



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105392784 B

(45)授权公告日 2018.10.09

(21)申请号 201480042153.0

(22)申请日 2014.07.10

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105392784 A

(43)申请公布日 2016.03.09

(30)优先权数据
13003815.1 2013.07.31 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.01.26

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2014/001895 2014.07.10

(87)PCT国际申请的公布数据
W02015/014442 EN 2015.02.05

(73)专利权人 默克专利股份公司
地址 德国达姆施塔特

(72)发明人 D.多施 H-P.布赫施塔勒

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 关立新 万雪松

(51)Int.Cl.
C07D 401/14(2006.01)
C07D 413/14(2006.01)
C07D 401/06(2006.01)
A61K 31/517(2006.01)
A61P 9/00(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

(56)对比文件
WO 2013012723 A1,2013.01.24,
H.Bregman,等.Discovery of a Class of
Novel Tankyrase Inhibitors that Bind to
Both the Nicotinamide Pocket and the
Induced Pocket.《J.Med.Chem.》.2013,第56卷
(第3期),1341-1345.

审查员 田丁丁

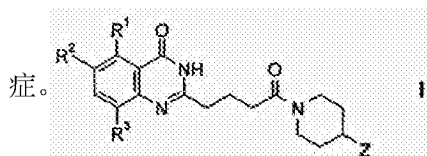
权利要求书3页 说明书52页

(54)发明名称

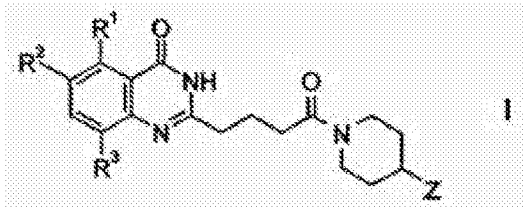
氧代喹唑啉基-丁酰胺衍生物

(57)摘要

式I的化合物,其中,R¹-R³和Z具有权利要求1中所示的含义,是端锚聚合酶(Tankyrase)的抑制剂,并且尤其可以用于治疗疾病,例如癌症、心血管疾病、中枢神经系统损伤和各种形式的炎症。

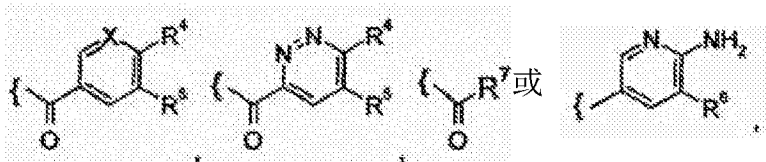


1. 式I的化合物



其中

Z代表



X代表CH或N,

R^1 、 R^2 各自彼此独立地代表H、F或Cl,

R^3 代表H、F、Cl、 CH_3 或 OCH_3 ,

R^4 代表H、F、A、CN、OA或Y,

R^5 代表H、F、A或OA,

R^6 代表CN或2-嘧啶基,

R^7 代表Het²,

A代表具有1-8个C原子的无支链或支链烷基,其中,一或两个非相邻的CH-和/或 CH_2 -基团可以被N-或O-原子替代,且其中,1-7个H原子可以被F、Cl和/或OH替代,

Y代表可以被A或 $(\text{CH}_2)_n\text{Het}^1$ 取代的吡啶基,

Het¹代表吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或哌嗪基,其每个可以被A取代,

Het²代表吡啶基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、吡咯基、噻唑基、呋喃基或噻吩基,其每个可以被A取代,

n是0、1、2、3或4,

以及其可药用盐。

2. 按照权利要求1的化合物,其中

A代表具有1-6个C原子的无支链或支链烷基,其中,一或两个非相邻的 CH_2 -基团可以被O-原子替代,且其中,1-7个H原子可以被F和/或OH替代,

以及其可药用盐。

3. 按照权利要求1的化合物,其中

R^1 、 R^2 各自彼此独立地代表H、F或Cl,

R^3 代表H、F、Cl、 CH_3 或 OCH_3 ,

R^4 代表H、F、A、CN、OA或Y,

R^5 代表H、F、A或OA,

A代表具有1-6个C原子的无支链或支链烷基,其中,1-3个H原子可以被F和/或OH替代,

Y代表可以被A、甲氧基乙基或 $(\text{CH}_2)_n\text{Het}^1$ 取代的吡啶基,

Het¹代表吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或哌嗪基,其每个可以被A取代,

Het²代表吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、吡咯基、噻唑基、呋喃基或噻吩基,其每个可以被A取代,

A代表具有1-6个C原子的无支链或支链烷基,其中,1-3个H原子可以被F和/或OH替代,
n是0、1、2、3或4,
以及其可药用盐。

4.按照权利要求1的化合物,其中

R¹代表H,

R²代表H或F,

R³代表H、CH₃或F,

R⁴代表H、CN、OCH₃、1-乙基-1H-吡唑-4-基、1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡唑-4-基或1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吡唑-4-基,

R⁵代表H、CH₃、F或OCH₃,

Het²代表吡唑基或咪唑基,其每个可以被A取代,

A代表具有1-6个C原子的无支链或支链烷基,其中,1-3个H原子可以被F和/或OH替代,
以及其可药用盐。

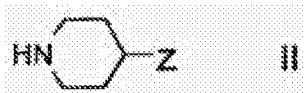
5.化合物,选自

编号	名称
"A1"	2-[4-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基]-3H-喹唑啉-4-酮
"A2"	2-[4-(4-苯甲酰基-哌啶-1-基)-4-氧代-丁基]-3H-喹唑啉-4-酮
"A3"	2-[4-(4-苯甲酰基-哌啶-1-基)-4-氧代-丁基]-6-氟-8-甲基-3H-喹唑啉-4-酮
"A4"	6-氟-2-[4-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基]-8-甲基-3H-喹唑啉-4-酮
"A5"	6,8-二氟-2-[4-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基]-3H-喹唑啉-4-酮
"A6"	2-[4-(4-苯甲酰基-哌啶-1-基)-4-氧代-丁基]-6,8-二氟-3H-喹唑啉-4-酮
"A7"	2-[4-[4-(3-甲基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基]-3H-喹唑啉-4-酮
"A8"	2-[4-[4-(3-氟-4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基]-3H-喹唑啉-4-酮
"A9"	2-[4-[4-(3-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基]-3H-喹唑啉-4-酮
"A10"	2-(4-[4-[4-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-苯甲酰基]-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基)-3H-喹唑啉-4-酮
"A11"	2-[4-(4-[4-[1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-苯甲酰基]-哌啶-1-基)-4-氧代-丁基]-3H-喹唑啉-4-酮
"A12"	2-[4-氧代-4-(4-[4-[1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-苯甲酰基]-哌啶-1-基)-丁基]-3H-喹唑啉-4-酮
"A13"	2-[4-[4-(4-甲氧基-3-甲基-苯甲酰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基]-3H-喹唑啉-4-酮
"A14"	6,8-二氟-2-[4-[4-(4-甲氧基-3-甲基-苯甲酰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基]-3H-喹唑啉-4-酮
"A15"	6-氟-2-[4-[4-(4-甲氧基-3-甲基-苯甲酰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基]-8-甲基-3H-喹唑啉-4-酮
"A16"	2-[4-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基]-3H-喹唑啉-4-酮
"A17"	4-[1-[4-(4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-丁酰基]-哌啶-4-基氧基]-苄腈
"A18"	2-[4-[4-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基]-3H-喹唑啉-4-酮
"A19"	6-氟-2-[4-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基]-3H-喹唑啉-4-酮
"A20"	6-氟-2-[4-[4-(3-氟-4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基]-3H-喹唑啉-4-酮
"A21"	6-氟-2-[4-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基]-3H-喹唑啉-4-酮
"A22"	4-[1-[4-(6-氟-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-丁酰基]-哌啶-4-基氧基]-苄腈
"A23"	6-氟-2-[4-[4-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基]-3H-喹唑啉-4-酮
"A24"	6-氟-2-[4-[4-(4-甲氧基-3-甲基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基]-3H-喹唑啉-4-酮
"A25"	8-氟-2-[4-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基]-3H-喹唑啉-4-酮
"A26"	8-氟-2-[4-[4-(3-氟-4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基]-3H-喹唑啉-4-酮
"A27"	4-[1-[4-(8-氟-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-丁酰基]-哌啶-4-基氧基]-苄腈
"A28"	8-氟-2-[4-[4-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基]-3H-喹唑啉-4-酮

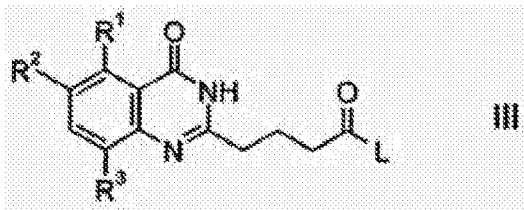
"A29"	8-氟-2-[4-[4-(4-甲氧基-3-甲基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基]-3H-喹唑啉-4-酮
"A30"	2-[4-(6-氨基-5-咪唑-2-基-3',4',5',6'-四氢-2'H-[3,4']联吡啶-1'-基)-4-氧代-丁基]-3H-喹唑啉-4-酮
"A31"	6-氨基-1'-[4-(6-氟-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-丁酰基]-1',2',3',4',5',6'-六氢-[3,4']联吡啶-5-甲腈
"A32"	2-[4-(6-氨基-5-咪唑-2-基-3',4',5',6'-四氢-2'H-[3,4']联吡啶-1'-基)-4-氧代-丁基]-6-氟-3H-喹唑啉-4-酮
"A33"	8-氟-2-[4-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基]-3H-喹唑啉-4-酮
"A34"	6-氨基-1'-[4-(8-氟-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-丁酰基]-1',2',3',4',5',6'-六氢-[3,4']联吡啶-5-甲腈
"A35"	2-[4-(6-氨基-5-咪唑-2-基-3',4',5',6'-四氢-2'H-[3,4']联吡啶-1'-基)-4-氧代-丁基]-8-氟-3H-喹唑啉-4-酮
"A36"	6-氨基-1'-[4-(4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-丁酰基]-1',2',3',4',5',6'-六氢-[3,4']联吡啶-5-甲腈
"A37"	8-氟-2-[4-[4-(4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基]-3H-喹唑啉-4-酮
"A38"	2-[4-[4-(4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基]-3H-喹唑啉-4-酮
"A39"	6-氟-2-[4-[4-(4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基]-3H-喹唑啉-4-酮
"A40"	2-[4-[4-(1-甲基-1H-咪唑-2-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基]-3H-喹唑啉-4-酮
"A41"	2-[4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基]-3H-喹唑啉-4-酮
"A42"	6,8-二氟-2-[4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基]-3H-喹唑啉-4-酮

以及其可药用盐。

6. 制备按照权利要求1-5的式I化合物及其可药用盐的方法,其特征不在于:
使式II的化合物



其中,Z具有权利要求1中所示的含义,
与式III的化合物反应,



其中, R^1 、 R^2 和 R^3 具有权利要求1中所示的含义,
L代表Cl、Br、I,或游离或反应性地官能修饰的OH基团,
和/或

将式I的碱或酸转变为一种它的盐。

7. 药物,其含有至少一种按照权利要求1-5中任一项的式I的化合物和/或其可药用盐,
以及任意的可药用载体、赋形剂或媒介物。

8. 按照权利要求1-5中任一项的式I的化合物和其可药用盐在制备用于治疗 and/或预防
癌症、多发性硬化、心血管疾病、中枢神经系统损伤和不同形式的炎症的药物中的用途。

9. 按照权利要求8的用途,其中所述药物用于治疗 and/或预防选自下列的疾病:头、颈、
眼睛、口腔、喉咙、食道、支气管、喉头、咽、胸、骨、肺、结肠、直肠、胃、前列腺、膀胱、子宫、宫
颈、乳房、卵巢、睾丸或其它生殖器官的癌症,皮肤、甲状腺、血液、淋巴结、肾脏、肝、胰腺、
脑、中枢神经系统的癌症、实质固态瘤和血液携带的肿瘤。

氧代喹啉基-丁酰胺衍生物

[0001] 发明背景

[0002] 本发明的目标是,发现有价值性质的新的化合物,尤其是可以用于制备药物的那些化合物。

[0003] 本发明涉及抑制端锚聚合酶 (Tankyrase) (TANK) 和聚 (ADP-核糖) 聚合酶 PARP-1 的活性的氧代喹啉基-丁酰胺衍生物。因此,本发明的化合物用于治疗疾病,例如,癌症、多发性硬化、心血管疾病、中枢神经系统损伤和各种形式的炎症。本发明还提供了制备这些化合物的方法、含有这些化合物的药物组合物以及使用含有这些化合物的药物组合物来治疗疾病的方法。

[0004] 核酶聚 (ADP-核糖) 聚合酶-1 (PARP-1) 是 PARP 酶家族的成员。酶的这个不断增长家族由 PARP (例如, PARP-1、PARP-2、PARP-3 和 Vault-PARP) 以及端锚聚合酶 (Tankyrases) (TANK) (例如, TANK-1 和 TANK-2) 组成。PARP 还称为聚 (腺苷 5'-二磷酸-核糖) 聚合酶或 PARS (聚 (ADP-核糖) 合成酶)。

[0005] 有丝分裂纺锤体相关的聚 (ADP-核糖) 的聚合似乎需要 TANK-1。TANK-1 的聚 ADP-核糖基化活性对于纺锤体双极性的精确形成和维持是很关键的。此外,已经证明,在分裂后期之前的正常端粒分离需要 TANK-1 的 PARP 活性。干扰端锚聚合酶 (tankyrase) PARP 活性导致畸形有丝分裂,引起暂时的细胞周期停滞,这可能由于纺锤体检测点活化,而后引起细胞死亡。因此,期望端锚聚合酶 (tankyrases) 抑制作用对增殖的肿瘤细胞具有细胞毒素作用 (WO 2008/107478)。

[0006] M. Rouleau 等人,在 Nature Reviews, Volume 10, 293-301 的临床癌症研究 (表 2, 298 页) 中记载了 PARP 抑制剂。

[0007] 按照 Horvath 和 Szabo (Drug News Perspect 20 (3), 2007 年 4 月, 171-181) 的综述,最近的研究证明,PARP 抑制剂增加了癌细胞死亡,这主要是因为它们妨碍各种水平的 DNA 修复。更近的研究还证明,PARP 抑制剂通过抑制生长因子表达,或通过抑制生长因子诱导的细胞增殖响应,抑制血管生成。这些发现还与 PARP 抑制剂的体内抗癌效果的模式有关。

[0008] Tentori 等人, (Eur. J. Cancer, 2007, 43 (14) 2124-2133) 的研究还表明,PARP 抑制剂能够消除 VEGF 或胎盘生长因子诱导的迁移,并且防止在基于细胞的系统中形成小管类网络,以及减少体内血管生成。该研究还证明,在 PARP-1 剔除的小鼠中,生长因子诱导的血管生成不充分。研究结果为靶向 PARP 用于抗血管生成提供了证据,为 PARP 抑制剂在癌症治疗中的用途增加了新的治疗意义。

[0009] 众所周知的是,保守信号途径的缺陷在基本上所有癌症的起源和性质方面起到关键作用 (E.A. Fearon, Cancer Cell, Vol. 16, Issue 5, 2009, 366-368)。Wnt 途径是抗癌治疗的靶标。Wnt 途径的关键特征是被 β -连环蛋白破坏复合物所造成的 β -连环蛋白的蛋白水解 (降解) 受到控制。蛋白,例如 WTX、APC 或 Axin, 与降解过程有关。 β -连环蛋白的合适降解对于避免在许多癌症中观察到的 Wnt 途径的不合适活化很重要。端锚聚合酶 (Tankyrases) 抑制 Axin 的活性,并由此抑制 β -连环蛋白的降解。因此,端锚聚合酶 (tankyrase) 抑制剂使 β -连环蛋白的降解提高。期刊 Nature 中的文章,不但提供了对于控制

Wnt信号的蛋白的重要新见解,而且进一步支持了通过小分子来拮抗 β -连环蛋白水平和位置的方法(Huang等人,2009;Nature, Vol 461, 614-620)。化合物XAV939抑制DLD-1-癌细胞的生长。他们发现,XAV939通过提高AXIN1和AXIN2蛋白的水平,阻碍 β -连环蛋白的Wnt-刺激的积聚。作者随后的工作证明,XAV939通过抑制端锚聚合酶(tankyrases) 1和2(TNKS1和TNKS2)来控制AXIN水平,端锚聚合酶(tankyrases) 1和2两者都是聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)蛋白家族的成员(S.J. Hsiao等人,Biochimie 90, 2008, 83-92)。

[0010] 已经发现,按照本发明的化合物和其盐具有很有价值的药理学性能,同时具有很好的耐受性。

[0011] 本发明特别涉及抑制端锚聚合酶(Tankyrase) 1和2的式I化合物、包含这些化合物的组合物以及其治疗TANK诱导的疾病和障碍的使用方法。

[0012] 此外,式I的化合物可以用于TANK的活性或表达的分离和研究。另外,它们尤其适合于与无调节的或紊乱的TANK活性有关的疾病的诊断方法。

[0013] 宿主或患者可以属于任何哺乳动物,例如,灵长类,尤其是人;啮齿类,包括小鼠、大鼠和仓鼠;兔;马、牛、狗、猫,等等。对于试验研究来说,动物模型是有意义的模型,为治疗人类疾病提供模型。

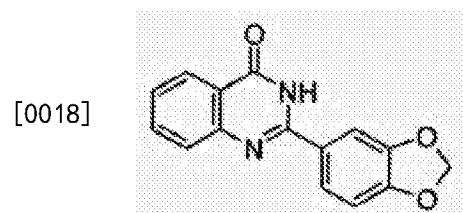
[0014] 具体细胞对于按照本发明化合物的治疗的敏感性可以通过体外试验来测定。典型地,使细胞的培养物与各种浓度的按照本发明的化合物结合一段时间,使活性剂(例如,抗IgM)足以诱导细胞响应,例如,表面标志物的表达,通常在大约一小时和一周之间。使用从血液或活检样品中获得的培养的细胞,可以进行体外试验。使用辨别标志物的特定抗体,通过流式细胞术,评价所表达的表面标志物的量。

[0015] 剂量根据使用的具体化合物、具体疾病、患者状态等等而变化。治疗剂量典型地足以显著地使靶组织中的不希望有的细胞群体减少,同时保持患者的生命力。通常连续治疗,直到出现显著减少为止,例如,细胞负荷量减少至少大约50%,并且可以连续治疗,直到在体内基本上检测不到不希望有的细胞为止。

现有技术

[0016] E. Wahlberg等人,Nature Biotechnology (2012), 30 (3), 283。

[0017] 下列喹唑啉酮被描述为端锚聚合酶(Tankyrase)抑制剂:

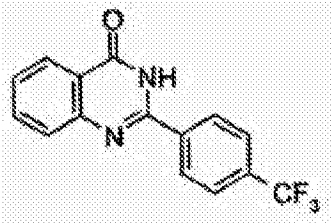


[0019] IC_{50} (TNKS1) = 590 nM, IC_{50} (TNKS2) = 600 nM; 细胞试验: 在30 μ M下无效。

[0020] M. D. Shultz等人,Journal of Medicinal Chemistry 2013 (2013年11月7日出版)。

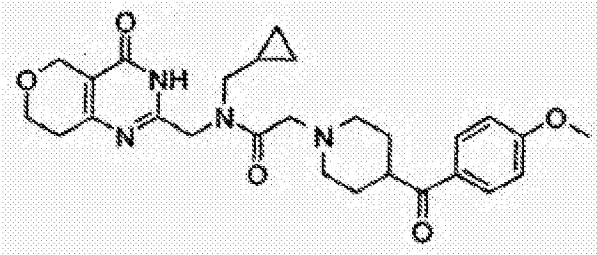
[0021] 下列喹唑啉酮被描述为端锚聚合酶(Tankyrase)抑制剂:

[0022]

[0023] 文献数据: IC_{50} (TNKS1) = 50 nM, IC_{50} (TNKS2) = 22 nM。

[0024] 在相同公开出版物中, 下列苯甲酰基哌啶衍生物被描述为端锚聚合酶 (Tankyrase) 抑制剂:

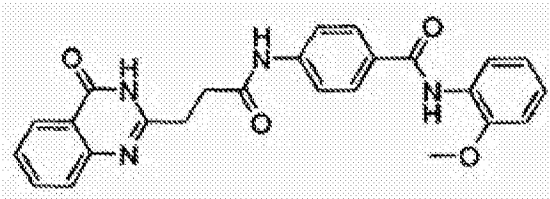
[0025]

[0026] IC_{50} (TNKS1) = 2 nM, IC_{50} (TNKS2) = 0.6 nM; 细胞试验: EC_{50} = 35 nM。

[0027] H. Bregman等人, Journal of Medicinal Chemistry (2013), 56 (3), 1341。

[0028] 下列喹唑啉酮被描述为端锚聚合酶 (Tankyrase) 抑制剂:

[0029]

[0030] IC_{50} (TNKS1) = 7.4 nM, IC_{50} (TNKS2) = 4.4 nM; 细胞试验: EC_{50} = 320 nM。

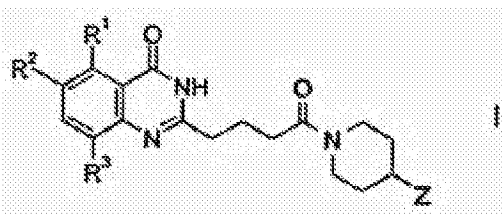
[0031] 本发明的化合物显著地更具活性。

[0032] 其它端锚聚合酶 (tankyrase) 抑制剂记载在WO 2013/012723、WO 2013/010092和WO 2013/008217中。

[0033] 本发明概述

[0034] 本发明涉及式I的化合物:

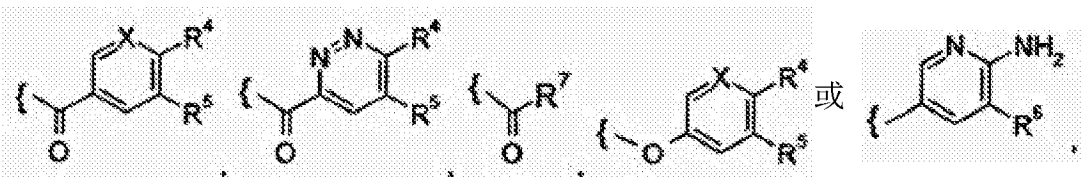
[0035]



[0036] 其中

[0037] Z代表

[0038]



[0039] X代表CH或N,

- [0040] R^1 、 R^2 各自彼此独立地代表H、F或Cl，
- [0041] R^3 代表H、F、Cl、 CH_3 或 OCH_3 ，
- [0042] R^4 代表H、F、A、CN、OA或Y，
- [0043] R^5 代表H、F、A或OA，
- [0044] R^6 代表CN或2-嘧啶基，
- [0045] R^7 代表Het²，
- [0046] A代表具有1-8个C原子的直链或支链烷基，其中，一或两个非相邻的CH-和/或CH₂-基团可以被N-和/或O-原子替代，其中，1-7个H原子可以被F、Cl和/或OH替代，
- [0047] Y代表可以被A或(CH₂)_nHet¹取代的吡唑基，
- [0048] Het¹代表吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或哌嗪基，其每个可以被A取代，
- [0049] Het²代表吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、吡咯基、噻唑基、呋喃基或噻吩基，其每个可以被A取代，
- [0050] n是0、1、2、3或4，
- [0051] 及其可药用盐、互变异构体和立体异构体，包括其所有比例的混合物。
- [0052] 本发明还涉及这些化合物的旋光体(立体异构体)、对映体、外消旋体、非对映体和水合物以及溶剂化物。
- [0053] 此外，本发明涉及式I化合物的可药用衍生物。
- [0054] 术语“化合物的溶剂化物”是指惰性溶剂分子加合到化合物上，是由于它们相互的吸引力而形成的。溶剂化物是，例如，单或二水合物或醇化物。
- [0055] 可以理解，本发明还涉及盐的溶剂化物。
- [0056] 术语“可药用衍生物”是指，例如，按照本发明的化合物的盐，以及所谓的前体药物化合物。
- [0057] 除非另外说明，否则，本文使用的术语“前体药物”是指在生物学条件(体外或体内)下可以水解、氧化或反应以提供活性化合物(尤其是式I的化合物)的式I化合物的衍生物。前体药物的例子包括但不限于：包括生物可水解的部分的式I化合物的衍生物和代谢物，例如，生物可水解的酰胺、生物可水解的酯、生物可水解的氨基甲酸酯、生物可水解的碳酸酯、生物可水解的酰脲和生物可水解的磷酸酯类似物。在某些实施方案中，带有羧基官能团的化合物的前体药物是羧酸的低级烷基酯。羧酸酯方便地由分子上存在的任何羧酸部分的酯化而形成。前体药物可以典型地使用众所周知的方法制备，例如，下列文献记载的那些方法：Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) 和 Design and Application of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers Gmfh)。
- [0058] 术语“有效量”表示在组织、系统、动物或人中引起研究人员或医生所研究的或希望的生物学或医学响应的药物的量或药用活性组分的量。
- [0059] 另外，术语“治疗有效量”表示与没有接受这种数量的相应患者相比较，具有下列后果的数量：
- [0060] 改善治疗、治愈、预防或消除疾病、综合征、病症、障碍、失调或副作用，或者，还减慢疾病、障碍或病症的发展。
- [0061] 术语“治疗有效量”还包括有效提高正常生理功能的数量。

