(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106317056 B
(45)授权公告日 2020.06.23

(21)申请号 201610708994.1

(22)申请日 2012.12.13

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 106317056 A

(43)申请公布日 2017.01.11

(30)优先权数据
1161589 2011.12.14 FR

(62)分案原申请数据
201280069679.9 2012.12.13

(73)专利权人 赛诺菲
地址 法国巴黎

(72)发明人 C·奥库弗 K·布杰加德
J·莫杰

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 史悦

(51)Int.Cl.
C07D 471/04(2006.01)
A61K 31/437(2006.01)
A61K 31/536(2006.01)
A61K 31/5355(2006.01)
A61K 31/444(2006.01)
A61K 31/4545(2006.01)
A61K 45/06(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 35/04(2006.01)
A61P 35/02(2006.01)
A61P 9/00(2006.01)
A61P 9/10(2006.01)
A61P 3/10(2006.01)
A61P 1/16(2006.01)
A61P 11/00(2006.01)
A61P 13/12(2006.01)
A61P 25/04(2006.01)
A61P 19/02(2006.01)
A61P 13/08(2006.01)
A61P 17/02(2006.01)
A61P 3/04(2006.01)
A61P 27/02(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 37/06(2006.01)
A61P 19/08(2006.01)

(56)对比文件
WO 2011/045344 A1,2011.04.21,全文.

审查员 王欢

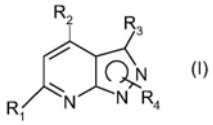
权利要求书7页 说明书51页 附图2页

(54)发明名称

吡唑并嘧啶衍生物、其制备方法及其治疗用途

(57)摘要

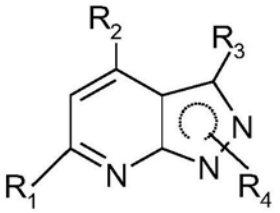
本发明涉及抑制FGF的通式(I)的吡唑并嘧啶衍生物,以及制备它们的方法及其治疗用途。



(I)

CN 106317056 B

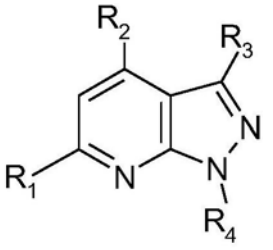
1.药物,特征在于它包含式(I)化合物或该化合物的药学上可接受的酸加成盐或碱加成盐,所述式(I)化合物为:



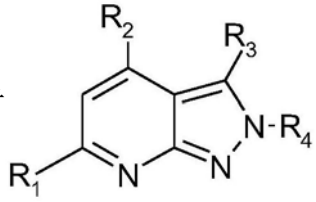
(I)

其中:

吡唑环的表示法表明取代基R_4可被相对于吡啶环处于α位的氮携带(I')或被相对于带有取代基R_3的碳处于α位的氮携带(I")使得:



(I')或者



(I")

➢R_1表示芳基、吡啶基或吡唑基,所述基团任选地被一个或多个选自下列的取代基取代:

o卤原子,

o基团-CF_3,

o氰基,

o基团-NR_6R_6',其中R_6和R_6'如下定义,

o基团-$NR_{10}R_{11}$,其中R_{10}和R_{11}与它们所连接的氮原子一起形成饱和或不饱和杂环,所述杂环包含一个或多个选自氮原子和氧原子的杂原子,所述杂环任选地被一个或多个选自卤原子和直链或支链烷基的取代基取代,

o基团-$CH_2NR_{10}R_{11}$,其中R_{10}和R_{11}与它们所连接的氮原子一起形成饱和或不饱和杂环,所述杂环包含一个或多个选自氮原子和氧原子的杂原子,

o基团-COR_{12}其中R_{12}表示羟基或基团-NR_6R_6',其中R_6和R_6'如下定义,

o基团-$CONR_7R_7$'使得R_7和R_7'与它们所连接的氮原子一起形成杂环烷基,所述杂环烷基包含一个或多个选自氮原子和氧原子的杂原子,

o基团-$(CH_2)_pNHSO_2CH_3$,其中p表示0或1,

o基团-OR_{13}其中R_{13}表示直链基团(C_1-C_3)烷基,

o基团(C_1-C_3)烷基,

➢R_2表示基团:

o-CF_3,

o-CHF_2,或

o-COOH,

➢R_3表示:

o氢原子,

o芳基，所述基团任选地被烷氧基甲基取代，

o环烷基，

或

o选自噻吩基和吡啶基的杂芳基

➢R_4表示：

o氢原子，

o直链基团(C_1-C_3)烷基，所述烷基任选地被基团-NR_6R_6'取代，其中R_6和R'$_6$如下定义，

➢R_6和R'$_6$，可以相同或不同，表示氢原子或直链烷基，

其中

芳基指包含5至10个碳原子的环芳香基团，

杂芳基指包含3至10个包括1至4个杂原子的原子的环芳香基团，所述杂原子选自氮、氧和硫，所述基团包含一个或两个环，

烷基指直链或支链饱和烃-型脂族基团，包含1至6个碳原子，

烷氧基指残基-O-烷基，其中所述烷基如前定义，和

杂环烷基指包含4至9个形成此环的原子的环烷基，其中一个或两个原子为选自氧、氮和硫的杂原子，

所述化合物以碱的形式或以酸加成盐或碱加成盐的形式存在。

2.药物，特征在于它包含根据权利要求1的式(I)化合物，除下列化合物外：

2-氟-5-(3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲酸；

N,N-二甲基-3-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲酰胺；

N,N-二甲基-4-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲酰胺；

5-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)吡啶-3-甲腈；

6-苯并噻唑-5-基-1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

1-甲基-3-苯基-6-(6-吡咯烷-1-基吡啶-3-基)-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

1-甲基-6-(6-吗啉-4-基吡啶-3-基)-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

3-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲酰胺；

N-[4-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苄基]甲磺酰胺；

1-甲基-6-(1-甲基-1H-吲哚-6-基)-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

N-[3-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯基]甲磺酰胺；

4-甲基-7-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪；

N-[3-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苄基]甲磺酰胺；

6-(4-甲氧苯基)-1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

2-氟-N-甲基-5-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲酰胺；

二甲基[3-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯基]胺；

6-[4-(3,5-二甲基吡唑-1-基)苯基]-1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]

吡啶；

1-甲基-6-(3-吗啉-4-基甲基苯基)-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

5-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)吡啶-3-甲腈；

4-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲酸；

N,N-二甲基-4-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲酰胺；

N,N-二甲基-3-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲酰胺；

1-甲基-6-(6-吗啉-4-基吡啶-3-基)-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

1-甲基-3-苯基-6-(6-吡咯烷-1-基吡啶-3-基)-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

1-甲基-6-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

6-苯并噻唑-5-基-1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

N,N-二甲基-4-(3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲酰胺；

6-(4-吗啉-4-基苯基)-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

6-(6-吗啉-4-基吡啶-3-基)-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

6-(3-吗啉-4-基苯基)-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

N-甲基-3-(3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲酰胺；

N-[3-(3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯基]甲磺酰胺；

3-苯基-6-(3-哌啶-1-基苯基)-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

2-氟-N-甲基-5-(3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲酰胺；

5-(3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)吡啶-3-甲腈；

2-氟-5-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲酸；

2-氨基-5-(4-二氟甲基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲腈；

二甲基[4-(3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯基]胺；

4-(3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯基胺；

6-(4-甲氧苯基)-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

所述化合物以碱的形式或以酸加成盐或碱加成盐的形式存在。

3.根据权利要求1的药物，其中所述式(I)化合物的特征在于R_2表示基团：

o-CHF_2，除了当位于R_3的氮α位上的R_4表示甲基且R_3表示氢原子时，或

o-COOH，

所述化合物以碱的形式或酸加成盐或碱加成盐的形式存在。

4.根据权利要求1的药物，其中所述式(I)化合物的特征在于R_1表示芳基、吡啶基或吡唑基，任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：

o卤原子，

和

o基团-COR_{12}，其中R_{12}表示羟基，

所述化合物以碱的形式或以酸加成盐或碱加成盐的形式存在。

5.根据权利要求1的药物,其中所述式(I)化合物的特征在于R_1表示芳基,所述化合物以碱的形式或酸加成盐或碱加成盐的形式存在。

6.根据权利要求1的药物,其中所述式(I)化合物的特征在于R_2表示基团:

o-CF_3,

o-CHF_2,或

o-COOH,

所述化合物以碱的形式或以酸加成盐或碱加成盐的形式存在。

7.根据权利要求1的药物,其中所述式(I)化合物的特征在于其选自下列化合物:

6-(4-甲氧苯基)-1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶;

二甲基[3-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯基]胺;

N-甲基-3-(3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲酰胺;

[4-(4-二氟甲基-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯基]吡咯烷-1-基甲酮;

4-二氟甲基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶;

4-二氟甲基-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶;

4-二氟甲基-3-苯基-6-(1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶;

4-二氟甲基-6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶;

[3-(4-二氟甲基-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯基]吡咯烷-1-基甲酮;

4-二氟甲基-3-苯基-6-(3-哌啶-1-基苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶;

6-(4-氨基-3-甲氧苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸;

6-(4-氨基-3-甲氧苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸;

6-(4-氨基-3-甲氧苯基)-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酰胺;混合有三氟乙酸;

4-(4-氨基-3-甲氧苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-甲酸甲基酰胺;

6-(4-氨基-3-甲氧苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酰胺;

6-(4-氨基-3-甲氧苯基)-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸;

6-(4-氨基-3-甲氧苯基)-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸;

6-(4-氨基-3-甲氧苯基)-1-甲基-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸;

6-(4-氨基-3-甲氧苯基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸;

6-(4-氨基-3-甲氧苯基)-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酰胺;

5-(4-氨甲酰基-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲酸;

2-氨基-5-(4-氨甲酰基-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲酸;

6-(4-氨基-3-氰基苯基)-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酰胺;

6-(4-氨基-3-氰基苯基)-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酰胺;

6-(4-氨基-3-氰基苯基)-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸;

6-(4-氨基-3-氰基苯基)-3-噻吩-2-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酰胺;

6-(4-氨基-3-氰基苯基)-3-环丙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸;

5-(4-氨甲酰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲酸;

6-(3-氰基-4-氟苯基)-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酰胺;

5-(4-二氟甲基-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲酸；

2-氟-5-(3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲腈；

2-氨基-5-(4-二氟甲基-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲腈；

2-氟-5-(3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲酸；

2-氨基-5-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲腈；

2-氨基-5-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲腈；

6-(3-氨甲酰基-4-氟苯基)-3-吡啶-3-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酰胺；

5-(4-二氟甲基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲腈；

5-(4-二氟甲基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲酰胺；

5-(4-二氟甲基-1-甲基-3-吡啶-4-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲腈；

2-氨基-5-(2-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲腈；

2-氨基-5-(4-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲腈；

3-(4-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲腈；

4-(4-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯基胺；

2-氨基-5-[2-(2-二甲氨基乙基)-3-苯基-4-三氟甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯甲腈；

2-氨基-5-(4-二氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲腈；

2-氨基-5-[1-(2-二甲氨基乙基)-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯甲腈；

2-甲氧基-5-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)吡啶-3-甲腈；

2-氨基-5-(4-二氟甲基-1-甲基-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲腈；

4-(4-二氟甲基-1-甲基-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯基胺；

[3-(4-二氟甲基-1-甲基-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯基]二甲胺；

2-氨基-5-[4-二氟甲基-2-(2-二甲氨基乙基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯甲腈；

2-氨基-5-[4-二氟甲基-1-(2-二甲氨基乙基)-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯甲腈；

2-氨基-5-(2-甲基-4-三氟甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲腈；

1-甲基-6-(3-吗啉-4-基甲基苯基)-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

2-氨基-5-(1-甲基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲腈；

二甲基[3-(1-甲基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯基]胺；

二甲基[3-(3-苯基-2-丙基-4-三氟甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯基]胺；

2-氨基-5-(4-二氟甲基-3-吡啶-3-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲腈；

2-氨基-5-(4-二氟甲基-2-丙基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲腈；

2-氨基-5-(4-二氟甲基-3-吡啶-4-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲腈；

1-甲基-6-(3-吗啉-4-基甲基苯基)-3-吡啶-3-基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

2-氨基-5-[4-二氟甲基-3-(3-甲氧苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯甲腈；

2-氨基-5-(2-丙基-4-三氟甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲腈；

6-(3-吗啉-4-基甲基苯基)-2-丙基-4-三氟甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

二甲基[3-(2-丙基-4-三氟甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯基]胺；

6-(3-吗啉-4-基甲基苯基)-1-丙基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

6-(4-甲氧苯基)-1-丙基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

5-[3-(3-甲氧苯基)-1-甲基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]吡啶-3-甲腈；

3-(3-甲氧苯基)-1-甲基-6-(3-吗啉-4-基甲基苯基)-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

{3-[3-(3-甲氧苯基)-1-甲基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯基}二甲胺；

3-(3-甲氧苯基)-6-(4-甲氧苯基)-1-甲基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶。

8.药物组合物，特征在于它包含根据权利要求1至7中任一项的式(I)化合物、该化合物的药学上可接受的盐、以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

9.根据权利要求1至7中任一项的式(I)化合物在制备用于治疗和预防需要调节b-FGFs的疾病的药物中的用途。

10.根据权利要求1至7中任一项的式(I)化合物与一种或多种抗癌的活性成分和/或与任何VEGF拮抗剂的组合。

11.根据权利要求1至7中任一项的式(I)化合物在制备用于治疗和预防诱导转移的癌症黑色素瘤、神经胶质瘤、淋巴瘤、白血病和血小板减少症的药物中的用途。

12.根据权利要求1至7中任一项的式(I)化合物在制备用于治疗和预防癌症的药物中的用途。

13.根据权利要求1至7中任一项的式(I)化合物在制备用于治疗和预防具有高度血管化的癌的药物中的用途，所述具有高度血管化的癌选自肺癌、乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌、结肠癌、肾癌和食管癌。

14.根据权利要求1至7中任一项的式(I)化合物在制备用于治疗和预防诱导转移的癌症的药物中的用途，所述诱导转移的癌症选自结肠癌、肝癌和胃癌。

15.根据权利要求1至7中任一项的式(I)化合物在制备用于治疗和预防心血管疾病、糖尿病性血管并发症，肝纤维化、肾纤维化和肺纤维化、神经性疼痛、慢性炎性疾病、前列腺增生、牛皮癣、透明细胞棘皮瘤、骨关节炎、软骨发育不全、软骨发育不良、致死性发育不全、肥胖症和黄斑变性的药物中的用途。

16.根据权利要求1至7中任一项的式(I)化合物在制备用于治疗和预防心血管疾病的药物中的用途，所述心血管疾病选自动脉粥样硬化、血管成形术后再狭窄、与血管内支架移植后和/或主动脉冠状动脉分流术后或其它血管移植物移植后出现的并发症有关的疾病和心脏肥大。

17.根据权利要求1至7中任一项的式(I)化合物在制备用于治疗和预防糖尿病性视网膜病的药物中的用途。

18.根据权利要求1至7中任一项的式(I)化合物在制备用于治疗和预防类风湿性关节炎或炎症性肠病的药物中的用途。

19.根据权利要求1至7中任一项的式(I)化合物在制备用于治疗和预防年龄相关的黄

斑变性的药物中的用途。

吡唑并嘧啶衍生物、其制备方法及其治疗用途

[0001] 本申请是中国申请号为201280069679.9、发明名称为“吡唑并嘧啶衍生物、其制备方法及其治疗用途”且申请日为2012年12月13日的专利申请(PCT申请号为PCT/EP2012/075328)的分案申请。

技术领域

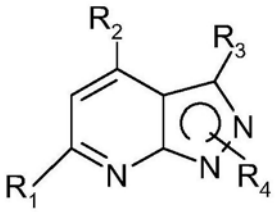
[0002] 本发明涉及抑制FGF(成纤维细胞生长因子)受体的吡唑并嘧啶衍生物,涉及制备它们的方法及其治疗用途。

背景技术

[0003] FGF是在胚胎发育期间由大量细胞合成的和在多种病理病症中由成人组织细胞合成的多肽家族。

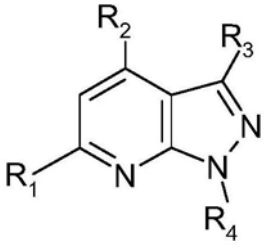
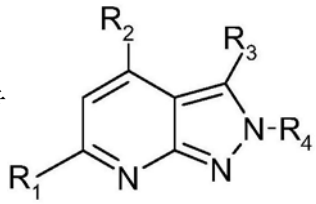
发明内容

[0004] 本发明涉及符合式(I)的化合物:

[0005]  (I)

[0006] 其中:

[0007] 吡唑环的表示法表明取代基R_4可被相对于吡啶环处于α位的氮携带(I')或被相对于带有取代基R3的碳处于α位的氮携带(I")使得:

[0008]  (I')或者  (I")

[0009] ➢ R_1表示芳基、吡啶基或吡唑基,所述基团任选地被一个或多个选自下列的取代基取代:

[0010] o 卤原子,

[0011] o 基团-CF_3,

[0012] o 氰基,

[0013] o 基团-NR_6R_6'其中R_6和R_6'如下定义,

[0014] o 基团-$NR_{10}R_{11}$,其中R_{10}和R_{11}与它们所连接的氮原子一起形成饱和或不饱和杂环,所述杂环包含一个或多个选自氮原子和氧原子,从而有利地形成吡唑、吗啉、吡咯烷或哌啶,所述杂环任选地被一个或多个选自卤原子和直链或支链烷基的取代基取代,

[0015] o 基团-$CH_2NR_{10}R_{11}$,其中R_{10}和R_{11}与它们所连接的氮原子一起形成饱和或不饱和杂环,所述杂环包含一个或多个选自氮原子和氧原子的杂原子,从而有利地形成吗啉基,

[0016] o 基团-COR_{12},其中R_{12}表示羟基或基团-NR_6R_6',其中R_6和R_6'如下定义,

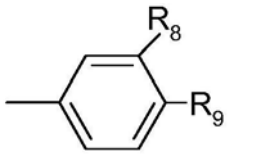
[0017] o 基团-$CONR_7R_7$'使得R_7和R_7'与它们所连接的氮原子一起形成杂环烷基,所述杂环烷基包含一个或多个选自氮原子和氧原子的杂原子,从而有利地形成吡咯烷基,

[0018] o 基团-$(CH_2)_pNHSO_2CH_3$,其中p表示0或1,

[0019] o 基团-OR_{13},其中R_{13}表示直链基团(C_1-C_3)烷基,

[0020] o 基团(C_1-C_3)烷基,

[0021] 或者R_1表示以下式A的二环基团:

[0022] 

(A)

[0023] 其中R_8和R_9与它们所连接的碳原子一起形成饱和或不饱和杂环,所述杂环包含一个或多个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子,使得基团(A)有利地形成二氢苯并咪唑酮基、吲哚基、二氢苯并噁嗪基、苯并噻唑基或苯并咪唑基,所述基团任选地被一个或多个直链烷基取代,

[0024] ➢R_2表示基团:

[0025] o -CF_3,

[0026] o -CHF_2,

[0027] o -COOH,

[0028] 或

[0029] o -$CONHR_5$,其中R_5如下定义,

[0030] ➢R_3表示:

[0031] o 氢原子,

[0032] o 芳基,所述基团任选地被烷氧基甲基取代,

[0033] o 环烷基,

[0034] 或

[0035] o 选自噻吩基和吡啶基的杂芳基

[0036] ➢R_4表示:

[0037] o 氢原子,

[0038] o 直链基团(C_1-C_3)烷基,所述烷基任选地被基团-$NR_6R'_6$取代,其中R_6和R'_6如下定义或为基团-NR_7R_7'使得R_7和R_7'与它们所连接的氮原子一起形成杂环烷基,所述杂环烷基包含一个或多个选自氮原子和氧原子的杂原子,

[0039] ➢R_5表示:

[0040] o 氢原子,

[0041] o 直链基团(C_1-C_3)烷基,所述烷基任选地被吡啶基取代,

[0042] 或

[0043] o 选自芳基和吡啶基的芳香基团,

[0044] ➢R_6和R'_6，可以相同或不同，表示氢原子或直链烷基，

[0045] 所述化合物以碱的形式或以酸加成盐或碱加成盐的形式存在。

[0046] 式(I)化合物可以以碱的形式存在或与酸或碱尤其是药学上可接受的酸或碱成盐。这种加成盐成为本发明的一部分。

[0047] 这些盐有利地用药学上可接受的酸制备，但其它有用的酸(例如，用于纯化或分离式(I)化合物)的盐，也成为本发明的一部分。

[0048] 在本发明的上下文中，除非在文本中另作说明，适用以下定义：

[0049] -卤原子：氟原子，氯原子，溴原子或碘原子；

[0050] -烷基：直链或支链饱和烃-型脂族基团，包含1至6个碳原子。可提及的实例包括甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，异丁基，戊基等基团；

[0051] -环烷基：3至8元环烷基，其包含3至6个碳原子，所述环烷基任选地被一个或多个卤原子和/或烷基取代。可提及的实例包括环丙基和环戊基；

[0052] -烷氧基：残基-O-烷基，其中烷基如前定义；

[0053] -烷氧烷基：式烷基-O-烷基的基团，其中相同或不同的烷基如前定义；

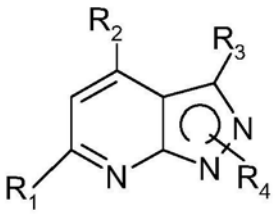
[0054] -芳基：包含5至10个碳原子的环芳香基团，例如苯基；

[0055] -杂芳基：包含3至10个包括一个或多个杂原子的原子例如1至4个杂原子，如氮、氧或硫的环芳香基团，此基团包含一个或多个环，优选一个或两个环。杂芳基可包含若干稠环。杂芳基任选地被一个或多个烷基或氧原子取代。可提及的实例包括噻吩基，吡啶基，吡唑基，咪唑基，噻唑基至三唑基；

