



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 106928200 A

(43) 申请公布日 2017. 07. 07

(21) 申请号 201511022453. 5

(22) 申请日 2015. 12. 30

(71) 申请人 湖南福沃药业有限公司

地址 410102 湖南省长沙市开福区新港街道
新港路 30 号长沙金霞物流保税中心综
合办公楼 5014

(72) 发明人 徐良亮

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
11247

代理人 胡晨曦 黄革生

(51) Int. Cl.

C07D 403/04(2006. 01)

A61K 31/53(2006. 01)

A61P 35/00(2006. 01)

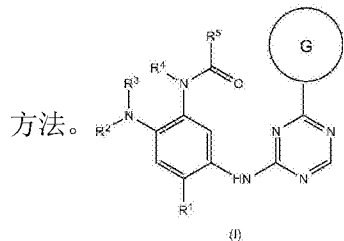
权利要求书3页 说明书19页

(54) 发明名称

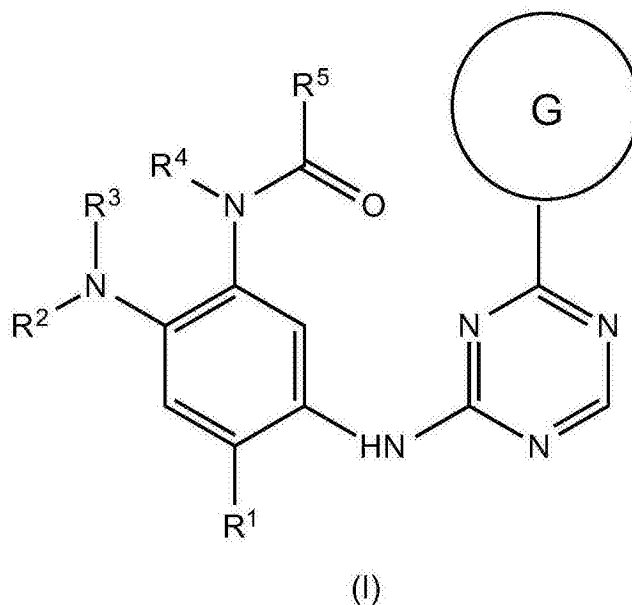
用于治疗癌症的三嗪衍生物

(57) 摘要

本发明涉及用于治疗癌症的三嗪衍生物。具体而言,本发明涉及式(I)所示的苯胺基-三嗪化合物及其药学上可接受的盐,所述化合物或其盐可通过调节某些突变形式的表皮生长因子受体而用于治疗或预防疾病或病症。本发明还涉及包含所述化合物或其盐的药物组合物,以及使用所述化合物及其盐治疗由 EGFR 所介导的多种疾病的方法。



1. 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐:



其中

G选自芳基、杂芳基或杂环基,优选C₆₋₁₀芳基、C₅₋₁₀杂芳基或C₄₋₁₀杂环基,所述芳基、杂芳基或杂环基任选地被一个或多个独立地选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、氧代、卤素或C₁₋₆卤代烷基的取代基所取代;

R¹选自氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤素和C₁₋₆卤代烷基;

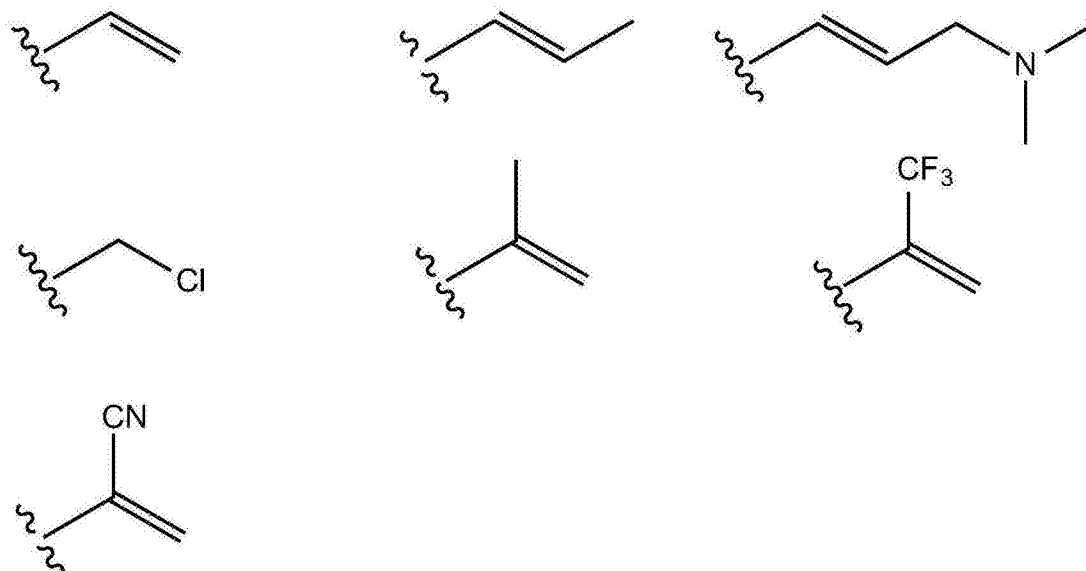
R²选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、C₆₋₁₀芳基、C₅₋₁₀杂芳基、C₄₋₁₀杂环基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆亚烷基、C₅₋₁₀杂芳基-C₁₋₆亚烷基、或C₄₋₁₀杂环基-C₁₋₆亚烷基,其中所述烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被一个或多个独立地选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基、二-C₁₋₆烷基氨基、氧代、卤素、C₁₋₆卤代烷基、氨基酰基、C₁₋₆烷基氨基酰基或二-C₁₋₆烷基氨基酰基的取代基所取代;

R³选自氢或C₁₋₆烷基;

或者R²和R³与它们所连接的氮原子一起形成杂芳基或杂环基,优选C₅₋₁₀杂芳基或C₄₋₁₀杂环基,其中所述杂芳基或杂环基任选地被一个或多个独立地选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基、二-C₁₋₆烷基氨基、氧代、卤素、C₁₋₆卤代烷基、氨基酰基、C₁₋₆烷基氨基酰基或二-C₁₋₆烷基氨基酰基的取代基所取代;

R⁴选自氢或C₁₋₆烷基;

R⁵选自以下基团:



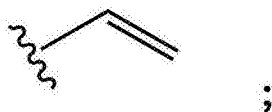
2. 如权利要求1所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

G选自4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基,1H-吡咯-3-基,1-甲基-1H-吡咯-3-基和吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基;

R¹选自甲氧基、甲基、氯、氟和三氟甲基;

R⁴是氢;

R⁵是以下基团:



R²和R³与它们所连接的氮原子一起形成选自下述的基团:(3R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、(3S)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、3-(二甲氨基)氮杂环丁烷-1-基、[2-(二甲氨基)乙基]-(甲基)氨基、[2-(甲氨基)乙基](甲基)氨基、5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基、(3aR,6aR)-5-甲基六氢-吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲氨基)-2-氧代乙基]哌嗪-1-基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]氨基、甲基[2-(吗啉-4-基)乙基]氨基、1-氨基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、或4-[(2S)-2-氨基丙酰基]哌嗪-1-基。

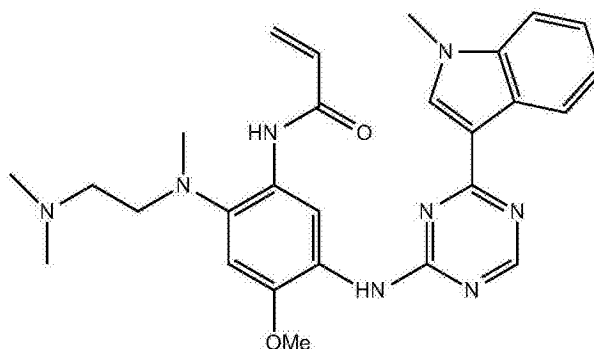
3. 如权利要求2所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中G是1H-吡咯-3-基、1-甲基-1H-吡咯-3-基或吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基。

4. 如权利要求1至3任一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹是甲氧基。

5. 如权利要求1至4任一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中G是1-甲基-1H-吡咯-3-基。

6. 如权利要求1至5任一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R²和R³与它们所连接的氮原子一起形成[2-(二甲氨基)乙基](甲基)氨基。

7. 如权利要求1至6任一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物是:N-(2-{2-(二甲氨基)乙基-(甲基)氨基}-4-甲氧基-5-[[4-(1-甲基吡咯-3-基)-1,3,5-三嗪-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺



8. 如权利要求1至6所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物是N-(4-甲氧基-5-[4-(1-甲基吡咯-3-基)-1,3,5-三嗪-2-基]氨基)-2-[甲基-(2-甲氨基乙基)氨基]苯基)丙-2-烯酰胺。

9. 药物组合物,其包含如权利要求1至8中任一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的稀释剂或载体。

10. 如权利要求1至8中任一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用作药物。

11. 如权利要求1至8中任一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

12. 如权利要求11中所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的用途,其中所述癌症为非小细胞肺癌。

13. 在需要这种治疗的温血动物例如人中产生抗癌作用的方法,其包括:向所述动物给药有效量得如权利要求1至8中任一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

14. 如权利要求1至8中任一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和另外的抗肿瘤物质的用途,用于癌症的同时、独立或序贯治疗。

用于治疗癌症的三嗪衍生物

技术领域

[0001] 本发明提供了一种具有调节表皮生长因子受体(EGFR)激酶活性的三嗪衍生物。具体而言,本发明涉及苯胺基-三嗪化合物及其药学上可接受的盐,所述化合物或其盐可通过调节某些突变形式的表皮生长因子受体而用于治疗或预防疾病或病症。本发明还涉及包含所述化合物或其盐的药物组合物,以及使用所述化合物及其盐治疗由各种不同形式的EGFR所介导的多种疾病的方法,包括非小细胞肺癌。

