

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[ 51 ] Int. Cl<sup>7</sup>

C07D401/14



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00816482.7

A61K 31/47 A61P 35/00

C07D401/04 C07D491/10

C07D471/04 C07D491/04

C07D413/14

[43] 公开日 2003 年 3 月 12 日

[11] 公开号 CN 1402721A

[22] 申请日 2000.11.10 [21] 申请号 00816482.7

[30] 优先权

[32] 1999.11.30 [33] US [31] 60/168,217

[86] 国际申请 PCT/IB00/01636 2000.11.10

[87] 国际公布 WO01/40217 英 2001.6.7

[85] 进入国家阶段日期 2002.5.30

[71] 申请人 辉瑞产品公司

地址 美国康涅狄格

[72] 发明人 W·E·巴斯 M·J·鲁吉奥

J·P·里希卡托斯

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利  
商标事务所

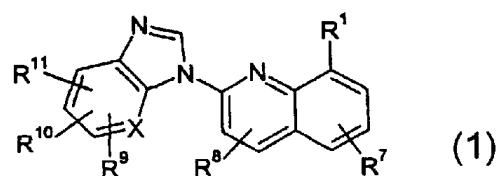
代理人 杨宏军

权利要求书 19 页 说明书 200 页

[54] 发明名称 用作抗增殖剂的新型苯并咪唑衍生物

[57] 摘要

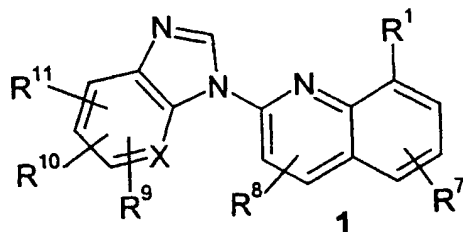
本发明涉及通式(1)的化合物和涉及它们的可药用的盐,前体药物和溶剂化物,其中 R<sup>1</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, 和 R<sup>11</sup>如这里所定义。本发明还涉及治疗哺乳动物体内的异常细胞生长如癌的方法,包括施用通式 1 的化合物,和涉及治疗这些疾病的药物组合物,它含有通式(1)的化合物。本发明还涉及制备通式(1)的化合物的方法。



(1)

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

## 1. 通式 1 的化合物



和涉及它们的可药用的盐类，前体药物和溶剂化物，其中：

X 是 CH<sub>3</sub> 或 N；

R<sup>1</sup> 选自  $-(CR^4R^5)_tC(O)OR^3$ ， $-(CR^4R^5)_tC(O)NR^3R^4$ ， $-(CR^4R^5)_tOR^3$ ， $-(CR^4R^5)_tC(O)(C_3-C_{10} \text{ 环烷基})$ ， $-(CR^4R^5)_tC(O)(C_6-C_{10} \text{ 芳基})$ ， $-(CR^4R^5)_tC(O)(4 \text{ 到 } 10 \text{ 员杂环})$ ， $-(CR^4R^5)_t(C_3-C_{10} \text{ 环烷基})$ ， $-(CR^4R^5)_t(C_6-C_{10} \text{ 芳基})$ ，和  $-(CR^4R^5)_t(4 \text{ 到 } 10 \text{ 员杂环})$ ，其中每个 t 独立地是 0-5 的整数；环烷基，芳基和杂环 R<sup>1</sup> 结构部分任选地稠合到苯环，C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基或 4-10 员杂环基上；前述 R<sup>1</sup> 基团的  $-(CR^4R^5)_t-$  结构部分任选包括碳-碳双键或叁键，其中 t 是 2-5 的整数；前面的 R<sup>1</sup> 基团各自任选被独立地选自  $-NR^3R^4$ 、 $-OR^3$ 、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 链烯基和 C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 炔基中的 1 或 2 个基团取代，其中该烷基、链烯基和炔基被独立地选自  $-NR^3R^4$  和  $-OR^3$  中的 1 或 2 个基团取代；和前面 R<sup>1</sup> 基团任选被 1-3 个 R<sup>2</sup> 基团取代；

各 R<sup>2</sup> 独立地选自 H，C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基，C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 链烯基，C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 炔基，C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 环烷基，氧代，卤素，氰基，硝基，三氟甲基，二氟甲氧基，三氟甲氧基，叠氮基， $-OR^3$ ， $-C(O)R^3$ ， $-C(O)OR^3$ ， $-NR^4C(O)OR^6$ ， $-OC(O)R^3$ ， $-NR^4SO_2R^6$ ， $-SO_2NR^3R^4$ ， $-NR^4C(O)R^3$ ， $-C(O)NR^3R^4$ ， $-NR^5C(O)NR^3R^4$ ， $-NR^3R^4$ ， $-S(O)_j(CR^4R^5)_m(C_6-C_{10} \text{ 芳基})$ ， $-S(O)_j(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ ，其中 j 是 0-2 的整数， $-(CR^4R^5)_m(C_6-C_{10} \text{ 芳基})$ ， $-O(CR^4R^5)_m(C_6-C_{10} \text{ 芳基})$ ， $-NR^4(CR^4R^5)_m(C_6-C_{10} \text{ 芳基})$ ， $-O(CR^4R^5)_m(4-10 \text{ 员杂环})$ ， $-NR^4(CR^4R^5)_m(4-10 \text{ 员杂环})$ ，

$-(\text{CR}^4\text{R}^5)_m$  (4-10 员杂环), 和  $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_m$  ( $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$  环烷基), 其中各  $m$  独立地是 0-4 的整数; 该烷基, 链烯基和炔基任选含有 1 或 2 个选自 0,  $-\text{S}(\text{O})_j-$  和  $-\text{N}(\text{R}^3)-$  的杂化结构部分, 其中  $j$  是 0-2 的整数, 前提条件是两个 O 原子, 两个 S 原子, 或 O 和 S 原子彼此不直接相连, 和前提条件是, O 原子, S 原子或 N 原子不直接连接于叁键或非芳族双键; 该环烷基, 芳基和杂环  $\text{R}^2$  基团任选稠合到  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$  芳基,  $\text{C}_5$ - $\text{C}_8$  环烷基, 或 4-10 员杂环基上; 以及该烷基, 环烷基, 芳基和杂环  $\text{R}^2$  基团任选被 1-5 个取代基所取代, 该取代基独立地选自氧代(=O), 卤素, 氰基, 硝基, 三氟甲基, 二氟甲氧基, 三氟甲氧基, 叠氮基,  $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^6$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$ ,  $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ ,  $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ ,  $-\text{NR}^3\text{R}^4$ ,  $-\text{OR}^3$ ,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$  烷基,  $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_m$  ( $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$  芳基), 和  $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_m$  (4-10 员杂环), 其中每个  $m$  独立地是 0-4 的整数;

各  $\text{R}^3$  独立地选自 H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$  烷基,  $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_m$  ( $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$  芳基), 和  $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_m$  (4-10 员杂环), 其中每个  $m$  独立地是 0-4 的整数; 该烷基任选包括选自 0,  $-\text{S}(\text{O})_j-$ , 其中  $j$  是 0-2 的整数, 和  $-\text{N}(\text{R}^4)-$  中的 1 或 2 个杂化结构部分, 前体条件是两个 O 原子, 两个 S 原子, 或 O 和 S 原子彼此不直接相连; 该环烷基, 芳基和杂环  $\text{R}^3$  基团任选稠合到  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$  芳基,  $\text{C}_5$ - $\text{C}_8$  环烷基, 或 4-10 员杂环基上; 以及前面的  $\text{R}^3$  取代基, 除 H 外, 任选被 1-5 个取代基所取代, 该取代基独立地选自氧代, 卤素, 氰基, 硝基, 三氟甲基, 二氟甲氧基, 三氟甲氧基, 叠氮基,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^4$ ,  $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{NR}^4\text{R}^5$ , 羟基,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基, 和  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷氧基;

各  $\text{R}^4$  和  $\text{R}^5$  独立地是 H 或  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基;

或, 当  $\text{R}^4$  和  $\text{R}^5$  连接于同一碳或氮原子上时,  $\text{R}^4$  和  $\text{R}^5$  与该碳或氮一起相连形成了属于碳环或杂环的 4-10 员环;

各  $\text{R}^6$  选自在  $\text{R}^3$  的定义中提供的取代基, 只是  $\text{R}^6$  不是 H;

$\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{10}$  和  $\text{R}^{11}$  各自独立地选自在  $\text{R}^2$  的定义中提供的取代基。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中  $\text{R}^1$  是  $\text{C}_6$ - $\text{C}_{10}$  芳基或 4-10 员杂环, 其中前述  $\text{R}^1$  基团各自被独立地选自  $-\text{NR}^3\text{R}^4$ ,  $-\text{OR}^3$  和  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$  烷基中的

1 或 2 个基团取代, 其中该烷基被独立地选自  $-\text{NR}^3\text{R}^4$  和  $-\text{OR}^3$  中的 1 或 2 个基团取代; 和前述  $\text{R}^1$  基团任选被 1-3 个  $\text{R}^2$  基团取代;

各  $\text{R}^2$  独立地选自  $\text{H}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  烷基,  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$  环烷基, 氧代( $=\text{O}$ ),  $-\text{OR}^3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ ,  $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ ,  $-\text{NR}^3\text{R}^4$ ,  $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^6$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ ,  $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_m$  ( $4-10$  员杂环), 和  $(\text{CR}^4\text{R}^5)_m$  ( $\text{C}_3\text{-C}_{10}$  环烷基); 和该烷基任选含有选自  $\text{O}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_j-$ , 其中  $j$  是  $0-2$  的整数, 和  $-\text{N}(\text{R}^3)-$  中的 1 个或 2 个杂化结构部分, 前体条件是两个  $\text{O}$  原子, 两个  $\text{S}$  原子, 或  $\text{O}$  和  $\text{S}$  原子彼此不直接相连; 和该烷基和环烷基  $\text{R}^2$  基团任选被 1-5 个取代基取代, 该取代基独立地选自氧代, 氟基, 三氟甲基, 三氟甲氧基,  $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^6$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ ,  $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ ,  $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ ,  $-\text{NR}^3\text{R}^4$ ,  $-\text{OR}^3$ , 和  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  烷基, 其中各  $m$  独立地是  $0$  到  $4$  的整数。

3. 根据权利要求 1 的化合物, 其中  $\text{R}^1$  是哌啶基, 哌嗪基, 或苯基, 其中  $\text{R}^1$  基团被  $-\text{NR}^3\text{R}^4$ , 氧代( $=\text{O}$ ),  $-\text{OR}^3$  和  $\text{C}_1\text{-C}_3$  烷基所取代, 其中该烷基任选被独立地选自  $-\text{NR}^3\text{R}^4$  和  $-\text{OR}^3$  中的 1 或 2 个基团所取代; 和前述  $\text{R}^1$  基团任选被 1-3 个  $\text{R}^2$  基团取代。

4. 根据权利要求 2 的化合物, 其中  $\text{R}^1$  基团被  $-\text{NR}^3\text{R}^4$ , 氧代( $=\text{O}$ ),  $\text{OR}^3$ , 或  $\text{C}_1\text{-C}_3$  烷基取代, 其中该烷基被  $-\text{NR}^3\text{R}^4$  取代。

5. 根据权利要求 1 的化合物, 其中  $\text{R}^1$  是被吡咯烷-1-基取代的苯基, 该吡咯烷-1-基任选被独立地选自氧代, 氟基, 三氟甲基, 三氟甲氧基,  $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^6$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ ,  $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ ,  $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ ,  $-\text{NR}^3\text{R}^4$ ,  $-\text{OR}^3$ , 和  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  烷基中的 1-3 个取代基所取代; 和  $\text{R}^{11}$  是  $-\text{OR}^3$ 。

6. 根据权利要求 5 的化合物, 其中  $\text{R}^1$  是 4-吡咯烷-1-基甲基-苯基, 它任选被独立地选自氧代, 氟基, 三氟甲基, 三氟甲氧基,  $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^6$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ ,  $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ ,  $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ ,  $-\text{NR}^3\text{R}^4$ ,  $-\text{OR}^3$ , 和  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  烷基中的 1-3 个取代基所取代; 和  $\text{R}^{11}$  是  $-\text{OR}^3$ 。

7. 根据权利要求 6 的化合物, 其中  $\text{R}^{11}$  连接在通式 1 的化合物的苯并咪唑结构部分的 5 位上并且是  $\text{OR}^3$ 。

8. 根据权利要求 7 的化合物, 其中  $R^{11}$  连接在通式 1 的化合物的苯并咪唑结构部分的 5 位上并且是 2-甲氧基乙氧基。

9. 根据权利要求 1 的化合物, 其中  $R^1$  是吡咯烷-1-基或哌啶-1-基, 该  $R^1$  任选被独立地选自氧代, 氰基, 三氟甲基, 三氟甲氧基,  $-NR^4SO_2R^6$ ,  $-SO_2NR^3R^4$ ,  $-C(O)R^3$ ,  $-C(O)OR^3$ ,  $-NR^4C(O)OR^6$ ,  $-NR^4C(O)R^3$ ,  $-C(O)NR^3R^4$ ,  $-NR^3R^4$ ,  $-OR^3$ , 和  $C_1-C_{10}$  烷基中的 1-3 个取代基所取代。

10. 根据权利要求 9 的化合物, 其中  $R^1$  是吡咯烷-1-基或哌啶-1-基并任选被独立地选自氧代, 氰基, 三氟甲基, 三氟甲氧基,  $-NR^4SO_2R^6$ ,  $-SO_2NR^3R^4$ ,  $-C(O)R^3$ ,  $-C(O)OR^3$ ,  $-NRC(O)OR^6$ ,  $-NR^4C(O)R^3$ ,  $-C(O)NR^3R^4$ ,  $-NR^3R^4$ ,  $-OR^3$ , 和  $C_1-C_{10}$  烷基中的 1 或 2 个取代基所取代; 和  $R^{11}$  是  $-OR^3$ 。

11. 根据权利要求 10 或权利要求 9 的化合物, 其中  $R^{11}$  连接在通式 1 的化合物的苯并咪唑结构部分的 5 位上并且是  $OR^3$ ,  $R^9$  和  $R^{10}$  两个都是 H。

12. 根据权利要求 10 或 9 的化合物, 其中  $R^{11}$  连接在通式 1 的化合物的苯并咪唑结构部分的 5 位上并且是 2-甲氧基乙氧基,  $R^9$  和  $R^{10}$  两个都是 H。

13. 根据权利要求 1 的化合物, 其中  $R^9$  是  $-C(O)R^3$ , 其中  $R^3$  是吡咯烷-1-基或氮杂环丁烷-1-基, 其中该  $R^3$  基团任选被独立地选自氧代, 卤素, 氰基, 硝基, 三氟甲基, 二氟甲氧基, 三氟甲氧基, 叠氮基,  $-C(O)R^4$ ,  $-C(O)OR^4$ ,  $-OC(O)R^4$ ,  $-NR^4C(O)R^5$ ,  $-C(O)NR^4R^5$ ,  $-NR^4R^5$ , 羧基,  $C_1-C_6$  烷基, 和  $C_1-C_6$  烷氧基中的 1-3 个取代基所取代。

14. 根据权利要求 1 的化合物, 选自:

[1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基]胺;

1-[8-(4-氨基-哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-1H-苯并咪唑-5-醇;

1-(2-[5-(吡啶-2-基甲氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基)-哌啶-4-基胺;

{1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基}-二甲基-胺;

{4-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-苄基}-甲基-胺;

{4-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-苄基}-二甲基-胺;

环丙基-{4-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-苄基}-胺;

叔丁基-{4-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-苄基}-胺;

4-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-苄胺;

1-[2-(5-乙氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺;

{1-[2-(5-乙氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基}-二甲胺;

1-[2-(5-三氟甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺;

{4-[2-(5-乙氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-苄基}-甲基-胺;  
环丙基-{4-[2-(5-乙氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-苄基}-胺;

叔丁基-{4-[2-(5-乙氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-苄基}-胺;

{4-[2-(5-乙氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-苄基}-二甲基-胺;

1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-酮;

1-[2-(5-乙氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-酮;

1-[2-(5-乙氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-醇;

叔丁基-{1-[2-(5-乙氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基}-胺;

{1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基}-甲基-胺;

2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-8-(1-氧杂-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-喹啉;

4-二甲基氨基甲基-1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-

基]-哌啶-4-醇;

1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-4-甲基氨基甲基-哌啶-4-醇;

4-氨基甲基-1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-醇;

1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-吡咯烷-3-基胺;

1-(2-苯并咪唑-1-基-喹啉-8-基)-哌啶-4-基胺;

1-(2-咪唑并[4, 5-b]吡啶-3-基-喹啉-8-基)-哌啶-4-基胺;

1-{2-[5-(4-甲氧基-苯基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺;

1-[2-(5-环丙基甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺;

1-{2-[5-(3-二甲基氨基-丙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺;

1-{2-[5-(3-氨基-丙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺;

1-{2-[5-(2-二甲基氨基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺;

1-{2-[5-(吡啶-2-基甲氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺;

1-[2-(5-苄氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺;

1-{2-[5-(吡啶-3-基甲氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺;

1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺;

1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-羧酸乙酯;

1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-羧酸;

4-二甲基氨基甲基-1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-

基]-哌啶-4-醇;

N-{1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基}-乙酰胺;

N-{1-[2-(5-环丙基甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基}-乙酰胺;

1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-醇;

{1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基}-脲;  
4-氨基-1-{2-[5-(吡啶-2-基甲氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}哌啶-4-醇;

环丙基-(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基)-胺;

(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基)二甲基-胺;

1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基)-甲胺;

{1-(2-[5-(3-二甲基氨基-丙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基)-哌啶-4-基)-二甲基-胺;

{1-[2-(5-环丙基甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基}-甲胺;

{1-[2-(5-环丙基甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基}-二甲基-胺;

2-氨基-N-(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基)-乙酰胺;

-(S)-2-氨基-N-(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基)-丙酰胺;

-(R)-2-氨基-N-(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基)-丙酰胺;

2-氨基-N-(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉

-8-基}-哌啶-4-基)-异丁酰胺;

1-(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基氨基)-2-甲基-丙烷-2-醇;

(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基)-吡啶-2-基甲基-胺;

(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基)-吡啶-3-基甲基-胺;

4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苯酚;

[2-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苯氧基)-乙基]-二甲基-胺;

2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-8-哌嗪-1-基-喹啉;

[2-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌嗪-1-基)-乙基]-二甲基-胺;

2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-8-(4-吡啶-2-基甲基-哌嗪-1-基)-喹啉;

2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-8-(4-吡啶-3-基甲基-哌嗪-1-基)-喹啉;

2-氨基-1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌嗪-1-基)-2-甲基-丙烷-1-酮;

(S)-2-氨基-1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌嗪-1-基)-丙烷-1-酮;

(S)-2-氨基-1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌嗪-1-基)-丙烷-1-酮;

2-氨基-1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌嗪-1-基)-乙酮;

(1-氨基-环丙基)-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌嗪-1-基)-甲酮;

2-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-

哌嗪-1-基)乙胺;

(R)-2-氨基-3-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}哌嗪-1-基)-丙烷-1-醇;

3-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-3-氮杂-双环[3.1.0]己-6-基胺;

(S)-1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-吡咯烷-3-基胺;

(R)-1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-吡咯烷-3-基胺;

2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-8-吡啶-3-基-喹啉;

2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-8-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-喹啉;

4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苯甲酸甲酯;

1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-4-甲基-哌啶-4-基胺;

1-[2-(6,7-二氢-5,8-二氧杂-1,3-二氮杂-环戊[b]萘-1-基)-喹啉-8-基]哌啶-4-基胺;

2-{1-[8-(4-氨基-哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基氧基}-乙醇;

4-环丙基氨基甲基-1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-醇;

1-[8-(4-氨基-哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-1H-苯并咪唑-5-磺酸二甲基酰胺;

1-[2-(6-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺;

1-[2-(5,6-二甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺;

2-二甲基氨基-1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}哌嗪-1-基)-乙酮;

1-[2-(5-苄氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-4-甲基-哌啶-4-醇;

(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基)-二甲基-胺;

(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基)-甲基-胺;

2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-8-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-喹啉;

2-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基氨基)-乙醇;

4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄胺;

2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-8-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)喹啉;

2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-8-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-喹啉;

2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-8-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-喹啉;

1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基)-cis-吡咯烷-3, 4-二醇;

R, R-(1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基)-trans-吡咯烷-3, 4-二醇);

1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基)-吡咯烷-3-醇;

R-(1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基)-吡咯烷-3-醇);

S-(1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基)-吡咯烷-3-醇);

1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-

苄基)-氮杂环丁烷-3-醇;

2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-8-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-喹啉;

4-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基)-哌嗪-1-羧酸叔丁基酯;

[1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基)-哌啶-4-基]-氨基甲酸叔丁基酯;

1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基)-哌啶-4-基胺;

(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基)甲醇;

(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基甲基)甲基-胺;

2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-8-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基]-喹啉;

(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基甲基)-二甲基-胺;

1-(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基甲基)-吡咯烷-3-醇;

C-(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基)甲胺;

1-{2-[5-(2-二甲基氨基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-4-甲基哌啶-4-醇;

1-{2-[5-(2-二甲基氨基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-醇;

S, S-(1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基)-trans-吡咯烷-3, 4-二醇);

4-{2-[5-(3-氨基-丙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苯酚;

4-{2-[5-(3-二甲基氨基-丙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-

苯酚;

1-[2-(5-苯基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺;

1-[2-(5-吡啶-4-基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺;

1-{2-[5-(3-甲氧基-苯基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺;

1-[2-(5-吡啶-3-基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺;

1-{2-[5-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺;

1-{2-[5-(4-氨基-苯基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺;

4-{1-[8-(4-氨基-哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}-苯甲酸甲酯;

4-{1-[8-(4-氨基-哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}-苯酚;

2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-羧酸甲酯;

2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-羧酸甲酯;

2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-羧酸(2-二甲基氨基乙基)-酰胺;

2-(5-环丙基甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-羧酸甲酯;

[2-(5-环丙基甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-吡咯烷-1-基-甲酮;

[2-(5-环丙基甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-吗啉-4-基-甲酮;

[2-(5-环丙基甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-1-基-甲酮;

(3-氨基-吡咯烷-1-基)-[2-(5-环丙基甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-甲酮;

8-烯丙氧基-2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉;

{2-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基氧基]-乙基}-甲基

-胺;

{2-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基氧基]-乙基}-二甲基-胺;

2-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基氧基]-乙胺;

1-[[2-[5-(3-吗啉基乙氧基)-1H-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基]]-哌啶-4-基胺三盐酸化物;

1-[[2-[5-(3-吗啉基乙氧基)-1H-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基]]-哌啶-4-基胺三盐酸化物;

5-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-[1,3,4]恶二唑-2-基胺;

1-[8-(4-氨基哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-苯并咪唑-5-羧酸乙基酯;

1-[8-(4-氨基哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-苯并咪唑-5-羧酸;

N-(4-吗啉基)乙基-1-[8-(4-氨基哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-苯并咪唑-5-羧酰胺;

4-{1-[8-(4-氨基-哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}-苯甲醛;

1-{2-[5-(4-甲基氨基甲基-苯基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺;

1-{2-[5-(4-二甲基氨基甲基-苯基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺;

1-(2-{5-[2-(2-甲基-咪唑-1-基)-乙氧基]-苯并咪唑-1-基}-喹啉-8-基)哌啶-4-基胺和

1-{2-[5-(2-[1,2,4]三唑-1-基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺,

和前述化合物的可药用的盐类, 前体药物和溶剂化物。

15. 根据权利要求1的化合物, 选自:

1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺;

1-[8-(4-氨基-哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-1H-苯并咪唑-5-醇;

1-{2-[5-(吡啶-2-基甲氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶

-4-基胺;

{1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基}-二甲基-胺;

{4-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-苄基}-甲基-胺;

{4-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-苄基}-二甲基-胺;

1-[2-(5-乙氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺;

{1-[2-(5-乙氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基}-二甲胺;

{4-[2-(5-乙氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-苄基}-甲基-胺;

{4-[2-(5-乙氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-苄基}-二甲基-胺;

{1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基}-甲基-胺;

4-二甲基氨基甲基-1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-醇;

1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-4-甲基氨基甲基-哌啶-4-醇;

4-氨基甲基-1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-醇;

1-{2-[5-(4-甲氧基-苯基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺;

1-[2-(5-环丙基甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺;

1-{2-[5-(3-二甲基氨基-丙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺;

1-{2-[5-(3-氨基-丙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺;

1-{2-[5-(2-二甲基氨基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-

哌啶-4-基胺;

1-{2-[5-(吡啶-4-基甲氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺;

1-[2-(5-苄氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺;

1-{2-[5-(吡啶-3-基甲氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺;

1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺;

4-二甲基氨基甲基-1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-醇;

4-氨基甲基-1-{2-[5-(吡啶-2-基甲氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-醇;

1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基)-二甲胺;

1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基)-甲胺;

{1-(2-[5-(3-二甲基氨基-丙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基)-哌啶-4-基)-二甲基-胺;

{1-[2-(5-环丙基甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基}-甲胺;

{1-[2-(5-环丙基甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基}二甲基-胺;

1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基)-吡啶-2-基甲基-胺;

(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基)-吡啶-3-基甲基-胺;

4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苯酚;

[2-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基})-

苯氧基)-乙基]-二甲基-胺;

2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-8-哌嗪-1-基-喹啉;

[2-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-  
哌嗪-1-基)-乙基]-二甲基-胺;

2-氨基-1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉  
-8-基}-哌嗪-1-基)-2-甲基-丙烷-1-酮;

(S)-2-氨基-1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-  
喹啉-8-基}-哌嗪-1-基)-丙烷-1-酮;

(S)-2-氨基-1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-  
喹啉-8-基}-哌嗪-1-基)-丙烷-1-酮;

2-氨基-1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉  
-8-基}-哌嗪-1-基)-乙酮;

2-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-  
哌嗪-1-基)-乙胺;

3-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-3-氮  
杂-双环[3.1.0]己-6-基胺;

1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-4-甲  
基-哌啶-4-基胺;

2-{1-[8-(4-氨基-哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基氧  
基}-乙醇;

1-[2-(5, 6-二甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基  
胺;

1-[2-(6, 7-二氢-5, 8-二氧杂-1, 3-二氮杂-环戊[b]萘-1-基)-  
喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺;

(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄  
基)-二甲胺;

(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄  
基)-甲基-胺;

2-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-

苄基氨基)乙醇;

4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄胺;

2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-8-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-喹啉;

2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-8-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)喹啉;

2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-8-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)喹啉;

1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基)-cis-吡咯烷-3, 4-二醇;

R, R-(1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基)-trans-吡咯烷-3, 4-二醇);

1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基)-吡咯烷-3-醇;

R-(1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基)-吡咯烷-3-醇);

S-(1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基)-吡咯烷-3-醇);

1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基)-氮杂环丁烷-3-醇;

2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-8-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)苯基]-喹啉;

1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基)-哌啶-4-基胺;

(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基)-甲醇;

(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基甲基)-甲基-胺;

2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-8-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基]-喹啉;

(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基甲基)-二甲基-胺;

C-(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基)-甲胺;

S, S-(1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基)-trans-吡咯烷-3, 4-二醇);

4-{2-[5-(3-二甲基氨基-丙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苯酚;

1-[2-(5-苄基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺;

1-[2-(5-吡啶-4-基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺;

1-{2-[5-(3-甲氧基-苄基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺;

1-[2-(5-吡啶-3-基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺;

1-{2-[5-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺;

1-{2-[5-(4-氨基-苄基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺;

4-{1-[8-(4-氨基-哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}-苯甲酸甲酯;

4-{1-[8-(4-氨基-哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}-苯酚;

1-[[2-[5-(3-吗啉基乙氧基)-1H-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基]]-哌啶-4-基胺三盐酸化物;

1-[8-(4-氨基哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-苯并咪唑-5-羧酸乙基酯;

N-(4-吗啉基)乙基-1-[8-(4-氨基哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-苯并咪唑-5-羧酰胺;

1-{2-[5-(4-甲基氨基甲基-苄基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-

哌啶-4-基胺;

1-{2-[5-(4-二甲基氨基甲基-苯基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-胺;

1-(2-{5-[2-(2-甲基-咪唑-1-基)-乙氧基]-苯并咪唑-1-基}-喹啉-8-基)哌啶-4-基胺和

1-{2-[5-(2-[1,2,4]三唑-1-基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺,

和前述化合物的可药用的盐类, 前体药物和溶剂化物。

16. 治疗哺乳动物体内的异常细胞生长的方法, 包括对该哺乳动物施用一定量的权利要求 1 的化合物, 该量可有效治疗异常细胞生长。

17. 根据权利要求 16 的方法, 其中异常细胞生长是癌。

18. 根据权利要求 17 的方法, 其中所说的癌选自肺癌, 骨癌, 胰腺癌, 皮肤癌, 头和颈的癌症, 皮肤上或眼内的黑瘤, 子宫癌, 卵巢癌, 直肠癌, 肛区的癌症, 胃癌, 结肠癌, 乳腺癌, 睾丸癌, 子宫癌, 输卵管的癌症, 子宫内膜的癌症, 宫颈的癌症, 阴道癌, 外阴癌, 肉芽肿性淋巴瘤病, 食道癌, 小肠癌, 内分泌系统的癌症, 甲状腺的癌症, 副甲状腺的癌症, 肾上腺的癌症, 软组织的肉瘤, 尿道癌, 阴茎癌, 前列腺癌, 慢性或急性白血病, 淋巴细胞性淋巴瘤, 膀胱癌, 肾或输尿管的癌症, 肾脏细胞癌, 肾盂的癌症, 或中枢神经系统的肿瘤(CNS), 原发性 CNS 淋巴瘤, 脊柱轴肿瘤, 脑干神经胶质瘤, 垂体腺瘤, 或前述癌症中一种或多种的结合。

19. 治疗哺乳动物体内异常细胞生长的药物组合物, 它包括含量可有效治疗异常细胞生长的权利要求 1 的化合物, 和可药用的载体。

20. 权利要求 19 的药物组合物, 其中该异常细胞生长是癌。

## 用作抗增殖剂的新型苯并咪唑衍生物

### 本发明的背景

本发明涉及用于治疗哺乳动物中异常细胞生长(如癌症)的新型苯并咪唑衍生物。本发明还涉及使用此类化合物治疗在哺乳动物(尤其人)体内的异常细胞生长的方法,和涉及含有此类化合物的药物组合物。

已知的是,由于细胞的DNA的一部分转变成致癌基因(经活化后导致形成恶性肿瘤细胞的基因)而使细胞变成癌细胞。许多致癌基因编码蛋白质,后者是能够引起细胞转化的异常的酪氨酸激酶。此外,正常原发性致癌基因(protooncogenic)酪氨酸激酶的过分表达(overexpression)也导致增殖紊乱,有时候导致恶性的表现型。

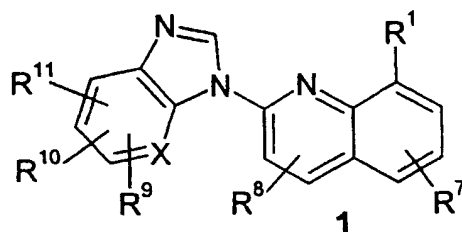
受体酪氨酸激酶是跨越细胞膜并具有生长因素如表皮生长因子的细胞外结合畴,贯穿细胞膜的畴,及用作蛋白质中磷酸化特异性酪氨酸残基的激酶和因此影响细胞增殖的细胞内部分的一种酶。其它受体酪氨酸激酶包括 c-erbB-2, c-met, tie-2, PDGFr, FGFr, 和 VEGFR。已知的是,此类激酶常常以常见的人体癌症如乳腺癌,胃肠癌如结肠、直肠或胃癌,白血病,卵巢、支气管或胰腺癌异常表达。也已经揭示,具有酪氨酸激酶活性的表皮生长因子受体(EGFR)发生突变和/或在许多人体癌症中过分表达,如脑,肺,鳞状上皮细胞,膀胱,胃,乳房,头和颈,食道,妇科和甲状腺的肿瘤。

因此,它已经认识到,受体酪氨酸激酶的抑制剂可用作哺乳动物癌细胞的生长的选择性抑制剂。例如,erbstatin,一种酪氨酸激酶抑制剂,会选择性地减弱了表达表皮生长因子受体酪氨酸激酶(EGFR)的所移植的人乳房癌在无胸腺裸鼠体内的生长,但对不表达EGF受体的其它癌的生长没有影响。因此,本发明的化合物,它是某些受体酪氨酸激酶(尤其PDGFr)的选择性抑制剂,可用于治疗在哺乳动物体内的异常细胞生长,尤其癌症。

各种其它化合物, 如苯乙烯衍生物, 也显示具有酪氨酸激酶抑制性质。新近, 五篇欧洲专利出版物, 即 EP0566226A1(1993 年 10 月 20 日出版), EP0602851A1(1994 年 6 月 22 日), EP0635507A1(1995 年 1 月 25 日出版), EP0635498A1(1995 年 1 月 25 日出版), 和 EP0520722A1(1992 年 12 月 30 日出版), 涉及某些双环衍生物, 尤其喹唑啉衍生物, 具有来源于它们的酪氨酸激酶抑制性质的抗癌性质。同时, 世界专利申请 W092/20642(1992 年 11 月 26 日出版), 涉及某些双-单环和双环芳基和杂芳基化合物, 作为可用于抑制异常细胞增殖的酪氨酸激酶抑制剂。世界专利申请 W096/16960(1996 年 6 月 6 日出版), W096/09294(1996 年 3 月 6 日出版), W097/30034(1997 年 8 月 21 日出版), W098/02434(1998 年 1 月 22 日出版), W098/02437(1998 年 1 月 22 日出版), 和 W098/02438(1998 年 1 月 22 日出版), 也涉及取代的双环的杂芳族衍生物, 作为可用于同样目的的酪氨酸激酶抑制剂。

#### 本发明的概述

本发明涉及通式 1 的化合物



和涉及它们的可药用的盐类, 前体药物和溶剂化物, 其中:

X 是 CH<sub>3</sub> 或 N;

R<sup>1</sup> 选自 -(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>t</sub>C(O)OR<sup>3</sup>, -(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>t</sub>C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>t</sub>OR<sup>3</sup>, -(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>t</sub>C(O)(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 环烷基), -(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>t</sub>C(O)(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基), -(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>t</sub>C(O)(4 到 10 员杂环), -(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>t</sub>(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 环烷基), -(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>t</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基), 和 -(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>t</sub>(4 到 10 员杂环), 其中每个 t 独立地是 0-5 的整数; 环烷基, 芳基和杂环 R<sup>1</sup> 结构部分任选地稠合到苯环, C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基或 4-10 员杂环基上; 前述 R<sup>1</sup> 基团的 -(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>t</sub>- 结构

部分任选包括碳-碳双键或叁键, 其中  $t$  是 2-5 的整数; 前面的  $R^1$  基团各自任选被独立地选自  $-NR^3R^4$ 、 $-OR^3$ 、 $C_1-C_{10}$  烷基、 $C_2-C_{10}$  链烯基和  $C_2-C_{10}$  炔基中的 1 或 2 个基团取代, 其中该烷基、链烯基和炔基被独立地选自  $-NR^3R^4$  和  $-OR^3$  中的 1 或 2 个基团取代; 和前面  $R^1$  基团任选被 1-3 个  $R^2$  基团取代;

各  $R^2$  独立地选自 H,  $C_1-C_{10}$  烷基,  $C_2-C_{10}$  链烯基,  $C_2-C_{10}$  炔基,  $C_3-C_{10}$  环烷基, 氧代, 卤素, 氰基, 硝基, 三氟甲基, 二氟甲氧基, 三氟甲氧基, 叠氮基,  $-OR^3$ ,  $-C(O)R^3$ ,  $-C(O)OR^3$ ,  $-NR^4C(O)OR^6$ ,  $-OC(O)R^3$ ,  $-NR^4SO_2R^6$ ,  $-SO_2NR^3R^4$ ,  $-NR^4C(O)R^3$ ,  $-C(O)NR^3R^4$ ,  $-NR^5C(O)NR^3R^4$ ,  $-NR^3R^4$ ,  $-S(O)_j(CR^4R^5)_m(C_6-C_{10} \text{ 芳基})$ ,  $-S(O)_j(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ , 其中  $j$  是 0-2 的整数,  $-(CR^4R^5)_m(C_6-C_{10} \text{ 芳基})$ ,  $-O(CR^4R^5)_m(C_6-C_{10} \text{ 芳基})$ ,  $-NR^4(CR^4R^5)_m(C_6-C_{10} \text{ 芳基})$ ,  $-O(CR^4R^5)_m(4-10 \text{ 员杂环})$ ,  $-NR^4(CR^4R^5)_m(4-10 \text{ 员杂环})$ ,  $-(CR^4R^5)_m(4-10 \text{ 员杂环})$ , 和  $-(CR^4R^5)_m(C_3-C_{10} \text{ 环烷基})$ , 其中各  $m$  独立地是 0-4 的整数; 该烷基, 链烯基和炔基任选含有 1 或 2 个杂化结构部分, 后者选自  $O$ ,  $-S(O)_j-$ , 其中  $j$  是 0-2 的整数, 和  $-N(R^3)-$ , 前体条件是两个  $O$  原子, 两个  $S$  原子, 或  $O$  和  $S$  原子彼此不直接相连, 和前体条件是,  $O$  原子,  $S$  原子或  $N$  原子不直接连接于叁键或非芳族双键; 该环烷基, 芳基和杂环  $R^2$  基团任选稠合到  $C_6-C_{10}$  芳基,  $C_5-C_8$  环烷基, 或 4-10 员杂环基上; 以及该烷基, 环烷基, 芳基和杂环  $R^2$  基团任选被 1-5 个取代基所取代, 该取代基独立地选自氧代 ( $=O$ ), 卤素, 氰基, 硝基, 三氟甲基, 二氟甲氧基, 三氟甲氧基, 叠氮基,  $-NR^4SO_2R^6$ ,  $-SO_2NR^3R^4$ ,  $-C(O)R^3$ ,  $-C(O)OR^3$ ,  $-OC(O)R^3$ ,  $-NR^4C(O)OR^6$ ,  $-NR^4C(O)R^3$ ,  $-C(O)NR^3R^4$ ,  $-NR^3R^4$ ,  $-OR^3$ ,  $C_1-C_{10}$  烷基,  $-(CR^4R^5)_m(C_6-C_{10} \text{ 芳基})$ , 和  $-(CR^4R^5)_m(4-10 \text{ 员杂环})$ , 其中每个  $m$  独立地是 0-4 的整数;

各  $R^3$  独立地选自 H,  $C_1-C_{10}$  烷基,  $-(CR^4R^5)_m(C_6-C_{10} \text{ 芳基})$ , 和  $-(CR^4R^5)_m(4-10 \text{ 员杂环})$ , 其中每个  $m$  独立地是 0-4 的整数; 该烷基任选包括选自  $O$ ,  $-S(O)_j-$ , 其中  $j$  是 0-2 的整数, 和  $-N(R^4)-$  中的 1 或 2 个杂化结构部分, 前体条件是两个  $O$  原子, 两个  $S$  原子, 或  $O$  和  $S$  原子彼此不直接相连; 该环烷基, 芳基和杂环  $R^3$  基团任选稠合到  $C_6-C_{10}$

芳基,  $C_5-C_8$  环烷基, 或 4-10 员杂环基上; 以及前面的  $R^3$  取代基, 除 H 外, 任选被 1-5 个取代基所取代, 该取代基独立地选自氧代, 卤素, 氰基, 硝基, 三氟甲基, 二氟甲氧基, 三氟甲氧基, 叠氮基,  $-C(O)R^4$ ,  $-C(O)OR^4$ ,  $-OC(O)R^4$ ,  $-NR^4C(O)R^5$ ,  $-C(O)NR^4R^5$ ,  $-NR^4R^5$ , 羟基,  $C_1-C_6$  烷基, 和  $C_1-C_6$  烷氧基;

各  $R^4$  和  $R^5$  独立地是 H 或  $C_1-C_6$  烷基;

或, 当  $R^4$  和  $R^5$  连接于同一碳或氮原子上时,  $R^4$  和  $R^5$  与该碳或氮一起相连形成了属于碳环或杂环的 4-10 员环;

各  $R^6$  选自在  $R^3$  的定义中提供的取代基, 只是  $R^6$  不是 H;

$R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  和  $R^{11}$  各自独立地选自在  $R^2$  的定义中提供的取代基。

在本发明的特定的实例中,  $R^1$  是  $C_6-C_{10}$  芳基或 4-10 员杂环, 其中前述  $R^1$  基团各自被独立地选自  $-NR^3R^4$ ,  $-OR^3$  和  $C_1-C_3$  烷基中的 1 或 2 个基团取代, 其中该烷基被独立地选自  $-NR^3R^1$  和  $-OR^3$  中的 1 或 2 个基团取代; 和前述  $R^1$  基团任选被 1-3 个  $R^2$  基团取代;

各  $R^2$  独立地选自 H,  $C_1-C_{10}$  烷基,  $C_3-C_{10}$  环烷基, 氧代(=O),  $-OR^3$ ,  $-C(O)R^3$ ,  $-C(O)OR^3$ ,  $-NR^4C(O)R^3$ ,  $-C(O)NR^3R^4$ ,  $-NR^3R^4$ ,  $-NR^4SO_2R^6$ ,  $-SO_2NR^3R^4$ ,  $-(CR^4R^5)_m$  (4-10 员杂环), 和  $(CR^4R^5)_m$  ( $C_3-C_{10}$  环烷基); 和该烷基任选含有选自 O,  $-S(O)_j-$ , 其中 j 是 0-2 的整数, 和  $-N(R^3)-$  中的 1 个或 2 个杂化结构部分, 前体条件是两个 O 原子, 两个 S 原子, 或 O 和 S 原子彼此不直接相连; 和该烷基和环烷基  $R^2$  基团任选被 1-5 个取代基取代, 该取代基独立地选自氧代, 氰基, 三氟甲基, 三氟甲氧基,  $-NR^4SO_2R^6$ ,  $-SO_2NR^3R^4$ ,  $-C(O)R^3$ ,  $-C(O)OR^3$ ,  $-NR^4C(O)OR^6$ ,  $-NR^4C(O)R^3$ ,  $-C(O)NR^3R^4$ ,  $-NR^3R^4$ ,  $-OR^3$ , 和  $C_1-C_{10}$  烷基, 其中各 m 独立地是 0 到 4 的整数。

在本发明的另一特定实例中,  $R^1$  是哌啶基, 哌嗪基, 或苯基, 其中  $R^1$  基团被  $-NR^3R^4$ , 氧代(=O),  $-OR^3$  和  $C_1-C_3$  烷基所取代, 其中该烷基被独立地选自  $-NR^3R^4$  和  $-OR^3$  中的 1 或 2 个基团所取代; 和前述  $R^1$  基团任选被 1-3 个  $R^2$  基团取代。在更特定的实例中, 该  $R^1$  基团被  $-NR^3R^4$ , 氧代(=O),  $OR^3$ , 或  $C_1-C_3$  烷基取代, 其中该烷基被  $-NR^3R^4$  取代。

在本发明的另一特定实例中,  $R^1$  是被吡咯烷-1-基取代的苯基, 该吡咯烷-1-基任选被独立地选自氧代, 氰基, 三氟甲基, 三氟甲氧基,  $-NR^4SO_2R^6$ ,  $-SO_2NR^3R^4$ ,  $-C(O)R^3$ ,  $-C(O)OR^3$ ,  $-NR^4C(O)OR^6$ ,  $-NR^4C(O)R^3$ ,  $-C(O)NR^3R^4$ ,  $-NR^3R^4$ ,  $-OR^3$ , 和  $C_1-C_{10}$  烷基中的 1-3 个取代基所取代; 和  $R^{11}$  是  $-OR^3$ 。更具体地说,  $R^1$  是 4-吡咯烷-1-基甲基-苯基, 它任选被独立地选自氧代, 氰基, 三氟甲基, 三氟甲氧基,  $-NR^4SO_2R^6$ ,  $-SO_2NR^3R^4$ ,  $-C(O)R^3$ ,  $-C(O)OR^3$ ,  $-NR^4C(O)OR^6$ ,  $-NR^4C(O)R^3$ ,  $-C(O)NR^3R^4$ ,  $-NR^3R^4$ ,  $-OR^3$ , 和  $C_1-C_{10}$  烷基中的 1-3 个取代基所取代; 和  $R^{11}$  是  $-OR^3$ 。更具体地说,  $R^{11}$  连接在通式 1 的化合物的苯并咪唑结构部分的 5 位上并且是  $OR^3$ 。更具体地说,  $R^{11}$  连接在通式 1 的化合物的苯并咪唑结构部分的 5 位上并且是 2-甲氧基乙氧基。

在本发明的另一特定实例中,  $R^1$  是吡咯烷-1-基或哌啶哌啶-1-基, 该  $R^1$  任选被独立地选自氧代, 氰基, 三氟甲基, 三氟甲氧基,  $-NR^4SO_2R^6$ ,  $-SO_2NR^3R^4$ ,  $-C(O)R^3$ ,  $-C(O)OR^3$ ,  $-NR^4C(O)OR^6$ ,  $-NR^4C(O)R^3$ ,  $-C(O)NR^3R^4$ ,  $-NR^3R^4$ ,  $-OR^3$ , 和  $C_1-C_{10}$  烷基中的 1-3 个取代基所取代。更具体地说,  $R^1$  是吡咯烷-1-基或哌啶-1-基并任选被独立地选自氧代, 氰基, 三氟甲基, 三氟甲氧基,  $-NR^4SO_2R^6$ ,  $-SO_2NR^3R^4$ ,  $-C(O)R^3$ ,  $-C(O)OR^3$ ,  $-NRC(O)OR^6$ ,  $-NR^4C(O)R^3$ ,  $-C(O)NR^3R^4$ ,  $-NR^3R^4$ ,  $-OR^3$ , 和  $C_1-C_{10}$  烷基中的 1 或 2 个取代基所取代; 和  $R^{11}$  是  $-OR^3$ 。更具体地说,  $R^{11}$  连接在通式 1 的化合物的苯并咪唑结构部分的 5 位上并且是  $OR^3$ ,  $R^9$  和  $R^{10}$  两个都是 H。更具体地说,  $R^{11}$  连接在通式 1 的化合物的苯并咪唑结构部分的 5 位上并且是 2-甲氧基乙氧基,  $R^9$  和  $R^{10}$  两个都是 H。

优选的化合物包括选自以下的那些:

- [1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺;
- 1-[8-(4-氨基-哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-1H-苯并咪唑-5-醇;
- 1-(2-[5-(吡啶-2-基甲氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基)-哌啶-4-基胺;
- {1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基}-二甲胺;

{4-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-苄基}-甲基-胺;  
{4-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-苄基}-二甲基-胺;  
环丙基-{4-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-苄基}-胺;  
叔丁基-{4-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-苄基}-胺;  
4-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-苄胺;  
1-[2-(5-乙氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺;  
{1-[2-(5-乙氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基}-二甲胺;  
1-[2-(5-三氟甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺;  
{4-[2-(5-乙氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-苄基}-甲基-胺;  
环丙基-{4-[2-(5-乙氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-苄基}-胺;  
叔丁基-{4-[2-(5-乙氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-苄基}-胺;  
{4-[2-(5-乙氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-苄基}-二甲基-胺;  
1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-酮;  
1-[2-(5-乙氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-酮;  
1-[2-(5-乙氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-醇;  
叔丁基-{1-[2-(5-乙氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基}-胺;  
{1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基}-甲基-胺;  
2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-8-(1-氧杂-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-喹啉;

4-二甲基氨基甲基-1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-醇;

1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-4-甲基氨基甲基-哌啶-4-醇;

4-氨基甲基-1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-醇;

1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-吡咯烷-3-基胺;

1-(2-苯并咪唑-1-基-喹啉-8-基)-哌啶-4-基胺;

1-(2-咪唑并[4, 5-b]吡啶-3-基-喹啉-8-基)-哌啶-4-基胺;

1-{2-[5-(4-甲氧基-苯基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺;

1-[2-(5-环丙基甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺;

1-{2-[5-(3-二甲基氨基-丙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-胺;

1-{2-[5-(二甲硫氨酸-丙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺;

1-{2-[5-(2-二甲基氨基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺;

1-{2-[5-(吡啶-2-基甲氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺;

1-[2-(5-苄氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺;

1-{2-[5-(吡啶-3-基甲氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺;

1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺;

1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-羧酸乙酯;

1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-羧酸;

4-二甲基氨基甲基-1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-醇;

N-{1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基}-乙酰胺;

N-{1-[2-(5-环丙基甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基}-乙酰胺;

1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-醇;

{1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基}-脲;

4-氨基-1-{2-[5-(吡啶-2-基甲氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}哌啶-4-醇;

环丙基-(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基)-胺;

(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基)二甲基-胺;

1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基)-甲胺;

{1-(2-[5-(3-二甲基氨基-丙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基)-哌啶-4-基}-二甲基-胺;

{1-[2-(5-环丙基甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基}-甲胺;

{1-[2-(5-环丙基甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基}-二甲基-胺;

2-氨基-N-(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基)-乙酰胺;

-(S)-2-氨基-N-(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}哌啶-4-基)-丙酰胺;

-(R)-2-氨基-N-(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基)-丙酰胺;

2-氨基-N-(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基)-异丁酰胺;

1-(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基氨基)-2-甲基-丙烷-2-醇;

(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基)-吡啶-2-基甲基-胺;

(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基)-吡啶-3-基甲基-胺;

4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苯酚;

[2-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苯氧基)-乙基]-二甲基-胺;

2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-8-哌嗪-1-基-喹啉;

[2-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌嗪-1-基)-乙基]-二甲基-胺;

2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-8-(4-吡啶-2-基甲基-哌嗪-1-基)-喹啉;

2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-8-(4-吡啶-3-基甲基-哌嗪-1-基)-喹啉;

2-氨基-1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌嗪-1-基)-2-甲基-丙烷-1-酮;

(S)-2-氨基-1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌嗪-1-基)-丙烷-1-酮;

(S)-2-氨基-1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌嗪-1-基)-丙烷-1-酮;

2-氨基-1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌嗪-1-基)-乙酮;

(1-氨基-环丙基)-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌嗪-1-基)-甲酮;

2-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-  
哌嗪-1-基)乙胺;

(R)-2-氨基-3-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-  
喹啉-8-基}哌嗪-1-基)-丙烷-1-醇;

3-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-3-氮  
杂-双环[3.1.0]己-6-胺;

(S)-1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-  
吡咯烷-3-基胺;

(R)-1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-  
吡咯烷-3-基胺;

2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-8-吡啶-3-基-喹啉;

2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-8-(6-甲氧基-吡啶  
-3-基)-喹啉;

4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苯甲  
酸甲酯;

1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-4-甲  
基-哌啶-4-基胺;

1-[2-(6, 7-二氢-5, 8-二氧杂-1, 3-二氮杂-环戊[b]萘-1-基)-  
喹啉-8-基]哌啶-4-基胺;

2-{1-[8-(4-氨基-哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基氧  
基}-乙醇;

4-环丙基氨基甲基-1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-  
基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-醇;

1-[8-(4-氨基-哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-1H-苯并咪唑-5-磺酸二  
甲基酰胺;

1-[2-(6-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺;

1-[2-(5, 6-二甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基  
胺;

2-二甲基氨基-1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-

基]-喹啉-8-基}哌嗪-1-基)-乙酮;

1-[2-(5-苄氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-4-甲基-哌啶-4-醇;

(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基)-二甲基-胺;

(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基)-甲基-胺;

2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-8-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-喹啉;

2-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基氨基)-乙醇;

4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄胺;

2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-8-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)喹啉;

2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-8-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-喹啉;

2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-8-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-喹啉;

1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基)-cis-吡咯烷-3, 4-二醇;

R, R-(1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基)-trans-吡咯烷-3, 4-二醇);

1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基)-吡咯烷-3-醇;

R-(1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基)-吡咯烷-3-醇);

S-(1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基)-吡咯烷-3-醇);

1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基)-氮杂环丁烷-3-醇;

2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-8-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-喹啉;

4-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基)-哌嗪-1-羧酸叔丁基酯;

[1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基)-哌啶-4-基]-氨基甲酸叔丁基酯;

1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基)-哌啶-4-基胺;

(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基)甲醇;

(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基甲基)甲基-胺;

2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-8-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基]-喹啉;

(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基甲基)-二甲基-胺;

1-(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基甲基)-吡咯烷-3-醇;

C-(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基)甲胺;

1-{2-[5-(2-二甲基氨基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-4-甲基哌啶-4-醇;

1-{2-[5-(2-二甲基氨基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-醇;

S, S-(1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基)-trans-吡咯烷-3, 4-二醇);

4-{2-[5-(3-氨基-丙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苯酚;

4-{2-[5-(3-二甲基氨基-丙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苯酚;

1-[2-(5-苯基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺;

1-[2-(5-吡啶-4-基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺;

1-{2-[5-(3-甲氧基-苯基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺;

1-[2-(5-吡啶-3-基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺;

1-{2-[5-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺;

1-{2-[5-(4-氨基-苯基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺;

4-{1-[8-(4-氨基-哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}-苯甲酸甲酯;

4-{1-[8-(4-氨基-哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}-苯酚;

2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-羧酸甲酯;

2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-羧酸甲酯;

2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-羧酸(2-二甲基氨基乙基)-酰胺;

2-(5-环丙基甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-羧酸甲酯;

[2-(5-环丙基甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-吡咯烷-1-基-甲酮;

[2-(5-环丙基甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-吗啉-4-基-甲酮;

[2-(5-环丙基甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-1-基-甲酮;

(3-氨基-吡咯烷-1-基)-[2-(5-环丙基甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-甲酮;

8-烯丙氧基-2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉;

{2-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基氧基]-乙基}-甲基-胺;

{2-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基氧基]-乙基}-二甲基-胺;

2-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基氧基]-乙胺;

1-[[2-[5-(3-吗啉基乙氧基)-1H-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基]]-哌啶-4-基胺三盐酸化物;

1-[[2-[5-(3-吗啉基乙氧基)-1H-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基]]-哌啶-4-基胺三盐酸化物;

5-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-[1,3,4]恶二唑-2-基胺;

1-[8-(4-氨基哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-苯并咪唑-5-羧酸乙基酯;

1-[8-(4-氨基哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-苯并咪唑-5-羧酸;

N-(4-吗啉基)乙基-1-[8-(4-氨基哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-苯并咪唑-5-羧酰胺;

4-{1-[8-(4-氨基哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}-苯甲醛;

1-{2-[5-(4-甲基氨基甲基-苯基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺;

1-{2-[5-(4-二甲基氨基甲基-苯基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-胺;

1-(2-{5-[2-(2-甲基-咪唑-1-基)-乙氧基]-苯并咪唑-1-基}-喹啉-8-基)哌啶-4-基胺和

1-{2-[5-(2-[1,2,4]三唑-1-基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺,

和前述化合物的可药用的盐类, 前体药物和溶剂化物。

根据本发明, 优选的化合物包括选自以下的这些化合物:

1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺;

1-[8-(4-氨基哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-1H-苯并咪唑-5-醇;

1-{2-[5-(吡啶-2-基甲氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺;

{1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基}-二甲基-胺;

{4-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-苄基}-甲基-胺;

{4-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-苄基}-二甲基-胺;

1-[2-(5-乙氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺;

{1-[2-(5-乙氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基}-二甲胺;

{4-[2-(5-乙氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-苄基}-甲基-胺;

{4-[2-(5-乙氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-苄基}-二甲基-胺;

{1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基}-甲基-胺;

4-二甲基氨基甲基-1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-醇;

1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-4-甲基氨基甲基-哌啶-4-醇;

4-氮甲基-1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-醇;

1-{2-[5-(4-甲氧基-苄基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺;

1-[2-(5-环丙基甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺;

1-{2-[5-(3-二甲基氨基-丙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺;

1-{2-[5-(二甲硫氨酸-丙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺;

