



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101759683 B

(45) 授权公告日 2011. 12. 28

(21) 申请号 200810176591. 2

A61P 35/00 (2006. 01)

(22) 申请日 2008. 12. 25

A61P 29/00 (2006. 01)

(73) 专利权人 哈尔滨誉衡药业股份有限公司

A61P 37/00 (2006. 01)

地址 150025 黑龙江省哈尔滨市利民经济技术
开发区北京路 29 号

A61P 3/00 (2006. 01)

专利权人 北京美迪康信医药科技有限公司

A61P 25/00 (2006. 01)

(72) 发明人 杨旭清

(56) 对比文件

WO 2005113494 A2, 2005. 12. 01,

CN 1944398 A, 2007. 04. 11,

(74) 专利代理机构 北京瑞恒信达知识产权代理
事务所 (普通合伙) 11382

审查员 黄明辉

代理人 曹津燕

(51) Int. Cl.

C07D 401/04 (2006. 01)

C07D 401/14 (2006. 01)

A61K 31/506 (2006. 01)

权利要求书 2 页 说明书 30 页

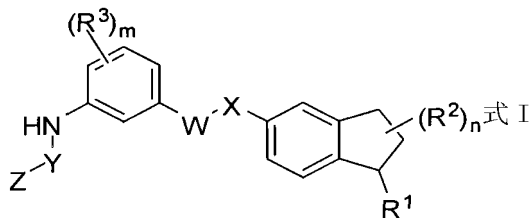
(54) 发明名称

二氢化茛酰胺化合物制备方法、包含其的药物组合物、及其作为蛋白激酶抑制剂的应用

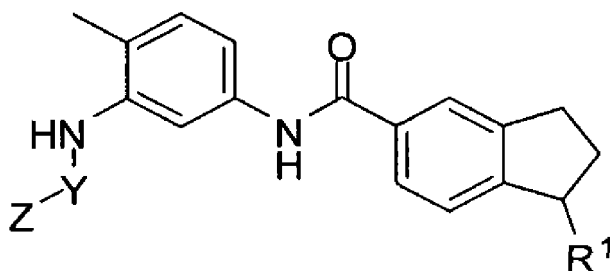
(57) 摘要

本发明涉及通式 I 所示的一类新的二氢化茛酰胺化合物, 或此类化合物药学上可接受的盐或其前药, 作为蛋白激酶的抑制剂。本发明还提供了这类化合物的制备方法, 以及含有它们的药物组合物, 和它们作为蛋白激酶的抑制剂防止或治疗与蛋白激酶活性异常相关的疾病, 特别是与 Abl, Bcr-Abl, c-Kit 和 PDGFR 蛋白激酶活性异常相关的疾病的方法, 以及它们在制备用于防止或治疗与蛋白激酶活性异常相关的疾病, 特别是与 Abl, Bcr-Abl, c-Kit 和 PDGFR 蛋白激酶活性异常相关的疾病的药物中的应用。

CN 101759683 B



1. 一种由下面通式 II 表示的化合物：



式 II

或药学上可接受的盐，其中：

R^1 是一个哌嗪或吡咯烷，可选地被 1 个 R^{1a} 取代；

R^{1a} 是氢原子，卤素，氰基， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 羟烷基， C_{1-6} 卤代烷基， C_{1-6} 氰代烷基， OR^a ， SR^a ， NR^bR^c ， $NR^bC(O)R^d$ ， $NR^bS(O)_2R^d$ ， $C(O)NR^bR^c$ ， $C(O)R^d$ ， $S(O)_2R^d$ ， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基，其中 R^a ， R^b ， R^c 和 R^d 独立地选自于氢原子或 C_{1-6} 烷基；

Y 为嘧啶基；

Z 为吡啶基或嘧啶基。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或药学上可接受的盐，其中所述化合物选自于：

1-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-(4-甲基-3-[(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基)-2,3-二氢化茛-5-酰胺；

4-{5-[(4-甲基-3-[(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基)氨基]羰基}-2,3-二氢-1-氢-茛-1-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯；

N-(4-甲基-3-[(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基)-1-哌嗪-1-基-2,3-二氢化茛-5-酰胺；

1-(4-乙基哌嗪-1-基)-N-(4-甲基-3-[(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基)-2,3-二氢化茛-5-酰胺；

1-(4-异丙烷基哌嗪-1-基)-N-(4-甲基-3-[(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基)-2,3-二氢化茛-5-酰胺；

1-[4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基]-N-(4-甲基-3-[(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基)-2,3-二氢化茛-5-酰胺；

1-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-N-(4-甲基-3-[(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基)-2,3-二氢化茛-5-酰胺；

N-[3-(4,5'-二嘧啶-2-基氨基)-4-甲基苯基]-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢化茛-5-酰胺；

1-[(3S)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基]-N-(4-甲基-3-[(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基)-2,3-二氢化茛-5-酰胺；

1-[(3R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基]-N-(4-甲基-3-[(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基)-2,3-二氢化茛-5-酰胺；

(1S)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-(4-甲基-3-[(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基)-2,3-二氢化茛-5-酰胺；

(1R)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-(4-甲基-3-[(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基)-2,3-二氢化茛-5-酰胺;

(1S)-N-[3-(4,5'-二嘧啶-2-基氨基)-4-甲基苯基]-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢化茛-5-酰胺;

(1R)-N-[3-(4,5'-二嘧啶-2-基氨基)-4-甲基苯基]-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢化茛-5-酰胺;

(1S)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-(4-甲基-3-[(4-吡啶-4-基嘧啶-2-基)氨基]苯基)-2,3-二氢化茛-5-酰胺。

3. 一种药物组合物,包括权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种药学上可接受的载体。

4. 权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备调节蛋白激酶活性的药物中的应用。

5. 根据权利要求4所述的应用,其中所述蛋白激酶选自Abl, Bcr-Abl, c-Kif, 和PDGFR。

6. 根据权利要求5所述的应用,其中所述蛋白激酶是突变的激酶,选自突变的Abl激酶和Bcr-Abl激酶。

7. 根据权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗疾病或失调的药物中的应用,其中所述疾病或失调是与蛋白激酶活性相关的或与细胞增殖异常相关的。

8. 根据权利要求7所述的应用,其中所述与蛋白激酶相关的疾病或失调选自癌症,炎症,自身免疫性疾病,代谢性疾病,感染,中枢神经系统疾病和心血管疾病。

9. 根据权利要求7所述的应用,其中所述疾病或失调是与细胞增殖异常相关的,为各种癌症。

10. 根据权利要求7所述的应用,其中所述疾病或失调选自白血病,骨髓增生性疾病,血液病,胃肠道间质瘤,结肠癌,乳腺癌,胃癌,卵巢癌,宫颈癌,肺癌,肾癌,前列腺癌,膀胱癌,胰腺癌,神经胶质细胞瘤,肥大细胞肿瘤,脑瘤,生殖细胞肿瘤,黑色素瘤,恶瘤,肉瘤。

11. 根据权利要求10所述的应用,其中所述肉瘤包括隆突性皮肤纤维肉瘤。

12. 根据权利要求7所述的应用,其中所述疾病或失调选自自身免疫性疾病和炎症性疾病。

13. 根据权利要求7所述的应用,其中所述疾病或失调选自皮肤炎症,类风湿关节炎,过敏性鼻炎,哮喘,强直性脊柱炎,牛皮癣,和克罗恩病。

14. 根据权利要求7所述的应用,其中所述疾病或失调选自血管疾病和纤维化的疾病。

15. 根据权利要求7所述的应用,其中所述疾病或失调选自动脉粥样硬化,血管狭窄,肺动脉高压,视网膜疾病,肺间质纤维化,肝硬化,硬皮病,肾小球硬化,和心肌纤维化。

二氢化茛酰胺化合物制备方法、包含其的药物组合物、及其作为蛋白激酶抑制剂的应用

技术领域

[0001] 本发明涉及一类新的二氢化茛酰胺化合物,或此类化合物药学上可接受的盐,它们的制备方法,以及含有它们的药物组合物,和它们在制备用于防止或治疗与蛋白激酶活性异常相关的疾病,特别是与 Abl, Bcr-Abl, c-Kit 和 PDGFR 蛋白激酶活性异常相关的疾病的药物中应用,以及它们用于防止或治疗与蛋白激酶活性异常相关的疾病,特别是与 Abl, Bcr-Abl, c-Kit 和 PDGFR 蛋白激酶活性异常相关的疾病的方法。

背景技术

[0002] 蛋白激酶是将三磷酸腺苷的磷酸转移到蛋白质上特定的丝氨酸、苏氨酸或酪氨酸残基上的酶。蛋白质的磷酸化导致信号传导途径的激活,对各种各样的生物过程起了关键的作用,包括细胞生长、代谢、分化和死亡。由不正常或不适当的蛋白激酶活性引起的异常信号已知与很多疾病相关,包括癌症、炎症、自身免疫性疾病、代谢性疾病、感染、中枢神经系统疾病和心血管疾病等。因此,蛋白激酶是药物开发很有吸引力的靶标 (Cohen, Nat. Rev. Drug Discovery 2002, 1, 309)。

[0003] 分别位于第 9 号和第 22 号染色体的 *abl* 和 *bcr* 基因是正常的基因,其功能仍不清楚。这两个基因相互易位产生了两个融合基因:位于 22q- 染色体上的 *bcr-abl* 基因和位于 9q+ 染色体上 *abl-bcr* 基因。*bcr-abl* 基因是费城染色体,它表达 210kD 的蛋白质 (p210Bcr-Abl)。Bcr-Abl 蛋白质的 Abl 部分含有 Abl 的酪氨酸激酶,它在原型的 c-Abl 中是受严密调节的,但在 Bcr-Abl 融合蛋白质中被连续地激活,从而导致细胞生长的失控。Bcr-Abl 存在于 95% 慢性髓性白血病 (CML) 的患者中,以及 10-25% 急性淋巴细胞白血病 (ALL) 的患者中。伊马替尼 (Imatinib) (Gleevec) 是一种 Bcr-Abl 酪氨酸激酶的抑制剂,并已临床证明是一种治疗 CML (chronic myelogenous leukemia, 慢性髓细胞性白血病) 的有效制剂 (Druker et al. N. Engl. J. Med. 2006, 355, 2408)。然而,尽管持续伊马替尼 (Imatinib) 治疗,一些 CML 患者在晚期或爆炸危机阶段会复发,原因是产生对药物的抗药性。抗药性的分子基础是 Bcr-Abl 的激酶结构区域出现对 Imatinib 抗性的变体。到目前为止,已有 22 种以上的突变体报道过,最常见的是 G250E, E255V, T315I, F317L 和 M351T 等 (Nardi, et al. Curr. Opin. Hematol. 2004, 11, 35)。

[0004] c-Kit 是具有酪氨酸激酶活性的一种生长因子受体,是原癌基因 *c-kit* 产生的。一旦与干细胞因子 (SCF) 结合,它就被激活。c-kit 突变引起 c-Kit 酪氨酸激酶功能的连续激活,造成独立于配体的酪氨酸激酶活性,c-Kit 自身磷酸化,以及细胞增殖失控。c-Kit 在大多数胃肠道间质瘤 (GIST) 有过度表达。胃肠道间质瘤是一组间质肿瘤,由消化道组织细胞的前体产生的。他们主要发生在中年和老年人。约 70% 的肿瘤发现在胃中,20-30% 发现在小肠中,小于 10% 发现在食道、结肠、和直肠中。众所周知,胃肠道间质瘤对癌症化疗不起作用,但可以用伊马替尼 (imatinib) 抑制 c-Kit 而得到有效地治疗,这表明了 c-Kit 在这些疾病的发病机制中的关键作用 (Joensuu et al. N. Engl. J. Med. 2001, 344, 1052)。

c-Kit 还在其他各种人类癌症中有过量表达,包括肥大细胞肿瘤,神经母细胞瘤,生殖细胞肿瘤,黑色素瘤,小细胞肺癌,乳腺癌,卵巢癌和急性髓系白血病(参见 Edling et al. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2007, 39, 1995; Lennartsson et al. *Curr. Cancer Drug Targets*, 2006, 6, 65)。

[0005] 除了癌症方面的作用外, SCF/c-Kit 还与自体免疫性和炎症性疾病有关。SCF 在气道由各种结构性和炎性细胞所表达。SCF 与 c-Kit 的结合导致多种途径的激活,包括磷脂酰肌醇-3 (PI3) 激酶、磷脂酶 C (PLC)- γ 、Src 蛋白激酶、Janus 激酶 (JAK)/ 信号转导和转录激活因子 (STAT) 和丝裂原活化蛋白 (MAP) 的蛋白激酶途径。对 SCF/c-Kit 途径的抑制可显著减少组胺水平,减少肥大细胞和嗜酸性粒细胞的渗入,减少白细胞 (IL)-4 的产生和气道的高反应性。因此, SCF/c-Kit 是一个潜在的治疗目标,可以控制肥大细胞和嗜酸性粒细胞的数目,控制自体免疫性和炎症性疾病的激活。这些疾病包括皮肤炎症,类风湿关节炎,过敏性鼻炎,哮喘,强直性脊柱炎,牛皮癣,和克罗恩病(参见 Reber et al. *Eur. J. Pharmacol.* 2006, 533, 327; Paniagua et al. *Nat. Clin. Prac. Rheum.* 2007, 3, 190)。

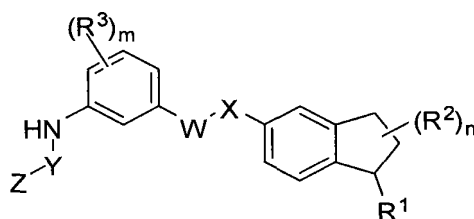
[0006] 血小板衍生生长因子受体 (PDGFR), 如 PDGFR- α 和 PDGFR- β 是跨膜酪氨酸激酶受体。其配体由两个 A 链形成 (PDGF-A), 或两个 B 链形成 (PDGF-B), 或一个 A 链和一个 B 链的异形二聚物形成 (PDGF-AB)。一旦与配体结合, 血小板衍生生长因子受体形成二聚, 其酪氨酸激酶被激活, 向下游区发出信号。对 PDGFs 和 PDGFRs 在动物里的研究揭示出 PDGFR- α 信号在原肠胚化和头颅和心脏神经嵴, 性腺, 肺, 肠, 皮肤, 中枢神经系统和骨骼的发展的作用。同样, PDGFR- β 信号在血管的形成和早期造血功能的作用也已经揭示出来了。血小板衍生生长因子信号与一系列疾病有牵连。生长因子信号通路的自分泌激活与某些脑胶质瘤, 骨髓增生性疾病, 肿瘤, 多发性骨髓瘤和肉瘤包括隆突性皮肤纤维肉瘤有关。旁分泌生长因子信号常见于上皮癌, 在那里它引发基质的吸入, 并且可能参与上皮细胞间质转型, 从而影响肿瘤的生长、血管生成、侵袭和转移。血小板衍生生长因子驱动血管疾病的器质病变反应, 如动脉粥样硬化、动脉狭窄、肺动脉高压、和视网膜疾病、以及肝纤维化的疾病, 包括肺间质纤维化、肝硬化、硬皮病、肾小球硬化、和心肌纤维化(参见 Andrae et al. *Gene Dev.* 2008, 22, 1276; Paniagua et al. *Nat. Clin. Prac. Rheum.* 2007, 3, 190)。