[0062] 本发明还涉及式I化合物的混合物的用途,例如,两个非对映体的混合物,例如,比例为1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:10、1:100或1:1000的混合物。

[0063] 尤其优选,这些是立体异构化合物的混合物。

[0064] “互变异构体”是指互相平衡的化合物的异构形式。异构形式的浓度取决于得到化合物的环境,并且可以不同,例如,取决于化合物是否是固体或是否在有机或水溶液中。

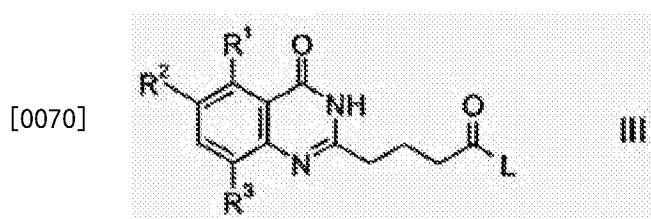
[0065] 本发明涉及式I的化合物和其盐,以及制备式I的化合物和其可药用盐、溶剂化物、互变异构体和立体异构体的方法,其特征在于:

[0066] 式II的化合物



[0068] 其中,Z具有权利要求1所示的含义,

[0069] 与式III的化合物反应,



[0071] 其中, R^1 、 R^2 和 R^3 具有权利要求1所示的含义,

[0072] L代表Cl、Br、I,或游离或反应性的功能上修饰的OH基团,

[0073] 和/或

[0074] 式I的碱或酸转变为一种它的盐。

[0075] 在上文和下文中,基团 R^1 、 R^2 、 R^3 和Z具有为式I所指出的含义,除非另外明确地说明。

[0076] A代表烷基,它是无支链的(直链)或支链烷基,并且具有2、3、4、5、6、7或8个C原子。优选,A代表乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基,更进一步的戊基、1-、2-或3-甲基丁基、1,1-、1,2-或2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、己基、1-、2-、3-或4-甲基戊基、1,1-、1,2-、1,3-、2,2-、2,3-或3,3-二甲基丁基、1-或2-乙基丁基、1-乙基-1-甲基丙基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-或1,2,2-三甲基丙基,进一步优选,例如,三氟甲基或1-羟基-1-甲基乙基。

[0077] 尤其优选,A代表具有2、3、4、5或6个C原子的烷基,优选乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、三氟甲基、五氟乙基或1,1,1-三氟乙基。

[0078] 此外,优选,A代表 CH_2OCH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。

[0079] 优选, R^1 代表H。

[0080] 优选, R^2 代表H或F。

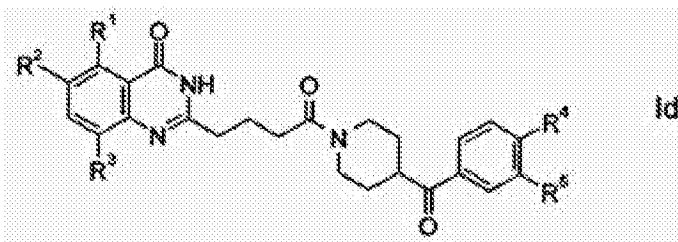
[0081] 优选, R^3 代表H、 CH_3 或F。

[0082] 优选, R^4 代表H、CN、 OCH_3 、1-乙基-1H-吡啶-4-基、1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡啶-4-基或1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吡啶-4-基。

[0083] 优选, R^5 代表H、 CH_3 、F或 OCH_3 ,

[0084] 优选,Het¹代表吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或哌嗪基,其每个可以被甲基取代。

- [0085] 优选, Het²代表吡唑基或咪唑基, 其每个可以被甲基取代。
- [0086] 尤其优选, Het¹代表吡咯烷基或哌啶基。
- [0087] 优选, n代表1、2或3。
- [0088] 在整个本发明中, 出现多于一次的所有基团可以相同或不同, 即, 它们彼此独立。
- [0089] 式I的化合物可以具有一个或多个手性核心, 并因此可以出现各种立体异构形式。式I涵盖所有这些形式。
- [0090] 相应地, 本发明尤其涉及式I的化合物, 其中, 至少一个所述基团具有一种上述优选的含义。化合物的一些优选基团可以通过下列子式Ia至Ic表示, 它们与式Ia相符, 其中, 没有更详细表示的基团具有为式I所指出的含义, 但是, 其中
- [0091] 在Ia中, A代表具有1-6个C原子的直链或支链烷基, 其中, 一或两个非相邻的CH₂-基团可以被O-原子替代, 其中, 1-7个H原子可以被F和/或OH替代;
- [0092] 在Ib中, R¹、R²各自彼此独立地代表H、F或Cl,
- [0093] R³代表H、F、Cl、CH₃或OCH₃,
- [0094] R⁴代表H、F、A、CN、OA或Y,
- [0095] R⁵代表H、F、A或OA,
- [0096] A代表具有1-6个C原子的直链或支链烷基, 其中, 1-3个H原子可以被F和/或OH替代;
- [0097] Y代表可以被A、甲氧基乙基或(CH₂)_nHet¹取代的吡唑基,
- [0098] Het¹代表吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或哌嗪基, 其每个可以被A取代,
- [0099] Het²代表吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、吡咯基、噻唑基、呋喃基或噻吩基, 其每个可以被A取代,
- [0100] n是0、1、2、3或4;
- [0101] 在Ic中, R¹代表H,
- [0102] R²代表H或F,
- [0103] R³代表H、CH₃或F,
- [0104] R⁴代表H、CN、OCH₃、1-乙基-1H-吡唑-4-基、1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡唑-4-基或1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吡唑-4-基,
- [0105] R⁵代表H、CH₃、F或OCH₃,
- [0106] Het²代表吡唑基或咪唑基, 其每个可以被A取代,
- [0107] A代表具有1-6个C原子的直链或支链烷基, 其中, 1-3个H原子可以被F和/或OH替代;
- [0108] 以及其可药用盐、互变异构体和立体异构体, 包括其所有比例的混合物。
- [0109] 优选, 本发明涉及式Id的化合物



- [0110] 其中
- [0111] 其中

- [0112] R^1 、 R^2 各自彼此独立地代表H、F或Cl，
- [0113] R^3 代表H、F、Cl、 CH_3 或 OCH_3 ，
- [0114] R^4 代表H、F、A、OA或Y，
- [0115] R^5 代表H、F、A或OA，
- [0116] A代表具有1-8个C原子的直链或支链烷基，其中，一或两个非相邻的CH-和/或 CH_2 -基团可以被N-或O-原子替代，其中，1-7个H原子可以被F或Cl替代，
- [0117] Y代表可以被A或 $(CH_2)_n$ Het¹取代的吡啶基，
- [0118] Het¹代表吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或哌嗪基，其每个可以被A取代，
- [0119] n是0、1、2、3或4，
- [0120] 以及其可药用盐、互变异构体和立体异构体，包括其所有比例的混合物。
- [0121] 相应地，本发明尤其涉及式Id的化合物，其中，至少一个所述基团具有一种上述优选的含义。化合物的一些优选基团可以通过下列子式Ida至Idc表示，它们与式Id相符，其中，没有更详细表述的基团具有为式Id所指出的含义，但是，其中
- [0122] 在Ida中，A代表具有1-6个C原子的直链或支链烷基，其中，一或两个非相邻的 CH_2 -基团可以被O-原子替代，其中，1-7个H原子可以被F替代；
- [0123] 在Idb中， R^1 、 R^2 各自彼此独立地代表H、F或Cl，
- [0124] R^3 代表H、F、Cl、 CH_3 或 OCH_3 ，
- [0125] R^4 代表H、F、A、OA或Y，
- [0126] R^5 代表H、F、A或OA，
- [0127] A代表具有1-6个C原子的直链或支链烷基，
- [0128] Y代表可以被A、甲氧基乙基或 $(CH_2)_n$ Het¹取代的吡啶基，
- [0129] Het¹代表吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或哌嗪基，其每个可以被A取代，
- [0130] n是0、1、2、3或4；
- [0131] 在Idc中， R^1 代表H，
- [0132] R^2 代表H或F，
- [0133] R^3 代表 CH_3 或F，
- [0134] R^4 代表H、 OCH_3 、1-乙基-1H-吡啶-4-基、1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡啶-4-基或1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吡啶-4-基，
- [0135] R^5 代表H、 CH_3 、F或 OCH_3 ；
- [0136] 以及其可药用盐、互变异构体和立体异构体，包括其所有比例的混合物。
- [0137] 另外，式I的化合物以及制备它们的起始原料，是利用本身已知的方法制备的，如文献所述（例如，在标准工具书中，例如，Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart），确切地说，在已知的和适合于所述反应的反应条件下。本文还可以使用本文没有更详细提到的本来已知的变体。
- [0138] 式II和III的原料化合物通常是已知的化合物。然而，如果它们是新的化合物，它们可以利用本身已知的方法来制备。
- [0139] 优选，式I的化合物可以通过式II的化合物与式III的化合物反应来获得。
- [0140] 在式III的化合物中，优选，L代表Cl、Br、I或游离的或反应性地修饰的OH基团，例

如,活性酯、咪唑化物或具有1-6个C原子的烷基磺酰氧基(优选甲磺酰氧基或三氟甲基磺酰氧基)或具有6-10个C原子的芳基磺酰氧基(优选苯基-或对甲苯基磺酰氧基)。

[0141] 反应通常在酸-结合剂的存在下进行,优选有机碱,例如,DIPEA、三乙胺、二甲苯胺、吡啶或喹啉。

[0142] 加入碱金属或碱土金属氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐,或碱金属或碱土金属,优选钾、钠、钙或铯的其它弱酸盐,也可以是有利的。

[0143] 根据所使用的条件,反应时间在几分钟和14天之间,反应温度在大约-30°和140°之间,通常在-10°和90°之间,尤其是在大约0°和大约70°之间。

[0144] 合适的惰性溶剂的例子是:烃,例如,己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯;氯化烃,例如,三氯乙烯、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、氯仿或二氯甲烷;醇,例如,甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇或叔丁醇;醚,例如,二乙醚、二异丙醚、四氢呋喃(THF)或二噁烷;二醇醚,例如,乙二醇一甲基或一乙基醚、甘醇二甲醚(二甘醇二甲醚);酮,例如,丙酮或丁酮;酰胺,例如,乙酰胺、二甲基乙酰胺或二甲基甲酰胺(DMF);腈,例如,乙腈;亚砷,例如,二甲亚砷(DMSO);二硫化碳;羧酸,例如,甲酸或乙酸;硝基化合物,例如,硝基甲烷或硝基苯;酯,例如,乙酸乙酯,或所述溶剂的混合物。

[0145] 特别优选乙腈、1,2-二氯乙烷、二氯甲烷和/或DMF。

[0146] 药用盐及其它形式

[0147] 所述按照本发明的化合物可以使用它们的最终非盐形式。另一方面,本发明还包括这些化合物的药用盐形式的用途,通过本领域已知的方法,这些药用盐可以衍生自各种有机和无机酸和碱。式I化合物的药用盐形式的大部分是通过常规方法制备的。如果式I的化合物包含羧基,则它的合适盐之一可以由化合物与合适的碱的反应形成,得到相应的碱加成盐。这种碱是,例如,碱金属氢氧化物,包括氢氧化钾、氢氧化钠和氢氧化锂;碱土金属氢氧化物,例如,氢氧化钡和氢氧化钙;碱金属醇化物,例如,乙醇钾和丙醇钠;以及各种有机碱,例如,哌啶、二乙醇胺和N-甲基谷氨酰胺。还包括式I化合物的铝盐。在某些式I的化合物的情况下,酸加成盐可以如下形成:用药用有机和无机酸处理这些化合物,例如,氢卤酸,例如盐酸、氢溴酸或氢碘酸,其它无机酸和其相应的盐,例如,硫酸盐、硝酸盐或磷酸盐等等,以及烷基-和单芳基磺酸盐,例如,乙磺酸盐、甲苯磺酸盐和苯磺酸盐,及其它有机酸和其相应的盐,例如乙酸盐、三氟乙酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、抗坏血酸盐,等等。相应地,式I化合物的可药用酸加成盐包括下列盐:乙酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、精氨酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸氢盐、溴化物、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、辛酸盐、氯化物、氯苯甲酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、磷酸二氢盐、二硝基苯甲酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、甲酸盐、粘酸盐(得自于粘酸)、半乳糖醛酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、甘油磷酸盐、半琥珀酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、马尿酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、碘化物、羟乙基磺酸盐、异丁酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、苦杏仁酸盐、偏磷酸盐、甲磺酸盐、甲基苯甲酸盐、磷酸一氢盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、果胶酯酸盐、过硫酸盐、苯乙酸盐、3-苯丙酸盐、磷酸盐、磷酸盐、邻苯二甲酸盐,但这没有限制性。

[0148] 此外,按照本发明的化合物的碱盐包括:铝、铵、钙、铜、铁(III)、铁(II)、锂、镁、锰

(III)、锰(II)、钾、钠和锌盐,但这没有限制性。上述盐当中,优选,铵盐;碱金属钠和钾盐,以及碱土金属钙和镁盐。衍生自可药用有机无毒碱的式I化合物的盐还包括下列的盐:伯、仲和叔胺、取代的胺,还包括天然存在的取代的胺、环胺和碱离子交换树脂,例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、氯普鲁卡因、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺(苯乍生)、二环己基胺、二乙醇胺、二乙胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡糖胺、氨基葡糖、组氨酸、哈胺(hydrabamine)、异丙胺、利多卡因、赖氨酸、葡甲胺、N-甲基-D-葡糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、多胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三羟乙基胺、三乙胺、三甲胺、三丙胺和三(羟甲基)甲胺(氨基丁三醇),但这没有限制性。

[0149] 包含碱性氨基团的本发明的化合物可以被季铵化,例如,使用试剂(C₁-C₄)烷基卤,例如,甲基、乙基、异丙基和叔丁基的氯、溴和碘化物;硫酸二(C₁-C₄)烷基酯,例如,硫酸二甲基、二乙基和二戊基酯;(C₁₀-C₁₈)卤化烃,例如癸基、十二烷基、月桂基、十四烷基和硬脂基的氯、溴和碘化物;以及芳基(C₁-C₄)烷基卤,例如,苄基氯和苯乙基溴。水和油溶的按照本发明的化合物可以使用这种盐来制备。

[0150] 优选的上述药用盐包括:乙酸盐、三氟乙酸盐、苯磺酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、半琥珀酸盐、马尿酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、羟乙基磺酸盐、苦杏仁酸盐、葡甲胺、硝酸盐、油酸盐、膦酸盐、特戊酸盐、磷酸钠、硬脂酸盐、硫酸盐、磺基水杨酸盐、酒石酸盐、硫代苹果酸盐、甲苯磺酸盐和氨基丁三醇,但这没有限制性。

[0151] 特别优选盐酸盐、二盐酸盐、氢溴酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、磷酸盐、硫酸盐和琥珀酸盐。

[0152] 使游离碱形式的式I的碱性化合物与足够数量的目标酸接触,以常规方式形成盐,由此制备式I的碱性化合物的酸加成盐。盐形式与碱接触,并以常规方式分离游离碱,可以使游离碱再生。根据某些物理性能,例如,在极性溶剂中的溶解度,游离碱形式在某些方面与其相应的盐形式不同;然而,对于本发明来说,盐与其相应的游离碱形式对应。

[0153] 正如所叙述的那样,式I化合物的可药用碱加成盐是由金属或胺形成的,例如,碱金属和碱土金属或有机胺。优选的金属是钠、钾、镁和钙。优选的有机胺是N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、N-甲基-D-葡糖胺和普鲁卡因。

[0154] 使游离酸形式的按照本发明的酸性化合物与足够数量的目标碱接触,以常规方式形成盐,由此制备按照本发明的酸性化合物的碱加成盐。盐形式与酸接触,并以常规方式分离游离酸,可以使游离酸再生。根据某些物理性能,例如,在极性溶剂中的溶解度,游离酸形式在某些方面与其相应的盐形式不同;然而,对于本发明来说,盐与其相应的游离酸形式对应。

[0155] 如果按照本发明的化合物包含多于一个的能够形成这种类型的可药用盐的基团,则本发明还包括复盐。典型的复盐形式包括,例如,酒石酸氢盐、双乙酸盐、富马酸氢盐、二葡甲胺、磷酸氢盐、二钠和三盐酸盐,但这没有限制性。

[0156] 关于上面所陈述的内容,能够看出,在本发明中,术语“药用盐”是指含有式I化合物的一种盐形式的活性组分,尤其是,与游离态的活性组分或早期使用的活性组分的任何其它盐形式相比较,如果这种盐形式可赋予活性组分改善的药物动力学性能的话。活性组分的药用盐形式还可以使这种活性组分第一次具有先前没有的目标药物动力学性能,甚至在这种活性组分的体内治疗效能方面,可以对这种活性组分的药效具有正面影响。

[0157] 同位素

[0158] 此外,意在式I的化合物包括其同位素标记的形式。式I化合物的同位素标记的形式与这种化合物相同,只不过所述化合物的一个或多个原子,被原子量或质量数不同于通常天然存在的原子的原子量或质量数的原子替代。容易商购的并且可以通过众所周知的方法结合进式I化合物中的同位素的例子包括:氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,例如,分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。包含一个或多个上述同位素和/或其它原子的其它同位素的式I的化合物、其前体药物或可药用盐,都属于本发明的一部分。同位素标记的式I化合物可以用于许多有利的途径。例如,已经结合了同位素的同位素标记的式I化合物,例如,结合了放射性同位素,例如 ^3H 或 ^{14}C ,适合于药物和/或底物组织分布试验。这些放射性同位素,即,氚(^3H)和碳14(^{14}C),是尤其优选的放射性同位素,这是由于它们的制备方法简单,并且具有出色的检测限。重同位素(例如,氘(^2H))结合到式I的化合物中,具有治疗优势,这是由于这种同位素标记的化合物具有更高的代谢稳定性。更高的代谢稳定性直接转化为体内半衰期提高或剂量降低,这在大部分情况下代表本发明的优选实施方案。同位素标记的式I化合物,通常可以按照合成反应路线和相关说明书、实施例部分和本发明的制备部分中公开的方法制备,用容易获得的同位素标记的反应物来替代非同位素标记的反应物。

[0159] 为了控制化合物通过初级动态同位素效应所产生的氧化代谢,还可以将氘(^2H)结合进式I的化合物中。初级动态同位素效应是一种由同位素原子核的交换所导致的化学反应速率的变化,其反过来也是由基态能量的变化引起的,该基态能量是在同位素交换之后形成共价键所必需的。重同位素的交换通常导致化学键的基态能量降低,并由此导致速度限制性的键断裂的速度降低。如果键断裂在沿着多产物反应的配位的鞍点区域或在其附近出现,则可以实质上改变产物分布比例。解释:如果氘在非可交换位置与碳原子键合,则 $k_{\text{M}}/k_{\text{D}}$ 的速度差别典型地是2-7。如果将这种速率差别成功地应用于对氧化敏感的式I化合物,则可以急剧地改变这种化合物的体内特性,并提高药物动力学性能。

[0160] 当研发和研制治疗剂时,本领域技术人员企图使药物动力学参数最佳化,同时保持所希望的体外性能。合理假定的是,许多药物动力学特性差的化合物对氧化代谢敏感。现行的体外肝微粒体试验提供了有价值的关于这种类型的氧化代谢过程的信息,这也使得能够合理地设计出通过耐受这种氧化代谢而具备提高稳定性的氘化的式I化合物。由此使式I化合物的药物动力学特性显著提高,并且可以根据体内半衰期($t/2$)的提高、最大治疗效果时的浓度(C_{max})、剂量响应曲线下的面积(AUC)和F以及根据减少廓清率、剂量和原料耗费来定量表示。

[0161] 下列内容用来说明上面内容:对于氧化代谢具有多个潜在攻击位点(例如,苯型氢原子和与氮原子键合的氢原子)的式I的化合物,是以系列类似物形式制备的,其中,氢原子的各种组合被氘原子替代,使得一些、大部分或所有这些氢原子被氘原子替代。半衰期测定能够有利和精确测定提高对于氧化代谢的耐受性的提高程度。用这种方法,因为这种类型的氘-氢交换,已经测定母体化合物的半衰期可以延长高达100%。

[0162] 为了减少或消除不希望有的毒性代谢物,在式I的化合物中,氘-氢交换还可以用于获得原料化合物的代谢物范围的有利改变。例如,如果通过氧化碳-氢(C-H)键断裂出现毒性代谢物,则可以合理地假定氘化类似物将会极大地减少或消除不需要的代谢物的产

生,即使特定氧化不是定速步骤。关于氘-氢交换现有技术的详细资料可以在下列文献中得到:例如,Hanzlik等人,J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990, Reider等人, J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985, Gillette等人,Biochemistry 33(10)2927-2937, 1994, 以及Jarman等人,Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993。

[0163] 此外,本发明涉及含有至少一种式I的化合物和/或其可药用衍生物、溶剂化物和立体异构体(包括其所有比例的混合物)以及任选的赋形剂和/或佐剂的药物。

[0164] 可以给予剂量单位形式的药用制剂,每个剂量单位包含预定数量的活性组分。根据所治疗的病症、给药方法和患者的年龄、体重和状况,这种单位可以包含,例如,0.5 mg至1 g按照本发明的化合物,优选1 mg至700 mg,尤其优选5 mg至100 mg,或可以给予剂量单位形式的药用制剂,每个剂量单位包含预定数量的活性组分。优选的剂量单位制剂是包含活性组分的上述日剂量或部分剂量或其相应部分的那些剂量单位制剂。此外,这种类型的药用制剂可以使用药用领域通常已知的方法来制备。

[0165] 通过任何目标合适方法,药物制剂可以适合于给药,例如,口服(包括口腔或舌下)、直肠、鼻部、局部(包括颊、舌下或透皮)、阴道或肠胃外(包括皮下、肌肉、静脉内或皮内)方法。这种制剂可以使用药学领域已知的所有方法制备,例如,使活性组分与赋形剂或佐剂组合。

[0166] 适合于口服的药物制剂可以以独立单位形式给予,例如,胶囊或片剂;粉剂或粒剂;在水或非水液体中的溶液剂或混悬剂;食用泡沫体或泡沫状食品;或水包油型液体乳剂或油包水型液体乳剂。

[0167] 由此,例如,在口服片剂或胶囊剂形式的情况下,活性组分可以与口服无毒的和可药用惰性赋形剂混合,例如,乙醇、甘油、水等等。粉剂是如下制备的:将化合物磨碎至合适大小的粉末,将它与按照类似的方式磨碎的药用赋形剂(例如,可食用的碳水化合物,例如,淀粉或甘露糖醇)混合。也可以存在调味剂、防腐剂、分散剂和染料。

[0168] 制备上述粉末混合物,并将其装填到成型的明胶壳中,由此制备胶囊剂。可以将助流剂和润滑剂(例如,高度分散的硅酸、滑石粉、硬脂酸镁、硬脂酸钙或固态聚乙二醇)加入到粉末混合物中,而后进行填充。为了在摄取胶囊之后提高药物的利用率,也可以加入崩解剂或增溶剂,例如,琼脂、碳酸钙或碳酸钠。

[0169] 另外,如果需要或必要的话,还可以将合适的粘合剂、润滑剂和崩解剂以及染料结合进混合物中。合适的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖,例如,葡萄糖或 β -乳糖,由玉米制得的甜味剂,天然和合成橡胶,例如,阿拉伯胶、黄芪胶或海藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇、石蜡,等等。用于这些剂型中的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠,等等。崩解剂包括(不受其限制)淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶,等等。如下配制片剂:例如,制备粉末混合物,将混合物造粒或干压,加入润滑剂和崩解剂,并挤压全部混合物,得到片剂。如下制备粉末混合物:将以合适方式粉碎的化合物与上述稀释剂或基质混合,任选与粘合剂(例如,羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶或聚乙烯吡咯烷酮)、溶解阻滞剂(例如,石蜡烃)、吸收促进剂(例如,季盐)和/或吸收剂(例如,膨润土、高岭土或磷酸二钙)混合。可以将粉末混合物如下进行造粒:将其用粘合剂例如糖浆、淀粉糊、acacia胶浆或纤维素或聚合物质的溶液湿润,并挤压通过筛子。作为代替的造粒方法,可以使粉末混合物通

