



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103502217 B

(45) 授权公告日 2015. 11. 25

(21) 申请号 201280014166. 8

(22) 申请日 2012. 01. 23

(30) 优先权数据

184/MUM/2011 2011. 01. 21 IN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 09. 18

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2012/050132 2012. 01. 23

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/098416 EN 2012. 07. 26

(73) 专利权人 太阳医药高级研究有限公司

地址 印度孟买

(72) 发明人 R·特恩纳提 J·D·M·阿特金森

P·森古普塔 H·A·乔克什

C·S·普瑞 S·Y·奇曼瓦拉

V·A·梅塔 D·M·德赛

T·R·奇图瑞

(74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司

公司 11245

代理人 赵蓉民 张全信

(51) Int. Cl.

C07D 213/16(2006. 01)

C07D 215/04(2006. 01)

C07D 277/64(2006. 01)

C07D 401/06(2006. 01)

C07D 401/12(2006. 01)

C07D 417/06(2006. 01)

C07D 471/00(2006. 01)

C07D 487/00(2006. 01)

A61K 31/4188(2006. 01)

A61K 31/428(2006. 01)

A61K 31/4353(2006. 01)

A61K 31/4406(2006. 01)

A61K 31/47(2006. 01)

A61K 31/4709(2006. 01)

A61K 31/4965(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 101389338 A, 2009. 03. 18, 全文.

EP 1314723 A1, 2005. 05. 28, 全文.

W0 2005094822 A1, 2005. 10. 13, 全文.

审查员 孙亮

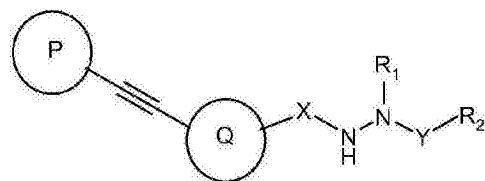
权利要求书2页 说明书39页

(54) 发明名称

包含酪氨酸激酶抑制剂的二芳基乙炔酰肼

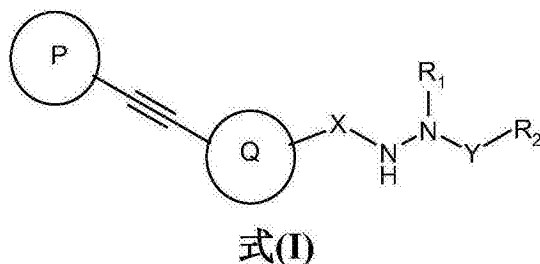
(57) 摘要

本发明涉及作为酪氨酸激酶抑制剂的式 (I) 的新型二芳基乙炔酰肼化合物或其药学上可接受的盐, 它们的制备方法, 并且涉及式 (I) 的化合物在制备用于治疗学治疗温血动物中与酪氨酸激酶有关的疾病的药物组合物中的用途。



式(I)

1. 式 (I) 的化合物,



或其药学上可接受的盐, 其中;

环 P 选自吡啶基、吡唑基、喹啉基、苯并噻唑基、吡嗪基、嘧啶基、咪唑并 [1, 2-a] 吡嗪基、咪唑并 [1, 2-a] 哒嗪基、咪唑并 [1, 2-a] 吡啶基、吡唑并 [1, 5-a] 嘧啶基、咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪基和吡啶并 [2, 3-b] 吡嗪基, 和环 Q 选自苯基、吡啶基、噻吩基、吡唑基和噻唑基, 任选地环 P 和环 Q 被一个或多个相同或不同的自由基 R_3 取代,

R_1 选自氢或 $-C_{1-4}$ 烷基, 和

R_2 选自苯基、吡啶基、噻唑基或吡唑基, 并且任选地被一个或多个相同或不同的自由基 R_3 取代;

X 选自 $C=O$ 和 $C=S$ 和 Y 为 $C=O$;

当 P 被取代时, R_3 选自卤素或 $-C_{1-6}$ 烷基;

当 Q 被取代时, R_3 选自卤素、甲基或甲氧基;

当 R_2 被取代时, R_3 选自卤素、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-OMe$ 、三氟甲基、杂芳基、苯基或 $-C_{1-4}$ 烷基-杂芳基基团, 其中所述杂芳基环包含具有 1 至 2 个每一个独立地选自 O、S 和 N 的杂原子的 5 元环系统, 其中上述 R_3 基团中的每一个可任选地被 C_{1-4} 烷基取代。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中环 P 选自吡啶、吡唑、喹啉、苯并噻唑、吡嗪、嘧啶、咪唑并 [1, 2-a] 吡嗪、咪唑并 [1, 2-a] 哒嗪、咪唑并 [1, 2-a] 吡啶、吡唑并 [1, 5-a] 嘧啶和吡啶并 [2, 3-b] 吡嗪, 和 Q 选自苯基、吡啶基、噻吩基、吡唑基和噻唑基, 其任选地被一个或多个相同或不同的自由基 R_3 取代。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 R_1 是氢。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 R_2 选自苯基、吡啶基、噻唑基或吡唑基, 并且任选地被一个或多个相同或不同的自由基 R_3 取代。

5. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 X 和 Y 两者为 $C=O$ 。

6. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 X 为 $C=S$ 并且 Y 为 $C=O$ 。

7. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中当 R_2 被取代时 R_3 选自卤素、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-OMe$ 和 $-CF_3$ 。

8. 式 (I) 的化合物, 其中 X 和 Y 为 $C=O$, R_1 为氢, R_2 和环 Q 为苯基, 和环 P 是喹啉基。

9. 式 (I) 的化合物, 其选自:

2, 4, 6-三氯-N'-[4-甲基-3-[2-(3-喹啉基)乙炔基]苯甲酰基]苯并酰肼、
N'-(2-氯-6-甲基苯甲酰基)-4-甲基-3-[2-(3-喹啉基)乙炔基]苯并酰肼、
N'-(2-碘-6-甲基苯甲酰基)-4-甲基-3-[2-(3-喹啉基)乙炔基]苯并酰肼、
N'-(2, 6-二氯苯甲酰基)-4-甲基-3-[2-(3-喹啉基)乙炔基]苯并酰肼、
N'-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-4-甲基-3-[2-(3-喹啉基)乙炔基]苯并酰肼、

2, 4, 6-三氯-N'-[3-[2-(2-咪唑并[1, 2-a]吡嗪-3-基)乙炔基]-4-甲基苯甲酰基]苯并酰肼、

N'-(2-氯-6-甲基苯甲酰基)-3-[2-(咪唑并[1, 2-b]哒嗪-3-基)乙炔基]-4-甲基苯并酰肼、

N'-(2-氯-6-甲基苯甲酰基)-3-[2-(咪唑并[1, 2-a]吡嗪-3-基)乙炔基]-4-甲基苯并酰肼、

N'-[2-氟-6-(三氟甲基)苯甲酰基]-4-甲基-3-[2-(3-喹啉基)乙炔基]苯并酰肼、

N'-(2-氯-6-甲基苯甲酰基)-4-甲基-3-[2-(喹喔啉-2-基)乙炔基]苯并酰肼、

N'-(2, 6-二氯苯甲酰基)-4-甲基-3-[(咪唑并(1, 2-b)哒嗪-3-基)乙炔基]苯并酰肼、

N'-(2-氯-6-甲基苯甲酰基)-4-甲基-3-[2-(6-氟-3-喹啉基)乙炔基]苯并酰肼、

N'-(2-氯-6-氟苯甲酰基)-4-甲基-3-[2-(3-喹啉基)乙炔基]苯并酰肼,或其药学上可接受的盐。

包含酪氨酸激酶抑制剂的二芳基乙炔酰肼

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于 2011 年 1 月 21 日提交的印度专利申请号 184/MUM/2011 的权益,其在此通过引用并入。

技术领域

[0003] 本发明涉及作为酪氨酸激酶抑制剂的新型二芳基乙炔酰肼、其制备方法,并且涉及该化合物在制备用于温血动物中与酪氨酸激酶有关的疾病的治疗学治疗的药物组合物中的用途。

背景技术

[0004] 蛋白质酪氨酸激酶目前被公认作为用于许多疾病的治疗中的药物开发的重要的分子靶标,特别是在增生性疾病的治疗中。酪氨酸激酶活性的失调已经作为主要的机制出现,通过其癌细胞避开对生长、增殖和存活的正常生理抑制。

[0005] 酪氨酸激酶 (TK) 为催化磷酸盐从 ATP 转移至多肽中的酪氨酸残基的酶。人基因组包含大约 90 TK 和 43 TK 样基因,其产物控制多种细胞活动,包括细胞增殖、存活、分化、功能和运动性。

[0006] TK 分为两个主要的种类,即受体 TK 和非受体 TK。两种类型的 TK 的活性处于严密控制下,以便非增殖细胞具有非常低水平的酪氨酸磷酸化蛋白质。当配体结合至细胞外结构域导致受体低聚反应、自体抑制近膜相互作用的破坏、和激酶的活化环内的调节酪氨酸的自体磷酸化时,受体 TK 变为活化的。在活化后,自体磷酸化产生信号蛋白的结合位点,募集它们至膜并活化多个信号途径。

[0007] 非受体 TK 诸如 c-Ab1,以非活动状态通过细胞抑制蛋白、脂类和通过分子内自体抑制而被保持。非受体 TK 由通过分解抑制剂的多种细胞内信号、由对于横跨膜受体的募集 (引起低聚反应和自体磷酸化) 和通过其他激酶的转磷酸化作用而被活化。TK 信号通过水解酪氨酸磷酸盐的酪氨酸磷酸酶的作用和通过抑制分子的诱导而被部分终止。

[0008] 由于自突变、过表达或功能失调的自体调节机制引起的 TK 活性的失调已经涉及包括癌症的很多疾病。考虑 TK 的多水平调节,TK 在癌细胞中通过许多方式失调并不令人惊讶。血液学癌症中 TK 活化的普通机制为将受体或非受体 TK 与伙伴蛋白融合,通常作为平衡的染色体易位的结果。该机制的主要例子为 Bcr-Ab1—CML 中的非受体融合 TK,其中 Bcr 中的四聚体化结构域通过低聚反应和自体磷酸化克服了 Ab1 催化活性的自体抑制。利用一些受体 TK,融合蛋白中不存在近膜抑制结构域有助于活化。TK 失调的第二个重要机制为干扰激酶的自体调节的突变。急性骨髓性白血病 (AML) 中 Fms 样酪氨酸激酶 3 (FLT3) 受体中的突变使该 TK 在缺少配体的情况下活化;在另一个例子中,非小细胞肺癌亚类中表皮生长因子受体 (EGFR) 的激酶结构域中的小缺失和点突变增加了受体对它的配体的敏感性并且改变了受体信号。TK 失调的第三个机制为受体 TK、其配体或两者的增加的或异常的表达。例子包括乳腺癌中受体 TK ErbB2 (HER-2/neu) 的过表达和具有 t(11;17) 的隆突性皮肤纤

维肉瘤中的来自血小板源生长因子 (PDGF)——一种受体 TK 配体的突变体形式的过表达。最后,增加的 TK 活性可由限制 TK 活性的因子的减少引起,诸如受损的酪氨酸磷酸酶活性或减少的 TK 抑制剂蛋白的表达。异常的 TK 活化可增加恶性细胞的存活、增殖和细胞毒性药物抗性;在肿瘤中,它可增加血管生成、侵染力和转移潜力。

[0009] 酶的 TK 家族已经出现为一类重要的用于治疗学干预的靶标。可通过多个机制在药理学上抑制 TK。抗-TK 药物发现中的关键聚焦区之一为设计和开发可通过干预 ATP 或底物的结合直接抑制激酶的催化活性的小分子。TK-定向治疗的重要优点为可能进行药物动力学研究,该研究与对药物具有临床应答的癌细胞中的靶向 TK 的抑制相关。

[0010] 血液学癌症中失调的 TK 为 Bcr-Abl,其已经被暗示为 CML 的直接原因。甲磺酸伊马替尼 (**Gleevec**[®])——2-苯基氨基嘧啶化合物已经证明在 CML 中的显著的临床效力,由于它抑制许多 TK 即 Abl、Abl-相关基因产物 (ARG)、c-Kit 和 PDGF 受体 (PDGFR)。它诱导慢性阶段的大多数患者中的完全的血液学和细胞生成缓解 (remission),然而它在疾病的加速和原始细胞危象阶段中效果差得多。它是被批准为第一系单一疗法并已经使 CML 的治疗彻底变革的第一 TK 抑制剂。最近已经显示甲磺酸伊马替尼在 β -细胞应激条件下可预防 β -细胞凋亡 (PNAS, 2008, vol. 105, 18895-18900)。这与已经注意到的患者在伊马替尼 (imatinib) 疗法中 II 型糖尿病的改善的观察一起,导致可证明激酶抑制剂在糖尿病的治疗中是有益的假说。酪氨酸激酶 EGFR 已经以小分子抑制剂诸如 **Tarceva**[®] 和 **Iressa**[®] 为靶标,用于治疗具有非小细胞肺癌 (NSCLC) 的患者。**Sutent**[®] 被批准用于某些肿瘤的治疗,因为它对包括血管内皮生长因子受体 (VEGFR)、Kit 和 PDGFR 的酪氨酸激酶的多模态作用。利用小分子抑制剂的其他激酶的抑制作用包括在大多数急性骨髓性白血病 (AML) 情况中的原始细胞 (blast) 上表达的酪氨酸激酶 FLT3、在恶性血液学疾病范围中的酪氨酸激酶 FGFR1、FGFR3、c-FMS、JAK 和 SYK、以及许多实体瘤中的 ALK、c-Met 和 RET。

[0011] 利用 ATP-竞争性激酶抑制剂抑制 TK 阻碍了激酶的酶活性。通常治疗疗法在一段时间后导致药物耐药性。十分经常地,药物耐药性大部分是由于发生以预防由药物结合施加的压力的突变。因此,尽管利用 **Gleevec**[®] 通过抑制致癌基因 Bcr-abl 治疗 CML 成功,但已经观察到药物的临床耐药性。在多机制的药物耐药性中, Bcr-Abl 激酶的突变已经是特别成问题的,对 **Gleevec**[®] 的 50-90% 的耐药性产生自激酶结构域中的突变。至今已经报告了超过 22 种突变,最普遍的一些为 G250E、Q252H、Y253F/H、E255K/V、T315A/I、F317L/V、M351T、F359V 和 H396R。

[0012] 第二代药剂诸如尼罗替尼 (nilotinib) (**Tasigna**[®]) 和达沙替尼 (dasatinib) (**Sprycel**[®]) 能够抑制大量临床上相关的突变。然而,这些都不抑制 T315I 突变 (也已知为看门 (gatekeeper) 突变),尽管该突变为对于 CML 即 **Gleevec**[®] 的现行护理标准的最大的单独发生的突变。看门残基的突变使蛋白质能够结合 ATP 并继续起作用。同时, **Gleevec**[®] 被选择性拒绝,因为它使疏水袋的使用接近 ATP 不利用的 ATP 结合位点。实际上,几乎所有的作为 ATP-竞争性的小分子抑制剂利用该疏水袋以获得超过 ATP 的高得多的效能,

Gleevec[®]也不例外。因此,横跨很多激酶的看门和它的突变是广泛已知的,这并不令人惊讶,因为激酶的大多数小分子抑制剂是 ATP 竞争性的。

[0013] 由参与多种信号途径的至少 8 个成员 (Src、Fyn、Lyn、Yes、Lck、Fgr、Hck 和 Blk) 组成的 Src 家族代表细胞质蛋白酪氨酸激酶的主要家族。该酪氨酸激酶家族的原型成员为 Src,其涉及很多细胞类型中的增殖和迁移应答。已经显示 Src 活性在不同的癌症中升高,例如乳腺癌、结肠癌、胰腺癌和肝脏肿瘤。高度增加的 Src 活性也与转移和不良预后相关。反义 Src 信息阻止结肠肿瘤细胞在裸鼠中的生长,表明 Src 抑制剂能减缓肿瘤生长。此外,除了 Src 在细胞增殖中的作用,它也在应激反应途径中起作用,包括缺氧反应。

[0014] 另外,Src 家族激酶诸如 Lyn 和 Src 在哮喘、过敏性鼻炎和其他过敏性疾病中起重要作用的 Fc ϵ 受体诱导的肥大细胞和嗜碱性粒细胞的脱粒中是重要的。

[0015] 属于酪氨酸激酶的 Src 家族的淋巴细胞特异性激酶 (Lck) 在 T 细胞和自然杀伤 (NK) 细胞中进行表达,并且是造成通过 T- 细胞受体的活化和发信号的原因。该活化级联反应导致炎性细胞因子诸如 IL-2 和干扰素 (IFN)- γ 的正向调节,并最终导致 T 淋巴细胞的活化和增殖,以产生免疫应答。因此, Lck 的抑制有可能引出能用于治疗 T- 细胞介导的疾病的免疫抑制作用,所述疾病如风湿性关节炎、炎性肠疾病、牛皮癣和器官移植排斥。

[0016] 经典的酪氨酸激酶抑制剂——其是主要的目前临床使用的 Bcr-Abl 激酶抑制剂——在以下专利文献中进行了描述:

[0017] •美国专利号 5, 521, 184 ('184 专利):以 4-[(甲基 -1- 哌嗪基) 甲基]-N-[4- 甲基 -3-[[4-(3- 吡啶基)-2- 嘧啶基] 氨基]- 苯基] 苯甲酰胺甲磺酸盐 (甲磺酸伊马替尼, Gleevec[®]) 为例

[0018] • 美国专利号 7, 169, 791 ('791 专利):以 4- 甲基 -N-[3-(4- 甲基 - 咪唑基 -1- 基)-5- 三氟甲基 - 苯基]-3-(4- 吡啶 -3- 基 - 嘧啶 -2- 基氨基)- 苯甲酰胺 (尼罗替尼, Tasigna[®]) 为例

[0019] •美国专利号 6, 596, 746 ('746 专利):以 N-(2- 氯 -6- 甲基苯基)-2-(6-(4-(2- 羟乙基) 哌嗪 -1- 基)-2- 甲基嘧啶 -4- 基氨基) 噻唑 -5- 羧胺 (达沙替尼, Sprycel[®]) 为例

[0020] 尽管临床中的第二代 TK 抑制剂即尼罗替尼和达沙替尼已经为患者提供额外的治疗选择,该患者已经对伊马替尼产生耐药性,但关于它们的副作用存在某些缺点。特别是在达沙替尼的例子中,增加的效能可难与不利的背离目标的毒性相关,其很有可能涉及它们相对于更宽范围的蛋白质激酶诸如直接涉及造血作用、控制组织间隙液体压力和血管生成的 Kit、PDGFR 和肝配蛋白受体 (EphA2) 酪氨酸激酶的抑制剂活性。这些效应可为一些与达沙替尼疗法诸如骨髓抑制和胸腔积液相关的毒性提供生理学解释。此外,利用高效力的 Abl 激酶抑制的治疗在具有 CML 的患者发展心脏中毒的可能性。

[0021] 尽管临床中的第二代 TK 抑制剂为对伊马替尼疗法产生耐药性的患者提供了治疗可选方案,但具有 T315I 突变的患者的预后不好,因为这些现行的投入市场的疗法都不是有效的。因此关于治疗具有 T315I 突变的患者存在未满足的医疗需要。高三尖 (Omacetaxine) (高三尖杉酯碱) 目前由 FDA 评估用于具有 T315I 的 CML 患者。然而,它是具有非特异作用机制的静脉内的药物。在临床阶段的其他候选药物包括 Deciphera 化合物