[0007] 本发明提供了一类新的二氢化茛酰胺衍生物, 能够抑制蛋白激酶的活性, 特别是一个或多个刚才所描述的蛋白激酶。因此, 这些化合物将有助于预防或治疗与蛋白激酶活性异常或失控相关的疾病, 特别是涉及 Abl, Bcr-Abl, c-Kit 和 PDGFR 蛋白激酶活性异常的疾病。

发明内容

[0008] 本发明提供通式 I 化合物:

[0009]



[0010] 式 I

[0011] 或药学上可接受的盐或其前药,其中:

[0012] R^1 是一个饱和环状氨基,可选地被 1, 2, 3, 或 4 个 R^{1a} 取代;

[0013] R^{1a} 是氢原子, 卤素, 氰基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 氰代烷基, OR^a , SR^a , NR^bR^c , $NR^bC(O)R^d$, $NR^bS(O)_2R^d$, $C(O)NR^bR^c$, $C(O)R^d$, $S(O)_2R^d$, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, 芳基, 杂芳基, 环烷基, 或杂环烷基, 其中所述的 C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, 芳基, 杂芳基, 环烷基, 和杂环烷基可以可选地被 1, 2, 或 3 个独立选自于氰基, 卤素, OR^a , SR^a , NR^bR^c , $NR^b(CO)R^d$, $NR^bS(O)_2R^d$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)_2NR^bR^c$, $C(O)R^d$, $S(O)_2R^d$, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 氰代烷基, 芳基, 杂芳基, 环烷基, 和杂环烷基的基团所取代。或者两个 R^{1a} 基团和同它们连接的原子可以一起形成一个 3, 4, 5, 6 或 7 元环的环烷基或杂环烷基, 并可选地被 1, 2, 或 3 个独立选自于氰基, 卤素, OR^a , SR^a , NR^bR^c , $NR^b(CO)R^d$, $NR^bS(O)_2R^d$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)_2NR^bR^c$, $C(O)R^d$, $S(O)_2R^d$, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, 芳基, 杂芳基, 环烷基, 和杂环烷基的基团所取代;

[0014] R^2 是氢原子, 卤素, 氰基, OR^a , SR^a , NR^bR^c , C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基。或者两个 R^2 基团与和它们连接的原子可以一起形成 3, 4, 5, 6, 或 7 元环的环烷基或杂环烷基, 并可选地被 1, 2, 或 3 个独立选自于氰基, 卤素, OR^a , SR^a , NR^bR^c , $NR^b(CO)R^d$, $NR^bS(O)_2R^d$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)_2NR^bR^c$, $C(O)R^d$, $S(O)_2R^d$, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, 和 C_{2-6} 炔基的基团所取代;

[0015] R^3 是氢原子, 卤素, 氰基, OR^a , SR^a , NR^bR^c , C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, 环烷基, 或杂环烷基。或者两个 R^3 基团与和它们连接的原子可以一起形成一个 5, 6, 或 7 元环的环烷基或杂环烷基, 并可选地被 1, 2, 或 3 个独立选自于卤素, 氰基, OR^a , SR^a , NR^bR^c , C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, 和 C_{2-6} 炔基的基团所取代;

[0016] W-X 是一个酰胺键;

[0017] Y 是一个杂芳基, 可选地被 1, 2, 或 3 个 R^4 所取代;

[0018] Z 是一个杂环烷基, 或杂芳基, 可选地被 1, 2, 或 3 个 R^5 所取代;

[0019] R^4 和 R^5 独立地选自于卤素, 氰基, OR^a , SR^a , NR^bR^c , C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, $NR^b(CO)R^d$, $C(O)NR^bR^c$, $NR^bS(O)_2R^d$, $S(O)_2NR^bR^c$, $C(O)R^d$, $S(O)_2R^d$, 环烷基, 杂环烷基, 芳基, 和杂芳基。或者两个 R^4 基团或两个 R^5 基团各自与同它们连接的原子可以一起形成一个 5, 6, 或 7 元环的环烷基或杂环烷基, 并可选地被 1, 2, 或 3 个独立选自于卤素, 氰基, OR^a , SR^a , NR^bR^c , C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, 和 C_{2-6} 炔基的基团所取代;

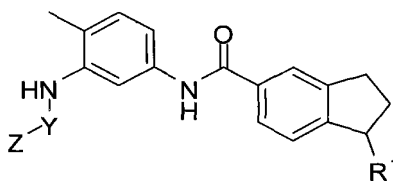
[0020] R^a , R^b , R^c , 和 R^d 独立地选自于氢原子, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, 环烷基, 杂环烷基, 芳基, 和杂芳基。或者 R^b 和 R^c 与同它们连接的氮原子可以一起形成 4, 5, 6, 或 7 元环的杂环烷基, 并可选地被 1, 2, 或 3 个独立选自于卤素, 氰基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, 和 C_{2-6} 炔基, 环烷基, 杂环烷基, 芳基, 和杂芳基的基团所取代;

[0021] n 是一个从 0 到 4 的整数;

[0022] m 是一个从 0 到 2 的整数。

[0023] 在本发明通式 I 的化合物和盐或其前药中,优选的是通式 II 化合物:

[0024]



[0025] 式 II

[0026] 或药学上可接受的盐或其前药,其中:

[0027] R^1 是一个饱和环状氨基,选自于哌啶基,哌嗪基,吡咯烷基,氮杂环丁烷基,和吗啉基,每个基团可选地被 1, 2, 3, 或 4 个 R^{1a} 取代;

[0028] R^{1a} 是氢原子,卤素,氰基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 氰代烷基, OR^a , SR^a , NR^bR^c , $NR^bC(O)R^d$, $NR^bS(O)_2R^d$, $C(O)NR^bR^c$, $C(O)R^d$, $S(O)_2R^d$, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基,芳基,杂芳基,环烷基,或杂环烷基,其中所述的 C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基,芳基,杂芳基,环烷基,和杂环烷基可以可选地被 1, 2, 或 3 个独立选自于氰基,卤素, OR^a , SR^a , NR^bR^c , $NR^b(CO)R^d$, $NR^bS(O)_2R^d$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)_2NR^bR^c$, $C(O)R^d$, $S(O)_2R^d$, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 氰代烷基,芳基,杂芳基,环烷基,和杂环烷基的基团所取代。或者两个 R^{1a} 基团和同它们连接的原子可以形成一个 3, 4, 5, 6 或 7 元环的环烷基或杂环烷基,并可选地被 1, 2, 或 3 个独立选自于氰基,卤素, OR^a , SR^a , NR^bR^c , $NR^b(CO)R^d$, $NR^bS(O)_2R^d$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)_2NR^bR^c$, $C(O)R^d$, $S(O)_2R^d$, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基,芳基,杂芳基,环烷基,和杂环烷基的基团所取代;

[0029] Y 选自于吡啶基,嘧啶基,哒嗪基,吡嗪基,三嗪基,噻唑基,异噻唑基,咪唑基,噁唑基,异噁唑基,三唑基,或吡唑基,并可选地被 1, 2, 或 3 个 R^4 所取代;

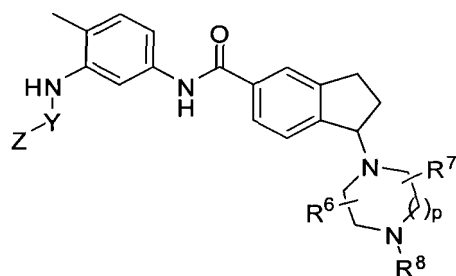
[0030] Z 选自于吡啶基,嘧啶基,哒嗪基,吡嗪基,三嗪基,噻唑基,异噻唑基,咪唑基,噁唑基,异噁唑基,三唑基,吡唑基,氮噁唑基,吡咯并吡啶基,吡咯并嘧啶基,吡唑并吡啶基,吡唑并嘧啶基,喹啉基,异喹啉基,喹唑啉基,哌嗪基,或吗啉基,并可选地被 1, 2, 或 3 个 R^5 所取代;

[0031] R^4 和 R^5 独立地选自于卤素,氰基, OR^a , SR^a , NR^bR^c , C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, $NR^b(CO)R^d$, $C(O)NR^bR^c$, $NR^bS(O)_2R^d$, $S(O)_2NR^bR^c$, $C(O)R^d$, $S(O)_2R^d$, 环烷基,杂环烷基,芳基,和杂芳基。或者两个 R^4 基团或两个 R^5 基团各自与同它们连接的原子可以一起形成一个 5, 6, 或 7 元环的环烷基或杂环烷基,并可选地被 1, 2, 或 3 个独立选自于卤素,氰基, OR^a , SR^a , NR^bR^c , C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基,和 C_{2-6} 炔基的基团所取代;

[0032] R^a , R^b , R^c , 和 R^d 独立地选自于氢原子, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基,环烷基,杂环烷基,芳基,和杂芳基。或者 R^b 和 R^c 与同它们连接的氮原子可以一起形成 4, 5, 6, 或 7 元环的杂环烷基,并可选地被 1, 2, 或 3 个独立选自于卤素,氰基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基,和 C_{2-6} 炔基,环烷基,杂环烷基,芳基,和杂芳基的基团所取代;

[0033] 在本发明通式 I 的化合物和盐或其前药中,更优选之一是通式 IIa 化合物:

[0034]



[0035] 式 IIa

[0036] 或药学上可接受的盐或其前药,其中:

[0037] R^6 和 R^7 独立地选自于氢原子, 氰基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基。或者 R^6 和 R^7 与同它们连接的原子可以一起形成一个 5, 6, 或 7 元环的碳环或杂环, 并可选地被 1, 2, 或 3 个独立选自于卤素, 氰基, OR^a , SR^a , NR^bR^c , C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, 和 C_{2-6} 炔基的基团所取代;

[0038] R^8 是氢原子, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 氰代烷基, $C(O)NR^bR^c$, $C(O)R^d$, $S(O)_2R^d$, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, 芳基, 杂芳基, 环烷基, 和杂环烷基。其中所述的 C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, 芳基, 杂芳基, 环烷基, 和杂环烷基可以可选地被 1, 2, 或 3 个独立选自于卤素, 氰基, OR^a , SR^a , NR^bR^c 的基团所取代;

[0039] Y 选自于吡啶基, 嘧啶基, 哒嗪基, 吡嗪基, 三嗪基, 噻唑基, 异噻唑基, 咪唑基, 噁唑基, 异噁唑基, 三唑基, 或吡唑基, 并可选地被 1, 2, 或 3 个 R^4 所取代;

[0040] Z 选自于吡啶基, 嘧啶基, 哒嗪基, 吡嗪基, 三嗪基, 噻唑基, 异噻唑基, 咪唑基, 噁唑基, 异噁唑基, 三唑基, 吡唑基, 氮噁唑基, 吡咯并吡啶基, 吡咯并嘧啶基, 吡唑并吡啶基, 吡唑并嘧啶基, 喹啉基, 异喹啉基, 喹唑啉基, 哌嗪基, 或吗啉基, 并可选地被 1, 2, 或 3 个 R^5 所取代;

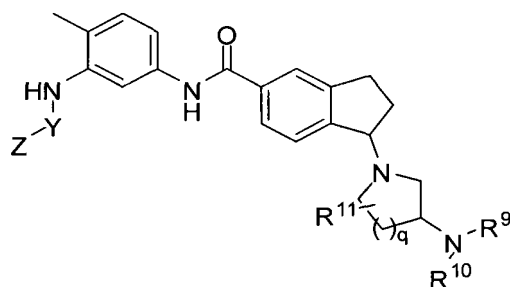
[0041] R^4 和 R^5 独立地选自于卤素, 氰基, OR^a , SR^a , NR^bR^c , C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, $NR^b(CO)R^d$, $C(O)NR^bR^c$, $NR^bS(O)_2R^d$, $S(O)_2NR^bR^c$, $C(O)R^d$, $S(O)_2R^d$, 环烷基, 杂环烷基, 芳基, 和杂芳基。或者两个 R^4 基团或两个 R^5 基团各自与同它们连接的原子可以一起形成一个 5, 6, 或 7 元环的环烷基或杂环烷基, 并可选地被 1, 2, 或 3 个独立选自于卤素, 氰基, OR^a , SR^a , NR^bR^c , C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, 和 C_{2-6} 炔基的基团所取代;

[0042] R^a , R^b , R^c , 和 R^d 独立地选自于氢原子, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, 环烷基, 杂环烷基, 芳基, 和杂芳基。或者 R^b 和 R^c 与同它们连接的氮原子可以一起形成 4, 5, 6, 或 7 元环的杂环烷基, 并可选地被 1, 2, 或 3 个独立选自于卤素, 氰基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, 和 C_{2-6} 炔基, 环烷基, 杂环烷基, 芳基, 和杂芳基的基团所取代;

[0043] p 是一个从 1 到 2 的整数。

[0044] 在本发明通式 I 的化合物和盐或其前药中, 另一更优选的是通式 IIb 化合物:

[0045]



[0046] 式 IIb

[0047] 或药学上可接受的盐或其前药,其中:

[0048] R^9 和 R^{10} 独立地选自于氢原子, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 氰代烷基, $C(O)NR^bR^c$, $C(O)R^d$, $S(O)_2R^d$, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, 芳基, 杂芳基, 环烷基, 和杂环烷基。其中所述的 C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, 芳基, 杂芳基, 环烷基, 和杂环烷基可以可选地被 1, 2, 或 3 个独立选自于卤素, 氰基, OR^a , SR^a , NR^bR^c 的基团所取代; 或者 R^9 和 R^{10} 与同它们连接的原子可以一起形成一个 5, 6, 或 7 元环的环烷基或杂环烷基, 并可选地被 1, 2, 或 3 个独立选自于卤素, 氰基, OR^a , SR^a , NR^bR^c , C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, 和 C_{2-6} 炔基, 芳基, 杂芳基, 环烷基, 和杂环烷基的基团所取代;

[0049] R^{11} 是氢原子, 卤素, 氰基, OR^a , SR^a , NR^bR^c , C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基;

[0050] Y 选自于吡啶基, 嘧啶基, 哒嗪基, 吡嗪基, 三嗪基, 噻唑基, 异噻唑基, 咪唑基, 噁唑基, 异噁唑基, 三唑基, 或吡唑基, 并可选地被 1, 2, 或 3 个 R^4 所取代;

[0051] Z 选自于吡啶基, 嘧啶基, 哒嗪基, 吡嗪基, 三嗪基, 噻唑基, 异噻唑基, 咪唑基, 噁唑基, 异噁唑基, 三唑基, 吡唑基, 氮噁唑基, 吡咯并吡啶基, 吡咯并嘧啶基, 吡唑并吡啶基, 吡唑并嘧啶基, 喹啉基, 异喹啉基, 喹唑啉基, 哌嗪基, 或吗啉基, 并可选地被 1, 2, 或 3 个 R^5 所取代;

