



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103113355 A

(43) 申请公布日 2013.05.22

(21) 申请号 201310063042.5

(22) 申请日 2013.02.27

(71) 申请人 无锡爱内特生物科技有限公司

地址 214251 江苏省无锡市宜兴市官林生物
医药园

(72) 发明人 吴俊军

(74) 专利代理机构 江苏圣典律师事务所 32237

代理人 贺翔

(51) Int. Cl.

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

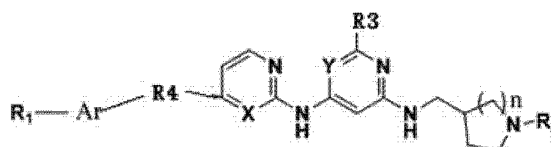
权利要求书2页 说明书8页 附图1页

(54) 发明名称

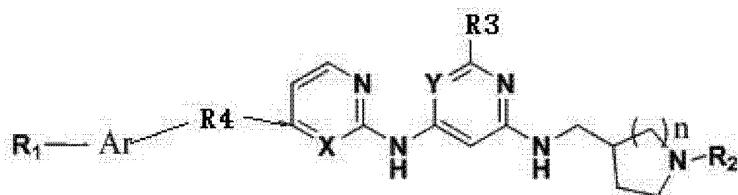
一种 Bcr/Ab1 酪氨酸激酶抑制剂及其制备方法和在治疗慢性粒细胞白血病中的应用

(57) 摘要

本发明公开了一种具有治疗慢性粒细胞白血病的 Bcr/Ab1 酪氨酸激酶抑制剂以及它的制备方法。本发明通过大量实验筛选,制备得到的具有治疗慢性粒细胞白血病的 Bcr/Ab1 酪氨酸激酶抑制剂,不仅能有效抑制 Bcr/Ab1 酪氨酸激酶,并且对变异后的 Bcr/Ab1 酪氨酸激酶仍然具有很好抑制作用,是一种有效治疗慢性粒细胞白血病的新型 Bcr/Ab1 酪氨酸激酶抑制剂。



1. Bcr/Ab1 酪氨酸激酶抑制剂,其特征在于,它们是具有以下通式所示的化合物:



其中 R1 代表氢、烃基、芳香基或卤代基;

R2 代表氢、烃基或芳香基;

R3 代表烃氨基、二烃氨基、烃基或芳香基;

CH_2 , CH_2CH_2 , $\text{HC}=\text{CH}$ 或 $\text{C}\equiv\text{C}$ R4 代表 ;

n=1、2 或 3;

Ar 为芳香基;

X 和 Y 代表 N 或 CH。

2. 根据权利要求 1 所述的 Bcr/Ab1 酪氨酸激酶抑制剂,其特征在于,所述 X 和 Y 均为 N。

3. 根据权利要求 2 所述的 Bcr/Ab1 酪氨酸激酶抑制剂,其特征在于,所述的 Ar 为萘基、苯基或吡啶基。

4. 根据权利要求 3 所述的 Bcr/Ab1 酪氨酸激酶抑制剂,其特征在于,所述的 R2 为 $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ 烷烃基或苯基。

5. 根据权利要求 3 或 4 所述的 Bcr/Ab1 酪氨酸激酶抑制剂,其特征在于,所述的 R3 为环丙基氨基、环丙基亚甲基氨基或苯基。

6. 一种制备权利要求 5 所述的 Bcr/Ab1 酪氨酸激酶抑制剂的方法,其特征在于包括以下步骤:

a、取 2,4-二氯嘧啶化合物 I 在碘化亚铜作用下,在四氢呋喃,三乙胺溶剂中与芳基乙炔偶联得到中间体 II,备用;

b、取步骤 a 得到的中间体 II 在饱和氨气乙醇溶液加热氨解到中间体 III;

c、先取 2,4,6-三氯嘧啶、二氯甲烷溶液以冰水冷却后,缓慢加入环丙胺、环丙甲胺或苯,反应在冰水浴中搅拌反应得到中间体 IV;然后取中间体 IV 和步骤 b 得到中间体 III 在 N,N-二甲基甲酰胺和碳酸氢钾作用下加热搅拌反应得到中间体 V;

d、取步骤 c 得到的中间体 V 加入(1-甲基-四氢吡咯基)甲胺、(1-乙基-四氢吡咯基)甲胺、(1-甲基-六氢吡啶基)甲胺或(1-乙基-六氢吡啶基)甲胺,加热搅拌胺解反应得到终产物化合物 VI。

