(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 101815715 B
(45)授权公告日 2014.10.08

(21)申请号 200880020155.4
(22)申请日 2008.06.11
(30)优先权数据
0704193 2007.06.13 FR
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2009.12.14
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/FR2008/000794 2008.06.11
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2009/007536 FR 2009.01.15
(73)专利权人 赛诺菲-安万特
地址 法国巴黎
(72)发明人 F·博诺 O·杜克洛斯
G·麦克科特 A·阿拉姆
(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
代理人 封新琴
(51)Int.Cl.
C07D 471/04(2006.01)
(56)对比文件
WO 2005/118587 A1,2005.12.15, 说明书第1页第15行至第272页第10行.
CN 1239094 A,1999.12.22, 说明书第1页第10行至第12页第3行.
刘明亮.喹诺酮的演变.《国外医药(抗生素分册)》.2006, 第27卷(第2期),69-75.
审查员 李伟

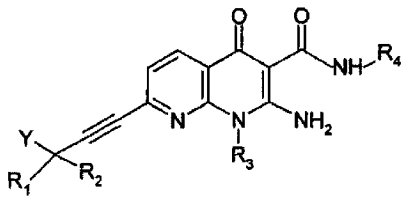
权利要求书3页 说明书11页

(54)发明名称

7-炔基-1,8-萘啶酮的衍生物、其制备和其在治疗学中的应用

(57)摘要

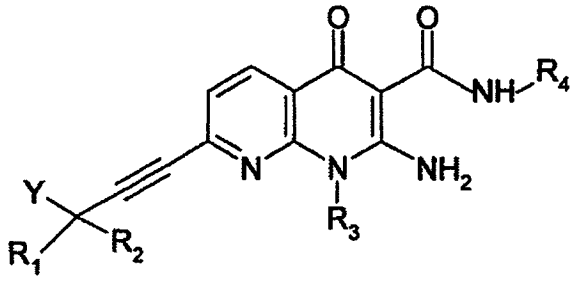
本发明涉及对应于式(I)的化合物:其中R1和R2彼此独立地表示氢原子,任选地被一个或多个烷氧基取代的C1-C7烷基,R3表示C1-C7烷基,R4表示氢原子或者C1-C4烷基,Y表示C1-C4烷氧基或-NRR′或-O(CH$_2$)$_n$-C(O)-NRR′,其中R和R′如下所定义和n等于1或2的整数,R″表示C1-C4烷基,和R和R′彼此独立地代表氢原子、-CO-(C$_1$-C$_4$烷基)或-COOR″,其中R″如上所定义。本发明还涉及其制备方法和其在治疗中的用途。



(I)

CN 101815715 B

1. 式 (I) 的化合物：



(I)

其中

R_1 和 R_2 彼此独立地表示：

• 氢原子，

• C_1-C_7 烷基，

R_3 表示 C_1-C_7 烷基，

R_4 表示 C_1-C_4 烷基，

Y 表示 C_1-C_4 烷氧基或 -NRR'，其中 R 和 R' 如下所定义，和

R 和 R' 代表氢原子，

为碱或者与酸的加成盐形式。

2. 根据权利要求 1 的化合物，其中对于它们 Y 表示 C_1-C_4 烷氧基，为碱或者与酸的加成盐形式。

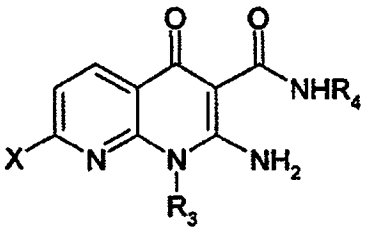
3. 根据权利要求 1 的化合物，其中对于它们 Y 表示 NRR' 基团，其中 R 和 R' 如在权利要求 1 中所定义，为碱或者与酸的加成盐形式。

4. 化合物，特征在于其选自：

■ 2- 氨基 -7-(3- 氨基 -3- 甲基丁 -1- 炔 -1- 基)-1- 乙基 -N- 甲基 -4- 氧代 -1,4- 二氢 -1,8- 萘啶 -3- 甲酰胺盐酸盐

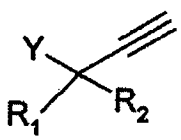
■ 2- 氨基 -1- 乙基 -7-(3- 甲氧基丙 -1- 炔 -1- 基)-N- 甲基 -4- 氧代 -1,4- 二氢 -1,8- 萘啶 -3- 甲酰胺。

5. 根据权利要求 1-3 任一项的式 (I) 化合物的制备方法，特征在于使式 (VII) 化合物



(VII)

其中 X 为卤素原子且 R_3 和 R_4 如在前面权利要求任一项中所定义，与 (VIII) 的化合物反应



其中 R_1，R_2 和 Y 如在前面权利要求任一项中所定义。

6. 药物，特征在于其包含根据权利要求 1-3 任一项的式 (I) 化合物或者这种化合物与酸的加成盐。

7. 药物，特征在于其包含根据权利要求 4 的化合物或者这种化合物与酸的加成盐。

8. 药物组合物，特征在于其包含根据权利要求 1-3 任一项的式 (I) 化合物或者与酸的加成盐，以及至少一种可药用的赋形剂。

9. 药物组合物，特征在于其包含根据权利要求 4 的化合物或者与酸的加成盐，以及至少一种可药用的赋形剂。

10. 根据权利要求 1-4 任一项的化合物与至少一种化疗剂的组合药物，所述化疗剂选自：

- 烷化剂，
- 插入剂，
- 抗微管剂，
- 抗有丝分裂剂，
- 抗代谢剂，
- 抗增殖剂，
- 抗生素，
- 免疫调节剂，
- 消炎剂，
- 激酶抑制剂，
- 抗血管生成剂，
- 抗血管剂，
- 雌性激素和雄性激素。

11. 根据权利要求 1-4 任一项的化合物用于制备药物的用途，该药物用于治疗所有其中涉及 VEGFR-3 的疾病。

12. 根据权利要求 1-4 任一项的化合物用于制备药物的用途，该药物用于治疗和 / 或预防癌症和其转移。

13. 根据权利要求 12 的化合物用于制备药物的用途，该药物用于治疗和 / 或预防恶性胶质瘤、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征、乳腺癌、结肠直肠癌、肺癌，胰腺癌、前列腺癌、肾癌、头颈部癌、肝癌、卵巢癌、呼吸道癌，其它的表达 VEGFR-3 的肿瘤或者涉及血管发生或者淋巴管生成过程的肿瘤。

