



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109641893 B

(45) 授权公告日 2021.07.20

(21) 申请号 201780050759.2

(22) 申请日 2017.06.20

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 109641893 A

(43) 申请公布日 2019.04.16

(30) 优先权数据

10-2016-0076666 2016.06.20 KR

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2019.02.20

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/KR2017/006487 2017.06.20

(87) PCT国际申请的公布数据

W02017/222285 KO 2017.12.28

(73) 专利权人 大邱庆北尖端医疗产业振兴财团

地址 韩国大邱广域市

(72) 发明人 崔焕根 孙正范 金信爱 李承娟

高银和 赵重熙 姜锡龙 金昭映

朴真喜 高利旻 柳熙允 金南斗

金炫旻 李尹镐 李宣和 金多艺

李善周 洪成昊 闵相贤 李圣雨

崔洞圭 裴宰贤 洪恩美 张兑镐

宋在瑛 金相范 尹奭均

(74) 专利代理机构 北京三聚阳光知识产权代理有限公司 11250

代理人 秦杰

(51) Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A23L 33/105 (2006.01)

审查员 吴姗姗

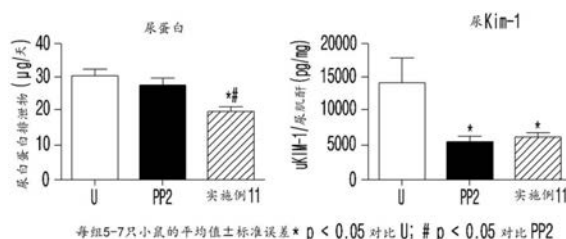
权利要求书7页 说明书96页 附图8页

(54) 发明名称

新的咪唑并吡啶衍生物及其制备方法和用途

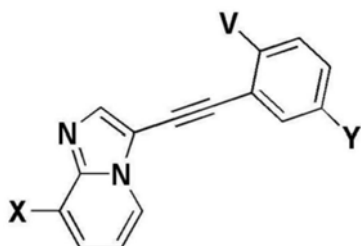
(57) 摘要

本发明涉及一种新的咪唑并吡啶衍生物、其制备方法以及一种含有其作为预防或治疗癌症的活性成分的药物组合物。根据本发明的新的咪唑并吡啶衍生物、其立体异构体及其药学上可接受的盐可有效抑制癌症相关激酶，在抑制癌细胞系中癌细胞增殖方面是优异的，并在癌细胞异种移植模型中有效抑制癌细胞的增殖（癌细胞凋亡），因此可被用作含有其作为预防或治疗癌症的活性成分的药物组合物。此外，根据本发明的新的咪唑并吡啶衍生物、其立体异构体及其药学上可接受的盐可以有效地抑制Src和Fyn，从而可被用作预防或治疗Src和Fyn相关疾病的药物组合物，特别地，在动物模型实验中已被证实可以用于糖尿病性肾病中。因此，本发明的化合物作为含有其作为预防或治疗糖尿病性肾病的活性成分的药物组合物是有效的。



1. 一种式1表示的化合物,其光学异构体或其药学上可接受的盐:

[式1]



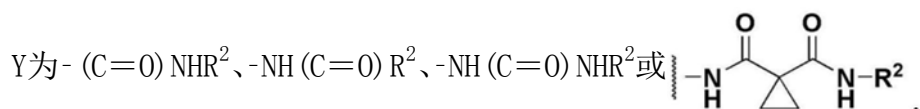
在式1中,

V为氢、卤素或者甲基,

X为-NHR¹,

R¹为非取代或取代的吡唑-4-基,非取代或取代的吡唑-3-基或非取代或取代的异噁唑基-3-基,

其中,所述取代的吡唑-4-基,所述取代的吡唑-3-基和所述取代的异噁唑基-3-基可为被以下取代:非取代的C₁₋₁₀直链或支链烷基、或被一个或多个选自卤素、甲氧基和二甲胺的取代基取代的C₁₋₁₀直链或支链烷基、或卤素、或氨基、或含有一个或多个选自N、O和S的杂原子的5~6元杂环烷基,或所述取代的吡唑-4-基,所述取代的吡唑-3-基和所述取代的异噁唑基-3-基与含有一个或多个选自N、O和S的杂原子的5~6元环稠合;以及



R²为非取代或取代的C₆₋₁₀芳基,或非取代或取代的含有一个或多个选自N、O和S的杂原子的5~10元杂芳基,

其中,取代的芳基或取代的杂芳基可为被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、-CH₂-R³、被卤素取代或非取代的C₁₋₁₀直链或支链烷基、被卤素取代或非取代的C₁₋₂烷氧基、被卤素取代或非取代的C₆₋₁₀环烷基、取代或非取代的含有一个或多个选自N、O和S的杂原子的5~10元杂环烷基、非取代或取代的含有一个或多个选自N、O和S的杂原子的5~10元杂芳基以及非取代或取代的氨基,

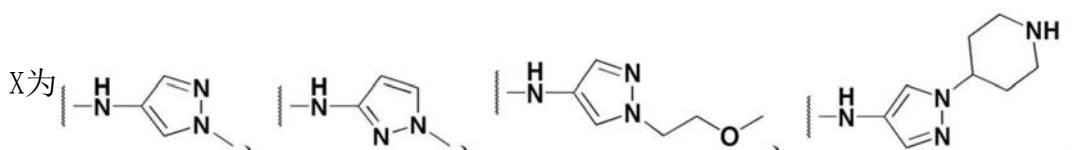
其中,取代杂芳基、取代杂环烷基和取代氨基可为被取代或非取代的C₁₋₃直链或支链烷基取代,

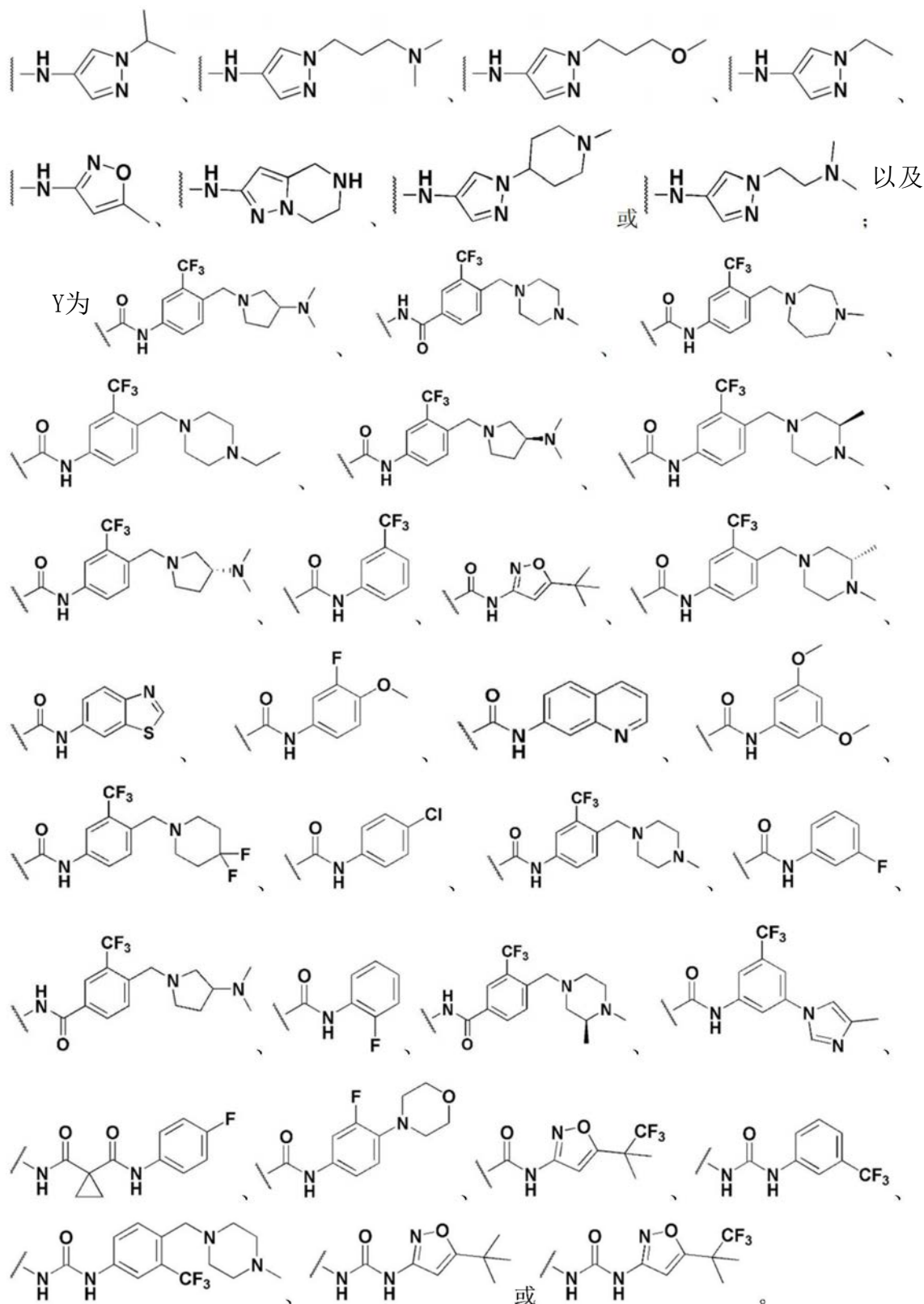
其中,取代的C₁₋₃直链或支链烷基可为被二甲基氨基取代,

R³为含有一个或多个选自N、O和S的杂原子的5~10元杂环烷基,

杂环烷基可为被一个或多个选自甲基、乙基、二甲基氨基和卤素的取代基取代或是非取代的。

2. 根据权利要求1所述的式1表示的化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐,其中





3. 根据权利要求1所述的式1表示的化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐,其中式1表示的化合物是选自以下的化合物:

(1) 4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺;

(2) N-(2-氟苯基)-4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡

啉-3-基) 乙炔基) 苯甲酰胺;

(3) N-(3,5-二甲氧基苯基)-4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 乙炔基) 苯甲酰胺;

(4) N-(3-氟-4-甲氧基苯基)-4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 乙炔基) 苯甲酰胺;

(6) N-(3-氟苯基)-4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 乙炔基) 苯甲酰胺;

(7) N-(4-氯苯基)-4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 乙炔基) 苯甲酰胺;

(8) N-(4-((4-乙基哌嗪-1-基) 甲基)-3-(三氟甲基) 苯基)-4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 乙炔基) 苯甲酰胺;

(9) 4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡啶-3-基) 氨基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 乙炔基)-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基) 甲基)-3-(三氟甲基) 苯基) 苯甲酰胺;

(10) N-(4-((4-乙基哌嗪-1-基) 甲基)-3-(三氟甲基) 苯基)-4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡啶-3-基) 氨基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 乙炔基) 苯甲酰胺;

(11) 4-甲基-3-((8-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基) 氨基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 乙炔基)-N-(3-(三氟甲基) 苯基) 苯甲酰胺;

(12) 4-甲基-N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基) 苯基)-3-((8-((1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 乙炔基) 苯甲酰胺;

(13) 4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡啶-4-基) 氨基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 乙炔基)-N-(3-(三氟甲基) 苯基) 苯甲酰胺;

(14) 3-((8-((1-异丙基-1H-吡啶-4-基) 氨基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 乙炔基)-4-甲基-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基) 甲基)-3-(三氟甲基) 苯基) 苯甲酰胺;

(15) N-(4-((4-乙基哌嗪-1-基) 甲基)-3-(三氟甲基) 苯基)-3-((8-((1-异丙基-1H-吡啶-4-基) 氨基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 乙炔基)-4-甲基苯甲酰胺;

(22) 3-((8-((1-乙基-1H-吡啶-4-基) 氨基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 乙炔基)-4-甲基-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基) 甲基)-3-(三氟甲基) 苯基) 苯甲酰胺;

(23) 3-((8-((1-乙基-1H-吡啶-4-基) 氨基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 乙炔基)-N-(4-((4-乙基哌嗪-1-基) 甲基)-3-(三氟甲基) 苯基)-4-甲基苯甲酰胺;

(26) 3-((8-((1-(3-(二甲基氨基) 丙基)-1H-吡啶-4-基) 氨基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 乙炔基)-4-甲基-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基) 甲基)-3-(三氟甲基) 苯基) 苯甲酰胺;

(27) 3-((8-((1-(3-(二甲基氨基) 丙基)-1H-吡啶-4-基) 氨基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 乙炔基)-4-甲基-N-(3-(三氟甲基) 苯基) 苯甲酰胺;

(28) 4-甲基-3-((8-((5-甲基异噁唑基-3-基) 氨基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 乙炔基)-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基) 甲基)-3-(三氟甲基) 苯基) 苯甲酰胺;

(29) (R)-N-(4-((3,4-二甲基哌嗪-1-基) 甲基)-3-(三氟甲基) 苯基)-3-((8-((1-异丙基-1H-吡啶-4-基) 氨基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 乙炔基)-4-甲基苯甲酰胺;

(30) N-(4-((3-(二甲基氨基) 吡咯烷-1-基) 甲基)-3-(三氟甲基) 苯基)-3-((8-((1-异丙基-1H-吡啶-4-基) 氨基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 乙炔基)-4-甲基苯甲酰胺;

(31) (R) -N- (4- ((3,4-二甲基哌嗪-1-基) 甲基) -3- (三氟甲基) 苯基) -4-甲基-3- ((8- ((1-甲基-1H-吡唑-4-基) 氨基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 乙炔基) 苯甲酰胺;

(32) N- (4- ((3- (二甲基氨基) 吡咯烷-1-基) 甲基) -3- (三氟甲基) 苯基) -4-甲基-3- ((8- ((1-甲基-1H-吡唑-4-基) 氨基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 乙炔基) 苯甲酰胺;

(33) 3- ((8- ((1- (3- (二甲基氨基) 丙基) -1H-吡唑-4-基) 氨基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 乙炔基) -N- (4- ((4-乙基哌嗪-1-基) 甲基) -3- (三氟甲基) 苯基) -4-甲基苯甲酰胺;

(34) (R) -3- ((8- ((1- (3- (二甲基氨基) 丙基) -1H-吡唑-4-基) 氨基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 乙炔基) -N- (4- ((3,4-二甲基哌嗪-1-基) 甲基) -3- (三氟甲基) 苯基) -4-甲基苯甲酰胺;

(35) 3- ((8- ((1- (3- (二甲基氨基) 丙基) -1H-吡唑-4-基) 氨基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 乙炔基) -N- (4- ((3- (二甲基氨基) 吡咯烷-1-基) 甲基) -3- (三氟甲基) 苯基) -4-甲基苯甲酰胺;

(36) 3- ((8- ((1- (3- (二甲基氨基) 丙基) -1H-吡唑-4-基) 氨基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 乙炔基) -N- (4- ((3- (二甲基氨基) 吡咯烷-1-基) 甲基) -3- (三氟甲基) 苯基) -4-甲基苯甲酰胺;

(37) N- (苯并[d]噻唑-6-基) -4-甲基-3- ((8- ((1-甲基-1H-吡唑-4-基) 氨基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 乙炔基) 苯甲酰胺;

(38) 3- ((8- ((1-异丙基-1H-吡唑-4-基) 氨基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 乙炔基) -4-甲基-N- (4- ((4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基) 甲基) -3- (三氟甲基) 苯基) 苯甲酰胺;

(39) 3- ((8- ((1- (3- (二甲基氨基) 丙基) -1H-吡唑-4-基) 氨基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 乙炔基) -4-甲基-N- (4- ((4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基) 甲基) -3- (三氟甲基) 苯基) 苯甲酰胺;

(40) (R) -N- (4- ((3,4-二甲基哌嗪-1-基) 甲基) -3- (三氟甲基) 苯基) -3- ((8- ((1- (2-甲氧基乙基) -1H-吡唑-4-基) 氨基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 乙炔基) -4-甲基苯甲酰胺;

(41) N- (4- ((3- (二甲基氨基) 吡咯烷-1-基) 甲基) -3- (三氟甲基) 苯基) -3- ((8- ((1- (2-甲氧基乙基) -1H-吡唑-4-基) 氨基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 乙炔基) -4-甲基苯甲酰胺;

(42) (R) -N- (4- ((3,4-二甲基哌嗪-1-基) 甲基) -3- (三氟甲基) 苯基) -3- ((8- ((1- (3-甲氧基丙基) -1H-吡唑-4-基) 氨基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 乙炔基) -4-甲基苯甲酰胺;

(43) N- (4- ((3- (二甲基氨基) 吡咯烷-1-基) 甲基) -3- (三氟甲基) 苯基) -3- ((8- ((1- (3-甲氧基丙基) -1H-吡唑-4-基) 氨基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 乙炔基) -4-甲基苯甲酰胺;

(44) (S) -N- (4- ((3,4-二甲基哌嗪-1-基) 甲基) -3- (三氟甲基) 苯基) -3- ((8- ((1- (2-甲氧基乙基) -1H-吡唑-4-基) 氨基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 乙炔基) -4-甲基苯甲酰胺;

(45) N- (4- ((3- (二甲基氨基) 吡咯烷-1-基) 甲基) -3- (三氟甲基) 苯基) -4-甲基-3- ((8- ((5-甲基异噁唑基-3-基) 氨基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 乙炔基) 苯甲酰胺;

(46) (S) -N- (4- ((3,4-二甲基哌嗪-1-基) 甲基) -3- (三氟甲基) 苯基) -3- ((8- ((1- (3-甲氧基丙基) -1H-吡唑-4-基) 氨基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 乙炔基) -4-甲基苯甲酰胺;

(47) (S) -N- (4- ((3,4-二甲基哌嗪-1-基) 甲基) -3- (三氟甲基) 苯基) -4-甲基-3- ((8-

((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺;

(48) (S) -N-(4-((3,4-二甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-3-((8-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯甲酰胺;

(49) (S) -3-((8-((1-(3-(二甲基氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-N-(4-((3,4-二甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-4-甲基苯甲酰胺;

(50) (R) -N-(4-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺;

(51) (S) -N-(4-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺;

(52) N-(4-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺;

(53) (R) -N-(4-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-3-((8-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯甲酰胺;

(54) (S) -N-(4-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-3-((8-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯甲酰胺;

(55) N-(4-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺;

(56) 3-((8-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-N-(3-氟-4-吗啉代苯基)-4-甲基苯甲酰胺;

(57) 3-((8-((1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺;

(58) 3-((8-((1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基-N-(5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)异唑-3-基)苯甲酰胺;

(59) N-(5-(叔丁基)异唑-3-基)-3-((8-((1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯甲酰胺;

(60) 3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺;

(61) 4-氟-3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺;

(62) N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]乙炔基)苯甲酰胺;

(63) N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-3-((8-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺;

(65) 3-((8-(1-(3-甲氧基丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺;

(66) 4-甲基-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-3-((8-((4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺;

(67) 4-甲基-3-((8-((4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)氨基)咪唑并[1,2-a]

吡啶-3-基)乙炔基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺;

(68) N-(5-(叔丁基)异唑-3-基)-4-甲基-3-((8-((4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺;

(69) N-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-3-((8-((1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯甲酰胺;

(70) 3-((8-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基-N-((三氟甲基)苯基)苯甲酰胺;

(71) 3-((8-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基-N-((4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺;

(72) 4-甲基-3-((8-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺;

(73) 3-((8-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-乙炔基)-N-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-4-甲基苯甲酰胺;

(74) 3-((8-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺;

(75) 3-((8-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺;

(76) (3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-((8-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺;

(77) N-(3-((8-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯基)-4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(78) N-(4-氟苯基)-N-(3-((8-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯基)环丙-1,1-二羧酰胺;

(79) N-(4-氟苯基)-N-(4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯基)环丙-1,1-二羧酰胺;

(80) N-(4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯基)-4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

(81) (R)-N-(4-((3,4-二甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-3-((8-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯甲酰胺;

(82) 1-(3-((8-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯基)-3-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)脲;

(83) 1-(3-((8-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲;

(84) 1-(5-(叔丁基)异唑-3-基)-3-(3-((8-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯基)脲;以及

(85) 1-(3-((8-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯基)-3-(5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)异唑-3-基)脲。

4. 权利要求1所述的式1表示的化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

5. 根据权利要求4所述的用途,其中所述癌症为选自以下的至少一种:肝癌、甲状腺癌、结肠癌、睾丸癌、口腔癌、白血病、卵巢癌、乳腺癌、脑癌、胆囊癌、胆道癌、膀胱癌、腹膜癌、肾上腺癌、鼻窦癌、小肠癌、肾癌、心脏癌、十二指肠癌、骨癌、眼癌、外阴癌、输尿管癌、尿道癌、阴茎癌、咽癌、宫颈癌、子宫内膜癌、前列腺癌、脊髓癌、胰腺癌、唾液腺癌、扁桃体癌、肺癌、皮肤癌、肛门癌、喉癌、胸膜癌和胸腺癌。

6. 权利要求1所述的式1表示的化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐在制备用于治疗糖尿病性肾病的药物中的用途。

7. 根据权利要求6所述的用途,其中所述化合物抑制SRC或Fyn从而治疗糖尿病性肾病。

8. 根据权利要求6所述的用途,其中所述药物用于治疗糖尿病微量白蛋白尿,特征在于在糖尿病性肾病的早期微量白蛋白尿阶段减少白蛋白尿,并降低白蛋白-肌酐酞的比例。

新的咪唑并吡啶衍生物及其制备方法和用途

背景技术

1. 技术领域

[0001] 本发明涉及一种新的咪唑并吡啶衍生物,其制备方法以及一种含有其作为预防或治疗癌症的活性成分的药物组合物。

[0002] 2. 相关技术描述

[0003] 慢性粒细胞白血病 (CML) 是一种血液癌症,是由骨髓中存在的造血干细胞的染色体畸变引起的。即,22号染色体上的Bcr (断点簇区域) 基因和9号染色体上的Abl (V-abl Abelson鼠白血病病毒致癌基因同源物) 基因交叉并倒位而形成Bcr-Abl酪氨酸融合肿瘤基因。由Bcr-Abl基因产生的酪氨酸激酶继续其活性以激活细胞内细胞分裂相关的信号转导系统,导致白细胞过度增殖,同时抑制凋亡相关的信号转导,导致白血病。P210-Bcr-Abl被认为是引起慢性粒细胞白血病 (CML) 的直接肿瘤因子。

[0004] 格列卫具有优异的治疗效果和安全性,因此其已被广泛用作治疗慢性粒细胞白血病 (CML) 的主要标准疗法。然而,许多接受格列卫治疗的CML患者表现出耐药性,且最近,显示出耐药性的变种已被证实。格列卫耐药性是由在Bcr-Abl酪氨酸激酶的活性位点发生的点突变引起的。例如,如第315位苏氨酸被异亮氨酸替代的T315I和第253位酪氨酸被组氨酸替代的T253H这样的突变是最常见的。在格列卫耐药性点突变中,T315I-Bcr-Abl是最主要的。

[0005] 具有点突变的细胞的增殖不再受格列卫调节。即使增加格列卫的剂量,治疗效果也不会更好。

[0006] 可治疗格列卫耐药性的第二代抗癌剂是尼罗替尼 (Tasigna) 和达沙替尼 (Sprycel)。然而,它们抑制T315I-Bcr-Abl突变体的能力非常弱。由于现有的第二代抗癌剂抑制突变种的活性非常弱,因此仍然需要进行持续研究,并且也非常需要开发能够预防或治疗格列卫耐药性的新的下一代抗癌剂。

[0007] 同时,RET (转染期间重排) 是属于钙粘蛋白的受体酪氨酸激酶之一。RET酪氨酸激酶在中心具有跨膜区,在羧基末端具有酪氨酸激酶区,以及在氨基末端具有胞外区。存在三种类型的蛋白质是由于在羧基末端剪接的差异。

[0008] RET形成由配体/GFR复合物介导的二聚体,由此其酪氨酸被磷酸化,导致RET的活化。当RET基因中发生异常 (点突变、染色体易位、染色体倒位或基因扩增) 时,它参与癌症发生。例如,在甲状腺癌的情况下,观察到RET基因中的点突变,从而证实了参与癌症发生的RET酪氨酸激酶的表达。在甲状腺乳头状癌的情况下,RET基因通过RET基因中的诸如染色体倒位或染色体易位的突变与CCDC6基因 (含卷曲螺旋域6) 或NCOA4基因 (核受体共激活因子4) 融合,以表达诱导癌症的融合型酪氨酸激酶RET/PTC。在非小细胞肺癌的情况下,RET与KIF5B基因 (驱动蛋白家族蛋白质5B) ——参与细胞中微管转运的蛋白质复合物的组成分子之一——或CCDC6基因融合,因此,非小细胞肺癌是通过融合型酪氨酸激酶KIF5B-RET或CCDC6-RET的酪氨酸激酶活性而引起的。

[0009] 因此,具有抑制RET酪氨酸激酶活性的化合物对预防或治疗癌症非常有用。据报道,诸如索拉非尼、舒尼替尼、XL184、凡德他尼和帕纳替尼的多激酶抑制剂能够在表达KIF5B-RET的细胞系中抑制细胞增殖(J Clin Oncol 30,2012,增刊;摘要编号:7510)。

[0010] 成纤维细胞生长因子受体(FGFR)酪氨酸激酶由约800个氨基酸组成,并且是具有三种免疫球蛋白(Ig)样结构域(D1、D2和D3)的5型受体酪氨酸激酶。FGFR主要有4种亚型:FGFR1、FGFR2、FGFR3和FGFR4。

[0011] 成纤维细胞生长因子(FGF)及其受体(FGFR)是独特且多样化的信号转导体系的一部分,所述信号转导体系在包括胚胎发生和成人病理生理学各方面在内的各种生理过程中发挥重要作用。众所周知,FGF通过与FGFR结合来刺激广泛的细胞功能,包括迁移、增殖、分化和存活。

[0012] FGFR的过度表达或突变可引起癌症(例如,膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、胃癌、头颈癌、肾癌、肝癌、肺癌、卵巢癌和前列腺癌)、造血性恶性肿瘤(例如,多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞性淋巴瘤、成人T细胞白血病、急性髓性白血病、非霍奇金淋巴瘤、骨髓增生性肿瘤和瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症)、胶质母细胞瘤、黑色素瘤和横纹肌样肿瘤。FGFR基因融合发生在各种类型的癌症中,并且已知FGFR信号转导的激活可促进癌细胞增殖。因此,已经努力开发靶向FGFR的药物以治疗癌症。

[0013] 特别地,已经进行了许多体内和体外研究,以鉴定FGFR1-FGFR4作为重要的癌症靶向剂。然而,到目前为止,尚未达到期望水平的有效药物开发,因此需要继续努力。

[0014] 本发明人试图开发一种治疗癌症或肿瘤的药物,其可以克服T315I耐药性并有效抑制Ret或FGFR。在我们研究的过程中,本发明人从使用K562(野生型Bcr-Abl)细胞系的实验中证实了本发明化合物可克服T315I耐药性并有效抑制Ret和FGFR并进一步地在异种移植模型中有效抑制癌细胞的增殖。因此,本发明人证实,包含本发明化合物作为活性成分的药物组合可有效地用于预防或治疗癌症,从而完成本发明。

[0015] 本发明人还证实,除癌症外,本发明化合物还具有抑制包括糖尿病性肾病在内的代谢疾病中涉及的Src/Fyn酶的优异活性。涉及Src/Fyn酶的代表性疾病是糖尿病性肾病(DN),其是糖尿病伴视网膜病变和神经病变的主要并发症之一。

[0016] 最近关于糖尿病性肾病的大多数研究都集中在肾小球硬化,所述肾小球硬化是由于血管系膜增生和肥大或由肾小管癫痫的细胞外基质积聚导致的纤维化引起。

[0017] 最近,有人提出,肾病蛋白的细胞外结构域可以形成裂隙膜,并且细胞内结构域的酪氨酸残基可以被属于src激酶家族的Fyn磷酸化,从而参与肾小囊脏层细胞中的信号转导。

[0018] 以前的研究集中在Nck(酪氨酸激酶衔接蛋白1的非催化区域)或具有SH2(Src同源性2)结构域的PI3K(磷酸肌醇3-激酶)识别肾病蛋白的磷酸化区域,因此其在通过上述识别介导调节肌动蛋白细胞骨架来保持肾小囊脏层细胞的结构方面起重要作用的观点上并取得了进展。然而,通过肾病蛋白磷酸化对肾小囊脏层细胞中的信号转导及其调节剂的研究仍然不足。

[0019] 从持续研究中,本发明人证实本发明化合物非常适合作为用于糖尿病性肾病的新的治疗剂,并且进一步地,本发明人通过使用尿道堵塞和糖尿病-诱导的小鼠模型来评价本发明化合物的药效。结果,出人意料地,证实本发明化合物在预防或治疗糖尿病性肾病方面

是有效的,从而完成本发明。

发明内容

[0020] 本发明的目的是提供一种可用作预防或治疗癌症的药物组合物的活性成分的化合物。

[0021] 本发明的另一目的是提供上述化合物的制备方法。

[0022] 本发明的另一目的是提供一种药物组合物,其含有上述化合物作为预防或治疗癌症的活性成分。

[0023] 本发明的又一目的是提供一种保健功能性食品组合物,其含有上述化合物作为预防或改善癌症的活性成分。

[0024] 本发明的又一目的是提供一种可用作预防或治疗糖尿病性肾病的药物组合物的活性成分的化合物。

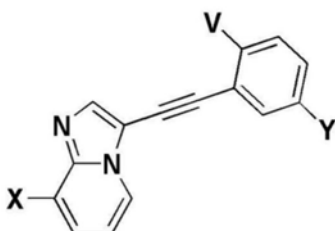
[0025] 本发明的又一目的是提供一种药物组合物,其含有上述化合物作为预防或治疗糖尿病性肾病的活性成分。

[0026] 本发明的又一目的是提供一种保健功能性食品组合物,其含有上述化合物作为预防或改善糖尿病性肾病的活性成分。

[0027] 为实现上述目的,本发明提供以下式1表示的化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐。

[0028] [式1]

[0029]



[0030] 在式1中,

[0031] V为氢、卤素或取代或非取代的 C_{1-5} 直链或支链烷基,

[0032] 其中,取代烷基可为被一个或多个选自羟基、卤素、硝基和-CN的取代基取代;

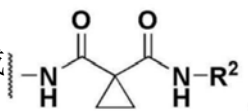
[0033] X为 $-NHR^1$,

[0034] R^1 为非取代或取代的 C_{6-10} 芳基或者非取代或取代的含有一个或多个选自N、O和S的杂原子的5~10元杂芳基,

[0035] 其中,取代芳基或取代杂芳基可为被以下取代:非取代的 C_{1-10} 直链或支链烷基、或被一个或多个选自卤素、甲氧基和二甲胺的取代基取代的 C_{1-10} 直链或支链烷基、或卤素、或氨基、或含有一个或多个选自N、O和S的杂原子的5~10元杂环烷基,或

[0036] 取代芳基或取代杂芳基与 C_{3-10} 环或含有一个或多个选自N、O和S的杂原子的5~10元环稠合,以形成稠环;以及

[0037] Y为 $-(C=O)NHR^2$ 、 $-NH(C=O)R^2$ 、 $-NH(C=O)NHR^2$ 或



[0038] R^2 为非取代或取代的 C_{6-10} 芳基,或者非取代或取代的含有一个或多个选自N、O和

S的杂原子的5~10元杂芳基，

[0039] 其中，取代芳基或取代杂芳基可为被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、 $-\text{CH}_2-\text{R}^3$ 、被卤素取代或非取代的 C_{1-10} 直链或支链烷基、被卤素取代或非取代的 C_{1-2} 烷氧基、被卤素取代或非取代的 C_{6-10} 环烷基、取代或非取代的含有一个或多个选自N、O和S的杂原子的5~10元杂环烷基、非取代或取代的含有一个或多个选自N、O和S的杂原子的5~10元杂芳基以及非取代或取代的氨基，

[0040] 其中，取代杂芳基、取代杂环烷基和取代氨基可为被取代或非取代的 C_{1-3} 直链或支链烷基取代，

[0041] 其中，取代的 C_{1-3} 直链或支链烷基可为被二甲基氨基取代，

[0042] R^3 为含有一个或多个选自N、O和S的杂原子的5~10元杂环烷基，

[0043] 杂环烷基可为被一个或多个选自甲基、乙基、二甲基氨基和卤素的取代基取代或是非取代的。

[0044] 本发明还提供式1表示的化合物的制备方法，包括以下步骤，如以下反应式1所示：

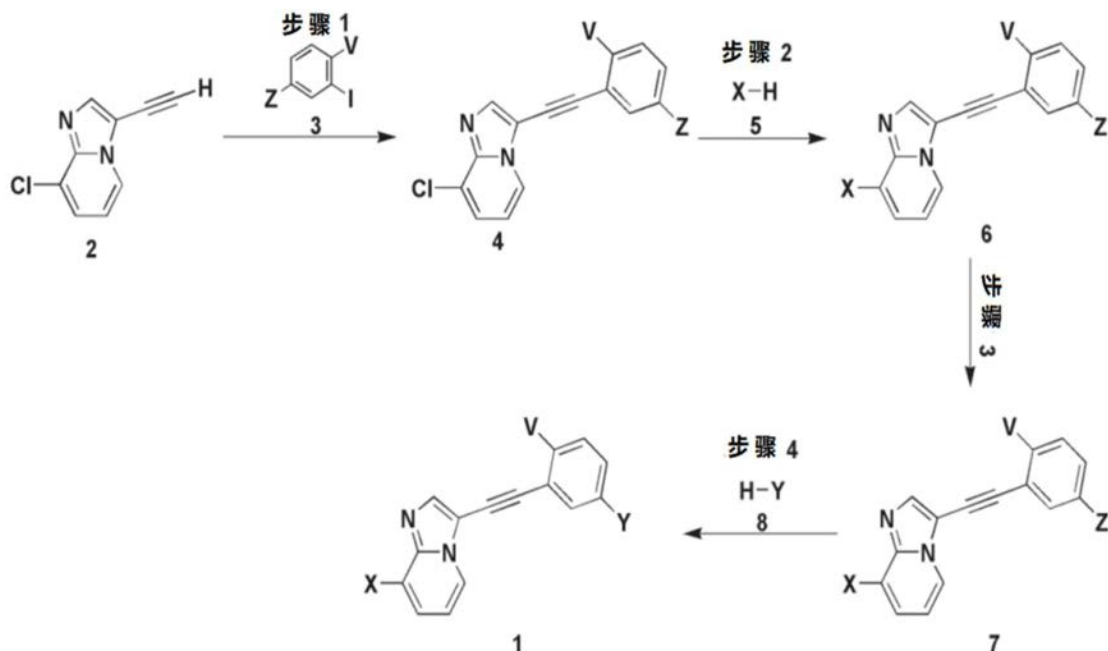
[0045] 通过使式2表示的化合物与式3表示的化合物反应而制备式4表示的化合物(步骤1)；

[0046] 通过使以上步骤1中制备的式4表示的化合物与式5表示的化合物反应而制备式6表示的化合物(步骤2)；

[0047] 由以上步骤2中制备的式6表示的化合物制备式7表示的化合物(步骤3)；以及

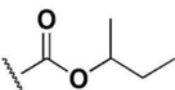
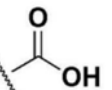
[0048] 通过使以上步骤3中制备的式7表示的化合物与式8表示的化合物反应而制备式1表示的化合物(步骤4)。

[0049] [反应式1]



[0051] 在反应式1中，

[0052] V、X和Y如式1中所定义；以及

[0053] 当Z为-NO²时Z'为-NH²,以及当Z为时Z'为.

