(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115209900 A
(43)申请公布日 2022.10.18

(21)申请号 202180017888.8
(22)申请日 2021.03.03
(30)优先权数据
10-2020-0026381 2020.03.03 KR
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.08.29
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/KR2021/002622 2021.03.03
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/177721 KO 2021.09.10
(71)申请人 伟迈可生物有限公司
地址 韩国首尔
(72)发明人 申在植 高永玉 李敏基 金用锡 崔淳珍 林娜廷 金民和 李准炯
(74)专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司 11314
专利代理师 程伟 程云
(51)Int.Cl.
*A61K 31/5355*(2006.01)
*A61K 31/444*(2006.01)
*A61K 31/4365*(2006.01)
*A61P 35/00*(2006.01)

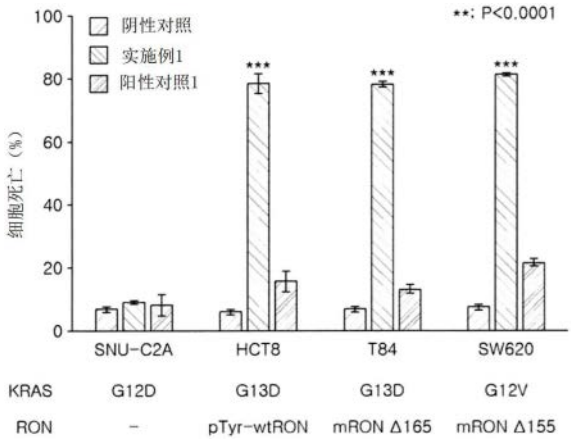
权利要求书3页 说明书35页
序列表8页 附图10页

(54)发明名称

用于预防或治疗其中存在KRAS突变和活化RON的癌症的药物组合物

(57)摘要

本发明涉及用于预防或治疗其中存在KRAS突变和活化RON的癌症的药物组合物。具体地，该药物组合物可用作抗癌药物，其对具有KRAS G13突变或KRAS G12突变和RON突变或酪氨酸磷酸化RON的癌细胞，表现出优异的诱导细胞凋亡的能力。

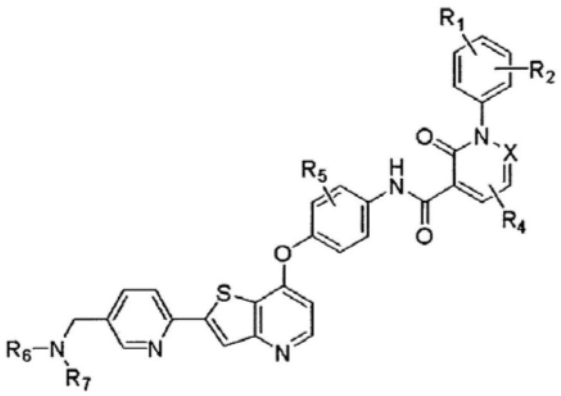



CN 115209900 A

1.一种药物组合物,其用于预防或治疗具有KRAS(V-Ki-ras2 Kirsten大鼠肉瘤病毒癌基因同源物)突变和活化RON(recepteur d'origine nantais)的癌症,所述组合物包含下式1或2的化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分,

其中KRAS突变是在SEQ ID NO:1的氨基酸序列中位置13的氨基酸残基甘氨酸被另一种氨基酸取代,或在位置12上的氨基酸残基甘氨酸被另一种氨基酸取代:

[式1]



其中,在上式1中,

$R_1$和$R_2$各自独立地为H、卤素、$C_{1-10}$烷氧基或$C_{1-10}$卤代烷基;

X为-C(-$R_3$)=或-N=;

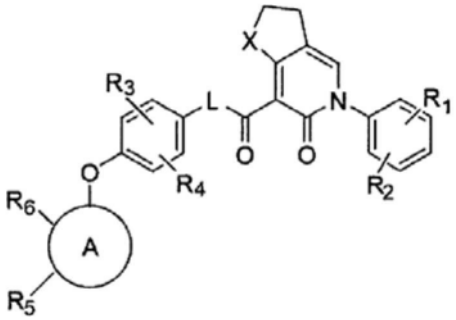
$R_3$和$R_4$各自独立地为H、卤素、$C_{1-10}$烷基或$C_{1-10}$烷氧基;

$R_5$是H、卤素或$C_{1-10}$烷基;

$R_6$和$R_7$与其键合的N原子一起形成4至10元杂环,或$R_6$是-$C_2H_4$-O-$CH_3$和$R_7$为H、甲基或叔丁氧羰基;和

在上式1中对取代基的定义中提到的杂环除了$R_6$和$R_7$所键合的N原子之外,还任选地包含一个或两个选自N、O和S的杂原子,并且未被取代或者被一个或多个选自卤素和$C_{1-6}$烷基的取代基所取代,

[式2]



在所述式2中,

L是-NH-或-$CH_2$-,

$R_1$至$R_4$各自独立地为氢、卤素、羟基、氰基、$C_{1-4}$烷基、$C_{1-4}$烷氧基、$C_{1-4}$卤代烷基、$C_{2-4}$烯基、$C_{2-4}$炔基、$C_{3-7}$环烷基、$C_{6-10}$芳基、5至9元杂芳基或3至9元杂环烷基,

X是O、S、-CH(-Rx)-或-N(-Rx)-,

Rx为氢、$C_{1-4}$烷基、$C_{1-4}$烷氧基、$C_{1-4}$卤代烷基、$C_{2-4}$烯基、$C_{2-4}$炔基、$C_{6-10}$芳基、$C_{6-10}$芳基-$C_{1-4}$

烷基或3至9元杂环烷基，

A是3至12元杂环，以及

$R_5$和$R_6$各自独立地为氢、硝基、氨基、卤素、羟基、氰基、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$烷氧基、氨基-$C_{1-6}$烷氧基、氨基羰基、$C_{1-6}$烷基氨基羰基、二$C_{1-6}$烷基氨基羰基、$C_{1-6}$烷基羰基氨基、$C_{1-6}$烷基氨基、$C_{1-6}$烷基氨基-$C_{1-6}$烷氧基、$C_{6-10}$芳基、$C_{6-10}$芳基-$C_{1-4}$烷基或5至9元杂芳基，

其中$R_5$和$R_6$各自独立地任选被$C_{1-6}$烷基；$C_{1-6}$烷基或$C_{1-6}$烷基氨基-$C_{1-6}$烷基所取代，或被$C_{1-6}$烷氧基-$C_{1-6}$烷基氨基、3至9元环烷基和3至9元杂环烷基中的任一个；3至9元环烷基；或3至9元杂环烷基所取代，

环烷基或杂环烷基任选具有一个或多个取代基，其选自卤素、氧代、氰基、羟基、羟基-$C_{1-6}$烷基、氨基、二$C_{1-6}$烷基氨基、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基和$C_{1-6}$烷氧基-$C_{1-6}$烷基，和

在上式2中对取代基的定义中提到的杂环、杂芳基和杂环烷基各自独立地包含一个或多个选自N、O和S的杂原子。

2.根据权利要求1所述的药物组合物，其中由式1表示的化合物选自：

4-乙氧基-N-[3-氟-4-({2-[5-(吗啉代甲基)吡啶-2-基]噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基}氧基)苯基]-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺；

4-乙氧基-N-(3-氟-4-{[2-(5-{[(2-甲氧基乙基)氨基]甲基}吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]氧基}苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺；和

4-乙氧基-N-{3-氟-4-[(2-{5-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]吡啶-2-基}噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)氧基]苯基}-2-氧代-1-苯基-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺。

3.根据权利要求1所述的药物组合物，其中由式2表示的化合物选自：

N-(3-氟-4-((2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(2-吗啉代乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；和

N-(4-((7-(3-(3-氰基氮杂环丁烷-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺。

4.根据权利要求1所述的药物组合物，其中所述活化RON是RON基因的剪接变体或酪氨酸磷酸化RON蛋白。

5.根据权利要求4所述的药物组合物，其中所述RON基因的剪接变体是缺失外显子5、6和11的mRONΔ155、缺失外显子5和6的mRONΔ160或缺失外显子11的RONΔ165。

6.根据权利要求1所述的药物组合物，其中所述KRAS突变是位置12的甘氨酸被选自天冬氨酸、缬氨酸、半胱氨酸和组氨酸的任一个氨基酸取代。

7.根据权利要求1所述的药物组合物，其中所述KRAS突变是位置13的甘氨酸被选自天冬氨酸、缬氨酸、和精氨酸的任一个氨基酸取代。

8.根据权利要求1所述的药物组合物，其中所述癌症选自乳腺癌、肺癌、胃癌、前列腺癌、子宫癌、卵巢癌、肾癌、胰腺癌、肝癌、结直肠癌、皮肤癌、头颈癌和甲状腺癌。

9.权利要求1所定义的式1或2表示的化合物或其药学上可接受的盐在预防或治疗具有KRAS突变和活化RON的癌症中的用途，

其中所述KRAS突变是在SEQ ID NO:1的氨基酸序列中位置13的氨基酸残基甘氨酸被另一种氨基酸取代,或在位置12上的氨基酸残基甘氨酸被另一种氨基酸取代。

10.权利要求1所定义的由式1或2表示的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于预防或治疗具有KRAS突变和活化RON的癌症的药物中的用途,

其中所述KRAS突变是在SEQ ID NO:1的氨基酸序列中位置13的氨基酸残基甘氨酸被另一种氨基酸取代,或在位置12上的氨基酸残基甘氨酸被另一种氨基酸取代。

11.一种用于预防或治疗具有KRAS突变和活化RON的癌症的方法,所述方法包括将权利要求1所定义的由式1或2表示的化合物或其药学上可接受的盐施用至需要其的受试者,

其中所述KRAS突变是在SEQ ID NO:1的氨基酸序列中位置13的氨基酸残基甘氨酸被另一种氨基酸取代,或在位置12上的氨基酸残基甘氨酸被另一种氨基酸取代。

12.一种提供关于抗癌治疗剂的信息的方法,所述方法包括:

鉴定个体中的KRAS突变和活化RON;和

活化RON和KRAS突变中,当发现存在SEQ ID NO:1的氨基酸序列中位置13的氨基酸残基甘氨酸被另一种氨基酸取代时,或位置12上的氨基酸残基甘氨酸被另一种氨基酸取代时,提供信息:权利要求1限定的由式1或2表示的化合物或其药学上可接受的盐适用于个体的抗癌治疗。

# 用于预防或治疗其中存在KRAS突变和活化RON的癌症的药物组合物

## 技术领域

[0001] 本发明涉及用于预防或治疗癌症的药物组合物,所述药物组合物适用于具有KRAS突变和活化RON的癌细胞的癌症患者。

## 背景技术

[0002] KRAS(V-Ki-ras2 Kirsten大鼠肉瘤病毒癌基因同源物)基因是与非小细胞肺癌、结直肠癌、胰腺癌等的发展相关的若干基因之一,KRAS被认为是确定抗癌药物(如西妥昔单抗(cetuximab))有效性的关键。具体而言,考虑到KRAS基因的突变,已知KRAS基因显著改善癌症患者的药物反应和存活。

[0003] 在另一方面,RON(recepteur d'origine nantais)是指属于c-MET家族的蛋白受体,是巨噬细胞刺激蛋白(macrophage-stimulating protein;MSP)的受体,巨噬细胞刺激蛋白是由肝脏分泌并调节巨噬细胞作用的血清蛋白。RON的活性在肿瘤的发生、发展和转移中起到重要作用。特别地,据报道,RON在结直肠癌和乳腺癌中的过表达或活性过强有助于诱导肿瘤侵袭和转移以及抑制细胞死亡。能够特异性抑制RON的这种异常活动的物质可以有效地治疗与RON相关的各种疾病,特别是肿瘤,如结直肠癌。

[0004] 因此,最近一直在持续且积极地进行研究,能够特异性杀伤具有KRAS突变和异常活化RON的癌症患者的癌细胞的物质。

[0005] [现有技术文件]

[0006] (非专利文件1)Targeting Receptor Kinases in Colorectal Cancer,Cancers(2019),11,433-456。

[0007] (非专利文件2)Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer,Sig Transduct Target Ther(2020),5,22-51。

[0008] (非专利文件3)New Strategies for Treatment of KRAS Mutant Metastatic Colorectal Cancer,Clin Cancer Res.,(2010),16,2921-2926。

## 发明内容

[0009] 技术问题

[0010] 本发明人试图开发用于预防或治疗癌症的药物组合物,所述药物组合物适用于具有KRAS突变和异常活化RON的癌症患者。结果,本发明人已经鉴定出具有特定结构的化合物,所述化合物对具有KRAS突变和活化RON的癌细胞表现出优异的细胞杀伤效果,从而实现了本发明。

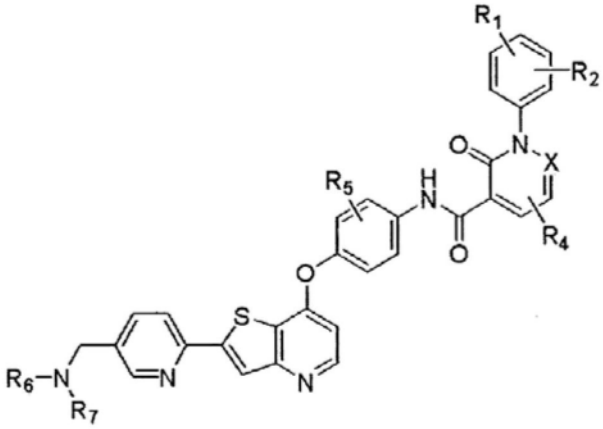
[0011] 本发明的目的是提供用于预防或治疗具有KRAS突变和活化RON的癌症的药物组合物。

[0012] 问题的解决方案

[0013] 为了实现上述目的,提供用于预防或治疗具有KRAS突变和活化RON的癌症的药物

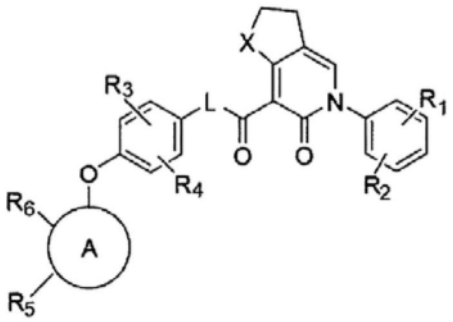
组合物，所述药物组合物包含由式1或式2表示的化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分，其中KRAS突变是在SEQ ID NO:1的氨基酸序列的位置13上的氨基酸残基甘氨酸被另一种氨基酸取代，或在位置12上的氨基酸残基甘氨酸被另一种氨基酸取代。

[0014] [式1]

[0015] 

[0016] 在上式1中，$R_1$至$R_7$和X与后述的具体实施方案中的定义相同。

[0017] [式2]

[0018] 

[0019] 在上式2中，$R_1$至$R_6$、L和X与后述的具体实施方案中的定义相同。

[0020] 本发明的有利效果

[0021] 根据本发明的药物组合物适用于具有KRAS突变和活化RON的癌症患者。具体地，该药物组合物可用作抗癌药物，其对具有KRAS G13突变或KRAS G12突变和RON突变(Δ155、Δ160、Δ165)或酪氨酸磷酸化RON(pTyr-RON)的癌细胞表现出优异的诱导细胞死亡的能力。

## 附图说明

[0022] 图1显示，通过鉴定实施例1和阳性对照1的化合物在具有KRAS突变(G12V或G13D)和活化RON的结直肠癌细胞系中的诱导细胞死亡的功效而获得的结果。

[0023] 图2显示，SW620细胞系(KRAS G12V/mRON△155)在用实施例1、阳性对照1、阳性对照2或阳性对照3的化合物处理之后的细胞死亡率。

[0024] 图3显示，通过免疫荧光染色鉴定pTyr-RON在各种结直肠癌患者来源的细胞系中的表达而获得的结果。

[0025] 图4显示，通过用实施例1的化合物处理各种结直肠患者来源的细胞系，比较其诱导细胞死亡的功效取决于KRAS突变和活化RON的存在与否所获得的结果。

[0026] 图5显示，将实施例1的化合物通过口服施用至移植有细胞系SW620的小鼠模型中，

在4周期间观察到的肿瘤体积变化。

[0027] 图6显示,在将实施例1的化合物通过口服施用至移植有细胞系SW620的小鼠模型中,在4周后通过测量肿瘤重量观察到的对肿瘤生长的抑制。

[0028] 图7显示通过以下获得的结果:在将实施例1的化合物通过口服施用至移植有细胞系SW620的小鼠模型中,在4周后通过免疫组织化学鉴定的在蛋白表达上的改变。

[0029] 图8显示,在将实施例1、阳性对照1和阳性对照2的各种化合物通过口服施用至移植有细胞系HTC8(KRAS G13D/pTyr-wtRON)的小鼠模型4周后,观察到的在相对肿瘤体积上的差异。

[0030] 图9显示通过以下获得的结果:在将实施例1、阳性对照1和阳性对照2的各化合物通过口服施用至移植有细胞系HTC8的动物4周后,分析在肿瘤组织中的pTyr-mRON、mRON、切割的半胱天冬酶3和细胞周期蛋白D1的表达变化。

[0031] 图10显示通过以下获得结果:使细胞系SW620过表达β-连环蛋白,用实施例1的化合物进行处理,分析实施例1的化合物对细胞死亡率的影响。

[0032] 图11显示通过以下获得结果:使细胞系SW620过表达β-连环蛋白,用实施例1的化合物进行处理,然后用蛋白质印迹法鉴定各个蛋白质的表达变化。

[0033] 图12显示,将实施例1的化合物通过口服施用至移植有细胞系HCT15(KRAS G13D/mRON△160)的动物中,在4周期间观察到的肿瘤体积变化。

[0034] 图13显示通过以下获得的结果:在将实施例1的化合物通过口服施用至移植有细胞系HTC15的动物4周后,分析在肿瘤组织中的pTyr-mRON、mRON、切割的半胱天冬酶3和细胞周期蛋白D1的表达变化。

## 具体实施方式

[0035] 在下文中,将详细描述本发明。

[0036] 在本发明的一个方面,提供用于预防或治疗具有KRAS突变和活化RON的癌症的药物组合物,该药物组合物包含由式1或式2表示的化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分,其中KRAS突变是在SEQ ID NO:1的氨基酸序列的位置13上的氨基酸残基甘氨酸被另一种氨基酸取代,或在位置12上的氨基酸残基甘氨酸被另一种氨基酸取代。

[0037] 如本文所用,术语“KRAS”也称为K-Ras,是指构成RAS/MAPK(其是调节细胞生长、细胞成熟和细胞死亡的细胞信号传导通路)的部分的因子。KRAS的突变版本存在于各种类型的实体癌中,如非小细胞肺癌、结直肠癌和胰腺癌。在这种情况下,KRAS可以具有SEQ ID NO:1的氨基酸序列。

[0038] 如本文所用,术语“KRAS突变”是指在KRAS的一些氨基酸中发生取代、缺失或插入。例如,KRAS突变可以意味着SEQ ID NO:1中的第12位或第13位氨基酸被另一种氨基酸取代。具体地,KRAS突变可以是位置12的甘氨酸被选自天冬氨酸、缬氨酸、半胱氨酸和组氨酸的任一个氨基酸取代。或者,KRAS突变可以是位置13的甘氨酸被选自天冬氨酸、缬氨酸和精氨酸的任一个氨基酸取代。更具体地,KRAS突变可以特征是在位置13的氨基酸残基甘氨酸被天冬氨酸取代,或者在位置12的氨基酸残基甘氨酸被缬氨酸或组氨酸取代。

[0039] 如本文所用,术语“活化RON”可以理解为包括在任何表达水平(如DNA水平、mRNA水平和蛋白质水平)上可以被鉴定为具有活性的所有RON的概念。具体地,活化RON可以由RON

蛋白的磷酸化(例如,RON蛋白的激酶结构域的磷酸化)引起,以及可以在配体(如MSP)的存在下被诱导。此外,活化RON可以包括RON基因的剪接变体或突变体,即使没有任何配体时,所述RON基因的剪接变体或突变体也始终处于活化形式。

[0040] 活化RON可以是RON基因的剪接变体或可以是酪氨酸磷酸化RON蛋白。RON基因的剪接变体可以是由于剪接导致选自外显子5、6和11中的至少一个外显子的缺失引起的。具体而言,这样的剪接变体可以是缺失外显子5、6和11的mRONΔ155、缺失外显子5和6的mRONΔ160或缺失外显子11的RONΔ165。此外,mRONΔ155的cDNA可以具有SEQ ID NO:2的核苷酸序列;mRONΔ160的cDNA可以具有SEQ ID NO:3的核苷酸序列;mRONΔ165的cDNA可以具有SEQ ID NO:4的核苷酸序列。

[0041] 在本发明中,癌症可以选自,但不限于乳腺癌、肺癌、胃癌、前列腺癌、子宫癌、卵巢癌、肾癌、胰腺癌、肝癌、结直肠癌、皮肤癌、头颈癌和甲状腺癌。

[0042] 在本发明的另一个方面,提供由式1或式2表示的化合物或其药学上可接受的盐在预防或治疗具有KRAS突变和活化RON的癌症中的用途。

[0043] 在本发明的另一个方面,提供由式1或式2表示的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于预防或治疗具有KRAS突变和活化RON的癌症的药物中的用途。

[0044] 在本发明的又再另一个方面,提供一种预防或治疗具有KRAS突变和活化RON的癌症的方法,该方法包括将由式1或式2表示的化合物或其药学上可接受的盐施用至需要其的受试者。

[0045] 在本发明的另一个方面,提供了一种用于治疗携带KRAS突变和活化RON的癌症患者的方法,包括:鉴定该患者是否携带KRAS的G13D、G13V、G13R、G12V、G12D、G12C或G12H突变以及是否携带活化RON;以及向携带KRAS突变和活化RON的患者施用抗癌药物,所述抗癌药物包含由式1或式2表示的化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分。

