



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104788372 B

(45)授权公告日 2018.01.30

(21)申请号 201410361351.5

CN 102647985 A,2012.08.22,

(22)申请日 2014.07.25

CN 103664776 A,2014.03.26,

(65)同一申请的已公布的文献号

WO 2005030140 A2,2005.04.07,

申请公布号 CN 104788372 A

CN 103402505 A,2013.11.20,

(43)申请公布日 2015.07.22

US 20120070368 A1,2012.03.22,

(73)专利权人 上海圣考医药科技有限公司

CN 103221035 A,2013.07.24,

地址 201308 上海市浦东新区南江新城镇

US 20120252840 A1,2012.10.04,

芦潮港路1758号1幢A-758号

WO 2013043840 A1,2013.03.28,

(72)发明人 陈兴海 彭伟 奥玛·派克

WO 2013059788 A1,2013.04.25,

郑飞鸣 傅勇

CN 103717221 A,2014.04.09,

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限

WO 2013070890 A1,2013.05.16,

公司 11227

WO 2013070903 A1,2013.05.16,

代理人 赵青朵

CN 103459373 A,2013.12.18,

(51)Int.Cl.

WO 2013166296 A1,2013.11.07,

C07D 215/233(2006.01)

CN 103391773 A,2013.11.13, (续)

A61K 31/47(2006.01)

审查员 辜艳

A61P 35/00(2006.01)

A61P 35/02(2006.01)

A61P 35/04(2006.01)

(56)对比文件

WO 2014039971 A1,2014.03.13,

CN 103664778 A,2014.03.26,

CN 102388024 A,2012.03.21,

权利要求书1页 说明书20页 附图9页

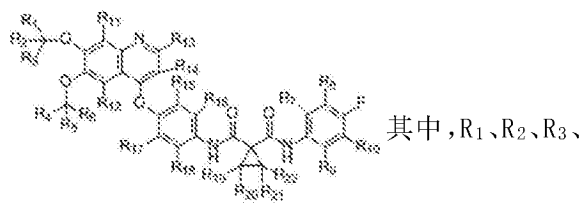
(54)发明名称

一种氘代卡博替尼衍生物、其制备方法、应用及其中间体

了药物的毒副作用;

(57)摘要

本发明属于药物化学技术领域,公开了一种氘代卡博替尼衍生物、其制备方法、应用及其中间体。该氘代卡博替尼衍生物为如式I所示化合物、药学上可接受的盐、结晶水合物、溶剂合物、药物前药、单晶或多晶型物。该氘代卡博替尼衍生物在体内分解速度慢、从而减少了药物的不良代谢;延长了药物的半衰期、增加了药物的血药浓度,进而达到更好的疗效;另外可以在保持疗效的同时,减小了药物的使用剂量,进一步降低



式 I,

R4、R5、R6、R7、R8、R9、R10、R11、R12、R13、R14、R15、R16、R17、R18、R19、R20、R21、R22各自独立地为氢或氘,且至少含有一个氘。

CN 104788372 B

[接上页]

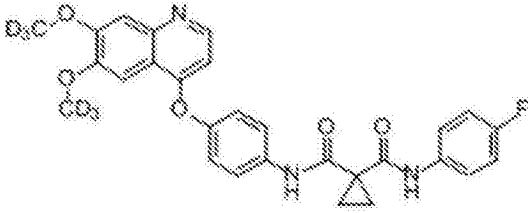
(56)对比文件

吕娟丽,等.甲状腺髓样癌治疗新药
Cabozantinib苹果酸盐.《中国临床医药杂志》
.2014,第23卷(第1期),第58-62页.

F. Michael Yakes,等.Cabozantinib

(XL184), a Novel MET and VEGFR2
Inhibitor, Simultaneously Suppresses
Metastasis, Angiogenesis, and Tumor
Growth.《Molecular Cancer Therapeutics》
.2011,第10卷(第12期),第2298-2308页.

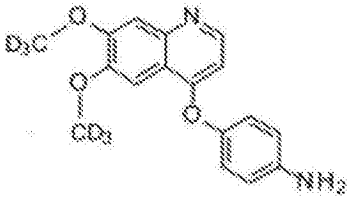
1. 一种如式II所示化合物的苹果酸盐：



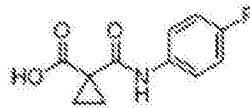
式 II。

2. 一种如权利要求1所述的如式II所示化合物的苹果酸盐的制备方法,其特征在于,包括:

步骤1:制备获得具有式XXV所示结构的化合物、具有式XX-1所示结构的化合物:

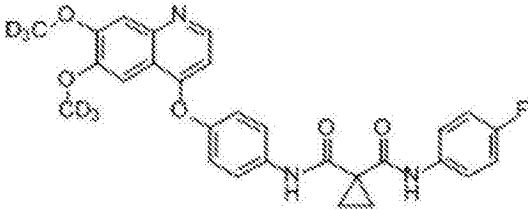


式 XXV



式 XX-1;

步骤2:在惰性溶剂、碱存在的条件下,所述具有式XXV所示结构的化合物与所述具有式XX-1所示结构的化合物发生亲核取代反应,即得:



式 II;

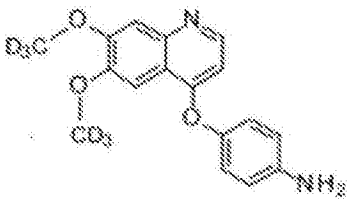
步骤3:将式II所示化合物与L-苹果酸反应,得到如式II所示化合物的苹果酸盐。

3. 如权利要求1所述的如式II所示化合物的苹果酸盐在制备防治肿瘤的药物中的应用。

4. 根据权利要求3所述的应用,其特征在于,所述肿瘤为恶性肿瘤。

5. 一种药物,其特征在于,其包括如权利要求1所述的如式II所示化合物的苹果酸盐和药学上可接受的辅料。

6. 一种制备如权利要求1所述的如式II所示化合物的苹果酸盐的中间体,其特征在于,其为具有式XXV所示结构的化合物;



式 XXV。

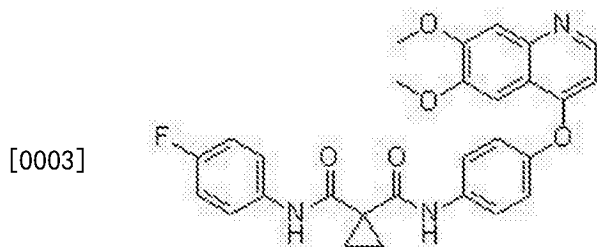
一种氘代卡博替尼衍生物、其制备方法、应用及其中间体

技术领域

[0001] 本发明属于药物化学技术领域,特别涉及一种氘代卡博替尼衍生物、其制备方法、应用及其中间体。

背景技术

[0002] 卡博替尼,英文名称为Cabozantinib (XL184, BMS-907351),是由美国Exelixis公司研发的多靶点酪氨酸激酶抑制剂,化学名称为:N-[4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N-(4-氟苯基)-1,1-环丙烷二甲酰胺(4-quinolinyl oxy]phenyl]-N-(4-fluorophenyl)-1,1-cyclopropanedicarboxamide),其CAS号为:849217-68-1;分子式为 $C_{28}H_{24}FN_3O_5$,分子量为501.51,具有如下结构:



卡博替尼。

[0004] 卡博替尼的主要靶点是VEGFR2, c-Met和Ret。血管内皮生长因子(VEGF, vascular endothelial growth factor)及其受体VEGFR在肿瘤新生血管形成、肿瘤的增值和转移中发挥着重要的作用。与上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)相关的基因称为c-Met基因,研究发现c-Met不仅在正常的上皮细胞中表达,在多种肿瘤中,如甲状腺癌,肝细胞癌,卵巢癌,非小细胞肺癌中都检测到其基因及蛋白产物。RET原癌基因与许多细胞突变、癌症产生具有密切关系,例如:几乎所有的遗传或家族性甲状腺髓样癌患者均有RET原癌基因的生殖细胞突变,散发性患者中25%-60%亦携带RET基因的体细胞突变;在非小细胞肺癌中亦发现1-2%的患者有RET基因的异常,如表达KIF5B/RET, CCDC6-RET及NCOA4-RET融合基因。

[0005] 所以,同时针对VEGFR、c-Met、Ret等靶点的酪氨酸激酶抑制剂卡博替尼在肿瘤治疗中可能有巨大的前景。研究发现,卡博替尼除了用于治疗甲状腺髓样癌外,卡博替尼的单药或联合其他药物还有望用于其它多种恶性肿瘤的治疗,包括:前列腺癌骨转移的治疗;有内脏转移的激素抵抗的前列腺癌的治疗;星形胶质细胞瘤的治疗;晚期胰腺内分泌肿瘤和类癌的治疗;复发或耐药的急性髓细胞白血病的治疗;转移性“三阴性”乳腺癌的治疗;丛状神经纤维瘤的治疗;晚期胆管细胞癌的治疗;复发或耐药的多发性骨髓瘤的治疗;软组织肉瘤的治疗;复发/转移性Merkel细胞癌的治疗;复发或转移性的子宫内膜癌的治疗;复发或耐药的卵巢癌,输卵管或原发性腹膜肿瘤的治疗;转移性肾细胞癌的治疗;眼原发的恶性黑色素瘤的治疗;与帕尼单抗联合用于KRAS野生型的转移性结直肠癌的治疗;用于索拉菲尼治疗后的肝细胞肝癌的治疗;单药或与厄洛替尼片联合用于IV期非小细胞肺癌的2/3线治疗;

与替莫唑胺及放疗联合用于成人胶质母细胞瘤的治疗;与吉西他滨联合用于晚期胰腺癌的治疗;与阿比特龙联合用于化疗后的激素抵抗的前列腺癌的治疗;联合雄激素阻断用于激素依赖的转移性前列腺癌的治疗;其中卡博替尼对比米托蒽醌联合强的松用于激素抵抗的晚期转移性前列腺癌的III期临床研究,卡博替尼对比依维莫司用于转移性肾细胞癌治疗的III期临床研究,卡博替尼对比安慰剂用于索拉菲尼治疗失败的晚期肝细胞癌治疗的III期临床研究正在进行中。

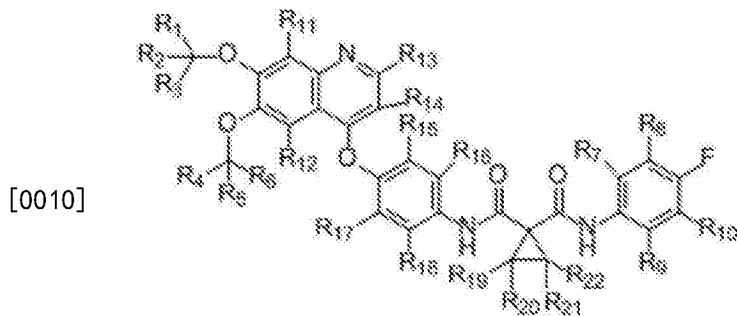
[0006] 但是,研究还发现,卡博替尼可引起明显的毒性反应,最常见的(25%以上)包括:腹泻、口腔炎、手-足综合征、体重及食欲下降、恶心、疲乏、口腔疼痛、头发颜色的改变、味觉障碍、高血压、腹痛和便秘。同时,卡博替尼还可引起实验室检查的异常,最常见的(25%以上)包括谷草转氨酶(AST,Aspartate Aminotransferase)及谷丙转氨酶(ALT,Alanine Aminotransferase)的升高,淋巴细胞减少,碱性磷酸酶(ALP,Alkaline phosphatase)升高,低钙血症,中性粒细胞减少,血小板减少,低磷酸盐血症及高胆红素血症。因此,有必要对卡博替尼的结构进行轻微的改变以改善药物的代谢、降低药物毒性,以利于其推广和应用。

发明内容

[0007] 有鉴于此,本发明的发明目的在于提供一种氘代卡博替尼衍生物、其制备方法、应用及其中间体。本发明提供的氘代卡博替尼衍生物将卡博替尼中特定的位置,也就是不良代谢点的“氢-碳”键替换成为了“氘-碳”键,延长了药物半衰期、增加了该药物的血药浓度,进而减小了药物的使用剂量、降低了药物的毒副作用,更有利于其推广和应用。

[0008] 为了实现本发明的发明目的,本发明采用如下技术方案:

[0009] 本发明提供了一种氘代卡博替尼衍生物,其为如式I所示化合物、药学上可接受的盐、结晶水合物、溶剂合物、药物前药、单晶或多晶型物,

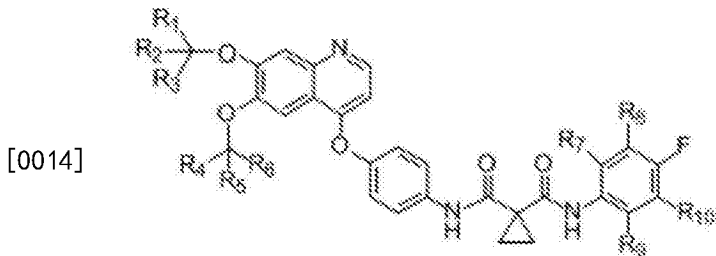


式 I,

[0011] 其中, R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂各自独立地为氢或氘,且至少含有一个氘。

[0012] 优选地,本发明提供的化合物、药学上可接受的盐、结晶水合物、溶剂合物、药物前药、单晶或多晶型物中的氘的个数为2个~22个,即2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个或22个。更优选地,氘的个数为1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个或10个。在本发明的一些实施例中,氘的个数为2个、4个、6个、8个或10个。在本发明的另外一些实施例中,氘的个数为6个。

