

多激酶抑制剂化合物、其晶型及用途

本申请要求于 2016 年 12 月 13 日提交中国专利局、申请号为 201611174146.3 发明名称为“一种多激酶抑制剂的合成及其用途”的中国专利申请、2017 年 06 月 08 日提交中国专利局、申请号为 201710426594.6 发明名称为“多激酶抑制剂及其用途”的中国专利申请，及 2017 年 07 月 20 日提交中国专利局、申请号为 201710593933.X 发明名称为“多激酶抑制剂的晶型及其制备方法和用途”的中国专利申请的优先权，其全部内容通过引用结合在本申请中。

技术领域

10 本发明属于医药技术领域，具体涉及多激酶抑制剂化合物、其晶型及用途。

背景技术

正常的细胞分裂对于机体健康、细胞器官的存活至关重要，在这一过程中，细胞内物质完全重组并通过双极纺锤体将 2 个相同的染色体副本分离到 2 个子细胞中。当有丝分裂过程出现错误，将产生细胞内染色体数目异常，这会导致细胞死亡或者促使正常细胞向肿瘤细胞发展。有丝分裂的进程主要取决于 3 个机制：①蛋白定位；②蛋白水解作用；③磷酸化作用。在这一系列过程中，涉及到一些丝氨酸/苏氨酸激酶，又称为有丝分裂激酶。

Aurora 激酶就是有丝分裂激酶中的一种，其于 1995 年被发现，并在 1998 年首次被观察到它们在人类肿瘤组织中的表达。目前已成为研究抗肿瘤的热门靶点。Aurora 激酶家族包括三个高度同源的激酶：Aurora A，Aurora B，Aurora C。其中，Aurora A 和 Aurora B 目前达到了可检测的水平。

Aurora A 目前已被证实是一种致癌基因，其过度表达会阻断有丝分裂关卡复合物的正确组装，造成基因的不稳定和肿瘤的形成。Aurora B 是调节细胞有丝分裂正常进行的重要激酶，Aurora B 在肿瘤中广泛存在过量表达，当 Aurora B 被抑制时，肿瘤细胞变得更敏感。鉴于 Aurora A 和 Aurora B 在细胞有丝分裂过程中的关键作用，以 Aurora 激酶为靶点进行抗肿瘤药物的研究开发也越来越受到人们的重视。另外，Aurora 激酶在有丝分裂中才被表达和激活，它们对于非增殖的细胞无效。因此 Aurora 激酶抑制剂属于靶向抗肿瘤药物，与其它非特异性细胞毒药物相比，将具有更大的优势。

肿瘤的生长和迁移除了与有丝分裂激酶的过表达相关之外，其也依赖于大量新生血管的生成，其中 VEGF/VEGFR（血管内皮生长因子/血管内皮生长因子受体）途径在肿瘤新生血管的生成中起关键作用。其中，VEGFR 是一类酪氨酸激酶跨膜糖蛋白，由 7 个类 Ig 结构域组成的胞外区、一个跨膜结构区和胞质内酪氨酸激酶结构区组成。有三个亚型，

5 VEGFR1-3。VEGFR 与 VEGF 结合后构象发生变化，导致受体二聚化，其胞内段酪氨酸位点发生自磷酸化，激活下游的信号传导通路。其中，VEGFR2（KDR）主要分布在血管内皮细胞和造血干细胞中，其与恶性增殖性病变前的造血系统功能障碍，如血小板增多症、真性血小板增多症、骨髓纤维化(MF)、慢性先天性骨髓纤维化(IMF)、红细胞增多症(PV)、癌变前得到骨髓增生异常综合征及血液恶性肿瘤等疾病密切相关。其中，血液恶性肿瘤包

10 括但不限于，白血病(非霍奇金淋巴瘤)、霍奇金氏病(又称霍奇金淋巴瘤)和骨髓瘤，例如，急性淋巴细胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、急性早幼粒细胞白血病 (APL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性中性粒细胞白血病(CNL)等。

目前临床上有分别针对 Aurora A 和 Aurora B 的抑制剂，也有对 VEGFR 的抑制剂，但是尚无对以上几个激酶同时有效的多激酶抑制剂上市。WO2013123840A1 公开了一类氮杂

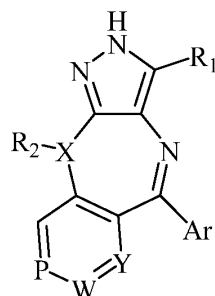
15 苯并[f]莫衍生物，具有抗肿瘤作用，但是并没有公开其治病机理。

发明内容

本发明提供了一类如下式 (I)、(II) 所示的能够抑制、调节和/或调控一种或多种蛋白激酶例如 Aurora 激酶和 VEGFR 激酶活性的化合物（多激酶抑制剂）或其药学上可接受的盐、立体异构体，如下式 (III) 所示的化合物的晶型 I，以及包含上述化合物和/或晶型 I

20 的药物制剂和药物组合物，用于治疗这些激酶异常所介导的疾病，尤其是癌症相关的疾病。本发明还提供了制备上述化合物及晶型的方法，以及使用这些化合物、晶型、药物制剂和/或药物组合物治疗哺乳动物，尤其是人类的上述疾病的方法。

为实现上述目的，本发明首先提供了下述通式 (I) 表示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体：



(I)

其中,

X 选自 CH 或 N;

R₁ 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基或卤代 C₁₋₆ 烷氧基;

5 R₂ 选自氢、C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基;

Y 选自 CR₃ 或者 N;

P 选自 CR₄ 或者 N;

W 选自 CR₅ 或者 N;

10 R₃、R₄、R₅ 独立选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基氧基、氧杂 C₅₋₈ 环烷基氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₃₋₆ 环烷基氨基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、C₃₋₈ 环烷基磺酰基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₃₋₆ 环烷基羰基、-NR₁₁-(CH₂)_n-N(R₇)(R₈)、C₁₋₆ 烷基硫基-(CH₂)_n-、-(CH₂)_n-(3-14)元环烷基、-(CH₂)_n-(6-14)元芳基、-(CH₂)_n-(5-14)元杂环基或-(CH₂)_n-(5-14)元杂芳基, 其中, n=0-6, 环烷基、芳基、杂环基、杂芳基中的成环 S 原子可任选被氧化为 S(O)或 S(O)₂, 成环 C 原子可任选被氧化为 C(O), 环烷基、芳基、杂芳基、杂环基可任选被一至多个独立的 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 环烷基取代;

R₇、R₈ 独立选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基或卤代 C₁₋₆ 烷氧基;

并且, P、W、Y 不同时为 N,

20 当 Y 为 CR₃、P 为 CR₄、W 为 N 时, R₄ 不能选自 C₁₋₆ 烷基,

当 Y 为 CR₃、P 为 CR₄、W 为 CR₅ 时, R₄ 或 R₅ 中必须有 1 个选自 H;

Ar 选自 3-14 元环烷基、6-14 元芳基、5-14 元杂环基或 5-14 元杂芳基, 环烷基、芳基、杂环基、杂芳基中的成环 S 原子可任选被氧化为 S(O)或 S(O)₂, 成环 C 原子可任选被氧化为 C(O), Ar 可任选被 1-3 个 R₆ 取代;

25 每个 R₆ 独立选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、-NR₁₁-(CH₂)_n-N(R₉)(R₁₀)、氨基 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基氨基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、C₃₋₈ 环烷基磺酰基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₃₋₆ 环烷基羰基、C₁₋₆ 烷基硫基、-(CH₂)_n-(6-14)元环烷基、-(CH₂)_n-(6-14)元芳基、-(CH₂)_n-(5-14)元杂环基或-(CH₂)_n-(5-14)元杂芳基, 其中, n=0-6, 环烷基、芳基、杂芳基、杂环基可任选被一至多个独立的 C₁₋₃ 烷基取代;

30 R₉、R₁₀ 独立选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基或卤代 C₁₋₆

烷氧基;

R₁₁ 选自氢、C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基。

本发明的一种实施方式涉及前述式 (I) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体, 其中,

5 R₁ 选自 C₁₋₃ 烷基, 优选为甲基或乙基;

R₂ 选自氢、甲基、乙基;

X 选自 N。

本发明的一种实施方式涉及前述式 (I) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体, 其中,

10 Ar 选自 6-14 元芳基或 5-14 元杂芳基, 芳基、杂芳基中的任意成环 S 原子可任选被氧化为 S(O)或 S(O)₂, 成环 C 原子可任选被氧化为 C(O), Ar 可任选被 1-3 个 R₆ 取代;

R₆ 选自氢、氨基、氰基、卤素、C₁₋₄ 烷基、三氟甲基、甲磺酰基、-(CH₂)_n-(5-14)元杂环基、-(CH₂)_n-(5-14)元杂芳基, 其中, n=0-6, 杂芳环、杂环基可任选被 C₁₋₃ 烷基取代。

本发明的一种实施方式涉及前述式 (I) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体, 其中,

X 为 N;

R₁ 选自 C₁₋₃ 烷基, 优选为甲基或乙基;

R₂ 选自氢、甲基或乙基;

Y 选自 CR₃ 或 N;

20 P 选自 CR₄ 或 N;

W 选自 CR₅ 或 N;

R₃、R₄、R₅ 独立选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基氧基、氧杂 C₅₋₈ 环烷基氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₃₋₆ 环烷基氨基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、C₃₋₈ 环烷基磺酰基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₃₋₆ 环烷基羰基、

25 -NR₁₁-(CH₂)_n-N(R₇)(R₈)、C₁₋₆ 烷基硫基-(CH₂)_n-、-(CH₂)_n-(3-14)元环烷基、-(CH₂)_n-(6-14)元芳基、-(CH₂)_n-(5-14)元杂环基或-(CH₂)_n-(5-14)元杂芳基, 其中, n=0-6, 环烷基、芳基、杂环基、杂芳基中的成环 S 原子可任选被氧化为 S(O)或 S(O)₂, 成环 C 原子可任选被氧化为 C(O), 环烷基、芳基、杂芳基、杂环基可任选被一至多个独立的 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 环烷基取代;

30 R₇、R₈ 独立选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基或卤代 C₁₋₆ 烷氧基;

并且, P、W、Y 三个原子不同时为 N,

当 Y 为 CR_3 、P 为 CR_4 、W 为 N 时, R_4 不能选自 C_{1-6} 烷基,

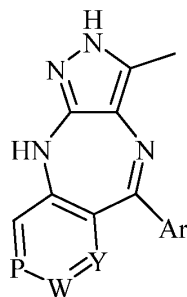
当 Y 为 CR_3 、P 为 CR_4 、W 为 CR_5 时, R_4 或 R_5 中必须有 1 个选自 H;

R_{11} 选自氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基;

- 5 Ar 选自 6-14 元芳基或 5-10 元杂芳基, 芳基、杂芳基中的成环 S 原子可任选被氧化为 $\text{S}(\text{O})$ 或 $\text{S}(\text{O})_2$, 成环 C 原子可任选被氧化为 $\text{C}(\text{O})$, 其中, Ar 可任选被 1-3 个 R_6 取代,

每个 R_6 独立选自氢、氨基、氰基、卤素、 C_{1-4} 烷基、三氟甲基、甲磺酰基、 $-(\text{CH}_2)_n$ -(5-10) 元杂环基或 $-(\text{CH}_2)_n$ -(5-10) 元杂芳基, $n=0-6$, 杂芳基、杂环基可任选被一至多个独立的 C_{1-3} 烷基取代。

- 10 本发明的一种实施方式涉及前述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体, 其结构通式如 (II) 所示:



(II)

其中,

- 15 Ar 选自 5-6 元芳基或 5-6 元杂芳基, 芳基、杂芳基中的成环 S 原子可任选被氧化为 $\text{S}(\text{O})$ 或 $\text{S}(\text{O})_2$, 成环 C 原子可任选地被氧化为 $\text{C}(\text{O})$, Ar 可任选被 1-3 个 R_6 取代;

每个 R_6 独立的选自氢、氨基、氰基、卤素、 C_{1-4} 烷基、三氟甲基或甲磺酰基, 卤素优选氯;

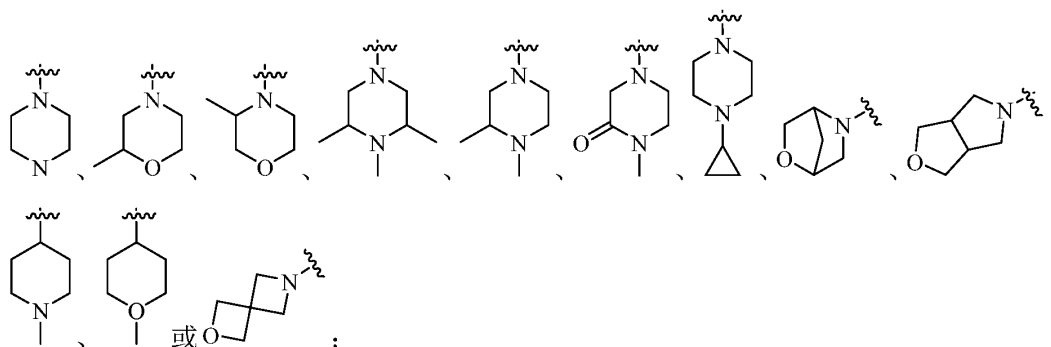
Y 选自 CR_3 或 N;

- 20 P 选自 CR_4 或 N;

W 选自 CR_5 或 N;

R_3 、 R_4 、 R_5 独立选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基氧基、氧杂 C_{5-8} 环烷基氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基氨基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{3-8} 环烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{3-6} 环烷基羰基、

- 25 $-\text{NR}_{11}-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}_7)(\text{R}_8)$ 、 $-(\text{CH}_2)_n$ -(3-14) 元环烷基、 $-(\text{CH}_2)_n$ -(5-11) 元杂环基或 $-(\text{CH}_2)_n$ -(5-10) 元杂芳基, 其中, $n=0-6$, 环烷基、杂环基、杂芳基中的成环 S 原子可任选被氧化为 $\text{S}(\text{O})$



并且, P、W、Y 三个原子不同时为 N, 且 P、W、Y 中至少有一个为 N;

当 Y 为 CR_3 、P 为 CR_4 、W 为 N 时, R_4 不能为甲基、乙基、异丙基;

5 优选地,

Y 选自 CR_3 ;

P 选自 CR_4 ;

W 选自 N;

10 在本发明的一种实施方式中, 如前述式 (I) 或 (II) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体, 其中,

Ar 选自苯基或 5-6 元杂芳基, Ar 可任选被 1-3 个 R_6 取代, 每个 R_6 独立选自氢、氨基、氰基、卤素、 C_{1-4} 烷基、三氟甲基或甲磺酰基;

Y 选自 CR_3 ;

P 选自 CR_4 ;

15 W 选自 N;

R_3 选自氢或 C_{1-4} 烷基;

R_4 选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基氧基、氧杂 C_{5-8} 环烷基氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基氨基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{3-6} 环烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{3-6} 环烷基羰基、 $-\text{NR}_{11}-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}_7)(\text{R}_8)$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-10}$ 环烷基、
20 $-(\text{CH}_2)_n-(5-11)$ 元杂环基或 $-(\text{CH}_2)_n-(5-10)$ 元杂芳基, 其中, $n=0-6$, 环烷基、杂环基、杂芳基中的成环 S 原子可任选被氧化为 $\text{S}(\text{O})$ 或 $\text{S}(\text{O})_2$, 成环 C 原子可任选被氧化为 $\text{C}(\text{O})$, 环烷基、杂芳基、杂环基可任选被一至多个独立的 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基取代。

本发明的一种实施方式涉及前述式 (I) 或 (II) 所示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体, 其中,

Ar 选自苯基或吡啶基, Ar 可任选被 1-3 个 R_6 取代, 每个 R_6 独立选自氢、氨基、氰基、卤素、 C_{1-4} 烷基、三氟甲基或甲磺酰基;

Y 选自 CR_3 ;

P 选自 CR_4 ;

5 W 选自 N;

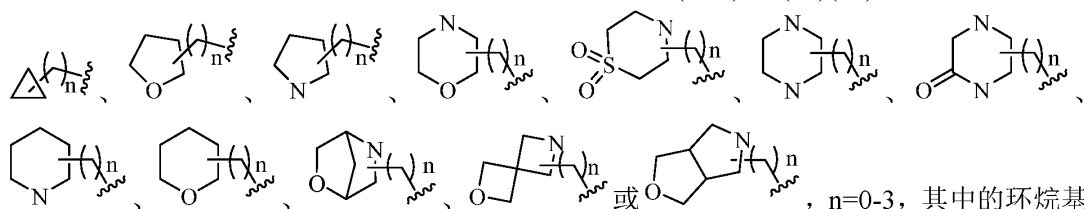
R_3 选自氢或 C_{1-4} 烷基;

R_4 选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基氨基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{3-6} 环烷基羰基、
 $-NR_{11}-(CH_2)_n-N(R_7)(R_8)$ 、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_n$ -(5-6)元单杂环基、 $-(CH_2)_n$ -(7-11)元稠
 10 杂环基、 $-(CH_2)_n$ -(5-6)元单杂芳基、 $-(CH_2)_n$ -(8-10)元稠杂芳基, 其中, $n=0-6$, 环烷基、杂
 环基、杂芳基中的成环 S 原子可任选被氧化为 $S(O)$ 或 $S(O)_2$, 成环 C 原子可任选被氧化为
 $C(O)$, 环烷基、杂芳基、杂环基可任选被一至多个独立的 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基取代;

其中, (1) R_4 优选为: 卤素、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{3-6}
 环烷基羰基、 $-NR_{11}-(CH_2)_n-N(R_7)(R_8)$ 、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_n$ -(5-6)元单杂环基、
 15 $-(CH_2)_n$ -(7-11)元稠杂环基, $n=0-6$, 环烷基、杂环基中的成环 S 原子可任选被氧化为 $S(O)$
 或 $S(O)_2$, 成环 C 原子可任选被氧化为 $C(O)$, 环烷基、杂环基可任选被一至多个独立的 C_{1-3}
 烷基、 C_{3-6} 环烷基取代,

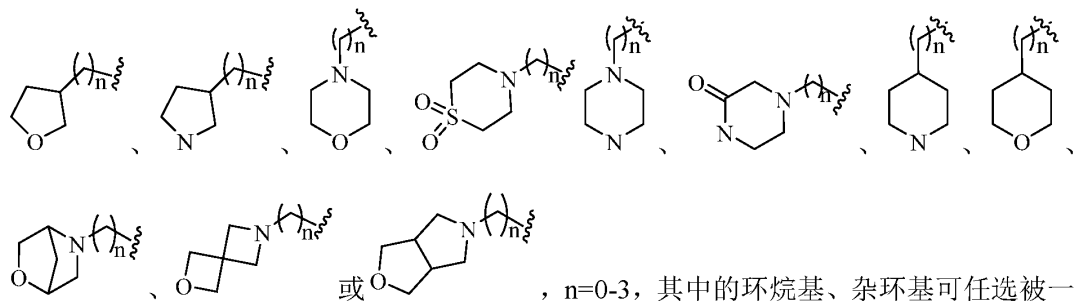
所述的 5-6 元单杂环基优选为 5-6 元饱和单杂环基, 7-11 元稠杂环基优选为 7-11 元饱
 和稠杂环基, 进一步优选为 7-11 元饱和并杂环基、7-11 元饱和螺杂环基或 7-11 元饱和桥
 20 杂环基;

(2) R_4 进一步优选为: 卤素、 C_{1-4} 烷氧基、 $-NR_{11}-(CH_2)_n-N(R_7)(R_8)$ 、 C_{1-4} 烷基磺酰基、



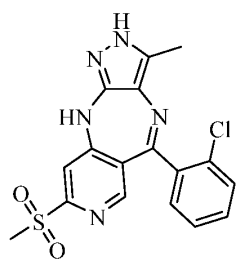
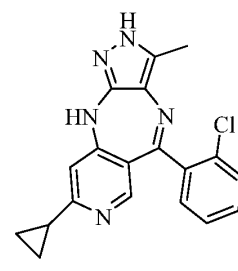
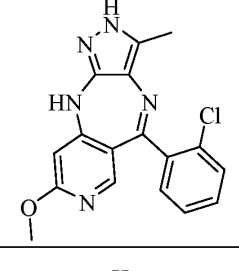
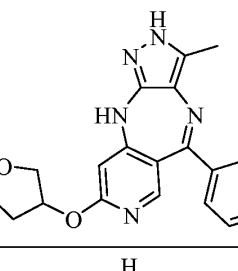
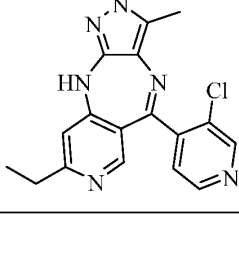
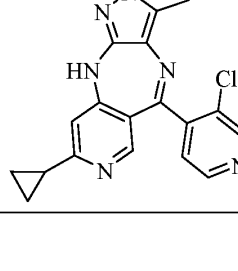
, $n=0-3$, 其中的环烷基、杂环基可任选被一至多个独立的 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基取代;

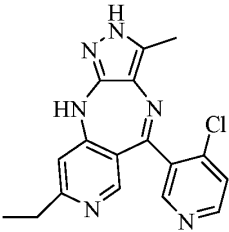
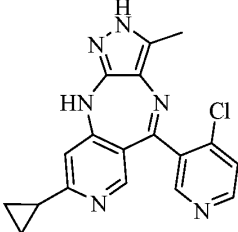
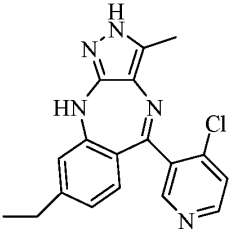
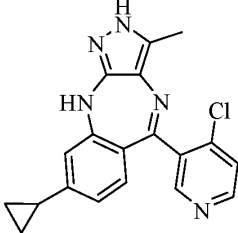
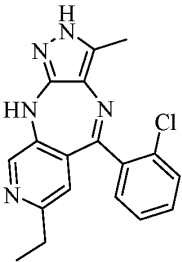
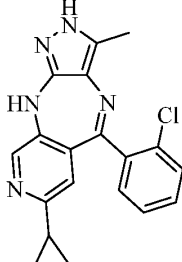
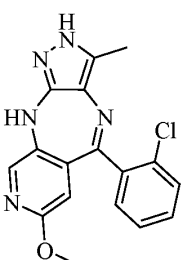
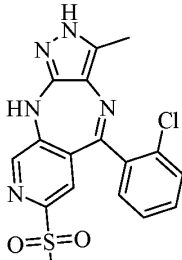
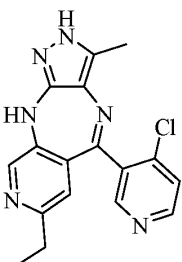
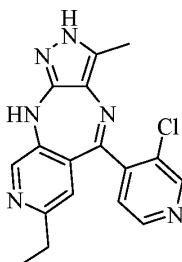
(3) R_4 更优选为: 卤素、 C_{1-4} 烷氧基、 $-NR_{11}-(CH_2)_n-N(R_7)(R_8)$ 、 C_{1-4} 烷基磺酰基、、