[0056] -杂环烷基：包含4至9个形成此环的原子的环烷基，其中一个或两个原子为杂原子，如氧、氮或硫。可尤其提及哌啶基，吡咯烷基，哌嗪基，四氢吡喃基，吗啉基和高哌嗪基；

[0057] -杂环基：如前定义的杂芳基或杂环烷基。

[0058] 本发明特别涉及符合式(I)的化合物：

[0059] 

(I)

[0060] 其中：

[0061] ➢R_1表示苯基、吡啶基或吡唑基，所述基团任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：

[0062] o 氟原子，

[0063] o 基团$-CF_3$，

[0064] o 氰基，

[0065] o 基团$-NR_6R_6'$其中R_6和R_6'如下定义，

[0066] o 基团$-NR_{10}R_{11}$，其中R_{10}和R_{11}与它们所连接的氮原子一起形成饱和或不饱和杂环，所述杂环包含一个或多个选自氮原子和氧原子，从而有利地形成吡唑基、吗啉基、吡咯烷基或哌啶基，任选地被一个或多个直链烷基取代，

[0067] o 基团$-CH_2NR_{10}R_{11}$，其中R_{10}和R_{11}与它们所连接的氮原子一起形成饱和杂环，所述

杂环包含一个或多个选自氮原子和氧原子的杂原子,从而有利地形成吗啉基,

[0068] o 基团-COR_{12},其中R_{12}表示羟基或基团-NR_6R_6',其中R_6和R_6'如下定义,

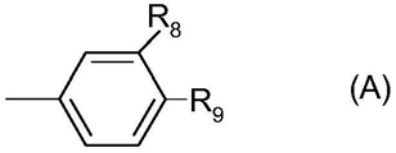
[0069] o 基团-$CONR_7R_7$',其中R_7和R_7'与它们所连接的氮原子一起形成包含氮杂原子的杂环烷基,

[0070] o 基团-$(CH_2)_pNHSO_2CH_3$,其中p表示0或1,

[0071] o 基团-OR_{13},其中R_{13}表示直链基团(C_1-C_3)烷基,

[0072] o 基团(C_1-C_3)烷基,

[0073] 或者R_1表示以下式A的二环基团:

[0074] 

(A)

[0075] 其中R_8和R_9与它们所连接的碳原子一起形成饱和或不饱和杂环,所述杂环包含一个或多个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子,使得A表示二氢苯并咪唑酮基、吲哚基、二氢苯并噁嗪基、苯并噻唑基或苯并咪唑基,所述基团任选地被个或多个直链烷基取代,

[0076] ➢ R_2表示基团:

[0077] o -CF_3,

[0078] o -CHF_2,

[0079] o -COOH,

[0080] 或

[0081] o -$CONHR_5$,其中R_5如下定义,

[0082] ➢ R_3表示:

[0083] o 氢原子,

[0084] o 苯基,所述基团任选地被烷氧基甲基取代,

[0085] o 包含3个碳原子的环烷基,

[0086] 或

[0087] o 选自噻吩基和吡啶基的杂芳基

[0088] ➢ R_4表示:

[0089] o 氢原子,

[0090] o 直链基团(C_1-C_3)烷基,任选地被-$NR_6R'_6$取代,其中R_6和R_6',可以相同或不同,表示甲基或基团-NR_7R_7'使得R_7和R_7'与它们所连接的氮原子一起形成杂环烷基,所述杂环烷基包含一个或多个选自氮原子和氧原子的杂原子,

[0091] ➢ R_5表示:

[0092] o 氢原子,

[0093] o 直链基团(C_1-C_3)烷基,任选地被吡啶基取代,

[0094] 或

[0095] o 苯基或吡啶基,

[0096] ➢ R_6和R'_6,可以相同或不同,表示氢原子或直链烷基,

[0097] 以碱的形式或以酸加成盐或碱加成盐的形式存在。

[0098] 在本发明的式(I)化合物之中，第一组化合物由符合式(I)的化合物组成，除下列外：

[0099] 3-(4-氟苄基)-1-甲基-6-[1-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-羰基]-1H-喹唑啉-2,4-二酮；

[0100] 3-(4-氟苄基)-1-甲基-6-[1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-羰基]-1H-喹唑啉-2,4-二酮；

[0101] 3-(4-氟苄基)-1-甲基-6-[1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-羰基]-1H-喹唑啉-2,4-二酮；

[0102] 3-(4-氟苄基)-6-[1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-羰基]-1-丙基-1H-喹唑啉-2,4-二酮；

[0103] [6-(1-溴-2-甲基吲嗪-3-羰基)-2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]乙酸甲基酯；

[0104] [6-(1-溴-2-甲基吲嗪-3-羰基)-2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]酸叔丁基酯；

[0105] 6-(4-氟-3-甲氧羰基苯基)-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸；

[0106] 2-氟-5-(3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲酸；

[0107] N,N-二甲基-3-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲酰胺；

[0108] N,N-二甲基-4-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲酰胺；

[0109] 5-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)吡啶-3-甲腈；

[0110] 6-苯并噻唑-5-基-1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0111] 1-甲基-3-苯基-6-(6-吡咯烷-1-基吡啶-3-基)-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0112] 1-甲基-6-(6-吗啉-4-基吡啶-3-基)-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0113] 3-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲酰胺；

[0114] N-[4-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苄基]甲磺酰胺；

[0115] 1-甲基-6-(1-甲基-1H-吲哚-6-基)-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0116] N-[3-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯基]甲磺酰胺；

[0117] 4-甲基-7-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪；

[0118] N-[3-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苄基]甲磺酰胺；

[0119] 6-(4-甲氧苯基)-1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0120] 2-氟-N-甲基-5-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯

甲酰胺；

[0121] 二甲基[3-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯基]胺；

[0122] 6-[4-(3,5-二甲基吡唑-1-基)苯基]-1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0123] 1-甲基-6-(3-吗啉-4-基甲基苯基)-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0124] 5-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)吡啶-3-甲腈；

[0125] 4-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲酸；

[0126] N,N-二甲基-4-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲酰胺；

[0127] N,N-二甲基-3-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲酰胺；

[0128] 1-甲基-6-(6-吗啉-4-基吡啶-3-基)-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0129] 6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0130] 1-甲基-3-苯基-6-(6-吡咯烷-1-基吡啶-3-基)-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0131] 1-甲基-6-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0132] 6-苯并噻唑-5-基-1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0133] N,N-二甲基-4-(3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲酰胺；

[0134] 6-(4-吗啉-4-基苯基)-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0135] 6-(6-吗啉-4-基吡啶-3-基)-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0136] 6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0137] 6-(3-吗啉-4-基苯基)-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0138] N-甲基-3-(3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲酰胺；

[0139] N-[3-(3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯基]甲磺酰胺；

[0140] 3-苯基-6-(3-哌啶-1-基苯基)-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0141] 2-氟-N-甲基-5-(3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲酰胺；

[0142] 5-(3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)吡啶-3-甲腈；

[0143] 2-氟-5-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲酸；

[0144] 2-氨基-5-(4-二氟甲基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲腈；

[0145] 二甲基[4-(3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯基]胺；

[0146] 4-(3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯基胺；

[0147] 6-(4-甲氧苯基)-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0148] 以碱的形式或以酸加成盐或碱加成盐的形式存在。

[0149] 本发明的主题尤其是如上定义的式(I)化合物，其中R_2表示基团：

[0150] o $-CHF_2$，除了当位于R_3的氮α位上的R_4表示甲基且R_3表示氢原子时，

[0151] o -COOH，

[0152] 或

[0153] o -CONHR$_5$,其中R$_5$如上定义,

[0154] 以碱的形式或以酸加成盐或碱加成盐的形式存在。

[0155] 本发明的主题尤其是如上定义的式(I)化合物,其中R$_1$表示芳基、吡啶基或吡唑基,有利地表示苯基,所述基团任选地被一个或多个选自下列的取代基取代:

[0156] o 卤原子,有利地为氟原子;

[0157] 和

[0158] o 基团-COR$_{12}$,其中R$_{12}$表示羟基,

[0159] 以碱的形式或以酸加成盐或碱加成盐的形式存在。

[0160] 上面定义的最后两个子组单独或组合也成为本发明的一部分。

[0161] 在本发明主题的式(I)化合物之中,可尤其提及下列化合物:

[0162] 6-(4-甲氧苯基)-1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶;

[0163] 二甲基[3-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯基]胺;

[0164] N-甲基-3-(3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲酰胺;

[0165] [4-(4-二氟甲基-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯基]吡咯烷-1-基甲酮;

[0166] 4-二氟甲基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶;

[0167] 4-二氟甲基-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶;

[0168] 4-二氟甲基-3-苯基-6-(1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶;

[0169] 4-二氟甲基-6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶;

[0170] [3-(4-二氟甲基-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯基]吡咯烷-1-基甲酮;

[0171] 4-二氟甲基-3-苯基-6-(3-哌啶-1-基苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶;

[0172] 6-(4-氨基-3-甲氧苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸;

[0173] 6-(4-氨基-3-甲氧苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸;

[0174] 6-(4-氨基-3-甲氧苯基)-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸甲基酰胺;

[0175] 6-(4-氨基-3-甲氧苯基)-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酰胺;混合有三氟乙酸;

[0176] 6-(4-氨基-3-甲氧苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸甲基酰胺;

[0177] 4-(4-氨基-3-甲氧苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-甲酸甲基酰胺;

[0178] 6-(4-氨基-3-甲氧苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酰胺;

[0179] 6-(4-氨基-3-甲氧苯基)-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸;

[0180] 6-(4-氨基-3-甲氧苯基)-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸;

[0181] 6-(4-氨基-3-甲氧苯基)-1-甲基-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸;

[0182] 6-(4-氨基-3-甲氧苯基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸;

[0183] 6-(4-氨基-3-甲氧苯基)-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酰胺;

[0184] 5-(4-氨甲酰基-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲酸;

[0185] 2-氨基-5-(4-氨甲酰基-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲酸;

[0186] 6-(4-氨基-3-氰基苯基)-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酰胺;

[0187] 6-(4-氨基-3-氰基苯基)-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酰胺;

[0188] 6-(4-氨基-3-氰基苯基)-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸;

[0189] 6-(4-氨基-3-氰基苯基)-3-噻吩-2-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酰胺；

[0190] 6-(4-氨基-3-氰基苯基)-3-环丙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸；

[0191] 5-(4-氨甲酰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲酸；

[0192] 6-(3-氰基-4-氟苯基)-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酰胺；

[0193] 5-(4-二氟甲基-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲酸；

[0194] 2-氟-5-(3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲腈；

[0195] 2-氨基-5-(4-二氟甲基-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲腈；

[0196] 2-氟-5-(3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲酸；

[0197] 2-氨基-5-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲腈；

[0198] 2-氨基-5-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲腈；

[0199] 6-(3-氨甲酰基-4-氟苯基)-3-吡啶-3-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酰胺；

[0200] 5-(4-二氟甲基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲腈；

[0201] 6-(1H-吲哚-6-基)-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0202] 5-(3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-1,3-二氢苯并咪唑-2-酮；

[0203] 6-(4-氨基-3-氰基苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸苯基酰胺；

[0204] 6-(4-氨基-3-氰基苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸(吡啶-2-基甲基)酰胺；

[0205] 6-(4-氨基-3-氰基苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸吡啶-2-基酰胺；

[0206] 6-(4-氨基-3-氰基苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸吡啶-3-基酰胺；

[0207] 6-(4-氨基-3-氰基苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸吡啶-4-基酰胺；

[0208] 5-(4-二氟甲基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲酰胺；

[0209] 5-(4-二氟甲基-1-甲基-3-吡啶-4-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲腈；

[0210] 2-氨基-5-(2-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲腈；

[0211] 6-(1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸苯基酰胺；

[0212] 6-(1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸吡啶-2-基酰胺；

[0213] 6-(1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸(吡啶-3-基甲基)酰胺；

[0214] 6-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸苯基酰胺；

[0215] 2-氨基-5-(4-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲腈；

[0216] 3-(4-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲腈；

[0217] 4-(4-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯基胺；

[0218] 2-氨基-5-[2-(2-二甲氨基乙基)-3-苯基-4-三氟甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯甲腈；

[0219] 2-氨基-5-(4-二氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲腈；

[0220] 2-氨基-5-[1-(2-二甲氨基乙基)-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯甲腈；

[0221] 2-氨基-5-[2-(2-吗啉-4-基乙基)-3-苯基-4-三氟甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯甲腈；

[0222] 2-甲氧基-5-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)吡啶-3-甲腈；

[0223] 2-氨基-5-(4-二氟甲基-1-甲基-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲腈；

[0224] 4-(4-二氟甲基-1-甲基-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯基胺；

[0225] [3-(4-二氟甲基-1-甲基-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯基]二甲胺；

[0226] 2-氨基-5-[3-苯基-1-(2-哌啶-1-基乙基)-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯甲腈；

[0227] 二甲基{3-[3-苯基-1-(2-哌啶-1-基乙基)-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯基}胺；

[0228] 2-氨基-5-[4-二氟甲基-2-(2-二甲氨基乙基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯甲腈；

[0229] 2-氨基-5-[4-二氟甲基-2-(2-吗啉-4-基乙基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯甲腈；

[0230] 2-氨基-5-[4-二氟甲基-1-(2-二甲氨基乙基)-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯甲腈；

[0231] 2-(2-吗啉-4-基乙基)-6-(3-吗啉-4-基甲基苯基)-4-三氟甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0232] 二甲基{3-[1-(2-吗啉-4-基乙基)-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯基}胺；

[0233] 5-[1-(2-吗啉-4-基乙基)-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]吡啶-3-甲腈；

[0234] 5-[1-(2-吗啉-4-基乙基)-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]烟酰胺；

[0235] 2-氨基-5-(2-甲基-4-三氟甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲腈；

[0236] 1-甲基-6-(3-吗啉-4-基甲基苯基)-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0237] 2-氨基-5-(1-甲基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲腈；

[0238] 二甲基[3-(1-甲基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯基]胺；

[0239] 二甲基[3-(3-苯基-2-丙基-4-三氟甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯基]胺；

[0240] 2-氨基-5-[4-二氟甲基-2-(2-哌啶-1-基乙基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯甲腈；

[0241] 2-氨基-5-(4-二氟甲基-3-吡啶-3-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲腈；

[0242] 2-氨基-5-(4-二氟甲基-2-丙基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲腈；

[0243] 2-氨基-5-(4-二氟甲基-3-吡啶-4-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲腈；

[0244] 1-甲基-6-(3-吗啉-4-基甲基苯基)-3-吡啶-3-基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0245] 2-氨基-5-[4-二氟甲基-3-(3-甲氧苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯甲腈；

[0246] 2-氨基-5-(2-丙基-4-三氟甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲腈；

[0247] 6-(3-吗啉-4-基甲基苯基)-2-丙基-4-三氟甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0248] 二甲基[3-(2-丙基-4-三氟甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯基]胺；

[0249] 6-(3-吗啉-4-基甲基苯基)-1-丙基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0250] 6-(4-甲氧苯基)-1-丙基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0251] 5-[3-(3-甲氧苯基)-1-甲基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]吡啶-3-甲腈；

[0252] 3-(3-甲氧苯基)-1-甲基-6-(3-吗啉-4-基甲基苯基)-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0253] {3-[3-(3-甲氧苯基)-1-甲基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯基}二甲胺；

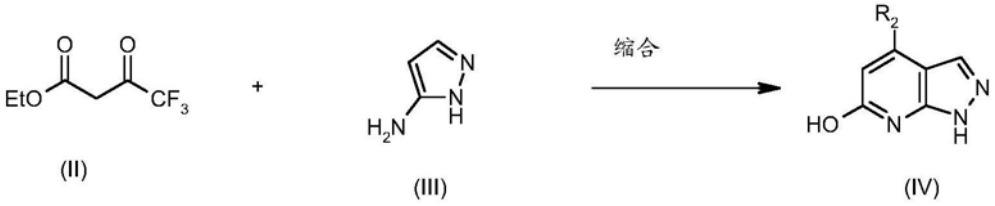
[0254] 3-(3-甲氧苯基)-6-(4-甲氧苯基)-1-甲基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶。

[0255] 应当注意以上化合物已利用ACDLABS 10.0ACD/命名软件(Advanced Chemistry development)或AutoNom软件(Beilstein Informations system)，根据IUPAC命名法命名。

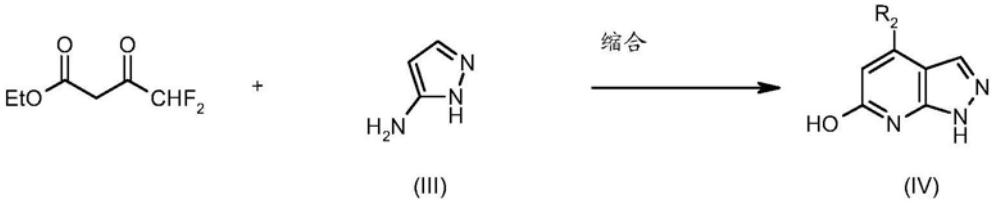
[0256] 在下文的文本中，术语“保护基团(P)”指能首先在合成过程中保护反应性官能团如羟基或胺，其次在合成结束时重新生成完整的反应性官能团的基团。保护基团以及保护和脱保护方法的实例在有机合成中的保护基团(Protective Groups in Organic Synthesis)，Greene等，第3版(John Wiley&Sons,Inc.,New York)中给出。

[0257] 根据本发明，通式(I)化合物可按照下述的方法制备。

[0258] 式(IV)化合物当R_2表示基团-CF_3时通过文献中已知的方法由2-氨基吡唑(III)和4,4,4-三氟乙酰乙酸酯(II)，按照波兰化学杂志(Polish Journal of Chemistry)，1983，57,789中描述的下述反应流程获得。

[0259] 

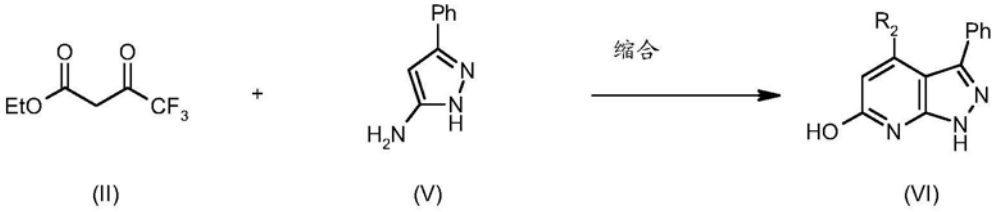
[0260] 式(IV)化合物当R_2表示-CHF_2基团时通过与前面描述的相似方法由2-氨基吡唑(III)和4,4-二氟乙酰乙酸酯缩合获得。

[0261] 

[0262] 其中R_2表示基团-CHF_2或-CF_3的化合物式(XII)通过在$POCl_3$的存在下将其中R_2表示基团-CHF_2或-CF_3式(IV)化合物氯化获得。

[0263] 

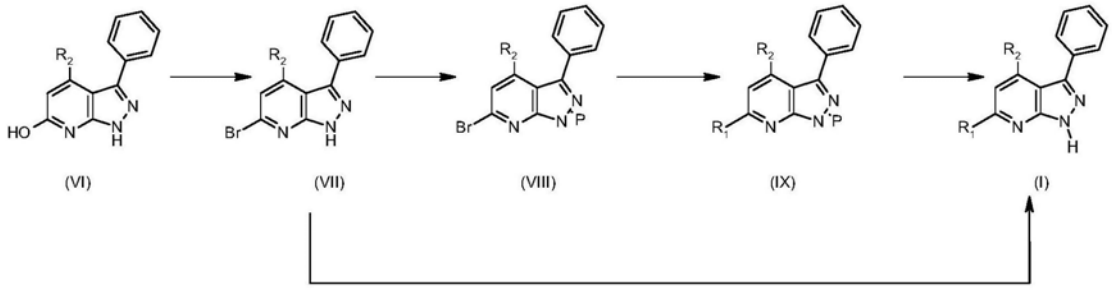
[0264] 其中R_2表示基团-CF_3且R_3为苯基的式(VI)化合物通过文献中已知的方法由3-苯基-1H-吡唑-5-胺(V)和乙基4,4,4-三氟-3-氧代丁酸酯，按照波兰化学杂志(Polish Journal of Chemistry)，1983,57,789中描述的下述反应流程获得。

[0265] 

[0266] 其中R_2表示-CHF_2基团的式(VI)化合物通过与前面描述的相似方法由3-苯基-1H-吡唑-5-胺(V)和乙基4,4-二氟-3-氧代丁酸酯获得。

[0267] 方案1呈现了获得式(I)化合物的途径,其中R_1如前定义,且R_2表示基团-CF_3或-CHF_2。

[0268] 方案1(方法1):

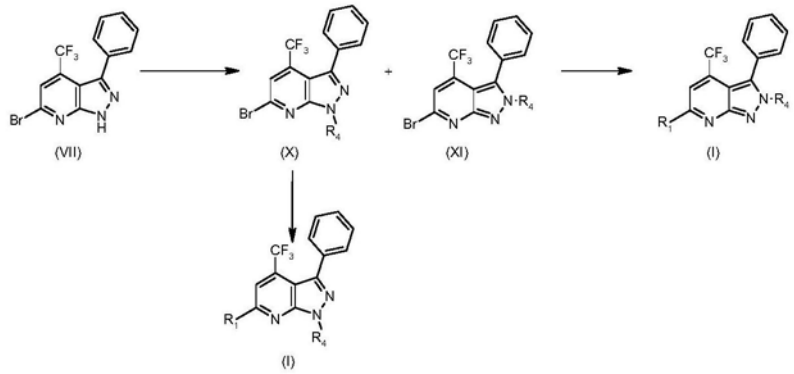
[0269] 

