[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480027002.4

[51] Int. Cl.
A61K 31/4704 (2006.01)
C07D 215/22 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 11 月 22 日

[11] 公开号 CN 1867334A

[51] Int. Cl. (续)
A61K 31/4709 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)

[22] 申请日 2004.7.20

[21] 申请号 200480027002.4

[30] 优先权

[32] 2003. 7.22 [33] US [31] 60/488,811

[86] 国际申请 PCT/US2004/023423 2004.7.20

[87] 国际公布 WO2005/009967 英 2005.2.3

[85] 进入国家阶段日期 2006.3.20

[71] 申请人 詹森药业有限公司

地址 比利时比尔斯

[72] 发明人 M·J·沃尔 M·R·普莱耶 R·J·佩奇 S·米加拉 刘 健 C·R·伊利格 W·张 陈锦生 D·阿斯加里

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王景朝

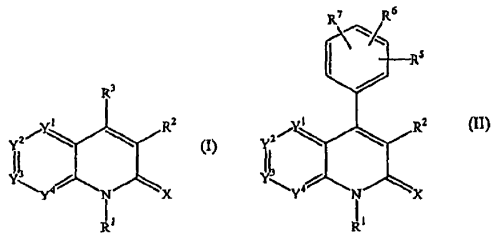
权利要求书 13 页 说明书 123 页

[54] 发明名称

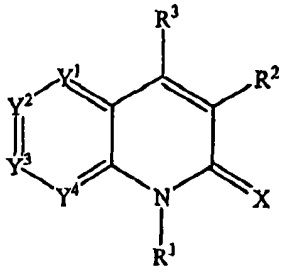
作为 c-fms 激酶抑制剂的喹啉酮衍生物

[57] 摘要

本发明涉及抑制蛋白酪氨酸激酶、特别是 c-fms 激酶的式 I 和式 II 化合物及其溶剂合物、水合物、互变异构体或药物可接受的盐，其中 R^1、R^2、R^3、R^5、R^6、Y^1、Y^2、Y^3、Y^4和 X 在本发明说明书中定义。



1. 一种下式(I)的化合物或其溶剂合物、水合物、互变异构体或药物可接受的盐:



(I)

其中

R^1 为-H、-C_{1-6} 烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、-COR_a、-$COOR_a$、-$CONR_aR_b$ 或-SO_2R_a,

R^2 为苯基、萘基或联芳基,所述各基团可任选被一个或多个以下取代基取代: -C_{1-6} 烷基、氨基、氨基烷基、杂芳基、卤素、羟基、-CF_3、烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳烷基、芳氧基、芳基烷氧基、-OCF_3、-OCO-烷基、-COR_a、-CN、-$COOR_a$、-$CONR_aR_b$、-$N(R_a)COR_b$、-NO_2、-SO_2R_a 、 -SO_3R 、 -$SO_2NR_aR_b$ 、 -$N=C(R_a)$-NR_bR_c 、 -$CH_2NR_aR_b$ 、 -$CH_2NR_aR_bNR_cR_d$、-$NR_aSO_2R_b$、-$NR_aCONR_bR_c$ 或-$CH_2N(CH_2CH_2)_2NR_a$; 或为含有 1-4 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-7 元单环杂芳环或单环杂环或者 8-10 元双环杂芳环或双环杂环,其可任选被一个或多个以下取代基取代: -C_{1-6} 烷基、氨基、氨基烷基、杂芳基、卤素、羟基、-CF_3、烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳烷基、芳氧基、芳基烷氧基、-OCF_3、-OCO-烷基、-COR_a、-CN、-$COOR_a$、-$CONR_aR_b$、-$N(R_a)COR_b$、-NO_2、-SO_2R_a 、 -SO_3R_a 、 -$SO_2NR_aR_b$ 、 -$N=C(R_a)$-NR_bR_c 、 -$CH_2NR_aR_b$ 、 -$CH_2NR_aR_bNR_cR_d$、-$NR_aSO_2R_b$、-$NR_aCONR_bR_c$、-$N(R_a)CON(R_b)$-烷基-R_c 或-$CH_2N(CH_2CH_2)_2NR_a$;

R^3 为苯基、萘基、联芳基或环烷基,所述各基团可任选被一个或多个以下取代基取代: -C_{1-6} 烷基、-C_{2-6} 烯基、氨基、氨基烷基、杂

芳基、卤素、羟基、-CF_3、烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳烷基、芳氧基、芳基烷氧基、-OCF_3、-OCO-烷基、-COR_a、-CN、-$COOR_a$、-$CONR_aR_b$、-$N(R_a)COR_b$、-NO_2、-SR_a、-SO_2R_a、-$NR_aSO_2R_b$、-SO_3R_a或-$SO_2NR_aR_b$；或为含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-7 元杂环，其可任选被一个或多个以下取代基取代：-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、氨基、氨基烷基、杂芳基、卤素、羟基、-CF_3、烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳烷基、芳氧基、芳基烷氧基、-OCF_3、-OCO-烷基、-COR_a、-CN、-$COOR_a$、-$CONR_aR_b$、-$N(R_a)COR_b$、-NO_2、-SR_a、-SO_2R_a、-$NR_aSO_2R_b$、-SO_3R_a或-$SO_2NR_aR_b$；或为含有 1-4 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-7 元单环杂芳环或 8-10 元双环杂芳环，其可任选被一个或多个以下取代基取代：-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、氨基、氨基烷基、杂芳基、卤素、羟基、-CF_3、烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳烷基、芳氧基、芳基烷氧基、-OCF_3、-OCO-烷基、-COR_a、-CN、-$COOR_a$、-$CONR_aR_b$、-$N(R_a)COR_b$、-NO_2、-SR_a、-SO_2R_a、-$NR_aSO_2R_b$、-SO_3R_a或-$SO_2NR_aR_b$；

X 为 O、S、$N(R_a)N(R_a)(R_b)$、$N(R_a)N(R_b)COR_c$；和

Y^1、Y^2、Y^3和 Y^4独立地为-$C(R^4)$-或-N-，

其中每个 R^4独立地为-H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、氨基、氨基烷基、卤素、羟基、羟烷基、-CF_3、烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、芳氧基、杂芳氧基、芳基烷氧基、SR_a、NR_aR_b、$PhCF_3$、-OCF_3、-OCO-烷基、-COR_a、-CN、-$COOR_a$、-$CONR_aR_b$、-$N(R_a)COR_b$、-NO_2、-SO_2R_a、-SO_3R_a或-$SO_2NR_aR_b$、-$N(R_a)SO_2R_b$，或

其中两个独立的 R^4取代基与 Y^1=Y^2、Y^2=Y^3或 Y^3=Y^4结合在一起形成含有 0-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-7 元环、杂环、芳环或杂芳环，其可任选被以下取代基取代：-H、-C_{1-6}烷基、氨基、氨基烷基、卤素、羟基、羟烷基、-CF_3、烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、芳氧基、杂芳氧基、芳基烷氧基、-OCF_3、-OCO-烷基、-COR_a、-CN、-$COOR_a$、-$CONR_aR_b$、-$N(R_a)COR_b$、-NO_2、-SO_2R_a、

$-N(R_a)SO_2R_b$、$-SO_3R_a$或$-SO_2NR_aR_b$，

其中 R_a、R_b、R_c和 R_d独立地为氢、烷氧基、烷基、烯基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳烷基或杂芳基，其中除氢以外的任一所述基团可被一个或多个以下取代基取代：$-SO_2NH_2$、SO_2-烷基或$-CO_2$-烷基。

2. 权利要求 1 的化合物，其中

R^1为-H;

R^2为含有 1-4 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-7 元单环杂芳环或单环杂环或者 8-10 元双环杂芳环或双环杂环，其可任选被一个或多个以下取代基取代：$-C_{1-6}$烷基、氨基、氨基烷基、杂芳基、卤素、羟基、$-CF_3$、烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳烷基、芳氧基、芳基烷氧基、$-OCF_3$、-OCO-烷基、$-COR_a$、-CN、$-COOR_a$、$-CONR_aR_b$、$-N(R_a)COR_b$、$-NO_2$、$-SO_2R_a$、$-SO_3R_a$、$-SO_2NR_aR_b$、$-N=C(R_a)-NR_bR_c$、$-CH_2NR_aR_b$、$-CH_2NR_aR_bNR_cR_d$、$-NR_aSO_2R_b$、$-NR_aCONR_bR_c$、$-N(R_a)CON(R_b)$-烷基-R_c或$-CH_2N(CH_2CH_2)_2NR_a$;

R^3为苯基、萘基或环烷基，所述各基团可任选被一个或多个以下取代基取代：$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、氨基、氨基烷基、杂芳基、卤素、羟基、$-CF_3$、烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳烷基、芳氧基、芳基烷氧基、$-OCF_3$、-OCO-烷基、$-COR_a$、-CN、$-COOR_a$、$-CONR_aR_b$、$-N(R_a)COR_b$、$-NO_2$、$-SR_a$、$-SO_2R_a$、$-SO_3R_a$或$-SO_2NR_aR_b$；或为含有 1-4 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-7 元单环杂芳环或 8-10 元双环杂芳环，其可任选被一个或多个以下取代基取代：$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、氨基、氨基烷基、杂芳基、卤素、羟基、$-CF_3$、烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳烷基、芳氧基、芳基烷氧基、$-OCF_3$、-OCO-烷基、$-COR_a$、-CN、$-COOR_a$、$-CONR_aR_b$、$-N(R_a)COR_b$、$-NO_2$、$-SR_a$、$-SO_2R_a$、$-SO_3R_a$或$-SO_2NR_aR_b$;

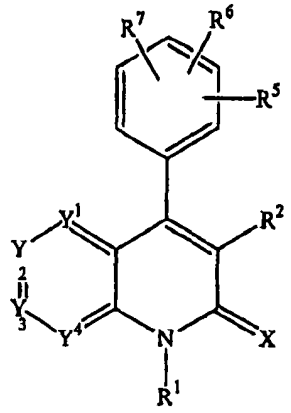
X 为 O；和

Y^1、Y^2、Y^3和 Y^4为$-C(R^4)$-，

其中每个 R^4 独立地为-H、-C_{1-6} 烷基、-C_{2-6} 烯基、氨基、氨基烷基、卤素、羟基、羟烷基、-CF_3、烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、芳氧基、杂芳氧基、芳基烷氧基、SR_a、NR_aR_b、$PhCF_3$、-OCF_3、-OCO-烷基、-COR_a、-CN、-$COOR_a$、-$CONR_aR_b$、-$N(R_a)COR_b$、-NO_2、-SO_2R_a、-SO_3R_a 或-$SO_2NR_aR_b$、-$N(R_a)SO_2R_b$，或

其中 R_a、R_b、R_c 和 R_d 独立地为氢、烷氧基、烷基、烯基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳烷基或杂芳基，其中除氢以外的任一所述基团可被一个或多个以下取代基取代：-SO_2NH_2、SO_2-烷基或-CO_2-烷基。

3. 一种下式(II)的化合物或其溶剂合物、水合物、互变异构体或药物可接受的盐：



(II)

其中

R^1 为-H、-C_{1-6} 烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、-COR_a、-$COOR_a$、-$CONR_aR_b$ 或-SO_2R_a，

R^2 为含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-7 元杂环或杂芳环，其可任选被一个或多个以下取代基取代：-C_{1-6} 烷基、氨基、氨基烷基、杂芳基、卤素、羟基、-CF_3、烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳烷基、芳氧基、芳基烷氧基、-OCF_3、-OCO-烷基、-COR_a、-CN、-$COOR_a$、-$CONR_aR_b$、-$N(R_a)COR_b$、-NO_2、-SO_2R_a、-$NR_aSO_2R_b$、-SO_3R_a 或-$SO_2NR_aR_b$；

R^5、R^6和R^7独立地为-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、氨基、氨基烷基、杂芳基、卤素、间羟基、对羟基、间甲氧基、对甲氧基、-C_{2-5}烷氧基、-CF_3、芳基、芳烷基、杂芳烷基、芳氧基、芳基烷氧基、-OCF_3、-OCO-烷基、-COR_a、-CN、-$COOR_a$、-$CONR_aR_b$、-$N(R_a)COR_b$、-NO_2、-SR_a、-SO_2R_a、-$NR_aSO_2R_b$、-SO_3R_a或-$SO_2NR_aR_b$;

X为O、S、$N(R_a)N(R_a)(R_b)$、$N(R_a)N(R_b)COR_c$；和

Y^1、Y^2、Y^3和Y^4独立地为-$C(R^4)$-或-N-,

其中每个R^4独立地为-H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、氨基、氨基烷基、卤素、羟基、羟烷基、-CF_3、烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、芳氧基、杂芳氧基、芳基烷氧基、SR_a、NR_aR_b、$PhCF_3$、-OCF_3、-OCO-烷基、-COR_a、-CN、-$COOR_a$、-$CONR_aR_b$、-$N(R_a)COR_b$、-NO_2、-SO_2R_a、-SO_3R_a或-$SO_2NR_aR_b$、-$N(R_a)SO_2R_b$，或

其中两个独立的R^4取代基与Y^1=Y^2、Y^2=Y^3或Y^3=Y^4结合在一起形成含有0-3个选自N、O或S的杂原子的5-7元环、杂环、芳环或杂芳环，其可任选被以下取代基取代：-H、-C_{1-6}烷基、氨基、氨基烷基、卤素、羟基、羟烷基、-CF_3、烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、芳氧基、杂芳氧基、芳基烷氧基、-OCF_3、-OCO-烷基、-COR_a、-CN、-$COOR_a$、-$CONR_aR_b$、-$N(R_a)COR_b$、-NO_2、-SO_2R_a、-$N(R_a)SO_2R_b$、-SO_3R_a或-$SO_2NR_aR_b$，

其中R_a、R_b、R_c和R_d独立地为氢、烷氧基、烷基、烯基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳烷基或杂芳基，其中除氢以外的任一所述基团可被一个或多个以下取代基取代：-SO_2NH_2、SO_2-烷基或-CO_2-烷基，

前提条件是R^2既不是异噁唑啉环、吡唑啉环，也不是苯并咪唑环，并且前提条件是如果Y^2为-$C(R^4)$，则R^4不为-C_1-杂芳基。

4. 权利要求3的化合物，其中

R^1为-H;

R^2为含有1-3个选自N、O或S的杂原子的5-7元杂环或杂芳环，

其可任选被一个或多个以下取代基取代：-C_{1-6}烷基、氨基、氨基烷基、杂芳基、卤素、羟基、-CF_3、烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳烷基、芳氧基、芳基烷氧基、-OCF_3、-OCO-烷基、-COR_a、-CN、-$COOR_a$、-$CONR_aR_b$、-$N(R_a)COR_b$、-NO_2、-SO_2R_a、-SO_3R_a或-$SO_2NR_aR_b$；

X为O；和

Y^1、Y^2、Y^3和Y^4为-$C(R^4)$-，

其中每个R^4独立地为-H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、氨基、氨基烷基、卤素、羟基、羟烷基、-CF_3、烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、芳氧基、杂芳氧基、芳基烷氧基、SR_a、NR_aR_b、$PhCF_3$、-OCF_3、-OCO-烷基、-COR_a、-CN、-$COOR_a$、-$CONR_aR_b$、-$N(R_a)COR_b$、-NO_2、-SO_2R_a、-SO_3R_a或-$SO_2NR_aR_b$、-$N(R_a)SO_2R_b$，或

其中R_a、R_b、R_c和R_d独立地为氢、烷氧基、烷基、烯基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳烷基或杂芳基，其中除氢以外的任一所述基团可被一个或多个以下取代基取代：-SO_2NH_2、SO_2-烷基或-CO_2-烷基。

5. 权利要求1的化合物，所述化合物为下列化合物之一：

1) 6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-(吡啶-4-基)-1H-喹啉-2-酮；

2) 6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-(吡啶-3-基)-1H-喹啉-2-酮；

3) 6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-(吡啶-2-基)-1H-喹啉-2-酮；

4) 6-氯-3,4-二苯基-1H-喹啉-2-酮；

5) 6-氯-3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-异噁唑-5-基]-4-苯基-1H-喹啉-2-酮；

6) 6-氯-4-苯基-3-{3-[(2-哌啶-1-基-乙氨基)-甲基]-异噁唑-5-基}-1H-喹啉-2-酮；

7) 6-氯-4-苯基-3-{3-[(2-吡咯烷-1-基-乙氨基)-甲基]-异噁唑-5-基}-1H-喹啉-2-酮；

8) 6-氯-3-{3-[(2-吗啉-4-基-乙氨基)-甲基]-异噁唑-5-基}-4-苯基-1H-喹啉-2-酮；

9) 6-氯-4-苯基-3-[3-(4-吡啶-2-基-哌嗪-1-基甲基)-异噁唑-5-基]-1H-喹啉-2-酮;

10) 6-氯-4-环己-1-烯基-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮;

11) 6-氯-4-呋喃-2-基-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮;

12) 6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-噻吩-2-基-1H-喹啉-2-酮;

13) 4-苯并呋喃-2-基-6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮;

14) 6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-吗啉-4-基-1H-喹啉-2-酮;

15) 6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1H-喹啉-2-酮;

16) 6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-(4-甲基-哌啶-1-基)-1H-喹啉-2-酮;

17) 6-氯-4-咪唑-1-基-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮;

18) 4-苯并[b]噻吩-2-基-6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮;

19) 6-氯-4-环庚-1-烯基-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮;

20) 6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-(4-丙基-哌啶-1-基)-1H-喹啉-2-酮;

21) 6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-(3-甲基-哌啶-1-基)-1H-喹啉-2-酮;

22) 6-氯-4-环庚基-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮;

23) 6-氯-4-(4,4-二甲基-哌啶-1-基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮;

24) 4-(4-叔丁基-苯基)-6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮;

25) N'-[5-(6-氯-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-3-基)-异噁唑-3-基]-N,N-二甲基-甲脒;

26) N'-[5-(6-氯-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-3-基)-异噁唑-3-基]-N,N-二甲基-乙脒;

27) N'-[5-(6-氯-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-3-基)-异噁唑-3-基]-N,N-二甲基-丙脒;

28) N-[5-(6-氯-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-3-基)-异噁唑-3-基]-甲磺酰胺;

29) 6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-哌啶-1-基-1H-喹啉-2-酮;

30) 6-氯-4-环己基-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮;

31) 4-环庚-1-烯基-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-1,2-二氢-喹啉-6-甲腈;

32) 6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-萘-1-基-1H-喹啉-2-酮; 和

33) 6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-萘-2-基-1H-喹啉-2-酮。

6. 权利要求 3 的化合物，所述化合物为下列化合物之一:

1) 3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-[1,5]二氮杂萘-2-酮;

2) 3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-[1,6]二氮杂萘-2-酮;

3) 6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-[1,8]二氮杂萘-2-酮;

4) 3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-[1,8]二氮杂萘-2-酮;

5) 3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-[1,7]二氮杂萘-2-酮;

6) 3-[6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-1,2-二氢-喹啉-4-基]-苯甲酸;

7) 6-溴-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-[1,8]二氮杂萘-2-酮;

8) 6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-[1,7]二氮杂萘-2-酮;

9) 6-氯-3-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮;

10) 6-氯-4-苯基-3-噻吩-2-基-1H-喹啉-2-酮;

11) 6-氯-4-苯基-3-(1H-吡咯)-2-基-1H-喹啉-2-酮;

12) 6-氯-4-苯基-3-吡唑-1-基-1H-喹啉-2-酮;

13) 6-氯-3-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮;

14) 3-(1-苄基-1H-咪唑-2-基)-6-氯-4-苯基-1H-喹啉-2-酮;

15) 6-氯-3-(5-甲基-异噁唑-3-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮;

16) 6-氯-4-苯基-3-吡啶-2-基-1H-喹啉-2-酮;

17) 3-(2-甲基-噻唑-4-基)-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-6-甲腈;

18) 6-氯-3-(3-羟甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮;

19) 5-(6-氯-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-3-基)-异噁唑-3-甲酸;

20) 6-氯-3-[(5-吗啉-4-羰基)-1H-吡咯-2-基]-4-苯基-1H-喹啉-2-酮;

21) 6-氯-3-[(3-吗啉-4-羰基)-异噁唑-5-基]-4-苯基-1H-喹啉-2-酮;

22) 2-{[5-(6-氯-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-3-基)-异噁唑-3-基甲基]-氨基}-丙二酸二甲酯;

23) 4-({[5-(6-氯-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-3-基)-异噁唑-3-基甲基]-氨基}-甲基)-苯磺酰胺;

24) 5-(6-氯-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-3-基)-异噁唑-3-甲腈;

25) 6-氯-3-(1H-咪唑-2-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮;

26) 3-(5-溴-吡啶-3-基)-6-氯-4-苯基-1H-喹啉-2-酮;

27) 6-氯-4-(2-氟苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮;

28) 6-氯-4-苯基-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮;

29) 6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-吡啶-3-基-1H-喹啉-2-酮;

30) 6-溴-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮;

31) 6-氯-4-(3-羟基苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮;

32) 6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-吡啶-4-基-1H-喹啉-2-酮;

33) 6-(1,2-二羟基-乙基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮;

34) 3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢喹啉-6-甲酸;

35) 6-羟甲基-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮;

36) 3-(3-叔丁基-异噁唑-5-基)-6-氯-4-苯基-1H-喹啉-2-酮;

37) 6-氯-3-(3-异丙基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮;

38) 6-氯-3-(4-异丁基-噁唑-2-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮;

39) 3-(1-苄基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-6-氯-4-苯基-1H-喹啉-2-酮;

40) 3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-6-硝基-4-苯基-1H-喹啉-2-酮;

41) 6-氨基-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮;

42) N-[3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-6-基]-乙酰胺;

43) N-[3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-6-基]-甲磺酰胺;

44) N-[3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-6-基]-丙烯酰胺;

45) 3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-6-(吡啶-2-基氨基)-1H-喹啉-2-酮;

46) 3-(3H-咪唑-4-基)-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-6-甲腈;

47) 3-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-6-甲腈;

48) 3-(3-氨基-异噁唑-5-基)-6-氯-4-苯基-1H-喹啉-2-酮;

49) N-[5-(6-氯-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-3-基)-异噁唑-3-基]-乙酰胺;

50) [5-(6-氯-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-3-基)-异噁唑-3-基]-氨基甲酸 2-甲磺酰基-乙酯;

51) 1-[5-(6-氯-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-3-基)-异噁唑-3-基]-3-(2-吗啉-4-基-乙基)-脲;

52) 3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4,6-二苯基-1H-喹啉-2-酮;

53) 3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-6-(3-三氟甲基-苯基)-1H-喹啉-2-酮;

54) 6-(3-甲氧基-苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮;

55) 3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-6-甲腈;

56) 3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-6-甲硫基-4-苯基-1H-喹啉-2-酮;

57) 6-甲磺酰基-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮;

58) 6-氟-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮;

59) 3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮;

60) 6-氟-7-甲氧基-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮;

61) 5,6-二氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮;

62) 6-氯-4-(4-乙基-苯基)-3-(3H-咪唑-4-基)-1H-喹啉-2-酮;

63) 6-溴-4-(4-乙基-苯基)-3-(3H-咪唑-4-基)-1H-喹啉-2-酮;

64) 4-(4-乙基-苯基)-3-(3H-咪唑-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-喹啉-6-甲腈;

65) 6-氯-4-(4-乙基-苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮;

66) 6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-间甲苯基-1H-喹啉-2-酮;

67) 6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-对甲苯基-1H-喹啉-2-酮;

68) 6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-邻甲苯基-1H-喹啉-2-酮;

69) 6-氯-4-(2-氯-苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮;

70) 6-氯-4-(4-氯-苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮;

71) 4-(4-乙酰基-3-羟基-苯基)-6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮;

72) 4-(3-乙酰基-4-羟基-苯基)-6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮;

73) 6-氯-4-(4-羟基-苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮;

74) 4-(5-乙酰基-2-甲氧基-苯基)-6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮;

75) 4-(5-乙酰基-2-羟基-苯基)-6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮;

76) 6-氯-4-(2-甲氧基-苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮;

77) 6-氯-4-(4-甲氧基-苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮;

78) 6-氯-4-(2-羟基-苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮;

79) 6-氯-4-(3-甲氧基-苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮;

80) 6-氯-4-(4-氟-苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮;

81) 4-联苯-4-基-6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮;

82) 6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-(4-丙基-苯基)-1H-喹啉-2-酮;

83) 6-氯-4-(4-异丙基-苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮;

84) 6-溴-4-(4-乙基-苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮;

85) 4-(4-乙基-苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-1,2-二氢-喹啉-6-

甲腈;

86) 4-(4-叔丁基-苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-1,2-二氢-喹啉-6-甲腈;

87) 3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-4-(4-丙基-苯基)-1,2-二氢-喹啉-6-甲腈;

88) 4-(4-异丙基-苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-1,2-二氢-喹啉-6-甲腈;

89) 3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-4-(4-三氟甲基-苯基)-1,2-二氢-喹啉-6-甲腈;

90) 4-(4-乙酰基-苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-1,2-二氢-喹啉-6-甲腈;

