

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(43) 国际公布日
2010 年 7 月 1 日 (01.07.2010)

PCT

(10) 国际公布号
WO 2010/072166 A1

(51) 国际专利分类号:

C07C 233/64 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/16 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
A61P 27/00 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2009/076006

(22) 国际申请日: 2009 年 12 月 24 日 (24.12.2009)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
200810176591.2 2008 年 12 月 25 日 (25.12.2008) CN

(71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 北京美迪赛医药技术有限公司 (BEIJING MEDESIGNPHARMA CO., LTD.) [CN/CN]; 中国北京市海淀区清河安宁庄东路 18 号 2 号办公楼 416 室, Beijing 100085 (CN)。

(72) 发明人: 及

(75) 发明人/申请人 (仅对美国): 杨旭清 (YANG, Xuqing) [CN/CN]; 中国北京市海淀区清河安宁庄东路 18 号 2 号办公楼 416 室, Beijing 100085 (CN)。薛隆 (XUE, Long) [CN/CN]; 中国北京市海淀区清河安宁庄东路 18 号 2 号办公楼 416 室, Beijing 100085 (CN)。罗娟 (LUO, Juan) [CN/CN]; 中国北京市海淀区清河安宁庄东路 18 号 2 号办公楼 416 室, Beijing 100085 (CN)。

(74) 代理人: 北京康信知识产权代理有限公司 (KANGXIN PARTNERS, P.C.); 中国北京市海淀区知春路甲 48 号盈都大厦 A 座 16 层, Beijing 100098 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

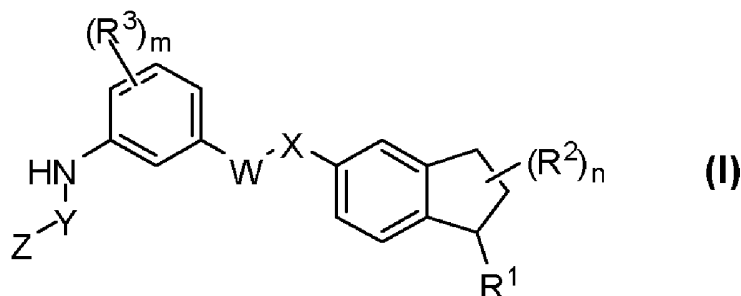
(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: PREPARATION METHOD OF DIHYDROINDENE AMIDE COMPOUNDS, THEIR PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING COMPOUNDS THEREOF AND USE AS PROTEIN KINASES INHIBITOR

(54) 发明名称: 二氢茚酰胺化合物制备方法、包含其的药物组合物、及其作为蛋白激酶抑制剂的应用



(57) Abstract: The invention provides a new kind of dihydroindene amide compounds of general formula I or their pharmaceutically acceptable salts or prodrug thereof which can be used as protein kinase inhibitor. The invention provides a preparation method of the kind of compounds, the pharmaceutical compositions containing the compounds, the method for preventing or curing the diseases related to the abnormality of activities of protein kinases, especially Abl, Bcr-Abl, c-Kit and PDGFR, using them as protein kinase inhibitor, and their preparation use of drug used for preventing or curing the diseases related to the abnormality of activities of protein kinases, especially Abl, Bcr-Abl, c-Kit and PDGFR.

[见续页]

WO 2010/072166 A1



(57) 摘要:

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

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

技术领域

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

10 背景技术

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

分别位于第 9 号和第 22 号染色体的 abl 和 bcr 基因是正常的基因。这两个基因相互易位产生了两个融合基因：位于 22q-染色体上的 bcr-abl 基因和位于 9q+染色体上 abl-bcr 基因。bcr-abl 基因是费城染色体，它表达 210kD 的蛋白质(p210Bcr-Abl)。
20 Bcr-Abl 蛋白质的 Abl 部分含有 Abl 的酪氨酸激酶，它在原型的 c-Abl 中是受严密调节的，但在 Bcr-Abl 融合蛋白质中被连续地激活，从而导致细胞生长的失控。Bcr-Abl 存在于 95 %慢性髓性白血病(CML)的患者中，以及 10-25 %急性淋巴细胞白血病(ALL)的患者中。伊马替尼(Imatinib)，商品名为格列卫(Gleevec)是一种 Bcr-Abl 酪氨酸激酶的抑制剂，并已临床证明是一种治疗 CML (chronic myelogenous
25 leukemia, 慢性髓细胞性白血病)的有效制剂(Druker et al. *N. Engl. J. Med.* **2006**, 355, 2408)。然而，尽管持续伊马替尼(Imatinib)治疗，一些 CML 患者在晚期或爆炸危机阶段会复发，原因是产生对药物的抗药性。抗药性的分子基础是 Bcr-Abl 的激酶结构区域出现对 Imatinib 抗性的变体。到目前为止，已有 22 种以上的突变体报道过，
30 最常见的是 M244V, G250E, Q252H, Y253F, Y253H, E255K, E255V, F311L, T351I, F317L, M351T, F359V, V379I, L387M, H396P, 和 H396R 等(Nardi, et al. *Curr. Opin. Hematol.* **2004**, 11, 35)。

c-Kit (CD117, 干细胞因子受体)是具有酪氨酸激酶活性的一种生长因子受体,是原癌基因 c-kit 产生的。一旦与干细胞因子(SCF)结合,它就被激活。c-kit 突变引起 c-Kit 酪氨酸激酶功能的连续激活,造成独立于配体的酪氨酸激酶活性, c-Kit 自身磷酸化,以及细胞增殖失控。c-Kit 在大多数胃肠道间质瘤(GIST)有过度表达和突变。胃肠道间质瘤是一组间质肿瘤,由消化道组织细胞的前体产生的。他们主要发生在中年和老年人。约 70 % 的肿瘤发现在胃中, 20-30 % 发现在小肠中, 小于 10 % 发现在食道、结肠、和直肠中。众所周知,胃肠道间质瘤对经典的癌症化疗不起作用,但可以用伊马替尼(imatinib)抑制 c-Kit 而得到有效地治疗,这表明了 c-Kit 在这些疾病的发病机制中的关键作用(Joensuu et al. *N. Engl. J. Med.* **2001**, 344, 1052)。

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

10

除了在癌症方面的作用外,SCF/c-Kit 还与自体免疫性和炎症性疾病有关。SCF 在气道由各种结构性和炎症性细胞所表达。SCF 与 c-Kit 的结合导致多种途径的激活,包括磷脂酰肌醇-3(PI3)激酶、磷脂酶 C(PLC)- γ 、Src 蛋白激酶、Janus 激酶(JAK)/信号转导和转录激活因子(STAT)和丝裂原活化蛋白(MAP)的蛋白激酶途径。对 SCF/c-Kit 途径的抑制可显著减少组胺水平,减少肥大细胞和嗜酸性粒细胞的渗入,减少白细胞(IL)-4 的产生和气道的过高反应性。因此,SCF/c-Kit 是一个潜在的治疗

15 目标,可以控制肥大细胞和嗜酸性粒细胞的数量,控制自体免疫性和炎症性疾病的激活。这些疾病包括皮肤炎症,类风湿关节炎,过敏性鼻炎,哮喘,强直性脊柱炎,牛皮癣,和克罗恩病(参见 Reber et al. *Eur. J. Pharmacol.* **2006**, 533, 327; Paniagua et al. *Nat. Clin. Prac. Rheum.* **2007**, 3, 190)。

20

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

25 应,如动脉粥样硬化、动脉狭窄、肺动脉高压、和视网膜疾病、以及肝纤维化的疾病,包括肺间质纤维化、肝硬化、硬皮病、肾小球硬化、和心肌纤维化(参见 Andrae

30

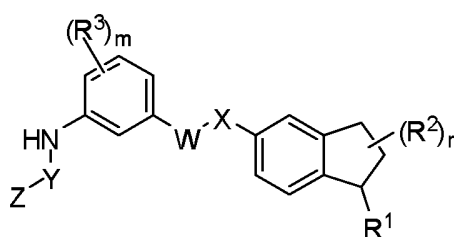
35

et al. *Gene Dev.* **2008**, 22, 1276)。所以对 PDGFR 的抑制可以预防和治疗上述的疾病。除了上述的疾病外，对 PDGFR 的抑制还可以治疗各种自身免疫性疾病和炎症疾病包括糖尿病，尤其是 I 型糖尿病，类风湿关节炎，牛皮癣，和克罗恩病等 (Paniagua et al. *Nat. Clin. Prac. Rheum.* **2007**, 3, 190; 和 Louvet et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2008**, 105, 18895)。

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

10 发明内容

本发明提供通式 I 化合物：



式 I

或药学上可接受的盐或其前药，其中：

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

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

R^2 是氢原子，卤素，氰基， OR^a ， SR^a ， NR^bR^c ， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 羟烷基， C_{1-6} 卤代烷基， C_{1-6} 氰代烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基。或者两个 R^2 基团与和它们连接的

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

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

- 10 W-X 是一个酰胺键;

Y 是一个杂芳基, 可选地被 1, 2, 或 3 个 R^4 所取代;

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

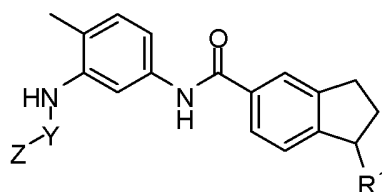
- 15 R^4 和 R^5 独立地选自于卤素, 氰基, OR^a , SR^a , NR^bR^c , C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, $NR^b(CO)R^d$, $C(O)NR^bR^c$, $NR^bS(O)_2R^d$, $S(O)_2NR^bR^c$, $C(O)R^d$, $C(O)OR^a$, $S(O)_2R^d$, 环烷基, 杂环烷基, 芳基, 和杂芳基。或者两个 R^4 基团或两个 R^5 基团各自与同它们连接的原子可以一起形成一个 5, 6, 或 7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

- 20 R^a , R^b , R^c , 和 R^d 独立地选自于氢原子, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, 环烷基, 杂环烷基, 芳基, 和杂芳基。或者 R^b 和 R^c 与同它们连接的氮原子可以一起形成 4, 5, 6, 或 7 元环的杂环烷基, 并可选地被 1, 2, 或 3 个独立选自于卤素, 氰基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, 和 C_{2-6} 炔基, 环烷基, 杂环烷基, 芳基, 和杂芳基的基团所取代;
- 25

n 是一个从 0 到 4 的整数;

m 是一个从 0 到 2 的整数。

在本发明通式 I 的化合物和盐或其前药中, 优选的是通式 II 化合物:



式 II

或药学上可接受的盐或其前药，其中：

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

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

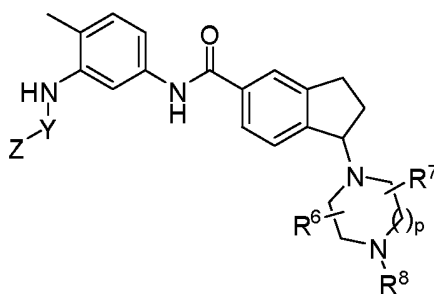
Y 选自于吡啶基，嘧啶基，哒嗪基，吡嗪基，三嗪基，噻唑基，异噻唑基，咪唑基，噁唑基，异噁唑基，三唑基，或吡唑基，并可选地被 1, 2, 或 3 个 R^4 所取代；

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

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

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

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



式 IIa

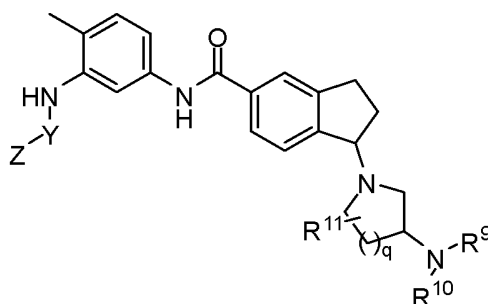
或药学上可接受的盐或其前药, 其中:

- 5 R^6 和 R^7 独立地选自于氢原子, 氰基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基。或者 R^6 和 R^7 与同它们连接的原子可以一起形成一个 5, 6, 或 7 元环的碳环或杂环, 并可选地被 1, 2, 或 3 个独立选自于卤素, 氰基, OR^a , SR^a , NR^bR^c , C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, 和 C_{2-6} 炔基的基团所取代;
- 10 R^8 是氢原子, C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 羟烷基, C_{2-6} 卤代烷基, C_{1-6} 氰代烷基, $C(O)NR^bR^c$, $C(O)R^d$, $C(O)OR^a$, $S(O)_2R^d$, C_{3-6} 烯基, C_{3-6} 炔基, 芳基, 杂芳基, 环烷基, 和杂环烷基。其中所述的 C_{1-6} 烷基, C_{3-6} 烯基, C_{3-6} 炔基, 芳基, 杂芳基, 环烷基, 和杂环烷基可以可选地被 1, 2, 或 3 个独立选自于卤素, 氰基, OR^a , SR^a , NR^bR^c 的基团所取代;
- 15 Y 选自于吡啶基, 嘧啶基, 哒嗪基, 吡嗪基, 三嗪基, 噻唑基, 异噻唑基, 咪唑基, 噁唑基, 异噁唑基, 三唑基, 或吡唑基, 并可选地被 1, 2, 或 3 个 R^4 所取代;
- 20 Z 选自于吡啶基, 嘧啶基, 哒嗪基, 吡嗪基, 三嗪基, 噻唑基, 异噻唑基, 咪唑基, 噁唑基, 异噁唑基, 三唑基, 吡唑基, 氮噁唑基, 吡咯并吡啶基, 吡咯并嘧啶基, 吡唑并吡啶基, 吡唑并嘧啶基, 喹啉基, 异喹啉基, 喹唑啉基, 哌嗪基, 或吗啉基, 并可选地被 1, 2, 或 3 个 R^5 所取代;
- 25 R^4 和 R^5 独立地选自于卤素, 氰基, OR^a , SR^a , NR^bR^c , C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, $NR^b(CO)R^d$, $C(O)NR^bR^c$, $NR^bS(O)_2R^d$, $S(O)_2NR^bR^c$, $C(O)R^d$, $C(O)OR^a$, $S(O)_2R^d$, 环烷基, 杂环烷基, 芳基, 和杂芳基。或者两个 R^4 基团或两个 R^5 基团各自与同它们连接的原子可以一起形成一个 5, 6, 或 7 元环的环烷基或杂环烷基, 并可选地被 1, 2, 或 3 个独立选自于卤素, 氰基, OR^a , SR^a , NR^bR^c , C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, 和 C_{2-6} 炔基的基团所取代;

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

p 是一个从 1 到 2 的整数。

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



10

式 IIb

或药学上可接受的盐或其前药, 其中:

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

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

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

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

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

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

q 是一个从 0 到 3 的整数。

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

优选地, 所述蛋白激酶选自 Abl, Bcr-Abl, c-Kit, 和 PDGFR。此外, 所述蛋白激酶包括突变的激酶。其突变激酶选自突变的 Abl 激酶, Bcr-Abl 激酶, c-Kit 激酶和 PDGFR 激酶。

