



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 112358469 A

(43)申请公布日 2021.02.12

(21)申请号 202010193508.3

A61K 31/5377(2006.01)

(22)申请日 2020.03.18

A61K 31/4709(2006.01)

(71)申请人 北京康辰药业股份有限公司

A61P 35/00(2006.01)

地址 101500 北京市密云区经济开发区兴
盛南路11号

A61P 9/00(2006.01)

(72)发明人 孙效华 杨阳 陈庆广 尹大伟
刘洋 王静 王静然 李玉花
杨红振 胡怀忠

(74)专利代理机构 北京汇思诚业知识产权代理
有限公司 11444

代理人 冯伟

(51)Int.Cl.

C07D 403/12(2006.01)

C07D 401/12(2006.01)

A61K 31/517(2006.01)

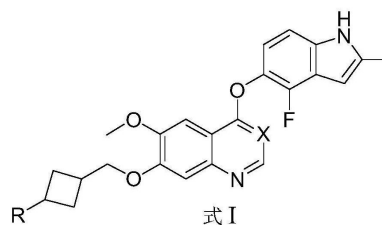
权利要求书3页 说明书25页 附图1页

(54)发明名称

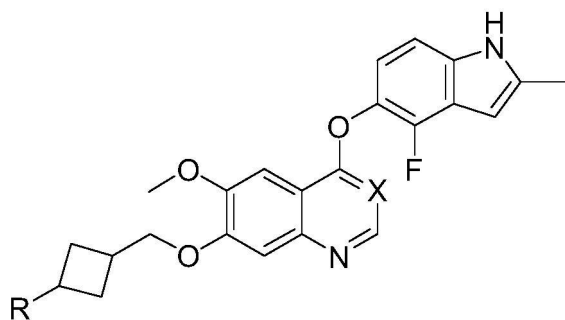
血管生成抑制剂、其制备方法及其应用

(57)摘要

本发明属于医药技术领域,公开了一种式I所示的化合物或其药学上可接受的盐、前药、代谢物、同位素衍生物、溶剂化物。本发明的化合物是一种用作酪氨酸激酶抑制剂的一类含有环丁基的化合物可以用于治疗与酪氨酸激酶,尤其是与VEGFR相关的肿瘤疾病的治疗。环丁基基团的存在能够增加支链分子的刚性,以增加分子的方向性,使化合物易于与靶标更好的结合,从而可以减少药物的剂量,减轻药物的副作用。本发明还提供了化合物的制备方法及其在治疗与VEGFR等酪氨酸激酶的活性异常引发的肿瘤疾病中的应用。



1. 式I所示的化合物或其药学上可接受的盐、前药、代谢物、同位素衍生物、溶剂化物：



式 I

其中, X选自C-H、N、C-F、C-CF₃、C-CN;

R选自羟基、羧基、酯基、NR₁R₂, 或R选自氧原子且氧原子与与其直接相连的环丁基形成酮羰基;

R₁和R₂相同或不同, 分别独立地选自氢、C₁-C₁₀烷基、C₃-C₇环烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、Ar;

R₁和R₂与所连接的氮原子形成4-10元杂环基, 所述杂环基的环上还包括任选的N、O、S中的至少一种原子; 且所述杂环基任选地被1-3个相同或不同的R₃取代;

R₃选自氢、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、卤素、三氟甲基、羟基、氨基、羧基、酯基;

Ar选自(C₆-C₁₀)芳基、5-10元杂芳基, 其中, 杂芳基含有1-3个选自N、O或S的杂原子; Ar可以被1-3个相同或不同的R₄取代; R₄选自氢、羟基、卤素、三氟甲基、硝基、氨基、腈基、磺酸基、磺酰胺基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基酰基、C₃-C₆环烷基。

2. 根据权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐、前药、代谢物、同位素衍生物、溶剂化物,

其中, R₁和R₂相同或不同, 分别独立地选自氢、C₁-C₁₀烷基、C₃-C₇环烷基、Ar;

Ar选自苯基、萘基、喹啉基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基。

3. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、前药、代谢物、同位素衍生物、溶剂化物,

其中, R₁和R₂相同或不同, 分别独立地选自氢、C₁-C₁₀烷基、C₃-C₇环烷基、Ar;

所述杂环基选自1-哌啶基、4-吗啉基、1-吡咯烷基、4-甲基-1-哌啶基、1-环丁胺基。

4. 根据权利要求1所述的化合物或药学上可接受的盐, 其中, 所述化合物选自以下化合物中的任意一种:

3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧喹啉基-7-基氧基)甲基)环丁醇

3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧喹啉基-7-基氧基)甲基)环丁胺

3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧喹啉基-7-基氧基)甲基)环丁酸

3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧喹啉基-7-基氧基)甲基)-N,N-二甲基环丁胺

4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基-7-((3-吗啉环丁基)甲氧基)喹啉

N-(3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧喹啉基-7-基氧基)甲基)环丁基)-3-(三氟甲基)苯胺

N-(3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧喹啉基-7-基氧基)甲基)环丁

基)-3-(三氟甲基)2,3-二甲基苯胺

4-氟-氮-(3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧喹啉基-7-基氧基)甲基)环丁基)-氮-甲基苯胺

4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基-7-((3-哌啶-1-基)环丁基)甲氧基喹啉

4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基-7-((3-吡咯-1-基)环丁基)甲氧基喹啉

4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基-7-((3-氮杂环丁烷-1-基)环丁基)甲氧基喹啉

3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧喹啉基-7-基氧基)甲基)环丁胺

3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧喹啉基-7-基氧基)甲基)-氮,氮二甲基环丁胺

3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧喹啉基-7-基氧基)甲基)环丁醇

7-((3-(二甲基胺)环丁基)甲氧基)-4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-3-腈基-6-甲氧基喹啉

4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基-7-((3-(哌啶-1-基)环丁基)甲氧基)-3-腈基喹啉

4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基-7-((3-吗啡环丁基)甲氧基)-3-腈基喹啉

4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-7-((3-羟基环丁基)甲氧基)-3-腈基-6-甲氧基喹啉

3-((3-氟-4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧喹啉基-7-基氧基)甲基)环丁醇

7-((3-氨基环丁基)甲氧基)-4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-3-腈基-6-甲氧基喹啉

4-氟-氮-(3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧喹啉基-7-基氧基)甲基)环丁基)苯胺

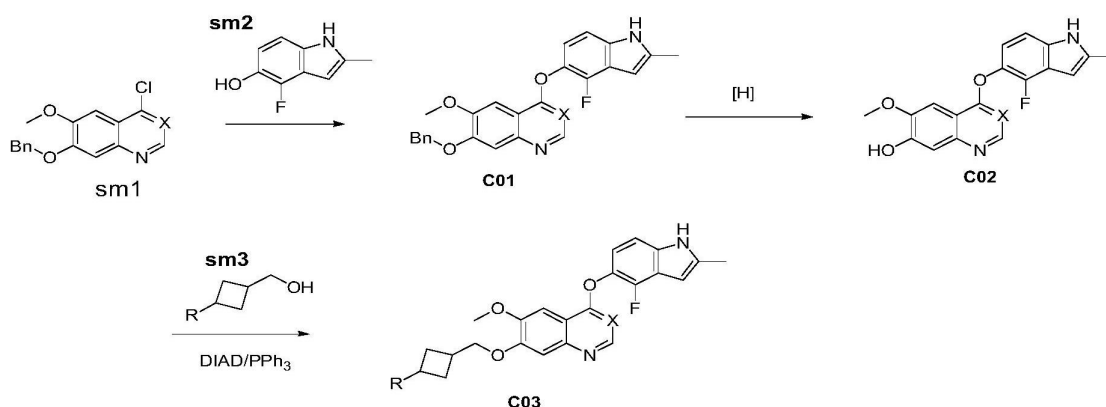
3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹啉-7-基氧基)甲基)-氮,氮二甲基环丁胺

N-(3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧喹啉基-7-基氧基)环己)环丁基)环己胺

N-(3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧喹啉基-7-基氧基)环己)环丁基)环戊胺

N-(3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧喹啉基-7-基氧基)环己)环丁基)环丁胺。

5. 一种制备权利要求1所述的化合物的方法,其中,所述方法包括以下反应路线:



所述方法包括以下步骤：

(1) 将sm1与sm2溶解于溶剂1中，加入碱性试剂，在50-100℃的温度范围内进行反应，得到化合物C01；

(2) 将化合物C01溶解于溶剂2中，通过氢化反应脱去苄基，得到化合物C02；

(3) 将化合物C02溶解于溶剂3中，加入sm3、DIAD和PPh₃，在20℃至50℃的温度范围内反应，得到化合物C03；

优选地，在步骤(1)中，所述溶剂1选自DMSO、DMF、乙腈、甲醇、乙醇、叔丁醇中的一种或多种；所述碱性试剂选自碳酸铯、碳酸钾、碳酸钠、甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钠中的一种或多种；

优选地，在步骤(2)中，所述溶剂2选自甲醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇中的一种或多种；

优选地，在步骤(2)中，所述氢化还原反应包括在Pd/C催化剂的催化下，用氢气对化合物C01进行氢化；其中，Pd/C催化剂为5wt%-10wt%Pd/C，且以化合物C01的质量计，5wt%-10wt%Pd/C的添加比例范围为5%~20%；

优选地，在步骤(3)中，所述溶剂3选自THF、DMF、DCM中的一种或多种。

6. 一种药物组合物，其包含作为活性成分的权利要求1~4任一项所述的化合物或化合物的药学上的盐或化合物的溶剂化物，以及药学上可接受的载体。

7. 根据权利要求6所述的药物组合物，所述药物组合物的制剂形式为口服制剂或注射剂。

8. 权利要求1~4任一项所述的化合物或化合物的药学上的盐或化合物的溶剂化物，或权利要求6或7所述的药物组合物在制备治疗因蛋白激酶VEGFR2、EGFR、FGFR、RET的异常活性所引起的疾病的药物中的应用。

9. 根据权利要求8所述的应用，其中，所述疾病为癌症或肿瘤血管形成。

10. 一种治疗癌症或肿瘤血管形成的方法，所述方法包括对需要治疗的患者给予有效剂量的权利要求6或7所述的药物组合物。

血管生成抑制剂、其制备方法及其应用

技术领域

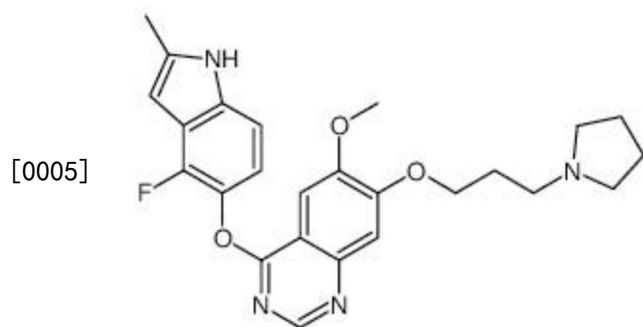
[0001] 本发明属于医药技术领域,具体涉及一种用作血管生成抑制剂的四元环取代的化合物。

背景技术

[0002] 受体酪氨酸激酶是一种跨膜蛋白,具有胞外区、跨膜区以及胞内区三部分。胞内区的功能是作为激酶将蛋白质中的特定氨基酸残基磷酸化并影响细胞的增殖。所以酪氨酸激酶的变异或非正常的活性变化将导致病情的发生。酪氨酸激酶可以分为生长因子受体(例如EGFR、VEGFR、PDGFR、FGFR和erbB2)或者非受体激酶(如c-src、bcr-abl)。这些激酶可能在人类癌症中异常表达,比如乳腺癌、结直肠癌、胃癌、血癌和卵巢癌等等。