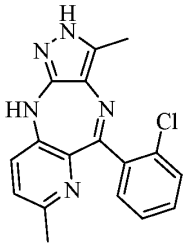
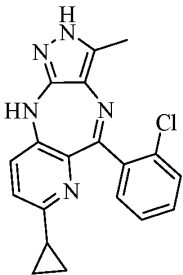
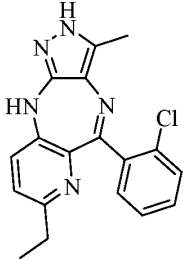
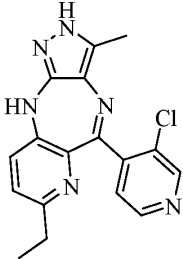
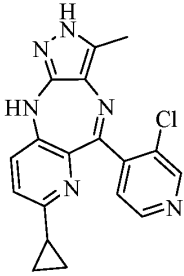
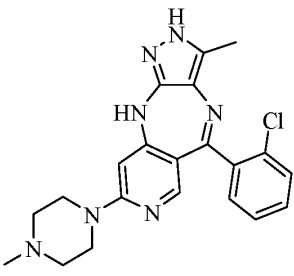
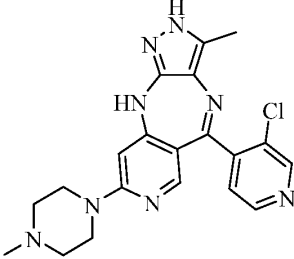
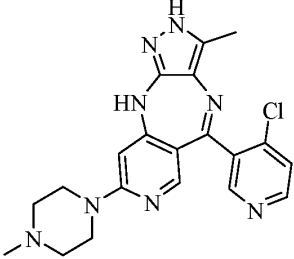
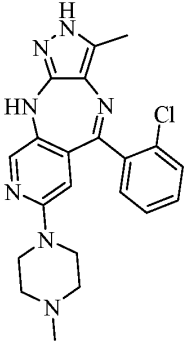
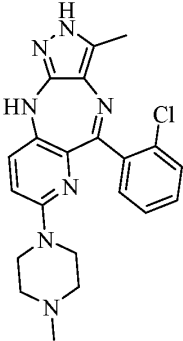


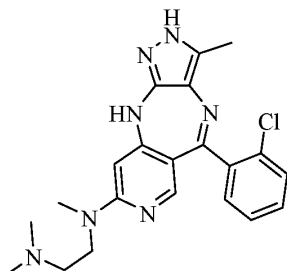
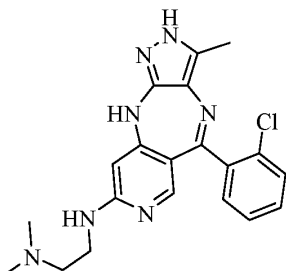
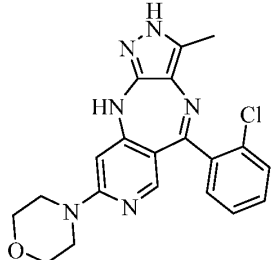
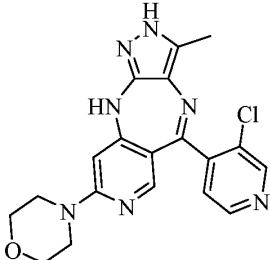
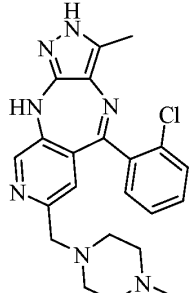
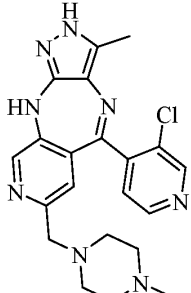
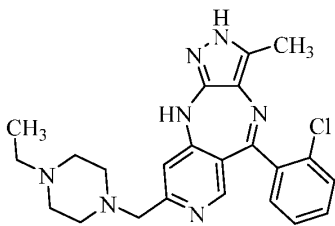
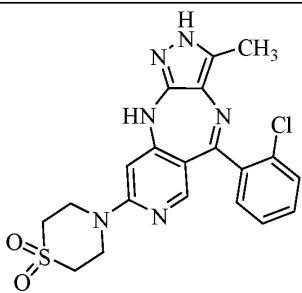
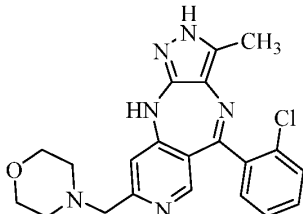
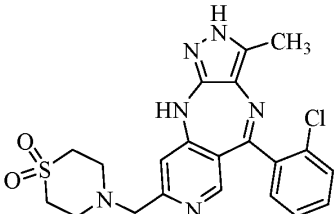
5 在本发明的一种实施方式中, 如前述式 (I) 或 (II) 所示的化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体见表 1:

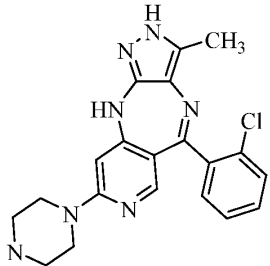
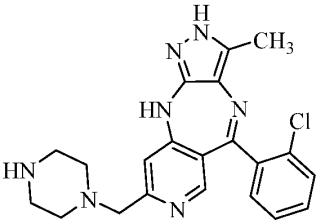
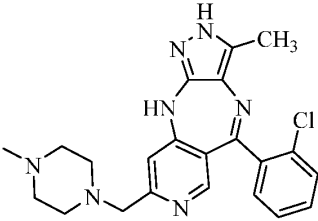
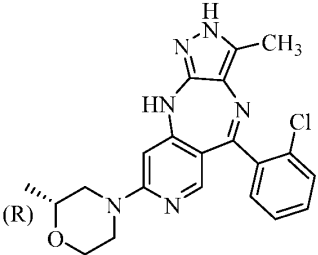
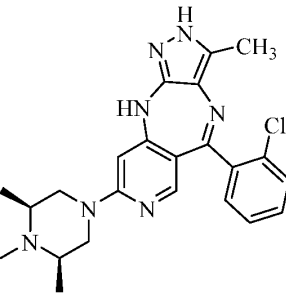
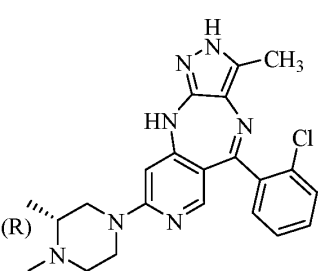
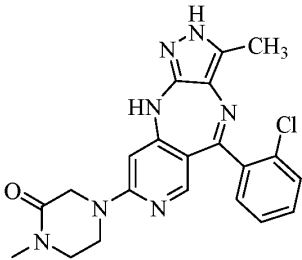
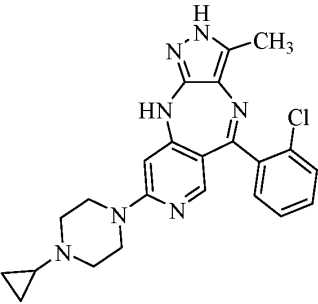
表 1

序号	结构	序号	结构
1		2	
3		4	
5		6	

序号	结构	序号	结构
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	

序号	结构	序号	结构
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	

序号	结构	序号	结构
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	

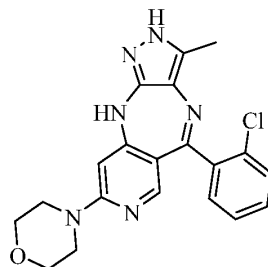
序号	结构	序号	结构
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	

序号	结构	序号	结构
45		46	
47		48	
49		50	
51			

由于在药物的研发过程中，晶型的研究非常重要，化合物的晶体形式相对于其他形态，在稳定性，溶解度等方面有很大不同。本发明人对下式（III）化合物进行了研究，并得到了该化合物的晶型。基于此，本发明还提供了式（III）所示化合物的晶型 I：

5 式（III）所示化合物 4-(5-(2-氯苯基)-3-甲基-2,10-二氢吡啶[4,3-b]吡啶并[4,3-e][1,4]二

氮杂卓-8-基)吗啉的晶型 I, 该晶型 I 的 X 射线粉末衍射图谱中, 在 $7.4\pm 0.2^\circ$ 、 $17.9\pm 0.2^\circ$ 、 $18.9\pm 0.2^\circ$ 、 $19.4\pm 0.2^\circ$ 、 $21.5\pm 0.2^\circ$ 、 $23.7\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰; 在本发明的 X 射线粉末衍射具体实施方式中, X 射线粉末衍射可以使用 Cu-K α 辐射, 特征峰以 2θ 角度表示;



(III)

在本发明的一种实施方式中, 式 (III) 所示化合物的晶型 I, 除上文所述的特征峰外, 还在 $14.0\pm 0.2^\circ$ 、 $15.0\pm 0.2^\circ$ 、 $20.7\pm 0.2^\circ$ 、 $25.4\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

在本发明的一种实施方式中, 式 (III) 所示化合物的晶型 I, 以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射, 除上文所述的特征峰外, 还在 $11.7\pm 0.2^\circ$ 、 $22.8\pm 0.2^\circ$ 、 $27.8\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

10 本发明还提供式 (III) 所示化合物晶型 I 的制备方法, 其可以包括:

将式 (III) 化合物在加热条件下溶于单一或混合溶剂, 冷却析出晶型 I;

或

将式 (III) 化合物悬浮于单一或混合溶剂中, 搅拌, 过滤得到晶型 I;

或

15 将式 (III) 化合物溶解于单一或混合溶剂中, 真空浓缩得到晶型 I。

在本发明的一种实施方式中, 上述晶型 I 的制备方法中, 所述的单一或混合溶剂可以选自: 甲醇、乙醇、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、二氯甲烷、二氯乙烷、乙酸乙酯、乙腈、二甲基亚砜、二甲基亚砜\水、甲醇\四氢呋喃、甲醇\2-甲基四氢呋喃、甲醇\二氯甲烷、乙醇\2-甲基四氢呋喃、二氯甲烷\水中的一种或几种的混合, 优选甲醇、乙醇、四氢呋喃、2-
20 甲基四氢呋喃、二甲基亚砜、二甲基亚砜\水、甲醇\四氢呋喃、甲醇\2-甲基四氢呋喃、乙醇\2-甲基四氢呋喃、二氯甲烷\水。

本发明所述的“二甲基亚砜\水”是指二甲基亚砜和水的混合物; “甲醇\四氢呋喃”是指甲

醇和四氢呋喃的混合物；“甲醇\2-甲基四氢呋喃”是指甲醇和 2-甲基四氢呋喃的混合物、“甲醇\二氯甲烷”是指甲醇和二氯甲烷的混合物、“乙醇\2-甲基四氢呋喃”是指乙醇和 2-甲基四氢呋喃的混合物、“二氯甲烷\水”是指二氯甲烷和水的混合物。

在本发明的一种实施方式中，上述单一或混合溶剂的用量，为能够保证全部投料溶解
5 所需要的体积，例如，1g 式 (III) 所示的化合物的投料量所用单一或混合溶剂的体积为 90-200mL。

所用的混合溶剂的体积比例，可以为 0.1~20: 1，优选为 1~10: 1，更优选为 1~5: 1，例如乙醇\2-甲基四氢呋喃为 5: 1，二氯甲烷\水为 2: 1，甲醇\二氯甲烷为 5: 1 等。

本发明还提供式 (III) 所示化合物晶型 I 的制备方法，其可以包括：

10 将式 (III) 所示的化合物，加入适量单一或混合溶剂进行浆洗，搅拌，过滤（优选为减压过滤），干燥，得到晶型 I。

所述单一或混合溶剂选自甲醇、乙醇、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、二氯甲烷、二氯乙烷、乙酸乙酯、乙腈、二甲基亚砜、二甲基亚砜\水、甲醇\四氢呋喃、甲醇\2-甲基四氢呋喃、甲醇\二氯甲烷、乙醇\2-甲基四氢呋喃、二氯甲烷\水中的一种或几种的混合，优选
15 甲醇、乙醇、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、二甲基亚砜、二甲基亚砜\水、甲醇\四氢呋喃、甲醇\2-甲基四氢呋喃、乙醇\2-甲基四氢呋喃、二氯甲烷\水。

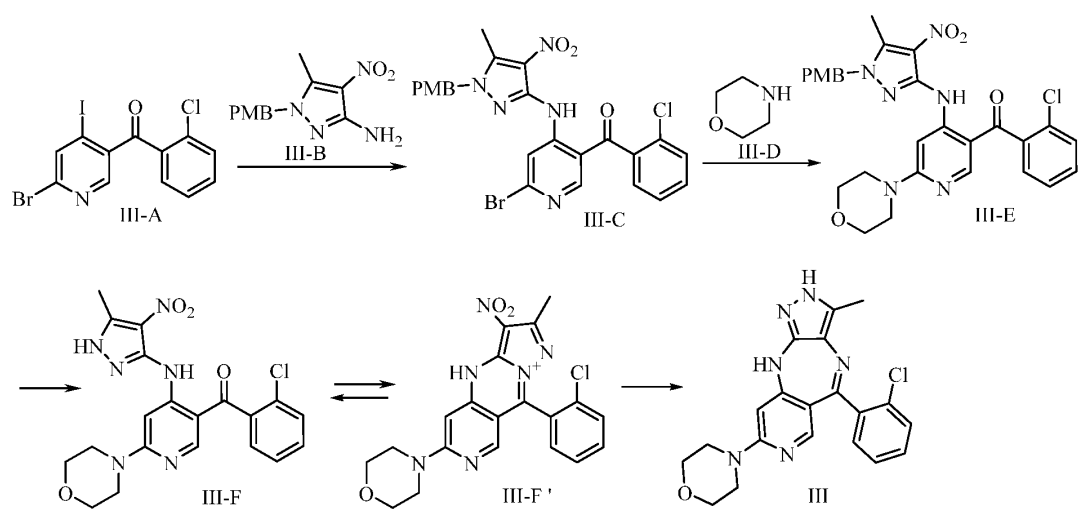
本发明还提供了上述式 (III) 所示的化合物的制备方法，其包括：

(1)、式 (III-A) 所示的化合物与式 (III-B) 所示的化合物反应，得到式 (III-C) 所示的化合物；

20 (2)、式 (III-C) 所示的化合物与式 (III-D) 所示的化合物反应，得到式 (III-E) 所示的化合物；

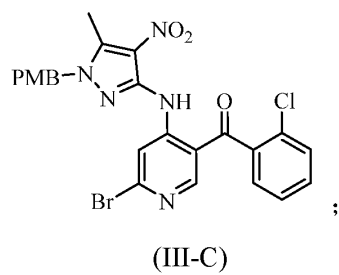
(3)、式 (III-E) 所示的化合物脱去保护基得到式 (III-F) 或过渡态 (III-F') 所示的化合物；

(4)、式 (III-F) 或 (III-F') 得到式 (III) 所示的化合物；



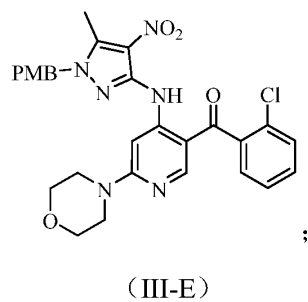
本文中，英文缩写“PMB”表示对甲氧基苄基。

本发明还提供了上述式(III)所示化合物的制备中间体，其具有以下结构式：

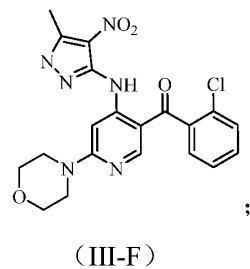


5

或

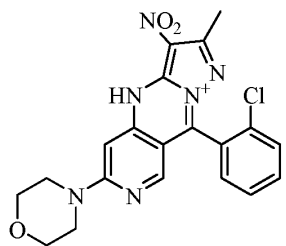


或



10

或



(III-F')

本发明还提供了含有前述式 (I) 或 (II) 所示的化合物或其药学上可接受的盐或其立
5 体异构体, 和/或含有前述式 (III) 所示的化合物的晶型 I 的药物制剂。

在本发明的一种实施方式中上述药物制剂可以包含一种或多种药用载体, 可以以口服、肠胃外、直肠或经肺给药等方式施用于需要这种治疗的患者或受试者。用于口服给药时, 所述药物组合物可制成常规的固体制剂, 如片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂等; 也可制成口服液体制剂, 如口服溶液剂、口服混悬剂、糖浆剂等。制成口服制剂时, 可以加入适
10 宜的填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等。用于肠胃外给药时, 所述药物组合物可制成注射剂、包括注射液、注射用无菌粉末与注射用浓溶液。制成注射剂时, 可采用现有制药领域中的常规方法生产, 配置注射剂时, 可以不加入附加剂, 也可以根据药物的性质加入适宜的附加剂。用于直肠给药时, 所述药物组合物可制成栓剂等。用于经肺给药时, 所述药物组合物可制成吸入剂或喷雾剂等。

15 在本发明的一种具体实施方式中, 前述的药物制剂可以进一步包含一种或多种第二治疗活性剂, 所述的第二治疗活性剂为抗代谢物、生长因子抑制剂、有丝分类抑制剂、抗肿瘤激素类、烷化剂类、金属类、拓扑异构酶抑制剂、激素药、免疫调节剂、肿瘤抑制基因、癌疫苗、免疫检查点或肿瘤免疫治疗相关的抗体或小分子药物。

20 本发明还提供了含有前述式 (I) 或 (II) 所示的化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体, 和/或含有前述式 (III) 所示的化合物的晶型 I 及一种或多种第二治疗活性剂的药物组合物。

在本发明的一种具体实施方式中, 该组合物可以是将“治疗有效量”的前述式 (I) 或 (II) 所示的化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体, 和/或含有前述式 (III) 所示的化合物的晶型 I 与一种或多种第二治疗活性剂采用联合给药的方式使用, 例如先后给药,
25 同时给药, 或将治疗活性成分做成复方制剂给药。

所述的第二治疗活性剂为抗代谢物、生长因子抑制剂、有丝分类抑制剂、抗肿瘤激素类、烷化剂类、金属类、拓扑异构酶抑制剂、激素药、免疫调节剂、肿瘤抑制基因、癌疫苗、免疫检查点或肿瘤免疫治疗相关的抗体或小分子药物。

5 本发明还提供了前述式 (I) 或 (II) 所示的化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体、前式 (III) 所示的化合物的晶型 I、或前述的药物制剂在制备治疗多激酶介导的癌症的药物中的应用，所述的癌症包括肺癌、鳞状上皮细胞癌、膀胱癌、胃癌、卵巢癌、腹膜癌、乳腺癌、乳腺导管癌、头颈癌、子宫内膜癌、宫体癌、直肠癌、肝癌、肾癌、肾盂癌、食管癌、食管腺癌、神经胶质瘤、前列腺癌、甲状腺癌、女性生殖系统癌症、原位癌、淋巴瘤、神经纤维瘤病、骨癌、皮肤癌、脑癌、结肠癌、睾丸癌、胃肠道间质瘤、口腔癌、
10 咽癌、多发性骨髓瘤、白血病、非霍奇金淋巴瘤、大肠绒毛腺瘤、黑色素瘤、细胞瘤和肉瘤。

本发明还提供了一种治疗疾病的方法，该方法包括向有需要的患者给药治疗有效量的前述式 (I) 或 (II) 所示的化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体、前式 (III) 所示的化合物的晶型 I、或前述的药物制剂，其中，所述疾病包括由多激酶介导的癌症，
15 所述的癌症包括肺癌、鳞状上皮细胞癌、膀胱癌、胃癌、卵巢癌、腹膜癌、乳腺癌、乳腺导管癌、头颈癌、子宫内膜癌、宫体癌、直肠癌、肝癌、肾癌、肾盂癌、食管癌、食管腺癌、神经胶质瘤、前列腺癌、甲状腺癌、女性生殖系统癌症、原位癌、淋巴瘤、神经纤维瘤病、骨癌、皮肤癌、脑癌、结肠癌、睾丸癌、胃肠道间质瘤、口腔癌、咽癌、多发性骨髓瘤、白血病、非霍奇金淋巴瘤、大肠绒毛腺瘤、黑色素瘤、细胞瘤和肉瘤。

20 本发明所述的“治疗有效量”是指当给药到患者时至少能够减轻患者病症的症状的前述化合物、晶型 I 和/或药物制剂的量。包含“治疗有效量”的实际量会根据多种情况而变化，多种情况包括但不限于所治疗的特定病症、病症的严重程度、患者的体格和健康状况以及给药途径。熟练的医疗从业者可容易地使用医疗领域中已知的方法确定合适的量。

发明详述

25 本发明所述的“卤素”是指氟、氯、溴和碘等，优选氟和氯。

本发明所述的“氧代”是指取代基结构中的任一 C 原子可被氧化为“-C(O)-”；若含

有杂原子，其杂原子可形成氧化物，如 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \parallel \end{array}$ 可被氧化成 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}^+ \\ \diagdown \\ \parallel \end{array} \rightarrow \text{O}^-$ ，S 任选被氧化为 S(O) 或 S(O)₂。

本发明所述的“卤代”是指取代基中的任一氢原子可被一个或多个相同或不同的卤素取

代。“卤素”如前文所定义。

本发明所述“C₁₋₆ 烷基”指含有 1-6 个碳原子的烃部分去除一个氢原子衍生的直链或支链的烷基，如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、2-甲基丁基、新戊基、1-乙基丙基、正己基、异己基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁基和 1-甲基-2-甲基丙基等。所述“C₁₋₄ 烷基”指含有 1-4 个碳原子的上述实例。

本发明所述的“C₂₋₈ 烯基”指含有碳碳双键的 2-8 个碳原子的烯烃部分去除一个氢原子衍生的直链或支链的烯基，如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、1,3-丁二烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、1,3-戊二烯基、1,4-戊二烯基、1-己烯基、1,4-己二烯基等。

本发明所述的“C₂₋₈ 炔基”指含有碳碳叁键的 2-8 个碳原子的炔基部分去除一个氢原子衍生的直链或支链的炔基，如乙炔基、丙炔基、2-丁炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-甲基-2-戊炔基、2-己炔基、3-己炔基等。本发明所述的“C₁₋₆ 烷基羰基氨基”、“C₁₋₆ 烷基氨基羰基”、“C₁₋₆ 烷基磺酰基”、“C₁₋₆ 烷基羰基”、“C₁₋₆ 烷基硫基”是分别指 C₁₋₆ 烷基-C(O)-NH-、C₁₋₆ 烷基-NH-C(O)-、C₁₋₆ 烷基-S(O)₂-、C₁₋₆ 烷基-C(O)-、C₁₋₆ 烷基-S-；所述“C₁₋₆ 烷基”如前文所定义，优选为“C₁₋₄ 烷基”。