[0270] 使式(VI)化合物在$POBR_3$的存在下经受溴化反应,获得式(VII)化合物。使式(VII)化合物在保护基团P的存在下经受烷化反应,获得式(VIII)化合物。使式(VIII)按照Suzuki偶联法,在钯催化剂、配位体和碱的存在下,与苯硼酸或杂芳基硼酸衍生物或苯硼酸酯或杂芳基硼酸酯反应,获得式(IX)化合物。使式(IX)化合物经受脱保护反应,获得式(I)化合物,其中R_1如前定义,且R_2表示基团-CF_3或-CHF_2。

[0271] 可任选地使式(VII)化合物按照Suzuki偶联法,在钯催化剂、配位体和碱的存在下,与苯硼酸或杂芳基硼酸衍生物或苯硼酸酯或杂芳基硼酸酯反应,获得式(I)化合物,其中R_1如前定义,且R_2表示基团-CF_3或-CHF_2。

[0272] 方案2呈现了获得式(I)化合物的途径,其中R_1和R_4如前定义,但不包括氢原子。

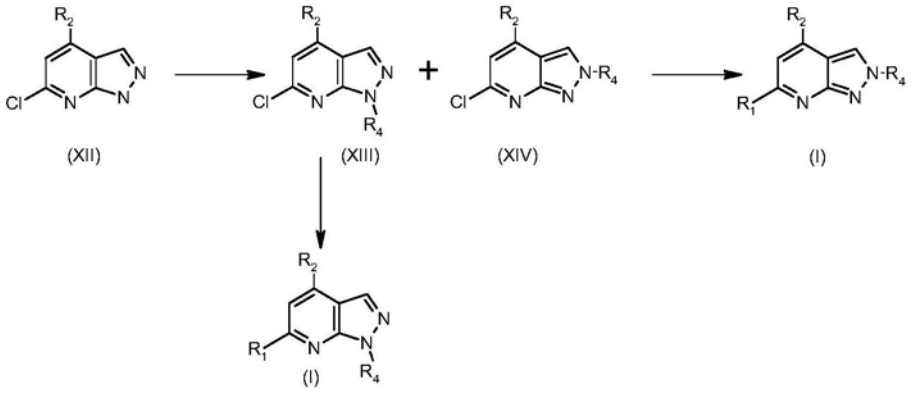
[0273] 方案2(方法2):

[0274] 

[0275] 使式(VII)化合物在碱和式R_4-X的卤化衍生物的存在下经受烷化反应,获得式(X)和(XI)化合物。使式(X)和(XI)化合物分别,按照Suzuki偶联法,在钯催化剂、配位体和碱的存在下,与苯硼酸或杂芳基硼酸衍生物或苯硼酸酯或杂芳基硼酸酯反应,获得式(I)化合物,其中R_1和R_4如前定义。

[0276] 方案3呈现了获得式(I)化合物的途径，其中R_2表示基团-CHF_2或-CF_3且R_1和R_4如前定义，除R_4表示氢原子外。

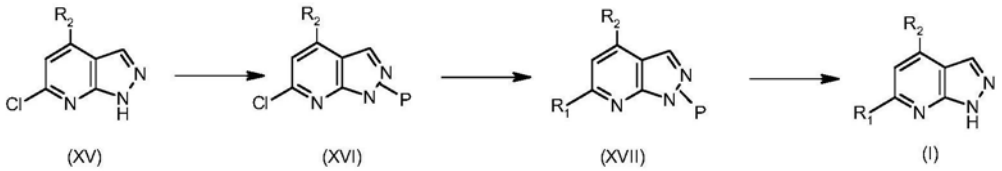
[0277] 方案3(方法3)：

[0278] 

[0279] 使式(XII)化合物在式R_4-X卤化衍生物的存在下经受烷化反应，获得式(XIII)和(XIV)化合物。使式(XIII)和(XIV)化合物分别，根据Suzuki偶联法，在钯催化剂、配位体和碱如碳酸铯的存在下，与苯硼酸或杂芳基硼酸衍生物或苯硼酸酯或杂芳基硼酸酯反应，获得式(I)化合物，其中R_2表示基团-CHF_2或-CF_3且R_1和R_4如前定义。

[0280] 方案4呈现了获得式(I)化合物的途径，其中R_2表示基团-CHF_2或-CF_3，R_3和R_4表示氢原子且R_1如前定义。

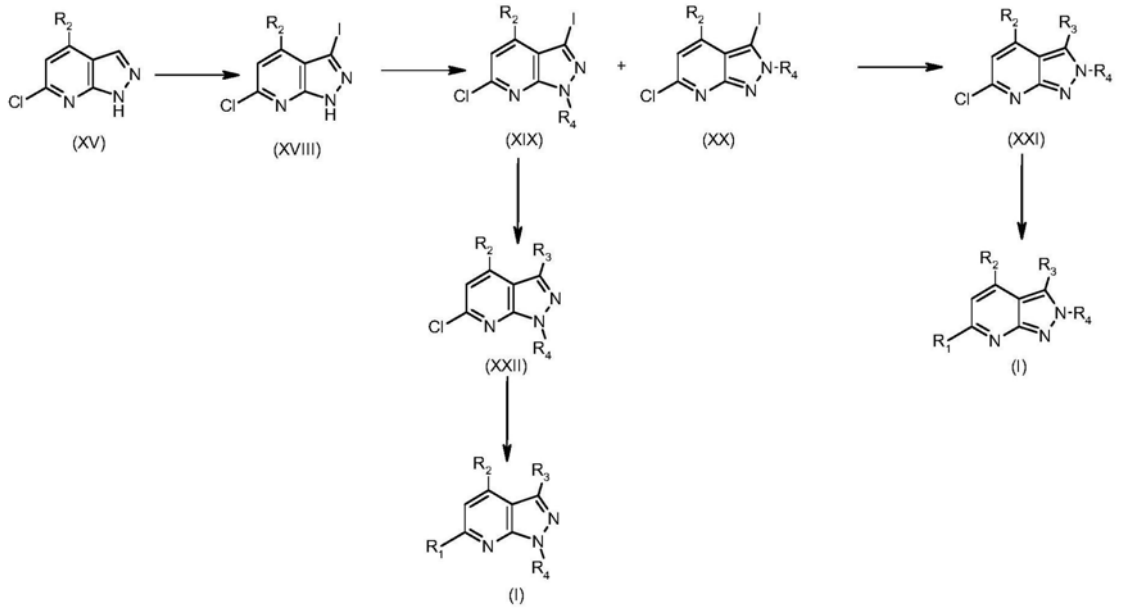
[0281] 方案4(方法4)：

[0282] 

[0283] 使式(XV)化合物在保护基团P的存在下经受烷化反应，获得式(XVI)化合物。使式(XVI)化合物，按照Suzuki偶联法，在钯催化剂、配位体和碱的存在下，与苯硼酸或杂芳基硼酸衍生物或苯硼酸酯或杂芳基硼酸酯反应，获得式(XVII)化合物。然后使式(XVII)化合物经受脱保护反应，获得式(I)化合物，其中R_2表示基团-CHF_2或-CF_3且R_1如前定义。

[0284] 方案5呈现了获得式(I)化合物的途径，其中R_2表示基团-CHF_2或-CF_3且R_1、R_3和R_4如前定义，除R_3和R_4表示氢原子外。

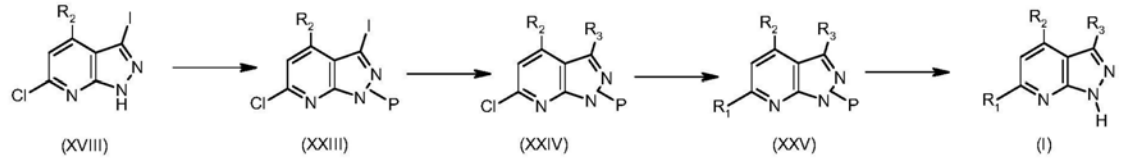
[0285] 方案5(方法5)：

[0286] 

[0287] 使式(XV)化合物在N-碘代琥珀酰亚胺的存在下经受碘化反应，获得式(XVIII)化合物。然后使式(XVIII)化合物在式R_4-X卤化衍生物的存在下经受烷化反应，获得式(XIX)和(XX)化合物。使式(XIX)和(XX)化合物，按照Suzuki偶联法，在钯催化剂、配位体和碱的存在下，与苯硼酸或杂芳基硼酸衍生物或苯硼酸酯或杂芳基硼酸酯反应，获得式(XXI)和(XXII)化合物。使式(XXI)和(XXII)化合物分别，根据Suzuki偶联法，在钯催化剂、配位体和碱的存在下，与苯硼酸或杂芳基硼酸衍生物或苯硼酸酯或杂芳基硼酸酯反应，获得式(I)化合物，其中R_2表示基团CHF_2或$-CF_3$且R_1、R_3和R_4如前定义，但不包括氢原子。

[0288] 方案6呈现了获得式(I)化合物的途径，其中R_2表示基团$-CHF_2$或$-CF_3$且R_1和R_3如前定义，但不包括氢原子。

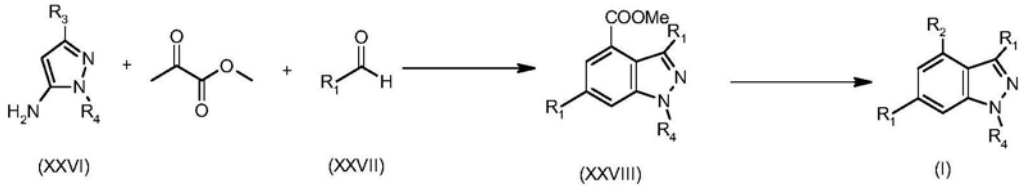
[0289] 方案6(方法6)：

[0290] 

[0291] 使式(XVIII)化合物在保护基团P的存在下经受烷化反应，获得式(XXIII)化合物。使式(XXIII)化合物，按照Suzuki偶联法，在钯催化剂、配位体和碱的存在下，与苯硼酸或杂芳基硼酸衍生物或苯硼酸酯或杂芳基硼酸酯反应，获得式(XXIV)化合物。使式(XXIV)化合物，按照Suzuki偶联法，在钯催化剂、配位体和碱的存在下，与苯硼酸或杂芳基硼酸衍生物或苯硼酸酯或杂芳基硼酸酯反应，获得式(XXV)化合物。然后使式(XXV)化合物经受保护反应，获得式(I)化合物，其中R_2表示基团$-CHF_2$或$-CF_3$且R_1和R_3如前定义，除R_3和R_4表示氢原子外。

[0292] 方案7呈现了获得式(I)化合物的途径，其中R_2如前定义，除基团$-CHF_2$或$-CF_3$外，R_3和R_4如前定义。

[0293] 方案7(方法7)：

[0294] 

[0295] 使式(XXVI)化合物经受与式(XXVII)化合物和甲基2-氧代丙酸酯的缩合反应，获得式(XXVIII)化合物。使式(XXVIII)化合物经受皂化反应或以胺取代，获得式(I)化合物，其中R_2如前定义，除基团$-CHF_2$或$-CF_3$外，且R_1、R_3和R_4如前定义。

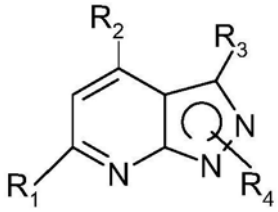
[0296] 在前面的方案中，起始化合物、试剂和中间物，当它们的制备方法没有描述时，可商购获得或描述于文献中，或者可按照其中描述的方法或本领域技术人员已知的方法制备。

[0297] 根据本发明的另一方面，本发明的主题还是上面定义的式(II)至(XXVIII)化合物。这些化合物用作合成式(I)化合物的中间物。

[0298] 随后的实施例描述了根据本发明的某些化合物制备。这些实施例不是限制本发明而仅仅起举例说明本发明的作用。所示例的化合物的数量指下表中给出的那些，其举例说明了本发明的许多化合物的化学结构和物理性质。

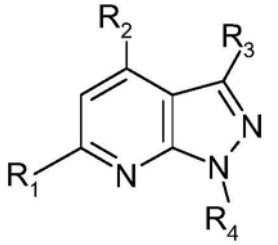
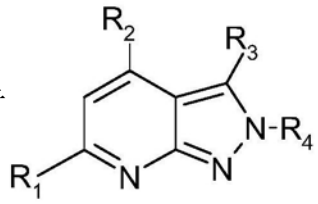
[0299] 本发明还涉及以下项：

[0300] 1.式(I)的化合物：

[0301]  (I)

[0302] 其中：

[0303] 吡唑环的表示法表明取代基R_4可被相对于吡啶环处于α位的氮携带(I')或被相对于带有取代基R3的碳处于α位的氮携带(I")使得：

[0304]  (I')或者  (I")

[0305] ➢ R_1表示芳基、吡啶基或吡唑基，所述基团任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：

[0306] o卤原子，

[0307] o基团$-CF_3$，

[0308] o氰基，

[0309] o基团$-NR_6R_6'$，其中R_6和R_6'如下定义，

[0310] o基团$-NR_{10}R_{11}$，其中R_{10}和R_{11}与它们所连接的氮原子一起形成饱和或不饱和杂环，所述杂环包含一个或多个选自氮原子和氧原子的杂原子，所述杂环任选地被一个或多个选

自卤原子和直链或支链烷基的取代基取代，

[0311] o基团-$CH_2NR_{10}R_{11}$，其中R_{10}和R_{11}与它们所连接的氮原子一起形成饱和或不饱和杂环，所述杂环包含一个或多个选自氮原子和氧原子的杂原子，

[0312] o基团-COR_{12}其中R_{12}表示羟基或基团-NR_6R_6'，其中R_6和R_6'如下定义，

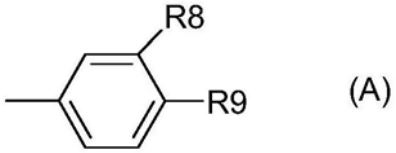
[0313] o基团-$CONR_7R_7$'使得R_7和R_7'与它们所连接的氮原子一起形成杂环烷基，所述杂环烷基包含一个或多个选自氮原子和氧原子的杂原子，

[0314] o基团-$(CH_2)_pNHSO_2CH_3$，其中p表示0或1，

[0315] o基团-OR_{13}其中R_{13}表示直链基团(C_1-C_3)烷基，

[0316] o基团(C_1-C_3)烷基，

[0317] 或者R_1表示以下式A的二环基团：

[0318] 

(A)

[0319] 其中R_8和R_9与它们所连接的碳原子一起形成饱和或不饱和杂环，所述杂环包含一个或多个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子，所述杂环任选地被一个或多个直链烷基取代，

[0320] ➢R_2表示基团：

[0321] o -CF_3，

[0322] o -CHF_2，

[0323] o -COOH，

[0324] o或

[0325] o -$CONHR_5$，其中R_5如下定义，

[0326] ➢R_3表示：

[0327] o 氢原子，

[0328] o 芳基，所述基团任选地被烷氧基甲基取代，

[0329] o 环烷基，

[0330] 或

[0331] o 选自噻吩基和吡啶基的杂芳基

[0332] ➢R_4表示：

[0333] o 氢原子，

[0334] o 直链基团(C_1-C_3)烷基，所述烷基任选地被基团-NR_6R_6'取代，其中R_6和R'_6如下定义；或为基团NR_7R_7'，其中R_7和R_7'与它们所连接的氮原子一起形成杂环烷基，所述杂环烷基包含一个或多个选自氮原子和氧原子的杂原子，

[0335] ➢R_5表示：

[0336] o 氢原子，

[0337] o 直链基团(C_1-C_3)烷基，所述烷基任选地被吡啶基取代，

[0338] 或

[0339] o 选自芳基和吡啶基的芳香基团，

[0340] ➢R_6和R'_6，可以相同或不同，表示氢原子或直链烷基，所述化合物以碱的形式或以酸加成盐或碱加成盐的形式存在。

[0341] 2.根据项1的式(I)化合物，除下列化合物外：

[0342] 3-(4-氟苄基)-1-甲基-6-[1-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-羰基]-1H-喹唑啉-2,4-二酮；

[0343] 3-(4-氟苄基)-1-甲基-6-[1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-羰基]-1H-喹唑啉-2,4-二酮；

[0344] 3-(4-氟苄基)-1-甲基-6-[1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-羰基]-1H-喹唑啉-2,4-二酮；

[0345] 3-(4-氟苄基)-6-[1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-羰基]-1-丙基-1H-喹唑啉-2,4-二酮；

[0346] [6-(1-溴-2-甲基吲嗪-3-羰基)-2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]乙酸甲基酯；

[0347] [6-(1-溴-2-甲基吲嗪-3-羰基)-2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-喹唑啉-3-基]乙酸叔丁基酯；

[0348] 6-(4-氟-3-甲氧羰基苯基)-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸；

[0349] 2-氟-5-(3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲酸；

[0350] N,N-二甲基-3-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲酰胺；

[0351] N,N-二甲基-4-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲酰胺；

[0352] 5-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)吡啶-3-甲腈；

[0353] 6-苯并噻唑-5-基-1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0354] 1-甲基-3-苯基-6-(6-吡咯烷-1-基吡啶-3-基)-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0355] 1-甲基-6-(6-吗啉-4-基吡啶-3-基)-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0356] 3-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲酰胺；

[0357] N-[4-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苄基]甲磺酰胺；

[0358] 1-甲基-6-(1-甲基-1H-吲哚-6-基)-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0359] N-[3-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯基]甲磺酰胺；

[0360] 4-甲基-7-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪；

[0361] N-[3-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苄基]甲磺酰胺；

[0362] 6-(4-甲氧苯基)-1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0363] 2-氟-N-甲基-5-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲酰胺；

[0364] 二甲基[3-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯基]胺；

[0365] 6-[4-(3,5-二甲基吡唑-1-基)苯基]-1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0366] 1-甲基-6-(3-吗啉-4-基甲基苯基)-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0367] 5-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)吡啶-3-甲腈；

[0368] 4-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲酸；

[0369] N,N-二甲基-4-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲酰胺；

[0370] N,N-二甲基-3-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲酰胺；

[0371] 1-甲基-6-(6-吗啉-4-基吡啶-3-基)-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0372] 6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0373] 1-甲基-3-苯基-6-(6-吡咯烷-1-基吡啶-3-基)-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0374] 1-甲基-6-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0375] 6-苯并噻唑-5-基-1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0376] N,N-二甲基-4-(3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲酰胺；

[0377] 6-(4-吗啉-4-基苯基)-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0378] 6-(6-吗啉-4-基吡啶-3-基)-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0379] 6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0380] 6-(3-吗啉-4-基苯基)-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0381] N-甲基-3-(3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲酰胺；

[0382] N-[3-(3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯基]甲磺酰胺；

[0383] 3-苯基-6-(3-哌啶-1-基苯基)-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0384] 2-氟-N-甲基-5-(3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲酰胺；

[0385] 5-(3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)吡啶-3-甲腈；

[0386] 2-氟-5-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲酸；

[0387] 2-氨基-5-(4-二氟甲基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲腈；

[0388] 二甲基[4-(3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯基]胺；

[0389] 4-(3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯基胺；

[0390] 6-(4-甲氧苯基)-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0391] 所述化合物以碱的形式或以酸加成盐或碱加成盐的形式存在。

[0392] 3.根据项1的式(I)化合物,特征在于R_2表示基团：

[0393] o $-CHF_2$,除了当位于R_3的氮α位上的R_4表示甲基且R_3表示氢原子时，

[0394] o -COOH，

[0395] 或

[0396] o $CONHR_5$，其中R_5表示氢原子或任选地被吡啶基取代的直链基团(C_1-C_3)烷基，或选自芳基和吡啶基的芳香基团，

[0397] 所述化合物以碱的形式或酸加成盐或碱加成盐的形式存在。

[0398] 4.根据项1至3任一项的式(I)化合物，特征在于R_1表示芳基、吡啶基或吡唑基，任选地被一个或多个选自下列的取代基取代：

[0399] o 卤原子，

[0400] 和

[0401] o 基团$-COR_{12}$，其中R_{12}表示羟基，

[0402] 所述化合物以碱的形式或以酸加成盐或碱加成盐的形式存在。

[0403] 5.根据项1至4的式(I)化合物，特征在于R_1表示芳基，所述化合物以碱的形式或酸加成盐或碱加成盐的形式存在。

[0404] 6.根据项1、2、4和5任一项的式(I)化合物，特征在于R_2表示基团：

[0405] o $-CF_3$，

[0406] o $-CHF_2$，

[0407] o -COOH，

[0408] 或

[0409] o $CONHR_5$，其中R_5表示氢原子或任选地被吡啶基取代的直链基团(C_1-C_3)烷基，或选自芳基和吡啶基的芳香基团，

[0410] 所述化合物以碱的形式或以酸加成盐或碱加成盐的形式存在。

[0411] 7.根据前述项之一的式(I)化合物，特征在于其选自下列化合物：

[0412] 6-(4-甲氧苯基)-1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0413] 二甲基[3-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯基]胺；

[0414] N-甲基-3-(3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲酰胺；

[0415] [4-(4-二氟甲基-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯基]吡咯烷-1-基甲酮；