91) 3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-(4-甲硫基-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-喹啉-6-甲腈;

92) 3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-4-(4-乙烯基-苯基)-1,2-二氢-喹啉-6-甲腈;

93) 4-(4-乙基-苯基)-3-(2-甲基-噻唑-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-喹啉-6-甲腈;

94) 3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-4-(4-三氟甲氧基-苯基)-1,2-二氢-喹啉-6-甲腈;

95) 4-(4-氰基-苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-1,2-二氢-喹啉-6-甲腈;

96) 4-(4-甲磺酰基-苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-1,2-二氢-喹啉-6-甲腈;

97) 6-溴-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-硫酮;

98) 6-溴-3-(3H-咪唑-4-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮;

99) 6-溴-3-(3H-咪唑-4-基)-1-甲基-4-苯基-1H-喹啉-2-酮; 和

100) 6-氯-4-苯基-3-吡啶-2-基-1H-喹啉-2-酮。

7. 一种药物组合物，所述组合物包含权利要求 1-6 中任一项的

化合物和药物可接受的载体。

8. 一种抑制蛋白酪氨酸激酶活性的方法，所述方法包括使所述激酶与有效抑制量的权利要求 1-6 中任一项的至少一种化合物接触。

9. 权利要求 8 的方法，其中所述蛋白酪氨酸激酶是 c-fms。

10. 一种治疗哺乳动物炎症的方法，所述方法包括给予所述哺乳动物治疗有效量的权利要求 1-6 中任一项的至少一种化合物。

11. 一种治疗哺乳动物癌症的方法，所述方法包括给予所述哺乳动物治疗有效量的权利要求 1-6 中任一项的至少一种化合物。

12. 一种治疗哺乳动物心血管疾病的方法，所述方法包括给予所述哺乳动物治疗有效量的权利要求 1-6 中任一项的至少一种化合物。

13. 一种治疗哺乳动物的肾小球性肾炎、类风湿性关节炎、银屑病、糖尿病、肿瘤相关血管生成、再狭窄、精神分裂症或早老性痴呆的方法，所述方法包括给予所述哺乳动物治疗有效量的权利要求 1-6 中任一项的至少一种化合物。

14. 一种药物剂型，所述剂型包含药物可接受的载体及约 0.5mg 至约 10g 的权利要求 1-6 中任一项的至少一种化合物。

15. 权利要求 14 的剂型，所述剂型适合于胃肠外给药或口服给药。

作为 c-fms 激酶抑制剂的喹啉酮衍生物

相关申请的引用

本申请是于 2003 年 7 月 22 日申请的临时 USSN 60/488,811 的非临时申请。

发明领域

本发明涉及新的作为蛋白酪氨酸激酶抑制剂发挥作用的化合物。更具体地说，本发明涉及新的作为 c-fms 激酶抑制剂发挥作用的喹啉酮衍生物。

发明背景

蛋白激酶是作为信号转导途径的关键组分的酶类，即通过催化将 ATP 的末端磷酸转移到蛋白质中酪氨酸、丝氨酸和苏氨酸残基的羟基上。因而，蛋白激酶抑制剂和底物是评价蛋白激酶活化作用生理结果的重要工具。哺乳动物中，正常蛋白激酶或突变型蛋白激酶的过量表达或不当表达，被证明在许多疾病(包括癌症和糖尿病)的发展中起着重要作用。

蛋白激酶可分为两类：一类优先使酪氨酸残基磷酸化(蛋白酪氨酸激酶)，而另一类则优先使丝氨酸和/或苏氨酸残基磷酸化(蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶)。蛋白酪氨酸激酶执行从刺激细胞生长和分化到抑制细胞增殖的多种功能。它们也可分为受体蛋白酪氨酸激酶或胞内蛋白酪氨酸激酶。具有胞外配体结合结构域和有内在酪氨酸激酶活性的胞内催化结构域的受体蛋白酪氨酸激酶分布在 20 个亚家族中。

包括 HER-1 受体、HER-2/neu 受体和 HER-3 受体在内的表皮生长因子(“EGF”)家族的受体酪氨酸激酶，包含胞外结合结构域、跨膜

结构域和胞内胞质催化结构域。受体结合导致引发多种依赖胞内酪氨酸激酶的磷酸化过程，最终会导致癌基因的转录。乳癌、结肠直肠癌和前列腺癌与该受体家族有关。

胰岛素受体("IR")和胰岛素样生长因子 I 受体("IGF-1R")在结构上和功能上有关联，但却发挥不同的生物学作用。IGF-1R 过量表达与乳癌有关。

血小板衍生生长因子("PDGF")受体介导包括增殖、迁移和存活等细胞反应，并包括 PDGFR、干细胞因子受体(c-kit)以及 c-fms。这些受体与动脉粥样硬化、纤维变性和增殖性玻璃体视网膜病等疾病有关。

成纤维细胞生长因子("FGR")受体由 4 种受体组成，是血管生成、四肢长出和许多细胞类型生长和分化的原因。

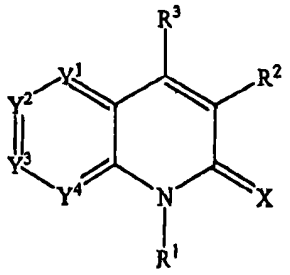
血管内皮生长因子("VEGF")，是一种有效的内皮细胞促分裂原，在许多肿瘤(包括卵巢癌)中产生的量升高。已知的 VEGF 受体被称为 VEGFR-1 (Flt-1)、VEGFR-2 (KDR)、VEGFR-3 (Flt-4)。已在血管内皮细胞和造血细胞中鉴定出一组相关的受体 tie-1 激酶受体和 tie-2 激酶受体。VEGF 受体与血管发生和血管生成有关。

胞内蛋白酪氨酸激酶也被称之为非受体蛋白酪氨酸激酶。已鉴定出的这类激酶超过 24 种，并被分为 11 个亚家族。丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶同细胞蛋白酪氨酸激酶一样，主要为胞内激酶。

糖尿病、血管生成、银屑病、再狭窄、眼病、精神分裂症、类风湿性关节炎、心血管疾病和癌症，是与异常蛋白酪氨酸激酶活性有关的病理病症的范例。因此，存在寻找有效的选择性小分子蛋白酪氨酸激酶抑制剂的需求。美国专利号 6,383,790、6,346,625、6,235,746、6,100,254 和 PCT 国际申请公布号 WO 01/47897、WO 00/27820 和 WO 02/068406 公开了合成这类抑制剂的最新尝试。

发明概述

本发明通过提供有效的 c-fms 激酶抑制剂，满足有效的选择性蛋白酪氨酸激酶抑制剂的现时需求。本发明的一个实施方案涉及新的式 I 化合物或其溶剂合物、水合物、互变异构体或药物可接受的盐：



(I)

其中

R^1 为

-H、-C_{1-6} 烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、-COR_a、-$COOR_a$、-$CONR_aR_b$ 或-SO_2R_a，

R^2 为

苯基、萘基或联芳基，所述各基团可任选被一个或多个以下取代基取代：-C_{1-6} 烷基、氨基、氨基烷基、杂芳基、卤素、羟基、-CF_3、烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳烷基、芳氧基、芳基烷氧基、-OCF_3、-OCO-烷基、-COR_a、-CN、-$COOR_a$、-$CONR_aR_b$、-$N(R_a)COR_b$、-NO_2、-SO_2R_a、-SO_3R、-$SO_2NR_aR_b$、-$N=C(R_a)$-NR_bR_c、-$CH_2NR_aR_b$、-$CH_2NR_aR_bNR_cR_d$、-$NR_aSO_2R_b$、-$NR_aCONR_bR_c$ 或-$CH_2N(CH_2CH_2)_2NR_a$；或

含有 1-4 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-7 元单环杂芳环或单环杂环或者 8-10 元双环杂芳环或双环杂环，其可任选被一个或多个以下取代基取代：-C_{1-6} 烷基、氨基、氨基烷基、杂芳基、卤素、羟基、-CF_3、烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳烷基、芳氧基、芳基烷氧基、-OCF_3、-OCO-烷基、-COR_a、-CN、-$COOR_a$、-$CONR_aR_b$、-$N(R_a)COR_b$、-NO_2、-SO_2R_a、-SO_3R_a、-$SO_2NR_aR_b$、-$N=C(R_a)$-NR_bR_c、-$CH_2NR_aR_b$、-

$CH_2NR_aR_bNR_cR_d$、$-NR_aSO_2R_b$、$-NR_aCONR_bR_c$、$-N(R_a)CON(R_b)$-烷基-R_c或$-CH_2N(CH_2CH_2)_2NR_a$;

R^3为

苯基、萘基、联芳基或环烷基，所述各基团可任选被一个或多个以下取代基取代：$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、氨基、氨基烷基、杂芳基、卤素、羟基、$-CF_3$、烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳烷基、芳氧基、芳基烷氧基、$-OCF_3$、-OCO-烷基、$-COR_a$、-CN、$-COOR_a$、$-CONR_aR_b$、$-N(R_a)COR_b$、$-NO_2$、$-SR_a$、$-SO_2R_a$、$-NR_aSO_2R_b$、$-SO_3R_a$或$-SO_2NR_aR_b$；或

含有1-4个选自N、O或S的杂原子的5-7元杂环，其可任选被一个或多个以下取代基取代：$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、氨基、氨基烷基、杂芳基、卤素、羟基、$-CF_3$、烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳烷基、芳氧基、芳基烷氧基、$-OCF_3$、-OCO-烷基、$-COR_a$、-CN、$-COOR_a$、$-CONR_aR_b$、$-N(R_a)COR_b$、$-NO_2$、$-SR_a$、$-SO_2R_a$、$-NR_aSO_2R_b$、$-SO_3R_a$或$-SO_2NR_aR_b$；或

含有1-4个选自N、O或S的杂原子的5-7元单环杂芳环或8-10元双环杂芳环，其可任选被一个或多个以下取代基取代：$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、氨基、氨基烷基、杂芳基、卤素、羟基、$-CF_3$、烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳烷基、芳氧基、芳基烷氧基、$-OCF_3$、-OCO-烷基、$-COR_a$、-CN、$-COOR_a$、$-CONR_aR_b$、$-N(R_a)COR_b$、$-NO_2$、$-SR_a$、$-SO_2R_a$、$-NR_aSO_2R_b$、$-SO_3R_a$或$-SO_2NR_aR_b$;

X为

O、S、$N(R_a)N(R_a)(R_b)$、$N(R_a)N(R_b)COR_c$；和

Y^1、Y^2、Y^3和Y^4独立地为

$-C(R^4)$-或-N-，

其中每个R^4独立地为

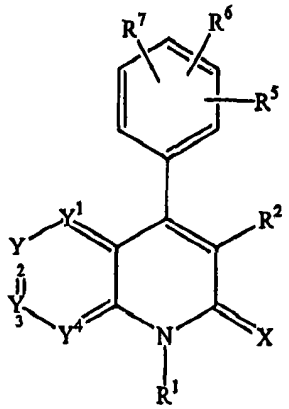
-H、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、氨基、氨基烷基、卤素、羟基、

羟烷基、-CF_3、烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、芳氧基、杂芳氧基、芳基烷氧基、SR_a、NR_aR_b、$PhCF_3$、-OCF_3、-OCO-烷基、-COR_a、-CN、-$COOR_a$、-$CONR_aR_b$、-$N(R_a)COR_b$、-NO_2、-SO_2R_a、-SO_3R_a 或 -$SO_2NR_aR_b$、-$N(R_a)SO_2R_b$，或

其中两个独立的 R^4 取代基与 Y^1=Y^2、Y^2=Y^3 或 Y^3=Y^4 结合在一起形成含有 0-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-7 元环、杂环、芳环或杂芳环，其可任选被以下取代基取代：-H、-C_{1-6} 烷基、氨基、氨基烷基、卤素、羟基、羟烷基、-CF_3、烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、芳氧基、杂芳氧基、芳基烷氧基、-OCF_3、-OCO-烷基、-COR_a、-CN、-$COOR_a$、-$CONR_aR_b$、-$N(R_a)COR_b$、-NO_2、-SO_2R_a、-$N(R_a)SO_2R_b$、-SO_3R_a 或-$SO_2NR_aR_b$，

其中 R_a、R_b、R_c 和 R_d 独立地为氢、烷氧基、烷基、烯基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳烷基或杂芳基，其中除氢以外的任一所述基团可被一个或多个以下取代基取代：-SO_2NH_2、SO_2-烷基或-CO_2-烷基。

在另一个实施方案中，本发明涉及新的式 II 化合物或其溶剂合物、水合物、互变异构体或药物可接受的盐：



(II)

其中

R^1 为

-H、-C_{1-6}烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、-COR_a、-$COOR_a$、-$CONR_aR_b$或-SO_2R_a，

R^2为

含有1-3个选自N、O或S的杂原子的5-7元杂环或杂芳环，其可任选被一个或多个以下取代基取代：-C_{1-6}烷基、氨基、氨基烷基、杂芳基、卤素、羟基、-CF_3、烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳烷基、芳氧基、芳基烷氧基、-OCF_3、-OCO-烷基、-COR_a、-CN、-$COOR_a$、-$CONR_aR_b$、-$N(R_a)COR_b$、-NO_2、-SO_2R_a、-$NR_aSO_2R_b$、-SO_3R_a或-$SO_2NR_aR_b$；

R^5、R^6和R^7独立地为

-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、氨基、氨基烷基、杂芳基、卤素、间羟基、对羟基、间甲氧基、对甲氧基、-C_{2-5}烷氧基、-CF_3、芳基、芳烷基、杂芳烷基、芳氧基、芳基烷氧基、-OCF_3、-OCO-烷基、-COR_a、-CN、-$COOR_a$、-$CONR_aR_b$、-$N(R_a)COR_b$、-NO_2、-SR_a、-SO_2R_a、-$NR_aSO_2R_b$、-SO_3R_a或-$SO_2NR_aR_b$；

X为

O、S、$N(R_a)N(R_a)(R_b)$、$N(R_a)N(R_b)COR_c$；和

Y^1、Y^2、Y^3和Y^4独立地为

-$C(R^4)$-或-N-，

其中每个R^4独立地为

-H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、氨基、氨基烷基、卤素、羟基、羟烷基、-CF_3、烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、芳氧基、杂芳氧基、芳基烷氧基、SR_a、NR_aR_b、$PhCF_3$、-OCF_3、-OCO-烷基、-COR_a、-CN、-$COOR_a$、-$CONR_aR_b$、-$N(R_a)COR_b$、-NO_2、-SO_2R_a、-SO_3R_a或-$SO_2NR_aR_b$、-$N(R_a)SO_2R_b$，或

其中两个独立的R^4取代基与$Y^1=Y^2$、$Y^2=Y^3$或$Y^3=Y^4$结合在一起形成含有0-3个选自N、O或S的杂原子的5-7元环、杂环、芳环

或杂芳环，其可任选被以下取代基取代：-H、-C_{1-6}烷基、氨基、氨基烷基、卤素、羟基、羟烷基、-CF_3、烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、芳氧基、杂芳氧基、芳基烷氧基、-OCF_3、-OCO-烷基、-COR_a、-CN、-$COOR_a$、-$CONR_aR_b$、-$N(R_a)COR_b$、-NO_2、-SO_2R_a、-$NR_aSO_2R_b$、-SO_3R_a或-$SO_2NR_aR_b$，

其中R_a、R_b、R_c和R_d独立地为氢、烷氧基、烷基、烯基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳烷基或杂芳基，其中除氢以外的任一所述基团可被一个或多个以下取代基取代：-SO_2NH_2、SO_2-烷基或-CO_2-烷基，

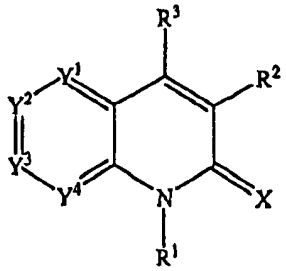
前提条件是R^2既不是异噁唑啉环、吡唑啉环，也不是苯并咪唑环，并且前提条件是如果Y^2为-$C(R^4)$，则R^4不为-C_1-杂芳基。

尤其是式I化合物和式II化合物均为有效的c-fms蛋白酪氨酸激酶抑制剂。

本发明还涉及抑制哺乳动物蛋白酪氨酸激酶活性的方法，该方法包括给予治疗有效量的至少一种式I化合物或式II化合物。

发明详述

本发明涉及新的式 I 化合物或其溶剂合物、水合物、互变异构体或药物可接受的盐：



(I)

其中

R^1为

-H、-C_{1-6}烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、-COR_a、-$COOR_a$、-$CONR_aR_b$或-SO_2R_a，

R^2为

苯基、萘基或联芳基，所述各基团可任选被一个或多个以下取代基取代：-C_{1-6}烷基、氨基、氨基烷基、杂芳基、卤素、羟基、-CF_3、烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳烷基、芳氧基、芳基烷氧基、-OCF_3、-OCO-烷基、-COR_a、-CN、-$COOR_a$、-$CONR_aR_b$、-$N(R_a)COR_b$、-NO_2、-SO_2R_a、-SO_3R、-$SO_2NR_aR_b$、-$N=C(R_a)$-NR_bR_c、-$CH_2NR_aR_b$、-$CH_2NR_aR_bNR_cR_d$、-$NR_aSO_2R_b$、-$NR_aCONR_bR_c$或-$CH_2N(CH_2CH_2)_2NR_a$；或

含有1-4个选自N、O或S的杂原子的5-7元单环杂芳环或单环杂环或者8-10元双环杂芳环或双环杂环，其可任选被一个或多个以下取代基取代：-C_{1-6}烷基、氨基、氨基烷基、杂芳基、卤素、羟基、-CF_3、烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳烷基、芳氧基、芳基烷氧基、-OCF_3、-OCO-烷基、-COR_a、-CN、-$COOR_a$、-$CONR_aR_b$、-$N(R_a)COR_b$、-NO_2、-SO_2R_a、-SO_3R_a、-$SO_2NR_aR_b$、-$N=C(R_a)$-NR_bR_c、-$CH_2NR_aR_b$、-$CH_2NR_aR_bNR_cR_d$、-$NR_aSO_2R_b$、-$NR_aCONR_bR_c$、-$N(R_a)CON(R_b)$-烷基-R_c或-$CH_2N(CH_2CH_2)_2NR_a$；

R^3为

苯基、萘基、联芳基或环烷基，所述各基团可任选被一个或多个以下取代基取代：-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、氨基、氨基烷基、杂芳基、卤素、羟基、-CF_3、烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳烷基、芳氧基、芳基烷氧基、-OCF_3、-OCO-烷基、-COR_a、-CN、-$COOR_a$、-$CONR_aR_b$、-$N(R_a)COR_b$、-NO_2、-SR_a、-SO_2R_a、-$NR_aSO_2R_b$、-SO_3R_a或-$SO_2NR_aR_b$；或

含有1-4个选自N、O或S的杂原子的5-7元杂环，其可任选被一个或多个以下取代基取代：-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、氨基、氨基烷基、杂芳基、卤素、羟基、-CF_3、烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳烷基、芳氧基、芳基烷氧基、-OCF_3、-OCO-

烷基、-COR_a、-CN、-$COOR_a$、-$CONR_aR_b$、-$N(R_a)COR_b$、-NO_2、-SR_a、-SO_2R_a、-$NR_aSO_2R_b$、-SO_3R_a或-$SO_2NR_aR_b$；或含有 1-4 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-7 元单环杂芳环或 8-10 元双环杂芳环，其可任选被一个或多个以下取代基取代：-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、氨基、氨基烷基、杂芳基、卤素、羟基、-CF_3、烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳烷基、芳氧基、芳基烷氧基、-OCF_3、-OCO-烷基、-COR_a、-CN、-$COOR_a$、-$CONR_aR_b$、-$N(R_a)COR_b$、-NO_2、-SR_a、-SO_2R_a、-$NR_aSO_2R_b$、-SO_3R_a或-$SO_2NR_aR_b$；

X 为

O、S、$N(R_a)N(R_a)(R_b)$、$N(R_a)N(R_b)COR_c$；和

Y^1、Y^2、Y^3和Y^4独立地为

-$C(R^4)$-或-N-，

其中每个R^4独立地为

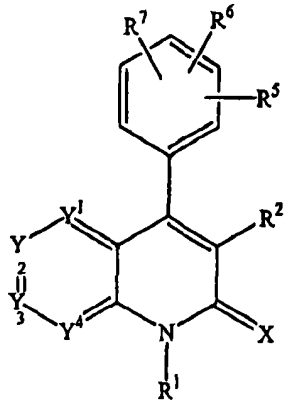
-H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、氨基、氨基烷基、卤素、羟基、羟烷基、-CF_3、烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、芳氧基、杂芳氧基、芳基烷氧基、SR_a、NR_aR_b、$PhCF_3$、-OCF_3、-OCO-烷基、-COR_a、-CN、-$COOR_a$、-$CONR_aR_b$、-$N(R_a)COR_b$、-NO_2、-SO_2R_a、-SO_3R_a或-$SO_2NR_aR_b$、-$N(R_a)SO_2R_b$，或

其中两个独立的R^4取代基与Y^1=Y^2、Y^2=Y^3或Y^3=Y^4结合在一起形成含有 0-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-7 元环、杂环、芳环或杂芳环，其可任选被以下取代基取代：-H、-C_{1-6}烷基、氨基、氨基烷基、卤素、羟基、羟烷基、-CF_3、烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、芳氧基、杂芳氧基、芳基烷氧基、-OCF_3、-OCO-烷基、-COR_a、-CN、-$COOR_a$、-$CONR_aR_b$、-$N(R_a)COR_b$、-NO_2、-SO_2R_a、-$N(R_a)SO_2R_b$、-SO_3R_a或-$SO_2NR_aR_b$，

其中R_a、R_b、R_c和R_d独立地为氢、烷氧基、烷基、烯基、环烷

基、芳基、芳烷基、杂芳烷基或杂芳基，其中除氢以外的任一所述基团可被一个或多个以下取代基取代：$-SO_2NH_2$、SO_2-烷基或$-CO_2$-烷基。

在另一个实施方案中，本发明涉及新的式 II 化合物或其溶剂合物、水合物、互变异构体或药物可接受的盐：



(II)

其中

R^1为

-H、$-C_{1-6}$烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、$-COR_a$、$-COOR_a$、$-CONR_aR_b$或$-SO_2R_a$，

R^2为

含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-7 元杂环或杂芳环，其可任选被一个或多个以下取代基取代：$-C_{1-6}$烷基、氨基、氨基烷基、杂芳基、卤素、羟基、$-CF_3$、烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳烷基、芳氧基、芳基烷氧基、$-OCF_3$、-OCO-烷基、$-COR_a$、-CN、$-COOR_a$、$-CONR_aR_b$、$-N(R_a)COR_b$、$-NO_2$、$-SO_2R_a$、$-NR_aSO_2R_b$、$-SO_3R_a$或$-SO_2NR_aR_b$；

R^5、R^6和R^7独立地为

$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、氨基、氨基烷基、杂芳基、卤素、间羟基、对羟基、间甲氧基、对甲氧基、$-C_{2-5}$烷氧基、$-CF_3$、芳基、芳烷基、杂芳烷基、芳氧基、芳基烷氧基、$-OCF_3$、-

OCO-烷基、-COR_a、-CN、-$COOR_a$、-$CONR_aR_b$、-$N(R_a)COR_b$、-NO_2、-SR_a、-SO_2R_a、-$NR_aSO_2R_b$、-SO_3R_a或-$SO_2NR_aR_b$;

X为

O、S、$N(R_a)N(R_a)(R_b)$、$N(R_a)N(R_b)COR_c$；和

Y^1、Y^2、Y^3和Y^4独立地为

-$C(R^4)$-或-N-,

其中每个R^4独立地为

-H、-C_{1-6}烷基、-C_{2-6}烯基、氨基、氨基烷基、卤素、羟基、羟烷基、-CF_3、烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、芳氧基、杂芳氧基、芳基烷氧基、SR_a、NR_aR_b、$PhCF_3$、-OCF_3、-OCO-烷基、-COR_a、-CN、-$COOR_a$、-$CONR_aR_b$、-$N(R_a)COR_b$、-NO_2、-SO_2R_a、-SO_3R_a或-$SO_2NR_aR_b$、-$N(R_a)SO_2R_b$，或

其中两个独立的R^4取代基与Y^1=Y^2、Y^2=Y^3或Y^3=Y^4结合在一起形成含有0-3个选自N、O或S的杂原子的5-7元环、杂环、芳环或杂芳环，其可任选被以下取代基取代：-H、-C_{1-6}烷基、氨基、氨基烷基、卤素、羟基、羟烷基、-CF_3、烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、芳氧基、杂芳氧基、芳基烷氧基、-OCF_3、-OCO-烷基、-COR_a、-CN、-$COOR_a$、-$CONR_aR_b$、-$N(R_a)COR_b$、-NO_2、-SO_2R_a、-$N(R_a)SO_2R_b$、-SO_3R_a或-$SO_2NR_aR_b$,