[0003] 血管生成是一般生理过程的重要组成部分,比如胚胎的行成和创伤的愈合,但是,变异的血管生成会导致相关疾病的发生,比如银屑病、风湿性关节炎、动脉粥样化、肿瘤等。肿瘤血管的生成,主要是通过肿瘤内血管内皮细胞生长因子(VEGF)调节,其通过至少两种不同的受体发挥作用:VEGFR1、VEGFR2。VEGF受体对于血管内皮细胞具有高度的特异性,VEGF与其受体VEGFR结合,产生一系列生理和生化过程,最终促进新生血管的生成。在正常血管中,血管生成因子和血管生成抑制因子保持着比较平衡的水平,而在肿瘤的生长过程中,VEGF和VEGFR的高表达破坏了这种平衡,促进了肿瘤新生血管的形成。

[0004] 目前在血管内皮生长因子抑制剂类药物中,西地尼布是一种药效比较强的药物。西地尼布的化学结构如下所示。



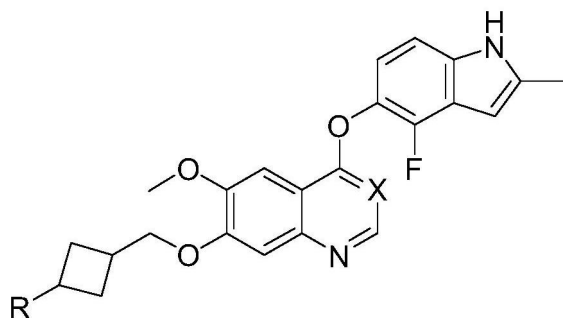
[0006] 西地尼布曾用于卵巢癌、胆囊癌、肾细胞癌、前列腺癌、宫颈癌等的临床研究。但是,由于西地尼布不良反应明显(主要是高血压、疲劳、腹泻、手足综合征等),最终在欧盟未被批准上市。

发明内容

[0007] 针对现有技术中存在的问题,本发明提供了一种用作酪氨酸激酶抑制剂的一类含有环丁基的化合物。该化合物具有式(I)所示的结构。本发明的化合物及其药学上可接受的盐、前药、同位素衍生物和溶剂化物,及其包含所述化合物的药物组合物,可以用于治疗与酪氨酸激酶,尤其是与VEGFR相关的肿瘤疾病的治疗。

[0008] 本发明的化合物具有式I所示的结构:

[0009]



式 I

[0010] 其中, X选自C-H、N、C-F、C-CF₃、C-CN;

[0011] R选自羟基、羧基、酯基、NR₁R₂, 或R选自氧原子且氧原子与与其直接相连的环丁基形成酮羰基;

[0012] R₁和R₂相同或不同, 分别独立地选自氢、C₁-C₁₀烷基、C₃-C₇环烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、Ar;

[0013] R₁和R₂与所连接的氮原子形成4-10元杂环基, 所述杂环基的环上还包括任选的N、O、S中的至少一种原子; 且所述杂环基任选地被1-3个相同或不同的R₃取代;

[0014] R₃选自氢、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、卤素、三氟甲基、羟基、氨基、羧基、酯基;

[0015] Ar选自(C₆-C₁₀)芳基、5-10元杂芳基, 其中, 杂芳基含有1-3个选自N、O或S的杂原子; Ar可以被1-3个相同或不同的R₄取代; R₄选自氢、羟基、卤素、三氟甲基、硝基、氨基、腈基、磺酸基、磺酰胺基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基酰基、C₃-C₆环烷基。

[0016] 本发明的发明人通过分析西地尼布的构效关系以及体内药代特点, 发现其结构中有影响代谢的官能团存在, 使得其半衰期较长, 超过了30小时, 导致不良反应发生。本发明在西地尼布结构基础上, 进行构效关系分析, 对其进行了结构的优化, 一方面保持了其活性(甚至高于西地尼布), 另一方面改善其药代动力学性质, 缩短药物的半衰期, 提高其成药性。在本发明的化合物中, 分子支链(即, R-环丁基甲基-氧基)上环丁基基团的存在能够增加环丁基所在的支链的刚性, 以增加分子的方向性, 使化合物易于与靶标更好的结合, 从而可以增加药物的活性, 减少药物的剂量, 减轻药物的副作用。

[0017] 本发明化合物分子支链中含有环丁基, 环丁基使得本发明化合物具有明显的优势。环丙基与环丁基相比, 虽然环丙基也能增加分子支链的刚性, 但是, 含有环丙基支链的化合物存在明显的代谢问题, 半衰期特别长。而环戊基和环己基相对于环丁基而言, 环戊基与环己基的构象相对多一些(例如, 环己基具有椅式构象和船式构象), 导致分子支链的刚性不够。

[0018] 优选地, 在本发明所述化合物的一些实施方式中, X选自C-F、C-CF₃、C-CN。氟原子、三氟甲基和氰基都是强吸电子基团, 这些强吸电子基团能够与靶标蛋白形成氢键, 增强与靶标的结合力, 从而进一步增强药物活性, 减少用药剂量, 减少毒副作用。

[0019] 优选地, 在本发明所述化合物中, R₁和R₂相同或不同, 分别独立地选自氢、C₁-C₁₀烷基、C₃-C₇环烷基、Ar; Ar选自苯基、萘基、喹啉基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基。在这些化合物中, 分子结构包含与环丁基连接的NR₁R₂基团。这些与环丁基连接的末端取代基具有一定的自由度, 导致取代基团与靶标突变位点接触的几率增加, 从而可以增加基团的选择性。例如, R₁和R₂可以单独成链状及芳香环, 而芳香环或芳香杂环能够增加整个分子的脂溶性,

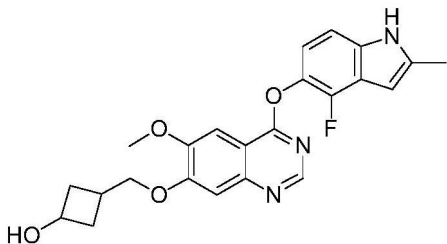
以利于分子到达病患部位。

[0020] 优选地,在本发明所述化合物中, R_1 和 R_2 相同或不同,分别独立地选自氢、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_7 环烷基、Ar;杂环基选自1-哌啶基、4-吗啉基、1-吡咯烷基、4-甲基-1-哌啶基、1-环丁胺基。在这些化合物中,分子结构包含与环丁基连接的 NR_1R_2 基团。这些基团能够延长环丁基侧链的刚性强度,进一步增加支链分子的刚性,以增加分子的方向性,易于与靶标更好地结合。

[0021] 本发明所述的化合物选自以下化合物中的任意一种:

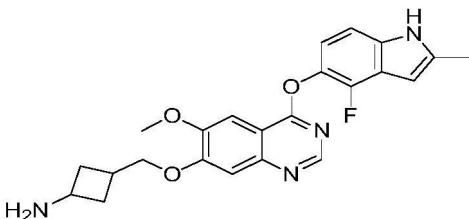
[0022] 3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-基氧基)-6-甲氧喹啉基-7-基氧基)甲基)环丁醇

[0023]



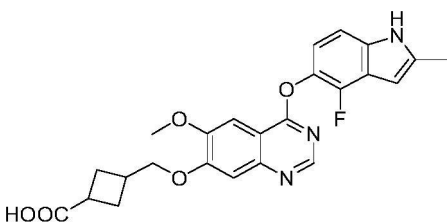
[0024] 3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-基氧基)-6-甲氧喹啉基-7-基氧基)甲基)环丁胺

[0025]



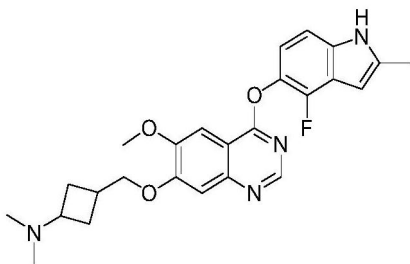
[0026] 3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-基氧基)-6-甲氧喹啉基-7-基氧基)甲基)环丁酸

[0027]



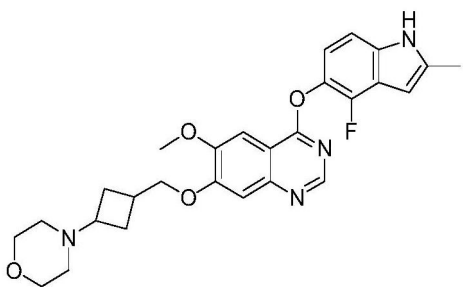
[0028] 3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-基氧基)-6-甲氧喹啉基-7-基氧基)甲基)-N,N-二甲基环丁胺

[0029]



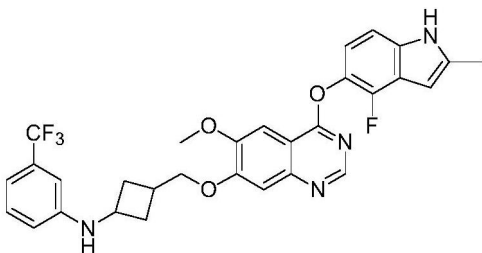
[0030] 4-(4-(4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-基氧基)-6-甲氧基-7-((3-吗啉环丁基)甲氧基)喹啉

[0031]



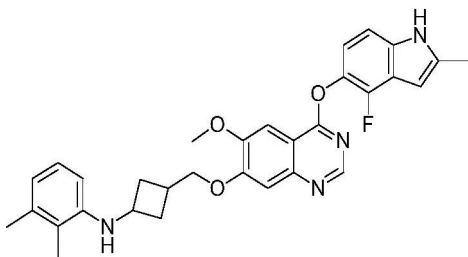
[0032] N-(3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧喹唑啉基-7-基氧基)甲基)环丁基)-3-(三氟甲基)苯胺

[0033]



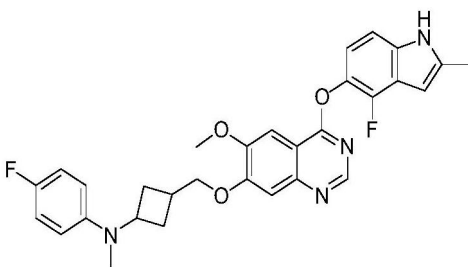
[0034] N-(3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧喹唑啉基-7-基氧基)甲基)环丁基)-3-(三氟甲基)-2,3-二甲基苯胺

[0035]



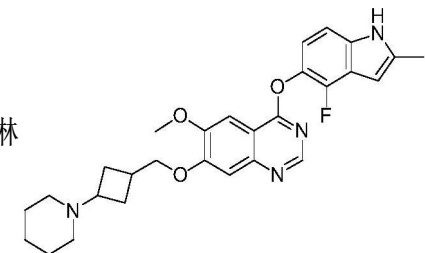
[0036] 4-氟-氮-(3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧喹唑啉基-7-基氧基)甲基)环丁基)-氮-甲基苯胺

[0037]



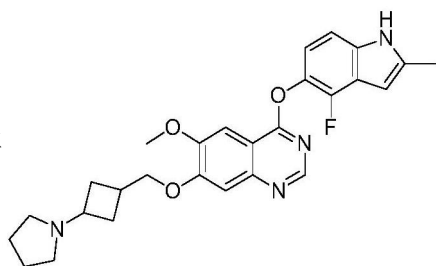
[0038] 4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基-7-((3-哌啶-1-基)环丁基)甲氧

基)喹唑啉



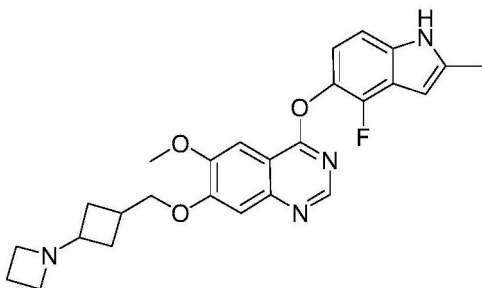
[0039] 4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基-7-((3-吡咯-1-基)环丁基)甲氧