[0046] 在本发明的再另一个方面,提供一种用于提供关于抗癌治疗剂的信息的方法,该方法包括:鉴定个体中的KRAS突变和活化RON;以及当发现活化RON和KRAS突变时(其中SEQ ID NO:1的氨基酸序列的位置13上的氨基酸残基甘氨酸被另一种氨基酸取代、或位置12上的氨基酸残基甘氨酸被另一种氨基酸取代),提供信息:由式1或2表示的化合物或其药学上可接受的盐适用于所述个体的抗癌治疗。

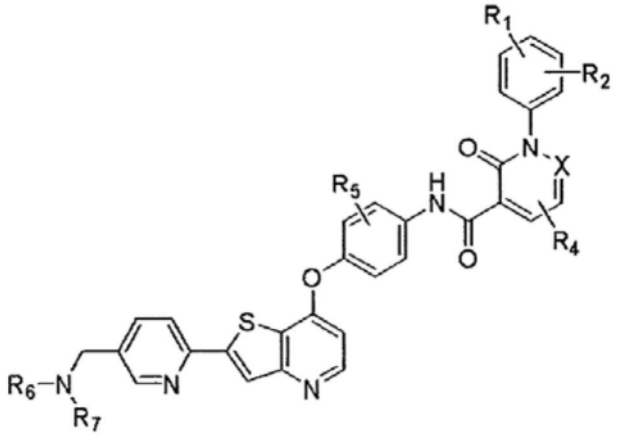
[0047] 在本发明中,“预防”是指抑制或延缓疾病的发生、传播和复发的任何行为;以及“治疗”是指通过施用化合物来改善或有益地改变疾病的症状的任何行为。

[0048] 此外,术语“受试者”或“个体”是指患有或有可能发展为与蛋白激酶活性相关的疾病的任何动物,特别是哺乳动物,如猴、牛、马、羊、猪、鸡、火鸡、鹌鹑、猫、狗、小鼠、大鼠、兔和豚鼠,包括人(患者)。此外,需要其的受试者可以是指生物样品。

[0049] 此外,“施用”是指通过任何适当的方法将预定物质提供给需要其的受试者,本发明化合物的施用可以通过任何常规途径来实现,只要该途径允许该物质到达目标组织。

[0050] 本发明中使用的式1的化合物表示如下:

[0051] [式1]

[0052] 

[0053] 在上式1中，

[0054] $R_1$和$R_2$各自独立地为H、卤素、$C_{1-10}$烷氧基或$C_{1-10}$卤代烷基；

[0055] X为-C(-$R_3$)＝或-N＝；

[0056] $R_3$和$R_4$各自独立地为H、卤素、$C_{1-10}$烷基或$C_{1-10}$烷氧基；

[0057] $R_5$是H、卤素或$C_{1-10}$烷基；

[0058] $R_6$和$R_7$与其键合的N原子一起形成4至10元杂环，或$R_6$是-$C_2H_4$-O-$CH_3$和$R_7$为H、甲基或叔丁氧羰基；和

[0059] 除$R_6$和$R_7$所键合的N原子之外，该杂环任选地还包含一个或两个选自N、O和S的杂原子，并且未被取代，或者被一个或多个选自卤素和$C_{1-6}$烷基的取代基所取代。

[0060] $C_{1-10}$烷基可以包括$C_{1-6}$烷基、$C_{1-3}$烷基、$C_{3-10}$烷基、$C_{3-6}$烷基、$C_{6-10}$烷基等。此外，$C_{1-10}$烷氧基可以包括$C_{1-6}$烷氧基、$C_{1-3}$烷氧基、$C_{3-10}$烷氧基、$C_{3-6}$烷氧基、$C_{6-10}$烷氧基等。此外，4至10元杂环可以包括4至7元杂环、4至6元杂环、5至7元杂环、5或6元杂环等。

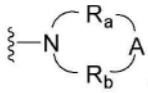
[0061] 根据一个实施方案，在式1中，$R_1$和$R_2$各自独立地为H、卤素、甲氧基或-$CF_3$，其中卤素可以为F、Cl、Br或I。

[0062] 根据另一个实施方案，在式1中，$R_3$和$R_4$各自独立地为H、卤素、甲基、甲氧基或乙氧基，其中卤素可以为F、Cl、Br或I。

[0063] 根据进一步的实施方案，在式1中，X为-C(-$R_3$)＝；$R_3$和$R_4$各自独立地为H、卤素、甲基、甲氧基或乙氧基，但不同时为H。

[0064] 根据再进一步的实施方案，在式1中，X为-N＝；以及$R_4$为卤素、甲基、甲氧基或乙氧基，其中卤素可以为F、Cl、Br或I。

[0065] 根据再进一步的实施方案，在式1中，$R_5$为H或卤素，其中卤素可以为F、Cl、Br或I。

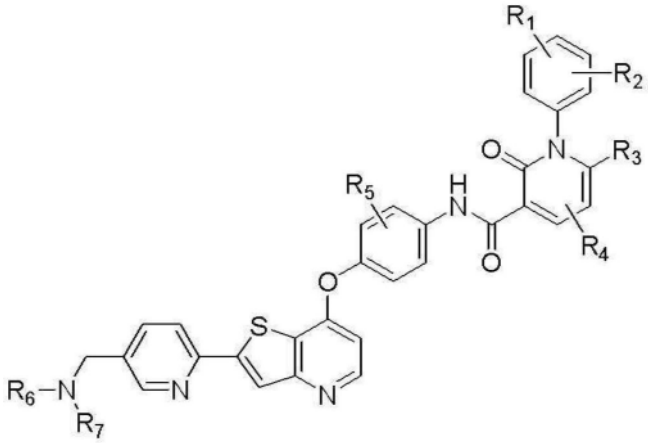
[0066] 根据再进一步的实施方案，在式1中，$R_6$和$R_7$与其所键合的N原子一起形成，其中$R_a$和$R_b$各自独立地为$C_{1-3}$亚烷基，A为-N(-$R_9$)-或-O-，并且$R_9$为$C_{1-6}$烷基。作为具体示例，$R_6$和$R_7$与其键合的N原子一起可以形成杂环基团，如氮杂环丁烷基、二氮杂环丁烷基、吡咯烷基、吡咯基、咪唑烷基、咪唑基、吡唑烷基、吡唑基、噁唑烷基、噁唑基、异噁唑烷基、异噁唑基、噻唑烷基、噻唑基、异噻唑烷基、异噻唑基、哌啶基、吡啶基、哌嗪基、二嗪基、吗啉代、硫代吗啉代、氮杂环庚烷基和二氮杂环庚烷基，其任选被$C_{1-6}$烷基取代。此外，$R_a$和$R_b$可以各自独立地为-$CH_2$-、-$C_2H_4$-或-$C_3H_6$-。此外，$R_9$可以为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁

基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、叔戊基、仲戊基、新戊基、己基等。

[0067] 根据又一个实施方案，在式1中$R_1$和$R_2$各自独立地为H、卤素、甲氧基或-$CF_3$；$R_3$和$R_4$各自独立地为H、卤素、甲基、甲氧基或乙氧基；$R_5$是H或卤素；以及$R_6$是-$C_2H_4$-O-$CH_3$和$R_7$是H、甲基或叔丁氧羰基，或者$R_6$和$R_7$可以键合在一起形成吗啉代或甲基哌嗪基基团。所述卤素可以为F、Cl、Br或I。

[0068] 根据一个实施方案，式1的化合物可以由下式1a表示。

[0069] [式1a]

[0070] 

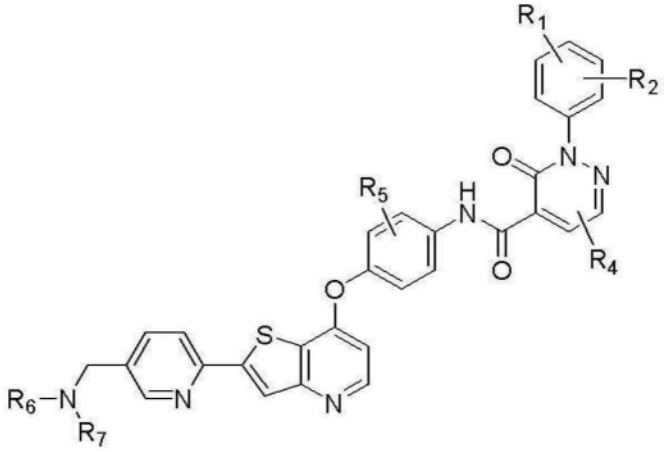
[0071] 其中$R_1$至$R_7$与上式1中定义的相同。

[0072] 具体而言，在上式1a中，$R_1$和$R_2$可以各自独立地为H、卤素或-$CF_3$。此外，$R_3$和$R_4$可以各自独立地为H、卤素、甲基、甲氧基或乙氧基，但不能同时为H。此外，$R_5$可以为H或卤素。

[0073] 更具体而言，在上式1a中，$R_1$和$R_2$可以各自独立地为H、卤素或-$CF_3$；$R_3$和$R_4$可以各自独立地为H、卤素、甲基、甲氧基或乙氧基；$R_5$可以为H或卤素；$R_6$可以为-$C_2H_4$-O-$CH_3$；以及$R_7$可以为H、甲基或叔丁氧羰基。

[0074] 根据另一个实施方案，式1的化合物可以由下式1b表示。

[0075] [式1b]

[0076] 

[0077] 其中$R_1$至$R_7$与上式1中定义的相同。

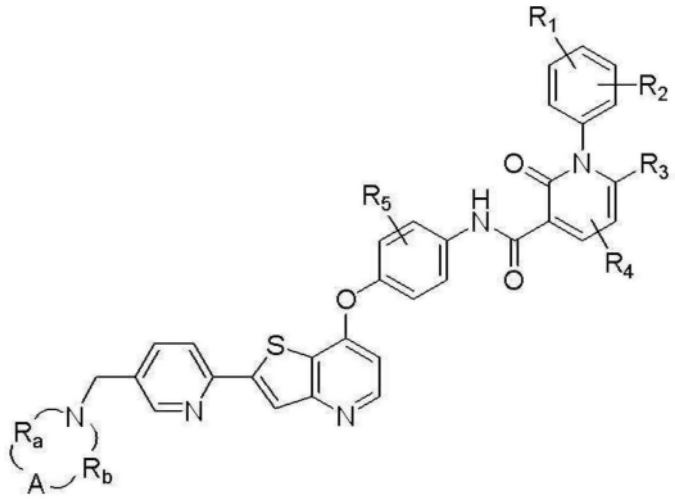
[0078] 具体而言，在上式1b中，$R_1$和$R_2$可以各自独立地为H、卤素或-$CF_3$。此外，$R_4$可以为卤素、甲基、甲氧基或乙氧基。此外，$R_5$可以为H或卤素。

[0079] 更具体而言，在上式1b中，$R_1$和$R_2$可以各自独立地为H、卤素或-$CF_3$；$R_4$可以为卤素、

甲基、甲氧基或乙氧基；$R_5$可以为H或卤素；$R_6$可以为-$C_2H_4$-O-$CH_3$；以及$R_7$可以为H、甲基或叔丁氧羰基。

[0080] 根据进一步的实施方案，式1的化合物可以由下式1c表示。

[0081] [式1c]

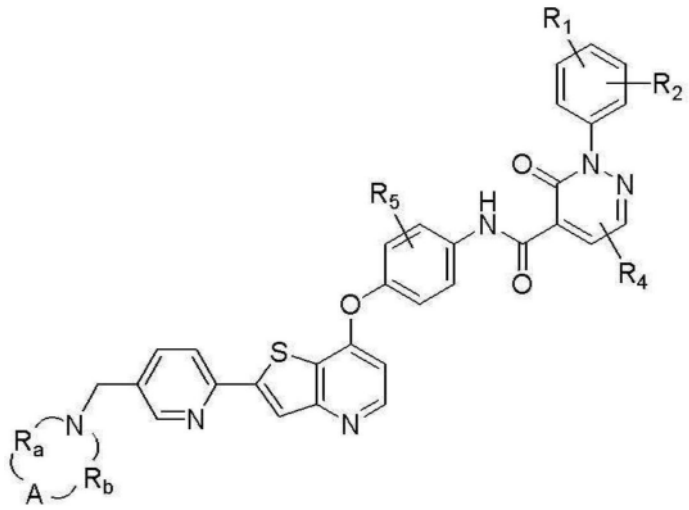
[0082] 

[0083] 其中，$R_1$至$R_5$与上式1中的定义相同；$R_a$和$R_b$可以各自独立地为$C_{1-3}$亚烷基；A可以是-N(-$R_9$)-或-O-；以及$R_9$可以是$C_{1-6}$烷基。

[0084] 具体而言，在上式1c中，$R_1$和$R_2$可以各自独立地为H、卤素或-$CF_3$。此外，$R_3$和$R_4$可以各自独立地为H、卤素、甲基、甲氧基或乙氧基，但不能同时为H。此外，$R_5$可以为H或卤素。此外，$R_a$和$R_b$可以与其键合的N和A在一起形成吗啉代或甲基哌嗪基基团。

[0085] 根据再进一步的实施方案，式1的化合物可以由下式1d表示。

[0086] [式1d]

[0087] 

[0088] 其中，$R_1$至$R_5$与上式1中的定义相同；$R_a$和$R_b$可以各自独立地为$C_{1-3}$亚烷基；A可以是-N(-$R_9$)-或-O-；以及$R_9$可以是$C_{1-6}$烷基。

[0089] 具体而言，在上式1d中，$R_1$和$R_2$可以各自独立地为H、卤素或-$CF_3$。此外，$R_4$可以为卤素、甲基、甲氧基或乙氧基。此外，$R_5$可以为H或卤素。此外，$R_a$和$R_b$可以与其键合的N和A在一起形成吗啉代或甲基哌嗪基基团。

[0090] 式1化合物的具体示例如下所列：

[0091] a1)4-乙氧基-N-(3-氟-4-{[2-(5-{[(2-甲氧基乙基)氨基]甲基}吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]氧基}苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺；

[0092] a2)N-(3-氟-4-{[2-(5-{[(2-甲氧基乙基)氨基]甲基}吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]氧基}苯基)-1-(4-氟苯基)-4-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺；

[0093] a3)N-(3-氟-4-{[2-(5-{[(2-甲氧基乙基)氨基]甲基}吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]氧基}苯基)-4-甲氧基-2-氧代-1-苯基-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺；

[0094] a4)N-(3-氟-4-{[2-(5-{[(2-甲氧基乙基)氨基]甲基}吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]氧基}苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺；

[0095] a5)N-(3-氟-4-{[2-(5-{[(2-甲氧基乙基)氨基]甲基}吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]氧基}苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺；

[0096] a6)叔丁基{[6-(7-{4-[4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺]-2-氟苯氧基}噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)吡啶-3-基]甲基}(2-甲氧基乙基)氨基甲酸酯；

[0097] a7)4-乙氧基-N-(3-氟-4-{[2-(5-{[(2-甲氧基乙基)氨基]甲基}吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]氧基}苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺；

[0098] a8)1-(4-氯苯基)-4-乙氧基-N-(3-氟-4-{[2-(5-{[(2-甲氧基乙基)氨基]甲基}吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]氧基}苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺；

[0099] a9)N-(3-氯-4-{[2-(5-{[(2-甲氧基乙基)氨基]甲基}吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]氧基}苯基)-1-(4-氟苯基)-4-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺；

[0100] a10)N-(2-氯-4-{[-2-(5-{[(2-甲氧基乙基)氨基]甲基}吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]氧基}苯基)-1-(4-氟苯基)-4-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺；

[0101] a11)1-(4-氟苯基)-4-甲氧基-N-(4-{[2-(5-{[(2-甲氧基乙基)氨基]甲基}吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]氧基)苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺；

[0102] a12)4-乙氧基-N-(3-氟-4-{[2-(5-{[(2-甲氧基乙基)氨基]甲基}吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]氧基}苯基)-2-氧代-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺；

[0103] a13)1-(4-氯苯基)-N-(3-氟-4-{[2-(5-{[(2-甲氧基乙基)氨基]甲基}吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]氧基}苯基)-4-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺；

[0104] a14)4-乙氧基-N-(3-氟-4-{[2-(5-{[(2-甲氧基乙基)氨基]甲基}吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]氧基}苯基)-1-(3-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺；

[0105] a15)4-乙氧基-N-(3-氟-4-{[2-(5-{[(2-甲氧基乙基)氨基]甲基}吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]氧基}苯基)-1-(4-甲氧苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺；

[0106] a16)4-乙氧基-N-(3-氟-4-{[2-(5-{[(2-甲氧基乙基)氨基]甲基}吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]氧基}苯基)-1-(3-甲氧苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺；

[0107] a17)N-(3-氟-4-{[2-(5-{[(2-甲氧基乙基)氨基]甲基}吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]氧基}苯基)-2-(4-氟苯基)-5-甲基-3-氧代-2,3-二氢哒嗪-4-甲酰胺；

[0108] a18)N-(3-氟-4-{[2-(5-{[(2-甲氧基乙基)氨基]甲基}吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]氧基}苯基)-5-甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢哒嗪-4-甲酰胺；

[0109] a19)N-(3-氟-4-{[2-(5-{[(2-甲氧基乙基)氨基]甲基}吡啶-2-基)噻吩并[3,2-

b]吡啶-7-基]氧基}苯基)-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢哒嗪-4-甲酰胺；

[0110] a20)N-(3-氟-4-[{2-(5-[{(2-甲氧基乙基)氨基}甲基}吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]氧基}苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氢哒嗪-4-甲酰胺；

[0111] a21)N-(3-氟-4-{[2-(5-{[(2-甲氧基乙基)氨基]甲基}吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]氧基}苯基)-6-甲基-2-氧代-1-苯基-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺；

[0112] a22)N-(3-氟-4-{[2-(5-{[(2-甲氧基乙基)氨基]甲基}吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]氧基}苯基)-1-(4-氟苯基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺；

[0113] a23)5-溴-N-(3-氟-4-{[2-(5-{[(2-甲氧基乙基)氨基]甲基}吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]氧基}苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺；

[0114] a24)5-氯-N-(3-氟-4-{[2-(5-{[(2-甲氧基乙基)氨基]甲基}吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]氧基}苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺；

[0115] a25)N-(3-氟-4-{[2-(5-{[(2-甲氧基乙基)氨基]甲基}吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]氧基}苯基)-1-(4-氟苯基)-4-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺；

[0116] a26)N-(2-氯-4-{[2-(5-{[(2-甲氧基乙基)氨基]甲基}吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]氧基}苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺；

[0117] a27)N-(3-氟-4-([2-(5-{[(2-甲氧基乙基)氨基)甲基}吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]氧基}苯基)-1-(4-氟苯基)-5,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺；

[0118] a28)N-(3-氟-4-{[-2-(5-{[(2-甲氧基乙基)氨基]甲基}吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]氧基}苯基)-4-甲基-2-氧代-1-苯基-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺；

[0119] a29)N-(3-氟-4-{[-2-(5-{[(2-甲氧基乙基)氨基]甲基}吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]氧基}苯基)-1-(4-氟苯基)-5-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺；

[0120] a30)4-乙氧基-N-(3-氟-4-{[2-(5-{[(2-甲氧基乙基)(甲基)氨基]甲基}吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]氧基}苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺；

[0121] a31)4-乙氧基-N-[3-氟-4-({2-[5-(吗啉代甲基)吡啶-2-基]噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基}氧基)苯基]-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺；

[0122] a32)4-乙氧基-N-[3-氟-4-({2-[5-(吗啉代甲基)吡啶-2-基]噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基}氧基)苯基]-2-氧代-1-苯基-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺；

[0123] a33)4-乙氧基-N-{3-氟-4-[(2-{5-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]吡啶-2-基}噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)氧基]苯基}-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺；

[0124] a34)4-乙氧基-N-{3-氟-4-[(2-{5-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]吡啶-2-基}噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)氧基]苯基}-2-氧代-1-苯基-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺；

[0125] a35)1-(4-氯苯基)-4-乙氧基-N-[3-氟-4-({2-[5-(吗啉代甲基)吡啶-2-基]噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基}氧基)苯基]-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺；

[0126] a36)N-[3-氯-4-({2-[5-(吗啉代甲基)吡啶-2-基]噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基}氧基)苯基]-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺；和

[0127] a37)N-[2-氯-4-({2-[5-(吗啉代甲基)吡啶-2-基]噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基}氧基)苯基]-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺。

[0128] 优选地，式1的化合物可以选自：

[0129] 4-乙氧基-N-[3-氟-4-({2-[5-(吗啉代甲基)吡啶-2-基]噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基}氧基)苯基]-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;

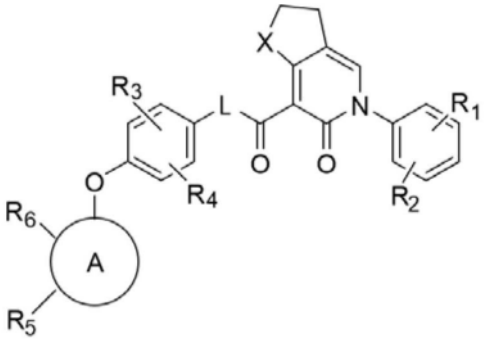
[0130] 4-乙氧基-N-(3-氟-4-{[2-(5-{[(2-甲氧基乙基)氨基]甲基}吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]氧基}苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;和

[0131] 4-乙氧基-N-{3-氟-4-[(2-{5-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]吡啶-2-基}噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)氧基]苯基}-2-氧代-1-苯基-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺。

[0132] 在根据本发明的组合物中使用的上式1的化合物可以通过韩国专利公开公布第2019-0106802号中公开的方法,以及通过其他已知的方法和/或基于有机合成领域的技术的各种方法进行制备。基于上述方法,可以根据取代基的类型使用适当的合成方法合成各种衍生物。

[0133] 本发明中使用的式2的化合物表示如下:

[0134] [式2]

[0135] 


