



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103565653 B

(45)授权公告日 2017.01.25

(21)申请号 201310298826.6

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2013.07.16

C07D 401/12(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

C07D 401/14(2006.01)

申请公布号 CN 103565653 A

A61K 31/4439(2006.01)

(43)申请公布日 2014.02.12

A61K 31/444(2006.01)

(66)本国优先权数据

A61K 31/5377(2006.01)

201210244755.7 2012.07.16 CN

A61P 35/00(2006.01)

201210261615.0 2012.07.27 CN

A61P 35/04(2006.01)

201310116831.0 2013.04.03 CN

A61P 35/02(2006.01)

201310116710.6 2013.04.03 CN

A61P 9/10(2006.01)

A61P 11/00(2006.01)

(73)专利权人 广东东阳光药业有限公司

(56)对比文件

地址 523808 广东省东莞市松山湖北部工业园工业北路1号

CN 101248059 A, 2008.08.20, 实施例161-167, 说明书第64页第2段.

专利权人 加拓科学公司

审查员 王鑫

(72)发明人 习宁 吴彦君 廖敏 冯彦铭

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

代理人 赵青朵 冯琼

权利要求书2页 说明书69页

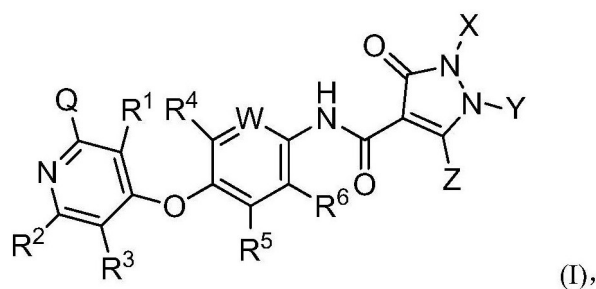
(54)发明名称

取代的吡唑酮化合物及其使用方法和用途

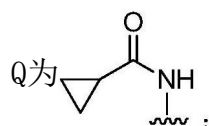
(57)摘要

本发明提供一些新的取代的吡唑酮化合物,其药上可接受的盐,及其药物制剂,用于调节蛋白激酶的活性,并调节细胞间或细胞内的信号响应。本发明同时也涉及包含本发明化合物的药物组合物,并使用该药物组合物治疗哺乳动物,特别是人类高增殖性疾病的方法。

1. 一种如式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于,式(I)结构如下所示:



其中:



W为CR⁷或N;

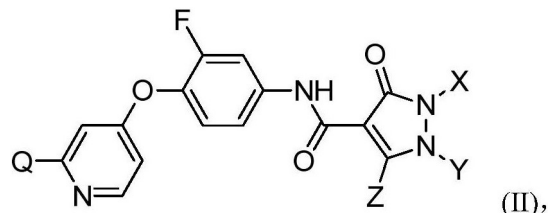
X为苯基,各Y和Z独立的为C₁₋₄烷基;或者Y为苯基,各X和Z独立的为C₁₋₄烷基;或者Z为苯基,各X和Y独立的为C₁₋₄烷基;其中,所述C₁₋₄烷基和苯基可以任选地被1,2,3或4个独立选自D,F或Cl的取代基所取代;

各R¹,R²,R³和R⁷独立地为H或D;和

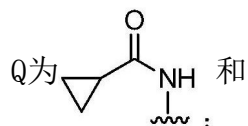
R⁴为F或Cl,各R⁵和R⁶独立地为H或D;或者R⁵为F或Cl,各R⁴和R⁶独立地为H或D;或者R⁶为F或Cl,各R⁴和R⁵独立地为H或D;或者各R⁴,R⁵和R⁶独立地为H或D。

2. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述C₁₋₄烷基为CH₃,被1,2或3个氘原子所取代的甲基基团,乙基,丙基或异丙基。

3. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,具有式(II)所示结构:



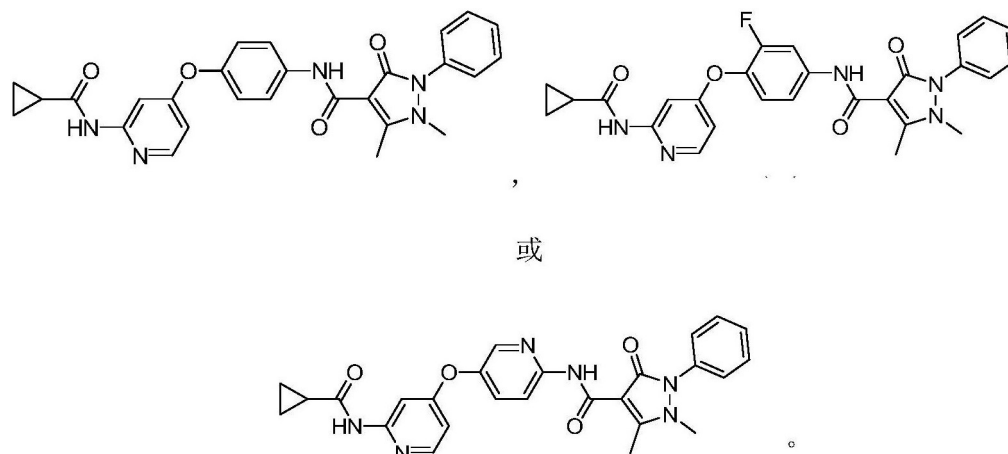
其中:



X为苯基,各Y和Z独立的为C₁₋₄烷基;或者Y为苯基,各X和Z独立的为C₁₋₄烷基;或者Z为苯基,各X和Y独立的为C₁₋₄烷基,其中,所述C₁₋₄烷基和苯基可以任选地被1,2,3或4个独立选自D,F或Cl的取代基所取代。

4. 根据权利要求3所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述C₁₋₄烷基为Me,CH₂D,CHD₂,CD₃,乙基,丙基或异丙基。

5. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,具有以下其中之一的结构:



6. 一种药物组合物, 包含权利要求1-5任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐和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, 其中所述载体为稀释剂。

8. 根据权利要求6所述的药物组合物, 其中更进一步地包含附加治疗剂, 这些附加治疗剂选自化学治疗药物。

9. 根据权利要求8所述的药物组合物, 其中所述化学治疗药物为抗增殖剂。

10. 根据权利要求8所述的药物组合物, 其中所述的附加治疗剂是阿霉素(Adriamycin), 雷帕霉素(Rapamycin), Temsirolimus, 依维莫司(Everolimus), Ixabepilone, 吉西他滨(Gemcitabin), 环磷酰胺(cyclophosphamide), 地塞米松(dexamethasone), 依托泊苷(etoposide), 氟尿嘧啶(flourouracil), 阿法替尼(afatinib), alisertib, amuvatinib, 阿西替尼(axitinib), 波舒替尼(bosutinib), brivanib, cabozantinib, 西地尼布(cediranib), crenolanib, 克卓替尼(crizotinib), dabrafenib, dacomitinib, 达沙替尼(dasatinib), danusertib, dovitinib, 厄洛替尼(erlotinib), foretinib, ganetespib, 吉非替尼(gefitinib), ibrutinib, 伊马替尼(imatinib), iniparib, 拉帕替尼(lapatinib), lenvatinib, linifanib, linsitinib, 马赛替尼(masitinib), momelotinib, 莫替沙尼(motesanib), 来那替尼(neratinib), niraparib, 尼洛替尼(nilotinib), oprozomib, olaparib, 帕唑帕尼(pazopanib), pictilisib, ponatinib, quizartinib, regorafenib, rigosertib, rucaparib, ruxolitinib, 塞卡替尼(saracatinib), saridegib, 索拉非尼(sorafenib), 舒尼替尼(sunitinib), tasocitinib, telatinib, tivantinib, tivozanib, tofacitinib, trametinib, 凡德他尼(vandetanib), veliparib, vemurafenib, vismodegib, volasertib, 干扰素(an interferon), 卡铂(carboplatin), 托泊替康(topotecan), 紫杉醇(taxol), 长春碱(vinblastine), 长春新碱(vincristine), 替莫唑胺(temozolomide), 托西莫单抗(tositumomab), trabectedin, belimumab, 贝伐单抗(bevacizumab), brentuximab, cetuximab, gemtuzumab, ipilimumab, ofatumumab, panitumumab, ranibizumab, rituximab, tositumomab, 曲妥单抗(trastuzumab)或它们的组合。

11. 一种使用权利要求1-5任意一项所述化合物或其药学上可接受的盐或权利要求6-10任意一项所述的药物组合物来制备用于防护、治疗或减轻患者增殖性疾病的药品的用途, 其中所述的增殖性疾病是恶性胶质瘤。

取代的吡唑酮化合物及其使用方法和用途

[0001] 本申请要求于2012年07月16日提交中国专利局、申请号为201210244755.7、发明名称为“取代的吡唑酮化合物及其使用方法和用途”的中国专利申请,于2013年04月03日提交中国专利局、申请号为201310116831.0、发明名称为“取代的吡唑酮化合物及其使用方法和用途”的中国专利申请,于2012年07月27日提交中国专利局、申请号为201210261615.0、发明名称为“取代的吡唑酮化合物及其使用方法和用途”的中国专利申请和于2013年04月03日提交中国专利局、申请号为201310116710.6、发明名称为“取代的吡唑酮化合物及其使用方法和用途”的中国专利申请的优先权,其全部内容通过引用结合在本申请中。

发明领域

[0002] 本发明是关于新的取代的吡唑酮化合物及其盐,用于治疗高增殖性的疾病,例如与哺乳动物有关的癌症。本发明尤其是关于抑制蛋白酪氨酸激酶活性的化合物,通过使用本发明化合物抑制蛋白酪氨酸激酶的活性,从而抑制细胞间或细胞内的信号响应。本发明同样是关于使用本发明的化合物或药学上包含本发明化合物的组合物来治疗哺乳动物,尤其是人类高增殖性疾病的方法。

[0003] 发明背景

[0004] 蛋白激酶代表了一大类在对细胞功能保持控制和各种细胞病变的调控中起重要作用的蛋白质。通过调节信号响应途径,蛋白激酶掌控着细胞的代谢,细胞分裂周期的进行,细胞增殖及细胞凋亡、分化和存活。目前已有500种人类激酶组,其中达150种之多与人类各种疾病相关,如炎症疾病,心血管疾病,代谢类疾病,神经退行性疾病和癌症。

[0005] 其中所述激酶部分列表包括abl、AATK、ALK、Akt、axl、bmx、bcr-abl、Blk、Brk、Btk、csk、c-kit、c-Met、c-src、c-fms、CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK8、CDK9、CDK10、cRaf1、CSF1R、CSK、DDR1、DDR2、EPHA、EPHB、EGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4、Erk、Fak、fes、FER、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FGFR5、Fgr、flt-1、Fps、Frk、Fyn、GSG2、GSK、Hck、ILK、INSRR、IRAK4、ITK、IGF-1R、INS-R、Jak、KSR1、KDR、LMTK2、LMTK3、LTK、Lck、Lyn、MATK、MERTK、MLTK、MST1R、MUSK、NPR1、NTRK、MEK、PLK4、PTK、p38、PDGFR、PIK、PKC、PYK2、RET、ROR1、ROR2、RYK、ros、Ron、SGK493、SRC、SRMS、STYK1、SYK、TEC、TEK、TEX14、TNK1、TNK2、TNNI3K、TXK、TYK2、TYRO3、tie、tie2、TRK、Yes和Zap70。

[0006] 蛋白酪氨酸激酶为蛋白激酶的亚科,亦可以归类于生长因子受体(如:Ax1、VEGFR、c-Met(HGFR)、Ron、EGFR、PDGFR和FGFR)或非受体(如:c-src和bcr-abl)激酶。受体酪氨酸激酶为跨膜蛋白,能使生长因子跨越细胞膜保持细胞外结合区域,跨膜区和细胞内部分作为具有激酶的功能,磷酸化作用于一个具体蛋白酪氨酸残基,从而影响细胞增殖。异常的表达或蛋白激酶活性会直接牵涉众多人类癌症的发病机理。

[0007] 血管生成是从预存血脉形成新的毛细血管的过程,这对于女性/雌性动物生殖循环系统中胚胎的器官发育起着关键性的作用,同时也对炎症疾病和创伤的愈合也起着很重要的作用。众所周知,某些疾病与失控的血管生成有关,例如眼新血管形成,视网膜病(包括糖尿病性视网膜病),与年龄有关的黄斑变性,牛皮癣,成血管细胞瘤,血管瘤,动脉硬化,炎

性疾病,例如类风湿性或风湿性关节炎,特别是关节炎(类风湿性关节炎),或者其它慢性炎症,例如慢性哮喘,动脉或移植后动脉粥样硬化,子宫内膜异位和增生性疾病,例如通常所述的实体肿瘤和液体肿瘤(例如白血病)。实体肿瘤,特别依赖于血管生成来给其供给营养、养分、及废物处理。另外,血管生成同样会促进细胞或其他位置转移肿瘤的生长。

[0008] 新的血管生成是一个高度复杂且高度协调的过程,其要求有大量的生长因子刺激,但血管内皮生长因子(VEGFR)信号响应通常在生理学和病理学血管生成中代表关键性的限速阶段。VEGF结合并活化受体酪氨酸激酶。已经被人类确认的VEGFR亚型有三种:VEGFR-1(Flt-1),VEGFR-2(KDR/Flk-1)和VEGFR-3(Flt-4)。VEGFR-2介导VEGF的主要细胞应答,尤其是有丝分裂和血管生成。VEGFR-1调节VEGFR-2信号传导或是作为虚拟/诱捕受体隔离VEGF与VEGFR-2。VEGFR-1的表达受缺氧正向调节,其机理与VEGF受HIF-1调节类似;它的功能基于细胞的类型和发展阶段而变化。(Stuttfield E,Ballmer-Hofer K (September2009),“Structure and function of VEGF receptors”.IUBMB Life61(9): 915-22.)

[0009] VEGFR-2是主要介导血管内皮细胞(EC)的有丝分裂和存活,同时保持血管生成和微血管的渗透性。因此,直接抑制激酶VEGFR-2的活性将会减少血管生成和肿瘤的生长,并且抑制VEGFR-2靶向作用于遗传学上较稳定的宿主上皮细胞的活性,而非抑制易变的肿瘤组织,将会减少耐药性发展的几率。

[0010] 一些药物靶向作用于VEGFR信号响应,无论是单独给药,抑或与其它化学治疗药物联用,均对晚期恶性肿瘤患者有效(“VEGF-targeted therapy:mechanisms of anti-tumor activity,”Nature Reviews Cancer,2008,8,579;“Molecular basis for sunitinib efficacy and future clinical development,”Nature Reviews Drug Discovery,2007,6,734;and“Angiogenesis:an organizing principle for drug discovery?”Nature Reviews Drug Discovery,2007,6,273)。

[0011] c-Met,即肝细胞生长因子受体(HGFR),其主要的作点是在内皮细胞,并已证实其在内皮细胞,肌原细胞,造血细胞和运动神经元内均有表达。c-Met天然的配体为肝细胞生长因子(HGF),其为一个多功能生长因子,即分散因子(SF)。在胎儿和成人中,激活c-Met可促进某些形态的形成,譬如,侵袭性生长将会导致细胞的快速生长,细胞间的分裂,和细胞向其周围迁移(“From Tpr-Met to Met,tumorigenesis and tubes,”Oncogene,2007,26,1276;and“Met Receptor Tyrosine Kinase as a Therapeutic Anticancer Target,”Cancer Letter,2009,280,1-14)。

[0012] 广泛存在的人类恶性肿瘤存在持久的c-Met刺激、过表达或变异,包括乳腺癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、肾癌、甲状腺癌、结肠癌、恶性胶质瘤、前列腺癌等。c-Met同样牵涉动脉粥样硬化和肺纤维化。通过肿瘤间质的相互作用,包括HGF/c-Met途径,使这些癌细胞的侵袭性生长速度彻底提高了。因此,大量证据显示c-Met信号响应与一些癌症疾病的发展速度有关,并提高了其在与以c-Met为主要靶点的癌症药物开发中的角色地位(“Molecular cancer therapy:can our expectation be MET,”Euro.J.Cancer,2008,44,641-651;and“Targeting the c-Met Signaling Pathway in Cancer,”Clin.Cancer Res.,2006,12,3657).Agents targeting c-Met signaling pathway are now under clinical investigation.(“Novel Therapeutic Inhibitors of the c-Met Signaling Pathway

in Cancer,”*Clinical Cancer Research*,2009,15,2207),and“Drug development of MET inhibitors:targeting oncogene addiction and expedience,”*Nature Review Drug Discovery*,2008,7,504)。

[0013] Ax1属于酪氨酸激酶受体(RTKs)的亚科,包括Tyro3和Mer(TAM)。其中TAM受体通过在胞外区和细胞质激酶区联合2个免疫球蛋白类似物区域和二元纤连蛋白III型来进行表征的。TAM受体的配体是Gas6(growth arrest-specific6)和蛋白S,两种维生素K依赖性蛋白存在43%的氨基酸序列,并具有相似的区域结构(“The anticoagulation factor protein S and its relative,Gas6,are ligands for the Tyro3/Ax1 family of receptor tyrosine kinases,”*Cell*,1995,80,661-670;and“Ax1 receptor tyrosine kinase stimulated by the vitamin K-dependent protein encoded by growth-arrest-specific gene6,”*Nature*,1995,373,623-626)。

[0014] 充分的证据显示Gas6/Ax1体系在推进正常细胞和癌细胞生长和存活中扮演着重要的角色(“TAM receptor tyrosine kinases:biologic functions,signaling,and potential therapeutic targeting in human cancer,”*Adv Cancer Res*,2008,100,35-83)。Ax1过表达和信号响应牵涉几种人类恶性肿瘤,如结肠癌、乳腺癌、神经胶质瘤、甲状腺癌、胃癌、黑色素瘤、肺癌、和肾细胞癌(RCC)。Ax1在生物学中更具体的作用已在神经胶质瘤的研究中得到证实,即降低Ax1的信号响应将会减少神经胶质瘤和乳腺肿瘤的生长,其中Ax1将会促进细胞迁移、管道形成、新生血管形成及肿瘤生长。Ax1已被证实在肿瘤生成中扮演着多重角色,而抗体疗法来抑制Ax1不仅会阻断Ax1在恶性肿瘤细胞中的功能,同时也会阻断其在间质肿瘤细胞中的功能。Ax1的抑制作用和抗VEGF的附加效应表明阻断Ax1的功能将会是提高抗血管生成治疗的有效途径(“Ax1 as a potential therapeutic target in cancer:role of Ax1 in tumor growth,metastasis and angiogenesis.”*Oncogene*,2009,28,3442-3455;and“TAM Receptor Tyrosine Kinases:Biologic Functions, Signaling,and Potential Therapeutic Targeting in Human Cancer,”*Adv Cancer Res*,2008,100,35-83)。

[0015] RON(MST1R,recepteur d’origine nantais)是MET家族的另一成员,是配体巨噬细胞刺激蛋白(MSP,也被称为MST1或类肝细胞生长因子(HGFL))的一种受体酪氨酸激酶,它与体外和体内的细胞分化、迁移和基质侵袭相关—所有这些过程都是具有转移潜能的侵袭性生长肿瘤表型的替代标记物。RON主要调节在肺、甲状腺、胰腺、前列腺癌、结肠和乳腺癌细胞中的肿瘤表型并且能预测人类乳腺癌的不良预后。RON和MET的共表达和通过HGF-MET信号诱导的RON表达都在肝细胞癌的研究中描述过。此外,RON和MET在卵巢癌、乳腺癌和膀胱癌中的共表达预示着一种更坏的预后。考虑到RON和MET的信号冗长,最可能的方式是抑制MET的信号响应,而主要由RON信号响应来调节(“RON(MST1R)is a novel prognostic marker and therapeutic target for gastroesophageal adenocarcinoma.”*Cancer Biol Ther*.2011July1;12(1):9-46.)。

[0016] MSP-RON信号轴在癌症发病机理中所起的作用在各种疾病模型系统中被广泛研究过。体内和体外的研究结果都显示MSP-RON信号响应在不同类型癌症的侵袭性生长中都是很重要的。由蛋白质的过度表达和致癌亚型的产生所诱导的以及多细胞内信号转导的持续激活所表明的异常的RON激活作用存在于各种不同类型癌症中。RON信号响应对于癌症细胞

的生长和生存也是必要的。这些特性使RON成为癌症治疗的一个药物靶点(“MSP-RON signalling in cancer:pathogenesis and therapeutic potential.”Nature Reviews Cancer,2013,13,466-481)。

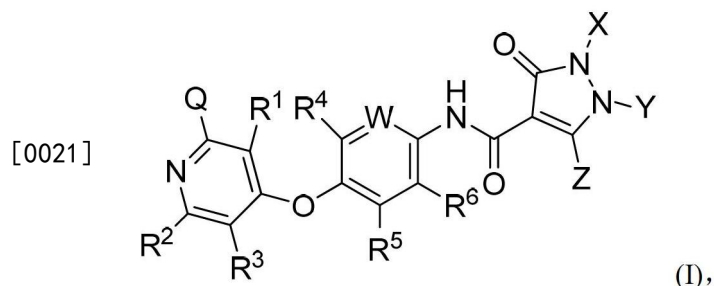
[0017] 众所周知,癌细胞往往会采用多种机制来避免细胞紧密调节过程,如细胞增殖、凋亡及衰老。因此,很多肿瘤会从单个激酶抑制作用中逃离出来。通过对肿瘤广阔的系统分析表明,酪氨酸激酶受体(RTK)共活化作用通过癌细胞完成化学抗性,并作为重要的生物机理。其中一个方法是,克服RTK共活化作用,可能会同时牵涉在治疗上靶向作用于多重RTKs,从而来阻断致癌的RTK信号响应,并克服代偿机制。(“Receptor Tyrosine Kinase Coactivation Networks in Cancer,”Cancer Research,2010,70,3857)。靶向作用于VEGFR,c-Met,Ron和Axl信号响应的抗肿瘤方法可以防止肿瘤细胞克服VEGFR,c-Met(HGFR),Ron和/或Axl的单独抑制作用,从而提高癌症的治疗效果。

发明摘要

[0018] 本发明涉及新的取代的吡唑酮化合物和治疗细胞增殖性疾病的方法。本发明的化合物对蛋白酪氨酸激酶活性有抑制作用。更让人满意的是,本发明的化合物具有多重的抑制剂功能,可以抑制像VEGFR,c-Met(HGFR),Ron和/或Axl信号响应。相应地,本发明还提供了一些新的蛋白酪氨酸激酶受体信号响应的抑制剂,如VEGF受体信号响应,HGF受体信号响应,Ron受体信号响应和/或Axl受体信号响应。

[0019] 特别地,本发明所涉及的化合物,及其药学上可接受的组合物,都可以有效地作为酪氨酸激酶受体抑制剂,如VEGFR,c-Met,Ron和/或Axl的抑制剂。

[0020] 一方面,本发明涉及一种如式(I)所示的化合物:



[0022] 或其立体异构体,几何异构体,互变异构体,氮氧化物,水合物,溶剂化物,代谢产物,药学上可接受的盐或它的前药,其中,式(I)中Q,R¹,R²,R³,R⁴,R⁵,R⁶,W,X,Y和Z的定义如下所示。

[0023] 在一些实施方案,式(I)中:

[0024] Q为D,-N(R^c)C(=O)NR^aR^b,-N(R^c)C(=O)R^d,-C(=O)NR^aR^b,-N(R^c)S(=O)NR^aR^b,-N(R^c)S(=O)R^a,-N(R^c)S(=O)₂NR^aR^b或-N(R^c)S(=O)₂R^a;

[0025] W为CR⁷或N;

[0026] 各X,Y和Z独立地为H,D,C₁₋₆烷基,C₃₋₈环烷基,C₃₋₈环烷基-C₁₋₄亚烷基,C₃₋₇杂环基,C₃₋₇杂环基-C₁₋₄亚烷基,C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄亚烷基,(5-10个原子组成的杂芳基)-C₁₋₄亚烷基,C₆₋₁₀芳基或5-10个原子组成的杂芳基,其中,所述C₁₋₆烷基,C₃₋₈环烷基,C₃₋₈环烷基-C₁₋₄亚烷基,C₃₋₇杂环基,C₃₋₇杂环基-C₁₋₄亚烷基,C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄亚烷基,(5-10个原子组成的杂芳基)-C₁₋₄亚烷基,C₆₋₁₀芳基和5-10个原子组成的杂芳基可以任选地被1,2,3,4或5个独立选自D,F,

C1, Br, CN, C₂₋₆烯基, C₂₋₆炔基, OR^a, NR^aR^b, R^aO-C₁₋₄亚烷基或R^aR^bN-C₁₋₄亚烷基的取代基所取代;

[0027] 各R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶和R⁷独立地为H, D, F, Cl, Br, CN, N₃, OR^a, C₁₋₆烷基, C₁₋₆卤代烷基, C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基;

[0028] 各R^a, R^b和R^c独立地为H, C₁₋₆脂肪族, C₁₋₆卤代烷基, C₃₋₆环烷基, C₃₋₆环烷基-C₁₋₄亚烷基, C₃₋₆杂环基, C₃₋₆杂环基-C₁₋₄亚烷基, C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄亚烷基, (5-10个原子组成的杂芳基)-C₁₋₄亚烷基, C₆₋₁₀芳基或5-10个原子组成的杂芳基, 其中, 所述C₁₋₆脂肪族, C₁₋₆卤代烷基, C₃₋₆环烷基, C₃₋₆环烷基-C₁₋₄亚烷基, C₃₋₆杂环基, C₃₋₆杂环基-C₁₋₄亚烷基, C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄亚烷基, (5-10个原子组成的杂芳基)-C₁₋₄亚烷基, C₆₋₁₀芳基和5-10个原子组成的杂芳基可以任选地被1, 2, 3或4个独立选自D, F, Cl, CN, N₃, OH, NH₂, C₁₋₆卤代烷基, C₁₋₆烷氧基或C₁₋₆烷基氨基的取代基所取代; 和

[0029] R^d为D, C₃₋₈环烷基, C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄亚烷基, (5-10个原子组成的杂芳基)-C₁₋₄亚烷基或5-10个原子组成的杂芳基, 其中, 所述C₃₋₈环烷基, C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄亚烷基, (5-10个原子组成的杂芳基)-C₁₋₄亚烷基和5-10个原子组成的杂芳基可以任选地被1, 2, 3或4个独立选自D, F, Cl, Br, CN, OR^a, NR^aR^b, C₁₋₆烷基, C₂₋₆烯基, C₂₋₆炔基, R^aO-C₁₋₄亚烷基或R^aR^bN-C₁₋₄亚烷基的取代基所取代。

[0030] 在另外一些实施方案, 式(I)中Q为-N(R^c)C(=O)NR^aR^b, -N(R^c)C(=O)R^d或-C(=O)NR^aR^b。

[0031] 在另外一些实施方案, 式(I)中各X, Y和Z独立地为C₁₋₄烷基, C₃₋₆环烷基, C₃₋₆环烷基-C₁₋₂亚烷基, C₃₋₆杂环基, C₃₋₆杂环基-C₁₋₂亚烷基, 苯基-C₁₋₂亚烷基, (5-10个原子组成的杂芳基)-C₁₋₂亚烷基, 苯基或5-10个原子组成的杂芳基, 其中, 所述C₁₋₄烷基, C₃₋₆环烷基, C₃₋₆环烷基-C₁₋₂亚烷基, C₃₋₆杂环基, C₃₋₆杂环基-C₁₋₂亚烷基, 苯基-C₁₋₂亚烷基, (5-10个原子组成的杂芳基)-C₁₋₂亚烷基, 苯基和5-10个原子组成的杂芳基可以任选地被1, 2, 3或4个独立选自D, F, Cl, CN, C₂₋₄烯基, C₂₋₄炔基, OR^a, NR^aR^b, R^aO-C₁₋₂亚烷基或R^aR^bN-C₁₋₂亚烷基的取代基所取代。

[0032] 在另外一些实施方案, 式(I)中各R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶和R⁷独立地为H, D, F或Cl。

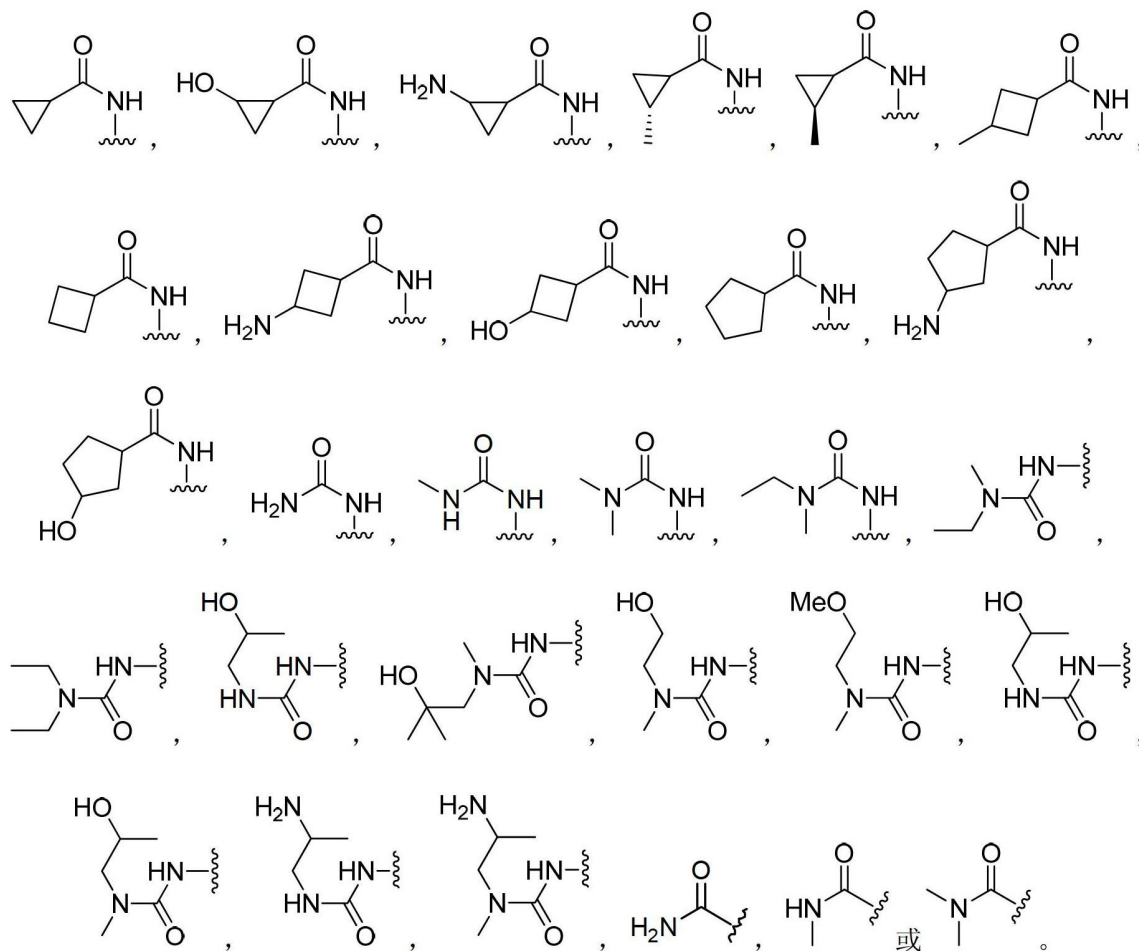
[0033] 在另外一些实施方案, 式(I)中各R^a, R^b和R^c独立地为H, C₁₋₄烷基, C₁₋₄卤代烷基, C₃₋₆环烷基, C₃₋₆环烷基-C₁₋₂亚烷基, C₃₋₆杂环基或C₃₋₆杂环基-C₁₋₂亚烷基, 其中, 所述C₁₋₄烷基, C₁₋₄卤代烷基, C₃₋₆环烷基, C₃₋₆环烷基-C₁₋₂亚烷基, C₃₋₆杂环基和C₃₋₆杂环基-C₁₋₂亚烷基可以任选地被1, 2, 3或4个独立选自D, F, Cl, CN, N₃, OH, NH₂, C₁₋₃卤代烷基, C₁₋₃烷氧基或C₁₋₃烷基氨基的取代基所取代。

[0034] 在另外一些实施方案, 式(I)中R^d为C₃₋₆环烷基, 其中, 所述C₃₋₆环烷基可以任选地被1, 2, 3或4个独立选自D, F, CN, OR^a, NR^aR^b, C₁₋₃烷基, C₂₋₄烯基, C₂₋₄炔基, R^aO-C₁₋₂亚烷基或R^aR^bN-C₁₋₂亚烷基的取代基所取代。

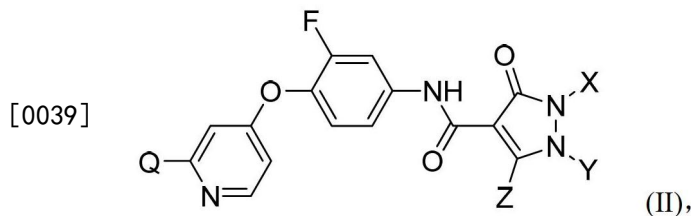
[0035] 在另外一些实施方案, 式(I)中各X, Y和Z独立地为H, D, CH₃, 被1, 2或3个氘原子所取代的甲基基团, 乙基, 丙基, 异丙基, 苯基或被1, 2, 3, 4或5个独立选自D, F或Cl的取代基所取代的苯基基团。

[0036] 在另外一些实施方案, 式(I)中Q为:

[0037]



[0038] 在另外一些实施方案,本发明化合物具有式(II)所示结构:



[0040] 其中,式(II)中Q,X,Y和Z的定义如下所示。

[0041] 在一些实施方案,式(II)中:

[0042] Q为 $-N(R^c)C(=O)NR^aR^b$, $-N(R^c)C(=O)R^d$, $-N(R^c)S(=O)NR^aR^b$, $-N(R^c)S(=O)R^a$, $-N(R^c)S(=O)_2NR^aR^b$, $-N(R^c)S(=O)_2R^a$ 或 $-C(=O)NR^aR^b$;[0043] 各X,Y和Z独立地为H,D,C₁₋₆烷基,C₃₋₈环烷基,C₃₋₇杂环基,C₆₋₁₀芳基,5-10个原子组成的杂芳基,C₃₋₈环烷基-C₁₋₄亚烷基,C₃₋₇杂环基-C₁₋₄亚烷基,C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄亚烷基或(5-10个原子组成的杂芳基)-C₁₋₄亚烷基,其中,所述C₁₋₆烷基,C₃₋₈环烷基,C₃₋₇杂环基,C₆₋₁₀芳基,5-10个原子组成的杂芳基,C₃₋₈环烷基-C₁₋₄亚烷基,C₃₋₇杂环基-C₁₋₄亚烷基,C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄亚烷基和(5-10个原子组成的杂芳基)-C₁₋₄亚烷基可以任选地被1,2,3,4或5个独立选自D,F,Cl,Br,CN,C₂₋₆烯基,C₂₋₆炔基,OR^a,NR^aR^b,R^aO-C₁₋₄亚烷基或R^aR^bN-C₁₋₄亚烷基的取代基所取代;[0044] 各R^a,R^b和R^c独立地为H,C₁₋₆烷基,C₃₋₆环烷基,C₃₋₆杂环基,C₆₋₁₀芳基,5-10个原子组

