的任意两个可结合形成 C_{3-12} 环烷基、 C_{6-12} 芳基、3至12元的杂脂肪环或5-12元的杂芳环;

[0025] 且 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中的各氢原子可为未取代的或被 R^8 取代,或 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中同一个碳原子上的两个氢原子可为未取代的或是氧代(oxo)取代基;

[0026] R^8 可独立地选自:卤素、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{6-12} 芳基、3-12

元的杂脂肪环、5-12元的杂芳环、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-12}$ 烷基、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-12}$ 环烷基、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{6-12}$ 芳基、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n(3-12\text{元的杂脂肪环})$ 或 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n(5-12\text{元的杂芳环})$ ；且 R^8 的各氢原子可为未取代的或被 R^{11} 取代的；

[0027] R^9 可独立地选自：未取代的或取代的杂芳基、 C_{1-12} 烷基、芳基；

[0028] R^{10} 可独立地选自：未取代的或取代的 C_{1-12} 烷基；

[0029] R^{11} 可独立地选自：卤素、 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 烷氧基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{6-12} 芳基、3-12元的杂脂肪环、5-12元的杂芳环、 $-\text{O}-\text{C}_{1-12}$ 烷基、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-12}$ 环烷基、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{6-12}$ 芳基、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n(3-12\text{元的杂脂肪环})$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n(5-12\text{元的杂芳环})$ 、 $-\text{CN}$ ；且 R^{11} 的各氢原子可为未取代的或被卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、未取代的或部分卤代的或全卤代的 C_{1-12} 烷基、未取代的或部分卤代的或全卤代的或 $-\text{C}(\text{O})$ -取代的 $-\text{O}-\text{C}_{1-12}$ 烷基取代；

[0030] R^{12} 可选自：氢、卤素、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{6-12} 芳基、3-12元的杂脂肪环、5-12元的杂芳环、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^4$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^4$ 、 SF_5 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OR}^4$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_nC(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{NCR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^6)\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ ，且 R^{12} 的各氢原子可为未取代的或被 R^3 取代的；


[0031] R^a 和 R^b 可独立地选自：氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{6-12} 芳基、3-12元的杂脂肪环、5-12元的杂芳环、 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OR}^4$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_nC(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{NCR}^4\text{R}^5$ 、或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ ，且 R^a 或 R^b 是不结合的或 R^a 和 R^b 与和它们连接的碳原子共同构成3-12元环或包含一个或多个选自 NR^4 、 O 、 S 或 Si 杂原子的3-12元环；或者

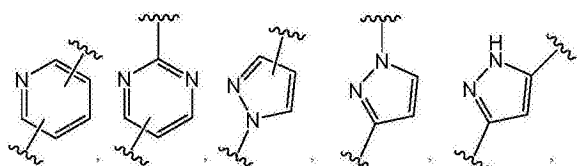
[0032] R^a 和 R^b 可与Ar的环原子或Ar的取代基结合形成与Ar稠和的5-12元的杂脂肪环、 C_{5-12} 环烷基；且 R^a 和 R^b 的各氢原子可为未取代的或被 R^c 取代的；

[0033] 各个m可独立地为0、1或2；

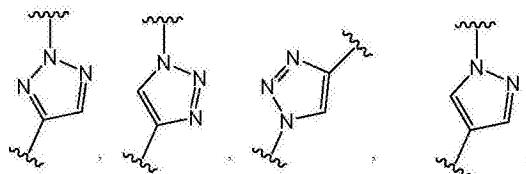
[0034] 各个n可独立地为0、1、2、3或4；

[0035] q可为1、2、3或4。

[0036]  可选自：



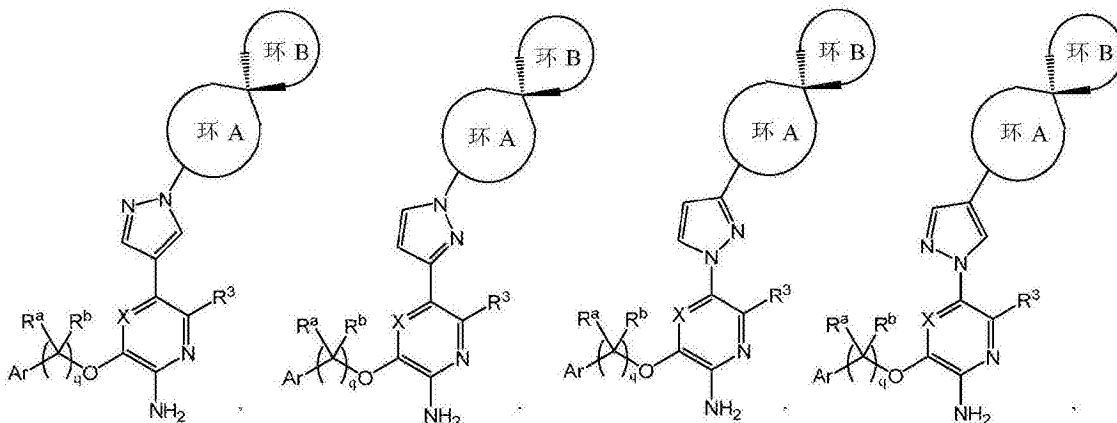
[0037]



[0038] 或未取代的或被一个、两个或三个上述定义的 R^c 基团取代的芳基、双环芳基、双环杂芳基。

[0039] 所述化合物可选自：

[0040]



[0041] 其中,

[0042] 环A可为3至12元碳环,或其中一个或多个碳环原子可被O、S、-C(O)-、-C(S)-和NR¹中的一个或多个取代的3至12元碳环;其中,环A可为未取代的或被一个或多个R^c取代;

[0043] 环B可为3至12元碳环,或其中一个或多个碳环原子可被O、S、-C(O)-、-C(S)-和NR¹中的一个或多个取代的3至12元碳环;其中,环B可为未取代的或被一个或多个R^c取代;

[0044] R¹可独立地选自:氢、C₁₋₁₂烷基、C₂₋₁₂烯基、C₂₋₁₂炔基、C₃₋₁₂环烷基、C₆₋₁₂芳基、3-12元的杂脂肪环、5-12元的杂芳环、-S(O)_mR⁴、-SO₂NR⁴R⁵、-S(O)₂OR⁴、-C(O)R⁴、-NR⁴C(O)R⁵、-(CR⁶R⁷)_nC(O)OR⁴、-(CR⁶R⁷)_nOR⁴、-(CR⁶R⁷)_nC(O)NR⁴R⁵、-(CR⁶R⁷)_nNCR⁴R⁵、-C(=NR⁶)NR⁴R⁵、-NR⁴C(O)NR⁵R⁶、-NR⁴S(O)₂R⁵或-C(O)NR⁴R⁵,且其中,R¹的各氢原子可为未取代的或被R^c取代的;

[0045] X可为N或CR¹²;

[0046] Ar可为C₆₋₁₂芳基、5-12元的杂芳环、C₃₋₁₂环烷基或3-12元的杂脂肪环,且其中,Ar可为未取代的或被一个或多个R^c取代的;

[0047] R³可独立地选自:氢、卤素、C₁₋₁₂烷基、C₂₋₁₂烯基、C₂₋₁₂炔基、C₃₋₁₂环烷基、C₆₋₁₂芳基、3-12元的杂脂肪环、5-12元的杂芳环、-S(O)_mR⁴、-S(O)₂NR⁴R⁵、-S(O)₂OR⁴、SF₅、-NO₂、-NR⁴R⁵、-(CR⁶R⁷)_nOR⁴、-CN、-C(O)R⁴、-OC(O)R⁴、-O(CR⁶R⁷)_nR⁴、-NR⁴C(O)R⁵、-(CR⁶R⁷)_nC(O)OR⁴、-(CR⁶R⁷)_nNCR⁴R⁵、-C(=NR⁶)NR⁴R⁵、-NR⁴C(O)NR⁵R⁶、-NR⁴S(O)₂R⁵或-C(O)NR⁴R⁵,且其中,R³的各氢原子可为未取代的或被R⁸取代的;

[0048] R^c可独立地选自:卤素、C₁₋₁₂烷基、C₂₋₁₂烯基、C₂₋₁₂炔基、C₃₋₁₂环烷基、C₆₋₁₂芳基、3-12元的杂脂肪环、5-12元的杂芳环、-S(O)_mR⁴、-S(O)₂NR⁴R⁵、-S(O)₂OR⁴、-NO₂、-NR⁴R⁵、-(CR⁶R⁷)_nOR⁴、-CN、-C(O)R⁴、-OC(O)R⁴、-O(CR⁶R⁷)_nR⁴、-NR⁴C(O)R⁵、-(CR⁶R⁷)_nC(O)OR⁴、-(CR⁶R⁷)_nOR⁴、-(CR⁶R⁷)_nC(O)NR⁴R⁵、-(CR⁶R⁷)_nNCR⁴R⁵、-C(=NR⁶)NR⁴R⁵、-NR⁴C(O)NR⁵R⁶、-NR⁴S(O)₂R⁵或-C(O)NR⁴R⁵、-NH₂、SF₅、-OH、-O-C₁₋₁₂烷基、-O-(CH₂)_nC₃₋₁₂环烷基、-O-(CH₂)_nC₆₋₁₂芳基、-O-(CH₂)_n(3-12元的杂脂肪环)或-O-(CH₂)_n(5-12元的杂芳环);其中,R^c的各氢原子可为未取代的或被R⁸取代的,其中,相邻原子上的R^c基团是不结合的或结合形成C₆₋₁₂芳基、5-12元的杂芳环、C₃₋₁₂的环烷基或3-12元的杂脂肪环;

[0049] R⁴、R⁵、R⁶和R⁷各自独立地选自:氢、C₁₋₁₂烷基、C₂₋₁₂烯基、C₂₋₁₂炔基、C₃₋₁₂环烷基、C₆₋₁₂芳基、3-12元的杂脂肪环、5-12元的杂芳环;或者与同一氮原子结合的R⁴、R⁵、R⁶和R⁷中的任意两个与和它们结合的氮共同结合可形成3至12元的杂脂肪环或5-12元的杂芳环或含有1至3个选自N、O或S杂原子的3至12元的杂脂肪环或5-12元的杂芳环;或者与同一碳原子结合

的 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中的任意两个与该碳结合形成 C_{3-12} 环烷基、 C_{6-12} 芳基、3至12元的杂脂肪环或5-12元的杂芳环；且， R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 的各氢原子可为未取代的或被 R^8 取代的，或 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中同一个碳原子上的两个氢原子可为未取代的或是氧取代基；

[0050] R^8 可独立地选自：卤素、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{6-12} 芳基、3-12元的杂脂肪环、5-12元的杂芳环、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-12}$ 烷基、 $-O-(CH_2)_n C_{3-12}$ 环烷基、 $-O-(CH_2)_n C_{6-12}$ 芳基、 $-O-(CH_2)_n$ (3-12元的杂脂肪环)或 $-O-(CH_2)_n$ (5-12元的杂芳环)；其中， R^8 的各氢原子可为未取代的或被 R^{11} 取代的；

[0051] R^{11} 可独立地选自：卤素、 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 烷氧基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{6-12} 芳基、3-12元的杂脂肪环、5-12元的杂芳环、 $-O-C_{1-12}$ 烷基、 $-O-(CH_2)_n C_{3-12}$ 环烷基、 $-O-(CH_2)_n C_{6-12}$ 芳基、 $-O-(CH_2)_n$ (3-12元的杂脂肪环)、 $-O-(CH_2)_n$ (5-12元的杂芳环)或 $-CN$ ；且 R^{11} 的各氢原子可为未取代的或被卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、未取代的或部分卤代的或全卤代的 C_{1-12} 烷基、未取代的或部分卤代的或全卤代的或被 $-CO-$ 取代的 $-O-C_{1-12}$ 烷基；

[0052] R^{12} 可选自：氢、卤素、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{6-12} 芳基、3-12元的杂脂肪环、5-12元的杂芳环、 $-S(O)_m R^4$ 、 $-S(O)_2 N R^4 R^5$ 、 $-S(O)_2 O R^4$ 、 $-NO_2$ 、 $-N R^4 R^5$ 、 $-(C R^6 R^7)_n O R^4$ 、 $-CN$ 、 $-C(O) R^4$ 、 $-O C(O) R^4$ 、 $-O(C R^6 R^7)_n R^4$ 、 $-N R^4 C(O) R^5$ 、 $-(C R^6 R^7)_n C(O) O R^4$ 、 $-(C R^6 R^7)_n N C R^4 R^5$ 、 $-C(=N R^6) N R^4 R^5$ 、 $-N R^4 C(O) N R^5 R^6$ 、 $-N R^4 S(O)_2 R^5$ 或 $-C(O) N R^4 R^5$ ，且 R^{12} 的各氢原子可为未取代的或被 R^3 取代的；

[0053] R^a 和 R^b 可独立地选自：氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{6-12} 芳基、3-12元的杂脂肪环、5-12元的杂芳环、 $-(C R^6 R^7)_n O R^4$ 、 $-CN$ 、 $-C(O) R^4$ 、 $-(C R^6 R^7)_n C(O) O R^4$ 、 $-(C R^6 R^7)_n N C R^4 R^5$ 或 $-C(O) N R^4 R^5$ ，且 R^a 或 R^b 是不结合的或 R^a 和 R^b 与和它们连接的碳原子共同构成3-12元环或包含一个或多个选自 $N R^4$ 、 O 、 S 、 Si 杂原子的3-12元环；或者

[0054] R^a 和 R^b 可与Ar的环原子或Ar的取代基结合形成与Ar稠和的5-12元的杂脂肪环、 C_{5-12} 环烷基；且 R^a 和 R^b 的各氢原子可为未取代的或被 R^c 取代的；

[0055] 各个m可独立地为0、1或2；

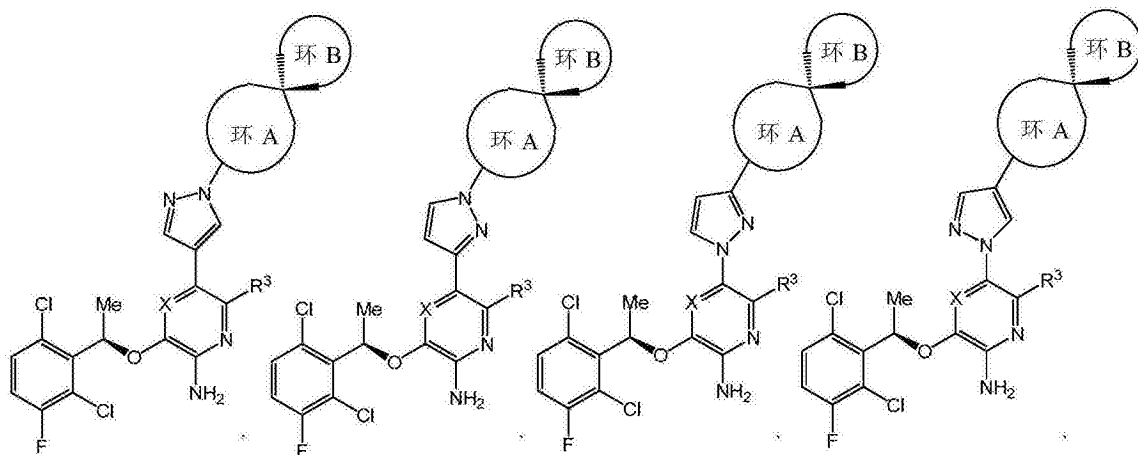
[0056] 各个n可独立地为0、1、2、3或4；

[0057] q可为1、2、3或4；

[0058] 或药学上可接受的盐，水合物或溶剂化物。

[0059] 所述化合物选自：

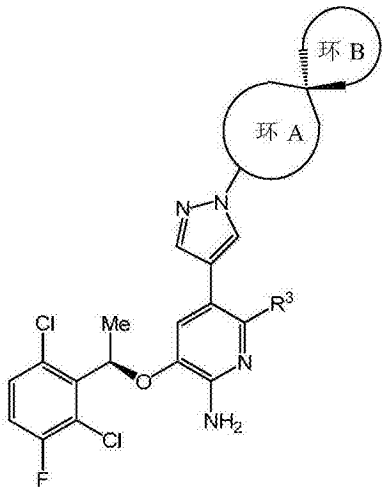
[0060]



[0061] 其中, X、环A、环B和R³定义如上。

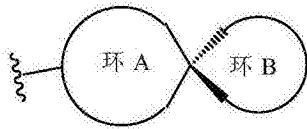
[0062] 所述化合物可选自:

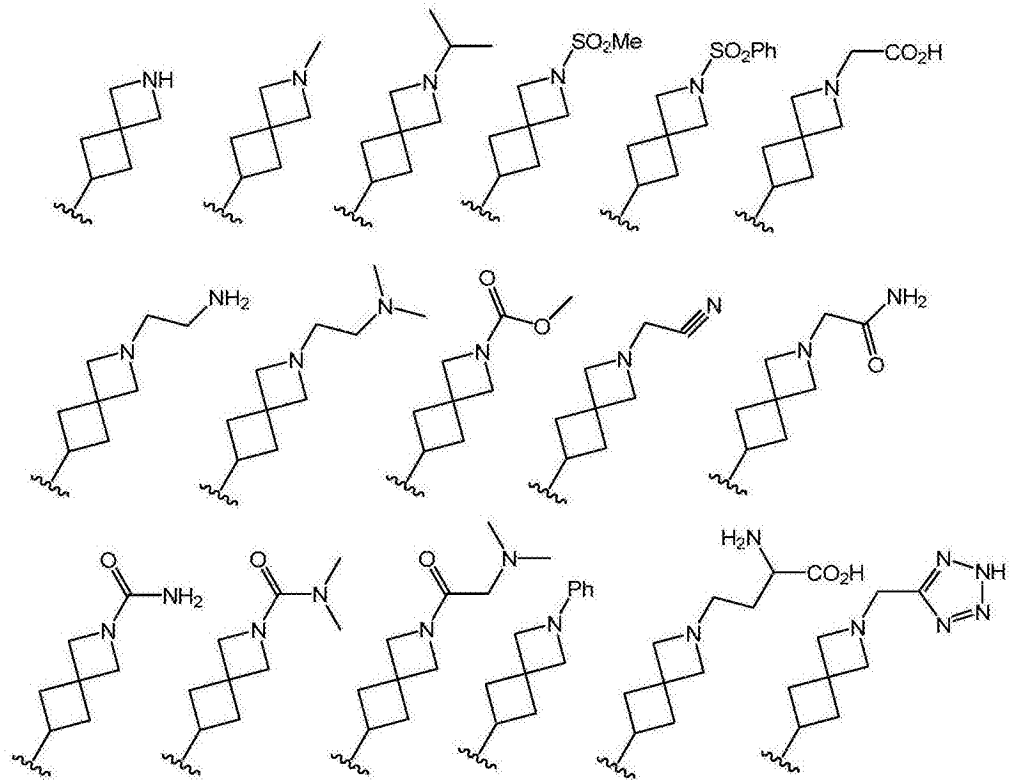
[0063]