[0136] 在该式中,

[0137] L是-NH-或-$CH_2$-,

[0138] $R_1$至$R_4$各自独立地为氢、卤素、羟基、氰基、$C_{1-4}$烷基、$C_{1-4}$烷氧基、$C_{1-4}$卤代烷基、$C_{2-4}$烯基、$C_{2-4}$炔基、$C_{3-7}$环烷基、$C_{6-10}$芳基、5至9元杂芳基或3至9元杂环烷基,

[0139] X是O、S、-CH(-Rx)-或-N(-Rx)-,

[0140] Rx为氢、$C_{1-4}$烷基、$C_{1-4}$烷氧基、$C_{1-4}$卤代烷基、$C_{2-4}$烯基、$C_{2-4}$炔基、$C_{6-10}$芳基、$C_{6-10}$芳基-$C_{1-4}$烷基或3至9元杂环烷基,

[0141] A是3至12元杂环,并且

[0142] $R_5$和$R_6$各自独立地为氢、硝基、氨基、卤素、羟基、氰基、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$烷氧基、氨基-$C_{1-6}$烷氧基、氨基羰基、$C_{1-6}$烷基氨基羰基、二$C_{1-6}$烷基氨基羰基、$C_{1-6}$烷基羰基氨基、$C_{1-6}$烷基氨基、$C_{1-6}$烷基氨基-$C_{1-6}$烷氧基、$C_{6-10}$芳基、$C_{6-10}$芳基-$C_{1-4}$烷基或5至9元杂芳基,

[0143] 其中$R_5$和$R_6$各自独立地任选被$C_{1-6}$烷基;$C_{1-6}$烷基或$C_{1-6}$烷基氨基-$C_{1-6}$烷基所取代,或被$C_{1-6}$烷氧基-$C_{1-6}$烷基氨基、3至9元环烷基和3至9元杂环烷基中的任一个;3至9元环烷基;或3至9元杂环烷基所取代,

[0144] 环烷基或杂环烷基任选具有一个或多个取代基,其选自卤素、氧代、氰基、羟基、羟基-$C_{1-6}$烷基、氨基、二$C_{1-6}$烷基氨基、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基和$C_{1-6}$烷氧基-$C_{1-6}$烷基,和

[0145] 杂环、杂芳基和杂环烷基各自独立地包含一个或多个选自N、O和S的杂原子。

[0146] 此外,$C_{1-6}$烷基可以包括$C_{1-3}$烷基、$C_{3-6}$烷基等。此外,$C_{1-6}$烷氧基可以包括$C_{1-3}$烷氧

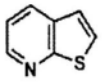
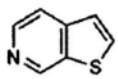
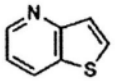
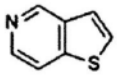
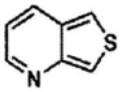
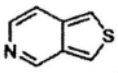
基、$C_{3-6}$烷氧基等。

[0147] 此外，3至12元杂环可以包括4至12元杂环、4至10元杂环、4或7元杂环、7至12元杂环等。此外，杂环可以包括芳环或非芳环。例如，3至12元杂环可以包含一个或多个芳环。例如，杂环可以是喹啉、喹唑啉、吡啶、嘧啶、噻吩并吡啶、吡咯并吡啶、吡唑并吡啶、咪唑并吡啶、吡咯并嘧啶、二氢吡咯并嘧啶、呋喃吡啶、吡唑并嘧啶、噁唑、吲唑、氮杂环丁烷、二氮杂环丁烷、吡咯烷、吡咯、咪唑烷、咪唑、吡唑烷、吡唑、噁唑烷、噁唑、异噁唑烷、异噁唑、噻唑烷、噻唑、异噻唑烷、异噻唑、哌啶、吡啶、哌嗪、二嗪、吗啉、硫代吗啉、氮杂环庚烷、二氮杂环庚烷等。

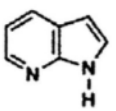
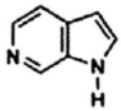
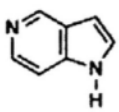
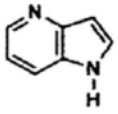
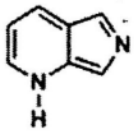
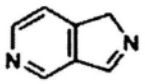
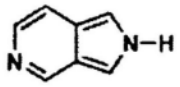
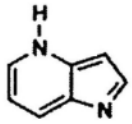
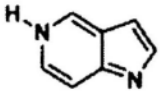
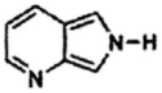
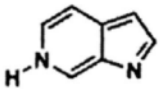
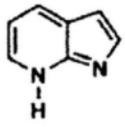
[0148] 根据一个实施方案，在式2中，$R_1$至$R_4$可以各自独立地为氢、$C_{1-4}$卤代烷基或卤素。这里，卤素可以是F、Cl、Br或I。具体而言，$R_1$可以是氢、三氟甲基或氟；$R_2$可以是氢；$R_3$可以是氟；和$R_4$可以是氢。

[0149] 根据另一个实施方案，在式2中，X可以是O或-CH(-Rx)-以及Rx可以是氢或$C_{1-6}$烷基。

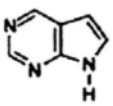
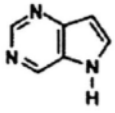
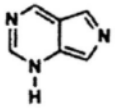
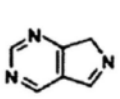
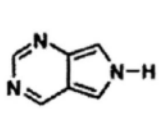
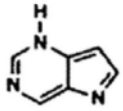
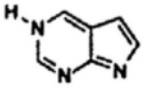
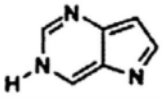
[0150] 根据又另一个实施方案，在式2中，A可以是喹啉或噻吩并吡啶。

[0151] 噻吩并吡啶可由以下结构式表示：、、、、或者。

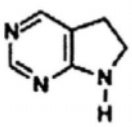
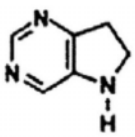
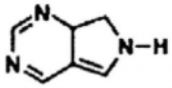
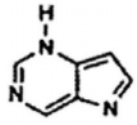
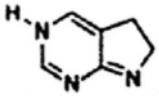
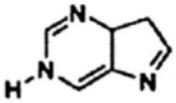
[0152] 吡咯并吡啶可由以下结构式表示：

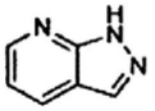
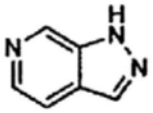
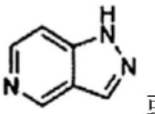
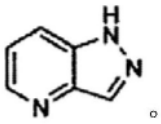
、、、、、、、、、、或。

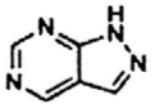
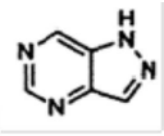
[0153] 吡咯并嘧啶可由以下结构式表示：

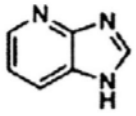
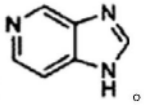
、、、、、、或。

[0154] 二氢吡咯并嘧啶可由以下结构式表示：

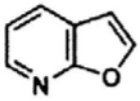
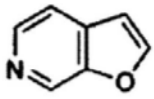
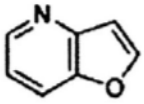
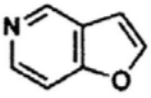
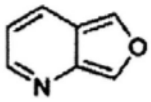
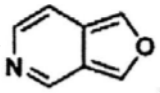
、、、、或。

[0155] 吡唑并吡啶可由以下结构式表示：、、或。

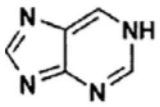
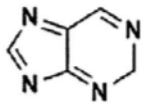
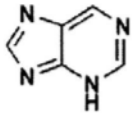
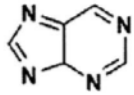
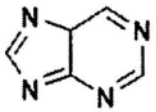
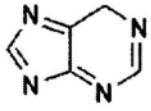
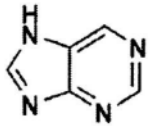
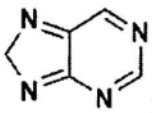
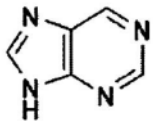
[0156] 吡唑并嘧啶可由以下结构式表示：或。

[0157] 咪唑并吡啶可由以下结构式表示：或。

[0158] 呋喃吡啶可由以下结构式表示：

、、、、或者。

[0159] 嘌呤可由以下结构式表示：

[0160] 、、、、、、、或。

[0161] 根据又另一个实施方案，在式2中，$R_5$和$R_6$各自独立地为氢、氨基、卤素、氰基、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{1-6}$烷氧基、氨基-$C_{1-6}$烷氧基、氨基羰基、$C_{1-6}$烷基氨基羰基、二$C_{1-6}$烷基羰基氨基、$C_{1-6}$烷基羰基氨基、$C_{1-6}$烷基氨基、$C_{1-6}$烷基氨基-$C_{1-6}$烷氧基或5至9元杂芳基，其中$R_5$和$R_6$可以各自独立地任选被$C_{1-6}$烷基；$C_{1-6}$烷基或$C_{1-6}$烷基氨基-$C_{1-6}$烷基所取代，被$C_{1-6}$烷氧基-$C_{1-6}$烷基氨基、3至9元环烷基和3至9元杂环烷基中的任一个；3至9元环烷基；或3至9元杂环烷基所取代；环烷基或杂环烷基可以任选地具有一个或多个取代基，其选自卤素、氧代、氰基、羟基、羟基-$C_{1-6}$烷基、氨基、二$C_{1-6}$烷基氨基、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基和$C_{1-6}$烷氧基-$C_{1-6}$烷基；以及杂芳基和杂环烷基可以各自独立地含有一个或多个选自N、O和S的杂原子。

[0162] 具体地，杂芳基可以为吡啶基、咪唑基或吡唑基；杂环烷基可以是氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢吡喃基、吗啉代、吗啉基、二氧化硫吗啉代、哌嗪基、哌啶基或氧杂环丁烷基；以及环烷基可以是环丁基、环戊基或环己基。

[0163] 此外，在杂芳基或杂环烷基包含一个或多个N原子的情况下，可以在N原子的任意一个位置上进行取代。然而，对此没有特别限制。

[0164] 根据再又一个实施方案，在式2中，$R_1$和$R_2$为氢、$C_{1-4}$卤代烷基或卤素；$R_3$和$R_4$是氢或卤素；X是O或-CH(-Rx)-以及Rx是氢或$C_{1-4}$烷基；A是喹啉或噻吩并吡啶；和$R_5$和$R_6$各自独立地为氢、氨基、卤素、氰基、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{1-6}$烷氧基、氨基-$C_{1-6}$烷氧基、氨基羰基、$C_{1-6}$

烷基氨基羰基、二$C_{1-6}$烷基羰基氨基、$C_{1-6}$烷基羰基氨基、$C_{1-6}$烷基氨基、$C_{1-6}$烷基氨基-$C_{1-6}$烷氧基或5至9元杂芳基，其中$R_5$和$R_6$可以各自独立地任选被$C_{1-6}$烷基；$C_{1-6}$烷基或$C_{1-6}$烷基氨基-$C_{1-6}$烷基所取代，被$C_{1-6}$烷氧基-$C_{1-6}$烷基氨基、3至9元环烷基和3至9元杂环烷基中的任一个；3至9元环烷基；或3至9元杂环烷基所取代；环烷基或杂环烷基可以任选地具有一个或多个取代基，其选自卤素、氧代、氰基、羟基、羟基-$C_{1-6}$烷基、氨基、二$C_{1-6}$烷基氨基、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基和$C_{1-6}$烷氧基-$C_{1-6}$烷基；以及杂芳基和杂环烷基可以各自独立地含有一个或多个选自N、O和S的杂原子。

[0165] 根据再又另一个实施方案，在式2中，$R_5$和$R_6$各自独立地为氢、硝基、氨基、卤素、羟基、氰基、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{1-6}$烷氧基、氨基-$C_{1-6}$烷氧基、氨基羰基、$C_{1-6}$烷基氨基羰基、二$C_{1-6}$烷基氨基羰基、$C_{1-6}$烷基羰基氨基、$C_{1-6}$烷基氨基、$C_{1-6}$烷基氨基-$C_{1-6}$烷氧基、$C_{6-10}$芳基、$C_{6-10}$芳基-$C_{1-4}$烷基或5至9元杂芳基，其中，氨基、烷基、烷氧基、芳基和杂芳基可以各自独立地任选被$C_{1-6}$烷基；$C_{1-6}$烷基或$C_{1-6}$烷基氨基-$C_{1-6}$烷基所取代，被$C_{1-6}$烷氧基-$C_{1-6}$烷基氨基、3至9元环烷基和3至9元杂环烷基中的任一个；3至9元环烷基；或3至9元杂环烷基所取代；环烷基或杂环烷基可以任选地具有一个或多个取代基，其选自卤素、氧代、氰基、羟基、羟基-$C_{1-6}$烷基、氨基、二$C_{1-6}$烷基氨基、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基和$C_{1-6}$烷氧基-$C_{1-6}$烷基；以及杂环、杂芳基和杂环烷基可以各自独立地含有一个或多个选自N、O和S的杂原子。

[0166] 根据再又另一个实施方案，在式2中，$R_5$和$R_6$可以不同时是$C_{6-10}$芳基、$C_{6-10}$芳基-$C_{1-4}$烷基或5至9元杂芳基。根据再另一个实施方案，在式2中，$R_5$和$R_6$可以不同时被$C_{1-6}$烷基或$C_{1-6}$烷基氨基-$C_{1-6}$烷基取代，不同时被3至9元环烷基和3至9元杂环烷基中的任一个；3至9元环烷基；或3至9元杂环烷基取代。作为一个具体示例，在$R_5$含有环(如芳基或杂芳基)的情况下，$R_6$可以不同时含有这种环。此外，在当$R_5$被含有环的基团(如，环烷基或杂环烷基)取代的情况下，$R_6$可以不同时被含有这种环的基团取代。

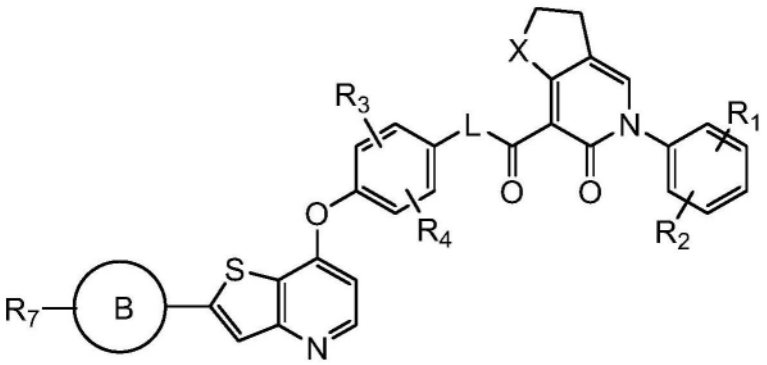
[0167] 作为一个更具体的示例，$R_5$可以是$C_{6-10}$芳基、$C_{6-10}$芳基-$C_{1-4}$烷基或5至9元杂芳基；和$R_6$可以是氢、硝基、氨基、卤素、羟基、氰基、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{1-6}$烷氧基、氨基-$C_{1-6}$烷氧基、氨基羰基、$C_{1-6}$烷基氨基羰基、二$C_{1-6}$烷基氨基羰基、$C_{1-6}$烷基羰基氨基、$C_{1-6}$烷基氨基或$C_{1-6}$烷基氨基-$C_{1-6}$烷氧基。这里，$R_5$可以任选地被$C_{1-6}$烷基；或$C_{1-6}$烷基或$C_{1-6}$烷基氨基-$C_{1-6}$烷基所取代，或被$C_{1-6}$烷氧基-$C_{1-6}$烷基氨基、3至9元环烷基和3至9元杂环烷基中的任一个取代。此外，$R_6$可以任选被3至9元环烷基或3至9元杂环烷基取代。此处，环烷基或杂环烷基可以任选具有一个或多个取代基，其选自卤素、氧代、氰基、羟基、羟基-$C_{1-6}$烷基、氨基、二$C_{1-6}$烷基氨基、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基和$C_{1-6}$烷氧基-$C_{1-6}$烷基；以及杂芳基和杂环烷基可以各自独立地含有一个或多个选自N、O和S的杂原子。

[0168] 根据再又另一个实施方案，在式1中，$R_5$和$R_6$各自独立地为氢、氨基、卤素、羟基、$C_{1-6}$烷氧基、氨基羰基、$C_{1-6}$烷基氨基羰基、二$C_{1-6}$烷基氨基羰基、$C_{1-6}$烷基羰基氨基、氰基、$C_{1-4}$卤代烷基、$C_{1-6}$烷基、5或9元杂芳基、Ax-$(CH_2)_a$-L1-$(CH_2)_b$-L2-或Ax-$(CH_2)_a$-L1-$(CH_2)_b$-L2-吡啶基；Ax是$C_{3-6}$环烷基或3至6元杂环烷基；L1和L2各自独立地是单键、-O-、-NH-、-C(=O)-NH-、或-NH-C(=O)-；以及，在b是0、L2是单键的情况下，a和b各自独立地是0至3的整数，其中环烷基、杂芳基和杂环烷基可以各自独立地任选具有一个或两个取代基，其选自卤素、氧代、氰基、羟基、羟甲基、$C_{1-6}$烷基、甲氧基、甲氧甲基、二甲氨基和甲氧基乙基氨基甲基；杂芳基和杂环烷基可以各自独立地含有一个或多个选自N、O和S的杂原子；以及杂芳基和杂环烷基

可以各自独立地含有一个或多个选自N、O和S的杂原子。

[0169] 根据一个实施方案，式2的化合物可以由下式2a表示。

[0170] [式2a]

[0171] 

[0172] 在该式中，

[0173] X、L、$R_1$、$R_2$、$R_3$和$R_4$如式2所定义，

[0174] B是含有1或2个N原子的5或6元芳族杂环，以及

[0175] 其中$R_7$是$C_{1-6}$烷基；或$C_{1-6}$烷基或$C_{1-6}$烷基氨基-$C_{1-6}$烷基，或被$C_{1-6}$烷氧基-$C_{1-6}$烷基氨基、3至9元环烷基和3至9元杂环烷基中的任一个所取代，

[0176] 其中，环烷基或杂环烷基任选具有一个或多个取代基，其选自卤素、氧代、氰基、羟基、羟基-$C_{1-6}$烷基、氨基、二$C_{1-6}$烷基氨基、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基和$C_{1-6}$烷氧基-$C_{1-6}$烷基，以及

[0177] 该杂环烷基含有1至4个选自N、O和S的杂原子。

[0178] 由式2a表示的具体化合物的示例如下：

[0179] b1)N-(3-氟-4-((2-(5-(((2-甲氧基乙基)氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0180] b2)N-(3-氟-4-((2-(5-(((2-甲氧基乙基)氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)氧基)苯基)-6-氧代-5-苯基-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0181] b3)N-(3-氟-4-((2-(吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0182] b4)N-(3-氟-4-((2-吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)氧基)苯基)-6-氧代-5-苯基-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0183] b5)N-(3-氟-4-((2-(5-(吗啉代甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0184] b6)N-(3-氟-4-((2-(5-(吗啉代甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)氧基)苯基)-6-氧代-5-苯基-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0185] b7)N-(3-氟-4-((2-(5-吗啉代甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-3,5,6,7-四氢-2H-环戊[c]吡啶-4-甲酰胺；

[0186] b8)N-(3-氟-4-((2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0187] b9)N-(3-氟-4-((2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)氧基)苯基)-6-氧代-5-苯基-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0188] b10)N-(3-氟-4-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0189] b11)N-(3-氟-4-((2-(5-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0190] b12)N-(3-氟-4-((2-(5-((3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0191] b13)N-(3-氟-4-((2-(5-((3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0192] b14)N-(3-氟-4-((2-(5-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0193] b15)N-(3-氟-4-((2-(5-((3-(甲氧基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0194] b16)N-(3-氟-4-((2-(5-((3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0195] b17)N-(3-氟-4-((2-(5-((3-氟氮杂环丁烷-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0196] b18)N-(4-((2-(5-((3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0197] b19)N-(4-((2-(5-((3-氰基氮杂环丁烷-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0198] b20)N-(4-((2-(5-((3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0199] b21)N-(3-氟-4-((2-(5-((3-甲基氮杂环丁烷-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0200] b22)N-(4-((2-(5-((3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0201] b23)N-(3-氟-4-((2-(5-((3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]

吡啶-7-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0202] b24)N-(3-氟-4-((2-(5-((3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0203] b25)N-(3-氟-4-((2-(5-((3-甲氧基吡咯烷-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0204] b26)N-(3-氟-4-((2-(5-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0205] b27)N-(3-氟-4-((2-(5-((3-氟吡咯烷-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0206] b28)N-(4-((2-(5-((3,3-二氟吡咯烷-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0207] b29)N-(3-氟-4-((2-(5-((4-羟基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0208] b30)N-(3-氟-4-((2-(5-((3-羟基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0209] b31)N-(3-氟-4-((2-(5-((4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0210] b32)N-(3-氟-4-((2-(5-((3-甲氧基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0211] b33)N-(3-氟-4-((2-(5-(哌啶-1-基甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0212] b34)N-(3-氟-4-((2-(5-((4-氟哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0213] b35)N-(4-((2-(5-((4,4-二氟哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0214] b36)N-(3-氟-4-((2-(5-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0215] b37)N-(4-((2-(5-((4,4-二甲基哌啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

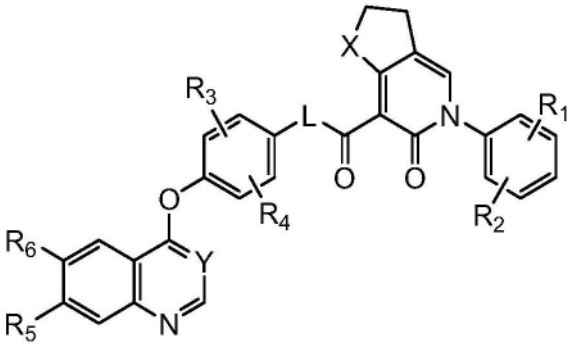
[0216] b38)N-(3-氟-4-((2-(5-(((3-羟基环己基)甲基)氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-