过压片机,得到形状不均匀的团块,将团块破碎,形成颗粒。为了防止粘住片剂铸模,可以加入硬脂酸、硬脂酸盐、滑石粉或矿物油,使颗粒润滑。然后,将润滑的混合物挤压,得到片剂。按照本发明的化合物还可以与自由流动惰性赋形剂混合,而后直接挤压,得到片剂,不用进行造粒或干压步骤。可以存在包含片剂封闭层、糖或聚合物材料层以及石蜡光泽层的透明或不透明的保护层。为了能够区别不同的单位剂量,可以将染料加入到这些包衣中。

[0170] 可以制备剂量单位形式的口服液体,例如,溶液剂、糖浆剂和酏剂,使得给定数量包含预定数量的化合物。可以通过将化合物溶解在含有合适调味剂的水溶液中来制备糖浆剂,而酏剂是使用无毒的醇载体来制备的。可以通过将化合物分散在无毒的载体中来配制混悬剂。还可以加入增溶剂和乳化剂(例如,乙氧基化异十八烷醇和聚氧乙烯山梨糖醇醚)、防腐剂、调味添加剂(例如,薄荷油或天然甜味料或糖精或其它人工甜味料,等等)。

[0171] 如果需要的话,口服剂量单位制剂可以密封在微囊中。还可以用这种方法制备延长或延迟释放的制剂,例如,将颗粒性物质包衣或包埋在聚合物、石蜡等中等。

[0172] 还可以以脂质体递送系统形式,例如,小单层泡囊、大单层泡囊和多层泡囊,给予式I的化合物和其可药用盐、互变异构体和立体异构体。脂质体可以由各种磷脂形成,例如,胆固醇、十八烷胺或磷脂酰胆碱。

[0173] 还可以使用作为独立载体的单克隆抗体(化合物分子与其结合),递送式I的化合物和其盐、互变异构体和立体异构体。本发明化合物还可以与作为靶向药物载体的可溶性聚合物结合。这种聚合物可以包括:聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酰胺基苯酚、聚羟乙基门冬酰胺基苯酚或被棕榈酰基取代的聚氧化乙烯聚赖氨酸。此外,本发明化合物可以进一步与适合于获得药物的控制释放的可生物降解的聚合物结合,例如,聚乳酸、聚-epsilon-己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二羟基吡喃、聚氰基丙烯酸酯和交联的或两亲性的水凝胶的嵌段共聚物。

[0174] 适合于透皮给药的药用制剂,可以利用与接受者的表皮延时紧密接触的单独的硬膏剂形式给予。由此,例如,利用通常在Pharmaceutical Research,3(6),318(1986)中描述的离子电渗疗法,活性组分可以从硬膏剂中释放。

[0175] 可以将适合于局部给药的药用化合物配制为软膏剂、乳膏剂、混悬剂、洗剂、粉剂、溶液剂、糊剂、凝胶剂、喷雾剂、气雾剂或油剂。

[0176] 为了治疗眼睛或其它外部组织,例如,口腔和皮肤,优选,以局部软膏剂或乳膏剂的形式施用制剂。在制剂为软膏剂的情况下,活性组分可以与石蜡或水可互溶的膏用底物一起使用。或者,可以将活性组分与水包油型膏用底物或油包水型基质一起配制,得到乳膏剂。

[0177] 适合于局部给予眼睛的药物制剂包括滴眼剂,其中,活性组分溶解或悬浮在合适载体中,尤其是水溶剂。

[0178] 适合于局部给予口腔的药物制剂包括锭剂、软锭剂和嗽口水。

[0179] 适合于直肠给药的药物制剂可以以栓剂或灌肠剂形式给予。

[0180] 适合于鼻部给药的药物制剂(其中载体是固体)包括具有例如20-500微米范围粒径的粗粉剂,其是采用鼻吸的方式给予,即,从接近鼻子的粉剂容器中通过鼻腔快速吸入。含有液体作为载体物质的以鼻喷入或滴鼻剂形式给药的合适制剂,包括活性组分的水或油溶液。

[0181] 适合于吸入给药的药物制剂包括细粒喷粉或雾剂,其可以利用各种型式的带有喷雾器、雾化器或吹入器的加压分配器来产生。

[0182] 适合于阴道给药的药物制剂可以以阴道栓、塞、乳膏剂、凝胶剂、糊剂、泡沫体或喷雾剂的形式给予。

[0183] 适合于肠胃外给药的药物制剂包括水和无水无菌注射液,其可以含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和溶质,使制剂与所治疗接受者的血液等渗压;以及水和非水的无菌混悬剂,其可以包含悬浮介质和增稠剂。所述制剂可以用单剂量或多剂量容器给予,例如,密封的安瓿和管瓶,并且可以在冷冻干燥(冻干)状态下保存,在使用之前,只需要立即加入无菌的载液,例如,注射用水。按照配方制备的注射溶液剂和混悬剂可以用无菌粉剂、粒剂和片剂来制备。

[0184] 很明显,除了上面具体提到的组分之外,所述制剂还可以包含本领域具体类型制剂常用的其它药剂;由此,例如,适合于口服的制剂可以包含调味剂。

[0185] 式I化合物的治疗有效量取决于许多因素,包括,例如,动物的年龄和体重、需要治疗的确切病症和它的严重程度、制剂的特性和给药方法,并且最终由治疗医生或兽医来决定。然而,按照本发明的化合物的有效量通常在每天0.1至100 mg/kg接受者(哺乳动物)体重的范围,尤其典型地在每天1至10 mg/kg体重的范围。由此,对于重量为70 kg的成年哺乳动物来说,每天的实际数量通常在70和700 mg之间,其中,可以每天给予单剂量的这种数量,或通常每天以一系列部分剂量的形式给予(例如,二、三、四、五或六个剂量),使得总的日剂量相同。其盐或溶剂化物或生理学功能性的衍生物的有效量,可以用按照本发明化合物本身的有效量比例来确定。可以认为类似的剂量适合于治疗上述其它病症。

[0186] 通过同时、顺序或独立分配治疗的各个组分,可以获得这种类型的联合治疗。这种类型的联合产品使用按照本发明的化合物。

[0187] 此外,本发明涉及含有至少一种式I的化合物和/或其可药用盐、互变异构体和立体异构体(包括其所有比例的混合物)以及至少一种其它药物活性组分的药物。

[0188] 本发明还涉及由下列的独立包装组成的装置(试剂盒)

[0189] (a) 有效量的式I的化合物和/或其可药用盐、互变异构体和立体异构体,包括其所有比例的混合物,

[0190] 和

[0191] (b) 有效量的其它药物活性组分。

[0192] 该装置包括合适的容器,例如盒子、独立的瓶、袋或安瓿。例如,该装置可以包括独立的安瓿,每个安瓿包含溶解或冷冻干燥形式的有效量的式I的化合物和/或其可药用盐、互变异构体和立体异构体(包括其所有比例的混合物),以及有效量的其它药物活性组分。

[0193] 本文使用的“治疗”是指完全或部分地减轻与病症或疾病相关的症状,或使那些症状的进一步发展或恶化减缓或中止,或防止或预防处于形成疾病或病症的危险之中的患者形成疾病或病症。

[0194] 与式(I)化合物结合的术语“有效量”,可以是指完全或部分地减轻与病症或疾病相关的症状的数量,或能够使那些症状的进一步发展或恶化进行减缓或中止的数量,或能够防止或提供预防具有或处于形成本文公开的疾病(例如,炎症性病症、免疫病症、癌症或代谢病症)的危险之中的患者的该疾病或病症的数量。

[0195] 在一个实施方案中,式(I)化合物的有效量是抑制(例如,体外或体内抑制)细胞中的端粒酶(tankyrase)的数量。在一些实施方案中,相比于在未经处理的细胞中的端粒酶(tankyrase)的活性,有效量的式(I)化合物在细胞中抑制10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或99%的端粒酶(tankyrase)。式(I)化合物的有效量,例如,在药物组合物中,可以处于产生预期效果的水平;例如,在口服和肠胃外给药的单位剂量中,可以在大约0.005 mg/kg患者体重至大约10 mg/kg患者体重的水平。

[0196] 用途

[0197] 本发明的化合物合适作为哺乳动物的药用活性组分,尤其是人类,用于治疗癌症、多发性硬化、心血管疾病、中枢神经系统损伤和各种形式的炎症。

[0198] 本发明包括式I的化合物和/或其可药用盐、互变异构体和立体异构体用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防癌症、多发性硬化、心血管疾病、中枢神经系统损伤和各种形式的炎症。

[0199] 炎症性疾病的例子包括类风湿性关节炎、牛皮癣、接触性皮炎、迟发性超敏反应,等等。

[0200] 还包括的是式I化合物和/或其可药用盐、互变异构体和立体异构体用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防哺乳动物的端锚聚合酶(tankyrase)诱发的疾病或端锚聚合酶(tankyrase)诱发的病症,其中,这种方法给予需要这种治疗的患病的哺乳动物治疗有效量的按照本发明的化合物。治疗数量根据具体疾病而变化,并且本领域技术人员不用过度努力就可确定。

[0201] 术语“端锚聚合酶(tankyrase)诱发的疾病或病症”是指取决于一或多种端锚聚合酶(tankyrases)的活性的病理学病症。与端锚聚合酶(tankyrase)活性相关的疾病包括癌症、多发性硬化、心血管疾病、中枢神经系统损伤和各种形式的炎症。

[0202] 本发明特别涉及式I的化合物和其可药用盐、互变异构体和立体异构体,包括其所有比例的混合物,用于治疗其中抑制、控制和/或调节抑制端锚聚合酶(tankyrase)起到作用的疾病。

[0203] 本发明特别涉及式I的化合物和其可药用盐、互变异构体和立体异构体,包括其所有比例的混合物,用于抑制端锚聚合酶(tankyrase)。

[0204] 本发明特别涉及式I的化合物和其可药用盐、互变异构体和立体异构体,包括其所有比例的混合物,用于治疗癌症、多发性硬化、心血管疾病、中枢神经系统损伤和各种形式的炎症。

[0205] 本发明特别地涉及治疗或预防癌症、多发性硬化、心血管疾病、中枢神经系统损伤和各种形式的炎症的方法,所述方法包括:给予需要其的患者有效量的式I的化合物或其可药用盐、互变异构体、立体异构体或溶剂化物。

[0206] 式I的化合物可治疗或预防的代表性的癌症包括但不限于:头、颈、眼睛、口腔、喉咙、食道、支气管、喉头、咽、胸、骨、肺、结肠、直肠、胃、前列腺、膀胱、子宫、宫颈、乳房、卵巢、睾丸或其它生殖器官的癌症,皮肤、甲状腺、血液、淋巴结、肾脏、肝、胰腺、脑、中枢神经系统的癌症、实质固态瘤和血液携带的肿瘤。

[0207] 式I的化合物可以治疗或预防的代表性的心血管疾病包括但不限于:再狭窄、动脉粥样硬化和它的后遗症,例如,中风、心肌梗塞、心脏、肺、肠、肾、肝、胰腺、脾或脑的缺血

性损伤。

[0208] 本发明涉及治疗增殖、自身免疫、抗炎或传染病的方法,所述方法包括:给予需要其的患者治疗有效量的式I的化合物。

[0209] 优选,本发明涉及一种方法,其中疾病是癌症。

[0210] 尤其优选,本发明涉及一种方法,其中,疾病是癌症,其中,与至少一种其它活性药剂给药同时、顺序或交错给药。

[0211] 公开的式I化合物可以与其它已知的治疗剂(包括抗癌剂)联合给药。本文使用的术语“抗癌剂”涉及给予癌症患者来治疗癌症的任何药剂。

[0212] 上面所定义的抗癌治疗可以用作单一疗法,或除了本文公开的式I化合物之外,还可以包括常规手术或放射治疗或药物疗法。这种药物疗法,例如,化学治疗或靶向治疗,可以包括一或多种下列抗肿瘤药剂,但优选一种下列抗肿瘤药剂:

[0213] 烷基化剂

[0214] 例如,六甲蜜胺、苯达莫司汀、白消安、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、氮芥、环磷酰胺、达卡巴嗪、异环磷酰胺、对甲苯磺酸英丙舒凡(Improsulfan)、环己亚硝脒、苯丙氨酸氮芥、二溴甘露醇、二溴卫矛醇、嘧啶亚硝脒、雷莫司汀(Ranimustine)、替莫唑胺、硫替派、曲奥舒凡(treosulfan)、氮芥(mechlorethamine)、卡波醌、apaziquone、福莫司汀、葡磷酰胺、帕利伐米(palifosfamide)、双溴丙基哌嗪、氯乙环磷酰胺、尿嘧啶氮芥、TH-302⁴、VAL-083⁴;

[0215] 铂化合物

[0216] 例如,卡铂、顺铂、依他铂、米铂(miriplatine)水合物、奥沙利铂、乐铂、奈达铂、皮卡铂(picoplatin)、沙铂(satraplatin);

[0217] 乐铂、奈达铂、皮卡铂(picoplatin)、沙铂(SATRAPLATIN);

[0218] DNA改变剂

[0219] 例如,氨柔比星、比生群、地西他滨、米托蒽醌、普鲁苄肼、曲贝替定(trabectedin)、氯法拉滨(clofarabine);安吡啶(amsacrin)、溴他利星(brostallicin)、匹杉琼(pixantrone)、拉莫司汀(laromustine)^{1,3};

[0220] 拓扑异构酶抑制剂

[0221] 例如,依托泊苷、依立替康、丙亚胺、索布佐生、表鬼臼毒噻吩糖苷、托泊替康;氨荼非特、贝洛替康(belotecan)、依利醋铵、voreloxin;

[0222] 微管调节剂

[0223] 例如,卡巴他赛(cabazitaxel)、多西他赛、艾日布林(eribulin)、伊沙匹隆(ixabepilone)、太平洋紫杉醇、长春碱、长春花新碱、长春瑞宾、去乙酰长春酰胺、长春氟宁;fosbretabulin、tesetaxel;

[0224] 代谢拮抗剂

[0225] 例如,门冬酰胺酶³、阿扎胞苷、左亚叶酸钙、卡培他滨、克拉屈滨、阿糖胞苷、依诺他滨、氮尿苷、氟达拉滨、氟尿嘧啶、吉西他滨、巯基嘌呤、氨甲喋呤、奈拉滨(nelarabine)、培美曲唑(Pemetrexed)、普拉曲沙(pralatrexate)、硫唑嘌呤、硫鸟嘌呤、卡莫氟;去氧氟尿苷、elacytarabine、雷替曲塞(raltitrexed)、sapacitabine、替加氟^{2,3}、三甲曲沙;

[0226] 抗癌抗生素

[0227] 例如,博来霉素、放线菌素、多柔比星、表柔比星、伊达比星、左旋四咪唑、米特福

辛、丝裂霉素C、罗米地辛(romidepsin)、链脲霉素、戊柔比星(valrubicin)、净司他丁、佐柔比星、正定霉素(daunorubicin)、普卡霉素;阿柔比星、硫酸培洛霉素、吡柔比星;

[0228] 激素/拮抗剂

[0229] 例如,阿倍瑞克(abarelix)、阿比特龙、比卡鲁胺、布舍瑞林、卡普睾酮、氯烯雌醚、地盖瑞利(degarelix)、地塞米松、雌二醇、氟可龙、氟甲睾酮、氟他胺、氟维司群、戈舍瑞林、组氨瑞林(histrelin)、亮丙瑞林、甲地孕酮、米托坦、那法瑞林、诺龙、尼鲁米特、奥曲肽、氢化泼尼松、雷诺昔酚、三苯氧胺、促甲状腺激素 α 、枸橼酸托瑞米芬、曲洛司坦、曲普瑞林、己烯雌酚;阿考比芬(acolbifene)、达那唑、地洛瑞林、环硫雄醇、orterone1、恩杂鲁胺(enzalutamide)^{1,3};

[0230] 芳香酶抑制剂

[0231] 例如,氨鲁米特、阿那曲唑、依西美坦、法屈唑、来曲唑、睾内酯;福美坦;

[0232] 小分子激酶抑制剂

[0233] 例如,克唑替尼(crizotinib)、达沙替尼、埃洛替尼、伊马替尼、拉帕替尼(lapatinib)、尼洛替尼(nilotinib)、帕唑帕尼(pazopanib)、瑞戈非尼(regorafenib)、鲁索替尼(ruxolitinib)、索拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼(Sunitinib)、凡德他尼(vandetanib)、维罗非尼(vemurafenib)、博舒替尼(bosutinib)、吉非替尼、阿西替尼(axitinib);阿法替尼(afatinib)、alisertib、达拉非尼(dabrafenib)、达克替尼(dacomitinib)、dinaciclib、多韦替尼(dovitinib)、enzastaurin、尼达尼布(nintedanib)、乐伐替尼(lenvatinib)、利尼伐尼(linifanib)、linsitinib、马赛替尼(masitinib)、midostaurin、莫特塞尼(motesanib)、来那替尼(neratinib)、orantinib、哌立福新(perifosine)、普纳替尼(ponatinib)、拉多替尼(radotinib)、rigosertib、替吡法尼(tipifarnib)、tivantinib、tivozanib、曲美替尼(Trametinib)、pimasertib、丙氨酸布立尼布(brivanib)、西地尼布(cediranib)、阿帕替尼(apatinib)⁴、卡博替尼(Cabozantinib) S-苹果酸盐^{1,3}、依鲁替尼(ibrutinib)^{1,3}、埃克替尼(icotinib)⁴、buparlisib²、西帕替尼(cipatinib)⁴、cobimetinib^{1,3}、idelalisib^{1,3}、fedratinib¹、XL-647⁴;

[0234] 光敏剂

[0235] 例如,甲氧苄吩嗪³;卟吩姆钠、他拉泊芬(talaporfin)、替莫卟吩;

[0236] 抗体

[0237] 例如,阿仑单抗(alemtuzumab)、贝索单抗(besilesomab)、brentuximab vedotin、西妥昔单抗(cetuximab)、地诺塞麦(denosumab)、易普利姆玛(ipilimumab)、奥法木单抗(ofatumumab)、帕尼单抗(panitumumab)、利妥昔单抗(rituximab)、托西莫单抗(tositumomab)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、贝伐单抗(bevacizumab)、帕妥珠单抗(Pertuzumab)^{2,3};卡妥索单抗(catumaxomab)、elotuzumab、依帕珠单抗(epratuzumab)、farletuzumab、mogamulizumab、necitumumab、尼妥珠单抗(nimotuzumab)、obinutuzumab、ocaratumab、奥戈伏单抗(oregovomab)、雷莫芦单抗(ramucirumab)、rilotumumab、西妥昔单抗(siltuximab)、托珠单抗(tocilizumab)、扎芦木单抗(zalutumumab)、扎木单抗(zanolimumab)、马妥珠单抗(matuzumab)、dalotuzumab^{1,2,3}、onartuzumab^{1,3}、racotumomab¹、tabalumab^{1,3}、EMD-525797⁴、nivolumab^{1,3};

[0238] 细胞素

[0239] 例如,阿地白介素、干扰素 α^2 、干扰素 $\alpha 2a^3$ 、干扰素 $\alpha 2b^{2,3}$;西莫白介素、他索纳明(tasonermin)、替西白介素(teceleukin)、奥普瑞白介素(oprelvekin)^{1,3}、重组干扰素 $\beta-1a^4$;

[0240] 药物共轭物

[0241] 例如,地尼白介素(denileukin diftitox)、替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)、硫酸碘苄胍I123、松龙苯芥、曲妥珠单抗(trastuzumab emtansine)、雌莫司汀、吉妥单抗(gemtuzumab)、奥唑米星(ozogamicin)、阿柏西普(aflibercept)、贝辛白介素(cintredekin besudotox)、依多曲肽(edotreotide)、奥英妥珠单抗(inotuzumab ozogamicin)、naptumomab estafenatox、oportuzumab monatox、锝(99mTc)阿西莫单抗^{1,3}、vintafolide^{1,3};

[0242] 疫苗

[0243] 例如,sipuleucel³;维特斯朋(vitespen)³、emepepimut-S³、oncoVAX⁴、rindopepimut³、troVax⁴、MGN-1601⁴、MGN-1703⁴;

[0244] 其它

[0245] 阿利维A酸(alitretinoin)、贝沙罗汀(bexarotene)、硼替佐米(Bortezomib)、依维莫司、依班膦酸、咪喹莫特、来那度胺(lenalidomide)、蘑菇多糖、甲酪氨酸(metirosine)、米伐木肽(mifamurtide)、帕米膦酸、培加帕酶、喷司他丁、sipuleucel³、西佐喃、他米巴罗汀(tamibarotene)、西罗莫司(temsirolimus)、反应停、维甲酸、维莫德吉(vismodegib)、唑来膦酸、伏立诺他(vorinostat);西乐葆、西仑吉肽(cilengitide)、恩替诺特(Entinostat)、依他硝唑、ganetespib、伊屈诺昔(idronoxil)、iniparib、ixazomib、氯尼达明、尼莫唑(nimorazole)、帕比司他(panobinostat)、peretinoin、plitidepsin、泊马度胺(Pomalidomide)、procodazol、ridaforolimus、塔喹莫德(tasquinimod)、telotristat、胸腺法新(thymalfasin)、替拉扎明、tosedostat、trabedersen、乌苯美司、伐司朴达(valsopodar)、今又生(Gendicine)⁴、溶链菌制剂(picibanil)⁴、reolysin⁴、盐酸瑞他霉素(retaspimycin)^{1,3}、trebananib^{2,3}、维鲁利秦(virulizin)⁴、carfilzomib^{1,3}、血管内皮抑素⁴、immucothel⁴、belinostat³、MGN-1703⁴;

[0246] ¹ Prop. INN(Proposed International Nonproprietary Name)

[0247] ² Rec. INN(Recommended International Nonproprietary Names)

[0248] ³ USAN(United States Adopted Name)

[0249] ⁴ no INN。

[0250] 下列缩写分别指的是下面的定义:

[0251] aq(水溶液),h(小时),g(克),L(升),mg(毫克),MHz(兆赫),min.(分钟),mm(毫米),mmol(毫摩尔),mM(毫摩尔浓度),m.p.(熔点),eq(当量),mL(毫升),L(微升),ACN(乙腈),AcOH(乙酸),CDCl₃(氘化氯仿),CD₃OD(氘化甲醇),CH₃CN(乙腈),c-hex(环己烷),DCC(二环己基碳二亚胺),DCM(二氯甲烷),DIC(二异丙基碳二亚胺),DIEA(二异丙基乙基-胺),DMF(二甲基甲酰胺),DMSO(二甲亚砜),DMSO-d₆(氘化二甲亚砜),EDC(1-(3-二甲基-氨基-丙基)-3-乙基碳二亚胺),ESI(电喷涂电离),EtOAc(乙酸乙酯),Et₂O(二乙醚),EtOH(乙醇),HATU(二甲基氨基-([1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)-亚甲基)-二甲基-铵六氟

磷酸盐), HPLC (高效液相色谱), *i*-PrOH (2-丙醇), K_2CO_3 (碳酸钾), LC (液相色谱), MeOH (甲醇), $MgSO_4$ (硫酸镁), MS (质谱), MTBE (甲基叔丁基醚), $NaHCO_3$ (碳酸氢钠), $NaBH_4$ (硼氢化钠), NMM (N-甲基吗啉), NMR (核磁共振), PyBOP (苯并三唑-1-基-氧基-三-吡咯烷子基-磷六氟磷酸盐), RT (室温), Rt (保留时间), SPE (固相提取), TBTU (2-(1-H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸盐), TEA (三乙胺), TFA (三氟乙酸), THF (四氢呋喃), TLC (薄层色谱), UV (紫外)。

[0252] 体外试验的说明

[0253] 缩写:

[0254] GST=谷胱甘肽-S-转移酶

[0255] FRET=荧光共振能量转移

[0256] HTRF[®]=(均匀时间分辨荧光)

[0257] HEPES= 4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸缓冲剂

[0258] DTT= 二硫苏糖醇

[0259] BSA= 牛血清白蛋白

[0260] CHAPS= 洗涤剂;

