



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102770426 B

(45) 授权公告日 2016. 03. 23

(21) 申请号 201180008135. 7

(22) 申请日 2011. 02. 04

(30) 优先权数据

61/301, 810 2010. 02. 05 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 08. 02

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2011/023812 2011. 02. 04

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/097526 EN 2011. 08. 11

(73) 专利权人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 J·E·泰卢 S·潘 Y·万 Y·谢

X·王 X·王 S·黄 Z·刘 Q·张

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 沈晓书 黄革生

(51) Int. Cl.

C07D 401/14(2006. 01)

C07D 471/04(2006. 01)

A61K 31/4353(2006. 01)

A61P 35/00(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1863774 A, 2006. 11. 15,

CN 1341098 A, 2002. 03. 20,

审查员 崔明波

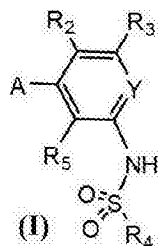
权利要求书4页 说明书26页

(54) 发明名称

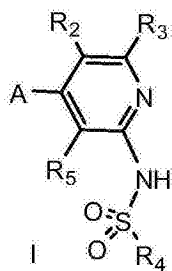
作为蛋白激酶抑制剂的化合物和组合物

(57) 摘要

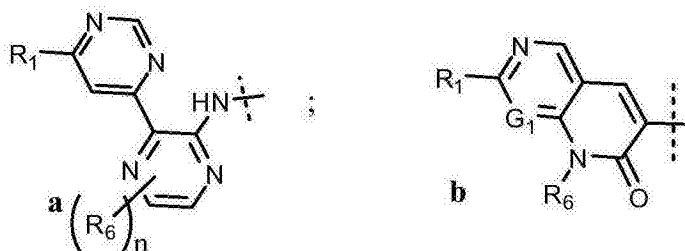
本发明提供了一类新的式(I) 化合物(其中A、Y、R₂、R₃、R₄和R₅如发明概述中所定义的)、包含此类化合物的药物组合物和应用此类化合物治疗或预防与激酶活性异常或失调有关的疾病或障碍、特别是涉及B-Raf 异常活化的疾病或障碍的方法。



1. 式 I 化合物或其可药用盐：



其中 A 选自 a 和 b：

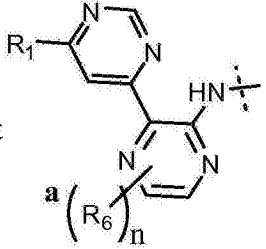


其中：

G_1 选自 N 和 CR_8 ; R_8 是氢；

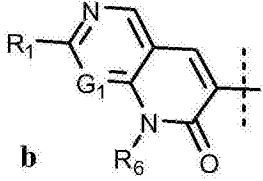
n 是 0；

R_1 是 $-NHR_{20}$ ，

当 A 是  时， R_{20} 是任选被 1 至 3 个独立地选自下列的基团取代的 C_{14}

烷基：卤素、氰基、卤素 - 取代的 $-C_{14}$ 烷基和 $S(O)_{0-2}R_{10}$ ；

或者当 A 是

 时， R_{20} 是任选被 1 至 3 个独立地选自下列的基团取代的 C_{14} 烷

基：氰基、 C_{14} 烷基和 $NHC(O)OR_{10}$ ；

R_{10} 是 C_{14} 烷基；

R_2 选自氢和卤素；

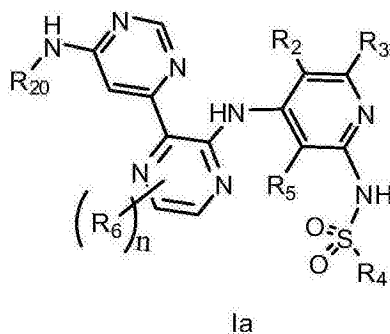
R_3 是氢；

R_4 是任选被 1 至 3 个独立地选自下列的基团取代的 C_{16} 烷基：卤素和卤素 - 取代的 $-C_{14}$ 烷基；

R_5 是卤素；

R_6 是 C_{14} 烷基。

2. 权利要求 1 的化合物，其是式 Ia 化合物：



其中：

n 是 0；

R₂₀是任选被 1 至 3 个独立地选自下列的基团取代的 C₁₋₄烷基：卤素、氰基、卤素 - 取代的 -C₁₋₄烷基和 S(O)₀₋₂R₁₀；其中 R₁₀是 C₁₋₄烷基；

R₂选自氢和氟；

R₃是氢；

R₄是 C₁₋₆烷基；并且

R₅选自氟和氯。

3. 权利要求 2 的化合物，其中：

n 是 0；

R₂₀选自甲基和乙基；其中所述的甲基和乙基任选被 1 至 3 个独立地选自下列的基团取代：氰基、三氟甲基、甲基 - 磺酰基和氟；

R₂是氟；

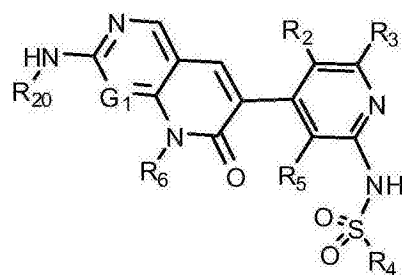
R₃是氢；

R₄是丙基；并且

R₅选自氟和氯。

4. 权利要求 3 的化合物，其选自：N-(4-(3-(6-(乙基氨基)嘧啶-4-基)吡嗪-2-基氨基)-3,5-二氟吡啶-2-基)丙-1-磺酰胺；N-(4-(3-(6-(2-氰基乙基氨基)嘧啶-4-基)吡嗪-2-基氨基)-3,5-二氟吡啶-2-基)丙-1-磺酰胺；N-(3,5-二氟-4-(3-(6-(3,3,3-三氟丙基氨基)嘧啶-4-基)吡嗪-2-基氨基)吡啶-2-基)丙-1-磺酰胺；N-(4-(3-(6-(2,2-二氟乙基氨基)嘧啶-4-基)吡嗪-2-基氨基)-3,5-二氟吡啶-2-基)丙-1-磺酰胺；N-(3,5-二氟-4-(3-(6-(甲基氨基)嘧啶-4-基)吡嗪-2-基氨基)吡啶-2-基)丙-1-磺酰胺；N-(3-氯-4-(3-(6-(乙基氨基)嘧啶-4-基)吡嗪-2-基氨基)-5-氟吡啶-2-基)丙-1-磺酰胺；N-(3,5-二氟-4-(3-(6-(2,2,2-三氟乙基氨基)嘧啶-4-基)吡嗪-2-基氨基)吡啶-2-基)丙-1-磺酰胺；N-(3,5-二氟-4-(3-(6-(2-(甲基磺酰基)乙基氨基)嘧啶-4-基)吡嗪-2-基氨基)吡啶-2-基)丙-1-磺酰胺；和 N-(4-((3-(6-((2-氰基乙基)氨基)嘧啶-4-基)吡嗪-2-基)氨基)-3-氟吡啶-2-基)丙-1-磺酰胺。

5. 权利要求 1 的化合物，其是式 Ib 化合物：



Ib

其中：

G_1 选自 N 和 CR_8 ; R_8 是氢；

R_{20} 是任选被 1 至 3 个独立地选自下列的基团取代的 C_{1-4} 烷基：氰基、 C_{1-4} 烷基和 $NHC(O)OR_{10}$; 其中 R_{10} 是 C_{1-4} 烷基；

R_2 选自氢、氟和氯；

R_3 是氢；

R_4 是任选被 1 至 3 个独立地选自下列的基团取代的 C_{1-6} 烷基：卤素 - 取代的 $-C_{1-4}$ 烷基；

R_5 是氟；并且

R_6 是 C_{1-4} 烷基。

6. 权利要求 5 的化合物，其中：

G_1 选自 N 和 CH；

R_{20} 选自甲基和乙基；其中所述的甲基和乙基任选被 1 至 3 个独立地选自下列的基团取代：氰基、甲氧基 - 羰基 - 氨基和甲基；

R_2 是氟；

R_3 是氢；

R_4 选自丙基和被三氟甲基取代的乙基；

R_5 是氟；并且

R_6 是甲基。

7. 权利要求 6 的化合物，其选自：N-(4-(7-(乙基氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,6-萘啶-3-基)-3,5-二氟吡啶-2-基)丙-1-磺酰胺；N-(3,5-二氟-4-(8-甲基-2-(甲基氨基)-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)吡啶-2-基)丙-1-磺酰胺；N-(3-氟-4-(8-甲基-2-(甲基氨基)-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)吡啶-2-基)丙-1-磺酰胺；(S)-1-(6-(3,5-二氟-2-(丙基磺酰氨基)吡啶-4-基)-8-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲酯；N-(3,5-二氟-4-(8-甲基-2-(甲基氨基)-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)吡啶-2-基)-3,3,3-三氟丙-1-磺酰胺；N-(4-(7-(2-氰基乙基氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,6-萘啶-3-基)-3,5-二氟吡啶-2-基)丙-1-磺酰胺，和 N-(5-氯-4-(7-(乙基氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,6-萘啶-3-基)-3-氟吡啶-2-基)丙-1-磺酰胺。

8. 药物组合物，该药物组合物包含与至少一种可药用赋形剂混合的权利要求 1 的化合物。

9. 权利要求 8 的药物组合物，其中赋形剂选自玉米淀粉、马铃薯淀粉、木薯淀粉、淀粉

糊、预胶化淀粉、糖、明胶、海藻酸钠、海藻酸、黄耆胶、瓜尔胶、乙基纤维素、醋酸纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素、硅酸镁铝、聚乙烯吡咯烷酮、滑石粉、碳酸钙、粉末纤维素、葡萄糖结合剂、高岭土、甘露醇、硅酸、山梨醇、琼脂、碳酸钠、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、聚克立林钾、淀粉羟乙酸钠、粘土、硬脂酸钠、硬脂酸钙、硬脂酸镁、硬脂酸、矿物油、甘油、聚乙二醇、十二烷基硫酸钠、氢化植物油、花生油、棉子油、向日葵油、芝麻油、橄榄油、玉米油、豆油、硬脂酸锌、油酸钠、油酸乙酯、月桂酸乙酯、二氧化硅及其组合。

10. 权利要求 8 的药物组合物,其进一步包含另外的治疗剂。

11. 权利要求 10 的药物组合物,其中另外的治疗剂选自抗癌化合物、镇痛剂、止吐剂、抗抑郁剂和抗炎剂。

12. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

13. 权利要求 12 的用途,其中癌症选自肺癌、胰腺癌、膀胱癌、结肠癌、骨髓障碍、前列腺癌、甲状腺癌、黑色素瘤,卵巢、眼、肝、胆道和神经系统的腺瘤。

14. 权利要求 13 的用途,其中药物还包含另外的治疗剂。

15. 权利要求 14 的用途,其中另外的治疗剂包括抗癌药、疼痛药物、止吐剂、抗抑郁剂或抗炎剂。

16. 权利要求 15 的用途,其中另外的治疗剂是不同的 Raf 激酶抑制剂或 MEK、mTOR、HSP90、AKT、PI3K、CDK9、PAK、蛋白激酶 C、MAP 激酶、MAPK 激酶或 ERK 的抑制剂。

17. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗由 Raf 激酶介导的病症的药物中的用途。

18. 权利要求 17 的用途,其中 Raf 激酶是突变型 b-Raf 激酶。

19. 权利要求 18 的用途,其中突变型 b-Raf 激酶是 b-Raf (V600E)。

作为蛋白激酶抑制剂的化合物和组合物

[0001] 发明背景

发明领域

[0002] 本发明提供了一类新的化合物、包含此类化合物的药物组合物和应用此类化合物治疗或预防与激酶活性异常或失调有关的疾病或障碍、特别是涉及 B-Raf 异常活化的疾病或障碍的方法。

[0003] 背景

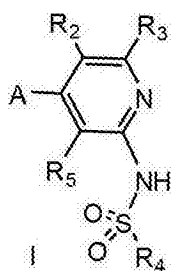
[0004] 蛋白激酶代表一大家族蛋白质，其在调节广泛多样的细胞过程和维持对细胞功能的控制方面起关键作用。这些激酶非限定性地部分举例包括：受体酪氨酸激酶，例如血小板衍生生长因子受体激酶 (PDGF-R)、神经生长因子受体 trkB、Met 和成纤维细胞生长因子受体 FGFR3；非受体酪氨酸激酶，例如 Abl 和融合激酶 BCR-Abl、Lck、Csk、Fes、Bmx 和 c-src；以及丝氨酸 / 苏氨酸激酶，例如 B-Raf、sgk、MAP 激酶（例如 MKK4、MKK6 等）和 SAPK2 α 、SAPK2 β 和 SAPK3。在许多疾病状态中已经观察到异常的激酶活性，所述的疾病状态包括良性和恶性增殖性障碍以及免疫和神经系统不恰当的活化导致的疾病。