背景技术

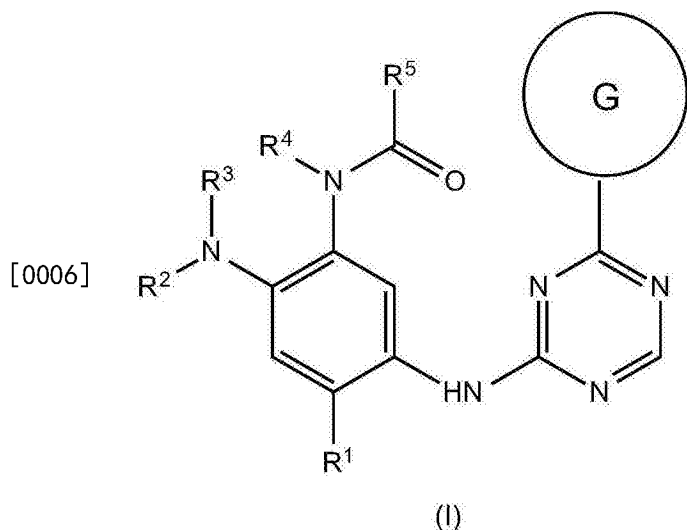
[0002] 在抗癌药物领域中,对于新的具有更好的活性/选择性的抗癌化合物一直存在需求。已知EGFR是erbB受体家族的跨膜蛋白酪氨酸激酶成员。erbB受体的同源二聚化和/或异源二聚化导致胞内结构域中某些酪氨酸残基的磷酸化,并且激活参与细胞增殖和生存的多种细胞内信号传导通路。erbB家族信号传导的失调可导致细胞增殖、侵入、转移和血管生成,并且已在肺癌、头颈部癌和乳腺癌等癌症中有报道。因此,作为抗癌药物开发的靶点,靶向于EGFR或erbB2的许多药物目前在临床上已得到应用。例如,在新英格兰医学杂志(New England Journal of medicine),2008年第358期,1160-1174页以及生物化学和生物物理研究通讯(Biochemical and Biophysical Research Communications),2004年第319卷,1-11页中给出了对erbB受体信号传导及其参与肿瘤发生的综述。

[0003] 但是,在实际的癌症治疗中存在EGFR激活突变(例如L858R和de1E746_A750),例如,参见科学(Science),2004年第304期,1497-500页和新英格兰医学杂志,2004年第350期,2129-39页。这些最普遍的EGFR激活突变(L858R和de1E746_A750)相对于野生型(WT)EGFR而言,对小分子酪氨酸激酶抑制剂(例如吉非替尼和厄洛替尼)的亲和力增加、同时对三磷酸腺苷(ATP)的亲和力下降。最后,产生对吉非替尼或厄洛替尼治疗的获得性抗性,例如由于看门残基T790M的突变。由于这种突变导致对靶向于EGFR的现有药物的抗性,本领域中仍然需要能抑制包括看门基因突变的EGFR的新化合物。所述的新化合物应当相对于激活突变体形式的EGFR(例如L858R EGFR突变体、或者de1E746_A750突变体或Exon19缺失EGFR突变体)和/或抗性突变体形式的EGFR(例如T790M EGFR突变体)而言,具有对野生型EGFR的有利活性和/或选择性。换言之,本领域需要对某些激活或抗性突变体形式的EGFR显示较高的抑制、同时对野生型EGFR显示相对较低的抑制的化合物,从而不仅能够发挥抗癌效力,而且能够降低与抑制野生型EGFR相关的不良反应和毒理学(例如皮疹和/或腹泻)。

[0004] 为了解决这一问题,发明人经过研究后,令人惊讶地发现了一类苯胺基-三嗪化合物,其对于EGFR的突变体形式具有较高的抑制效力,同时又具有对野生型EGFR相对较低的抑制。此外,这些化合物具有较好的药理学效果、可接受的毒理学作用以及有利的药代动力学性质。

发明内容

[0005] 一方面,本发明提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐:



[0007] 其中

[0008] G选自芳基、杂芳基或杂环基,优选C₆₋₁₀芳基、C₅₋₁₀杂芳基或C₄₋₁₀杂环基,所述芳基、杂芳基或杂环基任选地被一个或多个独立地选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、氧代、卤素或C₁₋₆卤代烷基的取代基所取代;

[0009] R¹选自氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤素和C₁₋₆卤代烷基;

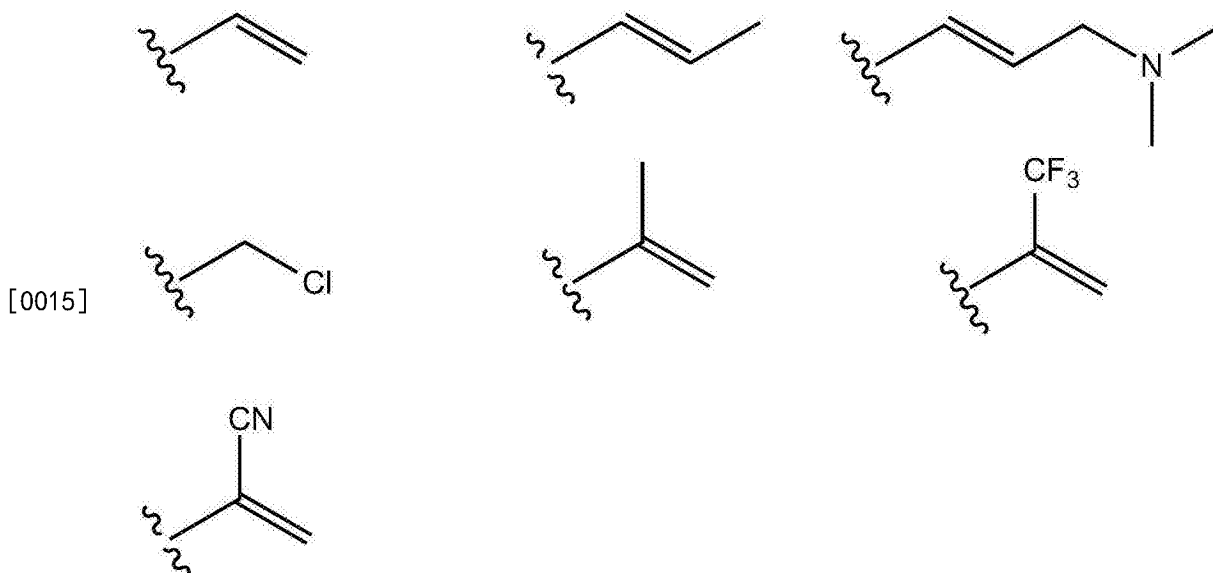
[0010] R²选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、C₆₋₁₀芳基、C₅₋₁₀杂芳基、C₄₋₁₀杂环基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆亚烷基、C₅₋₁₀杂芳基-C₁₋₆亚烷基、或C₄₋₁₀杂环基-C₁₋₆亚烷基,其中所述烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被一个或多个独立地选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基、二-C₁₋₆烷基氨基、氧代、卤素、C₁₋₆卤代烷基、氨基酰基、C₁₋₆烷基氨基酰基或二-C₁₋₆烷基氨基酰基的取代基所取代;

[0011] R³选自氢或C₁₋₆烷基;

[0012] 或者R²和R³与它们所连接的氮原子一起形成杂芳基或杂环基,优选C₅₋₁₀杂芳基或C₄₋₁₀杂环基,其中所述杂芳基或杂环基任选地被一个或多个独立地选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基、二-C₁₋₆烷基氨基、氧代、卤素、C₁₋₆卤代烷基、氨基酰基、C₁₋₆烷基氨基酰基或二-C₁₋₆烷基氨基酰基的取代基所取代;

[0013] R⁴选自氢或C₁₋₆烷基;

[0014] R⁵选自以下基团:



[0016] 另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含如上所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的稀释剂或载体。

[0017] 在另一方面,本发明提供了如上所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用作药物。

[0018] 另一方面,本发明还提供了如上所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

[0019] 另一方面,本发明还提供了在需要这种治疗的温血动物例如人中产生抗癌作用的方法,其包括:向所述动物施用有效量的如上所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0020] 另一方面,本发明还提供了如上所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和另外的抗肿瘤物质的用途,用于癌症的同时、独立或序贯治疗。

[0021] 定义

[0022] 在本发明中,下列术语具有以下所述的含义:

[0023] 单独或与其他基团组合的术语“烷基”表示由碳和氢原子组成的直链或支链的单价饱和烃基团。“C₁₋₆烷基”表示具有1至6个碳原子的支链或直链烷基,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正己基。

[0024] 单独或与其他基团组合的术语“亚烷基”表示由碳和氢原子组成的直链或支链的二价饱和烃基团。“C₁₋₆亚烷基”表示具有1至6个碳原子的支链或直链烷基,例如亚甲基、亚乙基、亚丙基等。

[0025] 单独或与其他基团组合的术语“烷氧基”表示基团R'-O-,其中R'是如上所述的烷基。“C₁₋₆烷氧基”表示基团R'-O-,其中R'是如上所述的C₁₋₆烷基。

[0026] “卤素”是指氟、氯、溴或碘。

[0027] “卤代烷基”表示被一个或多个卤素取代的如上所定义的烷基,例如C₁₋₆卤代烷基。卤代烷基的非限定性实例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氟乙基、七氟丙基、二氟氯甲基、二氯氟甲基、二氟乙基、二氟丙基、二氯乙基和二氯丙基。全卤代烷基是指全部氢原子都被卤素原子代替的烷基,例如三氟甲基。

[0028] 术语“环烷基”是指4-7元单环饱和烃环系。环烷基基团可以任选地被一个或多个本文所定义的取代基取代。环烷基包括环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

[0029] 术语“环烯基”是指5-7元单环不饱和(但是非芳香性)烃环系。环烯基基团可以任选地被一个或多个本文所定义的取代基取代。环烯基包括环戊烯基、环己烯基和环庚烯基。