14. 根据权利要求 1-4 任一项的化合物用于制备药物的用途，该药物用于治疗和 / 或预防实体肿瘤。

15. 根据权利要求 12 的化合物用于制备药物的用途，该药物用于治疗和 / 或预防胸部器官癌。

16. 根据权利要求 14 的化合物的用途，其中实体肿瘤选自卡波济氏肉瘤、皮肤血管肉瘤、淋巴瘤和黑色素瘤。

17. 根据权利要求 13 的化合物的用途，其中肺癌为非小细胞肺癌。

18. 根据权利要求 1-4 任一项的化合物用于制备药物的用途，该药物用于治疗和 / 或预防与 VEGFR-3 有关的非肿瘤增殖疾病和病理学血管发生。

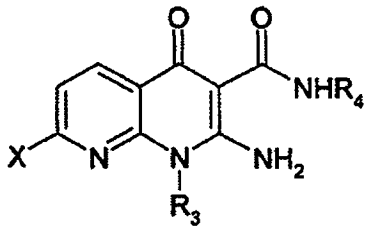
19. 根据权利要求 1-4 任一项的化合物用于制备药物的用途，该药物用于治疗和 / 或预防 ：关节病、再狭窄、牛皮癣、血管瘤、淋巴管瘤、青光眼、血管球性肾炎、糖尿病肾病、肾硬化、血栓性微血管病综合征、肝硬化、动脉粥样硬化、器官移植排斥、涉及血管发生或者淋巴管生成过程的眼疾病。

20. 根据权利要求 1-4 任一项的化合物用于制备药物的用途，该药物用于治疗和 / 或预防由于微生物感染和自身免疫疾病产生的慢性的或者非慢性的炎症。

21. 根据权利要求 20 的化合物的用途，其中所述疾病为类风湿性关节炎。

22. 根据权利要求 1-4 任一项的化合物用于制备药物的用途，该药物用于治疗和 / 或预防淋巴管肌瘤病。

23. 式 (VII) 化合物，



(VII)

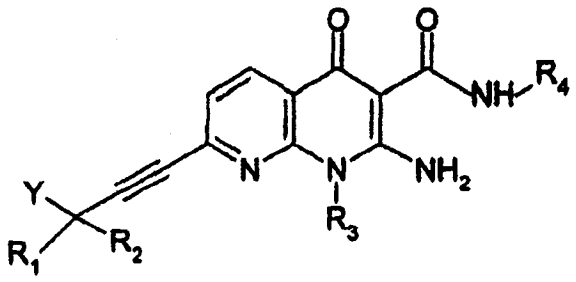
其中 R_3 和 R_4 如权利要求 1 式 (I) 中所定义 ；且 X 为卤素原子。

7- 炔基 -1,8- 萘啶酮的衍生物、其制备和其在治疗学中的应用

[0001] 本发明涉及 7- 炔基 -1,8- 萘啶酮衍生物、它们的制备和它们的在治疗学中的应用。

[0002] 本发明的主题为对应于式 (I) 的化合物 :

[0003]



(I)

[0004] 其中

[0005] R1 和 R2 彼此独立地表示 :

[0006] ●氢原子,

[0007] ●任选地被一个或多个烷氧基取代的 C1-C7 烷基,

[0008] R3 表示 C1-C7 烷基,

[0009] R4 表示氢原子或者 C1-C4 烷基,

[0010] Y 表示 C1-C4 烷氧基或 -NRR′ 或 $-O(CH_2)_n-C(O)-NRR'$,其中 R 和 R′ 如下所定义和 n 等于 1 或 2 的整数,

[0011] R″ 表示 C1-C4 烷基,和

[0012] R 和 R′ 彼此独立地代表氢原子、-CO-(C_1-C_4 烷基) 或 -COOR″ ,其中 R″ 如上所定义。

[0013] 式 (I) 化合物可以包含一个或多个不对称碳原子。它们因此可以以对映异构物或非对映异构物形式存在。这些对映异构物、非对映异构物以及它们的混合物 (在此包括它们的外消旋混合物) 组成本发明的一部分。

[0014] 式 (I) 化合物可以以碱或者用酸或者碱 (特别地可药用酸或者碱) 成盐的形式存在。这种加成盐构成本发明的一部分。这些盐有利地使用可药用酸或者碱进行制备,但是其它酸或者碱 (例如用于纯化或者分离式 (I) 化合物的酸或者碱) 的盐也构成本发明的一部分。

[0015] 根据本发明的化合物还可以以水合物或溶剂化物的形式,即与一个或多个水分子或与溶剂结合或缔合的形式存在。这种水合物和溶剂化物也形成为本发明的一部分。

[0016] 在本发明的上下文中,除非在本文中另作说明,否则 :

[0017] - 烷基理解为 :包含 1-7 个碳原子 (有利地 1-4 个碳原子) 的直链或支链的饱和脂族基团。作为实例,可以提到甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基等等 ;

[0018] - 烷氧基理解为 :-O- 烷基,其中烷基为如上面所定义 ;

[0019] -卤素原子理解为：氟、氯、溴或者碘。

[0020] 在作为本发明主题的化合物中，可以提到第一小组化合物，对于其 Y 表示 C1-C4 烷氧基。

[0021] 在作为本发明主题的化合物中，可以提到第二小组化合物，对于其 Y 表示 NRR′ 基团，其中 R 和 R′ 如下面所定义。

[0022] 在为本发明主题的化合物中，可以提到第三小组化合物，对于其 Y 表示 $-O(CH_2)_n-C(O)-NRR'$，其中 R 和 R′ 如下面所定义，n 等于 1 或 2 的整数。

[0023] 在为本发明主题的化合物中，特别地可以提到以下化合物：

[0024] ■ {3-[7-氨基-8-乙基-6-(甲基氨基甲酰基)-5-氧代-5,8-二氢-1,8-萘啶-2-基]丙-2-炔-1-基}氨基甲酸甲酯

[0025] ■ 2-氨基-7-(3-氨基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-1-乙基-N-甲基-4-氧代-1,4-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺盐酸盐