[0013] 在本发明的一些实施例中,本发明提供的化合物、药学上可接受的盐、结晶水合物、溶剂合物、药物前药、单晶或多晶型物中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 中1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个或10个为氘。在本发明的另外一些实施例中,本发明提供的化合物、药学上可接受的盐、结晶水合物、溶剂合物、药物前药、单晶或多晶型物,为:具有如式XXIX所示结构的化合物,



式 XXIX。

[0015] 研究发现,氘代卡博替尼衍生物的 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 是卡博替尼结构中主要的不良代谢点的氢,所以,针对这些位点进行氘代之后,能够进一步提高药物在生物体内的稳定性,延长药物的半衰期,增加了药物的血药浓度,从而达到更好的疗效。实验结果证实,具有式II所示结构的化合物,即 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 为氘时,与卡博替尼相比,显著延长了药物的半衰期,提高了药物的稳定性,同时提高血液中药物的浓度,从而达到更好的疗效。

[0016] 优选地,本发明提供的化合物、药学上可接受的盐、结晶水合物、溶剂合物、药物前药、单晶或多晶型物中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 中1个、2个、3个、4个、5个或6个为氘。更为优选地,氘的个数为2个、3个、4个、5个或6个。在本发明的一些实施例中,氘的个数为2个、4个或6个。在本发明的一些实施例中,氘的个数为6个。

[0017] 优选地,本发明提供的化合物、药学上可接受的盐、结晶水合物、溶剂合物、药物前药、单晶或多晶型物中, R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 中1个、2个、3或4个为氘。更为优选地,氘的个数为2个、3个或4个。在本发明的一些实施例中,氘的个数为2个或4个。

[0018] 优选地,本发明提供的化合物、药学上可接受的盐、结晶水合物、溶剂合物、药物前药、单晶或多晶型物中,药学上可接受的盐为其与有机酸或无机酸加成盐。更优选为,与苹果酸加成盐。进一步优选为,与其L-苹果酸加成盐。

[0019] 本发明所述化合物、药学上可接受的盐、结晶水合物、溶剂合物、药物前药、单晶或多晶型物可制成药学上可接受的适合用作药物的盐,药学上可接受的适合用作药物的盐是指本发明提供的如式I所示化合物与无毒的酸或碱所形成的适合用作药物的盐,包括无机盐和有机盐。一类优选的盐是本发明提供的如式I所示化合物与酸形成的盐。适合形成盐的酸包括但不限于:无机酸,如氢溴酸、盐酸、氢氟酸、硫酸、硝酸或磷酸。所述盐也可由有机酸盐制成,有机酸,如甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、肉桂酸、柠檬酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苦味酸、甲磺酸、苯甲磺酸、苯磺酸苯甲酸、抗坏血酸、双亚氨基水杨酸、乙二磺酸、水杨酸、葡萄糖酸、扁桃酸、天冬氨酸、硬脂酸、棕榈酸、乙醇酸、对氨基苯甲酸、谷氨酸、苯磺酸、琥珀酸、茶碱乙酸,以及衣康酸、天冬氨酸、等酸性氨基酸。

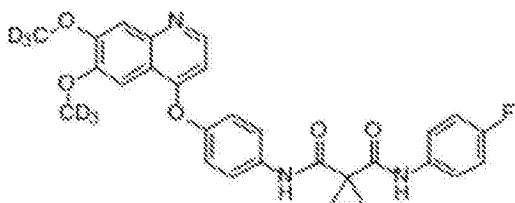
[0020] 本发明提供的如式I所示化合物的药物前药是指:药物经化学结构修饰得到的化合物,其在体外没有活性,在生物体或人体内转化为原来的药物而发挥药效;称原来的药物

(原药)为母体药物,结构修饰后的化合物为药物前药。

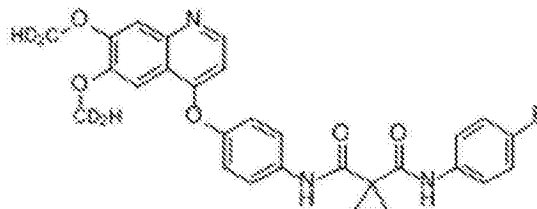
[0021] 除非其他方面表明,本发明提供的如式I所示化合物所有药学上可接受的盐、结晶水合物、溶剂合物、药物前药、单晶或多晶型物都属于本发明的范围。

[0022] 在本发明的一些实施例中,本发明提供的化合物、药学上可接受的盐、结晶水合物、溶剂合物、药物前药、单晶或多晶型物具体为:具有式II~式VIII中任意一个所示结构的化合物或其苹果酸盐:

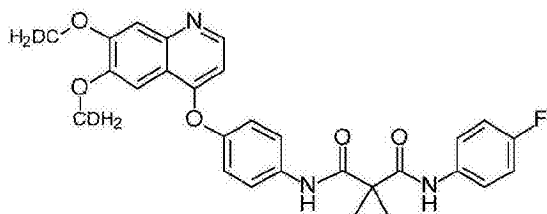
[0023]



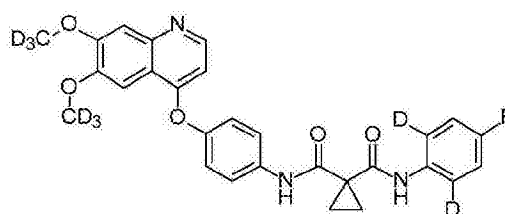
式 II



式 III

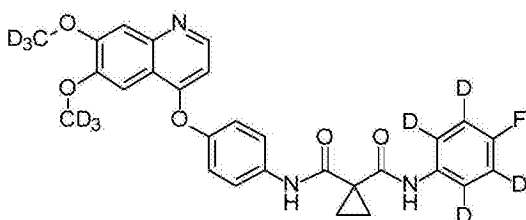


式 IV

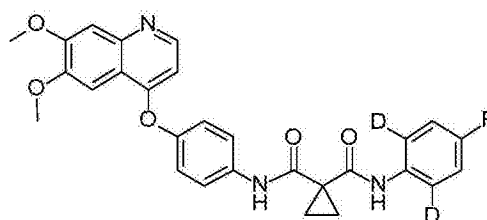


式 V

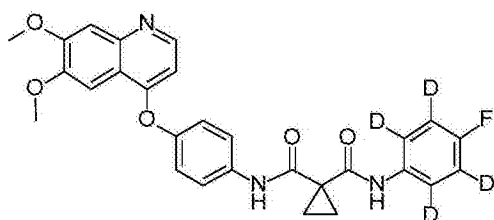
[0024]



式 VI



式 VII



式 VIII;

[0025] 具有式II所示结构的化合物的名称为:N-[4-[6,7-二(三氘甲基)氧基-4-喹啉基]氧基苯基]-N-(4-氟苯基)-1,1-环丙烷二甲酰胺;

[0026] 具有式III所示结构的化合物的名称为:N-[4-[6,7-二(二氘甲基)氧基-4-喹啉基]氧基苯基]-N-(4-氟苯基)-1,1-环丙烷二甲酰胺;

[0027] 具有式IV所示结构的化合物的名称为:N-[4-[6,7-二(氘甲基)氧基-4-喹啉基]氧基苯基]-N-(4-氟苯基)-1,1-环丙烷二甲酰胺;

[0028] 具有式V所示结构的化合物的名称为:N-[4-[6,7-二(三氘甲基)氧基-4-喹啉基]

氧基苯基)-N-(2,6-二氘-4-氟苯基)-1,1-环丙烷二甲酰胺;

[0029] 具有式VI所示结构的化合物的名称为:N-[4-[6,7-二(三氘甲基)氧基-4-喹啉基]氧基苯基)-N-(2,3,5,6-四氘-4-氟苯基)-1,1-环丙烷二甲酰胺;

[0030] 具有式VII所示结构的化合物的名称为:N-[4-(6,7-二甲基氧基-4-喹啉基)氧基苯基)-N-(2,6-二氘-4-氟苯基)-1,1-环丙烷二甲酰胺;

[0031] 具有式VIII所示结构的化合物的名称为:N-[4-(6,7-二甲基氧基-4-喹啉基)氧基苯基)-N-(2,3,5,6-四氘-4-氟苯基)-1,1-环丙烷二甲酰胺。

[0032] 氘元素是氢的同位素,作为氢的一种稳定形态同位素,它的原子核由一颗质子和一颗中子组成,较氢原子核多一个中子(氘原子量=2,氢原子量=1)使“氘-碳”化学键较“氢-碳”稳定(C-H键断裂速率比C-D键快6倍)。氘无毒、无放射性,对人体是安全的。研究发现,一些氘化药物在人体内有不同的功效,因为“氘-碳”键是比“氢-碳”键结合更强的化学键,而这会影响药物被分解的速度,也就是说将特定位置的氢替换为氘后,可能封闭代谢位点,延长药物半衰期,同时不影响药理活性。将卡博替尼结构中特定的位置,也就是不良代谢点的“氢-碳”键替换为了“氘-碳”键,由于“氘-碳”键比“氢-碳”键更稳定,不易被代谢分解,因此本申请提供的氘代卡博替尼衍生物在体内分解速度慢、减少了药物的不良代谢;延长了药物的半衰期,增加了药物的血药浓度,从而达到更好的疗效;另外可以在保持疗效的同时,减小了药物的使用剂量,进一步降低了药物的毒副作用。

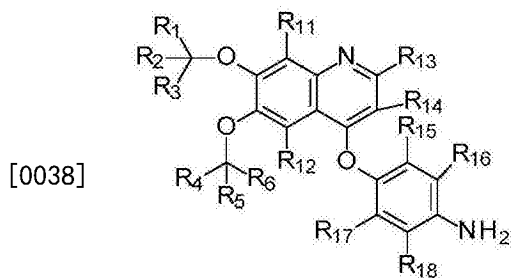
[0033] 体外实验结果证实,本发明提供的氘代卡博替尼衍生物与卡博替尼的体外生物活性相当;药代动力学实验证实本发明提供的氘代卡博替尼衍生物增加了药物的半衰期,延长药物在体内滞留的时间,同时提高血液中药物的浓度,从而达到更好的疗效;且其在体内更加稳定,减少了其在肠道内壁和在肝脏中的首过代谢,减小了药物的不良代谢,降低药物毒性和其他副作用。

[0034] 在本发明中,氘取代指化合物或基团中的一个或多个氢被氘取代,氘取代可以是一取代、二取代、多取代或全取代。所述氘在氘取代位置的氘同位素含量至少是大于天然氘同位素含量(0.015%),较佳地大于30%,更佳地大于50%,更佳地大于75%,更佳地大于95%,更佳地大于99%。

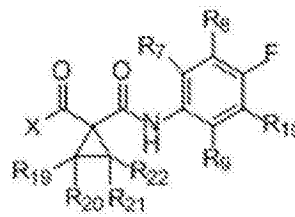
[0035] 术语“一个或多个氘代的”与“一次或多次氘代”可互换使用。一般而言,术语“取代”,表示所给结构中的一个或多个氢原子可以被具体取代基所取代。除非其他方面表明,一个任选的取代基团可以有一个取代基在基团各个可取代的位置进行取代。当所给出的结构式中不只一个位置能被选自具体基团的一个或多个取代基所取代,那么取代基可以相同或不同地在各个位置取代。术语“氢”表示单个氢原子。术语“氘”表示单个氘原子。一个这样的原子团与一个甲基相连,形成单氘代甲基(-CDH₂),两个氘原子与一个甲基相连,形成双氘代甲基(-CD₂H),以及三个氘原子与一个甲基相连,形成三氘代甲基(-CD₃)。

[0036] 本发明还提供了一种如式I所示化合物、药学上可接受的盐、结晶水合物、溶剂合物、药物前药、单晶或多晶型物的制备方法,包括:

[0037] 步骤1:制备获得具有式IX所示结构的化合物、具有式X所示结构的化合物:

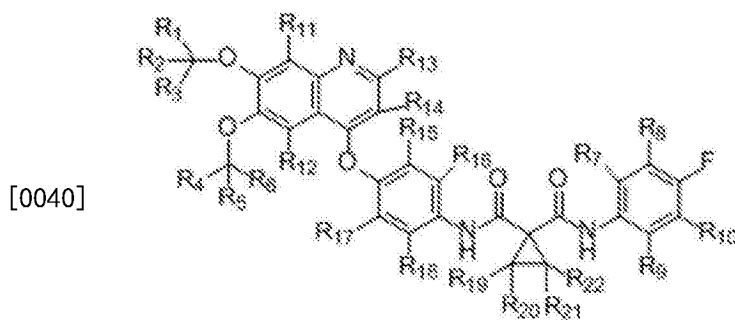


式 IX



式 X;

[0039] 步骤2:在惰性溶剂、碱存在的条件下,具有式IX所示结构的化合物与具有式X所示结构的化合物发生亲核取代反应,即得;



式 I;

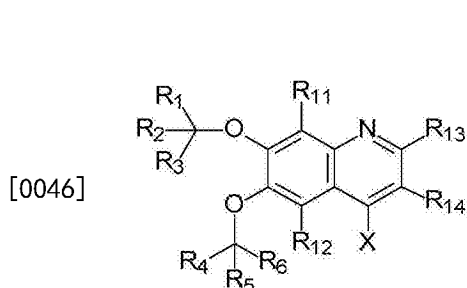
[0041] 其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 各自独立地为氢或氘,且至少含有一个氘;

[0042] X为Cl、Br或I。

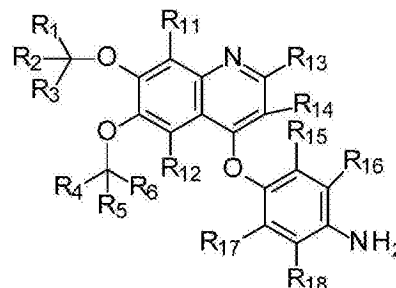
[0043] 在本发明的一些实施例中,本发明提供的制备方法中具有式X所示结构的化合物中的X为Cl。