7-甲酰胺;和

[0217] b39)N-(3-氟-4-((2-(5-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺。

[0218] 根据又另一个实施方案,式2的化合物可以具有式2b的结构:

[0219] [式2b]

[0220] 

[0221] 在该式中,

[0222] X、L、$R_1$、$R_2$、$R_3$和$R_4$如式2所定义,

[0223] Y是-N=或-CH=,和

[0224] $R_5$和$R_6$各自独立地为氢、氨基、卤素、氰基、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{1-6}$烷氧基、氨基-$C_{1-6}$烷氧基、氨基羰基、$C_{1-6}$烷基氨基羰基、二$C_{1-6}$烷基羰基氨基、$C_{1-6}$烷基羰基氨基、$C_{1-6}$烷基氨基或$C_{1-6}$烷基氨基-$C_{1-6}$烷氧基,

[0225] 其中,$R_5$和$R_6$各自独立地任选被3至9元环烷基、或3至9元杂环烷基取代,

[0226] 环烷基或杂环烷基任选具有一个或多个取代基,其选自卤素、氧代、氰基、羟基、羟基-$C_{1-6}$烷基、氨基、二$C_{1-6}$烷基氨基、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基和$C_{1-6}$烷氧基-$C_{1-6}$烷基,和

[0227] 所述杂环烷基含有1至4个选自N、O和S的杂原子。

[0228] 式2b所示化合物的具体示例如下:

[0229] b40)N-(4-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0230] b41)N-(4-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-6-氧代-5-苯基-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0231] b42)N-(4-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-6-氧代-5-(4-(三氟甲基)苯基)-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0232] b43)N-(4-((6,7-二甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-6-氧代-5-(3-氟苯基)-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0233] b44)N-(3-氟-4-((6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0234] b45)N-(3-氟-4-((7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0235] b46)N-(4-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0236] b47)N-(4-((6-氨甲酰基-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0237] b48)N-(3-氟-4-((7-甲氧基-6-(甲基氨甲酰基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0238] b49)N-(4-((6-(二甲基氨甲酰基)-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0239] b50)N-(3-氟-4-((7-甲氧基-6-((2-吗啉代乙基)氨甲酰基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0240] b51)N-(4-((6-(乙基氨甲酰基)-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0241] b52)N-(4-((6-乙酰胺基-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0242] b53)N-(3-氟-4-((7-甲氧基-6-(2-吗啉代乙酰胺基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0243] b76)N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0244] b77)N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-3,5,6,7-四氢-2H-环戊[c]吡啶-4-甲酰胺；

[0245] b78)N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(2-吗啉代乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0246] b79)N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(2-吗啉代乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-6-氧代-5-苯基-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0247] b80)N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0248] b81)N-(3-氟-4-((7-(3-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0249] b82)N-(3-氟-4-((7-(3-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0250] b83)N-(3-氟-4-((7-(3-(3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0251] b84)N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(3-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0252] b85)N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(3-(3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0253] b86)N-(3-氟-4-((7-(3-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0254] b87)N-(4-((7-(3-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0255] b88)N-(4-((7-(3-(3-氰基氮杂环丁烷-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0256] b89)N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(3-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0257] b90)N-(3-氟-4-((7-(3-(3-羟基吡咯烷-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0258] b91)N-(3-氟-4-((7-(3-(3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0259] b92)N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(3-(3-甲氧基吡咯烷-1-基)丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0260] b93)N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0261] b94)N-(3-氟-4-((7-(3-(3-氟吡咯烷-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0262] b95)N-(4-((7-(3-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0263] b96)N-(3-氟-4-((7-(3-(4-羟基哌啶-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0264] b97)N-(3-氟-4-((7-(3-(3-羟基哌啶-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0265] b98)N-(3-氟-4-((7-(3-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0266] b99)N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(3-(4-甲氧基哌啶-1-基)丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0267] b100)N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(3-(3-甲氧基哌啶-1-基)丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0268] b101)N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(3-(4-氧代哌啶-1-基)丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0269] b102)N-(4-((7-(3-(1,1-二氧化硫吗啉代)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0270] b103)N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0271] b104)N-(3-氟-4-((7-(3-(4-氟哌啶-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0272] b105)N-(4-((7-(3-(4,4-二氟哌啶-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0273] b106)N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(3-(4-甲基哌啶-1-基)丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0274] b107)N-(4-((7-(3-(4,4-二甲基哌啶-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧

基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0275] b108)N-(3-氟-4-((7-(3-((3-羟基环丁基)氨基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0276] b109)N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(3-((3-甲氧基环丁基)氨基)丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0277] b110)N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(3-(氧杂环丁烷-3-基氨基)丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0278] b111)N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(3-((氧杂环丁烷-3-基甲基)氨基)丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0279] b112)N-(3-氟-4-((7-(3-((3-羟基环戊基)氨基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0280] b113)N-(3-氟-4-((7-(3-((3-羟基环己基)氨基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0281] b114)N-(3-氟-4-((7-(3-(((3-羟基环己基)甲基)氨基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0282] b115)N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0283] b116)N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(3-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0284] b117)N-(3-氟-4-((7-(2-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0285] b118)N-(3-氟-4-((7-(2-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0286] b119)N-(3-氟-4-((7-(2-(3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0287] b120)N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0288] b121)N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0289] b122)N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(3-(甲氧基甲基)氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0290] b123)N-(3-氟-4-((7-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0291] b124)N-(4-((7-(2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0292] b125)N-(4-((7-(2-(3-乙炔基氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0293] b126)N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0294] b127)N-(4-((7-(2-(3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0295] b128)N-(4-((7-(2-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0296] b129)N-(3-氟-4-((7-(2-(3-羟基吡咯烷-1-基)乙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0297] b130)N-(3-氟-4-((7-(2-(3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基)乙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0298] b131)N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(3-甲氧基吡咯烷-1-基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0299] b132)N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0300] b133)N-(3-氟-4-((7-(2-(3-氟吡咯烷-1-基)乙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0301] b134)N-(4-((7-(2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)乙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0302] b135)N-(3-氟-4-((7-(2-(4-羟基哌啶-1-基)乙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0303] b136)N-(3-氟-4-((7-(2-(3-羟基哌啶-1-基)乙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0304] b137)N-(3-氟-4-((7-(2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)乙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0305] b138)N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(4-甲氧基哌啶-1-基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0306] b139)N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(3-甲氧基哌啶-1-基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0307] b140)N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(4-氧代哌啶-1-基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0308] b141)N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(3-氧代哌啶-1-基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0309] b142)N-(4-((7-(2-(1,1-二氧化硫吗啉代)乙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0310] b143)N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0311] b144)N-(3-氟-4-((7-(2-(4-氟哌啶-1-基)乙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0312] b145)N-(4-((7-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0313] b146)N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(4-甲基哌啶-1-基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0314] b147)N-(4-((7-(2-(4,4-二甲基哌啶-1-基)乙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0315] b148)N-(3-氟-4-((7-(2-((3-羟基环丁基)氨基)乙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0316] b149)N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(2-((3-甲氧基环丁基)氨基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0317] b150)N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0318] b151)N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(2-((氧杂环丁烷-3-基甲基)氨基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0319] b152)N-(3-氟-4-((7-(2-((4-羟基环己基)氨基)乙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0320] b153)N-(3-氟-4-((7-(2-((3-羟基环己基)氨基)乙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0321] b154)N-(3-氟-4-((7-(2-(((3-羟基环己基)甲基)氨基)乙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0322] b155)N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0323] b156)N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(2-((4-甲氧基环己基)氨基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0324] b157)N-(3-氟-4-((7-(2-吗啉基乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0325] b158)N-(3-氟-4-((7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0326] b159)N-(3-氟-4-((7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧代-3,5,6,7-四氢-2H-环戊[c]吡啶-4-甲酰胺;

[0327] b160)N-(3-氟-4-((7-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0328] b161)7-(2-(3-氟-4-((7-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)乙酰基)-5-(4-氟苯基)-3,5-二氢呋喃[3,2-c]吡啶-6(2H)-酮;

[0329] b162)7-(2-(3-氟-4-((7-(3-(4-甲基哌啶-1-基)丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)乙酰基)-5-(4-氟苯基)-3,5-二氢呋喃[3,2-c]吡啶-6(2H)-酮;

[0330] b163)N-(3-氟-4-((6-(甲基氨甲酰基)-7-(2-吗啉代乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯

基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0331] b164)N-(3-氟-4-((6-(甲基氨甲酰基)-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0332] b165)N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(甲基氨甲酰基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0333] b166)N-(3-氟-4-((7-(甲基氨甲酰基)-6-(2-吗啉代乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0334] b167)N-(3-氟-4-((6-氟-7-(2-吗啉代乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0335] b168)N-(3-氟-4-((6-氟-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0336] b169)N-(3-氟-4-((7-(2-吗啉代乙氧基)-6-(三氟甲基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0337] b170)N-(3-氟-4-((7-(3-吗啉代丙氧基)-6-(三氟甲基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0338] b171)N-(4-((6-氯-7-(2-吗啉代乙氧基)喹啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0339] b172)N-(4-((6-氯-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0340] b173)N-(4-((6-氰-7-(2-吗啉代乙氧基)喹啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0341] b174)N-(4-((6-氰基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0342] b175)N-(3-氟-4-((7-甲氧基-6-(2-吗啉代乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0343] b176)N-(3-氟-4-((7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0344] b177)N-(3-氟-4-((6-(2-吗啉代乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0345] b178)N-(3-氟-4-((6-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0346] b179)N-(4-((6-氨基-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0347] b180)N-(3-氟-4-((7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙酰胺)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0348] b181)N-(4-((7-氨基-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0349] b182)N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(2-吗啉代乙酰胺基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺；

[0350] b183)N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙酰胺)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0351] b184)N-(4-((7-乙酰胺基-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0352] b185)N-(3-氟-4-((7-甲氧基-6-((2-吗啉代乙基)氨基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0353] b186)N-(3-氟-4-((7-甲氧基-6-((3-吗啉代丙基)氨基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

[0354] b187)N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-((2-吗啉代乙基)氨基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;和

[0355] b188)N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-((3-吗啉代丙基)氨基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺。

[0356] 优选地,式2的化合物选自:

[0357] N-(3-氟-4-((2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;

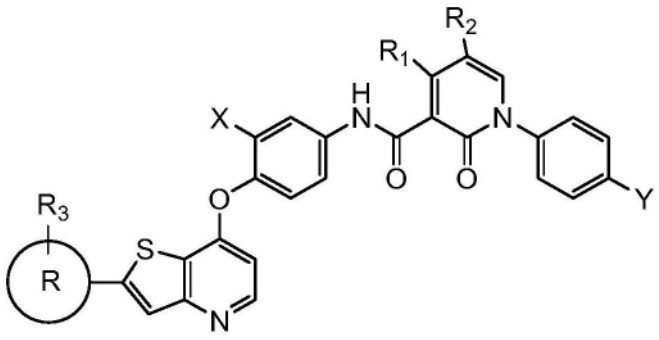
[0358] N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(2-吗啉代乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺;和

[0359] N-(4-((7-(3-(3-氰基氮杂环丁烷-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺。

[0360] 根据本发明的组合物中使用的上式2的化合物可以通过韩国专利公开公布第2021-0015730号中公开的方法,以及通过其他已知的方法和/或基于有机合成领域的技术的各种方法进行制备。基于上述方法,可以根据取代基的类型使用适当的合成方法合成各种衍生物。

[0361] 根据又一个实施方案,本发明的药物组合物中包含的作为活性成分的化合物可以由下式3表示。也就是说,根据本发明的药物组合物可以包含由下式3表示的化合物及其药学上可接受的盐。

[0362] [式3]

[0363] 


[0364] 在上式中,

[0365] X是氢或卤素;

[0366] Y是氢或卤素;

[0367] $R_1$和$R_2$各自独立地为氢或$C_{1-10}$烷氧基,或彼此连接形成具有杂原子O的5至10元杂环烷基;

[0368] R是具有1或2个N的杂原子的5至7元杂芳基；

[0369] $R_3$是氢或-$(CH_2)_n$-$R_4$；

[0370] 其中n是0至10的整数；和

[0371] $R_4$是具有1或2个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂环。

[0372] 根据一个实施方案，在上式3中，X和Y可以各自为氢或氟。

[0373] 根据另一个实施方案，在上式3中，$R_1$和$R_2$可以各自独立地为氢、甲基、甲氧基或乙氧基，以及可以不同时为氢，或者可以相互连接以形成具有杂原子O的5至10元杂环烷基。

[0374] 根据另一个实施方案，在上式3中，R可以是具有1或2个N的杂原子的5至6元杂芳基。

[0375] 根据另一个实施方案，在上式3中，$R_3$是氢或-$(CH_2)_n$-$R_4$，其中n可以是0至4的整数，以及$R_4$可以是具有杂原子N和O的6元杂环。

[0376] 根据另一个实施方案，在上式3中，X和Y可以是氟；$R_1$和$R_2$可以各自独立地为乙氧基或氢，并且可以不同时为氢，或者可以相互连接以形成具有杂原子O的5元杂环烷基；R可以是吡啶或咪唑；$R_3$可以是氢或-$(CH_2)$-$R_4$；以及$R_4$可以是具有杂原子N和O的6元杂环。

[0377] 上式3的化合物可以通过韩国专利公开公布第2019-0106802或2021-0015730号中公开的方法，以及通过其他已知的方法和/或基于有机合成领域的技术的各种方法进行制备。基于上述方法，可以根据取代基的类型使用适当的合成方法合成各种衍生物。

[0378] 如本文所用，除非另有说明，术语“卤素”是指F、Cl、Br或I。

[0379] 除非另有说明，术语“烷基”是指直链或支链的饱和烃部分。例如，“$C_{1-10}$烷基”是指具有1至10个碳原子的骨架的烷基基团。具体地，$C_{1-10}$烷基可以包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、叔戊基、仲戊基、新戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基等。

[0380] 术语“卤代烷基”是指被一个或多个卤素原子取代的烷基基团。具体而言，卤代烷基可以是被两个或更多个卤素原子(卤素原子相同或不同)取代的烷基基团。

[0381] 除非另有说明，术语“烷氧基”是指具有式-O-烷基的基团，其中烷基是如上定义的烷基基团，通过氧原子与母体化合物连接。烷氧基团的烷基部分可以具有1至20个碳原子(即，$C_1$-$C_{20}$烷氧基)、1至12个碳原子(即$C_1$-$C_{12}$烷氧基)或1至6个碳原子(即$C_1$-$C_6$烷氧基)。合适的烷氧基团的示例包括甲氧基(-O-$CH_3$或-OMe)、乙氧基(-$OCH_2CH_3$或-OEt)、叔丁氧基(-O$C(CH_3)_3$或-O-tBu)等。

[0382] 术语“芳基”是指通过从母体芳环系统的单个碳原子上除去一个氢原子而衍生的芳烃自由基。例如，芳基基团可以具有6至20个碳原子、6至14个碳原子或6至10个碳原子。

[0383] 术语“环烷基”是指在环中仅包含碳原子的饱和单环或多环。环烷基可具有3至7个碳原子作为单环，7至12个碳原子作为双环，以及多至约20个碳原子作为多环。

[0384] 术语“杂环”是指具有一个或多个杂原子的芳族或非芳族环，其可以是饱和的或不饱和的以及可以是单环的或多环的。例如，“4至10元杂环”是指具有共计4至10个原子的骨架的杂环，其中包括至少一个杂原子和碳原子。具体地，4至10元杂环的示例可以包括氮杂环丁烷、二氮杂环丁烷、吡咯烷、吡咯、咪唑烷、咪唑、吡唑烷、吡唑、噁唑烷、噁唑、异噁唑烷、异噁唑、噻唑烷、噻唑、异噻唑烷、异噻唑、哌啶、吡啶、哌嗪、二嗪、吗啉、硫代吗啉、氮杂环庚烷和二氮杂环庚烷等。在本说明书中，当“杂环”被描述为取代基时，“杂环”可以用作包含

“杂芳基”和“杂环烷基”的术语。

[0385] 术语“杂芳基”是指在环中具有一个或多个杂原子的芳族杂环基。杂芳基的非限制性示例包括吡啶基、吡咯基、噁唑基、吲哚基、异吲哚基、呋喃基(furinyl)、呋喃基(furanyl)、噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、咔唑基、咪唑基、噻唑基、异噁唑基、吡唑基、异噻唑基、喹啉基、异喹啉基、哒嗪基、嘧啶基、吡唑基等(其中的每一个在环上可以具有一个或多个取代基)。

[0386] 术语“杂环烷基”是指在环中具有一个或多个杂原子的非芳族杂环基。杂环烷基可以在环中具有一个或多个碳-碳双键或碳-杂原子双键,只要该环不因双键的存在而变成芳基即可。杂环烷基的非限制性示例包括氮杂环丁烷基、吖丙啶基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、吗啉代、硫代吗啉代、四氢呋喃基、四氢硫代呋喃基、四氢吡喃基、吡喃基等(其中每一个可以在环上具有一个或多个取代基)。

[0387] 术语“杂原子”是指碳(C)以外的原子,具体可以是氮(N)、氧(O)或硫(S)原子。上述的杂芳基和杂环烷基包含1个或更多个的杂原子,例如,可以含有1、1至2、1至3或1至4个杂原子。

[0388] 术语“取代”是指用取代基替换掉分子结构中的氢原子,使得通过取代得到化学上稳定的化合物,同时不超过指定的原子的化合价。例如,“基团A被取代基B取代”或“基团A具有取代基B”是指与构成基团A的骨架的原子(如碳)键合的氢原子被取代基B替换,使得基团A和取代基B形成共价键。因此,对于没有可去除的氢原子的基团来说,实质上是难以或不可能具有取代基。从这个观点来看,在本说明书中举例说明各种基团(包括几乎没有取代基的基团)与取代基的组合范围的情况下,应解释为明显不可能被取代的基团与取代基的组合被排除在该范围之外。

[0389] 本发明的药物组合物可以包含相对于组合物的总重量,以重量计约0.1%至约90%,特别是以重量计约0.5%至约75%,更特别是以重量计约1%至约50%的量的由式1或式2表示的化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分。

[0390] 本发明的药物组合物可以包含常规且无毒的药学上可接受的添加剂,其根据常规方法掺入制剂中。例如,药物组合物可以进一步包含药学上可接受的载剂、稀释剂或赋形剂。

[0391] 在本发明的组合物中使用的添加剂的示例可以包括甜味剂、粘合剂、溶剂、助溶剂、润湿剂、乳化剂、等渗剂、吸附剂、崩解剂、抗氧化剂、防腐剂、润滑剂、填充剂、调味剂等。例如,添加剂可以包括乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露醇、山梨糖醇、纤维素、甘氨酸、二氧化硅、滑石粉、硬脂酸、三硬脂酸甘油酯、硬脂酸镁、铝硅酸镁、淀粉、明胶、黄蓍胶、海藻酸、海藻酸钠、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、琼脂、水、乙醇、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、氯化钠、氯化钙、橙子精油、草莓精油、香草调料等。

[0392] 可以将本发明的组合物制备为用于口服施用(例如,片剂、丸剂、粉末剂、胶囊剂、糖浆剂或乳剂)或肠胃外施用(例如,肌肉内、静脉内或皮下注射剂)的各种制剂形式。

[0393] 优选地,可以将本发明的组合物制备为用于口服施用的制剂,其中使用的添加剂可以包括纤维素、硅酸钙、玉米淀粉、乳糖、蔗糖、右旋糖、磷酸钙、硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、明胶、滑石粉、表面活性剂、混悬剂、乳化剂、稀释剂等。

[0394] 具体地,用于口服施用的固体制剂包括片剂、丸剂、粉末剂、颗粒剂、胶囊剂等,可

以通过将组合物与至少一种赋形剂(如淀粉、碳酸钙、蔗糖、乳糖和明胶)混合来配制这种固体制剂。此外,除了简单的赋形剂外,可以使用润滑剂,如硬脂酸镁和滑石粉。

[0395] 此外,作为用于口服施用的液体制剂,可以例举出混悬剂、乳剂和糖浆剂等,其中除了水和液体石蜡(其是常用的简单稀释剂)之外,这里还可以包括各种赋形剂,如润湿剂、甜味剂、芳香剂和防腐剂。

[0396] 此外,用于肠胃外施用的制剂包括无菌水溶液、非水溶液、混悬剂、乳剂、冻干制剂和栓剂。可以使用丙二醇、聚乙二醇、植物油(如橄榄油)、可注射酯(如油酸乙酯)等作为非水溶液或混悬液。Witepsol、Macrogol、Tween 61、可可脂、月桂脂、甘油明胶等可以作为栓剂的基质使用。另一个方面,注射剂可包含常规添加剂,例如增溶剂、等渗剂、混悬剂、乳化剂、稳定剂和防腐剂。

[0397] 可以将本发明的化合物或组合物以治疗有效量或药学有效量施用至患者。

[0398] 在此处,“治疗有效量”或“药学有效量”指化合物或组合物有效用于预防或治疗目标疾病的量,该量是足以治疗疾病的、具有适用于医学治疗的合理收益/风险比并且不引起副作用的量。可以根据以下因素来确定有效量的水平:包括患者的健康状况、疾病类型、疾病严重程度、药物活性、药物敏感性、施用方法、施用时间、施用途径和排泄率、治疗的持续时间和同时或联合使用的药物、以及医学领域公知的其他因素。

[0399] 本发明的化合物或组合物可以作为单独的治疗剂施用或可以与其他治疗剂联合施用,可以与常规治疗剂顺序或同时施用,并且可以单次或多次施用。考虑到上述所有因素,重要的是施用量使得能够以最小量获得最大效果并且没有副作用,并且该量可以由本领域技术人员容易地确定。