[0026] ■ (±)-2-氨基-7-(3,4-二甲氧基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-1-乙基-N-甲基-4-氧代-1,4-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺

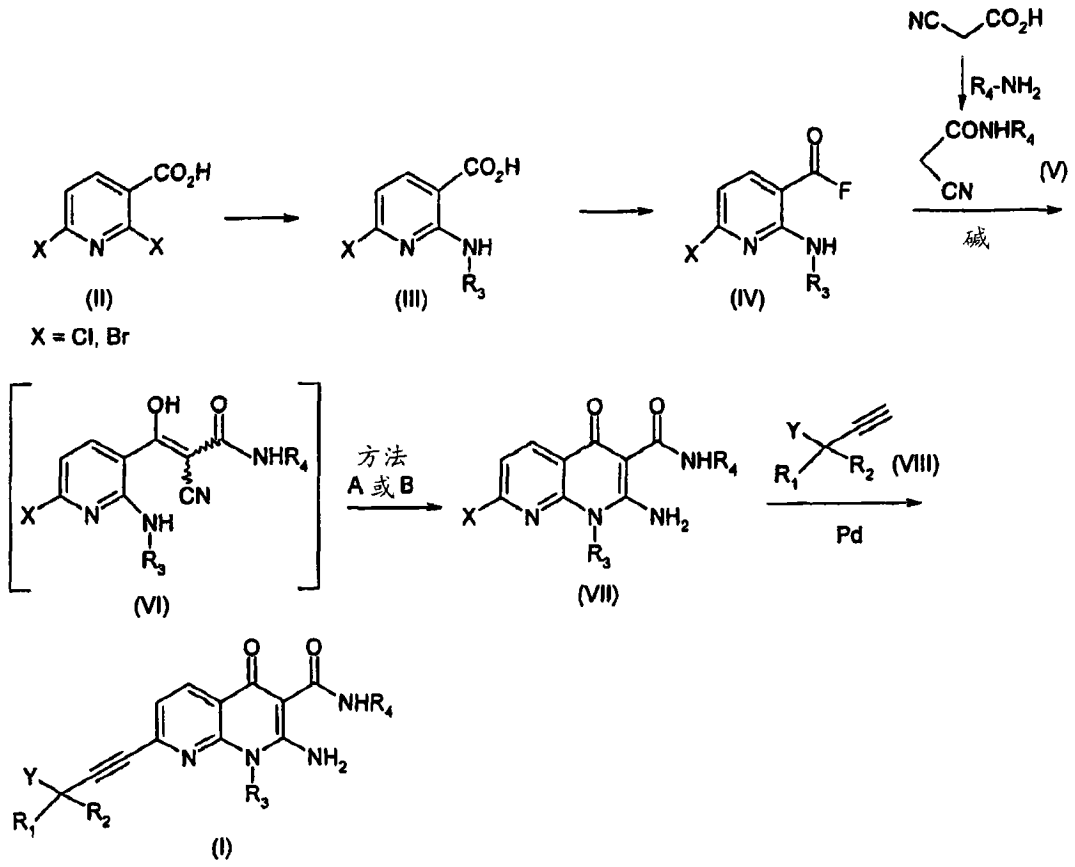
[0027] ■ 2-氨基-7-[3-(2-氨基-2-氧代乙氧基)-3-甲基丁-1-炔-1-基]-1-乙基-N-甲基-4-氧代-1,4-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺

[0028] ■ 2-氨基-1-乙基-7-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)-N-甲基-4-氧代-1,4-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺。

[0029] 根据本发，式 (I) 化合物可以根据在流程 1 中表示的方法进行制备。

[0030] 图 1

[0031]



[0032] 根据图 1，可商业获得或者根据本领域的技术人员已知的方法进行制备的式 (II) 的 2,6- 二卤代烟酸（其中 X 基团表示卤素原子，优选地氯或者溴）在 20℃ -150℃温度下，在质子溶剂（如醇或者水）中，在 2 位用式 R_3-NH_2 的胺进行单基取代（其中 R_3 如前面关于本发明主题的式 (I) 化合物所定义），该取代任选地在密封试管中进行。获得式 (III) 的 2- 氨基烟酸衍生物，在碱（如三乙胺或者吡啶）存在下并且在惰性溶剂（如二氯甲烷）中，在环境温度下使这种衍生物在氰尿酰氟的作用下被转化为式 (IV) 酰基氟，如由 G.Olah 等在 Synthesis(1973),487 中所描述的，或者用本领域的技术人员已知的其它方法（如由 Mukaiyama 和 Tanakain 在 Chem.Lett.(1976),303，或由 Ishikawa 和 Sasaki 在 Chem.Lett.(1976),1407 中描述的那些）进行。随后使高活性但稳定的式 (IV) 酰基氟在强碱（如氢化钠）存在下，在极性非质子溶剂（如二甲基甲酰胺）中，与式 (V) 的 N- 取代的氰基乙酰胺反应。

[0033] 当在衍生物 (IV) 与衍生物 (V) 的缩合步骤中使用氢化钠的两种等价 物，然后在环境温度下搅拌 10-16 小时后引入 NaH 的第三种等价物时，形成的脱质子化合物 (VI) 在相同温度下在原位环化以直接提供式 (VII) 氨基 - 吡啶并 [2,3-b] 吡啶酮，具有优良的产率（方法 B）。

[0034] 在碱（如三乙胺）存在下，在小于或等于 0℃的温度下，式 (V) 的 N- 烷基氰基乙酰胺通过使氰基乙酸与氯甲酸烷基酯（如氯甲酸异丁酯或者氯甲酸乙酯）反应进行制备，然后形成的中间体混合酐与过量的式 R_4-NH_2 胺反应（其中 R_4 如前面关于为本发明主题的式 (I) 化合物所定义）。

[0035] 为了获得为本发明主题的式 (I) 的吡啶并 [2,3-b] 吡啶烷酮，使式 (VII) 卤化中间体根据本领域的技术人员已知的方法与式 (VIII) 的炔丙醇 $R_1R_2CH(Y)CCH$ 的合适衍生物偶合，其中 R_1，R_2 和 Y 如对于式 (I) 化合物所定义。例如，在 $PdCl_2(PPh_3)_2$、碘化亚铜、三乙胺和二甲基甲酰胺存在下，在 80℃ -120℃的温度下，将中间体 (VII) 用于与合适的式 (VIII) 炔的 Sonogashira 偶合反应。该反应可以在密封试管中和在微波辐射下进行。

