

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D471/06



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 98803064.0

C07D498/06 A61K 31/47
//(C07D471/06, 221 : 00,
209 : 00) (C07D498/06,
263 : 00,
221 : 00)

[45] 授权公告日 2003 年 11 月 26 日

[11] 授权公告号 CN 1128797C

[22] 申请日 1998.3.3 [21] 申请号 98803064.0

[30] 优先权

[32] 1997. 3. 10 [33] EP [31] 97200709.0

[32] 1997. 3. 10 [33] EP [31] 97200708/2

[86] 国际申请 PCT/EP98/01296 1998.3.3

[87] 国际公布 WO98/40383 英 1998.9.17

[85] 进入国家阶段日期 1999.9.3

[71] 专利权人 詹森药业有限公司

地址 比利时比尔斯

[72] 发明人 M·G·韦内 P·R·安吉鲍德

Y·A·E·利尼 V·S·蓬斯莱

G·C·桑斯

审查员 刘姝晶

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 马崇德 谭明胜

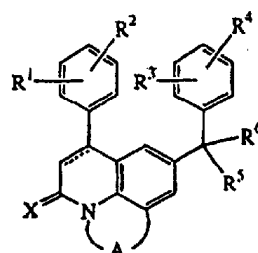
权利要求书 6 页 说明书 38 页

[54] 发明名称 抑制法呢基转移酶的经 N - 或 C - 键结的咪唑类取代的 1,8 - 相并合的喹啉酮衍生物类

[57] 摘要

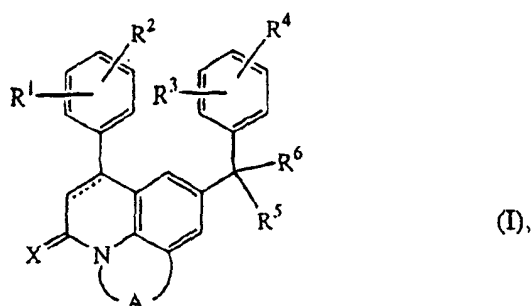
本发明为有关下式化合物, 其药学上可接受的酸加成盐及立体化学性异构物形式。式中, 虚线表示任选的键; X 为氧或硫; -A- 为该式的二价基; R¹ 及 R² 各独立为氢、羟基、卤基、氰基、C₁₋₆ 烷基、三卤甲基、三卤甲氧基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₆ 烷氧基、羟基 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧羰基、氨基 C₁₋₆ 烷氧基、单 - 或二 (C₁₋₆ 烷基) 氨基 C₁₋₆ 烷氧基、Ar、Ar⁻ C₁₋₆ 烷基、Ar⁻ 氧基、Ar⁻ C₁₋₆ 烷氧基; 或于邻接位置的 R¹ 及 R² 连合形成二价基; R³ 及 R⁴ 各独立为氢、卤基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、Ar⁻ 氧基、C₁₋₆ 烷硫基、二 (C₁₋₆ 烷基) 氨基、三卤甲基、三卤甲氧基; 或于邻

接位置的 R³ 及 R⁴ 连合形成二价基; R⁵ 为经氢或 C₁₋₆ 烷基取代的咪唑基; C₁₋₆ 烷氧基羰基或 Ar¹、或为式 -OR¹⁰、-SR¹⁰、-NR¹¹R¹² 的基团; R⁶ 为氢、羟基、卤基、氰基、任选经取代的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基羰基或 Ar; 或式 -O-R⁷、-S-R⁸、-N-R⁸R⁹ 的基; 及 Ar 为任选经取代的苯基; 具法呢基转移醇抑制活性; 其制备法、含其的组合物及其作药剂的用途。



(1)

1. 一种下式 (I) 化合物,



5 其医药上可接受的酸加成盐或其立体化学性异构物形式,
式中虚线表示任选的键;

X 为氧或硫;

-A-为下式的二价基,

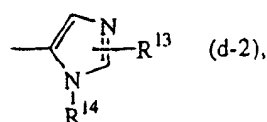
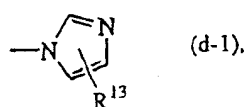
- | | | |
|----|--|----------|
| 10 | -CH = CH- | (a-1), |
| | -CH ₂ -CH ₂ - | (a-2), |
| | -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - | (a-3), |
| | -CH ₂ -O- | (a-4), |
| | -CH ₂ -CH ₂ -O- | (a-5), |
| 15 | -CH = N- | (a-8), |
| | -N = N- | (a-9), 或 |
| | -CO-NH- | (a-10); |

式中, 任选地一个氢原子可以 C₁₋₄ 烷基或 Ar¹ 代替;

20 R¹ 及 R² 各独立为氢、羟基、卤基、氰基、C₁₋₆ 烷基、三卤甲基、三卤甲氧基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₆ 烷氧基、羟基 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧羰基、氨基 C₁₋₆ 烷氧基、单或二 (C₁₋₆ 烷基) 氨基 C₁₋₆ 烷氧基; 或

R³ 及 R⁴ 各独立为氢、卤基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、Ar³-氧基、
25 C₁₋₆ 烷硫基、二 (C₁₋₆ 烷基) 氨基、三卤甲基、三卤甲氧基,
或

R⁵ 为下式的基,



式中, R^{13} 为氢;

R^{14} 为 C_{1-6} 烷基;

R^6 为氢、羟基、卤基、 C_{1-6} 烷基、氰基、或下式的基,

5



式中

10 R^7 为氢;

R^8 为氢;

R^9 为氢; 及

Ar^1 至 Ar^4 各独立选自苯基; 或经卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或三氟甲基取代的苯基。

15 2. 根据权利要求1的化合物, 其中虚线表示任选的键; X 为 O 或 S; R^1 及 R^2 各独立选自氢、卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、三卤甲基或三卤甲氧基; R^3 及 R^4 各独立选自氢、卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、三卤甲基或三卤甲氧基; R^5 为式(d-1)的基, 式中 R^{13} 为氢, 或 R^5 为式(d-2)的基, 式中 R^{13} 为氢或 C_{1-6} 烷基, 及 R^{14} 为氢或 C_{1-6} 烷基; R^6 为氢、羟基、卤基, 或
20 下式的基: $-NR^8R^9$, 式中 R^8 为氢, 及 R^9 为氢。

3. 根据权利要求1或2中任一项的化合物, 其中 X 为氧; 虚线表示键; R^1 为 3-卤基; R^2 为氢; R^3 为 4-卤基; R^4 为氢, R^5 为式(d-1)的基, 式中 R^{13} 为氢, 或 R^5 为式(d-2)的基式中 R^{13} 为氢, 及 R^{14} 为 C_{1-4} 烷基; R^6 为氢, 卤基、羟基或氨基; 及-A-为(a-1)、(a-2)或(a-3)。

25 4. 根据权利要求1的化合物, 其中化合物为

7-(3-氯苯基)-9-[(4-氯苯基)-1H-咪唑-1-基甲基]-2,3-二氢-1H,5H-苯并[ij]喹啉-5-酮;

7-(3-氯苯基)-9-[(4-氯苯基)-1H-咪唑-1-基甲基]-1,2-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4-酮;

30 8-[(氨基(4-氯苯基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-6-(3-氯苯基)-

基)-1,2-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4-酮;或

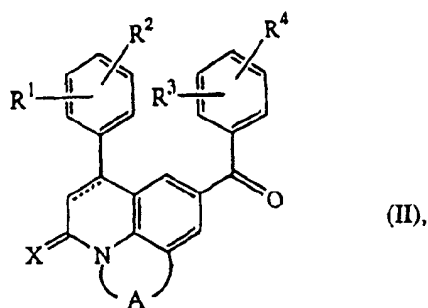
8-[氨基(4-氯苯基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-6-(3-氯苯基)-2,3-二氢-1H,5H-苯并[ij]喹啉-5-酮;

其立体异构物形式及其药学上可被接受的酸加成盐。

5 5. 一种药学组合物,包括:药学上可接受的载剂,及作有效成分的、治疗有效量的如根据权利要求1至4中任一项的化合物。

6. 一种如权利要求5的药学组合物的制法,其中治疗有效量的如根据权利要求1至4中任一项的化合物与药学上可接受的载剂密切混合。

10 7. 一种下式(II)化合物,



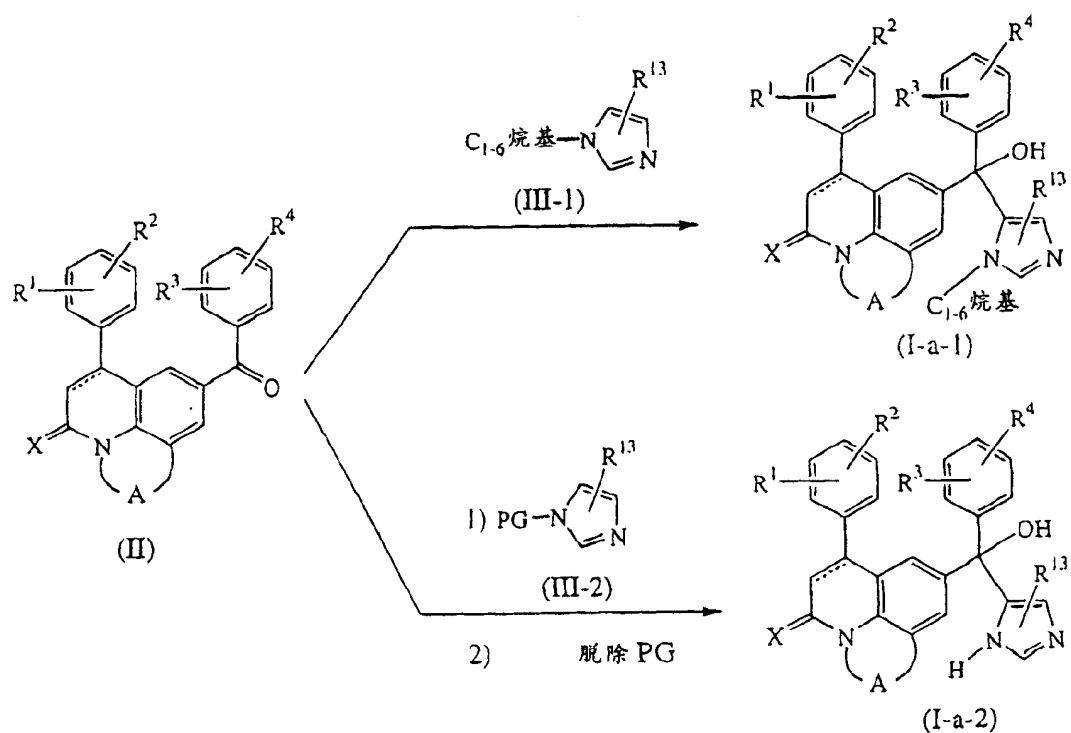
其酸加成盐或其立体化学性异构物形式,式中
虚线表示任选的键;

15 X、R¹、R²、R³、R⁴及-A-的定义如权利要求1所述。

8. 根据权利要求1至4中任一项的化合物,用于药剂制备中的用途。

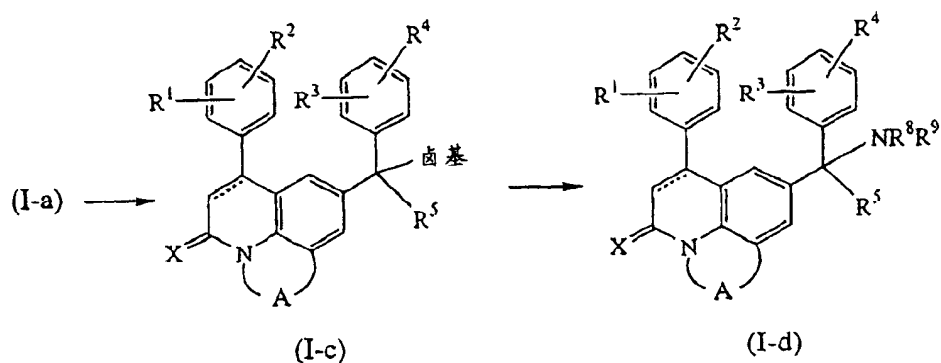
9. 权利要求1的化合物的制备方法,其中

20 a) 式(II)中间体酮与式(III-1)或(III-2)中间体,在适当强碱的存在下及在适当硅烷衍生物的存在下相反应,任选接着移除保护基PG;

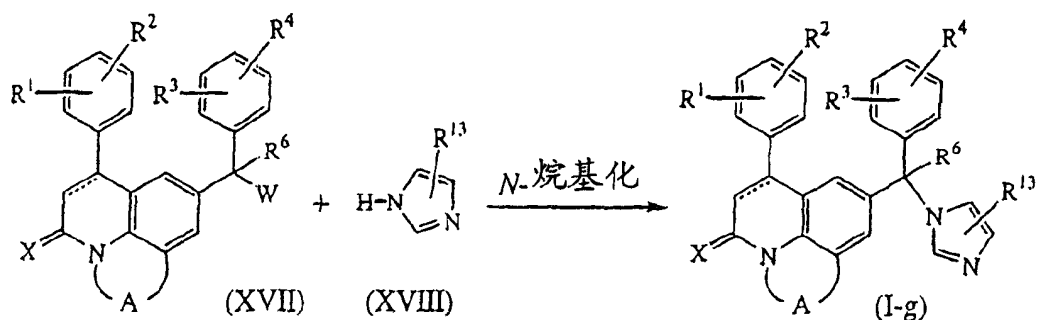


b) 式(I-a)化合物, 即式(I)中 R⁶ 为羟基的化合物转化成式(I-c)化合物, 即式(I)中 R⁶ 为卤基; 任选接着用式 H-NR⁸R⁹ 中间体处理, 获得下式(I-d)化合物,

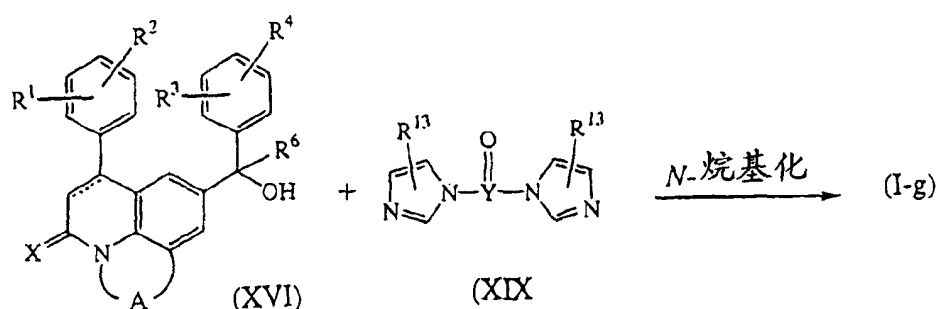
5



c) 式(XVIII)中间体以式(XVII)中间体, 于反应惰性溶剂及任选的合宜碱存在下, 进行 N-烷化,



d) 式 (XIX) 中间体以式 (XVI) 化合物进行 N-烷化,

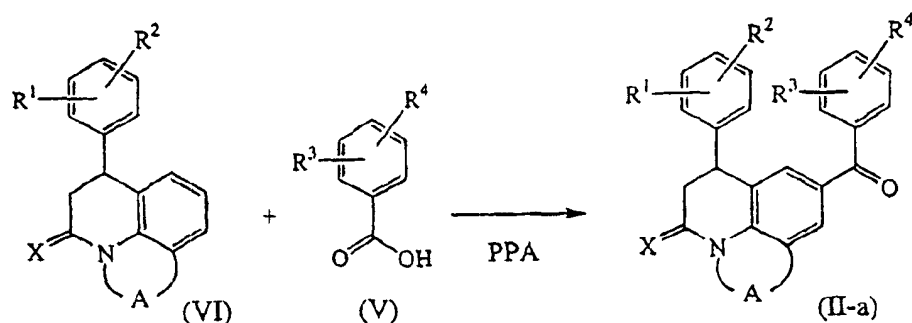


5 式中, 于上述反应图, 虚线及基 X、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁸、R⁹ 及 R¹³ 和 -A- 的定义如权利要求 1 所述, W 为适当的离去基; 及 Y 为碳或硫;

