



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102498114 A

(43) 申请公布日 2012. 06. 13

(21) 申请号 201080038952. 2

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2010. 09. 03

C07D 495/04 (2006. 01)

A61K 31/4365 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 35/00 (2006. 01)

61/239, 603 2009. 09. 03 US

A61P 29/00 (2006. 01)

61/306, 616 2010. 02. 22 US

A61P 25/00 (2006. 01)

61/356, 699 2010. 06. 21 US

61/360, 531 2010. 07. 01 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 03. 01

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/047816 2010. 09. 03

(87) PCT申请的公布数据

W02011/029001 EN 2011. 03. 10

(71) 申请人 阿勒根公司

地址 美国加利福尼亚

(72) 发明人 郭霞凌 朱振

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司

公司 11285

代理人 胡洪慧 张广育

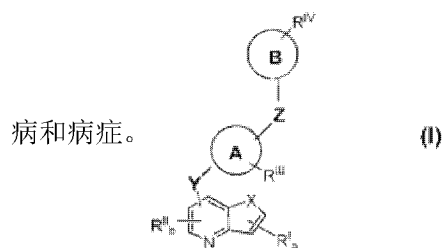
权利要求书 6 页 说明书 25 页

(54) 发明名称

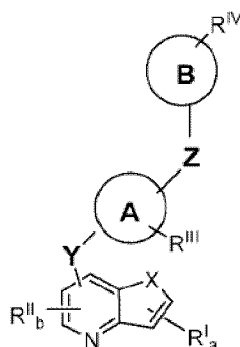
作为酪氨酸激酶调节剂的化合物

(57) 摘要

本发明涉及式 (I) 的新型化合物。本发明的化合物是有效的酪氨酸激酶调节剂, 并且适于治疗和预防酪氨酸激酶受体的异常活性有关的疾病和病症。



1. 由式 I 表示的化合物：



式 I

其中

X 选自 NR^1 , O, $\text{S}(\text{O})_n$;

n 是 0 或 1 至 2 的整数；

R^1 选自氢, 烯基, 烷氧基烷基, CF_3 , 烷基, 烷基羰基, 烷氧基羰基, 芳基, 杂环烷基, 羟基烷基和烷基 (NR^2R^3), 其中 R^2 和 R^3 独立地选自氢, 烷基, 烷基羰基, 烷氧基羰基, 烷基磺酰基, 芳基磺酰基, 卤代烷基磺酰基和杂环基磺酰基; 或者 R^2 和 R^3 可以和 N 一起形成 5-7 元杂环;

R^I 选自氢, 卤素, C_1 至 C_8 烷基, $\text{S}(\text{O})_f\text{R}^4$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $\text{S}(\text{O})_f(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{Ar}$, $\text{NR}^4(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{Ar}$, $\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{Ar}$, $\text{S}(\text{O})_f(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{Ar}$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{S}(\text{O})_f\text{R}^4$, $\text{NR}^4(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{S}(\text{O})_f\text{R}^4$, $\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{S}(\text{O})_f\text{R}^4$, $\text{S}(\text{O})_f(\text{CR}^5\text{R}^6)_e\text{S}(\text{O})_f\text{R}^4$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $\text{NR}^4(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $\text{S}(\text{O})_f(\text{CR}^5\text{R}^6)_e\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{OR}^4$, $\text{S}(\text{O})_f(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{OR}^4$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{OSO}_2\text{R}^4$, $\text{S}(\text{O})_f(\text{CR}^5\text{R}^6)_e\text{OSO}_2\text{R}^4$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)_2$, $\text{S}(\text{O})_f(\text{CR}^5\text{R}^6)_e\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)_2$, $\text{OC}(\text{O})(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{N}(\text{R}^4)_2$, $\text{C}(\text{O})(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{N}(\text{R}^4)_2$, $\text{C}(\text{O})\text{N}=\text{S}(\text{O})\text{R}^5\text{R}^6$, $\text{NR}^2\text{C}(\text{O})(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{N}(\text{R}^4)_2$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{R}^5$, $\text{S}(\text{O})_f(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{R}^5$, $\text{HNC}(\text{O})\text{R}^4$, $\text{HN}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{N}(\text{R}^4)_2$, $\text{S}(\text{O})_f(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{N}(\text{R}^4)_2$, $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^4$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{C}(\text{O})(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{R}^4$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{C}(\text{O})(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{OR}^4$ 和 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{C}(\text{O})(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{N}(\text{R}^4)_2$, 其中 R^4 各自独立地选自氢, 羟基, C_1 - C_8 烷基, 芳基, C_1 - C_8 羟基烷基, C_1 - C_8 烷氧基烷基, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d$ 和 $\text{N}(\text{R}^4)_2$, 可以形成 3-7 元杂环, 包括氮杂环丙烷, 氮杂环丁烷, 吡咯烷, 5-氟吡咯烷, 哌啶, 6-氟哌啶, N-甲基哌啶, 吗啉, 2,6-二甲基吗啉, 硫代吗啉, 并且其中所述杂环可以任选地被至多三个 R^5 取代; 其中 R^5 和 R^6 独立地选自氢, 卤基, 羟基, C_1 - C_8 烷基, C_1 - C_8 羟基烷基, C_1 - C_8 烷氧基烷基, 烷氧基羰基烷基, 烷氧基羰基, 羟基羰基, 羟基羰基烷基, 酰胺, 烷基酰胺, 酰氨基烷基, 磺酸根, 并且 CR^5R^6 可以表示 5 至 6 个碳的碳环或杂环, 或者, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d$ 和 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_e$ 可以形成 3-7 元碳环或杂环, 其中所述环可以任选地被羟基, 卤基, C_1 - C_8 烷基, C_1 - C_8 羟基烷基, C_1 - C_8 烷氧基烷基, 烷氧基羰基烷基, 烷氧基羰基, 羟基羰基, 羟基羰基烷基, 酰胺, 烷基酰胺, 酰氨基烷基和磺酸根中的至多三个取代;

a 是 0 或 1 至 3 的整数；

d 是 0 或 1 至 5 的整数；

e 是 1 至 4 的整数；

f 是 0 或 1 至 2 的整数；

R^{II} 选自氢, 烷氧基, 烷氧基烷氧基, 烷氧基烷基, 烷基, 芳氧基, 芳氧基烷基, 卤基, 卤代烷氧基, 卤代烷基, 羟基, 羟基烷氧基, 羟基烷基, (NR^2R^3) 烷氧基, (NR^2R^3) 烯基, (NR^2R^3) 烷基,

(N R²R³) 羰基烯基和 (N R²R³) 羰基烷基, 其中 R² 和 R³ 独立地选自氢, 烷基, 烷基羰基, 烷基磺酰基, 芳基磺酰基, 卤代烷基磺酰基和杂环基磺酰基; 或者 R² 和 R³ 可以和 N 一起形成 5-7 元杂环;

b 是 0 或 1 至 2 的整数;

Y 选自

(a) $-(CH_2)_g-O-(CH_2)_h-$;

(b) $-(CH_2)_g-NR^1-(CH_2)_h-$;

(c) $-(CH_2)_g-CO-(CH_2)_h-$;

(d) $-(CH_2)_g-C(O)NR^2-(CH_2)_h-$;

(e) $-(CH_2)_g-NR^2C(O)-(CH_2)_h-$;

(f) $-(CH_2)_g-(CH_2)_h-$;

(g) $-(CH_2)_g-CH(OH)-(CH_2)_h-$;

(h) $-(CH_2)_g-C=C-(CH_2)_h-$;

和 (i) 单键;

其中

g 是 0 或 1 至 3 的整数;

h 是 0 或 1 至 3 的整数;

R¹ 独立地选自氢, 烯基, 烷氧基烷基, CF₃, 烷基, 烷基羰基, 烷氧基羰基, 芳基, 杂环烷基, 羟基烷基和烷基 (NR²R³), 其中 R² 和 R³ 独立地选自氢, 烷基, 烷基羰基, 烷氧基羰基, 烷基磺酰基, 芳基磺酰基, 卤代烷基磺酰基和杂环基磺酰基; 或者 R² 和 R³ 可以和 N 一起形成 5-7 元杂环;

R² 选自氢, 烷基, 烷基羰基, 烷氧基羰基, 烷基磺酰基, 芳基磺酰基, 卤代烷基磺酰基和杂环基磺酰基;

其中环 A 选自:



(i) 苯基;

(ii) 萘基;

(iii) 具有 1-5 个独立地选自 O, N 和 S 的杂原子的 5 或 6 元单环杂芳基;

和 (iv) 具有 1-6 个独立地选自 O, N 和 S 的杂原子的 8 至 10 元双环杂芳基;

R^{III} 任选地表示 1-3 个取代基, 所述取代基独立地选自 C₁-C₅ 直链或支化烷基, C₁-C₅ 直链或支化卤代烷基, C₁-C₅ 烷氧基, 羟基, 氨基, C₁-C₅ 烷基氨基, C₁-C₆ 二烷基氨基, 卤素, 氰基和硝基;

Z 选自

(1') $(CH_2)_i N(R^7) C(O) N(R^8) (CH_2)_j$;

(2') $(CH_2)_i N(R^7) C(S) N(R^8) (CH_2)_j$;

(3') $(CH_2)_i N(R^7) C(O)$;

(4') $C(O) N(R^8) (CH_2)_j$;

(5') $(\text{CH}_2)_i \text{N}(\text{R}^7) \text{S}(\text{O})_2$;

和 (6') $\text{S}(\text{O})_2 \text{N}(\text{R}^8) (\text{CH}_2)_j$;

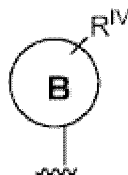
其中:

i 是 0 或 1;

j 是 0 或 1;

R^7 和 R^8 独立地选自氢和烷基;

其中环 B 选自:



(i') 苯基;

(ii') 萘基;

(iii') 具有 1-3 个独立地选自 O, N 和 S 的杂原子的 5 或 6 元单环杂芳基;

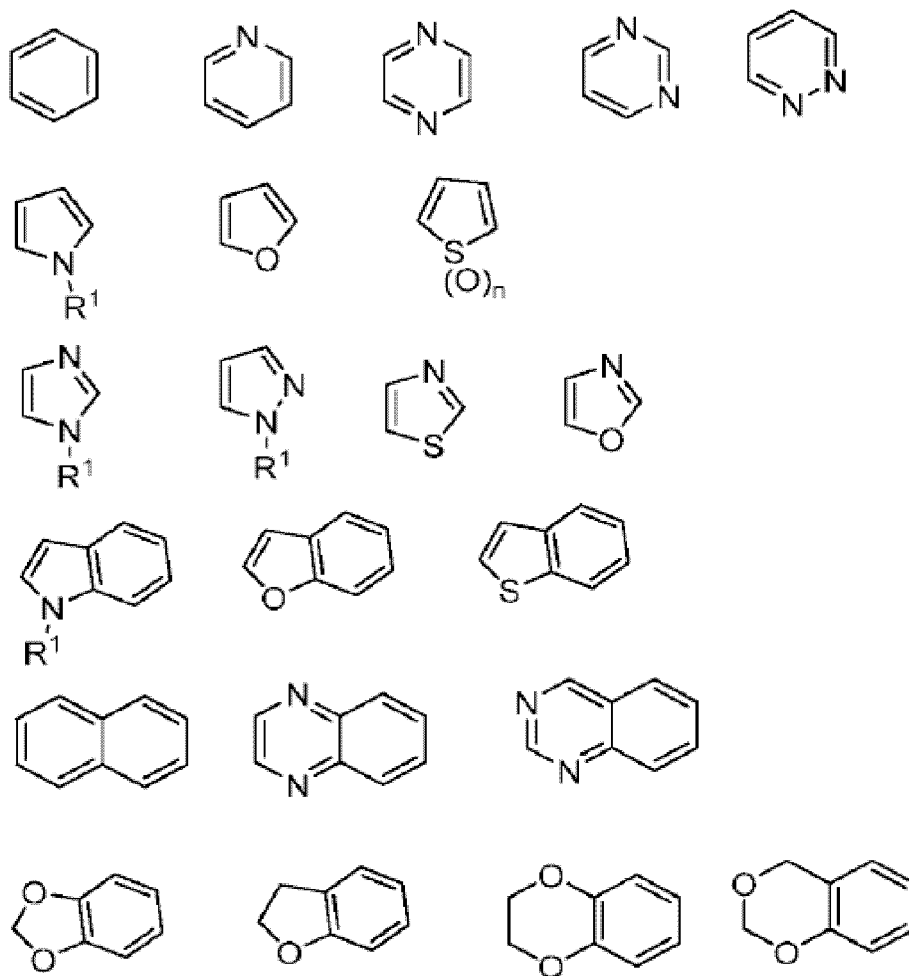
和 (iv') 具有 1-3 个独立地选自 O, N 和 S 的杂原子的 8 至 10 元双环杂芳基;

R^{IV} 任选地表示 1-3 个取代基, 所述取代基独立地选自烷氧基, 烷氧基烷基, 烷氧基羰基, 烷基, 芳氧基, 芳基烷基, 羧基, 氰基, 卤基, 卤代烷氧基, 卤代烷基, 羟基, 羟基烷基, 硝基和 $-\text{NR}^9 \text{R}^{10}$; 其中 R^9 和 R^{10} 独立地选自氢, 烷基, 烷基羰基, 芳基, 芳基烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂环基, 和杂环基烷基;