基) 喹唑啉



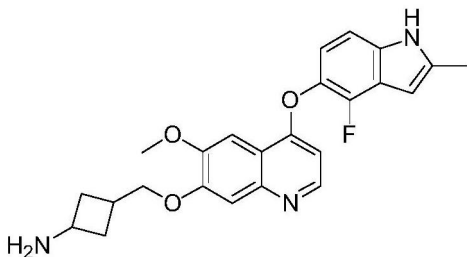
[0040] 4-(4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基-7-((3-氮杂环丁烷-1-基) 环丁基) 甲氧基) 喹唑啉

[0041]



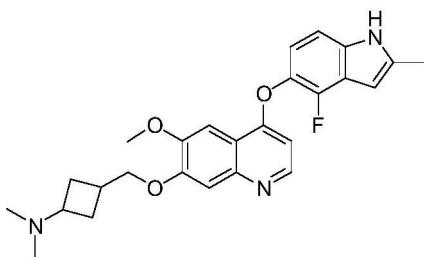
[0042] 3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基喹唑啉基-7-基氧基) 甲基) 环丁胺

[0043]



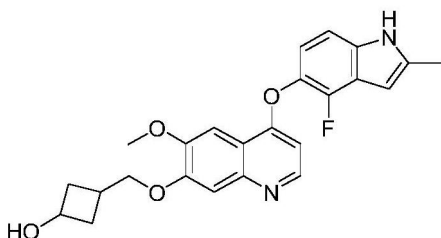
[0044] 3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基喹唑啉基-7-基氧基) 甲基)-氮,

氮二甲基环丁胺



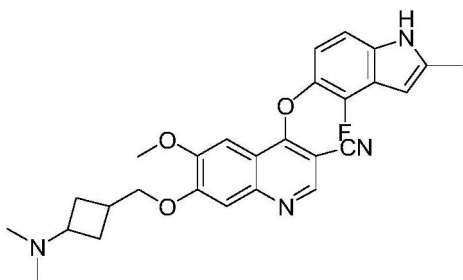
[0045] 3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基喹唑啉基-7-基氧基) 甲基) 环丁醇

[0046]



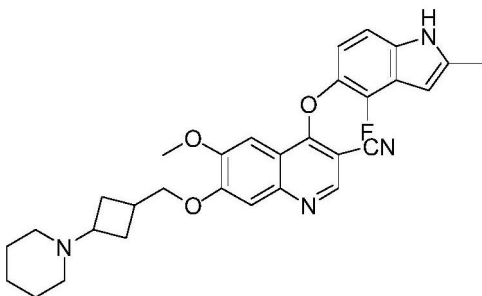
[0047] 7-((3-(二甲基胺) 环丁基) 甲氧基)-4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-3-脒基-6-甲氧基喹唑啉

[0048]



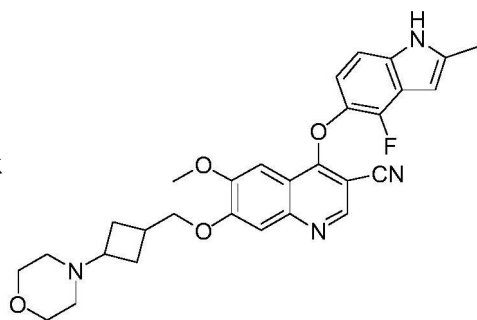
[0049] 4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基-7-((3-(哌啶-1基)环丁基)甲氧基)-3-腈基喹啉

[0050]



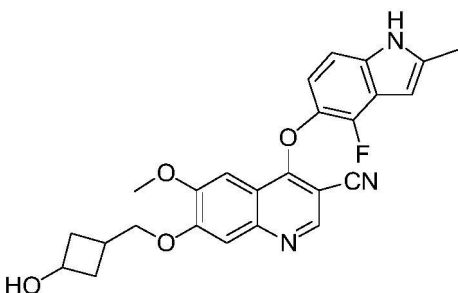
[0051] 4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基-7-((3-吗啡环丁基)甲氧基)-3-

腈基喹啉



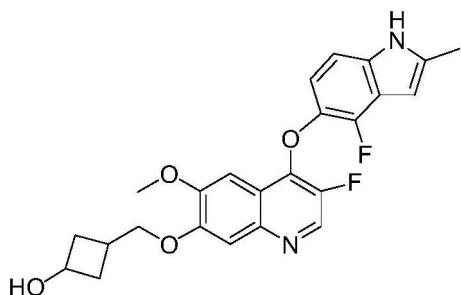
[0052] 4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-7-((3-羟基环丁基)甲氧基)-3-腈基-6-甲氧基喹啉

[0053]



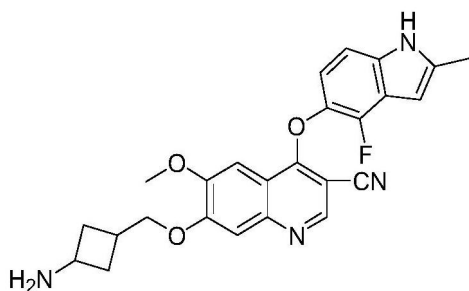
[0054] 3-((3-氟-4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基喹啉基-7-基氧基)甲基)环丁醇

[0055]



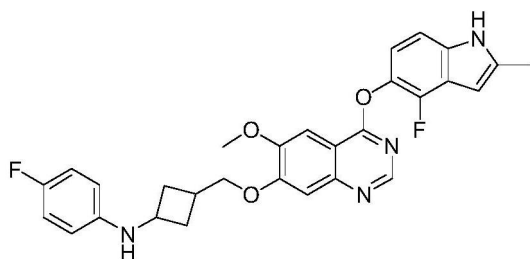
[0056] 7-((3-氨基环丁基)甲氧基)-4-(4-氟-2-甲基-1H-咪唑-5-基氧基)-3-甲氧基喹啉

[0057]



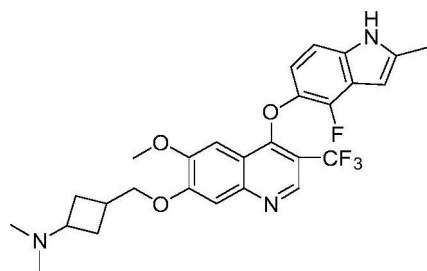
[0058] 4-氟-氮-(3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-咪唑-5-基氧基)-6-甲氧基喹啉基-7-基氧基)甲基)环丁基)苯胺

[0059]



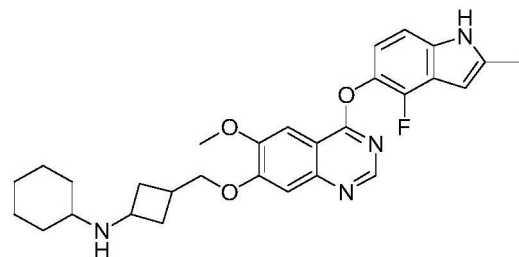
[0060] 3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-咪唑-5-基氧基)-6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹啉-7-基氧基)甲基)-氮,氮二甲基环丁胺

[0061]



[0062] N-(3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-咪唑-5-基氧基)-6-甲氧基喹啉基-7-基氧基)环己)环丁基)环己胺

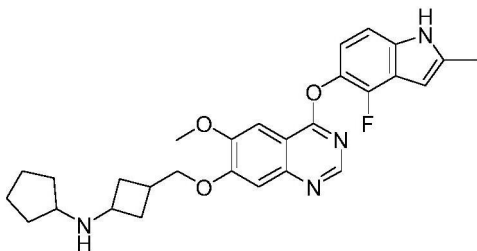
[0063]



[0064] N-(3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-咪唑-5-基氧基)-6-甲氧基喹啉基-7-基氧基)环己)环丁基)环己胺

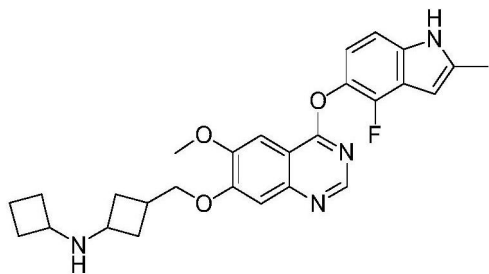
环丁基) 环戊胺

[0065]

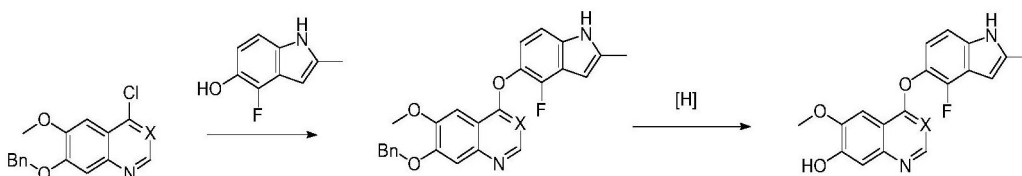


[0066] N-(3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-基氧基)-6-甲氧喹啉基-7-基氧基) 环己) 环丁基) 环丁胺

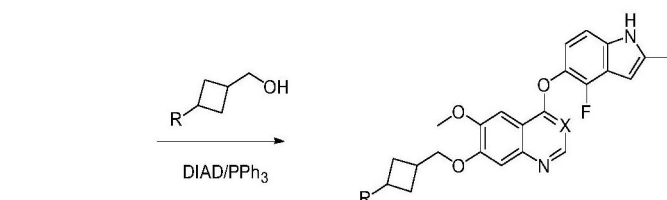
[0067]



[0068] 本发明还提供了一种制备权利要求1所述的式I化合物的方法,所述方法包括以下反应路线:



[0069]



[0070] 在本发明的制备方法中,所述方法包括以下步骤:

[0071] (1) 将sm1与sm2溶解于溶剂1中,加入碱性试剂,在50-100℃的温度范围内进行反应,得到化合物C01;

[0072] (2) 将化合物C01溶解于溶剂2中,通过氢化反应脱去苄基,得到化合物C02;

[0073] (3) 将化合物C02溶解于溶剂3中,加入sm3、DIAD和PPh₃,在20℃温至50℃的温度范围内反应,得到化合物C03;

[0074] 优选地,在步骤(1)中,所述溶剂1选自DMSO、DMF、乙腈、甲醇、乙醇、叔丁醇中的一种或多种;所述碱性试剂选自碳酸铯、碳酸钾、碳酸钠、甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钠中的一种或多种;

[0075] 优选地,在步骤(2)中,所述溶剂2选自甲醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇中的一种或多种。化合物C01中的苄基可以采用本领域常用的方法来脱去。在本发明的方法中,通过氢化还原反应将苄基脱去,其中,所述氢化还原反应包括在Pd/C催化剂的催化下,用氢气对化合物C01进行氢化,以脱去苄基。Pd/C催化剂可以采用工业上常用的5wt%Pd/C或10wt%Pd/C

(5wt%或10wt%表示Pd/C催化剂混合物中金属钯的质量比)。以化合物C01的质量计,5wt% Pd/C或10wt%Pd/C的添加比例范围为5%~20%;

[0076] 优选地,在步骤(3)中,所述溶剂3选自THF(四氢呋喃)、DMF(N,N-二甲基甲酰胺)、DCM(二氯甲烷)中的一种或多种。

[0077] 本发明还提供了一种药物组合物,其包含本发明所述的化合物或化合物的药学上的盐或化合物的溶剂化物,以及药学上可接受的载体。

[0078] 为了适应不同的给药方式,本发明的药物组合物可以制成多种剂型。具体地,本发明所述药物组合物的制剂形式可以是口服制剂或注射剂。

[0079] 本发明的化合物是一种酪氨酸激酶活性抑制剂,当其制备成各种制剂后,可以应用在治疗因蛋白激酶VEGFR2、EGFR、FGFR、RET的异常活性所引起的疾病中,这些疾病可以是恶性肿瘤或癌症。

[0080] 在本发明所述的化合物所治疗的疾病中,所述疾病为肿瘤血管形成。

[0081] 本发明提供了一种治疗癌症或肿瘤血管形成的方法,所述方法包括对需要治疗的患者给予有效剂量的本发明所述的化合物。

[0082] 本发明的含义内,有如下使用术语:

[0083] “卤素”是指F、Cl、Br、I、At。

[0084] “C₁-C₁₀烷基”是指具有1-10个碳原子的烷基链,可以是直链,也可以带支链。例如:甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基等等。C₁-10烷基碳可上的氢原子可以进一步被规定的取代基取代。

[0085] “C₃-C₇环烷基”是指具有3-7个碳原子的环烷基链,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基。环烷基中的碳原子上的氢原子可被规定的取代基取代。

[0086] “C₂-C₁₀烯基”是指具有2-10个碳原子的含碳-碳双键的烯链,碳-碳双键可以在主链上,也可以在支链上,例如:乙烯基、丙烯基、丁烯基、异丁烯基等等。C₂-10上的碳原子上的氢原子可以进一步被规定的取代基取代。

[0087] “C₂-C₁₀炔基”是指具有2-10个碳原子的含碳-碳三键的烯链,碳-碳三键可以在主链上,也可以在支链上,例如:乙炔基、丙炔基、丁炔基、异丁炔基等等。C₂-10上的碳原子上的氢可以进一步被规定的取代基取代。

[0088] “Ar”可以是指具有6-10个碳原子的芳香单环基、双环基,也可以是5-10元单环/双环杂芳基。同时,环上的碳原子可以被N、O、S原子取代,例如苯基、萘基、喹啉基、异喹啉基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基等等;环上碳原子的氢可以进一步被规定的取代基取代。

[0089] “前药”是指在生理条件下,在活体内通过酶催化进行的氧化、还原、水解等反应而转化为本发明化合物的衍生物。

[0090] “代谢物”是指在细胞或有机体(优选人)中,产生的源自于本发明化合物的所有分子。

[0091] “同位素衍生物”是指构成本发明化合物的结构中,含有一个或多个以非天然比例存在的同位素原子。例如氘(2H或D),碳-13(13C),氮-15(15N)。

[0092] “溶剂化物”是指本发明化合物与溶剂分子通过物理结合的形式形成溶剂络合物。该物理结合包含氢键结合。常规溶剂包含水、甲醇、乙醇、乙酸、四氢呋喃、乙酸乙酯、乙腈等。式(I)化合物可以结晶形式制备且可呈溶剂化物形式(包括水合物形式)。

[0093] 式(I)化合物的药学上可接受的盐,包含一个或多个碱性或酸性基团,特别是其药学上可以利用的盐。例如碱金属盐、碱土金属盐、铵盐。更精确的可以是钠盐、钾盐、钙盐、镁盐或有机胺如乙胺、乙醇胺、三乙胺或氨基酸盐。本发明化合物可以与无机酸或有机酸形成被质子化的式(I)化合物,酸的实例包括盐酸、硫酸、磷酸、硝酸、甲磺酸、乳酸、苹果酸、马来酸、酒石酸等以及本领域人员已知的其他酸。

[0094] “药物组合物”在用作药物时,是指本发明式(I)化合物以及其盐、同位素衍生物、代谢物、前药、溶剂化物与其他具有或不具有生物活性物质组成的组合物,可以用于治疗或预防与蛋白酶酪氨酸激酶受体相关的疾病为增殖性疾病(包括血管生成),如实体瘤、血液瘤等。

附图说明

[0095] 图1是本发明所述的式I化合物的通式结构。

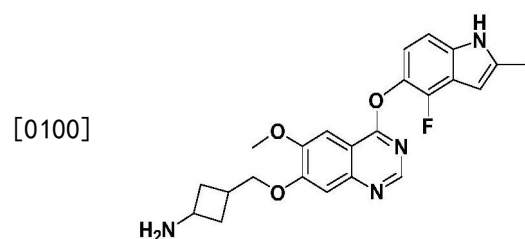
具体实施方式

[0096] 下面通过具体实施例对本发明进行详细的说明。

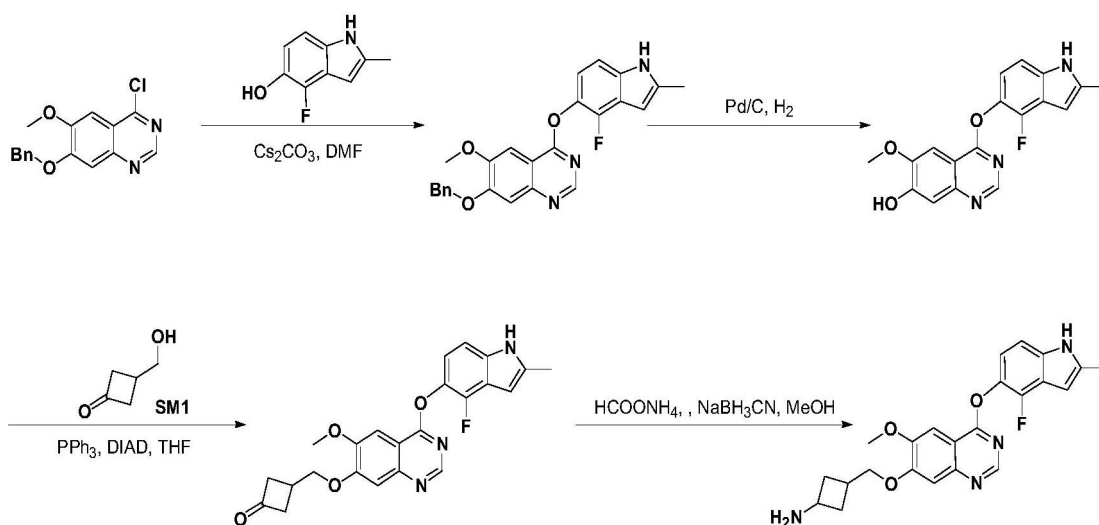
[0097] 实施例1

[0098] 3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-基氧基)-6-甲氧喹唑啉基-7-基氧基)甲基)环丁胺

[0099] 化合物结构:



[0101] 合成路线:



[0103] 合成方法:

[0104] 7-(苄氧基)-4-((4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-基氧基)-6-甲氧基喹唑啉)的制备:

[0105] 向反应瓶中加入4-氟-5-羟基-2-甲基吡啶 (1.65g, 1eq), 7-苄氧基-4-氯-6-甲氧基喹啉 (3.0g, 1eq), N,N-二甲基甲酰胺 (60mL) 和碳酸铯 (9.75g, 3eq), 室温搅拌5min后升温100℃氮气保护下反应16小时。LCMS检测反应完全, 停止反应, 降温至室温后, 加水 (500mL), 乙酸乙酯 (200mL*3) 萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 浓缩, 粗品硅胶柱层析得到7-(苄氧基)-4-((4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基喹啉基)-7-醇 (2.3g, 收率53%)。MS: [M+1]⁺: 430.1.

[0106] 4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基喹啉基-7-醇的制备:

[0107] 向反应瓶中加入7-(苄氧基)-4-((4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基喹啉基)-7-醇 (2.3g, 1eq), 甲醇 (100mL) 和钯碳 (5wt% Pd/C, 460mg, 投料比20%), 氢气置换三次。在2atm的氢气环境下室温反应20min, LCMS表征反应完全, 停止反应, 抽滤掉固体, 浓缩得到4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基喹啉基-7-醇 (1.9g) 粗品。MS: [M+1]⁺: 340.1. 该粗品直接用于下一步反应, 不进行任何提纯处理。

[0108] 3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基喹啉基-7-基氧基)甲基)环丁基酮的制备:

[0109] 将4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基喹啉基-7-醇 (200.0mg, 1eq), 3-(羟甲基)环丁烷-1-酮 (SM1, 118.0mg, 2eq) 和三苯基膦 (PPh₃, 386.4mg, 2.5eq) 溶于新蒸的四氢呋喃 (5mL) 中, 室温搅拌10min后, 向反应体系在室温下滴加偶氮二甲酸二异丙酯 (DIAD) (357.5mg, 3eq), 室温搅拌过夜, LCMS检测反应完全, 停止反应, 加水 (25mL) 淬灭体系, 乙酸乙酯 (20mL*3) 萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 浓缩, 粗品硅胶柱层析得到3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基喹啉基-7-基氧基)甲基)环丁基酮 (150mg, 收率: 60%)。MS: [M+1]⁺: 422.1.

[0110] 3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基喹啉基-7-基氧基)甲基)环丁基胺的制备:

[0111] 将3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基喹啉基-7-基氧基)甲基)环丁基酮 (80.0mg, 1eq), 甲酸铵 (119.7mg, 10eq) 溶于超干的甲醇 (2mL), 在室温搅拌下添加氰基硼氢化钠 (59.7mg, 5eq)。在氮气保护下室温反应过夜。LCMS检测反应完毕, 停止反应。加水 (10mL), 乙酸乙酯 (10mL*3) 萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 浓缩, 粗品制备薄层色谱提纯得到3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基喹啉基-7-基氧基)甲基)环丁基胺 (8.6mg, 收率10.7%)。MS: [M+1]⁺: 423.1.

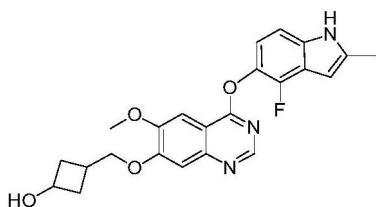
[0112] ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO, HCl salt) δ 11.44 (s, 1H), 8.67 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.42-8.15 (m, 3H), 7.66 (d, J=11.6Hz, 1H), 7.48 (p, J=8.4Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.08-6.94 (m, 1H), 6.22 (d, J=19.0Hz, 1H), 4.30 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.25 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.02/4.01 (s, 3H), 3.91-3.85 (m, 0.65H)/3.69-3.64 (m, 0.51H), 2.92-2.85 (m, 0.64H)/2.70-2.63 (m, 0.55H), 2.46-2.32 (m, 5H), 2.27-2.22 (m, 1.33H)/2.11-2.04 (m, 1.12H).

[0113] 实施例2

[0114] 3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基喹啉基-7-基氧基)甲基)环丁基醇

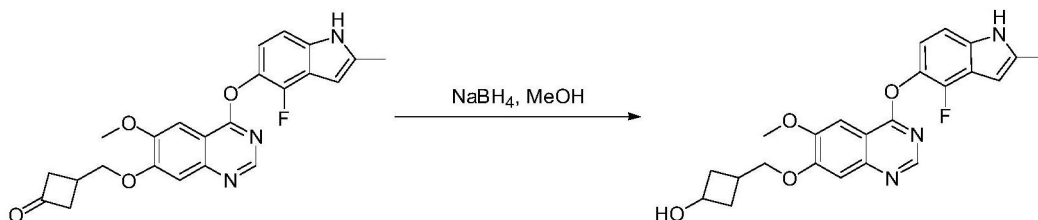
[0115] 化合物的结构式:

[0116]



[0117] 合成路线:

[0118]



[0119] 合成方法:

[0120] 将3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧喹啉基-7-基氧基)甲基)环丁基酮(30.0mg, 1eq)溶于超干的甲醇(2mL),在室温搅拌下添加硼氢化钠(11mg, 4eq)。在氮气保护下室温反应1小时。LCMS检测反应完毕,停止反应。加水(10mL),乙酸乙酯(10mL*3)萃取,合并有机相并用饱和食盐水洗一次,无水硫酸钠干燥,抽滤,浓缩,粗品制备薄层色谱提纯得到33-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧喹啉基-7-基氧基)甲基)环丁醇(29mg, 收率96%)。MS: [M+1]⁺:424.1。

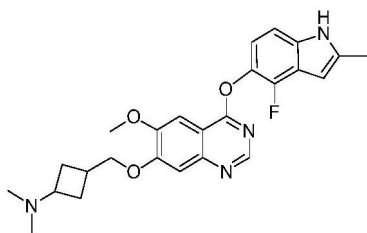
[0121] ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 11.34 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.16 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.05-6.95 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.80-4.74 (m, 1H), 4.20 (d, J=7.2Hz, 0.55Hz) / 4.16 (d, J=7.2Hz, 1.38H), 3.99 (s, 3H), 2.44-2.31 (m, 4H), 2.30-1.94 (m, 3H), 1.74-1.66 (m, 1.66H) / 1.48-1.42 (m, 0.57H)。