成的杂芳基, C₃₋₆环烷基-C₁₋₄亚烷基, C₃₋₆杂环基-C₁₋₄亚烷基, C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄亚烷基或(5-10个原子组成的杂芳基)-C₁₋₄亚烷基, 其中, 所述C₁₋₆烷基, C₃₋₆环烷基, C₃₋₆杂环基, C₆₋₁₀芳基, 5-10个原子组成的杂芳基, C₃₋₆环烷基-C₁₋₄亚烷基, C₃₋₆杂环基-C₁₋₄亚烷基, C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄亚烷基和(5-10个原子组成的杂芳基)-C₁₋₄亚烷基可以任选地被1, 2, 3或4个独立选自D, F, Cl, CN, N₃, OH, NH₂, C₁₋₆卤代烷基, C₁₋₆烷氧基或C₁₋₆烷基氨基的取代基所取代; 和

[0045] R^d为C₃₋₈环烷基, 其中, 所述C₃₋₈环烷基可以任选地被1, 2, 3或4个独立选自D, F, Cl, OH, NH₂, C₁₋₆烷基, C₁₋₆烷氧基或C₁₋₆烷基氨基的取代基所取代。

[0046] 在另外一些实施方案, 式(II)中Q为-N(R^c)C(=O)NR^aR^b, -N(R^c)C(=O)R^d或-C(=O)NR^aR^b。

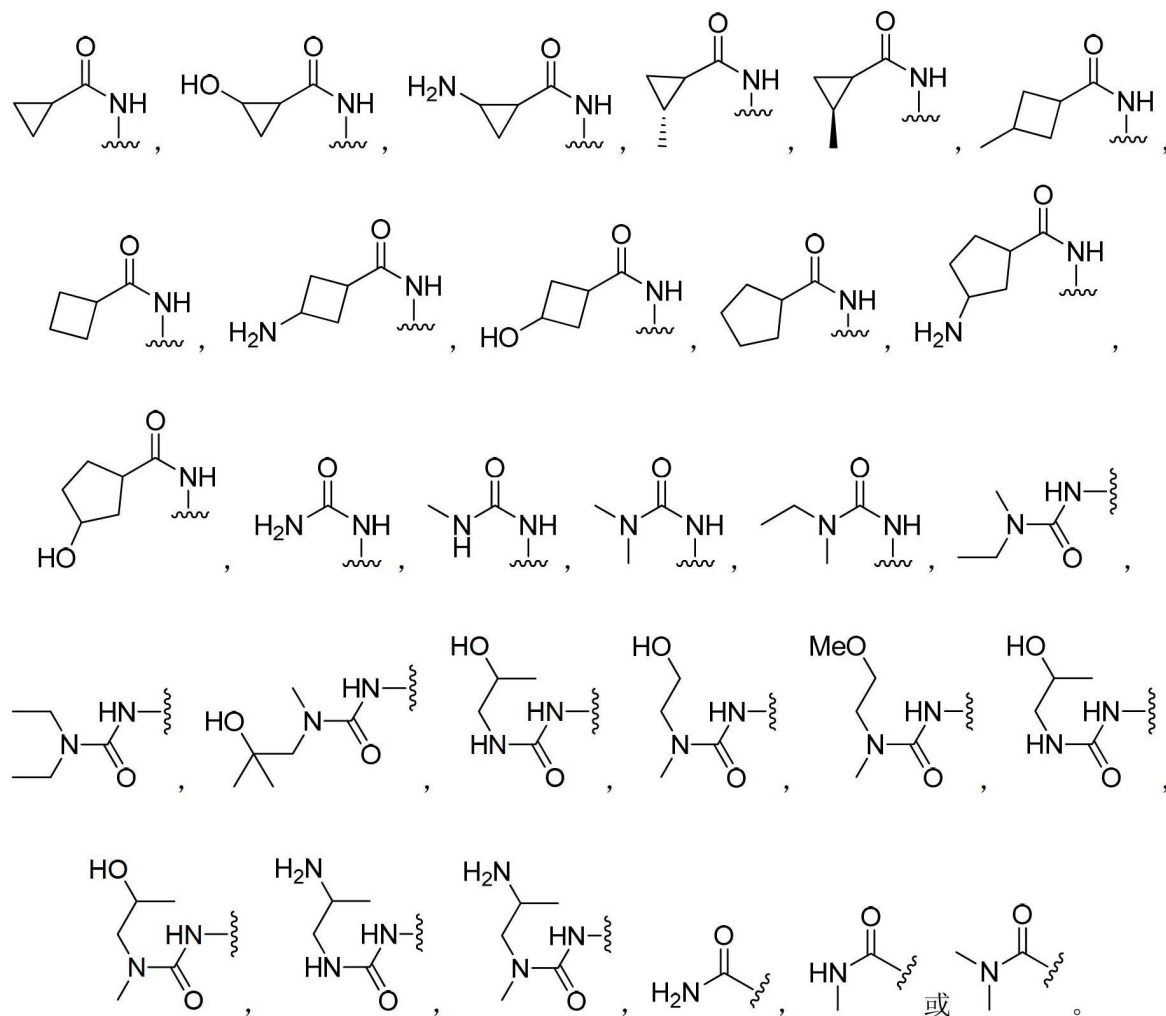
[0047] 在另外一些实施方案, 式(II)中各X, Y和Z独立地为H, D, C₁₋₄烷基或苯基, 其中, 所述C₁₋₄烷基和苯基可以任选地被1, 2, 3, 4或5个独立选自D, F或Cl的取代基所取代。

[0048] 在另外一些实施方案, 式(II)中各R^a, R^b和R^c独立地为H, C₁₋₄烷基, C₃₋₆环烷基, C₃₋₆杂环基, C₃₋₆环烷基-C₁₋₂亚烷基或C₃₋₆杂环基-C₁₋₂亚烷基, 其中, 所述C₁₋₄烷基, C₃₋₆环烷基, C₃₋₆杂环基, C₃₋₆环烷基-C₁₋₂亚烷基和C₃₋₆杂环基-C₁₋₂亚烷基可以任选地被1, 2, 3或4个独立选自D, F, Cl, CN, N₃, OH, NH₂, C₁₋₆卤代烷基, C₁₋₆烷氧基或C₁₋₆烷基氨基的取代基所取代。

[0049] 在另外一些实施方案, 式(II)中各X, Y和Z独立地为H, D, Me, CH₂D, CHD₂, CD₃, 乙基, 丙基, 异丙基, 苯基或被1, 2, 3, 4或5个独立选自D, F或Cl的取代基所取代的苯基基团。

[0050] 在另外一些实施方案, 式(II)中Q为:

[0051]



[0052] 另一方面,本发明涉及一种药物组合物,其包含(1)本发明化合物和(2)药学上可接受的载体,赋形剂,稀释剂,辅剂,媒介物,或它们的组合。

[0053] 在一些实施方案,本发明所述的药物组合物,更进一步地包含附加治疗剂,这些附加治疗剂选自化学治疗药物,抗增殖剂,用于治疗动脉粥样硬化的药物,用于治疗肺纤维化的药物,或它们的组合。

[0054] 在另外一些实施方案,本发明所述的药物组合物,其中所涉及的附加治疗剂是阿霉素(Adriamycin),雷帕霉素(Rapamycin),Temsitrolimus,依维莫司(Everolimus),Ixabepilone,吉西他滨(Gemcitabin),环磷酰胺(cyclophosphamide),地塞米松(dexamethasone),依托泊苷(etoposide),氟尿嘧啶(flourouracil),阿法替尼(afatinib),alisertib,amuvatinib,阿西替尼(axitinib),波舒替尼(bosutinib),brivanib,cabozantinib,西地尼布(cediranib),crenolanib,克卓替尼(crizotinib),dabrafenib,dacomitinib,达沙替尼(dasatinib),danusertib,dovitinib,厄洛替尼(erlotinib),foretinib,ganetespib,吉非替尼(gefitinib),ibrutinib,伊马替尼(imatinib),iniparib,拉帕替尼(lapatinib),lenvatinib,linifanib,linsitinib,马赛替尼(masitinib),mometotinib,莫替沙尼(motesanib),来那替尼(neratinib),niraparib,尼洛替尼(nilotinib),oprozomib,olaparib,帕唑帕尼(pazopanib),

pictilisib, ponatinib, quizartinib, regorafenib, rigosertib, rucaparib, ruxolitinib, 塞卡替尼(saracatinib), saridegib, 索拉非尼(sorafenib), 舒尼替尼(sunitinib), tasocitinib, telatinib, tivantinib, tivozanib, tofacitinib, trametinib, 凡德他尼(vandetanib), veliparib, vemurafenib, vismodegib, volasertib, 干扰素(an interferon), 卡铂(carboplatin), 托泊替康(topotecan), 紫杉醇(taxol), 长春碱(vinblastine), 长春新碱(vincristine), 替莫唑胺(temozolomide), 托西莫单抗(tositumomab), trabectedin, belimumab, 贝伐单抗(bevacizumab), brentuximab, cetuximab, gemtuzumab, ipilimumab, ofatumumab, panitumumab, ranibizumab, rituximab, tositumomab, 曲妥单抗(trastuzumab)或它们的组合。

[0055] 另一方面, 可以使用本发明化合物或药物组合物来制备用于防护、处理、治疗或减轻患者增殖性疾病的药品的用途。

[0056] 在一些实施方案, 本发明所述的增殖性疾病是转移癌、结肠癌, 胃腺癌, 膀胱癌, 乳腺癌, 肾癌, 肝癌, 肺癌, 皮肤癌, 甲状腺癌, 脑瘤, 颈癌, 前列腺癌, 胰腺癌, CNS(中枢神经系统)的癌症, 恶性胶质瘤, 骨髓增生病, 动脉粥样硬化或肺纤维化。

[0057] 另一方面, 本发明涉及使用本发明化合物或药物组合物来制备用于在生物标本内抑制或调节蛋白激酶活性的用途, 所述用途包含使用本发明化合物或药物组合物与所述的生物标本接触。

[0058] 在其中一些实施方案, 本发明所述蛋白激酶为受体酪氨酸激酶。

[0059] 在另外一些实施方案, 本发明所述受体酪氨酸激酶为VEGFR, c-Met, Ron, Axl或它们的组合。

[0060] 另一方面, 本发明提供一些药物组合物, 其包含本发明作为酪氨酸激酶受体抑制剂的化合物, 或其立体异构体, 几何异构体, 互变异构体, 溶剂化物, 代谢产物, 或其药学上可接受的盐, 药学上可接受的载体, 赋形剂, 稀释剂, 辅剂, 媒介物, 或它们的组合。在一些实施方案中, 本发明所提供药物组合物包含可作为VEGF受体信号响应, HGF受体信号响应, Ron受体信号响应和Axl受体信号响应抑制剂的化合物, 或其立体异构体, 几何异构体, 互变异构体, 溶剂化物, 代谢产物, 或其药学上可接受的盐, 或药学上可接受的载体, 赋形剂, 稀释剂, 辅剂, 媒介物, 或它们的组合。在另外一些实施方案中, 本发明药物组合物更进一步地包含附加治疗剂。

[0061] 另一方面, 本发明涉及一种抑制蛋白酪氨酸激酶活性的方法, 该方法包含本发明化合物或其药物组合物与所述激酶接触。在其中一些实施方案中, 本发明涉及抑制VEGF受体信号响应, HGF受体信号响应, Ron受体信号响应和Axl受体信号响应的方法, 该方法包含本发明化合物或其药物组合物与所述受体接触。抑制受体蛋白激酶活性, 特别是VEGF受体信号响应, HGF受体信号响应, Ron受体信号响应和/或Axl受体信号响应可以在单细胞或多细胞有机体中进行。如果存在于多细胞有机体, 本发明所描述的方法包含使用本发明的化合物或组合物对有机体进行给药。其中一些实施例是, 所述有机体是哺乳动物, 另外一些实施例是, 所述有机体是人类。另外一些实施例是, 所述方法更进一步地包含蛋白激酶与附加治疗剂的接触。

[0062] 另一方面, 本发明涉及一种抑制细胞增殖活性的方法, 所述方法包含本发明化合物或其药物组合物能有效抑制细胞增生的剂量与细胞接触。在一些实施方案, 本发明所述

方法更进一步地包含附加治疗剂与细胞的接触。

[0063] 另一方面,本发明涉及一种治疗患者细胞增殖性疾病的方法,所述方法包含患者需要有效治疗所需本发明的化合物或其组合物给药的剂量。在一些实施方案,本发明所述方法更进一步包含附加治疗剂的给药。

[0064] 另一方面,本发明涉及一种抑制患者肿瘤生长的方法,所述方法包含患者需要有效治疗所需本发明的化合物或其组合物给药的剂量。在一些实施方案,本发明所述方法更进一步地包含附加治疗剂的给药。

[0065] 另一方面,本发明涉及式(I)或式(II)所包含的化合物的制备、分离和纯化的方法。

[0066] 前面所述内容只概述了本发明的某些方面,但并不限于这些方面。这些方面及其他的方面的内容将在下面做更加具体完整的描述。

[0067] 本发明的详细说明书

[0068] 定义和一般术语

[0069] 本发明将会把确定的具体化的内容所对应的文献详细列出,实施例都伴随有结构式和化学式的图解。本发明有预期地涵盖所有的选择余地、变体和同等物,这些可能像权利要求所定义的那样包含在现有发明领域。所属领域的技术人员将识别许多类似或等同于在此所描述的方法和物质,这些可以应用于本发明的实践中去。本发明绝非限于方法和物质的描述。有很多文献和相似的物质与本发明申请相区别或抵触,其中包括但绝不限于术语的定义,术语的用法,描述的技术,或像本发明申请所控制的范围。

[0070] 本发明将应用以下定义除非其他方面表明。根据本发明的目的,化学元素根据元素周期表,CAS版本和化学药品手册,75,thEd,1994来定义。另外,有机化学一般原理见"Organic Chemistry",Thomas Sorrell,University Science Books,Sausalito:1999, and"March's Advanced Organic Chemistry,"by Michael B.Smith and Jerry March, John Wiley&Sons,New York:2007,因此所有的内容都融合了参考文献。

[0071] 像本发明所描述的,本发明的化合物可以任选地被一个或多个取代基所取代,如上面的通式化合物,或者像实施例里面特殊的例子,子类,和本发明所包含的一类化合物。应了解“任选取代的”这个术语与“取代或非取代的”这个术语可以交换使用。一般而言,术语“取代的”,表示所给结构中的一个或多个氢原子被具体取代基所取代。除非其他方面表明,一个任选的取代基团可以在基团各个可取代的位置进行取代。当所给出的结构式中不只一个位置能被选自具体基团的一个或多个取代基所取代,那么取代基可以相同或不同地在各个位置取代。其中所述的取代基可以是,但并不限于,D,F,Cl,Br,N₃,NO₂,CN,OH,NH₂,OR^a,CH₂D,CHD₂,CD₃,R^aO-C₁₋₄亚烷基,SR^a,NR^aR^b,R^aR^bN-C₁₋₄亚烷基,-C(=O)NR^aR^b, -N(R^c)C(=O)NR^aR^b, -N(R^c)C(=O)R^d, -N(R^c)S(=O)NR^aR^b, -N(R^c)S(=O)R^a, -N(R^c)S(=O)₂NR^aR^b, -N(R^c)S(=O)₂R^a,甲基,乙基,正丙基,异丙基,甲氧基,苯基,苯基-C₁₋₂亚烷基,C₁₋₆烷基,C₁₋₆脂肪族,C₁₋₆卤代烷基,C₁₋₆烷氧基,C₁₋₆烷基氨基,C₂₋₆烯基,C₂₋₆炔基,C₃₋₈环烷基,C₃₋₇杂环基,C₃₋₈环烷基-C₁₋₄亚烷基,C₃₋₇杂环基-C₁₋₄亚烷基,C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄亚烷基,(5-10个原子组成的杂芳基)-C₁₋₄亚烷基,C₆₋₁₀芳基,或5-10个原子组成的杂芳基,其中,R^a,R^b和R^c具有如本发明所述定义。

[0072] 本发明使用的术语“脂肪族的”或“脂肪族基团”,表示直链(即非支链)或支链,取代或非取代的完全饱和或含有一个或多个不饱和度的烃链。除非另外详细说明,脂肪族基

团含有1-20个碳原子,其中一些实施例是,脂肪族基团含有1-10个碳原子,另外一些实施例是,脂肪族基团含有1-8个碳原子,另外一些实施例是,脂肪族基团含有1-6个碳原子,另外一些实施例是,脂肪族基团含有1-3个碳原子。合适的脂肪族基团包括,但并不限于,直链或支链,取代或非取代的烷基,烯基或炔基基团,如C₁₋₆脂肪族基团,包括直链或支链,取代或非取代的C₁₋₆烷基,C₂₋₆烯基,或C₂₋₆炔基基团。这样的实例包括,但并不限于,甲基,乙基,丙基,异丙基,丁基,异丁基,叔丁基,乙烯,丙烯,丁烯,2-丁烯,乙炔,丙炔,丁炔,2-丁炔,等等,并且所述脂肪族基团可以独立地未被取代或被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0073] 本发明使用的术语“烷基”或“烷基基团”,表示含1-20个碳原子的饱和直链或支链的一价碳氢化合物原子团。除非另外详细说明,烷基基团含有1-20个碳原子,其中一些实施例是,烷基基团含有1-10个碳原子,另外一些实施例是,烷基基团含有1-8个碳原子,另外一些实施例是,烷基基团含有1-6个碳原子,另外一些实施例是,烷基基团含有1-4个碳原子,另外一些实施例是,烷基基团含有1-3个碳原子。

[0074] 烷基基团的实例包含,但并不限于,甲基(Me, -CH₃),乙基(Et, -CH₂CH₃),正丙基(n-Pr, -CH₂CH₂CH₃),异丙基(i-Pr, -CH(CH₃)₂),正丁基(n-Bu, -CH₂CH₂CH₂CH₃),异丁基(i-Bu, -CH₂CH(CH₃)₂),仲丁基(s-Bu, -CH(CH₃)CH₂CH₃),叔丁基(t-Bu, -C(CH₃)₃),正戊基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃),2-戊基(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃),3-戊基(-CH(CH₂CH₃)₂),2-甲基-2-丁基(-C(CH₃)₂CH₂CH₃),3-甲基-2-丁基(-CH(CH₃)CH(CH₃)₂),3-甲基-1-丁基(-CH₂CH₂CH(CH₃)₂),2-甲基-1-丁基(-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃),正己基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃),2-己基(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃),3-己基(-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)),2-甲基-2-戊基(-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃),3-甲基-2-戊基(-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃),4-甲基-2-戊基(-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂),3-甲基-3-戊基(-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂),2-甲基-3-戊基(-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂),2,3-二甲基-2-丁基(-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂),3,3-二甲基-2-丁基(-CH(CH₃)C(CH₃)₃),正庚基,正辛基,等等,其中所述烷基基团可以独立地未被取代或被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0075] 本发明所使用的术语“烷基”和其前缀“烷”,都包含直链和支链的饱和碳链。

[0076] 术语“亚烷基”表示从直链或支链的饱和烃基中去掉两个氢原子所得到的饱和的二价烃基基团。除非另外详细说明,亚烷基基团含有1-10个碳原子,另外一些实施例是,亚烷基基团含有1-6个碳原子,另外一些实施例是,亚烷基基团含有1-4个碳原子,另外一些实施例是,亚烷基基团含有1-2个碳原子。这样的实例包括亚甲基(-CH₂-),亚乙基(-CH₂CH₂-),亚异丙基(-CH(CH₃)CH₂-)等等,其中所述亚烷基基团可以独立地未被取代或被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0077] 术语“链烯基”表示2-12个碳原子,或2-8个碳原子,或2-6个碳原子,或2-4个碳原子的直链或支链的一价烃基,其中至少一个位置为不饱和状态,即一个C-C为sp²双键,其中链烯基的基团可以独立地未被取代或被一个或多个本发明所描述的取代基所取代,包括基团有“反”“正”或“E”“Z”的定位,其中具体的实例包括,但并不限于,乙烯基(-CH=CH₂),烯丙基(-CH₂CH=CH₂)等等。

[0078] 术语“炔基”表示2-12个碳原子,或2-8个碳原子,或2-6个碳原子,或2-4个碳原子的直链或支链的一价烃基,其中至少一个位置为不饱和状态,即一个C-C为sp三键,其中炔基基团可以独立地未被取代或被一个或多个本发明所描述的取代基所取代,具体的实例包

括,但并不限于,乙炔基($-\text{C}\equiv\text{CH}$),炔丙基($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$),1-丙炔基($-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$)等等。

[0079] 术语“烷氧基”表示烷基基团通过氧原子与分子其余部分相连,其中烷基基团具有如本发明所述的含义。除非另外详细说明,所述烷氧基基团含有1-20个碳原子,其中一些实施例是,烷氧基基团含有1-10个碳原子,另外一些实施例是,烷氧基基团含有1-8个碳原子,另外一些实施例是,烷氧基基团含有1-6个碳原子,另外一些实施例是,烷氧基基团含有1-4个碳原子,另外一些实施例是,烷氧基基团含有1-3个碳原子。

[0080] 烷氧基基团的实例包含,但并不限于,甲氧基(MeO , $-\text{OCH}_3$),乙氧基(EtO , $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$),1-丙氧基($n\text{-PrO}$, n -丙氧基, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$),2-丙氧基($i\text{-PrO}$, i -丙氧基, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$),1-丁氧基($n\text{-BuO}$, n -丁氧基, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$),2-甲基-1-丙氧基($i\text{-BuO}$, i -丁氧基, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$),2-丁氧基($s\text{-BuO}$, s -丁氧基, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$),2-甲基-2-丙氧基($t\text{-BuO}$, t -丁氧基, $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$),1-戊氧基(n -戊氧基, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$),2-戊氧基($-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$),3-戊氧基($-\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$),2-甲基-2-丁氧基($-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$),3-甲基-2-丁氧基($-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$),3-甲基-1-丁氧基($-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$),2-甲基-1-丁氧基($-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$),等等,其中所述烷氧基基团可以独立地未被取代或被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0081] 术语“卤代烷基”,“卤代烯基”或“卤代烷氧基”表示烷基,烯基或烷氧基基团被一个或多个卤素原子所取代,这样的实例包含,但并不限于,三氟甲基,三氟甲氧基等。

[0082] 术语“碳环”、“碳环基”或“环状脂肪族”是指有一个或多个连接点连接到分子的其余部分,非芳香族的,饱和或部分不饱和的,包括3-12个碳原子,或3-10个碳原子,或3-8个碳原子,或3-6个碳原子的单环,双环和三环体系。合适的环状脂肪族基团包括,但并不限于,环烷基,环烯基和环炔基。环状脂肪族基团的实例进一步包括,但绝不限于,环丙基,环丁基,环戊基,1-环戊基-1-烯基,1-环戊基-2-烯基,1-环戊基-3-烯基,环己基,1-环己基-1-烯基,1-环己基-2-烯基,1-环己基-3-烯基,环己二烯基,环庚基,环辛基,环壬基,环癸基,环十一烷基,环十二烷基,等等。

[0083] 术语“环烷基”是指有一个或多个连接点连接到分子的其余部分,饱和的,含3-12个碳原子的单环,双环或三环体系。其双环体系包含螺双环和稠合双环。其中一些实施例是含3-10个碳原子的环体系,另外一些实施例是含3-8个碳原子的环体系,另外一些实施例是含3-6个碳原子的环体系,另外一些实施例是含5-6个碳原子的环体系,且所述环烷基基团可以独立地未被取代或被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0084] 术语“环烷基亚烷基”表示烷基基团可以被一个或多个环烷基基团所取代,其中烷基和环烷基基团具有如本发明所述的含义。其中一些实施例是,环烷基亚烷基基团是指“较低级的环烷基亚烷基”基团,即环烷基基团连接到 C_{1-6} 的烷基基团上。另外一些实施例是,环烷基基团连接到 C_{1-4} 的烷基基团上。另外一些实施例是,环烷基基团连接到 C_{1-3} 的烷基基团上。另外一些实施例是,环烷基基团连接到 C_{1-2} 的烷基基团上。这样的实例包括,但并不限于,环丙基乙基,环戊基甲基,环己基甲基等等。所述环烷基亚烷基基团可以独立地未被取代或被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。这样的实例包括,但并不限于,环丙基乙基,环戊基甲基,环己基甲基等等。

[0085] 术语“杂环”、“杂环基”或“杂环的”在此处可交换使用,都是指单环,双环,或三环体系,其中环上一个或多个原子独立任选地被杂原子所替换,环可以是完全饱和的或包含

一个或多个不饱和度,但绝不是芳香族类,只有一个连接点连接到分子的其余部分。其双环体系包含螺双环和稠合双环,并且其中一个环可以是单碳环或单杂环。其中一个或多个环上的氢原子独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。其中一些实施例是,“杂环”“杂环基”或“杂环的”基团是3-7个原子组成的单环(2-6个碳原子和选自N,O,P,S的1-3个杂原子,在此S或P任选地被一个或多个氧原子所取代得到像SO,SO₂,PO,PO₂的基团),另外一些实施例是,3-6个原子组成的单环(2-5个碳原子和选自N,O,P,S的1-3个杂原子,在此S或P任选地被一个或多个氧原子所取代得到像S=O,SO₂,PO,PO₂的基团,当所述的环为三元环时,其中只有一个杂原子),或7-10个原子组成的双环(4-9个碳原子和选自N,O,P,S的1-3个杂原子,在此S或P任选地被一个或多个氧原子所取代得到像SO,SO₂,PO,PO₂的基团)。

[0086] 杂环基可以是碳基或杂原子基。“杂环基”同样也包括杂环基团与饱和或部分不饱和和环或杂环稠合所形成的基团。杂环的实例包括,但并不限于,吡咯烷基,四氢呋喃基,二氢呋喃基,四氢噻吩基,四氢吡喃基,二氢吡喃基,四氢噻喃基,哌啶基,吗啉基,硫代吗啉基,噻唞烷基,哌嗪基,高哌嗪基,氮杂环丁基,氧杂环丁基,硫杂环丁基,高哌啶基,环氧丙基,氮杂环庚基,氧杂环庚基,硫杂环庚基,氧氮杂卓基,二氮杂卓基,硫氮杂卓基,2-吡咯啉基,3-吡咯啉基,二氢吡啶基,2H-吡喃基,4H-吡喃基,二氧杂环己基,1,3-二氧戊基,吡啶基,二噻烷基,二噻茂烷基,二氢噻吩基,吡啶基咪唑基,咪唑烷基,1,2,3,4-四氢异喹啉基。杂环基团的实例还包括,1,1-二氧硫代吗啉基,和其中环上两个碳原子被氧原子所取代如噻啶二酮基。

[0087] 术语“杂环基亚烷基”表示烷基基团可以被一个或多个杂环基基团所取代,其中烷基和杂环基基团具有如本发明所述的含义。其中一些实施例是,杂环基亚烷基基团是指“较低级的杂环基亚烷基”基团,即杂环基基团连接到C₁₋₆的烷基基团上。另外一些实施例是,杂环基基团连接到C₁₋₄的烷基基团上。另外一些实施例是,杂环基基团连接到C₁₋₂的烷基基团上。这样的实例包括,但并不限于,2-吡咯烷乙基,3-氮杂环丁烷甲基等等。所述杂环基亚烷基基团可以独立地未被取代或被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0088] 术语“杂原子”是指O,S,N,P和Si,包括N,S和P任何氧化态的形式;伯、仲、叔胺和季铵盐的形式;或者杂环中氮原子上的氢被取代的形式,例如,N(像3,4-二氢-2H-吡咯基中的N),NH(像吡咯烷基中的NH)或NR(像N-取代的吡咯烷基中的NR)。

[0089] 术语“卤素”是指F,Cl,Br或I。

[0090] 术语“H”表示单个氢原子。这样的原子团可以与其他基团连接,譬如与氧原子相连,形成羟基基团。

[0091] 术语“D”或“²H”表示单个氘原子。一个这样的原子团与一个甲基相连,形成单-氘代甲基(-CDH₂),两个氘原子与一个甲基相连,形成双-氘代甲基(-CD₂H),以及三个氘原子与一个甲基相连,形成三-氘代甲基(-CD₃)。

[0092] 术语“N₃”表示一个叠氮结构。这种基团可以与其他基团相连接,例如,可与一个甲基相连形成叠氮甲烷(MeN₃),或者与一个苯基相连形成叠氮苯(PhN₃)。

[0093] 术语“芳基”可以单独使用或作为“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”的一大部分,表示共含有6-14个环原子,或6-12个环原子,或6-10个环原子的单环,双环,和三环的碳环体系,其中,至少一个环体系是芳香族的,其中每一个环体系包含3-7个原子组成的环,且只有一个附着点与分子的其余部分相连。术语“芳基”可以和术语“芳香环”交换使用,如芳

香环可以包括苯基, 萘基和蒽。所述芳基基团可以独立地未被取代或被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0094] 术语“芳基亚烷基”表示烷基基团可以被一个或多个芳基基团所取代, 其中烷基和芳基基团具有如本发明所述的含义, 其中一些实施例是, 芳基亚烷基基团是指“较低级的芳基亚烷基”基团, 即芳基基团连接到 C_{1-6} 的烷基基团上。另外一些实施例是, 芳基亚烷基基团是指含 C_{1-4} 的烷基的“苯烷撑”。另外一些实施例是, 芳基亚烷基基团是指芳基基团连接到 C_{1-2} 的烷基基团上。其中具体实例包括苄基, 二苯基甲基, 苯乙基等等。所述芳基亚烷基基团可以独立地未被取代或被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0095] 术语“杂芳基”可以单独使用或作为“杂芳基烷基”或“杂芳基烷氧基”的一大部分, 表示共含有5-14个环原子, 或5-12个环原子, 或5-10个环原子的单环, 双环, 和三环体系, 其中至少一个环体系是芳香族的, 且至少一个环体系包含一个或多个杂原子, 其中每一个环体系包含5-7个原子组成的环, 且只有一个附着点与分子其余部分相连。术语“杂芳基”可以与术语“芳杂环”或“杂芳族化合物”交换使用。

[0096] 另外一些实施例是, 芳杂环包括以下的单环, 但并不限于这些单环: 2-呋喃基, 3-呋喃基, N-咪唑基, 2-咪唑基, 4-咪唑基, 5-咪唑基, 3-异噁唑基, 4-异噁唑基, 5-异噁唑基, 2-噁唑基, 4-噁唑基, 5-噁唑基, N-吡咯基, 2-吡咯基, 3-吡咯基, 2-吡啶基, 3-吡啶基, 4-吡啶基, 2-嘧啶基, 4-嘧啶基, 5-嘧啶基, 哒嗪基(如3-哒嗪基), 2-噻唑基, 4-噻唑基, 5-噻唑基, 四唑基(如5-四唑基), 三唑基(如2-三唑基和5-三唑基), 2-噻吩基, 3-噻吩基, 吡唑基(如2-吡唑基), 异噻唑基, 1,2,3-噁二唑基, 1,2,5-噁二唑基, 1,2,4-噁二唑基, 1,2,3-三唑基, 1,2,3-硫代二唑基, 1,3,4-硫代二唑基, 1,2,5-硫代二唑基, 吡嗪基, 1,3,5-三嗪基; 也包括以下的双环, 但绝不限于这些双环: 苯并咪唑基, 苯并呋喃基, 苯并噻吩基, 吲哚基(如2-吲哚基), 嘌呤基, 喹啉基(如2-喹啉基, 3-喹啉基, 4-喹啉基), 和异喹啉基(如1-异喹啉基, 3-异喹啉基或4-异喹啉基)。所述杂芳基基团可以独立地未被取代或被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0097] 术语“杂芳基亚烷基”表示烷基基团可以被一个或多个杂芳基基团所取代, 其中烷基和杂芳基基团具有如本发明所述的含义, 其中一些实施例是, 杂芳基亚烷基基团是指“较低级的杂芳基亚烷基”基团, 即杂芳基基团连接到 C_{1-6} 的烷基基团上。另外一些实施例是, 杂芳基基团连接到 C_{1-4} 的烷基基团上。另外一些实施例是, 杂芳基基团连接到 C_{1-2} 的烷基基团上。其中具体实例包括2-吡啶甲基, 3-呋喃乙基等等。所述杂芳基亚烷基基团可以独立地未被取代或被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0098] 术语“羧基”, 无论是单独使用还是和其他术语连用, 如“羧烷基”, 表示 $-CO_2H$; 术语“羰基”, 无论是单独使用还是和其他术语连用, 如“氨基羰基”或“酰氧基”, 表示 $-(C=O)-$ 。

[0099] 术语“烷基氨基”包括“N-烷基氨基”和“N,N-二烷基氨基”, 其中氨基基团分别独立地被一个或两个烷基基团所取代。其中一些实施例是, 烷基氨基是一个或两个 C_{1-6} 烷基连接到氮原子上的较低级的烷基氨基基团。另外一些实施例是, 烷基氨基是 C_{1-3} 的较低级的烷基氨基基团。合适的烷基氨基基团可以是单烷基氨基或二烷基氨基, 这样的实例包括, 但并不限于, N-甲氨基, N-乙氨基, N,N-二甲氨基, N,N-二乙氨基等等。

[0100] 术语“芳氨基”表示氨基基团被一个或两个芳基基团所取代, 这样的实例包括, 但并不限于N-苯氨基。其中一些实施例是, 芳氨基上的芳环可以进一步被取代。

[0101] 术语“氨基烷基”包括被一个或多个氨基所取代的C₁₋₁₀直链或支链烷基基团。其中一些实施例是,氨基烷基是被一个或多个氨基基团所取代的C₁₋₆“较低级的氨基烷基”,这样的实例包括,但并不限于,氨甲基,氨乙基,氨丙基,氨丁基和氨己基。

[0102] 在本发明中所使用的术语“不饱和的”表示基团中含有一个或多个不饱和度。

[0103] 术语“包含”为开放式表达,即包括本发明所指明的内容,但并不排除其他方面的内容。

[0104] 除非其他方面表明,本发明所描述的结构式包括所有的同分异构形式(如对映异构,非对映异构,和几何异构(或构象异构)):例如含有不对称中心的R、S构型,双键的(Z)、(E)异构体,和(Z)、(E)的构象异构体。因此,本发明的化合物的单个立体化学异构体或其对映异构体,非对映异构体,或几何异构体(或构象异构体)的混合物都属于本发明的范围。

[0105] 本发明所使用的术语“互变异构体”或“互变异构形式”表示具有不同能量的结构同分异构体可以越过低能垒,从而互相转化。譬如,质子互变异构体(即质子移变)包括通过质子迁移进行互变,如酮-烯醇式互变和亚胺-烯胺同分异构化作用。化合价互变异构体包括通过一些成键电子重组而进行互变。