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

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

具体实施方式

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

如本文所使用的, 如果为提供具体的限定, 本发明的术语具有下述含义。

30 “卤素”包括氟, 氯, 溴和碘。

“烷基”是指直链或支链的饱和烃基团, 如 C_{1-20} 烷基, 优选地为 C_{1-6} 的烷基, 尤其是例如甲基(Me), 乙基(Et), 丙基(例如, 正丙基和异丙基), 丁基(例如, 正丁

基, 异丁基, 叔丁基), 戊基 (例如, 正戊基, 异戊基, 新戊基), 正己基等。其中, 在下述的各取代烷基或烷基取代的基团中, 烷基定义同上。

“羟烷基”是指羟基取代的烷基。

5 “卤烷基”是指一个或多个卤素取代的烷基, 例如 CH_2F , CHF_2 , CF_3 , C_2F_5 , CCl_3 等。

“氰烷基”或“氰代烷基”是指氰基取代的烷基。

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

“炔基”是指具有一个或多个碳碳三键的烷基, 例如乙炔基, 丙炔基等。

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

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

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

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

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

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

“治疗”意味着对于哺乳动物体内疾病的任何治疗，包括：

- (i) 防止疾病，即造成疾病的临床症状不发展；
- (ii) 抑制疾病，即，阻止临床症状的发展；和/或
- 10 (iii) 减轻疾病，即，造成临床症状的消退。

在许多情况下，本发明的化合物能够由于氨基和/或羧基基团或与此类似的基团的存在而形成酸和/或碱性盐。

本发明所述的“化合物”是指包括所有立体异构体，几何异构体，互变异构体，和同位素。

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

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

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

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

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

如本文所用的，“药学上可接受的载体”包括任何和全部的溶剂、分散介质、包衣、抗细菌和抗真菌药剂、等渗和吸收延迟剂等。这样的介质和药剂用于药学活性物质在本领域是众所周知的。除非任何常规介质或药剂与活性成分不相容，其治疗组合物中的应用是可预期的。补充的活性成分也可以并入组合物中。

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

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

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

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

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

- 35 本发明还包括所述化合物的前药。前药是一个药理物质(药物)，由母体药物

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

10 本发明还提供包括通式 I 化合物或其药学可接受的盐或其前药以及至少一种药学上可接受的载体的药物组合物。本发明的药物组合物可口服，针剂注射，喷雾吸入，皮外用，直肠用，鼻腔用，阴道用，腹腔用，或通过植入储液囊或透皮贴剂等途径而使用。

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

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

此外，本发明所述的蛋白酪氨酸激酶还包括突变的激酶，如突变的 Abl 和 Bcr-Abl 激酶，突变的 c-Kit 激酶和突变的 PDGFR 激酶。突变的 Abl 和 Bcr-Abl 激酶包括，例如，有一个或多个下列的突变体：M244V, G250E, Q252H, Y253F, Y253H, 20 E255K, E255V, F311L, T351I, F317L, M351T, F359V, V379I, L387M, H396P, 和 H396R 等。

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

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

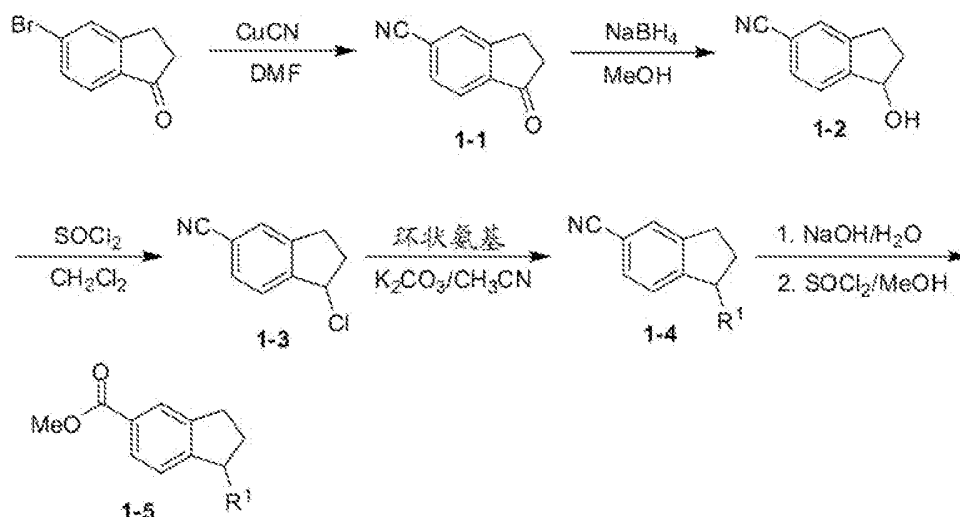
30 本发明其中的一个方面是本发明化合物可用于治疗自身免疫性和炎症性疾病，包括糖尿病，皮肤炎症、类风湿关节炎、过敏性鼻炎、哮喘、强直性脊柱炎、牛皮癣、和克罗恩病等。

本发明其中的一个方面是本发明化合物可用于治疗血管疾病，如动脉粥样硬化、血管狭窄、肺动脉高压、和视网膜疾病，以及纤维化疾病，包括肺间质纤维化、

肝纤维化、肝硬化、硬皮病、肾小球硬化、和心肌纤维化等。

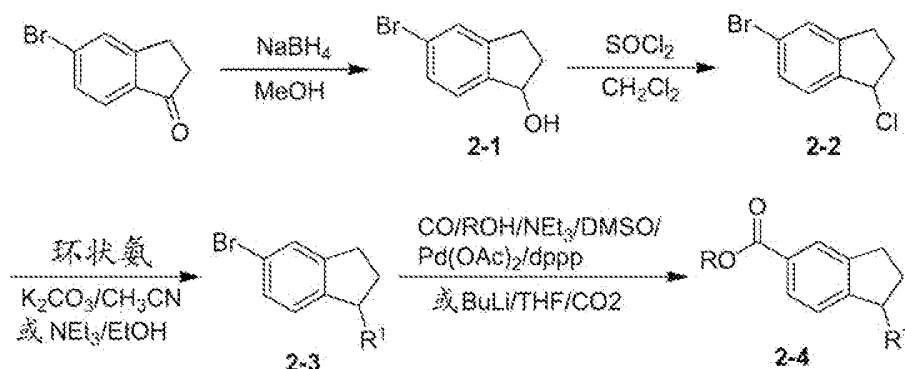
本发明的另一方面涉及制备通式 I 化合物的制备方法。本发明化合物可以使用以下的方法和程序制备。

合成方案 1



10 中间体通式 1-5 可以使用合成方案 1 合成。5-溴-2,3-二氢茚-1-酮与 CuCN 在 DMF 中回流而得到氰基中间体 1-1。对中间体 1-1 用一种还原剂例如硼氢化钠在一个溶剂体系如甲醇中还原而得到醇中间体 1-2。1-2 与亚硫酰氯反应后，由此产生的氯基团被一个环胺基（或环状氨基）取代，用三乙胺或碳酸钾作为碱，从而得到中间体 1-4。1-4 中的氰基水解而得到羧酸，其次用甲醇与亚硫酰氯进行酯化反应而提供了化合物 1-5，作为两个对应体的混合物。化合物 1-4 或者 1-5 的两个对映体可以通过手性高效液相色谱法或用手性酸，例如樟脑磺酸结晶进行拆分。

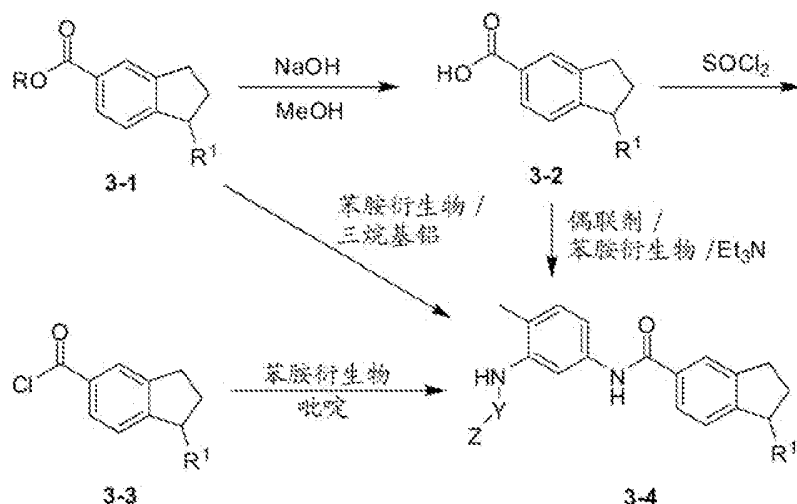
合成方案 2



或者，R¹取代的 2,3-二氢茚羧酸（或其酯）可以根据合成方案 2 制备。5-溴-2,3-二氢茚-1-酮用一种还原剂例如硼氢化钠在一个溶剂体系如甲醇中还原而得到醇中间体 2-1。将醇中间体 2-1 中的羟基用亚硫酰氯转化成氯之后，用三乙胺或碳

- 酸钾作为碱，氯化物 **2-2** 被一种环胺基（或环状氨基）取代而产生中间体 **2-3**。中间体 **2-3** 在一种醇中与 CO 反应，用钯作催化剂，如二醋酸钯/1,3-二(苯基膦)丙烷(dppp)或双(三苯基膦)二氯化钯(II)[(PPh₃)₂PdCl₂]，从而给出中间体通式 **2-4**，作为两个对映体的混合物。当化合物 **2-4** 中的 R 为 H 时，化合物 **2-4** 可以由化合物 **2-3** 通过与丁基锂反应然后用二氧化碳终止反应而得到。化合物 **2-3** 和 **2-4** 的两个对映体可以通过手性高效液相色谱法或使用手性酸，例如樟脑磺酸结晶进行拆分。

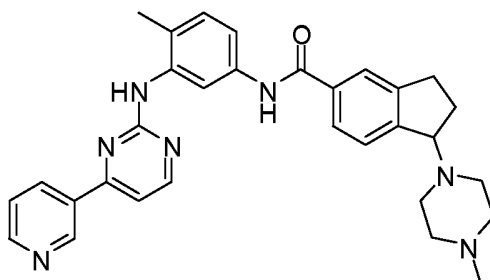
合成方案 3



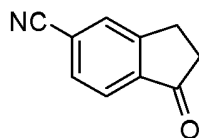
- 最终化合物通式 **3-4** 可以按照合成方案 3 所示合成。羧酸酯中间体 **3-1** 可以用碱如氢氧化钠水解成为羧酸 **3-2**。羧酸 **3-2** 与苯胺衍生物用偶联剂缩合而提供通式 **3-4** 的最终化合物，使用的偶联剂如(苯并三氮唑-1-氧)三(二甲氨基)磷六氟磷酸盐(BOP)或 O-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(HATU)。另外，羧酸 **3-2** 可以用亚硫酰氯处理而转化为酰氯 **3-3**。酰氯 **3-3** 与苯胺衍生物反应产生通式 **3-4** 的化合物。通式 **3-4** 的最终化合物还可以由酯 **3-1** 与苯胺衍生物用三烷基铝如三甲基铝或三乙基铝作为偶联剂反应得到。

实施例 1

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



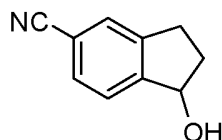
- 步骤 A: 1-氧代-2,3-二氢化茚-5-氟



将 5-溴-2,3-二氢茚-1-酮(21.1 克, 100 毫摩尔)和氰化铜(17.9 克, 200 毫摩尔)在 200 毫升的二甲基甲酰胺中混合, 在 140℃ 下搅拌过夜。冷却到室温后, 加入 500 毫升的乙酸乙酯。将沉淀物通过硅藻土过滤除去。固体用乙酸乙酯漂洗几次。

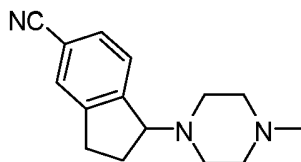
- 5 合并后的滤液用一当量的盐酸洗两次, 盐水洗三次, 用无水硫酸镁干燥, 过滤后浓缩。粗产品用硅胶柱纯化, 用乙酸乙酯/己烷(1:2)洗脱, 得到标题产物 7.9 克(50%产率)。MS(M+1)=158.05。

步骤 B: 1-羟基-2,3-二氢茚-5-氰



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

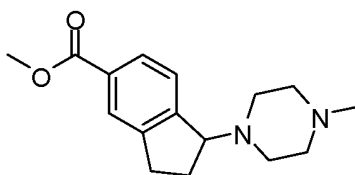
步骤 C: 1-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢茚-5-氰



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

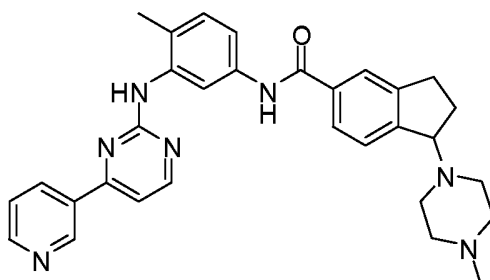
- 20 上述得到的 1-氯-2,3-二氢茚-5-氰溶解在 80 毫升的乙腈中, 加入 1-甲基哌嗪(6 克, 60 毫摩尔), 和碳酸钾(4.14 克, 30 毫摩尔)。在 60℃ 搅拌过夜后, 将乙腈在减压下浓缩除去。加入乙酸乙酯。其溶液用盐水洗 3 次, 硫酸镁干燥, 然后浓缩。用硅胶柱纯化, 5% 甲醇/二氯甲烷作为洗脱液, 得到 4.3 克(60% 产率)的标题化合物。MS(M+1)=242.16。

- 25 步骤 D: 1-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢茚-5-羧酸甲酯



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

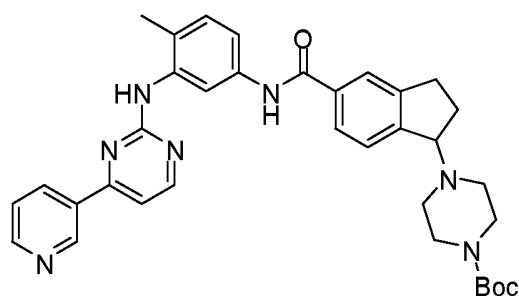
步骤 E: 1-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-(4-甲基-3-[(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基)-2,3-二氢茚-5-酰胺的制备