[0400] 具体而言,包含在本发明的组合物中的化合物的有效量可以根据患者的年龄、性别和体重而变化。通常,该化合物可以按每千克体重约0.1mg至约1,000mg,或约5mg至约200mg的量,每天或每隔一天施用,或一天施用一次或三次。然而,可以根据施用途径、疾病的严重程度、患者的性别、体重和年龄等增加或减少有效量。因此,本发明的范围不限于此。

[0401] 优选地,本发明的化合物或组合物可以与化学疗法、放射疗法、免疫疗法、激素疗法、骨髓移植、干细胞替代疗法、其他生物疗法、手术干预或其组合一起施用用于肿瘤疗法。例如,本发明的化合物或组合物可以用作辅助疗法与其他长期治疗策略联合,或可以诱导肿瘤消退后或在危重患者中应用化学预防疗法之后,用于维持患者的状态。

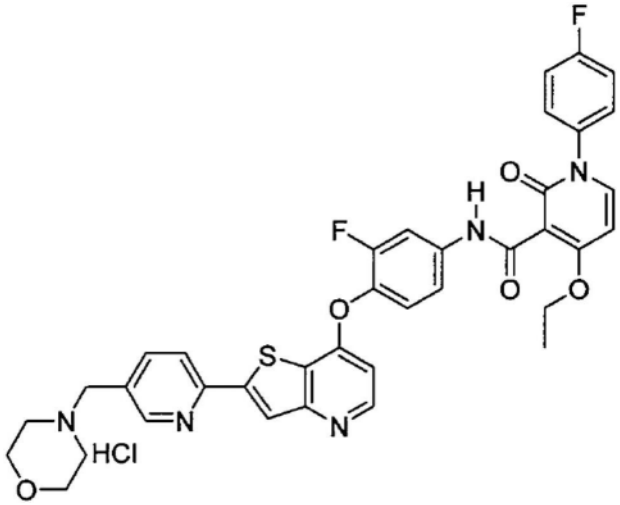
[0402] 本发明的药物组合物可以额外包含一种或多种活性成分,以及额外的活性成分可以是,但不限制于抗增殖化合物(如芳香酶抑制剂),抗雌激素,拓扑异构酶I抑制剂,拓扑异构酶II抑制剂,微管活性化合物,烷基化的化合物,组蛋白脱乙酰酶抑制剂,诱导细胞分化过程的化合物,环氧合酶抑制剂,MMP抑制剂,mTOR抑制剂,抗瘤物、抗代谢物,铂化合物,靶向或减少蛋白质活性或脂质激酶活性的化合物,抗血管生成化合物,靶向、减少或抑制蛋白质活性或脂质磷酸酶活性的化合物,促性腺激素激动剂,抗雄激素,甲硫氨酸氨肽酶抑制剂,双膦酸盐,生物反应调节剂,抗增殖抗体,乙酰肝素酶抑制剂,Ras致癌同种型的抑制剂,端粒酶抑制剂,蛋白酶体抑制剂,用于治疗血液系统恶性肿瘤的化合物,靶向、减少或抑制Flt-3活性的化合物,Hsp90抑制剂,纺锤体驱动蛋白抑制剂,MEK抑制剂,亚叶酸,EDG结合剂,抗白血病化合物,核糖核苷酸还原酶抑制剂,S-腺苷甲硫氨酸脱羧酶抑制剂,止血类固醇,皮质类固醇,其他化学疗法化合物或光敏化合物。

[0403] 额外的活性成分可以是已知的抗癌剂。抗癌剂的非限制性示例包括DNA烷化剂,如氮芥(mechlorethamine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、苯丙氨酸(phenylalanine)、芥子(mustard)、环磷酰胺(cyclophosphamide)、异环磷酰胺(ifosfamide)、卡莫司汀(carmustine:BCNU)、洛莫司汀(lomustine:CCNU)、链脲霉素(streptozotocin)、白消安(busulfan)、噻替派(thiotepa)、顺铂(cisplatin)和卡铂(carboplatin);抗癌抗生素,如放线菌素(dactinomycin:actinomycin D)、多柔比星(doxorubicin:adriamycin)、柔红霉素(daunorubicin)、伊达比星(idarubicin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、普卡霉素(plicamycin)、丝裂霉素C(mitomycin C)和博来霉素(bleomycin);以及植物生物碱,例如长春新碱(vincristine)、长春碱(vinblastine)、紫杉醇(paclitaxel)、多西他赛(docetaxel)、依托泊苷(etoposide)、替尼泊苷(teniposide)、拓扑替康(topotecan)和伊立替康(irinotecan)等。

[0404] 实施例

[0405] 在下文中,将参考以下实施例更详细地描述本发明。然而,以下实施例仅用于说明目的,本发明的范围不限于此。

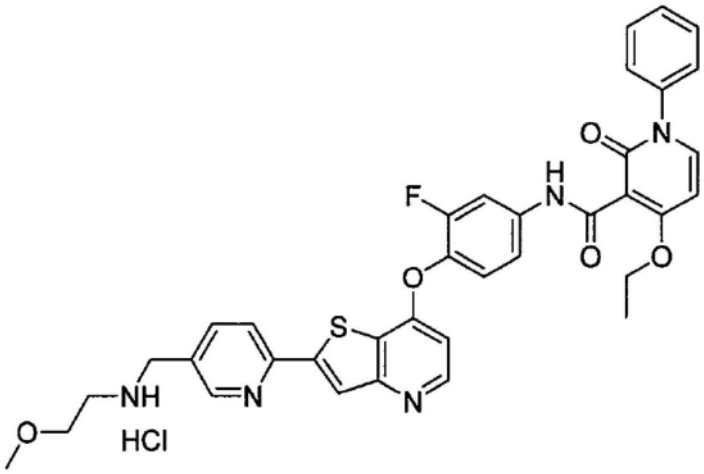
[0406] 实施例1:4-乙氧基-N-[3-氟-4-({2-[5-(吗啉代甲基)吡啶-2-基]噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基}氧基)苯基]-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺盐酸盐

[0407] 

[0408] 标题化合物通过韩国专利公开公布第2019-0106802号的实施例31中描述的方法合成。

[0409] $^1$H NMR(500MHz,DMSO-$d_6$)δ10.66(s,1H),8.81(s,1H),8.60(d,J=5.0Hz,1H),8.48(s,1H),8.43(d,J=5.0Hz,1H),8.23(d,J=5.0Hz,1H),7.96(d,J=15.0Hz,1H),7.87(d,J=5.0Hz,1H),7.52-7.45(m,4H),7.39-7.36(m,2H),6.83(d,J=5.0Hz,1H),6.53(d,J=10.0Hz,1H),4.44(s,2H),4.26(qt,J=5.0H,2H),3.96-3.94(m,2H),3.77(t,J=10.0Hz,2H),3.32-3.30(m,2H),3.14(qt,J=10.0 2H),1.31(t,J=5.0Hz,3H)。

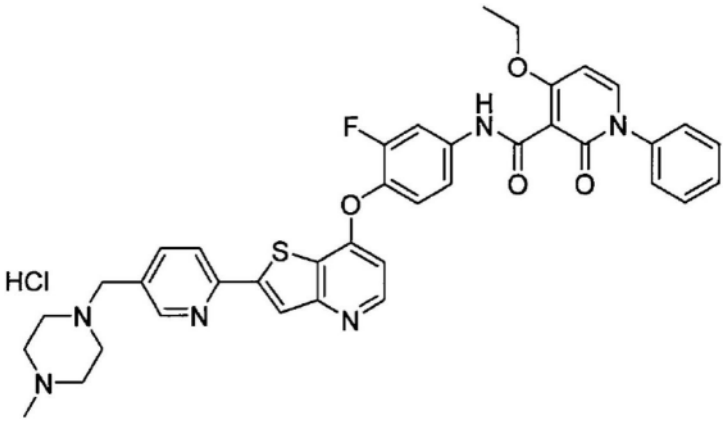
[0410] 实施例2:4-乙氧基-N-(3-氟-4-{[2-(5-{[(2-甲氧基乙基)氨基]甲基}吡啶-2-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基]氧基}苯基)-2-氧代-1-苯基-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺盐酸盐

[0411] 

[0412] 标题化合物通过韩国专利公开公布第2019-0106802号的实施例1中描述的方法合成。

[0413] $^1$H NMR(500MHz,DMSO-$d_6$)δ10.70(brs,1H),9.50(brs,2H),8.80(s,1H),8.69(d,J=5.0Hz,1H),8.47(s,1H),8.44(d,J=5.0Hz,1H),8.22(dd,J=10.0 and 5.0Hz,1H),7.99(d,J=10.0Hz,1H),7.88(d,J=5.0Hz,1H),7.57-7.40(m,7H),6.97(d,J=5.0Hz,1H),6.53(d,J=5.0Hz,1H),4.29-4.25(m,4H),3.65(t,J=5.0Hz,2H),3.31(s,3H),3.16-3.12(m,2H),1.31(t,J=5.0Hz,3H)。

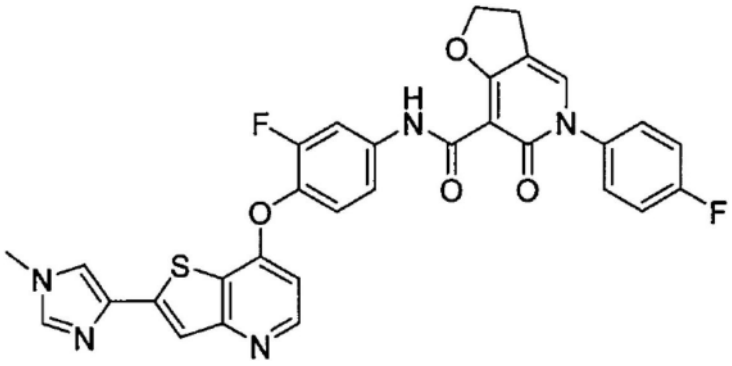
[0414] 实施例3:4-乙氧基-N-{3-氟-4-[(2-{5-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]吡啶-2-基}噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)氧基]苯基}-2-氧代-1-苯基-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺盐酸盐

[0415] 

[0416] 标题化合物通过韩国专利公开公布第2019-0106802号的实施例34中描述的方法合成。

[0417] $^1$H NMR(500MHz,DMSO-$d_6$)δ10.68(s,1H),8.82(brs,1H),8.61(d,J=5.0 Hz,1H),8.47(s,1H),8.41(d,J=5.0Hz,1H),8.23(s,1H),7.97(d,J=15.0Hz,1H),7.87(d,J=5.0Hz,1H),7.56-7.46(m,5H),7.42-7.40(m,2H),6.86(d,J=5.0Hz,1H),6.52(d,J=5.0Hz,1H),4.26(qt,J=5.0H,2H),3.93(brs,8H),3.58(brs,2H),2.81(s,3H),1.31(t,J=5.0Hz,3H)。

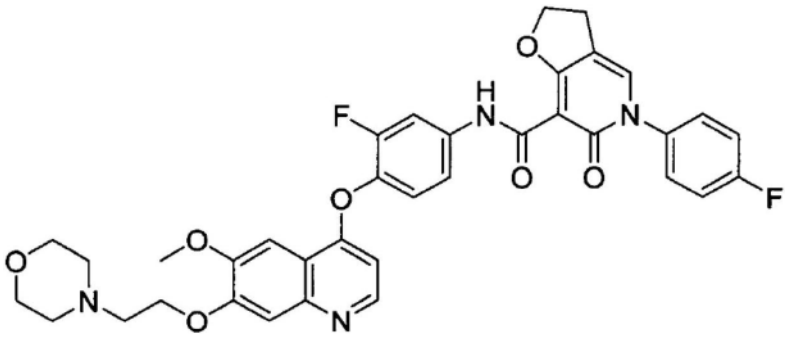
[0418] 实施例4:N-(3-氟-4-((2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺

[0419] 

[0420] 标题化合物通过韩国专利公开公布第2021-0015730号的实施例8中描述的方法合成。

[0421] $^1$H NMR(500MHz,DMSO-$d_6$)δ11.92(s,1H),8.43(d,J＝5.0Hz,1H),7.99(d,J＝10.0Hz,1H),7.87(d,J＝5.0Hz,2H),7.72(s,1H),7.68(s,1H),7.52-7.50(m,2H),7.44-7.36(m,4H),6.59(d,J＝5.0Hz,1H),4.85(t,J＝10.0Hz,2H),3.72(s,3H),3.10(t,J＝10.0Hz,2H)。

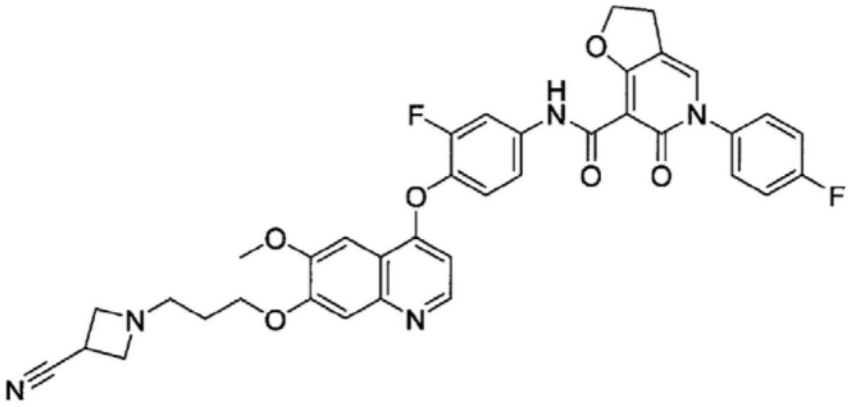
[0422] 实施例5:N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(2-吗啉代乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺

[0423] 

[0424] 标题化合物通过韩国专利公开公布第2021-0015730号的实施例78中描述的方法合成。

[0425] $^1$H NMR(500MHz,DMSO-$d_6$)δ11.89(s,1H),8.48(d,J＝5.0Hz,1H),8.00(d,J＝10.0Hz,1H),7.88(s,1H),7.54-7.49(m,3H),7.45-7.37(m,5H),6.48(d,J＝5.0Hz,1H),4.85(t,J＝10.0Hz,2H),4.32(brs,2H),3.95(s,3H),3.63(brs,4H),3.11(t,J＝10.0Hz,2H),2.52(m,2H,部分与DMSO重叠),2.50(m,4H,与DMSO重叠)。

[0426] 实施例6:N-(4-((7-(3-(3-氰基氮杂环丁烷-1-基)丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-6-氧代-2,3,5,6-四氢呋喃[3,2-c]吡啶-7-甲酰胺

[0427] 

[0428] 标题化合物通过韩国专利公开公布第2021-0015730号的实施例88中描述的方法合成。

[0429] $^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ12.04(S,1H),8.48(d,J＝5.2Hz,1H),8.03(dd,J＝12.4,2.4Hz,1H),7.57(s,1H),7.40-7.37(m,5H),7.26-7.22(m,2H),7.17(t,J＝8.8Hz,1H),6.44(d,J＝5.6Hz,1H),5.01(t,J＝8.4Hz,2H),4.26(t,J＝6.4Hz,2H),4.03(s,3H),3.64(t,J＝11.6Hz,4H),3.20(t,J＝8.0Hz,2H),2.81(t,J＝6.8Hz,2H),2.05(q,J＝6.8Hz,3H)

[0430] 阳性对照1

[0431] N-{4-[(2-氨基-3-氯-4-吡啶基)氧基]-3-氟苯基}-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢-3-吡啶甲酰胺用作阳性对照1的化合物,其对应于美国专利号8,536,200B2中公开的化合物1,是公知的RON抑制剂BMS-777607。

[0432] 阳性对照2

[0433] 3-[(R)-1-(2,6-二氯-3-氟苯基)-乙氧基]-5-[1-(哌啶-4-基-1H-吡唑-4-基]-吡啶-2-胺用作阳性对照2的化合物,其对应于PCT国际公布WO 2013/017989 A1中公开的化合物1,是公知的抗癌药物克唑替尼(crizotinib)。

[0434] 阳性对照3

[0435] N-(4-{[6,7-双(甲氧基)喹啉-4-基]氧基}苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺用作阳性对照3的化合物,其对应于PCT国际公布WO 2014/165786 A1中公开的化合物1,是公知的抗癌药物卡博替尼(cabozantinib)。

[0436] 阴性对照

[0437] 二甲基亚砜(DMSO)用作阴性对照的化合物。

[0438] 实验例1.分析化合物对具有KRAS突变的结直肠癌细胞系的功效取决于RON突变

[0439] 进行MTS测定以比较实施例1、实施例2、实施例3、实施例4、实施例5、实施例6和阳性对照1的化合物对结直肠癌细胞系的细胞毒性,进而分析结直肠癌细胞系的细胞死亡率以比较化合物的抗癌活性。

[0440] MTS测定通过以下进行:将每种结直肠细胞系以每孔1,000个细胞接种在96孔板中,在24小时后,用在每孔100μL的10％FBS-RPMI介质(WELGENE Inc.)中的不同浓度(0.000001μM至10μM)的实施例1至6和阳性对照1的化合物进行处理。将细胞孵育72小时。然后,向其中加入20μL的MTS溶液(Promega),孵育细胞2小时。然后,在490nm处测量吸光度。实施例1至6和阳性对照1的化合物的$IC_{50}$值通过使用GraphPad Prism™ 5进行计算以研究细胞毒性。实施例1至6的化合物在大多数细胞系(除了具有失活的RON的SNUC2A)中表现出高

的效率。证明其中实施例4的化合物在大多数的表达mRON或活化RON(pTyr-wtRON)的细胞系(HCT8和DLD-1)(除SW620之外)中表现出高的效率。相比之下,阳性对照1的化合物在大多数细胞系中显示出高的$IC_{50}$值,因此证实该化合物具有低的药物反应。

[0441] MTS测定的结果如下表1所示:

[0442] [表1]

[0443]

| 细胞系 | | SNUC2A | HCT8 | DLD1 | HCT15 | SW480 | SW620 | T84 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| RON 突变 | | 阴性 | wt | wt | Δ160 | Δ155 | Δ155 | Δ165 |
| KRAS 突变 | | G12D | G13D | G13D | G13D | G12V | G12V | G13D |
| MTS $IC_{50}$ (μM) | 阳性对照 1 | >10 | 7.32 | 4.72 | 3.24 | 3.54 | 5.00 | 8.40 |
| | 实施例 1 | 5.78 | 0.42 | 0.24 | 0.23 | 0.34 | 0.32 | 0.35 |
| | 实施例 2 | 4.44 | 0.26 | 0.21 | 0.22 | 1.25 | 0.37 | 0.21 |
| | 实施例 3 | 4.60 | 0.48 | 0.30 | 0.39 | 0.66 | 0.26 | 0.22 |
| | 实施例 4 | 7.53 | 1.20 | 0.66 | 1.27 | 0.67 | >10 | 0.17 |
| | 实施例 5 | 3.82 | 0.78 | 0.23 | 0.39 | 0.11 | 1.00 | 0.81 |
| | 实施例 6 | 1.32 | 0.33 | 0.17 | 0.14 | 0.32 | 0.11 | 0.20 |

[0444] 基于以上结果,为了鉴定实施例1和阳性对照1的化合物(其作为代表性材料)的诱导细胞死亡的能力,通过将各结直肠癌细胞系SNU-C2A、HCT8、T84和SW620以$3\times10^5$个细胞接种在60mm平板上,然后孵育24小时进行制备。此后,用实施例1和阳性对照1中的每一个以1μM进行处理,然后进行48小时孵育。

[0445] 此外,将细胞系SW620以$3\times10^5$个细胞接种在60mm平板上,然后孵育24小时进行制备。此后,用实施例1、阳性对照1、阳性对照2和阳性对照3中的每一个以1μM进行处理。

[0446] 48小时后,细胞和细胞悬浮液通过胰蛋白酶处理进行收集,重悬于1×PBS中,使用台盼蓝溶液(Sigma,目录号T8154)染色。使用血细胞计数器对染色的细胞进行计数。重复细胞计数,计算平均值和标准差。

[0447] 对于KRAS突变的结直肠癌细胞系,检查实施例1和阳性对照1的化合物在诱导细胞死亡功效上取决于RON突变的存在与否。结果,如图1所示,证实通过用实施例1的化合物处理表达RON(pTyr-wtRON)(其是野生型和酪氨酸磷酸化的)的细胞系HCT8显示出细胞杀伤的功效。此外,证实了当用实施例1的化合物处理具有RON突变的细胞系时,无论RON突变类型如何,都显示出诱导细胞死亡的功效。同时,证实了具有失活的RON的细胞系SNUC2A对实施例1的化合物没有反应,甚至具有RON突变的细胞系T84和SW620对阳性对照1的化合物也几乎没有反应。此外,证实了在用实施例1的化合物处理细胞系SW620的情况下,观察到高的细胞死亡率。相反,如图2所示,证实了,在用阳性对照1、阳性对照2或阳性对照3的化合物处理的细胞系SW620中,没有诱导细胞死亡。

[0448] 实验例2.化合物在结直肠癌患者来源的细胞系中的功效分析

[0449] 在结直肠癌患者来源的细胞系中,分析RON、KRAS和BRAF突变。每位患者的信息如下表2所示,其基因分型结果如下表3所示:

[0450] [表2]

[0451]

| 分类 | 患者信息 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 年龄 | 性别 | 分期 | 级 | 手术 | 治疗 | 组织发生类型 |
| WMB-C-P2 | 27 | 女性 | IV | G2 | 保守治疗 | FOLFIRI # 8 Bev/卡培他滨#6 | 腺癌，MD |
| WMB-C-P6 | 53 | 男性 | IIIB | G2 | RHC | 无 | 腺癌，MD |

[0452] [表3]

[0453]

| 分类 | 基因型 | | |
|---|---|---|---|
| | RON | KRAS | BRAF |
| WMB-C-P2 | 野生型 | G12V | 野生型 |
| WMB-C-P6 | Δ160 | G12H | 野生型 |

[0454] 使用Trizol试剂从每种结直肠癌患者来源的细胞系中提取RNA，然后通过逆转录酶进行逆转录。使用能够鉴定RON突变的引物在逆转录的样品中进行PCR，对每个条带进行测序以鉴定突变。所用引物的核苷酸序列如下。