[0261] CHAPS=3-[(3-胆酰胺丙基) 二甲基铵]-1-丙磺酸盐。

[0262] 链亲和素-XLent[®] 是高级链亲和素-XL665共轭物, 对于一些试验来说, 它的偶合条件已经最佳化, 能够得到性能提高的共轭物, 尤其是需要高灵敏度的那些试验。

[0263] 测定端锚聚合酶 (tankyrase) 的细胞抑制

[0264] 由于已经描述了端锚聚合酶 (Tankyrases) 调节 Axin2 的细胞水平 (Huang 等人, 2009; Nature), 所以, 在基于 Luminox 的试验中, Axin2 水平的提高用作测定端锚聚合酶 (Tankyrases) 的细胞抑制的读数。

[0265] 将结肠癌细胞系 DLD1 的细胞涂覆在 96 孔板中, 每个孔 1.5×10^4 个细胞。第二天, 用在七个步骤中连续稀释的试验化合物处理细胞, 一式三份, DMSO 的最终浓度为 0.3%。24 小时之后, 将细胞溶解在溶解缓冲液 (20mM Tris/HCl, pH8.0, 150 mM NaCl, 1% NP40, 10% 甘油) 中, 离心通过 96 孔过滤板 (0.65 μ m), 使溶胞产物清澈。利用与荧光羧基微粒 (carboxybeads) 结合的单克隆抗 Axin2 抗体 (R & D Systems #MAB6078) 培养, 从细胞溶胞产物中分离出 Axin2 蛋白。然后, 用多克隆的抗 Axin2 抗体 (Cell Signaling #2151) 和合适的 PE-荧光二抗, 特异性地检测结合的 Axin2。按照制造商的说明, 在 Luminox²⁰⁰ 设备 (Luminox Corporation) 中, 通过统计每个孔的 100 个状况, 测定分离出的 Axin2 蛋白的量。试验化合物抑制端锚聚合酶 (Tankyrase), 导致 Axin2 的水平更高, 这直接与可检测的荧光的提高有关。作为对照物, 用单独的溶剂处理细胞 (中性对照物), 并且用端锚聚合酶 (Tankyrase) 参考抑制剂 IWR-2 (3E-06 M) 处理细胞, 作为 Axin2 的最大提高的对照物。为了分析, 使用 Assay Explorer 软件 (Accelrys), 将获得的数据相对于未经处理的溶剂对照物进行归一化, 并与 EC50 值的测定数据拟合。

[0266] PARP1 试验的说明

[0267] PARP-1 的生化活性试验: 自动 PAR 化 (Autoparsylation) 试验

[0268] 自动 PAR 化试验分为两个步骤进行: 酶反应, 其中, His 标记的 Parp-1 将生物素化的 ADP-核糖/ADP-核糖从生物素化的 NAD/NAD⁺ (作为共同底物) 转移至它本身; 检测反应, 其中,

对于酶的His标记物结合的穴状化合物标记的抗His抗体和Xlent®标记的链亲和素结合的生物素-PAR化残基之间的时间分辨的FRET进行分析。直接通过HTRF信号的提高,检测自动PAR化活性。

[0269] 在Greiner低容量nb 384孔微孔板中,以384孔HTRF® (Cisbio,Codolet,France) 试验格式,进行自动PAR化试验。在不存在或存在试验化合物(10个稀释浓度)的条件下,在23℃,将35 nM His标记的Parp-1(人,重组体,Enzo Life Sciences GmbH,Lörrach, Germany)和125 nM bio-NAD(Biolog,Life science Inst., Bremen,Germany)与800 nM NAD(作为共同底物)的混合物培养150分钟,总体积为6μl(100 mM Tris/HCl,4 mM氯化镁,0.01% IGEPAL® CA630,1mM DTT,0.5% DMSO,pH8,13 ng/μl活化的DNA(BPS Bioscience, San Diego,US))。加入4μl终止/检测溶液(70 nM SA-Xlent® (Cisbio,Codolet,France)、2.5 nM抗His-K® (Eu-标记的抗His,Cisbio,Codolet,France)(在50 mM HEPES中)、400 mM KF、0.1% BSA、20 mM EDTA,pH7.0),使反应终止。在室温下培养1小时之后,使用Envision多模式读数器(Perkin Elmer LAS Germany GmbH),测定HTRF,激发波长340 nm(激光方式),发射波长615 nm和665 nm。测定发射信号的比例。使用的满值是不含抑制剂的反应。使用的药理学零值是Olaparib(LClabs,Woburn,US),最终浓度为1μM。使用程序Symyx Assay Explorer®或Condosseo®(得自于GeneData),测定抑制值(IC50值)。

[0270] TNKS1和TNKS2 ELISA试验的说明

[0271] TNKS 1和2的生化活性试验:活性ELISA(自动PAR化试验)

[0272] 为了分析TNKS 1和2的自动PAR化活性,进行活性ELISA:在第一步中,在谷胱甘肽涂覆的板上收集GST标记的TNKS。然后,在不存在/存在化合物的条件下,用生物素化的NAD进行活性试验。在酶反应期间,GST标记的TNKS将生物素化的ADP-核糖从生物素化的NAD(作为共同底物)转移至它本身。为了检测,加入链亲和素-HRP共轭物,使它与生物素化的TNKS结合,并由此收集到板中。用HRP的荧光底物来检测生物素化的resp.自动PAR化的TNKS的量。荧光信号的水平直接与自动PAR化的TNKS的量相关,并因此与TNKS的活性相关。

[0273] 在384孔谷胱甘肽涂覆的微孔板(Express capture谷胱甘肽涂覆的板,Biocat, Heidelberg,Germany)中,进行活性ELISA。将板用PBS预平衡。然后,在4℃,将板用50μl的20 ng/孔GST标记的Tnks-1(1023-1327 aa,内部制备)、GST标记的Tnks-2(873-1166 aa,内部制备)(在试验缓冲液(50 mM HEPES,4 mM氯化镁,0.05% Pluronic F-68,2 mM DTT,pH7.7)中)培养过夜。将板用PBS-Tween-20洗涤3次。通过在室温下用50μl封闭缓冲液(PBS,0.05% Tween-20,0.5% BSA)培养20分钟,将孔封闭。然后,将板用PBS-Tween-20洗涤3次。在30℃,在不存在或存在试验化合物(10个稀释浓度)的条件下,在含有10μM bio-NAD(Biolog,Life science Inst., Bremen,Germany)(作为共同底物)的50μl反应溶液(50 mM HEPES,4 mM氯化镁,0.05% Pluronic F-68,1.4 mM DTT,0.5% DMSO,pH7.7)中,使酶反应进行1小时。用PBS-Tween-20洗涤3次,使反应终止。为了检测50μl的20ng/μl链亲和素,加入HRP共轭物(MoBiTec,Göttingen,Germany)-PBS/0.05% Tween-20/0.01% BSA,并将板在室温下培养30分钟。用PBS-Tween-20洗涤三次之后,加入50μl的SuperSignal ELISA Femto最高灵敏度底物溶液(ThermoFisherScientific(Pierce),Bonn,Germany)。在室温下培养1分钟之后,使用Envision多模式读数器(Perkin Elmer LAS Germany GmbH),在700 nm下,测定荧光信号。使用的满值是不含抑制剂的反应。使用的药理学零值是XAV-939(Tocris),最终浓度为5

μM 。使用程序Symyx Assay Explorer[®]或Condosseo[®] (得自于GeneData), 测定抑制值(IC50值)。

[0274] 在上文和下文中,所有的温度用 $^{\circ}\text{C}$ 表示。在下列实施例中,“常规处理”是指: 如果需要的话,加入水,如果需要的话,将pH值调节至2和10之间,这取决于最终产品的组成,用乙酸乙酯或二氯甲烷提取混合物,分离各相,用硫酸钠干燥有机相,蒸发,用硅胶色谱和/或通过结晶来纯化残余物。在硅胶上的Rf值;洗脱液:9:1的乙酸乙酯/甲醇。

[0275] 在Bruker DPX-300, DRX-400或AVII-400光谱仪上记录 ^1H NMR,使用氘化溶剂的残留信号作为内标。相对于残余溶剂信号,用ppm报道化学位移(δ) (对于 ^1H NMR,在DMSO- d_6 中, $\delta=2.49$ ppm)。 ^1H NMR数据报道如下:化学位移(多重性、偶合常数和氢数)。多重性缩写如下:s(单峰),d(双峰),t(三重峰),q(四重峰),m(多重峰),br(宽峰)。

[0276] 在CEM微波反应器上进行微波化学。

[0277] HPLC/MS条件A

[0278] 柱:Chromolith PerformanceROD RP-18e, 100 x 3 mm²

[0279] 梯度:A:B=9:1至0:100,1.8分钟

[0280] 流速:2.0 mL/min

[0281] 洗脱液A:水+0.05%甲酸

[0282] 洗脱液B:乙腈+0.04%甲酸

[0283] 波长:220 nm

[0284] 质谱:正离子模式

[0285] HPLC/MS条件B

[0286] 柱:XBridge C8, 3.5 μm , 4.6 x 50 mm

[0287] 梯度:0分钟:5% B,8分钟:100% B,8.1分钟:100% B,8.5分钟:5% B,10分钟5% B

[0288] 流速:2.0 mL/min

[0289] 洗脱液A:水+0.1% TFA

[0290] 洗脱液B:乙腈+0.1% TFA

[0291] HPLC/MS条件C:

[0292] 梯度:A:B=96:4至0:100,3.4分钟;流速:2.40 ml/min

[0293] A:水+甲酸(0.05%);B:乙腈+甲酸(0.04%)

[0294] 柱:Chromolith SpeedROD RP-18e, 50 x 4.6 mm²

[0295] 波长:220 nm。

[0296] 药理学数据

[0297] 表1:一些代表性的式I化合物抑制端锚聚合酶(tankyrases)

[0298]

化合物 编号	EC ₅₀ [M] TNKS 细胞试验
"A1"	1,6E-09
"A2"	6,5E-08
"A3"	3,4E-09
"A4"	5,6E-10
"A5"	2,6E-09
"A6"	2,7E08
"A7"	2,0E-8
"A8"	3,4E-9
"A9"	1,9E-8
"A10"	4,9E-9

[0299]

"A11"	7.3E-9
"A12"	6.8E-9
"A13"	8.6E-10
"A14"	3.3E-09
"A15"	1.4E-09
"A16"	1E-08
"A17"	7.2E-07
"A18"	2.1E-08
"A19"	8.3E-10
"A20"	3.4E-09
"A21"	7.8E-09
"A22"	5.6E-07
"A23"	3.5E-08
"A24"	1E-09
"A25"	2.1E-09
"A26"	1.3E-09
"A27"	4.4E-07
"A28"	4.2E-08
"A29"	6.2E-10
"A30"	1.2E-09
"A31"	2.9E-09
"A32"	2.3E-09
"A33"	1.3E-08
"A34"	3.4E-08
"A35"	1.8E-09
"A36"	2.0E-08
"A41"	9.0E-09

[0300] 表1所示的化合物是尤其优选的按照本发明的化合物。

[0301] 表2: 一些代表性的式I化合物抑制端锚聚合酶 (tankyrases)

[0302]

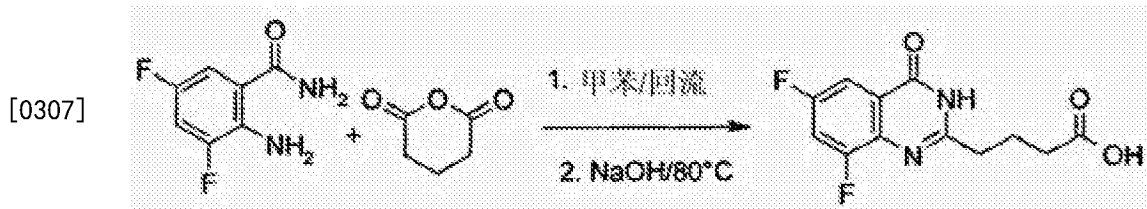
化合物 编号	IC ₅₀ [M] PARP	IC ₅₀ [M] TNKS1 ELISA	IC ₅₀ [M] TNKS2 ELISA
"A1"	1,4E-06	2,3E-10	1,1E-10
"A2"	7,3E-07	7,3E-10	5,5E-10
"A3"	2,9E-08	2,2E-10	1,3E-10
"A4"	1,7E-07	6,6E-11	8,9E-11
"A5"	7,8E-07	8,7E-11	1,6E-10
"A6"	6,5E-07	3,8E-10	9,3E-10
"A7"	8,1E-07	2,2E-10	1,9E-10
"A8"	6,8E-07	8,5E-11	1,5E-10
"A9"	7,4E-07	1,9E-10	3,3E-10
"A10"	1E-07	1E-10	1,6E-10
"A11"	3E-07	5,8E-11	1,2E-10
"A12"	6,5E-07	2,5E-10	3,5E-10
"A13"	9,9E-07	1E-10	1,3E-10
"A14"	1E-06	8,6E-11	1,6E-10
"A15"	6,4E-08	8,8E-11	7,4E-11
"A16"	2,7E-06	1,1E-09	7,5E-10
"A17"	6,8E-07	1,5E-07	7,9E-08
"A18"	2,1E-06	7E-10	6,1E-10
"A19"	7,1E-07	3,1E-10	3,2E-10
"A20"	9,6E-07	2,5E-10	2,5E-10
"A21"	5,5E-07	7,5E-10	6,8E-10
"A22"	6,4E-07	1,3E-07	7,6E-08
"A23"	6,5E-07	8,4E-10	5,9E-10
"A24"	1E-06	1,6E-10	1,4E-10
"A25"	2,1E-06	2,8E-10	2E-10
"A26"	1,3E-06	3E-10	2E-10

"A27"	1,3E-09	1,5E-07	8,6E-08
"A28"	3,3E-06	8,7E-10	6,2E-10
"A29"	2,6E-06	1,2E-10	< 1E-10
"A30"	6,7E-07	4,1E-10	3,0E-10
"A31"	1,4E-06	2,1E-9	9,5E-10
"A32"	6,0E-07	3,2E-10	3,4E-10
"A33"	5,0E-06	1,3E-9	5,2E-10
[0303] "A34"	2,7E-06	3,3E-9	1,6E-9
"A35"	1,4E-06	4,9E-10	1,6E-10
"A36"	1,1E-06	1,9E-9	1,1E-9
"A37"	4,3E-06	1,1E-8	
"A38"	4,3E-07	2,2E-8	8,4E-9
"A39"	2,7E-07	9,6E-9	
"A40"	3,2E-06	8,2E-08	6,1E-08
"A41"	2,1E-06	5,8E-10	3,3E-10

[0304] 表2所示的化合物是尤其优选的按照本发明的化合物。

[0305] 中间体的合成

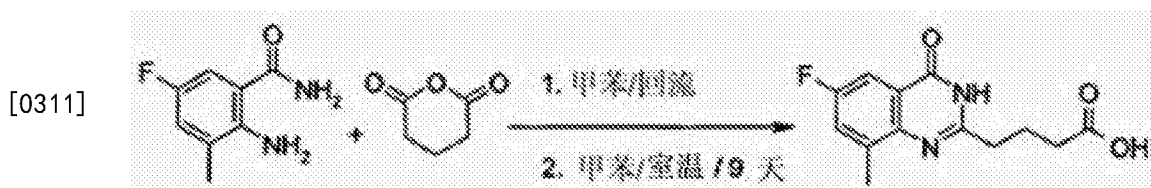
[0306] 合成4-(6,8-二氟-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-丁酸



[0308] 将2-氨基-3,5-二氟-苯甲酰胺(1.72 g, 10.0 mmol)和戊二酐(1.48 g, 13.0 mmol)在甲苯(37 ml)中的混合物回流2天。真空除去溶剂,并加入2N NaOH(25 ml)。将得到的悬浮液加热至80°C,并在此温度下搅拌1天。将该混合物冷却至室温,并用乙酸酸化至pH5。过滤收集固体,用水洗涤,真空干燥,提供4-(6,8-二氟-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-丁酸的浅棕色晶体;HPLC/MS 1.48 min(A), [M+H] 269。

[0309] 类似地制备4-(4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-丁酸,米色固体;HPLC/MS 1.37 min(A), [M+H] 233。

[0310] 合成4-(6-氟-8-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-丁酸



[0312] 将2-氨基-5-氟-3-甲基-苯甲酰胺(1.56 g, 9.3 mmol)和戊二酐(1.38 g, 12.1 mmol)在甲苯(32 ml)中的混合物回流3小时。将该混合物冷却至室温,并搅拌9天。过滤收集

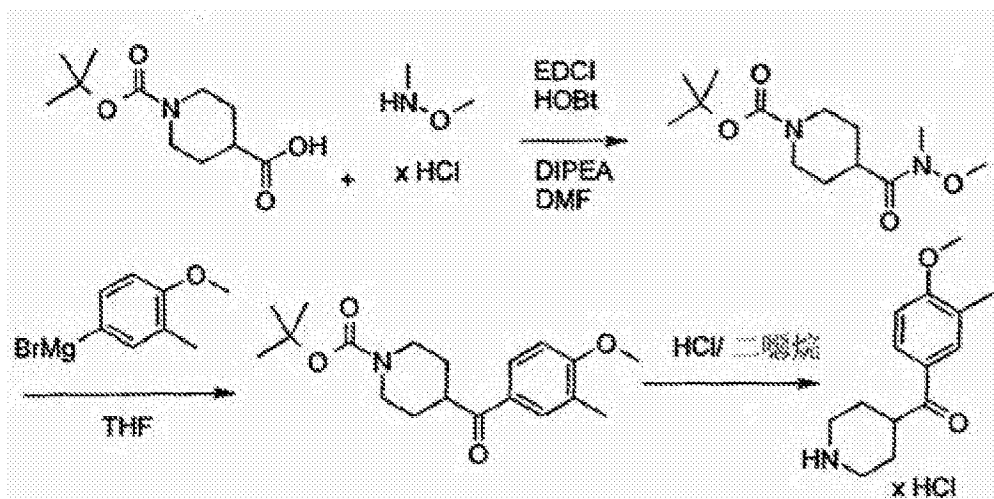
固体,用甲苯洗涤,真空干燥,提供4-(6-氟-8-甲基-4-氧代-3,4-二氢-喹啉-2-基)-丁酸的白色晶体;HPLC/MS 1.63 min(A), [M+H] 265;

[0313] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.25 (bs, 1H), 7.80 - 7.38 (m, 2H), 2.65 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.34 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 1.98 (p, $J=7.4$ Hz, 2H)。

[0314] 类似地制备4-(6-氟-4-氧代-3,4-二氢-喹啉-2-基)-丁酸,白色固体;LC/MS (B): 251.3 (M+H), Rt 1.91 min, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.82 (brs, 1H), 7.73 (dd, $J=1.8, 8.6$ Hz, 1H), 7.66-7.64 (m, 2H), 2.62 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.27 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.95-1.91 (m, 2H)。

[0315] 类似地制备4-(8-氟-4-氧代-3,4-二氢-喹啉-2-基)-丁酸,无色固体;LC/MS (B): 251.3 (M+H), Rt 2.05 min, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.36 (bs, 1H), 11.90 (bs, 1H), 7.88-7.87 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.66-7.61 (dd, $J=8.2, 6.9$ Hz, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 2.67-2.63 (m, 2H), 2.33-2.30 (m, 2H), 1.99-1.96 (m, 2H)。

[0316] 合成(4-甲氧基-3-甲基-苯基)-哌啶-4-基-甲酮盐酸盐



[0317]

[0318] 向哌啶-1,4-二甲酸单叔丁基酯 (25.00 g, 107.72 mmol) 的 DMF (250 ml) 溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺 (57.01 ml, 323.16 mmol)、1-羟基苯并三唑水合物 (1.67 g, 10.77 mmol)、(3-二甲基氨基-丙基)-乙基-碳二亚胺盐酸盐 (25.03 g, 129.27 mmol), 而后,在 0 °C, 在氮气氛围中, 以小份额形式加入 O,N-二甲基-盐酸羟胺 (11.68 g, 118.49 mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌 18 小时。反应完毕后, 减压蒸发溶剂。将残余物溶于乙酸乙酯 (300 ml) 中, 用 10% 碳酸氢钠 (2 x 200 ml)、0.5N HCl (2 x 100 ml)、水 (200 ml) 和盐水 (200 ml) 洗涤。用无水 Na_2SO_4 干燥有机层, 真空蒸发, 提供 4-(甲氧基-甲基-氨基甲酰基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯的无色液体;

[0319] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4.15-4.09 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.79-2.72 (m, 3H), 1.72-1.60 (m, 4H), 1.44 (s, 9H);

[0320] LC/MS (方法 B): 173.2 (M+H; BOC-cleaved mass), Rt. 3.54 min.

[0321] 在氮气氛围中, 将溶于 THF (40 ml) 中的碘 (0.93 mg) 和 5 ml 的 4-溴-2-甲基苯甲醚 (5.96 g, 29.06 mmol) 加入到镁屑 (0.72 g, 29.06 mmol) 的无水 THF (40 ml) 悬浮液中。将该混合物在室温下搅拌 15 分钟, 而后升温至 50 °C。将该混合物冷却至室温, 并在 20 分钟期间内, 逐滴加入剩余的 4-溴-2-甲基苯甲醚的 THF 溶液。将该混合物在室温下再搅拌 2 小时, 使

镁完全溶解。在-78℃,将该格氏试剂溶液逐滴加入到4-(甲氧基-甲基-氨基甲酰基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯(4.00 g,14.53 mmol)的THF(40.00 ml)溶液中。将该反应混合物在室温下搅拌15小时。然后,冷却至0℃,用饱和氯化铵溶液(100 ml)淬灭,并用乙酸乙酯(2 x 100 ml)提取。将有机层用10%碳酸氢钠(100 ml)、水(100 ml)和盐水(100 ml)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,并真空蒸发。使用硅胶快速色谱(230-400)纯化粗品,石油醚/乙酸乙酯(0-30%)作为梯度洗脱液,提供4-(4-甲氧基-3-甲基-苯甲酰基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯的无色固体;

[0322] ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 7.82(dd, *J*=2.2, 8.6 Hz, 1H), 7.76(d, *J*=1.6 Hz, 1H), 6.86(d, *J*=8.6 Hz, 1H), 4.17(d, *J*=13.0 Hz, 2H), 3.90(s, 3H), 3.41-3.34(m, 1H), 2.93-2.86(m, 2H), 2.26(s, 3H), 1.83-1.80(m, 2H), 1.76-1.65(m, 2H), 1.45(s, 9H);

[0323] LC/MS(方法B): 234.3(M+H; BOC-裂解的质量), Rt. 5.31 min。

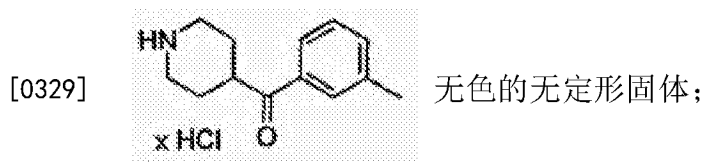
[0324] 将4-(4-甲氧基-3-甲基-苯甲酰基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯(1.50 g,4.36 mmol)的二噁烷/HCl(3M,14.53 ml,43.60 mmol)溶液在室温下、在氮气氛围中搅拌6小时。将溶剂减压蒸干,提供(4-甲氧基-3-甲基-苯基)-哌啶-4-基-甲酮盐酸盐的无色固体;

[0325] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.25(brs, 1H), 8.92(brs, 1H), 7.90(dd, *J*=2.2, 8.6 Hz, 1H), 7.81(d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.05(d, *J*=8.6 Hz, 1H), 3.87(s, 3H), 3.75-3.67(m, 1H), 3.29-3.25(m, 2H), 3.06-2.97(m, 2H), 2.19(s, 3H), 1.89-1.86(m, 2H), 1.81-1.78(m, 2H);

[0326] LC/MS(方法B):234.3(M+H), Rt. 2.65 min。

[0327] 类似地制备下列化合物:

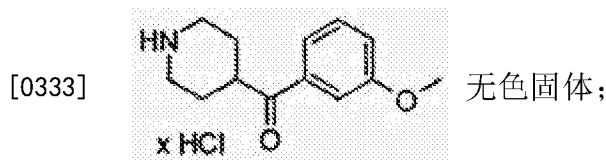
[0328] 哌啶-4-基-间-甲苯基-甲酮盐酸盐



[0330] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.27(brs, 1H), 8.98(brs, 1H), 7.80(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.48-7.40(m, 2H), 3.79-3.71(m, 1H), 3.27(d, *J*=12.6 Hz, 2H), 3.06-2.97(m, 2H), 2.38(s, 3H), 1.92-1.89(m, 2H), 1.81-1.74(m, 2H)。

[0331] LC/MS(方法B): 204.3(M+H), Rt. 2.48 min;

