

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480030549. X

[51] Int. Cl.

A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 12 月 20 日

[11] 公开号 CN 1882345A

[22] 申请日 2004. 10. 15

[21] 申请号 200480030549. X

[30] 优先权

[32] 2003. 10. 16 [33] US [31] 60/511,851

[86] 国际申请 PCT/US2004/034185 2004. 10. 15

[87] 国际公布 WO2005/037285 英 2005. 4. 28

[85] 进入国家阶段日期 2006. 4. 17

[71] 申请人 希龙公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 S·拉姆西 P·A·任豪

S·萨布拉马尼安

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 沙永生

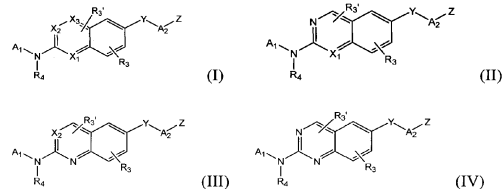
权利要求书 13 页 说明书 42 页

[54] 发明名称

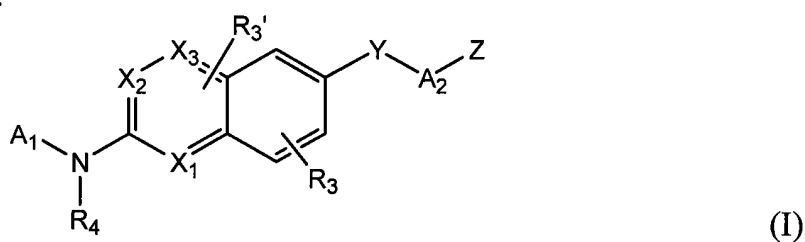
作为 RAF 激酶抑制剂以治疗癌症的 2,6 - 二取代的喹唑啉、喹喔啉、喹啉和异喹啉

[57] 摘要

提供了在人或动物对象中抑制 Raf 激酶活性的式(I) - (IV) 的新取代的喹唑啉、喹喔啉、喹啉和异喹啉化合物、组合物和方法。所述新化合物、组合物可单独使用或与至少一种治疗 Raf 激酶介导的疾病(如癌症)的其它药物联用。



1. 式(I)的化合物:



式中, X_1 和 X_2 独立选自 N 或 CH, 前提是 X_1 和 X_2 中至少一个是 N;

Y 是 O、S、 CH_2 、 NR_5 、 $-\text{N}(\text{R}_5)\text{C}(=\text{O})-$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_5)-$;

Z 是 NR_6R_7 、 $\text{NR}_5(\text{C}=\text{O})\text{R}_8$ 、 $\text{NR}_5(\text{C}=\text{S})\text{R}_8$ 或 $\text{NR}_5\text{-AA}$, 其中 AA 是取代或未取代的氨基酸, 虚线代表单键或双键;

A_1 是取代或未取代的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、多环芳基、多环芳基烷基、杂芳基、联芳基、杂芳基芳基、杂芳基-杂芳基、环烷基烷基、环烷基芳基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂环芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、联芳基烷基或杂芳基芳基烷基;

A_2 是取代或未取代的芳基或杂芳基;

R_1 是 O 或 H, R_2 是 NR_6R_7 或羟基; 或 R_1 与 R_2 一起形成取代或未取代的杂环烷基或杂芳基; 其中虚线代表单键或双键;

R_3 和 $R_{3'}$ 独立选自氢、卤素、低级烷基或低级烷氧基;

R_4 是氢、羟基或者取代或未取代的烷基;

R_5 是氢、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{5a})-$ 或者取代或未取代的烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基烷基杂环基和杂芳基烷基, 其中 R_{5a} 是取代或未取代的烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基烷基杂环基和杂芳基烷基;

R_6 和 R_7 独立选自氢以及取代或未取代的烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、酰胺烷基、酰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基烷基杂环基和杂芳基烷基; 或 R_6 和 R_7 一起形成取代或未取代的杂环基或杂芳基; 和

R_8 是取代或未取代的烷基、烯基、炔基、烷氧基、氨基、烷氧基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、环烷基、环烷氧基、环烷基氨基、二环烷基氨基、环烷氧基烷基、环烷基氨基烷基、二环烷基氨基烷基、(烷基)(环烷基)氨基烷基、杂

环烷基、杂环烷氧基、杂环烷基氨基、二杂环烷基氨基、杂环烷氧基烷基、杂环烷基氨基烷基、(烷基)(杂环烷基)氨基烷基、二杂环烷基氨基烷基、芳基、芳氧基、芳基氨基、联芳基氨基、芳氧基烷基、芳基氨基烷基、联芳基氨基烷基、(烷基)(芳基)氨基烷基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳基氨基、二杂芳基氨基、(烷基)(杂芳基)氨基烷基、杂芳氧基烷基、杂芳基氨基烷基、二杂芳基氨基烷基、(芳基)(杂芳基)氨基烷基，或

其立体异构体、互变体、前药或药学上可接受的盐。

2. 如权利要求1所述的化合物，其特征在于，其中 X_1 是 N。

3. 如权利要求1所述的化合物，其特征在于，其中 X_2 是 N。

4. 如权利要求1所述的化合物，其特征在于，其中 X_1 和 X_2 都是 N。

5. 如权利要求1所述的化合物，其特征在于，其中 Y 是 O。

6. 如权利要求1所述的化合物，其特征在于，其中 A_1 选自取代或未取代的苯基、苯基烷基、吡啶基、嘧啶基、吡啶基烷基、嘧啶基烷基、安息香烷基酯、噻吩、噻吩-2-羧酸酯、茛基、2,3-二氢茛基、1,2,3,4-四氢化萘基、三氟苯基、(三氟甲基)苯硫基、吗啉基、N-哌嗪基、N-吗啉基烷基、哌嗪基烷基、环己基烷基、吡啶基、2,3-二氢吡啶基、1-乙酰基-2,3-二氢吡啶基、环庚基、二环[2.2.1]庚-2-基、吡咯烷基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-1-基烷基、4-氨基(亚氨基)甲基苯基、异噻唑基、吡唑基、金刚烷基、二环己基、奎宁环基、咪唑基、苯并咪唑基、咪唑基苯基、苯基咪唑基、邻苯二甲酰亚氨基、萘基、萘烷基、二苯甲酮、苯胺基、苯甲醚基、喹啉基、喹啉酮基、苯基磺酰基、苯基烷基磺酰基、9H-芴-1-基、哌啶-1-基、哌啶-1-基烷基、环丙基、环丙基烷基、呋喃基、N-甲基哌啶-4-基、吡咯烷-4-基吡啶基、4-二氮杂萘-1-基、羟基吡咯烷-1-基、二烷基氨基吡咯烷-1-基和 1,4'-二哌啶-1'-基。

7. 如权利要求1所述的化合物，其特征在于，其中 A_1 是取代或未取代的苯基。

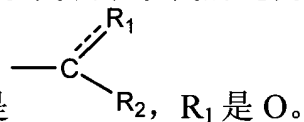
8. 如权利要求7所述的化合物，其特征在于，其中 A_1 是选自以下的取代的苯基：取代或未取代的羟基苯基、羟基烷基苯基、烷基苯基、二烷基苯基、三烷基苯基、烷氧基苯基、二烷氧基苯基、烷氧基烷基苯基、卤苯基、二卤苯基、卤烷基苯基、卤烷氧基苯基、烷基卤苯基、烷氧基卤苯基、烷硫基苯基、氨基苯基、硝基苯基、乙酰苯基、氨磺酰苯基、联苯基、烷氧基联苯基、环己基苯基、苯氧基苯基、二烷基氨基苯基、吗啉基苯基、杂环烷基苯基、杂环苯基、杂环烷基苯基、呋喃基苯基、(1,4'-二哌啶-1'-基羰基)苯基、嘧啶-5-基苯基和喹啉烷基苯基。

9. 如权利要求8所述的化合物，其特征在于，其中 A_1 是选自以下的取代的苯基：

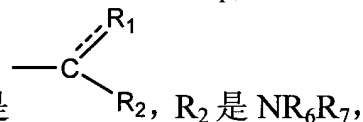
氯苯基、氟苯基、溴苯基、碘苯基、二氯苯基、二氟苯基、二溴苯基、氟氯苯基、溴氯苯基、三氟甲基苯基、三氟甲氧基苯基、烷基溴苯基、三氟甲基-溴苯基、烷基氯苯基、三氟甲基氯苯基、烷基氟苯基和三氟甲基氟苯基。

10. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, 其中 A_2 是取代或未取代的吡啶基。

11. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, 其中 Z 是

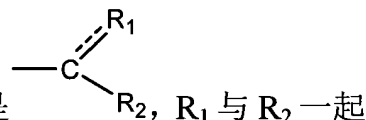


12. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, 其中 Z 是



R_2 是 NR_6R_7 , R_6 是氢, R_7 选自氢以及取代或未取代的烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、酰胺烷基、酰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基烷基杂环基和杂芳基烷基。

13. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, 其中 Z 是



形成取代或未取代的杂环烷基或杂芳基。

14. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, 其中 R_3 是低级烷氧基。

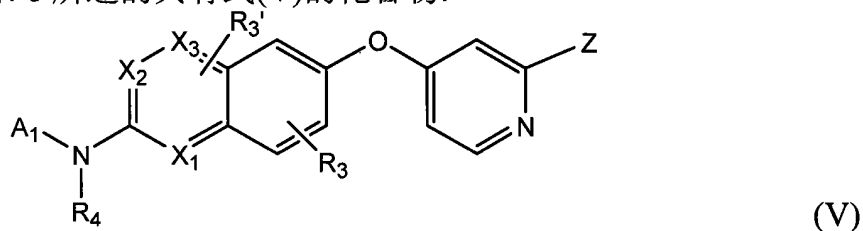
15. 如权利要求 15 所述的化合物, 其特征在于, 其中 R_3 是甲氧基。

16. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, 其中 R_4 是氢。

17. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, 其中 R_4 是低级烷基。

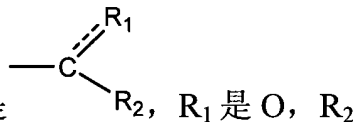
18. 如权利要求 17 所述的化合物, 其特征在于, 其中 R_4 是甲基。

19. 如权利要求 1 所述的具有式(V)的化合物:



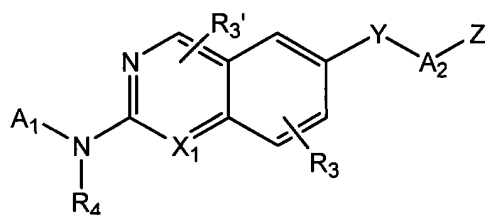
或其立体异构体、互变体、前药或药学上可接受的盐。

20. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, 其中 Z 是



是 NR_6R_7 , R_6 是 H, R_7 是甲基。

21. 式(II)的化合物:



(II)

式中, X_1 是 N 或 CH;

Y 是 O、S、 CH_2 、 NR_5 、 $-N(R_5)C(=O)-$ 或 $-C(=O)N(R_5)-$;

Z 是 $\begin{array}{c} \text{---C} \text{---} R_1 \\ \text{---} R_2 \end{array}$ 、 NR_6R_7 、 $NR_5(C=O)R_8$ 、 $NR_5(C=S)R_8$ 或 NR_5-AA , 其中 AA 是取代或未取代的氨基酸, 虚线代表单键或双键;

A_1 是取代或未取代的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、多环芳基、多环芳基烷基、杂芳基、联芳基、杂芳基芳基、杂芳基杂芳基、环烷基烷基、环烷基芳基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂环芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、联芳基烷基或杂芳基芳基烷基;

A_2 是取代或未取代的芳基或杂芳基;

R_1 是 O 或 H, R_2 是 NR_6R_7 或羟基; 或 R_1 与 R_2 一起形成取代或未取代的杂环烷基或杂芳基; 其中, 虚线代表单键或双键;

R_3 和 $R_{3'}$ 独立选自氢、卤素、低级烷基或低级烷氧基;

R_4 是氢、羟基或者取代或未取代的烷基;

R_5 是氢、 $-C(=O)(R_{5a})-$ 或者取代或未取代的烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基烷基杂环基和杂芳基烷基, 其中 R_{5a} 是取代或未取代的烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基烷基杂环基和杂芳基烷基;

R_6 和 R_7 独立选自氢以及取代或未取代的烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、酰胺烷基、酰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基烷基杂环基和杂芳基烷基; 或 R_6 和 R_7 一起形成取代或未取代的杂环基或杂芳基; 和

R_8 是取代或未取代的烷基、烯基、炔基、烷氧基、氨基、烷氧基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、环烷基、环烷氧基、环烷基氨基、二环烷基氨基、环烷氧基烷基、环烷基氨基烷基、二环烷基氨基烷基、(烷基)(环烷基)氨基烷基、杂环烷基、杂环烷氧基、杂环烷基氨基、二杂环烷基氨基、杂环烷氧基烷基、杂环烷基氨基烷基、(烷基)(杂环烷基)氨基烷基、二杂环烷基氨基烷基、芳基、芳氧基、芳基氨基、联芳基氨基、芳氧基烷基、芳基氨基烷基、联芳基氨基烷基、(烷基)(芳基)

氨基烷基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳基氨基、二杂芳基氨基、(烷基)(杂芳基)氨基烷基、杂芳氧基烷基、杂芳基氨基烷基、二杂芳基氨基烷基、(芳基)(杂芳基)氨基烷基，或

其立体异构体、互变体、前药或药学上可接受的盐。

22. 如权利要求 21 所述的化合物，其特征在于，其中 X_1 是 CH。

23. 如权利要求 21 所述的化合物，其特征在于，其中 R_4 是氢。

24. 如权利要求 21 所述的化合物，其特征在于，其中 R_4 是甲基。

25. 如权利要求 21 所述的化合物，其特征在于，其中 A_1 选自取代或未取代的苯基、苯基烷基、吡啶基、嘧啶基、吡啶基烷基、嘧啶基烷基、安息香烷基酯、噻吩、噻吩-2-羧酸酯、茚基、2,3-二氢茚基、1,2,3,4-四氢化萘基、三氟苯基、(三氟甲基)苯硫基、吗啉基、N-哌嗪基、N-吗啉基烷基、哌嗪基烷基、环己基烷基、吡啶基、2,3-二氢吡啶基、1-乙酰基-2,3-二氢吡啶基、环庚基、二环[2.2.1]庚-2-基、吡咯烷基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-1-基烷基、4-氨基(亚氨基)甲基苯基、异噻唑基、吡啶基、金刚烷基、二环己基、奎宁环基、咪唑基、苯并咪唑基、咪唑基苯基、苯基咪唑基、邻苯二甲酰亚氨基、萘基、萘烷基、二苯甲酮、苯胺基、苯甲醚基、喹啉基、喹啉酮基、苯基磺酰基、苯基烷基磺酰基、9H-芴-1-基、哌啶-1-基、哌啶-1-基烷基、环丙基、环丙基烷基、呋喃基、N-甲基哌啶-4-基、吡咯烷-4-基吡啶基、4-二氮杂萘-1-基、羟基吡咯烷-1-基、二烷基氨基吡咯烷-1-基和 1,4'-二哌啶-1'-基。

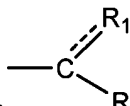
26. 如权利要求 25 所述的化合物，其特征在于，其中 A_1 是取代或未取代的苯基。

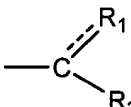
27. 如权利要求 25 所述的化合物，其特征在于，其中 A_1 是选自以下的取代的苯基：取代或未取代的羟基苯基、羟基烷基苯基、烷基苯基、二烷基苯基、三烷基苯基、烷氧基苯基、二烷氧基苯基、烷氧基烷基苯基、卤苯基、二卤苯基、卤烷基苯基、卤烷氧基苯基、烷基卤苯基、烷氧基卤苯基、烷硫基苯基、氨基苯基、硝基苯基、乙酰苯基、氨磺酰苯基、联苯基、烷氧基联苯基、环己基苯基、苯氧基苯基、二烷基氨基苯基、吗啉基苯基、杂环羰基苯基、杂环苯基、杂环烷基苯基、呋喃基苯基、(1,4'-二哌啶-1'-基羰基)苯基、嘧啶-5-基苯基和喹啉烷基苯基。

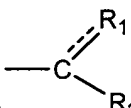
28. 如权利要求 25 所述的化合物，其特征在于，其中 A_1 是选自以下的取代的苯基：氯苯基、氟苯基、溴苯基、碘苯基、二氯苯基、二氟苯基、二溴苯基、氟氯苯基、溴氯苯基、三氟甲基苯基、三氟甲氧基苯基、烷基溴苯基、三氟甲基溴苯基、烷基氯苯基、三氟甲基氯苯基、烷基氟苯基和三氟甲基氟苯基。

29. 如权利要求 21 所述的化合物，其特征在于，其中 A_2 是取代或未取代的吡啶

基。

30. 如权利要求 21 所述的化合物, 其特征在于, 其中 Z 是 , R₁ 是 O, 虚线代表单键或双键。

31. 如权利要求 21 所述的化合物, 其特征在于, 其中 Z 是 , R₂ 是 NR₆R₇, R₆ 是氢, R₇ 选自氢以及取代或未取代的烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、酰胺烷基、酰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基烷基杂环基和杂芳基烷基。

32. 如权利要求 21 所述的化合物, 其特征在于, 其中 Z 是 , R₁ 与 R₂ 一起形成取代或未取代的杂环烷基或杂芳基。

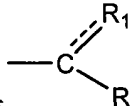
33. 如权利要求 21 所述的化合物, 其特征在于, 其中 R₃ 是低级烷氧基。

34. 如权利要求 33 所述的化合物, 其特征在于, 其中 R₃ 是甲氧基。

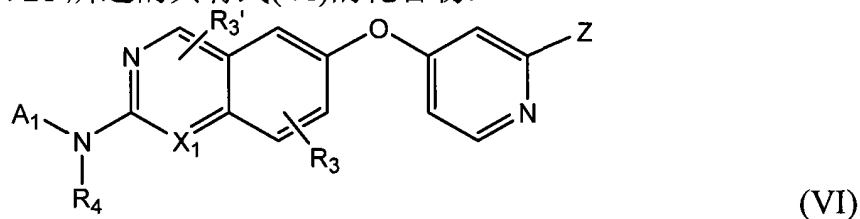
35. 如权利要求 21 所述的化合物, 其特征在于, 其中 R₄ 是氢。

36. 如权利要求 21 所述的化合物, 其特征在于, 其中 R₄ 是低级烷基。

37. 如权利要求 36 所述的化合物, 其特征在于, 其中 R₄ 是甲基。

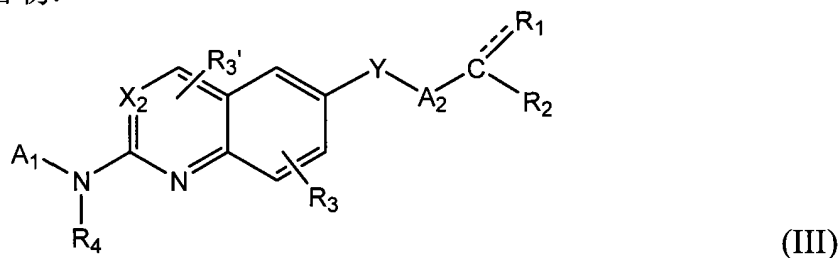
38. 如权利要求 21 所述的化合物, 其特征在于, 其中 Z 是 , R₁ 是 O, R₂ 是 NR₆R₇, R₆ 是 H, R₇ 是甲基。

39. 如权利要求 21 所述的具有式(VI)的化合物:



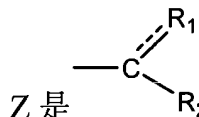
或其立体异构体、互变体、前药或药学上可接受的盐。

40. 式(III)的化合物:



式中, X_2 是 N 或 CH;

Y 是 O、S、 CH_2 、 NR_5 、 $-N(R_5)C(=O)-$ 或 $-C(=O)N(R_5)-$;



R_2 、 NR_6R_7 、 $NR_5(C=O)R_8$ 、 $NR_5(C=S)R_8$ 或 NR_5-AA , 其中 AA 是取代或未取代的氨基酸, 虚线代表单键或双键;

A_1 是取代或未取代的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、多环芳基、多环芳基烷基、杂芳基、联芳基、杂芳基芳基、杂芳基杂芳基、环烷基烷基、环烷基芳基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂环芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、联芳基烷基或杂芳基芳基烷基;

A_2 是取代或未取代的芳基或杂芳基;

R_1 是 O 或 H, R_2 是 NR_6R_7 或羟基; 或 R_1 与 R_2 一起形成取代或未取代的杂环烷基或杂芳基; 其中, 虚线代表单键或双键;

R_3 和 R_3' 独立选自氢、卤素、低级烷基或低级烷氧基;

R_4 是氢、羟基或者取代或未取代的烷基;

R_5 是氢、 $-C(=O)(R_{5a})-$ 或者取代或未取代的烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基烷基杂环基和杂芳基烷基, 其中 R_{5a} 是取代或未取代的烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基烷基杂环基和杂芳基烷基;

R_6 和 R_7 独立选自氢以及取代或未取代的烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、酰胺烷基、酰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基烷基杂环基和杂芳基烷基; 或 R_6 和 R_7 一起形成取代或未取代的杂环基或杂芳基; 和

R_8 是取代或未取代的烷基、烯基、炔基、烷氧基、氨基、烷氧基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、环烷基、环烷氧基、环烷基氨基、二环烷基氨基、环烷氧基烷基、环烷基氨基烷基、二环烷基氨基烷基、(烷基)(环烷基)氨基烷基、杂环烷基、杂环烷氧基、杂环烷基氨基、二杂环烷基氨基、杂环烷氧基烷基、杂环烷基氨基烷基、(烷基)(杂环烷基)氨基烷基、二杂环烷基氨基烷基、芳基、芳氧基、芳基氨基、联芳基氨基、芳氧基烷基、芳基氨基烷基、联芳基氨基烷基、(烷基)(芳基)氨基烷基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳基氨基、二杂芳基氨基、(烷基)(杂芳基)氨基烷基、杂芳氧基烷基、杂芳基氨基烷基、二杂芳基氨基烷基、(芳基)(杂芳基)氨基烷基, 或