[0030] 术语“芳基”是指含有碳原子的单环或稠合双环的芳香环。“C₆₋₁₀芳基”是指含有6-10个碳原子的芳基。例如,C₆₋₁₀芳基可以是苯基或萘基。

[0031] 如本文所用,术语“杂原子”是指氮(N)、氧(O)和硫(S)原子。

[0032] 术语“杂烷基”和“杂亚烷基”是指如上所述的烷基和亚烷基,其中的一个或多个碳原子被杂原子所替代。

[0033] 如本文所用,除非另外指明,术语“杂芳基”是指5-10元的单环芳香环系或二环稠合芳香环系,其具有1-4个杂原子。杂芳基还可以指8-10元环系,其中杂芳环与一个苯基、环烷基、环烯基或杂环基环稠合,其中连接基或连接点是在杂芳环上。杂芳基非限定性的实例包括2-或3-噁吩基;2-或3-呋喃基;2-或3-吡咯基;2-、4-或5-咪唑基;3-、4-或5-吡唑基;2-、4-或5-噻唑基;3-、4-或5-异噻唑基;2-、4-或5-噁唑基;3-、4-或5-异噁唑基;3-或5-1,2,4-三唑基;4-或5-1,2,3-三唑基;呋咱基;噻二唑基;四唑基;2-、3-或4-吡啶基;3-或4-哒嗪基;3-、4-或5-吡嗪基;2-吡嗪基和2-、4-或5-嘧啶基;1-、2-、3-、5-、6-、7-或8-吡啶基;1-、3-、4-、5-、6-或7-异吡啶基;2-、3-、4-、5-、6-或7-吡啶基;2-、3-、4-、5-、6-或7-吡唑基;2-、4-、5-、6-、7-或8-嘌呤基;1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-或9-喹啉基;2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-喹啉基;1-、3-、4-、5-、6-、7-或8-异喹啉基;1-、4-、5-、6-、7-或8-酞嗪基;2-、3-、4-、5-或6-萘啶基;2-、3-、5-、6-、7-或8-喹啉基;3-、4-、5-、6-、7-或8-噌啉基;2-、4-、6-或7-蝶啶基;1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-4aH咪唑基;1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-咪唑基;1-、3-、4-、5-、6-、7-、8-或9-咪啉基;1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-、9-或10-菲啶基;1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-、8-或9-吡啶基;1-、2-、4-、5-、6-、7-、8-或9-萘啶间二氮杂苯基;2-、3-、4-、5-、6-、8-、9-或10-菲咯啉基;1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-或9-吩嗪基;1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-、9-或10-吩噻嗪基;1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-、9-或10-吩噻嗪基;2-、3-、4-、5-、6-或1-、3-、4-、5-、6-、7-、8-、9-或10-苯并异喹啉基;2-、3-、4-或噻吩并[2,3-b]呋喃基;2-、3-、5-、6-、7-、8-、9-、10-或11-7H-吡嗪并[2,3-c]咪唑基;2-、3-、5-、6-或7-2H-呋喃并[3,2-b]吡喃基;2-、3-、4-、5-、7-或8-5H-吡啶并[2,3-d]-o-噁嗪基;1-、3-或5-1H-吡唑并[4,3-d]-噁唑基;2-、4-或5-4H-咪唑并[4,5-d]噻唑基;3-、5-或8-吡嗪并[2,3-d]哒嗪基;2-、3-、5-或6-咪唑并[2,1-b]噻唑基;1-、3-、6-、7-、8-或9-呋喃并[3,4-c]噌啉基;1-、2-、3-、4-、5-、6-、8-、9-、10或11-4H-吡啶并[2,3-c]咪唑基;2-、3-、6-或7-咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪基;7-苯并[b]噻吩基;2-、4-、5-、6-或7-苯并噁唑基;2-、4-、5-、6-或7-苯并咪唑基;2-、4-、4-、5-、6-或7-苯并噻唑基;2-、4-、5-、6-、7-或8-苯并噁嗪基。通常稠合的杂芳基基团还包括但不限于2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-喹啉基;1-、3-、4-、5-、6-、7-或8-异喹啉基;2-、3-、4-、5-、6-或7-吡啶基;2-、3-、4-、5-、6-或7-苯并[b]噻吩基;2-、4-、5-、6-或7-苯并噁唑基;2-、4-、5-、6-或7-苯并咪唑基;2-、4-、5-、6-或7-苯并噻唑基;环庚二烯并[d]咪唑基;7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-d]嘧啶基;1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶基;噻吩并[3,2-d]嘧啶基;6,7-二氢-5H-环戊二烯并嘧啶基;5,6-二氢-噻唑并[2,3-c][1,2,4]三唑基;[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基;7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪基;和异噁唑并[5,4-b]吡啶基。

[0034] 除非另外指明,包含超过一个杂原子的杂芳基基团可以包含不同的杂原子。杂芳基基团可以任选地被一个或多个本文所定义的取代基取代。

[0035] 如本文所用的术语“杂环基”是指含有1-4个杂原子的4-10元单环或二环的饱和或不饱和环,包括桥联的杂环或螺环。杂环基环不是芳香性的。包含超过一个杂原子的杂环基可以包含不同的杂原子。杂环基基团可以任选地被一个或多个本文所定义的取代基取代。杂环基的实例包括四氢呋喃、二氢呋喃、1,4-二噁烷、吗啉、1,4-二噻烷、哌嗪、哌啶、1,3-二氧杂环戊烷、咪唑烷、咪唑啉、吡咯啉、吡咯烷、四氢吡喃、二氢吡喃、氮杂环丁烷、氧杂硫杂环戊烷、二硫杂环戊烷、1,3-二噁烷、1,3-二噻烷、氧杂硫杂环己烷、硫吗啉等。杂环基与分子的其他部分可以直接连接,也可以通过C₁₋₆亚烷基或C₁₋₆杂亚烷基链进行连接。

[0036] 当任何基团或部分(例如烷基、芳基、杂芳基或杂环基)被本文定义为“任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代”时,应当理解,所述基团或部分是被一个、一个或两个、或者一至三个取代基取代,其中各个取代基独立地选自所述取代基的组。

[0037] 在本文中,所述的任选被取代的杂芳基或杂环基的实例包括但不限于4,5,6,7-四氢吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基、1H-吡啶-3-基、1-甲基-1H-吡啶-3-基和吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基、(3R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、(3S)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、3-(二甲氨基)氮杂环丁烷-1-基、5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基、(3aR,6aR)-5-甲基六氢-吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲氨基)-2-氧代乙基]哌嗪-1-基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]氨基、甲基[2-(吗啉-4-基)乙基]氨基、1-氨基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、或4-[(2S)-2-氨基丙酰基]哌嗪-1-基。

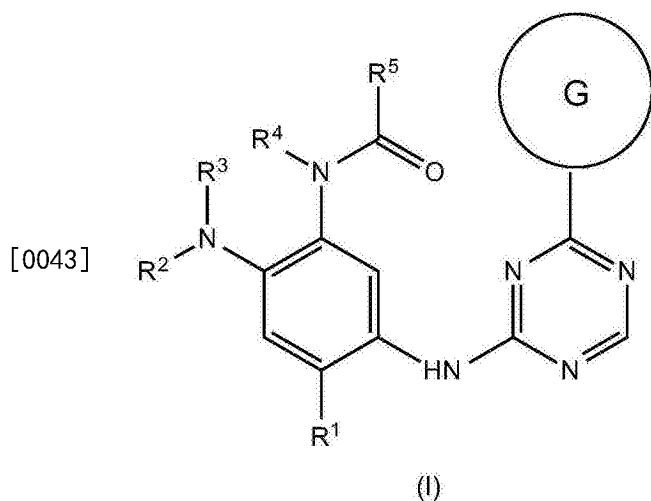
[0038] 术语“酰基”是指基团-CO-R,其中R为如上所述的烷基、芳基、杂芳基或杂环基。

[0039] 术语“氧代”是指基团(=O)。

[0040] 在本说明书的上下文中,除非有相反的指示,术语“治疗”也包含“预防”。本文中使用的术语“治疗”意在具有其如下的普通含义:处理疾病以完全地或部分地缓解其症状中的一种、部分或全部,或者纠正或补偿潜在的病理。本文中使用的术语“预防”意在具有其正常日常含义,并且包括防止疾病发展的初级预防和防止已发生疾病的二级预防,暂时或持续地防止患者疾病的加剧或恶化或者与疾病相关的新症状的发生。

[0041] 本发明的化合物

[0042] 本发明提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐:



[0044] 其中

[0045] G选自芳基、杂芳基或杂环基,优选C₆₋₁₀芳基、C₅₋₁₀杂芳基或C₄₋₁₀杂环基,所述芳基、杂芳基或杂环基任选地被一个或多个独立地选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、氧代、卤素或C₁₋₆卤代烷基的取代基所取代;

[0046] R¹选自氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤素和C₁₋₆卤代烷基;

[0047] R²选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基、C₆₋₁₀芳基、C₅₋₁₀杂芳基、C₄₋₁₀杂环基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆亚烷基、C₅₋₁₀杂芳基-C₁₋₆亚烷基、或C₄₋₁₀杂环基-C₁₋₆亚烷基,其中所述烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被一个或多个独立地选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基、二-C₁₋₆烷基氨基、氧代、卤素、C₁₋₆卤代烷基、氨基酰基、C₁₋₆烷基氨基酰基或二-C₁₋₆烷基氨基酰基的取代基所取代;