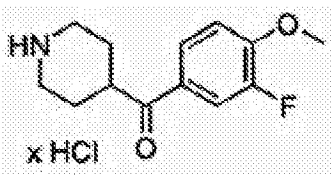
[0332] (3-甲氧基-苯基)-哌啶-4-基-甲酮盐酸盐



[0334] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.15(brs, 1H), 8.83(brs, 1H), 7.60(d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.47(t, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.24(dd, *J*=2.6, 8.2 Hz, 1H), 7.22(s, 3H), 3.79-3.73(m, 1H), 3.30-3.27(m, 2H), 3.10-2.95(m, 2H), 1.94-1.91(m, 2H), 1.81-1.71(m, 2H);

[0335] LC/MS(方法B):220.3(M+H), Rt. 2.19 min;

[0336] (3-氟-4-甲氧基-苯基)-哌啶-4-基-甲酮盐酸盐

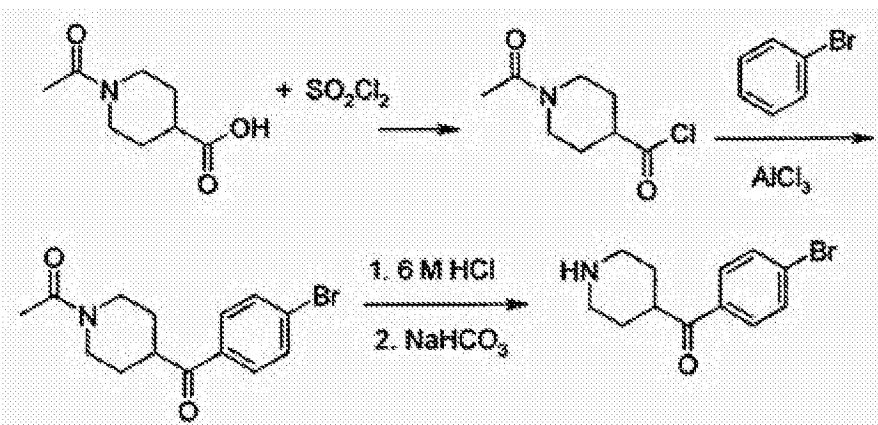


[0337] 无色的无定形固体；

[0338] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.17 (brs, 1H), 8.86 (brs, 1H), 7.89–7.81 (m, 2H), 7.31 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.74–3.68 (m, 1H), 3.29–3.26 (m, 2H), 3.05–2.96 (m, 2H), 1.91–1.88 (m, 2H), 1.80–1.73 (m, 2H)。

[0339] LC/MS (方法B): 238 (M+H), Rt. 2.32 min。

[0340] 合成(4-溴-苯基)-哌啶-4-基-甲酮

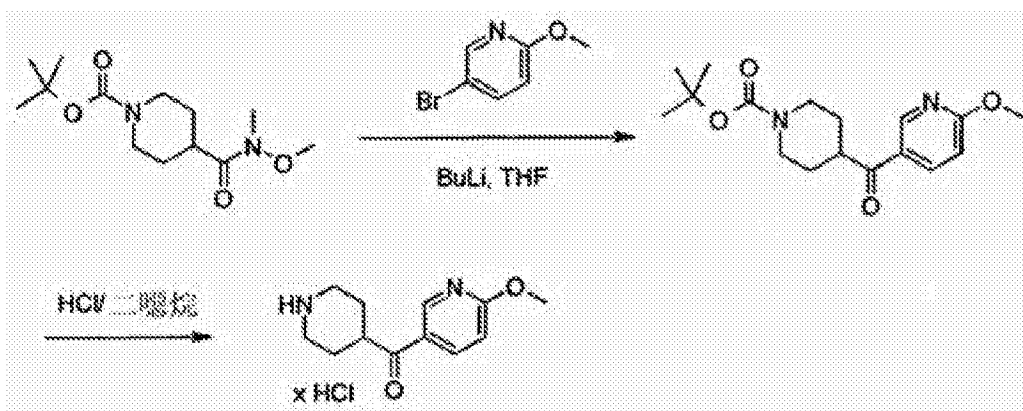


[0342] 在室温下,在氮气气氛中,将1-乙酰基-哌啶-4-甲酸(10.00 g, 57.24 mmol)和亚硫酸酰氯(20.85 g, 171.73 mmol)的混合物搅拌6小时。减压除去亚硫酸酰氯,并将残余物与二氯甲烷(2 x 200 ml)共同蒸馏。然后,在0°C,在氮气气氛中,将酰氯逐滴加入到溴苯(27.24 g, 171.73 mmol)和无水氯化铝(9.25 g, 68.69 mmol)的1,2-二氯乙烷(200 ml)悬浮液中。将得到的混合物在室温下搅拌16小时,在冰中淬灭,并用二氯甲烷(2 x 200 ml)提取。将有机层用水(2 x 200 ml)、盐水(200 ml)洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥,并真空蒸发。将得到的黑色残余物吸收在6M HCl水溶液(200 ml)中,回流12小时,并浓缩至它的原始体积的一半体积。将水溶液部分用10%碳酸氢钠碱化,用二氯甲烷(2 x 200 ml)提取,用水(2 x 200 ml)、盐水(200 ml)洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥,并真空蒸发。使用硅胶(60–120)柱色谱纯化粗品,二氯甲烷/甲醇作为梯度洗脱液,提供(4-溴-苯基)-哌啶-4-基-甲酮的黄色胶质；

[0343] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.95–7.92 (m, 2H), 7.78–7.74 (m, 2H), 3.71–3.68 (m, 1H), 3.25–3.22 (m, 2H), 2.98–2.92 (m, 2H), 1.90–1.87 (m, 2H), 1.76–1.70 (m, 2H); LC/MS (方法B): 268/270 (M+H), Rt. 2.73 min。

[0344] 合成(6-甲氧基-吡啶-3-基)-哌啶-4-基-甲酮盐酸盐

[0345]



[0346] 1.1: 4-(6-甲氧基-吡啶-3-羰基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯

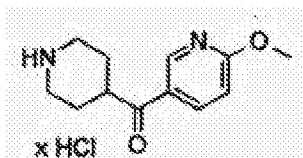
[0347] 在 -78°C ，在氮气气氛中，向5-溴-2-甲氧基-吡啶(6.60 g; 34.40 mmol)的THF(132 ml)溶液中逐滴加入正丁基锂(1.6M, 在己烷中)(25.80 ml; 41.28 mmol)，并在相同温度下搅拌1小时。在 -78°C ，逐滴加入4-(甲氧基-甲基-氨基甲酰基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯(10.52 g; 37.84 mmol)的THF(25 ml)溶液，并在 -78°C 下搅拌4小时。然后，使该反应混合物慢慢地达到室温，并搅拌12小时。用饱和 NH_4Cl (250 mL)淬灭该反应混合物，并用乙酸乙酯(2 x 300 ml)提取。将合并的有机层用水(200 ml)、盐水溶液(200 ml)洗涤，用无水硫酸钠干燥，浓缩。使用硅胶(60-120)柱色谱纯化粗品，石油醚/乙酸乙酯作为梯度洗脱液，提供4-(6-甲氧基-吡啶-3-羰基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯(5.00 g; 44.5%)的浅黄色油；

[0348] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.80 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J=2.4, 8.7$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.20-4.17 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.35-3.27 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 2H), 1.47 (s, 9H);

[0349] LC/MS(B): 265 (M+H; BOC-断裂质量), Rt: 4.64 min。

[0350] 1.2: (6-甲氧基-吡啶-3-基)-哌啶-4-基-甲酮盐酸盐

[0351]

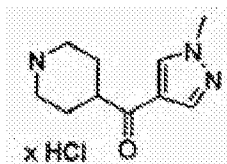


[0352] 无色固体;LC/MS(方法B):221.0 (M+H), Rt 1.84 min;

[0353] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.21 (s, 1H), 8.91 (d, $J=1.08$ Hz, 2H), 8.23-8.20 (m, 1H), 6.95 (d, $J=8.76$ Hz, 1H), 6.55 (bs, 3H), 6.09 (bs, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.78-3.67 (m, 1H), 3.29-3.26 (m, 2H), 3.04-2.95 (m, 2H), 1.93-1.90 (m, 2H), 1.82-1.71 (m, 2H)。

[0354] (1-甲基-1H-吡唑-4-基)-哌啶-4-基-甲酮盐酸盐

[0355]



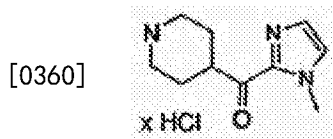
[0356] 在氩气氛围中，将4-碘代-1-甲基-1H-吡唑(1.12 g; 5.385 mmol)和4-(甲氧基-甲基-氨基甲酰基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯(1.47 g; 5.385 mmol)溶于无水THF(15 ml)中。同时搅拌，将该清澈的浅黄色溶液冷却至 -60°C ，并在此温度下，在10分钟期间内，逐滴加入了

基锂(15%溶液,在正己烷中)(3.72 ml;5.923 mmol)。将该反应混合物在-60和-45℃之间搅拌30分钟,然后慢慢地热至室温,并搅拌14小时。将该反应混合物冷却至0℃,用10%枸橼酸溶液淬灭,用乙酸乙酯(70 ml)稀释,用水和盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并蒸干。

[0357] 将油状残余物用快速色谱纯化(Companion RF;120 g Si50硅胶柱);产率:999 mg (63%) 淡绿色油(纯度:99.4; Rt: 2.33 min);¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.42(s, 1H), 7.94(d, *J*=0.7 Hz, 1H), 3.97(d, *J*=12.6 Hz, 2H), 3.87(s, 3H), 3.15(tt, *J*=11.4, 3.6 Hz, 1H), 2.93 - 2.75(m, 2H), 1.76 - 1.67(m, 2H), 1.33-1.46(m, 11H); LC/MS (C), Rt: 1.93 min; 238.1(M+H; BOC-断裂质量)。

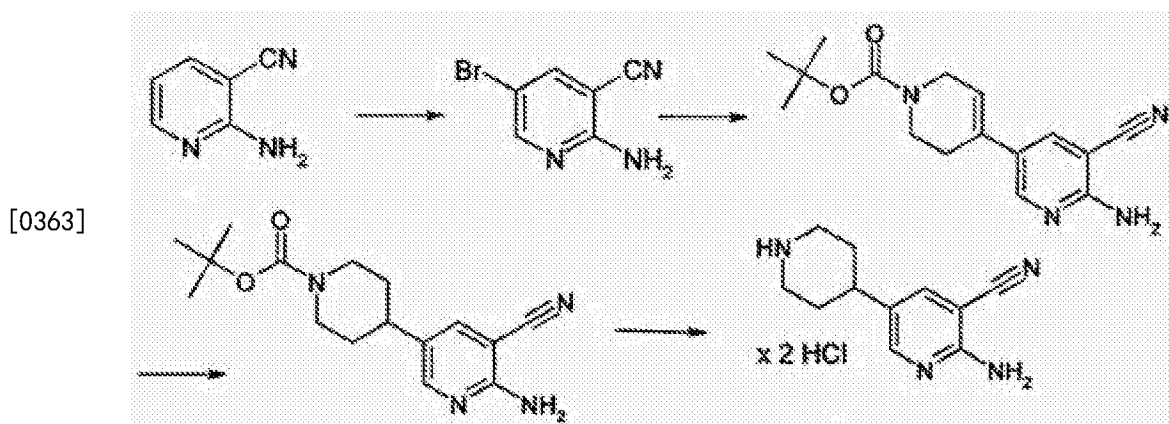
[0358] Boc-断裂提供标题化合物的无色固体;LC/MS (C): 194.2(M+H), Rt: 0.34/0.47 min。

[0359] (1-甲基-1H-咪唑-2-基)-哌啶-4-基-甲酮二盐酸盐



[0361] 按照类似于上述的方式制备;产率:484 mg (96%) 无色固体;LC/MS (C): 194.2(M+H), Rt: 0.47/0.61 min。

[0362] 合成6-氨基-1',2',3',4',5',6'-六氢-[3,4']联吡啶-5-甲腈二盐酸盐



[0364] 1.1:2-氨基-5-溴-烟腈

[0365] 在0℃,向2-氨基-烟腈(0.50 g;4.11 mmol)的乙酸(10 ml)溶液中加入碳酸钠(0.48 g;4.52 mmol),而后逐滴加入溴(0.74 g;4.52 mmol)。将该反应混合物在环境温度下搅拌2小时。真空蒸发溶剂,将残余物悬浮在水(50 ml)中,抽滤,干燥,提供标题化合物(0.60 g;73%)。产物不用进一步纯化,在下一步中使用;¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26(d, *J*=2.5 Hz, 1H), 8.14(d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.13(brs, 2H); LC/MS (B), Rt: 2.59 min; (M+2H) 200。

[0366] 1.2: 6-氨基-5-氰基-3',6'-二氢-2'H-[3,4']联吡啶-1'-甲酸叔丁基酯

[0367] 向2-氨基-5-溴-烟腈(0.60 g;3.02 mmol)的二噁烷(24 ml)和水(6 ml)溶液中加入4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯(1.04 g;3.32 mmol)和Na₂CO₃(0.98 g;9.05 mmol),并将该混合物脱气30分钟。加入1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡(II)与二氯甲烷的复合物(0.13 g;0.15 mmol),并将该

反应混合物加热至90℃,保持10小时。将该反应混合物冷却至环境温度,通过硅藻土过滤,并减压浓缩溶剂。将残余物用快速柱色谱纯化,使用石油醚和乙酸乙酯(5:5),提供标题化合物(450.0 mg;50%)的浅黄色固体;¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.32(d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.92(d, *J*=2.5 Hz, 1H), 6.92(s, 2H), 6.08(s, 1H), 3.94(s, 2H), 3.49(t, *J*=5.6 Hz, 2H), 2.37(d, *J*=1.5 Hz, 2H), 1.40(s, 9H); LC/MS(B), Rt: 3.50 min; (M+H) 301.2。

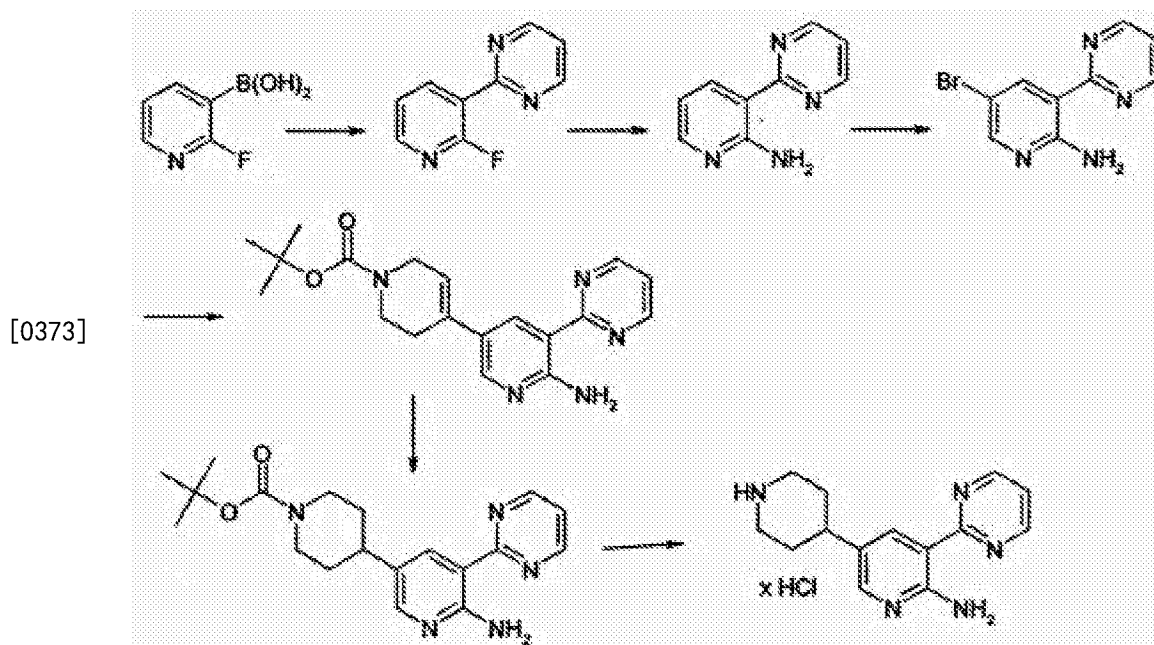
[0368] 1.3: 6-氨基-5-氰基-3',4',5',6'-四氢-2'H-[3,4']联吡啶-1'-甲酸叔丁基酯

[0369] 将6-氨基-5-氰基-3',6'-二氢-2'H-[3,4']联吡啶-1'-甲酸叔丁基酯(5.00 g; 16.63 mmol)溶于甲醇(150 ml)中,并用钨/碳(10% w/w)(1.77 g;1.66 mmol)氢化15小时。浓缩该反应混合物,残余物不用进一步纯化,在下一步中使用;产率:4.50 g(87%)浅黄色固体(纯度:97%);¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11(d, *J*=2.4 Hz, 2H), 7.76(d, *J*=2.4 Hz, 2H), 4.05-4.01(m, 2H), 2.85-2.55(m, 2H), 2.59-2.53(m, 1H), 1.67(d, *J*=12.2 Hz, 2H), 1.47-1.38(m, 11H); LC/MS(B), Rt: 3.27 min; (M+H-叔丁基) 247。

[0370] 1.4: 6-氨基-1',2',3',4',5',6'-六氢-[3,4']联吡啶-5-甲脒二盐酸盐

[0371] 在0℃,向6-氨基-5-氰基-3',4',5',6'-四氢-2'H-[3,4']联吡啶-1'-甲酸叔丁基酯(4.50 g;14.43 mmol)的1,4-二噁烷(45 ml)溶液中加入HCl(4M,在1,4-二噁烷中)(10.82 ml;43.30 mmol),并将该反应在室温下搅拌2小时。减压除去溶剂,提供标题化合物(3.50 g;85%)的无色固体;¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.22-8.95(m, 2H), 8.15-7.98(m, 5H), 3.38-3.29(m, 2H), 2.95-2.87(m, 2H), 2.85-2.70(m, 1H), 1.92-1.81(m, 2H), 1.80-1.58(m, 2H); LC/MS(B), Rt: 2.13 min; (M+H) 203.2。

[0372] 合成5-嘧啶-2-基-1',2',3',4',5',6'-六氢-[3,4']联吡啶-6-基胺盐酸盐



[0374] 1.1: 2-(2-氟-吡啶-3-基)-嘧啶

[0375] 向(2-氟-3-吡啶基)硼酸(6.00 g;40.45 mmol)的1,4-二噁烷(108 ml)和水(12 ml)溶液中加入2-溴-嘧啶(6.56 g;40.45 mmol)和Na₂CO₃(13.12 g;121.36 mmol),并将该溶液脱气30分钟。然后,加入1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钨(II)与二氯甲烷的复合

物 (1.70 g; 2.02 mmol), 并将该反应混合物加热至 90 °C, 保持 6 小时。将该反应混合物在室温下冷却, 通过硅藻土过滤, 并减压浓缩溶剂。将残余物用快速柱色谱纯化, 使用石油醚和乙酸乙酯 (8:2), 提供标题化合物 (3.00 g; 42%) 的类白色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (d, $J=4.9$ Hz, 2H), 8.57 (t, $J=9.8$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H); LC/MS (B), Rt: 1.77 min; (M+H) 176。

[0376] 1.2: 3-噻啉-2-基-吡啉-2-基胺

[0377] 在 -20 °C, 向 2-(2-氟-吡啉-3-基)-噻啉 (11.0 g; 62.55 mmol) 的 THF (110 ml) 溶液中加入氨 (6M, 在 THF 中) (330 ml)。在高压反应釜中, 将该反应混合物加热至 70 °C, 保持 40 小时。将该反应冷却至室温, 并减压除去溶剂。使用硅胶 (230-400) 柱色谱纯化残余物, 石油醚-乙酸乙酯 (2:8) 作为洗脱液, 提供标题化合物 (6.50 g; 60%) 的类白色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (d, $J=4.9$ Hz, 2H), 8.64 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J=4.8$ Hz, 1H), 6.70-6.67 (m, 1H); LC/MS (B), Rt: 1.49 min; (M+H) 173。

[0378] 1.3: 5-溴-3-噻啉-2-基-吡啉-2-基胺

[0379] 在氮气氛围中, 在 0 °C, 用 5 分钟向 3-噻啉-2-基-吡啉-2-基胺 (6.30 g; 36.22 mmol) 的乙腈 (315 ml) 溶液中加入 NBS (7.89 g; 43.47 mmol)。将该反应在室温下搅拌 2 小时。将该反应混合物减压浓缩至 50 ml, 而后进行热过滤。用石油醚洗涤残余物, 提供 5-溴-3-噻啉-2-基-吡啉-2-基胺 (8.50 g; 93%) 的黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (d, $J=4.9$ Hz, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.20 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J=4.9$ Hz, 1H); LC/MS (B), Rt: 2.25 min; (M+2H) 253/255。

[0380] 1.4: 6-氨基-5-噻啉-2-基-3',6'-二氢-2'H-[3,4']联吡啉-1'-甲酸叔丁基酯

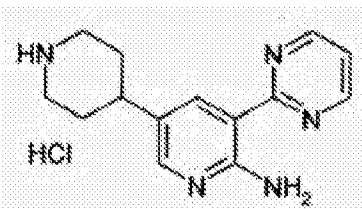
[0381] 向 5-溴-3-噻啉-2-基-吡啉-2-基胺 (4.80 g; 19.03 mmol) 的 1,4-二噁烷 (192 ml) 和水 (48 ml) 溶液中加入 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啉-1-甲酸叔丁基酯 (6.54 g; 20.94 mmol) 和 Na_2CO_3 (6.18 g; 57.10 mmol), 并将该溶液脱气 30 分钟。然后, 将 1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯 (II) 与二氯甲烷的复合物 (0.80 g; 0.95 mmol) 加入到反应混合物中, 并加热到 90 °C, 保持 10 小时。将该反应混合物冷却至室温, 通过硅藻土过滤, 并减压浓缩溶剂。将残余物用快速柱色谱纯化, 使用石油醚-乙酸乙酯 (5:5), 提供标题化合物 (6.20 g; 90%) 的浅黄色固体; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (s, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.94 (bs, 2H), 7.42 (t, $J=4.8$ Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.98-3.98 (m, 2H), 3.56-3.53 (m, 2H), 2.49-2.48 (m, 2H), 1.42 (s, 9H); LC/MS (B), Rt: 3.52 min; (M+H) 354.2。

[0382] 1.5: 6-氨基-5-噻啉-2-基-3',4',5',6'-四氢-2'H-[3,4']联吡啉-1'-甲酸叔丁基酯

[0383] 将 6-氨基-5-噻啉-2-基-3',6'-二氢-2'H-[3,4']联吡啉-1'-甲酸叔丁基酯 (1.20 g; 3.31 mmol) 溶于甲醇 (36 ml) 中, 并在室温下用钨/碳 (10% w/w) (0.24 g; 0.23 mmol) 氢化 10 小时。将该反应混合物蒸干, 提供标题化合物 (1.00 g; 77%) 的浅黄色固体; LC/MS (B), Rt: 3.51 min; (M+H) 356.3。

[0384] 1.6: 5-噻啉-2-基-1',2',3',4',5',6'-六氢-[3,4']联吡啉-6-基胺盐酸盐

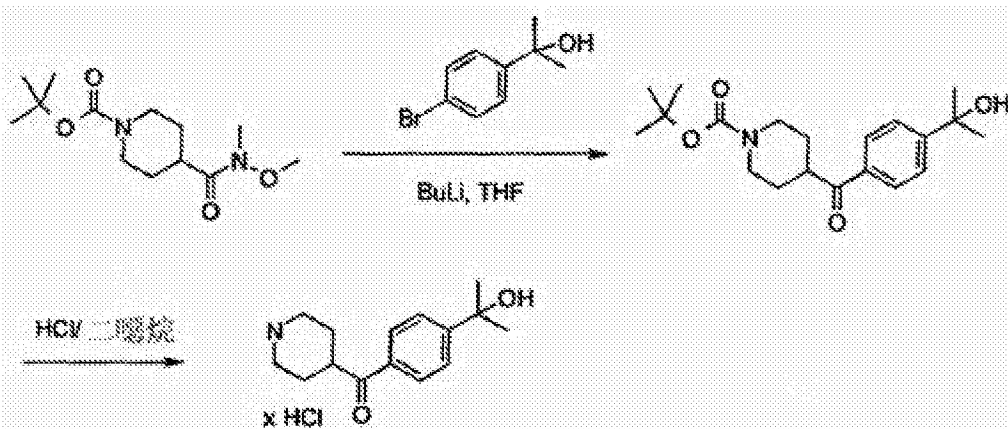
[0385]