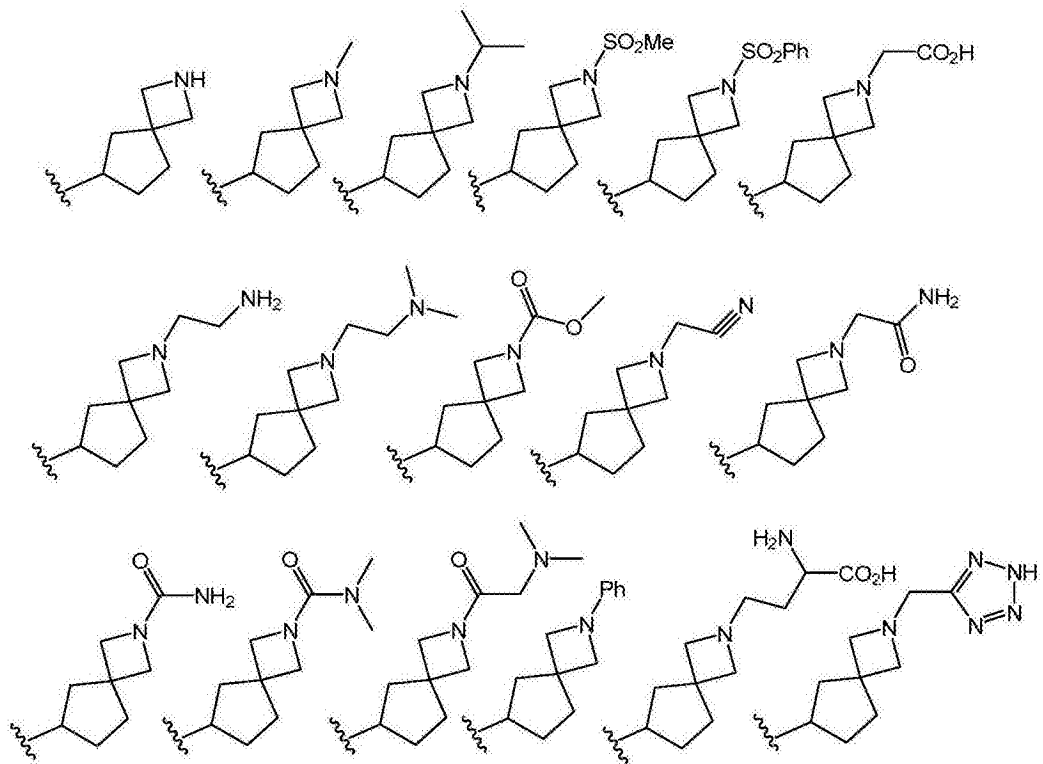
[0064] 其中, R³、环A和环B定义如上。

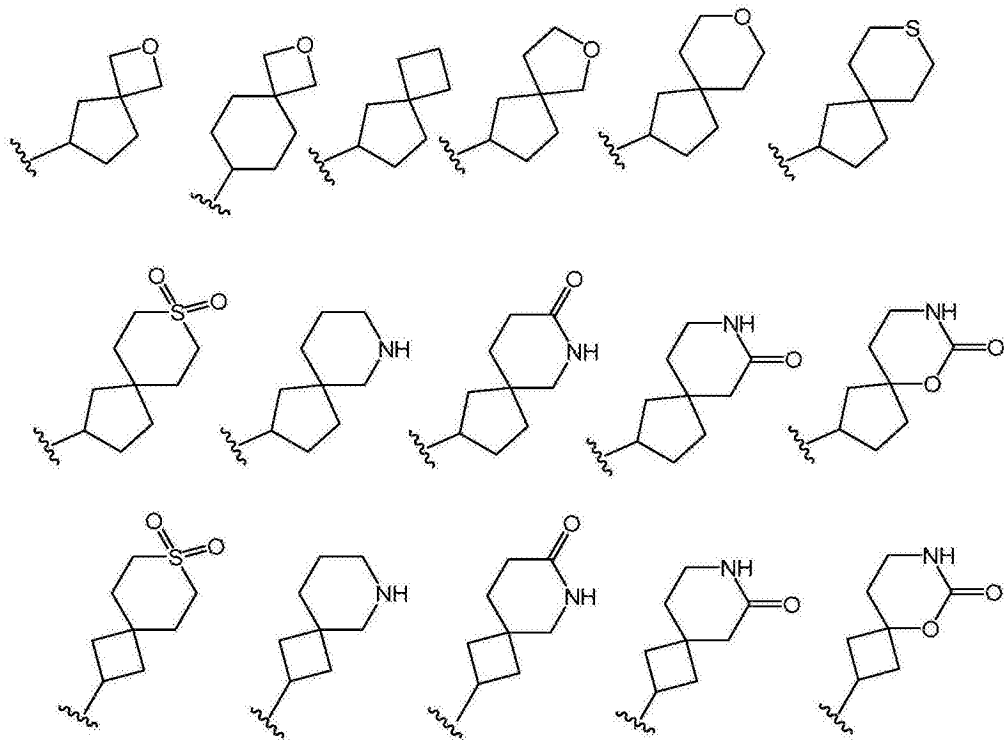
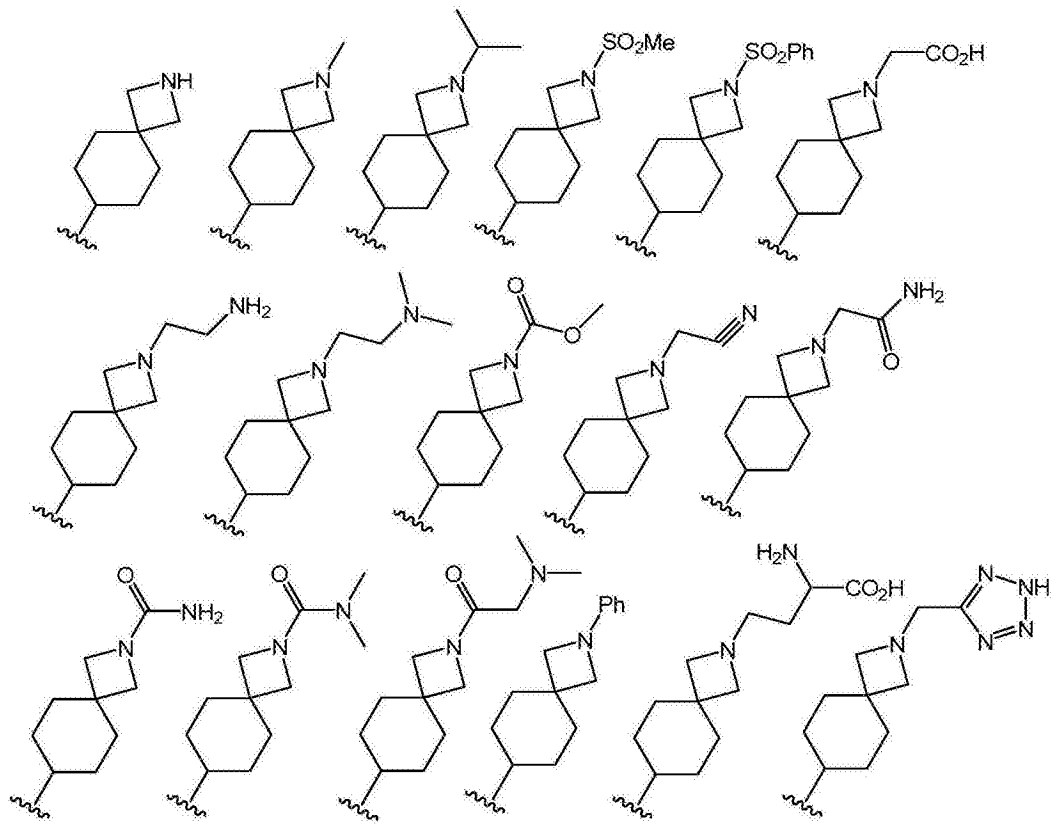
[0065] 可选自下组:



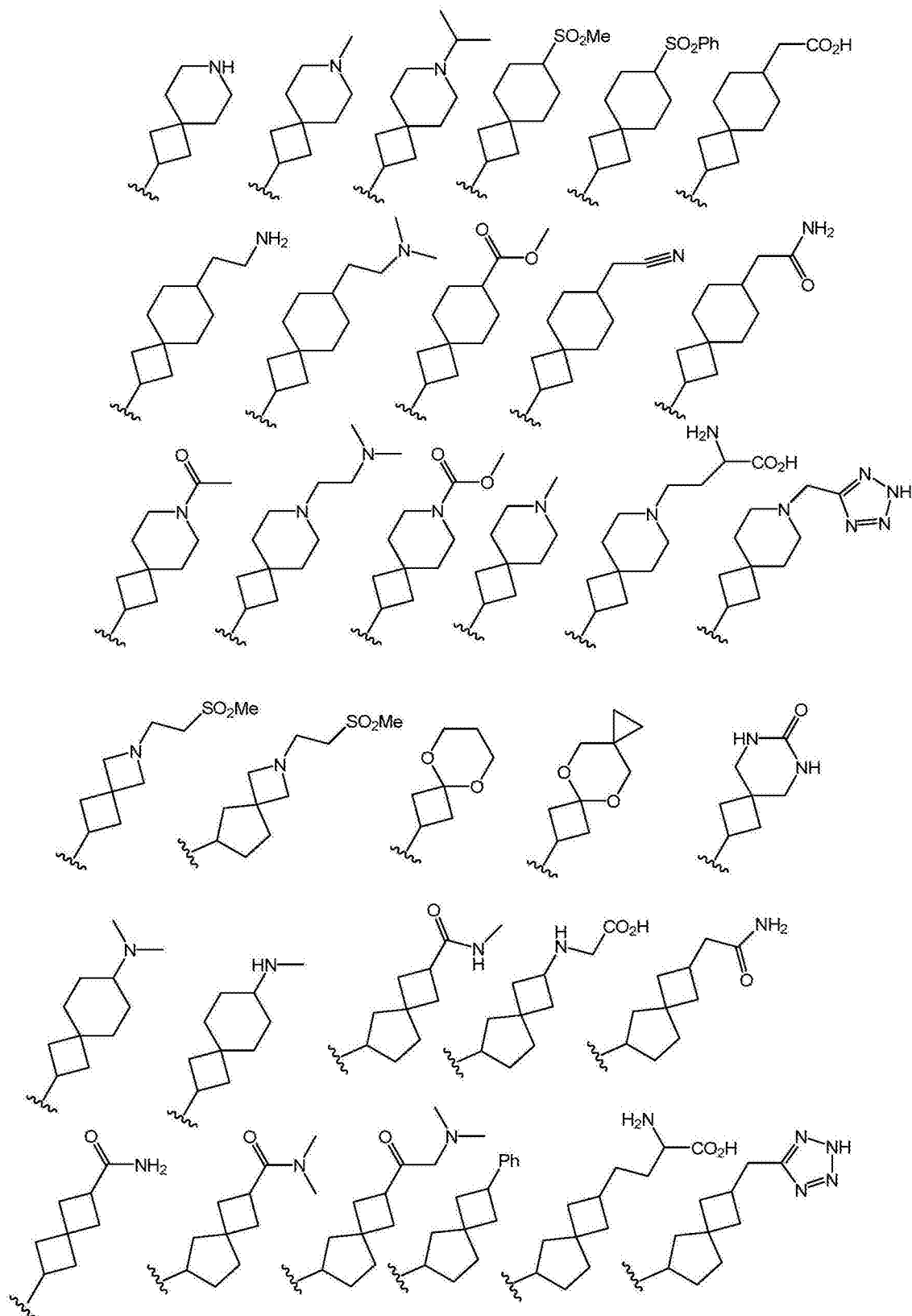


[0066]





[0068]



[0069] 所述化合物可为:

[0070] (±)-5-(1-(2-氮杂螺环[3.3]庚烷-6-基)-1H-吡唑-4-基)-3-((R)-1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)吡啶-2-胺;

[0071] (R)-5-(1-(2-氮杂螺环[3.3]庚烷-6-基)-1H-吡唑-4-基)-3-((R)-1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)吡啶-2-胺;

[0072] (R)-5-(1-(7-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-((R)-1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)吡啶-2-胺;

[0073] (R)-5-(1-(2-氮杂螺环[3.5]壬烷-7-基)-1H-吡唑-4-基)-3-((R)-1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)吡啶-2-胺;和

[0074] (R)-5-(1-(6-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)吡啶-2-胺。

[0075] 在一实施例中,提供了一种组合物,其包含本发明的任意化合物与选自以下的抗癌剂:细胞毒性剂、抗有丝分裂剂、抗代谢剂、蛋白酶体抑制剂、HDAC抑制剂和另外的激酶抑制剂。

[0076] 在一实施例中,提供了一种治疗有此需要的患者的癌症的方法,通过给该患者施用治疗有效量的本发明的化合物,或本发明的组合物,或两者,其中,所述癌症选自:膀胱癌、脑癌、乳癌、子宫癌、慢性淋巴性白血病、结肠癌、食道癌、肝癌、成淋巴细胞性白血病、滤泡性淋巴瘤、黑色素瘤、恶性血液病、骨髓瘤、卵巢癌、非小细胞癌肺癌、前列腺癌、小细胞肺癌、和B-细胞来源的淋巴样恶性肿瘤。

[0077] 在一实施例中,提供了一种治疗癌症患者的方法,通过给患者施用治疗有效量的本发明的化合物并与放疗联用。

[0078] 在一实施例中,提供了一种本发明的化合物或组合物、或两者在治疗癌症中的应用。

[0079] 所述癌症选自:膀胱癌、脑癌、乳癌、子宫癌、慢性淋巴性白血病、结肠癌、食道癌、肝癌、成淋巴细胞性白血病、滤泡性淋巴瘤、黑色素瘤、恶性血液病、骨髓瘤、卵巢癌、非小细胞癌肺癌、前列腺癌、小细胞肺癌、和B-细胞来源的淋巴样恶性肿瘤。

[0080] 下述术语定义如下。

[0081] 本文所用的缩写具有其在化学和生物学领域中的常规含义。

[0082] 除非另外说明,“烷基”本身或作为另一取代基的部分是指具有指定数量的碳原子(即C₁-C₁₀是指一至十个碳原子)的直链(即无支链的)或支链、或环状烃基、或其组合,其可以是完全饱和的、单或多不饱和的,可包括二价或多价基团。饱和烃基的示例包括,但不限于,如甲基、乙基、n-丙基、异丙基、n-丁基、t-丁基、异丁基、仲丁基、环己基、环己基甲基、环丙基甲基等基团,如n-戊基、n-己基、n-庚基、n-辛基等的同系物和异构体。不饱和烷基具有一个或多个双键或三键。不饱和烷基的示例包括,但不限于,乙烯基、2-丙烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-和3-丙炔基、3-丁炔基,以及更高的同系物和异构体。局限于烃基的烷基称为“同烷基(homoalkyl)”。

[0083] “氟代烷基”是指其中一个或多个氢原子被氟原子取代的如上定义的烷基。

[0084] “亚烷基”本身或作为另一取代基的部分是指衍生自烷基的二价基团,例如,但不限于,-CH₂CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH=CHCH₂-、-CH₂C≡CCH₂-、-CH₂CH₂CH(CH₂CH₂CH₃)CH₂-。烷基(或亚烷基)一般具有1至24个碳原子,其中,本发明优选具有10个或更少碳原子的基团。“低级烷基”或“低级亚烷基”是指链较短的烷基或亚烷基,通常具有八个或更少的碳原子。

[0085] “炔基”是指含有至少一个碳碳三键的碳链,其可以是线形或支链的、或其组合。炔

基的示例包括乙炔基、丙炔基、3-甲基-1-戊炔基、2-庚炔基等。

[0086] “环烷基”是指单环或双环的饱和碳环,各自具有3至10碳原子。环烷基的“稠和类似物”是指与芳基或杂芳基稠和的单环,其中,连接位点在于非芳香部分。环烷基及其稠和类似物的示例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、四氢萘基、十氢萘基、二氢茛基等。

[0087] “烷氧基”是指具有所示碳原子数的直链或支链烷氧基团。例如,C₁₋₆烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基等。

[0088] 除非另外说明,“杂烷基”本身或与另一术语组合是指由至少一个碳原子和至少一个选自O、N、P、Si、S的杂原子构成的稳定的直链或支链、或环状烃基、或其组合,其中,氮原子、磷原子和硫原子可任选被氧化,氮杂原子可任选被季胺化。杂原子O、N、P、S和Si可置于杂烷基内的任意位置或烷基与分子的剩余部分相连的位置。例如包括,但不限于,-CH₂-CH₂-O-CH₃、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃、-CH₂-S-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃、-CH=CH-O-CH₃、-Si(CH₃)₃、-CH₂-CH=N-OCH₃、-CH=CH-N(CH₃)-CH₃、-O-CH₃、-O-CH₂-CH₃和-CN。最多两个或三个杂原子可以是连续的,例如,-CH₂-NH-OCH₃和-CH₂-O-Si(CH₃)₃。类似地,术语“杂亚烷基”本身或作为另一取代基的部分是指衍生自杂烷基的二价基团,例如,但不限于,-CH₂-CH₂-S-CH₂-CH₂-和-CH₂-S-CH₂-CH₂-NH-CH₂-。对于杂亚烷基,杂原子可在链的两端或各一端(例如,亚烷基氧基、亚烷基二氧基、亚烷基胺基、亚烷基二胺基等)。此外,对于亚烷基和杂亚烷基连接基团,连接基团分子式的书写方向不暗示连接基团的取向。例如,分子式-C(O)OR'-表示-C(O)OR'-和-R'OC(O)-。如上所述,本文所用的杂烷基包括通过杂原子连接在分子其它部分的那些基团,例如-C(O)R'、-C(O)NR'、-NR'R''、-OR、-SR'和/或-SO₂R'。在述及杂烷基,随后述及具体杂烷基,例如-NR'R'''等的地方,应理解,术语杂烷基和-NR'R'''不是重复的或互相排斥的。相反,述及这些具体的杂烷基是为了更清晰。因而,在本文中,术语“杂烷基”不应解释为排除了特定杂烷基,如-NR'R'''等。

[0089] “环烷氧基”是指与氧原子键合的如上定义的环境基,如环丙氧基。

[0090] “氟烷氧基”是指其中一个或多个氢原子被氟取代的如上定义的烷氧基。

[0091] “芳基”是指仅含有碳原子的单环或双环芳环。芳基的“稠和类似物”是指和单环的环境基或单环的杂环基稠和的芳基,其中连接点位于芳基部分。芳基及其稠环类似物的例子包括苯基、萘基、茛满基、茛基、四氢萘基、2,3-二氢苯并呋喃基、二氢苯并吡喃基、1,4-苯并二噁烷基等。

[0092] “杂芳基”是指含有至少一个选自N、O或S杂原子的单环或双环芳环,其中各环含有5-6个原子。杂芳基的“稠和类似物”是指和单环的环境基或单环的杂环基稠和的杂芳基,其中连接点位于芳基部分。杂芳基的例子包括吡咯基、异唑基、异噻唑基、吡唑基、吡啶基、噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、噻唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、呋喃基、三嗪基、噻吩基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、呋喃并(2,3-b)的吡啶基、喹啉基、吲哚基、异喹啉等。

[0093] 所定义的烷基、环烷基、炔基、烯基、芳基和杂芳基是未取代的或被选自下组的至少一个取代基所取代。

[0094] 所述取代基选自下组:卤原子、具有1至4个碳原子的烷基、具有1至4个碳原子的烷氧基、具有1至4个碳原子的卤代烷基、具有1-4个碳原子的卤代烷氧基、氰基、具有2至6个碳

原子的炔基、具有1至5个碳原子的烷酰基、具有3至7个环原子的环烷基、杂芳基、芳基、具有7-10个碳原子的芳烷氧基、芳基羰基、两个相邻的X基团任选地连接在一起以形成具有3或4个碳原子的亚烷基或亚烯基、氨基羰基、具有2至5个碳原子的烯基、具有1至4个碳原子的硫代烷基、氨基亚磺酰基、氨基磺酰基、羟基、具有1至4个碳原子的羟基烷基、硝基、氨基、羧基、具有2至5个碳原子的烷氧羰基、具有1至4个碳原子的烷氧基烷基、具有1-4个碳原子的烷基磺酰基、具有1至4个碳原子的烷酰基氨基、具有1至6个碳原子的烷酰基(烷基)氨基、在烷酰基和烷基部分均具有1至6个碳原子的烷酰基氨基烷基、在烷酰基和各个烷基部分均具有1至6个碳原子的烷酰基(烷基)胺基烷基、具有1至4个碳原子的烷基磺酰基胺基、具有1至6个碳原子的单烷基胺基羰基或二烷基胺基羰基、具有1至6个碳原子的单烷基胺基亚磺酰基或双烷基胺基亚磺酰基、具有1至6个碳原子的单烷基氨基磺酰基或双烷基氨基磺酰基、具有1至4个碳原子的胺基烷基、具有1至6个碳原子的单烷基胺基或二烷基胺基、在各烷基部分均有1至6个碳原子的单烷基胺基烷基或二烷基胺基烷基、具有7至10个碳原子的芳烷基、在烷基部分具有1至4个碳原子的杂芳基烷基、在烷氧基部分具有从1至4个碳原子的杂芳基烷氧基和具有1至4个碳原子的烷基磺酰胺基。

[0095] “杂环基”是指具有至少一个选自N、S或O的杂原子的单环或双环饱和环,所述的各环具有3至10个原子,其中,连接点可以是碳原子或氮原子。杂环基的“稠和类似物”是指与芳基或杂芳基稠和的单环杂环,其中,连接点位于非芳香部位。“杂环基”及其稠和类似物的例子包括吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、咪唑烷基、2,3-二氢咪唑(2,3-b)并吡啶基、苯并噁嗪基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、二氢吡啶基等。该术语也包括非芳香性的部分不饱和的单环,如通过氮原子连接的2-或4-吡啶酮或N-取代的-(1H,3H)-咪啉-2,4-二酮类(N-取代的尿嘧啶)。

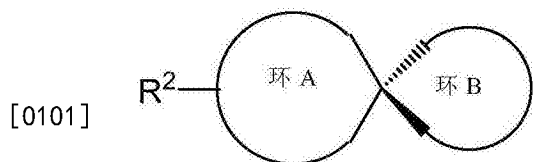
[0096] 除非另外说明,“卤代的”或“卤素”本身或作为另一取代基的部分是指氟、氯、溴或碘原子。另外,术语“卤代烷基”是指包括单卤代烷基和多卤代烷基。例如,术语“卤代(C₁-C₄)烷基”是指包括,但不限于,三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基等。

[0097] “前药”是指在体内转化为母体药物的物质。在某些状况下,由于前药比母体药物更容易施用,因此经常使用前药。例如,前药经口服是生物可利用的,但母体药物不能。在药物组合物中,前药也可具有较母体药物更高的溶解度。前药的例子,但不限于,可以是式I化合物中的任一化合物,其以酯(前药)的形式施用,以加快跨细胞膜的传输,在此情况中,水溶性对于流动性是不利的,但是,一旦在细胞内代谢水解成其活实体,羧酸,水溶性又是有利的。前药的另一例子可以是键合酸基的短肽(聚氨基酸),其中,肽经代谢以释放活性部分。