其立体异构体、互变体、前药或药学上可接受的盐。

41. 如权利要求 40 所述的化合物, 其特征在于, 其中 X_2 是 CH。

42. 如权利要求 40 所述的化合物, 其特征在于, 其中 R_4 是氢。

43. 如权利要求 40 所述的化合物, 其特征在于, 其中 R_4 是甲基。

44. 如权利要求 40 所述的化合物, 其特征在于, 其中 A_1 选自取代或未取代的苯基、苯基烷基、吡啶基、嘧啶基、吡啶基烷基、嘧啶基烷基、安息香烷基酯、噻吩、噻吩-2-羧酸酯、茛基、2,3-二氢茛基、1,2,3,4-四氢化萘基、三氟苯基、(三氟甲基)苯硫基、吗啉基、N-哌嗪基、N-吗啉基烷基、哌嗪基烷基、环己基烷基、吡啶基、2,3-二氢吡啶基、1-乙酰基-2,3-二氢吡啶基、环庚基、二环[2.2.1]庚-2-基、吡咯烷基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-1-基烷基、4-氨基(亚氨基)甲基苯基、异噁唑基、吡唑基、金刚烷基、二环己基、奎宁环基、咪唑基、苯并咪唑基、咪唑基苯基、苯基咪唑基、邻苯二甲酰亚氨基、萘基、萘烷基、二苯甲酮、苯胺基、苯甲醚基、喹啉基、喹啉酮基、苯基磺酰基、苯基烷基磺酰基、9H-芴-1-基、哌啶-1-基、哌啶-1-基烷基、环丙基、环丙基烷基、呋喃基、N-甲基哌啶-4-基、吡咯烷-4-基吡啶基、4-二氮杂草-1-基、羟基吡咯烷-1-基、二烷基氨基吡咯烷-1-基和 1,4'-二哌啶-1'-基。

45. 如权利要求 44 所述的化合物, 其特征在于, 其中 A_1 是取代或未取代的苯基。

46. 如权利要求 44 所述的化合物, 其特征在于, 其中 A_1 是选自以下的取代的苯基: 取代或未取代的羟基苯基、羟基烷基苯基、烷基苯基、二烷基苯基、三烷基苯基、烷氧基苯基、二烷氧基苯基、烷氧基烷基苯基、卤苯基、二卤苯基、卤烷基苯基、卤烷氧基苯基、烷基卤苯基、烷氧基卤苯基、烷硫基苯基、氨基苯基、硝基苯基、乙酰苯基、氨磺酰苯基、联苯基、烷氧基联苯基、环己基苯基、苯氧基苯基、二烷基氨基苯基、吗啉基苯基、杂环羰基苯基、杂环苯基、杂环烷基苯基、呋喃基苯基、(1,4'-二哌啶-1'-基羰基)苯基、嘧啶-5-基苯基和喹啉烷基苯基。

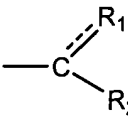
47. 如权利要求 44 所述的化合物, 其特征在于, 其中 A_1 是选自以下的取代的苯基: 氯苯基、氟苯基、溴苯基、碘苯基、二氯苯基、二氟苯基、二溴苯基、氟氯苯基、溴氯苯基、三氟甲基苯基、三氟甲氧基苯基、烷基溴苯基、三氟甲基溴苯基、烷基氯苯基、三氟甲基氯苯基、烷基氟苯基和三氟甲基氟苯基。

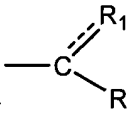
48. 如权利要求 40 所述的化合物, 其特征在于, 其中 A_2 是取代或未取代的吡啶基。

49. 如权利要求 40 所述的化合物, 其特征在于, 其中 Z 是

$$\begin{array}{c} \text{---} \text{C} \begin{array}{l} \text{---} \text{R}_1 \\ \text{---} \text{R}_2 \end{array} \end{array}$$

R_1 是 O, 虚线代表单键或双键。

50. 如权利要求 40 所述的化合物, 其特征在于, 其中 Z 是 , R₂ 是 NR₆R₇, R₆ 是氢, R₇ 选自氢以及取代或未取代的烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、酰胺烷基、酰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基烷基杂环基和杂芳基烷基。

51. 如权利要求 40 所述的化合物, 其特征在于, 其中 Z 是 , R₁ 与 R₂ 一起形成取代或未取代的杂环烷基或杂芳基。

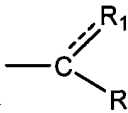
52. 如权利要求 40 所述的化合物, 其特征在于, 其中 R₃ 是低级烷氧基。

53. 如权利要求 52 所述的化合物, 其特征在于, 其中 R₃ 是甲氧基。

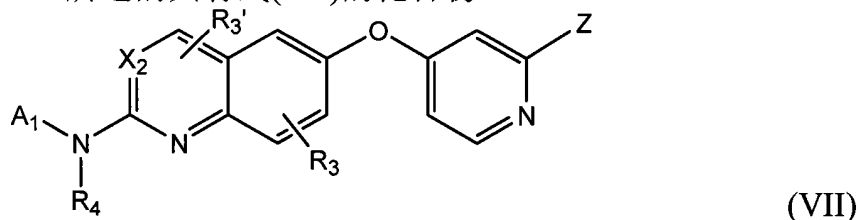
54. 如权利要求 40 所述的化合物, 其特征在于, 其中 R₄ 是氢。

55. 如权利要求 40 所述的化合物, 其特征在于, 其中 R₄ 是低级烷基。

56. 如权利要求 55 所述的化合物, 其特征在于, 其中 R₄ 是甲基。

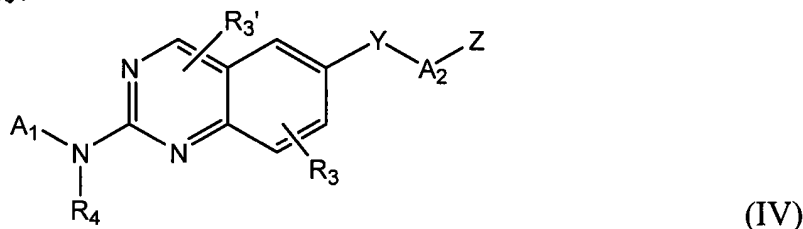
57. 如权利要求 40 所述的化合物, 其特征在于, 其中 Z 是 , R₁ 是 O, R₂ 是 NR₆R₇, R₆ 是 H, R₇ 是甲基。

58. 如权利要求 40 所述的具有式(VII)的化合物:

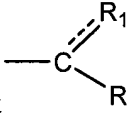


或其立体异构体、互变体、前药或药学上可接受的盐。

59. 式(IV)的化合物:



式中, Y 是 O、S、CH₂、NHR₅、-N(R₅)C(=O)-或-C(=O)N(R₅)-;

Z 是 , NR₆R₇, NR₅(C=O)R₈, NR₅(C=S)R₈ 或 NR₅-AA, 其中 AA 是取代或未取代的氨基酸, 虚线代表单键或双键;

A₁ 是取代或未取代的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、多环芳基、多环芳基烷基、杂芳基、联芳基、杂芳基芳基、杂芳基杂芳基、环烷基烷基、环烷基芳基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂环芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、联芳基烷基或杂芳基芳基烷基；

A₂ 是取代或未取代的芳基或杂芳基；

R₁ 是 O 或 H, R₂ 是 NR₆R₇ 或羟基；或 R₁ 与 R₂ 一起形成取代或未取代的杂环烷基或杂芳基；其中，虚线代表单键或双键；

R₃ 和 R₃' 独立选自氢、卤素、低级烷基或低级烷氧基；

R₄ 是氢、羟基或者取代或未取代的烷基；

R₅ 是氢、-C(=O)(R_{5a})-或取代或未取代的烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基烷基杂环基和杂芳基烷基，其中 R_{5a} 是取代或未取代的烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基烷基杂环基和杂芳基烷基；

R₆ 和 R₇ 独立选自氢以及取代或未取代的烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、酰胺烷基、酰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基烷基杂环基和杂芳基烷基；或 R₆ 和 R₇ 一起形成取代或未取代的杂环基或杂芳基；和

R₈ 是取代或未取代的烷基、烯基、炔基、烷氧基、氨基、烷氧基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、环烷基、环烷氧基、环烷基氨基、二环烷基氨基、环烷氧基烷基、环烷基氨基烷基、二环烷基氨基烷基、(烷基)(环烷基)氨基烷基、杂环烷基、杂环烷氧基、杂环烷基氨基、二杂环烷基氨基、杂环烷氧基烷基、杂环烷基氨基烷基、(烷基)(杂环烷基)氨基烷基、二杂环烷基氨基烷基、芳基、芳氧基、芳基氨基、联芳基氨基、芳氧基烷基、芳基氨基烷基、联芳基氨基烷基、(烷基)(芳基)氨基烷基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳基氨基、二杂芳基氨基、(烷基)(杂芳基)氨基烷基、杂芳氧基烷基、杂芳基氨基烷基、二杂芳基氨基烷基、(芳基)(杂芳基)氨基烷基，或

其立体异构体、互变体、前药或药学上可接受的盐。

60. 如权利要求 59 所述的化合物，其特征在于，其中 R₄ 是氢。

61. 如权利要求 59 所述的化合物，其特征在于，其中 R₄ 是甲基。

62. 如权利要求 59 所述的化合物，其特征在于，其中 Y 是 O。

63. 如权利要求 59 所述的化合物，其特征在于，其中 A₁ 选自取代或未取代的苯基、苯基烷基、吡啶基、嘧啶基、吡啶基烷基、嘧啶基烷基、安息香烷基酯、噻吩、

噻吩-2-羧酸酯、茛基、2,3-二氢茛基、1,2,3,4-四氢化萘基、三氟苯基、(三氟甲基)苯硫基、吗啉基、N-哌嗪基、N-吗啉基烷基、哌嗪基烷基、环己基烷基、吡啶基、2,3-二氢吡啶基、1-乙酰基-2,3-二氢吡啶基、环庚基、二环[2.2.1]庚-2-基、吡咯烷基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-1-基烷基、4-氨基(亚氨基)甲基苯基、异噻唑基、吡唑基、金刚烷基、二环己基、奎宁环基、咪唑基、苯并咪唑基、咪唑基苯基、苯基咪唑基、邻苯二甲酰亚氨基、萘基、萘烷基、二苯甲酮、苯胺基、苯甲醚基、喹啉基、喹啉酮基、苯基磺酰基、苯基烷基磺酰基、9H-芴-1-基、哌啶-1-基、哌啶-1-基烷基、环丙基、环丙基烷基、呋喃基、N-甲基哌啶-4-基、吡咯烷-4-基吡啶基、4-二氮杂草-1-基、羧基吡咯烷-1-基、二烷基氨基吡咯烷-1-基和 1,4'-二哌啶-1'-基。

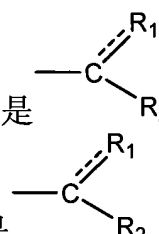
64. 如权利要求 63 所述的化合物，其特征在于，其中 A_1 是取代或未取代的苯基。

65. 如权利要求 63 所述的化合物，其特征在于，其中 A_1 是选自以下的取代的苯基：取代或未取代的羟基苯基、羟基烷基苯基、烷基苯基、二烷基苯基、三烷基苯基、烷氧基苯基、二烷氧基苯基、烷氧基烷基苯基、卤苯基、二卤苯基、卤烷基苯基、卤烷氧基苯基、烷基卤苯基、烷氧基卤苯基、烷硫基苯基、氨基苯基、硝基苯基、乙酰苯基、氨磺酰苯基、联苯基、烷氧基联苯基、环己基苯基、苯氧基苯基、二烷基氨基苯基、吗啉基苯基、杂环羰基苯基、杂环苯基、杂环烷基苯基、呋喃基苯基、(1,4'-二哌啶-1'-基羰基)苯基、噻啶-5-基苯基和喹啉烷基苯基。

66. 如权利要求 63 所述的化合物，其特征在于，其中 A_1 是选自以下的取代的苯基：氯苯基、氟苯基、溴苯基、碘苯基、二氯苯基、二氟苯基、二溴苯基、氟氯苯基、溴氯苯基、三氟甲基苯基、三氟甲氧基苯基、烷基溴苯基、三氟甲基溴苯基、烷基氯苯基、三氟甲基氯苯基、烷基氟苯基和三氟甲基氟苯基。

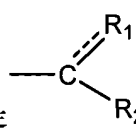
67. 如权利要求 59 所述的化合物，其特征在于，其中 A_2 是取代或未取代的吡啶基。

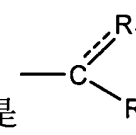
68. 如权利要求 59 所述的化合物，其特征在于，其中 Z 是



69. 如权利要求 59 所述的化合物，其特征在于，其中 Z 是

R_6 是氢， R_7 选自氢以及取代或未取代的烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、酰胺烷基、酰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基烷基杂环基和杂芳基烷基。

70. 如权利要求 59 所述的化合物, 其特征在于, 其中 Z 是 , R₁ 与 R₂ 一起形成取代或未取代的杂环烷基或杂芳基。

71. 如权利要求 59 所述的化合物, 其特征在于, 其中 Z 是 , R₁ 是 O, R₂ 是 NR₆R₇, R₆ 是 H, R₇ 是甲基。

72. 如权利要求 59 所述的化合物, 其特征在于, 其中 R₃ 是低级烷氧基。

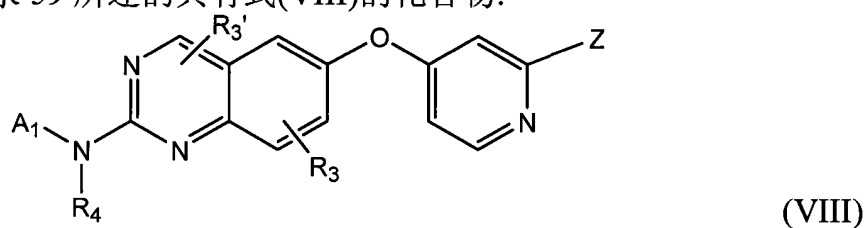
73. 如权利要求 72 所述的化合物, 其特征在于, 其中 R₃ 是甲氧基。

74. 如权利要求 59 所述的化合物, 其特征在于, 其中 R₄ 是氢。

75. 如权利要求 59 所述的化合物, 其特征在于, 其中 R₄ 是低级烷基。

76. 如权利要求 75 所述的化合物, 其特征在于, 其中 R₄ 是甲基。

77. 如权利要求 59 所述的具有式(VIII)的化合物:



或其立体异构体、互变体、前药或药学上可接受的盐。

78. 一种含有当与药学上可接受的载体一起给予时可有效抑制人或动物对象 Raf 活性的量的如权利要求 1、21、30 或 59 所述化合物的组合物。

79. 如权利要求 78 所述的组合物, 还含有至少一种治疗癌症的其它药物。

80. 如权利要求 79 所述的组合物, 其特征在于, 其中所述至少一种治疗癌症的其它药物选自伊立替康、托泊替康、吉西他滨、5-氟尿嘧啶、亚叶酸 卡铂、顺铂、紫杉烷、特杂塞他滨、环磷酰胺、长春花碱、伊马替尼、蒽环类抗生素、利妥昔单抗、曲妥单抗、氮烯咪胺、阿地白介素、卡培他滨和易瑞沙(吉非替尼)。

81. 一种抑制人或动物对象 Raf 激酶活性的方法, 所述方法包括给予所述人或动物对象含有效抑制人或动物对象 Raf 激酶活性的量的如权利要求 1、21、40 或 59 所述化合物的组合物。

82. 一种治疗人或动物对象癌症的方法, 所述方法包括给予所述人或动物对象含有效抑制人或动物对象 Raf 激酶活性的量的如权利要求 1、21、40 或 59 所述化合物的组合物。

83. 如权利要求 82 所述的方法, 还包括给予所述人或动物对象至少一种治疗癌症

的其它药物。

84. 如权利要求 82 所述的方法, 其特征在于, 其中所述至少一种治疗癌症的其它药物选自伊立替康、托泊替康、吉西他滨、5-氟尿嘧啶、亚叶酸 卡铂、顺铂、紫杉烷、特杂塞他滨、环磷酰胺、长春花碱、伊马替尼、蒽环类抗生素、利妥昔单抗、曲妥单抗、氮烯咪胺、阿地白介素、卡培他滨和易瑞沙(吉非替尼)。

85. 一种治疗人或动物对象激素依赖性癌症的方法, 所述方法包括给予所述人或动物对象含有效抑制人或动物对象 Raf 激酶活性的量的如权利要求 1、21、40 或 59 所述化合物的组合物。

86. 如权利要求 85 所述的方法, 其特征在于, 其中所述激素依赖性癌症是乳腺癌或前列腺癌。

87. 如权利要求 85 所述的方法, 还包括给予所述人或动物对象至少一种治疗癌症的其它药物。

88. 如权利要求 87 所述的方法, 其特征在于, 其中所述至少一种治疗癌症的其它药物选自伊立替康、托泊替康、吉西他滨、5-氟尿嘧啶、亚叶酸 卡铂、顺铂、紫杉烷、特杂塞他滨、环磷酰胺、长春花碱、伊马替尼、蒽环类抗生素、利妥昔单抗、曲妥单抗、氮烯咪胺、阿地白介素、卡培他滨和易瑞沙 (吉非替尼)。

89. 一种治疗人或动物对象血癌的方法, 所述方法包括给予所述人或动物对象含有效抑制人或动物对象 Raf 激酶活性的量的如权利要求 1、21、40 或 59 所述化合物的组合物。

90. 如权利要求 89 所述的方法, 还包括给予所述人或动物对象至少一种治疗癌症的其它药物。

91. 如权利要求 90 所述的方法, 其特征在于, 其中所述至少一种治疗癌症的其它药物选自伊立替康、托泊替康、吉西他滨、5-氟尿嘧啶、亚叶酸 卡铂、顺铂、紫杉烷、特杂塞他滨、环磷酰胺、长春花碱、伊马替尼、蒽环类抗生素、利妥昔单抗、曲妥单抗、氮烯咪胺、阿地白介素、卡培他滨和易瑞沙 (吉非替尼)。

92. 如权利要求 1、21、40 或 59 所述化合物在治疗癌症中的应用。

93. 如权利要求 1、21、40 或 59 所述化合物在制造用于治疗癌症的药物中的应用。

作为 RAF 激酶抑制剂以治疗癌症的 2,6-二取代的喹唑啉、喹喔啉、喹啉和异喹啉

发明领域

本发明涉及新的取代的喹唑啉、喹喔啉、喹啉和异喹啉化合物及其药学上可接受的盐、酯或前药，涉及新化合物和药学上可接受载体的组合物，并涉及单独的或与至少一种其它治疗剂组合的新化合物在预防或治疗癌症中的应用。

发明背景

Raf 丝氨酸/苏氨酸激酶是控制外细胞刺激物响应的复杂转录程序的 Ras/丝裂素-活化蛋白激酶(MAPK)信号模块的基本组分。已知编码高度保守的丝氨酸-苏氨酸特异性蛋白激酶的 Raf 基因结合 ras 致癌基因。它们是信号转导途径的一部分，上述途径被认为由受体酪氨酸激酶、p21ras、Raf 蛋白激酶、Mek1(ERK 活化剂或 MAPKK)激酶和 ERK(MAPK)激酶组成，它们最终使转录因子磷酸化。在这种途径下，Raf 激酶由 ras 激活，并使丝裂素-活化蛋白激酶的两种同种型(称为 Mek1 和 Mek2)磷酸化和活化，这两种同种型是双重特异性苏氨酸/酪氨酸激酶。两种 Mek 同种型活化丝裂素-活化激酶 1 和 2(MAPK，也称为细胞外配体调节的激酶 1 和 2 或者 Erk1 和 Erk2)。所述 MAPK 使许多底物如转录因子磷酸化，在这种情况下建立它们的转录程序。Raf 激酶参与 Ras/MAPK 途径影响和调节许多细胞功能，如细胞增殖、分化、存活、致癌性转化和细胞凋亡。

从使用哺乳动物细胞中的失调和显性抑制 Raf 突变体的研究以及使用生化和遗传技术模式生物的研究已经证实了 Raf 在许多信号途径中的基本作用和位置。在许多情况下，由刺激细胞酪氨酸磷酸化的受体来活化 Raf 取决于 Ras 的活性，表明 Ras 在 Raf 的上游起作用。在活化时，Raf-1 使 Mek1 磷酸化和活化，导致信号传递到下游效应物，如 MAPK (丝裂素-活化蛋白激酶)(Crews 等，(1993) *Cell* 74: 215)。所述 Raf 丝氨酸/苏氨酸激酶被认为是动物细胞增殖中涉及的主要 Ras 效应物(Avruch 等，(1994) *Trends Biochem. Sci.* 19: 279)。

Raf 激酶具有三种不同的同种型，Raf-1(c-Raf)、A-Raf 和 B-Raf，可以通过它们和 Ras 相互作用的能力、活化 MAPK 激酶的途径、组织分布和亚细胞定位来区分

(Marias 等, *Biochem. J.* **351**: 289-305, 2000; Weber 等, *Oncogene* **19**: 169-176, 2000; Pritchard 等, *Mol. Cell. Biol.* **15**: 6430-6442, 1995)。

最近的研究表明, 在皮肤痣中的 B-Raf 突变是引发黑色素细胞瘤形成的关键步骤 (Pollock 等, *Nature Genetics* **25**: 1-2, 2002)。而且, 大多数最近的研究显示 B-Raf 激酶域中的激活突变存在于约 66% 的黑素瘤、12% 的结肠癌和 14% 的肝癌中 (Davies 等, *Nature* **417**: 949-954, 2002) (Yuen 等, *Cancer Research* **62**: 6451-6455, 2002) (Brose 等, *Cancer Research* **62**: 6997-7000, 2002)。