[0455] [表4]

[0456]

| 引物 | 核苷酸序列 | SEQ ID NO |
|---|---|---|
| RON d5_6 有义引物 | 5′ -GAGCTGGTCAGGTCACTAAAC-3′ | SEQ ID NO：5 |
| RON d5_6 反义引物 | 5′ -CAGACACTCAGTCCCATTGAC-3′ | SEQ ID NO：6 |
| RON d11 有义引物 | 5′ - ATCTGTGGCCAGCATCTAAC-3′ | SEQ ID NO：7 |
| RON d11 反义引物 | 5′ - AAAGGCAGCAGGATACCAAG-3′ | SEQ ID NO：8 |

[0457] 对于KRAS，使用相同的方法进行分析以确定KRAS是野生型还是突变体。此外，将每个细胞用4％的多聚甲醛固定，然后根据免疫染色操作方案对pTyr-RON进行染色以鉴定染色是阳性还是阴性。然后，用1μM的实施例1的化合物处理各细胞系，对切割的半胱天冬酶3进行染色，鉴定该化合物是否表现诱导细胞死亡的功效，并计算细胞死亡率。

[0458] 分析结直肠癌患者来源的细胞系的KRAS和RON突变，然后在RON为野生型的情况下通过免疫荧光染色分析pTyr-wtRON的表达(参见图3)。如图4所示，证实了在表达RON突变或pTyr-wtRON的细胞系中，实施例1的化合物表现出诱导细胞死亡的功效，而在具有失活的RON的细胞系中，实施例1的化合物没有表现出诱导细胞死亡的功效。

[0459] 实验例3.对化合物在移植有细胞系SW620的小鼠模型中的功效的分析

[0460] 购买5周龄的雌性BALB/c裸鼠，并使其适应环境1周。然后，将人结直肠癌患者来源的细胞系SW620(KRAS G12V/mRONΔ155)以$5\times10^6$个细胞/小鼠通过皮下注射(100μL)至小鼠的右侧背侧。当肿瘤尺寸达到约100$mm^3$时，口服施用实施例1的化合物。该药物每天施用一次，持续4周，每周两次测量肿瘤尺寸和小鼠体重。在药物施用完成后，对实验动物实施安乐死，然后取出肿瘤并称重用于比较分析。

[0461] 将取出的肿瘤组织的一部分在10％的福尔马林中固定，再加工成石蜡块。然后，将该块制成切片。通过免疫化学染色对片进行染色。将取出的肿瘤组织的另一部分进行裂解，

然后使用蛋白质印迹鉴定各个蛋白质的表达变化。

[0462] 在将实施例1的化合物施用至移植有细胞系SW620(KRAS G12V/mRON Δ155)的动物模型后,对肿瘤生长的抑制率如下表5所示:

[0463] [表5]

[0464]

| | 实施例1 |
|---|---|
| 剂量 | 30mg/kg |
| 肿瘤生长抑制(TGI,%) | 79.2±2.2 |

[0465] 如表5、图5和图6所示,证实了当施用实施例1的化合物时,显示出高的肿瘤生长抑制功效。此外,对取出的肿瘤组织进行免疫化学染色。结果,如图7所示,证实了在施用实施例1的化合物的小鼠模型中,显示出pTyr-RON的表达减少和切割的半胱天冬酶3的诱导表达,以及显示出细胞周期蛋白D1(其是药效学(PD)标记物)的表达减少。

[0466] 实验例4.对化合物在移植有细胞系HCT8的小鼠模型中的功效的分析

[0467] 除了使用人结直肠癌患者来源的细胞系HCT8(KRAS G13D/pTyr-wtRON(+))代替人结直肠癌患者来源的细胞系SW620(KRAS G12V/mRONΔ155)之外,使用与实验例3的步骤相同的方法进行实验,施用实施例1、阳性对照1和阳性对照2的各化合物。在将实施例1、阳性对照1和阳性对照2的各化合物施用至移植有HCT8(KRAS G13D/pTyr-wtRON(+))的动物模型后,对肿瘤生长的抑制率如下表6所示:

[0468] [表6]

[0469]

| | 阳性对照1 | 阳性对照2 | 实施例1 |
|---|---|---|---|
| 剂量 | 10mg/kg | 10mg/kg | 10mg/kg |
| 肿瘤生长抑制(TGI,%) | -7.5±36.3 | 23.2±7.8 | 58.5±9.1 |

[0470] 如上表6和图8所示,证实了与分别施用阳性对照1和阳性对照2的各化合物的动物模型相比,施用实施例1的化合物的动物模型显示出高的肿瘤生长抑制功效。此外,在药物施用完成后,用免疫组织化学染色分析肿瘤组织。结果,如图9所示,证实了显示出pTyr-mRON和细胞周期蛋白D1的表达减少,以及切割的半胱天冬酶3的诱导表达减少。

[0471] 实验例5.化合物在细胞系SW620中的作用机制分析

[0472] 将空载体和人β-连环蛋白pcDNA3.1(质粒#16828,Addgene)(其是其中引入β-连环蛋白DNA(X87838.1,GENE ID:1499)的载体)中的每一种,转染进人结直肠癌患者来源的细胞系SW620(KRAS G12V/mRONΔ155),然后用实施例1的化合物进行处理。随后,在48小时后收集所有细胞。使用台盼蓝排除测定法比较并分析诱导细胞死亡的功效。如上所述,使细胞系SW620过表达β-连环蛋白。然后,用实施例1的化合物进行处理,观察诱导细胞死亡的功效。结果,如图10所示,证实了该化合物的诱导细胞死亡的功效减少。

[0473] 此外,如上所述,使细胞系SW620过表达β-连环蛋白。然后,用实施例1的化合物处理的样品,通过蛋白印迹鉴定β-连环蛋白、p-ERK、ERK、c-myc、细胞周期蛋白D1、pTyr-mRON、mRON和切割的半胱天冬酶3的表达。结果,如图11所示,证实了实施例1的化合物减少了pTyr-mRON的表达但对β-连环蛋白没有影响,以及证实了在转染有空载体的细胞系中,p-ERK、c-myc和细胞周期蛋白D1的表达减少,而当β-连环蛋白过表达时再次增加。

[0474] 实验例6.化合物在移植有细胞系HCT15的小鼠模型中的功效分析

[0475] 购买5周龄的雌性BALB/c裸鼠并使其适应环境1周。然后,将人结直肠癌患者来源

的细胞系HCT15(KRAS G13D/mRONΔ160)以5×$10^6$个细胞/小鼠通过皮下注射(100μL)至小鼠的右侧背侧。当肿瘤尺寸达到约100$mm^3$时,口服施用实施例1的化合物。该药物每天施用一次,持续4周,每周两次测量肿瘤尺寸和小鼠体重。结果,如图12所示,证实了在施用实施例1的化合物的组中,显示出高的肿瘤生长抑制功效。

[0476] 在药物施用完成后,分析肿瘤组织。结果,如图13所示,证实了在施用实施例1的化合物的组中,显示出pTyr-mRON的表达减少以及切割的半胱天冬酶3的诱导表达。此外,证实了在施用实施例1的化合物的组中,显示出细胞周期蛋白D1(其是实施例1的PD标记物)的表达减少。

<110> 伟迈可生物有限公司
<120> 用于预防或治疗其中存在KRAS突变和活化RON的癌症的药物组合物
<130> PCC011104WMB
<150> KR 10-2020-0026381
<151> 2020-03-03
<160> 8
<170> KoPatentIn 3.0
<210> 1
<211> 189
<212> PRT
<213> 智人
<400> 1

```
Met Thr Glu Tyr Lys Leu Val Val Val Gly Ala Gly Gly Val Gly Lys
1               5                  10                  15
Ser Ala Leu Thr Ile Gln Leu Ile Gln Asn His Phe Val Asp Glu Tyr
            20                  25                  30
Asp Pro Thr Ile Glu Asp Ser Tyr Arg Lys Gln Val Val Ile Asp Gly
        35                  40                  45
Glu Thr Cys Leu Leu Asp Ile Leu Asp Thr Ala Gly Gln Glu Glu Tyr
    50                  55                  60
Ser Ala Met Arg Asp Gln Tyr Met Arg Thr Gly Glu Gly Phe Leu Cys
65                  70                  75                  80
Val Phe Ala Ile Asn Asn Thr Lys Ser Phe Glu Asp Ile His His Tyr
                85                  90                  95
Arg Glu Gln Ile Lys Arg Val Lys Asp Ser Glu Asp Val Pro Met Val
            100                 105                 110
Leu Val Gly Asn Lys Cys Asp Leu Pro Ser Arg Thr Val Asp Thr Lys
        115                 120                 125
Gln Ala Gln Asp Leu Ala Arg Ser Tyr Gly Ile Pro Phe Ile Glu Thr
    130                 135                 140
Ser Ala Lys Thr Arg Gln Arg Val Glu Asp Ala Phe Tyr Thr Leu Val
145                 150                 155                 160
Arg Glu Ile Arg Gln Tyr Arg Leu Lys Lys Ile Ser Lys Glu Glu Lys
                165                 170                 175
Thr Pro Gly Cys Val Lys Ile Lys Lys Cys Ile Ile Met
            180                 185
```

<210> 2
<211> 3732

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RON 155 cDNA

<400> 2

atggagctcc tcccgccgct gcctcagtcc ttcctgttgc tgctgctgtt gcctgccaag 60
cccgcggcgg gcgaggactg gcagtgcccg cgcaccccct acgcggcctc tcgcgacttt 120
gacgtgaagt acgtggtgcc cagcttctcc gccggaggcc tggtacaggc catggtgacc 180
tacgagggcg acagaaatga gagtgctgtg tttgtagcca tacgcaatcg cctgcatgtg 240
cttgggcctg acctgaagtc tgtccagagc ctggccacgg gccctgctgg agaccctggc 300
tgccagacgt gtgcagcctg tggcccagga ccccacggcc ctcccggtga cacagacaca 360
aaggtgctgg tgctggatcc cgcgctgcct gcgctggtca gttgtggctc cagcctgcag 420
ggccgctgct tcctgcatga cctagagccc caagggacag ccgtgcatct ggcagcgcca 480
gcctgcctct tctcagccca ccataaccgg cccgatgact gccccgactg tgtggccagc 540
ccattgggca cccgtgtaac tgtggttgag caaggccagg cctcctattt ctacgtggca 600
tcctcactgg acgcagccgt ggctgccagc ttcagcccac gctcagtgtc tatcaggcgt 660
ctcaaggctg acgcctcggg attcgcaccg ggctttgtgg cgttgtcagt gctgcccaag 720
catcttgtct cctacagtat tgaatacgtg cacagcttcc acacgggagc cttcgtgtac 780
ttcctgactg tacagccggc cagcgtgaca gatgatccta gtgccctgca cacacgcctg 840
gcacggctta gcgccactga gccagagttg ggtgactatc gggagctggt cctcgactgc 900
agatttgctc caaaacgcag gcgccggggg gccccagaag gcggacagcc ctaccctgtg 960
ctgcgggtgg cccactccgc tccagtgggt gcccaacttg ccactgagct gagcatcgcc 1020
gagggccagg aagtactatt tggggtcttt gtgactggca aggatggtgg tcctggcgtg 1080
ggccccaact ctgtcgtctg tgccttcccc attgacctgc tggacacact aattgatgag 1140
ggtgtggagc gctgttgtga atccccagtc catccaggcc tccggcgagg cctcgacttc 1200
ttccagtcgc ccagtttttg ccccaacccg cctggcctgg aagccctcag ccccaacacc 1260
agctgccgcc acttccctct gctggtcagt agcagcttct cacgtgtgga cctattcaat 1320
gggctgttgg gaccagtaca ggtcactgca ttgtatgtga cacgccttga caacgtcaca 1380
gtggcacaca tgggcacaat ggatgggcgt atcctgcagg tggagctggt caggtcacta 1440
aactacttgc tgtatgtgtc caacttctca ctgggtgaca gtgggcagcc cgtgcagcgg 1500
gatgtcagtc gtcttgggga ccacctactc tttgcctctg gggaccaggt tttccaggta 1560
cctatccaag gccctggctg ccgccacttc ctgacctgtg ggcgttgcct aagggcatgg 1620
catttcatgg gctgtggctg gtgtgggaac atgtgcggcc agcagaagga gtgtcctggc 1680
tcctggcaac aggaccactg cccacctaag cttactgagg agccagtgct gatagcagtg 1740
caacccctct ttggcccacg ggcaggaggc acctgtctca ctcttgaagg ccagagtctg 1800
tctgtaggca ccagccgggc tgtgctggtc aatgggactg agtgtctgct agcacgggtc 1860
agtgaggggc agcttttatg tgccacaccc cctggggcca cggtggccag tgtccccctt 1920
agcctgcagg tgggggggtgc ccaggtacct ggttcctgga ccttccagta cagagaagac 1980
cctgtcgtgc taagcatcag ccccaactgt ggctacatca actcccacat caccatctgt 2040

ggccagcatc taacttcagc atggcactta gtgctgtcat tccatgacgg gcttagggca 2100
gtggaaagca ggcagtgtga gaggcagctt ccagagcagc agctgtgccg ccttcctgaa 2160
tatgtggtcc gagaccccca gggatgggtg gcagggaatc tgagtgcccg aggggatgga 2220
gctgctggct ttacactgcc tggctttcgc ttcctacccc caccccatcc acccagtgcc 2280
aacctagttc cactgaagcc tgaggagcat gccattaagt ttgaggtctg cgtagatggt 2340
gaatgtcata tcctgggtag agtggtgcgg ccagggccag atggggtccc acagagcacg 2400
ctccttggta tcctgctgcc tttgctgctg cttgtggctg cactggcgac tgcactggtc 2460
ttcagctact ggtggcggag gaagcagcta gttcttcctc ccaacctgaa tgacctggca 2520
tccctggacc agactgctgg agccacaccc ctgcctattc tgtactcggg ctctgactac 2580
agaagtggcc ttgcactccc tgccattgat ggtctggatt ccaccacttg tgtccatgga 2640
gcatccttct ccgatagtga agatgaatcc tgtgtgccac tgctgcggaa agagtccatc 2700
cagctaaggg acctggactc tgcgctcttg gctgaggtca aggatgtgct gattccccat 2760
gagcgggtgg tcacccacag tgaccgagtc attggcaaag gccactttgg agttgtctac 2820
cacggagaat acatagacca ggcccagaat cgaatccaat gtgccatcaa gtcactaagt 2880
cgcatcacag agatgcagca ggtggaggcc ttcctgcgag aggggctgct catgcgtggc 2940
ctgaaccacc cgaatgtgct ggctctcatt ggtatcatgt tgccacctga gggcctgccc 3000
catgtgctgc tgccctatat gtgccacggt gacctgctcc agttcatccg ctcacctcag 3060
cggaacccca ccgtgaagga cctcatcagc tttggcctgc aggtagcccg cggcatggag 3120
tacctggcag agcagaagtt tgtgcacagg gacctggctg cgcggaactg catgctggac 3180
gagtcattca cagtcaaggt ggctgacttt ggtttggccc gcgacatcct ggacagggag 3240
tactatagtg ttcaacagca tcgccacgct cgcctacctg tgaagtggat ggcgctggag 3300
agcctgcaga cctatagatt taccaccaag tctgatgtgt ggtcatttgg tgtgctgctg 3360
tgggaactgc tgacacgggg tgccccacca taccgccaca ttgacccttt tgaccttacc 3420
cacttcctgg cccagggtcg gcgcctgccc cagcctgagt attgccctga ttctctgtac 3480
caagtgatgc agcaatgctg ggaggcagac ccagcagtgc gacccacctt cagagtacta 3540
gtgggggagg tggagcagat agtgtctgca ctgcttgggg accattatgt gcagctgcca 3600
gcaacctaca tgaacttggg ccccagcacc tcgcatgaga tgaatgtgcg tccagaacag 3660
ccgcagttct cacccatgcc agggaatgta cgccggcccc ggccactctc agagcctcct 3720
cggcccactt ga 3732

<210> 3
<211> 3879
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> RON 160 cDNA
<400> 3

atggagctcc tcccgccgct gcctcagtcc ttcctgttgc tgctgctgtt gcctgccaag 60
cccgcggcgg gcgaggactg gcagtgcccg cgcaccccct acgcggcctc tcgcgacttt 120
gacgtgaagt acgtggtgcc cagcttctcc gccggaggcc tggtacaggc catggtgacc 180

tacgagggcg acagaaatga gagtgctgtg tttgtagcca tacgcaatcg cctgcatgtg 240
cttgggcctg acctgaagtc tgtccagagc ctggccacgg gccctgctgg agaccctggc 300
tgccagacgt gtgcagcctg tggcccagga ccccacggcc ctcccggtga cacagacaca 360
aaggtgctgg tgctggatcc cgcgctgcct gcgctggtca gttgtggctc cagcctgcag 420
ggccgctgct tcctgcatga cctagagccc caagggacag ccgtgcatct ggcagcgcca 480
gcctgcctct tctcagccca ccataaccgg cccgatgact gccccgactg tgtggccagc 540
ccattgggca cccgtgtaac tgtggttgag caaggccagg cctcctattt ctacgtggca 600
tcctcactgg acgcagccgt ggctgccagc ttcagcccac gctcagtgtc tatcaggcgt 660
ctcaaggctg acgcctcggg attcgcaccg ggctttgtgg cgttgtcagt gctgcccaag 720
catcttgtct cctacagtat tgaatacgtg cacagcttcc acacgggagc cttcgtgtac 780
ttcctgactg tacagccggc cagcgtgaca gatgatccta gtgccctgca cacacgcctg 840
gcacggctta gcgccactga gccagagttg ggtgactatc gggagctggt cctcgactgc 900
agatttgctc caaaacgcag gcgccggggg gccccagaag gcggacagcc ctaccctgtg 960
ctgcgggtgg cccactccgc tccagtgggt gcccaacttg ccactgagct gagcatcgcc 1020
gagggccagg aagtactatt tggggtcttt gtgactggca aggatggtgg tcctggcgtg 1080
ggccccaact ctgtcgtctg tgccttcccc attgacctgc tggacacact aattgatgag 1140
ggtgtggagc gctgttgtga atccccagtc catccaggcc tccggcgagg cctcgacttc 1200
ttccagtcgc ccagtttttg ccccaacccg cctggcctgg aagccctcag ccccaacacc 1260
agctgccgcc acttccctct gctggtcagt agcagcttct cacgtgtgga cctattcaat 1320
gggctgttgg gaccagtaca ggtcactgca ttgtatgtga cacgccttga caacgtcaca 1380
gtggcacaca tgggcacaat ggatgggcgt atcctgcagg tggagctggt caggtcacta 1440
aactacttgc tgtatgtgtc caacttctca ctgggtgaca gtgggcagcc cgtgcagcgg 1500
gatgtcagtc gtcttgggga ccacctactc tttgcctctg gggaccaggt tttccaggta 1560
cctatccaag gccctggctg ccgccacttc ctgacctgtg ggcgttgcct aagggcatgg 1620
catttcatgg gctgtggctg gtgtgggaac atgtgcggcc agcagaagga gtgtcctggc 1680
tcctggcaac aggaccactg cccacctaag cttactgagg agccagtgct gatagcagtg 1740
caacccctct ttggcccacg ggcaggaggc acctgtctca ctcttgaagg ccagagtctg 1800
tctgtaggca ccagccgggc tgtgctggtc aatgggactg agtgtctgct agcacgggtc 1860
agtgaggggc agcttttatg tgccacaccc cctggggcca cggtggccag tgtccccctt 1920
agcctgcagg tgggggggtgc ccaggtacct ggttcctgga ccttccagta cagagaagac 1980
cctgtcgtgc taagcatcag ccccaactgt ggctacatca actcccacat caccatctgt 2040
ggccagcatc taacttcagc atggcactta gtgctgtcat tccatgacgg gcttagggca 2100
gtggaaagca ggcagtgtga gaggcagctt ccagagcagc agctgtgccg ccttcctgaa 2160
tatgtggtcc gagaccccca gggatgggtg gcagggaatc tgagtgcccg aggggatgga 2220
gctgctggct ttacactgcc tggctttcgc ttcctacccc caccccatcc acccagtgcc 2280
aacctagttc cactgaagcc tgaggagcat gccattaagt ttgagtatat tgggctgggc 2340
gctgtggctg actgtgtggg tatcaacgtg accgtgggtg gtgagagctg ccagcacgag 2400
ttccgggggg acatggttgt ctgccccctg cccccatccc tgcagcttgg ccaggatggt 2460
gccccattgc aggtctgcgt agatggtgaa tgtcatatcc tgggtagagt ggtgcggcca 2520

gggccagatg gggtcccaca gagcacgctc cttggtatcc tgctgccttt gctgctgctt 2580
gtggctgcac tggcgactgc actggtcttc agctactggt ggcggaggaa gcagctagtt 2640
cttcctccca acctgaatga cctggcatcc ctggaccaga ctgctggagc cacacccctg 2700
cctattctgt actcgggctc tgactacaga agtggccttg cactccctgc cattgatggt 2760
ctggattcca ccacttgtgt ccatggagca tccttctccg atagtgaaga tgaatcctgt 2820
gtgccactgc tgcggaaaga gtccatccag ctaagggacc tggactctgc gctcttggct 2880
gaggtcaagg atgtgctgat tccccatgag cgggtggtca cccacagtga ccgagtcatt 2940
ggcaaaggcc actttggagt tgtctaccac ggagaataca tagaccaggc ccagaatcga 3000
atccaatgtg ccatcaagtc actaagtcgc atcacagaga tgcagcaggt ggaggccttc 3060
ctgcgagagg ggctgctcat gcgtggcctg aaccacccga atgtgctggc tctcattggt 3120
atcatgttgc cacctgaggg cctgccccat gtgctgctgc cctatatgtg ccacggtgac 3180
ctgctccagt tcatccgctc acctcagcgg aaccccaccg tgaaggacct catcagcttt 3240
ggcctgcagg tagcccgcgg catggagtac ctggcagagc agaagtttgt gcacagggac 3300
ctggctgcgc ggaactgcat gctggacgag tcattcacag tcaaggtggc tgactttggt 3360
ttggcccgcg acatcctgga cagggagtac tatagtgttc aacagcatcg ccacgctcgc 3420
ctacctgtga agtggatggc gctggagagc ctgcagacct atagatttac caccaagtct 3480
gatgtgtggt catttggtgt gctgctgtgg gaactgctga cacggggtgc cccaccatac 3540
cgccacattg acccttttga ccttacccac ttcctggccc agggtcggcg cctgccccag 3600
cctgagtatt gccctgattc tctgtaccaa gtgatgcagc aatgctggga ggcagaccca 3660
gcagtgcgac ccaccttcag agtactagtg ggggaggtgg agcagatagt gtctgcactg 3720
cttggggacc attatgtgca gctgccagca acctacatga acttgggccc cagcacctcg 3780
catgagatga atgtgcgtcc agaacagccg cagttctcac ccatgccagg gaatgtacgc 3840
cggccccggc cactctcaga gcctcctcgg cccacttga 3879