[0052] R^4 和 R^5 独立地选自于卤素, 氰基, OR^a , SR^a , NR^bR^c , C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, $NR^b(CO)R^d$, $C(O)NR^bR^c$, $NR^bS(O)_2R^d$, $S(O)_2NR^bR^c$, $C(O)R^d$, $S(O)_2R^d$, 环烷基, 杂环烷基, 芳基, 和杂芳基。或者两个 R^4 基团或两个 R^5 基团各自与同它们连接的原子可以一起形成一个 5, 6, 或 7 元环的环烷基或杂环烷基, 并可选地被 1, 2, 或 3 个独立选自于卤素, 氰基, OR^a , SR^a , NR^bR^c , C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, 和 C_{2-6} 炔基的基团所取代;

[0053] R^a , R^b , R^c , 和 R^d 独立地选自于氢原子, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, 环烷基, 杂环烷基, 芳基, 和杂芳基。而且 R^b 和 R^c 与同它们连接的氮原子可以形成 4, 5, 6, 或 7 元环的杂环烷基, 并可选地被 1, 2, 或 3 个独立选自于卤素, 氰基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, 和 C_{2-6} 炔基, 环烷基, 杂环烷基, 芳基, 和杂芳基的基团所取代;

[0054] q 是一个从 0 到 3 的整数。

[0055] 本发明的另一方面, 提供一种调节蛋白激酶活性的方法, 其中包括将所述蛋白激酶与上述的化合物或其药学上可接受的盐或其前药接触。

[0056] 优选地, 所述蛋白激酶选自 Abl, Bcr-Abl, c-Kit, 和 PDGFR。更优选地, 所述蛋白激酶

酶是突变的激酶,选自突变的 Abl 激酶和 Bcr-Abl 激酶。

[0057] 本发明的又一方面,提供上述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗疾病或失调的药物中的应用,其中所述疾病或失调是与蛋白激酶活性相关的或与细胞增殖异常相关的。

[0058] 本发明的再一方面,提供一种治疗病人疾病或失调的方法,其中所述疾病或失调是与激酶活性相关的,包括向病人给予有效剂量的上述的化合物或其药学上可接受的盐或其前药。

具体实施方式

[0059] 下面将详细描述本发明的示例性实施方案。然而,这些实施方案仅为说明目的,并不旨在限制本发明的范围。

[0060] 如本文所使用的,如果为提供具体的限定,本发明的术语具有下述含义。

[0061] “卤素”包括氟,氯,溴和碘。

[0062] “烷基”是指直链或支链的饱和烃基团,如 C₁₋₂₀ 烷基,优选地为 C₁₋₆ 的烷基,尤其是例如甲基 (Me),乙基 (Et),丙基 (例如,正丙基和异丙基),丁基 (例如,正丁基,异丁基,叔丁基),戊基 (例如,正戊基,异戊基,新戊基),正己基等。其中,在下述的各取代烷基或烷基取代的基团中,烷基定义同上。

[0063] “羟烷基”是指羟基取代的烷基。

[0064] “卤烷基”是指一个或多个卤素取代的烷基,例如 CH₂F, CHF₂, CF₃, C₂F₅, CCl₃ 等。

[0065] “氰烷基”或“氰代烷基”是指氰基取代的烷基。

[0066] “烯基”是指具有一个或多个碳碳双键的烷基,例如乙烯基,丙烯基,1,3-丁二烯基,顺丁烯基,反丁烯基等。

[0067] “炔基”是指具有一个或多个碳碳三键的烷基,例如乙炔基,丙炔基等。

[0068] “环烷基”是指非芳香族的碳环,包括环烷基、环烯基、和环炔基。环烷基可以包括单环或多环 (例如,有 2、3 或 4 个稠合环) 的环体系,包括螺环。环烷基可以具有 3 至 20 碳原子,并可以具有 0、1、2 或 3 个双键和 / 或 0、1、或 2 个三键。环烷基还包括具有一个或多个芳香环稠合 (即有一个共同的键) 的环,例如,苯并衍生物取代的戊烷、戊烯、己烷等。有一个或多个芳香环稠合的环烷基可以通过芳香环或非芳香环的部分与其它基团相连接。环烷基的例子包括环丙基,环丁基,环戊基,环己基,环庚基,环戊烯基,环己烯基,环己二烯基,环庚三烯基,金刚烷基等。

[0069] “杂环烷基”是指非芳香杂环,其中一个或多个成环的原子是杂原子,如氧、氮、或 S 原子。杂环烷基可以包括单环或多环 (例如,有 2、3 或 4 个稠合环) 的环体系,包括螺环。优先的杂环烷基的例子包括但不限于,氮丙啶、氮杂环丁烷、四氢呋喃、四氢噻吩、吡咯烷、噁唑烷、噻唑烷、咪唑烷、异噁唑烷、异噻唑烷、吡唑烷、吗啉、硫代吗啉、哌嗪、哌啶基等。杂环烷基还包括具有一个或多个芳香环稠合 (即有一个共同的键) 的杂环,例如 2,3-二氢苯并呋喃,1,3-苯并二氧戊环,苯并-1,4-二噁烷,苯二甲酰亚胺,萘二甲酰亚胺。具有一个或多个芳香环稠合的杂环烷基可以通过芳香环或非芳香环部分与其它基团相连接。

[0070] “芳环”是指单环或多环 (例如,有 2、3 或 4 个稠合环) 的芳香族碳氢化合物,例如,苯、萘、蒽、菲等。

[0071] “杂芳环”是指至少含有一个成环杂原子,如硫、氧、或氮的芳香杂环。杂芳环包括单环和多环(例如,有2、3或4个稠合环)的体系。任何在杂芳环里的成环N原子可以被氧化而形成氮氧成分。优先的杂芳环包括但不限于,吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、三嗪、咪唑、噻吩、咪唑、三唑、四唑、噻唑、异噻唑、1,2,4-噻二唑、吡咯、吡唑、噁唑、异噁唑、噁二唑、苯并咪唑、苯并噻吩、苯并噻唑、吲哚、吲唑、喹啉、异喹啉、嘌呤、咪唑、苯并咪唑、吡咯并吡啶、吡咯并嘧啶、吡唑并吡啶、吡唑并嘧啶等。

[0072] “可选地”意味着随后描述的事件或情况可以发生或可以不发生,所述描述包括其中所述事件或情况发生的例子和其中它不发生的例子。

[0073] “治疗有效量”指的是在给予需要这样的治疗的哺乳动物时,足以有效治疗的通式化合物的量。治疗有效量将依赖于所用的治疗药剂的特定活性、患者的年龄、生理状况、其它疾病状态的存在、和营养状况而变化。此外,患者可能正接受的其它药物治疗将影响要给予的治疗药剂的治疗有效量的确定。

[0074] “治疗”意味着对于哺乳动物体内疾病的任何治疗,包括:

[0075] (i) 防止疾病,即造成疾病的临床症状不发展;

[0076] (ii) 抑制疾病,即,阻止临床症状的发展;和/或

[0077] (iii) 减轻疾病,即,造成临床症状的消退。

[0078] 在许多情况下,本发明的化合物能够由于氨基和/或羧基基团或与此类似的基团的存在而形成酸和/或碱性盐。本发明所述的“化合物”是指包括所有立体异构体,几何异构体,互变异构体,和同位素。

[0079] 本发明的化合物可以是不对称的,例如,具有一个或多个立体异构体。除非另有说明,所有立体异构体都包括,如对映体和非对映体。本发明的含有不对称取代碳原子的化合物可以以光学活性纯的形式或外消旋形式被分离出来。光学活性纯的形式可以从外消旋混合物拆分,或通过使用手性原料或手性试剂合成。

[0080] 本发明的化合物还包括互变异构体形式。互变异构体形式来源于一个单键与相邻的双键交换并一起伴随一个质子的迁移。

[0081] 本发明的化合物还包括所有同位素的原子,无论是在中间体或最后的化合物。同位素的原子包括具有相同的原子数,但不同质量数。例如,氢的同位素包括氘和氚。

[0082] 本发明的化合物还包括药学上可接受的盐。药学上可接受的盐是指把母体化合物中的碱性基团转换成盐的形式。药学上可接受的盐包括,但不限于,碱性基团例如胺(氮)基的无机或有机酸盐类。本发明药学上可接受的盐可以由母体化合物合成,即母体化合物中的碱性基团与1-4当量的酸在一个溶剂系统中反应。合适的盐列举在 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 和 Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2(1977) 中。

[0083] 药学上可接受的酸加成盐可以由无机和有机酸制备。由衍生酸加成盐的无机酸包括盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。由衍生酸加成盐的有机酸包括乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸、苯磺酸等。

[0084] 如本文所用的,“药学上可接受的载体”包括任何和全部的溶剂、分散介质、包衣、抗细菌和抗真菌药剂、等渗和吸收延迟剂等。这样的介质和药剂用于药学活性物质在本领

域是众所周知的。除非任何常规介质或药剂与活性成分不相容,其在治疗组合物中的应用是可预期的。补充的活性成分也可以并入组合物中。

[0085] 该组合物优选被配制成单位剂型。术语“单位剂型”指的是适于用作给予人类受试者和其他哺乳动物的单一剂量的物理离散单位,每一单位含有计算出用以产生所需要的治疗有效的活性物质的预定的量以及相关的合适的药用赋形剂(如片剂、胶囊、安瓿)。式 I 的化合物在广泛的剂量范围内是有效的并且通常给予有效药物量。优选地,对于口服给药,每个剂量单位包含 10mg 至 2g 的式 I 化合物,更优选为 10 至 700mg,而对于肠胃外给药,优选为 10 至 700mg 的式 I 化合物,更优选约 50 至 200mg。然而,应当明了,实际给予的式 I 化合物的量将由医师根据有关的情况来确定,包括要治疗的病症,选择的给药途径,给予的实际化合物以及其相对活性,各个患者的年龄、体重、以及反应,患者症状的严重性等。

[0086] 为了制备固体组合物如片剂,将主要的活性组分与药物赋形剂(或载体)进行混合以形成固体预配制组合物,其包含本发明的化合物的均匀混合物。当称这些预配制组合物为均匀的时候,它是指活性组分被均匀分散在整个组合物中,以致组合物可以容易地被细分成相同有效的单位剂型如片剂、丸剂以及胶囊剂。

[0087] 本发明的片剂或丸剂可以被涂布或用其它方式被复合以提供一种具有延长作用优点的剂型,或保护片剂或丸剂免受胃中酸性条件的作用。例如,片剂或丸剂可以包括内剂量和外剂量成分,后者具有在前者之上的外皮的形式。可以用肠溶层来分隔两种成分,其中肠溶层用来阻止在胃中的崩解以及允许内成分完整进入十二指肠或被延迟释放。各种材料可以用于这样的肠溶层或涂层,上述材料包括许多高分子酸以及高分子酸与这样的材料如虫胶、十六烷醇、以及醋酸纤维素的混合物。

[0088] 用于吸入法或吹入法的组合物包括在药学上可接受的含水溶剂或有机溶剂、或其混合物中的溶液和悬浮液,以及散剂。液体或固体组合物可以包含如上文所述的适宜的药用赋形剂。优选地,通过口服或鼻呼吸途径给予这些组合物以获得局部或全身效应。可以通过使用惰性气体来雾化在优选的药学可接受的溶剂中的组合物。可以直接从雾化装置吸入雾化溶液,或雾化装置可以连接于面罩帐状物、或间歇正压呼吸机。可以由以适当方式递送剂型的装置,优选口服或鼻途径,给予溶液、混悬剂、或散剂组合物。

[0089] 本发明的化合物和药学上可接受的盐还包括溶剂化物或水合物的形式。一般来说,溶剂化物或水合物的形式与非溶剂化的或非水合的形式等同,并涵盖在本发明的范围内。本发明中的某些化合物有可能存在多晶体或无定形的形式。总的来说,所有的物理形式具有同等的用途,并且涵盖在本发明的范围内。

[0090] 本发明还包括所述化合物的前药。前药是一个药理物质(药物),由母体药物衍生而来。一旦进入体内,前药就被代谢转变成母体药物。前药可通过对母体药物的一个或多个官能团进行取代而制备,其取代基团在体内将被降解而释放出母体化合物来。前药的制备和使用可以在 T.Higuchi and V.Stella,“Pro-drugs as Novel Delivery Systems,”Vol.14 of the A.C.S.Symposium Series, 和 Bioreversible Carriers in Drug Design, ed.Edward B.Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,1987 中找到。

[0091] 本发明还提供包括通式 I 化合物或其药学可接受的盐或其前药以及至少一种药学上可接受的载体的药物组合物。本发明的药物组合物可口服,针剂注射,喷雾吸入,皮外

用,直肠用,鼻腔用,阴道用,腹腔用,或通过植入储液囊或透皮贴剂等途径而使用。

[0092] 在另一个方面,本发明提供用通式 I 化合物调节蛋白激酶活性的方法。此处的“调节激酶活性”术语意味着,蛋白激酶一旦与本发明的二氢化茛酰胺化合物接触,其活性相对于没有化合物接触的情况下有所下降。因此,本发明提供了一种用二氢化茛酰胺化合物与蛋白激酶接触来调节蛋白激酶活性的方法。

[0093] 具体地讲,本发明所述的蛋白激酶是蛋白酪氨酸激酶。蛋白酪氨酸激酶包括 Abl, Bcr-Abl, c-Kit, 和 PDGFR。

[0094] 此外,本发明所述的蛋白酪氨酸激酶还包括突变的激酶,如突变的 Abl 和 Bcr-Abl 激酶。突变的 Abl 和 Bcr-Abl 激酶包括,例如,有一个或多个下列的突变体:G250E、E255V、T315I、F317L 和 M351T 等。

[0095] 在另一个方面,本发明提供治疗由蛋白激酶活性调节的疾病或失调。与蛋白激酶相关的疾病或失调包括癌症,炎症,自身免疫性疾病,代谢性疾病,感染,中枢神经系统疾病和心血管疾病等。

[0096] 本发明其中的一个方面是本发明的化合物可用于治疗涉及细胞增殖异常的疾病或失调,如癌症,包括白血病、骨髓增生性疾病、血液病、胃肠道间质瘤、结肠癌、乳腺癌、胃癌、卵巢癌、宫颈癌、肺癌、肾癌、前列腺癌、膀胱癌、胰腺癌、神经胶质细胞瘤、肥大细胞肿瘤、脑瘤、生殖细胞肿瘤、黑色素瘤、恶瘤、肉瘤,包括隆突性皮肤纤维肉瘤等。