其中R_a、R_b、R_c和R_d独立地为氢、烷氧基、烷基、烯基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳烷基或杂芳基，其中除氢以外的任一所述基团可被一个或多个以下取代基取代：-SO_2NH_2、SO_2-烷基或-CO_2-烷基,

前提条件是R^2既不是异噁唑啉环、吡唑啉环，也不是苯并咪唑环，并且前提条件是如果Y^2为-$C(R^3)$，则R^3不为-C_1-杂芳基。

优选的式I化合物为那些化合物，其中

R^1为-H;

R^2为

含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-7 元杂环或杂芳环，其可任选被一个或多个以下取代基取代：$-C_{1-6}$烷基、氨基、氨基烷基、杂芳基、卤素、羟基、$-CF_3$、烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳烷基、芳氧基、芳基烷氧基、$-OCF_3$、-OCO-烷基、$-COR_a$、-CN、$-COOR_a$、$-CONR_aR_b$、$-N(R_a)COR_b$、$-NO_2$、$-SO_2R_a$、$-SO_3R_a$或$-SO_2NR_aR_b$；

R^3为

含有 1-4 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-7 元杂环，其可任选被一个或多个以下取代基取代：$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、氨基、氨基烷基、杂芳基、卤素、羟基、$-CF_3$、烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳烷基、芳氧基、芳基烷氧基、$-OCF_3$、-OCO-烷基、$-COR_a$、-CN、$-COOR_a$、$-CONR_aR_b$、$-N(R_a)COR_b$、$-NO_2$、$-SR_a$、$-SO_2R_a$、$-SO_3R_a$或$-SO_2NR_aR_b$；或

苯基或环烷基，所述各基团可任选被一个或多个以下取代基取代：$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、氨基、氨基烷基、杂芳基、卤素、羟基、$-CF_3$、烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳烷基、芳氧基、芳基烷氧基、$-OCF_3$、-OCO-烷基、$-COR_a$、-CN、$-COOR_a$、$-CONR_aR_b$、$-N(R_a)COR_b$、$-NO_2$、$-SR_a$、$-SO_2R_a$、$-SO_3R_a$或$-SO_2NR_aR_b$；

X 为 O；和

Y^1、Y^2、Y^3和Y^4为$-C(R^4)-$，

其中每个R^4独立地为

-H、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、氨基、氨基烷基、卤素、羟基、羟烷基、$-CF_3$、烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、芳氧基、杂芳氧基、芳基烷氧基、SR_a、NR_aR_b、$PhCF_3$、$-OCF_3$、-OCO-烷基、$-COR_a$、-CN、$-COOR_a$、$-CONR_aR_b$、$-N(R_a)COR_b$、$-NO_2$、$-SO_2R_a$、$-SO_3R_a$或$-SO_2NR_aR_b$、$-N(R_a)SO_2R_b$，或

其中R_a、R_b、R_c和R_d独立地为氢、烷氧基、烷基、烯基、环烷

基、芳基、芳烷基、杂芳烷基或杂芳基，其中除氢以外的任一所述基团可被一个或多个以下取代基取代：$-SO_2NH_2$、SO_2-烷基或$-CO_2$-烷基。

优选的式 II 化合物为那些化合物，其中

R^1 为-H;

R^2 为

含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-7 元杂环或杂芳环，其可任选被一个或多个以下取代基取代：$-C_{1-6}$ 烷基、氨基、氨基烷基、杂芳基、卤素、羟基、$-CF_3$、烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳烷基、芳氧基、芳基烷氧基、$-OCF_3$、-OCO-烷基、$-COR_a$、-CN、$-COOR_a$、$-CONR_aR_b$、$-N(R_a)COR_b$、$-NO_2$、$-SO_2R_a$、$-SO_3R_a$ 或$-SO_2NR_aR_b$;

X 为 O; 和

Y^1、Y^2、Y^3 和 Y^4 为$-C(R^4)-$,

其中每个 R^4 独立地为

-H、$-C_{1-6}$ 烷基、$-C_{2-6}$ 烯基、氨基、氨基烷基、卤素、羟基、羟烷基、$-CF_3$、烷氧基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、芳氧基、杂芳氧基、芳基烷氧基、SR_a、NR_aR_b、$PhCF_3$、$-OCF_3$、-OCO-烷基、$-COR_a$、-CN、$-COOR_a$、$-CONR_aR_b$、$-N(R_a)COR_b$、$-NO_2$、$-SO_2R_a$、$-SO_3R_a$ 或$-SO_2NR_aR_b$、$-N(R_a)SO_2R_b$,

其中 R_a、R_b 和 R_c 独立地为氢、烷基、烷氧基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳烷基或杂芳基，前提条件是 R^2 既不是异噁唑啉环、吡唑啉环，也不是苯并咪唑环，并且前提条件是如果 Y^2 为$-C(R^4)$，则 R^4 不为$-C_1$-杂芳基。

最优选的式 I 化合物包括但不限于:

1) 6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-(吡啶-4-基)-1H-喹啉-2-酮;

2) 6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-(吡啶-3-基)-1H-喹啉-2-酮;

3) 6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-(吡啶-2-基)-1H-喹啉-2-酮;

4) 6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-哌啶-1-基-1H-喹啉-2-酮;

5) 6-氯-4-环庚基-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮;

6) 6-氯-4-环己-1-烯基-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮;

7) 6-氯-4-环庚-1-烯基-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮;

及其药物可接受的盐。

最优选的式II化合物包括但不限于:

1) 6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮;

2) 6-溴-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮;

3) 6-溴-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-(2-氟苯基)-1H-喹啉-2-酮;

4) 6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-(2-氟苯基)-1H-喹啉-2-酮;

5) 6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-(3-羟基苯基)-1H-喹啉-2-酮;

6) 6-氯-3-(3-乙基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮;

7) 6-氯-3-(3-(2-苯基)乙基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮;

8) 6-氯-3-(3-异丙基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮;

9) 3-(3-叔丁基-异噁唑-5-基)-6-氯-4-苯基-1H-喹啉-2-酮;

10) 6-氯-3-(4-甲基-4,5-二氢-噁唑-2-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮;

11) 6-氯-3-(4-异丙基-4,5-二氢-噁唑-2-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮;

12) 6-氯-3-(4-异丁基-4,5-二氢-噁唑-2-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮;

13) 3-(4-叔丁基-4,5-二氢-噁唑-2-基)-6-氯-4-苯基-1H-喹啉-2-酮;

14) 6-氯-3-(4-甲基-噁唑-2-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮;

15) 6-氯-3-(4-乙基-噁唑-2-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮;

16) 6-氯-3-(4-异丙基-噁唑-2-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮;

17) 6-氯-3-(4-异丁基-噁唑-2-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮;

18) 3-(4-叔丁基-噁唑-2-基)-6-氯-4-苯基-1H-喹啉-2-酮;

19) 6-氯-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮;

20) 6-氯-3-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮;

21) 6-氯-3-(2-异丙基-2H-四唑-5-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮;

22) 6-氯-3-(1H-咪唑-4-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮;

23) 6-氯-3-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮;

24) 6-氯-3-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮;

25) 6-氯-3-(1-异丙基-1H-咪唑-4-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮;

26) 3-(5-溴-吡啶-3-基)-6-氯-4-苯基-1H-喹啉-2-酮;

27) 6-氯-4-苯基-3-吡啶-3-基-1H-喹啉-2-酮;

28) 6-硝基-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮;

29) 3-(1-苄基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-6-氯-4-苯基-1H-喹啉-2-酮;

30) 3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-6-甲酸;

31) 6-氯-4-苯基-3-吡啶-4-基-1H-喹啉-2-酮;

32) 3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-4-(4-乙烯基-苯基)-1,2-二氢-喹啉-6-甲腈;

33) 4-(4-乙基-苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-1,2-二氢-喹啉-6-甲腈;

34) 6-氯-4-(4-乙基-苯基)-3-(3H-咪唑-4-基)-1H-喹啉-2-酮;

35) 3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-6-甲腈;

36) 3-(3H-咪唑-4-基)-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-6-甲腈;

37) 6-氯-4-苯基-3-{3-[(2-吡咯烷-1-基-乙氨基)-甲基]-异噁唑-5-基}-1H-喹啉-2-酮;

及其药物可接受的盐。

本发明还涉及抑制哺乳动物蛋白酪氨酸激酶活性的方法，该方法包括给予治疗有效量的至少一种式 I 化合物或式 II 化合物。优选酪氨酸激酶是 c-fms。

本发明被认为包括式 I 和式 II 中所有化合物的对映异构体、非对映异构体和互变异构体，以及它们的外消旋混合物。另外，式 I 和式 II 所表示的某些化合物可为前药，即与起效药物相比，具有较高释药能力和治疗价值的起效药物的衍生物。前药通过体内酶作用或化学作用转变成为活性药物。

I. 定义

除非另有说明，否则术语“烷基”是指至多 12 个碳原子的直链和支链基团，包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基、异己基、庚基、辛基、2,2,4-三甲基戊基、壬基、癸基、十一烷基和十二烷基。

术语“烯基”是指含有至少一个不饱和键的至多 12 个碳原子的烷基；实例包括但不限于乙烯基和烯丙基。

术语“环烷基”是指由 3-8 个碳原子组成的饱和环或部分不饱和环。烷基取代基可任选存在于环上。实例包括环丙基、1,1-二甲基环丁基、1,2,3-三甲基环戊基、环己基和环己烯基。

术语“杂环基”是指由 3-7 个碳原子和至少一个选 N、O 或 S 的杂原子组成的非芳族(即饱和或部分不饱和)环。烷基取代基可任选存在于环上。实例包括四氢呋喃基、二氢吡喃基、哌啶基、2,5-二甲基哌啶基、吗啉基、哌嗪基、硫代吗啉基、吡咯烷基、吡咯啉基、吡唑烷基、吡唑啉基、咪唑烷基和咪唑啉基。

术语“杂环基烷基”是指含有杂环基取代基的 C_{1-6} 烷基。实例包括二氢吡喃基乙基和 2-吗啉基丙基。

术语“羟烷基”是指至少一个羟基与烷基链上任一碳原子键合。

术语“氨基烷基”是指至少一个伯氨基或仲氨基与烷基链上任一碳原子键合。

术语“烷氧基烷基”是指至少一个烷氧基与烷基链上任一碳原子键合。

术语“聚烷氧基烷基”是指长链烷氧基化合物，包括离散(discreet)或单分散大小的聚乙二醇。

术语“硫代烷基”是指至少一个硫基团与烷基链上任一碳原子键合。硫基团可为任何氧化态并包括亚砜、砜和硫酸酯。

术语“羧基烷基”是指至少一个羧酸酯基团与烷基链上任一碳

原子键合。术语“羧酸酯基团”包括羧酸和烷基羧酸酯、环烷基羧酸酯、芳基羧酸酯或芳烷基羧酸酯。

术语“杂芳族基”或“杂芳基”是指 5-7 元单环芳环系或 8-10 元双环芳环系，其中任一环可由 1-4 个选自 N、O 或 S 的杂原子组成，其中氮原子和硫原子可以任何所允许的氧化态存在。实例包括苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、呋喃基、咪唑基、异噻唑基、异噁唑基、噁唑基、吡嗪基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹啉基、噻唑基和噻吩基。

术语“杂芳烷基”是指具有杂芳基取代基的 C_{1-6} 烷基。实例包括呋喃基乙基和 2-喹啉基丙基。

术语“杂原子”是指氮原子、氧原子或硫原子，其中氮原子和硫原子可以任何所允许的氧化态存在。

除非另有说明，术语“烷氧基”是指与氧原子键合的至多 12 个碳原子的直链或支链基团。实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和丁氧基。

术语“芳基”是指环中含有 6-12 个碳原子的单环芳环系或双环芳环系。烷基取代基可任选存在于环上。实例包括苯、联苯和萘。

术语“芳烷基”是指含有芳基取代基的 C_{1-6} 烷基。实例包括苄基、苯乙基或 2-萘基甲基。

术语“杂芳烷基”是指含有杂芳基取代基的 C_{1-6} 烷基。实例包括呋喃基甲基和吡啶基丙基。

术语“芳氧基”是指氧原子与芳基取代基键合。实例包括苯氧基和苄氧基。

术语“芳基烷氧基”是指烷氧基与芳基取代基键合。实例包括苯基甲基醚。

术语“酰基”是指-C(O)R_a基团，其中 R_a 为烷基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基。“酰化剂”将 C(O)R_a 基团加入到分子中。

术语“磺酰基”是指-S(O)$_2R_a$ 基团，其中 R_a 为氢、烷基、环烷

基、卤代烷基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基。“磺化剂”将-$S(O)_2R_a$基团加入到分子中。

II. 治疗用途

式 I 化合物和式 II 化合物是新的有效的蛋白酪氨酸激酶(例如 c-fms)抑制剂，因而可用于预防和治疗因这些激酶作用所导致的疾病。

本发明也提供抑制蛋白酪氨酸激酶方法，该方法包括使所述蛋白酪氨酸激酶与有效抑制量的至少一种式 I 化合物或式 II 化合物接触。优选所述酪氨酸激酶为 c-fms。在抑制蛋白酪氨酸激酶的一个实施方案中，将至少一种式 I 化合物或式 II 化合物与已知的酪氨酸激酶抑制剂联合应用。

在本发明的不同实施方案中，被式 I 化合物和式 II 化合物所抑制的蛋白酪氨酸激酶位于哺乳动物细胞内或体外。就哺乳动物(包括人)而论，给予治疗有效量的药物可接受形式的至少一种式 I 化合物或式 II 化合物。

本发明还通过给予治疗有效量的至少一种式 I 化合物或式 II 化合物的药物可接受的组合物，提供治疗哺乳动物(包括人)癌症的方法。典型的癌症包括但不限于乳癌、结肠癌、胃癌、毛细胞白血病和非小细胞性肺癌。在本发明的一个实施方案中，有效量的至少一种式 I 化合物或式 II 化合物与有效量的化疗药物联合给予。

本发明还通过给予治疗有效量的药物可接受形式的至少一种式 I 化合物或式 II 化合物，提供治疗哺乳动物(包括人)的心血管疾病和炎性疾病的方法。可被有效治疗疾病的实例包括肾小球性肾炎、类风湿性关节炎、银屑病、糖尿病、肿瘤相关血管生成、再狭窄、精神分裂症和早老性痴呆(Alzheimer's dementia)。

当用作蛋白酪氨酸激酶抑制剂时，可在约 0.5mg 至约 10g 的剂量范围，优选约 0.5mg 至约 5g，以单次日剂量或分次日剂量给予有效量的本发明化合物。给药剂量将受诸如以下因素的影响：给药途

径、接受治疗者的健康状况、体重和年龄、治疗频率和存在的同时治疗以及无关联治疗。

式 I 化合物和式 II 化合物可制备成包含任何已知药物可接受载体的药物组合物。典型的载体包括但不限于任何合适的溶剂、分散介质、包衣、抗细菌剂和抗真菌剂和等渗剂。也可为制剂组分的典型的赋形剂包括填充剂、粘合剂、崩解剂和润滑剂。

式 I 化合物和式 II 化合物的药物可接受的盐包括由无机酸或无机碱或者有机酸或有机碱形成的常规无毒盐或季铵盐。此类酸加成盐的实例包括乙酸盐、己二酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、十二烷基硫酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、草酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐和酒石酸盐。碱盐包括季铵盐、碱金属盐例如钠盐和钾盐、碱土金属盐例如钙盐和镁盐、与有机碱形成的盐例如二环己基胺盐和与氨基酸(例如精氨酸)形成的盐。同样，碱性含氮基团可用例如烷基卤季铵化。

可通过实现其预期目的的任何方法给予本发明的药物组合物。实例包括通过胃肠外、皮下、静脉内、肌内、腹膜内、经皮、口腔含化或眼部途径给药。或者可选择口服途径给药，或与口服途径同时给药。用于胃肠外给药的合适制剂包括水溶性形式活性化合物的水溶液剂，例如水溶性盐、酸性溶液剂、碱性溶液剂、右旋糖水溶液剂、等渗碳水化合物溶液剂和复方环糊精包合物。

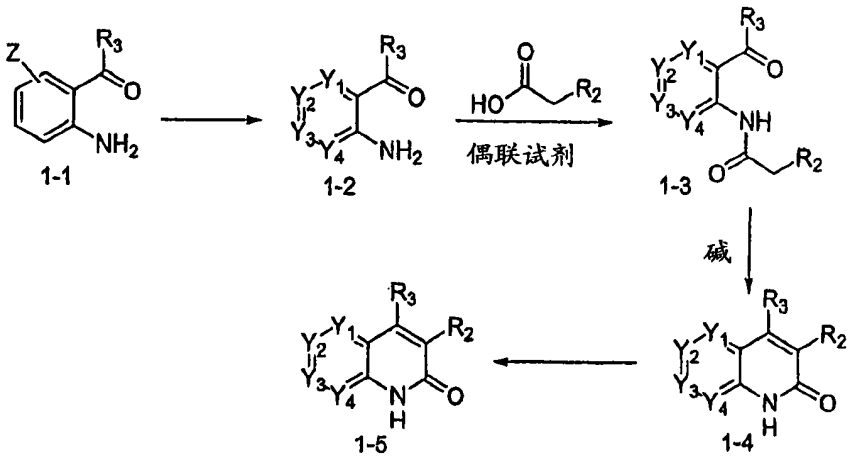
III. 制备方法

制备本发明喹啉酮的典型合成路线描述如下。

方案 1

方案 1 举例说明式 I 化合物和式 II 化合物的制备方法。在喹诺酮形成前，在式 1-1 化合物的氨基-酮中引入合适的官能团，生成式 1-2

的氨基-酮。在 Z 为溴、碘或氯等卤素的情况下，可用钯催化氰化法，或更优选氰化铜，在 DMF 中，在 120-180℃的温度范围内，将其转化为氰基。也可采用标准钯催化偶联方法，将卤素类转化成炔烃或烯烃。



在合适的含有偶联试剂的反应介质中，用羧酸处理式 1-2 氨基-酮，得到式 1-3 的酰胺。合适的偶联试剂包括 PyBrOP、草酰氯、磷酰氯和 EDCI，有或无添加剂，例如 HOBt 或 DMAP 等。优选的偶联试剂为 EDCI (在 DCM 中)或 PyBrOP。

然后通过式 1-3 化合物的碱催化的环化反应，得到式 1-4 的化合物。合适的碱为哌啶、DMAP 或 NEt_3 (在反应介质例如 DCM、DMF 或甲苯中)。优选环化反应是在 25℃-110℃的温度范围内，在含有哌啶的甲苯溶液中进行的。

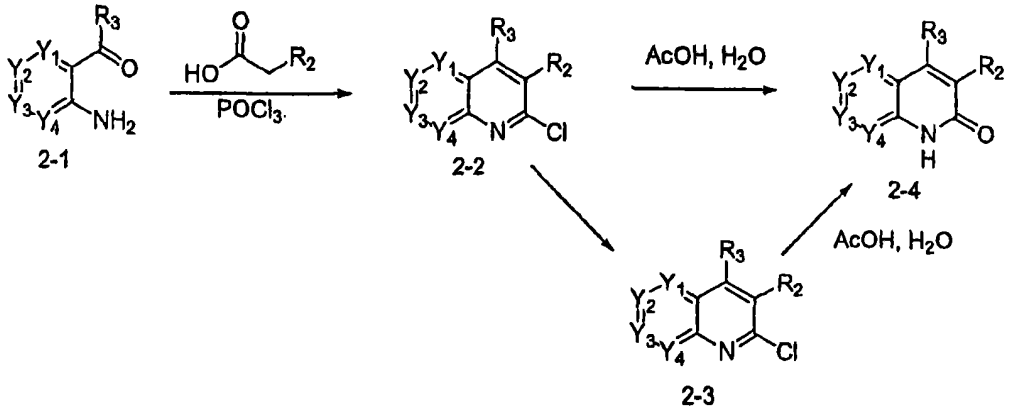
另外，人们知道，式 1-4 喹诺酮可进一步经改性得到式 1-5 化合物。实例包括但不限于：当式 1-4 的 R_4 为硝基时，可用标准技术例如 H_2 加上 Pd/C，将硝基还原成氨基，然后，使胺与羧酸酐或酰基氯等试剂反应，得到式 1-5 化合物，其中 R_4 为 N-酰基；与磺酰氯反应，得到式 1-5 化合物，其中 R_4 为 N-氨磺酰基；在三乙酰氧基硼氢化钠等还原剂存在下，与醛和酮反应，得到式 1-5 化合物，其中 R_4 为 N-烷基。当式 1-4 的 R_4 为溴、碘或氯等卤化物时，反应包括与硼酸进行 Suzuki 偶联，得到式 1-5 化合物，其中 R_4 为烷基、芳基或杂芳基；钯催化的氰化反应，得到式 1-5 化合物，其中 R_4 为氰基；当式 1-4

的 R_4 为溴或碘，卤素-金属进行交换反应，其中首先用质子惰性碱例如 i-PrMgCl 对喹诺酮的 N-H 脱质子化，再用正丁基锂进行锂-溴交换，用各种亲电子试剂例如二甲基二硫醚猝灭，得到式 1-5 化合物，其中当亲电子试剂为二甲基二硫醚时，R_4 为 S-Me。当式 1-4 的 R_4 为乙烯基类烯烃时，该烯烃可被氧化成二醇(J. Org. Chem. 1992, 57, 2768)，用高碘酸钠氧化作进一步处理得到醛。在还原条件下，醛可与胺反应得到烷基胺，或用亚氯酸钠氧化成羧酸，或用硼氢化钠还原成醇。

在式 1-4 的 R_2 为氨基-杂环例如 3-氨基-异噁唑-5-基的情况下，氨基可进行上述当 R_4 为氨基时式 1-4 化合物的反应，得到式 1-5 化合物，其中 R_4 为 3-氨基-取代的异噁唑-5-基；另外，可在甲磺酰氯存在下，与甲酰胺例如 N,N-二甲基甲酰胺或酰胺例如 N,N-二甲基乙酰胺反应，得到式 1-5 化合物，其中 R_4 为 3-N-脒基取代的异噁唑-5-基。

在式 1-4 化合物中的 R_2 为羧酸酯的情况下，该酯可用 HCl/二噁烷水解，得到羧酸衍生物，然后该羧酸衍生物可根据标准方法与乙醇胺反应得到式 1-5 化合物，其中 R_2 为 4-取代噁唑-2-基衍生物或 5-取代噁唑-2-基衍生物。

方案 2



方案 2 举例说明式 I 化合物和式 II 化合物的替代制备方法。

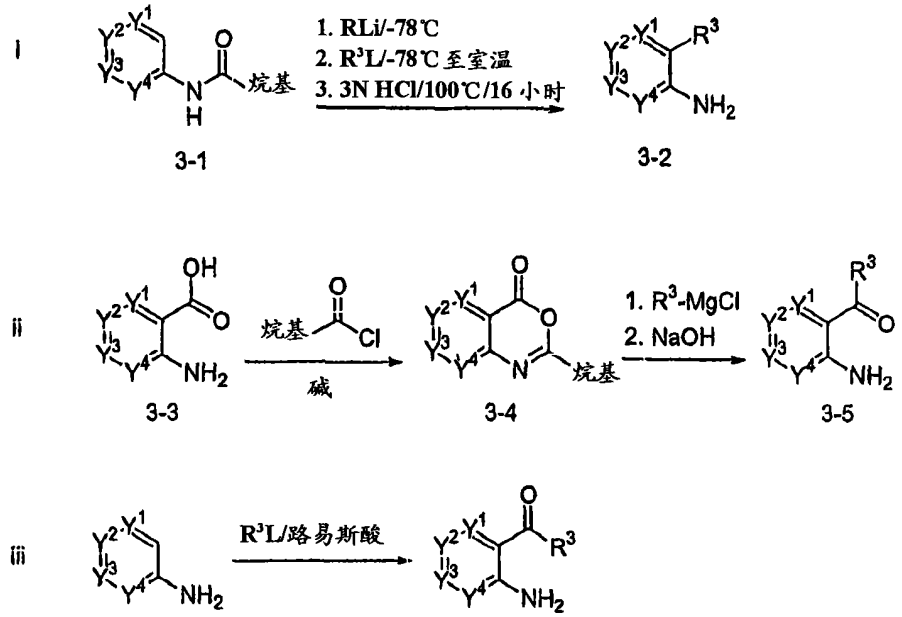
在 $POCl_3$ 存在下，在合适的反应介质中，用羧酸处理式 2-1 的苯胺，得到式 2-2 的 2-氯喹啉。合适的反应介质为甲苯或 DCM，或反

应可在无额外溶剂的 $POCl_3$ 中进行。优选在 25℃-110℃的温度范围内，在 $POCl_3$ 中进行该反应。

式 2-2 化合物水解得到式 2-4 化合物。合适的试剂包括盐酸水溶液，或乙酸和水。优选的反应条件为含有 20%水的乙酸溶液，120℃。

式 2-2 化合物还可经改性得到式 2-3 化合物。例如，当式 2-2 的 R_4 为硝基时，可用氯化铁和氯化铵将它还原成氨基。随后可用钯催化的偶联方法，使氨基与芳基碘化物或杂芳基碘化物或者芳基溴化物或杂芳基溴化物反应得到式 2-3 化合物，其中 R_4 为 N-杂芳基或 N-芳基。然后，可用式 2-2 化合物所描述的方法，将化合物 2-3 水解成化合物 2-4。