[0044] 优选地,本发明提供的制备方法中,步骤1中具有IX所示结构的化合物的制备方法为:

[0045] 取具有式XI所示结构的化合物与对氨基苯酚类化合物在碱的作用下,发生缩合反应,即得;



式 XI;



式 IX;

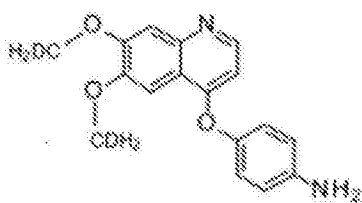
[0047] 其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 各自独立地为氢或氘;

[0048] X为Cl、Br或I。

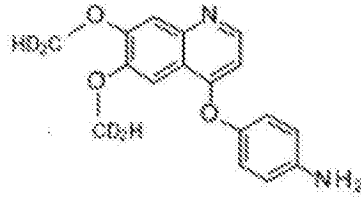
[0049] 在本发明的一些实施例中,本发明提供的制备方法中具有式XI所示结构的化合物中,X为Cl或Br。

[0050] 在本发明的另外一些实施例中,本发明提供的制备方法中,对氨基苯酚类化合物为对氨基苯酚、2,6-二氟代对氨基苯酚、3,5-二氟代对氨基苯酚、或2,3,5,6-四氟代对氨基苯酚。在本发明的另外一些实施例中,对氨基苯酚类化合物为对氨基苯酚。

[0051] 在本发明的一些实施例中,本发明提供的制备方法中具有式IX所示结构的化合物具体为:具有式XXIII、式XXIV、式XXV或式XXVIII中任意一个所示结构的化合物:

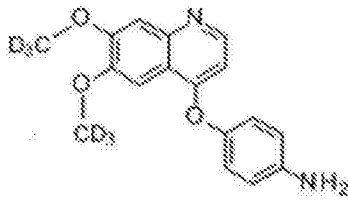


式 XXIII;

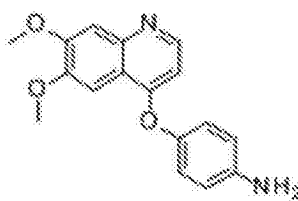


式 XXIV;

[0052]



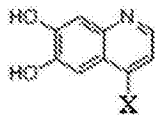
式 XXV;



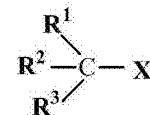
XXVIII.

[0053] 优选地,本发明提供的制备方法中,具有式XI所示结构的化合物中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 中0个、2个、4个或6个为氘,且50%的氘与同一个碳原子相连时,其制备方法为:

[0054] 取具有式XII所示结构的化合物与具有式XIII所示结构的化合物在碱的作用下,发生缩合反应,即得:



式 XII;



式 XIII;

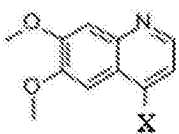
[0055]

[0056] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 各自独立地为氢或氘;

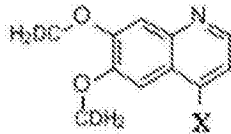
[0057] X为Cl、Br或I;

[0058] 所得具有式XI所示结构的化合物具体为:

[0059] 具有式XIV~式XVII任意一个所示结构的化合物:

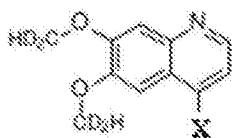


式 XIV

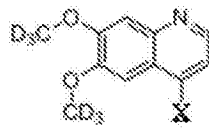


式 XV

[0060]



式 XVI



式 XVII;

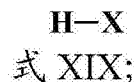
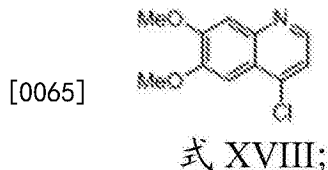
[0061] 其中,X为Cl或Br。

[0062] 在本发明的一些实施例中,本发明提供的制备方法中具有式XIII所示结构的化合

物中的X为I。

[0063] 优选地,本发明提供的制备方法中,具有式XII所示结构的化合物的制备方法为:

[0064] 取具有式XVIII所示结构的化合物、具有式XIX所示结构的化合物,加热,即得;

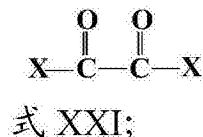
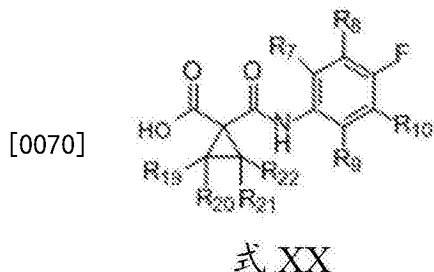


[0066] 其中,X为Cl、Br或I。

[0067] 在本发明的一些实施例中,本发明提供的制备方法中具有式XIX所示结构的化合物为氢溴酸。

[0068] 优选地,本发明提供的制备方法中,步骤1中具有式X所示结构的化合物的制备方法为:

[0069] 取具有式XX所示结构的化合物与具有式XXI所示结构的化合物发生酰卤化反应,即得;

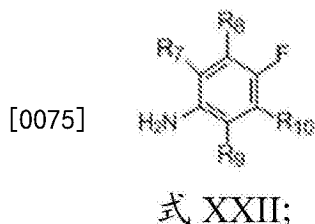


[0071] 其中,R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂各自独立地为氢或氘,X为Cl、Br或I。

[0072] 在本发明的一些实施例中,本发明提供的制备方法中具有式XXI所示结构的化合物中X为Cl。

[0073] 优选地,本发明提供的制备方法中,具有式XX所示结构的化合物的制备方法为:

[0074] 取环丙烷1,1-二羧酸类化合物、具有式XXII所示结构的化合物,在碱的作用下,发生缩合反应,即得;

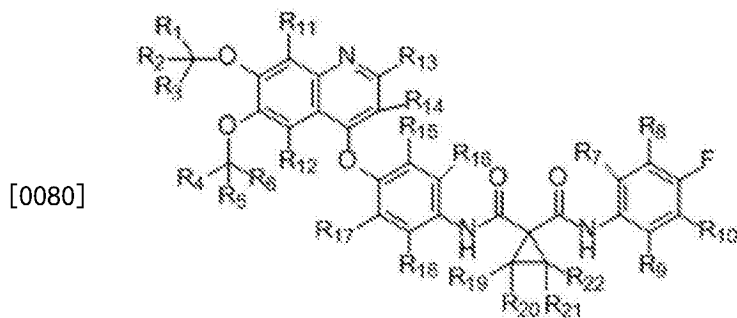


[0076] 其中,R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂各自独立地为氢或氘。

[0077] 优选地,本发明提供的制备方法中,环丙烷1,1-二羧酸类化合物具体为环丙烷1,1-二羧酸。

[0078] 优选地,本发明提供的制备方法中,当如式I所示化合物、药学上可接受的盐、结晶水合物、溶剂合物、药物前药、单晶或多晶型物为如式I所示化合物的苹果酸盐时,还包括:

[0079] 取如式I所示化合物、苹果酸,混合,加热,即得;



式 I,

[0081] 其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 各自独立地为氢或氘,且至少含有一个氘。

[0082] 在本发明的一些实施例中,本发明提供的制备方法中,苹果酸的构型为L型。

[0083] 本发明制备如式I所示化合物、药学上可接受的盐、结晶水合物、溶剂合物、药物前药、单晶或多晶型物中所用到的各个化合物可以按照本发明提供的制备方法制备获得,但并不限于本发明提供的制备方法。

[0084] 本发明还提供了一种如式I所示化合物、药学上可接受的盐、结晶水合物、溶剂合物、药物前药、单晶或多晶型物在制备防治肿瘤的药物中的应用。

[0085] 优选地,本发明提供的应用中,所针对的肿瘤为恶性肿瘤,即癌症。

[0086] 更为优选地,本发明提供的应用中,所针对的恶性肿瘤包括:甲状腺髓样癌、前列腺癌、肝癌、肾癌、非小细胞肺癌、胰腺癌、转移性肾细胞癌、膀胱癌、卵巢癌、脑癌、乳腺癌、多发性骨髓瘤、软组织肉瘤、黑色素瘤、复发/转移性Merkel细胞癌、子宫内膜癌、丛状神经纤维瘤、晚期胆管细胞癌、成人胶质母细胞瘤、转移性结直肠癌、或急性髓细胞白血病。进一步优选为甲状腺髓样癌或前列腺癌或肝癌或肾癌。在本发明的一些实施例中,所针对的恶性肿瘤为甲状腺髓样癌。

[0087] 本发明还提供了一种药物,其包括如式I所示化合物化合物、药学上可接受的盐、结晶水合物、溶剂合物、药物前药、单晶或多晶型物和药学上可接受的辅料。

[0088] 本发明提供的药物中包括有效量的如式I所示化合物化合物、药学上可接受的盐、结晶水合物、溶剂合物、药物前药、单晶或多晶型物和药学上可接受的辅料。该药学上可接受的辅料包括:药学上可接受的载体、赋形剂、稀释剂、辅剂、媒介物中的一种或它们的组合,制成适合使用的剂型。给药系统可以是白蛋白结合型注射液、脂质体、粉针、纳米粒和环糊精包合物;给药剂型可以是注射液,也可以是固体剂型、半固体剂型,如可以是注射剂、片剂、囊剂、丸剂、散剂或颗粒剂。

[0089] 可作为药学上可接受的载体物质包括但不限于:糖,如乳糖,葡萄糖和蔗糖;淀粉如玉米淀粉和土豆淀粉;血清蛋白,如人血清蛋白;纤维素和它的衍生物如羧甲基纤维素钠,乙基纤维素和乙酸纤维素;缓冲物质,如磷酸盐,甘氨酸,山梨酸,山梨酸钾;离子交换剂,硬脂酸铝卵磷脂;饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物,水,盐或电解质,如硫酸鱼精蛋白,磷酸氢二钠,磷酸氢钾,氯化钠,锌盐,胶体硅,三硅酸镁,聚乙烯吡咯烷酮,聚丙烯酸酯,聚乙烯-聚氧丙烯-阻断聚合体,羊毛脂;树胶粉;麦芽;明胶;滑石粉;辅料如可可豆脂和栓剂蜡状物;油如花生油,红花油,棉子油,麻油,橄榄油,玉米油和豆油;二醇类化合物,如丙二醇和聚乙二醇;酯类如乙基油酸酯和乙基月桂酸酯;琼脂;缓冲剂如氢氧化镁和氢氧化

铝;海藻酸;无热原的水;等渗盐;林格(氏)溶液;乙醇,磷酸缓冲溶液,和其他无毒的合适的润滑剂如月桂硫酸钠和硬脂酸镁,着色剂,释放剂,包衣衣料,甜味剂,调味剂和香料,防腐剂 and 抗氧化剂。

[0090] 本发明提供的药物可以经口服给药,注射给药,喷雾吸入法给药,局部给药,经直肠给药,经鼻给药,含服给药,阴道给药或通过植入性药盒给药。所述“注射给药”包括皮下的、静脉的、肌内的、关节内的、滑膜(腔)内的、胸骨内的、膜内的、眼内的、肝内的、病灶内的、颅内的注射或输注技术。优选的药物给药方式为口服给药、向腹膜内给药或静脉注射。本发明所述药物无菌的注射方式可以是水或油脂性的悬浮液,这些悬浮液可以根据公知技术采用合适的分散剂、湿润剂和悬浮剂按配方制造。无菌注射剂可以是无菌注射液或悬浮液,注射无毒的可接受的稀释剂或溶剂,如1,3-丁二醇溶液。这些可接受的赋形剂和溶剂可以是水、林格溶液和等渗氯化钠溶液。更进一步地,无菌的非挥发性的油按照惯例可以作为溶剂或悬浮介质。

[0091] 口服给药的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂和粒剂。在这些剂型中,活性化合物与至少一种药学上可接受的惰性赋形剂或载体混合,如柠檬酸钠、磷酸钙或充填剂。填充剂如淀粉,乳糖,蔗糖,葡萄糖,甘露醇或硅酸;粘合剂如羧甲基纤维素,藻酸盐,明胶,聚乙烯吡咯酮,蔗糖或阿拉伯胶;保湿剂如甘油;崩解剂如琼脂,碳酸钙,土豆淀粉或木薯淀粉,海藻酸,某些硅酸盐或碳酸钠;阻滞剂溶液如石蜡;吸收促进剂如季胺类化合物;湿润剂如十六醇和单硬脂酸甘油酯;吸收剂如白陶土或皂土;润滑剂如滑石粉,硬脂酸钙,硬脂酸镁,固体聚乙二醇,月桂硫酸钠及它们的混合物。至于胶囊、片剂或丸剂,这些剂型可以包含缓冲剂。

[0092] 固体剂型如片剂、糖丸、胶囊剂、丸剂或颗粒剂可采用包衣或壳材制备,如肠衣或其它本领域公知的材料。它们可包含不透明剂,并且这种组合中活性化合物的释放可以以延迟的方式在消化道内的某一部分中释放。可用于包埋组分的辅料是聚合物物质和蜡类物质。必要时,活性化合物也可与上述赋形剂中的一种或多种形成微胶囊形式。

[0093] 本发明所述药物可以是以任何可接受的口服剂型进行口服给药,其中包括但不限于:胶囊、片剂、水制悬浮液或溶液。关于片剂口服使用及肠溶片剂型,填充剂一般包括乳糖,玉米淀粉,乳糖,蔗糖,葡萄糖,甘露醇,硅酸,柠檬酸钠,磷酸二钙;粘合剂如纤维素衍生物,淀粉,凝胶,pvp,蔗糖;润滑剂如甘油;崩解剂如琼脂,碳酸钙,马铃薯或者木薯淀粉,海藻酸,交联羧甲基纤维素钠;润滑剂如硬脂酸镁和甘油都典型地被添加。对于胶囊口服给药,合适的稀释剂包括乳糖和干的玉米淀粉。当口服给药为水制悬浮液时,其有效成分由乳化剂和悬浮剂组成。如果想得到这些剂型,某些甜味剂、调味剂或着色剂也可以被添加。