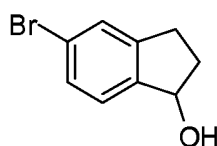
将 1-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢茚-5-羧酸甲酯(1.37 克, 5 毫摩尔)和 4-甲基-N(3)-(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺(Szakacs et al. J. Med. Chem. 2005, 48: 249)(1.66 克, 6 毫摩尔)悬浮在 30 毫升的甲苯中。加入 2M 的三甲基铝甲苯溶液(5 毫升, 10 毫摩尔)。混合液在 50℃ 搅拌过夜。再加入 2M 的三甲基铝甲苯溶液(3 毫升, 6 毫摩尔)。在 60℃ 搅拌过夜后, 溶液用冰浴冷却。在搅拌下加入饱和的酒石酸钾钠水溶液(50 毫升)。其溶液用二氯甲烷提取(3×100 毫升)。合并后的提取液用碳酸氢钠洗(100 毫升)和盐水洗(2×100 毫升), 硫酸镁干燥, 然后浓缩。用硅胶柱纯化, 50% 乙酸乙酯/二氯甲烷/5-10% 三乙胺作洗脱液, 得到 1.5 克(58% 产率)的标题化合物。MS(M+1)=520.27。¹H NMR (DMSO-d₆, ppm): δ 10.10 (s, 1H); 9.20 (s, 1H); 8.95 (s, 1H); 8.62 (d, J=4.8 Hz, 1H); 8.42 (d, J=4.8 Hz, 1H); 8.40 (d, J=9.0 Hz, 1H); 8.00 (s, 1H); 7.75 (s, 1H); 7.72 (d, J=9.0 Hz, 1H); 7.45 (dd, J=8.0 Hz, 4.8 Hz, 1H); 7.40 (d, J=8.0 Hz, 1H); 7.38 (d, J=4.8 Hz, 1H); 7.28 (d, J=9.0 Hz, 1H); 7.15 (d, J=9.0 Hz, 1H); 4.26 (t, J=9.0 Hz, 1H); 2.2-2.9 (m, 10H); 2.15 (s, 3H); 2.08 (s, 3H); 2.0 (m, 2H)。

25 实施例 2

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

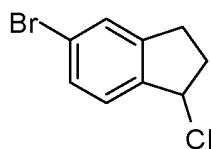


步骤 A: 5-溴-2,3-二氢化茚-1-醇



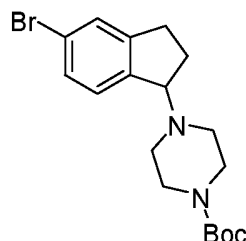
将 5-溴-2,3-二氢化茚-1-酮(210 克, 1000 毫摩尔)悬浮在 1 升的甲醇中。在搅拌下慢慢加入硼氢化钠(41.6 克, 1100 毫摩尔), 约 1 个小时加完。再搅拌一个多小时后, 溶剂在 50℃ 下减压除去。加入乙酸乙酯(一升), 再加入饱和碳酸氢钠溶液(500 毫升)。经过搅拌一段时间, 其溶液转移到分液漏斗。分去水相。有机相用饱和碳酸氢钠溶液洗两次, 盐水洗两次, 干燥(硫酸镁), 浓缩后得到 198 克(93%)的标题化合物。

10 步骤 B: 5-溴-1-氯-2,3-二氢化茚



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

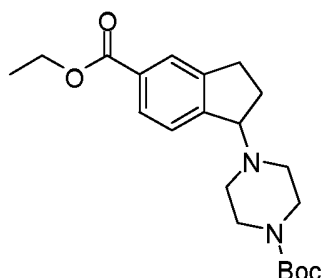
步骤 C: 4-(5-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯



将 5-溴-1-氯-2,3-二氢化茚(10 克, 43 毫摩尔)溶解在 80 毫升的乙腈中。加入碳酸钠(4.8 克, 45 毫摩尔), 然后加入哌嗪-1-羧酸叔丁酯(9.7 克, 52 毫摩尔)。混合

物在 60℃ 搅拌过夜。不溶物被过滤除去，滤液浓缩。残渣用硅胶柱分离，乙酸乙酯/己烷(1:2 至 1:1)作洗脱剂，得到 12 克(73%产率)的标题化合物。MS(M+1)=381.11, 383.11。

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

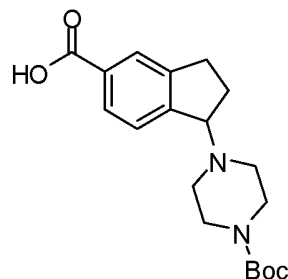


5

将 4-(5-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(11 克, 28.87 毫摩尔)溶解在乙醇(50 毫升)中。加入二甲基亚砜(5 毫升)和三乙胺(5 毫升)。体系抽真空，然后通氮气。加入醋酸钯(2 克)和 1,3-二(二苯基膦)丙烷(3 克)。体系抽真空，然后通氮气。体系再抽真空后，插入一氧化碳气球，于 100℃ 下搅拌 24 小时。冷却到室温后，该混合物通过硅藻土过滤，硅藻土用乙醇彻底洗涤。滤液浓缩。残渣被溶解到乙酸乙酯(500 毫升)中。其溶液用盐水洗(3×200 毫升)，硫酸镁干燥，然后浓缩。用硅胶柱分离，乙酸乙酯/己烷(1:2 至 1:1)作洗脱剂，得到 8.5 克(79%产率)的标题化合物。MS(M+1)=375.22。

10

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

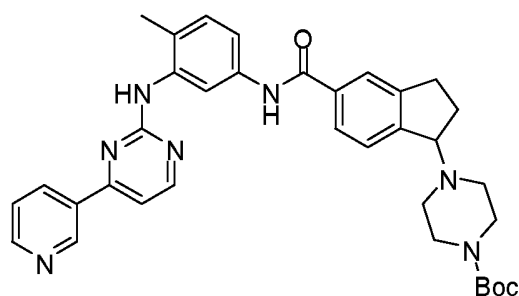


15

将 4-[5-(乙氧羰基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(8 克, 21.36 毫摩尔)溶解在 20 毫升的甲醇中。加入 30 毫升 1N 的氢氧化钠。其溶液在室温下搅拌过夜，再在 50℃ 搅拌 2 小时，然后浓缩。残渣溶于水(50 毫升)。其溶液用 1N 的盐酸酸化至 pH 值为 5，然后用乙酸乙酯(3×100 毫升)萃取。合并萃取液，用硫酸镁干燥，然后浓缩，得标题化合物。MS(M+1)=347.19。

20

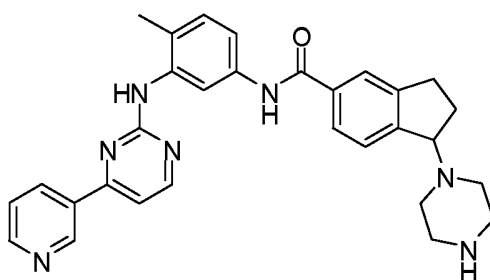
步骤 F: 4-{5-[(4-甲基-3-[(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基)氨基]羰基}-2,3-二氢-1H-茚-1-基哌嗪-1-羧酸叔丁酯



1-[4-(叔丁氧羰基)哌嗪-1-基]-2,3-二氢茚-5-羧酸(7.4 克, 21.36 毫摩尔)和 4-甲基-N(3)-(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺(6.1 克, 22 毫摩尔)溶解在 20 毫升的二甲基甲酰胺中。加入三乙胺(8.9 毫升, 64 毫摩尔)和 O-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(9.5 克, 25 毫摩尔)。其溶液在室温下搅拌过夜。加入盐水(100 毫升), 其次加入乙酸乙酯(200 毫升)。水相分离去掉。乙酸乙酯层用盐水洗(3×100 毫升), 硫酸镁干燥, 然后浓缩。用硅胶柱分离, 5%甲醇/二氯甲烷作洗脱剂, 得到 9.5 克(73%产率)的标题化合物。MS(M+1)=606.31。¹HNMR (DMSO-d₆, ppm): δ10.15 (s, 1H); 9.25 (s, 1H); 8.99 (s, 1H); 8.67 (d, J=4.8 Hz, 1H); 8.50 (d, J=5.2 Hz, 1H); 8.46 (d, J=8.4 Hz, 1H); 8.05 (s, 1H); 7.78 (s, 1H); 7.76 (d, J=8.0 Hz, 1H); 7.50 (dd, J=8.0 Hz, 4.8 Hz, 1H); 7.46 (d, J=8.4 Hz, 1H); 7.41 (d, J=5.2 Hz, 1H); 7.38 (d, J=7.6 Hz, 1H); 7.18 (d, J=8.8 Hz, 1H); 4.35 (t, J=7.2 Hz, 1H); 3.30 (m, 3H); 3.05 (m, 1H); 2.80 (m, 2H); 2.42 (m, 2H); 2.30 (m, 2H); 2.20 (s, 3H); 2.04 (m, 2H); 1.36 (s, 9H)。

实施例 3

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

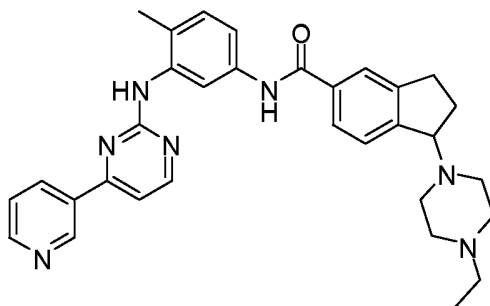


将 4-{5-[(4-甲基-3-[(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基)氨基]羧基}-2,3-二氢-1H-茚-1-基}哌嗪-1-羧酸叔丁酯(2 克, 3.3 毫摩尔)溶解在 4N 盐酸的二氧杂环己烷(10 毫升)中。在常温下搅拌 3 个小时后, 浓缩溶液, 得到固体产品。其中的 100 毫克产品在 pH=10 的条件下用高压液相色谱纯化, 得到标题化合物。MS(M+1)=506.26。¹HNMR (DMSO-d₆, ppm): δ10.08 (s, 1H); 9.20 (s, 1H); 8.93 (s, 1H); 8.62 (d, J=4.8 Hz, 1H); 8.44 (d, J=5.2 Hz, 1H); 8.40 (d, J=8.0 Hz, 1H); 8.00 (s, 1H); 7.72 (s, 1H); 7.70 (d, J=8.0 Hz, 1H); 7.45 (dd, J=8.2 Hz, 4.8 Hz, 1H); 7.41 (d, J=8.2 Hz, 1H); 7.36 (d, J=5.2 Hz, 1H); 7.31 (d, J=8.0 Hz, 1H); 7.12 (d, J=8.8 Hz, 1H); 4.22 (t, J=6.8 Hz, 1H); 2.80 (m, 2H);

2.60 (m, 4H); 2.35 (m, 2H); 2.22 (m, 2H); 2.15 (s, 3H); 2.00 (m, 2H)。

实施例 4

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



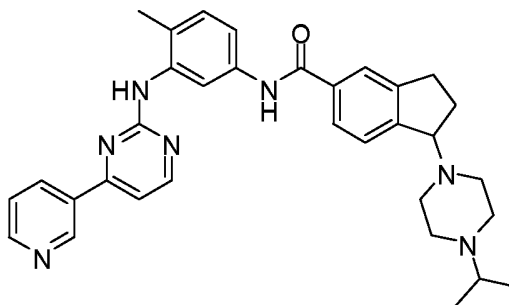
5

将 N-(4-甲基-3-[(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基)-1-哌嗪-1-基-2,3-二氢茚-5-酰胺四盐酸盐(100 毫克, 0.15 毫摩尔)溶解在 DMF(2 毫升)中, 加入三乙胺(101 毫克, 1 毫摩尔), 其次是乙醛(26 毫克, 0.6 毫摩尔)。搅拌 20 分钟后, 加入三醋酸硼氢化钠(128 毫克, 0.6 毫摩尔)。其溶液在室温条件下搅拌过夜, 然后在 pH=10 的条件下用高效液相色谱纯化, 得到 50 毫克(63%)的标题化合物。MS(M+1)=534.29。
¹HNMR (DMSO-d₆, ppm): δ10.14 (s, 1H); 9.25 (s, 1H); 8.98 (s, 1H); 8.67 (d, J=4.8 Hz, 1H); 8.49 (d, J=5.2 Hz, 1H); 8.46 (d, J=8.4 Hz, 1H); 8.05 (s, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.75 (d, J=8.8 Hz, 1H); 7.50 (dd, J=8.0 Hz, 4.8 Hz, 1H); 7.46 (d, J=8.2 Hz, 1H); 7.41 (d, J=5.2 Hz, 1H); 7.35 (d, J=7.6 Hz, 1H); 7.17 (d, J=8.8 Hz, 1H); 4.31 (t, J=6.8 Hz, 1H); 2.2-3.0 (m, 12H); 2.20 (s, 3H); 2.03 (m, 2H); 0.95 (t, J=7.0 Hz, 3H)。

15

实施例 5

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



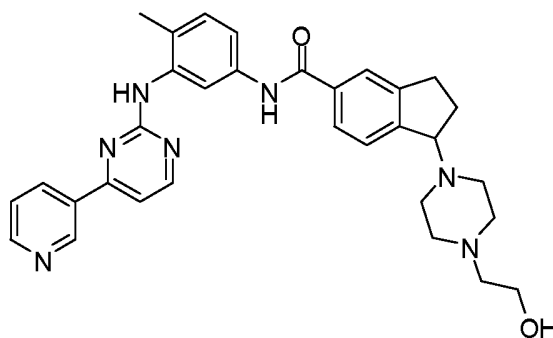
20

将 N-(4-甲基-3-[(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基)-1-哌嗪-1-基-2,3-二氢茚-5-酰胺四盐酸盐(100 毫克, 0.15 毫摩尔)溶解在 DMF(2 毫升)中, 加入三乙胺(101 毫克, 1 毫摩尔), 其次是丙酮(35 毫克, 0.6 毫摩尔)。搅拌 20 分钟后, 加入三醋酸硼氢化钠(128 毫克, 0.6 毫摩尔)。其溶液在室温条件下搅拌过夜, 然后在 pH=10 的

条件下用高效液相色谱纯化, 得到 58 毫克(71%)的标题化合物。MS(M+1)=548.31。
¹HNMR (DMSO-d₆, ppm): δ10.14 (s, 1H); 9.26 (s, 1H); 8.98 (s, 1H); 8.67 (d, J=4.8 Hz, 1H); 8.49 (d, J=4.8 Hz, 1H); 8.46 (d, J=8.4 Hz); 8.05 (s, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.74 (d, J=8.0 Hz, 1H); 7.51 (dd, J=8.0 & 4.8 Hz, 1H); 7.46 (d, J=8.2 Hz, 1H); 7.41 (d, J=5.2 Hz, 1H);
 5 7.35 (d, J=7.6 Hz, 1H); 7.17 (d, J=8.4 Hz, 1H); 4.30 (t, J=7.0 Hz, 1H); 2.91 (m, 1H); 2.81 (m, 1H); 2.3-2.6 (m, 9H); 2.02 (m, 2H); 0.92 (d, J=6.4 Hz, 6H)。