[0036] 必要时，在在流程 1 中表示的反应步骤期间，某些位于 Y，R1，R2 和 R3 基团上的活性官能团可以用本领域的技术人员已知的保护基进行临时保护，所述保护基如描述在 " Protective Groups in Organic Synthesis " ，Green 等，第 2 版 (John Wiley&Sons Inc.，New York)。

[0037] 在图 1 中，起始化合物和所述反应剂，当它们的制备方法没有被描述时，可商业获得或者描述在文献中或可以根据描述在其中的方法或者本领域的技术人员已知的方法进行制备。

[0038] 根据本发明另一方面，本发明的主题为在图 1 中定义的式 (VII) 化合物。这些化合物用作在式 (I) 化合物的合成中的中间体。

[0039] 以下实施例举例说明了符合本发明的一些化合物的制备。这些实施例不是限制性的并且仅仅用于举例说明本发明。例示的化合物的编号对应于在下表中给出的编号，该表举例说明了根据本发明的一些化合物的化学结构和物理性质。

[0040] ■实施例 1 :(±)-2- 氨基 -7-(3,4- 二甲氧基 -3- 甲基丁 -1- 炔 -1- 基)-1- 乙基 -N- 甲基 -4- 氧代 -1,4- 二氢 -1,8- 萘啶 -3- 甲酰胺（化合物 No.1）

[0041] 1.1 :2-（氨基乙基）-6- 氯烟酸

[0042] 在环境温度搅拌 18.0g(84.4 毫摩尔)2,6- 二氯烟酸在 180ml 在水中的 70％乙胺溶液中的溶液 72 小时。然后在减压下蒸发过量胺然后加入 10％乙酸水溶液直到产物沉淀。使米色固体脱水,用冷水冲洗并且在烘箱中干燥。获得 10.5g 期望产物。熔点 :158-160℃。收率＝ 62％。

[0043] 1.2 :2-(氨基乙基)-6- 氯烟酰氟

[0044] 将 2ml(24.8 毫摩尔) 吡啶和 4.2ml(49.8 毫摩尔)2,4,6- 三氟三嗪加入到 5.0g(24.8 毫摩尔)2-(氨基乙基)-6- 氯烟酸在 125ml 二氯甲烷中的悬浮液中。在环境温度下,搅拌该反应混合物 3 小时然后过滤。固体用 50ml 二氯甲烷冲洗并且用 60ml 冰冻水洗涤两次。有机相在 Na_2SO_4 上干燥,并且在减压下蒸发溶剂。获得 5.01g 橙色油形式的产物。收率＝ 99％。

[0045] 1.3 :N- 甲基氰基乙酰胺

[0046] 将 12.28ml(128.44 毫摩尔) 氯甲酸乙酯滴加到 10.0g(116.38 毫摩尔)99％氰基乙酸和 16.3ml(116.9 毫摩尔) 三乙胺在 100ml 无水 THF 中的冷却至 -30℃的溶液中,然后在 -30℃搅拌 1 小时 30 分钟。随后滴加 300ml 用气态甲胺饱和的甲醇,然后在环境温度下搅拌过夜。在减压下蒸发溶剂并且产物通过在硅胶上过滤,使用二氯甲烷：醇 (95 ： 5) 混合物洗脱进行纯化。获得 10.0g 米色固体形式的产物。熔点＝ 99℃。收率＝ 87％。

[0047] 方法 A(下面 1.4 和 1.5 部分).

[0048] 1.4 :3-[6- 氯代 -2-(乙基氨基)-3- 吡啶基]-2- 氰基 -3- 羟基 -N- 甲基 -2- 丙烯酰胺

[0049] 将 3.98g(100 毫摩尔) 在矿物油中的 60％氢化钠按小份地 (parfracitons) 加入到 9.80g(100 毫摩尔)N- 甲基氰基 - 乙酰胺在 100ml 无水二甲基甲酰胺中的冷却至 0-5℃的溶液中。在放出氢气结束后,在环境温度搅拌该混合物 10 分钟,然后再将其冷却至 0-5℃。然后加入 10.09g(49.8 毫摩尔)2-(氨基乙基)-6- 氯烟酰氟在 60ml 二甲基甲酰胺中的溶液并且在环境温度下搅拌该介质过夜。加入 2.85ml(49.8 毫摩尔) 乙酸并在减压下蒸发挥发性物质。将残留物溶解于水中并且该产物用二氯甲烷：甲醇 (95 ： 5) 混合物萃取两次然后用乙酸乙酯： THF(2 ： 1) 混合物萃取一次。合并的有机相使用 $MgSO_4$ 进行干燥,然后在减压下蒸发溶剂。获得 19.0g 产物,该产物原样用于下面步骤中。

[0050] 1.5 :2- 氨基 -7- 氯代 -1- 乙基 -N- 甲基 -4- 氧代 -1,4- 二氢 -1,8- 萘啶 -3- 甲酰胺

[0051] 在 110℃加热 19.0g 在步骤 7.4 结束时获得的粗产物 (49.8 毫摩尔) 在 600ml 正丁醇中的溶液 48 小时。在减压下蒸发溶剂,获得的固体在甲醇中进行研磨。固体随后被脱水并且在烘箱中干燥。获得 7.9g 浅黄固体形式的期望产物。熔点 :283-286℃。收率＝ 57％。

[0052] 方法 B(下面 1.6 部分代替 1.4 和 1.5 部分).