[0094] 本发明所述药物还可以被掺入到合适的递送载体中,这样的递送载体可提供控制和/或连续地释放化合物,也可作为靶向部分。递送载体的实例非限制性地包括佐剂、合成佐剂、微胶囊、微粒、脂质体、以及酵母细胞壁颗粒。酵母细胞的壁可以不同地处理以选择性地除去蛋白质成分,葡聚糖或甘露聚糖层。

[0095] 本发明所述化合物或其药学上可接受的酸加成盐可以为晶体,口服剂型对于片剂而言,优选的是活性组分为晶体。本发明所述化合物其药学上可接受的酸加成盐可以以多种形式晶体(即多晶型)存在。

[0096] 在本发明的一些实施例中,本发明提供的药物中含有:如式I所示化合物的苹果酸

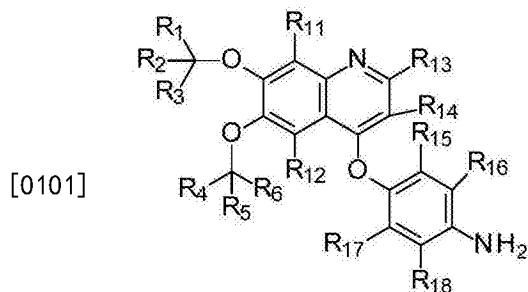
盐、柠檬酸钠、磷酸二钙乳糖、葡萄糖、甘露醇、硅酸、纤维素衍生物、淀粉、凝胶、pvp、蔗糖、甘油琼脂、碳酸钙、马铃薯或者木薯淀粉、海藻酸、交联羧甲基纤维素钠。

[0097] 本发明所述药物可以单独给药,或者与其他药学上可接受的化合物联合给药。

[0098] 使用药物时,是将安全有效量的本发明所述药物施用于需要治疗的哺乳动物(如人),其中施用剂量为药学上认为的有效给药剂量,对于60kg体重的人而言,日给药剂量通常为1-2000mg,优选5-100mg。当然具体剂量还应考虑给药途径、病人健康状况等因素。

[0099] “代谢产物”是指具体的化合物或其盐在体内通过代谢作用所得到的产物。一个化合物的代谢产物可以通过所属领域公知的技术来进行鉴定,其活性可以通过采用试验的方法进行表征。这样的产物可以通过给药化合物经过氧化,还原,水解,酰氨化,脱酰氨作用,酯化,脱脂作用和酶裂解等等方法得到。相应地,本发明所述化合物的代谢产物包括将本发明所述化合物与哺乳动物充分接触一段时间所产生的代谢产物。

[0100] 本发明还提供了一种如式I所示化合物、药学上可接受的盐、结晶水合物、溶剂合物、药物前药、单晶或多晶型物的中间体,其为具有式IX所示结构的化合物:



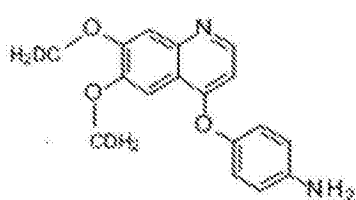
式 IX;

[0102] 其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 各自独立地为氢或氘。

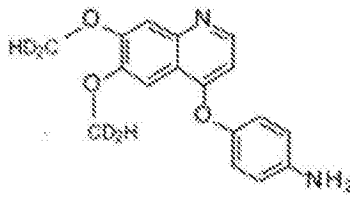
[0103] 优选地,本发明提供的中间体为具有式IX所示结构的化合物时, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 中1个、2个、3个、4个、5个或6个为氘。更为优选地, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 中2个、3个、4个、5个或6个为氘。在本发明的一些实施例中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 中2个、4个或6个为氘,且50%的氘连接在同一个碳原子上。

[0104] 在本发明的一些实施例中,本发明提供的中间体为具有式IX所示结构的化合物时,其具有式XXIII~式XXV中任意一个所示结构的化合物:

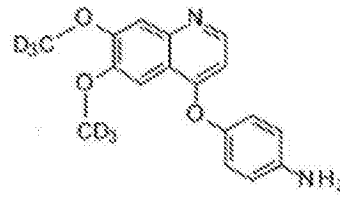
[0105]



式 XXIII;



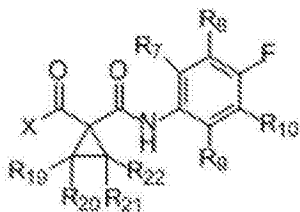
式 XXIV;



式 XXV.

[0106] 本发明还提供了一种如式I所示化合物、药学上可接受的盐、结晶水合物、溶剂合物、药物前药、单晶或多晶型物的中间体,其为具有式X所示结构的化合物;

[0107]



式 X;

[0108] 其中, R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂各自独立地为氢或氘;

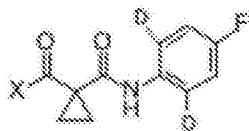
[0109] X为Cl、Br或I。

[0110] 在本发明的一些实施例中,本发明提供的中间体为具有式X所示结构的化合物时,X为Cl。

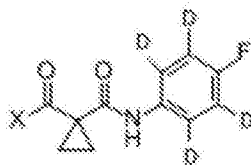
[0111] 优选地,本发明提供的中间体为具有式X所示结构的化合物时,R₇、R₈、R₉、R₁₀中1个、2个、3个或4个为氘。更为优选地,R₇、R₈、R₉、R₁₀中2个、3个或4个为氘。在本发明的一些实施例中,R₇、R₈、R₉、R₁₀中2个或4个为氘。

[0112] 在本发明的一些实施例中,本发明提供的中间体为具有式XXVI或式XXVII所示结构的化合物:

[0113]



式 XXVI;



式 XXVII;

[0114] 其中X为Cl、Br或I。

[0115] 在本发明的一些实施例中,本发明提供的中间体具有式XXVI或式XXVII所示结构的化合物时,其中X为Cl。

[0116] 本发明提供了一种氘代卡博替尼衍生物、其制备方法、应用及其中间体。该氘代卡博替尼衍生物为如式I所示化合物、药学上可接受的盐、结晶水合物、溶剂合物、药物前药、单晶或多晶型物。本发明提供的氘代卡博替尼衍生物将卡博替尼中不良代谢点的“氢-碳”键替换成为了“氘-碳”键,使其在体内分解速度慢、延长了药物的半衰期、增加了药物的血药浓度,最终减小了药物的使用剂量,降低了药物的毒副作用;同时,也减少了药物的不良代谢,进一步降低了药物的毒副作用。实验结果证实,本发明提供的氘代卡博替尼衍生物相比卡博替尼,生物活性相当,半衰期得到了显著的延长,同时提高了血液中药物的浓度,进而达到更好的疗效,可以减少药物的使用剂量,降低药物毒性;且其在体内更加稳定,减少了其在肠道内壁和在肝脏中的首过代谢,减小了药物的不良代谢,进一步降低药物毒性和其他副作用,更有利于卡博替尼的推广和应用。

附图说明

[0117] 图1示实施例1步骤一制备获得的白色固体的LC-MS检测结果;

[0118] 图2示实施例1步骤一制备获得的白色固体的核磁共振氢谱图谱;

[0119] 图3示实施例1步骤二制备获得的黄色固体的LC-MS检测结果;

[0120] 图4示实施例1步骤三制备获得的白色固体的LC-MS检测结果;

- [0121] 图5示实施例1步骤三制备获得的白色固体的核磁共振氢谱图谱；
- [0122] 图6示实施例1步骤四制备获得的白色固体的LC-MS检测结果；
- [0123] 图7示实施例1步骤四制备获得的白色固体的核磁共振氢谱图谱；
- [0124] 图8示实施例1步骤五和步骤六中制备获得的白色固体的LC-MS检测结果；
- [0125] 图9示实施例1步骤五和步骤六中制备获得的白色固体的核磁共振氢谱图谱；
- [0126] 图10示实施例1步骤七制备获得的白色固体的LC-MS检测结果；
- [0127] 图11示实施例1步骤七制备获得的白色固体的核磁共振氢谱图谱；
- [0128] 图12示实施例1步骤七制备获得的白色固体的核磁共振碳谱图谱；
- [0129] 图13示实施例1步骤七制备获得的HPLC检测结果,其中峰1为目标化合物,出峰时间为11.355min,峰2为杂质峰,出峰时间为12.428min,通过峰面积法计算,得峰1的峰面积为6460231,峰2的峰面积为185881,总峰面积为6646112；
- [0130] 图14示实施例8中各个组别的甲状腺髓样癌TT细胞的生长曲线,其中曲线1代表实验组细胞的生长曲线;曲线2代表阳性对照组细胞的生长曲线,曲线3代表空白对照组的细胞生长曲线；
- [0131] 图15示实施例9中各个组别原形药物和主要代谢物的血药浓度-时间曲线;其中曲线1代表卡博替尼;曲线2代表实施例1提供的制备方法制备获得的氘代卡博替尼;曲线3代表卡博替尼的主要代谢物M5/M9;曲线4代表实施例1提供的制备方法制备获得的氘代卡博替尼的主要代谢物M5/M9。

具体实施方式

[0132] 本发明公开了一种氘代卡博替尼衍生物、其制备方法、应用及其中间体。本领域技术人员可以参考本文内容,制备获得氘代卡博替尼衍生物,特别需要指出的是,所有类似的替换和改动对本领域技术人员来说是显而易见的,它们都被视为包括在本发明内。本发明的氘代卡博替尼衍生物、其制备方法及应用已经通过较佳的实施例进行了描述,相关人员明显能在不脱离本发明内容、精神和范围内对本文制备方法和应用进行改动或适当变更与组合,来实现和应用本发明技术。

[0133] 本发明提供的一种氘代卡博替尼衍生物、其制备方法、应用及其中间体中所用到的试剂和原料均可由市场购得。

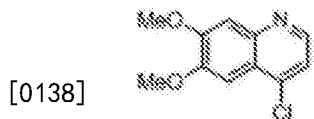
[0134] 为了使本技术领域的技术人员能够更好地理解本发明的技术方案,下面结合实施例,进一步阐述本发明:

[0135] 实施例1 具有式II所示结构的化合物及其苹果酸盐的制备

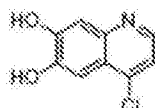
[0136] 步骤一:具有式XII所示结构的化合物的制备

[0137] 称取具有式XVIII所示结构的化合物(1.5g,6.7mmol)加入至闷罐中,再依次加入15mL乙酸和15mL40%的氢溴酸,升温至140℃过夜(约15小时)。LC-MS检测无原料,同时生成部分6,7-二甲基氧基-4-溴喹啉。直接蒸干反应液后,加入25mL水打浆,再用少量的氨水调pH值为10左右,并打浆1小时,抽滤得到固体,用无水乙醇(20mL)共沸带水三次,再用油泵抽至恒重。得到1.3g白色固体。进行LC-MS检测,其数据为:LC/MS:MS(ESI+):m/z196,198(M+H);m/z240,242(M+H),图谱见图1。经分析,该白色固体中包含两种物质,6,7-二甲基氧基-4-氯喹啉(式XII-1)和6,7-二甲基氧基-4-溴喹啉(式XII-2),根据H-NMR结果,见图2,可知,

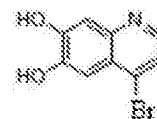
两者的物质的量之比大约1:1.7。产率86.3%。



式 XVIII;



式 XII-1;



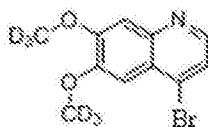
式 XII-2。

[0139] 步骤二:具有式 XVII 所示结构的化合物的制备

[0140] 向500mL反应瓶中,依次加入步骤一提供的制备方法制备获得的白色固体(3.0g, 0.014mol), DMF 180mL, 碳酸铯(9.68g, 0.03mol) 和三氘代碘甲烷(3.92g, 0.03mol)。该混合物在室温下搅拌3.5小时。将反应液倒入1L水中,并用乙酸乙酯(300mL×3)萃取,合并有机相后,用饱和盐水(100mL×2)洗涤二次后,有机相用无水硫酸钠(15g)干燥。过滤后浓缩,得粗产品,过硅胶柱,收集洗脱组分,干燥,得1.2g黄色固体。将该固体进行LC-MS检测,其数据为:LC/MS (ESI+): m/z 230, 232 (M+H); m/z 274, 276 (M+H); 其图谱见图3。经分析,该黄色固体中包含两种物质,6,7-二(三氘甲基氧基)-4-氯喹啉(式 XVII-1) 和6,7-二(三氘甲基氧基)-4-溴喹啉(式 XVII-2)



式 XVII-1;

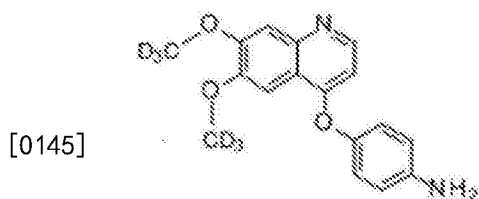


式 XVII-2。

[0142] 步骤三:具有式 XXV 所示结构的化合物的制备

[0143] 取按照步骤二提供的制备方法制备获得的黄色固体(1.67g, 6.47mmol)溶解在15mL N,N-二甲基乙酰胺中。在氮气保护下,加入叔丁醇钠(0.87g, 9.06mmol), 搅拌至均匀。将对氨基苯酚(1.41g, 13mmol)的N,N-二甲基乙酰胺(10mL)溶液一次性加入上述的反应液中,再在100-105℃的温度下反应9小时。向反应液中加入10%的氢氧化钠水溶液(质量体积百分比, 100mL)淬灭反应,再加入100mL水,用二氯甲烷(150mL×3)萃取,合并有机相,用硫酸钠(20g)干燥。有机相浓缩后,所得粗品用混合溶剂(体积比计, 二氯甲烷:正己烷=2:1, 150mL)打浆2小时,过滤后得到1.1g白色固体,产率56.2%。