[0098] 发明详述

[0099] 本发明提供了新的螺环分子及其制备方法和这些新化合物的潜在治疗用途。本发明化合物可有效治疗对克唑替尼更耐药的增殖性疾病,如癌症和神经系统疾病。

[0100] 本发明部分提供式I化合物,或其药学上可接受的盐,其用于c-MET和/或ALK抑制剂:



式1

[0102] 其中,环A为3至12元碳环,其中一个或多个碳环原子任选被O、S、-C(O)-、-C(S)-和NR¹中的一个或多个取代;环A也任选被一个或多个R^C取代;

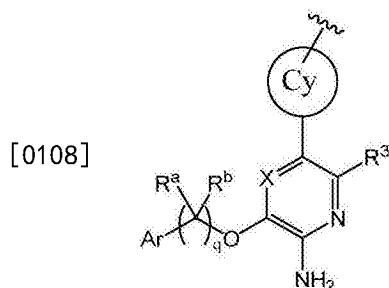
[0103] 环B为3至12元碳环,其中一个或多个碳环原子任选被O、S、-C(O)-、-C(S)-和NR¹中的一个或多个取代;环B也任选被R^C取代;

[0104] R¹独立为:氢、C₁₋₁₂烷基、C₂₋₁₂烯基、C₂₋₁₂炔基、C₃₋₁₂环烷基、C₆₋₁₂芳基、3-12元的杂脂肪环、5-12元的杂芳环、-S(O)_mR⁴、-SO₂NR⁴R⁵、-S(O)₂OR⁴、-C(O)R⁴、-NR⁴C(O)R⁵、-(CR⁶R⁷)_nC(O)OR⁴、-(CR⁶R⁷)_nOR⁴、-(CR⁶R⁷)_nC(O)NR⁴R⁵、-(CR⁶R⁷)_nNCR⁴R⁵、-C(=NR⁶)NR⁴R⁵、-NR⁴C(O)NR⁵R⁶、-NR⁴S(O)₂R⁵或-C(O)NR⁴R⁵,且R¹中的各氢原子任选被R^C取代。R¹也可以为C₁₋₁₂烷基,其中一个碳原子任选被Si, O, S原子取代,或R¹中的一个质子任选被-P(O)(OR⁹)₂-取代;

[0105] R^C独立地选自:卤素、C₁₋₁₂烷基、C₂₋₁₂烯基、C₂₋₁₂炔基、C₃₋₁₂环烷基、C₆₋₁₂芳基、3-12元的杂脂肪环、5-12元的杂芳环、-S(O)_mR⁴、-S(O)₂NR⁴R⁵、-S(O)₂OR⁴、-NO₂、-NR⁴R⁵、-(CR⁶R⁷)_nOR⁴、-CN、-C(O)R⁴、-OC(O)R⁴、-O(CR⁶R⁷)_nR⁴、-NR⁴C(O)R⁵、-(CR⁶R⁷)_nC(O)OR⁴、-(CR⁶R⁷)_nOR⁴、-(CR⁶R⁷)_nC(O)NR⁴R⁵、-(CR⁶R⁷)_nNCR⁴R⁵、-C(=NR⁶)NR⁴R⁵、-NR⁴C(O)NR⁵R⁶、-NR⁴S(O)₂R⁵或-C(O)NR⁴R⁵、-NH₂、SF₅、-OH、-O-C₁₋₁₂烷基、-O-(CH₂)_nC₃₋₁₂环烷基、-O-(CH₂)_nC₆₋₁₂芳基、-O-(CH₂)_n(3-12元的杂脂肪环)或-O-(CH₂)_n(5-12元的杂芳环);其中,R^C的各氢原子可为未取代的或被R⁸取代,其中,相邻原子上的R^C基团是不结合的或结合形成C₆₋₁₂芳基、5-12元的杂芳环、C₃₋₁₂的环烷基或3-12元的杂脂肪环;

[0106] n选自1至4,


[0107] R²选自:



[0109] 其中,

[0110] X为N或CR¹²;

[0111] Ar为C₆₋₁₂芳基、5-12元的杂芳环、C₃₋₁₂的环烷基或3-12元的杂脂肪环,且Ar任选被一个或多个R^C基团取代;

[0112]  选自C₆₋₁₂芳基、5-12元的杂芳环、C₃₋₁₂的环烷基或3-12元的杂脂肪环,任选被一个、两个或三个R^{CC}基团取代;

[0113] R³选自:氢、卤素、C₁₋₁₂烷基、C₂₋₁₂烯基、C₂₋₁₂炔基、C₃₋₁₂环烷基、C₆₋₁₂芳基、3-12元的

杂脂肪环、5-12元的杂芳环、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-S(O)_2NR^4R^5$ 、 $-S(O)_2OR^4$ 、 SF_5 、 $-NO_2$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-(CR^6R^7)_nOR^4$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-O(CR^6R^7)_nR^4$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$ 、 $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$ 、 $-C(=NR^6)NR^4R^5$ 、 $-NR^4C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^4S(O)_2R^5$ 或 $-C(O)NR^4R^5$ ，且 R^3 的各氢原子任选被 R^8 取代； R^{CC} 独立地为卤素、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{6-12} 芳基、3-12元的杂脂肪环、5-12元的杂芳环、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-S(O)_2NR^4R^5$ 、 $-S(O)_2OR^4$ 、 SF_5 、 $-NO_2$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-(CR^6R^7)_nOR^4$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-O(CR^6R^7)_nR^4$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$ 、 $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$ 、 $-C(=NR^6)NR^4R^5$ 、 $-NR^4C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^4S(O)_2R^5$ 或 $-C(O)NR^4R^5$ ， R^C 中的各氢原子任选被 R^8 取代；相邻原子上的 R^C 基团可结合形成 C_{6-12} 芳基、5-12元的杂芳环、 C_{3-12} 环烷基或3-12元的杂脂肪环； R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 独立地为氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{6-12} 芳基、3-12元的杂脂肪环、5-12元的杂芳环；或者与同一氮原子连接的 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中的任意两个可与和它们相连的氮原子一起结合形成3-12元的杂脂肪环或5-12元的杂芳环，杂脂肪环或杂芳环任选地包含1至3个选自N、O、S的杂原子；或者与同一碳原子连接的 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中的任意两个可结合形成 C_{3-12} 环烷基、 C_{6-12} 芳基、3-12元的杂脂肪环或5-12元的杂芳环； R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 的各氢原子任选地被 R^8 取代，或者 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中同一个碳原子上的两个氢原子任选地为氧取代基； R^8 独立地为卤素、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{6-12} 芳基、3-12元的杂脂肪环、5-12元的杂芳环、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-12}$ 烷基、 $-O-(CH_2)_nC_{3-12}$ 环烷基、 $-O-(CH_2)_nC_{6-12}$ 芳基、 $-O-(CH_2)_n$ (3-12元的杂脂肪环)或 $-O-(CH_2)_n$ (5-12元的杂芳环)； R^8 的各氢原子任选地被 R^{11} 取代；

[0114] R^9 独立地为任选取代的杂芳基、 C_{1-12} 烷基、芳基；

[0115] R^{10} 独立地为任选取代的 C_{1-12} 烷基；


[0116] R^{11} 独立地为卤素、 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 烷氧基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{6-12} 芳基、3-12元的杂脂肪环、5-12元的杂芳环、 $-O-C_{1-12}$ 烷基、 $-O-(CH_2)_nC_{3-12}$ 环烷基、 $-O-(CH_2)_nC_{6-12}$ 芳基、 $-O-(CH_2)_n$ (3-12元的杂脂肪环)、 $-O-(CH_2)_n$ (5-12元的杂芳环)或 $-CN$ ；且 R^{11} 的各氢原子任选地被卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、部分或全卤代的 $-C_{1-12}$ 烷基、部分或全卤代的，或 $-CO$ 取代的 $-O-C_{1-12}$ 烷基所取代；

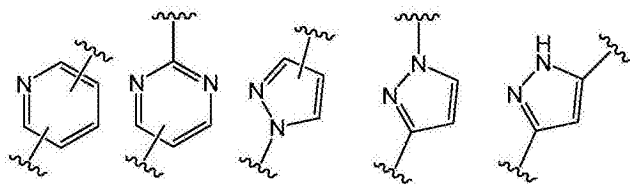
[0117] R^{12} 为氢、卤素、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{6-12} 芳基、3-12元的杂脂肪环、5-12元的杂芳环、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-S(O)_2NR^4R^5$ 、 $-S(O)_2OR^4$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-(CR^6R^7)_nOR^4$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-O(CR^6R^7)_nR^4$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$ 、 $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$ 、 $-C(=NR^6)NR^4R^5$ 、 $-NR^4C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^4S(O)_2R^5$ 或 $-C(O)NR^4R^5$ ，且 R^{12} 的各氢原子任选被 R^3 取代；

[0118] R^a 和 R^b 独立地为氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{6-12} 芳基、3-12元的杂脂肪环、5-12元的杂芳环、 $-(CR^6R^7)_nOR^4$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$ 、 $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$ 、或 $-C(O)NR^4R^5$ ， R^a 或 R^b 与和它们连接的碳原子共同结合形成包含一个或多个选自NR⁴、O、S、Si杂原子的3-12元环； R^a 或 R^b 也可与Ar的环原子或Ar的取代基结合形成 C_{5-12} 环烷基、5-12元的杂脂肪环；且 R^a 和 R^b 的各氢原子任选地被 R^C 取代；

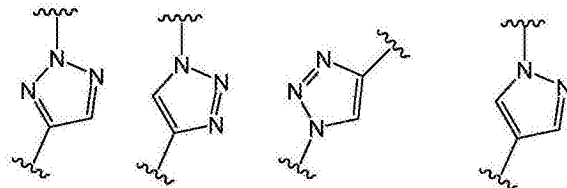
[0119] 各m独立地为0、1或2；各n独立地为0、1、2、3或4；q为1、2、3或4；

[0120] 或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

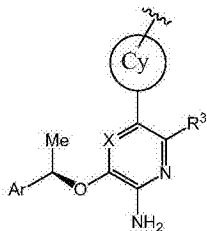
[0121] 在本实施例的一个具体方面，选自



[0122]

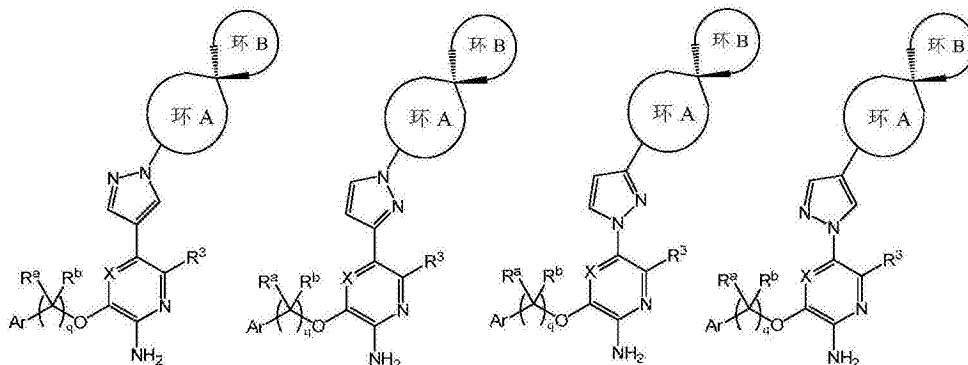
[0123] 或任选被一个、两个或三个的 R^c 基团所取代的芳基、双环芳基、双环杂芳基。[0124] 在另一实施例中,本发明提供了一类化合物,其中 R^2 具有以下(R)立体构型:

[0125]

[0126] 其中,Ar、Cy、X和 R^3 如前述所定义。

[0127] 在另一实施例中,本发明提供了下列化合物,

[0128]



[0129] 其中,

[0130] 环A为3-12元碳环,其中一个或多个碳环原子任选被O、S、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 和 NR^1 中的一个或多个取代;环A也任选被一个或多个 R^c 取代;[0131] 环B为3-12元碳环,其中一个或多个碳环原子任选被O、S、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 和 NR^1 中的一个或多个取代;环B也任选被一个或多个 R^c 取代;[0132] R^1 独立地为氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{6-12} 芳基、3-12元的杂脂肪环、5-12元的杂芳环、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-SO_2NR^4R^5$ 、 $-S(O)_2OR^4$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-O(CR^6R^7)_nR^4$ 、 $-O(CR^6R^7)_nOR^4$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$ 、 $-(CR^6R^7)_nOR^4$ 、 $-(CR^6R^7)_nC(O)NR^4R^5$ 、 $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$ 、 $-C(=NR^6)NR^4R^5$ 、 $-NR^4C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^4S(O)_2R^5$ 或 $-C(O)NR^4R^5$, R^1 的各氢原子任选地被 R^c 取代;[0133] X是N或 CR^{12} ;Ar为 C_{6-12} 芳基、5-12元的杂芳环、 C_{3-12} 环烷基或3-12元的杂脂肪环,且A任选被一个或多个 R^c 基团取代的; R^3 为氢、卤素、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{6-12} 芳基、3-12元的杂脂肪环、5-12元的杂芳环、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-SO_2NR^4R^5$ 、 $-S(O)_2OR^4$ 、 $-NO_2$ 、-

NR^4R^5 、 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OR}^4$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{NCR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^6)\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ ，且 R^3 的各氢原子任选被 R^8 取代； R^C 独立地为卤素、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{6-12} 芳基、3-12元的杂脂肪环、5-12元的杂芳环、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^4$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^4$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OR}^4$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OR}^4$ 、 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{NCR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^6)\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ ； R^C 的各氢原子任选地被 R^8 取代的，相邻原子上的 R^C 基团可结合形成 C_{6-12} 芳基、5-12元的杂芳环、 C_{3-12} 的环烷基或3-12元的杂脂肪环； R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 独立地为氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{6-12} 芳基、3-12元的杂脂肪环、5-12元的杂芳环；或者与同一氮原子连接的 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中的任意两个可与和它们相连的氮原子一起结合形成3-12元的杂脂肪环或5-12元的杂芳环，杂脂肪环或杂芳环任选地包含1至3个选自N、O、S的杂原子；或者与同一碳原子连接的 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中的任意两个可结合形成 C_{3-12} 环烷基、 C_{6-12} 芳基、3-12元的杂脂肪环或5-12元的杂芳环； R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 的各氢原子任选地被 R^8 取代，或者 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中同一个碳原子上的两个氢原子任选是氧代取代基； R^8 独立地为卤素、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{6-12} 芳基、3-12元的杂脂肪环、5-12元的杂芳环、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-12}$ 烷基、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-12}$ 环烷基、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{6-12}$ 芳基、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n(3-12\text{元的杂脂肪环})$ 或 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n(5-12\text{元的杂芳环})$ ；且 R^8 的各氢原子任选地被 R^{11} 取代；

[0134] R^{11} 独立地为卤素、 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 烷氧基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{6-12} 芳基、3-12元的杂脂肪环、5-12元的杂芳环、 $-\text{O}-\text{C}_{1-12}$ 烷基、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-12}$ 环烷基、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{C}_{6-12}$ 芳基、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n(3-12\text{元的杂脂肪环})$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n(5-12\text{元的杂芳环})$ 或 $-\text{CN}$ ；且 R^{11} 的各氢原子任选地被卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、部分或全卤代的 $-\text{C}_{1-12}$ 烷基、部分或全卤代的，或 $-\text{CO}$ 取代的 $-\text{O}-\text{C}_{1-12}$ 烷基所取代；

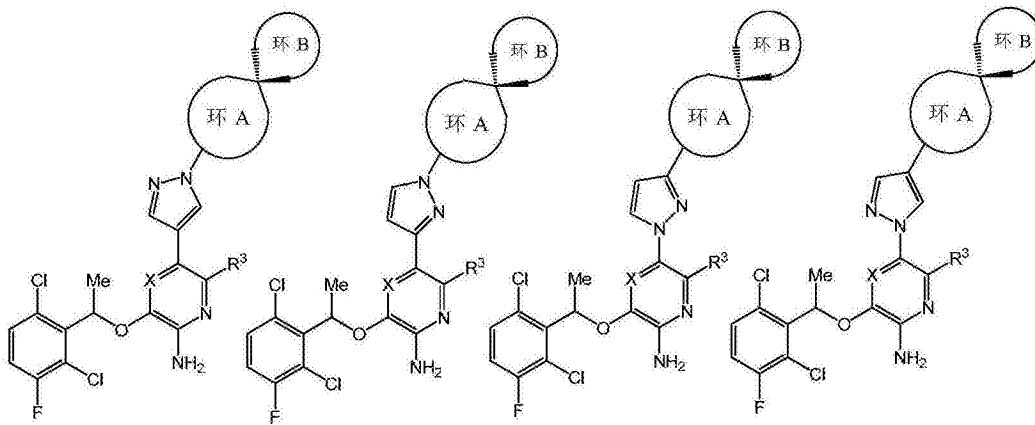
[0135] R^{12} 为氢、卤素、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{6-12} 芳基、3-12元的杂脂肪环、5-12元的杂芳环、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^4$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^4$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OR}^4$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{NCR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^6)\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ ，且 R^{12} 的各氢原子任选被 R^3 取代； R^a 和 R^b 独立地为氢、卤素、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{6-12} 芳基、3-12元的杂脂肪环、5-12元的杂芳环、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^4$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^4$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{OR}^4$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{NCR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^4\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ ， R^a 或 R^b 与和它们连接的碳原子共同结合形成包含一个或多个诸如 NR^4 、O、S、Si等杂原子的3-12元环； R^a 和 R^b 也可与A的环原子或A的取代基结合形成与A稠和的5-12元的杂芳环或 C_{6-12} 芳基、3-12元的杂脂肪环、 C_{3-12} 环烷基；且 R^a 和 R^b 的各氢原子任选地被 R^C 取代；

[0136] 各个 m 独立地为0、1或2；各个 n 独立地为0、1、2、3或4； q 为1、2、3或4；

[0137] 或其药学上可接受的盐，水合物或溶剂化物。

[0138] 在另一实施例中，本发明提供了下列化合物，

[0139]



[0140] 其中，

[0141] 环A为3-12元碳环，其中一个或多个碳环原子任选地被O、S、-C(O)-、-C(S)-和NR¹中的一个或多个取代；环A也任选地被一个或多个R^c取代；

[0142] 环B为3-12元碳环，其中一个或多个碳环原子任选地被O、S、-C(O)-、-C(S)-和NR¹中的一个或多个取代；环B也任选地被一个或多个R^c取代；

[0143] R¹独立地为氢、C₁₋₁₂烷基、C₂₋₁₂烯基、C₂₋₁₂炔基、C₃₋₁₂环烷基、C₆₋₁₂芳基、3-12元的杂脂肪环、5-12元的杂芳环、-S(O)_mR⁴、-SO₂NR⁴R⁵、-S(O)₂OR⁴、-C(O)R⁴、-NR⁴C(O)R⁵、-(CR⁶R⁷)_nC(O)OR⁴、-(CR⁶R⁷)_nOR⁴、-(CR⁶R⁷)_nC(O)NR⁴R⁵、-(CR⁶R⁷)_nNCR⁴R⁵、-C(=NR⁶)NR⁴R⁵、-NR⁴C(O)NR⁵R⁶、-NR⁴S(O)₂R⁵或-C(O)NR⁴R⁵，R¹的各氢原子任选地被R^c取代；