[0054] 此外,本发明提供一种药物组合物,其含有式1表示的化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐作为预防或治疗与以下相关的疾病的活性成分:Ret (转染期间重排)、ABL1 (E255K) -磷酸化、ABL1 (F317I) -非磷酸化、ABL1 (F317I) -磷酸化、ABL1 (F317L) -非磷酸化、ABL1 (F317L) -磷酸化、ABL1 (H396P) -非磷酸化、ABL1 (H396P) -磷酸化、ABL1 (M351T) -磷酸化、ABL1 (Q252H) -非磷酸化、ABL1 (Q252H) -磷酸化、ABL1 (T315I) -非磷酸化、ABL1 (T315I) -磷酸化、ABL1 (Y253F) -磷酸化、ABL1 -非磷酸化、ABL1 -磷酸化、ABL2、ALK (L1196M)、AMPK- α 1、AMPK- α 2、ANKK1、AURKB、AURKC、AXL、BLK、BMX、BRAF、BRAF (V600E)、BRK、BTK、CAMK1、CAMKK1、CAMKK2、CDC2L1、CDC2L2、CDC2L5、CDK11、CDK2、CDK5、CDK7、CDK8、CDKL1、CDKL2、CDKL3、CHEK2、CIT、CLK1、CLK4、CSF1R、CSK、CTK、DDR1、DDR2、DLK、EGFR、EGFR (E746-A750del)、EGFR (G719C)、EGFR (G719S)、EGFR (L747-E749del, A750P)、EGFR (L747-S752del, P753S)、EGFR (L747-T751del, Sins)、EGFR (L858R)、EGFR (L858R, T790M)、EGFR (L861Q)、EGFR (S752-I759del)、EGFR (T790M)、EPHA1、EPHA2、EPHA3、EPHA4、EPHA5、EPHA6、EPHA7、EPHA8、EPHB1、EPHB2、EPHB4、EPHB6、ERBB2、ERBB4、ERK8、FAK、FER、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR3 (G697C)、FGFR4、FGR、FLT1、FLT3、FLT3 (D835H)、FLT3 (D835V)、FLT3 (D835Y)、FLT3 (ITD)、FLT3 (ITD, D835V)、FLT3 (ITD, F691L)、FLT3 (K663Q)、FLT3 (N841I)、FLT3 (R834Q)、FLT4、FRK、FYN、GAK、GCN2 (Kin.Dom.2, S808G)、HCK、HIPK4、HPK1、IKK- α 、IKK- β 、IRAK1、IRAK4、ITK、JAK1 (JH1结构域-催化)、JAK2 (JH1结构域-催化)、JAK3 (JH1结构域-催化)、JNK1、JNK2、JNK3、KIT、KIT (A829P)、KIT (D816H)、KIT (D816V)、KIT (L576P)、KIT (V559D)、KIT (V559D, T670I)、KIT (V559D, V654A)、LCK、LIMK1、LIMK2、LOK、LRRK2、LRRK2 (G2019S)、LTK、LYN、MAK、MAP3K2、MAP3K3、MAP4K2、MAP4K3、MAP4K4、MAP4K5、MEK5、MELK、MERTK、MET、MET (M1250T)、MINK、MKNK2、MLK1、MLK2、MLK3、MST1、MST1R、MST2、MUSK、MYLK2、MYO3A、MYO3B、NDR2、NEK1、NEK11、NEK4、NEK5、NEK9、NLK、p38- α 、p38- β 、p38- δ 、p38- γ 、PCTK2、PDGFRA、PDGFRB、PFCDPK1 (恶性疟原虫)、PFTAIRES2、PFTK1、PKAC- α 、PKAC- β 、PYK2、RAF1、RET、RET (M918T)、RET (V804L)、RET (V804M)、RIPK1、RIPK2、RIPK4、ROCK2、RPS6KA4 (Kin.Dom.1-N-末端)、RSK2 (Kin.Dom.1-N-末端)、RSK3 (Kin.DoN-末端)、S6K1、SIK、SLK、SRC、SRMS、SRPK1、STK33、STK35、STK36、SYK、TAK1、TAOK2、TAOK3、TEC、TESK1、TGFB2、TIE1、TIE2、TNIK、TNK1、TNK2、TNNI3K、TRKA、TRKB、TRKC、TTK、TXK、TYK2 (JH1结构域-催化)、TYRO3、ULK3、VEGFR2、YES、YSK4、ZAK、ZAP70或FGFR (成纤维细胞生长因子受体)。

[0055] 本发明还提供一种药物组合物,其含有上述式1表示的化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐作为预防或治疗癌症的活性成分。

[0056] 本发明还提供一种保健功能性食品组合物,其含有上述式1表示的化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐作为预防或改善癌症的活性成分。

[0057] 本发明还提供一种药物组合物,其含有上述式1表示的化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐作为预防或治疗糖尿病性肾病的活性成分。

[0058] 此外,本发明提供一种保健功能性食品组合物,其含有上述式1表示的化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐作为预防或改善糖尿病性肾病的活性成分。

[0059] 有益效果

[0060] 根据本发明的新的咪唑并吡啶衍生物、其立体异构体或其药学上可接受的盐可有效抑制癌症相关激酶,在抑制癌细胞系中癌细胞增殖方面是优异的,并在癌细胞异种移植模型中有效抑制癌细胞的增殖(癌细胞凋亡),因此可被用作含有其作为预防或治疗癌症的活性成分的药物组合物。

[0061] 此外,根据本发明的新的咪唑并吡啶衍生物、其立体异构体及其药学上可接受的盐可以有效地抑制Src和Fyn,从而可被用作预防或治疗Src和Fyn相关疾病的药物组合物,特别地,在动物模型实验中已被证实可以用于糖尿病性肾病中。因此,本发明的化合物作为含有其作为预防或治疗糖尿病性肾病的活性成分的药物组合物是有效的。

[0062] 附图的简要说明

[0063] 图1显示了说明根据三种不同化合物治疗的蛋白尿和尿KIM-1的图,所述三种不同化合物为本发明化合物、PP2和DMSO/吐温20/DW,测量以评估UUO诱导的小鼠模型中的肾脏损伤。

[0064] 图2显示了说明根据四种不同化合物治疗的胶原蛋白积累和mRNA表达的照片(马松三色染色,比例尺为50 μ m)和图(马松三色),所述四种不同化合物为本发明化合物、Sham、PP2和DMSO/吐温20/DW,测量以评估UUO诱导的小鼠模型中的肾脏纤维化。

[0065] 图3显示了说明根据四种不同化合物治疗的巨噬细胞浸润的照片(FA/80IHC染色,比例尺为50 μ m)和图(FA/80),所述四种不同化合物为本发明化合物、Sham、PP2和DMSO/吐温20/DW,测量以评估UUO诱导的小鼠模型中的肾脏炎症反应。

[0066] 图4显示了说明根据三种不同化合物治疗在尿液、血浆和肾脏中观察到的脂质过氧化的图,所述三种不同化合物为本发明化合物、PP2和DMSO/吐温20/DW,测量以评估UUO诱导的小鼠模型中的氧化应激。

[0067] 图5显示了说明本发明化合物对肾功能的影响的图,通过用本发明化合物(实施例11)、对照物、STZ(链脲菌素)、STZ+实施例11化合物和STZ+氯沙坦治疗8周后测量各实验组小鼠的体长与体重比、蛋白尿、血清肌酐酞和尿KIM-1来研究。

[0068] 图6显示了说明分别用本发明化合物(实施例11)、对照物、STZ(链脲菌素)、STZ+实施例11化合物和STZ+氯沙坦化合物治疗的各组肾小球切片的照片(比例尺为50 μ m),以及说明由上述计算的簇绒区和肾小球系膜区的数值的图,测量以评估这些化合物对肾小球肥大的影响。

[0069] 图7显示了说明分别用本发明化合物(实施例11)、对照物、STZ(链脲菌素)、STZ+实施例11化合物和STZ+氯沙坦化合物治疗并根据梅森氏方法用三色染色的各组肾小球切片的照片(比例尺为100 μ m),研究以评估对胶原蛋白沉积的影响。

[0070] 图8显示了说明分别用本发明化合物(实施例11)、对照物、STZ(链脲菌素)、STZ+实施例11化合物和STZ+氯沙坦化合物治疗并用IHC染色的各组肾小球切片的照片(比例尺为100 μ m),研究以评估对肾脏中巨噬细胞沉积的影响。

[0071] 图9显示了说明根据本发明化合物(实施例11)、对照物、STZ(链脲菌素)、STZ+实施例11化合物和STZ+氯沙坦化合物治疗的胶原蛋白-1/18s、 α -SMA/18s和MCP-1/18s之比的图,研究以评估这些化合物对纤维化和炎症标记蛋白mRNA的表达的影响。

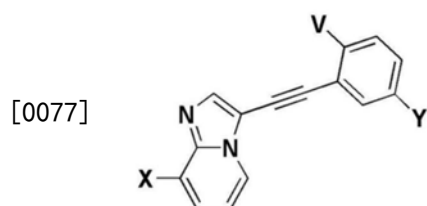
[0072] 优选实施方案的描述

[0073] 在下文中,详细描述了本发明。

[0074] 提供以下描述是为了帮助理解本发明,本发明不限于此。

[0075] 本发明提供以下式1表示的化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐。

[0076] [式1]



[0078] 在式1中,

[0079] V为氢、卤素或者取代或非取代的 C_{1-5} 直链或支链烷基,

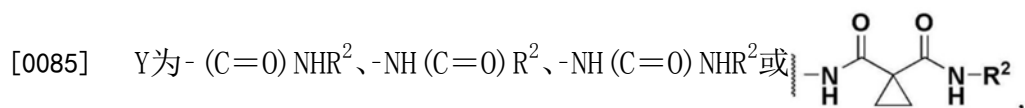
[0080] 其中,取代烷基可为被一个或多个选自羟基、卤素、硝基和-CN的取代基取代;

[0081] X为 $-NHR^1$,

[0082] R^1 为非取代或取代的 C_{6-10} 芳基或者非取代或取代的含有一个或多个选自N、O和S的杂原子的5~10元杂芳基,

[0083] 其中,取代芳基或取代杂芳基可为被以下取代:非取代的 C_{1-10} 直链或支链烷基、或被一个或多个选自卤素、甲氧基和二甲胺的取代基取代的 C_{1-10} 直链或支链烷基、或卤素、或氨基、或含有一个或多个选自N、O和S的杂原子的5~10元杂环烷基,或

[0084] 取代芳基或取代杂芳基与 C_{3-10} 环或含有一个或多个选自N、O和S的杂原子的5~10元环稠合以形成稠环;以及



[0086] R^2 为非取代或取代的 C_{6-10} 芳基或者非取代或取代的含有一个或多个选自N、O和S的杂原子的5~10元杂芳基,

[0087] 其中,取代芳基或取代杂芳基可为被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、 $-CH_2-R^3$ 、被卤素取代或非取代的 C_{1-10} 直链或支链烷基、被卤素取代或非取代的 C_{1-2} 烷氧基、被卤素取代或非取代的 C_{6-10} 环烷基、取代或非取代的含有一个或多个选自N、O和S的杂原子的5~10元杂环烷基、非取代或取代的含有一个或多个选自N、O和S的杂原子的5~10元杂芳基以及非取代或取代的氨基,

[0088] 其中,取代杂芳基、取代杂环烷基和取代氨基可为被取代或非取代的 C_{1-3} 直链或支链烷基取代,

[0089] 其中,取代的 C_{1-3} 直链或支链烷基可为被二甲基氨基取代,

[0090] R^3 为含有一个或多个选自N、O和S的杂原子的5~10元杂环烷基,

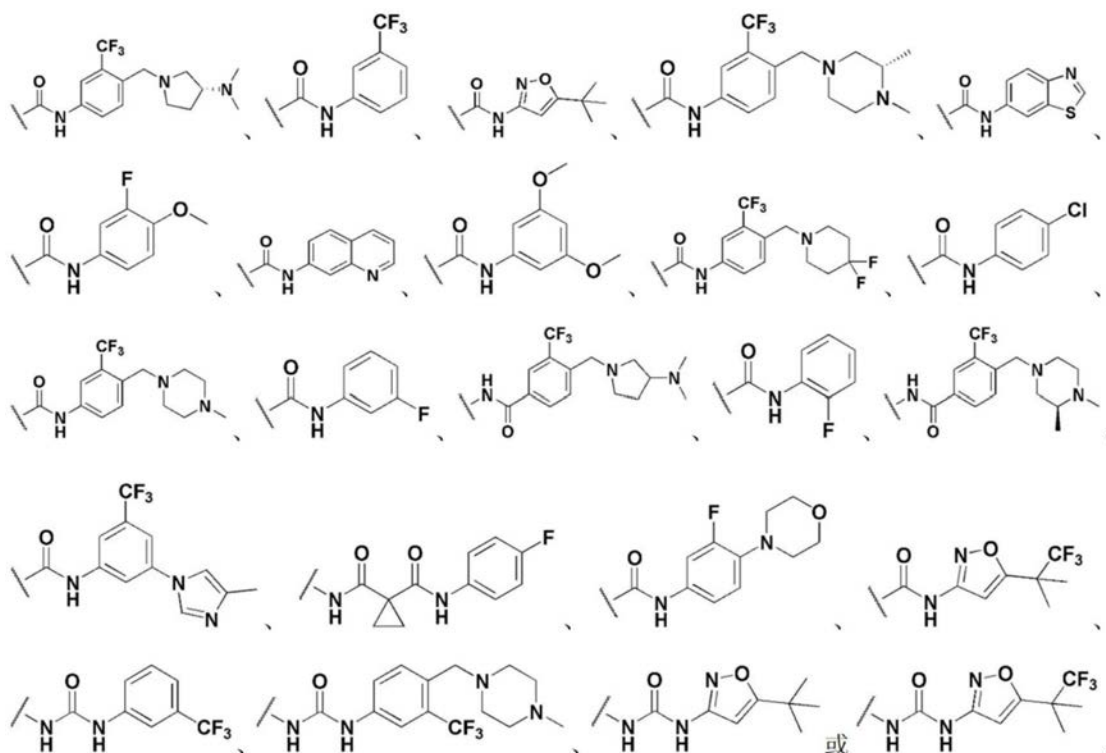
[0091] 杂环烷基可为被一个或多个选自甲基、乙基、二甲基氨基和卤素的取代基取代或是非取代的。

[0092] 优选地,

[0093] R^2 为非取代或取代的 C_{6-10} 芳基或者非取代或取代的含有一个或多个选自N、O和S的杂原子的5~10元杂芳基,

[0094] 其中,取代芳基或取代杂芳基可为被一个或多个选自以下的取代基取代:卤

[0099]



[0100] 最优选地，

[0101] 根据本发明的式1表示的化合物的优选实施例包括以下化合物。

[0102] (1) 4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺；

[0103] (2) N-(2-氟苯基)-4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺；

[0104] (3) N-(3,5-二甲氧基苯基)-4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺；

[0105] (4) N-(3-氟-4-甲氧基苯基)-4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺；

[0106] (5) 3-((8-((2-氨基苯基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺；

[0107] (6) N-(3-氟苯基)-4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺；

[0108] (7) N-(4-氯苯基)-4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺；

[0109] (8) N-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺；

[0110] (9) 4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺；

[0111] (10) N-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺；

[0112] (11) 4-甲基-3-((8-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-

3-基)乙炔基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺;

[0113] (12) 4-甲基-N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺;

[0114] (13) 4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺;

[0115] (14) 3-((8-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺;

[0116] (15) N-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-3-((8-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯甲酰胺;

[0117] (16) 3-((8-((3-氟吡啶-2-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺;

[0118] (17) N-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-3-((8-((3-氟吡啶-2-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯甲酰胺;

[0119] (18) 4-甲基-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-3-((8-((3-甲基吡啶-2-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺;

[0120] (19) 4-甲基-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-3-((8-((4-(三氟甲基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺;

[0121] (20) 4-甲基-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-3-((8-((5-甲基吡啶-2-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺;

[0122] (21) N-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-3-((8-((5-甲基吡啶-2-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺;

[0123] (22) 3-((8-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺;

[0124] (23) 3-((8-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-N-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-4-甲基苯甲酰胺;

[0125] (24) 4-甲基-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-3-((8-(对-甲苯基氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺;

[0126] (25) N-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-3-((8-(对-甲苯基氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺;

[0127] (26) 3-((8-((1-(3-(二甲基氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺;

[0128] (27) 3-((8-((1-(3-(二甲基氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺;

[0129] (28) 4-甲基-3-((8-((5-甲基异唑基-3-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺;

[0130] (29) (R)-N-(4-((3,4-二甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-3-((8-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯甲酰胺;

[0131] (30) N-(4-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-3-((8-

((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯甲酰胺;

[0132] (31) (R) -N-(4-((3,4-二甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺;

[0133] (32) N-(4-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺;

[0134] (33) 3-((8-((1-(3-(二甲基氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-N-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-4-甲基苯甲酰胺;

[0135] (34) (R) -3-((8-((1-(3-(二甲基氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-N-(4-((3,4-二甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-4-甲基苯甲酰胺;

[0136] (35) 3-((8-((1-(3-(二甲基氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-N-(4-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-4-甲基苯甲酰胺;

[0137] (36) 3-((8-((1-(3-(二甲基氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-N-(4-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-4-甲基苯甲酰胺;

[0138] (37) N-(苯并[d]噻唑-6-基)-4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺;

[0139] (38) 3-((8-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-((4-甲基-1,4-二氮杂-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺;

[0140] (39) 3-((8-((1-(3-(二甲基氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-((4-甲基-1,4-二氮杂-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺;

[0141] (40) (R) -N-(4-((3,4-二甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-3-((8-((1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯甲酰胺;

[0142] (41) N-(4-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-3-((8-((1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯甲酰胺;

[0143] (42) (R) -N-(4-((3,4-二甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-3-((8-((1-(3-甲氧基丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯甲酰胺;

[0144] (43) N-(4-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-3-((8-((1-(3-甲氧基丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯甲酰胺;

[0145] (44) (S) -N-(4-((3,4-二甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-3-((8-((1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯甲酰胺;

[0146] (45) N-(4-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-3-((8-((5-甲基异唑基-3-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺;

[0147] (46) (S)-N-(4-((3,4-二甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-3-((8-((1-(3-甲氧基丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯甲酰胺;

[0148] (47) (S)-N-(4-((3,4-二甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺;

[0149] (48) (S)-N-(4-((3,4-二甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-3-((8-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯甲酰胺;

[0150] (49) (S)-3-((8-((1-(3-(二甲基氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-N-(4-((3,4-二甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-4-甲基苯甲酰胺;

[0151] (50) (R)-N-(4-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺;

[0152] (51) (S)-N-(4-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺;

[0153] (52) N-(4-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺;

[0154] (53) (R)-N-(4-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-3-((8-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯甲酰胺;

[0155] (54) (S)-N-(4-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-3-((8-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯甲酰胺;

[0156] (55) N-(4-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺;

[0157] (56) 3-((8-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-N-(3-氟-4-吗啉代苯基)-4-甲基苯甲酰胺;

[0158] (57) 3-((8-((1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺;

[0159] (58) 3-((8-((1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基-N-(5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)异唑-3-基)苯甲酰胺;

[0160] (59) N-(5-(叔丁基)异唑-3-基)-3-((8-((1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯甲酰胺;

[0161] (60) 3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺;

[0162] (61) 4-氟-3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺;

[0163] (62) N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]乙炔基)苯甲酰胺;

[0164] (63) N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-3-((8-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-

基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺;

[0165] (64) 3-((8-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)氨基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺;

[0166] (65) 3-((8-(1-(3-甲氧基丙基)-1H-吡啶-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺;

[0167] (66) 4-甲基-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-3-((8-((4,5,6,7-四氢吡啶并[1,5-a]吡啶-2-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺;

[0168] (67) 4-甲基-3-((8-((4,5,6,7-四氢吡啶并[1,5-a]吡啶-2-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺;

[0169] (68) N-(5-(叔丁基)异唑-3-基)-4-甲基-3-((8-((4,5,6,7-四氢吡啶并[1,5-a]吡啶-2-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺;

[0170] (69) N-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-3-((8-((1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯甲酰胺;

[0171] (70) 3-((8-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基-N-((三氟甲基)苯基)苯甲酰胺;

[0172] (71) 3-((8-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡啶-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基-N-((4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺;

[0173] (72) 4-甲基-3-((8-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺;

[0174] (73) 3-((8-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡啶-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-乙炔基)-N-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-4-甲基苯甲酰胺;

[0175] (74) 3-((8-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡啶-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺;

[0176] (75) 3-((8-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡啶-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺;

[0177] (76) (3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-((8-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺;

[0178] (77) N-(3-((8-((1-异丙基-1H-吡啶-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯基)-4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0179] (78) N-(4-氟苯基)-N-(3-((8-((1-异丙基-1H-吡啶-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯基)环丙-1,1-二羧酰胺;

[0180] (79) N-(4-氟苯基)-N-(4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯基)环丙-1,1-二羧酰胺;

[0181] (80) N-(4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯基)-4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0182] (81) (R)-N-(4-((3,4-二甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-3-((8-((1-异丙基-1H-吡啶-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯甲酰胺;

[0183] (82) 1-(3-((8-((1-异丙基-1H-吡啶-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯基)-3-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)脲;

[0184] (83) 1-(3-((8-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲;

[0185] (84) 1-(5-(叔丁基)异唑-3-基)-3-(3-((8-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯基)脲;以及

[0186] (85) 1-(3-((8-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯基)-3-(5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)异唑-3-基)脲。

[0187] 本发明的式1表示的化合物可以以药学上可接受的盐的形式使用,其中所述盐优选为通过药学上可接受的游离酸形成的酸加成盐。在本文中,所述酸加成盐可由以下获得:无机酸如盐酸、硝酸、磷酸、硫酸、氢溴酸、氢碘酸、亚硝酸和亚磷酸;无毒有机酸如脂族单/二羧酸、苯基取代的链烷酸、羟基链烷酸、烷二酸、芳族酸、脂族/芳族磺酸;或有机酸如乙酸、苯甲酸、柠檬酸、乳酸、马来酸、葡萄糖酸、甲磺酸、4-甲苯磺酸、酒石酸和富马酸。药学上无毒的盐的实例为硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、氟化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、癸酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、苧酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己烷-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、对苯二甲酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、氯苯磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、苯丙酸盐、苯丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、羟基丁酸盐、乙醇酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐和扁桃酸盐。

[0188] 本发明中的酸加成盐可通过本领域技术人员已知的常规方法制备。例如,将式1表示的衍生物溶解在如甲醇、乙醇、丙酮、二氯甲烷和乙腈的有机溶剂中,向其中加入有机酸或无机酸以诱导沉淀。然后,过滤沉淀物并干燥,以得到盐。或者在减压下蒸馏溶剂和过量的酸,并干燥以得到盐。或者将沉淀物在有机溶剂中结晶,以得到盐。

[0189] 药学上可接受的金属盐可通过使用碱来制备。碱金属或碱土金属盐通过以下方法获得:将化合物溶解在过量的碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物溶液中;过滤不溶性化合物盐;蒸发剩余溶液并干燥。此时,金属盐优选制备成药学上合适的钠盐、钾盐或钙盐的形式。并且相应的银盐通过碱金属或碱土金属盐与适当的银盐(例如硝酸银)的反应来制备。

[0190] 本发明不仅包括式1表示的化合物,还包括其药学上可接受的盐,以及溶剂化物、光学异构体或可由其制备的水合物。

[0191] 本发明还提供式1表示的化合物的制备方法,包括以下步骤,如以下反应式1所示:

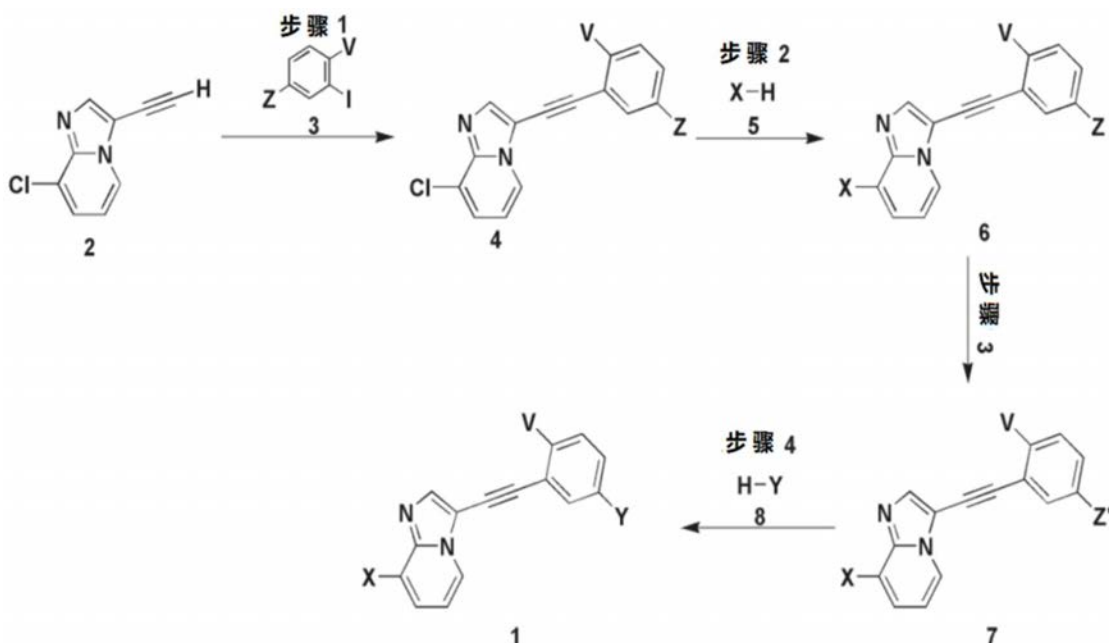
[0192] 通过使式2表示的化合物与式3表示的化合物反应而制备式4表示的化合物(步骤1);

[0193] 通过使以上步骤1中制备的式4表示的化合物与式5表示的化合物反应而制备式6表示的化合物(步骤2);

[0194] 由以上步骤2中制备的式6表示的化合物制备式7表示的化合物(步骤3);以及

[0195] 通过使以上步骤3中制备的式7表示的化合物与式8表示的化合物反应而制备式1表示的化合物(步骤4)。

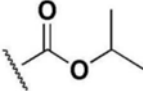
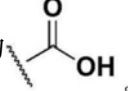
[0196] [反应式1]



[0197]

[0198] 在反应式1中，

[0199] V、X和Y如式1中所定义；以及

[0200] 当Z为-NO²时Z'为-NH²，以及当Z为时Z'为.

[0201] 在下文中，逐步地，更加详细地描述本发明的式1表示的化合物的制备方法。

[0202] 在本发明的式1表示的化合物的制备方法中，步骤1是要通过使式2表示的化合物与式3表示的化合物反应来制备式4表示的化合物。

[0203] 此时，该步骤中可用的溶剂的实例为二甲基甲酰胺 (DMF)、H₂O、甲醇、乙醇、四氢呋喃 (THF)、二氯甲烷、甲苯和乙腈，其中更优选二甲基甲酰胺 (DMF)。

[0204] 在上述步骤中，反应温度优选为80至120℃，且反应时间未特别限定，但优选反应进行0.5~30小时。

[0205] 在根据本发明的式1表示的化合物的制备方法中，步骤2是要通过使上述步骤1中制备的式4表示的化合物与式5表示的化合物反应来制备式6表示的化合物。

[0206] 此时，该步骤中可用的溶剂的实例为二甲基甲酰胺 (DMF)、H₂O、甲醇、乙醇、四氢呋喃 (THF)、二氯甲烷、甲苯和乙腈，且更优选叔丁醇 (t-BuOH)。

[0207] 在上述步骤中，反应温度优选为80至120℃，且反应时间未特别限定，但优选反应进行0.5~30小时。

[0208] 在根据本发明的式1表示的化合物的制备方法中，步骤3是要由以上步骤2中制备的式6表示的化合物制备式7表示的化合物。

[0209] 此时，该步骤中可用的溶剂的实例为二甲基甲酰胺 (DMF)、H₂O、甲醇、乙醇、四氢呋喃 (THF)、二氯甲烷、甲苯和乙腈，且更优选四氢呋喃、甲醇和H₂O的混合物。

[0210] 在上述步骤中，反应温度优选为40至80℃，且反应时间未特别限定，但优选反应进行0.5~10小时。

[0211] 在根据本发明的式1表示的化合物的制备方法中，步骤4是要通过使上述步骤3中制备的式7表示的化合物与式8表示的化合物反应来制备式1表示的化合物。

[0212] 此时,该步骤中可用的溶剂的实例为二甲基甲酰胺(DMF)、H₂O、甲醇、乙醇、四氢呋喃(THF)、二氯甲烷、甲苯和乙腈,其中更优选二甲基甲酰胺(DMF)。

[0213] 在上述步骤中,反应温度优选为40至80℃,且反应时间未特别限定,但优选反应进行0.5~20小时。

[0214] 在根据本发明的式1表示的化合物的制备方法中,上述各步骤可通过下述制备本发明实施例化合物的方法来完成。上述制备方法包括本领域技术人员对实验方法或条件进行的任何可能的改变或修改。

[0215] 此外,本发明提供一种药物组合物,其含有式1表示的化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐作为预防或治疗与以下相关的疾病的活性成分:Ret(转染期间重排)、ABL1(E255K)-磷酸化、ABL1(F317I)-非磷酸化、ABL1(F317I)-磷酸化、ABL1(F317L)-非磷酸化、ABL1(F317L)-磷酸化、ABL1(H396P)-非磷酸化、ABL1(H396P)-磷酸化、ABL1(M351T)-磷酸化、ABL1(Q252H)-非磷酸化、ABL1(Q252H)-磷酸化、ABL1(T315I)-非磷酸化、ABL1(T315I)-磷酸化、ABL1(Y253F)-磷酸化、ABL1-非磷酸化、ABL1-磷酸化、ABL2、ALK(L1196M)、AMPK- α 1、AMPK- α 2、ANKK1、AURKB、AURKC、AXL、BLK、BMX、BRAF、BRAF(V600E)、BRK、BTK、CAMK1、CAMKK1、CAMKK2、CDC2L1、CDC2L2、CDC2L5、CDK11、CDK2、CDK5、CDK7、CDK8、CDKL1、CDKL2、CDKL3、CHEK2、CIT、CLK1、CLK4、CSF1R、CSK、CTK、DDR1、DDR2、DLK、EGFR、EGFR(E746-A750del)、EGFR(G719C)、EGFR(G719S)、EGFR(L747-E749del, A750P)、EGFR(L747-S752del, P753S)、EGFR(L747-T751del, Sins)、EGFR(L858R)、EGFR(L858R, T790M)、EGFR(L861Q)、EGFR(S752-I759del)、EGFR(T790M)、EPHA1、EPHA2、EPHA3、EPHA4、EPHA5、EPHA6、EPHA7、EPHA8、EPHB1、EPHB2、EPHB4、EPHB6、ERBB2、ERBB4、ERK8、FAK、FER、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR3(G697C)、FGFR4、FGR、FLT1、FLT3、FLT3(D835H)、FLT3(D835V)、FLT3(D835Y)、FLT3(ITD)、FLT3(ITD, D835V)、FLT3(ITD, F691L)、FLT3(K663Q)、FLT3(N841I)、FLT3(R834Q)、FLT4、FRK、FYN、GAK、GCN2(Kin.Dom.2, S808G)、HCK、HIPK4、HPK1、IKK- α 、IKK- β 、IRAK1、IRAK4、ITK、JAK1(JH1结构域-催化)、JAK2(JH1结构域-催化)、JAK3(JH1结构域-催化)、JNK1、JNK2、JNK3、KIT、KIT(A829P)、KIT(D816H)、KIT(D816V)、KIT(L576P)、KIT(V559D)、KIT(V559D, T670I)、KIT(V559D, V654A)、LCK、LIMK1、LIMK2、LOK、LRRK2、LRRK2(G2019S)、LTK、LYN、MAK、MAP3K2、MAP3K3、MAP4K2、MAP4K3、MAP4K4、MAP4K5、MEK5、MELK、MERTK、MET、MET(M1250T)、MINK、MKNK2、MLK1、MLK2、MLK3、MST1、MST1R、MST2、MUSK、MYLK2、MYO3A、MYO3B、NDR2、NEK1、NEK11、NEK4、NEK5、NEK9、NLK、p38- α 、p38- β 、p38- δ 、p38- γ 、PCTK2、PDGFRA、PDGFRB、PFCDPK1(恶性疟原虫)、PFTAIRE2、PFTK1、PKAC- α 、PKAC- β 、PYK2、RAF1、RET、RET(M918T)、RET(V804L)、RET(V804M)、RIPK1、RIPK2、RIPK4、ROCK2、RPS6KA4(Kin.Dom.1-N-末端)、RSK2(Kin.Dom.1-N-末端)、RSK3(Kin.DoN-末端)、S6K1、SIK、SLK、SRC、SRMS、SRPK1、STK33、STK35、STK36、SYK、TAK1、TAOK2、TAOK3、TEC、TESK1、TGFR2、TIE1、TIE2、TNIK、TNK1、TNK2、TNNI3K、TRKA、TRKB、TRKC、TTK、TXK、TYK2(JH1结构域-催化)、TYRO3、ULK3、VEGFR2、YES、YSK4、ZAK、ZAP70 or FGFR(成纤维细胞生长因子受体)。

[0216] 在本文中,Ret(转染期间重排)、ABL1(E255K)-磷酸化、ABL1(F317I)-非磷酸化、ABL1(F317I)-磷酸化、ABL1(F317L)-非磷酸化、ABL1(F317L)-磷酸化、ABL1(H396P)-非磷酸化、ABL1(H396P)-磷酸化、ABL1(M351T)-磷酸化、ABL1(Q252H)-非磷酸化、ABL1(Q252H)-磷酸化、ABL1(T315I)-非磷酸化、ABL1(T315I)-磷酸化、ABL1(Y253F)-磷酸化、ABL1-非磷酸

化、ABL1-磷酸化、ABL2、ALK (L1196M)、AMPK- α 1、AMPK- α 2、ANKK1、AURKB、AURKC、AXL、BLK、BMX、BRAF、BRAF (V600E)、BRK、BTK、CAMK1、CAMKK1、CAMKK2、CDC2L1、CDC2L2、CDC2L5、CDK11、CDK2、CDK5、CDK7、CDK8、CDKL1、CDKL2、CDKL3、CHEK2、CIT、CLK1、CLK4、CSF1R、CSK、CTK、DDR1、DDR2、DLK、EGFR、EGFR (E746-A750del)、EGFR (G719C)、EGFR (G719S)、EGFR (L747-E749del, A750P)、EGFR (L747-S752del, P753S)、EGFR (L747-T751del, Sins)、EGFR (L858R)、EGFR (L858R, T790M)、EGFR (L861Q)、EGFR (S752-I759del)、EGFR (T790M)、EPAH1、EPAH2、EPAH3、EPAH4、EPAH5、EPAH6、EPAH7、EPAH8、EPHB1、EPHB2、EPHB4、EPHB6、ERBB2、ERBB4、ERK8、FAK、FER、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR3 (G697C)、FGFR4、FGR、FLT1、FLT3、FLT3 (D835H)、FLT3 (D835V)、FLT3 (D835Y)、FLT3 (ITD)、FLT3 (ITD, D835V)、FLT3 (ITD, F691L)、FLT3 (K663Q)、FLT3 (N841I)、FLT3 (R834Q)、FLT4、FRK、FYN、GAK、GCN2 (Kin.Dom. 2, S808G)、HCK、HIPK4、HPK1、IKK- α 、IKK- β 、IRAK1、IRAK4、ITK、JAK1 (JH1结构域-催化)、JAK2 (JH1结构域-催化)、JAK3 (JH1结构域-催化)、JNK1、JNK2、JNK3、KIT、KIT (A829P)、KIT (D816H)、KIT (D816V)、KIT (L576P)、KIT (V559D)、KIT (V559D, T670I)、KIT (V559D, V654A)、LCK、LIMK1、LIMK2、LOK、LRRK2、LRRK2 (G2019S)、LTK、LYN、MAK、MAP3K2、MAP3K3、MAP4K2、MAP4K3、MAP4K4、MAP4K5、MEK5、MELK、MERTK、MET、MET (M1250T)、MINK、MKNK2、MLK1、MLK2、MLK3、MST1、MST1R、MST2、MUSK、MYLK2、MYO3A、MYO3B、NDR2、NEK1、NEK11、NEK4、NEK5、NEK9、NLK、p38- α 、p38- β 、p38- δ 、p38- γ 、PCTK2、PDGFRA、PDGFRB、PFCDPK1 (恶性疟原虫)、PFTAIRE2、PFTK1、PKAC- α 、PKAC- β 、PYK2、RAF1、RET、RET (M918T)、RET (V804L)、RET (V804M)、RIPK1、RIPK2、RIPK4、ROCK2、RPS6KA4 (Kin.Dom.1-N-末端)、RSK2 (Kin.Dom.1-N-末端)、RSK3 (Kin.DoN-末端)、S6K1、SIK、SLK、SRC、SRMS、SRPK1、STK33、STK35、STK36、SYK、TAK1、TAOK2、TAOK3、TEC、TESK1、TGFB2、TIE1、TIE2、TNIK、TNK1、TNK2、TNNI3K、TRKA、TRKB、TRKC、TTK、TXK、TYK2 (JH1结构域-催化)、TYRO3、ULK3、VEGFR2、YES、YSK4、ZAK、ZAP70或FGFR (成纤维细胞生长因子受体) 相关的疾病包括,但不限于,由酶活性异常如异常性、修饰和过度表达引起的所有疾病。特别地,上述酶相关的疾病的实例为癌症。当由参与癌细胞增殖的Ret或FGFR的异常活动而引起癌症时,本发明化合物、其光学异构体及其药学上可接受的盐可有效抑制上述酶的活性在纳摩尔单位,表明本发明化合物、其光学异构体及其药学上可接受的盐可有效地用于预防或治疗所述的酶相关疾病。

[0217] 在上述酶中,Src和Fyn相关疾病例如为糖尿病性肾病,但不总是限于此。通过本领域技术人员所知的方法抑制Src和Fyn可有效治疗的任何疾病都可以包括在本发明的标准中。

[0218] 特别地,经实验证实本发明化合物是治疗癌症和糖尿病性肾病的有效化合物。因为该化合物对与上述酶相关的疾病显示出有效的作用,因此可被用作药物,这是本领域技术人员很好理解的,上述化合物包含在本发明中。

[0219] 本发明还提供一种药物组合物,其含有上述式1表示的化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐作为预防或治疗癌症的活性成分。

[0220] 在本文中,本发明化合物的特征在于通过抑制上述酶从而预防或治疗癌症。此时,该癌症可为一种或多种选自以下的癌症:假粘液瘤、肝内胆管癌、肝母细胞瘤、肝癌、甲状腺癌、结肠癌、睾丸癌、骨髓增生异常综合征、胶质母细胞瘤、口腔癌、唇癌、蕈样真菌病、急性骨髓性白血病、急性淋巴细胞白血病、基底细胞癌、卵巢上皮癌、卵巢生殖细胞癌、男性乳腺

癌、脑癌、垂体腺瘤、多发性骨髓瘤、胆囊癌、胆道癌、结肠癌、慢性粒细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、视网膜母细胞瘤、脉络膜黑色素瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、瓦特淋巴瘤、膀胱癌、腹膜癌、甲状旁腺瘤、肾上腺癌、鼻窦癌、非小细胞肺癌、非霍奇金淋巴瘤、舌癌、星形细胞瘤、小细胞肺癌、小儿脑癌、小儿淋巴瘤、儿童白血病、小肠癌、脑膜瘤、食道癌、胶质瘤、神经母细胞瘤、肾癌 (renal cancer)、肾癌 (kidney cancer)、心脏癌、十二指肠癌、恶性软组织肿瘤、恶性骨癌、恶性淋巴瘤、恶性间皮瘤、恶性黑色素瘤、眼癌、外阴癌、输尿管癌、尿道癌、原发部位未知癌、胃淋巴瘤、胃癌、胃类癌、胃肠道间质瘤、威尔姆斯肿瘤、乳腺癌、肉瘤、阴茎癌、咽癌、妊娠性滋养细胞疾病、宫颈癌、子宫内膜癌、子宫肉瘤、前列腺癌、转移性骨癌、转移性脑癌、纵隔癌、直肠癌、直肠类癌、阴道癌、脊髓癌、前庭神经鞘瘤、胰腺癌、唾液腺癌、卡波西肉瘤、佩吉特氏病、扁桃体癌、鳞状细胞癌、肺腺癌、肺癌、肺鳞状细胞瘤、皮肤癌、肛门癌、横纹肌肉瘤、喉癌、胸膜癌和胸腺癌。

[0221] 本发明还提供一种保健功能性食品组合物,其含有上述式1表示的化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐作为预防或改善癌症的活性成分。

[0222] 在本文中,本发明化合物的特征在于通过抑制以下对象来预防或改善癌症:Ret (转染期间重排)、ABL1 (E255K) - 磷酸化、ABL1 (F317I) - 非磷酸化、ABL1 (F317I) - 磷酸化、ABL1 (F317L) - 非磷酸化、ABL1 (F317L) - 磷酸化、ABL1 (H396P) - 非磷酸化、ABL1 (H396P) - 磷酸化、ABL1 (M351T) - 磷酸化、ABL1 (Q252H) - 非磷酸化、ABL1 (Q252H) - 磷酸化、ABL1 (T315I) - 非磷酸化、ABL1 (T315I) - 磷酸化、ABL1 (Y253F) - 磷酸化、ABL1 - 非磷酸化、ABL1 - 磷酸化、ABL2、ALK (L1196M)、AMPK- α 1、AMPK- α 2、ANKK1、AURKB、AURKC、AXL、BLK、BMX、BRAF、BRAF (V600E)、BRK、BTK、CAMK1、CAMKK1、CAMKK2、CDC2L1、CDC2L2、CDC2L5、CDK11、CDK2、CDK5、CDK7、CDK8、CDKL1、CDKL2、CDKL3、CHEK2、CIT、CLK1、CLK4、CSF1R、CSK、CTK、DDR1、DDR2、DLK、EGFR、EGFR (E746-A750del)、EGFR (G719C)、EGFR (G719S)、EGFR (L747-E749del, A750P)、EGFR (L747-S752del, P753S)、EGFR (L747-T751del, Sins)、EGFR (L858R)、EGFR (L858R, T790M)、EGFR (L861Q)、EGFR (S752-I759del)、EGFR (T790M)、EPHA1、EPHA2、EPHA3、EPHA4、EPHA5、EPHA6、EPHA7、EPHA8、EPHB1、EPHB2、EPHB4、EPHB6、ERBB2、ERBB4、ERK8、FAK、FER、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR3 (G697C)、FGFR4、FGR、FLT1、FLT3、FLT3 (D835H)、FLT3 (D835V)、FLT3 (D835Y)、FLT3 (ITD)、FLT3 (ITD, D835V)、FLT3 (ITD, F691L)、FLT3 (K663Q)、FLT3 (N841I)、FLT3 (R834Q)、FLT4、FRK、FYN、GAK、GCN2 (Kin.Dom.2, S808G)、HCK、HIPK4、HPK1、IKK- α 、IKK- β 、IRAK1、IRAK4、ITK、JAK1 (JH1结构域-催化)、JAK2 (JH1结构域-催化)、JAK3 (JH1结构域-催化)、JNK1、JNK2、JNK3、KIT、KIT (A829P)、KIT (D816H)、KIT (D816V)、KIT (L576P)、KIT (V559D)、KIT (V559D, T670I)、KIT (V559D, V654A)、LCK、LIMK1、LIMK2、LOK、LRRK2、LRRK2 (G2019S)、LTK、LYN、MAK、MAP3K2、MAP3K3、MAP4K2、MAP4K3、MAP4K4、MAP4K5、MEK5、MELK、MERTK、MET、MET (M1250T)、MINK、MKNK2、MLK1、MLK2、MLK3、MST1、MST1R、MST2、MUSK、MYLK2、MYO3A、MYO3B、NDR2、NEK1、NEK11、NEK4、NEK5、NEK9、NLK、p38- α 、p38- β 、p38- δ 、p38- γ 、PCTK2、PDGFRA、PDGFRB、PFCDPK1 (恶性疟原虫)、PFTAIRES2、PFTK1、PKAC- α 、PKAC- β 、PYK2、RAF1、RET、RET (M918T)、RET (V804L)、RET (V804M)、RIPK1、RIPK2、RIPK4、ROCK2、RPS6KA4 (Kin.Dom.1-N-末端)、RSK2 (Kin.Dom.1-N-末端)、RSK3 (Kin.DoN-末端)、S6K1、SIK、SLK、SRC、SRMS、SRPK1、STK33、STK35、STK36、SYK、TAK1、TAOK2、TAOK3、TEC、TESK1、TGFR2、TIE1、TIE2、TNIK、TNK1、TNK2、TNNI3K、TRKA、TRKB、TRKC、TTK、TXK、TYK2 (JH1结构域-催化)、TYRO3、