7. 根据权利要求 6 所述的 Bcr/Ab1 酪氨酸激酶抑制剂的制备方法,其特征在于,步骤 a 所述的芳基乙炔为萘乙炔。

8. 权利要求 1 至 5 任一项所述的 Bcr/Ab1 酪氨酸激酶抑制剂在制备防治慢性粒细胞白血病药物中的应用。

9. 根据权利要求 8 所述的 Bcr/Ab1 酪氨酸激酶抑制剂在制备防治慢性粒细胞白血病药

物中的应用,其特征在于,将 Bcr/Ab1 酪氨酸激酶抑制剂和药学上可接受的载体制备成片剂、胶囊剂、颗粒剂、注射液或丸剂剂型的药物。

一种 Bcr/Ab1 酪氨酸激酶抑制剂及其制备方法和在治疗慢性粒细胞白血病中的应用

技术领域

[0001] 本发明涉及生物医药研究领域,具体涉及一种具有治疗慢性粒细胞白血病的 Bcr/Ab1 酪氨酸激酶抑制剂,以及它的制备方法和应用。

背景技术

[0002] 慢性粒细胞白血病(CML)是一类常见血癌,表现为血液中的白细胞异常增殖引起癌变。慢性粒细胞白血病(简称慢粒)主要由染色体异变产生。全球病人比例为 10 万人中一到二人得病,在中国的慢粒白血病人约在 2 万左右。

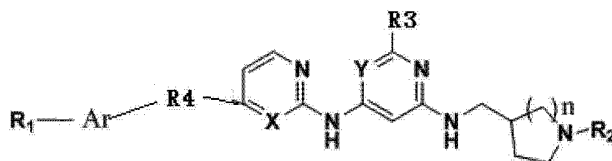
[0003] 治疗慢性粒细胞白血病的药物伊马替尼(Imatinib)由诺华制药研制销售,它通过作用于靶标 Bcr-Ab1 激酶而引起癌细胞凋亡从而达到控制或治疗慢性粒细胞白血病的目的(Quintas-Cardama, A.; Cortes, J. Blood 2009, 113, 1619-1630; Druker, B. J., et al Nature Med. 1996, 2, 561-566)。尽管伊马替尼在开始治疗时得有效性,然而大量的病人在用药一定得时间后都会出现抗药性,约有 1/3 的慢性白细胞白血病病人对伊马替尼无效或疗效显著下降。在突发期(blast crisis)的病人身上,此一情况更加突出,原因在于对白细胞白血病成病起决定作用的 Bcr/Ab1 酪氨酸激酶发生突变,而使该药对其失去活性,常见的突变有 Q252H, Y253F, E255K, T315I, M351T, 和 H396P。针对这些变异,人们在不断设计新的药物分子以抑制这些变异后的 Bcr/Ab1 酪氨酸激酶,从而达到对慢性粒细胞白血病的治疗,但这些抑制剂对突变 T315I 却不起作用。因此,很有必要在现有技术的基础之上,研究出能抑制突变 T315I Bcr/Ab1 酪氨酸激酶的新型抑制剂,在有效防治慢性粒细胞白血病中具有非常重大的意义。

发明内容:

[0004] 发明目的:本发明所要解决的技术问题是,克服现有治慢性粒细胞白血病的 Bcr/Ab1 酪氨酸激酶的不足,提供一种不仅对 Bcr/Ab1 酪氨酸激酶具有明显的抑制作用,并且对变异后的 Bcr/Ab1 酪氨酸激酶特别是 T315I 变异的 Bcr/Ab1 酪氨酸激酶仍然具有很好抑制作用,能有效治疗慢性粒细胞白血病的 Bcr/Ab1 酪氨酸激酶抑制剂。本发明另一个目的是提供该类具有治疗慢性粒细胞白血病的 Bcr/Ab1 酪氨酸激酶抑制剂的制备方法和其应用。