[0053] 1.6 :2- 氨基 -7- 氯代 -1- 乙基 -N- 甲基 -4- 氧代 -1,4- 二氢 -1,8- 萘啶 -3- 甲酰胺

[0054] 将 0.394g(9.95 毫摩尔) 在矿物油中的 60％氢化钠按小份加入到冷却至 0-5℃的 0.483g(4.93 毫摩尔)N- 甲基氰基乙酰胺在 7ml 无水二甲基甲酰胺中的溶液中。在该温度下继续搅拌 10 分钟,然后加入 1.0g(4.93 毫摩尔)2-(氨基乙基)-6- 氯烟酰氟在 5ml 二甲

基甲酰胺中的溶液。在环境温度搅拌该介质过夜，然后按小份地再加入 0.197g(4.93 毫摩尔)60％氢化钠。在该温度下继续搅拌 10 分钟然后加入 0.56ml(9.78 毫摩尔）乙酸。随后加入 60ml 水并且使固体脱水，用水冲洗然后在烘箱中干燥。获得 1.30g 期望产物。熔点：283-284℃。MH^+ ＝ 281。收率＝ 94％。

[0055] ^1H NMR(d_6-DMSO,400MHz，δ (ppm))：δ 11.75(s,＜1H,非常宽）;11.00(q,1H,宽）；8.45(d,1H) ;8.10(s,1H,宽) ;7.40(d,1H) ;4.40(q,2H) ;2.80(d,3H) ;1.25(t,3H).

[0056] 1.7：(±)-3,4- 二甲氧基 -3- 甲基丁 -1- 炔的制备

[0057] 在氩气下，将 1400ml(0.7mol) 的 0.5M 商业获得的乙炔基氯化镁（或者乙炔基溴化镁）在四氢呋喃中的溶液倾倒入三颈烧瓶中。用冰浴进行冷却至 2℃并且慢慢地加入 30g(0.327mol) 甲氧基丙酮在 600ml 四氢呋喃中的溶液（放热的）。在 2℃进行搅拌 1 小时然后将其倾倒在冰 /NH_4Cl 饱和水溶液混合物上。用醚进行萃取然后合并有机相，用硫酸钠干燥，过滤并且在降低真空下浓缩。最后，获得称重为 38g（定量的粗产物产率）的棕色油形式的 (±)-1- 甲氧基 -2- 甲基 -3- 丁炔 -2- 醇，其用于后面步骤而无需随后的纯化。

[0058] 将 17.5ml 在四氢呋喃中的 1.0M 叔丁醇钾溶液 (Aldrich ;17.52 毫摩尔）加入到用冰浴冷却的 2g(±)-1- 甲氧基 -2- 甲基 -3- 丁炔 -2- 醇 (17.52 毫摩尔）在 6ml 四氢呋喃中的溶液中。在环境温度下搅拌 30 分钟然后加入 0.55ml 甲基碘 (35.04 毫摩尔）。在环境温度下搅拌该反应混合物 3 小时然后用醚和水进行稀释。在沉降后，有机相用水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并且在降低真空下浓缩。获得 2.4g 黄色油形式的期望产物，其包含残 余的醚和残余的四氢呋喃。获得的 (±)-3,4- 二甲氧基 -3- 甲基丁 -1- 炔 -1- 基无需随后的纯化而用于以下步骤中。

[0059] 1.8：(±)-2- 氨基 -7-(3,4- 二甲氧基 -3- 甲基丁 -1- 炔 -1- 基)-1- 乙基 -N- 甲基 -4- 氧代 -1,4- 二氢 -1,8- 萘啶 -3- 甲酰胺

[0060] 将 1.5g(5.34 毫摩尔)2- 氨基 -7- 氯代 -1- 乙基 -N- 甲基 -4- 氧代 -1,4- 二氢 -1,8- 萘啶 -3- 甲酰胺在 30ml DMF/Et_3N(v/v ;2/1) 混合物中的悬浮液放置于 80ml 微波管中。将氩气鼓泡到该悬浮液中 10 分钟然后先后加入 1.37g(±)-3,4- 二甲氧基 -3- 甲基丁 -1- 炔 -1- 基 (10.69 毫摩尔)、0.101g CuI(0.53 毫摩尔）和 0.187g 双（三苯基膦）二氯化钯 (II)(0.27 毫摩尔)。

[0061] 将该密封试管放置于微波炉 (CEM 设备，Discover 型）中并且在 80℃在压力下加热该混合物 45 分钟 (P ＝ 100W) 然后冷却并且蒸发至干。使用乙酸乙酯和水溶解残留物。使用乙酸乙酯 (3 次）萃取该水相然后合并有机相，经硫酸钠干燥，过滤并且在真空下浓缩。

[0062] 获得的残留物通过色谱分离法在二氧化硅柱上进行纯化（固体沉积物 ;用二氯甲烷：甲醇的 100 ： 0 至 98 ： 2 梯度洗脱）。获得 1.37g 浅灰色粉末形式的期望产物。

[0063] 熔点＝ 185-187℃。MH^+ ＝ 373。收率＝ 69％。

[0064] ^1H NMR(d_6-DMSO,400MHz，δ (ppm))：δ 11.75(s，＜ 1H，非常宽）;11.00(q,1H,宽）;8.45(d,1H) ;8.00(s,1H,宽) ;7.4(d,1H) ;5.8(s,1H) ;4.4(q,2H) ;3.5-3.3(m+s,5H) ;2.8(d,3H) ;1.45(s,3H) ;1.2(t,3H).

[0065] ■实施例 2：{3-[7- 氨基 -8- 乙基 -6-(甲基氨基甲酰基)-5- 氧代 -5,8- 二氢 -1,8- 萘啶 -2- 基]- 丙 -2- 炔 -1- 基 } 氨基甲酸甲酯（化合物 No.2)

[0066] 2.1：(丙 -2- 炔 -1- 基) 氨基甲酸甲酯

[0067] 将1.3ml炔丙基胺(18.95毫摩尔,Aldrich)在19ml二噁烷中的溶液冷却至0℃然后加入19ml $NaHCO_3$饱和水溶液。在0℃下搅拌30分钟然后加入1.83ml氯甲酸甲酯(23.68毫摩尔)。搅拌该反应混合物过夜同时允许温度逐渐返回到环境温度。使用醚萃取4次然后合并有机相,经硫酸钠干燥,过滤并且在真空下浓缩。获得1.93g黄色油形式的期望产物(产率=90%),其无需随后的纯化进行使用。

[0068] 2.2:{3-[7-氨基-8-乙基-6-(甲基氨基甲酰基)-5-氧代-5,8-二氢-1,8-萘啶-2-基]丙-2-炔-1-基}氨基甲酸甲酯

[0069] 将0.8g(2.85毫摩尔)2-氨基-7-氯代-1-乙基-N-甲基-4-氧代-1,4-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺在22ml DMF/Et_3N(v/v;2.2/1)混合物中的悬浮液放置于10ml微波管中。将氩气鼓泡进入该悬浮液中10分钟,然后先后加入0.98g(丙-2-炔-1-基)氨基甲酸甲酯(8.66毫摩尔)、0.076g CuI(0.40毫摩尔)和0.139g双(三苯基膦)二氯化钯(II)(0.20毫摩尔)。