实施例 6

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

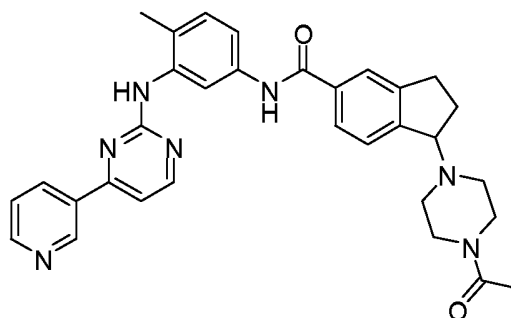


10

将 N-(4-甲基-3-[(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基)-1-哌嗪-1-基-2,3-二氢茚-5-酰胺四盐酸盐(100 毫克, 0.15 毫摩尔)溶解在 DMF(2 毫升)中, 加入三乙胺(101 毫克, 1 毫摩尔), 其次是{[叔丁基(二甲基)硅]氧}乙醛(100 毫克, 0.6 毫摩尔)。搅拌 20 分钟后, 加入三醋酸硼氢化钠(128 毫克, 0.6 毫摩尔)。其溶液在室温条件下搅拌
 15 过夜, 然后用高效液相色谱纯化。干燥后的产品被溶解在 2 毫升二氯甲烷/2 毫升的三氟乙酸中。搅拌过夜后, 溶液浓缩。用高效液相色谱在 pH=10 条件下纯化, 得到 38 毫克(46%产率)的标题化合物。MS(M+1)=550.29。¹HNMR (DMSO-d₆, ppm): δ10.16 (s, 1H); 9.23 (s, 1H); 8.97 (s, 1H); 8.65 (d, J=4.4 Hz, 1H); 8.48 (d, J=6.0 Hz, 1H); 8.46 (d, J=4.8 Hz, 1H); 8.02 (s, 1H); 7.82 (m, 2H); 7.51 (m, 1H); 7.40 (m, 2H); 7.14 (d, J=8.4 Hz,
 20 1H); 2.6-3.7 (m, 17H); 2.16 (s, 3H)。

实施例 7

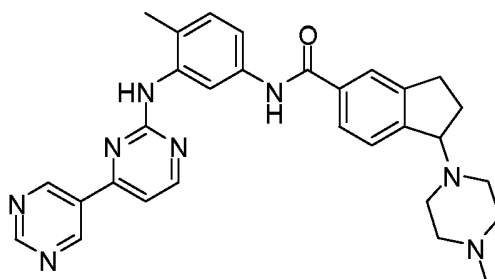
1-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-N-(4-甲基-3-[(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基)-2,3-二氢茚-5-酰胺的制备



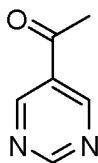
将 N-(4-甲基-3-[(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基)-1-哌嗪-1-基-2,3-二氢茚-5-酰胺四盐酸盐(100 毫克, 0.15 毫摩尔)溶解在 DMF(2 毫升)中, 在冰浴冷却下加入三乙胺(101 毫克, 1 毫摩尔), 其次是乙酰氯(16 毫克, 0.2 毫摩尔)。搅拌 2 小时后, 其溶液用高效液相色谱法在 pH=10 分离纯化, 得到 45 毫克(55%产率)的标题化合物。
 MS(+1)=548.27。 ¹HNMR (DMSO-d₆, ppm): δ10.15 (s, 1H); 9.26 (s, 1H); 8.99 (s, 1H); 8.66 (d, J=4.8 Hz, 1H); 8.49 (d, J=5.2 Hz, 1H); 8.45 (d, J=8.4 Hz, 1H); 8.05 (s, 1H); 7.79 (s, 1H); 7.76 (d, J=8.0 Hz, 1H); 7.50 (dd, J=8.0 & 4.8 Hz, 1H); 7.47 (d, J=8.4 Hz, 1H); 7.41 (d, J=5.2 Hz, 1H); 7.39 (d, J=8.0 Hz, 1H); 7.18 (d, J=8.4 Hz, 1H); 4.37 (t, J=7.0 Hz, 1H); 3.42 (m, 1H); 3.40 (m, 3H); 2.91 (m, 1H); 2.83 (m, 1H); 2.2-2.5 (m, 4H); 2.20 (s, 3H); 2.06 (m, 2H); 1.95 (s, 3H)。

实施例 8

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



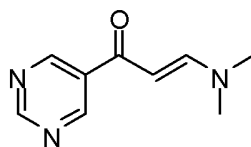
步骤 A : 5-乙酰基嘧啶



将 5-溴嘧啶(3.18 克, 20 毫摩尔)溶解在 50 毫升的四氢呋喃中。降温至 -78℃, 在搅拌下慢慢滴加 15 毫升 1.6M 正丁基锂的己烷溶液。经过搅拌 30 分钟后, 缓慢加入 N-甲氧基-N-甲基乙酰胺(2.58 克, 25 毫摩尔)的四氢呋喃(10 毫升)溶液。混合液在 -78℃ 搅拌 1 小时, 然后允许慢慢升温到零度。此时加入氯化铵水溶液。其溶液用

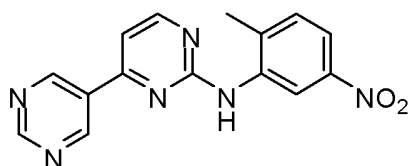
乙酸乙酯提取 3 次。合并后的提取液用盐水洗涤，硫酸镁干燥，在减压下浓缩。残留物用硅胶柱纯化，5% 甲醇/二氯甲烷作洗脱剂，得到 1 克(45% 产率)的标题化合物。MS(M+1)=123.05。

步骤 B: (2E)-3-(二甲氨基)-1-嘧啶-5-基丙-2-烯-1-酮



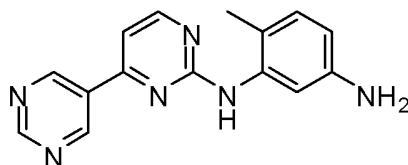
将 5-乙酰基嘧啶(1 克, 8.2 毫摩尔)和 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(1.3 克, 11 毫摩尔)溶解在 20 毫升的异丙醇中。在 100℃ 搅拌 24 小时。冷却到室温，其溶液在减压下浓缩。其残留物加入乙醚。在冰浴里冷却几个小时后，其固体用过滤收集，并用冷乙醚洗。真空干燥后得到 1 克(59% 产率)的标题化合物。MS(M+1)=178.0。

步骤 C: N-(2-甲基-5-硝基苯基)-4,5'-二嘧啶-2-胺



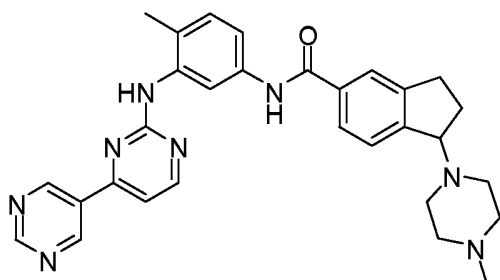
将(2E)-3-(二甲氨基)-1-嘧啶-5-基丙-2-烯-1-酮(1 克, 5.6 毫摩尔)和 N-(2-甲基-5-硝基苯)胍硝酸盐(1.44 克, 5.6 毫摩尔)(Z. Szakacs et al., *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 249)悬浮在 20 毫升异丙醇中。加入氢氧化钠(0.28 克, 7 毫摩尔)。混合液在 100℃ 搅拌一夜后冷却到室温。过滤收集固体，并用异丙醇和乙醚洗涤。滤液减压浓缩。残渣溶于 15 毫升的异丙醇。其溶液回流过夜后冷却到室温。过滤收集固体，并用异丙醇和乙醚洗涤。合并后的固体用水和乙醚洗涤，真空干燥后得到 1.2 克(70% 产率)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

步骤 D: N(3)-4,5'-二嘧啶-2-基-4-甲基苯-1,3-二胺



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

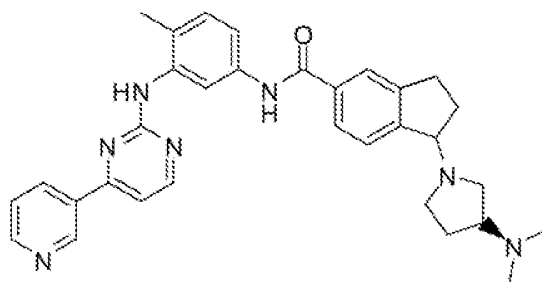
步骤 E: N-[3-(4,5'-二嘧啶-2-基氨基)-4-甲基苯基]-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢化茚-5-酰胺



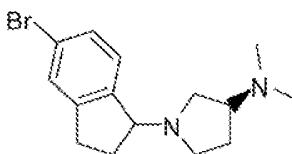
将 1-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢化茚-5-羧酸甲酯(823 毫克, 3 毫摩尔)和
 5 N(3)-4,5'-二嘧啶-2-基-4-甲基苯-1,3-二胺(973 毫克, 3.5 毫摩尔)悬浮在 15 毫升的甲
 苯中。加入 2M 的三甲基铝甲苯溶液(3 毫升, 6 毫摩尔)。混合液在 50℃ 搅拌过夜。
 再加入 2M 的三甲基铝甲苯溶液(2 毫升, 4 毫摩尔)。在 60℃ 搅拌过夜后, 溶液用冰
 浴冷却。在搅拌下加入饱和的酒石酸钾钠水溶液(30 毫升)。其溶液用二氯甲烷提取
 (3×100 毫升)。合并后的提取液用碳酸氢钠洗(100 毫升)和盐水洗(2×100 毫升), 硫酸
 10 镁干燥, 然后浓缩。用硅胶柱纯化, 50% 乙酸乙酯/二氯甲烷/5-10% 三乙胺作洗脱液,
 得到 702 毫克(45% 产率)的标题化合物。MS(M+)=521.27。¹HNMR (DMSO-d₆, ppm):
 δ10.10 (s, 1H); 9.40 (s, 2H); 9.28 (s, 1H); 9.08 (s, 1H); 8.50 (d, J=5.7 Hz, 1H); 8.04 (s,
 1H); 7.74 (s, 1H); 7.70 (d, J=9.0 Hz, 1H); 7.46 (d, J=5.7 Hz, 1H); 7.42 (d, J=9.0 Hz, 1H);
 7.32 (d, J=9.0 Hz, 1H); 7.15 (d, J=9.0 Hz, 1H); 4.25 (t, J=5.7 Hz, 1H); 2.2-2.9 (m, 10H);
 15 2.15 (s, 3H); 2.07 (s, 3H); 2.0 (m, 2H)。

实施例 9

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

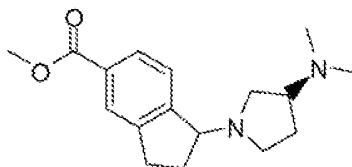


20 步骤 A: (3*S*)-1-(5-溴-2,3-二氢-1*H*-茚-1-基)-*N,N*-二甲基吡咯烷-3-胺



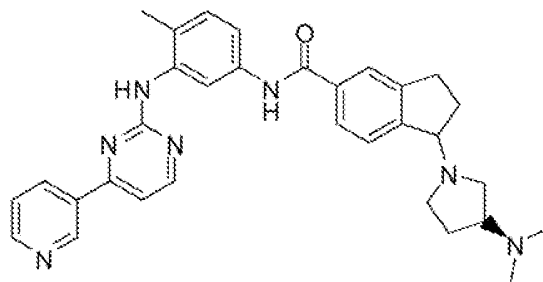
将 5-溴-1-氯-2,3-二氢茚(2.03 克, 8.76 毫摩尔)和(3*S*)-*N,N*-二甲基吡咯烷-3-胺(1 克, 8.76 毫摩尔)溶解在 30 毫升的乙腈中。加入碳酸钾(1.81 克, 13.14 毫摩尔)。混合液是在 60℃ 搅拌过夜, 然后浓缩。残留物溶解在乙酸乙酯中。用盐水洗涤 3 次, 硫酸镁干燥, 然后浓缩。用硅胶柱分离纯化, 乙酸乙酯/二氯甲烷/三乙胺/甲醇
5 (10:10:1:1)作洗脱剂, 得到 1.3 克(48%产率)的标题化合物。MS(M+1)=309.0, 311.0。

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



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

15 步骤 C: 1-[(3*S*)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基]-*N*-{4-甲基-3-[(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基}-2,3-二氢茚-5-酰胺

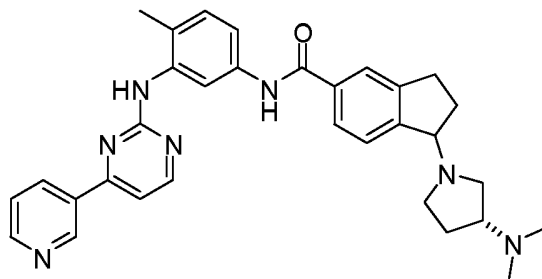


将 1-[(3*S*)-3-(*N,N*-二甲氨基)吡咯烷-1-基]-2,3-二氢茚-5-羧酸甲酯(0.2 克, 0.69 毫摩尔)和 4-甲基-*N*(3)-[(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺](0.22 克, 0.8 毫摩尔)溶解在 5 毫升的甲苯中。加入 2*M* 三甲基铝的甲苯溶液(1.3 毫升, 2.6 毫摩尔)。混合液在 60℃ 搅拌 2 天后冷却在冰浴里。加入酒石酸钾钠的水溶液(15 毫升), 其次是二氯甲烷(50 毫升)。分离出有机相。水相用二氯甲烷提取两次。合并后的有机相用盐水洗涤, 硫酸镁干燥, 然后浓缩。用高效液相色谱分离纯化得到 0.22 克(60%产率)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

1H); 7.28 (d, J=5.2 Hz, 1H); 7.15 (d, J=8.4 Hz, 1H); 4.18 (m, 1H); 3.01 (m, 1H); 2.90 (m, 1H); 2.80 (m, 2H); 2.72 (m, 2H); 2.60 (m, 1H), 2.37 (m, 1H); 2.22 (s, 3H); 2.16 (m, 1H); 2.14 (s, 6H); 1.95 (m, 1H); 1.62 (m, 1H)。

实施例 10

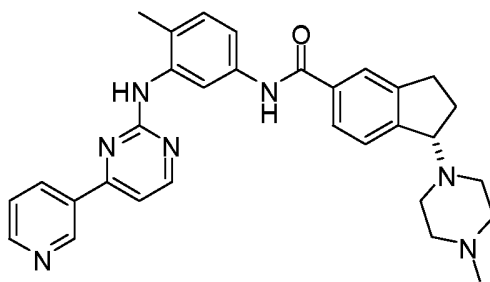
- 5 1-[(3*R*)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基]-N-{4-甲基-3-[(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基}-2,3-二氢化茚-5-酰胺的制备



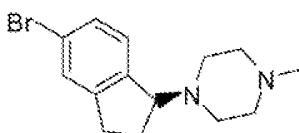
- 标题化合物根据实施例 9 所述的方法制备得到。MS(M+1)=534.29。¹HNMR (CD₃OD, ppm): δ 9.19 (s, 1H); 8.54 (d, J=5.2 Hz, 1H); 8.50 (d, J=8.8 Hz, 1H); 8.36 (d, J=5.2 Hz, 1H); 8.10 (s, 1H); 7.72 (s, 1H); 7.67 (d, J=7.2 Hz, 1H); 7.44 (d, J=7.2 Hz, 1H); 7.41 (d, J=8.8 Hz, 1H); 7.32 (d, J=7.2 Hz, 1H); 7.28 (d, J=5.2 Hz, 1H); 7.15 (d, J=7.2 Hz, 1H); 4.18 (m, 1H); 3.02 (m, 1H); 2.95 (m, 1H); 2.85 (m, 2H); 2.75 (m, 2H); 2.65 (m, 1H); 2.39 (m, 1H); 2.24 (s, 3H); 2.20 (m, 1H); 2.15 (s, 3H); 1.98 (m, 1H); 1.65 (m, 1H)。

实施例 11

- 15 (1*S*)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-(4-甲基-3-[(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基)-2,3-二氢化茚-5-酰胺的制备