1-{2-[5-(2-二甲基氨基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-  
哌啶-4-基胺;

1-{2-[5-(吡啶-2-基甲氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶  
-4-基胺;

1-[2-(5-苄氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺;

1-{2-[5-(吡啶-3-基甲氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶  
-4-基胺;

1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶  
-4-基胺;

4-二甲基氨基甲基-1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-  
基]-哌啶-4-醇;

4-氨基甲基-1-{2-[5-(吡啶-2-基甲氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉  
-8-基}-哌啶-4-醇;

1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶  
-4-基)-二甲胺;

1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶  
-4-基)-甲胺;

{1-(2-[5-(3-二甲基氨基-丙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-  
基)-哌啶-4-基)-二甲基-胺;

{1-[2-(5-环丙基甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-  
基}-甲胺;

{1-[2-(5-环丙基甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-  
基}二甲基-胺;

1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶  
-4-基)-吡啶-2-基甲基-胺;

(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌  
啶-4-基)-吡啶-3-基甲基-胺;

4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苯  
酚;

[2-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苯氧基)-乙基]-二甲基-胺;

2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-8-哌嗪-1-基-喹啉;

[2-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌嗪-1-基)-乙基]-二甲基-胺;

2-氨基-1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌嗪-1-基)-2-甲基-丙烷-1-酮;

(S)-2-氨基-1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌嗪-1-基)-丙烷-1-酮;

(S)-2-氨基-1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌嗪-1-基)-丙烷-1-酮;

2-氨基-1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌嗪-1-基)-乙酮;

2-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌嗪-1-基)-乙胺;

3-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-3-氮杂-双环[3.1.0]己-6-胺;

1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-4-甲基-哌啶-4-基胺;

2-{1-[8-(4-氨基-哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基氧基}-乙醇;

1-[2-(5, 6-二甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺;

1-[2-(6, 7-二氢-5, 8-二氧杂-1, 3-二氮杂-环戊[b]萘-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺;

(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基)-二甲胺;

(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基)-甲基-胺;

2-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基氨基)乙醇;

4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄胺;

2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-8-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-喹啉;

2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-8-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)喹啉;

2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-8-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)喹啉;

1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基)-cis-吡咯烷-3, 4-二醇;

R, R-(1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基)-trans-吡咯烷-3, 4-二醇);

1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基)-吡咯烷-3-醇;

R-(1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基)-吡咯烷-3-醇);

S-(1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基)-吡咯烷-3-醇);

1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基)-氮杂环丁烷-3-醇;

2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-8-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)苯基]-喹啉;

1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基)-哌啶-4-基胺;

(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基)-甲醇;

(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌

啉-4-基甲基)-甲基-胺;

2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-8-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)哌啶-1-基]-喹啉;

(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基甲基)-二甲基-胺;

C-(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基)-甲胺;

S, S-(1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基)-trans-吡咯烷-3, 4-二醇);

4-{2-[5-(3-二甲基氨基-丙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苯酚;

1-[2-(5-苄基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺;

1-[2-(5-吡啶-4-基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺;

1-{2-[5-(3-甲氧基-苄基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺;

1-[2-(5-吡啶-3-基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺;

1-{2-[5-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺;

1-{2-[5-(4-氨基-苄基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺;

4-{1-[8-(4-氨基-哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}-苯甲酸甲酯;

4-{1-[8-(4-氨基-哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}-苯酚;

1-[[2-[5-(3-吗啉基乙氧基)-1H-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基]]-哌啶-4-基胺三盐酸化物;

1-[8-(4-氨基哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-苯并咪唑-5-羧酸乙基酯;

N-(4-吗啉基)乙基-1-[8-(4-氨基哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-苯并咪唑-5-羧酰胺;

1-{2-[5-(4-甲基氨基甲基-苯基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-  
哌啶-4-基胺;

1-{2-[5-(4-二甲基氨基甲基-苯基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-  
基}-哌啶-4-胺;

1-(2-{5-[2-(2-甲基-咪唑-1-基)-乙氧基]-苯并咪唑-1-基}-喹  
啉-8-基)哌啶-4-基胺和

1-{2-[5-(2-[1, 2, 4] 三唑-1-基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉  
-8-基}-哌啶-4-基胺,

和前述化合物的可药用的盐类, 前体药物和溶剂化物。

本发明还涉及用于治疗哺乳动物体内的高增殖性紊乱的药物组合物, 它包括治疗有效量的通式 1 的化合物, 或它的可药用的盐类、前体药物或水合物, 和可药用的载体。在一个实施方案中, 该药物组合物用于癌症如脑, 肺, 鳞状上皮细胞, 膀胱, 胃, 胰腺, 乳房, 头, 颈, 肾脏, 肾, 卵巢, 前列腺, 结肠直肠, 食道, 睾丸, 妇科或甲状腺的癌症的治疗。在另一实施方案中, 该药物组合物用于治疗非癌症性高增殖性紊乱如皮肤的良性增生(例如干癣), 再狭窄, 或前列腺增大(例如, 良性前列腺肥大(BPH))。

本发明还涉及用于治疗哺乳动物体内的胰腺或肾脏疾病(包括增殖性肾小球肾炎和糖尿病诱发的肾病)的药物组合物, 它包括治疗有效量的通式 1 的化合物, 或它的可药用的盐类, 前体药物或水合物, 以及可药用的载体。

本发明还涉及防止在哺乳动物体内的胚细胞移植的药物组合物, 它包括治疗有效量的通式 1 的化合物, 或它的可药用的盐类, 前体药物或水合物, 和可药用的载体。

本发明还涉及用于治疗与哺乳动物体内的血管发生或血管生成有关的疾病的药物组合物, 它包括治疗有效量的通式 1 的化合物, 或它的可药用的盐类, 前体药物或水合物, 以及可药用的载体。在一个实施方案中, 该药物组合物用于治疗选自下列这些的疾病: 肿瘤血管生成, 慢性炎症疾病如类风湿性关节炎, 动脉粥样硬化, 皮肤病如干癣、

excema 和硬皮病，糖尿病，糖尿病性视网膜病，成熟前的视网膜病，老年性黄斑变性，血管瘤，神经胶质瘤，黑瘤，卡波济氏肉瘤以及卵巢，乳房，肺，胰腺，前列腺，结肠和皮肤的癌症。

本发明还涉及治疗哺乳动物体内的高增殖性紊乱的方法，它包括对该哺乳动物施用治疗有效量的通式 1 的化合物，或它的可药用的盐类，前体药物或水合物。在一个实施方案中，该方法涉及癌症如脑，鳞状上皮细胞，膀胱，胃，胰腺，乳房，头，颈，食道，前列腺，结肠直肠，肺，肾脏，肾，卵巢，睾丸，妇科或甲状腺的癌症的治疗。在另一实施方案中，该方法涉及非癌症性高增殖性紊乱如皮肤的良性增生(例如干癣)，再狭窄或前列腺疾病(例如良性前列腺肥大(BPH))的治疗。

本发明还涉及治疗哺乳动物体内的高增殖性紊乱的方法，它包括与选自有丝分裂抑制剂、烷基化剂、抗代谢物、插入抗生素、生长因素抑制剂、细胞周期抑制剂、酶、局部异构酶抑制剂、生体应答修饰物质、抗激素、血管生成抑制剂和抗雄性激素剂中的抗肿瘤药剂相结合，对该哺乳动物施加治疗有效量的通式 1 的化合物或它的可药用的盐类，前体药物或水合物。

本发明还涉及治疗在哺乳动物体内的胰腺炎或肾脏疾病的方法，它包括对哺乳动物施用治疗有效量的通式 1 的化合物，或它的可药用的盐类，前体药物或水合物。

本发明还涉及防止哺乳动物体内胚细胞移植的方法，它包括对该哺乳动物施用治疗有效量的通式 1 的化合物，或它的可药用的盐类，前体药物或水合物。

本发明还涉及治疗与哺乳动物体内的血管发生或血管生成有关的疾病的方法，它包括对该哺乳动物施用有效量的通式 1 的化合物，或它的可药用的盐类，前体药物或水合物。

在一个实施方案中，该方法用于治疗选自以下这些的疾病：肿瘤血管生成，慢性炎症疾病如类风湿性关节炎，动脉粥样硬化，皮肤病如干癣、excema 和硬皮病，糖尿病，糖尿病性视网膜病，成熟前的视

网膜病，老年性的黄斑变性，血管瘤，神经胶质瘤，黑瘤，卡波济氏肉瘤以及卵巢，乳房，肺，胰腺，前列腺，结肠和表皮的癌症。

能够根据本发明的方法用通式1的化合物，和该化合物的可药用的盐类、前体药物和水合物来治疗的病人包括，例如，被诊断为患有下列疾病的病人：干癣，再狭窄，动脉粥样硬化，BPH，肺癌，骨癌，CMML，胰腺癌，皮肤癌，头和颈的癌症，皮肤上或眼内的黑瘤，子宫癌，卵巢癌，直肠癌，肛区的癌症，胃癌，结肠癌，乳腺癌，睾丸癌，妇科肿瘤（例如，子宫的肉瘤，输卵管的癌症，子宫内膜的癌症，宫颈的癌症，阴道癌或外阴癌），肉芽肿性淋巴瘤病，食道癌，小肠癌，内分泌系统的癌症，甲状腺，副甲状腺或肾上腺的癌症），软组织的肉瘤，尿道癌，阴茎癌，前列腺癌，慢性或急性白血病，儿童期的实性肿瘤，淋巴细胞的淋巴瘤，膀胱癌，肾或输尿管的癌症（例如，肾脏细胞癌，肾盂的癌症），或中枢神经系统的肿瘤（例如原发性CNS淋巴瘤，脊柱轴肿瘤，脑干神经胶质瘤或垂体腺瘤）。

这发明还涉及用于抑制哺乳动物体内异常细胞生长的药物组合物，它包括一定量的通式1的化合物，或它的可药用的盐类或溶剂化物或前体药物，连同一定量的化学治疗剂，其中该化合物、盐、溶剂化物或前体药物与化学治疗剂两者的量一起可有效地抑制异常细胞生长。许多化学治疗剂是目前在现有技术中已知的。在一个实施方案中，该化学治疗剂选自有丝分裂抑制剂，烷基化剂，抗代谢物，插入抗生素，生长因素抑制剂，细胞周期抑制剂，酶，局部异构酶抑制剂，生体应答修饰物质，抗激素，例如抗雄性激素。

本发明进一步涉及抑制哺乳动物体内的异常细胞生长或治疗高增殖性紊乱的方法，该方法包括对哺乳动物施用一定量的通式1的化合物或它的可药用的盐类或溶剂化物或前体药物，与放射治疗联合应用，其中该用量的化合物，盐，溶剂化物或前体药物与放射治疗联合可有效地抑制异常细胞生长或治疗哺乳动物体内的高增殖性紊乱。进行放射治疗的技术是现有技术中已知的，这些技术能够用于这里所述的联合治疗。本发明的化合物在这一联合治疗中的施用能够按照这里所述

来定。

人们相信，通式 1 的化合物能够导致异常细胞对用于杀死和/或抑制此类细胞的生长的目的放射治疗更敏感。因此，本发明进一步涉及使哺乳动物体内的异常细胞对放射治疗敏感的方法，该方法包括对哺乳动物给予一定量的通式 1 的化合物或它的可药用的盐类，前体药物或溶剂化物，该量可有效地使异常细胞对放射治疗更敏感。在这一方法中的化合物，盐类，或溶剂化物的量能够根据确定这里所述化合物的有效量的方法来决定。

本发明还涉及用于抑制哺乳动物体内异常细胞生长的方法和药物组合物，该组合物包括一定量的通式 1 的化合物，它的可药用的盐类或溶剂化物，它的前体药物，或它的同位素标记衍生物，和一定量的选自抗血管生成剂、信号转导抑制剂和抗增殖剂中的一种或多种物质。

抗血管生成剂，如 MMP-2(matrix-metalloproteinase 2)抑制剂，MMP-9(matrix-metalloproteinase 9)抑制剂，和 COX-II(环加氧酶 II)抑制剂，能够与这里所述的通式 1 的化合物和药物组合物联合应用。有用的 COX-II 抑制剂的例子包括 CELEBREX(celecoxib)，valdecoxib，和 rofecoxib。有用的基质金属蛋白酶(matrix-metalloproteinase)抑制剂的例子被描述在 W096/33172(1996 年 10 月 24 日出版)，W096/27583(1996 年 3 月 7 日出版)，欧洲专利申请 No. 97304971.1(1997 年 7 月 8 日提出申请)，欧洲专利申请 No. 99308617.2(1999 年 10 月 29 日出版)，W098/07697(1998 年年 2 月 26 日)，W098/03516(1998 年 1 月 29 日)，W098/34918(1998 年年 8 月 13 日出版)，W098/34915(1998 年 8 月 13 日)，W098/33768(1998 年 8 月 6 日出版)，W098/30566(1998 年 7 月 16 日出版)，欧洲专利出版物 606,046(1994 年 7 月 13 日出版)，欧洲专利出版物 931,788(1999 年 7 月 28 日出版)，W090/05719(1990 年 5 月 31 日出版)，W099/52910(1999 年 10 月 21 日)，W099/52889(1999 年 10 月 21 日出版)，W099/29667(1999 年 6 月 17 日出版)，PCT 国际申请 No. PCT/IB98/01113(1998 年 7 月 21 日申请)，欧洲专利申请

No. 99302232.1(1999 年 3 月 25 日申请), 英国专利申请号 9912961.1(1999 年 6 月 3 日申请), 美国临时申请 No. 60/148,464(1999 年 8 月 12 日申请), 美国专利 5,863,949(1999 年 1 月 26 日公告), 美国专利 5,861,510(1999 年 1 月 19 日公告), 和欧洲专利出版物 780,386(1997 年 6 月 25 日出版), 它们全部以它们整个内容引入本文供参考。优选的 MMP-2 和 MMP-9 抑制剂是对抑制 MMP-1 而言很少有或没有活性的那些。更优选的是(相对于其它基质-金属蛋白酶)选择性地抑制 MMP2 和/或 MMP-9 的那些(即 MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12, and MMP-13)。

可用于本发明中的 MMP 抑制剂的一些特定例子是 AG-3340, R032-3555, RS13-0830, 和在下面列出的化合物:

3-[[4-(4-氟-苯氧基)-苯磺酰基]-(1-羟基氨基甲酰基-环戊基)-氨基]丙酸;

3-exo-3-[4-(4-氟-苯氧基)-苯磺酰基氨基]-8-氧杂-双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸羟基酰胺;

(2R, 3R) 1-[4-(2-氯-4-氟-苄氧基)-苯磺酰基]-3-羟基-3-甲基-哌啶-2-羧酸羟基酰胺;

4-[4-(4-氟-苯氧基)-苯磺酰基氨基]-四氢吡喃-4-羧酸羟基酰胺;

3-[[4-(4-氟-苯氧基)-苯磺酰基]-(1-羟基氨基甲酰基-环丁基)-氨基]丙酸;

4-[4-(4-氟-苯氧基)-苯磺酰基氨基]-四氢吡喃-4-羧酸羟基酰胺;

(R) 3-[4-(4-氟-苯氧基)-苯磺酰基氨基]-四氢吡喃-3-羧酸羟基酰胺;

(2R, 3R) 1-[4-(2-氯-4-氟-苄氧基)-苯磺酰基]-3-羟基-3-甲基-哌啶-2-羧酸羟基酰胺;

3-[[4-(4-氟-苯氧基)-苯磺酰基]-(1-羟基氨基甲酰基-1-甲基-乙基)氨基]-丙酸;

3-[[4-(4-氟-苯氧基)-苯磺酰基]-(4-羟基氨基甲酰基-四氢吡喃-4-基)-氨基]-丙酸;

3-exo-3-[4-(4-氟-苯氧基)-苯磺酰基氨基]-8-氧杂-双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸羟基酰胺;

3-endo-3-[4-(4-氟-苯氧基)-苯磺酰基氨基]-8-氧杂-双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸羟基酰胺; 和

(R) 3-[4-(4-氟-苯氧基)-苯磺酰基氨基]-四氢吡喃-3-羧酸羟基酰胺;

和该化合物的可药用的盐类和溶剂化物。

其它抗血管生成剂, 包括其它 COX-II 抑制剂及其它 MMP 抑制剂, 也能够用于本发明中。

通式 1 的化合物也能够与下述化合物一起使用: 信号转导抑制剂, 如能够抑制 EGFR(表皮生长因子受体)应答的试剂, 如 EGFR 抗体, EGF 抗体, 和属于 EGFR 抑制剂的分子; VEGF(血管内皮生长因子)抑制剂, 如能够抑制 VEGF 的 VEGF 受体和分子; 和 erbB2 受体抑制剂, 如结合于 erbB2 受体上的有机分子或抗体, 例如 HERCEPTIN™ (Genentech, Inc. Of South San Francisco, California, USA)。

EGFR 抑制剂描述在, 例如 W095/19970(1995 年 7 月 27 日出版), W098/14451(1998 年 4 月 9 日出版), W098/02434(1998 年 1 月 22 日出版), 和美国专利 5,747,498(1998 年 5 月 5 日公告), 而且此类物质可用于这里所述的本发明中。EGFR-抑制剂包括, 但不局限于, 单克隆抗体 C225, 抗 EGFR22 Mab(ImClone Systems Incorporated of New York, 美国纽约州), 和 ABX-EGFR(Abgenix 抗体)化合物 ZD-1839(Astra Zeneca), BIBX-1382(Boehringer Ingelheim), MDX-447(Medarex Inc. Of Annandale, 美国新泽西州), 和 OLN-103(Merck&Co. Of White house Station, 美国新泽西州), VRCTC-310(Ventech Research)和 EGFR fusion toxin(Seragen Inc. Of Hopkinton, 麻萨诸塞州)。这些和其它 EGFR-抑制剂可用于本发明。

VEGF 抑制剂, 例如 SU-5416 和 SU-6668(Sugen Inc. Of South

SanFrancisco, California, USA), 也能够与本发明的化合物联合使用。VEGF 抑制剂描述在, 例如 W099/24440(1999 年 5 月 20 日出版), PCT 国际申请 PCT/IB99/00797(1999 年 5 月 3 日申请), W095/21613(1995 年 8 月 17 日出版), W099/61422(1999 年 12 月 2 日出版), 美国专利 5,834,504(1998 年 11 月 10 日公告), W098/50356(1998 年 11 月 12 日出版), 美国专利 5,883,113(1999 年 3 月 16 日公告), 美国专利 5,886,020(1999 年 3 月 23 日公告), 美国专利 5,792,783(1998 年 8 月 11 日公告), W099/10349(1999 年 3 月 4 日出版), W097/32856(1997 年 9 月 12 日出版), W097/22596(1997 年 6 月 26 日出版), W098/54093(1998 年 12 月 3 日出版), W098/02438(1 月 22 日 1998 年), W099/16755(1999 年 4 月 8 日出版), 和 W098/02437(1998 年 1 月 22 日出版), 它们全部以它们的整个内容引入本文供参考。用于本发明中的一些特定的 VEGF 抑制剂的其它例子是 IM862(Cytran Inc. Of Kirkland, 美国华盛顿州); Genentech, Inc. Of South SanFrancisco, California 的 IMC-1C11 Imclone 抗体, 抗-VEGF 单克隆抗体; 和 angiozyme, 来源于核糖酶(Boulder, 科罗拉多州)和 Chiron(Emeryville, 加利福尼亚州)的合成核糖酶。这些和其它 VEGF 抑制剂能够用于这里所述的本发明中。

ErbB2 受体抑制剂, 如 GW-282974(GlaxoWellcomeplc), 和单克隆抗体 AR-209(Aronex Pharmaceuticals Inc. Of The Woodlands, 美国德克萨斯州)和 2B-1(Chiron), 能够进一步与本发明的化合物联合使用, 例如在 W098/02434(1998 年 1 月 22 日出版), W099/35146(1999 年 7 月 15 日出版), W099/35132(1999 年 7 月 15 日出版), W098/02437(1998 年 1 月 22 日出版), W097/13760(1997 年 4 月 17 日出版), W095/19970(1995 年 7 月 27 日出版), 美国专利 5,587,458(1996 年 12 月 24 日公告), 和美国专利 5,877,305(1999 年 3 月 2 日公告)中指定的那些, 它们全部以整个内容引入本文供参考。用于本发明中的 ErbB2 受体抑制剂也描述在美国临时申请 No. 60/117,341(1999 年 1 月 27 日申请)和美国临时申请 No. 60/117,346(1999 年 1 月 27 日申

请), 它们两者以整个内容引入本文供参考。根据本发明, 在上述 PCT 申请 US 专利和 US 临时申请中描述的 erbB2 受体抑制剂化合物和物质, 以及会抑制 erbB2 受体的其它化合物和物质, 能够与本发明的化合物一起使用。

本发明的化合物也能够与用于治疗异常细胞生长或癌症的其它试剂一起使用, 包括但不限于能够增强抗癌免疫响应的试剂, 如 CTLA4(细胞毒害 lymphocyte 抗原 4) 抗体, 和能够阻断 CTLA4 的其它试剂; 以及抗增殖剂如法呢基蛋白质转移酶抑制剂, 和  $\alpha v \beta 3$  抑制剂, 如  $\alpha v \beta 3$  抗体 Vitaxin, 和  $\alpha v \beta 5$  抑制剂等等。能够用于本发明中的特定的 CTLA4 抗体包括在 US 临时申请 60/113, 647(1998 年 12 月 23 日申请) 中描述的那些, 它以其全部内容引入本文供参考, 然而其它 CTLA4 抗体也能够用于本发明中。

通式 1 的化合物和它们的可药用的盐类, 前体药物和溶剂化物各自也能够进一步用于缓解与以上所列疾病相关的症状以及与异常细胞生长有关的症状的减轻性新辅助/辅助治疗。这样的治疗能够是单一治疗(monotherapy)或能够与化学治疗和/或免疫治疗相结合。

本发明还涉及制备通式 1 的化合物的方法。

术语“异常细胞生长”和“高增殖性紊乱”可在本申请中互换使用。

这里使用的“异常细胞生长”, 除非另有说明, 否则是指与正常调节机制无关的细胞生长(例如接触抑制的损失)。这包括下述异常生长: (1) 因表达突变的酪氨酸激酶或受体酪氨酸激酶的过分表达而增殖的肿瘤细胞(肿瘤); (2) 其中有异常的酪氨酸激酶活化发生的其它增殖疾病的良性和恶性细胞; (4) 因受体酪氨酸激酶而增殖的任何肿瘤; (5) 因异常的丝氨酸/苏氨酸激酶活化而增殖的任何肿瘤; 和(6)其中有异常的丝氨酸/苏氨酸激酶活化发生的其它增殖疾病的良性和恶性细胞。

这里使用的术语“治疗”, 除非另有陈述, 否则指反转、减轻、抑制此类术语所适用的紊乱或病症, 或此类紊乱或病症的一种或多种症状或防止该紊乱或病症。这里使用的术语“处理(名词)”, 除非另有陈述, 否则指治疗的行为, 该“治疗”与上面的定义相同。

术语 Me”指甲基， Et”指乙基， 和 Ac”指乙酰基。

这里使用的术语“卤素”，除非另有说明，否则指氟，氯，溴或碘。优选的卤素基团是氟，氯和溴。

这里使用的术语“烷基”，除非另有说明，否则包括具有直链、支链或环状结构部分(包括稠合的和桥接的双环和螺环结构部分)，或前述结构部分的混合物的饱和一价烃基。对于具有环状的结构部分的烷基，该基团必须具有至少三个碳原子。

这里使用的术语“环烷基”，除非另有说明，否则包括环状烷基结构部分，其中烷基与上面的定义相同。术语“环烷基”的使用不应该认为将“烷基”限定为“非环状结构部分”。

这里使用的术语“链烯基”，除非另有说明，否则包括具有至少一个碳-碳双键的烷基结构部分，其中烷基与以上定义相同，并包括该链烯基结构部分的 E 和 Z 异构体。

这里使用的术语“炔基”，除非另有说明，否则包括具有至少一个碳-碳叁键的烷基结构部分，其中烷基与以上定义相同。

这里使用的术语“烷氧基”，除非另有说明，否则包括 O-烷基，其中烷基与以上定义相同。

这里使用的术语“芳基”，除非另有说明，否则包括通过除去一个氢从芳族烃衍生的有机基，如苯基或萘基。

这里使用的术语“4-10 员杂环”，除非另有说明，否则包括含有 1-4 个各自选自 O、S 和 N 的杂原子的芳族和非芳族杂环基团，其中各杂环基团在其环体系中具有 4-10 个原子，和前提条件是该基团的环不含两个相邻的 O 或 S 原子。非芳族杂环基团包括在它们的环体系中仅有 4 个原子的基团，但芳族杂环基团必须在它们的环体系中具有至少 5 个原子。杂环基团包括苯稠合的环体系。4 员杂环的例子是氮杂环丁烷基(衍生于氮杂环丁烷)。5 员杂环基团的例子是噻唑基和 10 员杂环基团的例子是喹啉基。非芳族杂环基团的例子是吡咯烷基，四氢呋喃基，二氢呋喃基，四氢噻吩基，四氢吡喃基，二氢吡喃基，四氢噻喃基，哌啶基，吗啉基，硫代吗啉基，噻恶烷基，哌嗪基，高哌

嗉基, 氮杂环丁烷基, 氧杂环丁烷基, 硫杂环丁烷基, 高哌啶基, 氧杂环庚烷基, 硫杂环庚烷基, 氧杂环庚三烯基, 氮杂环庚三烯基, 硫杂环庚三烯基, 1, 2, 3, 6-四氢吡啶基, 2-吡咯啉基, 3-吡咯啉基, 二氢吲哚基, 2H-吡喃基, 4H-吡喃基, 二氧杂环己烷基, 1, 3-二氧戊环基, 吡唑啉基, 对二硫杂环己烷基, 二硫杂环戊烷基, 二氢吡喃基, 二氢噻吩基, 二氢呋喃基, 吡唑烷基, 咪唑啉基, 咪唑烷基, 3-氮杂双环[3.1.0]己烷基, 3-氮杂双环[4.1.0]庚烷基, 氮杂双环[2.2.2]己烷基, 3H-吲哚基和喹嗉基。芳族杂环基团的例子是吡啶基, 咪唑基, 嘧啶基, 吡唑基, 三唑基, 吡嗪基, 四唑基, 呋喃基, 噻吩基, 异恶唑基, 噻唑基, 恶唑基, 异噻唑基, 吡咯基, 喹啉基, 异喹啉基, 吲哚基, 苯并咪唑基, 苯并呋喃基, 噌啉基, 吲唑基, 中氮茛基, 2, 3-二氮杂萘基, 哒嗪基, 三嗪基, 异氮杂茛基, 喋啶基, 嘌呤基, 恶二唑基, 噻二唑基, 呋喃基, 苯并呋喃基, 苯并噻吩基, 苯并噻唑基, 苯并恶唑基, 喹唑啉基, 喹喔啉基, 萘啶基, 和呋喃并哌啶基。螺环结构部分也包括在这一定义内, 其中包括 1-氧杂-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基。从以上列出的基团中衍生的前述基团可以是 C-连接或 N-连接的, 如果这是可能的。例如, 从吡咯衍生的基团可以是吡咯-1-基(N-连接的)或吡咯-3-基(C-连接的)。此外, 从咪唑衍生的基团可以是咪唑-1-基(N-连接的)或咪唑-3-基(C-连接的)。其中两个环上碳原子被氧代(=O)取代的杂环基团的例子是 1, 1-二氧代-硫代吗啉基。

这里使用的短语“可药用的盐类”, 除非另有说明, 否则包括在通式 1 的化合物中存在的酸性或碱性基团的盐类。属于碱性的通式 1 的化合物能够与各种无机和有机酸形成许多种的盐类。能够用于制备通式 1 的此类碱性化合物的可药用的酸加合盐的酸是形成非毒性酸加合盐的那些, 即含有可药用的阴离子的盐类, 如乙酸盐, 苯磺酸盐, 苯甲酸盐, 碳酸氢盐, 硫酸氢盐, 酒石酸氢盐, 硼酸盐, 溴化物, 钙乙二胺四乙酸盐, 右旋樟脑磺酸盐, 碳酸盐, 氯化物, clavulanate, 柠檬酸盐, 二盐酸化物, 乙二胺四乙酸盐, edislyate, estolate, esylate, 乙基丁二酸盐, 延胡索酸盐, 葡庚糖酸盐, 葡萄糖酸盐, 谷氨

酸盐, 乙醇酰基对氨基苯基胍酸盐, 己基间苯二酚盐, 哈胺青霉素 G, 氢溴化物, 氢氯化物, 碘化物, isothionate, 乳酸盐, lactobionate, 月桂酸盐, 苹果酸盐, 马来酸盐, 扁桃酸盐, 甲磺酸盐, 甲基硫酸盐, mucate, 萘磺酸盐, 硝酸盐, 油酸盐, 草酸盐, 双羟萘酸盐, 棕榈酸, 泛酸盐, 磷酸盐/二磷酸盐, 多聚半乳糖醛酸盐, 水杨酸盐, 硬脂酸盐, 碱式醋酸盐, 琥珀酸盐, 丹宁酸盐, 酒石酸盐, 8-氯茶碱盐, 甲苯磺酸盐, 三乙基碘化物, 和戊酸盐类。由于本发明的单种化合物可包括一个以上的酸性或碱性结构部分, 本发明的化合物可在单种化合物中包括单, 二或三盐。

属于酸性的本发明的那些化合物能够与各种可药用的阳离子一起形成碱盐。此类盐的例子包括本发明化合物的碱金属或碱土金属盐类和, 特别地, 钙, 镁, 钠和钾盐类。

在通式 1 的化合物中, 当使用术语如  $(CR^4R^5)_m$  或  $(CR^4R^5)_t$  时,  $R^4$  和  $R^5$  可以随高于 1 的  $m$  或  $t$  的各自重复而发生变化。例如, 当  $m$  或  $t$  是 2 时, 术语  $(CR^4R^5)_m$  或  $(CR^4R^5)_t$  可等于  $-CH_2CH_2-$ , 或  $-CH(CH_3)C(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)-$ , 或任何数目的落在  $R^4$  和  $R^5$  的定义范围内的类似结构部分。

通式 1 的某些化合物可具有不对称中心和因此以不同的对映异构体形式存在。通式 1 的化合物的全部旋光异构体和立体异构体, 和它们的混合物, 被认为是在本发明的范围内。对于通式 1 的化合物, 本发明包括通过外消旋物, 一种或多种对映异构体形式, 一种或多种非对映异构体形式, 或它们的混合物。通式 1 的化合物也可作为互变异构体存在。本发明涉及所有此类互变异构体和其混合物的使用。

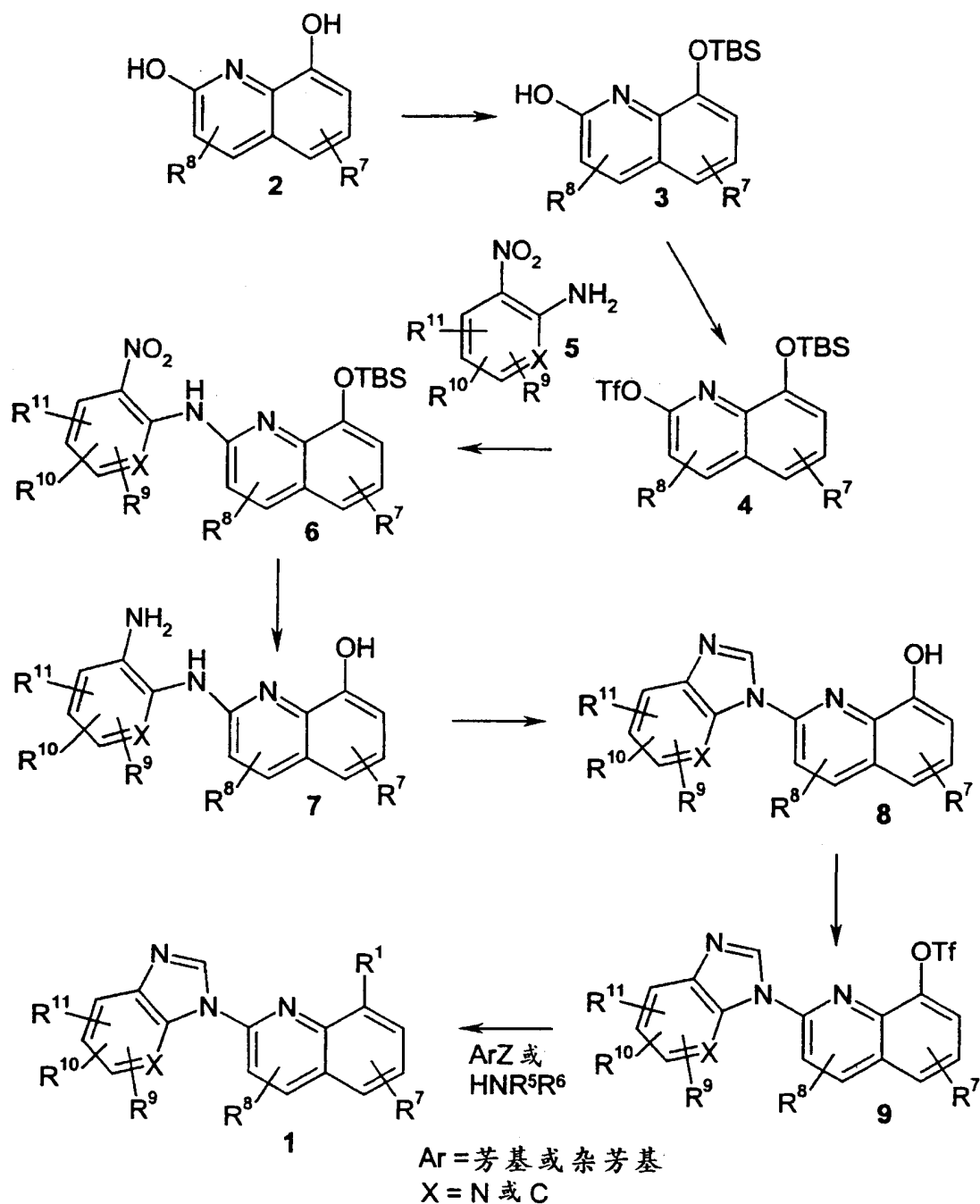
本发明还包括同位素标记化合物, 它等同于在通式 1 中列出的那些, 只是一个或多个原子被原子质量或原子质量数不同于自然界中常见的原子质量或原子质量数的原子所替代。能够引入到本发明的化合物的同位素的例子分别包括氢, 碳, 氮, 氧, 磷, 氟和氯的同位素, 如  $^2H$ ,  $^3H$ ,  $^{13}C$ ,  $^{14}C$ ,  $^{15}N$ ,  $^{15}O$ ,  $^{17}O$ ,  $^{31}P$ ,  $^{32}P$ ,  $^{35}S$ ,  $^{18}F$  和  $^{36}Cl$ 。含有上述同位素和/或其它原子的其它同位素的本发明的化合物, 它的前体药

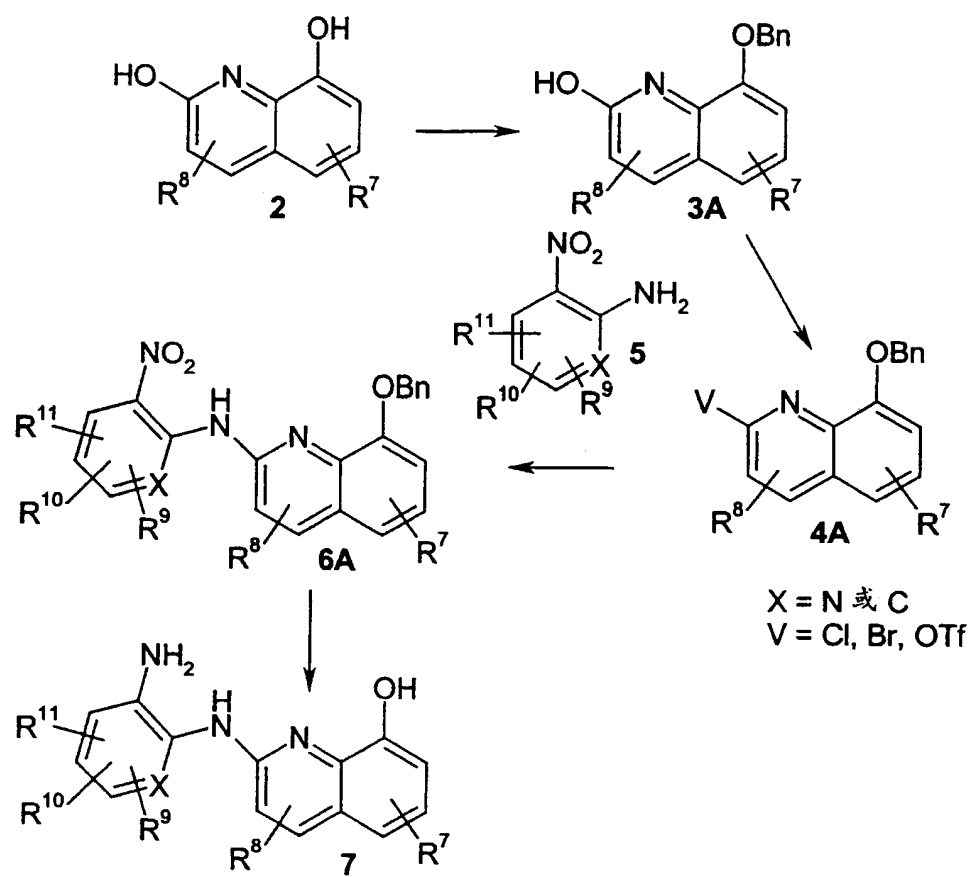
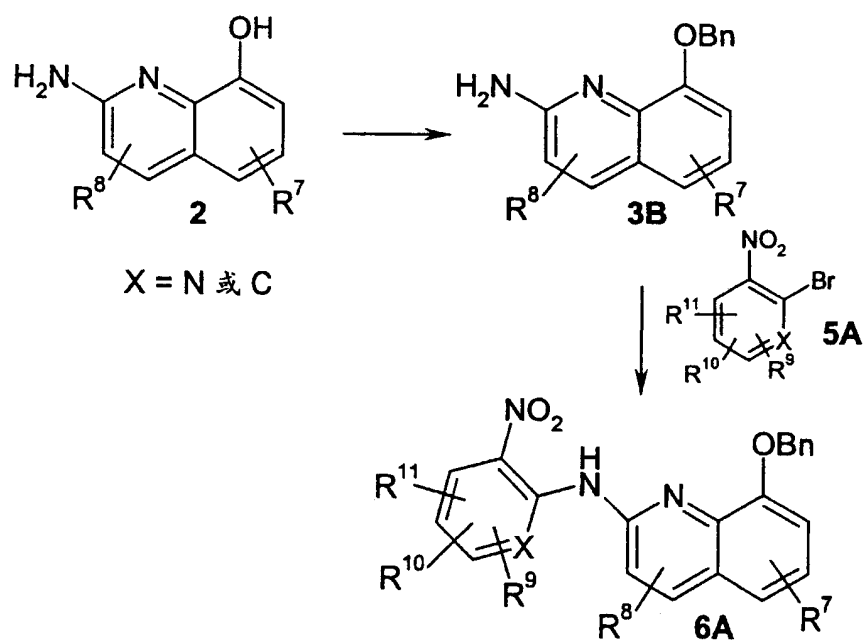
物,以及该化合物或前体药物的可药用的盐类都是在本发明的范围内。本发明的某些同位素标记的化合物,例如在其中引入放射性同位素如 $^3\text{H}$ 和 $^{14}\text{C}$ 的那些,可用于药物和/或底物组织分配试验。氚化的,即 $^3\text{H}$ ,和碳-14,即 $^{14}\text{C}$ ,同位素对于这些化合物的容易制备和可检测性来说是特别优选的。此外,被重同位素如重氢(即 $^2\text{H}$ )的取代能够获得由于更大的代谢稳定性带来的治疗优点,例如体内半排出期的增加或减少了剂量需求,因此在一些情况下是优选的。本发明的通式1的同位素标记化合物和它的前体药物一般能够通过进行在反应流程和/或在下面的实施例和制备例中公开的程序,将容易获取的同位素标记试剂替代非同位素标记试剂来制备。

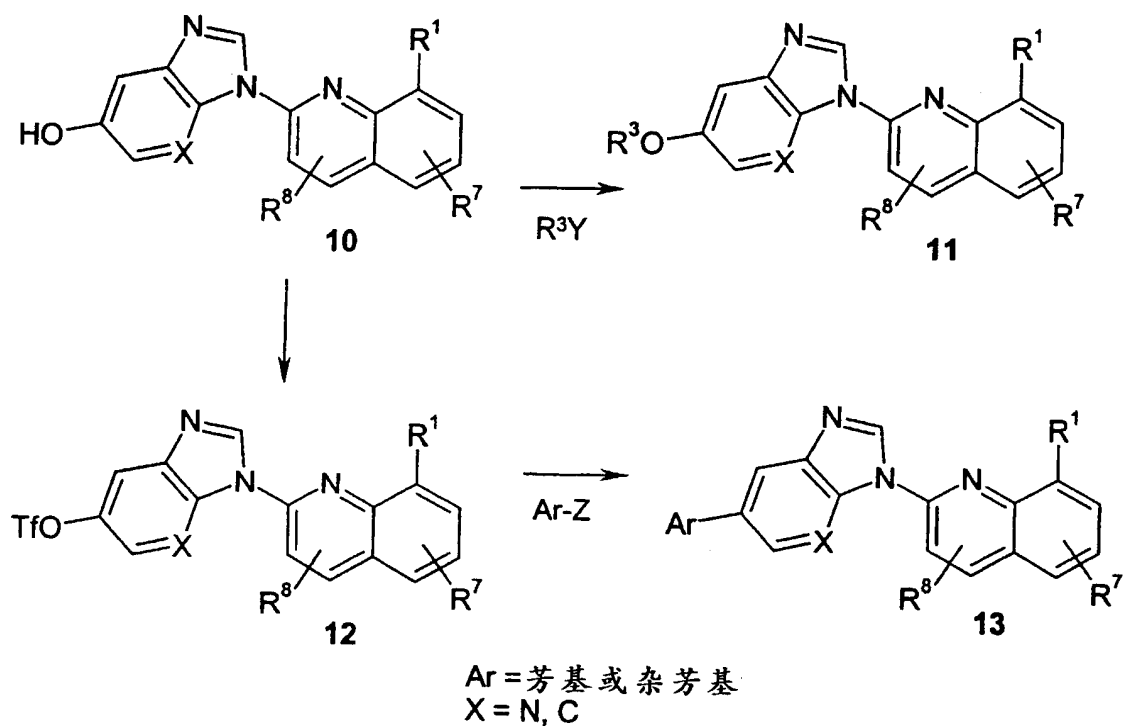
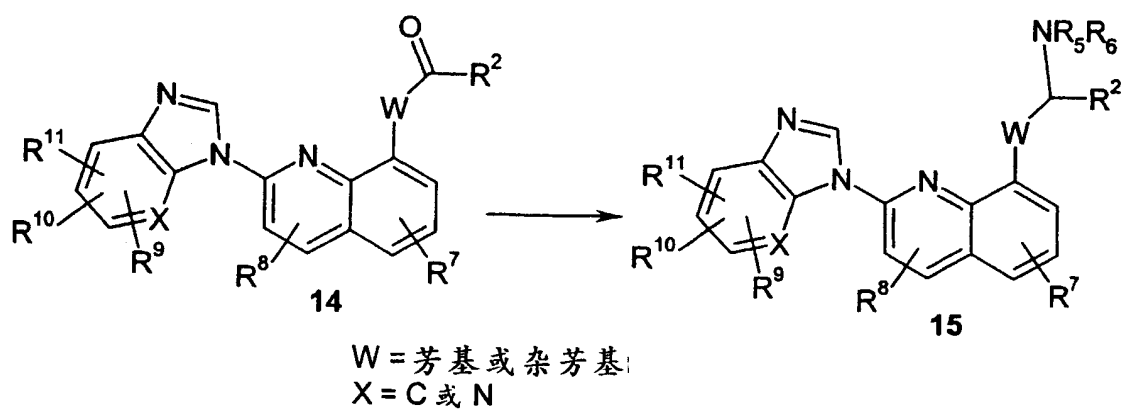
本发明还包括含有通式1的化合物的前体药物的药物组合物以及通过施用通式1的化合物的前体药物来治疗增殖紊乱或异常细胞生长的方法。具有游离氨基,氨基,羟基或羧基的通式1的化合物能够转化成前体药物。前体药物包括其中氨基残基,或两个或多个(例如2、3或4个)氨基酸残基的多肽链经过酰胺或酯键以共价键形式连接于通式1的化合物的游离氨基、羟基或羧基上的那些化合物。氨基酸残基包括但不限于通常由三个字母符号表示的20个天然氨基酸,以及包括4-羟基脯氨酸,羟基赖氨酸, demosine, isodemosine, 3-甲基组氨酸, norvalin,  $\beta$ -丙氨酸,  $\gamma$ -氨基丁酸, 瓜氨酸同型半胱氨酸, 高丝氨酸, 鸟氨酸和蛋氨酸。附加类型的前体药物也包括在内。例如,游离羧基能够作为酰胺或烷基酯类衍生出来。游离羟基可以使用基团来衍生,该基团包括但不限于半琥珀酸酯,磷酸酯,二甲基氨基乙酸酯,和磷酰氧基甲基氧基羰基化物,如在 Advanced Drug Delivery Reviews, 1996, 19, 115 中所述。羟基和氨基的氨基甲酸酯前体药物也包括在内,羟基的碳酸酯前体药物,磺酸酯和硫酸酯都如此。羟基衍生为(酰氧基)甲基和(酰氧基)乙基醚,其中酰基可以是烷基酯,任选被包括但不限于醚、胺和羧酸官能团的基团取代,或其中酰基是如上所述的氨基酸酯,也包括在内。这一类型的前体药物被描述在 J. Med. Chem. 1996, 39, 10 中。游离胺类也能够衍生为酰胺,磺酰胺

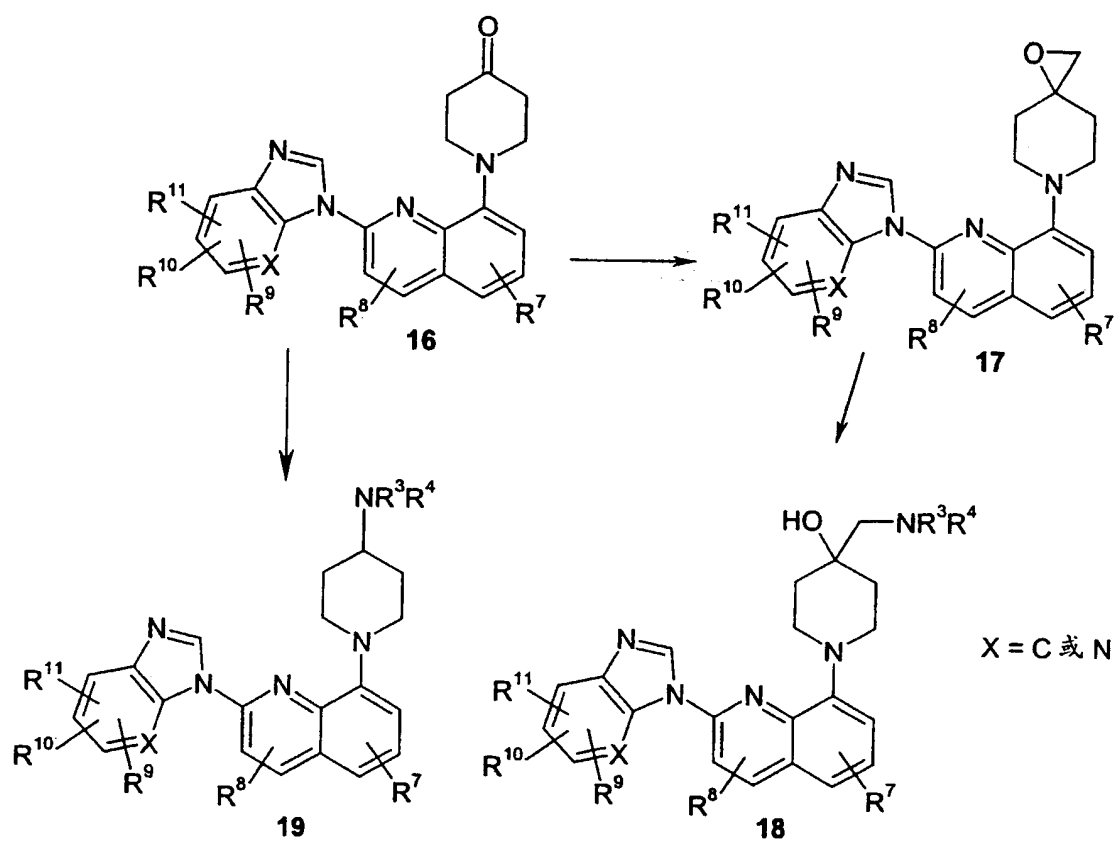
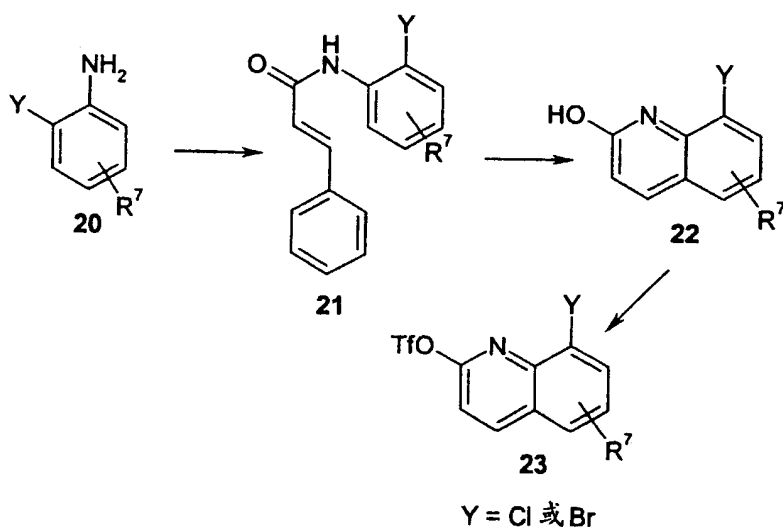
类或磷酰胺类。所有这些前体药物结构部分可引入包括但不限于醚, 胺和羧酸官能团的基团。

### 反应流程 1

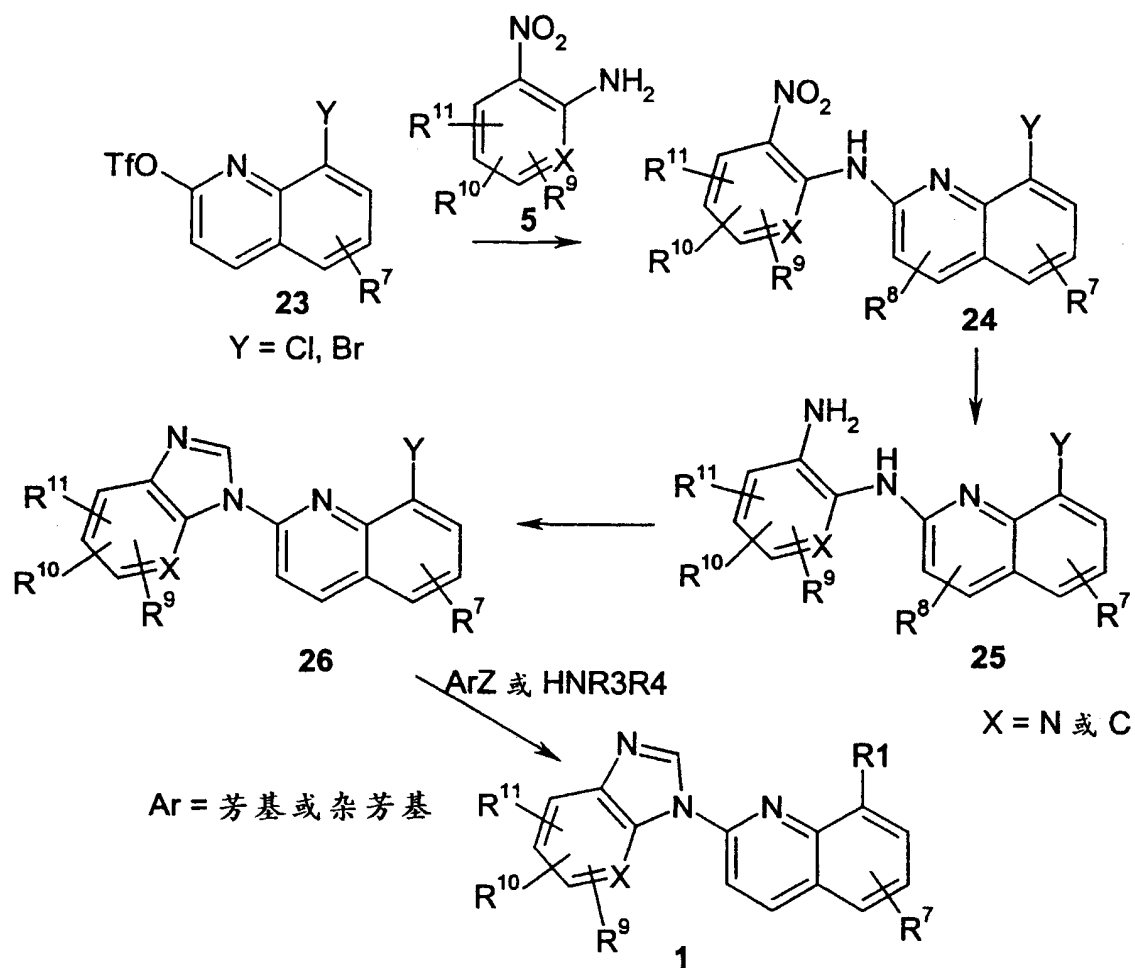


反应流程 1A反应流程 1B

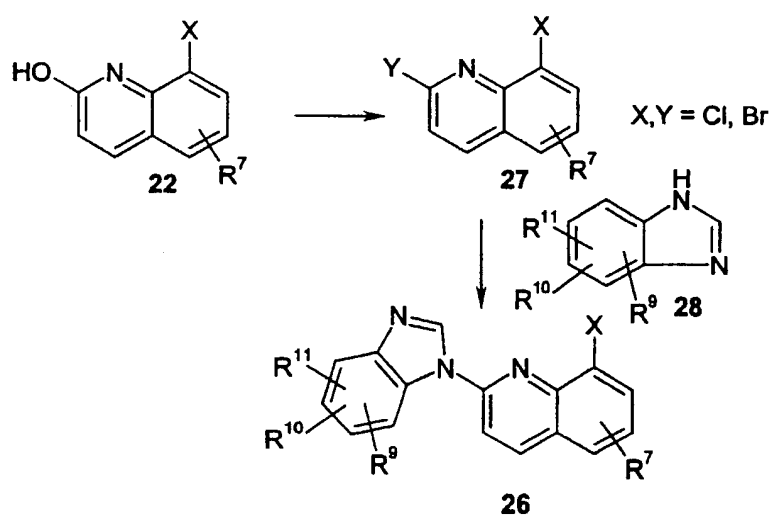
反应流程 2反应流程 3

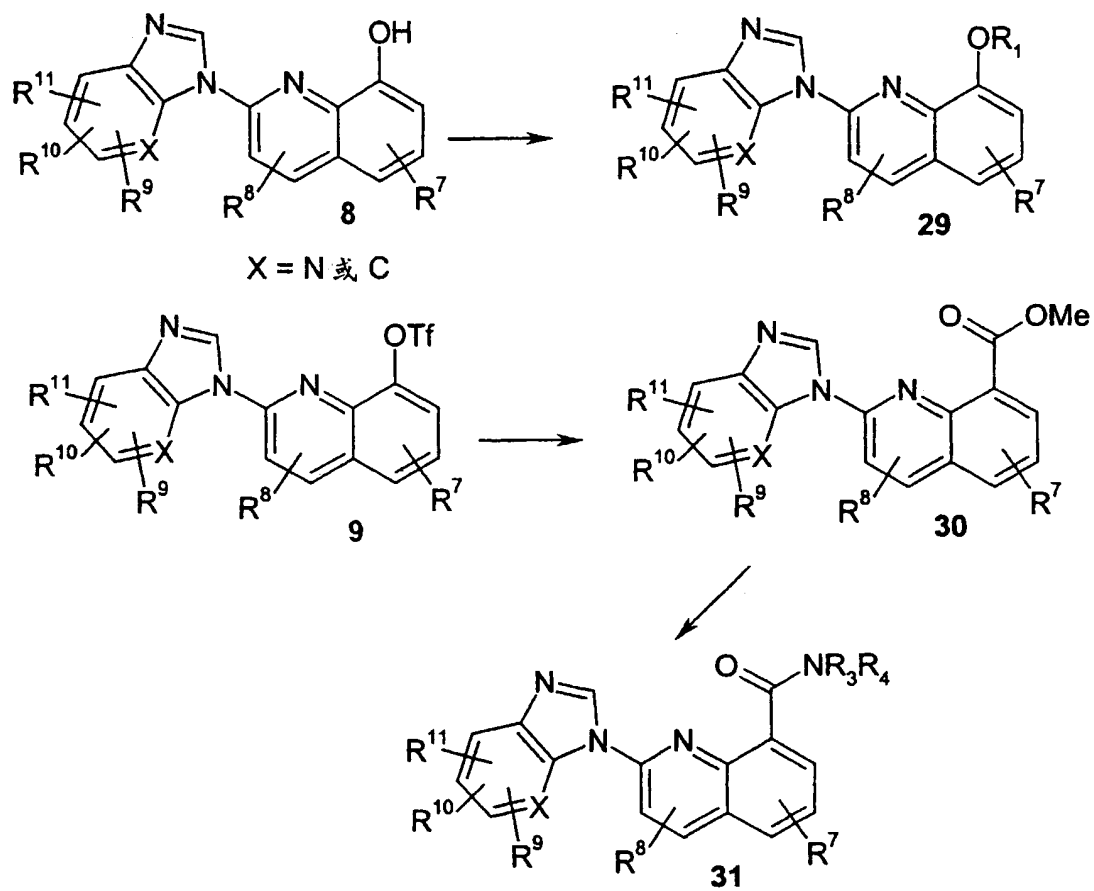
反应流程4反应流程5

### 反应流程6



### 反应流程7



反应流程 8

## 本发明的详细说明

对于制备本发明化合物的一般合成方法被提供在美国专利 5,990,146(1999年11月23日公告)(Warner-Lambert Co.)和 PCT 出版申请号 W099/16755(1999年4月8日)(Merck &Co.)中。前述专利和专利申请以它们的全部内容被引入供参考。