并且包括任何药学上可接受的盐或前药。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 Z 选自 $(\text{CH}_2)_i \text{N}(\text{R}^7) \text{C}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O}) \text{N}(\text{R}^8) (\text{CH}_2)_j$, $(\text{CH}_2)_i \text{N}(\text{R}^7) \text{C}(\text{O}) \text{N}(\text{R}^8) (\text{CH}_2)_j$ 和 $(\text{CH}_2)_i \text{N}(\text{R}^7) \text{C}(\text{S}) \text{N}(\text{R}^8) (\text{CH}_2)_j$ 。

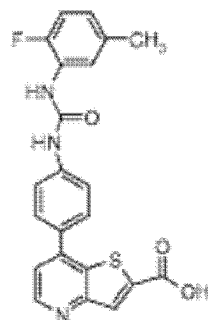
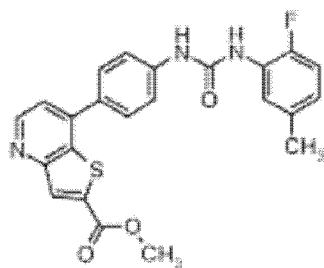
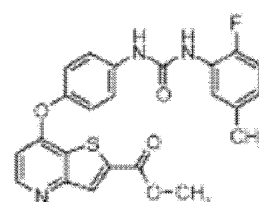
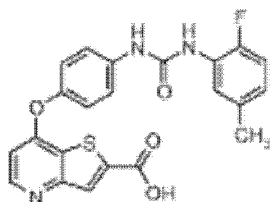
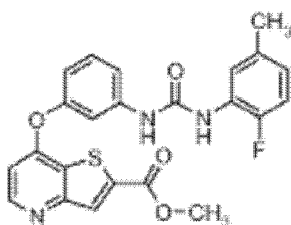
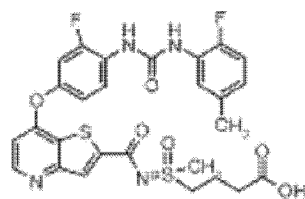
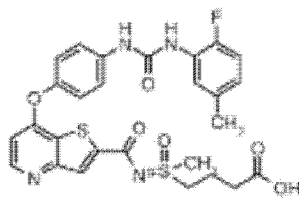
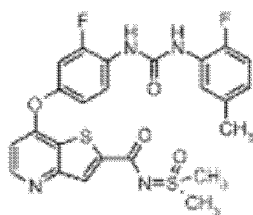
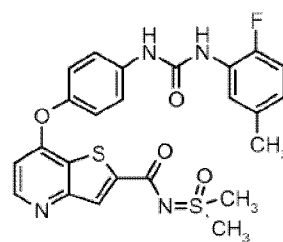
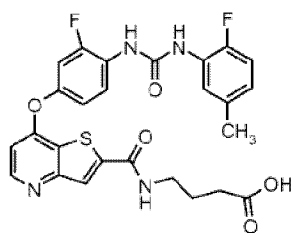
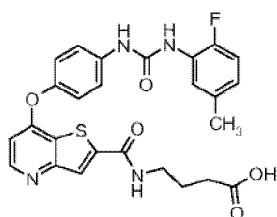
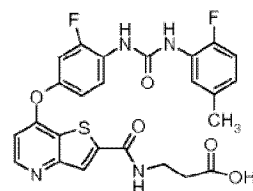
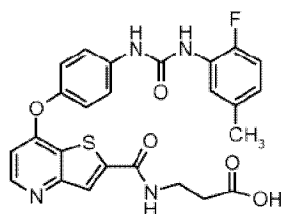
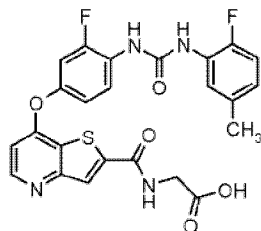
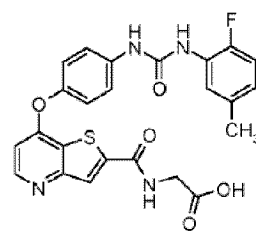
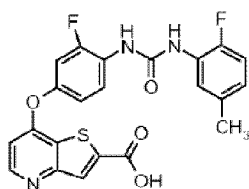
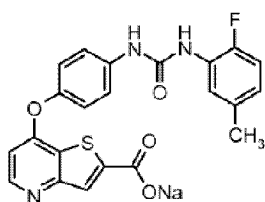
3. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中环 A 和环 B 独立地选自

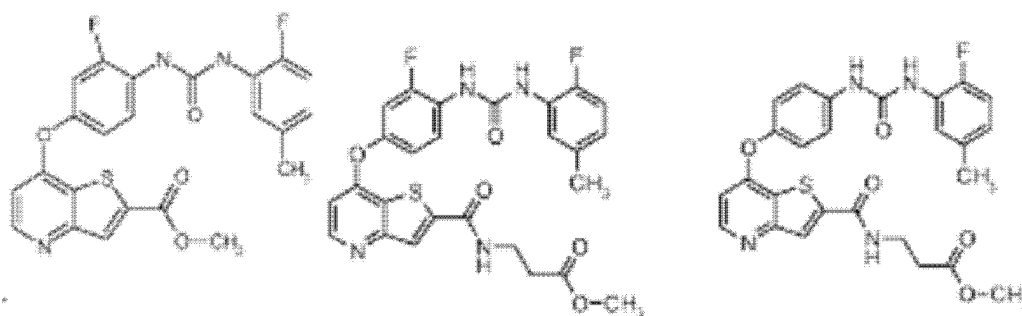


4. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 X 是 S。

5. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^1 选自氢, 卤素, C_1 至 C_8 烷基, $(CR^5R^6)_dC(O)OR^4$, $(CR^5R^6)_dAr$, $NR^4(CR^5R^6)_dAr$, $(CR^5R^6)_dC(O)N(R^4)_2$, $NR^4(CR^5R^6)_dC(O)N(R^4)_2$, $O(CR^5R^6)_dC(O)N(R^4)_2$, $(CR^5R^6)_dOR^4$, $OC(O)(CR^5R^6)_dN(R^4)_2$, $C(O)(CR^5R^6)_dN(R^4)_2$, $C(O)N = S(O)R^5R^6$, $NR^2C(O)(CR^5R^6)_dN(R^4)_2$, $(CR^5R^6)_dR^5$, $HNC(O)R^4$, $HN-C(O)OR^4$, $(CR^5R^6)_dN(R^4)_2$, $S(O)_f(CR^5R^6)_dN(R^4)_2$, $OC(O)OR^4$, $(CR^5R^6)_dC(O)(CR^5R^6)_dR^4$, $(CR^5R^6)_dC(O)(CR^5R^6)_dOR^4$ 和 $(CR^5R^6)_dC(O)(CR^5R^6)_dN(R^4)_2$, 其中 R^4 各自独立地选自氢, 羟基, C_1 至 C_8 烷基, 芳基, C_1 至 C_8 羟基烷基, C_1 至 C_8 烷氧基烷基, $(CR^5R^6)_d$ 和 $N(R^4)_2$, 可以形成 3-7 元杂环, 包括氮杂环丙烷, 氮杂环丁烷, 吡咯烷, 5- 氟吡咯烷, 哌啶, 6- 氟哌啶, N- 甲基哌啶, 吗啉, 2, 6- 二甲基吗啉, 硫代吗啉, 并且其中所述杂环可以任选地被至多三个 R^5 取代; 其中 R^5 和 R^6 独立地选自氢, 卤基, 羟基, C_1 至 C_8 烷基, C_1 至 C_8 羟基烷基, C_1 至 C_8 烷氧基烷基, 烷氧基羰基烷基, 烷氧基羰基, 羟基羰基, 羟基羰基烷基, 酰胺, 烷基酰胺, 酰氨基烷基, 磺酸根, 并且 CR^5R^6 可以表示 5 至 6 个碳的碳环或杂环, 或者, $(CR^5R^6)_d$ 和 $(CR^5R^6)_e$ 可以形成 3-7 元碳环或杂环, 其中所述环可以任选地被羟基, 卤基, C_1 - C_8 烷基, C_1 - C_8 羟基烷基, C_1 - C_8 烷氧基烷基, 烷氧基羰基烷基, 烷氧基羰基, 羟基羰基, 羟基羰基烷基, 酰胺, 烷基酰胺, 酰氨基烷基和磺酸根中的至多三个取代。

6. 根据权利要求 1 所述的化合物, 选自:





7. 根据权利要求1所述的化合物,其用作酪氨酸激酶抑制剂。

8. 根据权利要求1所述的化合物,其用于治疗人中的选自下列的一种疾病或病症:结肠直肠癌,肺癌,血液癌症,肾癌,肝癌,乳腺癌,糖尿病视网膜病,黄斑部变性,年龄相关的黄斑部变性,早产儿视网膜病变,眼部血管生成,视网膜水肿,视网膜缺血,糖尿病视网膜水肿,囊样视网膜水肿,视网膜静脉阻塞,分支静脉阻塞,视网膜前新血管形成,激光引起的脉络膜新血管形成,新血管形成角膜成形术相关的新血管形成,青光眼和眼瘤,关节炎,再狭窄,肝硬变,动脉硬化症,牛皮癣,糖尿病,伤口愈合,炎症,神经退行性疾病和免疫紊乱。

9. 一种药物组合物,包含:治疗有效量的权利要求1所述的化合物;和药学上可接受的载体。

10. 权利要求9所述的组合物,其中所述组合物包括片剂、胶囊剂、静脉内注射剂、肌肉内注射剂、局部注射剂、局部霜剂、凝胶和油膏剂、滴眼剂、眼用油膏剂、眼用喷雾剂、眼用混悬剂、眼用乳剂、玻璃体内注射剂、球筋膜下注射剂、眼用可生物蚀解的移植体、和不可生物蚀解的眼用插入剂和储库。

作为酪氨酸激酶调节剂的化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请根据 35U.S.C. 119(e) 要求 2009 年 9 月 3 日提交的美国临时申请 No. 61/239,603、2010 年 2 月 22 日提交的美国临时申请 No. 61/306,616、2010 年 6 月 21 日提交的美国临时申请 No. 61/356,699、和 2010 年 7 月 1 日提交的美国临时申请 No. 61/360,531 的优先权,所有这些专利都通过引用的方式全部明确地并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及具有多种组分的新颖化合物,所述组分能够调制、调节和 / 或抑制酪氨酸激酶信号转导。本发明还涉及有关失调的酪氨酸激酶信号转导的紊乱的预防和 / 或治疗的方法,所述紊乱包括但不限于细胞生长紊乱、代谢紊乱、血管增殖性紊乱、炎性紊乱、神经退行性疾病和免疫紊乱。

背景技术

[0004] 蛋白酪氨酸激酶 (" PTK ") 在细胞生长和分化的控制中发挥重要的作用。PTK 包括大量和多类具有酶活性的蛋白。PTK 可以是受体 - 型 (具有细胞外、跨膜和细胞内结构域) 或非 - 受体型 (是全细胞内的)。例如,由受体酪氨酸激酶 (" RTK ") 介导的信号转导由和特定生长因子 (即配体) 的细胞外交互作用而引起,接着是受体二聚合化、固有蛋白酪氨酸激酶活性和磷酸化的瞬态刺激。从而产生结合位点以用于细胞内信号转导分子,并且导致形成和细胞质信号传导分子谱的络合物,所述信号传导分子促进合适的细胞应答 (例如,细胞分裂、代谢自动平衡、和细胞外微环境的应答)。

[0005] 对于 RTK,也已经显示酪氨酸磷酸化位点起到信号传导分子的 SH2 (src 同源) 结构域的高亲和性结合位点的作用。缔合 RTK 的数种细胞内底物蛋白已经被鉴定并且分为两个主要的组别: (1) 具有催化结构域的底物;和 (2) 缺少催化结构域、但是起到衔接子的作用并且缔合催化活性的分子的底物。受体或蛋白和它们底物的 SH2 结构域之间的交互作用的特异性由立即包围的磷酸化酪氨酸残基的氨基酸残基决定。特定受体上 SH2 结构域和包围磷酸基酪氨酸残基的氨基酸序列之间的结合亲和性的差异与它们底物磷酸化属性中观察到的差异一致。这些观察结果显示各 RTK 的功能不仅由其表达和配体适用性的图案、而且由特定受体激活的下游信号转导途径阵列决定。因此,磷酸化提供重要的调节步骤,其决定由特定生长因子受体以及分化因子受体采用的信号传导途径的选择性。

[0006] RTK 包括具有多种的生物活性的大家族的跨膜受体。RTK 的固有功能在配体结合时激活,其导致受体和多种细胞底物的磷酸化,接着产生多种细胞应答。目前,已经鉴定至少十九种不同 RTK 子族。表示为 HER 子族的一种 RTK 子族据信包括 EGFR、HER2、HER3 和 HER4。受体的 HER 子族的配体包括表皮生长因子 (EGF), TGF- α , 双调蛋白, HB-EGF, β - 细胞素和调蛋白。表示为胰岛素子族的 RTK 的第二子族包括 INS-R、IGF-IR 和 IR-R。第三 RTK 子族 (" PDGF " 族) 包括 PDGF α 和 β 受体、CSFIR、c-kit 和 FLK-II。表示为 FLK 族的另外 RTK 子族据信包括激酶插入结构域 - 受体胎肝激酶 -1 (KDR/FLK-1)、胎肝激酶 4 (FLK-4)

和 fms- 样酪氨酸激酶 1 (flt-1)。这些受体初始都据信是造血生长因子的受体。RTK 的两种其他子族鉴定为 FGF 受体家族 (FGFR1, FGFR2, FGFR3 和 FGFR4) 和 Met 子族 (c-met 和 Ron)。由于 PDGF 和 FLK 子族之间的类似性, 因此两种子族通常在一起考虑。已知 RTK 子族在 Plowman et al, 1994, DN&P 7(6):334-339 中鉴定, 其通过引用的方式并入本文。