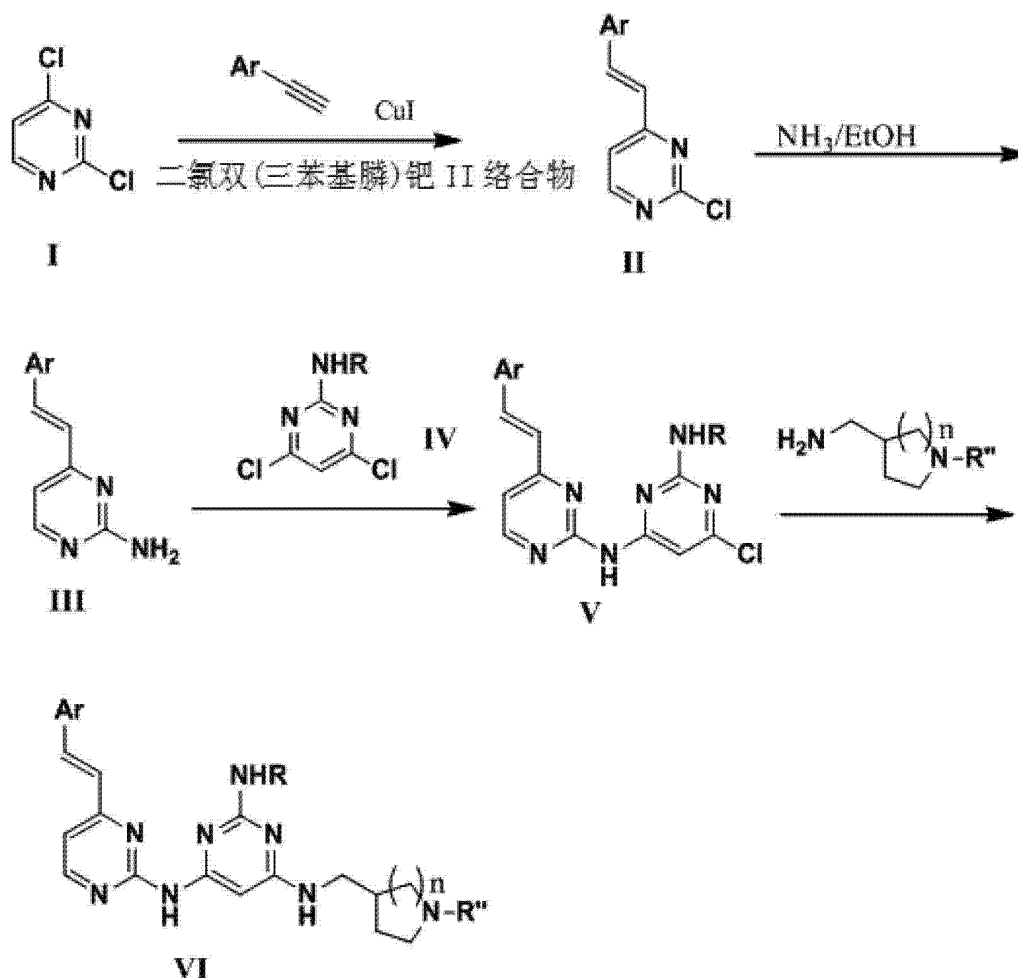
[0005] 技术方案:为了实现以上目的,本发明提供的具有治疗慢性粒细胞白血病的 Bcr/Ab1 酪氨酸激酶抑制剂的通式如下:

[0006]



[0007] 通式中

- [0008] 其中 R1 代表氢、烃基、芳香基或卤代基；
- [0009] R2 代表氢、烃基或芳香基；
- [0010] R3 代表烃氨基、二烃氨基、烃基或芳香基；
- [0011] R4 代表 CH_2 , CH_2CH_2 , $\text{HC}=\text{CH}$ 或 $\text{C}\equiv\text{C}$ ；
- [0012] Ar 为芳香基；
- [0013] $n=1, 2$ 或 3
- [0014] 作为优选方案, 以上所述的具有治疗慢性粒细胞白血病的 Bcr/Abl 酪氨酸激酶抑制剂, 其中所述的 X 和 Y 均为氮(N)。
- [0015] 作为优选方案, 以上所述的具有治疗慢性粒细胞白血病的 Bcr/Abl 酪氨酸激酶抑制剂, 所述的 Ar 为萘基、苯基或吡啶基。
- [0016] 作为优选方案, 以上所述的具有治疗慢性粒细胞白血病的 Bcr/Abl 酪氨酸激酶抑制剂, 所述的 R2 为 $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ 烷烃基或苯基, 最更优选方案, R2 为甲基、乙基、丙基或苯基。
- [0017] 作为优选方案, 以上所述的具有治疗慢性粒细胞白血病的 Bcr/Abl 酪氨酸激酶抑制剂, 所述的 R3 为环丙基氨基、环丙基亚甲基氨基或苯基。
- [0018] 本发明提供的具有治疗慢性粒细胞白血病的 Bcr/Abl 酪氨酸激酶抑制剂的方法, 其包括以下步骤：
- [0019] a、取 2, 4- 二氯嘧啶化合物 I 在碘化亚铜作用下, 在四氢呋喃, 三乙胺溶剂中与芳基乙炔偶联得到中间体 II, 备用；
- [0020] b、取步骤 a 得到的中间体 II 在饱和氨气乙醇溶液加热氨解到中间体 III；
- [0021] c、先取 2, 4, 6- 三氯嘧啶、二氯甲烷溶液以冰水冷却后, 缓慢加入环丙胺、环丙甲胺或苯, 反应在冰水浴中搅拌反应得到中间体 IV；然后取中间体 IV 和步骤 b 得到中间体 III 在 N, N- 二甲基甲酰胺和碳酸氢钾作用下加热搅拌反应得到中间体 V；
- [0022] d、取步骤 c 得到的中间体 V 加入 (1- 甲基 - 四氢吡咯基) 甲胺、(1- 乙基 - 四氢吡咯基) 甲胺、(1- 甲基 - 六氢吡啶基) 甲胺或 (1- 乙基 - 六氢吡啶基) 甲胺, 加热搅拌胺解反应得到终产物化合物 VI。
- [0023] 作为优选方案, 以上所述的具有治疗慢性粒细胞白血病的 Bcr/Abl 酪氨酸激酶抑制剂的制备方法, 其步骤 a 所述的芳基乙炔为萘乙炔。
- [0024] 作为优选方案, 以上所述的具有治疗慢性粒细胞白血病的 Bcr/Abl 酪氨酸激酶抑制剂的制备方法, 步骤 a 中加入二氯双 (三苯基膦) 钯 II 络合物作为催化剂。
- [0025] 本发明提供的具有治疗慢性粒细胞白血病的 Bcr/Abl 酪氨酸激酶抑制剂的方法的反应流程可如下所示：
- [0026]