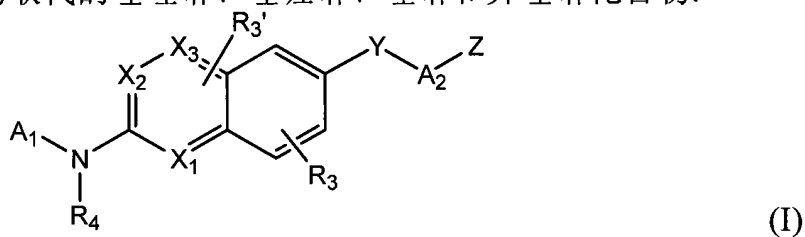
Raf 激酶水平的 Raf/MEK/ERK 途径的抑制剂可能有效地作为如下肿瘤的治疗剂: 具有过表达或突变的受体酪氨酸激酶、活化的细胞内酪氨酸激酶的肿瘤, 具有异常表达的 Grb2 (使 Ras 被 Sos 交换因子刺激的衔接蛋白质) 的肿瘤以及携带 Raf 本身激活突变的肿瘤。在早期临床试验中, Raf-1 激酶的抑制剂 (也抑制 B-Raf) 显示有希望作为癌症的治疗剂 (Crump, *Current Pharmaceutical Design* **8**: 2243-2248, 2002; Sebastien 等, *Current Pharmaceutical Design* **8**: 2249-2253, 2002)。

已表明通过使用 RNA 反义技术破坏 Raf 在细胞系中的表达来抑制 ras 和 Raf 介导的致瘤性 (Kolch 等, *Nature* **349**: 416-428, 1991; Monia 等, *Nature Medicine* **2**(6): 668-675, 1996)。

已描述了几种 Raf 激酶抑制剂在体外和/或体内测定中有效地抑制肿瘤细胞增殖 (见例如美国专利 No. 6,391,636、6,358,932、6,037,136、5,717,100、6,458,813、6,204,467 和 6,268,391)。其它专利和专利申请提示 Raf 激酶抑制剂用于治疗白血病 (见例如美国专利 No. 6,268,391 和 6,204,467; 以及公开的美国专利申请 No. 20020137774、20020082192、20010016194 和 20010006975), 或者用于治疗乳腺癌 (见例如美国专利 No. 6,358,932、5,717,100、6,458,813、6,268,391 和 6,204,467; 以及公开的美国专利申请 No. 20010014679)。

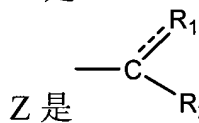
发明概述

提供了式(I)的新的取代的喹唑啉、喹喔啉、喹啉和异喹啉化合物:



式中, X_1 和 X_2 独立选自 N 或 CH, 前提是 X_1 和 X_2 中至少一个是 N;

Y 是 O、S、CH₂、NR₅、-N(R₅)C(=O)-或-C(=O)N(R₅)-;



NR₆R₇、NR₅(C=O)R₈、NR₅(C=S)R₈ 或 NR₅-AA，其中 AA 是取代或未取代的氨基酸；

A₁ 是取代或未取代的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、多环芳基、多环芳基烷基、杂芳基、联芳基、杂芳基芳基、杂芳基杂芳基、环烷基烷基、环烷基芳基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂环芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、联芳基烷基或杂芳基芳基烷基；

A₂ 是取代或未取代的芳基或杂芳基；

R₁ 是 O 或 H，R₂ 是 NR₆R₇ 或羟基；或 R₁ 与 R₂ 一起形成取代或未取代的杂环烷基或杂芳基；其中，虚线代表单键或双键；

R₃ 和 R_{3'} 独立选自氢、卤素、低级烷基或低级烷氧基；

R₄ 是氢、羟基或者取代或未取代的烷基；

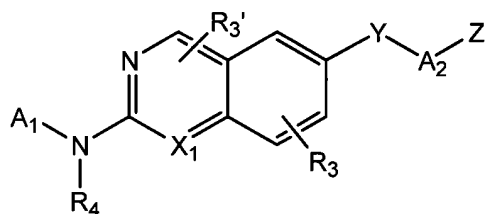
R₅ 是氢、-C(=O)(R_{5a})-或者取代或未取代的烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基烷基杂环基和杂芳基烷基，其中 R_{5a} 是取代或未取代的烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基烷基杂环基和杂芳基烷基；

R₆ 和 R₇ 独立选自氢以及取代或未取代的烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、酰胺烷基、酰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基烷基杂环基和杂芳基烷基；或 R₆ 和 R₇ 一起形成取代或未取代的杂环基或杂芳基；和

R₈ 是取代或未取代的烷基、烯基、炔基、烷氧基、氨基、烷氧基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、环烷基、环烷氧基、环烷基氨基、二环烷基氨基、环烷氧基烷基、环烷基氨基烷基、二环烷基氨基烷基、(烷基)(环烷基)氨基烷基、杂环烷基、杂环烷氧基、杂环烷基氨基、二杂环烷基氨基、杂环烷氧基烷基、杂环烷基氨基烷基、(烷基)(杂环烷基)氨基烷基、二杂环烷基氨基烷基、芳基、芳氧基、芳基氨基、联芳基氨基、芳氧基烷基、芳基氨基烷基、联芳基氨基烷基、(烷基)(芳基)氨基烷基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳基氨基、二杂芳基氨基、(烷基)(杂芳基)氨基烷基、杂芳氧基烷基、杂芳基氨基烷基、二杂芳基氨基烷基、(芳基)(杂芳基)氨基烷基，或

其立体异构体、互变体、前药或药学上可接受的盐。

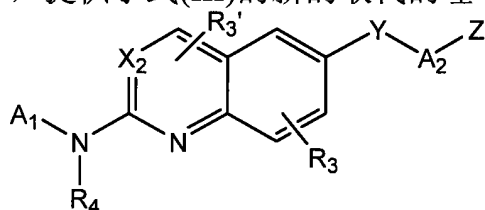
在其它实施方案中，提供了式(II)的新的取代的喹唑啉或异喹啉化合物：



(II)

式中, X_1 、 Y 、 Z 、 A_1 、 A_2 、 R_3 、 R_3' 和 R_4 如上文所定义; 或其立体异构体、互变体、前药或药学上可接受的盐。

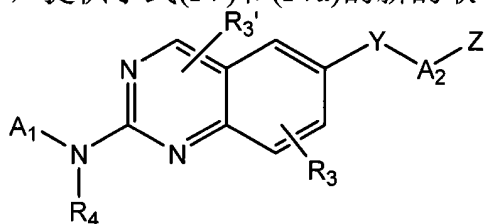
在其它实施方案中, 提供了式(III)的新的取代的喹唑啉和喹啉化合物:



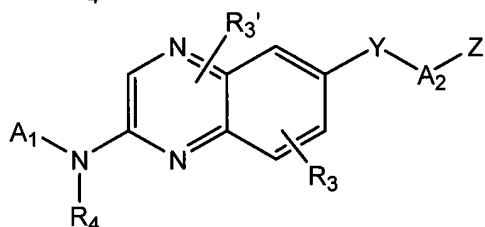
(III)

式中, X_2 、 Y 、 Z 、 A_1 、 A_2 、 R_3 、 R_3' 和 R_4 如上文所定义; 或其立体异构体、互变体、前药或药学上可接受的盐。

在其它实施方案中, 提供了式(IV)和(IVa)的新的取代的喹唑啉和喹喔啉化合物:



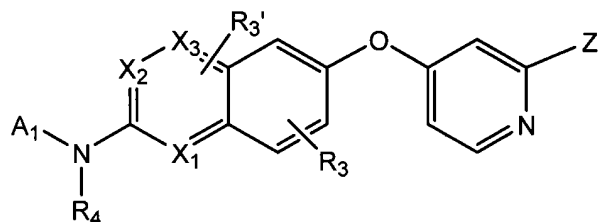
(IV)



(IVa)

式中, 和 Y 、 Z 、 A_1 、 A_2 、 R_3 、 R_3' 和 R_4 如上文所定义; 或其立体异构体、互变体、前药或药学上可接受的盐。

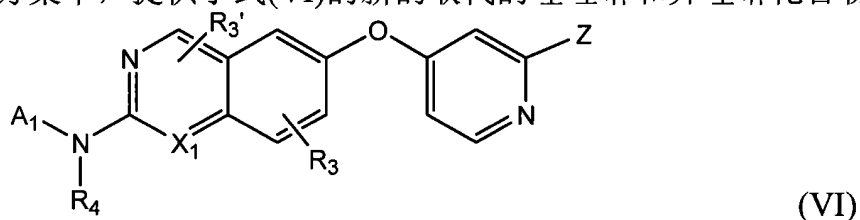
再在另一实施方案中, 提供了式(V)的新的取代的喹唑啉、喹喔啉、喹啉和异喹啉化合物:



(V)

式中, X_1 、 X_2 、 X_3 、 Z 、 A_1 、 R_3 、 R_3' 和 R_4 如上文所定义; 或其药学上可接受的盐、酯或前药。

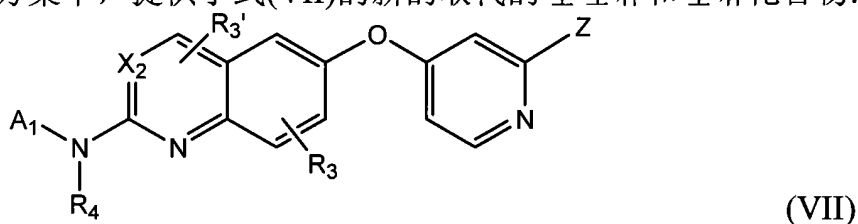
再在另一实施方案中, 提供了式(VI)的新的取代的喹唑啉和异喹啉化合物:



式中, X_1 、 Z 、 A_1 、 R_3 、 R_3' 和 R_4 如上文所定义; 或

其立体异构体、互变体、前药或药学上可接受的盐。

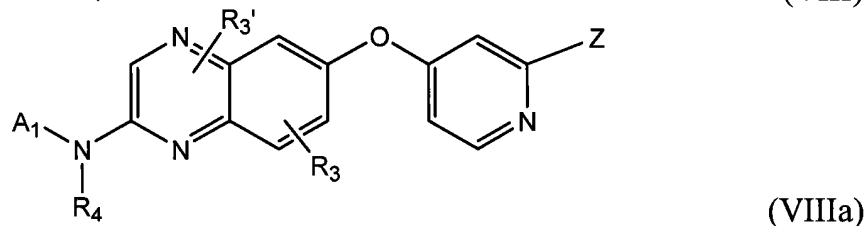
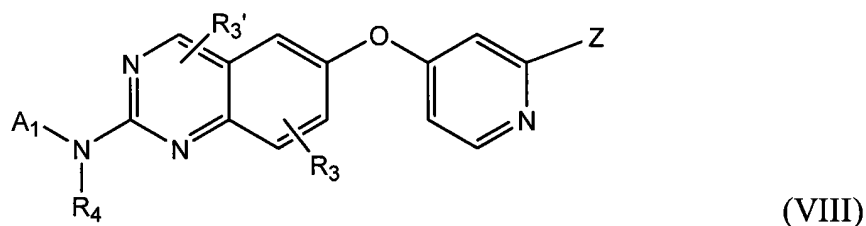
再在另一实施方案中, 提供了式(VII)的新的取代的喹唑啉和喹啉化合物:



式中, X_2 、 Z 、 A_1 、 R_3 、 R_3' 和 R_4 如上文所定义; 或

其立体异构体、互变体、前药或药学上可接受的盐。

再在另一实施方案中, 提供了式(VIII)和(VIIIa)的新的取代的喹唑啉和喹喔啉化合物:



式中, Z 、 A_1 、 R_3 、 R_3' 和 R_4 如上文所定义; 或

其立体异构体、互变体、前药或药学上可接受的盐。

在其它方面, 本发明提供了在需要这种治疗的人或动物对象中治疗 Raf 相关疾病的方法, 所述方法包括给予所述对象有效减少或预防对象中肿瘤生长量的式(I)-(VIII)的化合物。

再在其它方面, 本发明提供了在需要这种治疗的人或动物对象中治疗 Raf 相关疾病的方法, 所述方法包括与至少一种治疗癌症的其它药物联合给予所述对象有效减少或预防对象中肿瘤生长量的式(I)-(VIII)的化合物。

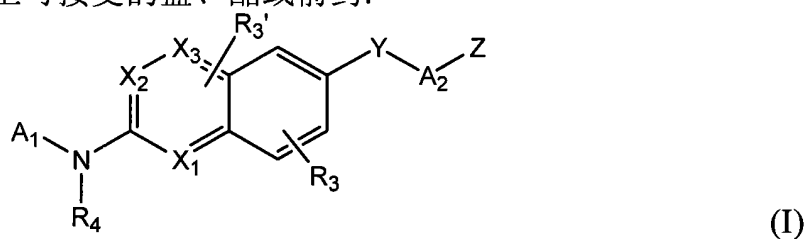
再在其它方面,本发明提供了含有与一种或多种如通常用于癌症治疗的治疗癌症的其它药物联合的至少一种式(I)-(VIII)的化合物的治疗组合物。

本发明的化合物可用于治疗癌症,其中包括癌(例如,肺癌、胰腺癌、甲状腺癌、膀胱癌或结肠癌)、骨髓疾病(例如,髓细胞性白血病)和胰瘤(例如,绒毛状结肠胰瘤)。

如本发明的详细说明中所述的,本发明还提供了组合物、使用方法和制造方法。

优选实施方案的详细说明

根据本发明的一个方面,提供了式(I)的新的取代的喹啉、喹啉啉、喹啉和异喹啉化合物以及其药学上可接受的盐、酯或前药:



式中, X_1 和 X_2 独立选自 N 或 CH, 前提是 X_1 和 X_2 中至少一个是 N;

Y 是 O、S、 CH_2 、 NR_5 、 $-\text{N}(\text{R}_5)\text{C}(=\text{O})-$ or $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_5)-$;

Z 是 $\text{—C}(\text{R}_1)(\text{R}_2)-$ 、 NR_6R_7 、 $\text{NR}_5(\text{C}=\text{O})\text{R}_8$ 、 $\text{NR}_5(\text{C}=\text{S})\text{R}_8$ 或 $\text{NR}_5\text{-AA}$, 其中 AA 是取代或未取代的氨基酸;

A_1 是取代或未取代的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、多环芳基、多环芳基烷基、杂芳基、联芳基、杂芳基芳基、杂芳基杂芳基、环烷基烷基、环烷基芳基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂环芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、联芳基烷基或杂芳基芳基烷基;

A_2 是取代或未取代的芳基或杂芳基;

R_1 是 O 或 H, R_2 是 NR_6R_7 或羟基; 或 R_1 与 R_2 一起形成取代或未取代的杂环烷基或杂芳基; 其中, 虚线代表单键或双键;

R_3 和 R_3' 独立选自氢、卤素、低级烷基或低级烷氧基;

R_4 是氢、羟基或者取代或未取代的烷基;

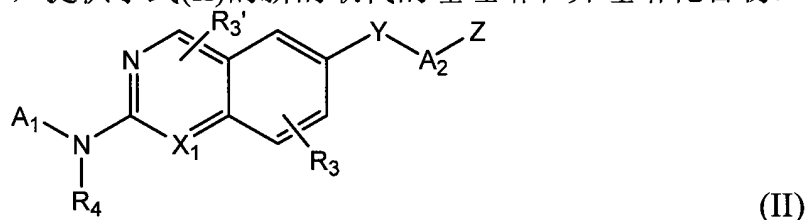
R_5 是氢、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{R}_{5a})-$ 或者取代或未取代的烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基烷基杂环基和杂芳基烷基, 其中 R_{5a} 是取代或未取代的烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基烷基杂环基和杂芳基烷基;

R_6 和 R_7 独立选自氢以及取代或未取代的烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、酰胺烷基(amidoalkyl)、酰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基烷基杂环基和杂芳基烷基；或 R_6 和 R_7 一起形成取代或未取代的杂环基或杂芳基；和

R_8 是取代或未取代的烷基、烯基、炔基、烷氧基、氨基、烷氧基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、环烷基、环烷氧基、环烷基氨基、二环烷基氨基、环烷氧基烷基、环烷基氨基烷基、二环烷基氨基烷基、(烷基)(环烷基)氨基烷基、杂环烷基、杂环烷氧基、杂环烷基氨基、二杂环烷基氨基、杂环烷氧基烷基、杂环烷基氨基烷基、(烷基)(杂环烷基)氨基烷基、二杂环烷基氨基烷基、芳基、芳氧基、芳基氨基、联芳基氨基、芳氧基烷基、芳基氨基烷基、联芳基氨基烷基、(烷基)(芳基)氨基烷基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳基氨基、二杂芳基氨基、(烷基)(杂芳基)氨基烷基、杂芳氧基烷基、杂芳基氨基烷基、二杂芳基氨基烷基、(芳基)(杂芳基)氨基烷基，或

其立体异构体、互变体、前药或药学上可接受的盐。

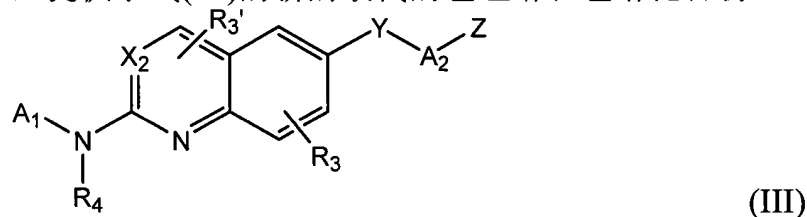
在其它实施方案中，提供了式(II)的新的取代的喹唑啉和异喹啉化合物：



式中， X_1 、 Y 、 Z 、 A_1 、 A_2 、 R_3 、 R_3' 和 R_4 如上文所定义；或

其立体异构体、互变体、前药或药学上可接受的盐。

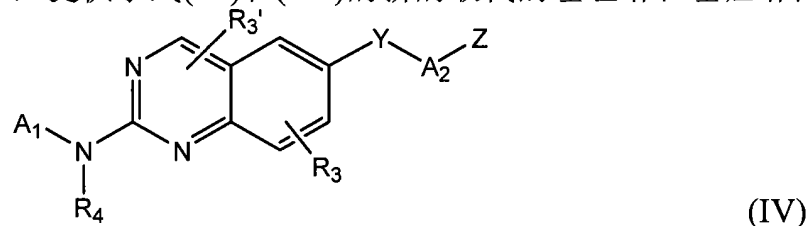
在其它实施方案中，提供了式(III)的新的取代的喹唑啉和喹啉化合物：

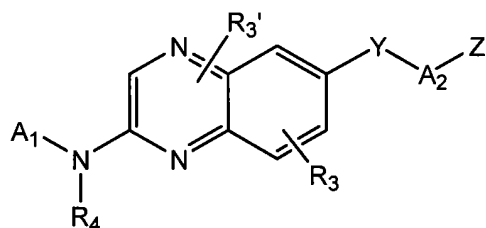


式中， X_2 、 Y 、 Z 、 A_1 、 A_2 、 R_3 、 R_3' 和 R_4 如上文所定义；或

其立体异构体、互变体、前药或药学上可接受的盐。

在其它实施方案中，提供了式(IV)和(IVa)的新的取代的喹唑啉和喹喔啉化合物：

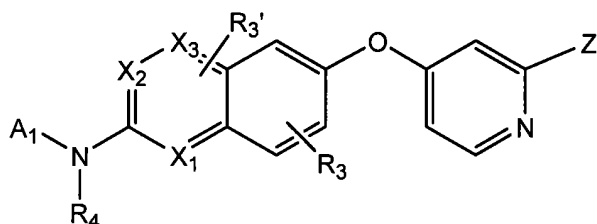




(IVa)

式中, 和 Y、Z、A₁、A₂、R₃、R_{3'}和 R₄ 如上文所定义; 或其立体异构体、互变体、前药或药学上可接受的盐。

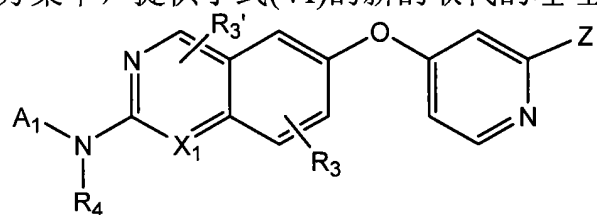
再在另一实施方案中, 提供了式(V)的新的取代的喹唑啉、喹喔啉、喹啉和异喹啉化合物:



(V)

式中, X₁、X₂、X₃、Z、A₁、R₃、R_{3'}和 R₄ 如上文所定义; 或其药学上可接受的盐、酯或前药。

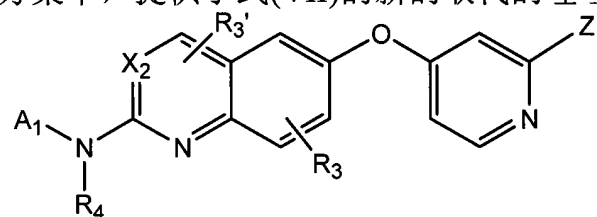
再在另一实施方案中, 提供了式(VI)的新的取代的喹唑啉化合物:



(VI)

式中, X₁、Z、A₁、R₃、R_{3'}和 R₄ 如上文所定义; 或其立体异构体、互变体、前药或药学上可接受的盐。

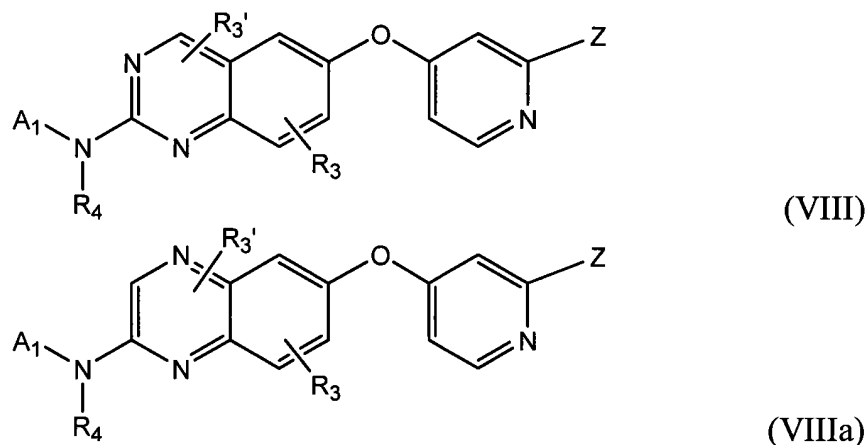
再在另一实施方案中, 提供了式(VII)的新的取代的喹唑啉和喹啉化合物:



(VII)

式中、X₂、A₁, R₁, R₂、R₃、R_{3'}和 R₄ 如上文所定义; 或其立体异构体、互变体、前药或药学上可接受的盐。

再在另一实施方案中, 提供了式(VIII)和(VIIIa)的新的取代的喹唑啉和喹喔啉化合物:



式中, Z、A₁、R₃、R_{3'}和 R₄ 如上文所定义; 或

其立体异构体、互变体、前药或药学上可接受的盐。

在其它方面, 本发明提供了治疗患有 **Raf** 相关疾病(如癌症)的人或动物对象的方法。因此, 本发明提供了治疗需要这种治疗的人或动物对象的方法, 所述方法包括单独或与其它抗癌药联合给予所述对象治疗有效量的上述式(I)-(VIII)的化合物。

在其它方面, 本发明提供了在需要这种治疗的人或动物对象中治疗 **Raf** 相关疾病的方法, 所述方法包括给予所述对象有效减少或预防对象中肿瘤生长量的式(I)-(VIII)的化合物。

再在其它方面, 本发明提供了在需要这种治疗的人或动物对象中治疗 **Raf** 相关疾病的方法, 所述方法包括与至少一种治疗癌症的其它药物联合给予所述对象有效减少或预防对象中肿瘤生长量的式(I)-(VIII)的化合物。许多可用作联合疗法的合适的抗癌药预计可用于本发明的方法。实际上, 本发明包括但不限于施用许多抗癌剂, 如诱导细胞凋亡的试剂; 多核苷酸(例如, 核酶); 多肽(例如, 酶); 药物; 生物模拟物; 生物碱; 烷化剂; 抗肿瘤抗生素; 抗代谢物; 激素; 铂化合物; 和抗癌药结合的单克隆抗体、毒素和/或放射性核素; 生物应答调节剂(例如, 干扰素[例如, IFN- α 等]和白细胞介素[例如, IL-2 等]); 过继性免疫治疗剂; 造血生长因子; 诱导肿瘤细胞分化的试剂(例如, 全-反-视黄酸等); 基因治疗试剂; 反义治疗剂和核苷; 肿瘤疫苗; 血管生成的抑制剂等。本领域技术人员已知适合与式(I)-(VIII)所述化合物共施用的许多其它化学治疗化合物和抗癌药的例子。

在优选的实施方案中, 与本发明化合物联用的抗癌剂包括诱导或刺激细胞凋亡的药剂。诱导细胞凋亡的药剂包括但不限于辐射; 激酶抑制剂(例如, 表皮生长因子受体[EGFR]激酶抑制剂、血管生长因子受体[VGFR]激酶抑制剂、成纤维细胞生长因子受体[FGFR]激酶抑制剂、血小板衍生的生长因子受体[PDGFR] I 激酶抑制剂和 Bcr-Abl

激酶抑制剂如 Gleevec[®] [甲磺酸伊马替尼或 STI-571]); 反义分子; 抗体[例如, Herceptin[®] 抗-HER 单克隆抗体和 Rituxan[®] 抗-CD20 单克隆抗体]; 抗雌激素药[例如, 雷洛昔芬和他莫昔芬]; 抗雄激素药[例如, 氟他胺、比卡鲁胺、非那雄胺、氨鲁米特 (aminoglutethamide)、酮康唑和皮质类固醇]; 环加氧酶 2(COX-2)抑制剂[例如, Celecoxib[®]、美洛昔康、NS-398 和非甾体抗炎药(NSAID)]; 以及癌症化学治疗药[例如, 伊立替康(Camptosar[®])、CPT-11、氟达拉滨(Fludara[®])、氮烯咪胺(DTIC[®])、地塞米松、米托蒽醌、Mylotarg[®]、VP-16、顺铂、5-FU、阿霉素、多西他赛(Taxotere[®])或紫杉酚、氮烯咪胺、阿地白介素、卡培他滨和易瑞沙[®] (Iressa[®]) (吉非替尼)]; 细胞信号分子; 神经酰胺和细胞因子; 和星形孢菌素等。

在其它方面, 本发明提供了一种药物组合物, 它含有至少一种式(I)-(VIII)的化合物以及适合施用给人或动物对象的药学上可接受的载体, 它们可以单独使用或者与其它抗癌剂一起使用。

在其它方面, 本发明提供了制造本文所述的式(I)-(VIII)的化合物的方法。

再在其它方面, 本发明提供一种化合物, 它是 raf 激酶的抑制剂。由于所述酶是 p21^{ras} 的下游效应物, 本抑制剂可用于人或兽类的药物组合物, 在例如治疗 raf 激酶介导的肿瘤和/或癌细胞生长中抑制 raf 激酶途径。尤其是, 所述化合物可以用于治疗人或动物, 例如鼠类癌症, 因为这些癌症的进展依赖于 ras 蛋白质信号转导级联, 因此, 它对通过抑制 raf 激酶活性来中断级联反应的治疗敏感。因此, 本发明的化合物可以用于治疗实体癌症, 如癌(例如, 肺癌、胰腺癌、甲状腺癌、膀胱癌或结肠癌)、骨髓疾病(例如, 髓细胞性白血病)或腺瘤(例如, 绒毛状结肠腺瘤)。

在本文中, “Raf 抑制剂”是指如在下文所述 Raf/Mek 滤过测定中所测量的, 显示对于 Raf 激酶活性的 IC₅₀ 不超过约 100μM, 更通常不超过约 50μM 的化合物。本发明化合物所抑制的 Raf 激酶的优选同种型包括 A-Raf、B-Raf 和 C-Raf(Raf-1)。“IC₅₀”是可以将酶(例如, Raf 激酶)的活性降低至半数最大水平的抑制剂的浓度。已经发现本发明的代表性化合物对 Raf 显示出抑制活性。如在本文所述 Raf 激酶测定中所测量的, 本发明化合物相对 Raf 的 IC₅₀ 较好不超过 10μM, 更好不超过约 5μM, 甚至更好不超过约 1μM, 最好不超过 200nM。

短语“烷基”是指不含杂原子的烷基。因此, 该短语包括直链烷基, 如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基等。该短语还包括直链烷基的支链异构体, 包括但不限于: -CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)(CH₂CH₃)、-CH(CH₂CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-C(CH₂CH₃)₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)(CH₂CH₃)、

-CH₂CH(CH₂CH₃)₂、-CH₂C(CH₃)₃、-CH₂C(CH₂CH₃)₃、-CH(CH₃)CH(CH₃)(CH₂CH₃)、-CH₂CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH(CH₃)(CH₂CH₃)、-CH₂CH₂CH(CH₂CH₃)₂、-CH₂CH₂C(CH₃)₃、-CH₂CH₂C(CH₂CH₃)₃、-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)CH(CH₃)CH(CH₃)₂、-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)CH(CH₃)(CH₂CH₃)等。该短语还包括环烷基，如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基，且这些环被上述直链和支链烷基取代。因此，短语“烷基”包括伯烷基、仲烷基和叔烷基。优选的烷基包括具有 1-12 个碳原子的直链烷基和支链烷基以及环烷基。

在本文中，“低级烷基”包括具有 1-6 个碳原子的取代或未取代的直链或支链烷基。代表性的低级烷基包括例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、新戊基、三氟甲基、五氟乙基等。低级烷基可以被例如卤素、羟基、氨基、硝基和/或氰基等取代。代表性的卤素取代和羟基-取代的低级烷基包括氯代甲基、三氯甲基、氯乙基、羟乙基等。其它合适取代的低级烷基部分包括例如芳烷基、氨基烷基、氨基芳烷基、羰基氨基烷基、烷基羰基氨基烷基、芳基羰基氨基烷基、芳烷基羰基氨基烷基、氨基烷氧基烷基和芳基氨基烷基。

在本文中，“低级烷氧基”是指 RO-，式中 R 是低级烷基。代表性的低级烷氧基例子包括甲氧基、乙氧基、叔丁氧基、三氟甲氧基等。

在本文中，术语“卤素”是指氯、溴、氟和碘基团。“卤代烷基”是指被一个或多个卤原子取代的烷基。术语“卤代低级烷基”是指被一个或多个卤原子取代的低级烷基。术语“卤代烷氧基”是指被一个或多个卤原子取代的烷氧基。术语“卤代低级烷氧基”是指被一个或多个卤原子取代的低级烷氧基。

在本文中，“氨基”是指-NH₂。在本文中，术语“烷基氨基”是指-NRR'，式中 R 和 R' 各独立地选自氢或低级烷基。在本文中，术语“芳基氨基”是指-NRR'，式中 R 是芳基和 R'是氢、低级烷基或芳基。在本文中，术语“芳烷基氨基”是指-NRR'，式中，R 是低级芳烷基，R'是氢、低级烷基、芳基或低级芳烷基。

术语氨基酸式子具有 D-或 L-立体化学的 α 和 β 氨基酸，它包括但不限于具有已发现的 20 种常见氨基酸的侧链以外的侧链的合成的非天然氨基酸。非天然氨基酸可通过购得或用 US 5,488,131 及其中的参考资料的方法来制备。氨基酸还可被取代以在其氨基、羧基或侧链基团上具有修饰。这些修饰包括肽合成领域常用的众多保护基。

术语“烷氧基烷基”是指-alk₁-O-alk₂，式中，alk₁ 是烷基或链烯基，alk₂ 是烷基或链烯基。术语“低级烷氧基烷基”是指烷氧基烷基，其中，alk₁ 是低级烷基或低级链烯基，

alk₂ 是低级烷基或低级链烯基。术语“芳氧基烷基”是指-烷基-O-芳基。术语“芳烷氧基烷基”是指-亚烷基-O-芳烷基，其中芳烷基是低级芳烷基。

在本文中，术语“烷氧基烷基氨基”是指-NR-(烷氧基烷基)，式中，R 通常是氢、低级芳烷基或低级烷基。在本文中，术语“氨基低级烷氧基烷基”是指氨基烷氧基烷基，其中所述烷氧基烷基是低级烷氧基烷基。

在本文中，术语“氨基羰基”是指-C(O)-NH₂。在本文中，“取代的氨基羰基”是指-C(O)-NRR'，式中 R 是低级烷基，R'是氢或低级烷基。在本文中，术语“芳基氨基羰基”是指-C(O)-NRR'，式中，R 是芳基，R'是氢、低级烷基或芳基。在本文中，“芳烷基氨基羰基”是指-C(O)-NRR'，式中，R 是低级芳烷基，R'是氢、低级烷基、芳基或低级芳烷基。

在本文中“氨基磺酰基”是指-S(O)₂-NH₂。在本文中，“取代的氨基磺酰基”是指-S(O)₂-NRR'，式中 R 是低级烷基，R'是氢或低级烷基。在本文中，术语“芳烷基氨基磺酰基芳基”是指-芳基-S(O)₂-NH-芳烷基，其中所述芳烷基是低级芳烷基。

“羰基”是指二价基团-C(O)-。

“羰基氧”通常是指-C(O)-O。这些基团包括酯、-C(O)-O-R，其中 R 是低级烷基、环烷基、芳基或低级芳烷基。术语“羰基氧环烷基”通常是指“羰基氧碳环烷基”和“羰基氧杂环烷基”，即 R 分别是碳环烷基或杂环烷基。在本文中，术语“芳基羰基氧”是指-C(O)-O-芳基，式中，芳基是单环或多环、碳环芳基或杂环芳基。在本文中，术语“芳烷基羰基氧”是指-C(O)-O-芳烷基，其中，芳烷基是低级芳烷基。

在本文中，术语“磺酰基”是指-SO₂-。“烷基磺酰基”是指结构为-SO₂R-的取代的磺酰基，式中，R 是烷基。本发明化合物所用的烷基磺酰基通常是在其主链结构中具有 1-6 个碳原子的低级烷基磺酰基。因此，本发明化合物所用的典型烷基磺酰基包括例如甲基磺酰基(即 R 是甲基)、乙基磺酰基(即 R 是乙基)、丙基磺酰基(即 R 是丙基)等。在本文中，术语“芳基磺酰基”是指-SO₂-芳基。在本文中，术语“芳烷基磺酰基”是指-SO₂-芳烷基，其中所述芳烷基是低级芳烷基。在本文中，术语“亚磺酰氨基”是指-SO₂NH₂。

在本文中，术语“羰基氨基”是指二价基团-NH-C(O)-，其中，羰基氨基的酰胺氮的氢原子可被低级烷基、芳基或低级芳烷基取代。这种基团包括如氨基甲酸酯(-NH-C(O)-O-R)和酰胺-NH-C(O)-O-R 的部分，其中，R 是直链或支链低级烷基、环烷基或芳基或低级芳烷基。术语“低级烷基羰基氨基”是指烷基羰基氨基，其中，R 是其主链结构中具有约 1-6 个碳原子的低级烷基。术语“芳基羰基氨基”是指

-NH-C(O)-R, 其中, R 是芳基。类似地, 术语“芳烷基羰基氨基”是指羰基氨基, 式中, R 是低级芳烷基。在本文中, 术语“氨基羰基”是指二价基团-C(O)-NH-, 其中, 羰基氨基的酰胺氮的氢原子可以被上述低级烷基、芳基或低级芳烷基取代。

在本文中, 术语“胍基”是指来自胍、 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$ 的部分。所述部分包括结合在携带形式双键的氮原子上的那些(胍的“2”-位, 例如, 二氨基亚甲基氨基, $(\text{H}_2\text{N})_2\text{C}=\text{NH}-$)以及结合在携带形式单键的任一氮原子上的那些(胍的“1”-和/或“3”-位, 例如 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}-$)。任何氮上的氢原子可以用合适的取代基, 如低级烷基、芳基或低级芳烷基取代。

在本文中, 术语“脒基”是指 $\text{R}-\text{C}(=\text{N})-\text{NR}'-$ (在“ N^1 ”氮上的基团)以及 $\text{R}(\text{NR}')\text{C}=\text{N}-$ (在“ N^2 ”氮上的基团), 其中, R 和 R' 可以是氢、低级烷基、芳基或低级芳烷基。

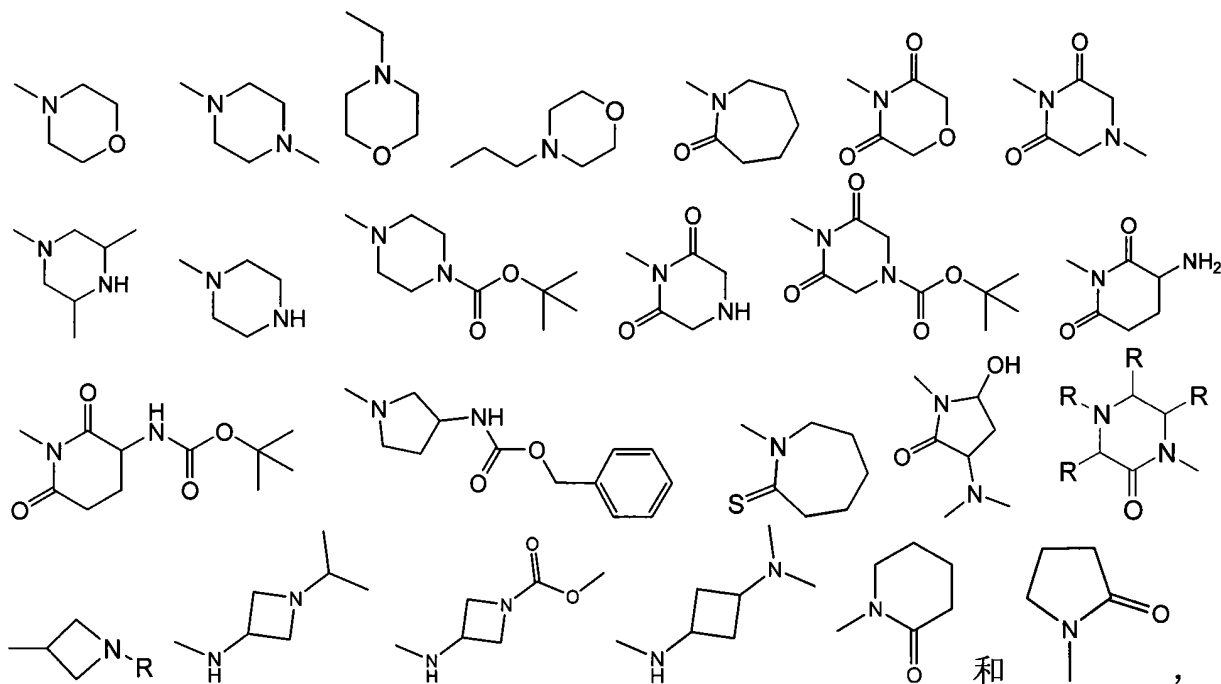
“环烷基”是指单环或多环、杂环或碳环烷基取代基。典型的环烷基取代基具有 3-8 个骨架(即环)原子, 其中, 各骨架原子可以是碳或杂原子。在本文中, 术语“杂环烷基”是指环结构中具有 1-5 个, 通常是 1-4 个杂原子的环烷基取代基。本发明所用的合适的杂原子是氮、氧和硫。代表性的杂环烷基部分包括例如吗啉代、哌嗪基、哌啶烷基(piperadiny)等。碳环烷基是其中所有环原子均为碳的环烷基。在本文中, 当和环烷基取代基一起使用时, 术语“多环”在本文中是指稠合和非稠合的烷基环状结构。这种多环结构的例子包括含有两个被三个或多个臂连接的桥头原子的二环化合物。二环结构的一个例子是二环[2.2.1]庚烷, 其中的桥头原子被分别含有 2、2 和 1 个碳原子的三个臂连接。

在本文中, 术语“取代的杂环”或“杂环基”或杂环是指包含选自氮、氧和硫的杂原子的任何 3-或 4-元环, 或包含 1-3 个选自氮、氧或硫的杂原子的 5-或 6-元环; 其中, 所述 5-元环具有 0-2 个双键, 所述 6-元环具有 0-3 个双键; 其中, 所述氮和硫原子可以被任选地氧化; 其中, 所述氮和硫杂原子可以任选地季化(quarternized), 并且包括任何上述杂环独立地稠合到苯环或者其它上述 5-或 6-元杂环的任何的二环基。

因此, 术语“杂环”包括其中氮是杂原子的环以及部分和完全饱和的环。优选的杂环包括例如二氮杂萘基(diazapiny)、吡咯基、吡咯啉基、吡咯烷基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡啶基、哌啶基、吡嗪基、哌嗪基、N-甲基哌嗪基、氮杂环丁基、N-甲基氮杂环丁基、噻啶基、哒嗪基、噁唑基、噁唑烷基、异噁唑基、异噁唑烷基、吗啉基、噻唑基、噻唑烷基、异噻唑基、异噻唑烷基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、呋喃基、噻吩基、三唑基和苯并噻吩基。

杂环部分可以是未取代的，或者被独立地选自羟基、卤素、氧代(C=O)、烷基氨基(RN=，式中，R 是低级烷基或低级烷氧基)、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基烷基、烷氧基、硫代烷氧基、多烷氧基、低级烷基、环烷基或卤代烷基的各种取代基单取代或二取代。

所述杂环基可以连接在各种位置上,这对于有机和药物化学领域中的技术人员结合本文内容是显而易见的。



式中，R 是 H 或杂环取代基，如本文所述。

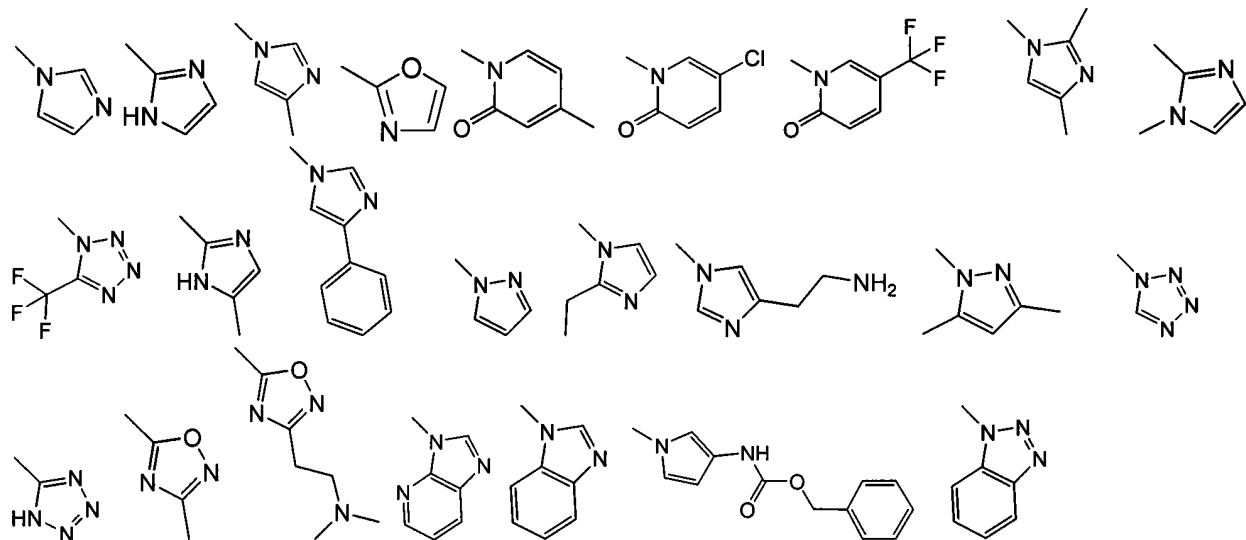
代表性的杂环包括例如咪唑基、吡啶基、哌嗪基、氮杂环丁基、噻唑基、呋喃基、三唑基苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、2,3-二氮杂萘基、吲哚基、萘基吡啶基、吲唑基和喹啉基(quinolizinyI)。

"芳基"是指具有 3-14 个主链碳原子或杂原子的任选取代的单环和多环芳族基团，且包括碳环芳基和杂环芳基。碳环芳基是芳族环中所有环原子均是碳的芳基。在本文中，术语“杂芳基”是指具有 1-4 个作为芳族环中环原子的杂原子且其余环原子为碳原子的芳基。在本文中，当和芳基取代基一起使用时，术语“多环芳基”是指稠合与未稠合的环状结构，其中，至少一个环状结构是芳族的，例如苯并二氧唑咯

