



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101977906 A

(43) 申请公布日 2011. 02. 16

(21) 申请号 200980110414. 7

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2009. 01. 22

C07D 401/12 (2006. 01)

(30) 优先权数据

C07D 401/14 (2006. 01)

61/022, 848 2008. 01. 23 US

A61K 31/4427 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 09. 21

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2009/031649 2009. 01. 22

(87) PCT申请的公布数据

W02009/094417 EN 2009. 07. 30

(71) 申请人 百时美施贵宝公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 罗伯特·M·伯齐莱里 蔡振伟

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 陈桢

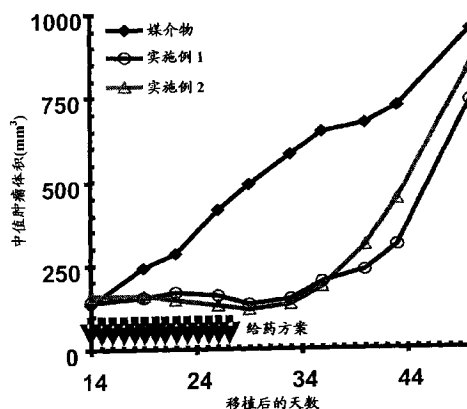
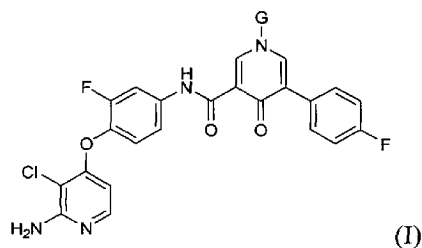
权利要求书 3 页 说明书 33 页 附图 3 页

(54) 发明名称

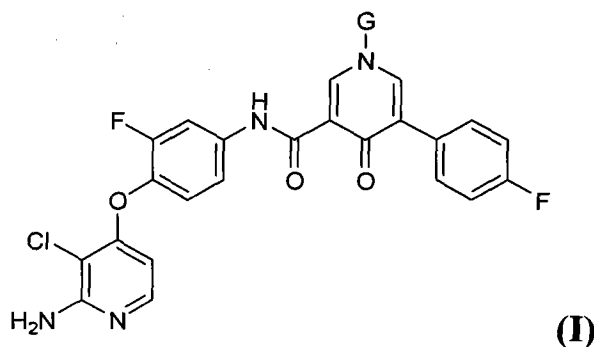
4-吡啶酮化合物及其用于癌症的用途

(57) 摘要

本申请披露了式(I)化合物及其盐。另外,本申请披露了在治疗增殖性疾病如癌症中使用所述化合物的方法和含至少一种式(I)化合物或其可药用盐的药物组合物。



1. 具有下式 (I) 的化合物或其盐：



其中

G 为 H、 $-\text{CHX}-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 或 $-\text{CHX}-\text{OC}(=\text{O})\text{Z}$ ；

X 为 H 或任选取代有 OH、卤素、氰基和 / 或 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 中的一个或多个的烷基；

Z 为烷基、环烷基、芳基或杂环基，所述基团任选取代有烷基、OH、卤素、氰基和 / 或 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ 中的一个或多个；及

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立为 H 和 / 或烷基。

2. 如权利要求 1 所述的化合物或其盐，其中 G 为 H。

3. 如权利要求 1 所述的化合物或其盐，其中

G 为 $-\text{CHX}-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$ ；及

X 为 H 或任选取代有 OH、卤素、氰基和 / 或 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 中的一个或多个的 C_1 - C_2 烷基。

4. 如权利要求 3 所述的化合物或其盐，其中 X 为 H 或甲基。

5. 如权利要求 4 所述的化合物或其盐，其中 X 为 H。

6. 如权利要求 1 所述的化合物或其盐，其中

G 为 $-\text{CHX}-\text{OC}(=\text{O})\text{Z}$ ；

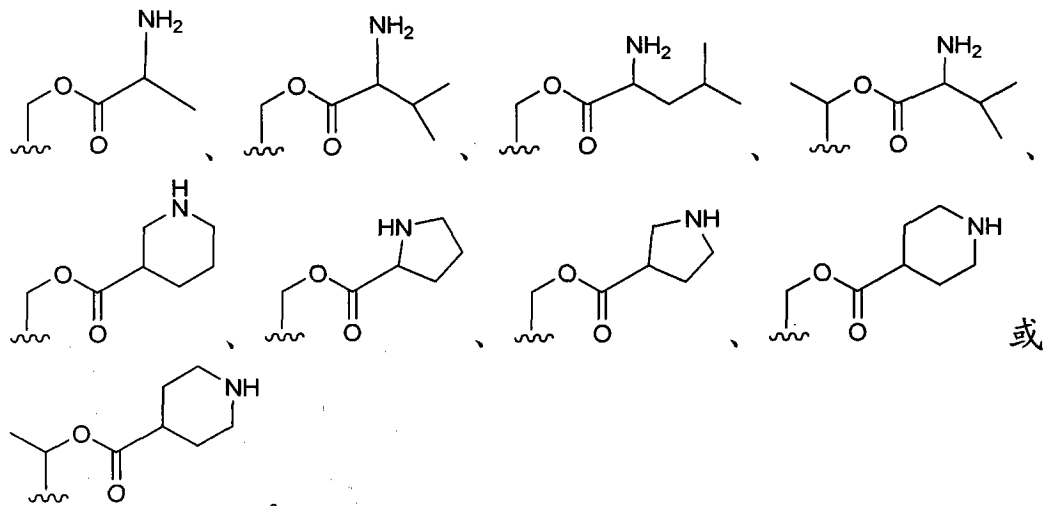
X 为 H 或任选取代有 OH、卤素、氰基和 / 或 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 中的一个或多个的 C_1 - C_2 烷基；

Z 为 C_1 - C_6 烷基或含一个氮杂原子的 5 至 6 元杂环基，所述基团任选取代有烷基、OH、卤素、氰基和 / 或 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ 中的一个或多个；及

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立为 H 和 / 或 C_1 - C_4 烷基。

7. 如权利要求 6 所述的化合物或其盐，其中 X 为 H 或甲基。

8. 如权利要求 7 所述的化合物或其盐，其中 G 为：



9. 如权利要求 1 所述的化合物或其盐,其中所述化合物为:

N-(4-(2-氨基-3-氯吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺(1);

二氢磷酸(3-(4-(2-氨基-3-氯吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基氨甲酰基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代吡啶-1(4H)-基)甲酯(2);

(S)-2-氨基丙酸(3-(4-(2-氨基-3-氯吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基氨甲酰基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代吡啶-1(4H)-基)甲酯(3);

(S)-2-氨基-3-甲基丁酸(3-(4-(2-氨基-3-氯吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基氨甲酰基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代吡啶-1(4H)-基)甲酯(4);

(S)-2-氨基-4-甲基戊酸(3-(4-(2-氨基-3-氯吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基氨甲酰基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代吡啶-1(4H)-基)甲酯(5);

哌啶-3-甲酸(3-(4-(2-氨基-3-氯吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基氨甲酰基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代吡啶-1(4H)-基)甲酯(6);

(S)-吡咯烷-2-甲酸(3-(4-(2-氨基-3-氯吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基氨甲酰基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代吡啶-1(4H)-基)甲酯(7);

(S)-吡咯烷-3-甲酸(3-(4-(2-氨基-3-氯吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基氨甲酰基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代吡啶-1(4H)-基)甲酯(8);

哌啶-4-甲酸(3-(4-(2-氨基-3-氯吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基氨甲酰基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代吡啶-1(4H)-基)甲酯(9);

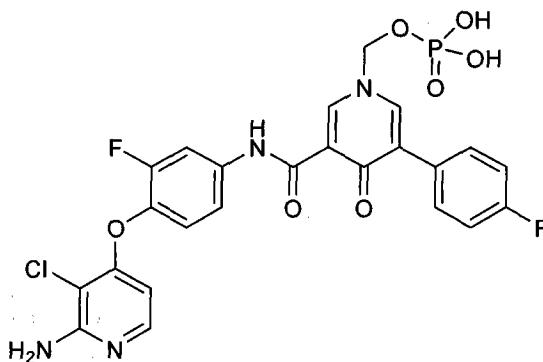
哌啶-4-甲酸 1-(3-(4-(2-氨基-3-氯吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基氨甲酰基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代吡啶-1(4H)-基)乙酯(10);

(2S)-2-氨基-3-甲基丁酸 1-(3-(4-(2-氨基-3-氯吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基氨甲酰基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代吡啶-1(4H)-基)乙酯(11);或

1-甲基哌啶-4-甲酸(3-(4-(2-氨基-3-氯吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基氨甲酰基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代吡啶-1(4H)-基)甲酯(12)。

10. 一种药物组合物,其包含:如权利要求 1 所述的至少一种化合物或其可药用盐;和可药用载体或稀释剂。

11. 如权利要求 10 所述的药物组合物,其中所述至少一种化合物为:



或其可药用盐。

12. 如权利要求 1 所述的化合物或其可药用盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

13. 如权利要求 12 所述的用途,其中所述癌症为膀胱癌、乳腺癌、结肠直肠癌、胃癌、头

颈癌、肾癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、胰腺 / 胆囊癌、前列腺癌、甲状腺癌、骨肉瘤、横纹肌肉瘤、黑色素瘤、胶质母细胞瘤 / 星形细胞瘤、MFH/ 纤维肉瘤或间皮瘤。

4- 吡啶酮化合物及其用于癌症的用途

技术领域

[0001] 本发明大体涉及 4- 吡啶酮化合物及其盐、在治疗疾病（包括癌症）中使用所述化合物的方法和含至少一种所述化合物或其可药用盐的药物组合物。

背景技术

[0002] Met（也称为肝细胞生长因子受体（HGFR））主要表达在上皮细胞中，但也已在内皮细胞、成肌细胞（myoblast）、造血细胞（hematopoietic cell）和运动神经元中鉴定出 Met。已将肝细胞生长因子的过度表达和 Met 的活化与多种不同肿瘤类型的发作和进展及转移性疾病的促进关联起来。

[0003] 美国专利申请公开号 US 2005/0245530A1 披露了这样的单环杂环化合物，其抑制生长因子受体如 Met 的蛋白质酪氨酸激酶活性，因此使它们可用作抗癌剂。可认识到的是，仍然需要这样的抗癌化合物，其可用于治疗 Met 活化癌症（Met activated cancer）且有利地具有对抗其它癌症途径的活性。

[0004] 本申请人已发现这样的强效化合物，其具有对抗 Met 活化依赖性癌症的活性且还具有作为 VEGFR 抑制剂而对抗癌症的活性。本申请人也已发现所述化合物的前药可用于以较易溶的形式来给药所述化合物。现在可以提供与目前已知的用于治疗 Met 活化癌症的抗癌化合物相比具有不同的药理学分布且具有确保作为药物（drugability）的稳定性、生物利用度、溶解度、治疗指数和毒性值的化合物。

附图说明

[0005] 本发明通过参考下述附图来说明。

[0006] 图 1 示出了实施例 1 和实施例 2 对抗 GTL-16 胃癌异种移植瘤（GTL-16gastric carcinoma xenograft）的抗肿瘤活性。

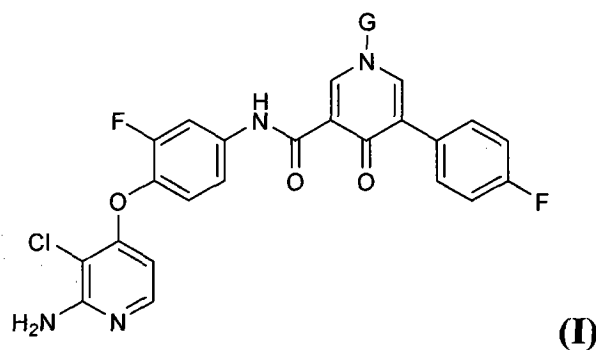
[0007] 图 2 示出了实施例 1 当以 6.25mpk(mg/kg)、12.5mpk 和 25mpk 的剂量每天口服给药一次且如此进行 14 天（箭头表示给药）时对抗 U87 胶质母细胞瘤异种移植瘤（U87 glioblastoma xenograft）的抗肿瘤活性。

[0008] 图 3 示出了实施例 1 和实施例 2 的 pH- 溶解度分布。

发明内容

[0009] 本申请描述了式 (I) 化合物或其盐：

[0010]



[0011] 其中

[0012] G 为 H、 $-\text{CHX}-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 或 $-\text{CHX}-\text{OC}(=\text{O})\text{Z}$;

[0013] X 为 H 或任选取代有 OH、卤素、氰基和 / 或 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 中的一个或多个的烷基;

[0014] Z 为烷基、环烷基、芳基或杂环基,所述基团任选取代有烷基、OH、卤素、氰基和 / 或 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ 中的一个或多个;及

[0015] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立为 H 和 / 或烷基。

[0016] 本申请还描述了药物组合物,所述药物组合物包含:至少一种式 (I) 化合物或其可药用盐;及可药用载体或稀释剂。

[0017] 本申请还描述了治疗癌症的方法,所述方法包括向需要所述治疗的哺乳动物给药至少一种式 (I) 化合物或其可药用盐。

具体实施方式

[0018] 下面列举的是用于描述本发明的各种术语的定义。这些定义适用于在整篇说明书中所使用的术语(除非在具体情况下以其它方式对这些术语进行限定),不论是单独使用还是作为较大基团的一部分使用。

[0019] 术语“烷基(alkyl)”和“烷(alk)”是指含 1 至 12 个碳原子、优选为 1 至 6 个碳原子且更优选为 1 至 4 个碳原子的直链或支链的烷烃(碳氢化合物)基团。示例性的“烷基”和 / 或“烷”基团包括但不限于例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、戊基、己基、异己基、庚基、辛基、壬基、癸基和十二烷基。

[0020] 术语“低级烷基”是指含 1 至 4 个碳原子且优选为 1 至 2 个碳原子的“烷基”和 / 或“烷”基团。当就烷基或其它基团而言使用下标时,所述下标是指所述基团可含有的碳原子数目。例如,术语“ $\text{C}_0\text{-C}_4$ 烷基”包括键和含 1 至 4 个碳原子的烷基,且术语“ $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基”是指含 1 至 4 个碳原子的烷基。示例性的低级烷基包括但不限于例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、叔丁基和异丁基。

[0021] 所述“烷基”和 / 或“烷”基团可在任何可用和可取代的位置任选取代有一个或多个取代基,优选为 1 至 4 个取代基。示例性的取代基包括卤素(例如单个卤素取代基或多个卤素取代基,在多个卤素取代基的情况下形成诸如全氟代烷基或带有 $-\text{CCl}_3$ 或 $-\text{CF}_3$ 的烷基那样的基团)、羟基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})_2$ 和氰基。

[0022] 术语“环烷基”是指含 1 至 4 个环且每个环含 3 至 8 个碳原子的完全饱和的烃基。示例性的环烷基包括但不限于例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。所述环烷基可在任何可用和可取代的连接点任选取代有一个或多个取代基,优选为 1 至 4 个取代基。示

例性的取代基包括就取代的烷基所列举的那些基团。

[0023] 术语“芳基”是指具有 1 至 2 个芳环的环状芳烃基团,例如苯基、联苯基或萘基。当所述芳基含有两个芳环(例如二环芳环等)时,所述芳环可在单个连接点相连(例如联苯基)或稠合(例如萘基和菲基)。所述芳基可在任何可用和可取代的环位置或在与其稠合或相连的任何环上的化合价允许的情况下任选取代有一个或多个取代基,优选为 1 至 5 个取代基。示例性的取代基包括烷基和就取代的烷基所列举的那些基团。

[0024] 术语“杂环(heterocycle)”、“杂环化合物(heterocyclic)”和“杂环基(heterocyclo)”是指完全饱和、部分饱和或完全不饱和的在至少一个含碳原子的环中具有至少一个杂原子的芳族环状基团(即“杂芳基”)或非芳族环状基团,其例如 3 至 7 元单环环系或 7 至 11 元二环环系。含杂原子的杂环、杂环化合物或杂环基中的每个环可具有 1、2、3 或 4 个选自 N、O 和 / 或 S 的杂原子,其中所述 N 杂原子和 / 或 S 杂原子可任选被氧化,且所述 N 杂原子可任选被季铵化。杂环、杂环化合物或杂环基可在环或环系中的任何杂原子或碳原子处与分子的其余部分相连。所述杂环、杂环化合物或杂环基可在任何可用的连接点取代有至少一个取代基,优选为 1 至 4 个取代基,所述取代基选自烷基和就取代的烷基所列举的那些基团。

[0025] 示例性的单环杂环、单环杂环化合物或单环杂环基包括但不限于例如:环氧乙烷;氮杂环丁烷基;吡咯烷基;吡咯基;吡唑基;氧杂环丁烷基;吡唑啉基;咪唑基;咪唑啉基;咪唑烷基;噁唑基;噁唑烷基;异噁唑啉基;异噁唑基;噻唑基;噻二唑基;噻唑烷基;异噻唑基;异噻唑烷基;呋喃基;四氢呋喃基;噻吩基;噁二唑基;哌啶基;哌嗪基;2-氧代哌嗪基;2-氧代哌啶基;2-氧代吡咯烷基;2-氧代氮杂萘基;氮杂萘基;六氢二氮杂萘基;4-哌啶酮基;吡啶基;吡嗪基;嘧啶基;哒嗪基;三嗪基;三唑基;四唑基;四氢吡喃基;吗啉基;硫吗啉基;S-氧代硫吗啉基(thiamorpholinyl sulfoxide);S, S-二氧代硫吗啉基(thiamorpholinyl sulfone);1,3-二氧杂环戊烷;和四氢-1,1-二氧代噻吩基。

[0026] 示例性的二环杂环、二环杂环化合物或二环杂环基包括但不限于例如:吲哚基;异吲哚基;苯并噻唑基;苯并二氧杂环戊烯基;苯并噁唑基;苯并噁二唑基;苯并噻吩基;奎宁环基;喹啉基;四氢异喹啉基;异喹啉基;苯并咪唑基;苯并吡喃基;吲哚基;苯并呋喃基;苯并呋喃基;色酮基;香豆素基;苯并吡喃基;噌啉基;喹啉基;吲哚基;吡咯并吡啶基;呋喃并吡啶基,例如呋喃并[2,3-c]吡啶基、呋喃并[3,2-b]吡啶基和呋喃并[2,3-b]吡啶基;二氢苯并二氧杂环己二烯基;二氢二氧化苯并噻吩基;二氢异吲哚基;二氢吲哚基;二氢喹啉基;二氢喹唑啉基,例如 3,4-二氢-4-氧代-喹唑啉基;三嗪基氮杂萘基(triazinylazepinyl);和四氢喹啉基。