[0007] 非-受体酪氨酸激酶表示缺少细胞外和跨膜序列的细胞酶的集合。目前, 已经鉴定超过二十四种单独非-受体酪氨酸激酶, 包括十一种子族 (Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack 和 LIMK)。目前, 非-受体酪氨酸激酶的 Src 子族包括最多数量的 PTK, 并且包括 Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr 和 Yrk。酶的 Src 子族和肿瘤发生相联系。非-受体酪氨酸激酶的更详细讨论提供在 Bolen, 1993, Oncogen 8:2025-2031 中, 其通过引用的方式并入本文。

[0008] 多种蛋白酪氨酸激酶 (PTK), 无论 RTK 还是非-受体酪氨酸激酶, 已经发现涉及细胞信号传导途径, 从而导致细胞信号级联和致病病症, 例如癌症、牛皮癣和高免疫应答。考虑到待控制的 PTK 的重要性、细胞增殖的调节和调制、以及和异常细胞增殖有关的疾病与紊乱, 人们已经尝试使用多种方案来鉴定受体和非-受体酪氨酸激酶“抑制剂”, 包括使用突变配体 (美国专利 No. 4, 966, 849)、可溶性受体和抗体 (Kendall&Thomas, 1994, Proc. Nat'l Acad. Sci 90:10705-09; Kim, et al, 1993, Nature 362:841-844)、RNA 配体 (Jellinek, et al, Biochemistry 33:10450-56); Takano, et al, 1993, Mol. Bio. Cell 4:358A; Kinsella, et al, 1992, Exp. Cell Res. 199:56-62; Wright, et al, 1992, J. Cellular Phys. 152:448-57) 和酪氨酸激酶抑制剂 (美国专利 No. 5, 330, 992; Mariani, et al, 1994, Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 35:2268)。

[0009] 最近, 人们尝试鉴定作为酪氨酸激酶抑制剂的小分子。例如, 两个单环、双环或杂环芳基化合物 (PCT 申请 No. WO 92/20642)、亚乙烯基-氮杂吡啶衍生物 (PCT 申请 No. WO 94/14808) 和 1-环丙基-4-吡啶基-喹诺酮 (美国专利 No. 5, 330, 992) 通常被描述为酪氨酸激酶抑制剂。苯乙烯基化合物 (美国专利 No. 5, 217, 999)、苯乙烯基-取代的吡啶基化合物 (美国专利 No. 5, 302, 606)、某些喹唑啉衍生物 (EP 申请 No. 0 566 266 A1)、硒并吡啶和硒化物 (PCT 申请 No. WO 94/03427)、三环多羟基化合物 (PCT 申请 No. WO92/21660) 和苄基膦酸化合物 (PCT 申请 No. WO 91/15495) 被描述为用于治疗癌症的酪氨酸激酶抑制剂的化合物。

[0010] 另外, 还研究其他小分子作为酪氨酸激酶抑制剂, 例如美国专利 No. 6, 765, 012; 6, 541, 504; 6, 747, 025; 5, 792, 783; 5, 834, 504; 5, 883, 113; 5, 883, 116 和 5, 886, 020 中公开的化合物, 所有这些专利都通过引用的方式全部并入本文。

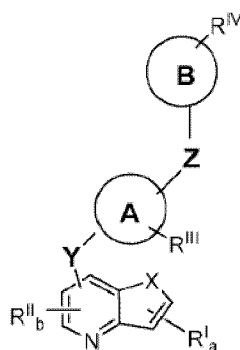
[0011] 通过调制受体和非-受体酪氨酸的活性来明确地抑制信号转导的化合物的鉴定和应用是本发明的一个方面。

[0012] 发明概述

[0013] 本发明涉及能够调制、调节和/或抑制酪氨酸激酶信号转导的式 I 表示的化合物、以及化合物和加入化合物的组合物在疾病治疗和预防中的应用。

[0014] 本发明的化合物可以发现为通式 I:

[0015]



式 I

[0016] 其中

[0017] X 选自 NR^1 , O, $\text{S}(\text{O})_n$;

[0018] n 是 0 或 1 至 2 的整数;

[0019] R^1 选自氢, 烯基, 烷氧基烷基, CF_3 , 烷基, 烷基羰基, 烷氧基羰基, 芳基, 杂环烷基, 羟基烷基和烷基 ($\text{N R}^2\text{R}^3$), 其中 R^2 和 R^3 独立地选自氢, 烷基, 烷基羰基, 烷氧基羰基, 烷基磺酰基, 芳基磺酰基, 卤代烷基磺酰基和杂环基磺酰基; 或者 R^2 和 R^3 可以和 N 一起形成 5-7 元杂环;

[0020] R^I 选自氢, 卤素, C_1 至 C_8 烷基, $\text{S}(\text{O})_f\text{R}^4$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $\text{S}(\text{O})_f(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{Ar}$, $\text{NR}^4(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{Ar}$, $\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{Ar}$, $\text{S}(\text{O})_f(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{Ar}$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{S}(\text{O})\text{R}^4$, $\text{NR}^4(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{S}(\text{O})_f\text{R}^4$, $\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{S}(\text{O})_f\text{R}^4$, $\text{S}(\text{O})_f(\text{CR}^5\text{R}^6)_e\text{S}(\text{O})_f\text{R}^4$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $\text{NR}^4(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $\text{S}(\text{O})_f(\text{CR}^5\text{R}^6)_e\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{OR}^4$, $\text{S}(\text{O})_f(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{OR}^4$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{OSO}_2\text{R}^4$, $\text{S}(\text{O})_f(\text{CR}^5\text{R}^6)_e\text{OSO}_2\text{R}^4$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)_2$, $\text{S}(\text{O})_f(\text{CR}^5\text{R}^6)_e\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)_2$, $\text{OC}(\text{O})(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{N}(\text{R}^4)_2$, $\text{C}(\text{O})(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{N}(\text{R}^4)_2$, $\text{C}(\text{O})\text{N} = \text{S}(\text{O})\text{R}^5\text{R}^6$, $\text{NR}^2\text{C}(\text{O})(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{N}(\text{R}^4)_2$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{R}^5$, $\text{S}(\text{O})_f(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{R}^5$, $\text{HNC}(\text{O})\text{R}^4$, $\text{HN}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{N}(\text{R}^4)_2$, $\text{S}(\text{O})_f(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{N}(\text{R}^4)_2$, $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^4$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{C}(\text{O})(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{R}^4$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{C}(\text{O})(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{OR}^4$ 和 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{C}(\text{O})(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{N}(\text{R}^4)_2$, 其中 R^4 各自独立地选自氢, 羟基, C_1 - C_8 烷基, 芳基, C_1 - C_8 羟基烷基, C_1 - C_8 烷氧基烷基, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d$ 和 $\text{N}(\text{R}^4)_2$ 可以形成 3-7 元杂环, 包括氮杂环丙烷, 氮杂环丁烷, 吡咯烷, 5-氟吡咯烷, 哌啶, 6-氟哌啶, N-甲基哌啶, 吗啉, 2,6-二甲基吗啉, 硫代吗啉, 并且其中所述杂环可以任选地被至多三个 R^5 取代; 其中 R^5 和 R^6 独立地选自氢, 卤基, 羟基, C_1 - C_8 烷基, C_1 - C_8 羟基烷基, C_1 - C_8 烷氧基烷基, 烷氧基羰基烷基, 烷氧基羰基, 羟基羰基, 羟基羰基烷基, 酰胺, 烷基酰胺, 酰氨基烷基, 磺酸根, 并且 CR^5R^6 可以表示 5 至 6 个碳的碳环或杂环, 或者, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d$ 和 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_e$ 可以形成 3-7 元碳环或杂环, 其中所述环可以任选地被羟基, 卤基, C_1 - C_8 烷基, C_1 - C_8 羟基烷基, C_1 - C_8 烷氧基烷基, 烷氧基羰基烷基, 烷氧基羰基, 羟基羰基, 羟基羰基烷基, 酰胺, 烷基酰胺, 酰氨基烷基和磺酸根中的至多三个取代;

[0021] a 是 0 或 1 至 3 的整数;

[0022] d 是 0 或 1 至 5 的整数;

[0023] e 是 1 至 4 的整数;

[0024] f 是 0 或 1 至 2 的整数;

[0025] R^{II} 选自氢, 烷氧基, 烷氧基烷氧基, 烷氧基烷基, 烷基, 芳氧基, 芳氧基烷基, 卤基, 卤代烷氧基, 卤代烷基, 羟基, 羟基烷氧基, 羟基烷基, (NR^2R^3) 烷氧基, (NR^2R^3) 烯基, (NR^2R^3)

烷基, (N R²R³) 羰基烯基和 (N R²R³) 羰基烷基, 其中 R² 和 R³ 独立地选自氢, 烷基, 烷基羰基, 烷基磺酰基, 芳基磺酰基, 卤代烷基磺酰基和杂环基磺酰基; 或者 R² 和 R³ 可以和 N 一起形成 5-7 元杂环;

[0026] b 是 0 或 1 至 2 的整数;

[0027] Y 选自

[0028] (a) -(CH₂)_g-O-(CH₂)_h-;

[0029] (b) -(CH₂)_g-NR¹-(CH₂)_h-;

[0030] (c) -(CH₂)_g-CO-(CH₂)_h-;

[0031] (d) -(CH₂)_g-C(O)NR²-(CH₂)_h-;

[0032] (e) -(CH₂)_g-NR²C(O)-(CH₂)_h-;

[0033] (f) -(CH₂)_g-(CH₂)_h-;

[0034] (g) -(CH₂)_g-CH(OH)-(CH₂)_h-;

[0035] (h) -(CH₂)_g-C=C-(CH₂)_h-;

[0036] 和 (i) 单键;

[0037] 其中

[0038] g 是 0 或 1 至 3 的整数;

[0039] h 是 0 或 1 至 3 的整数;

[0040] R¹ 独立地选自氢, 烯基, 烷氧基烷基, CF₃, 烷基, 烷基羰基, 烷氧基羰基, 芳基, 杂环烷基, 羟基烷基和烷基 (NR²R³), 其中 R² 和 R³ 独立地选自氢, 烷基, 烷基羰基, 烷氧基羰基, 烷基磺酰基, 芳基磺酰基, 卤代烷基磺酰基和杂环基磺酰基; 或者 R² 和 R³ 可以和 N 一起形成 5-7 元杂环;

[0041] R² 选自氢, 烷基, 烷基羰基, 烷氧基羰基, 烷基磺酰基, 芳基磺酰基, 卤代烷基磺酰基和杂环基磺酰基;

[0042] 环 A 选自:

[0043]



[0044] (i) 苯基;

[0045] (ii) 萘基;

[0046] (iii) 具有 1-5 个独立地选自 O, N 和 S 的杂原子的 5 或 6 元单环杂芳基;

[0047] 和 (iv) 具有 1-6 个独立地选自 O, N 和 S 的杂原子的 8 至 10 元双环杂芳基;

[0048] R^{III} 任选地表示 1-3 个取代基, 所述取代基独立地选自 C₁-C₅ 直链或支化烷基, C₁-C₅ 直链或支化卤代烷基, C₁-C₅ 烷氧基, 羟基, 氨基, C₁-C₅ 烷基氨基, C1-C6 二烷基氨基, 卤素, 氰基和硝基;

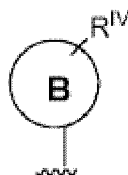
[0049] Z 选自

[0050] (1') (CH₂)_iN(R⁷)C(O)N(R⁸)(CH₂)_j;

[0051] (2') (CH₂)_iN(R⁷)C(S)N(R⁸)(CH₂)_j;

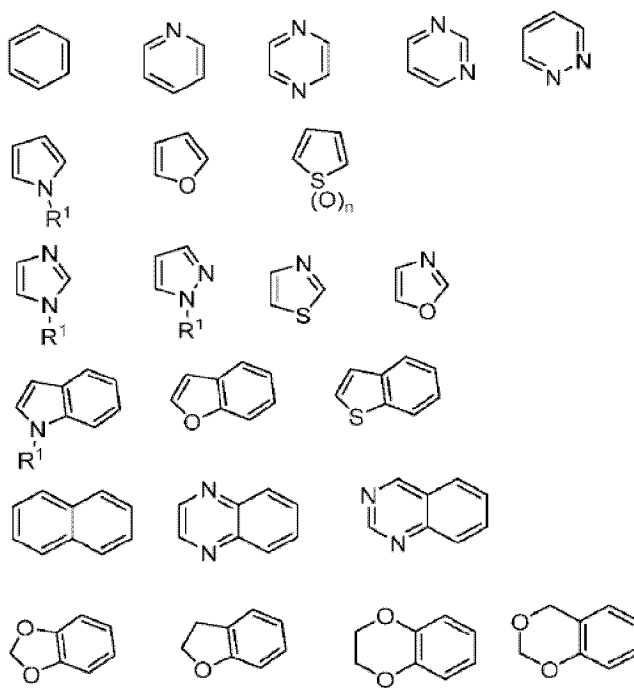
[0052] (3') (CH₂)_iN(R⁷)C(O);

- [0053] $(4') \text{C(O)N(R}^8\text{)(CH}_2\text{)}_j$;
 [0054] $(5') \text{(CH}_2\text{)}_i\text{N(R}^7\text{)S(O)}_2$;
 [0055] 和 $(6') \text{S(O)}_2\text{N(R}^8\text{)(CH}_2\text{)}_j$;
 [0056] 其中 :
 [0057] i 是 0 或 1 ;
 [0058] j 是 0 或 1 ;
 [0059] R^7 和 R^8 独立地选自氢和烷基 ;
 [0060] 环 B 选自 :
 [0061]