ULK3、VEGFR2、YES、YSK4、ZAK、ZAP70或FGFR(成纤维细胞生长因子受体)。此时,该癌症可为一种或多种选自以下的癌症:结肠癌、肝癌、胃癌、乳腺癌、结肠癌、骨癌、胰腺癌、头颈癌、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、食道癌、小肠癌、肛门癌、结肠癌、输卵管癌、子宫内膜癌、宫颈癌、阴道癌、外阴癌、霍奇金病、前列腺癌、膀胱癌、肾癌、输尿管癌、肾细胞癌、肾盂癌、中枢神经系统肿瘤和白血病。

[0223] 本发明还提供一种药物组合物,其含有上述式1表示的化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐作为预防或治疗糖尿病性肾病的活性成分。

[0224] 在本文中,糖尿病性肾病被认为是糖尿病引起的常见肾病。在本发明中,本发明化合物被证实可被用作治疗糖尿病性肾病动物模型中Src和Fyn相关疾病的药物。因此,本发明化合物是作为治疗糖尿病性肾病的药物的活性成分而提供的。

[0225] 本发明化合物可被用作预防和/或治疗糖尿病微量白蛋白尿的药物组合物,特征在于在糖尿病性肾病的早期微量白蛋白尿阶段减少白蛋白尿,并降低白蛋白-肌酐酞的比例,但不总限于此。因此,本发明化合物是作为预防或治疗疾病的药物组合物而提供,由本发明的酶活性抑制动物模型实验可以证实所述疾病能够由该组合物预防或治疗。

[0226] 此外,本发明提供一种保健功能性食品组合物,其含有上述式1表示的化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐作为预防或改善糖尿病性肾病的活性成分。

[0227] 根据本发明的式1表示的化合物可通过与常规使用的稀释剂或赋形剂如填充剂、增量剂、粘合剂、润湿剂、崩解剂和表面活性剂混合而制备用于口服或肠胃外给药。

[0228] 用于口服给药的固体制剂为片剂、丸剂、粉剂、颗粒剂、胶囊剂和锭剂。这些固体制剂通过将一种或多种本发明的化合物与一种或多种合适的赋形剂如淀粉、碳酸钙、蔗糖或乳糖、明胶等混合而制备。除了简单的赋形剂,还可以使用润滑剂,例如,硬脂酸镁、滑石等。用于口服给药的液体制剂为悬浮剂、溶液剂、乳剂和糖浆,且上述制剂除了通常使用的简单稀释剂如水和液体石蜡外可含有多种赋形剂如润湿剂、甜味剂、芳香剂和防腐剂。

[0229] 用于肠胃外给药的制剂为灭菌的水溶液剂、水不溶性赋形剂、悬浮剂、乳剂、冻干制剂和栓剂。水不溶性赋形剂和悬浮剂,除活性化合物或化合物外,可含有丙二醇、聚乙二醇、植物油如橄榄油、可注射性酯如油酸乙酯等。栓剂,除活性化合物或化合物外,可含有半合成脂肪酸酯(witepsol)、聚乙二醇、吐温61、可可脂、月桂酸甘油酯、甘油、明胶等。

[0230] 本发明化合物的有效剂量可根据患者的年龄、体重、性别、给药形式、健康状况和疾病严重程度而变化,通常为约0.001-100mg/kg/天,且优选0.01-35mg/kg/天。基于体重70kg的成年患者,剂量通常为0.07-7000mg/天,且优选0.7-2500mg/天。本发明化合物可以根据医生或药剂师的判断,以预定的时间间隔每天给药一次或数次。

[0231] 此外,本发明提供一种癌症的治疗方法,包括向患有癌症的受试者给药治疗有效剂量的上述本发明化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐。

[0232] 此时,所述癌症包括上述所有癌症。

[0233] 治疗有效剂量是指当在体内给药时可以改善受试者的症状或状况的上述化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐的量。该量可根据待给药的受试者的体重、年龄、性别、状况和家族历史而变化。因此,本发明中的治疗方法可根据受试者不同状况而设定不同剂量。

[0234] 上述“有效剂量”表示有效治疗增值性、炎症性、感染性、神经性或心血管疾病或治

疗癌症的量。在本发明的另一优选实施方案中，“有效剂量”是指至少可以抑制癌症增值的量。

[0235] 本发明还提供一种糖尿病性肾病的治疗方法，其包括向患有糖尿病性肾病的受试者给药治疗有效剂量的上述本发明化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐。

[0236] 治疗有效剂量是指当在体内给药时可以改善受试者的症状或状况的上述化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐的量。该量可根据待给药的受试者的体重、年龄、性别、状况和家族历史而变化。因此，本发明中的治疗方法可根据受试者不同状况而设定不同剂量。

[0237] 上述“有效剂量”表示有效治疗增值性、炎症性、感染性、神经性或心血管疾病或治疗糖尿病性肾病的量。在本发明的另一优选实施方案中，“有效剂量”是指至少可以抑制癌症增值的量。

[0238] 本发明的化合物和组合物可以通过随机给药途径以有效剂量给药，用于治疗疾病。所需剂量可根据受试者的种类、年龄和一般状况，感染的严重程度，使用的特定药剂及其给药方式等来确定。本发明化合物通常可以以剂量单位形式配制，以便于给药且均一。术语“剂量单位形式”是指适合于治疗目标受试者的物理上独立的制剂单位，如本文所用。然而，众所周知，本发明的化合物和组合物的总日剂量可由医生在合理的医学判断范围内确定。目标受试者或生物体的所需剂量由包括以下的各种因素决定。

[0239] 本文中的术语“受试者”表示动物如哺乳动物以及人类。

[0240] 本发明的药物组合物可以口服、直肠、肠胃外、腔内、阴道内、腹膜内、局部（如粉剂、软膏、洗剂、软膏或滴剂）给药至人类和其他动物，取决于待治疗的感染的严重程度。在本发明的优选实施方案中，本发明化合物可以以约0.01mg/kg~50mg/kg的剂量口服或肠胃外给药，以获得所需的治疗效果，更精确地，在日剂量中，可以每天至少给药一次约1mg/kg~25mg/受试者体重kg/天。

[0241] 口服给药的液体制剂包括药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液剂、悬浮剂、糖浆和酏剂，但是不总限于此。除活性化合物之外，液体制剂可以还包括本领域经常使用的以下实例的惰性稀释剂：水或其它溶剂、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（例如，棉籽油、花生油、玉米油、菌油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油）、甘油、四氢呋喃醇、聚乙二醇、脱水山梨糖醇的脂肪酸酯，及其混合物。除惰性稀释剂外，口服给药的制剂还可包括佐剂，如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂和调味剂。

[0242] 可注射制剂，例如，无菌可注射水性或脂质生产性悬浮液，根据公知技术可通过使用适当的分散剂或润湿剂以及悬浮剂来配制。无菌可注射制剂还可以是在无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液剂、悬浮剂或乳剂，例如1,3-丁二醇溶液。在可用的载体和溶剂中，可以选择水、林格氏溶液、USP和等渗氯化钠溶液。通常使用灭菌的不挥发性油作为溶剂或分散介质。含有合成甘油单酯或甘油二酯的自由调和不挥发性油可用于此目的。此外，脂肪酸如油酸可以用于制备可注射制剂。

[0243] 可注射制剂可通过使用细菌固定过滤器过滤，或掺入作为灭菌的固体组合物形式的杀菌剂来灭菌，所述灭菌的固体组合物形式的杀菌剂可溶解或分散在灭菌的水或其它灭菌的可注射介质中。

[0244] 为了获得本发明化合物的持续效果,通常需要使皮下或肌肉内注射的化合物缓慢吸收。该缓慢吸收可通过使用水溶性差的结晶或无定形材料的液体悬浮液来实现。化合物的吸收速率取决于溶解速率,所述溶解速率受晶体尺寸和晶形影响。或者,肠胃外给药的化合物的延迟吸收可以通过将化合物溶解或悬浮在油性载体中来实现。可通过在可生物降解的聚合物如聚丙交酯-聚乙交酯中形成化合物的微囊基质来制备可注射的长效制剂。根据化合物与聚合物的比例和本文中使用的特定聚合物的特性,化合物的释放速率是可以调节的。其他可生物降解的聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。可注射的长效制剂也可以通过将化合物包埋在与身体组织相容的脂质体或微乳液中来制备。

[0245] 直肠或阴道给药的组合物为,例如栓剂,其可以通过将本发明化合物与合适的无刺激性赋形剂或载体如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡混合来制备。该栓剂在固体环境温度下是固体,但在体温下是液体,因此在直肠或阴道中融化而释放活性化合物。

[0246] 口服给药的固体制剂包括胶囊剂、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在这样的口服给药的固体制剂中,活性化合物与以下物质混合:至少一种惰性的、药学上可接受的赋形剂或载体如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或a) 填充剂或增量剂如淀粉、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、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶,c) 保湿剂如甘油,d) 崩解剂如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸,任何硅酸盐和碳酸钠,e) 溶液缓凝剂如石蜡,f) 吸收促进剂如季铵化合物,g) 润湿剂如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯,h) 吸收剂如高岭土和膨润土,和i) 润滑剂如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠及其混合物。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下,给药制剂也可含有缓冲剂。

[0247] 类似类型的固体组合物也可用作软填充和硬填充的明胶胶囊剂中的填充剂,使用赋形剂如乳糖或奶糖(milk sugar)以及高分子聚乙二醇。固体制剂如片剂,糖衣丸、胶囊剂、片剂和颗粒剂可以通过与包衣材料和壳如肠溶包衣材料和药物制剂技术领域熟知的其它包衣材料混合来制备。该组合物可含有遮光剂。本发明的组合物可以是,例如,仅在肠道的特定部分以延迟方式释放活性成分的组合物。可用的包埋组合物的实例为聚合物物质和蜡。类似类型的固体组合物也可用作软填充和硬填充的明胶胶囊剂中的填充剂,使用赋形剂如乳糖或奶糖以及高分子聚乙二醇。

[0248] 活性化合物也可以为具有一种或多种如上所述的赋形剂的微囊化形式。固体制剂如片剂、糖衣丸、胶囊剂、片剂和颗粒剂可以通过与包衣材料和壳如肠溶包衣材料和药物制剂技术领域熟知的其它包衣材料混合来制备。在这样的固体制剂中,活性化合物可以与一种或多种惰性稀释剂如蔗糖、乳糖和淀粉混合。这样的给药制剂还可以含有除惰性稀释剂以外的其他物质,例如压片润滑剂和其它压片助剂如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下,给药制剂也可含有缓冲剂。该组合物可含有遮光剂。本发明的组合物可以是,例如,仅在肠道的特定部分以延迟方式释放活性成分的组合物。可用的包埋组合物的实例为聚合物物质和蜡。

[0249] 本发明的局部或透皮给药制剂包括软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、粉剂、溶液剂、喷雾剂、吸入剂或贴剂。在无菌条件下将活性成分与药学上可接受的载体和任何必需的防腐剂或缓冲剂混合。眼用制剂、滴耳剂和滴眼剂也被认为在本发明的范围内。本发明还包括透皮贴剂,其具有给身体提供受控切割的化合物的优点。这样的给药制剂可以通过将化合物溶解或分散在适当的介质中来制备。还可使用吸收增强剂,以增加化合物穿过皮肤的流动。

吸收速率可通过提供速率控制膜或通过化合物分散在聚合物基质或凝胶中来控制。

[0250] 在本发明的优选实施方案中,本发明化合物或包含其的药物组合物可与抗癌剂一起给药。在本发明中,术语“抗癌剂”指的是为癌症治疗目的而给药至患有癌症的受试者的任何药剂。联合治疗包括同时或依次给药治疗剂。或者,可将治疗剂组合到待给药至受试者的一种组合物中。

[0251] 在本发明的优选实施方案中,本发明化合物与其他治疗剂共同治疗。本发明化合物可以单独给药或与细胞毒性药物、放射疗法和免疫疗法一起治疗。

[0252] 另外的药剂可以独立于组合疗法来给药,提供作为多剂量方案的一部分。或者,所述药剂可以是与本发明化合物混合的单一剂型的一部分。如果作为组合疗法的一部分给药,则两种治疗剂可以同时、顺序或间歇给药。组合疗法可用于本文中所述的任何症状。在本发明的优选实施方案中,进行组合疗法以治疗受试者的增殖性疾病(例如,癌症)。

[0253] 在本发明的另一个方面,本发明涉及抑制生物样品或受试者中的癌症。该方法包括给药式1表示的化合物或含有所述化合物的组合物,或使生物样品与所述化合物接触。本文中的术语“生物样品”包括体内、体外和离体材料,还包括细胞培养物或其提取物;从哺乳动物获得的活检材料或其提取物;以及血液、唾液、尿、粪便、精液、泪液或其他体液或其提取物。

[0254] 本发明化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐通过实验已被证实在预防或治疗癌症方面是有效的。

[0255] 为评价本发明化合物对酶的抑制活性,如实验实施例1中所述进行实验。结果,证实了本发明化合物对以下对象具有抑制活性:Ret(转染期间重排),ABL1(E255K)-磷酸化、ABL1(F317I)-非磷酸化、ABL1(F317I)-磷酸化、ABL1(F317L)-非磷酸化、ABL1(F317L)-磷酸化、ABL1(H396P)-非磷酸化、ABL1(H396P)-磷酸化、ABL1(M351T)-磷酸化、ABL1(Q252H)-非磷酸化、ABL1(Q252H)-磷酸化、ABL1(T315I)-非磷酸化、ABL1(T315I)-磷酸化、ABL1(Y253F)-磷酸化、ABL1-非磷酸化、ABL1-磷酸化、ABL2,ALK(L1196M)、AMPK- α 1、AMPK- α 2、ANKK1、AURKB、AURKC、AXL、BLK、BMX、BRAF、BRAF(V600E)、BRK、BTK、CAMK1、CAMKK1、CAMKK2、CDC2L1、CDC2L2、CDC2L5、CDK11、CDK2、CDK5、CDK7、CDK8、CDKL1、CDKL2、CDKL3、CHEK2、CIT、CLK1、CLK4、CSF1R、CSK、CTK、DDR1、DDR2、DLK、EGFR、EGFR(E746-A750del)、EGFR(G719C)、EGFR(G719S)、EGFR(L747-E749del,A750P)、EGFR(L747-S752del,P753S)、EGFR(L747-T751del,Sins)、EGFR(L858R)、EGFR(L858R,T790M)、EGFR(L861Q)、EGFR(S752-I759del)、EGFR(T790M)、EPHA1、EPHA2、EPHA3、EPHA4、EPHA5、EPHA6、EPHA7、EPHA8、EPHB1、EPHB2、EPHB4、EPHB6、ERBB2、ERBB4、ERK8、FAK、FER、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR3(G697C)、FGFR4、FGR、FLT1、FLT3、FLT3(D835H)、FLT3(D835V)、FLT3(D835Y)、FLT3(ITD)、FLT3(ITD,D835V)、FLT3(ITD,F691L)、FLT3(K663Q)、FLT3(N841I)、FLT3(R834Q)、FLT4、FRK、FYN、GAK、GCN2(Kin.Dom.2,S808G)、HCK、HIPK4、HPK1、IKK- α 、IKK- β 、IRAK1、IRAK4、ITK、JAK1(JH1结构域-催化)、JAK2(JH1结构域-催化)、JAK3(JH1结构域-催化)、JNK1、JNK2、JNK3、KIT、KIT(A829P)、KIT(D816H)、KIT(D816V)、KIT(L576P)、KIT(V559D)、KIT(V559D,T670I)、KIT(V559D,V654A)、LCK、LIMK1、LIMK2、LOK、LRRK2、LRRK2(G2019S)、LTK、LYN、MAK、MAP3K2、MAP3K3、MAP4K2、MAP4K3、MAP4K4、MAP4K5、MEK5、MELK、MERTK、MET、MET(M1250T)、MINK、MKNK2、MLK1、MLK2、MLK3、MST1、MST1R、MST2、MUSK、MYLK2、MYO3A、MYO3B、NDR2、NEK1、NEK11、

NEK4、NEK5、NEK9、NLK、p38- α 、p38- β 、p38- δ 、p38- γ 、PCTK2、PDGFRA、PDGFRB、PFCDPK1 (恶性疟原虫)、PFTAIRE2、PFTK1、PKAC- α 、PKAC- β 、PYK2、RAF1、RET、RET (M918T)、RET (V804L)、RET (V804M)、RIPK1、RIPK2、RIPK4、ROCK2、RPS6KA4 (Kin.Dom.1-N-末端)、RSK2 (Kin.Dom.1-N-末端)、RSK3 (Kin.DoN-末端)、S6K1、SIK、SLK、SRC、SRMS、SRPK1、STK33、STK35、STK36、SYK、TAK1、TAOK2、TAOK3、TEC、TESK1、TGFB2、TIE1、TIE2、TNIK、TNK1、TNK2、TNNI3K、TRKA、TRKB、TRKC、TTK、TXK、TYK2 (JH1结构域-催化)、TYRO3、ULK3、VEGFR2、YES、YSK4、ZAK、ZAP70或FGFR (成纤维细胞生长因子受体),更确切地,该化合物在纳摩尔水平上显示出优异的酶抑制活性。因此,本发明化合物可以有效用于预防或治疗不仅与上文所列酶相关的疾病,还有由其引发的癌症如结肠癌、肝癌、胃癌、乳腺癌、结肠癌、骨癌、胰腺癌、头颈癌、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、食道癌、小肠癌、肛门癌、结肠癌、输卵管癌、子宫内膜癌、宫颈癌、阴道癌、外阴癌、霍奇金病、前列腺癌、膀胱癌、肾癌、输尿管癌、肾细胞癌、肾盂癌、中枢神经系统肿瘤、白血病或实体瘤的远端转移性癌症 (参见实验实施例1)。

[0256] 本发明化合物的癌细胞增殖抑制活性是用如实验实施例2所示的多种癌细胞系来研究。结果,该化合物的癌细胞增殖抑制作用出人意料地优异,从而证实本发明化合物可用于预防或治疗癌症。

[0257] 此外,本发明人用实验实施例3中所示的尿道堵塞或糖尿病动物模型进行实验,以评价本发明化合物的效果。结果,证实本发明化合物能够改善试验动物的状况,并且该化合物与用作对照的临床阶段的药物具有相似或更好的药效。因此,本发明提供了本发明化合物作为用于预防或治疗糖尿病性肾病的药物。

[0258] 本发明的实际和目前优选的实施方案是说明性的,如以下实施例中所示。

[0259] 然而,应当理解,本领域技术人员在考虑本公开内容的情况下,可以在本发明的宗旨和范围内进行修改和改进。

[0260] 在以下实施例中,用于所制备化合物的结构分析的HPLC条件如下。

[0261] 条件A

[0262] 设备名称:岛津

[0263] 柱:YMC-pack pro C18,150 $\times$ 4.6mm I.D.,5 μ m,40 $^{\circ}$ C

[0264] 移动相:5% $\rightarrow$ 100%乙腈/H₂O+0.1%TFA,

[0265] 分析时间:9分钟,流动速率:1ml/min

[0266] UV检测器:254nm

[0267] 条件B

[0268] 设备名称:岛津

[0269] 柱:YMC-pack pro C18,150 $\times$ 4.6mm I.D.,5 μ m,40 $^{\circ}$ C

[0270] 移动相:30% $\rightarrow$ 100%乙腈/H₂O+0.1%TFA,

[0271] 分析时间:9分钟,流动速率:1ml/min

[0272] UV检测器:254nm

[0273] 条件C

[0274] 设备名称:赛默飞世尔

[0275] 柱:YMC Triart C18,100 $\times$ 2mm I.D.,1.9 μ m,40 $^{\circ}$ C

[0276] 移动相:5% $\rightarrow$ 100%乙腈/H₂O+0.1%TFA,

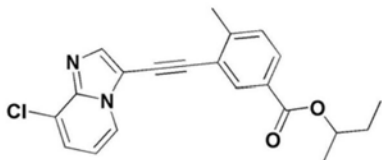
[0277] 分析时间:4.5分钟,流动速率:0.5ml/min

[0278] UV检测器:254nm

[0279] 在下文中,对制备本发明化合物的方法进行详细描述。

[0280] <制备实施例1>制备3-((8-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯甲酸仲丁酯

[0281]



[0282] 步骤1.制备8-氯咪唑并[1,2-a]吡啶

[0283] 将3-氯吡啶-2-胺(1.5g,11.7mmol)溶解在乙醇(1.5ml)中,向其中加入对甲苯磺酸(11.1g,58.3mmol)和氯乙醛二甲基缩醛(1.5ml,13.2mmol),然后在微波反应器中在150℃下反应1小时。将反应混合物冷却,然后用蒸馏水洗涤。结果,获得作为棕色固体的目标化合物(1.5g,84%收率)。

[0284] MS m/z:153[M+H]

[0285] 步骤2.制备8-氯-3-碘咪唑并[1,2-a]吡啶

[0286] 将在上述步骤1中制备的化合物(40g,262mmol)溶解在DMF(150ml)中,向其中加入N-碘代琥珀酰亚胺(70.8g,315mmol),然后搅拌1小时。用水洗涤反应混合物。结果,获得作为棕色固体的目标化合物8-氯-3-碘咪唑并[1,2-a]吡啶(71.5g,98%)。

[0287] MS m/z:279[M+H]

[0288] 步骤3.制备8-氯-3-((三甲基硅基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶

[0289] 将乙基三甲基硅烷(23.7ml,171mmol)、Pd(PPh₃)₄(9.89g,8.56mmol)、CuI(3.26g,17.1mmol)和DIPEA(50.7ml,291mmol)加入到含有上述步骤2中制备的化合物(71.5g,257mmol)的MeCN溶液(150ml)中,然后在80℃下搅拌1小时。将反应混合物冷却至室温,然后用乙酸乙酯稀释。然后,用水洗涤反应混合物。将有机层用MgSO₄干燥、过滤并浓缩。所获得的残余物通过硅胶色谱法纯化(0-100%己烷:二氯甲烷(3:1)/二氯甲烷)。结果,获得作为棕色固体的目标化合物(25g,59%收率)。

[0290] MS m/z:249[M+H]

[0291] 步骤4.制备8-氯-3-乙炔基咪唑并[1,2-a]吡啶

[0292] 将步骤3中制备的化合物(25g,100mmol)溶解在THF(200ml)中,向其中加入K₂CO₃(69.4g,502mmol)。向反应混合物中加入甲醇(200ml),然后在室温下搅拌10分钟。用硅藻土过滤反应混合物,然后浓缩。用水洗涤所获得的残余物。结果,获得作为棕色固体的目标化合物(17g,96%收率)。

[0293] MS m/z:177[M+H]

[0294] 步骤5.制备3-((8-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯甲酸仲丁酯

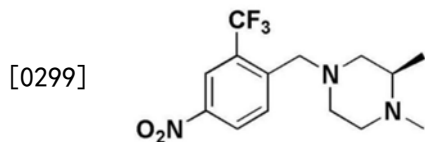
[0295] 将3-碘代-4-甲基苯甲酸仲丁酯(3.6g,11.3mmol)、DIPEA(3.35ml,19.3mmol)、CuI(0.216g,1.13mmol)和Pd(PPh₃)₄(0.65g,0.566mmol)加入到含有上述步骤4中制备的化合物(2g,11.3mmol)的DMF溶液(40ml)中,然后在100℃下搅拌15小时。将反应混合物冷却至室温并用硅藻土过滤,然后浓缩。用乙酸乙酯稀释所获得的残余物,随后用水和盐水洗涤。将有

机层用MgSO₄干燥、过滤并浓缩。所获得的残余物通过硅胶色谱法纯化。结果,获得作为黄色固体的目标化合物(3g,72%收率)。

[0296] MS m/z:367[M+H]

[0297] 本发明的化合物1~85是通过制备实施例1中制备的化合物与制备实施例2~14中制备的化合物结合来制备的。

[0298] <制备实施例2>制备(R)-4-((3,4-二甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺



[0300] 步骤1.制备(R)-1,2-二甲基-4-(4-硝基-2-(三氟甲基)苄基)哌嗪

[0301] 将(R)-1,2-二甲基哌嗪(200mg,1.76mmol)(根据PCT编号W0 2009061879中描述的方法合成)溶解在乙腈(10ml)中,向其中加入1-(溴甲基)-4-硝基-2-(三氟甲基)苯(500mg,1.76mmol)(根据PCT编号W0 2011093684中描述的方法合成)和K₂CO₃(365mg,2.64mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物过滤并浓缩,随后用硅胶色谱法纯化(0-10%MeOH/CH₂Cl₂)。结果,获得目标化合物(395mg,71%收率)。

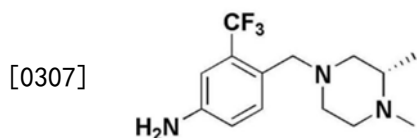
[0302] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.50(d,1H),8.37(dd,1H),8.09(d,1H),3.72(s,2H),2.82-2.79(m,1H),2.73-2.69(m,1H),2.65-2.61(m,1H),2.44-2.36(m,2H),2.32(s,3H),2.25-2.18(m,1H),2.05(t,1H),1.05(d,3H);MS m/z:318[M+H]

[0303] 步骤2.制备(R)-4-((3,4-二甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺

[0304] 将(R)-1,2-二甲基-4-(4-硝基-2-(三氟甲基)苄基)哌嗪(267mg,0.841mmol)溶解在甲醇(5ml)中,向其中加入Pd/C(27mg,0.252mmol)。用硅藻土过滤反应混合物,然后浓缩。用硅胶色谱法纯化所获得的残余物(0-10%MeOH/CH₂Cl₂)。结果,获得目标化合物(200mg,83%收率)。

[0305] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.47(d,1H),6.91(d,1H),6.79(dd,1H),3.76(br s,2H),3.50(s,2H),2.74-2.69(m,2H),2.67-2.63(m,1H),2.34-2.33(m,5H),2.14-2.10(m,1H),1.90(t,1H),1.69-1.64(m,1H),1.01(d,3H);MS m/z:288[M+H]

[0306] <制备实施例3>制备(S)-4-((3,4-二甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺

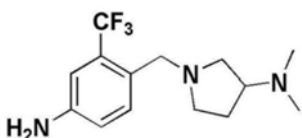


[0308] 通过进行制备实施例2的步骤1和2来制备目标化合物,不同之处在于,在制备实施例2的步骤1中使用(S)-1,2-二甲基哌嗪代替(R)-1,2-二甲基哌嗪。

[0309] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.47(d,1H),6.91(d,1H),6.79(dd,1H),3.75(br s,2H),3.50(s,2H),2.76-2.63(m,3H),2.33-2.25(m,5H),2.13-2.11(m,1H),1.89(t,1H),1.01(d,3H);MS m/z:288[M+H]

[0310] <制备实施例4>制备1-(4-氨基-2-(三氟甲基)苄基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺

[0311]

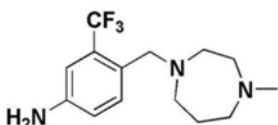


[0312] 通过进行制备实施例2的步骤1和2来制备目标化合物,不同之处在于,在制备实施例2的步骤1中使用N,N-二甲基吡咯烷-3-胺代替(R)-1,2-二甲基哌嗪。

[0313] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.47 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.79 (dd, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.63 (q, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.71-2.64 (m, 1H), 2.57-2.51 (m, 1H), 2.42-2.32 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 2.04-1.92 (m, 1H), 1.75-1.66 (m, 1H); MS m/z : 288 [M+H]

[0314] <制备实施例5>制备4-((4-甲基-1,4-二氮杂-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺

[0315]

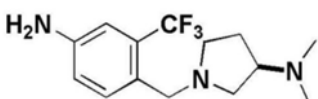


[0316] 通过进行制备实施例2的步骤1和2来制备目标化合物,不同之处在于,在制备实施例2的步骤1中使用1-甲基-1,4-二氮杂卓代替(R)-1,2-二甲基哌嗪。

[0317] MS m/z : 288 [M+H]

[0318] <制备实施例6>制备(R)-1-(4-氨基-2-(三氟甲基)苄基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺

[0319]

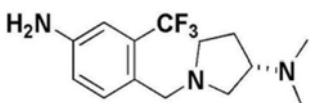


[0320] 通过进行制备实施例2的步骤1和2来制备目标化合物,不同之处在于,使用(R)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺代替制备实施例2的步骤1中的(R)-1,2-二甲基哌嗪。

[0321] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.46 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.64 (q, 2H), 2.83-2.71 (m, 2H), 2.68 (q, 1H), 2.56 (q, 1H), 2.40 (t, 1H), 2.21 (s, 6H), 2.01-1.74 (m, 1H), 1.75-1.70 (m, 1H); MS m/z 288 [M+H]

[0322] <制备实施例7>制备(S)-1-(4-氨基-2-(三氟甲基)苄基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺

[0323]

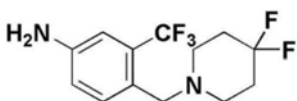


[0324] 通过进行制备实施例2的步骤1和2来制备目标化合物,不同之处在于,使用(S)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺代替制备实施例2的步骤1中的(R)-1,2-二甲基哌嗪。

[0325] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.47 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.64 (q, 2H), 2.84-2.72 (m, 2H), 2.69 (q, 1H), 2.56 (q, 1H), 2.40 (t, 1H), 2.21 (s, 6H), 2.06-1.89 (m, 1H), 1.78-1.65 (m, 1H); MS m/z 288 [M+H]

[0326] <制备实施例8>制备4-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺

[0327]

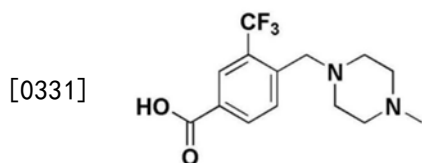


[0328] 通过进行制备实施例2的步骤1和2来制备目标化合物,不同之处在于,使用4,4-二

氟哌啶代替制备实施例2的步骤1中的(R)-1,2-二甲基哌嗪。

[0329] MS m/z : 295 [M+H]

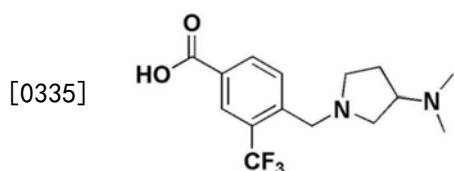
[0330] <制备实施例9>制备4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯甲酸



[0332] 将4-(溴甲基)-3-(三氟甲基)苯甲酸(1g, 3.53mmol)溶解在乙腈(35ml)中,向其中加入1-甲基哌嗪(389mg, 3.89mmol)和 K_2CO_3 (732mg, 5.30mmol),随后在100℃下搅拌15小时。将反应混合物冷却至室温,然后浓缩。向反应混合物加入蒸馏水(30ml),随后用EtOAc萃取。分离水层,使其用NaCl饱和。使用6N HCl将混合物的pH调节至3,随后用1-BuOH萃取。使有儿层浓缩。在所获得的残余物中加入EtOAc。过滤沉淀的固体化合物并真空干燥。结果,获得目标化合物(400mg, 37.5%收率)。

[0333] MS m/z : 303 [M+H]

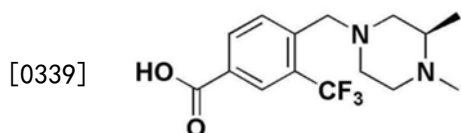
[0334] <制备实施例10>制备4-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯甲酸



[0336] 通过如制备实施例9中所述相同的方式制备目标化合物,不同之处在于,使用N,N-二甲基吡咯烷-3-胺代替制备实施例9中的1-甲基哌嗪。

[0337] MS m/z : 317 [M+H]

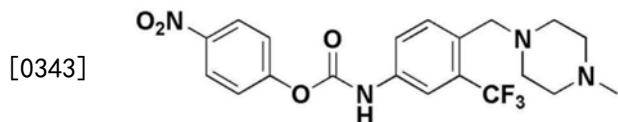
[0338] <制备实施例11>制备(R)-4-((3,4-二甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯甲酸



[0340] 通过如制备实施例9中所述相同的方式制备目标化合物,不同之处在于,使用(R)-1,2-二甲基哌嗪代替制备实施例9中的1-甲基哌嗪。

[0341] MS m/z : 317 [M+H]

[0342] <制备实施例12>制备4-硝基苯基 4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酸酯

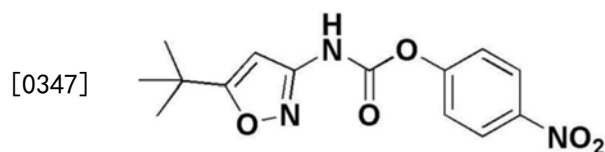


[0344] 将吡啶(163μl, 2.01mmol)和4-硝基苯基氯甲酸酯(Combi-Blocks, Cat#OT-0341, CAS[7693-46-1])(369mg, 1.83mmol)加入到含有4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺(AK Scientific Co., Cat#AK-83227, CAS[694499-26-8])(500mg, 1.83mmol)和

CH_2Cl_2 (10ml) 的混合溶液中,随后在室温下搅拌3小时。浓缩反应混合物。用乙醚处理所获得的残余物。结果,获得作为棕色固体的目标化合物 (611mg, 76% 收率)。

[0345] MS m/z : 439 [M+H]

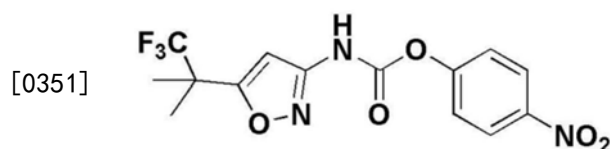
[0346] <制备实施例13>制备4-硝基苯基 (5-(叔丁基)异唑-3-基)氨基甲酸酯



[0348] 通过如制备实施例12中所述相同的方式制备目标化合物,不同之处在于,使用5-(叔丁基)异唑-3-胺代替制备实施例12中的4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺。

[0349] MS m/z : 306 [M+H]

[0350] <制备实施例14>制备4-硝基苯基 (5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)异唑-3-基)氨基甲酸酯

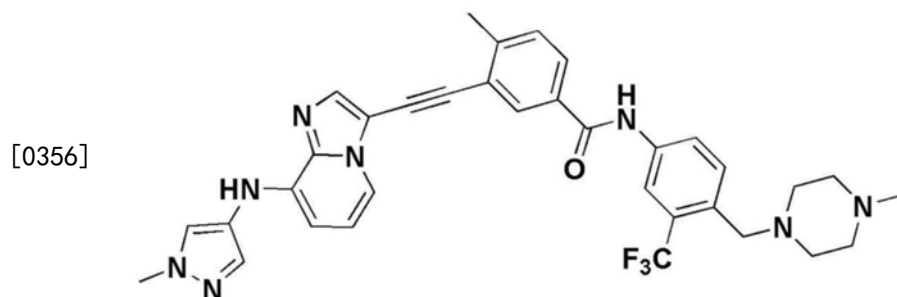


[0352] 通过如制备实施例12中所述相同的方式制备目标化合物,不同之处在于,使用5-(1,1,1-三氟-2-甲基托烷-2-基)异唑-3-胺代替制备实施例12中的4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺。

[0353] MS m/z : 360 [M+H]

[0354] 在下文中,参考制备实施例1~14,本发明中制备的实施例1~85的化合物由化学名称和化学式描述。并且提供NMR、ESI-MS和HPLC数据以证明化合物制备成了。

[0355] <实施例1>制备4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺



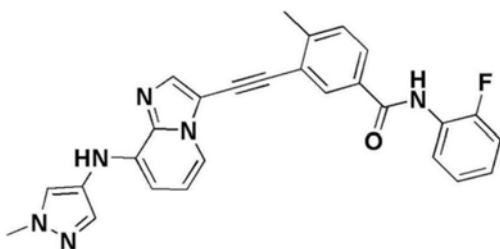
[0357] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例1的化合物,不同之处在于,使用1-甲基-1H-吡唑-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,并且如实施例24中相同的方式在步骤3中使用4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0358] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.56 (s, 1H), 8.23 (br s, 3H), 8.07 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.97 (t, 1H), 6.59 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.39 (m, 8H), 2.17 (s, 3H); 627 [M+H]; HPLC t_R

3.87min(方法B)

[0359] <实施例2>制备N-(2-氟苯基)-4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺

[0360]

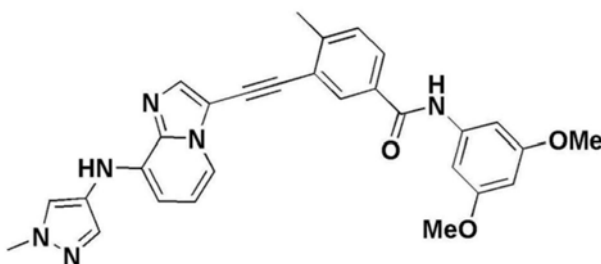


[0361] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例2的化合物,不同之处在于,使用1-甲基-1H-吡唑-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,并且通过如实施例24中相同的方式在步骤3中使用2-氟苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0362] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.22 (s, 1H), 8.24 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.34-7.21 (m, 3H), 6.97 (t, 1H), 6.59 (d, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.60 (s, 3H); 465 [M+H] $^+$; HPLC t_R 2.71min(方法C)

[0363] <实施例3>制备N-(3,5-二甲氧基苯基)-4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺

[0364]

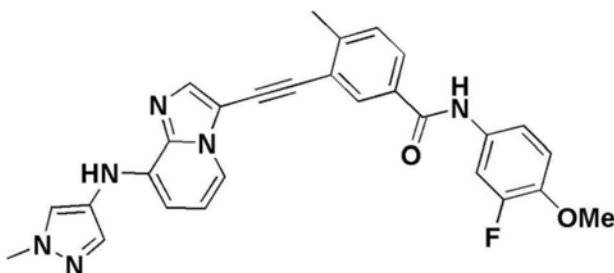


[0365] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例3的化合物,不同之处在于,使用1-甲基-1H-吡唑-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,并且使用3,5-二甲氧基苯胺代替实施例24的步骤3中的4-((甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0366] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.23 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.10 (s, 2H), 6.97 (t, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 2.60 (s, 3H); 507 [M+H] $^+$; HPLC t_R 6.48min(方法A)

[0367] <实施例4>制备N-(3-氟-4-甲氧基苯基)-4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺

[0368]

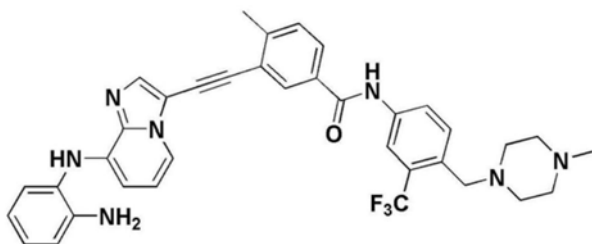


[0369] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例4的化合物,不同之处在于,使用1-甲基-1H-吡唑-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,并且使用3-氟-4-甲氧基苯胺代替实施例24的步骤3中的4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0370] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.17 (t, 1H), 6.97 (t, 1H), 6.59 (d, 1H), 3.83 (s, 6H), 2.59 (s, 3H); 495 [M+H]; HPLC t_R 6.42min (方法B)