[0005] 本发明的新化合物抑制 B-Raf 或其突变形式（例如 V600E）的活性，并且因此预期可用于治疗 B-Raf 相关的疾病。

[0006] 发明概述

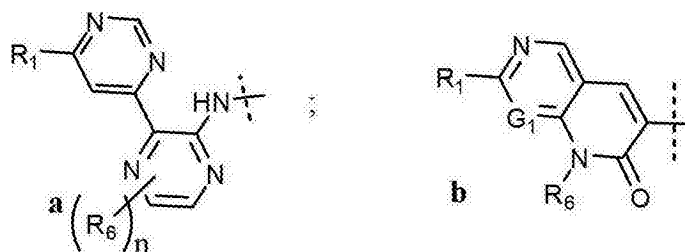
[0007] 一方面，本发明提供了式 I 化合物及其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护的衍生物、互变异构体、单一异构体和异构体混合物；以及此类化合物的可药用盐和溶剂化物（例如水合物）：

[0008]



[0009] 其中 A 选自 a 和 b：

[0010]



[0011] 其中：

[0012] G_1 选自 N 或 CR_8 ； R_8 选自氢、卤素、氰基和任选被 1 至 3 个独立地选自下列的基团

取代的 C_{1-4} 烷基：羟基、卤素、氰基、氧代、 C_{1-4} 烷基、卤素 - 取代的 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素 - 取代的 $-C_{1-4}$ 烷氧基和 $NHC(O)OR_9$ ；其中 R_9 是任选被 1 至 3 个独立地选自下列的基团取代的 C_{1-4} 烷基：羟基、卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤素 - 取代的 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和卤素 - 取代的 $-C_{1-4}$ 烷氧基；

[0013] n 选自 0、1 和 2；

[0014] R_1 选自氢、 C_{1-4} 烷基和 $-NHR_{20}$ ，其中 R_{20} 选自氢和任选被 1 至 3 个独立地选自下列的基团取代的 C_{1-4} 烷基：羟基、卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤素 - 取代的 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素 - 取代的 $-C_{1-4}$ 烷氧基、 $NHC(O)OR_{10}$ 和 $S(O)_{0-2}R_{10}$ ；其中 R_{10} 是任选被 1 至 3 个独立地选自下列的基团取代的 C_{1-4} 烷基：羟基、卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤素 - 取代的 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和卤素 - 取代的 $-C_{1-4}$ 烷氧基；其中 R_1 的任何烷基任选被 1 至 3 个独立地选自下列的基团取代：羟基、卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤素 - 取代的 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和卤素 - 取代的 $-C_{1-4}$ 烷氧基；

[0015] R_2 和 R_3 独立地选自氢、卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤素 - 取代的 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和卤素 - 取代的 $-C_{1-4}$ 烷氧基；

[0016] R_4 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和包含 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 至 8 元杂芳基；其中所述的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选被 1 至 3 个独立地选自下列的基团取代：卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤素 - 取代的 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和卤素 - 取代的 $-C_{1-4}$ 烷氧基；

[0017] R_5 选自氢、卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤素 - 取代的 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和卤素 - 取代的 $-C_{1-4}$ 烷氧基；

[0018] R_6 选自氢和任选被选自下列的基团取代的 C_{1-4} 烷基： C_{6-10} 芳基和 C_{3-8} 环烷基；其中所述的 R_6 的烷基、环烷基或芳基任选被 1 至 3 个独立地选自下列的基团取代：羟基、卤素、氰基和 C_{1-4} 烷氧基。

[0019] 第二方面，本发明提供了药物组合物，所述的药物组合物包含与一种或多种适合的赋形剂混合的式 I 化合物或其 N-氧化物衍生物、单一异构体和异构体混合物；或者其可药用盐。

[0020] 第三方面，本发明提供了治疗动物的其中抑制激酶活性、特别是抑制 B-Raf 活性可以预防、抑制或改善疾病的病理学和 / 或症状学的疾病的方法，该方法包括给动物施用治疗有效量的式 I 化合物或其 N-氧化物衍生物、单一异构体和异构体混合物或者其可药用盐。

[0021] 第四方面，本发明提供了式 I 化合物在制备用于在动物中治疗其中激酶活性、特别是 B-Raf 活性、特别是突变型 B-raf（例如 V600E）对该疾病的病理学和 / 或症状学起作用的疾病的药物中的用途。

[0022] 第五方面，本发明提供了制备式 I 化合物及其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护的衍生物、单一异构体和异构体混合物以及其可药用盐的方法。

[0023] 发明详述

[0024] 定义

[0025] “烷基”作为基团和作为其它基团（例如卤素 - 取代的烷基和烷氧基）的结构元件，可以是直链的或支链的。 C_{1-4} -烷氧基包括甲氧基、乙氧基等。卤素 - 取代的 $-C_{1-4}$ 烷基

表示其中任何氢可以被卤素取代的任何烷基（直链的或支链的）。例如，卤素-取代的 $-C_{14}$ 烷基可以是三氟甲基、二氟乙基、五氟乙基等。类似地，羟基-取代的 $-C_{16}$ 烷基表示其中任何氢可以被羟基取代的任何烷基（直链的或支链的）。例如，羟基-取代的 $-C_{16}$ 烷基包括 2-羟基乙基等。类似地，氰基-取代的 $-C_{16}$ 烷基表示其中任何氢可以被氰基取代的任何烷基（直链的或支链的）。

[0026] “芳基”表示组成上包含 6 至 10 个环碳原子的单环或稠合的二环芳族环。例如，芳基可以是苯基或萘基，优选苯基。“亚芳基”表示衍生自芳基的二价基团。

[0027] “环烷基”表示组成上包含指定数目的环原子的饱和或部分不饱和的单环、稠合的二环或桥连的多环。例如，C₃₋₁₀环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

[0028] “杂芳基”如上文芳基中定义,其中一个或多个环成员为杂原子。例如杂芳基包括吡啶基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、苯并呋喃基、苯并吡喃基、苯并噻喃基、苯并[1,3] 间二氧杂环戊烯、咪唑基、苯并咪唑基、噻唑基、呋喃基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、噻吩基等。

[0029] “杂环烷基”表示如本申请所定义的环烷基,条件是一个或多个指定的环碳被选自 -O-、-N=、-NR-、-C(O)-、-S-、-S(O)- 或 -S(O)₂- 的基团代替,其中 R 是氢、C₁₋₄ 烷基或氮保护基。例如,被用于本申请来描述本发明化合物的 C₃₋₈ 杂环烷基包括 2H-吡喃、4H-吡喃、哌啶、1,4-二噁烷、吗啉、1,4-二噻烷、硫代吗啉代、咪唑啉-2-酮、四氢呋喃、哌嗪、1,3,5-三噻烷、吡咯烷、吡咯烷基-2-酮、哌啶、哌啶基酮 (piperidinylone)、1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸-8-基等。

[0030] “卤素”(或卤代)表示氯、氟、溴或碘。

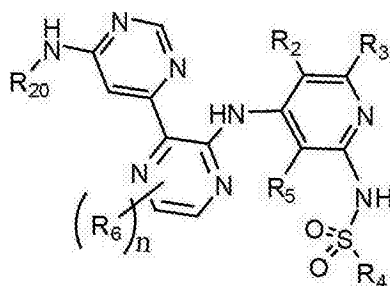
[0031] “治疗”指的是减轻或缓解疾病和 / 或其伴随症状的方法。

[0032] 优选实施方案的描述

[0033] 本发明提供了用于治疗激酶相关疾病、特别是 B-Raf 激酶相关疾病的化合物、组合和方法。例如,转移性黑色素瘤、实体瘤、脑瘤例如多形性胶质母细胞瘤 (GBM)、急性髓性白血病 (AML)、乳头状甲状腺癌、卵巢低度癌和结肠直肠癌。

[0034] 在一个实施方案中,关于式 I 化合物,其是式 Ia 化合物:

[0035]



1a

[0036] 其中：

[0037] n 选自 0、1 和 2；

[0038] R_{20} 选自氢和任选被 1 至 3 个独立地选自下列的基团取代的 C_{1-4} 烷基:羟基、卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤素-取代的 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素-取代的 $-C_{1-4}$ 烷氧基、 $NHC(O)OR_{10}$ 和 $S(O)_0-2R_{10}$;其中 R_{10} 是任选被 1 至 3 个独立地选自下列的基团取代的 C_{1-4} 烷基:羟基、卤

素、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤素-取代的 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和卤素-取代的 $-C_{1-4}$ 烷氧基；

[0039] R_2 和 R_3 独立地选自氢、卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤素-取代的 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和卤素-取代的 $-C_{1-4}$ 烷氧基；

[0040] R_4 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至8元杂芳基；其中所述的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选被1至3个独立地选自下列的基团取代：卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤素-取代的 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和卤素-取代的 $-C_{1-4}$ 烷氧基；

[0041] R_5 选自氢、卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤素-取代的 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和卤素-取代的 $-C_{1-4}$ 烷氧基；并且

[0042] R_6 选自氢和任选被下列基团取代的 C_{1-4} 烷基： C_{6-10} 芳基和 C_{3-8} 环烷基；其中所述的 R_6 的烷基、环烷基或芳基任选被1至3个独立地选自下列的基团取代：羟基、卤素、氰基和 C_{1-4} 烷氧基。

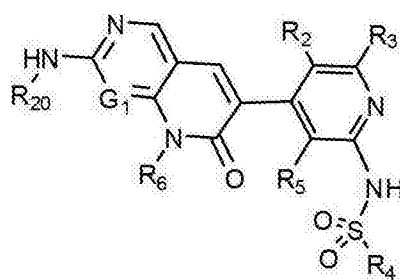
[0043] 在另一个实施方案中，n是0； R_{20} 选自甲基和乙基；其中所述的甲基和乙基任选被1至3个独立地选自下列的基团取代：氰基、三氟甲基、甲基-磺酰基、卤素和甲基； R_2 是氟； R_3 是氢； R_4 选自丙基；并且 R_5 选自氟和氯。

[0044] 在进一步的实施方案中，化合物选自：N-(4-(3-(6-(乙基氨基)嘧啶-4-基)吡嗪-2-基氨基)-3,5-二氟吡啶-2-基)丙-1-磺酰胺；N-(4-(3-(6-(2-氰基乙基氨基)嘧啶-4-基)吡嗪-2-基氨基)-3,5-二氟吡啶-2-基)丙-1-磺酰胺；N-(3,5-二氟-4-(3-(6-(3,3,3-三氟丙基氨基)嘧啶-4-基)吡嗪-2-基氨基)吡啶-2-基)丙-1-磺酰胺；N-(4-(3-(6-(2,2-二氟乙基氨基)嘧啶-4-基)吡嗪-2-基氨基)-3,5-二氟-2-基)丙-1-磺酰胺；N-(3,5-二氟-4-(3-(6-(甲基氨基)嘧啶-4-基)吡嗪-2-基氨基)吡啶-2-基)丙-1-磺酰胺；N-(3-氯-4-(3-(6-(乙基氨基)嘧啶-4-基)吡嗪-2-基氨基)-5-氟吡啶-2-基)丙-1-磺酰胺；N-(3,5-二氟-4-(3-(6-(2,2,2-三氟乙基氨基)嘧啶-4-基)吡嗪-2-基氨基)吡啶-2-基)丙-1-磺酰胺；N-(3,5-二氟-4-(3-(6-(2-(甲基磺酰基)乙基氨基)嘧啶-4-基)吡嗪-2-基氨基)吡啶-2-基)丙-1-磺酰胺；N-(4-(3-(6-(2-氰基乙基氨基)嘧啶-4-基)吡嗪-2-基氨基)-3-氟吡啶-2-基)丙-1-磺酰胺和N-(4-(3-(6-(2-氰基丙基氨基)嘧啶-4-基)吡嗪-2-基氨基)-3,5-二氟吡啶-2-基)丙-1-磺酰胺。

[0045] 在进一步的实施方案中，化合物选自以下实施例和列表中的化合物。

[0046] 在进一步的实施方案中，关于式I化合物，其是式Ib化合物：

[0047]



Ib

[0048] 其中：

[0049] G_1 选自 N 或 CR_8 ; R_8 选自氢、氰基、卤素和任选被 1 至 3 个独立地选自下列的基团取代的 C_{1-4} 烷基:羟基、卤素、氧代、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤素-取代的 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素-取代的 $-C_{1-4}$ 烷氧基和 $NHC(O)OR_9$;其中 R_9 是任选被 1 至 3 个独立地选自下列的基团取代的 C_{1-4} 烷基:羟基、卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤素-取代的 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和卤素-取代的 $-C_{1-4}$ 烷氧基;

[0050] R_{20} 选自氢和任选被 1 至 3 个独立地选自下列的基团取代的 C_{1-4} 烷基:羟基、卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤素-取代的 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素-取代的 $-C_{1-4}$ 烷氧基、 $NHC(O)OR_{10}$ 和 $S(O)_{0-2}R_{10}$;其中 R_{10} 是任选被 1 至 3 个独立地选自下列的基团取代的 C_{1-4} 烷基:羟基、卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤素-取代的 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和卤素-取代的 $-C_{1-4}$ 烷氧基;

[0051] R_2 和 R_3 独立地选自氢、卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤素-取代的 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和卤素-取代的 $-C_{1-4}$ 烷氧基;

[0052] R_4 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和含有 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 至 8 元杂芳基;其中所述的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选被 1 至 3 个独立地选自下列的基团取代:卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤素-取代的 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和卤素-取代的 $-C_{1-4}$ 烷氧基;

[0053] R_5 选自氢、卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤素-取代的 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和卤素-取代的 $-C_{1-4}$ 烷氧基;并且