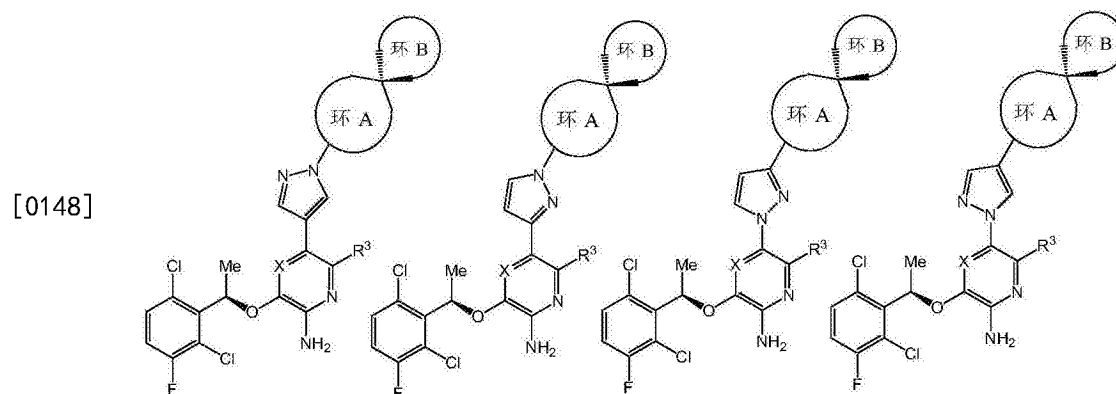
[0144] X为N或CR¹²；R³为氢、卤素、C₁₋₁₂烷基、C₂₋₁₂烯基、C₂₋₁₂炔基、C₃₋₁₂环烷基、C₆₋₁₂芳基、3-12元的杂脂肪环、5-12元的杂芳环、-S(O)_mR⁴、-SO₂NR⁴R⁵、-S(O)₂OR⁴、SF₅、-NO₂、-NR⁴R⁵、-(CR⁶R⁷)_nOR⁴、-CN、-C(O)R⁴、-OC(O)R⁴、-O(CR⁶R⁷)_nR⁴、-NR⁴C(O)R⁵、-(CR⁶R⁷)_nC(O)OR⁴、-(CR⁶R⁷)_nNCR⁴R⁵、-C(=NR⁶)NR⁴R⁵、-NR⁴C(O)NR⁵R⁶、-NR⁴S(O)₂R⁵或-C(O)NR⁴R⁵，且R³的各氢原子任选地被R⁸取代；R^c独立地为卤素、C₁₋₁₂烷基、C₂₋₁₂烯基、C₂₋₁₂炔基、C₃₋₁₂环烷基、C₆₋₁₂芳基、3-12元的杂脂肪环、5-12元的杂芳环、-S(O)_mR⁴、-S(O)₂NR⁴R⁵、-S(O)₂OR⁴、-NO₂、-NR⁴R⁵、-(CR⁶R⁷)_nOR⁴、-CN、-C(O)R⁴、-OC(O)R⁴、-O(CR⁶R⁷)_nR⁴、-NR⁴C(O)R⁵、-(CR⁶R⁷)_nC(O)OR⁴、-(CR⁶R⁷)_nOR⁴、-(CR⁶R⁷)_nC(O)NR⁴R⁵、-(CR⁶R⁷)_nNCR⁴R⁵、-C(=NR⁶)NR⁴R⁵、-NR⁴C(O)NR⁵R⁶、-NR⁴S(O)₂R⁵或-C(O)NR⁴R⁵；R^c的各氢原子任选地被R⁸取代的，相邻原子上的R^c基团可结合形成C₆₋₁₂芳基、5-12元的杂芳环、C₃₋₁₂的环烷基或3-12元的杂脂肪环；R⁴、R⁵、R⁶和R⁷独立地为氢、C₁₋₁₂烷基、C₂₋₁₂烯基、C₂₋₁₂炔基、C₃₋₁₂环烷基、C₆₋₁₂芳基、3-12元的杂脂肪环、5-12元的杂芳环；或者与同一氮原子连接的R⁴、R⁵、R⁶和R⁷中的任意两个可与和它们相连的氮原子一起结合形成3-12元的杂脂肪环或5-12元的杂芳环，杂脂肪环或杂芳环任选地包含1至3个选自N、O、S的杂原子；或者与同一碳原子连接的R⁴、R⁵、R⁶和R⁷中的任意两个可结合形成C₃₋₁₂环烷基、C₆₋₁₂芳基、3-12元的杂脂肪环或5-12元的杂芳环；且R⁴、R⁵、R⁶和R⁷的各氢原子任选地被R⁸取代，或者R⁴、R⁵、R⁶和R⁷中同一个碳原子上的两个氢原子任选是氧代取代基；R⁸独立地为卤素、C₁₋₁₂烷基、C₂₋₁₂烯基、C₂₋₁₂炔基、C₃₋₁₂环烷基、C₆₋₁₂芳基、3-12元的杂脂肪环、5-12元的杂芳环、-NH₂、-CN、-OH、-O-C₁₋₁₂烷基、-O-(CH₂)_nC₃₋₁₂环烷基、-O-(CH₂)_nC₆₋₁₂芳基、-O-(CH₂)_n(3-12元的杂脂肪环)或-O-(CH₂)_n(5-12元的杂芳环)；且R⁸的各氢原子任选地被R¹¹取代；

[0145] R¹¹独立地为卤素、C₁₋₁₂烷基、C₁₋₁₂烷氧基、C₃₋₁₂环烷基、C₆₋₁₂芳基、3-12元的杂脂肪环、5-12元的杂芳环、-O-C₁₋₁₂烷基、-O-(CH₂)_nC₃₋₁₂环烷基、-O-(CH₂)_nC₆₋₁₂芳基、-O-(CH₂)_n(3-

12元的杂脂肪环)、 $-O-(CH_2)_n$ (5-12元的杂芳环)或 $-CN$;且 R^{11} 的各氢原子任选地被卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、部分或全卤代的 $-C_{1-12}$ 烷基、部分或全卤代的,或 $-CO$ 取代的 $-O-C_{1-12}$ 烷基所取代;

[0146] R^{12} 为氢、卤素、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{6-12} 芳基、3-12元的杂脂肪环、5-12元的杂芳环、 $-S(O)_mR^4$ 、 $-SO_2NR^4R^5$ 、 $-S(O)_2OR^4$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-(CR^6R^7)_nOR^4$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-O(CR^6R^7)_nR^4$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-(CR^6R^7)_nC(O)OR^4$ 、 $-(CR^6R^7)_nNCR^4R^5$ 、 $-C(=NR^6)NR^4R^5$ 、 $-NR^4C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^4S(O)_2R^5$ 或 $-C(O)NR^4R^5$,且 R^{12} 的各氢原子任选被 R^3 取代;各个 m 独立地为0、1或2;各个 n 独立地为0、1、2、3或4;或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

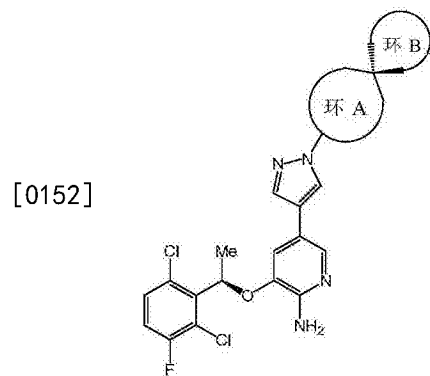
[0147] 在另一实施例中,本发明提供了具有以下立体构型的化合物:



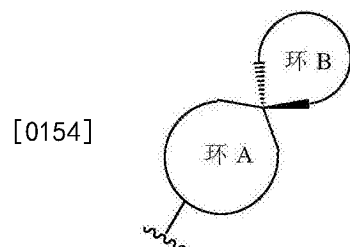
[0149] 其中,

[0150] 环A、环B、X和 R^3 定义如上。

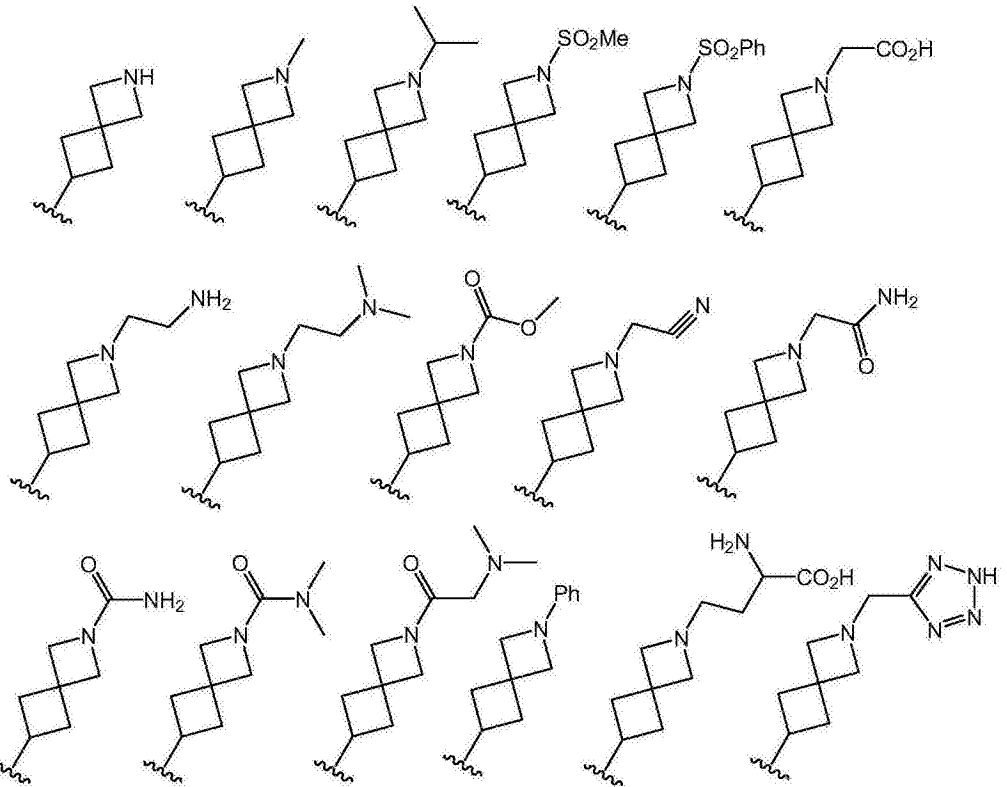
[0151] 在另一实施例中,本发明提供了稳定的同位素标记的式I化合物。在另一实施例中,本发明提供了下列结构的化合物:



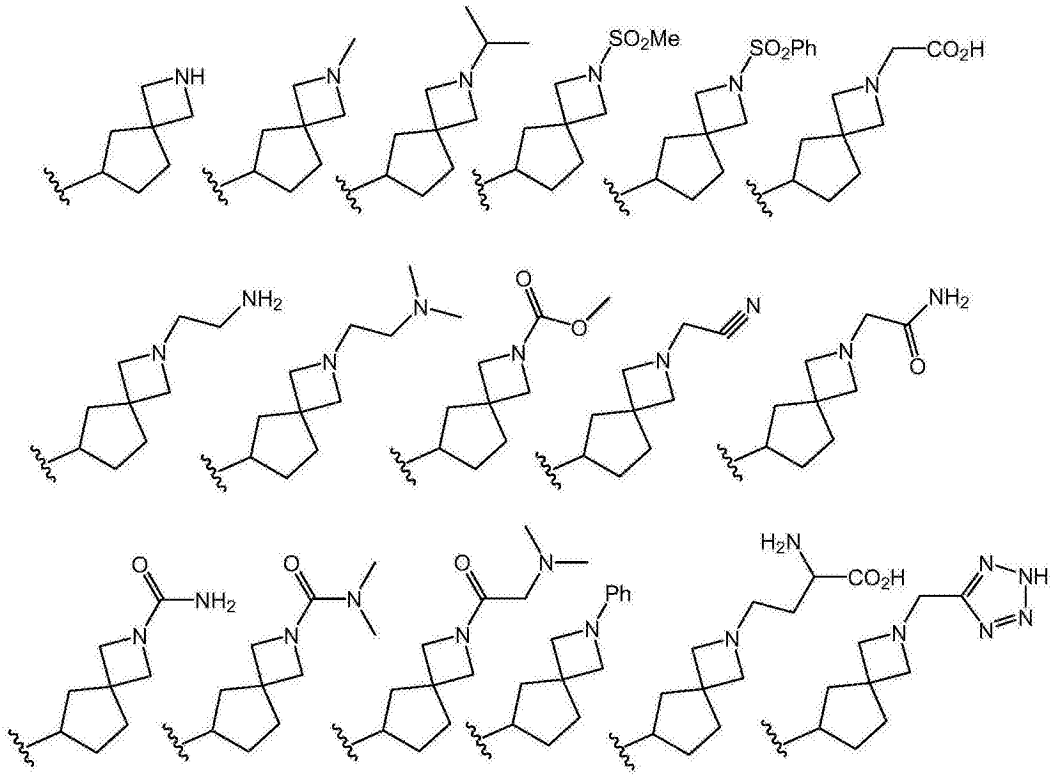
[0153] 其中,

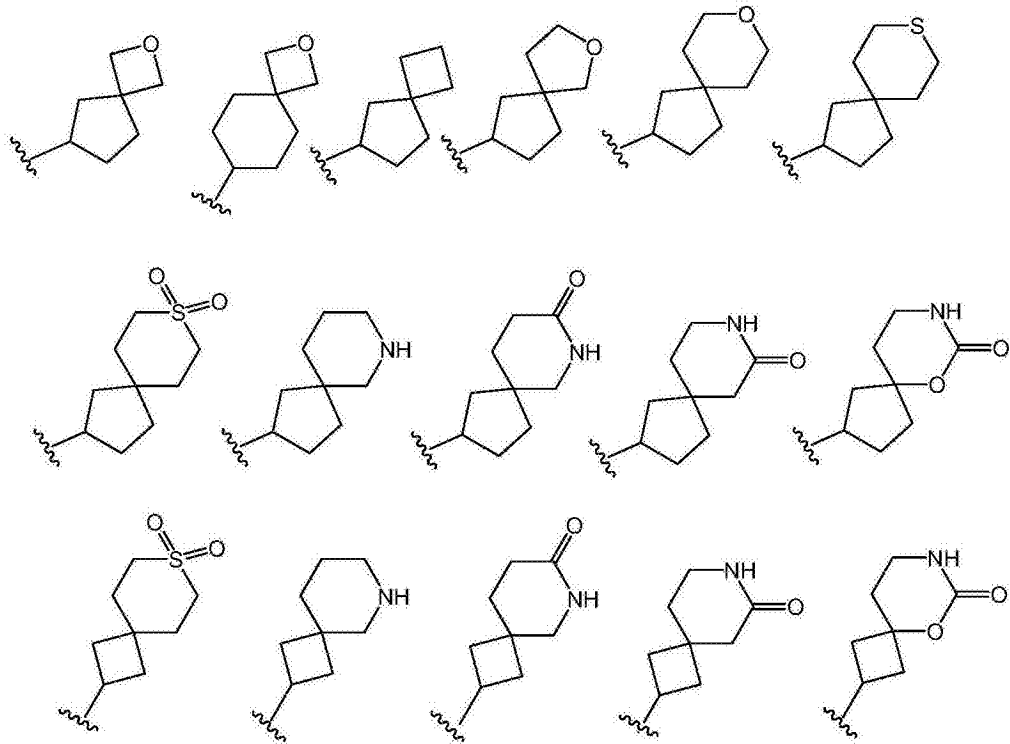
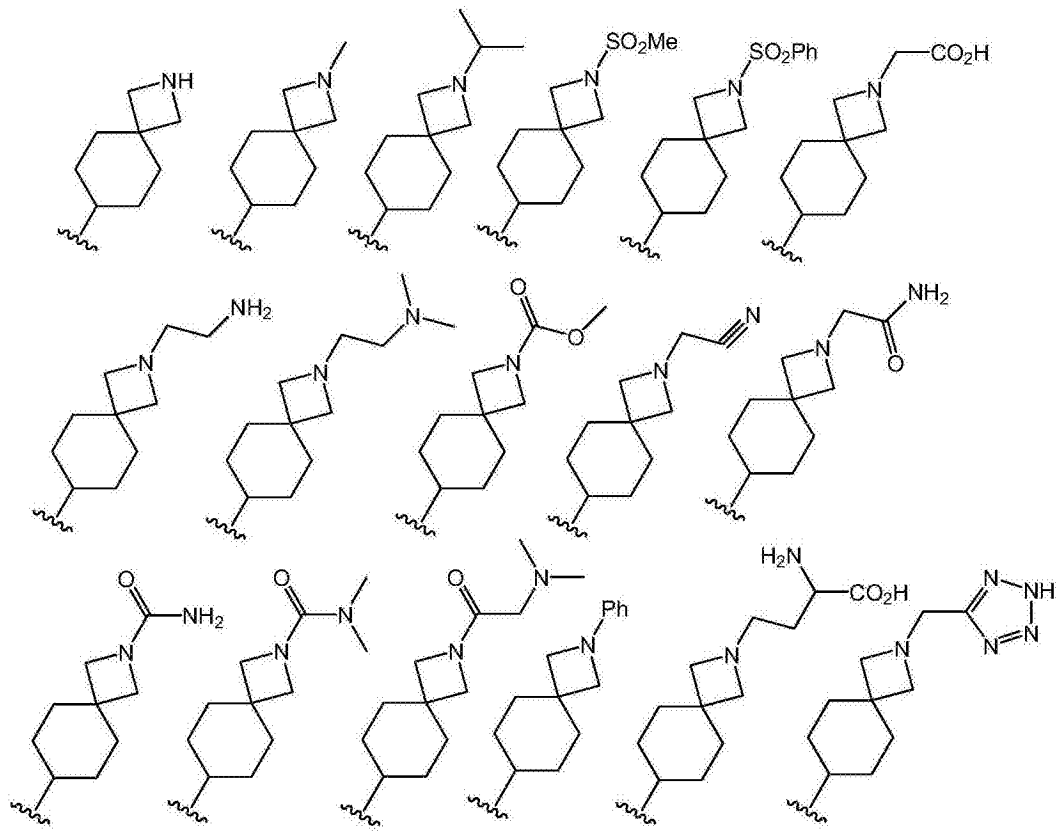


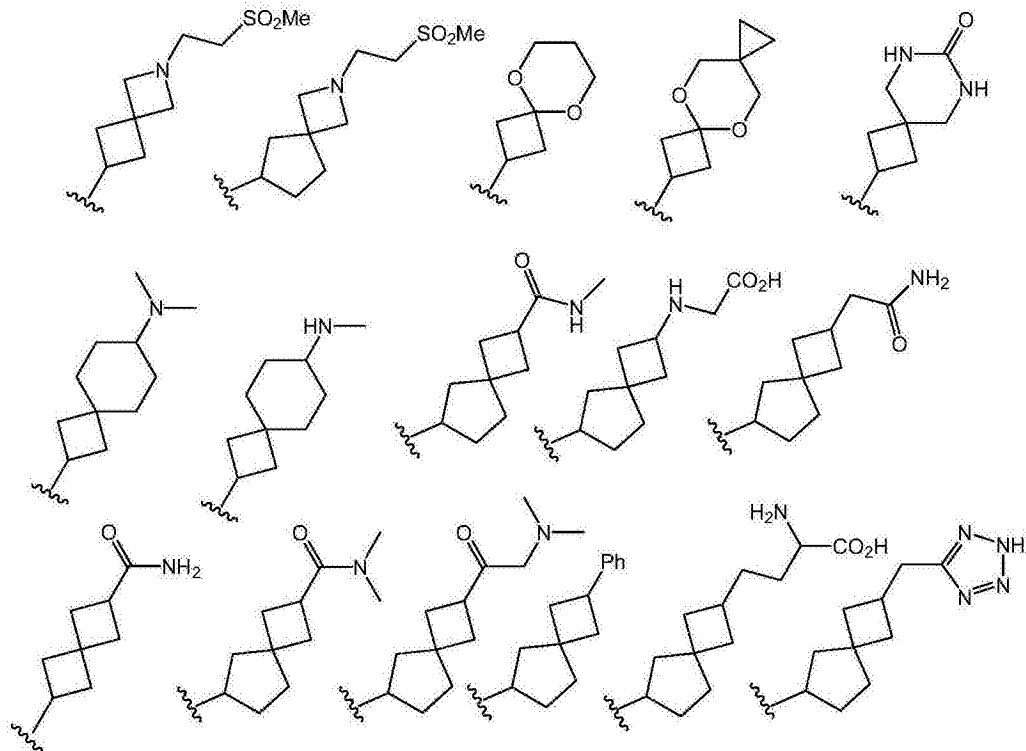
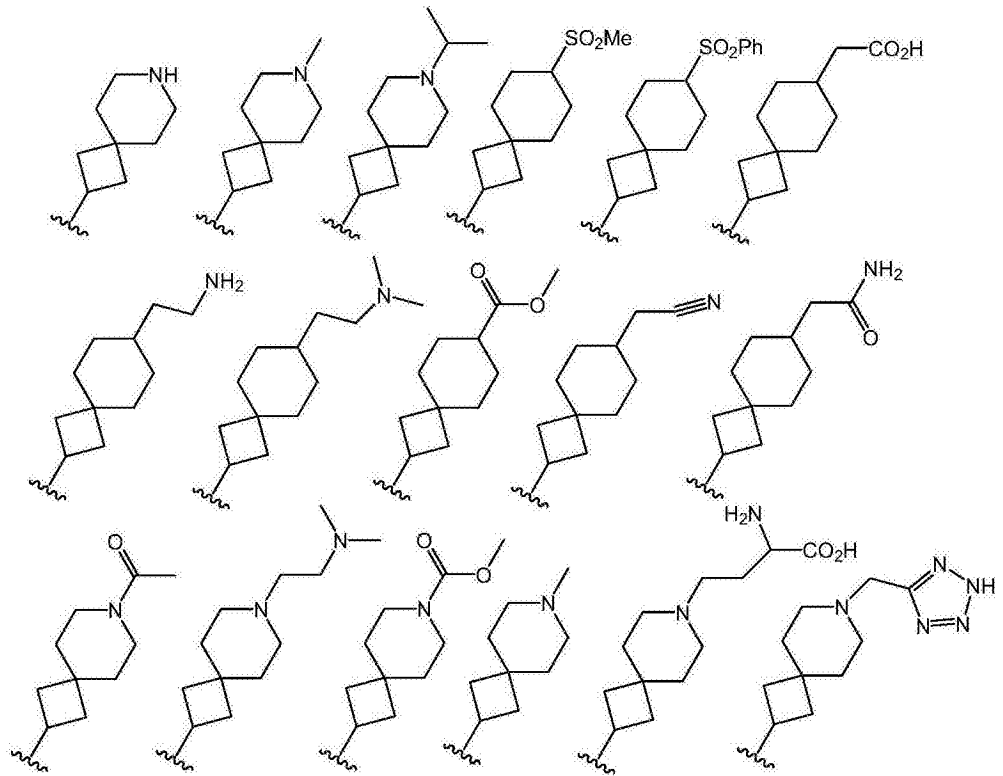
[0155] 选自下组基团:



[0156]







[0159] 光学异构体-非对映体-几何异构体-互变异构体:

[0160] 式I的化合物含有一个或多个不对称中心,因此可产生外消旋体和外消旋混合物,单一对映体,非对映体混合物和单一非对映体。本发明应包含式I化合物的所有此类异构形式。

[0161] 一些本文所述的化合物含有烯属(olefinic)双键时,除非另有说明,否则是指包

括E和Z两种几何异构体。

[0162] 本文描述的一些化合物可存在不同的与氢原子连接的位点,被称为互变异构体。这样的例子可以是称为酮-烯醇互变异构体的酮和其烯醇形式。单个互变异构体以及其混合物均包括在式I化合物中。

[0163] 式I化合物可被分离成对映异构体的非对映体对(diastereoisomeric pairs),例如通过从合适的溶剂中,如甲醇或乙酸乙酯或它们的混合物分级结晶。如此得到的对映异构体对可通过常规方法,例如使用光学活性的胺或酸作为拆分试剂或在手性HPLC柱中来分离成单独的立体异构体。

[0164] 或者,通式I化合物的任何对映异构体可通过使用光学纯原料或已知构型的试剂立体定向合成获得。

[0165] 稳定同位素标记的类似物:

[0166] 式I化合物中的一个或一个以上的质子可以被替换为氘原子,从而可提供药理活性改善的氘类似物。

[0167] 盐与剂型

[0168] 术语“药学上可接受的盐”是指由药学上可接受的无毒碱或酸制备的盐,包括无机碱或有机碱和无机酸或有机酸。衍生自无机碱的盐包括铝、铵、钙、铜、铁、亚铁、锂、镁、锰盐、二价锰、钾、钠、锌等。特别优选的是铵、钙、镁、钾和钠盐。衍生自药学上可接受的有机无毒碱的盐包括伯、仲和叔胺的盐,包括天然存在的取代的胺、环胺和碱性离子交换树脂,如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡糖胺、氨基葡萄糖、组氨酸、醇胺、异丙基胺、赖氨酸、甲基葡糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙基胺、三羟甲基氨基甲烷等。

[0169] 当本发明的化合物是碱性时,可从药学上可接受的无毒酸,包括无机和有机酸制备盐。此类酸包括乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、延胡索酸、葡糖酸、谷氨酸、氢溴酸、盐酸、羟乙基磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、帕莫(pamoic)酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸等。尤其优选柠檬酸、氢溴酸、盐酸、马来酸、磷酸、硫酸和酒石酸。

[0170] 应理解,如本文所用,提及式I化合物也包括药学上可接受的盐。

[0171] 用于口服的制剂也可以为硬明胶胶囊,其中活性成分与惰性固体稀释剂,例如,碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合,或者为软明胶胶囊,其中活性成分与水或油介质,例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

[0172] 水性悬浮液含有与适于制备水性悬浮液的赋形剂混合的活性物质。这样的赋形剂为悬浮剂,例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄耆胶和阿拉伯树胶;分散剂或润湿剂可以是天然存在的磷脂,例如卵磷脂,或烯化氧(alkylene oxide)与脂肪酸的缩合产物,例如聚氧乙烯硬脂酸酯,或环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物,例如十七碳乙烯-氧鲸蜡醇(heptadecaethylene-oxycetanol),或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯缩合产物,例如,聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯,或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯缩合产物,例如,聚乙烯脱水山梨醇单油酸酯。水性混悬剂也可含有一种或多种防腐剂,例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯,一种或多

种着色剂,一种或多种调味剂,以及一种或多种甜味剂,如蔗糖、糖精或阿斯巴甜。

[0173] 油性悬浮液可将活性成分悬浮在植物油中,例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油,或悬浮在矿物油,如液体石蜡中配制。油性悬浮液可含有增稠剂,例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可加入上述的甜味剂,可加入矫味剂以提供可口的口服制剂。这些组合物可通过加入抗氧化剂如抗坏血酸来保存。

[0174] 适合通过添加水制备水性悬浮液的可分散粉剂和颗粒剂提供与分散剂或润湿剂、悬浮剂和一种或多种防腐剂混合的活性成分。合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂由上文已提及的例子示出。也可以存在额外的赋形剂,例如甜味剂、调味剂和着色剂。

[0175] 本发明的药物组合物也可以是水包油的乳液形式。油相可以是植物油,例如橄榄油或花生油,或矿物油,例如液体石蜡或这些的混合物。合适的乳化剂可以是天然存在的磷脂,例如大豆,卵磷脂以及衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯,例如山梨糖醇单油酸酯,以及上述偏酯与环氧乙烷的缩合产物,例如聚氧乙烯失水山梨醇单油酸酯。该乳剂也可含有甜味剂和矫味剂。

[0176] 糖浆和酏剂可以用甜味剂配制,例如甘油、丙二醇、山梨醇或蔗糖。这样的制剂也可含有缓和剂、防腐剂、调味剂和着色剂。该药物组合物可以是无菌可注射的液体或油性悬浮液的形式。该悬浮液可通过使用上述那些合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂的已知技术来配制。无菌注射制剂也可以是无菌注射溶液或在无毒的胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的悬浮液,例如在1,3-丁二醇的溶液。可接受的载体和可以使用的溶剂为水,林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。此外,无菌,不挥发性油通常用作溶剂或悬浮介质。用于此目的的任何温和的不挥发性油都可以使用,包括合成的单或双甘油酯。此外,脂肪酸如油酸可用在注射剂的制备中。

[0177] 本发明的化合物也可以经鼻内或通过吸入给药,通常是来自干粉吸入器的干粉形式(单独,作为混合物,例如,在含乳糖的干燥共混物中,或作为混合组分颗粒,例如与磷脂,如磷脂酰胆碱混合),或来自加压容器、泵、喷射器、雾化器(使用电流来产生细雾优选的I雾化器)或喷雾器的气溶胶喷雾器,使用或不使用合适的推进剂,如1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷。对于鼻内使用,粉末可以包括生物粘附剂,例如壳聚糖或环糊精。

[0178] 加压容器、泵、喷射器、雾化器包含本发明化合物的溶液或悬浮液,包括例如,乙醇、含水乙醇、或适宜替代试剂以便分散、增溶、或延长活性物质的释放,作为溶剂的推进剂和任意的表面活性剂,如脱水山梨糖醇三油酸酯,油酸或低聚乳酸。

[0179] 在以干粉或悬浮液制剂的形式使用前,将药物产品微粉化至适于吸入递送(通常小于5微米)的尺寸。

[0180] 可以通过任何适当的粉碎方法实现,例如螺旋喷射研磨,流化床喷射研磨,超临界流体加工以形成纳米颗粒,高压均化,或喷雾干燥。

[0181] 可将用于吸入器或吹入器中的胶囊剂(例如由明胶或羟丙基甲基纤维素制备),泡罩(blisters)和药盒配制成含有本发明化合物的粉末,合适的粉末基质如乳糖或淀粉以及性能改性剂,如L-亮氨酸,甘露醇或硬脂酸镁。乳糖可以是无水的或单水合物形式,优选后者。其它合适的赋形剂包括葡聚糖,葡萄糖,麦芽糖,山梨醇,木糖醇,果糖,蔗糖和海藻糖。

[0182] 在采用电流体动力学方式产生细雾的雾化器中使用的合适溶液制剂可含有每次传送从10 μ g到20mg的本发明化合物,传送量可从1:1到1:100不等。典型制剂可包含式I化合物,

丙二醇, 无菌水, 乙醇和氯化钠。可被用于代替丙二醇的替代溶剂包括甘油和聚乙二醇。

[0183] 合适的调味剂, 如薄荷醇和左薄荷脑, 或甜味剂, 例如糖精或糖精钠, 可以加入到本发明的用于吸入/鼻内给药的那些制剂中。

[0184] 用于吸入/鼻内给药的制剂可以利用, 例如聚(DL-乳酸-乙醇酸(PGLA))配制成速释和/或改进释放的。改进释放制剂包括延迟释放, 持续释放, 脉冲释放, 受控释放, 靶标和程序释放。

[0185] 在干粉吸入器和气雾剂的情况下, 剂量单位是通过递送计量量的阀门来确定。依据本发明, 单位通常设置成给予含有1 μ g至10毫克式I化合物的计量剂量或“喷雾”。每日总剂量通常从1 μ g至10毫克, 可单剂量给予或更通常是在一天内作为分批剂量施用。

[0186] 式I化合物也可以栓剂形式进行药物的直肠给药。这些组合物可以通过将药物与合适的无刺激性赋形剂混合来制备, 该赋形剂在常温下为固体, 但在直肠温度下为液体, 因此将在直肠中融化以释放药物。这类物质为可可脂和聚乙二醇。

[0187] 对于局部使用, 施用含式I化合物的霜剂、软膏剂、凝胶剂、溶液或悬浮液等。(对于本申请的目的, 局部应用应包括漱口剂和含漱剂)。

[0188] 每天约0.01毫克到约140毫克/千克体重的剂量水平在上述条件的治疗中是有用的, 或每名患者每天约0.5mg至约7g是有用的。

[0189] 可与载体材料组合产生单一剂型的活性成分的量将根据所治疗的宿主和具体给药模式变化。例如, 用于人口服给药的制剂可含有0.5毫克至5g活性剂, 活性剂与适当和方便数量的载体材料复合, 载体材料可在总的组合物的约5%到约95%范围变化。剂量单位形式一般含有约1毫克至约500毫克的活性成分, 通常为25毫克、50毫克、100毫克、200毫克、300毫克、400毫克、500毫克、600毫克、800毫克或1000毫克。

[0190] 如附图所示, 根据下列所选实施例的详细描述, 本主题的特征和优点将更加更明显。正如将意识到的, 所公开和要求保护的主体能够在各个方面进行修改, 所有这些都脱离权利要求书的范围。因此, 附图和描述应被视为说明性的而不是限制性的, 主题的所有范围被设置在权利要求中。

[0191] 应用

[0192] 本发明的化合物可用于治疗与cMET和ALK活性异常相关的疾病。

[0193] 本发明还包括治疗患者疾病的方法, 所采用的方法包括给予患者治疗有效量的式I化合物。

[0194] 更特别地, 本发明的化合物可用于治疗异常细胞生长和/或失调的细胞凋亡的疾病, 如间皮瘤、膀胱癌、胰腺癌、皮肤癌、头部或颈部癌症、皮肤或眼内黑色素瘤、卵巢癌、乳腺癌、子宫癌、子宫内膜输卵管癌、子宫颈癌、阴道癌、外阴癌、骨癌、宫颈癌、结肠癌、直肠癌、肛门区域癌、胃癌、胃肠道癌(胃、结直肠和十二指肠)、慢性淋巴细胞性白血病、食管癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌的癌腺、肾上腺癌、软组织癌、尿道癌、阴茎癌、睾丸癌、肝细胞癌(肝癌和胆汁导管)、原发性或继发性中枢神经系统肿瘤、原发性或继发性脑肿瘤、霍奇金病、慢性或急性白血病、慢性髓细胞性白血病、淋巴细胞性淋巴瘤、成淋巴细胞性白血病、T-细胞或B-细胞来源的滤泡性淋巴瘤、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、非小细胞肺癌、前列腺癌、小细胞肺癌、肾和输尿管癌、肾细胞癌、肾盂癌、中枢神经系统肿瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、脊轴肿瘤、脑干神经胶质瘤、垂体

腺瘤、肾上腺皮质癌、胆囊癌、脾癌、胆管癌、纤维肉瘤、神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、或其组合。另一实施方案包括治疗方法,治疗患者间皮瘤、膀胱癌、胰腺癌、皮肤癌、头部或颈部癌症、皮肤或眼内黑色素瘤、乳腺癌、子宫癌、输卵管癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、阴道、外阴癌、骨癌、卵巢癌、子宫颈癌、结肠癌、直肠癌、肛区癌、胃癌、胃肠道癌(胃、结直肠和十二指肠)、慢性淋巴细胞性白血病、食管癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、睾丸癌、肝细胞癌(肝癌和胆汁导管)、原发性或继发性中枢神经系统肿瘤、原发性或继发性脑肿瘤、霍奇金病、慢性或者急性白血病、慢性髓细胞性白血病、淋巴细胞性淋巴瘤、成淋巴细胞性白血病、滤泡性淋巴瘤、T细胞或B-细胞来源的淋巴恶性肿瘤、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、非小细胞肺癌、前列腺癌、小细胞肺癌、肾和输尿管癌、肾细胞癌、肾盂癌、在中枢神经系统、原发性中枢神经系统淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、脊轴肿瘤、脑干神经胶质瘤、垂体腺瘤、肾上腺皮质癌、胆囊癌、脾癌、胆管癌、纤维肉瘤、神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤或上述一种或多种癌症的组合,所述方法包括给予其治疗有效量的式I化合物。

[0195] 本发明还涉及包括至少一种式I化合物本身或至少一种式I化合物与一种或多种药学上可接受的赋形剂结合的药物组合物。

[0196] 根据本发明的药物组合物,可以更特别地提及的是那些适合于口服、肠胃外、经鼻、经皮或穿皮、直肠、经舌、眼部或呼吸道给药,特别是片剂或糖锭剂、舌下片剂、香囊剂(sachets)、包剂(packets)、明胶胶囊剂、glossettes、锭剂、栓剂、乳膏剂、软膏剂、皮肤凝胶剂、可饮用或可注射的安瓿。

[0197] 剂量可根据患者的性别,年龄和体重,给药途径,适应症的性质,或者任何相关的治疗而变化,在一次或多次施用中,剂量范围从每24小时0.01毫克至1克。

[0198] 此外,本发明还涉及式I化合物与一种或多种选自细胞毒性剂、有丝分裂毒素、抗代谢物、蛋白酶体抑制剂和激酶抑制剂的抗癌剂的组合,以及该类组合在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

[0199] 本发明的化合物也可与治疗癌症的放疗联用。

[0200] 式I化合物也有望作为化疗剂与治疗剂组合使用,治疗剂包括,但不限于,血管生成抑制剂、抗增殖剂、其他激酶抑制剂、其他受体酪氨酸激酶抑制剂、极光(aurora)激酶抑制剂、Polo样激酶抑制剂、bcr-abl激酶抑制剂、生长因子抑制剂、COX-2抑制剂、EP4受体拮抗剂、非甾体抗炎药(NSAIDs)、抗有丝分裂剂、烷化剂、抗代谢物、嵌入抗生素、含铂试剂、生长因子抑制剂、电离辐射、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、生物反应调节剂、免疫抑制剂、抗体、激素疗法、类维生素A/三角肌植物生物碱、蛋白酶体抑制剂、HSP-90抑制剂、组蛋白脱乙酰酶抑制剂(HDAC)抑制剂、嘌呤类似物、嘧啶类似物、MEK抑制剂、CDK抑制剂、ErbB2受体抑制剂、mTOR抑制剂、Bcl抑制剂、Mc1抑制剂及其组合,以及其它抗肿瘤剂。

[0201] 血管生成抑制剂包括,但不限于,EGFR抑制剂,PDGFR抑制剂,VEGFR抑制剂,TTE2抑制剂,IGF1R抑制剂,基质金属蛋白酶-2(MMP-2)抑制剂,基质金属蛋白酶-9(MMP-9)抑制剂,血小板反应蛋白类似物,例如血小板反应蛋白-1和N-Ac-Sar-Gly-Val-D-alloIle-Thr-Nva-Ile-Arg-Pro-NHCH₂CH₃或其盐和N-Ac-Sar-Gly-Val-D-alloIle-Thr-Nva-Ile-Arg-Pro-NHCH₂CH₃类似物,如N-Ac-GlyVal-D-Alle-Ser-GIn-Ile-Arg-ProNHCH₂CH₃或其盐。

[0202] EGFR抑制剂的例子包括,但不限于,易瑞沙(吉非替尼)、特罗凯(厄洛替尼或OSI-

774)、埃克替尼、西妥昔单抗(西妥昔单抗)、EMD-7200、ABX-EGF、HR3、IgA抗体、TP-38 (IVAX)、EGFR融合蛋白、EGF-疫苗、抗EGFR免疫脂质体和Tykerb(拉帕替尼)。

[0203] PDGFR抑制剂的例子包括,但不限于,CP-673,451和CP-868596。

[0204] VEGFR抑制剂的例子包括,但不限于,阿瓦斯丁(贝伐单抗)、纾癌特(舒尼替尼、SU11248)、多吉美(索拉非尼,BAY43-9006)、CP-547,632、阿西替尼(AG13736)、阿帕替尼、卡博替尼、易瑞莎(凡德他尼,ZD-6474)、AEE788、AZD-2171、VEGF阱(trap)、瓦他拉尼(PTK-787,ZK-222584)、哌加他尼(Macugen)、M862、帕唑帕尼(GW786034)、ABT-869、BC-00016和血管酶(angiozyme)。

[0205] 血小板反应蛋白类似物的例子包括,但不限于,ABT-510。

[0206] BCL抑制剂的例子包括,但不限于,ABT263、ABT199和GX-015。

[0207] 极光激酶抑制剂的例子包括,但不限于,VX-680、AZD-1152和MLN-8054。polo样激酶抑制剂的例子包括,但不限于,BI-2536。

[0208] bcr-abl激酶抑制剂的例子包括,但不限于,格列卫(伊马替尼)和达沙替尼(BMS354825)。

[0209] 含铂试剂的例子包括,但不限于,顺铂、伯尔(卡铂)、依铂、洛铂、奈达铂、乐沙定(奥沙利铂)或沙铂。

[0210] mTOR抑制剂的例子包括,但不限于,CCI-779、雷帕霉素、替西罗莫司、依维莫司、RAD001、INK-128和里佛莫司(ridaforolimus)。

[0211] HSP-90抑制剂的例子包括,但不限于,格尔德霉素、根赤壳菌素、17-AAG、KOS-953、17-DMAG、CNF-101、CNF-1010、17-AAG-nab、NCS-683664、Mycograb、CNF-2024、PU3、PU24FC1、VER49009、IPI-504、SNX-2112和STA-9090。

[0212] 组蛋白脱乙酰酶抑制剂(HDAC)的例子包括,但不限于,辛二酰苯胺异羟肟酸(SAHA)、MS-275、丙戊酸、TSA、LAQ-824、特拉波星(Trapoxin)、土巴星(tubacin)、土巴他汀(tubastatin)、ACY-1215和缩酚酸肽(Depsipeptide)。

[0213] MEK抑制剂的例子包括,但不限于,PD325901、ARRY-142886、ARRY-438162和PD98059。

[0214] CDK抑制剂的例子包括,但不限于,黄吡啶酚(flavopyridol)、MCS-5A、CVT-2584、赛利昔布(seliciclib,CYC-202,R-roscovitine)、ZK-304709、PHA-690509、BMI-1040、GPC-286199、BMS-387,032、PD0332991和AZD-5438。

[0215] COX-2抑制剂的例子包括,但不限于,塞来昔布、帕瑞考昔、地拉考昔、ABT-963、艾托考昔、罗美昔布、BMS347070、RS57067、NS-398、伐地考昔、帕雷考昔、罗非昔布、SD-8381、4-甲基-2-(3,4-二甲基苯基)-1-(4-氨磺酰基-苯基-1H-吡咯、T-614、JTE-522、S-2474、SVT-2016、CT-3、SC-58125和艾托考昔。

[0216] 非甾体类抗炎药(NSAID)的例子包括,但不限于,双水杨酯(Amigesic)、二氟尼柳(Dolobid)、布洛芬(布洛芬)、酮洛芬(Orudis)、萘丁美酮(Relafen)、吡罗昔康(Feldene)、萘普生(Aleve、萘普生)、双氯芬酸(扶他林)、吲哚美辛(消炎痛)、舒林酸(Clinoril)、托美丁(Tolectin)、依托度酸(碘值)、酮咯酸(Toradol)和奥沙普秦(Daypro)。

[0217] ErbB2受体抑制剂的例子包括,但不限于,CP-724-714、CI-1033、(卡奈替尼)、赫赛汀(曲妥珠单抗)、奥米塔格(Omitarg)(2C4、佩图珠单抗(petuzumab))、TAK-165、GW-572016

(奥那法尼-Ionafarnib)、GW-282974、EKB-569、PI-166、dHER2(HER2疫苗)、APC8024(HER2疫苗)、抗-HER/2neu双特异性抗体、B7.her2IgG3、AS HER2的三功能双特异性抗体、单克隆抗体AR-209和单克隆抗体2B-1。

[0218] 烷基化剂的例子包括,但不限于,氮芥N-氧化物、环磷酰胺、异环磷酰胺、氯乙环磷酰胺、苯丁酸氮芥、美法仑、白消安、二溴甘露醇、卡波醌、塞替派、雷莫司汀、尼莫司汀、替莫唑胺、AMD-473、六甲蜜胺、AP-5280、阿帕昆酮(apaziquone)、博塔利星(brostallicin)、苯达莫司汀、卡莫司汀、雌莫司汀、福莫司汀、葡磷酰胺、KW-2170、马磷酰胺、二溴卫矛醇以及、卡莫司汀(BCNU)、洛莫司汀(CCNU)、白消安、曲奥舒凡、氮烯咪胺和替莫唑胺。