[0122] 实施例3

[0123] 3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧喹啉基-7-基氧基)甲基)-N,N-二甲基环丁胺

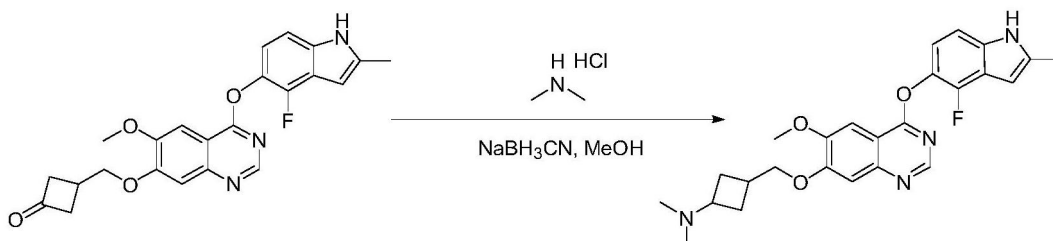
[0124] 化合物的结构式:

[0125]



[0126] 合成路线:

[0127]



[0128] 3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧喹啉基-7-基氧基)甲基)-N,N-二甲基环丁胺的制备:

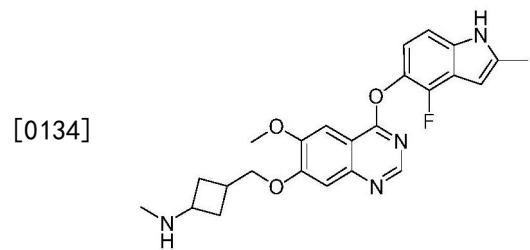
[0129] 将3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-基氧基)-6-甲氧喹啉基-7-基氧基)甲基)环丁基酮(80.0mg,1eq),二甲胺盐酸盐(75mg,5eq)溶于超干的甲醇(2mL),在室温搅拌下添加氰基硼氢化钠(59.7mg,5eq)。在氮气保护下室温反应过夜。LCMS检测反应完毕,停止反应。加水(10mL),乙酸乙酯(10mL*3)萃取,合并有机相并用饱和食盐水洗一次,无水硫酸钠干燥,抽滤,浓缩,粗品制备薄层色谱提纯得到3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-基氧基)-6-甲氧喹啉基-7-基氧基)甲基)-N,N-二甲基环丁胺(13.8mg,收率16.2%)。MS: [M+1]⁺: 451.2.

[0130] ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 11.35 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H), 6.99 (t, J=6.4Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.81-4.74 (m, 1H), 4.28-4.19 (m, 2H), 4.00-3.99 (m, 3H), 3.06-3.14 (m, 1H), 2.71-2.66 (m, 0.66H) / 2.46-2.21 (m, 10.54H), 2.15-2.08 (m, 1H), 1.99-1.95 (m, 1H).

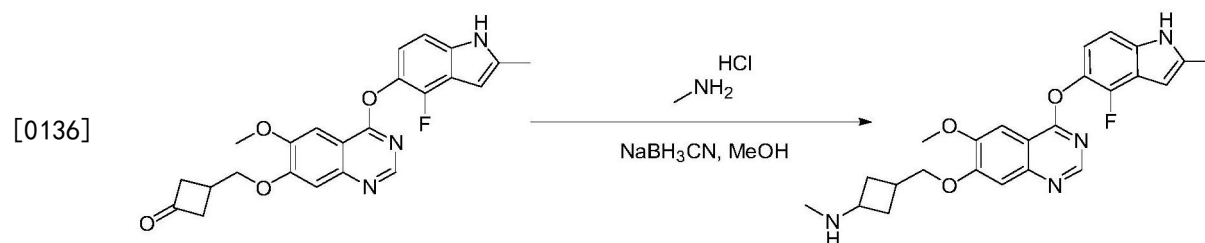
[0131] 实施例4

[0132] 3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-基氧基)-6-甲氧喹啉基-7-基氧基)甲基)-N-甲基环丁胺:

[0133] 化合物的结构式:



[0135] 合成路线:



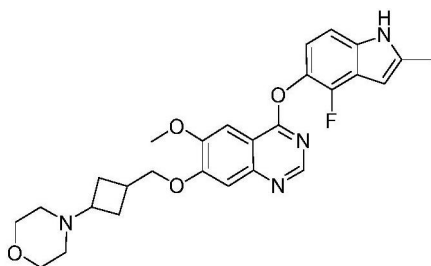
[0137] 参照实施例3的合成方法,将3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-基氧基)-6-甲氧喹啉基-7-基氧基)甲基)环丁基酮与甲胺盐酸盐反应合成3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-基氧基)-6-甲氧喹啉基-7-基氧基)甲基)-N-甲基环丁胺。MS: [M+1]⁺: 437.2.

[0138] 实施例5

[0139] 4-(4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-基氧基)-6-甲氧基-7-((3-吗啉环丁基)甲氧基)喹啉:

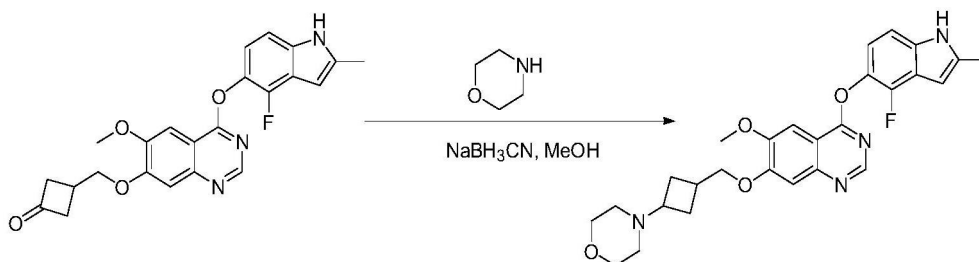
[0140] 化合物的结构式:

[0141]



[0142] 合成路线:

[0143]



[0144] 参照实施例3的合成方法,将3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧喹啉基-7-基氧基)甲基)环丁基酮与吗啉反应合成4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基-7-((3-吗啉环丁基)甲氧基)喹啉(收率15%)。MS: [M+1]⁺:493.2.

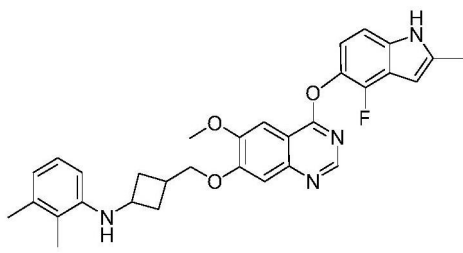
[0145] ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ11.34 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.16 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.03-6.95 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.26 (d, J=7.3Hz, 0.4H) / 4.17 (d, J=6.4Hz, 1.7H), 3.98 (s, 3H), 3.59-3.54 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.27 (s, 4H), 2.21-2.17 (m, 2H), 1.74-1.65 (m, 2H).

[0146] 实施例6

[0147] N-(3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧喹啉基-7-基氧基)甲基)环丁基)-2,3-二甲基苯胺:

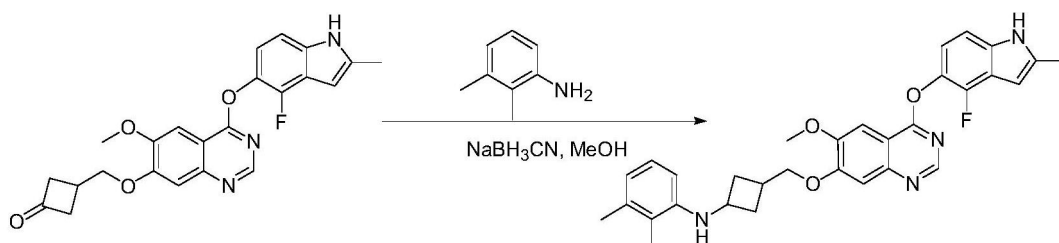
[0148] 化合物的结构式:

[0149]



[0150] 合成路线:

[0151]



[0152] 参照实施例3的合成方法,将3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧喹啉基-7-基氧基)甲基)环丁基酮与2,3-二甲基苯胺反应合成N-(3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧喹啉基-7-基氧基)甲基)环丁基)-2,3-二甲基苯胺(收率:

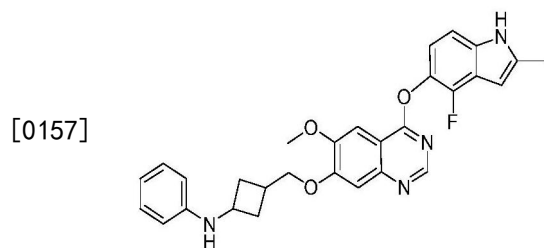
20%)。MS: [M+1]⁺: 527.2.

[0153] ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 11.34 (s, 1H), 8.51 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.61 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.51-7.33 (m, 1H), 7.16 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.99 (td, J=8.0, 3.4Hz, 1H), 6.88 (t, J=7.7Hz, 1H), 6.45 (d, J=7.4Hz, 1H), 6.34 (dd, J=12.3, 8.1Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.91 (d, J=6.8Hz, 0.37H) / 4.82 (d, J=9.8Hz, 0.70H), 4.34 (d, J=7.2Hz, 0.73H) / 4.23 (d, J=5.2Hz, 1.34H), 4.00 (d, J=4.4Hz, 3H), 3.86-3.76 (m, 1H), 2.64-2.59 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.36-2.32 (m, 1H), 2.17 (s, 4H), 2.01 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.90-1.75 (m, 2H).

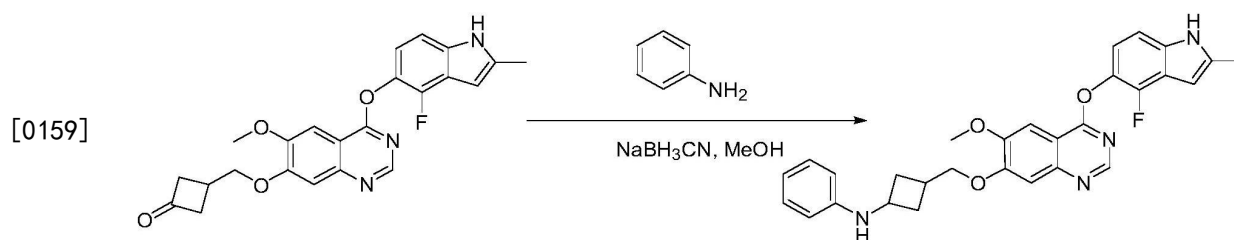
[0154] 实施例7

[0155] N-(3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧喹啉基-7-基氧基)甲基)环丁基)-苯胺:

[0156] 化合物的结构式:



[0158] 合成路线:

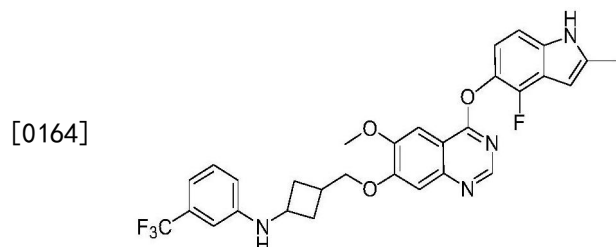


[0160] 参照实施例3的合成方法,将3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧喹啉基-7-基氧基)甲基)环丁基酮与苯胺反应合成N-(3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧喹啉基-7-基氧基)甲基)环丁基)-苯胺。MS: [M+1]⁺: 499.2.