(benzodioxozolo)(它具有稠合到苯基上的杂环结构, 即 、萘基等。用作本发明化合物中取代基的示例性芳基部分包括苯基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、吡唑基、咪唑基、噁二唑基、四唑基、吡嗪基、三唑基、苯硫基、呋喃基、喹啉基、嘌呤基、萘基、苯并噻唑基、苯并吡啶基和苯并咪唑基等。

"芳烷基"是指用芳基取代的烷基。本发明化合物中所用芳烷基通常具有 1-6 个掺入在芳烷基的烷基部分中的碳原子。本发明化合物中所用的合适芳烷基包括例如苄基、吡啶甲基等。

代表性的杂芳基包括例如以下所示的那些。如有机和药物化学领域中的技术人员结合本文所知的, 这些杂芳基可以进一步取代, 并连接在各种位置上。



代表性的杂芳基包括例如咪唑基、吡啶基、哌嗪基、氮杂环丁基、噻唑基、三唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基和苯并噁唑基、吡唑基和吡嗪基。

术语“联芳基”是指两个芳基连接的基团或取代基, 所述两个芳基不能相互稠合(condensed)。示例性的联芳基化合物包括例如联苯、二苯基二氮烯、4-甲硫基-1-联苯、苯氧基苯、(2-苯基乙炔基)苯、二苯基酮、(4-苯基-1,3-丁二炔基)苯、苯基苄基胺、(苯基甲氧基)苯等。优选的任选取代的联芳基包括 2-(苯基氨基)-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙酰胺、1,4-二联苯、N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-[苄基氨基]乙酰胺、2-氨基-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]丙酰胺、2-氨基-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙酰胺、2-(环丙基氨基)-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙酰胺、2-(乙基氨基)-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙酰胺、2-[(2-甲基丙基)氨基]-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙酰胺、5-苯基-2H-苯并[d]1,3-二氧杂环戊烯、2-氯-1-甲氧基-4-联苯、2-[(咪唑基甲基)氨基]-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙酰胺、4-苯基-1-苯氧基苯、N-(2-氨基乙基)[4-(2-苯基乙炔基)苯基]羧酰胺(carboxamide)、2-{[(4-氟苯基)甲基]-氨基}-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙酰胺、2-{[(4-甲基苯基)甲基]氨基}-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙酰胺、4-苯基-1-(三氟甲基)苯、1-丁基-4-联苯、2-(环己基氨基)-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙酰胺、2-(乙基甲基氨基)-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙酰胺、2-(丁基氨基)-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙酰胺、N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(4-吡啶基氨基)乙酰胺、N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]

基]-2-(奎宁环-3-基氨基)乙酰胺、N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]吡咯烷-2-基羧酰胺、2-氨基-3-甲基-N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]丁酰胺、4-(4-苯基-1,3-丁二炔基)苯基胺、2-(二甲基氨基)-N-[4-(4-苯基-1,3-丁二炔基)苯基]乙酰胺、2-(乙基氨基)-N-[4-(4-苯基-1,3-丁二炔基)苯基]乙酰胺、4-乙基-1-联苯、1-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]乙-1-酮、N-(1-氨基甲酰基-2-羟基丙基)[4-(4-苯基-1,3-丁二炔基)苯基]羧酰胺、N-[4-(2-苯基乙炔基)苯基]丙酰胺、4-甲氧基苯基苯基酮、苯基-N-苯酰胺、(叔丁氧基)-N-[(4-苯基苯基)甲基]羧酰胺、2-(3-苯基苯氧基)乙烷异羟肟酸、丙酸 3-苯基苯酯、1-(4-乙氧基苯基)-4-甲氧基苯和[4-(2-苯基乙炔基)苯基]吡咯。

术语“杂芳基芳基”是指其中一个芳基是杂芳基的联芳基。示例性的杂芳基芳基包括例如 2-苯基吡啶、苯基吡咯、3-(2-苯基乙炔基)吡啶、苯基吡唑、5-(2-苯基乙炔基)-1,3-二氢嘧啶-2,4-二酮、4-苯基-1,2,3-噁二唑、2-(2-苯基乙炔基)吡嗪、2-苯基噁吩、苯基咪唑、3-(2-哌嗪基苯基)呋喃、3-(2,4-二氯苯基)-4-甲基吡咯等。优选的任选取代的杂芳基芳基包括 5-(2-苯基乙炔基)嘧啶-2-基胺、1-甲氧基-4-(2-噁吩基)苯、1-甲氧基-3-(2-噁吩基)苯、5-甲基-2-苯基吡啶、5-甲基-3-苯基异噁唑、2-[3-(三氟甲基)苯基]呋喃、3-氟-5-(2-呋喃基)-2-甲氧基-1-丙-2-烯基苯、(羟基亚氨基)(5-苯基(2-噁吩基))甲烷、5-[(4-甲基哌嗪基)甲基]-2-苯基噁吩、2-(4-乙基苯基)噁吩、4-甲硫基-1-(2-噁吩基)苯、2-(3-硝基苯基)噁吩、(叔丁氧基)-N-[(5-苯基(3-吡啶基))甲基]羧酰胺、羟基-N-[(5-苯基(3-吡啶基))甲基]酰胺、2-(苯基甲硫基)吡啶和苄基咪唑。

术语“杂芳基杂芳基”是指其中两个芳基均为杂芳基的联芳基。示例性的杂芳基杂芳基包括例如 3-吡啶基咪唑、2-咪唑基吡嗪等。优选的任选取代的杂芳基杂芳基包括 2-(4-哌嗪基-3-吡啶基)呋喃、二乙基(3-吡嗪-2-基(4-吡啶基))胺和二甲基{2-[2-(5-甲基吡嗪-2-基)乙炔基](4-吡啶基)}胺。

“任选取代的”或“取代的”是指用单价或二价基团取代氢。合适的取代基包括例如羟基、硝基、氨基、亚氨基、氰基、卤素、硫代、磺酰基、硫代酰氨基、脒基、亚脒基(imidino)、氧代、氧杂脒基(oxamidino)、甲脒基(methoxamidino)、亚脒基、胍基、亚磺酰氨基、羧基、甲酰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷基氨基、卤代低级烷基氨基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、低级烷氧基烷基、烷基羰基、氨基羰基、芳基羰基、芳烷基羰基、杂芳基羰基、杂芳烷基羰基、烷硫基(alkylthio)、氨基烷基、氰基烷基、芳基等。

所述取代基自身可以被取代。所述取代到取代基上的基团可以是羧基、卤素、硝基、氨基、氰基、羟基、低级烷基、低级烷氧基、氨基羰基、-SR、硫代酰氨基、-SO₃H、

-SO₂R 或环烷基，其中，R 通常是氢、羟基或低级烷基。

当所述取代的取代基包括直链基团时，所述取代可发生在链内(例如，2-羟基丙基、2-氨基丁基等)，或者在链末端(例如，2-羟基乙基和 3-氰基丙基等)。取代的取代基可以是直链、支链或环状排列的共价结合的碳原子或杂原子。

在本文中，术语“羧基保护基”是指已经用常用的羧酸保护酯基酯化的羰基，在涉及进行化合物的其它功能位点的反应时阻断或保护羧酸功能。此外，羧基保护基可以附着在固体载体上，由此所述化合物作为羧酸酯连接到固体载体上，直到使用水解方法切开，释放相应的游离酸。代表性的羧酸保护基包括例如低级烷基酯、仲酰胺等。

在本文中，术语“药学上可接受的盐”是指通式 I 所述化合物的无毒酸或碱土金属盐。这些盐可以在最终分离和纯化通式 I 的化合物的过程中原位制备或者分别使碱或酸与合适的有机或无机酸或碱反应来单独制备。代表性的盐包括但不限于以下：乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、柠檬酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、二葡萄糖酸盐、环戊烷丙酸盐、十二烷基硫酸盐、乙基磺酸盐、葡萄糖庚酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、延胡索酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙基磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、烟酸盐、2-萘基磺酸盐、草酸盐、帕莫酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫代氰酸盐、对甲苯磺酸盐和十一烷酸盐。还可以用如低级烷基卤化物(例如，甲基、乙基、丙基和丁基的氯化物、溴化物和碘化物)、二烷基硫酸盐(如二甲基、二乙基、二丁基和二戊基的硫酸盐)、长链卤化物(如癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂基的氯化物、溴化物和碘化物)芳烷基卤化物(如苄基和苯乙基的溴化物)等将所述含氮碱性基团季化。由此得到可溶于水或油的产物，或者可分散的产物。

可用于形成药学上可接受的酸加成盐的酸的例子包括无机酸，如盐酸、硫酸和磷酸，以及有机酸，如草酸、马来酸、甲磺酸、琥珀酸和柠檬酸。碱加成盐可以在最终分离和纯化式(I)的化合物的过程中原位制备，或者通过使羧酸部分与合适的碱(如药学上可接受的金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐)反应，或者与氨水或有机伯胺、仲胺或叔胺反应单独制备。药学上可接受的盐包括但不限于基于碱金属和碱土金属的阳离子，如钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、镁盐、铝盐等，以及无毒性的铵、季铵和胺阳离子，包括但不限于铵、四甲基铵、四乙基铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、乙胺等。其它可用于形成碱加成盐的代表性的有机胺包括二乙胺、乙二胺、

乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪等。

在本文中，术语“药学上可接受的酯”是指在体内水解的酯，包括那些在人体内容易分解而离开母体化合物的酯或其盐。合适的酯基包括例如来源于药学上可接受的脂族羧酸(尤其是链烷酸、链烯酸、环烷酸和链烷二酸)的那些酯基，其中，各烷基或链烯基部分有利地具有不超过 6 个碳原子。具体酯的例子包括甲酸酯、乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、丙烯酸酯和乙基琥珀酸酯。

在本文中，术语“药学上可接受的前药”是指在合适医药判断范围内，适于和人及低等动物的组织接触，没有不当的毒性、刺激性、变态反应等且有相称的合理利益/风险比和有效预期用途的本发明所述化合物的前药，以及本发明所述化合物的两性离子形式(若可能的话)。术语“前药”是指在体内迅速转变(例如在血液中水解)产生上式的母体化合物的化合物。在 T. Higuchi 和 V. Stella 的《作为新传递系统的前体药物》(Pro-drugs as Novel Delivery Systems), A.C.S.学术讨论会丛刊第 14 卷, 以及 Edward B. Roche 编的《药物设计中的生物可逆载体》(Bioreversible Carriers in Drug Design), American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 中提供了完整的讨论, 均被引入本文作为参考。

术语“癌”是指可以通过抑制 Raf 激酶来治疗的癌症, 包括例如实体癌, 如癌(例如, 肺癌、胰腺癌、甲状腺癌、膀胱癌或结肠癌)、骨髓疾病(例如, 髓细胞性白血病)和腺瘤(例如, 绒毛状结肠腺瘤)。

在本发明的说明性实施方案中, A₁ 可以是例如苯基、苯基烷基、吡啶基、嘧啶基、吡啶基烷基、嘧啶基烷基、安息香烷基酯、噻吩、噻吩-2-羧酸酯、茛基、2,3-二氢茛基、1,2,3,4-四氢化萘基、三氟苯基、(三氟甲基)苯硫基、吗啉基、N-哌嗪基、N-吗啉基烷基、哌嗪基烷基、环己基烷基、吡啶基、2,3-二氢吡啶基、1-乙酰基-2,3-二氢吡啶基、环庚基、二环[2.2.1]庚-2-基、吡咯烷基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-1-基烷基、4-氨基(亚氨基)甲基苯基、异噻唑基、吡唑基、金刚烷基、二环己基、奎宁环基、咪唑基、苯并咪唑基、咪唑基苯基、苯基咪唑基、邻苯二甲酰亚氨基(phthalamido)、萘基(naphthyl)、萘烷基(naphthalenyl)、二苯甲酮、苯胺基、苯甲醚基、喹啉基、喹啉酮基(quinolinonyl)、苯基磺酰基、苯基烷基磺酰基、9H-茛-1-基、哌啶-1-基、哌啶-1-基烷基、环丙基、环丙基烷基、呋喃基、N-甲基哌啶-4-基、吡咯烷-4-基吡啶基、4-二氮杂草-1-基(4-diazepan-1-yl)、羟基吡咯烷(pyrrolidin)-1-基、二烷基氨基吡咯烷-1-基和 1,4'-二哌啶-1'-基, 它们可被一个或多个选自以下的取代基取代: 羟基、硝基、氰基、卤素、取代或未取代的氨基、亚氨基、硫代、磺酰基、硫代酰氨基、脒基、亚脒基、

氧代、氧杂咪基、甲脒基、亚脒基、胍基、亚磺酰氨基、羧基、甲酰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷基氨基、卤代低级烷基氨基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、低级烷氧基烷基、烷基羰基、氨基羰基、低级烷基氨基羰基、杂环烷基低级烷基氨基羰基、羧基低级烷基氨基羰基、芳基羰基、芳烷基羰基、杂芳基羰基、杂芳烷基羰基、烷硫基、氨基烷基、氰基烷基、芳基等。在其它实施方案中，A₁可以是取代的苯基，诸如，例如取代或未取代的羟基苯基、羟基烷基苯基、烷基苯基、二烷基苯基、三烷基苯基、烷氧基苯基、二烷氧基苯基、烷氧基烷基苯基、卤苯基、二卤苯基、卤烷基苯基、卤烷氧基苯基、烷基卤苯基、烷氧基卤苯基、烷硫基苯基(alkylthiophenyl)、氨基苯基、硝基苯基、乙酰苯基、氨磺酰苯基、联苯基、烷氧基联苯基、环己基苯基、苯氧基苯基、二烷基氨基苯基、吗啉基苯基、杂环羰基苯基、杂环苯基、杂环烷基苯基、呋喃基苯基、(1,4'-二哌啶-1'-基羰基)苯基、喹啶-5-基苯基和喹啉烷基(quinolidinyl)苯基。再在另一实施方案中，A₁是选自以下的取代的苯基：氯苯基、氟苯基、溴苯基、碘苯基、二氯苯基、二氟苯基、二溴苯基、氟氯苯基、溴氯苯基、三氟甲基苯基、三氟甲氧基苯基、烷基溴苯基、三氟甲基溴苯基、烷基氯苯基、三氟甲基氯苯基、烷基氟苯基和三氟甲基氟苯基。

在本发明的其它说明性实施方案中，A₂是取代或未取代的芳基或杂芳基，例如取代或未取代的苯基，吡啶基，嘧啶基，噻唑基，呋喃基，咪唑基，噁二唑基，四唑基，吡嗪基，三唑基，苯硫基，呋喃基，喹啉基，嘌呤基，萘基，苯并噻唑基，苯并吡啶基和苯并咪唑基等，它们可被一个或多个选自以下的取代基取代：羟基、硝基、氰基、卤素、取代或未取代的氨基、亚氨基、硫代、磺酰基、硫代酰氨基、脒基、亚脒基、氧代、氧杂咪基、甲脒基、亚脒基、胍基、亚磺酰氨基、羧基、甲酰基、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷基氨基、卤代低级烷基氨基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、低级烷氧基烷基、烷基羰基、氨基羰基、低级烷基氨基羰基、杂环烷基低级烷基氨基羰基、羧基低级烷基氨基羰基、芳基羰基、芳烷基羰基、杂芳基羰基、杂芳烷基羰基、烷硫基、氨基烷基、氰基烷基、芳基等。在本发明的其它说明性实施方案中，A₂是取代或未取代的吡啶基。

在本发明的其它说明性实施方案中，本发明的化合物包括，例如，4-{2-[(4-溴苯基)氨基]喹唑啉-6-基氧}-(2-吡啶基)-N-甲基羧酰胺、N-甲基-4-{[2-({4-[(三氟甲基)氧]苯基}氨基)喹唑啉-6-基]氧}吡啶-2-羧酰胺、N-甲基-4-[(2-{[4-(三氟甲基)苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧]吡啶-2-羧酰胺、4-[(2-{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺、N-甲基-4-[(2-{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧]吡

啉-2-羧酰胺、4-({2-[(4-溴-3-甲基苯基)氨基]喹唑啉-6-基}氧)-N-甲基吡啉-2-羧酰胺、4-[(2-{{4-氟-3-(三氟甲基)苯基}氨基}喹唑啉-6-基)氧]-N-甲基吡啉-2-羧酰胺、N-甲基-4-[(2-{{4-(甲硫基)苯基}氨基}喹唑啉-6-基)氧]吡啉-2-羧酰胺、N-甲基-4-{{2-{{4-[(苯基甲基)氧]苯基}氨基}喹唑啉-6-基}氧}吡啉-2-羧酰胺、N-甲基-4-({2-[(4-吗啉-4-基苯基)氨基]喹唑啉-6-基}氧)吡啉-2-羧酰胺、4-({2-[(6-氯吡啉-3-基)氨基]喹唑啉-6-基}氧)-N-甲基吡啉-2-羧酰胺、4-[(2-{{4-氯-3-(三氟甲基)苯基}氨基}喹唑啉-6-基)氧]-N-甲基吡啉-2-羧酰胺、4-({2-[(3,5-二氯苯基)氨基]喹唑啉-6-基}氧)-N-甲基吡啉-2-羧酰胺、N-甲基-4-[(2-{{6-(甲氧基)吡啉-3-基}氨基}喹唑啉-6-基)氧]吡啉-2-羧酰胺、N-甲基-4-{{2-(苯基氨基)喹唑啉-6-基}氧}吡啉-2-羧酰胺、4-{{2-(二环[2.2.1]庚-2-基氨基)喹唑啉-6-基}氧}-N-甲基吡啉-2-羧酰胺、4-{{2-(环己基氨基)喹唑啉-6-基}氧}-N-甲基吡啉-2-羧酰胺、N-甲基-4-({2-[(苯基甲基)氨基]喹唑啉-6-基}氧)吡啉-2-羧酰胺、N-甲基-4-({2-[(2-苯基乙基)氨基]喹唑啉-6-基}氧)吡啉-2-羧酰胺、4-[(2-{{(1-乙基吡咯烷-2-基)甲基}氨基}喹唑啉-6-基)氧]-N-甲基吡啉-2-羧酰胺、4-[(2-{{2-溴-4-(1-甲基乙基)苯基}氨基}喹唑啉-6-基)氧]-N-甲基吡啉-2-羧酰胺、4-({2-[(4-溴-2-氟苯基)氨基]喹唑啉-6-基}氧)-N-甲基吡啉-2-羧酰胺、N-甲基[4-(2-甲基磺酰基喹唑啉-6-基氧)(2-吡啉基)]羧酰胺、N-甲基-4-{{2-{{4-[(三氟甲基)氧]苯基}氨基}喹唑啉-6-基}氧}吡啉-2-羧酰胺、N-甲基-4-[(2-{{4-(三氟甲基)苯基}氨基}喹唑啉-6-基)氧]吡啉-2-羧酰胺、4-[(2-{{2-氟-5-(三氟甲基)苯基}氨基}喹唑啉-6-基)氧]-N-甲基吡啉-2-羧酰胺、N-甲基-4-[(2-{{3-(三氟甲基)苯基}氨基}喹唑啉-6-基)氧]吡啉-2-羧酰胺、4-({2-[(4-溴-3-甲基苯基)氨基]喹唑啉-6-基}氧)-N-甲基吡啉-2-羧酰胺、4-[(2-{{4-氟-3-(三氟甲基)苯基}氨基}喹唑啉-6-基)氧]-N-甲基吡啉-2-羧酰胺、N-甲基-4-[(2-{{4-(甲硫基)苯基}氨基}喹唑啉-6-基)氧]吡啉-2-羧酰胺、N-甲基-4-{{2-{{4-[(苯基甲基)氧]苯基}氨基}喹唑啉-6-基}氧}吡啉-2-羧酰胺、N-甲基-4-({2-[(4-吗啉-4-基-苯基)氨基]喹唑啉-6-基}氧)吡啉-2-羧酰胺、4-({2-[(6-氯吡啉-3-基)氨基]喹唑啉-6-基}氧)-N-甲基吡啉-2-羧酰胺、4-[(2-{{4-氯-3-(三氟甲基)苯基}氨基}喹唑啉-6-基)氧]-N-甲基吡啉-2-羧酰胺、4-({2-[(3,5-二氯苯基)氨基]喹唑啉-6-基}氧)-N-甲基吡啉-2-羧酰胺、N-甲基-4-[(2-{{6-(甲氧基)吡啉-3-基}氨基}喹唑啉-6-基)氧]吡啉-2-羧酰胺、N-甲基-4-{{2-(苯基氨基)喹唑啉-6-基}氧}吡啉-2-羧酰胺、4-{{2-(二环[2.2.1]庚-2-基氨基)喹唑啉-6-基}氧}-N-甲基吡啉-2-羧酰胺、4-{{2-(环己基氨基)喹唑啉-6-基}氧}-N-甲基吡啉-2-羧酰胺、N-甲基-4-({2-[(苯基甲基)氨基]喹唑啉-6-基}氧)吡啉-2-羧酰胺、N-甲基-4-({2-[(2-苯基乙基)氨基]喹唑啉-6-基}氧)吡啉-2-羧酰胺、4-[(2-{{(1-乙基吡咯烷-2-基)甲基}氨基}喹唑啉-6-基)氧]-N-甲基吡啉-2-羧