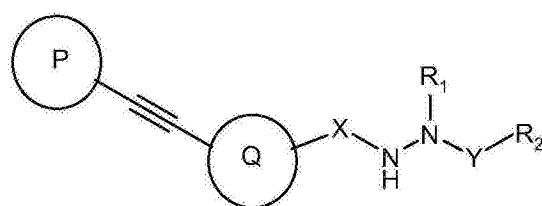
DCC-2036 (PCT 公布号 WO 2008/046003) 和 Ariad 化合物 AP24534 (Ponatinib, PCT 公布号 WO 2007/075869)。

[0022] 因此,需要更新的选择性 TK 抑制剂,其是口服活性的,比现有疗法更安全——特别是关于与 hERG/QT 延长相关的心脏毒性的降低,并有效抵抗激酶突变——包括 T315I 突变体,对于其目前没有批准的疗法。本发明描述了包含化合物的新型二芳基乙炔酰肼,所述化合物是 Abl 酪氨酸激酶和它们的突变形式——包括 T315I 突变体的有效抑制剂。

发明内容

[0023] 本发明涉及式 (I) 的化合物,

[0024]



式(I)

[0025] 或其药学上可接受的盐,其中;

[0026] 环 P 和环 Q 独立地选自具有 6 至 14 个碳原子的芳基环,或包含 1 至 4 个每一个独立地选自 O、S 和 N 的杂原子的 5 至 14 元杂芳基环,任选地被一个或多个相同的或不同的自由基 R_3 取代,条件是当环 Q 为吡啶基时,则环 P 为杂芳基;

[0027] R_1 和 R_2 独立地选自氢、 $-C_{1-8}$ -烷基、 $-C_{2-10}$ -烯基、 $-C_{2-12}$ -炔基、 $-C_{3-12}$ -环烷基、 $-C_{4-12}$ -环烷基烷基、 $-C_{3-12}$ -环烯基、芳基、杂芳基、芳烷基和杂芳烷基自由基,其中芳基环包含 6 至 14 个碳原子,和杂芳基环包含具有 1 至 4 个每一个独立地选自 O、S 和 N 的杂原子的 5 至 14 元环系统,并且任选地被一个或多个相同的或不同的自由基 R_3 取代;

[0028] X 和 Y 独立地选自 C=O 和 C=S;

[0029] R_3 选自卤素、-OH、-CN、-NO₂、-N₃、 $-C_{1-8}$ -烷基、 $-C_{3-12}$ -环烷基、 $-(C_{1-8}-烷基)-C_{3-12}$ -环烷基、包含具有一个或两个每一个独立地选自 O、S 和 N 的杂原子的 3 至 12 个环原子的-杂环烷基、包含具有一个或两个每一个独立地选自 O、S 和 N 的杂原子的 3 至 12 个环原子的 $-(C_{1-8}-烷基)-杂环烷基$ 、 $-O-C_{1-8}-烷基$ 、 $-O-C_{3-12}-环烷基$ 、 $-O-芳基$ 、 $-O-杂芳基$ 、 $-C_{1-8}烷基-O-C_{1-8}烷基$ 、 $-O-C_{1-8}烷基-O-C_{1-8}烷基$ 、 $-O-C_{1-8}烷基-NH(C_{1-8}烷基)$ 、 $-O-C_{1-8}烷基-N(C_{1-8}烷基)_2$ 、 $-O-C_{1-8}烷基-(杂芳基)$ 、 $-C(O)-C_{1-8}烷基$ 、 $-COOH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH-C_{1-8}烷基$ 、 $-C(O)N(C_{1-8}烷基)_2$ 、 $-C(O)O-C_{1-8}烷基$ 、 $-C_{1-8}卤烷基$ 、 $-C_{2-10}烯基$ 、 $-C_{2-12}炔基$ 、 $-OC(O)-NH_2$ 、 $-OC(O)-NH(C_{1-8}烷基)$ 、 $-OC(O)-N(C_{1-8}烷基)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-8}烷基)$ 、 $-N(C_{1-8}烷基)_2$ 、 $-NH-SO_2-C_{1-8}烷基$ 、 $-N(C_{1-8}烷基)-SO_2-C_{1-8}烷基$ 、 $-NH-C(O)-(C_{1-8}烷基)$ 、 $-N(C_{1-8}烷基)-C(O)-(C_{1-8}烷基)$ 、 $-NH-C(O)O-C_{1-8}烷基$ 、 $-N(C_{1-8}烷基)-C(O)O-C_{1-8}烷基$ 、 $-NH-C(O)-NH_2$ 、 $-NH-C(O)-NH(C_{1-8}烷基)$ 、 $-N(C_{1-8}烷基)-C(O)-NH(C_{1-8}烷基)$ 、 $-N(C_{1-8}烷基)-C(O)-N(C_{1-8}烷基)_2$ 、 $-NH-C(O)-NH-SO_2-C_{1-8}烷基$ 、 $-N(C_{1-8}烷基)-C(O)-NHSO_2-C_{1-8}烷基$ 、 $-N(C_{1-8}烷基)-C(O)-N(C_{1-8}烷基)-SO_2-C_{1-8}烷基$ 、 $-S-C_{1-8}烷基$ 、 $-S(O)-C_{1-8}烷基$ 、 $-SO_2-C_{1-8}烷基$ 、 $-S-芳基$ 、 $-S(O)-芳基$ 、 $SO_2-芳基$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH-(C_{1-8}烷基)$ 、 $-SO_2N(C_{1-8}烷基)_2$ 、 $-芳基$ 、 $-(C_{1-4}-烷$

基)-芳基、杂芳基或-(C₁₋₄-烷基)-杂芳基基团,其中芳基环包含6至14个碳原子,和杂芳基环包含具有1至4个每一个独立地选自O、S和N的杂原子的5至14元环系统,其中前述R₃基团中的每一个都可任选地被选自以下的单一基团取代:C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-烷氧基、C₁₋₄-卤烷基、-OH、-COOH、-CN、-NO₂、卤素、-NH₂和-SO₂NH₂。

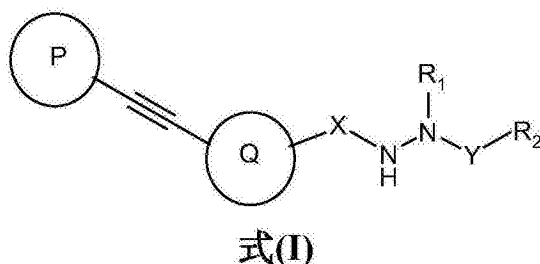
[0030] 本发明也提供了式(I)的化合物或其盐或其N-氧化物用于制备包括式(I)的化合物或其N-氧化物和其药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物的用途。

[0031] 进一步地,本发明也提供了用于治疗依赖酪氨酸激酶的疾病的方法,该方法包括向需要这种治疗的哺乳动物施用有效量的式(I)的化合物或其盐或其N-氧化物。

[0032] 发明详述

[0033] 本发明涉及式(I)的化合物,

[0034]



[0035] 或其药学上可接受的盐,其中;

[0036] 环P和环Q独立地选自具有6至14个碳原子的芳基环,或包含1至4个每一个独立地选自O、S和N的杂原子的5至14元杂芳基环,任选地被一个或多个相同或不同的自由基R₃取代,条件是当环Q为吡啶基时,则环P为杂芳基;

[0037] R₁和R₂独立地选自氢、-C₁₋₈-烷基、-C₂₋₁₀-烯基、-C₂₋₁₂-炔基、-C₃₋₁₂-环烷基、-C₄₋₁₂-环烷基烷基、-C₃₋₁₂-环烯基、芳基、杂芳基、芳烷基和杂芳烷基自由基,其中芳基环包含6至14个碳原子,和杂芳基环包含具有1至4个每一个独立地选自O、S和N的杂原子的5至14元环系统,并且任选地被一个或多个相同或不同的自由基R₃取代;

[0038] X和Y独立地选自C=O和C=S;

[0039] R₃选自卤素、-OH、-CN、-NO₂、-N₃、-C₁₋₈-烷基、-C₃₋₁₂-环烷基、-(C₁₋₈-烷基)-C₃₋₁₂-环烷基、包含具有一个或两个每一个独立地选自O、S和N的杂原子的3至12个环原子的-杂环烷基、包含具有一个或两个每一个独立地选自O、S和N的杂原子的3至12个环原子的-(C₁₋₈-烷基)-杂环烷基、-O-C₁₋₈-烷基、-O-C₃₋₁₂-环烷基、-O-芳基、-O-杂芳基、-C₁₋₈烷基-O-C₁₋₈烷基、-O-C₁₋₈烷基-O-C₁₋₈烷基、-O-C₁₋₈烷基-NH(C₁₋₈烷基)、-O-C₁₋₈烷基-N(C₁₋₈烷基)₂、-O-C₁₋₈烷基-(杂芳基)、-C(O)-C₁₋₈烷基、-COOH、-C(O)NH₂、-C(O)NH-C₁₋₈烷基、-C(O)N(C₁₋₈烷基)₂、-C(O)O-C₁₋₈烷基、-C₁₋₈卤烷基、-C₂₋₁₀烯基、-C₂₋₁₂炔基、-OC(O)-NH₂、-OC(O)-NH(C₁₋₈烷基)、-OC(O)-N(C₁₋₈烷基)₂、-NH₂、-NH(C₁₋₈烷基)、-N(C₁₋₈烷基)₂、-NH-SO₂-C₁₋₈烷基、-N(C₁₋₈烷基)-SO₂-C₁₋₈烷基、-NH-C(O)-(C₁₋₈烷基)、-N(C₁₋₈烷基)-C(O)-(C₁₋₈烷基)、-NH-C(O)O-C₁₋₈烷基、-N(C₁₋₈烷基)-C(O)O-C₁₋₈烷基、-NH-C(O)-NH₂、-NH-C(O)-NH(C₁₋₈烷基)、-N(C₁₋₈烷基)-C(O)-NH(C₁₋₈烷基)、-N(C₁₋₈烷基)-C(O)-N(C₁₋₈烷基)₂、-NH-C(O)-NH-SO₂-C₁₋₈烷基、-N(C₁₋₈烷基)-C(O)-NHSO₂-C₁₋₈烷基、-N(C₁₋₈烷基)-C(O)-N(C₁₋₈烷基)-SO₂-C₁₋₈烷基、-S-C₁₋₈烷基、-S(O)-C₁₋₈烷基、-SO₂-C₁₋₈烷基、-S-芳

基、-S(O)-芳基、SO₂-芳基、-SO₂NH₂、-SO₂NH-(C₁₋₈烷基)、-SO₂N(C₁₋₈烷基)₂、-芳基、-(C₁₋₄-烷基)-芳基、杂芳基或-(C₁₋₄-烷基)-杂芳基基团,其中芳基环包含6至14个碳原子,和杂芳基环包含具有1至4个每一个独立地选自O、S和N的杂原子的5至14元环系统,其中前述R₃基团中的每一个都可任选地被选自以下的单一基团取代:C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-烷氧基、C₁₋₄-卤烷基、-OH、-COOH、-CN、-NO₂、卤素、-NH₂和-SO₂NH₂。

[0040] 本发明也提供了包括如以上定义的式(I)的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0041] 另外,提供了治疗与至少一种酪氨酸激酶酶相关的病症的方法,该方法包括向需要这种治疗的哺乳动物种类施用有效量的如以上定义的式(I)的化合物。

[0042] 以下是用于该说明书中的术语的定义。除非另外指出,为本文的基团或术语提供的最初定义单独地或作为另一个基团的一部分适用于遍及本说明书的那个基团或术语。

[0043] 除非另外指出,在上文和下文中使用的一般术语优选具有以下本公开的上下文中的意思。

[0044] 术语“C₁₋₈-烷基”指的是具有1至8个碳原子(例如1、2、3、4、5、6、7或8个碳原子)的线性或支化烷基链,包括1和8在内。例如,甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基和1,1-二甲基乙基(叔丁基)。除非相反地阐述或叙述,本文描述或要求的所有烷基基团可为取代的或未取代的。

[0045] 术语“C₂₋₁₀-烯基”指的是包含2至10个碳原子,包括2和10在内(例如2、3、4、5、6、7、8、9或10个碳原子)并且包括不在1位置的至少一个碳-碳双键的烃链,并且可具有(E)或(Z)构型。烯基基团的非限制性例子包括2-丙烯基(烯丙基)、2-甲基-2-丙烯基和(Z)-2-丁烯基。除非相反地阐述或叙述,本文描述或要求的所有烯基基团可为直链的或支化的、取代的或未取代的。

[0046] 术语“C₂₋₁₂-炔基”指的是具有不在1位置上的至少一个碳-碳三键和具有2至大约12个碳原子,包括2和12在内(例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个碳原子)(具有2至大约10个碳原子(例如2、3、4、5、6、7、8、9或10个碳原子)的自由基是优选的)的烃基自由基。炔基基团的非限制性例子包括2-丙炔基和3-丁炔基。除非相反地阐述或叙述,本文描述或要求的所有炔基基团可为直链的或支化的、取代的或未取代的。

[0047] 术语“烷氧基”或“-O-C₁₋₈烷基”表示通过氧键合连接至分子的剩余部分的烷基基团。这种基团的代表性的例子为-OCH₃和-OC₂H₅。除非相反地阐述或叙述,本文描述或要求的所有烷氧基基团可为直链的或支化的、取代的或未取代的。

[0048] 术语“卤素”或“卤”表示氟(fluoro)、氯(chloro)、溴(bromo)或碘(iodo)。

[0049] 类似地,“卤烷基”或“卤烷氧基”指的是用一个或多个卤素原子取代的-C₁₋₈-烷基或烷氧基基团。

[0050] 术语“C₃₋₁₂-环烷基”表示3至大约12个碳原子(例如3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个碳原子)的非芳香族单环或多环环系统。单环环包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基和环己基。简单的多环环烷基基团的例子包括全氢萘基、全氢茚基等;桥连的多环基团包括金刚烷基和降冰片基等,和螺环多环基团,例如螺环(4,4)壬烷-2-基。除非相反地阐述或叙述,本文描述或要求的所有环烷基基团可为取代的或未取代的。

[0051] 术语“C₄₋₁₂-环烷基烷基”指的是具有直接连接至烷基基团的4至大约12个碳原

子（例如 4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 个碳原子）的含环状环的自由基。该环烷基烷基基团可在导致产生稳定结构的烷基基团中的任何碳原子上被连接至主结构。这种基团的非限制性例子包括环丙基甲基、环丁基乙基和环戊基乙基。除非相反地阐述或叙述，本文描述或要求的所有环烷基烷基基团可为取代的或未取代的。

[0052] 术语“ C_{3-12} -环烯基”指的是具有 3 至大约 12 个碳原子（例如 3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 个碳原子）的含环状环的自由基，其中至少一个碳-碳双键不在 1 位置上，诸如环丙烯基、环丁烯基和环戊烯基。除非相反地阐述或叙述，本文描述或要求的所有环烯基基团可为取代的或未取代的。

[0053] 术语“包含具有一个或两个每一个独立地选自 O、S 和 N 的杂原子的 3 至 12 个环原子的杂环烷基”表示 3 至大约 12 个环原子（例如 3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 个环原子）的非芳香族单环或多环环系统。单环环包括但不限于哌啶、四氢-2H-吡喃、四氢-2H-硫代吡喃、哌嗪、吗啉、硫代吗啉、六氢嘧啶、1,3-噁嗪和 1,3-环丙基噁嗪烷。除非相反地阐述或叙述，本文描述或要求的包含具有一个或两个每一个独立地选自 O、S 和 N 的杂原子的 3 至 12 个环原子的所有杂环烷基可为取代的或未取代的。

[0054] 术语“芳基”指的是具有 6 至 14 个碳原子的芳香族自由基，包括单环、双环和三环芳香族系统诸如苯基、萘基、四氢萘基、茚满基和联苯基。除非相反地阐述或叙述，本文描述或要求的所有芳基基团可为取代的或未取代的。

[0055] 除非另有规定，术语“杂芳基”指的是具有一个或多个独立地选自 N、O 或 S 的杂原子的取代的或未取代的 5 至 14 元芳香族杂环环自由基。杂芳基可为单环、双环或三环环系统。杂芳基环自由基可在导致产生稳定结构的任何杂原子或碳原子上连接至主结构。这种杂芳基环自由基的例子包括但不限于噻唑基、异噻唑基、咪唑基、呋喃基、吡咯基、异吡咯基、吡咯基、三唑基、三嗪基、四唑基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、苯并吡喃基、呋喃基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、噌啉基、茶啉基、蝶啉基、嘌呤基、喹喔啉基、喹啉基、异喹啉基、噻二唑基、吡嗪基、吡啶基、吩嗪基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶和酞嗪基。除非相反地阐述或叙述，本文描述或要求的所有杂芳基基团可为取代的或未取代的。

[0056] 术语“芳烷基”指的是直接结合至如以上定义的烷基基团的如以上定义的芳基基团，例如 $-CH_2C_6H_5$ 和 $-C_2H_4C_6H_5$ 。芳烷基基团可以可选地被称为例如 $-(C_{1-6}-烷基)-芳基$ 。除非相反地阐述或叙述，本文描述或要求的所有芳烷基基团可为取代的或未取代的。

[0057] 术语“杂芳烷基”指的是直接结合至烷基基团的杂芳基环自由基。杂芳烷基自由基可在导致产生稳定结构的烷基基团中的任何碳原子上被连接至主结构。杂芳烷基基团可以可选地被称为例如 $-(C_{1-6}-烷基)-杂芳基$ 。除非相反地阐述或叙述，本文描述或要求的所有杂芳烷基基团可为取代的或未取代的。

[0058] 以优选的式 (I) 的化合物和在下文提及的其 N-氧化物的基团，可根据在上文中提及的一般定义合理地使用取代基的定义，例如用更具体的定义或特别是用被表征为优选的定义代替更一般的定义。

[0059] 任何不对称的碳原子可以以 (R)-、(S)- 或 (R,S)- 构型存在。因此，该化合物可作为立体异构体的混合物或作为纯的立体异构体存在。本发明也涉及式 (I) 的化合物的可能的互变异构体。

[0060] 在将复数形式用于化合物、盐和类似物的地方,采用该形式也表示单个化合物、盐或类似物。

[0061] 式(I)的化合物的盐为生理学上可接受的盐。生理学上可接受的盐特别适于医学应用,由于与起始或基础化合物相比,它们在水中更大的溶解度。本发明化合物的合适的生理学上可接受的酸加成盐可为诸如盐酸、氢溴酸、磷酸等无机酸的盐,或诸如例如乙酸、苯磺酸、甲磺酸、苯甲酸、柠檬酸、羟基乙酸、乳酸、富马酸、琥珀酸、己二酸、庚二酸、辛二酸、壬二酸、苹果酸、酒石酸、氨基酸诸如谷氨酸或天冬氨酸等有机酸的盐。合适的生理学上可接受的碱式盐的例子为铵盐,或合适的有机胺,诸如叔单胺,例如三乙基胺或三(2-羟乙基)胺等,碱金属盐诸如钠盐和钾盐,和碱土金属盐诸如镁盐和钙盐。当碱性基团和酸性基团存在于相同的分子中时,式(I)的化合物也可形成内盐。

[0062] 为了分离或纯化的目的,也可能使用药学上不可接受的盐,例如苦味酸盐或高氯酸盐。为了治疗学的用途,仅使用药学上可接受的盐或游离的化合物,并且因此这些是优选的。