步骤 A : 1-((1*S*)-5-溴-2,3-二氢-1*H*-茚-1-基)-4-甲基哌嗪

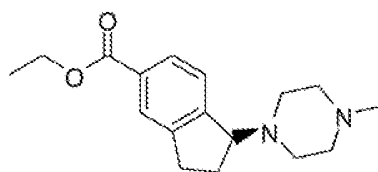


- 20 将 5-溴-1-氯-2,3-二氢化茚(220 克, 950 毫摩尔)溶解于 1 升的乙腈中。加入 1-甲基哌嗪(150 克, 1500 毫摩尔), 其次是碳酸钾(131 克, 950 毫摩尔)。混合物在 60 °C 搅拌过夜。过滤除去固体, 滤液浓缩。残渣溶于 1 升的乙酸乙酯中。其溶液用 1N

的氢氧化钠洗 2 次(2×300 毫升)和盐水洗 3 次(3×300 毫升), 硫酸镁干燥, 然后浓缩。用硅胶柱分离纯化, 5% 甲醇/二氯甲烷作洗脱剂, 得到 202 克(72% 产率)的产物。MS(M+1)=295.07, 297.07。

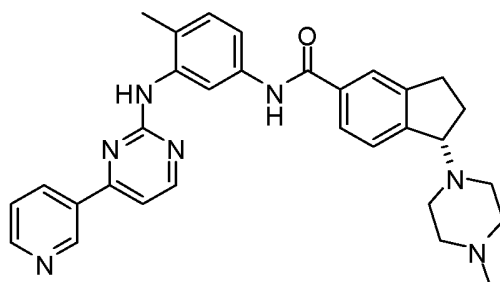
上述产品(202 克, 684.6 毫摩尔)溶解在 2000 毫升的甲醇中。加入(1*S*)-(+)-10-樟脑磺酸(318 克, 1369 毫摩尔), 其次是 4000 毫升的异丙醇。其溶液加热回流 10 分钟, 然后在室温下搅拌过夜。过滤收集固体。在看不到有液体往下滴之后, 其固体用异丙醇洗, 然后溶解在 600 毫升的甲醇中。加入异丙醇(1500 毫升)。其溶液加热回流 15 分钟, 然后在室温下搅拌过夜。过滤收集固体。在看不到有液体往下滴之后, 其固体用异丙醇洗, 然后溶解在 1 当量的氢氧化钠(600 毫升)中。经过搅拌 30 分钟后, 其溶液用乙酸乙酯提取 3 次(3×300 毫升)。合并后的提取液用 1*N* 的氢氧化钠(300 毫升)和盐水(2×300 毫升)洗涤, 硫酸镁干燥, 浓缩后得到 50 克的标题化合物, 手性高效液相色谱法检测的手性纯度为 99.7%。对标题化合物进行 X-光单晶结构测定表明, 在 2,3-二氢化茚 1 位上的手性中心的构型是 *S* 构型。MS(M+1)=295.07, 297.07。

15 步骤 B: (1*S*)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢化茚-5-羧酸乙酯



将 1-((1*S*)-5-溴-2,3-二氢-1*H*-茚-1-基)-4-甲基哌嗪(29.6 克, 100 毫摩尔)溶解于 300 毫升的乙醇, 30 毫升的 DMSO 和 42 毫升的三乙胺中。该系统被抽真空和通氮气。加入醋酸钨(2.4 克, 10 毫摩尔)和 1,3-二(二苯基膦)丙烷(3.3 克, 10 毫摩尔)。该系统被抽真空和通氮气。再次被抽真空后, 混合物在一氧化碳存在下在 90℃ 搅拌 2 天。冷却到室温后, 其溶液通过硅藻土过滤, 然后浓缩。残渣溶于乙酸乙酯(500 毫升)。其溶液用盐水洗涤 3 次(3×200 毫升), 硫酸镁干燥, 然后浓缩。用硅胶柱分离纯化, 50% 乙酸乙酯/45% 二氯甲烷/5% 三乙胺作洗脱剂, 得到 17.3 克(60% 产率)的标题化合物。MS(M+1)=289.18。

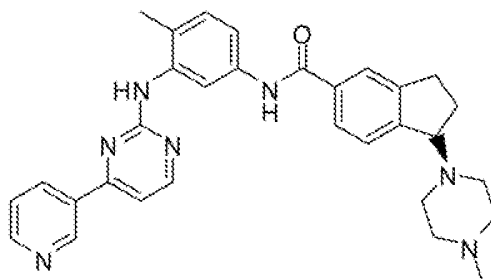
25 步骤 C: (1*S*)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-*N*-(4-甲基-3-[(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基)-2,3-二氢化茚-5-酰胺



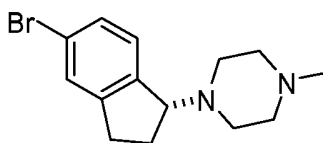
将(1*S*)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢化茚-5-羧酸乙酯(7.2 克, 25 毫摩尔)和 4-甲基-N(3)-(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺(8.3 克, 30 毫摩尔)溶解在 150 毫升的甲苯中。加入 2M 三甲基铝的甲苯溶液(20 毫升, 40 毫摩尔)。其溶液在 50℃ 搅拌过夜。再加入 20 毫升 2M 三甲基铝的甲苯溶液, 然后在 60℃ 再搅拌 24 个小时。冷却在冰浴后, 加入酒石酸钾钠的水溶液(200 毫升), 其次加入二氯甲烷(300 毫升)。分离出有机相。水相用二氯甲烷提取两次。合并后的提取液用盐水洗涤两次, 硫酸镁干燥, 然后浓缩。用硅胶用硅胶柱分离纯化, 50% 乙酸乙酯/二氯甲烷/5-10% 三乙胺作洗脱剂, 得到 7.5 克(58%)的标题化合物。MS(M+)=520.27。¹HNMR (DMSO-*d*₆, ppm): δ 10.10 (s, 1H); 9.20 (s, 1H); 8.95 (s, 1H); 8.66 (d, J=6.0 Hz, 1H); 8.48 (d, J=6.0 Hz, 1H); 8.43 (d, J=8.4 Hz, 1H); 8.02 (s, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.74 (d, J=8.4 Hz, 1H); 7.48 (dd, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.40 (d, J=6.0 Hz, 1H); 7.32 (d, J=8.4 Hz, 1H); 7.18 (d, J=8.4 Hz, 1H); 4.26 (t, J=8.4 Hz, 1H); 2.2-3.0 (m, 10H); 2.20 (s, 3H); 2.12 (s, 3H); 2.02 (m, 2H)。

实施例 12

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



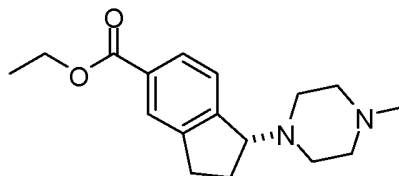
步骤 A: 1-((1*R*)-5-溴-2,3-二氢-1*H*-茚-1-基)-4-甲基哌嗪



在实施例 11 的步骤 A 中, 其甲醇/异丙醇滤液含有 1-(5-溴-2,3-二氢-1*H*-茚-1-基)-4-甲基哌嗪和(1*S*)-(+)-10-樟脑磺酸。在减压下浓缩其滤液。残渣溶于 1 升 1N 的氢氧化钠中。经过搅拌 30 分钟后, 其溶液用乙酸乙酯提取(3×300 毫升)。合并后的提取液用 1N 的氢氧化钠(300 毫升)和盐水(3×300 毫升)洗涤, 硫酸镁干燥, 浓缩后得到 140 克(474 毫摩尔)1-(5-溴-2,3-二氢-1*H*-茚-1-基)-4-甲基哌嗪, 其中的主要异构体为 *R* 对映体。残渣溶于 1.4 升的甲醇中。加入(1*R*)-(-)-10-樟脑磺酸(220 克, 948 毫摩尔), 其次是 2.8 升的异丙醇。其溶液加热回流 15 分钟, 然后在室温下搅拌过夜。过滤收集固体。在看不到有液体往下滴之后, 固体用异丙醇冲洗, 然后溶解在 600 毫升的甲醇中。加入 1500 毫升的异丙醇。其溶液加热回流 15 分钟, 然后在室温下

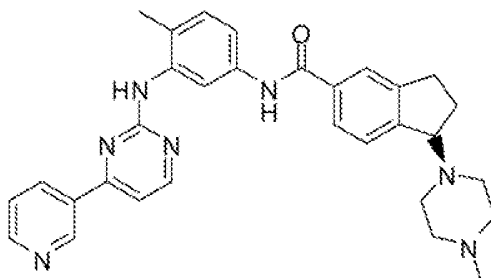
搅拌过夜。过滤收集固体。在看不到有液体往下滴之后，固体用异丙醇冲洗，然后溶解在 800 毫升 1N 的氢氧化钠中。该混合物搅拌 30 分钟后用乙酸乙酯提取 3 次 (3×300 毫升)。合并后的提取液用 1N 的氢氧化钠(500 毫升)和盐水(2×400 毫升)洗，硫酸镁干燥，浓缩后得到 60 克的标题化合物，手性高效液相色谱法测出的手性纯度为 99.8 %。MS(M+1)=295.07, 297.07。

步骤 B: (1*R*)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢茚-5-羧酸乙酯



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

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

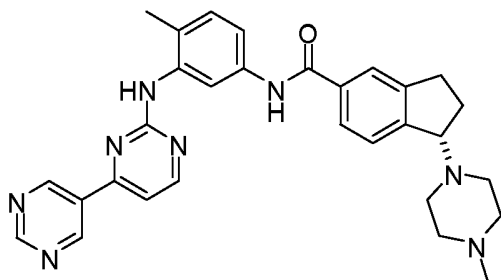


标题化合物根据实施例 11 步骤 C 的程序从(1*R*)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢茚-5-羧酸乙酯与 4-甲基-*N*-(3-[(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基)-1,3-二胺缩合得到。

15 MS(M+1)=520.27. ¹HNMR (DMSO-*d*₆, ppm): δ 10.15 (s, 1H); 9.22 (s, 1H); 8.98 (s, 1H); 8.64 (d, *J*=6.0 Hz, 1H); 8.46 (d, *J*=6.0 Hz, 1H); 8.42 (d, *J*=8.4 Hz, 1H); 8.02 (s, 1H); 7.75 (s, 1H); 7.72 (d, *J*=9.0 Hz, 1H); 7.50 (dd, 1H); 7.45 (dd, 1H); 7.40 (d, *J*=5.4 Hz, 1H); 7.35 (d, *J*=8.4 Hz, 1H); 7.18 (d, *J*=9.0 Hz, 1H); 4.26 (t, *J*=6.0 Hz, 1H); 2.2-3.0 (m, 10H); 2.20 (s, 3H); 2.12 (s, 3H); 2.3 (m, 2H)。

20 实施例 13

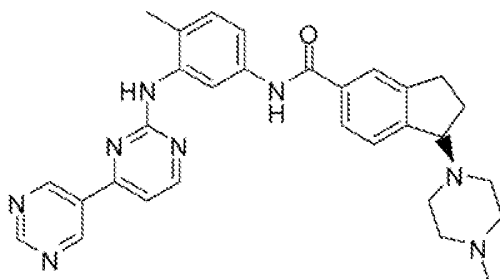
(1*S*)-*N*-[3-(4,5'-二嘧啶-2-基氨基)-4-甲基苯基]-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢茚-5-酰胺的制备



标题化合物根据实施例 11 步骤 C 的程序由(1*S*)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢化茚-5-羧酸乙酯与 N(3)-4,5'-二嘧啶-2-基-4-甲基苯-1,3-二胺缩合得到。MS(M+1)=
521.27。¹HNMR (DMSO-*d*₆, ppm): δ 10.10 (s, 1H); 9.40 (s, 2H); 9.28 (s, 1H); 9.08 (s,
5 1H); 8.50 (d, *J*=4.8 Hz, 1H); 8.04 (s, 1H); 7.74 (s, 1H); 7.70 (d, *J*=9.0 Hz, 1H); 7.46 (d,
J=4.8 Hz, 1H); 7.42 (d, *J*=7.8 Hz, 1H); 7.32 (d, *J*=7.8 Hz, 1H); 7.15 (d, *J*=9.0 Hz, 1H);
4.25 (t, *J*=7.8 Hz, 1H); 2.2-2.9 (m, 10H); 2.15 (s, 3H); 2.07 (s, 3H); 2.0 (m, 2H)。

实施例 14

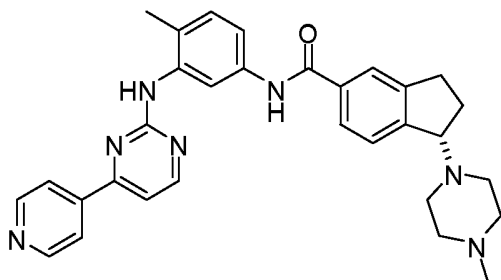
(1*R*)-N-[3-(4,5'-二嘧啶-2-基氨基)-4-甲基苯基]-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢化
10 茚-5-酰胺的制备



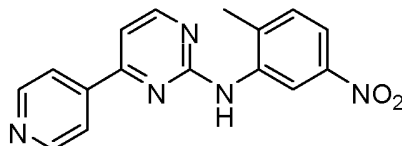
标题化合物根据实施例 11 步骤 C 的程序由(1*R*)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢
化茚-5-羧酸乙酯与 N(3)-4,5'-二嘧啶-2-基-4-甲基苯-1,3-二胺缩合得到。MS(M+1)=
521.27。¹HNMR (DMSO-*d*₆, ppm): δ 10.10 (s, 1H); 9.40 (s, 2H); 9.28 (s, 1H); 9.08 (s,
15 1H); 8.50 (d, *J*=5.7 Hz, 1H); 8.04 (s, 1H); 7.74 (s, 1H); 7.70 (d, *J*=8.4 Hz, 1H); 7.46 (d,
J=5.7 Hz, 1H); 7.42 (d, *J*=8.4 Hz, 1H); 7.32 (d, *J*=8.40 Hz, 1H); 7.15 (d, *J*=8.4 Hz, 1H);
4.25 (t, *J*=7.5 Hz, 1H); 2.2-2.9 (m, 10H); 2.15 (s, 3H); 2.07 (s, 3H); 2.0 (m, 2H)。

实施例 15

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

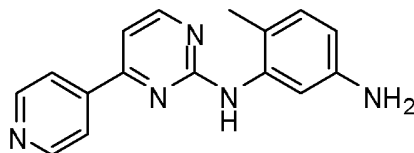


步骤 A: N-(2-甲基-5-硝基苯基)-4-吡啶-4-基嘧啶-2-胺



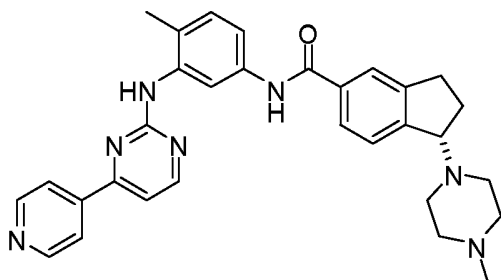
标题化合物根据实施例 8 步骤 C 中的程序由 (2E)-3-(二甲氨基)-1-吡啶-4-基丙-2-烯-1-酮与 N-(2-甲基-5-硝基苯基)脲硝酸盐缩合得到。MS(M+1)=308.11。