[0144] 将所得白色固体,进行LC-MS和核磁共振氢谱检测,检测结果为:LC/MS (ESI+): m/z 303 (M+H), 见图4。H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.92 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.66 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.36 (d, J=5.1Hz, 1H), 5.18 (s, 2H); 见图5。经分析,为具有式 XXV 所示结构的化合物,即4-[6,7-二(三氘甲基)氧基-4-喹啉基]氨基苯胺;

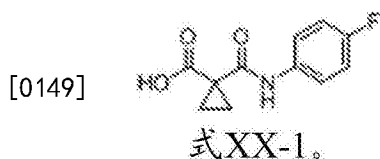


式 XXV。

[0146] 步骤四:具有式 XX 所示结构的化合物的制备

[0147] 将环丙烷1,1-二羧酸(5.0g, 38.56mmol)的无水四氢呋喃(50mL)溶解,冷却到0℃。控制温度在0℃~5℃,向其中加入三乙胺(3.89g, 38.56mmol),然后慢慢滴加氯化亚砷(4.51g, 38.56mmol),滴加完毕后,在0℃~5℃的温度下继续搅拌4小时,然后再滴加对氟苯胺(3.56g, 0.032mol)。滴加完毕后,保持反应液温度25℃的情况下继续反应16小时。向反应液中加入100mL水淬灭反应,用乙酸乙酯(70mL×3)萃取,合并有机相,用硫酸钠(10g)干燥,有机相浓缩后用混合溶剂(体积比计,乙酸乙酯/正己烷=1:1, 60mL)打浆过夜(16h)后,过滤,得到4.3g白色固体,产率60.2%。

[0148] 取所得白色固体,进行LC-MS和核磁共振氢谱检测,检测结果如下:LC/MS (ESI-): m/z 222 (M-H), 其图谱见图6。H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 13.10 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 2H), 1.41 (s, 4H), 其图谱见图7。经解析,所得白色固体为1-(4-氟-苯基氨基甲酰基)-环丙烷羧酸,即具有式XX-1所示结构的化合物:



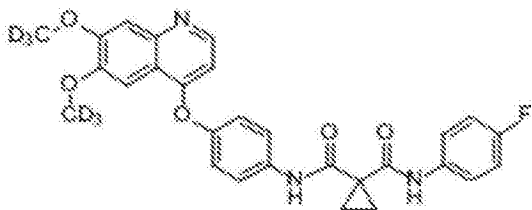
[0150] 步骤五和步骤六:II所示结构的化合物的制备

[0151] 在氮气保护下,将步骤四所提供的制备方法制备获得的1-(4-氟-苯基氨基甲酰基)-环丙烷羧酸(1.04g, 4.64mmol)溶解在无水四氢呋喃(4.5mL)中,再加入催化量的N,N-二甲基甲酰胺(8mg, 0.11mmol)。在冰水浴冷却下,向其中滴加草酰氯(0.58g, 4.56mmol),滴加完毕后室温下搅拌1.5小时,经检测,得到1-(4-氟-苯基氨基甲酰基)-环丙烷羰基氯的四氢呋喃溶液。

[0152] 在另一个反应瓶,将步骤三所提供的制备方法制备获得的4-[6,7-二(三氟甲基)氧基-4-喹啉基]氧基苯胺(1.1g, 3.64mmol)溶解在混合溶剂(体积比计,四氢呋喃/水=2:1, 15mL)中,再加入碳酸钾固体(1.46g, 10.6mmol),室温下搅拌约10分钟,然后将制备好的1-(4-氟-苯基氨基甲酰基)-环丙烷羰基氯的四氢呋喃溶液滴加至此反应瓶中,控制滴速使反应液的温度控制在20℃~25℃。滴加完毕后再继续搅拌1小时,然后向反应混合物中加水(100mL)淬灭反应,用乙酸乙酯(50mL×2)萃取。合并的有机相,用0.5N的稀盐酸(100mL)洗涤,所得有机相在干燥浓缩后,用硅胶柱纯化,50%乙酸乙酯/正己烷(即乙酸乙酯与正己烷的体积比为1:1)洗脱,收集洗脱组分,干燥,得到白色固体1.1g。产率50.6%。

[0153] 取所得白色固体,检测其熔点、LC-MS和核磁共振氢谱,所得检测结果为:熔点:180℃~184℃。LC/MS (ESI+): m/z 508 (M+H), 其图谱见图8。H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.20 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.46 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.78-7.75 (m, 2H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.5 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.25-7.13 (m, 4H), 6.42 (d, J=5.1Hz, 1H), 1.47 (s, 4H), 其图谱见图9。经结构解析,为具有式II所示结构的化合物,命名为N-{4-[6,7-二(三氟甲基)氧基-4-喹啉基]氧基苯基}-N-(4-氟苯基)-1,1-环丙烷二甲酰胺:

[0154]



式II。

[0155] 步骤七:II所示结构的化合物的苹果酸盐的制备

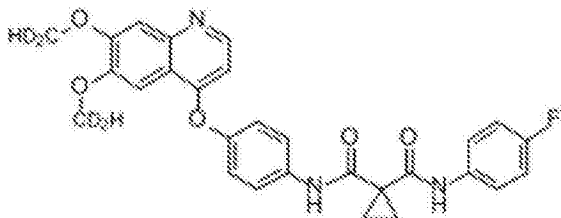
[0156] 将化合物步骤六提供的制备方法制备获得的N-{4-[6,7-二(三氟甲基)氧基-4-喹啉基]氧基苯基}-N-(4-氟苯基)-1,1-环丙烷二甲酰胺(1.0g,1.97mmol)溶解在MEK(14g,17mL)和水(2.7mL)中,再加入L-苹果酸(0.35g,2.64mmol),然后加热反应混合物至55℃,继续搅拌5小时后,直接蒸干反应液。向蒸干的残留物中加入MEK(2mL),再次蒸干。该操作反复进行4次后,向残留物中加入MEK(40mL)打浆过夜。抽滤后,所得固体在高真空下干燥至恒重后,得白色固体1.1g。产率为87.1%。

[0157] 取所得白色固体,检测其熔点、LC-MS、核磁共振氢谱和核磁共振碳谱,所得检测结果为:熔点:178℃~180℃。LC/MS(ESI+):m/z508(M+H);其图谱见图10。H-NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ12.50(brs,1H),10.19(s,1H),10.06(s,1H),8.47(d,J=5.4Hz,1H),7.75-7.78(m,2H),7.62-7.67(m,2H),7.5(s,1H)7.39(s,1H),7.13-7.25(m,4H),6.42(d,J=5.1Hz,1H),4.27-4.23(m,1H),2.39-2.50(m,2H),1.47(s,4H),其图谱见图11。¹³C-NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ175.1(C),172.3(C),168.6(C),168.5(C),160.5(C),153.1(CH),149.9(C),149.8(C),149.2(C),146.7(C),136.9(C),135.7(C),135.6(C),122.9(C),122.8(CH),122.6(CH),121.6(CH),115.7(CH),115.6(CH),115.4(CH),108.1(CH),103.5(CH),99.5(CH),67.4(C),39.9(C),32.0(CH₂),15.9(CH₂),其图谱见图12。经解析,为N-{4-[6,7-二(三氟甲基)氧基-4-喹啉基]氧基苯基}-N-(4-氟苯基)-1,1-环丙烷二甲酰胺(L)-苹果酸盐。HPLC检测其纯度,其图谱见图13,其中峰1为目标化合物,出峰时间为11.355min,峰2为杂质峰,出峰时间为12.428min,通过峰面积法计算,得峰1的峰面积为6460231,峰2的峰面积为185881,总峰面积为6646112;所以其纯度为97.2%。

[0158] 实施例2 制备具有式III所示结构的化合物及其苹果酸盐

[0159] 按照实施例1中步骤一至步骤六提供的制备方法,将实施例1中的步骤二中的三氟代碘甲烷替换成为二氟代碘甲烷,进行制备,即得具有式III所示结构的化合物,命名为N-{4-[6,7-二(二氟甲基)氧基-4-喹啉基]氧基苯基}-N-(4-氟苯基)-1,1-环丙烷二甲酰胺;

[0160]

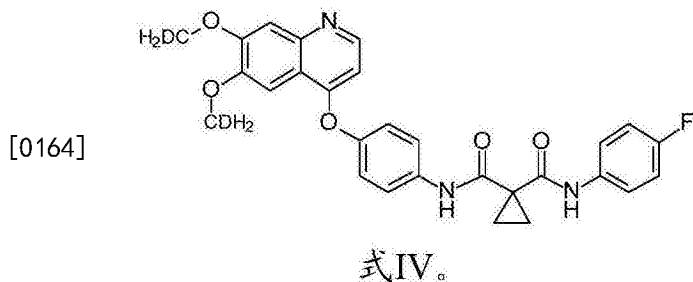


式III。

[0161] 按照实施例1步骤七提供的制备方法,制备获得具有式III所示结构的化合物的苹果酸盐。

[0162] 实施例3 制备具有式IV所示结构的化合物及其苹果酸盐

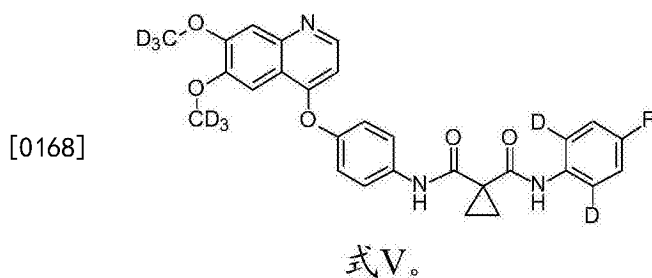
[0163] 按照实施例1中步骤一至步骤六提供的制备方法,将实施例1中的步骤二中的三氘代碘甲烷替换成为氘代碘甲烷,进行制备,即得具有式IV所示结构的化合物,命名为N-{4-[6,7-二(氘甲基)氧基-4-喹啉基]氧基苯基}-N-(4-氟苯基)-1,1-环丙烷二甲酰胺;



[0165] 按照实施例1步骤七提供的制备方法,制备获得具有式IV所示结构的化合物的苹果酸盐。

[0166] 实施例4 制备具有式V所示结构的化合物及其苹果酸盐

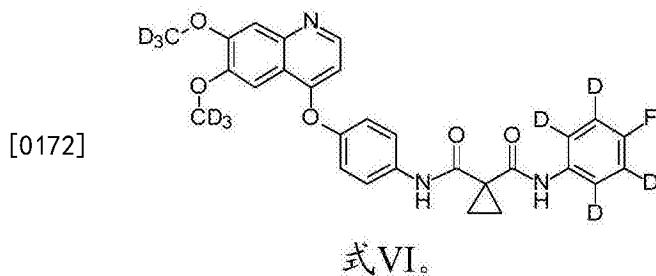
[0167] 按照实施例1中步骤一至步骤六提供的制备方法,将实施例1中的步骤四中的对氟苯胺替换成为2,6-二氘-4-氟苯胺,进行制备,即得具有式V所示结构的化合物,命名为N-{4-[6,7-二(三氘甲基)氧基-4-喹啉基]氧基苯基}-N-(2,6-二氘-4-氟苯基)-1,1-环丙烷二甲酰胺;



[0169] 按照实施例1步骤七提供的制备方法,制备获得具有式V所示结构的化合物的苹果酸盐。

[0170] 实施例5 制备具有式VI所示结构的化合物及其苹果酸盐

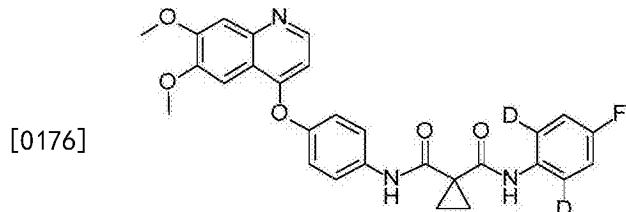
[0171] 按照实施例1中步骤一至步骤六提供的制备方法,将实施例1中的步骤四中的对氟苯胺替换成为2,3,5,6-四氘-4-氟苯胺,进行制备,即得具有式VI所示结构的化合物,命名为N-{4-[6,7-二(三氘甲基)氧基-4-喹啉基]氧基苯基}-N-(2,3,5,6-四氘-4-氟苯基)-1,1-环丙烷二甲酰胺;



[0173] 按照实施例1步骤七提供的制备方法,制备获得具有式VI所示结构的化合物的苹果酸盐。

[0174] 实施例6 制备具有式VII所示结构的化合物及其苹果酸盐

[0175] 按照实施例1中步骤一至步骤六提供的制备方法,将实施例1中的步骤二中的三氟代碘甲烷替换为碘甲烷、步骤四中的对氟苯胺替换成为2,6-二氘-4-氟苯胺,进行制备,即得具有式VII所示结构的化合物,命名为N-[4-(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基苯基]-N-(2,6-二氘-4-氟苯基)-1,1-环丙烷二甲酰胺;