[0371] <实施例5>制备3-((8-((2-氨基苯基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺

[0372]



[0373] 步骤1:制备4-甲基-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-3-((8-((2-硝基苯基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺

[0374] 通过如实施例24中所述相同的方式制备目标化合物,不同之处在于,使用2-硝基苯胺代替实施例24中的对甲苯胺。

[0375] MS m/z : 668 [M+H]

[0376] 步骤2:制备3-((8-((2-氨基苯基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)

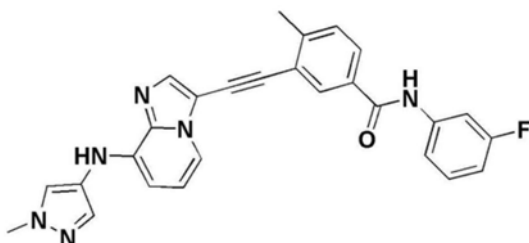
[0377] 甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺

[0378] 将上述步骤1中制备的化合物(40mg)溶解在乙酸乙酯中,向其中加入氯化锡(SnCl_2)。将反应混合物在50℃下搅拌12小时。将反应混合物冷却至室温,然后用饱和碳酸氢钠(NaHCO_3)溶液洗涤。用无水 Na_2SO_4 干燥有机层,随后过滤并浓缩。将浓缩的物料通过制备-TLC纯化。结果,获得目标化合物(1.7mg)。

[0379] MS m/z : 638 [M+H]

[0380] <实施例6>制备N-(3-氟苯基)-4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺

[0381]

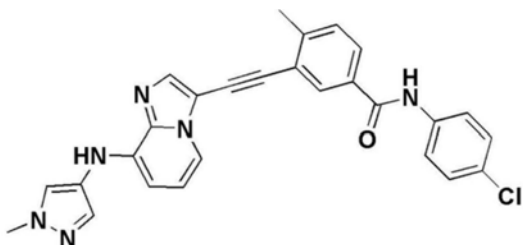


[0382] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例6的化合物,不同之处在于,使用1-甲基-1H-吡唑-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,并且使用3-氟苯胺代替实施例24的步骤3中的4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0383] ^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4) δ 8.19 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.41 (t, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.67 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.67 (s, 3H); 465 [M+H]⁺; HPLC t_R 6.58min (方法A)

[0384] <实施例7>制备N-(4-氯苯基)-4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺

[0385]

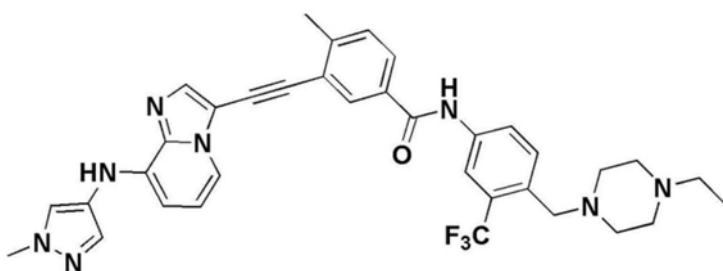


[0386] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例7的化合物,不同之处在于,使用1-甲基-1H-吡唑-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,并且使用4-氯苯胺代替实施例24的步骤3中的4-((甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0387] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.01 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 6.84 (t, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.49 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.63 (s, 3H); 481 [M+H]⁺; HPLC t_R 6.82min (方法A)

[0388] <实施例8>制备N-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺

[0389]

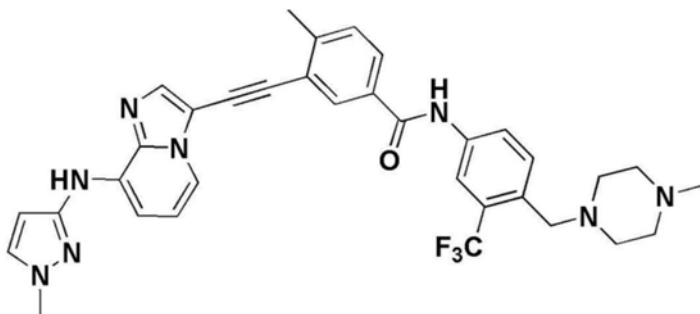


[0390] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例8的化合物,不同之处在于,使用1-甲基-1H-吡唑-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,并且使用4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺代替实施例24的步骤3中的4-((甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0391] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.61 (s, 1H), 9.30 (br s, 1H), 8.24 (m, 3H), 8.12 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.01 (t, 1H), 6.63 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.47 (d, 2H), 3.14 (q, 2H), 2.95 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.37 (m, 2H), 1.20 (t, 3H); 641 [M+H]⁺; HPLC t_R 2.36min (方法C)

[0392] <实施例9>制备4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺

[0393]

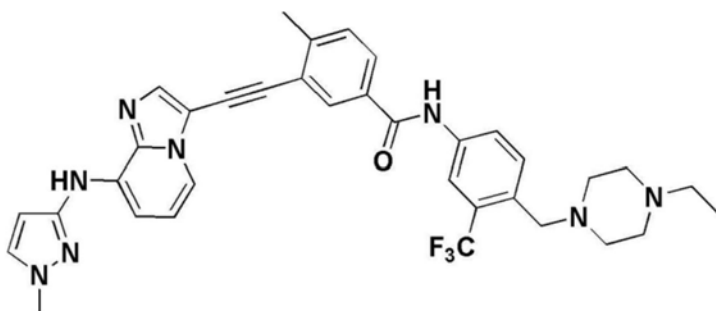


[0394] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例9的化合物,不同之处在于,使用1-甲基-1H-吡唑-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0395] 626[M+H]⁺;HPLC t_R 5.26min(方法A)

[0396] <实施例10>制备N-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺

[0397]

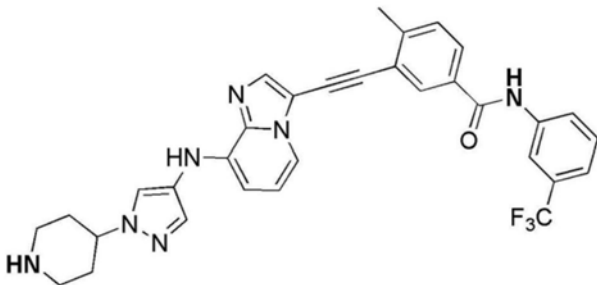


[0398] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例10的化合物,不同之处在于,使用1-甲基-1H-吡唑-3-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,并且使用4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺代替实施例24的步骤3中的4-((甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0399] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.61(s,1H),9.30(br s,1H),8.94(s,1H),8.24(d,2H),8.12(d,1H),8.04(m,2H),7.93(br d,2H),7.73(d,1H),7.56(d,1H),7.55(s,1H),7.11(t,1H),6.11(s,1H),3.79(s,3H),3.69(s,2H),3.47(d,2H),3.14(m,2H),2.96(m,4H),2.61(s,3H),2.38(m,2H),1.20(t,3H);641[M+H]⁺;HPLC t_R 5.32min(方法A)

[0400] <实施例11>制备4-甲基-3-((8-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺

[0401]



[0402] 步骤1.制备4-(4-(4-((3-((2-甲基-5-((3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0403] 通过如实施例24中所述相同的方式制备目标化合物(46.5mg),不同之处在于,使用4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯和3-(三氟甲基)苯胺代替对甲苯胺和4-

((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺。

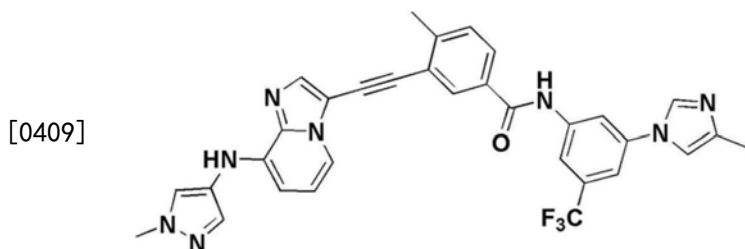
[0404] MS m/z : 684 [M+H]

[0405] 步骤2. 制备4-甲基-3-((8-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺

[0406] 将上述步骤1中制备的化合物(46mg)溶解在二氯甲烷中,向其中加入TFA(2ml)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟。将反应溶剂在减压下浓缩。进行HPLC以得到作为固体的目标化合物(30mg, 82%)。

[0407] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.63 (s, 1H), 8.74 (br s, 1H), 8.47 (br s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (s, 2H), 8.08 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.63 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.01 (t, 1H), 6.66 (d, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.43 (br d, 2H), 3.09 (br q, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.23-2.08 (m, 4H); MS m/z : 584 [M+H]; HPLC t_R 5.6min (方法A)

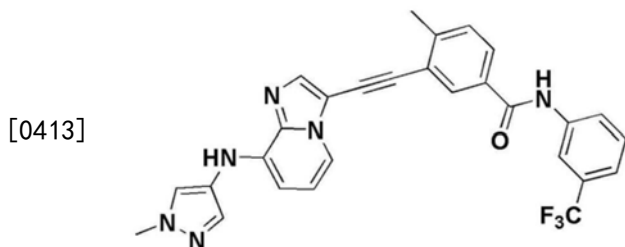
[0408] <实施例12> 制备4-甲基-N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺



[0410] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例12的化合物,不同之处在于,使用1-甲基-1H-吡唑-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,并且使用3-(三氟甲基)-5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯胺代替实施例24的步骤3中的4-((甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0411] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.22 (s, 1H), 8.24 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.34-7.21 (m, 3H), 6.97 (t, 1H), 6.59 (d, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.60 (s, 3H); 465 [M+H]; HPLC t_R 5.85min (方法A)

[0412] <实施例13> 制备4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺



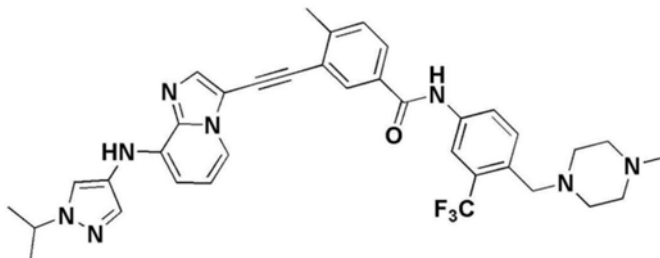
[0414] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例13的化合物,不同之处在于,使用1-甲基-1H-吡唑-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,并且使用3-三氟甲基苯胺代替实施例24的步骤3中的4-((甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0415] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.58 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.20 (s, 1H),

8.07 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.96 (t, 1H), 6.58 (d, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.71 (s, 3H); 515 [M+H]⁺; HPLC t_R 6.99min (方法A)

[0416] <实施例14>制备3-((8-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺

[0417]

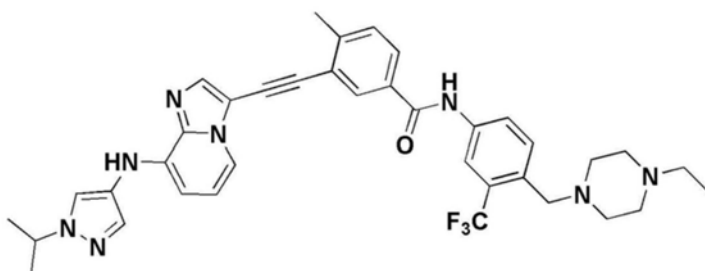


[0418] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例14的化合物,不同之处在于,使用1-异丙基-1H-吡唑-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0419] ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.23 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.07-8.00 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.57 (septet, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.57 (d, 2H), 3.24 (dd, 2H), 3.18-3.02 (m, 4H), 2.68 (s, 3H), 2.49 (t, 2H), 1.55 (d, 6H), 1.37 (t, 3H); 655 [M+H]⁺; HPLC t_R 5.43min (方法A)

[0420] <实施例15>制备N-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-3-((8-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯甲酰胺

[0421]

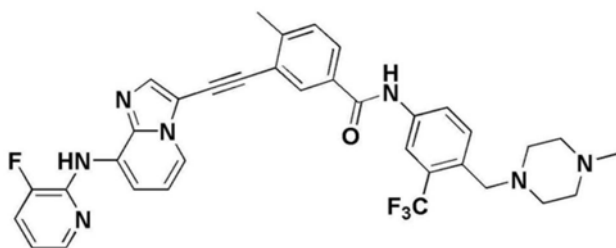


[0422] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例15的化合物,不同之处在于,使用1-异丙基-1H-吡唑-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,并且使用4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺代替实施例24的步骤3中的4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0423] ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.23 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.07-8.00 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.57 (septet, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.57 (d, 2H), 3.24 (dd, 2H), 3.18-3.02 (m, 4H), 2.68 (s, 3H), 2.49 (t, 2H), 1.55 (d, 6H), 1.37 (t, 3H); 670 [M+H]⁺; HPLC t_R 5.48min (方法A)

[0424] <实施例16>制备3-((8-((3-氟吡啶-2-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺

[0425]

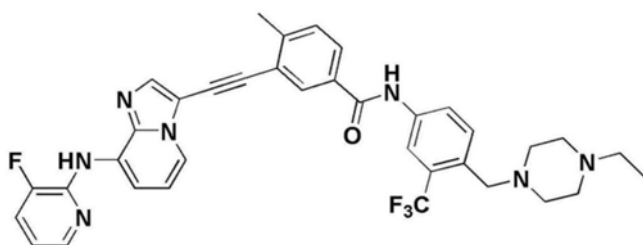


[0426] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例16的化合物,不同之处在于,使用3-氟吡啶-2-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0427] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.44 (d, 1H), 8.18-8.09 (m, 2H), 8.06 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.51-7.44 (m, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.86 (ddd, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.44-3.34 (m, 3H), 3.13-3.01 (m, 3H), 2.95 (d, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.37 (t, 2H); 642 [M+H] $^+$; HPLC t_R 5.81min (方法A)

[0428] <实施例17>制备N-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-3-((8-((3-氟吡啶-2-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯甲酰胺

[0429]

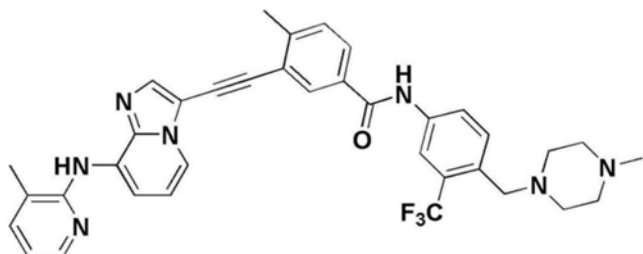


[0430] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例17的化合物,不同之处在于,使用3-氟吡啶-2-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,并且使用4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺代替实施例24的步骤3中的4-((甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0431] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.44 (dd, 1H), 8.13 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.97-7.88 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.46 (ddd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.91-6.82 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.45 (d, 2H), 3.13 (q, 2H), 3.07-2.88 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.37 (t, 2H), 1.25 (t, 4H); 656 [M+H] $^+$; HPLC t_R 5.89min (方法A)

[0432] <实施例18>制备4-甲基-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-3-((8-((3-甲基吡啶-2-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺

[0433]



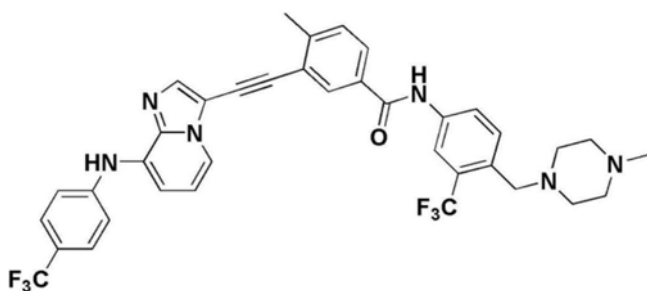
[0434] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例18的化合物,不同之处在于,使用3-甲基吡啶-2-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0435] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.26 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.09-8.02 (m, 2H), 7.96-7.89 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H),

6.86 (dd, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.44-3.33 (m, 2H), 3.12-3.00 (m, 2H), 2.95 (d, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.40-2.34 (m, 2H); 639 [M+H]⁺; HPLC t_R 5.08min (方法A)

[0436] <实施例19>制备4-甲基-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-3-((8-((4-(三氟甲基)苯基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺

[0437]

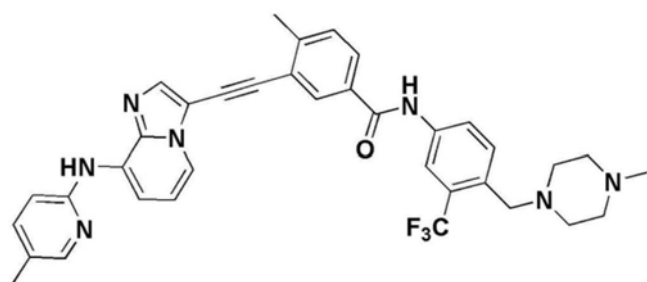


[0438] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例19的化合物,不同之处在于,使用4-(三氟甲基)苯胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0439] ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.51 (d, 1H), 8.36 (br s, 1H), 8.28-8.26 (m, 1H), 8.19-8.15 (m, 1H), 8.04-8.00 (m, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.77-7.76 (m, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.31 (d, 2H), 3.80-3.79 (m, 2H), 3.55-3.36 (m, 2H), 3.21-3.13 (m, 2H), 3.11-3.04 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.55-2.48 (m, 2H); 691 [M+H]⁺; HPLC t_R 6.16min (方法A)

[0440] <实施例20>制备4-甲基-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-3-((8-((5-甲基吡啶-2-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺

[0441]

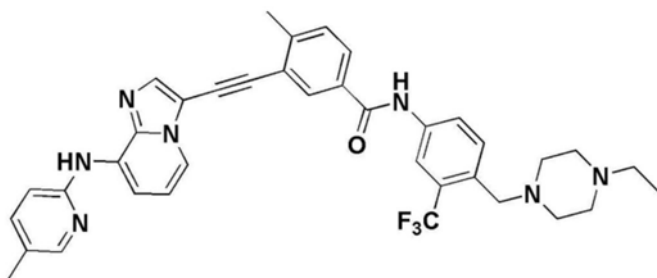


[0442] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例20的化合物,不同之处在于,使用5-次甲基-2-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0443] ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.61 (dd, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.97 (dd, 2H), 7.94-7.91 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.61-3.41 (m, 2H), 3.28-3.17 (m, 2H), 3.12-2.99 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.65-2.40 (m, 2H), 2.36 (s, 3H); 638 [M+H]⁺; HPLC t_R 5.10min (方法A)

[0444] <实施例21>制备N-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-3-((8-((5-甲基吡啶-2-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺

[0445]

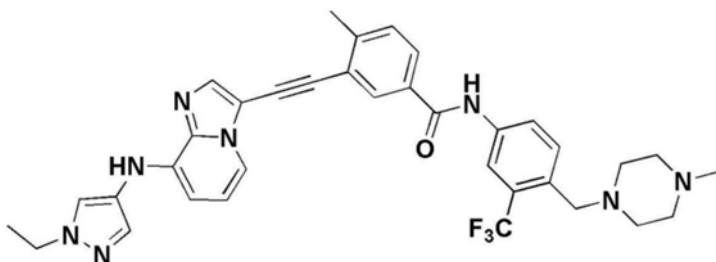


[0446] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例21的化合物,不同之处在于,使用5-次甲基-2-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以及使用4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺代替实施例24的步骤3中的4-((甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0447] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.59 (dd, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.05 (dd, 1H), 8.00-7.91 (m, 3H), 7.81 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.24 (d, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.65-3.53 (m, 2H), 3.25 (q, 2H), 3.20-3.01 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.60-2.41 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.38 (t, 3H); 652 [M+H] $^+$; HPLC t_R 5.14min (方法A)

[0448] <实施例22>制备3-((8-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺

[0449]

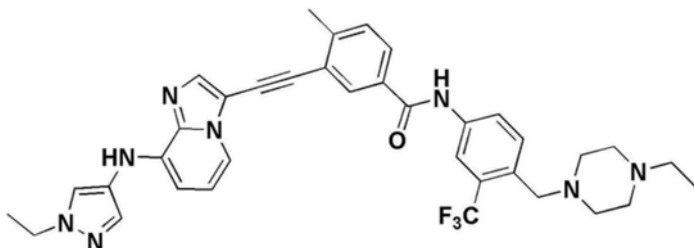


[0450] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例22的化合物,不同之处在于,使用1-乙基-1H-吡唑-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0451] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.26 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.20 (dd, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.03 (dd, 1H), 4.24 (q, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.60-3.40 (m, 2H), 3.26-3.14 (m, 2H), 3.14-2.97 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.50 (s, 2H), 1.52 (t, 3H); 641 [M+H] $^+$; HPLC t_R 5.28min (方法A)

[0452] <实施例23>制备3-((8-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-N-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-4-甲基苯甲酰胺

[0453]

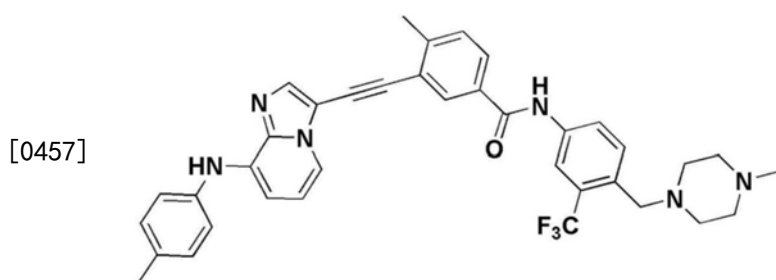


[0454] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例23的化合物,不同之处在于,使用

1-乙基-1H-吡唑-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以及使用4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺代替实施例24的步骤3中的4-((甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0455] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.26 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.22-8.15 (m, 2H), 8.07-8.00 (m, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.55 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.01 (dd, 1H), 4.24 (q, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.65-3.51 (m, 2H), 3.24 (q, 2H), 3.18-3.01 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.61-2.40 (m, 2H), 1.52 (t, 3H), 1.37 (t, 3H); 655 [M+H] $^+$; HPLC t_R 5.33min (方法A)

[0456] <实施例24>制备4-甲基-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-3-(8-(对-甲苯基氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺



[0458] 步骤1. 制备4-甲基-3-((8-(对-甲苯基氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酸仲丁酯

[0459] 将对甲苯胺 (158mg, 1.47mmol)、XPhos Pd G2 (97mg, 0.12mmol) 和 Cs_2CO_3 (1.20g, 3.68mmol) 加入到含有制备实施例1中制备的化合物 (450mg, 1.23mmol) 的叔丁醇 (7.5ml) 溶液中, 随后在 100°C 下搅拌15小时。用硅藻土过滤反应混合物, 不冷却, 随后浓缩。通过硅胶色谱法 (40-50% 乙酸乙酯/正己烷) 纯化所获得的残余物。结果, 获得目标化合物 (63mg, 12% 收率)。

[0460] MS m/z : 438 [M+H] $^+$

[0461] 步骤2. 制备4-甲基-3-((8-(对-甲苯基氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酸

[0462] 将上述步骤1中制备的化合物 (63mg, 0.14mmol) 溶解在2ml 四氢呋喃: 甲醇: 水 (2: 1: 1, v/v/v) 混合物中, 向其中加入 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (30mg, 0.72mmol), 随后在 60°C 下搅拌4小时。使反应混合物冷却至室温, 向其中缓慢加入1N HCl 溶液以便将混合物的pH调节至4。过滤所产生的固体并在真空中干燥。结果, 获得目标化合物 (51mg, 93% 收率)。

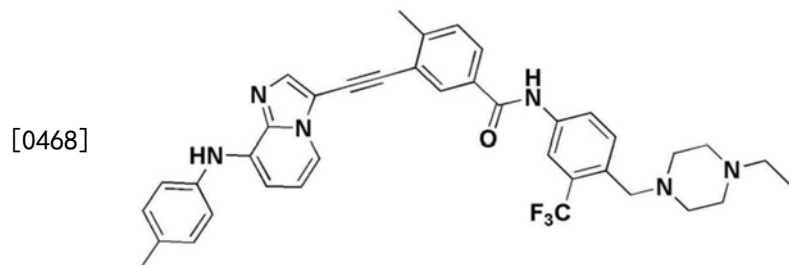
[0463] MS m/z : 382 [M+H] $^+$

[0464] 步骤3. 制备4-甲基-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-3-((8-(对-甲苯基氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺

[0465] 将在上述步骤2中制备的化合物 (25mg, 0.07mmol) 溶解在DMF (1ml) 中, 向其中加入4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺 (36mg, 0.13mmol) (AK Scientific Co., Cat#AK-83227, CAS [694499-26-8])、EDC (25mg, 0.13mmol) 和 DMAP (16mg, 0.13mmol), 随后在 60°C 下搅拌15小时。将反应混合物冷却至室温。用乙酸乙酯稀释反应混合物, 将其用饱和碳酸氢钠溶液、水和盐水洗涤。用 MgSO_4 干燥有机层, 过滤, 然后浓缩。通过制备型HPLC (水/乙腈中含0.1% TFA) 纯化所获得的残余物。结果, 获得目标化合物 (21mg, 42.5% 收率)。

[0466] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.29 (td, 3H), 8.18 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.43-7.30 (m, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.23-7.16 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.56-3.43 (m, 2H), 3.24-3.13 (m, 2H), 3.13-2.98 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.64-2.42 (m, 2H), 2.37 (s, 3H); MS m/z : 638 [M+H]; HPLC t_R 5.89min (方法A)

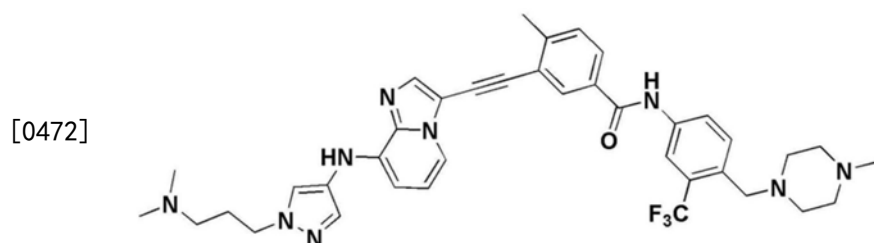
[0467] <实施例25>制备N-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-3-((8-(对-甲苯基氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺



[0469] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例25的化合物,不同之处在于,使用4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺代替实施例24的步骤3中的4-((甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0470] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.32-8.25 (m, 3H), 8.18 (d, 1H), 8.01 (ddd, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.41-7.30 (m, 2H), 7.28-7.17 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 3.59-3.54 (m, 2H), 3.25 (q, 2H), 3.18-3.02 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.53-2.48 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.37 (t, 3H); 652 [M+H]; HPLC t_R 5.94min (方法A)

[0471] <实施例26>制备3-((8-((1-(3-(二甲基氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺

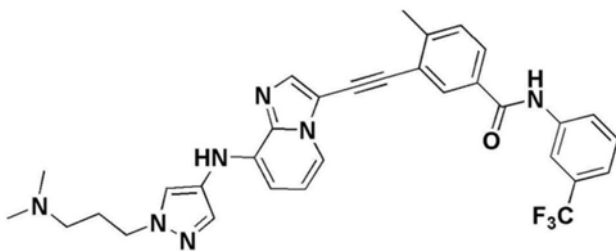


[0473] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例26的化合物,不同之处在于,使用1-(3-(二甲基氨基)丙基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0474] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.24 (s, 1H), 8.19-8.12 (m, 2H), 8.01 (d, 1H), 7.97-7.91 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.32 (t, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.48-3.46 (m, 1H), 3.23-3.17 (m, 1H), 3.09-3.02 (m, 2H), 2.92 (s, 9H), 2.67 (s, 3H), 2.57-2.50 (m, 2H), 2.39-2.27 (m, 2H); 698 [M+H]; HPLC t_R 4.69min (方法A)

[0475] <实施例27>制备3-((8-((1-(3-(二甲基氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺

[0476]

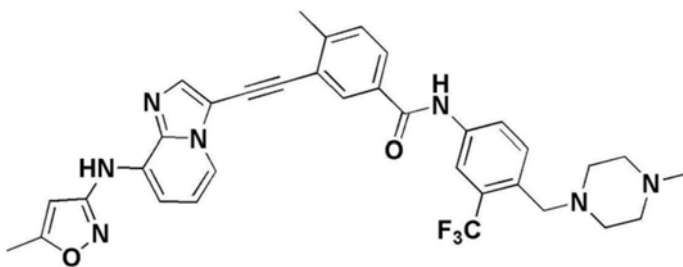


[0477] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例27的化合物,不同之处在于,使用1-(3-(二甲基氨基)丙基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以及使用3-(三氟甲基)苯胺代替实施例24的步骤3中的4-((甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0478] ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 8.24 (d, 1H) , 8.19 (s, 1H) , 8.16-8.14 (m, 2H) , 7.95 (d, 2H) , 7.87 (s, 1H) , 7.65 (s, 1H) , 7.57 (t, 1H) , 7.53 (d, 1H) , 7.45 (d, 1H) , 7.23 (t, 1H) , 6.97 (d, 1H) , 4.31 (t, 2H) , 3.25-3.17 (m, 2H) , 2.92 (s, 6H) , 2.67 (s, 3H) , 2.32 (quint, 2H) ; 586 [M+H]⁺ ; HPLC t_p 5.61min (方法A)

[0479] <实施例28>制备4-甲基-3-((8-((5-甲基异唑基-3-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺

[0480]

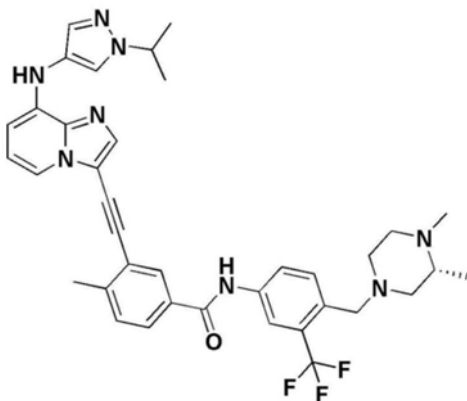


[0481] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例28的化合物,不同之处在于,使用5-甲基异噁唑-3-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0482] ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ8.25 (d, 1H) , 8.16 (dd, 3H) , 8.08 (d, 1H) , 8.00 (d, 1H) , 7.94-7.89 (m, 1H) , 7.76 (d, 1H) , 7.48 (d, 1H) , 7.37-7.30 (m, 1H) , 6.05 (s, 1H) , 3.78 (s, 2H) , 3.54-3.37 (m, 2H) , 3.35 (s, 2H) , 3.28-3.15 (m, 2H) , 3.0-2.95 (m, 1H) , 2.91 (s, 3H) , 2.86 (s, 1H) , 2.70-2.63 (m, 5H) , 2.51 (d, 9H) , 2.38 (s, 3H) ; 628[M+H]⁺; HPLC t_R 5.76min (方法A)

[0483] <实施例29>制备 (R)-N-(4-((3,4-二甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-3-((8-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯甲酰胺

[0484]

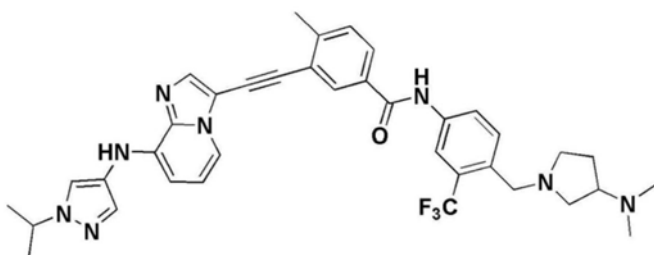


[0485] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例29的化合物,不同之处在于,使用1-异丙基-1H-吡唑-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以及使用3-(三氟甲基)-4-(((R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)甲基)苯胺代替实施例24的步骤3中的4-((甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0486] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.30 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.00-7.96 (d, 1H), 7.95-7.94 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.36-7.28 (m, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 4.59-4.52 (t, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.56-3.44 (m, 1H), 3.28-3.18 (m, 1H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.67-2.66 (m, 3H), 2.57-2.45 (m, 1H), 2.37-2.20 (m, 1H), 1.54 (d, 6H), 1.37 (d, 3H); 669 [M+H]⁺; HPLC t_R 5.52min (方法A)

[0487] <实施例30>制备N-(4-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-3-((8-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯甲酰胺

[0488]

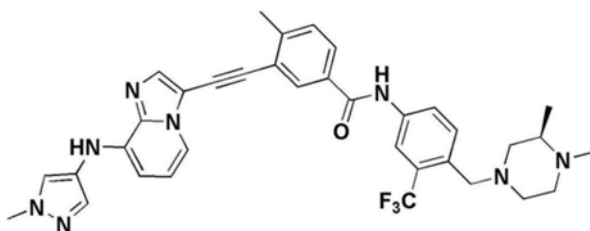


[0489] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例30的化合物,不同之处在于,使用1-异丙基-1H-吡唑-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以及使用1-(4-氨基-2-(三氟甲基)苄基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺代替实施例24的步骤3中的4-((甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0490] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.37 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.30-8.21 (m, 2H), 8.13 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.83-7.81 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.14 (d, 1H), 4.60-4.53 (m, 1H), 4.47-4.46 (m, 1H), 4.15-4.12 (m, 1H), 3.79-3.62 (m, 2H), 3.57-3.48 (m, 1H), 3.01-2.87 (m, 6H), 2.68 (s, 3H), 2.57-2.56 (m, 1H), 2.38-2.28 (m, 1H), 1.54 (d, 6H); 669 [M+H]⁺; HPLC t_R 5.03min (方法C)

[0491] <实施例31>制备(R)-N-(4-((3,4-二甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺

[0492]

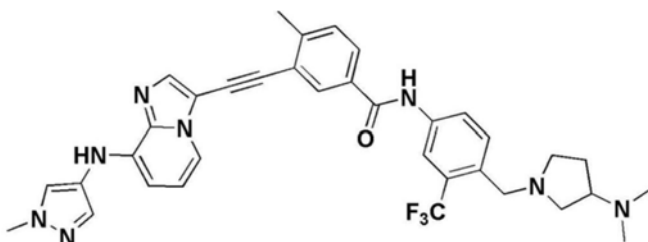


[0493] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例31的化合物,不同之处在于,使用1-甲基-1H-吡唑-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以及使用3-(三氟甲基)-4-(((R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)甲基)苯胺代替实施例24的步骤3中的4-((甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0494] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.38 (s, 1H), 8.25 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.01-7.96 (m, 2H), 7.79-7.76 (m, 2H), 7.58-7.49 (m, 2H), 7.41 (t, 2H), 7.18 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.80-3.79 (m, 2H), 3.52-3.49 (m, 1H), 3.39-3.35 (m, 1H), 3.26-3.23 (m, 1H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.66 (d, 3H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.49-2.35 (m, 1H), 1.37 (d, 3H); 641 [M+H]; HPLC t_{R} 5.26min (方法A)

[0495] <实施例32>制备N-(4-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苄基)-4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苄甲酰胺

[0496]

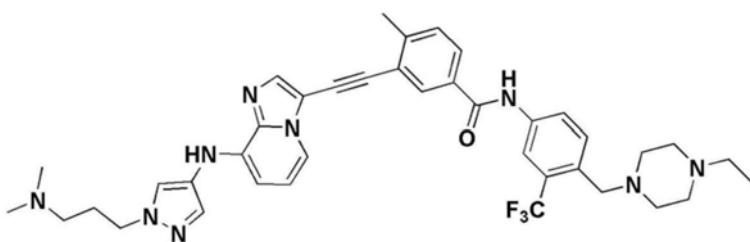


[0497] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例32的化合物,不同之处在于,使用1-甲基-1H-吡唑-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以及使用1-(4-氨基-2-(三氟甲基)苄基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺代替实施例24的步骤3中的4-((甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苄胺,以得到最终的目标化合物。

[0498] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.36 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28-8.24 (m, 2H), 8.12 (d, 1H), 7.99 (dd, 2H), 7.78 (d, 2H), 7.58-7.49 (m, 2H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 4.42-4.37 (m, 2H), 4.13-4.08 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.72-3.56 (m, 2H), 3.49-3.48 (m, 2H), 2.94 (s, 6H), 2.68 (s, 3H), 2.55-2.52 (m, 1H), 2.33-2.28 (m, 1H); 641 [M+H]; HPLC t_{R} 4.80min (方法A)

[0499] <实施例33>制备3-((8-((1-(3-(二甲基氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-N-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苄基)-4-甲基苄甲酰胺

[0500]



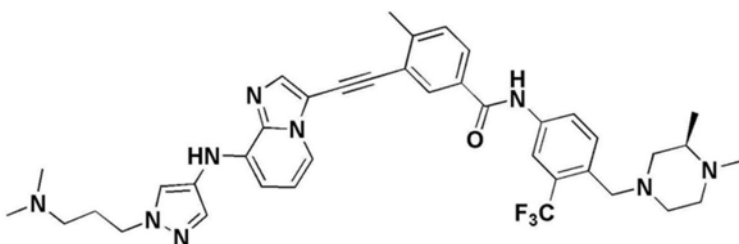
[0501] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例33的化合物,不同之处在于,使用1-(3-(二甲基氨基)丙基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以及使用4-((乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苄胺代替实施例24的步骤3中的4-((甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苄胺,以得到最终的目标化合物。

[0502] ^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4) δ 8.24 (d, 1H), 8.23-8.13 (m, 3H), 8.01 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.06-7.00 (m, 1H), 4.31 (t, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.59-3.48 (m, 2H), 3.26-3.18 (m, 4H), 3.15-3.00 (m, 4H), 2.92 (s, 6H), 2.67 (s, 3H), 2.59-2.41 (m, 2H), 2.39-2.27 (m, 2H), 1.35 (t, 3H); 712 [M+H];

HPLC t_R 4.80min(方法A)

[0503] <实施例34>制备(R)-3-((8-((1-(3-(二甲基氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-N-(4-((3,4-二甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-4-甲基苯甲酰胺

[0504]

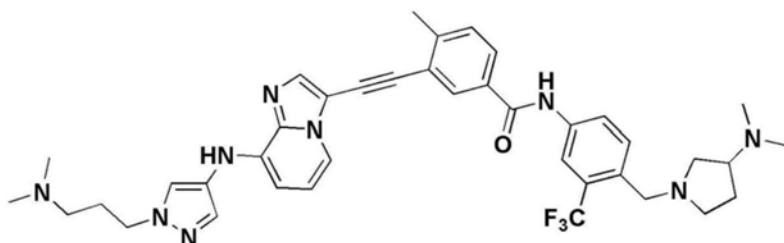


[0505] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例34的化合物,不同之处在于,使用1-(3-(二甲基氨基)丙基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以及使用3-(三氟甲基)-4-(((R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)甲基)苯胺代替实施例24的步骤3中的4-((甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0506] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.35-8.32 (m, 1H), 8.28-8.21 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.40-7.34 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 4.32 (t, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.51-3.48 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 1H), 3.24-3.18 (m, 2H), 3.12-2.96 (m, 2H), 2.92 (s, 9H), 2.67 (s, 3H), 2.63-2.45 (m, 2H), 2.39-2.29 (m, 2H), 1.37 (d, 3H); 712 [M+H] $^+$; HPLC t_R 4.83min(方法A)

[0507] <实施例35>制备3-((8-((1-(3-(二甲基氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-N-(4-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-4-甲基苯甲酰胺

[0508]

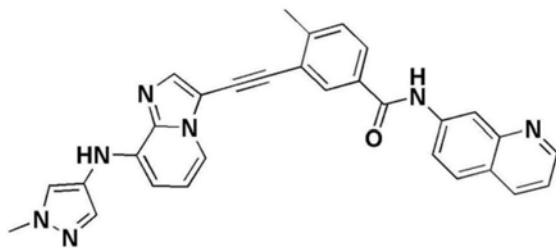


[0509] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例35的化合物,不同之处在于,使用1-(3-(二甲基氨基)丙基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以及使用1-(4-氨基-2-(三氟甲基)苄基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺代替实施例24的步骤3中的4-((甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0510] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.32 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.14 (d, 1H), 4.48-4.40 (m, 2H), 4.32 (t, 2H), 4.19-4.07 (m, 1H), 3.73-3.61 (m, 2H), 3.55-3.52 (m, 2H), 3.23-3.19 (m, 2H), 2.95 (s, 6H), 2.92 (s, 6H), 2.68 (s, 3H), 2.61-2.53 (m, 2H), 2.37-2.30 (m, 2H); 712 [M+H] $^+$; HPLC t_R 4.42min(方法A)