方案 3



方案 3 举例说明制备邻氨基酮的不同方法，该邻氨基酮为制备式 I 化合物和式 II 化合物的原料。某些这类化合物或市面有售，或者通过已知文献中的方法制得，或者用下述方法制得。

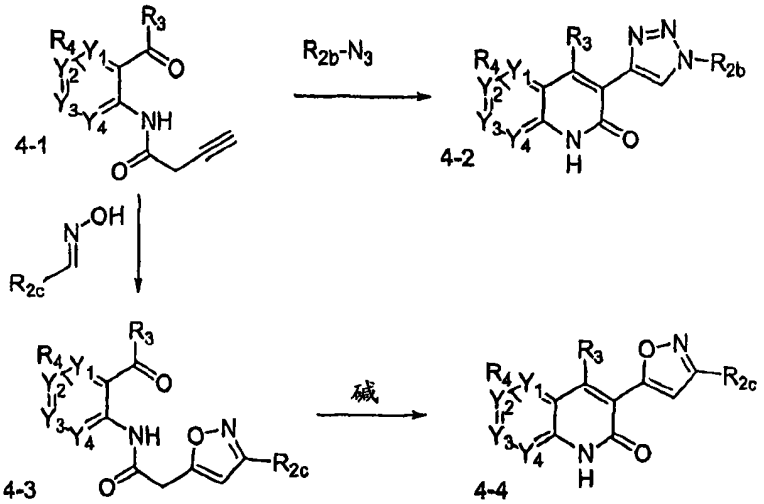
在式 i 中，显示胺 3-1 具有邻位直接保护基，例如三甲基乙酰基。用 *n*-BuLi、*s*-BuLi 或 *t*-BuLi 等强碱脱质子化，或用合适的有机金属试剂例如 BuLi 对适当保护的取代或未取代的卤代芳基胺进行金属卤

素交换，用 R^3L 例如酰卤、酰胺或酐除去所得的各种有机金属形式引入酰基部分。其中 L 被认为是离去基团例如氯离子或-NMe(OMe)。随后去保护得到邻氨基酮 3-2；优选 3-2 的实例有一个 $Y^{(1-4)}$为氮。

在式 ii 中，在碱例如吡啶存在下，化合物 3-3 与酰基氯例如乙酰氯或苯甲酰氯反应，得到 4-噁嗪酮。随后与格氏试剂(Grignard reagents)反应，再用氢氧化钠水解所得酰胺，得到氨基-酮 3-5。

式 iii 举例说明在合适催化剂例如路易斯酸存在下，用合适的酰化剂 R^3L 例如杂芳基或芳基的氰化物、酐和酰卤，通过芳基胺或者取代或未取代的杂芳基胺的弗瑞德-克来福特(Friedel-Crafts)酰化，合成邻氨基酮。

方案 4

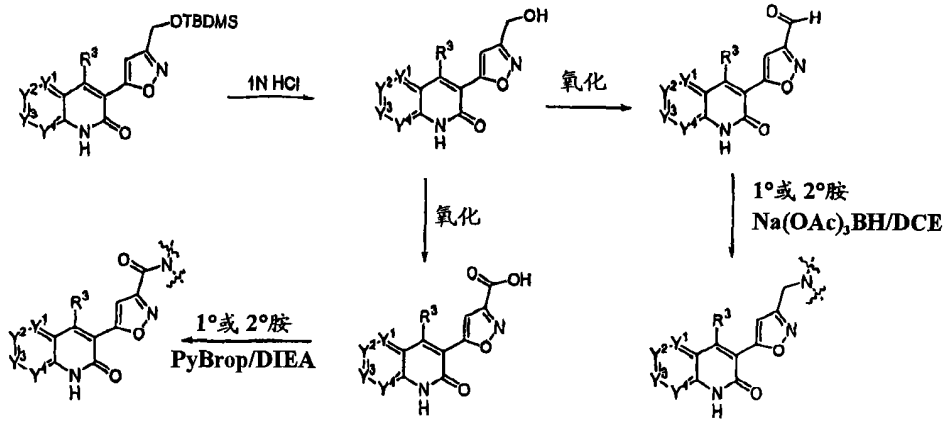


方案 4 举例说明式 I 化合物和式 II 化合物的制备方法，其中 R_2 为 1-取代三唑-4-基衍生物(4-2)或 3-取代的异噁唑-5-基衍生物(4-4)。

在合适反应介质中，在抗坏血酸钠和硫酸铜存在下，用叠氮化物处理式 4-1 化合物，得到式 4-2 化合物。合适的反应介质为 50%叔丁醇水溶液，温度为 50-100℃。

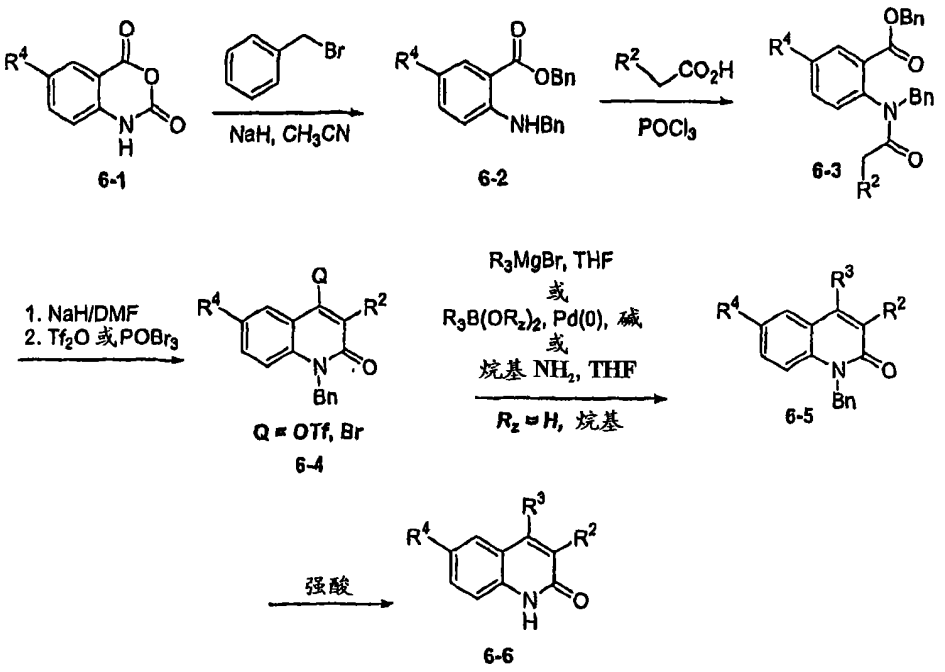
0-25℃下，在合适反应介质例如 DCM 中，在次氯酸钠存在下，用肟处理式 4-1 化合物，得到式 4-3 化合物，所述化合物用方案 1 所描述的方法环化得到式 4-4 化合物。

方案 5



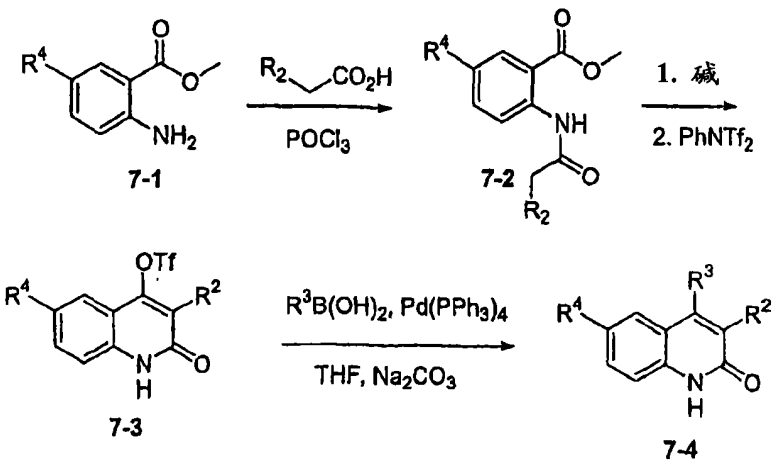
方案 5 举例说明 C-3 位置杂环部分的官能化。未掩蔽的羟基官能团可用合适的氧化剂例如戴斯·马丁过碘烷(Dess-Martin periodinane)、MnO_2、PDC、PCC、Swern 试剂或 CrO_3 氧化，按所选择的试剂得到醛或羧酸。酸可用本领域技术人员所知试剂活化后，可与含有伯胺或仲胺的化合物反应得到相应的酰胺。醛可在还原剂例如三乙酰氧基硼氢化钠存在下，与合适的伯胺或仲胺进行还原性胺化，引入取代氨基官能团。

方案 6



方案 6 举例说明 4 位基团各异的喹诺酮的通用合成方法。在碱例如 NaH 存在下，在乙腈等有机溶剂中，化合物 6-1 与 2 当量烷基卤例如苄基溴反应，得到化合物 6-2。在 $POCl_3$ 存在下，化合物 6-2 中的氨基与酰化剂例如(3-甲基-异噁唑-5-基)-乙酸偶联，生成产物 6-3。在非质子溶剂例如 DMF 中，与 NaH 等碱进行环化反应，再用合适的试剂例如三氟甲磺酸酐或 $POBr_3$，使 4-羟基转化成三氟甲磺酸酯或溴化物，得到化合物 6-4。在钯催化剂例如 $Pd(PPh_3)_4$ 和合适的碱例如 Na_2CO_3 存在下，与硼酸或硼酸酯例如苯基硼酸或 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄腈进行 Suzuki 反应，得到化合物 6-5。或者，化合物 6-4 中的三氟甲磺酰氧基或溴离子基团可被亲核试剂例如氯化二环己基铜酸镁置换，形成化合物 6-5。在有机溶剂例如四氢呋喃中，化合物 6-4 还可与哌啶等胺进行反应，得到化合物 6-5。可在强酸条件下，例如使用甲磺酸，除去化合物 6-5 中的保护基例如苄基，得到化合物 6-6。

方案 7



方案 7 举例说明 Suzuki 反应如何能使 4 位取代基引入到较弱保护的喹诺酮上。在 $POCl_3$ 等偶联试剂存在下，化合物 7-1 用酰化剂例如(3-甲基-异噁唑-5-基)-乙酸处理，生成产物 7-2。在非质子溶剂例如 DMSO 中与 t-BuOK 等碱进行环化，再与三氟甲磺酸化试剂(triflating

agent)例如 N-苯基二(三氟甲烷磺酰)亚胺反应，得到化合物 7-3。在钯催化剂例如 $Pd(PPh_3)_4$ 和合适碱例如 Na_2CO_3 存在下，与苯基硼酸等硼酸进行 Suzuki 反应，得到化合物 7-4。

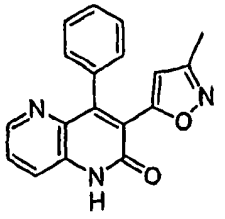
实施例 1：通过环化缩合作用合成喹诺酮和萘啶酮的通用方法

向取代的乙酸(1mmol)和氨基酮(1mmol)的混合物中加入 $POCl_3$ (3ml)。在氮气氛下，所得混合物于 70℃加热 12 小时。除去 $POCl_3$，将残余物真空干燥 1 小时。然后，将残余物溶于 HOAc (98%酸，2%水) (2ml)中，加入 NH_4Ac (77mg，1mmol)，于 90℃加热 3 小时。将反应混合物冷却到室温，除去 HOAc。所得残余物用合适的溶剂系统经硅胶纯化。

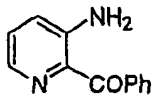
实施例 2：通过环化缩合作用合成喹诺酮和萘啶酮的通用方法

向 2-取代的乙酸(1.5mmol)和氨基酮(1mmol)、DIEA (0.7ml, 4mmol)的 THF (10ml)的混合物中，加入 PyBrop (730mg, 1.5mmol)。所得混合物在室温下搅拌过夜。如果反应混合物的 LC/MS 和/或 TLC 显示完全形成了所预期的全环化产物，则除去溶剂，产物用合适的溶剂系统通过硅胶色谱法分离。如果发现环化反应不完全，则向反应混合物中加入甲苯(10ml)和哌啶(1ml)，所得混合物于 70℃加热，直到由 LC/MS 观察到完全形成所预期的喹诺酮。然后除去溶剂，产物用常规方法分离。

实施例 3：3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-[1,5]二氮杂萘-2-酮



实施例 3a: (3-氨基-吡啶-2-基)-苯基-甲酮



在氮气氛下，于 0℃，向 3-氨基-2-溴吡啶(860mg，5mmol)的 CH_2Cl_2 (10ml)和 Et_3N (0.86ml，6.2mmol)溶液中，滴加三甲基乙酰氯(0.67ml，5.5mmol)。使反应混合物升温至室温并搅拌 12 小时，倒入水(10ml)中。分离有机层，经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。残余物经硅胶纯化(20% EtOAc/己烷)。收率 88%;

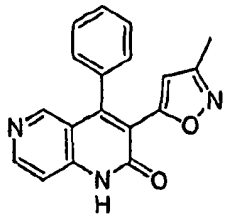
^{1}H-NMR ($CDCl_3$; 400 MHz) δ 8.72 (dd, J_1= 8.16, J_2=1.8 Hz, 1H), 8.1 (brs, 2H), 7.22 (dd, J_1= 8.16, J_2=4.6 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H).

在-78℃下，向上述化合物(2.5g，10mmol)的 THF (40ml)溶液中，加入 BuLi (10ml，25mmol，2.5M 溶液)。所得混合物于-78℃搅拌 1 小时，滴加 N-甲氧基-N-甲基-苯甲酰胺(2.47g，15mmol)的 THF (10ml)溶液。使反应混合物升温至室温并搅拌过夜，倒入冰水(50ml)中，用 CH_2Cl_2 萃取(3x20ml)。合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。所得残余物溶于 3N HCl 水溶液(20ml)和 MeOH (10ml)中。所得混合物于 100℃加热 16 小时，使之冷却至室温，用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液中和。沉淀产物通过吸滤法收集，经硅胶纯化(20% EtOAc:己烷)。收率 39%。

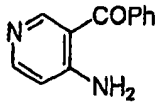
^{1}H-NMR ($CDCl_3$; 400 MHz) δ 8.04 (dd, J_1= 4.16, J_2=1.44 Hz, 1H),7.93 (m, 2H), 7.3-7.6 (m, 3H), 7.23 (m, 1H), 7.17 (d, J=4.1 Hz, 1H), 6.1 (brs, 2H)

按照通用方法 1，由(3-甲基-异噁唑-5-基)-乙酸和(3-氨基-吡啶-2-基)-苯基-甲酮(实施例 3a)制备标题化合物；收率 48%。

实施例 4: 3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-[1,6]二氮杂萘-2-酮



实施例 4a: (4-氨基-吡啶-3-基)-苯基-甲酮

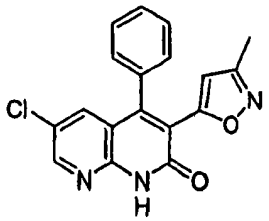


按照方法 6a，由 2,2-二甲基-N-(4-吡啶基)丙酰胺和 N-甲氧基-N-甲基-苯甲酰胺制备。

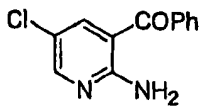
^{1}H-NMR ($CDCl_3$; 400 MHz) δ 8.59 (s, 1H), 8.23 (d, J= 5.84 Hz, 1H), 7.70-7.26 (m, 5H), 6.4-6.5 (brs, 2H), 6.61 (d, J= 5.84 Hz, 1H)

按照方法 1，由(3-甲基-异噁唑-5-基)-乙酸和(4-氨基-吡啶-3-基)-苯基-甲酮(实施例 4a)制备标题化合物；收率 59%。

实施例 5: 6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-[1,8]二氮杂萘-2-酮



实施例 5a: (2-氨基-5-氯-吡啶-3-基)-苯基-甲酮

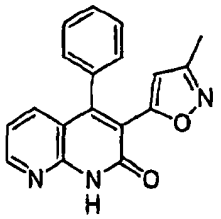


将锂化的 2,2-二甲基-N-(5-氯吡啶-2-基)丙酰胺(如文献所述；J. Org. Chem., 48(20), 3401-8, 1983)与 N-甲氧基-N-甲基-苯甲酰胺反应，随后按前述实施例所述方法，经酸催化脱保护而制得。收率 54%。

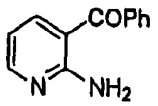
δ 8.20 (d, J= 2.44 Hz, 1H), 7.86 (d, J= 2.44 Hz, 1H), 7.4-7.6 (m, 5H), 6.80 (brs, 2H).

按照方法 1，由(3-甲基-异噁唑-5-基)-乙酸和(2-氨基-5-氯-吡啶-3-基)-苯基-甲酮(实施例 5a)制备标题化合物；收率 56%。

实施例 6：3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-[1,8]二氮杂萘-2-酮



实施例 6a：(2-氨基-吡啶-3-基)-苯基-甲酮

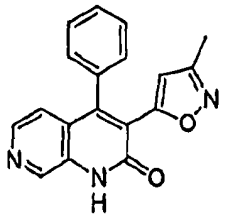


在氮气氛下，于-78℃，向 2,2-二甲基-N-(2-吡啶基)丙酰胺(1.78g, 10.00mmol)溶液中加入 BuLi (10.0ml，25mmol，2.5M 的己烷溶液)。将所得混合物升温至 0℃并搅拌 4 小时。然后滴加 N-甲氧基-N-甲基-苯甲酰胺(2.47g，15mmol)的 THF (10ml)溶液。将反应混合物升温至室温并搅拌过夜，倒入冰水(50ml)中，用 CH_2Cl_2 (3x20ml)萃取。合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。所得残余物溶于 3N HCl 水溶液(20ml)和 MeOH (10ml)中，在 100℃加热 16 小时。所得反应混合物冷却至室温，用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液中和。沉淀产物通过吸滤法收集，经硅胶纯化(20% EtOAc:己烷)。收率 53%。

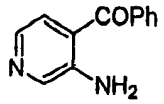
^{1}H-NMR ($CDCl_3$; 400 MHz) δ 8.26(dd, J_1= 4.76, J_2= 1.88 Hz, 1H), 7.79(dd, J_1= 7.80, J_2= 1.88 Hz, 1H), 7.78-7.28 (m, 5H), 6.86 (brs, 2H), 6.62 (dd, J_1= 8.24, J_2= 4.76 Hz, 1H)

按照方法 1，由(3-甲基-异噁唑-5-基)-乙酸和(2-氨基-吡啶-3-基)-苯基-甲酮(实施例 6a)制备标题化合物；收率 67%。

实施例 7: 3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-[1,7]二氮杂萘-2-酮



实施例 7a: (3-氨基-吡啶-4-基)-苯基-甲酮

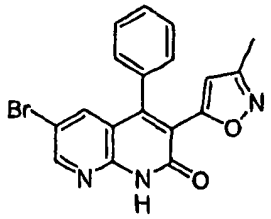


按前述实施例所述方法，由 2,2-二甲基-N-(3-吡啶基)丙酰胺和 N-甲氧基-N-甲基-苯甲酰胺制备标题化合物。

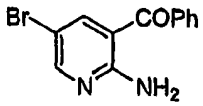
^{1}H-NMR ($CDCl_3$; 400 MHz) δ 8.29 (s,1H), 7.93 (d, J= 5.18 Hz,1H), 7.40-7.62 (m, 5H), 7.23 (d, J= 5.18 Hz, 1H), 5.83(brs, 2H)

按照方法 1，由(3-甲基-异噁唑-5-基)-乙酸和(3-氨基-吡啶-4-基)-苯基-甲酮(实施例 7a)制备标题化合物；收率 66%。

实施例 8: 6-溴-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-[1,8]二氮杂萘-2-酮



实施例 8a: (2-氨基-5-溴-吡啶-3-基)-苯基-甲酮



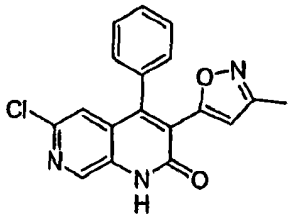
在氮气氛下，向(2-氨基-吡啶-3-基)-苯基-甲酮(实施例 6a) (198.2mg，1mmol)的 CH_3CN (2ml)溶液中加入 NBS (195mg，1.1mmol)。将所得溶液在室温下搅拌 12 小时并浓缩。残余物溶于

CH_2Cl_2 中，用水(10ml)、$NaHCO_3$ 水溶液和 10% $Na_2S_2O_3$ 水溶液(10ml)洗涤。分离有机层，干燥(Na_2SO_4)并浓缩。然后，残余物经硅胶纯化(20% EtOAc:己烷)。收率 43%:

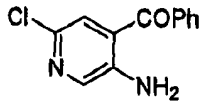
^{1}H-NMR ($CDCl_3$; 400 MHz) δ 8.27 (d, J= 2.44 Hz, 1H), 7.84 (d, J= 2.44 Hz, 1H), 7.4-7.6 (m, 5H), 6.87 (brs, 2H).

按照方法 1，由(3-甲基-异噁唑-5-基)-乙酸和(2-氨基-5-溴-吡啶-3-基)-苯基-甲酮(实施例 8a)制备标题化合物。收率 29%。

实施例 9: 6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-[1,7]二氮杂萘-2-酮



实施例 9a: (5-氨基-2-氯-吡啶-4-基)-苯基-甲酮

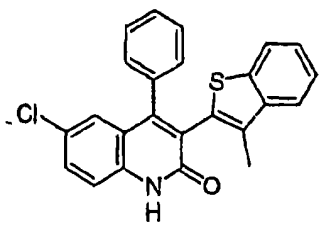


通过使锂化的 2,2-二甲基-N-(6-氯吡啶-3-基)丙酰胺(按 J. Org. Chem., 55(15), 4744, 1990 中所述方法)与 N-甲氧基-N-甲基-苯甲酰胺反应，再经酸催化脱保护制备(按前述实施例所述方法)。收率 44%。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$; 400 MHz) δ 8.08 (s, 1H), 7.70-7.26 (m, 5H), 7.29 (s, 1H), 5.9 (brs, 2H)

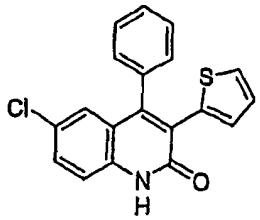
按照实施例 2，由(3-甲基-异噁唑-5-基)-乙酸和(5-氨基-2-氯-吡啶-4-基)-苯基-甲酮(实施例 9a)制备标题化合物，收率 71%。

实施例 10: 6-氯-3-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮



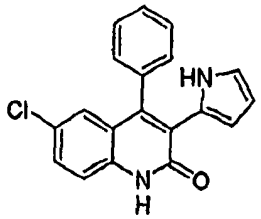
按照通用方法 2，由苯并[b]噻吩-2-基乙酸和(2-氨基-5-氯-苯基)-苯基-甲酮制备。收率 38%。

实施例 11：6-氯-4-苯基-3-噻吩-2-基-1H-喹啉-2-酮



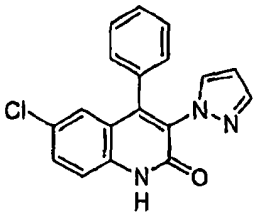
按照通用方法 2，由噻吩-2-基乙酸和(2-氨基-5-氯-苯基)-苯基-甲酮制备。收率 55%。

实施例 12：6-氯-4-苯基-3-(1H-吡咯)-2-基-1H-喹啉-2-酮



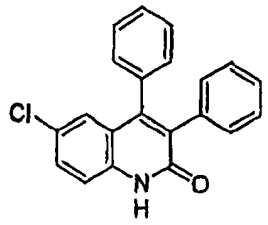
按照通用方法 2，由吡咯-2-基乙酸(Synthetic Communications, 19, (13-14), 2585, 1989)和(2-氨基-5-氯-苯基)-苯基-甲酮制备。收率 12%。

实施例 13：6-氯-4-苯基-3-吡唑-1-基-1H-喹啉-2-酮



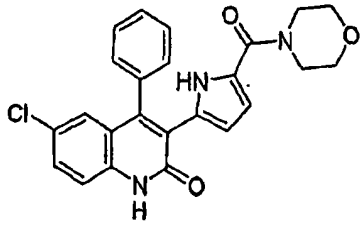
按照通用方法 2，由 2-(1H-吡唑-1-基)乙酸和(2-氨基-5-氯-苯基)-苯基-甲酮制备。收率 49%。

实施例 14: 6-氯-3,4-二苯基-1H-喹啉-2-酮

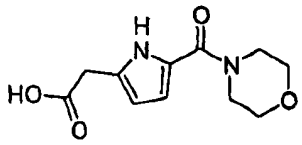


按照通用方法 2，由苯乙酸和(2-氨基-5-氯-苯基)-苯基-甲酮制备。收率 53%。

实施例 15: 6-氯-3-[(5-吗啉-4-羰基)-1H-吡咯-2-基]-4-苯基-1H-喹啉-2-酮



实施例 15a: [5-(吗啉-4-羰基)-1H-吡咯-2-基]-乙酸



将三光气(1.64g，5.5mmol)加入到(1H-吡咯-2-基)-乙酸乙酯(按以下文献所描述的通用方法制备: J. Org. Chem., 59 (18), 5230-5234, 1994) (841.0mg，5.5mmol)的甲苯(50ml)溶液中。所得混合物在 100℃加热 1 小时。将反应混合物冷却至室温，加入吗啉(1ml)和 Et_3N (1ml)。所得混合物在室温下搅拌过夜并浓缩。所得残余物用硅胶色谱法纯化(50-100% EtOAc:己烷)，得到[5-(吗啉-4-羰基)-1H-吡咯-2-基]-乙酸乙酯。收率 43%。

^{1}H-NMR

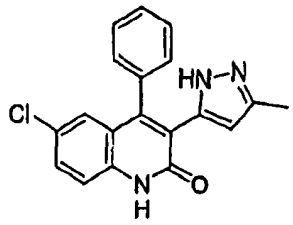
($CDCl_3$; 400 MHz) δ 10.46 (brs, 1H), 6.43 and 6.08 (dd, J_1=3.6, J_2=2.68, 1H each), 4.1 (q, J=7.16, 2H), 3.85 and 3.73 (m, 4H each), 3.67 (s, 2H), 1.25 (t, J=7.16, 3H).