[0027] 短语“治疗有效”意在每种试剂的量进行定义,所述量在用每种试剂本身进行治疗的过程中将实现改善障碍严重性和发病频率的目的,同时避免通常与其它疗法(alternative therapy)相关的不良副作用。例如,有效的抗癌剂延长患者的存活时间、抑制与肿瘤相关的快速增殖性细胞生长或实现肿瘤的消退。

[0028] 式(I)化合物形成盐,所述盐也在本发明范围内。本申请使用的术语“盐”表示与无机酸和碱和 / 或有机酸和碱形成的酸加成盐和 / 或碱加成盐。另外,当式(I)化合物既含有碱性部分(例如但不限于吡啶基)又含有酸性部分(例如但不限于二氢磷酸酯基团(dihydrogen phosphate group))时,可形成两性离子(“内盐”),且所述两性离子(“内

盐”)也包括在本申请使用的术语“盐”中。可药用盐(即无毒且生理学上可接受的盐)是优选的,但也可使用其它盐,例如在可在制备期间使用的分离或纯化步骤中。例如,式(I)化合物的盐可如下形成:在介质例如所述盐在其中沉淀的介质中或在含水介质中使式(I)化合物与一定量(例如等量)的酸或碱反应,接着进行冻干。

[0029] 除非另有说明,本申请使用的短语“可药用盐”包括含药理学上可接受的阴离子或阳离子的盐,例如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、枸橼酸盐、酸式枸橼酸盐、酒石酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、glucaronate、甲磺酸盐、蔗糖盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、硫酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和扑酸盐[即1,1'-亚甲基-二(2-羟基-萘-3-甲酸盐)]。

[0030] 式(I)化合物形成可例如用于分离和/或纯化式(I)化合物的盐。例如,式(I)化合物的盐可如下形成:使式(I)化合物与例如等量的酸或碱在以下介质中反应,所述介质允许这样形成的盐例如沉淀出来或通过冻干来分离。

[0031] 式(I)化合物可与无机酸和/或有机酸形成的示例性的酸加成盐包括但不限于例如乙酸盐、抗坏血酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、酸式枸橼酸盐、枸橼酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、龙胆酸盐、葡糖酸盐、glucaronate、谷氨酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、异烟酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、泛酸盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、蔗糖盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、对甲苯磺酸盐、乳酸盐和扑酸盐[即1,1'-亚甲基-二(2-羟基-萘-3-甲酸盐)]。这样的盐可按照本领域技术人员已知的方法来形成。

[0032] 式(I)化合物可与无机碱和/或有机碱形成的示例性的碱加成盐包括但不限于例如:铵盐;碱金属盐,例如钠盐、锂盐和钾盐;碱土金属盐,例如钙盐和镁盐;与有机碱形成的盐,所述有机碱例如苄星(benzathine)、二环己基胺、2-氨基-2-(羟基甲基)丙-1,3-二醇(氨基丁三醇(trisamine或Tris))、哈胺(hydrabamine)(例如N,N-二(脱氢松香基)乙二胺)、N-甲基-D-葡糖胺(N-methyl-D-glucamine)、N-甲基-D-甘氨酸酰胺(N-methyl-D-glycamide)和叔丁基胺;与氨基酸(例如精氨酸和赖氨酸)形成的盐;和通过使用以下试剂以对碱性含氮基团进行季铵化而形成的盐,所述试剂例如低级烷基卤化物(例如甲基氯、甲基溴、甲基碘、乙基氯、乙基溴、乙基碘、丙基氯、丙基溴、丙基碘、丁基氯、丁基溴和丁基碘)、硫酸二烷基酯(例如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯、硫酸二丁酯和硫酸二戊酯)、长链卤化物(例如癸基氯、癸基溴、癸基碘、月桂基氯、月桂基溴、月桂基碘、肉豆蔻基氯、肉豆蔻基溴、肉豆蔻基碘、硬脂基氯、硬脂基溴和硬脂基碘)和芳烷基卤化物(例如苄基溴和苄乙基溴)。这样的盐可按照本领域技术人员已知的方法来形成。

[0033] 本申请使用的术语“前药”表示以下化合物,其在给药至受试者后通过代谢过程或化学过程而经历化学转化以得到式(II)化合物或其盐。前药的各种形式是本领域公知的。这样的前药衍生物的实例请参见:

[0034] a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) 和 Methods in Enzymology, Vol. 112, pp. 309-396, edited by K. Widder et al. (Academic Press, 1985);

[0035] b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5, “Design and Application of Prodrugs,” by H. Bundgaard,

pp. 113-191 (1991) ; 及

[0036] c) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8 : 1-38 (1992)。

[0037] 本申请使用的短语“基因扩增”表示 DNA 片段的选择性合成, 这产生 Met 基因或对 Met 进行编码的染色体片段的多个拷贝。

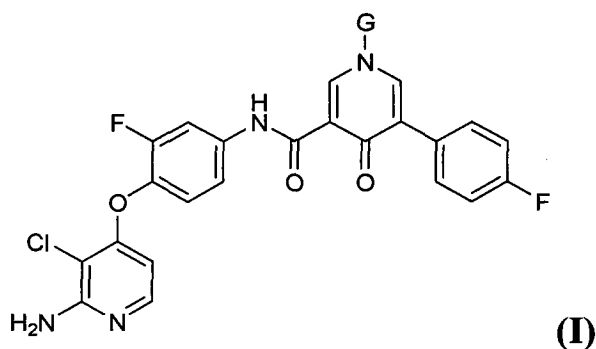
[0038] 本申请使用的短语“活化的 Met 突变”表示 Met 的 DNA 序列中的选择性变化, 这产生组成性 (即永久性) 磷酸化的 Met 蛋白。

[0039] 本申请使用的短语“HGF 刺激”表示 HGF 以使其关联受体 (cognatereceptor) (Met) 活化的方式与其关联受体 (Met) 结合的能力, 这产生表型应答 (phenotypic response)。就 Met 而言, 这可以是细胞增殖、细胞运动性、细胞分化和 / 或细胞存活。

[0040] 本申请使用的术语“患者”涵盖所有哺乳动物物种, 包括人类、牛、马、犬和猫, 且优选为人类。

[0041] 在一个实施方案中提供了式 (I) 化合物或其盐 :

[0042]



[0043] 其中

[0044] G 为 H、 $-\text{CHX}-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 或 $-\text{CHX}-\text{OC}(=\text{O})\text{Z}$;

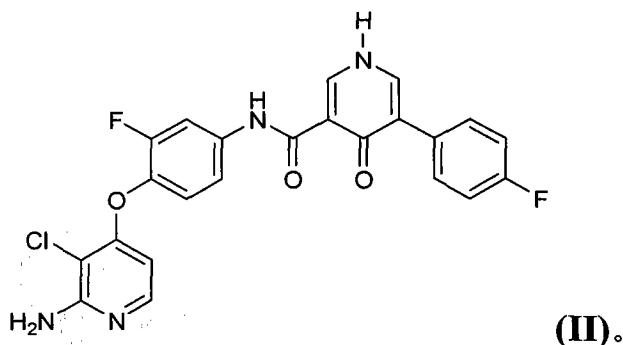
[0045] X 为 H 或任选取代有 OH、卤素、氰基和 / 或 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 中的一个或多个的烷基 ;

[0046] Z 为烷基、环烷基、芳基或杂环基, 所述基团任选取代有烷基、OH、卤素、氰基和 / 或 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ 中的一个或多个 ; 及

[0047] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立为 H 和 / 或烷基。

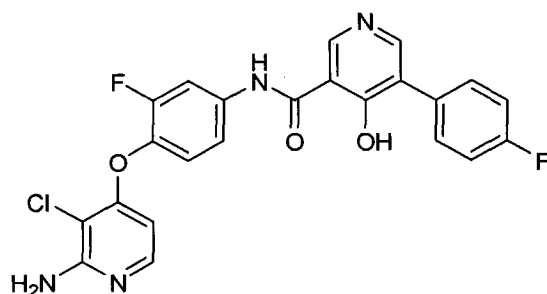
[0048] 在一个实施方案中提供了式 (I) 化合物或其盐, 其中 G 为 H。该实施方案的化合物具有式 (II) 所示的结构 :

[0049]



[0050] 式 (II) 化合物可按下式所示的烯醇式存在 :

[0051]



(II-烯醇)。

[0052] 本申请使用的术语“式 (II) 化合物”和“其中 G 为 H 的式 (I) 化合物”是指呈酮式、烯醇式或含酮式和烯醇式的任何混合物的式 (II) 化合物。

[0053] 在另一个实施方案中提供了呈盐形式的式 (II) 化合物。式 (II) 化合物的盐的实例包括但不限于三氟乙酸盐和盐酸盐。

[0054] 在一个实施方案中提供了式 (I) 化合物或其盐, 其中

[0055] G 为 $-\text{CHX}-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 或 $-\text{CHX}-\text{OC}(=\text{O})\text{Z}$;

[0056] X 为 H 或任选取代有 OH、卤素、氰基和 / 或 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 中的一个或多个的烷基;

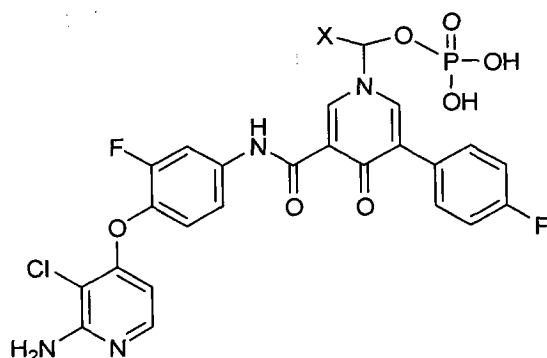
[0057] Z 为烷基、环烷基、芳基或杂环基, 所述基团任选取代有烷基、OH、卤素、氰基和 / 或 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ 中的一个或多个; 及

[0058] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立为 H 和 / 或烷基。

[0059] 优选地, X 为 H 或甲基。该实施方案的化合物或其盐可用作式 (II) 化合物的前药。该实施方案的化合物或其可药用盐在给药至哺乳动物后在体内通过代谢过程或化学过程而经历化学转化以得到式 (II) 化合物。

[0060] 在一个实施方案中提供了式 (I) 化合物或其盐, 其中 G 为 $-\text{CHX}-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$; X 为 H 或任选取代有 OH、卤素、氰基和 / 或 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 中的一个或多个的 C_1 - C_4 烷基; 及 R^1 和 R^2 独立为 H 和 / 或烷基。该实施方案的化合物具有式 (III) 结构:

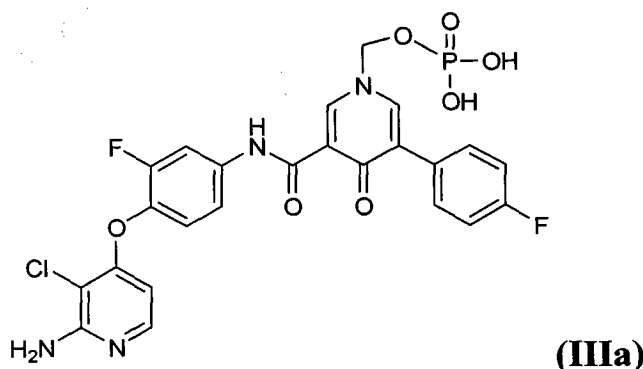
[0061]



(III)。

[0062] 优选地, X 为 H、甲基、取代的甲基、乙基或取代的乙基; 更优选地, X 为 H 或甲基; 且最优选地, X 为 H。式 (III) 化合物可按可药用盐的形式提供, 所述可药用盐为例如乙醇胺盐、二-乙醇胺盐 (bis-ethanolamine salt)、氨基丁三醇盐、二-氨基丁三醇盐 (bis-trisamine salt) 或 N-甲基-D-葡萄糖胺盐。式 (III) 化合物的实例为式 (IIIa) 化合物:

[0063]

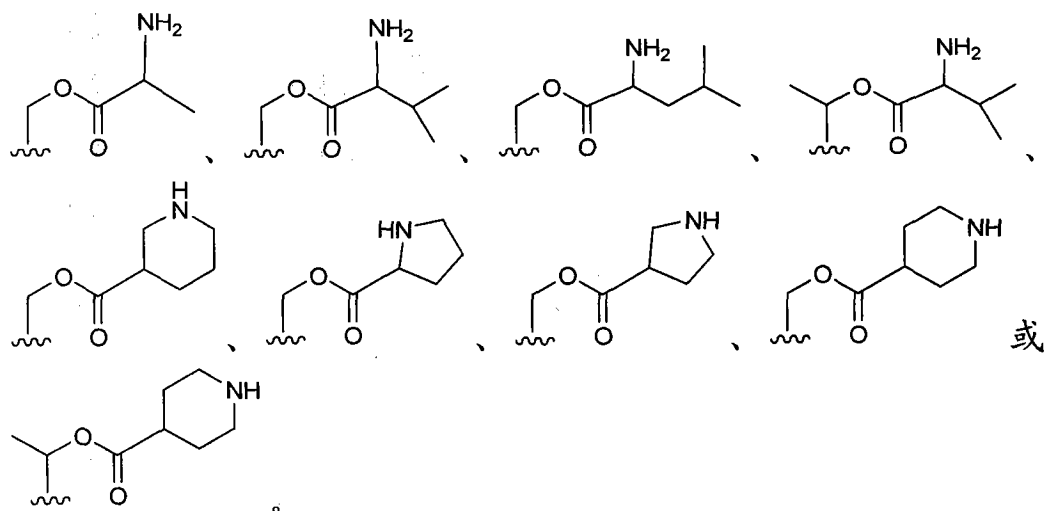


[0064] 其可按盐的形式提供。式 (IIIa) 化合物的合适的盐包括但不限于乙醇胺盐、二-乙醇胺盐、氨基丁三醇盐和二-氨基丁三醇盐。该实施方案的式 (III) 化合物或其盐可用作式 (II) 化合物的前药。

[0065] 在一个实施方案中提供了式 (I) 化合物或其盐, 其中 G 为 $-\text{CHX}-\text{OC}(=\text{O})\text{Z}$; X 为 H 或任选取代有 OH、卤素、氰基和 / 或 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 中的一个或多个的烷基; Z 为烷基、环烷基、芳基或杂环基, 所述基团任选取代有烷基、OH、卤素、氰基和 / 或 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ 中的一个或多个; 及 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立为 H 和 / 或烷基。优选地, X 为 H、 C_1 - C_4 烷基或取代的 C_1 - C_4 烷基; 更优选为 H、甲基、乙基、取代的甲基或取代的乙基; 且最优选为 H 或甲基。优选地, Z 为 C_1 - C_6 烷基、取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代的苯基、任选取代的单环杂环基或任选取代的二环杂环基。更优选地, Z 为取代有 $-\text{NH}_2$ 的 C_1 - C_6 烷基, 或 Z 为含一个氮杂原子的 5 至 6 元杂环基, 例如吡咯烷基和哌啶基。该实施方案的式 (II) 化合物或其盐可用作式 (II) 化合物的前药。

[0066] 在另一个实施方案中提供了式 (I) 化合物或其盐, 其中 G 为:

[0067]



[0068] 该实施方案的化合物可按盐的形式提供。该实施方案的化合物或其盐可用作式 (II) 化合物的前药。

[0069] 在一个实施方案中提供了式 (I) 化合物或其盐, 所述化合物为:

[0070] N-(4-(2-氨基-3-氯吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺 (1);

[0071] 二氢磷酸 (3-(4-(2-氨基-3-氯吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基氨甲酰基)-5-(4-氟

苯基)-4-氧代吡啶-1(4H)-基)甲酯(2) ;

[0072] (S)-2-氨基丙酸(3-(4-(2-氨基-3-氯吡啶-4-基氧基))-3-氟苯基氨甲酰基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代吡啶-1(4H)-基)甲酯(3) ;

[0073] (S)-2-氨基-3-甲基丁酸(3-(4-(2-氨基-3-氯吡啶-4-基氧基))-3-氟苯基氨甲酰基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代吡啶-1(4H)-基)甲酯(4) ;

[0074] (S)-2-氨基-4-甲基戊酸(3-(4-(2-氨基-3-氯吡啶-4-基氧基))-3-氟苯基氨甲酰基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代吡啶-1(4H)-基)甲酯(5) ;

[0075] 哌啶-3-甲酸(3-(4-(2-氨基-3-氯吡啶-4-基氧基))-3-氟苯基氨甲酰基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代吡啶-1(4H)-基)甲酯(6) ;

[0076] (S)-吡咯烷-2-甲酸(3-(4-(2-氨基-3-氯吡啶-4-基氧基))-3-氟苯基氨甲酰基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代吡啶-1(4H)-基)甲酯(7) ;

[0077] (S)-吡咯烷-3-甲酸(3-(4-(2-氨基-3-氯吡啶-4-基氧基))-3-氟苯基氨甲酰基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代吡啶-1(4H)-基)甲酯(8) ;

[0078] 哌啶-4-甲酸(3-(4-(2-氨基-3-氯吡啶-4-基氧基))-3-氟苯基氨甲酰基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代吡啶-1(4H)-基)甲酯(9) ;

[0079] 哌啶-4-甲酸 1-(3-(4-(2-氨基-3-氯吡啶-4-基氧基))-3-氟苯基氨甲酰基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代吡啶-1(4H)-基)乙酯(10) ;

[0080] (2S)-2-氨基-3-甲基丁酸 1-(3-(4-(2-氨基-3-氯吡啶-4-基氧基))-3-氟苯基氨甲酰基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代吡啶-1(4H)-基)乙酯(11) ;或

[0081] 1-甲基哌啶-4-甲酸(3-(4-(2-氨基-3-氯吡啶-4-基氧基))-3-氟苯基氨甲酰基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代吡啶-1(4H)-基)甲酯(12)。

[0082] 肝细胞生长因子(HGF)(由于其能够破坏体外集落形成(colony formation)而还称为分散因子(scatter factor, SF))是已知在正常细胞和肿瘤细胞(neoplastic cell)中诱导多重多效应答(pleiotropic response)的源于间充质细胞的细胞因子(mesenchymally derived cytokine)(Sonnenberg 等人, J. Cell Biol., 123 : 223-235(1993) ; Matsumoto 等人, Crit. Rev. Oncog., 3 : 27-54(1992) ; 和 Stoker 等人, Nature, 327 : 239-242(1987))。已知这些应答包括上皮细胞和内皮细胞的增殖、上皮集落向单个细胞的解离(dissociation)、对上皮细胞运动性(运动形成(motogenesis))的刺激、细胞存活、对细胞形态发生(morphogenesis)的诱导(Montesano 等人, Cell, 67 : 901-908(1991))和对侵入的促进(Stella 等人, Int. J. Biochem. Cell Biol., 12 : 1357-1362(1999) 和 Stuart 等人, Int. J. Exp. Path., 81 : 17-30(2000))即作为转移基础的所有关键过程。也已报道 HGF 促进血管发生(Bussolino 等人, J. Cell Biol., 119 : 629-641(1992))。另外, HGF 在组织再生、伤口愈合和正常胚胎过程中发挥关键作用, 所有这些过程都取决于细胞运动性和增殖。