本发明所述的“C₁₋₆ 烷氧基”是指前文所定义的“C₁₋₆ 烷基”通过氧原子与母体连接的基团，即“C₁₋₆ 烷基-O-”基团，如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、新戊氧基和正己氧基等。所述的“C₁₋₄ 烷氧基”指含有 1-4 个碳原子的上述实例，即“C₁₋₄ 烷基-O-”基团。

本发明所述的“环烷基”、“芳基”、“杂环基”及“杂芳基”，包括单环系统和稠环系统（双环系统或者多环系统），单环是指仅以一个环的形式存在，稠环是指两个及两个以上环以并、螺、桥的连接方式所形成的多环系结构。所述的并环是指由两个或两个以上环状结构彼此共用两个相邻的环原子（即共用一个键）所形成的稠环结构。所述的桥环是指由两个或两个以上环状结构彼此共用两个非相邻的环原子所形成的稠环结构。所述的螺环是指由两个或两个以上环状结构彼此共用一个环原子所形成的稠环结构。本发明以原子个数所限定的环烷基、芳基、杂环基、杂芳基，在不特别指明的情况下，包括所能够形成的单环和稠环结构。

本发明所述的“环烷基”，是指单环环烷基，双环环烷基系统或者是多环环烷基系统。这些基团可以饱和或不饱和、但不是芳族。单环环烷基可以为 C₃₋₈ 环烷基，C₃₋₆ 环烷基、C₅₋₈

环烷基等，实例包括但不限于：环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、环庚烷基、环辛烷基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、1,4-环己二烯基、环庚烯基、1,4-环庚二烯基、环辛烯基、1,5-环辛二烯基等。并环环烷基可以为 6-12 元并环环烷基、7-10 元并环环烷基，其代表性实例包括但不限于双环[3.1.1] 庚烷、双环[2.2.1] 庚烷、双环[2.2.2] 辛烷、双环[3.2.2] 壬烷、双环[3.3.1] 壬烷和双环[4.2.1] 壬烷。螺环环烷基，可以为 6-12 元螺环基、7-11 元螺

环基等，其实例包括但不限于：、、、、、、、、。所述的桥环环烷基可以为 6-12 元桥环基、7-11 元桥

环基，其实例包括但不限于：

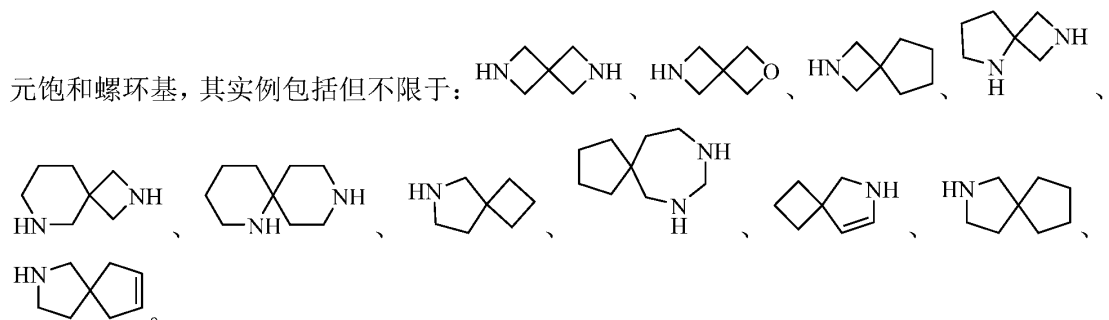
10 本发明所述的“3-14元环烷基”、“3-10元环烷基”、“3-6元环烷基”，在不特别指明
的情况下，包括所能够形成的单环和稠环结构。

本发明所述的“杂环基”是指至少一个环碳原子被选自 O、S、N 的杂原子替代的非芳香性的环状基团，，优选 1-3 个杂原子，同时包括碳原子、氮原子和硫原子可以被氧代。

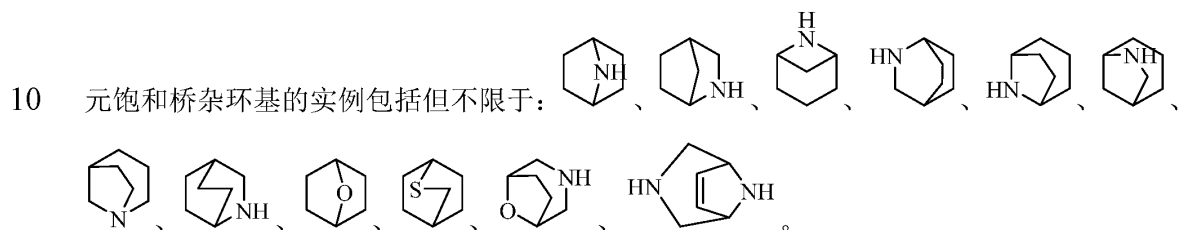
“杂环基”，是指单环杂环基、双环杂环基系统或多环杂环基系统，包括饱和、部分饱和和的杂环基，但不包括芳环。单杂环基可以为 3-8 元杂环基、3-8 元饱和杂环基、3-6 元杂环基、4-7 元杂环基、5-7 元杂环基、5-6 元杂环基、5-6 元含氧杂环基、5-6 元含氮杂环基、5-6 元饱和杂环基等。单杂环基的实例包括但不限于氮杂环丙烷基、氧杂环丙烷基、硫杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、氧杂杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、四氢噻吩基、咪唑烷基、吡唑烷基、1,2-噁唑烷基、1,3-噁唑烷基、1,2-噻唑烷基、1,3-噻唑烷基、四氢-2H-吡喃基、四氢-2H-噻喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、1,4-二氧杂环己烷基、1,4-氧硫杂环己烷基；部分饱和杂环基的实例包括但不限于 4,5-二氢异噁唑基、4,5-二氢噁唑基、2,5-二氢噁唑基、2,3-二氢噁唑基、3,4-二氢-2H-吡咯基、2,3-二氢-1H-吡咯基、2,5-二氢-1H-咪唑基、4,5-二氢-1H-咪唑基、4,5-二氢-1H-吡唑基、4,5-二氢-3H-吡唑基、4,5-二氢噻唑基、2,5-二氢噻唑基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、2H-噻喃基、4H-噻喃基、2,3,4,5-四氢吡啶基、1,2-异噁嗪基、1,4-异噁嗪基或 6H-1,3-噁嗪基等。稠杂环包括并杂环基、螺杂环基、桥杂环基，可以是饱和的、部分饱和的或不饱和的，但不是芳香性的。稠杂环基是稠合到苯环、5 元或 6 元的单环环烷基、5 元或 6 元单环环烯基、5 元或 6 元单环杂环基或 5 元或 6 元单环杂芳基的 5 元或 6 元单环杂环基环。所述的并杂环基可以为 6-12 元并环基、7-11 元并环基、6-10 元并环基、6-12 元饱和并环基、7-11 元饱和并环基、，其实例包括但不限于：3-氮杂双环[3.10.]己烷基、3,6—二氮杂双环[3.2.0]庚烷、3,8-二氮杂双环[4.2.0]辛

烷基、3,7-二氮杂双环[4.2.0]辛烷基、八氢吡咯并[3,4-c]吡咯、八氢吡咯并[3,4-b]吡咯、八氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪基、八氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶、2,3-二氢苯并呋喃-2-基、2,3-二氢苯并呋喃基-3-基、二氢吡啶-1-基、二氢吡啶-2-基、二氢吡啶-3-基、2,3-二氢苯并噻吩-2-基、八氢-1H-吡啶基、八氢苯并呋喃基。

5 所述的螺杂环基可以为 6-12 元螺杂环基、7-11 元螺杂环基、7-11 元饱和螺杂环基、6-12

元饱和螺环基，其实例包括但不限于：

所述的桥杂环基可以为 6-12 元桥杂环基、7-11 元桥杂环基、6-12 元饱和桥环基、7-11

10 元饱和桥杂环基的实例包括但不限于：

本发明所述的 5-14 元杂环基、5-11 元杂环基、5-10 元杂环基、6-10 元杂环基、7-11 元杂环基、7-11 元饱和杂环基，在不特别指明的情况下，包括所能够形成的单环和稠环结构。

15 本发明所述的芳基，是指芳香性的环状基团，包括指单环系统、双环系统或多环系统，可以为 6-14 元芳基，包括“6-8 元单环芳基”，例如苯基、环辛烯基等；包括“8-14 元稠环芳基”，例如戊搭烯、萘、菲等。

本文所用的术语“杂芳基”是指至少一个环碳原子被选自 O、S、N 的杂原子替代的芳香性的环状基团，优选 1-3 个杂原子，同时包括碳原子、硫原子被氧代的情况，例如碳原子被 C(O)、S(O)、S(O)₂ 替代。杂芳基包括单杂芳基和稠杂芳基，可以是 5-14 元杂芳基、5-10 元杂芳基、5-7 元杂芳基、5-6 元杂芳基、8-10 元杂芳基，单杂芳基的代表性实例包括但不限于呋喃基、咪唑基、异恶唑基、噻唑基、异噻唑基、恶二唑基、恶唑基、异恶唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、吡咯基、四唑基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基和三嗪基。稠杂芳基是指稠合到苯基、环烷基、环烯基、杂环基或杂芳基的双环或多环系统。稠杂芳基可以为 8-12 元杂芳基、8-10 元杂芳基、9-10 元杂芳基，代表性

25

例子包括但不限于苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻吩基、苯并恶二唑基、苯并噻唑基、噻啉基、5,6-二氢噻啉-2-基、5,6-二氢异噻啉-1-基、吲唑基、吲哚基、异噻啉基、蔡啶基、嘌呤基、喹啉基、5,6,7,8-四氢噻啉-2-基、5,6,7,8-四氢噻啉基、5,6,7,8-四氢噻啉-4-基、5,6,7,8-四氢异噻啉-1-基、4,5,6,7-四氢并[c][1,2,5]恶二唑和 6,7-二氢并[c][1,2,5]恶二唑-4(5H)酮基。在某些实施例中，稠杂芳基是稠合到苯环、5 元或 6 元单环环烷基、5 元或 6 元单环环烯基、5 元或 6 元单环式杂环基或 5 元或 6 元单环杂芳基的 5 元或 6 元单环杂芳环

本发明所述的 5-14 元杂芳基、5-10 元杂芳基、6-10 元杂芳基、5-6 元杂芳基、8-10 元杂芳基，在不特别指明的情况下，包括所能够形成的单环和稠环结构。

10 本发明所述的“药学上可接受的盐”是指可药用的酸和碱的加成盐和溶剂化物。这样的可药用盐包括诸如以下的酸的盐：盐酸、磷酸、氢溴酸、硫酸、亚硫酸、甲酸、甲磺酸、甲磺酸、硝酸、苯甲酸、柠檬酸、酒石酸、马来酸、氢碘酸、链烷酸(诸如乙酸、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ (其中 $n = 0 \sim 4$) 等。这样的可药用盐还包括诸如以下的碱的盐：钠、钾、钙、铵等。本领域技术人员知晓多种无毒的可药用加成盐。

15 本发明式(I)、(II)化合物的“立体异构体”是指当式(I)、(II)化合物存在不对称碳原子时，会产生对映异构体；当化合物存在碳碳双键或环状结构时，会产生顺反异构体；当化合物存在酮或肟时，会产生互变异构体，所有式(I)、(II)化合物的对映异构体、非对映异构体、消旋异构体、顺反异构体、互变异构体、几何异构体、差向异构体及其混合物，均包括在本发明范围内。

20 本发明的有益效果：

(1) 本发明式(I)、(II)所示的化合物及式(III)所示的化合物的晶型 I 是有丝分裂和抑制血管生成的双重抑制剂。

(2) 通过多激酶的协调作用使得药效更强，具有更好的酶学、细胞、药效学等药理活性。

25 (3) 本发明化合物具有更好的药代性质、理化性质和/或毒理特性，具有更优良的成药性。

附图说明

30 为了更清楚地说明本发明实施例和现有技术的技术方案，下面对实施例和现有技术中需要使用的附图作简单地介绍，显而易见地，下面描述中的附图仅仅是本发明的一些实施例，对于本领域普通技术人员来讲，在不付出创造性劳动的前提下，还可以根据这些附

图获得其他的附图。

图 1 是式 (III) 化合物晶型 I 的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图谱。

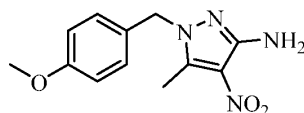
图 2 是式 (III) 化合物晶型 I 的差示扫描热分析 (DSC) 图谱。

具体实施方式

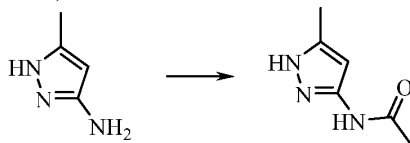
- 5 为使本发明的目的、技术方案、及优点更加清楚明白，以下参照附图并举实施例，对本发明进一步详细说明。显然，所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例，而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例，本领域普通技术人员在没有作出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例，都属于本发明保护的范围。

制备例 1：中间体 1-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-4-硝基-1*H*-吡唑-3-胺的合成

10



步骤 1: *N*-(5-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙酰胺的合成



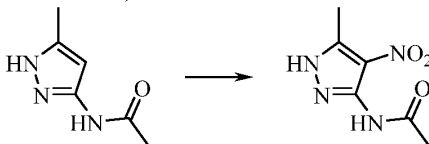
15

称量 5-甲基-1*H*-吡唑-3-胺(300 g, 3.09 mol, 1.0 eq)于 5 L 圆底烧瓶中，室温下加水(2800 mL)，机械搅拌溶解，再分批加入碳酸氢钠(780 g, 9.28 mol, 3 eq)，加完后继续搅拌 30 分钟，然后向反应体系中缓慢滴加乙酸酐(592 ml, 6.2 mol, 2 eq)，控制滴加速度，约 1 小时加完，此时产生大量泡沫状白色固体。升温至 100℃搅拌反应 2 小时，固体逐渐溶解至澄清，停止加热，冷却至室温，搅拌过夜即有大量白色晶状固体析出。另一批 5-甲基-1*H*-吡唑-3-胺(300 g) 平行投料，反应完毕后，两批合并过滤，固体用水洗(500 mL×2)，干燥，得白色固体(554 g，产率 62%)。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 10.32 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.97 (s, 3H)。

步骤 2: *N*-(5-甲基-4-硝基-1*H*-吡唑-3-基)乙酰胺的合成



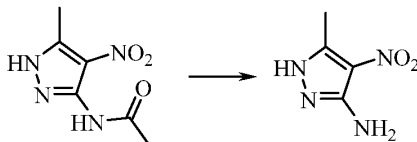
25

将浓硫酸(2 L, 约 36.8 mol, 9.2 eq)置于 5 L 圆底烧瓶中，冰水浴冷却，机械搅拌下分批加入 *N*-(5-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙酰胺(554 g, 3.98 mol, 1 eq)，1 小时加完，继续搅拌至固体

完全溶解, 然后向体系中滴加发烟硝酸(250 mL, 约 5.7 mol, 1.4 eq), 控制温度小于 15℃, 2 小时加完。继续反应 15 分钟后 LC-MS 检测反应完全, 机械搅拌下, 将反应体系缓慢倾倒入 5 L 碎冰水中, 立刻析出大量白色固体, 静置过夜, 过滤, 固体用水洗(1000 mL×2), 红外干燥, 得白色固体(587 g, 产率 80%)。

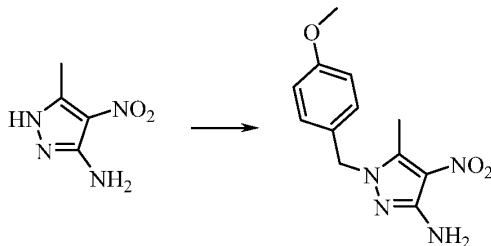
5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.22 (s, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.13 (s, 3H)。

步骤 3: 5-甲基-4-硝基-1H-吡唑-3-胺的合成



在 5 L 四口圆底烧瓶中加入水(1.1 L)和浓盐酸(1 L, 约 12 mol, 4 eq), 逐渐升温于 80℃, 机械搅拌下分批加入 *N*-(5-甲基-4-硝基-1H-吡唑-3-基)乙酰胺(587 g, 3 mol, 1 eq), 约 1 小时加完, 于 100℃ 继续回流约 1 小时至体系澄清, 冷却后过滤, 除去不溶物, 滤液减压浓缩, 粗品用甲基叔丁基醚打浆, 过滤, 滤饼干燥得桔黄色固体(610 g 粗品)。

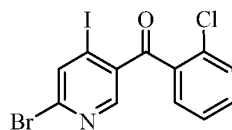
步骤 4: 1-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-4-硝基-1H-吡唑-3-胺的合成



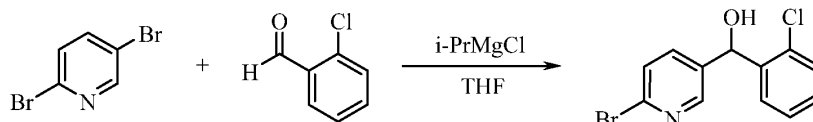
将 5-甲基-4-硝基-1H-吡唑-3-胺盐酸盐(200 g, 1.12 mol, 1 eq) 置于 3 L 圆底烧瓶中, 室温下加 DMF(1.8 L), 机械搅拌溶解, 再分批缓慢加入碳酸钾(335 g, 2.42 mol, 2.1 eq), 约 40 分钟加完, 然后滴加 4-甲氧基苄氯(177 g, 1.13 mol, 1 eq), 30 分钟加完, 室温搅拌过夜, TLC 和 LC-MS 检测剩余少量原料。另外两批 5-甲基-4-硝基-1H-吡唑-3-胺盐酸盐(200 g, 1.12 mol)平行投料, 反应完毕后过滤, 滤液合并, 减压浓缩至于剩余一半溶剂, 搅拌下倒入冰水(约 2.5 L)中, 析出棕黄色固体, 静置过夜。滤饼用 DCM 洗(1000 mL×3), 减压浓缩, 残留物倒入冰水中(约 1000 mL), 析出棕黄色固体, 静置过夜。合并过滤上述析出的固体, 水洗(500 mL×2), 真空干燥后用乙酸乙酯打浆, 过滤, 干燥后得黄色固体(268 g, 收率: 30%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7.18 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.18 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.56 (s, 3H)。

制备例 2: 中间体(6-溴-4-碘-吡啶-3-基)(2-氯苄基)甲酮的合成

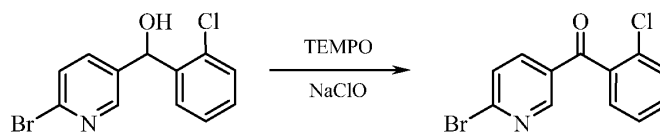


步骤 1: (6-溴吡啶-3-基)(2-氯苯基)甲醇的合成



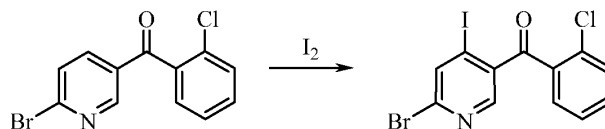
向 2 L 四口烧瓶中加入无水四氢呋喃(500 mL)和 2,5-二溴吡啶(100.0 g, 0.42 mol, 1.0 eq), 搅拌下冰水浴降温至 2℃, 滴加异丙基氯化镁(210.5 mL, 2.0 M, 0.42 mol, 1.0 eq), 控制温度不超过 10℃, 约 0.5 h 滴完。室温(20℃)搅拌 1 h, 再用冰水浴降温至 10℃, 滴加 2-氯苯甲醛(62.3g, 0.443 mol, 1.05 eq)的四氢呋喃(200 mL)溶液, 约 0.5 h 滴完。10℃搅拌 2 h, TLC 显示反应结束。向反应体系中加入饱和氯化铵水溶液(300 mL), 搅拌 10 分钟后, 分液, 有机相浓缩得黄色油状物。水相用乙酸乙酯萃取(1.0 L×2), 与前面所得的黄色油状物合并, 水洗(500 mL), 饱和食盐水洗涤(500 mL), 无水 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩得到棕色油状物(140 g 粗品)。

步骤 2: (6-溴吡啶-3-基)(2-氯苯基)甲酮的合成



将(6-溴吡啶-3-基)(2-氯苯基)甲醇(140 g 粗品)于 DCM(1.3 L)中, 加入 TEMPO(1.51 g, 9.4 mmol)和 NaBr (1.92 g, 18.8 mmol)。冰水浴降温至 3℃, 滴加用 NaHCO₃(45.0 g)中和的 NaClO 水溶液(1.34 mol/L, 600 L, 0.71 mol), 滴加过程中温度不超过 20℃。滴完后搅拌 10 分钟, TLC 显示反应结束。分液, 水相用 DCM 萃取(1.0 L), 合并有机相, 水洗(1.0 L), 饱和食盐水洗涤(1.0 L), 无水 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩后得到黄色油状物, 粗品用(150 mL 甲基叔丁基醚/500 mL 石油醚)打浆后得到黄色固体(50.3 g, 产率: 两步 39.7%)。

步骤 3: (6-溴-4-碘-吡啶-3-基)(2-氯苯基)甲酮的合成

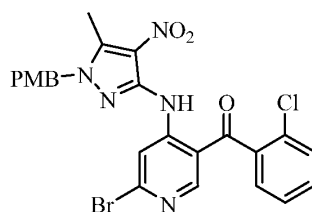


氮气保护下, 向 2 L 四口烧瓶中加入四甲基哌啶锂/氯化镁溶液(281 mL, 1.5 mol/L, 0.43 mol, 2.5 eq), 干冰/乙醇浴降温至-65℃, 滴加(6-溴吡啶-3-基)(2-氯苯基)甲酮(50.0 g, 0.17 mol, 1.0 eq)的四氢呋喃(50 mL)溶液, 约 0.5 h 加毕。然后升温至-45℃搅拌 1 h, 再降温至-65℃,

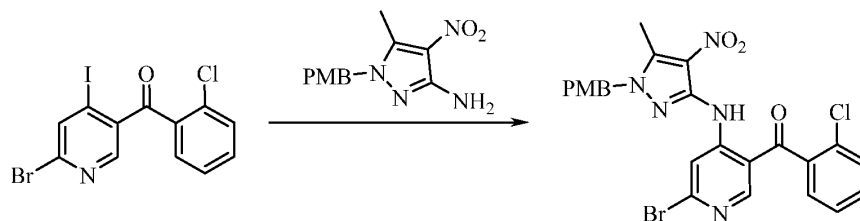
滴加 I_2 (129.3 g, 0.51 mol, 3.0 eq) 的四氢呋喃(400 mL)溶液, 约 1 h 加毕。搅拌 20 分钟后, TLC 显示反应结束。向反应体系中加入饱和氯化铵水溶液(500 mL)和饱和 $NaHSO_3$ 水溶液(500 mL), 搅拌 15 分钟, 过滤, 不溶物用乙酸乙酯洗涤(500 mL $\times$ 2), 合并滤液, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取(1.0 L $\times$ 2), 合并所有有机相, 水洗(800 mL), 饱和食盐水洗涤(800 mL), 无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩得到黄色固体, 用甲基叔丁基醚(500 mL)/石油醚(500 mL)打浆, 干燥后得到黄色固体(30 g, 产率: 41.8%)。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.38-7.50 (m, 2H), 7.51-7.65 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.24 (s, 1H).