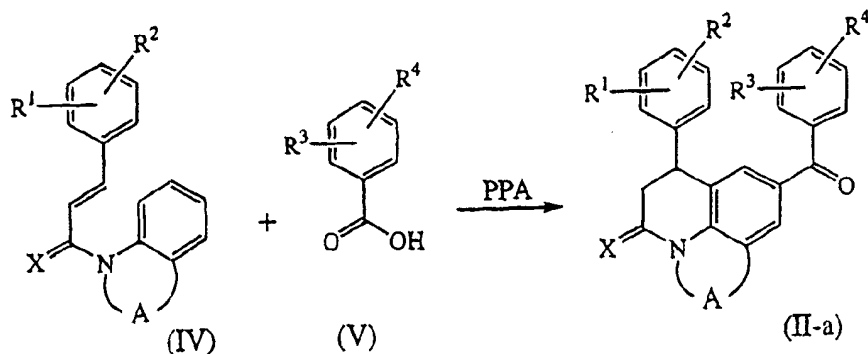
e) 或, 式 (I) 化合物根据本领域已知的转化反应彼此转化; 或需要的话, 式 (I) 化合物转化成其药学上可接受的酸加成盐, 或相反地, 式 (I) 化合物的酸加成盐用碱转化成其自由碱型; 及, 需要的话, 制备成其立体化学性异构物形式。

10. 权利要求 7 的式 (II) 中间体的制备方法, 式中

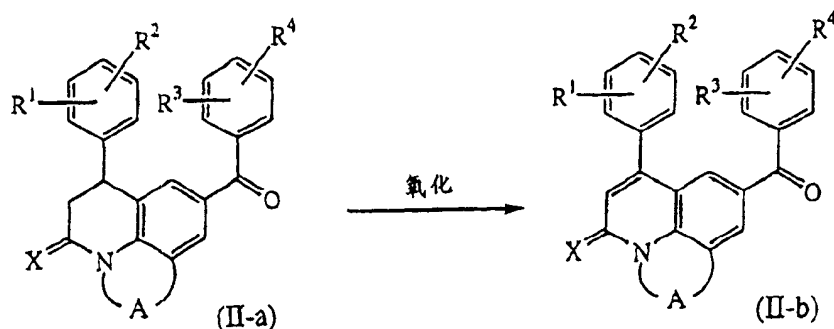
a) 式 (VI) 中间体与式 (V) 中间体, 于聚磷酸 (PPA) 的存在下, 进行处理,



b) 或, 式(IV)中间体与式(V)中间体, 于聚磷酸(PPA)的存在下, 进行处理,



5 c) 式(II-a)中间体, 即式(II)中虚线不表示键的中间体, 可经氧化反应转化成式(II-b)中间体, 即式(II)中虚线表示一个键的中间体,



10 于上述反应式中, 基 X、R¹、R²、R³、R⁴ 及 -A- 的定义如权利要求 1 所述;

d) 或, 式(II-a)化合物依此领域已知的转化反应彼此转化;

或需要的话, 式(II-a)化合物转化成其药学上可接受的酸加成盐, 或相反地, 式(II-a)化合物的酸加成盐以碱转化成其自由碱型; 及, 需要的话, 制备成其立体化学性异构物型。

抑制法呢基转移酶的经 N-或 C-键结的
咪唑类取代的 1,8-相并合的喹啉酮衍生物类

5 发明说明

本发明为有关新颖的 1,8-连接的 2-喹啉酮(quinolinone)衍生物、其制备法、包括该新颖化合物的药剂组合物及这些化合物作药剂的用途、以及使用该化合物的治疗方法。

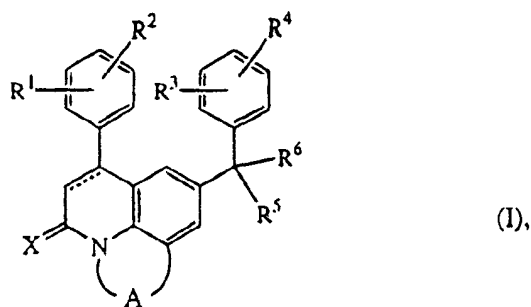
10 致癌基因时常编码讯息转导途径的蛋白质成分而刺激细胞生长及有丝分裂。致癌基因于培育细胞中表现,导致细胞转形,特征在于细胞能生长于软琼脂,且细胞浓厚聚集生长,缺乏非转形细胞展现的接触性抑制。有些致癌基因的突变及/或过度表现常带给人类癌症。已知 ras 乃致癌基因的一特定组员,已于哺乳类、鸟类、昆虫类、软体动物类、植物类、真菌类及酵母菌类中鉴别出来。哺乳类 ras 的致癌基因组群由
15 三个主要组员(“等型”): H-ras、K-ras 及 N-ras 致癌基因构成。这些 ras 致癌基因编码密切相关的蛋白质,一般已知如 $p^{21\text{ ras}}$ 。一旦与质膜附着,突变型或致癌型的 $p^{21\text{ ras}}$ 会提供恶性肿瘤细胞转形及难控制生长的讯息,为达如此转形的可能性,则 $p^{21\text{ ras}}$ 致癌蛋白之前体必须对位于羧基末端四肽的半胱氨酸残基,进行酶催化性法呢基化反应。因此,
20 催化如此修饰的酶(即法呢基蛋白转移酶)的抑制剂,会防止 $p^{21\text{ ras}}$ 的膜附着,且阻止经 ras-转形的肿瘤异常生长。于是,此项技艺承认法呢基转移酶抑制剂极有用作由 ras 助成转形的肿瘤的抗癌剂。

由于 ras 的突变致癌型时常发现于许多人类癌症,最常见于大于 50 % 的结肠癌及胰腺癌(Kohl 等著,科学(Science),260 卷,1834 页-1837
25 页,1993 年),已提示法呢基转移酶抑制剂对抗此等类型癌症非常有用。

于 EP-3,371,564 号中,记述经(1H-唑-1-基甲基)取代的喹啉及喹啉酮衍生物会抑制视黄酸的原生质消除作用。某些此等化合物亦具有抑制黄体酮形成雄激素的能力及/或芳香酶复合物的抑制作用。

意外地,发现全部在具 N-或 C-键结的咪唑的 1,8-连接的 2-喹啉酮
30 部分的第 4 位具苯基取代基的本新颖化合物,显示法呢基蛋白质转移酶的抑制活性。

本发明为有关下式的化合物,



其药学上可接受的酸加成盐及其立体化学性异构物形式。式中，虚线表示任选的键；

5 X 为氧或硫；

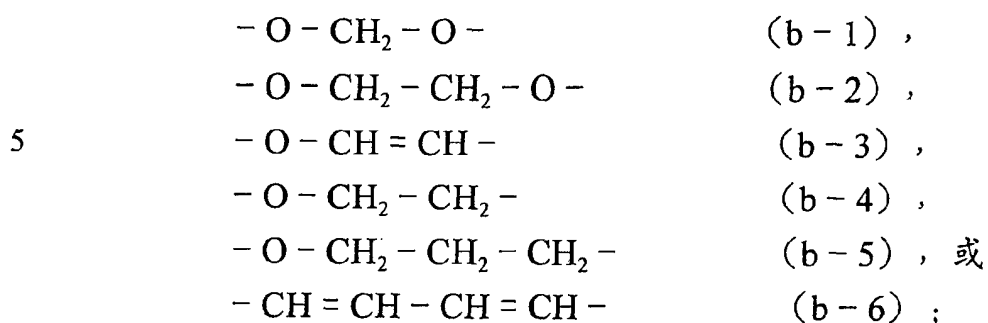
-A-为下式的二价基，

- | | | |
|----|--|----------|
| | -CH = CH- | (a-1), |
| | -CH ₂ -CH ₂ - | (a-2), |
| 10 | -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - | (a-3), |
| | -CH ₂ -O- | (a-4), |
| | -CH ₂ -CH ₂ -O- | (a-5), |
| | -CH ₂ -S- | (a-6), |
| | -CH ₂ -CH ₂ -S- | (a-7), |
| 15 | -CH = N- | (a-8), |
| | -N = N- | (a-9), 或 |
| | -CO-NH- | (a-10); |

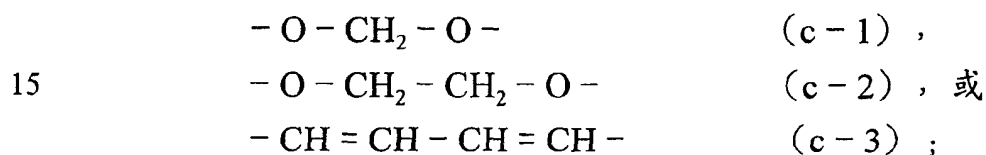
式中，任选的一个氢原子可以 C₁₋₄ 烷基或 Ar¹ 取代；

- 20 R¹ 及 R² 各独立为氢、羟基、卤基、氰基、C₁₋₆ 烷基、三卤甲基、三卤甲氧基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₆ 烷氧基、羟基 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧羰基、氨基 C₁₋₆ 烷氧基、单一或二 (C₁₋₆ 烷基) 氨基 C₁₋₆ 烷氧基、Ar²、Ar²-C₁₋₆ 烷基、Ar²-氧基、Ar²-

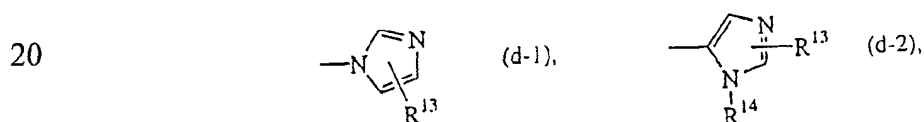
C_{1-6} 烷氧基；或于邻接位置的 R^1 及 R^2 连合形成下式的二价基，



10 R^3 及 R^4 各独立为氢、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 Ar^3 -氧基、 C_{1-6} 烷硫基、二(C_{1-6} 烷基)氨基、三卤甲基、三卤甲氧基、或于邻接位置的 R^3 及 R^4 连合形成下式的二价基，



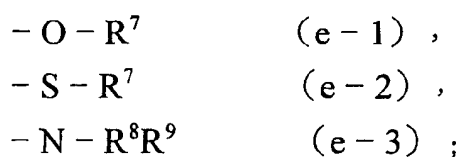
R^5 为下式的基，



式中， R^{13} 为氢、卤基、 Ar^4 、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基、
 25 C_{1-6} 烷基 S(O) C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基 S(O)₂ C_{1-6} 烷基；

R^{14} 为氢、 C_{1-6} 烷基或二(C_{1-4} 烷基)胺磺酰基；

R^6 为氢、羟基、卤基、 C_{1-6} 烷基、氰基、卤基 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、
 30 C_{1-6} 烷硫基 C_{1-6} 烷基、胺羰基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧羰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷羰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧羰基、单-或二(C_{1-6} 烷基)氨基 C_{1-6} 烷基、 Ar^5 、 Ar^5 - C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、或下式的基，



5 式中

R^7 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷羰基、 Ar^6 、 $\text{Ar}^6-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷
氧羰基 C_{1-6} 烷基、或下式的基： $\text{Alk}-\text{OR}^{10}$ 或 $-\text{Alk}-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$;

R^8 为氢、 C_{1-6} 烷基、 Ar^7 或 $\text{Ar}^7-\text{C}_{1-6}$ 烷基;

10 R^9 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷氮羰基、 Ar^8 、
 $\text{Ar}^8-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷羰基 C_{1-6} 烷基、 Ar^8 -羰基、 $\text{Ar}^8-\text{C}_{1-6}$ 烷
羰基、氮羰基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷羰基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、
氮羰基、二(C_{1-6} 烷基)氨基 C_{1-6} 烷羰基、氨基、 C_{1-6} 烷氨基、
 C_{1-6} 烷羰氨基、或下式的基：
 $-\text{Alk}-\text{OR}^{10}$ 或 $\text{Alk}-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$;

15 式中， Alk 为 C_{1-6} 亚烷基;

R^{10} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷羰基、羟基 C_{1-6} 烷基、 Ar^9 或 $\text{Ar}^9-\text{C}_{1-6}$
烷基;

R^{11} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷羰基、 Ar^{10} 或 $\text{Ar}^{10}-\text{C}_{1-6}$ 烷基;

20 R^{12} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 Ar^{11} 或 $\text{Ar}^{11}-\text{C}_{1-6}$ 烷基; 及 Ar^1 至 Ar^{11} 各独立选
自苯基; 或经卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或三氟甲基取代的苯
基。

25 R^{13} 亦可键接至式 (d-1) 咪唑环的一个氮原子上。如此则键接至
氮的 R^{13} , 意义局限成氢、 Ar^4 、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧
基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷基 $\text{S}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 烷基或 C_{1-6} 烷
基 $\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ 烷基。

30 于前文定义及后述, 卤基一般指氟基、氯基、溴基及碘基; C_{1-4}
烷基定义成直链或具支链的 1 至 4 个碳原子的饱和烃基, 例如甲基、
乙基、丙基、丁基、1-甲基乙基、2-甲基丙基等; C_{1-6} 烷基包含
 C_{1-4} 烷基及其具 5 至 6 个碳原子的高级同系物, 例如戊基、2-甲基丁
基、己基、2-甲基戊基等; C_{1-6} 亚烷基定义成二价的直链或具支链的
1 至 6 个碳原子的饱和烃基, 例如亚甲基、1,1-亚乙基、1,3-丙基、1,4
-亚丁基、1,5-亚戊基、1,6-亚己基及其支链异构物; C_{2-6} 烯基定

义成直链或具支链的 2 至 6 个碳原子和一个双键的烃基, 例如乙烯基、2-丙烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、3-甲基-2-丁烯基等。“S(0)” 词语指亚砷, 而 “S(0)₂” 词语指砷。