[0106] 除非其他方面表明,本发明的化合物的所有互变异构形式都包含在本发明的范围之内。另外,除非其他方面表明,本发明所描述的化合物的结构式包括一个或多个不同的原子的富集同位素。

[0107] 本发明所使用的术语“前药”,代表一个化合物在体内转化为式(I)或式(II)所示的化合物。这样的转化受前体药物在血液中水解或在血液或组织中经酶转化为母体结构的影响。本发明前体药物类化合物可以是酯,在现有的发明中酯可以作为前体药物的有苯酯类,脂肪族(C₁₋₂₄)酯类,酰氧基甲基酯类,碳酸酯,氨基甲酸酯类和氨基酸酯类。例如本发明里的一个化合物包含羟基,即可以将其酰化得到前体药物形式的化合物。其他的前体药物形式包括磷酸酯,如这些磷酸酯类化合物是经母体上的羟基磷酸化得到的。关于前体药物完整的讨论可以参考以下文献:T.Higuchi and V.Stella,Pro-drugs as Novel Delivery Systems,Vol.14of the A.C.S.Symposium Series,Edward B.Roche,ed.,Bioreversible Carriers in Drug Design,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,1987,J.Rautio et al.,Prodrugs:Design and Clinical Applications,Nature Review Drug Discovery,2008,7,255-270,and S.J.Hecker et al.,Prodrugs of Phosphates and Phosphonates,Journal of Medicinal Chemistry,2008,51,2328-2345。

[0108] “代谢产物”是指具体的化合物或其盐在体内通过代谢作用所得到的产物。一个化合物的代谢产物可以通过所属领域公知的技术来进行鉴定,其活性可以通过如本发明所描述的那样采用试验的方法进行表征。这样的产物可以是通过给药化合物经过氧化,还原,水解,酰氨化,脱酰氨作用,酯化,脱脂作用,酶裂解等等方法得到。相应地,本发明包括化合物的代谢产物,包括将本发明的化合物与哺乳动物充分接触一段时间所产生的代谢产物。

[0109] 本发明中立体化学的定义和惯例的使用通常参考以下文献:S.P.Parker,Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(1984)McGraw-Hill Book Company,New York;and Eliel,E.and Wilen,S.,“Stereochemistry of Organic Compounds”,John Wiley&Sons,Inc.,New York,1994.本发明的化合物可以包含不对称中心或手性中心,因此存在不同的立体异构体。本发明的化合物所有的立体异构形式,包括但绝不限于,非对映

体,对映异构体,阻转异构体,和它们的混合物,如外消旋混合物,组成了本发明的一部分。很多有机化合物都以光学活性形式存在,即它们有能力旋转平面偏振光的平面。在描述光学活性化合物时,前缀D、L或R、S用来表示分子手性中心的绝对构型。前缀d、l或(+)、(-)用来命名化合物平面偏振光旋转的符号,(-)或l是指化合物是左旋的,前缀(+)或d是指化合物是右旋的。这些立体异构体的化学结构是相同的,但是它们的立体结构不一样。特定的立体异构体可以是对映体,异构体的混合物通常称为对映异构体混合物。50:50的对映体混合物被称为外消旋混合物或外消旋体,这可能导致化学反应过程中没有立体选择性或立体定向性。术语“外消旋混合物”和“外消旋体”是指等摩尔的两个对映异构体的混合物,缺乏光学活性。

[0110] 术语“互变异构体”或“互变异构的形式”是指不同能量的结构的同分异构体可以通过低能垒互相转化。例如质子互变异构体(即质子移变的互变异构体)包括通过质子迁移的互变,如酮式-烯醇式和亚胺-烯胺的同分异构化作用。原子价(化合价)互变异构体包括重组成键电子的互变。

[0111] 本发明所使用的“药学上可接受的盐”是指本发明的化合物的有机盐和无机盐。药学上可接受的盐在所属领域是为我们所熟知的,如文献:S.M.Berge et al.,describe pharmaceutically acceptable salts in detail in J.Pharmaceutical Sciences, 1977,66:1-19.所记载的。药学上可接受的无毒的酸形成的盐包括,但并不限于,与氨基基团反应形成的无机酸盐有盐酸盐,氢溴酸盐,磷酸盐,硫酸盐,高氯酸盐,和有机酸盐如乙酸盐,草酸盐,马来酸盐,酒石酸盐,柠檬酸盐,琥珀酸盐,丙二酸盐,或通过书籍文献上所记载的其他方法如离子交换法来得到这些盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐,藻酸盐,抗坏血酸盐,天冬氨酸盐,苯磺酸盐,苯甲酸盐,重硫酸盐,硼酸盐,丁酸盐,樟脑酸盐,樟脑磺酸盐,环戊基丙酸盐,二葡萄糖酸盐,十二烷基硫酸盐,乙磺酸盐,甲酸盐,反丁烯二酸盐,葡庚糖酸盐,甘油磷酸盐,葡萄糖酸盐,半硫酸盐,庚酸盐,己酸盐,氢碘酸盐,2-羟基-乙磺酸盐,乳糖醛酸盐,乳酸盐,月桂酸盐,月桂基硫酸盐,苹果酸盐,丙二酸盐,甲磺酸盐,2-萘磺酸盐,烟酸盐,硝酸盐,油酸盐,棕榈酸盐,扑酸盐,果胶酸盐,过硫酸盐,3-苯基丙酸盐,苦味酸盐,特戊酸盐,丙酸盐,硬脂酸盐,硫氰酸盐,对甲苯磺酸盐,十一酸盐,戊酸盐,等等。通过适当的碱得到的盐包括碱金属,碱土金属,铵和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 的盐。本发明也拟构思了任何所包含N的基团的化合物所形成的季铵盐。水溶性或油溶性或分散产物可以通过季铵化作用得到。碱金属或碱土金属盐包括钠,锂,钾,钙,镁,等等。药学上可接受的盐进一步包括适当的、无毒的铵,季铵盐和抗平衡离子形成的胺阳离子,如卤化物,氢氧化物,羧化物,硫酸化物,磷酸化物,硝酸化物, C_{1-8} 磺酸化物 and 芳香磺酸化物。

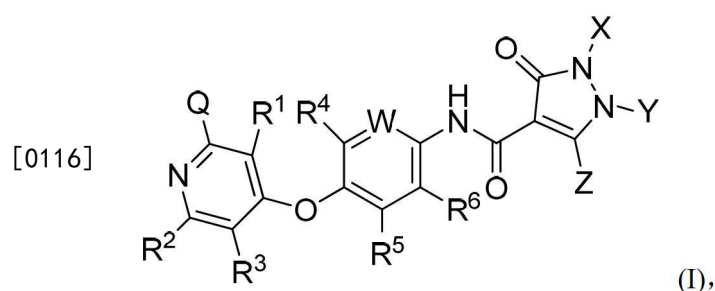
[0112] 本发明的“溶剂化物”是指一个或多个溶剂分子与本发明的化合物所形成的缔合物。形成溶剂化物的溶剂包括,但并不限于,水,异丙醇,乙醇,甲醇,二甲亚砜,乙酸乙酯,乙酸,氨基乙醇。术语“水合物”是指溶剂分子是水所形成的缔合物。

[0113] 术语“保护基团”或“Pg”是指一个取代基与别的官能团起反应的时候,通常用来阻断或保护特殊的功能性。例如,“氨基的保护基团”是指一个取代基与氨基基团相连来阻断或保护化合物中氨基的功能性,合适的氨基保护基团包括乙酰基,三氟乙酰基,叔丁氧羰基(BOC),苄氧羰基(CBZ)和9-苄基氧羰基(Fmoc)。相似地,“羟基保护基团”是指羟基的取代基用来阻断或保护羟基的功能性,合适的保护基团包括乙酰基和甲硅烷基。“羧基保护基

团”是指羧基的取代基用来阻断或保护羧基的功能性，一般的羧基保护基包括-CH₂CH₂SO₂Ph, 氰基乙基, 2-(三甲基硅烷基)乙基, 2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基, 2-(对甲苯磺酰基)乙基, 2-(对硝基苯磺酰基)乙基, 2-(二苯基膦基)乙基, 硝基乙基, 等等。对于保护基团一般的描述可参考文献: T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991; and P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme, Stuttgart, 2005.

[0114] 本发明的化合物的描述

[0115] 本发明涉及取代的吡唑酮化合物, 其药学上可接受的盐, 及其药物制剂, 对酪氨酸激酶受体, 尤其是VEGFR, c-Met, Ron和/或Ax1受体介导的疾病或病症的治疗有潜在的用途。特别是, 本发明涉及一种如式(I)所示的化合物:



[0117] 或其立体异构体, 几何异构体, 互变异构体, 氮氧化物, 水合物, 溶剂化物, 代谢产物, 药学上可接受的盐或它的前药, 其中, 式(I)中Q, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, W, X, Y和Z的定义如下所示:

[0118] 在一些实施方案, 式(I)中:

[0119] Q为D, -N(R^c)C(=O)NR^aR^b, -N(R^c)C(=O)R^d, -C(=O)NR^aR^b, -N(R^c)S(=O)NR^aR^b, -N(R^c)S(=O)R^a, -N(R^c)S(=O)₂NR^aR^b或-N(R^c)S(=O)₂R^a;

[0120] W为CR⁷或N;

[0121] 各X, Y和Z独立地为H, D, C₁₋₆烷基, C₃₋₈环烷基, C₃₋₈环烷基-C₁₋₄亚烷基, C₃₋₇杂环基, C₃₋₇杂环基-C₁₋₄亚烷基, C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄亚烷基, (5-10个原子组成的杂芳基)-C₁₋₄亚烷基, C₆₋₁₀芳基或5-10个原子组成的杂芳基, 其中, 所述C₁₋₆烷基, C₃₋₈环烷基, C₃₋₈环烷基-C₁₋₄亚烷基, C₃₋₇杂环基, C₃₋₇杂环基-C₁₋₄亚烷基, C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄亚烷基, (5-10个原子组成的杂芳基)-C₁₋₄亚烷基, C₆₋₁₀芳基和5-10个原子组成的杂芳基可以任选地被1, 2, 3, 4或5个独立选自D, F, Cl, Br, CN, C₂₋₆烯基, C₂₋₆炔基, OR^a, NR^aR^b, R^aO-C₁₋₄亚烷基或R^aR^bN-C₁₋₄亚烷基的取代基所取代;

[0122] 各R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶和R⁷独立地为H, D, F, Cl, Br, CN, N₃, OR^a, C₁₋₆烷基, C₁₋₆卤代烷基, C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基;

[0123] 各R^a, R^b和R^c独立地为H, C₁₋₆脂肪族, C₁₋₆卤代烷基, C₃₋₆环烷基, C₃₋₆环烷基-C₁₋₄亚烷基, C₃₋₆杂环基, C₃₋₆杂环基-C₁₋₄亚烷基, C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄亚烷基, (5-10个原子组成的杂芳基)-C₁₋₄亚烷基, C₆₋₁₀芳基或5-10个原子组成的杂芳基, 其中, 所述C₁₋₆脂肪族, C₁₋₆卤代烷基, C₃₋₆环烷基, C₃₋₆环烷基-C₁₋₄亚烷基, C₃₋₆杂环基, C₃₋₆杂环基-C₁₋₄亚烷基, C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄亚烷基, (5-10个原子组成的杂芳基)-C₁₋₄亚烷基, C₆₋₁₀芳基和5-10个原子组成的杂芳基可以任选地被1, 2, 3或4个独立选自D, F, Cl, CN, N₃, OH, NH₂, C₁₋₆卤代烷基, C₁₋₆烷氧基或C₁₋₆烷基氨基的取代基所取代; 和

[0124] R^d 为D, C_{3-8} 环烷基, C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 亚烷基, (5-10个原子组成的杂芳基)- C_{1-4} 亚烷基或5-10个原子组成的杂芳基, 其中, 所述 C_{3-8} 环烷基, C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 亚烷基, (5-10个原子组成的杂芳基)- C_{1-4} 亚烷基和5-10个原子组成的杂芳基可以任选地被1, 2, 3或4个独立选自D, F, Cl, Br, CN, OR^a , NR^aR^b , C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, R^aO - C_{1-4} 亚烷基或 R^aR^bN - C_{1-4} 亚烷基的取代基所取代。

[0125] 在另外一些实施方案, 式(I)中Q为 $-N(R^c)C(=O)NR^aR^b$, $-N(R^c)C(=O)R^d$ 或 $-C(=O)NR^aR^b$ 。

[0126] 在另外一些实施方案, 式(I)中各X, Y和Z独立地为 C_{1-4} 烷基, C_{3-6} 环烷基, C_{3-6} 环烷基- C_{1-2} 亚烷基, C_{3-6} 杂环基, C_{3-6} 杂环基- C_{1-2} 亚烷基, 苯基- C_{1-2} 亚烷基, (5-10个原子组成的杂芳基)- C_{1-2} 亚烷基, 苯基或5-10个原子组成的杂芳基, 其中, 所述 C_{1-4} 烷基, C_{3-6} 环烷基, C_{3-6} 环烷基- C_{1-2} 亚烷基, C_{3-6} 杂环基, C_{3-6} 杂环基- C_{1-2} 亚烷基, 苯基- C_{1-2} 亚烷基, (5-10个原子组成的杂芳基)- C_{1-2} 亚烷基, 苯基和5-10个原子组成的杂芳基可以任选地被1, 2, 3或4个独立选自D, F, Cl, CN, C_{2-4} 烯基, C_{2-4} 炔基, OR^a , NR^aR^b , R^aO - C_{1-2} 亚烷基或 R^aR^bN - C_{1-2} 亚烷基的取代基所取代。

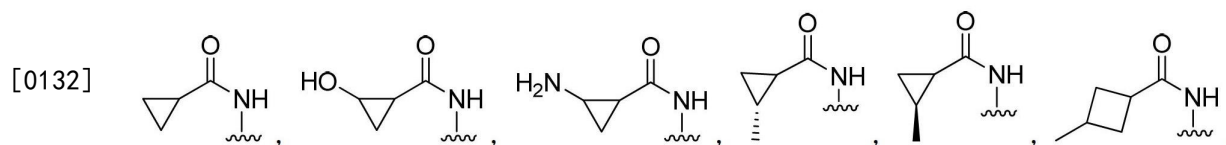
[0127] 在另外一些实施方案, 式(I)中各 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 和 R^7 独立地为H, D, F或Cl。

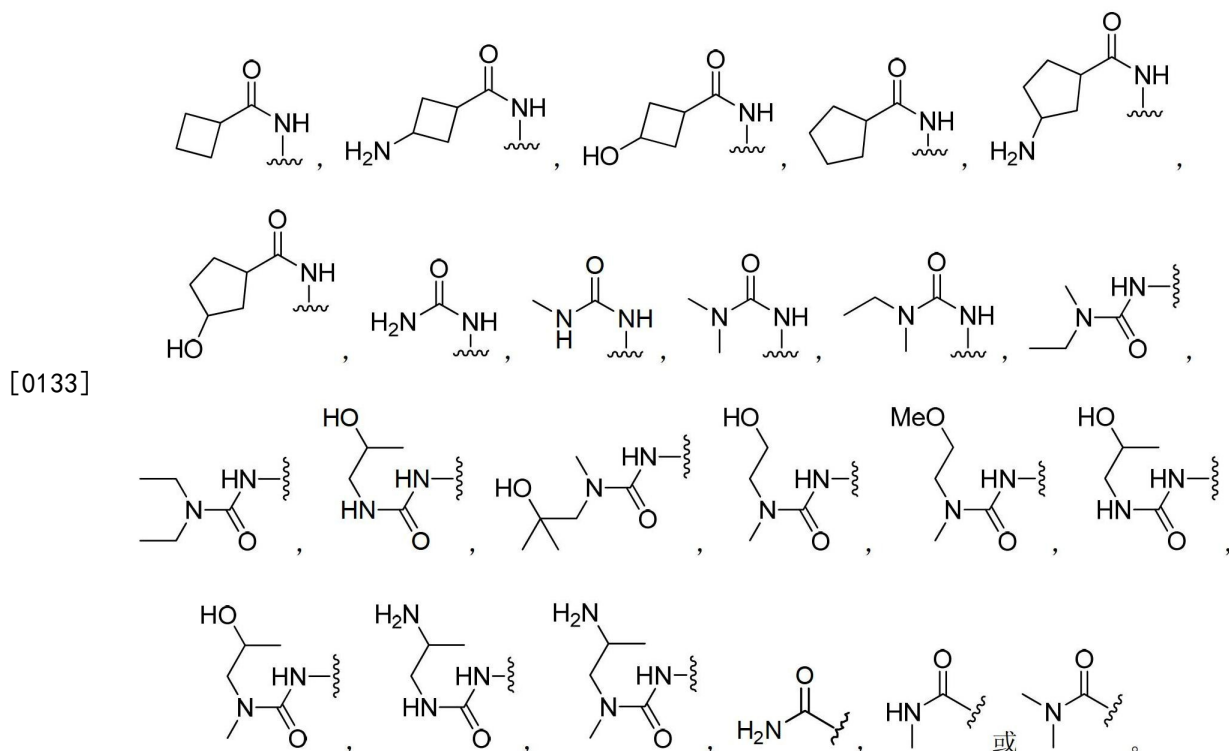
[0128] 在另外一些实施方案, 式(I)中各 R^a , R^b 和 R^c 独立地为H, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, C_{3-6} 环烷基, C_{3-6} 环烷基- C_{1-2} 亚烷基, C_{3-6} 杂环基或 C_{3-6} 杂环基- C_{1-2} 亚烷基, 其中, 所述 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, C_{3-6} 环烷基, C_{3-6} 环烷基- C_{1-2} 亚烷基, C_{3-6} 杂环基和 C_{3-6} 杂环基- C_{1-2} 亚烷基可以任选地被1, 2, 3或4个独立选自D, F, Cl, CN, N_3 , OH, NH_2 , C_{1-3} 卤代烷基, C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 烷基氨基的取代基所取代。

[0129] 在另外一些实施方案, 式(I)中 R^d 为 C_{3-6} 环烷基, 其中, 所述 C_{3-6} 环烷基可以任选地被1, 2, 3或4个独立选自D, F, CN, OR^a , NR^aR^b , C_{1-3} 烷基, C_{2-4} 烯基, C_{2-4} 炔基, R^aO - C_{1-2} 亚烷基或 R^aR^bN - C_{1-2} 亚烷基的取代基所取代。

[0130] 在另外一些实施方案, 式(I)中各X, Y和Z独立地为H, D, CH_3 , 被1, 2或3个氟原子所取代的甲基基团, 乙基, 丙基, 异丙基, 苯基或被1, 2, 3, 4或5个独立选自D, F或Cl的取代基所取代的苯基基团。

[0131] 在另外一些实施方案, 式(I)中Q为:





[0136] 其中,式(II)中Q,X,Y和Z的定义如下所示:

[0137] 在一些实施方案,式(II)中:

[0138] Q为 $-N(R^c)C(=O)NR^aR^b$, $-N(R^c)C(=O)R^d$, $-N(R^c)S(=O)NR^aR^b$, $-N(R^c)S(=O)R^a$, $-N(R^c)S(=O)_2NR^aR^b$, $-N(R^c)S(=O)_2R^a$ 或 $-C(=O)NR^aR^b$;

[0139] 各X,Y和Z独立地为H,D,C₁₋₆烷基,C₃₋₈环烷基,C₃₋₇杂环基,C₆₋₁₀芳基,5-10个原子组成的杂芳基,C₃₋₈环烷基-C₁₋₄亚烷基,C₃₋₇杂环基-C₁₋₄亚烷基,C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄亚烷基或(5-10个原子组成的杂芳基)-C₁₋₄亚烷基,其中,所述C₁₋₆烷基,C₃₋₈环烷基,C₃₋₇杂环基,C₆₋₁₀芳基,5-10个原子组成的杂芳基,C₃₋₈环烷基-C₁₋₄亚烷基,C₃₋₇杂环基-C₁₋₄亚烷基,C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄亚烷基和(5-10个原子组成的杂芳基)-C₁₋₄亚烷基可以任选地被1,2,3,4或5个独立选自D,F,Cl,Br,CN,C₂₋₆烯基,C₂₋₆炔基,OR^a,NR^aR^b,R^aO-C₁₋₄亚烷基或R^aR^bN-C₁₋₄亚烷基的取代基所取代;

[0140] 各R^a,R^b和R^c独立地为H,C₁₋₆烷基,C₃₋₆环烷基,C₃₋₆杂环基,C₆₋₁₀芳基,5-10个原子组成的杂芳基,C₃₋₆环烷基-C₁₋₄亚烷基,C₃₋₆杂环基-C₁₋₄亚烷基,C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄亚烷基或(5-10个原子组成的杂芳基)-C₁₋₄亚烷基,其中,所述C₁₋₆烷基,C₃₋₆环烷基,C₃₋₆杂环基,C₆₋₁₀芳基,5-10个原子组成的杂芳基,C₃₋₆环烷基-C₁₋₄亚烷基,C₃₋₆杂环基-C₁₋₄亚烷基,C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄亚烷基和(5-10个原子组成的杂芳基)-C₁₋₄亚烷基可以任选地被1,2,3或4个独立选自D,F,Cl,CN,N₃,OH,NH₂,C₁₋₆卤代烷基,C₁₋₆烷氧基或C₁₋₆烷基氨基的取代基所取代;和

[0141] R^d 为 C_{3-8} 环烷基,其中,所述 C_{3-8} 环烷基可以任选地被1,2,3或4个独立选自D,F,C1,OH,NH₂, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷基氨基的取代基所取代。

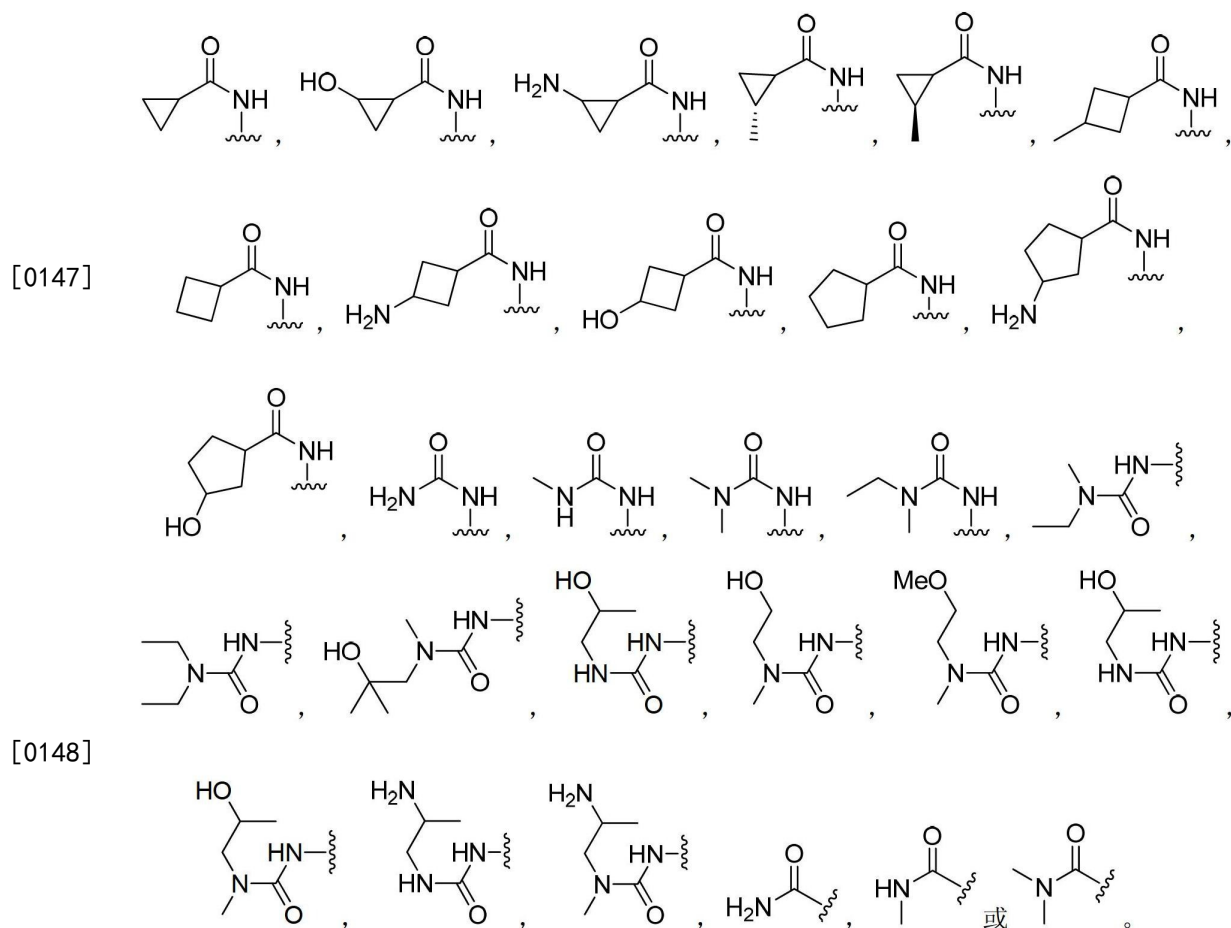
[0142] 在另外一些实施方案,式(II)中Q为 $-N(R^c)C(=O)NR^aR^b$, $-N(R^c)C(=O)R^d$ 或 $-C(=O)NR^aR^b$ 。

[0143] 在另外一些实施方案,式(II)中各X,Y和Z独立地为H,D, C_{1-4} 烷基或苯基,其中,所述 C_{1-4} 烷基和苯基可以任选地被1,2,3,4或5个独立选自D,F或C1的取代基所取代。

[0144] 在另外一些实施方案,式(II)中各 R^a , R^b 和 R^c 独立地为H, C_{1-4} 烷基, C_{3-6} 环烷基, C_{3-6} 杂环基, C_{3-6} 环烷基- C_{1-2} 亚烷基或 C_{3-6} 杂环基- C_{1-2} 亚烷基,其中,所述 C_{1-4} 烷基, C_{3-6} 环烷基, C_{3-6} 杂环基, C_{3-6} 环烷基- C_{1-2} 亚烷基和 C_{3-6} 杂环基- C_{1-2} 亚烷基可以任选地被1,2,3或4个独立选自D,F,C1,CN,N₃,OH,NH₂, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷基氨基的取代基所取代。

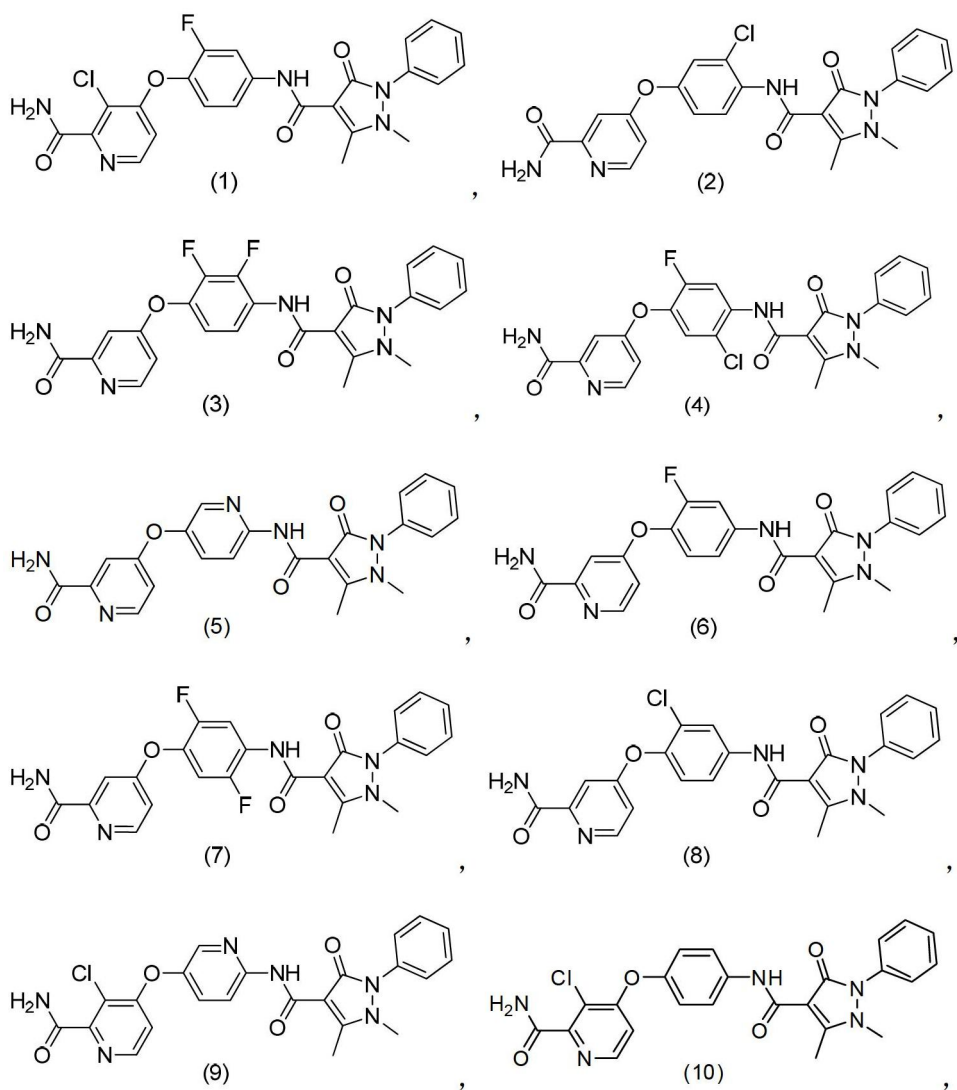
[0145] 在另外一些实施方案,式(II)中各X,Y和Z独立地为H,D,Me,CH₂D,CHD₂,CD₃,乙基,丙基,异丙基,苯基或被1,2,3,4或5个独立选自D,F或C1的取代基所取代的苯基基团。

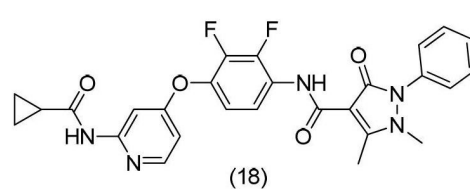
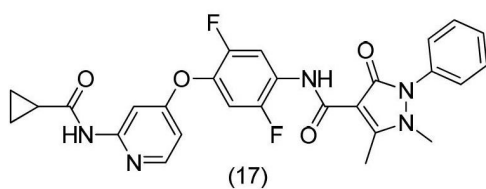
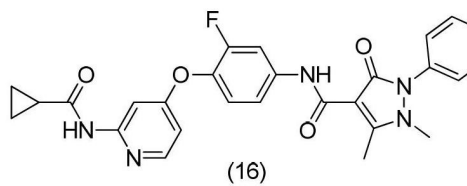
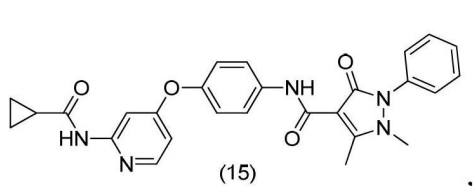
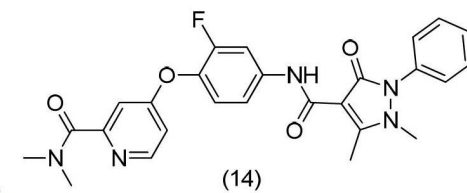
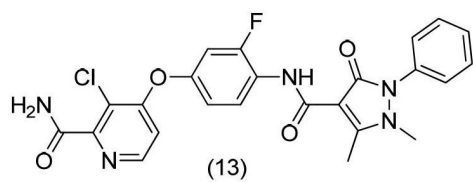
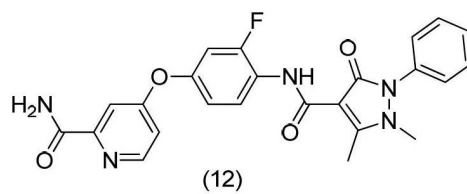
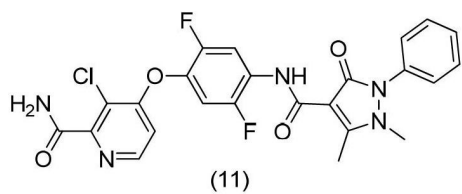
[0146] 在另外一些实施方案,式(II)中Q为:



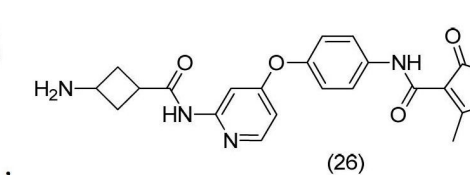
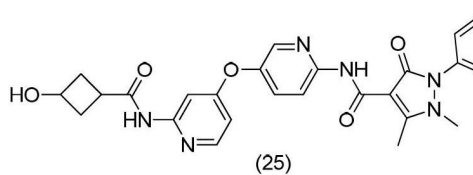
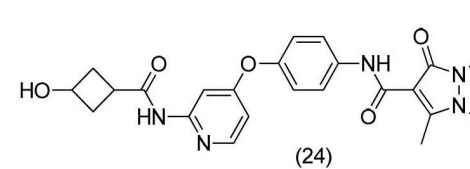
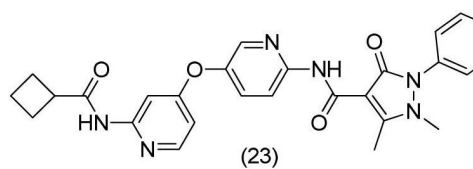
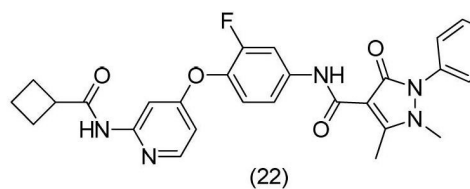
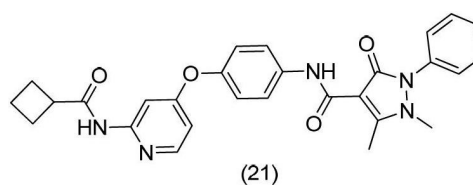
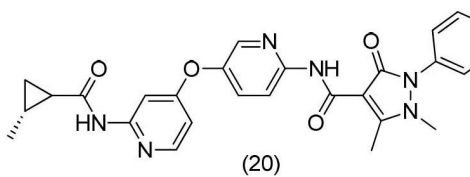
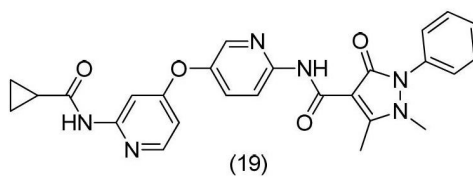
[0149] 在另外一些实施方案,本发明涉及到以下其中之一的化合物或其立体异构体,几何异构体,互变异构体,氮氧化物,水合物,溶剂化物,代谢产物,药学上可接受的盐或它的前药,但绝不限于这些化合物:

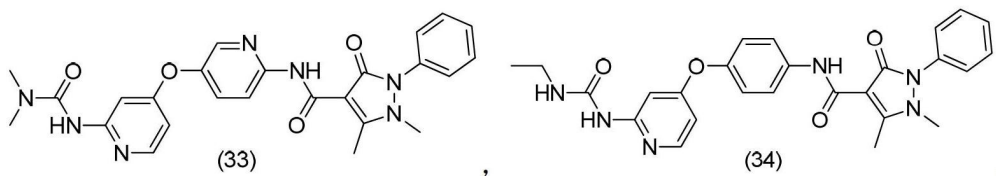
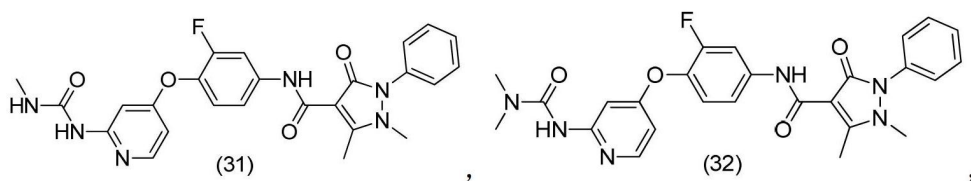
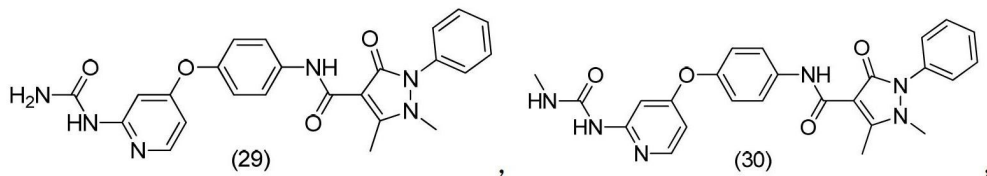
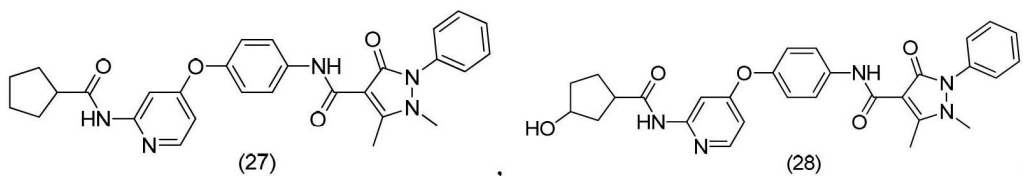
[0150]



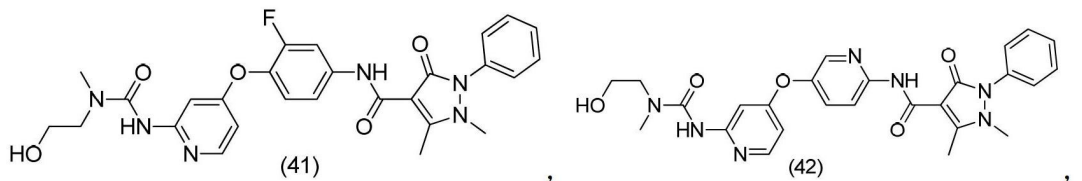
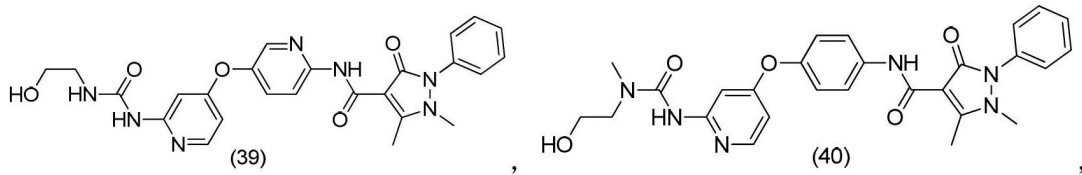
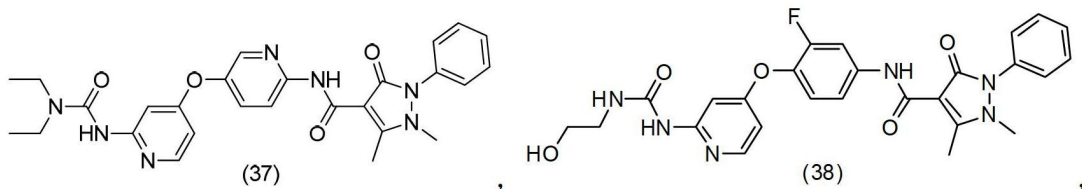
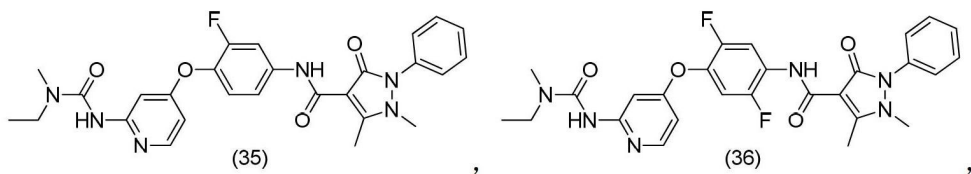


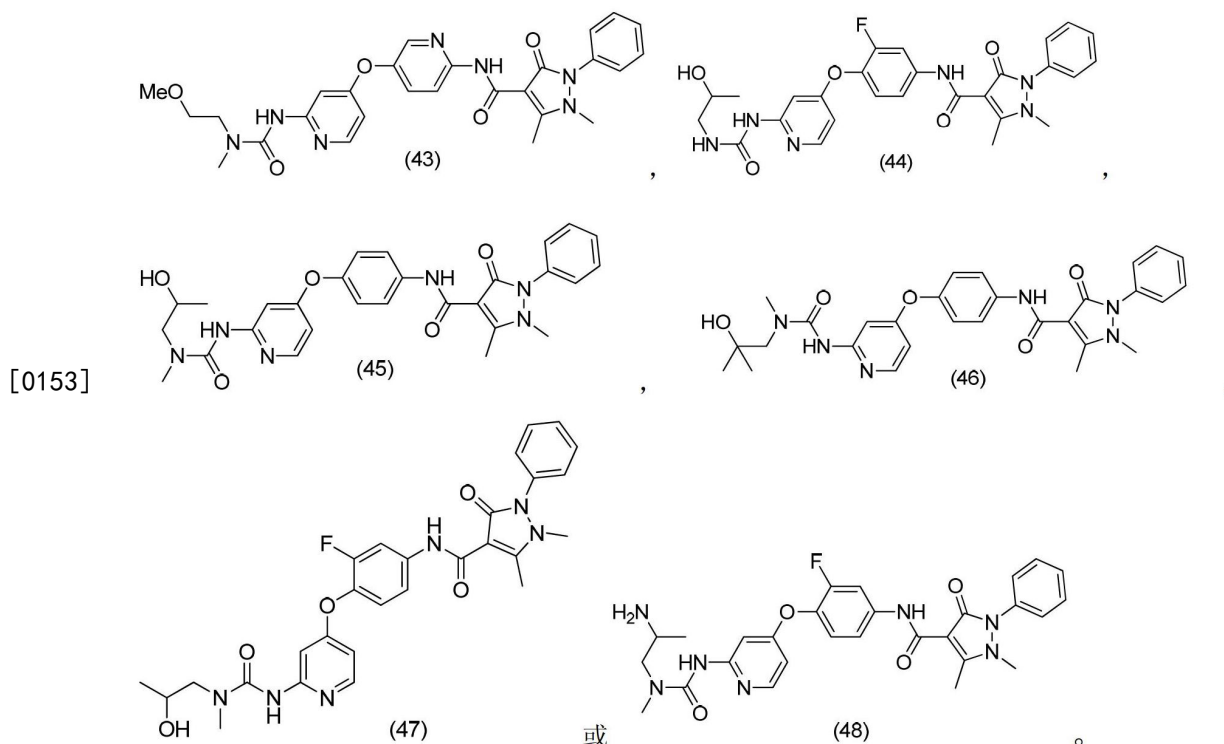
[0151]





[0152]





[0154] 本发明还包含本发明的化合物及其药学上可接受的盐的应用,即用于生产医药产品治疗急慢性高增殖性疾病和/或血管发生介导的疾病,包括那些本发明所描述的。本发明的化合物在生产抗癌药物中的应用。本发明的化合物同样用于生产一种医药用品通过抑制蛋白激酶活性来减轻,阻止,控制或治疗疾病。本发明包含药物组合物,该药物组合物包括式(I)或式(II)所代表的化合物与至少一个药学上可接受的载体,辅剂或稀释剂的结合所需的有效治疗用量。

[0155] 本发明同样包含治疗患者血管发生介导的疾病,或对此病症敏感的方法,该方法包含使用式(I)或式(II)所代表化合物的治疗有效量对患者进行治疗。

[0156] 除非其他方面表明,本发明的化合物所有的立体异构体,几何异构体,互变异构体,氮氧化物,水合物,溶剂化物,代谢产物,盐和药学上可接受的前药都属于本发明的范围。

[0157] 具体地说,盐是药学上可接受的盐。术语“药学上可接受的”包括物质或组合物必须是适合化学或毒理学地,与组成制剂的其他组分和用于治疗的哺乳动物有关。

[0158] 本发明的化合物的盐还包括用于制备或纯化式(I)或式(II)所示化合物的中间体或式(I)或式(II)所示化合物分离的对映异构体的盐,但不一定是药学上可接受的盐。

[0159] 如果本发明的化合物是碱性的,则想得到的盐可以通过文献上提供的任何合适的方法制备得到,例如,使用无机酸,如盐酸,氢溴酸,硫酸,硝酸和磷酸等等。或者使用有机酸,如乙酸,马来酸,琥珀酸,扁桃酸,富马酸,丙二酸,丙酮酸,草酸,羟乙酸和水杨酸;吡喃糖酸,如葡萄糖醛酸和半乳糖醛酸; α -羟酸,如柠檬酸和酒石酸;氨基酸,如天门冬氨酸和谷氨酸;芳香族酸,如苯甲酸和肉桂酸;磺酸,如对甲苯磺酸,乙磺酸,等等。

[0160] 如果本发明的化合物是酸性的,则想得到的盐可以通过合适的方法制备得到,如,使用无机碱或有机碱,如氨(伯氨,仲氨,叔氨),碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物,等等。合适的盐包括,但并不限于,从氨基酸得到的有机盐,如甘氨酸和精氨酸,氨,如伯氨、仲

氨和叔氨,和环状氨,如吡啶,吗啉和哌嗪等,和从钠,钙,钾,镁,锰,铁,铜,锌,铝和锂得到无机盐。

[0161] 本发明的化合物的组合物,制剂和给药

[0162] 根据另一方面,本发明的药物组合物的特点包括式(I)或式(II)的化合物,本发明所列出的具体化合物,或实施例1-30的化合物,和药学上可接受的载体,辅剂,或媒介物。本发明的组合物中化合物的量能有效地可探测地抑制生物标本或患者体内的蛋白激酶。

[0163] 本发明的化合物存在自由形态,或合适的、作为药学上可接受的衍生物。根据本发明,药学上可接受的衍生物包括,但并不限于,药学上可接受的前药,盐,酯,酯类的盐,或能直接或间接地根据患者的需要给药的其他任何加合物或衍生物,本发明其他方面所描述的化合物,其代谢产物或他的残留物。

[0164] 像本发明所描述的,本发明药学上可接受的组合物进一步包含药学上可接受的载体,辅剂,或赋形剂,这些像本发明所应用的,包括任何溶剂,稀释剂,或其他液体赋形剂,分散剂或悬浮剂,表面活性剂,等渗剂,增稠剂,乳化剂,防腐剂,固体粘合剂或润滑剂,等等,适合于特有的目标剂型。如以下文献所描述的:In Remington:The Science and Practice of Pharmacy,21st edition,2005,ed.D.B.Troy,Lippincott Williams&Wilkins,Philadelphia,and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology,eds.J.Swarbrick and J.C.Boylan,1988-1999,Marcel Dekker,New York,综合此处文献的内容,表明不同的载体可应用于药学上可接受的组合物的制剂和它们公知的制备方法。除了任何常规的载体媒介与本发明的化合物不相容的范围,例如所产生的任何不良的生物效应或与药学上可接受的组合物的任何其他组分以有害的方式产生的相互作用,它们的用途也是本发明所考虑的范围。

[0165] 可作为药学上可接受载体的物质包括,但并不限于,离子交换剂,铝,硬脂酸铝,卵磷脂,血清蛋白,如人血清蛋白,缓冲物质如磷酸盐,甘氨酸,山梨酸,山梨酸钾,饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物,水,盐或电解质,如硫酸鱼精蛋白,磷酸氢二钠,磷酸氢钾,氯化钠,锌盐,胶体硅,三硅酸镁,聚乙烯吡咯烷酮,聚丙烯酸酯,蜡,聚乙烯-聚氧丙烯-阻断聚合物,羊毛脂,糖,如乳糖,葡萄糖和蔗糖;淀粉如玉米淀粉和土豆淀粉;纤维素和它的衍生物如羧甲基纤维素钠,乙基纤维素和乙酸纤维素;树胶粉;麦芽;明胶;滑石粉;辅料如可可豆脂和栓剂蜡状物;油如花生油,棉子油,红花油,麻油,橄榄油,玉米油和豆油;二醇类化合物,如丙二醇和聚乙二醇;酯类如乙基油酸酯和乙基月桂酸酯;琼脂;缓冲剂如氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;无热原的水;等渗盐;林格(氏)溶液;乙醇,磷酸缓冲溶液,和其他无毒的合适的润滑剂如月桂硫酸钠和硬脂酸镁,着色剂,释放剂,包衣衣料,甜味剂,调味剂和香料,防腐剂和抗氧化剂。

[0166] 本发明的组合物可以是口服给药,注射给药,喷雾吸入法,局部给药,经直肠给药,经鼻给药,含服给药,阴道给药或通过植入性药盒给药。此处所使用的术语“经注射的”包括皮下的,静脉的,肌内的,关节内的,滑膜(腔)内的,胸骨内的,膜内的,眼内的,肝内的,病灶内的,和颅内的注射或输注技术。优选的组合物为口服给药,向腹膜内给药或静脉注射。本发明的组合物无菌的注射方式可以是水的或油脂性的悬浮液。这些悬浮液可以根据公知技术采用合适的分散剂、湿润剂和悬浮剂按配方制造。无菌注射剂可以是无菌注射液或悬浮液,是注射无毒的可接受的稀释剂或溶剂,如1,3-丁二醇溶液。这些可接受的赋形剂和溶剂

可以是水,林格溶液和等渗氯化钠溶液。更进一步地,无菌的非挥发性的油按照惯例可以作为溶剂或悬浮介质。

[0167] 以此为目的,任何温和的非挥发性的油可以是合成的单或二葡基甘油二酯。脂肪酸,如油酸和它的甘油酯衍生物可用于血管注射剂的制备,作为天然的药学上可接受的油脂,如橄榄油或蓖麻油,特别是它们的聚氧乙烯衍生物。这些油溶液或悬浮液可以包含长链醇稀释剂或分散剂,如羧甲基纤维素或相似分散剂,一般用于药学上可接受剂型的药物制剂包括乳液和悬浮液。其他常用的表面活性剂,如吐温类,司盘类和其他乳化剂或生物药效率的强化剂,一般用于药学上可接受的固体,液体,或其他剂型,并可以应用于目标药物制剂的制备。

[0168] 本发明药学上可接受的组合物可以是以任何可接受的口服剂型进行口服给药,其中包括,但并不限于,胶囊,片剂,水制悬浮液或溶液。关于片剂口服使用,载体一般包括乳糖和玉米淀粉。润滑剂,如硬脂酸镁,都典型地被添加。对于胶囊口服给药,合适的稀释剂包括乳糖和干的玉米淀粉。当口服给药为水制悬浮液时,其有效成分由乳化剂和悬浮剂组成。如果想得到这些剂型,某些甜味剂、调味剂或着色剂也可以被添加。

[0169] 另外,本发明药学上可接受的组合物可以以栓剂的形式直肠给药。这些可以通过将试剂与合适的非灌注辅药混合制备而成,这种辅药在室温下为固体但在直肠的温度下则为液体,从而在直肠中融化并释放药物。这样的物质包括可可豆脂,蜂蜡,和聚乙二醇类。本发明药学上可接受的组合物可以是局部给药,特别是局部用药时,涉及到区域或器官的治疗目标容易达到,如眼、皮肤或下肠道的疾病。合适的局部用药制剂可以制备得到并应用于这些领域或器官。

[0170] 直肠栓剂(见以上内容)或合适的灌肠剂可以应用于下部肠道的局部用药。局部皮肤斑也可以这样用药。对于局部用药,药学上可接受的组合物可以按制剂方法制备成合适的软膏,该软膏包含活性成分悬浮于或溶解于一个或多个载体。本发明局部给药的载体化合物包括,但并不限于矿物油,液体石蜡,白凡士林,丙二醇,聚氧乙烯,聚氧丙烯化合物,乳化蜡和水。另外,药学上可接受的组合物可以制备成合适的洗剂或乳剂,该洗剂或乳剂包含活性成分悬浮于或溶于一个或多个药学上可接受的载体。合适的载体包括,但并不限于,矿物油,司盘-60(脱水山梨醇单硬脂酸酯),吐温60(聚山梨酯60),十六烷基酯蜡,棕榈醇,2-辛基十二烷醇,苯甲醇和水。

[0171] 对于眼用的、药学上可接受的组合物可以制备成制剂,如等渗的微粒化悬浮液,pH调节的无菌盐水或其他水溶液,优选地,等渗溶液和pH调节的无菌盐水或其他水溶液,可以添加消毒防腐剂如苯扎氯铵。另外,对于眼用的,药学上可接受的组合物可以按制剂配方制备成软膏如凡士林油。本发明药学上可接受的组合物可以通过鼻的气溶剂或吸入剂进行给药。这样的组合物可以根据制剂配方的公知技术制备得到,或可以制备成盐溶液,使用苯甲醇或其他合适的防腐剂、吸收促进剂、碳氟化合物或其他常规增溶剂或分散剂来提高生物利用度。

[0172] 口服给药的液体剂型包括,但并不限于,药学上可接受的乳剂,微乳剂,溶液,悬浮液,糖浆剂和酏剂。除活性化合物外,液体剂型可以包含公知的一般的惰性稀释剂,例如,水或其他溶剂,增溶剂和乳化剂,如乙醇,异丙醇,碳酸乙酯,乙酸乙酯,苯甲醇,苯甲酸苄酯,丙二醇,1,3-丁二醇,二甲基甲酰胺,油脂(特别是棉籽,落花生,玉米,微生物,橄榄,蓖麻和

麻油),甘油,2-四氢呋喃甲醇,聚乙二醇,去水山梨糖醇脂肪酸酯,以及它们的混合物。除惰性的稀释剂之外,口服组合物也可以包含辅料如湿润剂,乳化剂或悬浮剂,甜味剂,调味剂和芳香剂。

[0173] 注射剂,如无菌注射液或油脂性的悬浮液可以根据公知技术采用合适的分散剂、湿润剂和悬浮剂按制剂配方制备得到。无菌注射剂可以是无毒的经注射地可接受的稀释剂或溶剂制成的无菌注射液、悬浮液或乳液,例如,1,3-丁二醇溶液。可接受的赋形剂和溶剂可以是水,林格(氏)溶液,U.S.P.和等渗氯化钠溶液。另外,无菌的非挥发性的油按照惯例作为溶剂或悬浮介质。以此为目的任何温和的非挥发性的油可以包括合成的单或二葡基甘油二酯。另外,脂肪酸如油酸可以应用于注射剂。

[0174] 注射剂可以是无菌的,如通过细菌防卫过滤器过滤,或以无菌固体组合物的形式掺入灭菌剂,在使用前灭菌剂可以溶解于或分散于消毒水或其他无菌注射介质中。为了延长本发明的化合物的效果,通常需要通过皮下注射或肌肉注射来减缓化合物的吸收。这样可以实现利用液体悬浮液解决晶体或非晶体物质水溶性差的问题。化合物的吸收率取决于它的溶出度,依次取决于晶粒大小和晶体形状。另外,可以通过化合物在油类赋形剂中溶解或分散来完成化合物注射给药的延迟吸收。

[0175] 注射剂储藏形式是通过可生物降解的聚合物,如多乳酸-聚乙醇酸交酯形成化合物的微胶囊基质完成的。化合物的控释比例取决于化合物形成聚合物的比例和特殊聚合物的性质。其他可生物降解聚合物包括聚(正酯类)和聚(酸酐)。注射剂储藏形式也可以通过化合物嵌入与身体组织相容的脂质体或微乳剂制备得到。

[0176] 其中一些实施例是,直肠或阴道给药的组合物为栓剂,栓剂可以通过将本发明的化合物与合适的非灌注的辅料或载体混合来制备得到,如可可豆脂,聚乙二醇,或栓剂蜡状物,它们在室温为固体但在体温下则为液体,因此在阴道或鞘膜腔内便熔化释放活性化合物。

[0177] 口服给药的固体剂型包括胶囊,片剂,丸剂,粉剂和粒剂。在这些剂型中,活性化合物与至少一种药学上可接受的惰性赋形剂或载体混合,如柠檬酸钠或磷酸钙或充填剂或a)填充剂如淀粉,乳糖,蔗糖,葡萄糖,甘露醇和硅酸,b)粘合剂如羧甲基纤维素,藻酸盐,明胶,聚乙烯吡咯酮,蔗糖和阿拉伯胶,c)保湿剂如甘油,d)崩解剂如琼脂,碳酸钙,土豆淀粉或木薯淀粉,海藻酸,某些硅酸盐和碳酸钠,e)阻滞剂溶液如石蜡,f)吸收促进剂如季胺类化合物,g)湿润剂如十六醇和单硬脂酸甘油酯,h)吸收剂如白陶土和皂土,i)润滑剂如滑石粉,硬脂酸钙,硬脂酸镁,固体聚乙二醇,月桂硫酸钠,及它们的混合物。至于胶囊,片剂和丸剂,这些剂型可以包含缓冲剂。

[0178] 相似类型的固体组合物可以是填充剂充满于软的或硬的胶囊,所使用的辅料有乳糖和高分子的聚乙二醇等等。固体剂型像片剂,锭剂,胶囊,丸剂和粒剂可以通过包衣、加壳如肠溶包衣和其他药物制剂上公知的包衣方法制备得到。它们可以任选地包含遮光剂,或优选地,在肠道的某一部分,任意地,以延迟的方法释放组合物中的唯一活性成分。如植入组合物可以包含多聚体物质和蜡状物。

[0179] 活性化合物可以与本发明所描述的一个或多个赋形剂一起形成微胶囊剂型。固体剂型像片剂、锭剂、胶囊、丸剂和粒剂可以通过包衣或加壳,如肠溶包衣、控释包衣和其他公知的药物制剂方法。在这些固体剂型中,活性化合物可以与至少一种惰性稀释剂混合,如蔗

糖,乳糖或淀粉。这样的剂型作为一般的应用也可以包含除惰性稀释剂之外的添加物质,如压片润滑剂和其他压片助剂如硬脂酸镁和微晶纤维素。至于胶囊,片剂和丸剂,这些剂型可以包含缓冲剂。它们可以任选地包含镇静剂,或优选地,在肠道的某一部分,以任意延迟的方法释放组合物中的唯一活性成分。可应用的植入组合物可以包括,但并不限于,多聚体和蜡状物。

[0180] 本发明的化合物通过局部的或经皮肤给药的剂型包括软膏,糊剂,乳剂,洗剂,凝胶剂,粉剂,溶液,喷雾剂,吸入剂,贴片。活性成分在无菌的条件下与药学上可接受的载体和任何必需的防腐剂或必需的缓冲剂相混合。眼科的药物制剂,滴耳剂和滴眼剂都是本发明考虑的范围。另外,本发明还考虑透皮贴剂的应用,它在控制化合物传递到体内方面有着更多的优点,这样的剂型可以通过溶解或分散化合物到合适的介质中来制备得到。吸收促进剂可以增加化合物穿过皮肤的流量,通过速率控制薄膜或将化合物分散于聚合体基质或明胶来控制其速率。

[0181] 本发明的化合物优选地按制剂配方制备成剂量单位型以减轻给药量和剂量的均匀性。术语“剂量单位型”在此处是指患者得到适当治疗所需药物的物理分散单位。然而,应了解本发明的化合物或组合物每日总的用法将通过主治医生根据可靠的医学范围判断来确定。具体的有效剂量水平对于任何一个特殊的患者或有机体将取决于许多因素包括被治疗的病症和病症的严重性,具体化合物的活性,所用的具体组合物,患者的年龄、体重、健康状况、性别和饮食习惯,给药时间,给药途径和所用具体化合物的排泄速率,治疗的持续时间,药物应用于联合用药或与有特效的化合物联用,以及其他一些药学领域公知的因素。

[0182] 可以结合载体物质产生单个剂型组合物的本发明的化合物的用量的改变取决于主治和特殊的给药模式。其中一些实施例是,组合物可以按制剂方法制备成剂量在0.01-200mg/kg体重/天的抑制剂,通过患者接受组合物的量来进行给药。

[0183] 本发明的化合物可以以仅有的药学试剂或结合一个或多个其他附加治疗(药学的)剂来给药,其中联合用药引起可接受的不良反应,这对于高增生性疾病如癌症的治疗具有特殊的意义。在这种情况下,本发明的化合物可以结合已知的细胞毒素剂,单个转导抑制剂或其他抗癌试剂,以及它们的混合物和组合。像本发明所使用的,附加治疗剂正常给药治疗特殊的疾病,就是已知的“合适地治疗疾病”。本发明所使用的“附加治疗剂”包括化学治疗药物或其他抗增殖的药物可以结合本发明的化合物治疗增殖性疾病或癌症。

[0184] 化学治疗药物或其他抗增殖药物包括组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂,包括但不限于,SAHA,MS-275,MG0103,以及那些以下专利所描述的化合物:W02006/010264,W003/024448,W02004/069823,US2006/0058298,US2005/0288282,W000/71703,W001/38322,W001/70675,W003/006652,W02004/035525,W02005/030705,W02005/092899,和脱甲基化试剂包括,但并不限于,5-杂氮-2'-脱氧胞苷(5-aza-dC)、阿扎胞苷(Vidaza)、地西他滨(Decitabine)和以下文献所描述的化合物:US6,268137,US5,578,716,US5,919,772,US6,054,439,US6,184,211,US6,020,318,US6,066,625,US6,506,735,US6,221,849,US6,953,783,US11/393,380。

[0185] 另外一些实施例是,化学治疗药物或其他抗增殖药物可以结合本发明的化合物治疗增殖性疾病和癌症。已知的化学治疗药物包括,但并不限于,其他疗法或抗癌剂可以联合本发明的抗癌剂与包括外科,放射疗法(少许例子如 γ 辐射,中子束放射疗法,电子束放射

疗法,质子疗法,近距离放射疗法和系统放射性同位素疗法),内分泌疗法,紫杉烷类(紫杉醇,多西紫杉醇等等),铂的衍生物,生物反应调节剂(干扰素,白细胞间素,肿瘤坏死因子(TNF),TRAIL受体靶向作用和媒介物),过热和冷冻疗法,稀释任何不良反应的试剂(如止吐药),和其他认可的化学治疗药物,包括但不限于,烷化药物(氮芥,苯丁酸氮芥,环磷酰胺,苯丙氨酸氮芥,异环磷酰胺),抗代谢物(甲氨蝶呤,培美曲塞(Pemetrexed)等等),嘌呤拮抗剂和嘧啶拮抗剂(6-巯嘌呤(6-Mercaptopurine),5-氟尿嘧啶,Cytarabine,吉西他滨(Gemcitabine)),纺锤体抑制剂(长春碱,长春新碱,长春瑞滨,紫杉醇),鬼臼毒素(依托泊苷,伊立替康(Irinotecan),托泊替康(Topotecan)),抗生素(多柔比星(Doxorubicin),博来霉素(Bleomycin),丝裂霉素(Mitomycin)),亚硝基脲(卡莫司汀(Carmustine),洛莫司汀(Lomustine)),无机离子(顺铂,卡铂),细胞分裂周期抑制剂(KSP通过有丝分裂驱动蛋白抑制剂,CENP-E和CDK抑制剂),酵素(天门冬酰胺酶),荷尔蒙(它莫昔芬(Tamoxifen),亮丙瑞林(Leuprolide),氟他胺(Flutamide),甲地孕酮(Megestrol)),格列卫(GLEEVEC®),阿霉素(Adriamycin),地塞米松(Dexamethasone),和环磷酰胺.抗血管生成因子(阿瓦斯丁(Avastin)及其他)。单抗类(贝利木单抗(Belimumab, BENLYSTA®),Brentuximab(ADCETRIS®),西妥昔单抗(Cetuximab, ERBITUX®),吉妥单抗(Gemtuzumab, MYLOTARG®),伊匹单抗(Ipilimumab, YERVOY®),奥法木单抗(Ofatumumab, ARZERR®),帕尼单抗(Panitumumab, VECTIBIX®),雷珠单抗(Ranibizumab, LUCENTIS®),利妥昔单抗(Rituximab, RITUXAN®),托西莫单抗(Tositumomab, BEXXAR®),曲妥珠单抗(Trastuzumab, HERCEPTIN®)。激酶抑制剂(伊马替尼(Imatinib, GLEEVEC®),舒尼替尼(Sunitinib, SUTENT®),索拉非尼(Sorafenib, NEXAVAR®),西妥昔单抗(Cetuximab, ERBITUX®),曲妥珠单抗(Trastuzumab, HERCEPTIN®),厄洛替尼(Erlotinib, TARCEVA®),达沙替尼(Dasatinib, SPRYCEL®),tivozanib, dovitinib, axitinib, motesanib, 帕唑帕尼(pazopanib),吉非替尼(gefitinib, IRESSA®),cediranib, brivanib, 替拉替尼(telatinib),masitinib, 来那替尼(neratinib), lenvatinib, ruxolitinib, linifanib, linsitinib, crizotinib, regorafenib, ponatinib, 博舒替尼(bosutinib),塞卡替尼(saracatinib),afatinib, amuvatinib, ponatinib, quizartinib, 威罗菲尼(vemurafenib, ZELBORAF®),凡德他尼(Vandetanib, CAPRELSA®),olaparib, veliparib, iniparib, 易瑞沙(Iressa)及其他)。药物抑制或激活癌症的途径如mTOR, HIF(缺氧诱导因子)途径及其他。癌症治疗较广泛的论坛见<http://www.nci.nih.gov/>,FDA认可的肿瘤学药物清单见<http://www.fda.gov/cder/cancer/druglist-rame.htm>,和默克手册,第十八版.2006,所有的内容都是结合了参考文献。

[0186] 另外一些实施例是,本发明的化合物可以结合细胞毒素抗癌剂。这样的抗癌剂可以在第十三版默克索引(2001)里找到。这些抗癌剂包括,但绝不限于,门冬酰胺酶(Asparaginase),博来霉素(Bleomycin),卡铂,卡莫司汀(Carmustine),苯丁酸氮芥(Chlorambucil),顺铂,L-天冬酰胺酶(Colaspase),环磷酰胺,阿糖胞苷(Cytarabine),达卡巴嗪(Dacarbazine),放线菌素D(Dactinomycin),柔红霉素(Daunorubicin),阿霉素(多柔比星),表柔比星(Epirubicin),依托泊苷(Etoposide),5-氟尿嘧啶,六甲基三聚氰胺,羟基脲,异环磷酰胺,伊立替康,亚叶酸,环己亚硝脲,氮芥,6-巯基嘌呤,美司钠(Mesna),甲氨蝶呤(Methotrexate),丝裂霉素C(Mitomycin C),米托蒽醌(Mitoxantrone),泼尼松龙

(Prednisolone), 泼尼松(Prednisone), 丙卡巴肼(Procarbazine), 雷洛昔芬(Raloxifen), 链唑霉素(Streptozocin), 他莫昔芬(Tamoxifen), 硫鸟嘌呤(Thioguanine), 托泊替康, 长春碱, 长春新碱, 长春地辛。

[0187] 与本发明的化合物联合用药的其他合适的细胞毒类药物包括, 但并不限于, 这些公认地应用于肿瘤性疾病治疗的化合物, 如以下文献中所描述的: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Ninth Edition, 1996, McGraw-Hill.); 这些抗癌剂包括, 但绝不限于, 氨鲁米特(Aminoglutethimide), L-门冬酰胺酶, 硫唑嘌呤, 5-氮杂胞苷, 克拉屈滨(Cladribine), 白消安(Busulfan), 己烯雌酚, 2', 2'-二氟去氧胞二磷酸胆碱, 多西紫杉醇, 赤羟基壬烷基腺嘌呤(Erythrohydroxynonyladenine), 乙炔雌二醇, 5-氟尿嘧啶脱氧核苷, 5-氟脱氧尿苷单磷酸, 磷酸氟达拉滨(Fludarabine phosphate), 氟甲睾酮(Fluoxymesterone), 氟他胺(Flutamide), 己酸羟孕酮, 伊达比星(Idarubicin), 干扰素, 醋酸甲羟孕酮, 醋酸甲地孕酮, 美法仑(Melphalan), 米托坦(Mitotane), 紫杉醇, 喷司他丁(Pentostatin), N-磷酸乙酰基-L-天冬氨酸(PALA), 普卡霉素(Plicamycin), 甲基环己亚硝脒(Semustine), 替尼泊苷(Teniposide), 丙酸睾丸酮, 塞替派(Thiotepa), 三甲基三聚氰胺, 尿核苷和长春瑞滨。

[0188] 其他合适的与本发明的化合物联合应用的细胞毒素类抗癌剂包括新发现的细胞毒素物质, 其中包括, 但并不限于, 奥沙利铂(Oxaliplatin), 吉西他滨(Gemcitabine), 卡培他滨(Capecitabine), 大环内酯类抗肿瘤药及其天然或合成的衍生物, 替莫唑胺(Temozolomide) (Quinn et al., J. Clin. Oncology, 2003, 21(4), 646-651), 托西莫单抗(tositumomab, BEXXAR[®]), Trabectedin (Vidal et al., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology, 2004, 23, abstract 3181), 和驱动蛋白纺锤体蛋白抑制剂Eg5 (Wood et al., Curr. Opin. Pharmacol. 2001, 1, 370-377)。

[0189] 另外一些实施例是, 本发明的化合物可以结合其他信号转导抑制剂。有趣的是信号转导抑制剂把EGFR家族作为目标, 如EGFR, HER-2和HER-4 (Raymond et al., Drugs, 2000, 60(Suppl. 1), 15-23; Harari et al., Oncogene, 2000, 19(53), 6102-6114) 和它们各自的配体。这样的试剂包括, 但绝不限于, 抗体疗法如赫赛汀(曲妥单抗), 西妥昔单抗(Erbitux), 和帕妥珠单抗(Pertuzumab)。这样的疗法也包括, 但绝不限于, 小分子激酶抑制剂如易瑞沙(Gefitinib), 它赛瓦(Erlotinib), Tykerb (Lapatinib), CANERTINIB (CI1033), AEE788 (Traxler et al., Cancer Research, 2004, 64, 4931-4941)。