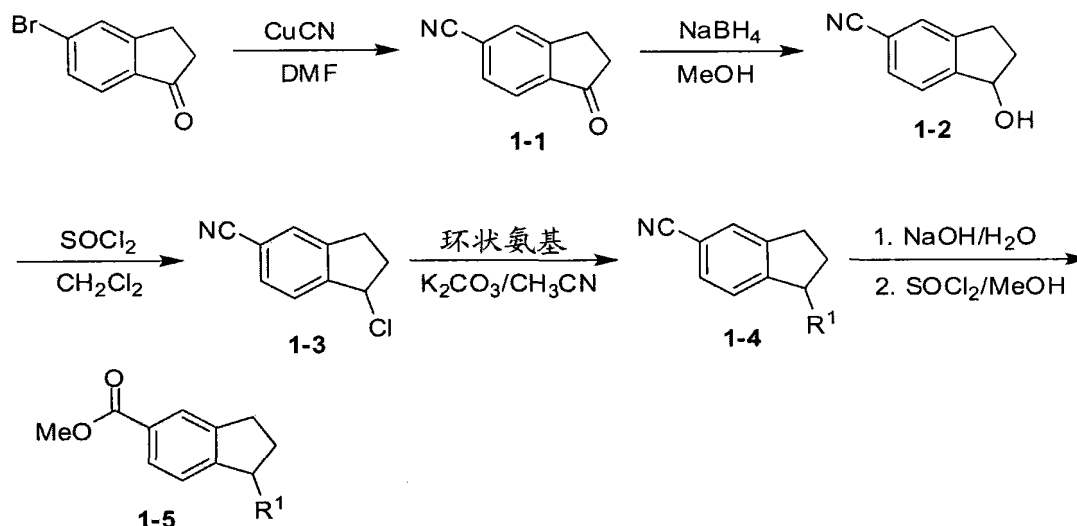
[0097] 本发明其中的一个方面是本发明的化合物可用于治疗自身免疫性和炎症性疾病,包括皮肤炎症、类风湿关节炎、过敏性鼻炎、哮喘、强直性脊柱炎、牛皮癣、和克罗恩病等。

[0098] 本发明其中的一个方面是本发明的化合物可用于治疗血管疾病,如动脉粥样硬化、血管狭窄、肺动脉高压、和视网膜疾病,以及纤维化疾病,包括肺间质纤维化、肝纤维化、肝硬化、硬皮病、肾小球硬化、和心肌纤维化等。

[0099] 本发明的另一方面涉及制备通式 I 化合物的制备方法。本发明的化合物可以使用以下的方法和程序制备。

[0100] 合成方案 1

[0101]

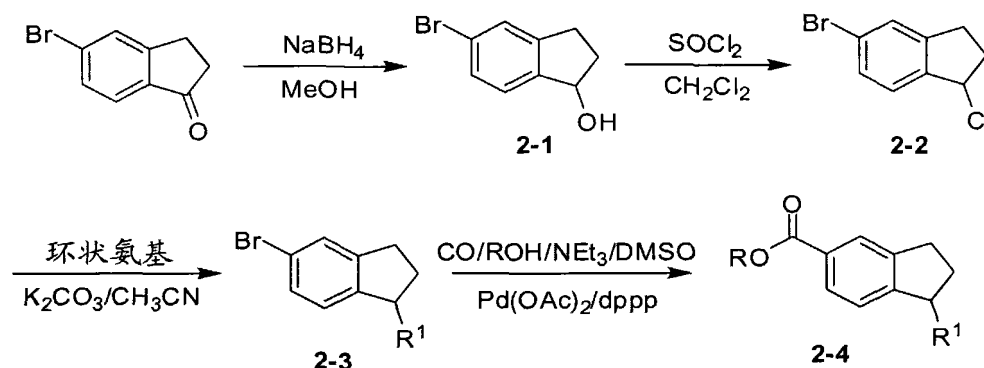


[0102] 中间体通式 1-5 可以使用合成方案 1 合成。5-溴-2,3-二氢化茛-1-酮与 CuCN

在 DMF 中回流而得到氰基中间体 1-1。对中间体 1-1 用一种还原剂例如硼氢化钠在一个溶剂体系如甲醇中还原而得到醇中间体 1-2。1-2 与亚硫酰氯反应后,由此产生的氯基团被一个环胺基(或环状氨基)取代,用三乙胺或碳酸钾作为碱,从而得到中间体 1-4。1-4 中的氰基水解而得到羧酸,其次用甲醇与亚硫酰氯进行酯化反应而提供了化合物 1-5,作为两个对应体的混合物。化合物 1-4 或者 1-5 的两个对映体可以通过手性高效液相色谱法或用手性酸结晶进行拆分。

[0103] 合成方案 2

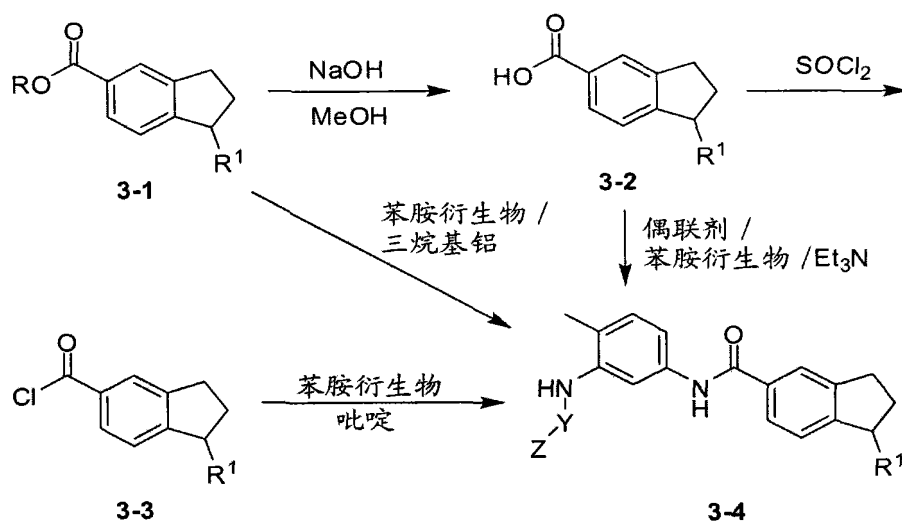
[0104]



[0105] 或者, R^1 取代的 2,3-二氢茛羧酸(或其酯)可以根据合成方案 2 制备。5-溴-2,3-二氢茛-1-酮用一种还原剂例如硼氢化钠在一个溶剂体系如甲醇中还原而得到醇中间体 2-1。将醇中间体 2-1 中的羟基用亚硫酰氯转化成氯之后,用三乙胺或碳酸钾作为碱,氯化物 2-2 被一种环胺基(或环状氨基)取代而产生中间 2-3。中间 2-3 在一种醇中与 CO 反应,用钯作催化剂,如二醋酸钯 /1,3-二(苯基膦)丙烷(dppp)或双(三苯基膦)二氯化钯(II) [$(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$],从而给出中间体通式 2-4,作为两个对映体的混合物。化合物 2-3 和 2-4 的两个对映体可以通过手性高效液相色谱法或使用手性酸结晶进行拆分。

[0106] 合成方案 3

[0107]



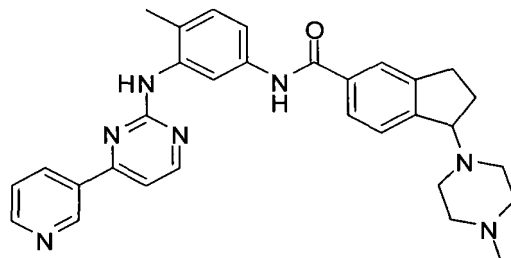
[0108] 最终化合物通式 3-4 可以按照合成方案 3 所示合成。羧酸酯中间体 3-1 可以用碱如氢氧化钠水解成为羧酸 3-2。羧酸 3-2 与苯胺衍生物用偶联剂缩合而提供通式 3-4 的最

终化合物,使用的偶联剂如(苯并三氮唑-1-氧)三(二甲氨基)磷六氟磷酸盐(BOP)或O-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-N,N',N-四甲基脒六氟磷酸盐(HATU)。另外,羧酸3-2可以用亚硫酸氯处理而转化为酰氯3-3。酰氯3-3与苯胺衍生物反应产生通式3-4的化合物。通式3-4的最终化合物还可以由酯3-1与苯胺衍生物用三烷基铝如三甲基铝或三乙基铝作为偶联剂反应得到。

[0109] 实施例1

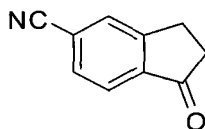
[0110] 1-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-(4-甲基-3-[(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基)-2,3-二氢茚-5-酰胺的制备

[0111]



[0112] 步骤A:1-氧代-2,3-二氢茚-5-氰

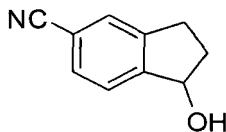
[0113]



[0114] 将5-溴-2,3-二氢茚-1-酮(21.1克,100毫摩尔)和氰化铜(17.9克,200毫摩尔)在200毫升的二甲基甲酰胺中混合,在140℃下搅拌过夜。冷却到室温后,加入500毫升的乙酸乙酯。将沉淀物通过硅藻土过滤除去。固体用乙酸乙酯漂洗几次。合并后的滤液用一当量的盐酸洗两次,盐水洗三次,用无水硫酸镁干燥,过滤后浓缩。粗产品用硅胶柱纯化,用乙酸乙酯/己烷(1:2)洗脱,得到标题产物7.9克(50%产率)。MS(M+1) = 158.05。

[0115] 步骤B:1-羟基-2,3-二氢茚-5-氰

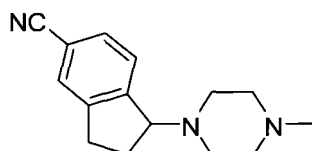
[0116]



[0117] 将1-氧基-2,3-二氢茚-5-氰(7.85克,50毫摩尔)溶解在50毫升的甲醇中,在约30分钟内慢慢加入硼氢化钠(2.3克,60毫摩尔)。搅拌2小时后,使溶液浓缩。将残渣溶于乙酸乙酯。其溶液用碳酸氢钠洗2次,盐水洗2次,用硫酸镁干燥,过滤后浓缩得到8克(100%产率)的标题产物。MS(M+1) = 160.07。

[0118] 步骤C:1-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢茚-5-氰

[0119]

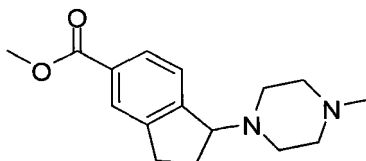


[0120] 将 1-羟基-2,3-二氢化茛-5-氰 (4.77 克, 30 毫摩尔) 溶解在 10 毫升的二氯甲烷中。在冰浴冷却下, 在 15 分钟左右慢慢滴加亚硫酸氯 (6.6 毫升, 90 毫摩尔)。在室温搅拌 3 小时后, 将溶液浓缩。残渣溶于乙酸乙酯。其溶液用冷盐水洗 3 次, 无水硫酸镁干燥, 浓缩后得到 1-氯-2,3-二氢化茛-5-氰。

[0121] 上述得到的 1-氯-2,3-二氢化茛-5-氰溶解在 80 毫升的乙腈中, 加入 1-甲基哌嗪 (6 克, 60 毫摩尔), 和碳酸钾 (4.14 克, 30 毫摩尔)。在 60°C 搅拌过夜后, 将乙腈在减压下浓缩除去。加入乙酸乙酯。其溶液用盐水洗 3 次, 硫酸镁干燥, 然后浓缩。用硅胶柱纯化, 5% 甲醇 / 二氯甲烷作为洗脱液, 得到 4.3 克 (60% 产率) 的标题化合物。MS(M+1) = 242.16。

[0122] 步骤 D: 1-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢化茛-5-羧酸甲酯

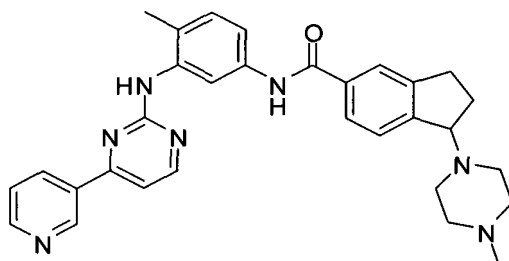
[0123]



[0124] 把 1-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢化茛-5-氰 (2.41 克, 10 毫摩尔) 溶解在 10 毫升的 2 当量氢氧化钠溶液中。在 100°C 搅拌过夜, 然后浓缩。经过真空干燥后, 其固体悬浮在 30 毫升甲醇中。在 1 个小时内慢慢滴加亚硫酸氯 (3 毫升), 同时搅拌。其混合物回流一个晚上, 然后浓缩。加入水, 然后加入碳酸钾使溶液变碱性。其溶液用乙酸乙酯提取 3 次。合并提取物后用盐水洗, 硫酸镁干燥, 然后浓缩。用硅胶柱纯化, 5% 甲醇 / 二氯甲烷作为洗脱液, 得到 2.1 克 (77% 产率) 的标题化合物。MS(M+1) = 275.17。

[0125] 步骤 E: 1-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-(4-甲基-3-[(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基)-2,3-二氢化茛-5-酰胺的制备

[0126]



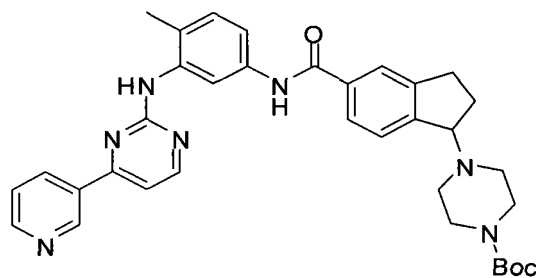
[0127] 将 1-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢化茛-5-羧酸甲酯 (1.37 克, 5 毫摩尔) 和 4-甲基-N(3)-(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺 (Szakacs et al. J. Med. Chem. 2005, 48 :249) (1.66 克, 6 毫摩尔) 悬浮在 30 毫升的甲苯中。加入 2M 的三甲基铝甲苯溶液 (5 毫升, 10 毫摩尔)。混合液在 50°C 搅拌过夜。再加入 2M 的三甲基铝甲苯溶液 (3 毫升, 6 毫摩尔)。在 60°C 搅拌过夜后, 溶液用冰浴冷却。在搅拌下加入饱和的酒石酸钾钠水溶液 (50 毫升)。其溶液用二氯甲烷提取 (3 × 100 毫升)。合并后的提取液用碳酸氢钠

洗(100 毫升)和盐水洗(2×100 毫升),硫酸镁干燥,然后浓缩。用硅胶柱纯化,50%乙酸乙酯/二氯甲烷/5-10%三乙胺作洗脱液,得到 1.5 克(58%产率)的标题化合物。MS(M+1) = 520.27。¹HNMR(DMSO-d₆, ppm): δ 10.10(s, 1H); 9.20(s, 1H); 8.95(s, 1H); 8.62(d, J = 4.8Hz, 1H); 8.42(d, J = 4.8Hz, 1H); 8.40(d, J = 9.0Hz, 1H); 8.00(s, 1H); 7.75(s, 1H); 7.72(d, J = 9.0Hz, 1H); 7.45(dd, J = 8.0Hz, 4.8Hz, 1H); 7.40(d, J = 8.0Hz, 1H); 7.38(d, J = 4.8Hz, 1H); 7.28(d, J = 9.0Hz, 1H); 7.15(d, J = 9.0Hz, 1H); 4.26(t, J = 9.0Hz, 1H); 2.2-2.9(m, 10H); 2.15(s, 3H); 2.08(s, 3H); 2.0(m, 2H)。