将上述化合物(266mg，1mmol)溶于 MeOH (5ml)中。向此溶液加入 1N NaOH (3ml)。所得混合物在室温下搅拌过夜，真空除去 MeOH。然后加入水(10ml)，反应混合物用 HOAc 酸化。产物用 5% MeOH: CH_2Cl_2 (5x10ml)萃取。合并有机层，经干燥(Na_2SO_4)并浓缩，得到[5-(吗啉-4-羰基)-1H-吡咯-2-基]-乙酸。收率 73%。

δ 11.28 (brs, 1H), 6.42 and 5.95 (dd, J_1=3.3, J_2=2.48, 1H each), 3.69 and 3.61 (m, 4H each), 3.60 (s, 2H).

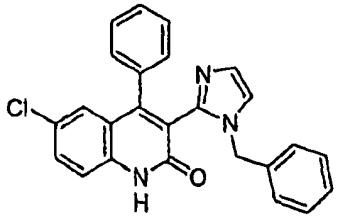
按照通用方法 2，由[5-(吗啉-4-羰基)-1H-吡咯-2-基]-乙酸(实施例 15a)和(2-氨基-5-氯-苯基)-苯基-甲酮制备标题化合物。收率 41%。

实施例 16: 6-氯-3-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮



按照通用方法 2，由 5-甲基-2H-吡唑-3-基-乙酸和(2-氨基-5-氯-苯基)-苯基-甲酮合成。收率 23%。

实施例 17: 3-(1-苄基-1H-咪唑-2-基)-6-氯-4-苯基-1H-喹啉-2-酮



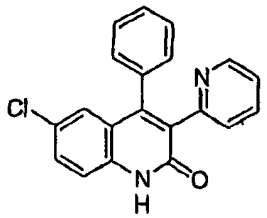
按照通用方法 2，由(1-苄基-1H-咪唑-2-基)-乙酸(Tetrahedron Letters, 37 (51), 9259, 1996)和(2-氨基-5-氯-苯基)-苯基-甲酮合成。收率 43%。

实施例 18: 6-氯-3-(5-甲基-异噁唑-3-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮



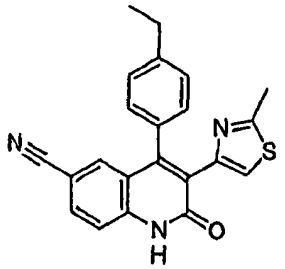
按照通用方法 2，由(5-甲基-异噁唑-3-基)-乙酸(J. Med. Chem., 34(2), 518, 1991)和(2-氨基-5-氯-苯基)-苯基-甲酮合成。收率 69%。

实施例 19: 6-氯-4-苯基-3-吡啶-2-基-1H-喹啉-2-酮



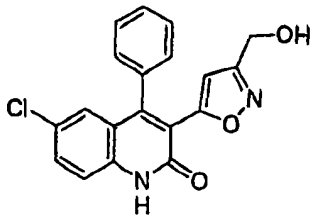
按照通用方法 2，由(2-吡啶基)-乙酸和(2-氨基-5-氯-苯基)-苯基-甲酮合成。收率 23%。

实施例 20: 4-(4-乙基-苯基)-3-(2-甲基-噻唑-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-喹啉-6-甲腈

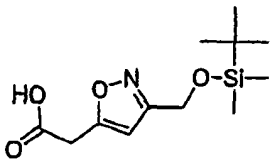


按照通用方法 2，由(2-甲基-噻唑-4-基)-乙酸和 4-氨基-3-(4-乙基-苯甲酰基)-苄腈合成。收率 27%。

实施例 21: **6-氯-3-(3-羟甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮**

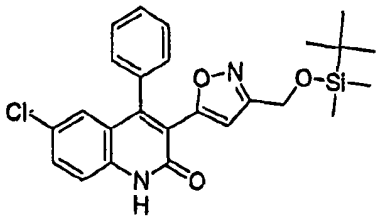


实施例 21a: **[3-(叔丁基-二甲基硅烷氧基甲基)-异噁唑-5-基]-乙酸的制备**



将 3-(叔丁基-二甲基硅烷氧基甲基)-5-甲基-异噁唑(US 5464848) (13g，57mmol)和 TMEDA (1.2ml，7.9mmol)的 THF (150ml)溶液冷却至-78℃，在 5 分钟内加入 BuLi (25ml, 62.6mmol, 2.5M 溶液)。将反应混合物在-78℃搅拌 45 分钟，向反应混合物中通入 CO_2 (g)，直到橙色消失。反应混合物于-78℃再搅拌 30 分钟，加入饱和 NH_4Cl (10ml)，再加入水(25ml)。将反应混合物升温至室温，用 CH_2Cl_2 (5x20ml)萃取。合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。所得残余物真空干燥，得到[3-(叔丁基-二甲基硅烷氧基甲基)-异噁唑-5-基]-乙酸，无需纯化就可直接用于下一步骤。收率 68%。δ 4.77 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 0.92 (s, 9H)。

实施例 21b: **3-[3-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基甲基)-异噁唑-5-基]-6-氯-4-苯基-1H-喹啉-2-酮**

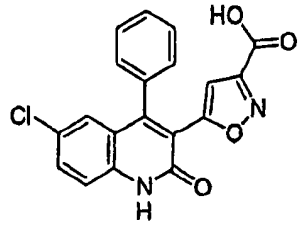


由[3-(叔丁基-二甲基硅烷氧基甲基)-异噁唑-5-基]-乙酸(实施例

21a)和(2-氨基-5-氯-苯基)-苯基-甲酮(如上述方法) (在 THF (80ml)中)制备。

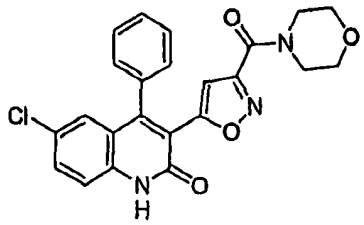
所得混合物用 1N HCl (10ml)处理，随后在室温下搅拌(12 小时)并浓缩。按照通用方法 2，将所得残余物用乙醚(3X50ml)研磨，真空干燥，得到标题化合物。收率 43%。

实施例 22: 5-(6-氯-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-3-基)-异噁唑-3-甲酸



向 6-氯-3-(3-羟甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮(实施例 21) (353mg，1mmol)的 HOAc (1ml)溶液中，加入 CrO_3 (100mg，1mmol)。所得混合物在 50℃下搅拌 3 小时。将反应混合物冷却至室温，除去 HOAc。将残余物进行反相 HPLC，得到标题化合物。收率 21%。

实施例 23: 6-氯-3-[(3-吗啉-4-羰基)异噁唑-5-基]-4-苯基-1H-喹啉-2-酮

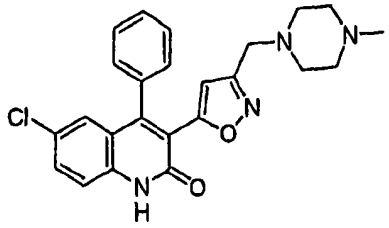


向 5-(6-氯-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-3-基)-异噁唑-3-甲酸(实施例 22) (36.7mg，0.1mmol)、吗啉(13μl，0.15mmol)的 DMF (1ml)溶液中加入 PyBrop (73mg，0.15mmol)和 DIEA (70μl)。所得混合物在室温下搅拌过夜并浓缩。所得残余物经硅胶纯化(0-5% MeOH: EtOAc)，得到标题化合物。收率 41%。

实施例 24: 引入 R^2 的通用方法

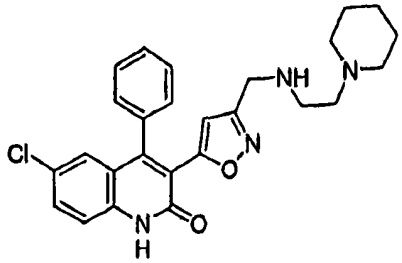
向 6-氯-3-(3-羟甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮(822mg, 2.33mmol)的 CH_3CN (8ml)溶液中，加入戴斯·马丁过碘烷(1.05g, 2.47mmol)。所得混合物在室温下搅拌 3 小时并浓缩。然后加入水(20ml)，产物用(5% MeOH: CH_2Cl_2 3x50ml)萃取。有机层经干燥(Na_2SO_4)并浓缩。残余物用硅胶色谱法纯化(30-80% EtOAc:己烷)，得到部分纯的 5-(6-氯-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-3-基)-异噁唑-3-甲醛。收率 66%: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$; 400 MHz) δ 13.15 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 7.57-7.47 (m, 8H), 6.97 (s, 1H)。向上述醛(35.1mg，0.1mmol)和相应胺(0.1mmol)的二氯乙烷(1ml)溶液中加入 HOAc (6μl)。所得混合物在室温下搅拌 30 分钟，加入 $Na(OAc)_3BH$ (31.6mg，0.15mmol)，在室温下搅拌 12 小时并浓缩。所得残余物溶于 MeOH (0.5ml)中，过滤并用 CH_3CN:0.1% TFA/水经反相 HPLC 纯化，得到预期产物，为其 TFA 盐。

实施例 25: 6-氯-3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基-甲基)-异噁唑-5-基]-4-苯基-1H-喹啉-2-酮



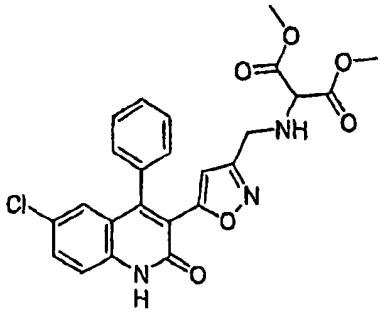
按照方法 24，由 5-(6-氯-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-3-基)-异噁唑-3-甲醛和 1-甲基-哌嗪制备。收率 71%。

实施例 26： **6-氯-4-苯基-3-{3-[(2-哌啶-1-基-乙氨基)-甲基]-异噁唑-5-基}-1H-喹啉-2-酮**



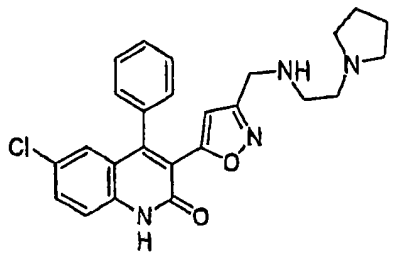
按照方法 24，由 5-(6-氯-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-3-基)-异噁唑-3-甲醛和 2-哌啶-1-基-乙胺制备。收率 53%。

实施例 27： **2-{[5-(6-氯-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-3-基)-异噁唑-3-基甲基]-氨基}-丙二酸二甲酯**



按照方法 24，由 5-(6-氯-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-3-基)-异噁唑-3-甲醛和 3-氨基-戊二酸二甲酯制备。收率 27%。

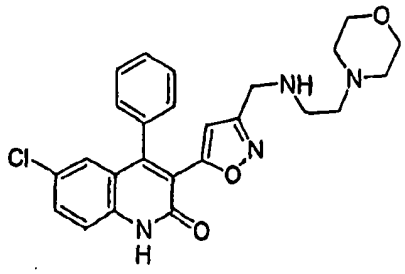
实施例 28： **6-氯-4-苯基-3-{3-[(2-吡咯烷-1-乙氨基)-甲基]-异噁唑-5-基}-1H-喹啉-2-酮**



按照方法 24，由 5-(6-氯-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-3-基)-异

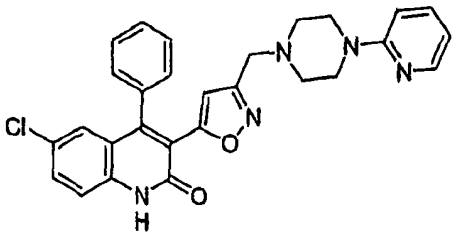
噁唑-3-甲醛和 2-吡咯烷-1-基-乙胺。收率 53%。

实施例 29: 6-氯-3-{3-[(2-吗啉-4-基-乙氨基)-甲基]-异噁唑-5-基}-4-苯基-1H-喹啉-2-酮



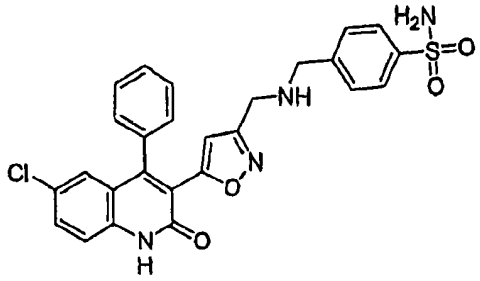
按照方法 24，由 5-(6-氯-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-3-基)-异噁唑-3-甲醛和 2-吗啉-4-基-乙胺制备。收率 37%。

实施例 30: 6-氯-4-苯基-3-[3-(4-吡啶-2-基-哌嗪-1-基甲基)-异噁唑-5-基]-1H-喹啉-2-酮



按照方法 24，由 5-(6-氯-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-3-基)-异噁唑-3-甲醛和 1-吡啶-2-基-哌嗪制备。收率 32%。

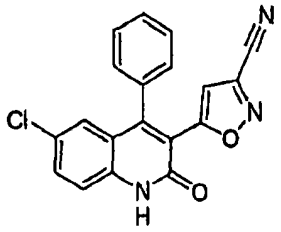
实施例 31: 4-({[5-(6-氯-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-3-基)-异噁唑-3-基甲基]-氨基}-甲基)-苯磺酰胺



按照方法 24，由 5-(6-氯-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-3-基)-异

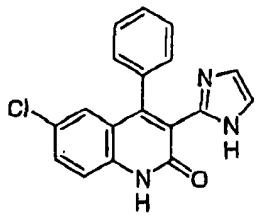
噁唑-3-甲醛和 4-氨基甲基苯磺酰胺制备。收率 44%。

实施例 32: 5-(6-氯-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-3-基)-异噁唑-3-甲腈



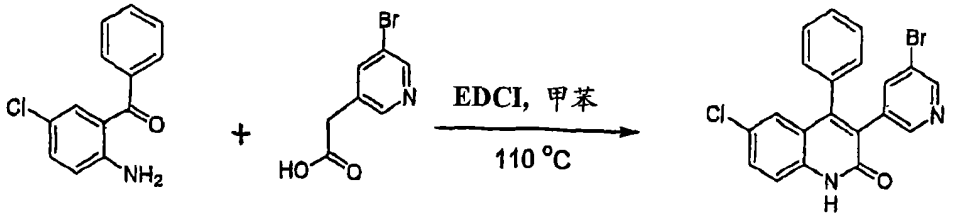
向 5-(6-氯-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-3-基)-异噁唑-3-甲醛的 MeOH (20ml)溶液中加入 NH_2OH 水溶液(1mmol)。所得混合物在室温下搅拌 2 小时。浓缩反应混合物，再加入水(20ml)。然后通过吸滤法收集所形成的沉淀并真空干燥。将上述肟(365mg，1mmol)溶于吡啶(10ml)，加入乙酸酐(0.3ml, 2mmol)。将所得混合物搅拌过夜并浓缩。所得残余物用 30% EtOAc:己烷纯化，得到标题化合物。收率 67%。

实施例 33: 6-氯-3-(1H-咪唑-2-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮的制备



将 3-(1-苄基-1H-咪唑-2-基)-6-氯-4-苯基-1H-喹啉-2-酮(110mg)的氯甲酸α-氯乙酯(5ml)溶液在 100℃加热 2 小时。蒸发反应物，真空干燥所得残余物。将残余物溶于 HOAc (5ml)中，加入 NH_4Ac (100mg)。将反应混合物在 100℃加热 12 小时。除去溶剂，用反相 HPLC 分离得到标题化合物。收率 66%。

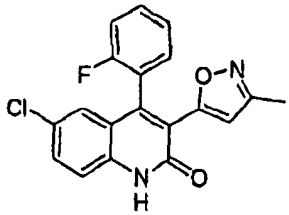
实施例 34: 3-(5-溴-吡啶-3-基)-6-氯-4-苯基-1H-喹啉-2-酮



将 2-氨基-5-氯二苯甲酮(230mg，1.00mmol)、5-溴-3-吡啶乙酸(215mg，1.00mmol)和 1-[3-(二甲氨基)丙基]-3-乙基碳二亚胺(EDCI)盐酸盐(230mg，1.20mmol)的 DCM (2.5ml)溶液在室温下搅拌过夜。然后，加入甲苯(2.5ml)和哌啶(0.2ml)，所得溶液加热至约 100℃，使 DCM 从反应混合物中蒸发。2 小时后，使反应物冷却至室温，并在室温下连续搅拌过夜。所形成的沉淀经过滤，用甲苯洗涤。将该粗产物溶于氯仿中，用水萃取(4X)，经碳酸钾(K_2CO_3)干燥并浓缩，得到纯的喹啉酮产物(285mg，69%)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.4 (br.s, 1H), 8.45 (d, 1H, J = 3.0Hz), 8.21 (d, 1H, J = 1.3Hz), 7.86 (t, 1H, J = 1.5Hz), 7.64 (dd, 1H, J = 8.9, 2.3Hz, 1H), 7.46 (d, 1H, J = 8.6Hz), 7.44-7.31 (m, 3H), 7.28-7.21 (m, 2H), 6.94 (d, 1H, J = 2.0Hz). MS: 413.0 (M+H).

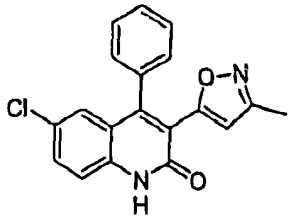
实施例 35: 6-氯-4-(2-氟苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮



按照实施例 34 所述方法制备，收率 40%。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.35 (s, 1H), 7.60-7.43 (m, 5H), 7.38-7.12 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 2.28 (s, 3H). MS: 355.0 (M+H).

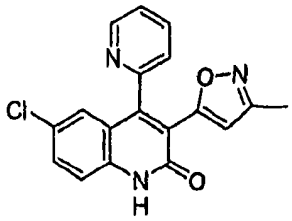
实施例 36: 6-氯-4-苯基-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮



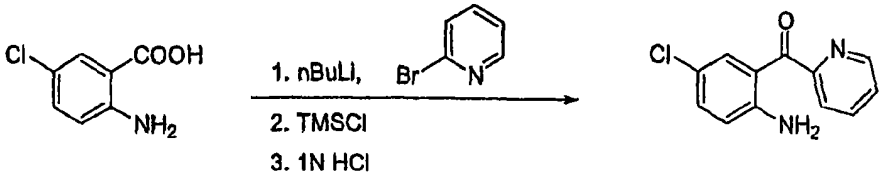
按照实施例 34 所述方法制备，收率 53%。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.5 (br.s, 1H), 7.66 (dd, 1H, J = 8.9, 2.6Hz), 7.51-7.42 (m, 4H), 7.31-7.24 (m, 2H), 6.91 (d, 1H, J = 2.6Hz), 6.49 (s, 1H), 2.13 (s, 3H). MS: 337.2 (M+H).

实施例 37: 6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-吡啶-2-基-1H-喹啉-2-酮



实施例 37a: (2-氨基-5-氯苯基)-吡啶-2-基-甲酮

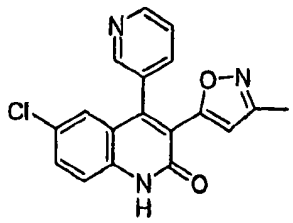


向 2-溴吡啶(1.68ml, 17.6mmol)的四氢呋喃(THF) (30ml)的冷溶液(-40℃)中滴加正丁基锂(nBuLi) (9.7ml，19mmol，2M 的戊烷溶液)，搅拌所得混合物 30 分钟。加入 2-氨基-5-氯苯甲酸(0.7g，4mmol)，在 0℃下持续搅拌。2 小时后，混合物用三甲基氯硅烷(TMSCl) (10ml)猝灭，用 1N HCl (30ml)水解。水层从有机相分离出来，用 3N 氢氧化钠水溶液中和，用乙醚(3 X 100ml)萃取。合并的乙醚萃取液经干燥(Na_2SO_4)、过滤、浓缩并用硅胶快速色谱法纯化[己烷:乙酸乙酯(7:3)]，得到(2-氨基-5-氯苯基)-吡啶-2-基-甲酮(0.71g，76%)。

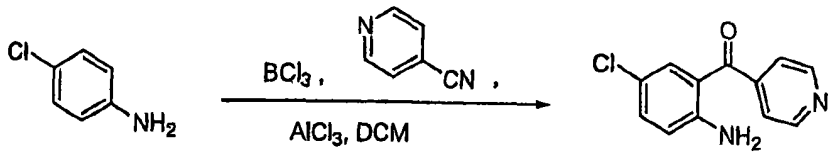
按照实施例 34 所述方法制备标题化合物，收率 40%。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.87 (s, 1H), 8.76 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 7.92-7.79 (m, 1H), 7.58-7.48 (m, 1H), 7.48-7.40 (m, 1H), 7.36 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.36 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.13 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 2.28 (s, 3H). MS: 338.0 (M+H)..

实施例 38: 6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-吡啶-3-基-1H-喹啉-2-酮



实施例 38a: (2-氨基-5-氯苯基)-吡啶-4-基-甲酮



在 0℃下，将 4-氯苯胺(1.3g，10mmol)的二氯甲烷(DCM) (15ml)溶液滴加至经搅拌的三氯化硼(BCl_3)的庚烷(1.0M，15mmol)溶液中，再依次加入 4-氰基吡啶(1.2g，12mmol)和三氯化铝($AlCl_3$) (2.0g，15mmol)。将混合物在室温下搅拌 30 分钟，然后加热至回流过夜。反应物冷却至室温后，小心地用冷 2N HCl (60ml)猝灭，然后在 80℃加热 30 分钟。混合物用 DCM (2 X 50ml)萃取。所分离的水层用 3N NaOH 中和，用 DCM (3 X 50ml)萃取。合并有机层，干燥($MgSO_4$)，过滤，浓缩，用硅胶快速色谱法纯化[己烷:乙酸乙酯(7:3)]，得到(2-氨基-5-氯苯基)-吡啶-4-基-甲酮(1.4g，60%，黄色固体)。

按照实施例 34 所述方法制备标题化合物，收率 40%。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (dd, *J*=2.5, 5.5 Hz, 1H), 8.48-8.45 (m, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.65 (dd, *J*=3.8, 8.7 Hz, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.45 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.88 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 2.15 (s, 3H). MS: 338.1 (M+H).

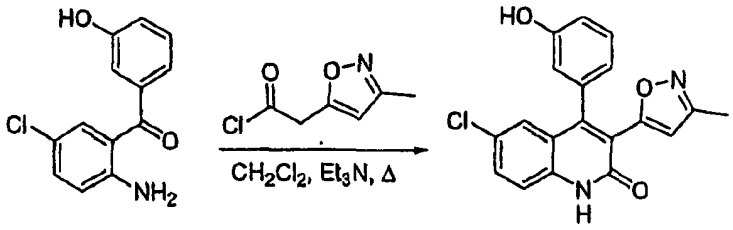
实施例 39: 6-溴-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮



按照实施例 34 所述方法制备，收率 55%。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.54 (s, 1H), 7.76 (dd, *J*=3.6, 9.6 Hz, 1H), 7.51-7.44 (m, 3H), 7.38 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.05 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 2.13 (s, 3H). MS: 381.0 (M+H).