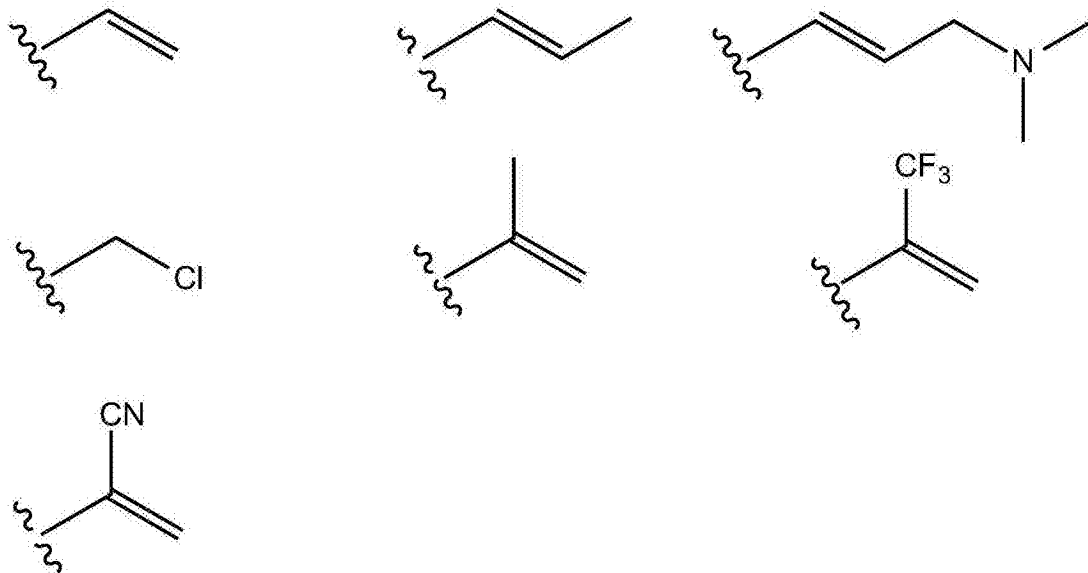
[0048] R³选自氢或C₁₋₆烷基;

[0049] 或者R²和R³与它们所连接的氮原子一起形成杂芳基或杂环基,优选C₅₋₁₀杂芳基或C₄₋₁₀杂环基,其中所述杂芳基或杂环基任选地被一个或多个独立地选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基、二-C₁₋₆烷基氨基、氧代、卤素、C₁₋₆卤代烷基、氨基酰基、C₁₋₆烷基氨基酰基或二-C₁₋₆烷基氨基酰基的取代基所取代;

[0050] R⁴选自氢或C₁₋₆烷基;

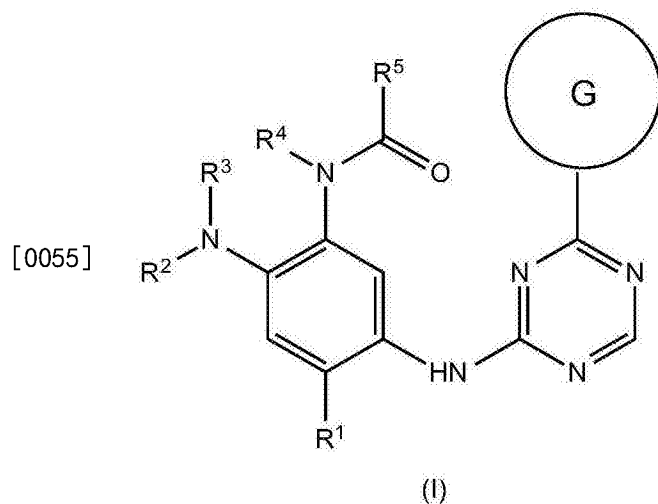
[0051] R⁵选自以下基团:

[0052]



[0053] 在一个优选的实施方案中, R^2 和 R^3 与它们所连接的氮原子一起形成选自下述的基团: (3R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、(3S)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、3-(二甲氨基)氮杂环丁烷-1-基、[2-(二甲氨基)乙基]-(甲基)氨基、[2-(甲氨基)乙基](甲基)氨基、5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基、(3aR,6aR)-5-甲基六氢-吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基、1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲氨基)-2-氧代乙基]哌嗪-1-基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]氨基、甲基[2-(吗啉-4-基)乙基]氨基、1-氨基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、或4-[(2S)-2-氨基丙酰基]哌嗪-1-基。

[0054] 在一个更优选的实施方案中, 本发明提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐:



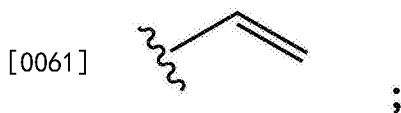
[0056] 其中

[0057] G选自4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基, 1H-吡唑-3-基, 1-甲基-1H-吡唑-3-基和吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基;

[0058] R^1 选自甲氧基、甲基、氯、氟和三氟甲基;

[0059] R^4 是氢;

[0060] R^5 是以下基团:



[0062] R^2 和 R^3 与它们所连接的氮原子一起形成选自下述的基团:(3R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、(3S)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基、3-(二甲氨基)氮杂环丁烷-1-基、[2-(二甲氨基)乙基]-(甲基)氨基、[2-(甲氨基)乙基](甲基)氨基、5-甲基-2,5-二氮杂螺环[3.4]辛-2-基、(3aR,6aR)-5-甲基六氢-吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-CN基、1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-[2-(二甲氨基)-2-氧代乙基]哌嗪-1-基、甲基[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]氨基、甲基[2-(吗啉-4-基)乙基]氨基、1-氨基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基、或4-[(2S)-2-氨基丙酰基]哌嗪-1-基。

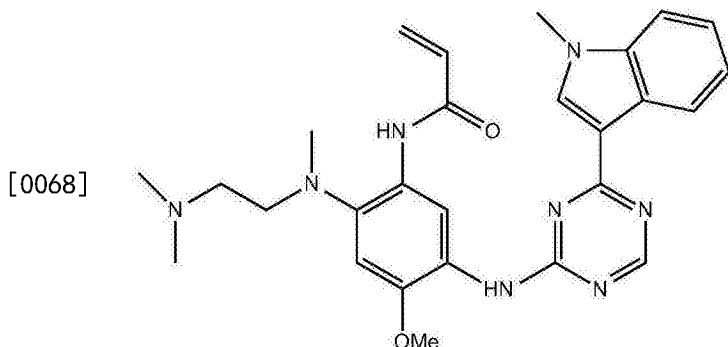
[0063] 在进一步优选的实施方案中,G是1H-吡啶-3-基、1-甲基-1H-吡啶-3-基或吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基。

[0064] 在另一个优选的实施方案中, R^1 是甲氧基。

[0065] 在另一个优选的实施方案中,G是1-甲基-1H-吡啶-3-基。

[0066] 在另一个优选的实施方案中, R^2 和 R^3 与它们所连接的氮原子一起形成[2-(二甲氨基)乙基](甲基)氨基。

[0067] 在特别优选的实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐是N-(2-{2-(二甲氨基)乙基-(甲基)氨基}-4-甲氧基-5-[[4-(1-甲基吡啶-3-基)-1,3,5-三嗪-2-基]氨基]苯基)丙-2-烯酰胺或其药学上可接受的盐



[0069] 在另一个优选的实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐是N-(4-甲氧基-5-[[4-(1-甲基吡啶-3-基)-1,3,5-三嗪-2-基]氨基]-2-[甲基-(2-甲氨基乙基)氨基]苯基)丙-2-烯酰胺或其药学上可接受的盐。

[0070] 本领域技术人员应当理解,可以制备式(I)化合物的盐,包括药学上可接受的盐。这些盐类可以在所述化合物最终分离和纯化过程中原位制备,或者通过独立地分别将其游离酸或游离碱形式的纯化的化合物与适合的碱或酸反应制备。

[0071] 可以与无机酸和有机酸形成药学上可接受的酸加成盐,例如,乙酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、溴化物/氢溴酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、樟脑磺酸盐、氯化物/盐酸盐、柠檬酸盐、乙二磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、马尿酸盐、氢碘化物/碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘甲酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、硬脂酸盐、油酸盐、草酸盐、软脂酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、磺基水杨酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐和三氟乙

酸盐。

[0072] 可以生成盐的无机酸包括,例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。

[0073] 可以生成盐的有机酸包括,例如,乙酸、丙酸、羟乙酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、磺基水杨酸等。药学上可接受的碱加成盐可以与无机或有机碱形成。

[0074] 可以生成盐的无机碱包括,例如铵盐和元素周期表的I至XII族的金属。在某些实施方案中,所述盐是衍生自钠、钾、铵、钙、镁、铁、银、锌和铜;特别适合的盐包括铵盐、钾盐、钠盐、钙盐和镁盐。

[0075] 可以生成盐的有机碱包括,例如,伯胺、仲胺和叔胺,取代的胺包括天然产生的取代胺类,环胺、碱离子交换树脂等。某些有机胺类包括异丙胺、二乙醇胺、二乙胺、赖氨酸、葡甲胺、哌嗪及氨基丁三醇。

[0076] 本发明的药学上可接受的盐能够通过常规的化学方法由碱性或酸性部分合成而来。通常,这些盐能够通过将这些化合物的游离酸形式与化学量的合适的碱(Na、Ca、Mg或K的氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐等)反应、或者通过这些化合物的游离碱形式与化学量的合适的酸反应而进行制备。这些反应通常在水中或在有机溶剂中、或在两者的混合物中进行。通常,在适宜时,需要使用非水介质,例如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。其它合适的盐的列表可在“Remington's Pharmaceutical Sciences”,第20版,Mack Publishing Company,Easton,Pa.,(1985);以及Stahl和Wermuth的“Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties,Selection,and Use”(Wiley-VCH,Weinheim,德国,2002)中找到。

[0077] 还可以制备式(I)化合物的溶剂化物,包括药学上可接受的溶剂化物。“溶剂化物”是指由溶质和溶剂形成的可变化学量的复合物。为了本发明目的的此类溶剂不影响所述溶质的生物活性。适合溶剂的实例包括但不限于水、MeOH、EtOH和AcOH。其中水是溶剂分子的溶剂化物通常是指水合物。水合物包括包含化学计量的量的水的组分,以及包含可变量的水的组分。