[0511] <实施例36>制备4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-N-(喹啉-7-基)苯甲酰胺

[0512]

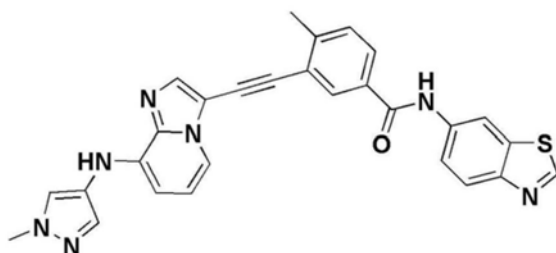


[0513] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例36的化合物,不同之处在于,使用1-甲基-1H-吡唑-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以及使用喹啉-7-胺代替实施例24的步骤3中的4-((甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0514] ^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4) δ 9.17 (s, 1H), 9.09-9.07 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.34-8.30 (m, 2H), 8.24 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.96-7.93 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.56-7.54 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.67 (s, 3H); 498 [M+H] $^+$; HPLC t_R 4.83min (方法A)

[0515] <实施例37>制备N-(苯并[d]噻唑-6-基)-4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺

[0516]

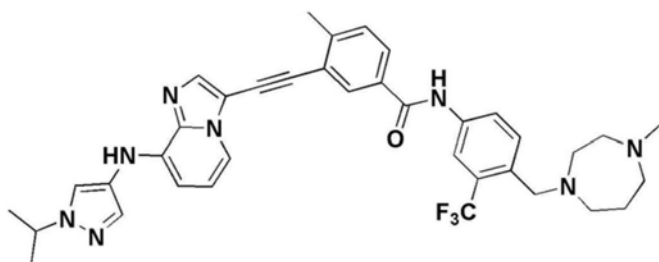


[0517] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例37的化合物,不同之处在于,使用1-甲基-1H-吡唑-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以及使用苯并[d]噻唑-6-胺代替实施例24的步骤3中的4-((甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0518] ^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4) δ 9.19 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.82-7.76 (m, 2H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.67 (s, 3H); 504 [M+H] $^+$; HPLC t_R 5.93min (方法A)

[0519] <实施例38>制备3-((8-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-((4-甲基-1,4-二氮杂-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺

[0520]



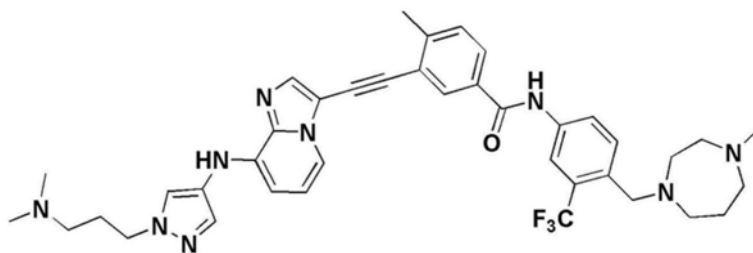
[0521] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例38的化合物,不同之处在于,使用1-异丙基-1H-吡唑-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以及使用3-(三氟甲

基)-4-((4-甲基-1,4-二氮杂-1-基)甲基)苯胺代替实施例24的步骤3中的4-((甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0522] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.33-8.32 (m, 1H), 8.26 (d, 2H), 8.24-8.21 (m, 1H), 8.10-8.08 (m, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.88-7.86 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.09 (d, 1H), 4.56 (hept, 1H), 4.30-4.19 (m, 2H), 3.60-3.53 (m, 2H), 3.53-3.45 (m, 2H), 3.40-3.32 (m, 2H), 3.12-3.13 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.21-2.20 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.53 (s, 3H); 669 [M+H]⁺; HPLC t_{R} 5.15min (方法A)

[0523] <实施例39>制备3-((8-((1-(3-(二甲基氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-((4-甲基-1,4-二氮杂-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺

[0524]

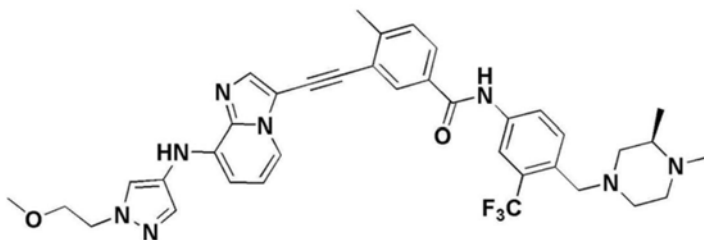


[0525] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例39的化合物,不同之处在于,使用1-(3-(二甲基氨基)丙基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以及使用3-(三氟甲基)-4-((4-甲基-1,4-二氮杂-1-基)甲基)苯胺代替实施例24的步骤3中的4-((甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0526] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.23 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.15-8.09 (m, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.91-7.83 (m, 3H), 7.64 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 6.93 (d, 1H), 4.31 (t, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.48 (dd, 2H), 3.25-3.16 (m, 3H), 3.07 (d, 2H), 2.94 (d, 5H), 2.92 (s, 6H), 2.67 (s, 3H), 2.33 (dt, 3H), 2.14 (dd, 3H); 712 [M+H]⁺; HPLC t_{R} 2.16min (方法C)

[0527] <实施例40>制备(R)-N-(4-((3,4-二甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-3-((8-((1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯甲酰胺

[0528]



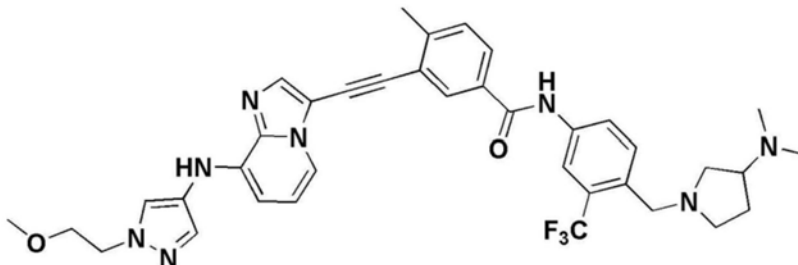
[0529] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例40的化合物,不同之处在于,使用1-((2-甲氧基)乙基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以及使用3-(三氟甲基)-4-((R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)甲基)苯胺代替实施例24的步骤3中的4-((甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0530] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.37-8.30 (m, 1H), 8.28-8.19 (m, 2H), 8.16 (d, 1H), 7.99 (ddd, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.42-7.32 (m, 1H), 7.19-7.01 (m, 1H), 4.34 (t, 2H), 3.84-3.70 (m, 4H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.32-3.18 (m,

2H), 3.12-2.97 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.59-2.43 (m, 1H), 2.42-2.17 (m, 1H), 1.37 (d, 3H); 685 [M+H]⁺; HPLC t_R 5.36min (方法A)

[0531] <实施例41>制备N-(4-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-3-((8-((1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯甲酰胺

[0532]

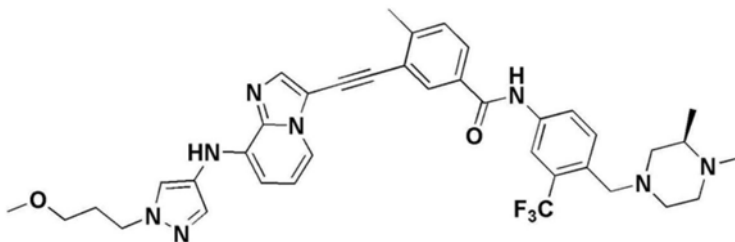


[0533] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例41的化合物,不同之处在于,使用1-((2-甲氧基)乙基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以及使用1-(4-氨基-2-(三氟甲基)苄基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺代替实施例24的步骤3中的4-((甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0534] ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.31 (s, 2H), 8.28-8.25 (m, 1H), 8.21 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.98 (dt, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 4.52-4.37 (m, 2H), 4.35 (t, 2H), 4.12 (s, 1H), 3.79 (t, 2H), 3.75-3.38 (m, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.29-3.06 (m, 1H), 3.03-2.90 (m, 6H), 2.68 (d, 3H), 2.55 (s, 1H), 2.31 (s, 1H); 685 [M+H]⁺; HPLC t_R 4.85min (方法A)

[0535] <实施例42>制备(R)-N-(4-((3,4-二甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-3-((8-((1-(3-甲氧基丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯甲酰胺

[0536]



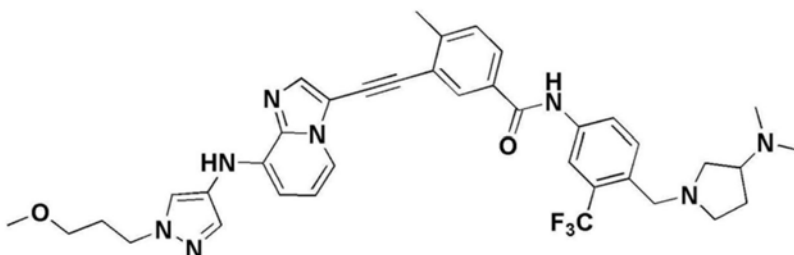
[0537] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例42的化合物,不同之处在于,使用1-((3-甲氧基)丙基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以及使用3-(三氟甲基)-4-(((R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)甲基)苯胺代替实施例24的步骤3中的4-((甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0538] ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.35 (s, 1H), 8.29-8.22 (m, 2H), 8.22-8.15 (m, 1H), 8.07-8.01 (m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.42-7.33 (m, 1H), 7.17-7.09 (m, 1H), 4.35 (t, 2H), 3.86-3.74 (m, 4H), 3.57-3.46 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.30-3.20 (m, 2H), 3.15-2.97 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.64-2.44 (m, 1H), 2.44-2.21 (m, 1H), 1.39 (d, 3H); 699 [M+H]⁺; HPLC t_R 2.49min (方法C)

[0539] <实施例43>制备N-(4-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯

基)-3-((8-((1-(3-甲氧基丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯甲酰胺

[0540]

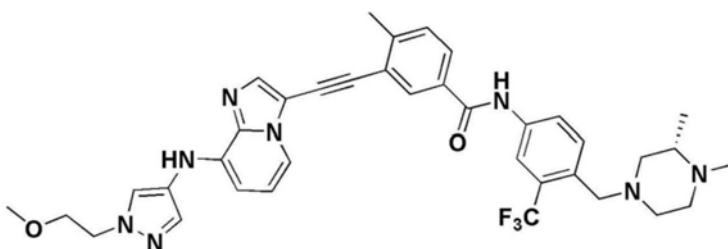


[0541] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例43的化合物,不同之处在于,使用1-((3-甲氧基)丙基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以及使用1-(4-氨基-2-(三氟甲基)苄基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺代替实施例24的步骤3中的4-((甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0542] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.34-8.23 (m, 3H), 8.20 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.86-7.74 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.33 (tt, 1H), 7.07 (t, 1H), 4.43-4.30 (m, 1H), 4.26 (t, 2H), 4.16-3.96 (m, 1H), 3.69-3.43 (m, 4H), 3.39 (t, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.26-3.02 (m, 1H), 2.94 (s, 6H), 2.67 (d, 3H), 2.61-2.39 (m, 1H), 2.38-2.18 (m, 1H), 2.12 (quint, 2H); 699 [M+H]⁺; HPLC t_R 4.95min (方法A)

[0543] <实施例44>制备(S)-N-(4-((3,4-二甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苄基)-3-((8-((1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯甲酰胺

[0544]

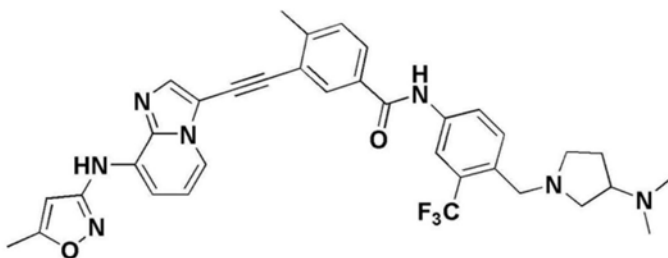


[0545] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例44的化合物,不同之处在于,使用1-((2-甲氧基)乙基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以及使用3-(三氟甲基)-4-(((S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)甲基)苯胺代替实施例24的步骤3中的4-((甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0546] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.36-8.30 (m, 1H), 8.28-8.19 (m, 2H), 8.19-8.12 (m, 1H), 8.04-7.93 (m, 2H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.42-7.33 (m, 1H), 7.12 (dd, 1H), 4.26 (t, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.59-3.44 (m, 1H), 3.39 (t, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.29-3.19 (m, 2H), 3.14-2.97 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.74-2.62 (m, 3H), 2.62-2.45 (m, 1H), 2.44-2.25 (m, 1H), 2.12 (quint, 2H), 1.37 (d, 3H); 685 [M+H]⁺; HPLC t_R 5.43min (方法A)

[0547] <实施例45>制备N-(4-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苄基)-4-甲基-3-((8-((5-甲基异唑基)-3-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺

[0548]

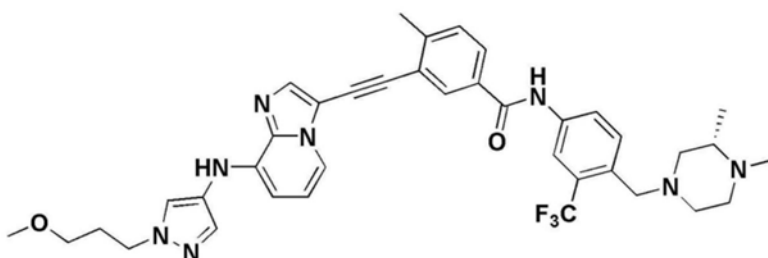


[0549] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例45的化合物,不同之处在于,使用5-甲基异噁唑-3-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以及使用1-(4-氨基-2-(三氟甲基)苄基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺代替实施例24的步骤3中的4-((甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苄胺,以得到最终的目标化合物。

[0550] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.31-8.20 (m, 4H), 8.13-8.07 (m, 2H), 8.05 (d, 1H), 7.98-7.90 (m, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.56-7.44 (m, 1H), 7.30 (t, 1H), 4.35-4.14 (m, 1H), 4.14-3.96 (m, 1H), 3.79-3.61 (m, 1H), 3.58-3.43 (m, 1H), 3.43-3.35 (m, 1H), 3.28-3.16 (m, 1H), 3.12-2.98 (m, 1H), 2.93 (s, 6H), 2.67 (s, 3H), 2.56-2.45 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.33-2.14 (m, 1H); 642 [M+H]; HPLC t_R 2.52min (方法C)

[0551] <实施例46>制备 (S)-N-(4-((3,4-二甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苄基)-3-((8-((1-(3-甲氧基丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯甲酰胺

[0552]

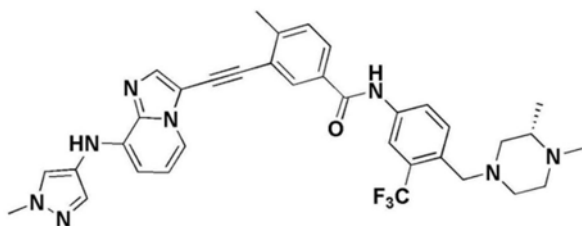


[0553] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例46的化合物,不同之处在于,使用1-((3-甲氧基)丙基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以及使用3-(三氟甲基)-4-(((S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)甲基)苄胺代替实施例24的步骤3中的4-((甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苄胺,以得到最终的目标化合物。

[0554] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.41-8.29 (m, 1H), 8.29-8.20 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.56-7.49 (m, 1H), 7.43-7.30 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 4.27 (t, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.56-3.45 (m, 1H), 3.39 (t, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.30-3.18 (m, 2H), 3.02 (d, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.62-2.41 (m, 1H), 2.41-2.19 (m, 1H), 2.13 (quintet, 2H), 1.37 (d, 3H); 699 [M+H]; HPLC t_R 2.52min (方法C)

[0555] <实施例47>制备 (S)-N-(4-((3,4-二甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苄基)-4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺

[0556]

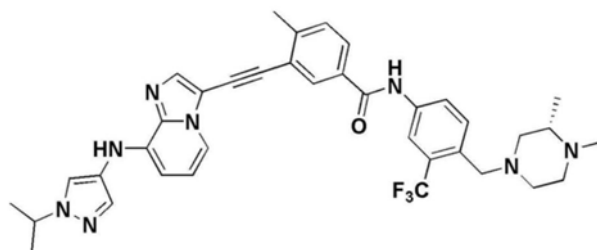


[0557] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例47的化合物,不同之处在于,使用1-甲基-1H-吡唑-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以及使用3-(三氟甲基)-4-(((S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)甲基)苯胺代替实施例24的步骤3中的4-((甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0558] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.36-8.31 (m, 1H), 8.28-8.18 (m, 2H), 8.16 (d, 1H), 8.05-7.90 (m, 2H), 7.77 (dd, 2H), 7.56 (dd, 1H), 7.53-7.44 (m, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.18-7.08 (m, 1H), 3.95-3.88 (m, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.50 (t, 1H), 3.38 (s, 1H), 3.25 (t, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.69-2.60 (m, 3H), 2.39 (s, 1H), 1.37 (d, 3H); 641 [M+H] $^+$; HPLC t_R 2.46min (方法C)

[0559] <实施例48>制备(S)-N-(4-((3,4-二甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-3-((8-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯甲酰胺

[0560]

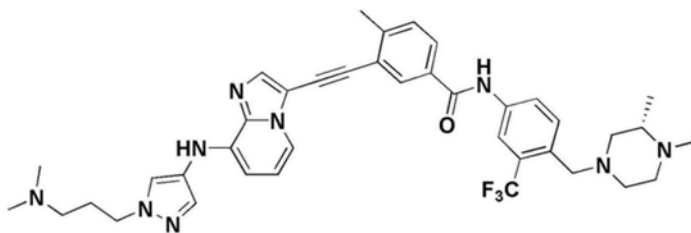


[0561] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例48的化合物,不同之处在于,使用1-异丙基-1H-吡唑-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以及使用3-(三氟甲基)-4-(((S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)甲基)苯胺代替实施例24的步骤3中的4-((甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0562] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.30 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.21 (dd, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.38-7.27 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 4.56 (septet, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.56-3.42 (m, 1H), 3.31-3.15 (m, 2H), 3.14-2.97 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.58-2.42 (m, 1H), 2.41-2.18 (m, 1H), 1.54 (d, 6H), 1.37 (d, 3H); 669 [M+H] $^+$; HPLC t_R 2.61min (方法C)

[0563] <实施例49>制备(S)-3-((8-((1-(3-(二甲基氨基)丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-N-(4-((3,4-二甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-4-甲基苯甲酰胺

[0564]

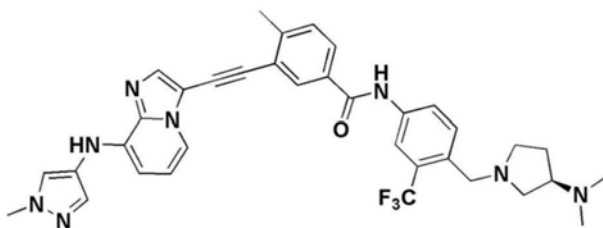


[0565] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例49的化合物,不同之处在于,使用1-(3-(二甲基氨基)丙基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以及使用3-(三氟甲基)-4-(((S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)甲基)苯胺代替实施例24的步骤3中的4-((甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0566] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.35-8.29 (m, 1H), 8.28-8.21 (m, 2H), 8.17 (d, 1H), 8.05-7.93 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.41-7.31 (m, 1H), 7.18-7.08 (m, 1H), 4.32 (t, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.56-3.45 (m, 1H), 3.44-3.33 (m, 1H), 3.30-3.22 (m, 1H), 3.23-3.14 (m, 2H), 3.12-2.93 (m, 2H), 2.92 (s, 9H), 2.67 (s, 3H), 2.62-2.46 (m, 1H), 2.44-2.37 (m, 1H), 2.37-2.27 (m, 2H), 1.37 (d, 3H); 712 [M+H]⁺; HPLC t_R 2.32min (方法C)

[0567] <实施例50>制备(R)-N-(4-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺

[0568]

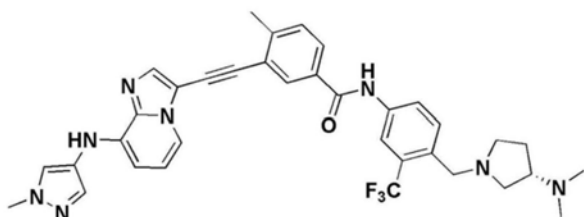


[0569] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例50的化合物,不同之处在于,使用1-甲基-1H-吡唑-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以及使用(R)-1-(4-氨基-2-(三氟甲基)苄基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺代替实施例24的步骤3中的4-((甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0570] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.35 (s, 1H), 8.34-8.31 (m, 1H), 8.29-8.19 (m, 2H), 8.13 (dd, 1H), 8.00-7.94 (m, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 4.58-4.37 (m, 1H), 4.26-4.08 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.88-3.67 (m, 2H), 3.67-3.45 (m, 1H), 3.44-3.34 (m, 1H), 2.95 (s, 6H), 2.93-2.90 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.63-2.53 (m, 1H), 2.43-2.22 (m, 1H); 641 [M+H]⁺; HPLC t_R 2.29min (方法C)

[0571] <实施例51>制备(S)-N-(4-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺

[0572]

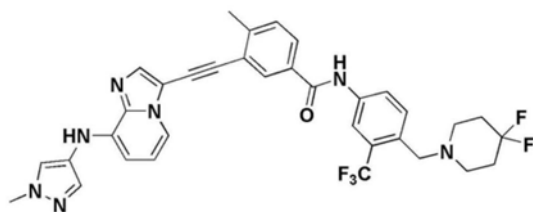


[0573] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例51的化合物,不同之处在于,使用1-甲基-1H-吡唑-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以及使用(S)-1-(4-氨基-2-(三氟甲基)苄基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺代替实施例24的步骤3中的4-((甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苄胺,以得到最终的目标化合物。

[0574] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.35 (s, 1H), 8.28-8.17 (m, 3H), 8.16-8.03 (m, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.14 (d, 1H), 4.59-4.35 (m, 2H), 4.23-4.01 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.86-3.66 (m, 1H), 3.65-3.43 (m, 1H), 2.95 (s, 6H), 2.68 (s, 3H), 2.58 (s, 1H), 2.34 (s, 1H); 641 [M+H] $^+$; HPLC t_R 2.27min (方法C)

[0575] <实施例52>制备N-(4-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苄基)-4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苄甲酰胺

[0576]

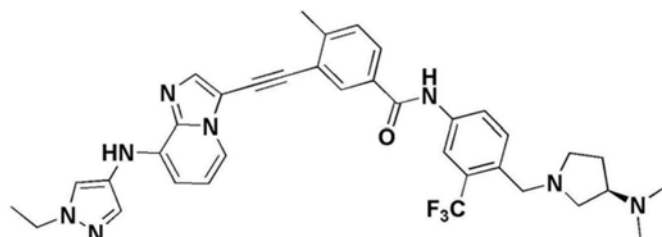


[0577] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例52的化合物,不同之处在于,使用1-甲基-1H-吡唑-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以及使用3-(三氟甲基)-4-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)苄胺代替实施例24的步骤3中的4-((甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苄胺,以得到最终的目标化合物。

[0578] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.44-8.36 (m, 1H), 8.31-8.23 (m, 2H), 8.23-8.14 (m, 2H), 8.03-7.93 (m, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.82-7.77 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.65-3.46 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.49-2.25 (m, 4H); 648 [M+H] $^+$; HPLC t_R 2.53min (方法C)

[0579] <实施例53>制备(R)-N-(4-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苄基)-3-((8-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苄甲酰胺

[0580]



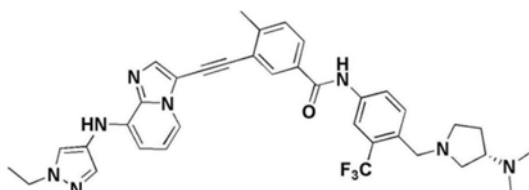
[0581] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例53的化合物,不同之处在于,使用1-乙基-1H-吡唑-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以及使用(R)-1-(4-氨基-

2-(三氟甲基)苄基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺代替实施例24的步骤3中的4-((甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苄胺,以得到最终的目标化合物。

[0582] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.33-8.32 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.40-7.30 (m, 1H), 7.14-7.07 (m, 1H), 4.45-4.29 (m, 3H), 4.22 (q, 2H), 4.15-4.00 (m, 1H), 3.72-3.53 (m, 1H), 3.52-3.35 (m, 1H), 3.20-3.04 (m, 1H), 2.94 (s, 6H), 2.67 (s, 3H), 2.62-2.44 (m, 1H), 2.38-2.17 (m, 1H), 1.50 (t, 3H); 655 [M+H]; HPLC t_R 2.34min (方法C)

[0583] <实施例54>制备 (S)-N-(4-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苄基)-3-((8-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯甲酰胺

[0584]

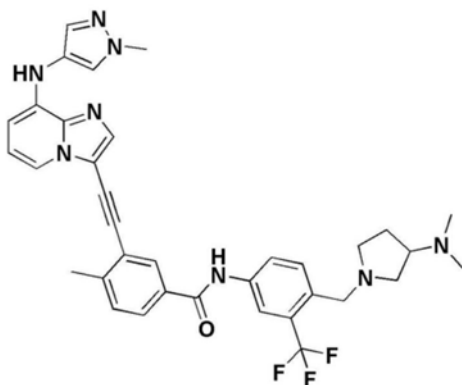


[0585] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例54的化合物,不同之处在于,使用1-乙基-1H-吡唑-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以及使用(S)-1-(4-氨基-2-(三氟甲基)苄基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺代替实施例24的步骤3中的4-((甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苄胺,以得到最终的目标化合物。

[0586] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.34-8.28 (m, 2H), 8.26 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.85-7.79 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.13-7.03 (m, 1H), 4.46-4.27 (m, 2H), 4.22 (q, 2H), 4.17-4.01 (m, 1H), 3.72-3.56 (m, 2H), 3.56-3.38 (m, 1H), 3.25-3.07 (m, 1H), 2.94 (s, 6H), 2.66 (s, 3H), 2.61-2.47 (m, 1H), 2.29 (dt, 1H), 1.50 (t, 3H); 655 [M+H]; HPLC t_R 2.34min (方法C)

[0587] <实施例55>制备 N-(4-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苄基)-4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺

[0588]

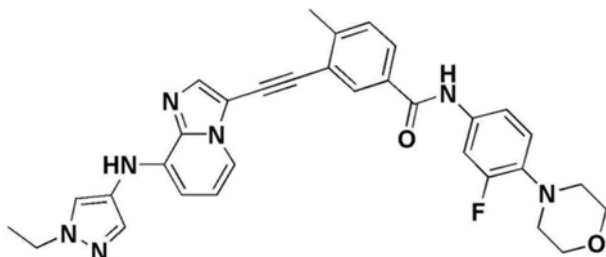


[0589] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例55的化合物,不同之处在于,使用1-乙基-1H-吡唑-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以及使用1-(4-氨基-2-(三氟甲基)苄基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺代替实施例24的步骤3中的4-((甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苄胺,以得到最终的目标化合物。

[0590] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.36 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28-8.24 (m, 2H), 8.12 (d, 1H), 7.99 (dd, 2H), 7.78 (d, 2H), 7.58-7.49 (m, 2H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 4.42-4.37 (m, 2H), 4.13-4.08 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.72-3.56 (m, 2H), 3.49-3.48 (m, 2H), 2.94 (s, 6H), 2.68 (s, 3H), 2.55-2.52 (m, 1H), 2.33-2.28 (m, 1H); 641 [M+H]; HPLC t_R 4.80min (方法A)

[0591] <实施例56>制备3-((8-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-N-(3-氟-4-吗啉代苯基)-4-甲基苯甲酰胺

[0592]

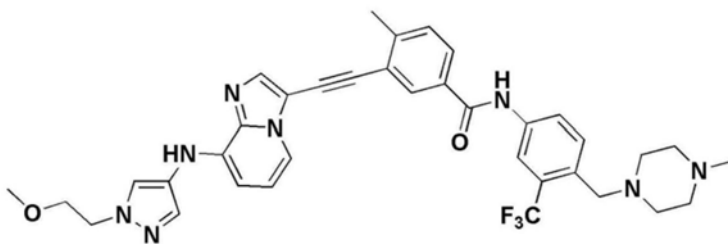


[0593] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例56的化合物,不同之处在于,使用1-乙基-1H-吡唑-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以及使用3-氟-4-吗啉基苯胺代替实施例24的步骤3中的4-((甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0594] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.28 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.10-7.01 (m, 2H), 4.22 (q, 2H), 3.90-3.79 (m, 4H), 3.12-3.02 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 1.50 (t, 3H); 564 [M+H]; HPLC t_R 2.74min (方法C)

[0595] <实施例57>制备3-((8-((1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺

[0596]

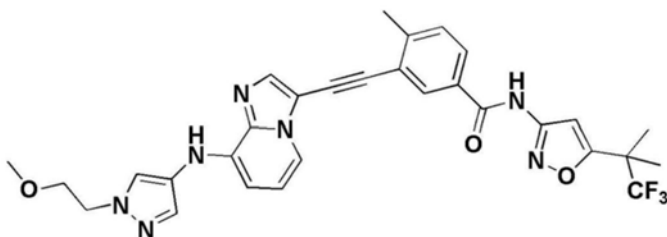


[0597] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例57的化合物,不同之处在于,使用1-((2-甲氧基)乙基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0598] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.30-8.29 (m, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.09 (dd, 1H), 4.33 (t, 2H), 3.78 (t, 4H), 3.48 (d, 2H), 3.35 (s, 4H), 3.16 (d, 2H), 3.04 (d, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.55 (d, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.24 (t, 1H); 671 [M+H]; HPLC t_R 2.38min (方法C)

[0599] <实施例58>制备3-((8-((1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基-N-(5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)异唑-3-基)苯甲酰胺

[0600]

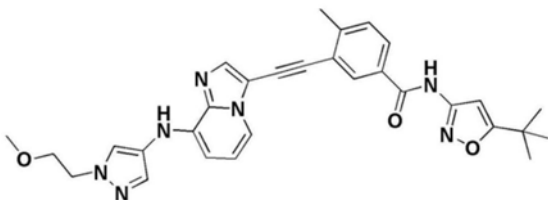


[0601] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例58的化合物,不同之处在于,使用1-((2-甲氧基)乙基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以及使用5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)异噁唑-3-胺代替实施例24的步骤3中的4-((甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0602] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.22 (d, 1H), 8.04-8.02 (m, 1H), 7.96-7.91 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.07-7.04 (m, 2H), 6.75-6.73 (m, 1H), 4.32 (t, 2H), 3.77 (t, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.63 (s, 6H); 592 [M+H] $^+$; HPLC t_R 2.81min (方法C)

[0603] <实施例59>制备N-(5-(叔丁基)异噁唑-3-基)-3-((8-((1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯甲酰胺

[0604]

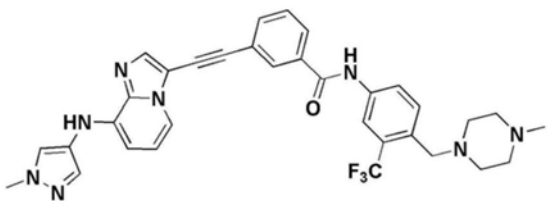


[0605] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例59的化合物,不同之处在于,使用1-((2-甲氧基)乙基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以及使用5-叔丁基异噁唑-3-胺代替实施例24的步骤3中的4-((甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0606] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.24 (s, 2H), 8.20 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.33 (t, 2H), 3.78 (t, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.38 (s, 9H); 538 [M+H] $^+$; HPLC t_R 2.77min (方法C)

[0607] <实施例60>制备3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺

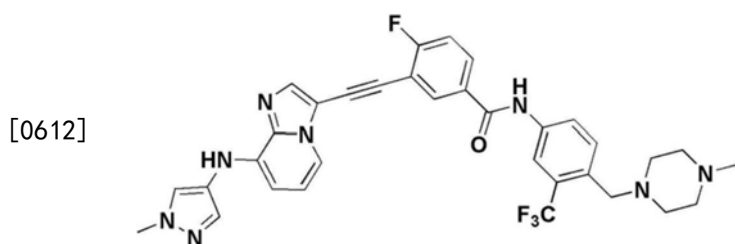
[0608]



[0609] 通过如实施例24中所述相同的方式制备目标化合物,不同之处在于,使用3-((8-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酸仲丁酯代替3-((8-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯甲酸仲丁酯。

[0610] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.26 (m, 3H), 8.17 (s, 1H), 8.09-7.99 (m, 2H), 7.91 (d, J = 7.7Hz, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.65 (t, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.35-7.25 (m, 1H), 7.12-7.01 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.50-3.45 (m, 2H), 3.25-3.15 (m, 2H), 3.10-2.96 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.58-2.42 (m, 2H); MS m/z : 613 [M+H] $^+$; HPLC t_R 2.31min (方法C)

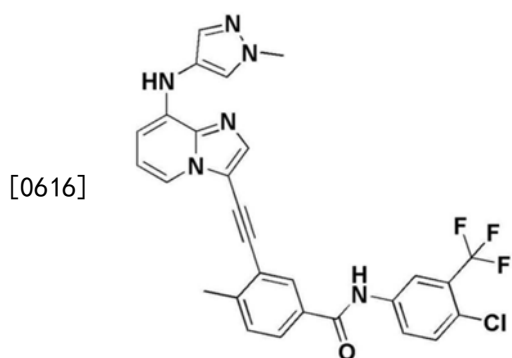
[0611] <实施例61>制备4-氟-3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺



[0613] 通过如实施例24中所述相同的方式制备目标化合物,不同之处在于,使用3-((8-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-氟苯甲酸仲丁酯代替3-((8-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯甲酸仲丁酯。

[0614] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.33 (dd, 2H), 8.19 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.13-8.09 (m, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.50-3.35 (m, 2H), 3.25-3.11 (m, 2H), 3.08-2.95 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.73-2.45 (s, 2H); MS m/z : 631 [M+H] $^+$; HPLC t_R 2.36min (方法C)

[0615] <实施例62>制备N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]乙炔基)苯甲酰胺

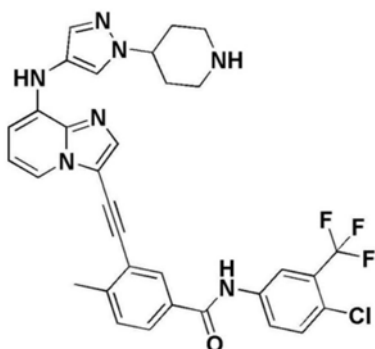


[0617] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例62的化合物,不同之处在于,使用1-甲基-1H-吡唑-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以及使用4-氯-3-(三氟甲基)苯胺代替实施例24的步骤3中的4-((甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0618] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.30 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.24-8.19 (m, 2H), 8.01-7.92 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.61-7.53 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.39-7.31 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.65 (s, 3H); 549 [M+H] $^+$; HPLC t_R 7.18min (方法A)

[0619] <实施例63>制备N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-3-((8-((1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺

[0620]

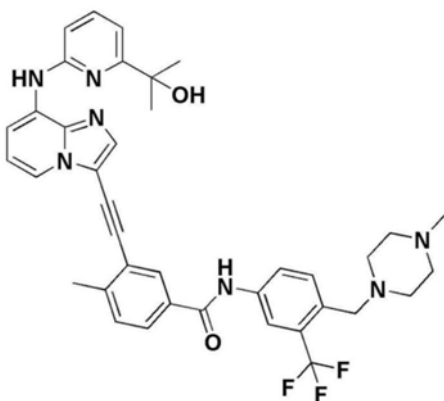


[0621] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例63的化合物,不同之处在于,使用1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以及使用4-氯-3-(三氟甲基)苯胺代替实施例24的步骤3中的4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0622] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.28 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.10-8.02 (m, 2H), 7.98 (dd, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.18-7.09 (m, 1H), 6.88-6.80 (m, 1H), 4.60-4.51 (m, 1H), 3.59 (d, 2H), 3.23 (td, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.40-2.25 (m, 4H); 619 [M+H]; HPLC t_R 2.65min (方法C)

[0623] <实施例64>制备3-((8-(6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基)氨基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺

[0624]

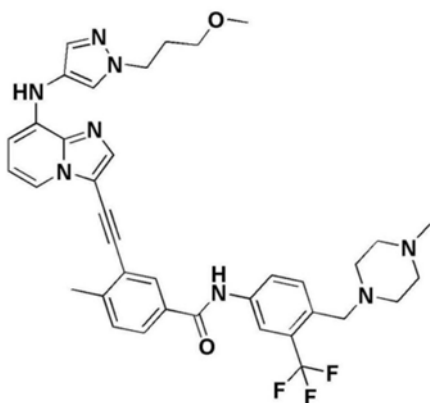


[0625] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例64的化合物,不同之处在于,使用2-(6-氨基吡啶-2-基)丙-2-醇代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0626] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.50 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.91-7.84 (m, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.52-3.35 (m, 2H), 3.18-2.96 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.89-2.71 (m, 2H), 2.65-2.40 (m, 2H), 1.62 (s, 6H); 682 [M+H]; HPLC t_R 5.25min (方法A)

[0627] <实施例65>制备3-((8-(1-(3-甲氧基丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺

[0628]

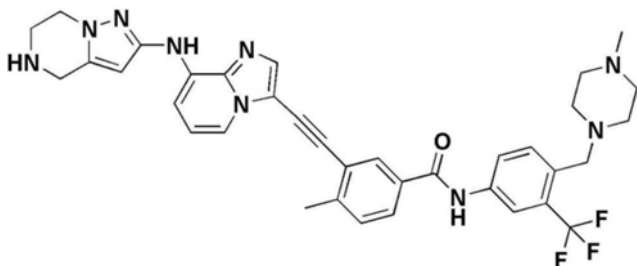


[0629] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例65的化合物,不同之处在于,使用1-(3-甲氧基丙基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0630] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.24 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.18-8.12 (m, 2H), 8.01 (dd, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 4.26 (t, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.55-3.44 (m, 2H), 3.39 (t, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.25-3.12 (m, 2H), 3.10-2.97 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.56-2.40 (m, 2H), 2.18-2.07 (m, 2H); 685 [M+H] $^+$; HPLC t_R 2.42min (方法C)

[0631] <实施例66>制备4-甲基-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-3-((8-((4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺

[0632]

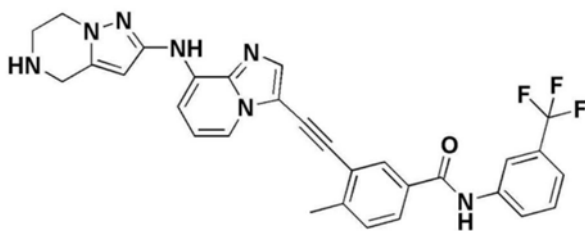


[0633] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例66的化合物,不同之处在于,使用4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0634] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.62 (s, 1H), 9.43 (s, 2H), 9.21 (s, 1H), 8.24 (d, 2H), 8.12 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.95 (t, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.25 (t, 2H), 3.47-3.35 (m, 4H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.92 (d, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.40-2.30 (m, 4H); 668 [M+H] $^+$; HPLC t_R 2.15min (方法C)

[0635] <实施例67>制备4-甲基-3-((8-((4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺

[0636]