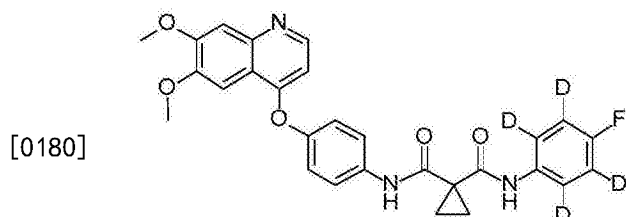


式VII。

[0177] 按照实施例1步骤七提供的制备方法,制备获得具有式VII所示结构的化合物的苹果酸盐。

[0178] 实施例7 制备具有式VIII所示结构的化合物及其苹果酸盐

[0179] 按照实施例1中步骤一至步骤六提供的制备方法,将实施例1中的步骤二中的三氟代碘甲烷替换为碘甲烷、步骤四中的对氟苯胺替换成为2,3,5,6-四氘-4-氟苯胺,进行制备,即得具有式VIII所示结构的化合物,命名为N-[4-(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基苯基]-N-(2,3,5,6-四氘-4-氟苯基)-1,1-环丙烷二甲酰胺;



式VIII。

[0181] 按照实施例1步骤七提供的制备方法,制备获得具有式VIII所示结构的化合物的苹果酸盐。

[0182] 实施例8 氘代卡博替尼衍生物的体外实验

[0183] 取实施例1制备获得的氘代卡博替尼苹果酸盐,考察其对甲状腺髓样癌TT细胞的杀伤作用,以卡博替尼苹果酸盐作为阳性对照,PBS作为空白对照。

[0184] 甲状腺髓样癌TT细胞购自上海生博生物科技,培养液为F12K培养基+10%的胎牛血清,在37℃,含5%二氧化碳的湿润培养箱中培养,测定细胞的生长周期后确定药物的作用时间。按照500个/100μL/孔,将细胞接种至96孔板,并在37℃,5%二氧化碳培养箱中培养,随机分为三组,每组重复3板。细胞接种后第二天,分别加入卡博替尼苹果酸盐和实施例1制备获得的氘代卡博替尼苹果酸盐,使其终浓度分别为100μmol/L,30μmol/L,10μmol/L,3μmol/L,1μmol/L,0.3μmol/L,0.1μmol/L,0.03μmol/L,0.01μmol/L,加入PBS作为空白对照,TT细胞培养8天。在检测日,向每个细胞培养孔中加入100μL的CCK8试剂(日本同仁化学),放入培养箱静置1小时,用北京普朗公司酶标仪(型号DNM9602)在450nm测定吸光值,应用GraphPad软件,计算IC₅₀,待测样品对甲状腺髓样癌TT细胞的杀伤作用检测结果见表1;各个组别的甲状腺髓样癌TT细胞的生长曲线见图14,其中曲线1代表实验组细胞的生长曲线;曲

线2代表阳性对照组细胞的生长曲线,曲线3代表空白对照组的细胞生长曲线。

[0185] 表1 待测样品对甲状腺髓样癌TT细胞的杀伤作用检测结果

[0186] 细胞株	IC ₅₀ (μmol/L)	
	阳性对照组	实验组
甲状腺髓样癌 TT 细胞	0.0924	0.0849

[0187] 从表1和图14可知,实验组和阳性对照组待测样品对甲状腺髓样癌TT细胞的杀伤作用相当、生长半数抑制浓度IC₅₀相当,差异不显著, (P>0.05),说明本发明实施例1制备获得的氘代卡博替尼苹果酸盐与卡博替尼苹果酸盐的对癌症细胞的杀伤作用相当,即在将卡博替尼氘代之后,不会改变其体外生物活性。

[0188] 实施例9 氘代卡博替尼衍生物的药代动力学评价

[0189] 取实施例1制备获得的氘代卡博替尼苹果酸盐,对其进行药代动力学实验,以卡博替尼苹果酸盐作为阳性对照,PBS作为空白对照。

[0190] 受试动物为:雄性CD1小鼠,体重18-22g,由上海药物所试验动物中心提供,使用许可证号SYXK(沪)2010-0049。受试动物在试验日前3-7天应在试验场所进行适应性饲养,雄性CD1小鼠,随机分成2组,分别灌胃给予被试样品,试验前禁食12h,自由饮水。给药2h后统一进食。单次灌胃给予100mg/kg剂量的待测样品,实验组和阳性对照组的待测样品均用Ethanol:PEG400:水(5:45:50,v/v/v)溶解。分别在给药后0.5,1.0,2.0,3.0,5.0,8.0,10和24h取样;每时间点3只小鼠,在以上设定时间点动物麻醉后经小鼠眼球后静脉丛取静脉血0.3mL,置肝素化试管中,11000g离心5min,分离血浆,于-20℃冰箱中冷冻。样品检测时,血浆样品经甲醇沉淀蛋白后采用LC-MS/MS法测定血浆中化合物卡博替尼和N-{4-[6,7-二(三氟甲基)氧基-4-喹啉基]氧基苯基}-N-(4-氟苯基)-1,1-环丙烷二甲酰胺的浓度,线性范围为30.0~30000ng/mL。以各自原形药物为对照,半定量法检测主要代谢物M5/M9的浓度(化合物Cabozantinib的主要代谢物M5/M9分子量为663.19,N-{4-[6,7-二(三氟甲基)氧基-4-喹啉基]氧基苯基}-N-(4-氟苯基)-1,1-环丙烷二甲酰胺的主要代谢物M5/M9分子量为666.19)。各个组别原形药物和主要代谢物的血药浓度-时间曲线,见图15;其中曲线1代表卡博替尼;曲线2代表实施例1提供的制备方法制备获得的氘代卡博替尼;曲线3代表卡博替尼的主要代谢物M5/M9;曲线4代表实施例1提供的制备方法制备获得的氘代卡博替尼的主要代谢物M5/M9。

[0191] 采用WinNonlin6.3软件计算小鼠灌胃给药后的主要药代动力学参数(T_{max},C_{max},AUC,MRT和t_{1/2})。其中,达峰浓度C_{max}和达峰时间T_{max}为实测值。

[0192] 血药浓度-时间曲线下面积AUC_{0-t}值:采用梯形法计算。

[0193] $AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + C_t/k_e$,

[0194] C_t为最后一个可测得时间点的血药浓度,k_e为消除速率常数;

[0195] 消除半衰期 $t_{1/2} = 0.693/k_e$;

[0196] 平均滞留时间MRT=AUMC/AUC。

[0197] 各个组别原形药物和主要代谢产物的药代动力学参数见表2。

[0198] 表2 各个组别原形药物和主要代谢产物的药代动力学参数

[0199]

组别	化合物	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (h*ng/mL)	AUC _{0-∞} (h*ng/mL)	MRT(h)	t _{1/2} (h)
阳性对照	原形药物	2	16190	164756	169129	7.60	4.10
	M5/M9	10	667	9854	N.A.	N.A.	N.A.
实验组	原形药物	2	25812	261872	280779	9.19	6.02
	M5/M9	10	115	1777	N.A.	N.A.	N.A.

[0200] 注：其中N.A.代表没有测定该数据；

[0201] 从表2中实验数据可知，实施例1提供的制备方法制备获得的氘代卡博替尼苹果酸盐的T_{max}与卡博替尼苹果酸盐的T_{max}相同，说明氘代卡博替尼苹果酸盐与卡博替尼苹果酸盐在体内吸收情况类似。但是，实施例1提供的制备方法制备获得的氘代卡博替尼苹果酸盐的C_{max}是卡博替尼苹果酸盐的1.59倍；其AUC_{0-t}是卡博替尼苹果酸盐的1.59倍；其消除半衰期t_{1/2}是卡博替尼苹果酸盐的1.47倍，即延长了47%，说明本发明实施例16提供的制备方法制备获得的氘代卡博替尼苹果酸盐，相比卡博替尼苹果酸盐，显著提高了血药浓度、延长了药物半衰期，差异显著(P<0.05)。

[0202] 从实验结果中还可知，实施例1提供的制备方法制备获得的氘代卡博替尼苹果酸盐的主要代谢物M5/M9的AUC_{0-t}占原形药物的0.68%，而卡博替尼苹果酸盐的主要代谢物M5/M9的AUC_{0-t}占原形药物的5.98%，是说明实施例1提供的制备方法制备获得的氘代卡博替尼苹果酸盐比卡博替尼苹果酸盐在体内更加稳定，减少了其在肠道内壁和在肝脏中的首过代谢，减小了药物的不良代谢，提高了药物到达作用靶位的比例，进而保证了药效。

[0203] 综上所述，本发明提供的氘代卡博替尼衍生物大大增加了药物的半衰期，延长了药物在体内滞留的时间；同时提高血液中药物的浓度，从而达到更好的疗效。同时，可以合理地推出相比卡博替尼苹果酸盐，本发明提供的氘代卡博替尼苹果酸盐的使用剂量更小，进而可进一步消除药物的不良代谢问题，降低药物毒性和其他副作用。

[0204] 以上仅是本发明的优选实施方式，应当指出的是，上述优选实施方式不应视为对本发明的限制，本发明的保护范围应当以权利要求所限定的范围为准。对于本技术领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明的精神和范围内，还可以做出若干改进和润饰，这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围。