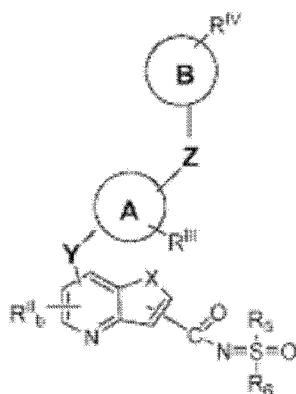


- [0062] (i') 苯基 ;
 [0063] (ii') 萘基 ;
 [0064] (iii') 具有 1-3 个独立地选自 O, N 和 S 的杂原子的 5 或 6 元单环杂芳基 ;
 [0065] 和 (iv') 具有 1-3 个独立地选自 O, N 和 S 的杂原子的 8 至 10 元双环杂芳基 ;
 [0066] R^{IV} 任选地表示 1-3 个取代基, 所述取代基独立地选自烷氧基, 烷氧基烷基, 烷氧基羰基, 烷基, 芳氧基, 芳基烷基, 羧基, 氰基, 卤基, 卤代烷氧基, 卤代烷基, 羟基, 羟基烷基, 硝基和 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$; 其中 R^9 和 R^{10} 独立地选自氢, 烷基, 烷基羰基, 芳基, 芳基烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂环基, 和杂环基烷基。
 [0067] 本发明的一些实施方案包括在下列段落中 :
 [0068] 1) 根据式 I 的化合物, 包括任何互变异构体、立体异构体、非对映异构体形式、多晶形式、晶体形式、溶剂化物、水合物、代谢物、药学上可接受的盐或前药、不同立体异构体的混合物、不同晶体形式的混合物。
 [0069] 2) 前药形式的式 I 的化合物。
 [0070] 3) 根据段落 1 所述的化合物, 其中 Y 选自
 [0071] (a) $-(\text{CH}_2)_g\text{-C}=\text{C}-(\text{CH}_2)_h-$;
 [0072] (b) $-(\text{CH}_2)_g\text{-NR}^1-(\text{CH}_2)_h-$;
 [0073] (c) $-(\text{CH}_2)_g\text{-CO}-(\text{CH}_2)_h-$;
 [0074] (d) $-(\text{CH}_2)_g\text{-C(O)NR}^2-(\text{CH}_2)_h-$;
 [0075] (e) $-(\text{CH}_2)_g\text{-NR}^2\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_h-$;
 [0076] (f) $-(\text{CH}_2)_g-(\text{CH}_2)_h-$;
 [0077] (g) $-(\text{CH}_2)_g\text{-CH(OH)}-(\text{CH}_2)_h-$;
 [0078] (h) $-(\text{CH}_2)_g\text{-O}-(\text{CH}_2)_h-$;
 [0079] 和 (i) 单键。
 [0080] 4) 根据段落 1-3 所述的化合物, 其中 Z 选自 $(\text{CH}_2)_i\text{N(R}^7\text{)C(O)}$, $\text{C(O)N(R}^8\text{)(CH}_2\text{)}_j$, $(\text{CH}_2)_i\text{N(R}^7\text{)C(O)N(R}^8\text{)(CH}_2\text{)}_j$ 和 $(\text{CH}_2)_i\text{N(R}^7\text{)C(S)N(R}^8\text{)(CH}_2\text{)}_j$ 。
 [0081] 5) 根据段落 1-4 所述的化合物, 其中 X 是 NH。

[0083]



[0086]



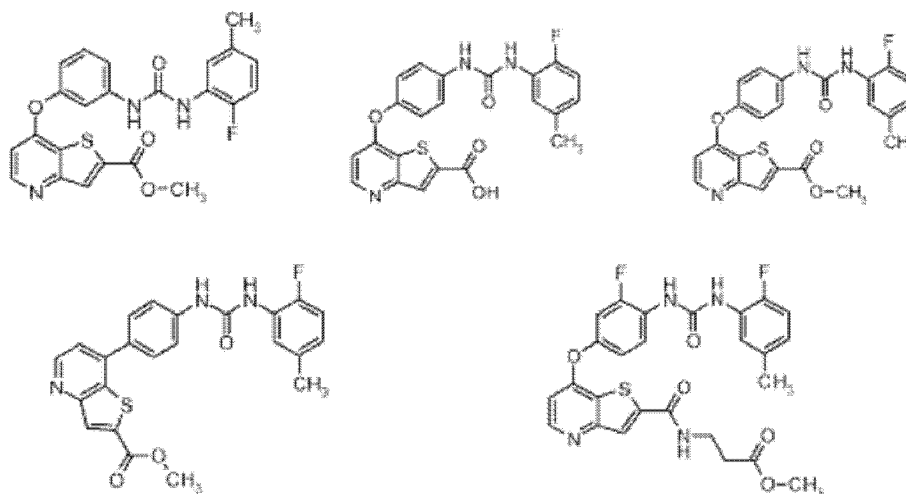
式 II

[0088] 9) 根据段落 1-8 所述的化合物, 其中 R^I 选自氢, 卤素, C_1 至 C_8 烷基, $(CR^5R^6)_dC(O)OR^4$, $(CR^5R^6)_dAr$, $NR^4(CR^5R^6)_dAr$, $(CR^5R^6)_dC(O)N(R^4)_2$, $NR^4(CR^5R^6)_dC(O)N(R^4)_2$, $O(CR^5R^6)_dC(O)N(R^4)_2$, $(CR^5R^6)_dOR^4$, $OC(O)(CR^5R^6)_dN(R^4)_2$, $C(O)(CR^5R^6)_dN(R^4)_2$, $C(O)N = S(O)R^5R^6$, $NR^2C(O)(CR^5R^6)_dN(R^4)_2$, $(CR^5R^6)_dR^5$, $HNC(O)R^4$, $HN-C(O)OR^4$, $(CR^5R^6)_dN(R^4)_2$, $S(O)_f(CR^5R^6)_dN(R^4)_2$, $OC(O)OR^4$, $(CR^5R^6)_dC(O)(CR^5R^6)_dR^4$, $(CR^5R^6)_dC(O)(CR^5R^6)_dOR^4$ 和 $(CR^5R^6)_dC(O)(CR^5R^6)_dN(R^4)_2$, 其中 R^4 各自独立地选自氢, 羟基, C_1 至 C_8 烷基, 芳基, C_1 至 C_8 羟基烷基, C_1 至 C_8 烷氧基烷基, (CR^5R^6)

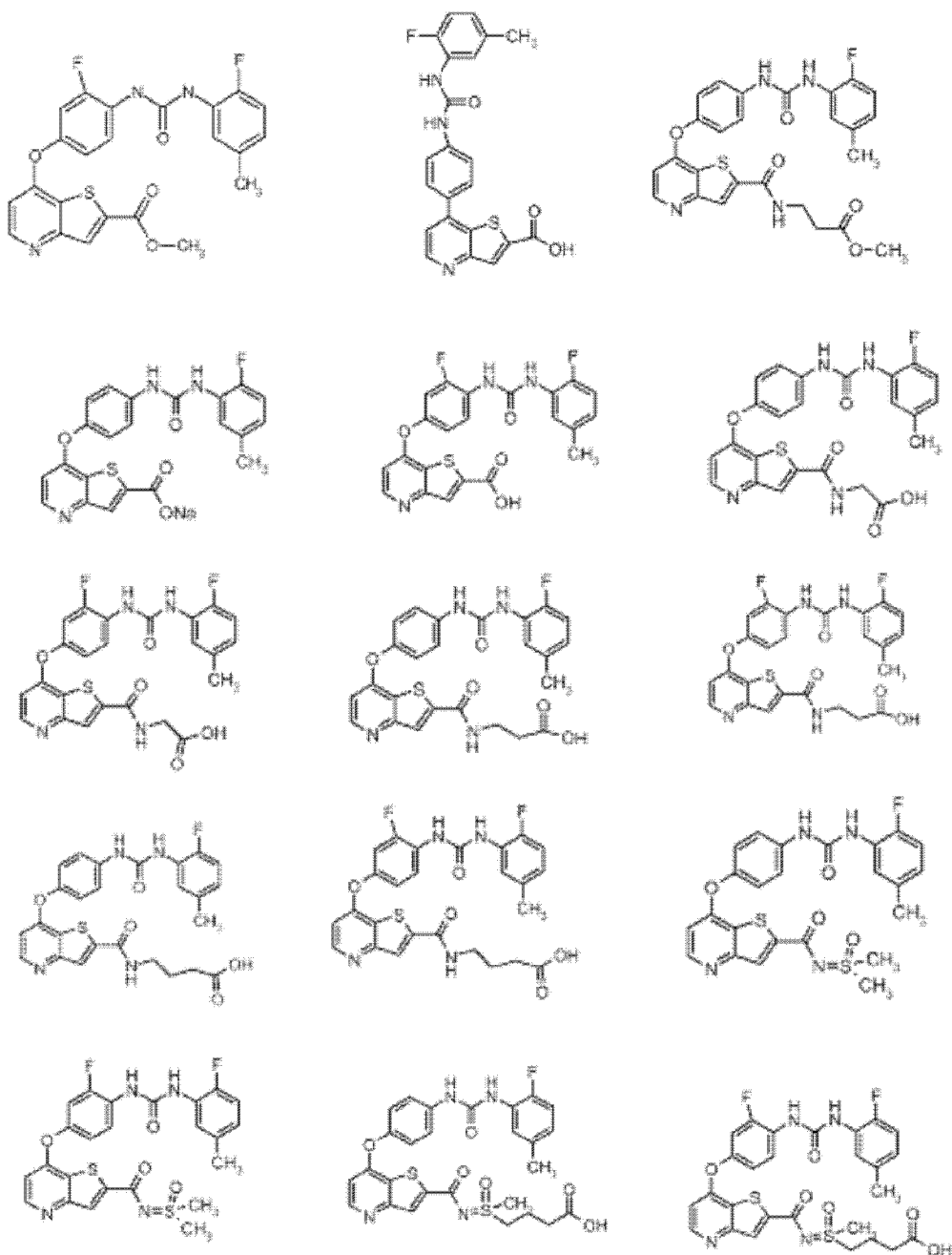
$_d$ 和 $N(R^4)_2$, 可以形成 3-7 元杂环, 包括氮杂环丙烷, 氮杂环丁烷, 吡咯烷, 5- 氟吡咯烷, 哌啶, 6- 氟哌啶, N- 甲基哌啶, 吗啉, 2,6- 二甲基吗啉, 硫代吗啉, 并且其中所述杂环可以任选地被至多三个 R^5 取代; 其中 R^5 和 R^6 独立地选自氢, 卤基, 羟基, C_1 至 C_8 烷基, C_1 至 C_8 羟基烷基, C_1 至 C_8 烷氧基烷基, 烷氧基羰基烷基, 烷氧基羰基, 羟基羰基, 羟基羰基烷基, 酰胺, 烷基酰胺, 酰氨基烷基, 磺酸根, 并且 CR^5R^6 可以表示 5 至 6 个碳的碳环或杂环, 或者, $(CR^5R^6)_d$ 和 $(CR^5R^6)_e$ 可以形成 3-7 元碳环或杂环, 其中所述环可以任选地被羟基, 卤基, C_1 - C_8 烷基, C_1 - C_8 羟基烷基, C_1 - C_8 烷氧基烷基, 烷氧基羰基烷基, 烷氧基羰基, 羟基羰基, 羟基羰基烷基, 酰胺, 烷基酰胺, 酰氨基烷基和磺酸根中的至多三个取代。

[0089] 10) 选自下列的化合物:

[0090]



[0091]



[0092] 11) 段落 1-10 所述的化合物的使用方法,其中所述化合物用作酪氨酸激酶调节剂。

[0093] 12) 段落 1-10 所述的化合物在制备治疗或预防和失调的酪氨酸激酶活性有关的疾病或病症的药物中的应用,包括施用治疗有效量的段落 1-10 所述的化合物和药学上可接受的载体。

[0094] 13) 段落 12 所述的应用,其中所述疾病或病症选自细胞生长和代谢紊乱、血管增殖性紊乱、炎性紊乱、神经退行性疾病和免疫紊乱。

[0095] 14) 段落 12-13 所述的应用,其中所述疾病或病症选自:结肠直肠癌,肺癌,血液癌症,肾癌,肝癌,乳腺癌,糖尿病视网膜病,黄斑部变性,年龄相关的黄斑部变性,早产儿视网膜病变,眼部血管生成,视网膜水肿,视网膜缺血,糖尿病视网膜水肿,囊样视网膜水肿,视网膜静脉阻塞,分支静脉阻塞,视网膜前新血管形成,激光引起的脉络膜新血管形成,新

血管形成角膜成形术相关的新血管形成,青光眼和眼瘤,关节炎,再狭窄,肝硬变,动脉硬化症,牛皮癣,糖尿病,伤口愈合,炎症,神经退行性疾病和免疫紊乱。

[0096] 15) 一种药物组合物,包含治疗有效量的根据段落 1-10 所述的化合物和适于系统、胃肠外、局部或区域递送的药学上可接受的载体。

[0097] 16) 段落 15 所述的药物组合物,其为选自下列的形式:片剂、胶囊剂、静脉内注射剂、肌肉内注射剂、局部注射剂、局部霜剂、凝胶和油膏剂、滴眼剂、眼用溶液、眼用混悬剂、眼用乳剂、玻璃体内注射剂、球筋膜下注射剂、眼用可生物蚀解的移植体、和不可生物蚀解的眼用插入剂和储库。