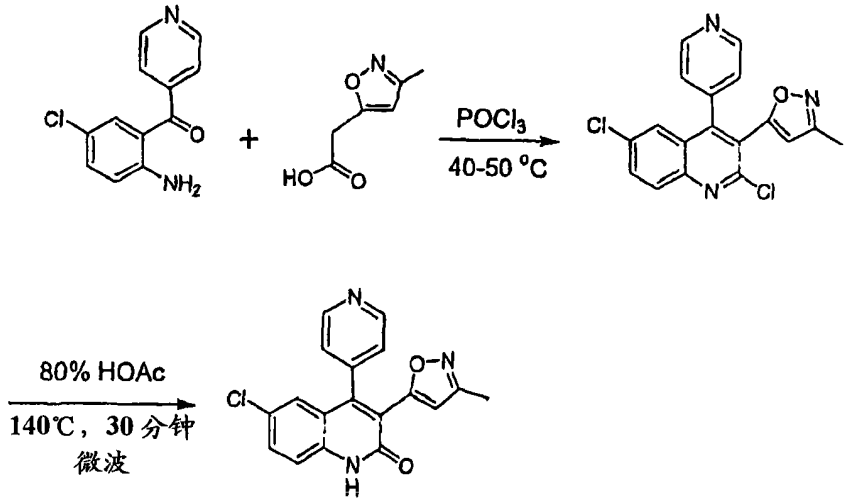
实施例 40: 6-氯-4-(3-羟基苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮



2-氨基-5-氯-3'-羟基二苯甲酮(0.1g，0.4mmol)、(3-甲基-异噁唑-5-基)-乙酰氯(1.18mmol) [由(3-甲基-异噁唑-5-基)-乙酸盐酸盐和草酰氯经 N,N-二甲基甲酰胺的 DCM 催化反应合成]、三乙胺(Et_3N) (0.20ml)和 DCM (10ml)的混合物经加热至回流过夜。然后将该混合物冷却至室温并浓缩，残余物用硅胶快速色谱法纯化(5%甲醇/DCM)，得到 6-氯-4-(3-羟基苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮(99mg，70%)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 (s, 1H), 7.68-7.60 (m, 2H), 7.43 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 7.25 (t, *J*=10.0 Hz, 1H), 7.01-6.97 (m, 1H), 6.88-6.80 (m, 1H), 6.68-6.59 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 2.15 (s, 3H). MS: 353.2 (M+H).

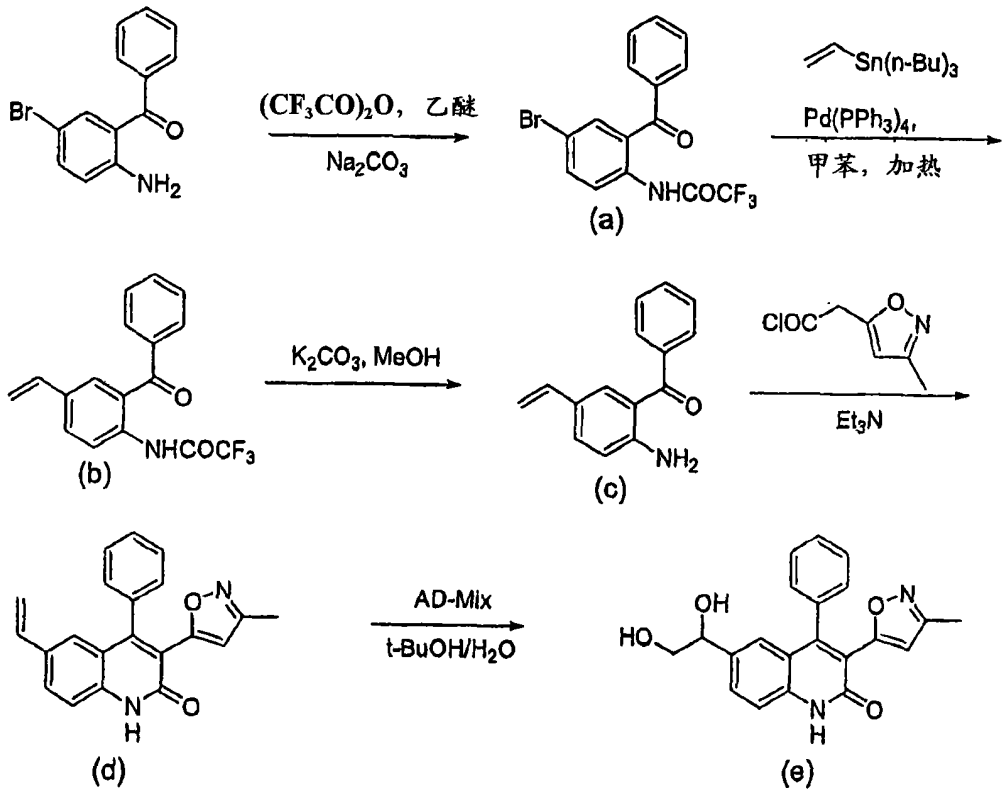
实施例 41: 6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-吡啶-4-基-1H-喹啉-2-酮



将(2-氨基-5-氯苯基)-吡啶-4-基-甲酮(50mg，0.22mmol)和(3-甲基-5-异噁唑-5-基)-乙酸(30mg，0.22mmol)的溶液溶于 $POCl_3$ (1ml)中。在约 45℃下搅拌所得溶液 5 小时。冷却至室温后，加入乙酸乙酯(EtOAc) (10ml)，过量的 $POCl_3$ 小心地用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液猝灭(直到呈碱性)。分离两相后，水相用 EtOAc (3 X 10ml)萃取，合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将所得的氯喹啉溶于 80%乙酸(HOAc)水溶液(2ml)中，放入封闭管中，在微波反应器(Smith Synthesizer)中于 140℃加热 30 分钟。减压浓缩，得到喹啉酮产物，为氢化乙酸盐。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73-8.68 (m, 2H), 7.71-7.66 (m, 2H), 7.47 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 2H), 6.86 (d, *J*=4.3 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 2.16 (s, 3H). MS: 338.0 (M+H).

实施例 42: 6-(1,2-二羟基-乙基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮(e)



(a)

向 2-氨基-5-溴二苯甲酮(0.69g，2.5mmol)的无水乙醚(25ml)溶液中，加入无水碳酸钠(1.7g，16mmol)。将混合物冷却至 0℃，随后分批加入三氟乙酸酐[$(CF_3CO)_2O$] (1.74ml，12.3mmol)。加完三氟乙酸酐后，将混合物升温至室温，并搅拌 1.5 小时。然后使混合物在 DCM (40ml)和水(40ml)之间进行分配。有机层经干燥($MgSO_4$)，过滤并浓缩，得到 N-(2-苯甲酰基-4-溴苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺(a) (0.93g，100%，白色固体)。

(b)

在氩气氛下，向 N-(2-苯甲酰基-4-溴苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺(a) (0.37g，1.0mmol)的脱气无水甲苯(10ml)溶液中加入四(三苯基膦)合钯[$Pd(PPh_3)_4$]的甲苯(5ml)溶液。混合物加热至回流，并滴加三丁基(乙

烯基)锡(0.29ml，1mmol)。回流过夜后，将混合物冷却至室温并过滤。浓缩滤液，残余物用硅胶快速色谱法纯化[己烷:乙酸乙酯(9:1)]，得到N-(2-苯甲酰基-4-乙烯基苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺(b) (0.22g，70%)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 12.0 (s, 1H), 8.62 (d, *J*=10.9 Hz, 1H), 7.80-7.60 (m, 5H), 7.60-7.43 (m, 2H), 6.65 (dd, *J*=11, 19.6 Hz, 1H), 5.69 (d, *J*=19.6 Hz, 1H), 5.29 (d, *J*=11 Hz,1H). MS: 320.2 (M+H).

(c)

将 N-(2-苯甲酰基-4-乙烯基苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺(b) (0.32g，1.0mmol)溶于甲醇(38ml)和水(2.3ml)的混合物中，加入碳酸钾(0.7g，5mmol)。室温下搅拌过夜后，将混合物浓缩。向残余物中加入水(20ml)，混合物用氯仿(3 X 50ml)萃取。合并的有机层经干燥($MgSO_4$)，过滤并浓缩。残余物用硅胶快速色谱法纯化[己烷:乙酸乙酯(9:1)]，得到2-氨基-5-乙烯基二苯甲酮(c) (0.2g，90%)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70-7.60 (m, 2H), 7.60-7.40 (m, 5H), 6.72 (d, *J*=10 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J*=11, 19.6 Hz, 1H), 6.16 (s, br, 2H), 5.56 (d, *J*=19.6 Hz, 1H), 5.03 (d, *J*=11 Hz,1H). MS: 224.2 (M+H).

(d)

2-氨基-5-乙烯基二苯甲酮(c) (0.1g，0.45mmol)、(3-甲基-异噁唑-5-基)-乙酰氯(0.9mmol) [得自实施例4]、三乙胺(0.20ml)和DCM (10ml)的混合物加热至回流过夜。将混合物冷却至室温并浓缩，残余物用硅胶快速色谱法纯化(5%甲醇/DCM)，得到3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-6-乙烯基-1H-喹啉-2-酮(d) (0.12g，81%)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 12.68 (s, 1H), 7.74-7.65 (m, 1H), 7.52-7.41 (m, 4H), 7.30-7.13 (m, 3H), 6.58 (dd, *J*=11, 19.6 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.62 (d, *J*=19.6 Hz, 1H), 5.18 (d, *J*=11 Hz,1H), 2.27 (s, 3H). MS: 329.2 (M+H).

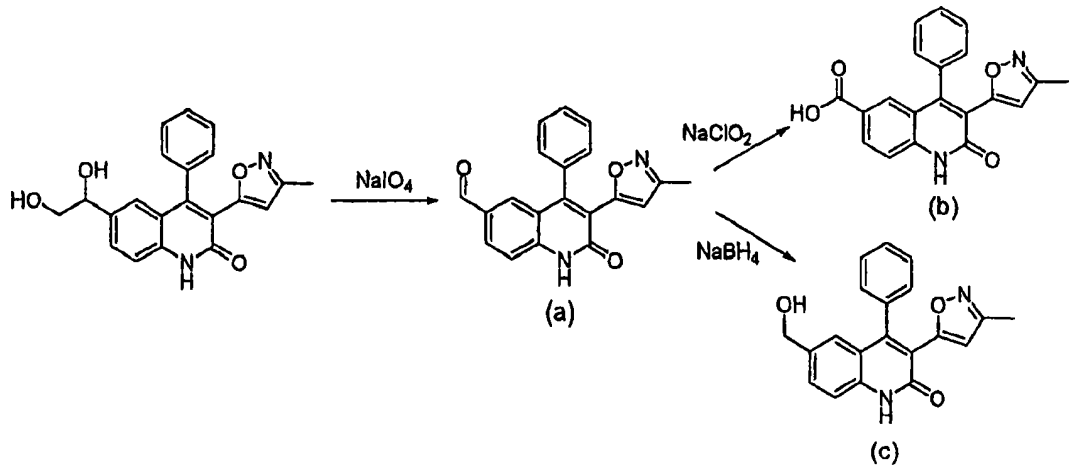
(e)

将AD-mix β溶于50%叔丁醇水溶液(10ml)中，再加入3-(3-甲基-

异噁唑-5-基)-4-苯基-6-乙烯基-1H-喹啉-2-酮(d) (60mg，0.18mmol)，所得混合物在室温下搅拌过夜。加入亚硫酸钠(0.3g)，继续搅拌直到溶液澄清。混合物用乙酸乙酯(1 X 20ml，2 X 10ml)萃取，合并的有机层经干燥($MgSO_4$)，过滤并浓缩。残余物用硅胶快速色谱法纯化(5%甲醇/DCM)，得到 6-(1,2-二羟基-乙基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮(e) (66mg，100%)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.3 (s, 1H), 7.56 (dd, *J*=2.6, 6.9 Hz, 1H), 7.49-7.41 (m, 3H), 7.37 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.27-7.18 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.25-5.20 (m, 1H), 4.65 (dd, *J*=6.4, 7.7Hz, 1H), 4.46-4.36 (m, 1H), 2.12 (s, 3H). MS: 363.2 (M+H).

实施例 43：3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢喹啉-6-甲醛(a)



在室温下，将 6-(1,2-二羟基-乙基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮(40mg，0.11mmol)、高碘酸钠(94mg，0.44mmol)、饱和碳酸氢钠水溶液(0.2ml)和 DCM (5ml)的混合物搅拌 4 小时，然后过滤并浓缩。残余物用硅胶快速色谱法纯化，得到 3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢喹啉-6-甲醛(a) (31mg，85%，白色固体)。

实施例 44: 3-(3-甲基-异噁唑基-5-基)-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢喹啉-6-甲酸(b)

将3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-6-甲醛(a) (16mg，0.05mmol)溶于叔丁醇(2ml)中，再依次加入饱和一代磷酸钠水溶液(0.25ml)、2-甲基-2-丁烯(0.05ml)和亚氯酸钠($NaClO_2$) (7mg，0.08mmol)。将混合物在室温下搅拌 3.5 小时并浓缩。将残余物溶于乙酸乙酯(15ml)中，干燥($MgSO_4$)，过滤并浓缩，得到 3-(3-甲基异噁唑-5-基)-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢喹啉-6-甲酸(b) (17.3mg，100%，白色固体)。

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (dd, *J*=6.4, 8.0 Hz, 1H), 7.96 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 7.51-7.43 (m, 4H), 7.31-7.23 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 2.18 (s, 3H). MS: 347.2 (M+H).

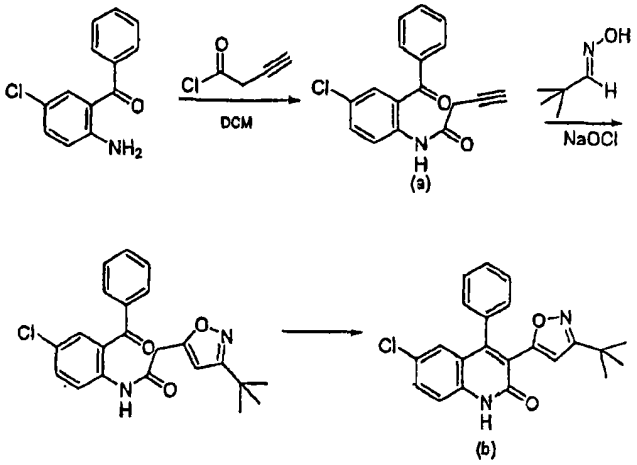
实施例 45: 6-羟甲基-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮(c)

将3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-6-甲醛(a) (33mg，0.11mmol)、硼氢化钠($NaBH_4$) (4mg，0.1mmol)的 DCM (1ml)和甲醇(1ml)混合物在室温下搅拌 1.5 小时，然后浓缩。向残余物中加入 DCM (10ml)和水(1ml)。有机层从水层中分离出来，干燥($MgSO_4$)，过滤并浓缩。残余物用硅胶快速色谱法纯化，得到 6-羟甲基-3-(3-甲基异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮(c) (33mg，90%)。

^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.65-7.58 (m, 1H), 7.49-7.38 (m, 4H), 7.30-7.20 (m, 3H), 6.30 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.17 (s, 3H). MS: 333.2 (M+H).

实施例 46: (3-(3-烷基-异噁唑-5-基)-喹啉酮的通用制备方法)

3-(3-叔丁基-异噁唑-5-基)-6-氯-4-苯基-1H-喹啉-2-酮(b)



(a)

向 3-丁炔酸(0.421g，5.01mmol)的无水 DCM (10ml)溶液中加入草酰氯(0.48ml，5.5mmol)和一滴 DMF。搅拌 1 小时后，在 0℃下，将 2-氨基-5-氯二苯甲酮(1.16g，5.01mmol)加入到新制得的酰基氯中。25℃下，搅拌反应混合物 15 分钟，然后回流 30 分钟。冷却至室温后，使溶剂蒸发，得到黄色油状物，该产物用快速色谱法纯化(硅胶)，得到丁-3-炔酸(2-苯甲酰基-4-氯苯基)酰胺(a) (1.33g，89%，黄色固体)。

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 11.25 (s, 1H), 8.59 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.74-7.72 (m, 2H), 7.72-7.61 (m, 1H), 7.55-7.26 (m, 4H), 3.41 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 2.7 Hz, 1H).
MS: 298 (M+H).

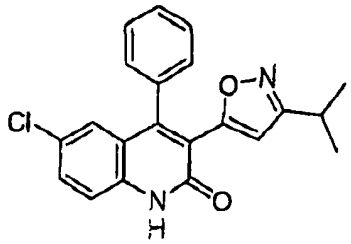
(b)

向丁-3-炔酸(2-苯甲酰基-4-氯苯基)酰胺(a) (0.100g，0.336mmol)的无水 DCM (7ml)冰冷却的溶液中加入 2,2-二甲基丙醛肟(0.204g，2.02mmol)和次氯酸钠溶液(3.50ml)。0℃下搅拌 2 小时后，将反应物升温至 25℃并搅拌过夜。分离有机层，干燥($MgSO_4$)并浓缩，得到 N-(2-

苯甲酰基-4-氯苯基)-2-(3-叔丁基-异噁唑-5-基)-乙酰胺，为黄色油状物。将此酮酰胺溶于无水甲苯(4ml)中，用三乙胺(0.5ml)处理。25℃下搅拌12小时后，将反应混合物蒸发，得到粗产物，为黄色油状物。用快速色谱法纯化，得到 3-(3-叔丁基-异噁唑-5-基)-6-氯-4-苯基-1H-喹啉-2-酮(b) (0.10g，收率 77%，白色固体)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 11.83 (s, 1H), 7.52-7.45 (m 4H), 7.36 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 3H), 6.42 (s, 1H), 1.26 (s, 9H). MS: 379 (M+H).

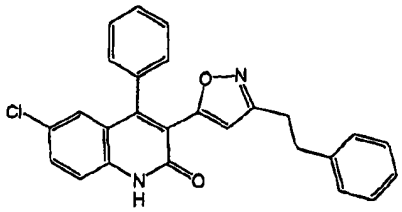
实施例 47: 6-氯-3-(3-异丙基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮



按照实施例 46 所述方法制备，收率 74%。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 12.77 (s, 1H), 7.52-7.7.41 (m, 5H), 7.26-7.20 (m, 3H), 3.00 (h, J = 6.9 Hz, 1H), 1.22 (d, J = 6.9 Hz, 6H). MS: 365 (M+H).

实施例 48: 6-氯-3-(3-苯乙基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮

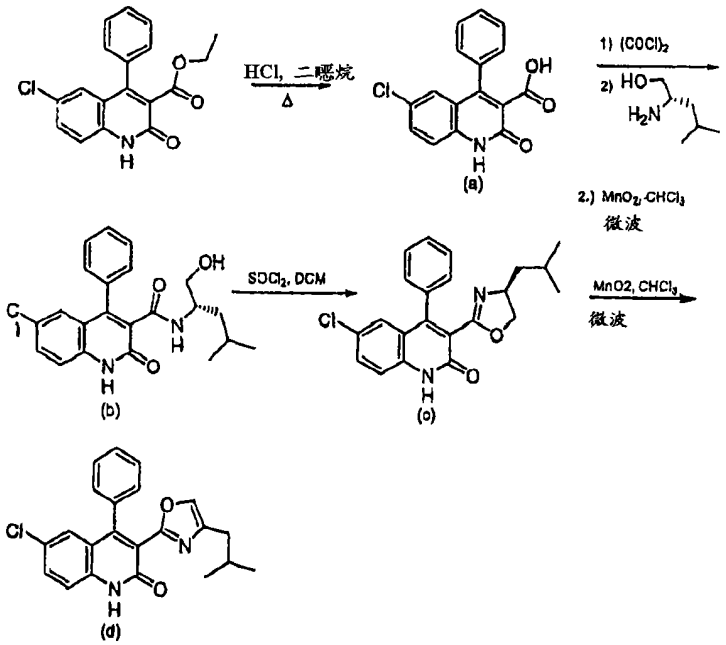


按照实施例 46 所述方法制备，收率 75%。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 12.23 (s, 1H), 7.53-7.46 (m, 4H), 7.37 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.32-7.21 (m, 6H), 7.19-7.15 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 2.94 (s, 4H). MS: 427 (M+H).

实施例 49: (3-(噁唑-2-基)-喹啉酮的通用制备方法)

6-氯-3-(4-异丁基-噁唑-2-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮(d)



(a)

将 6-氯-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-3-甲酸乙酯(200mg，0.61mmol)、10% HCl (1ml)和二噁烷(3ml)的混合物加热至回流 48 小时。冷却后，加入水，经过滤收集所得沉淀，用水洗涤并干燥，得到 6-氯-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-3-甲酸(a) (143mg，78%)。MS: 300.5 (M+H)。

向 6-氯-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-3-甲酸(a) (600mg，2mmol)的 DCM (10ml)悬浮液中加入草酰氯(220μl，2.5mmol)，再加入几滴 DMF。在室温下搅拌 4 小时后，将混合物浓缩至干，由此而得的部分粗酰基氯(IR: 1780cm^{-1})可直接用于下一步骤。

(b)

向搅拌中的氯化 6-氯-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-3-甲酸(29mg, 0.09mmol)的 DCM (0.5ml)悬浮液中，加入(*S*)-(+)-亮氨醇(30μl, 0.23mmol)。5 分钟内，混合物变均相，根据 LCMS 测定，反应完全。

在该溶液中加入氯仿(2ml)，用 1N HCl (4 X 1ml)和水(2 X 1ml)萃取。氯仿层直接用快速色谱法纯化，用氯仿，继而用氯仿/甲醇(100:1)→(50:1)→(25:1)洗脱，得到 6-氯-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-3-甲酸(1-羟甲基-3-甲基丁基)酰胺(b) (19mg，52%，白色粉末)。MS: 399.2 (M+H)。

(c)

在室温下，向 6-氯-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-3-甲酸(1-羟甲基-3-甲基丁基)酰胺(b) (30.0mg，0.075mmol)的 DCM (8.0ml)混合物中加入亚硫酰氯(31.0μl，0.40mmol)。将反应物在室温下搅拌 0.5 小时，冷却至 0℃，用冷的 NaOH 溶液(1N)猝灭，用 DCM (3 x 10ml)萃取。然后真空除去溶剂，得到 6-氯-3-(4-异丁基-4,5-二氢-噁唑-2-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮(c) (25mg，87%)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 12.60 (b s, 1 H), 7.55-7.35 (m, 7 H), 7.20 (d, 1 H), 4.40 (t, 1 H), 4.30-4.20 (m, 1 H), 3.7 (t, 1 H), 1.60-1.50 (m, 1 H), 1.20-1.00 (m, 2 H), 0.80 (dd, 6 H). MS: 381.3 (M + H).

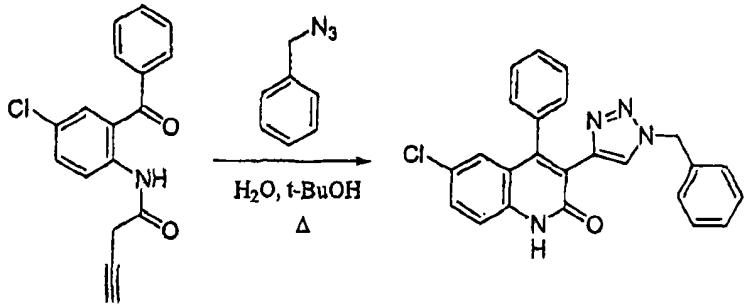
(d)

将装有 6-氯-3-(4-异丁基-4,5-二氢-噁唑-2-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮(c) (10.0mg，0.025mmol)、MnO_2 (15mg)和 $CHCl_3$ (1.0ml)的混合物的封闭管，置于微波反应器(Smith Synthesizer)中于 125℃加热 45 分钟。然后，使混合物通过硅藻土小垫过滤，用制备型 TLC 纯化(5% MeOH/EtOAc)，得到 6-氯-3-(4-异丁基-噁唑-2-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮(d) (2mg，20%)。

^{1}H NMR (丙酮 -d_6): δ 11.20 (b s, 1 H), 7.60-7.20 (m, 9 H), 2.20 (d, 2 H), 1.80-1.65 (m, 1 H), 0.75 (d, 6 H). LCMS: 379.3 (M + H).

实施例 50：(3-(1,2,3-三唑-4-基)-喹啉酮的通用制备方法)

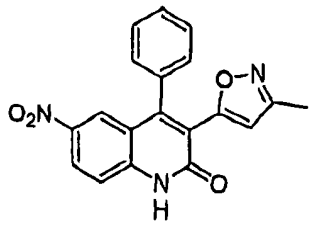
3-(1-苄基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-6-氯-4-苯基-1H-喹啉-2-酮



向丁-3-炔酸(2-苯甲酰基-4-氯-苯基)-酰胺(得自实施例 7)(0.056g，0.188mmol)的 50%叔丁醇水溶液(5ml)溶液中，加入苄基叠氮(0.07ml，0.56mmol)、抗坏血酸钠(0.012g，0.0564mmol)和五水硫酸铜(II) (0.002g，5.64μmol)。在 70℃下搅拌 15 小时后，使反应混合物在乙酸乙酯(15ml)和水(15ml)之间进行分配。水层用乙酸乙酯(2 X 15ml)进一步萃取，合并的有机层经干燥($MgSO_4$)并浓缩。残留的黄色油状物用快速色谱法(硅胶)纯化，得到 3-(1-苄基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-6-氯-4-苯基-1H-喹啉-2-酮(0.064g，收率 82%，白色固体)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 12.42 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.39-7.32 (m, 7.5H), 7.29 (s, 0.5H), 7.18-7.15 (m, 3H), 7.09-7.06 (m, 2H), 5.46 (s, 2H). MS: 413 (M+H).