[0083] HGF 通过与其关联受体即 Met 蛋白质酪氨酸激酶受体(一种经证实的原癌基因)以高亲和力结合而启动这些生理过程(Park 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84 : 6379-6383(1987) 和 Bottaro 等人, Science, 251 : 802-804(1991))。Met 的成熟形式由以下结构组成: 具有大的细胞外结构域的高度糖基化的外部 α -亚单位和 β -亚单位、跨膜片段和细胞质酪氨酸激酶结构域。配体的接合诱导 Met 的二聚化, 这产生自磷酸化

的活化受体。Met 的活化促进信号的转导级联,所述转导级联通过负责募集多效应蛋白(multiple effectorprotein)的关键的细胞质酪氨酸残基的转磷酸化来定义(Furge 等人, Oncogene, 19 :5582-5589(2000))。这些包括 PI3 激酶的 p85 亚单位、磷脂酶 C γ (Gaul 等人, Oncogene, 19 :1509-1518(2000))、Grb2 和 Shc 衔接蛋白、蛋白质磷脂酶 SHP2 和 Gab1。后一衔接蛋白以主要的下游停泊分子(dockingmolecule)的形式出现,所述下游停泊分子在对配体占领的应答中变成经磷酸化的酪氨酸(Schaeper 等人, J. Cell Biol., 149 :1419-1432(2000) ;Bardelli, 等人, Oncogene, 18 :1139-1146(1999) ;和 Sachs 等人, J. Cell Biol., 150 :1375-1384(2000))。就受 HGF 刺激的细胞而言已报道其它信号传导分子的活化,最显著的是 Ras、MAP 激酶、STATs、ERK-1、ERK-2 和 FAK(Tanimura 等人, Oncogene 17 :57-65(1998) ;Lai 等人, J. Biol. Chem., 275 :7474-7480(2000) ;和 Furge 等人, Oncogene, 19 :5582-5589(2000))。多种上述信号传导分子在细胞增殖中的作用已得以充分确定。

[0084] Met(也称为肝细胞生长因子受体(HGFR))主要表达在上皮细胞中,但也已在内皮细胞、成肌细胞、造血细胞和运动神经元中鉴定出 Met。已将 HGF 的过度表达和 Met 的活化与多种不同肿瘤类型的发作和进展及转移性疾病的促进关联起来。将 Met 与癌症联系起来的最初证据已如下得以支持:鉴定出激酶结构域的错义突变(missense mutation),所述错义突变使个体易患乳头状肾癌(papillary renal carcinomas, PRC)和肝细胞癌(hepatocellularcarcinomas, HCC)(Lubensky 等人, Amer. J. Pathology, 155 :517-526(1999))。也已在以下疾病中鉴定出 Met 的突变形式:卵巢癌(ovarian cancer)、儿童 HCC、胃癌、头颈鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma)、非小细胞肺癌(non-small cell lung carcinoma)和结肠直肠转移(colorectalmetastasis)(Christensen 等人, Cancer Res., 63 :7345-7355(2003) ;Lee 等人, Oncogene, 19 :4947-4953(2000) ;和 Direnzo 等人, Clin. Cancer Res., 1 :147-154(1995))。另外,支持 Met 在癌症中的作用的进一步证据基于 HGF 和 Met 受体在各种肿瘤中的过度表达,这些肿瘤包括甲状腺癌、卵巢癌和胰腺癌。已显示 HGF 和 Met 受体的过度表达在结肠直肠癌的肝转移中是扩增的(Rong 等人, Cancer Res., 55 :1963-1970(1995) ;Rong 等人, Cancer Res., 53 :5355-5360(1993) ;Kenworthy 等人, Br. J. Cancer, 66 :243-247(1992) ;和 Scarpino 等人, J. Pathology, 189 :570-575(1999))。已在人胃癌中描述和鉴定了 TPR-Met(一种与 CML 中的 BCR/Ab1 相似的活化形式)(Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88 :4892-4896(1991))。在患有浸润性乳腺癌(invasive breast carcinoma)的患者中及在对非小细胞肺癌患者进行的最新研究中,所述受体或配体的表达是存活降低的预测因子,这进一步将 Met 与肿瘤进展联系起来(Camp 等人, Cancer, 86 :2259-2265(1999) 和 Masuya 等人, Br. J. Cancer, 90 :1555-1562(2004))。一般而言,源于间充质细胞的大多数人肿瘤和肿瘤细胞系不适当地表达 HGFR 和 / 或 HGF。

[0085] 许多实验数据支持 HGF 和 Met 在以下过程中的作用:肿瘤浸润、肿瘤生长、肿瘤存活和最终导致转移的肿瘤进展。在临床前, HGF 的转基因表达(transgenic expression)导致转移表型(Takayama 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94 :701-706(1997)), 且扩增的 / 过度表达的 Met 自发性地对 NIH-3T3 细胞进行转化(Cooper 等人, EMBO J., 5 :2623-2628(1986))。

[0086] 已显示生物试剂如靶向于 HGF 或 Met 的核酶、抗体和反义 RNA 可抑制肿瘤发

生 (Stabile 等人, Gene Therapy, 11:325-335(2004); Jiang 等人, Clin. Cancer Res, 9: 4274-4281(2003); 和 Genentech US 6, 214, 344(2001))。因此, 预期靶向于 Met 的选择性小分子激酶调节剂就治疗下述癌症而言具有治疗潜力, 在所述癌症中 Met 受体的活化在原发性肿瘤和继发性转移的发育和进展中发挥关键作用。也已知 HGF 调节血管发生即肿瘤生长和散布 (dissemination) 中的关键过程。因此, 这类调节剂也潜在地对依赖于血管发生的疾病具有作用, 所述依赖于血管发生的疾病可包括糖尿病性视网膜病、黄斑变性 (macular degeneration)、肥胖症等及炎症疾病如类风湿性关节炎。

[0087] 式 (II) 化合物可用于治疗癌症, 例如依赖于 Met 活化的癌症。Met 的活化通过基因的扩增、活化的 Met 突变和 / 或 HGF 的刺激来调节。因此, 所述治疗包括向患者给药式 (II) 化合物或其可药用盐或前药。已发现式 (II) 化合物因为与已知的 Met 激酶抑制剂相比具有提高的效力而尤其可用于治疗癌症。另外, 式 (II) 化合物因为还具有作为 VEGFR (血管内皮生长因子受体) 抑制剂如 VEGFR-2 抑制剂的活性而尤其可用于治疗癌症。

[0088] 在一个实施方案中提供了治疗癌症的方法, 所述方法包括向需要所述治疗的哺乳动物给药式 (I) 化合物或其可药用盐。该实施方案的方法可用于治疗多种癌症, 包括但不限于膀胱癌、乳腺癌、结肠直肠癌、胃癌、头颈癌、肾癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、胰腺 / 胆囊癌、前列腺癌、甲状腺癌、骨肉瘤、横纹肌肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤 (MFH)、纤维肉瘤、胶质母细胞瘤 / 星形细胞瘤、黑色素瘤和间皮瘤。优选地, 该实施方案的方法用于治疗肺癌、头颈癌、胃癌或膀胱癌。适于在该实施方案的治疗方法中给药的化合物包括式 (II) 化合物的前药, 例如这样的式 (I) 化合物, 其中 G 为 $-\text{CHX}-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 或 $-\text{CHX}-\text{OC}(=\text{O})\text{Z}$; X 为 H 或任选取代有 OH、卤素、氰基和 / 或 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 中的一个或多个的烷基; Z 为烷基、环烷基、芳基或杂环基, 所述基团任选取代有烷基、OH、卤素、氰基和 / 或 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ 中的一个或多个; 及 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立为 H 和 / 或烷基。优选地, X 为 H、 C_1 - C_4 烷基或取代的 C_1 - C_4 烷基; 更优选为 H、甲基、乙基、取代的甲基或取代的乙基; 且最优选为 H 或甲基。优选地, 所述哺乳动物为人类。

[0089] 在一个实施方案中提供了治疗癌症的方法, 所述方法包括向需要所述治疗的哺乳动物给药式 (II) 化合物或其可药用盐或前药。例如, 可在该方法中给药治疗有效量的式 (II) 化合物或其可药用盐或前药。该实施方案的方法可用于治疗多种癌症, 包括但不限于膀胱癌、乳腺癌、结肠直肠癌、胃癌、头颈癌、肾癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、胰腺 / 胆囊癌、前列腺癌、甲状腺癌、骨肉瘤、横纹肌肉瘤、MFH/ 纤维肉瘤、黑色素瘤、间皮瘤和胶质母细胞瘤 / 星形细胞瘤。优选地, 该实施方案的方法用于治疗肺癌、头颈癌、胃癌或膀胱癌。优选地, 所述哺乳动物为人类。

[0090] 在一个实施方案中提供了治疗癌症的方法, 所述方法包括向需要所述治疗的哺乳动物给药式 (II) 化合物的一种或多种前药或所述前药的可药用盐。例如, 所述方法可用于给药治疗有效量的式 (II) 化合物的一种或多种前药或所述前药的可药用盐。给药至所述哺乳动物后, 式 (II) 化合物的一种或多种前药在体内通过代谢过程或化学过程而经历化学转化以得到式 (II) 化合物。一种或多种前药的治疗有效量是指在体内提供治疗有效量的式 (II) 化合物所需要的前药给药量。优选地, 在该实施方案的方法中给药一种前药。更优选地, 在该实施方案的方法中给药治疗有效量的一种前药。合适的前药包括这样的式 (I) 化合物, 其中 G 为 $-\text{CHX}-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 或 $-\text{CHX}-\text{OC}(=\text{O})\text{Z}$; X 为 H 或任选取代有 OH、卤素、氰基和 / 或 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 中的一个或多个的烷基; Z 为烷基、环烷基、芳基或杂环基, 所述基团

任选取代有烷基、OH、卤素、氰基和 / 或 $-NR^3R^4$ 中的一个或多个 ; 及 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立为 H 和 / 或烷基。优选地, X 为 H、 C_1 - C_4 烷基或取代的 C_1 - C_4 烷基 ; 更优选为 H、甲基、乙基、取代的甲基或取代的乙基 ; 且最优选为 H 或甲基。该实施方案的方法可用于治疗多种癌症, 包括但不限于膀胱癌、乳腺癌、结肠直肠癌、胃癌、头颈癌、肾癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、胰腺 / 胆囊癌、前列腺癌、甲状腺癌、骨肉瘤、横纹肌肉瘤、MFH/ 纤维肉瘤、胶质母细胞瘤 / 星形细胞瘤、黑色素瘤和间皮瘤。优选地, 该实施方案的方法用于治疗肺癌、头颈癌、胃癌或膀胱癌。优选地, 所述哺乳动物为人类。

[0091] 在一个实施方案中提供了治疗癌症的方法, 所述方法包括向需要所述治疗的哺乳动物给药式 (IIIa) 化合物或其可药用盐。式 (IIIa) 化合物为式 (II) 化合物的前药。在该方法中可给药治疗有效量的式 (IIIa) 化合物或其可药用盐。式 (IIIa) 化合物的治疗有效量是指在体内提供治疗有效量的式 (II) 化合物所需要的前药给药量。该实施方案的方法可用于治疗多种癌症, 包括但不限于膀胱癌、乳腺癌、结肠直肠癌、胃癌、头颈癌、肾癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、胰腺 / 胆囊癌、前列腺癌、甲状腺癌、骨肉瘤、横纹肌肉瘤、MFH/ 纤维肉瘤、胶质母细胞瘤 / 星形细胞瘤、黑色素瘤和间皮瘤。优选地, 该实施方案的方法用于治疗肺癌、头颈癌、胃癌或膀胱癌。优选地, 所述哺乳动物为人类。在该实施方案的方法中可使用的式 (IIIa) 化合物的可药用盐包括二 - 乙醇胺盐和二 - 氨基丁三醇盐。

[0092] 在一个实施方案中提供了式 (I) 化合物或其可药用盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途。优选地, 在该实施方案中接受治疗的癌症为膀胱癌、乳腺癌、结肠直肠癌、胃癌、头颈癌、肾癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、胰腺 / 胆囊癌、前列腺癌、甲状腺癌、骨肉瘤、横纹肌肉瘤、黑色素瘤、胶质母细胞瘤 / 星形细胞瘤、MFH/ 纤维肉瘤或间皮瘤。

[0093] 在一个实施方案中提供了在哺乳动物中治疗癌症的方法, 其中所述癌症依赖于 Met 的活化, 其中所述 Met 的活化通过基因的扩增、活化的 Met 突变和 / 或 HGF 的刺激来调节, 所述方法包括向所述患者给药式 (I) 化合物或其可药用盐。该实施方案的方法可用于治疗多种癌症, 包括但不限于膀胱癌、乳腺癌、结肠直肠癌、胃癌、头颈癌、肾癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、胰腺 / 胆囊癌、前列腺癌、甲状腺癌、骨肉瘤、横纹肌肉瘤、MFH/ 纤维肉瘤、黑色素瘤、间皮瘤和胶质母细胞瘤 / 星形细胞瘤。优选地, 该实施方案的方法用于治疗肺癌、头颈癌、胃癌或膀胱癌。适于在该实施方案的治疗方法中给药的化合物包括式 (II) 化合物的前药, 例如这样的式 (I) 化合物, 其中 G 为 $-CHX-OP(=O)(OH)_2$ 或 $-CHX-OC(=O)Z$; X 为 H 或任选取代有 OH、卤素、氰基和 / 或 $-NR^1R^2$ 中的一个或多个的烷基 ; 及 Z 为烷基、环烷基、芳基或杂环基, 所述基团任选取代有烷基、OH、卤素、氰基和 / 或 $-NR^3R^4$ 中的一个或多个 ; 及 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立为 H 和 / 或烷基。优选地, X 为 H、 C_1 - C_4 烷基或取代的 C_1 - C_4 烷基 ; 更优选为 H、甲基、乙基、取代的甲基或取代的乙基 ; 且最优选为 H 或甲基。优选地, 所述哺乳动物为人类。优选地, 在该实施方案的方法中给药治疗有效量的式 (I) 化合物或其可药用盐。

[0094] 在一个实施方案中提供了在哺乳动物中治疗癌症的方法, 其中所述癌症依赖于 Met 的活化, 其中所述 Met 的活化通过基因的扩增、活化的 Met 突变和 / 或 HGF 的刺激来调节, 所述方法包括向所述患者给药式 (II) 化合物或其可药用盐或前药。该实施方案的方法可用于治疗多种癌症, 包括但不限于膀胱癌、乳腺癌、结肠直肠癌、胃癌、头颈癌、肾癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、胰腺 / 胆囊癌、前列腺癌、甲状腺癌、骨肉瘤、横纹肌肉瘤、MFH/ 纤维肉瘤、胶质母细胞瘤 / 星形细胞瘤、黑色素瘤和间皮瘤。优选地, 该实施方案的方法用于治疗肺

癌、头颈癌、胃癌或膀胱癌。优选地,所述哺乳动物为人类。优选地,在该实施方案的方法中给药治疗有效量的式 (II) 化合物或其可药用盐或前药。

[0095] 在一个实施方案中提供了在哺乳动物中治疗癌症的方法,其中所述癌症依赖于 Met 的活化,其中所述 Met 的活化通过基因的扩增、活化的 Met 突变和 / 或 HGF 的刺激来调节,所述方法包括向所述患者给药式 (II) 化合物的一种或多种前药或所述前药的盐。给药至所述哺乳动物后,式 (II) 化合物的一种或多种前药在体内通过代谢过程或化学过程而经历化学转化以得到式 (II) 化合物。一种或多种前药的治疗有效量是指在体内提供治疗有效量的式 (II) 化合物所需要的前药给药量。优选地,在该实施方案的方法中以治疗有效量给药一种前药。合适的前药包括这样的式 (I) 化合物,其中 G 为 $-\text{CHX}-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 或 $-\text{CHX}-\text{OC}(=\text{O})\text{Z}$; X 为 H 或任选取代有 OH、卤素、氰基和 / 或 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 中的一个或多个的烷基;及 Z 为烷基、环烷基、芳基或杂环基,所述基团任选取代有烷基、OH、卤素、氰基和 / 或 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ 中的一个或多个;及 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立为 H 和 / 或烷基。优选地, X 为 H、 C_1 - C_4 烷基或取代的 C_1 - C_4 烷基;更优选为 H、甲基、乙基、取代的甲基或取代的乙基;且最优选为 H 或甲基。该实施方案的方法可用于治疗多种癌症,包括但不限于膀胱癌、乳腺癌、结肠直肠癌、胃癌、头颈癌、肾癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、胰腺 / 胆囊癌、前列腺癌、甲状腺癌、骨肉瘤、横纹肌肉瘤、MFH/ 纤维肉瘤、胶质母细胞瘤 / 星形细胞瘤、黑色素瘤和间皮瘤。优选地,该实施方案的方法用于治疗肺癌、头颈癌、胃癌或膀胱癌。优选地,所述哺乳动物为人类。

[0096] 在一个实施方案中提供了在哺乳动物中治疗癌症的方法,其中所述癌症依赖于 Met 的活化,其中所述 Met 的活化通过基因的扩增、活化的 Met 突变和 / 或 HGF 的刺激来调节,所述方法包括向所述患者给药式 (IIIa) 化合物或其可药用盐。式 (IIIa) 化合物是式 (II) 化合物的前药。式 (IIIa) 化合物的治疗有效量是指在体内提供治疗有效量的式 (II) 化合物所需要的前药给药量。优选地,给药治疗有效量的式 (IIIa) 化合物或其可药用盐。该实施方案的方法可用于治疗多种癌症,包括但不限于膀胱癌、乳腺癌、结肠直肠癌、胃癌、头颈癌、肾癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、胰腺 / 胆囊癌、前列腺癌、甲状腺癌、骨肉瘤、横纹肌肉瘤、MFH/ 纤维肉瘤、胶质母细胞瘤 / 星形细胞瘤、黑色素瘤和间皮瘤。优选地,该实施方案的方法用于治疗肺癌、头颈癌、胃癌或膀胱癌。优选地,所述哺乳动物为人类。