[0128] 实施例 2

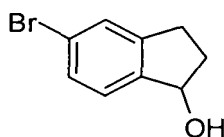
[0129] 4-{5-[(4-甲基-3-[(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基)氨基]羰基}-2,3-二氢-1-氢-茛-1-基}哌嗪-1-羧酸叔丁酯的制备

[0130]



[0131] 步骤 A: 5-溴-2,3-二氢化茛-1-醇

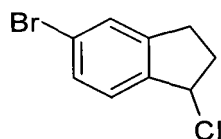
[0132]



[0133] 5-溴-2,3-二氢化茛-1-酮(210 克,1000 毫摩尔)悬浮在 1 升的甲醇中。在搅拌下慢慢加入硼氢化钠(41.6 克,1100 毫摩尔),约 1 个小时加完。再搅拌一个小时候,溶剂在 50°C 下减压除去。加入乙酸乙酯(一升),再加入饱和碳酸氢钠溶液(500 毫升)。经过搅拌一段时间,其溶液转移到分液漏斗。分去水相。有机相用饱和碳酸氢钠溶液洗两次,盐水洗两次,干燥(硫酸镁),浓缩后得到 198 克(93%)的标题化合物。

[0134] 步骤 B: 5-溴-1-氯-2,3-二氢化茛

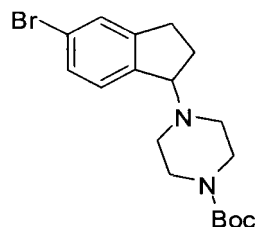
[0135]



[0136] 将 5-溴-2,3-二氢化茛-1-醇(198 克,934 毫摩尔)溶解在 500 毫升的二氯甲烷中。在冰浴冷却下慢慢滴加亚硫酸氯(275 毫升,3770 毫摩尔)的二氯甲烷(200 毫升)溶液,约 2 个小时加完。在室温下搅拌 2 小时后,在 30°C 减压浓缩。残渣被溶解在乙酸乙酯(1 升)中。其溶液用冰水(3×500 毫升)和盐水(2×300 毫升)洗,硫酸镁干燥,浓缩后得到 5-溴-1-氯-2,3-二氢-1H-茛。

[0137] 步骤 C: 4-(5-溴-2,3-二氢-1H-茛-1-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯

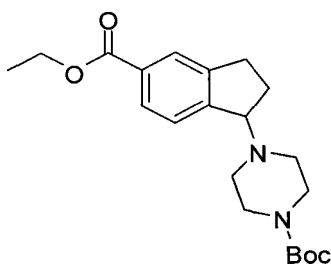
[0138]



[0139] 将 5-溴-1-氯-2,3-二氢茚 (10 克, 43 毫摩尔) 溶解在 80 毫升的乙腈中。加入碳酸钠 (4.8 克, 45 毫摩尔), 然后加入哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (9.7 克, 52 毫摩尔)。混合物在 60°C 搅拌过夜。不溶物被过滤除去, 滤液浓缩。残渣用硅胶柱分离, 乙酸乙酯/己烷 (1 : 2 至 1 : 1) 作洗脱剂, 得到 12 克 (73% 产率) 的标题化合物。MS(M+1) = 381. 11, 383. 11。

[0140] 步骤 D : 4-[5-(乙氧羰基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯

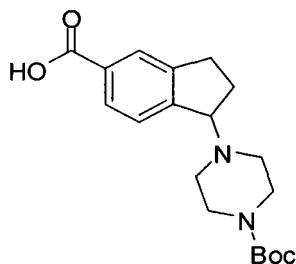
[0141]



[0142] 将 4-(5-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (11 克, 28.87 毫摩尔) 溶解在乙醇 (50 毫升) 中。加入二甲基亚砷 (5 毫升) 和三乙胺 (5 毫升)。体系抽真空, 然后通氮气。加入醋酸钯 (2 克) 和 1,3-二(二苯基膦)丙烷 (3 克)。体系抽真空, 然后通氮气。体系再抽真空后, 插入一氧化碳气球, 于 100°C 下搅拌 24 小时。冷却到室温后, 该混合物通过硅藻土过滤, 硅藻土用乙醇彻底洗涤。滤液浓缩。残渣被溶解到乙酸乙酯 (500 毫升) 中。其溶液用盐水洗 (3×200 毫升), 硫酸镁干燥, 然后浓缩。用硅胶柱分离, 乙酸乙酯/己烷 (1 : 2 至 1 : 1) 作洗脱剂, 得到 8.5 克 (79% 产率) 的标题化合物。MS(M+1) = 375. 22。

[0143] 步骤 E : 1-[4-(叔丁氧羰基)哌嗪-1-基]-2,3-二氢茚-5-羧酸

[0144]

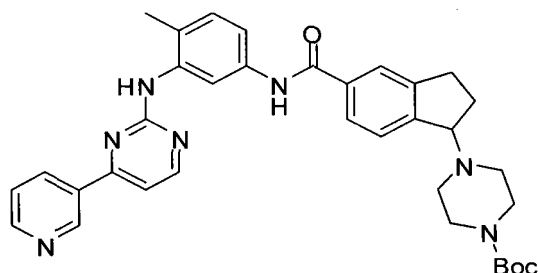


[0145] 将 4-[5-(乙氧羰基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (8 克, 21.36 毫摩尔) 溶解在 20 毫升的甲醇中。加入 30 毫升 1N 的氢氧化钠。其溶液在室温下搅拌过夜, 再在 50°C 搅拌 2 小时, 然后浓缩。残渣溶于水中 (50 毫升)。其溶液用 1N 的盐酸酸化至 pH 值为 5, 然后用乙酸乙酯 (3×100 毫升) 萃取。合并萃取液, 用硫酸镁干燥, 然后浓缩,

得标题化合物。MS(M+1) = 347.19。

[0146] 步骤 F: 4-{5-[(4-甲基-3-[(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基)氨基]羰基}-2,3-二氢-1H-茚-1-基}哌嗪-1-羧酸叔丁酯

[0147]

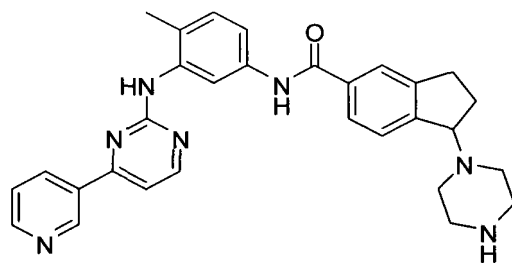


[0148] 1-[4-(叔丁氧羰基)哌嗪-1-基]-2,3-二氢化茚-5-羧酸 (7.4 克, 21.36 毫摩尔) 和 4-甲基-N(3)-(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺 (6.1 克, 22 毫摩尔) 溶解在 20 毫升的二甲基甲酰胺中。加入三乙胺 (8.9 毫升, 64 毫摩尔) 和 0-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (9.5 克, 25 毫摩尔)。其溶液在室温下搅拌过夜。加入盐水 (100 毫升), 其次加入乙酸乙酯 (200 毫升)。水相分离去掉。乙酸乙酯层用盐水洗 (3×100 毫升), 硫酸镁干燥, 然后浓缩。用硅胶柱分离, 5% 甲醇 / 二氯甲烷作洗脱剂, 得到 9.5 克 (73% 产率) 的标题化合物。MS(M+1) = 606.31。¹HNMR(DMSO-d₆, ppm) : δ 10.15(s, 1H) ; 9.25(s, 1H) ; 8.99(s, 1H) ; 8.67(d, J = 4.8Hz, 1H) ; 8.50(d, J = 5.2Hz, 1H) ; 8.46(d, J = 8.4Hz, 1H) ; 8.05(s, 1H) ; 7.78(s, 1H) ; 7.76(d, J = 8.0Hz, 1H) ; 7.50(dd, J = 8.0Hz, 4.8Hz, 1H) ; 7.46(d, J = 8.4Hz, 1H) ; 7.41(d, J = 5.2Hz, 1H) ; 7.38(d, J = 7.6Hz, 1H) ; 7.18(d, J = 8.8Hz, 1H) ; 4.35(t, J = 7.2Hz, 1H) ; 3.30(m, 3H) ; 3.05(m, 1H) ; 2.80(m, 2H) ; 2.42(m, 2H) ; 2.30(m, 2H) ; 2.20(s, 3H) ; 2.04(m, 2H) ; 1.36(s, 9H)。

[0149] 实施例 3

[0150] N-(4-甲基-3-[(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基)-1-哌嗪-1-基-2,3-二氢化茚-5-酰胺的制备

[0151]



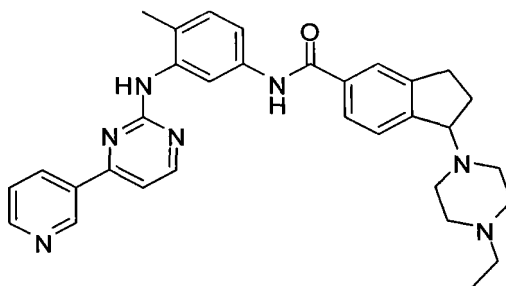
[0152] 将 4-{5-[(4-甲基-3-[(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基)氨基]羰基}-2,3-二氢-1H-茚-1-基}哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (2 克, 3.3 毫摩尔) 溶解在 4N 盐酸的二氧杂环己烷 (10 毫升) 中。在常温下搅拌 3 个小时后, 浓缩溶液, 得到固体产品。其中的 100 毫克产品在 pH = 10 的条件下用高压液相色谱纯化, 得到标题化合物。MS(M+1) = 506.26。¹HNMR(DMSO-d₆, ppm) : δ 10.08(s, 1H) ; 9.20(s, 1H) ; 8.93(s, 1H) ; 8.62(d, J = 4.8Hz, 1H) ; 8.44(d, J = 5.2Hz, 1H) ; 8.40(d, J = 8.0Hz, 1H) ; 8.00(s, 1H) ; 7.72(s, 1H) ; 7.70(d, J = 8.0Hz, 1H) ; 7.45(dd, J = 8.2Hz, 4.8Hz, 1H) ; 7.41(d, J = 8.2Hz, 1H) ; 7.36(d,

$J = 5.2\text{Hz}, 1\text{H}$; $7.31(\text{d}, J = 8.0\text{Hz}, 1\text{H})$; $7.12(\text{d}, J = 8.8\text{Hz}, 1\text{H})$; $4.22(\text{t}, J = 6.8\text{Hz}, 1\text{H})$; $2.80(\text{m}, 2\text{H})$; $2.60(\text{m}, 4\text{H})$; $2.35(\text{m}, 2\text{H})$; $2.22(\text{m}, 2\text{H})$; $2.15(\text{s}, 3\text{H})$; $2.00(\text{m}, 2\text{H})$ 。

[0153] 实施例 4

[0154] 1-(4-乙基哌嗪-1-基)-N-(4-甲基-3-[(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基)-2,3-二氢茚-5-酰胺的制备

[0155]

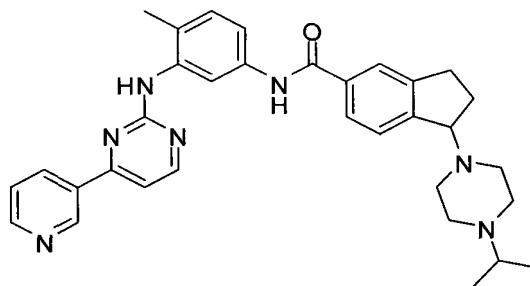


[0156] 将 N-(4-甲基-3-[(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基)-1-哌嗪-1-基-2,3-二氢茚-5-酰胺四盐酸盐 (100 毫克, 0.15 毫摩尔) 溶解在 DMF (2 毫升) 中, 加入三乙胺 (101 毫克, 1 毫摩尔), 其次是乙醛 (26 毫克, 0.6 毫摩尔)。搅拌 20 分钟后, 加入三醋酸硼氢化钠 (128 毫克, 0.6 毫摩尔)。其溶液在室温条件下搅拌过夜, 然后在 $\text{pH} = 10$ 的条件下用高效液相色谱纯化, 得到 50 毫克 (63%) 的标题化合物。MS(M+1) = 534.29。
 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm) : δ 10.14(s, 1H) ; 9.25(s, 1H) ; 8.98(s, 1H) ; 8.67(d, $J = 4.8\text{Hz}, 1\text{H}$) ; 8.49(d, $J = 5.2\text{Hz}, 1\text{H}$) ; 8.46(d, $J = 8.4\text{Hz}, 1\text{H}$) ; 8.05(s, 1H) ; 7.77(s, 1H) ; 7.75(d, $J = 8.8\text{Hz}, 1\text{H}$) ; 7.50(dd, $J = 8.0\text{Hz}, 4.8\text{Hz}, 1\text{H}$) ; 7.46(d, $J = 8.2\text{Hz}, 1\text{H}$) ; 7.41(d, $J = 5.2\text{Hz}, 1\text{H}$) ; 7.35(d, $J = 7.6\text{Hz}, 1\text{H}$) ; 7.17(d, $J = 8.8\text{Hz}, 1\text{H}$) ; 4.31(t, $J = 6.8\text{Hz}, 1\text{H}$) ; 2.2-3.0(m, 12H) ; 2.20(s, 3H) ; 2.03(m, 2H) ; 0.95(t, $J = 7.0\text{Hz}, 3\text{H}$) 。

[0157] 实施例 5

[0158] 1-(4-异丙基哌嗪-1-基)-N-(4-甲基-3-[(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基)-2,3-二氢茚-5-酰胺的制备

[0159]



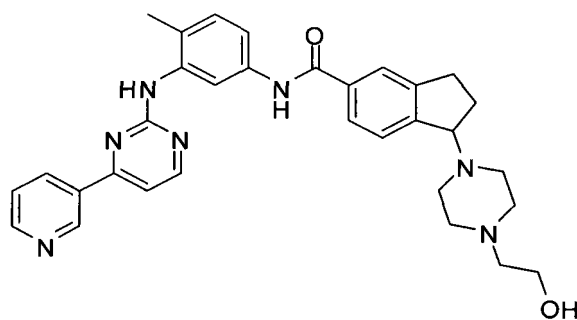
[0160] 将 N-(4-甲基-3-[(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基)-1-哌嗪-1-基-2,3-二氢茚-5-酰胺四盐酸盐 (100 毫克, 0.15 毫摩尔) 溶解在 DMF (2 毫升) 中, 加入三乙胺 (101 毫克, 1 毫摩尔), 其次是丙酮 (35 毫克, 0.6 毫摩尔)。搅拌 20 分钟后, 加入三醋酸硼氢化钠 (128 毫克, 0.6 毫摩尔)。其溶液在室温条件下搅拌过夜, 然后在 $\text{pH} = 10$ 的条件下用高效液相色谱纯化, 得到 58 毫克 (71%) 的标题化合物。MS(M+1) = 548.31。
 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm) : δ 10.14(s, 1H) ; 9.26(s, 1H) ; 8.98(s, 1H) ; 8.67(d, $J = 4.8\text{Hz}, 1\text{H}$) ;