制备例 3: 中间体(6-溴-4-((1-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-4-硝基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-3-基)(2-氯苯基)甲酮的合成



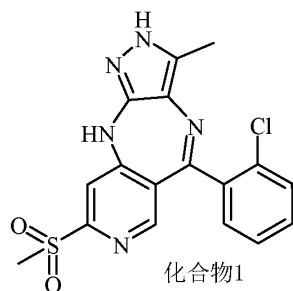
步骤 1: (6-溴-4-((1-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-4-硝基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-3-基)(2-氯苯基)甲酮的合成



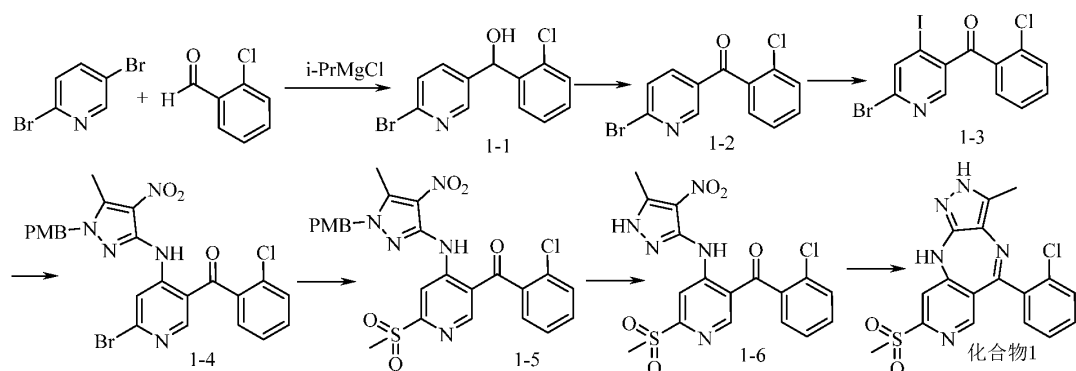
取 1-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-4-硝基-1H-吡唑-3-胺(14.92 g, 56.9 mmol), 加入无水四氢呋喃(100 mL), 氮气保护下搅拌溶解, 冰浴下分批加入 NaH (质量分数 40%, 4.82 g, 0.11 mol), 加完搅拌 1 小时, 滴加(6-溴-4-碘-吡啶-3-基)(2-氯苯基)甲酮(20 g, 47.4 mmol)的四氢呋喃溶液(100 mL)。室温反应 16 小时, TLC 检测反应完全, 加入甲醇(30 mL)淬灭反应, 再加入饱和氯化铵溶液(50 mL), 过滤, 得到黄色产物(25g, 收率 80%)。

^1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): 12.36 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.66-7.53 (m, 4H), 7.33 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.73 (s, 3H).

实施例 1: 化合物 1 的合成



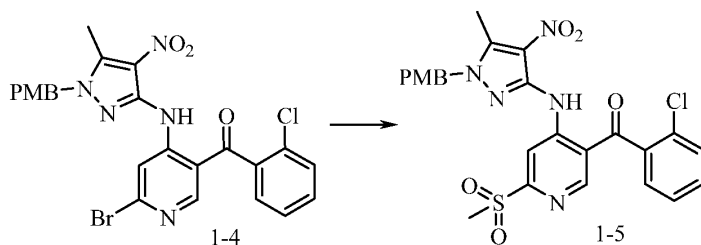
合成路线:



步骤 1: 按照制备例 2 中的方法制备出中间体 1-3。

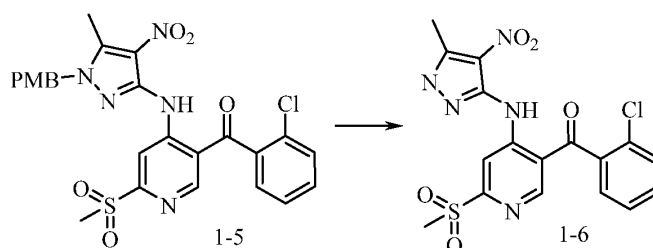
5 步骤 2: 按照制备例 3 中的方法制备出中间体 1-4。

步骤 3: 中间体 **1-5** 的合成



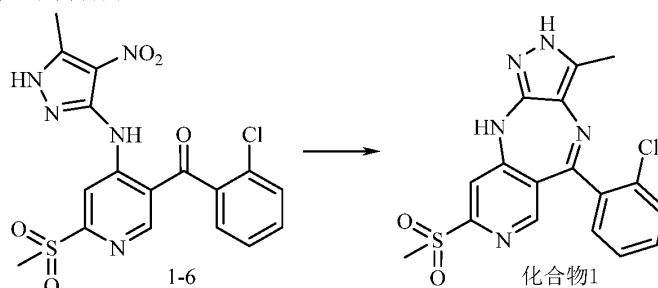
取中间体 **1-4** (5 g, 9 mmol), 加入碘化亚铜(5.13 g, 27 mmol), 和甲烷亚磺酸钠(2.76 g, 27 mmol)。氮气置换三次后, 注入 DMSO(100 mL)。升温 130℃, 反应 5 小时后, TLC 反应完全。粗品经硅胶柱层析(二氯甲烷洗脱)得到 1.1g 黄色固体, 收率 23%。

步骤 4: 中间体 **1-6** 的合成



取中间体 **1-5**(1.1 g, 2.0 mmol), 加入二氯甲烷(3 mL)溶解后, 缓慢滴入三氟乙酸(10 mL), 滴毕, 升温至 70℃, 反应 8 小时后, LC-MS 显示反应结束。旋干溶剂和三氟乙酸, 得到 1.5 g 棕色固体, 直接用于下一步。

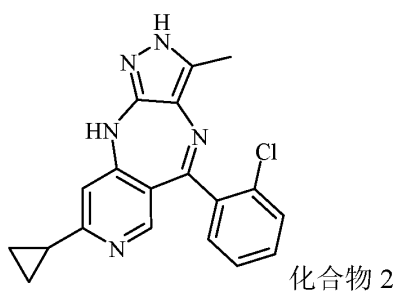
5 步骤 5: 化合物 1 的合成



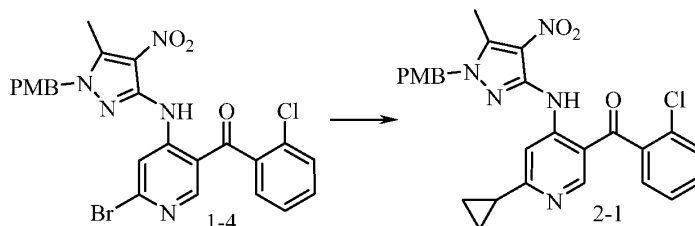
取中间体 **1-6**(1.5 g, 3.4 mmol), 加入 2-甲基四氢呋喃(15 mL)溶解后, 氮气保护下加入二水合二氯化锡(5.4 g, 24.1 mmol), 升温 100℃, 反应 16 小时后 LC-MS 显示反应结束。加入氢氧化钠水溶液调节 pH=10, 经硅藻土过滤后, 用 2-甲基四氢呋喃萃取, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析(EA:DCM=1:3)得到黄色固体化合物 **1**(60 mg, 收率 10%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 11.84 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.43-7.51 (m, 4H), 7.17 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.11 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).

实施例 2: 化合物 2 的合成

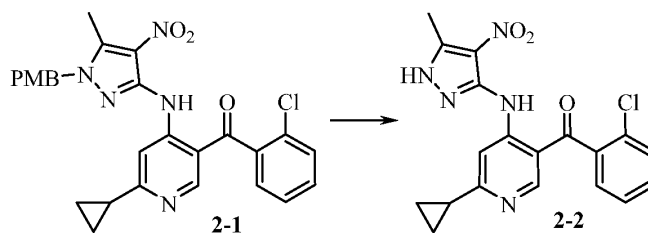


15 步骤 1: 中间体 2-1 的合成



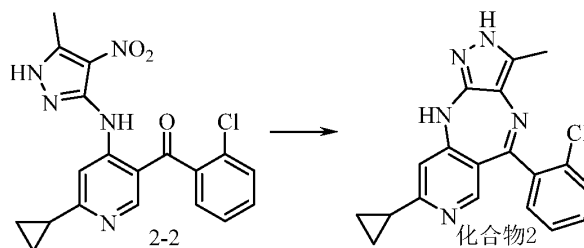
取中间体 1-4 (3 g, 5.4 mmol), 加入甲苯(90 mL)、环丙基硼酸(0.70 g, 8.1 mmol)、醋酸钯(0.121 g, 0.54 mmol)、三环己基膦(0.310 g, 1.1 mmol)和磷酸钾(4.0 g, 18.8 mmol), 氮气置换 3 次, 升温至 120℃反应 16 小时。TLC 监测反应完全, 冷却后用 EA(100 mL)萃取, 水相用 EA 萃取(20 mL), 合并有机相, 饱和氯化钠水溶液洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后, 加入乙酸乙酯:甲基叔丁基醚(1:3, 10 mL)打浆, 干燥后得到橘黄色固体(3.0 g, 收率 86%)。

步骤 2: 中间体 2-2 的合成



取中间体 2-1(2.9 g, 5.6 mmol), 加入甲苯(60 mL)溶解后, 缓慢滴入三氟乙酸(30 mL), 滴毕, 升温至 100℃, 反应 8 小时后, LC-MS 显示反应结束。旋干溶剂和三氟醋酸, 得到 1.9 g 棕色固体, 直接用于下一步。

步骤 3: 化合物 2 的合成

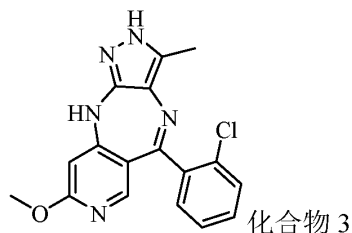


取中间体 2-2(1.9 g, 3.7 mmol), 加入 2-甲基四氢呋喃(35 mL)溶解后, 氮气保护下加入二水合二氯化锡(5.4 g, 24.8 mmol), 升温至 100℃, 反应 16 小时后 LC-MS 显示反应结束。加入氢氧化钠水溶液调 pH=10, 经硅藻土过滤后, 用 2-甲基四氢呋喃萃取, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析(EA:DCM=1:3 洗脱)得到黄色固体(0.35 g, 收率 27%)。

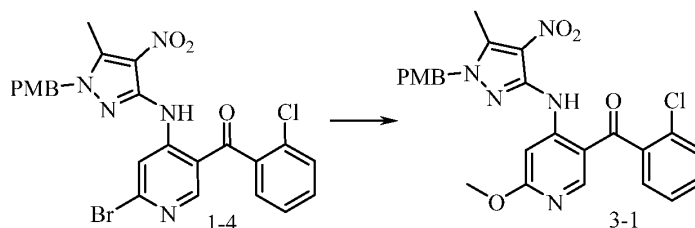
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 11.65 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.33-7.47 (m, 4H), 7.01 (s, 1H),

6.40(s, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.71-1.75 (m, 1H), 0.72-0.84 (m, 4H)。

实施例 3: 化合物 3 的合成



步骤 1: 中间体 3-1 的合成

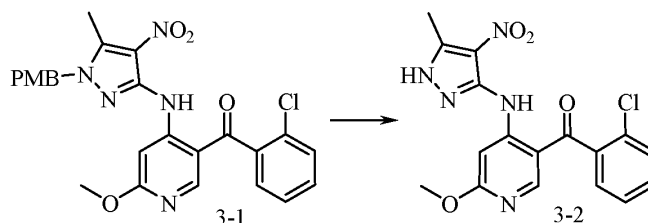


5

取中间体 1-4 共(3 g, 5.4 mmol), 加入 THF(300 mL), 氮气保护下, 滴加甲醇钠-甲醇溶液(由钠氢(1.4 g, 35 mmol)与甲醇(6 ml)反应制备), 升温至 50℃, 反应 16 小时, TLC 监测反应完全, 冷却, 加入饱和氯化铵水溶液(20 mL), 用 2-甲基四氢呋喃(50 mL)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品用甲醇/甲基叔丁基醚(1:3)

10 打浆, 得到黄色固体(2.1 g, 收率 77%)。

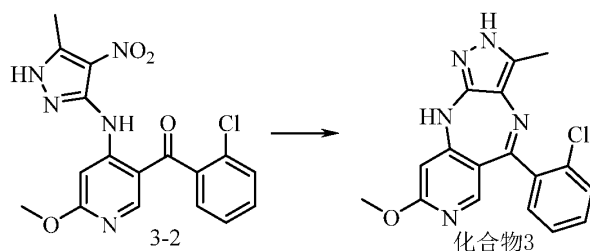
步骤 2: 中间体 3-2 的合成



取中间体 3-1(1.8 g, 3.5 mmol), 加入甲苯(30 mL)溶解后, 缓慢滴入三氟乙酸(20 mL, 0.268 mol), 滴毕, 升温至 110℃反应 16 小时, LC-MS 显示反应结束。旋干溶剂和三氟乙

15 酸, 加入甲基叔丁基醚(20 mL)打浆, 过滤得到红色固体(0.92 g, 收率 52%)。

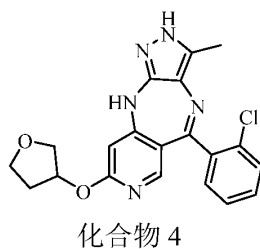
步骤 3: 化合物 3 的合成



取中间体 **3-2**(0.92 g, 1.8 mmol), 加入 2-甲基四氢呋喃(15 mL)溶解后, 氮气保护下加入二水合二氯化锡(2.9 g, 12.8 mmol), 升温至 100℃, 反应 16 小时后 LC-MS 显示反应结束。加入氢氧化钠水溶液调 pH=10, 经硅藻土过滤, 用 2-甲基四氢呋喃萃取, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析(EA:DCM=1:3 洗脱)得到黄色固体化合物 **3**(0.32 g, 收率 52%)。

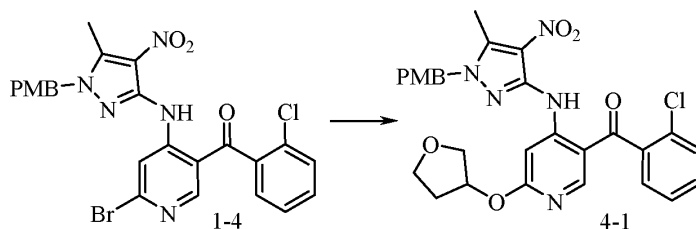
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 11.69 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.36-7.49 (m, 4H), 6.90 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.99 (s, 3H)。

实施例 4: 化合物 **4** 的合成



10

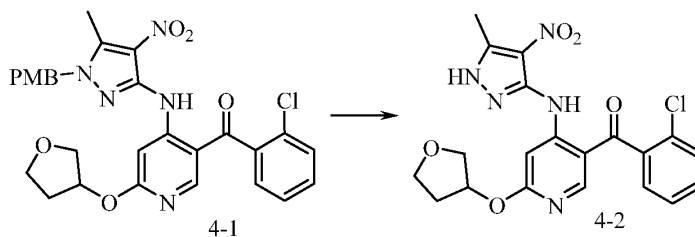
步骤 1: 中间体 **4-1** 的合成



取中间体 **1-4**(3 g, 5.4 mmol), 加入碳酸铯(6.8 g, 26.5 mmol)、3,4,7,8-四甲基-1,10-菲罗啉(0.127 g, 0.54 mmol)、碘化亚铜(0.080 g, 0.54 mmol)和 3-羟基四氢呋喃(1.0 g, 10.8 mmol), 氮气置换 3 次后, 加入甲苯(20 mL), 升温至 100℃, 反应 16 小时后, TLC 监测反应完全。冷却, 加入饱和氯化铵水溶液(20 mL), 用乙酸乙酯(50 mL)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品用甲醇/甲叔醚(1:3)打浆, 得到黄色固体(0.7 g, 收率 23%)。

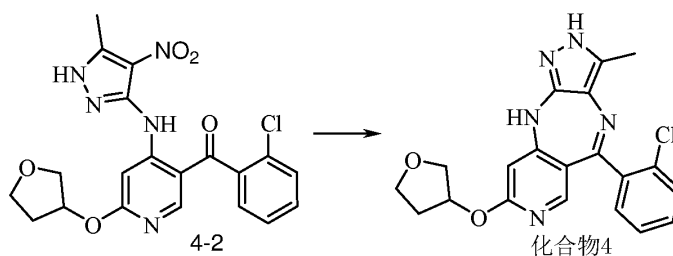
15

步骤 2: 中间体 **4-2** 的合成



取中间体 4-1(0.7 g, 1.3 mmol), 加入二氯甲烷(3 mL)溶解后, 缓慢滴入三氟乙酸(10 mL), 滴毕, 升温至 70℃, 反应 16 小时后, LC-MS 显示反应结束。旋干溶剂和三氟乙酸, 得到红色固体(0.94 g), 直接用于下一步。

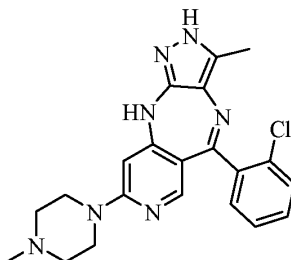
5 步骤 3: 化合物 4 的合成



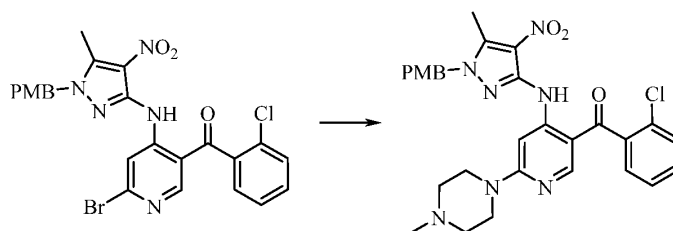
取中间体 4-2(0.94 g, 2.1 mmol), 加入 2-甲基四氢呋喃(15 mL)溶解后, 氮气保护下加入二水合二氯化锡(3.34 g, 14.8 mmol), 升温至 100℃, 反应 16 小时后 LC-MS 显示反应结束。加入氢氧化钠水溶液调 pH=10, 经硅藻土过滤后, 用 2-甲基四氢呋喃萃取, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析(EA:DCM=1:3 洗脱), 得到黄色固体化合物 4(0.066 g, 收率 10%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 11.69 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.37-7.49 (m, 4H), 6.88 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.29-5.30 (m, 1H), 3.61-3.78 (m, 4H), 2.07-2.12 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.86-1.90 (m, 1H).

15 实施例 5: 5-(2-氯苯基)-3-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,10-二氢吡啶并[4,3-b]吡啶并[4,3-e][1,4]二氮杂卓的合成 (化合物 22)

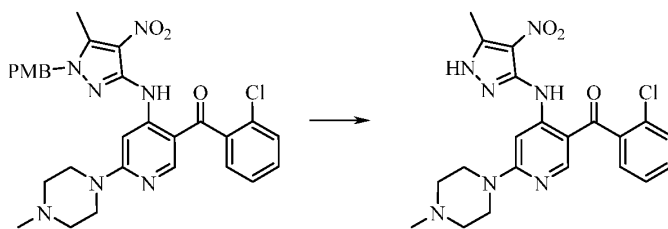


步骤 1: (2-氯苯基)(4-((1-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-4-硝基-1H-吡唑-3-基)氨基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)甲酮的合成



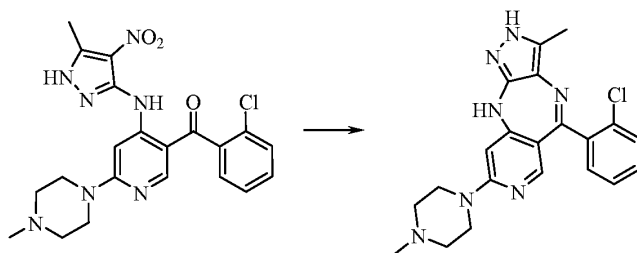
取(6-溴-4-((1-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-4-硝基-1*H*-吡唑-3-基)氨基)吡啶-3-基)(2-氯苯基)甲酮(中间体 1-4) (0.80 g, 1.4 mmol)溶解于 DMSO(10 mL)中, 加入甲基哌嗪(0.431 g, 4.3 mmol), 升温至 110℃反应 4 小时, TLC 检测反应完全。冷却, 将反应液倒入水(100 mL)中, 析出大量固体, 过滤, 滤饼加入二氯甲烷溶解, 干燥, 真空浓缩得到黄色固体(1.0 g 粗品)。

步骤 2: (2-氯苯基)(4-((5-甲基-4-硝基-1*H*-吡唑-3-基)氨基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)甲酮的合成



取(2-氯苯基)(4-((1-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-4-硝基-1*H*-吡唑-3-基)氨基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)甲酮(1.0 g 粗品), 加入二氯甲烷(3 mL)溶解, 缓慢滴入三氟醋酸(10 mL), 滴完升温至 70℃反应 16 小时, LC-MS 显示反应结束。真空浓缩得到红色固体(1.2 g 粗品), 不经纯化直接用于下一步。

步骤 3: 5-(2-氯苯基)-3-甲基-8-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,10-二氢吡唑并[4,3-*b*]吡啶并[4,3-*e*] [1,4]二氮杂卓的合成



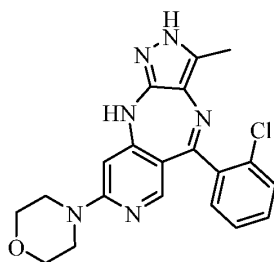
取(2-氯苯基)(4-((5-甲基-4-硝基-1*H*-吡唑-3-基)氨基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)甲酮(1.2 g 粗品), 加入 2-甲基四氢呋喃(20 mL)溶解后, 氮气保护下加入二水合二氯化锡(4.2 g, 18.6 mmol), 升温至 90℃反应 16 小时, LC-MS 显示反应完全。加入氢氧化钠水溶液调

pH=10, 经硅藻土过滤, 加入 2-甲基四氢呋喃萃取, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析(二氯甲烷: 甲醇=10:1)纯化得到黄色固体化合物 22(0.033 g, 三步收率 5.8%)。