酰胺、4-[(2-{[2-溴-4-(1-甲基乙基)苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺、4-[(2-{[4-溴-2-氟苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺、4-[(2-{[2,4-二氯苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺、4-[(2-{[2-(异喹啉-1-基氨基)喹唑啉-6-基]氧}-N-甲基吡啶-2-羧酰胺、4-[(2-{[2-溴苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺、4-[(2-{[2-乙基苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺、4-[(2-{[3-氟-2-甲基苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺、N-甲基-4-[(2-{[2-(苯氧基)苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧]吡啶-2-羧酰胺、N-甲基-4-{[2-(喹啉-2-基氨基)喹唑啉-6-基]氧}吡啶-2-羧酰胺、4-[(2-{[2,5-二甲基苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺、N-甲基-4-[(2-{[5-甲基-2-(甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧]吡啶-2-羧酰胺、N-甲基-4-{[2-(吡啶-2-基氨基)喹唑啉-6-基]氧}吡啶-2-羧酰胺、N-甲基-4-[(2-{[2-(2-吗啉-4-基苯基)氨基]喹唑啉-6-基)氧}吡啶-2-羧酰胺、N-甲基-4-[(2-{[2-(甲氧基)-5-(三氟甲基)苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧]吡啶-2-羧酰胺、4-[(2-{[3-氟苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺、4-[(2-{[3-氯苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺、4-[(2-{[3-溴苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺、4-[(2-{[2,3-二氢-1,4-苯并二噁烯-6-基氨基]喹唑啉-6-基]氧}-N-甲基吡啶-2-羧酰胺、4-[(2-{[3,5-双(三氟甲基)苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺、4-[(2-{[3-氯-4-(甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺、N-甲基-4-[(2-{[3-(甲硫基)苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧]吡啶-2-羧酰胺、N-甲基-4-{[2-(吡啶-3-基-氨基)喹唑啉-6-基]氧}吡啶-2-羧酰胺、N-甲基-4-{[2-[(3-{[苯基甲基]氧}苯基)氨基]喹唑啉-6-基]氧}吡啶-2-羧酰胺、4-[(2-{[2-(1,1'-联苯-3-基氨基)喹唑啉-6-基]氧}-N-甲基吡啶-2-羧酰胺、N-甲基-4-{[2-[(3-{[三氟甲基]氧}苯基)氨基]喹唑啉-6-基]氧}吡啶-2-羧酰胺、4-[(2-{[3-乙炔基苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺、4-[(2-{[3,4-二氟苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺、4-[(2-{[3,4-二甲基苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺、N-甲基-4-[(2-{[4-(哌啶-1-基苯基)氨基]喹唑啉-6-基)氧}吡啶-2-羧酰胺、N-甲基-4-[(2-{[4-(甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧]吡啶-2-羧酰胺、4-[(2-{[4-乙基苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺、4-[(2-{[4-(丁氧基)苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺、N-甲基-4-[(2-{[4-(1-甲基乙基)苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧]吡啶-2-羧酰胺、4-[(2-{[5-氯-2-(甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺、4-[(2-{[5-环己基-2-(甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺、N-甲基-4-[(2-{[4-甲基-1,1'-联苯-3-基]氨基}喹唑啉-6-基)氧]吡啶-2-羧酰胺、4-[(2-{[2,3-二氢-1H-茚-5-基氨基]喹唑啉-6-基]氧}-N-甲基吡啶-2-羧酰胺、

4-([2-(1,1'-联苯-4-基氨基)喹唑啉-6-基]氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺、4-([2-((4-氟苯基)氨基)喹唑啉-6-基]氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺、4-([2-((2,3-二氟苯基)氨基)喹唑啉-6-基]氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺、4-([2-((2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)氨基)喹唑啉-6-基]氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺、4-([2-(9H-芴基-2-基氨基)喹唑啉-6-基]氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺、4-([2-((3-环己基苯基)氨基)喹唑啉-6-基]氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺、N-甲基-4-([2-([3-(1-甲基乙基)苯基]氨基)喹唑啉-6-基]氧)吡啶-2-羧酰胺、4-([2-((4-溴苯基)氨基)喹唑啉-6-基]氧)-N-[3-(2-氧代-吡咯烷-1-基)丙基]吡啶-2-羧酰胺、4-([2-((4-溴苯基)氨基)喹唑啉-6-基]氧)-N-(2-羟基乙基)吡啶-2-羧酰胺、4-([2-((4-溴苯基)氨基)喹唑啉-6-基]氧)-N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]吡啶-2-羧酰胺、4-([2-((4-溴苯基)氨基)喹唑啉-6-基]氧)-N-[3-(甲氧基)丙基]-吡啶-2-羧酰胺、4-([2-((4-溴苯基)氨基)喹唑啉-6-基]氧)-N-(2-哌啶-1-基乙基)吡啶-2-羧酰胺、4-([2-((4-溴苯基)氨基)喹唑啉-6-基]氧)-N-丙基吡啶-2-羧酰胺、4-([2-((4-溴苯基)氨基)喹唑啉-6-基]氧)-N-[2-(二甲基氨基)乙基]吡啶-2-羧酰胺、N-甲基-4-([2-([3-((三氟甲基)硫代)苯基]氨基)喹唑啉-6-基]氧)吡啶-2-羧酰胺、4-([2-((4-氯-2-氟苯基)氨基)喹唑啉-6-基]氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺、4-([2-((4-氯-3-甲基苯基)氨基)喹唑啉-6-基]氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺、4-([2-((4-丁基苯基)氨基)喹唑啉-6-基]氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺、(4-([2-((4-溴-3-甲基苯基)氨基)(6-喹啉基氧))-(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺和 N-甲基-4-([2-([3-(1-甲基乙基)苯基]氨基)喹唑啉-6-基]氧)吡啶-2-羧酰胺和其它实施例中所列的代表性化合物。

在其它方面中，本发明涉及制备式 I-VIII 的化合物的方法以及用于该方法中的合成中间体。

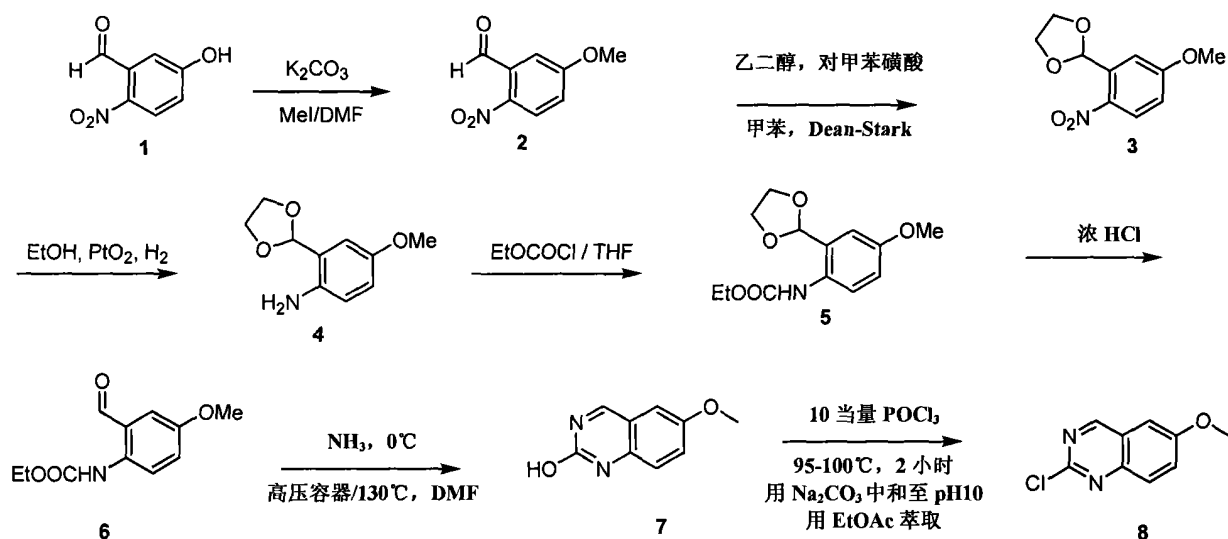
本发明所述化合物包含非对称取代的碳原子。这种非对称取代的碳原子可以来自本发明的化合物，所述化合物包含具体非对称取代碳原子处的立体异构体的混合物或单一立体异构体。因此，本发明包括本发明化合物的外消旋混合物、非对映体的混合物以及单一非对映体。在本文中，术语“S”和“R”构型按照 IUPAC 1974 RECOMMENDATIONS FOR SECTION E, FUNDAMENTAL STEREOCHEMISTRY, *Pure Appl. Chem.* **45**:13-30 (1976)进行定义。术语 α 和 β 用于表示环状化合物的环位置。参考平面的 α -侧是指优选取代基位于较低编号位置上的一侧。那些位于参考平面对侧的取代基是指定的 β 描述符。应注意，这种用途和环状立体母核的用途不同，其中， α 是指“平面以下”，并且表示绝对的构型。在本文中，术语 α 和 β 构型按照 CHEMICAL ABSTRACTS INDEX GUIDE-APPENDIX IV (1987)第 203 段定义。

如以下所述，本发明还涉及制备本发明化合物的方法以及该方法所用的合成中间

体。

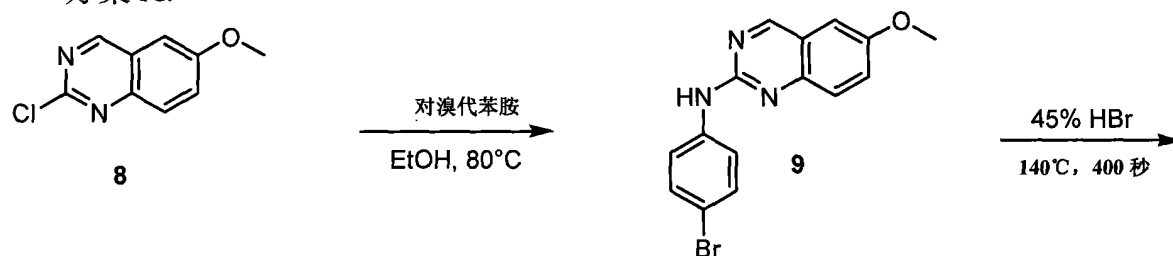
合成方法

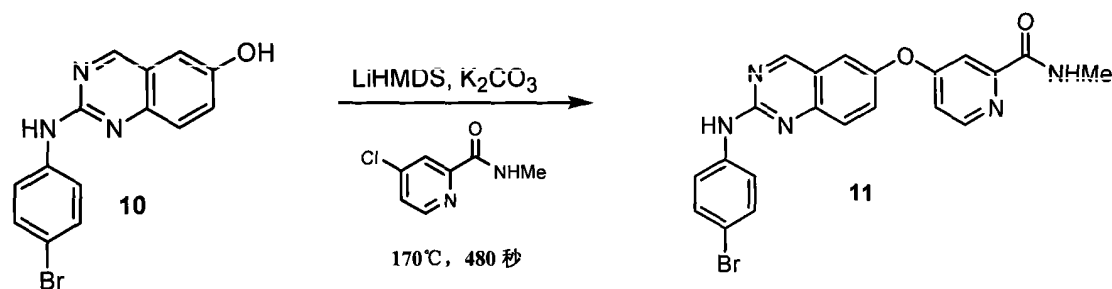
使用本领域技术人员熟悉的许多方法，可以制备本发明包含喹唑啉或喹啉核心的化合物。在一个方法中，本发明的化合物可从中间体 2-氯-6-甲氧基喹唑啉 **8** 获得，该中间体可按以下方案和下面的实施例 1 中所述的方法获得。



在该方案中，使 5-羟基-2-硝基苯甲醛 **1** 在 DMF 中与碘代甲烷和碳酸钾反应得到 5-甲氧基-2-硝基苯甲醛 **2**。将甲氧基苯甲醛与对甲苯磺酸一水合物(催化量)一起在甲苯中加热得到二噁烷衍生物 **3**，该物质被氢化得到 2-(1,3-二氧戊环-2-基)-4-甲氧基苯胺 **4**。然后转化成乙氧基羧酰胺 **5** 再然后转化成甲酰基羧酰胺 **6**，用氨闭环获得 6-甲氧基喹唑啉-2-醇 **7**。然后与三氯化磷反应得到所需的 2-氯-6-甲氧基喹唑啉中间体 **8**。

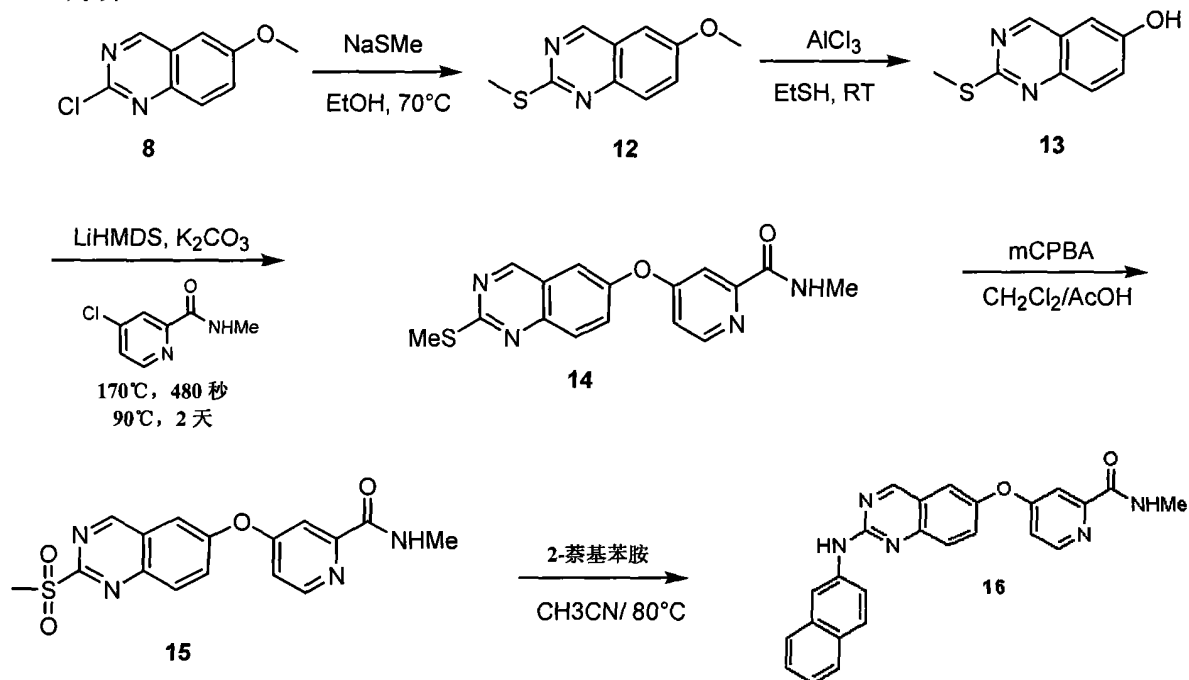
方案 A:





参考上述方案 A，为获得本发明的代表性化合物，可使 6-甲氧基喹啉-2-醇 **8** 与芳胺，如 4-溴代苯胺反应以得到相应的芳基甲氧基喹啉 **9**，然后可加热该物质以得到相应的醇 **10**。然后将所需取代基，如 4-氯(2-吡啶基)-N-甲基羧酰胺，加到醇基上以得到所需的本发明的化合物，此处是 4-{2-[(4-溴苯基)氨基]-喹啉-6-基氧}-(2-吡啶基)-N-甲基羧酰胺 **11**。

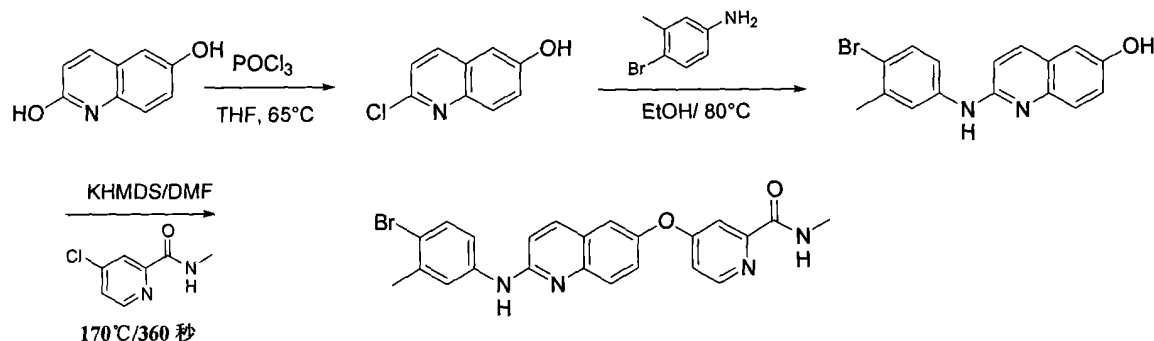
方案 B:



在上述另一种反应方案 B 中，使 2-氯-6-甲氧基喹啉 **8** 与硫代甲醇钠在乙醇、无水二氯甲烷、乙硫醇和氯化铝中反应得到 2-甲硫基喹啉-6-醇 **13**。在醇基上加入所需取代基，此处为 4-氯(2-吡啶基)-N-甲基羧酰胺，以得到相应的取代的甲硫基喹啉 **14**。在乙酸中用 3-氯过氧苯甲酸处理得到相应的磺酰基 **15**，该基团用所需取代

基取代, 此处为 2-萘基苯胺, 得到所需的本发明的化合物, 此处为 N-甲基-4-{[2-(萘基-2-基氨基)-喹啉-6-基]氧}吡啶-2-羧酰胺。

本发明的喹啉化合物可用类似方法合成, 如以下反应方案 C:



如反应方案 C 所示, 用 POCl_3 氯化喹啉 2,6-二醇得到 2-氯喹啉-6-醇, 使其与所需的胺取代基(此处为 4-溴-3-甲基苯胺)反应, 以得到胺取代的喹啉醇(quinolinol)。使该醇与双(三甲基硅烷基)酰胺钾的混合物在二甲基甲酰胺中与醇基上所需的取代基(此处为二甲基甲酰胺)反应, 以得到所需产物, 此处为(4-{2-[(4-溴-3-甲基苯基)氨基]}(6-喹啉基氧)}(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺。

如下面的实施例 1-92 所示通常可制得其中 $\text{Y} = \text{O}$ 或 S 的本发明的化合物。如 WO 03/031458 所述通常可制得其中 $\text{Y} = \text{C}$ 的化合物。在 Pd 催化条件下用三氟甲磺酸酐(triflic anhydride)然后用合适的芳基或杂芳基胺处理羟基取代的喹啉基、异喹啉基或喹啉基化合物通常也可制得 $\text{Y} = \text{N}$ 的化合物(Old, D.W.; Wolfe, J.P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 9722-9723)。

本发明的各种其它化合物可在 Schmidt/Curtius 重排条件下用叠氮化钠或二苯基磷酰叠氮化钠处理适当官能化的杂芳基或芳基羧酸($-\text{A}_2-\text{COOH}$)以形成相应的杂芳基异氰酸酯($-\text{A}_2-\text{N}=\text{C}=\text{O}$)中间体来制造。这些异氰酸酯不需要分离并可通过已知步骤方便地转化成胺、酰胺、硫代酰胺、氨基甲酸酯、硫代氨基甲酸酯、脲和硫脲。

本发明所述化合物可以在体外或体内抑制癌细胞的生长。所述化合物可以单独使用, 或者和药学上可接受的载体或赋形剂一起使用。合适的药学上可接受的载体或赋形剂包括例如加工剂(processing agent)和药物传递改良剂和增强剂, 如磷酸钙、硬脂酸镁、滑石、单糖、二糖、淀粉、明胶、纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、葡萄糖、羟丙基- β -环糊精、聚乙烯吡咯烷酮、低熔点石蜡、离子交换树脂等, 以及它们任何两种或多种的组合。在《雷明顿药物科学》(Remington's Pharmaceutical Sciences), "Mack Pub. Co., New Jersey (1991)中描述了其它合适的药学上可接受赋形

剂，本文纳入供参考。

本发明化合物的有效量通常包括足以通过本文所述任何测定、本领域技术人员已知的其它 Raf 激酶活性测定或者通过检测癌症症状的抑制或缓解来可检测地抑制 Raf 活性的任何量。

和载体物质联合产生单一剂型的活性成分的量随治疗对象和施用的具体模式而变化。但是应理解，任何特定患者的具体剂量水平取决于各种因素，包括所用具体化合物的活性、年龄、体重、一般健康、性别、饮食、给药时间、给药途径、排泄速度、药物组合以及治疗中具体疾病的严重程度。所述指定情况下的治疗有效量容易通过常规实验来确定，且在普通临床医生的技术和判断范围内。

在本发明中，治疗有效剂量通常是治疗对象以单剂量或均分剂量施用的每天总剂量，可以是例如每天 0.001-1000mg/kg 体重，更优选是每天 1.0-30mg/kg 体重。剂量单位组合物可以包含其约数的量，以补偿每日剂量。

本发明化合物可以通过口、肠胃外、舌下，或者通过雾化或吸入喷雾、直肠或者局部施用包含常规无毒的药理学上可接受载体、佐剂和赋形剂(若需要的话)的剂量单位制剂。典型的施用方式也包括经皮施用，如透皮贴片或离子电泳装置。在本文中，术语“胃肠外”包括皮下注射、静脉内注射、肌肉内注射、胸骨内注射或者输注技术。

可以使用合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂按照已知的技术配制可注射的制剂，例如无菌可注射的水性或油脂性的悬浮液。所述无菌可注射制剂也可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液，例如，在 1,3-丙二醇中的溶液。可以使用的合适赋形剂和溶剂是水、林格氏溶液(Ringer's solution)和等渗氯化钠溶液。此外，通常使用无菌的不挥发性油作为溶剂或悬浮介质。为此，可以使用任何温和的不挥发性油，包括合成的甘油一酯或甘油二酯。此外，在注射制剂中可以使用脂肪酸如油酸。

通过将药物和合适的无刺激性赋形剂如可可奶油和聚乙二醇混合，制备用于直肠施用的栓剂，它们在常温下是固体，但是在直肠温度下为液体，因此可以在直肠中熔化并释放药物。

用于口服的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂和颗粒。在这种固体剂型中，所述活性化合物可以和至少一种惰性稀释剂如蔗糖、乳糖或淀粉混合。如在正常实践中，这种剂型也可以包含除惰性稀释剂以外的其它物质，例如润滑剂如硬脂酸镁。在胶囊、片剂和丸剂的情况下，所述剂型也可以包含缓冲剂。药剂和丸剂还可以用

肠溶衣制备。

口服的液体剂型可以包含药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆和包含本领域常用惰性稀释剂的酞剂，如水。这种组合物也可以包含佐剂、如润湿剂，乳化剂和悬浮剂、环糊精和甜味剂、矫味剂和增香剂。