[0416] 4-二氟甲基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0417] 4-二氟甲基-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0418] 4-二氟甲基-3-苯基-6-(1H-吡唑-4-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0419] 4-二氟甲基-6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0420] [3-(4-二氟甲基-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯基]吡咯烷-1-基甲酮；

[0421] 4-二氟甲基-3-苯基-6-(3-哌啶-1-基苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0422] 6-(4-氨基-3-甲氧苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸；

[0423] 6-(4-氨基-3-甲氧苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸；

[0424] 6-(4-氨基-3-甲氧苯基)-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸甲基酰胺；

[0425] 6-(4-氨基-3-甲氧苯基)-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酰胺；混合有三氟乙酸；

[0426] 6-(4-氨基-3-甲氧苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸甲基酰胺；

[0427] 4-(4-氨基-3-甲氧苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-甲酸甲基酰胺；

[0428] 6-(4-氨基-3-甲氧苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酰胺；

[0429] 6-(4-氨基-3-甲氧苯基)-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸；

[0430] 6-(4-氨基-3-甲氧苯基)-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸；

[0431] 6-(4-氨基-3-甲氧苯基)-1-甲基-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸；

[0432] 6-(4-氨基-3-甲氧苯基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸；

[0433] 6-(4-氨基-3-甲氧苯基)-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酰胺；

[0434] 5-(4-氨甲酰基-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲酸；

[0435] 2-氨基-5-(4-氨甲酰基-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲酸；

[0436] 6-(4-氨基-3-氰基苯基)-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酰胺；

[0437] 6-(4-氨基-3-氰基苯基)-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酰胺；

[0438] 6-(4-氨基-3-氰基苯基)-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸；

[0439] 6-(4-氨基-3-氰基苯基)-3-噻吩-2-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酰胺；

[0440] 6-(4-氨基-3-氰基苯基)-3-环丙基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸；

[0441] 5-(4-氨甲酰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲酸；

[0442] 6-(3-氰基-4-氟苯基)-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酰胺；

[0443] 5-(4-二氟甲基-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲酸；

[0444] 2-氟-5-(3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲腈；

[0445] 2-氨基-5-(4-二氟甲基-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲腈；

[0446] 2-氟-5-(3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲酸；

[0447] 2-氨基-5-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲腈；

[0448] 2-氨基-5-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲腈；

[0449] 6-(3-氨甲酰基-4-氟苯基)-3-吡啶-3-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酰胺；

[0450] 5-(4-二氟甲基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲腈；

[0451] 6-(1H-吲哚-6-基)-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0452] 5-(3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-1,3-二氢苯并咪唑-2-酮；

[0453] 6-(4-氨基-3-氰基苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸苯基酰胺；

[0454] 6-(4-氨基-3-氰基苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸(吡啶-2-基甲基)酰胺；

[0455] 6-(4-氨基-3-氰基苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸吡啶-2-基酰胺；

[0456] 6-(4-氨基-3-氰基苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸吡啶-3-基酰胺；

[0457] 6-(4-氨基-3-氰基苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸吡啶-4-基酰胺；

[0458] 5-(4-二氟甲基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲酰胺；

[0459] 5-(4-二氟甲基-1-甲基-3-吡啶-4-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲腈；

[0460] 2-氨基-5-(2-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲腈；

[0461] 6-(1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸苯基酰胺；

[0462] 6-(1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸吡啶-2-基酰胺；

[0463] 6-(1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸(吡啶-3-基甲基)酰胺；

[0464] 6-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸苯基

酰胺；

[0465] 2-氨基-5-(4-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲腈；

[0466] 3-(4-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲腈；

[0467] 4-(4-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯基胺；

[0468] 2-氨基-5-[2-(2-二甲氨基乙基)-3-苯基-4-三氟甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯甲腈；

[0469] 2-氨基-5-(4-二氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲腈；

[0470] 2-氨基-5-[1-(2-二甲氨基乙基)-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯甲腈；

[0471] 2-氨基-5-[2-(2-吗啉-4-基乙基)-3-苯基-4-三氟甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯甲腈；

[0472] 2-甲氧基-5-(1-甲基-3-苯基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)吡啶-3-甲腈；

[0473] 2-氨基-5-(4-二氟甲基-1-甲基-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲腈；

[0474] 4-(4-二氟甲基-1-甲基-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯基胺；

[0475] [3-(4-二氟甲基-1-甲基-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯基]二甲胺；

[0476] 2-氨基-5-[3-苯基-1-(2-哌啶-1-基乙基)-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯甲腈；

[0477] 二甲基{3-[3-苯基-1-(2-哌啶-1-基乙基)-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯基}胺；

[0478] 2-氨基-5-[4-二氟甲基-2-(2-二甲氨基乙基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯甲腈；

[0479] 2-氨基-5-[4-二氟甲基-2-(2-吗啉-4-基乙基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯甲腈；

[0480] 2-氨基-5-[4-二氟甲基-1-(2-二甲氨基乙基)-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯甲腈；

[0481] 2-(2-吗啉-4-基乙基)-6-(3-吗啉-4-基甲基苯基)-4-三氟甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0482] 二甲基{3-[1-(2-吗啉-4-基乙基)-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯基}胺；

[0483] 5-[1-(2-吗啉-4-基乙基)-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]吡啶-3-甲腈；

[0484] 5-[1-(2-吗啉-4-基乙基)-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]烟酰胺；

[0485] 2-氨基-5-(2-甲基-4-三氟甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲腈；

[0486] 1-甲基-6-(3-吗啉-4-基甲基苯基)-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0487] 2-氨基-5-(1-甲基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲腈；

[0488] 二甲基[3-(1-甲基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯基]胺；

[0489] 二甲基[3-(3-苯基-2-丙基-4-三氟甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯基]胺；

[0490] 2-氨基-5-[4-二氟甲基-2-(2-哌啶-1-基乙基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯

甲腈；

[0491] 2-氨基-5-(4-二氟甲基-3-吡啶-3-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲腈；

[0492] 2-氨基-5-(4-二氟甲基-2-丙基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲腈；

[0493] 2-氨基-5-(4-二氟甲基-3-吡啶-4-基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲腈；

[0494] 1-甲基-6-(3-吗啉-4-基甲基苯基)-3-吡啶-3-基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0495] 2-氨基-5-[4-二氟甲基-3-(3-甲氧苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯甲腈；

[0496] 2-氨基-5-(2-丙基-4-三氟甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯甲腈；

[0497] 6-(3-吗啉-4-基甲基苯基)-2-丙基-4-三氟甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0498] 二甲基[3-(2-丙基-4-三氟甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)苯基]胺；

[0499] 6-(3-吗啉-4-基甲基苯基)-1-丙基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0500] 6-(4-甲氧苯基)-1-丙基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0501] 5-[3-(3-甲氧苯基)-1-甲基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]吡啶-3-甲腈；

[0502] 3-(3-甲氧苯基)-1-甲基-6-(3-吗啉-4-基甲基苯基)-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0503] {3-[3-(3-甲氧苯基)-1-甲基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯基}二甲胺；

[0504] 3-(3-甲氧苯基)-6-(4-甲氧苯基)-1-甲基-4-三氟甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶。

[0505] 8.制备项1的式(I)化合物的方法，其中R_2表示基团-CHF_2或-CF_3，且R_1、R_3和R_4如前定义，但不包括氢原子，特征在于：

[0506] -使式(XV)化合物在N-碘代琥珀酰亚胺的存在下经受碘化反应，获得式(XVIII)化合物，

[0507] 然后使式(XVIII)化合物在式R_4-X卤化衍生物的存在下经受烷化反应，获得式(XIX)和(XX)化合物，

[0508] -分别使式(XIX)和(XX)化合物按照Suzuki偶联法，在钯催化剂、配位体和碱的存在下，与苯硼酸或杂芳基硼酸衍生物或苯硼酸酯或杂芳基硼酸酯反应，获得式(XXI)和(XXII)化合物，

[0509] -分别使式(XXI)和(XXII)化合物根据Suzuki偶联法，在钯催化剂、配位体和碱的存在下，与苯硼酸或杂芳基硼酸衍生物或苯硼酸酯或杂芳基硼酸酯反应，获得式(I)化合物，其中R_2表示基团-CHF_2或-CF_3且R_1、R_3和R_4如前定义，除R_3和R_4表示氢原子外。

[0510] 9.制备项1的式(I)化合物的方法，其中R_2表示基团-CHF_2或-CF_3，且R_1和R_3如前定义，但不包括氢原子，特征在于：

[0511] -使式(XVIII)化合物在保护基团P的存在下经受烷化反应，获得式(XXIII)化合物，

[0512] -使式(XXIII)化合物按照Suzuki偶联法与苯硼酸或杂芳基硼酸衍生物或苯硼酸酯或杂芳基硼酸酯反应，获得式(XXIV)化合物，

[0513] -使式(XXIV)化合物按照Suzuki偶联法与苯硼酸或杂芳基硼酸衍生物或苯硼酸酯或杂芳基硼酸酯反应，获得式(XXV)化合物，

[0514] -使式(XXV)化合物经受脱保护反应,获得式(I)化合物,其中R_2表示基团-CHF_2或-CF_3且R_1和R_3如前定义。

[0515] 10.药物,特征在于它包含根据项1至7任一项的式(I)化合物或该化合物的药学上可接受的酸加成盐或碱加成盐。

[0516] 11.根据项1至7任一项的式(I)化合物,作为药物。

[0517] 12.药物组合物,特征在于它包含根据项1至7任一项的式(I)化合物、该化合物的药学上可接受的盐、以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0518] 13.根据项1至7任一项的式(I)化合物在制备用于治疗和预防需要调节b-FGFs的疾病的药物中的用途。

[0519] 14.根据项1至7任一项的化合物与一种或多种抗癌的活性成分和/或与放射治疗和/或与任何抗VEGF治疗的组合。

[0520] 15.根据项1至7任一项的化合物,其用于治疗和预防癌症、尤其是具有高度血管化的癌如肺癌、乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌、结肠癌、肾癌和食管癌,诱导转移的癌症,如结肠癌、肝癌和胃癌,黑色素瘤、神经胶质瘤、淋巴瘤和白血病、以及血小板减少症。

[0521] 16.根据项1至7任一项的化合物,其用于与一种或多种抗癌的活性成分和/或与放射治疗和/或与任何抗VEGF治疗联合。

[0522] 17.根据项1至7任一项的化合物,其用于治疗和预防心血管疾病,例如动脉粥样硬化或血管成形术后再狭窄,与血管内支架移植后和/或主动脉冠状动脉分流术后或其它血管移植物移植后出现的并发症有关的疾病,心脏肥大,糖尿病性血管并发症例如糖尿病性视网膜病,肝纤维化、肾纤维化和肺纤维化,神经性疼痛,慢性炎性疾病,例如类风湿性关节炎或IBD,前列腺增生、牛皮癣、透明细胞棘皮瘤、骨关节炎、软骨发育不全(ACH)、软骨发育不良(HCH)、TD(致死性发育不全)、肥胖症和黄斑变性例如年龄相关的黄斑变性(ARMD)。

[0523] 本发明在下文以两个附图举例说明:

[0524] 附图1:在缺少FGF-R拮抗剂或在FGF-R拮抗剂的存在下以FGF-2刺激的HUVEC细胞的体外血管生成(伪血管(pseudotubules)的长度)。

[0525] 附图2:在炎症血管生成模型中FGF-R拮抗剂对皮肤干重(肉芽肿的重量)或对它们中的卡红染料(染料)的含量的影响。

[0526] 使用了以下缩写和经验式:

[0527] AcOH:乙酸

[0528] PTSA:对甲基苯磺酸

[0529] DME:乙二醇二甲醚

[0530] DMF:N,N-二甲基甲酰胺

[0531] DMSO:二甲基亚砜

[0532] g:克

[0533] (M)Hz:(兆)赫兹

[0534] mL:毫升

[0535] $POBR_3$:二溴膦基次溴酸盐

[0536] TBAF:四丁基氟化铵

[0537] TFA:三氟乙酸

[0538] THF:四氢呋喃

[0539] 在随后的实施例中:

[0540] -NMR分析在Brüker Avance 250MHz,300MHz,400MHz and 600MHz机器上进行。质子磁共振光谱(1H NMR),如下所述,采用DMSO-d6峰作为参比,在400MHz或600MHz下在DMSO-d6中记录。化学位移用百万分率(ppm)表示。所观察到的信号表示如下:s=单峰;d=双重峰;t=三重峰;m=质量或宽单峰;H=质子(对于旋转异构体,HM和Hm分别对主要的或次要的异构体M和m标记)。

[0541] -熔点在Büchi B-545机器上测量。

[0542] -质谱分析在Alliance 2695机器上进行(UV:PDA 996,MS:ZQ(简易的Quad)ZQ2),Waters UPLC Acquity(UV:Acquity PDA,MS:SQD(简易的Quad)SQW)

[0543] 实施例1:(化合物46)

[0544] 5-(4-氨甲酰基-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲酸

[0545] 在氮气的惰性气氛下于室温向在密封管中5ml的0.3M的3-苯基-1H-吡唑-5-胺在乙醇中的溶液中加入5ml的0.3M的2-氟-5-甲酰基苯甲酸在乙醇中的溶液和1.5mmol的乙基2-氧代丙酸酯。将管密封并维持在75℃的温度下18小时。除去瓶帽(capsule)并于60℃继续加热4小时。然后将反应媒介物减压浓缩。残余物在密封管中以7N氨在甲醇中的溶液收纳。然后将媒介物于80℃加热3天,然后减压浓缩。通过在C-18反相硅胶上柱层析纯化后,以乙腈/H_2O/0.1%TFA混合物洗脱,得到23.7mg的冻干产物。

[0546] MH^+:377

[0547] ^1H NMR(600MHz,DMSO-d_6):δ14.10(s,1H),13.43(s(broad),1H),8.79(dd,J_A=7.2Hz,J_B=2.3Hz,1H),8.50(m,1H),8.14(s,1H),7.87(s,1H),7.80(s,1H),7.70(dd,J_A=7.8Hz,J_B=1.6Hz,1H),7.51(m,1H),7.46(m,2H),7.41(m,1H)

[0548] 实施例2:(化合物38)

[0549] 6-(4-氨基-3-甲氧苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸

[0550] 6-(4-氨基-3-甲氧苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-甲酸

[0551] 向20g(0.12mol)在200ml无水DMF中的3-羟基-4-硝基苯甲醛中加入42g(0.13mol)的碳酸铯。将所得溶液超声处理5分钟,然后加入9.4ml(0.29mol)的碘甲烷。将反应媒介物于80℃加热18小时然后用乙酸乙酯稀释。有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤,经硫酸镁干燥然后减压浓缩。残余物由300ml的热1/2DMF/乙醇混合物再结晶。将形成的晶体滤出,用冷乙醇和用己烷冲洗,然后在减压下干燥。得到12.1g的固体。

[0552] 向在密封管中的2g(11mmol)在150ml的无水乙醇中的3-甲氧基-4-硝基苯甲醛加入1.17g(13.3mmol)的丙酮酸和1.1g(15.5mmol)的1H-吡唑-5-胺。将反应媒介物于80℃加热18小时然后减压浓缩。将残余物溶解于160ml的3/1DMSO/甲醇混合物中,向其中加入80g的Dowex 1×8-400树脂。将反应媒介物于室温搅拌1小时然后过滤。将树脂用DMSO冲洗几次然后用甲醇冲洗,最后在10%的TFA在甲醇中的溶液中处理30分钟。过滤后,将有机相减压浓缩。将所得残余物在100ml的乙醇和40ml的乙酸中收纳。加入300mg的锌粉。将反应媒介物于室温下搅拌。15分钟之后加入1g的锌粉。将反应媒介物过滤然后减压浓缩。通过在C-18反相硅胶上柱层析纯化后,以乙腈/H_2O/0.1%TFA混合物洗脱,得到23.7mg的冻干产物。

[0553] MH^+:285

[0554] ^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6):δ8.28(s,1H),8.08(s,1H),7.67(d,J＝2.1Hz,1H),7.59(dd,J_A＝8.4Hz,J_B＝1.9Hz,1H),6.77(d,J＝8.2Hz,1H),3.91(s,3H)

[0555] 实施例3:(化合物53)

[0556] 5-[4-(二氟甲基)-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲酸

[0557] 4-(二氟甲基)-3-苯基-1H-吲唑-6-醇

[0558] 向2.1g(12.7mmol)在16ml的1/1AcOH/H_2O混合物中的乙基4,4-二氟-3-氧代丁酸酯中加入2g(12.5mmol)的3-苯基-1H-吡唑-5-胺。将反应媒介物于90℃加热18小时。将媒介物冷却并将所得沉淀滤出,用20％乙酸水溶液洗涤然后在减压下干燥。得到2.5g的固体。

[0559] MH^+:262

[0560] 6-溴-4-(二氟甲基)-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶

[0561] 向1g(3.8mmol)在20ml的甲苯中的4-(二氟甲基)-3-苯基-1H-吲唑-6-醇加入3.1g(10.8mmol)的$POBR_3$。将反应媒介物于90℃加热18小时。将反应媒介物减压浓缩。所得残余物通过在硅胶上柱层析纯化,以4/1已烷/乙酸乙酯混合物洗脱。得到620mg的固体。

[0562] MH^+:324

[0563] 5-[4-(二氟甲基)-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-2-氟苯甲酸

[0564] 在氩气的惰性气氛下,向78mg(0.24mmol)在4ml的4/1THF/水混合物中的6-溴-4-(二氟甲基)-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶中加入92mg(0.43mmol)的[3-(乙氧羰基)-4-氟苯基]硼酸、35mg(0.03mmol)的四(三苯基膦)钯和261mg(0.8mmol)的碳酸铯。将反应媒介物于150℃用微波加热60分钟。通过将此相沉淀分离出有机相,用THF稀释,用饱和氯化钠水溶液洗涤并减压浓缩。通过在C-18反相硅胶上柱层析纯化后,以乙腈/H_2O/0.1％TFA混合物洗脱,得到12.3mg的冻干产物。

[0565] MH^+:384

[0566] ^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6):δ14.31(s,1H),8.76(dd,J_A＝7.2Hz,J_B＝2.3Hz,1H),8.47(m,1H),8.04(s,1H),7.67(d,J_A＝7.9Hz,2H),7.51(m,4H),7.33(t,J_A＝54.6Hz,1H)

[0567] 实施例4:(化合物56)

[0568] 2-氟-5-[3-苯基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯甲酸

[0569] 3-苯基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-醇

[0570] 向2.1g(11.4mmol)在16ml的1/1AcOH/H_2O混合物中的乙基4,4,4-三氟-3-氧代丁酸酯中加入2g(12.5mmol)的3-苯基-1H-吡唑-5-胺。将反应媒介物于90℃加热18小时。将媒介物冷却并将所得沉淀滤出,用20％乙酸水溶液洗涤然后在减压下干燥。得到2.5g的固体。

[0571] MH^+:280

[0572] 6-溴-3-苯基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶

[0573] 向1g(3.8mmol)在20ml甲苯中的3-苯基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-醇加入3.1g(10.8mmol)的$POBR_3$。将反应媒介物于90℃加热18小时。将反应媒介物减压浓缩然后通过在硅胶上柱层析纯化,以4/1已烷/乙酸乙酯混合物洗脱。得到338mg的固体。

[0574] MH^+:306

[0575] 2-氟-5-[3-苯基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯甲酸

[0576] 在氩气的惰性气氛下,向103mg(0.33mmol)在4ml的4/1THF/水混合物中的6-溴-3-苯基-4-(三氟甲基)--1H-吡唑并[3,4-b]吡啶中加入187mg(0.88mmol)的[3-(乙氧羰基)-

4-氟苯基]硼酸、41mg(0.035mmol)的四(三苯基膦)钯和293mg(0.9mmol)的碳酸铯。将反应媒介物于150℃用微波加热60分钟。通过将此相沉淀分离出有机相,用THF稀释,用饱和氯化钠水溶液洗涤并减压浓缩。所得残余物通过在C-18反相硅胶上柱层析纯化,以乙腈/H_2O/0.1%TFA混合物洗脱。将所得固体在1/1DMF/NaOH(1N)混合物中收纳并于室温下搅拌1小时。通过在C-18反相硅胶上柱层析纯化后,以乙腈/H_2O/0.1%TFA混合物洗脱,得到34mg的冻干产物。

[0577] MH^+:402

[0578] ^1H NMR(600MHz,DMSO-d_6):δ14.51(s,1H),13.51(s(broad),1H),8.80(dd,J_A=7.1Hz,J_B=2.4Hz,1H),8.51(m,1H),8.17(s,1H),7.51(m,6H)

[0579] 实施例5:(化合物61)

[0580] N,N-二甲基-4-[3-苯基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯胺

[0581] 6-溴-3-苯基-4-(三氟甲基)-1-{[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶

[0582] 在氮气的惰性气氛下,于室温,向10g(29mmol)的在100ml无水DMF中的6-溴-3-苯基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3-b]吡啶中,加入7.3g(43.8mmol)的[2-(氯甲氧基)-乙基](三甲基)硅烷和6.11ml(43.8mmol)的三乙基胺。将反应媒介物搅拌2小时然后用水水解。水相用乙酸乙酯萃取。所得有机相用水洗涤,经硫酸钠干燥然后减压浓缩。将所得无色油通过在硅胶上柱层析纯化,以庚烷/乙酸乙酯混合物洗脱。得到13.3g的无色油。

[0583] MH^+:472

[0584] N,N-二甲基-4-[3-苯基-4-(三氟甲基)-1-{[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯胺

[0585] 在氮气的惰性气氛下向0.4g(0.85mmol)的在4ml的1/1DME/H_2O混合物中的6-溴-3-苯基-4-(三氟甲基)-1-{[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶中加入0.168g(1.02mmol)的[4-(二甲基氨基)苯基]硼酸、0.63g(2.54mmol)的磷酸钾二水合物和19.6mg(0.02mmol)的四(三苯基膦)钯将反应媒介物于150℃用微波加热15分钟。将反应媒介物用水水解然后用乙酸乙酯萃取。有机相经硫酸钠干燥然后减压浓缩。将所得残余物通过在硅胶上柱层析纯化,以庚烷/二氯甲烷混合物洗脱。得到380mg的黄色固体。

[0586] MH^+:513

[0587] 熔点:98℃

[0588] N,N-二甲基-4-[3-苯基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯胺

[0589] 在惰性气氛下于室温向0.38g(0.74mmol)的N,N-二甲基-4-[3-苯基-4-(三氟甲基)-1-{[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯胺中加入3.56ml(3.56mmol)的1N TBAF在THF中的溶液。将反应媒介物回流8小时,再加入1ml的1N TBAF在THF中的溶液,并继续加热8小时。将此步骤重复三次然后将反应媒介物用水水解并减压浓缩。残余物在H_2O/甲醇混合物中收纳。将所得沉淀滤出,用水冲洗并在减压下于50℃干燥18小时。得到260mg的黄色固体。

[0590] MH^+:383

[0591] 熔点:227℃

[0592] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ14.16(br.s.,1H)8.14(d,J=9.1Hz,2H)7.96(s,1H)

7.44-7.54(m,5H)6.85(d,J＝9.1Hz,2H)3.03(s,6H)

[0593] 实施例6:(化合物57)

[0594] 2-氨基-5-[1-甲基-3-苯基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯甲腈

[0595] 6-溴-1-甲基-3-苯基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶

[0596] 在氮气的惰性气氛下,于室温,向10g(29mmol)的在200ml无水DMF中的6-溴-3-苯基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶中,加入2.18ml(35mmol)的碘甲烷和4.8g(35.08mmol)的碳酸钾。将反应媒介物搅拌2小时然后用水水解。水相用乙酸乙酯萃取。所得有机相用水洗涤,经硫酸钠干燥然后减压浓缩。将所得无色油通过在硅胶上柱层析纯化,以庚烷/二氯甲烷混合物洗脱。得到7.03g的无色油。

[0597] MH^+:356

[0598] 2-氨基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苯甲腈

[0599] 在氩气的惰性气氛下向3g(19.7mmol)的在95ml二噁烷中的2-氨基-5-氯苯甲腈加入6g(23.6mmol)的4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双-1,3,2-二氧硼戊环、2.4g(29.5mmol)的醋酸钠、540mg(0.59mmol)的三(二亚苄基丙酮)二钯和386mg(1.38mmol)的三环己基膦。将反应媒介物于90℃加热30小时然后用水水解并用乙酸乙酯萃取。有机相经硫酸钠干燥然后减压浓缩。所得残余物在石油醚中收纳。将所得沉淀滤出然后于50℃在减压下干燥18小时。得到2.81g的白色固体。

[0600] MH^+:245

[0601] 2-氨基-5-[1-甲基-3-苯基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯甲腈

[0602] 在氩气的惰性气氛下向250mg(0.7mmol)的在4ml DMF中的6-溴-1-甲基-3-苯基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶中加入0.205g(0.84mmol)的2-氨基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苯甲腈、0.556g(2.11mmol)的磷酸钾二水合物和16mg(0.01mmol)的四(三苯基膦)钯。将反应媒介物于150℃用微波加热15分钟。将反应媒介物用水水解然后用乙酸乙酯萃取。有机相经硫酸钠干燥然后减压浓缩。将所得残余物通过在硅胶上柱层析纯化,以庚烷/二氯甲烷混合物洗脱。得到170mg的白色固体。

[0603] MH^+:394

[0604] 熔点:269℃

[0605] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.50(d,J＝2.2Hz,1H)8.36(dd,J＝8.9,2.2Hz,1H)8.10(s,1H)7.45-7.53(m,5H)6.96(d,J＝8.9Hz,1H)6.65(s,2H)4.20(s,3H)

[0606] 实施例7:(化合物108)

[0607] 2-氨基-5-[2-甲基-3-苯基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯甲腈

[0608] 6-溴-2-甲基-3-苯基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

[0609] 在氮气的惰性气氛下,于室温,向10g(29mmol)的在200ml无水DMF中的6-溴-3-苯基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶中,加入2.18ml(35mmol)的碘甲烷和4.8g(35.08mmol)的碳酸钾。将反应媒介物搅拌2小时然后用水水解。水相用乙酸乙酯萃取。所得有机相用水洗涤,经硫酸钠干燥然后减压浓缩。将所得无色油通过在硅胶上柱层析纯化,以庚烷/二氯甲烷混合物洗脱。得到2.11g的无色油。

[0610] MH^+:356

[0611] 2-氨基-5-[2-甲基-3-苯基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯甲腈

[0612] 在氩气的惰性气氛下向200mg(0.56mmol)的在3ml的1/1DME/H_2O混合物中的6-溴-2-甲基-3-苯基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶中加入0.164g(0.67mmol)的2-氨基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苯甲腈、0.418g(1.68mmol)的磷酸钾二水合物和13mg(0.01mmol)的四(三苯基膦)钯。将反应媒介物于150℃用微波加热15分钟。将反应媒介物用水水解然后用乙酸乙酯萃取。有机相经硫酸钠干燥然后在巯丙基硅胶的存在下搅拌2小时。过滤后,将有机相减压浓缩。将所得残余物在甲醇中收纳。将所得沉淀滤出然后于50℃在减压下干燥18小时。得到196mg的黄色固体。

[0613] MH^+:394

[0614] 熔点:295℃

[0615] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.39(d,J=2.2Hz,1H)8.29(dd,J=8.9,2.2Hz,1H)8.01(s,1H)7.46-7.65(m,5H)6.94(d,J=8.9Hz,1H)6.59(s,2H)3.92(s,3H)

[0616] 实施例8:(化合物88)

[0617] 2-氨基-5-[1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯甲腈

[0618] 6-氯-4-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶

[0619] 在氮气的惰性气氛下将5g(24.6mmol)的4-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-醇溶解于50ml的$POCl_3$中。将反应媒介物于80℃加热5小时然后减压浓缩。将残余物在乙酸乙酯中收纳然后用饱和碳酸氢钠水溶液水解。反应媒介物用乙酸乙酯萃取。有机相用水洗涤,经硫酸钠干燥然后减压浓缩。得到5g的米色固体。

[0620] MH^+:222

[0621] 熔点:112℃

[0622] 6-氯-1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶

[0623] 在氮气的惰性气氛下,于室温,向2g(9mmol)的在30ml无水DMF中的6-氯-4-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶中,加入0.67ml(10.8mmol)的碘甲烷和3.5g(10.83mmol)的碳酸铯。将反应媒介物搅拌20小时然后用水水解。水相用乙酸乙酯萃取。所得有机相用水洗涤,经硫酸钠干燥然后减压浓缩。将所得无色油通过在硅胶上柱层析纯化,以庚烷/二氯甲烷混合物洗脱。得到1.42g的白色固体。

[0624] MH^+:236

[0625] 熔点:123℃

[0626] 2-氨基-5-[1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯甲腈

[0627] 在氩气的惰性气氛下向200mg(0.85mmol)的在3ml的1/1DME/H_2O混合物中的6-氯-1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶中加入0.248g(1.02mmol)的2-氨基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苯甲腈、0.632g(2.55mmol)的磷酸钾二水合物和19.6mg(0.02mmol)的四(三苯基膦)钯。将反应媒介物于150℃用微波加热15分钟。将反应媒介物用水水解然后用二氯甲烷萃取。有机相经硫酸钠干燥然后减压浓缩。将所得残余物在THF中收纳。将所得溶液在巯丙基硅胶(Sigma-Aldrich)的存在下搅拌2小时。过滤后,将媒介物减压浓缩。将所得残余物在甲醇中收纳。将所得沉淀滤出然后于50℃在减压下干燥18小时。得到216mg的黄色固体。

[0628] MH^+:318

[0629] 熔点:276℃

[0630] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.49(d,J＝2.2Hz,1H)8.34(dd,J＝8.9,2.2Hz,1H)8.21-8.23(m,1H)8.14(s,1H)6.94(d,J＝9.0Hz,1H)6.64(s,2H)4.16(s,3H)

[0631] 实施例9:(化合物114)

[0632] 2-氨基-5-[2-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯甲腈

[0633] 6-氯-2-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

[0634] 在氮气的惰性气氛下,于室温,向2g(9mmol)的在30ml无水DMF中的6-氯-4-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶中,加入0.67ml(10.8mmol)的碘甲烷和3.5g(10.83mmol)的碳酸铯。将反应媒介物搅拌20小时然后用水水解。水相用乙酸乙酯萃取。所得有机相用水洗涤,经硫酸钠干燥然后减压浓缩。将所得无色油通过在硅胶上柱层析纯化,以庚烷/二氯甲烷混合物洗脱。得到0.425g的黄色固体。

[0635] MH^+:236

[0636] 熔点:124℃

[0637] 2-氨基-5-[2-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯甲腈

[0638] 在氩气的惰性气氛下向425mg(1.8mmol)的在10ml的1/1DME/H_2O混合物中的6-氯-2-甲基-4-(三氟甲基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶中加入0.528g(2.16mmol)的2-氨基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苯甲腈、1.34g(5.41mmol)的磷酸钾二水合物和42mg(0.04mmol)的四(三苯基膦)钯。将反应媒介物于150℃用微波加热15分钟。将反应媒介物用水水解然后用二氯甲烷萃取。有机相经硫酸钠干燥然后减压浓缩。将所得残余物通过在硅胶上柱层析纯化,以庚烷/二氯甲烷混合物洗脱。将所得固体在二氯甲烷/戊烷混合物中收纳。将所得沉淀滤出然后于50℃在减压下干燥18小时。得到267mg的黄色固体。

[0639] MH^+:318

[0640] 熔点:249℃

[0641] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.62(s,1H)8.39(d,J＝2.2Hz,1H)8.27(dd,J＝8.9,2.2Hz,1H)8.08(s,1H)6.93(d,J＝8.9Hz,1H)6.58(s,2H)4.24(s,3H)

[0642] 实施例10:(化合物72)

[0643] 2-氨基-5-[4-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯甲腈

[0644] 6-氯-4-(二氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶

[0645] 向5g(60.2mmol)的在乙酸/H_2O混合物中的3-氨基吡唑中加入10g(60.2mmol)的乙基4,4-二氟-3-氧代丁酸酯。将反应媒介物于85℃加热8小时。冷却至室温后,将所得沉淀滤出,用水洗涤然后在减压下干燥。得到7.2g的固体,并在28.7g(187.1mmol)的$POCl_3$中收纳。将反应媒介物于85℃加热4小时然后减压浓缩。通过在硅胶上层析纯化后,以乙酸乙酯/环己烷混合物洗脱,得到2.56g的白色固体。

[0646] MH^+:204

[0647] 6-氯-4-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶

[0648] 在氮气的惰性气氛下,于室温,向1g(4.91mmol)的在20ml无水DMF中的6-氯-4-(二氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶中,加入0.37ml(5.89mmol)的碘甲烷和0.814g(5.89mmol)的碳酸钾。将反应媒介物搅拌20小时然后用水水解。水相用乙酸乙酯萃取。所得有机相用水洗涤,经硫酸钠干燥然后减压浓缩。将所得无色油通过在硅胶上柱层析纯化,以庚烷/二氯甲烷混合物洗脱。得到0.715g的白色固体。

[0649] MH^+:218

[0650] 熔点:105℃

[0651] 2-氨基-5-[4-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯甲腈

[0652] 在氩气的惰性气氛下向200mg(0.92mmol)的在4ml的1/1DME/H_2O混合物中的6-氯-4-(二氟甲基)-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶中加入0.269g(1.10mmol)的2-氨基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苯甲腈、0684g(2.76mmol)的磷酸钾二水合物和21mg(0.02mmol)的四(三苯基膦)钯。将反应媒介物于150℃用微波加热15分钟。将反应媒介物用水水解然后用二氯甲烷萃取。有机相经硫酸钠干燥然后减压浓缩。将所得残余物在THF中收纳。将所得溶液在巯丙基硅胶(Sigma-Aldrich)的存在下搅拌2小时。过滤后,将媒介物减压浓缩。将所得残余物在甲醇中收纳。将所得沉淀滤出然后于50℃在减压下干燥18小时。得到5g的米色固体。

[0653] MH^+:300

[0654] 熔点:251℃

[0655] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.36(d,J=2.2Hz,1H),8.28(dd,J=8.9,2.2Hz,1H),8.16(t,J=1.1Hz,1H),7.97(t,J=1.3Hz,1H),7.38(t,J=54.6Hz,1H),6.94(d,J=8.9Hz,1H),6.60(s,2H),4.13(s,3H)

[0656] 实施例11:(化合物106)

[0657] 2-氨基-5-[4-(二氟甲基)-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯甲腈

[0658] 6-氯-4-(二氟甲基)-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶

[0659] 在氮气的惰性气氛下,于室温,向1g(4.91mmol)的在20ml无水DMF中的6-氯-4-(二氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶中,加入0.37ml(5.89mmol)的碘甲烷和0.814g(5.89mmol)的碳酸钾。将反应媒介物搅拌20小时然后用水水解。水相用乙酸乙酯萃取。所得有机相用水洗涤,经硫酸钠干燥然后减压浓缩。将所得无色油通过在硅胶上柱层析纯化,以庚烷/二氯甲烷混合物洗脱。得到0.145g的白色固体。

[0660] MH^+:218

[0661] 熔点:152℃

[0662] 2-氨基-5-[4-(二氟甲基)-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯甲腈

[0663] 在氩气的惰性气氛下向145mg(0.67mmol)的在3ml的1/1DME/H_2O混合物中的6-氯-4-(二氟甲基)-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶中加入0.195g(0.8mmol)的2-氨基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苯甲腈、0.469g(2mmol)的磷酸钾二水合物和15mg(0.01mmol)的四(三苯基膦)钯。将反应媒介物于150℃用微波加热15分钟。将反应媒介物用水水解然后用二氯甲烷萃取。有机相经硫酸钠干燥然后减压浓缩。将所得残余物在THF中收纳。将所得溶液在巯丙基硅胶的存在下搅拌2小时。过滤后,将媒介物减压浓缩。将所得残余物在二氯甲烷中收纳。将所得沉淀滤出然后于50℃在减压下干燥18小时。将所得固体通过在硅胶上柱层析纯化,以甲苯/丙酮混合物洗脱。得到0.015g的黄色固体。

[0664] MH^+:300

[0665] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.51(s,1H),8.26(d,J=2.2Hz,1H),8.22(dd,J=8.9,2.2Hz,1H),7.91(s,1H),7.28(t,J=54.9Hz,1H),6.93(d,J=8.9Hz,1H),6.55(s,2H),4.22(s,3H)

[0666] 实施例12:(化合物75)

[0667] 2-氨基-5-[4-(二氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯甲腈

[0668] 6-氯-4-(二氟甲基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶

[0669] 在氮气的惰性气氛下,于0℃,向10g(49.12mmol)的在200ml无水二氯甲烷中的6-氯-4-(二氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶中,加入5.38ml(58.95mmol)的3,4-二氢-2H-吡喃和0.934g(4.91mmol)的PTSA。将反应媒介物于室温搅拌3小时然后用水水解。水相用二氯甲烷萃取。所得有机相用水洗涤,经硫酸钠干燥然后减压浓缩。将所得残余物在二氯甲烷/戊烷混合物中收纳。将所得沉淀滤出,用戊烷冲洗然后于50℃在减压下干燥18小时。由二氯甲烷重结晶后得到3.3g的米色粉末。

[0670] MH^+:288

[0671] 熔点:93℃

[0672] 2-氨基-5-[4-(二氟甲基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯甲腈

[0673] 在氩气的惰性气氛下向700mg(2.43mmol)的在12ml的1/1DME/H_2O混合物中的6-氯-4-(二氟甲基)-1(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶中加入0.831g(3.41mmol)的2-氨基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苯甲腈、1.81g(7.30mmol)的磷酸钾二水合物和53mg(0.05mmol)的四(三苯基膦)钯。将反应媒介物于150℃用微波加热15分钟。将反应媒介物用水水解然后用二氯甲烷萃取。有机相经硫酸钠干燥然后减压浓缩。将所得残余物通过在硅胶上柱层析纯化,以甲苯/丙酮混合物洗脱。将所得残余物在二氯甲烷/庚烷混合物中收纳。将所得沉淀滤出然后于50℃在减压下干燥18小时。将所得固体通过在硅胶上柱层析纯化,以甲苯/丙酮混合物洗脱。得到0.6g的白色固体。

[0674] MH^+:370

[0675] 熔点:192℃

[0676] 2-氨基-5-[4-(二氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯甲腈

[0677] 在氮气的惰性气氛下,于室温向339mg(0.92mmol)的在4ml甲醇中的2-氨基-5-[4-(二氟甲基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯甲腈中加入0.34ml的4N氯化氢在二噁烷中的溶液。将反应媒介物搅拌4小时然后用饱和碳酸氢钠水溶液水解。将所得沉淀滤出,用水冲洗然后于50℃在减压下干燥18小时。得到196mg的黄色粉末。

[0678] MH^+:286

[0679] 熔点:263℃

[0680] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.90(br.s.,1H),8.27(d,J=2.2Hz,1H),8.16-8.22(m,2H),7.94(s,1H),7.37(t,J=54.7Hz,1H),6.93(d,J=9.0Hz,1H),6.58(s,2H)

[0681] 实施例13:(化合物83)

[0682] 2-氨基-5-{4-(二氟甲基)-1-[2-(二甲基氨基)乙基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基}苯甲腈

[0683] 6-氯-4-(二氟甲基)-3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶

[0684] 在氮气的惰性气氛下于室温向10g(49.12mmol)的在200ml二氯乙烷中的6-氯-4-(二氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶中加入12.1g(54.03mmol)的N-碘代琥珀酰亚胺。将反应媒介物回流9小时然后用饱和碳酸氢钠水溶液水解。反应媒介物用二氯甲烷萃取。有机相

用水洗涤，经硫酸钠干燥然后减压浓缩。将所得固体以最小量的二氯甲烷收纳，滤出然后于50℃在减压下干燥18小时。

[0685] 得到12.63g的米色固体。

[0686] MH^+:330

[0687] 熔点:175℃

[0688] 2-[6-氯-4-(二氟甲基)-3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基]-N,N-二甲基乙胺

[0689] 在氮气的惰性气氛下，于室温，向2g(6.07mmol)的在30ml无水DMF中的6-氯-4-(二氟甲基)-3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶中，加入1g(7.28mmol)的2-氯-N,N-二甲基乙胺盐酸盐和4.74g(14.57mmol)的碳酸铯。将反应媒介物搅拌6小时，之后添加0.5g的2-氯-N,N-二甲基乙胺盐酸盐和2.4g的碳酸铯。将反应媒介物于室温搅拌18小时然后用水水解。水相用乙酸乙酯萃取。所得有机相用水洗涤，经硫酸钠干燥然后减压浓缩。将所得棕色油通过在硅胶上柱层析纯化，以二氯甲烷/甲醇混合物洗脱。得到1.51g的米色固体。

[0690] MH^+:401

[0691] 2-[6-氯-4-(二氟甲基)-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基]-N,N-二甲基乙胺

[0692] 在氩气的惰性气氛下向200mg(0.5mmol)的在3ml的1/1DME/H_2O混合物中的2-[6-氯-4-(二氟甲基)-3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基]-N,N-二甲基乙胺中加入0.06g(0.5mmol)的苯基硼酸、0.371g(1.5mmol)的磷酸钾二水合物和11mg(0.01mmol)的四(三苯基膦)钯。将反应媒介物在密封管中于90℃加热24小时。将反应媒介物用水水解然后用二氯甲烷萃取。有机相经硫酸钠干燥然后减压浓缩。将所得残余物通过在硅胶上柱层析纯化，以二氯甲烷/甲醇混合物洗脱。得到0.07g的黄色油。

[0693] MH^+:351

[0694] 2-氨基-5-{4-(二氟甲基)-1-[2-(二甲基氨基)乙基]-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基}苯甲腈

[0695] 在氩气的惰性气氛下向213mg(0.61mmol)的在3ml的1/1DME/H_2O混合物中的2-[6-氯-4-(二氟甲基)-3-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基]-N,N-二甲基乙胺中加入0.178g(0.73mmol)的2-氨基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苯甲腈、0.452g(1.82mmol)的磷酸钾二水合物和14mg(0.01mmol)的四(三苯基膦)钯。将反应媒介物于150℃用微波加热15分钟。将反应媒介物用水水解然后用二氯甲烷萃取。有机相经硫酸钠干燥然后减压浓缩。将所得残余物通过在硅胶上柱层析纯化，以二氯甲烷/甲醇混合物洗脱。将所得残余物在二氯甲烷/戊烷混合物中收纳。将所得沉淀滤出然后于50℃在减压下干燥18小时。得到0.161g的白色固体。

[0696] MH^+:433

[0697] 熔点:163℃

[0698] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.40(d,J＝2.2Hz,1H),8.30(dd,J＝9.0,2.2Hz,1H),7.96(s,1H),7.65(dd,J＝7.7,1.7Hz,2H),7.46-7.55(m,3H),7.28(t,J＝54.6Hz,1H),6.96(d,J＝9.0Hz,1H),6.62(s,2H),4.69(t,J＝6.3Hz,2H),2.85(t,J＝6.3Hz,2H),2.21(s,6H)

[0699] 实施例14:(化合物93)