[0054] R_6 选自氢和任选被选自下列的基团取代的 C_{1-4} 烷基: C_{6-10} 芳基和 C_{3-8} 环烷基;其中所述的 R_6 的烷基、环烷基或芳基任选被 1 至 3 个独立地选自下列的基团取代:羟基、卤素、氰基和 C_{1-4} 烷氧基。

[0055] 在另一个实施方案中, G_1 选自 N 或 CH; R_{20} 选自甲基和乙基;其中所述的甲基和乙基任选被 1 至 3 个独立地选自下列的基团取代:氰基、三氟甲基、甲氧基-羰基-氨基、卤素和甲基; R_2 是氟; R_3 是氢; R_4 选自丙基和 3,3,3-三氟丙基; R_5 选自氟和氯;并且 R_6 是甲基。

[0056] 在另一个实施方案中, 化合物选自: N-(4-(7-(乙基氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,6-萘啶-3-基)-3,5-二氟吡啶-2-基)丙-1-磺酰胺; N-(3,5-二氟-4-(8-甲基-2-(甲基氨基)-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)吡啶-2-基)丙-1-磺酰胺; N-(3-氟-4-(8-甲基-2-(甲基氨基)-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)吡啶-2-基)丙-1-磺酰胺; (S)-1-(6-(3,5-二氟-2-(丙基亚磺酰氨基)吡啶-4-基)-8-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基氨基)丙-2-基氨基甲酸甲酯; N-(4-(7-(乙基氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,6-萘啶-3-基)-3,5-二氟吡啶-2-基)丙-1-磺酰胺; N-(3,5-二氟-4-(8-甲基-2-(甲基氨基)-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)吡啶-2-基)-3,3,3-三氟丙-1-磺酰胺; N-(4-(7-(2-氰基乙基氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,6-萘啶-3-基)-3,5-二氟吡啶-2-基)丙-1-磺酰胺和 N-(5-氯-4-(7-(乙基氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,6-萘啶-3-基)-3-氟吡啶-2-基)丙-1-磺酰胺。

[0057] 本发明还包括本发明化合物或其可药用盐的所有适合的同位素变体。本发明化合物或其可药用盐的同位素变体被定义为其中至少一个原子被具有相同原子数但与自然中通常发现的原子质量不同的原子质量的原子代替的一种。可以掺入至本发明化合物及其可药用盐中的同位素的实例包括但不限于氢、碳、氮和氧的同位素, 例如 2H 、 3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、

^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 和 ^{123}I 。本发明化合物及其可药用盐的某些同位素变体,例如其中掺入放射性同位素(例如 ^3H 或 ^{14}C)的那些,可用于药物和/或底物组织分布研究。在特别的实例中,由于易于制备和可检测性而可以应用 ^3H 和 ^{14}C 。在其它实例中,用同位素(例如 ^2H)取代可以提供由更大的代谢稳定性引起的某些治疗优势,例如增加的体内半衰期或降低的剂量需求。本发明化合物或其可药用盐的同位素变体通常可以通过应用适合试剂的同位素变体的常规方法制备。

[0058] 药理学和用途

[0059] 本发明化合物调节激酶活性,并且本身可用于治疗其中激酶对该疾病的病理学和/或症状学有作用的疾病或障碍。被本文所述的化合物和组合物抑制的以及本文所述的方法可有用对抗的激酶的实例包括但不限于 B-Raf,包括 BRaf 的突变形式。

[0060] Ras-Raf-MEK-ERK 信号传导途径传递细胞表面受体到细胞核的信号,并且是细胞增殖和存活所必需的。由于 10-20% 人类癌症潜伏致癌的 Ras 突变,并且很多人类癌症具有活化的生长因子受体,因此该途径是干扰的理想靶标。

[0061] 丝氨酸/苏氨酸激酶的 Raf 家族包括三个成员:C-Raf(或 Raf-1)、B-Raf 和 A-Raf。应用哺乳动物细胞中的失调和主导的抑制 Raf 突变的研究以及应用模型有机体的生物化学和遗传学技术的研究证实 Raf 在很多信号传导途径中的基本作用和位置。在过去,Raf 作为抗肿瘤药物靶标的焦点集中于 Raf 作为 Ras 的下游效应子的功能上。但是,近来的发现表明 Raf 可能在某些肿瘤的形成中具有重要地位,而不需要致癌的 Ras 等位基因。特别地,在 ~70% 的黑色素瘤、40% 的乳头状甲状腺癌、30% 的卵巢低度癌和 10% 的结肠直肠癌中已经检测出活化的 B-Raf 等位基因。在激酶域中发现很多 B-Raf 突变,单个取代(V600E)达 80%。突变的 B-Raf 蛋白质通过针对 MEK 的增强的激酶活性或通过活化 C-Raf 来活化 Raf-MEK-ERK 途径。

[0062] 因此,开发 B-Raf 的激酶抑制剂为治疗很多类型的人类癌症提供新的治疗机会,所述的癌症特别是转移性黑色素瘤、实体瘤、脑瘤例如多形性胶质母细胞瘤(GBM)、急性髓性白血病(AML)、乳头状甲状腺癌、卵巢低度癌和结肠直肠癌。已经描述了数个 Raf 激酶抑制剂,其在体外和/或体内分析中表现出抑制肿瘤细胞增殖的作用(参见例如美国专利号 6,391,636、6,358,932、6,037,136、5,717,100、6,458,813、6,204,467 和 6,268,391)。其它专利和专利申请表明 Raf 激酶抑制剂在治疗白血病中的用途(参见例如美国专利号 6,268,391、6,204,467、6,756,410 和 6,281,193;和放弃的美国专利申请号 20020137774 和 20010006975),或在治疗乳癌中的用途(参见例如美国专利号 6,358,932、5,717,100、6,458,813、6,268,391、6,204,467 和 6,911,446)。

[0063] 本发明化合物通过阻断这些癌细胞中的信号级联并且最终诱导细胞的停滞和/或死亡来抑制涉及 B-Raf 激酶的细胞过程。

[0064] 根据前述,本发明进一步提供了预防或治疗肺癌、胰腺癌、膀胱癌、结肠癌、骨髓障碍(myeloid disorders)、前列腺癌、甲状腺癌、黑色素瘤,卵巢、眼、肝、胆道和神经系统的腺瘤和癌的方法。进一步地,本发明进一步提供了在需要此类治疗的个体中预防或治疗以上所述的任何疾病或障碍的方法,该方法包括给所述个体施用治疗有效量的式 I 化合物或其可药用盐(参见以下“施用和药物组合物”)。对于任何上述用途,所需剂量将取决于施用方式、所治疗的特别病症和预期效果而不同。

[0065] 施用和药物组合物

[0066] 通常,通过任何本领域已知的常用和可接受的方式(单独或与一种或多种治疗剂组合)来施用治疗有效量的本发明化合物。治疗有效量可以取决于疾病的严重程度、个体的年龄和相关健康状况、所用化合物的效力和其它因素而有较大不同。通常,以约 0.03 至 30mg/kg 体重的日剂量全身获得满意的结果。较大哺乳动物(例如人类)的指示日剂量范围为约 0.5mg 至约 2000mg,方便地以例如每天至多四次的分开剂量或以延缓的形式施用。口服施用的适合的单位剂量形式包含约 1 至 500mg 活性成分。

[0067] 本发明化合物可以作为药物组合物通过任何常规途径施用,特别是肠内施用,例如口服(例如以片剂或胶囊剂的形式),或者非肠道施用,例如以可注射溶液剂或混悬剂的形式,局部施用,例如以洗液、凝胶剂、软膏剂或乳膏剂的形式,或者以经鼻施用或栓剂的形式。包含游离形式或可药用盐形式的本发明化合物以及至少一种可药用载体或稀释剂的药物组合物可以以常规方式通过混合、制粒或包衣的方法进行制备。例如,口服组合物可以是片剂或明胶胶囊剂,其包含活性成分以及 a) 稀释剂,例如乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素和 / 或甘氨酸;b) 润滑剂,例如二氧化硅、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁或硬脂酸钙盐和 / 或聚乙二醇;对于片剂还包含 c) 粘合剂,例如硅酸镁铝、淀粉糊、明胶、西黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和 / 或聚乙烯吡咯烷酮;如果需要,还包含 d) 崩解剂,例如淀粉、琼脂、海藻酸或其钠盐或泡腾混合物;和 / 或 e) 吸收剂、着色剂、矫味剂和甜味剂。可注射组合物可以是水性等渗溶液剂或混悬剂,并且栓剂可以由脂肪乳剂或混悬剂来制备。组合物可以是无菌的和 / 或包含佐剂,例如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、溶液促进剂、调节渗透压的盐和 / 或缓冲剂。此外,它们还可以包含其它有治疗价值的物质。适合透皮应用的制剂包含有效量的本发明化合物和载体。载体可以包含可吸收的药理学可接受的溶剂以帮助穿过宿主的皮肤。例如,透皮装置是绷带剂形式,其包含背衬膜、含化合物和任选载体的储库、任选速率控制屏障以可控和预定的速率历经延长的时间将化合物递送至宿主的皮肤,以及确保装置至皮肤的工具。还可以应用基质透皮制剂。适合局部应用、例如用于皮肤和眼的制剂优选是本领域众所周知的水性溶液、软膏剂、乳膏剂或凝胶剂。这些制剂可以包含增溶剂、稳定剂、张力增强剂、缓冲剂和防腐剂。

[0068] 本发明化合物可以以治疗有效量与一种或多种治疗剂组合(药物组合)施用。例如,与其它抗肿瘤或抗增殖剂组合可以产生协同作用,所述的抗肿瘤或抗增殖剂例如有丝分裂抑制剂、烷化剂、抗代谢物、嵌入抗生素、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、生物应答修饰剂、抗体、细胞毒素、抗激素、抗雄激素、抗血管生成剂、激酶抑制剂、pan 激酶抑制剂或生长因子抑制剂。

[0069] 本发明化合物可以以治疗有效量与一种或多种适合的赋形剂组合施用,所述的赋形剂选自玉米淀粉、马铃薯淀粉、木薯淀粉、淀粉糊、预胶化淀粉、糖、明胶、天然胶、合成胶、海藻酸钠、海藻酸、黄蓍胶、瓜尔胶、纤维素、乙基纤维素、醋酸纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素、硅酸镁铝、聚乙烯吡咯烷酮、滑石粉、碳酸钙、粉末纤维素、葡萄糖结合剂、高岭土、甘露醇、硅酸、山梨醇、琼脂、碳酸钠、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、聚克立林钾、淀粉羟乙酸钠、粘土、硬脂酸钠、硬脂酸钙、硬脂酸镁、硬脂酸、矿物油、轻质矿物油、甘油、山梨醇、甘露醇、聚乙二醇、其它醇、十二烷基硫酸钠、氢化植物油、花生油、棉子油、向日葵油、芝麻油、橄榄油、玉米油、豆油、硬脂酸锌、

油酸钠、油酸乙酯、月桂酸乙酯、二氧化硅及其组合。

[0070] 本发明的一个实施方案是进一步包括给个体施用其它治疗剂的方法。其它治疗剂包括抗癌药、疼痛药物、止吐剂、抗抑郁剂或抗炎剂。此外,其它治疗剂是不同的 Raf 激酶抑制剂或 MEK、mTOR、HSP90、AKT、PI3K、CDK9、PAK、蛋白激酶 C、MAP 激酶、MAPK 激酶或 ERK 的抑制剂,并且与本发明化合物同时施用于个体。

[0071] 当本发明化合物与其它治疗组合施用,共同施用的化合物的剂量当然将取决于所用的共同药物的类型、所用的具体药物、所治疗的病症等不同。

[0072] 本发明还提供了药物组合,例如药盒,包含 a) 第一种活性剂,其是如本文所公开的游离形式或可药用盐形式的本发明化合物,和 b) 至少一种共用活性剂。该药盒可以包含用于其施用的说明书。

[0073] 本文所用的术语“共同施用”或“组合施用”等表示包括给单独患者施用所选择的治疗剂,并且旨在包括其中活性剂不必须以相同施用途或在相同时间施用的治疗方案。

[0074] 本文所用的术语“药物组合”指将多于一种活性成分混合或合并所得的产品,并且包括活性成分的固定组合和非固定组合。术语“固定组合”指活性成分、例如式 I 化合物和共用活性剂,以单一实体或剂量的形式同时施用于患者。术语“非固定组合”指活性成分、例如式 I 化合物和共用活性剂,作为不同的实体同时、共同或无特定时间限制地依次施用于患者,其中这种施用在患者体内提供了两种化合物的治疗有效水平。后者还用于鸡尾酒疗法,例如施用 3 种或 3 种以上的活性成分。