[0219] 抗代谢物的例子包括,但不限于,甲氨蝶呤、6-巯基嘌呤核苷、巯基嘌呤、尿嘧啶类似物、如5-氟尿嘧啶(5-FU)单独或组合使用亚叶酸、替加氟、UFT、去氧氟尿苷、卡莫氟、阿糖胞苷、阿糖胞苷、依诺他滨、S-I、力比泰(premetrexed二钠、LY231514、MTA)、健择(吉西他滨)、氟达拉滨、5-氮杂胞苷、卡培他滨、克拉屈滨、氯法拉滨、地西他滨、依氟鸟氨酸、乙胞苷(ethynylcytidine)、阿糖胞苷、羟基脲、TS-I、美法仑、奈拉滨、洛拉曲克、奥服赛特(ocfosate)、培美曲塞二钠(disodium premetrexed)、喷司他丁、佩特克索(pelitrexol)、雷替曲塞、特拉盘(triapine)、三甲曲沙、阿糖腺苷、长春新碱、长春瑞滨、霉酚酸、噻唑咪林、利巴韦林、EICAR、羟基脲和去铁胺。

[0220] 抗生素的实例包括嵌入抗生素,但不限于,阿柔比星、放线菌素(如放线菌素D)、氨基糖苷类、阿那米星(annamycin)、阿霉素、博来霉素a、博来霉素b、柔红霉素、多柔比星、依沙芦星、表柔比星(epirubicin)、格拉比星(glarbuicin)、伊达比星、丝裂霉素C、奈莫柔比星、新制癌菌素、培洛霉素、吡柔比星、蝴蝶霉素、丁斯酯、链佐星、戊柔比星、净司他丁和其组合。

[0221] 拓扑异构酶抑制剂的例子包括,但不限于,一种或多种选自下组的试剂:阿柔比星、氨萘非特(amonafide)、贝洛替康(belotecan)、喜树碱、10-羟基喜树碱、9-氨基喜树碱、氟替康(diflomotecan)、伊立替康盐酸盐(Camptosar)、埃替卡林(edotecarin)、表柔比星(Ellence)、依托泊苷、依喜替康(exatecan)、吉马替康、勒托替康、奥拉瑟星(orathecin、Supergen)、BN-80915、米托蒽醌、吡柔比星(pirarubicin)、匹杉琼(pixantrone)、卢比替康、索布佐生、SN-38、他氟泊苷(tafluposide)和托泊替康。

[0222] 抗体的例子包括,但不限于,利妥昔单抗、西妥昔单抗、贝伐单抗、曲妥珠单抗(Trastuzimab)、特异性CD40抗体和特异性IGF1R抗体。

[0223] 激素疗法的实例包括,但不限于,依西美坦(阿诺新)、醋酸亮丙瑞林、阿那曲唑(瑞宁得)、佛斯林(fosrelin、诺雷德)、戈舍瑞林(goserelin)、度骨化醇、法倔唑、福美坦、他莫昔芬柠檬酸盐(他莫昔芬)、康士得、阿巴瑞克、TRELSTAR、非那雄胺、氟维司群、托瑞米芬、雷洛昔芬、拉索昔芬、来曲唑、氟他胺、比卡鲁胺、甲地孕酮(megesterol)、米非司酮、尼鲁米特、地塞米松、强的松等皮质激素。

[0224] 类维生素A/三角肌的例子包括,但不限于,西奥骨化醇(seocalcitol)(EB1089, CB1093)、莱卡昔特罗(lexacalcitrol)(KH1060)、芬维A胺、阿莱替农(Aliretinoin)、蓓萨罗丁和LGD-1550。

[0225] 植物生物碱的实例包括,但不限于,长春新碱、长春碱、长春地辛和长春瑞滨。

[0226] 蛋白酶体抑制剂的实例包括,但不限于,硼替佐米(万珂)、MGL32、NPI-0052和PR-

171。

[0227] 免疫制剂的实例包括,但不限于,干扰素和许多其它免疫促进剂。干扰素包括干扰素 α 、干扰素 α -2a、干扰素 α -2b、干扰素 β 、干扰素 γ -1a、干扰素 γ -1b(Actimmune)或干扰素 γ -n1及其组合。其他促进剂包括非尔司亭(filgrastin)、香菇多糖(lentinan)、西佐喃(sizofilan)、TheraCys、乌苯美司(ubenimex)、WF-10、阿地白介素(aldesleukin)、阿仑单抗(BAM-002)、达卡巴嗪(decarbazine)、赛尼哌(daclizumab)、地尼白介素(denileukin)、吉妥单抗(gemtuzumab ozogamicin)、替伊莫(ibritumomab)、咪喹莫特(imiquimod)、来格司亭(lenograstim)、香菇多糖(lentinan)、黑色素瘤疫苗(melanomavaccine)(Corixa公司)、莫拉司亭(molgramostim)、OncovAC-CL、沙莫司亭(sargaramostim)、他索纳明(tasonermin)、替西白介素(tecleukin)、胸腺法新(thymalasin)、托西莫单抗(tositumomab)、维如利金(Virulizin)、Z-100、依帕珠单抗(epratuzumab)、米妥莫单抗(mitumomab)、奥戈伏单抗(oregovomab)、彭图莫单抗(pemtumomab, Y-muHMG1)、普罗文奇(Provence)(Dendreon公司)、CTLA4(细胞毒性淋巴细胞抗原4)抗体以及能阻断CTLA4的试剂,如MDX-010。

[0228] 生物反应调节剂的例子是调节有生命的生物体的防御机制或生物反应(如组织细胞的存活、生长或分化)以引导其具有抗肿瘤活性的试剂。这样的药物包括云芝胞内多糖(Krestin)、香菇多糖、昔佐弗兰(sizofrran)、溶链菌和乌苯美司。

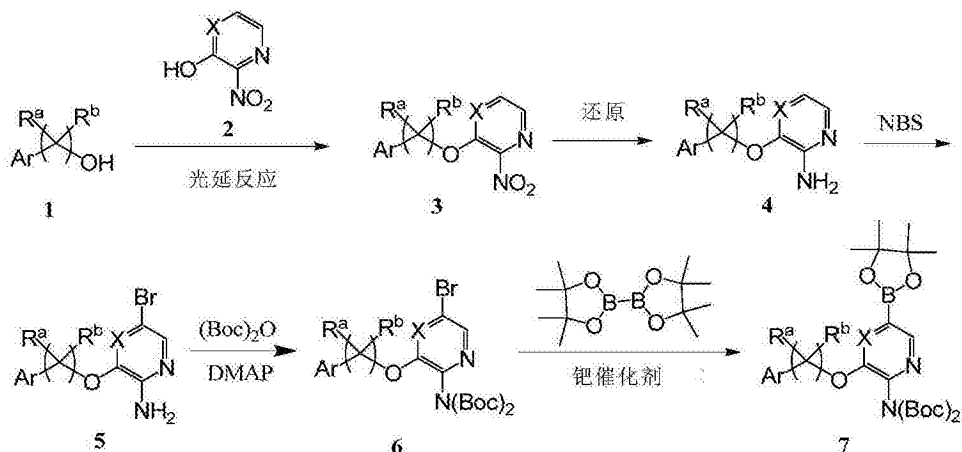
[0229] 嘧啶类似物的例子包括,但不限于,5-氟尿嘧啶、氟尿苷、去氧氟尿苷、瑞替曲塞(Ratitrexed)、阿糖胞苷(阿糖胞苷C)、阿糖胞苷、氟达拉滨和吉西他滨。

[0230] 嘌呤类似物的例子包括,但不限于,巯基嘌呤和硫鸟嘌呤。

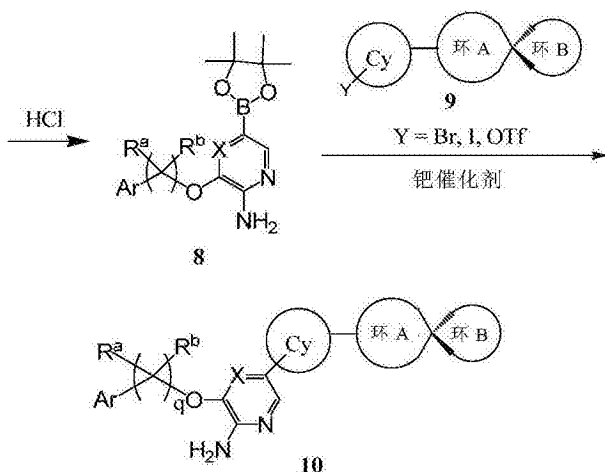
[0231] 抗有丝分裂剂的例子包括,但不限于,紫杉醇、多西他赛、埃坡霉素D(KOS-862)和ZK-EPO。

[0232] 合成

[0233] 本发明的化合物可通过如下反应流程制备。



[0234]



[0235] 在标准条件下将醇1和2进行光延反应,提供芳基酯3,芳基酯3可以被还原为苯胺4。用NBS溴化4得到溴化物5。溴化物5的NH₂可被BOC基团保护,得到化合物6。6与4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧环戊硼烷)和钯催化剂反应得到硼酸酯7。7的BOC基团可在酸性条件下去除得到化合物8。8与合适的偶联剂9(包含螺环部分)进行交叉偶联反应得到所需的产物10。脱保护步骤可用于制备各种盐形式的最终产物。

[0236] 本发明的化合物可通过合成化学工艺制备,其示例如下所示。应理解,可改变工艺中各步骤的顺序,试剂、溶剂和反应条件可用具体提及的代替,若需要,易反应的部分可经保护和脱保护。

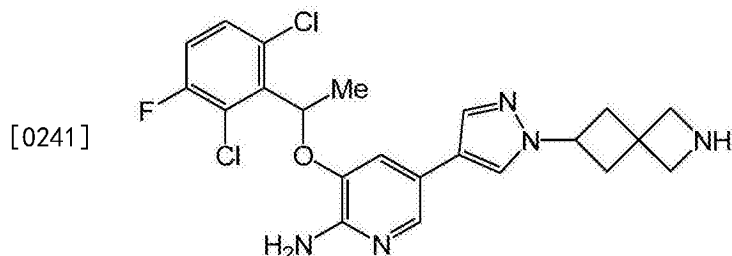
[0237] 下面的缩写具有如下所示的意义。DBU是指1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯;DIBAL表示二异丁基氢化铝;DIEA指二异丙基乙胺;DMAP是指N,N-二甲基氨基吡啶;DME指1,2-二甲氧基乙烷;DMF指N,N-二甲基甲酰胺;DMPE是指1,2-双(二甲基膦基)乙烷;DMSO表示二甲亚砜;DPPB指1,4-双(二苯基膦基)丁烷;dppe指1,2-双(二苯基膦基)乙烷;dppf指1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁;dppm指1,1'-双(二苯基膦基)甲烷;DIAD指偶氮二甲酸二异丙酯;EDCI表示1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺;HATU表示2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐;HMPA表示六甲基磷酰胺;IPA是指异丙醇;LDA是指二异丙基氨基锂;LHMDS是指二(三甲基硅基)氨基锂;LAH表示氢化铝锂;NCS指N-氯琥珀酰亚胺;PyBOP是指苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷苯并三唑六氟磷酸盐;TDA-I是指三(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)胺;DCM指二氯甲烷;TEA是指三乙胺,TFA是指三氟乙酸;THF是指四氢呋喃;NCS指N-氯琥珀酰亚胺;NMM是指N-甲基吗啉;NMP是指N-甲基吡咯烷酮;PPh₃指三苯

基磷,RBF是指圆底烧瓶。

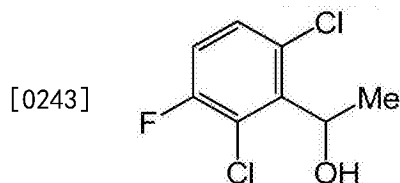
[0238] 以下的制备和实施例说明本发明,但并不以任何方式限制本发明。通过参照用以说明本发明而不是限制其范围的下列实施例,更易理解本发明。

[0239] 实施例1

[0240] (±)5-(1-(2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)吡啶-2-胺



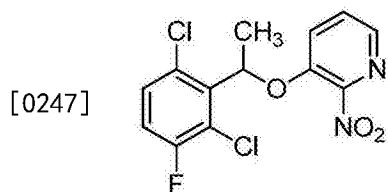
[0242] 步骤1(±)1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙醇



[0244] 在0℃下,向2',6'-二氯-5'氟本乙酮(10.4克,50毫摩尔)的MeOH(无水,80毫升)溶液中分批加入NaBH₄(3.78克,100毫摩尔)。加入NaBH₄后,将溶液在0℃搅拌10分钟,然后升至室温,并在室温下搅拌30分钟。将反应溶液浓缩,除去溶剂得到残余物。缓慢加入NH₄Cl饱和溶液(60mL)。水相用EtOAc(3×65毫升)萃取。将合并的有机相用H₂O(50mL)和盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,真空下蒸发浓缩得到无色油状物(±)1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙醇(11克,100%)。

[0245] ¹HNMR(300MHz,CDCl₃):δ7.26(dd,1H),7.02(dd,1H),5.57(m,1H),2.97(d,1H),1.64(d,3H)。

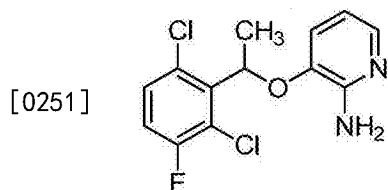
[0246] 步骤2(±)3-(1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)-2-硝基吡啶



[0248] 在0℃和氮气氛下,向三苯基磷(24.29克,92.6毫摩尔)的THF(干燥,160毫升)溶液中滴加DIAD(18.23毫升,92.6毫摩尔)。加入DIAD后,滴加1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙醇(13.35克,63.86毫摩尔)和3-羟基-2-硝基吡啶(10.29克,73.44毫摩尔)的THF溶液(无水,160毫升)。移去冰浴并将反应混合物升至室温并搅拌4小时。将反应混合物蒸发浓缩,得到黄色残余物。加入NH₄Cl饱和溶液(200毫升)。将水相用EtOAc(3×150毫升)萃取。将合并的有机相用盐水(2×80毫升)洗涤,用无水硫酸钠干燥,真空下蒸发浓缩得黄色残余物,将其通过CombiFlash纯化(220克硅胶柱,己烷/EtOAc),得到白色固体(±)-3-(1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)-2-硝基吡啶(21.1克,100%)。

[0249] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 8.04(d, 1H), 7.37(m, 1H), 7.30(dd, 1H), 7.21(d, 1H), 7.09(t, 1H), 6.10(q, 1H), 1.85(d, 3H)。

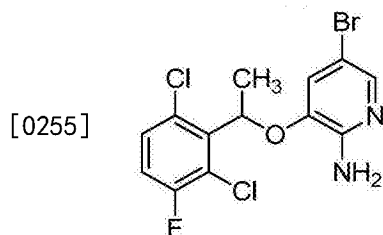
[0250] 步骤3(±)-3-(1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)吡啶-2-胺



[0252] 向3-(1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)-2-硝基吡啶(10克, 30毫摩尔)的乙醇/醋酸(200/250毫升)悬浮深液中一次性加入铁粉(16.75克, 300毫摩尔)。将混合物回流75分钟。将反应混合物冷却至室温。过滤收集沉淀物。将滤液通过蒸发器真空浓缩, 得到黑色的残余物。将黑色残余物与收集的固体合并。加入水(300毫升), 水性混合物用 Na_2CO_3 中和, 然后用乙醚(3×200 毫升)萃取。将合并的醚溶液用饱和的 NaHCO_3 (2×60 毫升), H_2O (60mL)和盐水(60毫升)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 在真空下蒸发浓缩, 得到灰白色固体3-(1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)吡啶-2-胺(8.67克, 96%)。

[0253] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7.59(d, 1H), 7.28(dd, 1H), 7.05(t, 1H), 6.70(d, 1H), 6.46(dd, 1H), 6.01(q, 1H), 4.92(s, br, 2H), 1.82(d, 3H)。

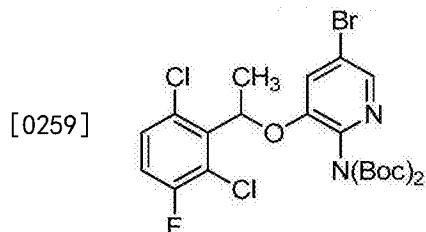
[0254] 步骤4(±)-5-溴-3-(1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)吡啶-2-胺



[0256] 在 0°C 下, 向3-(1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)吡啶-2-胺(7.49克, 24.8/毫摩尔)的 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{DCM}$ (100/30毫升)溶液中分批加入NBS(4.43克, 24.87毫摩尔)。将反应溶液在 0°C 搅拌10分钟。将沉淀物过滤除去。将黑色滤液浓缩, 得到黑色残余物, 将其通过Combiflash(80克硅胶柱, EtOAc/己烷)纯化, 得到浅黄色固体5-溴-3-(1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)吡啶-2-胺(7.8克, 82%)。

[0257] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7.67(d, 1H), 7.31(dd, 1H), 7.08(t, 1H), 6.83(s, 1H), 4.83(s, br, 2H), 1.82(t, 3H)。

[0258] 步骤5(±)-双(Boc)保护的5-溴-3-(1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)吡啶-2-胺

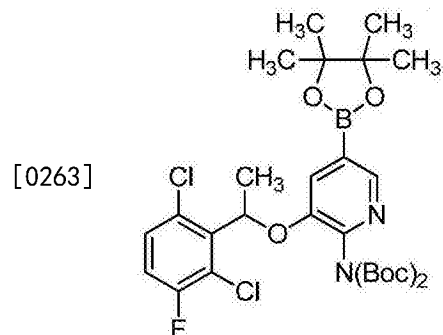


[0260] 向5-溴-3-(1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)吡啶-2-胺(5.7克, 15毫摩尔)的干燥DMF(50mL)溶液中加入二叔丁基二碳酸酯(9.82克, 45毫摩尔)和DMAP(367毫克, 3.0毫摩尔)。将所得黄色溶液在室温下搅拌18小时。加入饱和碳酸氢钠(150毫升)溶液。将水相用

EtOAc(3×100毫升)萃取。将合并的有机相用水(3×80毫升),饱和NaHCO₃溶液(80毫升),盐水(80毫升)洗涤,用无水硫酸钠干燥,浓缩得到泡沫固体状双(Boc)保护的5-溴-3-(1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)吡啶-2-胺(8.69克,100%)。

[0261] ¹HNMR(300MHz,CDCl₃):δ8.17(s,1H),7.83(s,1H),7.56(m,1H),7.49(t,1H),6.26(q,1H),1.74(d,3H),1.38(s,9H),1.20(s,9H)。

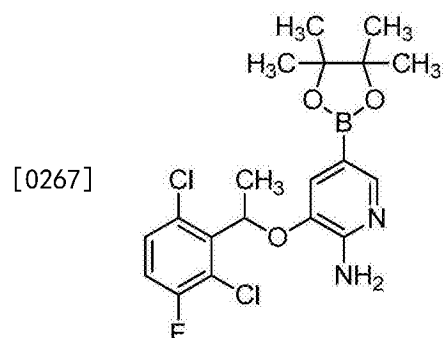
[0262] 步骤6(±)-双(Boc)保护的3-(1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧环戊硼烷-2-基)吡啶-2-胺



[0264] 向火焰干燥的圆底烧瓶中充满氮气。加入DMSO(15mL),双(Boc)保护的5-溴-3-(1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)吡啶-2-胺(4.3克,7.5毫摩尔)和双(频哪醇)二硼(2.29克,9.0毫摩尔)和乙酸钾(2.5克,25.5毫摩尔)。对溶液抽真空并充入氮气。一次性加入Pd(dppf)Cl₂DCM(306毫克,0.375毫摩尔)。对溶液再次抽真空并充入氮气,在80℃下搅拌2小时。加入EtOAc(100毫升)。将混合物通过硅藻土过滤,用EtOAc(100mL)洗脱。将合并的有机溶液用水(3×60毫升),盐水(60毫升)洗涤,用无水硫酸钠干燥并真空浓缩,得到粗残余物,将其通过Combiflash(80克硅胶,己烷/EtOAc)纯化,得到泡沫状(±)-双(Boc)保护的3-(1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧环戊硼烷-2-基)吡啶-2-胺(3.83克,81%)。

[0265] ¹HNMR(300MHz,CDCl₃):δ8.38(s,1H),7.53(s,1H),7.28(dd,1H),7.04(t,1H),6.11(q,1H),1.79(d,3H),1.39(m,32H)。

[0266] 步骤7(±)-3-(1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧环戊硼烷-2-基)吡啶-2-胺

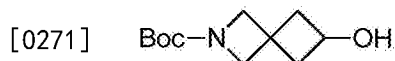


[0268] 向(±)-双(Boc)保护的3-(1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧环戊硼烷-2-基)吡啶-2-胺(3.83克,6.1毫摩尔)的DCM(15mL)溶液中加入HCl的二氧六环溶液(4.0N,7.6毫升)。将溶液在室温下搅拌18小时,并在40℃下搅拌8小时。将溶液浓缩,得到残余物。将残余物溶解在EtOAc(180毫升)中。将该溶液用饱和NaHCO₃溶液