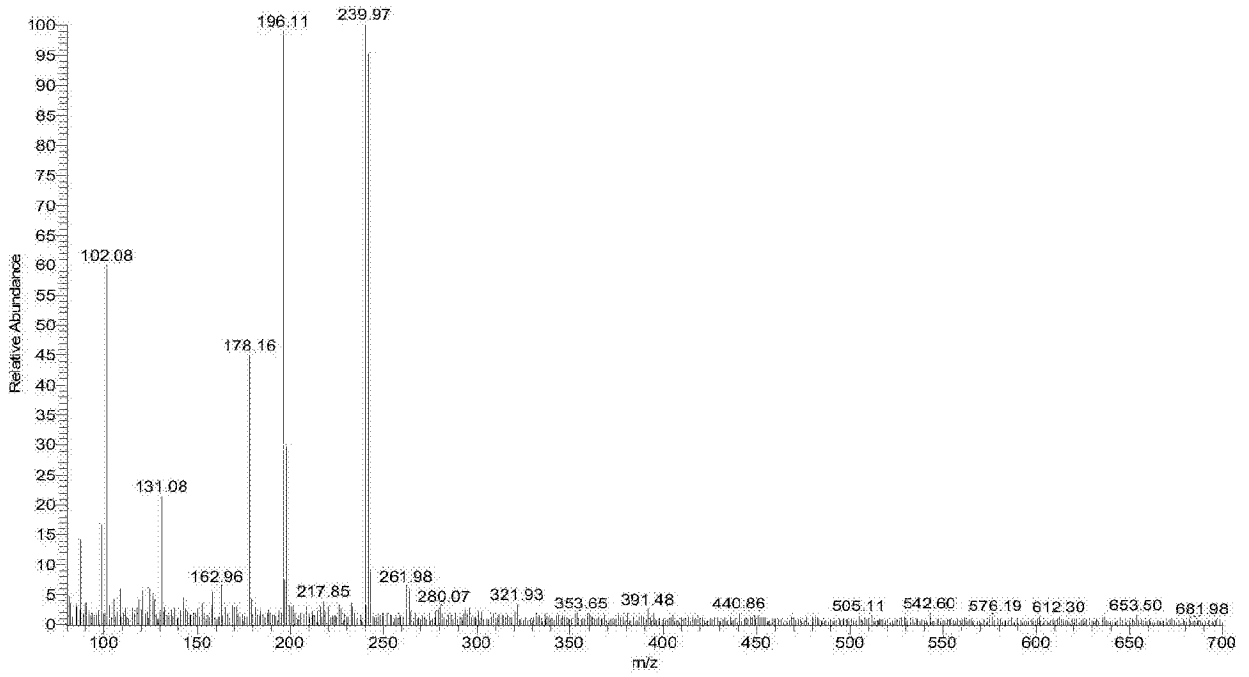


图1

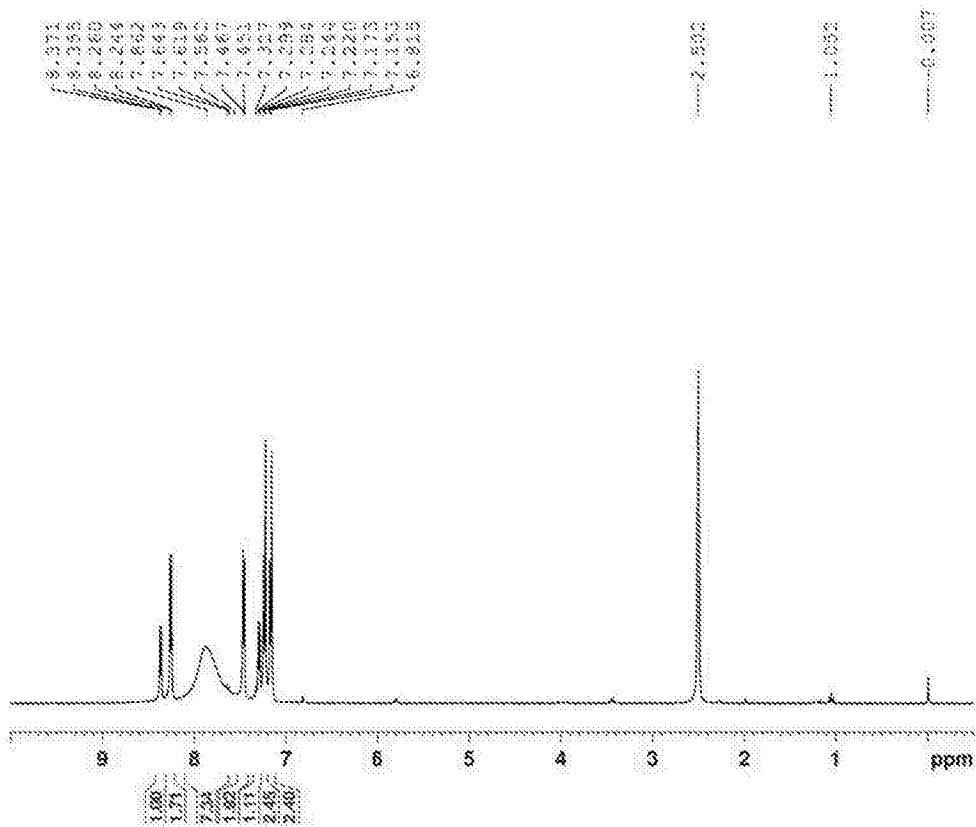


图2

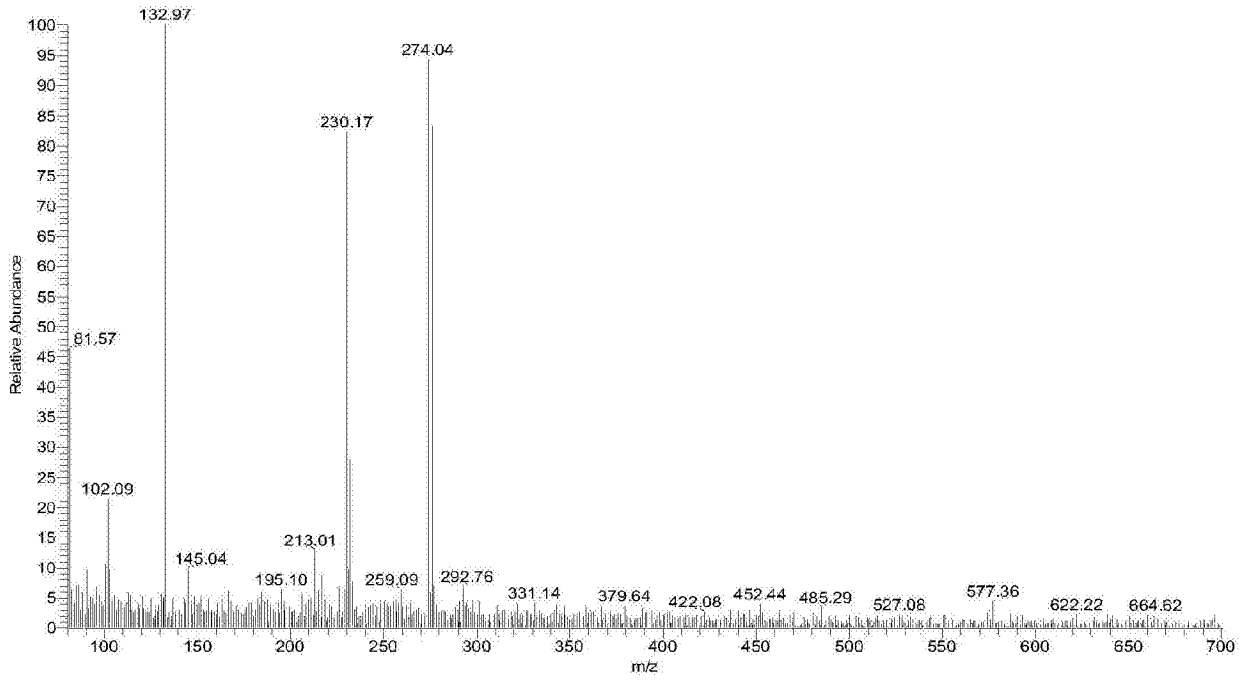


图3

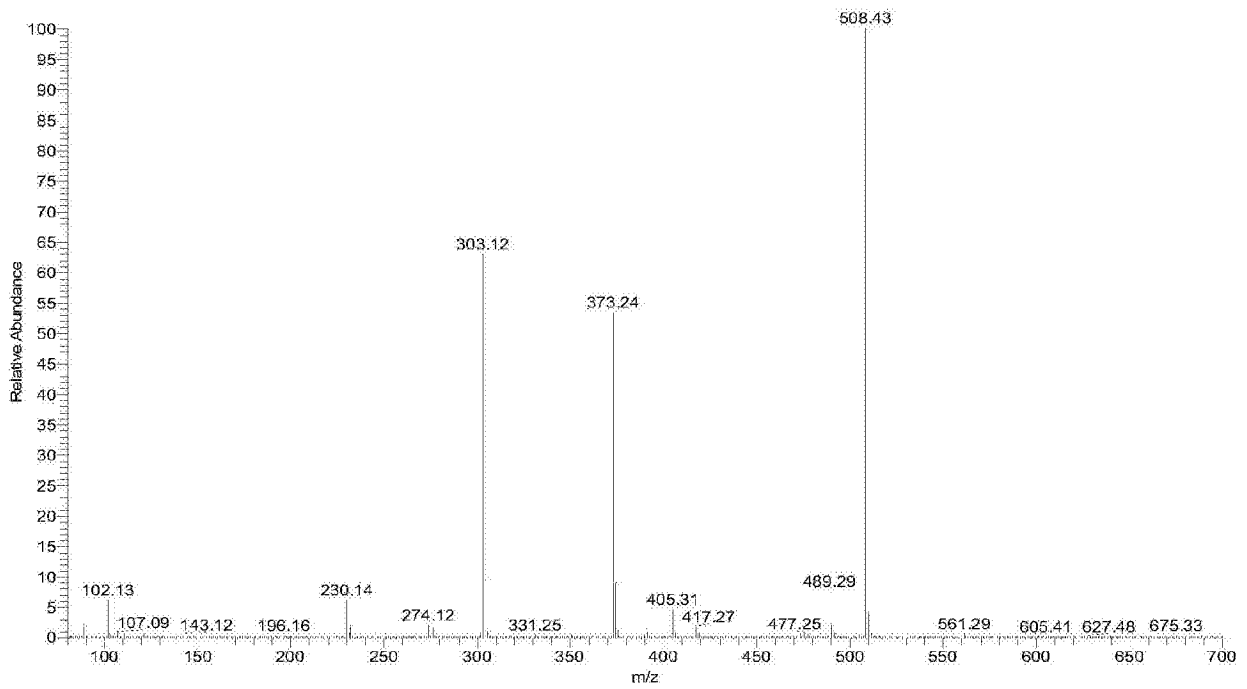


图4

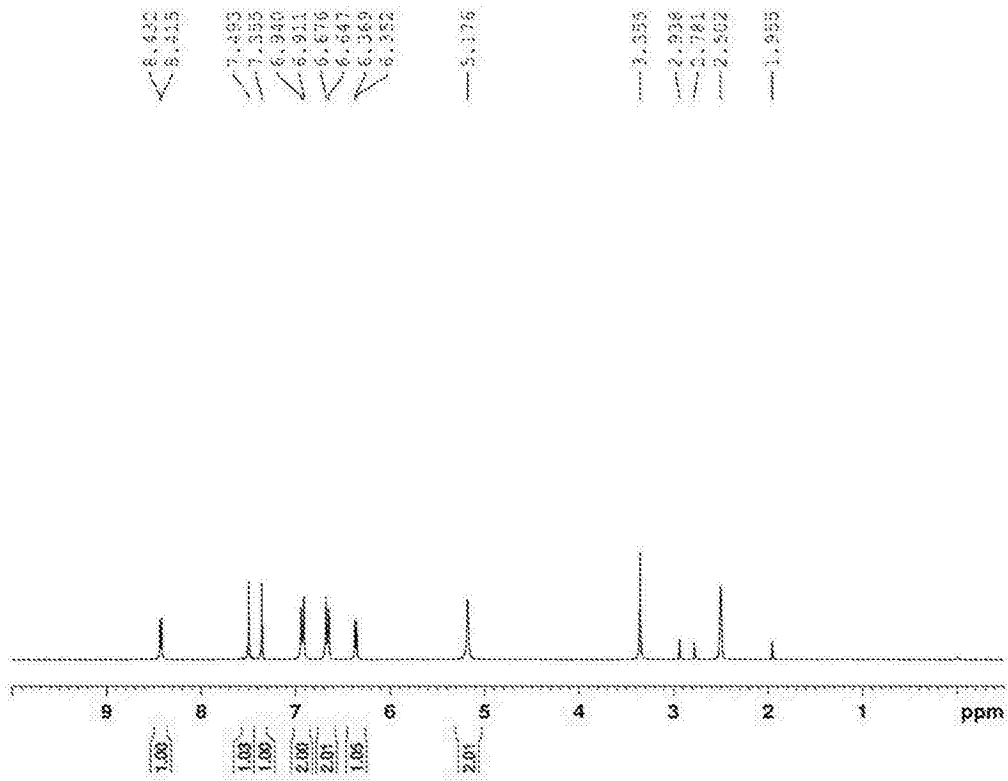


图5

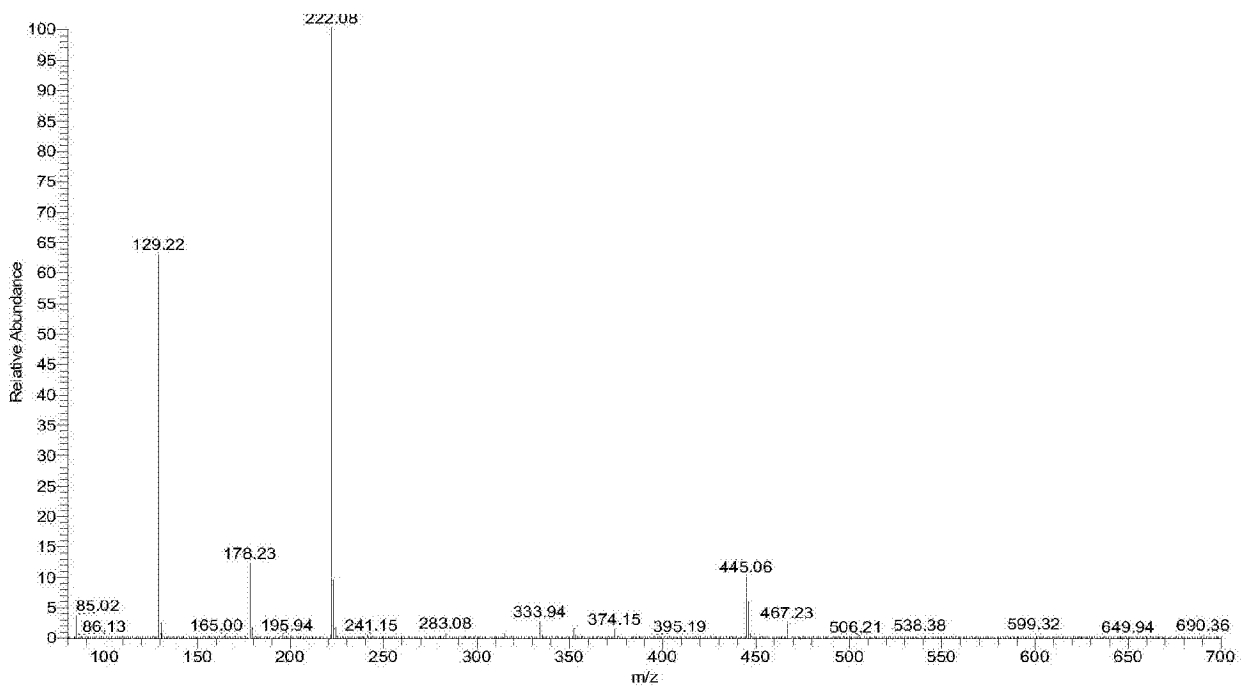


图6

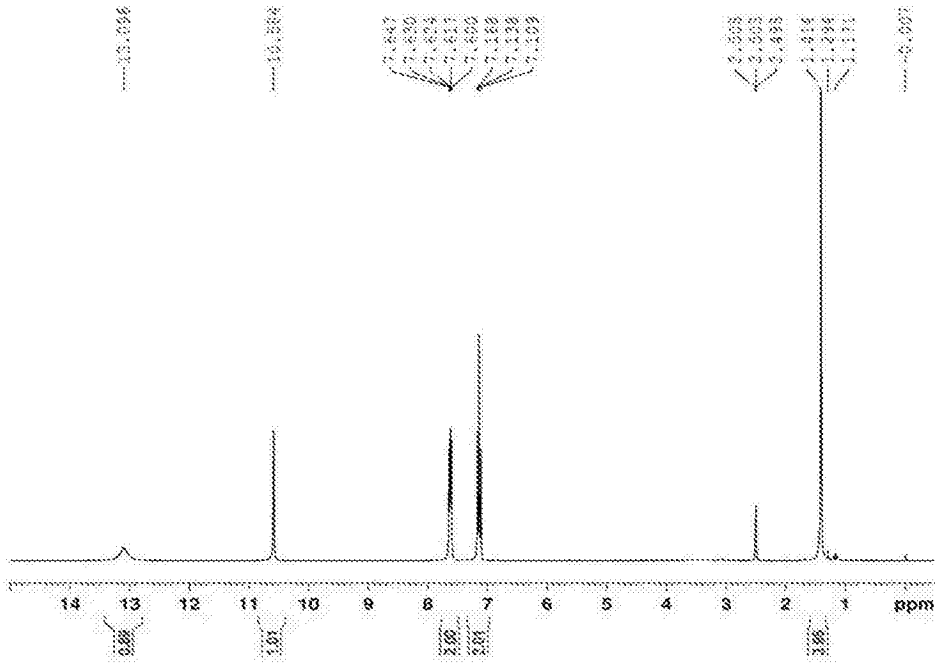