[0386] 在0℃,向6-氨基-5-嘧啶-2-基-3',4',5',6'-四氢-2'H-[3,4']联吡啶-1'-甲酸叔丁基酯(1.00 g;2.54 mmol)的1,4-二噁烷(10 ml)溶液中加入HCl(4M,在1,4-二噁烷中)(5.00 ml;20.00 mmol),并将该反应在室温下搅拌2小时。减压除去溶剂,提供5-嘧啶-2-基-1',2',3',4',5',6'-六氢-[3,4']联吡啶-6-基胺盐酸盐(0.80 g;94%)的黄色固体;¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.15-9.14(m, 1H), 9.05-9.02(m, 3H), 8.95-8.92(m, 1H), 8.14(s, 1H), 7.62(t, *J*=4.9 Hz, 1H), 3.38-3.35(m, 1H), 2.98-2.93(m, 3H), 2.01-1.98(m, 2H), 1.92-1.82(m, 2H); LC/MS(B), Rt: 1.31 min; (M+H) 256.2。

[0387] 合成[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-哌啶-4-基-甲酮盐酸盐

[0388]



[0389] 1.1: 4-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯甲酰基]-哌啶-1-甲酸叔丁基酯

[0390] 在-78℃,在氮气气氛中,向2-(4-溴-苯基)-丙-2-醇(5.00 g;22.78 mmol)的THF(100 ml)溶液中逐滴加入正丁基锂(23%,在己烷中)(13.92 ml;50.12 mmol),并在相同温度下搅拌15分钟。在-78℃,逐滴加入4-(甲氧基-甲基-氨基甲酰基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯(6.96 g;25.06 mmol)的THF(100 ml)溶液,并在-78℃下搅拌2小时。将该反应混合物在-78℃下搅拌4小时,并用饱和NH₄Cl溶液(100 ml)淬灭。将该反应混合物用乙酸乙酯(2 x 100 ml)提取。将合并的提取物用水(200 ml)、盐水溶液(100 ml)洗涤,用无水硫酸钠干燥,浓缩。使用硅胶(60-120)柱色谱纯化残余物,石油醚-乙酸乙酯(1:1)作为梯度洗脱液,提供标题化合物(2.30 g;29%)的浅黄色油;¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.92(d, *J*=8.48 Hz, 2H), 7.60(d, *J*=8.52 Hz, 2H), 5.18(s, 1H), 3.96(d, *J*=12.56 Hz, 2H), 3.63-3.57(m, 1H), 2.90(s, 2H), 1.74(d, *J*=11.52 Hz, 2H), 1.43-1.38(m, 17H); LC/MS(B), Rt: 4.50 min; (M+H-BOC) 248.3。

[0391] 1.2: [4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯基]-哌啶-4-基-甲酮盐酸盐

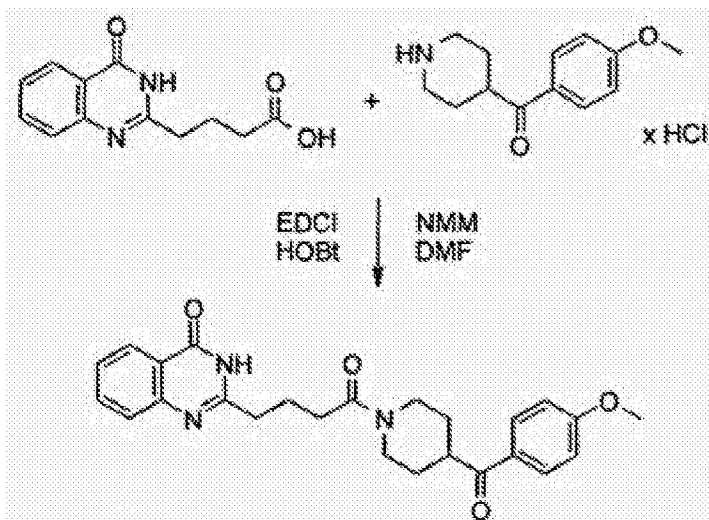
[0392] 在环境温度下,在氮气气氛中,将4-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯甲酰基]-哌啶-1-甲酸叔丁基酯(2.30 g;6.69 mmol)的HCl/1,4-二噁烷(22.28 ml;66.85 mmol)溶液搅拌6小时。减压蒸干溶剂,提供粗品,将粗品与乙醚一起研磨,得到标题化合物(1.90 g;99%)的无色固体;¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.08(s, 1H), 8.77(s, 1H), 7.94(d, *J*=8.48

Hz, 2H), 7.62 (d, $J=8.48$ Hz, 2H), 5.21 (s, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.34-3.27 (m, 2H), 3.02 (q, $J=12.32$ Hz, 2H), 1.99-1.90 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.43 (s, 6H); LC/MS (B), Rt: 1.95 min; (M+H) 248.3.

[0393] 实施例1

[0394] 合成2-[4-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基]-3H-喹唑啉-4-酮 (“A1”)

[0395]



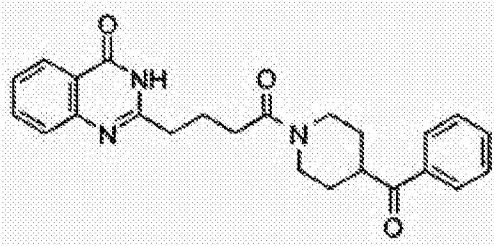
[0396] 向4-(4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-丁酸 (51.0 mg, 0.22 mmol)、(4-甲氧基-苯基)-哌啶-4-基-甲酮盐酸盐 (84.4 mg, 0.33 mmol) 和苯并三唑-1-醇水合物 (50.5 mg, 0.33 mmol) 的DMF (0.5 ml) 溶液中加入N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐 (74.8 mg, 0.30 mmol) 和4-甲基吗啉 (39.5 mg, 0.39 mmol)。将该混合物在室温下搅拌18小时。将该反应混合物在水和二氯甲烷之间分配。用硫酸钠干燥有机相, 并蒸发。将残余物在硅胶柱上色谱分离, 使用甲醇/二氯甲烷作为洗脱液, 提供2-[4-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基]-3H-喹唑啉-4-酮的无色、无定形固体; HPLC/MS 1.71 min (A), [M+H] 435;

[0397] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.15 (s, 1H), 8.08 (dd, $J=8.1, 1.5$ Hz, 1H), 8.04 - 7.95 (m, 2H), 7.76 (ddd, $J=8.5, 7.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.59 (dt, $J=8.1, 0.8$ Hz, 1H), 7.45 (ddd, $J=8.1, 7.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.12 - 6.99 (m, 2H), 4.40 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J=13.7$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.65 (tt, $J=11.2, 3.6$ Hz, 1H), 3.25 - 3.11 (m, 1H), 2.73 (td, $J=12.8, 2.8$ Hz, 1H), 2.65 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.42 (td, $J=7.3, 2.9$ Hz, 2H), 1.98 (p, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.51 (qd, $J=12.1, 4.0$ Hz, 1H), 1.34 (qd, $J=12.1, 4.1$ Hz, 1H)。

[0398] 类似地制备下列化合物:

[0399] 2-[4-(4-苯甲酰基-哌啶-1-基)-4-氧代-丁基]-3H-喹唑啉-4-酮 (“A2”)

[0400]

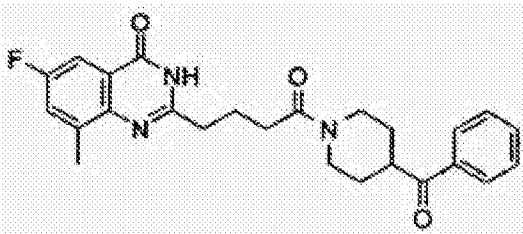


[0401] HPLC/MS 1.68 min (A), [M+H] 404;

[0402] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.15 (s, 1H), 8.07 (dd, $J=8.0, 1.5$ Hz, 1H), 8.04 - 7.94 (m, 2H), 7.76 (ddd, $J=8.5, 7.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.71 - 7.62 (m, 1H), 7.62 - 7.51 (m, 3H), 7.45 (ddd, $J=8.1, 7.2, 1.2$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 3.70 (tt, $J=11.2, 3.6$ Hz, 1H), 3.27 - 3.08 (m, 1H), 2.75 (td, $J=12.5, 2.8$ Hz, 1H), 2.65 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.42 (td, $J=7.3, 3.1$ Hz, 2H), 1.98 (p, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.59 - 1.44 (m, 1H), 1.35 (qd, $J=12.3, 4.1$ Hz, 1H);

[0403] 2-[4-(4-苯甲酰基-哌啶-1-基)-4-氧代-丁基]-6-氟-8-甲基-3H-噻唑啉-4-酮 (“A3”)

[0404]

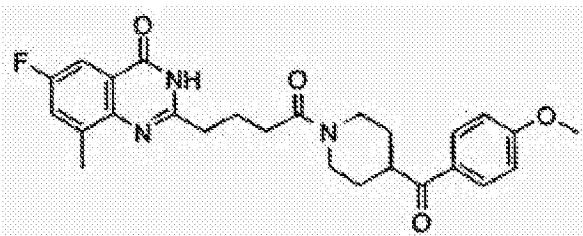


[0405] HPLC/MS 1.91 min (A), [M+H] 436;

[0406] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.26 (s, 1H), 8.26 - 7.84 (m, 2H), 7.76 - 7.60 (m, 1H), 7.61 - 7.47 (m, 4H), 4.39 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 3.70 (tt, $J=11.2, 3.6$ Hz, 1H), 3.26 - 3.09 (m, 1H), 2.74 (ddd, $J=12.8, 10.9, 2.8$ Hz, 1H), 2.66 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.46 (td, $J=7.3, 3.1$ Hz, 2H), 1.99 (p, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.80 (d, $J=13.2$ Hz, 2H), 1.50 (qd, $J=12.1, 3.9$ Hz, 1H), 1.34 (qd, $J=12.3, 4.2$ Hz, 1H);

[0407] 6-氟-2-[4-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基]-8-甲基-3H-噻唑啉-4-酮 (“A4”)

[0408]



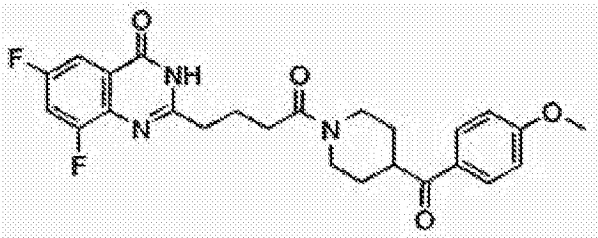
[0409] HPLC/MS 1.91 min (A), [M+H] 466;

[0410] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.23 (s, 1H), 8.09 - 7.88 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.12 - 6.99 (m, 2H), 4.48 - 4.30 (m, 1H), 3.91 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.64 (tt, $J=11.2, 3.6$ Hz, 1H), 3.17 (td, $J=13.0, 2.7$ Hz, 1H), 2.73 (td, $J=$

12.6, 2.8 Hz, 1H), 2.66 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.45 (td, $J=7.3, 4.2$ Hz, 2H), 1.99 (p, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.76 (dt, $J=13.0, 3.5$ Hz, 2H), 1.49 (qd, $J=12.0, 4.0$ Hz, 1H), 1.41 - 1.26 (m, 1H);

[0411] 6,8-二氟-2-[4-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基]-3H-喹唑啉-4-酮 (“A5”)

[0412]

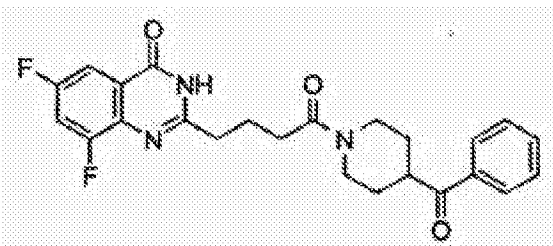


[0413] HPLC/MS 1.81 min (A), $[M+H]$ 440;

[0414] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.45 (s, 1H), 8.08 - 7.93 (m, 2H), 7.76 (ddd, $J=10.5, 9.0, 2.9$ Hz, 1H), 7.69 - 7.58 (m, 2H), 7.55 (dd, $J=8.3, 7.0$ Hz, 2H), 4.39 (dd, $J=12.9, 3.7$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 3.70 (tt, $J=11.3, 3.6$ Hz, 1H), 3.19 (td, $J=13.5, 12.9, 2.7$ Hz, 1H), 2.74 (td, $J=12.7, 2.7$ Hz, 1H), 2.67 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.44 (td, $J=7.2, 1.8$ Hz, 2H), 1.97 (p, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.80 (dd, $J=11.6, 7.2$ Hz, 2H), 1.50 (qd, $J=12.0, 4.0$ Hz, 1H), 1.34 (qd, $J=12.1, 4.1$ Hz, 1H);

[0415] 2-[4-(4-苯甲酰基-哌啶-1-基)-4-氧代-丁基]-6,8-二氟-3H-喹唑啉-4-酮 (“A6”)

[0416]



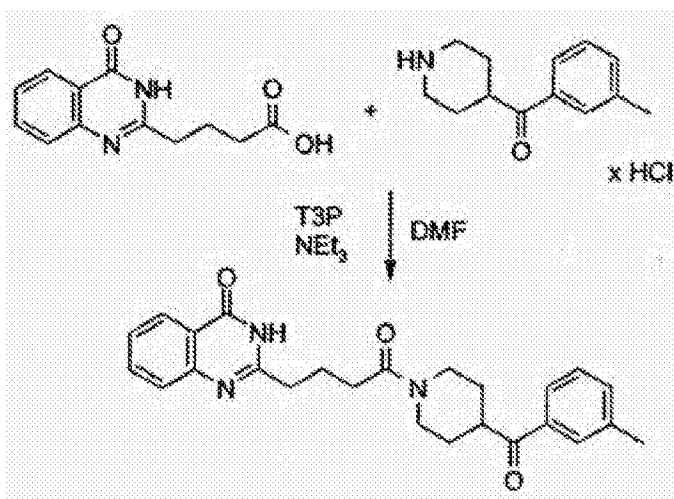
[0417] HPLC/MS 1.82 min (A), $[M+H]$ 470;

[0418] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 (s, 1H), 8.11 - 7.93 (m, 2H), 7.76 (ddd, $J=10.5, 9.0, 2.9$ Hz, 1H), 7.61 (ddd, $J=8.4, 2.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.13 - 6.98 (m, 2H), 4.39 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.65 (tt, $J=11.2, 3.6$ Hz, 1H), 3.18 (t, $J=12.3$ Hz, 1H), 2.80 - 2.59 (m, 3H), 2.48 - 2.37 (m, 2H), 1.97 (p, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.50 (qd, $J=12.1, 4.0$ Hz, 1H), 1.34 (tt, $J=12.2, 6.0$ Hz, 1H)。

[0419] 实施例2

[0420] 合成2-[4-[4-(3-甲基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基]-3H-喹唑啉-4-酮 (“A7”)

[0421]



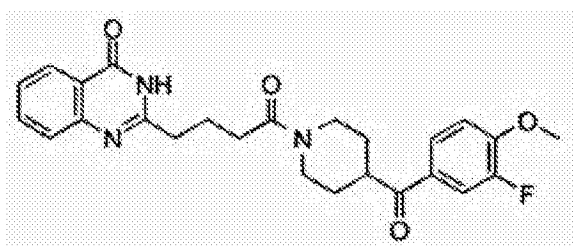
[0422] 向4-(4-氧代-3,4-二氢-喹啉-2-基)-丁酸(167 mg,0.72 mmol)和哌啶-4-基-间-甲苯基-甲酮盐酸盐(173 mg,0.72 mmol)的DMF(4 ml)溶液中加入三乙胺(0.31 ml,2.2 mmol),然后在0°C,在氮气氛围中,逐滴加入丙膦酸酐(T3P,50%,在乙酸乙酯中;794 mg,1.08 mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌15小时。真空蒸发溶剂。将残余物溶于二氯甲烷(50 ml)中,用10%碳酸氢钠溶液和水洗涤。用硫酸钠干燥有机相,并蒸发。将残余物在硅胶柱上色谱分离,使用甲醇/二氯甲烷作为洗脱液,提供2-{4-[4-(3-甲基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-喹啉-4-酮的类白色固体;HPLC/MS 3.53 min(B),[M+H]418;

[0423] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.15(s, 1H), 8.06(dd, J=1.2, 7.9 Hz, 1H), 7.79-7.73(m, 3H), 7.58(d, J=7.9 Hz, 1H), 7.57-7.39(m, 3H), 4.37(d, J= Hz, 1H), 3.92(d, J=13.5 Hz, 1H), 3.71-3.65(m, 1H), 3.16(t, J=11.8 Hz, 1H), 2.75-2.69(m, 1H), 2.63(t, J=7.32 Hz, 2H), 2.41-2.37(m, 5H), 1.99-1.92(m, 2H), 1.79-1.75(m, 2H), 1.53-1.44(m, 1H), 1.33(td, 1H)。

[0424] 类似地制备下列化合物:

[0425] 2-{4-[4-(3-氟-4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-喹啉-4-酮(“A8”)

[0426]



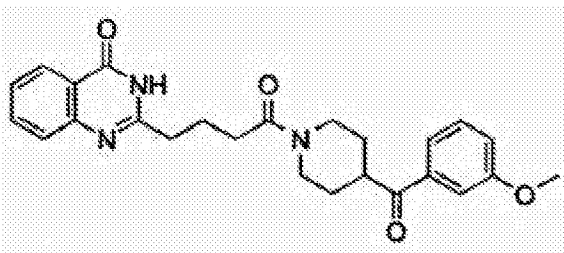
[0427] HPLC/MS 3.40 min(B),[M+H]452;

[0428] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.18(s, 1H), 8.06(dd, J=1.1, 7.9 Hz, 1H), 7.87(d, J=8.6 Hz, 1H), 7.82(dd, J=1.9, 12.3 Hz, 1H), 7.78-7.74(m, 1H), 7.59(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.46-7.42(m, 1H), 7.29(t, J=8.6 Hz, 1H), 4.37(d, J=13.0 Hz, 1H), 3.93-3.90(m, 4H), 3.68-3.63(m, 1H), 3.16(t, J=11.96 Hz, 1H), 2.75-2.69(m, 1H), 2.63(t, J=7.32 Hz, 2H), 2.43-2.39(m, 2H), 1.99-1.92(m, 2H), 1.80-1.70(m, 2H), 1.53-1.47(m, 1H), 1.36-1.29(m, 1H);

[0429] 2-{4-[4-(3-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-喹啉-4-酮

(“A9”)

[0430]



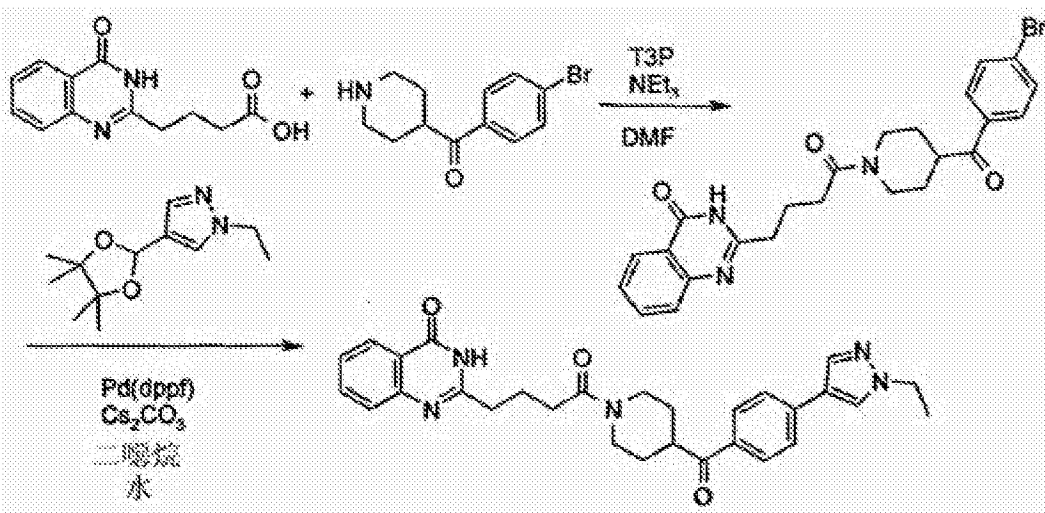
[0431] HPLC/MS 3.36 min (B), [M+H] 434;

[0432] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.17 (s, 1H), 8.07 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.76 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.61–7.58 (m, 2H), 7.48–7.45 (m, 3H), 7.22 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 3.93–3.90 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.72–3.63 (m, 1H), 3.17 (t, $J=12.28$ Hz, 1H), 2.73 (t, $J=11.60$ Hz, 1H), 2.63 (t, $J=7.24$ Hz, 2H), 2.41–2.32 (m, 2H), 1.96 (t, $J=7.16$ Hz, 2H), 1.85–1.72 (m, 2H), 1.53–1.45 (m, 1H), 1.36–1.28 (m, 1H)。

[0433] 实施例3

[0434] 合成2-(4-{4-[4-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-苯甲酰基]-哌啶-1-基}-4-氧代-丁基)-3H-喹唑啉-4-酮 (“A10”)

[0435]



[0436] 向4-(4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-丁酸 (671 mg, 2.89 mmol) 和 (4-溴-苯基)-哌啶-4-基-甲酮 (852 mg, 3.18 mmol) 的 DMF (16 ml) 溶液中加入三乙胺 (1.23 ml, 4.34 mmol), 而后在 0°C , 在氮气氛围中, 逐滴加入 T3P (50%, 在乙酸乙酯中; 3.18 g, 4.34 mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌 15 小时。真空蒸发溶剂。将残余物溶于二氯甲烷 (50 ml) 中, 用 10% 碳酸氢钠溶液和水洗涤。用硫酸钠干燥有机相, 并蒸发。将残余物在硅胶柱上色谱分离, 使用甲醇/二氯甲烷作为洗脱液, 提供 2-(4-[4-(4-(4-溴-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基)-3H-喹唑啉-4-酮) 的浅黄色固体; HPLC/MS 3.79 min (B), [M+H] 482/484;

[0437] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.18 (s, 1H), 8.06 (dd, $J=1.3, 7.9$ Hz, 1H), 7.94–7.92 (m, 2H), 7.78–7.74 (m, 3H), 7.58 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.46–7.42 (m, 1H), 4.36 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 3.70–3.64 (m, 1H), 3.19–3.13 (m, 1H), 2.74–2.66 (m, 1H), 2.63 (t, $J=7.36$ Hz, 2H), 2.43–2.38 (m, 2H), 1.82–

1.60 (m, 2H), 1.55-1.40 (m, 1H), 1.33-1.29 (m, 1H)。

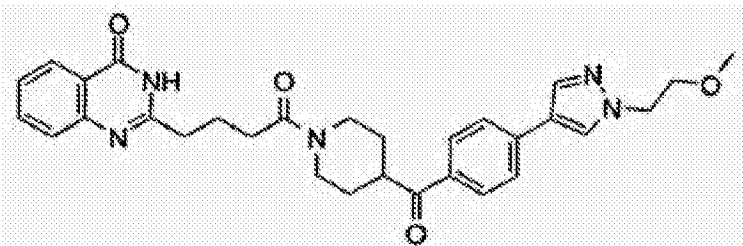
[0438] 将2-[4-[4-(4-溴-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基]-3H-喹唑啉-4-酮(183 mg, 0.38 mmol)、1-乙基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(102 mg, 0.46 mmol)和碳酸铯(379 mg, 1.15 mmol)的二噁烷(4 ml)和水(0.4 ml)溶液用氮气吹扫。然后加入1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡(II)(32 mg, 0.040 mmol)。在氮气氛围中,将该混合物加热至100℃,并在此温度下搅拌18小时。将该反应混合物冷却至室温,并通过硅藻土垫过滤。蒸发滤液,并将残余物在水和乙酸乙酯之间分配。用硫酸钠干燥有机相,并蒸发。将残余物在硅胶柱上色谱分离,使用甲醇/二氯甲烷作为洗脱液,提供2-(4-{4-[4-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-苯甲酰基]-哌啶-1-基}-4-氧代-丁基)-3H-喹唑啉-4-酮的类白色固体;HPLC/MS 3.36 min(B), [M+H] 498;