[0063] 鉴于以游离形式的新型化合物和以它们的盐——包括那些盐和可例如在新型化合物的纯化或鉴定中用作中间体的那些——的形式的新化合物之间的紧密关系,对在上文和下文中的游离化合物的任何提及被理解为也指相应的盐,作为适当的和权宜的。

[0064] 以下的实施方式为本发明的例证性的,并且其不意欲将权利要求限制于所列举的具体实施方式。也应理解本文定义的实施方式可独立地使用或与任何定义、权利要求或本文定义的任何其他实施方式结合使用。因此,本发明考虑各种独立描述的实施方式的所有可能的组合和排列。

[0065] 在一个实施方式中,具体提供的是式(I)的化合物,其中环P和环Q独立地选自具有6至14个碳原子的芳基环,或包含1至4个每一个独立地选自O、S和N的杂原子(例如1、2、3或4个杂原子)的5至14元杂芳基环,任选地被一个或多个相同或不同的自由基 R_3 取代,条件是当环Q为吡啶基时则环P为杂芳基。

[0066] 在一个实施方式中,P选自喹啉基、吡啶基、苯并噻唑基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]哒嗪基、嘧啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吡嗪基、喹啉基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、吡啶并[2,3-b]吡嗪基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、萘基和2H-吡唑基。

[0067] 在一个实施方式中,P被单一 R_3 自由基或两个独立选择的 R_3 自由基取代。优选地,P被单一 R_3 自由基取代。在一个实施方式中,当P被单一 R_3 自由基取代时, R_3 自由基选自:卤(例如Cl或F)和 C_{1-6} 烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基、和1,1-二甲基乙基(叔丁基))。优选地,当P被单一 R_3 自由基取代时, R_3 自由基选自:Cl、F、Me和t-Bu。优选地,当P被两个独立选择的 R_3 自由基取代时, R_3 自由基选自: C_{1-6} 烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(叔丁基)和芳基(例如苯基)。

[0068] 在一个实施方式中,P是未取代的。

[0069] 在一个实施方式中,P选自3-喹啉基、3-吡啶基、6-喹啉基、2-苯并噻唑基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基、咪唑并[1,2-a]哒嗪基、3-嘧啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、2-吡嗪基、7-氯-3-喹啉基、3-喹啉基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、吡啶并[2,3-b]吡嗪基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、6-甲基-3-喹啉基、3-萘基、5-叔丁基-2-苯基-2H-吡唑基、6-氯-3-喹

啉基、6-氟-3-噻啉基和 2-噻啉基。

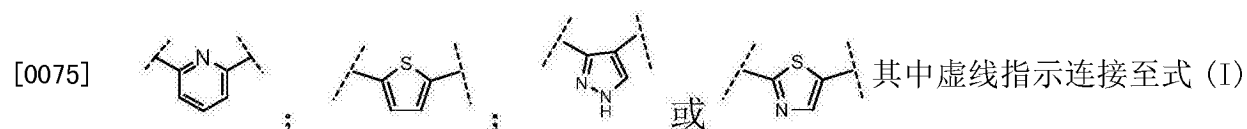
[0070] 根据另一个实施方式,具体提供的是式(I)的化合物,其中环P为包含1至4个每一个独立地选自O、S和N的杂原子的5至14元杂芳基环。优选的杂芳基环选自吡啶、噻吩、吡唑、噻唑、喹啉、苯并噻唑、吡嗪、嘧啶、喹喔啉、喹唑啉、咪唑并[1,2-a]吡嗪、咪唑并[1,2-a]吡啶、咪唑并[1,2-a]吡啶、吡啶并[1,5-a]嘧啶、吡啶并[2,3-b]吡嗪、噻啉、酞嗪,任选地被一个或多个相同或不同的自由基 R_3 取代。

[0071] 还在另一个实施方式中,优选的式(I)的化合物选自以下化合物,其中环P为任选地取代的萘基环。萘基环任选地被一个或多个相同或不同的自由基 R_3 取代。

[0072] 还在另一个实施方式中,具体提供的是式(I)的化合物,其中环Q为包含1至4个每一个独立地选自O、S和N的杂原子的5至14元杂芳基环。优选地,杂芳基环选自吡啶、噻吩、吡唑和噻唑,任选地被一个或多个相同或不同的自由基 R_3 取代。在其中Q为包含1至4个每一个独立地选自O、S和N的杂原子的5至14元杂芳基环的实施方式中,杂芳基环是未取代的。

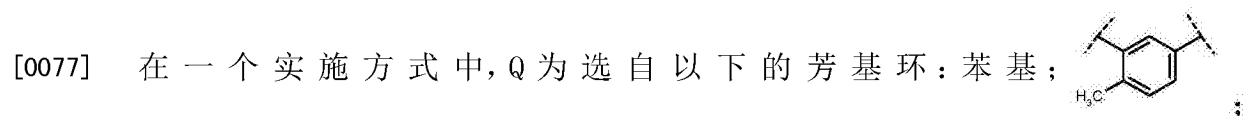
[0073] 在一个实施方式中,Q被单一 R_3 自由基取代。在一个实施方式中,Q被两个独立选择的 R_3 自由基取代。在一个实施方式中,Q是未取代的。

[0074] 在一个实施方式中,Q为选自以下的杂芳基环:



的化合物的剩余部分的点(即左侧虚线为连接至1,2-炔键的点并且右侧虚线为连接至X的点)。

[0076] 还在另一个实施方式中,优选的式(I)的化合物选自以下化合物,其中环Q为任选地取代的苯基环,其中取代基选自 $-C_{1-8}$ -烷基、 $-O-C_{1-8}$ -烷基或卤素基团。优选地, $-C_{1-8}$ -烷基基团为甲基, $-O-C_{1-8}$ -烷基为甲氧基并且卤素基团选自氟(即 fluoro)、氯(即 chloro)和溴(即 bromo)。最优选地,卤素基团为氟(即 fluoro)。在一个实施方式中,Q被单一 R_3 自由基取代或是未取代的。



[0078] 在另一个实施方式中,优选的式(I)的化合物选自以下化合物,其中X选自C=O和C=S。优选地,X为C=O。

[0079] 在另一个实施方式中,优选的式(I)的化合物选自以下化合物,其中X和Y可为相同或不同的。优选地,X和Y两者都为C=O。

[0080] 还在另一个实施方式中,优选的式(I)的化合物选自以下化合物,其中X为C=S。还在另一个实施方式中,优选的式(I)的化合物选自以下化合物,其中X为C=S并且Y为C=O。

[0081] 在另一个实施方式中,式(I)的化合物选自以下化合物,其中R₁为氢。

[0082] 还在另一个实施方式中,具体提供的是式(I)的化合物,其中R₁选自-C₁₋₈-烷基、-C₂₋₁₀-烯基、-C₂₋₁₂-炔基、-C₃₋₁₂-环烷基、-C₄₋₁₂-环烷基烷基或-C₃₋₁₂-环烯基基团。

[0083] 在另一个实施方式中, 式 (I) 的化合物选自以下化合物, 其中 R_1 选自氢和 C_{1-6} 烷基, 优选氢和 C_{1-4} 烷基 (例如, 甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基 (异丙基)、正丁基、正戊基和 1, 1-二甲基乙基 (叔丁基))。在一个实施方式中, R_1 选自氢、甲基和叔丁基。

[0084] 在另一个实施方式中,式(I)的化合物选自以下化合物,其中R₂选自芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基自由基,其中芳基环包含6至14个碳原子,并且杂芳基环包含具有1至4个每一个独立地选自O、S和N的杂原子的5至14元环系统,并且任选地被一个或多个相同或不同的自由基R₃取代。

[0085] 还在另一个实施方式中,具体提供的是式(I)的化合物,其中R₂为芳基或杂芳基,选自苯基、吡啶、噻吩或吡唑的环,任选地被一个或多个相同或不同的自由基R₃取代。

[0086] 在一个实施方式中, 当 R_2 为选自苯基、吡啶、噻吩和吡唑的芳基或杂芳基环时, 芳基或杂芳基环可被以下取代: $-C_{1-6}$ -烷基 (例如, 甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基 (异丙基)、正丁基、正戊基和 1,1-二甲基乙基 (叔丁基))、卤 (例如氟、氯、溴或碘)、 $-C_{1-6}$ -卤烷基 (例如 $-C_{1-6}$ -氟烷基或 $-C_{1-6}$ -氯烷基)、 $-O-C_{1-6}$ -烷基 (例如甲氧基或乙氧基)、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、包含具有一个或两个每一个独立地选自 O、S 和 N 的杂原子的 3 至 12 个环原子的 $-(C_{1-8}$ -烷基)-杂环烷基、 $-(C_{1-4}$ -烷基)-杂芳基基团和芳基; 其中前述 R_3 基团中的每一个都可任选地被选自以下的单一基团取代: $-C_{1-4}$ -烷基 (例如甲基或乙基)、 $-C_{1-4}$ -烷氧基 (例如甲氧基或乙氧基)、 $-C_{1-4}$ -卤烷基 (例如 CF_3)、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、卤 (例如氟、氯或溴)、 $-NH_2$ 和 $-SO_2NH_2$ 。

[0087] 在一个实施方式中,当 R₂为选自苯基、吡啶、噻吩和吡唑的芳基或杂芳基环时,芳基或杂芳基环可为未取代的。

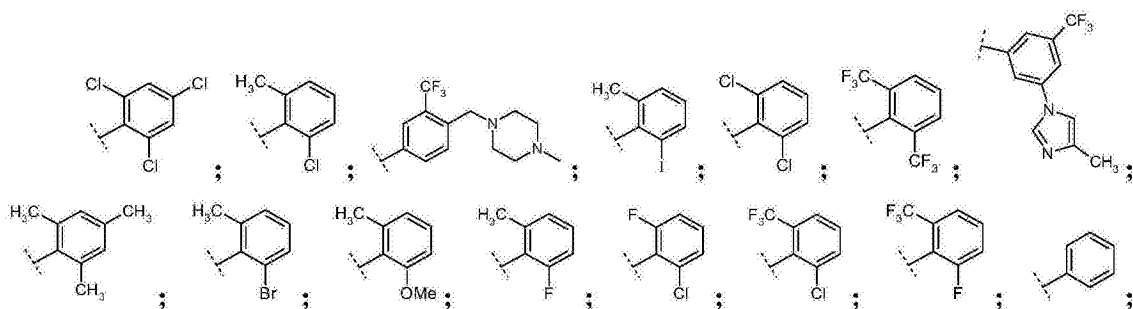
[0088] 在一个实施方式中,当 R₂为选自苯基、吡啶、噻吩和吡唑的芳基或杂芳基环时,芳基或杂芳基环可被单一 R₃自由基取代。

[0089] 在一个实施方式中,当 R₂为选自苯基、吡啶、噻吩和吡唑的芳基或杂芳基环时,芳基或杂芳基环可被两个独立选择的 R₃自由基取代。

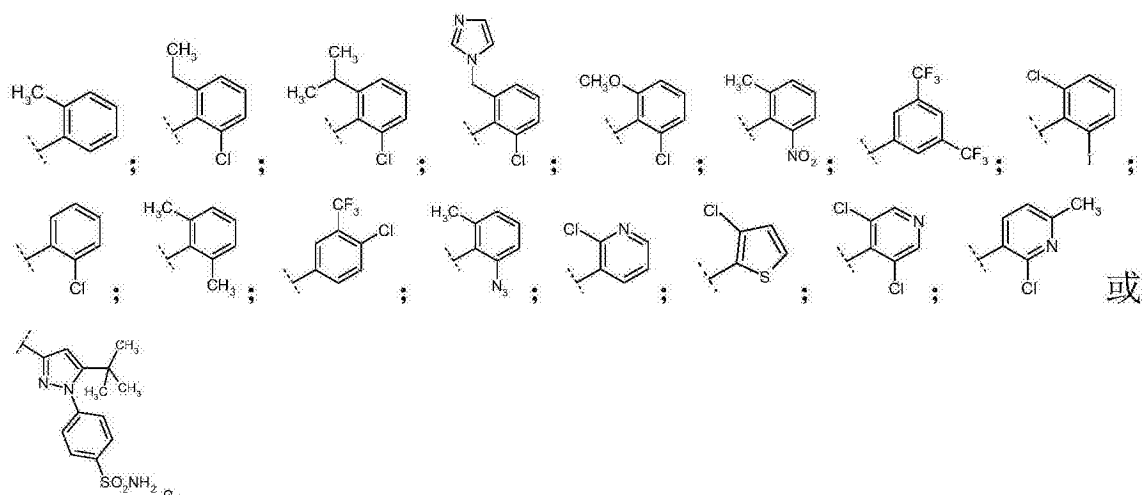
[0090] 在一个实施方式中,当 R₂为选自苯基、吡啶、噻吩和吡唑的芳基或杂芳基环时,芳基或杂芳基环可被三个独立选择的 R₃自由基取代。

[0091] 在一个实施方式中, R₆ 自由基为选自以下的芳基或杂芳基环:

[0092]



[0093]



[0094] 在另一个实施方式中,具体提供的是式(I)的化合物,其中X和Y两者都为C=O, R_1 为氢和 R_2 为芳基或杂芳基。还在另一个实施方式中,本发明提供了式(I)的化合物的N-氧化物。

[0095] 还在另一个实施方式中,本发明提供了式(I)的化合物和其生理学上可接受的盐。

[0096] 本发明的化合物可以通过下非限制性的例子进行列举:

[0097]

化合物编号	化学名称
I.1	2,4,6-三氯-N'-[4-甲基-3-[2-(3-噻啉基)乙炔基]苯甲酰基]-苯并酰肼
I.2	N'-(2-氯-6-甲基苯甲酰基)-4-甲基-3-[2-(3-噻啉基)乙炔基]-苯并酰肼
I.3	4-甲基-N'-[4-[(4-甲基咪唑-1-基)甲基]-3-(三氟甲基)苯甲酰基]-3-[2-(3-噻啉基)乙炔基]苯并酰肼
I.4	N'-(2-碘-6-甲基苯甲酰基)-4-甲基-3-[2-(3-噻啉基)乙炔基]-苯并酰肼
I.5	N'-(2,6-二氯苯甲酰基)-4-甲基-3-[2-(3-噻啉基)乙炔基]-苯并酰肼
I.6	N'-(2,6-二(三氟甲基)苯甲酰基)-4-甲基-3-[2-(3-噻啉基)乙炔基]苯并酰肼
I.7	4-甲基-N'-[3-(4-甲基咪唑基-1-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰基]-3-[2-(3-噻啉基)乙炔基]苯并酰肼
I.8	2,4,6-三甲基-N'-[4-甲基-3-[2-(3-噻啉基)乙炔基]苯甲酰基]-苯并酰肼
I.9	N'-(2-氯-6-甲基苯甲酰基)-4-甲基-3-[2-(3-吡啶基)乙炔基]-苯并酰肼
I.10	N'-(2-氯-6-甲基苯甲酰基)-4-甲基-3-[2-(6-噻啉基)乙炔基]-苯并酰肼
I.11	N'-(2-溴-6-甲基苯甲酰基)-4-甲基-3-[2-(3-噻啉基)乙炔基]-苯并酰肼
I.12	3-[2-(1,3-苯并噻唑-2-基)乙炔基]-N'-(2-氯-6-甲基苯甲酰基)-4-甲基苯并酰肼
I.13	N'-(2-甲氧基-6-甲基苯甲酰基)-4-甲基-3-[2-(3-噻啉基)乙炔基]苯并酰肼
I.14	N'-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-4-甲基-3-[2-(3-噻啉基)乙炔基]-苯并酰肼
I.15	2,4,6-三氯-N'-[3-[2-(2-咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)乙炔基]-4-甲基苯甲酰基]苯并酰肼
I.16	N'-(2-氯-6-甲基苯甲酰基)-3-[2-(咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)-乙炔基]-4-甲基苯并酰肼
I.17	N'-(2-氯-6-甲基苯甲酰基)-3-[2-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)-乙炔基]-4-甲基苯并酰肼

[0098]

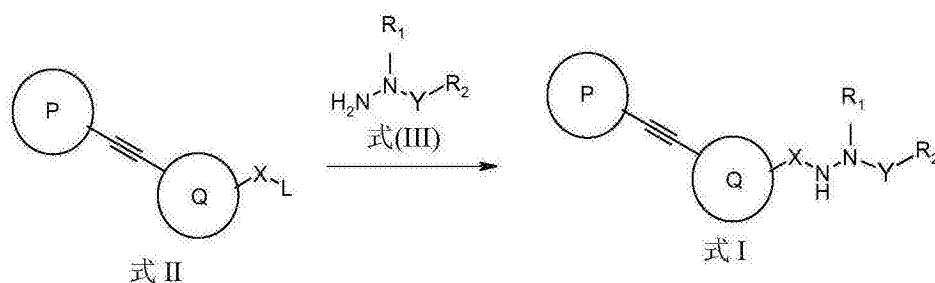
I.19	<i>N'</i> -(2-氯-6-甲基苯甲酰基)-3-[2-(咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-基)-乙炔基]-4-甲基苯并酞肼
I.20	<i>N'</i> -(2-氯-6-甲基苯甲酰基)-4-甲基-3-[2-(吡嗪-2-基)-乙炔基]苯并酞肼
I.21	<i>N'</i> -(2-氯-6-甲基苯甲酰基)-4-氟-3-[2-(3-噻啉基)乙炔基]-苯并酞肼
I.22	<i>N'</i> -(2-氯-6-甲基苯甲酰基)-4-甲氧基-3-[2-(3-噻啉基)-乙炔基]苯并酞肼
I.23	<i>N'</i> -(2-氟-6-碘苯甲酰基)-4-甲基-3-[2-(3-噻啉基)乙炔基]-苯并酞肼
I.24	<i>N'</i> -(2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-甲基-3-[2-(3-噻啉基)乙炔基]苯并酞肼
I.25	<i>N'</i> -(2-氟-6-(三氟甲基)苯甲酰基)-4-甲基-3-[2-(3-噻啉基)-乙炔基]苯并酞肼
I.26	<i>N'</i> -(2-氯-6-甲基苯甲酰基)-3-[2-(7-氯喹啉-2-基)-乙炔基]-4-甲基苯并酞肼
I.27	<i>N'</i> -(2-氯-6-甲基苯甲酰基)-4-甲基-3-[2-(喹啉-2-基)-乙炔基]苯并酞肼
I.28	<i>N'</i> -(苯甲酰基)-4-甲基-3-[2-(3-噻啉基)乙炔基]苯并酞肼
I.29	<i>N'</i> -(2-烟酰氯)-4-甲基-3-[2-(3-噻啉基)乙炔基]苯并酞肼
I.30	<i>N'</i> -(2-甲基苯甲酰基)-4-甲基-3-[2-(3-噻啉基)乙炔基]苯并酞肼
I.31	<i>N'</i> -(2-氯-6-乙基苯甲酰基)-4-甲基-3-[2-(3-噻啉基)乙炔基]-苯并酞肼
I.32	<i>N'</i> -(2-氯-6-异丙基苯甲酰基)-4-甲基-3-[2-(3-噻啉基)-乙炔基]苯并酞肼
I.33	<i>N'</i> -(2-氯-6-(咪唑基-1-基)甲基苯甲酰基)-4-甲基-3-[2-(3-噻啉基)乙炔基]苯并酞肼
I.34	<i>N'</i> -(2-氯-6-甲氧基苯甲酰基)-4-甲基-3-[2-(3-噻啉基)-乙炔基]苯并酞肼
I.35	<i>N'</i> -(2-氯-6-甲基苯甲酰基)-4-甲基-3-[3-(吡啶并(1,5- <i>a</i>)-嘧啶-6-基)乙炔基]苯并酞肼
I.36	<i>N'</i> -(2-甲基-6-硝基苯甲酰基)-4-甲基-3-[2-(3-噻啉基)乙炔基]-苯并酞肼
I.37	<i>N'</i> -[3,5-二-三氟甲基苯甲酰基]-4-甲基-3-[2-(3-噻啉基)-乙炔基]苯并酞肼
I.38	<i>N'</i> -(2-氯-6-甲基苯甲酰基)-4-甲基-3-[(吡啶并(2,3- <i>b</i>)吡嗪-7-基)乙炔基]苯并酞肼
I.39	<i>N'</i> -(2-氯-6-碘苯甲酰基)-4-甲基-3-[2-(3-噻啉基)乙炔基]-苯并酞肼
I.40	<i>N'</i> -(2-氯苯甲酰基)-4-甲基-3-[2-(3-噻啉基)乙炔基]苯并酞肼
I.41	<i>N'</i> -(2,6-二氯苯甲酰基)-4-甲基-3-[(咪唑并(1,2- <i>b</i>)哒嗪-3-基)乙炔基]苯并酞肼
I.42	<i>N'</i> -(2-氯-6-甲基苯甲酰基)-4-甲基-3-[(咪唑并(1,2- <i>a</i>)吡啶-3-基)乙炔基]苯并酞肼
I.43	<i>N</i> -叔丁基- <i>N'</i> -(2-氯-6-甲基苯甲酰基)-4-甲基-3-[2-(3-噻啉基)乙炔基]苯并酞肼
I.44	<i>N'</i> -(2-氯-6-甲基苯甲酰基)-4-甲基-3-[2-(6-甲基-3-噻啉基)乙炔基]苯并酞肼
I.45	<i>N</i> -甲基- <i>N'</i> -(2-氯-6-甲基苯甲酰基)-4-甲基-3-[2-(3-噻啉基)乙炔基]苯并酞肼
I.46	<i>N'</i> -(2,6-二甲基苯甲酰基)-4-甲基-3-[2-(3-噻啉基)乙炔基]苯并酞肼
I.47	<i>N'</i> -(4-氯-3-三氟甲基苯甲酰基)-4-甲基-3-[2-(3-噻啉基)-乙炔基]苯并酞肼
I.48	<i>N'</i> -(2-氯-6-甲基苯甲酰基)-4-甲基-3-[2-萘基)乙炔基]-苯并酞肼
I.49	<i>N'</i> -(2-氯-6-甲基苯甲酰基)-4-甲基-3-[2-(5-叔丁基-2-萘基-2 <i>H</i> -吡啶-3-基)乙炔基]苯并酞肼
I.50	<i>N'</i> -(2-氯-6-甲基苯甲酰基)-4-甲基-3-[2-(6-氯-3-噻啉基)-乙炔基]苯并酞肼
I.51	<i>N'</i> -(3-氯-2-硫代苯基)-4-甲基-3-[2-(3-噻啉基)乙炔基]-苯并酞肼
I.52	<i>N'</i> -(2-叠氮-6-甲基苯甲酰基)-4-甲基-3-[2-(3-噻啉基)乙炔基]-苯并酞肼
I.53	<i>N'</i> -(3,5-二异烟酰氯)-4-甲基-3-[2-(3-噻啉基)乙炔基]-苯并酞肼
I.54	<i>N'</i> -(5-叔丁基-1-苯磺酰基-1-吡啶基)-4-甲基-3-[2-(3-噻啉基)乙炔基]苯并酞肼