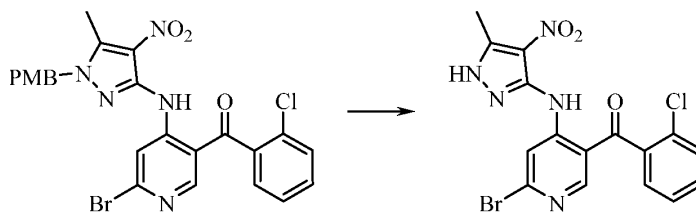
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 11.56 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.33-7.45 (m, 4H), 6.88 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.37 (m, 4H), 2.33 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.97 (s, 3H)。

5 分子式: $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_7$ 分子量: 407.91 LC-MS(Pos, m/z)=408 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

实施例 6: 4-(5-(2-氯苯基)-3-甲基-2,10-二氢吡唑[4,3-*b*]吡啶并[4,3-*e*][1,4]二氮杂卓-8-基)吗啉的合成(化合物 29)



步骤 1: (6-溴-4-((5-甲基-4-硝基-1*H*-吡唑-3-基)氨基)吡啶-3-基)(2-氯苯基)甲酮的合成

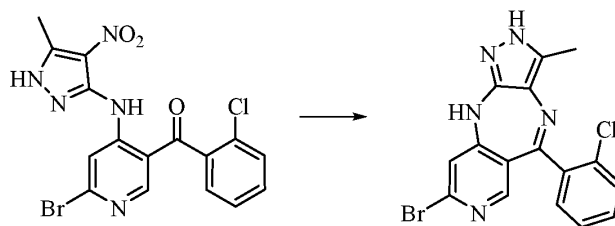


10

取(6-溴-4-((1-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-4-硝基-1*H*-吡唑-3-基)氨基)吡啶-3-基)(2-氯苯基)甲酮(中间体 1-4)(0.80 g, 1.4 mmol)溶解于 DCM(2 mL)中, 滴入三氟乙酸(10 mL), 升温 70°C, 反应 4 小时, LC-MS 检测反应完全。冷却, 真空浓缩得到黄色固体(1.0 g 粗品)。

步骤 2: 8-溴-5-(2-氯苯基)-3-甲基-2,10-二氢吡唑并[4,3-*b*]吡啶并[4,3-*e*][1,4]二氮杂卓的合成

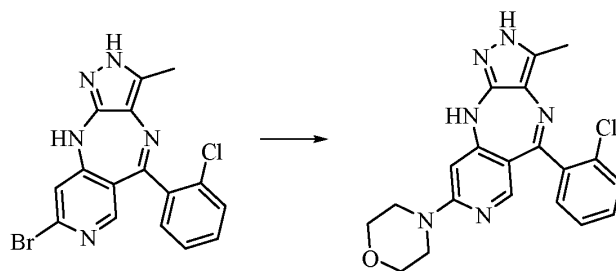
15 合成



取(6-溴-4-((5-甲基-4-硝基-1*H*-吡唑-3-基)氨基)吡啶-3-基)(2-氯苯基)甲酮(1.0 g 粗品), 加入 2-甲基四氢呋喃(15 mL)溶解后, 加入二水合二氯化锡(3.2 g, 14.2 mmol), 升温至 100°C 反应 16 小时, LC-MS 显示反应完全。加入氢氧化钠水溶液调 pH=10, 经硅藻土过滤, 加

入 2-甲基四氢呋喃萃取, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇=30:1)纯化得到产物(60 mg, 两步产率 10.7%)。

步骤 3: 4-(5-(2-氯苯基)-3-甲基-2,10-二氢吡唑[4,3-*b*]吡啶并[4,3-*e*][1,4]二氮杂卓-8-基)吗啉的合成



5

取 8-溴-5-(2-氯苯基)-3-甲基-2,10-二氢吡唑并[4,3-*b*]吡啶并[4,3-*e*][1,4]二氮杂卓(60 mg, 0.16 mmol), 加入 DMSO(2 mL)溶解后, 氮气保护下加入吗啡啉(14 mg, 0.20 mmol), 升温至 110°C 反应 6 小时, LC-MS 显示反应完全。将反应液倒入水(10 mL)中, 加入二氯甲烷萃取(20 mL×2), 浓缩, 粗品经硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇=20:1)纯化得到产物(16 mg, 产率: 25%)。

10

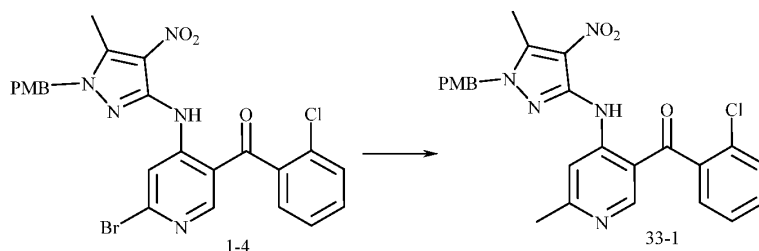
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 11.56 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.33-7.47 (m, 4H), 6.88 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.62 (m, 4H), 3.33 (m, 4H), 1.97 (s, 3H).

分子式: C₂₀H₁₉ClN₆O 分子量: 394.86 LC-MS(Pos, *m/z*)= 394.96[M+H⁺].

实施例 7 化合物 33 的合成

15

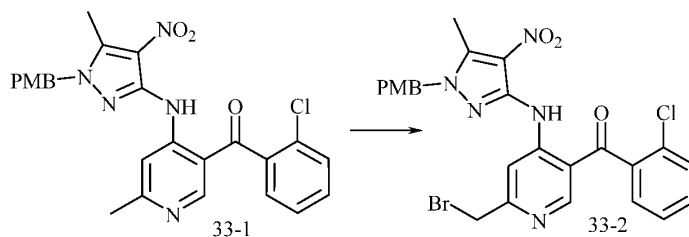
步骤 1: 中间体 33-1 的合成



取中间体 1-4 共 3.5g (6.3mmol), 加入碳酸钾 3.8g (19.1mmol), 四三苯基磷钾 1.06g (0.63mmol) 氮气置换 3 次后, 滴入三甲基硼氧烷 2ml (6.8mmol), 然后再加入 40ml 二氧六环升温 110°C, 反应 16 小时后, TLC 反应完全。冷却, 将反应液倒入 100ml 水中, 析出大量固体, 过滤后, 加入硅胶拌样, 柱层析, 用二氯甲烷:甲醇=100:1 淋洗, 旋干得到 1.8g 黄色固体中间体 33-1, 收率 58.8%。

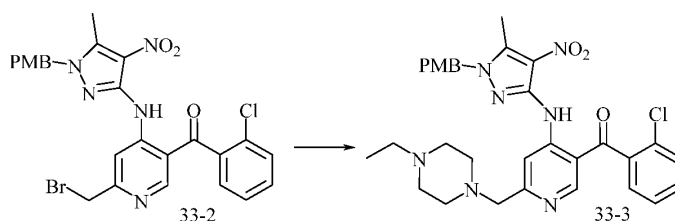
20

步骤 2: 中间体 33-2 的合成



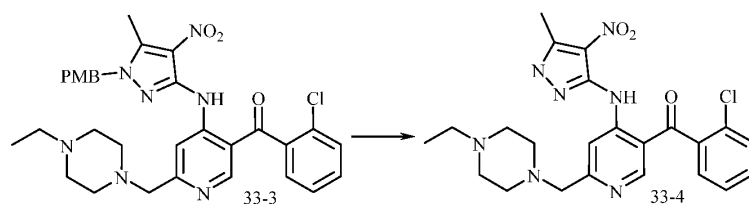
取 1.8g (3.6mmol) 中间体 33-1, 加入 0.65g NBS (3.6mmol), 再加入 100ml 四氯化碳搅拌溶解 30 分钟后, 再加入 89mg 过氧化苯甲酰 (0.36mmol) 升温 100℃, 反应 16 小时后, LC-MS 显示反应结束。旋干溶剂后再加入 20ml 二氯甲烷溶解, 过滤一层硅胶, 旋干得到 2.0g 黄色固体中间体 33-2, 直接用于下一步。

步骤 3: 中间体 33-3 的合成



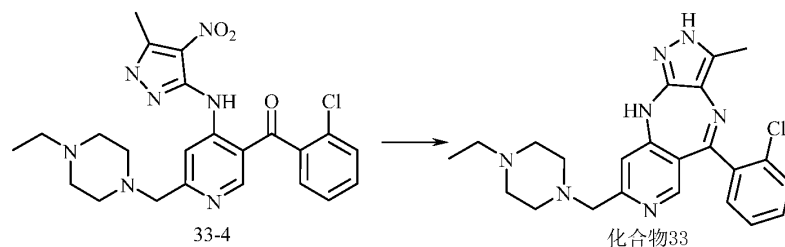
取中间体 33-2 共 2.0g (3.5mmol), 加入 0.55g 乙基哌嗪 (4.8mmol) 和 0.73g 碳酸钾 (5.2mmol) 和 20ml 乙腈, 升温 80℃, 反应 8 小时后 LC-MS 显示反应结束。旋干溶剂, 加入 100ml DCM 和 50ml 氯化铵水溶液, 分液干燥浓缩后, 得到 1.9g 红色固体中间体 33-3, 直接下一步反应。

步骤 4: 中间体 33-4 的合成



取 1.9g (3.2mmol) 中间体 33-3, 加入 3ml 二氯甲烷溶解后, 缓慢滴入三氟醋酸 10ml, 滴毕, 升温 70℃, 反应 16 小时后, LC-MS 显示反应结束。旋干溶剂和三氟醋酸, 得到 2.4g 红色固体中间体 33-4, 直接用于下一步。

步骤 4: 化合物 33 的合成

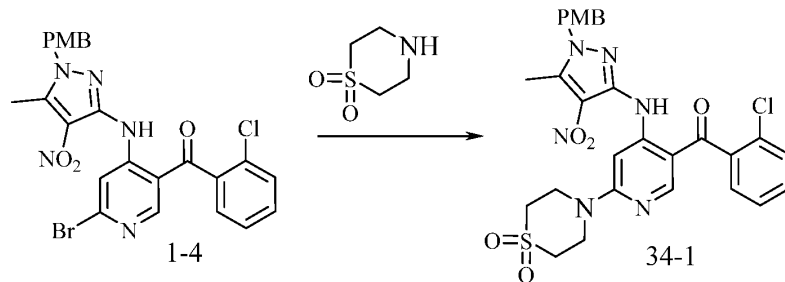


取中间体 33-4 共 2.4g (4.9mmol)，加入 25ml 2-甲基四氢呋喃溶解后，氮气保护下加入二水合二氯化锡 7.8g (34.8mmol)，升温 90℃，反应 16 小时后 LC-MS 显示反应结束。加入氢氧化钠水溶液调 pH=10，过滤硅藻土后，2 甲基四氢呋喃萃取后，浓缩后，柱层析二氯甲烷:甲醇=10:1 进行淋洗，得到 0.047g 化合物 33，收率 10%。

^1H NMR (400 MHz, DMSO): 11.50(s, 1H), 8.72(s, 1H), 7.43-7.47(m, 4H), 7.27 (s, 1H), 6.67(s, 1H), 3.47(s, 2H), 3.06(m, 4H), 2.97(m, 2H), 2.71(s, 4H), 2.12(s, 3H), 1.26-1.29(t, 3H).

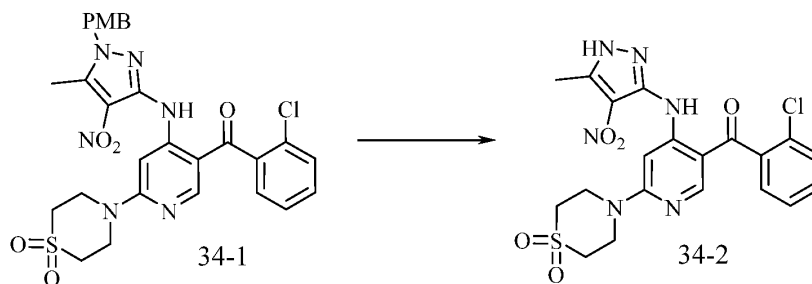
实施例 8 化合物 34 的合成

步骤 1: 中间体 34-1 的合成



将中间体 1-4(120mg, 0.216mmol, 1eq) 加入至 DMSO(2ml) 中，加入 硫代吗啉 1,1-二氧化物(58.1mg, 0.43mmol, 2eq)，DIEA(83.6mg, 0.65mmol, 3eq)，升温至 80℃ 反应 3 小时，TLC 检测原料反应完毕，将水(10ml)滴加至反应液中，析出固体中间体 34-1(70mg，粗品直接进行下一步)。

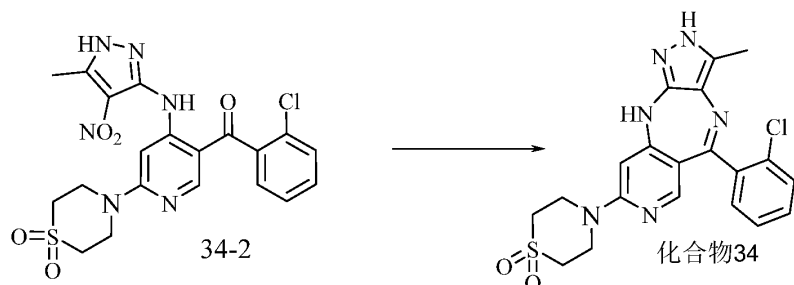
步骤 2: 中间体 34-2 的合成



将中间体 34-1 (70mg, 0.11mmol, 1eq) 加入到 2ml 三氟乙酸中，升温至 80℃ 反应 5 小

时, TLC 检测反应结束, 将反应液旋干, 用 MTBE (10ml) 打浆, 得黄色固体中间体 34-2 (30mg, 粗品)。

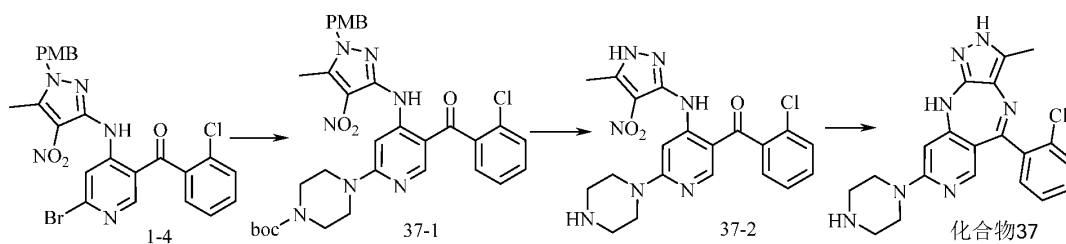
步骤 3: 化合物 34 的合成



将中间体 34-2(300mg, 0.62mmol, 1eq), 加入到 25ml 单口瓶中, 加入 2-甲基四氢呋喃 (20ml), 加入氯化亚锡(966g, 4.28mmol, 7eq), 升温至 90℃ 搅拌 5 小时, TLC 检测反应结束, 将反应液冷却, 用碳酸氢钠调节 pH 至 8 左右, 用 DCM(50ml) 萃取, 分出有机相, 干燥合并旋干, 制备硅胶板 (DCM:MeOH=30:1) 制备得到化合物 34 (21mg, 三步收率: 2.1%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 11.60(s, 1H), 8.30(s, 1H), 7.33-7.49(m, 4H), 6.92(s, 1H), 6.11(s, 1H), 3.88(m, 4H), 3.08-3.10(m, 4H), 1.98(s, 3H)。

实施例 9 化合物 37 的合成



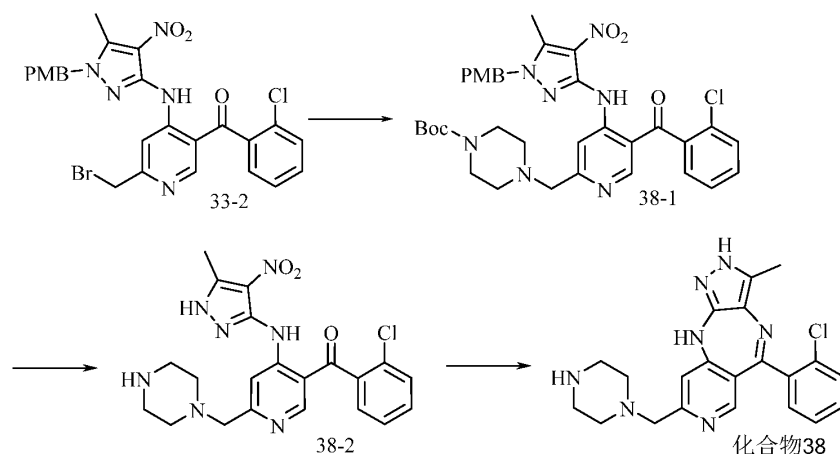
步骤 1: 称取中间体 1-4 共 500mg, 加入乙腈 15ml 溶解, 加入三乙胺 200mg, BOC 哌嗪 200mg, 升温回流 3h, 点板反应结束, 旋干得黄色固体中间体 37-1, 400mg 收率 80%;

步骤 2: 将中间体 37-1 用 15ml TFA 溶解, 升温回流 6h, LC-MS 检测反应结束, 旋干, 过滤后甲叔醚打浆得黄色固体化合物 37-2 (300mg, 收率 >100%)。

步骤 3: 将中间体 37-2 用 15ml 甲基四氢呋喃溶解, 加入 500ml 二水合二氯化锡, 升温至 90°C, 回流 5h, 反应结束, 制备得化合物 37 (16mg, 收率 5%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 11.60(s, 1H), 8.30(s, 1H), 7.33-7.49(m, 4H), 6.92(s, 1H), 6.11(s, 1H), 3.88(m, 4H), 2.08-2.10(m, 4H), 1.98(s, 3H)。

实施例 10 化合物 38 的合成



步骤 1: 称取 boc 哌嗪 300mg, 450mg 中间体 33-2, 碳酸钾 300mg, 加入乙腈 20ml 溶解, 升温至 60°C, 反应 6h, LC-MS 检测反应结束, 加入水 300ml 二氯甲烷 50ml, 分液, 油相干燥, 旋干得中间体 38-1, 300mg。

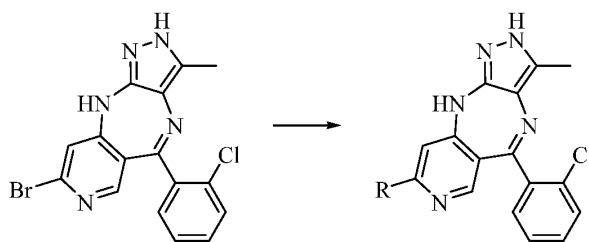
步骤 2: 将 15ml 三氟乙酸倒入到 300mg 化合物 38-1 中, 升温至 90°C, 回流 4h, LC-MS 反应结束, 旋干得 200mg 化合物 38-2;

步骤 3: 称取二水合二氯化锡 1.10g, 加入到中间体 38-2 中, 加入甲基四氢呋喃 15ml, 水 0.2ml, 升温至 90°C, 16h 后反应结束, 调节 PH 至 10, 过滤, 旋干, 干燥后制备得 36mg 化合物 38, 收率 21%。

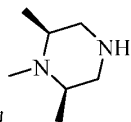
5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO): 11.69(s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.38-7.49(m, 4H), 7.10-7.25(m, 1H), 2.57-2.58(m, 4H), 2.26(s, 2H), 2.35(s, 4H), 1.98(s, 3H)。

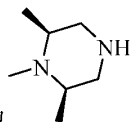
实施例 11 化合物 40、41、42、43、44、45、46、48 的合成

合成路线通式如下:

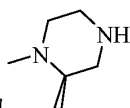
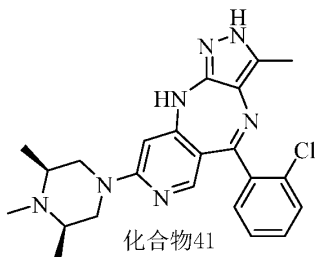


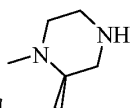
通用合成方法: 取实施例 6 的步骤 2 制备所得的 8-溴-5-(2-氯苯基)-3-甲基-2,10-二氢吡啶并[4,3-*b*]吡啶并[4,3-*e*][1,4]二氮杂卓 (1eq), 加入 DMSO (5ml) 溶解后, 氮气保护下加入不同结构的胺 (5eq), 升温 100℃, 反应 16 小时后 TLC 显示反应结束。将反应液倒入冰水 (50ml) 中, 分别析出黄色固体粗品。



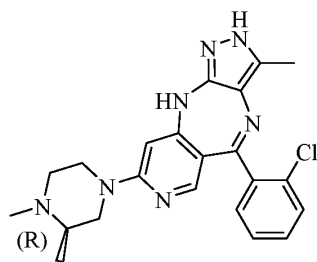
11.1 化合物 41 的合成: 胺的结构为 , 固体粗品用制备板(DCM:MeOH=30:1)制备得化合物 41(15mg, 产率: 13.8%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.85(s, 1H), 7.28-7.42(m, 4H), 5.91(s, 1H), 5.62(s, 1H), 3.98-4.02(d, 2H), 2.66-2.72(t, 2H), 2.29(s, 3H), 2.22(s, 4H), 1.14-1.16(m, 6H).

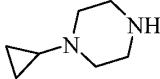


11.2 化合物 42 的合成: 胺的结构为 , 固体粗品用二氯甲烷 (20ml) 溶解, 硫酸镁干燥, 旋干得化合物 42 (22mg, 产率: 20.4%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.85(s, 1H), 7.28-7.42(m, 4H), 5.91(s, 1H), 5.62(s, 1H), 3.98-4.02(d, 2H), 2.66-2.72(t, 2H), 2.29(s, 3H), 2.22(m, 4H), 1.14-1.16(m, 6H).

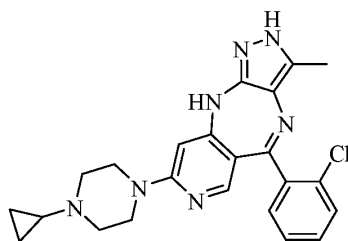


化合物42

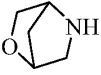
11.3 化合物 44 的合成: 胺的结构为 , 将粗品烘干得到化合物 44 (90mg,

产率: 40.35%)。

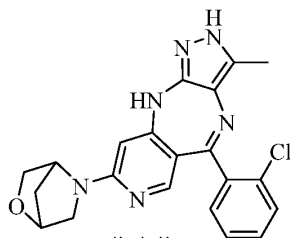
^1H NMR (400 MHz,DMSO): 11.59(s,1H), 8.26(s,1H), 7.32-7.48(m,4H), 6.89(s,1H),
5 5.77(s,1H), 1.98(s,3H), 1.62(m,1H), 0.33-0.43(m,4H).