[0097] 在治疗癌症中,化学治疗剂和 / 或其它治疗 (例如放射疗法) 的组合通常是有利的。第二 (或第三) 试剂可具有与主要治疗剂相同或不同的作用机理。使用细胞毒性药物组合可以是尤其有效的,其中所给药的两种或更多种药物以不同的方式或在细胞周期的不同阶段发挥作用,和 / 或其中所述两种或更多种药物具有不重叠的毒性或副作用,和 / 或其中所组合的药物在治疗患者所表现出的具体病症中各自具有经证实的功效。

[0098] 在一个实施方案中提供了治疗癌症的方法,所述方法包括:向需要所述治疗的哺乳动物给药式 (I) 化合物或其可药用盐或前药;且向需要所述治疗的哺乳动物给药一种或多种其它抗癌剂。

[0099] 短语“其它抗癌剂”是指选自下列任何一种或多种的药物:烷化剂 (包括氮芥、烷基磺酸盐 (alkyl sulfonate)、亚硝基脲、乙撑亚胺衍生物和三氮烯);抗血管生成药 (包括基质金属蛋白酶抑制剂);抗代谢药 (包括腺苷脱氨酶抑制剂、叶酸拮抗剂、嘌呤类似物和嘧啶类似物);抗生素或抗体 (包括单克隆抗体、CTLA-4 抗体、葱环类物质);芳香酶抑制剂;细胞周期应答调节剂;酶;法尼基-蛋白质转移酶抑制剂;激素和抗激素物质及甾类

(包括合成类似物、糖皮质激素、雌激素 / 抗雌激素物质 [例如 SERMs]、雄激素 / 抗雄激素物质、孕激素、孕酮受体激动剂及黄体素释放 [LHRH] 激动剂和拮抗剂); 胰岛素样生长因子 (IGF) / 胰岛素样生长因子受体 (IGFR) 系统调节剂 (包括 IGFR1 抑制剂); 整联蛋白信号传导抑制剂; 激酶抑制剂, 包括多激酶抑制剂和 / 或 Src 激酶或 Src/ab1 抑制剂、细胞周期蛋白依赖性激酶 [CDK] 抑制剂、panHer、Her-1 和 Her-2 抗体、VEGF 抑制剂 (包括抗 VEGF 抗体)、EGFR 抑制剂、促分裂原活化蛋白 [MAP] 抑制剂、MEK 抑制剂、Aurora 激酶抑制剂、PDGF 抑制剂和其它酪氨酸激酶抑制剂或丝氨酸 / 苏氨酸激酶抑制剂; 微管断裂剂, 例如海鞘素或其类似物和衍生物; 微管稳定剂, 例如紫杉烷和天然存在的 epothilone 及它们的合成和半合成类似物; 微管结合去稳定剂 (包括长春花生物碱); 拓扑异构酶抑制剂; 异戊二烯基 - 蛋白质转移酶抑制剂; 铂配位络合物; 信号转导抑制剂; 和用作抗癌剂和细胞毒性剂的其它物质, 例如生物应答调节剂、生长因子和免疫调节剂。

[0100] 因此, 本发明化合物可与可用于治疗癌症或其它增生性疾病的其它抗癌治疗联合给药。本发明在本申请中还包括式 (I) 化合物或其可药用盐和前药在制备用于治疗癌症的药物中的用途, 和 / 或本发明包括本申请中的式 (I) 化合物与使用说明书在一起的包装, 所述使用说明书指示所述化合物可与用于治疗癌症的其它抗癌剂或细胞毒性剂和抗癌治疗或细胞毒性治疗联用。本发明还包括式 (I) 化合物和一种或多种其它物质的组合, 其形式为试剂盒, 例如其中将它们包装在一起或置于以试剂盒形式一起销售的分开包装中, 或其中将它们包装起来用于配制在一起。

[0101] 本发明化合物可与以下其它治疗剂一起配制或共同给药, 选择所述其它治疗剂是因为它们在解决与前述病症相关的副作用中是特别有用的。例如, 可将本发明化合物与预防恶心、超敏反应和胃刺激的物质 (例如止吐药及 H_1 和 H_2 抗组胺药) 配制在一起。

[0102] 本发明化合物可含有一个或多个额外的不对称碳原子, 因此可按两种或更多种立体异构形式存在。本发明包括所有可能的单一立体异构体、它们的单一互变异构形式及它们的混合物。

[0103] 非对映异构体的分离可通过常规技术来实现, 例如通过对本发明化合物或其合适的盐或衍生物的立体异构混合物进行分级结晶、色谱或 H. P. L. C.。视情况而定, 所述化合物的单一对映异构体也可由相应的光学纯的中间体来制备, 或如下制备: 使用合适的手性载体对相应的外消旋体进行拆分 (例如通过 H. P. L. C.), 或对非对映异构盐进行分级结晶, 所述非对映异构盐通过使相应的外消旋体与合适的光学活性酸或碱反应来制备。

[0104] 本发明还包括一类药物组合物, 所述药物组合物包含式 (I) 化合物或其可药用盐和前药及一种或多种无毒可药用载体和 / 或稀释剂和 / 或辅料 (在本申请中统称为“载体”材料), 且当期望时, 所述药物组合物包含其它活性成分。式 (I) 化合物可通过任何合适的途径优选以适于所述途径的药物组合物的形式且以就所预期的治疗而言有效的剂量来给药。例如, 本发明化合物和组合物可按含常规可药用载体、辅料和媒介物的剂量单位制剂的形式来口服给药、粘膜给药或肠胃外 (包括血管内、静脉内、腹膜内、皮下、肌内、胸骨内和输注技术) 给药。例如, 所述药物载体可含有甘露醇或乳糖和微晶纤维素的混合物。所述混合物可含有其它组分, 例如润滑剂如硬脂酸镁和崩解剂如交聚维酮。可将所述载体混合物填充到明胶胶囊中或压制成片剂。

[0105] 本发明药物活性化合物可按照常规药学方法来加工以生产用于向患者 (包括人

类和其它哺乳动物) 给药的药剂。

[0106] 对于口服给药, 所述药物组合物可呈以下形式: 例如片剂、胶囊剂、混悬剂或液体制剂。优选将所述药物组合物制备成含特定量活性成分的剂量单位形式。所述剂量单位的实例为片剂或胶囊剂。例如, 这些片剂或胶囊剂所含的活性成分量可以是约 1 至 2000mg, 优选为约 1 至 500mg, 且更优选为约 5 至 150mg。适于人类或其它哺乳动物的日剂量可基于患者的病症和其它因素而变化很大, 但同样可使用常规方法来确定。

[0107] 所给药的化合物量和用本发明化合物和 / 或组合物对病症进行治疗的给药方案取决于各种因素, 包括受试者的年龄、体重、性别和医学状态、疾病的类型、疾病的严重性、给药的途径和频率及所使用的具体化合物。因此, 所述给药方案可变化很大, 但可使用标准方法来常规确定。约 0.01 至 1500mg/kg 体重、优选为约 0.5 至约 50mg/kg 体重且最优选为约 0.1 至 20mg/kg 体重的日剂量可以是合适的。所述日剂量可按 1-4 次 / 日来给药。

[0108] 出于治疗目的, 通常将本发明活性化合物与一种或多种适于所预期给药途径的辅料组合。如果口服给药, 则可将所述化合物与乳糖、蔗糖、淀粉粉末、烷酸的纤维素酯、纤维素烷基酯、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、氧化镁、磷酸和硫酸的钠盐和钙盐、明胶、阿拉伯胶、海藻酸钠、聚乙烯基吡咯烷酮和 / 或聚乙烯基醇混合, 然后压片或包囊以方便给药。这样的胶囊剂或片剂可包括控释制剂, 所述控释制剂可按活性化合物在羟丙基甲基纤维素中的分散体形式来提供。

[0109] 含式 (I) 化合物的乳剂的油相可由已知成分以已知方式来构成。尽管所述相可仅包含乳化剂, 但它可包含至少一种乳化剂与脂肪或油或与脂肪和油的混合物。优选地, 亲水性乳化剂与作为稳定剂的亲脂性乳化剂包含在一起。同时包含油和脂肪也是优选的。另外, 乳化剂 (带有或不带有稳定剂) 构成所谓的乳化蜡, 且所述蜡与油和脂肪一起构成所谓的乳化软膏基质, 所述乳化软膏基质形成乳膏制剂的油分散相。适于在本发明制剂中使用的乳化剂和乳剂稳定剂包括 Tween 60、Span 80、鲸蜡硬脂醇、肉豆蔻醇、单硬脂酸甘油酯、月桂基硫酸钠或二硬脂酸甘油酯, 这些物质单独使用或与蜡或本领域公知的其它材料一起使用。

[0110] 为所述制剂选择合适的油或脂肪是基于实现所期望的化妆品性质 (cosmetic property) 来进行的, 这是因为所述活性化合物在可能用于药物乳剂的大多数油中的溶解度是非常低的。因此, 所述乳膏剂应该优选为非油腻的、非沾污的且可洗涤的产品, 并具有合适的稠度以避免从管或其它容器中泄漏。可使用直链或支链的且一元或二元的烷基酯, 例如二异己二酸酯 (di-isoadipate)、硬脂酸异鲸蜡酯、椰油脂肪酸丙二醇二酯、肉豆蔻酸异丙酯、油酸癸酯、棕榈酸异丙酯、硬脂酸丁酯、棕榈酸 2-乙基己酯或支链酯的共混物。基于所需要的性质, 这些物质可单独使用或组合使用。可选择地, 可使用高熔点的脂质如白软石蜡和 / 或液体石蜡或其它矿物油。

[0111] 用于肠胃外给药的制剂可呈含水或非含水等渗无菌注射溶液剂或混悬剂的形式。这些溶液剂和混悬剂可由无菌粉末或颗粒使用就用于口服给药制剂所述的一种或多种载体或稀释剂或使用其它合适的分散剂或湿润剂和助悬剂来制备。可将所述化合物溶解在水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、苯甲醇、氯化钠、黄蓍胶和 / 或各种缓冲液中。其它辅料和给药模式在药物领域中是充分且广泛已知的。所述活性成分也可按与合适的载体 (包括盐水、右旋糖或水) 或与环糊精 (即 CAPTISOL®)、共溶剂

增溶物质（即丙二醇）或胶束增溶物质（即 Tween 80）在一起的组合物形式通过注射来给药。

[0112] 所述无菌注射剂也可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射液剂或混悬剂，例如在 1,3-丁二醇中的溶液剂。所述可接受的可使用的媒介物和溶剂是水、林格溶液和等渗氯化钠溶液。另外，无菌的不挥发油通常用作溶剂或混悬介质。就该目的而言，可使用任何温和的不挥发油，包括合成的甘油一酯或甘油二酯。另外，脂肪酸如油酸可用于制备注射剂。

[0113] 所述药物组合物可经历常规制药操作，例如灭菌，和 / 或可含有常规辅料，例如防腐剂、稳定剂、湿润剂、乳化剂、缓冲剂等。片剂和丸剂可额外地制备有肠溶衣。所述组合物还可包含辅料，例如湿润剂、甜味剂、矫味剂和芳香剂。

[0114] 本发明药物组合物包含式 (I) 化合物或其可药用盐或前药；且任选包含其它物质，所述其它物质选自激酶抑制剂（小分子、多肽、抗体等）、免疫抑制剂、抗癌剂、抗病毒剂、抗炎剂、抗真菌剂、抗生素或抗血管过度增生化合物；且包含任何可药用载体、辅料或媒介物。可选择的本发明组合物包含本申请所述的式 (I) 化合物或其可药用盐；且包含可药用载体、辅料或媒介物。所述组合物可任选包含一种或多种其它治疗剂，所述其它治疗剂包括例如激酶抑制剂（小分子、多肽、抗体等）、免疫抑制剂、抗癌剂、抗病毒剂、抗炎剂、抗真菌剂、抗生素或抗血管过度增生化合物。

[0115] 可在本发明药物组合物中使用的可药用载体、辅料和媒介物包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、自乳化药物递送系统 (SEDDS) 如琥珀酸 D- α -生育酚聚乙二醇 1000 酯 (d-alpha-tocopherol polyethyleneglycol 1000 succinate)、在药物剂型中使用的表面活性剂如 Tween 或其它类似的聚合物递送基质、血清蛋白质如人血清白蛋白、缓冲物质如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯基吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。也可有利地使用环糊精如 α -、 β -和 γ -环糊精或化学改性衍生物如羟基烷基环糊精（包括 2-和 3-羟基丙基-环糊精）或其它可溶性衍生物以促进本申请所述制剂中的化合物递送。

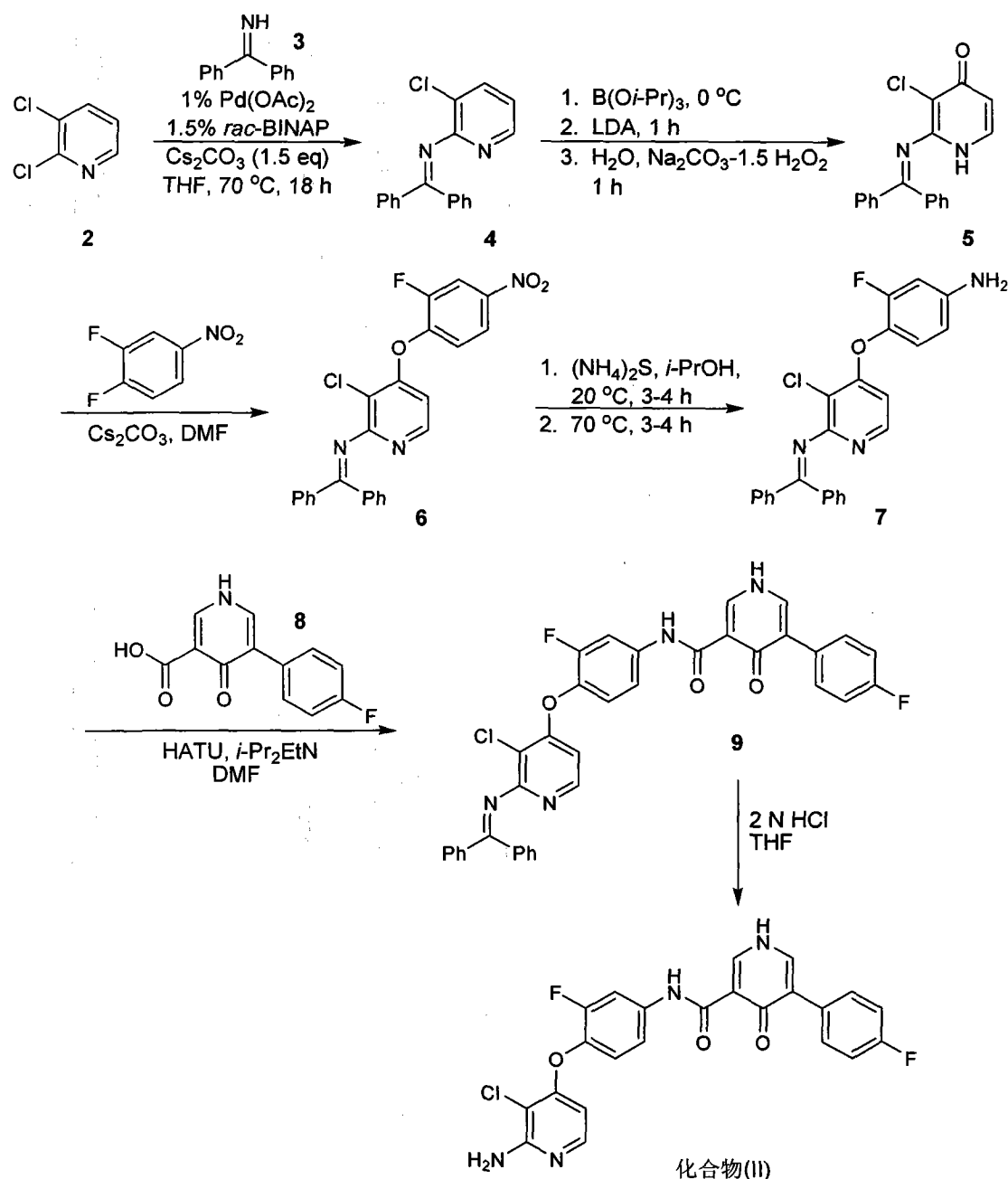
[0116] 式 (I) 化合物可按照以下方案 1 至 4 来制备。所述化合物使用本领域技术人员已知的合成方法来容易地合成。所述化合物的溶剂化物（例如水合物和盐）也在本发明范围内。溶剂化和制备盐的方法是本领域公知的。因此，本发明化合物和实施例可呈游离形式或水合物形式，且可通过下列方案中所示例的方法来得到。

[0117] 式 (II) 化合物可使用方案 1 中所概述的合成次序来容易地制备。使 2,3-二氯吡啶 (2) 与二苯基甲亚胺 (diphenylmethanimine) (3) 在 THF 中在催化量的二乙酸钨 (II)、外消旋的 BINAP (2,2'-二(二苯基膦基)-1,1'-联萘) 和碳酸铯的存在下反应，这可得到二苯甲酮亚胺 (benzophenone imine) 4。如方案 1 中所示，对中间体 4 进行金属化-硼烷基化-氧化 (metallation-borylation-oxidation)，这可得到 3-氯-2-(二苯基亚甲基氨基)吡啶-4(1H)-酮 (5)，然后所述 (5) 立即用 1,2-二氟-4-硝基苯和碱如碳酸铯处理，从而得到中间体 6。用例如硫化铵在异丙醇中对中间体 6 中的硝基取代基进行化学选择性还原，这可得到胺 7。然后可使用标准肽偶联试剂如 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四

甲基铯六氟磷酸盐 (HATU) 使中间体 7 与 5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酸 (8) 偶联, 从而得到中间体 9。然后对亚胺 9 进行酸催化水解, 这可得到所需化合物 (II)。

[0118] 方案 1

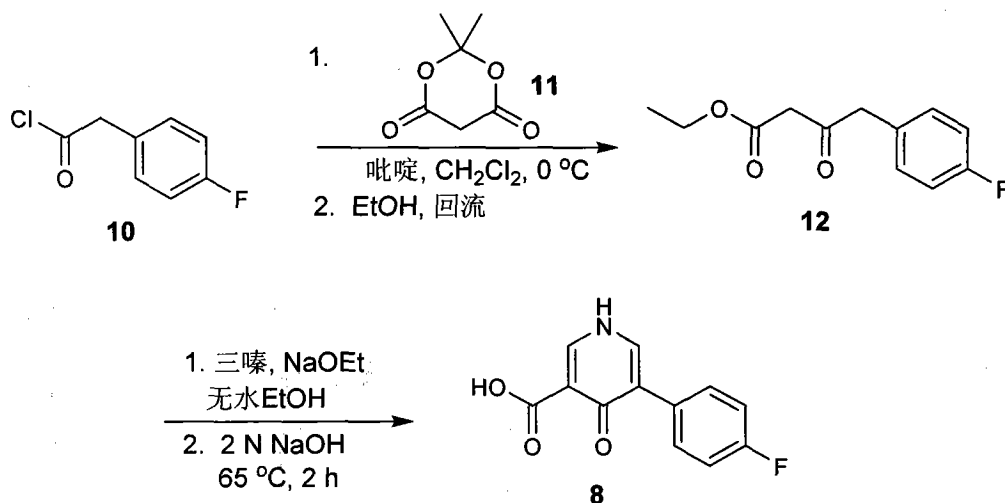
[0119]