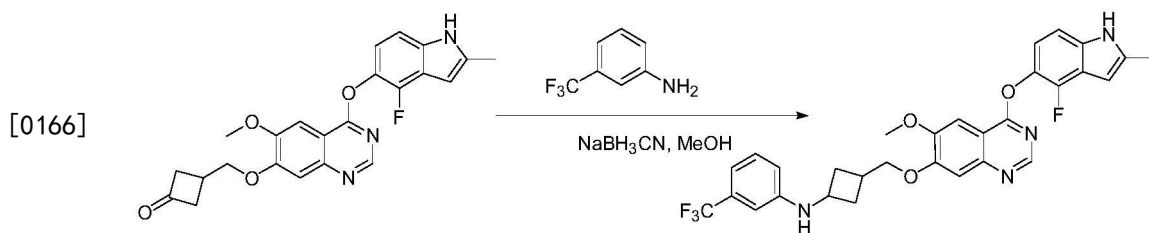
[0161] 实施例8

[0162] N-(3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧喹啉基-7-基氧基)甲基)环丁基)-3-(三氟甲基)-苯胺:

[0163] 化合物的结构式:



[0165] 合成路线:

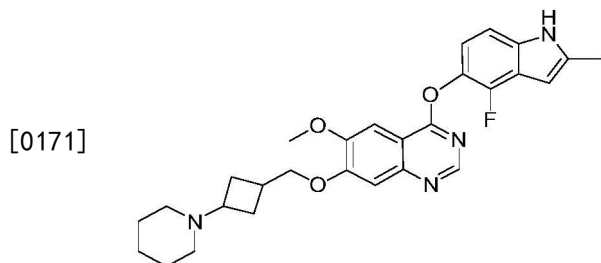


[0167] 参照实施例3的合成方法,将3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-基氧基)-6-甲氧喹唑啉基-7-基氧基)甲基)环丁基酮与3-(三氟甲基)-苯胺反应合成N-(3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-基氧基)-6-甲氧基喹唑啉-7-基氧基)甲基)环丁基)-3-(三氟甲基)-苯胺。
MS: [M+1]⁺:567.2.

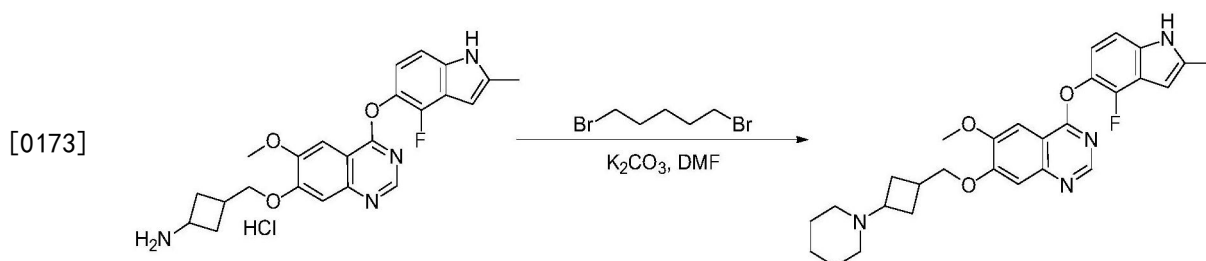
[0168] 实施例9

[0169] 4-(4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-基氧基)-6-甲氧基-7-((3-哌啶-1-基)环丁基)甲氧基)喹唑啉

[0170] 化合物的结构式:



[0172] 合成路线:



[0174] 合成方法:

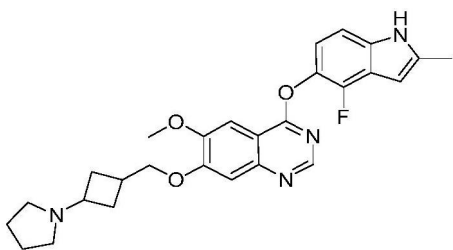
[0175] 向反应瓶中加入3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-基氧基)-6-甲氧喹唑啉基-7-基氧基)甲基)环丁胺(100.0mg,1eq),1,5-二溴戊烷(60.6mg,1.2eq),碳酸钾(90.4mg,3eq)和N,N-二甲基甲酰胺(5mL)。在氮气保护下80℃搅拌反应3小时。LCMS检测反应完毕,停止反应。加水(30mL),乙酸乙酯(20mL*3)萃取,合并有机相并用饱和食盐水洗一次,无水硫酸钠干燥,抽滤,浓缩,粗品制备薄层色谱提纯得到4-(4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-基氧基)-6-甲氧基-7-((3-哌啶-1-基)环丁基)甲氧基)喹唑啉(17mg,收率16%)。MS: [M+1]⁺:491.1.

[0176] 实施例10

[0177] 4-(4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-基氧基)-6-甲氧基-7-((3-吡咯-1-基)环丁基)甲氧基)喹唑啉

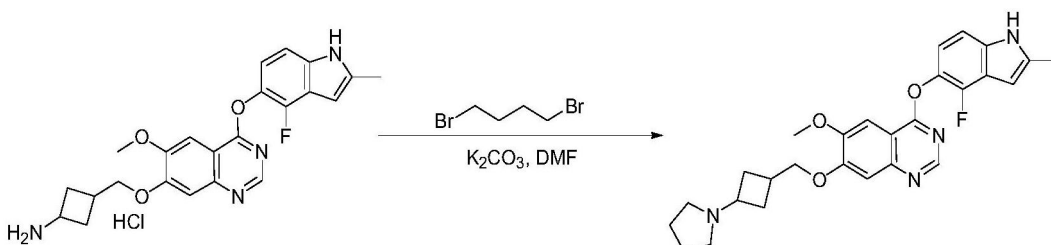
[0178] 化合物的结构式:

[0179]



[0180] 合成路线:

[0181]



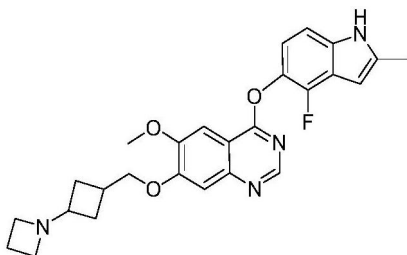
[0182] 参照实施例9的方法,将3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧喹啉基-7-基氧基)甲基)环丁胺与1,4-二溴丁烷反应得到4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基-7-((3-吡咯-1-基)环丁基)甲氧基喹啉。MS: [M+1]⁺:477.1.

[0183] 实施例11

[0184] 4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基-7-((3-氮杂环丁烷-1-基)环丁基)甲氧基喹啉

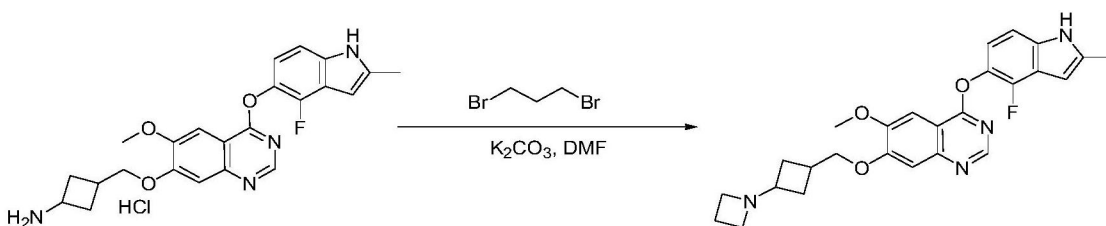
[0185] 化合物的结构式:

[0186]



[0187] 合成路线:

[0188]



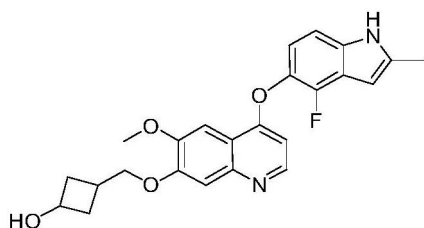
[0189] 参照实施例9的方法,将3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧喹啉基-7-基氧基)甲基)环丁胺与1,3-二溴丙烷反应得到4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基-7-((3-氮杂环丁烷-1-基)环丁基)甲氧基喹啉。MS: [M+1]⁺:463.1.

[0190] 实施例12

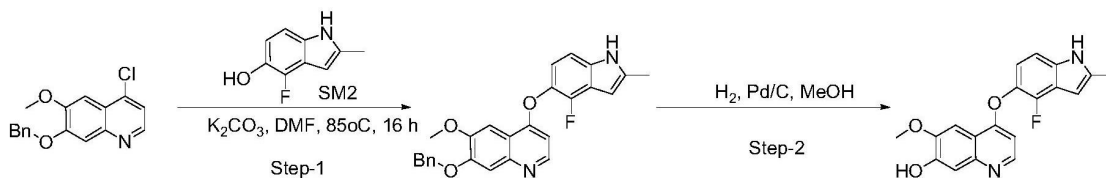
[0191] 3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧喹啉基-7-基氧基)甲基)环丁醇

[0192] 化合物的结构式:

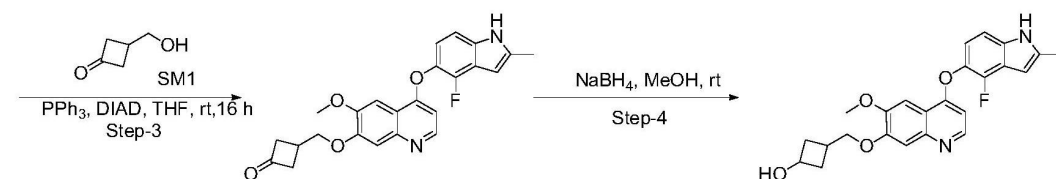
[0193]



[0194] 合成路线:



[0195]



[0196] 合成方法:

[0197] 7-(苄氧基)-4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基喹啉的制备:

[0198] 向反应瓶中加入4-氟-5-羟基-2-甲基吡啶 (1.65g, 1eq), 7-苄氧基-4-氯-6-甲氧基喹啉 (3.0g, 1eq), N,N-二甲基甲酰胺 (60mL) 和碳酸钾 (3.67g, 3eq), 室温搅拌5min后升温 100℃ 氮气保护下反应16小时。LCMS检测反应完全, 停止反应, 降温至室温后, 加水 (500mL), 乙酸乙酯 (200mL*3) 萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 浓缩, 粗品硅胶柱层析得到7-(苄氧基)-4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基喹啉 (1.2g, 收率27%)。MS: [M+1]⁺: 429.1。

[0199] 4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基喹啉基-7-醇的制备:

[0200] 向反应瓶中加入7-(苄氧基)-4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基喹啉 (1.21g, 1eq), 甲醇 (100mL) 和钯碳 (5%, 0.46g, 30%), 氢气置换三次。在2atm的氢气环境下室温反应4小时, LCMS检测反应完全, 停止反应, 抽滤掉固体, 浓缩得到4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基喹啉基-7-醇 (0.82g, 收率: 80%)。MS: [M+1]⁺: 339.1。该产品直接用于下部反应, 不进行任何提纯处理。

[0201] 3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基喹啉基-7-基氧基)甲基)环丁基酮的制备:

[0202] 将4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基喹啉基-7-醇 (100.0mg, 1eq), 3-(羟甲基)环丁烷-1-酮 (59.0mg, 2eq) 和三苯基膦 (192.4mg, 2.5eq) 溶于新蒸的四氢呋喃 (5mL) 中, 室温搅拌10min后, 向反应体系在室温下滴加偶氮二甲酸二异丙酯 (180mg, 3eq), 室温搅拌过夜, LCMS表征反应完全, 停止反应, 加水 (25mL) 淬灭体系, 乙酸乙酯 (20mL*3) 萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 浓缩, 粗品硅胶柱层析得到3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基喹啉基-7-基氧基)甲基)环丁基酮 (20mg, 收率: 16%)。MS: [M+1]⁺: 421.1。

[0203] 3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基喹啉基-7-基氧基)甲基)环丁

醇的制备:

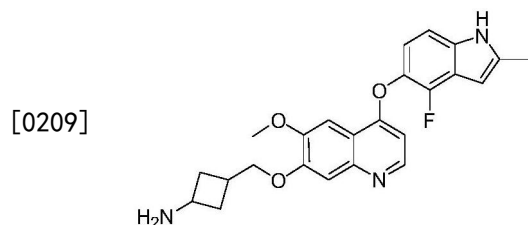
[0204] 将3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-基氧基)-6-甲氧喹啉基-7-基氧基)甲基)环丁基酮(20.0mg, 1eq)溶于超干的甲醇(2mL), 在室温搅拌下添加硼氢化钠(8mg, 4eq)。在氮气保护下室温反应1小时。LCMS检测反应完毕, 停止反应。加水(10mL), 乙酸乙酯(10mL*3)萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 浓缩, 粗品经反相制备液相色谱提纯得到3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-基氧基)-6-甲氧喹啉基-7-基氧基)甲基)环丁醇(6mg, 收率30%)。MS: [M+1]⁺: 423.1.