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



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

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

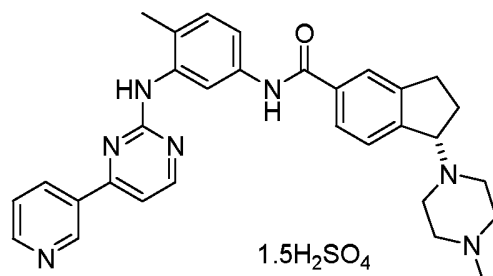


标题化合物根据实施例 11 步骤 C 中的程序由 (1S)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢茚-5-羧酸乙酯与 4-甲基-N(3)-(4-吡啶-4-基嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺缩合得到。

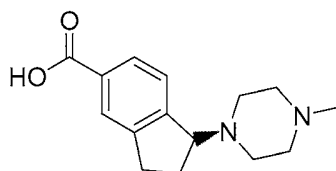
15 MS(M+1)=520.27. ¹HNMR (DMSO-d₆, ppm): δ 10.14 (s, 1H); 9.04 (s, 1H); 8.70 (d, J=4.4 Hz, 2H); 8.55 (d, J=4.8 Hz, 1H); 8.06 (s, 1H); 8.04 (d, J=4.4 Hz, 2H); 7.78 (s, 1H); 7.75 (d, J=8.8 Hz, 1H); 7.45 (d, J=7.6 Hz, 1H); 7.44 (d, J=4.8 Hz, 1H); 7.35 (d, J=7.6 Hz, 1H); 7.18 (d, J=8.8 Hz, 1H); 4.31 (t, J=7.2 Hz, 1H); 2.0-3.0 (m, 10H); 2.19 (s, 3H); 2.12 (s, 3H); 2.04 (m, 2H)。

实施例 16

(1S)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-(4-甲基-3-[(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基)-2,3-二氢茛-5-酰胺硫酸盐的制备



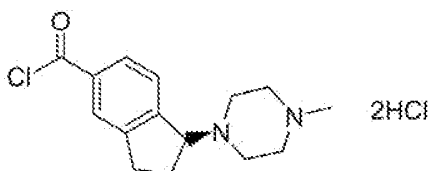
5 步骤 A: (1S)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢茛-5-羧酸



在 N_2 保护下,向 10 L 的三口瓶中加入 1-((1S)-5-溴-2,3-二氢-1-氢-茛-1-基)-4-甲基哌嗪 (660 克, 2.235 摩尔) 和 THF (3.3 升), 搅拌溶解。用液氮-丙酮浴将体系温度降至 -78°C , 然后缓慢滴加正丁基锂 (n-BuLi) (2.5 M 的正己烷溶液) (1073 毫升, 2.682 摩尔, 1.2 倍), 控制温度在 -78°C 至 -82°C 。搅拌 10 分钟后, LC-MS 检测显示原料已经反应完全。小心加入干冰 (170 克, 3.86 摩尔, 1.73 倍), 维持温度在 -60°C 至 -75°C , 搅拌 10 分钟。结束反应, 撤去冷浴, 滴加入 2 N 的 HCl 水溶液, 调 pH 至 pH = 2, 利用旋转蒸发器除去大部分水, 再用真空干燥箱在 50 至 60°C 下干燥过夜, 即得标题产品 (1289 克, 按 100% 产率算, 实际含产品 583 克)。

15 将此粗产品直接用于下一步反应。

步骤 B: (1S)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢茛-5-羧酸酰氯盐酸盐

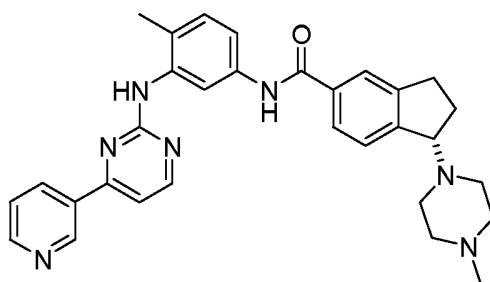


在 5 L 的三口瓶中, 加入 SOCl_2 (2.5 L), 分批加入 (1S)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢茛-5-羧酸 (1289 克, 实际最大含量为 583 克, 相应为 2.235 摩尔), 在 1 小时内加完。加热至回流, 过夜, 降至室温, 利用旋转蒸发器除去大部分 SOCl_2 , 再加入乙酸乙酯 (1.5 L), 冷却至 0°C , 抽滤得白色固体, 将固体真空干燥即得标题化合物 (约 1325 克, 产率 100%)。

20

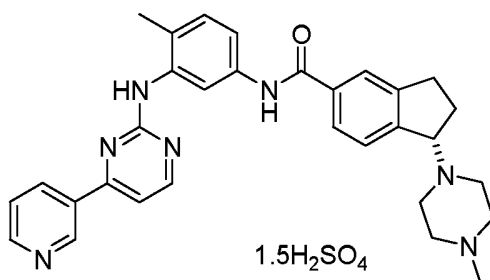
步骤 C: (1S)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-(4-甲基-3-[(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]

苯基)-2,3-二氢化茚-5-酰胺



- 将 N-(5-氨基-2-甲基苯基)-4-(3-吡啶基)-2-氨基嘧啶 (681 克, 2.46 摩尔, 1.1 倍) 溶解在吡啶 (3 L) 中。在搅拌下慢慢加入 (1S)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢化茚-5-羧酸酰氯盐酸盐 (1325 克, 实际最大含量 626 克, 相应为 2.235 摩尔, 1 倍)。反应很剧烈, 溶液变得很热, 不需要降温。约 30 分钟内加完。其溶液在室温下搅拌过夜。在搅拌下将反应液加入 2 N 氢氧化钠水溶液中 (2 L), 随即加入二氯甲烷 (2 L)。搅拌一会儿后, 将溶液转移到 5 L 的分液漏斗中, 分离二氯甲烷层。水相用二氯甲烷提取 (2 x 500 毫升)。合并提取液, 用无水硫酸镁干燥, 然后浓缩。将残留物溶解在二氯甲烷中, 用硅胶柱分离纯化, 二氯甲烷/5% 甲醇/1% 三乙胺用作洗脱剂, 合并含有产物的洗脱液, 减压浓缩。将残留物溶解在 1 L 热的乙酸乙酯中, 搅拌后析出结晶。过滤收集固体, 在 50 °C 下真空干燥, 得到标题产品 (617 克, 三步总产率 53%)。MS(M+)=520.27。

- 步骤 D: (1S)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-(4-甲基-3-[(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基)-2,3-二氢化茚-5-酰胺硫酸盐



- 将 (1S)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-(4-甲基-3-[(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基)-2,3-二氢化茚-5-酰胺 (248 克, 0.477 摩尔) 溶于乙醇 (4.76 L) 中, 搅拌 20 分钟后, 抽滤, 将滤液置于 20 L 三口瓶中。通过滴液漏斗, 在充分搅拌条件下, 缓慢加入用乙醇 (532 毫升) 稀释的硫酸溶液 (46.74 克, 0.477 摩尔, 1 倍), 形成略带黄色的悬浊液, 补加乙醇 (9.5 L), 将该混合物加热回流 2 小时, 至成为乳白色悬浊液。静置到室温, 抽滤, 干燥, 得标题产品 (183 克, 57.5%), 滤液用 NaOH 水溶解调至碱性 (pH 约 11), 用二氯甲烷提取 (4x200 毫升), 将提取液干燥, 浓缩, 得到回收的 (1S)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-(4-甲基-3-[(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯基)-2,3-二氢化茚-5-酰胺 (98 克, 39.5%)。标题产品熔点: 187 ~ 189 °C。元素分析: C₃₁H₃₆N₇O₇S_{1.5} 的计算值: C 55.84; H 5.44; N 14.71; 测试值: C 55.72; H 5.70; N 14.40。

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

实施例 A: Abl, c-Kit 和 PDGFR 激酶活性的测试

本发明化合物的 Abl, c-Kit 和 PDGFR 激酶活性是用 MSA (迁移率变动分析, Mobility Shift Assay) 方法测试的。ATP 浓度在每个激酶的 Km 浓度, 即 Abl Km ATP = 12 μ M, c-Kit Km ATP = 87 μ M, PDGFR Km ATP = 38 μ M。

材料: Abl (来自于 Carna, Lot No. 06CBS-2988C); c-Kit (来自于 BPS, Cat. No. 40250, Lot No. 1003); PDGFR (来自于 BPS, Cat. No. 40263, Lot No. 1001); DMSO (来自于 Sigma, Cat. No. D2650, Lot No. 474382); 96-孔培养板(来自于 Corning, Cat. No. 3365, Lot No. 22008026); 384-孔培养板 (来自于 Corning, Cat. No. 3573, Lot No. 12608008); Staurosporine (来自于 Sigma, Cat. No. S4400-1MG, Lot No. 046K4080)。

方法:

1. 制备激酶缓冲液和终止缓冲液

(1) 激酶缓冲液: 62.5 mM HEPES, pH 7.5; 0.001875% Brij-35; 12.5 mM $MgCl_2$; 2.5 mM DTT。

(2) 终止缓冲液: 100 mM HEPES, pH 7.5; 0.015% Brij-35; 0.2% 涂层试剂 #3; 50 mM EDTA。

2. 将化合物溶于 DMSO, 然后进行系列稀释。

3. 制备激酶溶液: 将激酶溶解于上述的激酶缓冲液中, 得到激酶溶液。对于 c-Kit 激酶, 需要进行下列的预活化处理: 将 700 nM c-Kit, 2 mM ATP, 4 mM DTT 和 10 mM $MgCl_2$ 溶解在激酶缓冲液中, 在 28 $^{\circ}C$ 孵育 15 分钟, 然后再将此溶液加到激酶缓冲液中。

4. 制备多肽溶液: 将多肽 FAM 和 ATP 溶解于激酶缓冲液中。

5. 将激酶溶液转移到培养板上。Abl 的最后浓度是 0.45 nM, c-Kit 的最后浓度是 12 nM, PDGFR 的最后浓度是 8 nM。在室温下孵育 10 分钟。

6. 将多肽溶液转移到培养板上。最后 ATP 浓度是: Abl 为 12 μ M, c-Kit 为 87 μ M, PDGFR 为 38 μ M。最后的 $MgCl_2$ 浓度都为 10 mM。

7. 将培养板上每个孔的混合物在 28 $^{\circ}C$ 下孵育, 其时间是 Abl 为 1 小时, c-Kit 为 40 分钟, PDGFR 为 5 小时。然后加入终止缓冲液中止反应。

8. 在 Caliper 上收集数据, 然后把数据输入 XLfit 软件上算出 IC₅₀ 值。

表 1 给出了本发明化合物的每种化合物要达到 50%抑制率所需要的浓度(IC₅₀,

nM)。同时，表 1 还给出了伊马替尼 (Imatinib) 在同样实验条件下得到的抑制这三种激酶的 IC₅₀ 值，以便作比较。本实验使用的阳性对照物是星孢菌素 (Staurosporine)。

表 1

化合物	IC ₅₀ (nM)		
	Abl	c-Kit	PDGFR
实施例 1	5.8	22	17
实施例 2	2044	1186	233
实施例 3	6.2	16	12
实施例 4	6.3	26	15
实施例 5	5.4	23	18
实施例 6	12	32	20
实施例 7	411	529	41
实施例 8	5.3	32	22
实施例 9	121	51	15
实施例 10	70	32	21
实施例 11	2.2	8.5	9.6
实施例 12	256	2251	53
实施例 13	2.4	15	13
实施例 14	266	2260	65
实施例 15	23	526	24
伊马替尼 (Imatinib)	207	703	39
星孢菌素 (Staurosporine)	162	2.0	0.50

5 由表 1 可看出，本发明化合物对抑制 Abl，c-Kit，和 PDGFR 的抑制活性都很高，对抑制 Abl 激酶的 IC₅₀ 值为 2.2 nM 至 2044 nM，对抑制 c-Kit 激酶的 IC₅₀ 为 8.5 nM 至 2260 nM，对抑制 PDGFR 的 IC₅₀ 为 9.6 至 233 nM。除了实施例 2，7，12 和 14 外，本发明化合物对抑制这三个激酶的活性都比伊马替尼 (Imatinib) 高。

实施例 B: Abl 和 c-Kit 突变体激酶活性的测试

10 本发明化合物对 Abl 和 c-Kit 突变体的激酶抑制活性是采用磷同位素标记的 ATP (³³P-ATP) 方法进行测试的。

- 15
1. 用新制备的反应缓冲液制备底物溶液。缓冲液的条件是：20 mM HEPES, pH 7.5, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 0.02% Brij 35, 0.02 mg/mL BSA, 0.1 mM Na₃VO₄, 2 mM DTT, 1% DMSO. 对于 c-Kit 和 c-Kit(V654A), 另外加入 2 mM MnCl₂.