[0098] 17) 段落 10 所述的化合物在制备治疗疾病和病症的药物中的应用,其中所述药物含有根据段落 15 和 16 所述的药学上可接受的组合物。

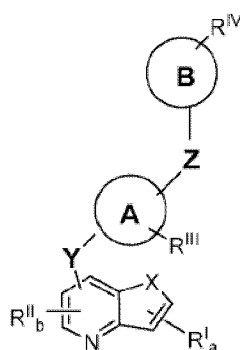
[0099] 发明详述

[0100] 本发明涉及具有可用作蛋白酪氨酸激酶抑制剂的多种芳族组分的一系列化合物。本发明的化合物可用于治疗和失调的酪氨酸激酶信号转导有关的疾病,例如癌症、血管增殖性紊乱、纤维化疾病和神经退行性疾病。特别地,本发明的化合物可用于治疗结肠直肠癌,肺癌,血液癌症,肾癌,肝癌,乳腺癌,糖尿病视网膜病,黄斑部变性,年龄相关的黄斑部变性,早产儿视网膜病变,眼部血管生成,视网膜水肿,视网膜缺血,糖尿病视网膜水肿,囊样视网膜水肿,视网膜静脉阻塞,分支静脉阻塞,视网膜前新血管形成,激光引起的脉络膜新血管形成,新血管形成角膜成形术相关的新血管形成,青光眼和眼瘤,关节炎,再狭窄,肝硬变,动脉硬化症,牛皮癣,糖尿病,伤口愈合,炎症,神经退行性疾病和免疫紊乱。

[0101] 1. 本发明的化合物

[0102] 本发明涉及式 I 的化合物:

[0103]



式 I

[0104] 其中

[0105] X 选自 NR^1 , O, $\text{S}(\text{O})_n$;

[0106] n 是 0 或 1 至 2 的整数;

[0107] R^1 选自氢,烯基,烷氧基烷基, CF_3 ,烷基,烷基羰基,烷氧基羰基,芳基,杂环烷基,羟基烷基和烷基($\text{N R}^2\text{R}^3$),其中 R^2 和 R^3 独立地选自氢,烷基,烷基羰基,烷氧基羰基,烷基磺酰基,芳基磺酰基,卤代烷基磺酰基和杂环基磺酰基;或者 R^2 和 R^3 可以和 N 一起形成 5-7 元杂环;

[0108] R^I 选自氢,卤素, C_1 至 C_8 烷基, $\text{S}(\text{O})_f\text{R}^4$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $\text{S}(\text{O})_f(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$,

$(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{Ar}$, $\text{NR}^4(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{Ar}$, $\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{Ar}$, $\text{S}(\text{O})_f(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{Ar}$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{S}(\text{O})_f\text{R}^4$, $\text{NR}^4(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{S}(\text{O})_f\text{R}^4$, $\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{S}(\text{O})_f\text{R}^4$, $\text{S}(\text{O})_f(\text{CR}^5\text{R}^6)_e\text{S}(\text{O})_f\text{R}^4$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $\text{NR}^4(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $\text{O}(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $\text{S}(\text{O})_f(\text{CR}^5\text{R}^6)_e\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{OR}^4$, $\text{S}(\text{O})_f(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{OR}^4$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{OSO}_2\text{R}^4$, $\text{S}(\text{O})_f(\text{CR}^5\text{R}^6)_e\text{OSO}_2\text{R}^4$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)_2$, $\text{S}(\text{O})_f(\text{CR}^5\text{R}^6)_e\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)_2$, $\text{OC}(\text{O})(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{N}(\text{R}^4)_2$, $\text{C}(\text{O})(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{N}(\text{R}^4)_2$, $\text{C}(\text{O})\text{N} = \text{S}(\text{O})\text{R}^5\text{R}^6$, $\text{NR}^2\text{C}(\text{O})(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{N}(\text{R}^4)_2$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{R}^5$, $\text{S}(\text{O})_f(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{R}^5$, $\text{HNC}(\text{O})\text{R}^4$, $\text{HN}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{N}(\text{R}^4)_2$, $\text{S}(\text{O})_f(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{N}(\text{R}^4)_2$, $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^4$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{C}(\text{O})(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{R}^4$, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{C}(\text{O})(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{OR}^4$ 和 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{C}(\text{O})(\text{CR}^5\text{R}^6)_d\text{N}(\text{R}^4)_2$, 其中 R^4 各自独立地选自氢, 羟基, $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基, 芳基, $\text{C}_1\text{-C}_8$ 羟基烷基, $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基烷基, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d$ 和 $\text{N}(\text{R}^4)_2$, 可以形成 3-7 元杂环, 包括氮杂环丙烷, 氮杂环丁烷, 吡咯烷, 5-氟吡咯烷, 哌啶, 6-氟哌啶, N-甲基哌啶, 吗啉, 2,6-二甲基吗啉, 硫代吗啉, 并且其中所述杂环可以任选地被至多三个 R^5 取代; 其中 R^5 和 R^6 独立地选自氢, 卤基, 羟基, $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基, $\text{C}_1\text{-C}_8$ 羟基烷基, $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基烷基, 烷氧基羰基烷基, 烷氧基羰基, 羟基羰基, 羟基羰基烷基, 酰胺, 烷基酰胺, 酰氨基烷基, 磺酸根, 并且 CR^5R^6 可以表示 5 至 6 个碳的碳环或杂环, 或者, $(\text{CR}^5\text{R}^6)_d$ 和 $(\text{CR}^5\text{R}^6)_e$ 可以形成 3-7 元碳环或杂环, 其中所述环可以任选地被羟基, 卤基, $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基, $\text{C}_1\text{-C}_8$ 羟基烷基, $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基烷基, 烷氧基羰基烷基, 烷氧基羰基, 羟基羰基, 羟基羰基烷基, 酰胺, 烷基酰胺, 酰氨基烷基和磺酸根中的至多三个取代;

[0109] a 是 0 或 1 至 3 的整数;

[0110] d 是 0 或 1 至 5 的整数;

[0111] e 是 1 至 4 的整数;

[0112] f 是 0 或 1 至 2 的整数;

[0113] R^{II} 选自氢, 烷氧基, 烷氧基烷氧基, 烷氧基烷基, 烷基, 芳氧基, 芳氧基烷基, 卤基, 卤代烷氧基, 卤代烷基, 羟基, 羟基烷氧基, 羟基烷基, (NR^2R^3) 烷氧基, (NR^2R^3) 烯基, (NR^2R^3) 烷基, (NR^2R^3) 羰基烯基和 (NR^2R^3) 羰基烷基, 其中 R^2 和 R^3 独立地选自氢, 烷基, 烷基羰基, 烷基磺酰基, 芳基磺酰基, 卤代烷基磺酰基和杂环基磺酰基; 或者 R^2 和 R^3 可以和 N 一起形成 5-7 元杂环;

[0114] b 是 0 或 1 至 2 的整数;

[0115] Y 选自

[0116] (a) $-(\text{CH}_2)_g\text{-O-}(\text{CH}_2)_h-$;

[0117] (b) $-(\text{CH}_2)_g\text{-NR}^1\text{-}(\text{CH}_2)_h-$;

[0118] (c) $-(\text{CH}_2)_g\text{-CO-}(\text{CH}_2)_h-$;

[0119] (d) $-(\text{CH}_2)_g\text{-C}(\text{O})\text{NR}^2\text{-}(\text{CH}_2)_h-$;

[0120] (e) $-(\text{CH}_2)_g\text{-NR}^2\text{C}(\text{O})\text{-}(\text{CH}_2)_h-$;

[0121] (f) $-(\text{CH}_2)_g\text{-}(\text{CH}_2)_h-$;

[0122] (g) $-(\text{CH}_2)_g\text{-CH}(\text{OH})\text{-}(\text{CH}_2)_h-$;

[0123] (h) $-(\text{CH}_2)_g\text{-C}=\text{C-}(\text{CH}_2)_h-$;

[0124] 和 (i) 单键;

[0125] 其中

[0126] g 是 0 或 1 至 3 的整数;

[0127] h 是 0 或 1 至 3 的整数;

[0128] R^1 独立地选自氢, 烯基, 烷氧基烷基, CF_3 , 烷基, 烷基羰基, 烷氧基羰基, 芳基, 杂环烷基, 羟基烷基和烷基 (NR^2R^3), 其中 R^2 和 R^3 独立地选自氢, 烷基, 烷基羰基, 烷氧基羰基, 烷基磺酰基, 芳基磺酰基, 卤代烷基磺酰基和杂环基磺酰基; 或者 R^2 和 R^3 可以和 N 一起形成 5-7 元杂环;

[0129] R^2 选自氢, 烷基, 烷基羰基, 烷氧基羰基, 烷基磺酰基, 芳基磺酰基, 卤代烷基磺酰基和杂环基磺酰基;

[0130] 环 A 选自:

[0131]



[0132] (i) 苯基;

[0133] (ii) 萘基;

[0134] (iii) 具有 1-5 个独立地选自 O, N 和 S 的杂原子的 5 或 6 元单环杂芳基;

[0135] 和 (iv) 具有 1-6 个独立地选自 O, N 和 S 的杂原子的 8 至 10 元双环杂芳基;

[0136] R^{III} 任选地表示 1-3 个取代基, 所述取代基独立地选自 C_1-C_5 直链或支化烷基, C_1-C_5 直链或支化卤代烷基, C_1-C_5 烷氧基, 羟基, 氨基, C_1-C_5 烷基氨基, C1-C6 二烷基氨基, 卤素, 氰基和硝基;

[0137] Z 选自

[0138] $(1') (CH_2)_i N(R^7) C(O) N(R^8) (CH_2)_j$;

[0139] $(2') (CH_2)_i N(R^7) C(S) N(R^8) (CH_2)_j$;

[0140] $(3') (CH_2)_i N(R^7) C(O)$;

[0141] $(4') C(O) N(R^8) (CH_2)_j$;

[0142] $(5') (CH_2)_i N(R^7) S(O)_2$;

[0143] 和 $(6') S(O)_2 N(R^8) (CH_2)_j$;

[0144] 其中:

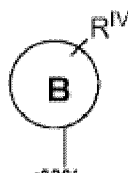
[0145] i 是 0 或 1;

[0146] j 是 0 或 1;

[0147] R^7 和 R^8 独立地选自氢和烷基;

[0148] 环 B 选自:

[0149]



[0150] (i') 苯基;

[0151] (ii') 萘基;

[0152] (iii') 具有 1-3 个独立地选自 O, N 和 S 的杂原子的 5 或 6 元单环杂芳基;

[0153] 和 (iv') 具有 1-3 个独立地选自 O, N 和 S 的杂原子的 8 至 10 元双环杂芳基;

[0154] R^{IV} 任选地表示 1-3 个取代基,所述取代基独立地选自烷氧基,烷氧基烷基,烷氧基羰基,烷基,芳氧基,芳基烷基,羧基,氰基,卤基,卤代烷氧基,卤代烷基,羟基,羟基烷基,硝基和 $-NR^9R^{10}$;其中 R^9 和 R^{10} 独立地选自氢,烷基,烷基羰基,芳基,芳基烷基,环烷基,环烷基烷基,杂环基,和杂环基烷基。

[0155] 除非另有说明,涉及化合物时应该广泛地理解为包括化合物、药学上可接受的盐、前药、互变异构体、立体异构体、非对映异构体、可选择的固体形式、晶体形式、多晶形式、水合物、溶剂化物、代谢物、立体异构体的混合物、晶体形式的混合物、非共价络合物、及其组合、所示结构或化学名称的化学实体。

[0156] 药学上可接受的盐是适于施用至动物或人的母体化合物的任何盐。药学上可接受的盐还是指由于施用酸、另外的盐、或转化为酸或盐的前药而可体内形成的任何盐。所述盐包括一种或多种离子形式的化合物,例如共轭酸或碱,缔合一种或多种对应的反离子。盐可以从下列物质形成或引入下列物质:一种或多种去质子化的酸性基团(例如羧酸)、一种或多种质子化的碱性基团(例如胺)、或两者(例如两性离子)。

[0157] “前药”是这样的化合物,当施用至受试者(例如哺乳动物)机体时,该化合物在受试者的代谢途径中分解,以提供活性式 I 的化合物。更具体地,前药是活性或非活性“遮蔽的”化合物,在前药施用至受试者或患者后,其通过体内生理作用(例如水解、代谢等)进行化学修饰为本发明的化合物。前药的一种通常形式是遮蔽的羧酸基团。遮蔽的羧酸根阴离子的例子包括多种酯,例如烷基(例如甲基、乙基)酯、环烷基(例如环己基)酯、芳烷基(例如苄基、p-甲氧基苄基)酯和烷基羰基氧基烷基(例如特戊酰基氧基甲基)酯。胺已经被遮蔽为芳基羰基氧基甲基取代的衍生物,其通过酯酶体内分裂,从而释放游离药物和醛(Bundgaard J. Med. Chem. 2503 (1989))。此外,含有酸性 NH 基团的药物(例如咪唑、酰亚胺、吡啶等)被 N-酰基氧基甲基掩蔽(Bundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985))。羟基被掩蔽为酯和醚。EP039,051 (Sloan and Little, Apr. 11, 1981) 公开了 Mannich-碱异羟肟酸前药、它们的制备和应用。例如,通过水解酯基或一些其他生物不稳定基团,可以发生转化。前药制备是本领域熟知的。例如,“Prodrugs and Drug Delivery Systems,” 其是 Richard B. Silverman, Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, 2d Ed., Elsevier Academic Press: Amsterdam, 2004, pp. 496-557 中的章节,其提供关于本发明的进一步细节。

[0158] 互变异构体是彼此快速平衡的异构体。例如,互变异构体可涉及质子、氢原子或氢负离子的迁移。除非立体化学清楚和明确地表示,否则结构旨在包括每种可能的立体异构体,无论是纯的还是任何可能的混合物中。