[0027] 本发明提供的具有治疗慢性粒细胞白血病的 Bcr/Ab1 酪氨酸激酶抑制剂可以和药学上可接受的载体制备成片剂、胶囊剂、颗粒剂、注射液、丸剂等剂型的药物。

[0028] 本发明制成片剂时,把具有治疗慢性粒细胞白血病的 Bcr/Ab1 酪氨酸激酶抑制剂和载体乳糖或玉米淀粉,需要时加入润滑剂硬脂酸镁,混合均匀,然后压片制成片剂。

[0029] 本发明制成胶囊剂时,把具有治疗慢性粒细胞白血病的 Bcr/Ab1 酪氨酸激酶抑制剂和载体乳糖或玉米淀粉混合均匀,整粒,然后装胶囊制成胶囊剂。

[0030] 本发明制成颗粒剂时,把具有治疗慢性粒细胞白血病的 Bcr/Ab1 酪氨酸激酶抑制剂和稀释剂乳糖或玉米淀粉混合均匀,整粒,干燥,制成颗粒剂。

[0031] 本发明制成注射液时,取具有治疗慢性粒细胞白血病的 Bcr/Ab1 酪氨酸激酶抑制剂加入增溶剂,搅拌均匀,80℃加热 30 分钟,过滤,调节 PH 值,用垂熔玻璃漏斗或其它滤器过滤至澄清,灌装,在 100 至 115℃灭菌 30 分钟制成注射液。

[0032] 本发明对制备得到的目标化合物进行生物活性测试,对它们的体外抑制 Bcr/Ab1 和 T315I 变异 Bcr/Ab1 激酶的活性通过体外酶活性试验进行了评估,并与依马替尼和达沙替尼(dasatinib)进行了比较。对于未变异的 Bcr/Ab1 激酶,本发明制备得到的目标化合物活性在 0.8-520nM 之间,与依马替尼和达沙替尼相当,对于 T315I 变异 Bcr/Ab1 激酶,本发明制备得到的目标化合物依然显示很好的抑制活性(1.2-650nM),而依马替尼和达沙替尼则失去了活性。因此本发明制备得到的目标化合物可用于治疗对伊马替尼和第二代 Bcr/Ab1 酪氨酸激酶抑制剂具有抗药性的慢性粒细胞白血病。

[0033] 有益效果：本发明提供的具有治疗慢性粒细胞白血病的 Bcr/Ab1 酪氨酸激酶抑制剂和现有技术相比具有以下优点：

[0034] 1、本发明提供的系列具有治疗慢性粒细胞白血病的 Bcr/Ab1 酪氨酸激酶抑制剂，通过大量实验筛选，制备得到的具有治疗慢性粒细胞白血病的 Bcr/Ab1 酪氨酸激酶抑制剂，不仅能有效抑制 Bcr/Ab1 酪氨酸激酶，并且对变异后的 Bcr/Ab1 酪氨酸激酶仍然具有很好抑制作用，是一种有效治疗慢性粒细胞白血病的新型 Bcr/Ab1 酪氨酸激酶抑制剂。且实验表明，不良反应低，用药更安全，并且可制成多种药物剂型，方便临床用药。

[0035] 2、本发明提供的具有治疗慢性粒细胞白血病的 Bcr/Ab1 酪氨酸激酶抑制剂的制备方法，通过大量实验筛选，如图 2 所示，以 2, 4- 二氯嘧啶为起始原料，经过芳基乙炔偶联，并经过三键还原，加热氨解，胺解得到目标化合物。

附图说明

[0036] 图 1 为本发明所述的具有治疗慢性粒细胞白血病的 Bcr/Ab1 酪氨酸激酶抑制剂通式的结构示意图。

[0037] 图 2 为本发明所述的具有治疗慢性粒细胞白血病的 Bcr/Ab1 酪氨酸激酶抑制剂制备方法的反应流程图。

具体实施方式

[0038] 根据下述实施例，可以更好地理解本发明。然而，本领域的技术人员容易理解，实施例所描述的具体的物料配比、工艺条件及其结果仅用于说明本发明，而不应当也不会限制权利要求书中所详细描述的本发明。

[0039] 实施例 1 (E)-N2-(环丙甲基)-N4-((1-甲基-四氢吡咯基)-3-甲基)-N6-(4-(2-(2-萘乙基)-2-嘧啶基)-2,4,6-三氨基嘧啶(VIax1))的制备

[0040] 1、在 500ml 圆底烧瓶中加入 2, 4- 二氯嘧啶(14.5g, 97.5mmol)，二氯双(三苯基膦)钯(II)络合物(1.3g, 2.6mmol)，碘化亚铜(25mg, 0.13mmol)，四氢呋喃(250ml)，三乙胺(34ml, 263mmol)。混合物加热到 50℃后，加入萘乙炔(97.5mmol)的四氢呋喃(100ml)溶液。5 小时后，反应液冷却，并以二氯甲烷稀释，有机相分离后分别以水、饱和食盐水洗后并以无水硫酸镁干燥。浓缩后的粗品通过柱层析纯化得到产品中间体 IIa (R1=2-萘基)18.5 克。