[0070] 将密封试管放置于微波炉(CEM设备,Discover型)中,在压力下在90℃加热该混合物15分钟(P=50W)。在返回到环境温度后,蒸发至干然后将残留物溶解在乙酸乙酯中。有机相先后用$NaHCO_3$饱和水溶液然后用NaCl饱和水溶液洗涤。将不可溶物质分离出随后在甲醇、四氢呋喃和醚中研磨。获得0.284g固体,并且通过色谱分离法在二氧化硅柱上纯化(在溶于四氢呋喃/甲醇混合物,然后用二氯甲烷:甲醇的100:0至98:2梯度洗脱后的固体沉积物)。获得0.095g白色固体形式的期望产物。

[0071] 熔点=255℃。MH^+=357。收率=9.3%。

[0072] ^1H NMR(d_6-DMSO,400MHz,δ(ppm)):δ11.70(s,<1H,非常宽);11.00(q,1H,宽);8.40(d,1H);8.00(s,1H,宽);7.75(t,1H,宽);7.40(d,1H);4.40(q,2H);4.10(d,2H);3.55(s,3H);2.80(d,3H);1.20(t,3H).

[0073] ■实施例3:2-氨基-7-(3-氨基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-1-乙基-N-甲基-4-氧代-1,4-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺盐酸盐(化合物No.4)

[0074] 将0.84g(3.0毫摩尔)2-氨基-7-氯代-1-乙基-N-甲基-4-氧代-1,4-二氢-1,8-萘啶-3-甲酰胺在20ml DMF/Et_3N(v/v;7/3)混合物中的悬浮液放置于10ml微波管中。将氮气鼓泡进入该悬浮液中10分钟,然后先后加入0.50g2-甲基丁-3-炔-2-胺(6.0毫摩尔),0.089g CuI(0.47毫摩尔)和0.149g双(三苯基膦)二氯化钯(II)(0.21毫摩尔)。

[0075] 将密封试管放置于微波炉(CEM设备,Discover型)中并且在压力下在90℃进行加热15分钟(P=50W)然后在100℃加热25分钟。在返回到环境温度后,蒸发至干然后将残留物溶解在乙酸乙酯中。该有机相依次用$NaHCO_3$饱和水溶液然后用NaCl饱和水溶液洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在真空下浓缩。获得的油质残留物通过色谱分离法在二氧化硅柱上(用二氯甲烷:甲醇100:0至97:3梯度洗脱)进行纯化。获得0.151g(0.46毫摩尔)期望产物,将这种产物溶于3ml乙酸乙酯中然后加入0.13ml(0.52毫摩尔)在二噁烷中的4N盐酸溶液。过滤并在真空下的烘箱中干燥后,获得0.134mg黄色固体形式的期望产物。

[0076] 熔点=293℃。MH^+=310。收率=12%。

[0077] ^1H NMR(d_6-DMSO,400MHz,δ(ppm)):δ11.75(s,<1H,非常宽);11.00(q,1H,宽);8.40(d,1H);8.10(s,<1H,宽);7.45(d,1H);4.40(q,2H);3.50(dd,2H);3.35(s,6H);

2.85(d,3H) ;1.45(s,3H) ;1.20(t,3H).

[0078] ■ 实施例 4 :2- 氨基 -7-[3-(2- 氨基 -2- 氧代乙氧基)-3- 甲基丁 -1- 炔 -1- 基]-1- 乙基 -N- 甲基 -4- 氧代 -1,4- 二氢 -1,8- 萘啶 -3- 甲酰胺 (化合物 No.6)

[0079] 4.1 :[(1,1- 二甲基丙 -2- 炔 -1- 基) 氧] 乙酸乙酯

[0080] 用冰浴将 0.87g(10.32 毫摩尔)2- 甲基丁 -3- 炔 -2- 醇在 20ml 无水 THF 中的溶液冷却至 0-5℃然后加入 10.32ml(10.32 毫摩尔) 在 THF(Aldrich) 中的 1.0M 叔 - 丁醇钾。在低温条件下搅拌 10 分钟然后加入 1.89g(11.35 毫摩尔) 溴乙酸乙酯。在环境温度下搅拌该反应混合物 45 分钟然后加入 0.1N HCl 水溶液和乙醚。有机相经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。获得 1.45g 黄色油形式的期望产物,其无需随后纯化进行使用。

[0081] 收率 = 83%。

[0082] 4.2 :({3-[7- 氨基 -8- 乙基 -6-(甲基氨基甲酰基)-5- 氧代 -5,8- 二氢 -1,8- 萘啶 -2- 基]-1,1- 二甲基丙 -2- 炔 -1- 基 } 氧) 乙酸乙酯

[0083] 将 1.15g(4.10 毫摩尔)2- 氨基 -7- 氯代 -1- 乙基 -N- 甲基 -4- 氧代 -1,4- 二氢 -[1,8] 萘啶 -3- 甲酰胺和 1.39g(8.19 毫摩尔)[(1,1- 二甲基丙 -2- 炔 -1- 基) 氧] 乙酸乙酯置于 10ml 二甲基甲酰胺和 10ml 三乙胺的混合物中。将氩气鼓泡进入该反应混合物中 15 分钟然后依次加入 0.031g(0.16 毫摩尔)CuI 和 0.144g(0.20 毫摩尔) 双 (三苯基膦) 二氯化钯 (II)。在 90℃加热该反应混合物 15 小时。在返回到环境温度后,将该反应混合物倾倒在水 / 冰混合物上。在沉降后,将获得的黑色胶状物 (gomme noire) 溶于乙酸乙酯然后用水洗涤。有机相经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。获得 1.4g 棕色油状物,其通过色谱分离法在二氧化硅上 (用环己烷 / 乙酸乙酯 30 ： 70 至 20 ： 80 梯度洗脱) 进行纯化,得到 0.72g 黄色固体形式的期望产物。