[0159] 可选择的固体形式是和可源自实施本文所述的方法的那些不同的固体形式。例如,可选择的固体形式可以是无定形形式、晶体形式、多晶及其混合物。

[0160] 非共价络合物是可以在所述化合物和一种或多种另外的化学物质之间形成的络合物,所述络合物不涉及所述化合物和所述另外的化学物质之间的共价结合交互作用。在所述化合物和所述另外的化学物质之间可以有或不可以有特定比例。例子可以包括溶剂化物、水合物、电荷转移络合物等。

[0161] 2. 应用、配制和施用

[0162] 本发明还涉及化合物作为蛋白酪氨酸激酶调节剂和抑制剂的应用。这些化合物

可以用于治疗和失调的酪氨酸激酶信号转导相关的疾病,例如各种癌症、血管增殖性紊乱、纤维化疾病和神经退行性疾病。特定地,本发明的化合物可用于治疗和 / 或预防人中的结肠直肠癌,肺癌,血液癌症,肾癌,肝癌,乳腺癌,糖尿病视网膜病,黄斑部变性,年龄相关的黄斑部变性,早产儿视网膜病变,眼部血管生成,视网膜水肿,视网膜缺血,糖尿病视网膜水肿,囊样视网膜水肿,视网膜静脉阻塞,分支静脉阻塞,视网膜前新血管形成,激光引起的脉络膜新血管形成,新血管形成角膜成形术相关的新血管形成,青光眼和眼瘤,关节炎,再狭窄,肝硬变,动脉硬化症,牛皮癣,糖尿病,伤口愈合,炎症,神经退行性疾病和免疫紊乱。

[0163] 本发明还涉及用于治疗 and 预防和酪氨酸激酶受体的异常活性有关的疾病和病症的药物的制备。所述药物含有药学上可接受的组合物,所述组合物包含治疗有效量的本发明的化合物和药学上可接受的载体。

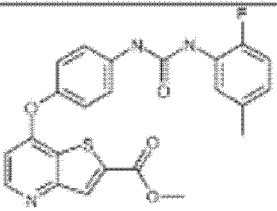
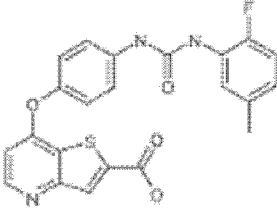
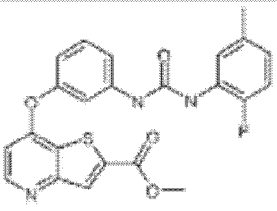
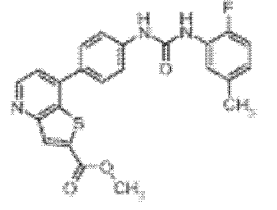
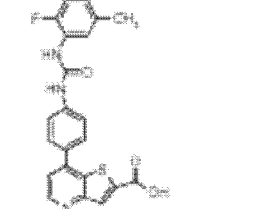
[0164] 为了本公开的目的,“治疗”(“treat”, “treating” 或 “treatment”) 是指诊断、治愈、减轻、治疗或预防疾病或其他不期望的病症。

[0165] 药学上可接受的组合物含有治疗有效量的本发明的化合物。这些组合物可以用作药物并且施用至需要的哺乳动物(例如人)。不同类型的合适的剂型和药物是本领域熟知的,并且可以容易地适于递送本发明的化合物,例如但不限于系统、胃肠外、局部或区域递送。剂型可以是片剂、胶囊剂、静脉内注射剂、肌肉内注射剂、局部注射剂、局部霜剂、凝胶和油膏剂、滴眼剂、眼用溶液、眼用混悬剂、眼用乳剂、玻璃体内注射剂、球筋膜下注射剂、眼用可生物蚀解的移植体、和不可生物蚀解的眼用插入剂或储库、喷鼻剂和油膏剂、多种直肠或阴道制剂。

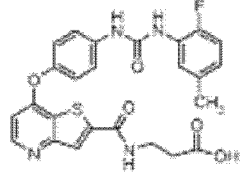
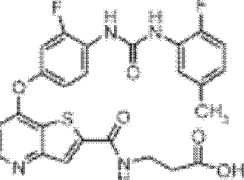
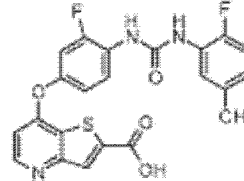
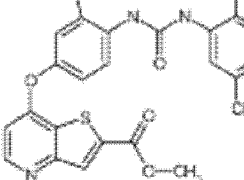
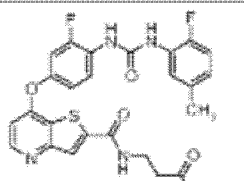
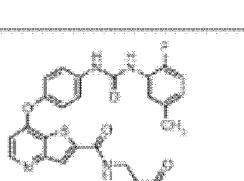
[0166] 3. 例子

[0167] 表 1: 本发明的示例性化合物

[0168]

化合物	结构	MW	化学名称
F1		451	7-[4-((2-氟-5-甲基苯基)氨基)羰基]氨基)苯氧基]噻吩并[3,2-b]吡啶-2-羧酸甲酯
F2		437	7-[4-((2-氟-5-甲基苯基)氨基)羰基]氨基)苯氧基]噻吩并[3,2-b]吡啶-2-羧酸
F3		451	7-[3-((2-氟-5-甲基苯基)氨基)羰基]氨基)苯氧基]噻吩并[3,2-b]吡啶-2-羧酸甲酯
F4		435	7-[4-((2-氟-5-甲基苯基)氨基)羰基]氨基)苯基]噻吩并[3,2-b]吡啶-2-羧酸甲酯
F5		421	7-[4-((2-氟-5-甲基苯基)氨基)羰基]氨基)苯基]噻吩并[3,2-b]吡啶-2-羧酸

[0169]

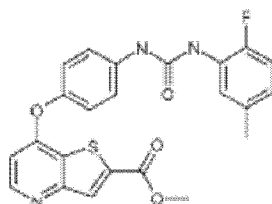
F6		509	3-[(7-[4-({[(2-氟-5-甲基苯基)氨基]羧基)氨基]苯氧基]噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)羧基)氨基]丙酸
F7		527	3-[(7-[3-氟-4-({[(2-氟-5-甲基苯基)氨基]羧基)氨基]苯氧基]噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)羧基)氨基]丙酸
F8		455	7-[3-氟-4-({[(2-氟-5-甲基苯基)氨基]羧基)氨基]苯氧基]噻吩并[3,2-b]吡啶-2-羧酸
F9		469	7-(3-氟-4-(3-(2-氟-5-甲基苯基)脲基)苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-羧酸甲酯
F10		541	3-[(7-[3-氟-4-({[(2-氟-5-甲基苯基)氨基]羧基)氨基]苯氧基]噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)羧基)氨基]丙酸甲酯
F11		523	3-[(7-[4-({[(2-氟-5-甲基苯基)氨基]羧基)氨基]苯氧基]噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)羧基)氨基]丙酸甲酯

[0170] 3.1 化合物合成和表征

[0171] 化合物 F1

[0172] 7-[4-({[(2-氟-5-甲基苯基)氨基]羧基}氨基)苯氧基]噻吩并[3,2-b]吡啶-2-羧酸甲酯

[0173]



[0174] 向 7-溴噻吩并[3,2-b]吡啶-2-羧酸甲酯(200mg, 0.74mmol) 在 8ml 的 DMSO 的搅拌溶液中加入 CuBr(10mg, 0.074mmol)、2-环己酮羧酸乙酯(26mg, 0.15mmol)、碳酸铯(500mg, 1.54mmol) 和 4-氨基酚(96mg, 0.88mmol)。使混合物用氮气吹扫 10 分钟, 然后在 70℃下在氮气中加热 3 小时。将反应冷却至室温并且倾倒入 100ml 的水中。将析出物过滤, 使用水洗涤, 并且干燥以得到粗苯胺中间体的浅绿色固体(~140mg)。将该粗材料溶于 10ml 的 THF 中, 加入 2-氟-5-甲基苯基异氰酸酯(70mg, 0.46mmol)。使混合物在室温下搅拌 5 小时并且倾倒入 100ml 的水中。将褐色析出物过滤, 使用水洗涤, 并且干燥以得到粗产物, 其通过硅胶层析法使用 2-3% MeOH/CHCl₃ 洗脱进行纯化以得到 7-[4-({[(2-氟-5-甲基苯基)氨基]羰基}氨基)苯氧基]噻吩并[3,2-b]吡啶-2-羧酸甲酯的浅褐色固体。收率: 90mg, 27%。

[0175] ¹H NMR(d₆-DMSO) δ: 9.25(s, 1H), 8.61(d, J = 5.3Hz, 1H), 8.50(br. s., 1H), 8.21(s, 1H), 7.96(d, J = 6.7Hz, 1H), 7.58(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.25(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.09(dd, J = 11.4, 8.2Hz, 1H), 6.71-6.85(m, 2H), 3.91(s, 3H), 2.26(s, 3H)

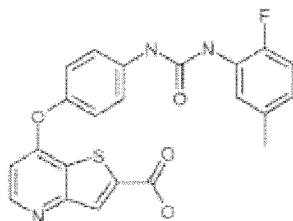
[0176] LR MS(ES⁺): 452(MH), 474(M+Na⁺)

[0177] LR MS(ES⁻): 450(M-H)

[0178] 化合物 F2

[0179] 7-[4-({[(2-氟-5-甲基苯基)氨基]羰基}氨基)苯氧基]噻吩并[3,2-b]吡啶-2-羧酸

[0180]



[0181] 向 7-[4-({[(2-氟-5-甲基苯基)氨基]羰基}氨基)-苯氧基]噻吩并[3,2-b]吡啶-2-羧酸甲酯(50mg, 0.11mmol) 在 MeOH(3ml) 中的搅拌混悬液中加入 0.4M LiOH/MeOH 溶液(10ml, 4.0mmol)。使混合物在 50℃下加热 7 小时, 倾倒入 100ml 的水中。加入 1M HCl 直到 pH = 4。将所得析出物过滤, 使用水洗涤, 并且真空干燥以得到 7-[4-({[(2-氟-5-甲基苯基)氨基]羰基}氨基)苯氧基]噻吩并[3,2-b]吡啶-2-羧酸的浅灰色固体。收率: 40mg, 83%。

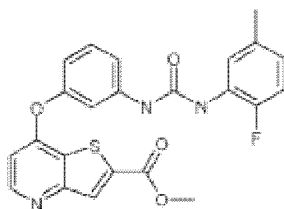
[0182] ¹H NMR(DMSO-d₆) δ: 13.88(br. s., 1H), 9.19(s, 1H), 8.58(d, J = 5.3Hz, 1H), 8.47(d, J = 2.6Hz, 1H), 8.10(s, 1H), 7.96(dd, J = 7.9, 1.8Hz, 1H), 7.53-7.59(m, 2H), 7.22-7.27(m, 2H), 7.08(dd, 1H), 6.77-6.80(m, 1H), 6.73(d, J = 5.6Hz, 1H), 2.25(s, 3H)

[0183] LR MS(ES⁻): 436(M-H)

[0184] 化合物 F3

[0185] 7-[3-({[(2-氟-5-甲基苯基)氨基]羰基}氨基)苯氧基]噻吩并[3,2-b]吡啶-2-羧酸甲酯

[0186]



[0187] 使用类似化合物 F1 的方法进行制备。

[0188] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.51 (s, 1H), 8.64 (d, J = 5.3Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 7.8, 1.6Hz, 1H), 7.58 (t, J = 2.1Hz, 1H), 7.41 (t, J = 8.1Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.2, 1.2Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 11.3, 8.4Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 7.9, 1.8Hz, 1H), 6.85 (d, J = 5.3Hz, 1H), 6.77 (td, J = 5.2, 2.2Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)

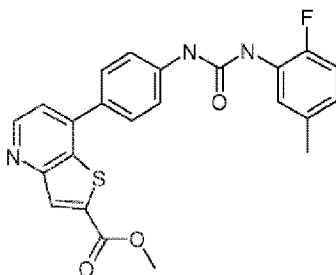
[0189] LR MS (ES+) : 452 (MH), 474 (M+Na $^+$)

[0190] LR MS (ES-) : 450 (M-H)

[0191] 化合物 F4

[0192] 7-[4-({[(2-氟-5-甲基苯基)氨基]羰基}氨基)苯基]噻吩并[3,2-b]吡啶-2-羧酸甲酯

[0193]



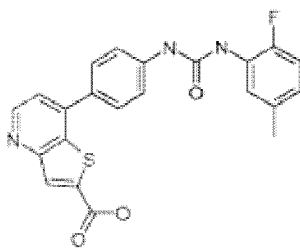
[0194] 向 7-溴噻吩并[3,2-b]吡啶-2-羧酸甲酯 (68mg, 0.25mmol) 和 1-(2-氟-5-甲基苯基)-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基]脲 (102mg, 0.28mmol) 在 8ml 的 1,4-二噁烷中加入 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (10mg, 0.014mmol) 和 1M Na_2CO_3 水溶液 (0.25ml, 0.5mmol)。使混合物在 70℃ 下在氮气中加热 1 小时, 冷却至室温, 并且倾倒入 100ml 的水中。将褐色析出物过滤, 使用水洗涤, 并且干燥以得到粗产物, 其通过硅胶层析法使用 2-3% MeOH/ CHCl_3 洗脱进行纯化以得到 7-[4-({[(2-氟-5-甲基苯基)氨基]羰基}氨基)苯基]噻吩并[3,2-b]吡啶-2-羧酸甲酯的浅黄色固体。收率: 30mg, 28%。