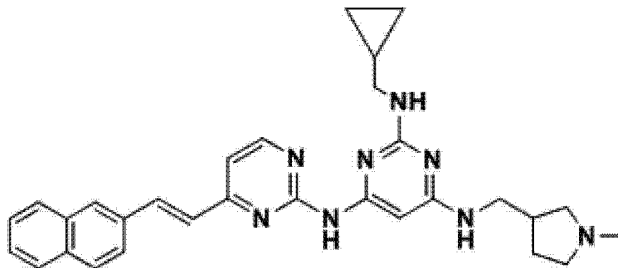
[0041] 2、在一封管中加入 IIa(16.0g)，饱和氨气乙醇溶液(200ml)。体系搅拌加热 24 小时。冷却后打开封管，以氮气将氨气吹跑，溶液加水，产品析出，过滤干燥后得到中间体 IIIa (R1=2-萘基)13.2 克。

[0042] 3、在 500ml 圆底烧瓶中加入 2, 4, 6- 三氯嘧啶(100mmol)、二氯甲烷(250ml)，溶液以冰水冷却后，缓慢加入环丙甲胺(90mmol)，反应在冰水浴中搅拌半小时，加入冰水和二氯甲烷稀释，有机相分离后分别以水、饱和食盐水洗后并以无水硫酸钠干燥。浓缩后的粗品通过柱层析纯化得到产品中间体 IVx9.5 克。

[0043] 4、然后在 100ml 圆底烧瓶中加入 IIIa (2.47g)、IVx (2.18g)、DMF (30ml)、碳酸氢钾。反应混合物加热搅拌 6 小时，冷却后加水稀释析出沉淀。过滤干燥后得到中间体 Vax (R1=2-萘基，R3=环丙甲基)3.8 克。

[0044] 5、在 10ml 圆底烧瓶中加入中间体 Vax (100mg)、溶剂(3ml)、(1-甲基-四氢吡咯基)甲胺(3 当量),反应混合物加热搅拌 18 小时,冷却后加水稀释析出沉淀。过滤、纯化后得到终产物化合物 VIax1 (R1=2-萘基, R3=环丙甲基, R2=甲基, n=1) 52.15 毫克,结构式如下。

[0045]



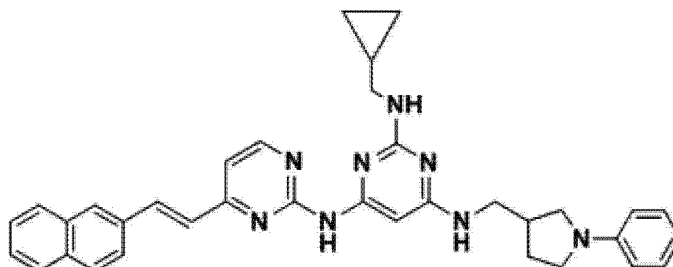
[0046] 所得化合物光谱数据为:LCMS $m/z=507$ (M+H)

[0047] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 8.30 (d, 1H), 7.30-8.05 (m, 7H), 7.10 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.85 (d, 1H).

[0048] 实施例 2 (E)-N2-(环丙甲基)-N4-((1-苯基-四氢吡咯基)-3-甲基)-N6-(4-(2-(2-萘乙烯基)-2-嘧啶基)-2,4,6-三氨基嘧啶(VIax2)的制备

[0049] 在 10ml 圆底烧瓶中加入按实施例 1 方法制备得到的中间体 Vax (100mg)、溶剂(3ml)、(1-苯基-四氢吡咯基)甲胺(3 当量),反应混合物加热搅拌 18 小时,冷却后加水稀释析出沉淀。过滤、纯化后得到终产物化合物 VIax2 (R1=2-萘基, R3=环丙甲基, R2=苯基, n=1) 59.85 毫克。其结构式如下。

[0050]



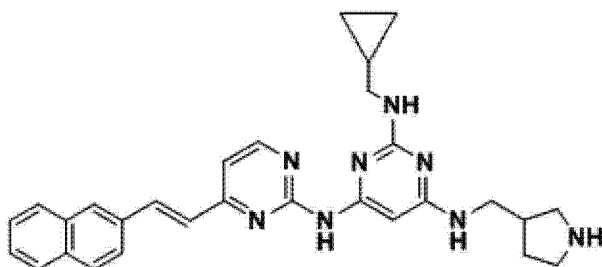
[0051] 所得化合物光谱数据为:

[0052] LCMS $m/z=569$ (M+H); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 8.30 (d, 1H), 7.30-8.15 (m, 7H), 6.80-7.30 (d, 7H)。