[0700] 1-甲基-6-[3-(吗啉-4-基甲基)苯基]-3-(吡啶-3-基)-4-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶

[0701] 6-氯-3-碘-4-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶

[0702] 在氮气的惰性气氛下于室温向3g(13.54mmol)的在50ml二氯乙烷中的6-氯-4-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶中加入3.35g(14.89mmol)的N-碘代琥珀酰亚胺。将反应媒介物回流9小时,之后添加600mg的N-碘代琥珀酰亚胺。将反应媒介物回流9小时然后用饱和碳酸氢钠水溶液水解。反应媒介物用二氯甲烷萃取。有机相用水洗涤,经硫酸钠干燥然后减压浓缩。将所得固体以最小量的二氯甲烷收纳,滤出然后于50℃在减压下干燥18小时。得到3.8g的米色固体。

[0703] MH^+:347

[0704] 熔点:204℃

[0705] 6-氯-3-碘-1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶

[0706] 在氮气的惰性气氛下,于室温,向3.8g(10.94mmol)的在40ml无水DMF中的6-氯-3-碘-4-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶中,加入0.82ml(13.12mmol)的碘甲烷和4.27g(13.12mmol)的碳酸铯。将反应媒介物搅拌6小时然后用水水解。水相用乙酸乙酯萃取。所得有机相用水洗涤,经硫酸钠干燥然后减压浓缩。将所得固体通过在硅胶上柱层析纯化,以庚烷/二氯甲烷混合物洗脱。得到2.94g的米色固体。

[0707] MH^+:362

[0708] 6-氯-1-甲基-3-(吡啶-3-基)-4-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶

[0709] 在氩气的惰性气氛下向1.2g(3.32mmol)的在16ml的1/1DME/H_2O混合物中的6-氯-3-碘-1-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶中加入0.490g(3.98mmol)的3-吡啶基硼酸、2.47g(9.96mmol)的磷酸钾二水合物和77mg(0.07mmol)的四(三苯基膦)钯将反应媒介物在密封管中于90℃加热24小时。将反应媒介物用水水解然后用二氯甲烷萃取。有机相经硫酸钠干燥然后减压浓缩。将所得残余物通过在硅胶上柱层析纯化,以二氯甲烷/甲醇混合物洗脱。将所得残余物在二氯甲烷/戊烷混合物中收纳。将所得沉淀滤出然后于50℃在减压下干燥18小时。得到0.298g的棕色固体。

[0710] MH^+:313

[0711] 熔点:147℃

[0712] 1-甲基-6-[3-(吗啉-4-基甲基)苯基]-3-(吡啶-3-基)-4-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶

[0713] 在氩气的惰性气氛下向149mg(0.48mmol)的在4.8ml的1/1DME/H_2O混合物中的6-氯-1-甲基3-(3-吡啶基)-4-(三氟甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶中加入0.173g(0.57mmol)的4-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苄基]吗啉、0.355g(1.43mmol)的磷酸钾二水合物和11mg(0.01mmol)的四(三苯基膦)钯。将反应媒介物于150℃用微波加热15分钟。将反应媒介物用水水解然后用二氯甲烷萃取。有机相经硫酸钠干燥然后减压浓缩。将所得残余物通过在硅胶上柱层析纯化,以二氯甲烷/甲醇混合物洗脱。由二异丙醚重结晶之后,得到0.106g的白色固体。

[0714] MH^+:454

[0715] 熔点:155℃

[0716] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.68-8.74(m,2H),8.22-8.29(m,2H),8.19(s,1H),7.96(dt,J=7.9Hz,1.7Hz,1H),7.50-7.61(m,3H),4.28(s,3H),3.55-3.69(m,6H),2.43(m,4H)

[0717] 实施例15:(化合物91)

[0718] 2-氨基-5-[4-(二氟甲基)-3-(吡啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯甲腈

[0719] 6-氯-4-(二氟甲基)-3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶

[0720] 在氮气的惰性气氛下,于0℃,向11.3g(34.45mmol)的在150ml无水二氯甲烷中的6-氯-4-(二氟甲基)-3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶中,加入3.77ml(41.34mmol)的二氢吡喃和0.655g(3.44mmol)的PTSA。将反应媒介物于室温搅拌3小时然后用水水解。水相用二氯甲烷萃取。所得有机相用水洗涤,经硫酸钠干燥然后减压浓缩。将所得残余物在二氯甲烷/戊烷混合物中收纳。将所得沉淀滤出,用戊烷冲洗然后于50℃在减压下干燥18小时。得到11.93g的米色粉末。

[0721] MH^+:413

[0722] 熔点:157℃

[0723] 6-氯-4-(二氟甲基)-3-(吡啶-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶

[0724] 在氩气的惰性气氛下向0.8g(1.93mmol)的在10ml的1/1DME/H_2O混合物中的6-氯-4-(二氟甲基)-3-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶中加入0.237g(1.93mmol)的3-吡啶基硼酸、1.44g(9.96mmol)的磷酸钾二水合物和45mg(0.04mmol)的四(三苯基膦)钯将反应媒介物在密封管中于90℃加热24小时。将反应媒介物用水水解然后用二氯甲烷萃取。有机相经硫酸钠干燥然后减压浓缩。将所得残余物通过在硅胶上柱层析纯化,以二氯甲烷/甲醇混合物洗脱。将所得残余物在二氯甲烷/戊烷混合物中收纳。将所得沉淀滤出然后于50℃在减压下干燥18小时。得到0.517g的黄色固体。

[0725] MH^+:365

[0726] 2-氨基-5-[4-(二氟甲基)-3-(吡啶-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯甲腈

[0727] 在氩气的惰性气氛下向200mg(0.55mmol)的在4ml的1/1DME/H_2O混合物中的6-氯-4-(二氟甲基)-3-(吡啶-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶中加入0.160g(0.66mmol)的2-氨基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苯甲腈、0.408g(1.64mmol)的磷酸钾二水合物和13mg(0.01mmol)的四(三苯基膦)钯。将反应媒介物于150℃用微波加热15分钟。将反应媒介物用水水解然后用二氯甲烷萃取。有机相经硫酸钠干燥然后减压浓缩。将所得残余物通过在硅胶上柱层析纯化,以二氯甲烷/甲醇混合物洗脱。将所得残余物在二氯甲烷/戊烷混合物中收纳。将所得沉淀滤出然后于50℃在减压下干燥18小时。得到0.204g的黄色固体。

[0728] MH^+:447

[0729] 熔点:140℃

[0730] 2-氨基-5-[4-(二氟甲基)-3-(吡啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯甲腈

[0731] 在氮气的惰性气氛下,于室温向204mg(0.46mmol)的在5ml的8/2二噁烷/丙酮混合物中的2-氨基-5-[4-(二氟甲基)-3-(吡啶-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基]苯甲腈中加入0.57ml的4N氯化氢在二噁烷中的溶液。将反应媒介物搅拌24小时,之后添加甲醇和的0.6ml的4N氯化氢在二噁烷中的溶液。将反应媒介物搅拌24小时然后用饱和碳酸氢钠水溶液水解。将所得沉淀滤出,用水冲洗然后于50℃在减压下干燥18小

时。得到131mg的黄色粉末。

[0732] MH^+:363

[0733] 熔点:296℃

[0734] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ14.26(br.s.,1H),8.82(d,J＝1.6Hz,1H),8.68(dd,J＝4.8,1.6Hz,1H),8.33(d,J＝2.1Hz,1H),8.24(dd,J＝8.9,2.1Hz,1H),8.05(dt,J＝7.9,1.8Hz,1H),7.98(s,1H),7.54(dd,J＝7.9,4.8Hz,1H),7.28(t,J＝54.7Hz,1H),6.95(d,J＝8.9Hz,1H),6.62(s,2H)

[0735] 随后的表举例说明了本发明化合物的许多实施例的化学结构和物理性质。在此表中:

[0736] -Me和Et分别表示,甲基和乙基;

[0737] -Ph表示苯基;

[0738] -"m.p."表示化合物的熔点,以摄氏温度表示;

[0739] -"$M+H^+$"表示化合物的质量,通过LC-MS(液相色谱-质谱)获得。所用的高效液相色谱分析法在下文详述:

[0740] 柱子:Kromasil,50x2.1mm,3.5μm

[0741] 溶剂A:H_2O/ACN/TFA(1000/30/0.5);溶剂B:ACN/TFA(1000/0.5);流速＝0.5mL/min

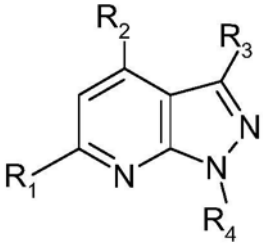
[0742] 梯度:100/0(0min)至0/100(12min)至0/100(15min)

[0743] 检测:220nM

[0744] 电离:ESI+

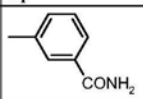
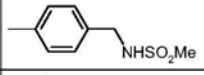
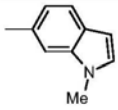
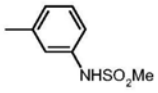
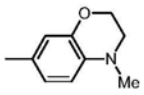
[0745] -在"盐"栏中,"/"表示游离碱形式的化合物,而"HCl"表示盐酸盐形式的化合物而TFA表示三氟乙酸盐形式的化合物。

[0746] 表

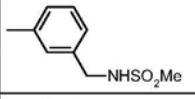
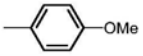
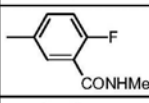
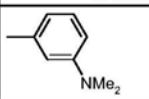
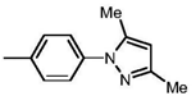
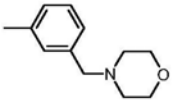
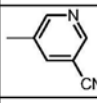
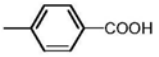
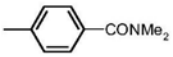
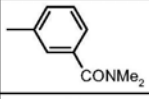
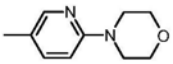
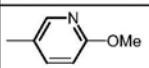
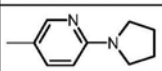
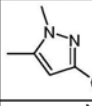
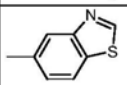
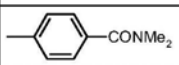
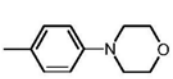
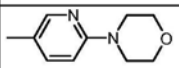
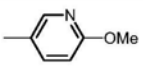
[0747] 

(I')

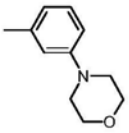
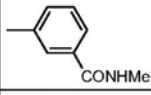
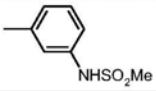
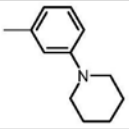
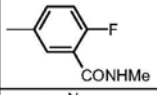
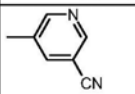
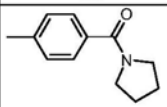
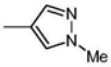
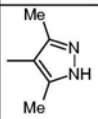
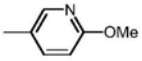
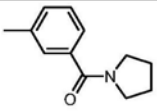
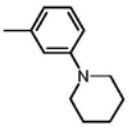
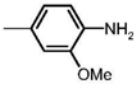
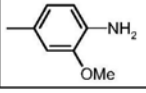
[0748]

编号	R_2	R_3	R_1	R_4	盐	m.p.(℃)	$M+H^+$
1	CF_3	Ph		Me	/	/	397
2	CF_3	Ph		Me	/	/	461
3	CF_3	Ph		Me	/	/	407
4	CF_3	Ph		Me	/	/	447
5	CF_3	Ph		Me	/	/	426

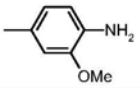
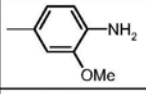
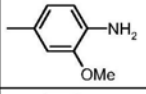
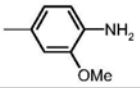
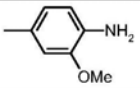
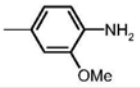
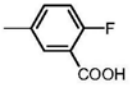
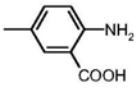
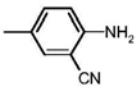
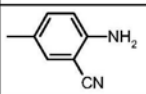
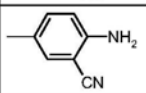
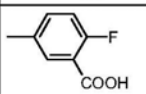
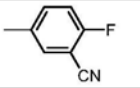
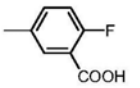
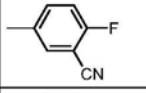
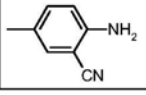
[0749]

6	CF_3	Ph		Me	/	/	461
7	CF_3	Ph		Me	/	/	384
8	CF_3	Ph		Me	/	/	429
9	CF_3	Ph		Me	/	/	397
10	CF_3	Ph		Me	/	/	448
11	CF_3	Ph		Me	/	/	453
12	CF_3	Ph		Me	/	/	380
13	CF_3	Ph		Me	/	/	398
14	CF_3	Ph		Me	/	/	425
15	CF_3	Ph		Me	/	/	425
16	CF_3	Ph		Me	/	/	440
17	CF_3	Ph		Me	/	/	385
18	CF_3	Ph		Me	/	/	424
19	CF_3	Ph		Me	/	/	426
20	CF_3	Ph		Me	/	/	411
21	CF_3	Ph		H	HCl	/	411
22	CF_3	Ph		H	HCl	/	425
23	CF_3	Ph		H	HCl	/	426
24	CF_3	Ph		H	HCl	/	371

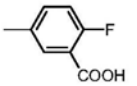
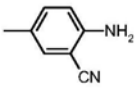
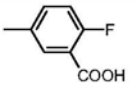
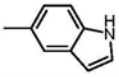
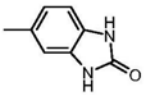
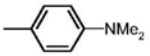
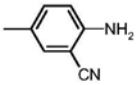
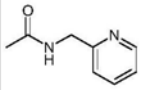
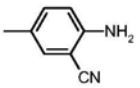
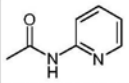
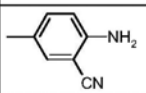
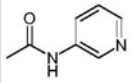
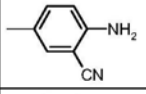
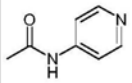
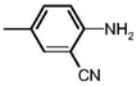
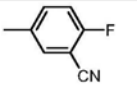
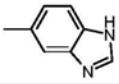
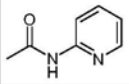
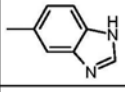
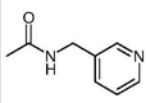
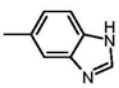
[0750]

25	CF_3	Ph		H	HCl	/	425
26	CF_3	Ph		H	HCl	/	397
27	CF_3	Ph		H	HCl	/	433
28	CF_3	Ph		H	HCl	/	423
29	CF_3	Ph		H	HCl	/	415
30	CF_3	Ph		H	HCl	/	366
31	CHF_2	Ph		H	HCl	248	455
32	CHF_2	Ph		H	HCl	/	362
33	CHF_2	Ph		H	HCl	/	376
34	CHF_2	Ph		H	HCl	/	348
35	CHF_2	Ph		H	HCl	/	389
36	CHF_2	Ph		H	HCl	/	455
37	CHF_2	Ph		H	HCl	/	441
38 实施例 2	COOH	H		H	/	/	285
39	CONHMe	Ph		H	TFA	/	458

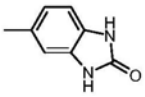
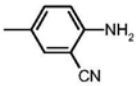
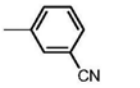
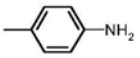
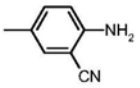
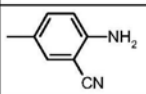
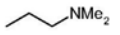
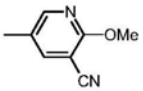
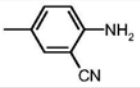
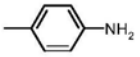
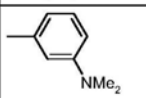
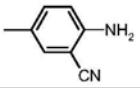
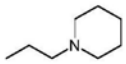
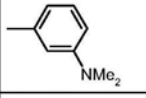
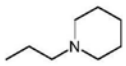
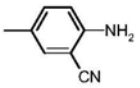
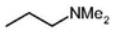
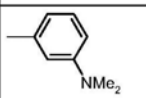
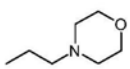
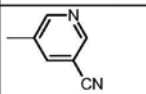
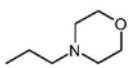
[0751]

40	$CONH_2$	Ph		H	TFA	/	474
41	CONHMe	H		H	TFA	/	412
42	$CONH_2$	H		H	TFA	/	398
43	COOH	Ph		H	/	/	361
44	COOH	Ph		Me	/	/	375
45	COOH	H		Me	/	/	299
46 实施例 1	$CONH_2$	Ph		H	TFA	/	377
47	$CONH_2$	Ph		H	/	/	374
48	$CONH_2$	Ph		H	TFA	/	355
49	$CONH_2$			H	/	/	361
50	COOH	cPr		H	/	/	320
51	$CONH_2$	H		H	/	/	301
52	$CONH_2$	Ph		H	/	/	358
53 实施例 3	CHF_2	Ph		H	/	/	384
54	CF_3	Ph		H	/	/	383
55	CHF_2	Ph		H	HCl	282	362

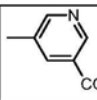
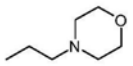
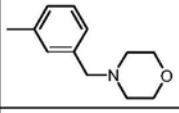
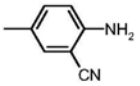
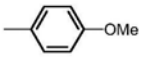
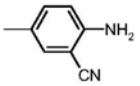
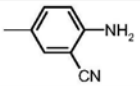
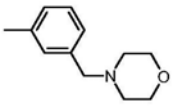
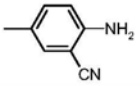
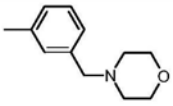
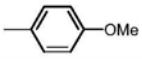
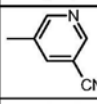
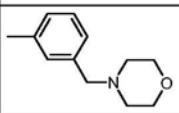
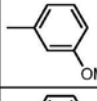
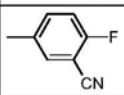
[0752]

56 实施例 4	CF_3	Ph		H	/	/	402
57 实施例 6	CF_3	Ph		Me	/	269	394
58	CF_3	Ph		Me	/	/	416
59	CF_3	Ph		H	/	/	379
60	CF_3	Ph		H	/	380	396
61 实施例 5	CF_3	Ph		H	/	227	383
62	CONHPh	H		H	HCl	/	355
63		H		H	HCl	/	370
64		H		H	HCl	/	356
65		H		H	HCl	/	356
66		H		H	HCl	/	356
67	CHF_2	4-Py		Me	/	/	380
68	CONHPh	H		H	HCl	/	355
69		H		H	HCl	/	356
70		H		H	HCl	/	370

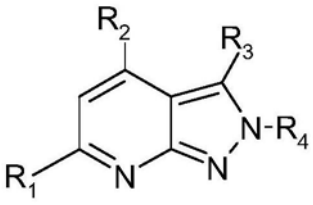
[0753]

71	CONHPh	H		H	/	/	371
72 实施例 10	CHF_2	H		Me	/	251	300
73	CHF_2	H		Me	/	162	285
74	CHF_2	H		Me	/	149	275
75 实施例 12	CHF_2	H		H	/	263	286
76	CF_3	Ph			/	183	451
77	CF_3	Ph		Me	/	250	410
78	CHF_2	Ph		Me	/	246	376
79	CHF_2	Ph		Me	/	176	351
80	CHF_2	Ph		Me	/	154	379
81	CF_3	Ph			/	192	491
82	CF_3	Ph			HCl	227	494
83 实施例 13	CHF_2	Ph			/	163	433
84	CF_3	H			/	110	420
85	CF_3	H			/	/	403

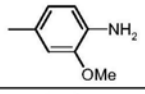
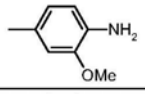
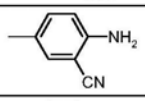
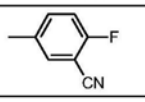
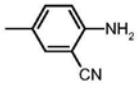
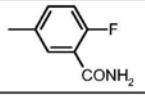
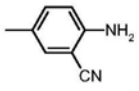
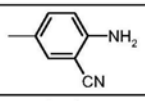
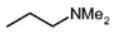
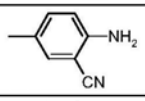
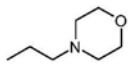
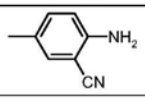
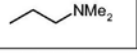
[0754]

86	CF_3	H			/	238	421
87	CF_3	H		Me	/	105	377
88 实施例 8	CF_3	H		Me	/	276	318
89	CF_3	Ph		Me	/	181	384
90	CF_3	H		Me	/	91	321
91 实施例 15	CHF_2	3-Py		H	/	296	363
92	CHF_2	4-Py		H	/	325	363
93 实施例 14	CF_3	3-Py		Me	/	155	454
94	CHF_2	3MeO-Ph		Me	/	233	392
95	CF_3	H		Pr	HCl	271	405
96	CF_3	H		Pr	/	72	336
97	CF_3	3MeO-Ph		Me	/	194	410
98	CF_3	3MeO-Ph		Me	/	114	483
99	CF_3	3MeO-Ph		Me	/	138	427
100	CF_3	3MeO-Ph		Me	/	133	414
101	$CONH_2$	3-Py		H	/	/	377

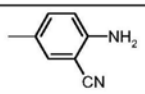
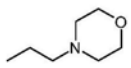
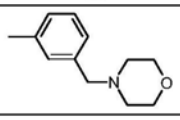
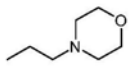
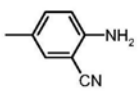
[0755]



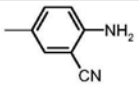
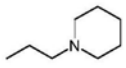
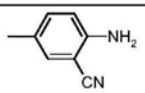
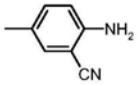
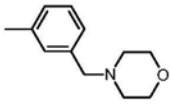
(I")