上述的医药上可接受的酸加成盐意指式(I)化合物能形成的具治疗活性的无毒性酸加成盐型。具碱性质的式(I)化合物, 可由该碱型以适当的酸处理而转化成其药学上可接受的酸加成盐。适当的酸包括: 例如, 无机酸类诸如氢卤酸, 如盐酸或氢溴酸; 硫酸; 硝酸; 磷酸等类似酸; 或有机酸类诸如乙酸、丙酸、羟基乙酸、乳酸、丙酮酸、草酸、丙二酸、琥珀酸(即丁二酸)、顺丁烯二酸、反丁烯二酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对-甲苯磺酸、环己氨基磺酸(cyclamic acid)、柳酸、对-氨基柳酸、帕摩酸(pamoic acid)及类似酸。

酸加成盐词语又包括: 式(I)化合物能形成的水合物及溶剂加成型。此等型之实例为例如水合物、醇化物等。

前述所用式(I)化合物的立体化学性异构物形式词语, 定义成式(I)化合物可能形成的由相同序列键结的相同原子构成, 但具有不能互换的不同三度空间构造的所有可能化合物。除非另有指明, 否则此化合物的化学命名涵括该化合物可具有的所有可能的立体化学性异构物形式的混合物, 该混合物可含有该化合物的基本分子构造的所有非镜像异构物及/或镜像异构物, 式(I)化合物的所有立体化学性异构物形式, 无论是纯粹型或彼此成混合物, 均包涵于本发明的范围中。

某些式(I)化合物也可以其互变异构物形式存在。此等型虽然于上式中未明示, 但仍包含于本发明的范围中。

式(I)化合物根据本领域已知的转化反应彼此转化; 或需要的话, 式(I)化合物转化成其药学上可接受的酸加成盐, 或相反地, 式(I)化合物的酸加成盐用碱转化成其自由碱型; 及, 需要的话, 制备成其立体化学性异构物形式。

无论何处, -A-为式(a-4)、(a-5)、(a-6)、(a-7)或(a-8)的二价基时, 于该二价基中的 CH₂ 或 CH 部分较佳连接至式(I)化合物或式(II)、(IV)、(VI)、(VII)的中间体的 2-喹啉酮部分上的氮原子。

于后文中所用的“式(I)化合物”词语, 意指也包含药学上可接受的酸加成盐及所有的立体异构物形式。

一组有益的化合物为那些式(I)化合物构成, 式中, 满足一或多个条

件，如下述：

- a) 虚线表示任选的键；

- b) X 为 O 或 S;
- c) R^1 及 R^2 各独立选自氢、卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、三卤甲基或三卤甲氧基; 特别为氢、卤基或 C_{1-4} 烷基;
- d) R^3 及 R^4 一起各独立选自氢、卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、三卤甲基或三卤甲氧基; 特别为氢、卤基或 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基;
- 5 e) R^5 为式 (d-1) 的基 (式中 R^{13} 为氢或 C_{1-6} 烷基); 或 R^5 为式 (d-2) 的基 (式中 R^{13} 为氢或 C_{1-6} 烷基, 及 R^{14} 为氢或 C_{1-6} 烷基);
- f) R^6 为氢、羟基、卤基 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧羰基 C_{1-6} 烷基、或下式的基: NR^8R^9 , 式中 R^8 为氢或 C_{1-6} 烷基, 及 R^9 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷羰基; 尤其 R^6 为氢、羟基、卤基或氨基;
- 10 g) -A- 为 (a-1)、(a-2)、(a-3)、(a-4)、(a-5)、(a-8)、(a-9) 或 (a-10)。

15 一组特定化合物由那些式 (I) 化合物构成, 式中虚线表示键; X 为 O 或 S; R^2 为氢及 R^1 为卤基、较佳为氯基, 特别为 3-氯基; R^4 为氢及 R^3 为卤基, 较佳为氯基, 特别为 4-氯基; R^5 为式 (d-1) 的基 (式中 R^{13} 为氢或 C_{1-4} 烷基); 及 R^6 为氢。

另一组特定化合物由那些式 (I) 化合物构成, 式中虚线表示键;

20 X 为 O 或 S; R^2 为氢及 R^1 为卤基, 较佳为氯基, 特别为 3-氯基; 及 R^4 为氢和 R^3 为卤基, 较佳为氯基, 特别为 4-氯基; R^5 为式 (d-2) 的基 (式中 R^{13} 为氢或 C_{1-4} 烷基, 及 R^{14} 为氢或 C_{1-4} 烷基); R^6 为氢、羟基、卤基或氨基。

较佳的化合物为那些式 (I) 化合物, 式中虚线表示键; X 为氧;

25 R^1 为 3-氯基; R^2 为氢; R^3 为 4-氯基; R^4 为氢; R^5 为式 (d-1) 的基 (式中 R^{13} 为氢或 C_{1-4} 烷基); R^6 为氢; 及 -A- 为 (a-1)、(a-2) 或 (a-3)。

其它较佳的化合物为那些式 (I) 化合物, 式中虚线表示键; X 为氧; R^1 为 3-氯基; R^2 为氢; R^3 为 4-氯基; R^4 为氢; R^5 为式 (d-2) 的基 (式中 R^{13} 为氢及 R^{14} 为 C_{1-4} 烷基); R^6 为氨基; 及 -A- 为 (a-1)、(a-2) 或 (a-3)。

30

最佳的式 (I) 化合物为

7-(3-氯苯基)-9-[(4-氯苯基)-1H-咪唑-1-基甲基]-2,3-二氢-1H,5H-苯并[ij]喹啉-5-酮,

7-(3-氯苯基)-9-[(4-氯苯基)-1H-咪唑-1-基甲基]-1,2-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4-酮,

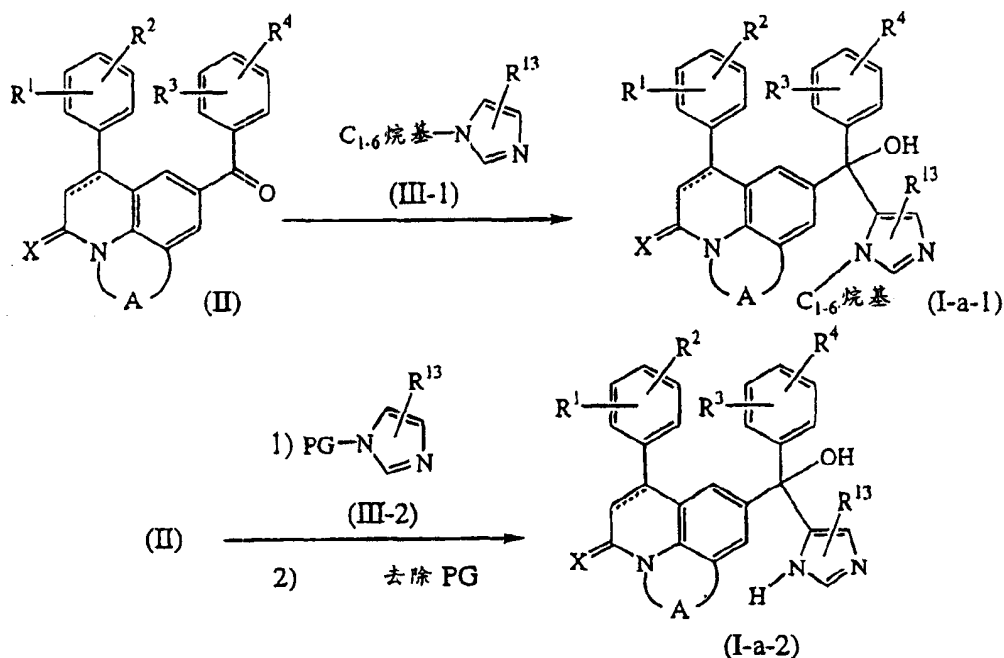
5 8-〔氨基(4-氯苯基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基〕-6-(3-氯苯基)-1,2-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4-酮, 及

8-〔氨基(4-氯苯基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基〕-6-(3-氯苯基)-2,3-二氢-1H,5H-苯并[ij]喹啉-5-酮;

其立体异构物形式及其药理学上可接受的酸加成盐。

10 式(I)化合物〔式中 R^6 为羟基及 R^5 为式(d-2)的基(式中 R^{14} 为 C_{1-6} 烷基)〕, 该化合物指式(I-a-1)化合物, 可使式(II)中间体酮与式(III-1)中间体反应制备。该反应需合宜的强碱(例如丁基锂)于合宜的溶剂(例如四氢呋喃)中, 及存在合宜的硅烷衍生物(例如三乙基氯硅烷。于进行处理步骤期间, 中间体硅烷衍生物予以水解。其它具与硅烷

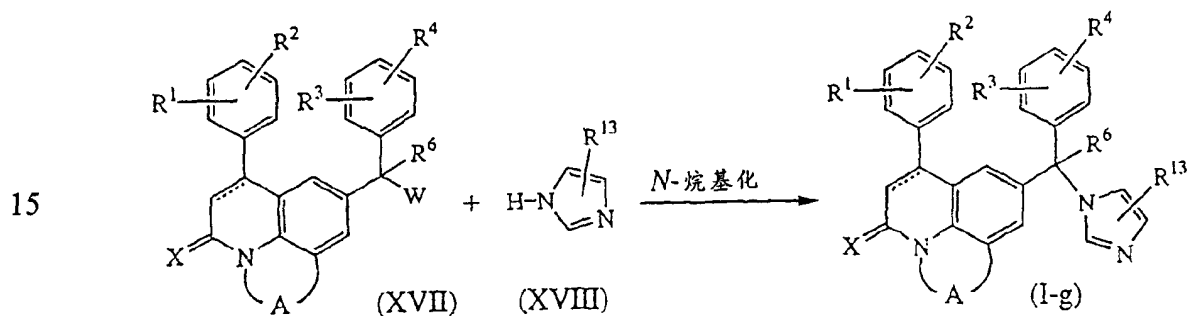
15 衍生物类似的保护基的步骤也可进行。



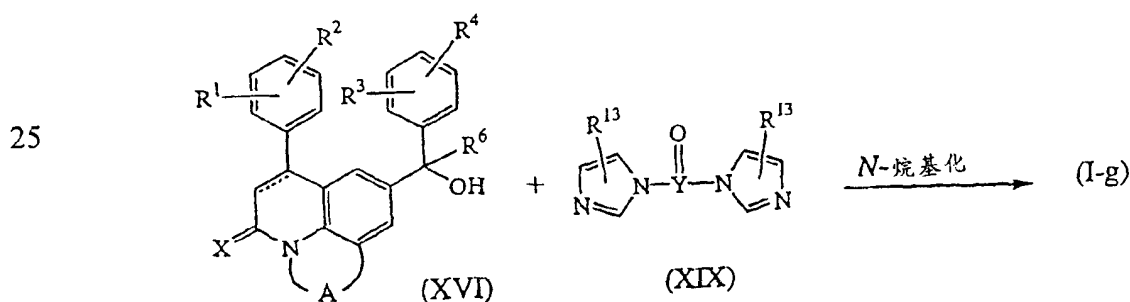
而且, 式(I)化合物〔式中 R^6 为羟基及 R^5 为式(d-2)的基(式中 R^{14} 为氢)〕, 该化合物指式(I-a-2)化合物, 可使式(II)中间

体酮与式 (III-2) 中间体反应制备。式中 PG 为保护基例如磺酰基，诸如二甲胺磺酰基，可于加成反应之后移除。该反应如制备式 (I-a-1) 化合物的类似方式进行，接着移除保护基 PG，获得式 (I-a-2) 化合物。

- 5 式 (I-g) 化合物，定义成式 (I) 化合物而式中 R5 表示式 (d-1) 的基，可使式 (XVIII) 中间体以式 (XVII) 中间体进行 N-烷化而制备，式中 W 为合适的离去基，例如氯基、溴基、甲磺酰氧基或苯磺酰氧基。此反应可于反应惰性溶剂例如乙腈中，及视情况在合适碱例如碳酸钠、碳酸钾或三乙胺的存在下进行。搅拌可增加反应速度。反应一般可于室温至反应混合物的回流温度间进行。



- 20 而且，式 (I-g) 化合物可由使式 (XIX) 中间体 (式中，Y 为碳或硫) 例如 1,1'-羰基二咪唑，以式 (XVI) 中间体进行 N-烷化而制备，

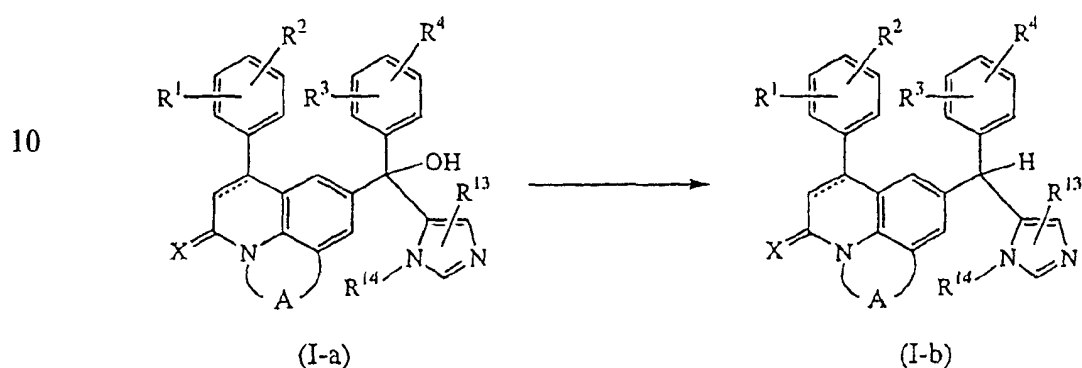


30

该反应一般于反应惰性溶剂 (例如四氢呋喃) 中，视情况在碱 (例如氢氧化钠) 的存在下，于室温至反应混合物的回流温度间进行。

式 (I-g) 化合物的制备, 可依 EP-0,293,978 号第 12 页 33 行至第 13 页 20 行所述, 使式 (XVII) 中间体与氨反应, 接着以异硫氰酸盐处理。

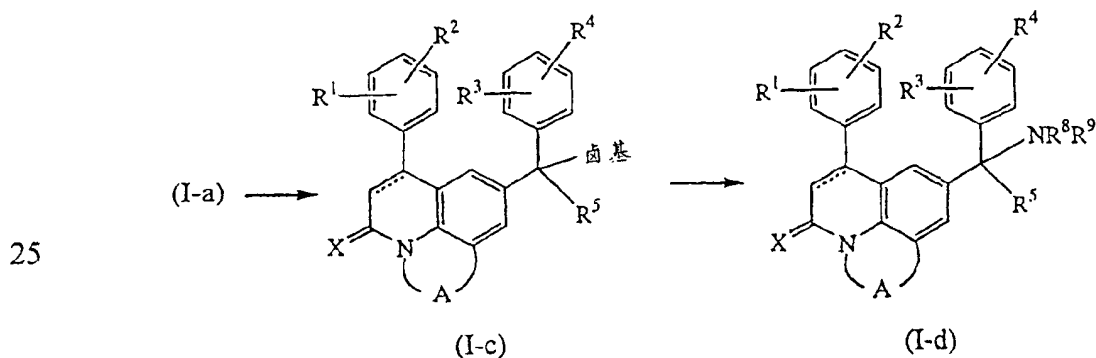
式 (I-a) 化合物可转化成式 (I-b) 化合物 [定义成式 (I) 化合物而式中 R^6 为氢], 使式 (I-a) 化合物于合适的还原条件下进行, 例如于有甲酰胺存在的乙酸中搅拌。