[0190] 另外一些实施例是, 本发明的化合物结合其他信号转导抑制剂靶向作用于分裂激酶领域家族的受体激酶(VEGFR, FGFR, PDGFR, flt-3, c-kit, c-fms, 等等), 和它们各自的配体。这样的试剂包括, 但并不限于, 抗体如贝伐单抗(Avastin)。这样的试剂包括, 但绝不限于, 小分子抑制剂如Gleevec/Imatinib, Sprycel (Dasatinib), Tassigna/Nilotinib, Nexavar (Vandetanib), Vatalanib (PTK787/ZK222584) (Wood et al., Cancer Res. 2000, 60(8), 2178-2189), Telatinib/BAY-57-9352, BMS-690514, BMS-540215, Axitinib/AG-013736, Motesanib/AMG706, Sutent/Sunitinib/SU-11248, ZD-6474 (Hennequin et al., 92nd AACR Meeting, New Orleans, Mar. 24-28, 2001, abstract 3152), KRN-951 (Taguchi et al., 95th AACR Meeting, Orlando, Fla, 2004, abstract 2575), CP-547, 632 (Beebe et al., Cancer Res. 2003, 63, 7301-7309), CP-673, 451 (Roberts et al., Proceedings of the

American Association of Cancer Research, 2004, 45, abstract 3989), CHIR-258 (Lee et al., Proceedings of the American Association of Cancer Research, 2004, 45, abstract 2130), MLN-518 (Shen et al., Blood, 2003, 102, 11, abstract 476)。

[0191] 另外一些实施例是, 本发明的化合物可以结合其他信号转导抑制剂。有趣的是信号转导抑制剂把EGFR家族作为目标, 如EGFR, HER-2和HER-4 (Raymond et al., Drugs, 2000, 60 (Suppl. 1), 15-23; Harari et al., Oncogene, 2000, 19 (53), 6102-6114) 和它们各自的配体。这样的试剂包括, 但绝不限于, 抗体疗法如曲妥珠单抗 (Trastuzumab, HERCEPTIN[®]), 西妥昔单抗 (Cetuximab, ERBITUX[®]), 伊匹单抗 (Ipilimumab, YERVOY[®]) 和帕妥珠单抗 (Pertuzumab)。这样的疗法也包括, 但绝不限于, 小分子激酶抑制剂如伊马替尼 (Imatinib, GLEEVEC[®]), 舒尼替尼 (Sunitinib, SUTENT[®]), 索拉非尼 (Sorafenib, NEXAVAR[®]), 厄洛替尼 (Erlotinib, TARCEVA[®]), 吉非替尼 (Gefitinib, IRESSA[®]), 达沙替尼 (Dasatinib, SPRYCEL[®]), 尼洛替尼 (Nilotinib, TASIGNA[®]), 拉帕替尼 (Lapatinib, TYKERB[®]), 克卓替尼 (Crizotinib, XALKORI[®]), Ruxolitinib (JAKAFI[®]), Vemurafenib (ZELBORAF[®]), Vandetanib (CAPRELSA[®]), Pazopanib (VOTRIENT[®]), 阿法替尼 (Afatinib), alisertib, amuvatinib, 阿西替尼 (axitinib), 波舒替尼 (bosutinib), brivanib, canertinib, cabozantinib, 西地尼布 (cediranib), dabrafenib, dacomitinib, danusertib, dovitinib, foretinib, ganetespib, ibrutinib, iniparib, lenvatinib, linifanib, linsitinib, 马赛替尼 (masitinib), momelotinib, 莫替沙尼 (motesanib), 来那替尼 (neratinib), niraparib, oprozomib, olaparib, pictilisib, ponatinib, quizartinib, regorafenib, rigosertib, rucaparib, 塞卡替尼 (saracatinib), saridegib, tandutinib, tasocitinib, telatinib, tivantinib, tivozanib, tofacitinib, trametinib, vatalanib, veliparib, vismodegib, volasertib, BMS-540215, BMS777607, JNJ38877605, TKI258, GDC-0941 (Folkes, et al., J. Med. Chem., 2008, 51, 5522), BZE235, 等等。

[0192] 另外一些实施例是, 本发明的化合物可以结合组蛋白脱乙酰基酶抑制剂。这样的试剂包括, 但绝不限于, 辛二酰苯胺氧肟酸 (SAHA), LAQ-824 (Ottmann et al., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology, 2004, 23, abstract 3024), LBH-589 (Beck et al., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology, 2004, 23, abstract 3025), MS-275 (Ryan et al., Proceedings of the American Association of Cancer Research, 2004, 45, abstract 2452), FR-901228 (Piekarczyk et al., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology, 2004, 23, abstract 3028) 和 MGCD0103 (US6,897,220)。

[0193] 另外一些实施例是, 本发明的化合物可以结合其他抗癌剂如蛋白酶体抑制剂和m-TOR抑制剂。这些包括, 但绝不限于, 硼替佐米 (Bortezomib) (Mackay et al., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology, 2004, 23, Abstract 3109), 和 CCI-779 (Wu et al., Proceedings of the American Association of Cancer Research, 2004, 45, abstract 3849)。本发明的化合物还可以结合其他抗癌剂如拓扑异构酶抑制剂, 包括但不限于喜树碱。

[0194] 那些附加治疗剂可以与包含本发明的化合物的组合物分开给药, 作为多给药方案的一部分。或者, 那些治疗剂可以是单剂型的一部分, 与本发明的化合物混合在一起形成单

个组合物。如果给药作为多给药方案的一部分,两个活性剂可以同时连续地或在一段时间内互相传递,从而得到目标试剂活性。

[0195] 可以结合载体物质产生单剂型的化合物和附加治疗剂的用量(那些包含一个附加治疗剂的组合物像本发明所描述的)的改变取决于主治和特殊给药模式。正常地,本发明的组合物附加治疗剂的量将不超过组合物包含治疗剂作为唯一的活性剂的正常给药的量。另一方面,现公开的组合物附加治疗剂的量的范围大约是现有组合物正常量的50%-100%,包含的试剂作为唯一活性治疗剂。在那些包含附加治疗剂的组合物中,附加治疗剂将与本发明的化合物起协同作用。

[0196] 本发明的化合物和组合物的用途

[0197] 本发明的药物组合物的特征包括式(I)或式(II)所示的化合物或本发明所列出的化合物,以及药学上可接受的载体,辅剂或媒介物。本发明的组合物中化合物的量可以有效地可探测地抑制蛋白激酶如VEGFR,c-Met,Ron或Axl的活性。本发明化合物将作为抗肿瘤药物对患者进行治疗或减小VEGFR,c-Met,Ron和/或Axl受体信号响应的有害作用。

[0198] 本发明的化合物将应用于,但绝不限于,使用本发明的化合物或组合物的有效量对患者给药来预防或治疗患者增殖性疾病。这样的疾病包括癌症,尤其是转移癌,动脉粥样硬化,和肺纤维化。

[0199] 本发明的化合物将应用于瘤的治疗包括癌症和转移癌,进一步包括但并不限于,癌症如膀胱癌,乳腺癌,结肠癌,肾癌,肝癌,肺癌(包括小细胞肺癌),食道癌,胆囊癌,卵巢癌,胰腺癌,胃癌,宫颈癌,甲状腺癌,前列腺癌,和皮肤癌(包括鳞状细胞癌);淋巴系统造血肿瘤(包括白血病,急性淋巴囊肿性白血病,急性成淋巴细胞性白血病,B细胞淋巴瘤,T细胞淋巴瘤,何杰金(氏)淋巴瘤,非何杰金(氏)淋巴瘤,多毛细胞白血病和伯基特淋巴瘤);骨髓系统造血肿瘤(包括急慢性骨髓性粒细胞性白血病,骨髓增生异常综合症,和前髓细胞白血病);间充质细胞起源的肿瘤(包括纤维肉瘤和横纹肌肉瘤,和其他肉瘤,如软组织和软骨);中枢末梢神经系统瘤(包括星形细胞瘤,成神经细胞瘤,神经胶质瘤,和神经鞘瘤);和其他肿瘤(包括黑素瘤,精原细胞瘤,畸胎瘤,骨肉瘤,xenoderoma pigmentosum,keratoanthoma,甲状腺滤泡瘤和卡波济(氏)肉瘤)。

[0200] 本发明的化合物还可用于治疗眼科病症例如角膜移植排斥,眼的新生血管形成,视网膜新生血管形成包括损伤或感染后的新生血管形成;糖尿病性视网膜病;晶状体后纤维组织增生症,和新生血管性青光眼;视网膜缺血;玻璃体出血;溃疡性疾病如胃溃疡;病理学的但非恶性状况如血管瘤,包括婴儿血管内皮细胞瘤,鼻咽和无血管性骨坏死的血管纤维瘤;雌性生殖系统紊乱如子宫内膜异位。这些化合物同样也用于治疗水肿和脉管通透性过高的状况。

[0201] 本发明的化合物可以用于处理与糖尿病相关的情况如糖尿病性视网膜病和微血管病。本发明的化合物同样用于癌症患者血流量减少的情况。本发明的化合物对患者肿瘤转移减少也有有益效果。

[0202] 本发明的化合物除了对人类治疗有益以外,还可应用于兽医治疗宠物、引进品种的动物和农场的动物,包括哺乳动物,啮齿类动物等等。另外一些动物的实例包括马、狗和猫。在此,本发明的化合物包括其药学上可接受的衍生物。

[0203] 在将复数形式应用于化合物,盐等的情况下,其也意指单一的化合物,盐等。

[0204] 包含本发明的化合物或组合物给药的治疗方法,进一步包括对患者附加治疗剂(联合治疗)的给药,其中附加治疗剂选自:化学疗法、抗增殖剂或抗炎剂,其中附加治疗剂适用于所治疗的疾病,且附加治疗剂可以和本发明的化合物或组合物联合给药,本发明的化合物或组合物作为单个剂型,或分开的化合物或组合物作为多剂型的一部分。附加治疗剂可以与本发明的化合物同时给药或不同时给药。后者的情况,给药可以错开进行如6小时,12小时,1天,2天,3天,1周,2周,3周,1个月或2个月进行。

[0205] 本发明同样包含对表达VEGFR或c-Met的细胞生长抑制的方法,此方法包括本发明的化合物或组合物与细胞接触,从而抑制细胞生长。能被抑制生长的细胞包括:乳腺癌细胞,结肠直肠癌细胞,肺癌细胞,乳头状癌细胞,前列腺癌细胞,淋巴瘤细胞,结肠癌细胞,胰腺癌细胞,卵巢癌细胞,子宫颈癌细胞,中枢神经系统癌细胞,成骨肉瘤细胞,肾癌细胞,肝细胞癌细胞,膀胱癌细胞,胃癌细胞,头或颈鳞癌细胞,黑色素瘤细胞和白血病细胞。

[0206] 本发明提供了在生物标本内抑制VEGFR或c-Met激酶活性的方法,此方法包括将本发明的化合物或组合物与生物标本接触。本发明所使用的术语“生物标本”是指活体外部的标本,包括但绝不限于,细胞培养或细胞提取;从哺乳动物或其提取物得到的活组织检查物质;血液,唾液,尿液,粪便,精液,眼泪,或其他活组织液体物质及其提取物。抑制生物标本中激酶活性,特别是VEGFR,c-Met,Ron或Axl激酶活性,可用于所属领域技术人员公知的多种用途。这样的用途包括,但绝不限于,输血法,器官移植,生物标本储藏和生物鉴定。

[0207] 本发明的化合物或药学上可接受的组合物的“有效量”或“有效剂量”是指处理或减轻一个或多个本发明所提到病症的严重度的有效量。根据本发明的方法,化合物和组合物可以是任何给药量和任何给药途径来有效地用于处理或减轻疾病的严重程度。必需的准确的量将根据患者的情况而改变,这取决于种族,年龄,患者的一般条件,感染的严重程度,特殊的因素,给药方式,等等。化合物或组合物可以和一个或多个其他治疗剂联合给药,如本发明所讨论的。

[0208] 本发明的化合物或其药物组合物可以应用于可植入的内科装置的包衣,如假体,人工瓣膜,人造血管,茎和导尿管。例如,脉管茎,已经被用于克服再狭窄(损伤后血管壁的再收缩)。然而,患者使用茎或其他可植入装置将会有血块形成或血小板激活的风险。这些不利的作用可以通过使用包含本发明的化合物的药学上可接受的组合物预涂渍装置来阻止或减轻。

[0209] 合适的包衣和可植入装置的包衣的一般制备方法在文献US6,099,562,US5,886,026和US5,304,121中有所描述,包衣是有代表性地生物相容的多聚体材料如水凝胶聚集体,聚甲基二硅醚,聚己酸内酯,聚乙二醇,聚乳酸,乙烯-乙酸乙烯酯,及其混合物。包衣可以任选地更进一步地被合适的包衣所覆盖,如氟代二甲硅油,多糖酶,聚乙二醇,磷脂类,或它们的组合,来表现组合物控制释放的特征。本发明的另一方面包括使用本发明的化合物涂敷的可植入装置。本发明的化合物也可以涂敷在可植入体内的医疗用具上,如珠状物,或与聚合物或其他分子混合来提供“药物储藏所”,因此与药物水溶液给药方式比较,允许药物释放有更长的时间期限。

[0210] 一般合成过程

[0211] 一般地,本发明的化合物可以通过本发明所描述的方法制备得到,除非有进一步的说明,其中取代基的定义如式(I)或式(II)所示。下面的反应方案和实施例用于进一步举

例说明本发明的内容。

[0212] 所属领域的专业人员将认识到:本发明所描述的化学反应可以用来合适地制备许多本发明的其他化合物,且用于制备本发明的化合物的其它方法都被认为是在本发明的范围之内。例如,根据本发明那些非例证的化合物的合成可以成功地被所属领域的技术人员通过修饰方法完成,如适当的保护干扰基团,通过利用其他已知的试剂除了本发明所描述的,或将反应条件做一些常规的修改。另外,本发明所公开的反应或已知的反应条件也公认地适用于本发明其他化合物的制备。

[0213] 下面所描述的实施例,除非其他方面表明所有的温度定为摄氏度。试剂购买于商品供应商如Aldrich Chemical Company, Arco Chemical Company and Alfa Chemical Company,使用时都没有经过进一步纯化,除非其他方面表明。一般的试剂从汕头西陇化工厂,广东光华化学试剂厂,广州化学试剂厂,天津好寓意化学品有限公司,天津市福晨化学试剂厂,武汉鑫华远科技发展有限公司,青岛腾龙化学试剂有限公司,和青岛海洋化工厂购买得到。

[0214] 无水四氢呋喃,二氧六环,甲苯,乙醚是经过金属钠回流干燥得到。无水二氯甲烷和氯仿是经过氢化钙回流干燥得到。乙酸乙酯,石油醚,正己烷,N,N-二甲基乙酰胺和N,N-二甲基甲酰胺是经无水硫酸钠事先干燥使用。

[0215] 以下反应一般是在氮气或氩气正压下或在无水溶剂上套一干燥管(除非其他方面表明),反应瓶都塞上合适的橡皮塞,底物通过注射器打入。玻璃器皿都是干燥过的。

[0216] 色谱柱是使用硅胶柱。硅胶(300-400目)购于青岛海洋化工厂。核磁共振光谱以 CDCl_3 、 $\text{DMSO}-d_6$ 、 CD_3OD 或丙酮- d_6 为溶剂(以ppm为单位),用TMS(0ppm)或氯仿(7.25ppm)作为参照标准。当出现多重峰的时候,将使用下面的缩写:s(singlet,单峰)、d(doublet,双峰)、t(triplet,三重峰)、m(multiplet,多重峰)、br(broadened,宽峰)、dd(doublet of doublets,双二重峰)、dt(doublet of triplets,双三重峰)。偶合常数,用赫兹(Hz)表示。

[0217] 低分辨率质谱(MS)数据的条件是:Agilent1200Series LCMS(Zorbax SB-C18,2.1×30mm,4微米,10min,流速为0.6mL/min,5%-95%(0.1%溶于 H_2O 的蚁酸)中的(0.1%溶于 CH_3CN 的蚁酸)),在210/254nm用UV检测,用低响应电喷模式(ESI)。

[0218] 纯的化合物的表征方式为:Agilent1100Series高性能液相色谱(HPLC),在210nm和254nm用UV检测。柱在40°C下操作。

[0219] 下面简写词的使用贯穿本发明:

[0220] ATP 三磷酸腺苷

[0221] BBr_3 三溴化硼

[0222] BINAP 2,2'-双-(二苯膦基)-1,1'-联萘

[0223] BSA 牛血清白蛋白

[0224] BOC, Boc 叔丁氧基羰基

[0225] $\text{Ca}(\text{SO}_3\text{CF}_3)_2$ 三氟甲基硫酸钙

[0226] Cs_2CO_3 碳酸铯

[0227] CHCl_3 氯仿

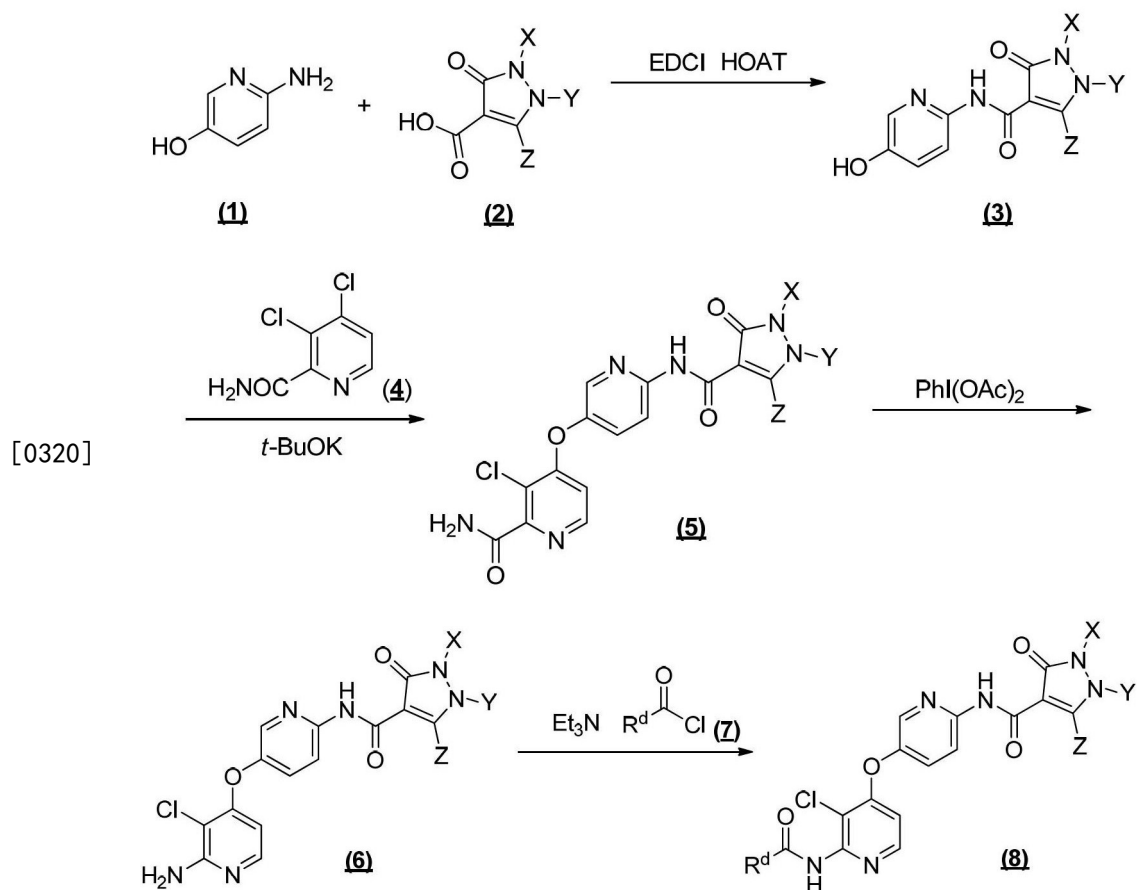
[0228] CDCl_3 氘代氯仿

[0229] CH_2Cl_2 , DCM 二氯甲烷

- [0230] Cu 铜
- [0231] CuI 碘化亚铜
- [0232] Et₂O 乙醚
- [0233] EtOH 乙醇
- [0234] DBU 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯
- [0235] D₂ 氘气
- [0236] DIBAL 二异丁基氢化铝
- [0237] DIAD 偶氮二甲酸二异丙酯
- [0238] DIEA,DIPEA,iPr₂Net N,N-二异丙基乙胺
- [0239] DEAD 偶氮二甲酸二乙酯
- [0240] DMF N,N-二甲基甲酰胺,二甲基甲酰胺
- [0241] DMAP 4-二甲氨基吡啶
- [0242] DMSO 二甲基亚砷
- [0243] DPPA 叠氮磷酸二苯酯
- [0244] DTT 二巯基苏糖醇
- [0245] EDC,EDCI 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐
- [0246] EDTA 乙二胺四乙酸
- [0247] EtOAc,EA 乙酸乙酯
- [0248] Et₃N,TEA 三乙胺
- [0249] FBS 胎牛血清
- [0250] g 克
- [0251] h 小时
- [0252] HATU 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯
- [0253] HBr 氢溴酸
- [0254] HCl 盐酸
- [0255] HOAc 乙酸
- [0256] HOAT N-羟基-7-氮杂苯并三氮唑
- [0257] HOBt 1-羟基苯并三唑水合物
- [0258] H₂ 氢气
- [0259] H₂O 水
- [0260] H₂O₂ 过氧化氢
- [0261] H₃PO₄ 磷酸
- [0262] H₂SO₄ 硫酸
- [0263] HNO₃ 硝酸
- [0264] HCOOK 甲酸钾
- [0265] Fe 铁
- [0266] LiHMDS 六甲基二硅基基锂
- [0267] LDA 二异丙基胺基锂
- [0268] MBP 髓磷脂碱性蛋白

- [0269] MCPBA 间氯过氧苯甲酸
[0270] MeCN, CH₃CN 乙腈
[0271] MgSO₄ 硫酸镁
[0272] Mg ATP 腺苷三磷酸镁
[0273] MeOH, CH₃OH 甲醇
[0274] MeI 碘甲烷
[0275] MOPS 3-(N-吗啉代)丙磺酸
[0276] mL, ml 毫升
[0277] N₂ 氮气
[0278] NMP N-甲基吡咯烷酮
[0279] NaHCO₃ 碳酸氢钠
[0280] NaBH₄ 硼氢化钠
[0281] NaBH₃CN 氰基硼氢化钠
[0282] NaOtBu 叔丁醇钠
[0283] NaOH 氢氧化钠
[0284] NaClO₂ 亚氯酸钠
[0285] NaCl 氯化钠
[0286] NaH₂PO₄ 磷酸二氢钠
[0287] NaH 氢化钠
[0288] NaI 碘化钠
[0289] Na₂SO₄ 硫酸钠
[0290] NBS N-溴丁二酰亚胺
[0291] Nonidet 诺乃洗剂
[0292] NH₃ 氨
[0293] NH₄Cl 氯化氨
[0294] Pd/C 披钯/碳
[0295] Pd₂(dba)₃ 三(二亚苺基丙酮)二钯
[0296] Pd(OAc)₂ 醋酸钯
[0297] Pd(OH)₂ 氢氧化钯
[0298] Pd(PPh₃)₄ 四(三苯基膦)钯
[0299] Pd(dppf)Cl₂ 1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯
[0300] P(t-Bu)₃ 三(叔丁基)膦
[0301] PE 石油醚(60-90°C)
[0302] PBS 磷酸盐缓冲盐水
[0303] POCl₃ 三氯氧磷
[0304] PhI(OAc)₂ 二乙酸碘苯
[0305] K₂CO₃ 碳酸钾
[0306] KOH 氢氧化钾
[0307] RT, rt, r.t. 室温

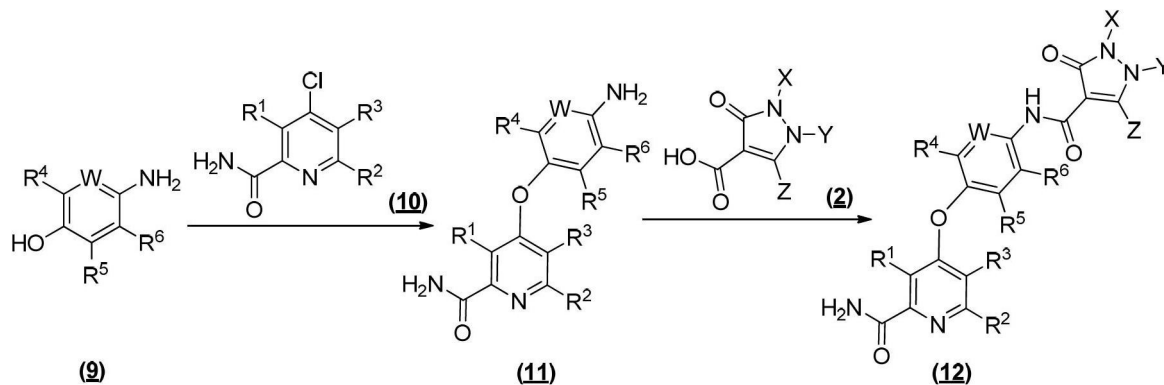
- [0308] Rt 保留时间
 [0309] SOCl₂ 氯化亚砷
 [0310] t-BuOK 叔丁醇钾
 [0311] TBTU O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸酯
 [0312] THF 四氢呋喃
 [0313] TFA 三氟乙酸
 [0314] TBAI 四丁基碘化铵
 [0315] TBS 三羟甲基氨基甲烷缓冲盐水
 [0316] TEAC 二(四乙基铵)碳酸盐
 [0317] Tris 三羟甲基氨基甲烷
 [0318] 所述合成方案1-3是制备下述实施例化合物的典型合成方案。各X,Y,Z,W,R¹,R²,R³,R⁴,R⁵,R⁶和R^d具有本发明所述的含义。
 [0319] 合成方案1



[0321] 本发明的化合物可通过上述合成方案1制备得到,具体合成方案见实施例描述。在合成方案1中6-氨基吡啶-3-醇(1)首先和取代的吡唑酮化合物(2)发生缩合反应生成化合物(3)。在碱性条件下(例如,使用t-叔丁醇钾或氢化钠),吡啶酰胺(4)与化合物(3)在升高温度和极性溶剂(如DMF)的条件下反应得到酰胺化合物(5)。在氧化剂二乙酸碘苯或NaClO作用下酰胺化合物(5)发生重排反应得到氨基吡啶(6)。最后,氨基吡啶(6)与酰氯化合物(7)发生酰化反应生成目标激酶抑制剂(8)。

[0322] 合成方案2

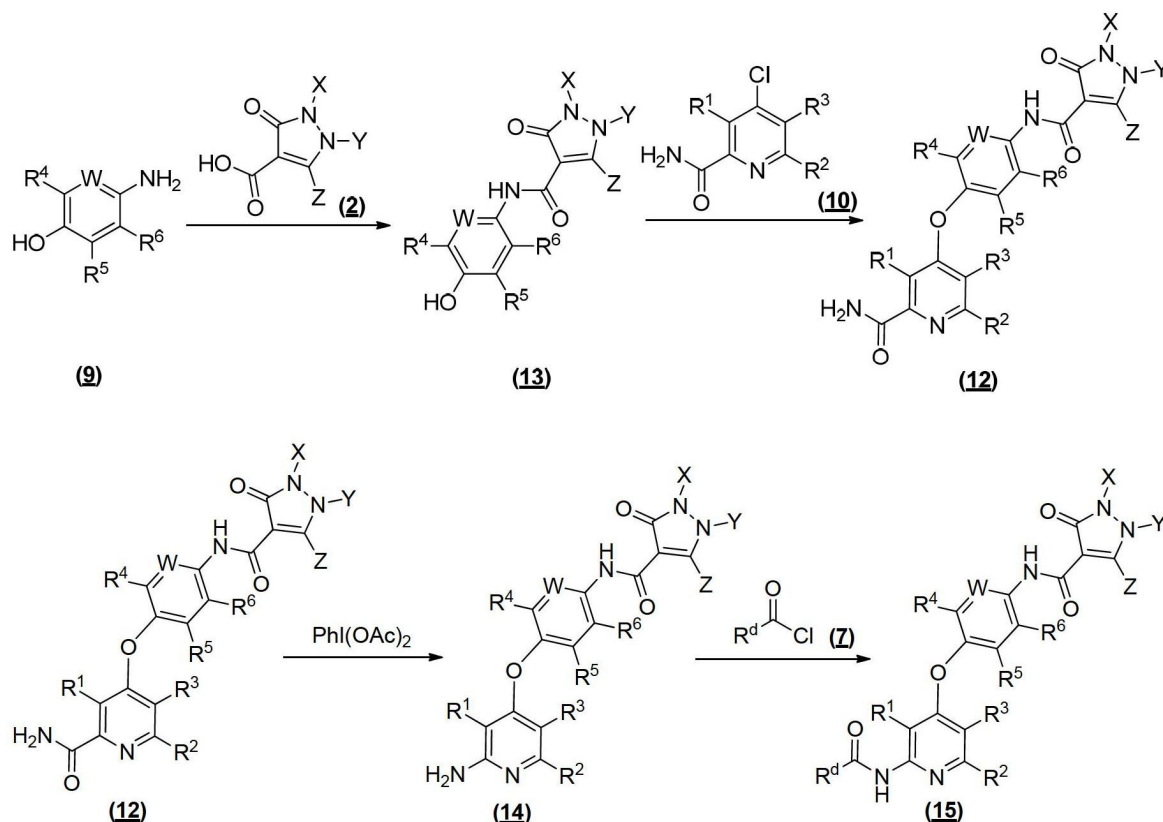
[0323]



[0324] 本发明的化合物也可以通过上述合成方案2制备得到,具体合成方案见实施例描述。在合成方案2中,芳基化合物(9)先与取代的吡啶化合物(10)在升高温度的条件下发生耦合反应,得到二芳基醚化合物(11)。化合物(11)再和取代的吡唑酮化合物(2)发生缩合反应生成目标激酶抑制剂(12)。

[0325] 合成方案3

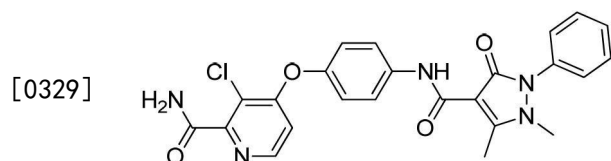
[0326]



[0327] 目标激酶抑制剂(12)和(15)也可以通过合成方案3制备得到,在合成方案3中,芳基化合物(9)在缩合剂(EDCI或HATU)存在下与羧酸类化合物(2)缩合得到酰胺类化合物(13),化合物(13)在碱,如叔丁醇钾,氢化钠等存在下,与化合物(10)反应生成化合物(12)。酰胺吡啶化合物(12)在氧化剂二乙酸碘苯或 NaClO 作用下进一步发生重排反应得到氨基吡啶化合物(14),化合物(14)可进一步与化合物(7)在碱性条件下发生酰化反应转化目标激酶抑制剂(15)。

实施例

[0328] 实施例13-氯-4-(4-(1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-甲酰胺基)苯氧基)吡啶酰胺



[0330] 步骤1)N-(4-羟基苯基)-1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-酰胺

[0331] 将4-氨基苯酚(1.09g, 10mmol)和1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-羧酸(2.37g, 10.2mmol)溶于二氯甲烷(30mL)中,然后加入EDCI(2.3g, 12mmol)和HOAT(0.27g, 2mmol)。反应混合物在46°C搅拌4小时后,冷却至室温,并用乙酸乙酯(10mL)和水(10mL)稀释。反应混合物室温搅拌1小时后,过滤,得到标题化合物为白色固体(1.7g, 52.5%)。

[0332] MS(ESI, pos. ion)m/z: 324.1[M+H]⁺;

[0333] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) 2.68(s, 3H), 3.32(s, 3H), 6.72(d, J=8.8Hz, 2H), 7.36-7.42(m, 4H), 7.49(t, J=7.4Hz, 1H), 7.57(t, J=7.6Hz, 2H), 9.21(s, 1H), 10.46(s, 1H)。

[0334] 步骤2)3,4-二氯-2吡啶酰胺

[0335] 将2,2,6,6-四甲基哌啶(6.2mL, 37.2mmol)溶于二乙醚(50mL),然后在0°C通过注射器在15分钟内加入溶于己烷(2.5M, 23mL, 57.5mmol)的正丁基锂。反应液在0°C搅拌0.5小时后,降至-78°C保持0.5小时,然后通过注射器在15分钟内向反应液中加入溶于乙醚(20mL)的3,4-二氯吡啶(5.00g, 33.8mmol)溶液。反应液在-78°C搅拌2小时后,加入异氰酸三甲基硅烷(94%纯度, 6.7mL, 50.7mmol)。反应混合物升至室温并搅拌2小时,然后用醋酸(6.76g, 112.6mmol)和35mL水淬灭。继续搅拌过夜,析出白色固体,过滤收集。滤液用乙酸乙酯(50mL x3)萃取,合并的有机相用食盐水(50mL)洗涤,并用无水硫酸钠干燥后真空浓缩。将所得固体合并并用35mL乙醚洗涤得到标题化合物为淡黄色固体(2.20g, 34.0%)。

[0336] MS(ESI, pos. ion)m/z: 191.1[M+H]⁺;

[0337] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) 8.48(d, J=5.2Hz, 1H), 8.09(br s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.81(d, J=5.2Hz, 1H)。

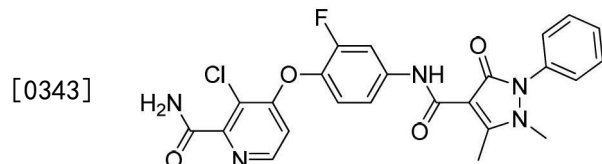
[0338] 步骤3)3-氯-4-(4-(1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-甲酰胺基)苯氧基)吡啶酰胺

[0339] 将N-(4-羟基苯基)-1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-酰胺(356mg, 1.1mmol)溶于二甲亚砜(4mL),并置于一个微波小瓶内,然后室温加入NaH(88mg, 2.2mmol, 60%分散于矿物油中)。反应液室温搅拌30分钟后加入3,4-二氯-2-吡啶酰胺(191mg, 1.0mmol)。反应混合物置于微波下,160°C反应2小时后,冷却至室温,用水稀释(10mL)。所得混合物用乙酸乙酯(30mL x3)萃取。合并的有机相用食盐水(30mL x3)洗涤,用无水硫酸钠干燥后,真空浓缩。残留物通过硅胶柱层析(DCM/MeOH(v/v)=50/1)纯化得到标题化合物为淡黄色固体(140mg, 29%)。