编号	R_2	R_3	R_1	R_4	盐	m.p. (℃)	$M+H^+$
102	COOH	H		Me	/	/	299
103	$CONH_2$	H		Me	TFA	/	412
104	COOH	H		Me	/	/	294
105	CHF_2	H		Me	/	/	303
106 实施例 11	CHF_2	H		Me	/	/	300
107	CHF_2	H		Me	/	/	321
108 实施例 7	CF_3	Ph		Me	/	295	394
109	CF_3	Ph			/	237	451
110	CF_3	Ph			/	249	493
111	CHF_2	H			/	182	357

[0756]

112	CHF_2	H			/	242	399
113	CF_3	H			/	101	476
114 实施例 9	CF_3	H		Me	/	249	318

[0757]

115	CF_3	H		Pr	HCl	181	425
116	CHF_2	H			/	230	397
117	CHF_2	H		Pr	/	214	328
118	CF_3	H		Pr	/	239	346
119	CF_3	H		Pr	/	288	405
120	CF_3	H		Pr	/	89	349

[0758] 对本发明的化合物进行药理试验以测定它们对FGF受体的抑制作用。

[0759] 实施例16:以FGF-2诱导的HUVEC细胞的体外血管生成

[0760] 为了证明本发明的FGF-R拮抗剂抑制FGF-诱导的血管生成的能力,以FGF-2或b-FGF刺激,用HUVEC类型的人内皮细胞进行体外血管生成实验。

[0761] 为了进行此实验,由基质胶(生长因子减少的基质胶,Becton Dickinson 356230)构成的基质和由胶原蛋白(鼠尾I型胶原蛋白,Becton Dickinson 354236)构成的基质以160μl的量沉积到每个载玻片孔内(Biocoat Cellware胶原蛋白,I型,8-孔culturesides:Becton dickinson 354630),或以60μl的量沉积到96-板孔的每个孔内(Biocoat collagenI cellware,Becton Dickinson 354407)。基质通过混合1/3的基质胶、1mg/ml最终的胶原蛋白、0.1N NaOH(0.026×胶原蛋白以μl为单位的体积)、PBS 1x来制备,然后用水调节体积。将该凝胶在37℃下保存1小时让它们聚合。下一步,将人静脉内皮细胞(HUVEC参比:C-12200-Promocell)以15×10^3或6×10^3细胞/孔接种在400或120μl(分别对于8-孔或96孔板)的EBM培养基(Clonetics $C_3$121)+2%FBS+hEGF 10μg/ml中。将它们在5%CO2的存在下用1或3ng/ml的FGF-2(R&D系统,133-FB-025;Invitrogen,PHG0026)于37℃刺激24小时。24小时之后,利用计算机辅助图像分析系统(Imagenia Biocom,Courtaboeuf,France)测量所形成的微管的网络长度并测定每个孔中pseudotubules的总长。以μm为单位计算与6次复制的平均值相应的各条件的微毛细管网络的平均总长。

[0762] FGF-2的刺激允许诱导新小管的形成。如果FGF-R拮抗剂在小于或等于300nM的剂量下能部分抑制这种血管生成,则认为它具有活性。

[0763] 筛选FGF-R拮抗剂的实施例

[0764] 在此实验中,对分子在以FGF-2诱导人HUVEC细胞的血管生成方面自0.03nM至300nM(依赖于分子)进行评价。化合物38(实施例2)、46(实施例1)、53(实施例3)、56(实施例4)、57(实施例6)、61(实施例5)、75(实施例12)、83(实施例13)、88(实施例8)、91(实施例15)、93(实施例14)、106(实施例11)、108(实施例7)和114(实施例9)具有活性,因为它们在小于或等于300nM的剂量下对pseudotubules的形成具有大于或等于20%的抑制活性(附图1)。

[0765] 实施例17:小鼠的炎症血管生成模型

[0766] 血管生成对慢性炎症疾病如风湿性关节炎的发展是需要的。新血管的形成不仅允许病理组织的灌注而且也允许负责形成疾病慢性状态的细胞因子的运输。

[0767] Colville-NH等在1995年描述的模型使得研究能调节炎症范围内血管生成的出现的药理试剂成为可能。在重约25g的雌性OF1小鼠(Charles River实验室)上、和每组12只开发了该模型。动物以戊巴比妥钠(60mg/kg;Sanofi Nutrition SantéAnimale)通过腹腔内麻痹。通过皮下注射3ml的空气在小鼠的背上产生气袋。醒来之后,动物通常通过管饲法(gavage)接受处理并接受注射0.5ml的Freud氏佐剂(Sigma)和0.1%巴豆油(Sigma)到袋内。七天后,再次麻痹小鼠并放置在40℃下的扁平烤盘(hotplate)上。将1ml的卡红(Aldrich Chemicals,5%在10%的明胶中)注射入尾静脉中。然后将动物置于4℃下2-3小时。然后剥离皮肤并在烤箱内于56℃干燥24小时。将干燥组织称重并置入1.8ml的消化溶液(二硫苏糖醇2mM,Na_2HPO_4 20mM,EDTA 1mM,木瓜蛋白酶12U/ml)中24小时。然后将染料溶解于0.2ml的5M NaOH中。将皮肤在2000rpm下于室温离心10分钟。上清液通过0.2μm醋酸纤维薄膜过滤。在分光光度计中于492nm相对卡红的校准范围对滤液读数。研究两个参数:肉芽肿的干重和组织消化之后染料的量。结果用平均值(±sem)表示。组间差异用ANOVA检验之后用Dunnett检验进行检验,其中参比组为"溶剂对照"组。

[0768] 使用甲基纤维素/吐温(0.6%v/v)作为载体或任何其它能够溶解活性成分的载体在1至50mg/kg之间评价FGF-R拮抗剂。将分子每天通过管饲法经口施用(一天一次或两次)。如果本发明的拮抗剂能够使通过测量干皮肤的质量肉芽肿的质量显著降低,或者通过测量接受处理的动物的皮肤中卡红染料的量血管生成参数显著降低,则认为它们具有活性。

[0769] 在小鼠的炎症血管生成模型中评价FGF-R拮抗剂的实施例。以30mg/kg化合物(实施例1),处理一周之后,显著地降低肉芽肿的重量(皮肤的干重;附图2)。

[0770] 通常,FGFs及其受体明显与通过自分泌、旁分泌或邻分泌分泌刺激癌细胞生长的反调节现象有关。此外,FGFs及其受体影响肿瘤血管生成,其在肿瘤的生长以及转移现象中均起主要作用。

[0771] 血管生成是从已存在的血管或通过骨髓细胞的转移(mobilization)和分化产生新毛细管的过程。因此,在肿瘤新血管形成的过程中观察到内皮细胞不受控制的增殖和源自骨髓的成血管细胞的转移。已经在体外和在体内证明若干生长因子刺激内皮的增殖,尤其是FGF-1或a-FGF和FGF-2或b-FGF。这两个因子诱导在培养物和体内新血管形成中通过内皮细胞的蛋白酶的增殖、迁移和产生。a-FGF和b-FGF通过两种类型的受体与上皮细胞相互作用,位于细胞表面上和细胞外基质中的具有酪氨酸激酶活性的高亲和性受体(FGF-R)和硫酸乙酰肝素蛋白聚糖(HSPG)类型的低亲和性受体。在内皮细胞上这两个因子的旁分泌作用被广泛描述的同时,这些FGFs也可能通过自分泌过程在这些细胞上进行干预。因此,FGFs及其受体表示针对抑制血管生成过程的治疗非常相关的靶标(Keshet E.,Ben-Sasson S.A.,J.Clin.Invest,(1999),第501卷,第104-1497页;Presta M.,Rusnati M.,Dell'Era P.,Tanghetti E.,Urbinati C.,Giuliani R.等,New York:Plenum Publishers,(2000),第7-34页,Billottet C.,Janji B.,Thiery J.P.,Jouanneau J.,Oncogene,(2002)第21卷,第8128-8139页)。

[0772] 而且,目的在于测定由于多种肿瘤细胞类型上FGFs及其受体(FGF-R)的表达的系

统研究揭示细胞对这些因子的响应在绝大多数所研究的人肿瘤系中起作用。这些结果支持FGF受体拮抗体也可能抑制肿瘤细胞的增殖的假说(Chandler L.A.,Sosnowski B.A.,Greenlees L.,Aukerman S.L.,Baird A.,Pierce G.F..,Int.J.Cancer,(1999),第58卷,第81-451页)。

[0773] FGFs在前列腺细胞的生长与维持中起重要作用。在动物模型中和在人中细胞均已经证明对这些因素的响应的损坏在前列腺癌的发展中起基本作用。具体地说,在这些病理中,存在于肿瘤中的成纤维细胞、基质细胞、剩余的基底细胞和内皮细胞产生的a-FGF、b-FGF、FGF-6、FGF-8等的增加和肿瘤细胞表达FGF受体和配体的增加被记录。因此,前列腺癌细胞的旁分泌刺激起作用,此过程被认为是该病理的主要部分。具有FGF受体拮抗剂活性的化合物如本发明的化合物可表示这些病理中的治疗选择(Giri D.,Ropiquet F.,Clin.Cancer Res.,(1999),第71卷,第5-1063页;Doll J.A.,Reiher F.K.,Crawford S.E.,Pins M.R.,Campbell S.C.,Bouck N.P..,Prostate,(2001),第305卷,第49-293页)(Sahadevan等,2007)(Kwabi-Addo等,2004)。

[0774] 若干研究表明FGFs及其FGF-R受体既存在人乳房肿瘤系(尤其是MCF7)又存在于肿瘤活组织检查中。这些因子被认为在病理中负责诱发强转移的极具攻击性的(aggressive)表型的显现。因此,具有FGF-R受体拮抗剂活性的化合物,如式I化合物,可表示在这些病理中的治疗选择(Vercoutter-Edouart A-S,Czeszak X,Crépin M,Lemoine J,Boilly B,Le Bourhis X等,Exp.Cell Res.,(2001),第262卷,第59-68页)(Schwertfeger,2009)。

[0775] 癌性黑素瘤为以高频率诱发转移而且很大程度对各种化疗有高度抵抗力的肿瘤。血管生成过程在癌性黑素瘤的发展中起主要作用。此外,还已经证明转移显现的概率极大地增加,如同原发肿瘤的血管形成增加一样。黑素瘤细胞产生和分泌各种血管生成因子包括a-FGF和b-FGF。而且,已经证明这两个因子的细胞效应被可溶性FGF-R_1受体的抑制阻断体外肿瘤黑素瘤细胞的增殖和生存和阻断体内肿瘤发展。因此,具有FGF受体拮抗剂活性的化合物,如本发明的化合物,可表示这些病理中的治疗选择(Rofstad E.K.,Halsor E.F.,Cancer Res.,(2000);Yayon A.,Ma Y-S,Safran M.,Klagsbrun M.,Halaban R.,Oncogene,(1997),第14卷,第2999-3009页)。

[0776] 胶质瘤细胞在体外和在体内产生a-FGF和b-FGF并且在它们的表面上具有各种FGF受体。因此这表明这两个因子通过自分泌和旁分泌作用在此类型肿瘤的发展中发挥关键作用。此外,关于大多数实体肿瘤,神经胶质瘤的发展及其诱发转移的能力非常依赖于原发肿瘤中的血管生成过程。还表明FGF-R_1受体反义因子阻断人星形细胞瘤的增殖。此外,描述了萘磺酸盐抑制体外a-FGF和b-FGF的细胞效应和体内这些生长因子诱导的血管生成。脑内注射这些化合物能诱导细胞凋亡的非常显著的增加和血管生成相当大的减少,通过大鼠中神经胶质瘤相当大的退化反映。因此,具有a-FGF和/或b-FGF和/或FGF受体拮抗剂活性的化合物,如本发明的化合物,可表示这些病理中的治疗选择(Yamada S.M.,Yamaguchi F.,Brown R.,Berger M.S.,Morrison R.S.,Glia,(1999),第76卷,第28-66页;Auguste P.,Gürsel D.B.,Lemière S.,Reimers D.,Cuevas P.,Carceller F.等,Cancer Res.,(2001),第26卷,第61-1717页)(Loilome等,2008)。

[0777] 还描述了肝癌或肝细胞癌(HCC)的活性血管生成。在体内,HCC的肿瘤发展需要相当的氧和营养素供应。肝癌为典型的血管生成性肿瘤,因为在动脉的血管形成中观察到急

剧的损害,这导致侵入性和转移性潜能的获得(Tanaka等,2006)。FGFs主动参与肿瘤的血管生成的发展过程中且通常与炎症过程有关。它们还在慢性肝炎和肝硬化的情况下过度表达(Uematsu等,2005),且血清中FGF的水平与HCCs的临床病理发展相关联。此外,FGF-R_4和FGF-R_1受体已经被描述成主动参与HCCs的肿瘤发生(Huang等,2006)(Nicholes等,2002)。本发明的拮抗剂因此可以是对肝细胞癌或肝癌的治疗选择。

[0778] 在NSCLC型的肺癌(非小细胞肺癌)中,最近的研究表明b-FGF、FGF-9、FGF-R_1和FGF-R_2在NSCLC癌症系中尤其是在那些对抗EGFR治疗如吉非替尼有抵抗力的NSCLC癌症系中有规律地共表达。这些表达与通过自分泌细胞发信号的增殖能力和NSCLC型肿瘤和主要对吉非替尼治疗不敏感的肿瘤的锚固的独立生长能力相关(Marek等,2008)。此外,已经提出b-FGF通过诱导抗细胞凋亡蛋白BCL-2、BCL-X、XIAP或的过表达在化疗期间在NSCLC细胞的生存中起重要作用(PArdo等,2002,2003和2006)。因此,FGF受体拮抗剂如本发明的那些可表示NSCLC型肺癌的治疗选择,单独或与EGF受体抑制剂或化疗联合。

[0779] 在约10%的胃癌中,观察到FGF-R_2的基因扩增。这种扩增与弥散型癌症差的生命预后有关。肿瘤细胞的增殖可能不依赖于配体或依赖于用FGF-7的旁分泌活化(Turner等,2010)。本发明的拮抗剂因此可以是胃癌的治疗选择。

[0780] 最近,白血病和淋巴瘤中前血管生成剂的潜在作用已经有文献记载。具体地说,已有报道这些病理中的细胞克隆可能被免疫系统自然破坏或者可能转化为有利于它们生存其次是它们增殖的血管生成表型。这种表型的变化通过血管生成因子的过表达尤其是通过巨噬细胞和/或源自细胞外基质的这些因子的转移诱导。(Thomas D.A.,Giles F.J.,Cortes J.,Albitar M.,Kantarjian H.M.,Acta Haematol.,(2001),第207卷,第106-190页)。在血管生成因子之中,在许多成淋巴细胞的和造血的肿瘤细胞系中检测到b-FGF。FGF受体还存在于大多数这些细胞系上,暗示诱导这些细胞增殖的a-FGF和b-FGF的可能的自分泌细胞效应。而且,已有报道骨髓通过旁分泌作用的血管生成与这些病理中的一些病理的发展相关联。

[0781] 更特别地,在CLL(慢性淋巴细胞性白血病)中已经证明b-FGF诱导抗凋亡蛋白(Bcl2)的表达增加导致这些细胞的生存增加,因此实质上参与它们的癌化。此外,在这些细胞中测得的b-FGF的水平与疾病的临床进展的程度和对这种病理中应用的化药(氟达拉滨)的抵抗性非常相关。因此,具有FGF受体拮抗剂活性的化合物,如本发明的化合物,可表示单独或与氟达拉滨或其它在这种病理中具有活性的产品联合的治疗选择(Thomas D.A.,Giles F.J.,Cortes J.,Albitar M.,Kantarjian H.M.,Acta Haematol.,(2001),第207卷,第106-190页;Gabrilove J.L.,Oncologist,(2001),第6卷,第4-7页)。

[0782] 此外,在最近的许多研究中已经证明FGFs和FGF-Rs主动参加肿瘤细胞和/或内皮细胞对化疗或放疗处理或对抗VEGF治疗的抵抗性。这些抵抗性涉及不同的细胞机制如在乳腺癌对多柔比星的抵抗的情况下通过FGF-R_4正调节蛋白Bcl-xl防止细胞凋亡(Roidl等,2009)或在膀胱肿瘤对顺铂的抵抗的情况下FGF-2的产生(Miyake等,1998),在急性髓性白血病细胞对阿糖胞苷的抵抗的情况下通过FGF2/FGF-R_1偶联激活Pi3K/AKT途径(Karajannis等,2006),对于某些乳房肿瘤对抗雌激素治疗的抵抗通过FGF-1刺激RAS/MAP-K、PI3-K和mTOR途径(Manuvakhova等,2006)。FGFs/FGF-Rs偶联还涉及在胰腺癌(Casanovas等,2005)或胶质母细胞瘤(Batchelor等,2007)环境中对抗VEGF治疗的抵抗或涉及放疗抵

抗现象(Gu等,2004;Moyal等,2009)。因此,本发明的化合物可以与现有的治疗联用以限制抵抗现象的出现。

[0783] 此外,肿瘤的创新,是恶性肿瘤的特点之一,由肿瘤细胞自初始的肿瘤病灶迁移至周围的宿主组织构成,使得肿瘤能够渗入血管内皮以便循环和形成远离原发肿瘤的转移灶。最近越来越多的文章表明肿瘤周围的组织结构的变化是上皮间质转变的原因(EMT)。EMT是上皮细胞通过其调节它们的表型并获得间充质细胞性质的细胞过程,通过破坏细胞间的粘附和增加细胞运动,因此通过赋予癌侵入性和转移性表现型在肿瘤发展中发挥至关重要的作用。生长因子如FGFs通过它们对细胞迁移和侵入的刺激活性参与此细胞过程,而且对于FGF受体,通过它们与钙粘着糖蛋白相互作用的能力,从而促进肿瘤细胞的迁移(Cowin等,2005)。本文中描述的FGF-R拮抗剂可用于阻止大量癌的这些转移相。

[0784] 在CML(慢性粒细胞白血病)中骨髓的血管生成过程和“髓外疾病”之间存在关联。各种研究证明抑制血管生成,特别是通过具有FGF受体拮抗剂活性的化合物抑制血管生成,可表示这种病理中的治疗选择。

[0785] 血管平滑肌细胞的增殖和迁移有助于动脉内膜过度生长因此在动脉粥样硬化中和在血管成形术和动脉内膜切除术(endoarterectomy)后的再狭窄中起主要作用。

[0786] 体内试验显示,通过“球囊损伤”的颈动脉损伤之后,局部产生a-FGF和b-FGF。在这种相同的模型中,抗FGF2中和抗体抑制血管平滑肌细胞的增殖从而降低内膜的过度生长。

[0787] 与分子如皂草素连接的FGF2嵌合蛋白抑制体外血管平滑肌细胞的增殖和体内内膜的过度生长(Epstein C.E.,Siegall C.B.,Biro S,Fu Y.M.,FitzGerald D.,Circulation,(1991),第87卷,第84-778页;Waltenberger J.,Circulation,(1997),第96-4083页)。

[0788] 因此,FGF受体拮抗剂,如本发明的化合物,表示在治疗与血管平滑肌细胞增殖相关的病理如动脉粥样硬化、血管成形术后的再狭窄或血管内置管(支架)嵌入之后或主动脉-冠状动脉旁路过程中的再狭窄中的治疗选择,单独或与其它涉及这些病理的生长因子如PDGF的拮抗剂化合物联合。

[0789] 心脏肥大对压力或体积上的超负荷诱发的心室壁紧张响应而发生。这种超负荷可能许多病理生理病症如高血压、AC(主动脉缩窄)、心肌梗塞和各种血管疾病的结果。此病理的后果为形态、分子和功能变化如心肌细胞的过度生长、基质蛋白的积累和胎儿基因的再表达。b-FGF与此病理有关。具体地说,将b-FGF加入到新生大鼠心肌细胞培养物中能改变与收缩蛋白相应的基因的特性,导致胎儿型的基因特性。在补充方式中,成年大鼠肌细胞显示在b-FGF的作用下的肥大响应,此响应被抗b-FGF中和抗体阻断。在b-FGF“击倒”转基因小鼠上进行的体内实验显示b-FGF是此病理中心肌细胞过度生长的主要刺激因子(Schultz JeJ,Witt S.A.,Nieman M.L.,Reiser P.J.,Engle S.J.,Zhou M.等,J.Clin.Invest.,(1999),第19卷,第104-709页)。因此,具有FGF受体拮抗剂活性的化合物,如本发明的化合物,表示在心机能不全和任何其它与心脏组织的变性相关的病理中的治疗选择。这种治疗可以单独或与通常的治疗(β阻断药、利尿剂、血管紧张素拮抗剂、抗心律失常药、抗钙、抗血栓形成等试剂)联合进行。

[0790] 糖尿病-相关性血管疾病特征为血管反应性和血流的损伤、渗透性过高、恶化的增殖反应和基质蛋白沉积增加。更确切地说,a-FGF和b-FGF存在于患糖尿病性视网膜病的患

者的视网膜前膜中、底下的毛细血管的膜中和患增生性视网膜病的患者的玻璃体液中。能既结合a-FGF又结合b-FGF的可溶性FGF受体在糖尿病-相关性血管疾病中发展(Tilton R.G.,Dixon R.A.F.,Brock T.A.,Exp.Opin.Invest.Drugs,(1997),第84卷,第6-1671页)。因此,具有FGF受体拮抗剂活性的化合物,如式I化合物,表示治疗选择,单独或与其它涉及这些病理生长因子,例如VEGF,的拮抗剂的化合物,如上面提及的抗VEGF治疗联合。