[0205] ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 11.44 (s, 1H), 8.41 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.22 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.99 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.35-6.21 (m, 2H), 5.06 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.13 (dd, J=14.9, 6.6Hz, 2H), 4.06-3.89 (m, 4H), 2.44-2.30 (m, 4H), 2.29-2.12 (m, 2H), 1.78-1.62 (m, 2H).

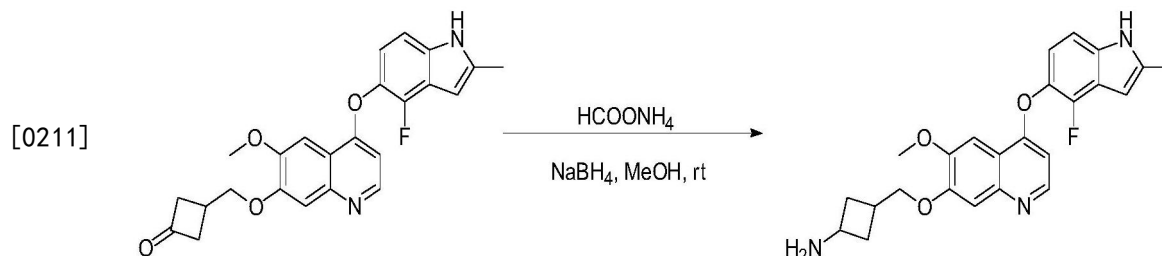
[0206] 实施例13

[0207] 3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-基氧基)-6-甲氧喹啉基-7-基氧基)甲基)环丁胺:

[0208] 化合物的结构式:



[0210] 合成路线:



[0212] 合成方法:

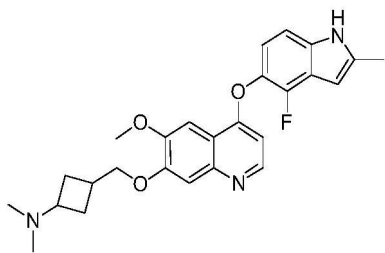
[0213] 将3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-基氧基)-6-甲氧喹啉基-7-基氧基)甲基)环丁基酮(80.0mg, 1eq), 甲酸铵(119.7mg, 10eq)溶于超干的甲醇(2mL), 在室温搅拌下添加氰基硼氢化钠(59.7mg, 5eq)。在氮气保护下室温反应过夜。LCMS检测反应完毕, 停止反应。加水(10mL), 乙酸乙酯(10mL*3)萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 浓缩, 粗品制备薄层色谱提纯得到3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-基氧基)-6-甲氧喹啉基-7-基氧基)甲基)环丁胺(8.6mg, 收率10.7%)。MS: [M+1]⁺: 422.1.

[0214] 实施例14

[0215] 3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-基氧基)-6-甲氧喹啉基-7-基氧基)甲基)-N,N-二甲基环丁胺:

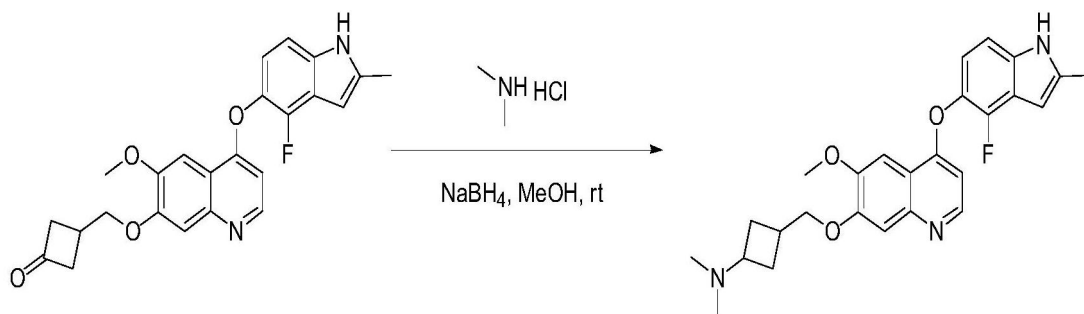
[0216] 化合物的结构式:

[0217]



[0218] 合成路线:

[0219]



[0220] 合成方法:

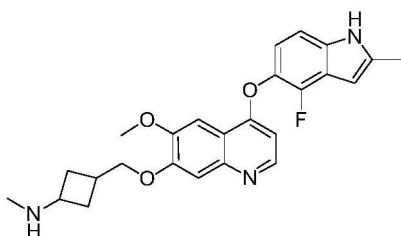
[0221] 参照实施例13,将3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧喹啉基-7-基氧基)甲基)环丁基酮与二甲胺盐酸盐反应合成3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧喹啉基-7-基氧基)甲基)-N,N-二甲基环丁胺。MS: [M+]⁺:450.2.

[0222] 实施例15

[0223] 3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧喹啉基-7-基氧基)甲基)-N-甲基环丁胺

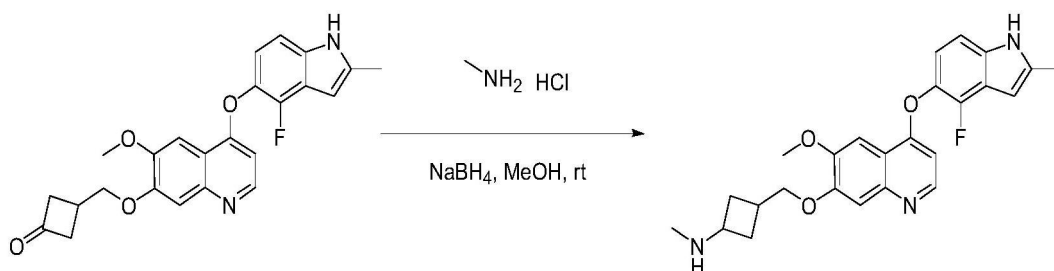
[0224] 化合物的结构式:

[0225]



[0226] 合成路线:

[0227]



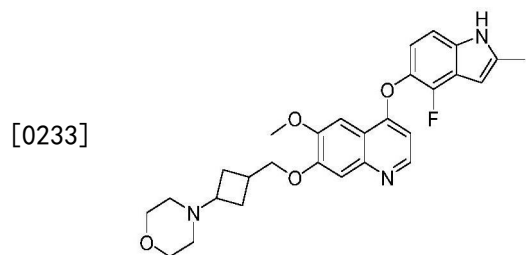
[0228] 合成方法:

[0229] 参照实施例13,将3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧喹啉基-7-基氧基)甲基)环丁基酮与甲胺盐酸盐反应合成3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧喹啉基-7-基氧基)甲基)-N-甲基环丁胺。MS: [M+]⁺:436.2.

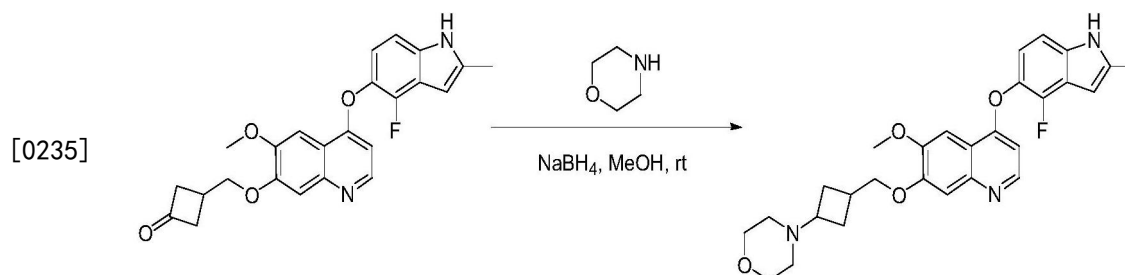
[0230] 实施例16

[0231] 4-(4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-基氧基)-6-甲氧基-7-((3-吗啉环丁基)甲氧基)喹啉

[0232] 化合物的结构式:



[0234] 合成路线:



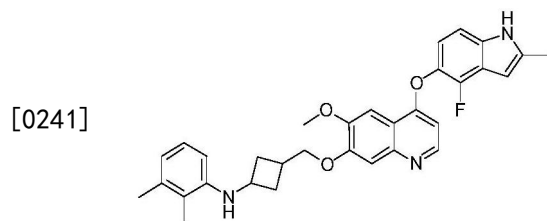
[0236] 合成方法:

[0237] 参照实施例13,将3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-基氧基)-6-甲氧喹啉基-7-基氧基)甲基)环丁基酮与吗啉反应合成4-(4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-基氧基)-6-甲氧基-7-((3-吗啉环丁基)甲氧基)喹啉。MS: [M+1]⁺:492.2.

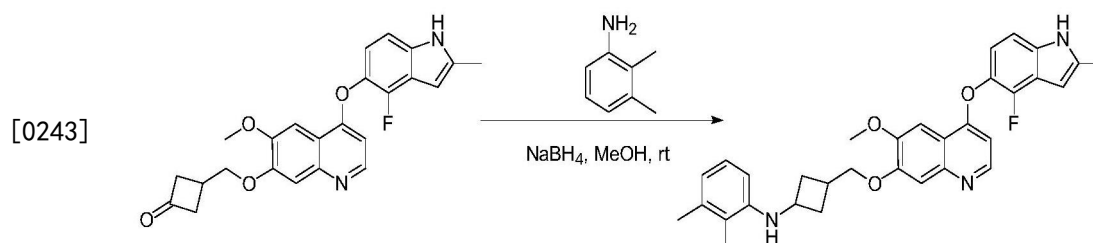
[0238] 实施例17

[0239] N-(3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-基氧基)-6-甲氧喹啉基-7-基氧基)甲基)环丁基)-2,3-二甲基苯胺

[0240] 化合物的结构式:



[0242] 合成路线:

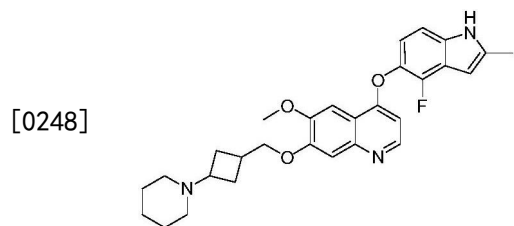


[0244] 参照实施例13,将3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-基氧基)-6-甲氧喹啉基-7-基氧基)甲基)环丁基酮与2,3-二甲基苯胺反应合成N-(3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-基氧基)-6-甲氧喹啉基-7-基氧基)甲基)环丁基)-2,3-二甲基苯胺。MS: [M+1]⁺:526.2.