(2×50毫升), 盐水(50mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 然后真空下浓缩, 得到浅黄色固体(±)-3-(1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧环戊硼烷-2-基)吡啶-2-胺(2.6克, 100%)。

[0269] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 8.01(s, 1H), 7.27(dd, 1H), 7.17(s, 1H), 7.06(t, 1H), 6.12(q, 1H), 5.02(s, br, 2H), 1.81(d, 3H), 1.30(s, 6H), 1.28(s, 6H)。

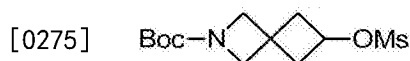
[0270] 步骤86-羟基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯



[0272] 在0℃下, 在氮气氛下, 向6-氧代-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(50/毫克, 2.4毫摩尔)的MeOH(5.0毫升)溶液中加入硼氢化钠(182毫克, 4.8毫摩尔)。在0℃下搅拌30分钟。真空浓缩该溶液, 得到粗固体。加入饱和碳酸氢钠(30毫升)溶液。水性混合物用DCM(4×30毫升)萃取。将合并的有机溶液用无水硫酸钠干燥, 然后真空蒸发浓缩, 得到白色固体6-羟基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(5毫克, 100%)。

[0273] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 4.18(m, 1H), 3.88(d, 4H), 2.53(m, 2H), 2.08(m, 2H), 1.42(s, 9H)。

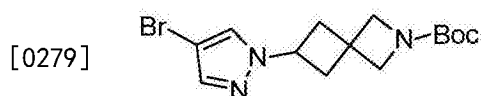
[0274] 步骤96-((甲基磺酰基)氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯



[0276] 将6-羟基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(505毫克, 2.37毫摩尔)溶解于DCM(6.0mL)中。用外部冰浴将溶液冷却至0℃。加入三乙胺(330PL, 2.37毫摩尔)和DMAP(3.0毫克, 0.0237毫摩尔)。通过注射器逐滴加入甲磺酰氯(184PL, 2.37毫摩尔)。该溶液在0℃下搅拌2.0小时, 然后升至室温, 并在室温下搅拌18小时。加入饱和 NH_4Cl (20mL)溶液并在室温下搅拌10分钟。分层, 水相用DCM(3×30毫升)萃取。将合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 真空下蒸发浓缩, 得到白色固体6-((甲基磺酰基)氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(684毫克, 99%)。

[0277] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 4.89(m, 1H), 3.93(s, 4H), 2.99(s, 3H), 2.68(m, 1H), 2.48(m, 2H), 1.43(s, 9H)。

[0278] 步骤106-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯

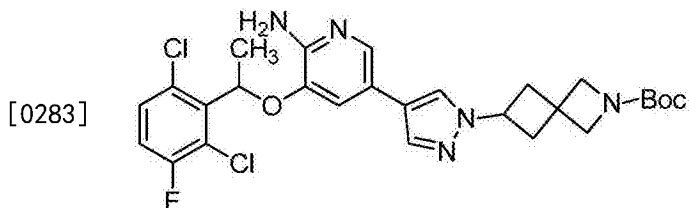


[0280] 在氮气氛下, 在0℃下, 向4-溴吡唑(111毫克, 0.755毫摩尔)的DMF(无水, 2.5mL)溶液中分批加入NaH(在油中的60%(重量), 33毫克, 0.82毫摩尔)。将混合物在0℃下搅拌15分钟后, 将冰浴移去。将混合物在室温下搅拌90分钟。一次性加入6-((甲基磺酰基)氧基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(200毫克, 0.686毫摩尔)。将混合物在室温下搅拌1小时, 然后在80℃下搅拌18小时。将混合物在真空下浓缩, 得到残余物, 将其溶解于DCM(30mL)中。加入饱和氯化铵(30毫升)溶液。分层。水相用DCM(2×30mL)萃取。将合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 然后浓缩, 得到粗残余物, 将其通过CombiFlash(40克硅胶柱, 己烷/EtOAc)纯化, 得到白色固体6-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(74毫克, 31%)。

[0281] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7.46(s, 1H), 7.39(s, 1H), 4.58(m, 1H), 4.00(s, 2H), 3.93

(s, 2H), 2.69(d, 4H), 1.42(s, 9H)。

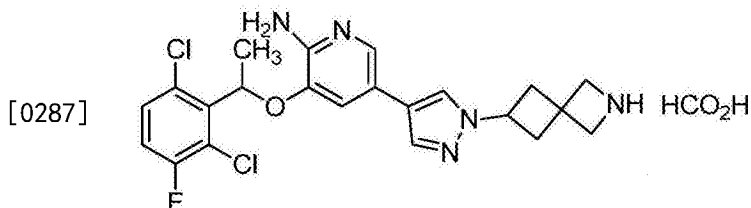
[0282] 步骤11(±)-6-(4-(6-氨基-5-(1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯



[0284] 将6-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(145毫克, 0.42毫摩尔)和(±)-3-(1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧环戊硼烷-2-基)吡啶-2-胺(268毫克, 0.63毫摩尔)加入圆底烧瓶中。抽真空并充入氮气(3次)。依次加入DME(2.0mL)和碳酸钠(2.0M, 1.0mL)溶液。抽真空并充入氮气(3次)。加入Pd(PPh₃)₂Cl₂(14.7毫克, 0.021毫摩尔)。再次抽气, 充入氮气(2次)。将混合物在90℃(加热浴)下搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温并加入水(30mL)。水相用EtOAc(30mL)和DCM(3×30mL)萃取。将合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 真空下浓缩, 得到黑色残余物, 将其通过Combiflash(40克硅胶柱, 己烷/EtOAc)纯化, 得到灰白色固体(±)-6-(4-(6-氨基-5-(1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(106毫克, 45%)。

[0285] ¹HNMR(300MHz, CDCl₃): δ7.74(d, 1H), 7.58(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.30(m, 1H), 7.05(t, 1H), 6.85(d, 1H), 6.06(q, 1H), 4.80(s, 2H), 4.63(m, 1H), 4.04(s, 2H), 3.97(s, 2H), 2.75(m, 4H), 1.85(d, 3H), 1.45(s, 9H)。

[0286] 步骤12(±)-5-(1-(2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)吡啶-2-胺甲酸盐



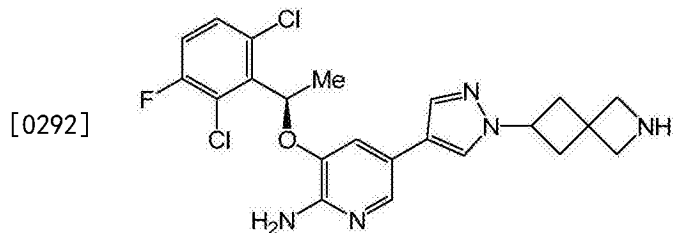
[0288] 将6-(4-(6-氨基-5-(1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(53毫克, 0.094毫摩尔)溶解在甲酸(3mL)中。将溶液在室温下超声处理1.0小时, 然后真空下蒸发浓缩, 得到残余物。加入甲苯(2×5毫升)并再次蒸发。加入乙醚(10毫升), 并将混合物在室温下搅拌1.0小时。过滤收集固体, 用乙醚洗涤(10mL), 然后高真空下干燥, 得到灰白色固体(±)-5-(1-(2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)吡啶-2-胺甲酸盐(29毫克, 61%)。

[0289] ¹HNMR(300MHz, CD₃OD): δ8.49(s, 1H), 7.76(s, 1H), 7.65(s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.44(dd, 1H), 7.23(t, 1H), 6.92(s, 1H), 6.17(q, 1H), 4.77(m, 1H), 4.20(s, 2H), 4.14(s, 2H), 2.82(m, 4H), 1.87(d, 3H)。

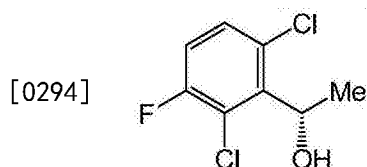
[0290] 实施例2

[0291] (R)-5-(1-(2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(1-(2,6-二氯-3-氟苯基

基)乙氧基)吡啶-2-胺



[0293] 步骤1(S)-1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙醇

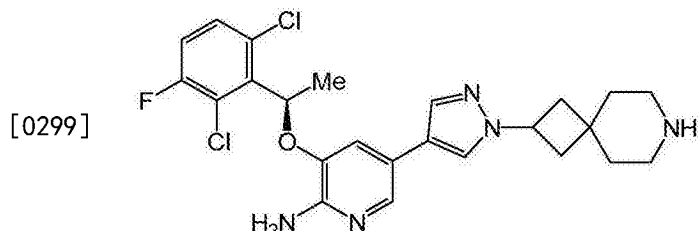


[0295] 在-45℃下,向(R)-2-甲基-CBS-噁唑硼烷(Aldrich公司或卡勒化工有限公司,1M在甲苯中,1当量)加入BH₃-Me₂S(1.06当量)。在-30℃下,向先前的溶液中加入1M的1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙醇的二氯甲烷溶液。反应结束后,加入过量的甲醇,然后加入1N盐酸。升至室温后,将所得混合物通过硅藻土和硅胶垫过滤,并用含30%EtOAc的己烷洗涤。减压除去溶剂,将所得油状物通过快速色谱柱纯化(20%EtOAc的己烷溶液),得到(S)-1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙醇(光学富集)。

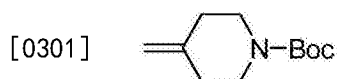
[0296] 步骤2(R)-5-(1-(2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)-1H-吡啶-4-基)-3-(1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)吡啶-2-胺可通过实施例1中描述的方法来制备。

[0297] 实施例3

[0298] (R)-5-(1-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3-((R)-1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)吡啶-2-胺



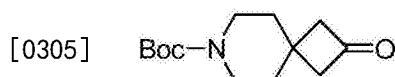
[0300] 步骤14-亚甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯



[0302] 在氮气氛下,在0℃下,向甲基三苯基溴化磷(36.3克,101.6毫摩尔,1.35当量)的乙醚悬浮液(干燥的,300ml)中一次性加入叔丁醇钾(11克,98毫摩尔,1.3当量)。将混合物回流搅拌2小时。利用外部冰浴将热的反应混合物冷却至0℃,滴加4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(15克,75.3毫摩尔,1.0当量)的乙醚溶液(60mL)。将混合物升至室温,并在室温下搅拌1小时。然后将混合物回流搅拌过夜(16小时)。将混合物冷却至室温,加入己烷(300毫升)。将混合物搅拌10分钟,过滤并用己烷/EtOAc(100/100毫升)洗脱中。将合并的有机溶液浓缩,得到残余物,将其通过CombiFlash(100克硅胶柱,EtOAc/己烷=0~30%)纯化,得到14克无色油状物4-亚甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(收率94%)。

[0303] ^1H NMR(400MHz , CDCl_3): δ 4.74(s, 2H), 3.42(t, 4H), 2.18(t, 4H), 1.47(s, 9H)。

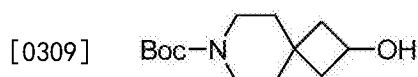
[0304] 步骤22-氧代-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯



[0306] 在真空下,向经火焰干燥的圆底烧瓶中加入4-亚甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.96克,15毫摩尔,1.0当量)和Zn/Cu偶联剂(6.54克,172.5毫摩尔,11.5当量),并加入t-BuOMe(60毫升),重新向烧瓶中填充氮气。在15℃下搅拌得到的混合物,向该混合物中滴加2,2,2-三氯乙酰氯的DME(20mL)溶液。加毕,将混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物在外部冰浴下搅拌,小心缓慢加入饱和氯化铵(60mL)溶液(特别是开始几滴)。加毕,将混合物在室温下搅拌4小时,过滤除去固体。分离各相。将水相用EtOAc萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,浓缩,得到残余物,将其通过CombiFlash(40克硅胶柱,EtOAc/己烷0-40%)纯化,得到619毫克(15%)的2-氧代-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯。

[0307] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz): δ 3.41(t, 4H), 2.82(s, 4H), 1.70(t, 4H), 1.47(s, 9H)。

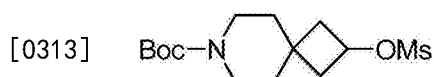
[0308] 步骤32-羟基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯



[0310] 在0℃,在氮气氛下,向2-氧代-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯(600毫克,2.5毫摩尔,1.0当量)的MeOH(6.0mL)溶液中分批加入硼氢化钠(190毫克,5.0毫摩尔,2.0当量)。将混合物在室温下搅拌2.0小时。浓缩溶液,得到白色固体。加入饱和的 NaHCO_3 溶液(40mL)。水相用DCM($4 \times 30\text{mL}$)萃取。将合并的有机相用无水 Na_2SO_4 干燥,浓缩,得到粗产品,通过CombiFlash(24克硅胶柱,EtOAc/己烷=0~60%)纯化,得到334毫克白色固体(收率57%)2-羟基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯。

[0311] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz): δ 4.30(m, 1H), 3.30(m, 4H), 2.27(m, 2H), 1.87(d, 1H), 1.67(m, 2H), 1.48(m, 4H), 1.44(s, 9H)。

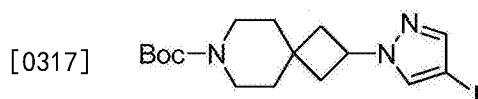
[0312] 步骤42-(甲基磺酰基氧基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯



[0314] 将2-羟基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯(392毫克,1.62毫摩尔,1.0当量)溶解于DCM(6.0mL)中。用外部冰浴将溶液冷却至0℃。加入 Et_3N (237微升,1.706毫摩尔,1.05当量)和DMAP(2.0毫克,1摩尔%)。通过注射器将甲磺酰氯(132微升,1.706毫摩尔,1.05当量)逐滴加入。该溶液在0℃下搅拌2.0小时,然后升至室温,并在室温下搅拌18小时搅拌。加入 Et_3N (23微升,0.1当量)和甲磺酰氯(13微升,0.1当量),并将该混合物再搅拌6小时。加入饱和 NH_4Cl (20mL)溶液并在室温下搅拌10分钟。分层。水相用DCM($3 \times 30\text{mL}$)萃取。将合并的有机相用HCl(1N, 20mL)和水(20mL)洗涤,并用无水硫酸钠干燥,真空浓缩,得到482毫克(产率93%)白色固体2-(甲基磺酰基氧基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯。

[0315] ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz): δ 5.04(m, 1H), 3.33(m, 4H), 3.00(s, 3H), 2.43(m, 2H), 2.08(m, 2H), 1.56(m, 4H), 1.45(s, 9H)。

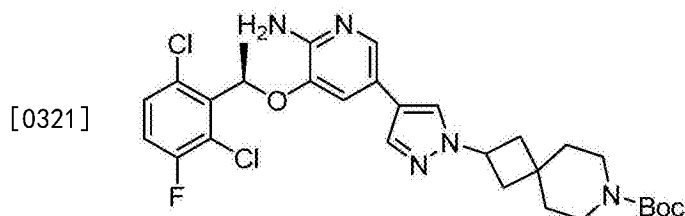
[0316] 步骤52-(4-碘-1H-吡唑-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯



[0318] 在0℃下,在氮气氛下,向4-溴吡唑(141毫克,0.729毫摩尔,1.2当量)的DMF(无水,3毫升)溶液中分批加入NaH(在油中,29毫克60%(重量),0.729毫摩尔,1.2当量)。将混合物在0℃搅拌15分钟后,将冰浴除去。将混合物在室温下搅拌90分钟。一次性加入2-(甲基磺酰基氧基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯(200毫克,0.607毫摩尔,1.0当量)。将混合物在室温下搅拌1.0小时,然后80℃下搅拌18小时。将混合物用EtOAc稀释(30毫升),用饱和NH₄Cl(30mL)溶液洗涤。分层。将水相用EtOAc(30mL)萃取。将合并的有机相用无水硫酸钠干燥,然后浓缩,得到粗残余物,将其通过CombiFlash(40克硅胶柱,己烷/EtOAc)纯化,得到225毫克(产率88.8%)无色油状2-(4-碘-1H-吡唑-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯。

[0319] ¹HNMR(CDC₁₃,300MHz):δ7.53(s,1H),7.46(s,1H),4.76(m,1H),3.40(t,2H),3.32(t,2H),2.42(m,2H),2.30(m,2H),1.62(m,4H),1.45(s,9H)。

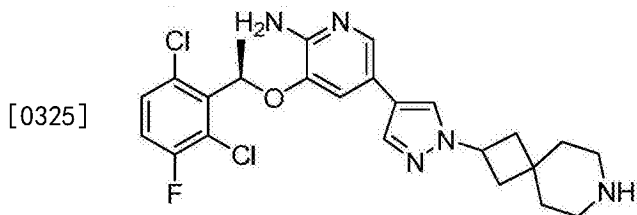
[0320] 步骤62-(4-(6-氨基-5-((R)-1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯



[0322] 将(R)-3-(1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧环戊硼烷-2-基)吡啶-2-胺(104毫克,0.244毫摩尔,1.0当量),2-(4-碘-1H-吡唑-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯(112毫克,0.268毫摩尔,1.1当量)加入到RBF(25毫升)中。抽真空并充入氮气(3次)。依次加入二氧六环(1.0mL)和碳酸钠(2.0M,0.4mL)溶液。再次抽真空并充入氮气(3次)。最后加入Pd(PPh₃)₂Cl₂催化剂(9毫克,5摩尔%)。抽真空并充入氮气(3次)。将混合物加热至80℃(油浴),并在氮气下搅拌24小时。将混合物冷却至室温,并浓缩,得到黑色残余物,将其用水(30mL)处理。将水相用EtOAc(4×30mL)萃取。将合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,浓缩,得到黑绿色残余物,将其通过CombiFlash(12克硅胶柱;EtOAc/己烷:0-100%)纯化,得到105毫克(收率73%)淡黄色固体(R)-2-(4-(6-氨基-5-(1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯。

[0323] ¹HNMR(CDC₁₃,300MHz):δ7.75(s,1H),7.59(s,1H),7.48(s,1H),7.29(m,1H),7.04(t,1H),6.86(s,1H),6.06(q,1H),4.87(s,br,2H),4.75(t,1H),3.42(t,2H),3.34(t,2H),2.44(m,2H),2.34(m,2H),1.85(d,3H),1.66(m,4H),1.46(s,9H)。

[0324] 步骤7(R)-5-(1-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-((R)-1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)吡啶-2-胺

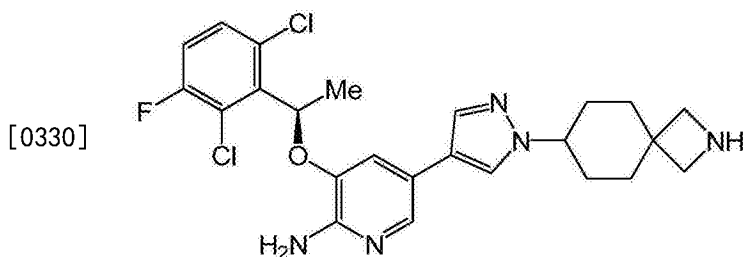


[0326] 将(R)-2-(4-(6-氨基-5-(1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯(105毫克,0.178毫摩尔,1.0当量)溶解在甲酸(6毫升)中。将该溶液在室温下超声处理90分钟(90分钟后超声处理浴的温度达到约40℃)。将溶液冷却至室温,并浓缩,旋转蒸发,得到残余物。将其溶解在EtOAc(20mL)中。加入碳酸钠(2.0M,20毫升)溶液。将混合物在室温下搅拌30分钟。加入水(10毫升)。分层。水相用DCM(3×30mL)萃取。将合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,浓缩,得到浅黄色固体,将其用CombiFlash[12克硅胶柱纯化(MeOH/NH₄OH=10/1)/DCM:0-20%],得到77毫克(收率88%)灰白色泡沫状固体(R)-5-(1-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)-1H-吡啶-4-基)-3-(1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)吡啶-2-胺。

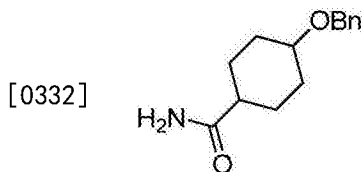
[0327] ¹HNMR(CDCl₃,300MHz):δ7.76(s,1H),7.59(s,1H),7.49(s,1H),7.29(m,1H),7.05(t,1H),6.86(s,1H),6.07(q,1H),4.76(s,2H),4.74(t,1H),2.86(t,2H),2.79(t,2H),2.36(m,5H),1.85(d,3H),1.68(m,4H)。

[0328] 实施例4

[0329] (R)-5-(1-(2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)-1H-吡啶-4-基)-3-((R)-1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)吡啶-2-胺