8.49(d, J = 4.8Hz, 1H) ; 8.46(d, J = 8.4Hz) ; 8.05(s, 1H) ; 7.77(s, 1H) ; 7.74(d, J = 8.0Hz, 1H) ; 7.51(dd, J = 8.0&4.8Hz, 1H) ; 7.46(d, J = 8.2Hz, 1H) ; 7.41(d, J = 5.2Hz, 1H) ; 7.35(d, J = 7.6Hz, 1H) ; 7.17(d, J = 8.4Hz, 1H) ; 4.30(t, J = 7.0Hz, 1H) ; 2.91(m, 1H) ; 2.81(m, 1H) ; 2.3-2.6(m, 9H) ; 2.02(m, 2H) ; 0.92(d, J = 6.4Hz, 6H)。

[0161] 实施例 6

[0162] 1-[4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基]-N-(4-甲基-3-[(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基)-2,3-二氢茚-5-酰胺的制备

[0163]

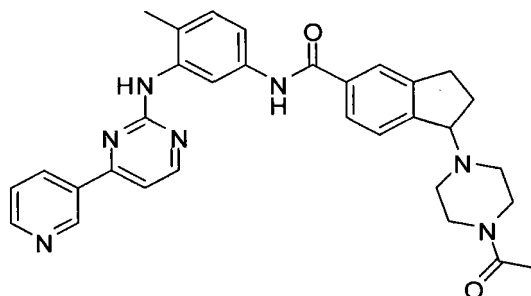


[0164] 将 N-(4-甲基-3-[(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基)-1-哌嗪-1-基-2,3-二氢茚-5-酰胺四盐酸盐 (100 毫克, 0.15 毫摩尔) 溶解在 DMF (2 毫升) 中, 加入三乙胺 (101 毫克, 1 毫摩尔), 其次是 {[叔丁基(二甲基)硅]氧}乙醛 (100 毫克, 0.6 毫摩尔)。搅拌 20 分钟后, 加入三醋酸硼氢化钠 (128 毫克, 0.6 毫摩尔)。其溶液在室温条件下搅拌过夜, 然后用高效液相色谱纯化。干燥后的产品被溶解在 2 毫升二氯甲烷 / 2 毫升的三氟乙酸中。搅拌过夜后, 溶液浓缩。用高效液相色谱在 pH = 10 条件下纯化, 得到 38 毫克 (46% 产率) 的标题化合物。MS (M+1) = 550.29。¹HNMR (DMSO-d₆, ppm) : δ 10.16(s, 1H) ; 9.23(s, 1H) ; 8.97(s, 1H) ; 8.65(d, J = 4.4Hz, 1H) ; 8.48(d, J = 6.0Hz, 1H) ; 8.46(d, J = 4.8Hz, 1H) ; 8.02(s, 1H) ; 7.82(m, 2H) ; 7.51(m, 1H) ; 7.40(m, 2H) ; 7.14(d, J = 8.4Hz, 1H) ; 2.6-3.7(m, 17H) ; 2.16(s, 3H)。

[0165] 实施例 7

[0166] 1-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-N-(4-甲基-3-[(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基)-2,3-二氢茚-5-酰胺的制备

[0167]



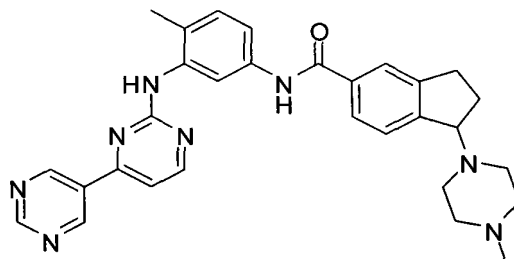
[0168] 将 N-(4-甲基-3-[(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基)-1-哌嗪-1-基-2,3-二氢茚-5-酰胺四盐酸盐 (100 毫克, 0.15 毫摩尔) 溶解在 DMF (2 毫升) 中, 在冰浴冷却下加入三乙胺 (101 毫克, 1 毫摩尔), 其次是乙酰氯 (16 毫克, 0.2 毫摩尔)。搅拌 2 小时

后,其溶液用高效液相色谱法在 pH = 10 分离纯化,得到 45 毫克 (55% 产率) 的标题化合物。MS(+1) = 548.27。¹HNMR(DMSO-d₆, ppm) : δ 10.15(s, 1H) ;9.26(s, 1H) ;8.99(s, 1H) ;8.66(d, J = 4.8Hz, 1H) ;8.49(d, J = 5.2Hz, 1H) ;8.45(d, J = 8.4Hz, 1H) ;8.05(s, 1H) ;7.79(s, 1H) ;7.76(d, J = 8.0Hz, 1H) ;7.50(dd, J = 8.0&4.8Hz, 1H) ;7.47(d, J = 8.4Hz, 1H) ;7.41(d, J = 5.2Hz, 1H) ;7.39(d, J = 8.0Hz, 1H) ;7.18(d, J = 8.4Hz, 1H) ;4.37(t, J = 7.0Hz, 1H) ;3.42(m, 1H) ;3.40(m, 3H) ;2.91(m, 1H) ;2.83(m, 1H) ;2.2-2.5(m, 4H) ;2.20(s, 3H) ;2.06(m, 2H) ;1.95(s, 3H)。

[0169] 实施例 8

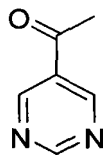
[0170] N-[3-(4,5'-二嘧啶-2-基氨基)-4-甲基苯基]-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢茚-5-酰胺的制备

[0171]



[0172] 步骤 A :5-乙酰基嘧啶

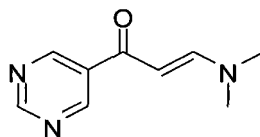
[0173]



[0174] 将 5-溴嘧啶 (3.18 克, 20 毫摩尔) 溶解在 50 毫升的四氢呋喃中。降温至 -78°C, 在搅拌下慢慢滴加 15 毫升 1.6M 正丁基锂的己烷溶液。经过搅拌 30 分钟后,缓慢加入 N-甲氧基-N-甲基乙酰胺 (2.58 克, 25 毫摩尔) 的四氢呋喃 (10 毫升) 溶液。混合液在 -78°C 搅拌 1 小时,然后允许慢慢升温到零度。此时加入氯化铵水溶液。其溶液用乙酸乙酯提取 3 次。合并后的提取液用盐水洗涤,硫酸镁干燥,在减压下浓缩。残留物用硅胶柱纯化,5% 甲醇 / 二氯甲烷作洗脱剂,得到 1 克 (45% 产率) 的标题化合物。MS(+1) = 123.05。

[0175] 步骤 B : (2E)-3-(二甲氨基)-1-嘧啶-5-基丙-2-烯-1-酮

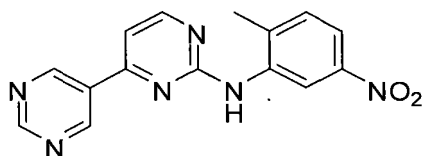
[0176]



[0177] 将 5-乙酰基嘧啶 (1 克, 8.2 毫摩尔) 和 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (1.3 克, 11 毫摩尔) 溶解在 20 毫升的异丙醇中。在 100°C 搅拌 24 小时。冷却到室温,其溶液在减压下浓缩。其残留物加入乙醚。在冰浴里冷却几个小时后,其固体用过滤收集,并用冷乙醚洗。真空干燥后得到 1 克 (59% 产率) 的标题化合物。MS(M+1) = 178.0。

[0178] 步骤 C : N-(2-甲基-5-硝基苯基)-4,5'-二嘧啶-2-胺

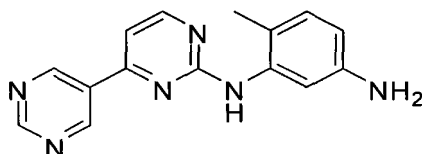
[0179]



[0180] 将 (2E)-3-(二甲氨基)-1-嘧啶-5-基丙-2-烯-1-酮 (1 克, 5.6 毫摩尔) 和 N-(2-甲基-5-硝基苯) 胍硝酸盐 (1.44 克, 5.6 毫摩尔) (Z. Szakacs et al., J. Med. Chem. 2005, 48, 249) 悬浮在 20 毫升异丙醇中。加入氢氧化钠 (0.28 克, 7 毫摩尔)。混合液在 100°C 搅拌一夜后冷却到室温。过滤收集固体, 并用异丙醇和乙醚洗涤。滤液减压浓缩。残渣溶于 15 毫升的异丙醇。其溶液回流过夜后冷却到室温。过滤收集固体, 并用异丙醇和乙醚洗涤。合并后的固体用水和乙醚洗涤, 真空干燥后得到 1.2 克 (70% 产率) 的标题化合物。MS(M+1) = 309.10。

[0181] 步骤 D: N(3)-4,5'-二嘧啶-2-基-4-甲基苯-1,3-二胺

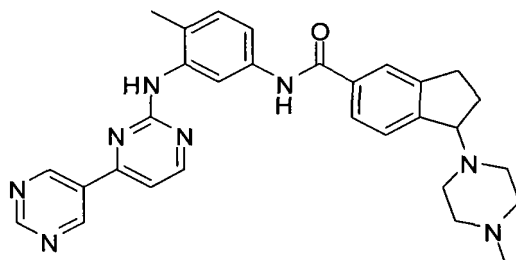
[0182]



[0183] 将氯化亚锡二水合物 (3.6 克, 16 毫摩尔) 溶解在 10 毫升浓盐酸中。在强烈搅拌下将此溶液加至 N-(2-甲基-5-硝基苯基)-4,5'-二嘧啶-2-胺里。搅拌 2 小时后, 将混合物浇到冰水里。其混合物用碳酸钾中和至 pH 值 > 8。然后用乙酸乙酯提取四次。合并后的提取液用盐水洗涤, 硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩, 得到 0.7 克 (65%) 的标题化合物。MS(M+1) = 279.13。

[0184] 步骤 E: N-[3-(4,5'-二嘧啶-2-基氨基)-4-甲基苯基]-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢茚-5-酰胺

[0185]



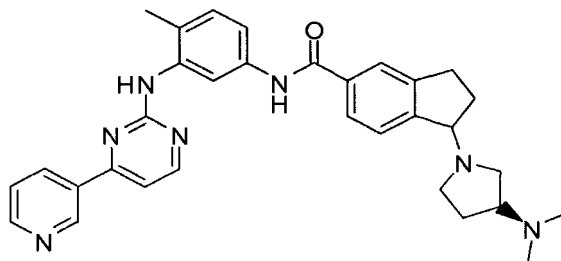
[0186] 将 1-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢茚-5-羧酸甲酯 (823 毫克, 3 毫摩尔) 和 N(3)-4,5'-二嘧啶-2-基-4-甲基苯-1,3-二胺 (973 毫克, 3.5 毫摩尔) 悬浮在 15 毫升的甲苯中。加入 2M 的三甲基铝甲苯溶液 (3 毫升, 6 毫摩尔)。混合液在 50°C 搅拌过夜。再加入 2M 的三甲基铝甲苯溶液 (2 毫升, 4 毫摩尔)。在 60°C 搅拌过夜后, 溶液用冰浴冷却。在搅拌下加入饱和的酒石酸钾钠水溶液 (30 毫升)。其溶液用二氯甲烷提取 (3×100 毫升)。合并后的提取液用碳酸氢钠洗 (100 毫升) 和盐水洗 (2×100 毫升), 硫酸镁干燥, 然后浓缩。用硅胶柱纯化, 50% 乙酸乙酯/二氯甲烷/5-10% 三乙胺作洗脱液, 得到 702 毫克 (45% 产率) 的标题化合物。MS(M+1) = 521.27。¹HNMR(DMSO-d₆, ppm): δ 10.10(s, 1H); 9.40(s, 2H); 9.28(s, 1H); 9.08(s, 1H); 8.50(d, J = 5.7Hz, 1H); 8.04(s, 1H); 7.74(s, 1H); 7.70(d,

J = 9.0Hz, 1H) ;7.46 (d, J = 5.7Hz, 1H) ;7.42 (d, J = 9.0Hz, 1H) ;7.32 (d, J = 9.0Hz, 1H) ;7.15 (d, J = 9.0Hz, 1H) ;4.25 (t, J = 5.7Hz, 1H) ;2.2-2.9 (m, 10H) ;2.15 (s, 3H) ;2.07 (s, 3H) ;2.0 (m, 2H)。

[0187] 实施例 9

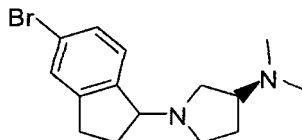
[0188] 1-[(3S)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基]-N-{4-甲基-3-[(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基}-2,3-二氢茛-5-酰胺的制备

[0189]



[0190] 步骤 A : (3S)-1-(5-溴-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺

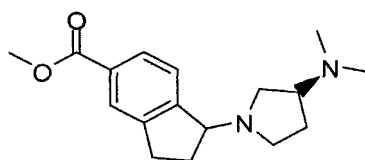
[0191]



[0192] 将 5-溴-1-氯-2,3-二氢茛 (2.03 克, 8.76 毫摩尔) 和 (3D)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺 (1 克, 8.76 毫摩尔) 溶解在 30 毫升的乙腈中。加入碳酸钾 (1.81 克, 13.14 毫摩尔)。混合液是在 60℃ 搅拌过夜, 然后浓缩。残留物溶解在乙酸乙酯中。用盐水洗涤 3 次, 硫酸镁干燥, 然后浓缩。用硅胶柱分离纯化, 乙酸乙酯 / 二氯甲烷 / 三乙胺 / 甲醇 (10 : 10 : 1 : 1) 作洗脱剂, 得到 1.3 克 (48% 产率) 的标题化合物。MS(M+1) = 309.0, 311.0。

[0193] 步骤 B : 1-[(3S)-3-(N,N-二甲氨基)吡咯烷-1-基]-2,3-二氢茛-5-羧酸甲酯

[0194]

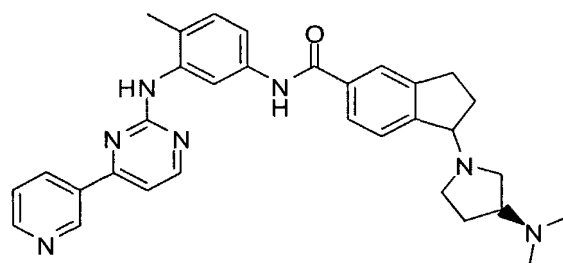


[0195] 将 (3S)-1-(5-溴-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺 (1.3 克, 4.2 毫摩尔) 溶解在 30 毫升的甲醇, 5 毫升的二甲基亚砷和 7 毫升三乙胺中。反应瓶抽真空, 然后冲氮气。加入醋酸钯 (0.24 克, 1 毫摩尔), 和 1,3-二(二苯基膦)丙烷 (0.5 克, 1.5 毫摩尔)。混合液在一氧化碳存在下 80℃ 搅拌 2 天。冷却到室温后, 过滤和浓缩溶液。残渣溶于乙酸乙酯。其溶液用盐水洗涤 3 次, 硫酸镁干燥, 然后浓缩。用硅胶柱分离纯化, 乙酸乙酯 / 二氯甲烷 / 三乙胺 (10 : 10 : 1) 作洗脱剂, 得到 0.7 克 (58% 产率) 的标题化合物。MS(M+1) = 289.1。

[0196] 步骤 C : 1-[(3S)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基]-N-{4-甲基-3-[(4-吡啶-3-基