[0099]

I.55	<i>N'</i> -(2-氯-6-甲基苯甲酰基)-4-甲基-3-[2-(6-氟-3-噻啉基)-乙炔基]苯并酰肼
I.56	<i>N'</i> -(2-氯-6-甲基苯甲酰基)-4-甲基-3-[2-噻啉基]乙炔基-苯并酰肼
I.57	<i>N'</i> -(2-氯-6-氟苯甲酰基)-4-甲基-3-[2-(3-噻啉基)乙炔基]-苯并酰肼
I.58	<i>N'</i> -(2-氯-6-甲基烟酰基)-4-甲基-3-[2-(3-噻啉基)-乙炔基]苯并酰肼
I.59	<i>N'</i> -(2-氯-6-甲基苯甲酰基)-3-[2-(3-噻啉基)乙炔基]苯并酰肼
I.60	<i>N'</i> -(2-氯-6-甲基苯甲酰基)-6-[2-(3-噻啉基)乙炔基]吡啶-2-羧酸酰肼
I.61	<i>N'</i> -(2-氯-6-甲基苯甲酰基)-5-[2-(3-噻啉基)乙炔基]噻吩-2-羧酸酰肼
I.62	<i>N'</i> -(2-氯-6-甲基苯甲酰基)-3-[2-(3-噻啉基)乙炔基]吡唑-4-羧酸酰肼
I.63	<i>N'</i> -(2-氯-6-甲基苯甲酰基)-2-[2-(3-噻啉基)乙炔基]噻唑-5-羧酸酰肼
I.64	2-氯-6-甲基- <i>N'</i> -[4-甲基-3-[2-(3-噻啉基)乙炔基]-硫代苯甲酰基]苯并酰肼

[0100] 本发明提供了通过缩合式 (III) 的酰肼与式 (II) 的二芳基乙炔化合物制备式 (I) 的化合物的方法, 其中 P、Q、X、Y、R₁ 和 R₂ 为如先前针对式 (I) 的化合物所定义的, 和 L 为离去基团并在以下方案 1 中进行描述。

[0101]



方案 1

[0102] 优选地, 缩合反应在惰性溶剂中、在惰性碱和 / 或合适的催化剂的存在下进行。以活化形式的式 (II) 的化合物可以可选地由相应的酸 (即当 X=CO 和 L=OH 时) 原位生成并且然后与式 (III) 的化合物进行缩合以生成式 (I) 的化合物。

[0103] 以活化形式 (即 -X-L) 的式 (II) 的衍生物具体为酸性卤化物、酯、反应性酯、反应性酐或反应性环酰胺。

[0104] 其中 X-L 为酸性卤素基团的式 (II) 可例如通过利用卤化剂诸如亚硫酸氯、五氯化磷或草酰氯处理相应的酸 (即当 X=CO 和 L=OH 时) 而获得。

[0105] 式 (II) 的反应性酯具体为例如, 例如通过相应的酯与乙酸乙烯酯、氨基甲酰基乙烯基酯的酯交换反应或通过用 C₂₋₅ 烷氧基乙炔处理可获得的乙烯基酯。其他活化酯为脒基类型, 诸如 N, N' - 二取代的脒基酯 (例如, 通过用合适的 N, N' - 二取代的碳二亚胺例如, N, N' - 二环己基碳二亚胺处理相应的酸是可获得的), 或 N, N' - 二取代的脒基酯 (例如, 用 N, N' - 二取代的脒基处理相应的酸是可获得的), 合适的芳基酯, 特别是被吸电子取代基适当取代的苯基酯 (例如, 通过在缩合剂诸如 N, N' - 二环己基碳二亚胺的存在下用适当取代的苯酚例如 4- 硝基苯酚、2, 4, 5- 三氯苯酚或 2, 3, 4, 5, 6- 五氯苯酚处理相应的酸是可获得的)。其他合适的活性酯包括氰甲基酯 (例如, 通过在碱的存在下用氯乙腈处理相应的酸是可获得的); 硫代酯, 特别是未取代的或取代的, 例如硝基 - 取代的、苯基硫代酯 (例如, 通过以酐或碳二亚胺方法用未取代的或取代的——例如硝基取代的硫代苯酚等处理相应的酸是可获得的); 氨基或酰胺酯 (例如, 通过以例如酐或碳二亚胺方法用 N- 羟基氨基或 N- 羟基氨基化合物例如 N- 羟基琥珀酰亚胺、N- 羟基哌啶、N- 羟基邻苯二甲酰亚胺或 1- 羟

基苯并三唑处理相应的酸是可获得的)。

[0106] 式 (II) 的其他活化形式可为酐。酐可具有碳酸半衍生物, 诸如相应的酯, 例如碳酸烷基半酯 (例如, 通过用卤甲酸诸如氯甲酸处理相应的酸是可获得的); 具有 1- 烷氧基羰基 -2- 烷氧基 -1, 2- 二氢喹啉例如 1- 烷氧基羰基 -2- 乙氧基 -1, 2- 二氢喹啉的烷基酯; 具有二卤化磷酸特别是二氯化磷酸 (例如, 通过用磷酰氯处理相应的酸是可获得的) 的酐, 或具有有机酸的酐, 诸如具有有机羧酸 (例如, 通过用未取代的或取代的酰基卤例如新戊酰氯或三氟乙酰氯处理相应的酸是可获得的) 的混合的酐。酐也可具有有机磺酸 (例如, 通过用合适的有机磺酰卤, 诸如链烷 - 或芳基 -, 例如甲烷 - 或对甲苯磺酰氯处理相应的酸的盐诸如碱金属盐是可获得的), 或具有有机膦酸 (例如, 通过用合适的有机膦酸酐或膦酸氰化物处理相应的酸是可获得的)。

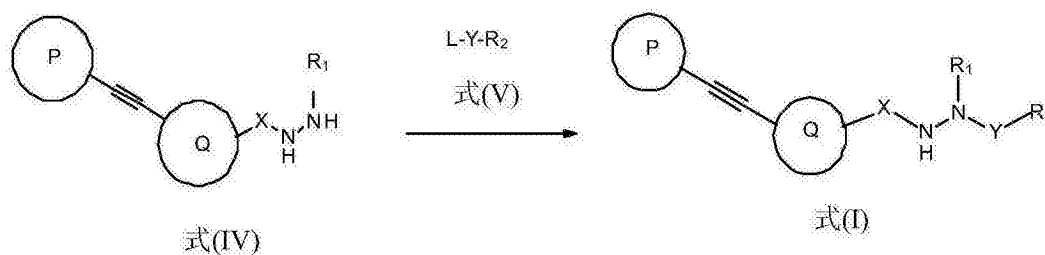
[0107] 合适的环酰胺特别是具有芳香族特征的五元二氮环——诸如具有咪唑 (例如, 通过用 N, N'- 羰基二咪唑处理相应的酸是可获得的; 咪唑 (imidazolid) 方法), 或吡唑例如 3, 5- 二甲基吡唑——的酰胺。

[0108] 以活化形式的式 (II) 优选由相应的酸 (即当 X=CO 和 L=OH 时) 原位生成。例如, N, N'- 二取代的脒基酯可在合适的缩合剂例如 N, N'- 二环己基碳二亚胺的存在下通过使式 (II) 的酸 (即当 X=CO 和 L=OH) 和式 (III) 的化合物的混合物反应而原位形成。酸的反应性混合酐也可用有机膦酸在合适的碱例如三乙基胺或 4- (N, N- 二甲基氨基) 吡啶的存在下在原位通过与丙基膦酸酐或氰基膦酸二乙酯的反应生成。

[0109] 该反应可以以本身已知的方式进行, 反应条件特别依赖式 (II) 的酸基团怎样被激活, 通常在合适的溶剂或稀释剂或其混合物的存在下, 并且如果需要, 在缩合剂的存在下。常见的缩合剂例如碳二亚胺, 诸如 N, N'- 二乙基 - 碳二亚胺、N, N'- 二异丙基 - 碳二亚胺、N, N'- 二环己基 - 碳二亚胺或 N- 乙基 -N'- (3- 二乙基氨基丙基) - 碳二亚胺; 合适的羰基化合物, 例如羰基二咪唑, 或 1, 2- 咪唑啉化合物, 例如 2- 乙基 -5- 苯基 -1, 2- 咪唑啉 3'- 磺酸盐和 2- 叔丁基 -5- 甲基 - 异咪唑啉高氯酸盐, 或合适的酰氨基化合物, 例如, 2- 乙氧基 -1- 乙氧基羰基 -1, 2- 二氢喹啉。通常用于协助缩合的碱为无机碱诸如碳酸钠或碳酸钾, 或有机碱诸如吡啶、三乙胺、N, N- 二异丙基乙基胺或 4- (二甲基氨基) 吡啶。

[0110] 可选地, 本发明中式 (I) 的化合物的制备可以通过将式 (IV) 的化合物与式 (V) 的化合物反应而进行, 方案 2, 利用如上所述的 (对于方案 1) 类似的缩合方法; 其中 P、Q、X、Y、R₁ 和 R₂ 和 L 是如先前所定义的。

[0111]

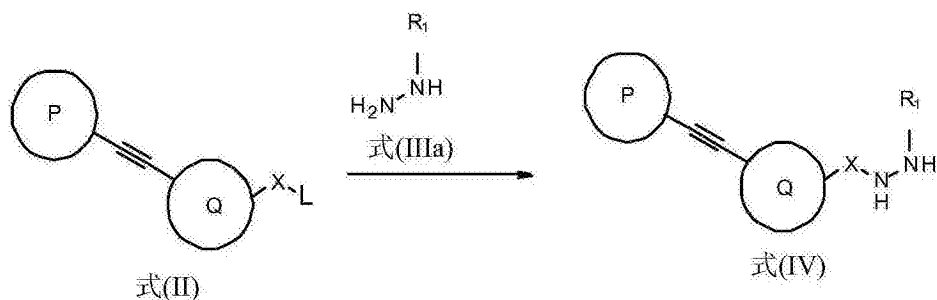


方案 2

[0112] 式 (IV) 的化合物可由式 (II) 的化合物和式 (IIIa) 的肼制备, 方案 3, 利用如对方

案 1 所述的偶联步骤, 见上。

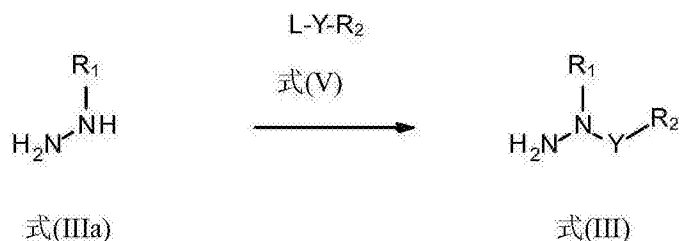
[0113]



方案 3

[0114] 以类似的方式, 式 (III) 的化合物可由式 (IIIa) 和式 (V) 的化合物的反应制备, 方案 4。

[0115]

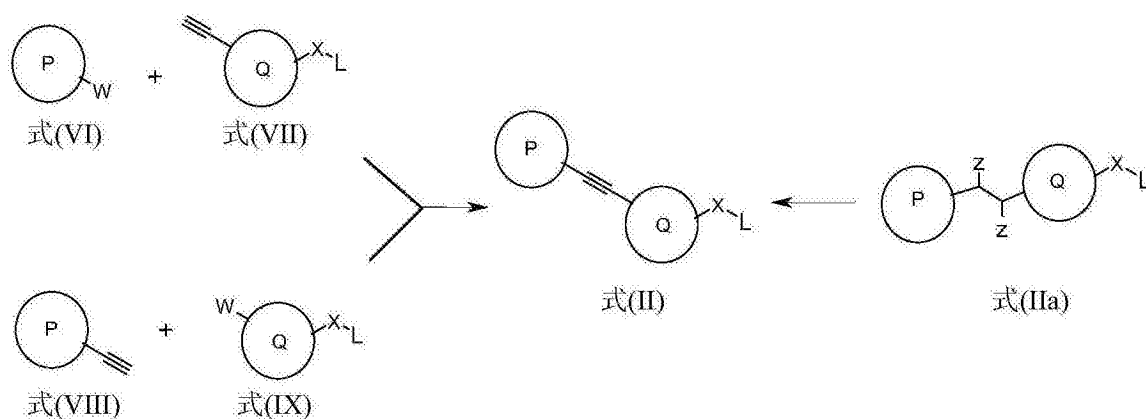


方案 4

[0116] 其中以上起始化合物 (II)、(IIIa) 和 (IV) 包含可干扰偶联反应的官能团, 它们优选利用可随后被方便去除的合适的保护基团如三烷基甲硅烷基、氨基甲酸酯基团诸如叔丁氧基羰基、苄氧基羰基、四氢吡喃基、苄基酯等进行保护。

[0117] 式 (II) 的化合物可由文献中已知的方法进行制备。用于制备式 (II) 的化合物的合适的方法提供在方案 5 中。

[0118]



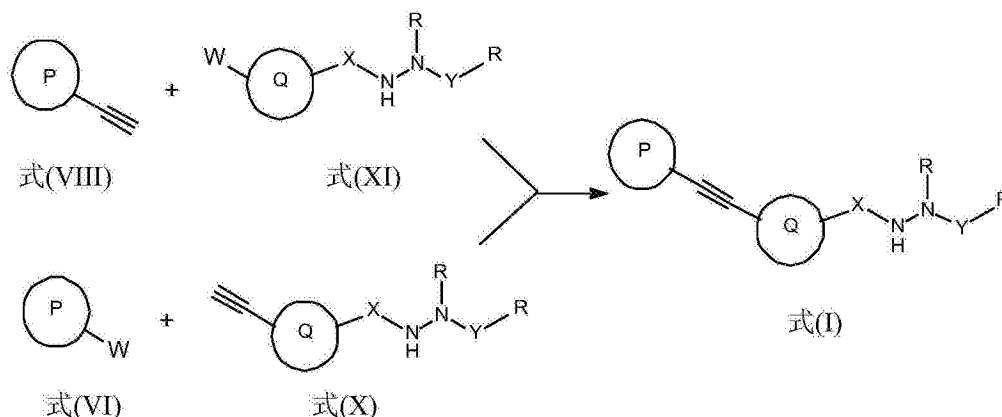
方案 5

[0119] 如方案 5 所述, 式 (VIII) 的环 P 的乙炔基部分与式 IX 的环 Q 偶联, 或式 (VII) 的环 Q 的乙炔基部分与式 VI 的环 P 偶联; 其中 'W' 代表 OTf、Cl、Br 或 I, 优选 Br 或 I; X 为如以上定义的, 并且 L 代表 OH 或 O-烷基。偶联反应可利用广泛已知的现有技术方法进行, 诸如金属催化的偶联反应, 例如钯催化的 Sonogashira 偶联反应实施 (参考 Malleron, J-L

., Fiaud, J-C., Legros, J-Y. Handbook of Palladium Catalyzed Organic Reactions, San Diego: Academic Press, 1997)。可选地, 式 (II) 的化合物由式 (IIa) 的邻位二卤化合物 (其中 Z 代表卤) 通过串联脱氢卤化作用进行制备。

[0120] 类似于以上的策略可用于合成如方案 6 中所示的式 (I) 的化合物, 即偶联式 (VIII) 的环 P 的乙炔基部分至式 (XI) 中的 Q 环, 或偶联式 (X) 的环 Q 的乙炔基部分至式 (VI) 中的 P 环; 其中 P、Q、W、X、Y、R₁ 和 R₂ 是如先前所定义的。

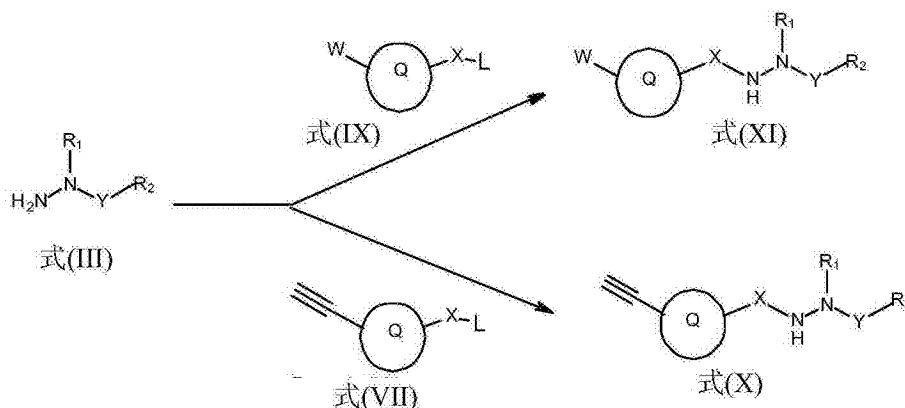
[0121]