<210> 4
<211> 4056
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> RON 165 cDNA
<400> 4

atggagctcc tcccgccgct gcctcagtcc ttcctgttgc tgctgctgtt gcctgccaag 60
cccgcggcgg gcgaggactg gcagtgcccg cgcacccccc acgcggcctc tcgcgacttt 120
gacgtgaagt acgtggtgcc cagcttctcc gccggaggcc tggtacaggc catggtgacc 180
tacgagggcg acagaaatga gagtgctgtg tttgtagcca tacgcaatcg cctgcatgtg 240
cttgggcctg acctgaagtc tgtccagagc ctggccacgg gccctgctgg agaccctggc 300
tgccagacgt gtgcagcctg tggcccagga ccccacggcc ctcccggtga cacagacaca 360
aaggtgctgg tgctggatcc cgcgctgcct gcgctggtca gttgtggctc cagcctgcag 420
ggccgctgct tcctgcatga cctagagccc caagggacag ccgtgcatct ggcagcgcca 480
gcctgcctct tctcagccca ccataaccgg cccgatgact gccccgactg tgtggccagc 540

ccattgggca cccgtgtaac tgtggttgag caaggccagg cctcctattt ctacgtggca 600
tcctcactgg acgcagccgt ggctgccagc ttcagcccac gctcagtgtc tatcaggcgt 660
ctcaaggctg acgcctcggg attcgcaccg ggctttgtgg cgttgtcagt gctgcccaag 720
catcttgtct cctacagtat tgaatacgtg cacagcttcc acacgggagc cttcgtatac 780
ttcctgactg tacagccggc cagcgtgaca gatgatccta gtgccctgca cacacgcctg 840
gcacggctta gcgccactga gccagagttg ggtgactatc gggagctggt cctcgactgc 900
agatttgctc caaaacgcag gcgccggggg gccccagaag gcggacagcc ctaccctgtg 960
ctgcgggtgg cccactccgc tccagtgggt gcccaacttg ccactgagct gagcatcgcc 1020
gagggccagg aagtactatt tggggtcttt gtgactggca aggatggtgg tcctggcgtg 1080
ggccccaact ctgtcgtctg tgccttcccc attgacctgc tggacacact aattgatgag 1140
ggtgtggagc gctgttgtga atccccagtc catccaggcc tccggcgagg cctcgacttc 1200
ttccagtcgc ccagtttttg ccccaacccg cctggcctgg aagccctcag ccccaacacc 1260
agctgccgcc acttccctct gctggtcagt agcagcttct cacgtgtgga cctattcaat 1320
gggctgttgg gaccagtaca ggtcactgca ttgtatgtga cacgccttga caacgtcaca 1380
gtggcacaca tgggcacaat ggatgggcgt atcctgcagg tggagctggt caggtcacta 1440
aactacttgc tgtatgtgtc caacttctca ctgggtgaca gtgggcagcc cgtgcagcgg 1500
gatgtcagtc gtcttgggga ccacctactc tttgcctctg gggaccaggt tttccaggta 1560
cctatccaag gccctggctg ccgccacttc ctgacctgtg ggcgttgcct aagggcatgg 1620
catttcatgg gctgtggctg gtgtgggaac atgtgcggcc agcagaagga gtgtcctggc 1680
tcctggcaac aggaccactg cccacctaag cttactgagt tccaccccca cagtggacct 1740
ctaaggggca gtacaaggct gaccctgtgt ggctccaact tctaccttca cccttctggt 1800
ctggtgcctg agggaaccca tcaggtcact gtgggccaaa gtccctgccg gccactgccc 1860
aaggacagct caaaactcag accagtgccc cggaaagact ttgtagagga gtttgagtgt 1920
gaactggagc ccttgggcac ccaggcagtg gggcctacca acgtcagcct caccgtgact 1980
aacatgccac cgggcaagca cttccgggta gacggcacct ccgtgctgag aggcttctct 2040
ttcatggagc cagtgctgat agcagtgcaa cccctctttg gcccacgggc aggaggcacc 2100
tgtctcactc ttgaaggcca gagtctgtct gtaggcacca gccgggctgt gctggtcaat 2160
gggactgagt gtctgctagc acgggtcagt gaggggcagc ttttatgtgc cacacccct 2220
ggggccacgg tggccagtgt ccccttagc ctgcaggtgg ggggtgccca ggtacctggt 2280
tcctggacct tccagtacag agaagaccct gtcgtgctaa gcatcagccc caactgtggc 2340
tacatcaact cccacatcac catctgtggc cagcatctaa cttcagcatg gcacttagtg 2400
ctgtcattcc atgacgggct tagggcagtg gaaagcaggt gtgagaggca gcttccagag 2460
cagcagctgt gccgccttcc tgaatatgtg gtccgagacc cccagggatg ggtggcaggg 2520
aatctgagtg cccgagggga tggagctgct ggctttacac tgcctggctt tcgcttccta 2580
cccccacccc atccacccag tgccaaccta gttccactga agcctgagga gcatgccatt 2640
aagtttgagg tctgcgtaga tggtgaatgt catatcctgg gtagagtggt gcggccaggg 2700
ccagatgggg tcccacagag cacgctcctt ggtatcctgc tgcctttgct gctgcttgtg 2760
gctgcactgg cgactgcact ggtcttcagc tactggtggc ggaggaagca gctagttctt 2820
cctcccaacc tgaatgacct ggcatccctg gaccagactg ctggagccac acccctgcct 2880

attctgtact cgggctctga ctacagaagt ggccttgcac tccctgccat tgatggtctg 2940
gattccacca cttgtgtcca tggagcatcc ttctccgata gtgaagatga atcctgtgtg 3000
ccactgctgc ggaaagagtc catccagcta agggacctgg actctgcgct cttggctgag 3060
gtcaaggatg tgctgattcc ccatgagcgg gtggtcaccc acagtgaccg agtcattggc 3120
aaaggccact ttggagttgt ctaccacgga gaatacatag accaggccca gaatcgaatc 3180
caatgtgcca tcaagtcact aagtcgcatc acagagatgc agcaggtgga ggccttcctg 3240
cgagaggggc tgctcatgcg tggcctgaac cacccgaatg tgctggctct cattggtatc 3300
atgttgccac ctgagggcct gccccatgtg ctgctgccct atatgtgcca cggtgacctg 3360
ctccagttca tccgctcacc tcagcggaac cccaccgtga aggacctcat cagctttggc 3420
ctgcaggtag cccgcggcat ggagtacctg gcagagcaga agtttgtgca cagggacctg 3480
gctgcgcgga actgcatgct ggacgagtca ttcacagtca aggtggctga ctttggtttg 3540
gcccgcgaca tcctggacag ggagtactat agtgttcaac agcatcgcca cgctcgccta 3600
cctgtgaagt ggatggcgct ggagagcctg cagacctata gatttaccac caagtctgat 3660
gtgtggtcat ttggtgtgct gctgtgggaa ctgctgacac ggggtgcccc accataccgc 3720
cacattgacc cttttgacct tacccacttc ctggcccagg gtcggcgcct gccccagcct 3780
gagtattgcc ctgattctct gtaccaagtg atgcagcaat gctgggaggc agacccagca 3840
gtgcgaccca ccttcagagt actagtgggg gaggtggagc agatagtgtc tgcactgctt 3900
ggggaccatt atgtgcagct gccagcaacc tacatgaact tgggccccag cacctcgcat 3960
gagatgaatg tgcgtccaga acagccgcag ttctcaccca tgccagggaa tgtacgccgg 4020
ccccggccac tctcagagcc tcctcggccc acttga 4056

<210> 5
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> RON d5_6有义引物
<400> 5
gagctggtca ggtcactaaa c 21

<210> 6
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> RON d5_6反义引物
<400> 6
cagacactca gtcccattga c 21

<210> 7
<211> 20
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RON d11有义引物

<400> 7

atctgtggcc agcatctaac 20

<210> 8

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> RON d11反义引物

<400> 8

aaaggcagca ggataccaag 20

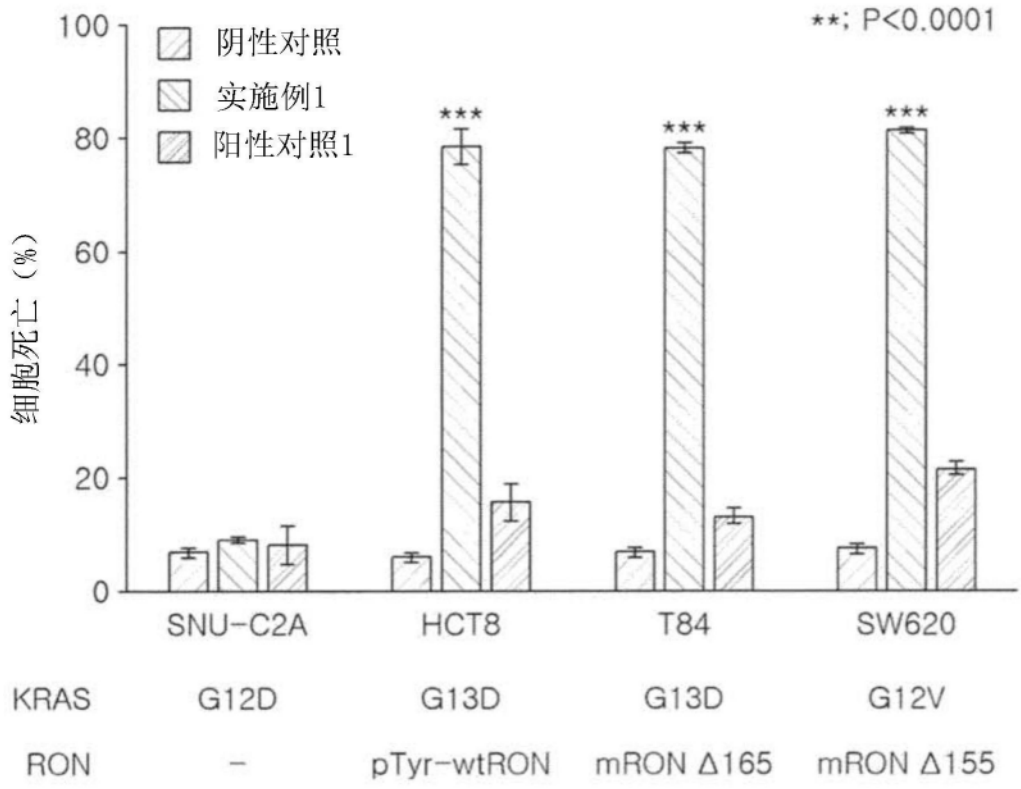

**; P<0.0001
阴性对照
实施例1
阳性对照1
细胞死亡（%）
100
80
60
40
20
0
***
***
***
SNU-C2A
HCT8
T84
SW620
KRAS
G12D
G13D
G13D
G12V
RON
–
pTyr-wtRON
mRON Δ165
mRON Δ155

图1

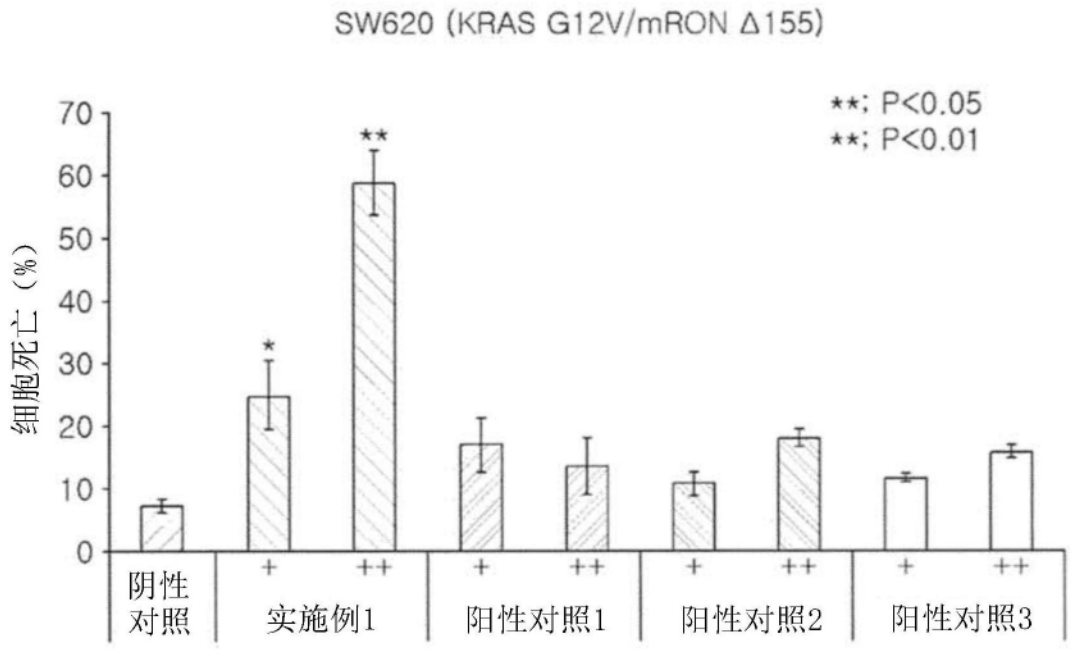

SW620 (KRAS G12V/mRON Δ155)
**; P<0.05
**; P<0.01
细胞死亡（%）
70
60
50
40
30
20
10
0
*
**
+
++
+
++
+
++
+
++
阴性对照
实施例1
阳性对照1
阳性对照2
阳性对照3

图2

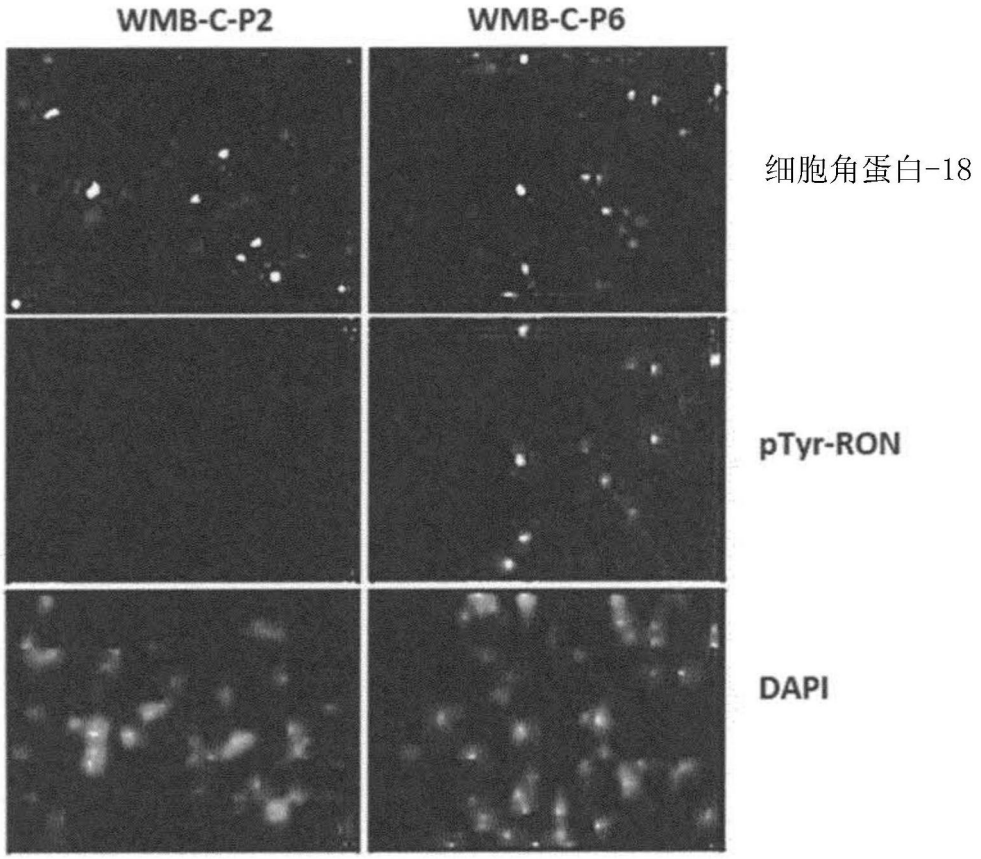

WMB-C-P2
WMB-C-P6
细胞角蛋白-18
pTyr-RON
DAPI

图3

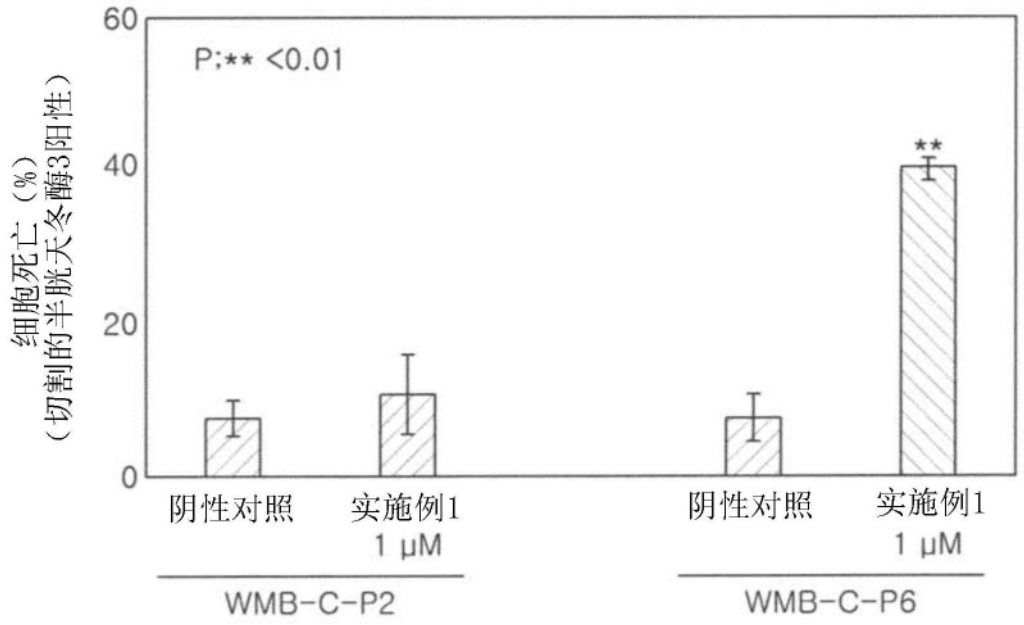

60
40
20
0
P;** <0.01
细胞死亡（%）
（切割的半胱天冬酶3阳性）
**
阴性对照
实施例1
1 μM
阴性对照
实施例1
1 μM
WMB-C-P2
WMB-C-P6

图4

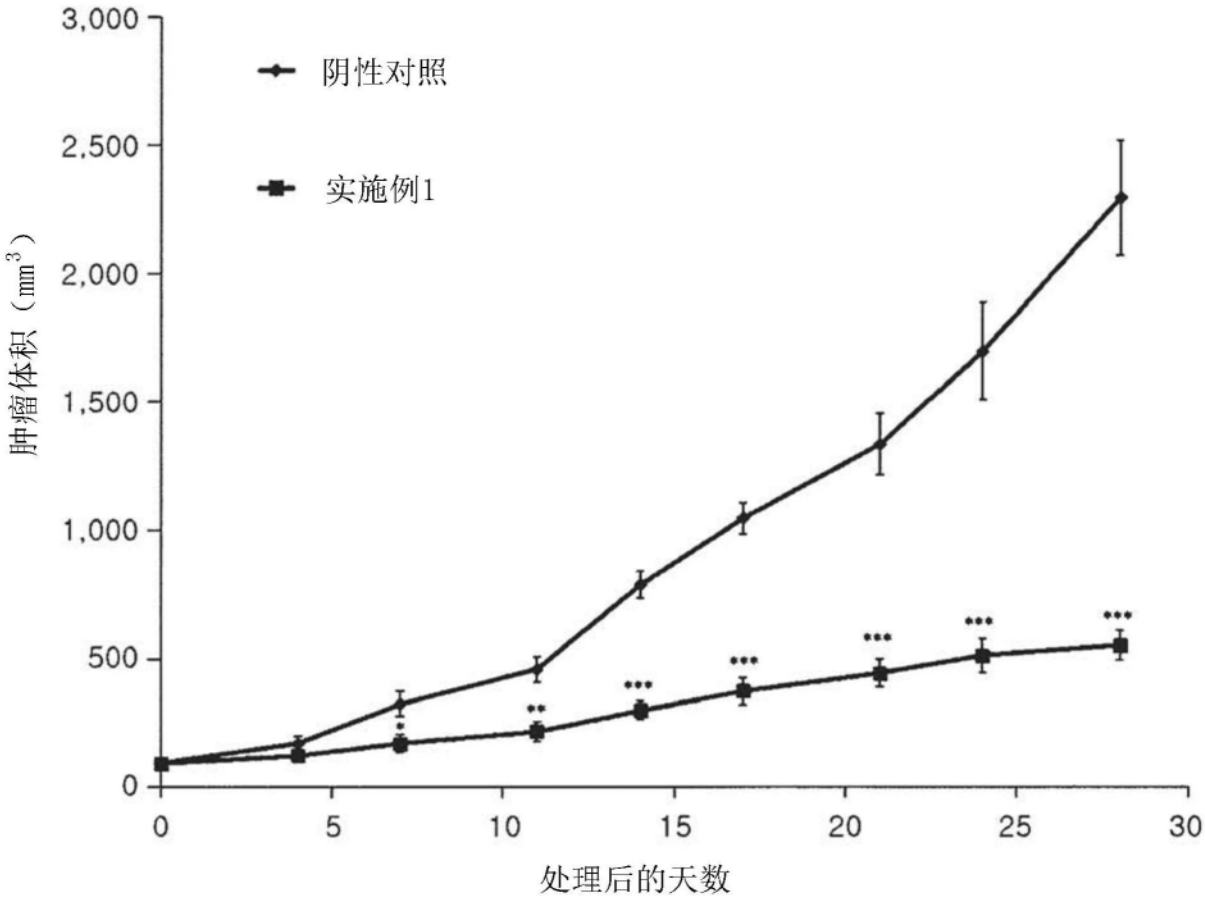

3,000
2,500
2,000
1,500
1,000
500
0
肿瘤体积（mm3）
阴性对照
实施例1
0
5
10
15
20
25
30
处理后的天数