[0120] 中间体即 5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酸 (8) 可使用方案 2 中所述的化学方法来得到。因此, 2-(4-氟苯基) 乙酰氯 (10) 可在吡啶的存在下用 2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-4,6-二酮 (梅钟酸 (Meldrum's acid)) 处理, 且可将所得加合物在乙醇中回流, 从而得到 4-(4-氟苯基)-3-氧代丁酸乙酯 (12)。中间体 12 用三嗪和乙醇钠在乙醇中处理, 这可得到所需酯中间体, 所述酯中间体可在高温在氢氧化钠的存在下容易地水解, 从而得到中间体 8。

[0121] 方案 2

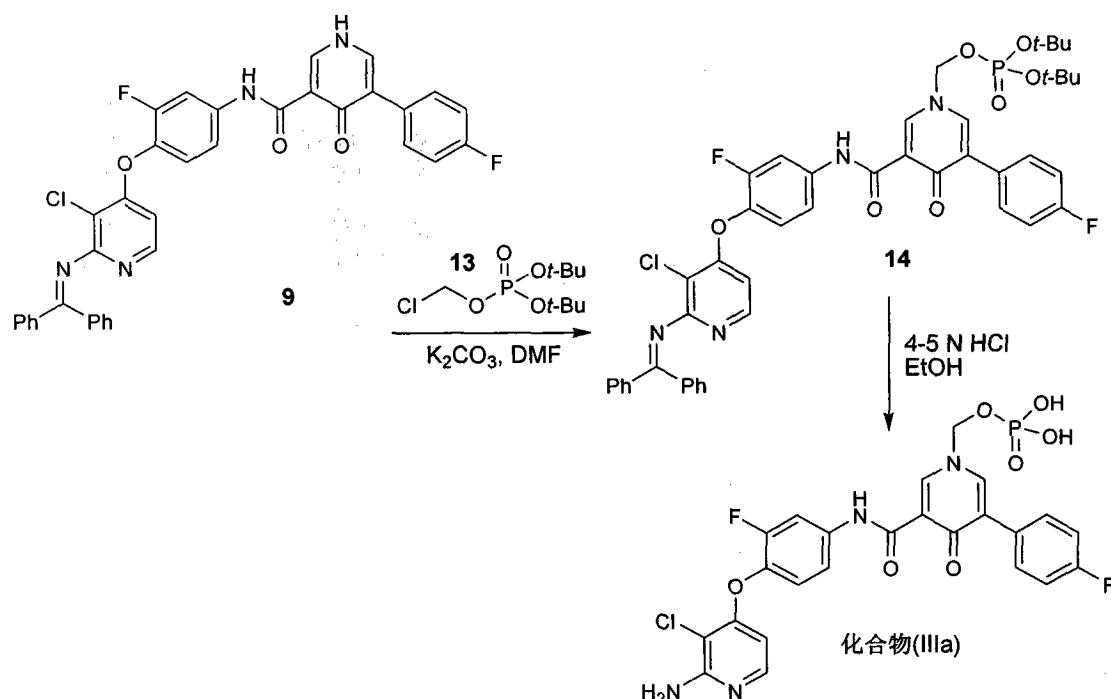
[0122]



[0123] 磷酸酯前药即化合物 (IIIa) (其涉及通过可自裂解的羟基甲基连接基使磷酸酯基团与化合物 (II) 中的吡啶酮氮相连) 可使用方案 3 中所述的合成路线来制备。中间体 9 在 DMF 中在碱如碳酸钾的存在下用磷酸二叔丁酯·氯甲酯 (di-tert-butyl chloromethyl phosphate) (13) (参见 PCT WO 2005/090367) 处理, 这可得到经保护的中间体 14。在乙醇中在酸性条件下对 14 进行完全脱保护, 这可得到所需磷酸酯前药即化合物 (IIIa)。

[0124] 方案 3

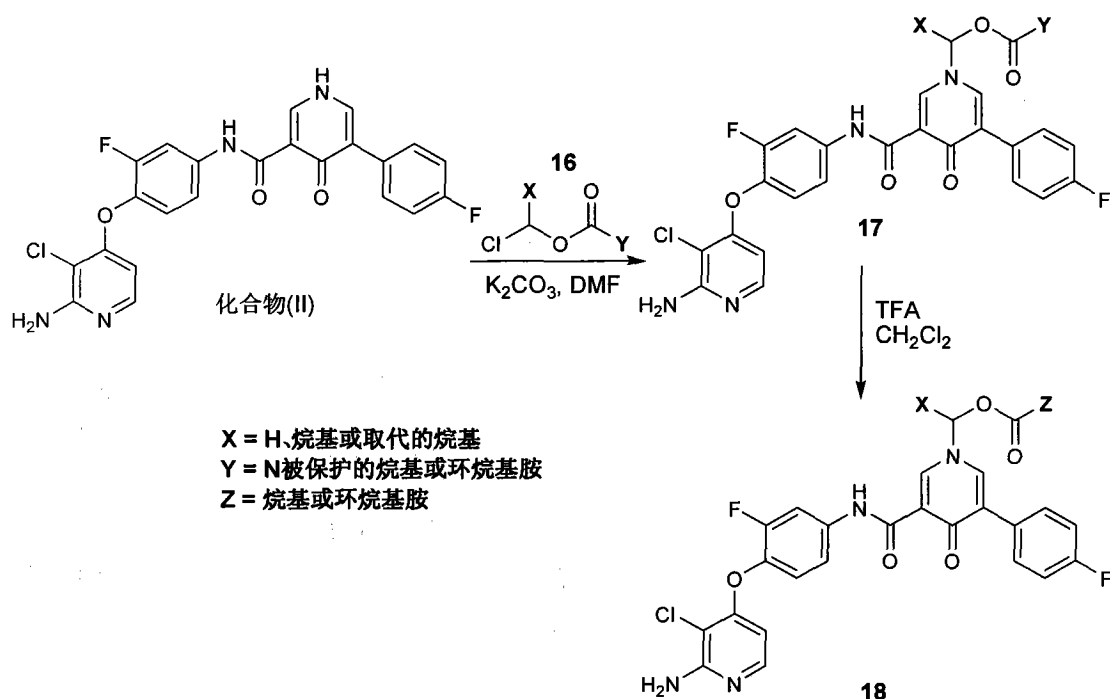
[0125]



[0126] 也可使用方案 4 中所示的合成次序以与上述相似的方式通过羟基甲基连接基使氨基酸与化合物 (II) 相连。可使衍生自相应的 N 经保护的氨基酸的氯甲酯 16 (使用 Synth. Commun., 14 :857-864(1984) 和 Synth. Commun., 24 :767-772(1994) 中所述的) 与化合物 (II) 在碱如碳酸钾的存在下反应, 从而得到中间体 17。在酸性条件下除去氮保护基 (在该情况下为 Boc (氨基甲酸叔丁酯) 基团), 这可得到所需氨基酸酯前药 18。

[0127] 方案 4

[0128]



[0129] 实施例

[0130] 在以下实施例中进一步定义了本发明。应该理解的是,所给出的实施例仅用于说明目的。本领域技术人员可从以上讨论和实施例中确定本发明基本特征,且可在不脱离本发明主旨和范围的情况下作出各种改变和修饰以使本发明适于各种用途和条件。因此,本发明不限于本申请下面所阐述的说明性实施例,但通过所附权利要求书来定义。

[0131] 所有反应均在无水氮气或氩气的气氛下在连续磁力搅拌的情况下进行。所有蒸发和浓缩均在旋转蒸发器上在减压下进行。商购试剂无需额外纯化而按原样使用。溶剂是商购无水级的,且在不进行进一步干燥或纯化的情况下使用。快速色谱使用硅胶 (EMerck Kieselgel 60, 0.040-0.060mm) 来进行。

[0132] 分析性反相 (RP) HPLC 使用 Phenomenex Luna C18 S5 4.6mm×50mm 柱或 YMC S5 ODS 4.6×50mm 柱来进行。在每种情况下,使用 4 分钟线性梯度 (从 100% A : 0% B 至 0% A : 100% B), 其中流动相系统如下:

[0133] A = 90% H₂O/MeOH+0.2% H₃PO₄; B = 90% MeOH/H₂O+0.2% H₃PO₄, 流速 = 4mL/min, 且在 220nm 检测。

[0134] 制备性反相 (RP) HPLC (其中线性梯度洗脱使用 10% 甲醇 / 90% 水 / 0.1% TFA (溶剂 A) 和 90% 甲醇 / 10% 水 / 0.1% TFA (溶剂 B) 且在 220nm 检测) 在以下柱中的一种上进行: A-Shimadzu S5 ODS-VP 20×100mm 柱, 其中流速为 20mL/min; B-YMC S5 ODS 30×100mm 柱, 其中流速为 20mL/min; C-Phenomenex 30×250mm 柱, 其中流速为 10mL/min; D-YMC S5 ODS 20×250mm 柱, 其中流速为 10mL/min; E-YMC S10 ODS 50×500mm 柱, 其中流速为 50mL/min; 或 F-YMC S10 ODS 30×500mm 柱, 其中流速为 20mL/min。

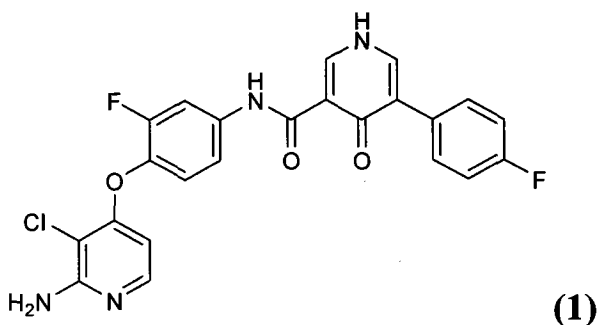
[0135] 最终产物通过 ¹H NMR、RP HPLC、电喷雾离子化质谱 (ESI MS) 或大气压离子化质谱 (API MS) 来表征。¹H NMR 谱图在 400MHz Bruker 或 500MHz JEOL 仪器上得到。场强以相对于溶剂峰的单位即 δ (百万分之几, ppm) 来表达, 且峰的多重性如下指定: s 为单峰; d 为二重峰; dd 为双二重峰; dm 为双多重峰; t 为三重峰; q 为四重峰; br s 为宽单峰; m 为多重峰。

[0136] 对于常用试剂,使用以下缩写:Boc或BOC:氨基甲酸叔丁酯;Fmoc:氨基甲酸9H-芴基甲酯;TEA:三乙胺;NMM:N-甲基吗啉;Ms:甲磺酰基;DIEA或DIPEA:二异丙基乙基胺或许尼希碱(Hunig's base);NMP:N-甲基吡咯烷酮;BOP试剂:苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐(benzotriazol-1-yloxytris(trimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphate);DCC:1,3-二环己基碳二亚胺;EDCI:1-(二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐;RT或rt:室温; t_R :保留时间;h:小时;min:分钟;PyBroP:溴三吡咯烷子基磷六氟磷酸盐;HATU:O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基铕六氟磷酸盐;TBTU:O-(1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基铕四氟硼酸盐;DMAP:4-(N,N-二甲基氨基)吡啶;HOBT或HOBt:羟基苯并三唑;Na(OAc)₃BH:三乙酰氧基硼氢化钠;HOAc:乙酸;TFA:三氟乙酸;LiHMDS:二(三甲基甲硅烷基)氨基锂;DMSO:二甲基亚砜;MeCN:乙腈;MeOH:甲醇;EtOAc:乙酸乙酯;DMF:二甲基甲酰胺;THF:四氢呋喃;DCE:1,2-二氯乙烷;Et₂O:乙醚;DCM:二氯甲烷或亚甲基氯;m-CPBA:3-氯过氧苯甲酸;外消旋的BINAP:2,2'-二(二苯基膦基)-1,1'-联萘。

[0137] 实施例1

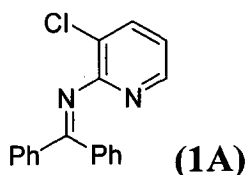
[0138] N-(4-(2-氨基-3-氯吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺

[0139]



[0140] 制备1A:3-氯-N-(二苯基亚甲基)吡啶-2-胺

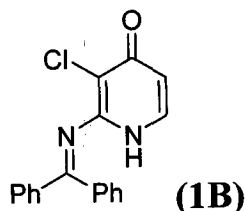
[0141]



[0142] 将2,3-二氯吡啶(105.00g,710mmol)、Pd(OAc)₂(3.98g,17.74mmol)、外消旋的BINAP(16.57g,26.61mmol)、碳酸铯(346.76g,1065mmol)、THF(1.05L)和二苯甲酮亚胺(124.67mL,745mmol)加到配有机械搅拌器和回流冷凝器的2L CHEMGLASS®反应器中。将混合物在搅拌下加热至回流并保持18h。将物质过滤,用THF(100mL)洗涤。将所得滤液真空浓缩至1/3体积且不经进一步纯化即使用。¹H NMR(CDC1₃) δ 6.79(dd,1H,J=4.6,7.6Hz),7.19-7.60(m,9H),7.79-7.95(m,2H),8.16(dd,1H,J=1.5,5.1Hz)。MS(ESI⁺)m/z 293.1(M+H)⁺。

[0143] 制备1B:3-氯-2-(二苯基亚甲基氨基)吡啶-4(1H)-酮

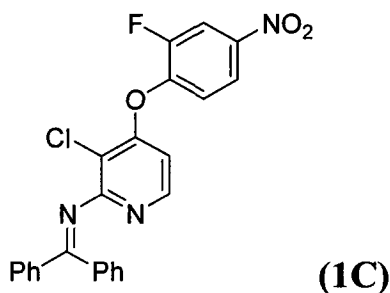
[0144]



[0145] 向 4L **CHEMGLASS®** 反应器（配有加料漏斗和氮气气氛）中加入粗 3-氯-N-(二苯基亚甲基)吡啶-2-胺和硼酸三异丙酯 (196.38mL, 852mmol)。将所得溶液冷却至 0℃。向另一个反应器中加入二异丙基胺 (169.78mL, 1207mmol) 和 THF (1.05L)。将该溶液冷却至 0℃并缓慢加入正丁基锂 (683.22mL, 923mmol)。在 0℃搅拌后, 将该溶液缓慢加到第一溶液中。在无冷却浴的情况下将反应混合物搅拌 30 分钟 (HPLC 表明起始原料耗尽)。向混合物中加入水 (1.05L), 接着一次性加入过碳酸钠 (336.34g, 1065mmol)。将该混合物在 20℃搅拌 1h。缓慢加入 NaHSO₃ 饱和溶液 (~ 1L)。除去水层, 向有机层中加入 DMF (840.00mL), 并蒸馏出 THF (溶剂由 THF 交换成 DMF)。DMF 溶液不经进一步纯化即使用。¹H NMR (CDCl₃) δ 6.02 (d, 1H, J = 7.1Hz), 7.10 (d, 1H, J = 7.1Hz), 7.20-7.80 (m, 10H)。MS (ESI⁺) m/z 309.07 (M⁺H)⁺。

[0146] 制备 1C: 3-氯-N-(二苯基亚甲基)-4-(2-氟-4-硝基苯氧基)吡啶-2-胺

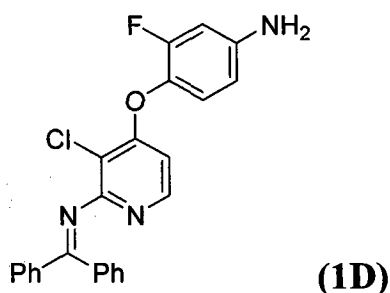
[0147]



[0148] 向 2L **CHEMGLASS®** 反应器中加入粗 3-氯-N-(二苯基亚甲基氨基)吡啶-4(1H)-酮 (来自以上且现在在 DMF 中) 和碳酸铯 (300.52g, 923mmol), 接着加入 3,4-二氟硝基苯 (118.15mL, 1065mmol)。将混合物在搅拌下加热至约 90℃并保持 2h。将混合物在搅拌下冷却至 25℃并保持 10min。向该溶液中加入水 (1L)。混合物用 EtOAc (1L) 萃取并丢弃水相。浓缩有机相, 得到油状物。将油状物溶解在 EtOH (200mL) 中 (有时需要加热)。使溶液在 25℃静置 4h 后, 通过过滤来收集固体, 得到 3-氯-N-(二苯基亚甲基)-4-(2-氟-4-硝基苯氧基)吡啶-2-胺 (104.00g; 32.73% 收率), 其为黄色固体。¹H NMR (CDCl₃) δ 6.52 (d, 1H, J = 5.6Hz), 6.80 (dd, 1H, J = 8.1, 9.1Hz), 7.21-7.60 (m, 8H), 7.78-7.95 (m, 2H), 8.00 (m, 1H), 8.11 (dd, 1H, J = 2.5, 9.6Hz), 8.17 (d, 1H, J = 5.6Hz)。MS (ESI⁺) m/z 448.01 (M⁺H)⁺。

[0149] 制备 1D: 4-(4-氨基-2-氟苯氧基)-3-氯-N-(二苯基亚甲基)吡啶-2-胺

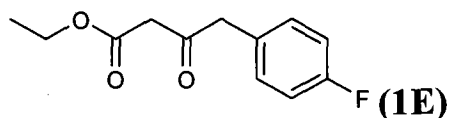
[0150]