[0340] MS(ESI, pos. ion)m/z: 478.1[M+H]⁺;

[0341] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 2.71(s, 3H), 3.35(s, 3H), 6.82(d, J=5.4Hz, 1H), 7.19(d, J=9.0Hz, 2H), 7.44(d, J=7.5Hz, 2H), 7.53(m, 1H), 7.59(m, 2H), 7.74(m, 3H), 8.02(s, 1H), 8.33(d, J=5.4Hz, 1H), 10.84(s, 1H)。

[0342] 实施例23-氯-4-(4-(1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-甲酰胺基)-2-氟苯氧基)吡啶酰胺



[0344] 步骤1)4-(4-氨基-2-氟苯氧基)-3-氯吡啶酰胺

[0345] 将4-氨基-2-氟苯酚(254mg, 2.0mmol)溶于二甲基甲酰胺(5mL)中,加入叔丁醇钾(359mg, 3.2mmol)。反应液在室温搅拌30分钟,然后加入3,4-二氯-2-吡啶酰胺(420mg, 2.2mmol)。将反应混合物置于微波下,120°C反应2小时,冷却至室温后,用25mL水稀释。所得混合物用乙酸乙酯(30mL x3)萃取,合并的有机相用食盐水(30mL x3)洗涤,用无水硫酸钠干燥后,真空浓缩。残留物通过硅胶柱层析(EtOAc/PE(v/v)=2/1)纯化得到标题化合物为淡黄色固体(306mg, 54.4%)。

[0346] MS(ESI, pos. ion)m/z: 282.1[M+H]⁺;

[0347] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 8.30(d, J=5.6Hz, 1H), 8.03(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.03(t, J=9.0Hz, 1H), 6.72(dd, J=0.8Hz, 5.6Hz, 1H), 6.53(dd, J=2.4Hz, 13.2Hz, 1H), 6.44(dd, J=1.8Hz, 8.7Hz, 1H), 5.55(s, 2H)。

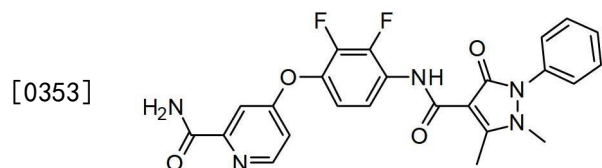
[0348] 步骤2)3-氯-4-(4-(1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-甲酰胺基)-2-氟苯氧基)吡啶酰胺

[0349] 将4-(4-氨基-2-氟苯氧基)-3-氯吡啶酰胺(306mg, 1.40mmol)和1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-羧酸(390mg, 1.68mmol)悬浮于二氯甲烷(6mL)中,然后加入EDCI(322mg, 1.68mmol)和HOAT(38mg, 0.28mmol)。反应混合物在45°C搅拌14.5小时后,冷却至室温,并用5mL水淬灭。反应混合物用乙酸乙酯(10mL x3)萃取,合并的有机相用食盐水(10mL x3)洗涤,用无水硫酸钠干燥后,真空浓缩。残留物通过硅胶柱层析(EtOAc/PE(v/v)=1/4)纯化得到标题化合物为淡黄色固体(647mg, 93.2%)。

[0350] MS(ESI, pos. ion)m/z: 496.1[M+H]⁺;

[0351] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 10.98(s, 1H), 8.33(d, J=5.6Hz, 1H), 8.06(br s, 1H), 7.99(dd, J=2.2Hz, 13.2Hz, 1H), 7.75(br s, 1H), 7.60(t, J=7.2Hz, 2H), 7.52(m, 1H), 7.45(d, J=5.6Hz, 2H), 7.35(m, 2H), 6.84(d, J=5.5Hz, 1H), 3.37(s, 3H), 2.71(s, 3H)。

[0352] 实施例34-(4-(1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-甲酰胺基)-2,3-二氟苯氧基)吡啶酰胺



[0354] 步骤1)1-(苄氧基)-2,3-二氟-4-硝基苯

[0355] 将2,4,5-三氟硝基苯(5.00g, 28.2mmol)和苯甲醇(3.07g, 28.4mmol)溶于二甲基甲酰胺(10mL)中, 然后加入碳酸钾(5.87g, 42.5mmol)。反应液在室温搅拌72小时后, 用水(35mL)稀释, 4°C继续搅拌过夜。过滤, 收集沉淀, 用水(20mL)洗, 然后通过硅胶柱层析(EtOAc/PE(v/v)=1/20)纯化得到标题化合物为淡黄色固体(2.15g, 28.7%)。

[0356] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 7.90(m, 1H), 7.43(s, 2H), 7.42(s, 2H), 7.39(m, 1H), 6.86(m, 1H), 5.27(s, 2H)。

[0357] 步骤2)4-氨基-2,3-二氟苯酚

[0358] 将1-(苄氧基)-2,3-二氟-4-硝基苯(1.93g, 0.73mmol)悬浮于甲醇(45mL)和四氢呋喃(9mL)的混合溶液中, 然后加入Pd/C(333mg, 6%Pd含量, 53%~55%水含量)。反应混合物在 H_2 条件下于32°C搅拌13小时后, 通过硅藻土过滤, 滤饼用50mL乙酸乙酯洗涤。滤液真空浓缩后, 残留物用30mL二氯甲烷洗涤得到标题化合物为深褐色固体(0.89g, 84%)。

[0359] MS(ESI, pos. ion)m/z: 146.2[M+H] $^+$;

[0360] ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 6.49(m, 1H), 6.38(m, 1H), 4.71(s, 2H)。

[0361] 步骤3)4-(4-氨基-2,3-二氟苯氧基)吡啶酰胺

[0362] 将4-氨基-2,3-二氟苯酚(208mg, 1.43mmol)溶于二甲基甲酰胺(4mL)中, 然后加入叔丁醇钾(257mg, 2.29mmol)。反应液在室温搅拌30分钟后, 加入4-氯吡啶甲酰胺(249mg, 1.59mmol)。将反应混合物置于微波下, 120°C反应3小时后, 冷却至室温, 并用25mL水稀释。所得到的混合物用乙酸乙酯(30mL x3)萃取, 合并的有机相用食盐水(30mL x3)洗涤, 用无水硫酸钠干燥后真空浓缩。残留物通过硅胶柱层析(PE/EtOAc(v/v)=1/2)纯化得到标题化合物为橙色固体(110mg, 41.5%)。

[0363] MS(ESI, pos. ion)m/z: 266.0[M+H] $^+$, 283.2[M+NH $_4$] $^+$;

[0364] ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 8.42(d, J=5.6Hz, 1H), 7.84(br s, 1H), 7.65(d, J=2.5Hz, 1H), 7.03(m, 1H), 6.77(m, 1H), 6.56(m, 1H), 5.56(br s, 1H), 3.08(s, 2H)。

[0365] 步骤4)4-(4-(1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-甲酰胺基)-2,3-二氟苯氧基)吡啶酰胺

[0366] 将4-(4-氨基-2,3-二氟苯氧基)吡啶酰胺(180mg, 0.68mmol)和1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-羧酸(161mg, 0.69mmol)悬浮于二氯甲烷(4mL), 然后加入EDCI(157mg, 0.82mmol)和HOAT(19mg, 0.14mmol)。反应混合物在45°C搅拌反应12小时后, 再加入1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-羧酸(87mg, 0.37mmol), 反应混合物继续在45°C搅拌反应5小时后, 冷却至室温后, 用5mL水淬灭反应, 混合物用乙酸乙酯(10mL x3)萃取。合并的有机相用食盐水(10mL x3)洗涤, 用无水硫酸钠干燥并真空浓缩。残留物通过硅胶柱层析(纯EtOAc)纯化得到标题化合物为橙色固体(108mg, 33.2%)。

[0367] MS(ESI, pos. ion)m/z: 480.1[M+H] $^+$;

[0368] ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 11.2(s, 1H), 8.55(d, J=5.7Hz, 1H), 8.34(m, 1H), 8.16(br s, 1H), 7.76(br s, 1H), 7.64(m, 3H), 7.59(d, J=7.8Hz, 1H), 7.46(m, 3H), 7.28(m, 1H), 3.38(s, 3H), 2.71(s, 3H)。

[0369] 实施例44-(4-(1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-甲酰胺基)-2,5-二氟苯氧基)吡啶酰胺

[0370]



[0371] 步骤1)1-(苄氧基)-2,5-二氟-4-硝基苯

[0372] 将2,4,5-三氟硝基苯(5.4g,30.5mmol)和苯甲醇(3.2ml,30.5mmol)混合溶液溶于二甲基甲酰胺(20mL),然后加入碳酸钾(6.33g,46.1mmol)。反应液在室温搅拌反应72小时。在0°C下加入水(60mL)后,所得反应混合物继续在4°C搅拌24小时。过滤,收集固体,并用30mL水洗涤,45°C真空干燥得到标题化合物为淡黄色固体(6.0g,74%)。

[0373] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ (ppm)5.22(s, 2H), 6.85-6.89(m, 1H), 7.40-7.43(m, 5H), 7.89-7.94(m, 1H)。

[0374] 步骤2)4-氨基-2,5-二氟苯酚

[0375] 将1-(苄氧基)-2,5-二氟-4-硝基苯(1.06g,4mmol)悬浮于甲醇(25mL)和四氢呋喃(5mL)的混合溶液中,然后加入Pd/C(50%Pd含量,185mg)。反应液在 H_2 条件下于32°C搅拌反应10小时。反应混合物通过硅藻土过滤,滤液进行真空浓缩。所得残留物用二氯甲烷(15mL)洗涤,得到标题化合物为深褐色固体(500mg,86%)。

[0376] MS(ESI, pos. ion)m/z:146.2[M+H] $^+$;[0377] ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm)4.68(s, 2H), 6.53-6.65(m, 2H), 9.06(br, 1H)。

[0378] 步骤3)4-(4-氨基-2,5-二氟苯氧基)吡啶酰胺

[0379] 将4-氨基-2,5-二氟苯酚(100mg,0.64mmol)和4-氯吡啶酰胺(110mg,0.71mmol)溶于二甲基甲酰胺(2mL),然后加入NaH(80mg,1.3mmol,60%分散于矿物油中)。将反应液置于微波下,120°C反应1.5小时。反应混合物冷却至室温,用水(20mL)稀释,用乙酸乙酯(30mLx3)萃取。合并的有机相用食盐水(80mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,并真空浓缩。残留物通过快速柱层析($\text{EtOAc}/\text{PE}(\text{v/v})=4/1$)纯化得到标题化合物为褐色固体(52mg,26%)。

[0380] MS(ESI, pos. ion)m/z:266.2[M+H] $^+$ 。

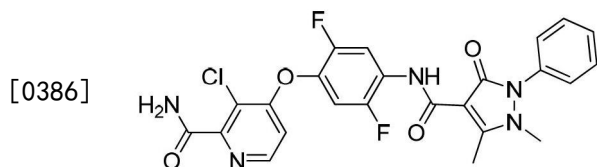
[0381] 步骤4)4-(4-(1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡啶-4-甲酰胺基)-2,5-二氟苯氧基)吡啶酰胺

[0382] 将4-(4-氨基-2,5-二氟苯氧基)吡啶酰胺(200mg,0.76mmol)和1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡啶-4-羧酸(165mg,0.75mmol)的混合溶液溶于二氯甲烷(10mL)中,然后加入EDCI(175mg,0.93mmol)和HOAT(26mg,0.15mmol)。反应液在45°C搅拌反应16小时后,冷却至室温,并用乙酸乙酯(20mL)稀释。过滤,所得固体于45°C真空干燥过夜,得到标题化合物为白色固体(230mg,63.7%)。

[0383] MS(ESI, pos. ion)m/z:480.1[M+H] $^+$;

[0384] ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm)11.24(s, 1H), 8.53-8.57(m, 2H), 8.15(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.53-7.59(m, 4H), 7.44-7.45(m, 3H), 7.24-7.25(d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 3.43(s, 3H), 2.70(s, 3H)。

[0385] 实施例53-氯-4-(4-(1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡啶-4-甲酰胺基)-2,5-二氟苯氧基)吡啶酰胺

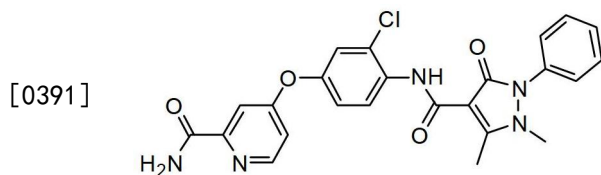


[0387] 将化合物N-(2,5-二氟-4-羟基苯基)-1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡啶-4-酰胺(395mg, 1.1mmol)溶解在DMF(5.0mL)中,然后向反应液中加入t-BuOK(202mg, 1.8mmol),室温搅拌30分钟后,加入3,4-二氯-2-吡啶甲酰胺(190mg, 1.0mmol),混合物于微波条件下在120°C搅拌反应2小时后,冷却至室温,加入水(30mL)淬灭反应,混合物用EtOAc(50mLx3)萃取,合并的有机相用食盐水(50mLx3)洗,用无水Na₂SO₄干燥,然后减压浓缩,得到的残留物经硅胶柱层析(MeOH/DCM(v/v)=1/30)纯化得到标题化合物为淡黄色固体(310mg, 60%)。

[0388] MS(ESI, pos. ion)m/z: 514.2[M+H]⁺;

[0389] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) 2.70(s, 3H), 3.38(s, 3H), 6.96(d, J=5.5Hz, 1H), 7.45(d, J=7.0Hz, 2H), 7.51-7.55(m, 1H), 7.58-7.66(m, 3H), 7.75(s, 1H), 8.05(s, 1H), 8.34(d, J=5.5Hz, 1H), 8.53-8.58(m, 1H), 11.25(s, 1H)。

[0390] 实施例64-(3-氯-4-(1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡啶-4-甲酰胺基)苯氧基)吡啶酰胺



[0392] 步骤1)4-(4-氨基-3-氯苯氧基)吡啶酰胺

[0393] 将4-氨基-2-氯苯酚盐酸盐(446mg, 2.4mmol)溶于二甲亚砜(4mL)中,然后加入NaH(280mg, 7.0mmol, 60%分散于矿物油中)。反应液在室温搅拌30分钟后,加入4-氯吡啶甲酰胺(345mg, 2.2mmol)。将反应液置于微波下,160°C反应2小时后,冷却至室温,用水(20mL)稀释。所得混合物用乙酸乙酯(20mLx3)萃取,合并的有机相用食盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,并真空浓缩。残留物通过硅胶柱层析(EtOAc/PE(v/v)=1/1)纯化得到标题化合物为橙色固体(170mg, 29%)。

[0394] MS(ESI, pos. ion)m/z: 264.1[M+H]⁺;

[0395] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) 5.45(s, 2H), 6.89(d, J=8.7Hz, 1H), 6.92(m, 1H), 7.11(m, 1H), 7.16(d, J=2.6Hz, 1H), 7.34(d, J=2.6Hz, 1H), 7.68(s, 1H), 8.10(s, 1H), 8.47(d, J=5.6Hz, 1H)。

[0396] 步骤2)4-(3-氯-4-(1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡啶-4-甲酰胺基)苯氧基)吡啶酰胺

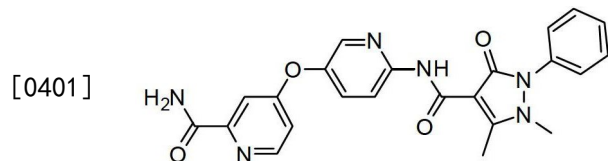
[0397] 将4-(4-氨基-3-氯苯氧基)吡啶酰胺(191mg, 0.72mmol)和1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡啶-4-羧酸(168mg, 0.72mmol)悬浮于二氯甲烷(10mL)中,然后加入EDCI(166mg, 0.86mmol)和HOAT(20mg, 0.14mmol)。反应液在46°C搅拌6小时后,加入1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡啶-4-羧酸(32mg, 0.14mmol)和EDCI(27mg, 0.14mmol)。反应混合物在46°C继续搅拌13小时,冷却至室温,并用水(10mL)稀释。所得混合

物用乙酸乙酯(10mL x3)萃取,合并的有机相用食盐水(10mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,并真空浓缩。残留物通过硅胶柱层析(DCM/MeOH(v/v)=50/1)纯化得到标题化合物为淡黄色固体(160mg,46.5%)。

[0398] MS(ESI, pos. ion) m/z: 478.2 [M+H]⁺;

[0399] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) 2.71(s, 3H), 3.37(s, 3H), 7.19(m, 1H), 7.23(m, 1H), 7.43(m, 3H), 7.50(m, 2H), 7.60(m, 2H), 7.72(s, 1H), 8.13(s, 1H), 8.52(d, J=5.6Hz, 1H), 8.63(d, J=9.1Hz, 1H), 11.19(s, 1H)。

[0400] 实施例74-((6-(1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-甲酰胺基)吡啶-3-基)氧基)吡啶酰胺



[0402] 步骤1) 4-((6-氨基吡啶-3-基)氧基)吡啶酰胺

[0403] 将6-氨基吡啶-3-醇(220mg, 2mmol)和t-BuOK(225mg, 2.16mmol)溶于二甲基甲酰胺(2.5mL)中,然后加入4-氯吡啶甲酰胺(315mg, 2mmol)。反应液在80°C下加热5小时后,冷却至室温,用乙酸乙酯(50mL)和水(50mL)稀释。有机相真空浓缩,所得残留物通过硅胶柱层析(DCM/CH₃OH(v/v)=30/1)纯化得到标题化合物为褐色固体(230mg, 50%)。

[0404] MS(ESI, pos. ion) m/z: 231.1 [M+H]⁺;

[0405] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ(ppm) 6.09(s, 2H), 6.53-6.56(d, J=8.88Hz, 1H), 7.12-7.14(dd, J=2.64Hz, 5.6Hz, 1H), 7.31-7.34(dd, J=2.92Hz, 8.88Hz, 1H), 7.35-7.36(d, J=2.48Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 7.83-7.84(d, J=2.8Hz, 1H), 8.11(s, 1H), 8.46-8.49(d, J=5.6Hz, 1H)。

[0406] 步骤2) 4-((6-(1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-甲酰胺基)吡啶-3-基)氧基)吡啶酰胺

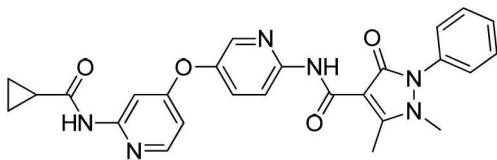
[0407] 将4-((6-氨基吡啶-3-基)氧基)吡啶酰胺(230mg, 1mmol)和1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-羧酸(237mg, 1.02mmol)悬浮于二氯甲烷(5mL)中,然后加入EDCI(230mg, 1.2mmol)和HOAT(27mg, 0.2mmol)。反应液在45°C搅拌28小时,冷却至室温后,用水(10mL)和二氯甲烷(20mL)稀释。有机相真空浓缩,所得残留物通过硅胶柱层析纯化(DCM/CH₃OH(v/v)=40/1)得到标题化合物为浅灰色固体(111mg, 25%)。

[0408] MS(ESI, pos. ion) m/z: 445.1 [M+H]⁺;

[0409] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) 2.72(s, 3H), 3.33(s, 3H), 7.20-7.22(dd, J=2.64Hz, 5.64Hz, 1H), 7.43-7.46(m, 3H), 7.52-7.54(m, 1H), 7.58-7.62(m, 2H), 7.72(s, 3H), 7.75-7.78(dd, J=2.88Hz, 8.96Hz, 1H), 8.13(s, 1H), 8.27-8.28(d, J=2.68Hz, 1H), 8.34-8.36(d, J=9.08Hz, 1H), 8.52-8.54(d, J=5.6Hz, 1H)。

[0410] 实施例8N-(5-((2-(环丙烷甲酰胺基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)-1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-酰胺

[0411]



[0412] 步骤1) N-(5-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)-1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡啶-4-酰胺

[0413] 将4-((6-(1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡啶-4-甲酰胺基)吡啶-3-基)氧基)吡啶酰胺(111mg, 0.25mmol)溶于乙酸乙酯(2mL)、乙腈(2mL)和水(1mL)的混合溶液中,然后加入二乙酸碘苯(97mg, 0.3mmol)。反应液在0°C搅拌反应30分钟后,升至室温,继续搅拌12小时。反应混合物真空浓缩,所得残留物通过硅胶柱层析(DCM/CH₃OH(v/v)=40/1)纯化得到标题化合物为浅米色固体(85mg, 81.7%)。

[0414] MS(ESI, pos. ion)m/z: 417.2[M+H]⁺;

[0415] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) 2.71(s, 3H), 3.38(s, 3H), 5.83(s, 1H), 5.98(s, 2H), 6.17(s, 1H), 7.08-7.10(m, 2H), 7.42-7.81(m, 6H), 7.80-7.81(d, J=5.8Hz, 1H), 8.17(s, 1H), 8.29-8.31(d, J=8.56Hz, 1H), 11.19(s, 1H)。

[0416] 步骤2) N-(5-((2-(环丙烷甲酰胺基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)-1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡啶-4-酰胺

[0417] 将化合物N-(5-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)-1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡啶-4-酰胺(500mg, 1.2mmol)悬浮在DCM(5mL)和三乙胺(1mL)中,冷却至0°C,然后向反应液中缓慢加入环丙基甲酰氯(377mg, 3.6mmol),升至室温并搅拌反应4.5小时,然后加入DCM(10mL)和水(10mL)稀释反应液,将分液得到的有机相减压浓缩,得到的残留物溶解在MeOH(30mL),然后加入饱和Na₂CO₃的水溶液(30mL),得到的混合物室温搅拌2小时后,抽滤,并将滤液减压浓缩,残留物经硅胶柱层析(DCM/MeOH(v/v)=50/1)纯化得到标题化合物为灰白色固体(350mg, 60%)。

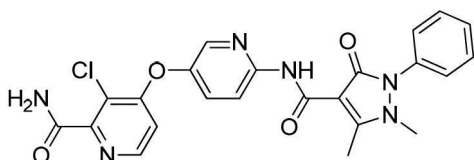
[0418] MS(ESI, pos. ion)m/z: 485.3[M+H]⁺;

[0419] HPLC: 99.7%;

[0420] ¹H NMR(600MHz, CDCl₃): δ(ppm) 11.25(s, 1H), 9.42(s, 1H), 8.37(t, J=12.0Hz, 1H), 8.17(t, J=7.5Hz, 1H), 8.10(t, J=9.8Hz, 1H), 7.93(d, J=2.1Hz, 1H), 7.60-7.51(m, 2H), 7.51-7.42(m, 2H), 7.41-7.36(m, 2H), 6.64(dd, J=6.1, 2.4Hz, 1H), 5.32(s, 1H), 3.39(s, 3H), 2.81(s, 3H), 1.14-1.05(m, 2H), 0.97-0.88(m, 2H)。

[0421] 实施例93-氯-4-((6-(1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡啶-4-甲酰胺基)吡啶-3-基)氧基)吡啶酰胺

[0422]



[0423] 步骤1) N-(5-羟基吡啶-2-基)-1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡啶-4-酰胺

[0424] 将6-氨基吡啶-3-醇(330mg, 3mmol)和1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-

吡唑-4-羧酸(710mg, 3.06mmol)悬浮于二甲基甲酰胺(10mL)中, 然后加入EDCI(690mg, 3.6mmol)和HOAT(80mg, 0.6mmol)。反应液在60°C搅拌反应4小时后, 冷却至室温, 并用水(100mL)和乙酸乙酯(2mL)稀释。反应混合物冷却至0°C并搅拌过夜。过滤, 收集固体, 得到标题化合物为浅褐色固体(680mg, 70%)。

[0425] MS(ESI, pos.ion)m/z: 325.1[M+H]⁺;

[0426] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) 2.50(s, 3H), 3.33(s, 3H), 7.18-7.20(dd, J=2.3Hz, 8.8Hz, 1H), 7.40-7.42(d, J=7.5Hz, 2H), 7.48-7.52(m, 1H), 7.56-7.60(m, 2H), 7.81-7.82(d, J=2.2Hz, 1H), 7.95(s, 1H), 8.04-8.06(d, J=8.8Hz, 1H), 9.61(s, 1H), 10.85(s, 1H)。

[0427] 步骤2) 3-氯-4-((6-(1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-甲酰胺基)吡啶-3-基)氧基)吡啶酰胺

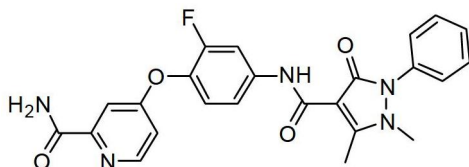
[0428] 将6-氨基吡啶-3-醇(324mg, 1mmol)和t-BuOK(135mg, 1.2mmol)溶于二甲基甲酰胺(2mL), 然后加入3,4-二氯-2-吡啶甲酰胺(191mg, 1mmol)。反应液在80°C搅拌反应15小时后, 冷却至室温, 用乙酸乙酯(1mL)和水(20mL)稀释。反应混合物搅拌过夜, 过滤, 收集固体, 得到标题化合物为褐色固体(290mg, 60.5%)。

[0429] MS(ESI, pos.ion)m/z: 479.2[M+H]⁺;

[0430] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ(ppm) 2.72(s, 3H), 3.35(s, 3H), 6.91-6.92(d, J=5.5Hz, 1H), 6.09(s, 2H), 7.43-7.45(m, 2H), 7.50-7.54(m, 1H), 7.58-7.62(m, 2H), 7.73-7.76(m, 2H), 8.03(s, 1H), 8.26-8.27(d, J=2.7Hz, 1H), 8.33-8.36(m, 2H), 11.26(s, 1H)。

[0431] 实施例104-(4-(1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-甲酰胺基)-2-氟苯氧基)吡啶酰胺

[0432]



[0433] 步骤1) N-(3-氟-4-羟基苯基)-1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-酰胺

[0434] 将4-氨基-2-氟苯酚(2.54g, 20mmol)和1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-羧酸(4.74g, 20.4mmol)悬浮于DCM(60mL)中, 并向其中加入EDCI(4.6g, 24mmol)和HOAT(0.54g, 4mmol)。反应液在45°C搅拌12小时后, 冷却至室温, 并加水(10mL)淬灭。混合物继续搅拌4小时, 过滤, 收集固体, 所得固体用DCM(20mL x3)洗, 并于60°C真空干燥12小时, 得到标题化合物为土黄色固体(6.37g, 93.4%)。

[0435] MS(ESI, pos.ion)m/z: 342.1[M+H]⁺;

[0436] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) 10.59(s, 1H), 9.58(s, 1H), 7.64(dd, J=2.4Hz, 13.5Hz, 1H), 7.60(m, 2H), 7.50(m, 1H), 7.42(m, 2H), 6.97(m, 1H), 6.88(dd, J=9.6Hz, 8.8Hz, 1H), 3.34(s, 3H), 2.70(s, 3H)。

[0437] 步骤2) 4-(4-(1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-甲酰胺基)-2-氟苯氧基)吡啶酰胺

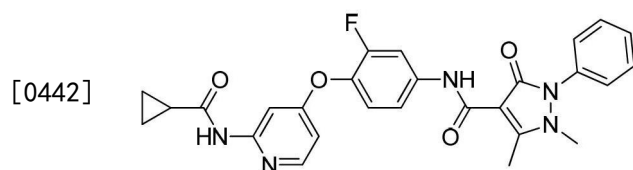
[0438] 将N-(3-氟-4-羟基苯基)-1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-酰胺(2.2g, 6.4mmol), 4-氯吡啶甲酰胺(1g, 6.39mmol)溶于DMSO(12mL)中, 并向其中加入NaH

(615mg, 12.3mmol, 50%分散于矿物油中), 反应液在160°C搅拌反应20小时后, 冷却至室温, 加水(70mL)淬灭反应。混合物用EtOAc(100mL x3)萃取, 合并的有机相用食盐水(100mL)洗, 用无水Na₂SO₄干燥, 并减压浓缩。所得残留物经硅胶柱层析(PE/EtOAc(v/v)=1/4)纯化, 得到标题化合物为白色固体(0.85g, 29%)。

[0439] MS(ESI, pos. ion)m/z: 462.1[M+H]⁺;

[0440] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ(ppm) 10.87(s, 1H), 8.40-8.41(d, J=5.6Hz, 1H), 7.88-7.92(dd, J=2.4Hz, 12.6Hz, 1H), 7.82-7.83(d, J=3.9Hz, 1H), 7.71-7.71(d, J=2.5Hz, 1H), 7.54-7.58(m, 2H), 7.46-7.49(m, 1H), 7.35-7.37(d, J=8.6Hz, 2H), 7.07-7.11(m, 1H), 6.96-6.98(dd, J=2.5Hz, 5.6Hz, 1H), 5.56(s, 1H), 3.37(s, 3H), 2.79(s, 3H)。

[0441] 实施例11 N-(4-((2-((环丙烷甲酰胺基)吡啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)-1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-酰胺



[0443] 步骤1) N-(4-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)-1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-酰胺

[0444] 将4-(4-(1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-甲酰胺基)-2-氟苯氧基)吡啶酰胺(0.4g, 0.86mmol)和PhI(OAc)₂(419mg, 1.5mmol)溶解在EtOAc(8mL), MeCN(8mL)和H₂O(4mL)的混合液中, 冷却至0°C, 搅拌30分钟。将反应液升至室温, 继续搅拌8小时。混合物用NaHCO₃水溶液(60mL)稀释, 并用EtOAc(100mL x3)萃取。合并的有机相用食盐水(100mL)洗, 无水Na₂SO₄干燥, 并减压浓缩, 所得残留物经硅胶柱层析(DCM/MeOH(v/v)=10/1)纯化, 得到标题化合物为白色固体(0.21g, 56%)。

[0445] MS(ESI, pos. ion)m/z: 434.2[M+H]⁺;

[0446] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ(ppm) 10.83(s, 1H), 7.91-7.92(d, J=5.9Hz, 1H), 7.83-7.86(dd, J=2.4Hz, 10.1Hz, 1H), 7.56-7.58(m, 2H), 7.46-7.52(d, J=5.9Hz, 2H), 7.35-7.37(d, J=8.6Hz, 2H), 7.04-7.09(m, 1H), 6.29-6.31(m, 1H), 5.92-5.93(d, J=2.1Hz, 1H), 4.45(s, 2H), 3.37(s, 3H), 2.79(s, 3H)。

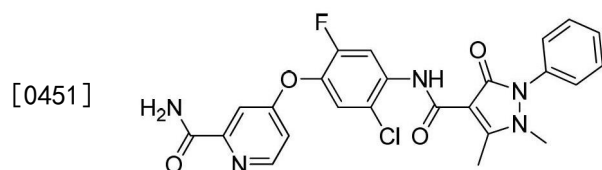
[0447] 步骤2) N-(4-((2-((环丙烷甲酰胺基)吡啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)-1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-酰胺

[0448] 将化合物N-(4-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)-1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-酰胺(217mg, 0.5mmol)溶解在DCM(5mL)中, 冷却至0°C, 然后向反应液中加入Et₃N(253mg, 2.5mmol)和环丙基甲酰氯(125mg, 1.2mmol), 室温搅拌反应4小时后, 加入H₂O(10mL)淬灭反应, 得到的混合物用DCM(50mL x3)萃取, 合并的有机相用食盐水(50mL x3)洗, 用无水Na₂SO₄干燥, 然后减压浓缩, 得到的残留物溶解在CH₃OH(20mL)中, 然后加入Na₂CO₃(106mg, 1.0mmol)的水(1mL)溶液, 得到的混合物室温搅拌1小时后, 减压浓缩, 得到的残留物经硅胶柱层析(100%DCM)纯化得到标题化合物为米黄色固体(158mg, 63.2%)。

[0449] ¹H NMR(600MHz, CDCl₃): δ(ppm) 10.93(s, 1H), 10.73(s, 1H), 8.03(d, J=6.0Hz, 2H), 7.96(dd, J=12.5, 2.3Hz, 1H), 7.59(t, J=7.8Hz, 2H), 7.51(d, J=7.5Hz, 1H), 7.38(d, J=

7.4Hz, 2H), 7.30(d, J=9.2Hz, 1H), 7.12(t, J=8.7Hz, 1H), 6.74(dd, J=6.3, 1.9Hz, 1H), 3.40(s, 3H), 2.81(s, 3H), 1.79(m, 1H), 1.12(m, 2H), 0.97(m, 2H)。

[0450] 实施例124-(5-氯-4-(1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-甲酰胺基)-2-氟苯氧基)吡啶酰胺



[0452] 步骤1)1-氯-4,5-二氟-2-硝基苯

[0453] 向反应瓶中加入4-氯-1,2-二氟苯(8.97g, 60.4mmol), 冷却至0°C, 然后再依次加入98%的浓H₂SO₄(16.1mL, 302mmol)和65%的浓HNO₃(5.0mL, 66.4mmol), 在室温搅拌反应5小时后, 倾倒入冰水中, 得到的混合物用EtOAc(200mL x2)萃取, 合并的有机相依次用饱和的NaHCO₃水溶液(200mL x2)和食盐水(200mL)洗, 用无水Na₂SO₄干燥, 减压浓缩得到标题化合物为黄色液体(11.31g, 96.7%)。

[0454] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ(ppm) 7.41-7.45(m, 1H), 7.86-7.90(m, 1H)。

[0455] 步骤2)5-氯-2-氟-4-硝基苯酚钾

[0456] 化合物1-氯-4,5-二氟-2-硝基苯(5.12g, 26.5mmol)和15%的KOH(19.9g, 0.35mol)水溶液的混合物搅拌回流3小时后, 冷却至室温, 抽滤, 得到标题化合物为黄色固体(5.67g, 93.3%)。

[0457] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) 6.20(d, J=13.2Hz, 1H), 7.70(d, J=8.6Hz, 1H)。

[0458] 步骤3)4-氨基-5-氯-2-氟苯酚

[0459] 将化合物5-氯-2-氟-4-硝基苯酚钾(1.0g, 4.35mmol)溶解在EtOH(22mL, 95%)和H₂O(8mL)的混合溶剂中, 然后向反应液中加入铁粉(0.97g, 17.4mmol)和NH₄Cl(1.86g, 34.8mmol), 室温搅拌反应10小时后, 加入甲醇(25mL)和乙酸乙酯(25mL)稀释反应液, 抽滤, 将滤液减压浓缩, 残留物用乙酸乙酯(40mL)稀释, 用食盐水(25mL)洗, 用无水Na₂SO₄干燥, 减压浓缩得到标题化合物为灰白色固体(0.6g, 85.3%)。

[0460] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) 4.90(s, 2H), 6.60(d, J=12.9Hz, 1H), 6.79(d, J=8.8Hz, 1H), 9.11(s, 1H)。

[0461] 步骤4)N-(2-氯-5-氟-4-羟基苯基)-1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-酰胺