2. 往上述底物溶液加入需要的辅酶。

3. 加入激酶，然后轻轻混合。

4. 将测试化合物溶解于 DMSO 中, 然后用 Acoustic 技术 (Echo550, 纳升范围) 将化合物溶液加入激酶溶液里。孵育 20 分钟。
5. 向反应混和液里加入 ^{33}P -ATP, 使反应开始。
6. 在室温下孵育 2 小时。
- 5 7. 用过滤-结合法检测激酶活性。
8. 用 Excel 处理数据, 将所得数据减去空白对照数据。然后用 GraphPad Prism 软件画出曲线, 得到 IC50 值。

表 2 给出实施例 11 的化合物抑制 Abl 和它的 7 个突变体, c-Kit 和它的 5 个突变体的 IC50 值 (nM)。同时, 表 2 还给出了尼罗替尼 (Nilotinib) 在同样实验条件下对抑制这些突变体的 IC50 值, 以便作为比较。本实验的阳性对照物是星孢菌素 (Staurosporine)。

表 2

激酶	ATP 浓度 (μM)	实施例 11 IC50 (nM)	尼罗替尼 (Nilotinib) IC50 (nM)	星孢菌素 (Staurosporine) IC50 (nM)
Abl	10	0.21	1.19	14.5
Abl(T315I)	10	14090	>20000	3.38
Abl(E255K)	10	3.72	36.3	27.0
Abl(G250E)	10	2.94	24.8	5.68
Abl(H396P)	10	0.38	2.99	9.02
Abl(M351T)	10	0.29	1.89	9.33
Abl(Q252H)	10	0.42	4.66	4.47
Abl(Y253F)	10	0.71	5.13	15.4
c-Kit	30	132	302	8.41
c-Kit(D816H)	30	83.6	574	<1.0
c-Kit(D816V)	30	1738	>20000	<1.0
c-Kit(T670I)	30	2057	>20000	2.67
c-Kit(V560G)	30	1.77	16.5	<1.0
c-Kit(V654A)	30	969	13940	1.16

由表 2 可看出, 实施例 11 的化合物对抑制 Abl 和 c-Kit 突变体的抑制活性都比尼罗替尼 (Nilotinib) 高。尼罗替尼 (Nilotinib) (商品名为 Tasigna) 对于治疗由于服用伊马替尼 (Imatinib) (商品名为格列卫 (Gleevec)) 而对伊马替尼 (Imatinib) 产生抗药性的白血病患者有很好的效果。由于实施例 11 的化合物对抑制所测试的伊马替尼 (Imatinib) 突变体都比尼罗替尼 (Nilotinib) 高, 所以本发明的化合物将对治疗对伊马替尼 (Imatinib) 产生抗药性的白血病患者将更有效。c-Kit 突变体广泛存在于胃肠间质瘤, 肥大细胞症和急性髓性白血病中。由表 2 可看出, 实施例 11 的化合物对于抑制 c-Kit 突变体都有很好的抑制作用。所以本发明化合物可以用于治疗胃肠间质瘤, 肥大细胞症和急性髓性白血病等疾病。

10 实施例 C: K562 细胞测试

本发明化合物对慢性髓性白血病细胞 K562 的抑制活性是用 CellTiter-Glo 法测试的。

材料: K562 细胞株 (购自 ATCC, Cat. No. CCL-243, Lot No. 5064810); IMDM (购自 Invitrogen, Cat. No. 12440-053); 胎牛血清 (购自 Invitrogen, Cat. No. 10099141, Lot. No. 613866); DMSO (购自 Sigma, Cat. No. D2650, Lot No. 077k2357); 96 孔细胞培养板 (购自 Corning, Cat. No. 3903); 15 毫升离心管 (购自 Greiner, Cat. No. 07030115, Lot No. 2012-01); 细胞活性检测试剂 (CellTite-Glo) 盒 (购自 Promega, Cat. No. G7571, Lot No. 256984); 星孢菌素 (Staurosporine) (购自 Sigma, Cat. No. S4400-1MG, Lot No. 046k4080)。

20 方法:

1. 细胞铺板

- (1) 配制完全培养基: 完全培养基由 90% IMDM 与 10% 的胎牛血清组成, 充分混匀。
- (2) 选择生长状态良好的细胞株。
- 25 (3) 使用移液管将细胞悬液移入离心管中, 以 800-1000 的转速离心 3-5 分钟。
- (4) 使用移液管遗弃离心管中的细胞上清液。
- (5) 向离心管中加适当体积的培养基, 轻柔吹打使细胞重悬均匀。
- (6) 以血球计数板计数细胞。
- 30 (7) 将细胞悬液调至细胞数为 4×10^4 /毫升。
- (8) 将细胞悬液加入底透的 96 孔板中, 100 微升/孔, 即细胞数为 4000/孔。将培养板放置于 CO₂ 培养箱中过夜。

2. 化合物的配制和添加

- (1) 将化合物溶解于 DMSO 中，然后用 DMSO 稀释至 10 个浓度。
- (2) 从相应的化合物板中移取 0.5 微升化合物溶液加入细胞培养板中。
- (3) 在 37 C 培养箱中孵育 72 小时。

5 3. 检测及分析

- (1) 在倒置显微镜下观察细胞形态。
- (2) 将细胞活性检测试剂以 100 微升/孔的量加入培养板中。
- (3) 在振荡板上混匀板 2 分钟，诱导细胞溶解。
- (4) 将板在室温中放置 10 分钟，使其发光信号稳定。
- 10 (5) 粘贴白色的底膜于培养板底部，使用 Flexstation 3 测板（相关设置为：发光，整合时间 500ms）。
- (6) 记录分析所得的实验结果。

15 表 3 给出本发明化合物的实施例 3，11，12，13 和 15 的每个化合物要达到 50%抑制率所需要的浓度(IC₅₀, nM)。同时，表 3 还给出伊马替尼（Imatinib）在同样实验条件下对抑制 K562 细胞的 IC₅₀ 值，以便作比较。本实验的阳性对照物是星孢菌素（Staurosporine）。

表 3

实施例	3	11	12	13	15	伊马替尼 (Imatinib)	星孢菌素 (Staurosporine)
K562 IC ₅₀ (nM)	12	3.2	208	2.2	35	206	139

20 从表 3 的结果可以看出，实施例 3、11、12，13 和 15 的化合物对于慢性髓性白血病细胞 K562 具有很高的抑制活性。除了实施例 12 外，实施例 3，11，13 和 15 对抑制 K562 细胞的生长要达到 50%抑制率所需要的浓度（IC₅₀, nM）远远低于伊马替尼（Imatinib）的浓度（p ≤ 0.05）。实施例 12 是实施例 11 的旋光对应体。虽然它比实施例 11 对 K562 的抑制活性低 65 倍，但它的抑制能力与伊马替尼（Imatinib）相当。这些结果表明，本发明化合物可以有效地用于治疗慢性髓性白血病。

实施例 D: K562，KU812，MEG-01，Kasumi-1，Sup-B15 细胞株的测试

25 本发明还用 MTS 法测试了本发明化合物对慢性髓性白血病细胞 K562，KU812 和 MEG-01，急性髓性白血病细胞 Kasumi-1 和急性淋巴性白血病细胞 Sup-B15 的抑制作用。

材料: SpectraMAX Plus 微板分光光度计 模型 3011 (购自 Molecular Devices Corp., California, USA); CO₂ 水夹套孵化器 (购自 Thermo, USA); 倒置显微镜, 重光 XDS-1B (购自重庆光电公司, 重庆, 中国)。CellTiter 96[®] AQueous MTS 试剂粉末 (购自 Promega, Cat. No. G1112); 吩嗪甲基硫酸盐 (PMS) (购自 Sigma, Product No. P9625); RPMI1640 (购自 GIBCO, USA, Cat. No. 31800-022); IMDM (购自 GIBCO, USA, Cat. No. 12200-036); 胎牛血清 (FBS) (购自 GIBCO, USA, Cat. No. FCS100).

方法:

1. 配制测试液

10 (1) PMS 溶液的配制: 将 PMS 溶解在 DPBS 中, 得到 0.92 克/毫升的溶液。将溶液过滤到一个消毒和避光的容器里。

15 (2) MTS 溶液的配制: a) 加 21 毫升 DPBS 到一个避光的容器里; b) 称 42 毫克 MTS 试剂粉末然后加到 DPBS 里; c) 在一个电磁搅拌板上混合直到溶解为止; d) 测量溶液的 pH, 其最佳 pH 是在 6.0 到 6.5 之间。如果 pH 高于 6.5, 用 1 N HCl 调节 pH 至 6.5; e) 过滤到一个消毒和避光的容器里。

(3) MTS/PMS 混合液的配制: a) 取出 2 毫升 MTS 溶液然后加到一个试管里; b) 加 100 微升 PMS 溶液到含有 MTS 的试管里; c) 轻轻涡旋试管让试管里的溶液得到完全混合。

2. 细胞铺板

20 (1) 待细胞生长到一定数目后用血球计数器计数。

(2) 用 RPMI1640 + 10%FBS 培养基 (K562, KU812, MEG-01 和 Kasumi-1 细胞) 或 IMDM + 0.05 mM 2-巯基乙醇 + 20% FBS 培养基 (Sup-B15 细胞) 调节细胞的浓度至 2.78×10^4 /毫升。

25 (3) 加 180 微升的细胞悬浮液到 96 孔培养板的每个孔中, 最后细胞的密度是 5×10^3 /孔。

3. 化合物的配制和添加

(1) 将测试化合物溶解在 DMSO 中, 然后稀释到十个浓度。

(2) 从每个浓度溶液移取 20 微升溶液到含有细胞悬浮液的每个孔中 (每个浓度三个孔)。

30 (3) 将培养板在 37 °C, 5%CO₂ 和 95%湿度下孵化 72 小时。

4. 检测及分析

(1) 用移液管移取 40 微升 MTS/PMS 溶液到含有 200 微升培养基的每个孔中, 其最后每个孔的体积是 240 微升。

- (2) 培养板在 37 °C, 5%CO₂ 和 95%湿度下孵化 1-4 小时。
- (3) 在 490 nm 的波长下用 SpectraMax Plus 记录吸收。
- (4) 用 GraphPad Prism 第五版的软件计算 IC₅₀。

5 表 4 给出实施例 16 对于抑制 K562, KU812, MEG-01, Kasumi-1 和 Sup-B15 细胞株达到 50%抑制率所需的浓度 (IC₅₀, nM)。同时还给出在同样实验条件下伊马替尼 (Imatinib) 和罗尼替尼 (Nilotinib) 对这些细胞株的抑制活性, 以便作比较。本实验的阳性对照物是星孢菌素 (Staurosporine)。

表 4

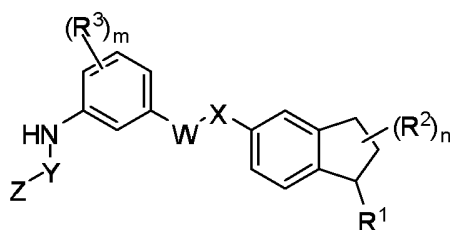
细胞株	IC ₅₀ (nM)			
	实施例 16	伊马替尼 (Imatinib)	尼罗替尼 (Nilotinib)	星孢菌素 (Staurosporine)
K562	0.25	121	6.26	71.5
KU812	0.024	51.4	2.10	9.57
MEG-01	0.085	19.3	1.65	8.97
Kasumi-1	11.2	297	22.3	1.04
Sup-B15	39.6	382	135	6.84

10 由表 4 可看出, 实施例 16 的化合物对抑制慢性髓性白血病细胞株 K562, KU812 和 MEG-01, 急性髓性白血病细胞株 Kasumi-1 和急性淋巴性白血病细胞株 Sup-B15 具有很高的活性, 其 IC₅₀ 在 0.024 nM 至 39.6 nM 之间。此外, 实施例 16 的化合物对这些细胞株生长的抑制都比伊马替尼 (Imatinib) 和尼罗替尼 (Nilotinib) 高。这些结果表明, 本发明化合物可以有效地用于治疗慢性髓性白血病, 急性髓性白血病和急性淋巴性白血病。

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

权 利 要 求 书

1. 一种由下面通式 I 表示的化合物:



式 I

或药学上可接受的盐或其前药, 其中:

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

R^{1a} 是氢原子, 卤素, 氰基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 氰代烷基, OR^a , SR^a , NR^bR^c , $NR^bC(O)R^d$, $NR^bS(O)_2R^d$, $C(O)NR^bR^c$, $C(O)R^d$, $C(O)OR^a$, $S(O)_2R^d$, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, 芳基, 杂芳基, 环烷基, 或杂环烷基, 其中所述的 C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, 芳基, 杂芳基, 环烷基, 和杂环烷基可选地被 1, 2, 或 3 个独立选自于氰基, 卤素, OR^a , SR^a , NR^bR^c , $NR^b(CO)R^d$, $NR^bS(O)_2R^d$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)_2NR^bR^c$, $C(O)R^d$, $C(O)OR^a$, $S(O)_2R^d$, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 氰代烷基, 芳基, 杂芳基, 环烷基, 和杂环烷基的基团所取代;

或者两个 R^{1a} 基团和同它们连接的原子一起形成一个 3, 4, 5, 6 或 7 元环的环烷基或杂环烷基, 并可选地被 1, 2, 或 3 个独立选自于氰基, 卤素, OR^a , SR^a , NR^bR^c , $NR^b(CO)R^d$, $NR^bS(O)_2R^d$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)_2NR^bR^c$, $C(O)R^d$, $C(O)OR^a$, $S(O)_2R^d$, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, 芳基, 杂芳基, 环烷基, 和杂环烷基的基团所取代;

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

或者两个 R^2 基团与和它们连接的原子一起形成 3, 4, 5, 6, 或 7 元环的环烷基或杂环烷基, 并可选地被 1, 2, 或 3 个独立选自于氰基, 卤素, OR^a , SR^a , NR^bR^c , $NR^b(CO)R^d$, $NR^bS(O)_2R^d$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)_2NR^bR^c$, $C(O)R^d$, $C(O)OR^a$, $S(O)_2R^d$, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, 和 C_{2-6} 炔基的基团所取代;

R^3 是氢原子, 卤素, 氰基, OR^a , SR^a , NR^bR^c , C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, 环烷基, 或杂环烷基;

或者两个 R^3 基团与和它们连接的原子一起形成一个 5, 6, 或 7 元环的环烷基或杂环烷基, 并可选地被 1, 2, 或 3 个独立选自于卤素, 氰基, OR^a , SR^a , NR^bR^c , C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, 和 C_{2-6} 炔基的基团所取代;

W-X 是一个酰胺键;

Y 是一个杂芳基, 可选地被 1, 2, 或 3 个 R^4 所取代;

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

R^4 和 R^5 独立地选自于卤素, 氰基, OR^a , SR^a , NR^bR^c , C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, $NR^b(CO)R^d$, $C(O)NR^bR^c$, $NR^bS(O)_2R^d$, $S(O)_2NR^bR^c$, $C(O)R^d$, $C(O)OR^a$, $S(O)_2R^d$, 环烷基, 杂环烷基, 芳基, 和杂芳基

或者两个 R^4 基团或两个 R^5 基团各自与同它们连接的原子形成一个 5, 6, 或 7 元环的环烷基或杂环烷基, 并可选地被 1, 2, 或 3 个独立选自于卤素, 氰基, OR^a , SR^a , NR^bR^c , C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, 和 C_{2-6} 炔基的基团所取代;

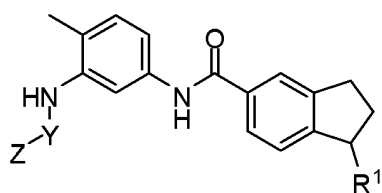
R^a , R^b , R^c , 和 R^d 独立地选自于氢原子, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, 环烷基, 杂环烷基, 芳基, 和杂芳基;

或者 R^b 和 R^c 与同它们连接的氮原子一起形成 4, 5, 6, 或 7 元环的杂环烷基, 并可选地被 1, 2, 或 3 个独立选自于卤素, 氰基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, 和 C_{2-6} 炔基, 环烷基, 杂环烷基, 芳基, 和杂芳基的基团所取代;

n 是一个从 0 到 4 的整数;

m 是一个从 0 到 2 的整数。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或药学上可接受的盐或其前药, 具有通式 II:



式 II

其中, R^1 如在权利要求 1 中所定义。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或药学上可接受的盐或其前药, 其中:

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

R^{1a} 是氢原子, 卤素, 氰基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 氰代烷基, OR^a , SR^a , NR^bR^c , $NR^bC(O)R^d$, $NR^bS(O)_2R^d$, $C(O)NR^bR^c$, $C(O)R^d$, $C(O)OR^a$, $S(O)_2R^d$, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, 芳基, 杂芳基, 环烷基, 或杂环烷基, 其中所述的 C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, 芳基, 杂芳基, 环烷基, 和杂环烷基可选地被 1, 2, 或 3 个独立选自于氰基, 卤素, OR^a , SR^a , NR^bR^c , $NR^b(CO)R^d$, $NR^bS(O)_2R^d$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)_2NR^bR^c$, $C(O)R^d$, $C(O)OR^a$, $S(O)_2R^d$, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, 芳基, 杂芳基, 环烷基, 和杂环烷基的基团所取代;