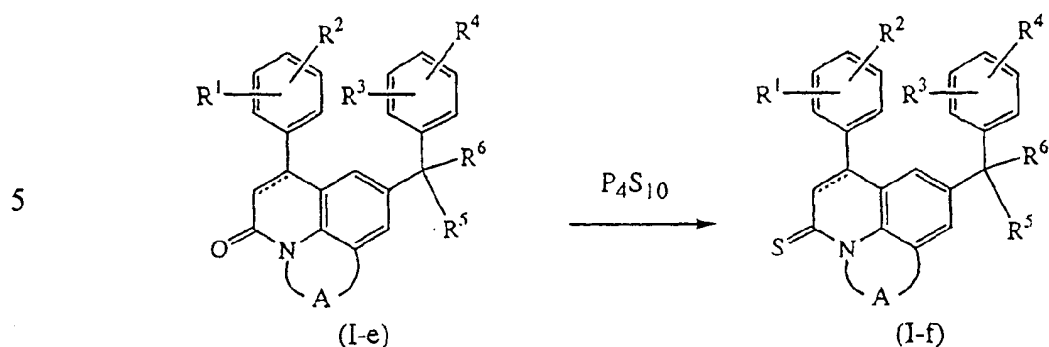
15

再则, 式 (I-a) 化合物可转化成式 (I-c) 化合物 (式中 R^6 为卤基), 使式 (I-a) 化合物与合适的卤化剂 (例如亚硫酰氯或三溴化磷) 相反应。接着, 式 (I-c) 化合物以式 $H-NR^8R^9$ 试剂, 于反应惰性溶剂中处理, 获得式 (I-d) 化合物。

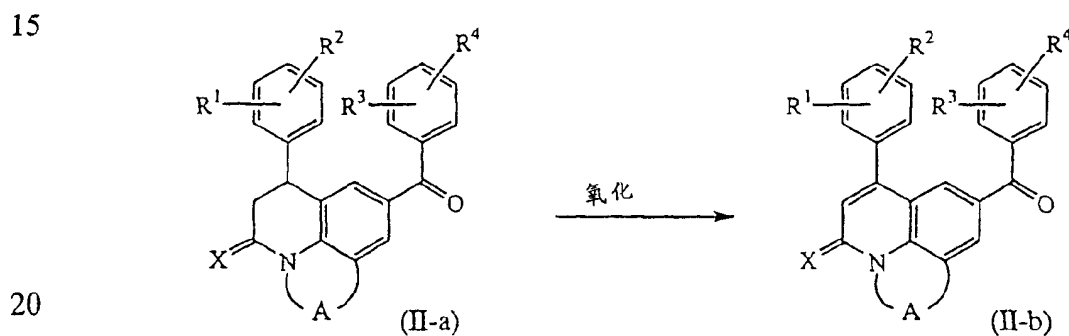
20



式 (I-f) 化合物 (定义成式 (I) 化合物而式中 X 为硫) 的制备, 可使对应的式 (I-e) 化合物 (定义成式 (I) 化合物而式中 X 为氧) 与试剂 [如五硫化磷或劳桑试剂 (lawesson's reagent)] 于合适溶剂 (例如吡啶) 中相反应。

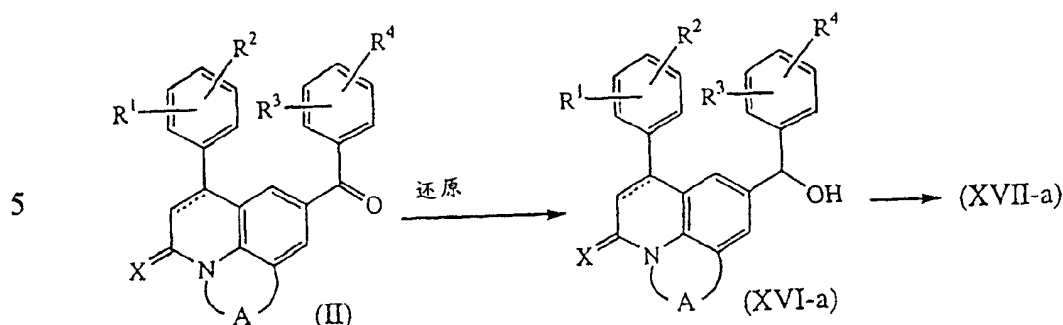


- 10 式 (II-b) 中间体 (定义成式 (II) 中间体而虚线表示键) 的制备, 可使式 (II-a) 中间体 (定义成式 (II) 中间体而式中虚线不表示键), 依此领域已知的氧化法例如以溴于合适溶剂例如溴苯中处理, 或以碘于乙酸及乙酸钾的存在下处理, 进行氧化。

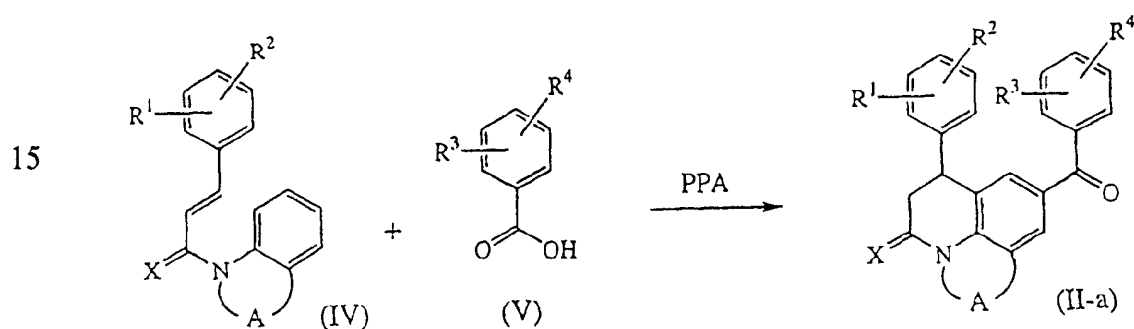


- 25 该氧化反应可产生副产物 (式中二价基 -A- 经氧化)。例如, 式 (II-a) 中间体 (式中 -A- 为 (a-2)) 经氧化可产生式 (II-b) 中间体 (式中 -A- 为 (a-1))。

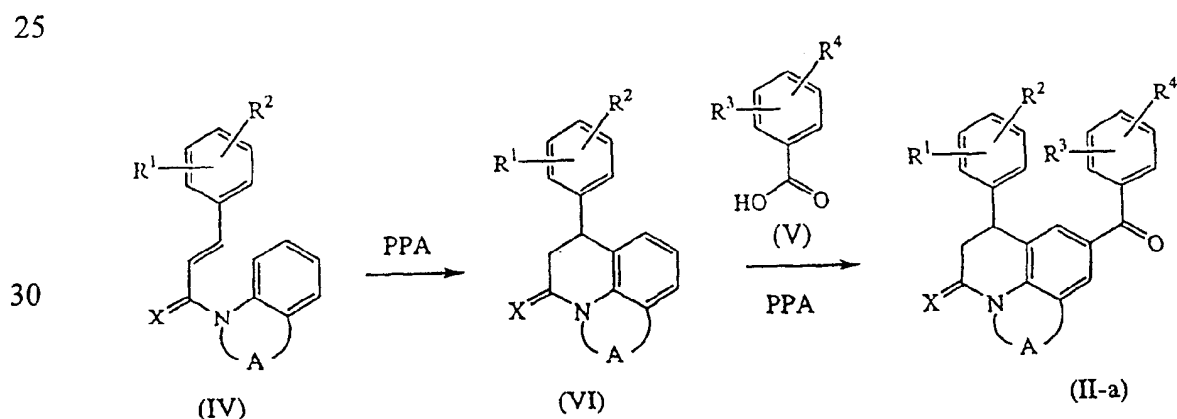
- 式 (XVI) 中间体 (式中 R^6 为氢) (该化合物以式 (XVI-a) 表示) 的制备, 可使式 (II) 中间体与合适的还原剂 (例如硼氢化钠) 于合适溶剂 (例如甲醇) 中相反应。或则, 式 (XVI) 中间体可转化成式 (XVII) 中间体 (式中 R^6 为氢) (该化合物以式 (XVII-a) 表示), 使 (XVI-a) 以合适试剂 (例如甲磺酰氧氯) 或卤化试剂 (例如 $POCl_3$ 或 $SOCl_2$) 处理。
- 30



式 (II-a) 中间体的制备, 可使式 (IV) 中间体与式 (V) 中间
 10 体, 于聚磷酸 (PPA) 的存在下, 室温至反应混合物的回流温度间相
 反应。或者, 该反应可于反应惰性溶剂中进行。

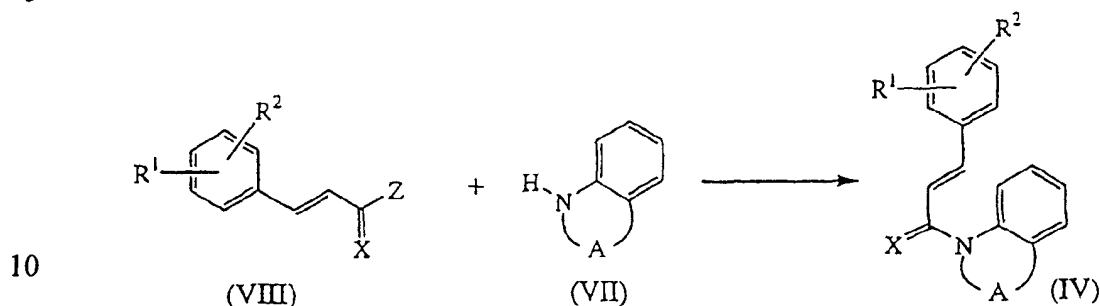


20 或者, 式 (II-a) 中间体可由二步骤合成。使式 (IV) 中间体于
 聚磷酸 (PPA) 的存在下进行环化, 接着所得中间体 (VI) 以式 (VIII)
 中间体, 于 PPA 的存在下处理。该二步骤合成可由“单槽”合成法进
 行, 需要的话, 式 (VI) 中间体可于式 (V) 中间体相反应之前, 予以
 分离及纯化。



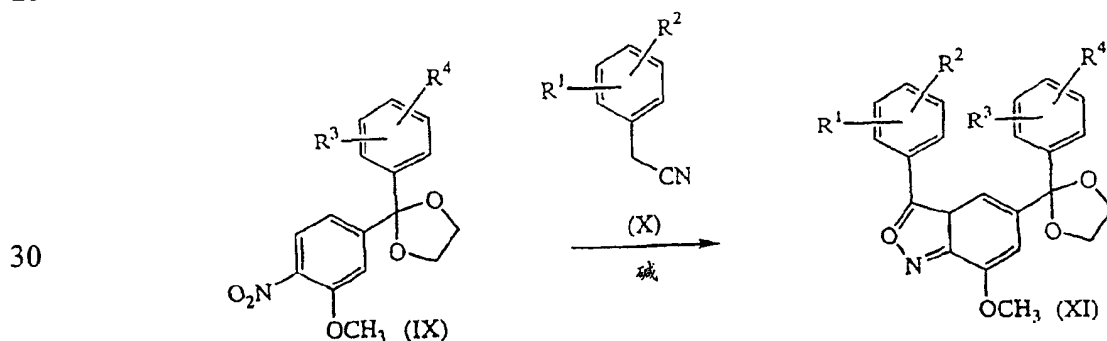
式 (IV) 中间体的制备, 可使式 (VIII) 中间体 (式中 X 为氧或硫及 Z 为羟基或卤基), 以式 (VII) 中间体于反应惰性溶剂 (例如二氯甲烷) 中, 及碱 (例如三乙胺) 的存在下进行处理。同时于反应期间回收所产生的酸。

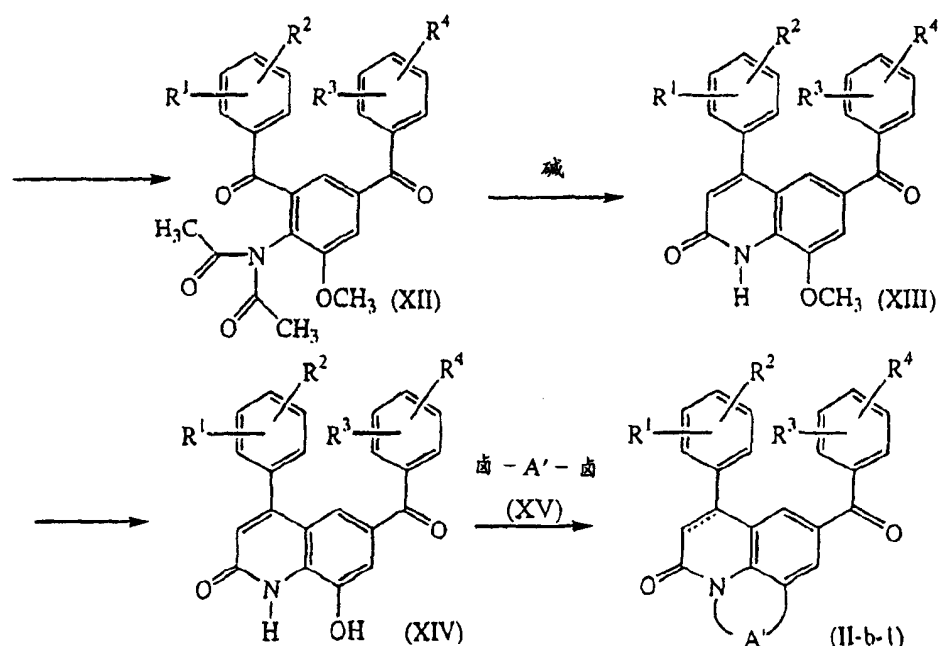
5



式 (II-b-1) 中间体 (乃式 (II-b) 中间体而式中 X 为氧及 -A'- 为式 (a-4) 或 (a-5) 的二价基) 的制备, 由式 (IX) 中间体
 15 起始。该中间体 (IX) 制备时, 一般以此项技艺已知的对应酮予以保护。式 (IX) 中间体与式 (X) 中间体, 于碱 (例如氢氧化钠) 存在的合适溶剂 (例如醇, 如甲醇) 中一齐搅拌。所得式 (XI) 中间体转化成式 (XII) 中间体, 于合适试剂 (例如酸, 如 TiCl_3) 的存在下, 及水的存在下进行; 或于酸性条件下及合适的催化剂 (如铂-碳) 的存在下
 20 下进行氢化反应; 及以乙酸酐接续处理。式 (XII) 中间体于碱 (例如叔丁氧钾) 的存在下进行闭环反应, 接着进行水解, 获得式 (XIII) 中间体。式 (XVIII) 中间体以合适剂 (例如三溴化硼) 处理, 使甲氧基转化成羟基后, 式 (XIV) 中间体以式 (XV) 中间体 (式中 A' 为式 (a-4) 或 (a-5) 的二价基) 处理, 获得式 (II-b-1) 中间体。