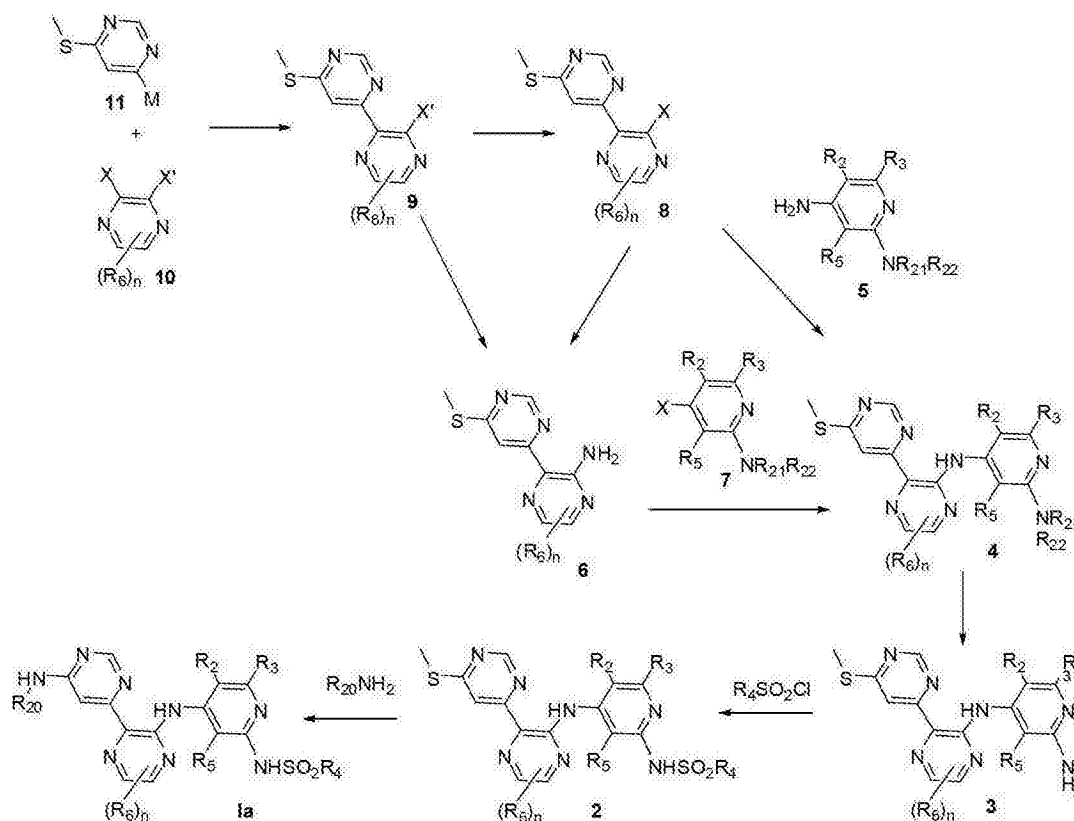
[0075] 制备本发明化合物的方法

[0076] 本发明还包括制备本发明化合物的方法。在所述反应中,有必要保护在终产物中期望存在的官能团,例如羟基、氨基、亚氨基、硫代或羧基,从而避免它们不被期望地参与反应。常规的保护基可以根据标准实践来应用,例如参见 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts 的“Protective Groups in Organic Chemistry(有机化学中的保护基)”, John Wiley and Sons, 1991。

[0077] 式 Ia 化合物可以通过如下述反应流程图 I 那样进行来制备:

[0078] 反应流程图 I

[0079]



[0080] 其中 X 是溴、氯或碘；M 是选自锡、硼和锌的金属，在带有适合的配体的每种情况下；X' 选自卤素、氨基或可以转化为卤素或氨基的基团；并且其中 R_{20} 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 如发明概述中定义的。式 Ia 化合物可以通过将式 2 化合物与式 $R_{20}NH_2$ 的胺在溶剂（例如异丙醇、DMF、DMSO 或 NMP）中，任选在碱（例如碳酸钠或三乙胺）的存在下，并且在约室温至约 130°C 的温度下反应而合成。在与胺反应前，可以应用适合的氧化剂（例如 m-CPBA）在惰性溶剂（例如二氯甲烷）中，在约 -78°C 至约室温的温度下任选将式 2 化合物的硫化物氧化为相应的亚砷或砷。

[0081] 反过来，式 2 化合物可以通过将式 3 化合物与磺酰化试剂 R_4SO_2Cl 在适合的碱（例如吡啶、三乙胺、4-(N, N-二甲基氨基)吡啶等）和适合的溶剂（例如吡啶、二氯甲烷等）的存在下反应而制备。反应在约 20°C 至约 100°C 的温度范围内进行，并且可以进行约 24 小时至完成。在某些情况下，磺酰化试剂可以反应两次以产生双-磺酰基衍生物。在这种情况下，通过用适合的碱（例如碳酸钠或碳酸钾）在质子溶剂（例如甲醇或水）的存在下，任选在共溶剂（例如甲苯）的存在下处理将双-磺酰基化合物转化为式 2 化合物。反应在约 20°C 至约 100°C 的温度范围内进行，并且可以进行约 24 小时至完成。

[0082] 式 3 化合物可以通过式 4 化合物的脱保护来制备，其中 $NR_{21}R_{22}$ 表示保护的氨基（例如 R_{21} 和 R_{22} 可以分别是 BOC 和氢；或者 R_{21} 和 R_{22} 都可以是 BOC；或者 R_{21} 和 R_{22} 可以分别是 SEM 和 R_4SO_2 ）。在其中 $NR_{21}R_{22}$ 等于 $NR_{21}SO_2R_4$ 的特别情况下，式 4 化合物的脱保护直接产生式 2 化合物。

[0083] 式 4 化合物可以通过式 5 化合物与式 8 化合物（其中 X 是氯、溴或碘）在与适合的配体（例如 Xantphos）组合的钯催化剂（例如 Pd_2dba_3 ）的存在下，在惰性溶剂（例如二噁烷或甲苯）中，在碱（例如碳酸铯或叔丁醇钠）的存在下，在约室温至约 140°C 的温度下的 Hartwig/Buchwald 反应而制备。

[0084] 式 4 化合物还可以通过式 6 化合物与式 7 化合物的反应而制备, 其中 X 是氯、溴或碘, 并且其中 $\text{NR}_{21}\text{R}_{22}$ 表示氨基、保护的氨基或式 $\text{NR}_{21}\text{SO}_2\text{R}_4$ 的磺酰基氨基, 并且其中 R_{21} 可以是氢或适合的保护基。反应在与上述那些类似的 Hartwig/Buchwald 条件下进行。

[0085] 式 6 化合物可以通过式 8 化合物 (其中 X 是氟、氯、溴或碘) 与氨在溶剂 (例如醇、THF、二噁烷或水) 中, 在升高的温度和压力下反应而制备。式 6 化合物还可以由式 9 化合物制备, 其中 X' 是可以转化为 NH_2 的基团; 例如 X' 可以是保护的氨基, 例如 NHBoc。

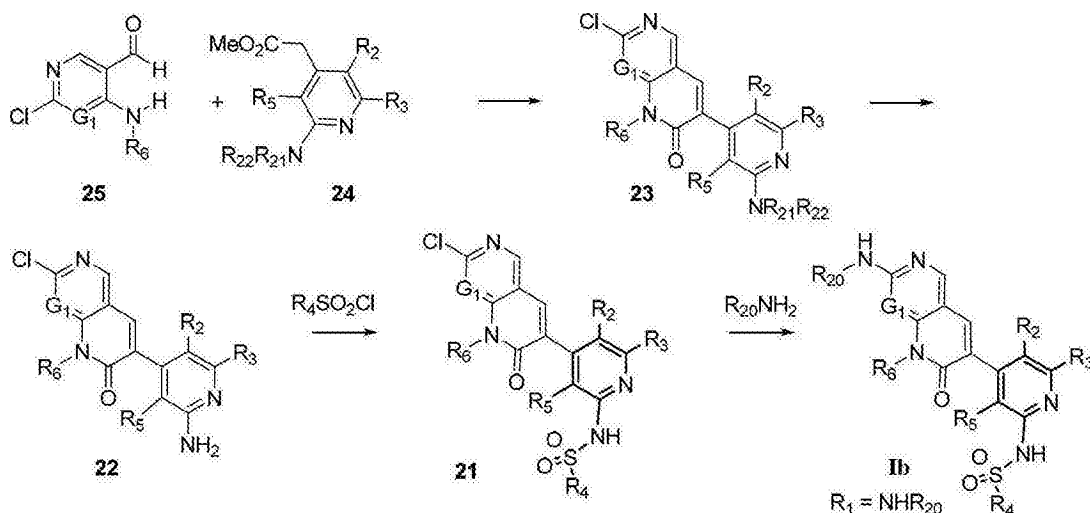
[0086] 式 8 化合物可以由式 9 化合物制备, 其中 X' 是可以转化为 X 的基团; 例如, 如果 X' 是 NH_2 , 那么可以应用 Sandmeyer 反应条件, 并且如果 X' 是烷氧基, 那么可以应用氧氯化磷在升高的温度下处理, 任选在单独的脱烷基步骤之后。

[0087] 式 9 化合物可以通过式 10 化合物 (其中 X 是氯、溴或碘, 并且其中 X' 可以是卤素或可以转化为卤素的基团) 与式 11 化合物 (其中 M 是选自锡、硼和锌的金属, 在带有适合的配体的每种情况下; 例如, 当 M 是锡时, 那么配位基团 (ligated group) 可以是 Bu_3Sn 或 Me_3Sn , 并且当 M 是锌, 那么配位基团可以是 ZnBr , 并且当 M 是硼时, 那么配位基团可以是硼酸或硼酸酯基) 的反应而制备。反应在适合的配位的钯催化剂的存在下进行, 确切的条件取决于具体的配位金属 M, 并且是本领域技术人员已知的。当 X' 是氯、溴或碘时, 那么式 10 化合物与式 11 化合物的反应直接产生式 8 化合物。

[0088] 式 Ib 化合物 (其中 R_1 是 NHR_{20}) 可以通过如下述反应流程图 II 那样进行来制备:

[0089] 反应流程图 II

[0090]

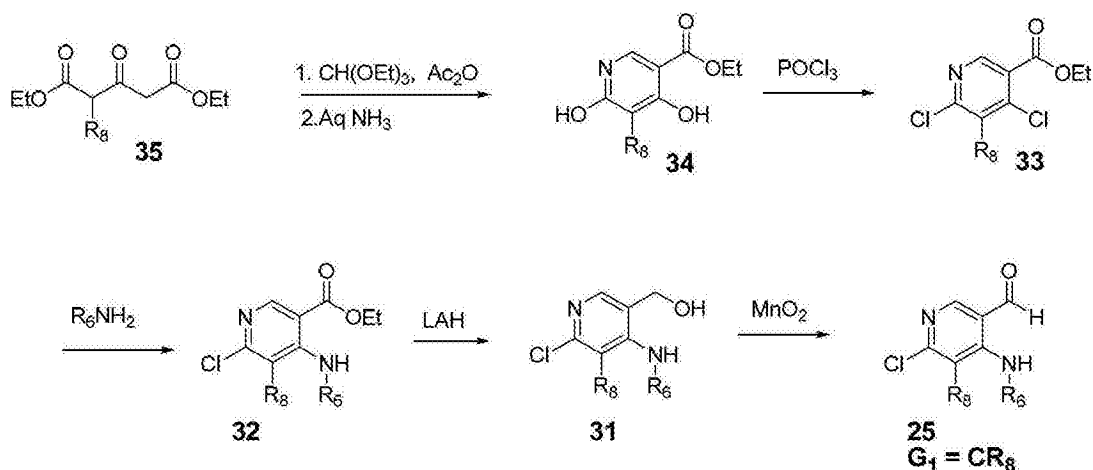


[0091] 其中 R_{20} 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 G_1 如发明概述中定义的, 并且其中 $\text{NR}_{21}\text{R}_{22}$ 表示任选保护的氨基, 如反应流程图 I 所描述的, 按照 W02005/034869 中公开的方法。

[0092] 式 25 化合物 (其中 G_1 是 CR_8) 可以如下述反应流程图 III 来制备:

[0093] 反应流程图 III

[0094]

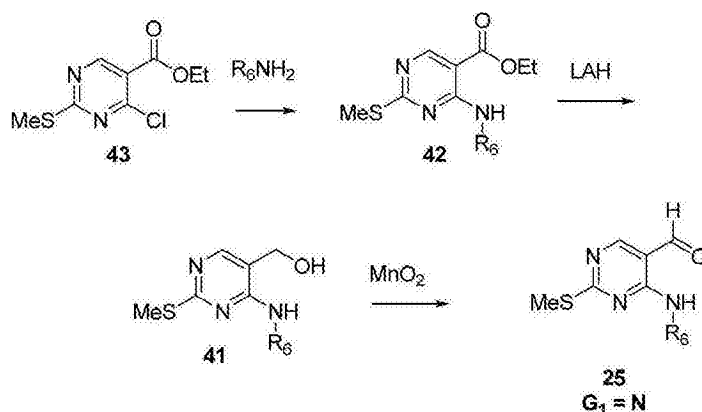


[0095] 其中 R_6 和 R_8 如发明概述中所定义的, 按照 W02005/034869 中公开的方法。

[0096] 式 25 化合物 (其中 G_1 是 N) 可以如下述反应流程图 IV 来制备:

[0097] 反应流程图 IV

[0098]