本发明化合物也可以脂质体的形式施用。如本领域所已知的，脂质体通常来自磷脂或其它脂质物质。脂质体由分散在水性介质中的单层或多层水合液晶形成。可以使用能形成脂质体的任何无毒、生理可接受和可代谢的脂质。除了本发明的化合物以外，脂质体形式的组合物可以包含稳定剂、防腐剂、赋形剂等。所述优选的脂质是天然和合成的磷脂和磷脂酰胆碱(卵磷脂)。在本领域中已知形成脂质体的方法。可见例如 Prescott 编的《细胞生物学方法》(*Methods in Cell Biology*)第十四卷, Academic Press, New York, N.W., 第 33 页以及下列等等(1976)。

虽然本发明化合物可以作为单独的活性药剂施用，但是它们也可以和一种或多种其它治疗癌症的药剂联合使用。和本发明化合物联合使用的用于治疗癌症的代表性药剂包括例如伊立替康、托泊替康、吉西他滨、5-氟尿嘧啶、亚叶酸 卡铂、顺铂、紫杉烷、特杂塞他滨(tezacitabine)、环磷酰胺、长春花碱、伊马替尼(格列卫)、蒽环类抗生素、利妥昔单抗、曲妥单抗、氮烯咪胺、阿地白介素、卡培他滨和易瑞沙(吉非替尼)以及其它癌症化疗药剂。

如《医生案头参考》(*Physicians' Desk Reference*) (PDR)第 47 版(1993)所示(其内容纳入本文作参考)，以治疗量使用和本发明化合物联合使用的上述化合物，或者该治疗有用量如本领域技术人员已知的。

本发明化合物和其它抗癌剂可以按照推荐的最大临床剂量或较低的剂量施用。本发明组合物中活性化合物的剂量水平可以不同，以获得根据施用途径、疾病严重性和患者反应所需的治疗效果。该组合可以作为单独组合物或作为包含两种药剂的单剂量形式施用。当联合施用时，所述治疗剂可以配制成同时或不同时间给予的单独的组合物，或者配制成作为单一的组合物的治疗剂。

抗雌激素，如他莫昔芬通过停滞细胞周期的诱导来抑制乳房癌生长，这需要细胞周期抑制剂 p27Kip 的作用。最近，已经显示 Ras-Raf-MAP 激酶途径的激活改变了 p27Kip 的磷酸化状态，削弱了停滞细胞周期的抑制活性，由此有助于抗雌激素抗性 (Donovan 等, *J. Biol. Chem.* 276: 40888, 2001)。如 Donovan 等人报道，在 MEK 抑制剂治疗过程中，MAPK 信号的抑制改变了激素再造乳房癌细胞系中 p27 的磷酸化状态，在恢复的激素灵敏性中也是如此。因此，一方面，式(I)-(V)的化合物可以用于

治疗激素依赖性癌症，如乳房癌和前列腺癌，用常规的抗癌剂逆转这些癌症中常见的激素抗性。

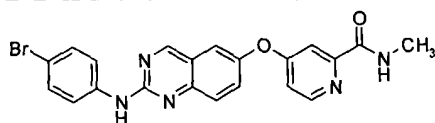
在血癌如慢性髓细胞源性白血病(CML)中，染色体易位是构成性激活 BCR-AB1 酪氨酸激酶的原因。这些受折磨的患者对伊马替尼(一种小分子酪氨酸激酶抑制剂)有反应，是由于抑制 Ab1 激酶活性的结果。但是，许多晚期疾病的患者最初对伊马替尼有反应，但是之后由于 Ab1 激酶域中的抗性赋予的突变而复发。体内研究证明 BCR-Av1 使用 Raf 激酶途径来发挥其效果。此外，在相同途径中抑制一种以上的激酶可以提供对抗性赋予的突变的额外保护。因此，本发明另一方面是在治疗血癌如慢性髓细胞源性白血病(CML)中联合使用式(I)-(VIII)的化合物和至少一种额外的药剂如伊马替尼，逆转或阻止至少一种额外药剂的抗性。

通过以下实施例可以更好地理解本发明，上述实施例用于说明的目的，不是用于限制本发明。

以下实施例中化合物所用的代表性侧链通常按以下步骤制备：

实施例 1

合成(4-{2-[(4-溴苯基)氨基]喹唑啉-6-基氧}-(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺



如下所述合成化合物(4-{2-[(4-溴苯基)氨基]喹唑啉-6-基氧}-(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺：

步骤 1. 5-甲氧基-2-硝基苯甲醛 2 的合成：

室温下，在 DMF 中搅拌含 5-羟基-2-硝基苯甲醛(1 当量)与碘代甲烷(1.1 当量)和碳酸钾(1 当量)的混合物 16 小时。将反应混合物浓缩并在乙酸乙酯和水之间分配。有机层用盐水洗涤，干燥并浓缩，从而以定量产率得到 5-甲氧基-2-硝基苯甲醛。

MS: MH⁺ = 182。

步骤 2. 2-(1,3-二氧戊环-2-基)-4-甲氧基-1-硝基苯 3 的合成

用 Dean-Stark 装置加热回流甲苯中的 5-甲氧基-2-硝基苯甲醛(1 当量)、乙二醇(1.4 当量)和对甲苯磺酸一水合物(催化量)的混合物 16 小时。然后浓缩该混合物并使其通过二氧化硅塞(a plug of silica)以得到 2-(1,3-二氧戊环-2-基)-4-甲氧基-1-硝基苯，产率为 85-90%。

MS: MH⁺ = 226。

步骤 3. 2-(1,3-二氧戊环-2-基)-4-甲氧基苯胺 4 的合成

用乙酸钠(0.08 当量)和氧化铂(0.06 当量)处理 2-(1,3-二氧戊环-2-基)-4-甲氧基-1-硝基苯(1 当量)的乙酸乙酯溶液,并在帕尔(Parr)装置中于 50psi 下氢化 16 小时。过滤反应混合物并浓缩滤液从而以定量产率得到 2-(1,3-二氧戊环-2-基)-4-甲氧基苯胺。

MS: $MH^+ = 196$ 。

步骤 4. N-(2-(1,3-二氧戊环-2-基)-4-甲氧基苯基)乙氧基羧酰胺 5 的合成

0℃下向 THF 中的 2-(1,3-二氧戊环-2-基)-4-甲氧基苯胺(1 当量)和三乙胺(1.2 当量)中加入氯甲酸乙酯(1.2 当量)。反应自发完成。将混合物浓缩并在乙酸乙酯和水之间分配。有机层用盐水洗涤,干燥并浓缩,从而以定量产率得到黄色固体状的 N-(2-(1,3-二氧戊环-2-基)-4-甲氧基苯基)乙氧基羧酰胺。

MS: $MH^+ = 268$ 。

步骤 5. 乙氧基-N-(2-甲酰基-4-甲氧基苯基)羧酰胺 6 的合成

将 N-(2-(1,3-二氧戊环-2-基)-4-甲氧基苯基)乙氧基羧酰胺溶于丙酮并在其中加入盐酸。将混合物在室温下搅拌 4 小时。在真空下除去溶剂从而定量得到乙氧基-N-(2-甲酰基-4-甲氧基苯基)羧酰胺。

MS: $MH^+ = 224$

步骤 6. 6-甲氧基喹唑啉-2-醇 7 的合成

在冷却至干冰浴温度的乙醇中鼓入氨气 1 小时。加入乙氧基-N-(2-甲酰基-4-甲氧基苯基)羧酰胺并将所得溶液在高压釜中于 130℃加热 16 小时。棕色溶液用木炭处理,过滤并浓缩滤液。对黄色产物进行层析得到 6-甲氧基喹唑啉-2-醇。

MS: $MH^+ = 177$

步骤 7. 2-氯-6-甲氧基喹唑啉 8 的合成

将 6-甲氧基喹唑啉-2-醇(1 当量)和三氯氧化磷(2-10 当量)回流 2 小时。将反应混合物浓缩并用碳酸钠中和,滤去碳酸钠。将浓缩物在乙酸乙酯和水之间分配。然后有机层用盐水洗涤,干燥并浓缩。对粗物质进行柱层析(10%丙酮的己烷溶液)以得到米色固体状的 2-氯-6-甲氧基喹唑啉,产率为 90%。

MS: $MH^+ = 195$ 。

步骤 8. (4-溴苯基)(6-甲氧基喹唑啉-2-基)胺 9 的合成

将乙醇中的 2-氯-6-甲氧基喹唑啉(1 当量)和 4-溴代苯胺(2 当量)在 80℃加热 16 小时。将混合物浓缩并通过二氧化硅塞以得到(4-溴苯基)(6-甲氧基喹唑啉-2-基)胺。

MS: $MH^+ = 330$ 。

步骤 9. 2-[4-(4-溴苯基)氨基]喹唑啉-6-醇 10 的合成

将 HBr 中的(4-溴苯基)(6-甲氧基喹唑啉-2-基)胺在 100℃加热 16 小时。将反应混合物浓缩并在制备型色谱上纯化。冻干得到 2-[4-(4-溴苯基)氨基]喹唑啉-6-醇。

MS: MH⁺ = 316。

步骤 10. (4-{2-[4-(4-溴苯基)氨基]喹唑啉-6-基氧}-(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺的合成

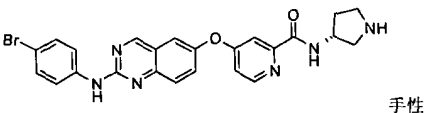
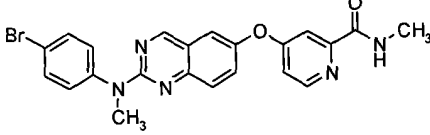
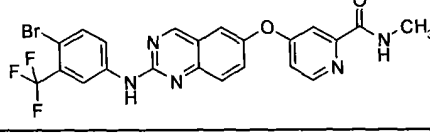
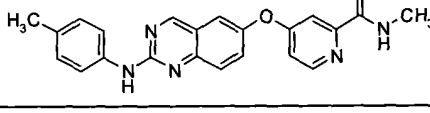
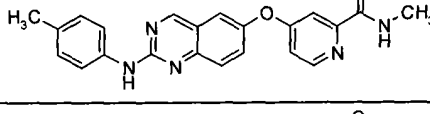
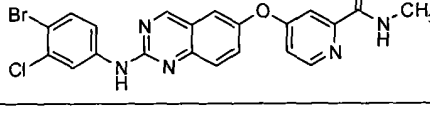
室温下, 在二甲基甲酰胺中搅拌含有 2-[4-(4-溴苯基)氨基]喹唑啉-6-醇(1 当量)、双(三甲基甲硅烷基)酰胺钾(4 当量)的混合物 10 分钟。在此混合物中加入(4-氯(2-吡啶基)-N-甲基羧酰胺(1 当量)和碳酸钾(1.2 当量)并在 170℃微波处理 6 分钟。然后浓缩反应混合物并在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层分离并用盐水洗涤、干燥、过滤并浓缩。在制备型色谱上纯化得到 4-{2-[4-(4-溴苯基)氨基]喹唑啉-6-基氧}-(2-吡啶基)-N-甲基羧酰胺, 产率为 70-75%。

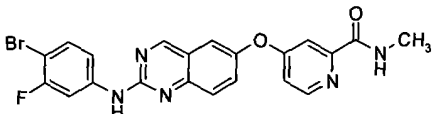
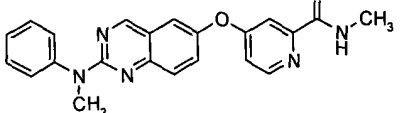
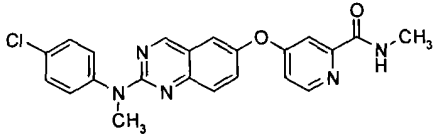
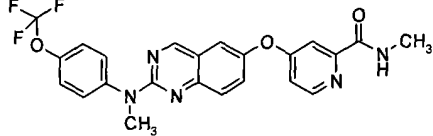
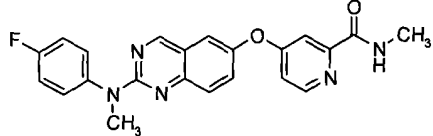
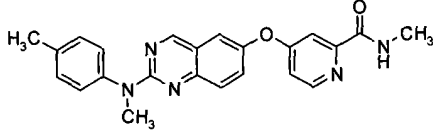
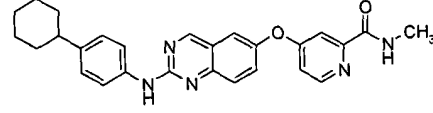
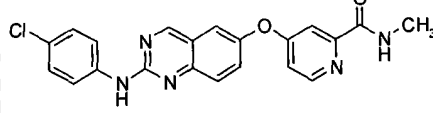
MS: MH⁺ = 450。

实施例 2-108

下表 1 中的化合物(实施例 2-16)是用实施例 1 所述的步骤制备的。

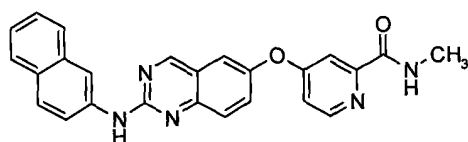
表 1

实施例	结构	名称	MH ⁺
2		4-({2-[4-(4-溴苯基)氨基]喹唑啉-6-基}氧)-N-[(3R)-吡咯烷-3-基]吡啶-2-羧酰胺 手性	506.4
3		4-({2-[4-(4-溴苯基)(甲基)氨基]喹唑啉-6-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	465.3
4		4-({2-[4-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)氨基]喹唑啉-6-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	519.3
5		N-甲基-4-({2-[4-(4-甲基苯基)氨基]喹唑啉-6-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	386.4
6		N-甲基-4-({2-[4-(4-(苯氧基)苯基)氨基]喹唑啉-6-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	464.5
7		4-({2-[4-(4-溴-3-氯苯基)氨基]喹唑啉-6-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	485.7

实施例	结构	名称	MH+
8		4-((2-[(4-溴-3-氟苯基)氨基]喹唑啉-6-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	469.3
9		N-甲基-4-((2-[甲基(苯基)氨基]喹唑啉-6-基)氧)-吡啶-2-羧酰胺	386.4
10		4-((2-[(4-氯苯基)(甲基)氨基]喹唑啉-6-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	420.9
11		N-甲基-4-((2-(甲基{4-[(三氟甲基)氧]苯基}氨基)喹唑啉-6-基)氧)吡啶-2-羧酰胺	470.4
12		4-((2-[(4-氟苯基)(甲基)氨基]喹唑啉-6-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	404.4
13		N-甲基-4-((2-[甲基(4-甲基苯基)氨基]喹唑啉-6-基)氧)吡啶-2-羧酰胺	400.5
14		4-((2-[(4-环己基苯基)氨基]喹唑啉-6-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	454.5
15		4-((2-[(4-氯苯基)氨基]喹唑啉-6-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	406.8

实施例 16

合成 N-甲基-4-[[2-(萘基-2-基氨基)-喹唑啉-6-基]氧]吡啶-2-羧酰胺



步骤 1: 合成 N-甲基[4-(2-甲硫基喹唑啉-6-基氧)(2-吡啶基)]羧酰胺 14:

在乙醇中的 2-氯-6-甲氧基喹唑啉(1 当量)和硫代甲醇钠(2 当量)的混合物(0.5M)回流 3 小时。将反应物冷却至室温并蒸发。将混合物溶解在乙酸乙酯,用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩。所得粗物质用无水二氯甲烷洗涤并在室温下在其中加入乙硫醇(5 当量)。在 0℃小心加入氯化铝(5 当量)。使反应物升至室温并剧烈搅拌过夜。

反应物用二氯甲烷稀释，加入饱和的罗谢尔斯(Rochelles)盐溶液并搅拌 3 小时直到 2 层分离。分离有机层，用罗谢尔斯盐溶液洗涤 2 次(2X)然后用水和盐水洗涤，干燥并蒸发。室温下将粗制的 2-甲硫基喹唑啉-6-醇(1 当量)溶解在 DMF(0.5M)中，加入双(三甲基甲硅烷基)酰胺钾(2 当量)并搅拌 10 分钟。加入 4-氯(2-吡啶基)-N-甲基羧酰胺(1.1 当量)然后加入碳酸钾(1 当量)并在 85-90℃搅拌 16 小时。混合物用乙酸乙酯稀释，用水和盐水洗涤，干燥并蒸发。对粗物质进行柱层析(4:1 己烷和乙酸乙酯，然后用 2:1 和 1:1 的己烷和乙酸乙酯)以得到产物，产率为 75-85%。

步骤 2. 合成 N-甲基[4-(2-甲硫基喹唑啉-6-基氧)(2-吡啶基)]羧酰胺 15:

用乙酸(8-10%)处理 N-甲基[4-(2-甲硫基喹唑啉-6-基氧)(2-吡啶基)]羧酰胺的二氯甲烷溶液(0.5M)并在室温搅拌 5 分钟。加入 3-氯过氧苯甲酸(2 当量)并在 2 小时后再加入(1 当量)并在室温下搅拌 3 小时。反应物用二氯甲烷稀释并用饱和碳酸氢钠小心中和至 pH 8-9。将有机层分离，用水和盐水洗涤以得到产物。对粗物质进行柱层析(1:1 己烷和乙酸乙酯)以定量得到产物。

步骤 3. 合成 N-甲基-4-{{2-(萘基-2-基氨基)-喹唑啉-6-基}氧}吡啶-2-羧酰胺

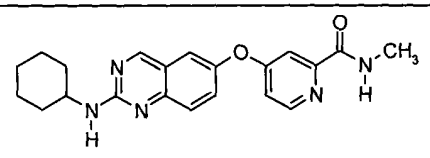
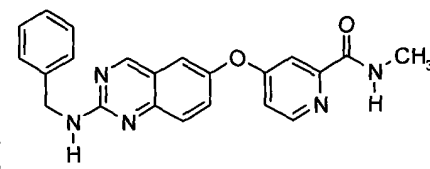
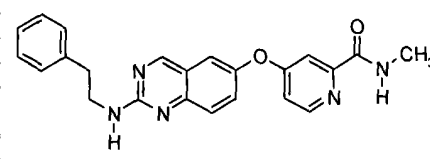
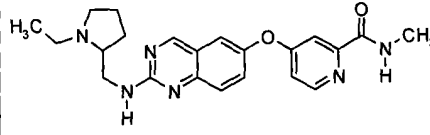
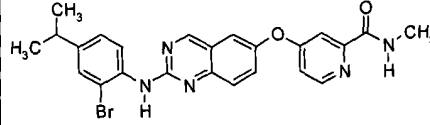
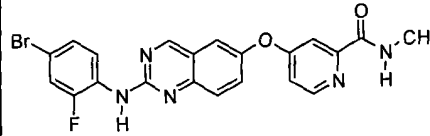
用在乙腈中的 2-萘基苯胺 (2 当量) (1M)处理 N-甲基[4-(2-甲硫基喹唑啉-6-基氧)(2-吡啶基)]羧酰胺 15(1 当量)并在 80-85℃加热。蒸发混合物并用制备型色谱纯化以得到产物。

分别示于下面的表 2 的实施例 17-119 是用实施例 109 所述的步骤合成的:

表 2

实施例	结构	名称	MH+
17		N-甲基-4-{{2-((4-((三氟甲基)氧)苯基)氨基)喹唑啉-6-基}氧}吡啶-2-羧酰胺	456.4
18		N-甲基-4-((2-((4-((三氟甲基)苯基)氨基)喹唑啉-6-基)氧}吡啶-2-羧酰胺	440.4
19		4-((2-((2-氟-5-((三氟甲基)苯基)氨基)喹唑啉-6-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	458.4
20		N-甲基-4-((2-((3-((三氟甲基)苯基)氨基)喹唑啉-6-基)氧}吡啶-2-羧酰胺	440.4

实施例	结构	名称	MH ⁺
21		4-((2-((4-溴-3-甲基苯基)氨基)喹唑啉-6-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	465.3
22		4-((2-((4-氟-3-(三氟甲基)苯基)氨基)喹唑啉-6-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	458.4
23		N-甲基-4-((2-((4-(甲硫基)苯基)氨基)喹唑啉-6-基)氧)吡啶-2-羧酰胺	418.5
24		N-甲基-4-((2-((4-((苯基甲基)氧)苯基)氨基)喹唑啉-6-基)氧)吡啶-2-羧酰胺	478.5
25		N-甲基-4-((2-((4-吗啉-4-基苯基)氨基)喹唑啉-6-基)氧)吡啶-2-羧酰胺	457.5
26		4-((2-((6-氯吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-6-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	407.8
27		4-((2-((4-氯-3-(三氟甲基)苯基)氨基)喹唑啉-6-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	474.8
28		4-((2-((3,5-二氯苯基)氨基)喹唑啉-6-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	441.3
29		N-甲基-4-((2-((6-(甲氧基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-6-基)氧)吡啶-2-羧酰胺	403.4
30		N-甲基-4-((2-((苯基氨基)喹唑啉-6-基)氧)吡啶-2-羧酰胺	372.4
31		4-((2-((二环[2.2.1]庚-2-基氨基)喹唑啉-6-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	390.5

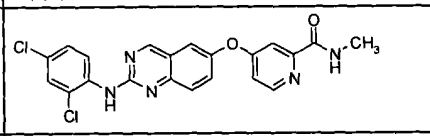
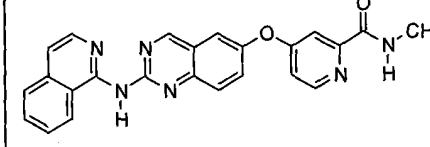
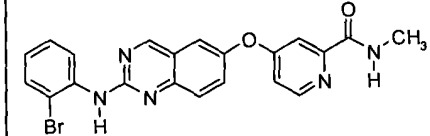
实施例	结构	名称	MH ⁺
32		4-([2-(环己基氨基)喹唑啉-6-基]氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	378.4
33		N-甲基-4-([2-[(苯基甲基)氨基]喹唑啉-6-基]氧)吡啶-2-羧酰胺	386.4
34		N-甲基-4-([2-[(2-苯基乙基)氨基]喹唑啉-6-基]氧)吡啶-2-羧酰胺	400.5
35		4-([2-([(1-乙基吡咯烷-2-基)甲基]氨基)喹唑啉-6-基]氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	407.5
36		4-([2-([2-溴-4-(1-甲基乙基)苯基]氨基)喹唑啉-6-基]氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	493.4
37		4-([2-([4-溴-2-氟苯基]氨基)喹唑啉-6-基]氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	469.3