反应流程 1 说明了通式 1 的化合物的合成。在步骤 1 中, 通式 2 的二醇与三烷基甲硅烷基氯化物或三烷基甲硅烷基三氟甲烷磺酸酯(如叔丁基二甲基甲硅烷基)与合适的有机碱如咪唑或吡啶在有机溶剂如二氯甲烷(DCM)中在 $-78^{\circ}\text{C}$  -  $45^{\circ}\text{C}$ 的温度下, 优选在环境温度下反应 1-12 个小时, 得到通式 3 的化合物 3。在步骤 2 中, 通式 3 的化合物与三氟甲磺酸化试剂和碱如 N-苯基双(三氟甲烷磺酰亚胺)和氢化钠或三氟甲磺酸酐和 2,6-二甲基吡啶在无水有机溶剂如四氢呋喃(THF)或 DCM 中在 $-78^{\circ}\text{C}$ 至环境温度范围内的温度下, 优选在环境温度下进行反应 1-12 小时, 得到通式 4 的化合物。

在步骤 3 中, 通式 4 的化合物与通式 5(优选  $\text{X}=\text{C}$ )的胺, 与钌催化剂如三(二苄叉基丙酮)二钌(0)或钌(II)乙酸盐和碱如碳酸铯或叔丁醇钠(优选碳酸铯), 和钌配位体如 2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-双萘基(BINAP)或 1,2-双(二苯基膦基)乙烷(DIPHOS), 在溶剂如 1,4-二恶烷或甲苯(优选甲苯)中, 在从环境温度至  $80-105^{\circ}\text{C}$  之间的温度下, 优选在  $105^{\circ}\text{C}$  下反应 1-48 小时。在步骤 4 中, 通式 6 的所获得化合物可通过使用 10%钌/碳或 20%氢氧化钌/碳, 在有机溶剂如乙醇或甲醇中, 有或没有助溶剂如 THF, 在环境温度至回流温度之间的温度下, 在钌催化下用氢源如肼、甲酸铵或甲酸进行还原反应 1-24 小时, 得到通式 7 的化合物。

在步骤 5 中, 通式 7 的化合物与甲脒乙酸盐或甲酸在有机溶剂如 2-甲氧基乙醇, 1-丁醇, 乙醇, 或甲酸中, 优选在乙醇中, 在环境温度至回流温度之间的温度下, 优选在回流温度下进行反应 1-48 小时, 得到通式 8 的化合物。在步骤 6 中, 通式 8 的化合物与三氟甲磺酸化

试剂和碱如 N-苄基-双(三氟甲磺酰亚胺)和氢化钠或三乙胺在无水有机溶剂如 THF 中, 有或没有助溶剂如二甲基甲酰胺(DMF), 在 $-78^{\circ}\text{C}$ 至环境温度之间的温度下, 优选在环境温度下, 反应 1-24 小时而得到通式 9 的化合物。

在步骤 7 中, 对于  $\text{R}^1$  基团包括芳基或杂芳基(其中 Ar=芳基或杂芳基), 通式 9 的化合物在钯催化下, 如用四(三苯基膦)钯(0)催化, 与适当的有机硼烷(其中  $\text{Z}=\text{B}(\text{OH})_2$  或  $\text{B}(\text{烷基})_2$ ), 有机锡烷(其中  $\text{Z}=\text{Sn}(\text{烷基})_3$ ) 有机锌(其中  $\text{Z}=\text{Zn}(\text{卤素})$ ) 进行反应。当  $\text{Z}=\text{B}(\text{OH})_2$  时, 使用碱如磷酸钾, 在溶剂如 1,4-二恶烷或 1,2-二甲氧基乙烷中, 在环境温度至回流温度之间的温度下, 优选在回流温度下反应 1-48 小时, 得到通式 1 的化合物。当  $\text{Z}=\text{B}(\text{烷基})_2$  时, 在溶剂体系(包括乙醇和水)中, 有或没有甲苯, 使用碱如碳酸钠, 有或没有氯化锂, 在环境温度至回流温度之间的温度下, 优选在  $90^{\circ}\text{C}$  的温度下反应 1-48 小时, 得到通式 1 的化合物。当  $\text{Z}=\text{Sn}(\text{烷基})_3$  时, 有或者没有碱如磷酸钾, 在合适的有机溶剂如甲苯或 1,4-二恶烷中和在环境温度至回流温度之间的温度下, 优选在  $80-100^{\circ}\text{C}$  的温度下反应 1-48 小时, 得到通式 1 的化合物。当  $\text{Z}=\text{Zn}(\text{卤素})$  时, 使用合适的有机溶剂如 THF, 1,4-二恶烷或 1,2-二甲氧基乙烷, 在 $-78^{\circ}\text{C}$ 到回流温度之间的温度下, 优选在  $20-45^{\circ}\text{C}$  之间的温度下, 经过 1-48 小时, 得到通式 1 的化合物。对于具有  $\text{NR}^5\text{R}^6$  结构部分的  $\text{R}^1$ , 通过使用钯催化剂如三(二苄叉基丙酮)二钯(0)或钯乙酸盐和碱如碳酸铯或叔丁醇钠(优选碳酸铯), 通式 9 的化合物与胺  $\text{HNR}^5\text{R}^6$ , 和钯配位体如 2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-双萘基(BINAP)或 1,2-双(二苯基膦基)乙烷(DIPHOS)在溶剂如 1,4-二恶烷, 甲苯, 和二甲苯(优选甲苯)中, 在环境温度至回流温度之间的温度下, 优选在回流温度下, 进行反应 1-48 小时, 得到通式 1 的化合物。通式 1 的化合物可具有保护基, 如  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{R}^{10}$  或  $\text{R}^9=\text{OMe}$ , 它们能够通过“Protective groups for Organic Synthesis”中讨论的标准条件被除去。例如,  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{R}^{10}$  或  $\text{R}^9=\text{OMe}$  能够通过有机溶剂如 DCM 中, 在 $-78^{\circ}\text{C}$ 至  $45^{\circ}\text{C}$  之间的温度下, 优选在环境温度下, 用三溴化硼处理 1-24 小时而转化成

$R^{11}$ ,  $R^{10}$  或  $R^9=OH$ 。

反应流程 1A 说明了通式 7 的化合物的另一合成方法。在步骤 1 中, 通式 2 的二醇与苄基氯或苄基溴, 优选苄基溴, 与合适的碱如碳酸钾, 碳酸钠或碳酸铯, 在有机溶剂如 DMF 中, 在  $-78^{\circ}\text{C}$  到  $100^{\circ}\text{C}$  之间, 优选在  $60-80^{\circ}\text{C}$  之间的温度下反应 3 到 24 小时, 得到通式 3A 的化合物。在步骤 2 中, 通式 3A 的化合物与三氟甲磺酸化试剂和碱如 N-苄基双(三氟甲烷磺酰亚胺)和氢化钠或三氟甲烷磺酸酐和 2,6-二甲基吡啶在无水有机溶剂如四氢呋喃(THF)或 DCM 中在  $-78^{\circ}\text{C}$  至环境温度范围内的温度下, 优选在环境温度下进行反应 1-12 小时, 得到通式 4A(其中  $V=OTf$ )的化合物。此外, 通式 3A 的化合物与氯化剂如氯氧化磷, 亚硫酸氯或草酰氯, 在有机溶剂如 DCM, 1,2-二氯乙烷(DCE)或氯仿中, 在环境温度至回流温度之间的温度下进行反应, 得到通式 4A 的化合物(其中  $V=Cl$ )。此外, 通式 3A 的化合物与溴化剂如溴氧化磷在有机溶剂如 DCM, 1,2-二溴乙烷(DCE)或溴仿中, 在环境温度至回流温度之间的温度下进行反应, 得到通式 4A 的化合物(其中  $V=Br$ )。

在步骤 3 中, 通式 4A 的化合物与通式 5(优选  $X=C$ )的胺, 与钯催化剂如三(二苄叉基丙酮)二钯(0)或钯(II)乙酸盐和碱如碳酸铯或叔丁醇钠(优选碳酸铯), 和钯配位体如 2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-双萘基(BINAP)或 1,2-双(二苯基膦基)乙烷(DIPHOS), 在溶剂如 1,4-二恶烷或甲苯(优选甲苯)中, 在从环境温度至  $105^{\circ}\text{C}$  之间的温度下, 优选在  $80-105^{\circ}\text{C}$  之间的温度下反应 1-48 小时。在步骤 4 中, 通式 6A 的所获得化合物可通过使用 10%钯/碳或 20%氢氧化钯/碳, 在有机溶剂如乙醇(EtOH)或甲醇(MeOH)中, 有或没有助溶剂如 THF, 在环境温度至回流温度之间的温度下, 优选在  $75^{\circ}\text{C}$  和回流温度之间的温度下, 在钯催化下用氢源如甲酸铵/三乙胺甲酸盐或甲酸(优选甲酸铵, 三乙胺甲酸盐)进行还原反应 1-24 小时, 得到通式 7 的化合物。

反应流程 1B 说明了通式 6A 的化合物的另一合成方法。在步骤 1 中, 通式 2B 的氨基喹啉与苄基氯或苄基溴, 优选苄基溴, 与合适的碱如氢化钠或氢化钾, 在有机溶剂如 DMF、THF 或 1,2-二甲氧基乙烷中,

在 $-78^{\circ}\text{C}$ 到 $65^{\circ}\text{C}$ 之间, 优选在 $0-25^{\circ}\text{C}$ 之间的温度下反应1-24小时, 得到通式3B的化合物。在步骤2中, 通式3B的化合物与通式5A的溴代芳族化合物, 与钯催化剂如三(二苄叉基丙酮)二钯(0)或钯(II)乙酸盐, 优选三(二苄叉基丙酮)二钯(0), 和碱如碳酸铯或叔丁醇钠, 优选叔丁醇钠, 和钯配位体如2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-双萘基(BINAP)或1,2-双(二苯基膦基)乙烷(DIPHOS), 优选2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-双萘基(BINAP), 在溶剂如1,4-二恶烷或甲苯中, 在环境温度至 $105^{\circ}\text{C}$ , 优选在 $80-105^{\circ}\text{C}$ 之间的温度下, 进行反应1-48小时, 得到通式6A的化合物。

反应流程2说明了通式11的化合物的合成。在步骤1中, 通式10的化合物通过在 $-78^{\circ}\text{C}$ 到 $85^{\circ}\text{C}$ 之间的温度下用亲电子试剂 $\text{R}^3\text{Y}$ (其中Y是甲磺酸根, 甲苯磺酸根, 溴, 碘和氯, 优选溴或碘), 和碱如氢氧化钠、氯化钾、碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯(优选碳酸铯)在有机溶剂如DMF或THF中, 优选在DMF中处理1-48个小时, 在标准烷基化条件下进行反应。通式11的化合物也能够通过在反应流程1的步骤3或反应流程1A的步骤2中用通式5的合适胺化合物起始来获得。

另外, 通式11的化合物也能够通过在反应流程1B的步骤2中用通式5A的合适溴代芳族化合物起始来获得。

反应流程2也说明了通式13的化合物的合成(其中Ar是芳基或杂芳基)。在步骤2中, 通式10的化合物与三氟甲磺酸化试剂和碱如N-苯基-双(三氟甲磺酰亚胺)和氢氧化钠或三氟甲磺酸酐和吡啶中, 在无水有机溶剂如THF中, 有或没有助溶剂如DM, 在 $-78^{\circ}\text{C}$ 至环境温度之间的温度下, 优选在环境温度下, 反应1-24小时而得到通式12的化合物。在步骤2中, 通式12的化合物在钯催化下, 如用四(三苯基膦)钯(0), 与合适的有机硼烷(其中 $\text{Z}=\text{B}(\text{OH})\text{Z}$ 或 $\text{B}(\text{烷基})_2$ ), 有机锡烷(其中 $\text{Z}=\text{Sn}(\text{烷基})_3$ )或有机锌(其中 $\text{Z}=\text{Zn}(\text{卤素})$ )进行反应。当 $\text{Z}=\text{B}(\text{OH})_2$ 时, 在溶剂如1,4-二恶烷或1,2-二甲氧基乙烷中使用碱如磷酸钾, 在环境温度至回流温度之间的温度下, 优选在回流温度下反应1-48小时, 得到通式13的化合物。当 $\text{Z}=\text{B}(\text{烷基})_2$ 时, 在溶剂体系(包括乙醇

和水)中,有或没有甲苯,使用碱如碳酸钠,有或没有氯化锂,在环境温度至回流温度之间的温度下,优选在 90℃ 的温度下反应 1-48 小时,得到通式 13 的化合物。当  $Z=\text{Sn}(\text{烷基})_3$  时,有或者没有碱如磷酸钾,在合适的有机溶剂如甲苯或 1,4-二恶烷中和在环境温度至回流温度之间的温度下,优选在 80-100℃ 的温度下反应 1-48 小时,得到通式 13 的化合物。当  $Z=\text{Zn}(\text{卤素})$  时,使用合适的有机溶剂如 THF, 1,4-二恶烷或 1,2-二甲氧基乙烷,在 -78℃ 到回流温度之间的温度下,优选在 20-45℃ 之间的温度下,经过 1-48 小时,得到通式 13 的化合物。通式 13 的化合物可具有保护基,如  $R^{11}$ ,  $R^{10}$  或  $R^9=\text{OMe}$ , 它们能够通过“Protective groups for Organic Synthesis”中讨论的标准条件被除去。例如,  $R^{11}$ ,  $R^{10}$  或  $R^9=\text{OMe}$  能够通过有机溶剂如 DCM 中,在 -78℃ 至 45℃ 之间的温度下,优选在环境温度下,用三溴化硼处理 1-24 小时而转化成  $R^{11}$ ,  $R^{10}$  或  $R^9=\text{OH}$ 。通式 13 的化合物也能够通过在反应流程 1 的步骤 3 或反应流程 1A 的步骤 2 中用通式 5 的合适胺化合物起始来获得。另外,通式 11 的化合物也能够通过在反应流程 1B 的步骤 2 中用通式 5A 的合适溴代芳族化合物起始来获得。

反应流程 3 说明了通式 15 的化合物的合成(其中  $W=\text{芳基}$ , 或杂环)。在步骤 1 中,通式 14 的化合物与胺  $\text{HNR}^3\text{R}^4$  和还原剂如氰基硼氢钠或三乙氧基硼氢化钠,和乙酸在有机溶剂如甲醇或乙醇中,以及有或没有助溶剂如 1,2-二氯乙烷,在 0℃ 到 80℃ 范围内的温度,优选在环境温度下,进行反应 1-24 小时。通式 15 的化合物可具有保护基,如  $R^{11}$ ,  $R^{10}$  或  $R^9=\text{OMe}$ , 它们能够通过“Protective groups for Organic Synthesis”中讨论的标准条件被除去。例如,  $R^{11}$ ,  $R^{10}$  或  $R^9=\text{OMe}$  能够通过有机溶剂如 DCM 中,在 -78℃ 至 45℃ 之间的温度下,优选在环境温度下,用三溴化硼处理 1-24 小时而转化成  $R^{11}$ ,  $R^{10}$  或  $R^9=\text{OH}$ 。通式 15 的化合物也能够通过在反应流程 1 的步骤 7 中用合适的  $\text{ArZ}$  或胺  $\text{NR}^5\text{R}^6$  起始来获得。反应流程 4 说明了通式 18 的化合物的合成。在步骤 1 中,通式 16 的化合物与三甲基铈碘化物和碱如氢氧化钠在有机溶剂如二甲亚砜(DMSO)或 THF 中,在 -78℃ 至 65℃ 范围内的温度下,优选在

环境温度下，反应 1-24 小时。通式 17 的所合成化合物在步骤 2 中与胺  $\text{NR}^3\text{R}^4$  在溶剂如 THF，甲醇，乙醇，水，DMF，二甲亚砜或它们的任何结合物中，在  $0^\circ\text{C}$  到  $100^\circ\text{C}$  之间的温度，优选在  $65^\circ\text{C}$  下，在密封管，反应 1-48 小时，得到通式 18 的化合物。通式 18 的化合物可具有保护基，如  $\text{R}^{11}$ ， $\text{R}^{10}$  或  $\text{R}^9=\text{OMe}$ ，它们能够通过“Protective groups for Organic Synthesis”中讨论的标准条件被除去。例如， $\text{R}^{11}$ ， $\text{R}^{10}$  或  $\text{R}^9=\text{OMe}$  能够通过有机溶剂如 DCM 中，在  $-78^\circ\text{C}$  至  $45^\circ\text{C}$  之间的温度下，优选在环境温度下，用三溴化硼处理 1-24 小时而转化成  $\text{R}^{11}$ ， $\text{R}^{10}$  或  $\text{R}^9=\text{OH}$ 。通式 18 的化合物也能够通过在反应流程 1 的步骤 7 中用合适的胺  $\text{NR}^5\text{R}^6$  起始来获得。

反应流程 4 还说明了通式 19 的化合物的合成。在步骤 1 中，通式 16 的化合物与胺  $\text{HNR}^3\text{R}^4$  和还原剂如氰基硼氢钠或三乙氧基硼氢化钠，和乙酸在有机溶剂如甲醇或乙醇中，以及有或没有助溶剂如 1,2-二氯乙烷(DCE)，在  $0^\circ\text{C}$  到  $80^\circ\text{C}$  范围内的温度，优选在环境温度下，进行反应 1-24 小时。通式 19 的化合物可具有保护基，如  $\text{R}^{11}$ ， $\text{R}^{10}$  或  $\text{R}^9=\text{OMe}$ ，它们能够通过“Protective groups for Organic Synthesis”中讨论的标准条件被除去。例如， $\text{R}^{11}$ ， $\text{R}^{10}$  或  $\text{R}^9=\text{OMe}$  能够通过有机溶剂如 DCM 中，在  $-78^\circ\text{C}$  至  $45^\circ\text{C}$  之间的温度下，优选在环境温度下，用三溴化硼处理 1-24 小时而转化成  $\text{R}^{11}$ ， $\text{R}^{10}$  或  $\text{R}^9=\text{OH}$ 。通式 19 的化合物也能够通过在反应流程 1 的步骤 7 中用合适的胺  $\text{NR}^5\text{R}^6$  起始来获得。

反应流程 5 和 6 说明了通式 1 化合物的另一种供选择的合成流程。在步骤 1 中，溴苯胺 20 在有机溶剂如 DCM 或 THF(优选 DCM)中，在有机碱如吡啶或三乙胺(优选吡啶)存在下，在  $-78^\circ\text{C}$  到  $40^\circ\text{C}$  之间，优选在  $0^\circ\text{C}$  和  $25^\circ\text{C}$  之间，用肉桂酰氯进行酰化 1-24 小时，得到通式 21 的化合物。在步骤 2 中，通式 21 的化合物与强路易斯酸如三氯化铝在有机溶剂如氯苯中，在  $25^\circ\text{C}$  至  $120^\circ\text{C}$  范围内的温度下，优选在  $90-120^\circ\text{C}$  之间的温度下，反应 1-24 小时，得到通式 22 的化合物。在步骤 3 中，通式 22 的化合物与三氟甲磺酸化试剂和碱如 N-苯基-双(三氟甲磺酰亚胺)和氢化钠或三氟甲磺酸酐和 2,6-二甲基吡啶中，在无水有

机溶剂如 THF 或 DCM 中, 在 $-78^{\circ}\text{C}$ 至环境温度之间的温度下, 优选在环境温度下, 反应 1-24 小时而得到通式 23 的化合物。

在反应流程 6 中, 在步骤 1 中通式 23 的化合物与通式 5 的胺(优选  $\text{X}=\text{C}$ )与钯催化剂如三(二苄叉基丙酮)二钯(0)或钯(II)乙酸盐和碱如碳酸铯或叔丁醇钠(优选碳酸铯), 和钯配位体如 2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-双萘基(BINAP)或 1,2-双(二苯基膦基)乙烷(DIPHOS), 在溶剂如 1,2-二恶烷或甲苯中, 优选在甲苯中, 在环境温度至  $105^{\circ}\text{C}$  范围内的温度下, 优选在  $80^{\circ}\text{C}$ - $105^{\circ}\text{C}$  之间的温度下反应 1-48 小时。在步骤 2 中, 通式 24 的所合成化合物在有机溶剂如乙醇或甲醇中, 有或没有助溶剂如水, 在环境温度至回流温度之间的温度下, 优选在回流温度下, 用铁粉和氯化铵进行还原达 1-24 小时, 得到通式 25 的化合物。

在步骤 3 中, 通式 25 的化合物与甲脒乙酸盐或甲酸在有机溶剂如 2-甲氧基乙醇, 1-丁醇, 乙醇, 或甲酸中, 优选在乙醇中, 在环境温度至回流温度之间的温度下, 优选在回流温度下进行反应 1-48 小时, 得到通式 26 的化合物。在步骤 4 中, 对于  $\text{R}^1$  基团包括芳基或杂芳基(其中  $\text{Ar}$ =芳基或杂芳基), 通式 26 的化合物在钯催化下, 如用四(三苯基膦)钯(0)催化, 与适当的有机硼烷(其中  $\text{Z}=\text{B}(\text{OH})_2$  或  $\text{B}(\text{烷基})_2$ ), 有机锡烷(其中  $\text{Z}=\text{Sn}(\text{烷基})_3$ )有机锌(其中  $\text{Z}=\text{Zn}(\text{卤素})$ )进行反应。当  $\text{Z}=\text{B}(\text{OH})_2$  时, 在溶剂如 1,4-二恶烷或 1,2-二甲氧基乙烷中使用碱如磷酸钾, 在环境温度至回流温度之间的温度下, 优选在回流温度下反应 1-48 小时, 得到通式 1 的化合物。当  $\text{Z}=\text{B}(\text{烷基})_2$  时, 在溶剂体系(包括乙醇和水)中, 有或没有甲苯, 使用碱如碳酸钠, 有或没有氯化锂, 在环境温度至回流温度之间的温度下, 优选在  $90^{\circ}\text{C}$  的温度下反应 1-48 小时, 得到通式 1 的化合物。当  $\text{Z}=\text{Sn}(\text{烷基})_3$  时, 有或者没有碱如磷酸钾, 在合适的有机溶剂如甲苯或 1,4-二恶烷中和在环境温度至回流温度之间的温度下, 优选在  $80-100^{\circ}\text{C}$  的温度下反应 1-48 小时, 得到通式 1 的化合物。当  $\text{Z}=\text{Zn}(\text{卤素})$  时, 使用合适的有机溶剂如 THF, 1,4-二恶烷或 1,2-二甲氧基乙烷, 在 $-78^{\circ}\text{C}$ 到回流温度之间的温度下, 优选在  $20-45^{\circ}\text{C}$  之间的温度下, 经过 1-48 小时, 得到通式 1

的化合物。对于具有  $\text{NR}^5\text{R}^6$  结构部分的  $\text{R}^1$ ，通过使用钯催化剂如三(二苄叉基丙酮)二钯(0)或钯乙酸盐和碱如碳酸铯或叔丁醇钠(优选碳酸铯)，通式 26 的化合物与胺  $\text{HNR}^5\text{R}^6$ ，和钯配位体如 2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-双萘基(BINAP)或 1,2-双(二苯基膦基)乙烷(DIPHOS)在溶剂如 1,4-二恶烷，甲苯，和二甲苯(当  $\text{Y}=\text{Br}$  时优选甲苯和当  $\text{Y}=\text{Cl}$  时优选二甲苯)中，在环境温度至回流温度之间的温度下，优选在回流温度下，进行反应 1-72 小时，得到通式 1 的化合物。通式 1 的化合物可具有保护基，如  $\text{R}^{11}$ ， $\text{R}^{10}$  或  $\text{R}^9=\text{OMe}$ ，它们能够通过“Protective groups for Organic Synthesis”中讨论的标准条件被除去。例如， $\text{R}^{11}$ ， $\text{R}^{10}$  或  $\text{R}^9=\text{OMe}$  能够通过有机溶剂如 DCM 中，在  $-78^\circ\text{C}$  至  $45^\circ\text{C}$  之间的温度下，优选在环境温度下，用三溴化硼处理 1-24 小时而转化成  $\text{R}^{11}$ ， $\text{R}^{10}$  或  $\text{R}^9=\text{OH}$ 。

此外，通式 26 的化合物能够在反应流程 7 中列出的两步骤的序列中从通式 22 的化合物制备。在步骤 1 中，其中  $\text{X}=\text{Cl}$  的通式 22 的化合物与氯氧化磷、亚硫酸氯或草酰氯(优选草酰氯)，有或没有有机溶剂如氯仿或 DCE(优选 DCE)，在环境温度至回流温度之间的温度下，优选在回流温度下，反应 1-24 小时，得到通式 27 的化合物。当  $\text{X}=\text{Br}$  时，通式 22 的化合物与溴氧化磷在有机溶剂如氯仿或 DCE(优选氯仿)中，在环境温度至回流温度之间的温度下，优选在回流温度下，反应 1-24 小时，得到通式 27 的化合物。在步骤 2 中，其中  $\text{X}=\text{Br}$  或  $\text{Cl}$  的通式 27 的化合物与通式 28 的化合物在有机溶剂如 DMF 或 1-甲基-2-吡咯烷酮中，有或没有碱如氢氧化钠或双(三甲基甲硅烷基)胺化钠，在环境温度至  $150^\circ\text{C}$  范围内的温度下(当使用碱时优选在  $60-85^\circ\text{C}$  下和当不使用碱时在  $150^\circ\text{C}$  下)进行反应 1-24 小时，得到通式 26 的化合物。

在反应流程 8 的步骤 1 中，通式 8 的化合物与亲电子试剂  $\text{RY}$ (其中  $\text{Y}$  是甲磺酸根，甲苯磺酸根，溴，氯或碘)，和碱如氢氧化钠，氢氧化钾，碳酸钾，碳酸钠或碳酸铯，在溶剂如 DMF，THF，DMSO 或 1,2-二甲氧基乙烷中，在  $-78^\circ\text{C}$  到  $65^\circ\text{C}$  的温度下进行反应，得到通式 29 的化合物。通式 29 的化合物可具有保护基，如  $\text{R}^{11}$ ， $\text{R}^{10}$  或  $\text{R}^9=\text{OMe}$ ，它们能够通过

在 "Protective groups for Organic Synthesis" 中讨论的标准条件被除去。例如,  $R^{11}$ ,  $R^{10}$  或  $R^9=OMe$  能够通过有机溶剂如 DCM 中, 在  $-78^\circ\text{C}$  至  $45^\circ\text{C}$  之间的温度下, 优选在环境温度下, 用三溴化硼处理 1-24 小时而转化成  $R^{11}$ ,  $R^{10}$  或  $R^9=OH$ 。

也在反应流程 1 中在步骤 1 中列出, 通式 9 的化合物与一氧化碳在大气压至 50psi 的压力下, 优选在 50psi 下, 在有机碱如三乙胺存在下, 在钨催化(如钨乙酸盐)作用下, 与配位体如 1,3-双(二苯基膦基)丙烷, 在溶剂如 DMF 中, 在甲醇存在下进行反应, 得到通式 30 的化合物。在步骤 2 中, 通式 30 的化合物与预先形成的  $\text{HNR}^3\text{R}^4$  (或它的盐酸盐) 与三甲基铝的配合物在溶剂如 DCM 或 DCE 中在  $0^\circ\text{C}$  - 回流温度之间的温度下进行反应, 得到通式 31 的化合物。通式 31 的化合物可具有保护基, 如  $R^{11}$ ,  $R^{10}$  或  $R^9=OMe$ , 它们能够通过 "Protective groups for Organic Synthesis" 中讨论的标准条件被除去。例如,  $R^{11}$ ,  $R^{10}$  或  $R^9=OMe$  能够通过有机溶剂如 DCM 中, 在  $-78^\circ\text{C}$  至  $45^\circ\text{C}$  之间的温度下, 优选在环境温度下, 用三溴化硼处理 1-24 小时而转化成  $R^{11}$ ,  $R^{10}$  或  $R^9=OH$ 。

本发明的化合物可具有不对称碳原子。非对映异构体混合物能够通过本技术领域已知的方法, 例如通过色谱法或分级结晶法, 根据它们的物理化学差异被分离成它们的各个非对映体。对映异构体能够通过如下来拆分: 对映异构体混合物通过与合适的旋光活性化合物(例如醇)反应而被转化成非对映异构体混合物, 分离非对映体和将各个非对映体转化(例如水解)成相应的纯的对映异构体。所有此类异构体, 包括非对映的混合物和纯的对映异构体, 被认为是本发明的一部分。

属于碱性的通式 1, 13, 15, 18, 19, 29, 31 的化合物能够与各种无机和有机酸形成许多不同的盐类。虽然这类盐对于动物给药来说必须是可药用的, 但常常在实践中希望最初从反应混合物中分离出作为药理学上不可接受的盐形式的通式 1, 13, 15, 18, 19, 29, 31 的化合物, 然后用碱性试剂处理将后者简单地转化回到游离碱化合物, 随后将后者游离碱转化成可药用的酸加合盐。本发明的碱化合物的酸

加合盐能够通过用足够当量的所选择矿物酸或有机酸在含水溶剂介质中或在合适的有机溶剂如甲醇或乙醇中处理该碱化合物而容易地制备。在溶剂的小心蒸发之上，容易获得所需固体盐。通过向游离碱在有机溶剂中的溶液中添加合适的矿物酸或有机酸，也能够从该溶液中沉淀出想得到的酸性盐。

属于酸性的通式 1, 13, 15, 18, 19, 29, 31 的那些化合物能够与各种可药用的阳离子一起形成碱性盐。此类盐的例子包括碱金属或碱土金属盐类和尤其钠和钾盐。这些盐全部可通过普通方法制备。用作制备本发明的可药用的碱性盐的化学碱是与通式 1, 13, 15, 18, 19, 29, 31 的酸性化合物形成无毒碱性盐的那些。此类无毒的碱性盐包括可药用的阳离子如钠，钾，钙和镁等衍生的那些。这些盐能够通过用含有所需可药用的阳离子的水溶液处理相应的酸性化合物，然后将所形成的溶液蒸发至干，优选在减压下，而能够容易地制备。另外，它们也可以通过将酸性化合物的低级链烷醇溶液和所需的碱金属醇盐一起混合，然后按照与前面所述相同的方法将所形成的溶液蒸发至干来制备。在任一种情况下，优选使用化学计量用量的试剂，为的是确保反应的完全和所需最终产物的最高产率。由于本发明的单种化合物可包括一个以上的酸性或碱性结构部分，本发明的化合物可在单种化合物中包括单，二或三盐。

通式 1, 13, 15, 18, 19, 29, 31 的化合物的活性可以由下面的程序来测定。

#### 通用 PGT 激酶 ELISA(酶联免疫吸附测定)方法

使用下列试剂和储备溶液：

三磷酸腺苷(ATP)Sigma, cat. A-2383

牛血清清蛋白(BSA)Sigma, cat. A-3294

Dulbecco'PBS(dPBS)Gibco-BRL, cat. 14190-136

MaxiSorp 板 Nunc, cat. 439454

MgCl<sub>2</sub>Sigma, cat. M-1028

Poly-Glu-Tyr(PGT)Sigma, cat. P-0275

TMBMicowell 底物 Kirkegaard&Perry, cat. 50-76-05

Tween20Sigma, cat. P-1379

HRP-PY54 抗体 OSI Pharmaceuticals, Inc.

磷酸化缓冲液(PB): 50mM HEPES, pH7.3, 125mM NaCl, 24mM MgCl<sub>2</sub>;

洗涤缓冲液(WB): dPBS+0.1%Tween20(聚氧化乙烯山梨糖醇酐);

和

阻断缓冲液(Blocking Buffer): 3%BSA, 0.05%Tween20, 在 dPBS 中。

#### 分析程序:

(a)为了板涂敷, Nunc Maxi Sorp 孔板用 100  $\mu$ l/每孔的被稀释在 dPBS 中(各种浓度)的 Poly-Glu-Tyr (PGT)填充。孔板在 37℃下培养一整夜。上层清液 PGT 然后被移出, 孔板用洗涤缓冲液洗涤 3X 次。

(b)PDGF 酶然后在 PB 中稀释到合适的浓度, 和每孔添加 25  $\mu$ l 的这一储备溶液。

(c)三磷酸腺苷(ATP)然后(从 20mM 贮备液)用 PB 稀释到合适的浓度(0.5nM-2  $\mu$ M)。通过向分析孔板的各孔中添加 25  $\mu$ l ATP 溶液, 来考察磷酸化反应。培育继续进行大约 10 分钟, 在室温下振荡。

(d)通过将反应混合物针吸出来停止反应。孔板用 WB 洗涤 4 次。

(e)HRP-PY54 抗体在阻断缓冲液中稀释至合适的浓度。然后每孔添加 50  $\mu$ l 的这一溶液, 然后在室温下培育 25-35 分钟。含抗体的溶液被吸出, 孔板再次用 WB 洗涤 4 次。

(f)通过测量在 450nm 下的吸光率来测定反应程度。首先, 通过每孔添加 50  $\mu$ l 的 TMB 溶液来显色, 然后让反应一直进行到具有正信号的孔达到大约 0.6-1.2OD<sub>450</sub> 单位为止。通过每孔添加 50  $\mu$ l 的 0.09MH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 来停止显色。背景对照物是没有 PGT 的孔, 但包括全部其它组分。如以上所述, 优选的信号是在 0.6-1.2OD 单位的范围内, 基本上没有背景。

本发明化合物抑制 PDGF 受体的活体外活性可通过下面程序测定。

在测量化合物抑制外源底物 polyGluTyr (PGT, Sigma<sup>TM</sup>, 4: 1)的

磷酸化的能力的试验中,通过使用重组酶测量酪氨酸激酶活性的抑制。人 PDGF 受体(氨基酸 559-1106)(Ishikawa, F. 等人, Nature 338: 557-562, 1989)的细胞质畴通过使用杆状病毒表达体系,在 Sf9 昆虫细胞中表达为谷胱甘肽 S-转移酶(GST)-融合蛋白质。蛋白质然后通过使用谷胱甘肽琼脂糖亲和层析柱从这些细胞的溶胞产物中提纯。

在涂有 PGT 底物(0.625g PGT/每孔)的 96-孔板中进行酶活性分析。试验化合物被稀释在二甲亚砜(DMSO)中,和然后加入到 PGT 孔板中以使 DMSO 在分析溶液中的最终浓度是 1.6%(v/v)。重组酶被稀释在磷酸化缓冲液(50mM Hepes(N-2-羟乙基哌嗪-N'-2-乙烷磺酸), pH7.3, 125mM NaCl, 24mM MgCl<sub>2</sub>)中。通过添加 ATP 达到 10 μM 的最终浓度来引发反应。通过振荡在室温下培育 10 分钟,吸出反应液,孔板用洗涤缓冲液(PBS-含有 0.1%Tween-20)洗涤。通过用辣根过氧化物酶(HRP)-共轭的 PY-54 抗体(Transduction Labs)培育,用 TMB 过氧化物酶(TMB 是 3,3', 5,5'-四甲基联苯胺)显色,并在 450nm 下在 BioRad™Microplate 读数器上检测,来定量分析磷酸化 PGT 的量。激酶活性被试验化合物的抑制是作为减少的吸光率来检测,为抑制信号 50%(在分析的环境条件下)所需要的化合物的浓度是作为该试验化合物的 IC<sub>50</sub> 值来报道的。

为了测量对于在细胞概念中存在的全长度蛋白质,该化合物在抑制 PDGFR β 酪氨酸激酶活性上的能力,可以使用已转染了人 PDGFR β (Westermarck, Bengt 等人, PNAS87, pp128-132, 1990)的猪主动脉内皮(PAE)细胞。细胞用板压制并贴合于在有 10%FBS(胎牛血清)的同一介质(Ham's F12)中的 96-孔盘上达 6-8 小时。细胞被洗涤,再加入血清消耗的介质,培育一整夜。刚好在计量加入化合物之前,在细胞中再加入血清消耗的介质。溶于 DMSO 中的试验化合物被稀释至介质中(最终 DMSO 浓度 0.5%(v/v))。在 10 分钟培育结束之后,将 PDGF-BB(100ng/ml 最终)加入到介质中以进行 8 分钟培育。细胞用 Hepes(N-2-羟乙基哌嗪-N'-2-乙烷磺酸)缓冲盐水溶液(HBSS)洗涤并在 50 μl 的 HNTG 缓冲液(20mM Hepes, pH7.5, 150mM NaCl, 0.2%Triton™

X-100, 10%甘油, 加上 0. mM PMSF(苯基甲基磺酰氟), 1  $\mu$ g/ml 抑胃肽, 1  $\mu$ g/ml 亮肽素, 1  $\mu$ g/ml 抑肽酶, 2mM 焦磷酸钠, 2mM 原钒酸钠)中进行细胞溶解, 然后用 50  $\mu$ l HG 稀释缓冲液 (20mM Hepes, pH7.5, 10%甘油, 0.2mM PMSF(苯基甲基磺酰氟), 1  $\mu$ g/ml 抑胃肽, 1  $\mu$ g/ml 亮肽素, 1  $\mu$ g/ml 抑酶肽, 2mM 焦磷酸钠, 2mM 原钒酸钠)稀释。使用 ELISA 分析方法测量 PDGFR  $\beta$  的磷酸化的程度。96-孔的蛋白质涂层板用 Superblock(Pierce)阻断并涂有 0.5g/每孔的 PDGFR  $\beta$  P20 抗体 (SantaCruz, 目录编号 SC-339)。

在添加细胞的溶胞产物之前, 任何结合的抗体都从孔板上洗掉。在溶胞产物 (50  $\mu$ l) 用 PDGFR  $\beta$  抗体的 2 小时室温培育之后, 如上所述通过用 HRP 共轭的 PY-54 抗体和 TMB 的显色, 来定量分析 PDGFR  $\beta$  结合的磷酸酪氨酸 (phosphotyrosine)。在所使用的条件下该化合物抑制该 PDGF-BB 刺激的自磷酸化反应达 50% 的能力, 相对于 PDGF-BB 刺激的对照物, 被作为试验化合物的  $IC_{50}$  值来报道。本发明的化合物, 包括下面列举的例子, 一般具有在下面范围内的  $IC_{50}$  值 (使用前述程序): 1-1000nM。

#### 对 KDR/VEGF 受体的抑制活性的分析

本发明化合物抑制 KDR/VEGF 受体的活体外活性可通过下面程序测定。

在测量本发明的化合物抑制外源底物 polyGluTyr (PGT, Sigma<sup>TM</sup>, 4:1) 的磷酸化的能力的试验中, 通过使用重组酶测量该化合物抑制酪氨酸激酶活性的能力。人 KDR/VEGF 受体的激酶区 (氨基酸 805-1350) 通过使用杆状病毒表达体系, 在 Sf9 昆虫细胞中被表达为谷胱甘肽 S-转移酶 (GST)-融合蛋白质。蛋白质然后通过使用谷胱甘肽琼脂糖亲和层析柱从这些细胞的溶胞产物中提纯。在涂有 PGT 底物 (0.625gPGT/每孔) 的 96-孔板中进行酶活性分析。试验化合物被稀释在二甲亚砜 (DMSO) 中, 和然后加入到 PGT 孔板中以使 DMSO 在分析溶液中的最终浓度是 1.6% (v/v)。重组酶被稀释在磷酸化缓冲液 (50mM Hepes (N-2-羟乙基哌嗪-N'-2-乙烷磺酸), pH7.3, 125mM NaCl, 24mM MgCl<sub>2</sub>) 中。通过添

加 ATP 达到  $10\ \mu\text{M}$  的最终浓度来引发反应。通过振荡在室温下培育 30 分钟, 吸出反应液, 孔板用洗涤缓冲液 (PBS-含有 0.1%Tween-20) 洗涤。通过用 HRP-共轭 (HRP 是辣根过氧化物酶) 的 PY-54 抗体 (Transduction Labs) 培育, 用 TMB 过氧化物酶 (TMB 是 3, 3', 5, 5'-四甲基联苯胺) 显色, 并在 450nm 下在 BioRad™Microplate 读数器上定量该反应, 来定量分析磷酸化 PGT 的量。激酶活性被试验化合物的抑制是作为减少的吸光率来检测, 以及为抑制信号达 50%所需要的化合物的浓度是作为该试验化合物的  $\text{IC}_{50}$  值来报道的。

为了测量对于在细胞概念中存在的全长度蛋白质, 该化合物在抑制 KDR 酪氨酸激酶活性上的能力, 可以使用已转染了人 KDR (Waltenberger 等人, J. Biol. Chem. 269: 26988, 1994) 的猪主动脉内皮 (PAE) 细胞。细胞用板压制并贴合于在有 10%FBS (胎牛血清) 的同一介质 (Ham's F12) 中的 96-孔盘上。细胞然后被洗涤, 再加入含有 0.1% (v/v) 牛血清清蛋白 (BSA) 的血清消耗的介质, 然后培育 24 小时。刚好在计量加入化合物之前, 在细胞中再加入血清消耗的介质 (没有 BSA)。溶于 DMSO 中的试验化合物被稀释至介质中 (最终 DMSO 浓度 0.5% (v/v))。在 2 小时培育结束之后, 将  $\text{VEGF}_{165}$  (50ng/ml 最终) 加入到介质中以进行 8 分钟培育。细胞被洗涤和在 HNTG 缓冲液 (20mM Hepes, pH7.5, 150mM NaCl, 0.2%Triton™ X-100, 10%甘油, 0.2mM PMSF (苯基甲基磺酰氟),  $1\ \mu\text{g/ml}$  抑胃肽,  $1\ \mu\text{g/ml}$  亮肽素,  $1\ \mu\text{g/ml}$  抑肽酶, 2mM 焦磷酸钠, 2mM 原钒酸钠) 进行细胞溶解。使用 ELISA 分析方法测量 KDR 的磷酸化的程度。96-孔板涂敷了  $1\ \mu\text{g}$ /每孔的山羊抗-兔抗体。未结合的抗体从孔板上洗掉, 剩余位置在添加抗-flk-1C-20 抗体 (0.5g/每板, SantaCruz) 之前用 Superblock 缓冲剂 (Pierce) 封闭阻断。在添加细胞的溶胞产物之前, 任何结合的抗体都从孔板上洗掉。在有 flk-1 抗体的溶胞产物的 2 小时培育之后, 按以上所述, 通过用 HRP 共轭的 PY-54 抗体和 TMB 显色来定量分析 KDR 结合的磷酸酪氨酸。该化合物抑制该 VEGF 刺激的自磷酸化反应达 50%的能力, 相对于 VEGF 刺激的对照物, 被作为试验化合物的  $\text{IC}_{50}$  值来报道。

本发明化合物(下文称作“活性化合物”)的给药能够利用可将化合物分配到作用部位的任何方法来进行。这些方法包括,口服,十二指肠内给药,非肠道注射给药(包括静脉内,皮下,肌内,血管内或输液),局部,和直肠给药。

所施用的化合物的量将取决于被治疗的主体,病症或症状的严重程度,施用速率,化合物的处置和开处方医师的斟酌。然而,在单个或分剂量中,有效剂量是在约0.001-约100mg/每kg体重/每天,优选约1-大约35mg/kg/天的范围内。对于70kg体重的人,这等于大约0.05-大约7g/天,优选约0.2-大约2.5g/天。在一些情况下,低于上述范围的下限的剂量水平就足够了,而在其它情况下可以使用更大的剂量但不会引起任何有害的副作用,只要该更大的剂量首先分成几个小剂量以供一整天给药就行。

活性物质可以作为唯一的治疗手段来使用或可包括一种或多种其它的抗肿瘤物质,例如选自以下的那些:有丝分裂抑制剂,例如长春花碱;烷基化剂,例如cis-platin, carboplatin和环磷酰胺;抗代谢物,例如5-氟尿嘧啶,阿糖胞苷和羟基脲,或,例如,在欧洲专利申请No239362中公开的优选的抗代谢物中的一种如N-(5-[N-(3,4-二氢-2-甲基-4-氧代喹唑啉-6-基甲基)-N-甲基氨基]-2-噻吩甲酰基)-L-谷氨酸;生长因子抑制剂;细胞周期抑制剂;介入抗生素,例如阿霉素和博来霉素;酶,例如干扰素;和抗激素,例如抗雌性激素试剂如Nolvadex™(tamoxifen)或,例如抗雄性激素试剂如Casodex™(4'-氟基-3-(4-氟苯基磺酰基)-2-羟基-2-甲基-3'-(三氟甲基)丙酰替苯胺)。这样的联合治疗可利用治疗的独立组分的同时、顺序或单独的剂量给药来实现。

药物组合物例如可以是适合于口服的剂型,如片剂,胶囊剂,丸剂,粉剂,缓释配制剂,溶液,悬浮液,适合于非肠道注射的剂型如无菌溶液、悬浮液或乳液,适合于局部给药的剂型如软膏或霜剂或适合于直肠给药的剂型如栓剂。药物组合物可以是适合以精确剂量单次给药的单位剂型。药物组合物将包括普通的药物载体或赋形剂和作为

活性成分的根据本发明的化合物。另外，它可包括其它药用或药物试剂，载体，助剂等。

举例性质的肠胃外给药的剂型包括活性物质在无菌水溶液中的溶液或悬浮液，例如丙二醇或葡萄糖的水溶液。如果需要，这样的剂型能够合适地加以缓冲。

合适的药物载体包括惰性稀释剂或填料，水和各种的有机溶剂。如果需要，药物组合物可含有附加的成分，如香料，粘结剂，赋形剂等。因此对于口服，含有各种赋形剂(如柠檬酸)的片剂可以与各种崩解剂如淀粉、藻酸和某些复合硅酸盐和与粘合剂如蔗糖、凝胶和阿拉伯树胶一起使用。另外，润滑剂如硬脂酸镁，月桂基硫酸钠和滑石常用于制片剂的目的。类似类型的固体组合物也可用于软和硬的填充型胶囊剂中。优选的原料因此包括乳糖或乳糖和高分子量聚乙二醇。当水悬浮液或酏剂希望用于口服时，其中的活性化合物可与各种甜味剂或香味剂，着色物质或染料和如果需要的话，乳化剂或悬浮剂，连同稀释剂如，乙醇，丙二醇，甘油，或它们的结合物相结合使用。

制备具有特定量的活性化合物的各种药物组合物的方法是所属技术领域中已知的或显而易见的。例如，参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 第 15 版(1975)。

下面提供的实施例和制备例进一步说明和举例说明本发明的化合物和制备该化合物的方法。可以理解的是，本发明的范围绝不由下面的实施例和制备例来限定。在下面的实施例中，具有单个手性中心的分子是作为外消旋混合物而存在，除非另作说明。具有两个或多个手性中心的那些分子是作为非对映体的外消旋混合物而存在，除非另作说明。单种对映异构体/非对映异构体可通过所属技术领域中已知的方法来获得。

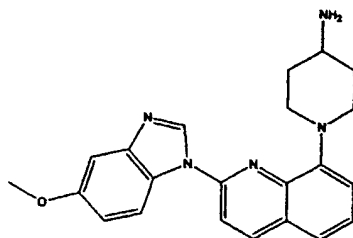
当在下面的制备例和实施例中牵涉到 HPLC 色谱法时，除非另有说明，否则所使用的一般条件是如下这些：所使用的色谱柱是具有 150mm 距离和 4.6mm 内径的 ZORBAX™ RXC18 柱(由 Hewlett Packard 制造)。

在 Hewlett Packard-1100 系统上对样品进行分析。使用梯度溶剂方法，运转 100%乙酸铵/乙酸缓冲液 (0.2M) 至 100%乙腈达 10 分钟。系统在洗涤周期用 100%乙腈运行 1.5 分钟，然后用 100%缓冲溶液运行 3 分钟。在这一段时间中流速是恒定的 3ml/min。在下面的实施例和制备例中，Et”指乙基，Ac”指乙酰基，Me”指甲基，和 Bu”指丁基。

## 实验实施例

### 实施例 1

1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺的合成。



### 实施例 1A

三氟甲烷磺酸 8-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-喹啉-2-基酯。

在干燥氮气 (N<sub>2</sub>) 的氛围中将 2,8-喹啉二醇 (20.0g, 124mmol) 悬浮在 500ml 的二氯甲烷 (DCM) 中。向这一溶液中添加咪唑 (20.3g, 298mmol)，随后叔丁基二甲基甲硅烷基氯 (20.6g, 137mmol) 和 4-二甲基氨基吡啶 (1.50g, 12.4mmol)。反应混合物在室温下搅拌一整夜，在此之后将它分配在 DCM 和 1%硫酸氢钠 (NaHSO<sub>4</sub>) 水溶液之间。DCM 层被分出并用 1%NaHSO<sub>4</sub> 水溶液洗涤两次以上，然后用饱和碳酸氢钠 (NaHCO<sub>3</sub>) 和最终用盐水洗涤。DCM 层在硫酸钠 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 上干燥，过滤和在真空下浓缩，得到白色固体形式的粗产物 (40g)。在干燥氮气的氛围中将固体物溶于 500mL 的无水四氢呋喃 (THF) 中。向这一溶液中添加 N-苯基-双(三氟甲磺酰亚胺) (48.7g, 136mmol) 和溶液被冷却至 0℃。向这一溶液中缓慢地添加 (3.2g, 136mmol) 氢化钠 (60%，在油中)。在添加结束之后，反应混合物升至环境温度。在 1 小时之后添加附加的 1.00g 氢

化钠(60%, 在油中)并搅拌另外 30 分钟。混合物在真空下浓缩和调和在 DCM 中。水(1.0mL)缓慢滴加以淬灭任何未反应的氢化钠, 反应混合物然后从 0.1N 氢氧化钠水溶液(NaOH)中萃取两次, 然后用盐水洗涤。DCM 层在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥, 过滤和在真空下浓缩得到 57g 黄色油形式的粗 triflate(三氟甲磺酸酯)1A。

#### 实施例 1B

([8-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-喹啉-2-基]-(4-甲氧基-2-硝基苯基)-胺。

在干燥 N<sub>2</sub> 的氛围中将三氟甲磺酸 8-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-喹啉-2-基酯 1A(9.81g, 24.1mmol)和 4-甲氧基-2-硝基苯胺(4.86g, 28.9mmol)溶于 100mL 的二恶烷中。向该溶液中添加(11.0g, 33.7mmol)碳酸铯(Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), (900mg, 1.45mmol)外消旋-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-双萘基(BINAP)和三(二苄叉基丙酮)二钯(0)(883mg, 0.964mmol), 反应混合物被加热至 100℃和在这一温度下反应 4 小时。混合物然后被冷却环境温度, 在真空下浓缩, 用 DCM 处理, 过滤和在真空下浓缩得到红色固体。固体在快速硅胶柱上色谱分离, 用己烷/DCM(3: 1)洗脱, 得到 7.25g 红色固体形式的标题化合物 1B。

#### 实施例 1C

N'-[8-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-喹啉-2-基]-4-甲氧基-苯-1,2-二胺。

在干燥 N<sub>2</sub> 的氛围下将([8-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-喹啉-2-基]-(4-甲氧基-2-硝基苯基)-胺 1B(21.9g, 51.3mmol)溶于 200mL 乙醇(EtOH)和 70mL 的 THF 的溶液中。向该溶液中添加 10%钯/碳(2.18g), 随后滴加 10mL 的无水肼。反应混合物在环境温度下搅拌 2 小时, 在这一段时间之后它经 Celite™过滤和该 Celite™用 DCM 洗涤。合并的滤液在真空下浓缩和所获得的残留物被分配在 DCM 和饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液之间。DCM 层再次用饱和 NaHCO<sub>3</sub>和然后用盐水洗涤, 在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥, 过滤和在真空下浓缩, 得到 18.3g 的褐色固体, 为标题化合物 1C。

#### 实施例 1D

### 2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-醇。

在干燥 N<sub>2</sub> 的氛围下将 N'-[8-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-喹啉-2-基]-4-甲氧基-苯-1, 2-二胺 1C (18.3g, 46.1mmol) 溶于 40mL 的 2-甲氧基乙醇中。向该溶液中添加甲脒乙酸盐 (5.28g, 50.7mmol) 和反应混合物被加热至 125℃ 和在这一温度下反应 1.5 小时。溶剂在真空下被除去和所获得的固体用乙醚 (Et<sub>2</sub>O) 细磨, 在真空下干燥得到 13.3g 的粉红色固体, 为标题化合物 1D。

### 实施例 1E

#### 三氟-甲磺酸 2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基酯。

在干燥 N<sub>2</sub> 的氛围下将 2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-醇 1D (13.9g, 47.8mmol) 溶于 100mL 的无水 THF 中。向该溶液中添加 N-苯基双(三氟甲磺酰亚胺) (20.3g, 47.8mmol), 该溶液随后被冷却到 0℃。向这一溶液中缓慢添加 (1.31g, 54.9mmol) 氢化钠 (60%, 在油中)。在添加结束之后, 反应混合物升至环境温度。在 30 分钟后, 添加 500mg 以上的氢化钠 (60%, 在油中), 随后添加 3.50g 的 N-苯基-双(三氟甲磺酰亚胺), 反应混合物在环境温度下搅拌 1 小时。在真空下除去溶剂和残留物被调和在 DCM 中。向这一溶液中缓慢添加 1.0mL 的水以分解任何未反应的氢化钠。混合物随后被分配 DCM 和 0.1N NaOH 水溶液之间 DCM 层然后再次用 0.1N NaOH 水溶液洗涤, 然后用盐水洗涤, 在硫酸镁 (MgSO<sub>4</sub>) 上干燥, 过滤和在真空下浓缩, 得到 20.7g 的粉红色固体, 为粗标题化合物 1E。