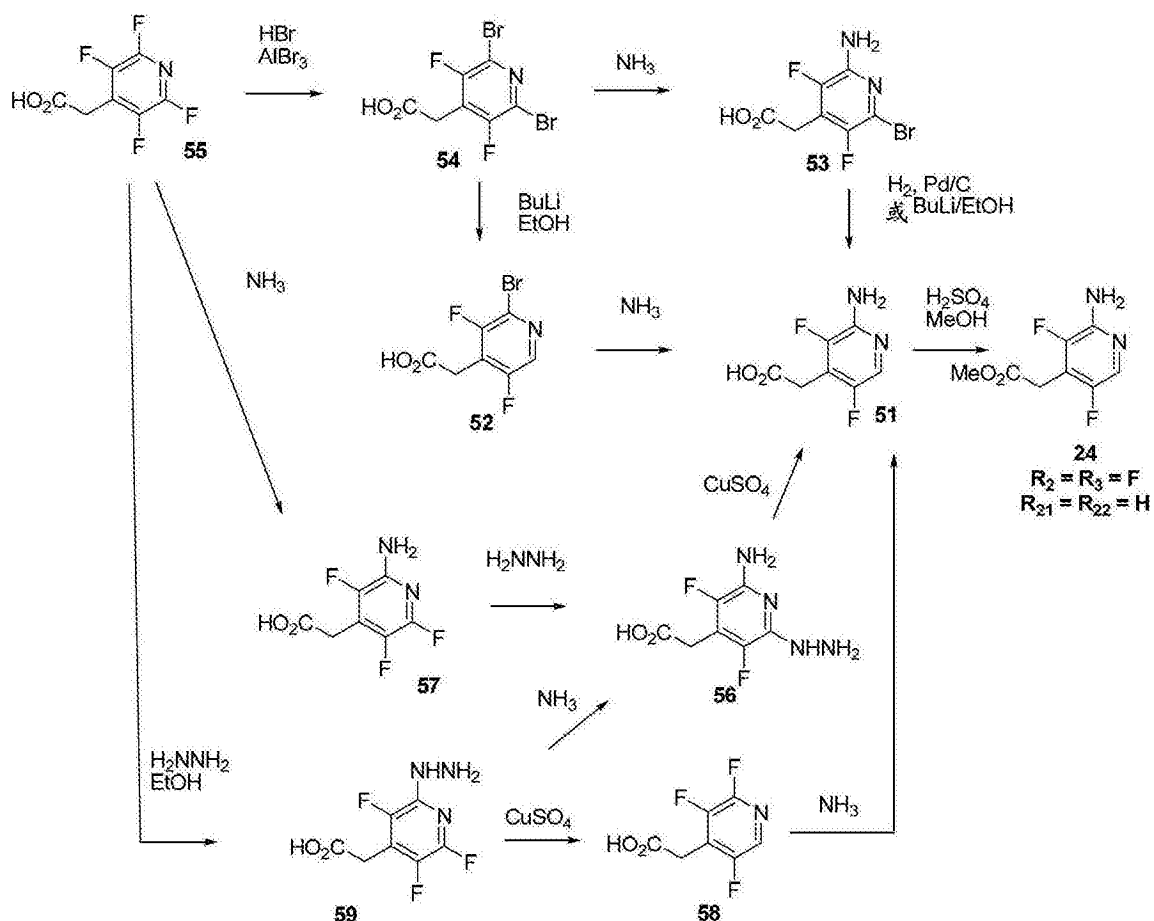


[0099] 其中 R_6 如发明概述中所定义的, 按照 J. Med. Chem. 2000, 4006 中公开的方法。

[0100] 式 24 化合物 (其中 R_2 和 R_3 是氟, 并且其中 R_{21} 和 R_{22} 是氢) 可以通过多个途径制备, 按照 Chem. Eur. J. 2005, 11, 1903-1910 和 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2001, 2788-2795 中公开的通用方法, 如下述反应流程图 V 所示:

[0101] 反应流程图 V

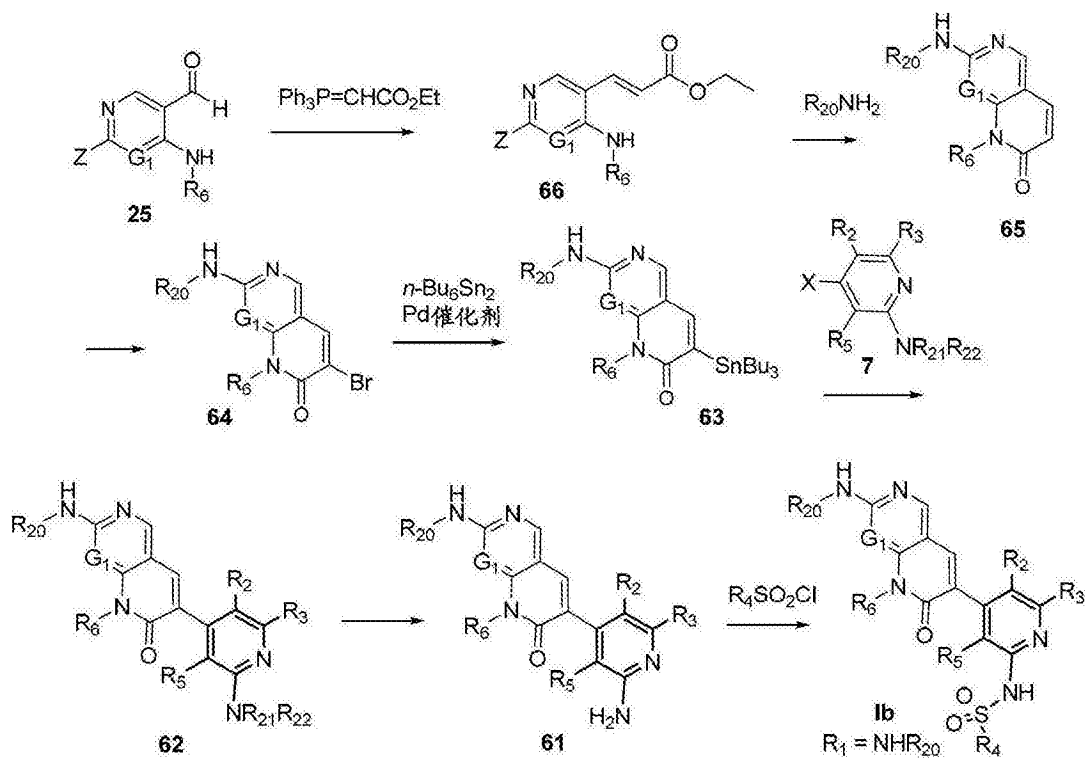
[0102]



[0103] 式 Ib 化合物 (其中 R_1 是 NHR_{20}) 还可以如下述反应流程图 VI 制备:

[0104] 反应流程图 VI

[0105]



[0106] 其中 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_{20} 和 G_1 如发明概述中所定义的, 并且其中 $\text{NR}_{21}\text{R}_{22}$ 表示任选保

护的氨基,如反应流程图 I 所描述的。当 G_1 是 N,那么 Z 是甲硫基;当 G_1 是 CR_8 ,那么 Z 是氯。式 Ib 化合物(其中 G_1 是 N)可以应用 W02005/034869;J. Med. Chem. 2000, 4606;和 Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 1931 中描述的方法组合来制备。

[0107] 式 Ib 化合物(其中 G_1 是 N 或 CR_8)可以通过将式 61 化合物与磺酰化试剂 R_4SO_2Cl 在适合的碱(例如吡啶、三乙胺、4-(N,N-二甲基氨基)吡啶等)和适合的溶剂(例如吡啶、二氯甲烷等)的存在下反应而制备。反应在约 20℃至约 100℃的温度范围内进行,并且可以进行约 24 小时至完成。在某些情况下,磺酰化试剂可以反应两次以产生双-磺酰基衍生物。在这种情况下,通过用适合的碱(例如碳酸钠或碳酸钾)在质子溶剂(例如甲醇或水)的存在下,任选在共溶剂(例如甲苯)的存在下处理可以将双-磺酰基化合物转化为式 61 化合物。该反应在约 20℃至约 100℃的温度范围内进行,并且可以进行约 24 小时至完成。

[0108] 式 61 化合物可以通过式 62 化合物的脱保护而制备,其中 $NR_{21}R_{22}$ 表示保护的氨基。在其中 $NR_{21}R_{22}$ 等于 $NR_{21}SO_2R_4$ 的特别情况下,式 62 化合物的脱保护直接产生式 Ib 化合物。

[0109] 式 62 化合物可以通过将式 63 化合物与式 7 化合物(其中 X 是氯、溴或碘)在与适合的配体(例如三苯膦)组合的钯催化剂(例如 Pd_2dba_3)的存在下,应添加物(例如碘化亚铜(I))在惰性溶剂(例如 DMF)中,在约室温至约 100℃的温度下的 Stille 反应约 24 小时至约 72 小时的时间而制备。

[0110] 反过来,式 63 化合物可以通过将式 64 化合物(例如 X 是氯、溴或碘)与六丁基二锡烷在适合的钯催化剂(例如 $Pd(Ph_3P)_4$)的存在下,在惰性溶剂(例如 THF)中,在约 60 至约 100℃的温度下反应而制备。

[0111] 式 64 化合物可以通过将式 65 化合物与适合的溴化剂反应而制备。适合的溴化条件包括与苯基溴化硒在吡啶的存在下,在惰性溶剂(例如二氯甲烷)中,在约室温至约 50℃的温度下反应,或者与溴在约 -78℃至约室温的温度下反应。

[0112] 式 65 化合物可以通过将式 66 化合物与伯胺 $R_{20}NH_2$ 在适合的溶剂(例如 NMP 或 N,N-二甲基乙酰胺)中,在约 50 至约 200℃的温度下,任选用微波辐射反应而制备。在其中 G_1 是 N 并且 Z 是甲硫基的情况下,在与胺 $R_{20}NH_2$ 反应前可以将式 66 化合物的甲硫基任选氧化为相应的亚砷或砷。适合的氧化条件包括与 mCPBA 在 DCM 中,在约 -78℃至约室温的温度下,任选在碱(例如碳酸氢钠)的存在下反应。

[0113] 式 66 化合物可以通过将式 25 化合物与(乙氧甲酰基亚甲基)三苯基正膦或与适合的 Horner-Emmons 试剂(例如磷酰基乙酸三乙酯)组合适合的碱(例如正丁基锂或氢化钠)反应而制备。

[0114] 可以应用类似于反应流程图 II-VI 中描述的方法,用适合的取代的吡啶或嘧啶原料开始制备式 Ib 化合物,其中 R_1 是氢或 C_{1-4} 烷基,其中 R_1 的任何烷基任选被 1 至 3 个独立地选自下列的基团取代:氢、卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤素-取代的 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和卤素-取代的 $-C_{1-4}$ 烷氧基。

[0115] 在以下实施例中可以发现式 Ia 和 Ib 化合物的合成的详细实例。

[0116] 制备本发明化合物的其它方法

[0117] 本发明化合物可以通过将化合物的游离碱形式与可药用无机或有机酸反应来制备为可药用酸加成盐。或者,本发明化合物的可药用碱加成盐可以通过将化合物的游离酸形式与可药用无机或有机碱反应来制备。

[0118] 或者,本发明化合物的盐形式可以应用原料或中间体的盐来制备。

[0119] 本发明化合物的游离酸或游离碱形式可以分别由相应的碱加成盐或酸加成盐形式来制备。例如,酸加成盐形式的本发明化合物可以通过用适合的碱(例如氢氧化铵溶液、氢氧化钠等)处理转化为相应的游离碱。碱加成盐形式的本发明化合物可以通过用适合的酸(例如盐酸等)处理转化为相应的游离酸。

[0120] 未氧化形式的本发明化合物可以由本发明化合物的N-氧化物在0℃至80℃下,在适合的惰性有机溶剂(例如乙腈、乙醇、含水二噁烷等)中通过用还原剂(例如硫、二氧化硫、三苯膦、硼氢化锂、硼氢化钠、三氯化磷、三溴化磷等)处理来制备。

[0121] 本发明化合物的前药衍生物可以通过本领域普通技术人员已知的方法来制备(例如,进一步的细节参见Saulnier等人,(1994),Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters,第4卷,第1985页)。例如,适合的前药可以通过将非衍生化的本发明化合物与适合的氨甲酰化剂(例如1,1-酰基氧基烷基羰基氯化物(carbanochloridate)、对硝基苯基碳酸酯等)反应来制备。

[0122] 本发明化合物的保护的衍生物可以通过本领域普通技术人员已知的方法来制备。可用于建立保护基以及除去它们的技术的详细描述可以参见T.W.Greene的“Protecting Groups in Organic Chemistry(有机化学中的保护基)”,第三版,John Wiley and Sons, Inc., 1999。

[0123] 在本发明的方法中,本发明化合物可以方便地制备或形成为溶剂化物(例如水合物)。本发明化合物的水合物可以通过应用有机溶剂例如二氧芑、四氢呋喃或甲醇在水/有机溶剂混合物中重结晶来方便地制备。

[0124] 还可以通过将化合物的外消旋混合物与旋光活性的拆分试剂反应,形成一对非对映异构化合物,分离非对映异构体并且回收旋光纯的对映异构体来将本发明化合物制备为它们的单一立体异构体。当对映异构体的拆分可以应用本发明化合物的共价非对映异构衍生物进行时,优选可解离的复合物(例如结晶非对映异构盐)。非对映异构体具有不同的物理性质(例如熔点、沸点、溶解性、反应活性等),并且可以利用这些不同点来容易地分离。非对映异构体可以通过色谱法来分离,或者优选通过基于溶解性差异的分离/拆分技术来分离。然后通过任何不会导致外消旋化的实用方法回收旋光纯的对映异构体和拆分试剂。可用于从化合物的外消旋混合物中拆分其立体异构体的技术的更详细描述可以在Jean Jacques、Andre Collet和Samuel H.Wilen的“Enantiomers, Racemates and Resolutions(对映异构体、外消旋体和拆分)”,John Wiley and Sons, Inc., 1981中找到。