方案6

[0122] 式 (X) 和式 (XI) 的化合物可方便地由式 (III) 的酰肼分别与式 (VII) 和式 (IX) 的化合物的酰化作用制备, 如方案 7 中所示; 其中 L、Q、W、X、Y、R₁ 和 R₂ 是如先前所定义的。

[0123]



方案7

[0124] 其中上述起始化合物 (VI)、(VII)、(VIII) 和 (IX) 包含可干扰偶联反应的官能团, 其利用可随后方便被去除的合适的保护基团进行保护。

[0125] 利用见上描述的合成方法, 连同随后的实施例和本文提供的额外信息, 专业人员可制备全部范围的本文公开的化合物。

[0126] 如果期望如此, 可获得的式 (I) 的化合物被转化为式 I 的另一个化合物或其 N-氧化物, 游离的式 (I) 的化合物被转化为盐, 可获得的式 (I) 的化合物的盐被转化为游离的化合物或另一种盐, 和 / 或式 (I) 的异构化合物的混合物被分离成单独的异构体。

[0127] 具有盐形成基团的式 (I) 的化合物的盐可以用本领域技术人员已知的方式进行制备。式 (I) 的化合物的酸加成盐可因此通过利用酸处理、盐交换、或利用合适的阴离子交

换试剂而获得。

[0128] 立体异构的混合物可通过合适的广泛已知的分离方法被分离成它们的对应的单独的立体异构体。非对映的混合物例如可通过分级结晶、色谱法、溶剂分配和其他已知步骤被分离成它们单独的非对映异构体。该分离可以在式 (I) 的化合物本身中或在前体化合物的水平上进行。对映体可通过广泛已知的技术分解,例如通过利用对映体纯手性酸或碱形成非对映盐;通过利用合适的手性衍生剂的衍生作用和诸如通过分级结晶、分馏或通过动力学拆分诸如衍生物的酶或化学水解。可选地,对映体可通过色谱法,例如通过手性 HPLC,利用手性色谱固定相进行分解。

[0129] 应强调,相似于本文提及的转化的反应也可在适当的中间体的水平上发生。

[0130] 盐可存在于所有起始化合物和过渡态中,如果这些包含盐形成基团。盐也可在这种化合物的反应期间存在,假设反应不由此而被扰乱。

[0131] 在所有反应阶段,出现的异构混合物可被分离成它们的单独的异构体,例如非对映异构体或对映体,或被分离成异构体的任何混合物,例如外消旋物或非对映混合物。

[0132] 在优选的实施方式中,式 (I) 的化合物根据或以相似于实施例中定义的方法和过程步骤进行制备。

[0133] 式 (I) 的化合物——包括它们的盐——也可以以水合物或溶剂化物的形式获得。

[0134] 式 (I) 的化合物——只要适用包括它们的盐和其 N-氧化物——具有有价值的药理学性质,如在上文和下文中描述的。

[0135] 在一个实施方式中,本发明提供了治疗依赖于酪氨酸激酶的疾病的方法,其包括向需要这种治疗的哺乳动物施用有效量的式 (I) 的化合物或其盐。

[0136] 式 (I) 的化合物——包括它们的盐或其 N-氧化物——不同程度地抑制受体和非受体酪氨酸激酶,二者都在哺乳动物细胞包括人细胞的生长调节和转化中起作用。受体酪氨酸激酶可为 EGF 家族的激酶,例如 ErbB2 激酶 (HER-2)、ErbB3 激酶、ErbB4 激酶;胰岛素样生长因子受体激酶 (IGF-1 激酶),特别是 PDGF-受体酪氨酸激酶家族的成员,诸如 PDGF- α 和 PDGF- β 受体激酶、JAK-2、CSF-1-受体激酶、磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3-激酶或 PI3K)、AKT、CDK、mTOR、Kit-受体激酶、Flt-3、Flt-4、FGFR-1、FGFR-3、FGFR-4、c-Met、RON、c-Ret、ALK 和 VEGF-受体激酶。非受体酪氨酸激酶可为诸如 Abl/Bcr-Abl 激酶、Arg、来自 Src 家族的激酶、c-Src 激酶、c-Yes、Lck、Lyn 和 Fyn 的激酶。

[0137] 已经发现本发明的化合物尤其抑制 Abl/Bcr-Abl 激酶,包括它们的突变体形式;Lyn 和 Lck 激酶。

[0138] 式 (I) 的化合物——包括它们的盐或其 N-氧化物——不同程度地抑制 Abl/Bcr-Abl 激酶的突变体形式,其包括激酶的 P-环的突变体,即 L248V、G250E、Q252H、Y253F 和 E255K;激酶的 C-螺旋结构突变体,即 D276G 和 E279K;激酶的 ATP 结合区突变体,即 V299L、T315I 和 F317L;激酶的 SH2-接触突变体,即 M351T;激酶的底物结合区突变体,即 F359V;激酶的 A-环突变体,即 L384M、H396P、H396R 和 G398R;和激酶的 C-末端小叶突变体,即 F486S。

[0139] 已经发现本发明的化合物尤其抑制 Abl/Bcr-Abl 激酶的重要的突变体,即 Q252H、Y253F、M351T、H396P,和更具体地式 (I) 的化合物抑制突变激酶的高度抗性,即 T315I 突变体。

[0140] 本发明的化合物可用于治疗依赖于酪氨酸激酶的疾病,特别是慢性髓性白血病

(CML)、慢性淋巴细胞白血病 (CLL)、急性淋巴细胞白血病 (ALL)、急性骨髓性白血病 (AML)、骨髓增生异常综合征、黑素瘤、胚组织瘤、胃肠道间质瘤 (GIST)、非小细胞肺癌 (NSCLC)、肥大细胞增多症、成神经细胞瘤、成胶质细胞瘤、星形细胞瘤、肝细胞癌、肾细胞癌、乳腺癌、皮肤系统硬化症、前列腺和结肠直肠癌和其他实体瘤、糖尿病缓解。

[0141] 在这些研究的基础上,根据本发明的式 (I) 的化合物显示了治疗学效果,特别是抵抗依赖 TK 的疾病,特别是增生性疾病。

[0142] 本发明另外涉及用于治疗对蛋白质激酶活性的抑制有反应的肿瘤疾病的方法,其包括以有效抵抗所述疾病的量,向需要这种治疗的温血动物施用式 (I) 的化合物或其 N-氧化物或其药学上可接受的盐,其中自由基和符号具有用于式 (I) 的如以上定义的意思。

[0143] 特别地,本发明涉及用于治疗增生性疾病的方法,特别是白血病,不考虑疾病的病因学,其对前述酪氨酸激酶的抑制有反应,特别是 Abl/Bcr-Abl 酪氨酸激酶和它的一些突变形式中的一个或多个。该治疗包括以有效抵抗具体疾病的量,向需要这种治疗的温血动物施用式 (I) 的化合物或其 N-氧化物或其药学上可接受的盐,其中自由基和符号具有用于式 (I) 的如以上定义的意思。

[0144] 式 (I) 的化合物可单独或与一种或多种其他治疗学药剂结合施用,可能的联合疗法采取固定组合的形式,或本发明化合物和一种或多种其他治疗学药剂的给药被错开或彼此独立提供,或固定组合和一种或多种其他治疗学药剂的结合给药。式 (I) 的化合物可——除此之外或另外地——结合化疗、放射疗法、免疫疗法、外科手术或这些的组合针对癌症疗法特别施用,诸如白血病或肿瘤疗法。同样可能的长期疗法为在其他治疗策略的背景下的辅助疗法,如上所述。其他可能的治疗是在肿瘤衰退后保持患者的状态的疗法,或甚至是化学预防疗法,例如在处于风险的患者中。

[0145] 用于可能的结合的治疗学药剂包括但不限于一种或多种非受体酪氨酸激酶抑制剂诸如伊马替尼、尼罗替尼、达沙替尼和受体酪氨酸激酶抑制剂诸如索拉非尼、拉帕替尼、舒尼替尼、吉非替尼、埃罗替尼、西罗莫司、依维莫司、坦罗莫司;一种或多种其他抑制细胞的化合物或细胞毒性化合物,例如化疗剂或许多选自以下的药剂:包括抗代谢药诸如抗叶酸剂(甲氨蝶呤、培美曲塞等)、嘌呤拮抗剂(6-巯基嘌呤、氟达拉滨等)或嘧啶拮抗剂(5-氟尿嘧啶、卡培他滨、吉西他滨等);伊达比星、羟基尿素、白消安、DNA 烷化剂/插入剂、多胺生物合成的抑制剂、微管解聚作用的抑制剂、拓扑异构酶 I 和 II 抑制剂、蛋白体抑制剂、蛋白质激酶的抑制剂——特别是丝氨酸/苏氨酸蛋白质激酶诸如蛋白质激酶 C 的抑制剂、芳香酶抑制剂。用于可能结合的其他生物学药物包括但不限于干扰素 (IFN- β)、TGF- β ;可溶的受体或涉及癌症的其他受体拮抗剂诸如赫赛汀 (herceptin)、阿瓦斯汀 (avastin) 等。

[0146] 根据本发明的化合物不仅用于(预防性的并优选治疗学的)人的处理,而且用于治疗其他温血动物,例如治疗商业上有用的动物,例如啮齿类动物,诸如小鼠、兔或大鼠或天竺鼠。这样的化合物也可用作上述测试系统中的参考标准,以允许与其他化合物比较。

[0147] 一般而言,本发明也涉及用于在体内或体外抑制酪氨酸激酶活性的式 (I) 的化合物或其 N-氧化物的用途。

[0148] 本发明也涉及药物组合物,其包括式 (I) 的化合物或其 N-氧化物作为活性成分,并且其可特别用于治疗在开始提及的疾病。用于对温血动物特别是人的外部给药,诸如鼻、

颊、直肠或特别是口服给药,和用于肠胃外给药,诸如静脉内、肌肉内或皮下给药的组合物是特别优选的。该组合物仅包括活性成分或优选与药学上可接受的载体一起。活性成分的剂量取决于所治疗的疾病和取决于物种、它的年龄、体重和个体条件、单独的药物代谢动力学数据和给药模式。

[0149] 本发明特别涉及这种药物组合物,其包括式 (I) 的化合物、其互变异构体、N-氧化物或药学上可接受的盐或水合物或溶剂化物,和至少一种药学上可接受的载体。

[0150] 本发明也涉及用于预防性的或特别是人体或动物体的治疗学处理的方法的药物组合物,涉及其制备方法(特别是以用于治疗肿瘤的组合物的形式)和涉及治疗疾病特别是上文提及的那些疾病的方法。

[0151] 本发明也涉及工艺并涉及用于制备药物制剂的式 (I) 的化合物或其 N-氧化物的用途,该药物制剂包括式 (I) 的化合物或其 N-氧化物作为活性组分(活性成分)。

[0152] 在优选的实施方式中,药物制剂适于给药至遭受对酪氨酸激酶(一种或多种)的抑制——例如对于慢性髓性白血病(CML)的 Bcr-Abl 酪氨酸激酶的抑制——有反应的疾病的温血动物,特别是人或商业上有用的哺乳动物,并且包括有效量的抑制 Bcr-Abl 融合蛋白质的式 (I) 的化合物或其 N-氧化物,或其药学上可接受的盐,如果盐形成基团存在,与至少一种药学上可接受的载体一起。

[0153] 用于温血动物的肿瘤疾病和其他增生性疾病的预防性或特别是治疗学处理的药物组合物同样是优选的,所述温血动物为需要这种治疗,特别是遭受这种疾病的人或商业上有用的哺乳动物,所述药物组合物包括作为活性成分的以对于抵抗所述疾病是预防性或治疗学活性的量的新型式 (I) 化合物或其 N-氧化物。

[0154] 药物组合物包括从大约 1% 至大约 95% 的活性成分,在优选的实施方式中,单次剂量给药形式包括从大约 20% 至大约 90% 的活性成分,并且在优选的实施方式中,不是单次剂量类型的形式包括从大约 5% 至大约 20% 的活性成分。单位剂量形式例如,包衣和未包衣的片剂、安瓿、小瓶、栓剂或胶囊。进一步的剂型例如软膏、乳膏、糊剂、泡沫、酏剂、喷剂等。例子为包含从大约 0.005g 至大约 1.0g 活性成分的胶囊。

[0155] 本发明的药物组合物以本身已知的方式进行制备,例如通过常规的混合、造粒、包衣、溶解或冻干过程。

[0156] 优选使用活性成分的溶液,还有悬浮液或分散液,特别是等渗水溶液、分散液或悬浮液,例如在冻干的组合物仅包括活性成分或活性成分与载体一起的情况下,其可在使用前配制。药物组合物可被灭菌和/或可包括赋形剂,例如防腐剂、稳定剂、湿润剂和/或乳化剂、增溶剂、用于调节渗透压的盐和/或缓冲液,并以本身已知的方式制备,例如通过常规的溶解和冻干过程。所述溶液或悬浮液可包括增粘剂或增溶剂。

[0157] 用于口服给药的药物组合物可通过以下获得:例如,通过将活性成分与一种或多种固体载体结合,如果期望,粒化所得的混合物,和加工混合物或颗粒,如果期望或必要,通过包含额外的赋形剂形成片剂或片剂核。

[0158] 合适的载体具体是填料,诸如糖、纤维素制剂和/或磷酸钙,还有结合剂诸如淀粉和/或聚(乙烯吡咯烷酮),和/或如果期望,崩解剂(disintegrator)。额外的赋形剂具体是流动调节剂(flow conditioner)和润滑剂。

[0159] 片剂核可通过使用可包括阿拉伯胶、滑石、聚(乙烯吡咯烷酮)、聚(乙二醇)和

/ 或二氧化钛的浓缩的糖溶液, 或合适的有机溶剂或溶剂混合物中的包衣溶液, 或用于肠溶衣的制剂, 合适的纤维素制剂的溶液, 及其他溶液, 被提供合适的任选地肠溶衣。

[0160] 用于口服给药的药物组合物也包括由明胶组成的硬胶囊, 和由明胶和增塑剂组成的软密封胶囊。硬胶囊可包含以颗粒形式的活性成分, 例如以具有填料、结合剂和 / 或助流剂和任选地稳定剂的混合物的形式。在软胶囊中, 活性成分优选被溶解或悬浮在合适的液体赋形剂中, 稳定剂和清洁剂也可被添加至其中。

[0161] 适于直肠给药的药物组合物例如栓剂, 其由活性成分和栓剂基质的结合组成。

[0162] 对于肠胃外给药, 以可溶于水的形式例如水溶性盐的活性成分的水溶液, 或包含增粘物质——例如羧甲基纤维素钠、山梨醇和 / 或葡聚糖和如果期望稳定剂的水性注射悬浮液, 是特别合适的。活性成分, 任选地与赋形剂一起, 也可以以冻干物的形式, 并能在肠胃外给药前通过添加合适的溶剂而制成溶液。例如用于肠胃外给药的溶液也可用作融合溶液。

[0163] 本发明同样涉及用于治疗上文提及的病理病症之一的过程或方法, 特别是对酪氨酸激酶的抑制有反应性疾病, 特别是相应的肿瘤疾病。式 (I) 的化合物或其 N- 氧化物可如此或特别是以药物组合物的形式, 优选以有效抵抗所述疾病的量, 预防性或治疗学地向需要这样的治疗的温血动物例如人施用。在具有大约 70kg 体重的个体的情况中, 所施用的日剂量可为从大约 0.005g 至大约 5g、优选从大约 0.05g 至大约 1.0g 的式 (I) 的化合物。

[0164] 本发明也具体涉及式 (I) 的化合物或其 N- 氧化物, 或其药学上可接受的盐的用途, 其作为如此或以具有用于上文提及的疾病中的一种或多种的治疗学和预防性的处理的至少一种药学上可接受的载体的药物制剂的形式, 优选对酪氨酸激酶的抑制有反应性疾病, 特别是肿瘤疾病。

[0165] 以上描述了优选的剂量、组合物和在每种情况中所使用的药物剂型的制备。

[0166] 实验

[0167] 以下实施例用于说明本发明, 而不将本发明限制在它的范围中。制备用于实施例中的一些起始化合物的方法作为参考实施例进行了描述。

[0168] 制备的一般方法

[0169] 包括通式 (I) 的化合物的本文描述的化合物, 可通过本领域已知的技术制备, 例如通过方案 1-7 中描述的反应方案。此外, 在其中提及了具体的酸、碱、试剂、偶联剂、溶剂等低的以下实施例中, 应理解也可使用其他合适的酸、碱、试剂、偶联剂等并且这些包括在本发明的范围内。对反应条件的修改, 例如温度、反应持续时间或其结合预见为本发明的一部分。通过使用一般反应方案获得的化合物可能纯度不够。这些化合物可通过本领域已知的纯化有机化合物的任何方法进行纯化, 例如, 结晶或利用合适比例的不同溶剂的硅胶或氧化铝柱色谱法。

[0170] 在正文中使用以下缩写:

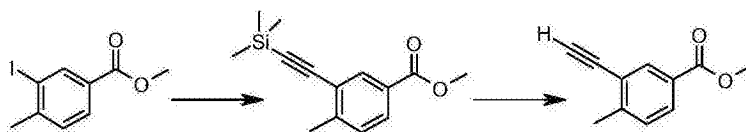
[0171] DMSO- 二甲基亚砷; DMF-N, N- 二甲基甲酰胺; THF- 四氢呋喃; Pd(PPh₃)₄ - 四三苯基膦钯; CuI - 碘化亚铜 (I)。

实施例

[0172] 参考实施例 1

[0173] 3-乙炔基-4-甲基苯甲酸甲酯

[0174]



[0175] 将 THF (20ml) 中的 3-碘-4-甲基苯甲酸甲酯 (2.0g, 7mmol)、三甲基甲硅烷基乙炔 (1.2ml, 8mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.42g, 0.3mmol)、CuI (0.137g, 0.7mmol) 和二异丙基乙基胺 (2.5ml, 11.4mmol) 的混合物在氮气气氛下, 在 50℃ 加热 12hr。反应混合物冷却至环境温度并通过 **Celite**[®] 床过滤。浓缩清澈的滤液, 并且将残余物在硅胶上通过快速色谱法进行纯化 (以正己烷中的 2% 乙酸乙酯洗脱) 以提供 4-甲基-3-[(三甲基甲硅烷基)乙炔基]苯甲酸甲酯。

[0176] 在环境温度下向 THF (40ml) 中的 4-甲基-3-[(三甲基甲硅烷基)乙炔基]苯甲酸甲酯 (2.3g) 的溶液添加氟化四丁铵 (THF 中 1.0M, 3.2ml, 11mmol) 并搅拌 15 分钟, 浓缩, 并且将残余物在硅胶上通过快速色谱法进行纯化 (以正己烷中的 2% 乙酸乙酯洗脱), 以提供 3-乙炔基-4-甲基苯甲酸甲酯。

[0177] ^1H NMR (500MHz, 在 $\text{DMSO}-d_6$ 中), δ 2.50 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.57 (s, 1H), 7.51 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.99 (s, 1H)。

[0178] 类似地, 由它们相应的碘酯制备以下酯化合物:

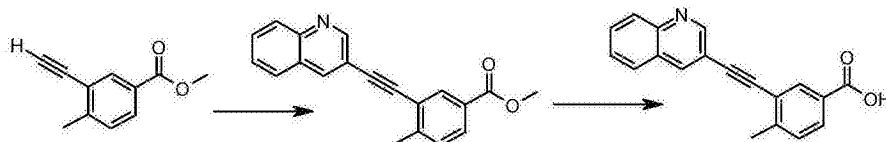
[0179] 3-乙炔基-4-氟苯甲酸甲酯

[0180] 3-乙炔基-4-甲氧基苯甲酸甲酯

[0181] 参考实施例 2

[0182] 4-甲基-3-[(喹啉-3-基)乙炔基]苯甲酸

[0183]



[0184] 将 DMF (15ml) 中的 3-乙炔基-4-甲基苯甲酸甲酯 (0.341g, 2mmol)、3-碘喹啉 (0.5g, 2mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.11g, 0.01mmol)、CuI (0.179g, 0.1mmol) 和二异丙基乙基胺 (0.5ml, 3mmol) 的混合物在氮气气氛中, 在环境温度下搅拌 12hr。浓缩反应混合物, 并且将粗产品在硅胶上通过快速色谱法进行纯化 (以正己烷中的 10% 乙酸乙酯洗脱), 以提供 4-甲基-3-[(喹啉-3-基)乙炔基]苯甲酸甲酯。

[0185] 将氢氧化钠 (0.15g, 3.71mmol) 添加至甲醇 (20ml) 和水 (3ml) 中的上述甲酯的溶液中, 并在 50℃ 下搅拌 3hr, 并且随后在真空中浓缩。将水 (10ml) 添加至残余物, 用柠檬酸调节 pH 至 4.0-4.5。过滤获得的固体, 接着用水和二乙醚洗涤, 并在环境温度下干燥, 以获得 4-甲基-3-[(喹啉-3-基)乙炔基]苯甲酸。

[0186] ^1H NMR (500MHz, 在 $\text{DMSO}-d_6$ 中), δ 2.66 (s, 3H), 7.56 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.75 (t, $J_1=15.1\text{Hz}$, $J_2=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.89 (t, $J_1=13.7\text{Hz}$, $J_2=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.09 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 8.12 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 12.84 (s, 1H)。

[0187] 类似地,由相应的酯制备以下酸化合物:

[0188] 4-甲基-3-[(吡啶-3-基)乙炔基]苯甲酸

[0189] 4-甲基-3-[(喹啉-3-基)乙炔基]苯甲酸

[0190] 4-甲基-3-[(苯并噻唑-3-基)乙炔基]苯甲酸

[0191] 4-氟-3-[(喹啉-3-基)乙炔基]苯甲酸

[0192] 4-甲氧基-3-[(3-喹啉-3-基)乙炔基]苯甲酸

[0193] 4-甲基-3-[(吡啶并(2,3-b)吡嗪-7-基)乙炔基]苯甲酸

[0194] 4-甲基-3-[(6-甲基-3-喹啉-3-基)乙炔基]苯甲酸

[0195] 4-甲基-3-[(萘-3-基)乙炔基]苯甲酸

[0196] 4-甲基-3-[5-叔丁基-2-苯基-2H-吡唑-3-基乙炔基]苯甲酸

[0197] 4-甲基-3-[(6-氯-3-喹啉-3-基)乙炔基]苯甲酸

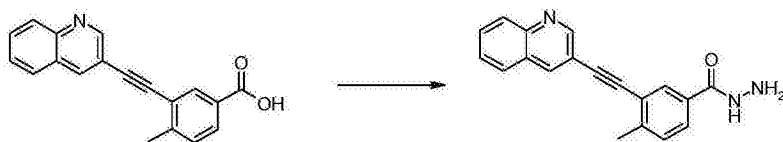
[0198] 4-甲基-3-[(6-氟-3-喹啉-3-基)乙炔基]苯甲酸

[0199] 4-甲基-3-[(2-喹啉-3-基)乙炔基]苯甲酸

[0200] 参考实施例 3

[0201] 4-甲基-3-[2-(3-喹啉基)乙炔基]苯并酰肼

[0202]



[0203] N,N-二甲基甲酰胺(15ml)中的4-甲基-3-[(喹啉-3-基)乙炔基]苯甲酸(0.15g,0.5mmol)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(0.15g,0.7mmol)和1-羟基苯并三唑(0.1g,0.7mmol)的混合物在室温下搅拌1hr。随后添加肼水合物(1.52ml,0.5mmol),并且将混合物搅拌另外3hr。浓缩和研磨具有水的残余物产生了固体,将该固体过滤,接着用水和二乙醚洗涤,并最终在真空中干燥,以获得酰肼,为浅黄色固体。

[0204] ^1H NMR(400MHz,在DMSO- d_6 中), δ 2.63(s, 3H), 4.79(s, 2H), 7.51(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.75(t, $J_1=14.7\text{Hz}$, $J_2=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.85-7.96(m, 2H), 8.09-8.13(m, 3H), 8.73(s, 1H), 9.09(s, 1H), 9.91(s, 1H)。

[0205] 类似地,由相应的酸制备以下的酸酰肼化合物:

[0206] 4-甲基-3-[2-(3-吡啶基)乙炔基]苯并酰肼

[0207] 4-甲基-3-[2-(6-喹啉基)乙炔基]苯并酰肼

[0208] 3-[2-(1,3-苯并噻唑-2-基)乙炔基]-4-甲基苯并酰肼

[0209] 4-氟-3-[2-(3-喹啉基)乙炔基]苯并酰肼

[0210] 4-甲氧基-3-[2-(3-喹啉基)乙炔基]苯并酰肼

[0211] 4-甲基-3-[(吡啶并(2,3-b)吡嗪-7-基)乙炔基]苯并酰肼

[0212] 4-甲基-3-[(6-甲基-3-喹啉-3-基)乙炔基]苯并酰肼

[0213] 4-甲基-3-[(萘-3-基)乙炔基]苯并酰肼

[0214] 4-甲基-3-[5-叔丁基-2-苯基-2H-吡唑-3-基乙炔基]苯并酰肼

[0215] 4-甲基-3-[(6-氯-3-喹啉-3-基)乙炔基]苯并酰肼

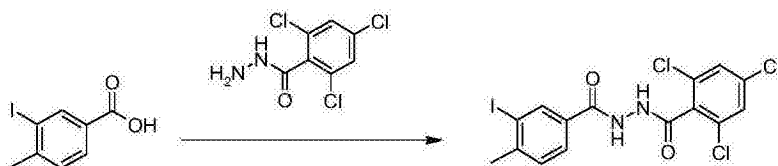
[0216] 4-甲基-3-[(6-氟-3-喹啉-3-基)乙炔基]苯并酰肼

[0217] 4-甲基-3-[(2-喹啉-3-基)乙炔基]苯并酰肼

[0218] 参考实施例 4

[0219] N'-(3-碘-4-甲基苯甲酰基)-2,4,6-三氯苯并酰肼

[0220]



[0221] N'-(3-碘-4-甲基苯甲酰基)-2,4,6-三氯苯并酰肼通过 3-碘-4-甲基苯甲酸与 2,4,6-三氯苯并酰肼的反应制备。偶联以类似于参考实施例 3 中描述的方式进行。

[0222] 类似地,由适当的酸化合物和酰肼制备以下化合物:

[0223] N'-(2-氯-6-甲基苯甲酰基)-3-碘-4-甲基苯并酰肼

[0224] 3-碘-4-甲基-N'-[4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-3-(三氟甲基)苯甲酰基]苯并酰肼

[0225] 3-碘-N'-(2-碘-6-甲基苯甲酰基)-4-甲基苯并酰肼

[0226] N'-(2,6-二氯苯甲酰基)-3-碘-4-甲基苯并酰肼

[0227] N'-[2,6-二(三氟甲基)苯甲酰基]-3-碘-4-甲基苯并酰肼

[0228] 3-碘-4-甲基-N'-[3-(4-甲基咪唑基-1-基)-5-(三氟甲基)苯甲酰基]苯并酰肼

[0229] N'-(3-碘-4-甲基苯甲酰基)-2,4,6-三甲基苯并酰肼

[0230] N'-(2-溴-6-甲基苯甲酰基)-3-碘-4-甲基苯并酰肼

[0231] 3-碘-N'-(2-甲氧基-6-甲基苯甲酰基)-4-甲基苯并酰肼

[0232] N'-(2-氟-6-甲基苯甲酰基)-3-碘-4-甲基苯并酰肼

[0233] N'-(2-氯-6-甲基苯甲酰基)-4-氟-3-碘苯并酰肼

[0234] N'-(2-氯-6-甲基苯甲酰基)-3-碘-4-甲氧基苯并酰肼

[0235] N'-(2-氟-6-碘苯甲酰基)-3-碘-4-甲基苯并酰肼

[0236] N'-[2-氯-6-(三氟甲基)苯甲酰基]-3-碘-4-甲基苯并酰肼

[0237] N'-[2-氟-6-(三氟甲基)苯甲酰基]-3-碘-4-甲基苯并酰肼

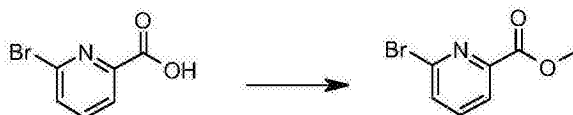
[0238] N-叔丁基-N'-(2-氯-6-甲基苯甲酰基)-3-碘-4-甲基苯并酰肼

[0239] N-甲基-N'-(2-氯-6-甲基苯甲酰基)-3-碘-4-甲基苯并酰肼

[0240] 参考实施例 5

[0241] 6-溴-2-吡啶羧酸甲酯

[0242]



[0243] 将甲醇(10ml)中的 6-溴-2-吡啶羧酸(0.3g,1.5mmol)、亚硫酸氯(0.27ml,3.7mmol)和 DMF(催化量)的混合物在氮气气氛下加热回流 2hr。浓缩反应混合物至干燥,以提供 6-溴-2-吡啶羧酸甲酯。

[0244] ^1H NMR (500MHz, 在 $\text{DMSO}-d_6$ 中), δ 3.95 (s, 3H), 7.85 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 8.12 (m, 1H)。

[0245] 类似地, 由它们对应的碘酯制备以下酯化合物:

[0246] 5-乙炔基-2-噻吩羧酸甲酯

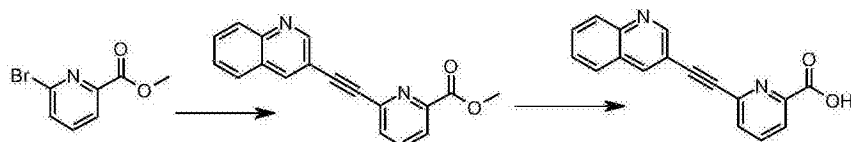
[0247] 3-乙炔基-4-吡唑羧酸甲酯

[0248] 2-乙炔基-5-噻唑羧酸甲酯

[0249] 参考实施例 6

[0250] 6-[(喹啉-3-基)乙炔基]吡啶-2-羧酸

[0251]



[0252] 将 DMF (15ml) 中的 6-溴-2-吡啶羧酸甲酯 (0.3g, 1.3mmol)、3-乙炔基喹啉 (0.3g, 1.3mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.11g, 0.01mmol)、CuI (0.179g, 0.1mmol) 和二异丙基乙基胺 (0.5ml, 3mmol) 的混合物在氮气气氛下, 在环境温度下搅拌 12hr。浓缩反应混合物, 并且将粗产品在硅胶上通过快速色谱法进行纯化 (以正己烷中的 10% 乙酸乙酯洗脱), 以提供 6-[(喹啉-3-基)乙炔基]吡啶-2-羧酸甲酯。

[0253] 将氢氧化钠 (0.15g, 3.71mmol) 添加至甲醇 (20ml) 和水 (3ml) 中的上述甲酯的溶液, 并在 50°C 下搅拌 3hr, 并且随后在真空中浓缩。将水 (10ml) 添加至残余物, 用柠檬酸调节 pH 至 4.0-4.5。过滤获得的固体, 接着用水和二乙醚洗涤和并在环境温度下干燥, 以获得 6-[(喹啉-3-基)乙炔基]吡啶-2-羧酸。

[0254] ^1H NMR (500MHz, 在 $\text{DMSO}-d_6$ 中), δ 3.85 (s, 3H), 7.75 (t, $J_1=15.1\text{Hz}$, $J_2=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.89 (t, $J_1=13.7\text{Hz}$, $J_2=8.5\text{Hz}$, 1H), 8.09 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 8.12-8.20 (m, 4H), 8.75 (s, 1H), 9.11 (s, 1H)。

[0255] 类似地, 由它们相应的卤酯制备以下酸化合物:

[0256] 5-[(喹啉-3-基)乙炔基]噻吩-2-羧酸

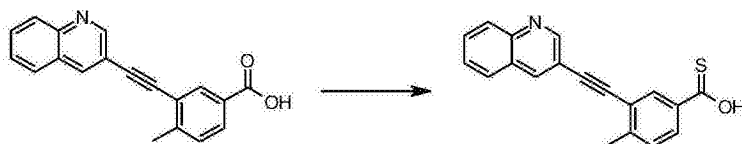
[0257] 3-[(喹啉-3-基)乙炔基]吡唑-4-羧酸

[0258] 2-[(喹啉-3-基)乙炔基]噻唑-5-羧酸

[0259] 参考实施例 7

[0260] 4-甲基-3-[(喹啉-3-基)乙炔基]硫代苯甲酸

[0261]



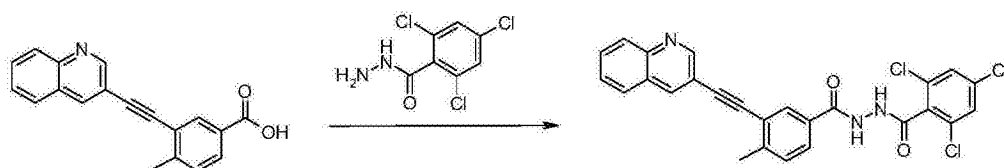
[0262] 将 THF (10ml) 中的 4-甲基-3-[(喹啉-3-基)乙炔基]苯甲酸 (0.3g, 1.3mmol) 和劳氏试剂 (Lawesson's reagent) (0.5ml, 1.3mmol) 的混合物在氮气气氛下, 在环境温度下搅拌 1hr。浓缩反应混合物, 并且粗产品在硅胶上通过快速色谱法进行纯化 (以正己烷中的 10% 乙酸乙酯洗脱), 以提供 4-甲基-3-[(喹啉-3-基)乙炔基]硫代苯甲酸。

[0263] 实施例 I. 1

[0264] 2, 4, 6- 三氯 -N'-[4- 甲基 -3-[2-(3- 喹啉基) 乙炔基] 苯甲酰基] 苯并酰肼

[0265] 方法 A:

[0266]



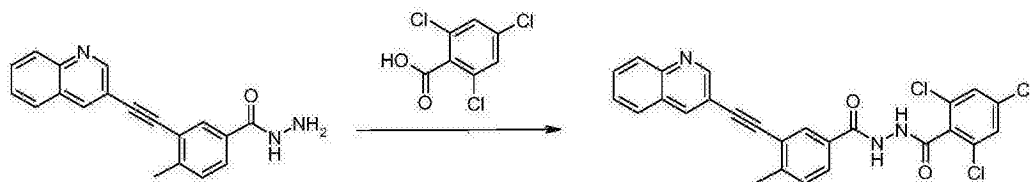
[0267] 将 N,N'-二甲基甲酰胺 (15ml) 中的 4-甲基-3-[(喹啉-3-基)乙炔基]苯甲酸 (0.15g, 0.5mmol)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐 (0.15g, 0.7mmol) 和 1-羟基苯并三唑 (0.1g, 0.7mmol) 的混合物在环境温度下搅拌 1hr。添加 2,4,6-三氯苯并酰肼 (0.125g, 0.5mmol), 并且将该混合物在环境温度下搅拌 12hr。浓缩和研磨具有水的残余物产生固体, 过滤该固体, 用水洗涤, 并且将粗产品在硅胶上通过快速色谱法进行纯化 (以二氯甲烷中的 10% 甲醇洗脱), 以得到 2,4,6-三氯-N'-[4-甲基-3-[2-(3-喹啉基)乙炔基]苯甲酰基]苯并酰肼, 为白色固体。

[0268] 方法 B:

[0269] 2,4,6-三氯-N'-[4-甲基-3-[2-(3-喹啉基)乙炔基]苯甲酰基]苯并酰肼也通过氨基磷酸二乙酯中的 4-甲基-3-[(喹啉-3-基)乙炔基]苯甲酸与 2,4,6-三氯苯并酰肼的反应进行制备。该缩合反应以类似于方法 A 中描述的方式进行。

[0270] 方法 C:

[0271]



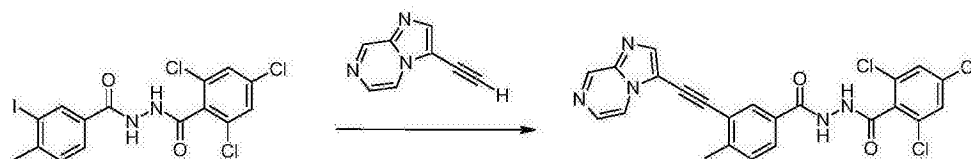
[0272] 2,4,6-三氯-N'-[4-甲基-3-[2-(3-喹啉基)乙炔基]苯甲酰基]苯并酰肼也通过 4-甲基-3-[(喹啉-3-基)乙炔基]苯并酰肼与 2,4,6-三氯苯甲酰氯的反应进行制备。该缩合反应以类似于方法 A 中描述的方式进行。

[0273] 化合物 I. 2 至 I. 14、I. 21 至 I. 34、I. 36 至 I. 40 和 I. 43 至 I. 59 以类似于实施例 I. 1 的方式遵照方法 A、B 或 C 中的任一个利用适当的底物进行制备。

[0274] 实施例 I. 15

[0275] 2,4,6-三氯-N'-[3-[2-(2-咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)乙炔基]]-4-甲基-苯甲酰基]苯并酰肼

[0276]



[0277] 将 DMF (10ml) 中的 3-乙炔基咪唑并[1,2-a]吡嗪 (0.09g, 0.6mmol)、

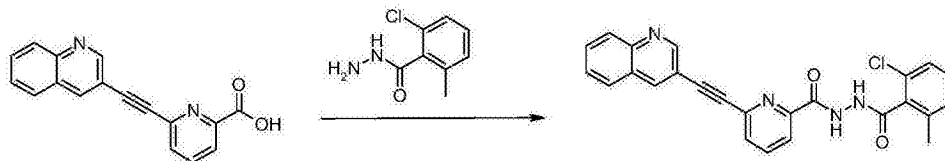
N'-(3-碘-4-甲基苯甲酰基)-2,4,6-三氯苯并酰肼 (0.3g, 0.6mmol)、Pd(PPh₃)₄ (0.036g, 0.03mmol)、CuI (0.008g, 0.03mmol) 和二异丙基乙基胺 (0.75ml, 0.9mmol) 的混合物在氮气气氛中, 在环境温度下搅拌 12hr。浓缩反应混合物, 并且粗产品在硅胶上通过快速色谱法进行纯化 (以二氯甲烷中的 10% 甲醇洗脱), 以提供 2,4,6-三氯-N'-[3-[2-(2-咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)乙炔基]]-4-甲基-苯甲酰基]苯并酰肼。