实施例 51：3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-6-硝基-4-苯基-1H-喹啉-2-酮



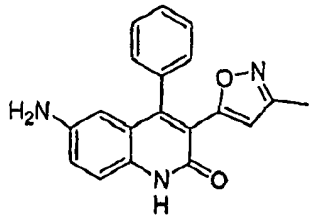
按照实施例 41 所述方法制备，收率 80%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (m, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.46 (m, 4H), 7.20 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 2.20 (s, 3H).

质谱(ESI，m/z)：对于 $C_{19}H_{13}N_3O_4$，计算值 347.1，实测值 348.1

(M+H)。

实施例 52: 6-氨基-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮

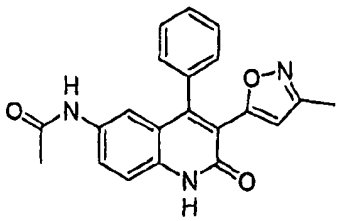


在帕尔装置中，将装有 3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-6-硝基-4-苯基-1H-喹啉-2-酮(0.2g，0.58mmol) (实施例 51)、50mg 10% Pd/C 和 10ml 甲醇的烧瓶，在 15 PSI 的 H_2 下振荡 8 小时。溶液经过滤并浓缩，得到 0.18g (100%)的标题化合物，为白色固体。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)
δ 7.44 (m, 3H), 7.22 (m, 3H), 7.04 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 2.20 (s, 3H).

质谱(ESI，m/z)：对于 $C_{19}H_{15}N_3O_2$，计算值 317.1，实测值 318.1 (M+H)。

实施例 53: N-[3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-6-基]-乙酰胺



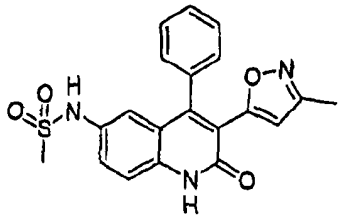
将装入烧瓶中的 6-氨基-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮(0.027mg，0.085mmol) (实施例 52)、乙酸酐(0.01ml，0.100mmol)、NEt_3 (0.018ml，0.13mmol)和 1ml THF 于 25℃搅拌 6 小时。用 5g SPE 与 100% EtAc 洗脱出标题化合物，得到 0.015g 的白色固体(50%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.30 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.36 (m, 5H), 7.14 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).

质谱(ESI，m/z)：对于 $C_{21}H_{17}N_3O_3$，计算值 359.1，实测值 360.2

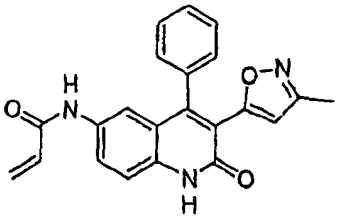
(M+H)。

实施例 54: N-[3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-6-基]-甲磺酰胺



按照实施例 53 所述方法用甲磺酰氯替换乙酸酐制备。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.32 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 7.45 (m, 5H), 7.24 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。质谱(ESI, m/z): 对于 $C_{20}H_{17}N_3O_4S$，计算值 395.1，实测值 396.1 (M+H)。

实施例 55: N-[3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-6-基]-丙烯酰胺

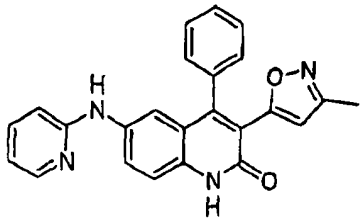


按照实施例 53 所述方法制备。

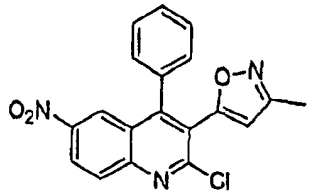
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (m, 1H), 7.40 (m, 5H), 7.24 (m, 2H), 6.32 (m, 3H), 6.78 (m, 1H), 2.22 (s, 3H).

质谱(ESI，m/z): 对于 $C_{22}H_{17}N_3O_3$，计算值 371.1，实测值 372.1 (M+H)。

实施例 56: 3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-6-(吡啶-2-基氨基)-1H-喹啉-2-酮

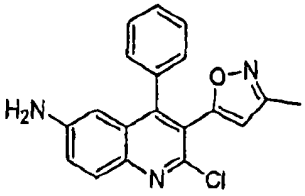


a) 2-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-6-硝基-4-苯基-喹啉



将装有(2-氨基-5-硝基-苯基)-苯基-甲酮(1.3g，5.4mmol)、(3-甲基-异噁唑-5-基)-乙酸(0.74g，5.3mmol)和 10ml 磷酰氯的烧瓶加热至 60℃达 6 小时。将反应物浓缩，用饱和 $NaHCO_3$ 研磨，得到 1.9g 的白色固体，其无需进一步纯化就可直接使用。

b) 2-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-喹啉-6-基胺



将装有 2-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-6-硝基-4-苯基-喹啉(1.1g，3.0mmol)、NH_4Cl (1.6g，30mmol)、铁粉(0.87g，15mmol)、EtOH (20ml)和 H_2O (10ml)的烧瓶加热至 80℃达 1 小时。反应物经过滤并浓缩，用 20g SPE 与 30% EtAc/己烷洗脱，得到 0.8g (80%)标题化合物，为白色固体。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (m, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.22 (m, 3H), 6.62 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.98m (m, 2H), 2.22 (s, 3H).

质谱(ESI，m/z)：对于 $C_{19}H_{14}ClN_3O$，计算值 335.1，实测值 336.1

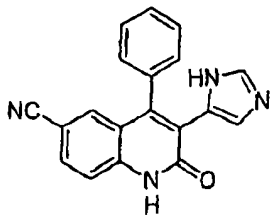
(M+H)。

将装有 2-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-喹啉-6-基胺(35mg，0.10mmol)、2-溴吡啶(22mg，0.14mmol)、Xanthphos (7mg，12mol%)、$Pd_2(dba)_3$ (5mg，5mol%)、叔丁醇钾(13mg，0.11mmol)和二噁烷(0.5ml)的烧瓶加热至 110℃达 3 小时。产物用 5g SPE 与 30% EtAc/己烷洗脱，然后溶于 1.8ml 乙酸和 0.2ml H_2O 中，在 110℃加热 5 小时，浓缩溶液，将残余物溶于 DCM，用 $NaHCO_3$ 水溶液洗涤，干燥(Na_2SO_4)并浓缩。标题化合物用 5g SPE 与 30% EtAc/己烷洗脱，得到 10mg (25%)白色固体。

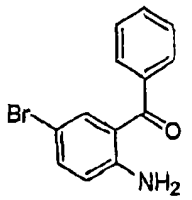
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ + CD_3OD) δ 7.98 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.38 (m, 4H), 7.14 (m, 4H), 6.61 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 2.14 (s, 3H).

质谱(ESI，m/z)：对于 $C_{24}H_{18}N_4O_2$，计算值 394.1，实测值 394.1 (M+H)。

实施例 57：3-(3H-咪唑-4-基)-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-6-甲腈



a) (2-氨基-5-溴-苯基)-苯基-甲酮



将装有(2-氨基-苯基)-苯基-甲酮(5g，25mmol)和 DCM (80ml)的烧瓶冷却至-10℃，在 30 分钟内，通过加料漏斗加入 NBS (4.5g，25mmol)。完全反应后，加入 NBS，反应物用 80ml DCM 稀释，用饱

和 $NaHCO_3$ (2 x 100ml)洗涤，经 Na_2SO_4 干燥并浓缩，得到 7g 粗产物，其无需进一步纯化就可直接使用。

b) 4-氨基-3-苯甲酰基-苄腈



将装有(2-氨基-5-溴-苯基)-苯基-甲酮(93mg，0.33mmol)、氰化铜(50mg，0.56mmol)和 2ml DMA 的烧瓶在微波反应器中于 180℃加热 30 分钟。标题化合物用 5g SPE 与 20% EtAc/己烷洗脱，得到 50mg (71%)白色固体。

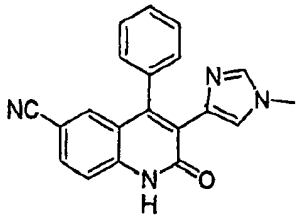
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (m, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.50 (m, 3H), 6.78 (m, 1H), 6.68 (m, 2H).

按照实施例 41 的方法由 4-氨基-3-苯甲酰基-苄腈和(3H-咪唑-4-基)-乙酸得到标题化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.30 (br, 1H), 12.90 (br, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.56 (m, 4H), 7.32 (m, 3H), 6.72 (s, 1H).

质谱(ESI，m/z)：对于 $C_{19}H_{12}N_4O$，计算值 312.1，实测值 313.1 (M+H)。

实施例 58：3-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-6-甲腈

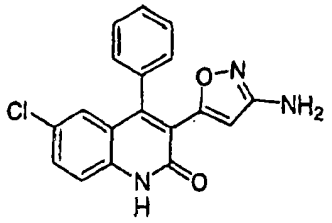


按照实施例 41 的方法制备标题化合物。

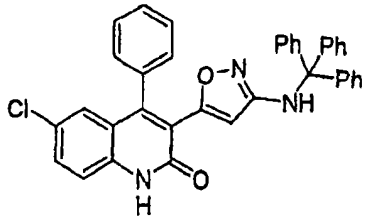
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.82 (s, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.62 (m, 4H), 7.49 (s, 1H), 7.38 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 3.78 (s, 3H).

质谱(ESI, m/z): 对于 $C_{20}H_{14}N_4O$, 计算值 326.1, 实测值 327.2 (M+H)。

实施例 59: 3-(3-氨基-异噁唑-5-基)-6-氯-4-苯基-1H-喹啉-2-酮



a) 6-氯-4-苯基-3-[3-(三苯甲基-氨基)-异噁唑-5-基]-1H-喹啉-2-酮



按照实施例 3, 由[3-(三苯甲基-氨基)-异噁唑-5-基]-乙酸(美国专利 4,394,504)制备标题化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.36 (s, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.42 (m, 4H), 7.20 (m, 18H), 6.90 (d, 1H), 6.02 (s, 1H).

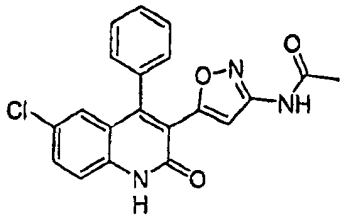
质谱(ESI, m/z): 对于 $C_{37}H_{26}ClN_3O_2$, 计算值 579.1, 实测值 580.0 (M+H)。

将装入烧瓶中的 6-氯-4-苯基-3-[3-(三苯甲基-氨基)-异噁唑-5-基]-1H-喹啉-2-酮(0.43g, 0.74mmol)、DCM (9ml)、MeOH (1ml)和(TFA 1ml)于 25℃搅拌 1 小时, 然后浓缩。残余物用 EtOAc 研磨, 经过滤收集标题化合物, 得到 0.17g (75%)的白色固体。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.45 (s, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.46 (m, 4H), 7.28 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.42 (br s, 2H).

质谱(ESI，m/z)：对于 $C_{18}H_{12}ClN_3O_2$，计算值 337.1，实测值 338.0 (M+H)。

实施例 60：N-[5-(6-氯-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-3-基)-异噁唑-3基]-乙酰胺

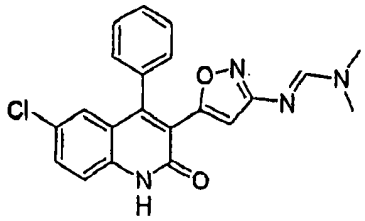


将装有 3-(3-氨基-异噁唑-5-基)-6-氯-4-苯基-1H-喹啉-2-酮(实施例 59) (22mg，0.063mmol)、乙酸酐(9mg，0.082mmol)、2,6-卢剔啶(11mg，0.10mmol)、DMAP (10mg，0.082mmol)和 DMF (0.5ml)的烧瓶在 50℃加热 2 小时。反应物经浓缩，标题化合物经 RP-HPLC 纯化，即在 30 分钟内，用 40-100% CH_3CN/0.1% TFA/H_2O 洗脱，得到 15mg (60%)标题化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.54 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.46 (m, 4H), 7.30 (m, 2H), 6.96 (m, 2H), 2.04 (s, 3H).

质谱(ESI，m/z)：对于 $C_{20}H_{14}ClN_3O_3$，计算值 379.1，实测值 380.0 (M+H)。

实施例 61：N'-[5-(6-氯-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-3-基)-异噁唑-3-基]-N,N-二甲基-甲脒



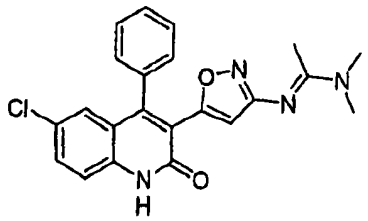
将装入烧瓶中的 3-(3-氨基-异噁唑-5-基)-6-氯-4-苯基-1H-喹啉-2-酮(实施例 59) (15mg，0.045mmol)、甲磺酰氯(7.4mg，0.065mmol)、2,6-卢剔啶(7.4mg，0.068mmol)和 DMF (0.1ml)于 25℃搅拌 2 小时。

浓缩反应物，标题化合物经 RP-HPLC 纯化，即在 20 分钟内，用 40-70% CH_3CN/0.1% TFA/H_2O 洗脱，得到 15mg (68%)标题化合物，为 TFA 盐。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.62 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.48 (m, 4H), 7.32 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.12 (s, 3H).

质谱(ESI, m/z): 对于 $C_{21}H_{17}ClN_4O_2$，计算值 392.1，实测值 393.1 (M+H)。

实施例 62: N'-[5-(6-氯-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-3-基)-异噁唑-3-基]-N,N-二甲基-乙脒

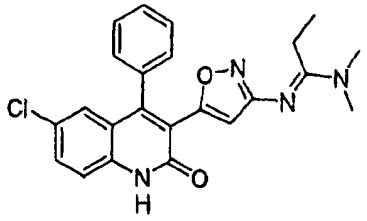


按照实施例 61，用二甲基乙酰胺替换二甲基甲酰胺，于 50℃加热 8 小时制备。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.68 (dd, 1H), 7.52 (m, 4H), 7.32 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

质谱(ESI, m/z): 对于 $C_{22}H_{19}ClN_4O_2$，计算值 406.1，实测值 407.1 (M+H)。

实施例 63: N'-[5-(6-氯-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-3-基)-异噁唑-3-基]-N,N-二甲基-丙脒



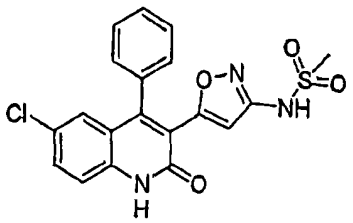
按照实施例 62，用 N,N-二甲基丙酰胺替换 N,N-二甲基乙酰胺制

备。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.68 (dd, 1H), 7.52 (m, 4H), 7.32 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.72 (q, 2H), 1.14 (t, 3H).

质谱(ESI, m/z): 对于 $C_{23}H_{21}ClN_4O_2$, 计算值 420.1, 实测值 421.1 (M+H)。

实施例 64: N-[5-(6-氯-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-3-基)-异噁唑-3-基]-甲磺酰胺

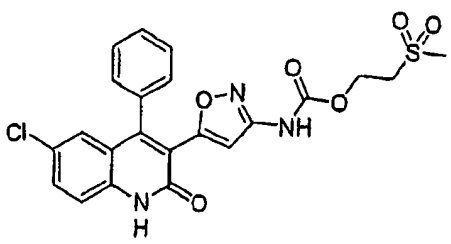


将装入烧瓶中的 3-(3-氨基-异噁唑-5-基)-6-氯-4-苯基-1H-喹啉-2-酮(实施例 59) (17mg, 0.050mmol)、甲磺酰氯(7.5mg, 0.066mmol)和吡啶(0.2ml)于 25℃搅拌 3 小时。浓缩反应物, 通过 RP-HPLC 纯化, 即在 10 分钟内, 用 40-70% CH_3CN/0.1% TFA/H_2O 洗脱, 得到 10mg (50%)标题化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.52 (dd, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.36 (d, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.00 (s, 3H).

质谱(ESI, m/z): 对于 $C_{19}H_{14}ClN_3O_4S$, 计算值 415.0, 实测值 416.0 (M+H)。

实施例 65: [5-(6-氯-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-3-基)-异噁唑-3-基]-氨基甲酸 2-甲磺酰基-乙酯

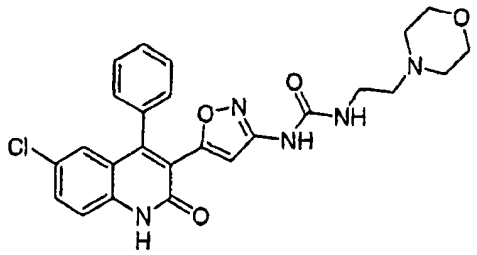


按照实施例 64，由 3-(3-氨基-异噁唑-5-基)-6-氯-4-苯基-1H-喹啉-2-酮和碳酸 2,5-二氧代-吡咯烷-1-基酯 2-甲磺酰基-乙酯制备。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.62 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.48 (m, 4H), 7.32 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.42 (t, 2H), 3.56 (t, 2H), 3.12 (s, 3H).

质谱(ESI, m/z): 对于 $C_{22}H_{18}ClN_3O_6S$，计算值 487.0，实测值 488.0 (M+H)。

实施例 66: 1-[5-(6-氯-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-3-基)-异噁唑-3-基]-3-(2-吗啉-4-基-乙基)-脲

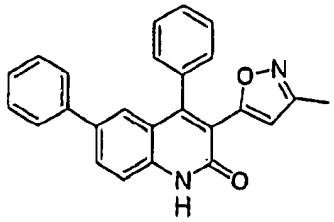


将装入烧瓶中的 3-(3-氨基-异噁唑-5-基)-6-氯-4-苯基-1H-喹啉-2-酮(实施例 59) (15mg，0.045mmol)、2,6-卢剔啶(5.5mg，0.052mmol)、氯甲酸 4-硝基苯酯(10mg，0.05mmol)和 DMA (0.3ml)于 25℃搅拌 10 分钟，然后加入 2-吗啉-4-基-乙胺(12mg，0.092mmol)，继续搅拌 30 分钟。浓缩反应物，标题化合物经 RP-HPLC 纯化，即在 10 分钟内，用 20-50% CH_3CN/0.1% TFA/H_2O 洗脱，得到 6mg (22%)标题化合物，为 TFA 盐。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.62 (dd, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.44 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.72 (m, 4H), 3.40 (m, 2H), 2.52 (m, 6H).

质谱(ESI, m/z): 对于 $C_{25}H_{24}ClN_5O_4$，计算值 493.1，实测值 494.0 (M+H)。

实施例 67: 3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4,6-二苯基-1H-喹啉-2-酮

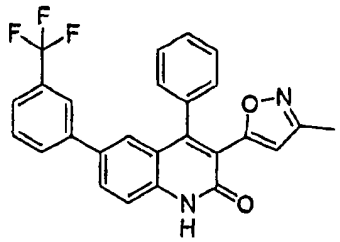


将装有 6-溴-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮(25mg，0.066mmol)（实施例 39)、苯基硼酸(12mg，0.098mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (7mg，10mol%)、2M Na_2CO_3 (0.25ml)、EtOH (0.25ml)和甲苯(0.5ml)的烧瓶，在 80℃下加热 2 小时。反应物用 EtAc (10ml)稀释，用盐水(2 x 10ml)洗涤。浓缩有机层，用 5g SPE 与 50% EtAc/己烷洗脱出标题产物(12mg，50%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.42 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.20 (m, 12H), 6.52 (s, 1H), 2.24 (s, 3H).

质谱(ESI, m/z): 对于 $C_{25}H_{18}N_2O_2$，计算值 378.1，实测值 379.1 (M+H)。

实施例 68: 3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-6-(3-三氟甲基-苯基)-1H-喹啉-2-酮

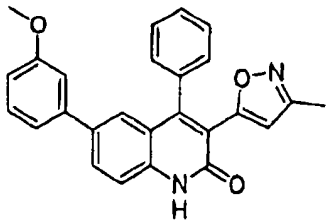


按照实施例 67 制备。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.68 (s, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.50 (m, 8H), 7.32 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 2.30 (s, 3H).

质谱(ESI，m/z): 对于 $C_{26}H_{17}F_3N_2O_2$，计算值 446.1，实测值 447.1 (M+H)。

实施例 69：6-(3-甲氧基-苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮

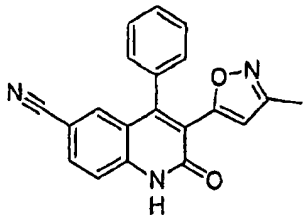


按照实施例 67 制备。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.78 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.44 (m, 5H), 7.26 (m, 3H), 7.08 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

质谱(ESI，m/z)：对于 $C_{26}H_{20}N_2O_3$，计算值 408.1，实测值 409.1 (M+H)。

实施例 70：3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-6-甲腈

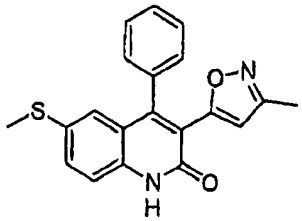


将装有 6-溴-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮 (30mg，0.077mmol) (实施例 39)、$Pd(PPh_3)_4$ (5mg，5mol%)、NaCN (8mg，0.16mmol)、CuI (1.5mg，10mol%)和 0.7ml CH_3CN 的烧瓶于封闭管中，放入微波反应器中于 100℃加热 1 小时。用 10g SPE 与 50% EtAc/己烷洗脱出标题化合物，得到 13mg (50%)白色固体。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.78 (dd, 1H), 7.50 (m, 5H), 7.28 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 2.20 (s, 3H).

质谱(ESI，m/z)：对于 $C_{20}H_{13}N_3O_2$，计算值 327.1，实测值 328.1 (M+H)。

实施例 71: 3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-6-甲硫基-4-苯基-1H-喹啉-2-酮

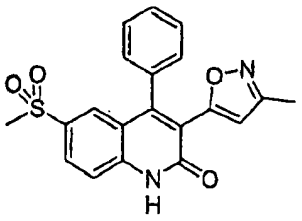


将装有 6-溴-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮(30mg，0.079mmol) (实施例 39)、1ml THF 的烧瓶冷却至 0℃。加入 2M i-PrMgCl 的 THF (0.39ml，0.077mmol)溶液，在 0℃下搅拌反应物 5 分钟，然后冷却至-78℃，加入 2M n-BuLi 的己烷(0.06ml，0.12mmol)溶液。搅拌 15 分钟后，加入二甲基二硫醚(15mg，0.16mmol)，将反应物升温至室温并搅拌 30 分钟。反应物用 EtAc (10ml)稀释，用盐水(2 x 10ml)洗涤。浓缩有机层，用 5g SPE 与 50% EtOAc/己烷洗脱出标题产物(14mg，50%)。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.54 (dd, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.48 (d, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 6.36 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

质谱(ESI，m/z)：对于 $C_{20}H_{16}N_2O_2S$，计算值 348.1，实测值 349.1 (M+H)。

实施例 72: 6-甲磺酰基-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4 苯基-1H-喹啉-2-酮



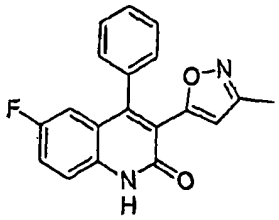
将装有 3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-6-甲硫基-4-苯基-1H-喹啉-2-酮(实施例 71) (50mg，0.14mmol)、MCPBA (77%，64mg，0.29mmol)和 2ml DCM 的烧瓶于 25℃搅拌 30 分钟。反应物用 10ml DCM 稀释，用饱和 $NaHCO_3$ (2 x 10ml)和盐水(10ml)洗涤。浓缩有机层，用 10g SPE 与 50% EtAc/己烷洗脱出标题化合物，得到 43mg (80%)白色固体。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.80 (s, 1H), 8.12 (dd, 1H),

7.62 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.32 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).

质谱(ESI，m/z)：对于 $C_{20}H_{16}N_2O_4S$，计算值 380.1，实测值 381.0 (M+H)。

实施例 73：6-氟-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮



a) (2-氨基-5-氟-苯基)-苯基-甲酮



将装入烧瓶中的(2-氨基-苯基)-苯基-甲酮(0.23g，1.2mmol)、N-氟苯磺酰亚胺(N-fluorobenxenesulfonimide) (0.37g，1.2mmol)和 4ml CH_3CN 在室温下搅拌 4 天。反应物用 20ml EtOAc 稀释，用饱和 $NaHCO_3$ (2 x 20ml)和盐水(20ml)洗涤。浓缩有机层，用 20g SPE 与 5% EtAc/己烷洗脱出标题化合物，得到 40mg (15%)白色固体。

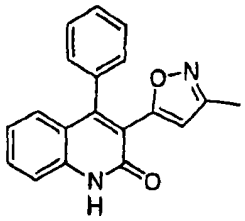
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (m, 5H), 7.10 (m, 2H), 6.72 (m, 1H), 5.1 (br s, 2H).