[0462] 将化合物4-氨基-5-氯-2-氟苯酚(0.97g, 6mmol)和1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-羧酸(1.42g, 6.12mmol)悬浮在DMF(20mL)中, 然后向反应液中加入EDCI(0.38mg, 7.2mmol)和HOAT(0.16g, 1.2mmol), 加热至80°C, 搅拌反应24小时后, 冷却至0°C, 然后加入H₂O(200mL)和EtOAc(2mL)稀释反应液, 抽滤, 真空干燥, 得到标题化合物为浅棕色固体(1.2g, 53.2%)。

[0463] MS(ESI, pos. ion)m/z: 376.1[M+H]⁺;

[0464] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) 2.68(s, 3H), 3.34(s, 3H), 7.03(d, J=8.8Hz, 1H), 7.41-7.43(m, 2H), 7.48-7.52(m, 1H), 7.56-7.60(m, 2H), 8.31(d, J=13.8Hz, 1H), 10.08(s, 1H), 10.95(s, 1H)。

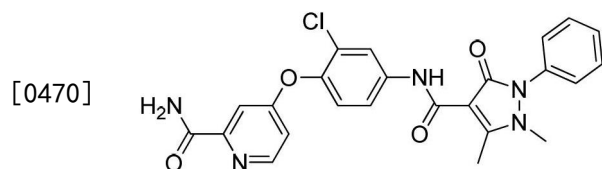
[0465] 步骤5)4-(5-氯-4-(1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-甲酰胺基)-2-氟苯氧基)吡啶酰胺

[0466] 将化合物N-(2-氯-5-氟-4-羟基苯基)-1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-酰胺(751.6mg, 2mmol)和t-BuOK(224.4mg, 2mmol)悬浮在DMF(4mL)中,然后向反应液中4-氯吡啶甲酰胺(313.2mg, 2mmol),加热至120°C并搅拌反应15小时,然后冷却至室温,加入H₂O(40mL),得到的混合物室温搅拌过夜,抽滤,滤饼经硅胶柱层析(DCM/CH₃OH(v/v)=50/1)纯化得到标题化合物为浅黄色固体(290mg, 60.5%)。

[0467] MS(ESI, pos. ion)m/z: 496.2[M+H]⁺;

[0468] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) 11.37(s, 1H), 8.69-8.66(d, J=13.4Hz, 1H), 8.55-8.54(d, J=5.6Hz, 1H), 8.15(s, 1H), 7.78-7.75(m, 2H), 7.62-7.58(m, 2H), 7.55-7.51(m, 1H), 7.46-7.43(m, 3H), 7.26-7.24(dd, J=5.6Hz, 2.6Hz, 1H), 3.38(s, 3H), 2.72(s, 3H)。

[0469] 实施例134-(2-氯-4-(1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-甲酰胺基)苯氧基)吡啶酰胺



[0471] 步骤1)N-(3-氯-4-羟基苯基)-1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-酰胺

[0472] 将化合物4-氨基-2-氯苯酚(4.0g, 28.00mmol)和1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-羧酸(7.4g, 30.11mmol)悬浮在DCM(70mL)中,然后向反应液中加入EDCI(6.65g, 30.11mmol)和HOAT(0.76g, 5.68mmol),加热至45°C并搅拌反应20小时,然后冷却至室温,抽滤,滤饼用DCM(20mLx3)洗,在真空干燥箱50°C干燥过夜,得到标题化合物为灰色固体(7.1g, 72.1%)。

[0473] MS(ESI, pos. ion)m/z: 358.1[M+H]⁺;

[0474] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) 10.56(s, 1H), 9.92(s, 1H), 7.59(m, 2H), 7.50(m, 1H), 7.42(m, 2H), 7.83(dd, J=2.6Hz, 8.7Hz, 1H), 6.90(d, J=8.7Hz, 1H), 6.88(dd, J=9.6Hz, 8.8Hz, 1H), 3.33(s, 3H), 2.68(s, 3H)。

[0475] 步骤2)4-(2-氯-4-(1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-甲酰胺基)苯氧基)吡啶酰胺

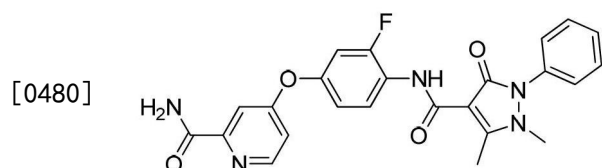
[0476] 将化合物N-(3-氯-4-羟基苯基)-1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-酰胺(1.074g, 3.0mmol)悬浮在DMF(12mL)中,然后向反应液中加入t-BuOK(539mg, 4.8mmol),室温搅拌30分钟后,加入4-氯吡啶甲酰胺(517mg, 3.3mmol),升温至120°C并搅拌反应36小时,然后冷却至室温,加入水(50mL)淬灭反应,混合物用EtOAc(50mL x3)萃取,合并的有机相用食盐水(50mL x3)洗,用无水Na₂SO₄干燥,然后减压浓缩,得到的残留物经硅胶柱层析(EtOAc/PE(v/v)=3/1)纯化得到标题化合物为白色固体(580mg, 40.4%)。

[0477] MS(ESI, pos. ion)m/z: 478.0[M+H]⁺;

[0478] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) 10.95(s, 1H), 8.53(d, J=5.6Hz, 1H), 8.16(d, J=2.4Hz, 1H), 8.13(br s, 1H), 7.72(br s, 1H), 7.60(m, 2H), 7.51(m, 2H), 7.44(d, J=7.3Hz,

2H), 7.38(d, J=8.8Hz, 1H), 7.32(d, J=2.6Hz, 1H), 7.17(dd, J=2.6Hz, 5.6Hz, 1H), 3.16(d, J=5.2Hz, 3H), 2.70(s, 3H)。

[0479] 实施例144-(4-(1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-甲酰胺基)-3-氟苯氧基)吡啶酰胺



[0481] 步骤1)4-氨基-3-氟苯酚

[0482] 化合物3-氟-4-硝基苯酚(2.0g, 12.73mmol), 10%Pd/C(0.4g), HCOOK(8.75g, 101.85mmol)和THF/H₂O(70mL/20mL)的悬浮液在50°C搅拌反应5小时后, 冷却至室温, 用硅藻土抽滤, 滤液用水(30mL)稀释, 混合物用THF(50mL)萃取, 得到的有机相用无水Na₂SO₄干燥, 然后减压浓缩, 得到的残留物用水(50mL)稀释, 混合物用DCM(50mL)萃取, 得到的有机相用无水Na₂SO₄干燥, 然后减压浓缩, 得到标题化合物为棕色固体(1.17g, 72.3%)。

[0483] MS(ESI, pos, ion)m/z: 128.1[M+H]⁺, Rt=0.204min。

[0484] 步骤2)N-(2-氟-4-羟基苯基)-1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-酰胺

[0485] 将化合物4-氨基-3-氟苯酚(1.0g, 7.87mmol)和1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-羧酸(2.19g, 9.44mmol)悬浮在CH₂Cl₂(20mL)中, 然后向反应液中加入EDCI(3.02g, 15.7mmol)和HOAT(0.21g, 1.57mmol), 加热至回流并搅拌反应20小时, 然后冷却至室温, 加入水(10mL), 并将得到的混合物在室温条件搅拌过夜, 抽滤, 滤饼用水(5mL)洗, 然后经硅胶柱层析(CH₂Cl₂/MeOH(v/v)=70/1)纯化得到标题化合物为米白色固体(1.25g, 46.6%)。

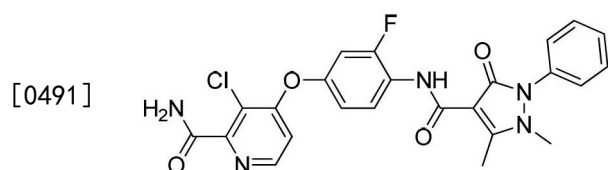
[0486] MS(ESI, pos, ion)m/z: 342.1[M+H]⁺, Rt=2.712min。

[0487] 步骤3)4-(4-(1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-甲酰胺基)-3-氟苯氧基)吡啶酰胺

[0488] 向化合物N-(2-氟-4-羟基苯基)-1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-酰胺(300mg, 0.879mmol)和t-BuOK(118mg, 1.05mmol)的混合物中加入DMF(2.5mL), 室温搅拌30分钟后, 加入4-氯吡啶甲酰胺(165mg, 1.05mmol), 加热至120°C并搅拌反应5小时, 然后冷却至室温, 加入H₂O(50mL)和EtOAc(2mL), 得到的混合物室温搅拌过夜, 抽滤, 滤饼用水(5mL)洗, 真空干燥, 得到标题化合物为深棕色固体(370mg, 91.2%)。

[0489] MS(ESI, pos, ion)m/z: 462.2[M+H]⁺, Rt=3.012min。

[0490] 实施例153-氯-4-(4-(1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-甲酰胺基)-3-氟苯氧基)吡啶酰胺

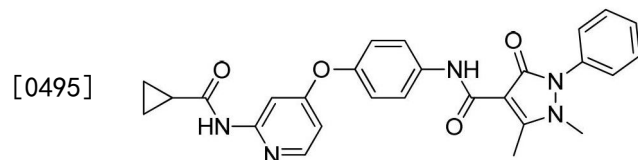


[0492] 将化合物N-(2-氟-4-羟基苯基)-1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡

唑-4-酰胺(300mg, 0.879mmol), t-BuOK(118mg, 1.05mmol)和DMF(3mL)的混合物室温搅拌30分钟后, 加入3, 4-二氯-2-吡啶酰胺(201mg, 1.05mmol), 加热至120°C并搅拌反应12小时, 然后加入EtOAc(1mL)和H₂O(20mL), 得到的混合物室温搅拌过夜, 抽滤, 得到标题化合物为棕色固体(379mg, 87.0%)。

[0493] MS(ESI, pos. ion)m/z: 496.0[M+H]⁺, Rt=2.642min。

[0494] 实施例16N-(4-((2-(环丙烷甲酰胺基)吡啶-4-基)氧基)苯基)-1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-酰胺



[0496] 步骤1)4-氨基苯酚

[0497] 将4-硝基酚(7g, 50.3mmol)和HCOOK(1.8g, 21.48mmol)溶解在THF(210mL)和水(70mL)中, 然后向其中加入Pd/C(110mg, 10%Pd含量, 53%~55%水含量)。反应液在50°C搅拌反应24小时后, 真空浓缩。残余反应液用二氯甲烷(100mL)稀释后通过硅藻土过滤。滤液通过真空浓缩得到标题化合物为淡橙色固体(3.28g, 60%)。

[0498] MS(ESI, pos. ion)m/z: 110.1[M+H]⁺。

[0499] 步骤2)4-(4-氨基苯氧基)吡啶-2-胺

[0500] 将4-氨基苯酚(218mg, 2mmol)和4-氯吡啶-2-胺(256mg, 2mmol)溶于二甲亚砜(2.5mL)中, 然后加入固体甲醇钠(216mg, 4mmol)。将反应液置于微波下, 180°C反应40分钟后, 冷却至室温, 用水(10mL)淬灭反应。反应混合物用乙酸乙酯(10mL x3)萃取, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥并真空浓缩。残留物通过硅胶柱层析(DCM/CH₃OH(v/v)=30/1)纯化得到标题化合物为褐色固体(103mg, 26%)。

[0501] MS(ESI, pos. ion)m/z: 202.2[M+H]⁺;

[0502] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ(ppm) 3.65(s, 2H), 4.37(s, 1H), 5.89-5.90(d, J=2.04Hz, 1H), 6.25-6.27(dd, J=2.08Hz, 5.88Hz, 1H), 6.68-6.71(m, 2H), 6.86-6.89(m, 2H), 7.88-7.89(d, J=5.88Hz, 1H)。

[0503] 步骤3)N-(4-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)苯基)-1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-酰胺

[0504] 将4-(4-氨基苯氧基)吡啶-2-胺(101mg, 0.5mmol)和1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-羧酸(118mg, 0.51mmol)溶于二氯甲烷(5mL), 然后加入EDCI(115mg, 0.6mmol)和HOAT(13.6mg, 0.1mmol)。反应液在45°C搅拌反应3小时后, 用水(20mL)淬灭。有机相分离后真空浓缩。残留物通过硅胶柱层析(DCM/CH₃OH(v/v)=20/1)纯化得到标题化合物为浅灰色固体(110mg, 49.2%)。

[0505] MS(ESI, pos. ion)m/z: 416.4[M+H]⁺;

[0506] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ(ppm) 2.71(s, 3H), 3.36(s, 3H), 5.80-5.81(d, J=2.16Hz, 1H), 5.92(s, 2H), 6.12-6.14(dd, J=2.24Hz, 5.8Hz, 1H), 7.08-7.10(m, 2H), 7.42-7.45(m, 2H), 7.51-7.53(m, 1H), 7.57-7.61(m, 2H), 7.65-7.67(m, 2H), 7.77-7.79(d, J=5.8Hz, 1H)。

[0507] 步骤4)N-(4-((2-(环丙烷甲酰胺基)吡啶-4-基)氧基)苯基)-1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡啶-4-酰胺

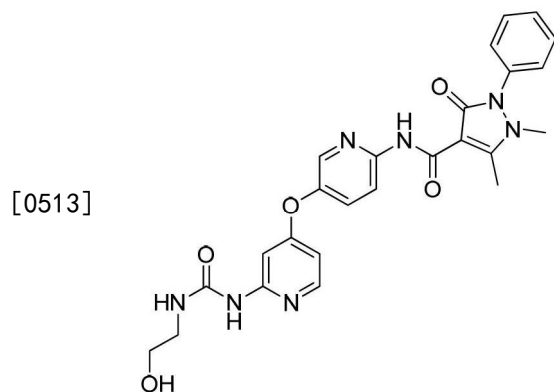
[0508] 将化合物N-(4-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)苯基)-1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡啶-4-酰胺(200mg,0.48mmol)溶解在DCM(5mL),冷却至0°C,然后向反应液中加入三乙胺(1mL),接下来再加入环丙基甲酰氯(104.5mg,0.96mmol),室温搅拌反应3小时后,加入水(10mL)淬灭反应,分液,向得到的有机相加入饱和Na₂CO₃水溶液(10mL)和EtOH(30mL),得到的混合物室温搅拌30分钟后,减压浓缩,得到的残留物经硅胶柱层析(DCM/MeOH(v/v)=80/1)纯化得到标题化合物为白色固体(130mg,56%)。

[0509] HPLC:99.5%;

[0510] MS(ESI, pos.ion)m/z:484.3[M+H]⁺;

[0511] ¹H NMR(600MHz,CDCl₃):δ(ppm)10.77(s,1H),9.45(s,1H),8.05(d,J=5.8Hz,1H),7.90(s,1H),7.74(d,J=8.9Hz,2H),7.57(t,J=7.8Hz,2H),7.48(t,J=7.5Hz,1H),7.38(d,J=7.4Hz,2H),7.05(d,J=8.9Hz,2H),6.62(dd,J=6.0Hz,2.0Hz,1H),3.37(s,3H),2.81(s,3H),1.65(td,J=7.7Hz,4.0Hz,1H),1.26(d,J=12.8Hz,2H),1.10(dt,J=7.9Hz,4.0Hz,2H)。

[0512] 实施例17N-(5-((2-(3-(2-羟基乙基)脲基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)-1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡啶-4-酰胺



[0514] 步骤1)4-氯吡啶-2-甲酰胺

[0515] 将4-氯吡啶甲酸(100mg,0.64mmol)溶解在二氯甲烷(10mL)中,向其中加入一滴N,N-二甲基甲酰胺和二氯亚砷(0.14mL,1.92mmol)。反应液室温搅拌过夜后,减压浓缩。所得残留物溶解在四氢呋喃(10mL)中,向其中加入三乙胺(0.2mL,0.13mmol),将混合物置于氨气氛中搅拌1小时,减压浓缩,加水(20mL)稀释,并用乙酸乙酯(10mL x3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL)洗,无水硫酸钠干燥,并减压浓缩,残留物经硅胶柱层析(PE/EtOAc(v/v)=5/1)纯化,得到标题化合物为黄色固体(70mg70%)。

[0516] MS(ESI, pos.ion)m/z:157[M+1]⁺;

[0517] ¹H NMR(300MHz,CD₃OD):δ(ppm)8.48(d,J=5.15Hz,1H),8.22(d,J=2.10Hz,1H),7.79(brs,1H),7.46(dd,J=5.28,2.13Hz,1H),5.80(brs,1H)。

[0518] 步骤2)N-(5-羟基吡啶-2-基)-2,5-二甲基-3-氧代-1-苯基-2,3-二氢-1H-吡啶-4-酰胺

[0519] 将2-氨基-5-羟基吡啶盐酸盐(500mg,3.41mmol)悬浮在N,N-二甲基甲酰胺(8mL)中,向其中加入三乙胺(0.77mL,5.5mmol),混合液室温搅拌1小时,待用;与此同时,将1,5-

二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡啶-4-甲酸(0.64g, 2.75mmol), HOAT(449mg, 3.3mmol)和EDCI(0.63g, 3.3mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(8mL)中,向其中滴加三乙胺(0.77mL, 5.5mmol)。混合物室温搅拌1小时后,向体系中加入上述制备的混合液。反应液升温至60°C,搅拌5小时后,冷却至室温,加水(150mL)稀释,并用1M盐酸调节pH=6。将所得混合液用乙酸乙酯(20mL x4)萃取,合并的有机相用盐水(20mL)洗,无水硫酸钠干燥,并减压浓缩,残留物经硅胶柱层析纯化(DCM/MeOH(v/v)=10/1)得到标题化合物为浅黄色固体(699mg, 78%)。

[0520] MS(ESI, pos. ion)m/z: 325.1[M+H]⁺。

[0521] 步骤3) 4-((6-(1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡啶-4-甲酰胺基)吡啶-3-基)氧基)吡啶酰胺

[0522] 将N-(5-羟基吡啶-2-基)-1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡啶-4-酰胺(468mg, 1.4mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(30mL)中,并向其中加入叔丁醇钾(486mg, 4.33mmol),溶液室温搅拌20分钟后,向体系内继续加入4-氯吡啶-2-甲酰胺(293mg, 1.87mmol)。反应液加热至120°C,搅拌2小时。反应毕,冷却至室温,加水(15mL)稀释,并用乙酸乙酯(20mL x3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL)洗,减压浓缩,所得残留物经硅胶柱层析纯化(DCM/MeOH(v/v)=50/1)得到标题化合物为类白色固体(285mg, 44%)。

[0523] MS(ESI, pos. ion)m/z: 444.8[M+H]⁺。

[0524] 步骤4) N-(5-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)-1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡啶-4-酰胺

[0525] 将4-((6-(1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡啶-4-甲酰胺基)吡啶-3-基)氧基)吡啶酰胺(60mg, 0.13mmol)溶解在乙酸乙酯/乙腈/水(2mL/2mL/1mL)的混合液中,冷却至0°C,向其中加入二乙酸碘苯(54mg, 0.16mmol)。反应液室温搅拌2小时后,加压浓缩。将所得残留物溶解在乙酸乙酯(10mL)中,用饱和碳酸钠溶液(10mL)洗,无水硫酸钠干燥。邮寄溶液经减压浓缩后,得到标题化合物为黄色固体(43mg, 77%)。

[0526] MS(ESI, pos. ion)m/z: 416.9[M+H]⁺;

[0527] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 11.21(s, 1H), 8.31(d, J=9.0Hz, 1H), 8.13(d, J=2.8Hz, 1H), 7.92(d, J=5.9Hz, 1H), 7.57-7.27(m, 6H), 6.29(dd, J=5.91, 2.13Hz, 1H), 5.94(d, J=2.19Hz, 1H), 4.51(brs, 2H), 3.37(s, 3H), 2.79(s, 3H)。

[0528] 步骤5) 4-((6-(1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡啶-4-甲酰胺基)吡啶-3-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酸苯基酯

[0529] 将N-(5-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)-1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡啶-4-酰胺(0.25g, 0.6mmol)悬浮在二氯甲烷(20mL)中,并向其中加入吡啶(0.65mL, 6mmol)。悬浮液冷却至0°C后,向体系内缓慢加入氯甲酸苯酯(98mg, 0.63mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液。反应液室温搅拌2小时,反应毕,加二氯甲烷(20mL)稀释,依次用水(25mL x2)和盐水(25mL)洗。将有机溶液用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,残留物经硅胶柱层析纯化(DCM/MeOH(v/v)=100/1)得到标题化合物为白色固体(134mg, 42%)。

[0530] MS(ESI, pos. ion)m/z: 536.8[M+H]⁺。

[0531] 步骤6) N-(5-((2-(3-(2-羟基乙基)脲基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)-1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡啶-4-酰胺

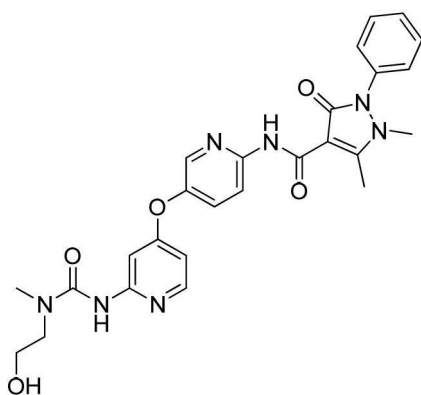
[0532] 将2-氨基乙醇(14mg, 0.224mmol)加入到(4-((6-(1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-酰胺基)吡啶-3-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酸苯基酯(0.1g, 0.187mmol)和NMP(10mL)的混合物中。反应液加热至40°C搅拌2小时后,将溶剂在40°C蒸发。向残留物中加入乙酸乙酯(20mL),有固体析出,过滤,收集固体,并用乙酸乙酯(3mL)洗,得到标题化合物为白色固体(92mg, 98%)。

[0533] MS(ESI, pos. ion) m/z: 504.2 [M+H]⁺;

[0534] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): 11.23(s, 1H), 9.14(s, 1H), 8.33(d, J=9.0Hz, 1H), 8.21(d, J=2.9Hz, 1H), 8.08(d, J=5.8Hz, 1H), 8.04(brs, 1H), 7.69(dd, J=8.9, 2.9Hz, 1H), 7.63-7.43(m, 5H), 6.97(d, J=2.19Hz, 1H), 6.58(d, J=5.8Hz, 1H), 4.73(t, J=5.2Hz, 2H), 3.43(q, J=5.7Hz, 2H), 3.37(s, 3H), 3.32(s, 3H), 3.18(q, J=5.6Hz, 2H), 2.72(s, 3H)。

[0535] 实施例18N-(5-((2-(3-(2-羟基乙基)-3-甲基脒基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)-1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-酰胺

[0536]



[0537] 将2-(甲基氨基)乙醇(5.0mg, 0.06mmol)加入到(4-((6-(1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-甲酰胺基)吡啶-3-基)氧基)吡啶-2-基)氨基甲酸苯基酯(30mg, 0.05mmol)和NMP(5mL)的混合物中。反应液加热到40°C搅拌1.5小时后,冷却至室温,加乙酸乙酯(15mL)和水(10mL)稀释。分离的有机相依次用水(10mL x3)、食盐水(10mL)洗,无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。残留物经硅胶柱层析纯化(DCM/MeOH(v/v)=20/1)后,再用乙醚(5mL)洗,得到标题化合物为白色固体(17mg, 59%)。

[0538] MS(ESI, pos. ion) m/z: 518.2 [M+H]⁺;

[0539] ¹H NMR(300MHz, CD₃OD): 8.44(d, J=9.0Hz, 1H), 8.24(d, J=2.85Hz, 1H), 8.20(d, J=7.14Hz, 1H), 7.73(dd, J=9.0, 2.88Hz, 1H), 7.64-7.56(m, 3H), 7.46-7.43(m, 2H), 3.72(t, J=5.2Hz, 2H), 3.53(t, J=5.2Hz, 2H), 3.43(s, 3H), 3.08(s, 3H), 2.80(s, 3H)。

[0540] 实施例19N-(5-((2-(环丁烷甲酰胺基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)-1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-酰胺

酰氧基环丁烷羧酸的N,N-二甲基甲酰胺(5mL)溶液。反应液加热至120°C,搅拌5小时后,冷却至室温,加水(50mL)稀释,并用乙酸乙酯(30mL x3)萃取。将合并的有机相用盐水(10mL)洗,无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。所得残留物经硅胶柱层析纯化(DCM/EtOAc(v/v)=1/2)得到标题化合物为白色固体(20mg, 30%)。

[0551] MS(ESI, pos. ion)m/z: 556.9[M+H]⁺.

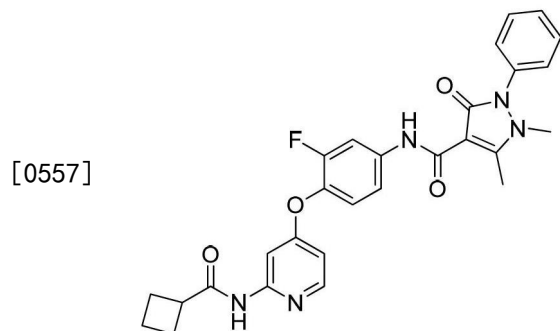
[0552] 步骤3)N-(5-((2-(3-羟基环丁基甲酰胺基)吡啶-4-基)氧基)吡啶-2-基)-1,5-二
甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡啶-4-酰胺

[0553] 将3-((4-((6-(1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-甲酰胺基)吡啶-3-基)氧基)吡啶-2-基)氨甲酰基)环丁基乙酯(40mg, 0.072mmol)溶解在甲醇(2.5mL)中, 冷却至0°C, 向其中加入氢氧化钠(6mg, 0.144mmol)。反应液室温搅拌1小时后, 减压浓缩。所得残留物依次用水(5mL)、乙醚(5mL)洗, 过滤, 收集固体, 得到标题化合物为白色固体(17mg, 42%)。

[0554] MS(ESI, pos. ion)m/z: 515.0[M+H]⁺;

[0555] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): 11.24(s, 1H), 10.48(s, 1H), 8.33(d, J=9.0Hz, 1H), 8.23(d, J=2.88Hz, 1H), 8.19(d, J=5.7Hz, 1H), 7.73–7.69(m, 2H), 7.63–7.5(m, 3H), 7.46–7.43(m, 2H), 6.72(dd, J=2.4, 5.7Hz, 1H), 5.09(d, J=7.3Hz, 1H), 3.96(m, 1H), 3.37(s, 3H), 2.72(s, 3H), 2.77–2.66(m, 1H), 2.34–2.26(m, 2H), 2.04–1.91(m, 2H)。

[0556] 实施例21N-(4-((2-(环丁基甲酰胺基)吡啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)-1,5-二甲
基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡啶-4-酰胺



[0558] 步骤1)4-氨基-2-氟苯酚

[0559] 将2-氟-4-硝基苯酚(5.0g, 31.8mmol)溶解在甲醇(200mL)中, 向其中加入Pd/C (1.0g, 10%)。反应液于H₂氛中, 室温搅拌过夜。将混合物用硅藻土过滤, 并用甲醇(5mL)洗。合并的滤液减压浓缩后, 得到标题化合物为棕色固体(4.02g, >99%)。

[0560] MS(ESI, pos. ion)m/z:128.1[M+H]⁺.

[0561] 步骤2)N-(3-氟-4-羟基苯基)-1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-酰胺

[0562] 将1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-甲酸(6.12g, 26.3mmol), HOAT(4.3g, 31.6mmol)和EDCI(6.03g, 31.6mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(200mL)中, 向其中缓慢滴加三乙胺(9.2mL, 65.8mmol)。溶液室温搅拌20分钟, 继续向体系内加入4-氨基-2-氟苯酚(4.02g, 31.6mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(20mL)溶液。反应液加热至70°C搅拌4小时, 减压浓缩至体积为2mL后, 加水/乙酸乙酯(150mL/50mL)的混合液稀释。过滤, 收集析出的沉淀物, 并用乙酸乙酯(10mL)洗, 干燥后得到棕色的产物(5.49g)。之后, 将滤液分离, 得到有

机相,减压浓缩,并经硅胶柱层析纯化(DCM/EtOAc(v/v)=10/1)后得到黄色产物(1.692g)。将产物合并,得到标题化合物,总收率为80%。

[0563] MS(ESI, pos. ion) m/z: 342.0 [M+H]⁺;

[0564] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 10.58(s, 1H), 7.72(dd, J=2.4, 12.69Hz, 1H), 7.58-7.32(m, 5H), 7.09-7.04(m, 1H), 6.89(t, J=9.3Hz, 1H), 3.34(s, 3H), 2.78(s, 3H)。

[0565] 步骤3) 4-(4-(1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-甲酰胺基)-2-氟苯氧基)吡啶酰胺

[0566] 将N-(3-氟-4-羟基苯基)-1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-酰胺(7.18g, 21.1mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(200mL)中,向其中加入叔丁醇钾(7.08g, 63.2mmol),溶液室温搅拌20分钟后,继续向体系内加入4-氯吡啶酰胺(4.27g, 25.2mmol)。将反应液加热至120°C,搅拌3小时,减压浓缩至2mL后,加水稀释(60mL)。过滤,收集析出的沉淀,并用水(10mL)洗。所得粗产品经硅胶柱层析纯化(DCM/EtOAc/MeOH(v/v/v)=1/1/0.05)后,得到标题化合物为黄色固体(4.15g, 43%yield)。

[0567] MS(ESI, pos. ion) m/z: 462.0 [M+H]⁺;

[0568] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): 10.97(s, 1H), 8.53(d, J=6.0Hz, 1H), 8.12(brs, 1H), 7.97(dd, J=2.0, 13.23Hz, 1H), 7.72(brs, 1H), 7.63-7.42(m, 5H), 7.42-7.32(m, 3H), 7.21(dd, J=2.7, 5.7Hz, 1H), 3.37(s, 3H), 2.71(s, 3H)。

[0569] 步骤4) N-(4-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)-1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-酰胺

[0570] 将4-(4-(1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-甲酰胺基)-2-氟苯氧基)吡啶酰胺(2.5g, 6.0mmol)溶解在乙酸乙酯/乙腈/水(60mL/60mL/30mL)中,冷却至0°C,向其中加入二乙酸碘苯(2.9g, 9.0mmol)。反应液室温搅拌2小时后,减压浓缩。将所得残留物溶解在乙酸乙酯(150mL)中,用碳酸氢钠饱和溶液(80mL)洗,无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。残留物经二氯甲烷/乙醚(1/10, 22mL)洗,得到标题化合物为黄色固体(2.09g, 81%yield)。

[0571] MS(ESI, pos. ion) m/z: 434.0 [M+H]⁺;

[0572] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 10.83(s, 1H), 7.92(d, J=5.8Hz, 1H), 7.84(dd, J=2.4, 12.5Hz, 1H), 7.60-7.33(m, 5H), 7.26-7.22(m, 1H), 7.06(t, J=8.7Hz, 1H), 6.29(dd, J=2.2, 5.9Hz, 1H), 5.92(d, J=2.19Hz, 1H), 4.40(brs, 2H), 3.37(s, 3H), 2.79(s, 3H)。

[0573] 步骤5) N-(4-((2-(环丁基甲酰胺基)吡啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)-1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-酰胺

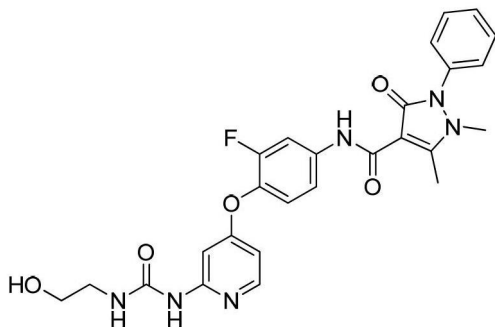
[0574] 将N-(4-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)-1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-酰胺(100mg, 0.231mmol)溶解在四氢呋喃/N,N-二甲基甲酰胺(15mL/0.5mL)的混合液中,向其中加入三乙胺(0.058mL, 0.462mmol),悬浮液冷却至0°C,在1小时内,向体系内继续加入环丁基甲酰氯(30mg, 0.254mmol)的四氢呋喃(5mL)溶液。反应液室温搅拌2小时后,加乙酸乙酯(20mL)稀释,所得混合物依次用水(25mL x3)、盐水(25mL)洗,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,残留物经硅胶柱层析纯化(DCM/EtOAc/MeOH(v/v/v)=100/20/1)得到标题化合物为白色固体(51mg, 44%)。

[0575] MS(ESI, pos. ion) m/z: 516.0 [M+H]⁺;

[0576] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): 10.84(s, 1H), 8.06(d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 7.91-7.86(m, 3H), 7.59-7.35(m, 5H), 7.28-7.24(m, 1H), 7.09(t, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 6.56(dd, $J=2.9, 5.8\text{Hz}$, 1H), 3.68(s, 3H), 3.16(m, 1H), 2.79(s, 3H), 2.43-2.29(m, 2H), 2.26-2.15(m, 2H), 2.06-1.84(m, 2H)。

[0577] 实施例22N-(3-氟-4-((2-(3-(2-羟基乙基)脲基)吡啶-4-基)氧基)苯基)-1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡啶-4-酰胺

[0578]



[0579] 步骤1)(4-(4-(1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡啶-4-甲酰胺基)-2-氟代苯氧基)吡啶-2-基)氨基甲酸苯酯

[0580] 将N-(4-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)苯基)-1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡啶-4-酰胺(500mg, 1.10mmol)悬浮在二氯甲烷/吡啶(50mL/25mL)的混合液中,冷却至 0°C ,在半小时内,向其中加入氯甲酸苯酯(450mg, 2.90mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液。反应液室温搅拌2小时后,加二氯甲烷(250mL)稀释。将混合液依次用水(150mL x3)、盐水(150mL)洗,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。所得残留物将硅胶柱层析纯化(DCM/MeOH(v/v)=150/1)得到标题化合物为白色固体(352mg, 46%)。

[0581] MS(ESI, pos. ion)m/z: 554.0[M+H] $^+$ 。

[0582] 步骤2)N-(3-氟-4-((2-(3-(2-羟基乙基)脲基)吡啶-4-基)氧基)苯基)-1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡啶-4-酰胺

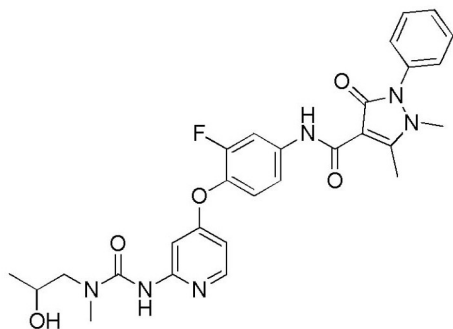
[0583] 将(4-(4-(1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡啶-4-甲酰胺基)-2-氟代苯氧基)吡啶-2-基)氨基甲酸苯酯(100mg, 0.18mmol), NMP(5mL)和2-氨基乙醇(3.0mg, 0.22mmol)的混合物加热至 40°C ,搅拌2小时后,在 40°C 减压蒸干溶剂,并用乙酸乙酯(20mL)稀释。过滤,收集固体,经乙酸乙酯(3mL)洗后,得到标题化合物为白色固体(65mg, 69%)。