### 实施例 1F

#### {1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基}-氨基甲酸叔丁基酯。

在干燥 N<sub>2</sub> 的氛围下将三氟-甲磺酸 2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基酯 1E (15.0g, 35.4mmol) 和哌啶-4-基-氨基甲酸叔丁基酯 (14.2g, 70.9mmol) 溶于 200mL 的二恶烷中。向该溶液中添加 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (16.2g, 49.6mmol), 外消旋-BINAP (1.28g, 2.12mmol) 和三(二苄叉基丙酮)二钯 (0) (1.29g, 1.41mmol), 反应混合物被加热至 100℃

和在这一温度下反应一整夜。混合物然后被冷却到环境温度，过滤，并且在真空下浓缩，得到桔红色泡沫。该泡沫在快速硅胶柱上色谱分离，用从乙酸乙酯(EtOAc)/DCM(1: 5)到 EtOAc/DCM(7: 3)的梯度进行洗脱，得到 12.3g 的标题化合物 1F，为浅黄色固体。

#### 实施例 1G

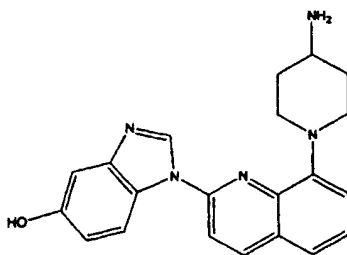
1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺。

在干燥 N<sub>2</sub> 的氛围下将 {1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基}-氨基甲酸叔丁基酯 1F(8.40g, 17.7mMol)溶于 50mL 的三氟乙酸(TFA)中。反应混合物在环境温度下搅拌 15 分钟，在该时间之后在真空下浓缩得到黄色油。油被分配 DCM 和 0.1N NaOH 水溶液在之间。DCM 层再次用 0.1N NaOH 水溶液洗涤。DCM 层是在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥，过滤和浓缩，得到 5.85g 的标题化合物 1，为黄色固体。

C. I. m/z 374[M+1]; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 8.66(s, 1H), 8.37(d, J=8.9Hz, 1H), 8.30(d, J=8.7Hz, 1H), 7.68(d, J=8.9Hz, 1H), 7.47(m, 2H), 7.35(d, J=2.3Hz, 1H), 7.25(m, 1H), 7.06(dd, J=2.5, 8.9Hz, 1H), 3.91(s, 3H), 3.88(m, 2H), 2.90(m, 3H), 2.05(m, 2H), 1.83(m, 2H), 1.50(brs, 2H)。

#### 实施例 2

1-[8-(4-氨基-哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-1H-苯并咪唑-5-醇。



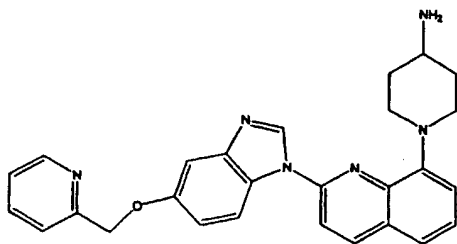
在干燥 N<sub>2</sub> 的氛围下将 1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺 1(500mg, 1.10mMol)溶于 10mL 的 DCM 中。向该溶液中添加三溴化硼(300 μl, 3.30mMol)和混合物在环境温度下搅拌一整夜。然后添加另外 200 μl 的三溴化硼，混合物搅拌 2 小时。反应混合物然后倾倒在碎冰上，所获得溶液的 pH 通过小心添加碳酸钠(Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)

而调节至 9。淤浆进行过滤，固体用水洗涤，接着用乙醚洗涤，然后在真空下干燥，得到标题化合物 2，为黄色固体。

C. I. m/z 360[M+1];  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  9.07 (s, 1H), 8.76 (d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 8.48 (d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 8.10 (d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 7.56 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.45 (m, 1H), 7.26 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.01 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 6.95 (dd,  $J=2.2, 8.9\text{Hz}$ , 1H), 3.72 (m, 2H), 2.76 (m, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.65 (m, 2H)。

### 实施例 3

1-{2-[5-(吡啶-2-基甲氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺。



### 实施例 3A

{1-[2-(5-羟基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基}-氨基甲酸叔丁基酯。

在干燥  $\text{N}_2$  的氛围下将 1-[8-(4-氨基-哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-1H-苯并咪唑-5-醇 2 (460mg, 1.30mmol) 溶于 5mL 的无水 DMF 中。向该溶液中添加二碳酸二叔丁基酯 (279mg, 1.30mmol) 和反应混合物在环境温度下搅拌一整夜。反应混合物然后在真空下浓缩和分配在 DCM 和饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液之间。DCM 层在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥，过滤和在真空下浓缩，得到黄色固体。固体在快速硅胶柱上色谱分离，用 EtOAc 洗提，得到 273mg 的标题化合物 3A，为黄色固体。

### 实施例 3B

(1-{2-[5-(吡啶-2-基甲氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基)-氨基甲酸叔丁基酯。

在干燥  $N_2$  的氛围下将 {1-[2-(5-羟基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基}-氨基甲酸叔丁基酯 3A (73mg, 0.16mmol) 溶于 1mL 的无水 DMF 中。向该溶液中添加 (37mg, 0.17mmol) 双(三甲基)甲硅烷基胺化钾 (95%)，随后添加 2-吡啶甲基氯 (25  $\mu$ l, 0.17mmol)。反应混合物在环境温度下搅拌一整夜，在这一段时间之后反应混合物在真空下浓缩，然后分配在 DCM 和饱和  $NaHCO_3$  水溶液之间。DCM 层在  $Na_2SO_4$  上干燥，过滤和在真空下浓缩，得到黄色凝胶。凝胶在快速硅胶柱上色谱分离，用从 DCM 到 DCM/MeOH (98: 2) 的梯度洗脱，得到 55mg 的标题化合物 3B。

### 实施例 3C

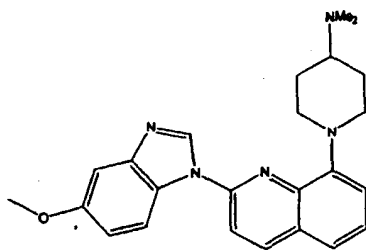
1-{2-[5-(吡啶-2-基甲氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺。

在干燥  $N_2$  的氛围下将 (1-{2-[5-(吡啶-2-基甲氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基)-氨基甲酸叔丁基酯 3B (55mg, 0.094mmol) 溶于 1mL 的 TFA 中，并在环境温度下搅拌 15 分钟。反应混合物然后在真空下浓缩，得到油状物，它随后分配在 0.1N NaOH 水溶液和 DCM 之间。DCM 层在  $Na_2SO_4$  上干燥，过滤和在真空下浓缩，得到 38.9mg 的黄色膜，为标题化合物 3。

C. I. m/z 451 [M+1];  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  8.64 (s, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.42 (dd, J=1.5, 8.9Hz, 1H), 8.27 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.64-7.72 (m, 2H), 7.57 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.40 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.18-7.25 (m, 3H), 5.29 (s, 2H), 3.87 (m, 2H), 2.92 (m, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.60 (brs, 2H)。

### 实施例 4

{1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基}-二甲基-胺。

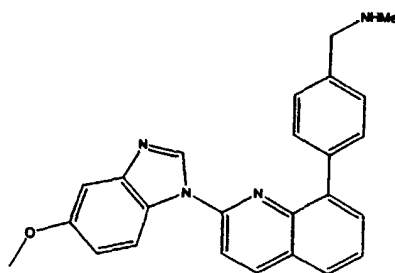


在干燥  $N_2$  的氛围下将 1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-吡啶-4-基胺 1 (160mg, 0.43mmol) 溶于 2mL 的氯仿中。向该溶液中添加 50  $\mu$ l 的 37% 甲醛水溶液和 100  $\mu$ l 甲酸, 反应混合物随后被加热到 65 $^{\circ}$ C 和在这一温度下反应 4 小时。反应混合物然后分配在 DCM 和 0.1N NaOH 水溶液之间。DCM 层在  $Na_2SO_4$  上干燥, 过滤和在真空下浓缩, 得到桔黄色固体, 为标题化合物 4。

C. I. m/z 402 [M+1];  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  8.65 (s, 1H), 8.42 (d,  $J=8.9$ Hz, 1H), 8.28 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 7.66 (d,  $J=8.9$ Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.33 (d,  $J=2.5$ Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.05 (dd,  $J=2.5$ , 8.9Hz, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.37 (s, 6H), 1.99 (m, 4H)。

#### 实施例 5

{4-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-苄基}-甲基-胺。



#### 实施例 5A

4-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-苯甲醛。

在干燥  $N_2$  的氛围下将三氟甲磺酸 2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-

喹啉-8-基酯 1E (265mg, 0.630mmol) 溶于 3mL 的二恶烷中。向该溶液中添加 4-甲酰基苯硼酸 (145mg, 0.940mmol), 磷酸钾 (267mg, 1.26mmol) 和四(三苯基膦)钯(0) (36mg, 0.032mmol)。反应混合物被加热至 105 °C 和在这一温度下反应一整夜。反应混合物然后被冷却到环境温度, 在真空下浓缩和分配在 DCM 和饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液之间。DCM 层然后用盐水洗涤, 在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥, 过滤和在真空下浓缩, 得到黄色固体, 为标题化合物 5A, 它无需进一步提纯就可继续使用。

#### 实施例 5B

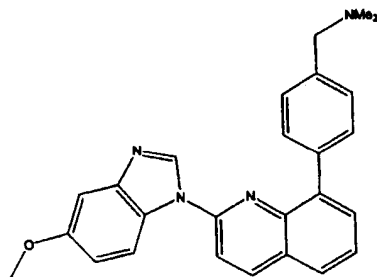
{4-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-苄基}-甲基-胺。

在干燥 N<sub>2</sub> 的氛围下将 4-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-苯甲醛 5A (120mg, 0.32mmol) 溶于 2mL 的甲醇中。向该溶液中添加 800  $\mu$ l 的甲胺在甲醇中 2.0M 浓度溶液, 然后滴加乙酸 (AcOH) 一直到溶液的 pH 是 ~5 为止。向该溶液中添加 (42mg, 0.64mmol) 氰基硼氢钠 (NaCNBH<sub>3</sub>) 和反应混合物在环境温度下搅拌一整夜。反应混合物然后被在真空下浓缩和随后分配在 DCM 和 0.1N NaOH 水溶液之间。DCM 层再次用 0.1N NaOH 水溶液洗涤, 然后在 MgSO<sub>4</sub> 上干燥, 过滤和在真空下浓缩, 得到 220mg 的绿色残留物。残留物在快速硅胶柱上色谱分离, 用梯度 DCM/MeOH (5/95) 到 DCM/MeOH (15/85) 到 DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH (15/84.5/0.5) 洗脱, 得到 50mg 的白色固体, 为标题化合物 5。

C. I. m/z 395 [M+1]; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.55 (s, 1H), 8.29 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.63 (m, 3H), 7.56 (m, 1H), 7.44 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.23 (d, J=2.3Hz, 1H), 6.73 (dd, J=2.3, 8.9, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.43 (brs, 1H)。

#### 实施例 6

{4-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-苄基}-二甲基-胺。

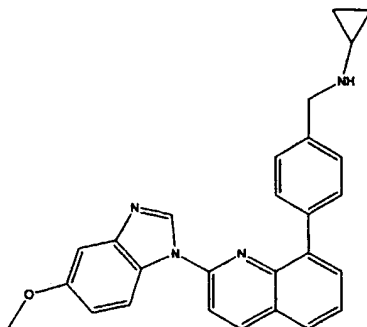


重复与实施例 5 所用相同的程序，只是使用二甲胺在甲醇中 2.0M 浓度溶液代替在实施例 5B 中甲胺在甲醇中 2.0M 浓度的溶液，得到标题化合物 6，为白色固体。

C. I. m/z 409[M+1],  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.56(s, 1H), 8.29(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.98(d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 7.79(d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.76(m, 1H), 7.63(m, 3H), 7.56(m, 1H), 7.45(d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 2H), 7.25(d,  $J=2.3\text{Hz}$ , 1H), 6.74(dd,  $J=2.3, 8.9$ , 1H), 3.84(s, 3H), 3.57(s, 2H), 2.35(s, 6H)。

#### 实施例 7

环丙基- $\{4-[2-(5\text{-甲氧基-苯并咪唑-1-基})\text{-喹啉-8-基}]\text{-苄基}\}$ -胺。



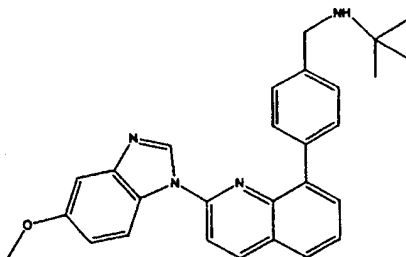
在干燥  $\text{N}_2$  的氛围下将 4-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-苯甲醛 5A(50mg, 0.13mmol)溶于 500 $\mu\text{l}$  的二氯乙烷(DCE)中。向该溶液中添加 80 $\mu\text{l}$  的乙酸，环丙基胺(50 $\mu\text{l}$ , 0.65mmol)和(42mg, 0.20mmol)三乙酰氧基硼氢化钠( $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$ )。反应混合物在环境温度

下搅拌 2 小时,在这一段时间之后添加另外 20 $\mu$ l 的环丙基胺和 20mg 的 NaHB(OAc)<sub>3</sub>, 所获得的混合物被搅拌一整夜。反应混合物然后分配在 0.1N NaOH 水溶液和 DCM 之间。DCM 层再次用 0.1N NaOH 水溶液洗涤,然后在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤和在真空下浓缩,得到 60mg 的标题化合物 7, 为黄色固体。

C. I. m/z 421[M+1]; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.58(s, 1H), 8.33(d, J=8.7Hz, 1H), 7.96(d, J=9.1Hz, 1H), 7.83(d, J=7.7Hz, 1H), 7.77(d, J=7.3Hz, 1H), 7.64(m, 3H), 7.59(m, 1H), 7.45(d, J=7.9Hz, 2H), 7.25(m, 1H), 6.75(dd, J=2.3, 8.9, 1H), 3.97(s, 2H), 3.86(s, 3H), 2.26(m, 1H), 1.95(brs, 1H), 0.49(m, 4H).

#### 实施例 8

叔丁基-{4-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-苄基}-胺。

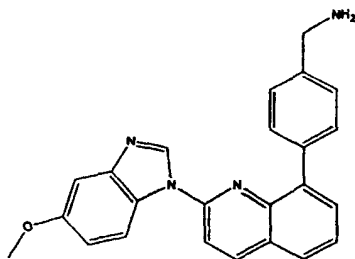


重复与实施例 7 所用相同的程序, 只是使用叔丁基胺代替环丙基胺, 得到标题化合物 8, 为黄色固体。

C. I. m/z 437[M+1]; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.59(s, 1H), 8.33(d, J=8.9Hz, 1H), 7.95(d, J=8.9Hz, 1H), 7.82(m, 1H), 7.77(m, 1H), 7.65(m, 3H), 7.58(m, 1H), 7.49(d, J=8.1Hz, 2H), 7.26(d, J=2.3Hz, 1H), 6.79(dd, J=2.3, 8.9, 1H), 3.86(s, 5H), 1.24(s, 9H).

#### 实施例 9

## 4-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-苄胺。

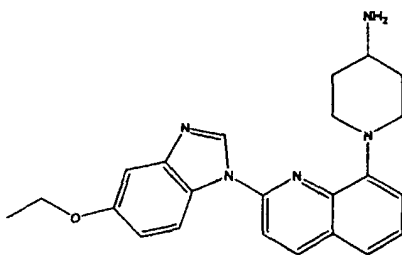


重复与实施例 5 所用相同的程序，只是使用乙酸铵，代替在实施例 5B 中的甲胺在甲醇中 2.0M 浓度的溶液，得到黄色固体。固体在快速硅胶柱上色谱分离，用从 DCM/MeOH(5/95)到 DCM/MeOH(15/85)到 DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH(15/94.5/0.5)的梯度洗脱，得到标题化合物 9，为白色固体。

C. I. m/z 381[M+1]; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 8.59(s, 1H), 8.35(d, J=8.9Hz, 1H), 7.94(d, J=8.9Hz, 1H), 7.84(m, 1H), 7.78(dd, J=1.5, 7.3Hz, 1H), 7.66(m, 3H), 7.60(m, 1H), 7.46(d, J=8.1Hz, 2H), 7.26(d, J=2.5Hz, 1H), 6.76(dd, J=2.5, 8.9, 1H), 4.00(s, 2H), 3.85(s, 3H), 1.78(brs, 2H)。

## 实施例 10

## 1-[2-(5-乙氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺。



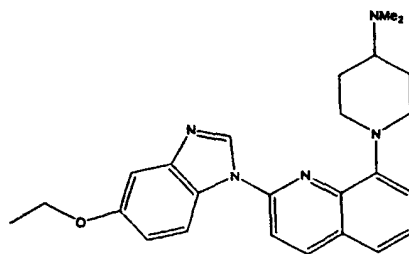
按照与实施例 1 所用相同的程序，只是使用 4-乙氧基-2-硝基苯胺代替在实施例 1B 中的 4-甲氧基-2-硝基苯胺，得到标题化合物 10，为黄色固体。

C. I. m/z 388[M+1]; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 8.63(s, 1H), 8.36(d,

$J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 8.26(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.64(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.44(m, 2H), 7.32(d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 7.25(m, 1H), 7.05(dd,  $J=2.5$ ,  $8.9\text{Hz}$ , 1H), 4.10(q,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 3.86(m, 2H), 2.90(m, 3H), 2.04(m, 2H), 1.79(m, 2H), 1.45(t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H)。

#### 实施例 11

1-[2-(5-乙氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基}-二甲基-胺。

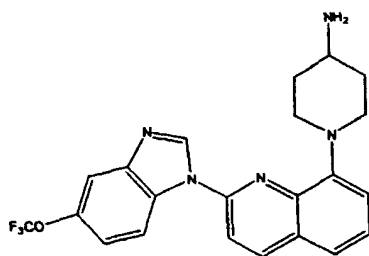


按照与实施例 4 中所用相同的程序, 只是使用 1-[2-(5-乙氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺 10 代替 1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺 1, 得到标题化合物 11, 为黄色固体。

C. I. m/z 416[M+1];  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.65(s, 1H), 8.39(d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 8.28(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.66(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.45(m, 2H), 7.32(d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 7.24(m, 1H), 7.05(dd,  $J=2.5$ ,  $8.9\text{Hz}$ , 1H), 4.10(q,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 4.00(m, 2H), 2.80(m, 2H), 2.40(m, 1H), 2.38(s, 6H), 2.00(m, 4H), 1.46(t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H)。

#### 实施例 12

1-[2-(5-三氟甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺。

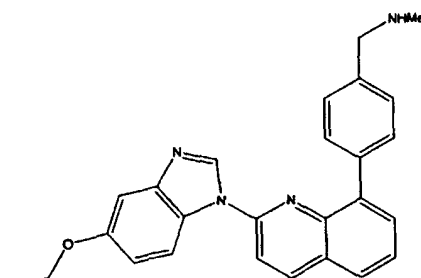


按照与实施例 1 所用相同的程序, 只是使用 2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯胺代替在实施例 1B 中的 4-甲氧基-2-硝基苯胺, 得到标题化合物 12, 为黄色固体。

C. I. m/z 428 [M+1];  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.74 (s, 1H), 8.50 (d, J=8.9Hz, 1H), 8.33 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.74 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 3.87 (m, 2H), 2.90 (m, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.71 (brs, 2H)。

### 实施例 13

{4-[2-(5-乙氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-苄基}-甲基-胺。



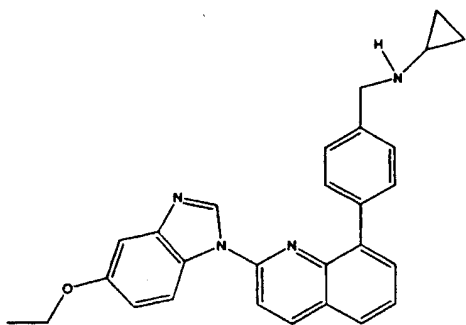
按照与实施例 5 所用相同的程序, 只是使用 4-乙氧基-2-硝基苯胺

代替在实施例 1B 中的 4-甲氧基-2-硝基苯胺, 得到标题化合物 13, 为褐色固体。

C. I. m/z 409[M+1];  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.54(s, 1H), 8.26(d, J=8.7Hz, 1H), 7.92(d, J=9.1Hz, 1H), 7.77(d, J=8.1Hz, 1H), 7.72(d, J=7.1Hz, 1H), 7.62(m, 3H), 7.54(m, 1H), 7.52(d, J=8.1Hz, 2H), 7.21(d, J=2.5Hz, 1H), 6.73(dd, J=2.5, 8.9, 1H), 4.04(q, J=7.0Hz, 2H), 3.91(s, 2H), 2.97(brs, 1H), 2.55(s, 3H), 1.41(t, J=7.0Hz, 3H)。

#### 实施例 14

环丙基-{4-[2-(5-乙氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-苄基}-胺。

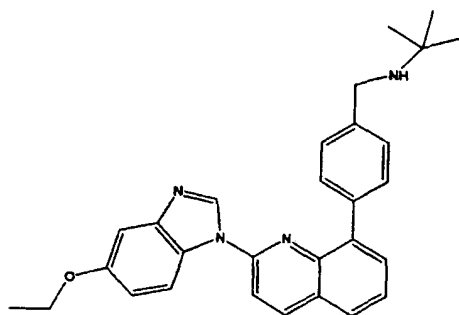


按照与实施例 7 所用相同的程序, 只是使用 4-乙氧基-2-硝基苯胺代替在实施例 1B 中的 4-甲氧基-2-硝基苯胺, 得到标题化合物 14, 为黄色固体。

C. I. m/z 435[M+1];  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.57(s, 1H), 8.32(d, J=8.7Hz, 1H), 7.94(d, J=8.9Hz, 1H), 7.83(m, 1H), 7.77(m, 1H), 7.65(m, 3H), 7.58(m, 1H), 7.45(d, J=8.1Hz, 2H), 7.25(m, 1H), 6.76(dd, J=2.5, 9.1, 1H), 4.06(q, J=7.0Hz, 2H), 3.97(s, 2H), 2.28(m, 1H), 1.93(brs, 1H), 1.44(t, J=7.0Hz, 3H), 0.48(m, 4H)。

#### 实施例 15

叔丁基-{4-[2-(5-乙氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-苄基}-胺。

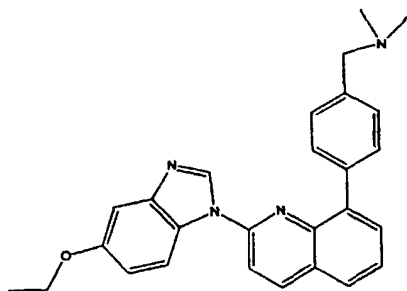


按照与实施例 8 所用相同的程序,只是使用 4-乙氧基-2-硝基苯胺代替在实施例 8B 中的 4-甲氧基-2-硝基苯胺,得到标题化合物 15,为黄色固体。

C. I. m/z 451[M+1];  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.55(s, 1H), 8.33(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.92(d,  $J=10.1\text{Hz}$ , 1H), 7.79(dd,  $J=1.3, 8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.71(d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H), 7.65(m, 3H), 7.55(m, 1H), 7.48(d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H), 7.23(d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 6.78(dd,  $J=2.5, 8.9$ , 1H), 4.06(q,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 3.89(s, 2H), 1.43(t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H), 1.28(s, 9H).

#### 实施例 16

{4-[2-(5-乙氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-苄基}-二甲基-胺。

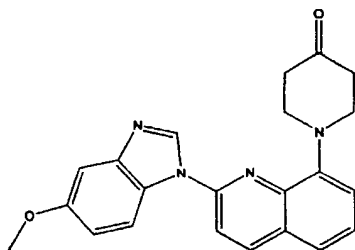


按照与实施例 6 所用相同的程序,只是使用 4-乙氧基-2-硝基苯胺代替在实施例 6B 中的 4-甲氧基-2-硝基苯胺,得到标题化合物 16,为黄色固体。

C. I. m/z 423[M+1];  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.57(s, 1H), 8.31(d, J=8.7Hz, 1H), 7.96(d, J=8.9Hz, 1H), 7.80(m, 1H), 7.75(m, 1H), 7.64(m, 3H), 7.56(m, 1H), 7.42(d, J=7.9Hz, 2H), 7.20(d, J=2.4Hz, 1H), 6.73(dd, J=2.4, 8.9, 1H), 4.06(q, J=7.0Hz, 2H), 3.55(s, 2H), 2.31(s, 6H), 1.41(t, J=7.0Hz, 3H).

#### 实施例 17

1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-酮。

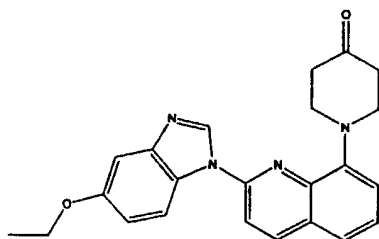


按照与实施例 1 所用相同的程序,只是使用 4-哌啶酮代替在实施例 1F 中的哌啶-4-基-氨基甲酸叔丁基酯,得到标题化合物 17,为白色固体。

C. I. m/z 373[M+1];  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.67(s, 1H), 8.35(m, 2H), 7.72(d, J=8.9Hz, 1H), 7.55(dd, J=1.3, 8.2, 1H), 7.50(m, 1H), 7.36(d, J=2.5Hz, 1H), 7.28(m, 1H), 7.04(dd, J=2.5, 8.9Hz, 1H), 3.90(s, 3H), 3.71(m, 4H), 2.79(m, 4H).

#### 实施例 18

1-[2-(5-乙氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-酮。

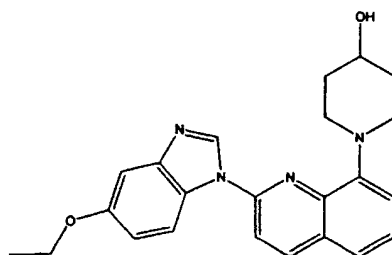


按照与实施例 17 所用相同的程序, 只是使用 4-乙氧基-2-硝基苯胺代替在实施例 1B 中的 4-甲氧基-2-硝基苯胺, 得到标题化合物 18, 为白色固体。

C. I.  $m/z$  387  $[M+1]$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  8.57 (s, 1H), 8.30 (m, 2H), 7.65 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 7.50 (dd,  $J=1.3, 8.1$ , 1H), 7.44 (m, 1H), 7.30 (d,  $J=2.3$ Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.99 (dd,  $J=2.5, 8.9$ Hz, 1H), 4.07 (q,  $J=7.0$ Hz, 2H), 3.65 (m, 4H), 2.74 (m, 4H), 1.42 (t,  $J=7.0$ Hz, 3H)。

#### 实施例 19

1-[2-(5-乙氧基-1H-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-醇。



在干燥  $N_2$  的氛围下将 1-[2-(5-乙氧基-1H-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-酮 18 (140mg, 0.36mmol) 溶于 1.5mL 的甲醇中。向该溶液中添加硼氢化钠 ( $NaBH_4$ ) (14mg, 0.36mmol), 溶液在环境温度下搅拌一

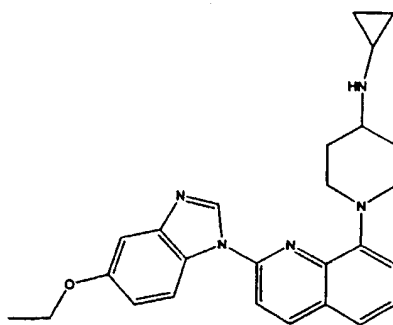
整夜。反应混合物然后在真空下浓缩和分配在 DCM 和饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液之间。DCM 层然后用盐水洗涤，在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥，过滤和在真空下浓缩，得到绿色泡沫。

泡沫在快速硅胶柱上色谱分离，用从 MeOH/DCM(1/99) 到 MeOH/DCM(4/96) 的梯度洗脱，得到标题化合物 19，为黄色泡沫。

C. I.  $m/z$  389  $[\text{M}+1]$ ;  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.65(s, 1H), 8.39(d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 8.30(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.68(d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 7.47(m, 2H), 7.33(d,  $J=2.3\text{Hz}$ , 1H), 7.25(m, 1H), 7.07(dd,  $J=2.5$ ,  $8.9\text{Hz}$ , 1H), 4.13(q,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 3.97(m, 1H), 3.75(m, 2H), 3.10(m, 2H), 2.10(m, 2H), 1.96(m, 2H), 1.46(t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H)。

#### 实施例 20

环丙基- $\{1-[2-(5\text{-乙氧基-苯并咪唑-1-基})\text{-喹啉-8-基}]\text{-哌啶-4-基}\}$ -胺。



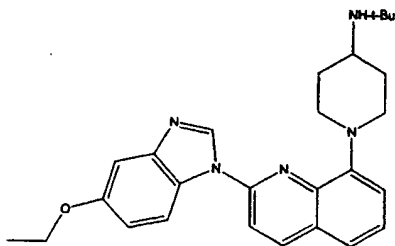
在干燥  $\text{N}_2$  的氛围下将 1-[2-(5-乙氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-酮 18(130mg, 0.340mmol) 溶于 1.5mL 的 DCE 中。向该溶液中添加环丙基胺(110  $\mu\text{l}$ , 1.70mmol)和 200  $\mu\text{l}$  的乙酸，溶液搅拌 10 分钟。向该溶液中添加  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (107mg, 0.50mmol) 和溶液在环境温度下搅拌 5 小时。反应混合物然后分配在 DCM 和 0.1N  $\text{NaOH}$  水溶液之间。DCM 层再次用 0.1N  $\text{NaOH}$  水溶液洗涤，在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥，过滤和在真空下浓缩，得到 150mg 的绿色泡沫。固体在快速硅胶柱上色谱分离，用从 MeOH/DCM(2/99) 到 MeOH/DCM(4/96) 的梯度洗脱，得到

标题化合物 20, 为黄色固体。

C. I. m/z 428[M+1];  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.64(s, 1H), 8.38(d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 8.28(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.66(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.45(m, 2H), 7.32(d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 7.25(m, 1H), 7.07(dd,  $J=2.5$ ,  $9.1\text{Hz}$ , 1H), 4.13(q,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 3.91(m, 2H), 2.90(m, 3H), 2.25(m, 1H), 2.16(m, 2H), 1.83(m, 2H), 1.46(t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H), 0.43(m, 2H), 0.42(m, 2H)。

#### 实施例 21

叔丁基- $\{1-[2-(5\text{-乙氧基-苯并咪唑-1-基})\text{-喹啉-8-基}]\text{-哌啶-4-基}\}$ -胺。

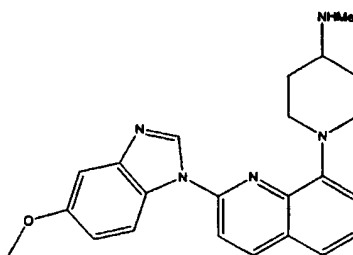


按照与实施例 20 所用相同的程序, 只是使用叔丁基胺代替环丙基胺, 得到标题化合物 21, 为黄色固体。

C. I. m/z 444[M+1];  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.65(s, 1H), 8.35(d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 8.28(d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 7.67(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.45(m, 2H), 7.32(d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 7.24(m, 1H), 7.08(dd,  $J=2.5$ ,  $8.91\text{Hz}$ , 1H), 4.13(q,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 3.90(m, 2H), 2.91(m, 2H), 2.79(m, 1H), 2.00(m, 2H), 1.88(m, 2H), 1.47(t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H), 1.17(s, 9H)。

#### 实施例 22

$\{1-[2-(5\text{-甲氧基-苯并咪唑-1-基})\text{-喹啉-8-基}]\text{-哌啶-4-基}\}$ -甲基-胺。

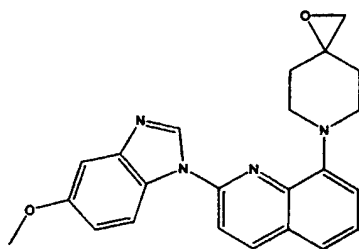


在干燥  $N_2$  的氛围下将 1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-吡啶-4-酮 17 (200mg, 0.540mmol) 溶于 2mL 的甲醇中。向该溶液中添加 1.34mL 的甲胺在甲醇中的 2.0M 浓度溶液, 然后添加 AcOH 一直到 pH ~ 5 为止。向该溶液中添加 95%NaCNBH<sub>3</sub> (93mg, 0.540mmol) 和反应混合物在环境温度下搅拌 4 小时。反应混合物然后在真空下浓缩和随后分配在 DCM 和 0.1N NaOH 水溶液之间。DCM 层然后再次用 0.1N NaOH 水溶液洗涤, 在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥, 过滤和在真空下浓缩, 得到绿色泡沫。泡沫在快速硅胶柱上色谱分离, 用从 MeOH/DCM (5/95) 到 MeOH/DCM (10/90) 到 MeOH/DCM/NH<sub>4</sub>OH (10/89/1) 的梯度洗脱, 得到标题化合物 22, 为绿色固体。

C. I. m/z 388 [M+1]; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.65 (s, 1H), 8.38 (d, J=8.9Hz, 1H), 8.29 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.33 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.08 (dd, J=2.5, 8.9Hz, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.90 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.14 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.75 (brs, 1H)。

### 实施例 23

2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-8-(1-氧杂-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-喹啉。

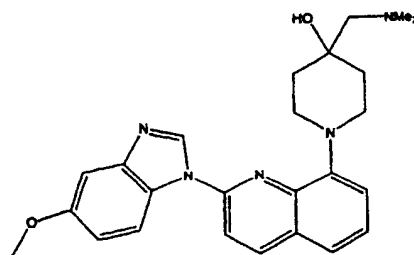


在干燥  $N_2$  的氛围下将三甲基碘化铊 (326mg, 1.60mmol) 溶于 6mL 的无水二甲亚砜 (DMSO) 中。向该溶液中添加 (67.7mg, 1.7mmol) 氢化钠 (60%, 在油中) 和反应混合物在环境温度下搅拌 10 分钟。向该溶液中添加 1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-吡啶-4-酮 17 (450mg, 1.21mmol) 在 4mL 的无水二甲亚砜中的溶液, 反应混合物随后在环境温度下被搅拌一整夜。反应混合物然后分配在 EtOAc 和水之间。EtOAc 层用水洗涤 3 次以上, 然后用盐水洗涤。EtOAc 层在  $Na_2SO_4$  上干燥, 过滤和在真空下浓缩, 得到黄色泡沫, 为标题化合物 23。

C. I. m/z 387 [M+1];  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  8.64 (s, 1H), 8.39 (d,  $J=8.9$ Hz, 1H), 8.31 (d,  $J=8.9$ Hz, 1H), 7.68 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.34 (d,  $J=2.3$ Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.06 (dd,  $J=2.5$ , 8.9Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.68 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.32 (m, 2H), 1.75 (m, 2H)。

#### 实施例 24

4-二甲基氨基甲基-1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-吡啶-4-醇。

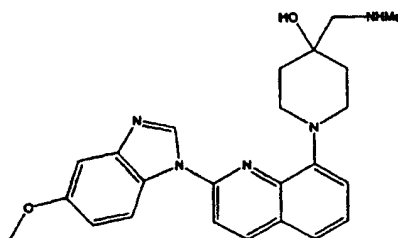


在耐压的管形瓶中将 2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-8-(1-氧杂-6-氮杂-螺[2.5]辛-6-基)-喹啉 23 (250mg, 0.647mmol) 和 2mL 的二甲胺在 THF 中 2.0M 浓度溶液悬浮在 2mL 甲醇中。管形瓶封盖，加热至 65℃ 和在这一温度下反应 2 小时。反应混合物在真空下浓缩，得到黄色固体。固体在快速硅胶柱上色谱分离，用从 MeOH/DCM(10/90) 到 MeOH/DCM/NH<sub>4</sub>OH(10/89/1) 的梯度洗脱，得到 160mg 的标题化合物 24，为黄色固体。

C. I. m/z 432 [M+1]; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 8.64(s, 1H), 8.39(d, J=8.9Hz, 1H), 8.29(d, J=8.7Hz, 1H), 7.66(d, J=8.7Hz, 1H), 7.46(m, 2H), 7.33(d, J=2.5Hz, 1H), 7.30(m, 1H), 7.01(dd, J=2.5, 8.9Hz, 1H), 3.89(s, 3H), 3.68(m, 2H), 3.24(m, 2H), 2.42(s, 8H), 2.00(m, 2H), 1.90(brs, 1H), 1.79(m, 2H)。

#### 实施例 25

1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-4-甲基氨基甲基-哌啶-4-醇。

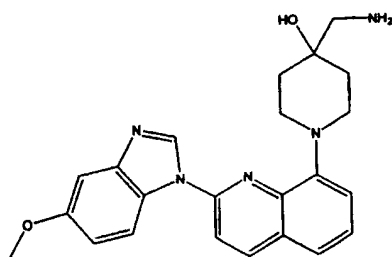


按照与实施例 24 中所用相同的程序，只是使用甲胺在甲醇中的 2.0M 浓度溶液代替二甲胺在 THF 中的 2.0M 浓度溶液，得到标题化合物 25

C. I. m/z 418[M+1];  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.65(s, 1H), 8.32(m, 2H), 7.67(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.46(m, 2H), 7.33(d,  $J=2.3\text{Hz}$ , 1H), 7.29(m, 1H), 7.02(dd,  $J=2.5, 8.9\text{Hz}$ , 1H), 3.90(s, 3H), 3.70(m, 2H), 3.23(m, 2H), 2.65(s, 2H), 2.54(s, 3H), 2.04(m, 2H), 1.79(m, 2H)。

#### 实施例 26

4-氨基甲基-1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-醇。

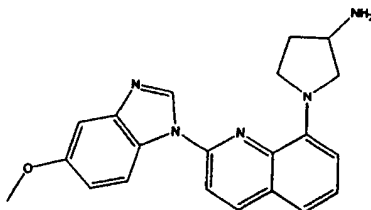


按照与实施例 24 中相同的程序,只是使用氢氧化铵代替二甲胺在 THF 中的 2.0M 浓度的溶液,和溶剂是 THF 而不是甲醇,得到标题化合物 26。

C. I. m/z 404[M+1];  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.65(s, 1H), 8.30(m, 2H), 7.66(d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 7.47(m, 2H), 7.33(d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 7.29(m, 1H), 7.01(dd,  $J=2.3, 8.9\text{Hz}$ , 1H), 3.89(s, 3H), 3.71(m, 2H), 3.23(m, 2H), 2.78(s, 2H), 1.96(m, 2H), 1.79(m, 2H)。

#### 实施例 27

1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-吡咯烷-3-基胺。

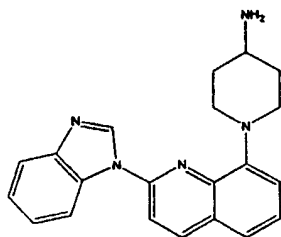


按照在实施例 1 中所用相同的程序, 只是使用 (+/-)3-(叔丁氧基羰基氨基)-吡咯烷代替在实施例 1F 中的哌啶-4-基-氨基甲酸叔丁基酯, 得到标题化合物 27, 为黄色固体。

C. I. m/z 360 [M+1];  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.61 (s, 1H), 8.23 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.83 (d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 7.59 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.40 (m, 1H), 7.33 (d,  $J=2.3\text{Hz}$ , 1H), 7.19 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.00 (dd,  $J=2.5$ , 8.9Hz, 1H), 6.83 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 4.00 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.75 (m, 2H), 3.56 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.92 (brs, 2H), 1.82 (m, 1H)。

#### 实施例 28

1-(2-苯并咪唑-1-基-喹啉-8-基)-哌啶-4-基胺。



#### 实施例 28A

8-苄氧基-喹啉-2-基胺。

在干燥  $\text{N}_2$  的氛围下将 2-氨基-8-羟基喹啉 (20.0g, 122mmol) 溶于 50mL 的无水 DMF 中。反应混合物被冷却到  $0^\circ\text{C}$ , 在这一段时间之后缓慢添加 (4.89g, 122mmol) 氢化钠 (60%, 在油中), 和反应混合物搅拌 30 分钟。向该溶液中添加溴化苄 (14.5mL, 122mmol) 和反应混合物随后升至环境温度, 并搅拌一整夜。

反应混合物然后过滤和所获得的固体用 Et<sub>2</sub>O 洗涤, 然后在真空下干燥得到 29.4g 的标题化合物 28A, 为白色固体。

#### 实施例 28B

(8-苄氧基-喹啉-2-基)-(2-硝基苯基)-胺。

在干燥 $N_2$ 的氛围下将8-苄氧基-喹啉-2-基胺 28A (3.50g, 14.0mmol) 和 1-溴-2-硝基苯 (3.20g, 15.4mmol) 溶于 70mL 的二恶烷中。向该溶液中添加  $Cs_2CO_3$  (18.3g, 56.0mmol), 外消旋-BINAP (1.00g, 1.68mmol) 和 (513mg, 0.560mmol) 三(二苄叉基丙酮)二钯(0)。反应混合物被加热至 100℃ 和在这一温度下反应一整夜。混合物然后被冷却环境温度, 在真空下浓缩, 用 DCM 处理, 过滤和在真空下浓缩得到红色固体。固体在快速硅胶柱上色谱, 用 DCM 洗脱, 得到 5.16g 标题化合物 28B, 为桔黄色固体。

#### 实施例 28C

2-(2-氨基-苯基氨基)-喹啉-8-醇。

在干燥  $N_2$  的氛围下将 (8-苄氧基-喹啉-2-基)-(2-硝基苯基)-胺 28B (5.16g, 13.9mmol) 悬浮于 60mL 的 EtOH 中。向该溶液中添加甲酸铵 (17.5g, 278mmol) 和 550mg 的 20% 氢氧化钡/碳。反应混合物被加热至 78℃ 和在这一温度下搅拌 2 小时, 在这一段时间之后它被冷却至环境温度, 和经 Celite™ 过滤。Celite™ 用乙醇洗涤, 滤液被合并和在真空下浓缩, 得到标题化合物 28C, 它随后以粗产物形式进入下一步。

#### 实施例 28D

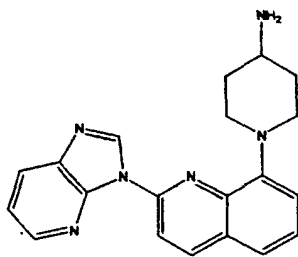
1-(2-苯并咪唑-1-基-喹啉-8-基)-哌啶-4-基胺。

按照与实施例 1 中所用洗脱的程序, 只是使用化合物 2-(2-氨基苯基氨基)-喹啉-8-醇 28C 代替在实施例 1E 中的 2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-醇 1D, 得到标题化合物 28。

C. I. m/z 344[M+1];  $^1H$  NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  8.71(s, 1H), 8.43(m, 1H), 8.31(d, J=8.9Hz, 1H), 7.89(m, 1H), 7.71(d, J=8.7Hz, 1H), 7.36-7.49(m, 4H), 7.24(m, 1H), 3.89(m, 2H), 2.90(m, 3H), 2.04(m, 2H), 1.82(m, 2H), 1.28(brs, 2H)。

#### 实施例 29

1-(2-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基-喹啉-8-基)-哌啶-4-基胺。

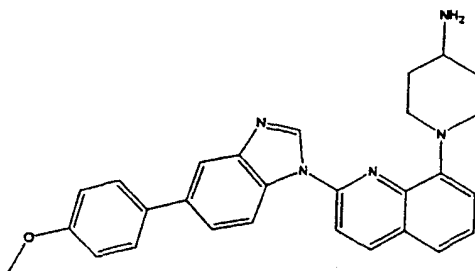


按照与实施例 28 中所用相同的程序, 使用 2-氯-3-硝基吡啶代替在实施例 28B 中的 1-溴-2-硝基苯, 得到标题化合物 29。

C. I. m/z 345[M+1];  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.36(s, 1H), 9.00(d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 8.49(dd,  $J=1.4, 4.7\text{Hz}$ , 1H), 8.34(d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 8.15(dd,  $J=1.4, 8.1$ , 1H), 7.45(m, 2H), 7.33(dd,  $J=4.8, 8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.17(dd,  $J=1.7, 7.11\text{Hz}$ ), 3.93(m, 2H), 2.98(m, 1H), 2.91(m, 2H), 2.12(m, 2H), 1.98(brs, 2H), 1.88(m, 2H)。

### 实施例 30

1-{2-[5-(4-甲氧基-苯基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺。



### 实施例 30A

4'-甲氧基-3-硝基联苯-4-基胺。

在干燥  $\text{N}_2$  的氛围下向 30mL 的水和 40mL 的二恶烷的 30mL 溶液中添加 4-甲氧基苯基硼酸 (1.69g, 11.1mMol), 4-溴-2-硝基苯胺 (2.18g, 10.0mMol), 四(三苯基膦)钯(0) (580mg, 0.502mMol) 和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (6.00g, 56.6mMol)。反应混合物随后被加热到  $80^\circ\text{C}$  和在这一温度下搅拌一整

夜。反应混合物然后分配在 DCM 和水之间。DCM 层然后用盐水洗涤，在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥，过滤和在真空下浓缩。残留物在快速硅胶柱上色谱分离，用从 DCM/己烷 (1: 1) 到 DCM 的梯度洗脱，得到 2.38g 的标题化合物 30A。

### 实施例 30B

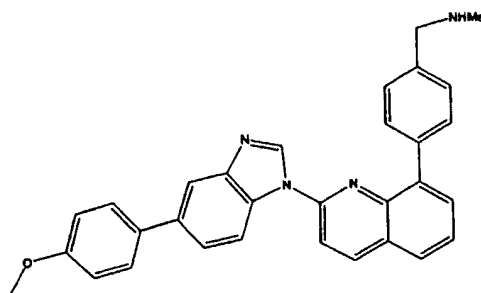
1-{2-[5-(4-甲氧基-苯基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺。

按照与实施例 1 中所用相同的程序，只是使用 4'-甲氧基-3-硝基联苯-4-基胺代替在实施例 1B 中的 4-甲氧基-2-硝基苯胺，得到标题化合物 30。

C. I. m/z 450[M+1];  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.71(s, 1H), 8.43(d, J=8.7Hz, 1H), 8.28(d, J=8.7Hz, 1H), 8.01(d, J=1.5Hz, 1H), 7.67(d, J=8.7Hz, 1H), 7.62(m, 3H), 7.45(m, 2H), 7.35(dd, J=1.3, 5.8Hz, 1H), 6.99(dd, J=2.1, 6.9Hz, 2H), 3.98(m, 2H), 3.83(s, 3H), 2.88(m, 3H), 2.04(m, 2H), 1.83(m, 2H), 1.77(brs, 2H)。

### 实施例 31

(4-{2-[5-(4-甲氧基-苯基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基)-甲基-胺。



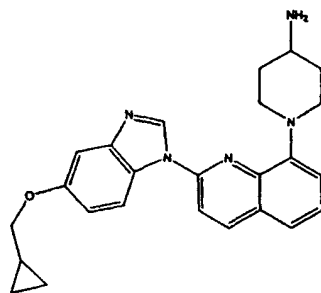
按照与实施例 5 所用相同的程序，只是使用化合物 4'-甲氧基-3-硝基联苯-4-基胺 30A 代替在实施例 1B 的 4-甲氧基-2-硝基苯胺，得

到标题化合物 31.

C. I. m/z 471[M+1];  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.60(s, 1H), 8.27(d, J=8.9Hz, 1H), 8.02(d, J=8.7Hz, 1H), 7.91(d, J=1.5Hz, 1H), 7.76(m, 2H), 7.64(m, 3H), 7.47-7.57(m, 5H), 7.31(dd, J=1.7, 8.5Hz, 1H), 6.96(m, 2H), 3.91(s, 2H), 3.82(s, 3H), 2.87(brs, 1H), 2.55(s, 3H).

### 实施例 32

1-[2-(5-环丙基甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺.



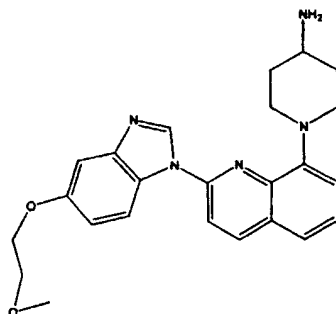
在干燥  $\text{N}_2$  的氛围下将 {1-[2-(5-羟基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基}-氨基甲酸叔丁基酯 3A (200mg, 0.435mmol) 溶于 1.5mL 的无水 DMF 中。向该溶液中添加  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (170mg, 0.520mmol), 随后添加环丙基甲烷溴化物 (46  $\mu\text{l}$ , 0.48mmol)。反应混合物随后被加热到 65 $^\circ\text{C}$  和在这一温度下搅拌 4 小时。反应混合物然后被冷却到环境温度, 分配在 EtOAc 和水之间。EtOAc 层用水洗涤 4 次以上, 然后用盐水洗涤。EtOAc 在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥, 过滤和在真空下浓缩和所获得的绿色油在快速硅胶柱上色谱分离, 用 MeOH/DCM (2: 98) 洗脱, 得到绿色油。在干燥  $\text{N}_2$  的氛围下将油溶于 1.5mL 的 TFA 中。反应混合物在环境温度下搅拌 10 分钟, 在这一段时间之后它在真空下浓缩和所获得的残留物被分配在 DCM 和 0.1N NaOH 水溶液之间。

DCM 层然后用盐水 (pH=10) 洗涤, 在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥, 过滤和在真空下浓缩, 得到 118mg 的标题化合物, 为黄色固体 32。

C. I. m/z 414[M+1];  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.63(s, 1H), 8.37(d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 8.27(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.65(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.44(m, 2H), 7.30(d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 7.24(m, 1H), 7.09(dd,  $J=2.5$ ,  $8.9\text{Hz}$ , 1H), 3.87(m, 4H), 2.87(m, 3H), 2.03(m, 2H), 1.81(m, 2H), 1.56(brs, 2H), 1.32(m, 1H), 0.66(m, 2H), 0.39(m, 2H).

### 实施例 33

1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺。

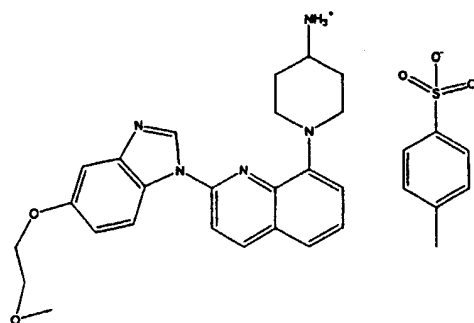


按照与实施例 1 所用相同的程序, 只是使用三氟甲烷磺酸 2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基酯 77E 代替在实施例 1F 中的三氟甲磺酸 2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)喹啉-8-基酯 1E, 得到标题化合物 33。

C. I. m/z 418[M+1];  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.65(s, 1H), 8.40(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 8.29(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.67(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.45(m, 2H), 7.35(d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 7.25(m, 1H), 7.13(dd,  $J=2.5$ ,  $8.7\text{Hz}$ , 1H), 4.22(m, 2H), 3.88(m, 2H), 3.81(m, 2H), 3.48(s, 3H), 2.89(m, 3H), 2.05(m, 2H), 1.82(m, 2H), 1.57(brs, 2H).

### 实施例 33A

1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺对-甲苯磺酸盐。



在干燥  $N_2$  的氛围下将 1-(2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基)-吡啶-4-基胺 33 (15.13g, 36.2mmol) 溶于 93mL 的 EtOH, 然后反应被加热至回流状态。向该溶液中添加对-甲苯磺酸一水合物 (6.89g, 36.2mmol), 它然后在回流下搅拌一整夜。反应混合物然后被冷却到环境温度和过滤。滤饼用 EtOH 洗涤, 在真空下干燥得到 18.46g 的标题化合物 33A, 为黄白色固体。

$^1H$  NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$  8.93 (s, 1H), 8.57 (d,  $J=9.1$ Hz, 1H), 8.40 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 7.89 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 7.68 (d,  $J=6.2$ Hz, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.33 (dd,  $J=1.2, 7.9$ Hz, 1H), 7.25 (d,  $J=2.5$ Hz, 1H), 7.17 (m, 3H), 4.18 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 2.86 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.16 (m, 2H), 2.06 (m, 2H)。

#### 实施例 34

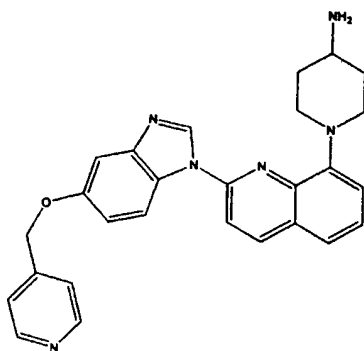
1-{3-[5-(吡啶-3-基甲氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-吡啶-4-基胺。

烷溴化物, 得到标题化合物 35。

C. I. m/z 450 [M+1];  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.65(s, 1H), 8.42(d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 8.30(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.67(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.37-7.51(m7H), 7.33(d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.26(m, 1H), 7.18(dd,  $J=2.5, 8.9\text{Hz}$ , 1H), 5.16(s, 2H), 3.88(m, 2H), 2.90(m, 3H), 2.04(m, 2H), 1.81(m, 2H), 1.40(brs, 2H)。

### 实施例 36

1-{3-[5-(吡啶-3-基甲氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺。

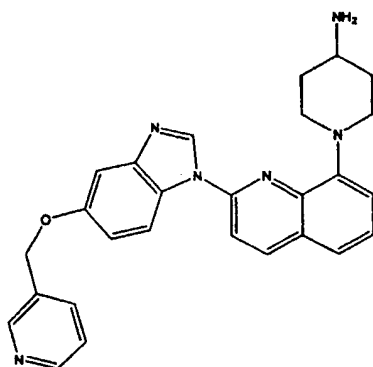


按照与实施例 32 所用相同的程序, 只是使用 4-吡啶甲基氯的盐酸盐代替环丙基甲烷溴化物并将  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  的当量数翻一番, 得到标题化合物 36。

C. I. m/z 451 [M+1];  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.65(s, 1H), 8.63(m, 2H), 8.44(d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 8.31(d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 7.68(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.47(m, 2H), 7.41(d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H), 7.37(d,  $J=2.3\text{Hz}$ , 1H), 7.26(m, 1H), 7.16(dd,  $J=2.3, 9.1\text{Hz}$ , 1H), 5.19(s, 2H), 3.90(m, 2H), 2.90(m, 3H), 2.05(m, 2H), 1.80(m, 2H), 1.55(brs, 2H)。

### 实施例 37

1-{2-[5-(2-二甲基氨基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-

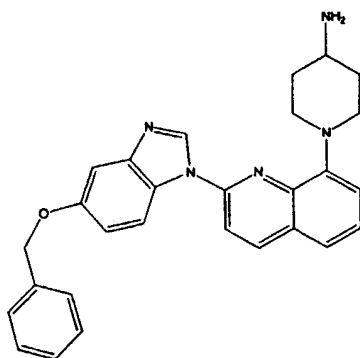


按照与实施例 32 所用相同的程序, 只是使用 3-吡啶甲基氯盐酸盐代替在实施例 32 中的环丙基甲烷溴化物并将  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  的当量翻一番, 得到标题化合物 34。

C. I.  $m/z$  451  $[\text{M}+1]$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.73 (d,  $J=2.3\text{Hz}$ , 1H), 8.65 (s, 1H), 8.58 (dd,  $J=1.4, 5.0\text{Hz}$ , 1H), 8.42 (d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 8.29 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.82 (m, 1H), 7.66 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.46 (m, 2H), 7.41 (d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 7.31 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.88 (m, 2H), 2.91 (m, 3H), 2.03 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.61 (brs, 2H)。

#### 实施例 35

1-[2-(5-苄氧基-1H-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-吡啶-4-基胺。



按照与实施例 32 所用相同的程序, 只是使用苄基溴代替环丙基甲

### 实施例 38A

[1-(2-{5-[3-(1, 3-二氧代-1, 3-二氢-异吲哚-2-基)-丙氧基]-苯并咪唑-1-基}-喹啉-8-基)-哌啶-4-基]-氨基甲酸叔丁基酯。

按照与实施例 32 所用相同的程序，只是使用 N-(3-溴丙基)-邻苯二甲酰亚胺，代替环丙基甲烷溴化物，而且氨基甲酸叔丁基酯中间体不发生 TFA 媒介的分裂，从而获得标题化合物 38A，为黄色固体。

### 实施例 38B

(1-{2-[5-(3-氨基-丙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基)-氨基甲酸叔丁基酯。

在干燥 N<sub>2</sub> 的氛围下将 [1-(2-{5-[3-(1, 3-二氧代-1, 3-二氢-异吲哚-2-基)-丙氧基]-苯并咪唑-1-基}-喹啉-8-基)-哌啶-4-基]-氨基甲酸叔丁基酯 38A (200mg, 0.31mmol) 溶于 1mL 的 EtOH 中。向该溶液中添加 50  $\mu$ l 的胍和所获得的溶液在环境温度下搅拌 3 小时。反应混合物然后过滤，在真空下浓缩和经由硅胶色谱法提纯，用 DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH (89/10/1) 洗脱，得到 120mg 的标题化合物 38B，为黄色膜。

### 实施例 38C

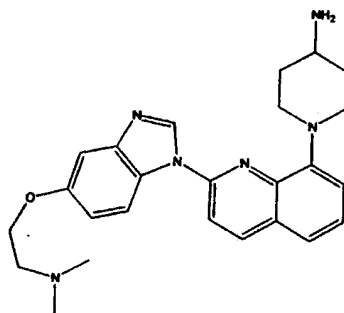
1-{2-[5-(3-氨基-丙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺。

在干燥 N<sub>2</sub> 的氛围下将 (1-{2-[5-(3-氨基-丙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基)-氨基甲酸叔丁基酯 38B (175mg, 0.42mmol) 溶于 0.5mL 的 TFA 和 0.5mL 的 DCM 的溶液中，然后在环境温度下搅拌 1 小时。

反应混合物然后在真空下浓缩和随后分配在 DCM 和 1N NaOH 水溶液之间。DCM 层然后在 MgSO<sub>4</sub> 上干燥，过滤和浓缩，得到标题化合物 38，为亮绿色固体。

C. I. m/z 417 [M+1]; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.63 (s, 1H), 8.36 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.26 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.31 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.04 (m, 1H),

哌啶-4-基胺。

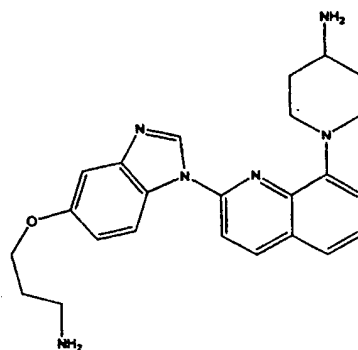


按照与实施例 32 所用相同的程序,只是使用 2-二甲基氨基乙基氯的盐酸盐代替环丙基甲烷溴化物并将  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  的当量数翻一番,得到标题化合物 37。

C. I.  $m/z$  431  $[M+1]$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.61 (s, 1H), 8.45 (d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 8.27 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.62 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.44 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.72–3.88 (m, 4H), 2.90 (m, 3H), 1.78–2.10 (m, 12H)。

#### 实施例 38

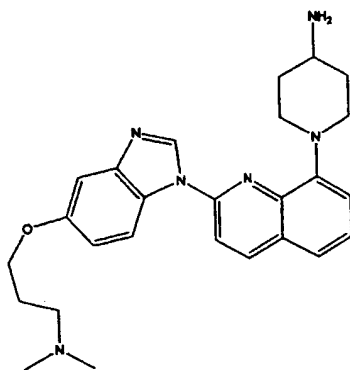
1-{2-[5-(3-氨基-丙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺。



4.12(t, J=6.2Hz, 2H), 3.87(m, 2H), 2.89(m, 3H), 2.03(m, 2H), 1.94(m, 2H), 1.77(m, 2H), 1.54(brs, 4H).