[0151] 将以下物质加到 2L CHEMGLASS® 反应器中: 3-氯-N-(二苯基亚甲基)-4-(2-氟-4-硝基苯氧基)吡啶-2-胺 (110.00g, 221mmol)、异丙醇 (990.00mL)、硫化铵 (浓度为~40%的水溶液, 297.00mL, 2324mmol)。将混合物在 20℃ 搅拌 3-4h。HPLC 分析未检测到 3-氯-N-(二苯基亚甲基)-4-(2-氟-4-硝基苯氧基)吡啶-2-胺。将反应混合物加热至 70℃ 并搅拌 3-4h。反应完成后, 加入水 (14mL/g · LR)。历时 1h 将反应混合物冷却至 20℃ (反应温度)。冷却后, 固体沉淀出来, 滤出, 并先后用水 (12.5mL/g · LR) 和庚烷: MTBE (甲基叔丁基醚) (4 : 1; 5mL/g · LR) 洗涤。LOD (干燥失重) (~25%) 后, 得到 95.3g 粗 4-(4-氨基-2-氟苯氧基)-3-氯-N-(二苯基亚甲基)吡啶-2-胺 (90AP)。通过加热至约 85℃ 将粗 4-(4-氨基-2-氟苯氧基)-3-氯-N-(二苯基亚甲基)吡啶-2-胺溶解在 n-BuOAc (乙酸正丁酯) (7mL/g · LR) 中。在 85℃ 滴加庚烷 (7mL/g · LR), 直到溶液变得浑浊。然后将溶液在搅拌下冷却至 20℃。达到 20℃ 后, 使浆液陈化 8h。将固体过滤, 用庚烷 (5mL/g · LR) 洗涤, 然后在 60℃ 的真空烘箱中干燥过夜, 得到 4-(4-氨基-2-氟苯氧基)-3-氯-N-(二苯基亚甲基)吡啶-2-胺 (62.53g; 67.69% 收率), 其为微黄色固体。¹H NMR (CDCl₃) δ 6.23 (dd, 1H, J = 1.0, 5.6Hz), 6.43 (m, 1H), 6.49 (dd, 1H, J = 2.5, 12.1Hz), 6.92 (t, 1H, J = 8.6Hz), 7.25-7.60 (m, 8H), 7.87 (m, 2H), 7.95 (d, 1H, J = 6.1Hz)。MS (ESI⁺) m/z 418.6 (M+H)⁺。

[0152] 制备 1E: 4-(4-氟苯基)-3-氧代丁酸乙酯

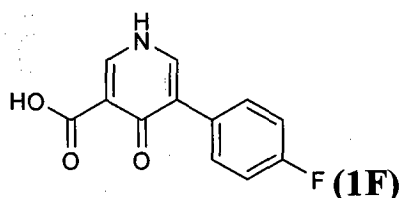
[0153]



[0154] 在 0℃ 在氮气气氛下向 2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-4,6-二酮 (梅钟酸) (8.0g, 56mmol) 在无水二氯甲烷 (100mL) 和吡啶 (11mL) 中的溶液中缓慢加入 2-(4-氟苯基)乙酰氯 (7.6mL, 9.6g, 56mmol)。将红色溶液在 0℃ 搅拌 1.5h。反应混合物用 1N HCl (13mL) 处理并用二氯甲烷 (200mL) 稀释。分离各层, 有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 干燥, 并真空浓缩, 得到 5-(2-(4-氟苯基)乙酰基)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-4,6-二酮。将粗中间体混悬在无水乙醇 (150mL) 中并将所得混合物回流 4h。然后真空除去溶剂, 且残留物通过快速柱色谱 (SiO₂, 230-400 目, 8 : 1 己烷-乙酸乙酯梯度洗脱) 来纯化, 得到所需产物 (4.6g, 37%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.23-7.15 (m, 2H), 7.05-6.98 (m, 2H), 4.18 (q, 2H, J = 7.0Hz), 3.81 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 1.26 (t, 3H, J = 7.0Hz)。MS (ESI⁺) m/z 225 (M+H)⁺。

[0155] 制备 1F: 5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酸

[0156]

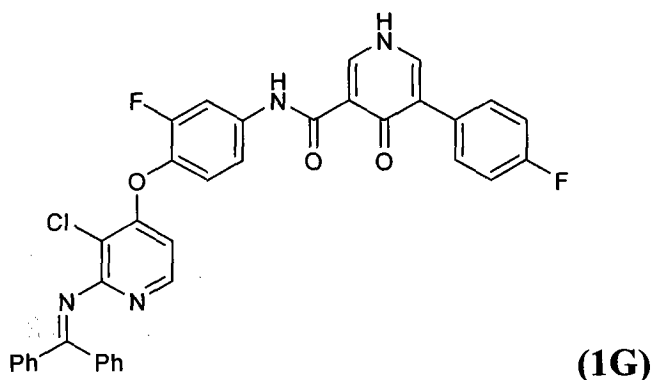


[0157] 向 4-(4-氟苯基)-3-氧代丁酸乙酯 (4.6g, 21mmol) 在无水乙醇 (45mL) 中的溶液中加入 NaOEt (乙醇钠) 溶液 (21% NaOEt 在 EtOH 中的溶液, 7.7mL) 和三嗪 (1.67g, 21mmol)。将所得混合物加热至 85℃ 并保持 1.5h, 冷却至室温, 并用另一份三嗪 (0.08g, 1mmol) 和 NaOEt 溶液 (21% NaOEt 在 EtOH 中的溶液, 0.4mL) 处理。将反应混合物再加热一小时并真空浓缩。残留物用 1N HCl 处理, 直到反应混合物的 pH 为约 2。收集沉淀物, 得到所需酯中间体即 5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酸乙酯 (4.5g, 83%), 其为黄色固体。MS (ESI⁺) m/z 262 (M+H)⁺。

[0158] 将上述酯 (1.0g, 3.8mmol) 溶解在 2N NaOH (20mL) 中, 加热至 65℃ 并保持 2h。将所得澄清混合物冷却至环境温度并滤出固体。然后用 1N HCl 将滤液酸化至 pH = 1, 并收集所得黄色沉淀物, 其为所需产物 (0.73g, 82%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.52 (br s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.99-7.96 (m, 2H), 7.55-7.51 (m, 2H)。MS (ESI⁺) m/z 234 (M+H)⁺。

[0159] 制备 1G: N-(4-(3-氯-2-(二苯基亚甲基氨基)吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺

[0160]



[0161] 在室温向 4-(4-氨基-2-氟苯氧基)-3-氯-N-(二苯基亚甲基)吡啶-2-胺 (836mg, 2.0mmol) 和 5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酸 (490mg, 2.0mmol) 在 DMF (10mL) 中的溶液中加入 HATU (913mg, 2.4mmol) 和 DIPEA (1.05mL, 6.0mmol)。将反应混合物在室温搅拌 3h, 然后通过加入冷水 (50mL) 来淬灭。所形成的固体通过过滤来收集, 并用水和乙醚洗涤。将固体溶解在 DCM 中并通过快速柱色谱 (SiO₂, DCM 至 10% MeOH/DCM) 来纯化, 得到所需产物 (987mg, 78%), 其为浅黄色固体。MS (ESI⁺) m/z 633 (M+H)⁺。

[0162] 实施例 1

[0163] 在室温向 N-(4-(3-氯-2-(二苯基亚甲基氨基)吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺 (410mg, 0.65mmol) 在 THF (10mL) 中的溶液中加入 HCl 水溶液 (2M, 0.81mL, 1.62mmol)。将反应混合物在室温搅拌 1h, 然后真空浓缩。然后向残留物中加入冷的 5% NaHCO₃ 水溶液 (5mL)。所形成的固体通过过滤来收集, 先后用水和乙醚洗涤, 并在真空下干燥, 得到所需产物 (275mg, 90%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.31 (s, 1H), 12.70 (br s, 1H), 8.63 (d, 1H, J = 1.30Hz), 8.09 (d, 1H, J = 1.50Hz),

8.02(dd, 1H, $J = 2.50, 13.10\text{Hz}$), 7.76(d, 1H, $J = 5.50\text{Hz}$), 7.71(m, 2H), 7.44(dd, 1H, $J = 1.50, 8.80\text{Hz}$), 7.31(t, 1H, $J = 8.80\text{Hz}$), 7.27(t, 2H, $J = 8.80\text{Hz}$), 6.43(br s, 2H), 5.96(d, 1H, $J = 5.60\text{Hz}$)。MS(ESI^+) m/z 469(M^+H^+)。

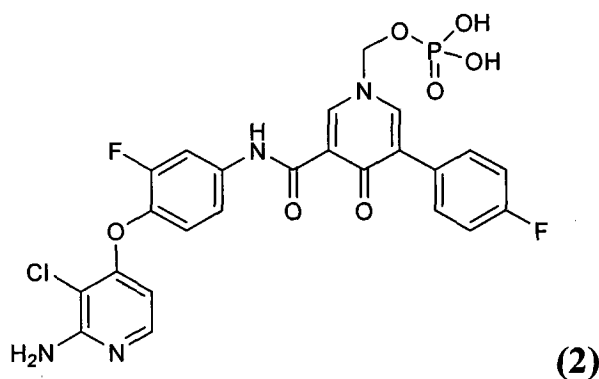
[0164] N-(4-(2-氨基-3-氯吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺盐酸盐

[0165] N-(4-(2-氨基-3-氯吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺(实施例1)的盐酸盐如下得到:在室温用过量的 HCl 水溶液处理 N-(4-(3-氯-2-(二苯基亚甲基氨基)吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺(制备1G)在 THF 中的溶液。真空除去挥发物,得到所需化合物。

[0166] 实施例2

[0167] 二氢磷酸(3-(4-(2-氨基-3-氯吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基氨甲酰基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代吡啶-1(4H)-基)甲酯

[0168]



[0169] 在室温向 N-(4-(3-氯-2-(二苯基亚甲基氨基)吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺(5.0g, 7.90mmol)在 DMF(50mL)中的溶液中加入碳酸钾(7.64g, 55.3mmol)和磷酸二叔丁酯·氯甲酯(9.19g, 35.5mmol, 参见 PCT WO 2005/090367)。将反应混合物在室温搅拌2天。然后混合物用 EtOAc(250mL)稀释,用水(200mL)和 10% LiCl 水溶液(3×250mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并过滤。浓缩滤液,得到残留物,将所述残留物溶解在 EtOH(160mL)中。向搅拌的上述溶液中加入水(60mL),接着缓慢加入浓 HCl(40mL)。将所得混合物在室温搅拌 15min,然后静置过夜。HPLC 分析表明反应完成。过滤收集固体,用 50% EtOH/ H_2O (5×)、水、EtOH 和 EtOAc 淋洗。在真空下干燥固体,得到标题化合物(4.3g, 93%),其为白色固体。 ^1H NMR(TFA-d) δ 9.60(s, 1H), 8.79(s, 1H), 7.80-7.90(m, 2H), 7.65-7.75(m, 2H), 7.57(d, 1H, $J = 7.04\text{Hz}$), 7.45(t, 1H, $J = 6.80\text{Hz}$), 7.25-7.33(m, 2H), 6.50(d, 1H, $J = 5.92\text{Hz}$), 6.39(d, 2H, $J = 9.88\text{Hz}$)。MS(ESI^+) m/z 579(M^+H^+)。

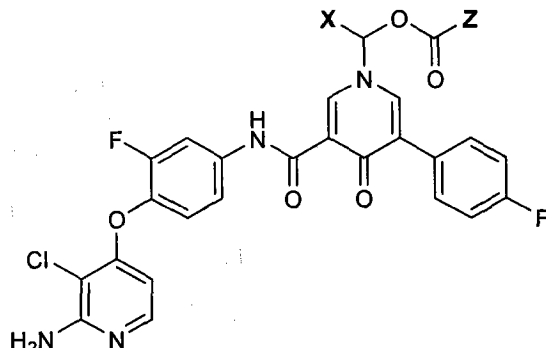
[0170] 实施例3至11

[0171] 实施例3至11使用以下一般操作来制备:向 N-(4-(2-氨基-3-氯吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺(实施例1, 0.1mmol)和碳酸钾(0.4mmol)在 DMF(1mL)中的混合物中加入相应的氯甲酯衍生物(0.3mmol, 对于制备请参见 Synth. Commun., 14:857-864(1984))。将反应混合物在室温搅拌 1-3h, 用 DCM

稀释,并用 KH_2PO_4 水溶液洗涤。有机层经 MgSO_4 干燥,且 N 经 Boc 保护的中间体通过柱色谱 (SiO_2 , 使用 DCM/EtOAc 梯度洗脱) 来纯化。

[0172] 然后 N 经 Boc 保护的中间体用 30% TFA/DCM(2mL) 处理 1h。真空除去溶剂,且产物通过制备性 HPLC 来纯化,得到标题化合物,其为 TFA 盐。

[0173]

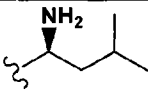
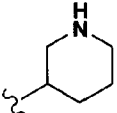
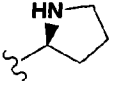
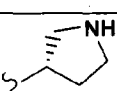
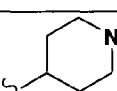
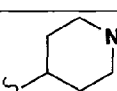
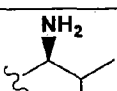


[0174] 表 1. 实施例 3 至 11

[0175]

实施例编号	X	Z	分析数据
3	H		$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})\delta$ 12.75(br s, 1H), 8.83(d, 1H, $J=2.24\text{Hz}$), 8.11(d, 1H, $J=2.52\text{Hz}$), 7.95(dd, 1H, $J=12.56, 2.28\text{Hz}$), 7.72(d, 1H, $J=7.08\text{Hz}$), 7.50-7.60(m, 2H), 7.37(d, 1H, $J=8.80\text{Hz}$), 7.26(t, 1H, $J=8.80\text{Hz}$), 7.05-7.15(m, 2H), 6.28(d, 1H, $J=7.08\text{Hz}$), 6.09(dd, 2H, $J=34.52, 10.56$), 4.16(q, 1H, $J=7.32\text{Hz}$), 1.47(d, 3H, $J=7.28\text{Hz}$). MS(ESI^+) m/z 570($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
4	H		$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})\delta$ 12.80(br s, 1H), 8.96(d, 1H, $J=2.24\text{Hz}$), 8.24(d, 1H, $J=2.52\text{Hz}$), 8.07(dd, 1H, $J=12.84, 2.52\text{Hz}$), 7.82(d, 1H, $J=7.04\text{Hz}$), 7.62-7.70(m, 2H), 7.50(d, 1H, $J=8.80\text{Hz}$), 7.37(t, 1H, $J=8.56\text{Hz}$), 7.20-7.30(m, 2H), 6.37(d, 1H, $J=6.80\text{Hz}$), 6.26(s, 2H), 4.14(d, 1H, $J=4.52\text{Hz}$), 2.32-2.42(m, 1H), 1.07(d, 6H, $J=6.80\text{Hz}$). MS(ESI^+) m/z 598($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

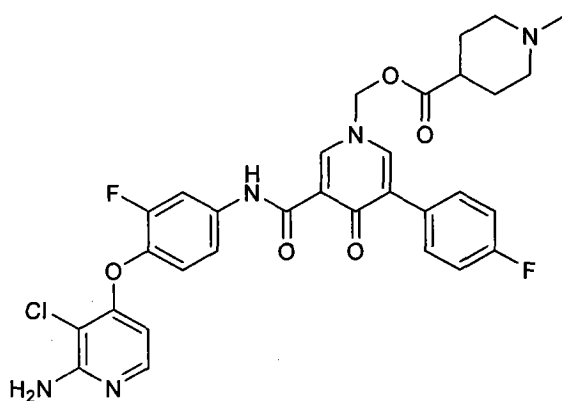
[0176]

实施例编号	X	Z	分析数据
5	H		$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})\delta$ 12.85(br s, 1H), 8.95(d, 1H, $J=2.28\text{Hz}$), 8.23(d, 1H, $J=2.28\text{Hz}$), 8.07(dd, 1H, $J=12.60, 2.30\text{Hz}$), 7.82(d, 1H, $J=7.04\text{Hz}$), 7.65-7.70(m, 2H), 7.45(d, 1H, $J=8.80\text{Hz}$), 7.37(t, 1H, $J=8.80\text{Hz}$), 7.18-7.28(m, 2H), 6.36(d, 1H, $J=7.04\text{Hz}$), 6.23(dd, 2H, $J=22.40, 10.56\text{Hz}$), 4.21(t, 1H, $J=6.28\text{Hz}$), 1.82-1.92(m, 1H), 1.70-1.80(m, 2H), 0.99(t, 6H, $J=3.28\text{Hz}$). MS(ESI^+) m/z 612($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
6	H		$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})\delta$ 12.89(br s, 1H), 8.92(d, 1H, $J=2.28\text{Hz}$), 8.22(d, 1H, $J=2.52\text{Hz}$), 8.07(dd, 1H, $J=12.40, 2.30\text{Hz}$), 7.81(d, 1H, $J=7.04\text{Hz}$), 7.60-7.70(m, 2H), 7.48(d, 1H, $J=5.32\text{Hz}$), 7.36(t, 1H, $J=8.56\text{Hz}$), 7.15-7.28(m, 2H), 6.33(d, 1H, $J=7.08\text{Hz}$), 6.11(s, 2H), 3.45-3.55(m, 3H), 2.95-3.10(m, 2H), 2.10-2.25(m, 1H), 1.75-2.00(m, 3H). MS(ESI^+) m/z 610($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
7	H		$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})\delta$ 12.85(br s, 1H), 8.94(d, 1H, $J=2.24\text{Hz}$), 8.23(d, 1H, $J=1.76\text{Hz}$), 8.07(dd, 1H, $J=12.84, 2.00\text{Hz}$), 7.83(d, 1H, $J=7.04\text{Hz}$), 7.60-7.70(m, 2H), 7.49(d, 1H, $J=8.80\text{Hz}$), 7.38(t, 1H, $J=8.56\text{Hz}$), 7.20-7.30(m, 2H), 6.39(d, 1H, $J=6.80\text{Hz}$), 6.21(dd, 2H, $J=42.56, 10.60\text{Hz}$), 4.57(t, 1H, $J=9.15\text{Hz}$), 3.37-3.47(m, 2H), 2.44-2.54(m, 1H), 2.17-2.27(m, 1H), 2.06-2.16(m, 2H). MS(ESI^+) m/z 596($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
8	H		$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})\delta$ 12.80(br s, 1H), 8.81(d, 1H, $J=2.28\text{Hz}$), 8.10(s, 1H), 7.95(d, 1H, $J=10.56\text{Hz}$), 7.71(d, 1H, $J=7.04\text{Hz}$), 7.50-7.60(m, 2H), 7.36(d, 1H, $J=8.56\text{Hz}$), 7.26(t, 1H, $J=8.56\text{Hz}$), 7.00-7.15(m, 2H), 6.26(d, 1H, $J=7.04\text{Hz}$), 6.00(dd, 2H, $J=14.84, 10.56\text{Hz}$), 3.45-3.55(m, 1H), 3.30-3.40(m, 2H), 3.15-3.30(m, 2H), 2.20-2.35(m, 1H), 2.10-2.20(m, 1H). MS(ESI^+) m/z 596($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
9	H		$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})\delta$ 12.90(br s, 1H), 8.92(d, 1H, $J=2.24\text{Hz}$), 8.22(d, 1H, $J=2.28\text{Hz}$), 8.09(dd, 1H, $J=12.84, 2.24\text{Hz}$), 7.82(d, 1H, $J=7.04\text{Hz}$), 7.60-7.75(m, 2H), 7.48(d, 1H, $J=8.60\text{Hz}$), 7.38(t, 1H, $J=8.56\text{Hz}$), 7.15-7.30(m, 2H), 6.38(d, 1H, $J=7.04\text{Hz}$), 6.10(s, 2H), 3.35-3.50(m, 2H), 3.00-3.20(m, 2H), 2.80-3.00(m, 1H), 2.10-2.30(m, 2H), 1.75-2.00(m, 2H). MS(ESI^+) m/z 610($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
10	Me		$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})\delta$ 12.85(br s, 1H), 8.81(d, 1H, $J=2.52\text{Hz}$), 8.13(d, 1H, $J=2.52\text{Hz}$), 7.97(d, 1H, $J=12.60\text{Hz}$), 7.71(d, 1H, $J=7.08\text{Hz}$), 7.50-7.60(m, 2H), 7.38(d, 1H, $J=8.60\text{Hz}$), 7.25(t, 1H, $J=8.80\text{Hz}$), 7.05-7.15(m, 2H), 6.64(q, 1H, $J=6.04\text{Hz}$), 6.26(d, 1H, $J=7.04\text{Hz}$), 3.20-3.35(m, 2H), 2.90-3.05(m, 2H), 2.70-2.85(m, 1H), 2.05-2.20(m, 2H), 1.65-1.85(m, 5H). MS(ESI^+) m/z 624($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
11	Me		$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})\delta$ 12.92(br s, 1H), 8.97(d, 1H, $J=6.04\text{Hz}$), 8.28(d, 1H, $J=21.12\text{Hz}$), 8.08(d, 1H, $J=12.32\text{Hz}$), 7.82(d, 1H, $J=7.08\text{Hz}$), 7.60-7.75(m, 2H), 7.40(d, 1H, $J=8.20\text{Hz}$), 7.38(t, 1H, $J=8.80\text{Hz}$), 7.20-7.30(m, 2H), 6.64(q, 1H, $J=6.28\text{Hz}$), 6.36(d, 1H, $J=6.80\text{Hz}$), 4.08-4.20(m, 1H), 2.25-2.45(m, 1H), 2.25-2.45(m, 1H), 1.97(d, 3H, $J=5.28\text{Hz}$), 0.85-1.15(m, 5H). MS(ESI^+) m/z 612($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0177] 实施例 12