[0125] 总之,式I化合物可以通过涉及以下步骤的方法来制备:

[0126] (a) 以上反应流程图的步骤;及

[0127] (b) 任选将本发明化合物转化为可药用盐;

[0128] (c) 任选将本发明化合物的盐形式转化为非盐形式;

[0129] (d) 任选将本发明化合物的非氧化形式转化为可药用的N-氧化物;

[0130] (e) 任选将本发明化合物的N-氧化物形式转化为其非氧化形式。

[0131] (f) 任选从异构体混合物中拆分出本发明化合物的单一异构体;

[0132] (g) 任选将非衍生化的本发明化合物转化为可药用前药衍生物;和

[0133] (h) 任选将本发明化合物的前药衍生物转化为其非衍生化形式。

[0134] 关于原料的制备没有具体描述,这些化合物是已知的或者可以类似于本领域已知的方法或在下文实施例中公开的方法制备。

[0135] 本领域技术人员将理解上述转化仅仅是制备本发明化合物的方法的代表性方法,也可以类似地应用其它众所周知的方法。

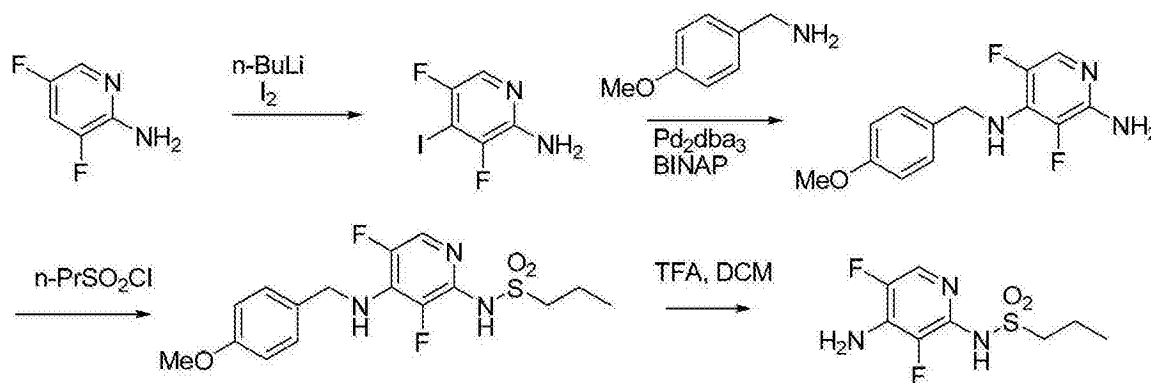
实施例

[0136] 本发明通过下列说明本发明的式 I 化合物的制备的中间体(参考实施例)和实施例进一步被举例,但不局限于此。

[0137] 应用如下缩略语:二氯甲烷(DCM);N,N-二甲基乙酰胺(DMA);N,N-二甲基甲酰胺(DMF);N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(DMF DMA);二甲亚砜(DMSO);高压液相色谱(HPLC);四氢呋喃(THF);薄层色谱(TLC);和对甲苯磺酸(pTsOH)。

[0138] 参考实施例 1:N-(4-氨基-3,5-二氟吡啶-2-基)丙-1-磺酰胺

[0139]



[0140] 步骤 1:3,5-二氟-4-碘吡啶-2-胺

[0141] 在 -78°C 下,将正丁基锂(41mL,1.6M的己烷溶液,66mmol)滴加至2-氨基-3,5-二氟吡啶(3.4g,26mmol)的THF(100mL)溶液中。将混合物在该温度下搅拌1.5小时,然后加入碘(20g,78mmol)的THF(30mL)溶液。将混合物在 -78°C 下搅拌15分钟,然后将其温至室温。加入饱和的硫代硫酸钠水溶液,并且将混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将残留物通过硅胶色谱纯化(0-25%在己烷中的乙酸乙酯洗脱液),得到标题化合物。MS m/z :297.9(M+MeCN+1)。

[0142] 步骤 2:3,5-二氟-N⁴-(4-甲氧基苄基)吡啶-2,4-二胺

[0143] 将3,5-二氟-4-碘吡啶-2-胺(3.0g,11.7mmol)、4-甲氧基苄基胺(1.92g,14mmol)、Pd₂dba₃(1.07g,1.2mmol)、BINAP(1.46g,2.3mmol)、叔丁醇钠(1.46g,2.3mmol)和甲苯(600mL)的搅拌的混合物在密封容器中在 130°C 下加热搅拌16小时。加入碳酸氢钠水溶液,并且将混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将残留物在硅胶上进行色谱(30%在己烷中的乙酸乙酯洗脱液),得到标题化合物。

[0144] 步骤 3:N-(3,5-二氟-4-(4-甲氧基苄基)吡啶-2-基)丙-1-磺酰胺

[0145] 将3,5-二氟-N⁴-(4-甲氧基苄基)吡啶-2,4-二胺(1.3g,4.9mmol)、三乙胺(4.1mL,29mmol)和DCM的溶液用正丙烷磺酰氯(2.2mL,19.6mmol)在 0°C 下处理。将混合物温至室温并且搅拌2小时。加入更多的正丙烷磺酰氯(1.1mL,9.8mmol)。1小时后,加入碳酸氢钠水溶液,并且将混合物用DCM萃取。将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥,过滤并且

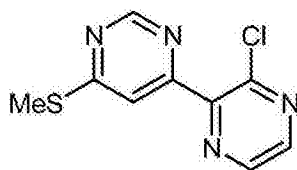
浓缩。将残留物溶于乙腈 (10mL) 中, 并且加入碳酸钠水溶液 (2M, 10mL)。将混合物回流 2 小时。将冷却的反应混合物用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤并且浓缩。将残留物在硅胶上进行色谱 (20-30% 在己烷中的乙酸乙酯洗脱液), 得到标题化合物。

[0146] 步骤 4 :N-(4-氨基-3,5-二氟吡啶-2-基)丙-1-磺酰胺

[0147] 将 N-(3,5-二氟-4-(4-甲氧基苄基氨基)吡啶-2-基)丙-1-磺酰胺 (1.05g) 的 DCM (50mL) 和 TFA (20mL) 溶液在室温下搅拌 16 小时。将混合物浓缩。将残留物溶于碳酸氢钠水溶液中, 并且将混合物用 DCM 萃取。将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥, 过滤并且浓缩。将残留物在硅胶上进行色谱 (10-50% 在己烷中的乙酸乙酯洗脱液), 得到标题化合物。MS m/z :251.9 (M+1)。

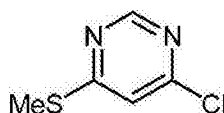
[0148] 参考实施例 2 :4-(3-氯-吡啶-2-基)-6-甲硫基-嘧啶

[0149]



[0150] 步骤 1 :4-氯-6-甲硫基-嘧啶

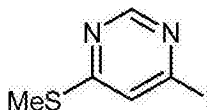
[0151]



[0152] 将 4,6-二氯-嘧啶 (20.93g, 140mmol) 和硫代甲醇钠 (10.3g, 147mmol) 的 THF (100mL) 混合物在室温下搅拌 16 小时, 然后将反应混合物浓缩。将残留物在乙酸乙酯和盐水之间分配。将有机层分离并且用盐水洗涤, 然后经硫酸钠干燥并且浓缩。将粗产物残留物通过在己烷 (60mL) 中重结晶来纯化, 得到标题化合物。将母液浓缩, 并且将残留物通过硅胶快速色谱纯化 (0% 至 10% 在己烷中的乙酸乙酯作为洗脱液), 得到含有少量副产物 4,6-二甲硫基-嘧啶的另外标题化合物。¹H NMR 400MHz (CDCl₃) δ 8.72 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 2.58 (s, 3H)。

[0153] 步骤 2 :4-碘-6-甲硫基-嘧啶

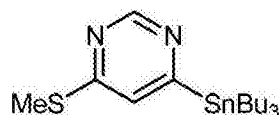
[0154]



[0155] 将 4-氯-6-甲硫基-嘧啶 (0.54g, 3.4mmol)、57% 氢碘酸溶液 (2.50mL, 19.0mmol) 和 DCM (3mL) 的混合物在室温下搅拌。5 小时后, 通过过滤收集产生的固体, 并且用 DCM 洗涤。将滤饼溶于水 (10mL) 中, 并且用饱和的碳酸氢钠水溶液碱化至 pH=8。将水层用 DCM (2×50mL) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并且浓缩, 得到标题化合物。

[0156] 步骤 3 :4-甲硫基-6-三丁基锡烷基-嘧啶

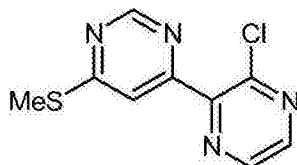
[0157]



[0158] 在 -78°C 下, 将异丙基氯化镁 (2M 的 THF 溶液, 5mL, 10mmol) 溶液缓慢加入至 4-碘-6-甲硫基-嘧啶 (2.53g, 10mmol) 的 THF (50mL) 溶液中。10 分钟后, 加入三正丁基氯化锡 (2.75mL, 10mmol), 并且搅拌混合物并且温至室温过夜。将粗产物通过硅胶快速色谱纯化 (0 至 10% 在己烷中的乙酸乙酯洗脱液), 得到标题化合物。

[0159] 步骤 4: 4-(3-氯-吡嗪-2-基)-6-甲硫基-嘧啶

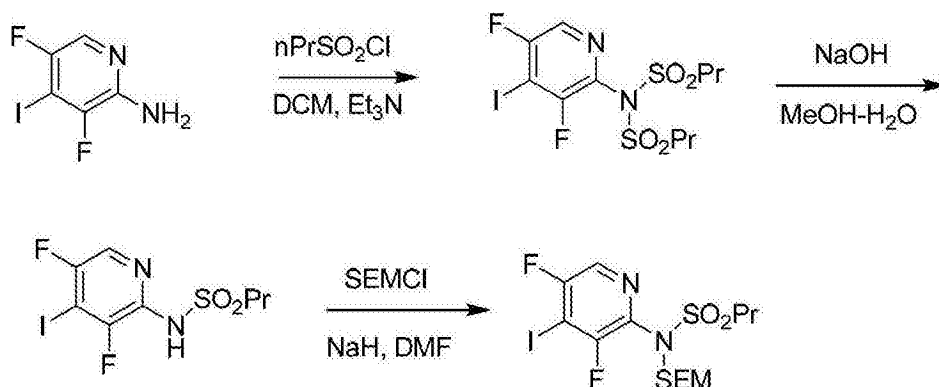
[0160]



[0161] 将 4-甲硫基-6-三丁基锡烷基-嘧啶 (1.80g, 4.33mmol)、2,3-二氯-吡嗪 (1.94g, 13mmol)、三苯基膦 (0.907g, 3.46mmol)、乙酸钡 (II) (194mg, 0.866mmol) 和二噁烷 (15mL) 的混合物脱气并且密封在压力管中。在 120°C 下搅拌 16 小时后, 将反应混合物浓缩, 并且将残留物通过硅胶快速色谱纯化 (10 至 30% 在己烷中的乙酸乙酯作为洗脱液), 得到标题化合物。 ^1H NMR 300MHz (CDCl_3) δ 9.10 (s, 1H), 8.64 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 8.29 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 7.70 (s, 1H), 2.64 (s, 3H)。

[0162] 参考实施例 3: N-(3,5-二氟-4-碘吡啶-2-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)丙-1-磺酰胺

[0163]



[0164] 步骤 1: N-(3,5-二氟-4-碘吡啶-2-基)-N-(丙基磺酰基)丙-1-磺酰胺

[0165] 在 0°C 下, 在 3,5-二氟-4-碘吡啶-2-胺 (200mg, 0.78mmol) 和三乙胺 (240mg, 2.34mmol) 的 DCM (10mL) 搅拌的混合物中加入正丙烷磺酰氯 (0.28g, 1.95mmol)。将混合物温至室温并且搅拌 2 小时。然后浓缩得到粗产物, 其用于下面的步骤无需纯化。MS m/z 469.1 (M+1)。

[0166] 步骤 2: N-(3,5-二氟-4-碘吡啶-2-基)-N-(丙基磺酰基)丙-1-磺酰胺

[0167] 将粗制的 N-(3,5-二氟-4-碘吡啶-2-基)-N-(丙基磺酰基)丙-1-磺酰胺 (步骤 1 中获得的) 与 5% 氢氧化钠水溶液 (20mL) 在 60°C 下搅拌 1 小时。然后将冷却的反应混合物用 10% 盐酸酸化至 $\text{pH} < 2$ 并且用 DCM 萃取。将合并的萃取物经硫酸钠干燥, 过滤并且浓缩。将残留物在硅胶上进行色谱 (20-30% 在己烷中的乙酸乙酯洗脱液), 得到标题化合物。

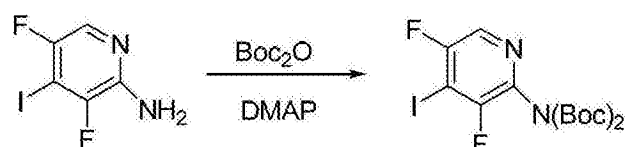
MS m/z 363.1 (M+1)。

[0168] 步骤3: N-(3,5-二氟-4-碘吡啶-2-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)-甲基)丙-1-磺酰胺