25





式(I)化合物及某些中间体于构造上具有至少一个立体中心。立体中心以R或S构型存在。

由上述方法制备的式(I)化合物，一般为镜像异构物的消旋混合物，可依此项技艺已知的解析程序彼此分离，式(I)的消旋混合物可与适当的非对称酸相反应，而转化成对应的非镜像构型盐。该非镜像构型盐接着予以分离，例如进行选择性或分级结晶，则镜像物由碱释出。分离式(I)化合物的镜像异构物形式的另一方式，包含用非对称固定相的液态层析术，该纯立体化学异构的型也可衍生自适当起始物的对应纯立体化学性异构物形式，但是反应须以立体专一性方式发生。若需要特定的立体异构物，则该化合物较佳以立体专一性制备法合成。这些方法用镜像异构性纯起始物较有利。

式(I)化合物，其医药上可接受的酸加成盐及其立体异构物形式，由药理实例 C-1 及 C-2 的结果证明，能抑制法呢基蛋白质转移酶(FPTase)而具有价值的药理性质。

再则，相信式(I)化合物(式中 R^5 为式(d-2)的基)也能抑制香叶草基香叶草基转移酶(GGTase)。

本发明提供一种细胞(包含转形细胞)异常生长的抑制方法，即使用有效量的本发明化合物。以控制细胞的不正常成长，细胞异常生长指细胞的生长不依循正常规则机制(如失去接触性抑制)。这包含下述细胞的异常生长：(1)表现活化 ras 致癌基因的肿瘤细胞(肿瘤)；

(2) 肿瘤细胞, 其中另一基因致癌性突变结果, 使得 ras 蛋白质经活化; (3) 发生异常 ras 活化的其它增生性疾病的良性及恶性细胞。况且文献中已经建议, ras 臻癌基因不仅通过对肿瘤细胞生长的直接影响, 也间接地, 即促进肿瘤诱发的血管生成, 而于体内帮助肿瘤生长

- 5 (Rak. J.等著, 癌症研究 (Cancer Research), 55 期, 4575-4580 页, 1995 年)。因此, 具药理性目标的突变 ras 致癌基因, 相信能由抑制肿瘤诱发的血管生成, 而预期抑制体内的实体肿瘤生长。

本发明也提供一种将有效量的本发明化合物给予需此治疗的个体如哺乳类 (更特别为人类) 以抑制肿瘤生长的方法。尤其, 本发明提供
10 一种通过给予有效量的本发明化合物以抑制表现活化 ras 致癌基因的肿瘤成长的方法。可受抑制的肿瘤实例 (但不限于) 肺癌 (如腺癌)、胰腺癌 (例如胰腺癌, 诸如外分泌性胰腺癌)、结肠癌 (例如结肠直肠腺癌, 诸如结肠腺癌及结肠腺瘤)、淋巴造血性肿瘤 (如急性淋巴球性白血病、B-细胞淋巴瘤、布金特氏淋巴瘤 (Burkitt's lymphoma)、
15 骨髓白血病 (例如急性骨髓白血病 (AML))、甲状腺滤泡性癌、脊髓发育不良征候群 (MDS)、间叶起端的肿瘤 (如纤维肉瘤及横纹肌肉瘤)、黑色素瘤、畸胎瘤、神经母细胞瘤、神经胶瘤、皮肤的良性肿瘤 (如角质棘皮瘤)、乳癌、肾脏癌、卵巢癌、膀胱癌及表皮癌。

本发明也提供一种良性及恶性的增生性疾病的抑制方法, 其中基
20 因致癌性突变结果使得 ras 蛋白质异常地被活化即 ras 基因本身未经突变活化成致癌基因型, 而达该抑制情形要将有效量的本文化合物给予需此治疗的个体。例如, 良性增生性失调的纤维神经瘤病, 或由于酪胺酸激酶致癌基因突变或过度表现使得 ras 活化的肿瘤, 均可由本发明化合物予以抑制。

25 于是, 本发明揭示用作药剂的式 (I) 化合物, 及以这些式 (I) 化合物制造治疗一或多种上述病况的药剂的用途。

就其有用的药理性质而言, 目标化合物可调配成适于约药目的的各种医药剂型。

为制备本发明的药理组合物, 作有效成分的有效量特定化合物 (碱
30 或酸加成盐型), 与药学上可接受的载剂密切混合, 此载剂依所要使用的制剂形式而成各种剂型。这些药剂组合物较佳依经口、直肠、经皮或非经肠注射给药而成合适的单位剂型。例如, 制备口服剂型时,

若成口服液体制剂例如悬浮剂、浆液剂、酏液剂及溶液剂，则可用任何常用的医药介质，例如水、二醇类、油类、醇类等；或成粉剂、丸剂、胶囊剂及锭剂，则用固体载剂例如淀粉、糖、高岭土、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。由于易于给药，以片剂及胶囊剂为最有利的口服单位剂型，则显然使用固体药剂载剂。制备非经肠组合物时，虽有其它成分，载剂仍常包括，至少大部分是，无菌水，以助溶解。制备注射溶液剂时，载剂包括盐水溶液、葡萄糖溶液、或盐水及葡萄糖溶液的混合液。制备注射悬浮剂时，可用适当的液体载剂、悬浮剂等。制备经皮投予的组合物时，载剂视情况包括渗透剂、增强剂及/或适当的湿润剂，视情况与任何性质的占较少比例的适当添加剂混合，这些添加剂对皮肤不引起显著的劣化。该添加剂可帮助投至皮肤及/或有益于制备所要的组合物。这些组合物可用各种方式投予，例如成经皮贴布、点剂、软膏方式投予。尤其使上述药剂组合物调配成容易投予及剂量均匀的单位剂型较有利。于本文的说明书及权利要求书中，所用的单位剂型指适宜作单位剂型的物理分立单位，各单位含有经计算能产生所要治疗效果的预定量活性成分以及所需的药剂剂量。单位剂型的实例为片剂(包括核心或涂覆片剂)、胶囊剂、丸剂、粉包剂、糯米纸囊剂、注射溶液剂或悬浮剂、茶匙剂、汤匙剂等，及其分离的多倍剂量。

熟悉此项技艺的人士容易自后述测试结果决定出有效量，一般而言，预料有效量为 0.01 毫克/千克至 100 毫克/千克体重，特别为 0.05 毫克/千克至 10 毫克/千克体重，所需的剂量适宜以 2、3、4 或多次细分剂量，于全天里合适的间隔时间投予。该细分剂量可调配成单位剂型，例如每单位剂型含有活性成分 0.5 至 500 毫克，特别是 1 毫克至 200 毫克。

下述实例仅用以说明本发明。

试验部分

后文“ACN”意指乙腈、“THF”意指四氢呋喃，“DIPE”意指二异丙醚，“DCM”意指二氯甲烷及“DMF”意指 N,N-二甲基甲酰胺。

于某些式(I)化合物中，立体化学性绝对构型未经试验决定。在此情况下，则就立体化学性异构物形式，首先分离者称作“A”而其次分

离者称作“B”，没有进一步指出真实的立体化学性构型。

A. 中间体的制备

实例 A.1

于室温加三乙胺（9.2 毫升）至二氢吲哚（20 克）于 DCM（200
5 毫升）的溶液中，混合物经冷却至 5℃。滴加间-氯基肉桂酰氯（40
克）于 DCM（100 毫升）的溶液，混合物于室温搅拌 48 小时。加水，
有机层予以倾析、以水洗涤、使之干燥、过滤移除及蒸发。残物以硅
胶管柱层析（溶离液：环己烷/乙酸乙酯 90/10）进行纯化，获得 41 克
（73%）1-〔3-（3-氯苯基）-1-氧代-2-丙烯基〕-2,3-二氢
10 -1H-吲哚（中间体 37 号）。

依此类似方式，合成得 1-〔3-（3-氯苯基）-1-氧代-2-
丙烯基〕-1,2,3,4-四氢喹啉（中间体 38 号）。

实例 A.2

中间体 37 号（40 克）及聚磷酸（350 克）于 140℃搅拌加热 16
15 小时。加 4-氯苯甲酸（44 克），溶液于 140℃搅拌加热 2 小时又 30
分钟。混合物经冷却至 80℃，小心加入冰，混合物升至室温。沉淀物
经过滤移除，以水洗涤及以氨水溶液调成碱性。沉淀物以 DCM 处理及
过滤移除。有机层使之干燥、予以过滤及蒸发。残物以硅胶管柱层析
（溶离液：CH₂Cl₂/CH₃OH 99.5/0.5 至 99/1）进行纯化，获得 12 克
20 （20%）（±）-8-（4-氯苯甲酰基）-6-（3-氯苯基）-1,2,5,6
-四氢-4H-吡咯并（3,2,1-ij）喹啉-4-酮（中间体 11 号）。

依此类似方式，合成得（±）-9-（4-氯苯甲酰基）-7-
（3-氯苯基）-2,3,6,7-四氢-1H,5H-苯并〔ij〕喹啉-5-酮（中
间体 8 号）。

25 实例 A.3

溴（4.2 毫升）于溴苯（80 毫升）的混合物，于室温滴加至中间
体 11 号（34.2 克）于溴苯（300 毫升）的溶液。混合物经搅拌回流过
夜。混合物冷却至室温，以氨水溶液调成碱性。溶剂予以蒸发。残物
于 DCM 及水间分配。有机层予以分离、使之干燥及过滤，溶剂予以蒸
30 发。残物以硅胶管柱层析（溶离液：DCM）进行纯化，收集 2 个溶离
份，获得 16 克 8-（4-氯苯甲酰基）-6-（3-氯苯基）-1,2-二
氢-4H-吡咯并（3,2,1-ij）喹啉-4-酮（中间体 24 号）及 2.1 克

(6.2%) 8-(4-氯苯甲酰基)-6-(3-氯苯基)-4H-吡咯并(3,2,1-ij)喹啉-4-酮(中间体 25 号)

实例 A. 4

中间体(9号)(20.9克)、碘(32.8克)及乙酸钾(19克)于
5 乙酸(150毫升)的混合物,于130℃搅拌3天。混合物倒出于冰及NaHSO₃
上持温,以DCM萃取。有机层予以分离、使之干燥及过滤,溶剂经蒸
发至干。残物以硅胶管柱层析(溶离液:CH₂Cl₂/CH₃OH=99/1至97/3)
进行纯化,收集纯溶离份,溶剂予以蒸发。残物以乙醚处理,予以过
10 滤及使之干燥,获得16.9克(81%)8-(4-氯苯甲酰基)-1,2-二
氢-6-苯基-4H-吡咯并(3,2,1-ij)喹啉-4-酮(中间体21号)。

实例 A. 5

- a) (4-氯苯基)(3-甲氧基-4-硝苯基)甲酮(40.7克)、
1,2-乙二醇(31.2毫升)及4-甲苯磺酸(5.31克)于甲苯
(320毫升)的混合物,以迪安-斯塔克设备(Dean-Stark)
15 予以搅拌及回流。混合物以K₂CO₃(10%)洗涤及以DCM萃
取。有机层予以分离、使之干燥及过滤,溶剂予以蒸发。残
物自DIPE中结晶析出。沉淀物经过滤移除及使之干燥,获得
22.48克(50.4%)2-(4-氯苯基)-2-(3-甲氧基-4-
硝苯基)-1,3-二氧戊环(中间体39号)。
- 20 b) 中间体(39号)(22.48克)及3-氯苯乙腈(15毫升)加至
氢氧化钠(11.25克)于甲醇(91毫升)的溶液。混合物经
搅拌回流24小时。加冰水。沉淀物经过滤移除,以水及乙醇
洗涤,使之干燥。残物以硅胶管柱层析(溶离液:CH₂Cl₂/环
25 己烷60/40)进行纯化。收集纯溶离份,溶剂予以蒸发,获得
8.5克(27.3%)3-(3-氯苯基)-5-[2-(4-氯苯基)
-1,3-二氧戊环-2-基]-7-甲氧基-2,1-苯并异噻唑(中
间体40号)。
- c) 中间体(40号)(14克)于浓HCl(3.5毫升)及THF(140
毫升)的混合物,在噻吩于甲醇(0.35毫升)的10%溶液存
30 在下,以铂-碳(5%;1.4克)作催化剂,于2.4×10⁵(帕)
(2.4巴)压力下,进行氢化6小时。吸收适量H₂后,催化
剂经赛力特硅藻土(celite)过滤,而滤液经蒸发至干。残物

以 2-丙酮及 DIPE 处理。沉淀物经过滤移除及使之干燥，获得 11.8 克 (84.3%) [2-氨基-5-(4-氯苯甲酰基)-3-甲氧苯基] (3-氯苯基) 甲酮 (中间体 41 号)。

5 d) 中间体 (41 号) (11.7 克) 及乙酸酐 (28 毫升) 于甲苯 (150 毫升) 的混合物，予以搅拌回流 24 小时。溶剂经蒸发至干。产物直接利用，无须进一步纯化，获得 14.5 克 N-乙酰基-N-[2-(3-氯苯甲酰基)-4-(4-氯苯甲酰基)-6-甲氧苯基] 乙酰胺 (中间体 42 号)。

10 e) 叔丁氧钾 (13.5 克) 分次加至中间体 (42 号) (14.5 克) 于二甲醚 (150 毫升) 的混合物。此混合物于室温搅拌 16 小时，然后进行水解。溶剂予以蒸发，加水。混合物以 DCM 萃取后倾析。有机层使之干燥及过滤，溶剂经蒸发至干，获得 11 克 (86.6%) 6-(4-氯苯基)-4-(3-氯苯基)-8-甲氧基-2(1H)-喹啉酮 (中间体 43 号)。

15 f) 三溴化硼于 DCM 的溶液 (1M; 95 毫升)，于 0℃ 滴加至中间体 (43 号) (10 克) 于 DCM (100 毫升) 的混合物。此混合物于室温搅拌过夜，然后进行水解，以 K_2CO_3 (10%) 调成碱性，以 CH_2Cl_2/CH_3OH 90/10 萃取。有机层予以分离，使之干燥及过滤，溶剂经蒸发至干。产物直接利用，无须进一步纯化，获得 9.6 克 6-(4-氯苯基)-4-(3-氯苯基)-8-羟基-2(1H)-喹啉酮 (中间体 44 号)。

20 g) 中间体 (44 号) (15 克)、1,2-二溴乙烷 (12.6 毫升)、碳酸钾 (20.2 克) 及氯化三辛酰甲铵 (Aliquat 336 号) (1.6 毫升) 于 ACN (120 毫升) 及 DCM (180 毫升) 的混合物，于 50℃ 搅拌 24 小时，然后冷却至室温。加水。混合物经倾析后，以 DCM 萃取。有机层予以分离、使之干燥及过滤，溶剂经蒸发至干。残物以硅胶管柱层析 (溶离液: $CH_2Cl_2/EtOAc$ 95/5) 进行纯化。收集二个纯溶离份，蒸发其溶剂，获得 4.5 克 (28.6%) 9-(4-氯苯基)-7-(3-氯苯基)-2,3-二氢-5H-吡啶并 [1,2,3-de] -1,4-苯并噁嗪-5-酮 (中间体 45 号)。