[0195] ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ : 9.38 (s, 1H), 8.84 (d, J = 4.7Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.1Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.60-8.06 (m, 6H), 7.06-7.19 (m, 1H), 6.82 (br. s., 1H), 3.93 (s, 3H), 2.28 (s, 3H) LR MS (ES-) : 434 (M-H)

[0196] 化合物 F5

[0197] 7-[4-({[(2-氟-5-甲基苯基)氨基]羰基}氨基)苯基]噻吩并[3,2-b]吡啶-2-羧酸

[0198]



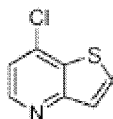
[0199] 向 7-[4-({[(2-氟-5-甲基苯基)氨基]羰基}氨基)苯基]噻吩并[3,2-b]吡啶-2-羧酸甲酯 (20mg, 0.046mmol) 在 THF/MeOH(5ml/5ml) 的搅拌溶液中加入 1M NaOH(2.0ml, 2.0mmol)。使混合物在 70℃ 下加热 30 分钟, 冷却至室温, 并且倾倒入 50ml 的水中。加入 1M HCl 直到 pH = 4, 将所得析出物过滤, 使用水洗涤, 真空干燥以得到 7-[4-({[(2-氟-5-甲基苯基)氨基]羰基}氨基)苯基]噻吩并[3,2-b]吡啶-2-羧酸。

[0200] 收率: 20mg, 100%。

[0201] LR MS(ES-) : 420 (M-H)

[0202] 7-氯噻吩并[3,2-b]吡啶的制备

[0203]

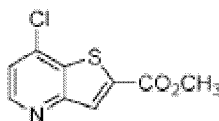


[0204] 使噻吩并[3,2-b]吡啶-7-醇 (20g, 0.132mol) 混悬在三氯氧磷 (80.9g, 0.528mol) 中, 并且在 100℃ 下搅拌 2 小时。使溶液冷却至室温, 并且倾倒在冰上。将水溶液用氢氧化钠中和, 并且将所得析出物通过过滤来收集, 使用水洗涤。使滤饼吸纳在二氯甲烷中, 并且经硫酸镁干燥。将溶液干燥, 并且使滤液浓缩至干以得到 7-氯噻吩并[3,2-b]吡啶的褐色液体, 其在高真空下固化至米黄色固体。收率: 20.4g (91%) ;

[0205] MS[M+H]⁺ 169.9 ; ¹HNMR(CDCl₃) δ : 8.7 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.3 (d, 1H) ppm.

[0206] 7-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-2-羧酸甲酯的制备

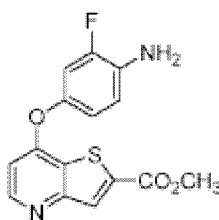
[0207]



[0208] 使 7-氯噻吩并[3,2-b]吡啶 (19.7g, 0.116mol) 吸纳在 THF(400mL) 中, 并且冷却至约 -70℃。在氮气气氛下在搅拌的同时滴加 n-丁基锂 (1.6M, 80mL, 0.128mol)。使溶液在 -70℃ 下搅拌 1 小时, 此时通过滴加来加入纯氯甲酸甲酯。使反应混合物逐渐升温至室温, 并且搅拌过周末。使反应混合物用 25mL 的甲醇处理, 然后浓缩至干, 从而得到褐色残渣。使粗固体吸纳在二氯甲烷中, 并且通过硅胶柱使用 1 : 1 己烷 / 乙酸乙酯洗脱。将含有馏分的产物合并, 浓缩至干以得到红色固体。在过滤后, 使用 9 : 1 己烷 / 乙醚研磨以得到 7-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-2-羧酸甲酯的粉红色固体。收率: 14.5g (55%) ; MS[M+H]⁺ 227.9 ; ¹HNMR(CDCl₃) δ : 8.7 (d, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.4 (d, 1H) ppm.

[0209] 7-(4-氨基-3-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-羧酸甲酯的制备

[0210]

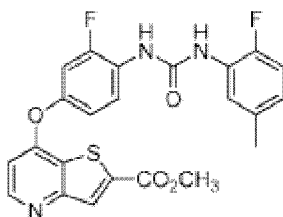


[0211] 将 7-氯噻吩并[3,2-b]吡啶-2-羧酸甲酯 (5g, 0.022mol) 和 4-氨基-3-氟酚 (3.3g, 0.026mol) 加入含有碳酸铯 (14.8g, 0.045mol)、乙基-2-环己酮羧酸酯 (0.73g, 0.004mol) 和氯化亚铜 (I) (0.22g, 0.002mol) 的圆底烧瓶中。将混合物用 DMSO (250mL) 稀释, 并且在 70℃ 下在氮气气氛中加热 2 小时。使暗色反应混合物冷却至室温, 并且在剧烈搅拌的同时倾倒入乙酸乙酯 (500mL) / 水 (1L) 中。使混合物通过 celite 过滤, 并且使滤液的有机部分分离, 然后经硫酸镁干燥。使溶液过滤, 并且使滤液浓缩以得到紫色粘稠液体。使粗产物吸纳在二氯甲烷中, 并且通过硅胶柱使用 1 : 1 己烷 / 乙酸乙酯洗脱。将含有馏分的产物合并, 浓缩以得到 7-(4-氨基-3-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-羧酸甲酯的红色固体。收率: 1.62g (23%) ; MS[M+H]⁺ 319.1

[0212] 化合物 F9

[0213] 7-(3-氟-4-(3-(2-氟-5-甲基苯基)脲基)苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-羧酸甲酯

[0214]

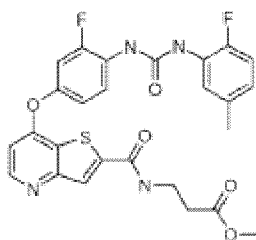


[0215] 使 7-(4-氨基-3-氟苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-羧酸甲酯 (1.62g, 5.1mmol) 吸纳在 55mL 的乙酸乙酯中, 然后滴加在 5mL 乙酸乙酯中的 2-氟-5-甲基苯基异氰酸酯 (0.85g, 5.6mmol)。在室温下搅拌过夜后, 该溶液产生淡紫色固体。将固体通过过滤来收集, 使用乙醚洗涤以得到 7-(3-氟-4-(3-(2-氟-5-甲基苯基)脲基)苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-羧酸甲酯的浅白色固体。收率: 1.75g (73%) ; MS[M+H]⁺ 470.1 ; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 9.2 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.3 (t, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.2 (m, 2H), 6.8 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 2.1 (s, 3H) ppm.

[0216] 化合物 F10

[0217] 3-[(7-[3-氟-4-((3-(2-氟-5-甲基苯基)氨基)羰基)氨基)苯氧基]噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)羰基)氨基]丙酸甲酯

[0218]



[0219] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 9.10 (br. s., 1H), 9.03 (t, J = 5.4Hz, 1H), 8.96 (br. s.,

1H), 8.56(d, J = 5.3Hz, 1H), 8.26(t, J = 9.1Hz, 1H), 8.21(s, 1H), 7.98(d, J = 7.6Hz, 1H), 7.40(dd, J = 11.6, 2.5Hz, 1H), 7.06-7.16(m, 2H), 6.74-6.84(m, 2H), 3.60(s, 3H), 3.48-3.55(m, 2H), 2.62(t, J = 6.9Hz, 2H), 2.25(s, 3H)

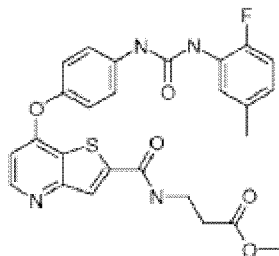
[0220] LR MS(ES+): 563 (M+Na⁺)

[0221] LR MS(ES-): 539 (M-H)

[0222] 化合物 F11

[0223] 3-[(7-[4-((2-氟-5-甲基苯基)氨基)羰基)氨基)苯氧基]噻吩并[3, 2-b]吡啶-2-基)羰基)氨基]丙酸甲酯

[0224]



[0225] 将 7-[4-((2-氟-5-甲基苯基)氨基)羰基)氨基)苯氧基]噻吩并[3, 2-b]吡啶-2-羧酸 (120mg, 0.27mmol)、HATU (122mg, 0.32mmol) 和 N, N-二异丙基乙基胺 (105mg, 0.81mmol) 在无水 THF (10ml) 中的混合物在室温下搅拌 10 分钟, 然后加入 (R)-3-吡咯烷醇 (56mg, 0.40mmol)。使混合物在 60℃ 下加热和搅拌 30 分钟, 并且倾倒入 100ml 的水中。滴加 2M HCl 直到 pH = 4。将析出物过滤, 使用水洗涤, 并且真空干燥以得到 3-[(7-[4-((2-氟-5-甲基苯基)氨基)羰基)氨基)苯氧基]噻吩并[3, 2-b]吡啶-2-基)羰基)氨基]丙酸甲酯的白色固体。收率: 128mg, 90%。

[0226] ¹H NMR(DMSO-d₆) δ: 9.18(s, 1H), 9.01(t, 1H), 8.54(br. s., 1H), 8.47(br. s., 1H), 8.20(br. s., 1H), 7.95(d, J = 6.7Hz, 1H), 7.55(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.22(d, J = 8.5Hz, 2H), 7.08(dd, J = 11.0, 8.7Hz, 1H), 6.78(br. s., 1H), 6.69(d, J = 5.0Hz, 1H), 3.60(s, 3H), 3.46-3.55(m, 2H), 2.62(t, J = 6.7Hz, 2H), 2.25(s, 3H)

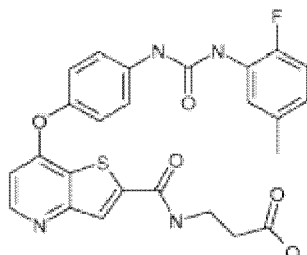
[0227] LR MS(ES+): 545 (M+Na⁺)

[0228] LR MS(ES-): 521 (M-H)

[0229] 化合物 F6

[0230] 3-[(7-[4-((2-氟-5-甲基苯基)氨基)羰基)氨基)苯氧基]噻吩并[3, 2-b]吡啶-2-基)羰基)氨基]丙酸

[0231]



[0232] 向 3-[(7-[4-((2-氟-5-甲基苯基)氨基)羰基)氨基)苯氧基]噻吩并[3, 2-b]吡啶-2-基)羰基)氨基]丙酸甲酯 (98mg, 0.19mmol) 在溶剂 THF/MeOH (10ml/10ml)

混合物的搅拌溶液中加入 2ml 的 1M NaOH(2mmol) 溶液。使混合物在室温下搅拌 1 小时,并且倾倒入 100ml 的水中。加入 2M HCl 直到 pH = 4。将所得析出物过滤,使用水洗涤,并且真空干燥以得到 3-[(7-[4-((2-氟-5-甲基苯基)氨基)羰基)氨基]苯氧基]噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)羰基)氨基]丙酸的浅白色固体。收率:90mg,95%。

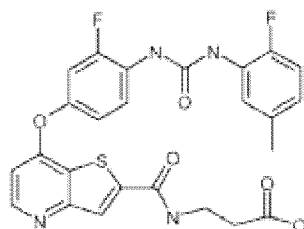
[0233] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ : 12.25(br. s., 1H), 9.18(s, 1H), 8.99(t, J = 5.1Hz, 1H), 8.54(d, J = 5.6Hz, 1H), 8.47(br. s., 1H), 8.21(s, 1H), 7.95(d, J = 6.5Hz, 1H), 7.55(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.22(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.08(dd, J = 11.0, 8.4Hz, 1H), 6.78(br. s., 1H), 6.68(d, J = 5.3Hz, 1H), 3.42-3.53(m, 2H), 2.53(t, J = 6.9Hz, 2H), 2.25(s, 3H)

[0234] LR MS(ES $^-$): 507 (M-H)

[0235] 化合物 F7

[0236] 3-[(7-[3-氟-4-((2-氟-5-甲基苯基)氨基)羰基)氨基]苯氧基]噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)羰基)氨基]丙酸

[0237]



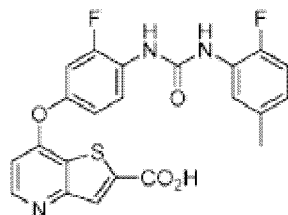
[0238] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ : 12.26(br. s., 1H), 9.09(br. s., 1H), 9.00(t, J = 4.7Hz, 1H), 8.96(br. s., 1H), 8.56(d, J = 5.3Hz, 1H), 8.25(t, J = 9.0Hz, 1H), 8.22(s, 1H), 7.98(d, J = 7.0Hz, 1H), 7.35-7.44(m, 1H), 7.05-7.16(m, 2H), 6.71-6.85(m, 2H), 3.42-3.54(m, 2H), 2.53(t, J = 6.7Hz, 2H), 2.25(s, 3H)

[0239] LR MS(ES $^-$): 525 (M-H)

[0240] 化合物 F8

[0241] 7-[3-氟-4-((3-(2-氟-5-甲基苯基)脲基)苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-羧酸

[0242]