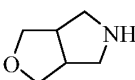
化合物44

11.4 化合物 45 的合成: 胺的结构为  HCl , 将粗品溶于二氯甲烷 (10ml) 中,
用无水硫酸镁干燥, 旋干, 得到黄色固体, 用二氯甲烷: 石油醚=1: 1 浆洗, 得化合物 45,
(42mg, 产率: 20.1%);

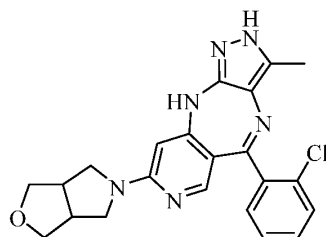
10 ^1H NMR (400 MHz,DMSO): 11.59(s,1H), 8.28(s,1H), 7.32-7.48(m,4H), 6.86(s,1H),
4.62-4.67(m,3H), 3.54-3.71(dd,2H), 3.07-3.13(m,2H), 1.98(s,3H), 1.77-1.84(m,2H),
0.82-0.87(m,2H)。



化合物45

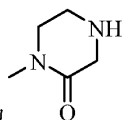
11.5 化合物 46 的合成: 胺的结构为 , 将粗品干燥得化合物 46(130mg, 产率: 59.9%)。

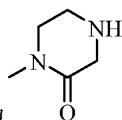
¹H NMR (400 MHz,DMSO): 11.55(s,1H), 8.28(s,1H), 7.32-7.48(m,4H), 6.87(s,1H), 5.69(s,1H), 3.76-3.80(m,2H), 3.46-3.53(m,4H), 3.17-3.20(d,2H), 2.95(s,2H), 1.97(s,3H)。



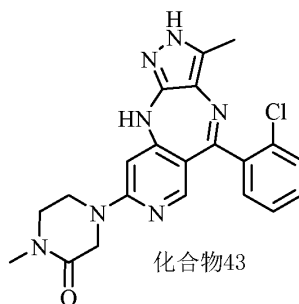
化合物46

5



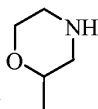
11.6 化合物 43 的合成: 胺的结构为 , 将粗品干燥得化合物 43(55mg, 产率: 57.9%)。

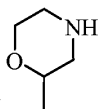
¹H NMR (400 MHz,DMSO): 11.59(s,1H), 8.30(s,1H), 7.33-7.46(m,4H), 6.90(s,1H), 5.92(s,1H), 3.89(s,2H), 3.65-3.67(m,2H), 3.31-3.36(m,2H), 3.15-3.17(d,1H), 2.86(s,3H), 1.97(s,3H)。



化合物43

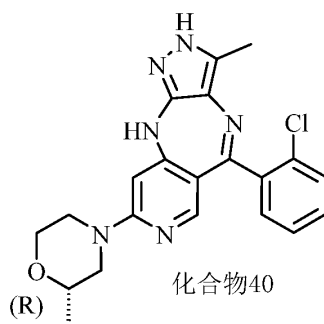
10



11.7 化合物 40 的合成: 胺的结构为 , 将粗品干燥得化合物 40(30mg, 产率: 39.9%)。

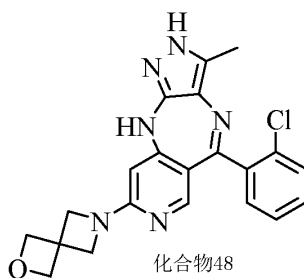
¹H NMR (400 MHz,DMSO): 11.57(s,1H), 8.24(s,1H), 7.33-7.46(m,4H), 6.89(s,1H), 5.96(s,1H), 3.79-3.93(m,4H), 3.45-3.46(m,2H), 2.75-2.81(t,1H), 3.15-3.17(d,1H),

1.97(s,3H), 1.08-1.09(d,3H).



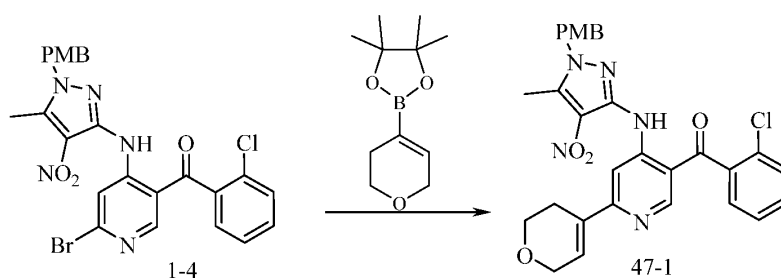
11.8 化合物 48 的合成: 胺的结构为 , 将粗品干燥得化合物 48(127mg, 产率: 60%)。

5 ^1H NMR (400 MHz,DMSO): 11.56(s,1H), 8.33(s, 1H), 7.32-7.43(m, 4H), 6.84(s, 1H), 5.53(s, 1H), 4.67(s, 3H), 4.01(s, 4H), 1.97(s, 3H)。



实施例 12 化合物 47 的合成

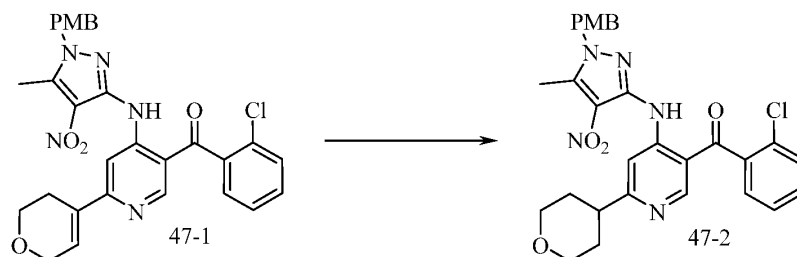
步骤 1: 中间体 47-1 的制备



将中间体 1-4 (500mg,0.9mmol,1eq)加入至 DMF(20ml)中, 加入磷酸钾 (573mg,2.7mmol,3eq), 2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四氢-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(246mg,1.17mmol,1.2eq), 醋酸钯(10mg,0.045mmol,0.05eq), 氮气置换 3 次, 升温至 100℃反应 16 小时, TLC 检测原料反应完毕, 将反应也倒入冰水 (50ml)

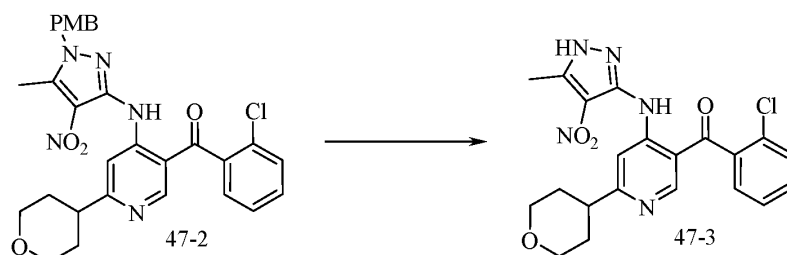
中, 用乙酸乙酯 (50mlx3) 萃取, 分出有机相, 干燥, 旋干, 得黄色固体中间体 47-1(500mg, 粗品直接进行下一步)。

步骤 2: 中间体 47-2 的制备



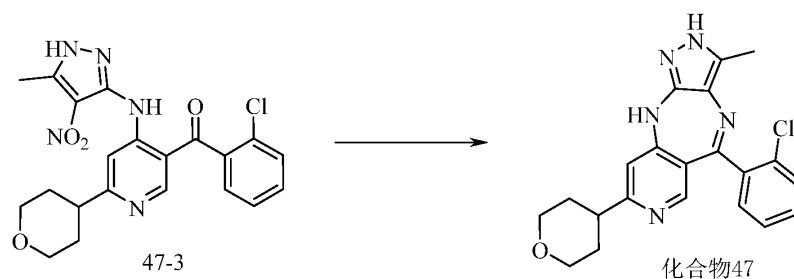
取 100ml 单口瓶, 氮气保护下加入中间体 47-1 (1.50g, 2.67mmol, 1eq), 加入 THF(5ml), 甲醇(5ml), 加入钯碳(0.15g), 氮气保护下滴加三乙基硅氢(3.1g, 26.7mmol, 10eq), 15℃搅拌 5min, TLC 检测原料转化完, 过滤, 滤液旋干, 加入 MTBE(10ml), 过滤得 47-2 (0.67g, 收率 44.67%)。

步骤 3: 中间体 47-3 的制备



将中间体 47-2(0.67g, 1.2mmol, 1eq), 加入到 25ml 单口瓶中, 加入三氟乙酸(5ml), 升温至 80℃反应 16 小时, TLC 检测反应完毕, 将反应液旋干得到黄色油状物粗品中间体 47-3 (1.0g, 直接进行下一步反应)。

步骤 4: 化合物 47 的制备



将中间体 47-3(1.0g, 1.2mmol, 1eq), 加入到 25ml 单口瓶中, 加入 2-甲基四氢呋喃(5ml), 加入氯化亚锡(1.89g, 8.6mmol), 升温至 90℃搅拌 5 小时, TLC 检测反应结束, 将反应液冷

却，用碳酸氢钠调节 pH 至 8 左右，用 DCM(50ml)萃取，分出有机相，干燥合并旋干，制备硅胶板 (DCM:MeOH=30:1) 制备得到化合物 47 (36mg, 两步收率: 6.2%) ;

^1H NMR (400 MHz,DMSO- d_6):11.68(s, 1H), 8.45(s, 1H), 7.36-7.49(m, 4H), 7.11(s, 1H), 6.41(s, 1H), 3.86-3.88(d, 2H), 3.35-3.38(m, 2H), 2.55-2.59(m, 3H), 1.97(s, 3H), 1.48-1.63(m, 3H)。

实施例 13 本发明晶型 I 的制备

在 100mL 单口瓶加入式 (III) 所示的化合物 29 (500.0 mg), 加入乙醇:2-甲基四氢呋喃=5:1 (v:v) 混合液 80.0 mL, 加热至 100℃, 反应液澄清, 缓慢分批加入化合物 29, 共计 100.00 mg, 直至反应液澄清, 自然降至室温, 搅拌过夜, 过滤, 烘干, 得晶型 I, 320.00mg。

使用 Cu-K α 辐射, 以 2θ 角度(°)表示的晶型 I 的 X-射线粉末衍射在 $7.4\pm 0.2^\circ$ 、 $17.9\pm 0.2^\circ$ 、 $18.9\pm 0.2^\circ$ 、 $19.4\pm 0.2^\circ$ 、 $21.5\pm 0.2^\circ$ 、 $23.7\pm 0.2^\circ$ 处有较强的特征峰; 还在 $14.0\pm 0.2^\circ$ 、 $15.0\pm 0.2^\circ$ 、 $20.7\pm 0.2^\circ$ 、 $25.4\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰; 还在 $11.7\pm 0.2^\circ$ 、 $22.8\pm 0.2^\circ$ 、 $27.8\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。XRPD 分析如图 1 所示。

经差示扫描量热仪测得晶型 I 在约 311℃处开始的吸热以及在约 312℃处的峰。DSC 图谱如图 2 所示。

实施例 14 本发明晶型 I 的制备

在 100 mL 单口瓶加入式 (III) 所示的化合物 29 (500.0 mg), 加入二甲亚砜:水=2:1 (v:v) 混合液 6.0 mL, 加热至 100℃, 缓慢滴加二甲亚砜:水=2:1 混合液(57.0 mL), 直至反应液澄清, 自然降至室温, 搅拌过夜, 过滤, 烘干, 得晶型 I, 320.00mg。

实施例 15: 本发明晶型 I 的制备

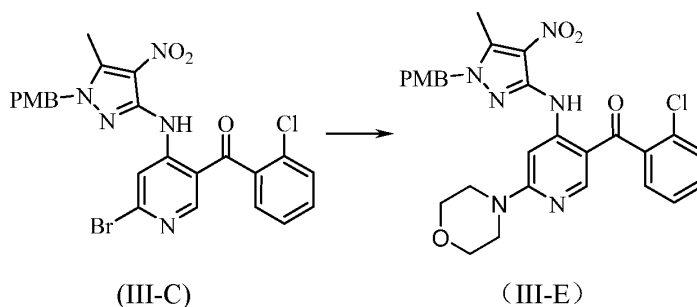
在 100 mL 单口瓶中加入式 (III) 所示的化合物 29 (500 mg), 加入 MeOH: DCM=5:1(60 mL), 加热至完全溶解, 在旋转蒸发仪上 35-40℃减压浓缩, 得晶型 I, 320.00mg。

实施例 16: 本发明晶型 I 的制备

在 25 mL 单口瓶中, 加入式 (III) 所示的化合物 29 (500 mg), 加入甲醇(1.5 mL), 室温搅拌 7 天, 减压过滤, 干燥, 得晶型 I, 320.00mg。

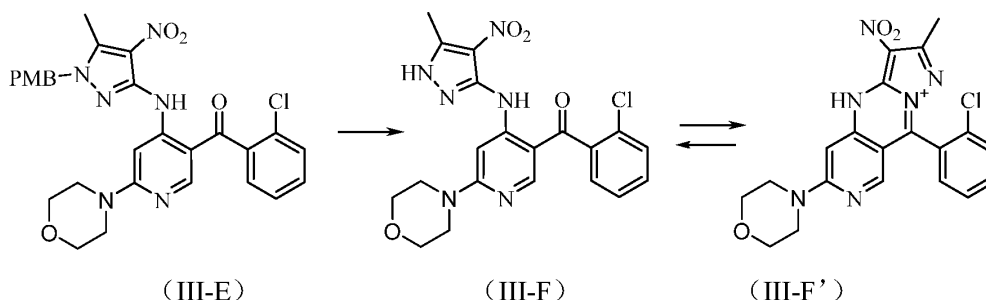
实施例 17 本发明晶型 I 的制备

步骤 1: (2-氯苯基)(4-((1-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-4-硝基-1*H*-吡唑-3-基)氨基)-6-吗啉代吡啶-3-基)甲酮 (中间体 III-E) 的合成



取(6-溴-4-((1-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-4-硝基-1*H*-吡唑-3-基)氨基)吡啶-3-基)(2-氯苯基)甲酮(中间体 III-C) (150.0 g, 269 mmol)溶解于 DMSO(300 mL)中, 升温至 50℃溶解, 将
5 吗啉(III-D) (70.4 g, 808 mmol)滴入反应体系中, 升温至 90℃反应 3 小时, TLC 检测反应完全。将反应液倒入水(3 L)中, 析出大量固体, 过滤, 滤饼用水洗(500 mL), 干燥得到黄色固体中间体 III-E, (160.0 g 粗品)。

步骤 2: (2-氯苯基) (4-((5-甲基-4-硝基-1*H*-吡唑-3-基)氨基)-6-吗啉代吡啶-3-基)甲酮(中间体 III-F)的合成

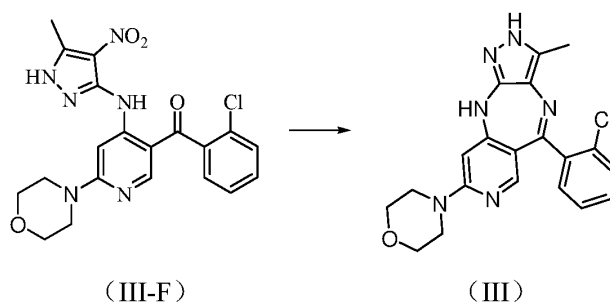


取(2-氯苯基)4-((1-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-4-硝基-1*H*-吡唑-3-基)氨基)-6-吗啉代吡啶-3-基)甲酮(中间体 III-E) (160.0 g 粗品), 加入三氟乙酸(500 mL), 升温至 80℃反应 8 小时, LC-MS 显示反应完全。浓缩, 粗品用甲基叔丁基醚(800 mL)打浆, 过滤得到砖红色
15 固体中间体 III-F (160 g 粗品)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)δ ppm: 13.63 (brs., 1H), 12.39 (s, 1H), 7.95-7.93(d, *J*=10.6 Hz, 2H), 7.62-7.48 (m, 4H), 3.74-3.70 (m, 4H), 3.64-3.63 (m, 4H), 2.58(s, 3H)。

在制备过程中, 式(III-E)还可以制备得到过渡态的式(III-F'), 将制备所得粗品经过酸性工艺处理(例如用盐酸处理), 最终得到目标中间体式(III-F)。

步骤 3: 4-(5-(2-氯苯基)-3-甲基-2,10-二氢吡唑[4,3-*b*]吡啶并[4,3-*e*][1,4]二氮杂卓-8-基)吗啉的合成



取(2-氯苯基) (4-((5-甲基-4-硝基-1*H*-吡唑-3-基)氨基)-6-吗啉代吡啶-3-基)甲酮(中间体 III-F) (160 g 粗品), 加入 2-甲基四氢呋喃(1.6 L)溶解, 加入二水合氯化亚锡(320 g, 1420 mmol), 升温至 90℃反应 4 小时, LC-MS 显示反应完全。冷却至室温(10℃), 将反应液倒入饱和碳酸氢钠溶液(4 L)中, 加入 2-甲基四氢呋喃(1 L), 过滤, 滤液分液, 水相用 2-甲基四氢呋喃(1 L)萃取, 合并有机相, 水洗(2L), 饱和食盐水洗(2L), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到粗品。粗品加入甲基叔丁基醚(400 mL)打浆, 过滤得到黄色固体(65.0 g, 纯度 95%), 将所得固体经硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇=20:1)纯化得到淡黄色固体(55 g), 将固体用 DMSO(约 200 mL)加热至 40-50℃溶解, 缓慢滴加至蒸馏水(2 L)中, 析出大量固体, 室温搅拌过夜, 抽滤, 滤饼 35℃真空干燥得到淡黄色粉末状固体(53 g, 三步产率 49.9%)。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 11.58 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.33-7.47 (m, 4H), 6.90 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.61 (m, 4H), 3.31 (m, 4H), 1.98 (s, 3H).

此样品经 X-射线粉末衍射测定了其晶型, 此晶型与实施例 13、14、15、16 述制备方法得到的晶型相同, 为晶型 I。

根据下述生物实验例, 可以更好地理解本发明。然而, 本领域的技术人员容易理解, 实验例所描述的内容仅用于说明本发明, 而不应当也不会限制本发明。

生物实验例 1 本发明化合物的酶学活性测试

测试物: 本发明中的化合物 1-4(化合物的序号及结构见表 1), 稀释浓度: 0.03μM-3μM, 共 10 个浓度梯度。

测试方法: 用多功能酶标仪进行 Aurora 激酶 (包括 Aurora A、Aurora B)和 VEGFR2 (KDR) 酶学活性测试。

试验方法:

(1) Aurora A 激酶活性测试:

将 Aurora A 激酶蛋白与化合物依次加入以下反应体系: 8 mM MOPS pH 7.0, 0.2 mM EDTA, 200 μM LRRASLG (Kemptide), 10 mM 镁醋酸盐和[γ-³³P]-ATP (放射性活性大约在

500 cpm/pmol), 然后在上述反应体系中加入 ATP 使反应开始, 然后室温孵育 40 分钟, 然后加入 3%磷酸溶液终止反应。从反应体系中, 取出 10μL, 然后滴加到 P30 filtermat 滤膜上, 在 75mM 磷酸溶液 3 次共 5 分钟, 然后用甲醇洗涤 1 次, 待滤膜干燥后, 用液晶闪烁计数。

5 (2) Aurora B 激酶活性测试:

将 Aurora B 激酶蛋白与化合物依次加入以下反应体系: 8 mM MOPS pH 7.0, 0.2 mM EDTA, 30 μM AKRRRLSSLRA, 10 mM 镁醋酸盐 和 [γ-³³P]-ATP (放射性活性大约在 500 cpm/pmol), 然后在上述反应体系中加入 ATP 使反应开始, 然后室温孵育 40 分钟, 然后加入 3%磷酸溶液终止反应。从反应体系中, 取出 10μL, 然后滴加到 P30 filtermat 滤膜上, 在 75mM 磷酸溶液 3 次共 5 分钟, 然后用甲醇洗涤 1 次, 待滤膜干燥后, 用液晶闪烁计数。

10 在 75mM 磷酸溶液 3 次共 5 分钟, 然后用甲醇洗涤 1 次, 待滤膜干燥后, 用液晶闪烁计数。

(3) KDR 激酶活性测试:

将 KDR 激酶蛋白与化合物依次加入以下反应体系: 8 mM MOPS pH 7.0, 0.2 mM EDTA, 0.33 mg/mL 髓磷脂碱性蛋白、10 mM 镁醋酸盐和 [γ-³³P]-ATP (放射性活性大约在 500 cpm/pmol), 然后在上述反应体系中加入 ATP 使反应开始, 然后室温孵育 40 分钟, 然后加入 3%磷酸溶液终止反应。从反应体系中, 取出 10 μL, 然后滴加到 P30 filtermat 滤膜上, 在 75 mM 磷酸溶液 3 次共 5 分钟, 然后用甲醇洗涤 1 次, 待滤膜干燥后, 用液晶闪烁计数。测试结果见表 2。

15 然后加入 3%磷酸溶液终止反应。从反应体系中, 取出 10 μL, 然后滴加到 P30 filtermat 滤膜上, 在 75 mM 磷酸溶液 3 次共 5 分钟, 然后用甲醇洗涤 1 次, 待滤膜干燥后, 用液晶闪烁计数。测试结果见表 2。

表 2 本发明的化合物 1-4 对 Aurora 激酶和 KDR 激酶抑制活性 (IC₅₀)

测试品	激酶抑制活性 IC ₅₀ (nM)		
	Aurora A	Aurora B	KDR (VEGFR2)
化合物 1	12	30	1661
化合物 2	<3	4	593
化合物 3	4	8	876
化合物 4	4	3	1517

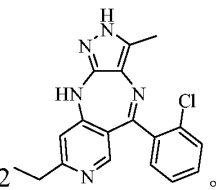
由表2实验结果可见, 本发明的化合物对多激酶具有良好的抑制活性, 说明本发明化合物在治疗由Aurora激酶 (包括Aurora A、Aurora B)和VEGFR2 (KDR) 异常表达介导的疾病方面具有较好的临床应用潜力。

20 物在治疗由Aurora激酶 (包括Aurora A、Aurora B)和VEGFR2 (KDR) 异常表达介导的疾病方面具有较好的临床应用潜力。

生物实验例 2 本发明化合物的酶学活性测试

测试物: 本发明化合物 (化合物的序号及结构见表 1), 稀释浓度: 0.03μM-3μM, 共

10 个浓度梯度。



对照药：WO2013123840A1 公开的化合物 1-2。

测试方法：用多功能酶标仪进行 Aurora 激酶（包括 Aurora A、Aurora B）和 VEGFR2（KDR）酶学活性测试。

5 试验方法：

（1）化合物板准备

a) 96 孔板，10 个剂量组，3 倍系列稀释，每孔加入 DMSO，最高浓度为 500μM（50 倍化合物）。

b) 384 孔板，通过 1 倍激酶缓冲液（50 mM HEPES, PH 7.5; 0.0015% Brij-35; 2 mM DTT）稀释，使每孔含有 5μL 10% DMSO 溶解的 5 倍化合物。阴性对照孔为 5μL 含有 10% DMSO 的 1 倍激酶缓冲液。