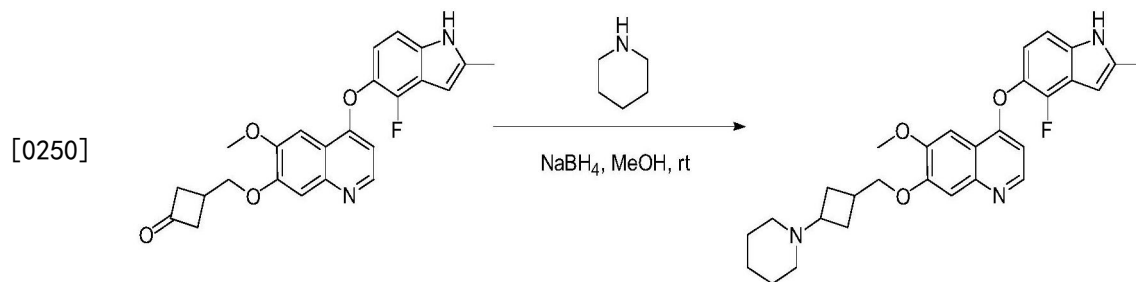
[0245] 实施例18

[0246] 4-(4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-基氧基)-6-甲氧基-7-((3-哌啶-1-基)环丁基)甲氧基)喹啉:

[0247] 化合物的结构式:



[0249] 合成路线:

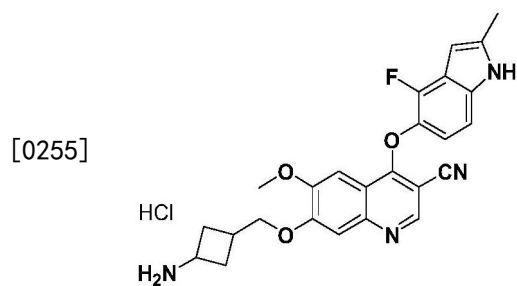


[0251] 参照实施例13,将3-((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-基氧基)-6-甲氧基喹啉基-7-基氧基)甲基)环丁基酮与1,5-二溴戊烷反应合成4-(4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-基氧基)-6-甲氧基-7-((3-哌啶-1-基)环丁基)甲氧基)喹啉。MS: [M+1]⁺:490.1.

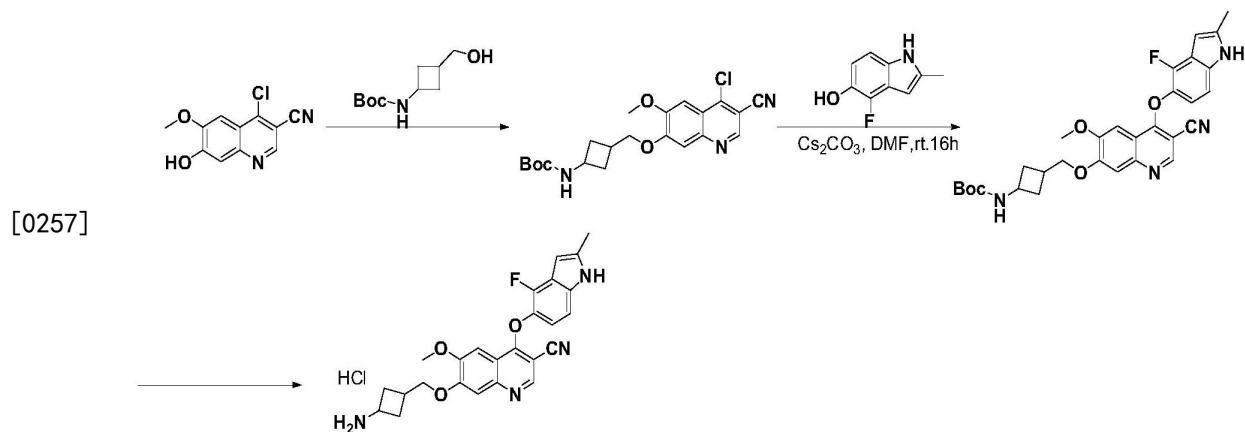
[0252] 实施例19

[0253] 7-((3-氨基环丁基)甲氧基)-4-(4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-基氧基)-3-腈基-6-甲氧基喹啉

[0254] 化合物的结构式:



[0256] 合成路线:



[0258] 合成方法:

[0259] 叔丁基- (3- ((4-氯-3-氰基-6-甲氧喹啉基-7-基氧基) 甲基) 环丁基) 氨基甲酸酯的制备:

[0260] 将4-氯-7-羟基-6-甲氧喹啉基-3-甲腈 (300mg, 1eq), 3- (Boc-氨基) 环丁基甲醇 (515mg, 2eq) 和三苯基膦 (840mg, 2.5eq) 溶于新蒸的四氢呋喃 (15mL) 中, 室温搅拌10min后, 向反应体系中添加偶氮二羧酸二异丙酯 (775mg, 3eq)。室温搅拌过夜, LCMS检测反应完全, 停止反应。加水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 饱和氯化钠水溶液洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析提纯得到叔丁基- (3- ((4-氯-3-氰基-6-甲氧喹啉基-7-基氧基) 甲基) 环丁基) 氨基甲酸酯 (300mg, 收率59%)。MS: [M+1]⁺: 418.1.

[0261] 叔丁基- (3- ((3-氰基-4- (4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基) -6-甲氧喹啉基-7-基氧基) 甲基) 环丁基) 氨基甲酸酯的制备:

[0262] 向反应瓶中加入叔丁基- (3- ((4-氯-3-氰基-6-甲氧喹啉基-7-基氧基) 甲基) 环丁基) 氨基甲酸酯 (300mg, 1eq), 4-氟-5-羟基-2-甲基吡啶 (142mg, 1.2eq), 碳酸铯 (466mg, 2eq) 和N,N-二甲基甲酰胺 (10mL), 100℃反应过夜, LCMS检测反应完毕, 停止反应。加水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 饱和氯化钠水溶液洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析和薄层色谱提纯得到叔丁基- (3- ((3-氰基-4- (4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基) -6-甲氧喹啉基-7-基氧基) 甲基) 环丁基) 氨基甲酸酯 (300mg, 收率76%)。MS: [M+1]⁺: 547.1.

[0263] 7- ((3-氨基环丁基) 甲氧基) -4- (4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基) -3-腈基-6-甲氧基喹啉盐酸盐的制备:

[0264] 向反应瓶中加入叔丁基- (3- ((3-氰基-4- (4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基) -6-甲氧喹啉基-7-基氧基) 甲基) 环丁基) 氨基甲酸酯 (100mg, 1eq) 和氯化氢-二氧六环溶液 (4M, 10mL), 室温搅拌3小时, LCMS检测反应完毕, 停止反应。直接浓缩后的得到7- ((3-氨基环丁基) 甲氧基) -4- (4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基) -3-腈基-6-甲氧基喹啉盐酸盐 (78mg, 收率: 70%)。MS: [M+1-HCl]⁺: 447.3.

[0265] ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ 11.39 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.60-7.43 (m, 2H), 7.13 (d, J = 8.8Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.0Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.24-4.16 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.62-3.55 (m, 1H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.44-2.31 (m, 5H), 2.12 (d, J = 7.6Hz, 2H), 1.93 (dd, J = 19.1, 9.2Hz, 2H).

[0266] 酪氨酸激酶活性抑制体外筛选试验

[0267] 1. 体外活性评价: 体外激酶水平的检测采用Cisbio公司生产的HTRF KinEASE-TK检测试剂盒。

[0268] VEGFR2小分子抑制剂的筛选原理和方法:

[0269] 1) 原理: HTRF KinEASE-TK检测试剂盒为针对酪氨酸激酶进行活性检测的通用试剂盒。VEGFR2为酪氨酸激酶的一种。带有生物素 (biotin) 标记的底物将在激酶VEGFR2的催化作用下发生酶反应, 使底物带上磷酸基团。检测试剂Streptavidin-XL665可通过链亲和素 (Streptavidin) 与底物上的生物素 (biotin) 相结合。另外一种检测试剂TK-antibody-Eu3+-Cryptate能够与磷酸化的底物相结合。能量从供体Eu转移到受体XL665上, 使XL665发光。所得信号与底物发生磷酸化的水平呈正比。当有VEGFR2的小分子抑制剂阻碍VEGFR2发生磷酸化反应时, Eu与XL665距离较远, 将会影响荧光能量转移的发生, 信号将会减弱。通过

信号的强度变化来判断小分子抑制剂对于VEGFR2激酶活性的阻断情况。

[0270] 2) 方法:具体实验操作方法可参照Cisbio公司的HTRF KinEASE-TK试剂盒说明书62TK0PEB,62TK0PEC和62TK0PEJ。简单描述如下,取一张新的384孔酶标板,在阳性反应孔中加入4μL酶反应缓冲液,在阴性反应孔中加入6μL酶反应缓冲液,在测试孔中加入4μL由酶反应缓冲液稀释的浓度不同的待测小分子化合物。然后再向各孔中加入2μL ATP,2μL底物,2μL VEGFR2酶,常温下孵育40min到1h。反应结束后,向每孔中加入10μL Streptavidin-XL665和TK-antibody-Eu3+-Cryptate的混合液,室温下静置2h以上,用酶标仪检测620nm和665nm的荧光信号。信号比例的计算公式为:(665nm处信号值)/(620nm处信号值)*10⁴。每个化合物选用8-10个浓度梯度,每个浓度设三个复孔,所得结果通过GraphPad Prism软件进行非线性拟合得出化合物的IC₅₀值。其他激酶如EGFR、FGFR、RET的活性检测,采取与VEGFR2相同原理的测试方法。

[0271] 在酪氨酸激酶活性抑制体外筛选试验中,发明人还采用了药物——西地尼布进行对比。

[0272] 表1化合物对于酪氨酸激酶活性抑制IC₅₀ (nM)

[0273]

| 化合物 | VEGFR1 | VEGFR2 | VEGFR3 | EGFR | FGFR1 | FGFR2 | FGFR3 | RET |
|--------|--------|--------|--------|------|-------|-------|-------|-----|
| 实施例 1 | A | A | A | A | A | A | A | A |
| 实施例 2 | A | A | A | A | A | A | A | A |
| 实施例 3 | A | A | A | A | B | A | B | C |
| 实施例 4 | A | A | A | A | B | B | C | A |
| 实施例 5 | A | B | B | A | A | B | A | A |
| 实施例 6 | A | B | A | A | A | A | B | A |
| 实施例 7 | A | A | A | A | A | A | A | A |
| 实施例 8 | B | B | C | A | B | A | B | A |
| 实施例 9 | A | A | A | A | A | A | A | A |
| 实施例 10 | A | A | A | A | A | A | A | A |
| 实施例 11 | A | A | A | A | B | B | B | C |

[0274]

| | | | | | | | | |
|--------|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 实施例 12 | A | A | A | A | A | A | B | B |
| 实施例 13 | B | B | B | B | B | B | B | B |
| 实施例 14 | A | A | A | A | A | A | A | A |
| 实施例 15 | A | A | A | A | A | A | A | A |
| 实施例 16 | B | A | A | A | B | A | B | A |
| 实施例 17 | B | B | B | B | B | B | C | B |
| 实施例 18 | A | A | A | A | A | A | A | A |
| 实施例 19 | B | B | C | B | B | B | B | B |
| 西地尼布 | B | B | B | B | B | C | C | C |

[0275] 注：A表示活性范围在0.1-1nM；B表示活性范围在1-10nM；C表示活性范围大于10nM。

[0276] 由表1的数据可知，本发明的化合物(实施例1-19)对酪氨酸激酶VEGFR、EGFR、FGFR、RET具有较低的IC₅₀，说明酪氨酸激酶VEGFR、EGFR、FGFR、RET对本发明的化合物具有良好的敏感性，可以有效地用于这些酪氨酸激酶活性异常相关疾病的治疗。

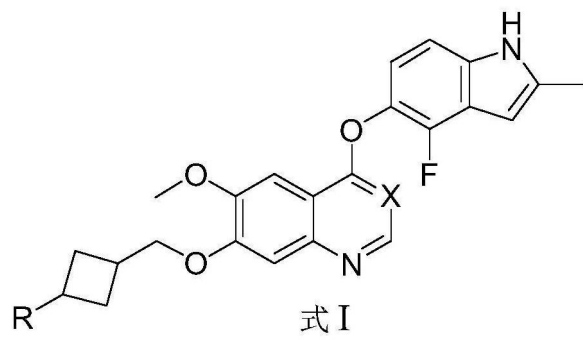


图1