[0078] 如本文所用,术语“药学上可接受的”的含义是适用于药物用途的化合物。适用于药物的本发明化合物的盐和溶剂化物(例如水合物和盐的水合物)是其中平衡离子或结合溶剂是药学上可接受的那些。但是,具有非药学上可接受的平衡离子或结合溶剂的盐和溶剂化物也包含在本发明范围内,例如,用作制备其它本发明化合物和其药学上可接受的盐和溶剂化物的中间体。

[0079] 式(I)化合物(包括其盐和溶剂化物)可以以结晶形式、非结晶形式或其混合物存在。所述化合物或其盐或溶剂化物还可以表现出多晶现象,即以不同结晶形式出现的能力。这些不同的结晶形式通常已知为“多晶型”。多晶型具有相同的化学组成,但是结晶固体状态的堆积、几何排列和其它描述特性不同。因此,多晶型可以具有不同的物理性质,例如形状、密度、硬度、变形性、稳定性和溶解度性质。多晶型通常表现出不同的熔点、IR光谱和X-射线粉末衍射图谱,其全部都可以用于鉴别。本领域技术人员能够了解,例如,通过改变或调整在式(I)化合物的结晶/重结晶中所使用的条件而可能产生不同的多晶型。

[0080] 本发明还包含式(I)化合物的不同异构体。“异构体”是指具有相同构成和分子量,但是物理和/或化学性质不同的化合物。结构的区别可以是在结构中(几何异构体)或者在旋转平面偏振光的能力上(立体异构体)。关于立体异构体,式(I)化合物可以具有一个或多

个不对称碳原子,并可以以外消旋体、外消旋混合物以及以单个对映异构体或非对映异构体出现。全部此类异构体形式都包含在本发明范围内,包括其混合物。如果所述化合物含有双键,取代基可以是E或Z构型。如果所述化合物包含二取代的环烷基,该环烷基的取代基可以具有顺式-或反式-构型。也期望包含全部的互变异构体形式。

[0081] 式(I)化合物的任意不对称原子(例如碳等)都能够以外消旋或对映异构体富集存在,例如(R)-、(S)-或(R,S)-构型。在某些实施方案中,每一个不对称原子在(R)-或(S)-构型中有至少50%对映异构体过量、至少60%对映异构体过量、至少70%对映异构体过量、至少80%对映异构体过量、至少90%对映异构体过量、至少95%对映异构体过量、或至少99%对映异构体过量。如有可能,在具有不饱和双键的原子上的取代基以顺式-(Z)-或反式-(E)-形式存在。

[0082] 因此,如本文所用,式(I)化合物能够是可能的异构体、旋转异构体、阻转异构体、互变异构体或其混合物之一的形式,例如作为基本上纯的几何异构体(顺式或反式)、非对映异构体、旋光异构体(对映异构体)、外消旋体或其混合物。

[0083] 任何所得的异构体的混合物都能够基于组分的物理化学差异被分离成纯的或基本上纯的几何或旋光异构体、非对映异构体、外消旋体,例如通过色谱法和/或分步结晶。

[0084] 任何所得的终产物或中间体的外消旋体能够通过已知的方法(例如通过其非对映体盐的分离)被拆分成旋光对映异构体,其用有光学活性的酸或碱获得,并且释放出有光学活性的酸性或碱性化合物。特别地,碱性部分因此可以用于将本发明的化合物拆分成其旋光对映异构体,例如通过与有光学活性的酸(例如酒石酸、二苯甲酰酒石酸、二乙酰酒石酸、二-O,0'-对甲苯酰酒石酸、扁桃酸、苹果酸或樟脑-10-磺酸)形成的盐的分步结晶。外消旋产物也能够通过手性色谱法进行拆分,例如使用手性吸附剂的高压液相色谱法(HPLC)。

[0085] 本发明包括式(I)化合物的未标记的形式以及同位素标记的形式。同位素标记的化合物具有由本文所给出的化学式描述的结构,除了一个或多个原子被具有所选择的原子量或质量数的原子替换。能够被掺入本发明化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,分别例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{125}I 。本发明包括如本文所定义的各种同位素标记的化合物,例如其中出现放射性同位素(例如 ^3H 和 ^{14}C)的那些或其中出现非放射性同位素(例如 ^2H 和 ^{13}C)的那些。这些同位素标记的化合物可用于代谢研究(例如使用 ^{14}C)、反应动力学研究(例如用 ^2H 或 ^3H)、检测或成像技术,例如正电子发射断层扫描术(PET)或单光子发射计算机断层摄影术(SPECT),包括药物底物组织分布分析,或者用于患者的放射治疗。特别地,对于PET或SPECT研究可能特别需要 ^{18}F 或标记的化合物。同位素标记的式(I)化合物通常能够通过本领域的技术人员已知的常规技术或者通过与所附实施例和制备例中所述方法类似的方法、使用合适的同位素标记的试剂代替以前所用的未标记的试剂进行制备。

[0086] 此外,用较重的同位素、特别是氘(即 ^2H 或D)的取代可能带来由更强的代谢稳定性导致的某些治疗优势,例如增加的体内半衰期或减少的剂量需求或治疗指数的改善。可以理解,在本文中氘被视为式(I)的化合物的取代基。该较重同位素、特别是氘的浓度可能由同位素富集因子决定。如本文所用的术语“同位素富集因子”是指特定同位素的同位素丰度和天然丰度之间的比例。如果本发明化合物中的取代基被标为氘,那么对于每一个标出的氘原子,该化合物具有至少3500(在每一个标出的氘原子处52.5%氘掺入)、至少4000(60%

氙掺入)、至少4500(67.5%氙掺入)、至少5000(75%氙掺入)、至少5500(82.5%氙掺入)、至少6000(90%氙掺入)、至少6333.3(95%氙掺入)、至少6466.7(97%氙掺入)、至少6600(99%氙掺入)、或至少6633.3(99.5%氙掺入)的同位素富集因子。

[0087] 药物组合物

[0088] 本发明提供了药物组合物,其包含如上所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的稀释剂或载体。

[0089] 药物组合物能够针对特定的给药途径进行配制,例如口服给药、肠胃外给药和直肠给药等。此外,本发明的药物组合物能够以固体形式(非限制性地包括胶囊、片剂、丸剂、颗粒剂、粉末剂或栓剂)或以液体形式(非限制性地包括溶液剂、混悬剂或乳剂)制成。药物组合物能够经历常规的制药操作(例如灭菌)和/或能够含有常规的惰性稀释剂、润滑剂或缓冲剂以及辅料,例如防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂和缓冲剂等。

[0090] 通常,药物组合物是片剂或明胶胶囊,其包含活性成分以及

[0091] 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;

[0092] b)润滑剂,例如二氧化硅、滑石粉、硬脂酸、其镁或钙盐和/或聚乙二醇;对于片剂也包含

[0093] c)粘合剂,例如硅酸镁铝、淀粉糊、明胶、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,还有

[0094] 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

[0095] e)吸收剂、着色剂、调味剂和增甜剂。

[0096] 根据本领域中已知的方法,片剂可以是薄膜包衣或肠溶包衣的。

[0097] 用于口服给药的合适的组合物包括有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其为片剂、锭剂、水或油混悬液、可分散的粉末或颗粒、乳剂、硬或软胶囊、或糖浆或酞剂的形式。根据本领域中已知的用于制备药物组合物的任意方法制备用于口服使用的组合物,并且为了提供精制和适口的制剂该组合物能够含有1种或多种选自增甜剂、调味剂、着色剂和防腐剂的试剂。片剂可以含有与适合于制备片剂的无毒的药学上可接受的赋形剂混合在一起的活性成分。这些赋形剂是例如惰性的稀释剂(例如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠);成粒剂和崩解剂(例如玉米淀粉、或海藻酸);粘合剂(例如淀粉、明胶或阿拉伯胶);和润滑剂(例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉)。片剂是未经包衣的或者通过已知的技术进行包衣从而延缓在胃肠道的崩解和吸收,从而在较长的时期内提供持久的作用。例如,能够使用延时材料,例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。用于口服的制剂能够以硬明胶胶囊呈递,其中活性成分与惰性的固体稀释剂(例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土)混合,或者以软明胶胶囊呈递,其中活性成分与水或油介质(例如花生油、液体石蜡或橄榄油)混合。

[0098] 某些可注射的组合物是等渗水溶液或混悬液,栓剂有利地由脂肪乳或混悬液制得。所述的组合物可以进行灭菌和/或含有辅料,例如防腐、稳定、润湿或乳化剂、溶解促进剂、用于调节渗透压的盐和/或缓冲剂。此外,其也可以含有其他的治疗上有价值的物质。所述的组合物分别根据常规的混合、制粒或包衣法进行制备,并且含有大约0.1-75%或含有大约1-50%的活性成分。

[0099] 由于水可能促进某些化合物的降解,本发明还提供无水的药物组合物和剂型,其包含作为活性成分的本发明化合物。

[0100] 使用无水或低水含量的成分和低水含量或低湿度的条件能够制备本发明的无水的药物组合物和剂型。可以制备和贮存无水的药物组合物以便保持其无水的性质。因此,使用已知防止与水接触的材料包装无水的组合物以便其能够包含于合适的配方药盒中。合适的包装的实例非限制性地包括气密的箔、塑料、单位剂量容器(例如管形瓶)、泡罩包装和条带包装。

[0101] 本发明进一步提供药物组合物和剂型,其包含1种或多种降低作为活性成分的本发明化合物的分解速率的试剂。该试剂(其在本文中称作“稳定剂”)非限制性地包括抗氧化剂(例如抗坏血酸)、pH缓冲剂或盐缓冲剂等。

[0102] 对于大约50-70kg的个体,本发明的药物组合物或组合产品能够是大约1-1000mg活性成分的单位剂量,或者大约1-500mg或大约1-250mg或大约1-150mg或大约0.5-100mg、或大约1-50mg活性成分。化合物、药物组合物或其组合产品的治疗有效剂量取决于个体的物种、体重、年龄和个体情况、其正在接受治疗的病症或疾病或其严重程度。普通技术的内科医生、临床医师或兽医能够容易地确定为了预防、治疗或抑制病症或疾病的发展所需的每一种活性成分的有效量。