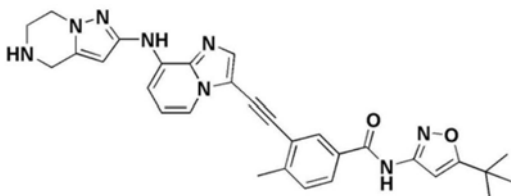


[0637] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例67的化合物,不同之处在于,使用4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以及使用3-(三氟甲基)苯胺代替实施例24的步骤3中的4-((甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0638] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.24-8.17 (m, 3H), 8.11 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.57 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.28 (t, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.38 (t, 2H), 3.83 (t, 2H), 2.66 (s, 3H); 556 [M+H] $^+$; HPLC t_R 2.49min (方法C)

[0639] <实施例68>制备N-(5-(叔丁基)异唑-3-基)-4-甲基-3-((8-((4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺

[0640]

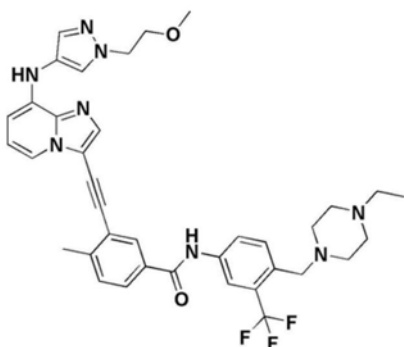


[0641] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例68的化合物,不同之处在于,使用4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以及使用5-叔丁基异噁唑-3-胺代替实施例24的步骤3中的4-((甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0642] 535 [M+H] $^+$

[0643] <实施例69>制备N-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-3-((8-((1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯甲酰胺

[0644]

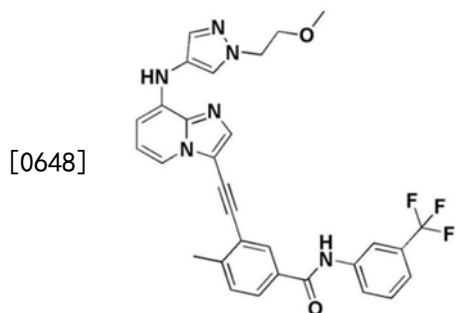


[0645] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例69的化合物,不同之处在于,使用1-((2-甲氧基)乙基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以及使用4-((乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺代替实施例24的步骤3中的4-((甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0646] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.60 (s, 1H), 9.33 (br s, 1H), 8.25 (s, 2H), 8.12 (d,

1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (t, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.58-7.54 (m, 2H), 6.99 (t, 1H), 6.60 (d, 1H), 4.24 (t, 2H), 3.80-3.65 (m, 6H), 3.25 (s, 3H), 3.18-3.09 (m, 2H), 3.05-2.88 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.43-2.30 (m, 2H), 1.21 (t, 3H); 685 [M+H]⁺; HPLC t_R 5.29min (方法A)

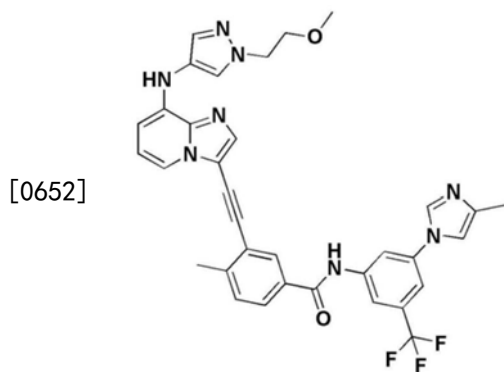
[0647] <实施例70>制备3-((8-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基-N-((三氟甲基)苯基)苯甲酰胺



[0649] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例70的化合物,不同之处在于,使用1-((2-甲氧基)乙基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以及使用3-(三氟甲基)苯胺代替实施例24的步骤3中的4-((甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0650] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.61 (s, 1H), 8.29-8.23 (m, 3H), 8.09 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.98-7.91 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.99 (t, 1H), 6.60 (d, 1H), 4.24 (t, 2H), 3.73-3.68 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.61 (s, 3H); 559 [M+H]⁺; HPLC t_R 6.69min (方法A)

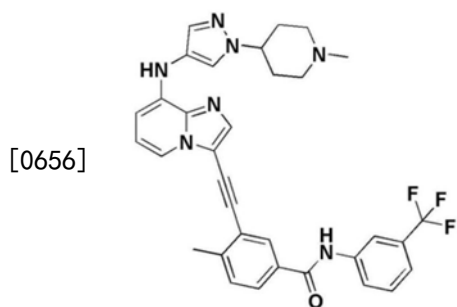
[0651] <实施例71>制备3-((8-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基-N-((4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺



[0653] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例71的化合物,不同之处在于,使用1-((2-甲氧基)乙基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以及使用3-(三氟甲基)-5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯胺代替实施例24的步骤3中的4-((甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0654] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.89 (s, 1H), 9.27 (br s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.31-8.21 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.98-7.87 (m, 3H), 7.85 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.04-6.95 (m, 1H), 6.60 (d, 1H), 4.24 (t, 2H), 3.70 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); 639 [M+H]⁺; HPLC t_R 5.33min (方法A)

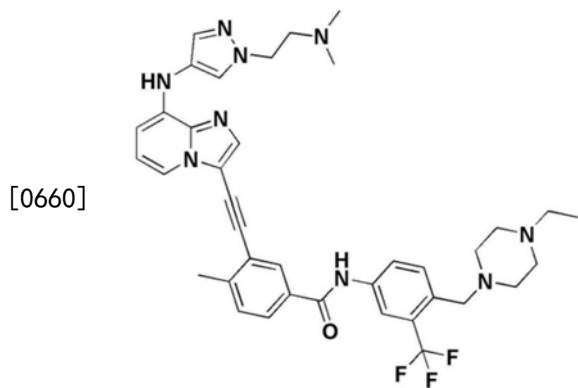
[0655] <实施例72>制备4-甲基-3-((8-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺



[0657] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例72的化合物,不同之处在于,使用1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以及使用3-(三氟甲基)-苯胺代替实施例24的步骤3中的4-((甲基哌啶-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0658] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.62 (s, 1H), 9.53-9.45 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.26 (d, 2H), 8.09 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.96-7.92 (m, 1H), 7.68-7.59 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.00 (t, 1H), 6.64 (d, 1H), 4.47-4.37 (m, 1H), 4.35-4.01 (m, 2H), 3.21-3.10 (m, 2H), 2.89-2.82 (m, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.35-2.25 (m, 2H), 2.23-2.11 (m, 2H); 598 [M+H]⁺; HPLC t_R 5.69min (方法A)

[0659] <实施例73>制备3-((8-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-乙炔基)-N-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-4-甲基苯甲酰胺

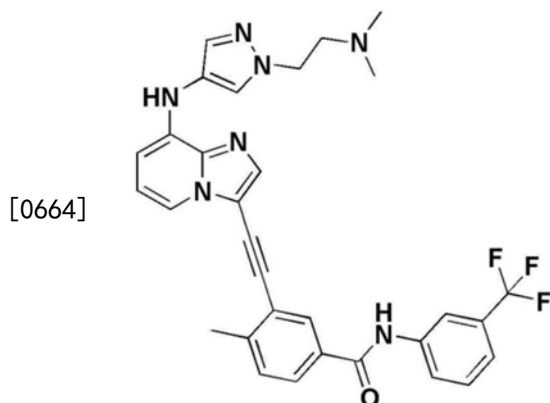


[0661] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例73的化合物,不同之处在于,使用1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以及使用4-((乙基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺代替实施例24的步骤3中的4-((甲基哌啶-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0662] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.61 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.24 (s, 2H), 8.13 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.04-6.97 (m, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.52 (t, 2H), 3.71-3.66 (m, 2H), 3.67-3.55 (m, 2H), 3.02-2.88 (m, 4H), 2.82 (s, 6H), 2.61 (s, 2H), 2.43-2.34 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.21 (t, 3H); 698 [M+H]⁺; HPLC t_R 5.17min (方法A)

[0663] <实施例74>制备3-((8-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,

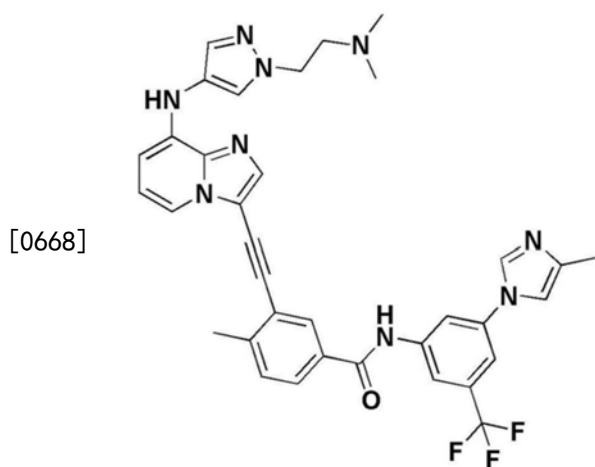
2-a]吡啶-3-基)N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺



[0665] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例74的化合物,不同之处在于,使用1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡啶-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以及使用3-(三氟甲基)苯胺代替实施例24的步骤3中的4-((甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0666] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.62 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.29-8.23 (m, 2H), 8.09 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.04-6.98 (m, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.52 (t, 2H), 3.62-3.57 (m, 2H), 2.82 (s, 6H), 2.61 (s, 3H); 572 [M+H] $^+$; HPLC t_R 5.92min (方法A)

[0667] <实施例75>制备3-((8-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡啶-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺



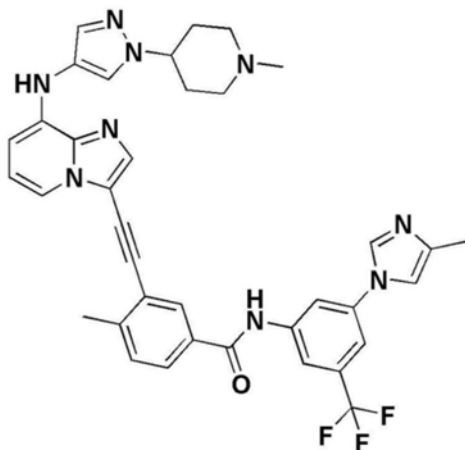
[0669] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例75的化合物,不同之处在于,使用1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡啶-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以及使用3-(三氟甲基)-5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯胺代替实施例24的步骤3中的4-((甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0670] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.56 (s, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.27 (d, 2H), 8.11-7.91 (m, 5H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.52 (t, 2H), 3.60-3.52 (m, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.63 (s, 3H), 2.36 (s, 3H); 652 [M+H] $^+$; HPLC t_R 4.83min (方法A)

[0671] <实施例76>制备(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-((8-((1-

(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺

[0672]

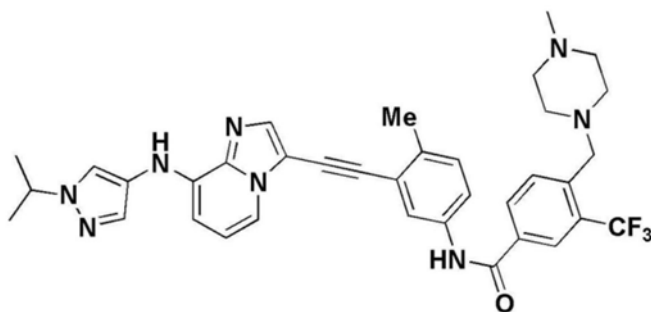


[0673] 通过如实施例24中所述相同的方式制备实施例76的化合物,不同之处在于,使用1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-胺代替实施例24的步骤1中使用的对甲苯胺,以及使用3-(三氟甲基)-5-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯胺代替实施例24的步骤3中的4-((甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯胺,以得到最终的目标化合物。

[0674] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.91 (s, 1H), 9.75-9.52 (m, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.35-8.22 (m, 3H), 8.17-7.88 (m, 6H), 7.64-7.62 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.00 (t, 1H), 6.68-6.62 (m, 1H), 4.48-4.37 (m, 1H), 3.62-3.54 (m, 2H), 3.22-3.10 (m, 2H), 2.88-2.80 (m, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.32-2.25 (m, 2H), 2.24-2.11 (m, 2H); 678 [M+H]⁺; HPLC t_R 2.04min (方法C)

[0675] <实施例77>制备N-(3-((8-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯基)-4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0676]



[0677] 步骤1. 制备8-氯-3-((2-甲基-5-硝基苯基)乙炔基)咪唑并[1,2-a]吡啶

[0678] 将制备实施例1的步骤4中制备的8-氯-3-乙炔基咪唑并[1,2-a]吡啶 (500mg, 2.83mmol)、2-碘代-1-甲基-4-硝基苯 (745mg, 2.83mmol) (TCI Co., Cat#I0706, CAS[7745-92-8])、Pd(PPh₃)₄ (164mg, 0.142mmol)、DIPEA (0.84ml, 4.81mmol) 和CuI (53.9mg, 0.283mmol) 溶解在DMF (10ml) 中,随后在100℃下搅拌15小时。将反应混合物在其未冷却的时用硅藻土过滤,然后浓缩。用乙酸乙酯将所获得的残余物重结晶。结果,获得目标化合物 (710mg, 80%收率)。

[0679] ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.40 (d, 1H), 8.31 (dd, 1H), 8.13 (dd, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 6.98 (t, 1H), 2.66 (s, 3H); MS m/z : 312 [M+H]⁺

[0680] 步骤2. 制备N-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-3-((2-甲基-5-硝基苯基)乙炔基)咪唑

并[1,2-a]吡啶-8-胺

[0681] 将含有上述步骤1中制备的化合物(300mg, 0.962mmol)、1-异丙基-1H-吡啶-4-胺(133mg, 1.059mmol)、 Cs_2CO_3 (941mg, 2.89mmol) 和 $t\text{-BuOH}$ (9ml) 的混合溶液用氮气球脱气, 向其中加入 XPhos Pd G2 (76mg, 0.096mmol)。然后, 将反应混合物装载在微波反应器中。使反应器的温度上升至 160°C , 保持1小时。用硅藻土过滤反应混合物, 然后浓缩。通过硅胶色谱法(40-50% 乙酸乙酯/正己烷)纯化所获得的残余物。结果, 获得目标化合物(130mg, 33.7% 收率)。

[0682] ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.39 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 6.86 (t, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.51 (dd, 1H), 4.51 (p, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.55 (d, 6H); MS m/z : 401 [M+H]

[0683] 步骤3. 制备3-((5-氨基-2-甲基苯基)乙炔基)-N-(1-异丙基-1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-胺

[0684] 将上述步骤2中制备的化合物(71mg, 0.177mmol)溶解在甲醇(1ml)和THF(1ml)中, 向其中加入Zn(116mg, 1.773mmol)和 NH_4Cl (95mg, 1.773mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时, 随后用硅藻土过滤并浓缩。通过硅胶色谱法(40-50% 乙酸乙酯/正己烷)纯化所获得的残余物。结果, 获得目标化合物(61mg, 93% 收率)。

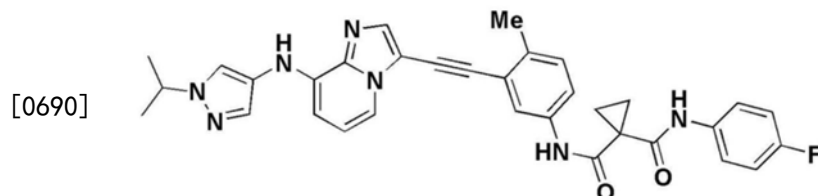
[0685] MS m/z : 371 [M+H]

[0686] 步骤4. 制备N-(3-((8-((1-异丙基-1H-吡啶-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯基)-4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0687] 将上述步骤3中制备的化合物(14mg, 0.046mmol)和制备实施例9中制备的化合物(17.2mg, 0.046mmol)溶解在DMF(1ml)中, 向其中加入EDC(17.8mg, 0.093mmol)和DMAP(11.3mg, 0.093mmol), 随后在 60°C 下搅拌15小时。将反应混合物冷却至室温, 然后浓缩。通过制备型HPLC(水/乙腈中含0.1% TFA)纯化所获得的残余物。结果, 获得目标化合物(12mg, 33% 收率)。

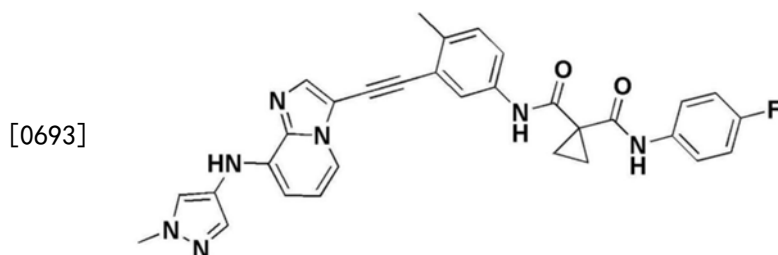
[0688] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.34 (d, 2H), 8.23 (d, 2H), 8.16 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 8.02 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.65 (dd, $J=8.3, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.46-7.34 (m, 2H), 7.15 (dd, $J=8.0, 0.8\text{Hz}$, 1H), 4.57 (septet, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.59-3.43 (m, 2H), 3.30-3.16 (m, 2H), 3.13-2.97 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.62-2.58 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.56 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 6H); MS m/z : 655 [M+H]; HPLC t_R 5.34min (方法A)

[0689] <实施例78>制备N-(4-氟苯基)-N-(3-((8-((1-异丙基-1H-吡啶-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯基)环丙-1,1-二羧酰胺



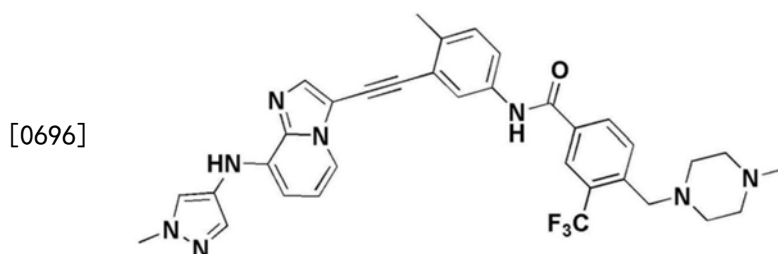
[0691] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.22 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.78-7.70 (m, 1H), 7.49-7.41 (m, 3H), 7.39 (dd, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.05-6.91 (m, 3H), 4.46 (septet, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.53 (s, 4H), 1.44 (d, 6H); 576 [M+H]; HPLC t_R 6.61min (方法A)

[0692] <实施例79>制备N-(4-氟苯基)-N-(4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯基)环丙-1,1-二羧酰胺



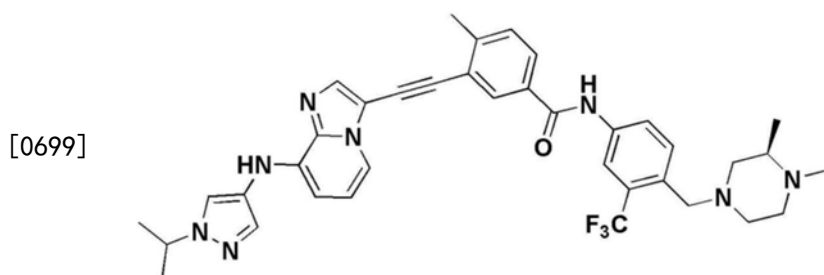
[0694] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.31 (s, 1H), 8.22 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.82-7.79 (m, 1H), 7.60-7.54 (m, 3H), 7.50 (dd, 1H), 7.40-7.29 (m, 2H), 7.15-7.05 (m, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.65 (s, 4H); 548 [M+H] $^+$; HPLC t_R 6.37min (方法A)

[0695] <实施例80>制备N-(4-甲基-3-((8-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)苯基)-4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺



[0697] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.34-8.32 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.27-8.17 (m, 2H), 8.15 (d, 1H), 8.02 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.44-7.30 (m, 2H), 7.11 (dd, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 3.60-3.45 (m, 2H), 3.29-3.14 (m, 2H), 3.14-3.02 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.64-2.48 (m, 5H); 627 [M+H] $^+$; HPLC t_R 3.87min (方法B)

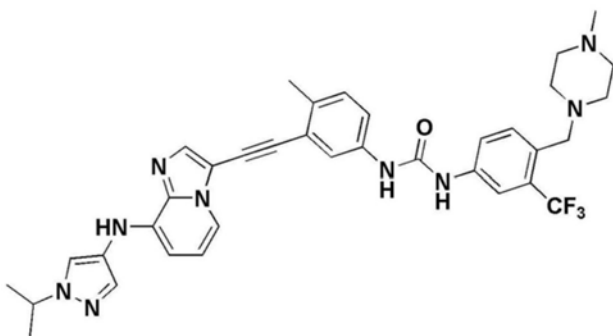
[0698] <实施例81>制备(R)-N-(4-((3,4-二甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-3-((8-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯甲酰胺



[0700] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.30 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.00-7.96 (d, 1H), 7.95-7.94 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.36-7.28 (m, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 4.59-4.52 (t, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.56-3.44 (m, 1H), 3.28-3.18 (m, 1H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.67-2.66 (m, 3H), 2.57-2.45 (m, 1H), 2.37-2.20 (m, 1H), 1.54 (d, 6H), 1.37 (d, 3H); 669 [M+H] $^+$; HPLC t_R 5.52min (方法A)

[0701] <实施例82>制备1-(3-((8-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯基)-3-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)脲

[0702]

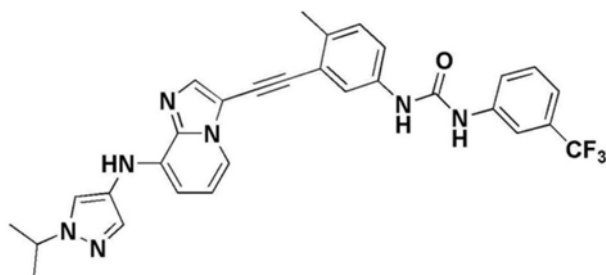


[0703] 将实施例77的步骤3中制备的3-((5-氨基-2-甲基苯基)乙炔基)-N-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-胺(30mg, 0.08mmol)和制备实施例12中制备的4-硝基苯基(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酸酯(42.6mg, 0.097mmol)溶解在吡啶(1ml)中,随后在60℃下搅拌2小时。然后,将反应混合物浓缩。通过制备型HPLC(水/乙腈中含0.1%TFA)纯化所获得的残余物。结果,获得目标化合物(38mg, 59.6%收率)。

[0704] ^1H NMR(400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.27(s, 1H), 8.21(dd, 1H), 7.95-7.92(m, 1H), 7.90(d, 1H), 7.87(d, 1H), 7.74-7.64(m, 2H), 7.62-7.56(m, 1H), 7.41-7.27(m, 3H), 7.07(d, 1H), 4.58(septet, 1H), 3.76(s, 2H), 3.60-3.38(m, 2H), 3.28-2.96(m, 4H), 2.93(s, 3H), 2.56(s, 3H), 2.53-2.35(m, 2H), 1.56(d, 6H); MS m/z : 670[M+H]; HPLC t_R 5.33min(方法A)

[0705] <实施例83>制备1-(3-((8-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲

[0706]

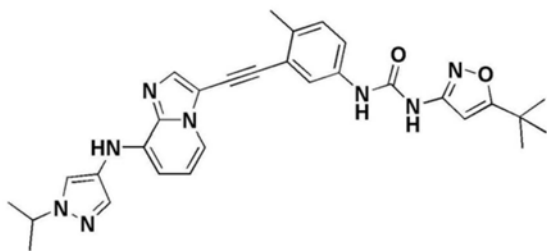


[0707] 将实施例77的步骤3中制备的3-((5-氨基-2-甲基苯基)乙炔基)-N-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-胺(26mg, 0.07mmol)以及1-异氰酸基-3-(三氟甲基)苯(13.8mg, 0.07mmol)溶解在 CH_2Cl_2 (1ml)中,随后在室温下搅拌15小时。然后,将反应混合物浓缩。通过制备型HPLC(水/乙腈中含0.1%TFA)纯化所获得的残余物。结果,获得目标化合物。

[0708] ^1H NMR(400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.31(s, 1H), 8.22(dd, 1H), 7.96(s, 1H), 7.91(d, 1H), 7.89-7.84(m, 1H), 7.64-7.57(m, 2H), 7.49(t, 1H), 7.38(dd, 1H), 7.35-7.25(m, 3H), 7.11(d, 1H), 4.57(septet, 1H), 2.54(s, 3H), 1.55(d, 6H); MS m/z : 558[M+H]; HPLC t_R 6.82min(方法A)

[0709] <实施例84>制备1-(5-(叔丁基)异唑-3-基)-3-(3-((8-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯基)脲

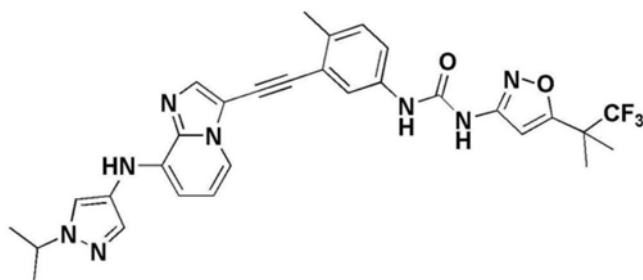
[0710]



[0711] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.20 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.87-7.86 (m, 1H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.40-7.24 (m, 3H), 6.99 (d, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.58 (septet, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.56 (d, 6H), 1.38 (s, 9H); 537 [M+H] $^+$; HPLC t_R 6.75min (方法A)

[0712] <实施例85>制备 1-(3-((8-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-4-甲基苯基)-3-(5-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)异唑-3-基)脲

[0713]



[0714] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.05 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.58-4.51 (m, 1H), 1.59 (s, 6H), 1.53 (d, 6H); 591 [M+H] $^+$; HPLC t_R 2.90min (方法C)

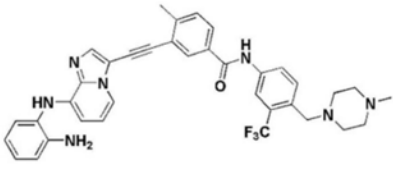
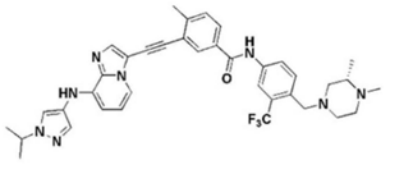
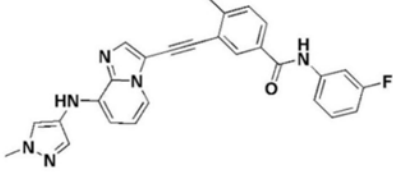
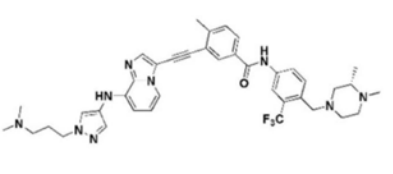
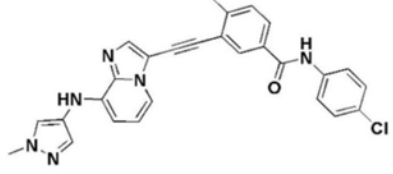
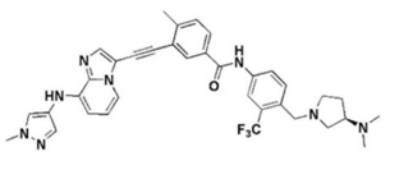
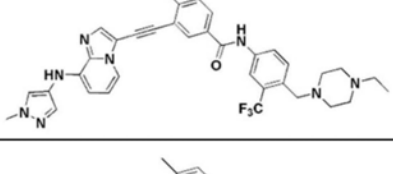
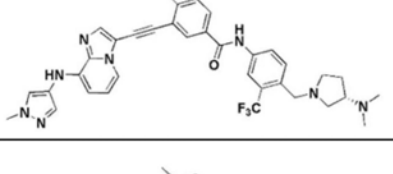
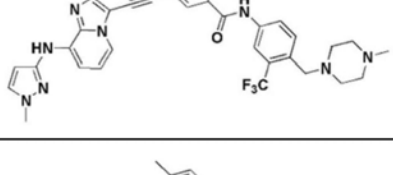
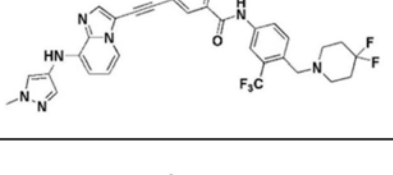
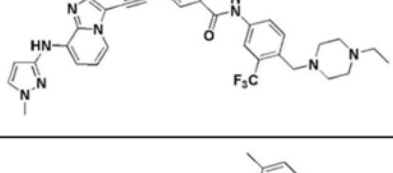
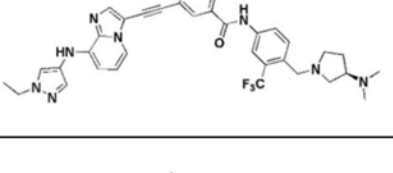
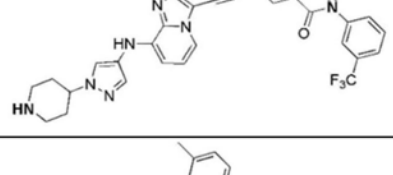
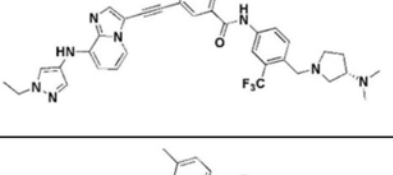
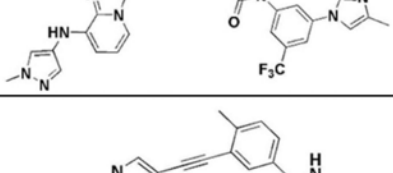
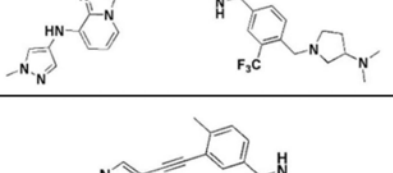
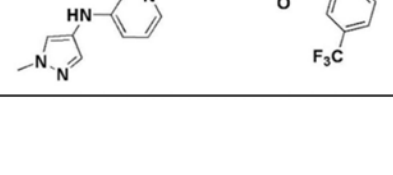
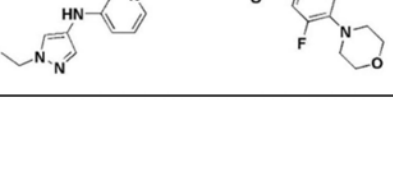
[0715] 实施例1-85中制备的化合物的化学结构示于下表1中。

[0716] 【表1】

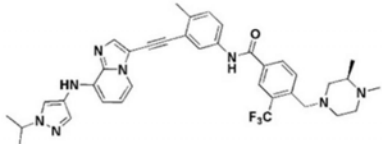
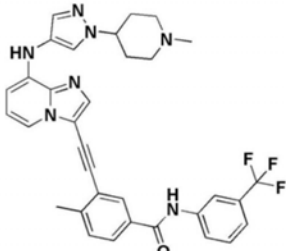
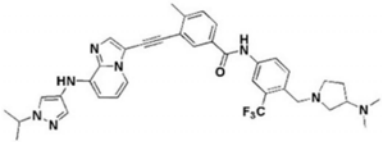
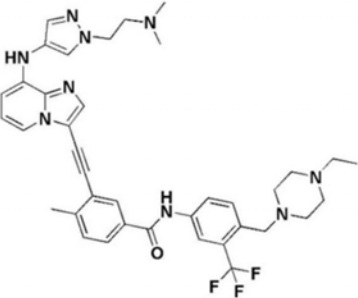
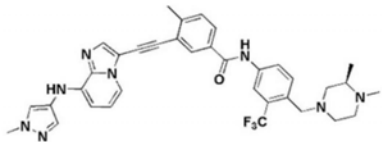
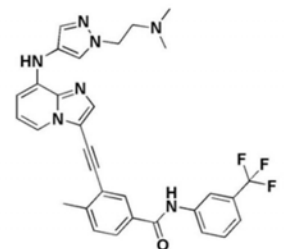
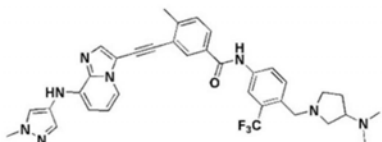
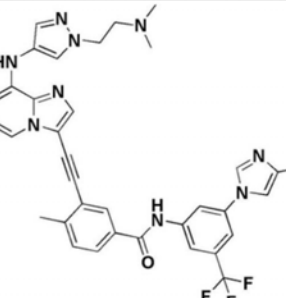
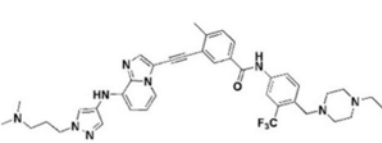
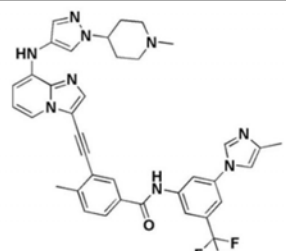
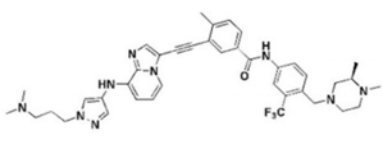
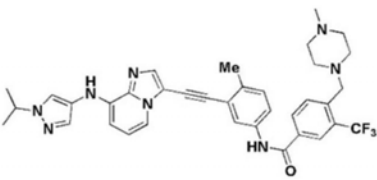
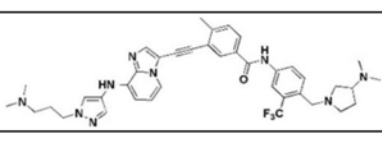
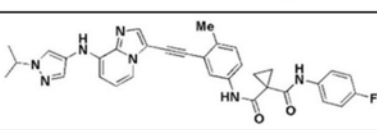
实施例	结构	实施例	结构
1		44	
2		45	
3		46	
4		47	

[0717]

[0718]

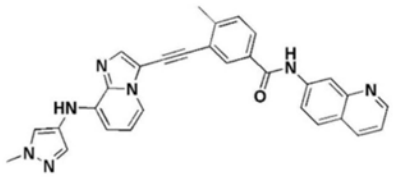
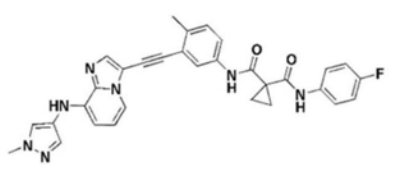
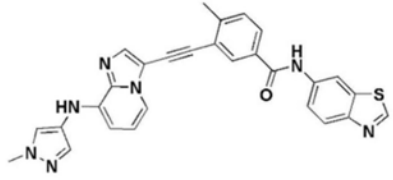
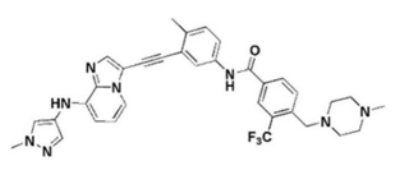
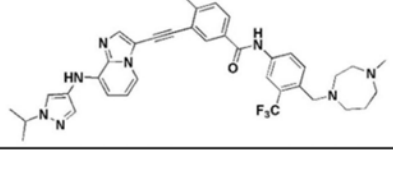
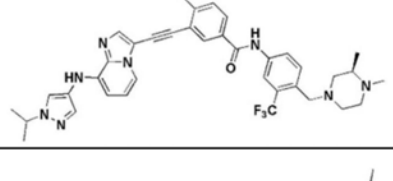
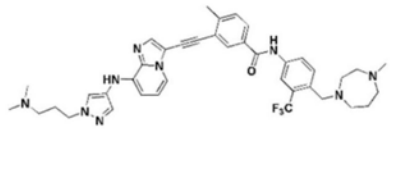
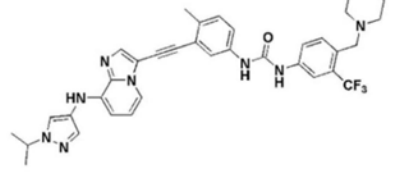
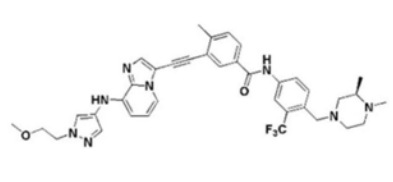
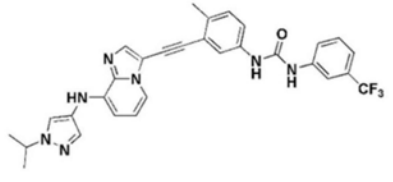
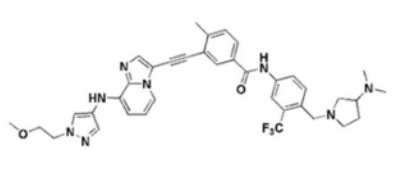
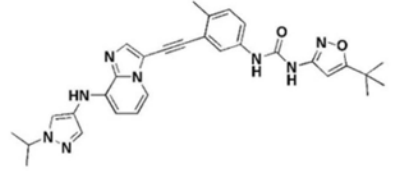
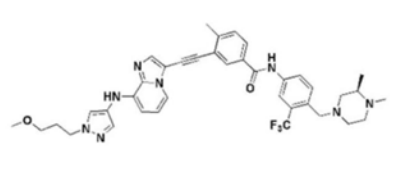
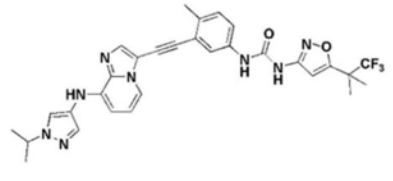
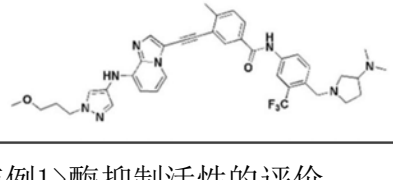
5		48	
6		49	
7		50	
8		51	
9		52	
10		53	
11		54	
12		55	
13		56	

14		57	
15		58	
16		59	
17		60	
18		61	
19		62	
20		63	
21		64	

29		72	
30		73	
31		74	
32		75	
33		76	
34		77	
35		78	

[0721]

[0722]

36		79	
37		80	
38		81	
39		82	
40		83	
41		84	
42		85	
43			

[0723] <实验实施例1>酶抑制活性的评价

[0724] <实验实施例1-1>

[0725] 进行以下实验以评价本发明化合物的酶抑制活性。

[0726] 特别地,本发明化合物对BLK、CDK11、CHEK1、CSF1R、EPHB6、FGFR4、FGR、FLT3、FYN、GCN2 (Kin.Dom.2, S808G)、HCK、JAK2 (JH1结构域-催化)、LCK、LOK、LYN、RET、RET (V804M)、SRC

和YES的酶抑制活性由Reaction Biology Co.研究。结果示于下表2中。

[0727] 【表2】

酶 (Kd, nM) \ 实施例	1	8	12	9	14	15	26	5	30	77	78	82
BLK		5										
CDK11	140											
CHEK1												
CSF1R	34										440	
EPHB6											15	
FGFR4	56	57	370	200	73	130	82		190	94		
FGR		13										
FLT3												
FLT3 (ITD)												
FYN		52										
GCN2 (Kin.Dom.2, S808G)												
HCK		7.7										
JAK2 (JH1结构域-催化)	220	270								340		2600
LCK		6.4										
LOK	7.3										37	
LYN		15										
RET	10	7.5	25	22	12	16	7.9	4.6	9.3	9.3		14
RET (V804M)	11	9.1	32	36	24	17	12	6	13	19		29
SRC		10										
YES		17										

[0729] 如表2所示,证实本发明化合物以纳摩尔单位的浓度能够显著抑制FGFR4、RET和RET (V804M)。

[0730] 本发明化合物以纳摩尔单位的浓度显著抑制FGFR4、RET和RET (V804M),所以本发明化合物可以有效用作预防或治疗包括癌症的FGFR4、RET和RET (V804M) 相关疾病的药物组合物的活性成分。

[0731] 同时,本发明化合物对Src和Fyn的优异的抑制活性表明它可以有效地用于治疗Src和Fyn相关疾病如糖尿病性肾病。因此,本发明化合物可有效地用作预防或治疗糖尿病性肾病的药物组合物的活性成分。