嘧啶-2-基)氨基]苯基}-2,3-二氢化茛-5-酰胺

[0197]

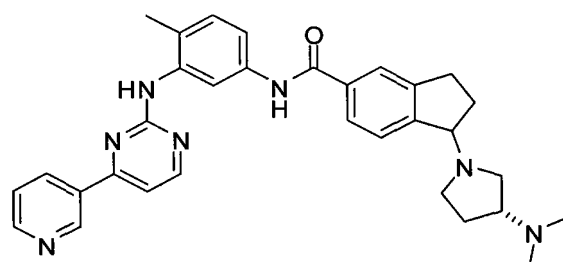


[0198] 将 1-[(3S)-3-(N,N-二甲氨基)吡咯烷-1-基]-2,3-二氢化茛-5-羧酸甲酯 (0.2 克, 0.69 毫摩尔) 和 4-甲基-N(3)-(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺 (0.22 克, 0.8 毫摩尔) 溶解在 5 毫升的甲苯中。加入 2M 三甲基铝的甲苯溶液 (1.3 毫升, 2.6 毫摩尔)。混合液在 60°C 搅拌 2 天后冷却在冰浴里。加入酒石酸钾钠的水溶液 (15 毫升), 其次是二氯甲烷 (50 毫升)。分离出有机相。水相用二氯甲烷提取两次。合并后的有机相用盐水洗涤, 硫酸镁干燥, 然后浓缩。用高效液相色谱分离纯化得到 0.22 克 (60% 产率) 的标题化合物。MS(M+1) = 534.29。¹HNMR(CD₃OD, ppm) : δ 9.19(s, 1H) ; 8.54(d, J = 5.2Hz, 1H) ; 8.50(d, J = 8.4Hz, 1H) ; 8.36(d, J = 5.2Hz, 1H) ; 8.10(s, 1H) ; 7.72(s, 1H) ; 7.6.7(d, J = 8.4Hz, 1H) ; 7.44(d, J = 5.2Hz, 1H) ; 7.41(d, J = 8.4Hz, 1H) ; 7.32(d, J = 8.4Hz, 1H) ; 7.28(d, J = 5.2Hz, 1H) ; 7.15(d, J = 8.4Hz, 1H) ; 4.18(m, 1H) ; 3.01(m, 1H) ; 2.90(m, 1H) ; 2.80(m, 2H) ; 2.72(m, 2H) ; 2.60(m, 1H) , 2.37(m, 1H) ; 2.22(s, 3H) ; 2.16(m, 1H) ; 2.14(s, 6H) ; 1.95(m, 1H) ; 1.62(m, 1H)。

[0199] 实施例 10

[0200] 1-[(3R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基]-N-(4-甲基-3-[(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基)-2,3-二氢化茛-5-酰胺的制备

[0201]

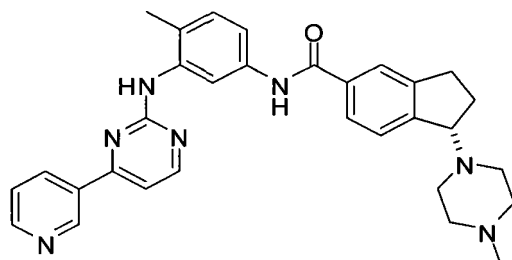


[0202] 标题化合物根据实施例 9 所述的方法制备得到。MS(M+1) = 534.29。¹HNMR(CD₃OD, ppm) : δ 9.19(s, 1H) ; 8.54(d, J = 5.2Hz, 1H) ; 8.50(d, J = 8.8Hz, 1H) ; 8.36(d, J = 5.2Hz, 1H) ; 8.10(s, 1H) ; 7.72(s, 1H) ; 7.6.7(d, J = 7.2Hz, 1H) ; 7.44(d, J = 7.2Hz, 1H) ; 7.41(d, J = 8.8Hz, 1H) ; 7.32(d, J = 7.2Hz, 1H) ; 7.28(d, J = 5.2Hz, 1H) ; 7.15(d, J = 7.2Hz, 1H) ; 4.18(m, 1H) ; 3.02(m, 1H) ; 2.95(m, 1H) ; 2.85(m, 2H) ; 2.75(m, 2H) ; 2.65(m, 1H) , 2.39(m, 1H) ; 2.24(s, 3H) ; 2.20(m, 1H) ; 2.15(s, 3H) ; 1.98(m, 1H) ; 1.65(m, 1H)。

[0203] 实施例 11

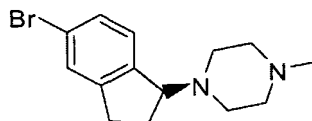
[0204] (1S)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-(4-甲基-3-[(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基)-2,3-二氢化茛-5-酰胺的制备

[0205]



[0206] 步骤 A :1-((1S)-5-溴-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-4-甲基哌嗪

[0207]

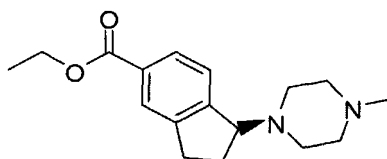


[0208] 将 5-溴-1-氯-2,3-二氢茛 (220 克, 950 毫摩尔) 溶解于 1 升的乙腈中。加入 1-甲基哌嗪 (150 克, 1500 毫摩尔), 其次是碳酸钾 (131 克, 950 毫摩尔)。混合物在 60°C 搅拌过夜。过滤除去固体, 滤液浓缩。残渣溶于 1 升的乙酸乙酯中。其溶液用 1N 的氢氧化钠洗 2 次 (2×300 毫升) 和盐水洗 3 次 (3×300 毫升), 硫酸镁干燥, 然后浓缩。用硅胶柱分离纯化, 5% 甲醇 / 二氯甲烷作洗脱剂, 得到 202 克 (72% 产率) 的产物。MS(M+1) = 295. 07, 297. 07。

[0209] 上述产品 (202 克, 684.6 毫摩尔) 溶解在 2000 毫升的甲醇中。加入 (1S)-(+)-10-樟脑磺酸 (318 克, 1369 毫摩尔), 其次是 4000 毫升的异丙醇。其溶液加热回流 10 分钟, 然后在室温下搅拌过夜。过滤收集固体。在看不到有液体往下滴之后, 其固体用异丙醇洗, 然后溶解在 600 毫升的甲醇中。加入异丙醇 (1500 毫升)。其溶液加热回流 15 分钟, 然后在室温下搅拌过夜。过滤收集固体。在看不到有液体往下滴之后, 其固体用异丙醇洗, 然后溶解在 1 当量的氢氧化钠 (600 毫升) 中。经过搅拌 30 分钟后, 其溶液用乙酸乙酯提取 3 次 (3×300 毫升)。合并后的提取液用 1N 的氢氧化钠 (300 毫升) 和盐水 (2×300 毫升) 洗涤, 硫酸镁干燥, 浓缩后得到 50 克的标题化合物, 手性高效液相色谱法检测的手性纯度为 99.7%。对标题化合物进行 X-光单晶结构测定表明, 在 2,3-二氢茛 1 位上的手性中心的构型是 S 构型。MS(M+1) = 295. 07, 297. 07。

[0210] 步骤 B : (1S)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢茛-5-羧酸乙酯

[0211]

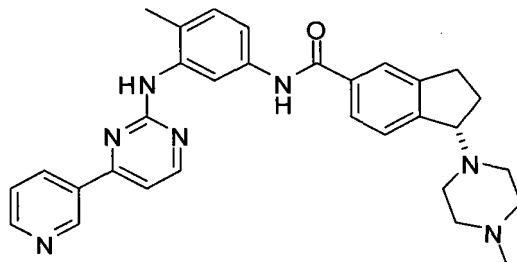


[0212] 将 1-((1S)-5-溴-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-4-甲基哌嗪 (29.6 克, 100 毫摩尔) 溶解于 300 毫升的乙醇, 30 毫升的 DMSO 和 42 毫升的三乙胺中。该系统被抽真空和通氮气。加入醋酸钨 (2.4 克, 10 毫摩尔) 和 1,3-二(二苯基膦)丙烷 (3.3 克, 10 毫摩尔)。该系统被抽真空和通氮气。再次被抽真空后, 混合物在一氧化碳存在下在 90°C 搅拌 2 天。冷却到室温后, 其溶液通过硅藻土过滤, 然后浓缩。残渣溶于乙酸乙酯 (500 毫升)。其溶液用盐水洗 3 次 (3×200 毫升), 硫酸镁干燥, 然后浓缩。用硅胶柱分离纯化, 50% 乙酸乙酯

/45%二氯甲烷/5%三乙胺作洗脱剂,得到 17.3 克 (60%产率) 的标题化合物。MS(M+1) = 289.18。

[0213] 步骤 C:(1S)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-(4-甲基-3-[(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基)-2,3-二氢茚-5-酰胺

[0214]

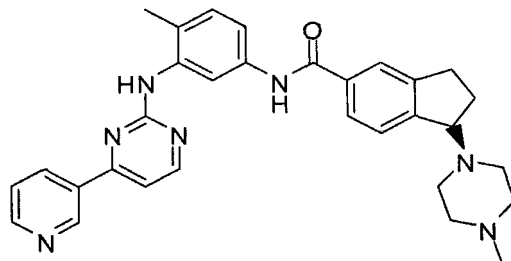


[0215] 将 (1S)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢茚-5-羧酸乙酯 (7.2 克, 25 毫摩尔) 和 4-甲基-N(3)-(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺 (8.3 克, 30 毫摩尔) 溶解在 150 毫升的甲苯中。加入 2M 三甲基铝的甲苯溶液 (20 毫升, 40 毫摩尔)。其溶液在 50°C 搅拌过夜。再加入 20 毫升 2M 三甲基铝的甲苯溶液, 然后在 60°C 再搅拌 24 个小时。冷却在冰浴后, 加入酒石酸钾钠的水溶液 (200 毫升), 其次加入二氯甲烷 (300 毫升)。分离出有机相。水相用二氯甲烷提取两次。合并后的提取液用盐水洗涤两次, 硫酸镁干燥, 然后浓缩。用硅胶用硅胶柱分离纯化, 50% 乙酸乙酯 / 二氯甲烷 / 5-10% 三乙胺作洗脱剂, 得到 7.5 克 (58%) 的标题化合物。MS(M+1) = 520.27。¹HNMR(DMSO-d₆, ppm): δ 10.10(s, 1H); 9.20(s, 1H); 8.95(s, 1H); 8.66(d, J = 6.0Hz, 1H); 8.48(d, J = 6.0Hz, 1H); 8.43(d, J = 8.4Hz, 1H); 8.02(s, 1H); 7.77(s, 1H); 7.74(d, J = 8.4Hz, 1H); 7.48(dd, 1H); 7.42(dd, 1H); 7.40(d, J = 6.0Hz, 1H); 7.32(d, J = 8.4Hz, 1H); 7.18(d, J = 8.4Hz, 1H); 4.26(t, J = 8.4Hz, 1H); 2.2-3.0(m, 10H); 2.20(s, 3H); 2.12(s, 3H); 2.02(m, 2H)。

[0216] 实施例 12

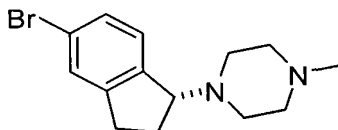
[0217] (1R)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-(4-甲基-3-[(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基)-2,3-二氢茚-5-酰胺的制备

[0218]



[0219] 步骤 A: 1-((1R)-5-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-4-甲基哌嗪

[0220]

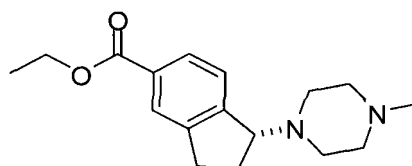


[0221] 在实施例 11 的步骤 A 中, 其甲醇 / 异丙醇滤液含有 1-(5-溴-2,3-二

氢-1H-茛-1-基)-4-甲基哌嗪和(1S)-(+)-10-樟脑磺酸。在减压下浓缩其滤液。残渣溶于1升1N的氢氧化钠中。经过搅拌30分钟后,其溶液用乙酸乙酯提取(3×300毫升)。合并后的提取液用1N的氢氧化钠(300毫升)和盐水(3×300毫升)洗涤,硫酸镁干燥,浓缩后得到140克(474毫摩尔)1-(5-溴-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-4-甲基哌嗪,其中的主要异构体为R对映体。残渣溶于1.4升的甲醇中。加入(1R)-(-)-10-樟脑磺酸(220克,948毫摩尔),其次是2.8升的异丙醇。其溶液加热回流15分钟,然后在室温下搅拌过夜。过滤收集固体。在看不到有液体往下滴之后,固体用异丙醇冲洗,然后溶解在600毫升的甲醇中。加入1500毫升的异丙醇。其溶液加热回流15分钟,然后在室温下搅拌过夜。过滤收集固体。在看不到有液体往下滴之后,固体用异丙醇冲洗,然后溶解在800毫升1N的氢氧化钠中。该混合物搅拌30分钟后用乙酸乙酯提取3次(3×300毫升)。合并后的提取液用1N的氢氧化钠(500毫升)和盐水(2×400毫升)洗,硫酸镁干燥,浓缩后得到60克的标题化合物,手性高效液相色谱法测出的手性纯度为99.8%。MS(M+1) = 295.07, 297.07。

[0222] 步骤B:(1R)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢茛-5-羧酸乙酯

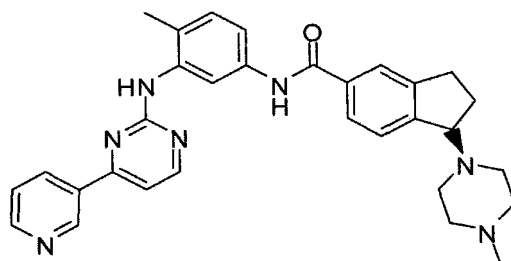
[0223]



[0224] 从1-((1R)-5-溴-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-4-甲基哌嗪开始,标题化合物按照实施例11步骤B所描述的程序制备得到。MS(M+1) = 289.18。

[0225] 步骤C:(1R)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-(4-甲基-3-[(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基)-2,3-二氢茛-5-酰胺

[0226]

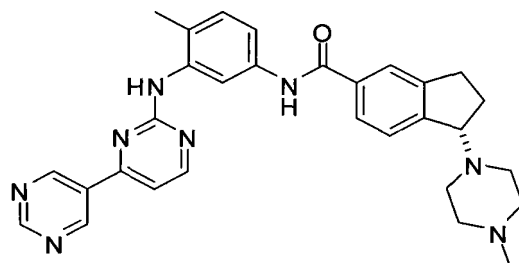


[0227] 标题化合物根据实施例11步骤C的程序从(1R)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢茛-5-羧酸乙酯与4-甲基-N(3)-(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺缩合得到。MS(M+1) = 520.27。¹HNMR(DMSO-d₆, ppm): δ 10.15(s, 1H); 9.22(s, 1H); 8.98(s, 1H); 8.64(d, J = 6.0Hz, 1H); 8.46(d, J = 6.0Hz, 1H); 8.42(d, J = -8.4Hz, 1H); 8.02(s, 1H); 7.75(s, 1H); 7.72(d, J = 9.0Hz, 1H); 7.50(dd, 1H); 7.45(dd, 1H); 7.40(d, J = 5.4Hz, 1H); 7.35(d, J = 8.4Hz, 1H); 7.18(d, J = 9.0Hz, 1H); 4.26(t, J = 6.0Hz, 1H); 2.2-3.0(m, 10H); 2.20(s, 3H); 2.12(s, 3H); 2.3(m, 2H)。