### 实施例 39

1-{2-[5-(3-二甲基氨基-丙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺。



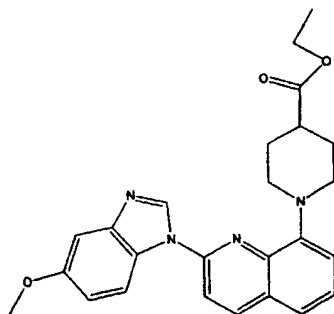
在干燥  $N_2$  的氛围下将(1-{2-[5-(3-氨基-丙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基)-氨基甲酸叔丁基酯 38B(120mg, 0.288mmol)溶于1mL的乙腈(ACN)和0.5mL的甲醛(37wt%, 在水中的)的冷却( $0^\circ C$ )溶液中。向该溶液中添加  $NaCNBH_3$ (72mg, 1.2mmol), 溶液搅拌30分钟, 在这一段时间之后添加200 $\mu$ l的AcOH。反应混合物随后升至环境温度和搅拌一整夜。反应混合物然后在真空下浓缩和分配在0.1N NaOH水溶液和DCM之间。水层用DCM洗涤3次以上。DCM萃取物被合并, 在  $Na_2SO_4$  上干燥, 过滤和在真空下浓缩, 得到绿色膜。膜使用快速硅胶柱色谱法提纯, 用 DCM/MeOH/ $NH_4OH$ (89.9/10/0.1)洗脱, 得到70mg的叔丁基羰基保护的产物。在干燥  $N_2$  的氛围下将残留物溶于1mL的TFA和1mL的DCM的溶液中。反应混合物搅拌1小时, 在这一段时间之后它在真空下浓缩, 分配在DCM和1N NaOH水溶液之间。水层用DCM洗涤2次以上。DCM萃取物被合并和在  $Na_2SO_4$  上干燥, 过滤

和在真空下浓缩,得到黄色膜。该膜通过使用快速硅胶柱色谱法提纯,用 DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH(84.9/15/0.1)洗脱,得到 30mg 的标题化合物 39,为黄色膜。

C. I. m/z 445[M+1]; <sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ 8.87(s, 1H), 8.58(d, J=8.8Hz, 1H), 8.31(dd, J=2.0, 8.7Hz, 1H), 7.80(dd, J=2.0, 8.7Hz, 1H), 7.48(m, 1H), 7.43(m, 1H), 7.25(m, 1H), 7.17(d, J=2.1Hz, 1H), 7.10(m, 1H), 4.02(m, 2H), 3.78(m, 2H), 2.71-2.84(m, 3H), 2.53(m, 2H), 2.27(s, 6H), 2.03(m, 2H), 1.99(m, 4H), 1.79(m, 2H)。

#### 实施例 40

1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-羧酸乙酯。

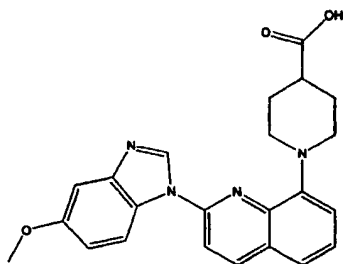


按照与实施例 1 中所用相同的程序,只是使用六氢异烟酸乙酯代替在实施例 1F 中的哌啶-4-基-氨基甲酸叔丁基酯,得到标题化合物 40,为黄色固体。

C. I. m/z 431[M+1]; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 8.64(s, 1H), 8.40(d, J=8.9Hz, 1H), 8.28(d, J=8.9Hz, 1H), 7.66(d, J=8.7Hz, 1H), 7.44(m, 2H), 7.33(m, 1H), 7.23(m, 1H), 7.08(dd, J=2.5, 8.9Hz, 1H), 4.18(q, J=7.5, 2H), 3.89(s, 3H), 3.85(m, 2H), 2.90(m, 2H), 2.52(m, 1H), 2.14(m, 4H), 1.29(t, J=7.5Hz, 3H)。

#### 实施例 41

1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-羧酸。

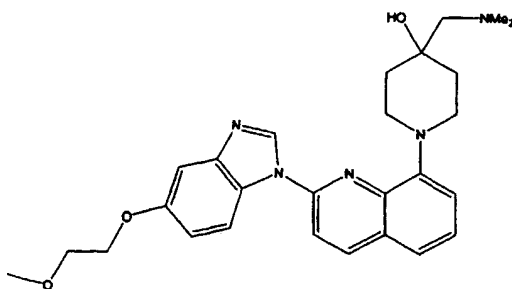


将 1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-羧酸乙酯 40 (28mg, 0.065mmol) 溶于 1mL 的乙醇 (EtOH) 中。向该溶液中添加 1mL 的 1N NaOH 水溶液和混合物随后被加热到 60℃ 并在这一温度下反应一整夜。反应混合物然后被冷却到环境温度和分配在 10% 柠檬酸水溶液和乙酸乙酯之间。有机层再次用 10% 柠檬酸水溶液洗涤, 然后用水洗涤 3 次以上。乙酸乙酯层在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥, 过滤和浓缩到, 得到 7mg 的标题化合物 41, 为黄色固体。

C. I. m/z 403 [M+1];  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.94 (s, 1H), 8.73 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 8.40 (d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 7.90 (d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 7.55 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.23 (d,  $J=2.3\text{Hz}$ , 1H), 7.07 (dd,  $J=2.4, 9.0\text{Hz}$ , 1H), 3.87 (s, 3H), 3.79 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.08 (m, 4H)。

#### 实施例 42

4-二甲基氨基甲基-1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-醇。



### 实施例 42A

5-(2-甲氧基-乙氧基)-2-硝基苯胺。

在干燥 N<sub>2</sub> 的氛围下将 4-氨基-3-硝基苯酚 (58.53g, 379.7mmol) 溶于 600mL 的无水 DMF 中，溶液进行机械搅拌。反应混合物然后冷却至 0℃，然后向该混合物中添加 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (177.4g, 455.7mmol)，碘化钠 (5.7g, 37.9mmol) 和 2-溴乙基甲基醚 (39.3mL, 417.7mmol)。在搅拌 15 分钟后，反应混合物然后升至环境温度，然后搅拌一整夜。反应混合物然后被倾倒在 6L 的水中。经抽滤收集沉淀物。将湿沉淀物调和在甲苯中，然后在真空下浓缩除去水。最后，固体从异丙醇中重结晶，得到 57.93g 的 5-(2-甲氧基-乙氧基)-2-硝基苯胺 42A，为桔黄色固体。

还获得了 12.5g 化合物 42A 的第二收获。

### 实施例 42B

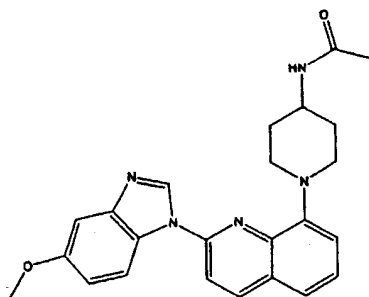
4-二甲基氨基甲基-1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-醇。

按照与实施例 24 中所用相同的程序，只是使用 5-(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯胺 42A 代替在实施例 1B 中的 4-甲氧基-2-硝基苯胺，得到标题化合物 42，为黄色固体。

C. I. m/z 476 [M+1]; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 8.85 (s, 1H), 8.55 (d, J=9.1Hz, 1H), 8.29 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.27 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.21 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.00 (dd, J=2.5, 9.0Hz, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.32 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.38 (s, 6H), 1.97 (m, 2H), 1.75 (m, 2H)。

### 实施例 43

N-{1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基}-乙酰胺。

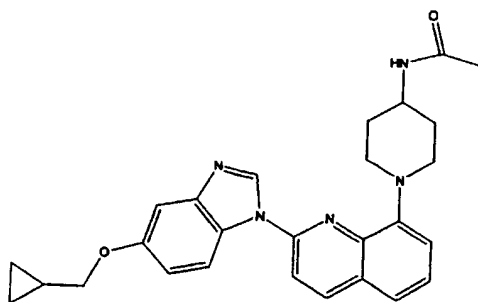


在干燥  $N_2$  的氛围下将 1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺 1 (100mg, 0.268mmol) 和氰酸钠 (35mg, 0.536mmol) 溶于 1mL 的 AcOH 中。反应混合物在环境温度下搅拌一整夜。反应混合物然后在真空下浓缩和分配在 DCM 和饱和  $NaHCO_3$  水溶液之间。有机层在  $Na_2SO_4$  上干燥, 过滤和浓缩成黄色泡沫, 它在快速硅胶柱上色谱分离, 用 MeOH/ $NH_4OH$ /DCM (2/0.2/97.8) 洗脱, 得到标题化合物 43。

C. I. m/z 416 [M+1];  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  8.63 (s, 1H), 8.30 (m, 2H), 7.66 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.33 (d,  $J=2.5$ Hz, 1H), 7.23 (dd,  $J=1.7, 7.1$ Hz, 1H), 7.03 (dd,  $J=2.5, 9.0$ Hz, 1H), 5.64 (brd,  $J=8.3$ Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.88 (m, 2H)。

#### 实施例 44

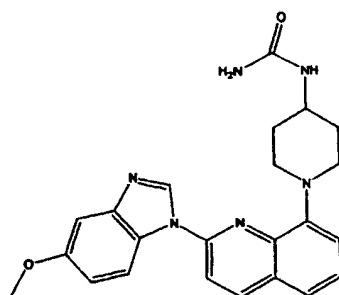
N-{1-[2-(5-环丙基甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基}-乙酰胺。



3.04(m, 2H), 2.47(brd, J=3.3Hz, 1H), 2.14(m, 2H), 1.97(m, 2H).

#### 实施例 46

{1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基}-脲。



在干燥  $N_2$  的氛围下将 1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺 1(150mg, 0.402mmol) 和 1,1'-羰二咪唑 (78mg, 0.48mmol) 溶于 1mL 的 THF 中。反应混合物在环境温度下搅拌 2 小时。然后将 1.0mL 的浓氢氧化铵 ( $NH_4OH$ ) 加入到反应混合物中, 然后搅拌一夜。反应混合物然后分配在 DCM 和水之间。DCM 层在  $Na_2SO_4$  上干燥, 过滤和在真空下浓缩。残留物在快速硅胶柱上进行色谱分离, 用 MeOH/DCM (5/95) 洗脱, 得到 15mg 的标题化合物 46, 为白色固体。

C. I. m/z 417 [M+1];  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$  8.89(s, 1H), 8.59(d, J=8.9Hz, 1H), 8.36(J=8.9Hz, 2H), 7.85(d, J=8.7Hz, 1H), 7.74(brs, 1H), 7.53(d, J=8.1Hz, 1H), 7.45(m, 1H), 7.30(d, J=7.5Hz, 1H), 7.23(m, 1H), 7.05(m, 1H), 3.86(s, 3H), 3.73(m, 2H), 3.66(m, 1H), 2.87(m, 2H), 2.08(m, 2H), 1.83(m, 2H)。

#### 实施例 47

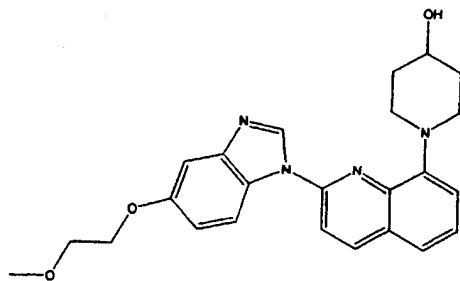
4-氨基-1-{2-[5-(吡啶-2-基甲氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-醇。

按照与实施例 43 中所用相同的程序, 只是使用 1-[2-(5-环丙基甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺 32 代替 1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺 1, 得到标题化合物 44, 为黄色固体。

C. I. m/z 456[M+1];  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.61(s, 1H), 8.33(d, J=8.7Hz, 1H), 8.28(d, J=8.7Hz, 1H), 7.65(d, J=8.7Hz, 1H), 7.45(m, 2H), 7.28(d, J=2.1Hz, 1H), 7.22(m, 1H), 7.07(dd, J=1.5, 8.7Hz, 1H), 5.63(brd, J=8.3Hz, 1H), 4.03(m, 1H), 3.88(d, J=7.0Hz, 2H), 3.85(m, 2H), 2.92(m, 2H), 2.14(m, 2H), 2.04(s, 3H), 1.88(m, 2H), 1.33(m, 1H), 0.67(m, 2H), 0.38(m, 2H).

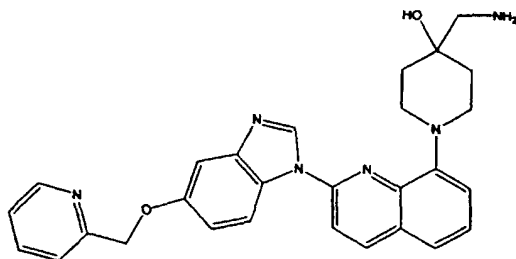
#### 实施例 45

1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-醇。



按照与实施例 19 中所用相同的程序, 只是使用 5-(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯胺 42A 代替在实施例 1B 中的 4-甲氧基-2-硝基苯胺, 得到标题化合物 45, 为黄色固体。

C. I. m/z 419[M+1];  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.62(s, 1H), 8.39(d, J=9.1Hz, 1H), 8.24(d, J=8.7Hz, 1H), 7.62(d, J=8.7Hz, 1H), 7.43(m, 2H), 7.31(d, J=2.1Hz, 1H), 7.23(m, 1H), 7.10(m, 1H), 4.17(m, 2H), 3.93(m, 1H), 3.77(m, 2H), 3.71(m, 2H), 3.44(s, 3H),



### 实施例 47A

2-硝基-4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯胺。

在干燥  $N_2$  的氛围下将 4-氨基-3-硝基苯酚 (5.00g, 32.4mmol),  $Cs_2CO_3$  (22.8g, 70mmol), 碘化钠 (476mg, 3.20mmol) 和 2-吡啶甲基氯盐酸盐 (11.2g, 35mmol) 加入到 20mL 的无水 DMF 中。反应混合物在环境温度下搅拌一整夜。反应混合物然后被倾倒入水中。经抽滤收集沉淀物。沉淀物被分配在 DCM 和 1.0N NaOH 水溶液之间。有机层用 1N NaOH 水溶液洗涤 2 次以上, 除去任何未反应的苯酚。有机层然后用盐水洗涤, 在  $Na_2SO_4$  上干燥, 过滤和在真空下浓缩得到 7.7g 的暗红色固体。固体在快速硅胶柱上色谱分离, 用 EtOAc/DCM (20/80) 洗脱, 得到 3.7g 的标题化合物 47A, 为桔黄色固体。

### 实施例 47B

4-氨基甲基-1-[2-[5-(吡啶-2-基甲氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基]-哌啶-4-醇。

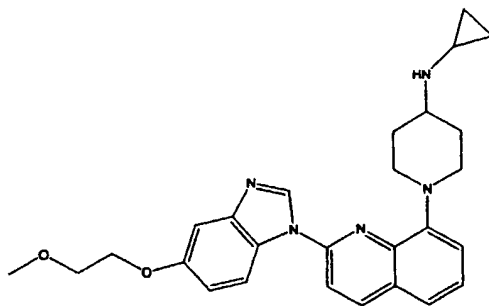
按照与实施例 26 中所用相同的程序, 只是使用 2-硝基-4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯胺 47A 代替在实施例 1B 中的 4-甲氧基-2-硝基苯胺, 得到标题化合物 47。

C. I.  $m/z$  481  $[M+1]$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  8.64 (s, 1H), 8.60 (dd,  $J=0.8, 5.0$ Hz, 1H), 8.31 (d,  $J=9.1$ Hz, 1H), 8.27 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H),

7.68(m, 1H), 7.63(d, J=9.1Hz, 1H), 7.55(d, J=7.9Hz, 1H), 7.44(m, 2H), 7.38(d, J=2.1Hz, 1H), 7.27(m, 1H), 7.24(m, 1H), 7.12(m, 1H), 5.27(s, 2H), 3.67(m, 2H), 3.22(m, 2H), 2.78(s, 2H), 2.40(brs, 3H), 1.96(m, 2H), 1.81(m, 2H).

#### 实施例 48

环丙基-(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基)-胺。

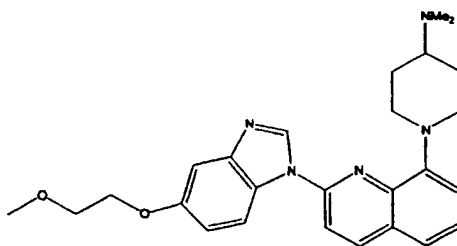


按照与实施例 20 中所用相同的程序, 只是使用 5-(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯胺 42A 代替在实施例 1B 中的 4-甲氧基-2-硝基苯胺, 得到标题化合物 48, 为黄色固体。

C. I. m/z 458[M+1];  $^1\text{H}$  NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.65(s, 1H), 8.40(d, J=8.7Hz, 1H), 8.28(d, J=8.7Hz, 1H), 7.66(d, J=8.7Hz, 1H), 7.45(m, 2H), 7.35(d, J=2.5Hz, 1H), 7.25(m, 1H), 7.15(m, 1H), 4.22(m, 2H), 3.82(m, 2H), 3.80(m, 2H), 3.47(s, 3H), 2.88(m, 3H), 2.27(m, 1H), 2.18(m, 2H), 1.85(m, 2H), 0.50(m, 2H), 0.47(m, 2H).

#### 实施例 49

(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基)-二甲基-胺。

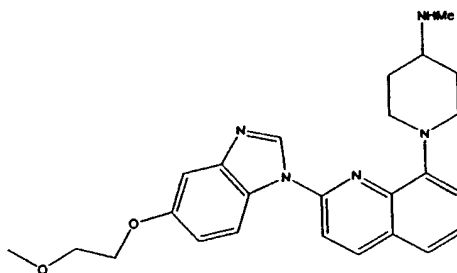


按照与实施例 4 中所用相同的程序, 只是使用 5-(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯胺 42A 代替在实施例 1B 中的 4-甲氧基-2-硝基苯胺, 得到标题化合物 49。

C. I. m/z 446[M+1];  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.59(s, 1H), 8.35(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 8.18(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.57(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.38(m, 2H), 7.28(d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 7.15(d,  $J=2.5$ , 6.2Hz, 1H), 7.06(m, 1H), 4.18(m, 2H), 3.94(m, 2H), 3.75(m, 2H), 3.42(s, 3H), 2.72(m, 2H), 2.40(m, 1H), 2.34(s, 6H), 1.95(m, 4H)。

#### 实施例 50

(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基)-甲基-胺。

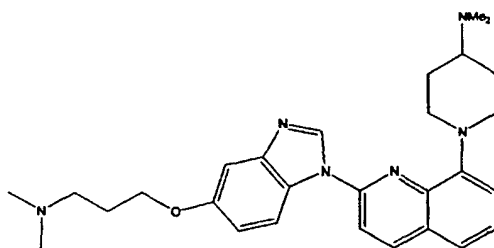


按照与实施例 22 中所用相同的程序, 只是使用 5-(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯胺 42A 代替在实施例 1B 中的 4-甲氧基-2-硝基苯胺, 得到标题化合物 50.

C. I. m/z 432[M+1];  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.62(s, 1H), 8.37(d, J=9.1Hz, 1H), 8.23(d, J=8.7Hz, 1H), 7.61(d, J=8.7Hz, 1H), 7.42(m, 2H), 7.31(d, J=2.1Hz, 1H), 7.20(d, J=3.0, 5.8Hz, 1H), 7.11(dd, J=2.5, 9.1Hz, 1H), 4.18(m, 2H), 3.88(m, 2H), 3.76(m, 2H), 3.45(s, 3H), 2.85(m, 2H), 2.59(m, 1H), 2.47(s, 3H), 2.18(brs, 1H), 2.11(m, 2H), 1.75(m, 2H).

#### 实施例 51

(1-{2-[5-(3-二甲基氨基-丙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基)-二甲基-胺。

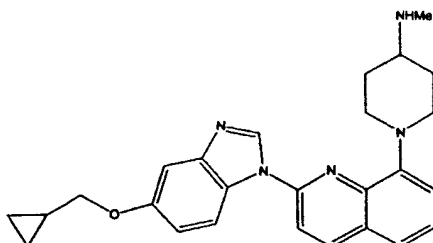


按照与实施例 4 中所用相同的程序, 只是使用 1-{2-[5-(3-二甲基氨基-丙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺 39 代替 1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺 1, 得到标题化合物 51.

C. I. m/z 473[M+1];  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.87(s, 1H), 8.61(d, J=9.1Hz, 1H), 8.31(d, J=8.7Hz, 1H), 7.78(d, J=8.7Hz, 1H), 7.48(d, J=6.4Hz, 1H), 7.42(m, 1H), 7.21(m, 2H), 7.05(m, 1H), 4.05(m, 2H), 3.82(m, 2H), 3.19(m, 1H), 2.65(m, 5H), 2.40(m, 1H), 2.34(s, 6H), 1.95(m, 4H).

### 实施例 52

{1-[2-(5-环丙基甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基}-甲基-胺。



### 实施例 52A

4-环丙基甲氧基-2-硝基苯胺。

在干燥  $N_2$  的氛围下将 4-氨基-3-硝基苯酚 (13.3g, 84.8mmol),  $Cs_2CO_3$  (33.2g, 102mmol) 和环丙基甲基溴 (9.1mL, 93.3mmol) 加入到 30mL 的无水 DMF 中。反应混合物在环境温度下搅拌一整夜。反应混合物然后被倾倒入水中。经抽滤收集沉淀物。沉淀物被分配在 DCM 和 1.0N NaOH 水溶液之间。有机层用 1N NaOH 水溶液洗涤 2 次以上, 除去任何未反应的苯酚。有机层然后用盐水洗涤, 在  $Na_2SO_4$  上干燥, 过滤和在真空下浓缩得到 18.6g 的标题化合物 52A, 为桔黄色固体。

### 实施例 52B

{1-[2-(5-环丙基甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基}-甲基-胺。

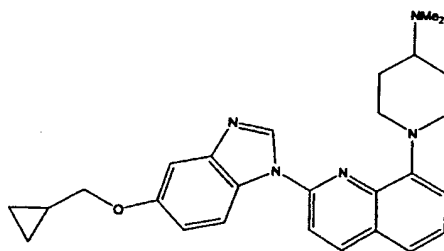
按照与实施例 22 中所用相同的程序, 只是使用 4-环丙基甲氧基-2-硝基-苯胺 52A 代替在实施例 1B 中的 22-甲氧基-2-硝基苯胺, 得到标题化合物 52。

C. I. m/z 428 [M+1];  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  8.63 (s, 1H), 8.38 (d,  $J=9.1$ Hz, 1H), 8.28 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 7.65 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.30 (d,  $J=2.5$ Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 3.89 (m, 4H), 2.90 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.16 (m, 2H),

2.00 (brs, 1H), 1.89 (m, 2H), 1.30 (m, 1H), 0.64 (m, 2H), 0.38 (m, 2H)。

### 实施例 53

{1-[2-(5-环丙基甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基}-二甲基-胺。

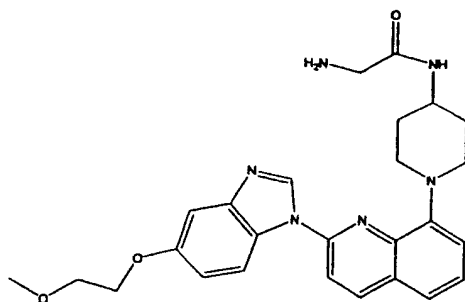


按照与实施例 4 中所用相同的程序，只是使用 {1-[2-(5-环丙基甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基}-甲基-胺 52 代替 1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺 1，得到标题化合物 53。

C. I. m/z 442 [M+1];  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.65 (s, 1H), 8.38 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.30 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.31 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.09 (d, J=2.3, 9.0Hz, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.89 (d, J=6.8Hz, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.44 (s, 6H), 2.06 (m, 4H), 1.30 (m, 1H), 0.68 (m, 2H), 0.39 (m, 2H)。

### 实施例 54

2-氨基-N-(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基)-乙酰胺。

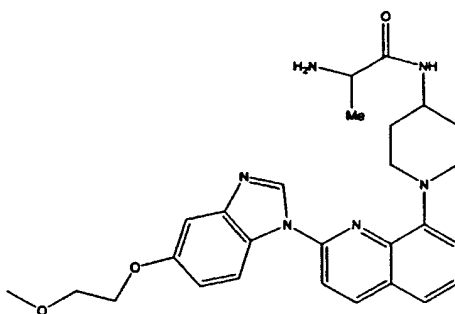


在干燥  $N_2$  的氛围下将 N-(叔丁氧基羰基)甘氨酸(105mg, 0.600mmol)溶于 3mL 的 DCM 中。向该混合物中添加 1,1'-羰二咪唑(100mg, 0.61mmol)和反应混合物在环境温度下搅拌 30 分钟。然后向该溶液中添加 4-二甲基氨基吡啶(8.0mg, 0.065mmol)和 1-(2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基)-哌啶-4-基胺 33(170mg, 0.408mmol)。反应混合物随后在环境温度下搅拌一整夜。反应混合物然后在真空下浓缩和分配在 DCM 和饱和  $NaHCO_3$  水溶液之间。有机层被取出和再次用饱和  $NaHCO_3$  水溶液洗涤, 在  $Na_2SO_4$  上干燥, 过滤和在真空下浓缩, 得到黄色泡沫。残留物在快速硅胶柱上色谱分离, 用 MeOH/DCM(3/97)洗脱, 得到 182mg 的黄色残留物。将残留物溶于 0.5mL 的 TFA 和在干燥  $N_2$  的氛围下在环境温度下搅拌 30 分钟。反应混合物随后在真空下浓缩, 分配在 DCM 和 0.1N NaOH 水溶液。有机层被取出和再次用 0.1N  $NaHCO_3$  水溶液洗涤, 在  $Na_2SO_4$  上干燥, 过滤和在真空下浓缩, 得到黄色泡沫。泡沫在快速硅胶柱上色谱分离, 用 MeOH/DCM(5/95)洗脱, 得到 75mg 标题化合物 54, 为黄色固体。

C. I. m/z 475[M+1];  $^1H$  NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  8.62(s, 1H), 8.31(d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 8.27(d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 7.64(d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 7.44(m, 2H), 7.38(brd,  $J=7.9$ Hz, 1H), 7.32(d,  $J=2.1$ Hz, 1H), 7.22(m, 1H), 7.06(d,  $J=2.5, 9.2$ Hz, 1H), 4.20(m, 2H), 4.02(m, 1H), 3.86(m, 2H), 3.78(m, 2H), 3.46(s, 3H), 3.37(s, 2H), 2.94(m, 2H), 2.13(m, 2H), 1.90(m, 2H), 1.74(brs, 2H)。

### 实施例 55

-(S)-2-氨基-N-(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基)-丙酰胺。

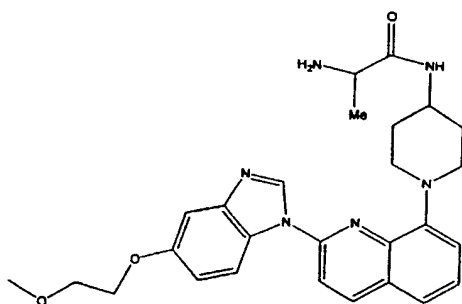


按照与实施例 54 中所用相同的程序，只是使用 N-(叔丁氧基羰基)-L-丙氨酸代替 N-(叔丁氧基羰基)甘氨酸，得到标题化合物 55，为黄色固体。

C. I. m/z 489[M+1]; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 8.61(s, 1H), 8.27(d, J=8.7Hz, 1H), 8.25(d, J=9.1Hz, 1H), 7.63(d, J=8.7Hz, 1H), 7.42(m, 3H), 7.30(d, J=2.5Hz, 1H), 7.22(dd, J=2.1, 8.7Hz, 1H), 7.07(d, J=2.5, 8.7Hz, 1H), 4.17(m, 2H), 3.95(m, 1H), 3.85(m, 2H), 3.77(m, 2H), 3.50(m, 1H), 3.43(s, 3H), 2.91(m, 2H), 2.10(m, 2H), 1.85(m, 4H), 1.34(d, J=6.7Hz, 3H).

### 实施例 56

-(R)-2-氨基-N-(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基)-丙酰胺。

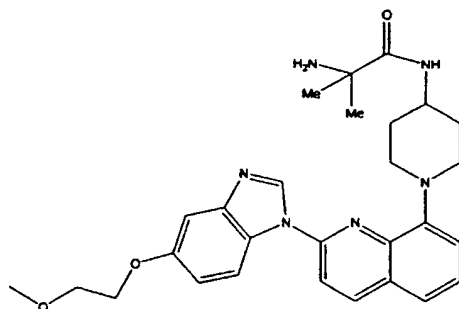


按照与实施例 54 中所用相同的程序, 只是使用 N-(叔丁氧基羰基)-D-丙氨酸代替 N-(叔丁氧基羰基)甘氨酸, 得到标题化合物 56, 为黄色固体。

C. I.  $m/z$  489  $[M+1]$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  8.63 (s, 1H), 8.26 (m, 2H), 7.65 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.38 (brd,  $J=8.7$ Hz, 1H), 7.33 (d,  $J=2.5$ Hz, 1H), 7.22 (dd,  $J=2.1, 7.0$ Hz, 1H), 7.10 (d,  $J=2.5, 8.7$ Hz, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.96 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.52 (brs, 2H), 1.35 (d,  $J=7.1$ Hz, 3H)。

#### 实施例 57

2-氨基-N-(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基)-异丁酰胺。



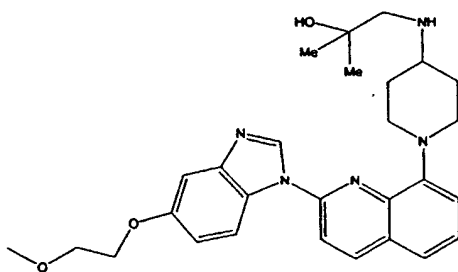
在干燥  $N_2$  的氛围下将 N-(叔丁氧基羰基)甘氨酸 (73mg, 0.36mmol) 和 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐 (69mg, 0.36mmol)

溶于 1mL 的无水 DMF 中, 在环境温度下搅拌 30 分钟。然后将三乙胺 (167  $\mu$ l, 1.24mMol) 和 1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺 33 (146mg, 0.35mMol) 加入到反应混合物中, 随后搅拌一夜。反应混合物然后在真空下浓缩和分配在 DCM 和饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液之间。有机层被取出和用饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液洗涤 2 次以上, 在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥, 过滤和在真空下浓缩, 得到黄色油。残留物在快速硅胶柱上色谱分离, 用 DCM 到 MeOH/DCM (2/98) 梯度洗脱, 得到 30mg 的黄色残留物。将残留物溶于 0.25mL 的 TFA 中和在干燥  $\text{N}_2$  的氛围下在环境温度下搅拌 30 分钟。反应混合物随后在真空下浓缩, 分配在 DCM 和 0.1N  $\text{NaOH}$  水溶液。有机层被取出和再次用 0.1N  $\text{NaHCO}_3$  水溶液洗涤, 在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥, 过滤和在真空下浓缩, 得到标题化合物 57, 为黄色残留物。

C. I. m/z 503[M+1];  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.70(s, 1H), 8.29(d, J=8.7Hz, 1H), 8.21(d, J=9.1Hz, 1H), 7.66(m, 2H), 7.44(m, 2H), 7.25(d, J=2.5Hz, 1H), 7.21(dd, J=2.6, 9.1Hz, 1H), 7.12(m, 1H), 4.19(m, 2H), 3.95(m, 1H), 3.88(m, 2H), 3.79(m, 2H), 3.46(s, 3H), 2.93(m, 2H), 2.09(m, 2H), 1.90(m, 2H), 1.49(s, 6H)。

#### 实施例 58

1-(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基氨基)-2-甲基-丙烷-2-醇。



#### 实施例 58A

(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基氨基)-乙酸乙酯。

在干燥  $N_2$  的氛围下将溴乙酸乙酯( $80\ \mu\text{l}$ ,  $0.710\text{mmol}$ ), 二异丙基乙胺( $180\ \mu\text{l}$ ,  $1.00\text{mmol}$ )和 1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺 33( $270\text{mg}$ ,  $0.647\text{mmol}$ )溶于 3mL 的无水 DCM 中, 在环境温度下搅拌一夜。反应混合物然后分配在 DCM 和 0.1N NaOH 水溶液之间。有机层被取出和随后用 0.1N  $\text{NaHCO}_3$  水溶液和盐水洗涤, 在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥, 过滤和在真空下浓缩, 得到黄色残留物。残留物在快速硅胶柱上色谱分离, 用 MeOH/DCM(2/98)洗脱, 得到 220mg 的标题化合物 58A。

#### 实施例 58B

1-(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基氨基)-2-甲基-丙烷-2-醇。

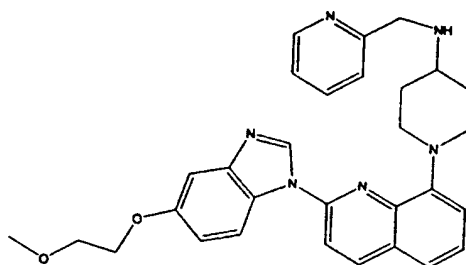
在干燥  $N_2$  的氛围下将 (1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基氨基)-乙酸乙酯( $110\text{mg}$ ,  $0.218\text{mmol}$ )58A 溶于 2mL 的无水 THF 中。反应混合物被冷却到  $-78^\circ\text{C}$ , 然后添加  $260\ \mu\text{l}$  的甲基溴化镁在 THF 中的 1.0M 浓度溶液。反应混合物慢慢升至环境温度和搅拌一整夜。反应混合物然后在真空下浓缩和分配在 DCM 和饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液之间。有机层被取出和再次用饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液洗涤, 在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥, 过滤和在真空下浓缩, 得到黄色残留物。残留物在快速硅胶柱上色谱分离, 用 MeOH/DCM/ $\text{NH}_4\text{OH}$ (2/97.9/0.1)洗脱, 得到 20mg 的标题化合物 58, 为黄色残留物。

C. I.  $m/z$  490[M+1];  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.65(s, 1H), 8.35(d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 8.28(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.66(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.44(m, 2H), 7.33(d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 7.22(m, 1H), 7.12(m, 1H), 4.21(m, 2H), 3.88(m, 2H), 3.80(m, 2H), 3.47(s, 3H), 2.88(m,

2H), 2.67(m, 1H), 2.62(s, 2H), 2.13(m, 2H), 1.78(m, 2H), 1.19(s, 6H)。

### 实施例 59

(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基)-吡啶-2-基甲基-胺。



在干燥  $N_2$  的氛围下将 1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺 33 (50mg, 0.119mMol) 和吡啶-2-羧醛 ( $11\mu l$ , 0.119mMol) 溶于 2mL 的 EtOH 和  $500\mu l$  的 DCE 的溶液中。反应混合物随后被加热到回流和在这一温度下搅拌 1.5 小时。反应混合物然后被冷却到环境温度和添加  $NaBH_4$  (14mg, 0.357mMol)。

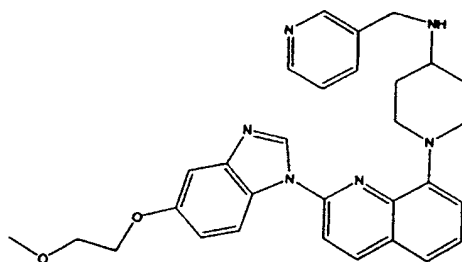
反应混合物在环境温度下搅拌一整夜。溶剂在真空下被除去和所获得的残留物被分配在 DCM 和 0.11N NaOH 水溶液之间。DCM 层在  $Na_2SO_4$  上干燥, 过滤和在真空下浓缩, 得到 47mg 的标题化合物 59, 为黄色

残留物。

C. I. m/z 509 [M+1];  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.63 (s, 1H), 8.55 (m, 1H), 8.39 (d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 8.26 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.65 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.36 (d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 7.32 (d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 7.22 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.90 (m, 2H), 2.77 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.88 (m, 3H).

#### 实施例 60

(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基)-吡啶-3-基甲基-胺。

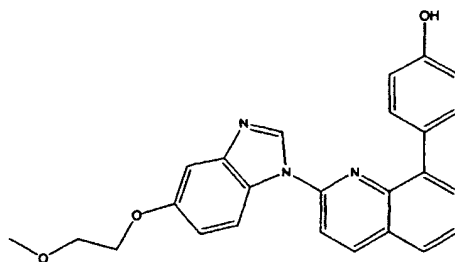


按照与实施例 59 中所用相同的程序，只是使用吡啶-3-羧醛代替吡啶-2-羧醛，得到标题化合物 60，为黄色残留物。

C. I. m/z 509 [M+1];  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.65 (s, 1H), 8.59 (d,  $J=2.7\text{Hz}$ , 1H), 8.50 (dd,  $J=2.7, 5.0$ , 1H), 8.38 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 8.29 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.76 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.34 (d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 7.27 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.12 (dd,  $J=2.5, 8.7$ , 1H), 4.22 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.90 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.75 (brs, 1H).

#### 实施例 61

4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苯酚。



### 实施例 61A

N-(2-溴-苯基)-3-苯基-丙烯酰胺。

在干燥  $N_2$  的氛围下将 2-溴苯胺 (48.41g, 281.4mmol) 溶于 500mL 的无水 DCM 中。添加吡啶 (45.5mL, 563mmol)，将反应混合物冷却至 0℃，在这一段时间之后添加肉桂酰氯 (46.9g, 281.4mmol)。反应混合物慢慢升温到环境温度，然后在环境温度下搅拌一夜。反应混合物用 300mL 的饱和  $NaHCO_3$  水溶液稀释，然后用 DCM 萃取。DCM 层然后用 10%  $NaHSO_4$  水溶液洗涤 3 次，随后用饱和  $NaHCO_3$  水溶液洗涤和最终用盐水洗涤。DCM 层然后在  $Na_2SO_4$  上干燥，过滤和在真空下浓缩，得到 85.08g 的褐色固体，为标题化合物 61A。

### 实施例 61B

8-溴-喹啉-2-醇。

在干燥  $N_2$  的氛围下将 N-(2-溴-苯基)-3-苯基-丙烯酰胺 61A (85.0g, 281.3mmol) 溶于 500mL 的氯苯中。将三氯化铝 (187.5g, 1.40mmol) 加入到溶液中，反应混合物随后被加热到 90℃ 保持 3 小时，在这一段时间之后温度提升至 120℃。在 120℃ 下搅拌 1 小时之后，添加另外的 40g 三氯化铝，反应混合物被搅拌另外 1 小时。反应混合物然后被冷却到环境温度，然后慢慢地倾倒在 2L 冰水和 1L DCM 的溶液中。DCM 层用盐水洗涤，在  $Na_2SO_4$  上干燥，过滤和在真空下浓缩，得到体积 ~ 100mL。收集粉红色沉淀物并用己烷洗涤，然后加以干燥而得到 44.1g 的标题化合物 61B。

### 实施例 61C

三氟甲磺酸 8-溴-喹啉-2-基酯。

在干燥  $N_2$  的氛围下将 8-溴-喹啉-2-醇 61B (24.4g, 109mmol) 和 2,6-二甲基吡啶 (19mL, 163mmol) 溶于 500mL 的无水 DCM 中。反应混合物然后冷却至  $0^\circ\text{C}$ ，将三氟甲磺酸酐 (22.0mL, 131mmol) 滴加到溶液中。在加料结束之后，反应混合物升至环境温度并搅拌 1 小时。反应混合物然后用水淬灭，分配在 DCM 和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液之间。DCM 层然后用水洗涤 4 次，用  $\text{NaHCO}_3$  水溶液洗涤两次和用盐水洗涤一次。DCM 层然后在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥，过滤和在真空下浓缩，得到标题化合物 61C。

实施例 61D

(8-溴-喹啉-2-基)-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-2-硝基苯基]-胺。

在干燥  $N_2$  的氛围下将三氟甲磺酸 8-溴-喹啉-2-基酯 61C (40.8g, 114mmol) 和 5-(2-甲氧基-乙氧基)-2-硝基苯胺 42A (25.2g, 119mmol) 溶于 300mL 的甲苯中。向该溶液中添加 (49.3g, 151mmol)  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , (3.91g, 6.50mmol) 外消旋-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-双萘基 (BINAP) 和 (1.98g, 2.16mmol) 三(二苄叉基丙酮)二钯(0)，反应混合物被加热至  $80^\circ\text{C}$  和在这一温度下反应一夜。混合物然后被冷却环境温度，在真空下浓缩，用 DCM 处理，过滤和在真空下浓缩得到红色固体。固体用 EtOAc 研磨，在真空下干燥得到 22.0g 标题化合物 61D。

实施例 61E

$N'$ -(8-溴-喹啉-2-基)-4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯-1,2-二胺。

在干燥  $N_2$  的氛围下将 (8-溴-喹啉-2-基)-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-2-硝基苯基]-胺 61D (22.0g, 52.6mmol) 悬浮于 500mL 的 EtOH 和 100mL 的水的溶液中。向这一非均相溶液中添加氯化铵 (1.75g, 63.1mmol) 和铁粉 (23.5g, 421mmol)。反应混合物然后被加热到  $100^\circ\text{C}$  和在这一温度下反应 6 小时。反应混合物然后被冷却到环境温度，过滤和滤液在真空下浓缩。所获得的淤浆被分配在 DCM 和水之间。DCM 层然后用水洗涤两次以上和用盐水洗涤一次。DCM 层然后在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥，过滤和在真空下浓缩得到 20.5g 的标题化合物 61E。该物质无

需进一步提纯就可使用。

#### 实施例 61F

8-溴-2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉。

在干燥 N<sub>2</sub> 的氛围下将 N'-(8-溴-喹啉-2-基)-4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯-1, 2-二胺 61F(20.5g, 52.7mMol) 和甲脒乙酸盐(6.03g, 58.0mMol)溶于 150mL 的 2-甲氧基乙醇中。反应混合物被加热至回流, 搅拌一夜。反应混合物然后被冷却到会引起产物沉淀的环境温度。经抽滤收集粉红色固体, 用 2-甲氧基乙醇洗涤, 然后在真空下干燥得到 16.1g 的标题化合物 61F。滤液在真空下浓缩和残留物在快速硅胶柱上色谱分离, 用 DCM 到 MeOH/DCM(1/99)的梯度洗脱, 得到另外 4.40g 的标题化合物 61F。

#### 实施例 61G

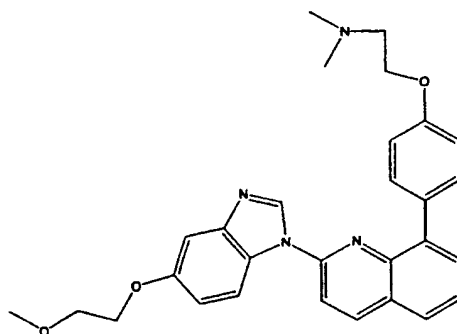
4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苯酚。

在干燥 N<sub>2</sub> 的氛围下将 8-溴-2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉 61F(585mg, 1.47mMol)溶于 10mL 的二恶烷中。向该溶液中添加 4-羟苯基硼酸(240mg, 1.74mMol), 磷酸钾(620mg, 2.92mMol)和四(三苯基膦)钯(0)(85mg, 0.074mMol)。反应混合物被加热至 105℃和在这一温度下反应 48 小时。反应混合物然后被冷却到环境温度, 在真空下浓缩和分配在 DCM 和饱和 NaHCO<sub>3</sub>水溶液之间。DCM 层然后用盐水洗涤, 在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥, 过滤和在真空下浓缩, 得到黄色残留物。残留物在快速硅胶柱上色谱分离, 用 MeOH/DCM/NH<sub>4</sub>OH(2/97.9/0.1)洗脱, 得到 365mg 的白色泡沫, 为标题化合物 61。

C. I. m/z 412[M+1]; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 8.64(s, 1H), 8.21(d, J=8.7Hz, 1H), 7.93(d, J=9.1Hz, 1H), 7.68(d, J=7.9Hz, 2H), 7.56(d, J=9.1Hz, 1H), 7.49(m, 3H), 7.20(d, J=2.5Hz, 1H), 7.07(d, J=7.9Hz, 2H), 6.90(m, 1H), 4.02(m, 2H), 3.65(m, 2H), 3.37(s, 3H)。

#### 实施例 62

[2-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苯氧基)-乙基]-二甲基-胺。



在干燥  $N_2$  的氛围下将 4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苯酚 61 (100mg, 0.243mmol) 溶于 600 $\mu$ l 的无水 DMF 中。将  $CS_2CO_3$  (237mg, 0.729mmol) 和 (2-氯-乙基)-二甲基-胺盐酸盐 (39mg, 267mmol) 加入到反应混合物中。反应被加热至 80 $^{\circ}C$  和在这一温度下反应 3 小时。反应混合物被分配在 DCM 和 0.1N NaOH 水溶液之间。DCM 层用 0.1N NaOH 水溶液洗涤两次以上，在  $Na_2SO_4$  上干燥，过滤和在真空下浓缩得到 125mg 的棕色油。

将油溶于 1mL 的 DCM 中，在其中添加 3.0mL 的盐酸 (HCl) 在乙醚中的 1N 浓度溶液。收集沉淀物，用乙醚洗涤，溶于甲醇中和最终在真空下浓缩，得到 92mg 的标题化合物 62 的双盐酸盐，为褐色固体。

C. I. m/z 483 [M+1];  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$  10.2 (s, 1H), 8.73 (d, J=9.1Hz, 1H), 8.21 (d, J=9.1Hz, 1H), 8.17 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.88 (d, J=6.2Hz, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.64 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.34 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.01 (m, 1H), 4.46 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.04 (s, 6H)。

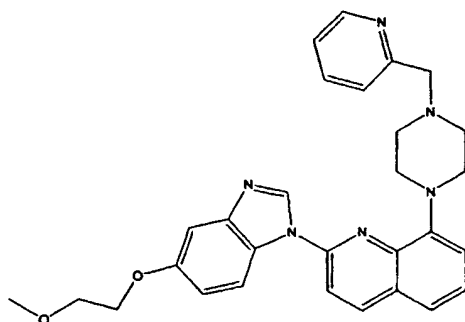
### 实施例 63

在干燥  $N_2$  的氛围下将 2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-8-哌嗪-1-基-喹啉 63 (100mg, 0.248mmol), 2-二甲基氨基乙基氯盐酸盐 (53mg, 0.37mmol) 和  $N,N$ -二异丙基乙胺 (130 $\mu$ l, 0.743mmol) 溶于 1mL 的 ACN 中。反应混合物被加热至 82 $^{\circ}$ C 和在这一温度下反应一整夜。反应混合物然后被在真空下浓缩, 然后分配在 DCM 和 1N NaOH 水溶液之间。DCM 层然后用 1N NaOH 水溶液洗涤, 在  $Na_2SO_4$  上干燥, 过滤和在真空下浓缩, 得到褐色残留物。残留物在快速硅胶柱上色谱分离, 首先用 MeOH/DCM (5/95) 洗脱以除去较少极性的杂质, 然后用 MeOH/DCM/ $NH_4OH$  (8/91.9/0.1) 洗脱, 得到标题化合物 64。

C. I.  $m/z$  475  $[M+1]$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  8.63 (s, 1H), 8.44 (d,  $J=8.7$ , 1H), 8.27 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 7.66 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.33 (d,  $J=2.5$ Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.46 (m, 4H), 2.83 (m, 4H), 2.63 (m, 2H), 2.52 (m, 2H) 2.30 (s, 6H)。

#### 实施例 65

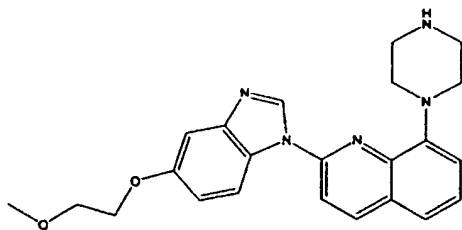
2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-8-(4-吡啶-2-基甲基-哌嗪-1-基)-喹啉。



按照与实施例 64 中所用相同的程序, 只是使用 2-吡啶甲基氯盐酸盐代替 2-二甲基氨基乙基氯盐酸盐, 得到标题化合物 65, 为黄色固体。

C. I.  $m/z$  495  $[M+1]$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  8.62 (s, 1H), 8.43 (d,  $J=9.1$ , 1H), 8.28 (d,  $J=9.1$ Hz, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.48 (m, 3H), 7.33 (d,

2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-8-哌嗪-1-基-喹啉。

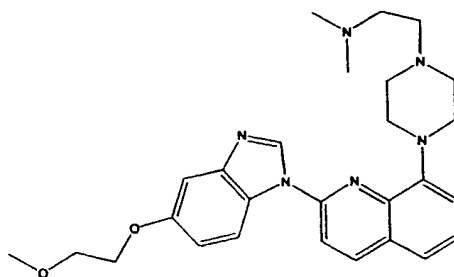


按照与实施例 1 中所用相同的程序,只是使用 8-溴-2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉 61F 代替三氟甲磺酸 2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基酯 1E 和使用 1-哌嗪-羧酸叔丁基酯代替实施例 1F 中的哌啶-4-基-氨基甲酸叔丁基酯,得到标题化合物 63,为褐色固体。

C. I. m/z 404[M+1];  $^1\text{H}$  NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.62(s, 1H), 8.41(d, J=9.1Hz, 1H), 8.30(d, J=8.7Hz, 1H), 7.67(d, J=9.1Hz, 1H), 7.48(m, 2H), 7.34(d, J=2.1Hz, 1H), 7.23(m, 1H), 7.13(dd, J=2.5, 9.1Hz, 1H), 4.22(m, 2H), 3.80(m, 2H), 3.46(s, 3H), 3.42(m, 4H), 3.25(m, 4H)。

#### 实施例 64

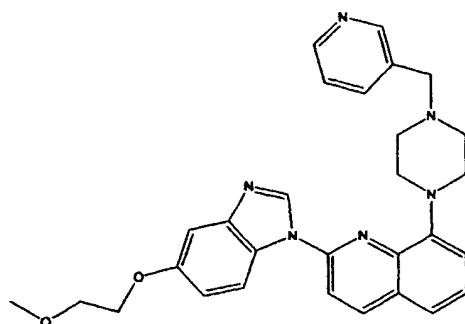
[2-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌嗪-1-基)-乙基]-二甲基-胺。



$J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.23(m, 2H), 7.10(m, 1H), 4.22(m, 2H), 3.82(m, 4H), 3.49(s, 3H), 3.47-3.49(m, 4H), 2.92(m, 4H)。

#### 实施例 66

2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-8-(4-吡啶-3-基甲基-哌嗪-1-基)-喹啉。

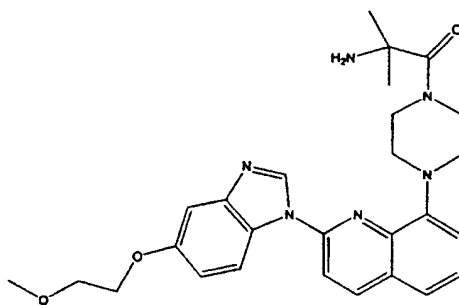


按照与实施例 64 中所用相同的程序, 只是使用 3-吡啶甲基氯盐酸盐代替 2-二甲基氨基乙基氯盐酸盐, 得到标题化合物 66, 为黄色固体。

C. I.  $m/z$  495  $[M+1]$ ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  8.63(m, 2H), 8.52(dd,  $J=2.6$ , 5.0Hz, 1H), 8.43(d,  $J=9.1$ , 1H), 8.27(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.75(brd,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.66(d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 7.46(m, 2H), 7.33(d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.27(m, 1H), 7.22(m, 1H), 7.10(m, 1H), 4.23(m, 2H), 3.82(m, 2H), 3.67(s, 2H), 3.48(s, 3H), 3.47(m, 4H), 2.82(m, 4H)。

#### 实施例 67

2-氨基-1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌嗪-1-基)-2-甲基-丙烷-1-酮。

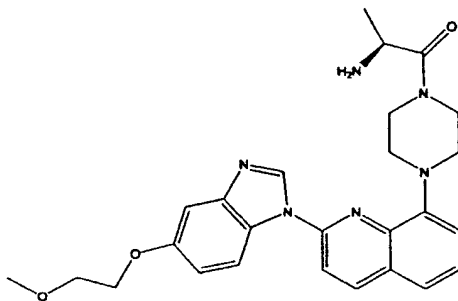


按照与实施例 54 所用相同的程序, 只是使用 2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-8-哌嗪-1-基-喹啉 63 代替 1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺 33 和使用 N-t-boc- $\alpha$ -甲基丙氨酸代替 N-(叔丁氧基羰基)甘氨酸, 得到标题化合物 67。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.62(s, 1H), 8.42(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 8.31(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.68(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.46(m, 2H), 7.34(d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 7.21(dd,  $J=2.2, 7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.11(dd,  $J=2.5, 8.7\text{Hz}$ , 1H), 4.22(m, 2H), 4.17(m, 4H), 3.81(m, 2H), 3.47(s, 3H), 3.39(m, 4H), 2.13(brs, 2H), 1.49(s, 6H)。

#### 实施例 68

(S)-2-氨基-1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌嗪-1-基)丙烷-1-酮。



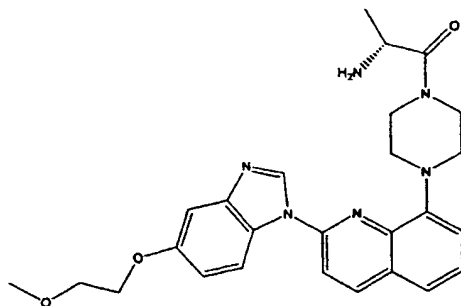
按照与实施例 54 所用相同的程序, 只是使用 2-[5-(2-甲氧基-乙

氧基)-苯并咪唑-1-基]-8-哌嗪-1-基-喹啉 63 代替 1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺 33 和使用 N-(叔丁氧基羰基)-L-丙氨酸代替 N-(叔丁氧基羰基)甘氨酸, 得到标题化合物 68, 为黄色固体。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.60(s, 1H), 8.40(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 8.30(d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 7.67(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.46(m, 2H), 7.33(d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 7.19(dd,  $J=2.3, 7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.10(m, 1H), 4.20(m, 2H), 3.96(m, 2H), 3.88(m, 1H), 3.79(m, 4H), 3.46(s, 3H), 3.38(m, 4H), 2.11(brs, 2H), 1.30(d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H)。

#### 实施例 69

(S)-2-氨基-1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌嗪-1-基)-丙烷-1-酮。



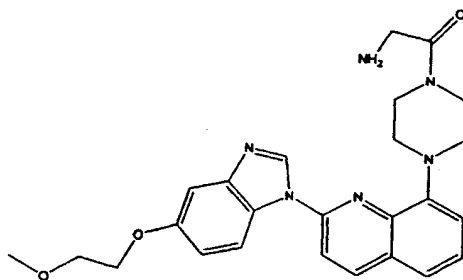
按照与实施例 54 所用相同的程序, 只是使用 2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-8-哌嗪-1-基-喹啉 63 代替 1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺 33 和使用 N-(叔丁氧基羰基)-D-丙氨酸代替 N-(叔丁氧基羰基)甘氨酸, 得到标题化合物 69, 为黄色固体。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.60(s, 1H), 8.40(d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 8.30(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.66(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.46(m, 2H), 7.33(m, 1H), 7.18(m, 1H), 7.11(m, 1H), 4.20(m, 2H), 3.96(m, 2H), 3.88(m, 1H), 3.79(m, 4H), 3.46(s, 3H), 3.36(m, 4H), 2.10(brs, 2H), 1.29(d,

$J=6.2\text{Hz}$ , 3H).