[0084] 收率 = 41%。

[0085] 4.3 :2- 氨基 -7-[3-(2- 氨基 -2- 氧代乙氧基)-3- 甲基丁 -1- 炔 -1- 基]-1- 乙基 -N- 甲基 -4- 氧代 -1,4- 二氢 -1,8- 萘啶 -3- 甲酰胺

[0086] 在 50ml 密封试管中,将 0.30g(0.72 毫摩尔)({3-[7- 氨基 -8- 乙基 -6-(甲基氨基甲酰基)-5- 氧代 -5,8- 二氢 -1,8- 萘啶 -2- 基]-1,1- 二甲基丙 -2- 炔 -1- 基 } 氧) 乙酸乙酯放置于 30ml 甲醇中。该溶液用冰浴进行冷却并且鼓泡气态氨至饱和。在 80℃进行加热 8 小时然后蒸发至干。获得的残留物通过色谱分离法在二氧化硅柱上 (在溶于四氢呋喃 / 甲醇混合物中,然后用二氯甲烷 ： 甲醇 100 ： 0 至 95 ： 5 梯度洗脱后的固体沉积物) 进行纯化,得到 0.18g 白色固体形式的期望产物。

[0087] 熔点 = 204℃。MH^+ = 386。收率 = 64%。

[0088] ^1H NMR(d_6-DMSO,400MHz, δ (ppm)) :δ 11.85(s, < 1H, 非常宽) ;11.00(q,1H, 宽) ;8.45(d,1H) ;7.45(d,1H) ;7.20(d, < 2H, 宽) ;4.40(q,2H) ;3.95(s,2H) ;2.80(d,3H) ;1.60(s,6H) ;1.20(t,3H).

[0089] 在下面表中举例说明根据本发明的一些式 (I) 化合物的化学结构和物理性质。在该表中 :

[0090] -Me 和 Et 分别地表示甲基和乙基,

[0091] - 在 " 盐 " 栏中, " -" 表示游离碱形式的化合物,而 " HCl " 表示盐酸盐形式的

化合物，

[0092] -PF 栏表示该化合物的熔点（℃）和

[0093] - 在 CL/SM 栏，依次表示，在下面详细描述的所使用的高效液相色谱分析法 (A 或 B)，该化合物的保留时间（分钟）和通过质谱鉴定的 MH+ 峰值。

[0094] ●方法 A：

[0095] 柱 :Gemini，50×3mm，3μm

[0096] 溶剂 A :H_2O+0.1% HCO_2H ；溶剂 B :ACN+0.1% HCO_2H ；流速＝ 1ml/ 分钟

[0097] 梯度 :95/5(0 分钟）至 0/100(5.5 分钟）至 0/100(7.5 分钟）

[0098] 检测 :220nM

[0099] 离子化 :ESI+

[0100] ●方法 B：

[0101] 柱 :Kromasil，50×2.1mm，3.5μm

[0102] 溶剂 A :$CH_3CO_2NH_4$5mM ；溶剂 B :ACN ；流速＝ 0.5ml/ 分钟

[0103] 梯度 :100/0(0 分钟）至 0/100(13 分钟）至 0/100(16 分钟）

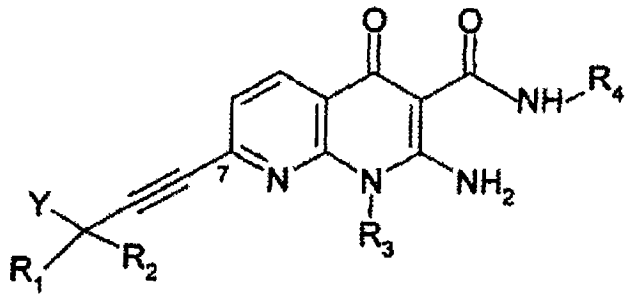
[0104] 检测 :220nM

[0105] 离子化 :ESI+

[0106] - 在手性栏中" /" 表示非手性化合物和（±）表示外消旋混合物形式的化合物。

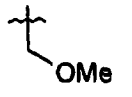
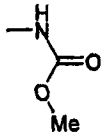
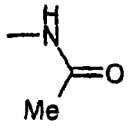
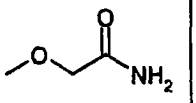
[0107] 表

[0108]



(I)

[0109]

N°	R1	R2	R3	R4	Y	盐	CL/SM	PF	手性
1	Me		Et	Me	OMe	-	B 6.16 373	185-187	(±)
2	H	H	Et	Me		-	B 3.48 358	250	/
3	H	H	Et	Me		-	C 4.94 342	239	/
4	Me	Me	Et	Me	NH_2	HCl	B 4.08 327	293	/
5	H	H	Et	Me	OMe	-	C 6.8 315	233	/
6	Me	Me	Et	Me		-	B 3.83 386	204	/

[0110] 根据本发明的化合物作为药理学试验的对象，该试验可以测定它们对 VEGFR-3 酶的抑制效果。

[0111] 通过 ELISA 测量 VEGFR-3 的酪氨酸激酶活性

[0112] VEGFR-3 的酶活性使用 ELISA 试验通过测量聚 Glu-Tyr 底物的磷酸化的强度进行评价。该产物的效果通过降低酶总活性 50％的浓度 (IC50) 进行定量。对于 IC50 值的测定，将产品稀释在 DMSO 中，具有 3-1000nM 的浓度范围。在该操作的前一天，将 125μl 聚 Glu-Tyr 底物 (250μg/ml 在 1xPBS 中不含 Ca^{2+} 或者 Mg^{2+} 或者碳酸氢钠）放置在 ELISA 板（例如，SIGMA Protein Tyrosine Kinase Assay 工具箱的 ELISA 板，Ref. PTK-101）的每个孔中。该板随后用粘性膜覆盖并且在 37℃温育过夜。第二天，通过翻转将所述孔倒空，通过加入 300μl 缓冲溶液 (PBS+0.05％ Tween20) 洗涤并且通过在 37℃再温育该板 2 小时进行干燥。将 90 微升反应混合物放置在每个孔中。这种混合物包含 1X 激酶缓冲液，在该缓冲液中已经加入 30μM ATP 和期望浓度的抑制剂。随后加入 20μl 预先稀释在激酶缓冲液中的无 ATP 的 VEGFR-3-TK(Cell Signaling，Ref. 7790)（除负对照孔 (puits contrôle négatif) 之外，在该孔中加入 20μl 无酶的缓冲液）。在环境温度下该板随后在温和搅拌同时进行温育 30 分钟。在用缓冲溶液（每次洗涤 300μl/孔）进行 3 次冲洗后，将 100μl 抗磷酸酪氨酸抗体 -HRP(1/30000) 加入到每个孔中并且在环境温度下在温和搅拌同时再进行温育 30 分钟。在缓冲溶液（每次洗涤 300μl/孔）中洗涤 3 次后，底物的磷酸化通过加入每孔 100μl OPD 底物，1OPD 片剂和 1 脲片剂（在 20ml 水中）（在避光下临时制备）进行