[0169] 在0℃下,在N-(3,5-二氟-4-碘吡啶-2-基)丙-1-磺酰胺(0.68g,1.88mmol)的无水DMF(25mL)溶液中加入氢化钠(60%的矿物油分散液,0.15g,3.8mmol)。将反应混合物搅拌10分钟,然后加入SEMCl(0.47g,2.8mmol)。将混合物搅拌1小时,然后浓缩。加入水,并且将混合物用乙酸乙酯萃取。合并有机层,经硫酸钠干燥并且浓缩。将残留物在硅胶上进行色谱(5至20%在己烷中的乙酸乙酯洗脱液),得到标题化合物。MS m/z 515.1 (M+Na)。

[0170] 参考实施例4: N,N-双-Boc-3,5-二氟-4-碘吡啶-2-胺

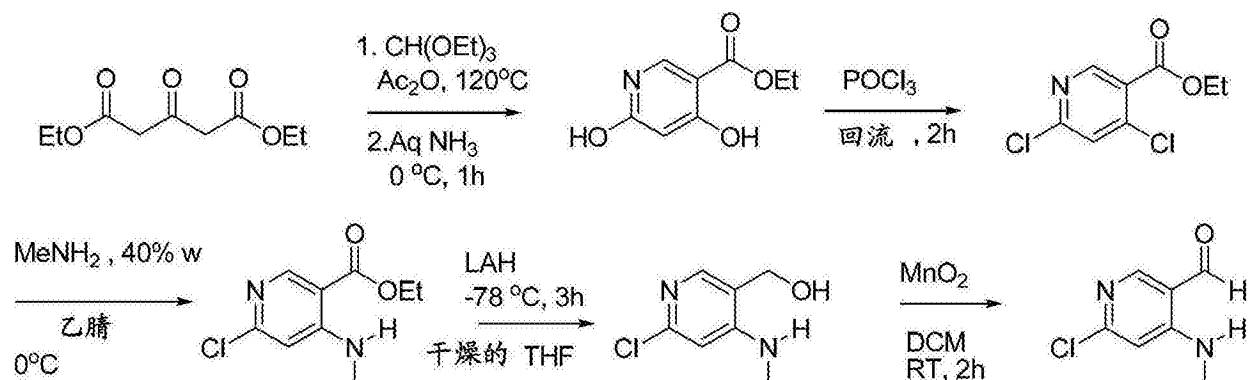
[0171]



[0172] 将3,5-二氟-4-碘吡啶-2-胺(0.26g,1mmol)和DMAP(18mg,0.15mmol)的DMF(5mL)溶液用二碳酸二叔丁酯(0.67g,3mmol)在室温下处理。将混合物在室温下搅拌16小时,然后用水稀释。将混合物用乙酸乙酯萃取,然后将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并且浓缩。将残留物在硅胶上进行色谱(5%在己烷中的乙酸乙酯洗脱液),得到标题化合物。MS (m/z) 300.9 (M+1-Boc-t-Bu)。

[0173] 参考实施例5: 6-氯-4-(甲基氨基)烟碱醛

[0174]



[0175] 步骤1: 4,6-二羟基烟酸乙酯

[0176] 将1,3-丙酮二甲酸二乙酯(160g,0.79mol)、原甲酸三乙酯(129g,0.87mol)和乙酸酐(161g,1.58mol)放入2L烧瓶中。将产生的混合物在120℃下加热1.5小时。将混合物冷却至室温并且在真空下除去挥发物。然后将残留物在冰浴中冷却并且加入30%氨水(65mL)。将反应混合物在0℃下搅拌1小时,然后用2N盐酸酸化至pH<5。将混合物真空浓缩。将粗残留物通过硅胶色谱纯化(1:1己烷/乙酸乙酯洗脱液),得到标题产物。

[0177] 步骤2: 4,6-二氯烟酸乙酯

[0178] 将4,6-二羟基烟酸乙酯(50g,0.3mol)与POCl₃(500mL)在2L烧瓶中混合,并且在110℃下加热3小时。将反应混合物冷却,然后真空浓缩。将粗制深色残留物倾倒入冰水混合物中,并且将混合物用饱和的碳酸钠水溶液中和。将混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。用硅胶色谱纯化(25%在己烷中的乙酸

乙酯洗脱液), 得到标题化合物, 为白色固体。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.85 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.43 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.41 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0179] 步骤3: 6-氯-4-(甲基氨基)烟酸乙酯

[0180] 将4,6-二氯烟酸乙酯 (43g, 195mmol) 溶于乙腈 (600mL) 中, 并且冷却至 0℃, 然后缓慢加入甲胺 (125mL 的 40% 水溶液, 977mmol)。将反应混合物在 0℃ 下搅拌 30 分钟, 然后历经 3 小时温至室温。真空除去溶剂, 并且将粗产物用硅胶色谱纯化 (1:1 己烷 / 乙酸乙酯洗脱液)。分离标题化合物, 为白色固体。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.66 (s, 1H), 8.12 (bs, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.34 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 1.37 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0181] 步骤4: (6-氯-4-(甲基氨基)吡啶-3-基) 甲醇

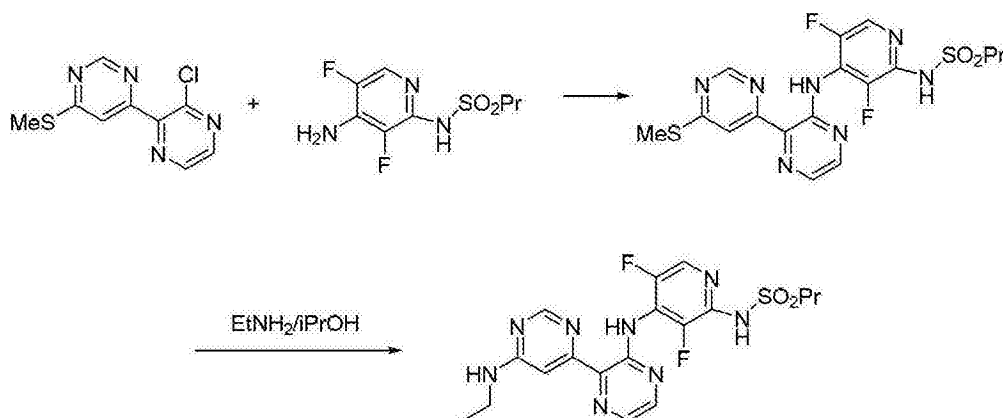
[0182] 将6-氯-4-甲基氨基烟酸乙酯 (33g, 156mmol) 溶于无水 THF (500mL) 中并且冷却至 -78℃。在该溶液中缓慢加入 LAH (12.5g, 330mmol) 的 THF (500mL) 溶液。加入完成后, 将反应在 -78℃ 下保持 1 小时。将混合物温至室温, 并且缓慢加入少量 MeOH / 乙酸乙酯 (1/1), 以破坏过量的 LAH。将粗制反应混合物通过硅藻土填料过滤, 用乙酸乙酯洗涤两次。将滤液浓缩, 并且将粗制残留物通过硅胶色谱纯化 (1:1 己烷 / 乙酸乙酯洗脱液)。获得标题化合物, 为白色固体。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.36 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.55 (bs, 1H), 4.63 (s, 2H), 2.89 (d, J=5.1Hz, 3H)。

[0183] 步骤5: 6-氯-4-(甲基氨基)烟碱醛

[0184] 将 (6-氯-4-(甲基氨基)吡啶-3-基) 甲醇 (20g, 116mmol) 溶于 DCM (250mL) 中, 并且加入 MnO₂ (100g, 1.16mol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 然后通过硅藻土填料过滤, 并且用乙酸乙酯洗涤。将滤液浓缩, 得到标题化合物。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 9.85 (s, 1H), 8.59 (bs, 1H), 8.31 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 2.96 (d, J=5.1Hz, 3H)。

[0185] 实施例1: N-(4-(3-(6-(乙基氨基)嘧啶-4-基)吡嗪-2-基氨基)-3,5-二氟吡啶-2-基) 丙-1-磺酰胺

[0186]



[0187] 步骤1: N-(3,5-二氟-4-(3-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)吡嗪-2-基氨基)吡啶-2-基) 丙-1-磺酰胺

[0188] 将4-(3-氯吡嗪-2-基)-6-(甲硫基)嘧啶 (143mg, 0.6mmol)、N-(4-氨基-3,5-二氟吡啶-2-基) 丙-1-磺酰胺 (100mg, 0.4mmol)、Pd₂(dba)₃ (109mg, 0.12mmol)、Xantphos (138mg, 0.24mmol)、Cs₂CO₃ (389mg, 1.19mmol)、4Å 分子筛 (500mg) 和二噁烷 (15mL) 的搅拌的混合物在 150℃ 的密封管中加热搅拌 5 小时。将反应混合物冷却至室温

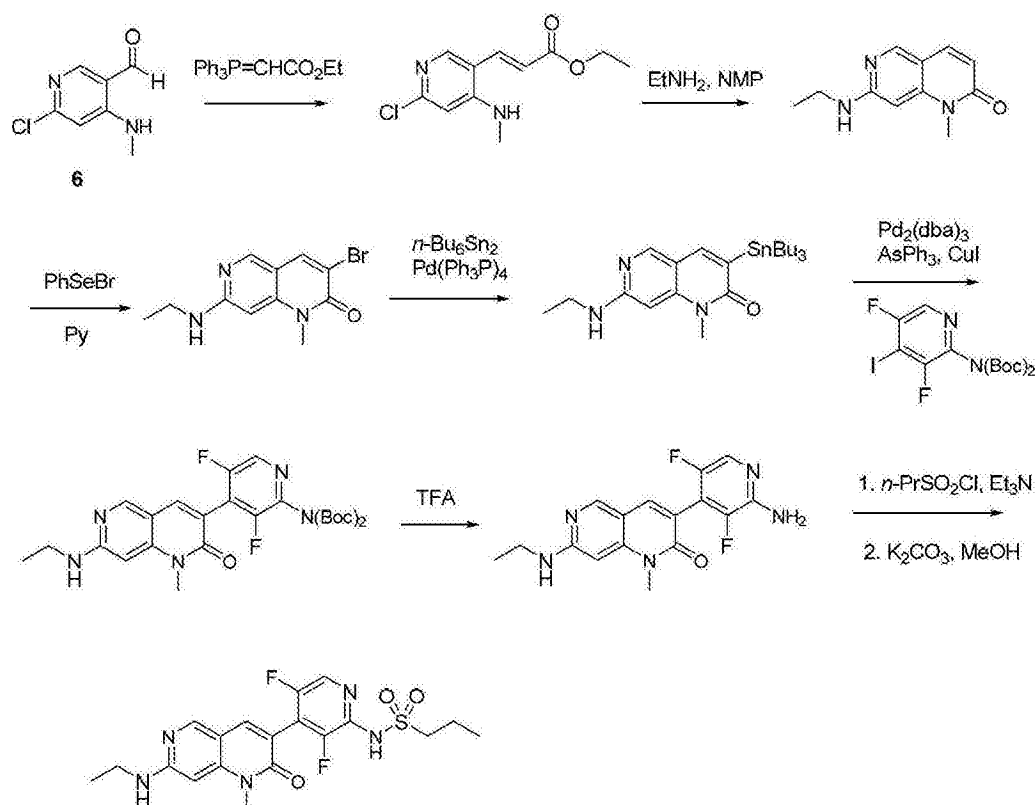
并且过滤。浓缩滤液,然后将残留物在硅胶上进行色谱(10-30%在己烷中的乙酸乙酯洗脱液),得到标题化合物。MS m/z 454.1 ($M+1$)。

[0189] 步骤2:N-(4-(3-(6-(乙基氨基)嘧啶-4-基)吡嗪-2-基氨基)-3,5-二氟吡啶-2-基)丙-1-磺酰胺

[0190] 将N-(3,5-二氟-4-(3-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)吡嗪-2-基氨基)吡啶-2-基)丙-1-磺酰胺(70mg,0.15mmol)、乙胺(70%水溶液,3mL)和2-丙醇(3mL)的搅拌的混合物在120℃下加热搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温并且浓缩。将残留物在硅胶上进行色谱(10-50%在己烷中的乙酸乙酯洗脱液),得到标题化合物。

[0191] 实施例13:N-(4-(7-(乙基氨基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,6-萘啶-3-基)-3,5-二氟吡啶-2-基)丙-1-磺酰胺

[0192]



[0193] 步骤1:(E)-3-(6-氯-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)丙烯酸乙酯

[0194] 在6-氯-4-(甲基氨基)吡啶-3-甲醛(3.41g,20mmol)的THF(120mL)溶液中加入(乙氧甲酰基亚甲基)三苯基正膦(8.35g,24mmol)。将混合物在回流下加热16小时,然后冷却并且浓缩。将残留物在硅胶上进行色谱(12%在己烷中的乙酸乙酯洗脱液),得到标题化合物。MS(m/z)241.0 ($M+1$)。