### 实施例 70

2-氨基-1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌嗪-1-基)-乙酮.

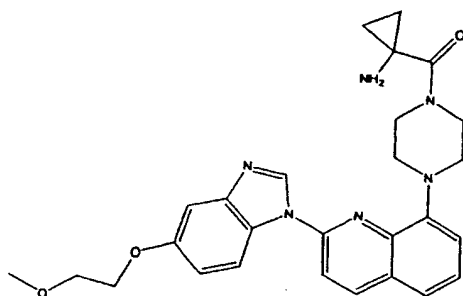


按照与实施例 54 中相同的程序, 只是使用 2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-8-哌嗪-1-基-喹啉 63 代替 1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺 33, 得到标题化合物 70.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  8.59(s, 1H), 8.40(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 8.29(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.66(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.51(dd,  $J=2.2$ , 7.9, 1H), 7.45(m, 1H), 7.33(d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 7.18(dd,  $J=2.2$ , 7.5Hz, 1H), 7.09(d,  $J=2.5$ , 8.7Hz, 1H), 4.19(m, 2H), 3.96(m, 2H), 3.79(m, 2H), 3.68(m, 2H), 3.54(m, 2H), 3.46(s, 3H), 3.39(m, 2H), 3.33(m, 2H), 2.05(brs, 2H).

### 实施例 71

(1-氨基-环丙基)-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌嗪-1-基)-甲酮.

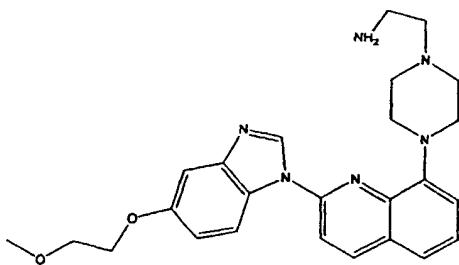


按照与实施例 54 所用相同的程序，只是使用 2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-8-哌嗪-1-基-喹啉 63 代替 1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺 33 和使用 1-叔丁氧基羰基氨基-环丙烷羧酸代替 N-(叔丁氧基羰基)甘氨酸，得到标题化合物 71。

C. I. m/z 487[M+1];  $^1\text{H}$  NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.62(s, 1H), 8.40(d, J=9.1Hz, 1H), 8.31(d, J=8.7Hz, 1H), 7.68(d, J=8.7Hz, 1H), 7.52(dd, J=2.2, 7.9, 1H), 7.45(m, 1H), 7.34(d, J=2.1Hz, 1H), 7.20(dd, J=2.2, 7.5Hz, 1H), 7.10(m, 1H), 4.20(m, 2H), 4.00(m, 4H), 3.79(m, 2H), 3.46(s, 3H), 3.39(m, 4H), 2.02(brs, 2H), 1.04(m, 2H), 0.84(m, 2H).

#### 实施例 72

2-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌嗪-1-基)-乙胺。

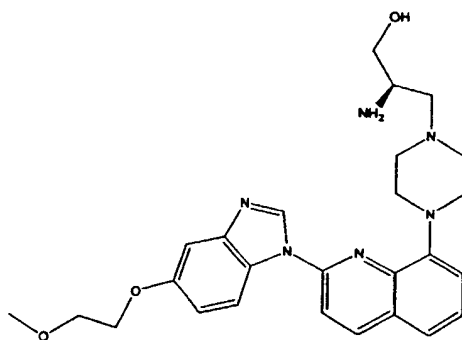


在干燥  $N_2$  的氛围下将 2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-8-哌嗪-1-基-喹啉 63 (100mg, 0.248mmol) 和 N-(2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁基酯 (39.5mg, 0.248mmol) 溶于 1mL 的甲醇中。向该溶液中添加 200  $\mu$ l 的乙酸, 随后添加  $NaCNBH_3$  (19mg, 0.297mmol), 反应混合物然后在环境温度下搅拌一夜。反应混合物然后在真空下浓缩, 残留物分配在 DCM 和 1N NaOH 水溶液之间。DCM 层然后依次用 1N NaOH 水溶液和盐水洗涤, 在  $Na_2SO_4$  上干燥, 过滤和在真空下浓缩, 得到黄绿色膜。在干燥  $N_2$  的氛围下将该膜溶于 1mL 的 DCM 和 2mL 的 TFA 的溶液。反应混合物在环境温度下搅拌 30 分钟, 在这一段时间之后它在真空下浓缩。残留物被分配在 DCM 和 0.1N NaOH 水溶液之间。DCM 层在  $Na_2SO_4$  上干燥, 过滤和在真空下浓缩得到绿色膜。膜在快速硅胶柱上色谱分离, 首先用 MeOH/DCM (5/95) 洗脱以除去较少极性的杂质, 然后用 MeOH/DCM/ $NH_4OH$  (5/94.9/0.1) 洗脱, 得到标题化合物 72。

C. I. m/z 447 [M+1];  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  8.63 (s, 1H), 8.45 (d,  $J=9.1$ Hz, 1H), 8.27 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 7.66 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.33 (d,  $J=2.5$ Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.11 (dd,  $J=2.5$ Hz, 8.7Hz, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.43 (m, 4H), 2.89 (t,  $J=5.8$ Hz, 2H), 2.80 (m, 4H), 2.59 (t,  $J=5.8$ Hz, 2H), 2.17 (brs, 2H)。

### 实施例 73

(R)-2-氨基-3-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌嗪-1-基)-丙烷-1-醇。

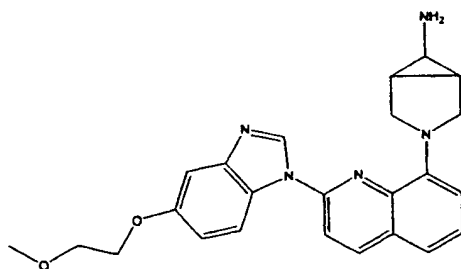


按照与实施例 72 中所用相同的程序,只是使用(S)-(-)-4-甲酰基-2,2-二甲基-3-恶唑烷羧酸叔丁基酯代替 N-(2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁基酯,得到标题化合物 73。

C.I. m/z 477[M+1];  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.61(s, 1H), 8.43(d, J=9.1Hz, 1H), 8.27(d, J=8.7Hz, 1H), 7.64(d, J=8.7Hz, 1H), 7.45(m, 2H), 7.32(d, J=2.1Hz, 1H), 7.20(dd, J=2.6, 7.1Hz, 1H), 7.10(dd, J=2.5Hz, 9.1Hz, 1H), 4.20(m, 2H), 3.80(m, 2H), 3.66(m, 2H), 3.46(s, 3H), 3.45(m, 4H), 3.25(m, 1H), 2.82(m, 4H), 2.65(m, 1H), 2.50(m, 3H)。

#### 实施例 74

3-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-3-氮杂-双环[3.1.0]己-6-基胺。



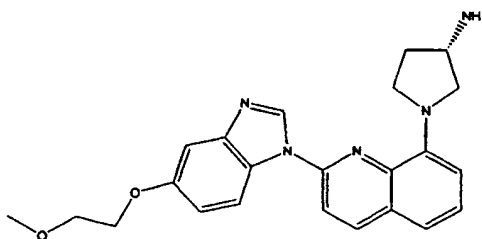
按照在实施例 33 中所用相同的程序,只是使用(3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)-氨基甲酸叔丁基酯代替在实施例 1F 中的哌啶-4-基-氨基甲酸叔丁基酯,得到标题化合物 74,为黄色固体。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.59(s, 1H), 8.22(d, J=8.7Hz, 1H), 7.99(d, J=9.1Hz, 1H), 7.59(d, J=8.7Hz, 1H), 7.37(m, 2H), 7.35(d, J=2.5Hz, 1H), 7.09(dd, J=2.5, 9.1Hz, 1H), 6.83(d, J=7.9Hz, 1H),

4.34 (d,  $J=9.6\text{Hz}$ , 2H), 4.20 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.42 (d,  $J=9.6\text{Hz}$ , 2H), 2.93 (brs, 2H), 2.65 (s, 1H), 1.73 (s, 2H).

#### 实施例 75

(S)-1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-吡咯烷-3-基胺。

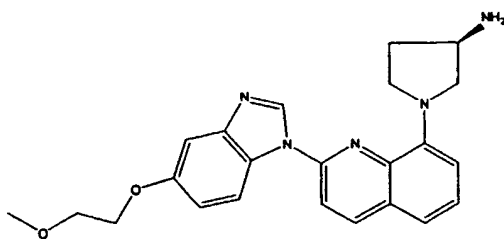


按照与在实施例 33 中所用相同的程序, 只是使用 (3S)-(-)-3-(叔丁氧基羰基-氨基)-吡咯烷代替在实施例 1F 中的哌啶-4-基-氨基甲酸叔丁基酯, 得到标题化合物 75, 为褐色固体。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.75 (d,  $J=1.7\text{Hz}$ , 1H), 8.30 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 8.00 (d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 7.70 (dd,  $J=2.1, 8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.38 (t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.24 (m, 2H), 7.04 (dd,  $J=2.6, 9.1\text{Hz}$ , 1H), 6.90 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 4.16 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 1.80 (m, 1H).

#### 实施例 76

(R)-1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-吡咯烷-3-基胺。

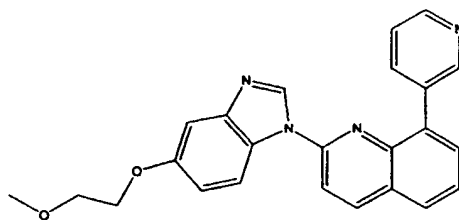


按照与在实施例 33 中所用相同的程序, 只是使用 (3R)-(-)-3-(叔丁氧基羰基-氨基)-吡咯烷代替在实施例 1F 中的哌啶-4-基-氨基甲酸叔丁基酯, 得到标题化合物 76, 为褐色固体。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.80 (s, 1H), 8.35 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 8.05 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.76 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.41 (t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.28 (m, 2H), 7.09 (dd,  $J=2.5, 9.1\text{Hz}$ , 1H), 6.93 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 4.18 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 1.82 (m, 1H)。

#### 实施例 77

2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-8-吡啶-3-基-喹啉。



#### 实施例 77A

### 8-苄氧基-喹啉-2-醇。

在干燥 N<sub>2</sub> 的氛围下将 2,8-喹啉二醇 (133.3g, 0.827mol) 溶于 800mL 的无水 DMF 中。向该溶液中添加碳酸钾 (183g, 1.32mol)，随后添加苄基溴 (110mL, 0.909mol)，然后溶液升温至 65℃ 和在这一温度下反应一整夜。反应混合物然后被倾倒在 9L 水中，所获得的溶液在环境温度下搅拌 5.5 小时，在这一段时间之后将它过滤。固体用水洗涤，收集和悬浮在甲苯中，最后溶液在真空下浓缩到得到 142g 的标题化合物 77A。

### 实施例 77B

#### 8-苄氧基-2-氯-喹啉。

在干燥 N<sub>2</sub> 的氛围下将 8-苄氧基-喹啉-2-醇 77A (142g, 0.565mol) 溶于 500mL 的 DCE 中。草酰氯 (99mL, 1.13mol) 被滴加到这一溶液中，随后滴加 1mL 的 DMF。在加料结束之后，反应在环境温度下搅拌 30 分钟，在这一段时间之后反应升温至 84℃。反应混合物在这一温度下搅拌 10 小时，然后在真空下浓缩。所获得的残留物被分配在 DCM 和饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液之间。DCM 层再次用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液洗涤，在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥，过滤和在真空下浓缩，得到褐色固体。固体从甲苯中重结晶，得到标题化合物 77B 的两批收获 (68.3g 和 38.3g)。

### 实施例 77C

(8-苄氧基-喹啉-2-基)-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-2-硝基苯基]-胺。

在干燥 N<sub>2</sub> 的氛围下将 8-苄氧基-2-氯-喹啉 77B (25.53g, 94.64mmol) 加入到 350mL 的无水甲苯中。向该溶液中添加 5-(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯胺 42A (20.08g, 94.64mmol)，乙酸钡 (433mg, 1.89mmol)，Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (43.2g, 132mmol)，苯基硼酸 (584mg, 4.79mmol) 和 1,2-双(二苯基膦基)-乙烷 (2.33g, 5.68mmol)，混合物通过将氩气鼓泡通入达 10 分钟来进行去氧。反应混合物然后被加热到 95℃ 和在这一温度下反应 2 小时。然后该反应用 350mL DCE 稀释 (趁热)，然后趁热进行过滤。滤饼用 100mL 的热的 DCE 洗涤。滤液被浓缩至 ~175mL，在此期间形成

了大量的沉淀物。向该混合物中添加 400mL 的 EtOH 和反应混合物被搅拌一夜。所获得的红色沉淀物经抽滤收集，在真空下干燥得到 36.8g 的标题化合物，为红色固体 77C。

#### 实施例 77D

2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-醇。

在干燥 N<sub>2</sub> 的氛围下将 (8-苄氧基-喹啉-2-基)-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-2-硝基苯基]-胺 77C (36.8g, 85.4mmol) 悬浮于 275mL 的 EtOH 中。反应混合物然后冷却至 0℃，在这一段时间之后添加 119mL 的三乙胺 (NEt<sub>3</sub>)，然后添加 34mL 的甲酸(慢慢地)。移走冰浴，反应混合物然后被加热到 -80℃ 并在这一温度下反应，一直到硝基完全还原成胺和苄基完全被除去(由质谱分析法测定)，在这种情况下它是 ~2 小时。向混合物添加甲脒乙酸盐 (11.56g, 111mmol) 和反应温度提高至回流状态。在 2 个小时后添加甲脒乙酸盐 (3.20g)，反应混合物在回流下搅拌附加的 4 小时。反应混合物然后被冷却到环境温度并经 Celite™ 过滤。Celite™ 用较多量的 1: 1 MeOH/DCM 溶液洗涤，合并的滤液在真空下浓缩和所获得的固体用 200mL 的 EtOH 研磨。溶液进行过滤，沉淀物在真空下干燥得到 23.03g 的标题化合物 77D，为白色固体。

#### 实施例 77E

三氟甲磺酸 2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基酯。

在干燥 N<sub>2</sub> 的氛围下将 2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-醇 77D (23.0g, 68.6mmol) 溶于 120mL 的无水 DMF 和 250mL 的 THF 的溶液中。向该溶液中添加 N-苄基-双(三氟甲磺酰亚胺) (26.95g, 75.5mmol) 和 NEt<sub>3</sub> (6.75mL, 137.2mmol)。反应混合物在环境温度下搅拌一夜，在这一段时间之后添加附加的 2.70g 的 N-苄基双(三氟甲磺酰亚胺)和 700 μl 的 NEt<sub>3</sub>。反应混合物搅拌另外 1 小时，然后过滤和滤饼用乙醚洗涤。滤饼在真空下干燥得到 6.70g 的标题化合物 77E，为白色固体。通过将滤液浓缩至 ~75mL，获得第二次收成。向该溶液中添加 200mL 的乙醚，所获得的混合物搅拌 1 小时，然后过滤。滤饼

用乙醚洗涤, 然后真空干燥得到另外 19.91g 的标题化合物 77E, 总共 28.61g。

#### 实施例 77F

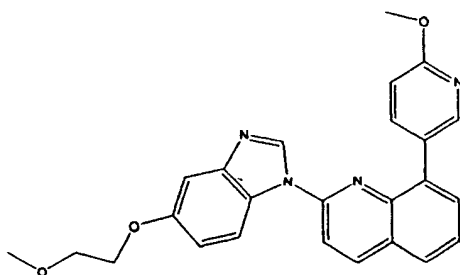
2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-8-吡啶-3-基-喹啉。

在干燥  $N_2$  的氛围下将三氟甲磺酸 2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基酯 77E (1.00g, 2.14mmol), 二乙基(3-吡啶基)-甲硼烷 (620mg, 4.36mmol), 氯化锂 (188mg, 4.36mmol) 和四(三苯基磷)钼(0) (248mg, 0.215mmol) 溶于 14mL 的甲苯, 4mL 的 EtOH 和 1.5mL 的 2N 碳酸钠 ( $Na_2CO_3$ ) 水溶液的溶液中。反应混合物被加热至 90℃ 和在这一温度下反应一整夜。反应混合物然后被冷却到环境温度, 在真空下浓缩和分配在 DCM 和饱和  $NaHCO_3$  水溶液之间。DCM 层然后用盐水洗涤, 在  $Na_2SO_4$  上干燥, 过滤和在真空下浓缩。残留物在快速硅胶柱上色谱分离, 用从 MeOH/DCM (1/99) 到 MeOH/DCM (2/98) 的梯度洗脱, 得到 460mg 的标题化合物 77。

C. I. m/z 397 [M+1];  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  8.86 (d,  $J=1.6$ Hz, 1H), 8.67 (dd,  $J=1.3, 4.6$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.35 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.70 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.84 (dd,  $J=2.5$ Hz, 9.1Hz, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.45 (s, 3H)。

#### 实施例 78

2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-8-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-喹啉。

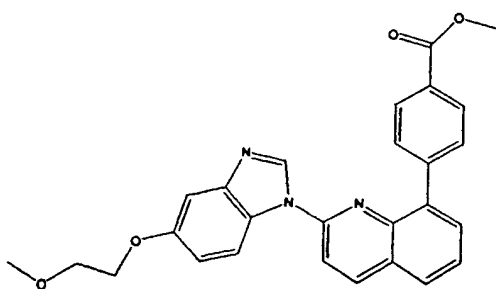


在干燥  $N_2$  的氛围下三氟甲磺酸 2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基酯 77E (850mg, 1.82mmol), 2-甲氧基-5-吡啶硼酸 (305mg, 2.00mmol), 磷酸钾 ( $K_2CO_3$ ) (772mg, 3.64mmol) 和四(三苯基膦)钨(0) (208mg, 0.182mmol) 溶于 5mL 的 1,4-二恶烷中。反应混合物被加热至  $100^\circ C$  和在这一温度下反应一整夜。反应混合物然后被冷却到环境温度, 在真空下浓缩和分配在 DCM 和饱和  $NaHCO_3$  水溶液之间。DCM 层然后用盐水洗涤, 在  $Na_2SO_4$  上干燥, 过滤和在真空下浓缩。残留物在快速硅胶柱上色谱分离, 用从 EtOAc/DCM (20/80) 到 EtOAc/DCM (75/25) 的梯度洗脱, 得到 856mg 的标题化合物 78。

C. I. m/z 427  $[M+1]$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  8.63 (s, 1H), 8.39 (d,  $J=2.1$  Hz, 1H), 8.31 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.91 (d,  $J=9.1$  Hz, 1H), 7.80 (dd,  $J=2.2, 8.3$  Hz, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.83 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 4.14 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.76 (m, 2H), 3.44 (s, 3H)。

#### 实施例 79

4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苯甲酸甲酯。

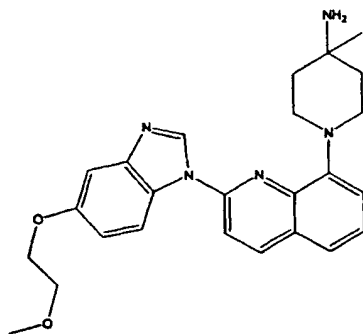


按照与实施例 78 中所用相同的程序, 只是使用 4-甲氧基羰基苯基硼酸代替 2-甲氧基-5-吡啶硼酸, 得到标题化合物 79, 为白色固体。

C. I.  $m/z$  454[M+1];  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.77(s, 1H), 8.37(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 8.13(d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 7.91(d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 7.88(dd,  $J=2.2, 7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.77(m, 4H), 7.62(m, 1H), 7.26(d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 6.82(dd,  $J=2.5, 9.1\text{Hz}$ , 1H), 4.16(m, 2H), 3.99(s, 3H), 3.77(m, 2H), 3.46(s, 3H).

#### 实施例 80

1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-4-甲基-哌啶-4-基胺。



#### 实施例 80A

哌啶-1,4-二羧酸叔丁基酯乙酯。

在干燥  $\text{N}_2$  的氛围下在环境温度下将哌啶-4-羧酸乙酯(9.80mL, 63.2mMol)溶于 60mL 的 DCM 中。将二碳酸二叔丁基酯(13.77g, 63.16mMol)慢慢加入反应混合物中, 在这一段时间之后反应混合物搅拌一夜。反应混合物然后在真空下浓缩和分配在 DCM 和饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液之间。DCM 层用饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液洗涤两次以上, 在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥, 过滤和在真空下浓缩得到 16.13g 的标题化合物 80A, 为油状物。

#### 实施例 80B

4-甲基-哌啶-1,4-二羧酸叔丁基酯乙酯。

在干燥  $N_2$  的氛围下将哌啶-1, 4-二羧酸叔丁基酯乙酯 80A (10.9g, 42.3mmol) 溶于 44mL 无水 THF 中。溶液然后冷却至  $-40^\circ\text{C}$ ，缓慢添加 85mL 的双(三甲基甲硅烷基)胺化锂在四氢呋喃中的 1M 浓度溶液。反应混合物在  $-40^\circ\text{C}$  下搅拌 1 小时，在这一段时间之后添加碘代甲烷 (5.3mL, 85mmol)。溶液升至环境温度，在 1 小时后用水淬灭反应。反应混合物被分配在 DCM 和饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液之间。DCM 层用饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液洗涤两次以上，在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥，过滤和在真空下浓缩得到 14.78g 的标题化合物 80B，为桔黄色油。化合物无需进一步提纯就可使用。

#### 实施例 80C

4-甲基-哌啶-1, 4-二羧酸单-叔丁基酯。

将 4-甲基-哌啶-1, 4-二羧酸叔丁基酯乙酯 80B (12.8g, 47.2mmol) 溶于 94mL 的 EtOH 和 47mL 的 2N NaOH 水溶液的溶液中。反应混合物被加热至  $60^\circ\text{C}$  和在这一温度下反应 6 小时。反应混合物在真空下浓缩以除去 EtOH。剩余的水溶液用乙醚洗涤三次。通过小心添加 1N HCl 将 pH 调节至 3。水层然后用 EtOAc 洗涤 4 次。EtOAc 萃取液被合并，在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥，过滤和在真空下浓缩得到 9.54g 的标题化合物 80C，为白色固体。化合物无需进一步提纯就可使用。

#### 实施例 80D

4-氨基甲酰基-4-甲基-哌啶-1-羧酸-叔丁基酯。

在干燥  $N_2$  的氛围下将 4-甲基-哌啶-1, 4-二羧酸单叔丁基酯 80C (9.54g, 39.2mmol) 溶于 115mL 的无水 THF 中。反应混合物冷却至  $0^\circ\text{C}$ ，在这一段时间之后添加  $\text{NEt}_3$  (4.50mL, 47.1mmol)，然后添加氯甲酸乙酯 (7.10mL, 60.0mmol)。混合物升至环境温度和搅拌 15 分钟，在这一段时间之后重新冷却至  $0^\circ\text{C}$ 。向这一混合物中添加 65mL 的  $\text{NH}_4\text{OH}$ 。反应混合物升至环境温度和 THF 在真空下除去。所获得的水溶液用 DCM 洗涤三次。DCM 萃取液被合并，在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥，过滤和在真空下浓缩得到 6.19g 的标题化合物 80D，为油状物。化合物无需进一步提纯就可使用。

### 实施例 80E

4-氨基-4-甲基-哌啶-1-羧酸-叔丁基酯。

在干燥  $N_2$  的氛围下将 4-氨基甲酰基-4-甲基-哌啶-1-羧酸叔丁基酯 80D (6.19g, 25.6mmol), [双(三氟乙酰氧基)碘]-苯 (16.5g, 38.3mmol) 和吡啶 (6.20mL, 76.9mmol) 溶于 40mL 的 ACN 和 20mL 的水的溶液中。反应混合物在环境温度下搅拌 2 小时, 在这一段时间之后它用 1N NaOH 水溶液稀释。所获得的水溶液用 DCM 洗涤三次。DCM 萃取物被合并, 在  $Na_2SO_4$  上干燥, 过滤和在真空下浓缩, 得到油。油被分配在 DCM 和 HCl 水溶液 (pH ~ 3) 之间。水层用 DCM 洗涤 2 次以上, 然后用 2N NaOH 水溶液碱化, 直到 pH ~ 10。碱性水层用 DCM 洗涤三次。DCM 萃取液被合并, 在  $Na_2SO_4$  上干燥, 过滤和在真空下浓缩得到 4.19g 的标题化合物 80E, 为黄色油状物。化合物无需进一步提纯就可使用。

### 实施例 80F

(4-甲基-哌啶-4-基)-氨基甲酸苄基酯。

在干燥  $N_2$  的氛围下将 4-氨基-4-甲基-哌啶-1-羧酸叔丁基酯 80E (4.19g, 19.6mmol) 溶于 50mL 的二恶烷和 20mL 的 2N NaOH 水溶液的溶液中。向这一溶液中缓慢添加氯甲酸苄基酯 (5.6mL, 39mmol), 反应在环境温度下搅拌 3 小时。反应混合物在真空下浓缩。反应混合物溶于 DCM 中, 连续用 1N NaOH 水溶液洗涤 3 次。DCM 层在  $Na_2SO_4$  上干燥, 过滤和在真空下浓缩得到黄色油。在干燥  $N_2$  的氛围下将油溶于 15mL 的 TFA 中。反应混合物在真空下浓缩, 分配在 DCM 和 0.1N NaOH 水溶液之间。DCM 层在  $Na_2SO_4$  上干燥, 过滤和在真空下浓缩得到 3.06g 的油。油在快速硅胶柱上色谱分离, 用 DCM 洗脱以除去较少极性的杂质, 然后用 MeOH/DCM/ $NH_4OH$  (20/79.9/0.1) 洗脱, 得到 2.85g 的标题化合物 80F, 为油状物。

### 实施例 80G

1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-4-甲基-哌啶-4-基胺。

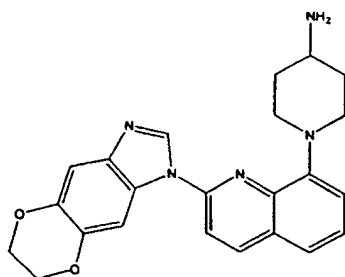
按照与实施例 1 中所用相同的程序, 只是使用三氟甲烷磺酸

2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基酯 77E 代替三氟甲磺酸 2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基酯 1E 和使用 (4-甲基-哌啶-4-基)氨基甲酸苄基酯 80F 代替实施例 1F 中的哌啶-4-基-氨基甲酸叔丁基酯, 得到标题化合物 80, 为黄色固体。

C. I. m/z 432[M+1];  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.80(s, 1H), 8.49(d, J=9.1Hz, 1H), 8.24(d, J=9.1Hz, 1H), 7.70(d, J=8.7Hz, 1H), 7.44(m, 2H), 7.24(dd, J=1.2, 8.7Hz, 1H), 7.18(d, J=2.5Hz, 1H), 7.00(m, 1H), 4.12(m, 2H), 3.76(m, 2H), 3.43(s, 3H), 3.26(m, 2H), 3.13(m, 2H), 1.75(m, 4H), 1.17(s, 3H).

#### 实施例 81

1-[2-(6,7-二氢-5,8-二氧杂-1,3-二氮杂-环戊[b]萘-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺。



#### 实施例 81A

8-溴-2-氯-喹啉。

在干燥  $\text{N}_2$  的氛围下将 8-溴-喹啉-2-醇 61B(44.11g, 196.7mmol) 溶于 450mL 的 DCE 中。向该溶液中滴加草酰氯(65.3mL, 749mmol), 随后添加 400 $\mu\text{l}$  的二甲基甲酰胺。在加料结束之后, 反应混合物被加热至回流, 并反应 3 小时。反应混合物在真空下浓缩。所获得的残留物被分配在 DCM 和饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液之间, 再次用饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液洗涤, 在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥, 过滤和在真空下浓缩得到 48.40g 的标题化合物

81A, 为桔黄色固体。

#### 实施例 81B

6, 7-二氢-1H-5, 8-二氧杂-1, 3-二氮杂-环戊[b]萘。

在干燥 N<sub>2</sub> 的氛围下将 5-6-亚乙基二氧基-2-巯基苯并咪唑(1.27g, 6.10mmol)和 3.5mL 的拉内®镍(50%淤浆, 在水中)悬浮于 30mL 的 EtOH 中。反应混合物被加热至 80℃ 和在这一温度下反应 3 小时。反应混合物然后经由 Celite™ 过滤, 然后 Celte™ 用乙醇和 DCM 洗涤。滤液被合并和在真空下浓缩得到 750mg 的标题化合物 81B, 为泡沫物。

#### 实施例 81C

1-(8-溴-喹啉-2-基)-6, 7-二氢-1H-5, 8-二氧杂-1, 3-二氮杂-环戊[b]萘。

在干燥 N<sub>2</sub> 的氛围下将 6, 7-二氢-1H-5, 8-二氧杂-1, 3-二氮杂-环戊[b]萘 81B(600mg, 3.4mmol)溶于 15mL 的 1-甲基-2-吡咯烷酮中。向该溶液中添加 60%氢氧化钠/油(136mg, 3.40mmol), 反应混合物搅拌 15 分钟。将 8-溴-2-氯-喹啉 81A(750mg, 3.10mmol)加入到反应混合物中, 随后被加热到 65℃ 和在这一温度下反应一整夜。反应混合物然后被冷却到环境温度, 分配在 DCM 和饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液之间, 再次用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液洗涤, 在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥, 过滤和在真空下浓缩得到 1.60g 的桔黄色固体。固体在快速硅胶柱上色谱分离, 用从 DCM 到 MeOH/DCM(0.5/99.5)的梯度洗脱, 得到 700mg 的标题化合物 81C, 为淡黄色固体。

#### 实施例 81D

{1-[2-(6, 7-二氢-5, 8-二氧杂-1, 3-二氮杂-环戊[b]萘-1-基)-喹啉-8-基]-吡啶-4-基}-氨基甲酸叔丁基酯。

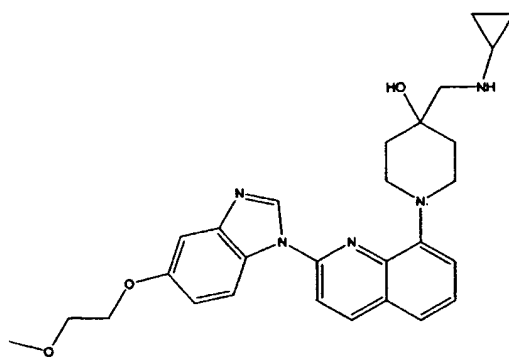
在干燥 N<sub>2</sub> 的氛围下将 1-(8-溴-喹啉-2-基)-6, 7-二氢-1H-5, 8-二氧杂-1, 3-二氮杂-环戊[b]萘 81C(700mg, 1.83mmol)和吡啶-4-基-氨基甲酸叔丁基酯(733mg, 3.66mmol)溶于 6.0mL 的二恶烷中。向该溶液中添加 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(835mg, 2.56mmol), 外消旋-BINAP(68mg, 0.109mmol)和三(二苄叉基丙酮)二钯(0)(34mg, 0.037mmol), 反应混合物被加热

至回流, 然后在这一温度下反应一整夜。混合物然后被冷却到环境温度, 过滤; 和在真空下浓缩得到 1.12g 的桔黄色膜。在干燥  $N_2$  的氛围下将该膜溶于 5mL 的 TFA 和 5mL 的 DCM 的溶液中。反应混合物在环境温度下搅拌 30 分钟, 在这一段时间之后它在真空下浓缩, 得到黄色油。油被分配在乙醚和 0.1N HCl 水溶液之间。水层然后用 DCM 洗涤。水层用 NaOH 碱化到 pH ~ 11。所获得的水溶液用 DCM 洗涤三次。DCM 萃取液被合并, 在  $Na_2SO_4$  上干燥, 过滤和在真空下浓缩得到 500mg 的黄色固体。固体在快速硅胶柱上色谱分离, 用 MeOH/DCM(10/90) 洗脱, 得到 127mg 的标题化合物 81, 为黄色固体。

C. I. m/z 402 [M+1];  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$  8.63 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.56 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.08 (dd, J=2.1Hz, 6.7Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.21 (m, 4H), 3.57 (m, 2H), 2.63 (m, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.73 (m, 2H)。

#### 实施例 82

4-环丙基氨基甲基-1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-醇。



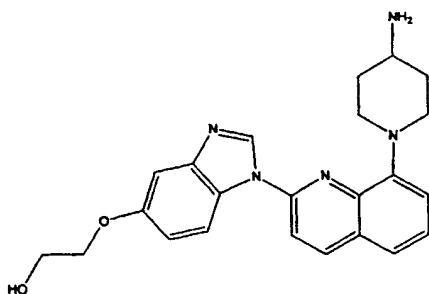
按照与实施例 24 中所用相同的程序, 只是使用 5-(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯胺 42A 代替在实施例 1B 中的 4-甲氧基-2-硝基苯胺和使用环丙基胺代替二甲胺在 THF 中的 2.0M 溶液, 得到标题化合物 82,

为黄色泡沫 82。

C. I. m/z 488[M+1];  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.63(s, 1H), 8.33(d, J=9.1Hz, 1H), 8.28(d, J=8.7Hz, 1H), 7.65(d, J=8.7Hz, 1H), 7.44(m, 2H), 7.33(d, J=2.1Hz, 1H), 7.27(m, 1H), 7.08(m, 1H), 4.21(m, 2H), 3.81(m, 2H), 3.68(m, 2H), 3.47(s, 3H), 3.22(m, 2H), 2.80(brs, 2H), 2.28(m, 1H), 1.99(m, 2H), 1.73(m, 2H), 0.51(m, 2H), 0.40(m, 2H)。

### 实施例 83

2-{1-[8-(4-氨基-哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基氧基}-乙醇。



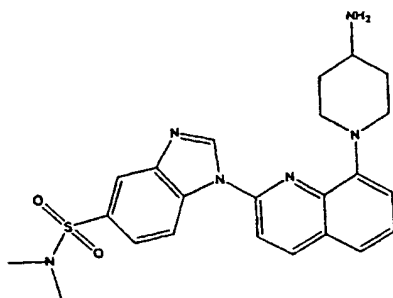
按照与实施例 2 中所用相同的程序, 只是使用 1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺 33 代替 1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺 1, 得到标题化合物 83, 为黄色固体。

C. I. m/z 404[M+1];  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.96(s, 1H), 8.69(d, J=8.7Hz, 1H), 8.42(d, J=8.7Hz, 1H), 7.93(d, J=8.7Hz, 1H), 7.56(d, J=6.5Hz, 1H), 7.48(t, J=7.9Hz, 1H), 7.33(d, J=7.5Hz, 1H), 7.29(d, J=2.5Hz, 1H), 7.22(m, 1H), 4.14(m, 2H), 3.92(m,

2H), 3.85 (m, 2H), 2.83 (m, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.83 (m, 2H)。

#### 实施例 84

1-[8-(4-氨基-哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-1H-苯并咪唑-5-磺酸二甲基酰胺。



#### 实施例 84A

4-氨基-N,N-二甲基-3-硝基苯磺酰胺。

将 6.00g (25.0mmol) 2-硝基苯胺-4-磺酸钠与 13.0g (62.4mmol) 五氯化磷(PCl<sub>5</sub>)一起被调和在 25.0mL 四氯化碳(CCl<sub>4</sub>)中, 加热至回流状态保持 5 小时。反应冷却至室温, 并倾倒在冰水中。添加氯仿(CHCl<sub>3</sub>), 常规的水洗涤处理得到了嫩黄色固体。所分离的物质当中的一半被调和在 10.0mL H<sub>2</sub>O 中和冷却到 0℃。向这一溶液中缓慢添加 44.0mL (87.5mmol) 的二甲胺在甲醇中的 2.0M 溶液。在最初的放热和气体放出已平息之后, 反应被加热至 80℃ 保持 4 小时。反应冷却至室温, 使用稀 HCl 调节 pH 到 3.0。淬灭的反应在室温下慢慢搅拌一夜。经过滤分离出嫩黄色固体形式的 1.13g (4.62mmol, 37%) 的所需产物 84A。

#### 实施例 84B

{1-[2-(5-二甲基氨基磺酰基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基}-氨基甲酸叔丁基酯。

按照与实施例 1 中所用相同的程序，只是使用 4-氨基-N,N-二甲基-3-硝基苯磺酰胺 84A 代替在实施例 1B 中的 4-甲氧基-2-硝基苯胺，得到标题化合物 84B 固体。

#### 实施例 84C

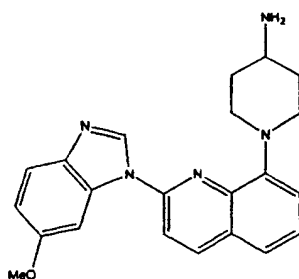
1-[8-(4-氨基-哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-1H-苯并咪唑-5-磺酸二甲基酰胺。

将(1-[2-(5-二甲基氨基磺酰基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基)-氨基甲酸叔丁基酯 84B(129mg, 0.234mmol)溶解到 1.0mL 的 1,4-二恶烷中。向这一溶液中缓慢添加 234  $\mu$ l (0.936mmol) 的 HCl 在 1,4-二恶烷中的 4.0M 浓度溶液。没有固体形成，淤浆在室温下搅拌 2 小时。将乙醚加入到反应混合物中，经过过滤分离出粗反应产物(141mg 黄色固体)。黄色固体被调和在 DCM 中和用 10%K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶液洗涤一次。有机层在 MgSO<sub>4</sub> 上干燥并在减压下蒸发。所获得的黄色固体在硅胶柱上提纯(94CHCl<sub>3</sub>: 6CH<sub>3</sub>OH: 0.6NH<sub>4</sub>OH)，得到 10mg 的标题化合物 84，为棕色固体。

C. I. m/z 451[M+1]; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.81(s, 1H), 8.64(m, 1H), 8.38(m, 1H), 8.34(s, 1H), 7.88(m, 1H), 7.71(m, 1H), 7.52(m, 2H), 7.29(m, 1H), 3.89(m, 1H), 2.98(m, 2H), 2.74(s, 6H), 2.09(m, 2H), 1.80(m, 2H), 1.78(m, 2H)。

#### 实施例 85

1-[2-(6-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺。

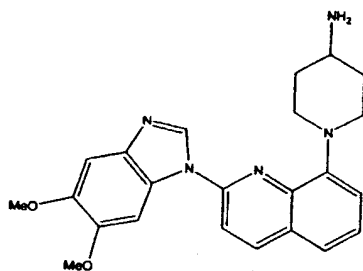


按照与实施例 84 中所用相同的程序, 只是使用 5-甲氧基-2-硝基苯胺代替在实施例 1B 中的 4-甲氧基-2-硝基苯胺, 得到灰白色固体形式的标题化合物 85。

C. I.  $m/z$  374.1  $[M+1]$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.60 (s, 1H), 8.31 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.77 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 7.67 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.91 (m, 2H), 2.90 (m, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.58 (brs, 2H).

#### 实施例 86

1-[2-(5,6-二甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺。



#### 实施例 86A

4,5-二甲氧基-2-硝基苯胺。

将 4.50g (20.0mmol) 4, 5-二甲氧基-1, 2-二硝基苯调和在

50.0mLEtOH/8.4mLAcOH 混合物中。在其中添加 4.00g 铁粉(0)。反应被加热至 70℃ 的油浴温度保持一夜。反应冷却至室温, 然后倾倒在 400mL H<sub>2</sub>O 上。水层用乙醚萃取几次。有机层在硫酸镁上干燥, 然后在减压下蒸发, 得到 4.73g 桔黄色固体, 为起始原料和产物的混合物。这一固体在硅胶柱上提纯(30%DCM, 在己烷中)得到标题化合物 86A, 为桔黄色固体(1.15g, 5.80mmol)。

#### 实施例 86B

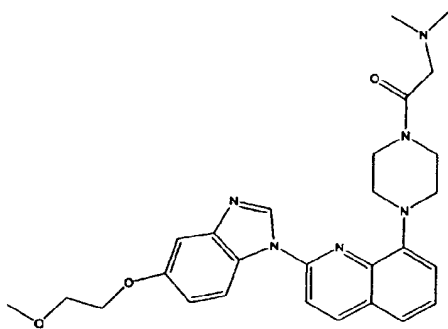
1-[2-(5,6-二甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺。

按照与实施例 84 中所用相同的程序, 只是使用 4, -5-二甲氧基-2-硝基苯胺 86A 代替在实施例 1B 中的 4-甲氧基-2-硝基苯胺, 得到标题化合物 86, 为灰白色固体。

C. I. m/z 404[M+1]; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 8.54(s, 1H), 8.30(d, J=8.7Hz, 1H), 7.86(s, 1H), 7.64(d, J=8.7Hz, 1H), 7.45(m, 1H), 7.33(s, 1H), 7.30(m, 1H), 7.20(m, 1H), 4.00(s, 3H), 3.97(s, 3H), 3.90(m, 2H), 2.90(m, 3H), 2.02(m, 2H), 1.89(m, 2H)。

#### 实施例 87

2-二甲基氨基-1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌嗪-1-基)-乙酮。



### 实施例 87A

2-氯-1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌嗪-1-基)-乙酮。

在干燥 N<sub>2</sub> 的氛围下将 2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-8-哌嗪-1-基-喹啉 63(215mg, 0.53mmol)溶于 2.5mL 的无水 DCM 中。向该溶液中依次添加 2,6-二甲基吡啶(120μl, 1.06mmol)和氯乙酰氯(630μl, 0.800mmol),反应然后在环境温度下搅拌一夜。反应混合物过滤和收集固体,在真空下干燥得到 50mg 的标题化合物 87A。

### 实施例 87B

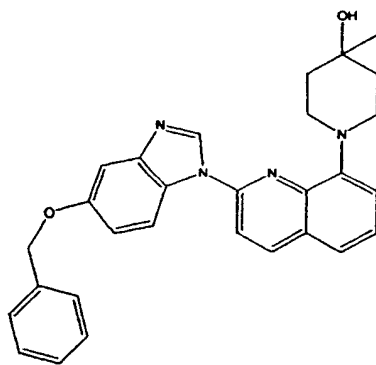
2-二甲基氨基-1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌嗪-1-基)-乙酮。

将 2-氯-1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌嗪-1-基)-乙酮 87A(50mg, 0.10mmol)溶于 2.0mL 的二甲胺在甲醇中的 2.0M 溶液中,反应混合物随后在环境温度下搅拌 2 小时。反应混合物在真空下浓缩,和残留物在快速硅胶柱上色谱分离,用 MeOH/DCM(2/98),然后用 MeOH/DCM/NH<sub>4</sub>OH(4/95.9/0.1)和最后用 MeOH/DCM/NH<sub>4</sub>OH(6/93.9/0.1)洗脱,得到 32.5mg 的标题化合物 87。

C. I. m/z 489[M+1]; <sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD): δ 8.79(s, 1H), 8.49(d, J=9.1Hz, 1H), 8.24(d, J=8.7Hz, 1H), 7.69(d, J=9.1Hz, 1H), 7.48(m, 1H), 7.39(m, 1H), 7.17(m, 2H), 6.98(dd, J=2.5, 9.1Hz, 1H), 4.11(m, 2H), 3.76(m, 6H), 3.42(s, 3H), 3.14-3.21(m, 6H), 2.28(s, 6H)。

### 实施例 88

1-[2-(5-苄氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-4-甲基-哌啶-4-醇。



### 实施例 88A

1-[2-(5-苄氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-酮。

在干燥  $N_2$  的氛围下将 2-(5-苄氧基-苯并咪唑-1-基)-8-溴-喹啉 (3.46g, 8.05mmol) (它通过使用在实施例 61 中列出的程序, 只是使用 4-苄氧基-2-硝基苯胺代替在实施例 61D 中的 5-(2-甲氧基-乙氧基)-2-硝基苯胺 42A, 来制备), 和 4-哌啶酮盐酸盐合物 (2.47g, 16.1mmol) 溶于 ~ 40mL 的 1,4-二恶烷中。向该溶液中添加  $Cs_2CO_3$  (8.91g, 27.4mmol), 外消旋-BINAP (300mg, 0.482mmol) 和三(二苄叉基丙酮)二钯(0) (147mg, 0.160mmol), 然后反应混合物被加热至 100℃ 和在这一温度下反应一整夜。混合物然后被冷却到环境温度, 过滤, 沉淀物用 DCM/MeOH 洗涤几次。合并的滤液在真空下浓缩和残留物经快速硅胶柱色谱法提纯, 用 MeOH/DCM/ $NH_4OH$  (1.5/98.3/0.2) 洗脱, 得到 1.91g 的标题化合物 88A, 为桔黄色固体。

### 实施例 88B

1-[2-(5-苄氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-4-甲基-哌啶-4-醇。

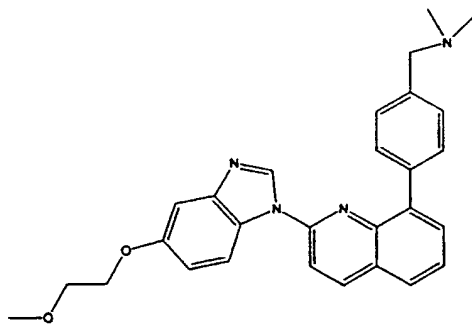
在干燥  $N_2$  的氛围下将 1-[2-(5-苄氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-酮 88A (832mg, 1.85mmol) 溶于 10mL 的无水 THF 中。溶液然后冷却至 -78℃, 在此时间之后添加 1.2mL 的甲基溴化镁在 THF 中的 3M 溶液。反应混合物升到环境温度保持一夜, 在这一段时间之后它用水淬灭。混合物然后在真空下浓缩, 随后分配在 DCM 和饱和  $NaHCO_3$  水溶液之间。有机层然后被分出, 再次用饱和  $NaHCO_3$  水溶液洗涤, 然后用盐水洗涤, 在  $Na_2SO_4$  上干燥, 过滤和在真空下浓缩, 得到黄色泡沫。

泡沫在快速硅胶柱进行色谱分离, 用 MeOH/DCM/NH<sub>4</sub>OH(1.5/98.3/0.2) 洗脱, 得到 585mg 的标题化合物 88, 为黄色固体。

C. I. m/z 465[M+1]; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 8.63(s, 1H), 8.35(d, J=8.7Hz, 1H), 8.23(d, J=8.7Hz, 1H), 7.60(d, J=8.7Hz, 1H), 7.24-7.48(m, 9H), 7.10(dd, J=2.5, 8.7Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 3.58(m, 2H), 3.26(m, 2H), 2.08(m, 2H), 1.98(brs, 1H), 1.84(m, 2H), 1.37(s, 3H)。

#### 实施例 89

(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基)-二甲基-胺。



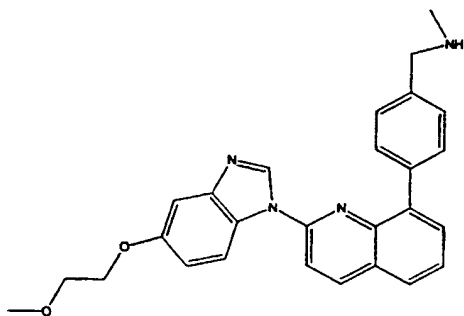
按照与实施例 6 所用相同的程序, 只是使用三氟甲磺酸 2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基酯 77E 代替在实施例 1F 中的三氟甲磺酸 2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)喹啉-8-基酯 1E, 得到标题化合物 89。

C. I. m/z 453[M+1]; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 8.57(s, 1H), 8.31(d, J=9.1Hz, 1H), 7.99(d, J=9.1Hz, 1H), 7.80(m, 1H), 7.77(m, 1H), 7.65(m, 3H), 7.57(m, 1H), 7.44(d, J=8.1Hz, 2H), 7.26(d, J=2.5Hz, 1H), 6.81(dd, J=2.5, 9.1, 1H), 4.15(m, 2H), 3.77(m, 2H), 3.56(s,

2H), 3.45 (s, 3H), 2.33 (s, 6H).

#### 实施例 90

(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基)-甲基-胺。

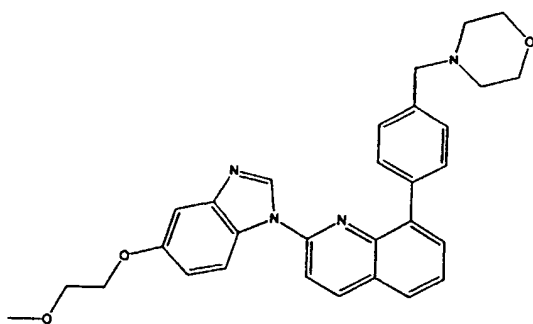


按照与实施例 5 中所用相同的程序, 只是使用三氟甲烷磺酸 2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基酯 77E 代替在实施例 1F 中的三氟甲磺酸 2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)喹啉-8-基酯 1E, 得到标题化合物 90。

C. I. m/z 439 [M+1];  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.56 (s, 1H), 8.31 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.63 (m, 3H), 7.56 (m, 1H), 7.43 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.23 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.80 (m, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.53 (s, 3H).

#### 实施例 91

2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-8-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-喹啉。

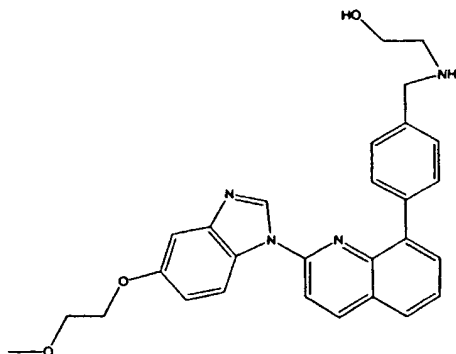


按照与实施例 5 中所用相同的程序, 只是使用三氟甲烷磺酸 2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基酯 77E 代替在实施例 1F 中的三氟甲磺酸 2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基酯 1E 和使用吗啉基替实施例 5B 中的甲胺, 得到标题化合物 91。

C. I.  $m/z$  495  $[M+1]$ ;  $^1H$  NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  8.56(s, 1H), 8.31(d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 7.98(d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 7.81(m, 1H), 7.76(m, 1H), 7.65(m, 3H), 7.57(m, 1H), 7.43(d,  $J=7.9$ Hz, 2H), 7.25(d,  $J=2.5$ Hz, 1H), 6.80(dd,  $J=2.5, 9.1$ , 1H), 4.15(m, 2H), 3.78(m, 6H), 3.62(s, 2H), 3.46(s, 3H), 2.85(m, 4H)

#### 实施例 92

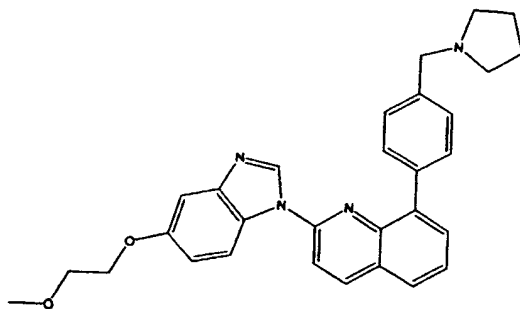
2-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基氨基)-乙醇。



$J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 7.59(dd,  $J=1.7$ , 7.0Hz, 1H), 7.48(m, 1H), 7.41(d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 7.32(d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 7.01(d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 6.54(d,  $J=2.5$ , 9.1Hz, 1H), 4.02(m, 2H), 3.86(s, 2H), 3.71(m, 2H), 3.41(s, 3H).

#### 实施例 94

2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-8-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-喹啉。



按照与实施例 5 中所用相同的程序, 只是使用三氟甲烷磺酸 2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基酯 77E 代替在实施例 1F 中的三氟甲磺酸 2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基酯 1E 和使用吡咯烷代替实施例 5B 中的甲胺, 得到标题化合物 94。

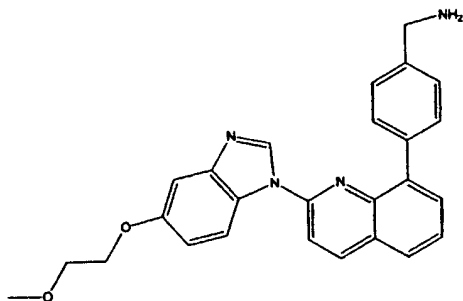
C. I.  $m/z$  479[M+1];  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.72(s, 1H), 8.22(d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 7.79(d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 7.74(m, 1H), 7.69(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.57(dd,  $J=1.7$ , 7.0Hz, 1H), 7.48(m, 1H), 7.36(d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 7.27(d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 7.03(d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 6.50(m, 1H), 4.02(m, 2H), 3.70(m, 2H), 3.65(s, 2H), 3.41(s, 3H), 2.55(m, 4H), 1.80(m, 4H).