显示。在环境温度下和在避光下温育 7 分钟后，该反应通过加入每孔 100μl 1.25M(2.5N) H_2SO_4 进行停止并且在 492nm 读取吸光度。总活性通过对在 VEGFR-3 存在下（刺激的）和没有 VEGFR-3（非刺激的）时进行温育的样品获得的光密度的差值进行评价。

[0113] 根据本发明的化合物显示低于 10μM 的 IC50 值，大部分低于 1μM。举例来说，该表的编号 4 和 5 的化合物分别地显示出 451nM 和 343nM 的 IC50 值。

[0114] 因此明显的是，根据本发明的化合物具有对 VEGFR-3 酶的抑制活性；它们因此能用于制备药物，特别地 VEGFR-3 的抑制药物。

[0115] 因此，根据它的另一方面，本发明的主题是药物，其包含式 (I) 化合物，或者后者与可药用酸或者碱的加成盐，或水合物或者溶剂化物，以及对映异构物或者非对映异构物（在这里包含式 (I) 化合物的混合物）。

[0116] 本发明的另一方面包含至少一种根据本发明的化合物和至少一种化疗剂的组合。

[0117] 特别地，本发明的化合物可以单独地或者作为与至少一种化疗剂的混合物进行使用，所述化疗剂可以选自：

[0118] • 烷化剂，

[0119] • 插入剂，

[0120] • 抗菌剂，

[0121] • 抗有丝分裂剂，

[0122] • 抗代谢剂，

[0123] • 抗增殖剂，

[0124] • 抗生素，

[0125] • 免疫调节剂，

[0126] • 消炎剂，

[0127] • 激酶抑制剂，

[0128] • 抗血管生成剂，

[0129] • 抗血管剂 (antivasculaires)，

[0130] • 雌性激素和雄性激素，

[0131] 和上述剂或者衍生物的前体药物。

[0132] 还可以将根据本发明的化合物与辐射治疗相结合。

[0133] 本发明的化合物与上述的化疗剂和 / 或辐射的组合是本发明的另一主题。

[0134] 上述的化疗剂和 / 或辐射可以同时地、分开地或者顺序地给药。治疗将由开业医生根据待治疗的患者进行调节。

[0135] 这些药物可以用于治疗使用，特别地用于治疗和预防：

[0136] - 癌症和其转移，如：恶性胶质瘤、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征、卡波济氏肉瘤、皮肤血管肉瘤、实体肿瘤、淋巴瘤、黑色素瘤、乳腺癌、结肠直肠癌、肺癌、包括非小细胞肺癌 (cancers non àpetitescellules) 在内，胰腺癌、前列腺癌、肾癌、头颈部癌、肝癌、卵巢癌、呼吸道和胸部器官癌 (cancers de l'appareil respiratoire et thoracique)，肿瘤血管发生或者其它的表达 VEGFR-3 的肿瘤或者涉及血管发生或者淋巴管生成过程的肿瘤。

[0137] - 与 VEGFR-3 有关的非肿瘤增殖疾病和病理学血管发生，如关节病、再狭窄、

牛皮癣、血管瘤、青光眼、血管球性肾炎、糖尿病肾病、肾硬化、血栓性微血管病综合征(syndromes microangiopathiquesthrombotiques)、肝硬化、动脉粥样硬化、器官移植排斥、涉及血管发生或者淋巴管生成过程的眼疾病，如糖尿病性视网膜病或者黄斑变性。

[0138] - 还或用于治疗和预防由于微生物感染和自身免疫疾病产生的炎症（慢性的或者非慢性的），如类风湿性多关节炎。

[0139] - 还或用于治疗罕见的疾病，如淋巴管肌瘤病。

[0140] 根据本发明的另一个方面，本发明涉及药物组合物，其包含根据本发明的化合物作为活性成分。这些药物组合物包含有效剂量的至少一种根据本发明的化合物，或可药用盐，所述化合物的水合物或溶剂化物，以及至少一种可药用赋形剂。

[0141] 根据药物形式和期望给药方法，所述赋形剂从本领域的技术人员已知的赋形剂中进行选择。

[0142] 在用于口服、舌下、皮下、肌肉、静脉内、体表、局部、气管内、鼻内、经皮或者直肠给药的本发明的药物组合物中，上面式 (I) 的活性成分或者它的任选的盐、溶剂化物或者水合物可以以单位给药形式以与传统的药物赋形剂的混合物形式向动物和人类而给药以治疗或者预防上述障碍或疾病。

[0143] 适当的单位给药形式包括通过口服途径，如片剂、软或硬胶囊、粉末、颗粒和口服溶液或悬浮液，舌下、含服、气管内、眼内或鼻内给药形式，通过吸入、体表、经皮、皮下、肌内或静脉内的给药形式，直肠给药形式和植入物。对于体表施用，根据本发明的化合物可以以乳膏、凝胶、软膏或者洗液进行使用。

[0144] 举例来说，片剂形式的根据本发明的化合物的单位给药形式可以包含以下组分：

[0145] 根据本发明的化合物 50.0mg

[0146] 甘露醇 223.75mg

[0147] 交联羧甲基纤维素钠 6.0mg

[0148] 玉米淀粉 15.0mg

[0149] 羟丙基甲基纤维素 2.25mg

[0150] 硬脂酸镁 3.0mg

[0151] 根据本发明另一方面，其还涉及治疗如上所指出的病状的方法，其包括向患者给药有效剂量的根据本发明的化合物，或者它的可药用盐或者它的水合物或者它的溶剂化物中的一种。