[0278] 化合物 I. 16 至 I. 20、I. 35 和 I. 41-I. 42 利用适当的炔烃以相似的方式进行制备。

[0279] 实施例 I. 60

[0280] N'-(2-氯-6-甲基苯甲酰基)-6-[2-(3-喹啉基)乙炔基]吡啶-2-羧酸酰肼

[0281]



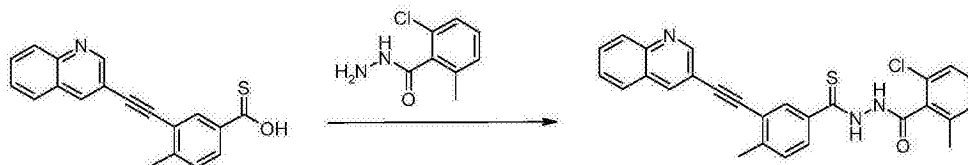
[0282] 将 N,N-二甲基甲酰胺 (10ml) 中的 6-[(喹啉-3-基)乙炔基]吡啶-2-羧酸 (0.05g, 0.2mmol)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐 (0.04g, 0.2mmol) 和 1-羟基苯并三唑 (0.03g, 0.2mmol) 的混合物在环境温度下搅拌 1hr。添加 2-氯-6-甲基苯并酰肼 (0.03g, 0.2mmol), 并且将混合物在环境温度下搅拌 12hr。浓缩和研磨具有水的残余物产生固体, 过滤该固体, 用水洗涤, 并且在真空中干燥。用甲醇浸出产品, 并在真空中干燥, 产生 N'-(2-氯-6-甲基苯甲酰基)-6-[2-(3-喹啉基)乙炔基]吡啶-2-羧酸酰肼, 为白色固体。

[0283] 化合物 I. 61 至 I. 63 也以类似于实施例 I. 60 的方式通过遵循方法 A、B 或 C 中的任一种利用适当的杂环底物进行制备。

[0284] 实施例 I. 64

[0285] 2-氯-6-甲基-N'-[4-甲基-3-[2-(3-喹啉基)乙炔基]苯甲酰基]硫代苯并酰肼

[0286]

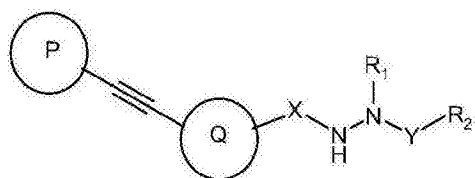


[0287] 将 N,N-二甲基甲酰胺 (15ml) 中的 4-甲基-3-[(喹啉-3-基)乙炔基]硫代苯甲酸 (0.15g, 0.5mmol)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐 (0.15g, 0.7mmol) 和 1-羟基苯并三唑 (0.1g, 0.7mmol) 的混合物在环境温度下搅拌 1hr。添加 2-氯-6-甲基苯并酰肼 (0.125g, 0.5mmol), 并且将该混合物在环境温度下搅拌 12hr。浓缩和研磨具有水的残余物产生固体, 过滤该固体, 用水洗涤, 并且最终在硅胶上通过快速色谱法进行纯化 (以二氯甲烷中的 10% 甲醇洗脱), 以得到 2-氯-6-甲基-N'-[4-甲基-3-[2-(3-喹啉基)乙炔基]硫代苯甲酰基]苯并酰肼, 为白色固体。

[0288] 以下表 1 说明了式 (I) 的化合物的化学结构。

[0289] 表 1

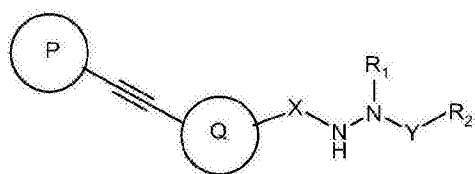
[0290]



式(I)

编号	P	Q	X	R ₁	Y	R ₂
I.1	3-喹啉基		C=O	H	C=O	
I.2	3-喹啉基		C=O	H	C=O	
I.3	3-喹啉基		C=O	H	C=O	
I.4	3-喹啉基		C=O	H	C=O	
I.5	3-喹啉基		C=O	H	C=O	
I.6	3-喹啉基		C=O	H	C=O	
I.7	3-喹啉基		C=O	H	C=O	
I.8	3-喹啉基		C=O	H	C=O	
I.9	3-吡啶基		C=O	H	C=O	
I.10	6-喹啉基		C=O	H	C=O	
I.11	3-喹啉基		C=O	H	C=O	
I.12	2-苯并噻唑基		C=O	H	C=O	

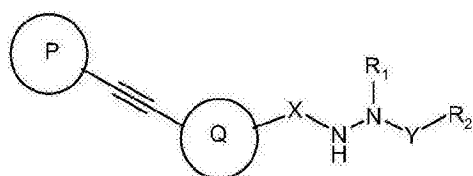
[0291]



式(I)

编号	P	Q	X	R ₁	Y	R ₂
I.13	3-喹啉基		C=O	H	C=O	
I.14	3-喹啉基		C=O	H	C=O	
I.15	咪唑并[1,2-a]吡嗪基		C=O	H	C=O	
I.16	咪唑并[1,2-a]吡嗪基		C=O	H	C=O	
I.17	咪唑并[1,2-a]吡嗪基		C=O	H	C=O	
I.18	3-嘧啶基		C=O	H	C=O	
I.19	咪唑并[1,2-a]吡啶基		C=O	H	C=O	
I.20	2-吡嗪基		C=O	H	C=O	
I.21	3-喹啉基		C=O	H	C=O	
I.22	3-喹啉基		C=O	H	C=O	
I.23	3-喹啉基		C=O	H	C=O	
I.24	3-喹啉基		C=O	H	C=O	
I.25	3-喹啉基		C=O	H	C=O	

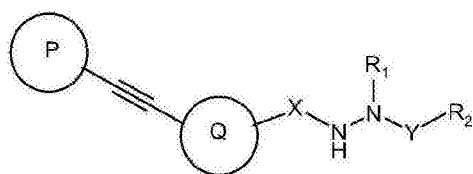
[0292]



式(I)

编号	P	Q	X	R ₁	Y	R ₂
I.26	7-氯-3-喹啉基		C=O	H	C=O	
I.27	3-喹啉基		C=O	H	C=O	
I.28	3-喹啉基		C=O	H	C=O	
I.29	3-喹啉基		C=O	H	C=O	
I.30	3-喹啉基		C=O	H	C=O	
I.31	3-喹啉基		C=O	H	C=O	
I.32	3-喹啉基		C=O	H	C=O	
I.33	3-喹啉基		C=O	H	C=O	
I.34	3-喹啉基		C=O	H	C=O	
I.35	吡唑并[1,5-a]嘧啶基		C=O	H	C=O	
I.36	3-喹啉基		C=O	H	C=O	
I.37	3-喹啉基		C=O	H	C=O	

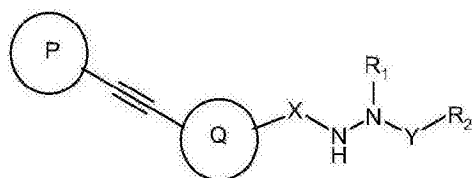
[0293]



式(I)

编号	P	Q	X	R ₁	Y	R ₂
I.38	吡啶并[2,3- <i>b</i>]吡嗪基		C=O	H	C=O	
I.39	3-喹啉基		C=O	H	C=O	
I.40	3-喹啉基		C=O	H	C=O	
I.41	咪唑并[1,2- <i>b</i>]吡嗪基		C=O	H	C=O	
I.42	咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶基		C=O	H	C=O	
I.43	3-喹啉基		C=O	^t Bu	C=O	
I.44	6-甲基-3-喹啉基		C=O	H	C=O	
I.45	3-喹啉基		C=O	CH ₃	C=O	
I.46	3-喹啉基		C=O	H	C=O	
I.47	3-喹啉基		C=O	H	C=O	
I.48	3-萘基		C=O	H	C=O	
I.49	5-叔丁基-2-苯基-2 <i>H</i> -吡嗪基		C=O	H	C=O	
I.50	6-氯-3-喹啉基		C=O	H	C=O	

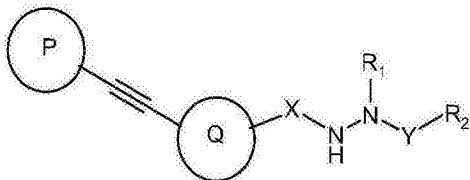
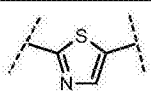
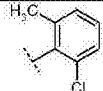
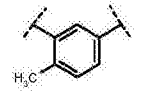
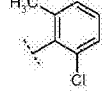
[0294]



式(I)

编号	P	Q	X	R ₁	Y	R ₂
I.51	3-喹啉基		C=O	H	C=O	
I.52	3-喹啉基		C=O	H	C=O	
I.53	3-喹啉基		C=O	H	C=O	
I.54	3-喹啉基		C=O	H	C=O	
I.55	6-氟-3-喹啉基		C=O	H	C=O	
I.56	2-喹啉基		C=O	H	C=O	
I.57	3-喹啉基		C=O	H	C=O	
I.58	3-喹啉基		C=O	H	C=O	
I.59	3-喹啉基		C=O	H	C=O	
I.60	3-喹啉基		C=O	H	C=O	
I.61	3-喹啉基		C=O	H	C=O	
I.62	3-喹啉基		C=O	H	C=O	

[0295]

 式(I)						
编号	P	Q	X	R ₁	Y	R ₂
I.63	3-喹啉基		C=O	H	C=O	
I.64	3-喹啉基		C=S	H	C=O	

[0296] 将式(I)的化合物的光谱数据提供在表2中。

[0297] 表2

[0298]

化合物 编号	¹ H NMR (δ ppm)
I.1	2.67 (s, 3H), 7.59 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.75 (t, 1H, $J_1 = 14.8$ Hz, $J_2 = 7.2$ Hz), 7.86 (s, 2H), 7.90 (t, 1H, $J_1 = 15.1$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz), 7.97 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 8.12 (t, 2H, $J_1 = 17.9$ Hz, $J_2 = 8.9$ Hz), 8.26 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 10.89 (s, 2H).
I.2	2.53 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 7.32-7.34 (m, 1H), 7.39-7.41 (m, 2H), 7.59 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.75 (t, 1H, $J_1 = 14.7$ Hz, $J_2 = 7.3$ Hz), 7.90 (t, 1H, $J_1 = 14.3$ Hz, $J_2 = 7.0$ Hz), 7.98 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.12 (t, 2H, $J_1 = 18.0$ Hz, $J_2 = 8.9$ Hz), 8.27 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 10.72 (s, 1H).
I.3	2.40 (s, 3H), 2.68 (m, 8H), 3.77 (s, 2H), 7.60 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.75 (t, 1H, $J_1 = 15.2$ Hz, $J_2 = 7.7$ Hz), 7.89 (t, 1H, $J_1 = 16.3$ Hz, $J_2 = 8.1$ Hz), 7.98 (t, 2H, $J_1 = 18.1$ Hz, $J_2 = 9.1$ Hz), 8.12 (t, 2H, $J_1 = 15.8$ Hz, $J_2 = 8.2$ Hz), 8.23 (s, 1H), 8.27 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 8.31 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 10.87 (s, 1H).
I.4	2.67 (s, 3H), 7.14 (t, 1H, $J_1 = 15.4$ Hz, $J_2 = 7.7$ Hz), 7.36 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.59 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.74-7.77 (m, 2H), 7.90 (t, 1H, $J_1 = 16.3$ Hz, $J_2 = 8.2$ Hz), 7.99 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.12 (t, 2H, $J_1 = 17.6$ Hz, $J_2 = 8.8$ Hz), 8.29 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.11 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz), 10.47 (s, 1H), 10.74 (s, 1H).
I.5	2.68 (s, 3H), 7.53-7.62 (m, 4H), 7.75 (t, 1H, $J_1 = 15.0$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz), 7.89 (t, 1H, $J_1 = 15.1$ Hz, $J_2 = 7.7$ Hz), 7.98 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 8.12 (t, 2H, $J_1 = 15.6$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz), 8.27 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).
I.6	2.67 (s, 3H), 7.59 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.76 (t, 1H, $J_1 = 15.0$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz), 7.90 (t, 1H, $J_1 = 15.2$ Hz, $J_2 = 7.7$ Hz), 7.97-7.99 (m, 2H), 8.12 (t, 2H, $J_1 = 14.8$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz), 8.23 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 8.29 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 10.95 (s, 1H).
I.7	2.25 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 7.62 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.73-7.77 (m, 2H), 7.90 (t, 1H, $J_1 = 15.0$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz), 7.98 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.12 (t, 2H, $J_1 = 15.4$ Hz, $J_2 = 7.9$ Hz), 8.23 (d, 2H, $J = 9.4$ Hz), 8.35 (s, 1H), 8.46 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 8.76 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 10.98 (s, 1H).
I.8	2.31 (s, 3H), 2.38 (s, 6H), 2.67 (s, 3H), 6.95 (s, 2H), 7.60 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.75 (t, 1H, $J_1 = 15.0$ Hz, $J_2 = 7.7$ Hz), 7.90 (t, 1H, $J_1 = 15.2$ Hz, $J_2 = 7.7$ Hz), 7.97 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 8.12 (t, 2H, $J_1 = 15.5$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz), 8.25 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 10.60 (s, 1H).

[0299]

化合物 编号	¹ H NMR (δ ppm)
I.9	2.29 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 7.31-7.35 (m, 2H), 7.41 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.45-7.47 (m, 1H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.87 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 8.07 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 8.16 (s, 1H), 8.65 (m, 1H), 8.84 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 10.98 (s, 1H).
I.10	2.53 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 7.32-7.34 (m, 1H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.58 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.65-7.68 (m, 1H), 7.96 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 8.13 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 8.24 (m, 1H), 8.37 (m, 1H), 8.49 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 9.00 (m, 1H), 10.54 (s, 1H), 10.74 (s, 1H).
I.11	2.67 (s, 3H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.55 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.59 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.75 (t, 1H, $J_1 = 15.0$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz), 7.90 (t, 1H, $J_1 = 15.2$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz), 7.98 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 8.12 (t, 2H, $J_1 = 15.6$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz), 8.28 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 10.75 (s, 1H).
I.12	2.53 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 7.32-7.34 (m, 1H), 7.39-7.42 (m, 2H), 7.61-7.68 (m, 3H), 8.04-8.07 (m, 1H), 8.17 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.25 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 8.34 (m, 1H), 10.57 (s, 1H), 10.78 (s, 1H).
I.13	2.46 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.91 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz), 6.97 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.34 (t, 1H, $J_1 = 15.8$ Hz, $J_2 = 7.9$ Hz), 7.58 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.76 (t, 1H, $J_1 = 15.0$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz), 7.90 (t, 1H, $J_1 = 15.1$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz), 7.98 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 8.12 (t, 2H, $J_1 = 17.9$ Hz, $J_2 = 9.0$ Hz), 8.26 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 10.68 (s, 1H).
I.14	2.51 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 7.15-7.21 (m, 2H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.59 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.76 (t, 1H, $J_1 = 14.6$ Hz, $J_2 = 7.2$ Hz), 7.90 (t, 1H, $J_1 = 14.4$ Hz, $J_2 = 6.9$ Hz), 7.98 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.12 (t, 2H, $J_1 = 18.4$ Hz, $J_2 = 9.1$ Hz), 8.25 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 10.74 (s, 1H).
I.15	2.67 (s, 3H), 7.60 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.86 (s, 2H), 7.98 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 8.20 (d, 1H, $J = 4.2$ Hz), 8.32-8.33 (m, 2H), 8.75 (d, 1H, $J = 3.7$ Hz), 9.27 (s, 1H), 10.88 (s, 2H).
I.16	2.53 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 7.32-7.33 (m, 1H), 7.39-7.41 (m, 2H), 7.44-7.46 (m, 1H), 7.59 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.97 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 8.23 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.32 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz), 8.78 (d, 1H, $J = 4.2$ Hz), 10.53 (s, 1H), 10.75 (s, 1H).
I.17	2.53 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 7.32-7.34 (m, 1H), 7.40-7.42 (m, 2H), 7.60 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.99 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.21 (d, 1H, $J = 4.3$ Hz), 8.34 (s, 2H), 8.75 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz), 9.28 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 10.74 (s, 1H).
I.18	2.52 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 7.31-7.33 (m, 1H), 7.40-7.41 (m, 2H), 7.58 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.99 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 8.23 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 9.28 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 10.74 (s, 1H).
I.19	2.53 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 7.25 (t, 1H, $J_1 = 13.5$ Hz, $J_2 = 6.8$ Hz), 7.32-7.35 (m, 1H), 7.39-7.42 (m, 2H), 7.52 (t, 1H, $J_1 = 15.6$ Hz, $J_2 = 8.3$ Hz), 7.58 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.81 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.96 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.13 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.68 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 10.54 (s, 1H), 10.73 (s, 1H).
I.20	2.52 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.38-7.41 (m, 2H), 7.60 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 8.00-8.02 (m, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.73 (m, 1H), 8.78 (m, 1H), 9.01 (m, 1H), 10.54 (s, 1H), 10.75 (s, 1H).
I.21	2.53 (s, 3H), 7.32-7.35 (m, 1H), 7.40-7.44 (m, 2H), 7.63 (t, 1H, $J = 8.9$ Hz), 7.76 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.91 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz), 8.11-8.16 (m, 3H), 8.39-8.41 (m, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.10 (m, 1H), 10.60 (s, 1H), 10.84 (s, 1H).
I.22	2.53 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 7.33-7.37 (m, 2H), 7.40-7.43 (m, 2H), 7.75 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 7.89 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz), 8.10-8.13 (m, 3H), 8.29 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.06 (m, 1H), 10.51 (s, 1H), 10.66 (s, 1H).
I.23	2.67 (s, 3H), 7.32-7.35 (m, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.58-7.64 (m, 1H), 7.73-7.77 (m, 1H), 7.81 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.87-7.91 (m, 1H), 7.98 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 8.10-8.14 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.11 (m, 1H), 10.77 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).
I.24	2.67 (s, 3H), 7.59 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.74-7.78 (m, 2H), 7.87-7.91 (m, 2H), 7.95-7.99 (m, 2H), 8.10-8.14 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.11 (m, 1H), 10.86 (s, 1H), 10.88 (s, 1H).
I.25	2.67 (s, 3H), 7.59 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.76-7.87 (m, 4H), 7.89-7.98 (m, 2H), 8.10-8.13 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.11 (m, 1H), 10.87 (s, 2H).