[0584] MS(ESI, pos. ion)m/z: 521.0[M+H] $^+$;

[0585] ^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 10.94(s, 1H), 9.14(s, 1H), 8.06(d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 8.00(brs, 1H), 7.94(dd, $J=1.50, 12.84\text{Hz}$, 1H), 7.63-7.42(m, 5H), 7.31-7.29(m, 2H), 6.97(d, $J=2.04\text{Hz}$, 1H), 6.56(dd, $J=2.4, 5.9\text{Hz}$, 1H), 4.72(t, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 3.42(q, $J=5.4\text{Hz}$, 2H), 3.37(s, 3H), 3.17(q, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 2.70(s, 3H)。

[0586] 实施例23N-(3-氟代-4-((2-(3-(2-羟基丙基)-3-甲基脲基)吡啶-4-基)氧基)苯基)-1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡啶-4-酰胺

[0587]



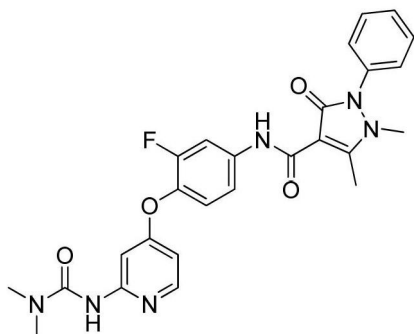
[0588] 将(4-(4-(1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡啶-4-甲酰胺基)-2-氟代苯氧基)吡啶-2-基)氨基甲酸苯酯(100mg, 0.18mmol), NMP(5mL)和1-氨基丙基-2-醇(16mg, 0.2mmol)的混合物加热至40°C, 搅拌2小时后, 在40°C减压浓缩, 并用乙酸乙酯(20mL)稀释。过滤, 收集固体, 得到标题化合物为白色固体(58mg, 60%)。

[0589] MS(ESI, pos.ion)m/z: 535.0[M+H]⁺;

[0590] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): 10.94(s, 1H), 9.14(s, 1H), 8.06(d, J=5.8Hz, 1H), 7.98(brs, 1H), 7.93(dd, J=1.5, 12.8Hz, 1H), 7.63-7.42(m, 5H), 7.31-7.29(m, 2H), 6.97(d, J=2.1Hz, 1H), 6.56(dd, J=2.4, 5.8Hz, 1H), 4.73(d, J=4.8Hz, 1H), 3.69-3.61(m, 1H), 3.37(s, 3H), 3.18-3.10(m, 1H), 3.00-2.92(m, 1H), 2.70(s, 3H), 1.02(d, J=6.2Hz, 3H)。

[0591] 实施例24N-(4-((2-(3,3-二甲基脲基)吡啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)-1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡啶-4-酰胺

[0592]



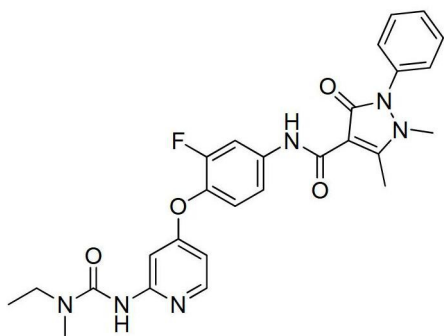
[0593] 将(4-(4-(1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡啶-4-甲酰胺基)-2-氟代苯氧基)吡啶-2-基)氨基甲酸苯酯(100mg, 0.18mmol), NMP(5mL)和液态二甲胺(0.045mL, 33%)的混合物加热至40°C, 搅拌2小时后, 在40°C蒸干溶剂, 并加乙酸乙酯(20mL)稀释。过滤, 收集析出的沉淀, 得到标题化合物为白色固体(25mg, 27%)。

[0594] MS(ESI, pos.ion)m/z: 505.0[M+H]⁺;

[0595] ¹H NMR(300MHz, CD₃OD): 8.07(d, J=5.8Hz, 1H), 7.88(dd, J=2.4, 12.9Hz, 1H), 7.66-7.43(m, 5H), 7.31-7.27(m, 1H), 7.21(t, J=8.7Hz, 1H), 6.59(dd, J=2.4, 5.8Hz, 1H), 4.84(s, 3H), 3.41(s, 3H), 3.00(s, 6H), 2.76(s, 3H)。

[0596] 实施例25N-(4-((2-(3-乙基-3-甲基脲基)吡啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)-1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡啶-4-酰胺

[0597]



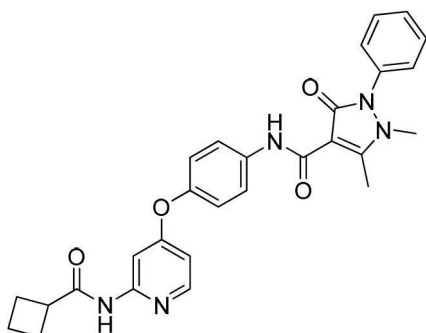
[0598] 将(4-(4-(1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-甲酰胺基)-2-氟苯氧基)吡啶-2-基)氨基甲酸苯酯(100mg, 0.18mmol), NMP(5mL)和N-甲基乙基胺(12mg, 0.2mmol)的混合物加热至40°C, 搅拌2小时后, 在40°C蒸干溶剂, 并加水(10mL)稀释。过滤, 收集析出的沉淀, 将其用硅胶柱层析纯化(DCM/MeOH(v/v)=60/1), 得到标题化合物为白色固体(55mg, 62%)。

[0599] MS(ESI, pos. ion)m/z: 519.3[M+H]⁺;

[0600] ¹H NMR(300MHz, CD₃OD): 8.07(d, J=5.8Hz, 1H), 7.88(dd, J=2.4, 12.9Hz, 1H), 7.66-7.43(m, 5H), 7.31-7.27(m, 1H), 7.21(t, J=8.6Hz, 1H), 6.59(dd, J=2.4, 5.8Hz, 1H), 3.41(s, 3H), 3.40(q, J=7.2Hz, 2H), 2.99(s, 3H), 1.76(s, 3H), 1.16(t, J=7.2, 3H)。

[0601] 实施例26N-(4-((2-(环丁基甲酰胺基)吡啶-4-基)氧基)苯基)-1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-酰胺

[0602]



[0603] 步骤1)4-氨基苯酚

[0604] 将4-硝基苯酚(2g, 14.4mmol)溶解在乙醇(80mL)中, 并向其中加入Pd/C(10%, 300mg)。反应液于氢气气氛中室温搅拌5小时后, 用硅藻土过滤, 乙醇(10mL)洗滤饼, 收集的滤液经减压浓缩, 得到标题化合物为棕色固体(1.58g, >99%)。

[0605] MS(ESI, pos. ion)m/z: 110.1[M+H]⁺。

[0606] 步骤2)N-(4-羟基苯基)-1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-酰胺

[0607] 将1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-羧酸(1.70g, 7.35mmol), HOAT(1.2g, 8.82mmol), EDCI(1.68g, 8.82mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(40mL)中, 并向其中滴加三乙胺(2.6mL, 18.38mmol)。溶液室温搅拌20分钟, 向反应体系内滴加4-氨基苯酚(994mg, 9.11mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(6mL)溶液。将反应液加热至70°C, 搅拌5小时后, 减压浓缩至2mL, 并加水(50mL)稀释。过滤, 收集析出的沉淀, 水(5mL)洗, 干燥后得到粗产品, 再经二氯甲烷(20mL)洗, 得到标题化合物为棕色固体(2.02g, 85%)。

[0608] MS(ESI, pos. ion)m/z: 324.0[M+H]⁺;

[0609] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6): 10.46(s, 1H), 9.17(s, 1H), 7.61-7.55(m, 2H), 7.52-7.46(m, 1H), 7.43-7.34(m, 4H), 6.73-6.68(m, 2H), 3.33(s, 3H), 2.69(s, 3H)。

[0610] 步骤3) 4-(4-(1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-甲酰胺基)苯氧基)吡啶酰胺

[0611] 将N-(4-羟基苯基)-1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-酰胺(1.80g, 5.57mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(35mL),并向其中加入叔丁醇钾(1.87g, 16.7mmol)。溶液室温搅拌20分钟后,继续向体系内加入4-氯吡啶酰胺(1.046g, 6.68mmol)。将反应液加热至120°C,搅拌3小时后,减压浓缩至2mL,并加水(60mL)稀释。过滤,收集析出的沉淀,水(5mL)洗,干燥后,得粗产品,再经二氯甲烷(20mL)洗,得到标题化合物为棕色固体(1.8g, 73%)。

[0612] MS(ESI, pos. ion) m/z: 444.2[M+H]⁺;

[0613] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6): 10.84(s, 1H), 8.51(d, J=5.64Hz, 1H), 8.11(d, J=2.64Hz, 1H), 7.75-7.69(m, 3H), 7.63-7.56(m, 2H), 7.54-7.48(m, 1H), 7.46-7.39(m, 3H), 7.22-7.15(m, 3H), 3.36(s, 3H), 2.71(s, 3H)。

[0614] 步骤4) N-(4-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)苯基)-1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-酰胺

[0615] 将4-(4-(1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-甲酰胺基)苯氧基)吡啶酰胺(1.773g, 3.998mmol)溶解在乙酸乙酯/乙腈/水(20mL/20mL/10mL)的混合液中,降温至0°C,向其中加入二乙酸碘苯(1.6g, 4.96mmol)。反应液室温搅拌过夜后,减压浓缩,并加乙酸乙酯(100mL)稀释。将混合物用饱和的碳酸氢钠溶液(60mL)洗,无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。残留物经硅胶柱层析纯化(DCM/MeOH(v/v)=30/1)得到标题化合物为黄色固体(799mg, 48%)。

[0616] MS(ESI, pos. ion) m/z: 416.1[M+H]⁺;

[0617] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6): 10.77(s, 1H), 7.78(d, J=9.8Hz, 1H), 7.68-7.63(m, 2H), 7.62-7.56(m, 2H), 7.54-7.48(m, 1H), 7.45-7.41(m, 2H), 6.13(dd, J=2.3, 9.8Hz, 1H), 5.90(brs, 2H), 5.82(d, J=2.2Hz, 1H), 3.36(s, 3H), 2.71(s, 3H)。

[0618] 步骤5) N-(4-((2-(环丁基甲酰胺基)吡啶-4-基)氧基)苯基)-1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-酰胺

[0619] 将N-(4-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)苯基)-1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-酰胺(100mg, 0.241mmol)悬浮在四氢呋喃/N,N-二甲基甲酰胺(15mL/1mL)中,并向其中加入三乙胺(0.06mL, 0.482mmol),悬浮液冷却至0°C后,在1小时内,向反应体系内滴加环丁基酰氯(31.0mg, 0.265mmol)的四氢呋喃(5mL)溶液。反应液室温搅拌5小时,反应毕,加乙酸乙酯(20mL)稀释。将所得的混合物依次用水(25mL x3)、盐水(25mL)洗,无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残留物经硅胶柱层析纯化(DCM/EA/MeOH(v/v)=100/25/1)得到标题化合物为白色固体(30mg, 25%)。

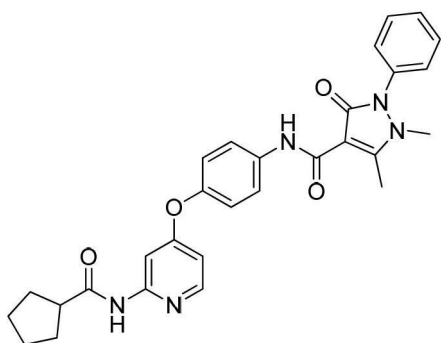
[0620] MS(ESI, pos. ion) m/z: 498.0[M+H]⁺;

[0621] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): 10.73(s, 1H), 8.05(d, J=5.8Hz, 1H), 7.87-7.86(m, 2H), 7.74-7.70(m, 2H), 7.58-7.36(m, 5H), 7.07-7.03(m, 2H), 6.54(dd, J=2.3, 5.8Hz, 1H), 3.35(s, 3H), 3.22-3.10(m, 1H), 2.80(s, 3H), 2.43-2.31(m, 2H), 2.26-2.15(m, 2H), 2.08-1.86

(m, 2H)。

[0622] 实施例27N-(4-((2-(环戊基甲酰胺基)吡啶-4-基)氧基)苯基)-1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-酰胺

[0623]



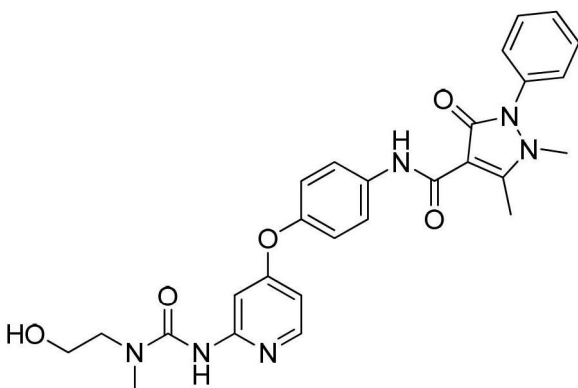
[0624] 将N-(4-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)苯基)-1,5-二甲基-3-氧基-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-酰胺(100mg, 0.241mmol)悬浮在四氢呋喃/N,N-二甲基甲酰胺(20mL/1mL)中,并向其中加入三乙胺(0.06mL, 0.481mmol),悬浮液冷却至0°C后,在2小时内,向其中滴加环戊基甲酰氯(64.0mg, 0.481mmol)的四氢呋喃(5mL)溶液。反应液室温搅拌1.5小时,反应毕,加乙酸乙酯(25mL)稀释。将所得混合物依次用水(25mL x3)、盐水(25mL)洗,无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。残留物经硅胶柱层析纯化(DCM/EtOAc/MeOH(v/v)=80/15/1)得到标题化合物为白色固体(39mg, 32%)。

[0625] MS(ESI, pos. ion)m/z: 512.2[M+H]⁺;

[0626] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃): 10.73(s, 1H), 8.05(d, J=5.7Hz, 1H), 8.01(brs, 1H), 7.73-7.68(m, 2H), 7.58-7.34(m, 5H), 7.06-7.01(m, 2H), 6.54(dd, J=2.4, 5.7Hz, 1H), 3.35(s, 3H), 2.79(s, 3H), 2.71-2.63(m, 1H), 1.95-1.57(m, 8H)。

[0627] 实施例28N-(4-((2-(3-(2-羟基乙基)-3-甲基脒基)吡啶-4-基)氧基)苯基)-1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-酰胺

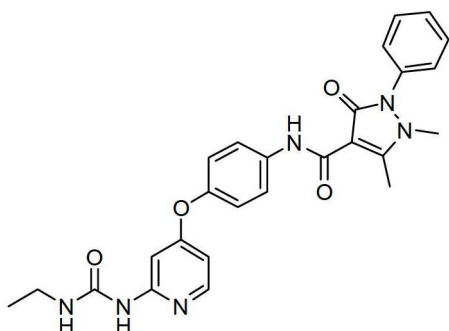
[0628]



[0629] 步骤1)(4-(4-(1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-甲酰胺基)苯氧基)吡啶-2-基)氨基甲酸苯酯

[0630] 将N-(4-((2-氨基吡啶-4-基)氧基)苯基)-1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-酰胺(600mg, 1.44mmol)溶解在二氯甲烷/吡啶(30mL/20mL)的混合液中,冷却至0°C,在1小时内,向其中缓慢加入氯甲酸苯酯(565mg, 3.61mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液。反应液室温搅拌2小时后,加二氯甲烷(200mL)稀释。将混合液依次用水(140mL x4)、盐水(150mL)洗,无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩,残留物经故交柱层析纯化(DCM/EtOAc

[0642]



[0643] 将乙基氨基盐酸盐(29mg, 0.356mmol)溶解在NMP(3mL)中,向其中加入三乙胺(0.1mL),溶液室温搅拌10分钟,继续向体系内加入(4-(4-(1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-甲酰胺基)苯氧基)吡啶-2-基)氨基甲酸苯酯(100mg, 0.187mmol)。反应液加热至40°C,搅拌过夜后,在40°C减压蒸干溶剂,并加水(10mL)稀释。过滤,收集析出的沉淀,该沉淀经硅胶柱层析纯化(DCM/EtOAc/MeOH(v/v/v)=80/40/1)得到标题化合物为白色固体(46mg, 50%)。MS(ESI, pos. ion)m/z: 487.0[M+H]⁺;

[0644] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): 10.81(s, 1H), 9.13(s, 1H), 8.04(d, J=5.9Hz, 1H), 7.99-7.94(m, 1H), 7.71-7.65(m, 2H), 7.62-7.42(m, 5H), 7.15-7.09(m, 2H), 6.87(d, J=2.3Hz, 1H), 6.51(dd, J=2.3, 5.9Hz, 1H), 3.36(s, 3H), 2.71(s, 3H), 2.68(d, J=4.6Hz, 3H)。

[0645] 生物试验

[0646] 生物分析方法

[0647] 分析用的LC/MS/MS系统包括Agilent1200系列真空脱气炉,二元注射泵,孔板自动采样器,柱恒温箱,带电喷雾电离(ESI)源的Agilent G6430三级四级杆质谱仪。定量分析在MRM模式下进行,MRM转换的参数如表A所示:

[0648] 表A

[0649]

多反应检测扫描	490.2→383.1
碎裂电压	230V
毛细管电压	55V
干燥器温度	350°C
雾化器	40psi
干燥器流速	10L/min

[0650] 分析使用Agilent XDB-C18, 2.1x30mm, 3.5μM柱,注入5μL样品。分析条件:流动相为0.1%的甲酸水溶液(A)和0.1%的甲酸甲醇溶液(B)。流速为0.4mL/min。流动相梯度如表B所示:

[0651] 表B

[0652]

时间	流动相B的梯度
0.5min	5%
1.0min	95%
2.2min	95%
2.3min	5%

5.0min	stop
--------	------

[0653] 此外,用于分析的还有Agilent6330系列LC/MS/MS光谱仪,配备有G1312A二元注射泵,G1367A自动采样器和G1314C UV检测器;LC/MS/MS光谱仪采用ESI放射源。使用标准液对每一个分析物进行合适的阳离子模型处理和MRM转换进行最佳的分析。在分析期间使用Capcell MP-C18柱,规格为:100x4.6mm I.D.,5 μ M(Phenomenex,Torrance,California,USA)。流动相是5mM醋酸铵,0.1%甲醇水溶液(A):5mM醋酸铵,0.1%甲醇乙腈溶液(B)(70:30,v/v);流速为0.6mL/min;柱温保持在室温;注入20 μ L样品。

[0654] 实施例A人和大鼠肝微粒体中的稳定性

[0655] 将人或大鼠肝微粒体置于聚丙烯试管中孵育,并引导其复制。典型的孵育混合液包括人或大鼠肝微粒体(0.5mg蛋白质/mL),目标化合物(5 μ M)和总体积为200 μ L的NADPH(1.0mM)磷酸钾缓冲液(PBS,100mM,pH值为7.4),将化合物溶解在DMSO中,并使用PBS将其稀释,使其最终的DMSO溶液的浓度为0.05%。并在37°C下与空气相通的水浴中进行孵育,预孵育3分钟后向混合液中加入蛋白并开始反应。在不同的时间点(0,5,10,15,30和60min),加入同体积冰冷乙腈终止反应。样品于-80°C下保存直到进行LC/MS/MS分析。

[0656] 化合物在人或大鼠肝微粒体孵育混合物中的浓度是通过LC/MS/MS的方法来测定的。浓度范围的线性范围是通过每一个受试化合物来确定的。

[0657] 平行孵育试验使用变性的微粒体作为阴性对照,在37°C下孵化,反应在不同的时间点(0,15和60分钟)终止。

[0658] 右美沙芬(70 μ M)作为阳性对照,在37°C下孵化,反应在不同的时间点(0,5,10,15,30和60分钟)终止。每一种测定方法中都包括阳性和阴性对照样品,以保证微粒体孵化体系的完整性。此外,本发明所述化合物在人或大鼠肝微粒体中的稳定性数据也可由以下试验得到。将人或大鼠肝微粒体置于聚丙烯试管中孵育,并引导其复制。典型的孵育混合物包括人或大鼠肝微粒体(最终浓度:0.5mg蛋白/mL),化合物(最终浓度:1.5 μ M)和总体积为30 μ L的K-缓冲溶液(含1.0mM EDTA,100mM,pH7.4)。将化合物溶解在DMSO中,并用K-缓冲溶液稀释,使DMSO的最终浓度为0.2%。预孵育10分钟后,加入15 μ L NADPH(最终浓度:2mM)进行酶促反应,整个试验在37°C的孵育管中进行。在不同的时间点(0,15,30和60分钟),加入135 μ L乙腈(含IS)终止反应。以4000rpm离心10分钟,除去蛋白,收集上层清液,用LC-MS/MS分析。

[0659] 在上述试验中,酮色林(1 μ M)被选作阳性对照,在37°C下孵化,反应在不同的时间点(0,15,30和60分钟)终止。每一种测定方法中都包括阳性对照样品,以保证微粒体孵化体系的完整性。

[0660] 数据分析

[0661] 对于每一个反应,将化合物在人或大鼠肝微粒体孵育中的浓度(以百分比表示)按相对零时间点的百分比作图,以此来推断体内肝固有清除率CL_{int}(ref.:Naritomi Y, Terashita S, Kimura S, Suzuki A, Kagayama A, Sugiyama Y. Prediction of human hepatic clearance from in vivo animal experiments and in vitro metabolic studies with liver microsomes from animals and humans. Drug Metabolism and Disposition 2001, 29:1316-1324.)

[0662] 表1本发明实施例在大鼠肝微粒体中的稳定性数据

实施例 #	大鼠	
	$T_{1/2}$ (min)	CL_{int} (mL/min/kg)
实施例 8	702.8	3.53
实施例 11	235.7	10.54
实施例 16	423.9	5.86

[0664] 本发明化合物在大鼠肝微粒体中都非常稳定。例如,将实施例8,11和16在试验条件下孵育在大鼠肝微粒体中时,几乎没有代谢,因此表现出延长的($T_{1/2}$)。

[0665] 实施例B小鼠、大鼠、犬和猴子口服定量本发明化合物后的药代动力学评价

[0666] 本发明对本发明化合物在小鼠、大鼠、犬或猴子体内的药代动力学研究进行了评估。本发明化合物以水溶液或2%HPMC+1%吐温-80的水溶液,5%DMSO+5%的盐水溶液,4%MC或胶囊形式进行给药。对于静脉注射给药,动物给予1或2mg/kg的剂量。对于口服剂量(p.o.),大鼠和小鼠是5或10mg/kg,犬和猴子是10mg/kg。在时间点为0.25,0.5,1.0,2.0,3.0,4.0,6.0,8.0,12和24小时取血(0.3mL),并在3,000或4,000rpm下离心10分钟。收集血浆溶液,并于-20°C或-70°C下保存直到进行上述的LC/MS/MS分析。

[0667] 表2本发明实施例在大鼠体内的药代动力学数据

[0668]

实施例 #	静脉注射					F %
	剂量 mg/kg	$T_{1/2}$ h	AUC_{last} ng.h/mL	Cl/F L/h/kg	Vss L/kg	
实施例 8	2	4.06	38253	0.05	0.27	85.88
实施例 11	1	4.61	13980	0.05	0.34	133.5
实施例 16	1	5.95	23403	0.04	0.31	94.49

[0669] 将化合物静注或口服给药时,本发明所述化合物表现出良好的药代动力学性质,包括理想的清除率(Cl),半衰期($T_{1/2}$)和好的口服生物利用度。

[0670] 本发明化合物抑制酪氨酸激酶受体活性,特别是抑制c-Met,VEGFR,Ron和Ax1活性和作为抗肿瘤药物的功效是通过下述动物异种移植模型试验来进行评价的。研究表明本发明化合物可以有效地抑制c-Met,VEGF-R2,Ron和Ax1的磷酸化作用,并且剂量依赖性的抑制裸鼠移植瘤的增殖。

[0671] 激酶试验

[0672] 激酶试验通过检测掺入 γ - ^{33}P -ATP的髓磷脂碱基蛋白(MBP)来完成的。制备20 μ g/mL的MBP(Sigma#M-1891)三羟甲基氨基甲烷缓冲盐溶液(TBS;50mM Tris pH8.0,138mM NaCl,2.7mM KCl),包被高结合性的白384孔板(Greiner),每孔60 μ L。4°C,孵育24小时。之后用100 μ L TBS洗板3次。激酶反应在总体积为34 μ L的激酶缓冲液(5mM Hepes pH7.6,15mM NaCl,0.01%牛血清白蛋白(Sigma#I-5506),10mM MgCl₂,1mM DTT,0.02%TritonX-100)中进

行。将化合物溶解在DMSO中,加入各孔中,DMSO的最终浓度为1%。每个数据测定两遍,每个化合物的测定至少进行两次试验。比如,酶的最终浓度为10nM或20nM。加入没有标记的ATP(10 μ M)和 γ - 33 P标记的ATP(每孔 2×10^6 cpm, 3000Ci/mmol)开始反应。反映在室温下震荡进行1个小时。384孔板用7x的PBS清洗,然后加入每孔50 μ L的闪烁液。用Wallac Trilux计数器检测结果。对于所属领域的技术人员来说,这仅是众多检测方法中的一种,其他的方法亦可。

[0673] 上述试验方法可以得到抑制的IC₅₀和/或抑制常数K_i。IC₅₀定义为在试验条件下,抑制50%酶活性时的化合物浓度。利用1/2log的稀释倍数做出包含10个浓度点的曲线,估算IC₅₀值(例如,通过以下化合物浓度做出一条典型的曲线:100 μ M, 30 μ M, 10 μ M, 3 μ M, 1 μ M, 0.3 μ M, 0.1 μ M, 0.03 μ M, 0.01 μ M, 0 μ M)。

[0674] c-Met(h)激酶测定

[0675] 人c-Met在8mM pH值为7.0的MOPS, 0.2mM EDTA, 250 μ M KKKSPGEYVNIEFG, 10mM醋酸镁和[γ - 33 P-ATP](比活性约500cpm/pmol, 浓度根据需求确定)存在的条件下进行孵育。加入MgATP混合物后开始反应。室温下孵育40分钟之后,向其中加入3%磷酸溶液来终止反应。将10 μ L的反应液呈斑点状分布于P30过滤器上,并用75mM磷酸在5分钟内清洗3次,并在干燥和闪烁计数之前立刻放入甲醇溶液中保存。

[0676] KDR(h)(VEGF-R2(h))激酶测定

[0677] 人KDR在8mM pH值为7.0的MOPS, 0.2mM EDTA, 0.33mg/mL髓磷脂碱蛋白, 10mM醋酸镁和[γ - 33 P-ATP](比活性约500cpm/pmol, 浓度根据需求确定)存在的条件下进行孵育。加入MgATP混合物后开始反应。室温下孵育40分钟之后,向其中加入3%磷酸溶液终止反应。将10 μ L反应液呈斑点状分布于P30过滤器上,并用75mM磷酸在5分钟内清洗3次,并在干燥和闪烁计数之前立刻放入甲醇溶液中保存。

[0678] Ax1(h)激酶测定

[0679] 人Ax1在8mM pH值为7.0的MOPS, 0.2mM EDTA, 0.33mg/mL髓磷脂碱蛋白, 10mM醋酸镁和[γ - 33 P-ATP](比活性约500cpm/pmol, 浓度根据需求确定)存在的条件下进行孵育。加入MgATP混合物后开始反应。室温下孵育40分钟之后,加入3%磷酸溶液来终止反应。将10 μ L反应液呈斑点状分布于P30过滤器上,并用75mM磷酸在5分钟内清洗3次,并在干燥和闪烁计数之前立刻放入甲醇溶液中保存。

[0680] 本发明中的激酶试验是由英国Millipore公司来完成的(Millipore UK Ltd, Dundee Technology Park, Dundee DD21SW, UK)。

[0681] 本发明化合物的激酶抑制活性也可以通过KINOMEScanTM测试,它主要是基于定量测定样品和固定的、有活性位点导向的配体与激酶竞争性结合能力的试验。这个试验的完成需要结合以下三要素:DNA-标记的激酶、固定的配体和待测样品。待测样品与固定配体的竞争性结合激酶的能力可以通过测定DNA标记中的PCR的量来确定。

[0682] 对于大多数试验来说,激酶-标记的T7噬菌体菌株是由来源于BL21菌株的大肠杆菌宿主制备得到的。即先将大肠杆菌培养到对数生长期,然后用T7噬菌体将其感染,并将其在连续震荡下于32°C孵化直到裂解,将裂解液离心、抽滤,除去细胞碎片。剩余的在HEK-293细胞内产生的激酶紧接着用DNA来标记,用于qPCR的检测。包被有链霉亲和素的磁珠与生物素化的小分子配体在室温下反应30分钟后,生成用于激酶试验的亲树脂。配位好的磁珠被过量的生物素堵塞,用封闭缓冲溶液(SEABLOCKTM(Pierce), 1%BSA, 0.05%吐温-20, 1mM

DTT)洗涤除去游离的配体,以减少非特异性结合。结合反应都是通过激酶、配位好的亲和性的磁珠和待测样品在1x结合缓冲液(20%SEABLOCK™,0.17x PBS,0.05%吐温-20,6mM DTT)中完成的。所有反应均在终体积为0.135mL的聚苯乙烯的96孔板中进行。试验的孔板均在连续震荡下于室温条件孵化1小时,亲和性的磁珠均用洗涤缓冲液(1x PBS,0.05%吐温-20)洗涤,然后重悬浮于洗脱缓冲液(1x PBS,0.05%吐温-20,0.5μM非生物素化亲和性配体)中,并在连续震荡下于室温条件孵化30分钟。洗脱液中的激酶浓度通过qPCR测定。

[0683] 本发明中的激酶试验是由DiscoverX公司的KINOMEscan™分析服务来完成的(42501Albrae St.Fremont,CA94538,USA),本发明实施例的测试结果列于表3中。

[0684] 表3本发明实施例的Kds数据

实施例 #	Kd (nM)	
	KDR (h)	c-Met (h)
实施例 8	3.2	2.4
实施例 10	450	200
实施例 11	6.3	0.5
实施例 16	2.9	0.21

[0686] Kd-结合常数(Binding Constants)

[0687] 本发明化合物在c-Met(h)和KDR(h)的试验中显示出很高的活性。

[0688] 细胞磷酸化试验

[0689] 通常,细胞与待测化合物预孵育,使其达到充分的靶标结合。利用夹心酶联免疫分析(Sandwich-ELISA)技术检测自磷酸化水平。利用1/2log的稀释倍数做出包含8个浓度点的曲线,估算IC₅₀值(每个浓度测定2次)。本发明中细胞磷酸化试验可以通过ProKinase GmbH公司(ProKinase GmbH,Breisacher StraÙe117D-79106,Freiburg,Germany)来完成的。

[0690] c-Met磷酸化试验

[0691] 众所周知,人胃腺癌细胞株MKN45过表达c-Met。c-Met过表达导致组成型,配体非依赖的激酶自磷酸化。加入SU11274,磷酸化Met水平显著降低,因此可以确定本发明化合物的抑制能力。通过夹心酶联免疫分析(Sandwich-ELISA)技术可以对磷酸化Met信号进行定量。试验设已知Met抑制剂组,以验证试验方法的可靠性。

[0692] VEGF-R2磷酸化试验

[0693] 已知永生化人脐静脉内皮细胞(HUE)过表达VEGF-R2。用生理学的配体VEGF-A刺激这些细胞,可导致明显的受体自磷酸化。细胞与待测化合物预孵育,达到充分的靶标结合。优化刺激条件,达到剂量依赖性的抑制磷酸化VEGF-R2信号,并通过夹心酶联免疫分析(Sandwich-ELISA)技术对磷酸化信号进行定量。试验设已知VEGF-R2抑制剂组,以验证试验方法的可靠性。

[0694] Ax1磷酸化试验

[0695] 通常利用小鼠胚胎成纤维细胞(MEF)进行细胞Ax1磷酸化试验。细胞通过转染表达全长的Ax1蛋白。之后通过克隆选择获得一个高度Ax1自磷酸化的转染细胞。然后加入星状

孢子素,磷酸化Ax1水平显著降低,因此可以确定化合物的抑制能力。并通过夹心酶联免疫分析(Sandwich-ELISA)技术对磷酸化Ax1水平进行定量。

[0696] 异种移植肿瘤模型

[0697] 本发明化合物的药效是通过移植肿瘤的标准鼠类模型来进行评价的。人肿瘤细胞(U87MG胶质瘤细胞,ATCC)培养、收集后,于后腹侧皮下接种于6-7周龄的雌性裸小鼠体内(BALB/cA nu/nu,湖南SLAC动物实验室)(对于溶剂组和每一个剂量组:n=6-10)。当肿瘤体积达到100-250mm³时,动物随机地分为溶剂对照组(5%DMSO+70%Captisol[®](30%),7%HC1(pH1),18%Captisol[®](30%);或者7%DMSO,7%HC1(pH1),70%Captisol[®](30%),16%Captisol[®](30%))和化合物组。后续采用化合物对动物进行灌胃给药,从肿瘤细胞接种后的0到15天中的任何地方开始,并且通常在试验中每天进行一次。

[0698] 肿瘤生长抑制(TGI)分析

[0699] 肿瘤的演化生长是通过肿瘤体积与时间的关系来进行评价的。皮下肿瘤的长轴(L)和短轴(W)通过测径器每周测定两次,肿瘤的体积(TV)通过公式(L×W²)/2进行计算。TGI由溶剂组小鼠肿瘤体积的中值和药物组小鼠肿瘤体积中值的差值来进行计算,以溶剂对照组肿瘤体积中值的百分比来表示,通过下述公式进行计算:

$$[0700] \quad \%TGI = \left(\frac{\text{中间肿瘤体积 (对照)} - \text{中间肿瘤体积 (药物给药)}}{\text{中间肿瘤体积 (对照)}} \right) \times 100$$

[0701] 原始统计分析是通过重复方差测定分析(RMANOVA)来完成的。接下来通过Scheffe psot hoc试验方法进行多重比较。单独溶剂(5%DMSO+70%Captisol[®](30%),7%HC1(pH1),18%Captisol[®](30%);或者7%DMSO,7%HC1(pH1),70%Captisol[®](30%),16%Captisol[®](30%))为阴性对照。

[0702] 表4本发明实施例的异种移植肿瘤模型研究数据

TGI% (末次给药)	U87MG 移植瘤模型	
	6 mg/kg	30 mg/kg
实施例 8 (12 天)	32	78
实施例 11 (12 天)	56	97

[0704] 最后需要注意的是,还有其它方式可以实施本发明。相应地,本发明的实施例是作为例证进行说明,但并不限于本发明所描述的内容,还可能是在本发明范围内所作的修改或在权利要求中所添加的等同内容。本发明所引用的所有出版物或专利都将作为本发明的参考文献。