[0053] 实施例 3 (E)-N2-(环丙甲基)-N4-四氢吡咯基-3-甲基)-N6-(4-(2-(2-萘乙烯基)-2-嘧啶基)-2,4,6-三氨基嘧啶(VIax3)的制备

[0054] 在 10ml 圆底烧瓶中加入按实施例 1 方法制备得到的中间体 Vax (100mg)、溶剂(3ml)、(1-Boc-四氢吡咯基)甲胺(3 当量),反应混合物加热搅拌 18 小时,冷却后加水稀释析出沉淀。过滤干燥后产物溶于 25%TFA 的二氯甲烷溶液中,反应 4 小时后浓缩,粗产品纯化后得到终产物化合物 VIax3 (R1=2-萘基, R3=环丙甲基, R2=H, n=1) 32.55 毫克。其结构式如下

[0055] 。



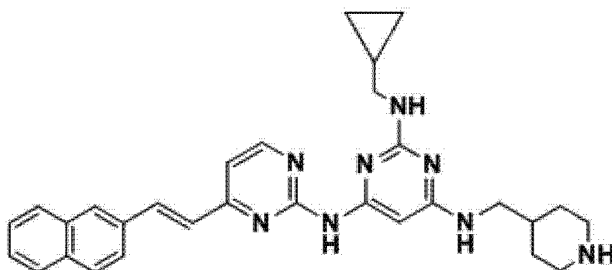
[0056] 所得化合物光谱数据为：

[0057] LCMS $m/z=493$ (M+H); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 8.30 (d, 1H), 7.30–8.05 (m, 7H), 7.10 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.85 (d, 1H).

[0058] 实施例 4 (E)-N2-(环丙甲基)-N4-哌啶-4-甲基-N6-(4-(2-(2-萘乙基)-2-嘧啶基)-2,4,6-三氨基嘧啶(VIax4)的制备

[0059] 在 10ml 圆底烧瓶中加入按实施例 1 方法制备得到的中间体 Vax (100mg)、溶剂 (3ml)、(1-Boc-哌啶)-4-甲胺 (3 当量)。反应混合物加热搅拌 18 小时,冷却后加水稀释析出沉淀。过滤干燥后产物溶于 25%TFA 的二氯甲烷溶液中,反应 4 小时后浓缩,粗产品纯化后得到终产物化合物 VIax4 ($R_1=2$ -萘基, R_3 =环丙甲基, $R_2=H$, $n=2$) 31.45 毫克。其结构式如下。

[0060]



[0061] 所得化合物光谱数据为：

[0062] LCMS $m/z=507$ (M+H); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 8.25 (d, 1H), 8.10 (dd, 2H), 7.30–7.80 (m, 5H), 6.96 (m, 2H)。

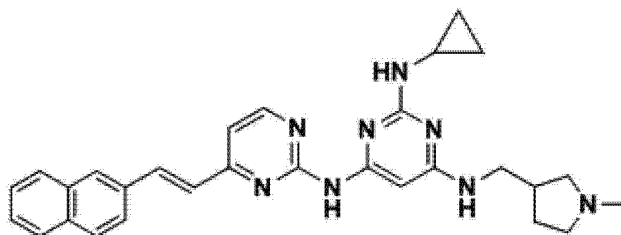
[0063] 实施例 5 (E)-N2-(环丙甲基)-N4-((1-甲基-四氢吡咯基)-3-甲基)-N6-(4-(2-(2-萘乙基)-2-嘧啶基)-2,4,6-三氨基嘧啶(VIay1)的制备

[0064] 在 500ml 圆底烧瓶中加入 2,4,6-三氯嘧啶 (100mmol)、二氯甲烷 (250ml), 溶液以冰水冷却后,缓慢加入环丙胺 (90mmol)。反应在冰水浴中搅拌半小时,加入冰水和二氯甲烷稀释,有机相分离后分别以水、饱和食盐水洗后并以无水硫酸钠干燥。浓缩后的粗品通过柱层析纯化得到产品中间体 IVy (R_3 =环丙基) 7.5 克。

[0065] 在 100ml 圆底烧瓶中加入按实施例 1 方法制备得到的 IIIa (2.47g)、IVy (2.02g)、DMF (30ml)、碳酸氢钾。反应混合物加热搅拌 6 小时,冷却后加水稀释析出沉淀。过滤干燥后得到中间体 Vay ($R_1=2$ -萘基, R_3 =环丙甲基) 2.95 克。

[0066] 在 10ml 圆底烧瓶中加入中间体 Vay (100mg)、溶剂 (3ml)、(1-甲基-四氢吡咯基)-3-甲胺 (3 当量)。反应混合物加热搅拌 18 小时,冷却后加水稀释析出沉淀。过滤、纯化后得到终产物化合物 VIay1 ($R_1=2$ -萘基, R_3 =环丙基, R_2 =甲基, $n=1$) 57.10 毫克。其结构式如下：

[0067]