[0178] 1-甲基哌啶-4-甲酸(3-(4-(2-氨基-3-氯吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基氨甲酰基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代吡啶-1(4H)-基)甲酯

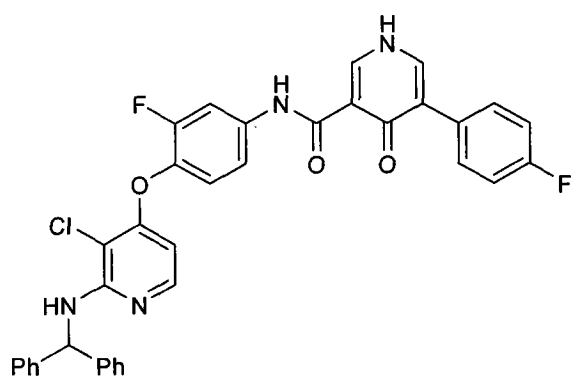
[0179]



(12)

[0180] 制备 12A :N-(4-(2-(二苯甲基氨基)-3-氯吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺

[0181]

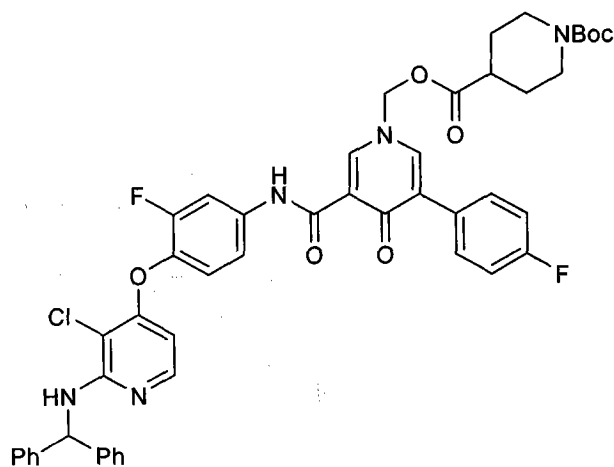


(12A)

[0182] 在 0℃ 向 N-(4-(3-氯-2-(二苯基亚甲基氨基)吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺 (制备 1G, 127mg, 0.2mmol) 在 EtOH(5mL) 和 THF(5mL) 中的溶液中加入 NaBH₄(300mg, 7.93mmol)。将混合物在 0℃ 搅拌 3h, 然后在室温搅拌过夜。反应混合物用水淬灭, 用 DCM 萃取, 并经 MgSO₄ 干燥。过滤和真空浓缩后, 得到 120mg 所需物质, 其为白色固体。MS (ESI⁺) m/z 635 (M+H)⁺。

[0183] 制备 12B : 吡啶-1,4-二甲酸 4-(3-(4-(2-(二苯甲基氨基)-3-氯吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代吡啶-1(4H)-基)甲酯·1-叔丁酯

[0184]



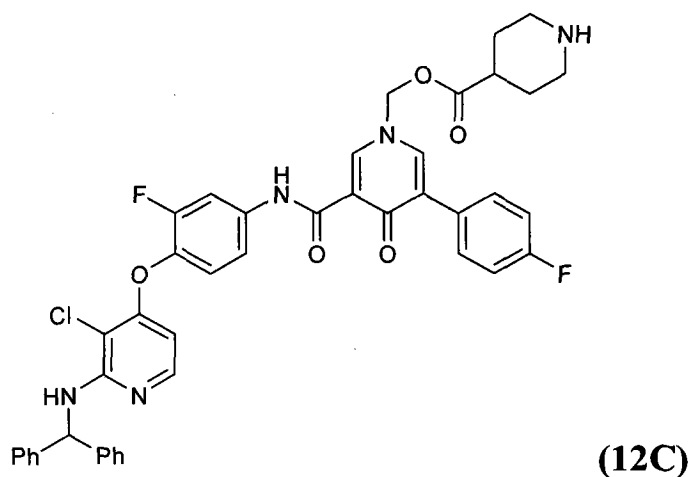
(12B)

[0185] 将 N-(4-(2-(二苯甲基氨基)-3-氯吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺

基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺 (120mg, 0.189mmol)、 K_2CO_3 (104mg, 0.756mmol) 和 哌啶-1,4-二甲酸 1-叔丁酯·4-氯甲酯 (157mg, 0.567mmol) 在 DMF (2mL) 中的混合物在室温搅拌 3h。然后用 DCM 稀释反应混合物, 并滤出所形成的固体。残留物用饱和 KH_2PO_4 水溶液洗涤。有机层经 $MgSO_4$ 干燥, 且所需产物通过快速柱色谱 (SiO_2 , 用 DCM/EtOAc 梯度洗脱) 来纯化, 得到所需化合物 (145mg), 其为白色固体。MS (ESI^+) m/z 876 ($M+H$)⁺。

[0186] 制备 12C: 哌啶-4-甲酸 (3-(4-(2-(二苯甲基氨基)-3-氯吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基氨甲酰基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代吡啶-1(4H)-基) 甲酯

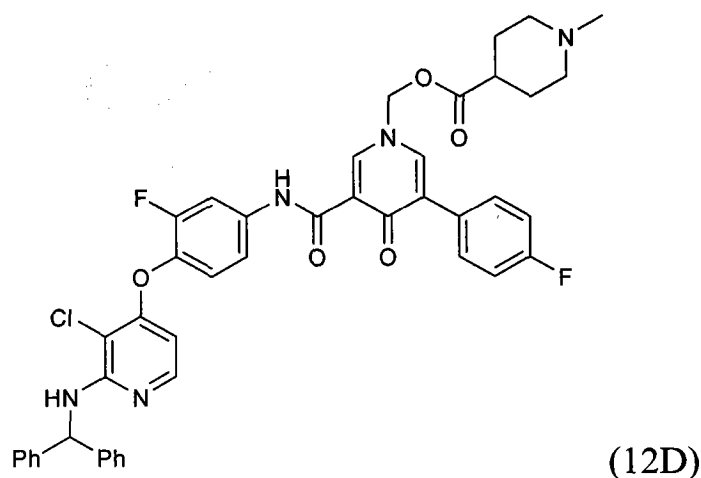
[0187]



[0188] 在室温向哌啶-1,4-二甲酸 4-(3-(4-(2-(二苯甲基氨基)-3-氯吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基氨甲酰基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代吡啶-1(4H)-基) 甲酯·1-叔丁酯 (135mg, 0.154mmol) 在 DCM (5mL) 中的溶液中加入 HCl (浓度为 4N 的二氧杂环己烷溶液, 1mL)。将反应混合物在室温搅拌 3h。真空除去溶剂, 且所得残留物通过制备性 HPLC 来纯化, 得到所需产物 (128mg), 其为白色固体。MS (ESI^+) m/z 776 ($M+H$)⁺。

[0189] 制备 12D: 1-甲基哌啶-4-甲酸 (3-(4-(2-(二苯甲基氨基)-3-氯吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基氨甲酰基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代吡啶-1(4H)-基) 甲酯

[0190]



[0191] 在室温向哌啶-4-甲酸 (3-(4-(2-(二苯甲基氨基)-3-氯吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基氨甲酰基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代吡啶-1(4H)-基) 甲酯 (60mg, 0.077mmol)、甲醛 (浓度为 37% 的水溶液, 0.08mL, 0.077mmol) 和乙酸 (0.03mL, 0.077) 在乙腈 (2mL) 中的混

合物中加入 NaCNBH_3 (50mg, 0.8mmol)。将所得混合物搅拌 30min。真空除去溶剂, 且残留物即粗产物不经进一步纯化即直接用于下一步骤。

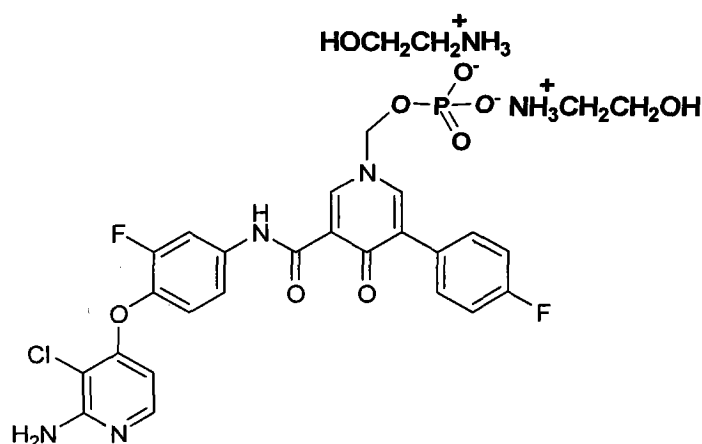
[0192] 实施例 12

[0193] 制备物质 (12E) (0.077mmol) 在室温用 TFA(3mL) 处理 30min。真空除去挥发物, 且所得残留物通过制备性 HPLC 来纯化, 得到标题化合物 (32mg), 其为白色固体。 ^1H NMR(CD_3OD) δ 12.91(br s, 1H), 8.92(d, 1H, $J = 2.52\text{Hz}$), 8.21(d, 1H, $J = 2.00\text{Hz}$), 8.08(dd, 1H, $J = 13.08, 2.04\text{Hz}$), 7.83(d, 1H, $J = 7.08\text{Hz}$), 7.62-7.70(m, 2H), 7.48(d, 1H, $J = 8.80\text{Hz}$), 7.39(t, 1H, $J = 8.56\text{Hz}$), 7.20-7.28(m, 2H), 6.41(d, 1H, $J = 6.28\text{Hz}$), 6.10(s, 2H), 3.50-3.60(m, 2H), 3.00-3.10(m, 2H), 2.89(s, 3H), 2.80-2.89(m, 1H), 2.25-2.35(m, 2H), 1.80-1.90(m, 2H)。MS(ESI^+) m/z 624($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0194] 实施例 13

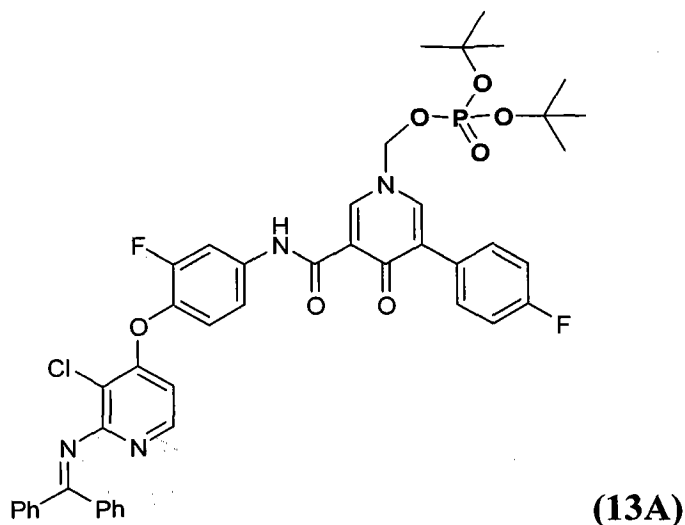
[0195] 二氢磷酸 (3-(4-(2-氨基-3-氯吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基氨甲酰基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代吡啶-1(4H)-基) 甲酯二-乙醇胺盐

[0196]



[0197] 制备 13A: 磷酸二叔丁酯·(3-(4-(3-氯-2-(二苯基亚甲基氨基)吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基氨甲酰基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代吡啶-1(4H)-基) 甲酯

[0198]



[0199] 在室温向 N-(4-(3-氯-2-(二苯基亚甲基氨基)吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺 (1.0g, 1.58mmol) 在 DMF (10mL) 中

的溶液中先后加入 Cs_2CO_3 (1.3g, 3.95mmol)、碘化钾 (525mg, 3.16mmol) 和磷酸二叔丁酯·氯甲酯 (1.2mL, 1.90mmol, 浓度为 2.0M 的 DMF 溶液)。将反应混合物在室温搅拌 26h, 然后通过加入乙酸异丙酯 (10mL) 和冷水 (50mL) 来淬灭。分离有机相并用水 (50mL) 洗涤。溶剂通过在 86℃ 连续蒸馏而交换成异丙醇 (10mL)。将溶液冷却至 20℃, 且固体沉淀出来。固体通过过滤来收集, 并在 60℃ 真空干燥 12h, 得到所需产物 (0.98g, 72%), 其为灰白色固体。MS (ESI⁺) m/z 856 (M+H)⁺。

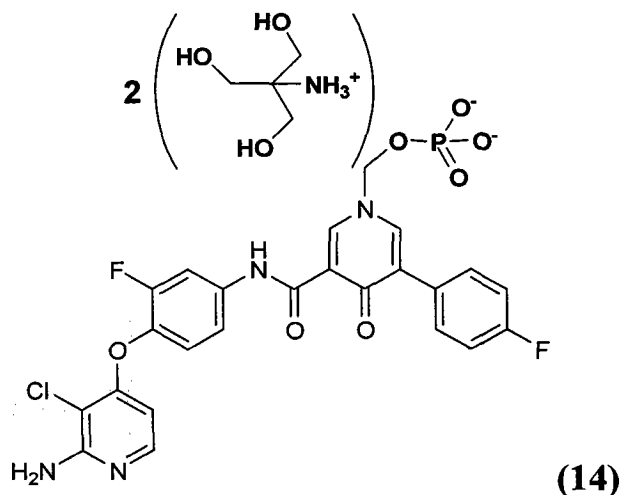
[0200] 实施例 13

[0201] 向 50mL 圆底烧瓶中加入磷酸二叔丁酯·(3-(4-(3-氯-2-(二苯基亚甲基氨基)吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基氨甲酰基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代吡啶-1(4H)-基)甲酯 (4g, 4.68mmol) 和 CH_2Cl_2 (4mL)。将混合物冷却至 0℃, 然后加入三氟乙酸 (4mL)。将反应混合物温热至 20℃。HPLC 表明磷酸二叔丁酯水解成酸。在 20℃ 加入水 (0.4mL), 并将混合物在 20℃ 搅拌 5-6h。混合物变成稠厚浆液。加入甲苯 (20mL), 然后浓缩至约 5mL, 从而除去过量的三氟乙酸、 CH_2Cl_2 和水。将该操作重复两次。混悬液用 EtOH (120mL, 100%) 稀释。在 20℃ 向该混悬液中加入乙醇胺, 直到得到约 8.1 的 pH。混悬液在加入期间变得澄清。加完后, 将溶液加热至 75℃, 并观察到形成方板状晶体 (square-plate crystal)。将混合物冷却至 20℃, 然后搅拌 24h。过滤除去固体并用 EtOH (100%) 洗涤, 得到二-乙醇胺盐, 其为方板状晶体。固体用 75℃ 的带有乙醇胺 (~0.1g) 的 EtOH (120mL, 100%) 再次浆化。向混悬液中加入棒状针晶 (rod-like needle crystals) 并在 75℃ 搅拌 7h。将混合物冷却至 20℃, 并通过过滤来收集固体, 得到二-乙醇胺盐, 其为大的棒状晶体 (large rod-like crystal)。将晶体在 55℃ 干燥 14h。

[0202] 实施例 14

[0203] 二氢磷酸 (3-(4-(2-氨基-3-氯吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基氨甲酰基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代吡啶-1(4H)-基)甲酯二-氨基丁三醇盐

[0204]



[0205] 向 50mL 圆底烧瓶中加入磷酸二叔丁酯·(3-(4-(3-氯-2-(二苯基亚甲基氨基)吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基氨甲酰基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代吡啶-1(4H)-基)甲酯 (1g, 1.17mmol) 和 CH_2Cl_2 (1mL)。将混合物冷却至 0℃, 然后加入三氟乙酸 (1mL)。将反应混合物温热至 20℃。HPLC 表明磷酸二叔丁酯水解成酸。在 20℃ 加入水 (0.1mL), 并将混合物在 20℃ 搅拌 6h。混合物变成稠厚浆液。加入甲苯 (5mL), 然后浓缩至约 1mL, 从而除去