按照与实施例 5 中所用相同的程序, 只是使用三氟甲烷磺酸 2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基酯 77E 代替在实施例 1F 中的三氟甲磺酸 2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基酯 1E 和使用乙醇胺代替实施例 5B 中的甲胺, 得到标题化合物 92。

C. I. m/z 469 [M+1];  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.63 (s, 1H), 8.14 (d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 7.71 (d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 7.68 (dd,  $J=2.2, 7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.59 (d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 7.54 (dd,  $J=2.2, 7.0\text{Hz}$ , 1H), 7.43 (m, 1H), 7.35 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 7.28 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 6.99 (d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 6.50 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.70 (m, 4H), 3.41 (s, 3H), 3.21 (m, 2H)

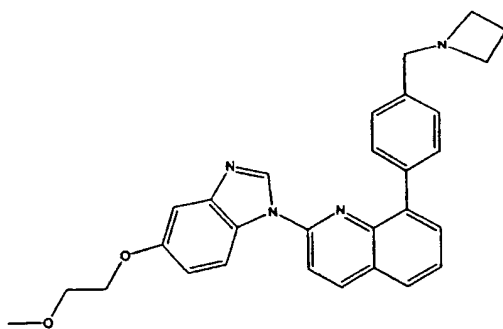
### 实施例 93

4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄胺。



按照与实施例 78 中所用相同的程序, 只是使用 4-氨基苯基硼酸盐酸盐代替 2-甲氧基-5-吡啶硼酸以及磷酸钾的当量数翻一番, 得到标题化合物 93。

C. I. m/z 425 [M+1];  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.69 (s, 1H), 8.21 (d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 7.77 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.73 (m, 1H), 7.66 (d,



按照与实施例 5 中所用相同的程序, 只是使用三氟甲烷磺酸 2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基酯 77E 代替在实施例 1F 中的三氟甲磺酸 2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基酯 1E 和使用氮杂环丁烷代替实施例 5B 中的甲胺, 得到标题化合物 96。

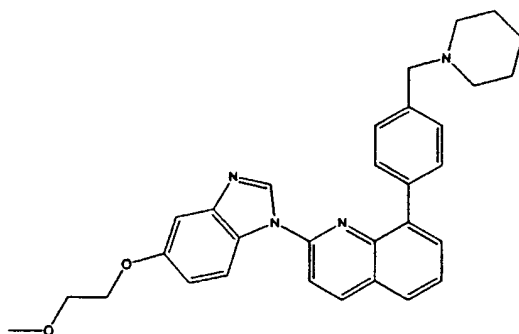
C. I.  $m/z$  465  $[M+1]$ ;  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$  8.68 (s, 1H), 8.17 (d,  $J=9.1$  Hz, 1H), 7.72 (d,  $J=9.1$  Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.62 (d,  $J=9.1$  Hz, 1H), 7.54 (dd,  $J=1.7, 7.0$  Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.32 (d,  $J=7.9$  Hz, 2H), 7.19 (d,  $J=7.9$  Hz, 2H), 7.02 (d,  $J=2.5$  Hz, 1H), 6.49 (dd,  $J=2.5, 9.1$  Hz, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.26 (m, 4H), 2.09 (m, 2H)。

#### 实施例 97

1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基)-*cis*-吡咯烷-3,4-二醇。

### 实施例 95

2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-8-(4-(吡咯烷-1-基甲基)-苯基)-喹啉。

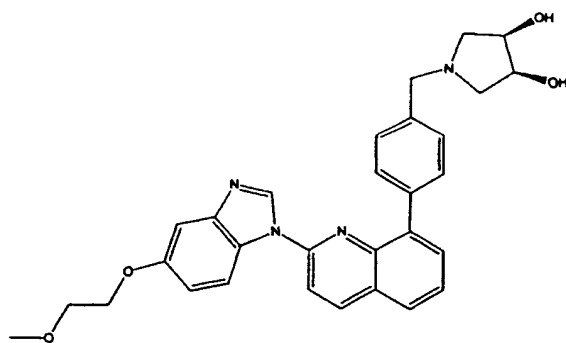


按照与实施例 5 中所用相同的程序，只是使用三氟甲烷磺酸 2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基酯 77E 代替在实施例 1F 中的三氟甲磺酸 2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基酯 1E 和使用哌啶代替实施例 5B 中的甲胺，得到标题化合物 95。

C. I.  $m/z$  493  $[M+1]$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  8.56 (s, 1H), 8.30 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 8.00 (d,  $J=9.1$  Hz, 1H), 7.78 (dd,  $J=1.2, 7.9$  Hz, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.64 (m, 3H), 7.56 (m, 1H), 7.45 (d,  $J=7.9$  Hz, 2H), 7.25 (d,  $J=2.5$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J=2.5, 9.1$  Hz, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.48 (m, 4H), 1.63 (m, 4H), 1.47 (m, 2H).

### 实施例 96

2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-8-(4-(吡咯烷-1-基甲基)-苯基)-喹啉。

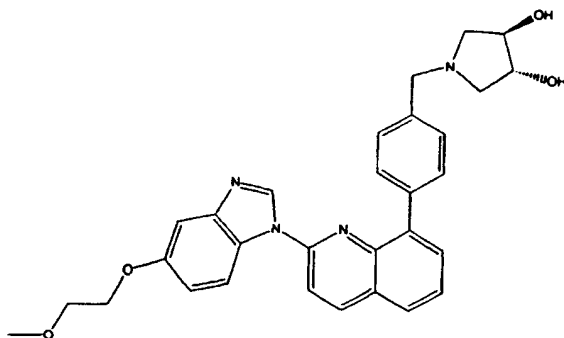


按照与实施例 5 中所用相同的程序, 只是使用三氟甲烷磺酸 2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基酯 77E 代替在实施例 1F 中的三氟甲磺酸 2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基酯 1E 和使用 *cis*-吡咯烷-3,4-二醇代替实施例 5B 中的甲胺, 得到标题化合物 97.

C. I.  $m/z$  511[M+1];  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$  8.68(s, 1H), 8.18(d,  $J=9.1$ Hz, 1H), 7.74(d,  $J=9.1$ Hz, 1H), 7.71(dd,  $J=1.3, 8.3$ Hz, 1H), 7.63(d,  $J=9.1$ Hz, 1H), 7.54(dd,  $J=1.3, 7.0$ Hz, 1H), 7.44(m, 1H), 7.33(d,  $J=8.0$ Hz, 2H), 7.25(d,  $J=8.0$ Hz, 2H), 7.00(d,  $J=2.5$ Hz, 1H), 6.50(m, 1H), 4.14(m, 2H), 4.01(m, 2H), 3.71(m, 2H), 3.66(s, 2H), 3.42(s, 3H), 2.96(m, 2H), 2.55(m, 2H).

#### 实施例 98

R, R-(1-(4-(2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基)-苄基)-*trans*-吡咯烷-3,4-二醇)。

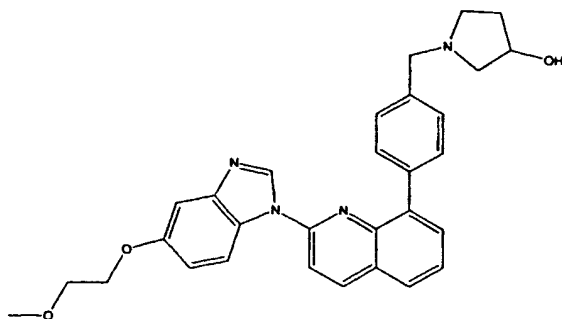


按照与实施例 5 中所用相同的程序, 只是使用三氟甲烷磺酸 2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基酯 77E 代替在步骤 1F 中的三氟甲磺酸 2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基酯 1E 和使用 R,R-trans-吡咯烷-3,4-二醇代替步骤 5B 中的甲胺, 得到标题化合物 98。

C. I. m/z 511[M+1];  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.87(s, 1H), 8.40(d, J=8.7Hz, 1H), 7.96(d, J=9.1Hz, 1H), 7.88(m, 2H), 7.71(dd, J=1.2, 7.0Hz, 1H), 7.58(m, 1H), 7.54(d, J=8.3Hz, 2H), 7.44(d, J=8.3Hz, 2H), 7.12(d, J=2.5Hz, 1H), 6.67(dd, J=2.5, 9.1Hz, 1H), 4.10(m, 4H), 3.77(m, 4H), 3.44(s, 3H), 3.04(m, 2H), 2.60(m, 2H)。

#### 实施例 99

1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基)-吡咯烷-3-醇。

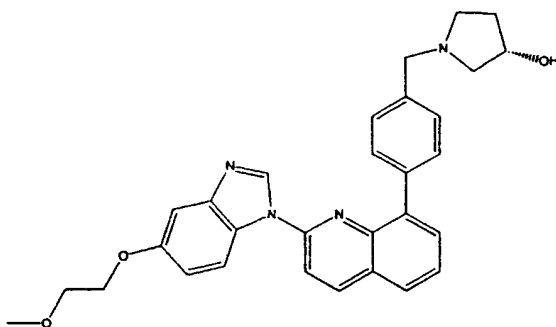


按照与实施例 5 中所用相同的程序, 只是使用三氟甲烷磺酸 2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基酯 77E 代替在实施例 1F 中的三氟甲磺酸 2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基酯 1E 和使用外消旋 3-吡咯烷醇代替实施例 5B 中的甲胺, 得到标题化

J=8.3Hz, 2H), 7.27(d, J=8.3Hz, 2H), 7.01(d, J=2.5Hz, 1H), 6.49(dd, J=2.5, 9.1Hz, 1H), 4.36(m, 1H), 4.01(m, 2H), 3.70(m, 2H), 3.67(d, J=12.5Hz, 1H), 3.62(d, J=12.5Hz, 1H), 3.42(s, 3H), 2.84(m, 1H), 2.70(m, 1H), 2.55(m, 1H), 2.50(m, 1H), 2.15(m, 1H), 1.72(m, 1H)。

#### 实施例 101

S-(1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基)-吡咯烷-3-醇)。



按照与实施例 5 中所用相同的程序, 只是使用三氟甲烷磺酸 2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基酯 77E 代替在实施例 1F 中的三氟甲磺酸 2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基酯 1E 和使用 S-3-吡咯烷醇代替实施例 5B 中的甲胺, 得到标题化合物 101。

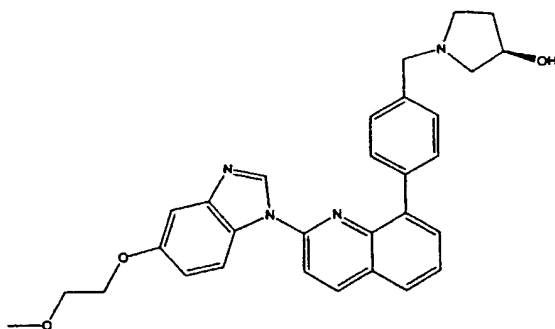
C. I. m/z 495[M+1];  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.84(s, 1H), 8.37(d, J=8.7Hz, 1H), 7.93(d, J=9.1Hz, 1H), 7.86(m, 2H), 7.68(dd, J=1.7, 7.1Hz, 1H), 7.56(m, 1H), 7.53(d, J=7.9Hz, 2H), 7.40(d, J=7.9Hz, 2H), 7.11(d, J=2.5Hz, 1H), 6.63(dd, J=2.5, 9.1Hz, 1H), 4.39(m, 1H), 4.09(m, 2H), 3.74(m, 4H), 3.43(s, 3H), 2.90(m, 1H), 2.76(m,

合物 99.

C. I. m/z 495[M+1]; <sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ 8.60(s, 1H), 8.08(d, J=8.7Hz, 1H), 7.67(d, J=8.7Hz, 1H), 7.63(m, 1H), 7.53(d, J=9.1Hz, 1H), 7.49(dd, J=1.2, 7.1Hz, 1H), 7.39(m, 1H), 7.39(d, J=8.3Hz, 2H), 7.26(d, J=8.3Hz, 2H), 6.97(d, J=2.5Hz, 1H), 6.44(dd, J=2.5, 9.1Hz, 1H), 4.35(m, 1H), 3.98(m, 2H), 3.69(m, 2H), 3.61(d, J=12.5Hz, 1H), 3.57(d, J=12.5Hz, 1H), 3.41(s, 3H), 2.82(m, 1H), 2.67(m, 1H), 2.48(m, 2H), 2.12(m, 1H), 1.70(m, 1H).

### 实施例 100

R-(1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基)-吡咯烷-3-醇)。



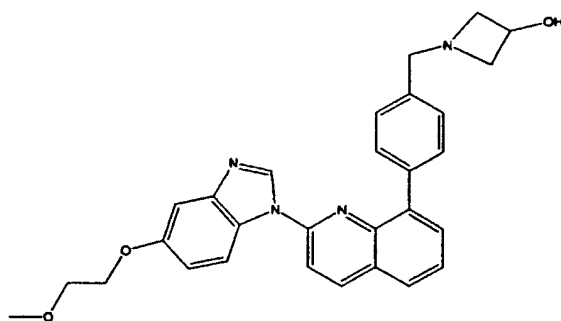
按照与实施例 5 中所用相同的程序, 只是使用三氟甲烷磺酸 2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基酯 77E 代替在实施例 1F 中的三氟甲磺酸 2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基酯 1E 和使用 R-3-吡咯烷醇代替实施例 5B 中的甲胺, 得到标题化合物 100。

C. I. m/z 495[M+1]; <sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ 8.69(s, 1H), 8.19(d, J=9.1Hz, 1H), 7.76(d, J=9.1Hz, 1H), 7.71(m, 1H), 7.64(d, J=8.7Hz, 1H), 7.55(dd, J=1.3, 7.0Hz, 1H), 7.46(m, 1H), 7.34(d,

1H), 2.62(m, 1H), 2.52(m, 1H), 2.19(m, 1H), 1.75(m, 1H)。

### 实施例 102

1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基)-氮杂环丁烷-3-醇。

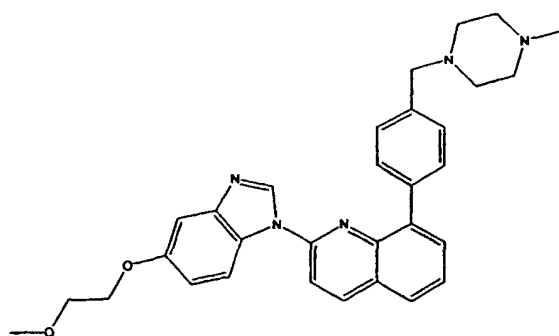


按照与实施例 5 中所用相同的程序, 只是使用三氟甲烷磺酸 2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基酯 77E 代替在实施例 1F 中的三氟甲磺酸 2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基酯 1E 和使用氮杂环丁烷-3-醇代替实施例 5B 中的甲胺, 得到标题化合物 102。

C. I.  $m/z$  481[M+1];  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.52(s, 1H), 8.00(d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 7.63(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.56(dd,  $J=2.3, 7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.45(m, 2H), 7.33(m, 1H), 7.26(d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 7.15(d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 6.96(d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 6.46(dd,  $J=2.5, 8.7\text{Hz}$ , 1H), 4.86(brs, 1H), 4.37(m, 1H), 3.96(m, 2H), 3.68(m, 2H), 3.63(s, 2H), 3.59(m, 2H), 3.40(s, 3H), 2.98(m, 2H)。

### 实施例 103

2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-8-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-喹啉。

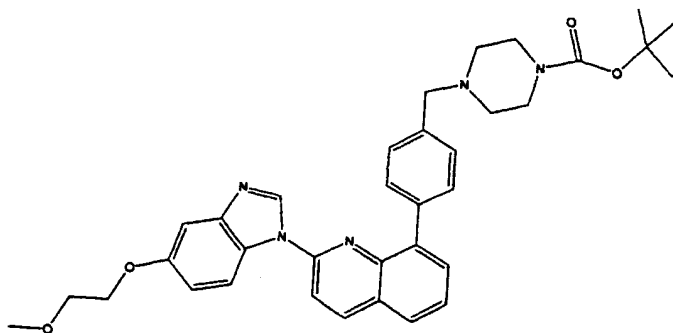


按照与实施例 5 中所用相同的程序, 只是使用三氟甲烷磺酸 2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基酯 77E 代替在实施例 1F 中的三氟甲磺酸 2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基酯 1E 和使用 1-甲基哌嗪代替实施例 5B 中的甲胺, 得到标题化合物 103。

C. I.  $m/z$  508  $[M+1]$ ;  $^1H$  NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  8.56(s, 1H), 8.30(d,  $J=9.1$ Hz, 1H), 7.98(d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 7.80(m, 1H), 7.75(m, 1H), 7.62(m, 3H), 7.57(m, 1H), 7.44(d,  $J=8.3$ Hz, 2H), 7.24(d,  $J=2.1$ Hz, 1H), 6.80(dd,  $J=2.5, 8.7$ Hz, 1H), 4.15(m, 2H), 3.77(m, 2H), 3.62(s, 2H), 3.45(s, 3H), 2.70(m, 8H), 2.30(s, 3H).

#### 实施例 104

4-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基)-哌嗪-1-羧酸叔丁基酯。

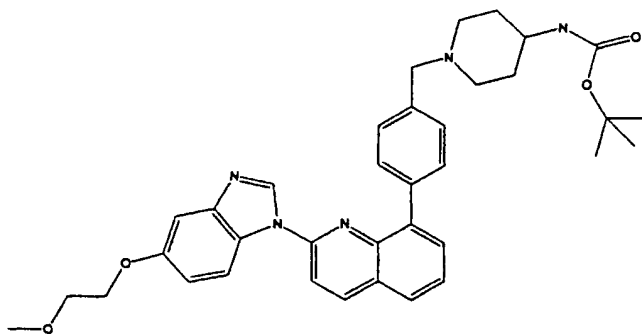


按照与实施例 5 中所用相同的程序, 只是使用三氟甲烷磺酸 2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基酯 77E 代替在实施例 1F 中的三氟甲磺酸 2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基酯 1E 和使用 1-叔丁氧基羰基-哌嗪代替实施例 5B 中的甲胺, 得到标题化合物 104.

C.I. m/z 594[M+1];  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.58(s, 1H), 8.35(d, J=9.1Hz, 1H), 8.00(d, J=9.1Hz, 1H), 7.82(m, 1H), 7.78(m, 1H), 7.67(m, 3H), 7.60(m, 1H), 7.47(d, J=7.9Hz, 2H), 7.26(d, J=2.1Hz, 1H), 6.83(dd, J=2.5, 8.7Hz, 1H), 4.17(m, 2H), 3.79(m, 2H), 3.64(s, 2H), 3.49(m, 4H), 3.46(s, 3H), 2.50(m, 4H), 1.45(s, 9H).

#### 实施例 105

[1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基)-哌啶-4-基]-氨基甲酸叔丁基酯。



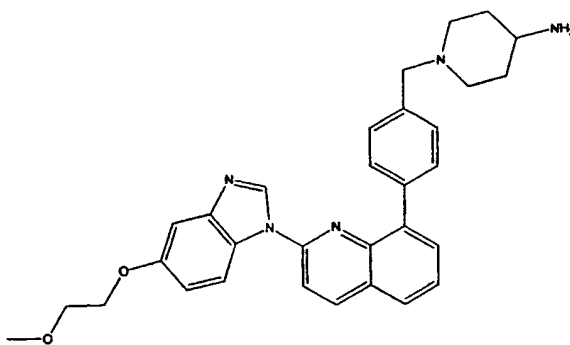
按照与实施例 5 中所用相同的程序, 只是使用三氟甲烷磺酸 2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基酯 77E 代替在

实施例 1F 中的三氟甲磺酸 2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基酯 1E 和使用 4-N-叔丁氧基羰基-氨基哌啶代替实施例 5B 中的甲胺, 得到标题化合物 105。

C. I. m/z 608[M+1];  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.92(s, 1H), 8.48(d, J=9.1Hz, 1H), 8.04(d, J=9.1Hz, 1H), 7.96(d, J=9.1Hz, 1H), 7.92(m, 1H), 7.75(m, 1H), 7.61(m, 3H), 7.45(d, J=7.9Hz, 2H), 7.16(d, J=2.5Hz, 1H), 6.65(dd, J=2.5, 8.7Hz, 1H), 4.12(m, 2H), 3.77(m, 2H), 3.65(s, 2H), 3.44(s, 3H), 3.41(m, 1H), 3.00(m, 2H), 2.22(m, 2H), 1.88(m, 2H), 1.75(m, 2H), 1.42(s, 9H)。

#### 实施例 106

1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基)-哌啶-4-基胺。



在干燥  $\text{N}_2$  的氛围下将[1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基)-哌啶-4-基]-氨基甲酸叔丁基酯 105(110mg, 0.181mmol)溶于 3mL 的 TFA 和 3mL 的 DCM 的溶液中。反应混合物搅拌 40 分钟, 在这一段时间之后它在真空下浓缩和所获得的残留物被分配在 DCM 和 1N NaOH 水溶液之间。DCM 层然后用 1N NaOH 水溶液洗涤, 在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥, 过滤和在真空下浓缩得到 45mg 的标题化合物 106。

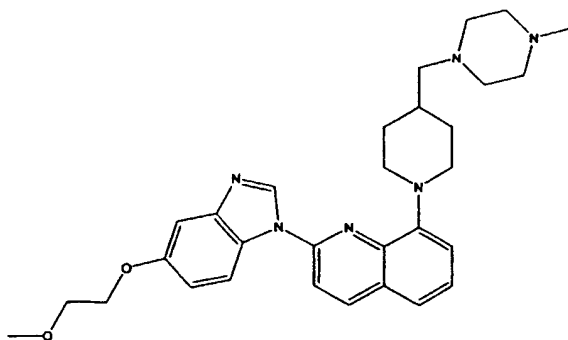
NaCNBH<sub>3</sub> (30mg, 0.46mmol) 加入到混合物中。反应混合物在环境温度下搅拌一整夜。

反应混合物然后被在真空下浓缩, 然后分配在 DCM 和 1N NaOH 水溶液之间。DCM 层被分出和再次用 1N NaOH 水溶液洗涤, 在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥, 过滤和在真空下浓缩。残留物在快速硅胶柱上色谱分离, 用从 MeOH/DCM (3/97) 到 MeOH/DCM (5/95) 和然后用从 MeOH/DCM/NH<sub>4</sub>OH (7/92.9/0.1) 到 MeOH/DCM/NH<sub>4</sub>OH (9/90.9/0.1) 的梯度洗脱, 得到 60mg 的标题化合物 108, 为黄色固体。

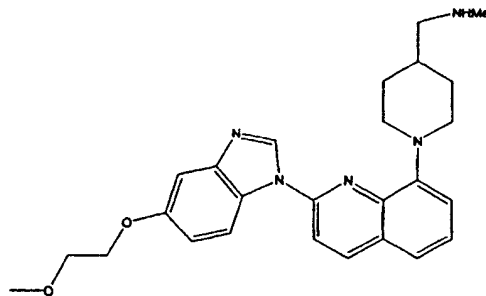
C. I. m/z 446 [M+1]; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 8.96 (s, 1H), 8.68 (d, J=9.1Hz, 1H), 8.44 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.57 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.34 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.27 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.10 (dd, J=2.5, 9.1Hz, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.68 (m, 3H)。

#### 实施例 109

2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-8-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-哌啶-1-基]-喹啉。



(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基甲基)-甲基-胺。



#### 实施例 108A

1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-羧醛。

在干燥  $N_2$  的氛围下将 (1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基)-甲醇 107 (1.47g, 3.40mmol) 溶于 15mL 的无水 DCM 中。向该混合物中添加 ~ 2gm 的 4A 分子筛, 4-甲基吗啉 N-氧化物 (1.19g, 10.2mmol) 和最后添加过钨酸四丙基铵 (119mg, 0.340mmol)。混合物在环境温度下搅拌一夜, 在这一段时间之后它经过 Celite™ 过滤。Celite™ 用 DCM 洗涤, 所合并的滤液在真空下浓缩。残留物在快速硅胶柱上色谱分离, 用从 MeOH/DCM (1/99) 到 MeOH/DCM (2/98) 的梯度洗脱, 得到 446mg 的标题化合物 108A。

#### 实施例 108B

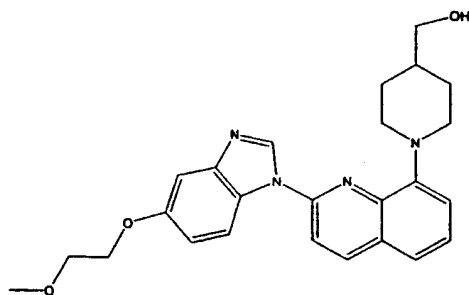
(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基甲基)-甲基-胺。

在干燥  $N_2$  的氛围下将 1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-羧醛 108A (100mg, 0.232mmol) 溶于 1mL 的甲醇中。向该溶液中添加 580  $\mu$ l 的甲胺在甲醇中的 2.0M 溶液。将乙酸 (~ 100  $\mu$ l) 加入到该溶液中一直到 pH ~ 5 为止, 在这一段时间之后将

C. I. m/z 508 [M+1];  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.55 (s, 1H), 8.29 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.98 (d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 7.78 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.76 (m, 1H), 7.60 (m, 4H), 7.42 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 2H), 7.23 (d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 6.80 (m, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.93 (m, 2H), 2.68 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.94 (brs, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.45 (m, 2H).

#### 实施例 107

(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基)-甲醇。



按照与实施例 1 中所用相同的程序, 只是使用三氟甲烷磺酸 2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基酯 77E 代替三氟-甲磺酸 2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基酯 1E 和使用 4-(羟甲基)-哌啶代替在实施例 1F 中的哌啶-4-基-氨基甲酸叔丁基酯, 得到标题化合物 107, 为黄色固体。

C. I. m/z 433 [M+1];  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.66 (s, 1H), 8.38 (d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 8.29 (d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 7.67 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.47 (m, 2H), 7.33 (d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 7.28 (m, 1H), 7.10 (dd,  $J=2.5, 9.1\text{Hz}$ , 1H), 4.21 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.83 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.75 (m, 3H).

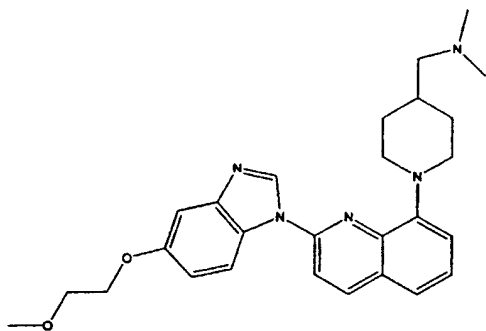
#### 实施例 108

按照与实施例 108 中所用相同的程序, 只是使用 1-甲基哌嗪代替在实施例 108B 中的甲胺, 得到标题化合物 109。

C. l. m/z 515[M+1];  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.79(s, 1H), 8.48(d, J=9.1Hz, 1H), 8.19(d, J=8.7Hz, 1H), 7.67(d, J=9.1Hz, 1H), 7.38(m, 2H), 7.16(d, J=2.1Hz, 1H), 7.12(d, J=7.4Hz, 1H), 6.90(m, 1H), 4.11(m, 2H), 3.75(m, 2H), 3.63(m, 2H), 3.43(s, 3H), 2.20-2.60(m, 15H), 1.76(m, 2H), 1.55(m, 1H), 1.45(m, 2H)。

#### 实施例 110

(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基甲基)-二甲基-胺。



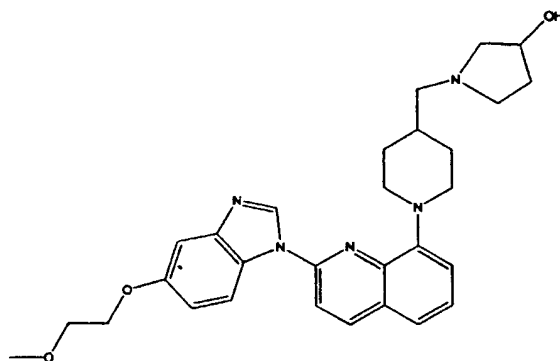
按照与实施例 108 中所用相同的程序, 只是使用二甲胺代替在步骤 108B 中的甲胺, 得到标题化合物 110。

C. l. m/z 460[M+1];  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.85(s, 1H), 8.55(d, J=9.1Hz, 1H), 8.28(d, J=8.7Hz, 1H), 7.76(d, J=8.7Hz, 1H), 7.45(d, J=7.9Hz, 1H), 7.40(m, 1H), 7.21(m, 2H), 6.98(dd, J=2.1, 9.1Hz, 1H), 4.14(m, 2H), 3.75(m, 4H), 3.43(s, 3H), 2.64(m, 2H), 2.27(m, 2H), 2.24(s, 6H), 1.83(m, 2H), 1.63(m, 1H), 1.54(m, 2H)。

#### 实施例 111

1-(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-

哌啶-4-基甲基)-吡咯烷-3-醇。

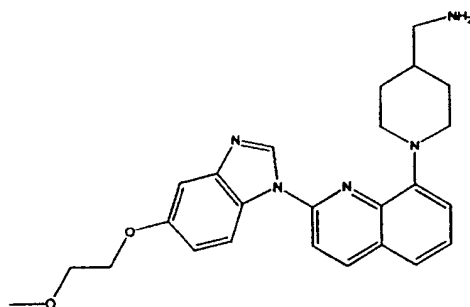


按照与实施例 108 中所用相同的程序, 只是使用外消旋 3-吡咯烷醇代替在实施例 108B 中的甲胺, 得到标题化合物 111。

C. I. m/z 502 [M+1];  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.93 (s, 1H), 8.65 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 8.39 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.88 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.55 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.30 (dd,  $J=1.3, 7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.25 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.06 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.78 (m, 4H), 3.45 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 2.74 (m, 3H), 2.58 (m, 1H), 2.50 (m, 3H), 2.12 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.60–1.75 (m, 4H)。

#### 实施例 112

C-(1-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基)-甲胺。



溶液然后冷却至 0℃，在这一段时间之后添加 32 μl 的 NEt<sub>3</sub> 和 1.50mL 的二甲基溴硼烷在 DCM 中的 1M 溶液。反应混合物升至环境温度，在这一温度下反应 ~ 2 小时。混合物然后分配在异丙醇/DCM(18/82) 和饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液之间。水层用异丙醇/DCM 萃取两次以上。有机萃取物被合并，在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥，过滤和在真空下浓缩，得到黄色固体。固体在快速硅胶柱上进行色谱分离，用 MeOH/DCM/NH<sub>4</sub>OH(4/95.8/0.2) 洗脱，得到 189mg 的标题化合物 113A，为黄色固体。

#### 实施例 113B

1-{2-[5-(2-二甲基氨基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-4-甲基-哌啶-4-醇。

将 1-[8-(4-羟基-4-甲基-哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-1H-苯并咪唑-5-醇 113A(189mg, 0.505mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(592mg, 1.81mmol), 碘化钠(76mg, 0.505mmol) 和 (2-二甲基氨基) 乙基氯盐酸盐(87mg, 0.61mmol) 加入到 2mL 的无水 DMF 中，所获得的混合物在干燥 N<sub>2</sub> 的氛围下被加热至 80℃。反应进行 48 小时，在这一段时间之后冷却至环境温度，然后在真空下浓缩。残留物在快速硅胶柱上进行色谱分离，用从 MeOH/DCM(3/97) 开始到 MeOH/DCM(8/92)、然后切换到 MeOH/DCM/NH<sub>4</sub>OH(8/91.8/0.2) 的一种梯度进行洗脱，得到 67mg 的标题化合物 113，为黄色油。

C. I. m/z 446[M+1]; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 8.64(s, 1H), 8.33(d, J=8.7Hz, 1H), 8.29(d, J=8.7Hz, 1H), 7.66(d, J=8.7Hz, 1H), 7.46(m, 2H), 7.33(d, J=2.5Hz, 1H), 7.28(dd, J=2.9, 5.8Hz, 1H), 7.08(dd, J=2.5, 9.1Hz, 1H), 4.20(m, 2H), 3.60(m, 2H), 3.26(m, 2H), 2.86(m, 2H), 2.41(s, 6H), 2.10(m, 2H), 1.85(m, 2H), 1.38(s, 3H)。

#### 实施例 114

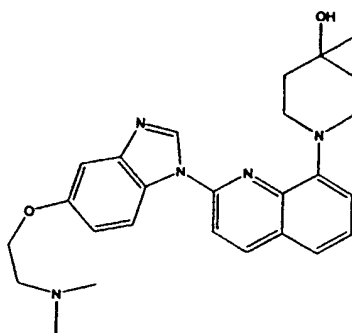
1-{2-[5-(2-二甲基氨基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-醇。

按照与实施例 108 中所用相同的程序，只是使用乙酸铵代替在实施例 108B 中的甲胺，得到标题化合物 112。

C. I. m/z 432[M+1];  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.91(s, 1H), 8.61(d, J=8.7Hz, 1H), 8.37(d, J=8.7Hz, 1H), 7.85(d, J=8.7Hz, 1H), 7.52(d, J=7.1Hz, 1H), 7.45(m, 1H), 7.29(d, J=7.5Hz, 1H), 7.23(d, J=2.1Hz, 1H), 7.04(dd, J=2.5, 9.1Hz, 1H), 4.17(m, 2H), 3.79(m, 4H), 3.44(s, 3H), 2.65-2.80(m, 4H), 1.89(m, 2H), 1.60(m, 3H)。

### 实施例 113

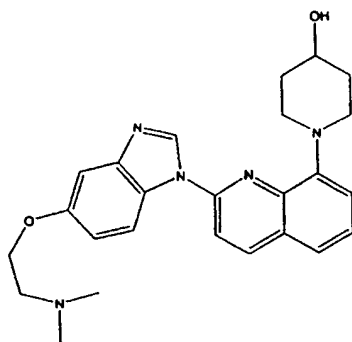
1-{2-[5-(2-二甲基氨基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-4-甲基-哌啶-4-醇。



### 实施例 113A

1-[8-(4-羟基-4-甲基-哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-1H-苯并咪唑-5-醇。

在干燥  $\text{N}_2$  的氛围下将 1-[2-(5-苄氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-4-甲基-哌啶-4-醇 88 (535mg, 1.15mmol) 溶于 5mL 的无水 DCM 中。



#### 实施例 114A

1-[2-(5-苄氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-醇。

在干燥  $N_2$  的氛围下将 1-[2-(5-苄氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-酮 88A (790mg, 1.76mmol) 溶于 6mL 的甲醇中。向该溶液中添加硼氢化钠 (66mg, 1.76mmol) 和反应混合物在环境温度下搅拌一整夜。混合物然后在真空下浓缩和所获得的残留物被分配在 DCM 和 0.1N NaOH 水溶液之间。DCM 层被分出，再次用 0.1N NaOH 水溶液洗涤，然后用盐水洗涤两次。DCM 层在  $Na_2SO_4$  上干燥，过滤和在真空下浓缩，得到黄色固体。固体经由快速硅胶柱色谱法提纯，用 MeOH/DCM/ $NH_4OH$  (1.5/98.3/0.2) 洗脱，得到 690mg 的标题化合物 114A。

#### 实施例 114B

1-[8-(4-羟基-哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-1H-苯并咪唑-5-醇。

在干燥  $N_2$  的氛围下将 1-[2-(5-苄氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-醇 114A (440mg, 0.976mmol) 悬浮于 10mL 的 DCE 中。向这一非均相溶液中添加 5mL 的三溴化硼在 DCM 中的 1M 溶液。反应混合物在环境温度下搅拌 1 小时，然后加热至回流，并在这一温度下反应 2 小时。反应混合物然后被冷却到环境温度并加入到冰水中。所获得的反应混合物的 pH 通过添加  $Na_2CO_3$  被调节至 8，该溶液用异丙醇/DCM (18/82) 萃取 5 次。有机萃取物被合并，在  $Na_2SO_4$  上干燥，过滤和在真空下浓缩，得到黄色固体。固体经由快速硅胶柱色谱法提纯，用 MeOH/DCM/ $NH_4OH$  (3/96.8/0.2) 洗脱，得到 201mg 的标题化合物 114B。

#### 实施例 114C

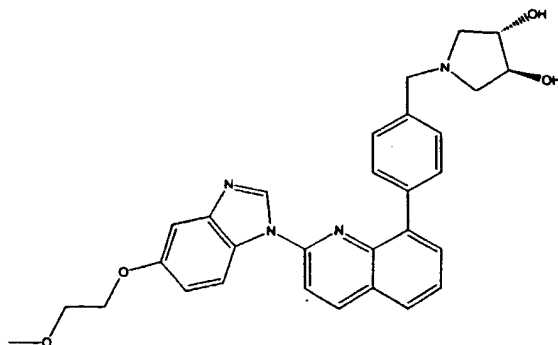
1-{2-[5-(2-二甲基氨基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-醇。

将 1-[8-(4-羟基-哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-1H-苯并咪唑-5-醇 114B(201mg, 0.558mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (400mg, 1.22mmol), 碘化钠(84mg, 0.559mmol)和(2-二甲基氨基)乙基氯盐酸盐(88mg, 0.62mmol)加入到 5mL 的无水 DMF 中, 所获得的混合物在干燥  $\text{N}_2$  的氛围下被加热至  $65^\circ\text{C}$ 。在 1 小时后, 反应温度提高至  $100^\circ\text{C}$ 。在  $100^\circ\text{C}$  下反应 1 小时后, 添加附加的 44mg 的(2-二甲基氨基)乙基氯盐酸盐和 200mg 的  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 。在  $100^\circ\text{C}$  下反应一夜之后, 反应混合物被冷却到环境温度和在真空下浓缩。所获得的残留物被分配在 DCM 和 0.1N NaOH 水溶液之间。水层用 DCM 萃取两次以上, 有机萃取物被合并, 在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥, 过滤和在真空下浓缩, 得到黄色油。残留物经高压液相色谱法提纯(C-8 反相; 从 TFA 在水中的 0.1%溶液到 TFA 在水/乙腈(50/50)中的 0.1%溶液的线性梯度, 经过 8 分钟), 得到 43mg 的标题化合物 114, 为黄色油。

C. I.  $m/z$  432[M+1];  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.92(s, 1H), 8.68(d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 8.38(d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 7.87(d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 7.52(dd,  $J=2.3, 7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.45(m, 1H), 7.30(dd,  $J=1.2, 7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.25(d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.13(m, 1H), 4.17(m, 2H), 3.80(m, 1H), 3.70(m, 2H), 2.91(m, 2H), 2.81(m, 2H), 2.37(s, 6H), 2.05(m, 2H), 1.92(m, 2H)。

#### 实施例 115

S, S-(1-(4-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苄基)-trans-吡咯烷-3, 4-二醇)。

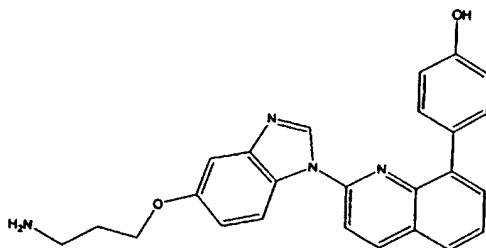


按照与实施例 98 所用相同的程序，只是使用 S,S-trans-吡咯烷-3,4-二醇代替 R,R-trans-吡咯烷-3,4-二醇，得到标题化合物 115。

C.I. m/z 511[M+1];  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.95(s, 1H), 8.49(d, J=9.1Hz, 1H), 8.04(d, J=9.1Hz, 1H), 7.98(d, J=9.1Hz, 1H), 7.94(m, 1H), 7.761(m, 1H), 7.65(m, 1H), 7.62(d, J=8.3Hz, 2H), 7.51(d, J=8.3Hz, 2H), 7.17(d, J=2.5Hz, 1H), 6.74(dd, J=2.5, 9.1Hz, 1H), 4.13(m, 4H), 3.88(d, J=12.5Hz, 1H), 3.82(d, J=12.5Hz, 1H), 3.77(m, 2H), 3.44(s, 3H), 3.11(m, 2H), 2.67(m, 2H).

#### 实施例 116

4-{2-[5-(3-氨基-丙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苯酚。



#### 实施例 116A

三氟甲磺酸 2-(5-羟基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基酯。

在干燥  $\text{N}_2$  的氛围下将三氟甲磺酸 2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基酯 77E(2.00g, 4.28mmol) 悬浮于 20mL 的无水 DCM 中。向这一非均相溶液中添加 12.9mL 的三溴化硼在 DCM 中的 1M 溶液，所获得的混合物在环境温度下搅拌 24 小时。反应混合物然后被

倾倒在冰水中。所获得的非均相混合物通过添加  $\text{NaHCO}_3$  来中和，然后分配在异丙醇/DCM(18/82)和饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液之间。有机层再次用饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液洗涤，在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥，过滤和在真空下浓缩，得到 890mg 的棕黄色固体，为标题化合物 116A。

#### 实施例 116B

三氟甲磺酸 3-[5-(3-叔丁氧基羰基氨基-丙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基酯。

在干燥  $\text{N}_2$  的氛围中将(3-羟基-丙基)-氨基甲酸叔丁基酯(180mg, 1.03mmol)溶于 7mL 的无水 THF 中。将三氟甲磺酸 2-(5-羟基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基酯 116A(420mg, 1.03mmol)和三苯膦(538mg, 2.05mmol)加入到该溶液中，产生棕色非均相溶液。然后添加由 320  $\mu\text{L}$  的偶氮二羧酸二乙基酯溶于 3mL 的无水 THF 中所获得的溶液。在 ~30 分钟后，反应混合物在真空下浓缩，然后残留物在快速硅胶柱上色谱分离，用  $\text{MeOH}/\text{DCM}/\text{NH}_4\text{OH}$ (1/98.8/0.2)洗脱，得到 184mg 的标题化合物 116B。

#### 实施例 116C

[3-(1-{8-[4-(四氢吡喃-2-基氧基)-苯基]-喹啉-2-基}-1H-苯并咪唑-5-基氧基)-丙基]-氨基甲酸叔丁基酯。

在干燥  $\text{N}_2$  的氛围下将三氟甲磺酸 2-[5-(3-叔丁氧基羰基氨基-丙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基酯 116B(144mg, 0.254mmol)溶于 1.0mL 的 1,4-二恶烷中。向该溶液中添加 4-羟基苯基硼酸四氢吡喃基醚(67mg, 0.31mmol)，磷酸钾(108mg, 0.508mmol)和四(三苯基膦)钨(0)(15mg, 0.013mmol)。反应混合物被加热至  $100^\circ\text{C}$  并在这一温度下在密封管中反应一夜。反应混合物然后被冷却到环境温度，在真空下浓缩和残留物被调和在 DCM 中。所获得的非均相溶液进行过滤，滤饼用  $\text{DCM}/\text{MeOH}$ (~1:1)洗涤几次。滤液被合并并在真空下浓缩，残留物在快速硅胶柱上色谱分离，用  $\text{MeOH}/\text{DCM}/\text{NH}_4\text{OH}$ (1.5/98.3/0.2)洗脱，得到 128mg 的标题化合物 116C。

#### 实施例 116D

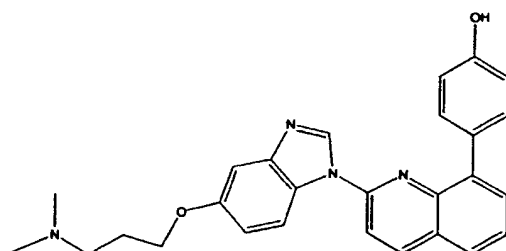
4-{2-[5-(3-氨基-丙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苯酚。

在干燥 N<sub>2</sub> 的氛围下将 [3-(1-{8-[4-(四氢吡喃-2-基氧基)-苯基]-喹啉-2-基}-1H-苯并咪唑-5-基氧基)-丙基]-氨基甲酸叔丁基酯 116C (128mg, 0.215mmol) 溶于 1mL 的 TFA 中, 然后搅拌 10 分钟。反应混合物在真空下浓缩和所获得的残留物被分配在异丙醇/DCM (18/82) 和饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液之间。有机层在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥, 过滤和在真空下浓缩得到棕色油。油经高压液相色谱法提纯 (C-8 反相; 从 0.01% HCl/水到 0.01% HCl/乙腈的线性梯度 (经过 15 分钟)), 得到 19mg 白色固体形式的标题化合物 116, 进一步从 EtOH 再结晶而提纯, 得到 9mg 的标题化合物, 为双-HCl 盐类。

C. I. m/z 411 [M+1]; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 9.75 (s, 1H), 8.61 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.19 (d, J=9.1Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.80 (d, J=6.2Hz, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.45 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.30 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.3Hz, 2H), 4.20 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 2.20 (m, 2H)。

#### 实施例 117

4-{2-[5-(3-二甲基氨基-丙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苯酚。



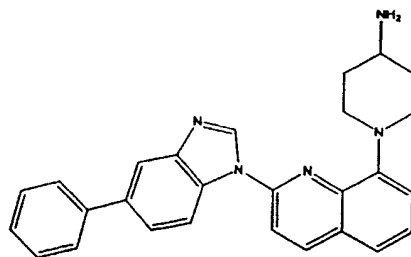
按照与实施例 4 中所用相同的程序, 只是使用 4-{2-[5-(3-氨基丙

氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-苯酚 116 代替 1-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺 1, 得到标题化合物 117.

C. I. m/z 439[M+1];  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.82(s, 1H), 8.33(d, J=8.7Hz, 1H), 7.99(d, J=9.1Hz, 1H), 7.80(m, 2H), 7.66(m, 1H), 7.52(m, 1H), 7.39(d, J=8.3Hz, 2H), 7.07(d, J=2.5Hz, 1H), 6.90(d, J=8.3Hz, 2H), 6.65(dd, J=2.5, 9.1Hz, 1H), 3.99(m, 2H), 2.75(m, 2H), 2.46(s, 6H), 2.00(m, 2H).

#### 实施例 118

1-[2-(5-苯基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺。

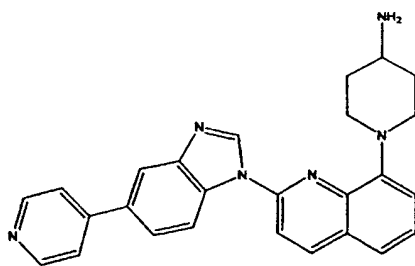


#### 实施例 118A

三氟甲磺酸 1-[8-(4-叔丁氧基羰基氨基-哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基酯。

在干燥  $\text{N}_2$  的氛围下将 {1-[2-(5-羟基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基}-氨基甲酸叔丁基酯 3A(2.37g, 5.17mmol)溶于 35mL 的无水 THF 中。向该溶液中添加三乙胺(790  $\mu\text{l}$ , 5.68mmol), 随后添加 N-苯基-双(三氟甲磺酰胺)(2.02g, 5.68mmol)。反应混合物在这一温度下反应 2 天。通过抽滤收集黄色沉淀物, 用异丙基醚洗涤, 在真空下干燥, 得到 1.48g 黄色固体形式的标题化合物。

#### 实施例 118B

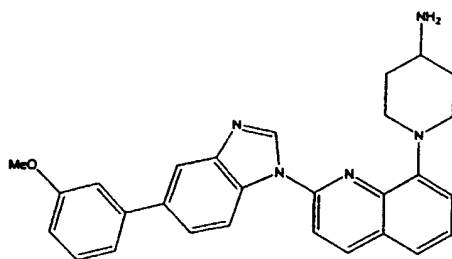


按照与实施例 118 中所用相同的程序, 只是使用 4-哌啶基硼酸代替在步骤 118B 中的苯基硼酸, 得到游离碱形式的标题化合物 119。

C. I. m/z 421[M+1];  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9.00(s, 1H), 8.80(d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 8.52(d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H), 8.33(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 8.03(s, 1H), 7.84(m, 2H), 7.72(d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H), 7.44(m, 2H), 7.27(d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 3.78(m, 2H), 2.84(m, 1H), 2.76(m, 2H), 1.99(m, 2H), 1.85(m, 2H)。

#### 实施例 120

1-{2-[5-(3-甲氧基-苯基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺。



{1-[2-(5-苯基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基}-氨基甲酸叔丁基酯。

在干燥  $N_2$  的氛围下将三氟甲磺酸 1-[8-(4-叔丁氧基羰基氨基-哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基酯 118A (150mg, 0.253mmol) 溶于 2.0mL 的 1,4-二恶烷中。向该溶液中添加苯基硼酸 (46mg, 0.38mmol), 磷酸钾 (161mg, 0.759mmol) 和四(三苯基膦)钯(0) (15mg, 0.013mmol)。反应混合物被加热至 100℃, 在这一温度下反应一夜。反应混合物然后被冷却到环境温度, 在真空下浓缩, 残留物被分配在 DCM 和饱和  $NaHCO_3$  水溶液之间。DCM 层再次用饱和  $NaHCO_3$  水溶液洗涤, 在  $Na_2SO_4$  上干燥, 过滤和在真空下浓缩, 得到黄色油。所获得的油在快速硅胶柱上色谱分离, 用 EtOAc/己烷 (70: 30) 洗脱, 得到 121mg 的标题化合物 118B。

#### 实施例 118C

1-[2-(5-苯基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺。

在干燥  $N_2$  的氛围下将 (1-[2-(5-苯基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基)-氨基甲酸叔丁基酯 118B (121mg, 0.233mmol) 溶于 0.50mL 的 TFA 中, 然后搅拌 45 分钟。反应混合物在真空下浓缩和所获得的残留物被分配在 DCM 和 1N NaOH 水溶液之间。DCM 层再次洗涤, 在真空下浓缩, 所获得的残留物被分配在 DCM 和水相之间, 在  $Na_2SO_4$  上干燥, 过滤和在真空下浓缩, 得到黄色油, 为标题化合物 118。将化合物 118 溶于 DCM 中, 然后将 3mL 的 1N HCl/乙醚加入到混合物中。经抽滤收集所获得的沉淀物, 在真空下干燥获得 91mg 的标题化合物 118, 为双-HCl 盐。

C. I. m/z 420 [M+1];  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$  10.49 (s, 1H), 8.84 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.80 (d, J=9.1Hz, 1H), 8.27 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.16 (m, 2H), 7.91 (m, 1H), 7.80 (m, 4H), 7.53 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.38 (m, 2H), 2.36 (m, 4H)。

#### 实施例 119

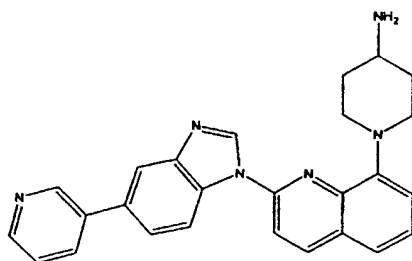
1-[2-(5-吡啶-4-基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基胺。

按照与实施例 118 中所用相同的程序, 只是使用 (3-甲氧基苯基) 硼酸代替在实施例 118B 中的苯基硼酸, 得到游离碱形式的标题化合物 120。

C. I.  $m/z$  450 $[M+1]$ ;  $^1H$  NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  8.74(s, 1H), 8.46(d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 8.30(d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 8.08(d,  $J=1.3$ Hz, 1H), 7.69(d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 7.66(dd,  $J=1.7, 8.5$ Hz, 1H), 7.46(m, 2H), 7.38(m, 1H), 7.22-28(m, 3H), 6.90(m, 1H), 3.89(m, 2H), 3.87(s, 3H), 2.90(m, 3H), 2.05(m, 2H), 1.83(m, 2H)。

#### 实施例 121

1-[2-(5-吡啶-3-基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-3-基胺。



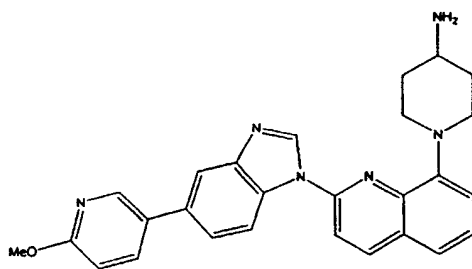
按照与实施例 77 中所用相同的程序, 只是使用 {1-[2-(5-苯基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-4-基}-氨基甲酸叔丁基酯 118B 代替在实施例 77F 中的三氟甲磺酸 2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]喹啉-8-基酯 77E。所获得的化合物通过使用在实施例 118C 列出的程序进行去保护, 得到游离碱形式的标题化合物 121。

C. I.  $m/z$  421 $[M+1]$ ;  $^1H$  NMR( $CD_3OD$ )  $\delta$  9.32(s, 1H), 9.27(s, 1H), 8.93(m, 1H), 8.87(d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 8.82(d,  $J=5.7$ Hz, 1H), 8.55(d,  $J=8.9$ Hz, 1H), 8.24(s, 1H), 8.13(m, 1H), 8.03(m, 2H), 7.70(d,

$J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.57(m, 1H), 7.47(d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 4.01(m, 2H), 3.38(m, 1H), 3.05(m, 2H), 2.13-2.24(m, 4H)。

### 实施例 122

1-{2-[5-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺。

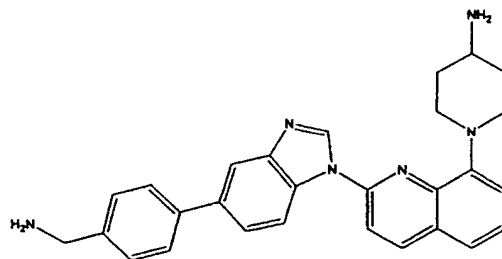


按照与实施例 118 中所用相同的程序,只是使用 2-甲氧基-5-吡啶硼酸代替在实施例 118B 中的苯基硼酸,得到标题化合物 122,为 HCl 盐。

C. I.  $m/z$  451  $[M+1]$ ;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  9.27(s, 1H), 9.02(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 8.61(d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 8.57(d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 8.19(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 8.15(m, 1H), 8.07(s, 1H), 8.02(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.63(d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.50(m, 1H), 7.31(d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 6.92(d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 3.89(s, 3H), 3.87(m, 2H), 3.22(m, 1H), 2.79(m, 2H), 2.07(m, 4H)。

### 实施例 123

1-{2-[5-(4-氨基甲基-苯基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺。

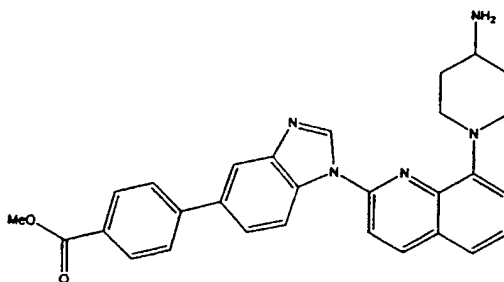


按照与实施例 118 所用相同的程序, 只是使用 4-氨基苯基硼酸的 HCl 盐代替在实施例 118B 中的苯基硼酸并将 2.5 当量的 N,N-二异丙基乙胺加入到反应混合物中, 得到标题化合物 123, 为 HCl 盐。

C. I. m/z 449 [M+1];  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9.10 (s, 1H), 8.71 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 8.55 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 8.04 (m, 2H), 7.87 (dd,  $J=1.7, 8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.83 (m, 2H), 7.66 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H), 7.58 (m, 3H), 7.40 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.34 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.10 (m, 2H).

#### 实施例 124

4-{1-[8-(4-氨基-哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}-苯甲酸甲酯。

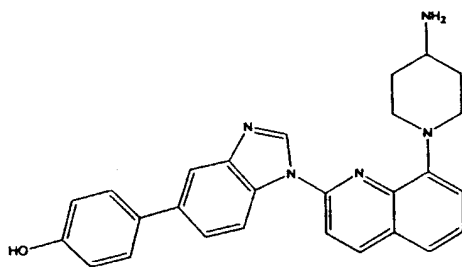


按照与实施例 118 中所用相同的程序, 只是使用 4-甲氧基羰基苯基硼酸代替在实施例 118B 中的苯基硼酸, 得到标题化合物 124, 为 HCl 盐。

C. I. m/z 478[M+1];  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9.08(s, 1H), 8.79(d, J=8.7Hz, 1H), 8.52(d, J=8.7Hz, 1H), 8.11(m, 2H), 8.07(d, J=1.3Hz, 1H), 8.02(d, J=9.1Hz, 1H), 7.87(m, 1H), 7.83(m, 2H), 7.65(m, 1H), 7.55(m, 1H), 7.39(m, 1H), 4.03(m, 2H), 3.93(s, 3H), 3.33(m, 1H), 2.93(m, 2H), 2.19(m, 2H), 2.11(m, 2H).