30 h) 硼氢化钠 ($NaBH_4$) (0.21 克) 于 5℃ 加至中间体 (45 号) (2.5

克)于甲醇(30毫升)及THF(30毫升)的混合物中。此混合物于5℃搅拌30分钟,然后进行水解、以DCM萃取及倾析。有机层使之干燥及过滤,溶剂经蒸发至干,获得2.3克(±)-7-(3-氯苯基)-9-[(4-氯苯基)羟甲基]-2,3-二氢-5H-吡啶并[1,2,3-de]-1,4-苯并噁嗪-5-酮(中间体46号)。

i) 中间体(46号)(2.3克)于亚硫酸氯(30毫升)的混合物,于室温搅拌16小时。溶剂经蒸发至干。产物直接利用,无须进一步纯化,获得2.6克(±)-9-[氯基(4-氯苯基)甲基]-7-(3-氯苯基)-2,3-二氢-5H-吡啶并[1,2,3-de]-1,4-苯并噁嗪-5-酮(中间体47号)。

依此类似方式,又制备得(±)-8-[氯基(4-氯苯基)甲基]-6-(3-氯苯基)-2H,4H-噁唑并[5,4,3-ij]喹啉-4-酮(中间体48号)。

15 实例 A. 6

中间体(37号)(23克)及聚磷酸(PPA)(120克)于140℃搅拌24小时。混合物倒至冰水中,予以过滤、以水洗涤、于NH₃(aq.)中搅拌、以水洗涤及以DCM萃取。有机层予以分离、使之干燥及过滤,溶剂予以蒸发。残物以硅胶管柱层析(溶离液:DCM)进行纯化。收集纯溶离份,蒸发溶剂。此溶离份的部分自乙醚/2-丙酮中结晶析出。沉淀物经过滤移除及使之干燥,获得0.6克(±)-6-(3-氯苯基)-1,2,5,6-四氢-4H-吡咯并(3,2,1-ij)喹啉-4-酮(中间体3号)。

实例 A. 7

a) 吡啶(25毫升)加入3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪(17.8克)于DCM(200毫升)的混合物,此混合物于冰浴上冷却,倒至间-氯基-肉桂酰氯(33克)于DCM(100毫升)的混合物中。此混合物于室温搅拌过夜。加水,混合物予以倾析。有机层使之干燥及过滤,溶剂经蒸发至干,获得的残物以硅胶管柱层析(溶离液:环己烷/乙酸乙酯 80/20)进行纯化,自ACN/乙醚中再结晶析出,获得26克(65.8%)4-[3-(3-氯苯基)-1-氧代-2-丙烯-1-基]-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噁嗪(中间体51号)。

- b) AlCl_3 (7.2 克) 加至中间体 (51 号) (5 克) 于氯苯 (50 毫升) 的混合物。此混合物于 80°C 搅拌回流 2 小时, 然后倒至冰上, 以 DCM 萃取。有机层予以分离。使之干燥过滤, 溶剂予以蒸发。残物以 DCM 处理、过滤移除、以 CH_2Cl_2 /乙醚洗涤及使之干燥, 获得的残物以硅胶管柱层析 (溶离液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1) 进行纯化, 获得 3.4 克 (62%) ($\pm$) -7- (3-氯苯基) -2,3,6,7-四氢-5H-吡啶并 [1, 2, 3, -de] -1, 4-苯并噁嗪-5-酮 (中间体 7 号)。

实例 A. 8

- 10 a) 丁基锂 (1.6M 于己烷中, 22.4 毫升) 于 -70°C 氮气流下加至 1-甲基咪唑 (2.94 克) 于 THF (50 毫升) 的混合物。此混合物于 -70°C 搅拌 30 分钟。加三乙硅烷基氯 (6 毫升)。混合物升至室温后冷却至 -70°C 。加丁基锂 (1.6M 于己烷中, 22.4 毫升)。混合物于 -70°C 搅拌 1 小时, 然后升至 -15°C , 又冷却至 -70°C 。分次加中间体 12 号 (3.8 克)。混合物升至 -10°C 。加水, 混合物以乙酸乙酯及少量甲醇萃取。有机层予以分离, 使之干燥及过滤, 溶剂予以蒸发。残物以硅胶管柱层析 (溶离液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0.2) 进行纯化。收集纯溶离份, 溶剂予以蒸发, 获得 4 克 (88%) ($\pm$) -4- (3-氯苯基) -6- [(4-氯苯基) 羟基 (1-甲基-1H-咪唑-5-基) 甲基] -8-甲氧基-2 (1H) -喹啉酮 (中间体 49 号)。
- 15 b) 三溴化硼于 DCM 的溶液 (1M; 27.6 毫升) 于 10°C 滴加至中间体 (49 号) (2.8 克) 于 DCM (30 毫升) 的溶液。混合物于室温搅拌 5 小时。缓慢加水。混合物于室温搅拌过夜。沉淀物经过滤移除, 以水洗涤及使之干燥, 获得 2.9 克 (100%) ($\pm$) -4- (3-氯苯基) -6- [(4-氯苯基) 羟基 (1-甲基-1H-咪唑-5-基) 甲基] -8-羟基-2 (1H) -喹啉酮 (中间体 50 号)。
- 20
- 25

实例 A. 9

- 30 硼氢化钠 (0.51 克) 于室温分次加至中间体 (23 号) (2.9 克) 于甲醇 (20 毫升) 及 THF (10 毫升) 的溶液, 混合物于室温搅拌 1 小时。混合物倒至水中, 予以蒸发。加甲醇, 混合物以 DCM 萃取后倾析。

有机层使之干燥、过滤及蒸发，获得 2.9 克 (100%) (±) - 7 - (3 - 氯苯基) - 9 - [羟基 (4 - 氯苯基) 甲基] - 2,3 - 二氢 - 1H, 5H - 苯并 [ij] 喹啉 - 5 - 酮 (中间体 52 号)。

依此类似方式，合成得 (±) - 7 - (3 - 氯苯基) - 9 - [羟基 (4 - 氯苯基) 甲基] - 2,3,6,7 - 四氢 - 1H, 5H - 苯并 [ij] 喹啉 - 5 - 酮 (中间体 53 号)

实例 A. 10

甲磺酰氯 (1.6 毫升) 于室温滴加至中间体 (52 号) (2.6 克) 及三乙胺 (4.1 毫升) 于 DCM (30 毫升) 的溶液，混合物于室温搅拌 2 小时。混合物倒至水中后予以倾析、有机层使之干燥、过滤及蒸发，获得 3.4 克 (±) - 7 - (3 - 氯苯基) - 9 - [羟基 (4 - 氯苯基) 甲基] - 2,3,6,7 - 四氢 - 1H, 5H - 苯并 [ij] 喹啉 - 5 - 酮 (中间体 54 号)

实例 A. 11

a) 1,1'-羰基二咪唑 (41 克) 于室温分次加至 2 - 氨基 - 5 - 溴基 - 3 - 硝基 - 苯甲酸 (55 克) 于 DCM (700 毫升) 的混合物。此混合物于室温搅拌 1 小时。加 N - 甲氧基 - 甲胺盐酸盐 (24.6 克)。混合物于室温搅拌过夜，以水进行水解。沉淀物经过滤移除，滤液予以倾析。有机层使之干燥及过滤，溶剂经蒸发至干。残物以硅胶管柱层析 (溶离液: CH₂Cl₂/乙酸乙酯 98/2) 进行纯化。收集纯溶离份，溶剂予以蒸发，沉淀物以 HCl 3N (250 毫升) 处理。混合物于室温搅拌 4 小时。沉淀物经过滤移除，以水洗涤及使之干燥，获得 23 克 2 - 氨基 - 5 - 溴基 - N - 甲氧基 - N - 甲基 - 3 - 硝基苯酰胺 (中间体 55 号，熔点 129℃)。

b) 1 - 溴基 - 3 - 氯苯基 (37.3 毫升) 于 THF (300 毫升) 的混合物，滴加至镁 (7.7 克) 于少量 THF 的混合物，同时使温度保持于 50℃~60℃。混合物于室温搅拌 1 小时后冷却至 5℃。滴加中间体 (55 号) (30.7 克) 于 THF (300 毫升) 的混合物。此混合物于 5℃搅拌 15 分钟、进行水解、以乙酸乙酯萃取、经赛力特硅藻土过滤及倾析。有机层使之干燥及过滤，溶剂经蒸发至干。残物以硅胶管柱层析 (溶离液: CH₂Cl₂/环己烷 50/50) 进行纯化。收集纯溶离份，溶剂予以蒸发，获

得 17.5 克 (46.4 %) (2-氨基-5-溴基-3-硝苯基)
(3-氯苯基) 甲酮 (中间体 56 号, 134℃)。

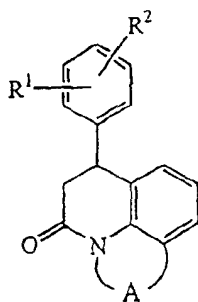
- 5 c) TiCl_3 (15 % 于 H_2O 中, 400 毫升) 于室温加至中间体 (56 号)
(16 克) 于 THF (230 毫升) 的溶液。混合物于室温搅拌过
夜、加水, 混合物以 DCM 萃取 2 次。混合的有机层以 K_2CO_3
10 % 洗涤, 使之干燥及过滤, 溶剂予以蒸发, 获得 18 克 (2,3
-二氨基-5-溴苯基) (3-氯苯基) 甲酮 (中间体 57 号)。
- 10 d) 中间体 (57 号) (18 克) 及乙酸酐 (19 毫升) 于甲苯 (400
毫升) 的混合物, 经搅拌回流 4 小时, 然后冷却至室温。沉
淀物经过滤移除, 以 DIPE 洗涤及使之干燥, 获得 13.2 克
(90 %) N,N'-[5-溴基-3-(3-氯苯甲酰基)-1,2-亚
苯基] 二乙酰胺 (中间体 58 号)。
- 15 e) 叔丁氧钾 (18 克) 于室温加至中间体 (58 号) (13.2 克) 于
DME (140 毫升) 的混合物。此混合物于室温搅拌过夜。加
水, 混合物以 HCl 3N 中和。沉淀物经过滤移除、以水及 DIPE
洗涤、使之干燥。获得 10.75 克 (86 %) N-[6-溴基-4-
(3-氯苯基)-1,2-二氢-2-氧代-8-喹啉基] 乙酰胺 (中
间体 59 号)。
- 20 f) 中间体 (59 号) (10.75 克)、甲基碘 (3.57 毫升) 及 Ag_2CO_3
(16.93 克) 于 DMF (150 毫升) 的混合物, 于 80℃ N_2 气
流下搅拌 90 分钟。使混合物冷却至室温。加水。混合物以赛
力特硅藻土过滤、以水洗涤及以 DCM 萃取。有机层予以分离、
使之干燥及过滤, 溶剂予以蒸发, 获得 10.9 克 (98 %) N-
[6-溴基-4-(3-氯苯基)-2-甲氧基-8-喹啉基] 乙
25 酰胺 (中间体 60 号)。
- 30 g) 丁基锂 (1.6M 于己烷中, 18.5 毫升) 于 -70℃ N_2 气流下滴
加至中间体 (60 号) (5 克) 于 THF (70 毫升) 的混合物。
此混合物于 -70℃ 搅拌 30 分钟, 升至 -40℃, 又冷却至
-70℃。加 (4-氯苯基) (1-甲基-1H-咪唑-5-基) 甲
酮 (6.5 克)。混合物加温至室温, 然后进行水解。加乙酸乙
酯。有机层予以分离、使之干燥及过滤, 溶剂经蒸发至干。
残物以硅胶管柱层析 (溶离液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$

95/5/0.1) 进行纯化。收集纯溶离份, 予以蒸发, 自 2-丙酮、ACN 及 DIPE 中再结晶析出, 获得 1.3 克 (32.5%) ($\pm$) - N- [4- (3-氯苯基) - 6- [(4-氯苯基) 羟基 (1-甲基-1H-咪唑-5-基) 甲基] - 2-甲氧基-8-喹啉基] 乙酰胺 (中间体 61 号, 熔点 143°C)。

h) 中间体 (61 号) (3 克) 于 HBr (48% 于 H_2O 中, 45 毫升) 及 1,4-二噁烷 (40 毫升) 的混合物, 于 80°C 搅拌 3 小时。混合物冷却至室温、倒至冰上、以 K_2CO_3 固体饱和及以乙酸乙酯萃取。有机层予以分离、使之干燥、过滤、蒸发及以硅胶管柱层析 (溶离液: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 95/5/0.5) 进行纯化。收集纯溶离份, 溶剂予以蒸发。残物以 CH_3OH 及 DIPE 处理。沉淀物经过滤移除及使之干燥, 获得 0.4 克 (55%) ($\pm$) - 8-氨基-4- (3-氯苯基) - 6- [(4-氯苯基) 羟基 (1-甲基-1H-咪唑-5-基) 甲基] - 2 (1H) - 喹啉酮 (中间体 62 号)。

表 I-1 至 I-2 列出根据上述实例之一制备的中间体。

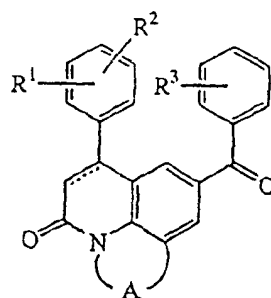
表 I-1:



中间体号	实例号	-A-	R^1	R^2	物理数据
1	A.6	$-(CH_2)_3-$	3-Cl	H	-
2	A.6	$-(CH_2)_2-$	3-Br	H	-
3	A.6	$-(CH_2)_2-$	3-Cl	H	mp. 138°C
4	A.6	$-(CH_2)_2-$	4-Cl	H	-
5	A.6	$-(CH_2)_2-$	3-Cl	4-Cl	-
6	A.6	$-(CH_2)_2-$	3-CH ₃	H	-
7	A.7	$-(CH_2^*)_2-O-$	3-Cl	H	-

*: CH_2 部分连接于 2-喹啉酮部分的氮原子上

表 I-2:



5

中间 体号	实例 号	----	-A-	R ¹	R ²	R ³	物理 数据
8	A.2	单键	-(CH ₂) ₃ -	3-Cl	H	4-Cl	Mp.176 °C
9	A.2	单键	-(CH ₂) ₂ -	H	H	4-Cl	-
10	A.2	单键	-(CH ₂) ₂ -	3-Br	H	4-Cl	-
11	A.2	单键	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-Cl	mp.140 °C
12	A.2	单键	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-F	-
13	A.2	单键	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	3-Cl	-
14	A.2	单键	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	4-Cl	4-Cl	-
15	A.2	单键	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	H	-
16	A.2	单键	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-CH ₃	-
17	A.2	单键	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	2-Cl	-
18	A.2	单键	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-OCH ₃	-
19	A.2	单键	-(CH ₂) ₂ -	4-Cl	H	4-Cl	-
20	A.2	单键	-(CH ₂) ₂ -	3-CH ₃	H	4-Cl	-
21	A.4	双键	-(CH ₂) ₂ -	H	H	4-Cl	-
22	A.4	双键	-(CH ₂) ₂ -	3-Br	H	4-Cl	-
23	A.4	双键	-(CH ₂) ₃ -	3-Cl	H	4-Cl	mp.194 °C
24	A.3	双键	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-Cl	mp.191 °C
25	A.3	双键	-CH=CH-	3-Cl	H	4-Cl	-
26	A.5	双键	-(CH ₂ *) ₂ -O-	3-Cl	H	4-Cl	mp.135 °C
27	A.5	双键	-CH ₂ *-O-	3-Cl	H	4-Cl	mp.154 °C