[0331] 步骤14-(苄氧基)环己烷甲酰胺

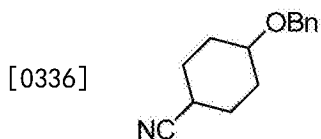


[0333] 在-20至-10℃下,在氮气氛下,向4-(苄氧基)环己烷羧酸(5.4克,23毫摩尔,1.0当量)和三乙胺(4.82毫升,34.57毫摩尔,1.5当量)的DCM(干燥,40毫升)深液中滴加氯甲酸乙酯(3.0毫升,31.1-20和氮气下-10℃之间毫摩尔,1.35当量)。出现白色沉淀。将混合物在约-15℃下搅拌10分钟,向溶液中迅速通入干燥的氨气鼓泡20分钟。混合物在-15℃搅拌30分钟,然后放入冰箱(-20℃)过夜。将烧瓶中的压力释放并升至室温。加入水(100毫升)。分层,将水相用DCM(3×100毫升)萃取。将合并的有机溶液用盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,浓缩,得到5.2克(96.7%)灰白色固体4-(苄氧基)环己烷甲酰胺。

[0334] ¹HNMR(CDCl₃,300MHz):δ7.31(m,5H),5.55(m,2H),4.56(s,2H),3.35(m,1H),2.17

(m, 3H), 1.98(m, 2H), 1.50(2H), 1.33(m, 2H)。

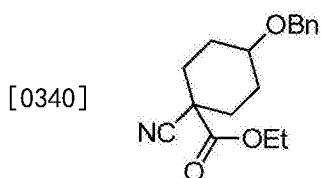
[0335] 步骤24-(苄氧基)环己烷乙腈



[0337] 在室温下,向4-(苄氧基)环己烷中酰胺(2.33克,10毫摩尔,1.0当量)的1HF悬浮溶液(无水,50mL)中滴加三氟乙酸酐(4.16毫升,30毫摩尔,3.0当量)。将所得澄清溶液在室温下搅拌30分钟,然后浓缩,得到残余物。加入水(50毫升)。水相用MTBE(3×50mL)萃取。将合并的有机溶液用盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,浓缩,得到2.1g(收率97%)浅黄色油状物4-(苄氧基)环己烷乙腈。

[0338] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$: δ 7.33(m, 5H), 4.52(s, 2H), 3.48(m, 1H), 2.60(m, 1H), 2.04(m, 4H), 1.65(m, 4H)。

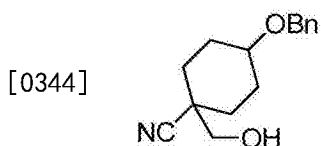
[0339] 步骤34-(苄氧基)-1-氰基环己烷羧酸乙酯



[0341] 在氮气保护下,在-78℃向4-(苄氧基)环己烷乙腈(1.26克,5.85毫摩尔,1.0当量)的THF溶液中(干燥,30mL)滴加LDA溶液(3.95毫升,2.0M庚烷/四氢呋喃/甲苯,1.35当量)。将所得黄色溶液在-78℃搅拌2小时。然后通过注射器逐滴加入氯甲酸乙酯(2.79毫升,29.26毫摩尔,5.0当量)。将溶液在-78℃搅拌并缓慢升至室温搅拌过夜。加水(20毫升),盐酸(1.0N,20毫升)淬灭反应。用EtOAc(3×40毫升)萃取。将合并的有机溶液用盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,然后浓缩,得到浅黄色残余物。加入乙醚(40mL)并搅拌5分钟,过滤除去白色固体。将乙醚溶液浓缩,得到黄色油状物,用CombiFlash(25克硅胶柱,EtOAc/己烷:0-20%)进行纯化,得到565毫克(收率33%)淡黄色油状物4-(苄氧基)-1-氰基环己烷羧酸乙酯。

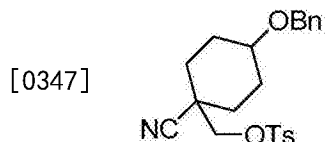
[0342] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$: δ 7.34(m, 5H), 4.57(s, 2H), 4.26(q, 2H), 3.38(m, 1H), 2.14(m, 4H), 1.87(m, 4H), 1.32(t, 3H)。

[0343] 步骤44-(苄氧基)-1-(羟甲基)环己烷乙腈



[0345] 向硼氰化钠(186毫克,4.92毫摩尔,2.5当量)的THF/H₂O(5/0.5毫升)溶液中滴加4-(苄氧基)-1-氰基环己烷羧酸乙酯(565毫克,1.97毫摩尔,1.0当量)的THF(干燥的,3毫升)溶液。将反应混合物在室温下搅拌18小时。将其浓缩,得到白色固体。加水(20毫升)。水相用EtOAc(4×30mL)萃取。将合并的有机溶液用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,然后浓缩,得到565毫克粗制的4-(苄氧基)-1-(羟甲基)环己烷乙腈,为无色粘稠油状物,不纯化,直接进行下一步反应。

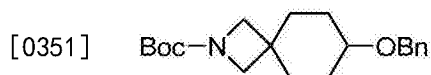
[0346] 步骤5(4-(苄氧基)-1-氰基环己基)甲基-4-甲基苯磺酸酯



[0348] 向4-(苄氧基)-1-(羟基甲基)环己烷乙腈(粗品770毫克,1.0当量)的DCM(7mL)溶液中加入对甲苯磺酰氯(898毫克,1.5当量),三乙胺(1.44毫升,3.3当量)和DMAP(38毫克,0.1当量)。以溶液在室温下搅拌过夜。将其浓缩,得到残余物。加入EtOAc(120毫升)。将有机溶液用饱和NaHCO₃(30mL),水(30mL)和盐酸(1.0N,30毫升),盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,然后浓缩,得到黄色固体,将其通过CombiFlash纯化(24克硅胶柱,EtOAc/己烷:0-30%),得到450毫克(产率36%)白色固体(4-(苄氧基)-1-氰基环己基)甲基-4-甲基苯磺酸酯。

[0349] ¹HNMR(CDCl₃,300MHz):δ7.81(d,2H),7.33(m,7H),4.55(s,2H),3.95(s,2H),3.30(m,1H),2.46(s,3H),2.07(t,4H),1.66(m,2H),1.38(m,2H)。

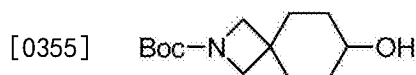
[0350] 步骤67-(苄氧基)-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羧酸叔丁酯



[0352] 在氮气下,在0℃,向(4-(苄氧基)-1-氰基环己基)甲基-4-甲基苯磺酸酯(450毫克,1.126毫摩尔,1.0当量)的THF(干燥,10mL)溶液中分批加入LiAlH₄(51毫克,1.352毫摩尔,1.2当量)。加完后,将反应混合物缓慢升至室温。反应混合物在室温下搅拌4小时,然后用外部冰水浴冷却至约0℃。依次加入水(0.05毫升),NaOH溶液(0.05毫升,15%重量)和水(0.1mL)(小心!)。加完后,将混合物在室温下搅拌10分钟,然后通过硅藻土垫过滤,用THF(40mL)洗脱。将合并的有机相用无水硫酸钠干燥,浓缩,得到浅黄色液体,将其溶解于DCM(10mL)中,一次性加入Boc酸酐(295毫克,1.352毫摩尔,1.2当量)。该溶液在室温下搅拌16小时。将混合物浓缩除去DCM。加入碳酸钠溶液(10mL,2.0M)和饱和NaHCO₃(10mL)溶液。将混合物在室温下搅拌10分钟,然后用EtOAc(3×30mL)萃取。将合并的有机溶液用盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,浓缩,得到浅黄色油状物,将其通过CombiFlash(24克硅胶柱,EtOAc/己烷:0-25%)纯化,得到290毫克(收率77%)无色油状物7-(苄氧基)-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羧酸叔丁酯。

[0353] ¹HNMR(CDCl₃,300MHz):δ7.33(m,5H),4.53(s,2H),3.60(s,2H),3.57(s,2H),3.38(m,1H),1.88(m,4H),1.49(m,4H),1.44(s,9H)。

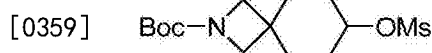
[0354] 步骤77-羟基-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羧酸叔丁酯



[0356] 向7-(苄氧基)-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羧酸叔丁酯(290毫克,0.96毫摩尔,1.0当量)的MeOH(8mL)溶液中加入Pd(OH)₂(43.5毫克,15重量%)。将混合物小心抽真空后再充入氢气。将混合物在氢气气氛下于室温搅拌2小时。混合物通过硅藻土垫过滤,并用MeOH(50mL)洗脱。将合并的甲醇溶液浓缩,得到218毫克(收率94%)浅黄色固体7-羟基-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羧酸叔丁酯。

[0357] ¹HNMR(CDCl₃,300MHz):δ3.20(m,1H),3.61(s,2H),3.57(s,2H),1.86(m,3H),1.51(m,2H),1.44(s,9H),1.35(m,3H)。

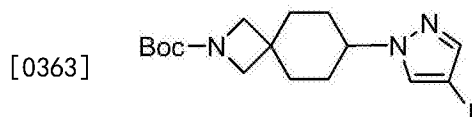
[0358] 步骤87-(甲基磺酰氧基)-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羧酸叔丁酯



[0360] 标题化合物按实施例3的步骤4描述的条件下由7-羟基-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羧酸叔丁酯制备。

[0361] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$: δ 4.75(m, 1H), 3.62(s, 2H), 3.59(s, 2H), 3.01(s, 3H), 1.90(m, 4H), 1.65(m, 4H), 1.44(s, 9H)。

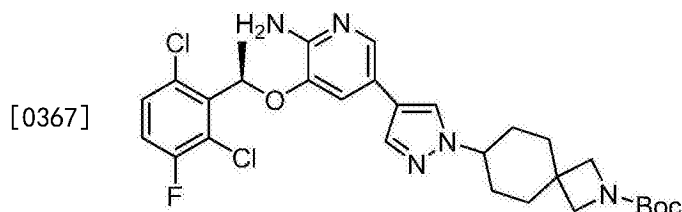
[0362] 步骤97-(4-碘-1H-吡唑-1-基)-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羧酸叔丁酯



[0364] 向4-碘-1H-吡唑和7-(甲基磺酰氧基)-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羧酸叔丁酯(70毫克, 0.219毫摩尔, 1.0当量)和4-碘-1H-吡唑的DMF(1毫升)溶液中加入碳酸铯(79毫克, 0.241毫摩尔, 1.1当量)。将混合物在80℃搅拌3小时。通过旋转蒸发器真空浓缩, 得到残余物, 将其通过CombiFlash纯化(12克硅胶柱, EtOAc/己烷:0-40%), 得到74毫克灰白色固体(产率81%)7-(4-碘-1H-吡唑-1-基)-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羧酸叔丁酯。

[0365] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 7.50(s, 1H), 7.44(s, 1H), 4.08(m, 1H), 3.69(s, 2H), 3.62(s, 2H), 2.07(m, 4H), 1.64(m, 4H), 1.45(s, 9H)。

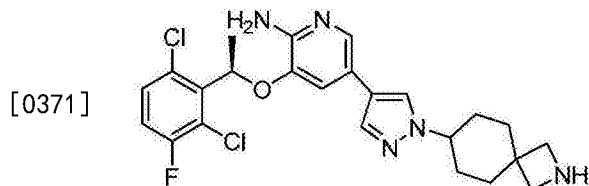
[0366] 步骤107-(4-(6-氨基-5-((R)-1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羧酸叔丁酯



[0368] 标题化合物为的灰白色固体, 在实施例3的步骤6描述的条件下, 由(R)-3-(1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧环戊硼烷-2-基)吡啶-2-胺和7-(4-碘-1H-吡唑-1-基)-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羧酸叔丁酯制备。

[0369] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 7.75(d, 1H), 7.58(d, 1H), 7.46(s, 1H), 7.29(m, 1H), 7.05(m, 1H), 6.87(d, 1H), 6.08(q, 1H), 4.85(s, 2H), 4.83(m, 1H), 3.72(s, 2H), 3.63(s, 2H), 2.09(m, 4H), 1.85(d, 3H), 1.80(m, 2H), 1.64(m, 2H), 1.45(s, 9H)。

[0370] 步骤115-(1-(2-氮杂螺[3.5]壬-7-基)-1H-吡唑-4-基)-3-((R)-1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)吡啶-2-胺



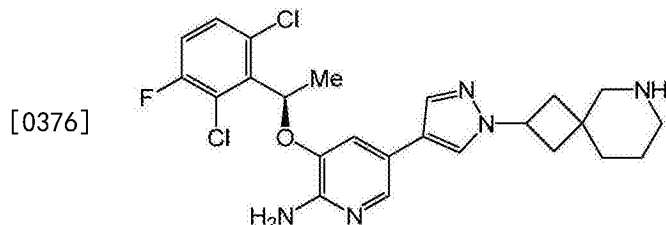
[0372] 标题化全物为灰白色固体, 在实施例3的步骤7中描述的条件下, 由(R)-7-(4-(6-氨基-5-((R)-1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)吡啶-3-基)-1H吡唑-1-基)-2-氮杂螺[3.5]

壬烷-2-羧酸叔丁酯制备。

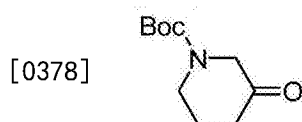
[0373] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 7.75(d, 1H), 7.54(s, 1H), 7.46(s, 1H), 7.30(m, 1H), 7.05(t, 1H), 6.86(d, 1H), 6.07(q, 1H), 4.77(s, 2H), 4.04(m, 1H), 3.18(s, 2H), 3.09(s, 2H), 2.09(m, 4H), 1.85(d, 3H), 1.80(m, 2H), 1.58(m, 2H)。

[0374] LC-MS: 490(M^+H^+) $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}$ 精确质量: 489.15。

[0375] 实施例5((R)-5-(1-(6-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)吡啶-2-胺



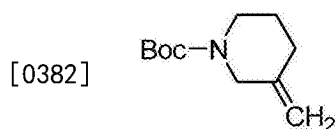
[0377] 步骤13-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯



[0379] 在0℃,向3-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(5克,24.84毫摩尔,1.0当量)的DCM(125毫升)溶液中分批加入戴斯-马丁高碘烷(11.59克,27.33毫摩尔,1.1当量)。该溶液在0℃下搅拌一段时间,并使其缓慢升至室温。该溶液在室温下搅拌18小时。大量白色固体悬浮。过滤除去白色固体,用EtOAc(100mL)洗脱。将合并的有机相用饱和 NaHCO_3 (50mL)溶液洗涤,用无水硫酸钠干燥,浓缩,得到4.28克(产率86%)白色固体3-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯。

[0380] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 4.01(s, 2H), 3.59(t, 2H), 2.47(t, 2H), 1.98(m, 2H), 1.47(s, 9H)。

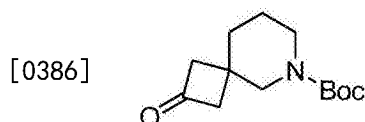
[0381] 步骤23-亚甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯



[0383] 标题化合物在实施例3的步骤1中描述的条件下由3-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯制备。

[0384] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 4.82(s, 1H), 4.75(s, 1H), 3.87(s, 2H), 3.44(t, 2H), 2.26(t, 2H), 1.62(m, 2H), 1.46(s, 9H)。

[0385] 步骤32-氧代-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-羧酸叔丁酯

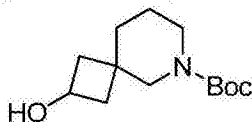


[0387] 标题化合物为油状物,在实施例3的步骤2所述的条件下由3-亚甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯制备。

[0388] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 3.45(s, 2H), 3.41(t, 2H), 2.85(m, 2H), 2.70(m, 2H), 1.76(t, 2H), 1.59(m, 2H), 1.46(s, 9H)。

[0389] 步骤42-羟基-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-羧酸叔丁酯

[0390]

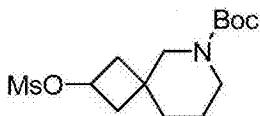


[0391] 标题化合物为油状物,在实施例3的步骤3中所述的条件下,由2-氧代-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-羧酸叔丁酯制备。

[0392] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 4.30(s, br, 1H), 3.30(s, 3H), 3.24(s, 1H), 2.26(m, 1H), 2.15(m, 1H), 1.74(m, 2H), 1.57(m, 4H), 1.46(s, 9H)。

[0393] 步骤52-(甲基磺酰基氧基)-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-羧酸叔丁酯

[0394]

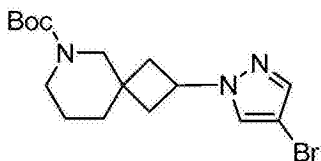


[0395] 标题化合物为油状物,在实施例3的步骤4中描述的条件,由2-羟基-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-羧酸叔丁酯制备。

[0396] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 5.02(m, 1H), 3.31(m, 4H), 3.00(s, 3H), 2.40(m, 1H), 2.29(m, 1H), 2.14(m, 1H), 1.99(m, 1H), 1.60(m, 3H), 1.49(m, 1H), 1.46(s, 9H)。

[0397] 步骤62-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-羧酸叔丁酯

[0398]

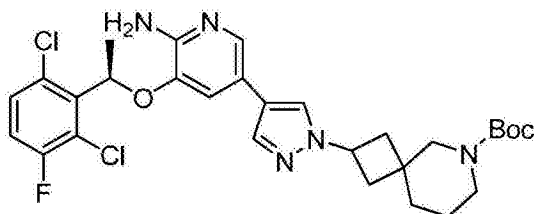


[0399] 向4-溴-1H-吡唑(210毫克, 1.428毫摩尔, 1.2当量)和2-(甲基磺酰基氧基)-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-羧酸叔丁酯(380毫克, 1.19毫摩尔, 1.0当量)的DMF(2.5毫升)溶液中加入碳酸铯(465毫克, 1.428毫摩尔, 1.2当量)。将混合物在80℃搅拌3小时。将其旋转蒸发浓缩,得到残余物,通过CombiFlash(25克硅胶柱, EtOAc/己烷:0-40%)纯化,得到110毫克(收率25%)无色油状物2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-羧酸叔丁酯(顺式和反式异构体)。

[0400] LC-MS: 370($\text{M}^+ + \text{H}^+$), $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{BrN}_3\text{O}_2$ 精确质量: 369.11。

[0401] 步骤7(R)-2-(4-(6-氨基-5-(1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-羧酸叔丁酯

[0402]

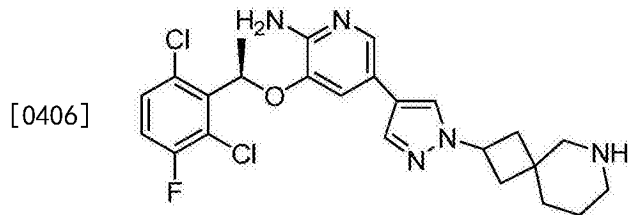


[0403] 标题化合物为浅黄色固体,在实施例3的步骤6中所述的条件下由(R)-3-(1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,1,2-二氧环戊硼烷-2-基)吡啶-2-胺制备。

[0404] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 7.76(d, 1H), 7.55(m, 2H), 7.28(m, 1H), 7.05(t, 1H), 6.88

(m, 1H), 6.08(m, 1H), 4.76(m, 3H), 3.42(s, 2H), 3.35(s, 2H), 2.44-2.26(m, 4H), 1.85(d, 3H), 1.70(m, 2H), 1.57(m, 2H), 1.48, 1.45(s, 9H)。

[0405] 步骤8(R)-5-(1-(6-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)-3-(1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)吡啶-2-胺



[0407] 标题化合物为灰白色固体,在实施例3的步骤7所述的条件下,由(R)-2-(4-(6-氨基-5-(1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-羧酸叔丁酯制备。

[0408] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 7.76(d, 1H), 7.58(m, 1H), 7.48(s, 1H), 7.29(m, 1H), 7.05(t, 1H), 6.86(d, 1H), 6.06(q, 1H), 4.79(s, br, 2H), 4.70(m, 1H), 2.85(m, 2H), 2.79(m, 2H), 2.49-2.24(m, 4H), 1.85(d, 3H), 1.69(m, 2H), 1.55(m, 2H)。

[0409] LC-MS: 490($\text{M}^+ + \text{H}^+$)。 $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{O}$ 精确质量: 489.15。

[0410] 生物化学评价

[0411] 式I化合物的抑制活性在美国宾夕法尼亚州马尔文市OGV大道的反应生物学公司(Reaction Biology Corporation, One Great Valley Parkway, Malvern, PA, USA)检测。人ALK和cMet酶被使用,底物为一个肽底物,聚[Glu:Tyr](4:1)的浓度为0.2mg/ml。ATP的测试浓度为10 μM ,星形孢菌素作为标准物,对于ALK和cMet, IC_{50} 分别为2.3nM,和75nM。

[0412] 抑制活性

[0413]

化合物	IC_{50} , nM	
	ALK	cMet
实施例 2	2.21	6.32
实施例 3	1.20	8.9
实施例 4	4.31	4.80
实施例 5	1.92	2.09

[0414] 对ALK突变体的活性(IC_{50})

[0415]

化合物	ALK酶抑制 IC_{50} , nM				
	野生型	C1156Y	F1174L	L1196M	R1275Q
实施例 3	1.2	<1.2	1.4	1.8	1.5
克唑替尼	2.1 nM	<1.2 nM	2.7 nM	7.4 nM	2.9 nM

[0416] 虽然优选的实施例已在上面描述并在附图中示出,很明显,对本领域技术人员而言,可以进行改变,而不脱离本发明。这样的改变被认为是包含在本发明范围内的可能的改变。