图5

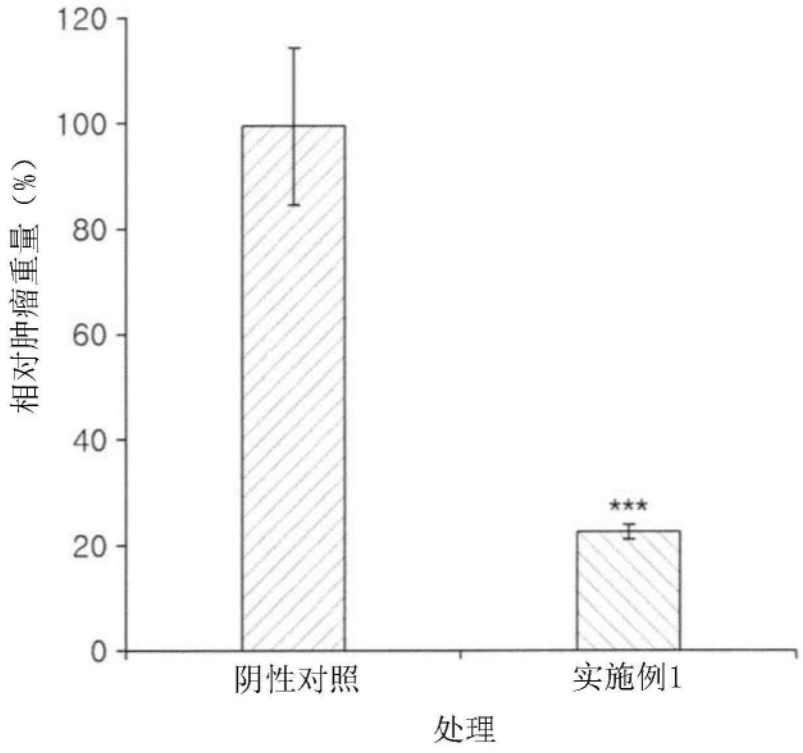



图6

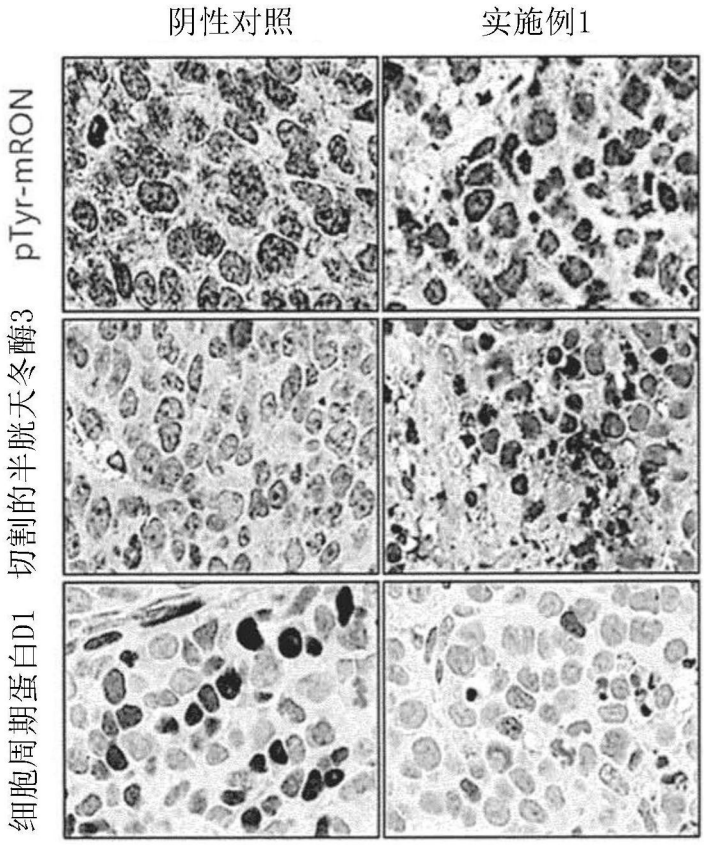



图7

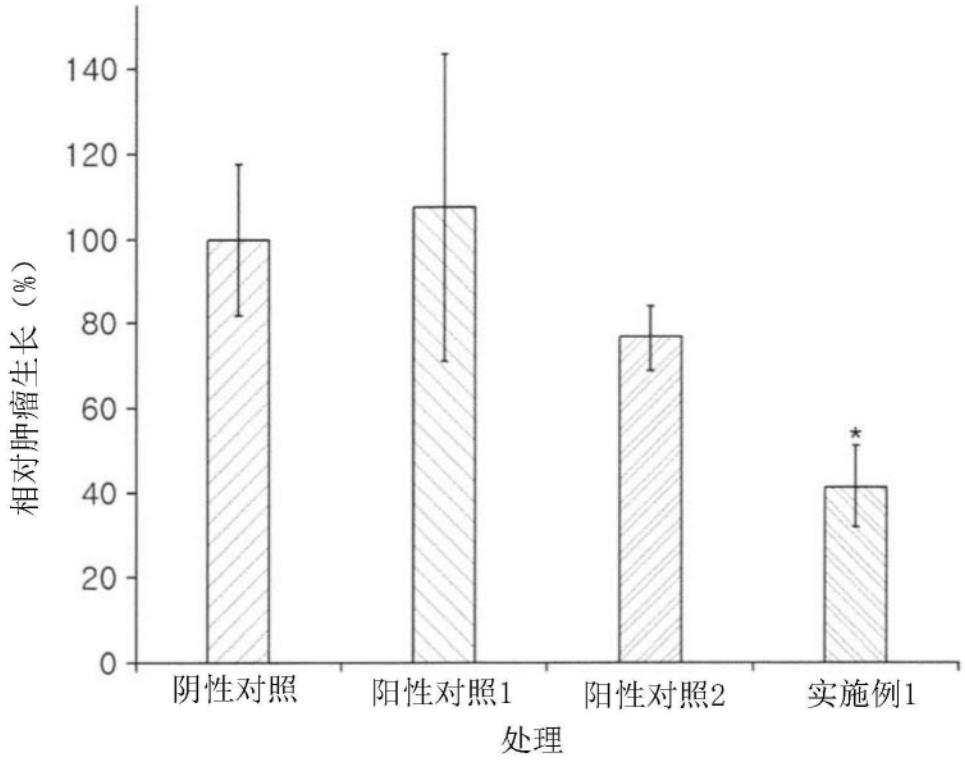



图8

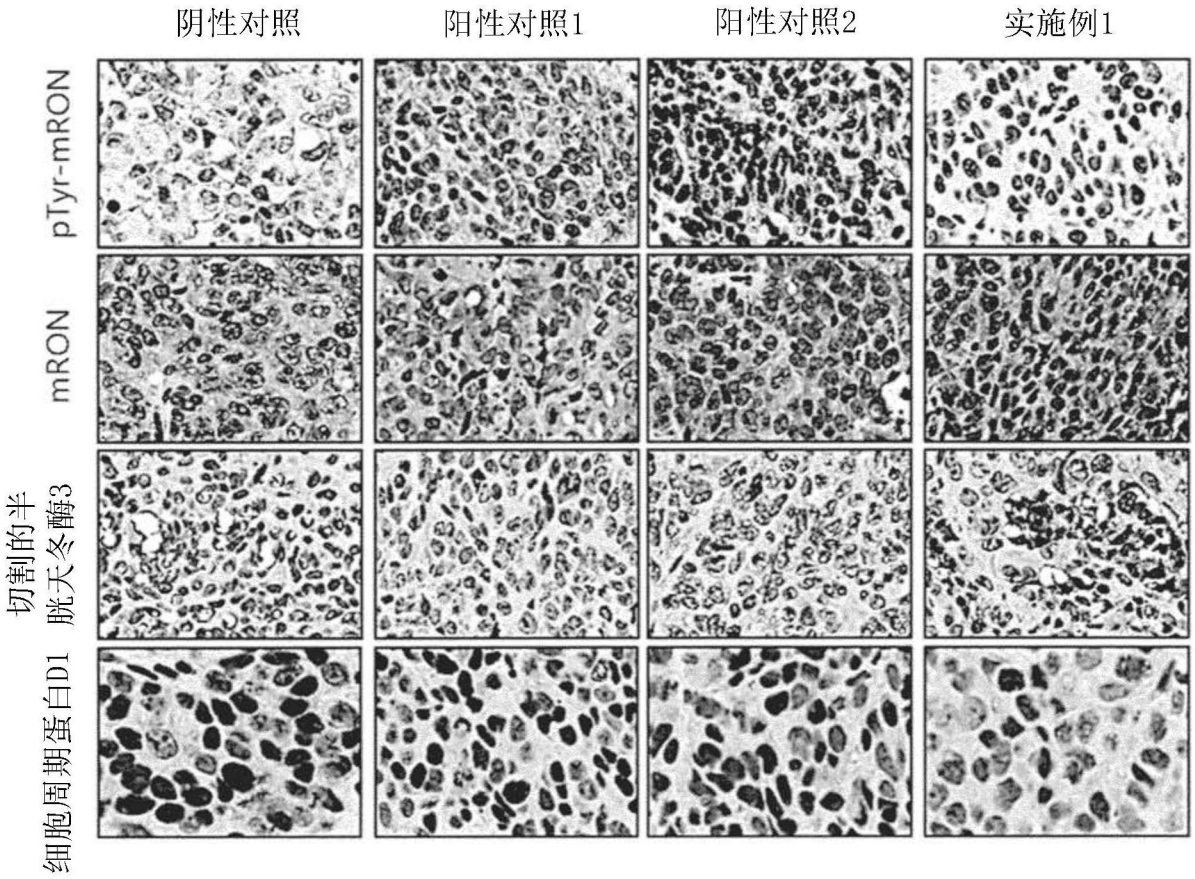

阴性对照
阳性对照1
阳性对照2
实施例1
pTyr-mRON
mRON
切割的半胱天冬酶3
细胞周期蛋白D1

图9

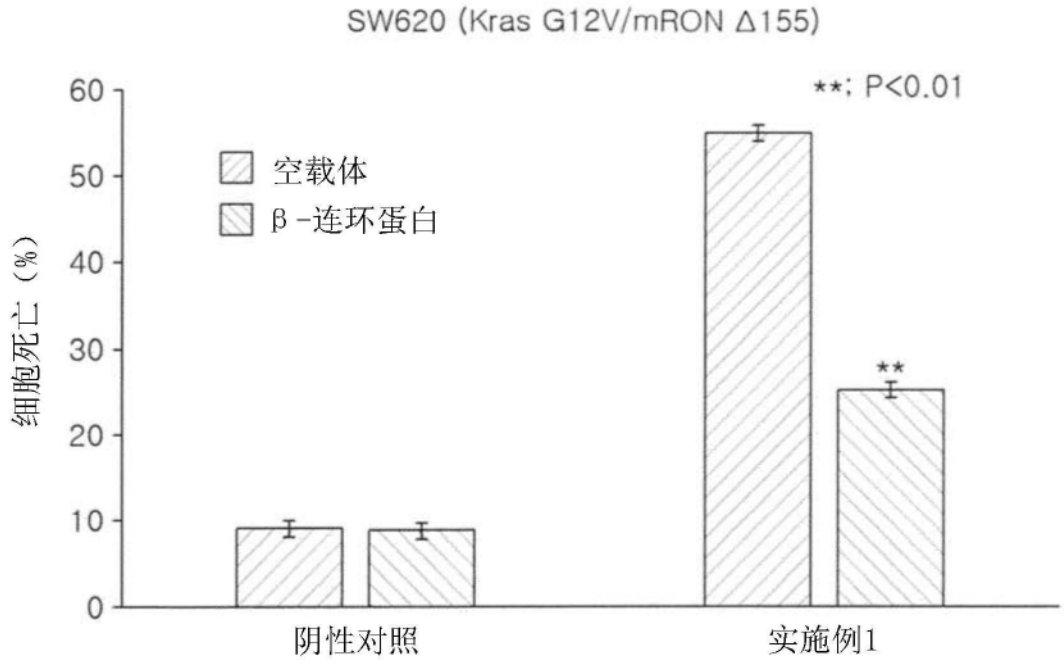

SW620 (Kras G12V/mRON Δ155)
**: P<0.01
空载体
β-连环蛋白
细胞死亡（%）
60
50
40
30
20
10
0
**
阴性对照
实施例1

图10

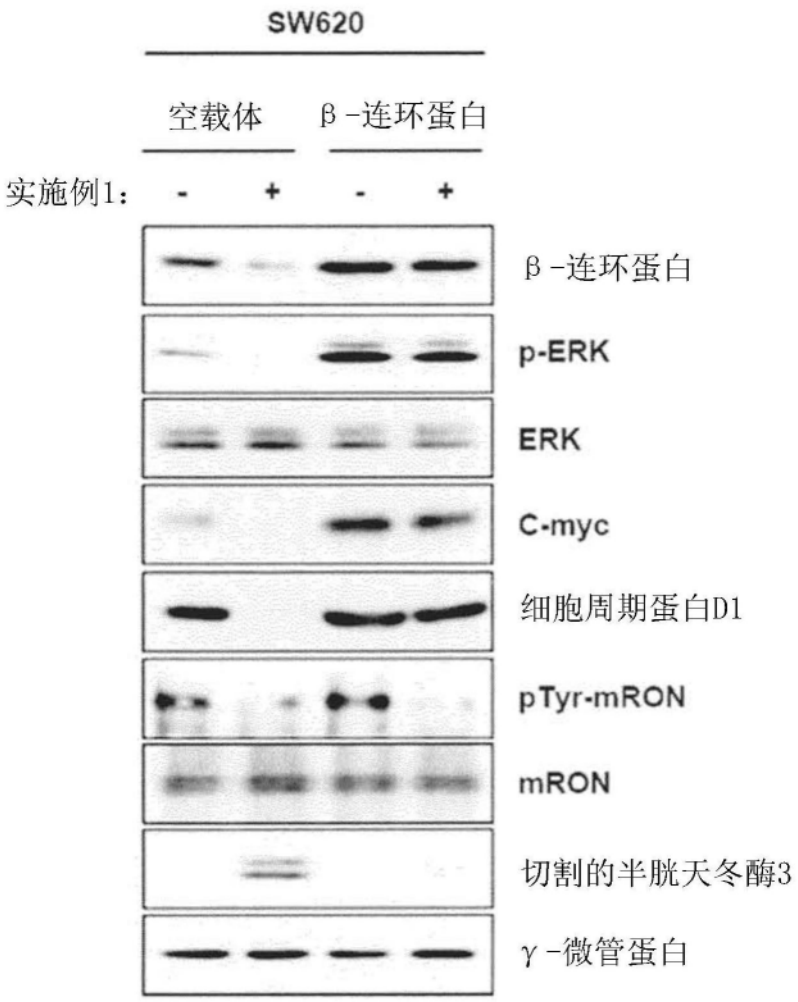

SW620
空载体
β-连环蛋白
实施例1：
-
+
-
+
β-连环蛋白
p-ERK
ERK
C-myc
细胞周期蛋白D1
pTyr-mRON
mRON
切割的半胱天冬酶3
γ-微管蛋白

图11

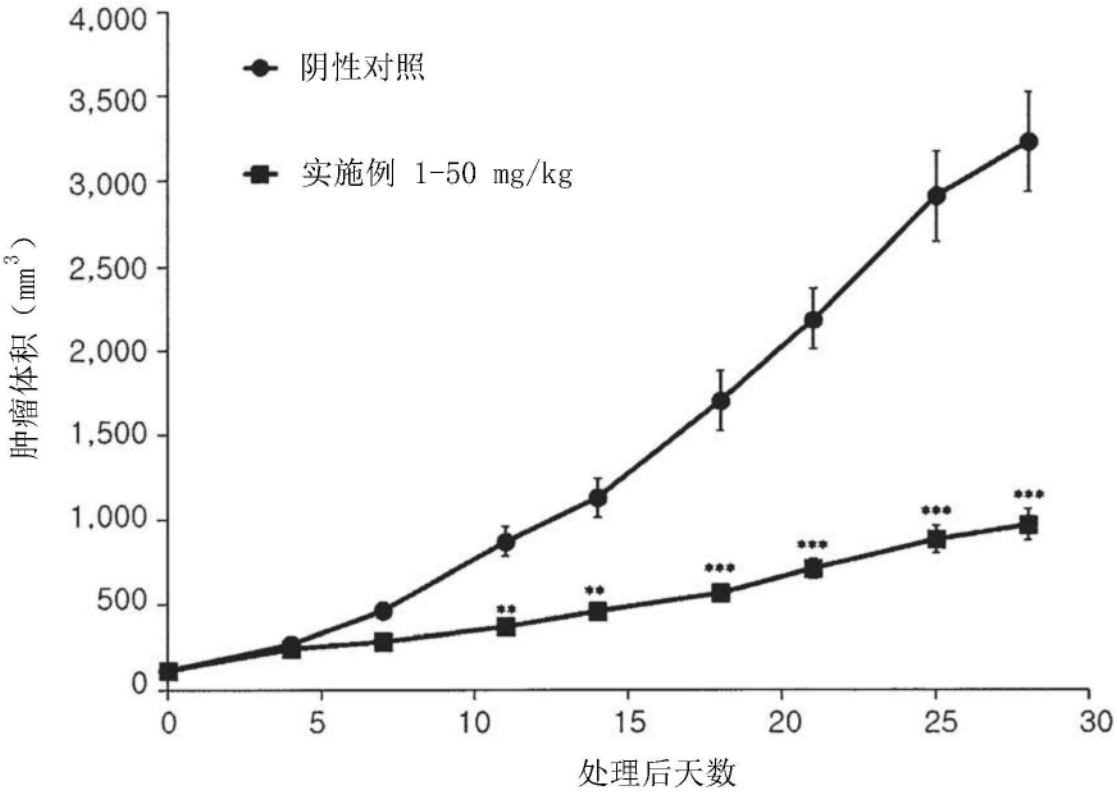

4,000
3,500
3,000
2,500
2,000
1,500
1,000
500
0
肿瘤体积（mm3）
阴性对照
实施例 1-50 mg/kg
**
**
***
***
***
***
0
5
10
15
20
25
30
处理后天数

图12

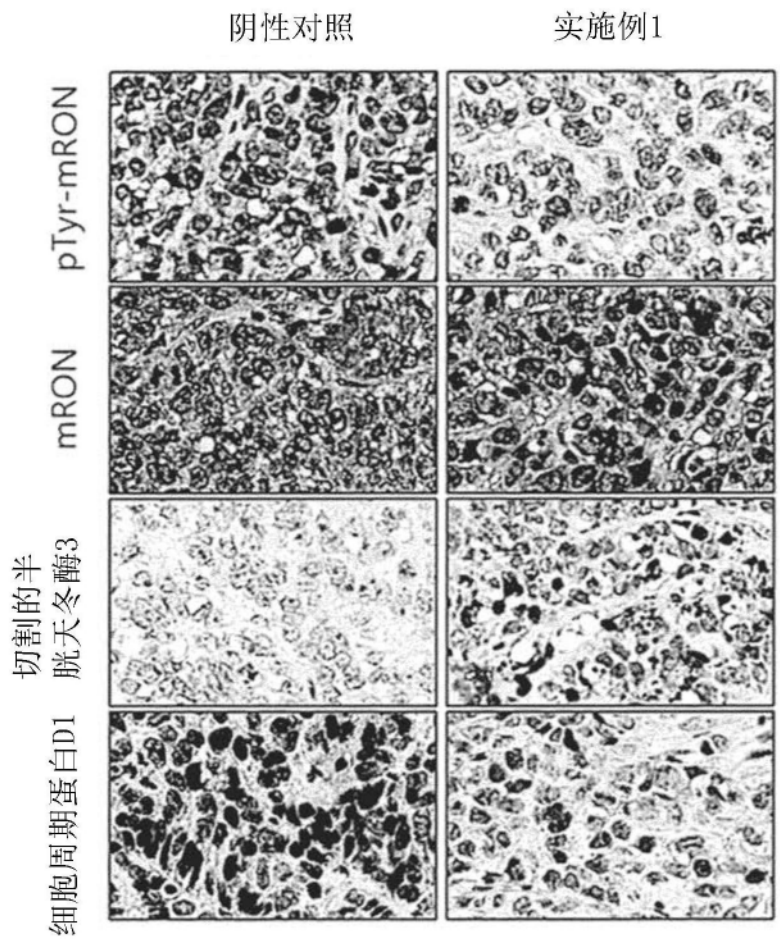



图13