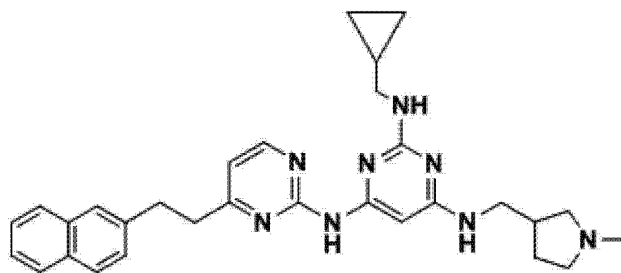
[0068] 所得化合物光谱数据为：

[0069] LCMS $m/z=493$ (M+H); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8.30 (d, 1H), 7.30–8.05 (m, 7H), 7.10 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.85 (d, 1H)。

[0070] 实施例 6 (E)-N2-(环丙甲基)-N4-((1-甲基-四氢吡咯基)-3-甲基)-N6-(4-(2-(2-萘乙基)-2-嘧啶基)-2,4,6-三氨基嘧啶(VIax1)的制备

[0071] 在 10ml 封管中加入按实施例 1 方法制备得到的 VIax1(30mg)、溶剂(3ml)、Pd/C 催化剂(5mg)。反应混合物加压氢化 6 小时,过滤、纯化后得到终产物化合物 VIIax1(R1=2-萘基, R3=环丙甲基, R2=甲基, n=1) 20.25 毫克。其结构式如：

[0072]



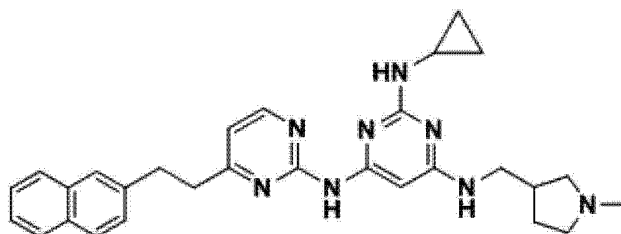
[0073] 所得化合物光谱数据为：

[0074] LCMS $m/z=509$ (M+H); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8.20 (d, 1H), 7.20–8.05 (m, 7H), 6.85 (d, 1H)。

[0075] 实施例 7 (E)-N2-(环丙甲基)-N4-((1-甲基-四氢吡咯基)-3-甲基)-N6-(4-(2-(2-萘乙基)-2-嘧啶基)-2,4,6-三氨基嘧啶(VIIay1)的制备

[0076] 在 10ml 封管中加入按实施例 5 方法制备得到的 VIay1(30mg)、溶剂(3ml)、Pd/C 催化剂(5mg)。反应混合物加压氢化 6 小时,过滤、纯化后得到终产物化合物 VIIay1(R1=2-萘基, R3=环丙基, R2=甲基, n=1) 22.20 毫克。其结构式如下：

[0077]



[0078] 所得化合物光谱数据为：

[0079] LCMS $m/z=495$ (M+H); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8.20 (d, 1H), 7.20–8.05 (m, 7H), 6.85 (d, 1H)。

[0080] 实施例 8 Bcr/Ab1 酪氨酸激酶及其变异 Bcr/Ab1 酪氨酸激酶的抑制活性测试

[0081] 受试样品 :本发明实施例 1 至 7 制备得到的化合物 :VIax1、VIax2、VIax3、VIax4、VIay1、VIIax1 和 VIIay1。

[0082] 对照品 :依马替尼和达沙替尼。

[0083] 实验方法 :本发明实施例 1 至 7 制备得到的抑制剂对 Bcr/Abl 酪氨酸激酶的抑制活性通过时间分辨荧光共振能量转移标定法 (TR-FRET) 测定。测试分别用纯化好的 Bcr/Abl 酪氨酸激酶或则 T315I 变异的 Bcr/Abl 酪氨酸激酶,底物为荧光标记的磷酸激酶底物多肽,激酶反应在含有 0.1mg/ml BSA,1mM ATP,10mM MgCl2,0.41mM DTT,20mM NaHEPES pH7.4 的 LANCE 激酶缓冲溶液 (LKB) 介质中进行。本发明实施例 1 至 7 制备得到的抑制剂溶液与酪氨酸激酶 (40pM)、底物 (50nM) 在室温下孵化 1 到 2 小时。反应淬灭后用 Perkin-Elmer Plate Reader 获得活性数据。

[0084] 实验结果 :具体实验结果如表 1 所示 :

[0085] 表 1Bcr/Abl 酪氨酸激酶及其变异 Bcr/Abl 酪氨酸激酶的抑制活性测试结果

| | 化合物 | IC50(nM) | |
|--------|--------|---------------|------------------|
| | | Bcr/Abl 酪氨酸激酶 | 变异 Bcr/Abl 酪氨酸激酶 |
| [0086] | VIax1 | 14 | 33 |
| | VIax2 | 80 | 136 |
| | VIax3 | 230 | 215 |
| | VIax4 | 110 | 120 |
| | VIay1 | 2.1 | 13 |
| | VIIax1 | 1200 | 2000 |
| | VIIay1 | 800 | 980 |
| | 依马替尼 | 280 | >5000 |
| | 达沙替尼 | 0.6 | >5000 |
| | | | |