过量的三氟乙酸、 CH_2Cl_2 和水。将该操作重复两次。加入 EtOH (30mL, 100%), 由此得到浑浊混悬液。将混悬液加热至 75°C , 并加入浓氨基丁三醇 (2-氨基-2-羟基甲基-1,3-丙二醇) 水溶液, 从而得到 ~ 7.3 的 pH。然后溶液变得澄清, 在 75°C 加入二-氨基丁三醇晶种 (bis-trisamine seed), 并将混悬液在 75°C 陈化 4h。将混悬液冷却至 20°C 并陈化 2h。结晶固体通过过滤来收集, 并在 55°C 真空干燥, 得到二-氨基丁三醇盐。

[0206] 测定

[0207] 本发明化合物的药理学性质可通过多种药理学测定来证实。已用本发明化合物和 / 或其盐和 / 或前药进行了以下示例性的药理学测定。

[0208] Met 激酶测定

[0209] 用于 Met 激酶测定的孵育混合物含有杆状病毒表达的 GST-Met 激酶 (baculovirus expressed GST-Met kinase)、合成底物聚 Glu : Tyr (4 : 1)、ATP、ATP- γ - ^{33}P 和含 Mn^{+2} 、DTT、BSA 和 Tris 的缓冲液。将反应混合物在 30°C 孵育 60 分钟, 并通过加入冷的三氯乙酸 (TCA) 至最终浓度为 8% 来终止。使用 **FILTERMATE®** 通用收集器 (Packard Instrument Co., Meriden, CT) 将 TCA 沉淀物收集到 GF/C UniFilter 板 (Packard Instrument Co., Meriden, CT) 上, 并使用 TopCount 96/384 孔液体闪烁计数器 (Packard Instrument Co., Meriden, CT) 来对滤器 (filter) 进行定量。得到剂量应答曲线以确定抑制 50% 激酶活性所需要的浓度 (IC_{50})。将化合物以 10mM 溶解在二甲基亚砜 (DMSO) 中, 并以 10 个浓度进行评价, 其中每个浓度一式两份。DMSO 在测定中的最终浓度为 1.7%。 IC_{50} 值通过非线性回归来得到。

[0210] 表 2

[0211]

试剂	在底物混合物中的最终浓度
储备溶液	
Tris-HCl (1M, pH 7.4)	20mM
MnCl_2 (1M)	1mM
DTT (1M)	1mM
BSA (100mg/ml)	0.1mg/ml
聚 Glu_4/Tyr (10mg/ml)	0.1mg/mL
ATP (1mM)	1 μM
γ -ATP (10 $\mu\text{Ci}/\mu\text{l}$)	0.2 $\mu\text{Ci}/\text{ml}$

[0212] 表 3

[0213]

缓冲液	酶混合物
20 μ l 1M DTT	4 μ l GST/Met 酶 (3.2mg/ml) = 10ng/ 反应
200 μ l 1M Tris-HCl (pH 7.4)	适量的 12ml 缓冲液
20 μ l 100mg/ml BSA	
适量的 20ml H ₂ O	

[0214] GTL-16 胃癌增殖测定

[0215] 通过使用来自 Promega 的 **CELLTITER 96®** 水性非放射性增殖测定试剂盒的 MTS 测定来评价对 GTL-16 细胞生长的抑制作用。所述试剂盒包含新颖的四唑鎗化合物 (3-(4,5-二甲基噁唑-2-基)-5-(3-羧基甲氧基苯基)-2-(4-磺基苯基)-2H-四唑鎗内盐, MTS) 和电子偶联试剂 (electron coupling reagent) (吩嗪硫酸甲酯, PMS) 的溶液。在该比色测定中, MTS 通过在代谢活性细胞中发现的脱氢酶而转化成水溶性的甲臌。甲臌产物的量 (通过其在 490nm 的吸收来测量) 与培养物中活细胞的数目成正比。

[0216] 在 0.5% 胎牛血清中将 GTL-16 细胞接种到 96 孔微量滴定板中, 在 37°C、5% CO₂、95% 空气和 100% 相对湿度下孵育 24h, 然后加入化合物。在药物处理时, 使用上述试剂盒对一块板的细胞系进行处理以表示细胞群在加入药物时的测量结果。在药物处理后, 将板再孵育 72h, 然后对细胞群进行处理和测量。每种化合物以 8 个不同浓度来测试, 其中每个浓度一式三份, 且未处理的对照样品同样一式三份。50% 的生长抑制作用 (IC₅₀) 通过 Excel 中的数据分析来计算, 所述数据分析使用 4 参数逻辑方程, 其中数据使用 Levenburg Marquardt 算法来拟合。

[0217] VEGFR-2 激酶测定

[0218]

试剂	最终浓度
储备溶液	VEGFR-2
Tris pH 7.0	20mM
BSA 10mg/ml	25 μ g/ml
MnCl ₂ (1M)	1.5mM
DTT(1M)	0.5mM
在 10%甘油中的酶储备液(1mg/ml)	7.5 ng/rxn
聚 glu/tyr(10mg/ml)	75 μ g/ml
ATP(1mM)	2.5 μ M
γ -ATP(10 μ Ci/ μ l)	0.5 μ Ci/ml

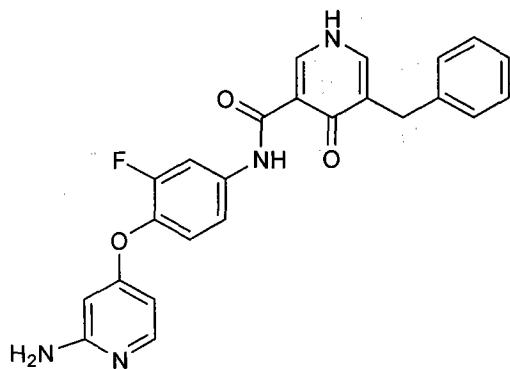
[0219] 用于 VEGFR-2 测定的孵育混合物含有合成底物聚 glu/tyr (4 : 1)、ATP、ATP- γ -³³P 和含 Mn⁺²、DTT、BSA 和 Tris 缓冲剂的缓冲液。反应通过加入酶来引发, 且在室温进行 60 分钟后, 通过加入 30% TCA 至最终浓度为 15% TCA 来终止。在 100% DMSO 中使抑制剂达到 10mM。测定在 96 孔板中一式四份地进行。将化合物以 1 : 500 稀释在 100% DMSO 中, 然后以 1 : 10 稀释在水中, 其中 DMSO 的最终浓度为 10%。将 10% DMSO 的等分试样 (10 μ l)

加到 96 孔板的 B-H 行中。将化合物 (20 μ l) 以比测定条件高 5 倍的浓度加到 A 行中。通过混合进行六次连续稀释, 由此将等分试样 (10 μ L) 转移到每行中, 且在 F 行丢弃 10 μ L。G 行是不含有任何化合物的对照行, 而 H 行是不含有任何化合物且不含有任何酶的对照行。使用 Tomtec Quadra 工作站来递送酶和底物。

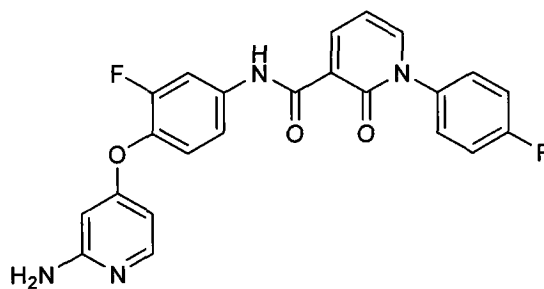
[0220] 板用粘性板盖覆盖,在 27℃ 孵育 60 分钟,然后在冰上用 TCA 历时 20 分钟使酸沉淀。使用 Tomtec 或 Packard **FILTERMATE®** 收集器将沉淀物转移至 UniFilter-96,GF/C 微量板中。活性如下确定 :将 Microscint-20 鸡尾酒试剂 (cocktail) 加到 UniFilter 微量板的每个干燥孔中,然后使用 Packard TopCount 微量板闪烁计数器对所引入的放射性进行定量。

[0221] 表 4 显示了实施例 1 及化合物 A 和 B 在 MET 激酶测定、VEGFR-2 测定和 / 或 GTL-16 测定中的活性。化合物 A 和 B 的制备分别披露在美国专利公开号 2005/0245530 的实施例 56 和 101 中。

[0222]



化合物 A



化合物 B

[0223] 表 4

	MET 激酶 IC ₅₀ (nM)	GTL-16 IC ₅₀ (nM)	VEGFR-2 IC ₅₀ (nM)
实施例 1	1.7	39	15
化合物 A	160	5400	-
化合物 B	4.8	170	40

[0224]

[0225] 化合物A :N-(4-(2-氨基吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基)-5-苄基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺三氟乙酸盐。

[0226] 化合物 B :N-(4-(2-氨基吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺盐酸盐。

[0227] 体内功效确定

[0228] 评价了 N-(4-(2-氨基-3-氯吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酰胺 (实施例 1) 和二氢磷酸 (3-(4-(2-氨基-3-氯吡啶-4-基氧基)-3-氟苯基氨甲酰基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代吡啶-1(4H)-基) 甲酯 (实施例 2) 对抗 GTL-16 人胃肿瘤异种移植模型的功效。实施例 2 是实施例 1 的前药。如图 1 中所示, 在 GTL-16 胃癌模型中, 当通过在至少一个肿瘤倍增时间内具有大于 50% 的肿瘤生长抑制作用 (TGI) 来定义时, 实施例 1 和实施例 2 是具有活性的。当每天给药一次且持续 14

天时,就这些剂量水平中的任何一种而言均未观察到明显的毒性。在该研究中,等摩尔浓度的实施例 1 和实施例 2(25mg/kg 的实施例 1 和 31.2mg/kg 的实施例 2) 导致完全的肿瘤停滞 (tumor stasis)。

[0229] 还在 U87 胶质母细胞瘤模型 (一种以 Met 活化的 HGF 自分泌机制为基础的受 Met 驱动的肿瘤) 中测试了实施例 1。如图 2 中所示,在 25mg/kg 时观察到完全的肿瘤停滞,这与在对抗 GTL-16 肿瘤异种移植物中观察到的活性相似。

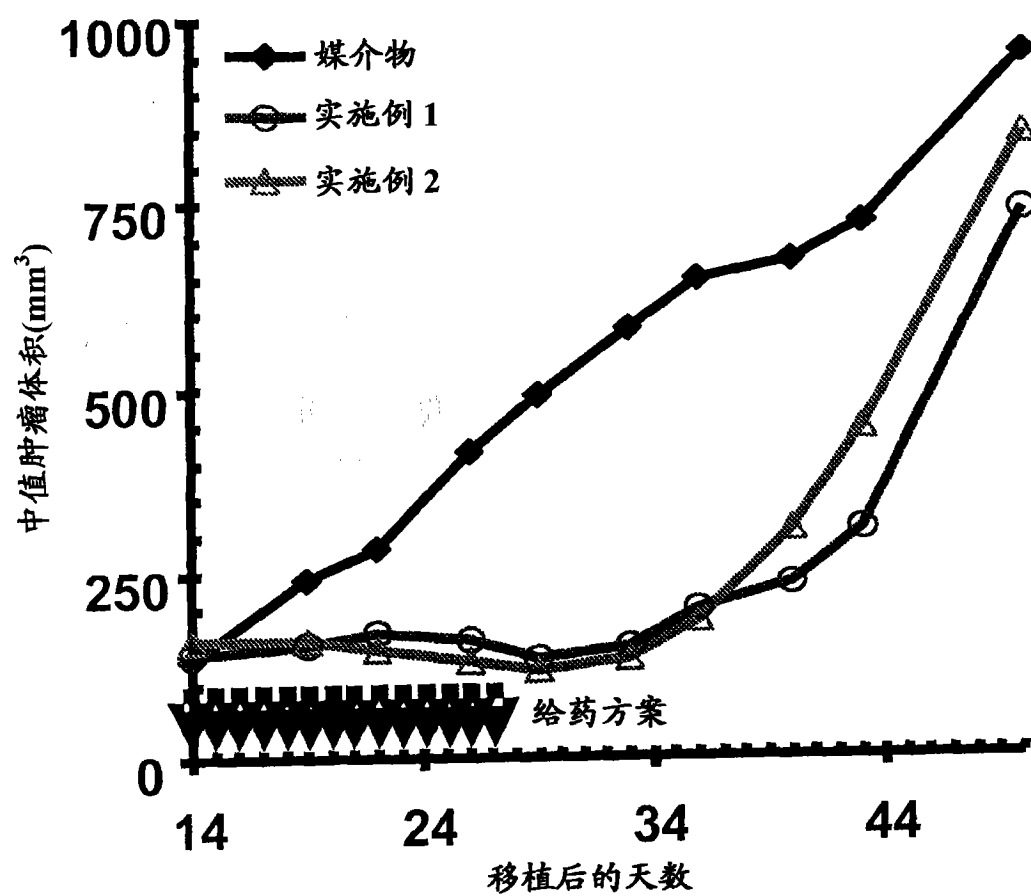


图 1

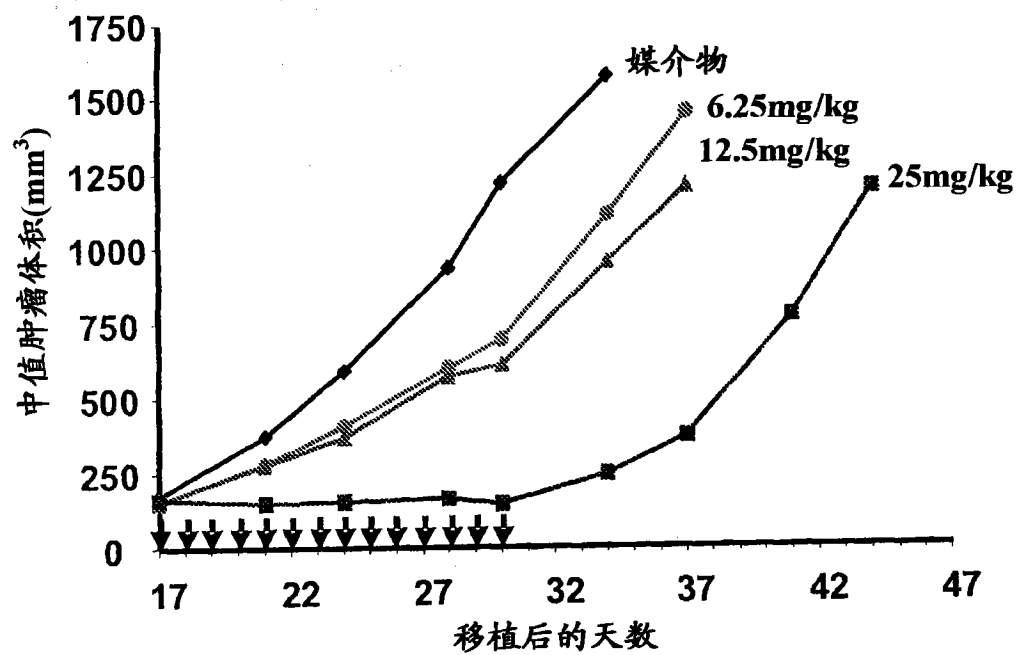


图 2

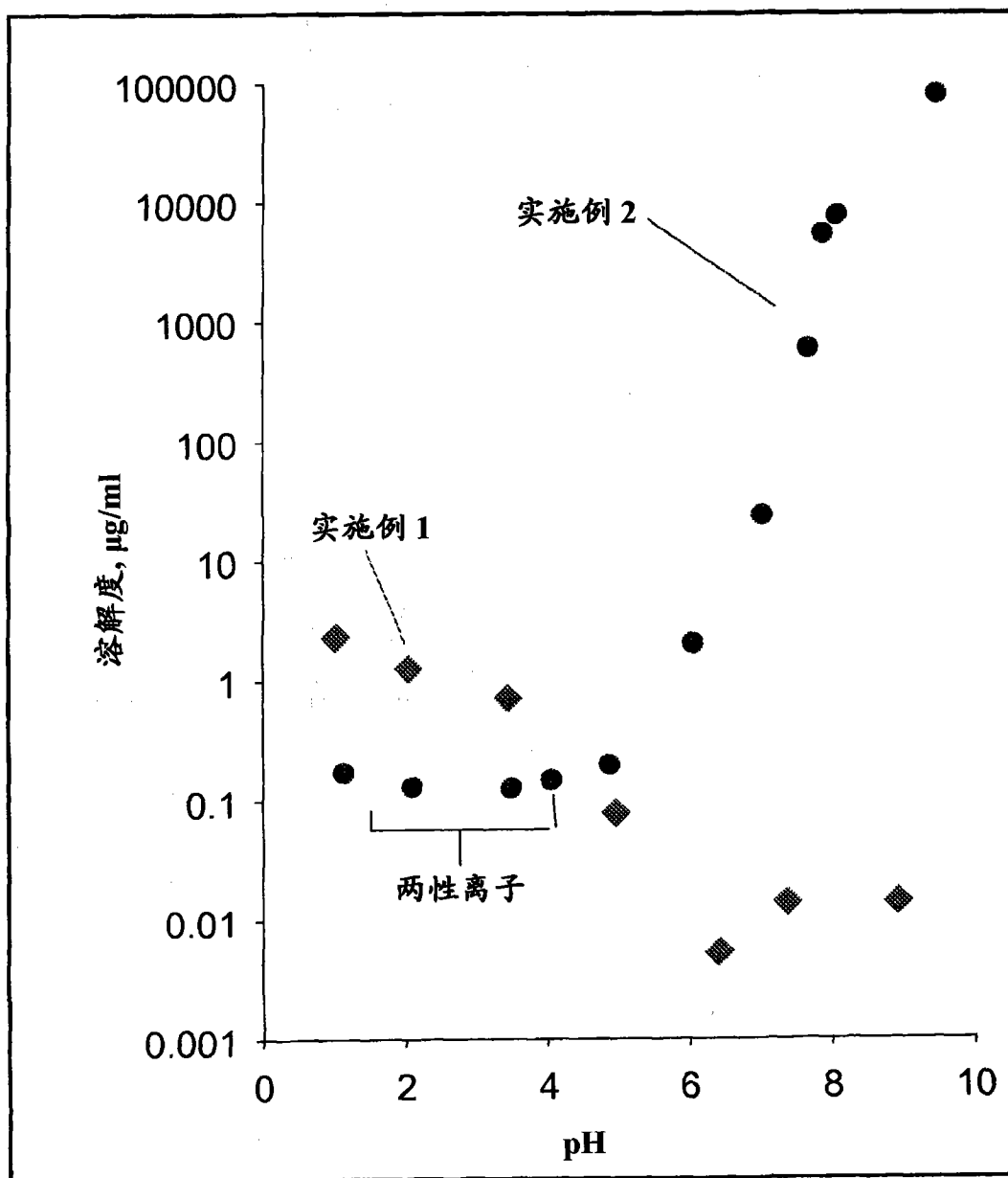


图 3