10

中间 体号	实例 号	----	-A-	R ¹	R ²	R ³	物理 数据
28	A.4	双键	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-F	-
29	A.4	双键	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	3-Cl	-
30	A.4	双键	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	4-Cl	4-Cl	-
31	A.4	双键	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	H	-
32	A.4	双键	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-CH ₃	-
33	A.4	双键	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	2-Cl	-
34	A.4	双键	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-OCH ₃	-
35	A.4	双键	-(CH ₂) ₂ -	4-Cl	H	4-Cl	-
36	A.4	双键	-(CH ₂) ₂ -	3-CH ₃	H	4-Cl	-

*: CH₂ 部分连接于 2-喹啉酮部分的氮原子上

B. 最后化合物的制备

5 实例 B.1

1-甲基咪唑 (4.55 毫升) 于 THF (200 毫升) 的溶液, 经冷却至 -70℃。加丁基锂 (1.6M 于己烷中, 35.9 毫升), 混合物于 -70℃ 搅拌 30 分钟。加三乙硅烷基氯 (10.4 毫升), 混合物缓慢加温至室温。混合物经冷却至 -70℃, 滴加丁基锂 (1.6M 于己烷中, 35.9 毫升), 混合物于 -70℃ 搅拌 1 小时, 然后温至 -15℃。移除液浴, 混合物冷却至 -70℃。加中间体 (24 号) (20 克), 混合物于 -70℃ 搅拌 30 分钟。混合物进行水解, 以乙酸乙酯萃取。有机层予以分离、使之干燥及过滤, 溶剂予以蒸发。残物以管柱层析 (溶离液: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97/3/0.1) 进行纯化。获得 24 克 (±) -6-(3-氯苯基)-8-[(4-氯苯基)羟基(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-1,2-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4-酮 (化合物 5 号, 213.6℃)。

实例 B.2

20 化合物 1 号 (2.5 克) 于甲酰胺 (10 毫升) 及乙酸 (20 毫升) 的混合物, 于 160℃ 搅拌 4 小时。混合物倒至冰上、以氨水溶液调成碱性

以及 DCM 萃取。有机层予以分离、使之干燥及过滤，溶剂予以蒸发。残物以硅胶管柱层析（溶离液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0.1）进行纯化。收集纯溶离份，溶剂予以蒸发。残物以 2-丙酮/DIPE 处理。沉淀物经过滤移除及使之干燥，获得 1 克（41%）（±）-6-（3-氯苯基）-8-〔（4-氯苯基）（1-甲基-1H-咪唑-5-基）甲基]-1,2-二氢-4H-吡咯并〔3,2,1-ij〕喹啉-4-酮一水合物（化合物 6 号，147.0℃）。

实例 B. 3

10 化合物 5 号（2 克）于亚硫酸氯（8 毫升）的混合物，于室温搅拌过夜。溶剂经蒸发至干。产物直接利用，无须进一步纯化，获得 2.07 克（100%）（±）-8-〔氯基（4-氯苯基）（1-甲基-1H-咪唑-5-基）甲基]-6-（3-氯苯基）-1,2-二氢-4H-吡咯并〔3,2,1-ij〕喹啉-4-酮单盐酸盐（化合物 7 号）。

15

实例 B. 4

20 化合物 7 号（2.07 克）于 THF（15 毫升）的混合物，于室温倒至氨水溶液（40 毫升）中。混合物于室温搅拌 4 小时，然后以 DCM 萃取及倾析。有机层使之干燥及过滤，溶剂予以蒸发。残物以硅胶管柱层析（溶离液：甲苯/2-丙醇/ NH_4OH 50/50/1）进行纯化。收集纯溶离份，溶剂予以蒸发。残物自 CH_2Cl_2 /乙醚中再结晶析出。沉淀物经过滤移除及使之干燥，获得 0.65 克（±）-8-〔氯基（4-氯苯基）（1-甲基-1H-咪唑-5-基）甲基]-6-（3-氯苯基）-1,2-二氢-4H-吡咯并〔3,2,1-ij〕喹啉-4-酮（化合物 8 号）。

25

实例 B. 5

30 化合物 8 号（12.4 克）予以分离及以 Chiracel OD 非对称管柱层析（溶离液：100% CH_3OH ）进行纯化。收集二组纯溶离份。第一组溶离份的溶剂予以蒸发。残物自 2-丙醇（200 毫升）及 DIPE（200 毫升）中结晶析出。沉淀物经过滤移除及使之干燥，获得 4.4 克（A）-8-〔氯基（4-氯苯基）（1-甲基-1H-咪唑-5-基）甲基]-6-（3-氯苯基）-1,2-二氢-4H-吡咯并〔3,2,1-ij〕喹啉-4-酮（化

合物 9 号； $[\alpha]_D^{20} = -27.94^\circ$ ($c = 9.1$ 毫克/毫升于甲醇中)。

第二组溶离份的溶剂予以蒸发。残物自 2-丙醇(250 毫升)及 DIPE (350 毫升) 中结晶析出。沉淀物经过滤移除及使之干燥, 获得 4.1 克 (B) - 8 - [氨基(4-氯苯基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基] - 6 - (3-氯苯基) - 1,2-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4-酮(化合物 10 号； $[\alpha]_D^{20} = +28.21^\circ$ ($c = 9$ 毫克/毫升, 于甲醇中))。

实例 B. 6

10 中间体(50 号)(2.7 克)、二溴甲烷(3 毫升)及碳酸钾(2.8 克)于 DMF(90 毫升)的混合物, 于 80°C 搅拌 3 小时。加水。混合物以赛力特硅藻土过滤、以水洗涤及以 DCM 萃取。有机层予以分离、使之干燥及过滤, 溶剂予以蒸发。残物以硅胶管柱层析(溶离液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0.2) 进行纯化。收集纯溶离份, 溶剂予以蒸发。残物自 2-丙酮及乙醚中结晶析出。沉淀物经过滤移除及使之干燥, 获得 0.86 克(31%) ($\pm$) - 6 - (3-氯苯基) - 8 - [(4-氯苯基)羟基(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基] - 2H,4H-噁唑并[5,4,3-ij]喹啉-4-酮(化合物 15 号)。

20 实例 B. 7

化合物 6 号(1.2 克)及硫化磷(2.4 克)于吡啶(30 毫升)的混合物, 经搅拌回流 6 小时, 然后倒入水中。沉淀物经过滤移除、以水充分清洗、以 DCM 处理、使之干燥及过滤, 溶剂经蒸发至干。残物以硅胶管柱层析(溶离液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0.1) 进行纯化。收集纯溶离份, 溶剂予以蒸发。残物自 ACN 及 DIPE 中结晶析出。沉淀物经过滤移除及使之干燥, 获得 0.36 克(29.2%) ($\pm$) - 6 - (3-氯苯基) - 8 - [(4-氯苯基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基] - 1,2-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4-硫酮(化合物 27 号)。

30

实例 B. 8

中间体(62 号)(1.8 克)及亚胺乙酸乙酯(0.9 克)于甲醇(40

毫升)的混合物,予以搅拌回流4小时。溶剂经蒸发至干。残物以DCM及 K_2CO_3 (10%于 H_2O 中)处理。有机层予以分离、使之干燥及过滤,溶剂予以蒸发。残物以硅胶管柱层析(溶离液: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 95/5/0.5)进行纯化。收集纯溶离份,溶剂予以蒸发。残物自DIPE中
 5 结晶析出。沉淀物经过滤移除及使之干燥,获得0.4克(21.2%)($\pm$)-6-(3-氯苯基)-8-[(4-氯苯基)羟基(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-2-甲基-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉-4-酮(化合物30号,熔点 $170^\circ C$)。

依此类似方式,又制备得($\pm$)-6-(3-氯苯基)-8-[(4-
 10 -氯苯基)羟基(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-2-苯基-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉-4-酮(化合物31号)。

实例 B. 9

中间体(62号)(2.1克)1,1'-羰基二咪唑(4.1克)于THF(60
 15 毫升)的混合物,经搅拌回流3小时。混合物倒至水中,以DCM萃取。有机层予以分离、以水洗涤、使之干燥及过滤,溶剂经蒸发至干。残物以硅胶管柱层析(溶离液: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 90/10/0.5)进行纯化。收集纯溶离份,溶剂予以蒸发。残物自 CH_3OH 及DIPE中结晶析出。沉淀物经过滤移除及使之干燥,获得0.7克(31.8%)($\pm$)-
 20 6-(3-氯苯基)-8-[(4-氯苯基)羟基(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4H-咪唑并[4,5,1-ij]喹啉-2,4(1H)-二酮(化合物34号,熔点 $256^\circ C$)。

实例 B. 10

25 中间体(62号)(2.1克)于水(21毫升)及硫酸(36N, 42毫升)的混合物,于冰浴上冷却至 $5^\circ C$ 。滴加 $NaNO_2$ (3.6毫升;溶液80克/100毫升),同时温度保持于 $5^\circ C$ 。混合物于冰浴上搅拌1小时、倒至冰水中,以浓 NH_4OH 溶液调成碱性及以DCM萃取。有机层予以分离、使之干燥及过滤,溶剂予以蒸发。残物以硅胶管柱层析(溶离液:
 30 $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 97.5/2.5/0.1)进行纯化。收集纯溶离份,溶剂予以蒸发。残物自2-丙酮及DIPE中结晶析出。沉淀物经过滤移除及使之干燥,获得0.35克(16.3%)($\pm$)-6-(3-氯苯基)-8-[(4

- 氯苯基) 羟基 (1-甲基-1H-咪唑-5-基) 甲基] - 4H-1, 2, 3-三唑并 [4,5,1-ij] 喹啉-4-酮 (化合物 35 号, 熔点 226℃)。

实例 B. 11

- 5 中间体 (54 号) (3.4 克) 及咪唑 (2.01 克) 于 ACN (40 毫升) 的混合物, 经搅拌回流 3 小时。混合物予以蒸发, 残物以 DCM 处理。有机层以水洗涤、使之干燥、过滤移除及蒸发。残物以硅胶管柱层析 (分离液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0.1) 进行纯化。收集纯分离份, 予以蒸发。自乙酸乙酯及 DIPE 中结晶析出。获得 1.9 克 (65%) ($\pm$)
- 10 - 7- (3-氯苯基) - 9- [(4-氯苯基) - 1H-咪唑-1-基甲基] - 2, 3-二氢-1H, 5H-苯并 [ij] 喹啉-5-酮 (化合物 36 号, 熔点 195.2℃)。

实例 B. 12

- 15 1,1'-羰基二咪唑 (4 克) 于室温加至中间体 (53 号) (5.4 克) 于 THF (70 毫升) 的溶液, 混合物于室温经搅拌 16 小时。加水, 混合物以 DCM 萃取。有机层使之干燥、过滤及蒸发。残物以硅胶管柱层析 (分离液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97.5/2.5/0.1) 进行纯化。收集纯分离份, 予以蒸发。残物以硅胶管柱层析 (分离液: 环己烷/2-丙醇
- 20 / NH_4OH 80/20/0.1) 进行纯化。收集纯分离份, 予以蒸发。残物以乙醚处理, 过滤移除, 获得 1.3 克 (22%) ($\pm$) - 7- (3-氯苯基) - 9- [(4-氯苯基) - 1H-咪唑-1-基甲基] - 2, 3, 6, 7-四氢-1H, 5H-苯并 [ij] 喹啉-5-酮 (化合物 37 号, 熔点 93.6℃)。

25 实例 B. 13

- 中间体 (48 号) (2.3 克) 及咪唑 (1.8 克) 于 ACN (50 毫升) 的混合物, 经搅拌回流 4 小时。溶剂经蒸发至干。残物以 DCM 处理, 以水洗涤及倾析。有机层使之干燥及过滤, 溶剂经蒸发至干。残物以硅胶管柱层析 (分离液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0.1) 进行纯化。
- 30 收集纯分离份, 溶剂予以蒸发。残物自 ACN 及 DIPE 中结晶析出。沉淀物经过滤移除及使之干燥, 获得 1.3 克 ($\pm$) - 6- (3-氯苯基) - 8- [(4-氯苯基) - 1H-咪唑-1-基甲基] - 2H, 4H-噁唑并 [5,4,3

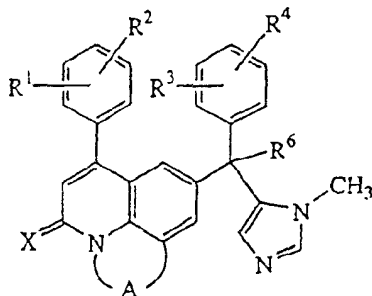
-ij] 喹啉-4-酮 (化合物 52 号)。

实例 B.14

硫化磷 (6 克) 加至化合物 38 号 (3 克) 于吡啶 (40 毫升) 的混
 5 合物。此混合物经搅拌回流 6 小时。加冰水。沉淀物经过滤移除, 以
 水洗涤及以 DCM 处理。有机层予以分离、使之干燥及过滤, 溶剂经蒸
 发至干。残物以硅胶管柱层析 (分离液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/98.5/1.5$) 进
 行纯化。收集纯分离份, 溶剂予以蒸发。残物自 ACN 及 DIPE 中结晶
 析出。沉淀物经过滤移除及使之干燥, 获得 1.1 克 ($\pm$) -6-(3-氯
 10 苯基)-8-[(4-氯苯基)-1H-咪唑-1-基甲基]-1,2-二氢
 -4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4-硫酮 (化合物 50 号)。

表 F-1 及 F-3 列出根据上述实例之一制备得的化合物。

15 表 F-1:



化合物号	实例号	X	-A-	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	物理数据
1	B.1	O	-(CH ₂) ₂ -	H	H	4-Cl	H	OH	mp. 240°C
2	B.3	O	-(CH ₂) ₂ -	H	H	4-Cl	H	Cl	(2)
3	B.4	O	-(CH ₂) ₂ -	H	H	4-Cl	H	NH ₂	mp. 218°C
4	B.1	O	-(CH ₂) ₂ -	3-Br	H	4-Cl	H	OH	mp. 210°C
5	B.1	O	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-Cl	H	OH	mp. 213.6°C
6	B.2	O	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-Cl	H	H	mp. 147.0°C; (1)
7	B.3	O	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-Cl	H	Cl	(2)