10 （2）实验步骤

Aurora A、Aurora B 以及 KDR 分别溶解于 1 倍激酶缓冲液中配置成为 2.5 倍酶液，各浓度化合物与 2.5 倍酶液在室温中反应 10min 后，加入 FAM 标记的多肽底物与 ATP 启动反应后，孵育 40 分钟加入 25μL 终止液（100 mM HEPES, pH 7.5; 0.015% Brij-35; 0.2% Coating Reagent #3; 50 mM EDTA）终止反应，Caliper 读取终数据。测试结果见表 3。

15

表 3 本发明的化合物对 Aurora 激酶和 KDR 激酶抑制活性（IC₅₀）

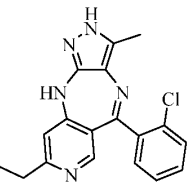
测试品	激酶抑制活性 IC ₅₀ (nM)		
	Aurora A	Aurora B	KDR(VEGFR2)
对照药 1-2	1.6	4	3.2
化合物 22	1.2	7.1	0.91
化合物 29	0.49	5.0	1.2
化合物 33	4.8	5.8	1.6
化合物 34	1.3	7.5	2.3
化合物 35	4.8	15	8.6
化合物 37	5.4	8.8	1.7
化合物 38	18	16	4.2
化合物 40	2.7	11	2.9

化合物 41	15	24	7.9
化合物 42	3.0	1.7	9.7
化合物 43	2.1	5.8	1.8
化合物 44	0.82	6.8	1.5
化合物 45	1.0	4.7	0.3
化合物 46	0.41	3.1	0.53
化合物 48	1.4	5.2	1.8

由表 3 实验结果可见，本发明的化合物对多激酶具有良好的抑制活性，说明本发明化合物在治疗由 Aurora 激酶 (包括 Aurora A、Aurora B)和 VEGFR2 (KDR) 异常表达介导的疾病方面具有较好的临床应用潜力。

生物实验例 3 本发明化合物的细胞学活性测试

5 测试物：本发明中的化合物（化合物的序号及结构见表 1）。



对照药：WO2013123840A1 公开的化合物 1-2

细胞株	名称	来源	细胞株	名称	来源
OVCAR-8	卵巢癌细胞	ATCC	Hep3B	肝癌细胞	ATCC
OVCAR-3	卵巢癌细胞	ATCC	KG-1	白血病细胞	ATCC
Caov-3	卵巢癌细胞	ATCC	Kasumi-1	白血病细胞	ATCC
A2780	卵巢癌细胞	CEACC	BT-549	乳腺癌细胞	ATCC
TOV-112D	卵巢癌细胞	ATCC	MDA-MB-468	乳腺癌细胞	ATCC
D4475	乳腺癌细胞	ATCC	A549	肺癌细胞	ATCC
HCC1954	乳腺癌细胞	ATCC	HCC38	乳腺癌细胞	ATCC
HCC70	乳腺癌细胞	ATCC			

测试方法：用 Cell Titer-Glo 方法检测化合物对不同细胞系细胞增殖的影响。

试验方法：

各细胞提前一天接种于 96 孔板中，过夜培养后，加入不同浓度的药物，使终浓度为
10 0-10000nM, 3-5 倍稀释，共计 10 个浓度点。培养 72h 后，加入室温平衡后的 Cell titer-Glo
试剂，振荡孵育 10min 后，室温静置 2min 使光信号稳定，多功能酶标仪读取各孔数据后

分析。实验结果见表 4-5:

表 4 本发明化合物的细胞抑制活性 IC₅₀ (nM)

测试品	OVCAR-8	OVCAR-3	Caov-3	A2780	TOV-112D	Hep3B	KG-1	Kasumi-1
对照药 1-2	613	814	365	650	2507	244	452	126
化合物 22	433	752	146	34	650	67	5	19
化合物 29	305	307	184	35	955	50	5	48
化合物 34	-	-	-	-	-	-	45	81
化合物 35	620	266	266	-	-		-	80

表 5 本发明化合物的细胞抑制活性 IC₅₀ (nM)

测试品	BT-549	MDA-MB -468	A549	D4475	HCC1954	HCC38	HCC70
对照药1-2	654	1376	1377	443	894	1100	1515
化合物29	170	-	322	113	396	-	-
化合物33	421	-		-	538	700	866
化合物35	509	1034	578	-	732	-	-
化合物44	249	984	358	101	-	-	-
化合物45	186	491	507	171	-	-	-
化合物46	83	319	211	48	-	-	-

5 “-”代表未测试。

由表 4-5 实验结果可见, 本发明的化合物对多种癌细胞具有良好的抑制活性, 可以用于相应癌症疾病的治疗。

生物实验例 4 式 (III) 化合物 (化合物 29) 晶型 I 的酶学活性测定

测试物: 实施例 13 制备的晶型 I, 稀释浓度: 0.03 μ M-3 μ M, 共 10 个浓度梯度。

测试方法：用多功能酶标仪进行表 1 所示激酶的酶学活性测试。

试验方法：

（1）化合物板准备

5 a) 96 孔板，10 个剂量组，3 倍系列稀释，每孔加入 DMSO，最高浓度为 500μM（50 倍化合物）。

 b) 384 孔板，通过 1 倍激酶缓冲液（50 mM HEPES, PH 7.5; 0.0015% Brij-35; 2 mM DTT）稀释，使每孔含有 5μL 10% DMSO 溶解的 5 倍化合物。阴性对照孔为 5μL 含有 10% DMSO 的 1 倍激酶缓冲液。

（2）实验步骤

10 将表 6 所示激酶分别溶解于 1 倍激酶缓冲液中配置成为 2.5 倍酶液，晶型 I 与 2.5 倍酶液在室温中反应 10min 后，加入 FAM 标记的多肽底物与 ATP 启动反应后，孵育 40 分钟加入 25μL 终止液（100 mM HEPES, pH 7.5; 0.015% Brij-35; 0.2% Coating Reagent #3; 50 mM EDTA）终止反应，Caliper 读取终数据。测试结果见表 6。

表 6 式（III）化合物晶型 I 的抑酶活性测定（IC₅₀）

测试品	激酶抑制活性 IC ₅₀ (nM)						
	Aurora A	Aurora B	KDR(VEGFR2)	FLT1	JAK2	FGFR1	FGFR3
晶型 I	1.2	3.3	2.5	2.4	0.75	2.3	3.5

15 由表 6 实验结果可见，本发明式（III）化合物晶型 I 对多种激酶具有良好的抑制活性，说明本发明化合物在治疗由多种激酶，例如 Aurora、VEGFR2（KDR）、FGFR、FLT、JAK 异常表达介导的疾病方面具有较好的临床应用潜力。

生物实验例 5 本发明化合物对人急性粒细胞白血病 **Kasumi-1** 细胞皮下异种移植肿瘤模型的体内药效学研究

20 测试物：实施例 17 所制备的晶型 I（化合物 29 晶型 I）。

 动物、细胞、试剂&仪器：

 Kasumi-1 细胞，来源于 ATCC。

 CB17 SCID 小鼠，6-8 周雌性，来源于上海灵畅生物科技有限公司。

 试验方法：

25 1、荷瘤小鼠构建与分组

 Kasumi-1 细胞体外单层培养，培养条件为 RPMI1640 培养基中加 10% 热灭活胎牛血清和 1% 青霉素-链霉素双抗，37℃、5% CO₂ 培养。一周两到三次传代处理。当细胞呈指数生长期时，收取细胞，计数，接种。

将含有约 1×10^7 个 Kasumi-1 细胞的 0.2 mL 细胞悬液(细胞悬于 1:1 的基础 RPMI1640 培养基和营养胶中) 皮下接种于雌性 CB17 SCID 小鼠的右后背。待肿瘤平均体积达到 $100\text{-}150\text{ mm}^3$ 时开始分组给药。分组方法：给药前称重动物，测量瘤体积。根据瘤体积采用区组设计分组，每组 8 只小鼠。

5 2、给药方案

表 7 进行给药方案

化合物	剂量 (mg/kg)	给药容积 ($\mu\text{L/g}$)	动物数量	给药途径	给药时间表
溶媒	-	-	8	po	QD $\times$ 18
化合物 29 晶型 I	5	10	8	po	QD $\times$ 18
化合物 29 晶型 I	15	10	8	po	QD $\times$ 18

3、实验观察指标

每天监测动物的健康状况及死亡情况，每周测量两次体重，末次给药后收集样本、称取瘤重。肿瘤重量的疗效用 TGI%评价，瘤重抑制率 (TGI) %=(TWc-TWT)/TWc $\times$ 100%，TWc：对照组瘤重，TWT：治疗组瘤重。根据 NIH 指导原则 TGI $\geq$ 58%，认为此药有效。

10

表 8 对 Kasumi-1 荷瘤小鼠肿瘤重量的影响

组别	治疗药物	剂量 (mg/kg)	肿瘤重量(g)	瘤重抑制率(TGI) ^a
溶媒 po,QD $\times$ 18	0.5%CMC-Na	--	1.430 $\pm$ 0.218	--
化合物 29 晶型 I po, QD $\times$ 18	化合物 29	5	0.435 $\pm$ 0.091	69.58
化合物 29 晶型 I po, QD $\times$ 18	化合物 29	15	0.100 $\pm$ 0.014	92.98

注：
^a: 瘤重抑制率 (TGI) %=(TWc-TW_T)/TWc $\times$ 100%，TWc：对照组瘤重，TW_T：治疗组瘤重。TGI $\geq$ 58%，化合物有效。
QD:一天给药一次。
po:口服给药。

15

由表 8 实验结果可见，化合物 29（晶型 I）对 Kasumi-1 细胞异种移植瘤模型具有显著的抑制作用，说明本发明化合物用于急性白血病方面，就有较好的临床应用潜力。

实施例 6 本发明化合物的比格犬 PK 评价

测试物：实施例 17 所制备的晶型 I（化合物 29 晶型 I）。

5 试验方法：

1、给药及血样采集

（1）动物给药：所有动物给药前禁食 12 h 以上，药后 4 h 给食，给药前后实验过程中自由饮水。比格（Beagle）犬单次静脉给予 1 mg/kg 的化合物 29 晶型 I（处方：10%DMA+20%（30%Solutol）+70%saline），于给药前 0 h 和给药后 0.083、0.25、0.50、1.0、10 2.0、4.0、6.0、8.0、12 和 24 h 采血，Beagle 犬单次口服给予 2 mg/kg 的化合物 29 晶型 I（处方：10%DMA+20%（30%Solutol）+70%saline），于给药前 0 h 和给药后 0.25、0.50、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、12 和 24 h 采血，经小隐静脉取血 200 μL，置于烘干的 EDTA-K2 试管中。

（2）血浆制备：上述全血样品低速离心（1800 g，5 min，4℃）分离血浆（全血采集 15 后置于冰浴种，需要在 30 min 内完成血浆的分离），分离后的血浆保存于-20℃冰箱内等待分析。

2、样品分析方法

从冰箱中取出待测样品（-80℃），室温自然融化后涡旋 5 min；精密吸取 20 μL 血浆样品至 1.5 mL 离心管中；加入 200 μL 浓度为 50 ng/mL 的内标工作溶液，混匀；涡旋 5 min 20 后，离心 5min (12000 rpm)；精密吸取 50 μL 上清液至预先加有 150 μL/每孔水的 96-孔板中；涡旋混匀 5 min，进样体积为 15 μL，进行 LC-MS/MS 测定。

3、数据处理方法

受试物浓度使用 AB 公司的 Analyst 1.6.1 输出结果。Microsoft Excel 计算均值、标准差、变异系数等参数（Analyst 1.6.1 直接输出的不用计算），PK 参数采用 Pharsight Phoenix 6.1 25 软件 NCA 计算。

实验结果：

表9 比格犬体内的 PK 参数

化合物	$t_{z1/2\text{ iv}}/t_{z1/2\text{ po}}$ (h)	$V_{z_obs\text{ iv}}$ (L/kg)	$Cl_{_obs\text{ iv}}$ (L/h/kg)	$T_{max\text{ po}}$ (h)	$AUC_{inf\text{ iv}}/AUC_{inf\text{ po}}$ (h*ng/mL)	F%
-----	--	----------------------------------	------------------------------------	----------------------------	--	----

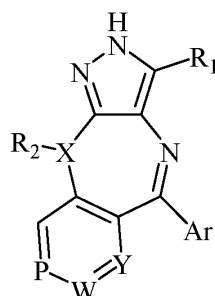
化合物 29	7.64/6.87	2.35	0.22	2.0	4654/8598	92.4
晶型 I						

由表 9 实验结果可见，化合物 29（晶型 I）在比格犬体内具有良好的药代动力学性质，成药性非常好，具有非常大的临床应用潜力。

以上所述仅为本发明的较佳实施例而已，并不用以限制本发明，凡在本发明的精神和原则之内，所做的任何修改、等同替换、改进等，均应包含在本发明保护的范围之内。

权 利 要 求

1、下述通式 (I) 表示的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体：



(I)

5 其中，

X 选自 CH 或 N；

R₁ 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基或卤代 C₁₋₆ 烷氧基；

R₂ 选自氢、C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基；

Y 选自 CR₃ 或 N；

10 P 选自 CR₄ 或 N；

W 选自 CR₅ 或 N；

R₃、R₄、R₅ 独立选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基氧基、氧杂 C₅₋₈ 环烷基氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₃₋₆ 环烷基氨基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、C₃₋₈ 环烷基磺酰基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₃₋₆ 环烷基羰基、

15 -NR₁₁-(CH₂)_n-N(R₇)(R₈)、C₁₋₆ 烷基硫基-(CH₂)_n-、-(CH₂)_n-(3-14)元环烷基、-(CH₂)_n-(6-14)元芳基、-(CH₂)_n-(5-14)元杂环基或-(CH₂)_n-(5-14)元杂芳基，其中，n=0-6，环烷基、芳基、杂环基、杂芳基中的成环 S 原子可任选被氧化为 S(O)或 S(O)₂，成环 C 原子可任选被氧化为 C(O)，环烷基、芳基、杂芳基、杂环基可任选被一至多个独立的 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 环烷基取代；

20 R₇、R₈ 独立选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基或卤代 C₁₋₆ 烷氧基；

并且，P、W、Y 不同时为 N，

当 Y 为 CR₃、P 为 CR₄、W 为 N 时，R₄ 不能选自 C₁₋₆ 烷基；

当 Y 为 CR₃、P 为 CR₄、W 为 CR₅ 时，R₄ 或 R₅ 中必须有 1 个选自 H；

Ar 选自 3-14 元环烷基、6-14 元芳基、5-14 元杂环基或 5-14 元杂芳基，环烷基、芳基、杂环基、杂芳基中的成环 S 原子可任选被氧化为 S(O)或 S(O)₂，成环 C 原子可任选被氧化为 C(O)，Ar 可任选被 1-3 个 R₆ 取代；

- 每个 R₆ 独立选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、-NR₁₁-(CH₂)_n-N(R₉)(R₁₀)、氨基 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基氨基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、C₃₋₈-环烷基磺酰基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₃₋₆ 环烷基羰基、C₁₋₆ 烷基硫基、-(CH₂)_n-(6-14)元环烷基、-(CH₂)_n-(6-14)元芳基、-(CH₂)_n-(5-14)元杂环基或-(CH₂)_n-(5-14)元杂芳基，其中，n=0-6，环烷基、芳基、杂芳基、杂环基可任选被一至多个独立的 C₁₋₃ 烷基取代；

- 10 R₉、R₁₀ 独立选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基或卤代 C₁₋₆ 烷氧基；

R₁₁ 选自氢、C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基。

2、如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体，其中，

X 为 N；

- 15 R₁ 选自 C₁₋₃ 烷基，优选为甲基或乙基；

R₂ 选自氢、甲基或乙基；

Y 选自 CR₃ 或 N；

P 选自 CR₄ 或 N；

W 选自 CR₅ 或 N；

- 20 R₃、R₄、R₅ 独立选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基氧基、氧杂 C₅₋₈ 环烷基氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₃₋₆ 环烷基氨基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、C₃₋₈ 环烷基磺酰基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₃₋₆ 环烷基羰基、-NR₁₁-(CH₂)_n-N(R₇)(R₈)、C₁₋₆ 烷基硫基-(CH₂)_n-、-(CH₂)_n-(3-14)元环烷基、-(CH₂)_n-(6-14)元芳基、-(CH₂)_n-(5-14)元杂环基或-(CH₂)_n-(5-14)元杂芳基，其中，n=0-6，环烷基、芳基、杂环基、杂芳基中的成环 S 原子可任选被氧化为 S(O)或 S(O)₂，成环 C 原子可任选被氧化为 C(O)，环烷基、芳基、杂芳基、杂环基可任选被一至多个独立的 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 环烷基取代；

R₇、R₈ 独立选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基或卤代 C₁₋₆ 烷氧基；

- 30 并且，P、W、Y 三个原子不同时为 N，

当 Y 为 CR₃、P 为 CR₄、W 为 N 时，R₄ 不能选自 C₁₋₆ 烷基；

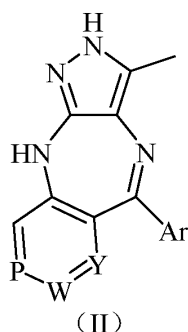
当 Y 为 CR_3 , P 为 CR_4 、W 为 CR_5 时, R_4 或 R_5 中必须有 1 个选自 H;

R_{11} 选自氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基;

Ar 选自 6-14 元芳基或 5-10 元杂芳基, 芳基、杂芳基中的成环 S 原子可任选被氧化为 $\text{S}(\text{O})$ 或 $\text{S}(\text{O})_2$, 成环 C 原子可任选被氧化为 $\text{C}(\text{O})$, 其中, Ar 可任选被 1-3 个 R_6 取代;

- 5 每个 R_6 独立选自氢、氨基、氰基、卤素、 C_{1-4} 烷基、三氟甲基、甲磺酰基、 $-(\text{CH}_2)_n$ -(5-10) 元杂环基或 $-(\text{CH}_2)_n$ -(5-10) 元杂芳基, $n=0-6$, 杂芳基、杂环基可任选被一至多个独立的 C_{1-3} 烷基取代。

3、如权利要求 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体, 其结构通式如 (II) 所示:



其中,

Ar 选自 5-6 元芳基或 5-6 元杂芳基, 芳基、杂芳基中的成环 S 原子可任选被氧化为 $\text{S}(\text{O})$ 或 $\text{S}(\text{O})_2$, 成环 C 原子可任选地被氧化为 $\text{C}(\text{O})$, Ar 可任选被 1-3 个 R_6 取代;

- 15 每个 R_6 独立的选自氢、氨基、氰基、卤素、 C_{1-4} 烷基、三氟甲基或甲磺酰基, 卤素优选氯;

Y 选自 CR_3 或 N;

P 选自 CR_4 或 N;

W 选自 CR_5 或 N;

- 20 R_3 、 R_4 、 R_5 独立选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基氧基、氧杂 C_{5-8} 环烷基氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基氨基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{3-8} 环烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{3-6} 环烷基羰基、 $-\text{NR}_{11}-\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}_7)(\text{R}_8)$ 、 $-(\text{CH}_2)_n$ -(3-14) 元环烷基、 $-(\text{CH}_2)_n$ -(5-11) 元杂环基或 $-(\text{CH}_2)_n$ -(5-10) 元杂芳基, 其中, $n=0-6$, 环烷基、杂环基、杂芳基中的成环 S 原子可任选被氧化为 $\text{S}(\text{O})$ 或 $\text{S}(\text{O})_2$, 成环 C 原子可任选被氧化为 $\text{C}(\text{O})$, 环烷基、杂芳基、杂环基可任选被一至多个独立的 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基取代;
- 25

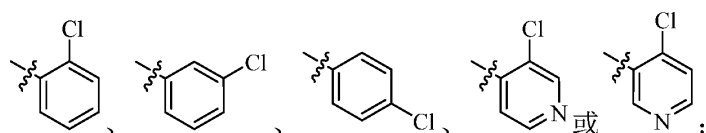
R_7 、 R_8 独立选自氢、甲基、乙基、异丙基或环丙基；

并且，P、W、Y 三个原子不同时为 N，且 P、W、Y 中至少有一个为 N；

当 Y 为 CR_3 、P 为 CR_4 、W 为 N 时， R_4 不能选自 C_{1-4} 烷基；

R_{11} 选自氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。

- 5 4、如权利要求 1-3 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体，其中，Ar 可选自如下基团：

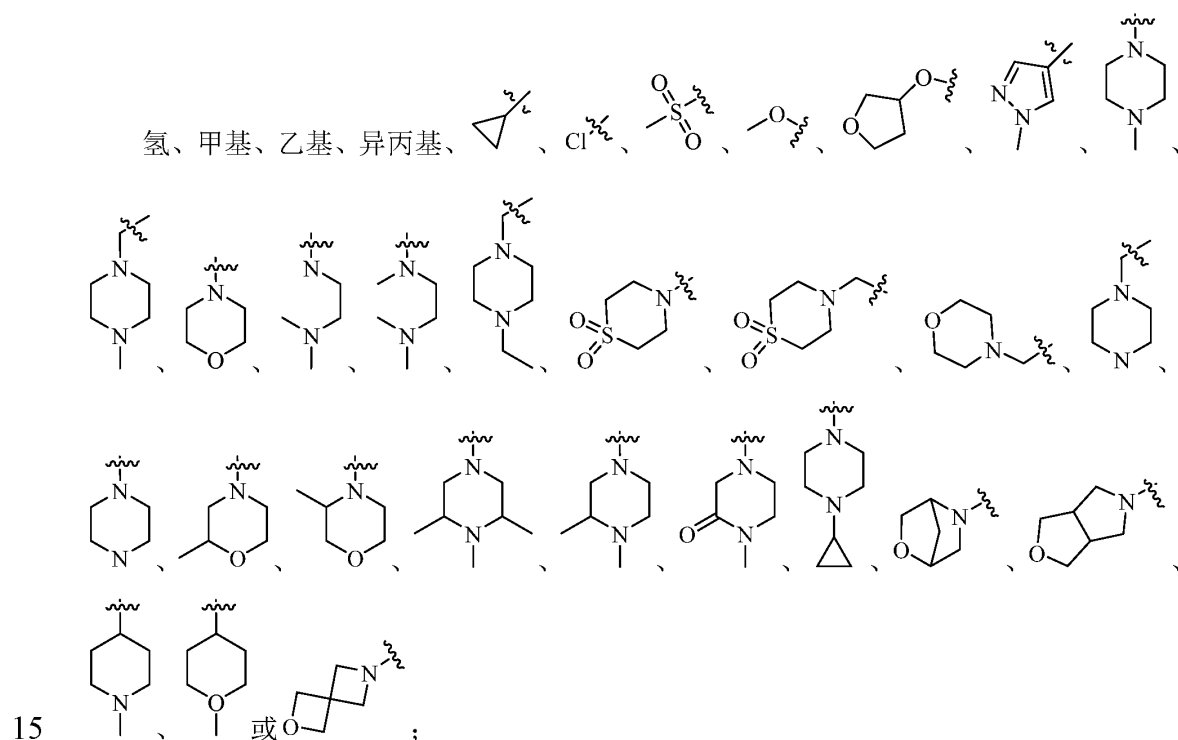


Y 选自 CR_3 或 N；

P 选自 CR_4 或 N；

- 10 W 选自 CR_5 或 N；

R_3 、 R_4 、 R_5 独立地选自如下基团：



并且，P、W、Y 三个原子不同时为 N，且 P、W、Y 中至少有一个为 N；

当 Y 为 CR_3 、P 为 CR_4 、W 为 N 时， R_4 不能为甲基、乙基、异丙基。

- 5、如权利要求 3 或 4 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体，其中，

Y 选自 CR_3 ;