[0439] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.17 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.07 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.00-7.97 (m, 3H), 7.78-7.71 (m, 3H), 7.59 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.44 (t, J=7.6 Hz, 1H), 4.40 (d, J=12.8 Hz, 1H), 4.16 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.93 (d, J=12.9 Hz, 1H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.18 (t, J=12.12 Hz, 1H), 2.74 (t, J=12.08 Hz, 1H), 2.64 (t, J=7.32 Hz, 2H), 2.44-2.40 (m, 2H), 2.0 (q, J=7.0 Hz, 2H), 1.85-1.72 (m, 2H), 1.55-1.50 (m, 1H), 1.42-1.40 (m, 3H), 1.35-1.33 (m, 1H)。

[0440] 类似地制备下列化合物:

[0441] 2-[4-(4-{4-[1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-苯甲酰基]-哌啶-1-基}-4-氧代-丁基]-3H-喹唑啉-4-酮("A11")

[0442]

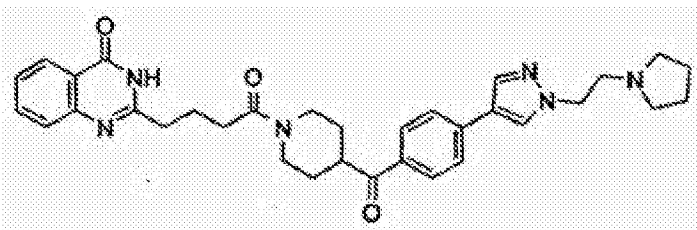


[0443] HPLC/MS 4.60 min(B), [M+H] 528;

[0444] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.10 (s, 1H), 8.06 (dd, J=1.2, 7.9 Hz, 1H), 8.02-7.97 (m, 3H), 7.78-7.71 (m, 3H), 7.59 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.44 (t, J=7.8 Hz, 1H), 4.39 (d, J=13.0 Hz, 1H), 4.28 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.93 (d, J=13.4 Hz, 1H), 3.71 (t, J=5.2 Hz, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.19-3.15 (m, 1H), 2.76-2.74 (m, 1H), 2.63 (t, J=7.36 Hz, 2H), 2.41-2.39 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.85-1.73 (m, 2H), 1.52-1.49 (m, 1H), 1.35-1.33 (m, 1H);

[0445] 2-[4-氧代-4-(4-{4-[1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-苯甲酰基]-哌啶-1-基)-丁基]-3H-喹唑啉-4-酮("A12")

[0446]

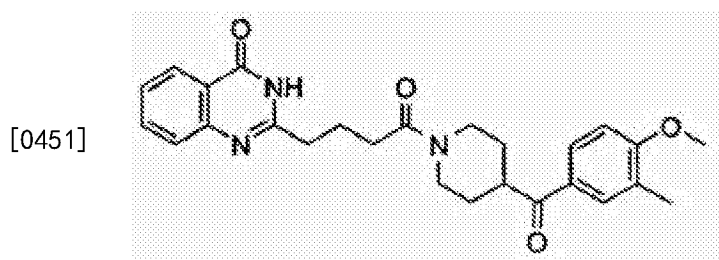


[0447] HPLC/MS 2.52 min (B), [M+H] 567;

[0448] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.09 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.06 (dd, $J=1.3$, 7.9 Hz, 1H), 8.01-7.97 (m, 3H), 7.78-7.71 (m, 3H), 7.59 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 4.39 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 4.30-4.15 (m, 2H), 3.93 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.21-3.18 (m, 1H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.65-2.63 (m, 2H), 2.43-2.41 (m, 4H), 1.99-1.90 (m, 2H), 2.85-2.70 (m, 2H), 1.70-1.52 (m, 4H), 1.55-1.46 (m, 1H), 1.37-1.32 (m, 1H)。

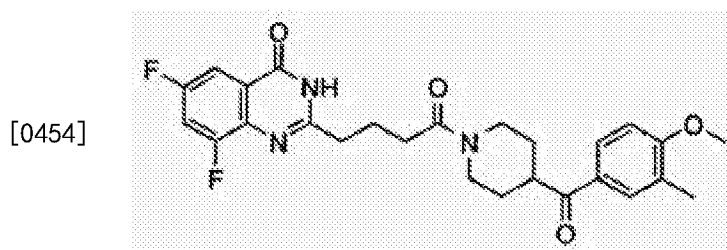
[0449] 类似于实施例1, 制备下列化合物:

[0450] 2-[4-[4-(4-甲氧基-3-甲基-苯甲酰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基]-3H-喹唑啉-4-酮 (“A13”)



[0452] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.06 (dd, $J=1.24$, 7.94 Hz, 1H), 7.89 (dd, $J=2.12$, 8.58 Hz, 1H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.59 (d, $J=7.88$ Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.05 (d, $J=8.68$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J=0.32$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J=13.24$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.66-3.63 (m, 1H), 3.23 (t, $J=12.36$ Hz, 1H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.64-2.62 (m, 2H), 2.49-2.39 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.97 (q, $J=7.24$ Hz, 2H), 1.74 (d, $J=10.76$ Hz, 2H), 1.50 (t, $J=9.68$ Hz, 1H), 1.33 (t, $J=9.08$ Hz, 1H);

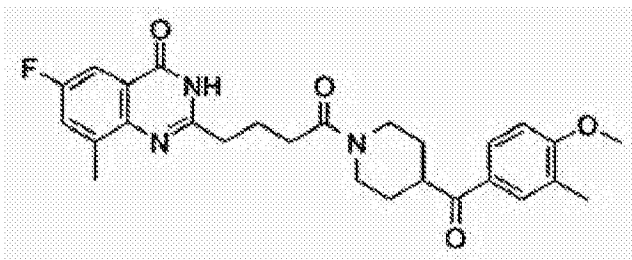
[0453] 6,8-二氟-2-[4-[4-(4-甲氧基-3-甲基-苯甲酰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基]-3H-喹唑啉-4-酮 (“A14”)



[0455] HPLC/MS 1.91 min (A), [M+H] 484; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.48 (s, 1H), 7.90 (dd, $J=8.6$, 2.3 Hz, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 1H), 7.78 (ddd, $J=10.5$, 9.0, 2.9 Hz, 1H), 7.62 (ddd, $J=8.4$, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 7.06 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 4.44 - 4.35 (m, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.66 (tt, $J=11.2$, 3.6 Hz, 1H), 3.19 (td, $J=13.2$, 12.8, 2.7 Hz, 1H), 2.80 - 2.70 (m, 1H), 2.68 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.44 (td, $J=7.3$, 2.3 Hz, 2H), 1.98 (p, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.82 - 1.71 (m, 2H), 1.50 (qd, $J=12.1$, 4.0 Hz, 1H), 1.40 - 1.28 (m, 1H);

[0456] 6-氟-2-[4-[4-(4-甲氧基-3-甲基-苯甲酰基)-1-哌啶基]-4-氧代-丁基]-8-甲基-3H-喹唑啉-4-酮 (“A15”)

[0457]

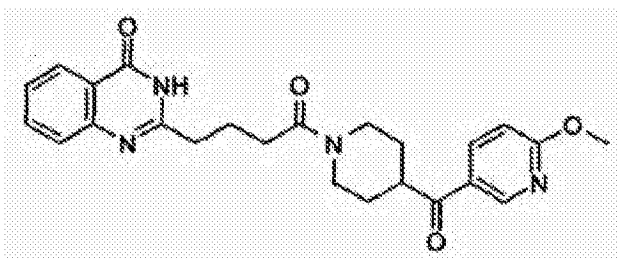


[0458] HPLC/MS 2.01 min(A), [M+H] 480; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.28 (s, 1H), 7.90 (dd, $J=8.6, 2.3$ Hz, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 1H), 7.64 - 7.49 (m, 2H), 7.06 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 4.41 (dt, $J=13.3, 3.7$ Hz, 1H), 3.89 (m, 4H), 3.66 (tt, $J=11.2, 3.6$ Hz, 1H), 3.18 (td, $J=13.1, 2.6$ Hz, 1H), 2.74 (td, $J=12.9, 2.7$ Hz, 1H), 2.67 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.46 (td, $J=7.3, 4.2$ Hz, 2H), 1.99 (p, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.76 (dt, $J=12.9, 3.4$ Hz, 2H), 1.50 (qd, $J=12.1, 4.0$ Hz, 1H), 1.34 (qd, $J=12.2, 4.1$ Hz, 1H)。

[0459] 类似于实施例2, 制备下列化合物:

[0460] 2-{4-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-喹唑啉-4-酮 (“A16”)

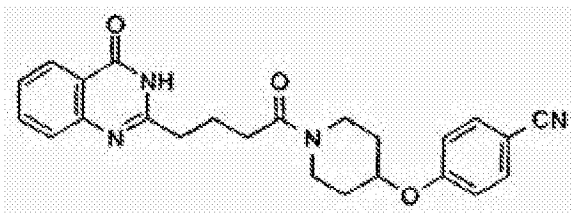
[0461]



[0462] 无色固体; HPLC/MS 2.93 min(B), [M+H] 435; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.90 (s, 1H), 8.22 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.76 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 4.40-4.34 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.16 (t, $J=11.92$ Hz, 1H), 2.72 (t, $J=10.60$ Hz, 1H), 2.67-2.62 (m, 2H), 2.44-2.39 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.78-1.76 (m, 2H), 1.51-1.39 (m, 1H), 1.34-1.29 (m, 1H);

[0463] 4-{1-[4-(4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-丁酰基]-哌啶-4-基氧基}-苄腈 (“A17”)

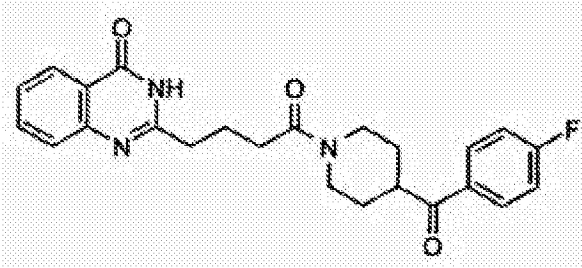
[0464]



[0465] 无色固体; HPLC/MS 3.34 min(B), [M+H] 417; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.16 (s, 1H), 8.06 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.78-7.74 (m, 3H), 7.58 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 4.77-4.73 (m, 1H), 3.88-3.85 (m, 1H), 3.73-3.70 (m, 1H), 3.35-3.32 (m, 1H), 3.22-3.17 (m, 1H), 2.64 (t, $J=7.48$ Hz, 2H), 2.42 (t, $J=7.52$ Hz, 2H), 2.00-1.88 (m, 4H), 1.61-1.58 (m, 1H), 1.49-1.47 (m, 1H);

[0466] 2-[4-[4-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基]-3H-喹唑啉-4-酮 (“A18”)

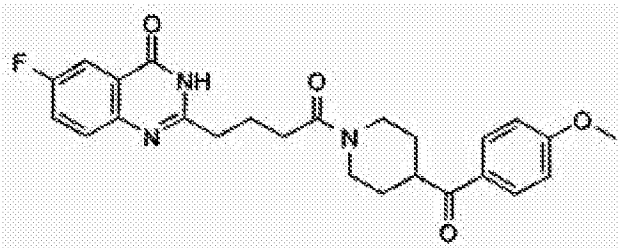
[0467]



[0468] 无色固体;HPLC/MS 3.40 min (B), [M+H] 422; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.12 (s, 1H), 8.11-8.05 (m, 3H), 7.76 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 4.40-4.37 (m, 1H), 3.94-3.91 (m, 1H), 3.71-3.66 (m, 1H), 3.17 (t, $J=11.8$ Hz, 1H), 2.72 (t, $J=11.88$ Hz, 1H), 2.64 (t, $J=7.36$ Hz, 2H), 2.42-2.39 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.79-1.76 (m, 2H), 1.53-1.44 (m, 1H), 1.37-1.33 (m, 1H);

[0469] 6-氟-2-[4-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基]-3H-喹唑啉-4-酮 (“A19”)

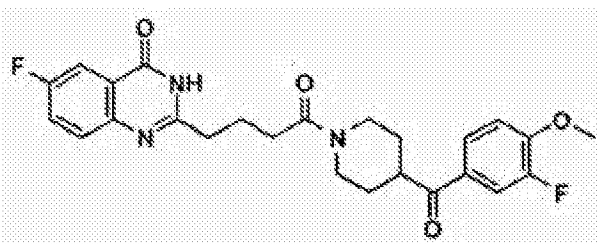
[0470]



[0471] 无色固体;HPLC/MS 3.70 min (B), [M+H] 452; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.30 (s, 1H), 7.98 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.06-7.03 (m, 2H), 4.45-3.35 (m, 1H), 3.93-3.89 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.19-3.13 (m, 1H), 2.74-2.62 (m, 3H), 2.43-2.38 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.53-1.48 (m, 1H), 1.36-1.28 (m, 1H);

[0472] 6-氟-2-[4-[4-(3-氟-4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基]-3H-喹唑啉-4-酮 (“A20”)

[0473]

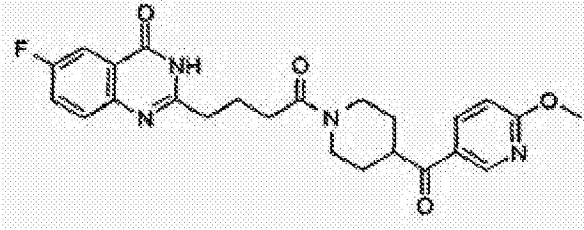


[0474] 类白色固体;HPLC/MS 3.81 min (B), [M+H] 470; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.30 (s, 1H), 7.87 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J=1.9, 12.3$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J=1.2, 8.6$ Hz, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.29 (t, $J=8.6$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J=12.7$ Hz, 1H), 3.93-3.90 (m, 4H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.19-3.13 (m, 1H), 2.75-2.62 (m, 3H), 2.43-2.38 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.52-1.44 (m, 1H), 1.36-1.32 (m, 1H);

[0475] 6-氟-2-[4-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基]-3H-喹唑啉

啉-4-酮 (“A21”)

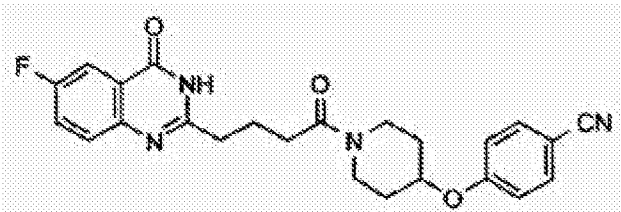
[0476]



[0477] 类白色固体;HPLC/MS 3.29 min (B), [M+H] 453; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.29 (s, 1H), 8.90 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J=2.5, 8.8$ Hz, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.69-7.62 (m, 2H), 6.94 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.93-3.89 (m, 1H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.19-3.13 (m, 1H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.63 (t, $J=7.40$ Hz, 2H), 2.43-2.39 (m, 2H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.85-1.70 (m, 2H), 1.58-1.40 (m, 1H), 1.35-1.31 (m, 1H);

[0478] 4-{1-[4-(6-氟-4-氧代-3,4-二氢-喹啉-2-基)-丁酰基]-哌啶-4-基氧基}-苄腈 (“A22”)

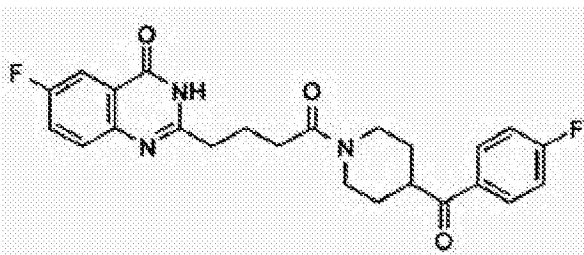
[0479]



[0480] 类白色固体;HPLC/MS 3.66 min (B), [M+H] 435; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.44 (s, 1H), 7.77-7.72 (m, 3H), 7.66 (d, $J=9.6$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 4.78-4.74 (m, 1H), 3.88-3.85 (m, 1H), 3.73-3.69 (m, 1H), 3.33-3.32 (m, 1H), 3.19-3.06 (m, 1H), 2.67-2.62 (m, 2H), 2.44-2.40 (m, 2H), 2.00-1.88 (m, 4H), 1.60-1.58 (m, 1H), 1.51-1.44 (m, 1H);

[0481] 6-氟-2-{4-[4-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-喹啉-4-酮 (“A23”)

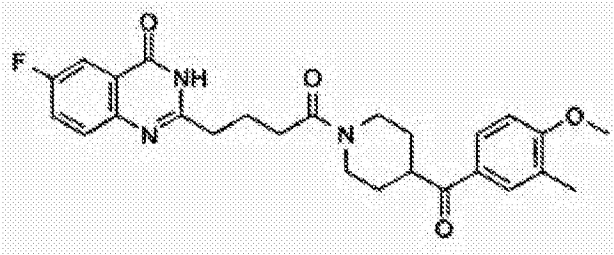
[0482]



[0483] 类白色固体;HPLC/MS 3.79 min (B), [M+H] 440; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.30 (s, 1H), 8.11-8.07 (m, 2H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 2H), 4.38 (d, $J=13.8$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 3.71-3.66 (m, 1H), 3.19-3.13 (m, 1H), 2.75-2.62 (m, 3H), 2.42-2.38 (m, 2H), 1.99-1.94 (m, 2H), 1.85-1.71 (m, 2H), 1.53-1.47 (m, 1H), 1.36-1.30 (m, 1H);

[0484] 6-氟-2-{4-[4-(4-甲氧基-3-甲基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-喹啉-4-酮 (“A24”)

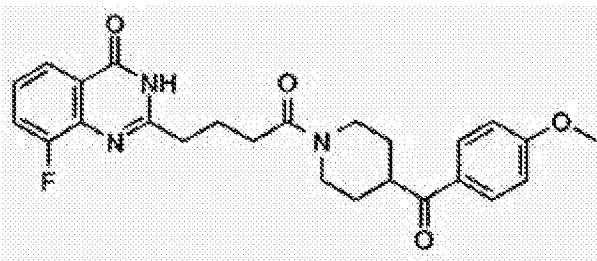
[0485]



[0486] 类白色固体;HPLC/MS 4.03 min (B), [M+H] 466; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.50 (s, 1H), 7.89 (dd, $J=1.8, 8.6$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.73 (dd, $J=1.6, 8.6$ Hz, 1H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.04 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 3.93-3.87 (m, 4H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.19-3.13 (m, 1H), 2.75-2.72 (m, 1H), 2.65 (t, $J=13.56$ Hz, 2H), 2.43-2.39 (m, 2H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.70-1.68 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 1H), 1.36-1.27 (m, 1H);

[0487] 8-氟-2-[[4-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-吡咯啉-1-基]-4-氧代-丁基]-3H-噻唑啉-4-酮 (“A25”)

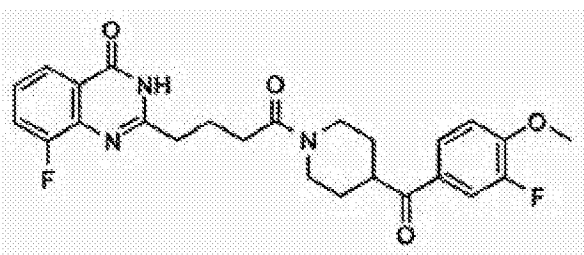
[0488]



[0489] 类白色固体; HPLC/MS 3.63 min (B), [M+H] 452; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.35 (bs, 1H), 7.99-7.97 (m, 2H), 7.88-7.86 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.06-7.03 (m, 2H), 4.39-4.36 (d, 1H), 3.96-3.93 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.20-3.14 (m, 1H), 2.74-2.72 (m, 1H), 2.68-2.64 (m, 2H), 2.48-2.41 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.75-1.73 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 1H), 1.37-1.30 (m, 1H);

[0490] 8-氟-2-[[4-[4-(3-氟-4-甲氧基-苯甲酰基)-吡咯啉-1-基]-4-氧代-丁基]-3H-噻唑啉-4-酮 (“A26”)

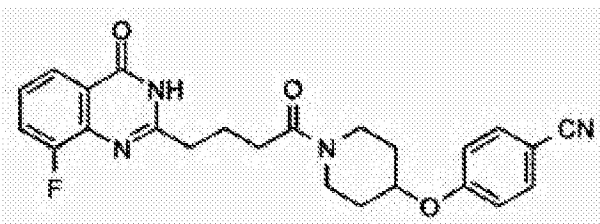
[0491]



[0492] 类白色固体;HPLC/MS 3.80 min (B), [M+H] 470; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.35 (bs, 1H), 7.88-7.82 (m, 2H), 7.80-7.79 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 4.39-4.36 (d, 1H), 3.96-3.93 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.68-3.61 (m, 1H), 3.17-3.14 (m, 1H), 2.74-2.73 (m, 1H), 2.68-2.64 (m, 2H), 2.48-2.41 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 1H), 1.37-1.32 (m, 1H);

[0493] 4-{1-[4-(8-氟-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-丁酰基]-哌啶-4-基氧基}-苄腈 (“A27”)

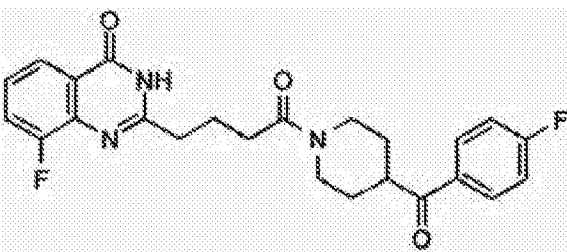
[0494]



[0495] 无色固体;HPLC/MS 3.76 min (B), [M+H] 435; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.35 (bs, 1H), 7.88-7.86 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.16-7.14 (m, 2H), 4.77-4.73 (m, 1H), 3.86-3.83 (m, 1H), 3.72-3.71 (m, 1H), 3.34-3.32 (m, 1H), 3.21-3.16 (m, 1H), 2.68-2.64 (m, 2H), 2.69-2.65 (m, 2H), 2.46-2.42 (m, 2H), 2.01-1.87 (m, 4H), 1.62-1.55 (m, 1H), 1.50-1.46 (m, 1H);

[0496] 8-氟-2-{4-[4-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-喹唑啉-4-酮 (“A28”)

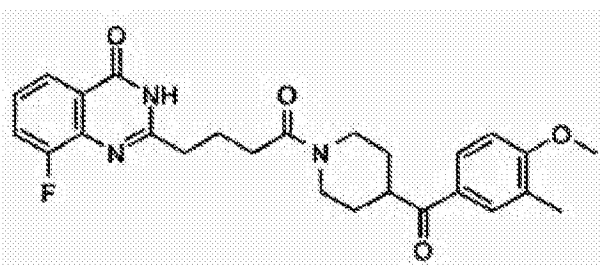
[0497]



[0498] 类白色固体;HPLC/MS 3.75 min (B), [M+H] 440; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.35 (bs, 1H), 8.10-8.06 (m, 2H), 7.88-7.86 (m, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.38-7.34 (m, 2H), 4.39-4.36 (m, 1H), 3.96-3.93 (m, 1H), 3.71-3.64 (m, 1H), 3.34-3.32 (m, 1H), 3.21-3.14 (m, 1H), 2.78-2.64 (m, 3H), 2.43-2.40 (m, 2H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.89-1.76 (m, 2H), 1.53-1.43 (m, 1H), 1.36-1.27 (m, 1H);

[0499] 8-氟-2-{4-[4-(4-甲氧基-3-甲基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-喹唑啉-4-酮 (“A29”)

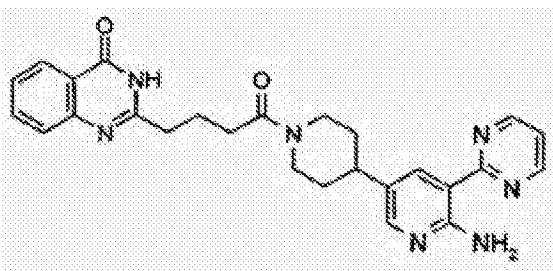
[0500]



[0501] 无色固体;HPLC/MS 3.98 (B), [M+H] 466; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.34 (bs, 1H), 7.90-7.87 (m, 2H), 7.80-7.79 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.05-7.03 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.39-4.36 (m, 1H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.20-3.14 (m, 1H), 2.74-2.72 (m, 1H), 2.68-2.64 (m, 2H), 2.44-2.41 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.79-1.76 (m, 2H), 1.52-1.44 (m, 1H), 1.36-1.27 (m, 1H);

[0502] 2-[4-(6-氨基-5-嘧啶-2-基-3',4',5',6'-四氢-2'H-[3,4']联吡啶-1'-基)-4-氧代-丁基]-3H-喹唑啉-4-酮("A30")

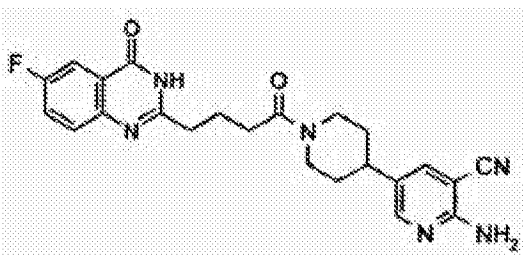
[0503]