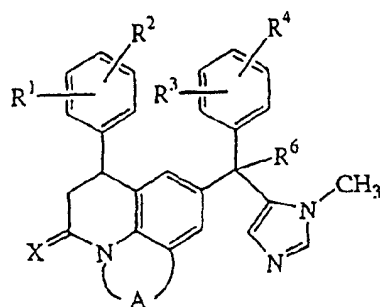
化合物号	实例号	X	-A-	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	物理数据
8	B.4	O	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-Cl	H	NH ₂	mp. 165°C
9	B.5	O	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-Cl	H	NH ₂	(A); [α] _D ²⁰ = -27.94°
10	B.5	O	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-Cl	H	NH ₂	(B); [α] _D ²⁰ = +28.21°
11	B.1	O	-(CH ₂) ₃ -	3-Cl	H	4-Cl	H	OH	mp. 210°C(dec.)
12	B.1	O	-(CH ₂) ₃ -	3-Cl	H	4-Cl	H	OH	mp. 232°C; (2)
13	B.3	O	-(CH ₂) ₃ -	3-Cl	H	4-Cl	H	Cl	(2)
14	B.4	O	-(CH ₂) ₃ -	3-Cl	H	4-Cl	H	NH ₂	mp. 190°C
15	B.6	O	-CH ₂ [*] -O-	3-Cl	H	4-Cl	H	OH	mp. 196°C
16	B.3	O	-(CH ₂) ₂ -O-	4-Cl	H	4-Cl	H	Cl	(2)
17	B.1	O	-(CH ₂ [*]) ₂ -O-	3-Cl	H	4-Cl	H	OH	mp. 252°C
18	B.4	O	-(CH ₂ [*]) ₂ -O-	3-Cl	H	4-Cl	H	NH ₂	mp. 210°C
19	B.1	O	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-F	H	OH	mp. 224°C
20	B.3	O	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-F	H	Cl	(2)
21	B.4	O	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-F	H	NH ₂	mp. 235°C
22	B.1	O	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	3-Cl	H	OH	mp. 220°C
23	B.1	O	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	H	H	OH	mp. 260°C
24	B.1	O	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-CH ₃	H	OH	mp. 245°C
25	B.1	O	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	2-Cl	H	OH	mp. 210°C; (1)
26	B.1	O	-(CH ₂) ₂ -	3-CH ₃	H	4-Cl	H	OH	mp. 242°C
27	B.7	S	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-Cl	H	H	mp. 138°C
30	B.8	O	-CH(CH ₃)=N-	3-Cl	H	4-Cl	H	OH	mp. 170°C
31	B.6	O	-CH(C ₆ H ₅)=N-	3-Cl	H	4-Cl	H	OH	mp. 176°C
32	B.3	O	-CH(C ₆ H ₅)=N-	3-Cl	H	4-Cl	H	Cl	(1)
33	B.4	O	-CH(C ₆ H ₅)=N-	3-Cl	H	4-Cl	H	NH ₂	mp. 215°C
34	B.9	O	-CO-NH-	3-Cl	H	4-Cl	H	OH	mp. 256°C
35	B.10	O	-N=N-	3-Cl	H	4-Cl	H	OH	mp. 226°C

*: CH₂ 部分连接于 2-喹啉酮部分的氮原子上

(1) : 水合物(1 : 1)

(2) : 盐酸盐 (1 : 1)

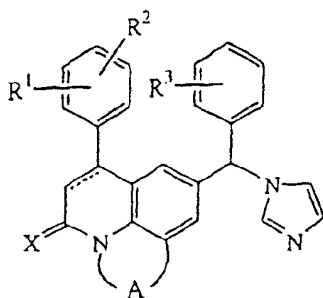
表 F-2:



化合物号	实例号	X	-A-	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	物理数据
28	B.1	O	-(CH ₂) ₂ -	3-Cl	H	4-Cl	H	OH	mp. 248°C
29	B.1	O	-(CH ₂) ₃ -	3-Cl	H	4-Cl	H	OH	(3); mp. 154°C

(3) : 乙二酸盐 (1:1) 水合物 (1:1)

表 F-3:



化合物号	实例号	双键	-A-	X	R ¹	R ²	R ³	物理数据
36	B.11	双键	-(CH ₂) ₃ -	O	3-Cl	H	4-Cl	mp. 195.2°C
37	B.12	双键	-(CH ₂) ₃ -	O	3-Cl	H	4-Cl	mp. 93.6°C
38	B.11	双键	-(CH ₂) ₂ -	O	3-Cl	H	4-Cl	mp. 204.1°C
39	B.13	双键	-(CH ₂) ₂ -	O	3-Cl	H	H	mp. 200°C
40	B.13	双键	-(CH ₂) ₂ -	O	3-Cl	H	2-Cl	mp. 216°C
41	B.13	双键	-(CH ₂) ₂ -	O	3-Cl	H	3-Cl	mp. 180°C
42	B.13	双键	-(CH ₂) ₂ -	O	3-Cl	H	4-F	mp. 210°C
43	B.13	双键	-(CH ₂) ₂ -	O	3-Cl	H	4-CH ₃	mp. 210°C
44	B.13	双键	-(CH ₂) ₂ -	O	3-Cl	H	4-OCH ₃	mp. 120°C
45	B.13	双键	-(CH ₂) ₂ -	O	3-Cl	4-Cl	4-Cl	mp. 210°C

化合物号	实例号	---	-A-	X	R ¹	R ²	R ³	物理数据	
5	46	B.13	双键	-(CH ₂) ₂ -	O	4-Cl	H	4-Cl	mp. 190°C; (1)
	47	B.13	双键	-(CH ₂) ₂ -	O	3-CH ₃	H	4-Cl	mp. 200°C
	48	B.13	双键	-(CH ₂) ₂ -	O	3-Br	H	4-Cl	mp. 196°C
	49	B.13	双键	-(CH ₂) ₂ -	O	H	H	4-Cl	mp. 184°C; (1)
	50	B.14	双键	-(CH ₂) ₂ -	S	3-Cl	H	4-Cl	mp. 253°C
10	51	B.11	双键	-CH=CH-	O	3-Cl	H	4-Cl	mp. 104°C
	52	B.13	双键	-(CH ₂ [*])-O-	O	3-Cl	H	4-Cl	mp. 208°C
	53	B.13	双键	-(CH ₂ [*]) ₂ -O-	O	3-Cl	H	4-Cl	mp. 180°C

*: CH₂ 部分连接于 2-喹啉酮部分的氮原子上

(1): 乙二酸盐 (2: 3) 盐

15 C. 药理实例

实例 C.1: “于体外法呢基蛋白质转移酶的抑制分析”

人类法呢基蛋白质转移酶基本上依 [Y. Reiss 等著, 方法: 酶方法手册 (Methods: A Companion to Methods in Enzymology), 1 卷, 241-245 页, 1990 年] 所述制备。克斯敦 (Kirsten) 病毒转形人类骨肉瘤 (KHOS) 细胞 [美国标准培养采集中心 (American Type Culture Collection), 罗克维尔, 马里兰州, 美国] 长成固体肿瘤于裸小鼠或长成单层细胞培养物, 作人类酶来源。简言之, 细胞或肿瘤于含有 50mM Tris、1mM EDTA, 1mM GETA 及 0.2mM 苯甲磺酰氟 (pH 7.5) 的缓冲液中均质化。均质液以 28,000×g 离心 60 分钟, 收集上清液。制备 30-50% 硫酸铵部分, 所得沉淀物再悬浮于少量 (10 至 20 毫升) 含有 20mM Tris、1mM 二硫苏糖醇及 20μM ZnCl₂ 的透析缓冲液。硫酸铵部分以相同缓冲液 (更换二次) 透析过夜。透析物置于以补充 0.05M NaCl 的 100 毫升透析缓冲液预平衡之 10×1 厘米 Q Fast Flow Sepharose (Pharmacia LKB 生物技术公司, 皮斯卡塔伟, 纽泽西州, 美国) 上。管柱以另份 50 毫升透析缓冲液加 0.05M NaCl 洗涤, 接着以梯度 0.05M 至 0.25M NaCl 制备成的透析缓冲液洗涤。酵素活性以线性梯度 0.25 至 1.0 M NaCl 制备成的透析缓冲液溶

离测定。收集含 4 至 5 毫升量管柱溶离液的部分，分析法呢基蛋白质转移酶活性。收集具酵素活性的部分，补充以 100 μM ZnCl_2 。酵素样品于 -70°C 冷冻贮存。

- 法呢基蛋白质转移酶的活性用法呢基转移酶 [^3H] 闪烁接近分析
- 5 (the Farnesyl Transferase [^3H] Scintillation Proximity Assay, Amersham 国际 plc. 英国)，于制造商指示的条件下测定。分析酶的抑制剂时，0.20 μCi [^3H] - 法呢基焦磷酸盐受质及生物素化薄片质 (lamin) B 肽受质 (生物素 - YRASNRSCAIM) 与受试化合物混合于由 50mM HEPES、30mM MgCl_2 、20mM KCl 、5mM 二硫苏糖醇、
- 10 0.01% Triton X-100 组成的反应缓冲液。受试化合物释出于 10 μl 量二甲亚砜 (DMSO) 成浓度 1 及 10 $\mu\text{g/ml}$ 于最后量 100 μl 中。反应混合物加温至 37°C 。加 20 μl 稀释的人类法呢基蛋白质转移酶以起始酵素反应。于 37°C 及 60 分钟反应培育期间，加足量酵素制剂以产生 4000 至 15000cpm 反应产物。又加 STOP/闪烁接近珠试剂 (Amersham) 使反
- 15 应终止。反应产物 [^3H] - 法呢基 - (Cys) - 生物素薄片质 B 肽捕获于抗生蛋白链菌素 (streptavidin) 连接之闪烁接近珠。于有或无受试人物存在下合成的 [^3H] - 法呢基 - (Cys) - 生物素薄片质 B 肽，由瓦雷 1480 型微贝他液体闪烁计数器 (Wallac Model 1480 Microbeta Liquid Scintillation Counter) 计量成 cpm。产物的 cpm 视为法呢基
- 20 蛋白质转移酶活性。于受试化合物存在下观察得的蛋白质法呢基转移酶活性，以抑制百分率表示。依另外的研究，某些受试化合物对法呢基蛋白质转移酶展示 50% 或更高的抑制率，则评估成酶活性的浓度 - 依赖性抑制率。依这些研究，用 VAX 电脑，由 R. W. 詹森医药研究所科学资讯部 (斯普林毫斯，宾西凡尼亚州，美国) [R. W. Johnson
- 25 Pharmaceutical Research Institute (Spring House, PA, USA)] 书写的 LGIC_{50} 电脑程序，计算受试化合物的效果成 IC_{50} (对酶活性产生 50% 抑制率的受试化合物浓度)。

化合物 36 号的 IC_{50} 值为 21nM，而化合物 38 号的 IC_{50} 值为 15nM。

实例 C. 2: “ras - 转形细胞表型反转分析”

- 30 活化致癌基因 (例如突变 ras 基因) 插入至小鼠 NIH 3T3 细胞，使细胞转化成转型表型，细胞变成致瘤的，于半固体培养质上固定独立生长，且失去接触性抑制，失去接触性抑制使得细胞培养物不再形

成均匀单层。反之，细胞积聚成多细胞小瘤，极高度饱实稠密地生长于塑胶组织培养皿。药剂例如能回复 ras 转形表型的蛋白质法呢基转移酶抑制剂，使细胞培育恢复成均匀单层生长型态。回复状态由计数组织培养皿中的细胞数而轻易监测。转形细胞比回复成非转形表型的细胞获得更多细胞数。会回复转形表型的化合物对具 ras 基因突变的肿瘤能产生抗肿瘤效果。

方法：

化合物于组织培养基中筛选经 T24 活化的人类 H-ras 基因转形的 NIH 3T3 细胞。细胞以初始密度每凹洞（9.6 厘米²表面积）200,000 个细胞播种于 6 凹洞密集组织培养皿。受试化合物立即加至含 3.0μl 量 DMSO 的 3.0ml 细胞生长培养质，而 DMSO 于细胞生长培养基的最后浓度为 0.1%。受试化合物以浓度 5、10、50、100 及 500nM 浓度进行，以经 DMSO 处理媒物作对照组。（若于 5nM 为高活性，则受试化合物用较低浓度）。细胞增殖 72 小时，然后以 1.0ml 胰蛋白酶-EDTA 细胞分离培养液剥离细胞，用 Coulter 颗粒计数器计数。

测定：

细胞数用 Coulter 颗粒计数器测量，以每凹洞的细胞数表示。所有细胞计数均减数 200,000 以对初始细胞置入密度作校准。

对照组细胞计数 = [以 DMSO 媒液培育细胞的细胞计数 - 200,000]。

受试化合物组细胞计数 = [以受试化合物培育细胞的细胞计数 - 200,000]。

25

$$\text{受试化合物抑制率 \%} = \left[1 - \frac{\text{受试化合物组细胞计数}}{\text{对照组细胞计数}} \right] \times 100 \%$$

30 若数据充分，计算出 IC₅₀ 值（即，能抑制 50% 酶活性所需的受试化合物浓度），概述于表 C.2。

表 C. 2:

化合物号	IC ₅₀ (nM)
1	142
3	51
4	50
5	7.8
6	32
8	6.4
10	3.2
12	66
14	7.3
15	48
17	63
18	> 500
19	240
21	18
22	352
23	442
24	12
25	37
26	21
27	37.1
28	100
29	184
30	373
31	> 500
33	73.1
34	> 500
35	> 500
40	> 500
41	> 500
44	353
45	> 500
48	> 500
49	> 500
51	> 500
53	> 500

实例 C.3：“法呢基蛋白质转移酶抑制续发性肿瘤模型”

酶法呢基转移酶催化法呢基焦磷酸盐衍生的法呢基部分与致癌基因产物 p21^{ras} 共价附着，使得 p21^{ras} 附着至质膜。一旦附着至质膜，p21^{ras} 的突变或致癌基因型会提供讯息使恶性肿瘤细胞转形及难控制生长。

5 因此，蛋白质法呢基转移酶的抑制剂会防阻 p21^{ras} 的膜附着，及抑制 ras - 转形的肿瘤生长。

裸小鼠经腹股沟区皮下接种 1×10⁶ 个 T24 活化人类 H-ras 基因转形 NIH 3T3 纤维组织母细胞（T24 细胞）。经 3 天肿瘤建立后，由口服途径开始以受试化合物处理。受试化合物溶于 20% β - 环糊精于
10 0.1N HCl 溶液，以每 10g 小鼠体重经口投予 0.1ml 化合物溶液。常规剂量为 6.25、12.5 及 25 毫克/千克。于随后 15 天处理期间，监测体重及肿瘤大小。结束处理时，杀死动物，称取肿瘤重量。

“平均载体处理的肿瘤重量”定义作以受试化合物处理 10 至 15 只小鼠后的平均肿瘤重量。

15 “平均肿瘤重量”定义作未以受试化合物处理 10 至 15 只小鼠的平均肿瘤重量。

平均肿瘤重量

20 %最后肿瘤重量减少率 = [1 - $\frac{\text{平均肿瘤重量}}{\text{平均载体处理的肿瘤重量}}$] × 100 %

表 C.3

化合物	剂量	% 最后肿瘤重量减少率
8	6.25 毫克/千克 bid, po	41 %
	12.25 毫克/千克 bid, po	44 %
	25 毫克/千克 bid, po	49 %