#### 实施例 125

4-{1-[8-(4-氨基-哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}-苯酚。

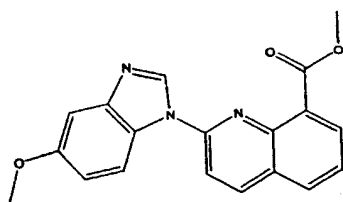


按照与实施例 118 中所用相同的程序, 只是使用 4-羟基苯基硼酸四氢吡喃基醚代替在实施例 118B 中的苯基硼酸, 得到 HCl 盐形式的标题化合物 125.

C. I. m/z 436[M+1];  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9.20(s, 1H), 8.72(d, J=8.3Hz, 1H), 8.49(d, J=8.7Hz, 1H), 7.98(d, J=8.7Hz, 1H), 7.90(s, 1H), 7.79(m, 1H), 7.64(d, J=7.5Hz, 1H), 7.53(m, 3H), 7.39(d, J=7.9Hz, 1H), 6.88(m, 2H), 4.03(m, 2H), 3.34(m, 1H), 2.93(m, 2H), 2.19(m, 2H), 2.10(m, 2H).

#### 实施例 126

2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-羧酸甲酯。

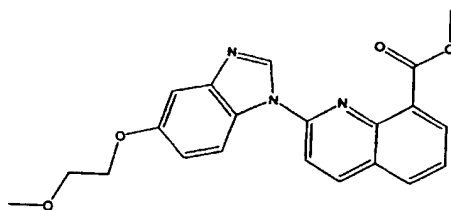


在 Paar 瓶子中, 将三氟甲磺酸 2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基酯 1E (1.0g, 2.3mMol), 乙酸钨 (16mg, 0.07mMol), 1, 3-双(二苯基膦)丙烷 (30mg, 0.07mMol) 和三乙胺 (730 长的, 5.20mMol) 溶于 8mL 的 DMF 和 4mL 的甲醇的溶液中。反应容器在真空下抽空, 然后充入一氧化碳 (psi)。反应混合物振荡 24 小时, 在这一段时间之后它在真空下浓缩。所获得的残留物被分配在 DCM 和饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液之间。DCM 层然后再次用饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液洗涤和然后用盐水洗涤, 在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥, 过滤和在真空下浓缩得到淡黄色的泡沫。泡沫在快速硅胶柱上色谱分离, 用 MeOH/DCM (1: 99) 洗脱, 得到 770mg 的标题化合物 126。

C. I. m/z 334[M+1];  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.63(d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 8.56(s, 1H), 8.25(d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 8.10(dd,  $J=1.5$ , 7.2Hz, 1H), 7.90(dd,  $J=1.5$ , 8.1Hz, 1H), 7.64(d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 7.51(m, 1H), 7.27(d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 7.07(dd,  $J=2.5$ , 9.1Hz, 1H), 4.04(s, 3H), 3.87(s, 3H)。

#### 实施例 127

2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-羧酸甲酯。

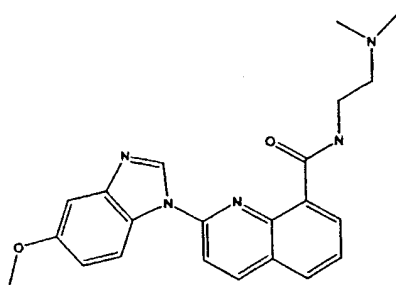


按照与实施例 126 中所用相同的程序, 只是使用三氟甲烷磺酸 2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基酯 77E 代替三氟甲烷磺酸 2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基酯 1E, 得到白色固体形式的标题化合物 127。

C. I.  $m/z$  378 $[M+1]$ ;  $^1H$  NMR (DMSO)  $\delta$  9.17 (s, 1H), 8.73 (d,  $J=9.1$ Hz, 1H), 8.64 (d,  $J=9.1$ Hz, 1H), 8.23 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.29 (d,  $J=2.5$ Hz, 1H), 7.07 (dd,  $J=2.5$ , 9.1Hz, 1H), 4.14 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.67 (m, 2H), 3.31 (s, 3H).

#### 实施例 128

2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-羧酸(2-二甲基氨基-乙基)-酰胺。



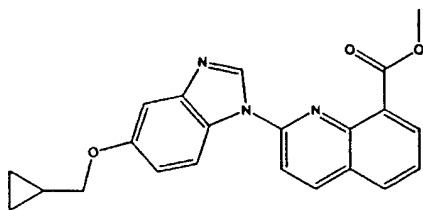
在干燥  $N_2$  的氛围下将 2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-羧酸甲酯 126 (166.7mg, 0.500mmol) 溶于 2mL 的无水 DCM 中。在单独的烧瓶中, 在干燥  $N_2$  的氛围下将 N,N-二甲基乙二胺 (2.20mL, 20mmol) 溶于 20mL 的无水 DCM 中。向这一溶液中缓慢添加 10mL 的三甲基铝在甲苯

中的 2.0M 溶液。溶液搅拌 30 分钟，在这一段时间之后将 1mL 的这一溶液加入到含有化合物 126 的溶液中。反应混合物的温度提高至 40℃ 并反应一夜，在这一段时间之后将 1mL 的水慢慢地加入以淬灭该反应。所获得的混合物被分配在 DCM 和 0.1N NaOH 水溶液之间。DCM 层再次用 0.1N NaOH 水溶液洗涤和然后用盐水洗涤。DCM 层然后在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥，过滤和在真空下浓缩。残留物溶于 2mL 的 DCM 中。向该溶液中添加 1.5mL 的 HCl 在乙醚中的溶液，引起立即形成沉淀物。经抽滤收集沉淀物，用乙醚洗涤，和在真空下干燥得到 165mg 的标题化合物 128 的双 HCl 盐，为白色固体。

C. I. m/z 390 [M+1]; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 10.22 (s, 1H), 8.85 (d, J=8.9Hz, 1H), 8.54 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.49 (dd, J=1.5, 7.2Hz, 1H), 8.30 (dd, J=1.4, 8.1Hz, 1H), 8.18 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.90 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 2.96 (s, 6H)。

#### 实施例 129

2-(5-环丙基甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-羧酸甲酯。



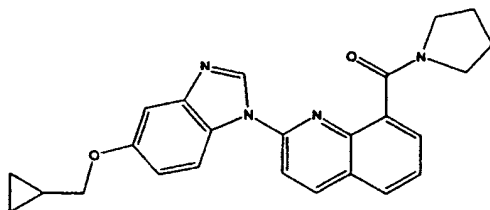
按照与实施例 126 中所用相同的程序，只是使用 4-环丙基甲氧基-2-硝基-苯胺 52A 代替在实施例 1B 中的 126-甲氧基-2-硝基苯胺，得到标题化合物 129。

C. I. m/z 374 [M+1]; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.65 (d, J=9.1Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.34 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.72 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.29 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.10 (m,

1H), 4.09 (s, 3H), 3.89 (d, J=7.1Hz, 2H), 1.32 (m, 1H), 0.66 (m, 2H), 0.38 (m, 2H).

### 实施例 130

[2-(5-环丙基甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-吡咯烷-1-基-甲酮。

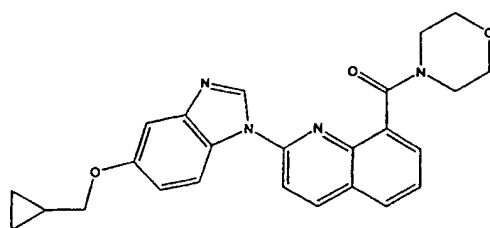


按照与实施例 128 中所用相同的程序, 只是使用 2-(5-环丙基甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-羧酸甲酯 129 代替 2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-羧酸甲酯 126 和使用吡咯烷代替 N,N-二甲基乙二胺, 得到白色固体形式的标题化合物 130。

C. I. m/z 413 [M+1]; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.58 (s, 1H), 8.51 (d, J=9.1Hz, 1H), 8.26 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.80 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.76 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.25 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.07 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.88 (d, J=7.1Hz, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.32 (m, 1H), 0.67 (m, 2H), 0.39 (m, 2H).

### 实施例 131

[2-(5-环丙基甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-吗啉-4-基-甲酮。

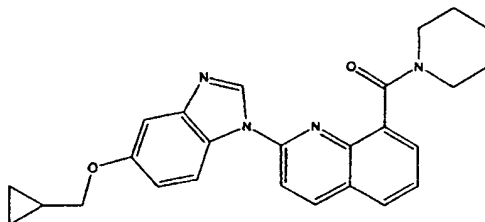


按照与实施例 128 中所用相同的程序, 只是使用 2-(5-环丙基甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-羧酸甲酯 129 代替 2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-羧酸甲酯 126 和使用吗啉基替 N,N-二甲基乙二胺, 得到白色固体形式的标题化合物 131。

C. I. m/z 429 [M+1]

#### 实施例 132

[2-(5-环丙基甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-哌啶-1-基-甲酮。



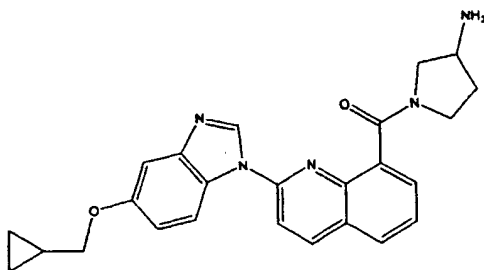
按照与实施例 128 中所用相同的程序, 只是使用 2-(5-环丙基甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-羧酸甲酯 129 代替 2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-羧酸甲酯 126 和使用哌啶代替 N,N-二甲基乙二胺, 得到黄色固体形式的标题化合物 132。

C. I. m/z 427 [M+1];  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.61 (s, 1H), 8.49 (d,

$J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 8.31(d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 7.85(d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.72(m, 2H), 7.56(m, 1H), 7.29(d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 7.09(m, 1H), 4.09(m, 1H), 3.88(d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 2H), 3.78(m, 1H), 3.13(m, 2H), 1.20–1.80(m, 7H), 0.66(m, 2H), 0.39(m, 2H).

### 实施例 133

(3-氨基-吡咯烷-1-基)-[2-(5-环丙基甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-甲酮。



### 实施例 133A

4-环丙基甲氧基-2-硝基苯胺。

在干燥  $\text{N}_2$  的氛围下将 4-氨基-3-硝基苯酚 (26.00g, 165.5mmol) 溶于 200mL 的无水 DMF 中。反应混合物然后冷却至  $0^\circ\text{C}$  和向该混合物中添加  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (64.7g, 199mmol), 和环丙基甲烷溴化物 (17.7mL, 182mmol)。在搅拌 15 分钟后, 反应混合物然后升至环境温度, 然后搅拌一整夜。反应混合物然后被倾倒在 800mL 的水中。经抽滤收集沉淀物, 并分配在 DCM 和 0.1N NaOH 水溶液之间。DCM 层被分出并再次用 0.1N NaOH 水溶液洗涤, 然后用盐水洗涤, 在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥, 过滤和在真空下浓缩得到 31.52g 的 4-环丙基甲氧基-2-硝基苯胺 133A, 为桔黄色固体。

### 实施例 133B

{1-[2-(5-环丙基甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-羰基]-吡咯烷-3-基}-氨基甲酸叔丁基酯。

在 Paar 瓶子中, 将三氟甲磺酸 2-(5-环丙基甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基酯 (602mg, 1.30mmol) (它是按照实施例 77E 的程序,

只是使用 4-环丙基甲氧基-2-硝基苯胺 133A 代替在实施例 77C 中的 5-(2-甲氧基乙氧基)-2-硝基苯胺 42A 而制得), 乙酸钨(9.0mg, 0.04mmol), 1,3-双(二苯基膦)丙烷(16mg, 0.04mmol), (+/-)-3-(叔丁氧基羰基氨基)吡咯烷(484mg, 2.60mmol)和三乙胺(400  $\mu$ l, 2.86mmol)溶于 6mL 的 DMF 和 4mL 的甲醇的溶液中。反应容器在真空下抽空, 然后充入一氧化碳(psi)。反应混合物振荡 24 小时, 在这一段时间之后它在真空下浓缩。所获得的残留物被分配在 DCM 和饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液之间。DCM 层然后用饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液洗涤和然后用盐水洗涤, 在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥, 过滤和在真空下浓缩。残留物在快速硅胶柱上色谱分离, 用  $\text{MeOH}/\text{DCM}(1: 99)$  洗脱, 得到 139mg 的标题化合物 133B。

#### 实施例 133C

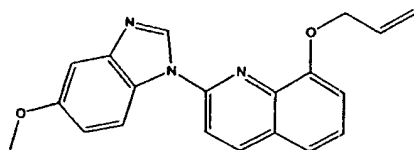
(3-氨基-吡咯烷-1-基)-[2-(5-环丙基甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基]-甲酮。

在干燥  $\text{N}_2$  的氛围下将{1-[2-(5-环丙基甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-羧基]-吡咯烷-3-基}-氨基甲酸叔丁基酯 133B(130mg, 0.246mmol)溶于 1mL 的 TFA 和 1mL 的 DCM 的溶液中。反应混合物搅拌 30 分钟。反应混合物在真空下浓缩和所获得的残留物被分配在 DCM 和 1N  $\text{NaOH}$  水溶液之间。DCM 层再次在真空下浓缩, 所获得的残留物被分配在 DCM 和水相之间, 在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥, 过滤和在真空下浓缩得到标题化合物 133。

C. I. m/z 428[M+1]

#### 实施例 134

8-烯丙氧基-2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉。

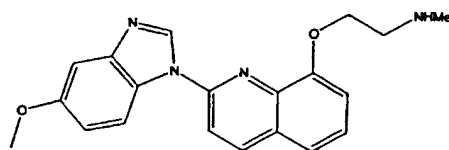


在干燥  $N_2$  的氛围下将 2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-醇 1D (292mg, 1.00mmol) 溶于 5mL 的无水 THF 中, 反应混合物冷却到  $0^\circ C$ 。向这一溶液中缓慢添加 60% 氢氧化钠/油 (44mg, 1.1mmol)。在反应 30 分钟后, 添加烯丙基溴 (100  $\mu$ l, 1.1mmol), 反应混合物然后升至环境温度和添加 1mL 的 DMF。在环境温度下搅拌一夜之后, 反应混合物被分配在 DCM 和饱和  $NaHCO_3$  水溶液之间。DCM 层再次用饱和  $NaHCO_3$  水溶液洗涤, 然后用盐水洗涤, 在  $Na_2SO_4$  上干燥, 过滤和在真空下浓缩, 得到红色固体。红色固体在快速硅胶柱上进行色谱分离, 用 EtOAc 洗脱, 得到 245mg 褐色固体形式的标题化合物 134。

C. I. m/z 332 [M+1];  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  8.60 (d,  $J=8.9$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.19 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 7.59 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.30 (d,  $J=2.5$ Hz, 1H), 7.07 (dd,  $J=1.9, 7.0$ Hz, 1H), 7.02 (dd,  $J=2.5, 9.1$ Hz, 1H), 6.21 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.76 (m, 2H), 3.87 (s, 3H)。

#### 实施例 135

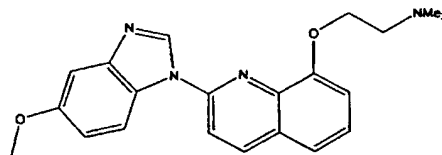
{2-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基氧基]-乙基}-甲基-胺。



#### 实施例 135A

[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基氧基]-乙醛。

基-胺。

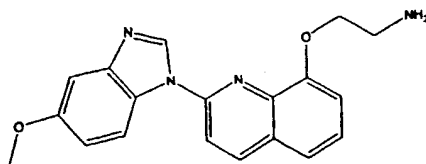


在干燥  $N_2$  的氛围下将 {2-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基氧基]-乙基}-甲基-胺 135 (23mg, 0.066mmol), 20  $\mu$ l 的 37% 甲醛水溶液和 20  $\mu$ l 的甲酸加入到 500  $\mu$ l 的氯仿中。反应混合物然后被加热到回流状态保持 2 小时, 在这一段时间之后它在真空下浓缩和分配在 DCM 和 1N NaOH 水溶液之间。DCM 层用 1N NaOH 水溶液洗涤, 然后用盐水洗涤, 在  $Na_2SO_4$  上干燥, 过滤和在真空下浓缩得到 20mg 的标题化合物 136。

C. I. m/z 363 [M+1];  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  8.67 (d,  $J=9.1$ Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.28 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 7.67 (d,  $J=8.9$ Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.32 (d,  $J=2.3$ Hz, 1H), 7.13 (d,  $J=7.3$ Hz, 1H), 7.06 (dd,  $J=2.5$ , 8.9Hz, 1H), 4.34 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.00 (m, 2H), 2.46 (s, 6H)。

#### 实施例 137

2-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基氧基]-乙胺。



在干燥  $N_2$  的氛围下将 2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-醇

在干燥 N<sub>2</sub> 的氛围下将 8-烯丙氧基-2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉 134(245mg, 0.74mmol), 和三甲胺-N-氧化物二水合物(101mg, 0.88mmol)溶于 3mL 的无水 DCM 中。向该溶液中添加四氧化钨(245mg, 0.74mmol), 反应混合物在环境温度下搅拌~1 小时。反应混合物然后在真空下浓缩和残留物溶于 2mL 的 THF。向该溶液中添加 2mL 的水, 然后添加高碘酸钠(238mg, 1.11mmol), 和反应混合物在环境温度下搅拌一整夜。反应混合物被分配在 DCM 和饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液之间, 引起形成沉淀物。通过抽滤收集棕色固体, 在真空下干燥得到 214mg 的标题化合物 135A。

#### 实施例 135B

{2-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基氧基]-乙基}-甲基-胺。

在干燥 N<sub>2</sub> 的氛围下将[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基氧基]-乙醛 135A(214mg, 0.64mmol), 400 $\mu$ l 的乙酸, 1.6mL 的甲胺在甲醇中的 2M 溶液和 Na(OAc)3BH(204, 0.96mmol)加入到 3mL 的 DCE 中。反应混合物在环境温度下搅拌一整夜, 在这一段时间之后它被分配在 DCM 和 1N NaOH 水溶液之间。DCM 层用 1N NaOH 水溶液洗涤两次以上, 然后用盐水洗涤, 在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥, 过滤和在真空下浓缩。残留物在快速硅胶柱上色谱分离, 最初用 MeOH/EtOAc(4: 96), 然后用 MeOH/EtOAc/NH<sub>4</sub>OH(8: 91.9: 0.1), 然后用 MeOH/EtOAc/NH<sub>4</sub>OH(10: 89.9: 0.1)和最后用 MeOH/EtOAc/NH<sub>4</sub>OH(15: 84.9: 0.1)洗脱, 得到 28mg 的标题化合物 135, 为白色固体。

C. I. m/z 349[M+1]; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.63(d, J=9.1Hz, 1H), 8.60(s, 1H), 8.27(d, J=8.7Hz, 1H), 7.66(d, J=8.9Hz, 1H), 7.43(m, 2H), 7.33(d, J=2.5Hz, 1H), 7.14(dd, J=2.1, 6.9Hz, 1H), 7.05(dd, J=2.5, 8.9Hz, 1H), 4.35(m, 2H), 3.89(s, 3H), 3.21(m, 2H), 2.61(s, 3H), 2.02(brs, 1H)。

#### 实施例 136

{2-[2-(5-甲氧基-苯并咪唑-1-基)-喹啉-8-基氧基]-乙基}-二甲

### 实施例 138A, B

8-氯-2-(5-甲氧基-1H-苯并咪唑-1-基)-喹啉和 8-氯-2-(6-甲氧基-1H-苯并咪唑-1-基)-喹啉。

2, 8-二氯喹啉(11.89g, 60mmol), 氢化钠(在矿物油中 60%分散体, 2.88g, 72mmol)和 50mL 的甲苯在氮气下稠合, 由注射器将由 5-甲氧基-苯并咪唑(10.67g, 72mmol)溶于 100mL 无水 1-甲基-2-吡咯烷酮中所获得的溶液小心地加入。所获得的混合物缓慢地升至 110℃和在这一温度下搅拌 16 小时。在冷却后, 反应混合物用 650mL 水淬灭, 然后用 EtOAc 萃取多次。合并的 EtOAc 萃取物在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥并进行蒸发而留下含有标题产物异构体 138A, B 的半固体残留物。这一产物混合物的 <sup>1</sup>H NMR 谱揭示了 6-甲氧基苯并咪唑-1-基异构体的形成多于 5-甲氧基苯并咪唑-1-基异构体, 约 3: 2 比率。从 EtOH 中的分级结晶得到了三批早期的晶体收成, 将它们合并后达到 7.34g, 由大约 90%纯 6-甲氧基苯并咪唑-1-基异构体组成。从 EtOH 中再结晶, 得到了 6-甲氧基苯并咪唑-1-基异构体 138A 的针状晶体, 在 175-176℃下融化。

C. I. m/z 310[M+1]; <sup>1</sup>H NMR(DMSO) δ 9.18(s, 1H), 8.77(d, J=2.5Hz, 1H), 8.65(d, J=9.0Hz, 1H), 8.30(d, J=9.0Hz, 1H), 8.01(m, 2H), 7.68(d, 8.7Hz, 1H), 7.58(m, 1H), 7.00(dd, J=2.5, 8.7Hz, 1H), 3.92(s, 3H)。

附加的分级结晶使得最终获得了两批收成(2.157g 总重量)的 5-甲氧基苯并咪唑-1-基异构体 138B, 在 184-185℃下融化。

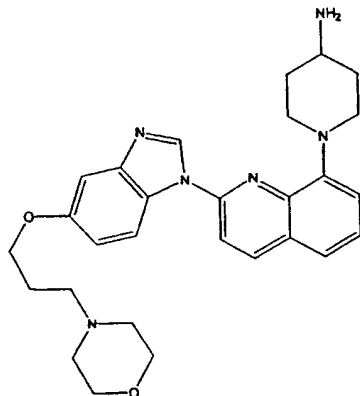
<sup>1</sup>H NMR(DMSO) δ 9.27(s, 1H), 8.98(d, J=9.0Hz, 1H), 8.67(d, J=9.0Hz, 1H), 8.31(d, J=9.0Hz, 1H), 8.02(m, 2H), 7.59(m, 1H), 7.35(d, J=2.2Hz, 1H), 7.12(dd, J=2.2, 9.0Hz, 1H), 3.87(s, 3H)。

1D(290mg, 0.996mMol)溶于5mL的无水DMF中。向这一溶液中缓慢添加60%氢化钠/油(44.1mg, 1.10mMol)。在反应30分钟后,添加N-(2-溴乙基)-邻苯二甲酰亚胺(280mg, 1.10mMol),反应混合物然后被加热到80℃。在这一温度下搅拌2小时之后,添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(360mg, 2.61mMol)和反应混合物在80℃下搅拌一夜。反应混合物然后被冷却到环境温度,分配在EtOAc和水之间。EtOAc层用水洗涤4次以上,然后用盐水洗涤,在MgSO<sub>4</sub>上干燥,过滤和在真空下浓缩。残留物在快速硅胶柱上进行色谱分离,用从DCM/Hex(50: 50)到DCM然后到MeOH/DCM(2: 98)的梯度洗脱,得到白色固体。将白色固体溶于5mL的热(回流)EtOH中,在其中添加500 μl的无水肼。在回流状态反应2小时之后,反应混合物冷却到环境温度,过滤和滤饼用EtOH洗涤。合并的滤液在真空下浓缩和残留物在快速硅胶柱上进行色谱分离,用DCM到MeOH/DCM(8: 92),然后切换到MeOH//NH<sub>4</sub>OH(8: 91.9: 0.1)的梯度进行洗脱,得到110mg白色固体形式的标题化合物137。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 8.60(d, J=8.9Hz, 1H), 8.58(d, J=8.9Hz, 1H); 8.57(s, 1H), 8.21(d, J=8.7Hz, 1H), 7.60(d, J=8.7Hz, 1H), 7.39(m, 2H), 7.29(d, J=2.5Hz, 1H), 7.08(dd, J=1.9, 7.1Hz, 1H), 7.03(dd, J=2.5, 8.9Hz, 1H), 4.21(m, 2H), 3.86(s, 3H), 3.27(m, 2H), 2.26(brs, 2H)。

### 实施例 138

1-[[2-[5-(3-吗啉基乙氧基)-1H-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基]]-哌啶-4-基胺三盐酸盐。



## 实施例 138C

8-氯-2-(5-羟基-1H-苯并咪唑-1-基)-喹啉。

向在无水 DCM(28mL)中含有 8-氯-2-(5-甲氧基-1H-苯并咪唑-1-基)-喹啉 138B(2.16g, 7.0mmol)的预冷( $\sim 78^{\circ}\text{C}$ )溶液中添加三溴化硼在 DCM 中的 1.0M 溶液(20.9mL, 20.9mmol)。冷却浴被移走, 反应混合物在环境温度下在氮气氛围中搅拌 22 小时。通过添加 1N NaOH 水溶液调节反应混合物至 pH 约 8.8。在搅拌大约 15 分钟后, 悬浮的固体物质经过过滤分出。固体随后与 1N NaOH(21mL, 21mmol)一起简短地搅拌以水解所保留的硼酸酯, 然后通过添加 1N HCl(21mL, 21mmol)来中和。过滤分出固体物, 与少量温热 EtOAc 一起简短地搅拌以除去痕量的起始原料, 再过滤后得到 1.91g, 熔点 $>250^{\circ}\text{C}$ , 的标题产物 138C。

C. I. m/z 296[M+1];  $^1\text{H}$  NMR(DMSO)  $\delta$  9.41(br. s, 1H), 9.20(s, 1H), 8.86(d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 8.65(d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 8.28(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 8.00(d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 2H), 7.57(t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.08(d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 6.93(dd,  $J=2.5$ , 8.7Hz, 1H)。

## 实施例 138D

8-氯-2-[5-(3-吗啉基丙氧基)-1H-苯并咪唑-1-基]-喹啉。

8-氯-2-(5-羟基-1H-苯并咪唑-1-基)-喹啉 138C(0.30g, 1mmol)和 NaH(0.047g 的在矿物油中的 60%分散体, 1.1mmol)与 3mL 的无水 DMF 在氮气下一起混合, 混合物在环境温度下反应 1 小时。向该混合物中添加 4-(3-氯丙基)吗啉(0.199g, 1.22mmol)和反应混合物在环境温度下搅拌 4 天。剩余的氢化钠, 如果有的话, 通过添加水来淬灭, 在真空下蒸发溶剂。将水(3mL)加入到残留物中, 混合物用氯仿萃取( $5\times 20\text{mL}$ )。合并的氯仿萃取液在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥和蒸发, 得到灰白色固体。固体与少量 EtOH 一起搅拌, 然后过滤得到 0.157g 的标题产物 138D。

C. I. m/z 423[M+1];  $^1\text{H}$  NMR(DMSO)  $\delta$  9.24(s, 1H), 8.95(d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 8.66(d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 8.30(d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 8.01(d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 2H), 7.57(t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.30(d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H),

7.08 (dd,  $J=2.5, 9.1\text{Hz}$ , 1H), 4.08 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 3.56 (m, 4H), 2.43 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H), 2.36 (m, 4H), 1.89 (m, 2H).

#### 实施例 138E

{1-[[2-[5-(3-吗啉基丙氧基)-1H-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基]]-哌啶-4-基}-氨基甲酸叔丁基酯。

8-氯-2-[5-(3-吗啉基丙氧基)-1H-苯并咪唑-1-基]-喹啉 138D (226mg, 0.53mmol), 外消旋-BINAP (50mg, 0.08mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (243mg, 0.75mmol), 哌啶-4-基氨基甲酸叔丁基酯 (214mg, 1.07mmol), 二甲苯 (1mL), 和  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (12mg, 0.053mmol) 在氩气下混合, 回流下加热 2 天。在让混合物冷却之后, 添加己烷和苈析, 进行若干次, 以除去己烷可溶物。残留物与 EtOAc 一起搅拌, 然后过滤, 固体用附加的 EtOAc 洗涤。合并的 EtOAc 溶液进行蒸发, 残留物在硅胶柱中进行色谱分离, EtOAc/MeOH 洗脱。含有标题产物 138E 的各个级分被合并, 并加以浓缩得到 130mg。

C. I.  $m/z$  587  $[M+1]$ ;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  9.15 (s, 1H), 8.88 (d,  $J=9.6\text{Hz}$ , 1H), 8.51 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 8.14 (d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 7.59 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H), 7.46 (t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.30 (m, 3H), 7.13 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 4.08 (t,  $J=6.2\text{Hz}$ , 2H), 3.75 (m, 2H), 3.56 (m, 4H), 3.42 (m, 1H), 2.74 (t,  $J=10.8\text{Hz}$ , 2H), 2.44 (m, 2H), 2.36 (m, 4H), 1.8-1.9 (m, 6H), 1.39 (s, 9H).

#### 实施例 138F

1-[[2-[5-(3-吗啉基丙氧基)-1H-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基]]-哌啶-4-基胺三盐酸盐。

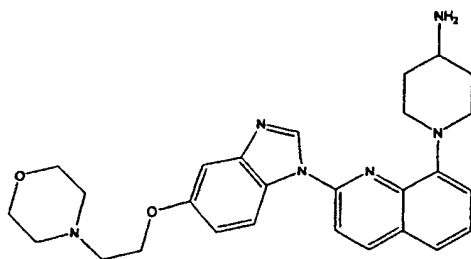
在环境温度下 {1-[[2-[5-(3-吗啉基丙氧基)-1H-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基]]-哌啶-4-基}-氨基甲酸叔丁基酯 138E (98mg, 0.17mmol) 与 HCl 在二恶烷中的 4N 浓度溶液 (0.5mL, 2mmol) 一起搅拌。在 4 小时后, 混合物进行旋转蒸发, 获得浅黄固体形式的标题产物 138.

C. I.  $m/z$  487  $[M+1]$ ;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  9.55 (brs, 1H), 8.94 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 8.65 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 8.4 (brs, 3H), 8.24 (d,

$J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.72(d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.58(m, 2H), 7.42(m, 2H), 4.24(t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H), 4.0(m, 2H), 3.9(m, 4H), 3.5(m, 2H), 3.3(m, 3H), 3.1(m, 2H), 2.88(m, 2H), 2.29(m, 2H), 2.12(m, 4H).

### 实施例 139

1-[[2-[5-(3-吗啉基乙氧基)-1H-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基]]-哌啶-4-基胺三盐酸盐。



### 实施例 139A

8-氯-2-[5-(3-吗啉基乙氧基)-1H-苯并咪唑-1-基]-喹啉。

8-氯-2-(5-羟基-1H-苯并咪唑-1-基)-喹啉 138B(296mg, 1mMol) 和  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (717mg, 2.2mMol) 和 3mL 无水二恶烷被合并, 在氮气氛围中在  $80^\circ\text{C}$  下加热 1.5 小时。添加吗啉基乙基氯盐酸盐(223mg, 1.2mMol), 在  $80^\circ\text{C}$  下继续加热一夜。添加另外的吗啉基乙基氯盐酸盐(112mg, 0.6mMol) 和  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (358mg, 1.1mMol), 混合物加热另外的 2 天。在蒸发溶剂后, 将水(2mL)加入到残留物中, 混合物用 EtOAc 萃取。EtOAc 萃取液在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥和蒸发, 得到 200mg 的标题产物 139A, 为灰白色固体。

### 实施例 139B

{1-[[2-[5-(3-吗啉基乙氧基)-1H-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基]]-哌啶-4-基}-氨基甲酸叔丁基酯。

8-氯-2-[5-(3-吗啉基乙氧基)-1H-苯并咪唑-1-基]-喹啉 139A(182mg, 0.32mMol), 外消旋-BINAP(30mg, 0.05mMol),

$\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (145mg, 0.45mmol), 哌啶-4-基氨基甲酸叔丁基酯 (127mg, 0.64mmol), 二甲苯 (1mL), 和  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (7.1mg, 0.032mmol) 在氩气下混合, 然后在回流下加热 2 天。这一反应混合物按照与实施例 138E 同样的方式进行处理, 包括色谱分离方法, 从而获得 120mg 的标题产物 139B。

#### 实施例 139C

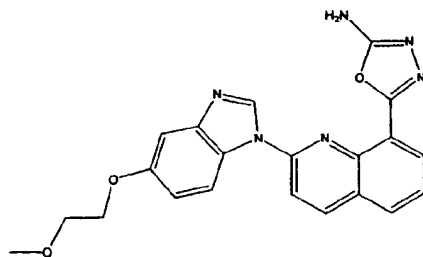
1-[[2-[5-(3-吗啉基乙氧基)-1H-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基]]-哌啶-4-基胺三盐酸盐。

在环境温度下将 {1-[[2-[5-(3-吗啉基乙氧基)-1H-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基]]-哌啶-4-基}-氨基甲酸叔丁基酯 139B (121mg, 0.21mmol) 与 HCl 在二恶烷中 4N 溶液 (0.63mL, 2.5mmol) 一起搅拌。在 4 小时之后, 混合物进行旋转蒸发, 残留物用新鲜的无水二恶烷简短地搅拌。过滤得到浅黄固体形式的标题产物 139。

C. I. m/z 473 [M+1];  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  9.67 (brs, 1H), 8.92 (d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 8.62 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 8.50 (brs, 3H), 8.21 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.76 (m, 1H), 7.69 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.55 (t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.44 (d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 7.40 (m, 1H), 4.59 (m, 2H), 3.97 (d,  $J=11.2\text{Hz}$ , 2H), 3.84 (m, 4H), 3.6-3.5 (m, 4H), 3.21-3.24 (m, 3H), 2.86 (m, 2H), 2.09 (m, 4H)。

#### 实施例 140

5-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-[1,3,4]恶二唑-2-基胺。



### 实施例 140A

2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-羧酸酐。

在干燥 N<sub>2</sub> 的氛围下将 2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-羧酸甲酯 127 (1.00g, 2.66mmol) 溶于 10mL 的无水 THF 中。向该溶液中添加 400μl 的无水肼和溶液然后在环境温度下搅拌 18 小时。溶液在真空下浓缩和所获得的残留物被分配在 DCM 和饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液之间。DCM 层然后用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液洗涤和然后用盐水洗涤，在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥，过滤和在真空下浓缩。残留物在快速硅胶柱上色谱分离，用 MeOH/DCM (5/95) 洗脱，得到 553mg 的标题化合物 140A，为淡黄固体。

### 实施例 140B

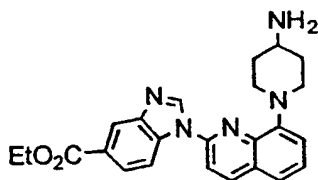
5-{2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-[1,3,4]恶二唑-2-基胺。

将 2-[5-(2-甲氧基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-羧酸酐 140A (403mg, 1.07mmol) 和 NaHCO<sub>3</sub> (275mg, 3.28mmol) 溶于 5mL 的 1,4-二恶烷和 5mL 的水的溶液中。向该溶液中添加 500μl 的溴化氰在 DCM 中的 3M 溶液。反应混合物被加热至回流，在这一温度下反应 48 小时。反应混合物在真空下浓缩然后分配在 EtOAc 和饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液之间。DCM 层然后用盐洗涤水，在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥和过滤。在滤液中形成的沉淀物经抽滤收集，在真空下干燥而得到 83.7mg 的标题化合物 140，为黄色固体。

C. I. m/z 403 [M+1]; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 9.18 (s, 1H), 8.75 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.68 (d, J=9.1Hz, 1H), 8.27 (d, J=9.1Hz, 1H), 8.20 (dd, J=1.2, 8.3Hz, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.28 (d, J=2.5Hz, 3H), 6.97 (dd, J=2.5, 8.7Hz, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.31 (s, 3H)。

### 实施例 141

1-[8-(4-氨基哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-苯并咪唑-5-羧酸乙基酯。



#### 实施例 141A, B

1-(8-氯喹啉-2-基)-苯并咪唑-5-羧酸乙基酯和 1-(8-氯喹啉-2-基)-苯并咪唑-6-羧酸乙基酯。

2,8-二氯喹啉(13.3g, 67.2mmol), 氢化钠(在矿物油中 60%分散体, 2.75g, 68.8mmol), 55mL 甲苯和 109mL 的 1-甲基-2-吡咯烷酮在氮气氛围中混合。苯并咪唑-5-羧酸乙基酯(12.81g, 67.4mmol)经 10 分钟的时间滴加进去, 反应混合物在回流下加热 20 小时。冷却的混合物用 EtOAc (~450mL) 稀释, 缓慢地添加水 (~600mL) 以促进产物结晶。过滤得到 25g 的浅灰色晶体, 由  $^1\text{H}$  NMR 分析显示含有标题几何异构体(regioisomers)141A, B 两者, 比率为大约 3: 2, 5-羧酸酯几何异构体 141A 偏多。从氯仿/甲醇中分级结晶可以分离几何异构体。

5'-酯几何异构体 141A: C. I.  $m/z$  352[M+1];  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.91(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 8.75(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.40(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 8.22(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.92(d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.80(d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.78(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.51(m, 1H), 4.43(q,  $J=-7\text{Hz}$ , 2H), 1.44(t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H)。

6'-酯几何异构体 141Br: C. I.  $m/z$  352[M+1];  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.70(s, 1H), 8.82(s, 1H), 8.40(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 8.15(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.93(d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.89(d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.80(m, 2H), 7.51(t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 4.44(q,  $J=-7.2\text{Hz}$ , 2H), 1.46(t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H)。

#### 实施例 141C

1-[8-(4-叔丁氧基羰基氨基哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-苯并咪唑-5-羧酸乙酯。

1-(8-氯喹啉-2-基)-苯并咪唑-5-羧酸乙酯 141A(3.00g, 8.53mmol), 外消旋-BINAP(806mg, 1.29mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (4.00g, 12.3mmol), 哌啶-4-基-氨基甲酸叔丁基酯(3.49g, 17.4mmol), 二甲苯(26mL), 和  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (198mg, 0.88mmol)在氩气氛围中混合, 在回流状态下加热 3 天。在冷却或, 添加己烷(25mL), 混合物搅拌一夜。过滤除去固体, 用己烷反复洗涤(5×30mL)。固体然后用 EtOAc (3×500mL)萃取, EtOAc 溶液被合并和蒸发, 留下 4.18g 的墨绿色泡沫。

在硅胶色谱法分离(己烷/EtOAc), 随后用乙醚简单地研磨, 分离出标题产物 141C(2.06g), 为浅黄色晶体(熔点=170-175℃)。

#### 实施例 141D

1-[8-(4-氨基哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-苯并咪唑-5-羧酸乙基酯。

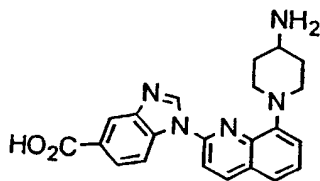
在环境温度下将 1-[8-(4-叔丁氧基羰基氨基哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-苯并咪唑-5-羧酸 141C(125mg, 0.24mmol)与 HCl 在二恶烷中 4N 溶液(0.62mL, 2.5mmol)一起搅拌。在 4 小时后, 混合物在减压下蒸发。

固体残留物在 0.5mL 乙醚中简单地制成淤浆, 过滤和真空干燥, 得到标题产物 141, 为盐酸盐。

C. I. m/z 416[M+1];  $^1\text{H}$  NMR(DMSO)  $\delta$  9.38(s, 1H), 8.93(d, J=8.7Hz, 2H), 8.62(d, J=9.1Hz, 1H), 8.37(s, 1H), 8.30(d, J=8.7Hz, 1H), 8.21(d, J=8.7Hz, 1H), 8.16(brs, 3H), 7.68(d, J=8.3Hz, 1H), 7.54(m, 1H), 7.37(m, 1H), 4.36(q, J=7Hz, 2H), 3.88(m, 2H), 3.22(m, 1H), 2.84(m, 2H), 2.08(m, 2H), 1.97-2.00(m, 2H), 1.36(t, J=7Hz, 3H)。

#### 实施例 142

1-[8-(4-氨基哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-苯并咪唑-5-羧酸。



#### 实施例 142A

1-[8-(4-叔丁氧基羰基氨基哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-苯并咪唑-5-羧酸。

将 1-[8-(4-叔丁氧基羰基氨基哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-苯并咪唑-5-羧酸乙基酯 141C (1.300g, 2.52mmol), 1, 4-二恶烷 (5.2mL), 甲醇 (1.3mL) 和 1N NaOH 水溶液 (3.9mL, 3.9mmol) 混合, 在 70℃ 下加热 1 小时。在让混合物冷却之后, 在搅拌下缓慢地添加 1N HCl 水溶液 (3.9mL, 3.9mmol), 随后添加 120mL 的 EtOAc。经过过滤分出沉淀的固体物, 得到 0.916mg 的标题产物 142A。在滤液 EtOAc 层的蒸发之后回收到另外 264mg 的化合物 142A。

#### 实施例 142B

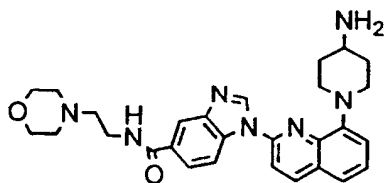
1-[8-(4-氨基哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-苯并咪唑-5-羧酸。

在环境温度下 1-[8-(4-叔丁氧基羰基氨基哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-苯并咪唑-5-羧酸 142A (51mg, 0.105mmol) 与 HCl 在 1, 4-二恶烷中的 4N 溶液 (0.26mL, 1.04mmol) 一起搅拌。在 4 小时后, 混合物在减压下蒸发。固体残留物在 1mLEt<sub>2</sub>O 中简单地制成淤浆, 过滤和真空干燥, 得到标题产物 142, 为盐酸盐。

C. I. m/z 388 [M+1]; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 9.36 (s, 1H), 8.95 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.60 (d, J=9.1Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (d, J=9.1Hz, 1H), 8.21 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.08 (br, 3H), 7.66 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.34 (d, J=7.1Hz, 1H), 3.85-3.88 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.81 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.95-1.98 (m, 2H)。

#### 实施例 143

N-(4-吗啉基) 乙基-1-[8-(4-氨基哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-苯并咪唑-5-羧酰胺。



### 实施例 143A

N-(4-吗啉基)乙基-1-[8-(4-叔丁氧基羰基氨基哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-苯并咪唑-5-羧酰胺。

1-[8-(4-叔丁氧基羰基氨基哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-苯并咪唑-5-羧酸 142A (146mg, 0.30mmol), DMF (1mL) 和 1,1'-羰二咪唑被混合, 并在环境温度下在氮气氛围中搅拌 2 小时。添加 4-(2-氨基乙基)吗啉 (0.050mL, 0.38mmol), 混合物在环境温度下搅拌 16 小时。添加 EtOAc (10mL) 和饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (5mL), 搅拌 30 分钟。通过过滤除去白色沉淀物, 真空干燥而得到 158mg 的标题化合物 143A。

### 实施例 143B

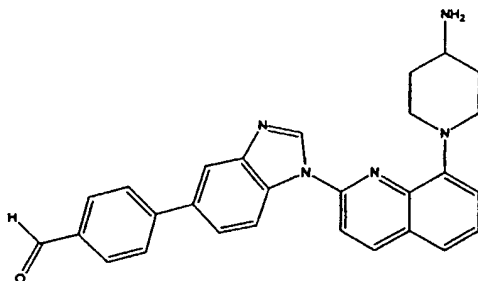
N-(4-吗啉基)乙基-1-[8-(4-氨基哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-苯并咪唑-5-羧酰胺。

N-(4-吗啉基)乙基-1-[8-(4-叔丁氧基羰基氨基哌啶-1-基)-喹啉-2-基]苯并咪唑-5-羧酰胺 143A (133mg, 0.22mmol) 在环境温度下与 HCl 在二恶烷中的 4N 溶液 (2.0mL, 8mmol) 一起搅拌。在 4 小时之后, 混合物在减压下蒸发, 添加 2mL 1,4-二恶烷和蒸发, 共两次, 留下固体残渣, 它在 3mL Et<sub>2</sub>O 中简单地制成淤浆, 过滤和真空干燥, 得到那标题产物 143, 为它的双 HCl 盐。

C. I. m/z 500 [M+1]; <sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 9.43 (s, 1H), 9.07-9.12 (m, 2H), 8.61 (m, 2H), 8.46 (br, 3H), 8.38 (s, 1H), 8.23 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 3.95-3.98 (m, 2H), 3.78-3.84 (m, 4H), 3.70-3.74 (m, 2H), 3.57-3.68 (m, 2H), 3.36-3.38 (m, 2H), 3.11-3.23 (m, 3H), 2.85 (m, 2H), 2.11 (m, 4H).

### 实施例 144

4-{1-[8-(4-氨基-哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}-苯甲醛。

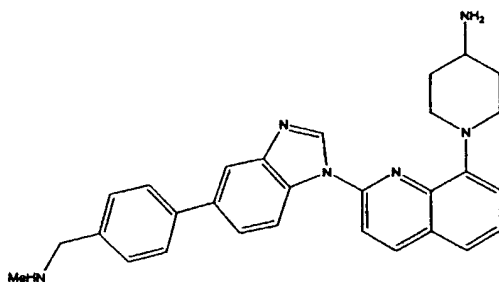


按照与实施例 118 中所用相同的程序，只是使用 4-甲酰基苯硼酸代替在实施例 118B 中的苯基硼酸，得到标题化合物 144，为双 HCl 盐。

C. I.  $m/z$  448  $[M+1]$ ;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  10.08 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.08 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 8.64 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 8.40 (brs, 4H), 8.33 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 8.02 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.73 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.58 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 2.14 (m, 4H).

### 实施例 145

1-{2-[5-(4-甲基氨基甲基-苯基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺。

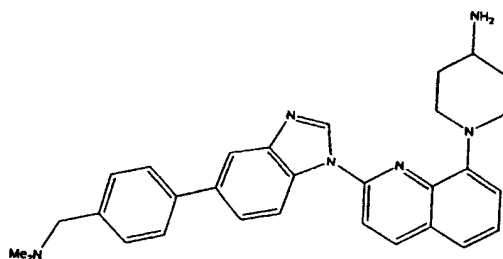


在干燥  $N_2$  的氛围下将 4-{1-[8-(4-氨基-吡啶-1-基)-喹啉-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基}-苯甲醛 144(205mg, 0.374mmol)溶于 3mL 的甲醇和 2mL 的 DCE 的溶液中。向该溶液中添加 935  $\mu$ l 的甲胺在甲醇中的 2.0M 溶液, 然后滴加乙酸直至溶液的 pH 达到 pH~5 为止。向该溶液中添加 (47mg, 0.75mmol)  $NaCNBH_3$  和反应混合物在环境温度下搅拌 4 小时。反应混合物然后在真空下浓缩和随后分配在 2-丙醇/DCM(18: 82)的溶液和 0.1N NaOH 水溶液之间。水层用 2-丙醇/DCM(18: 82)的溶液洗涤两次以上。有机萃取液被合并, 在真空下浓缩, 得到黄色泡沫。泡沫在快速硅胶柱上色谱分离, 用 DCM/MeOH/ $NH_4OH$ (2/97.8/0.2)到 DCM/MeOH/ $NH_4OH$ (10/89.8/0.2)的梯度进行洗脱, 得到 83mg 的黄色泡沫。在耐压管形瓶中将泡沫溶于 2mL 的 EtOH 中。向该溶液中添加 50  $\mu$ l 的浓 HCl。反应混合物被加热至 ~90°C 和在这一温度下反应 2 小时。反应混合物然后被冷却到环境温度, 经过抽滤收集所形成的沉淀物。固体在真空下干燥, 得到 82mg 的标题化合物 145 的三-HCl 盐, 为白色固体。

C. I. m/z 463[M+1];  $^1H$  NMR( $CD_3OD$ )  $\delta$  10.57(s, 1H), 8.90(d, J=8.7Hz, 1H), 8.75(d, J=9.5Hz, 1H), 8.32(d, J=9.1Hz, 1H), 8.23(m, 2H), 8.16(d, J=8.3Hz, 1H), 8.03(d, J=8.3Hz, 1H), 7.94(d, J=8.3Hz, 2H), 7.86(m, 1H), 7.67(d, J=8.3Hz, 2H), 4.28(s, 2H), 4.18(m, 2H), 3.73(m, 2H), 3.63(m, 1H), 2.77(s, 3H), 2.48(m, 2H), 2.41(m, 2H)。

#### 实施例 146

1-{2-[5-(4-二甲基氨基甲基-苯基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-吡啶-4-基胺。

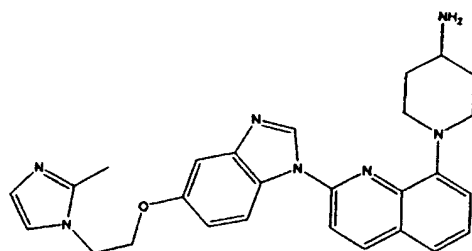


按照与实施例 145 中所用相同的程序, 只是使用二甲胺在甲醇中的 2.0M 溶液代替甲胺在甲醇中的 2.0M 溶液, 得到标题化合物 146 的三-HCl 盐, 为白色固体。

C. I. m/z 477 [M+1];  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  10.74 (s, 1H), 8.97 (d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 8.70 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 8.39 (d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 8.28 (m, 4H), 7.97 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 7.93 (m, 1H), 7.72 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 4.43 (s, 2H), 4.22 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.73 (m, 1H), 2.91 (s, 6H), 2.61 (m, 2H), 2.49 (m, 2H)。

#### 实施例 147

1-(2-{5-[2-(2-甲基-咪唑-1-基)-乙氧基]-苯并咪唑-1-基}-喹啉-8-基)-哌啶-4-基胺。



#### 实施例 147A

甲磺酸 2-{1-[8-(4-叔丁氧基羰基氨基-哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基氧基}-乙基酯。

在干燥  $N_2$  的氛围下将 2-{1-[8-(4-氨基-吡啶-1-基)-喹啉-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基氧基}-乙醇 83 (1.89g, 4.68mmol) 和二碳酸二叔丁基酯 (1.02g, 4.68mmol) 加入到 40mL 的无水 DCM 和 20mL 的无水 THF 的溶液中。非均相反应混合物在环境温度下搅拌 3 小时, 在这一段时间之后添加 1.2mL 的  $NEt_3$ , 然后添加 2.10mL 的甲磺酰氯。反应混合物在环境温度下搅拌 48 小时, 然后分配在 DCM 和饱和  $NaHCO_3$  水溶液之间。DCM 层被分出并用饱和  $NaHCO_3$  水溶液洗涤两次以上, 在  $Na_2SO_4$  上干燥, 过滤和在真空下浓缩而得到黄色泡沫, 为标题化合物 147A, 无需进一步提纯就可使用。

#### 实施例 147B

1-(2-{5-[2-(2-甲基-咪唑-1-基)-乙氧基]-苯并咪唑-1-基}-喹啉-8-基)-吡啶-4-基胺。

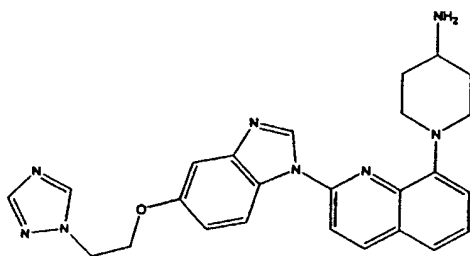
在干燥  $N_2$  的氛围下甲磺酸 2-(1-[8-(4-叔丁氧基羰基氨基-吡啶-1-基)-喹啉-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基氧基)-乙酯 147A (344mg, 0.591mmol) 在 2.0mL 的无水 DMF 中搅拌。向这一非均相溶液添加 2-甲基咪唑 (53mg, 0.65mmol), 随后添加氢化钠 (60%, 在油中) (16mg, 0.65mmol)。反应混合物然后被加热到  $60^\circ C$ 。在 1 小时后, 反应混合物冷却到环境温度和另外添加 26mg 以上的氢化钠 (60%, 在油中)。反应混合物被加热到  $60^\circ C$  和在这一温度下反应一整夜。反应混合物被冷却到环境温度, 然后用水淬灭。反应混合物在真空下浓缩, 所获得的棕色油被分配在 DCM 和 1.0M NaOH 水溶液之间。DCM 层被分出并用 1.0M NaOH 洗涤两次以上, 在  $Na_2SO_4$  上干燥, 过滤和在真空下浓缩。残留物在快速硅胶柱上色谱分离, 用从 DCM/MeOH/ $NH_4OH$  (2/97.8/0.2) 到 DCM/MeOH/ $NH_4OH$  (10/89.8/0.2) 的梯度洗脱, 得到 158mg 的黄色泡沫。在干燥  $N_2$  的氛围下将泡沫溶于 1mL 的 TFA 中和在环境温度下搅拌 1 小时。反应混合物在真空下浓缩, 和所获得的残留物被分配在 DCM 和 0.1M NaOH 水溶液之间。

水层用 DCM 洗涤两次以上。DCM 萃取液被合并, 在  $Na_2SO_4$  上干燥, 过滤和在真空下浓缩, 得到 128mg 的标题化合物 147。

C. I. m/z 468[M+1];  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.63(s, 1H), 8.37(d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 8.28(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.64(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.46(m, 2H), 7.26(d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 7.22(m, 1H), 6.97(m, 2H), 6.91(d,  $J=1.3\text{Hz}$ , 1H), 4.28(s, 4H), 3.88(m, 2H), 2.88(m, 3H), 2.46(s, 3H), 2.05(m, 2H), 1.86(brs, 2H), 1.80(m, 2H).

#### 实施例 148

1-{2-[5-(2-[1,2,4]三唑-1-基-乙氧基)-苯并咪唑-1-基]-喹啉-8-基}-哌啶-4-基胺。



在干燥  $\text{N}_2$  的氛围下甲磺酸 2-(1-[8-(4-叔丁氧基羰基氨基-哌啶-1-基)-喹啉-2-基]-1H-苯并咪唑-5-基氧基)-乙基酯 147A(500mg, 0.860mmol)在 2.0mL 的无水 DMF 中搅拌。向这一非均相溶液中添加 1,2,4-三唑(65mg, 0.95mmol), 随后添加氢化钠(60%, 在油中)(23mg, 0.95mmol)。反应混合物然后被加热到  $60^\circ\text{C}$  和在这一温度下反应 3 小时。反应混合物被冷却到环境温度, 然后用水淬灭。反应混合物在真空下浓缩, 所获得的棕色油被分配在 2-丙醇/DCM(18: 82)的溶液和 0.1M NaOH 水溶液之间。有机层被分出并用 0.1M NaOH 水溶液洗涤两次以上, 在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥, 过滤和在真空下浓缩成黄色油。黄色油剂在快速硅胶柱上色谱分离, 用 DCM/MeOH/ $\text{NH}_4\text{OH}$ (1.5/98.4/0.1)洗脱, 得到 126mg 的黄色泡沫。在耐压管形瓶中将泡沫溶于 2mL 的 EtOH 中。向该溶液中添加  $75\mu\text{l}$  的浓 HCl。反应混合物被加热至  $\sim 90^\circ\text{C}$  和在这一温度下反应 2 小时。反应混合物然后被冷却到环境温度, 经过抽滤收集所形成的

盐，为黄色固体。

C. I. m/z 455[M+1];  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  10.46 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.84 (d, J=9.7Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.60 (d, J=9.1Hz, 1H), 8.23 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.00 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.54 (dd, J=2.5, 9.1Hz, 1H), 7.50 (d, J=2.1Hz, 1H), 4.93 (m, 2H), 4.67 (m, 2H), 4.12 (m, 2H), 3.60 (m, 3H), 2.37 (m, 4H).