实施例 38-90

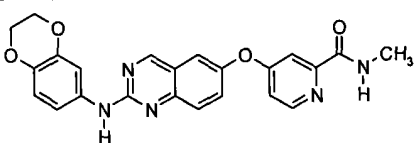
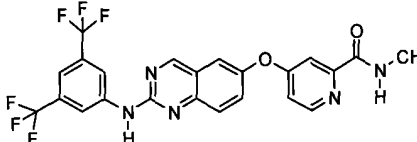
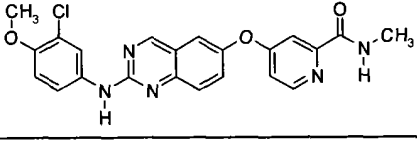
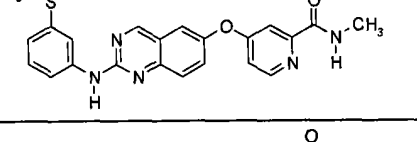
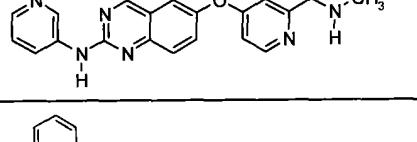
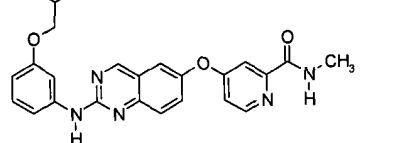
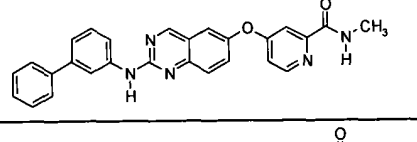
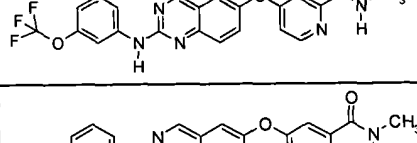
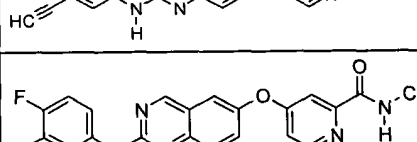
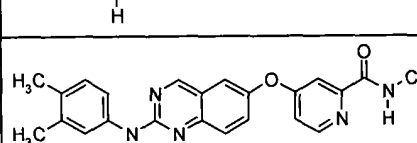
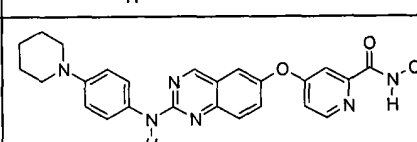
其它化合物

按照上述常规方法制备了以下其它的化合物:

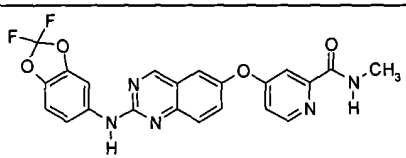
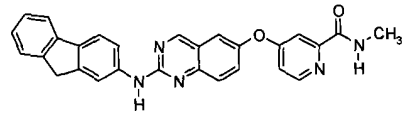
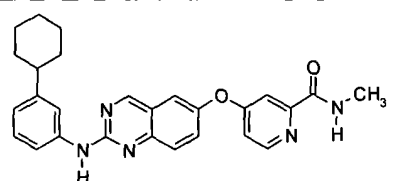
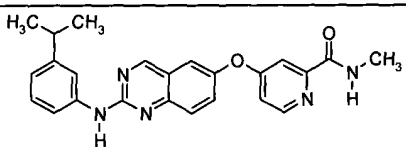
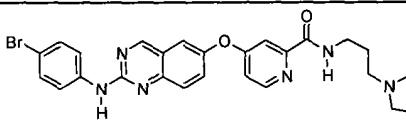
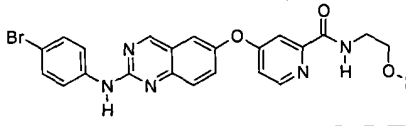
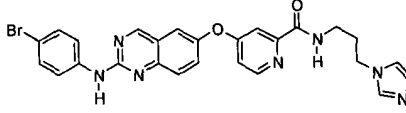
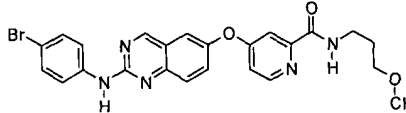
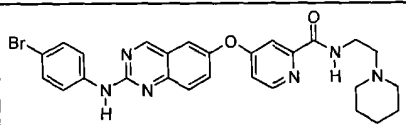
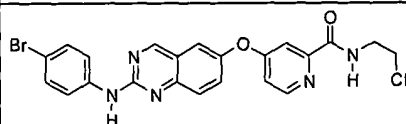
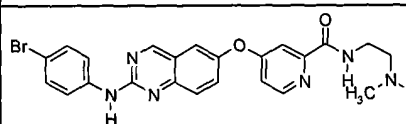
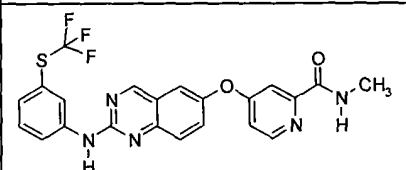
表 3

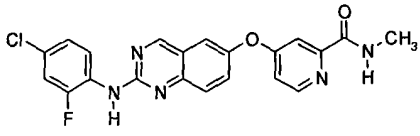
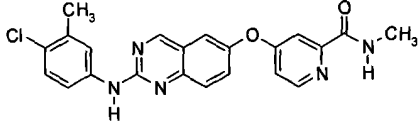
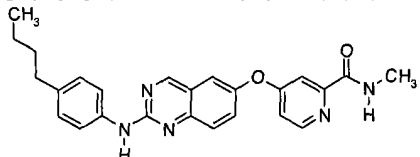
实施例	结构	名称	MH ⁺
38		4-([2-([2,4-二氯苯基]氨基)喹唑啉-6-基]氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	441.3
39		4-([2-((异喹啉-1-基)氨基)喹唑啉-6-基]氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	423.4
40		4-([2-([2-溴苯基]氨基)喹唑啉-6-基]氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	451.3

实施例	结构	名称	MH ⁺
41		4-((2-[(2-乙基苯基)氨基]喹唑啉-6-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	400.5
42		4-((2-[(3-氟-2-甲基苯基)氨基]喹唑啉-6-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	404.4
43		N-甲基-4-[(2-[(2-(苯氧基)苯基]氨基]喹唑啉-6-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	464.5
44		N-甲基-4-[(2-(喹啉-2-基氨基)喹唑啉-6-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	423.4
45		4-((2-[(2,5-二甲基苯基)氨基]喹唑啉-6-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	400.5
46		N-甲基-4-[(2-[(5-甲基-2-(甲氧基)苯基]氨基]喹唑啉-6-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	416.5
47		N-甲基-4-[(2-(吡啶-2-基氨基)喹唑啉-6-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	373.4
48		N-甲基-4-[(2-[(2-吗啉-4-基苯基)氨基]喹唑啉-6-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	457.5
49		N-甲基-4-[(2-[(2-(甲氧基)-5-(三氟甲基)苯基]氨基]喹唑啉-6-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	470.4
50		4-((2-[(3-氟苯基)氨基]喹唑啉-6-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	390.4
51		4-((2-[(3-氯苯基)氨基]喹唑啉-6-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	406.8
52		4-((2-[(3-溴苯基)氨基]喹唑啉-6-基)氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	451.3

实施例	结构	名称	MH ⁺
53		4-({2-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁烯-6-基氨基)喹唑啉-6-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	430.4
54		4-[(2-({3,5-双(三氟甲基)苯基}氨基)喹唑啉-6-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	508.4
55		4-[(2-({3-氯-4-(甲氧基)苯基}氨基)喹唑啉-6-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	436.9
56		N-甲基-4-[(2-({3-(甲硫基)苯基}氨基)喹唑啉-6-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	418.5
57		N-甲基-4-({2-(吡啶-3-基氨基)喹唑啉-6-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	373.4
58		N-甲基-4-({2-({3-[(苯基甲基)氧]苯基}氨基)喹唑啉-6-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	478.5
59		4-({2-(1,1'-联苯-3-基氨基)喹唑啉-6-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	448.5
60		N-甲基-4-({2-({3-[(三氟甲基)氧]苯基}氨基)喹唑啉-6-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	456.4
61		4-({2-[(3-乙炔基苯基)氨基]喹唑啉-6-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	396.4
62		4-({2-[(3,4-二氟苯基)氨基]喹唑啉-6-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	408.4
63		4-({2-[(3,4-二甲基苯基)氨基]喹唑啉-6-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	400.5
64		N-甲基-4-({2-[(4-哌啶-1-基苯基)氨基]喹唑啉-6-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	455.5

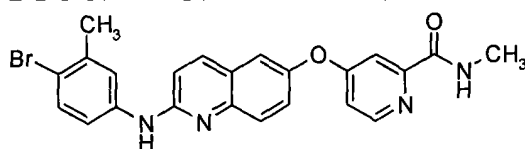
实施例	结构	名称	MH ⁺
65		N-甲基-4-[(2-{[4-(甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	402.4
66		4-[(2-{[4-(乙基)苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	400.5
67		4-[(2-{[4-(丁氧基)苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	444.5
68		N-甲基-4-[(2-{[4-(1-甲基乙基)苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	414.5
69		4-[(2-{[5-氯-2-(甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	436.9
70		4-[(2-{[5-环己基-2-(甲氧基)苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	484.6
71		N-甲基-4-[(2-{[4-(1,1'-联苯-3-基)氨基]喹唑啉-6-基}氧)吡啶-2-羧酰胺	462.5
72		4-[(2-{[2,3-二氢-1H-茚-5-基]氨基}喹唑啉-6-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	412.5
73		4-[(2-{[1,1'-联苯-4-基]氨基}喹唑啉-6-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	448.5
74		4-[(2-{[4-氟苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	390.4
75		4-[(2-{[2,3-二氟苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧]-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	408.4

实施例	结构	名称	MH ⁺
76		4-({2-[(2,2-二氟-1,3-苯并-间二氧杂环戊烯-5-基)氨基]喹唑啉-6-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	452.4
77		4-{[2-(9H-芴基-2-基氨基)喹唑啉-6-基]氧}-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	460.5
78		4-({2-[(3-环己基苯基)氨基]喹唑啉-6-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	454.5
79		N-甲基-4-[(2-{[3-(1-甲基乙基)苯基]氨基}喹唑啉-6-基)氧]吡啶-2-羧酰胺	414.5
80		4-({2-[(4-溴苯基)氨基]喹唑啉-6-基}氧)-N-[3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基]吡啶-2-羧酰胺	562.4
81		4-({2-[(4-溴苯基)氨基]喹唑啉-6-基}氧)-N-(2-羟基乙基)吡啶-2-羧酰胺	481.3
82		4-({2-[(4-溴苯基)氨基]喹唑啉-6-基}氧)-N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]吡啶-2-羧酰胺	545.4
83		4-({2-[(4-溴苯基)氨基]喹唑啉-6-基}氧)-N-[3-(甲氧基)丙基]吡啶-2-羧酰胺	509.4
84		4-({2-[(4-溴苯基)氨基]喹唑啉-6-基}氧)-N-(2-哌啶-1-基乙基)吡啶-2-羧酰胺	548.5
85		4-({2-[(4-溴苯基)氨基]喹唑啉-6-基}氧)-N-丙基吡啶-2-羧酰胺	479.3
86		4-({2-[(4-溴苯基)氨基]喹唑啉-6-基}氧)-N-[2-(二甲基氨基)乙基]吡啶-2-羧酰胺	508.4
87		N-甲基-4-{[2-({3-[(三氟甲基)硫代]苯基}氨基)喹唑啉-6-基]氧}吡啶-2-羧酰胺	472.5

实施例	结构	名称	MH ⁺
88		4-({2-[(4-氯-2-氟苯基)氨基]喹啉-6-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	424.8
89		4-({2-[(4-氯-3-甲基苯基)氨基]喹啉-6-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	420.9
90		4-({2-[(4-丁基苯基)氨基]喹啉-6-基}氧)-N-甲基吡啶-2-羧酰胺	428.5

实施例 91

合成(4-{2-[(4-溴-3-甲基苯基)氨基](6-喹啉基氧)}-(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺



步骤 1. 合成 2-氯喹啉-6-醇

喹啉 2,6-二醇(1 当量)的 THF 溶液(0.25M)用 POCl₃(1.1 当量)和 1 滴 DMF 处理。在反应混合物中加入碎冰并加入 EtOAc 并用碳酸氢钠溶液中和。用 1N HCl 使混合物的 pH 变为 6-7, 将乙酸乙酯层分离, 用水和盐水洗涤以得到标题化合物。

MS: MH⁺ = 180.6

步骤 2. 合成 2-[(4-溴-3-甲基苯基)氨基]喹啉-6-醇

将乙醇中的含有 2-氯喹啉-6-醇(1 当量)、4-溴-3-甲基苯胺(2 当量)和二异丙基乙基胺的混合物(1M)回流过夜。浓缩所得混合物并用硅胶纯化以得到所需产物。将乙醇中的含有 2-氯喹啉-6-醇(1 当量)、4-溴-3-甲基苯胺(2 当量)和二异丙基乙基胺的混合物(1M)回流过夜。浓缩所得混合物并用硅胶纯化以得到所需产物。

MS: MH⁺ = 329.1

步骤 3. 合成(4-{2-[(4-溴-3-甲基苯基)氨基](6-喹啉基氧)}-(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺

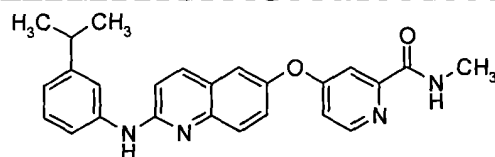
室温下, 在二甲基甲酰胺中搅拌 2-[(4-溴-3-甲基苯基)氨基]喹啉-6-醇和双(三甲基甲硅烷基)酰胺钾(2 当量)的混合物 30 分钟。在此混合物中加入(4-氯(2-吡啶基))-N-甲基羧酰胺(1 当量)和碳酸钾(1.2 当量)并在 170°C 微波处理 6 分钟。然后浓缩反应混合物并在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层分离并用盐水洗涤、干燥、过滤并浓缩。

在制备型 LC 上纯化得到所需产物。

MS: $MH^+ = 463.3$

实施例 92

合成 N-甲基-4-[(2-{[3-(1-甲基乙基)苯基]氨基}喹啉-6-基)氧]吡啶-2-羧酰胺

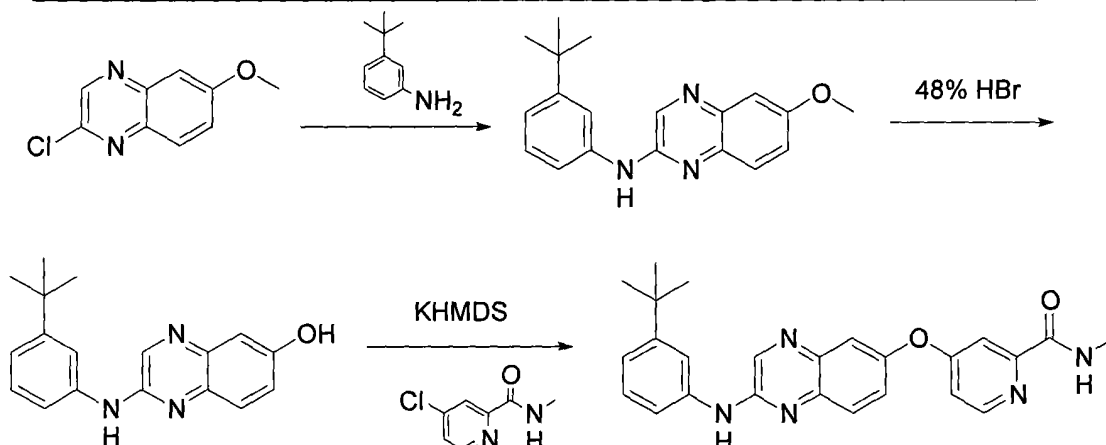


按照实施例 91 的方法合成了 N-甲基-4-[(2-{[3-(1-甲基乙基)苯基]氨基}喹啉-6-基)氧]吡啶-2-羧酰胺。

MS: $MH^+ = 413.5$

实施例 93

合成 4-[2-(3-叔丁基-苯基氨基)-喹啉-6-基氧]-吡啶-2-羧酸甲基酰胺



1. 合成(3-叔丁基-苯基)-(6-甲氧基-喹啉-2-基)-胺

将含有 2-氯-6-甲氧基喹啉(按 *J. Chem. Soc. Perkin Trans* 2001, 978-984 中所述的方法合成)(1 当量)、3-叔丁基苯胺(2 当量)的乙醇溶液在 80℃ 加热过夜。将所得混合物浓缩并在乙酸乙酯和水之间分配。有机层用盐水洗涤并干燥。在硅胶上层析得到所需产物。

MS: $MH^+ = 308.3$

2. 合成 2-(3-叔丁基-苯基氨基)-喹啉-6-醇

将(3-叔丁基-苯基)-(6-甲氧基-喹啉-2-基)-胺和氢溴酸(48%)的混合物在 140℃ 微波处理 6 分钟以得到所需产物。混合物用碳酸氢钠溶液中和并溶解在乙酸乙酯中。有机层用水和盐水洗涤、浓缩并在硅胶上纯化。

MS: $MH^+ = 294.3$

3. 合成 4-[2-(3-叔丁基-苯基氨基)-喹喔啉-6-基氧]-吡啶-2-羧酸甲酰胺

室温下,在二甲基甲酰胺中搅拌含有 2-(3-叔丁基-苯基氨基)-喹喔啉-6-醇(1 当量)、双(三甲基甲硅烷基)酰胺钾(4 当量)的混合物 30 分钟。在此混合物中加入 4-氯-吡啶-2-羧酸甲酰胺(1 当量)和碳酸钾(1.2 当量)并在 170℃微波处理 6 分钟。然后浓缩反应混合物并在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层分离并用盐水洗涤、干燥、过滤并浓缩。在制备型 LC 上纯化得到所需产物。

MS: MH^+ = 428.5 实施例 94

Raf/Mek 过滤测定

缓冲液

测定缓冲液: 50 mM 三羟甲基氨基甲烷(Tris), pH 7.5, 15 mM $MgCl_2$, 0.1 mM EDTA, 1 mM DTT

洗涤缓冲液: 25 mM Hepes, pH 7.4, 50 mM 焦磷酸钠, 500 mM NaCl

停止试剂: 30 mM EDTA

材料

Raf, 活性的: Upstate Biotech #14-352

Mek, 失活的: Upstate Biotech #14-205

^{33}P -ATP: NEN Perkin Elmer #NEG 602 h

96 孔测定板: Falcon U-底聚丙烯板#35-1190

过滤装置: Millipore #MAVM 096 或

96 孔过滤板: Millipore Immobilon 1 #MAIP NOB

闪烁流体: Wallac OptiPhase“SuperMix”#1200-439

测定条件

Raf 约 120 pM

Mek 约 60 nM

^{33}P -ATP 100 nM

反应时间: 在室温下 45-60 分钟

测定方案

在测定缓冲液(50 mM Tris pH 7.5、15 mM $MgCl_2$ 、0.1 mM EDTA 和 1 mM DTT)中,以 2 倍最终浓度混合 Raf 和 Mek,并在聚丙烯测定板(Falcon U-底丙烯 96 孔测定板#35-1190)的每孔中分散 15 μ l。在含 Mek 和 DMSO 但不含 Raf 的孔中确定背景含

量。

向含 Raf/Mek 的孔中加入 3 μ l 10X 的 Raf 激酶抑制剂试验化合物(用 100% DMSO 稀释)。通过加入每孔 12 μ l 的 2.5X³³P -ATP(在测定缓冲液中稀释)来开始所述 Raf 激酶活性反应。45-60 分钟之后, 加入 70 μ l 停止试剂(30 mM EDTA)来停止所述反应。用 70%乙醇预先润湿所述过滤板 5 分钟, 然后通过用洗涤缓冲液过滤来清洗。然后, 将来自反应孔的样品(90 μ l)转移到过滤板上。使用 Millipore 过滤装置用洗涤缓冲液洗涤所述过滤板 6 次。干燥所述板, 并且每孔加入 100 μ l 闪烁流体(Wallac OptiPhase “SuperMix”#1200-439) 。然后使用 Wallac Microbeta 1450 读数计确定所述 CPM。

实施例 95

测定 2: 生物素化的 Raf 筛选

体外 Raf 筛选

通过提供 ATP、MEK 底物, 并测定磷酸部分向 MEK 残基的转移可测定 Raf 丝氨酸/苏氨酸激酶的各种同种型的活性。通过从被人 Raf 重组杆状病毒表达载体感染的 sf9 昆虫细胞进行纯化, 得到 Raf 重组同种型体。重组的激酶失活 MEK 在大肠杆菌(E.coli)中表达, 纯化后用生物素标记。对于各测定, 将试验化合物连续在 DMSO 中稀释, 然后在反应缓冲液及 ATP(1 μ M)中与 Raf(0.50 nM)和激酶失活生物素-MEK(50 nM)混合。在室温下, 反应物继续培育 2 小时, 并通过加入 0.5 M EDTA 停止。将停止的反应混合物转移到 neutravidin 涂布(neutravidin-coated)的板(Pierce), 并培育 1 小时。使用兔抗-p-MEK(Cell Signaling)作为第一抗体以及钨标记的抗-兔作为第二抗体, 通过 DELFIA 时间-分辨荧光系统(Wallac)测量磷酸化产物。时间分辨荧光在 Wallac 1232 DELFIA 荧光计上读出。使用 XL 拟合数据分析软件通过非线性回归计算各化合物 50%抑制(IC₅₀)的浓度。

使用实施例 94 或 95 的步骤, 实施例 1-93 的化合物显示具有 Raf 激酶抑制活性(IC₅₀ 小于 5 μ M)。

虽然已经说明了本发明较佳的实施方式, 但是可以理解, 在不背离本发明精神和范围的条件下可以作出各种改变。