[0103] 治疗用途

[0104] 另一方面,本发明提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用作药物。在另一方面,本发明还提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

[0105] 另一方面,本发明还提供了在需要这种治疗的温血动物例如人中产生抗癌作用的方法,其包括:向所述动物给药有效量得如权利要求1至8中任一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0106] 另一方面,本发明还提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和另外的抗肿瘤物质的用途,用于癌症的同时、独立或序贯治疗。

[0107] 在上文提及的任一方面或实施方案中,所述癌症可以选自卵巢癌、宫颈癌、结肠直肠癌、乳腺癌、胰腺癌、胶质瘤、胶质母细胞瘤,黑色素瘤、前列腺癌、白血病、淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、胃癌、肺癌、肝细胞癌、胃癌、胃肠道间质瘤(GIST)、甲状腺癌、胆管癌、子宫内膜癌、肾癌、间变性大细胞淋巴瘤、急性髓细胞白血病(AML)、多发性骨髓瘤、黑色素瘤、间皮瘤。

[0108] 在一个优选实施方案中,所述癌症为非小细胞肺癌。

[0109] 上述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可作为单独治疗应用,或者除了本发明化合物以外还涉及到常规的手术或放射疗法或化学疗法或免疫疗法。这种化学疗法与本发明化合物可以并列地、同时地、序贯地、或分别地给药,并且可包含以下类型的抗肿瘤剂的一种或多种:

[0110] (i)医学肿瘤学中所使用的抗增殖/抗肿瘤药物及其组合,例如烷化剂(例如顺铂、奥沙利铂、卡铂、环磷酰胺、氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安、替莫唑胺、亚硝基脲类); 代谢药(例如吉西他滨和抗叶酸剂,例如氟嘧啶(如5-氟尿嘧啶和替加氟)、雷替曲塞、甲氨喋呤、阿糖胞苷、羟基脲); 抗肿瘤抗生素(例如蒽环类,如阿霉素、博来霉素、多柔比星、道诺霉素、表柔比星、伊达比星、丝裂霉素C、放线菌素、光神霉素); 抗有丝分裂药剂(例如长春花生生物碱,如长春新碱、长春碱、长春地辛、长春瑞滨; 以及紫杉烷类,如紫杉醇、泰索帝); 拓扑

异构酶抑制剂(例如表鬼臼毒素(如依托泊苷、替尼泊苷),安吡啶、托泊替康、喜树碱);

[0111] (ii)细胞生长抑制剂,例如抗雌激素药(例如他莫昔芬、氟维司群、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬、抗雄激素药(例如比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特、醋酸环丙孕酮)、LHRH拮抗剂或LHRH激动剂(例如戈舍瑞林、亮丙瑞林、和布舍瑞林)、孕激素类(例如醋酸甲地孕酮)、芳香酶抑制剂(例如阿那曲唑、来曲唑、伊西美坦)、5 α -还原酶抑制剂(例如非那雄胺);

[0112] (iii)抗侵袭剂,例如c-Src激酶家族抑制剂,例如达沙替尼和波舒替尼(SKI-606),以及金属蛋白酶抑制剂(如马立马司他)、尿激酶纤溶酶原激活物受体功能的抑制剂或者类肝素酶的抗体;

[0113] (iv)生长因子功能的抑制剂:例如这种抑制剂包括生长因子抗体和生长因子受体抗体(例如抗erbB2抗体曲妥珠单抗、抗EGFR抗体帕尼单抗、抗erbB1抗体西妥昔单抗以及任何生长因子或生长因子受体抗体);这种抑制剂还包括:酪氨酸激酶抑制剂,例如表皮生长因子家族的抑制剂(例如EGFR家族酪氨酸激酶抑制剂,如N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉基丙氧基)-喹唑啉-4-胺(吉非替尼,ZD1839)、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺(厄洛替尼,OSI-774)、6-丙烯酰胺基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-吗啉基丙氧基)-喹唑啉-4-胺(CI 1033)、erbB2酪氨酸激酶抑制剂(例如拉帕替尼);肝细胞生长因子家族的抑制剂;胰岛素生长因子家族的抑制剂;血小板衍生的生长因子家族的抑制剂,例如伊马替尼和/或尼洛替尼(AMN107);丝氨酸/苏氨酸激酶的抑制剂(例如Ras/Raf信号传导抑制剂,例如法呢基转移酶抑制剂,例如索拉非尼(BAY43-9006)、替匹法尼(R115777)、氯那法尼(SCH66336)、通过mEK和/或AKT激酶的细胞信号传导抑制剂、c-kit抑制剂、abl激酶抑制剂、PI3激酶抑制剂、Plt3激酶抑制剂、CSF-1R激酶抑制剂、IGF受体(胰岛素样生长因子)激酶抑制剂;极光激酶(aurora kinase)抑制剂(例如AZD1152、PH739358、VX-680、MLN8054、R763、MP235、MP529、VX-528、AX39459),细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂,例如CDK2和/或CDK4抑制剂;

[0114] (v)抗血管生成剂,例如抑制血管内皮生长因子作用的药剂,例如抗人血管内皮细胞生长因子抗体贝伐珠单抗以及例如VEGF受体酪氨酸激酶抑制剂,例如凡德他尼(ZD6474)、伐他拉尼(PTK787)、舒尼替尼(SU11248)、阿西替尼(AG-013736)、帕唑帕尼(GW786034)、4-(4-氟-2-甲基咪唑-5-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)喹唑啉(AZD2171;WO 00/47212中的实施例240),例如WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856和WO 98/13354中公开的那些;

[0115] (vi)血管损伤剂,例如康普瑞汀A4以及WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434和WO 02/08213中公开的化合物;

[0116] (vii)内皮素受体拮抗剂,例如齐泊腾坦(ZD4054)或者阿曲生坦;

[0117] (viii)基因治疗方法,包括例如替换异常基因(例如异常p53或者异常BRCA1或BRCA2)的方法;GDEPT(基因定向的酶前药治疗)法,例如使用胞嘧啶脱氨酶、胸苷激酶或者细菌硝基还原酶的那些;提高患者对化学治疗或放射治疗的耐受性的方法,例如多重耐药基因治疗;和

[0118] (ix)免疫治疗方法,包括例如提高患者肿瘤细胞的免疫原性的体外和体内方法,例如用细胞因子(例如白细胞介素2、白细胞介素4或者粒细胞巨噬细胞集落刺激因子)进行转染;降低T细胞无效能的方法;使用转染的免疫细胞(例如细胞因子转染的树突状细胞)的

方法;使用细胞因子转染的肿瘤细胞系的方法;使用抗独特型抗体的方法;降低免疫抑制性细胞(例如调节性T细胞、髓源性抑制细胞、或表达IDO(吡啶胺2,3-脱氢酶)的树突状细胞)的功能的方法;以及使用衍生自肿瘤相关抗原(例如NY-ESO-1,mAGE-3、WT1或Her2/neu)的蛋白质类或肽类组成的癌症疫苗的方法。

[0119] 本文中,如果术语“联合治疗”是用来描述组合治疗,则应理解这可以表示同时给药、独立给药或序贯给药。关于“联合给药”应类似地理解。在本发明的一个方面,“联合治疗”是指同时给药。在本发明的另一方面,“联合治疗”是指独立给药。在本发明的另一方面,“联合治疗”是指序贯给药。当序贯给药或独立给药时,给药第二组分的延迟不应例如失去使用组合产生的效果的利益。

[0120] 通用合成方法

[0121] 本发明化合物可以通过许多种方法制备,包括标准的化学方法。在下文列出了说明性的一般合成方法,并且在实施例中提供了所制备的本发明的具体化合物。

[0122] 可以通过有机合成领域中已知的方法制备式(I)化合物。在参考下文所述的实施例的方法时,应当理解,可以对部分取代基进行本领域中熟知的基团替换,从而在不偏离本发明的主旨的情况下得到类似的衍生物。如果必要,按照一般原理或化学方法对敏感性或反应性基团使用保护基团。保护基团是按照有机合成的标准方法进行操作(T.W.Greene和P.G.M.Wuts,“Protective Groups in Organic Synthesis”,第三版,Wiley,New York 1999)。这些基团在化合物合成的方便阶段使用本领域技术人员很清楚的方法除去。选择方法以及反应条件和其处理次序,应当与式(I)化合物的制备相符。