[0300]

化合物 编号	^1H NMR (δ ppm)
I.26	2.53 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 7.32-7.34 (m, 1H), 7.40-7.42 (m, 2H), 7.63 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 8.02-8.06 (m, 2H), 8.21 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 8.31 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 8.37 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 10.78 (s, 1H).
I.27	2.53 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 7.32-7.34 (m, 1H), 7.40-7.42 (m, 2H), 7.63 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.96-8.05 (m, 3H), 8.17-8.21 (m, 2H), 8.37 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 9.24 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 10.78 (s, 1H).
I.28	2.66 (s, 3H), 7.45-7.48 (m, 1H), 7.56-7.60 (m, 2H), 7.73-7.77 (m, 2H), 7.87-7.90 (m, 1H), 7.96 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 8.03 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.08-8.13 (m, 3H), 8.17 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 13.52 (m, 2H).
I.29	2.67 (s, 3H), 7.60 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.63-7.65 (m, 1H), 7.74-7.77 (m, 1H), 7.88-7.91 (m, 1H), 7.96-7.98 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.05 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 8.12 (dd, 2H, $J_1 = 17.9$ Hz, $J_2 = 9.0$ Hz), 8.24 (s, 1H), 8.60-8.62 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 10.78 (m, 2H).
I.30	2.50 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 7.33-7.37 (m, 2H), 7.45 (t, 1H, $J_1 = 14.6$ Hz, $J_2 = 7.3$ Hz), 7.51 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.59 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.75 (t, 1H, $J_1 = 14.7$ Hz, $J_2 = 7.4$ Hz), 7.90 (t, 1H, $J_1 = 15.0$ Hz, $J_2 = 7.4$ Hz), 7.97 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 8.12 (t, 2H, $J_1 = 18.0$ Hz, $J_2 = 9.0$ Hz), 8.24 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 10.66 (s, 1H).
I.31	1.27 (t, 3H, $J_1 = 15.0$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz), 2.67 (s, 3H), 2.87-2.91 (m, 2H), 7.36-7.47 (m, 3H), 7.59 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.76 (t, 1H, $J_1 = 15.9$ Hz, $J_2 = 7.9$ Hz), 7.88-7.91 (m, 1H), 7.98 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 8.12 (t, 2H, $J_1 = 17.9$ Hz, $J_2 = 8.9$ Hz), 8.27 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 10.73 (s, 1H).
I.32	1.29 (s, 6H), 2.67 (s, 3H), 3.45-3.51 (m, 1H), 7.39-7.41 (m, 1H), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.59 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.76 (t, 1H, $J_1 = 15.0$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz), 7.90 (t, 1H, $J_1 = 15.1$ Hz, $J_2 = 7.7$ Hz), 7.99 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.12 (t, 2H, $J_1 = 18.0$ Hz, $J_2 = 9.0$ Hz), 8.28 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 10.72 (s, 1H).
I.33	2.48 (s, 3H), 5.47 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.23 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.27 (s, 1H), 7.44-7.54 (m, 3H), 7.67 (t, 1H, $J_1 = 15.0$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz), 7.81-7.84 (m, 2H), 7.93 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.04 (t, 2H, $J_1 = 19.0$ Hz, $J_2 = 9.3$ Hz), 8.21 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 10.79 (m, 2H).
I.34	2.67 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 7.14-7.16 (m, 2H), 7.48 (t, 1H, $J_1 = 16.5$ Hz, $J_2 = 8.2$ Hz), 7.58 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.76 (t, 1H, $J_1 = 14.6$ Hz, $J_2 = 7.2$ Hz), 7.90 (t, 1H, $J_1 = 16.3$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz), 7.98 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 8.12 (t, 2H, $J_1 = 17.9$ Hz, $J_2 = 9.0$ Hz), 8.26 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 10.76 (s, 1H).
I.35	2.52 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 6.90 (s, 1H), 7.33 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz), 7.40-7.41 (m, 2H), 7.58 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.97 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.22 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 10.74 (s, 1H).
I.36	2.55 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 7.51 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.58 (t, 1H, $J_1 = 15.8$ Hz, $J_2 = 7.9$ Hz), 7.68 (t, 1H, $J_1 = 14.8$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz), 7.72 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.83 (t, 1H, $J_1 = 16.1$ Hz, $J_2 = 8.1$ Hz), 7.91 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.98 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 8.04 (t, 2H, $J_1 = 17.0$ Hz, $J_2 = 8.6$ Hz), 8.21 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 10.72 (s, 1H).
I.37	2.68 (s, 3H), 7.61 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.75 (t, 1H, $J_1 = 14.4$ Hz, $J_2 = 7.3$ Hz), 7.90 (t, 1H, $J_1 = 14.6$ Hz, $J_2 = 7.4$ Hz), 7.97 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 8.12 (t, 2H, $J_1 = 17.0$ Hz, $J_2 = 8.6$ Hz), 8.24 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.76 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 11.18 (s, 1H).
I.38	2.53 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 7.32-7.33 (m, 1H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.61 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 8.01 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.31 (s, 1H), 8.86 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 9.19 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.40 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 10.54 (s, 1H), 10.75 (s, 1H).
I.39	2.67 (s, 3H), 7.25 (t, 1H, $J_1 = 16.0$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz), 7.58-7.63 (m, 2H), 7.75 (t, 1H, $J_1 = 15.3$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz), 7.90 (t, 1H, $J_1 = 16.5$ Hz, $J_2 = 8.1$ Hz), 7.94 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.99 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 8.12 (t, 2H, $J_1 = 17.4$ Hz, $J_2 = 8.7$ Hz), 8.29 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 10.86 (s, 1H).

[0301]

化合物 编号	^1H NMR (δ ppm)
I.40	2.67 (s, 3H), 7.53-7.63 (m, 5H), 7.75 (t, 1H, $J_1 = 14.9$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz), 7.90 (t, 1H, $J_1 = 16.1$ Hz, $J_2 = 8.1$ Hz), 7.97 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.12 (t, 2H, $J_1 = 17.9$ Hz, $J_2 = 8.9$ Hz), 8.24 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 10.77 (s, 1H).
I.41	2.65 (s, 3H), 7.42-7.71 (m, 5H), 7.97 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 8.23-8.34 (m, 3H), 8.79 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz), 10.85 (s, 2H).
I.42	2.54 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 6.99 (t, 1H, $J_1 = 13.1$ Hz, $J_2 = 6.6$ Hz), 7.33-7.40 (m, 4H), 7.51 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.68 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.87 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 8.38 (s, 1H), 8.63-8.65 (m, 2H), 10.49 (s, 1H), 10.70 (s, 1H).
I.43	1.60 (s, 9H), 2.37 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 7.12 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.35-7.44 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.75 (t, 1H, $J_1 = 15.2$ Hz, $J_2 = 7.7$ Hz), 7.90 (t, 1H, $J_1 = 15.3$ Hz, $J_2 = 7.9$ Hz), 8.12-8.13 (m, 2H), 8.71 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 10.53 (s, 1H).
I.44	2.66 (s, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.98-8.01 (m, 2H), 8.26 (m, 1H), 8.62 (m, 1H), 9.03 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 10.74 (s, 1H).
I.45	2.36 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 7.20-7.29 (m, 2H), 7.32-7.35 (m, 1H), 7.42-7.53 (m, 2H), 7.72-7.78 (m, 2H), 7.86-7.91 (m, 1H), 8.12 (t, 2H, $J_1 = 13.5$ Hz, $J_2 = 6.7$ Hz), 8.72 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 10.80 (s, 1H).
I.46	2.43 (s, 6H), 2.68 (s, 3H), 7.14 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.28 (t, 1H, $J_1 = 15.2$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz), 7.60 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.76 (t, 1H, $J_1 = 14.7$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz), 7.90 (t, 1H, $J_1 = 16.1$ Hz, $J_2 = 7.9$ Hz), 7.97 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.12 (t, 2H, $J_1 = 17.8$ Hz, $J_2 = 8.9$ Hz), 8.26 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 10.62 (s, 1H).
I.47	2.68 (s, 3H), 7.60 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.74-7.77 (m, 1H), 7.88-7.91 (m, 1H), 7.96 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 8.01 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 8.10-8.13 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.29 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 8.43 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.11 (m, 1H), 10.80 (s, 1H), 10.96 (s, 1H).
I.48	2.53 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 7.32-7.33 (m, 1H), 7.40-7.43 (m, 2H), 7.57 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.64-7.65 (m, 2H), 7.72 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.95 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.04-8.06 (m, 3H), 8.23 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 10.73 (s, 1H).
I.49	1.39 (s, 9H), 2.43 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 6.95 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.60-7.63 (m, 2H), 7.85 (d, 2H, $J = 7.4$ Hz), 7.95 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz), 8.11 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 10.72 (s, 1H).
I.50	2.53 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 7.32-7.35 (m, 1H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.60 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.89 (dd, 1H, $J_1 = 9.1$ Hz, $J_2 = 2.3$ Hz), 7.99 (dd, 1H, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz), 8.15 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz), 8.24 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 8.27 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 10.78 (s, 1H).
I.51	2.67 (s, 3H), 7.28 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz), 7.60 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.75 (t, 1H, $J_1 = 15.2$ Hz, $J_2 = 7.9$ Hz), 7.89 (t, 1H, $J_1 = 16.5$ Hz, $J_2 = 8.6$ Hz), 7.95 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.98 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz), 8.12 (t, 2H, $J_1 = 17.6$ Hz, $J_2 = 8.8$ Hz), 8.21 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 10.74 (s, 1H).
I.52	2.48 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 7.18 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.29 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.48 (t, 1H, $J_1 = 15.8$ Hz, $J_2 = 7.9$ Hz), 7.59 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.76 (t, 1H, $J_1 = 15.0$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz), 7.90 (t, 1H, $J_1 = 15.0$ Hz, $J_2 = 7.3$ Hz), 7.98 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.12 (t, 2H, $J_1 = 18.2$ Hz, $J_2 = 9.2$ Hz), 8.26 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 10.73 (s, 1H).
I.53	2.67 (s, 3H), 7.60 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.75 (t, 1H, $J_1 = 16.1$ Hz, $J_2 = 8.1$ Hz), 7.87-7.91 (m, 1H), 7.96-8.00 (m, 1H), 8.12 (t, 2H, $J_1 = 15.3$ Hz, $J_2 = 7.3$ Hz), 8.26 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 9.11 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 11.08 (s, 1H).
I.54	1.25 (s, 9H), 2.66 (s, 3H), 6.84 (s, 1H), 7.58 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.65 (s, 2H), 7.75 (t, 1H, $J_1 = 15.4$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz), 7.83 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.89 (t, 1H, $J_1 = 16.4$ Hz, $J_2 = 9.5$ Hz), 7.94 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 8.06 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 8.11 (t, 2H, $J_1 = 18.5$ Hz, $J_2 = 9.3$ Hz), 8.20 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 10.54 (s, 1H).
I.55	2.67 (s, 3H), 7.37-7.40 (m, 3H), 7.60 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz), 7.80 (m, 1H), 7.91 (d, 1H, $J = 6.2$ Hz), 7.99 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 10.75 (s, 1H).

[0302]

化合物编号	¹ H NMR (δ ppm)
I.56	2.68 (s, 3H), 7.33 (m, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.61 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.73 (m, 1H), 7.87 (t, 1H, <i>J</i> ₁ = 20.8 Hz, <i>J</i> ₂ = 8.4 Hz), 8.01 (d, 1H, <i>J</i> = 6.6 Hz), 8.10 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.53 (d, 1H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 9.10 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 10.76 (s, 1H).
I.57	2.67 (s, 3H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.49 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.58-7.63 (m, 2H), 7.74-7.77 (m, 1H), 7.88-7.91 (m, 1H), 7.97 (d, 1H, <i>J</i> = 7.1 Hz), 8.10-8.14 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.11(m, 1H), 10.82 (s, 1H), 10.85 (s, 1H).
I.58	2.65 (s, 3H), 7.42 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.52 (d, 1H, <i>J</i> = 7.7 Hz), 7.73-7.76 (m, 1H), 7.87-7.93 (m, 3H), 8.09-8.13 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.11(s, 1H), 10.64 (s, 2H).
I.59	2.53 (s, 3H), 7.32-7.34 (m, 1H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.69-7.77 (m, 2H), 7.88-7.93 (m, 2H), 8.06-8.13 (m, 3H), 8.29 (s, 1H), 8.74 (m, 1H), 9.11 (m, 1H), 10.58 (s, 1H), 10.82 (s, 1H).
I.60	2.52 (s, 3H), 7.31-7.34 (m, 1H), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.78 (t, 1H, <i>J</i> ₁ = 15.3 Hz, <i>J</i> ₂ = 7.4 Hz), 7.91-7.95 (m, 1H), 8.06 (d, 1H, <i>J</i> = 8.2 Hz), 8.13-8.23 (m, 4H), 8.82 (s, 1H), 9.15 (m, 1H), 10.64 (s, 1H), 10.84 (s, 1H).
I.61	2.44 (s, 3H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.32-7.36 (m, 2H), 7.58 dt, 1H, <i>J</i> = 3.9 Hz), 7.67-7.70 (m, 1H), 7.81-7.85 (m, 1H), 7.93 (d, 1H, <i>J</i> = 3.9 Hz), 8.01-8.06 (m, 2H), 8.70 (s, 1H), 9.01 (m, 1H), 10.53 (s, 1H), 10.84 (s, 1H).
I.62	2.53 (s, 3H), 7.32-7.33 (m, 1H), 7.39-7.41 (m, 2H), 7.73-7.76 (m, 1H), 7.88-7.91 (m, 1H), 8.08-8.13 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.06 (m, 1H), 10.25 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 13.74 (s, 1H).
I.63	2.55 (s, 3H), 7.08 (s, 1H), 7.33-7.34 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.75-7.78 (m, 1H), 7.90-7.93 (m, 1H), 8.14-8.19 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.76 (m, 1H), 9.25 (m, 1H), 10.60 (s, 1H), 10.87 (s, 1H).

[0303] 药理学活性

[0304] 体外细胞增殖测定

[0305] K562/U937 细胞 (2x10⁴每孔) 在 37℃ 下以 5%CO₂, 利用总体积 200 μL 的培养基进行温育测试化合物 / 载体。在第 4 天, 添加 20 μL MTT5mg/ml, 并且温育细胞 4-5 小时, 随后添加在 0.06N HCl 中制备的 100 μL 的 10%SDS。细胞在 37℃ 下以 5%CO₂温育过夜。在第 5 天, 光密度在 570nm 下进行测量, 以 630nm 作为参考波长。将载体处理的孔中的光密度与测试化合物处理的孔中的光密度进行比较。

[0306] 表 3 - K562 细胞中 (体外) 细胞增殖的抑制

[0307]

化合物编号	%抑制		化合物编号	%抑制	
	10 nM	100 nM		10 nM	100 nM
I.1	101.0	104.9	I.26	71.8	78.2
I.3	14.6	73.4	I.27	79.3	75.3
I.4	102.1	100.5	I.29	27.7	78.5
I.5	99.8	99.9	I.30	49.0	85.0
I.7	12.6	43.1	I.31	74.2	81.4
I.8	53.6	80.3	I.32	50.6	81.9

化合物编号	%抑制		化合物编号	%抑制	
	10 nM	100 nM		10 nM	100 nM
I.11	78.9	79.9	I.34	75.5	82.2
I.13	52.2	73.5	I.36	75.9	77.3
I.14	68.5	71.7	I.39	77.1	80.5
I.15	82.8	85.0	I.40	59.9	84.3
I.16	103.6	102.1	I.41	82.5	81.1
I.18	11.6	69.5	I.44	77.7	84.4
I.19	60.2	80.2	I.45	10.2	78.2
I.21	40.9	98.6	I.46	77.9	83.9
I.23	68.1	72.6	I.50	69.6	75.0
I.24	71.1	71.3	I.60	8.6	8.5
I.25	71.5	73.0	伊马替尼	9.2	34.0

[0309] 然而,当利用 U937 细胞类似地针对细胞增殖进行筛选时,式(I)的化合物不显示任何显著抑制,其指示仅对含 Bcr-Ab1 细胞的选择性。

[0310] 激酶测定

[0311] 激酶测定由 Millipore Pharma Services 在他们的 UK 药理学实验室中进行。

[0312] Ab1 激酶

[0313] 在 25 μ L 的最终反应体积中,Ab1(人)(5-10mU)用 8mM MOPS pH7.0、0.2mM EDTA、50 μ M EAIYAAPFAKKK、10mM Mg(OAc)₂和 [γ -³³P-ATP][比活性大约 500cpm/pmol,如果需要浓缩)进行温育。该反应以添加 MgATP 混合物开始。在室温下温育 40 分钟后,该反应通过添加 5 μ L 的 3% 磷酸溶液而停止。将 10 μ L 的反应随后在 P30filtermat 上点样 (spot),并且在干燥和闪烁计数前,在 75mM 磷酸中洗涤 3 次,持续 5 分钟,并在甲醇中洗涤 1 次。

[0314] 突变的 Ab1 激酶

[0315] 该步骤与在先针对 Ab1 激酶描述的严格保持相同,Ab1(人)激酶被突变的 Ab1(Q252H)(人)、Ab1(Y253F)(人)、Ab1(T315I)(人)、Ab1(M351T)(人)和 Ab1(H396P)(人)激酶代替。

[0316] Lck 激酶

[0317] 在最终 25 μ L 的反应体积中,Lck(人)(5-10mU)用 50mM Tris pH7.5、0.1mM EGTA、0.1mM Na₃VO₄、250 μ M KVEKIGEGTYGVVYK[Cdc2 缩氨酸)、10mM Mg(OAc)₂和 [γ -³³P-ATP][比活性大约 500cpm/pmol,如果需要浓缩)进行温育。该反应以添加 MgATP 混合物开始。在室温下温育 40 分钟后,该反应通过添加 5 μ L 的 3% 磷酸溶液而停止。将 10 μ L 的反应随后在 P30filtermat 上点样 (spot) 并在干燥和闪烁计数前,在 75mM 磷酸中洗涤 3 次,持续 5 分钟,并在甲醇中洗涤 1 次。

[0318] Lyn 激酶

[0319] 在最终 25 μ L 的反应体积中,Lyn(人)(5-10mU)用 50mM Tris pH7.5、0.1mM EGTA、0.1mM Na₃VO₄、0.1% β -巯基乙醇、0.1mg/ml 聚(谷氨酸,酪氨酸)4:1、10mM Mg(OAc)₂和 [γ -³³P-ATP][比活性大约 500cpm/pmol,如果需要浓缩)进行温育。该反应以添加

MgATP 混合物开始。在室温下温育 40 分钟后,该反应通过添加 5 μ L 的 3% 磷酸溶液而停止。将 10 μ L 的反应随后在 filtermat A 上点样 (spot) 并在干燥和闪烁计数前,在 75mM 磷酸中洗涤 3 次,持续 5 分钟,并在甲醇中洗涤 1 次。

[0320] 百分比抑制数据分析

[0321] 在每个激酶化验中,基于针对那个激酶的平均最小 (0%) 和最大 (100%) 对照 (n=4 每对照),为每个测试化合物原始数据点计算对照值的百分比 (样本 - 平均最小 / 平均最大 - 平均最小 $\times 100\%$)。百分比抑制根基这些值进行计算 (100- 对照的平均百分比)。

[0322] 表 4 - Abl-T315I 激酶抑制 (体外)

化合物编号	Abl-T315I 激酶的%抑制			
	3 nM	30 nM	100 nM	1000 nM
L4			90.0	100.0
L16			70.0	93.0
L5	30.0	83.0		
L25	26.0	65.0		
L14	1.0	60.0		
L26	3.0	41.0		
L27	0.0	55.0		

[0324]

化合物编号	Abl-T315I 激酶的%抑制			
	3 nM	30 nM	100 nM	1000 nM
伊马替尼			0.0	0.0

[0325] 表 5 - 突变的 Abl 激酶的抑制 (体外)

化合物编号	100 nM 的%抑制			
	Q252H	Y253F	M351T	H396P
L2	100.0	101.0	100.0	99.0
L4	100.0	98.0	99.0	100.0
L16	98.0	98.0	100.0	99.0

[0327] 表 6 - Lck 和 Lyn 激酶抑制 (体外)

化合物编号	100 nM 的%抑制	
	Lck	Lyn
L2	84.0	97.0
L4	81.0	97.0
L16	65.0	74.0
伊马替尼	-	19.5

[0329] 本申请引用的所有的公布和专利申请在此通过引用在相同程度上并入,就像具体

和单独地指示每个单独的公布或专利申请在此通过引用并入。