[0732] <实验实施例1-2>

[0733] 进行以下实验以评价本发明化合物对更多酶的抑制活性。

[0734] 特别地,在本发明的化合物中,选择实施例1、实施例12和实施例78的化合物并将其分配至DiscoverX以测量激酶选择性。通过使用scanMAX™激酶测定板进行实验。

[0735] 此时,将待对酶进行处理的药物的浓度调节至于DMSO中1μM,并根据下面的等式1确定对照百分数(%对照)。结果示于下表3中。

[0736] [等式1]

[0737] [实施例化合物-阳性对照/阴性对照-阳性对照] × 100

[0738] 在本文中,阳性对照表示显示%对照为0的化合物,而阴性对照为DMSO,其显示%

对照为100。如果对于每种酶%对照<35(即小于35%),则本发明化合物的酶选择性被判断为对酶有活性。

[0739] 【表3】

	实施例 1	实施例 12	实施例 78
浓度	1 μ M	1 μ M	1 μ M
DiscoveRx 基因符号(酶识别基因)	对照百分数(%)		
AAK1	64	85	100
ABL1(E255K)-磷酸化	0	8	84
ABL1(F317I)-非磷酸化	1	10	36
ABL1(F317I)-磷酸化	3	28	72
ABL1(F317L)-非磷酸化	9	3	16
ABL1(F317L)-磷酸化	2	6	85
ABL1(H396P)-非磷酸化	1	0	4
ABL1(H396P)-磷酸化	0	10	64
ABL1(M351T)-磷酸化	1	11	59
ABL1(Q252H)-非磷酸化	7	3	6
ABL1(Q252H)-磷酸化	0	14	91
ABL1(T315I)-非磷酸化	1	15	100
ABL1(T315I)-磷酸化	1	15	100
ABL1(Y253F)-磷酸化	0	10	88
ABL1-非磷酸化	1	1	4
ABL1-磷酸化	0	6	56
ABL2	0	1	14
ACVR1	100	100	100
ACVR1B	89	94	100
ACVR2A	95	100	100
ACVR2B	93	96	94
ACVRL1	99	99	100
ADCK3	100	93	100
ADCK4	88	95	100
AKT1	80	88	98
AKT2	37	82	99
AKT3	99	99	95
ALK	70	100	100
ALK(C1156Y)	76	100	100
ALK(L1196M)	29	100	100
AMPK- α 1	7	74	100
AMPK- α 2	4	79	100
ANKK1	4	100	97
ARK5	99	100	94
ASK1	100	95	100
ASK2	71	81	100
AURKA	72	100	100
AURKB	3	56	34

[0740]

[0741]

AURKC	1	48	88
AXL	2	48	93
BIKE	81	85	100
BLK	0	1	35
BMPRI1A	77	60	94
BMPRI1B	99	100	100
BMPRI2	82	100	84
BMX	3	9	96
BRAF	18	80	100
BRAF(V600E)	5	56	100
BRK	23	68	99
BRSK1	100	83	100
BRSK2	96	87	100
BTK	1	37	100
BUB1	84	100	100
CAMK1	35	73	100
CAMK1B	62	100	100
CAMK1D	65	82	98
CAMK1G	71	91	100
CAMK2A	82	96	100
CAMK2B	76	96	100
CAMK2D	82	78	100
CAMK2G	73	80	100
CAMK4	99	87	100
CAMKK1	23	81	100
CAMKK2	32	77	100
CASK	74	90	100
CDC2L1	20	80	100
CDC2L2	28	72	100
CDC2L5	5	27	100
CDK11	0	19	100
CDK2	29	85	95
CDK3	62	89	86
CDK4	83	100	100
CDK4-细胞周期蛋白 D1	84	100	100
CDK4-细胞周期蛋白 D3	78	100	100
CDK5	30	89	100
CDK7	4	66	82
CDK8	4	31	100
CDK9	72	88	100
CDKL1	25	60	83
CDKL2	0	55	94
CDKL3	1	53	100

[0742]

CDKL5	94	100	92
CHEK1	90	100	98
CHEK2	34	84	91
CIT	0	0	100
CLK1	25	82	79
CLK2	64	91	100
CLK3	48	100	100
CLK4	10	100	100
CSF1R	0	0	2
CSF1R-自动抑制	74	100	91
CSK	2	1	98
CSNK1A1	67	76	85
CSNK1A1L	93	70	100
CSNK1D	91	79	92
CSNK1E	90	99	94
CSNK1G1	73	95	100
CSNK1G2	91	94	100
CSNK1G3	100	84	100
CSNK2A1	83	100	100
CSNK2A2	56	98	100
CTK	22	74	90
DAPK1	87	80	98
DAPK2	82	97	100
DAPK3	68	100	100
DCAMKL1	54	91	95
DCAMKL2	91	78	100
DCAMKL3	98	88	100
DDR1	0	7	1
DDR2	0	7	3
DLK	29	100	100
DMPK	100	96	92
DMPK2	100	92	100
DRAK1	98	100	100
DRAK2	90	95	100
DYRK1A	100	97	100
DYRK1B	93	100	99
DYRK2	75	91	94
EGFR	3	28	85
EGFR(E746-A750del)	0	8	93
EGFR(G719C)	1	21	97
EGFR(G719S)	1	20	100
EGFR(L747-E749del, A750P)	3	5	100
EGFR(L747-S752del, P753S)	1	6	87

[0743]

EGFR(L747-T751del,Sins)	2	6	100
EGFR(L858R)	0	47	84
EGFR(L858R,T790M)	17	69	84
EGFR(L861Q)	1	22	92
EGFR(S752-I759del)	7	8	100
EGFR(T790M)	10	75	100
EIF2AK1	67	95	94
EPHA1	2	8	69
EPHA2	2	9	91
EPHA3	19	27	76
EPHA4	1	24	91
EPHA5	1	31	100
EPHA6	2	19	90
EPHA7	5	69	100
EPHA8	0	1	46
EPHB1	0	15	90
EPHB2	0	27	98
EPHB3	47	100	100
EPHB4	3	41	100
EPHB6	1	0	0
ERBB2	1	68	81
ERBB3	86	98	99
ERBB4	0	32	100
ERK1	87	100	100
ERK2	100	92	100
ERK3	100	94	100
ERK4	91	100	100
ERK5	78	90	100
ERK8	29	71	87
ERN1	62	100	97
FAK	39	10	96
FER	1	40	100
FES	0	6	100
FGFR1	0	6	100
FGFR2	2	11	100
FGFR3	3	33	100
FGFR3(G697C)	3	34	96
FGFR4	0	32	100
FGR	0	4	80
FLT1	3	16	84
FLT3	1	4	42
FLT3(D835H)	1	10	95
FLT3(D835V)	0	27	87

[0744]

FLT3(D835Y)	5	14	79
FLT3(ITD)	1	4	71
FLT3(ITD,D835V)	20	100	35
FLT3(ITD,F691L)	2	45	31
FLT3(K663Q)	2	1	74
FLT3(N841I)	0	28	59
FLT3(R834Q)	3	62	100
FLT3-自动抑制	46	100	100
FLT4	1	6	26
FRK	2	14	69
FYN	1	15	84
GAK	7	87	100
GCN2(Kin.Dom.2,S808G)	0	76	89
GRK1	65	85	99
GRK2	84	100	96
GRK3	82	100	97
GRK4	100	100	100
GRK7	81	100	92
GSK3A	76	100	100
GSK3B	79	85	96
HASPIN	80	100	85
HCK	0	1	71
HIPK1	51	71	91
HIPK2	61	100	100
HIPK3	54	84	100
HIPK4	2	66	84
HPK1	1	5	78
HUNK	74	79	93
ICK	58	100	100
IGF1R	56	100	100
IKK- α	2	28	100
IKK- β	3	39	100
IKK- ϵ	66	100	100
INSR	54	99	100
INSRR	47	95	93
IRAK1	6	100	100
IRAK3	84	72	87
IRAK4	22	81	100
ITK	0	69	97
JAK1(JH1 结构域-催化)	17	78	92
JAK1(JH2 结构域-假性激酶)	70	44	100
JAK2(JH1 结构域-催化)	7	100	98
JAK3(JH1 结构域-催化)	1	19	100

[0745]

JNK1	4	63	99
JNK2	0	66	100
JNK3	19	98	100
KIT	0	1	0
KIT(A829P)	4	29	21
KIT(D816H)	7	70	63
KIT(D816V)	3	7	61
KIT(L576P)	0	17	0
KIT(V559D)	0	1	0
KIT(V559D,T670I)	0	3	63
KIT(V559D,V654A)	1	11	10
KIT-自动抑制	77	98	93
LATS1	40	96	82
LATS2	67	98	100
LCK	0	0	40
LIMK1	4	38	100
LIMK2	3	50	100
LKB1	98	85	100
LOK	0	0	0
LRRK2	10	100	95
LRRK2(G2019S)	27	100	100
LTk	9	12	94
LYN	0	3	84
LZK	71	100	94
MAK	10	81	100
MAP3K1	44	67	94
MAP3K15	72	100	98
MAP3K2	1	84	100
MAP3K3	0	33	77
MAP3K4	70	92	90
MAP4K2	1	98	100
MAP4K3	25	66	100
MAP4K4	1	4	99
MAP4K5	1	12	82
MAPKAPK2	100	81	98
MAPKAPK5	100	100	100
MARK1	78	95	100
MARK2	73	99	89
MARK3	53	94	100
MARK4	100	86	97
MAST1	81	56	82
MEK1	100	100	100
MEK2	76	88	97

[0746]

MEK3	81	100	96
MEK4	98	100	97
MEK5	1	1	21
MEK6	86	89	100
MELK	9	98	91
MERTK	0	3	100
MET	18	47	100
MET(M1250T)	32	28	91
MET(Y1235D)	61	59	82
MINK	2	44	87
MKK7	90	100	99
MKNK1	47	100	100
MKNK2	2	78	100
MLCK	90	91	100
MLK1	3	35	100
MLK2	29	48	94
MLK3	1	14	94
MRCKA	96	91	100
MRCKB	99	94	100
MST1	27	84	100
MST1R	32	87	97
MST2	5	100	85
MST3	62	86	100
MST4	55	91	100
MTOR	77	66	91
MUSK	1	21	63
MYLK	64	100	100
MYLK2	6	40	100
MYLK4	86	92	100
MYO3A	14	88	100
MYO3B	35	81	92
NDR1	56	98	83
NDR2	23	84	98
NEK1	52	96	100
NEK10	100	100	100
NEK11	13	100	100
NEK2	80	100	100
NEK3	64	86	96
NEK4	9	61	100
NEK5	2	86	100
NEK6	65	88	100
NEK7	71	82	100
NEK9	6	86	100

[0747]

NIK	91	85	97
NIM1	92	100	100
NLK	24	15	50
OSR1	88	100	100
p38- α	0	7	14
p38- β	0	6	88
p38- δ	16	78	100
p38- γ	18	55	100
PAK1	89	87	100
PAK2	64	54	100
PAK3	85	95	83
PAK4	85	98	100
PAK6	66	84	97
PAK7	100	100	100
PCTK1	93	100	100
PCTK2	19	98	100
PCTK3	60	84	100
PDGFRA	1	4	29
PDGFRB	0	1	0
PDPK1	50	93	92
PFCDPK1(恶性疟原虫)	1	55	97
PFPK5(恶性疟原虫)	87	100	93
PFTAIRE2	6	75	100
PFTK1	11	87	100
PHKG1	85	84	88
PHKG2	72	89	100
PIK3C2B	100	91	100
PIK3C2G	75	100	100
PIK3CA	99	100	100
PIK3CA(C420R)	97	100	100
PIK3CA(E542K)	100	100	100
PIK3CA(E545A)	87	79	100
PIK3CA(E545K)	81	77	92
PIK3CA(H1047L)	100	100	92
PIK3CA(H1047Y)	74	84	100
PIK3CA(I800L)	80	75	92
PIK3CA(M1043I)	90	100	100
PIK3CA(Q546K)	83	100	89
PIK3CB	92	100	100
PIK3CD	89	100	100
PIK3CG	100	100	100
PIK4CB	88	100	99
PIKFYVE	84	65	91

[0748]

PIM1	82	92	100
PIM2	100	91	100
PIM3	88	90	100
PIP5K1A	94	84	98
PIP5K1C	88	71	92
PIP5K2B	82	100	79
PIP5K2C	97	73	95
PKAC- α	35	93	100
PKAC- β	34	87	98
PKMYT1	93	98	90
PKN1	78	82	83
PKN2	83	83	89
PKNB(结核分枝杆菌)	95	100	97
PLK1	77	100	100
PLK2	84	100	62
PLK3	77	100	92
PLK4	79	85	100
PRKCD	61	81	100
PRKCE	67	71	90
PRKCH	100	100	100
PRKCI	51	66	69
PRKCQ	53	87	85
PRKD1	54	94	100
PRKD2	41	98	95
PRKD3	43	96	88
PRKG1	94	86	100
PRKG2	75	90	100
PRKR	80	89	100
PRKX	93	97	78
PRP4	89	95	100
PYK2	4	29	100
QSK	89	97	100
RAF1	11	42	100
RET	0	1	97
RET(M918T)	0	0	100
RET(V804L)	0	2	100
RET(V804M)	0	1	100
RIOK1	77	91	100
RIOK2	88	100	100
RIOK3	94	96	95
RIPK1	0	5	19
RIPK2	7	22	99
RIPK4	13	100	100

[0749]

RIPK5	41	100	79
ROCK1	89	100	100
ROCK2	15	100	100
ROS1	39	51	92
RPS6KA4(Kin.Dom.1-N-末端)	31	85	94
RPS6KA4(Kin.Dom.2-C-末端)	94	100	78
RPS6KA5(Kin.Dom.1-N-末端)	38	99	100
RPS6KA5(Kin.Dom.2-C-末端)	69	94	100
RSK1(Kin.Dom.1-N-末端)	60	79	100
RSK1(Kin.Dom.2-C-末端)	64	69	95
RSK2(Kin.Dom.1-N-末端)	35	100	99
RSK2(Kin.Dom.2-C-末端)	93	94	81
RSK3(Kin.Dom.1-N-末端)	29	65	97
RSK3(Kin.Dom.2-C-末端)	61	86	100
RSK4(Kin.Dom.1-N-末端)	81	93	93
RSK4(Kin.Dom.2-C-末端)	59	68	98
S6K1	14	100	100
SBK1	89	94	100
SGK	93	100	96
SgK110	95	81	100
SGK2	84	100	100
SGK3	97	100	78
SIK	0	5	25
SIK2	44	58	53
SLK	0	5	11
SNARK	73	100	68
SNRK	84	100	95
SRC	0	1	73
SRMS	8	75	94
SRPK1	3	69	97
SRPK2	97	87	100
SRPK3	82	100	100
STK16	38	70	99
STK33	5	40	100
STK35	33	58	100
STK36	1	89	100
STK39	97	87	89
SYK	2	12	78
TAK1	0	14	76
TAOK1	51	100	89
TAOK2	14	25	100
TAOK3	1	61	99
TBK1	68	84	100

[0750]

TEC	0	8	100
TESK1	26	81	100
TGFBR1	85	85	100
TGFBR2	24	94	100
TIE1	2	26	27
TIE2	0	0	16
TLK1	93	75	96
TLK2	86	97	100
TNIK	11	17	88
TNK1	0	19	100
TNK2	2	28	100
TNNI3K	0	25	93
TRKA	0	1	100
TRKB	0	16	89
TRKC	0	3	96
TRPM6	100	87	87
TSSK1B	95	61	100
TSSK3	95	100	100
TTK	12	70	100
TXK	1	3	91
TYK2(JH1 结构域-催化)	9	96	97
TYK2(JH2 结构域-假性激酶)	100	100	100
TYRO3	21	42	95
ULK1	68	100	100
ULK2	62	100	90
ULK3	1	91	100
VEGFR2	5	55	63
VPS34	100	96	80
VRK2	86	100	100
WEE1	92	90	100
WEE2	60	80	100
WNK1	55	100	92
WNK2	82	100	100
WNK3	85	100	100
WNK4	96	100	100
YANK1	69	98	84
YANK2	100	99	100
YANK3	74	81	99
YES	1	2	100
YSK1	90	86	100
YSK4	2	2	71
ZAK	1	1	19
ZAP70	26	100	96

[0751] 如表3所示,证实本发明实施例1、12和78的化合物对以下物质的%对照小于35: ABL1 (E255K) - 磷酸化、ABL1 (F317I) - 非磷酸化、ABL1 (F317I) - 磷酸化、ABL1 (F317L) - 非磷酸化、ABL1 (F317L) - 磷酸化、ABL1 (H396P) - 非磷酸化、ABL1 (H396P) - 磷酸化、ABL1 (M351T) - 磷

酸化、ABL1 (Q252H) - 非磷酸化、ABL1 (Q252H) - 磷酸化、ABL1 (T315I) - 非磷酸化、ABL1 (T315I) - 磷酸化、ABL1 (Y253F) - 磷酸化、ABL1 - 非磷酸化、ABL1 - 磷酸化、ABL2、ALK (L1196M)、AMPK- α 1、AMPK- α 2、ANKK1、AURKB、AURKC、AXL、BLK、BMX、BRAF、BRAF (V600E)、BRK、BTK、CAMK1、CAMKK1、CAMKK2、CDC2L1、CDC2L2、CDC2L5、CDK11、CDK2、CDK5、CDK7、CDK8、CDKL1、CDKL2、CDKL3、CHEK2、CIT、CLK1、CLK4、CSF1R、CSK、CTK、DDR1、DDR2、DLK、EGFR、EGFR (E746-A750del)、EGFR (G719C)、EGFR (G719S)、EGFR (L747-E749del, A750P)、EGFR (L747-S752del, P753S)、EGFR (L747-T751del, Sins)、EGFR (L858R)、EGFR (L858R, T790M)、EGFR (L861Q)、EGFR (S752-I759del)、EGFR (T790M)、EPAH1、EPAH2、EPAH3、EPAH4、EPAH5、EPAH6、EPAH7、EPAH8、EPHB1、EPHB2、EPHB4、EPHB6、ERBB2、ERBB4、ERK8、FAK、FER、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR3 (G697C)、FGFR4、FGR、FLT1、FLT3、FLT3 (D835H)、FLT3 (D835V)、FLT3 (D835Y)、FLT3 (ITD)、FLT3 (ITD, D835V)、FLT3 (ITD, F691L)、FLT3 (K663Q)、FLT3 (N841I)、FLT3 (R834Q)、FLT4、FRK、FYN、GAK、GCN2 (Kin.Dom.2, S808G)、HCK、HIPK4、HPK1、IKK- α 、IKK- β 、IRAK1、IRAK4、ITK、JAK1 (JH1结构域-催化)、JAK2 (JH1结构域-催化)、JAK3 (JH1结构域-催化)、JNK1、JNK2、JNK3、KIT、KIT (A829P)、KIT (D816H)、KIT (D816V)、KIT (L576P)、KIT (V559D)、KIT (V559D, T670I)、KIT (V559D, V654A)、LCK、LIMK1、LIMK2、LOK、LRRK2、LRRK2 (G2019S)、LTK、LYN、MAK、MAP3K2、MAP3K3、MAP4K2、MAP4K3、MAP4K4、MAP4K5、MEK5、MELK、MERTK、MET、MET (M1250T)、MINK、MKNK2、MLK1、MLK2、MLK3、MST1、MST1R、MST2、MUSK、MYLK2、MYO3A、MYO3B、NDR2、NEK1、NEK11、NEK4、NEK5、NEK9、NLK、p38- α 、p38- β 、p38- δ 、p38- γ 、PCTK2、PDGFRA、PDGFRB、PFCDPK1 (恶性肿瘤原虫)、PFTAIRES2、PFTK1、PKAC- α 、PKAC- β 、PYK2、RAF1、RET、RET (M918T)、RET (V804L)、RET (V804M)、RIPK1、RIPK2、RIPK4、ROCK2、RPS6KA4 (Kin.Dom.1-N-末端)、RSK2 (Kin.Dom.1-N-末端)、RSK3 (Kin.DoN-末端)、S6K1、SIK、SLK、SRC、SRMS、SRPK1、STK33、STK35、STK36、SYK、TAK1、TAOK2、TAOK3、TEC、TESK1、TGFR2、TIE1、TIE2、TNIK、TNK1、TNK2、TNNI3K、TRKA、TRKB、TRKC、TTK、TXK、TYK2 (JH1结构域-催化)、TYRO3、ULK3、VEGFR2、YES、YSK4、ZAK和ZAP70。这表明本发明实施例的化合物对上文所列酶具有抑制活性, 表明这些化合物可有效用于治疗与上述酶相关的疾病。

[0752] 因为本发明的化合物对以下癌细胞相关激酶具有优异的选择性: ABL1 (E255K) - 磷酸化、ABL1 (F317I) - 非磷酸化、ABL1 (F317I) - 磷酸化、ABL1 (F317L) - 非磷酸化、ABL1 (F317L) - 磷酸化、ABL1 (H396P) - 非磷酸化、ABL1 (H396P) - 磷酸化、ABL1 (M351T) - 磷酸化、ABL1 (Q252H) - 非磷酸化、ABL1 (Q252H) - 磷酸化、ABL1 (T315I) - 非磷酸化、ABL1 (T315I) - 磷酸化、ABL1 (Y253F) - 磷酸化、ABL1 - 非磷酸化、ABL1 - 磷酸化、ABL2、ALK (L1196M)、AMPK- α 1、AMPK- α 2、ANKK1、AURKB、AURKC、AXL、BLK、BMX、BRAF、BRAF (V600E)、BRK、BTK、CAMK1、CAMKK1、CAMKK2、CDC2L1、CDC2L2、CDC2L5、CDK11、CDK2、CDK5、CDK7、CDK8、CDKL1、CDKL2、CDKL3、CHEK2、CIT、CLK1、CLK4、CSF1R、CSK、CTK、DDR1、DDR2、DLK、EGFR、EGFR (E746-A750del)、EGFR (G719C)、EGFR (G719S)、EGFR (L747-E749del, A750P)、EGFR (L747-S752del, P753S)、EGFR (L747-T751del, Sins)、EGFR (L858R)、EGFR (L858R, T790M)、EGFR (L861Q)、EGFR (S752-I759del)、EGFR (T790M)、EPAH1、EPAH2、EPAH3、EPAH4、EPAH5、EPAH6、EPAH7、EPAH8、EPHB1、EPHB2、EPHB4、EPHB6、ERBB2、ERBB4、ERK8、FAK、FER、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR3 (G697C)、FGFR4、FGR、FLT1、FLT3、FLT3 (D835H)、FLT3 (D835V)、FLT3 (D835Y)、FLT3 (ITD)、FLT3 (ITD, D835V)、FLT3 (ITD, F691L)、FLT3 (K663Q)、FLT3 (N841I)、FLT3 (R834Q)、FLT4、FRK、

FYN、GAK、GCN2 (Kin.Dom.2, S808G)、HCK、HIPK4、HPK1、IKK- α 、IKK- β 、IRAK1、IRAK4、ITK、JAK1 (JH1结构域-催化)、JAK2 (JH1结构域-催化)、JAK3 (JH1结构域-催化)、JNK1、JNK2、JNK3、KIT、KIT (A829P)、KIT (D816H)、KIT (D816V)、KIT (L576P)、KIT (V559D)、KIT (V559D, T670I)、KIT (V559D, V654A)、LCK、LIMK1、LIMK2、LOK、LRRK2、LRRK2 (G2019S)、LTK、LYN、MAK、MAP3K2、MAP3K3、MAP4K2、MAP4K3、MAP4K4、MAP4K5、MEK5、MELK、MERTK、MET、MET (M1250T)、MINK、MKNK2、MLK1、MLK2、MLK3、MST1、MST1R、MST2、MUSK、MYLK2、MYO3A、MYO3B、NDR2、NEK1、NEK11、NEK4、NEK5、NEK9、NLK、p38- α 、p38- β 、p38- δ 、p38- γ 、PCTK2、PDGFRA、PDGFRB、PFCDPK1 (恶性疟原虫)、PFTAIRE2、PFTK1、PKAC- α 、PKAC- β 、PYK2、RAF1、RET、RET (M918T)、RET (V804L)、RET (V804M)、RIPK1、RIPK2、RIPK4、ROCK2、RPS6KA4 (Kin.Dom.1-N-末端)、RSK2 (Kin.Dom.1-N-末端)、RSK3 (Kin.DoN-末端)、S6K1、SIK、SLK、SRC、SRMS、SRPK1、STK33、STK35、STK36、SYK、TAK1、TAOK2、TAOK3、TEC、TESK1、TGFB2、TIE1、TIE2、TNIK、TNK1、TNK2、TNNI3K、TRKA、TRKB、TRKC、TTK、TXK、TYK2 (JH1结构域-催化)、TYRO3、ULK3、VEGFR2、YES、YSK4、ZAK和ZAP70,并且同时具有显著的抑制活性,因此本发明的化合物可有效地用作预防或治疗与上述酶相关的疾病以及癌症的药物组合物的活性成分。

[0753] 同时,在上述酶中,抑制Src和Fyn的优异的活性表明本发明化合物可有效地用于治疗Src和Fyn相关的疾病,优选糖尿病性肾病。因此,本发明的化合物可有效地用作预防或治疗糖尿病性肾病的药物组合物的活性成分。

[0754] <实验实施例2>癌细胞增殖抑制(癌细胞凋亡)活性的评价

[0755] 进行以下实验以评价本发明化合物的癌细胞增殖抑制(癌细胞凋亡)活性。

[0756] 进行MTS测定以评价本发明实施例化合物的癌细胞增殖抑制(癌细胞凋亡)作用。特别地,使用以下癌细胞系进行测定:GIST-T1、GIST-T1/816、GIST-430、GIST-430/654、GIST-R1、GIST-R3、M-NFS-60、RetParental (Ba/F3)、Retwt (Ba/F3)、RetV804M (Ba/F3)、RET (LC2/ad-CDC6)、FYN (MCP-1)、FYN (FN)、MDA-MB-231、Huh7、K562、T315I (Ba/F3)、SK-MEL-28和A375。使用适合于每种细胞系的培养基进行细胞培养。

[0757] 更确切地,将GIST-T1 (伊马替尼敏感的, p.V560_Y578del (外显子11))、GIST-T1/816 (伊马替尼耐药的, p.V560_Y578del (外显子11), p.D816E (外显子17))、GIST-430 (伊马替尼敏感的, p.V560_L576del (外显子11))、GIST-430/654 (伊马替尼耐药的, p.V560_L576del (外显子11), p.V654A (外显子13)) 细胞系以 2×10^4 /100 μ L的密度接种在96-井平板(SPL生命科学(SPL Life Sciences))的各个井中,同时将GIST患者来源细胞系GIST-R1 (伊马替尼耐药的, p.W557_K558del (外显子11)) 和GIST-R3 (伊马替尼/舒尼替尼耐药的, p.558_560KVV>1 (外显子11), p.Y823D (外显子17)) 以 2×10^4 /100 μ L的密度接种在96-井白色板(康宁(Corning))的各个井中。第二天,将本发明实施例的化合物以8种不同浓度来处理它们。72小时后,根据制造商的方案,使用EZ-cytox细胞活力试剂盒(DAEIL Lab, Seoul, Korea)或CellTiter-Glo发光细胞活力测定(Promega)测量细胞存活率。每个实验独立进行两次。数据由载体处理的细胞表示为%, IC_{50} 值通过使用GraphPad Prism 5.0软件(GraphPad软件公司, San Diego)来计算。

[0758] 将M-NFS-60细胞系培养在完全生长培养基中,所述完全生长培养基是通过向RPMI中加入10%FBS、0.05mM 2-巯基乙醇和62ng人M-CSF制成。当在T-75烧瓶中汇合达到80%时,将细胞收集在50ml管中用于接种,随后以800rpm离心5分钟。将细胞悬浮在10mL生长培

培养基中。通过使用血细胞计数器计数细胞数目,以确定必要细胞数目和用于接种的培养基体积。将细胞以20000个细胞/井(200 μ L/井)的密度接种在96井板中,随后在37 $^{\circ}$ C的CO₂培养箱中稳定化,同时制备本发明的化合物。将本发明的化合物用DMSO以1/3的比例系列稀释,其中设定最大浓度为1968nM,将它们装载到新的V-底96-井板中,得到包含DMSO对照在内的总共11种浓度的配制品。取出放入培养箱中的细胞,向其中加入本发明化合物(2 μ l/井)。用化合物处理的板在37 $^{\circ}$ C的CO₂培养箱中培养72小时,72小时后,取出用化合物处理的板,用CCK-8溶液(20 μ l/井)对其处理。充分混合后,将板在37 $^{\circ}$ C的CO₂培养箱中再培养2小时。然后,使用酶标仪测量OD₄₅₀。为了获得准确的结果,将显示气泡的井从测量中从除去。

[0759] 同时,将MDA-MB-231和A375细胞以 2×10^3 /100 μ l/井的密度接种在96井板中,将其静置一天用于附着。除去培养液。除去培养基后,将培养基替换为含有3倍系列稀释的9个浓度(0.0015-10 μ M)的本发明化合物和DMSO对照的培养基,随后在37 $^{\circ}$ C的CO₂培养箱中培养72小时。另一方面,将K-562和Ba/F3-T3151细胞以 1×10^4 /90 μ l/井的密度接种在96井板中。向含有K-562细胞的板中加入含有3倍系列稀释的9个浓度(0.015-100 μ M)的本发明化合物和DMSO对照(10 μ l/井)的培养基。向含有Ba/F3-T315I细胞的板中加入含有5倍系列稀释的9个浓度(0.000256-100 μ M)的本发明化合物和DMSO对照(10 μ l/井)的培养基。使最终浓度为0-10 μ M,然后将细胞在37 $^{\circ}$ C的CO₂培养箱中培养72小时。

[0760] 通过使用IncuCyteZOOM[®]分析仪软件对MDA-MB-231的实时细胞增殖测量72小时,然后使用GraphPad Prism 6软件计算IC₅₀。

[0761] 向A375、K-562和Ba/F3-T3151细胞中加入CCK-8溶液,浓度为10 μ l/井,随后进行30秒回转式振荡。然后,将细胞在37 $^{\circ}$ C的CO₂培养箱中培养2小时。通过使用酶标仪测量OD₄₅₀。从以上测量的OD值中减去单独用培养基和单独用CCK-8溶液处理的井的OD值,随后使用GraphPad Prism 6软件计算IC₅₀。

[0762] 将其它细胞系接种于含有适合于各个细胞系的相应培养基的96井板中,密度为3,000细胞/井,随后在5%CO₂且37 $^{\circ}$ C的培养箱中培养24小时。将本发明实施例的化合物以最高体积50 μ M至各步系列稀释的浓度加入到每个井中。溶剂对照二甲亚砜(DMSO)以0.05%(v/v)的相同的浓度处理,作为用于处理上述化合物的体积。每个细胞系培养72小时。为了研究细胞活力,将提供在CellTiter96[®]水性非放射性细胞增殖检测试剂盒(Promega)中的MTS和PMS(吩嗪硫酸甲酯)混合物加入到每种细胞培养基中,随后在37 $^{\circ}$ C下再培养2小时。然后,测量OD₄₅₀。基于未用任何本发明化合物处理的溶剂对照细胞的OD,根据每种化合物的处理浓度计算细胞增殖抑制率。此时,能够抑制癌细胞增殖高达50%的每种化合物的浓度确定为IC₅₀(μ M)。每种化合物的IC₅₀用三个数据组测定,并使用Prism软件(版本6.01, GraphPad)计算。

[0763] 对上述每种细胞系的实验结果分别示于表4、5和6中。

[0764] 【表4】

[0765]

实施例	GIST-T1 (nM)	GIST-T1/816 (nM)	GIST430 (nM)	GIST430 /654 (nM)	GIST-R1 (nM)	GIST-R3 (nM)	M-NFS-60 (nM)
1	1.90	35.4	36.8	332.1			64.57
2							
3							8.22
4							
5							
6							6.82
7							
8							34.14
9	3.90	265.2	-	-			
10							169.80
11	0.80	40.7	63.6	560.0			30.84
12	12.30	307.5	56.3	563.9			247.40

[0766]

13							46.37
14							198.40
15							
16							
17							
18							
19							240.00
20							1055.00
21							
22							56.22
23							
24							
25							
26							119.20
27							56.87
28	11.30	122.0	43.1	382.2			70.79
29							
30							
31							63.57
32							64.15
33							32.09
34							
35							
36							7.76
37							
38							
39							
40							
41	0.10	45.0	-	-			
42							
43							
44							38.77
45							
46							
47							43.80
48							
49							
50							40.32
51							31.07
52							
53							
54							
55							
56							

[0767]

57	0.13	23.7	22.1	86.5			19.81
58							
59	17.40	86.1	67.8	420.7			32.54
60							21.32
61							45.34
62	19.40	284.3	75.2	269.8			103.20
63							71.05
64							127.40
65							
66							62.70
67							19.36
69	2.90	60.6	145.3	350.0			
70							12.28
71							
72	1.00	58.5	69.7	534.3			22.48
73							
74							21.38
75	16.93	360.4	120.5	2083.0			
76	455.5	13093	558.7	6997	25411	328.4	
77							180.30
78							671.6
79							
80							46.05
81							
82							
83							
84							1612.00
85							

[0768]

【表5】

[0769]

实施例	Ret ^{Parental} (Ba/F3) (μ M)	Ret ^{wt} (Ba/F3) (μ M)	Ret ^{V804M} (Ba/F3) (μ M)	RET (LC2/ad-CDC6) (μ M)	FYN(MCP-1) (μ M)	FYN(FN) (μ M)
1	1.209	0.003	0.005	<0.01	0.73	
2	-	-	-			
3	-	0.251	0.737			
4	-	1.913	-			
5	-	0.35	2.381			
6	-	12.84	-			
7	7.499	0.798	1.915			
8	1.316	0.002	0.01		<1	<1
9	3.883	0.005	0.019		0.73	<1
10	2.525	0.004	0.023		<0.1	<0.1
11	2.401	0.005	0.098		<0.1	<0.1
12	-	0.017	0.054	<0.1	<0.1	<0.1

[0770]

13	-	0.016	0.172	<0.1	<1	<1
14	1.834	0.009	0.022	<0.1	<0.1	<0.1
15	2.159	0.006	0.018	>0.01	<0.1	<0.1
16	-	0.32	13.03	<1	<10	<10
17	-	0.434	-		<10	<10
18	-	19.4	-		<10	<10
19				<10	-	
20				<0.1	1.33	
21				<0.1	-	
22				<0.01	0.32	
23				<0.01	0.27	
24				<1	-	
25				<1	-	
26				<0.1	3.13	
27				<1	1.50	
28				>0.01	0.36	
29				<0.1	3.13	
30				0.1	7.79	
31					0.77	
32					0.89	
33					2.04	
34					9.83	
35					1.12	
36						
37						
38						
39						
40				0.01		
41				>0.01		
42				>0.01		
43				>0.01		
44				0.01		
45				>0.01		
46				>0.01		
47				>0.01		
48				>0.01		
49				>0.01		
50				>0.01		
51				>0.01		
52				>0.01	9.52	
53				>0.01		
54				>0.01		
55				>0.01	5.60	
56				>0.01		

[0771]

57				<0.01		
58					0.32	
59				>0.01	0.16	
60				>0.01	1.47	
61				>0.01	1.17	
62				>0.01		
63				>0.01		
64				>0.01		
65				>0.01		
66						
67						
69						
70						
71						
72						
73						
74						
75						
76						
77				>0.01	5.08	
78				<10	-	
79						
80					1.87	
81				>0.01		
82				<0.1	1.52	
83				1	-	
84				1	-	
85				>0.01		

[0772]

【表6】

[0773]

实施例	MDA-MB -231 (μM)	Huh7 (μM)	K562 (μM)	T315I (Ba/F3) (nM)	SK-MEL-2 8 (μM)	A375 (μM)
1	0.187	0.065	<0.001	26	0.334	0.026
2	>10	>50	0.012	>10,000	>10	>10
3	>10	2.344	<0.001	164	>10	>10
4	>10	6.017	<0.001	>10,000	>10	>10
5	>10	6.189	0.056	1212	1.215	>10
6	>10	6.261	0.004	8444	>10	>10
7	>10	4.796	0.002	>10,000	6.209	6.209
8	0.096	0.255	<0.001	32	0.586	0.052
9	0.332	0.075	<0.001	40.7	1.091	0.312
10	0.288	0.127	<0.001	37.1	0.792	0.259
11	0.679	1.224	<0.001	6.34 (138.9)	1.462	1.252
12	1.19	0.147	<0.001	6.72 (43.3)	>10	0.942

[0774]

13	1.584	0.309	<0.001	7.06 (106.6)	2.223	1.505
14	0.624	0.0537	0.007	135.3	1.442	0.39
15	0.569	0.067	0.003	47.4	1.167	0.297
16	1.619	9.862	0.076	54.45	1.836	>10
17	9.485	2.856	0.085	1465	1.705	>10
18	8.377	3.064	0.097	>10000		>10
19	3.187	15.15	0.131	785	3.721	4.078
20	1.555	1.747	0.014	234	1.45	3.363
21	1.648	1.85	0.015	149	1.478	1.846
22	0.318	0.091	<0.001	37.5	0.803	0.140
23	0.342	0.0738	<0.001	39	0.917	0.142
24	3.605	11.3	0.045	668	2.632	3.523
25	3.035	17.28	0.052	619	2.089	3.711
26	1.297	0.024	<0.001	158	1.923	0.830
27	3.058	2.02	<0.001	60.2	>10	4.457
28	0.339	0.119	0.002	100	0.722	0.154
29	0.963	0.03	0.005	102	0.717	0.292
30	1.384	0.017	<0.001	126	1.112	0.758
31	0.212	0.064	<0.001	54.2	0.482	0.152
32	0.456	0.107	<0.001	60.4	1.15	0.406
33	0.444	0.082	<0.001	156		0.452
34	1.008	0.07	<0.001	831		0.903
35	1.111	0.066	<0.001	247		1.28
36	>10	0.145	0.006	>10000		>10
37	>10	1.804	0.002	663		>10
38	0.77	0.247	0.019	133		0.668
39	1.46	0.457	0.043	238		1.525
40	0.23	0.101	0.008	33.5		0.097
41	0.51	0.067	0.010	39.8		0.303
42	0.32	0.100	0.008	122		0.163
43	0.19	0.098	0.016	59.7		0.341
44	0.24	0.165	0.012	42.2		0.183
45	0.816		0.002	145		0.720
46	0.273		0.007	6.27 (202)		0.250
47	0.168		<0.001	25		0.152
48	0.382		<0.001	86.3		0.406
49	0.513		0.005	217		1.024
50	0.325	0.057	<0.001	28.2		0.224
51	0.3187	0.0878	<0.001	28.8		0.249
52	>10		0.016	195		>10
53	0.324		<0.001	2.67 (143)		0.285
54	0.3878		<0.001	30.9		0.454
55	0.755		<0.001	97.5		0.791
56	>10		<0.001	1143		>10

[0775]

57	0.074	0.011	<0.001	19.8		0.106
58	1.298		0.008	32.6		1.388
59	0.431		<0.001	11.7		0.4042
60	0.289		<0.001	34.8		0.229
61	0.268		<0.001	58.6		0.172
62	>10		0.004	308		3.402
63	1.411		<0.001	374		1.334
64	0.987		0.003	75		0.741
65	0.219	0.033	<0.0015			0.221
66	0.386		<0.0015	170		
67	0.4289	0.919	<0.0015	40.1		
69	0.301	0.025	<0.0015	30.4	2.90	60.6
70	1.155	0.848	<0.0015	26.1		
71	4.731	0.955	0.006	25.2		
72	1.156		<0.0015	51.3	1.00	58.5
73	0.916		<0.0015	421		
74	1.124		<0.0015	93.1		
75	0.474	1.143	0.002	149	16.93	360.4
76						
77	0.508	0.126	<0.001	84.6	1.09	0.412
78	8.776	5.119	1.201	3244	4.551	4.603
79	>10	5.649	0.763	5411		>10
80	0.32	0.089	<0.001	82.4		0.132
81	1.726		0.043	190		1.956
82	1.554	0.587	0.015	63	1.122	1.822
83	5.696	2.178	0.02	627	1.439	5.161
84	>10	5.65	0.09	3066	4.457	5.044
85	>10		0.29	3079		>10