[0087] 由以上表 1 实验结果表明,和对照组相比,本发明提供的图 1 通式的 Bcr/Abl 酪氨酸激酶抑制剂不仅能有效抑制 Bcr/Abl 酪氨酸激酶活性,并且对变异后的 Bcr/Abl 酪氨酸激酶仍然具有很好抑制作用,是一种有效治疗慢性粒细胞白血病特别是对现有靶向药物如依马替尼、达沙替尼具有抗药性的慢性粒细胞白血病的新颖 Bcr/Abl 酪氨酸激酶抑制剂。因此本发明提供的 Bcr/Abl 酪氨酸激酶抑制剂有望进一步开发成为治疗慢性粒细胞白血病的有效药物。

[0088] 以上实施方式只为说明本发明的技术构思及特点,其目的在于让熟悉此项技术的人了解本发明内容并加以实施,并不能以此限制本发明的保护范围,凡根据本发明精神实质所做的等效变化或修饰,都应涵盖在本发明的保护范围内。

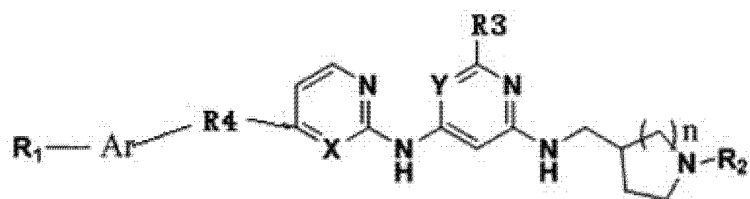


图 1

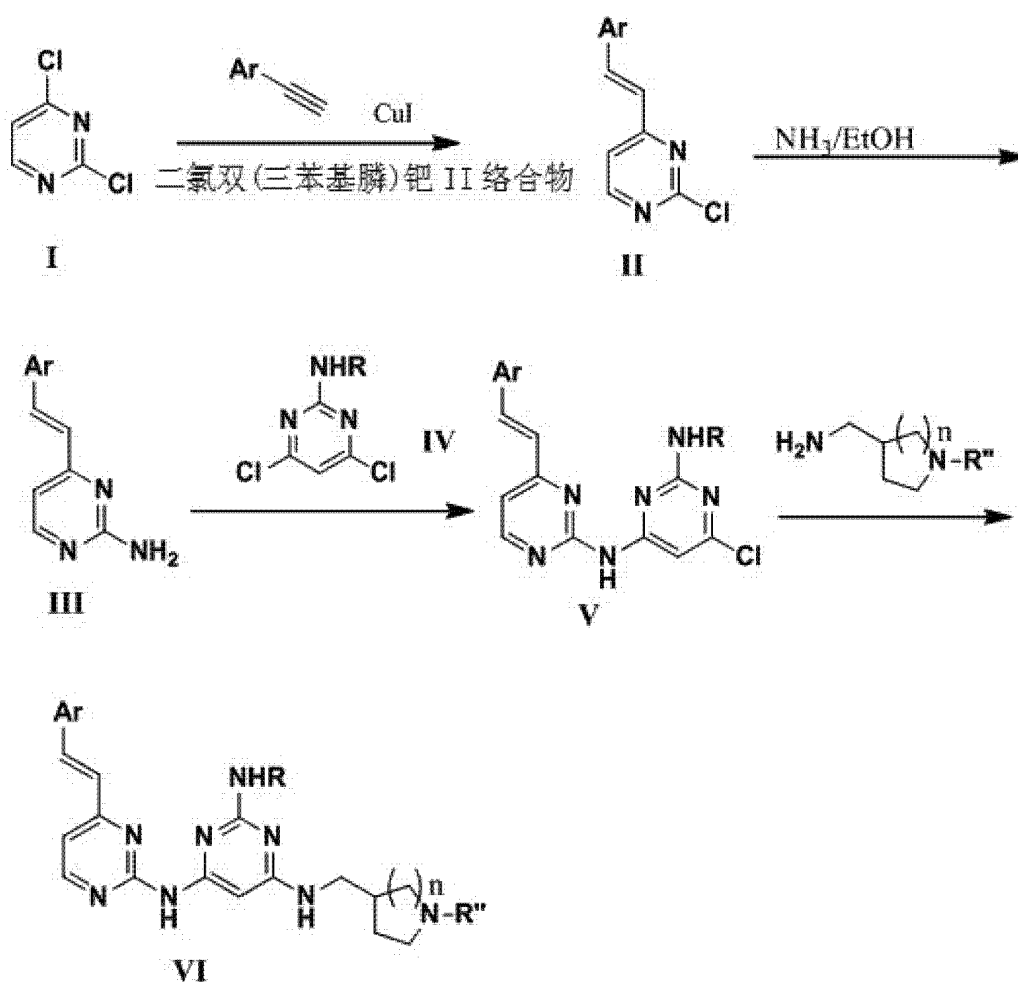


图 2