[0504] 浅黄色固体;HPLC/MS 2.32 (B), [M+H] 470; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.17 (s, 1H), 8.90 (s, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.08-8.04 (m, 2H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.59 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 4.55-4.52 (m, 1H), 4.02-3.99 (m, 1H), 3.17-3.06 (m, 1H), 2.76-2.73 (m, 1H), 2.68-2.66 (m, 2H), 2.66-2.60 (m, 2H), 2.50-2.44 (m, 2H), 2.03-1.97 (m, 2H), 1.82-1.76 (m, 2H), 1.59-1.54 (m, 1H), 1.40-1.37 (m, 1H);

[0505] 6-氨基-1'-[4-(6-氟-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-丁酰基]-1',2',3',4',5',6'-六氢-[3,4']联吡啶-5-甲腈("A31")

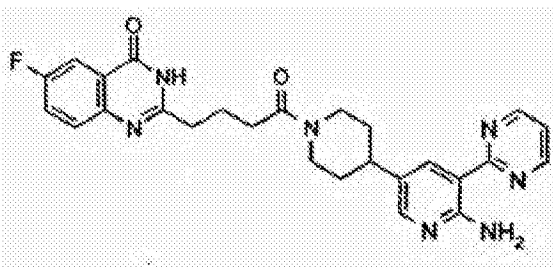
[0506]



[0507] 类白色固体;HPLC/MS 2.39 (B), [M+H] 435; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.30 (s, 1H), 8.11 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.76-7.72 (m, 2H), 7.67-7.64 (m, 2H), 6.70 (s, 2H), 4.50 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 3.06-3.00 (m, 1H), 2.64 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 2.41 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.00-1.93 (m, 2H), 1.73-1.67 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.42-1.30 (m, 1H);

[0508] 2-[4-(6-氨基-5-嘧啶-2-基-3',4',5',6'-四氢-2'H-[3,4']联吡啶-1'-基)-4-氧代-丁基]-6-氟-3H-喹唑啉-4-酮("A32")

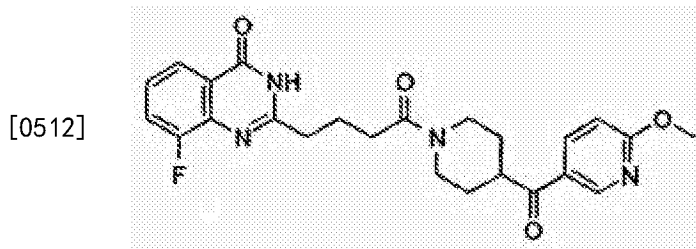
[0509]



[0510] 浅黄色固体;HPLC/MS 2.58 (B), [M+H] 488; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.30 (s, 1H), 8.89 (d, $J=4.9$ Hz, 2H), 8.50 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J=2.8, 8.6$ Hz, 1H), 7.69-7.60 (m, 3H), 7.39 (t, $J=4.9$ Hz, 1H), 4.55-4.51 (m, 1H), 4.01-3.98 (m, 1H), 3.11-3.05 (m, 1H), 2.76-2.64 (m, 3H), 2.60-2.50

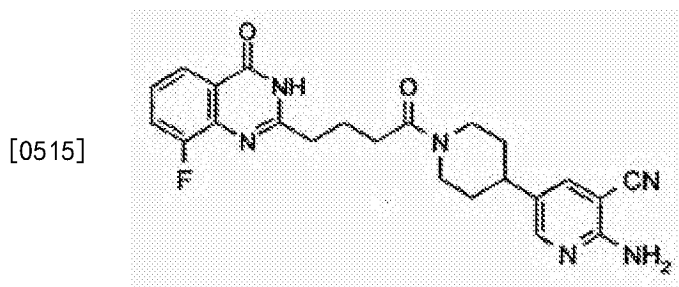
(m, 1H), 2.46-2.42 (m, 2H), 2.03-1.97 (m, 2H), 1.82-1.76 (m, 2H), 1.57-1.53 (m, 1H), 1.41-1.37 (m, 1H);

[0511] 8-氟-2-[4-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基]-3H-喹唑啉-4-酮 (“A33”)



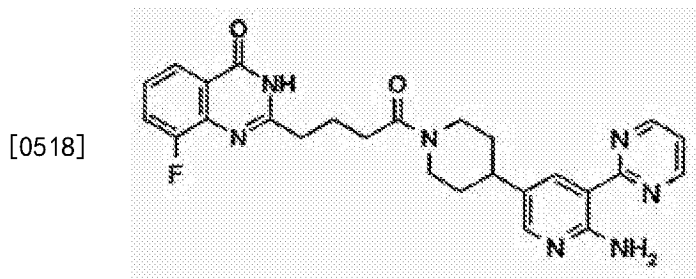
[0513] 无色固体;HPLC/MS 3.40 (B), [M+H] 453; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.35 (bs, 1H), 8.89 (bs, 1H), 8.22-8.20 (dd, *J*=8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.88-7.86 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 6.94-6.92 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.39-4.35 (d, 1H), 3.96-3.89 (m, 4H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.19-3.13 (m, 1H), 3.17-3.14 (m, 1H), 2.74-2.64 (m, 1H), 2.68-2.64 (m, 3H), 2.44-2.40 (m, 2H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.50-1.47 (m, 1H), 1.34-1.28 (m, 1H);

[0514] 6-氨基-1'-[4-(8-氟-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-丁酰基]-1',2',3',4',5',6'-六氢-[3,4']联吡啶-5-甲腈 (“A34”)



[0516] 类白色固体;HPLC/MS 2.39 (B), [M+H] 435; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.36 (bs, 1H), 8.10 (bs, 1H), 7.89-7.87 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.75-7.74 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 6.69 (s, 2H), 4.50-4.47 (m, 1H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.06-3.03 (m, 1H), 2.74-2.73 (m, 4H), 2.44-2.41 (m, 2H), 2.06-1.94 (m, 2H), 1.75-1.67 (m, 2H), 1.50-1.47 (m, 1H), 1.35-1.33 (m, 1H)。

[0517] 2-[4-(6-氨基-5-嘧啶-2-基-3',4',5',6'-四氢-2'H-[3,4']联吡啶-1'-基)-4-氧代-丁基]-8-氟-3H-喹唑啉-4-酮 (“A35”)

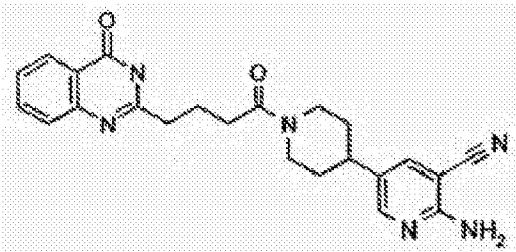


[0519] 无色固体;HPLC/MS 2.63 (B), [M+H] 488; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.36 (bs, 1H), 8.90 (bs, 2H), 8.50 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.04-8.03 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.88-

7.86 (m, 1H), 7.64-7.59 (m, 2H), 7.45-7.37 (m, 2H), 4.50-4.47 (m, 1H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.06-3.03 (m, 1H), 2.72-2.70 (m, 4H), 2.44-2.41 (m, 2H), 2.06-1.97 (m, 2H), 1.81-1.75 (m, 2H), 1.50-1.47 (m, 1H), 1.35-1.33 (m, 1H);

[0520] 6-氨基-1'-[4-(4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-丁酰基]-1',2',3',4',5',6'-六氢-[3,4']联吡啶-5-甲腈("A36")

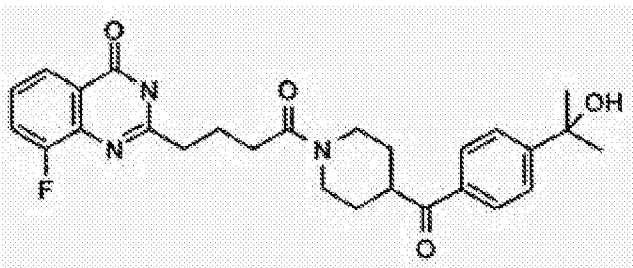
[0521]



[0522] 无色固体;HPLC/MS 2.14 (B), [M+H] 417; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.23 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.78-7.74 (m, 2H), 7.58 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 4.52-4.48 (m, 1H), 3.99-3.95 (m, 1H), 3.03 (t, $J=12.5$ Hz, 1H), 2.67-2.63 (m, 4H), 2.43-2.40 (m, 2H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.73-1.67 (m, 2H), 1.53-1.49 (m, 1H), 1.39-1.36 (m, 1H);

[0523] 8-氟-2-(4-{4-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯甲酰基]-哌啶-1-基}-4-氧代-丁基)-3H-喹唑啉-4-酮("A37")

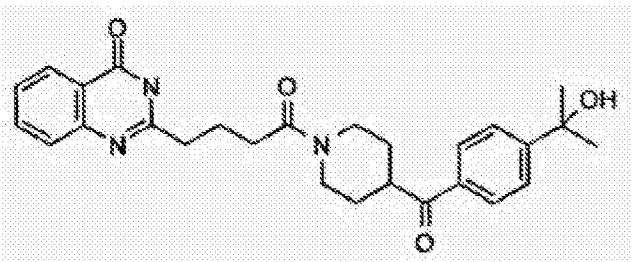
[0524]



[0525] 无色固体;HPLC/MS 3.32 (B), [M+H] 480; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.36 (bs, 1H), 7.93 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.88 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.66-7.59 (m, 3H), 7.45-7.40 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.39-4.36 (m, 1H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.67-3.64 (m, 1H), 3.20-3.14 (m, 1H), 2.74-2.72 (m, 1H), 2.68-2.64 (m, 2H), 2.44-2.41 (m, 2H), 2.00-1.94 (m, 2H), 1.79-1.76 (m, 2H), 1.53-1.43 (m, 7H), 1.36-1.30 (m, 1H);

[0526] 2-(4-{4-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯甲酰基]-哌啶-1-基}-4-氧代-丁基)-3H-喹唑啉-4-酮("A38")

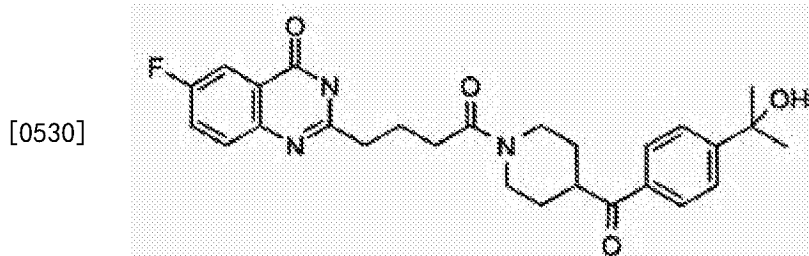
[0527]



[0528] 无色固体;HPLC/MS 2.98 (B), [M+H] 462; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.10 (s, 1H), 8.07 (dd, $J=1.24, 7.88$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=8.44$ Hz, 2H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 3H), 7.47-7.43 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.38 (d, $J=13.00$ Hz, 1H),

4.15 (d, $J=171.00$ Hz, 1H), 3.94-3.65 (m, 1H), 3.33-3.14 (m, 1H), 2.76-2.66 (m, 1H), 2.66-2.50 (m, 2H), 2.49-2.39 (m, 2H), 2.00-1.94 (m, 2H), 1.80-1.77 (m, 2H), 1.51-1.43 (m, 1H), 1.35-1.33 (m, 6H), 1.32-1.22 (m, 1H);

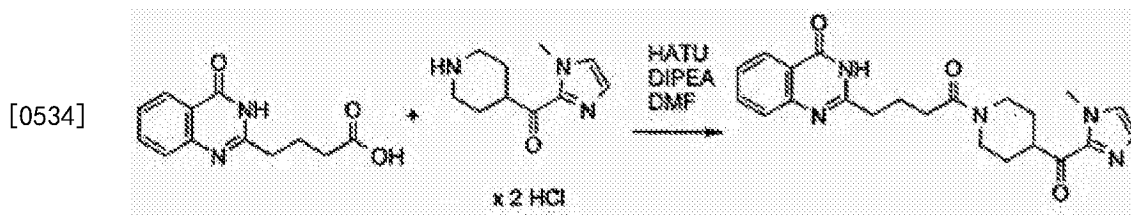
[0529] 6-氟-2-(4-[4-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯甲酰基]-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基)-3H-喹唑啉-4-酮 (“A39”)



[0531] 黄色固体;HPLC/MS 3.28 (B), $[M+H]$ 480; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.30 (s, 1H), 7.93 (d, $J=8.48$ Hz, 2H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.69-7.60 (m, 4H), 5.18 (s, 1H), 4.38 (d, $J=12.88$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J=13.44$ Hz, 1H), 3.90-3.65 (m, 1H), 3.32-3.14 (m, 1H), 2.76-2.64 (m, 1H), 2.62-2.48 (m, 2H), 2.43-2.39 (m, 2H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.77-1.60 (m, 2H), 1.51-1.43 (m, 7H), 1.33-1.31 (m, 1H)。

[0532] 实施例4

[0533] 合成2-{4-[4-(1-甲基-1H-咪唑-2-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-喹唑啉-4-酮 (“A40”)



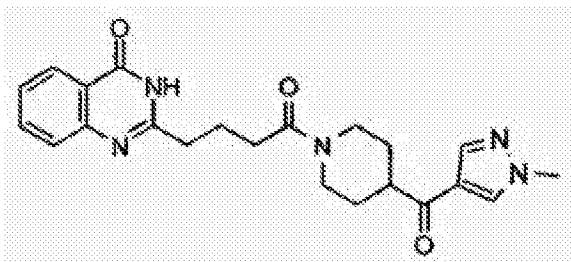
[0535] 向4-(4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-丁酸 (48.8 mg, 0.21 mmol)、(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-哌啶-4-基-甲酮二盐酸盐 (66.7 mg, 1.20 mmol) 和[二甲基氨基-([1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)-亚甲基]-二甲基-铵六氟磷酸盐 (HATU, 119 mg, 0.31 mmol) 的DMF (2.0 ml) 悬浮液中加入N-乙基二异丙基胺 (213 μl , 1.25 mmol), 并将得到的澄清溶液在室温下搅拌4小时。将该反应混合物在反相硅胶柱上直接色谱分离, 使用水/乙腈/0.1%甲酸作为洗脱液。将含有产物的级分合并。真空除去乙腈, 并向剩余的溶液中加入饱和 NaHCO_3 溶液。用二氯甲烷提取该水悬浮液。用硫酸钠干燥有机相, 蒸发, 提供2-{4-[4-(1-甲基-1H-咪唑-2-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-喹唑啉-4-酮的浅黄色固体;HPLC/MS 1.53 (C), $[M+H]$ 408; ^1H NMR (400 MHz, $T=363\text{K}$, DMSO-d_6) δ 11.85 (brs, 1H), 8.10 (dd, $J=7.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.79-7.72 (m, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.13-7.09 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.83 (tt, $J=11.1, 3.9$ Hz, 1H), 2.69 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.45 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.03 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.95-1.77 (m, 2H), 1.53 (d, $J=9.2$ Hz, 2H)。

[0536] 类似地制备下列化合物:

[0537] 2-{4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基}-3H-喹唑啉-4-

酮 (“A41”)

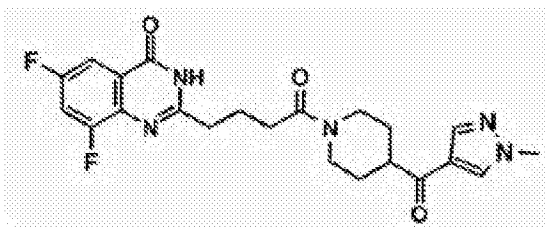
[0538]



[0539] HPLC/MS 1.49 (C), [M+H] 408; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.12 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.07 (dd, $J=7.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=0.6$ Hz, 1H), 7.79-7.72 (m, 1H), 7.59 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 4.39 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.22 (tt, $J=11.3$ Hz, 3.7, 1H), 3.17-3.06 (m, 1H), 2.74-2.61 (m, 3H), 2.42 (td, $J=7.2, 2.5$ Hz, 2H), 1.97 (p, $J=7.3$ Hz, 2H), 1.76 (d, $J=13.0$ Hz, 2H), 1.58-1.43 (m, 1H), 1.43-1.27 (m, 1H);

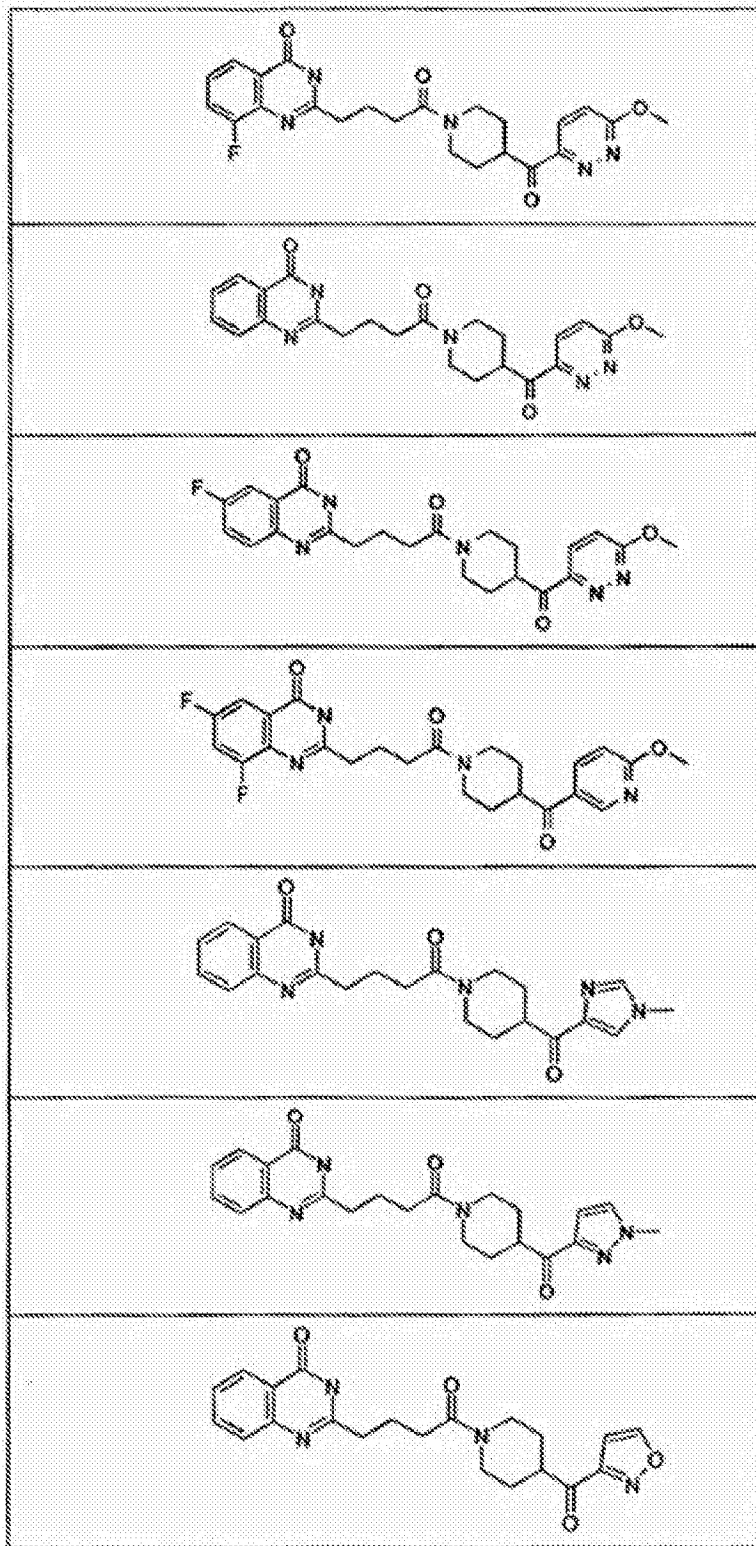
[0540] 6,8-二氟-2-[[4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-羰基)-哌啶-1-基]-4-氧代-丁基]-3H-喹唑啉-4-酮 (“A42”)

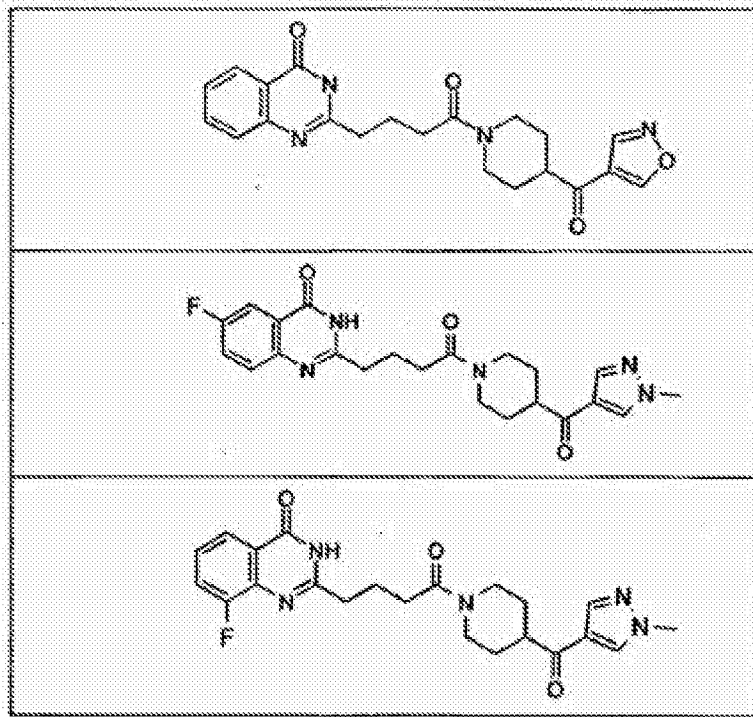
[0541]



[0542] HPLC/MS 1.20 (A); [M+H] 444; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.45 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.95 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 7.76 (ddd, $J=10.4, 9.0, 2.9$ Hz, 1H), 7.61 (ddd, $J=8.4, 2.9, 1.3$ Hz, 1H), 4.47 - 4.29 (m, 1H), 3.95 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.22 (tt, $J=11.4, 3.7$ Hz, 1H), 3.12 (t, $J=11.9$ Hz, 1H), 2.67 (m, 3H), 2.43 (td, $J=7.4, 1.9$ Hz, 2H), 1.97 (p, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.81 - 1.71 (m, 2H), 1.58 - 1.42 (m, 1H), 1.40 - 1.27 (m, 1H);

[0543]





[0544]

[0545] 下列实施例涉及药物:

[0546] 实施例A:注射管瓶

[0547] 使用2N盐酸,将100 g式I的活性组分和5 g磷酸氢二钠的3升重蒸馏水溶液调节至pH6.5,进行无菌过滤,转移到注射管瓶中,在无菌条件下冷冻干燥,并在无菌条件下密封。每个注射管瓶含有5 mg活性组分。

[0548] 实施例B:栓剂

[0549] 将20 g式I的活性组分与100 g大豆磷脂和1400 g可可脂的混合物融化,倒入模型中,并冷却。每个栓剂含有20 mg活性组分。

[0550] 实施例C:溶液剂

[0551] 在940 ml重蒸馏水中,由1 g式I的活性组分、9.38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、28.48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 和0.1 g苯扎氯铵制备溶液剂。将pH值调节至6.8,将该溶液剂补充至1升,并照射消毒。可以使用滴眼剂形式的这种溶液剂。

[0552] 实施例D:软膏剂

[0553] 在无菌条件下,将500 mg式I的活性组分与99.5 g凡士林混合。

[0554] 实施例E:片剂

[0555] 利用常规方式,将1 kg式I的活性组分、4 kg乳糖、1.2 kg马铃薯淀粉、0.2 kg滑石粉和0.1 kg硬脂酸镁的混合物挤压,得到片剂,利用这种方法,使得每片含有10 mg活性组分。

[0556] 实施例F:糖锭

[0557] 类似于实施例E,挤压制片,随后利用常规方式,用蔗糖、马铃薯淀粉、滑石粉、黄芪胶和染料进行包衣。

[0558] 实施例G:胶囊剂

[0559] 利用常规方式,将2 kg式I的活性组分放入硬明胶胶囊中,利用这种方法,使得每

个胶囊含有20 mg活性组分。

[0560] 实施例H:安瓿

[0561] 将1 kg式I的活性组分的60升重蒸馏水溶液无菌过滤,转移到安瓿中,在无菌条件下冷冻干燥,并在无菌条件下密封。每个安瓿含有10 mg活性组分。