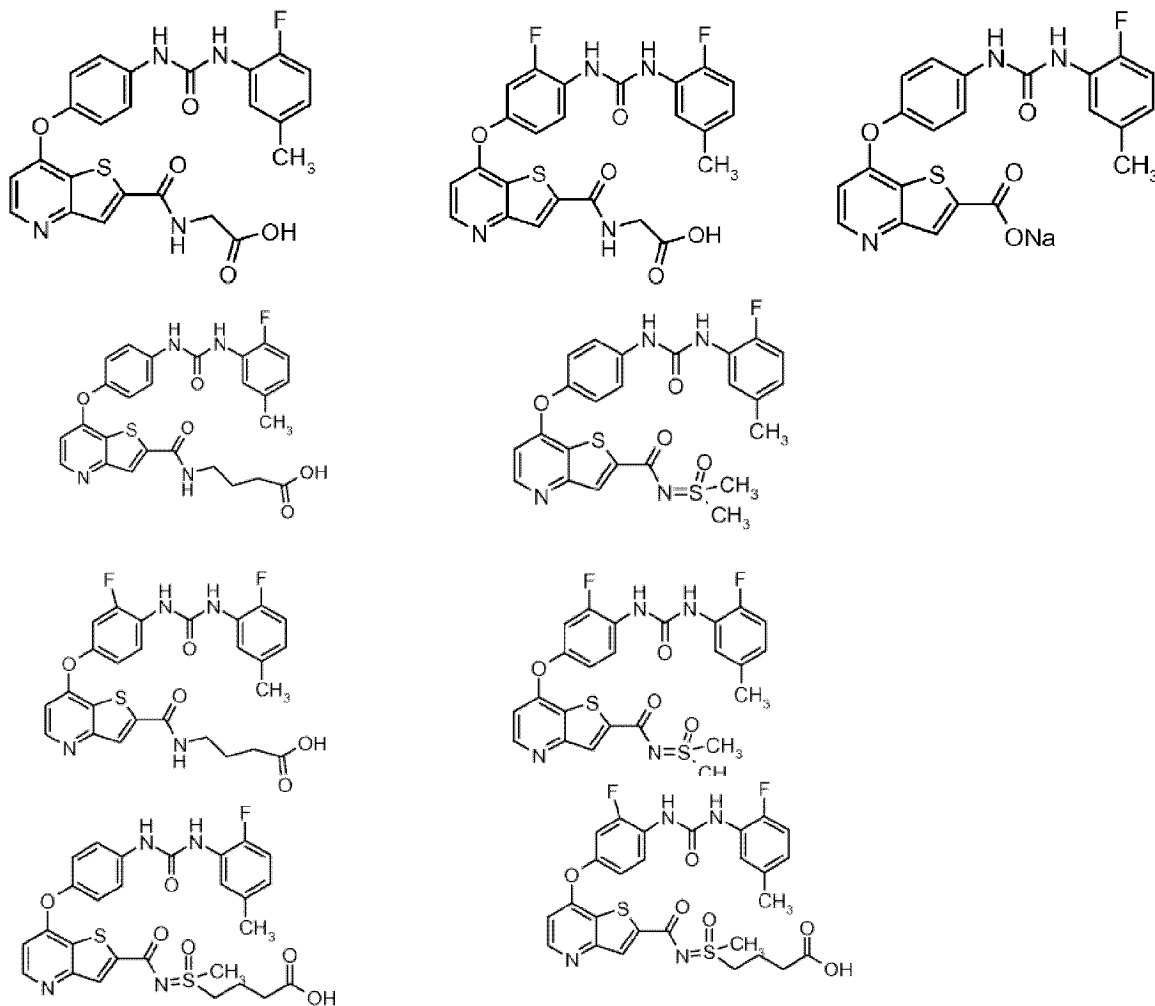


[0243] 使 7-(3-氟-4-(3-(2-氟-5-甲基苯基)脲基)苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-羧酸甲酯 (1.84g, 3.92mmol) 吸纳在 100mL THF 中,然后滴加 1N 氢氧化钠 (4.8mL, 4.8mmol)。使溶液在室温下搅拌 3 小时,此时加入另外 2.4mL 的 1N 氢氧化钠。使溶液在室温下搅拌过夜,并且将所得混合物使用 75mL 的水来稀释,使用 1N HCl 来酸化。将不溶性材料通过过滤来分离,并且使滤饼混悬在乙酸乙酯中并搅拌数分钟,然后过滤。使滤饼使用乙酸乙酯洗涤数次,并且在高真空下干燥以得到 7-[3-氟-4-((3-(2-氟-5-甲基苯基)脲基)苯氧基)噻吩并[3,2-b]吡啶-2-羧酸的浅白色固体。收率:1.6g(90%); MS[M+H] $^+$ 456.1; ^1H NMR(OMSO- d_6) δ : 13.9(bs, 1H), 9.2(s, 1H), 9.0(s, 1H), 8.6(d, 1H),

8.3 (t, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.2 (m, 2H), 6.8 (m, 2H), 2.1 (s, 3H) ppm.

[0244] 可以根据本申请的教导来制备的其他化合物包括：

[0245]



[0246] 4. 生物测试

[0247] 本发明的化合物的生物数据通过使用下列测定中的一种或多种来产生。

[0248] 体外 VEGF 刺激的 Ca^{2+} 信号

[0249] 自动 FLIPR (Fluorometric Imaging Plate Reader) 技术用于在负载荧光染料的内皮细胞中筛选细胞内 VEGF 诱导的钙水平提高的抑制剂。HUVEC (人脐静脉内皮细胞) (Clonetics) 在 37°C / 5% CO_2 下在 96-孔纤连蛋白包覆的黑壁板中接种过夜。使细胞在 37°C 下负载钙指示剂 Fluo-4 45 分钟。使细胞洗涤 4 次 (Original Cell Wash, Labsystems) 以除去细胞外染料。使试验化合物在 100% DMSO 中重构, 并且加入细胞中以得到最终 DMSO 浓度为 0.1%。为了筛选, 以单一浓度 (10. μM) 或 0.01 至 10.0. μM 的浓度范围, 使细胞以试验试剂预孵育 30 分钟, 接着进行 VEGF 刺激 (5ng/mL)。在所有 96 孔中使用冷 CCD 相机同时测量在 516nm 处的荧光度的变化。对于未刺激、刺激和药物处理的样品, 通过测定 max-min 荧光度水平来产生数据。在缺乏抑制剂的条件下, 试验化合物的 IC_{50} 值从 VEGF 刺激的应答的抑制率%来计算。

[0250] VEGFR2 激酶测定

[0251] 将人 VEGF 受体 (VEGFR-2) 的细胞质结构域表达为组氨酸-标记的融合蛋白, 接着

使用 His 工程化的杆状病毒来注射昆虫细胞。使 His-VEGFR-2 纯化至同性,这使用镍树脂色谱法通过 SDS-PAGE 来测定。在 96 孔微量滴定板中进行激酶测定,所述微量滴定板整夜包覆在 pH 7.2-7.4 的 10mM 磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 中的 30. μ g 的聚 -Glu-Tyr(4 : 1)。使所述板和 1% BSA 赋予,然后使用 PBS 洗涤 4 次,之后开始反应。在 120. μ L 的反应体积中进行反应,所述反应体积含有在激酶缓冲液 (50mM Hepes 缓冲液 pH 7.4, 20mM $MgCl_2$, 0.1mM $MnCl_2$ 和 0.2mM Na_3VO_4) 中的 3.6. μ M ATP。使试验化合物在 100% DMSO 中重构,并且加入反应中以得到最终 DMSO 浓度为 5%。通过加入 0.5ng 的纯化的蛋白来引发反应。在 25°C 下进行孵育 10 分钟后,使反应物使用 PBS 洗涤 4 次,所述 PBS 含有 0.05% Tween-20。使用 100. μ L 的单克隆抗 - 磷酸基酪氨酸抗体 - 过氧化物酶缀合物在 PBS-Tween-20 中以 1 : 10000 稀释,并且加入孔中 30 分钟。在使用 PBS-Tween-20 洗涤 4 次后,将在含有过氧化脲的磷酸盐 - 柠檬酸盐缓冲液中的 100. μ L 的 O- 苯二胺二盐酸盐加入孔中 7 分钟,作为过氧化物酶的比色分析底物。通过向各孔中加入 100. μ L 的 2.5N H_2SO_4 来结束反应,并且使用在 492nm 处设定的微板 ELISA 读数器来读数。化合物抑制的 IC_{50} 值从光学密度 (任意单位) 对减去空白值的化合物浓度的图来直接计算。

[0252] 豚鼠中 VEGF- 诱导的皮肤溢出 (Miles 测定)

[0253] 使雄性 Hartley 豚鼠 (300-600g) 使用异氟烷麻醉,剪断,并且给予单一剂量的药物或各媒介物。使豚鼠口服给药,除非表 3 中另外说明。在药物处理结束之前 10 分钟,使豚鼠使用异氟烷麻醉,静脉内注射在 PBS 中的 0.5% 的伊文思蓝染料 (EBD) (13-15mg/kg 剂量的 EBD)。5 分钟后,一式三份皮内注射在 100. μ L PBS 中的 100ng rhVEGF₁₆₅,并且在侧面上单独施用 100. μ L PBS。20 分钟后,使各动物使用阿扎丙宗处死,并且对于图像分析除去含有皮内注射位点的皮肤。使用偶联 PC 的类比视频相机,捕获各透照的皮肤样品的图像,并且使用 ImagePro 4 来测量各注射位点的积分的光学密度。对于各皮肤样品,VEGF 位点的平均光学密度和 PBS 位点的平均光学密度之间是该动物中 VEGF- 诱导的 EBD 溢出的量度。各研究组中这些测量的数值平均化以确定各试验条件下平均 VEGF- 诱导的 EBD 溢出,然后比较各组的平均值以评价相对媒介物处理的对照,药物处理组中 VEGF- 诱导的 EBD 溢出的抑制。为了确定 50% 抑制 (ID_{50}) 所要求的剂量,使用 MicroSoft Excel 软件内的“best-fit”分析,抑制百分率数据绘制为口服剂量的函数。 ID_{50} 数值通过使用绘制的数据肉眼核对 (在使用 best-fit 线引入垂直线至 x 轴 (剂量) 的交点处,来自 50% y 数值的水平线)。

[0254] 大鼠中激光引起的脉络膜新血管形成 (CNV) (CNV 测定)

[0255] 如之前所述 (Edelman and Castro. Exp. Eye Res. 2000 ;71 :523-533),在该模型中 CNV 被诱导并量化。在第 0 天,使雄性 Brown Norway 大鼠 (200-300g) 使用 100mg/kg 氯胺酮和 10mg/kg 赛拉嗪麻醉,将瞳孔使用 1% 的托品酰胺膨胀。使用 Coherent Novus 氩激光器的蓝 - 绿设定,将 3 个激光束 (90mW 0.1s ;100. μ m 直径) 给予至视神经乳头周围的视网膜血管之间的各眼睛。每天口服给药大鼠在它们指出的媒介物中的试验化合物。

[0256] 在第 10 天,使大鼠使用 100% CO_2 处死,通过使用 10mg/ml FITC- 葡萄糖聚糖 ($MW 2 \times 10^6$) 进行血管灌注来标记血管。使用偶联点片数字相机和 PC 的落射荧光显微镜 (20 倍),从各眼的 RPE- 脉络膜 - 巩膜的铺片 (flat mount) 得到图像,使用 ImagePro 4 软件来测定各激光伤口内的高荧光新生血管 (neovessel) 所占据的面积。

[0257] 为了确定 50% 抑制 (ID_{50}) 所要求的剂量,使用 MicroSoft Excel 软件内的

“best-fit”分析,抑制百分率数据绘制为口服剂量的函数。 ID_{50} 数值通过使用绘制的数据肉眼核对(在使用 best-fit 线引入垂直线至 x 轴(剂量)的交点处,来自 50% y 数值的水平线)。

[0258] 兔眼 VEGF 渗透性模型

[0259] 通过 Jeffrey Edelman 等 Exp. Eye. Res. 80(2005), Pg 249-258 中详述来使用测定。

[0260] 体外 PDGF 刺激的 Ca^{2+} 信号

[0261] 自动 FLIPR(Fluorometric Imaging Plate Reader) 技术用于在负载荧光染料的内皮细胞中筛选细胞内 V PDGF 诱导的钙水平提高的抑制剂。

[0262] HUVEC(人脐静脉内皮细胞)(Clonetics) 在 $37^{\circ}C$ /5% CO_2 下在 96-孔纤连蛋白包覆的黑壁板中接种过夜。使细胞在 $37^{\circ}C$ 下负载钙指示剂 Fluo-445 分钟。NHDF-Ad(正常人皮肤成纤维细胞)(Lonza) 在 $37^{\circ}C$ /5% CO_2 下在 384-孔纤连蛋白包覆的黑壁板中接种过夜。使细胞在 $37^{\circ}C$ 下负载钙指示剂 Fluo-4 45 分钟。使细胞洗涤 4 次(ELx405-CW, Bio-Tek) 以除去细胞外染料。使试验化合物在 100% DMSO 中重构,并且加入细胞中以得到最终 DMSO 浓度为 0.1%。为了筛选,以单一浓度(10 μM) 或 0.001nM 至 10 μM 的浓度范围,使细胞以试验试剂预孵育 30 分钟,接着进行 PDGF 刺激(10ng/mL)。在所有 384 孔中使用冷 CCD 相机同时测量在 515nm 处的荧光度的变化。对于未刺激、刺激和药物处理的样品,通过测定 max-min 荧光度水平来产生数据。在缺乏抑制剂的条件下,试验化合物的 IC_{50} 值从 PDGF 刺激的应答的抑制率%来计算。

[0263] 表 II:本发明化合物的生物活性

[0264]

化合物	细胞 VEGFR2 IC ₅₀ (nM)	酶 VEGFR2 IC ₅₀ (nM)	酶 VEGFR1 IC ₅₀ (nM)	体内兔眼 VEGF 渗透性
F1	2	18		
F2	29	20	16	有效
F3	35	21		
F4	10 ⁴	10 ⁴		
F5	10 ⁴	10 ⁴		
F6		11		
F7		10		
F8		11		