[0228] 实施例13

[0229] (1S)-N-[3-(4,5'-二嘧啶-2-基氨基)-4-甲基苯基]-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢茛-5-酰胺的制备

[0230]

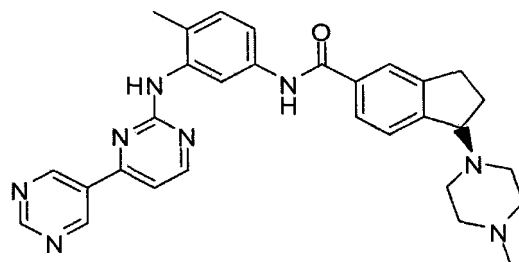


[0231] 标题化合物根据实施例 11 步骤 C 的程序由 (1S)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢化茛-5-羧酸乙酯与 N(3)-4,5'-二嘧啶-2-基-4-甲基苯-1,3-二胺缩合得到。MS(M+1) = 521.27。¹HNMR(DMSO-d₆, ppm) : δ 10.10(s, 1H) ; 9.40(s, 2H) ; 9.28(s, 1H) ; 9.08(s, 1H) ; 8.50(d, J = 4.8Hz, 1H) ; 8.04(s, 1H) ; 7.74(s, 1H) ; 7.70(d, J = 9.0Hz, 1H) ; 7.46(d, J = 4.8Hz, 1H) ; 7.42(d, J = 7.8Hz, 1H) ; 7.32(d, J = 7.8Hz, 1H) ; 7.15(d, J = 9.0Hz, 1H) ; 4.25(t, J = 7.8Hz, 1H) ; 2.2-2.9(m, 10H) ; 2.15(s, 3H) ; 2.07(s, 3H) ; 2.0(m, 2H)。

[0232] 实施例 14

[0233] (1R)-N-[3-(4,5'-二嘧啶-2-基氨基)-4-甲基苯基]-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢化茛-5-酰胺的制备

[0234]

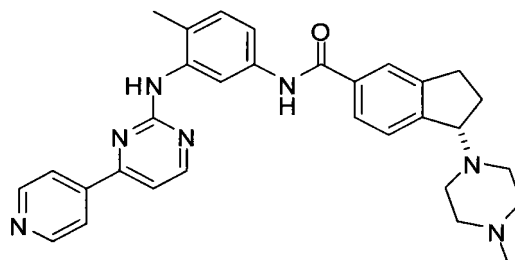


[0235] 标题化合物根据实施例 11 步骤 C 的程序由 (1R)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢化茛-5-羧酸乙酯与 N(3)-4,5'-二嘧啶-2-基-4-甲基苯-1,3-二胺缩合得到。MS(M+1) = 521.27。¹HNMR(DMSO-d₆, ppm) : δ 10.10(s, 1H) ; 9.40(s, 2H) ; 9.28(s, 1H) ; 9.08(s, 1H) ; 8.50(d, J = 5.7Hz, 1H) ; 8.04(s, 1H) ; 7.74(s, 1H) ; 7.70(d, J = 8.4Hz, 1H) ; 7.46(d, J = 5.7Hz, 1H) ; 7.42(d, J = 8.4Hz, 1H) ; 7.32(d, J = 8.40Hz, 1H) ; 7.15(d, J = 8.4Hz, 1H) ; 4.25(t, J = 7.5Hz, 1H) ; 2.2-2.9(m, 10H) ; 2.15(s, 3H) ; 2.07(s, 3H) ; 2.0(m, 2H)。

[0236] 实施例 15

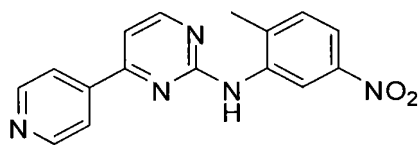
[0237] (1S)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-(4-甲基-3-[(4-吡啶-4-基嘧啶-2-基)氨基]苯基)-2,3-二氢化茛-5-酰胺的制备

[0238]



[0239] 步骤 A :N-(2-甲基-5-硝基苯基)-4-吡啶-4-基嘧啶-2-胺

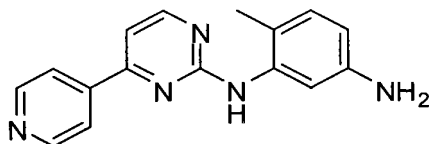
[0240]



[0241] 标题化合物根据实施例 8 步骤 C 中的程序由 (2E)-3-(二甲氨基)-1-吡啶-4-基丙-2-烯-1-酮与 N-(2-甲基-5-硝基苯)胍硝酸盐缩合得到。MS(M+1) = 308.11。

[0242] 步骤 B :4-甲基-N(3)-(4-吡啶-4-基嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺

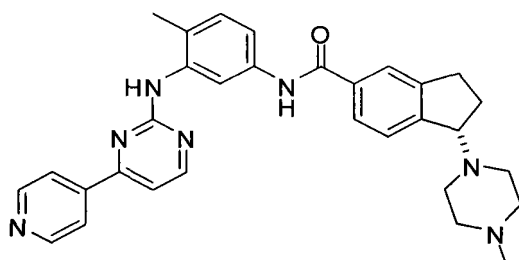
[0243]



[0244] 标题化合物根据实施例 8 步骤 D 中的程序由 N-(2-甲基-5-硝基苯基)-4-吡啶-4-基嘧啶-2-胺还原得到。MS(M+1) = 278.13。

[0245] 步骤 C : (1S)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢茚-5-酰胺

[0246]



[0247] 标题化合物根据实施例 11 步骤 C 中的程序由 (1S)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢茚-5-羧酸乙酯与 4-甲基-N(3)-(4-吡啶-4-基嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺缩合得到。MS(M+1) = 520.27。¹HNMR(DMSO-d₆, ppm) : δ 10.14(s, 1H) ; 9.04(s, 1H) ; 8.70(d, J = 4.4Hz, 2H) ; 8.55(d, J = 4.8Hz, 1H) ; 8.06(s, 1H) ; 8.04(d, J = 4.4Hz, 2H) ; 7.78(s, 1H) ; 7.75(d, J = 8.8Hz, 1H) ; 7.45(d, J = 7.6Hz, 1H) ; 7.44(d, J = 4.8Hz, 1H) ; 7.35(d, J = 7.6Hz, 1H) ; 7.18(d, J = 8.8Hz, 1H) ; 4.31(t, J = 7.2Hz, 1H) ; 2.0-3.0(m, 10H) ; 2.19(s, 3H) ; 2.12(s, 3H) ; 2.04(m, 2H)。

[0248] 本发明的化合物对蛋白激酶活性的调节和细胞增殖的抑制是使用以下描述的程序进行测试的。

[0249] 实施例 A : 激酶活性的测试

[0250] 测试化合物被溶解在 DMSO 中 (0.5 微升)。加入 384 孔黑色聚苯乙烯培养板 (来自 Matrix Technologies Corporation) 的干燥孔中。将激酶 (1nM Abl, 0.3nM c-Kit、或者 0.3nM PDGFR, 所有样品都来自 Millipore) 溶解在含有 50mM HEPES (pH 7.0)、1mM DTT、5mM MgCl₂、0.02% NaN₃、1mg/mL BSA、0.1mM Na₃VO₄、和辅酶缓冲液 (来自于 Cisbio International) 的介质中 (10 微升), 然后加到培养板的孔中。其次加入 10 微升的 1mM ATP、500nM 生物素酰化酪氨酸激酶底物 (来自于 Cisbio International) 的溶液。反应在室

温进行 90 分钟,然后停止,将 10 微升的反应液转移到 ProxiPlate-384 Plus F 的黑培养板上(来自于 Perkin-Elmer),该培养板上含有 10 微升的检测溶液,由 50mMHEPES(pH 7.0)、1mg/mL 血清白蛋白、0.8M KF、20mM EDTA、62.5nMSa-XL665(来自于 Cisbio International)和 TK-Ab-Cryptate(来自于 CisbioInternational)组成。然后将培养板密封,在 1500rpm 离心 1 分钟并在室温下培养 60 分钟。测试板在 Fusion 微板读取仪(来自于 Cisbio International)上读取。抑制百分比值是根据化合物的平均荧光强度相对于没有测试化合物(空白)情况下和没有激酶情况下的平均荧光强度计算得出的。表 1 给出了每个化合物要达到 50%抑制率所需要的浓度(IC₅₀, nM)。同时,利用伊马替尼(Imatinib)进行了对照试验。

[0251] 实施例 B :Bcr-Abl 细胞测试

[0252] 将 Bcr-Abl 转染入 TF-1 细胞(来自于 ATCC,目录号:CRL-2003)而获得一个稳定的细胞系,以下将这个细胞系称为 Bcr-Abl 细胞。将 Bcr-Abl 细胞分成密度为 4×10^5 个细胞/毫升,然后让他们生长过夜。其介质是 RPMI1640(来自于 Mediatech,目录编号:MT10-040-CV)、10%胎牛血清(FBS)、和 2mM L 谷氨酰胺。第二天,进行细胞计数,然后重新悬浮在以上的介质中,其最终稀释浓度为 1.2×10^5 个细胞/毫升。将含有 6000 个细胞的溶液(50 微升)分配到 384 孔黑色聚苯乙烯培养板(来自 Matrix Technologies Corporation)的每个孔中。溶于 DMSO 中的测试化合物用上述介质(50 微升)稀释然后加入细胞培养板的孔中。最终的 DMSO 测试浓度为 0.2%。细胞培养板在 5%二氧化碳的恒湿室中于 37°C 孵化。经过 3 天孵化,在细胞板的每个孔中加入 100 微升的发光底物(来自于 Promega,目录编号:G7570)。在室温下孵化 10 分钟后,细胞板在 TopCount(来自于 Perkin-Elmer)上读取数据。抑制百分比值是根据化合物的平均荧光强度相对于没有测试化合物(空白)情况下和没有激酶情况下的平均荧光强度计算的。表 1 给出每个化合物要达到 50%抑制率所需要的浓度(IC₅₀, nM)。同时,利用伊马替尼(Imatinib)进行了对照试验。

[0253] 实施例 C :K562 细胞测试

[0254] K562 细胞(来自于 ATCC,目录号:CCL-243)在含有 90%的 IMDM(来自于 Invitrogen,目录号:12440 053)和 10%胎牛血清(来自于 Invitrogen,目录号:10099141)的介质中生长。细胞计数并用上述介质调整到细胞密度为 4×10^4 /毫升。将含有 4000 个细胞的 100 微升培养液分配到 96 孔壁不透明但底透明的培养板(来自于 Greiner,目录号:655180)的孔中。将测试化合物溶解在 DMSO 中,然后进行连续稀释。将 0.5 微升的 DMSO 溶液从测试化合物板的每一个孔中转移到细胞培养板中。细胞培养板在恒湿室中于 37°C 孵化 72 小时。细胞板在室温平衡约 30 分钟后,100 微升的 CellTiter-Glo 试剂(来自于 Promega,目录号:G7571)加到细胞板的每个孔中。其溶液在轨道摇床中混合 2 分钟,促使细胞裂解。然后使培养板在室温下温育 10 分钟,以稳定发光的信号。发光强度用 Flexstation 3 记录。抑制百分比值是根据化合物的平均荧光强度相对于没有测试化合物(空白)情况下和没有激酶情况下的平均荧光强度计算得出的。表 1 给出每个化合物要达到 50%抑制率所需要的浓度(IC₅₀, nM)。同时,利用伊马替尼(Imatinib)和星状孢子素(Staurosporine)分别进行了对照试验。

[0255] 表 1

[0256]

实施例	酶活性测试 (1 mM ATP) IC ₅₀ (nM)			细胞测试 IC ₅₀ (nM)	
	Abl	c-Kit	PDGFR	Bcr-Abl	K562
1	5.1	22	108	15	
3	4.1	61	118	125	
4	4.7	23	119	14	
5	2.8	35	111	16	
6	3.4	66	170	109	
7	41	36	98	2800	
8	6.7	67	142	11	
9	11	32	128	693	
10	14	65	185	250	
11	2.3	40	83	10	3.2
12	216	26	100	446	208
13	4.3	33	142	5	2.2
14	189	106	216	510	
15	3.2	14	74	129	35
伊马替尼 (Imatinib)	4.4	41	95	496	206
星状孢子素 (Staurosporine)					139

[0257] 从表1的结果可以看出, 实施例1、3-8、11、13和15的化合物对于激酶Abl达到50%抑制率所需要的浓度(IC₅₀, nM) 低于伊马替尼(Imatinib) 的浓度(p ≤ 0.05) 或与伊马替尼(Imatinib) 的浓度相当。

[0258] 类似地, 实施例1、4、12和15的化合物对于激酶c-Kit达到50%抑制率所需要的浓度(IC₅₀, nM) 远低于伊马替尼(Imatinib) 的浓度(p ≤ 0.05), 而实施例5、7、9、11和13的化合物对于激酶c-Kit达到50%抑制率所需要的浓度(IC₅₀, nM) 略低于伊马替尼(Imatinib) 的浓度。

[0259] 实施例11和15的化合物对于激酶PDGFR达到50%抑制率所需要的浓度(IC₅₀, nM) 远低于伊马替尼(Imatinib) 的浓度(p ≤ 0.05), 而实施例7和12的化合物对于激酶c-Kit达到50%抑制率所需要的浓度(IC₅₀, nM) 与伊马替尼(Imatinib) 的浓度相当。

[0260] 从表1的结果还可以看出, 实施例1、3-6、11-13和15的化合物对于Bcr-Abl细胞

达到 50%抑制率所需要的浓度 (IC_{50} , nM) 远低于伊马替尼 (Imatinib) 的浓度 ($p \leq 0.05$), 而实施例 14 的化合物对于 Bcr-Ab1 细胞达到 50%抑制率所需要的浓度 (IC_{50} , nM) 与伊马替尼 (Imatinib) 的浓度相当。

[0261] 类似地, 实施例 11、13 和 15 的化合物对于 K562 细胞达到 50%抑制率所需要的浓度 (IC_{50} , nM) 远低于伊马替尼 (Imatinib) 的浓度 ($p \leq 0.05$), 而实施例 12 的化合物对于 K562 细胞达到 50%抑制率所需要的浓度 (IC_{50} , nM) 与伊马替尼 (Imatinib) 的浓度相当。同时, 实施例 11、13 和 15 的化合物对于 K562 细胞达到 50%抑制率所需要的浓度 (IC_{50} , nM) 远低于星状孢子素 (Staurosporine) 的浓度 ($p \leq 0.05$)。

[0262] 尽管已经结合当前考虑的示例性实施方式对本发明作了描述, 但是应当理解, 本发明并不局限于所披露的实施方式, 包含在本发明的精神和所附权利要求范围内的各种修改和等同替换都应包括在本申请的保护范围之内。