[0791] 纤维化是组织损伤之后瘢痕组织的异常形成,并导致受影响的器官的慢性和渐进性损伤,这可能产生受影响的器官的严重机能障碍。它可在任何组织中产生,但主要在暴露于化学或生物侵蚀的器官,如肺、皮肤、肾、消化道、肝等脏中流行。FGFs参与此细胞过程并促进成纤维细胞的细胞外基质的产生和积累、以及它们的增殖和渗入到许多器官如肾或肺中(Khalil等,2005)(Strutz等,2003)。具有这些FGFs活性的拮抗剂,如本发明的分子,可以在纤维化的治疗中单独或联合应用。

[0792] 风湿性关节炎(RA)是一种病因未知的慢性病。尽管它影响许多器官,RA的最严重形式是关节的渐进性滑膜炎症,导致它们的损坏。血管生成似乎实质上影响此的发展。因此,a-FGF和b-FGF已经在患RA患者的滑膜组织中和在关节液中检测到,表明此生长因子介入此病理的发生和/或发展。在大鼠的AIA的模型(佐剂-诱发的关节炎模型)中,已经证明b-FGF的过表达增加疾病的严重程度,而抗b-FGF中和抗体阻断RA的发展(Malemud,2007)(Yamashita A,Yonemitsu Y,Okano S,Nakagawa K,Nakashima Y,Irisa T等,J.Immunol.,(2002),第57卷,第168-450页;Manabe N,Oda H,Nakamura K,Kuga Y,Uchida S,Kawaguchi H,Rheumatol,(1999),第20卷,第38-714页)。因此,本发明的化合物表示此病理中的治疗选择。

[0793] 最近的科学论文记载b-FGF与神经性疼痛有关。具体地说,观察到脊髓损伤之后在星形细胞中星形胶质细胞b-FGF的产生的增加(Madiai等,2003)。b-FGF有助于神经性接触疼痛或异常性疼痛。应用抗FGF2中和抗体的治疗减少机械性异常性疼痛(Madiai等,2005)。本发明的拮抗剂是通过抑制FGF-2在这些受体上的作用对疼痛的治疗选择。

[0794] 还描述了在患骨关节炎患者的滑膜液中具有前血管生成活性的生长因子如FGF-1和-2的水平极大地增加。在此类型病理中,记录了前血管生成因子和抗血管生成因子之间平衡的实质改变,诱导新血管生成,因此诱导非血管化结构如关节软骨或椎间盘的血管化。因此,血管生成表示骨生成(骨赘)中的关键因素,因此促进疾病的发展。在补充方式中,新血管的神经支配还可促进与此病理相关的慢性疼痛(Walsh D.A.,Curr.Opin.Rheumatol.2004Sep;16(5):609-15)因此,本发明的化合物表示此病理中的治疗选择。

[0795] IBD(炎症性肠病)包括两种形式的肠道慢性炎症疾病:UC(溃疡性结肠炎)和克隆病(CD)。IBD的特征为免疫功能障碍,反映在炎性细胞因子的不适当的产生,诱导局部微血管系统的建立。源自炎症的这种血管生成的结果是血管收缩-诱发的小肠局部缺血。已经测量了在患这些病理的患者的情况下b-FGF的基本的循环和局部水平(Kanazawa S,Tsunoda T,Onuma E,Majima T,Kagiyama M,Kkuchi K.,American Journal of Gastroenterology,(2001),第28卷,第96-822页;Thorn M,Raab Y,Larsson A,Gerdin B,Hallgren R.,Scandinavian Journal of Gastroenterology,(2000),第12卷,第35-408页)。在炎症血管生成的模型中具有实质的抗血管生成活性的本发明化合物表示这些病理中的治疗选择。

[0796] 另一种具有实质性炎症成分并被描述了与FGFs和FGF-Rs强相关的疾病是良性前列腺增生(BPH)。BPH为年龄相关性疾病,其特征为腺组织和尿道周围间质增生直至达到其阻塞的程度。在细胞水平上,这种病理包括基底细胞的增生、间质质量增加、基质的扩大沉积或组织弹性降低(Untergasser等,2005)。FGFs通过刺激前列腺间质和上皮细胞尤其是FGF-7或KGF、以及FGF-2或FGF-17的增殖参与该疾病的发展过程(Wang 2008,Boget 2001,Giri2001)。此外,FGFs与TGF-β结合通过改变上皮细胞/间质细胞相互作用促进分化转移步骤(Untergasser 2005)。最后,某些受体如FGF-R_1在BPH中过度表达,促进病理的诱发和增强FGF-2的旁分泌作用(Boget 2001)。具有这些FGFs作用的拮抗剂因此是对良性前列腺增生的治疗选择。

[0797] 银屑病是一种由表皮角质形成细胞的过度增生引起的慢性皮肤病,而透明细胞棘皮瘤(CCA)是一种还涉及异常角质形成细胞增殖的良性表皮肿瘤。这两种皮肤病具有相似的组织学特征,尽管具有不同的根本原因:表皮的增厚、淋巴细胞和中性白细胞的炎性浸润、乳头毛细血管的膨胀和扭曲。在两种情况下,KGF或FGF-7在病理的发展过程中起主要作用(Kovacs等,2006)(Finch等,1997)。本发明的拮抗剂的应用可使减慢这种皮肤病成为可能。

[0798] FGF-R_1、-R_2和-R_3涉及生物时序和骨生成过程。导致始终被激活的FGF-Rs表达的变异已经与大量的人类遗传疾病有联系,反映在骨骼畸形,如Pfeiffer、Crouzon、Apert、Jackson-Weiss和Bear-Stevenson脓疱性皮肤(cutis gyrata)综合征。这些变异中的一些更具体而言影响FGF-R_3受体的变异尤其导致软骨发育不全(ACH)、软骨发育不良(HCH)和TD(致死性发育不良);ACH是侏儒症最常见的形式。根据生物化学的观点,这些受体的持续激活在缺少配体的情况下通过受体的二聚化进行(Chen L.,Adar R.,Yang X.Monsonego E.O.,LI C.,Hauschka P.V.,Yagon A.and Deng C.X.,(1999),The Journ.of Clin.Invest.,第104卷,第11期,第1517-1525页)。因此,对FGFs或FGF受体具有拮抗剂活性并抑制FGF-R-依赖性细胞内发信号的本发明化合物表示这些病理中的治疗选择。

[0799] 而且,已知脂肪组织是在成人中能发育或退化的罕见的组织之一。这种组织高度血管化且非常密集的微血管网络包围每个脂肪细胞。这些观察结果导致试验抗血管生成剂对成人脂肪组织发育的作用。因此,似乎在ob/ob小鼠的药理学模型中,血管生成的抑制反映在小鼠的明显失重(Rupnick M.A.et al,(2002),PNAS,第99卷,第16期,第10730-10735页)。此外,FGFs表现为人的脂肪生成的关键调节剂(Hutley等,2004)。因此,具有强抗血管生成活性的FGF受体拮抗剂化合物可表示肥胖-相关性病理中的治疗选择。

[0800] 由于它们的低毒性及其药理学和生物学特性,本发明的化合物找到它们在治疗和预防任何具有高度血管化的癌症如肺、乳房、前列腺、食道、胰腺、肝脏、肠或肾癌或诱导转移的癌症如肠、乳房、肝脏和胃癌、黑素瘤,或对以自分泌方式的a-FGF或b-FGF敏感的癌症中,或在病理如神经胶质瘤、淋巴瘤和白血病中,或最后在任何治疗-抵抗现象中的应用。这些化合物表示治疗选择,单独或与化疗、放疗或任何其它适宜的治疗联合。本发明的化合物还在治疗和预防心血管疾病如动脉粥样硬化、血管成形术后的再狭窄中、在治疗与嵌入血管内置管和/或主动脉-冠状动脉旁路或其它血管移植物之后引起的并发症相关的疾病和心脏肥大或糖尿病的血管并发症如糖尿病性视网膜病中找到它们的应用。本发明的化合物还在治疗和预防慢性炎症疾病如风湿性关节炎、IBD或良性前列腺增生中找到它们的应用。

最后，本发明的化合物可用于治疗和预防软骨发育不全(ACH)、软骨发育不良(HCH)和TD(致死性发育不良)、以及治疗肥胖。

[0801] 本发明的产品还在治疗和预防黄斑变性、尤其是年龄相关性黄斑变性(AMD)中找到它们的应用。成人中视觉丧失的主要特征是连续的新血管形成和溢血，这导致眼睛的主要功能障碍并反映在早发性失明。近来，涉及眼部新生血管形成现象的机制的研究已经显示与这些病理中的前血管生成因子有关。通过运用激光诱发的脉络膜新生血管发生的模型，证实本发明的产品还使调节脉络膜的新血管形成成为可能已经是可能的。

[0802] 而且，本发明的产品可用于治疗或预防尤其是抗癌化疗导致的血小板减少。具体地说，已经证明本发明的产品能改善化疗期间循环的血小板水平。

[0803] 最后，本发明的产品在治疗和预防皮肤病如银屑病或透明细胞棘皮瘤中、在抗肝、肾或肺纤维化中、以及在治疗神经性疼痛中找到应用。

[0804] 根据本发明的另一方面，本发明的主题为包含式(I)化合物、或其药学上可接受的酸加成或碱加成盐的药物。

[0805] 这些药物找到它们在治疗和预防任何具有高度血管化的癌症如肺、乳房、前列腺、食道、胰腺、肝脏、肠或肾癌或诱导转移的癌症如肠、乳房、肝脏和胃癌、黑素瘤，或对以自分泌方式的a-FGF或b-FGF敏感的癌症中，或在病理如神经胶质瘤、淋巴瘤和白血病中，或最后在任何治疗-抵抗现象中的应用。这些药物还找到它们在治疗和预防心血管疾病如动脉粥样硬化、血管成形术后的再狭窄中、在治疗与嵌入血管内置管和/或主动脉-冠状动脉旁路或其它血管移植物之后引起的并发症相关的疾病和心脏肥大或糖尿病的血管并发症如糖尿病性视网膜病中的应用。它们还找到它们在治疗和预防慢性炎症疾病如风湿性关节炎、IBD或良性前列腺增生中的应用。它们可用于治疗和预防软骨发育不全(ACH)、软骨发育不良(HCH)和TD(致死性发育不良)、以及用于治疗肥胖。

[0806] 本发明的药物还找到它们在治疗和预防黄斑变性、尤其是年龄相关性黄斑变性(AMD)中的应用。它们还使得调节脉络膜的新血管形成成为可能。

[0807] 而且，本发明的药物可用于治疗或预防尤其是抗癌化疗导致的血小板减少。

[0808] 本发明的主题还是如上定义的式(I)化合物用于治疗和预防需要调节FGFs的疾病的用途。

[0809] 本发明的主题还是如上定义的式(I)化合物的用途，其用于治疗和预防癌症、尤其是具有高度血管化的癌如肺癌、乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌、结肠癌、肾癌和食管癌，诱导转移的癌症，如结肠癌、肝癌和胃癌，黑色素瘤、神经胶质瘤、淋巴瘤和白血病。

[0810] 根据本发明的式(I)化合物可单独或与一种或多种具有抗血管生成活性的化合物或与一种或多种细胞毒性化合物(化疗)联合、或与放疗联合施用。因此，本发明的主题还是如上定义的式(I)化合物与一种或多种抗癌活性成分和/或与放疗联合的用途。

[0811] 本发明的主题还是如上定义的式(I)化合物，在治疗和预防心血管疾病如动脉粥样硬化、血管成形术后的再狭窄中、在治疗与嵌入血管内置管和/或主动脉-冠状动脉旁路或其它血管移植物之后引起的并发症相关的疾病和心脏肥大、或在治疗糖尿病的血管并发症如糖尿病性视网膜病中的应用。

[0812] 本发明的主题还是如上定义的式(I)化合物在治疗或预防慢性炎症疾病如风湿性关节炎或IBD中的用途。

[0813] 本发明的主题还是如上定义的式(I)化合物在治疗或预防骨关节炎、软骨发育不全(ACH)、软骨发育不良(HCH)和TD(致死性发育不良)中的用途。

[0814] 本发明的主题还是如上定义的式(I)化合物在治疗或预防肥胖中的用途。

[0815] 本发明的主题还是如上定义的式(I)化合物在治疗或预防黄斑变性,如年龄相关性黄斑变性(AMD)中的用途。

[0816] 根据本发明的另一方面,本发明涉及包含作为活性成分的本发明的式(I)化合物的药物组合物。这些药物组合物含有有效剂量的至少一种本发明化合物、或药学上可接受的盐、以及至少一种药学上可接受的赋形剂。所述赋形剂,根据药物形式和期望的给药方式,选自是本领域技术人员已知的常用赋形剂。

[0817] 在用于经口、舌下、皮下、肌内、静脉内、局部(topical)、局部(local)、气管内、鼻内、透皮或直肠给药的本发明的药物组合物中上述式(I)的活性成分、或其盐,可以单位施用形式,以与标准药物赋形剂的混合物,施用于人和动物用于治疗前面提及的机能障碍或疾病。

[0818] 适宜的单位施用形式包括经口-途径形式如片剂、软或硬凝胶胶囊、粉末、颗粒和口服溶液或悬浮液、舌下、颊内、气管内、眼内和鼻内给药形式、吸入形式、局部(topical)、透皮、皮下、肌内或静脉给药形式、直肠给药形式和植入剂。对于局部给药,本发明的化合物可以乳膏剂、凝胶剂、发膏剂(pomades)或洗剂的形式应用。

[0819] 根据本发明的药物组合物优选经口给药。

[0820] 举例来说,本发明化合物以片剂形式的单位给药形式可包含下列组分:

[0821]

本发明化合物	50.0 mg
甘露醇	223.75 mg
交联羧甲基纤维素钠	6.0 mg
玉米淀粉	15.0 mg
羟丙基甲基纤维素	2.25 mg
硬脂酸镁	3.0 mg

[0822] 本发明还涉及作为药物的如上定义将药物组合物。

[0823] 用于经口给药的本发明的组合物,含有推荐剂量的0.01至700mg。可能有特殊情况其中更高或更低的剂量是适宜的;但这样的剂量并非超出本发明的范围。按照常规,适于各个患者的剂量由医生根据给药方式、年龄、患者的体重和反应、以及根据疾病的进度来确定。

[0824] 根据本发明的另一方面,本发明还涉及治疗上述病理的方法,其包括给患者施用有效剂量的本发明化合物、或其药学上可接受的盐或水合物或溶剂合物。

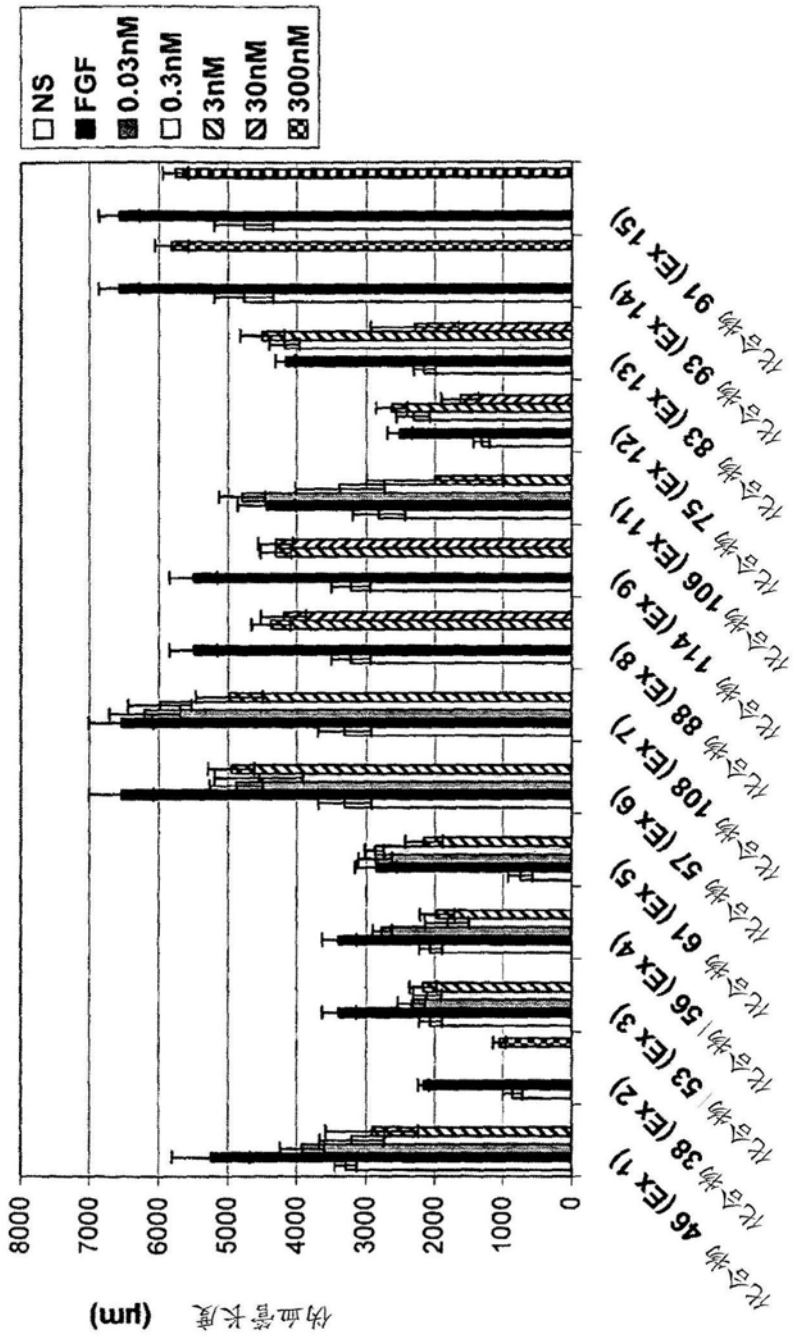

NS
FGF
0.03nM
0.3nM
3nM
30nM
300nM
纳血管长度 (μm)
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
化合物 46 (Ex 1)
化合物 38 (Ex 2)
化合物 53 (Ex 3)
化合物 56 (Ex 4)
化合物 61 (Ex 5)
化合物 57 (Ex 6)
化合物 108 (Ex 7)
化合物 88 (Ex 8)
化合物 114 (Ex 9)
化合物 106 (Ex 11)
化合物 75 (Ex 12)
化合物 83 (Ex 13)
化合物 93 (Ex 14)
化合物 91 (Ex 15)

图1

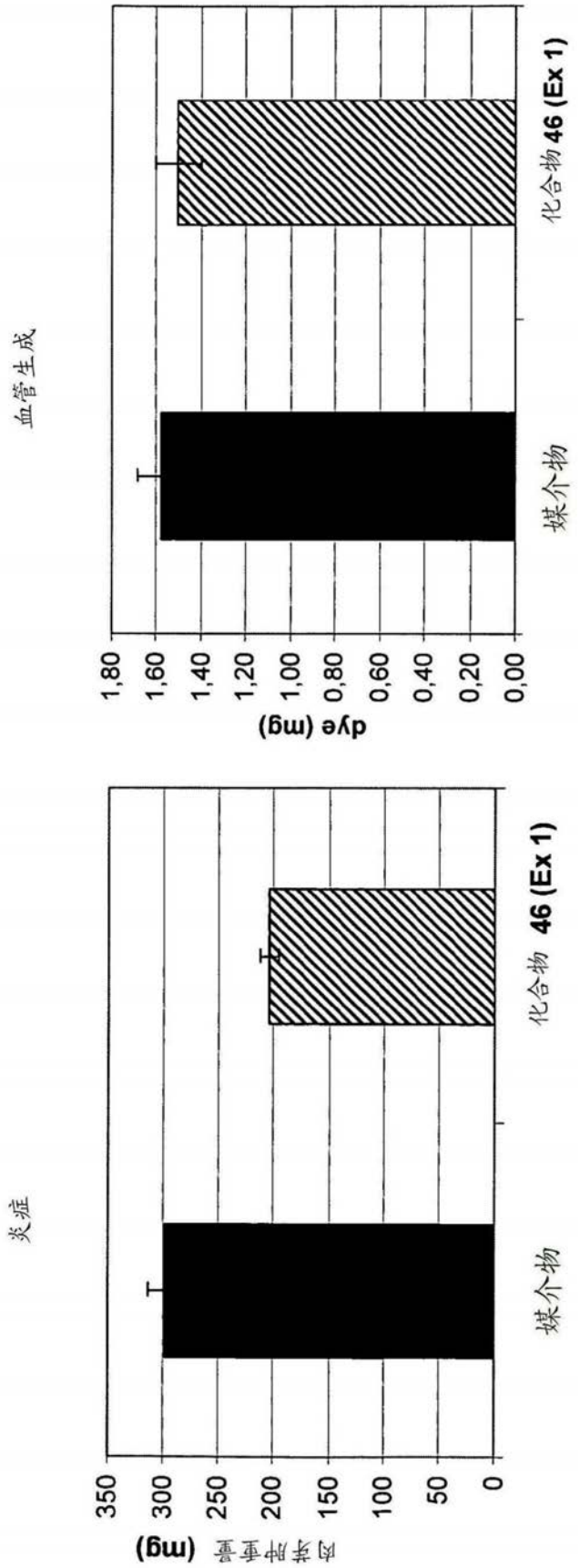

血管生成
dye (mg)
1,80
1,60
1,40
1,20
1,00
0,80
0,60
0,40
0,20
0,00
媒介物
化合物 46 (Ex 1)
炎症
肉芽肿重量 (mg)
350
300
250
200
150
100
50
0
媒介物
化合物 46 (Ex 1)

图2