[0776] 如表4、5和6所示,本发明实施例的化合物在微摩尔或纳摩尔单位的浓度下对以下癌细胞系显示优异的癌细胞增殖抑制(癌细胞凋亡)作用:GIST-T1、GIST-T1/816、GIST-430、GIST-430/654、GIST-R1、GIST-R3、M-NFS-60、RetParental (Ba/F3)、Retwt (Ba/F3)、RetV804M (Ba/F3)、RET (LC2/ad-CDC6)、FYN (MCP-1)、FYN (FN)、MDA-MB-231、Huh7、K562、T315I (Ba/F3)、SK-MEL-28和A375。

[0777] 因此,本发明的化合物可有效地用作预防或治疗癌症的药物组合物的活性成分,因为本发明的化合物在微摩尔或纳摩尔单位的浓度下显示癌细胞增殖抑制(癌细胞凋亡)作用。

[0778] <实验实施例3>体内药理活性的评价

[0779] 在上述实验实施例1和2中证实,本发明的化合物在抑制与糖尿病性肾病相关的Src/Fyn酶方面是优异的。此后,用如下的疾病诱导的小鼠模型进行体内实验,以评价本发明化合物对疾病的药效。

[0780] 对以下实验中所用的小鼠的分析和指数计算方法如下进行。

[0781] 血液学分析

[0782] 在处死实验动物之前用肝素化注射器收集血液。通过使用DCA2000 HbA1c试剂盒

(SIEMENS Healthcare Diagnostics, Inc., Tarrytown, NY, USA) 测量HbA1c, 并通过使用血糖仪 (OneTouch Ultra, Johnson&Johnson co., CA, USA) 来测量血糖。将上述获得的血液样品在4℃下以3000rpm离心15分钟以获得血清。通过使用ELISA试剂盒 (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA) 测量血清胰抑素C。

[0783] 尿指数测量

[0784] 在处死实验动物之前收集24小时排泄的尿液, 并将尿样以3000rpm离心10分钟以除去沉淀物。通过分别使用ALPCO (Westlake, OH, USA) 和R&D Systems (Minneapolis, MN, USA) ELISA试剂盒来测量尿白蛋白和KIM-1。

[0785] 组织学和免疫组织化学 (IHC) 观察

[0786] 将右肾固定在2%的多聚甲醛-赖氨酸-高碘酸盐 (pH 7.4) 中。使肾脏在石蜡中脱水并硬化后, 制成薄片。进行过碘酸-希夫 (PAS) 染色, 随机选择15个皮质的肾小球并拍照。测量各个肾小球的平均大小和系膜面积比 (FAM)。进行标准化的马松三色染色以确认肾脏中的胶原基质沉积, 并使用CD68抗体进行IHC染色以测量慢性炎症反应。

[0787] 用配备有Axio Cam HRC数码相机和Axio Cam软件 (Carl Zeiss, Thornwood, NY, USA) 的Zeiss显微镜观察所有染色照片, 并使用Image-Pro Plus4.5软件 (Media Cybernetics) 定量。

[0788] 实时定量PCR

[0789] 通过使用TRIzol (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) 提取RNA。使用cDNA转录物、引物和SYBR Green PCR Master Mix (Applied Biosystems) 的混合物 (20μL), 用实时PCR ABI7300 (Applied Biosystems, Carlsbad, CA, USA) 定量mRNA的表达。引物序列示于表7中。通过使用持家基因18S来完成标准化。

[0790] 下表7显示了实时定量PCR中所用的引物序列。

[0791] 【表7】

基因	正相	反相
18s	5'-AGGAATTGACGGAAGGGCAC-3'	5'-GTGCAGCCCCGGACATCTAAG-3'
α-SMA	5'-GATCACCATCGGGAATGAACGC-3'	5'-CTTAGAAGCATTTGCGGTGGA-3'
胶原-1	5'-TCTAAGACATCCCTGGTCAC-3'	5'-GTCCTTCCAGAAGAAACCTT-3'
MCP	5'-CTGTAGCATCCACGTGCTGT-3'	5'-CCGACTCATTGGGATCATCT-3'

[0793] 统计学分析

[0794] 所有数据均表示为平均值±标准偏差。各组中获得的平均值通过ANOVA来分析, 并使用Fisher氏最小显著差异法来比较两组之间的差异。当p<0.05时, 认为其具有统计学意义。

[0795] <实验实施例3-1>使用单条尿道堵塞诱导的肾纤维化小鼠的实验

[0796] 购买6周龄的雄性C57BL6小鼠 (Japan SLC Inc., Hamamatsu, Japan)。使测试动物适应动物设施一周。在左肾进行UUO, 相对侧的右肾用作对比的对照。将动物随机分成三组, 用实施例11化合物 (30mg/kg/天, 口服)、PP2 (2mg/kg/天, 腹膜内注射) 或实施例11化合物的溶剂10:5:85比例的DMSO/吐温20/DW (图1-图4中用U表示) 将它们治疗7天。

[0797] 特别地, 在USS诱导的小鼠模型中, 研究了化合物对肾脏损伤 (图1)、肾纤维化 (图2)、肾脏炎症反应 (图3) 和氧化应激 (图4) 的影响, 并在上述三组之间进行比较。

[0798] 图1显示了说明根据三种不同化合物治疗的蛋白尿和尿KIM-1的图,所述三种不同化合物为本发明化合物、PP2和DMSO/吐温20/DW,测量以评估UUO诱导的小鼠模型中的肾脏损伤。

[0799] 图2显示了说明根据四种不同化合物治疗的胶原蛋白积累和mRNA表达的照片(马松三色染色,比例尺为50 μ m)和图(马松三色),所述四种不同化合物为本发明化合物、Sham、PP2和DMSO/吐温20/DW,测量以评估UUO诱导的小鼠模型中的肾脏纤维化。

[0800] 图3显示了说明根据四种不同化合物治疗的巨噬细胞浸润的照片(FA/80IHC染色,比例尺为50 μ m)和图(FA/80),所述四种不同化合物为本发明化合物、Sham、PP2和DMSO/吐温20/DW,测量以评估UUO诱导的小鼠模型中的肾脏炎症反应。

[0801] 图4显示了说明根据三种不同化合物治疗在尿液、血浆和肾脏中观察到的脂质过氧化的图,所述三种不同化合物为本发明化合物、PP2和DMSO/吐温20/DW,测量以评估UUO诱导的小鼠模型中的氧化应激。

[0802] 如图1~4所示,证实本发明化合物在UUO模型中显著降低肾脏损伤、抑制肾纤维化、抑制肾脏炎症反应并抑制氧化脂质过氧化。因此,本发明化合物被证实可有效地用作防止由尿道堵塞引起的肾脏恶化的药物。

[0803] 本发明化合物被证实不仅对Src/Fyn酶具有优异的抑制作用,而且对包括糖尿病性肾病在内的疾病也具有药效,因此本发明化合物可用作药物组合物。

[0804] <实验实施例3-2>使用糖尿病诱导的白鼠的实验

[0805] 使用6-7周龄的雄性SD白鼠(Japan SLC Inc., Hamamatsu, Japan)。将链脲菌素(STZ, 60mg/kg, 腹腔内给药)给药予实验动物以诱导I型糖尿病。用柠檬酸钠缓冲液(柠檬酸钠100mM, 柠檬酸100mM, pH 4.5)处理STZ未治疗的对照组。为了研究实施例11化合物的治疗效果,从糖尿病诱导开始,将化合物口服给药至实验动物8周。将该效果与氯沙坦(1mg/kg/天)的效果进行比较,所述氯沙坦是临床上用于治疗糖尿病性肾病的药物的血管紧张素受体拮抗剂。对糖尿病对照(单独用STZ治疗)给药实施例11的溶剂——DMSO/吐温70.DW(10:5:85)。

[0806] 下表8显示了每组小鼠的体重、肾脏重量、肾脏重量与体重之比、HbA1C、血糖和尿量(体积),其在对照(未用STZ治疗)、STZ、STZ+实施例11化合物(30mg/kg)和STZ+氯沙坦(1mg/kg)治疗后8周测量。

[0807] 【表8】

	对照	STZ	STZ+实施例 11 (30mg/kg)	STZ+氯沙坦 (1mg/kg)
重量 (g)	513 $\pm$ 13.4	242 $\pm$ 9.2*	241 $\pm$ 16.0*	250 $\pm$ 12.1*
肾脏 (g)	1.6 $\pm$ 0.1	1.41 $\pm$ 0.1	1.6 $\pm$ 0.1	1.3 $\pm$ 0.1*
肾脏/重量比	0.3 $\pm$ 0.01	0.6 $\pm$ 0.02*	0.7 $\pm$ 0.04* [†]	0.5 $\pm$ 0.03* [†]
HbA1C(%)	3.6 $\pm$ 0.1	6.6 $\pm$ 0.2*	6.7 $\pm$ 0.2*	7.3 $\pm$ 0.2*
血糖(mg/dl)	163 $\pm$ 6	416 $\pm$ 35*	392 $\pm$ 33*	384 $\pm$ 4*
尿体积	16.5 $\pm$ 0.9	80.2 $\pm$ 13.2*	93.0 $\pm$ 12.5*	77.8 $\pm$ 12.5*

[0809] 平均值 $\pm$ 标准误差(n=6-8小鼠/组)*P, 0.05对比对照物, [†]P<0.05 对比STZ

[0810] 图5显示了说明本发明化合物对肾功能的影响的图,通过用本发明化合物(实施例11)、对照物、STZ(链脲菌素)、STZ+实施例11化合物和STZ+氯沙坦治疗8周后测量各实验组

小鼠的体长与体重比、蛋白尿、血清肌酐和尿KIM-1来研究。

[0811] 图6显示了说明分别用本发明化合物(实施例11)、对照物、STZ(链脲菌素)、STZ+实施例11化合物和STZ+氯沙坦化合物治疗的各组肾小球切片的照片(比例尺为50 μ m),以及说明由上述计算的簇绒区和肾小球系膜区的数值的图,测量以评估这些化合物对肾小球肥大的影响。

[0812] 图7显示了说明分别用本发明化合物(实施例11)、对照物、STZ(链脲菌素)、STZ+实施例11化合物和STZ+氯沙坦治疗并根据梅森氏方法用三色染色的各组肾小球切片的照片(比例尺为100 μ m),研究以评估对胶原蛋白沉积的影响。

[0813] 图8显示了说明分别用本发明化合物(实施例11)、对照物、STZ(链脲菌素)、STZ+实施例11化合物和STZ+氯沙坦治疗并用IHC染色的各组肾小球切片的照片(比例尺为100 μ m),研究以评估对肾脏中巨噬细胞沉积的影响。

[0814] 图9显示了说明根据本发明化合物(实施例11)、对照物、STZ(链脲菌素)、STZ+实施例11化合物和STZ+氯沙坦治疗的胶原蛋白-1/18s、 α -SMA/18s和MCP-1/18s之比的图,研究以评估这些化合物对纤维化和炎症标记蛋白mRNA的表达的影响。

[0815] 如图5~9所示,证实本发明化合物使肾功能正常化、抑制肾纤维化并抑制肾炎症反应,如氯沙坦。因此,证实本发明化合物会被有效地用作预防糖尿病引起的肾脏恶化的药物。

[0816] 本发明化合物被证实不仅对Src/Fyn酶具有优异的抑制作用,而且对包括糖尿病性肾病在内的疾病具有药效,因此本发明化合物可用作药物组合物。

[0817] 工业实用性

[0818] 根据本发明的新的咪唑并吡啶衍生物、其立体异构体及其药学上可接受的盐能够有效地抑制癌症相关激酶,在抑制癌细胞系中的癌细胞增殖方面是优异的,并且在癌细胞异种移植模型中有效地抑制癌细胞的增殖(癌细胞凋亡),因此可被用作含有其作为预防或治疗癌症的活性成分的药物组合物。

[0819] 此外,根据本发明的新的咪唑并吡啶衍生物、其立体异构体及其药学上可接受的盐可以有效地抑制Src和Fyn,从而可被用作预防或治疗Src和Fyn相关疾病的药物组合物,且特别地,其在动物模型实验中已被证实可以用于糖尿病性肾病中。因此,本发明化合物作为含有其作为预防或治疗糖尿病性肾病的活性成分的药物组合物是有效的。

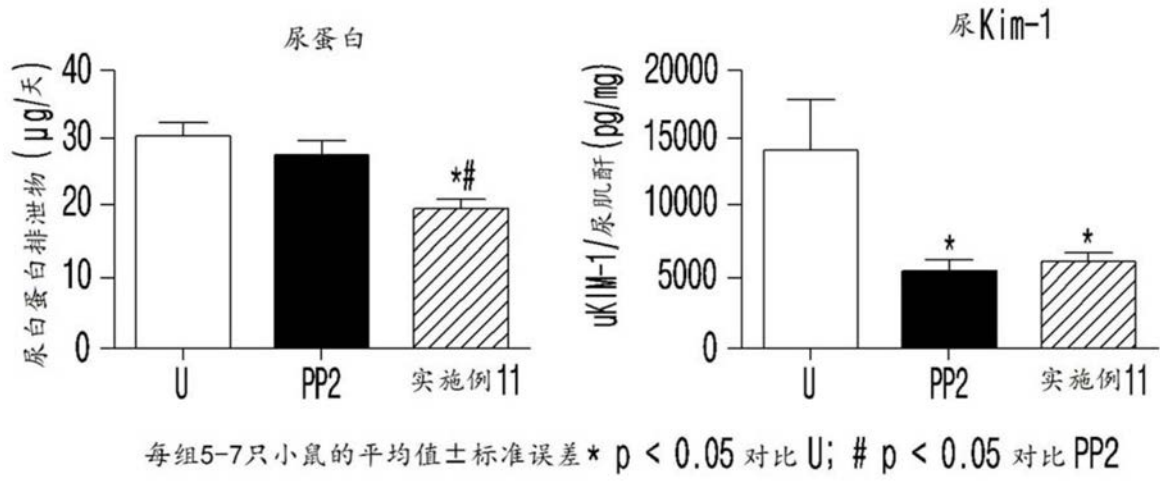


图1

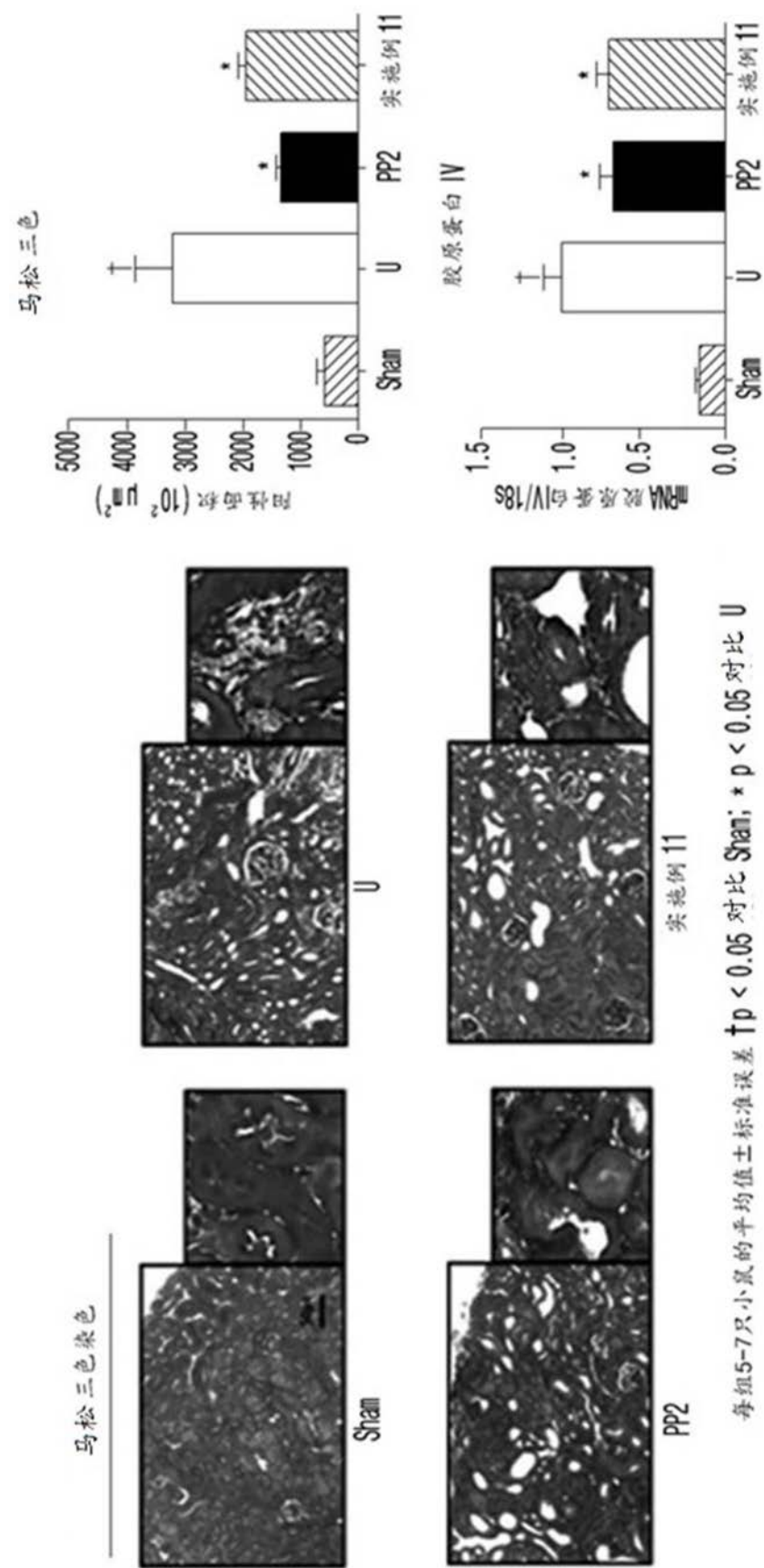


图2

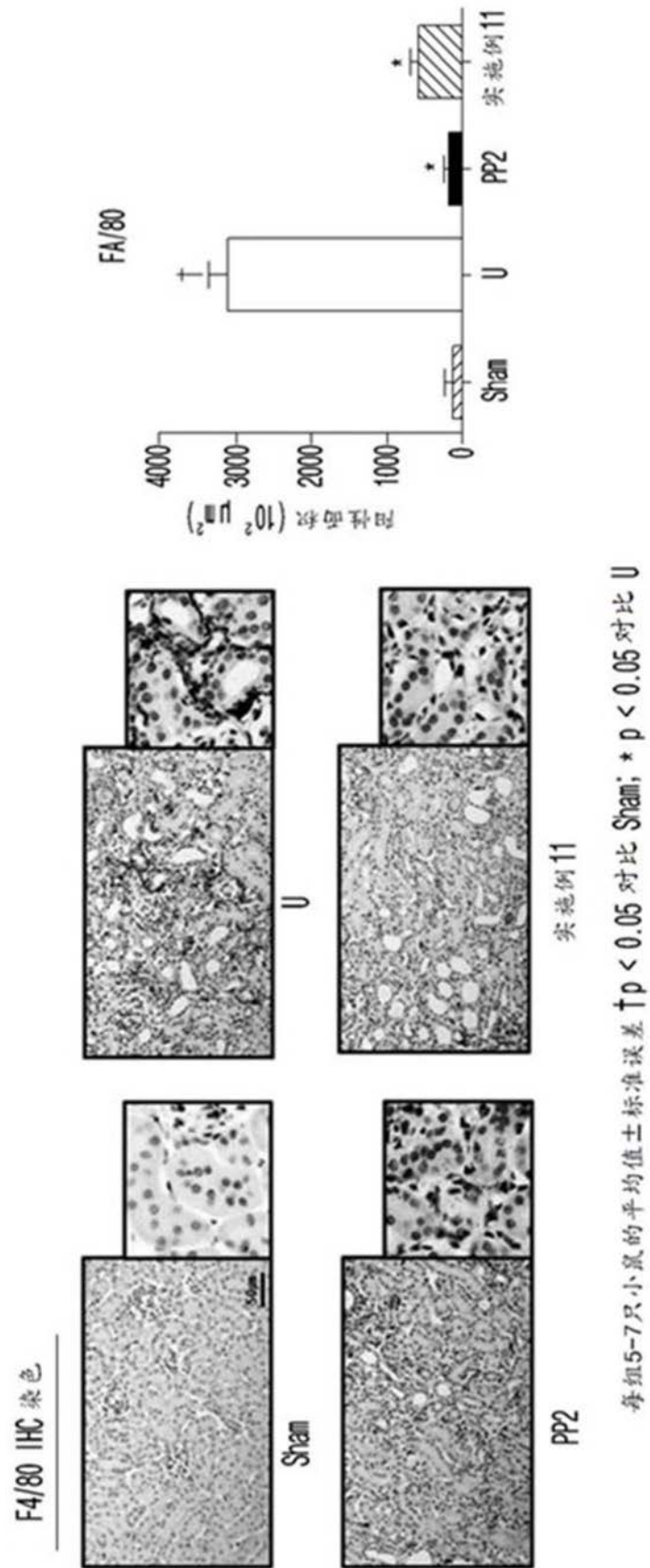
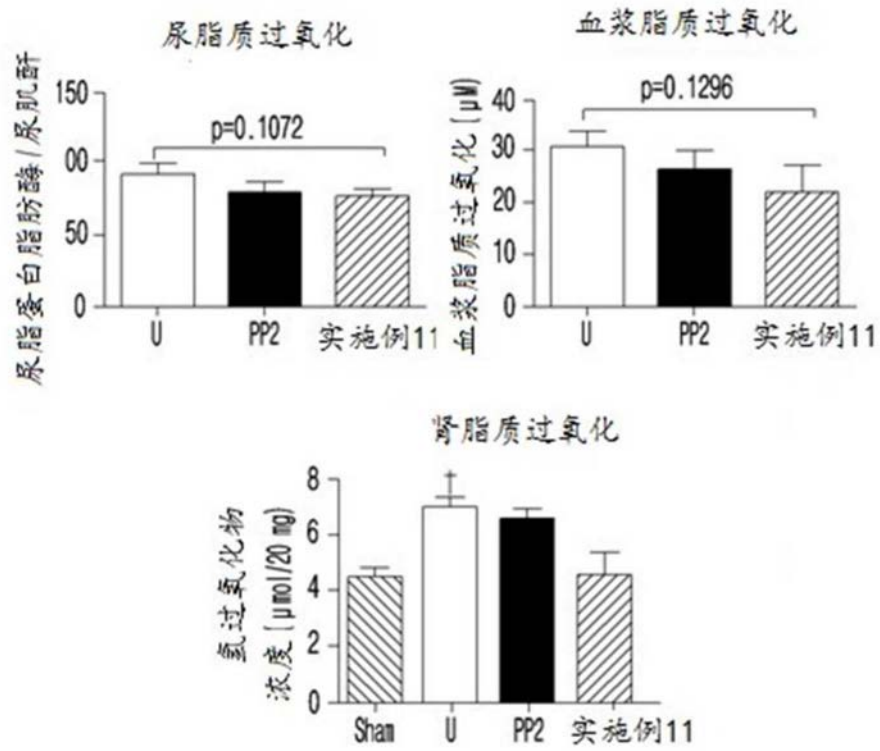


图3



每组5-7只小鼠的平均值 $\pm$ 标准误差 $\dagger p < 0.05$ 对比 Sham $\ast p < 0.05$ 对比 U

图4

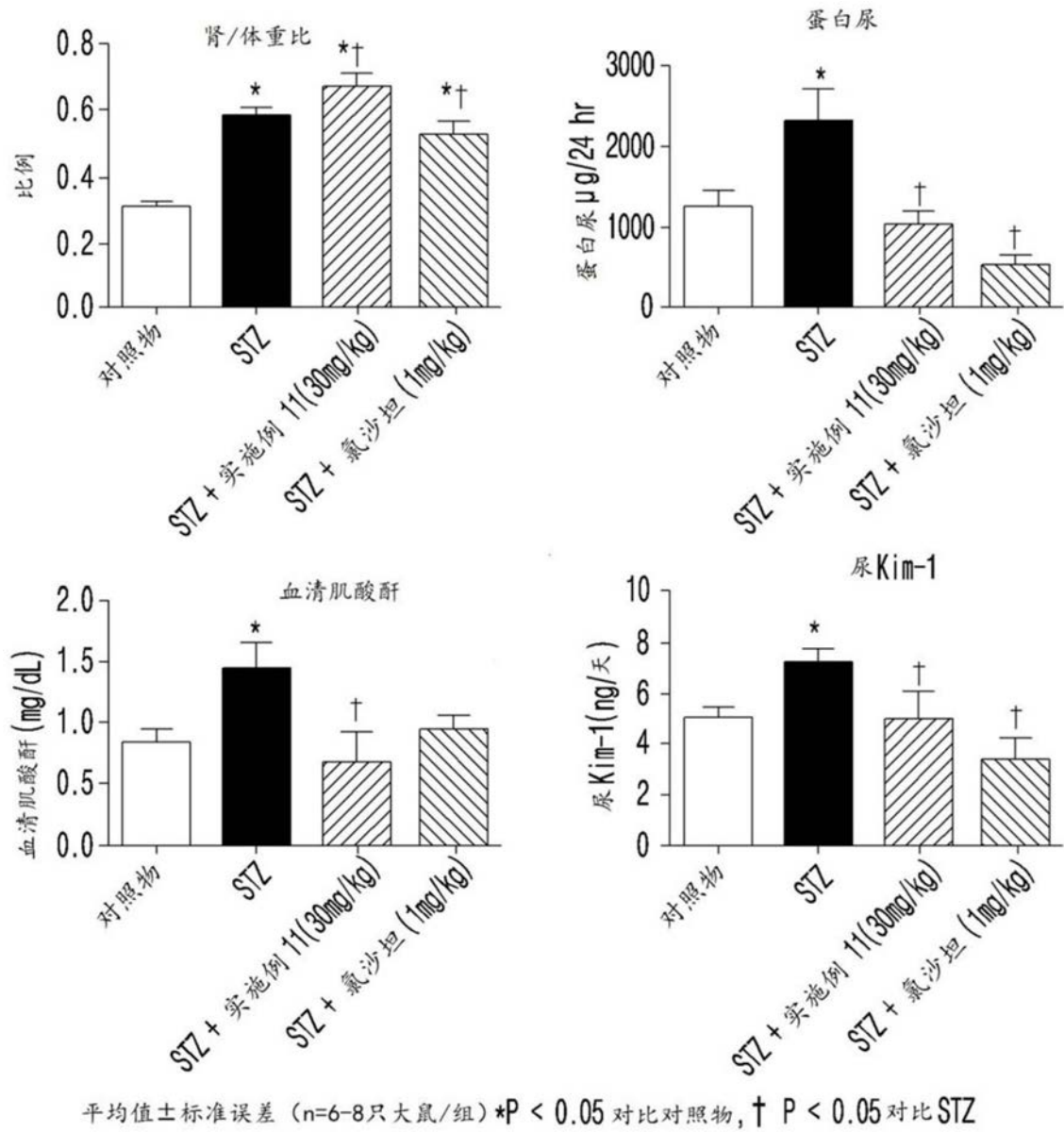


图5

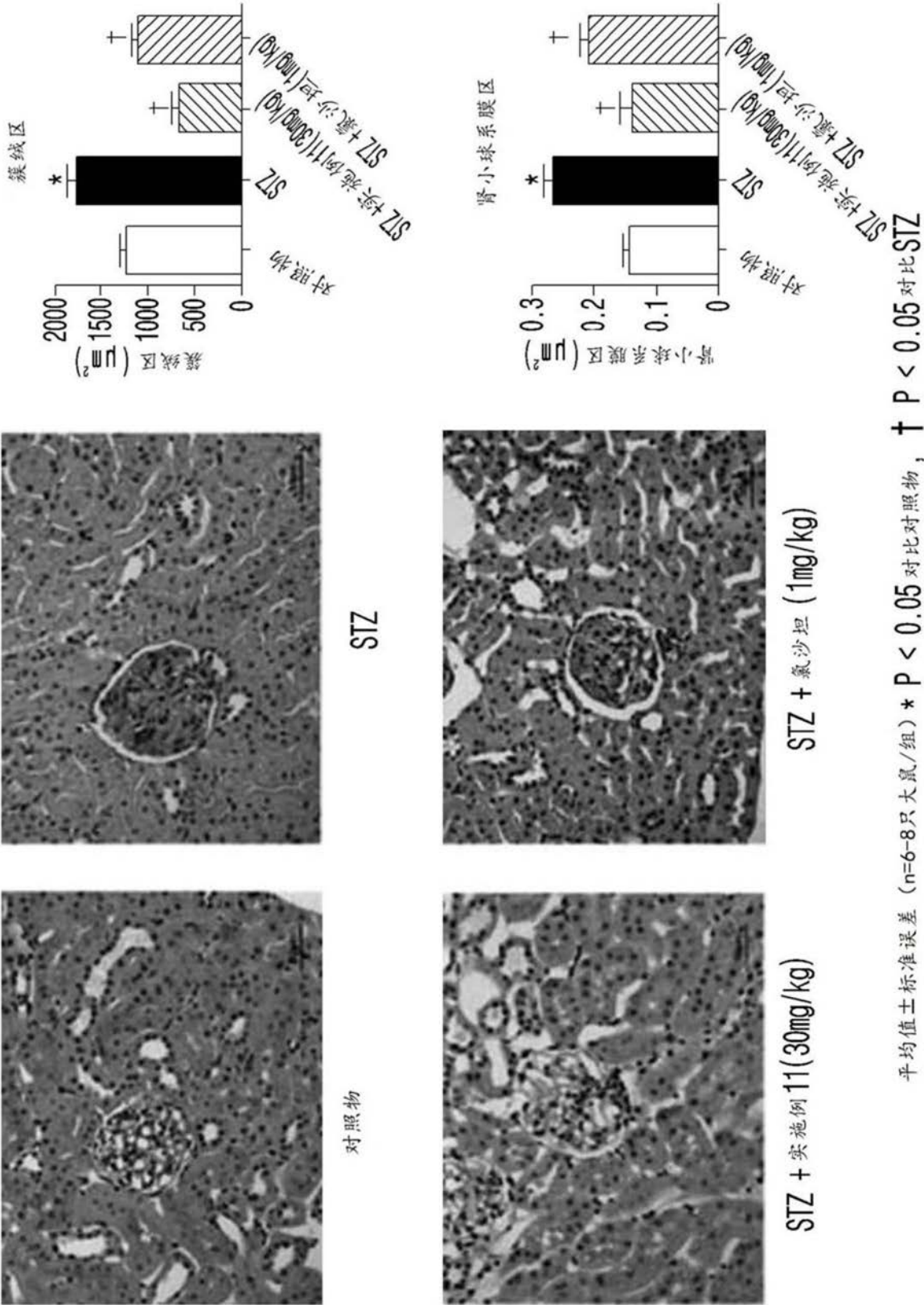


图6

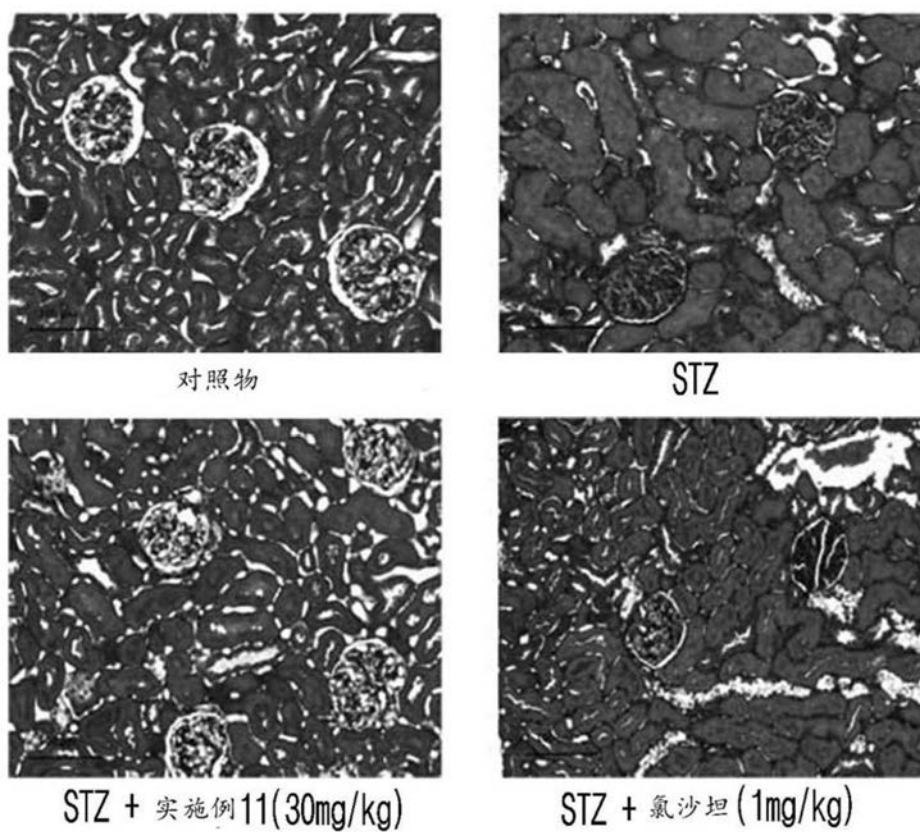


图7

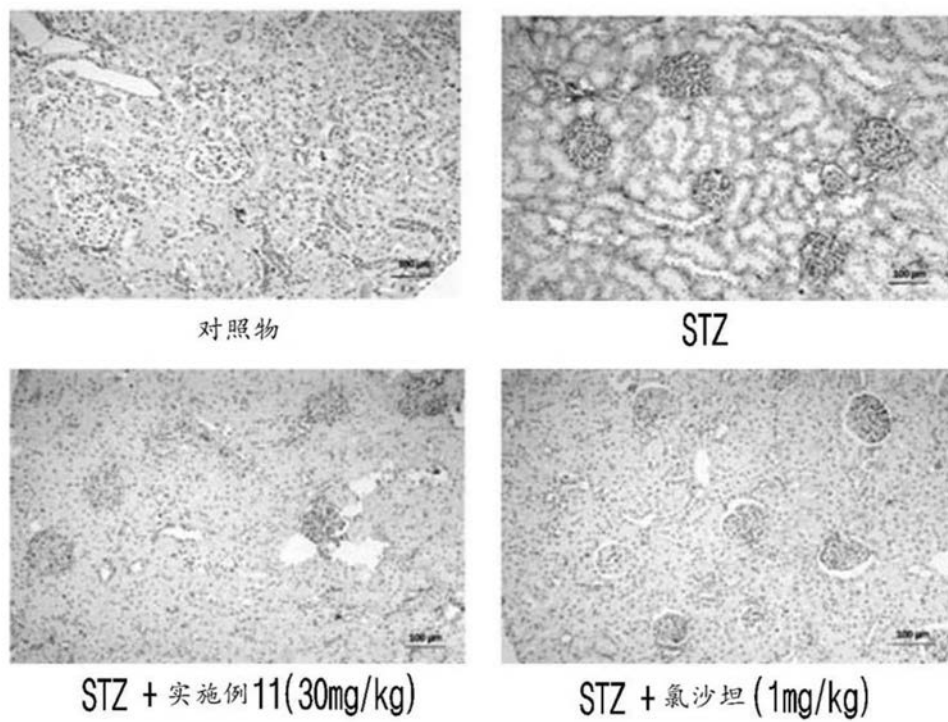
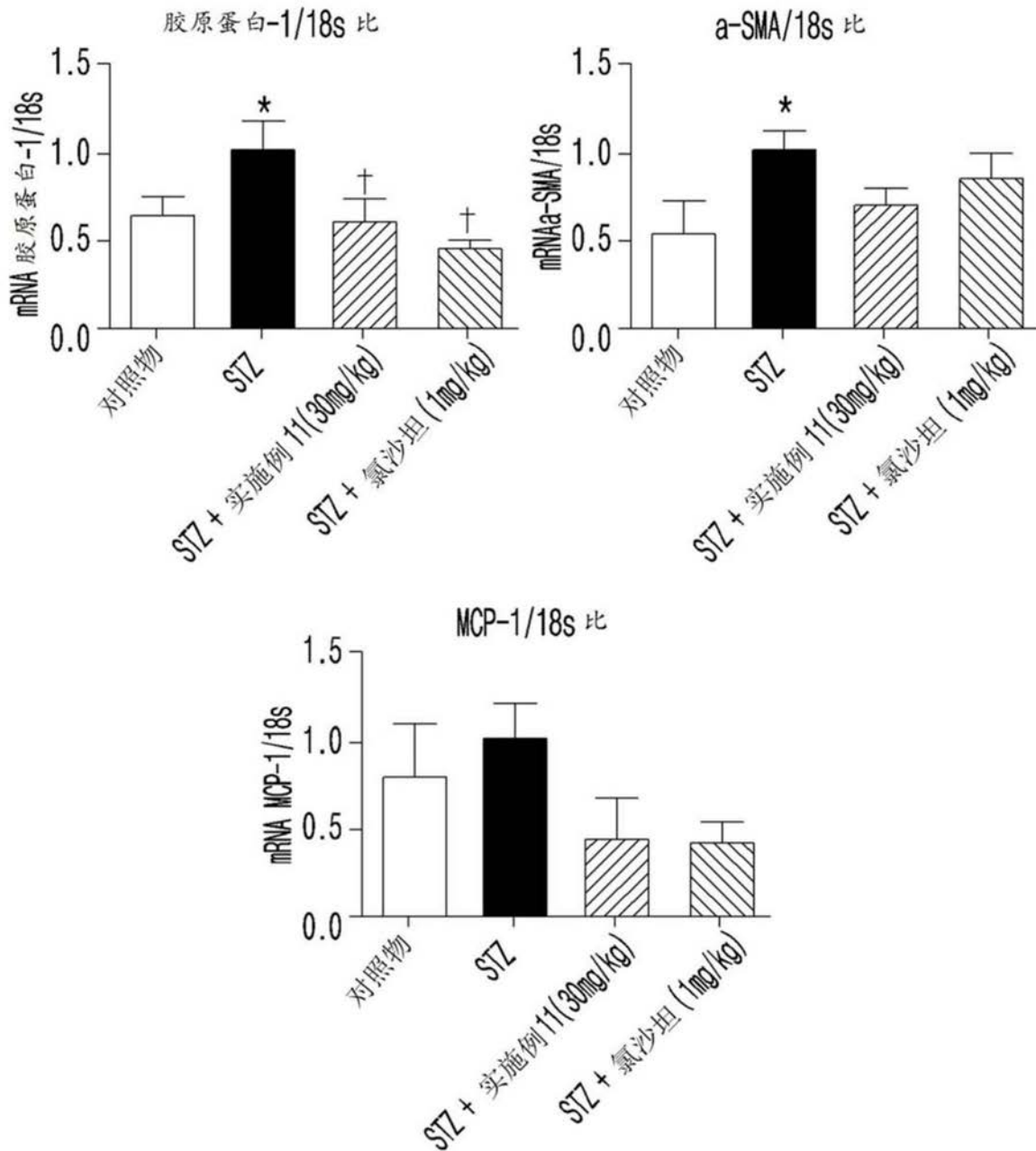


图8



平均值±标准误差 (n=6-8只大鼠/组)* $P < 0.05$ 对比对照物, † $P < 0.05$ 对比 STZ

图9