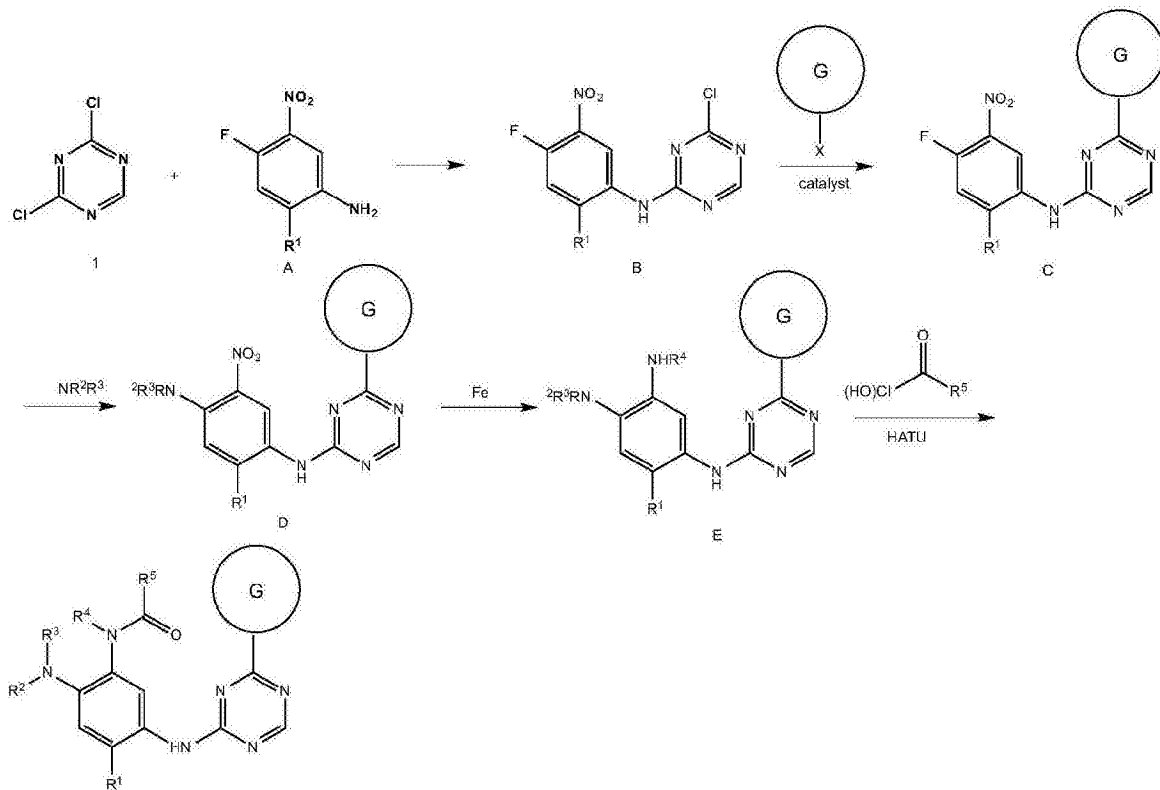
[0123] 本领域技术人员将能够识别在式(I)化合物中是否存在立体中心。因此,本发明包括可能的立体异构体,并且既包括外消旋化合物又包括单个对映异构体。当所需化合物是单个对映异构体时,其可以通过立体特异性合成或通过终产物或任何方便的中间体拆分获得。终产物、中间体或起始原料的拆分可以通过本领域已知的任何适合的方法实现。参见,例如E.L.Eliel,S.H.Wilen和L.N.Mander的“Stereochemistry of Organic Compounds”(Wiley-interscience,1994)。

[0124] 本文所述的化合物可以从市售的起始原料制备或者使用已知的有机、无机和/或酶促的方法合成。例如,本发明的化合物可以按照与PCT申请PCT/GB2012/051783所述的合成方法类似的方法,采用适宜的化合物原料进行制备。

[0125] 例如,本发明的化合物可以按照以下流程1的方法进行合成:

[0126] 流程1

[0127]



[0128] 在流程1中,由起始原料2,4-二氯-1,3,5-三嗪与取代的苯胺类化合物反应得到中间体B,通过金属催化的偶联反应或相关的反应与适宜的杂环化合物偶联得到中间体C,再经过氨基取代反应制得中间体D,通过还原硝基得到中间体E,再与适宜的酰氯或羧酸化合物反应得到最终的式(I)化合物。其中,R¹、R²、R³、R⁴、R⁵和G如上文所定义。

具体实施方式

[0129] 通过以下实施例对本发明的方法进行进一步的说明。应当理解,提供以下实施例的目的仅仅是为了能够更好的理解本发明,而不是以任何方式限定本发明的范围。

[0130] 在本申请中使用的缩写具有如下含义。

[0131] 缩写:

[0132] Boc 叔丁氧基羰基

[0133] DCM 二氯甲烷

[0134] DEAD 偶氮二甲酸二乙酯

[0135] DIPEA 二异丙基乙胺

[0136] EtOAc 乙酸乙酯

[0137] HATU 0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐

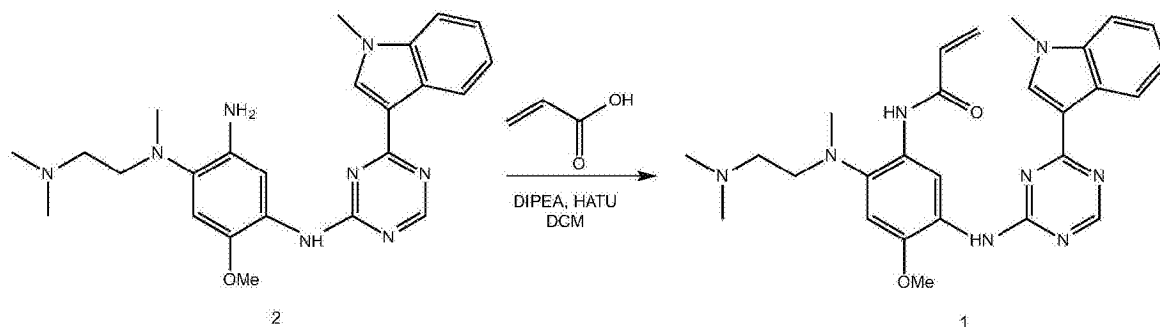
[0138] TBAF 四丁基氟化铵

[0139] THF 四氢呋喃

[0140] 实施例1:

[0141] N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基氨基)-4-甲氧基-5-((4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)苯基)丙-2-烯酰胺

[0142]



[0143] 将丙烯酸(1.62g, 22.3mmol, 1.06当量)溶于二氯甲烷(100mL),然后用冰水降至0度,依次加入DIPEA(4.14g, 31.95mmol, 1.5当量)和HATU(12.2g, 31.95mmol, 1.5当量)搅拌10分钟,分批加入化合物2(9.5g, 21.3mmol, 1当量)完毕后,在此温度下搅拌4小时,反应完全。将反应液倒入到二氯甲烷(200ml)和水(200ml),分层,有机层水洗两次,用硫酸钠干燥,浓缩加入硅胶拌样,过柱纯化(MeOH/DCM:1%-5%梯度)得到黄色固体。固体用50ml的二氯甲烷溶解,加入20ml的饱和碳酸氢钠,搅拌二十分钟,分层。有机相水洗,干燥浓缩至干,得到淡黄色的标题化合物1(3g)。MS(ESI)m/z=501.3[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃)δ10.15(s, 1H), 9.92(s, 1H), 9.38(s, 1H), 8.74(s, 1H), 8.65(dd, J=6.1, 2.9Hz, 1H), 7.80(s, 1H), 7.41(dd, J=6.3, 2.8Hz, 1H), 7.37-7.22(m, 2H), 6.83(s, 1H), 6.57-6.46(m, 1H), 6.41(dd, J=16.8, 9.8Hz, 1H), 5.77(dd, J=9.8, 1.9Hz, 1H), 4.02(s, 3H), 3.93(s, 3H), 2.37(s, 2H), 2.36(d, J=8.7Hz, 6H)。

[0144] 生物学实施例

[0145] 测验1:L858R(激活单突变体)细胞磷酸化测验

[0146] 人肺细胞系NCI-H3255(L858R单突变EGFR)是从美国典型培养物保藏中心获得。将NCI-H3255细胞培养在含有10%胎牛血清和2mM谷氨酰胺的BEGM培养基中(LONZA)。使细胞在有5%CO₂的加湿培养箱中于37°C生长。

[0147] 依照R&D Systems公司的DuoSet IC Human Phospho-EGFR ELISA(R&D Systems目录号#DYC1095)中所描述的方案,来进行细胞裂解液中内源性细胞磷酸化p-EGFR的检测。将90μl细胞(8000细胞/孔)培养在Corning黑色透明底96孔板里的生长培养基中,并于37°C下在5%CO₂加湿培养箱中培养过夜。使用移液器将100%DMSO中连续稀释的化合物加至细胞,轻柔混合培养基之后,并将细胞再培养2小时。将100μl 1X裂解缓冲液添加到各孔中。将Greiner高结合力96孔板用捕获抗体覆盖,然后用3%BSA进行封闭。去除封闭液之后,将100μl裂解液转移到Greiner高结合力96孔板中,孵育2小时。轻柔混合并用PBS清洗培养板之后,添加100μl检测抗体,并孵育2小时。轻柔混合并用PBS清洗培养板之后,添加100μl TMB底物(Cell Signaling Technology目录号7004),孵育1小时。将100μl终止溶液添加到培养板中,并检测各孔对450nm波长的吸光度。最后将数据输入合适的软件包(例如Prism)以进行曲线拟合分析。基于此数据并通过计算获得50%抑制效果所需的化合物浓度来确定IC₅₀值。

[0148] 测验2:Exon19缺失EGFR(激活单突变体)细胞磷酸化测验

[0149] 人肺细胞系PC-9(Exon19缺失EGFR)是从美国典型培养物保藏中心获得。将PC-9细胞培养在含有10%胎牛血清和2mM谷氨酰胺的RPMI 1640培养基中。使细胞在有5%CO₂的加湿培养箱中于37°C生长。

[0150] 依照R&D Systems公司的DuoSet IC Human Phospho-EGFR ELISA(R&D Systems目录号#DYC1095)中所描述的方案,来进行细胞裂解液中内源性细胞磷酸化p-EGFR的检测。将90 μ l细胞(8000细胞/孔)培养在Corning黑色透明底96孔板里的生长培养基中,并于37 $^{\circ}$ C下在5%CO₂加湿培养箱中培养过夜。使用移液器将100%DMSO中连续稀释的化合物加至细胞,轻柔混合培养基之后,并将细胞再培养2小时。将100 μ l 1X裂解缓冲液添加到各孔中。将Greiner高结合力96孔板用捕获抗体覆盖,然后用3%BSA进行封闭。去除封闭液之后,将100 μ l裂解液转移到Greiner高结合力96孔板中,孵育2小时。轻柔混合并用PBS清洗培养板之后,添加100 μ l检测抗体,并孵育2小时。轻柔混合并用PBS清洗培养板之后,添加100 μ l TMB底物(Cell Signaling Technology目录号7004),孵育1小时。将100 μ l终止溶液添加到培养板中,并检测各孔对450nm波长的吸光度。最后将数据输入合适的软件包(例如Prism)以进行曲线拟合分析。基于此数据并通过计算获得50%抑制效果所需的化合物浓度来确定IC₅₀值。