图7

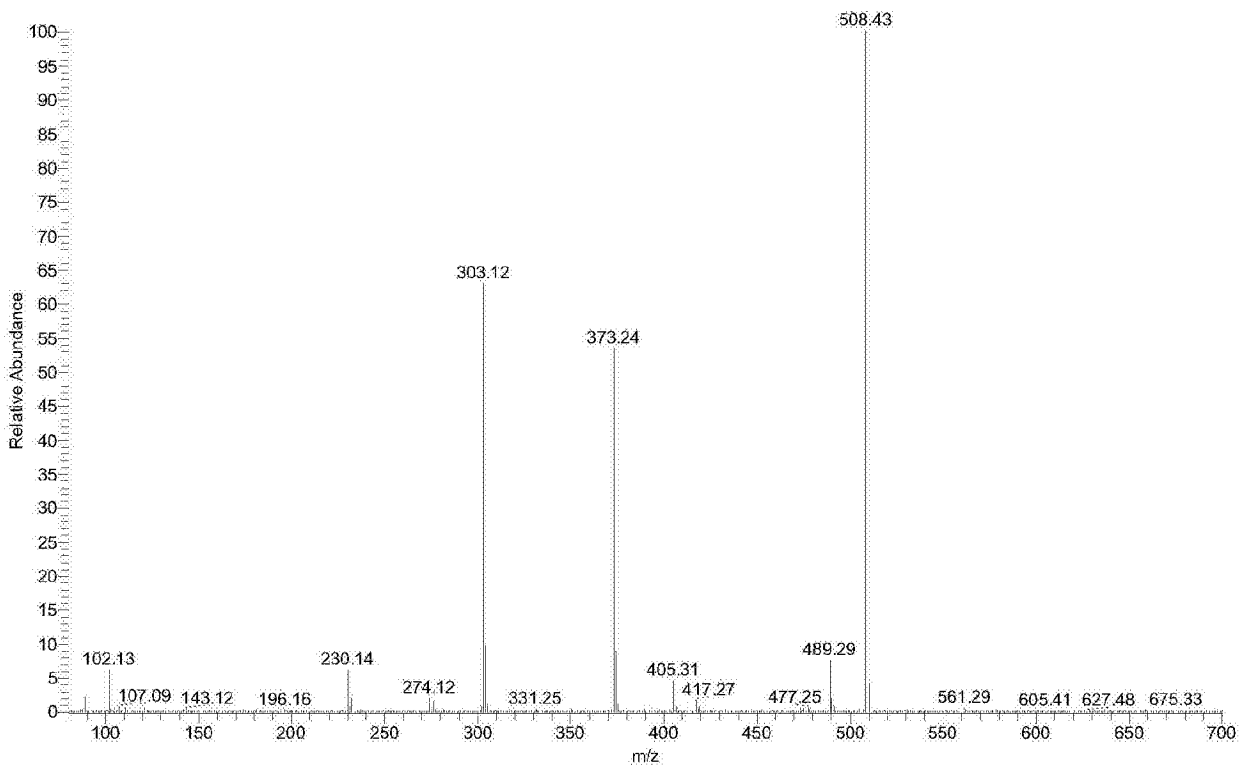


图8

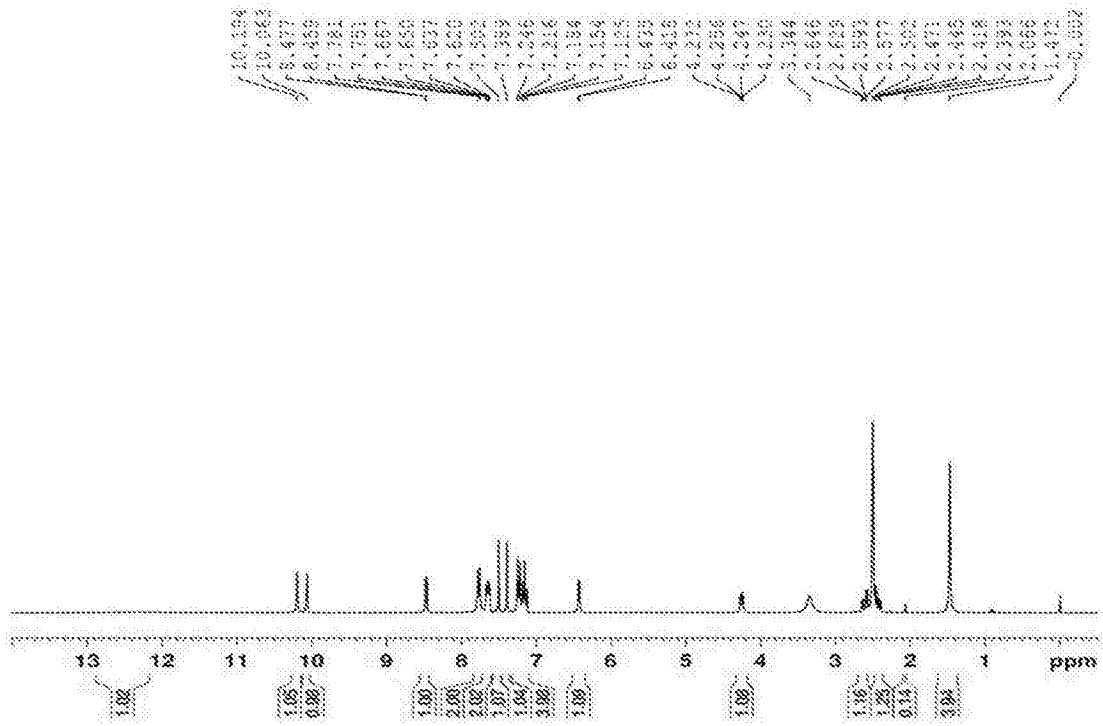


图11

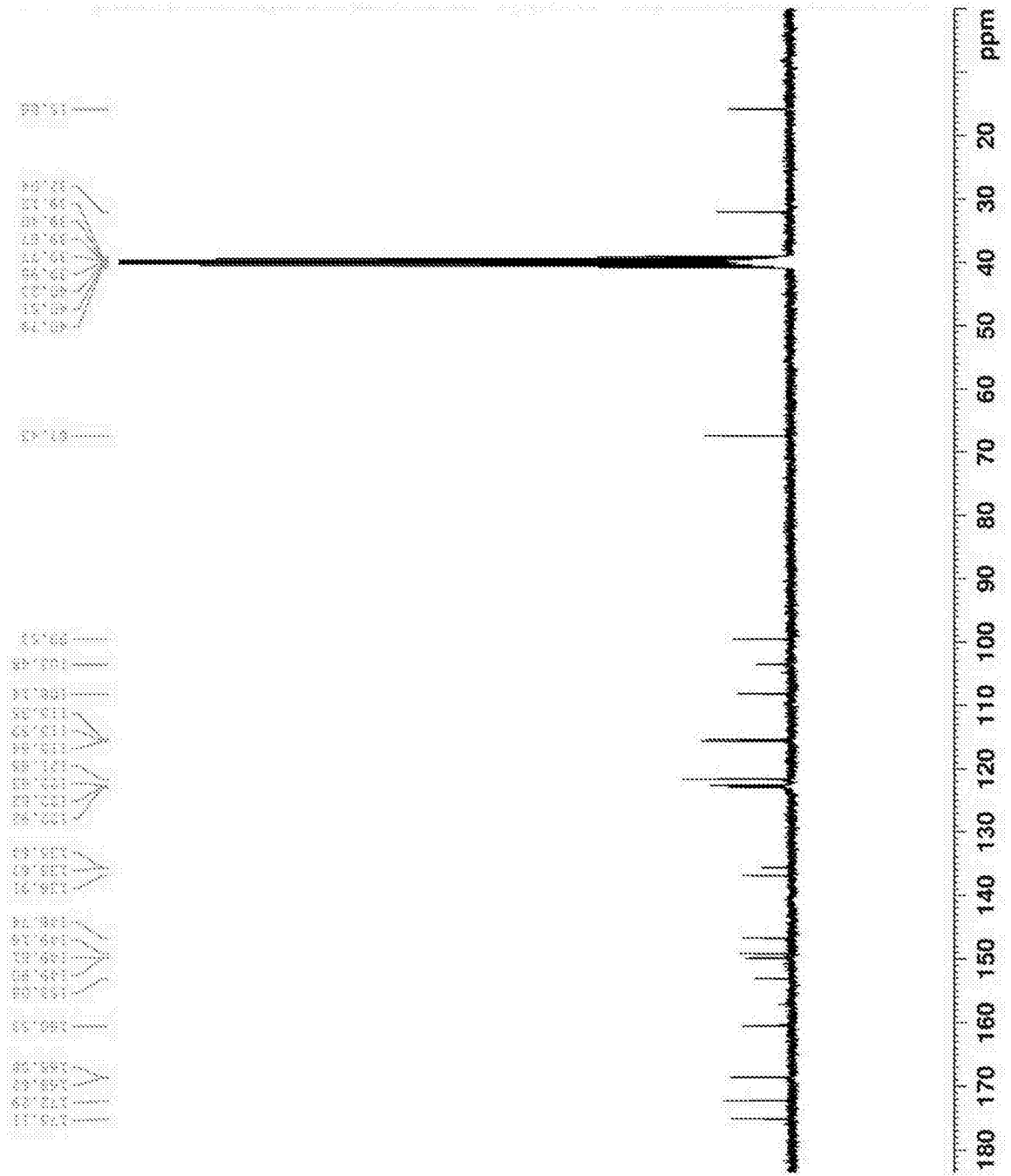


图12

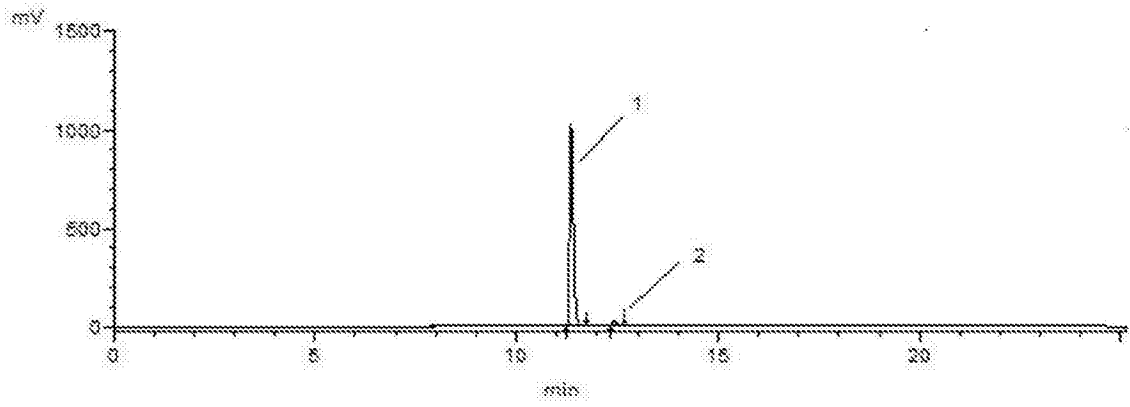


图13

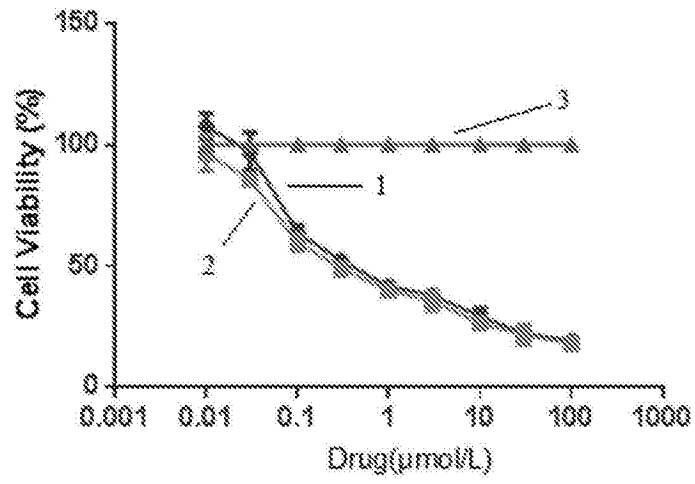


图14

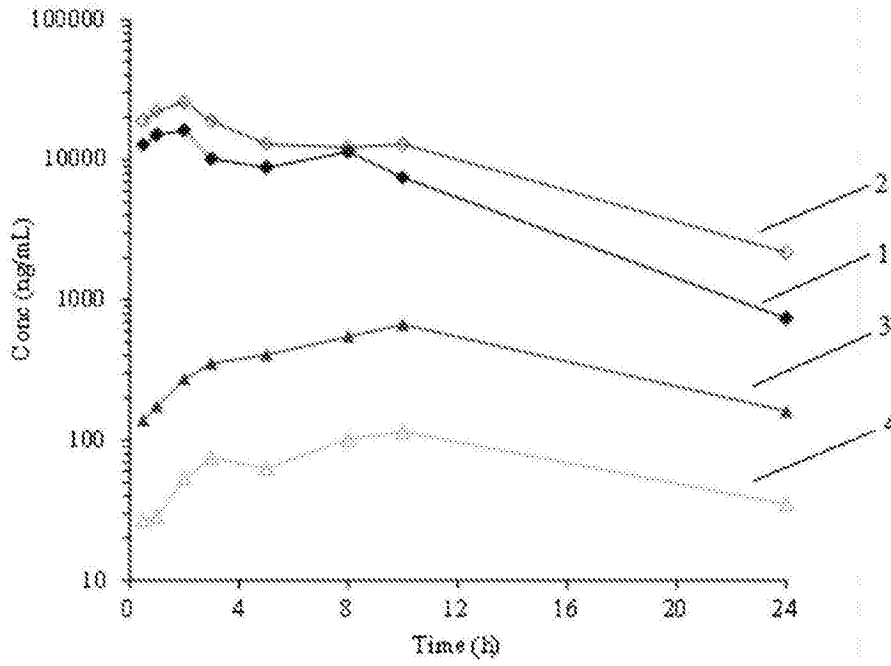


图15