[0195] 步骤2:7-(乙基氨基)-1-甲基-1,6-萘啶-2(1H)-酮

[0196] 将(E)-3-(6-氯-4-(甲基氨基)吡啶-3-基)丙烯酸乙酯(45mg)、70%乙胺水溶液(1mL)和NMP(1mL)装入小瓶中。将小瓶密封并且用微波辐射在150℃下加热35分钟。加入碳酸氢钠水溶液,并且将混合物用二氯甲烷萃取。将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将残留物在硅胶上进行色谱(50%在己烷中的乙酸乙酯洗脱液),得到标题化合物。MS(m/z)204.0 ($M+1$)。

[0197] 步骤 3 :3- 溴 -7-(乙基氨基)-1- 甲基 -1,6- 萘啶 -2(1H)- 酮

[0198] 在 7-(乙基氨基)-1- 甲基 -1,6- 萘啶 -2(1H)- 酮 (20mg,0.1mmol) 和吡啶 (27 μ L, 0.3mmol) 的 DCM(2mL) 溶液中加入苯基溴化硒 (72mg,0.3mmol)。将混合物在 39℃ 下加热 6 小时,然后真空除去溶剂。将残留物在硅胶上进行色谱 (30% 在己烷中的乙酸乙酯洗脱液),得到标题化合物。MS(m/z) 282.0 (M+1)。

[0199] 步骤 4 :3-(三丁基锡烷基)-7-(乙基氨基)-1- 甲基 -1,6- 萘啶 -2(1H)- 酮

[0200] 将 3- 溴 -7-(乙基氨基)-1- 甲基 -1,6- 萘啶 -2(1H)- 酮 (45mg,0.16mmol) 和四 (三苯基膦) 钯 (0) (55mg,0.047mmol) 装入管中。将管脱气并且再充入氮气。然后加入六丁基二锡 (293mg,0.48mmol) 和 THF(10mL),密封该管,然后将混合物在 80 至 90℃ 下加热 48 小时。浓缩混合物,并且将残留物在硅胶上进行色谱 (30% 在己烷中的乙酸乙酯洗脱液),得到标题化合物。MS(m/z) 490.1 (M+1)。

[0201] 步骤 5 :3-(2-(N,N- 双 -(叔丁氧基羰基) 氨基)-3,5- 二氟吡啶 -4- 基)-7-(乙基氨基)-1- 甲基 -1,6- 萘啶 -2(1H)- 酮

[0202] 将 3-(三丁基锡烷基)-7-(乙基氨基)-1- 甲基 -1,6- 萘啶 -2(1H)- 酮 (48mg, 0.1mmol)、N,N- 双 -BOC-3,5- 二氟 -4- 碘吡啶 -2- 胺 (54mg,0.12mmol)、Ph₃As (25mg, 0.08mmol)、CuI (7.5mg,0.04mmol) 和 Pd₂(dba)₃ (9mg,0.01mmol) 装入管中。将管脱气并且再充入氮气。加入 DMF (10mL),然后密封管并且在 60℃ 下加热 48 小时。加入碳酸氢钠水溶液,并且将混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将残留物在硅胶上进行色谱 (70% 在己烷中的乙酸乙酯洗脱液),得到标题化合物。MS(m/z) 533.2 (M+1)。

[0203] 步骤 6 :3-(2- 氨基 -3,5- 二氟吡啶 -4- 基)-7-(乙基氨基)-1- 甲基 -1,6- 萘啶 -2(1H)- 酮

[0204] 在 3-(2-(N,N- 双 -(叔丁氧基羰基) 氨基)-3,5- 二氟吡啶 -4- 基)-7-(乙基氨基)-1- 甲基 -1,6- 萘啶 -2(1H)- 酮 (32mg) 的 DCM(10mL) 溶液中加入三氟乙酸 (5mL)。将混合物在室温下搅拌 1 小时。除去溶剂并且将残留物在乙酸乙酯和碳酸氢钠水溶液之间分配。将有机相用盐水洗涤,然后经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将残留物在硅胶上进行色谱 (3% 在二氯甲烷中的甲醇洗脱液),得到标题化合物。MS(m/z) 332.1 (M+1)。

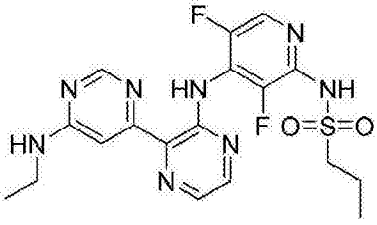
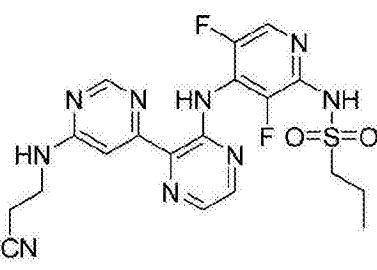
[0205] 步骤 7 :N-(4-(7-(乙基氨基)-1- 甲基 -2- 氧代 -1,2- 二氢 -1,6- 萘啶 -3- 基)-3,5- 二氟吡啶 -2- 基) 丙 -1- 磺酰胺

[0206] 在 0℃ 下,将 3-(2- 氨基 -3,5- 二氟吡啶 -4- 基)-7-(乙基氨基)-1- 甲基 -1,6- 萘啶 -2(1H)- 酮 (15mg,0.05mmol)、三乙胺 (3mL) 和 DCM(10mL) 的溶液用正丙烷磺酰氯 (0.05mL,0.4mmol) 处理。将混合物温至室温并且搅拌 16 小时。加入碳酸氢钠水溶液,并且将混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将残留物溶于甲醇 (10mL) 中,并且加入碳酸钾 (2g)。将混合物在室温下搅拌 2 小时。加入水并且将混合物用乙酸乙酯萃取,然后将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将残留物在硅胶上进行色谱 (2% 至 3% 在 DCM 中的甲醇洗脱液),得到标题化合物。

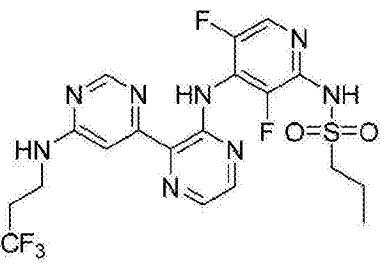
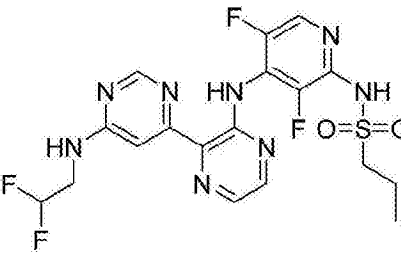
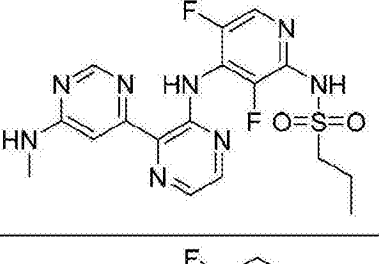
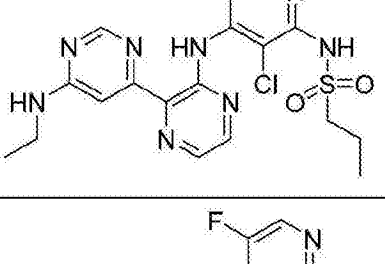
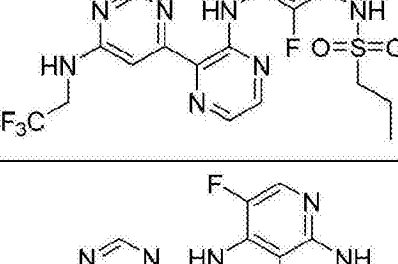
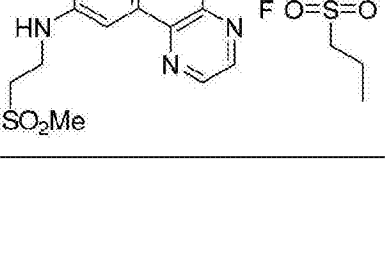
[0207] 应用以上实施例 1-2 中描述的方法变通,可以制备以下表 1 中的实施例:

[0208] 表 1

[0209]

化合物号	结构	A375 CP IC ₅₀ (μ M)	物理数据 ¹ H NMR 和/或 MS (m/z)
1		0.013	MS m/z 451.1 (M+1); ¹ H NMR 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8.56 (s, 1H), 8.19-8.18 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 3.59-3.55 (m, 2H), 3.46-3.44 (m, 2H), 1.95-1.86 (m, 2H), 1.27 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.09 (t, J=7.6 Hz, 3H)
2		0.003	MS m/z 476.1 (M+1); ¹ H NMR 400 MHz (CD ₃ OD) δ 8.56 (s, 1H), 8.11-8.09 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 3.65 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.49-3.46 (m, 2H), 2.73 (t, J=6.6 Hz, 2H), 1.83-1.78 (m, 2H), 0.99 (t, J=7.4, 3H)

[0210]

3		0.021	MS m/z 519.1 (M+1)
4		0.012	MS m/z 487.1 (M+1)
5		0.031	MS m/z 437.0 (M+1)
6		0.121	MS m/z 467.1 (M+1)
7		0.049	MS m/z 505.1 (M+1)
8		0.191	MS m/z 529.1 (M+1)

[0211]

9			
10		0.056	MS m/z 425.1 (M+1)
11		0.229	MS m/z 407.1 (M+1)
12		0.014	MS m/z 526.1 (M+1)
13		0.01	MS m/z 438.1 (M+1); ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃) δ 8.36 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.91 (brs, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.04 (t, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.50-3.66 (m, 2H), 3.39 (q, 2H), 1.96 (qd, 2H), 1.36 (t, 3H), 1.11 (t, 3H)
14		0.13	MS m/z 479.1 (M+1)

[0212]

15		0.012	MS m/z 463.1 (M+1); ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃) δ 8.40 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.94 (brs, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.24 (t, 1H), 3.84 (q, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.60-3.68 (m, 2H), 2.79 (t, 2H), 1.96 (qd, 2H), 1.11 (t, 3H)
16			
17			
18		0.72	MS m/z 458.1 (M+1)
18		0.007	MS m/z 454.0 (M+1)

[0213] 实施例 19

[0214] (B-Raf V600E/Mek 放大的发光近距离均相分析

[0215] 将 B-Raf (V600E ;4pM) 和生物素化的 Mek (激酶死亡 ;10nM) 以 2× 终浓度在分析缓冲液 (50mM Tris, pH 7.5、15mM MgCl₂、0.01%BSA 和 1mM DTT) 中混合, 并且以每孔 10 μL 分配到含有稀释在 100%DMSO 中的 0.5 μL 40× 的本发明化合物的分析板 (Greiner 白色 384 孔分析板 #781207) 中。将板在室温下温育 60 分钟。

[0216] B-Raf 激酶活性反应是通过加入在分析缓冲液中稀释的 10 μL/ 孔的 2×ATP (10 μM) 来开始的。3 小时后, 加入 10 μL 终止试剂 (60mM EDTA、0.01%Tween20) 来终止反应。磷酸化的产物是用兔抗 -p-MEK (Cell Signaling, #9121) 抗体和 Alpha Screen

IgG(ProteinA) 检测试剂盒 (PerkinElmer#6760617R) 来测量的,通过在孔中加入 30 μ L 在小珠缓冲液 (50mM Tris,pH 7.5、0.01%Tween20) 中的抗体 (1:2000 稀释) 和检测小珠 (两种小珠以 1:1000 稀释) 混合物。在暗条件下进行添加,以保护检测小珠免受光照。在板上放置盖子,并且将板在室温下温育 1 小时。在 PerkinElmerEnvision 仪器上读取发光。应用 XL Fit 数据分析软件通过非线性回归计算出每种化合物 50% 抑制浓度 (IC_{50})。

[0217] 游离形式或可药用盐形式的本发明化合物表现出有价值的药理性质,例如本申请中描述的体外试验所示的。例如,对于野生型和 V600E B-Raf,本发明化合物优选显示出 IC_{50} 范围为 1×10^{-10} 至 1×10^{-5} M,优选小于 500nM、250nM、100nM 和 50nM。

[0218] 实施例 20

[0219] A375 细胞增殖分析

[0220] A375 是潜伏 B-Raf V600E 突变的黑色素瘤细胞系。将设计表达荧光素酶的 A375-luc 细胞以 1,500 个细胞 /50 μ L/ 孔铺在含有 10%FBS 的 DMEM 的 384- 孔白色透明底板中。通过机器人 Pin 工具 (100nL) 将以适合浓度溶于 100%DMSO 的本发明化合物转移到细胞中。将细胞在 25°C 下温育 2 天,然后在每孔中加入 25 μ L 的 BrightGlo™,并且读取板的发光。应用 XL Fit 数据分析软件通过非线性回归计算出每种化合物 50% 抑制浓度 (IC_{50})。

[0221] 游离形式或可药用盐形式的本发明化合物表现出有价值的药理性质,例如如本申请中描述的体外试验所示。例如,在实施例 20 描述的分析中,本发明化合物优选显示出 IC_{50} 范围小于 500nM、250nM、100nM、50nM 和 10nM。

[0222] 例如,上表中显示了 A375 细胞增殖分析中某些本发明化合物的 IC_{50} 数据。

[0223] 应当理解的是,本文所述的实施例和实施方案仅仅用于解释说明的目的,并且根据它们的多种修饰或变化将给本领域技术人员启示,并且包括在本申请的精神和范围以及所附权利要求的范围内。本文引用的所有出版物、专利和专利申请以所有目的并入本文作为参考。