或者两个 R^{1a} 基团和同它们连接的原子一起形成一个 3, 4, 5, 6 或 7 元环的环烷基或杂环烷基, 并可选地被 1, 2, 或 3 个独立选自于氰基, 卤素, OR^a , SR^a , NR^bR^c , $NR^b(CO)R^d$, $NR^bS(O)_2R^d$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)_2NR^bR^c$, $C(O)R^d$, $C(O)OR^a$, $S(O)_2R^d$, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, 芳基, 杂芳基, 环烷基, 和杂环烷基的基团所取代;

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

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

R^4 和 R^5 独立地选自于卤素, 氰基, OR^a , SR^a , NR^bR^c , C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, $NR^b(CO)R^d$,

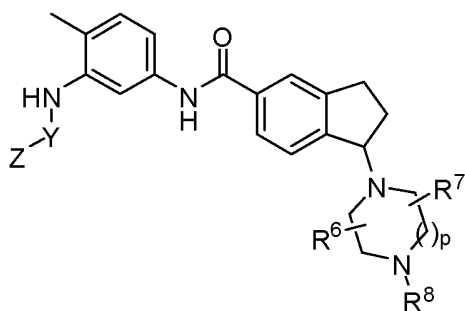
$C(O)NR^bR^c$, $NR^bS(O)_2R^d$, $S(O)_2NR^bR^c$, $C(O)R^d$, $C(O)OR^a$, $S(O)_2R^d$, 环烷基, 杂环烷基, 芳基, 和杂芳基;

或者两个 R^4 基团或两个 R^5 基团各自与同它们连接的原子一起形成一个 5, 6, 或 7 元环的环烷基或杂环烷基, 并可选地被 1, 2, 或 3 个独立选自于卤素, 氰基, OR^a , SR^a , NR^bR^c , C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, 和 C_{2-6} 炔基的基团所取代;

R^a , R^b , R^c , 和 R^d 独立地选自于氢原子, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, 环烷基, 杂环烷基, 芳基, 和杂芳基;

或者 R^b 和 R^c 与同它们连接的氮原子一起形成 4, 5, 6, 或 7 元环的杂环烷基, 并可选地被 1, 2, 或 3 个独立选自于卤素, 氰基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, 和 C_{2-6} 炔基, 环烷基, 杂环烷基, 芳基, 和杂芳基的基团所取代。

4. 根据权利要求 1-3 任一项所述的化合物或药学上可接受的盐或其前药, 具有通式 IIa:



式 IIa

其中:

R^6 和 R^7 独立地选自于氢原子, 氰基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基;

或者 R^6 和 R^7 与同它们连接的原子一起形成一个 5, 6, 或 7 元环的碳环或杂环, 并可选地被 1, 2, 或 3 个独立选自于卤素, 氰基, OR^a , SR^a , NR^bR^c , C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, 和 C_{2-6} 炔基的基团所取代;

R^8 是氢原子, C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 羟烷基, C_{2-6} 卤代烷基, C_{1-6} 氰代烷基, $C(O)NR^bR^c$, $C(O)R^d$, $C(O)OR^a$, $S(O)_2R^d$, C_{3-6} 烯基, C_{3-6} 炔基, 芳基, 杂芳

基, 环烷基, 和杂环烷基, 其中所述的 C_{1-6} 烷基, C_{3-6} 烯基, C_{3-6} 炔基, 芳基, 杂芳基, 环烷基, 和杂环烷基可选地被 1, 2, 或 3 个独立选自于卤素, 氰基, OR^a , SR^a , NR^bR^c 的基团所取代;

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

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

R^4 和 R^5 独立地选自于卤素, 氰基, OR^a , SR^a , NR^bR^c , C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, $NR^b(CO)R^d$, $C(O)NR^bR^c$, $NR^bS(O)2R^d$, $S(O)_2NR^bR^c$, $C(O)R^d$, $C(O)OR^a$, $S(O)_2R^d$, 环烷基, 杂环烷基, 芳基, 和杂芳基;

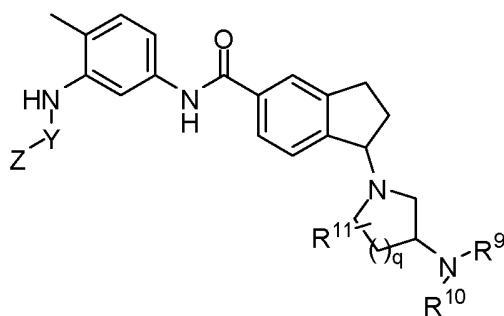
或者两个 R^4 基团或两个 R^5 基团各自与同它们连接的原子一起形成一个 5, 6, 或 7 元环的环烷基或杂环烷基, 并可选地被 1, 2, 或 3 个独立选自于卤素, 氰基, OR^a , SR^a , NR^bR^c , C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, 和 C_{2-6} 炔基的基团所取代;

R^a , R^b , R^c , 和 R^d 独立地选自于氢原子, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, 环烷基, 杂环烷基, 芳基, 和杂芳基;

或者 R^b 和 R^c 与同它们连接的氮原子一起形成 4, 5, 6, 或 7 元环的杂环烷基, 并可选地被 1, 2, 或 3 个独立选自于卤素, 氰基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, 和 C_{2-6} 炔基, 环烷基, 杂环烷基, 芳基, 和杂芳基的基团所取代;

p 是一个从 1 到 2 的整数。

5. 根据权利要求 1-3 任一项所述的化合物或药学上可接受的盐或其前药, 具有通式 IIb:



式 IIb

其中:

R^9 和 R^{10} 独立地选自于氢原子, C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 羟烷基, C_{2-6} 卤代烷基, C_{1-6} 氰代烷基, $C(O)NR^bR^c$, $C(O)R^d$, $C(O)OR^a$, $S(O)_2R^d$, C_{3-6} 烯基, C_{3-6} 炔基, 芳基, 杂芳基, 环烷基, 和杂环烷基, 其中所述的 C_{1-6} 烷基, C_{3-6} 烯基, C_{3-6} 炔基, 芳基, 杂芳基, 环烷基, 和杂环烷基可选地被 1, 2, 或 3 个独立选自于卤素, 氰基, OR^a , SR^a , NR^bR^c 的基团所取代;

或者 R^9 和 R^{10} 与同它们连接的原子一起形成一个 5, 6, 或 7 元环的环烷基或杂环烷基, 并可选地被 1, 2, 或 3 个独立选自于卤素, 氰基, OR^a , SR^a , NR^bR^c , C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, 和 C_{2-6} 炔基, 芳基, 杂芳基, 环烷基, 和杂环烷基的基团所取代;

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

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

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

R^4 和 R^5 独立地选自于卤素, 氰基, OR^a , SR^a , NR^bR^c , C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, $NR^b(CO)R^d$, $C(O)NR^bR^c$, $NR^bS(O)_2R^d$, $S(O)_2NR^bR^c$, $C(O)R^d$, $C(O)OR^a$, $S(O)_2R^d$, 环烷基, 杂环烷基, 芳基, 和杂芳基;

或者两个 R^4 基团或两个 R^5 基团各自与同它们连接的原子一起形成一

个 5, 6, 或 7 元环的环烷基或杂环烷基, 并可选地被 1, 2, 或 3 个独立选自于卤素, 氰基, OR^a , SR^a , NR^bR^c , C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, 和 C_{2-6} 炔基的基团所取代;

R^a , R^b , R^c , 和 R^d 独立地选自于氢原子, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, 环烷基, 杂环烷基, 芳基, 和杂芳基;

或者 R^b 和 R^c 与同它们连接的氮原子一起形成 4, 5, 6, 或 7 元环的杂环烷基, 并可选地被 1, 2, 或 3 个独立选自于卤素, 氰基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 羟烷基, C_{1-6} 氰代烷基, C_{2-6} 烯基, 和 C_{2-6} 炔基, 环烷基, 杂环烷基, 芳基, 和杂芳基的基团所取代;

q 是一个从 0 到 3 的整数。

6. 根据权利要求 1-5 任一项所述的化合物或药学上可接受的盐或其前药, 其中所述化合物选自于:

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

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

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

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

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

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

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

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

1-[(3S)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基]-N-{4-甲基-3-[(4-吡啶-3-基嘧啶-

2-基)氨基]苯基}-2,3-二氢化茚-5-酰胺;

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

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

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

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

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

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

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

7. 一种药物组合物, 包括权利要求 1-6 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或其前药, 和至少一种药学上可接受的载体。
8. 一种调节蛋白激酶活性的方法, 其中包括将所述蛋白激酶与权利要求 1-6 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或其前药接触。
9. 根据权利要求 8 所述的方法, 其中所述蛋白激酶选自 Abl, Bcr-Abl, c-Kit, 和 PDGFR。
10. 根据权利要求 9 所述的方法, 其中所述蛋白激酶是突变的激酶, 选自突变的 Abl 激酶, Bcr-Abl 激酶, c-Kit 激酶和 PDGFR 激酶。
11. 根据权利要求 1-6 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗疾病或失调的药物中的应用, 其中所述疾病或失调是与蛋白激酶活性相关的或与细胞增殖异常相关的。
12. 根据权利要求 11 所述的应用, 其中所述与蛋白激酶相关的疾病或失调选自癌症, 炎症, 自身免疫性疾病, 代谢性疾病, 感染, 中枢神经系统疾病和心血

管疾病。

13. 根据权利要求 12 所述的应用，其中所述疾病或失调是与细胞增殖异常相关的，为各种癌症。
14. 根据权利要求 13 所述的应用，其中所述疾病或失调选自白血病，骨髓增生性疾病，血液病，胃肠道间质瘤，结肠癌，乳腺癌，胃癌，卵巢癌，宫颈癌，肺癌，肾癌，前列腺癌，膀胱癌，胰腺癌，神经胶母细胞瘤，肥大细胞肿瘤，脑瘤，生殖细胞肿瘤，黑色素瘤，恶瘤，肉瘤，包括隆突性皮肤纤维肉瘤。
15. 根据权利要求 12 所述的应用，其中所述疾病或失调选自自身免疫性疾病和炎症性疾病。
16. 根据权利要求 15 所述的应用，其中所述疾病或失调选自糖尿病，皮肤炎症，类风湿关节炎，过敏性鼻炎，哮喘，强直性脊柱炎，牛皮癣，和克罗恩病。
17. 根据权利要求 12 所述的应用，其中所述疾病或失调选自血管疾病和纤维化的疾病。
18. 根据权利要求 17 所述的应用，其中所述疾病或失调选自动脉粥样硬化，血管狭窄，肺动脉高压，视网膜疾病，肺间质纤维化，肝硬化，硬皮病，肾小球硬化，和心肌纤维化。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2009/076006

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07C, A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

See extra sheet

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO2005113494A2 (AMGEN INC.) , 01 December 2005 (01.12.2005) examples 107, 150 and 239, description pages 395-423, claims 1-42	1, 3 , 7 , 11-18
A	WO2005113494A2 (AMGEN INC.) , 01 December 2005 (01.12.2005) examples 107, 150 and 239, description pages 395-423, claims 1-42	2, 4-6
A	CN1944398A (INST MEDICINES CHINESE ACAD MEDICIN), 11 April 2007 (11.04.2007) example13	1-7,11-18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&”document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 February 2010 (26.02.2010)

Date of mailing of the international search report

01 Apr. 2010 (01.04.2010)

Name and mailing address of the ISA/CN
The State Intellectual Property Office, the P.R.China
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China
100088
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer

WANG Ying

Telephone No. (86-10)62086304

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2009/076006

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 8-10
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
methods for treatment of the human/animal body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2009/076006

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO2005113494A2	01.12.2005	US2006009453 A1	12.01.2006
		EP1751136 A2	14.02.2007
		AU2005245386 A1	01.12.2005
		JP2007536280 T	13.12.2007
		AU2005245386 B2	27.11.2008
CN1944398A	11.04.2007	none	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2009/076006

Continuation of A: CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 233/64 (2006.01) i

A61K31/16 (2006.01) i

A61P17/06 (2006.01) i

A61P27/00 (2006.01) i

A61P29/00 (2006.01) i

A61P35/00 (2006.01) i

A61P35/02 (2006.01) i

A61P9/00 (2006.01) i

A61P9/10 (2006.01) i

Continuation of B.

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI;EPODOC;PAJ;CNKI;IEE;CNPAT;STN (REGISTRY,CAPLUS); protein kinase , cancer, indene, dihydroindene

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2009/076006

A. 主题的分类

见附加页

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07C, A61K, A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

见附加页

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	WO2005113494A2 (AMGEN INC.), 01.12 月 2005 (01.12.2005) 实施例 107, 150 和 239, 说明书 395-423 页, 权利要求 1-42	1, 3, 7, 11-18
A	WO2005113494A2 (AMGEN INC.), 01.12 月 2005 (01.12.2005) 实施例 107, 150 和 239, 说明书 395-423 页, 权利要求 1-42	2, 4-6
A	CN1944398A (中国医学科学院药物研究所), 11.4 月 2007 (11.04.2007) 实施例 13	1-7, 11-18



其余文件在 C 栏的续页中列出。



见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇
引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引
用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了
理解发明之理论或原理的在后文件“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的
发明不是新颖的或不具有创造性“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件
结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时,
要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

26. 2 月 2010(26.02.2010)

国际检索报告邮寄日期

01.4 月 2010 (01.04.2010)

ISA/CN 的名称和邮寄地址:

中华人民共和国国家知识产权局

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

受权官员

王颖

电话号码: (86-10) 62086304

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求：8-10

因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
治疗人体/动物体的疾病的方法。

2. ☐ 权利要求：

因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，
具体地说：

3. ☐ 权利要求：

因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

第III栏 缺乏发明单一性的意见(续第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明，即：

1. ☐ 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费，本国际检索报告涉及全部可作检索的权利要求。

2. ☐ 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索，本单位未通知缴纳任何附加费。

3. ☐ 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费，本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求。
具体地说，是权利要求：

4. ☐ 申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此，本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明；包含该发明的权利要求是：

关于异议的说明：☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，适用时，缴纳了异议费。

☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。

☐ 缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2009/076006

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
WO2005113494A2	01.12.2005	US2006009453 A1	12.01.2006
		EP1751136 A2	14.02.2007
		AU2005245386 A1	01.12.2005
		JP2007536280 T	13.12.2007
		AU2005245386 B2	27.11.2008
CN1944398A	11.04.2007	无	

续 A. 主题的分类

C07C 233/64 (2006.01) i

A61K31/16 (2006.01) i

A61P17/06 (2006.01) i

A61P27/00 (2006.01) i

A61P29/00 (2006.01) i

A61P35/00 (2006.01) i

A61P35/02 (2006.01) i

A61P9/00 (2006.01) i

A61P9/10 (2006.01) i

续 B. 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

WPI;EPODOC;PAJ;CNKI;IEE;CNPAT;STN (REGISTRY,CAPLUS); protein kinase , cancer, indene, dihydroindene, 茛, 癌, 蛋白激酶, 美迪赛