P 选自 CR_4 ;

W 选自 N;

R_4 不能选自 C_{1-4} 烷基。

5 6、如权利要求 3 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体，其中，

Ar 选自苯基或 5-6 元杂芳基，Ar 可任选被 1-3 个 R_6 取代，每个 R_6 独立选自氢、氨基、氰基、卤素、 C_{1-4} 烷基、三氟甲基或甲磺酰基；

Y 选自 CR_3 ;

P 选自 CR_4 ;

10 W 选自 N;

R_3 选自氢或 C_{1-4} 烷基；

R_4 选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基氧基、氧杂 C_{5-8} 环烷基氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基氨基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{3-6} 环烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{3-6} 环烷基羰基、 $-\text{NR}_{11}-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}_7)(\text{R}_8)$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-10}$ 环烷基、

15 $-(\text{CH}_2)_n-(5-11)$ 元杂环基或 $-(\text{CH}_2)_n-(5-10)$ 元杂芳基，其中， $n=0-6$ ，环烷基、杂环基、杂芳基中的成环 S 原子可任选被氧化为 $\text{S}(\text{O})$ 或 $\text{S}(\text{O})_2$ ，成环 C 原子可任选被氧化为 $\text{C}(\text{O})$ ，环烷基、杂芳基、杂环基可任选被一至多个独立的 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基取代。

7、如权利要求 6 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体，其中，Ar 选自苯基或吡啶基，Ar 可任选被 1-3 个 R_6 取代，每个 R_6 独立选自氢、氨基、氰基、卤素、 C_{1-4} 20 烷基、三氟甲基或甲磺酰基；

Y 选自 CR_3 ;

P 选自 CR_4 ;

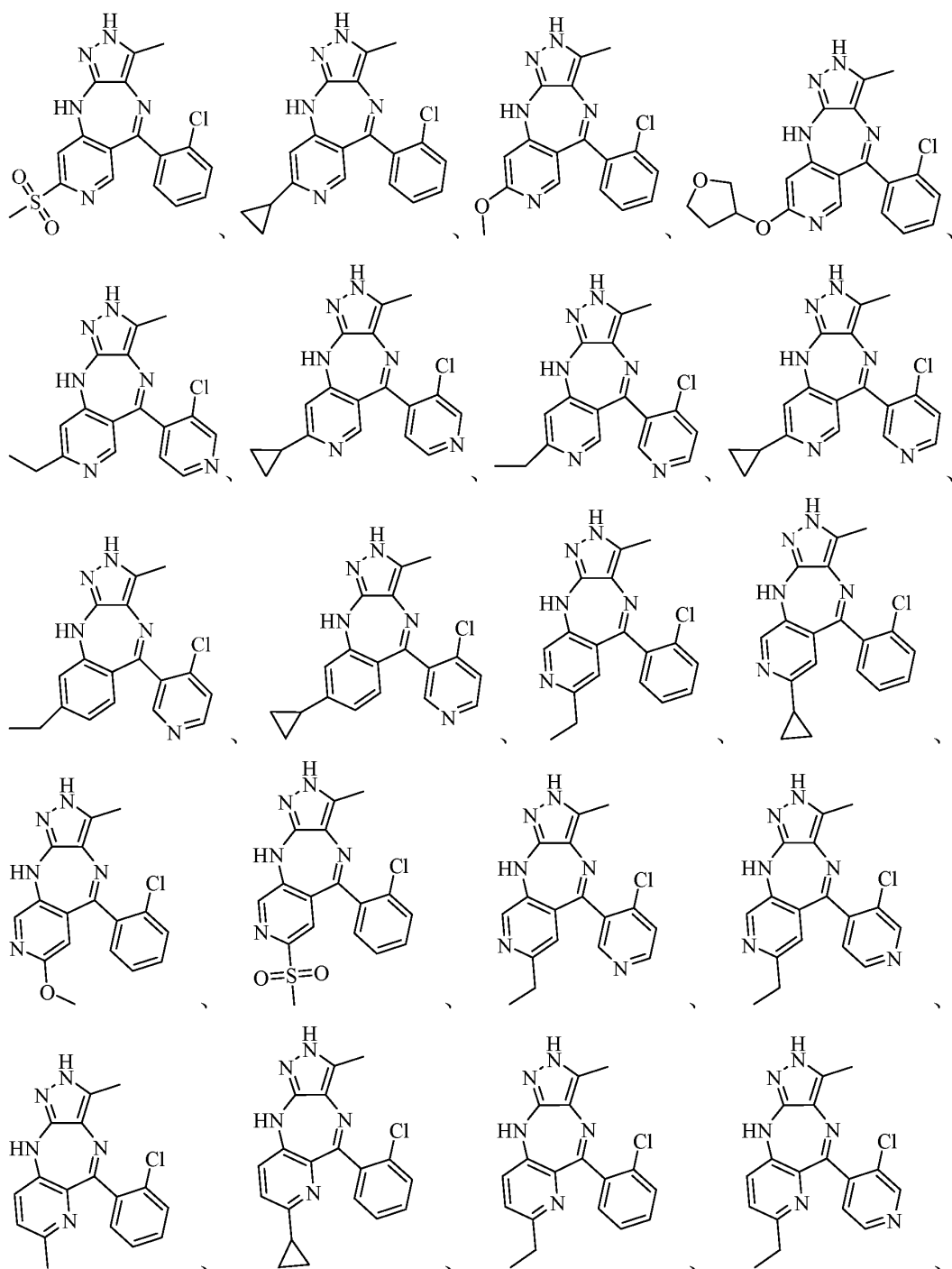
W 选自 N;

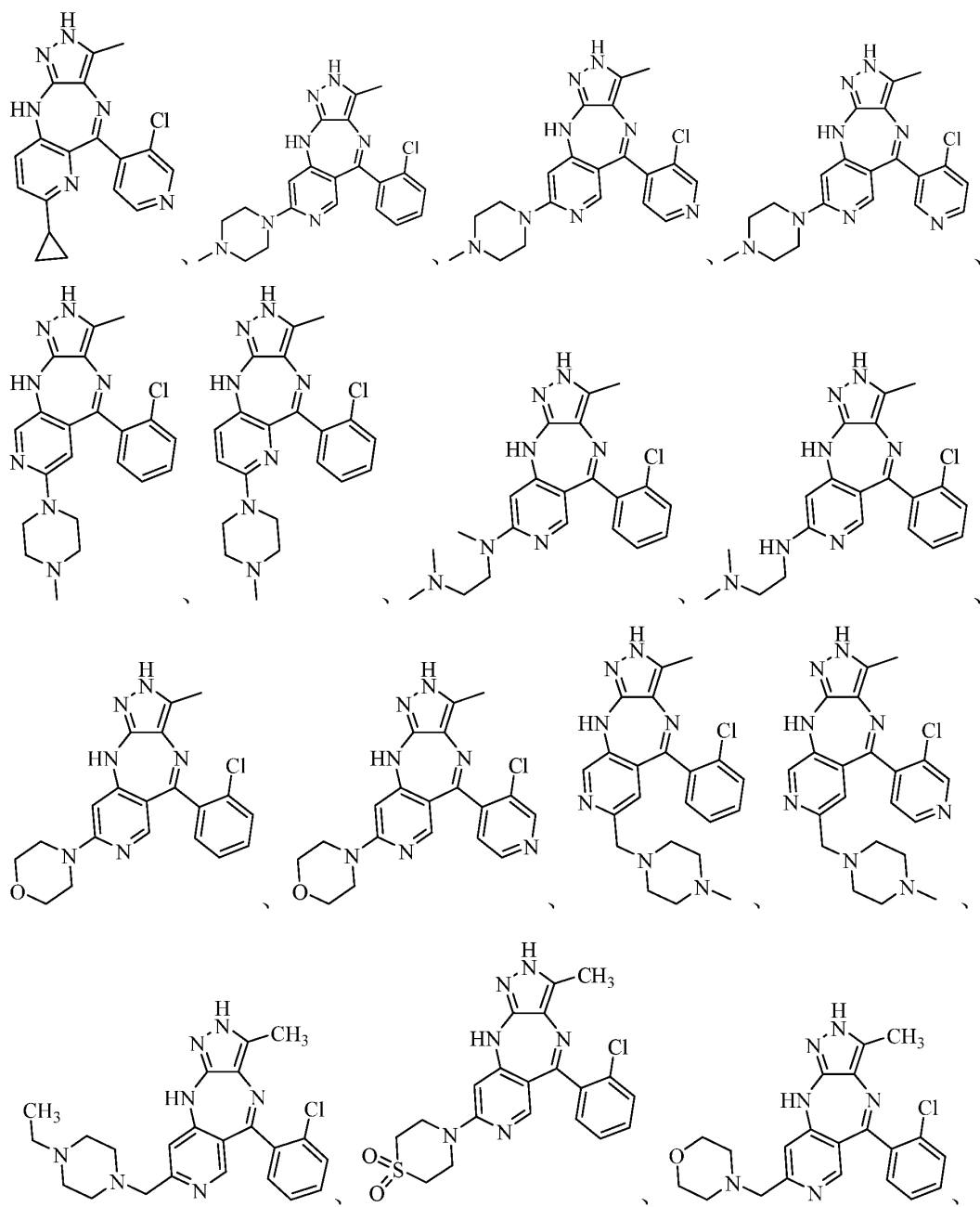
R_3 选自氢或 C_{1-4} 烷基；

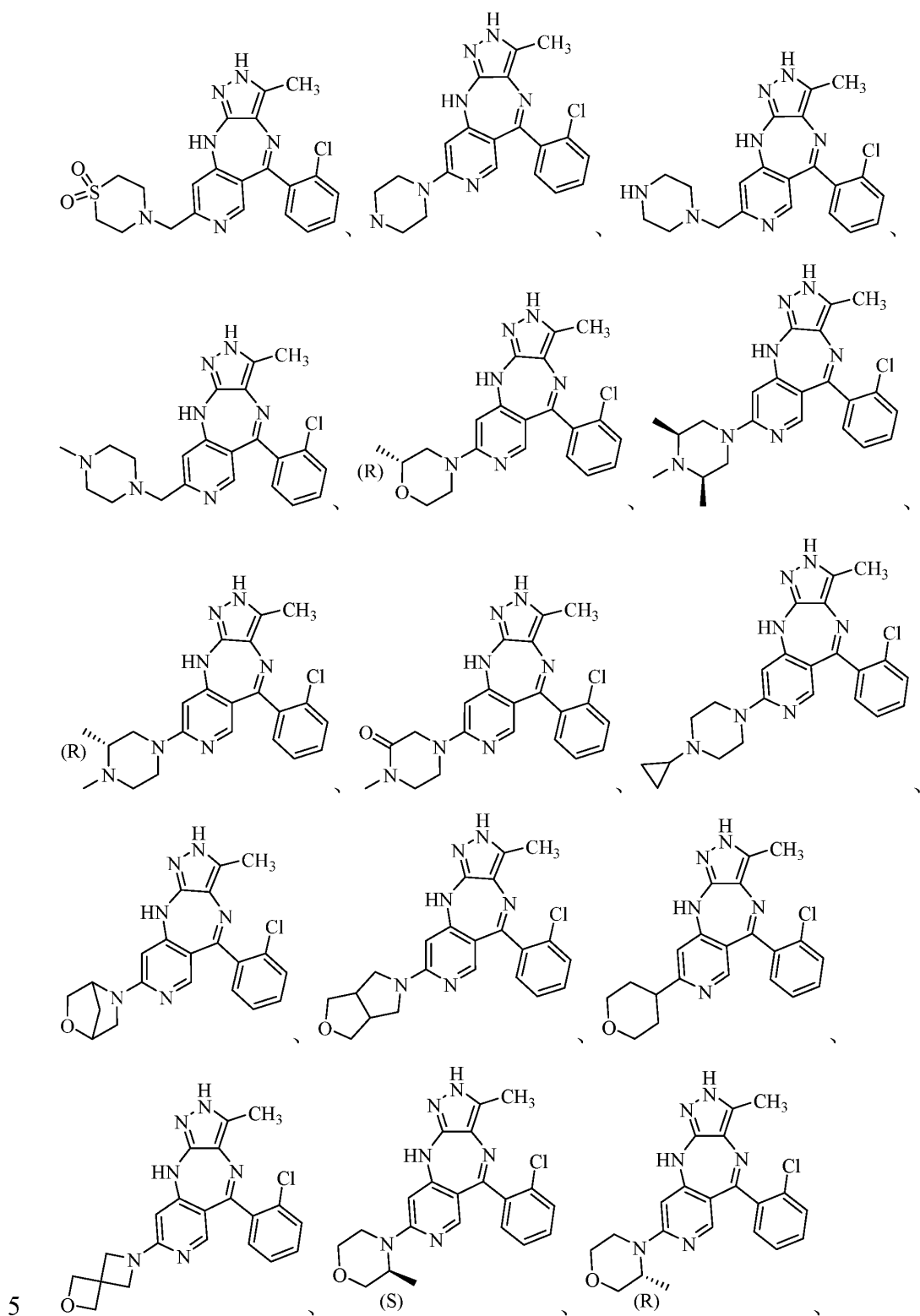
25 R_4 选自氢、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基氧基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基氨基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{3-6} 环烷基羰基、 $-\text{NR}_{11}-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}_7)(\text{R}_8)$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-6}$ 环烷基、 $-(\text{CH}_2)_n-(5-6)$ 元单杂环基、 $-(\text{CH}_2)_n-(7-11)$ 元稠杂环基、 $-(\text{CH}_2)_n-(5-6)$ 元单杂芳基、 $-(\text{CH}_2)_n-(8-10)$ 元稠杂芳基，其中， $n=0-6$ ，环烷基、杂环基、杂芳基中的成环 S 原子可任选被氧化为 $\text{S}(\text{O})$ 或 $\text{S}(\text{O})_2$ ，成环 C 原子可任选被氧化为 30 $\text{C}(\text{O})$ ，环烷基、杂芳基、杂环基可任选被一至多个独立的 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基取代。

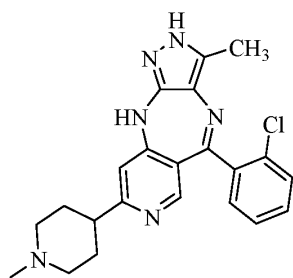
8、如权利要求 1-7 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体，可选

自如下结构的化合物：

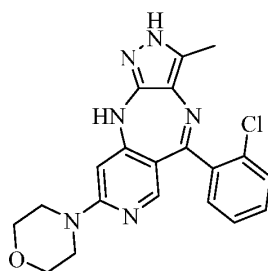








- 9、式(III)所示的化合物 4-(5-(2-氯苯基)-3-甲基-2,10-二氢吡唑[4,3-*b*]吡啶并[4,3-*e*][1,4]二氮杂卓-8-基)吗啉的晶型 I，其中，该晶型 I 的 X 射线粉末衍射图谱中，在 $7.4\pm 0.2^\circ$ 、 $17.9\pm 0.2^\circ$ 、 $18.9\pm 0.2^\circ$ 、 $19.4\pm 0.2^\circ$ 、 $21.5\pm 0.2^\circ$ 、 $23.7\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰，优选地，所述 X 射线粉末衍射使用使用 Cu-K α 辐射，特征峰以 2θ 角度表示；还优选地，还在 $14.0\pm 0.2^\circ$ 、 $15.0\pm 0.2^\circ$ 、 $20.7\pm 0.2^\circ$ 、 $25.4\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰；更优选地，还在 $11.7\pm 0.2^\circ$ 、 $22.8\pm 0.2^\circ$ 、 $27.8\pm 0.2^\circ$ 处有特征峰；



(III)。

- 10 10、权利要求 9 所述的晶型 I 的制备方法，其中，所述方法包括：
将式 (III) 所示的化合物在加热条件下溶于单一或混合溶剂，冷却析出晶型 I；
或
将式 (III) 所示的化合物悬浮于单一或混合溶剂中，搅拌，过滤得到晶型 I；
或
15 将式 (III) 所示的化合物溶解于单一或混合溶剂中，真空浓缩得到晶型 I；
或

将式 (III) 所示的化合物，加入适量单一或混合溶剂进行浆洗，搅拌，过滤，干燥，得到晶型 I。

- 11、权利要求 10 所述的晶型 I 的制备方法，所述的单一或混合溶剂选自：甲醇、乙醇、
20 四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、二氯甲烷、二氯乙烷、乙酸乙酯、乙腈、二甲基亚砜、二甲基亚砜\水、甲醇\四氢呋喃、甲醇\2-甲基四氢呋喃、甲醇\二氯甲烷、乙醇\2-甲基四氢呋喃、

二氯甲烷/水中的一种或几种的混合。

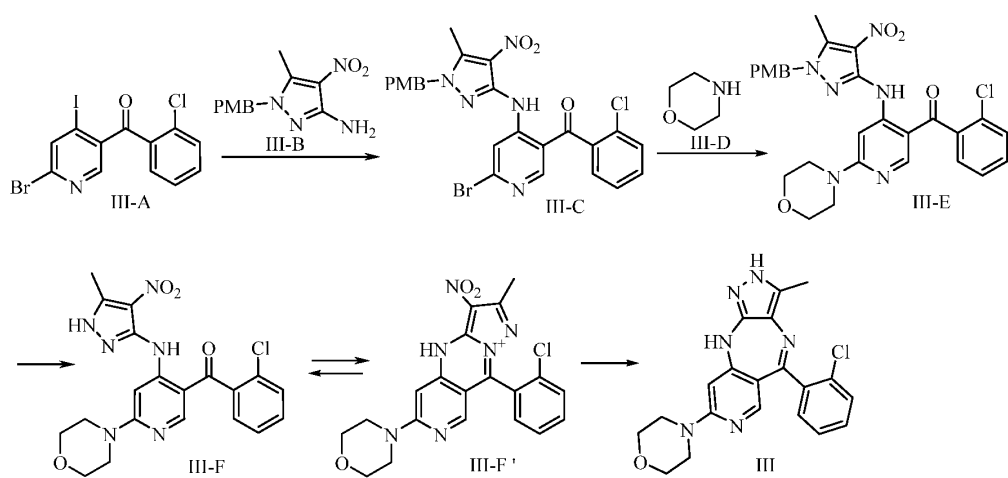
12、式(III)所示的化合物的制备方法，其包括：

(1)、式(III-A)所示的化合物与式(III-B)所示的化合物反应，得到式(III-C)所示的化合物；

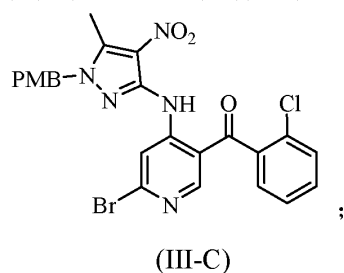
5 (2)、式(III-C)所示的化合物与式(III-D)所示的化合物反应，得到式(III-E)所示的化合物；

(3)、式(III-E)所示的化合物脱去保护基得到式(III-F)或(III-F')所示的化合物；

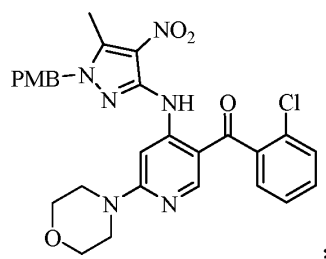
(4)、式(III-F)或(III-F')得到式(III)所示的化合物；



10 13、式(III)所示化合物的制备中间体，其具有以下结构式：

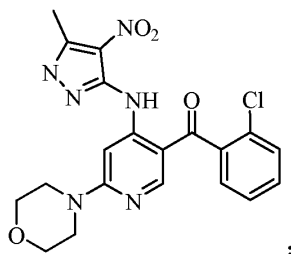


或



(III-E)

或

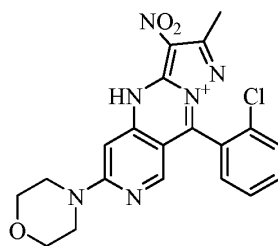


;

(III-F)

5

或



。

(III-F')

14、含有权利要求 1-8 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体，和/或含有权利要求 9 所述的式 (III) 所示的化合物的晶型 I 的药物制剂，优选地，所述药物制剂包含一种或多种药用载体。

15、含有权利要求 14 所述的药物制剂，其进一步包含一种或多种第二治疗活性剂，所述的第二治疗活性剂为抗代谢物、生长因子抑制剂、有丝分类抑制剂、抗肿瘤激素类、烷化剂类、金属类、拓扑异构酶抑制剂、激素药、免疫调节剂、肿瘤抑制基因、癌疫苗、免疫检查点或肿瘤免疫治疗相关的抗体或小分子药物。

16、含有权利要求 1-8 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体，和/或含有权利要求 9 所述的式 (III) 所示的化合物的晶型 I 及一种或多种第二治疗活性剂的药物组合物，所述的第二治疗活性剂为抗代谢物、生长因子抑制剂、有丝分类抑制剂、抗肿瘤激素类、烷化剂类、金属类、拓扑异构酶抑制剂、激素药、免疫调节剂、肿瘤抑制基因、癌疫苗、免疫检查点或肿瘤免疫治疗相关的抗体或小分子药物。

17、权利要求 1-8 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体、权利要求 9 所述的式 (III) 所示的化合物的晶型 I、或权利要求 14-16 任一项所述的药物制剂在制备治疗由多激酶异常介导的癌症的药物中的应用，其中，所述的癌症包括肺癌、鳞状上

- 皮细胞癌、膀胱癌、胃癌、卵巢癌、腹膜癌、乳腺癌、乳腺导管癌、头颈癌、子宫内膜癌、宫体癌、直肠癌、肝癌、肾癌、肾盂癌、食管癌、食管腺癌、神经胶质瘤、前列腺癌、甲状腺癌、女性生殖系统癌症、原位癌、淋巴瘤、神经纤维瘤病、骨癌、皮肤癌、脑癌、结肠癌、睾丸癌、胃肠道间质瘤、口腔癌、咽癌、多发性骨髓瘤、白血病、非霍奇金淋巴瘤、
- 5 大肠绒毛腺瘤、黑色素瘤、细胞瘤和肉瘤。