[0151] 测验3:L858R/T790M EGFR(双突变体)细胞磷酸化测验

[0152] 人肺细胞系NCI-H1975(L858R/T790M双突变EGFR)是从美国典型培养物保藏中心获得。将NCI-H1975细胞培养在含有10%胎牛血清和2mM谷氨酰胺的RPMI1640培养基中。使细胞在有5%CO₂的加湿培养箱中于37 $^{\circ}$ C生长。

[0153] 依照R&D Systems公司的DuoSet IC Human Phospho-EGFR ELISA(R&D Systems目录号#DYC1095)中所描述的方案,来进行细胞裂解液中内源性细胞磷酸化p-EGFR的检测。将90 μ l细胞(8000细胞/孔)培养在Corning黑色透明底96孔板里的生长培养基中,并于37 $^{\circ}$ C下在5%CO₂加湿培养箱中培养过夜后,将细胞培养液换成含有1%胎牛血清和2mM谷氨酰胺的RPMI1640培养基继续培养。使用移液器将100%DMSO中连续稀释的化合物加至细胞,轻柔混合培养基之后,并将细胞再培养2小时。将100 μ l 1X裂解缓冲液添加到各孔中。将Greiner高结合力96孔板用捕获抗体覆盖,然后用3%BSA进行封闭。去除封闭液之后,将100 μ l裂解液转移到Greiner高结合力96孔板中,孵育2小时。轻柔混合并用PBS清洗培养板之后,添加100 μ l检测抗体,并孵育2小时。轻柔混合并用PBS清洗培养板之后,添加100 μ l TMB底物(Cell Signaling Technology目录号7004),孵育1小时。将100 μ l终止溶液添加到培养板中,并检测各孔对450nm波长的吸光度。最后将数据输入合适的软件包(例如Prism)以进行曲线拟合分析。基于此数据并通过计算获得50%抑制效果所需的化合物浓度来确定IC₅₀值。

[0154] 测验4:野生型EGFR细胞磷酸化测验

[0155] 人肺细胞系NCI-H838(野生型EGFR)是从美国典型培养物保藏中心获得。将NCI-H838细胞培养在含有10%胎牛血清和2mM谷氨酰胺的RPMI1640培养基中。使细胞在有5%CO₂的加湿培养箱中于37 $^{\circ}$ C生长。

[0156] 依照R&D Systems公司的DuoSet IC Human Phospho-EGFR ELISA(R&D Systems目录号#DYC1095)中所描述的方案,来进行细胞裂解液中内源性细胞磷酸化p-EGFR的检测。将90 μ l细胞(8000细胞/孔)培养在Corning黑色透明底96孔板里的生长培养基中,并于37 $^{\circ}$ C下在5%CO₂加湿培养箱中培养过夜。使用移液器将100%DMSO中连续稀释的化合物加至细胞,轻柔混合培养基之后,并将细胞再培养2小时。将100 μ l 1X裂解缓冲液添加到各孔中。将Greiner高结合力96孔板用捕获抗体覆盖,然后用3%BSA进行封闭。去除封闭液之后,将100 μ l裂解液转移到Greiner高结合力96孔板中,孵育2小时。轻柔混合并用PBS清洗培养板之

后,添加100 μ l检测抗体,并孵育2小时。轻柔混合并用PBS清洗培养板之后,添加100 μ l TMB底物(Cell Signaling Technology目录号7004),孵育1小时。将100 μ l终止溶液添加到培养板中,并检测各孔对450nm波长的吸光度。最后将数据输入合适的软件包(例如Prism)以进行曲线拟合分析。基于此数据并通过计算获得50%抑制效果所需的化合物浓度来确定IC₅₀值。

[0157] 下表显示了本发明的代表性化合物,即实施例1的化合物在上述的生物学实验中的IC₅₀值(μ M),其中用作对照的化合物Osimertinib(AZD9291)是按照以下文献所述的方法合成:Discovery of a Potent and Selective EGFR Inhibitor(AZD9291)of Both Sensitizing and T790M Resistance Mutations That Spares the Wild Type Form of the Receptor,J.Med.Chem.,2014,57(20),pp 8249-8267。

[0158]

实施例编号	测验 1	测验 2	测验 3	测验 4
1	0.002183	0.0008840	0.003701	>10
Osimertinib (AZD9291)	0.007095	0.0005086	0.003334	>10

[0159] 测验5:L858R EGFR(激活单突变体)细胞增殖测验

[0160] 人肺细胞系H3255(L858R单突变EGFR)是从美国典型培养物保藏中心获得。将H3255细胞培养在含有10%胎牛血清和2mM谷氨酰胺的BEGM培养基(LONZA)中。使细胞在有5%CO₂的加湿培养箱中于37°C生长。

[0161] 依照Promega公司的Cell Titer-Glo Luminescent cell Viability Assay (Promega目录号#G7570)中所描述的方案,来进行检测培养物中活细胞的数目。将90 μ l细胞(8000细胞/孔)培养在Corning黑色透明底96孔板里的生长培养基中,并于37°C下在5%CO₂加湿培养箱中培养过夜。使用移液器将100%DMSO中连续稀释的化合物加至细胞,并将细胞再培养72小时。将100 μ l混合好的Cell Titer-Glo试剂加入到96孔培养板中的细胞中裂解细胞,并轻柔混合。随后,在Envision微孔板检测仪上进行自发荧光的检测,得到各个化合物的数据。最后将数据输入合适的软件包(例如Prism)以进行曲线拟合分析。基于此数据并通过计算获得50%抑制效果所需的化合物浓度来确定IC₅₀值。

[0162] 测验6:Exon19缺失EGFR(激活单突变体)细胞增殖测验

[0163] 人肺细胞系PC9(Exon19缺失EGFR)是从美国典型培养物保藏中心获得。将PC9细胞培养在含有10%胎牛血清和2mM谷氨酰胺的RPMI1640培养基中。使细胞在有5%CO₂的加湿培养箱中于37°C生长。

[0164] 依照Promega公司的Cell Titer-Glo Luminescent cell Viability Assay (Promega目录号#G7570)中所描述的方案,来进行检测培养物中活细胞的数目。将90 μ l细胞(8000细胞/孔)培养在Corning黑色透明底96孔板里的生长培养基中,并于37°C下在5%CO₂加湿培养箱中培养过夜。使用移液器将100%DMSO中连续稀释的化合物加至细胞,并将细胞再培养72小时。将100 μ l混合好的Cell Titer-Glo试剂加入到96孔培养板中的细胞中裂解细胞,并轻柔混合。随后,在Envision微孔板检测仪上进行自发荧光的检测,得到各个化合

物的数据。最后将数据输入合适的软件包(例如Prism)以进行曲线拟合分析。基于此数据并通过计算获得50%抑制效果所需的化合物浓度来确定IC₅₀值。

[0165] 测验7:L858R/T790M EGFR(双突变体)细胞增殖测验

[0166] 人肺细胞系NCI-H1975(L858R/T790M双突变EGFR)是从美国典型培养物保藏中心获得。将NCI-H1975细胞培养在含有10%胎牛血清和2mM谷氨酰胺的RPMI1640培养基中。使细胞在有5%CO₂的加湿培养箱中于37°C生长。

[0167] 依照Promega公司的Cell Titer-Glo Luminescent cell Viability Assay (Promega目录号#G7570)中所描述的方案,来进行检测培养物中活细胞的数目。将90μl细胞(8000细胞/孔)培养在Corning黑色透明底96孔板里的生长培养基中,并于37°C下在5%CO₂加湿培养箱中培养过夜。使用移液器将100%DMSO中连续稀释的化合物加至细胞,并将细胞再培养72小时。将100μl混合好的Cell Titer-Glo试剂加入到96孔培养板中的细胞中裂解细胞,并轻柔混合。随后,在Envision微孔板检测仪上进行自发荧光的检测,得到各个化合物的数据。最后将数据输入合适的软件包(例如Prism)以进行曲线拟合分析。基于此数据并通过计算获得50%抑制效果所需的化合物浓度来确定IC₅₀值。

[0168] 测验8:野生型EGFR细胞增殖测验

[0169] 人肺细胞系NCI-H838(野生型EGFR)是从美国典型培养物保藏中心获得。将NCI-H838细胞培养在含有10%胎牛血清和2mM谷氨酰胺的RPMI1640培养基中。使细胞在有5%CO₂的加湿培养箱中于37°C生长。

[0170] 依照Promega公司的Cell Titer-Glo Luminescent cell Viability Assay (Promega目录号#G7570)中所描述的方案,来进行检测培养物中活细胞的数目。将90μl细胞(8000细胞/孔)培养在Corning黑色透明底96孔板里的生长培养基中,并于37°C下在5%CO₂加湿培养箱中培养过夜。使用移液器将100%DMSO中连续稀释的化合物加至细胞,并将细胞再培养72小时。将100μl混合好的Cell Titer-Glo试剂加入到96孔培养板中的细胞中裂解细胞,并轻柔混合。随后,在Envision微孔板检测仪上进行自发荧光的检测,得到各个化合物的数据。最后将数据输入合适的软件包(例如Prism)以进行曲线拟合分析。基于此数据并通过计算获得50%抑制效果所需的化合物浓度来确定IC₅₀值。

[0171] 下表显示了本发明的代表性化合物,即实施例1的化合物在上述的生物学实验中的IC₅₀值(μM),其中用作对照的化合物Osimertinib(AZD9291)是按照以下文献所述的方法合成:Discovery of a Potent and Selective EGFR Inhibitor(AZD9291)of Both Sensitizing and T790M Resistance Mutations That Spares the Wild Type Form of the Receptor, J. Med. Chem., 2014, 57(20), pp 8249-8267。

[0172]

实施例编号	测验 5	测验 6	测验 7	测验 8
1	0.001902	0.0007321	0.017205	3.896
Osimertinib (AZD9291)	0.009239	0.0016238	0.017520	2.064