按照实施例 41 的方法，由(2-氨基-5-氟-苯基)-苯基-甲酮得到标题化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.20 (s, 1H), 7.48 (m, 4H), 7.35 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 6.96 (dd, 1H), 6.48 (s, 1H), 2.30 (s, 3H).

质谱(ESI，m/z)：对于 $C_{19}H_{13}FN_2O_2$，计算值 320.1，实测值 321.1 (M+H)。

实施例 74: 3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮

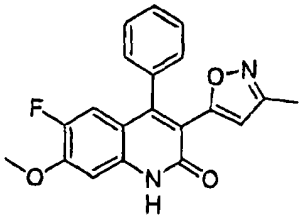


按照实施例 41，由(2-氨基-苯基)-苯基-甲酮制备标题化合物。

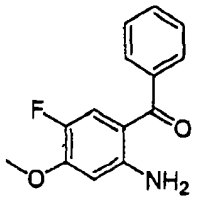
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.38 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.42 (m, 4H), 7.28 (m, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.42 (s, 1H), 2.16 (s, 3H).

质谱(ESI，m/z)：对于 $C_{19}H_{14}N_2O_2$，计算值 302.1，实测值 303.1 (M+H)。

实施例 75: 6-氟-7-甲氧基-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮



a) (2-氨基-5-氟-4-甲氧基-苯基)-苯基-甲酮



0℃下，向 6,7-二氟-2-苯基-苯并[d][1,3]噁嗪-4-酮(WO 0050427A1) (0.3g，1.2mmol)的 4ml THF 溶液中加入苯基溴化镁(1.2ml，1.2mmol)的 1M THF 溶液，将溶液在 0℃下搅拌 30 分钟。反应物用 20ml EtAc 稀释，用饱和 $NaHCO_3$ (2 x 20ml)和盐水(20ml)洗涤，浓缩有机层。将残余物溶于 MeOH (10ml)中，加入 6N NaOH (0.6ml，3.5mmol)，将反应物于 90℃加热 1 小时。浓缩反应物，然后用 EtOAc (20ml)稀

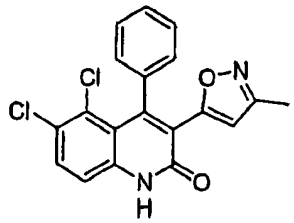
释，用盐水(2 x 20ml)洗涤。用 10g SPE 与 30% EtOAc/己烷洗脱出标题化合物，得到 34mg (12%)的白色固体。质谱(ESI，m/z)：对于 $C_{14}H_{12}FNO_2$，计算值 245.1，实测值 246.1 (M+H)。

按照实施例 41 得到标题化合物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.90 (s, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.22 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

质谱(ESI，m/z)：对于 $C_{20}H_{15}FN_2O_3$，计算值 350.1，实测值 351.1 (M+H)。

实施例 76：5,6-二氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮

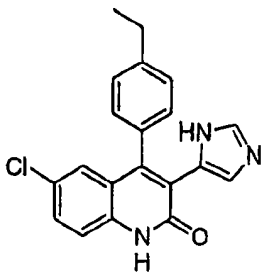


按照实施例 5，由(6-氨基-2,3-二氯-苯基)-苯基-甲酮(J. Chem. Soc. Sec. C., 1968, (19), 2452-4)制备。

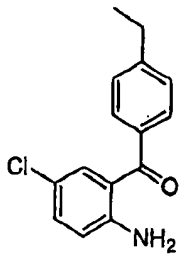
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ + CD_3OD) δ 7.58 (d, 1H), 7.24 (m, 4H), 7.04 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 2.22 (s, 3H).

质谱(ESI，m/z)：对于 $C_{19}H_{12}Cl_2N_2O_2$，计算值 370.1，实测值 371.1 (M+H)。

实施例 77：6-氯-4-(4-乙基-苯基)-3-(3H-咪唑-4-基)-1H-喹啉-2-酮



a) (2-氨基-5-氯-苯基)-(4-乙基-苯基)-甲酮



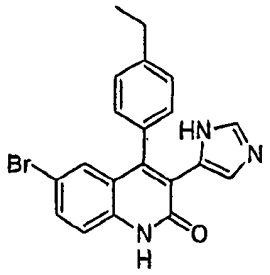
按照实施例 75a 的方法，由 6-氯-2-苯基-苯并[d][1,3]噁嗪-4-酮和 4-乙基苯基溴化镁制备标题化合物，收率 60%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.30 (m, 4H), 6.72 (d, 1H), 6.01 (br s, 2H), 2.78 (q, 2H), 1.30 (t, 3H).

质谱(ESI，m/z)：对于 $C_{15}H_{14}ClNO$，计算值 259.1，实测值 260.1 (M+H)。

按照实施例 5 制备。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.68 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.22 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 6.42 (s, 1H), 2.82 (q, 3H), 1.36 (t, 3H)。质谱(ESI, m/z): 对于 $C_{20}H_{16}ClN_3O$, 计算值 349.1，实测值 350.1 (M+H)。

实施例 78: 6-溴-4-(4-乙基-苯基)-3-(3H-咪唑-4-基)-1H-喹啉-2-酮

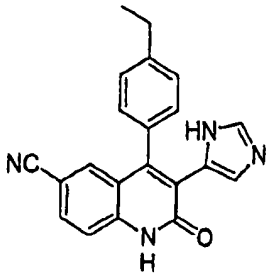


按照实施例 41 制备。

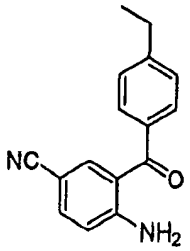
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.82 (s, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.22 (d, 2H), 6.48 (s, 1H), 2.82 (q, 2H), 1.36 (t, 3H).

质谱(ESI，m/z)：对于 $C_{20}H_{16}BrN_3O$，计算值 393.1，实测值 394.1 (M+H)。

实施例 79: 4-(4-乙基-苯基)-3-(3H-咪唑-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-喹啉-6-甲腈



a) 4-氨基-3-(4-乙基-苯甲酰基)-苄腈



将装有(2-氨基-5-溴-苯基)-(4-乙基-苯基)-甲酮(0.10g，0.32mmol)、氰化铜(0.0347g，0.41mmol)和 1ml DMF 的烧瓶在微波反应器中，于 180℃加热 1 小时。用 5g SPE 与 100% DCM 洗脱出标题化合物，得到 0.07g (81%)的白色固体。

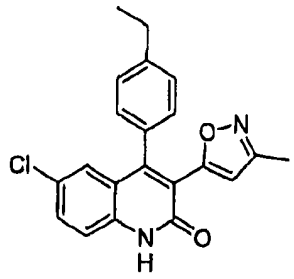
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.36 (d, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.60 (br s, 2H), 2.78 (q, 2H), 1.30 (t, 3H).

按照实施例 41 制备。

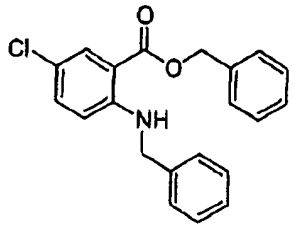
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.60 (s, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.50 (m, 4H), 7.22 (d, 2H), 6.48 (s, 1H), 2.82 (q, 2H), 1.36 (t, 3H).

质谱(ESI，m/z)：对于 $C_{21}H_{16}N_4O$，计算值 340.1，实测值 341.1 (M+H)。

实施例 80：6-氯-4-(4-乙基-苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮



a. 2-苄基氨基-5-氯-苯甲酸苄酯

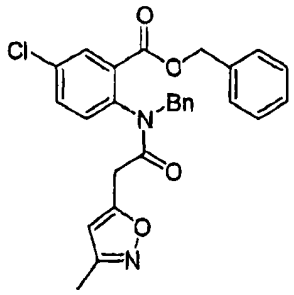


在氩气氛、室温下，向 5-氯靛红酸酐(5.00g，25.3mmol)和苄基溴(78.83g，50.6mmol)的 50ml CH_3CN 混合物中加入 7.57ml DBU (50.6mmol)。将所得混合物在室温下搅拌 16 小时。用 100ml EtOAc 处理，所得混合物用 H_2O、盐水洗涤并干燥(Na_2SO_4)。真空除去溶剂，残余物随后用硅胶快速色谱法纯化(10% DCM/己烷→5% EtOAc/己烷)，得到产物 6.50g (73%，褐色油状物)：

^{1}H-NMR ($CDCl_3$; 400 MHz) δ 8.17 (t, 1H, J = 5.2 Hz), 7.92 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 7.19-7.48 (m, 11H), 6.56 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 5.31 (s, 2H), 4.43 (d, 2H, J = 5.2 Hz).

质谱(ESI，m/z)：对于 $C_{21}H_{18}ClNO_2$，计算值 352.1 (M+H)，实测值 352.0。

b. 2-{苄基-[2-(3-甲基-异噁唑-5-基)-乙酰基]-氨基}-5-氯-苯甲酸苄酯

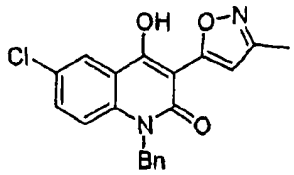


将 2-苄基氨基-5-氯-苯甲酸苄酯(3.30g，9.38mmol)和(3-甲基-异噁唑-5-基)-乙酸(1.39g，9.85mmol)的 15ml $POCl_3$ 溶液于 80℃加热 3 小时，然后冷却至室温。用 50ml EtOAc 处理，所得混合物用 H_2O (5 x 20ml)、盐水(20ml)洗涤并干燥(Na_2SO_4)。减压除去溶剂，残余物用硅胶快速色谱法纯化(10-40% EtOAc/己烷)，得到产物 3.60g (81%，褐色油状物):

^{1}H-NMR ($CDCl_3$; 400 MHz) δ 7.92 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.34-7.43 (m, 6H), 7.22-7.26 (m, 3H), 7.08-7.14 (m, 2H), 6.84 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 6.01 (s, 1H), 5.10-5.20 (m, 3H), 4.32 (d, 1H, J = 14.2 Hz), 3.44 (d, 2H, J = 1.9 Hz), 2.25 (s, 3H).

质谱(ESI，m/z)：对于 $C_{27}H_{23}ClN_2O_4$，计算值 475.1 (M+H)，实测值 475.1。

c. 1-苄基-6-氯-4-羟基-3-(3-甲基-异噁唑-5-基-1H-喹啉-2-酮



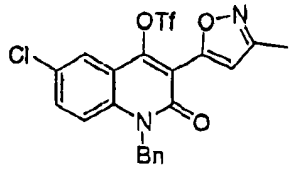
0℃下，向 2-{苄基-[2-(3-甲基-异噁唑-5-基)-乙酰基]-氨基}-5-氯-苯甲酸苄酯(3.30g，7.58mmol)的 25ml DMF 混合物中加入 NaH (340mg)。在氩气氛、室温下搅拌混合物 1 小时。用 200ml EtOAc 处理，所得混合物用 H_2O (4 x 50ml)萃取。合并的水层用 1N HCl 中和至 pH = 6，用 EtOAc (4 x 50ml)萃取。合并的有机层用 H_2O (2 x 50ml)、盐水(50ml)洗涤并干燥(Na_2SO_4)。减压除去溶剂，得到产物 2.35g (92%，

白色固体):

^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 9.49 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 7.48 (dd, 1H, J = 9.0, 2.6 Hz), 7.17-7.36 (m, 7H), 5.60 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.54 (s, 3H).

质谱(ESI, m/z): 对于 $C_{20}H_{15}ClN_2O_3$, 计算值 367.1 (M+H), 实测值 367.0。

d. 三氟-甲磺酸 1-苄基-6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-1,2-二氢-喹啉-4-基酯

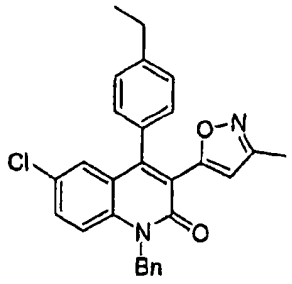


在氩气氛下, 于-78℃, 向 1-苄基-6-氯-4-羟基-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮(1.00g, 2.73mmol)和 Et_3N (0.57ml, 4.10mmol)的 20ml DCM 溶液中缓慢加入 Tf_2O (0.50ml, 3.0mmol)。使混合物升温至室温。用 150ml EtOAc 处理, 混合物用 H_2O (4 x 50ml)、盐水(40ml)洗涤并干燥(Na_2SO_4)。减压除去溶剂, 得到产物 1.35g (99%, 浅黄色固体):

^{1}H-NMR ($CDCl_3$; 400 MHz) δ 7.95 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 7.55 (dd, 1H, J = 9.0, 2.3 Hz), 7.27-7.37 (m, 4H), 7.21 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.17 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 2.42 (s, 3H).

质谱(ESI, m/z): 对于 $C_{21}H_{14}ClF_3N_2O_5S$, 计算值 499.0 (M+H), 实测值 499.0。

e. 1-苄基-6-氯-4-(4-乙基-苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮

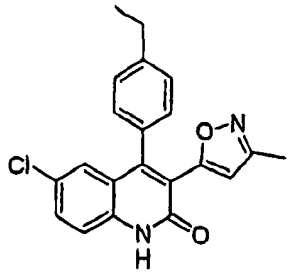


将三氟-甲磺酸 1-苄基-6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-1,2-二氢-喹啉-4-基酯(40mg，0.080mmol)、4-乙基苯硼酸(14.4mg，0.096mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (9.2mg，0.0080mmol)和 Na_2CO_3 (80μl，0.16mmol，2.0M)的 1ml 1,4-二噁烷混合物于 100℃搅拌 1 小时，然后冷却至室温。用 40ml EtOAc 处理，混合物用 H_2O (2 x 10ml)、盐水(10ml)洗涤并干燥(Na_2SO_4)。减压除去溶剂，残余物随后用硅胶快速色谱法纯化(25% EtOAc/己烷)，得到 29.5mg (81%)产物，为白色固体：

^{1}H-NMR ($CDCl_3$; 400 MHz) δ7.41 (dd, 1H, J = 9.0, 2.2 Hz), 7.24-7.38 (m, 8H), 7.15 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 6.48 (s, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.71 (s, 1H), 2.74 (q, 2H, J = 7.6 Hz), 2.23 (s, 3H), 1.31 (t, 2H, J = 7.6 Hz),.

质谱(ESI，m/z)：对于 $C_{28}H_{23}ClN_2O_2$，计算值 455.1 (M+H)，实测值 455.1。

f. 6-氯-4-(4-乙基-苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮

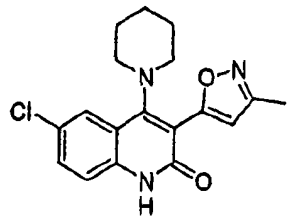


将 1-苄基-6-氯-4-(4-乙基-苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮(29mg，0.064mmol)的 1ml CH_3SO_3H 溶液于 100℃搅拌 16 小时，然后冷却至室温。用 20ml H_2O 处理，用 2N NaOH 溶液将混合物中和至 pH = 7，用 EtOAc (2 x 30ml)萃取。合并的有机层用 H_2O (10ml)、盐水(10ml)洗涤并干燥(Na_2SO_4)。减压除去溶剂，残余物随后用硅胶快速色谱法纯化(40% EtOAc/DCM)，得到产物 14mg (60%，黄色固体)：

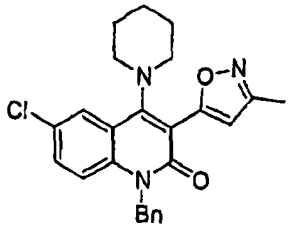
^{1}H-NMR ($CDCl_3$; 400 MHz) δ 12.0 (s, 1H), 7.51 (dd, 1H, J = 8.7, 2.4 Hz), 7.36 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.25-7.30 (m, 3H), 7.13 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 6.40 (s, 1H), 2.74 (q, 2H, J = 7.6 Hz), 2.27 (s, 3H), 1.31 (t, 2H, J = 7.6 Hz),.

质谱(ESI, m/z): 对于 $C_{21}H_{17}ClN_2O_2$, 计算值 365.1 (M+H), 实测值 365.1。

实施例 81: 6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-哌啶-1-基-1H-喹啉-2-酮



a. 1-苄基-6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-哌啶-1-基-1H-喹啉-2-酮



向三氟-甲磺酸 1-苄基-6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-1,2-二氢-喹啉-4-基酯(25mg, 0.050mmol)的 1ml THF 溶液中加入哌啶(17mg, 0.20mmol)。将混合物在室温下搅拌 16 小时。减压除去溶剂, 残余物随后用硅胶快速色谱法纯化(20% EtOAc/己烷), 得到产物 21.0mg (97%, 黄绿色油状物):

^{1}H-NMR ($CDCl_3$; 400 MHz) δ7.93 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 7.37 (dd, 1H, J = 9.0, 2.3 Hz), 7.18-7.33 (m, 6H), 6.56 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 2.99 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.64-1.76 (m, 6H).

质谱(ESI, m/z): 对于 $C_{25}H_{24}ClN_3O_2$: 计算值 434.2 (M+H), 实测值 434.1。

b. 6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-哌啶-1-基-1H-喹啉-2-酮

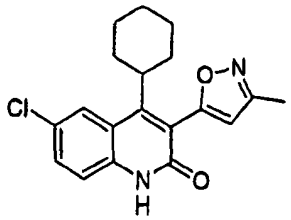


将 1-苄基-6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-哌啶-1-基-1H-喹啉-2-酮(21mg，0.048mmol)的 1ml CH_3SO_3H 溶液于 110℃搅拌 8 小时，然后冷却至室温。用 20ml H_2O 处理，用 2N NaOH 溶液将混合物中和至 pH = 7，用 EtOAc (2 x 30ml)萃取。合并的有机层用 H_2O (10ml)、盐水(10ml)洗涤并干燥(Na_2SO_4)。减压除去溶剂，残余物随后用硅胶快速色谱法纯化(20-40% EtOAc/DCM)，得到产物 4.5mg (27%，黄色固体):

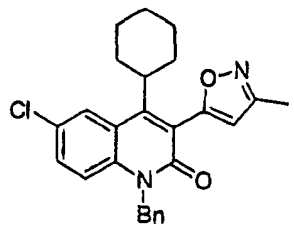
^{1}H-NMR ($CDCl_3$; 400 MHz) δ10.9 (s, 1H), 7.83 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.45 (dd, 1H, J = 8.6, 2.2 Hz), 7.18 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 6.50 (s, 1H), 3.00 (br s, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.62-1.78 (m, 6H).

质谱(ESI，m/z)：对于 $C_{18}H_{18}ClN_3O_2$，计算值 344.1 (M+H)，实测值 344.1。

实施例 82：6-氯-4-环己基-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮



a. 1-苄基-6-氯-4-环己基-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮



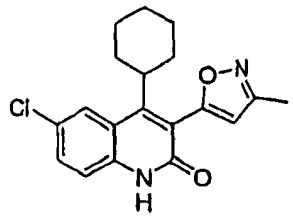
在氮气氛下，于-78℃，向环己基镁化氯(250μl, 0.50mmol, 2M 的

THF 溶液)溶液中加入溴化铜(I)—二甲硫(51mg, 0.25mmol)的 2ml THF 悬浮液。将混合物升温至室温，直到观察到深色均匀的溶液(约 15 分钟)，然后再冷却至-78℃。向混合物中加入三氟-甲磺酸 1-苄基-6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-1,2-二氢-喹啉-4-基酯(80mg, 0.16mmol)的 2ml THF 溶液。将所得混合物于-78℃搅拌 2 小时，升温至室温。用 2ml 饱和 NH_4Cl 处理，再用 20ml H_2O 处理，混合物 EtOAc (2 x 20ml)萃取。合并的有机层用 H_2O (10ml)、盐水(10ml)洗涤并干燥(Na_2SO_4)。减压除去溶剂，残余物随后用硅胶快速色谱法纯化(20-30% EtOAc/己烷)，得到产物 61mg (88%, 白色固体):

^{1}H-NMR ($CDCl_3$; 400 MHz) δ 8.08 (br s, 1H), 7.40 (dd, 1H, J = 9.2, 2.2 Hz), 7.20-7.34 (m, 6H), 6.42 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 2.98 (br s, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.67-1.93 (m, 7H), 1.22-1.40 (m, 3H).

质谱(ESI, m/z): 对于 $C_{26}H_{25}ClN_2O_2$，计算值 433.2 (M+H)，实测值 433.1。

b. 6-氯-4-环己基-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮

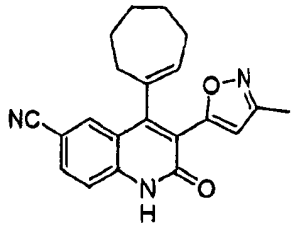


将 1-苄基-6-氯-4-环己基-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮的 1ml CH_3SO_3H 溶液于 110℃搅拌 4 小时，然后冷却至室温。用 20ml H_2O 处理，用 2N NaOH 溶液将混合物中和至 pH = 7，用 EtOAc (2 x 20ml)萃取。合并的有机层用 H_2O (10ml)、盐水(10ml)洗涤并干燥(Na_2SO_4)。减压除去溶剂，残余物随后用硅胶快速色谱法纯化(20-40% EtOAc/DCM)，得到产物 25mg (61%, 白色固体):

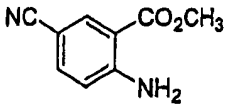
^{1}H-NMR ($CDCl_3$; 400 MHz) δ 12.5 (s, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.47 (dd, 1H, J = 8.8, 1.9 Hz), 7.28 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.38 (s, 1H), 2.94 (br s, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.71-1.97 (m, 7H), 1.11-1.40 (m, 3H).

质谱(ESI，m/z)：对于 $C_{19}H_{19}ClN_2O_2$，计算值 343.1 (M+H)，实测值 343.1。

实施例 83：4-环庚-1-烯基-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-1,2-二氢-喹啉-6-甲腈



a. 2-氨基-5-氰基-苯甲酸甲酯



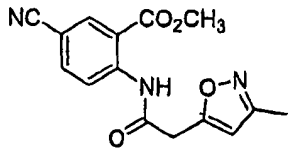
将 2-氨基-5-溴-苯甲酸甲酯(5.00g，21.7mmol)和 CuCN (2.34g，26.1mmol，2.0 M)的 25ml NMP 混合物在回流下搅拌 5 小时，然后冷却至室温。将混合物倒入水合 $FeCl_3$ (15g $FeCl_3 \cdot 6H_2O$)和浓 HCl (2.2ml)的 15ml H_2O 溶液中。所得混合物于 60℃搅拌 1 小时，冷却至室温。用 200ml EtOAc 处理，混合物用 H_2O (40ml)、1N NaOH (3X30ml)、盐水(30ml)洗涤并干燥(Na_2SO_4)。减压除去溶剂，得到浅黑色固体。将固体在己烷/DCM/EtOAc 中重结晶，得到产物 3.25g (85%，黄色固体)：

^{1}H-NMR

($CDCl_3$; 400 MHz) δ 8.20 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 7.45 (dd, 1H, J = 8.9, 1.9 Hz), 6.67 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 6.29 (br s, 2H), 3.90 (s, 3H).

质谱(ESI，m/z)：对于 $C_9H_8N_2O_2$，计算值 177.1 (M+H)，实测值 177.2。

b. 5-氰基-2-[2-(3-甲基-异噁唑-5-基)-乙酰基氨基]-苯甲酸甲酯

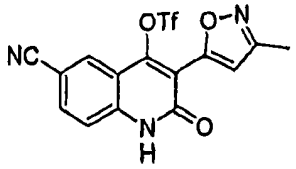


将 2-氨基-5-氰基-苯甲酸甲酯(1.50g，8.51mmol)和(3-甲基-异噁唑-5-基)-乙酸(1.32g，9.36mmol)的 40ml $POCl_3$ 溶液于 80℃加热 2 小时，然后冷却至室温。用 50ml EtOAc 处理，混合物用 H_2O (3 x 40ml)、饱和 $NaHCO_3$ (40ml)、盐水(40ml)洗涤并干燥(Na_2SO_4)。减压除去溶剂，得到产物 2.31g (91%，浅黄色固体):

^{1}H-NMR ($CDCl_3$; 400 MHz) δ 11.49 (s, 1H), 8.85 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 8.35 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.79 (dd, 1H, J = 8.8, 2.0 Hz), 6.20 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 2.33 (s, 3H).

质谱(ESI，m/z)：对于 $C_{15}H_{13}N_3O_4$，计算值 300.1 (M+H)，实测值 299.9。

c. 三氟-甲磺酸 6-氰基-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-1,2-二氢-喹啉-4-基酯

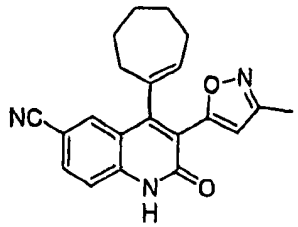


室温下，向 5-氰基-2-[2-(3-甲基-异噁唑-5-基)-乙酰基氨基]-苯甲酸甲酯(1.00g，3.34mmol)的 30ml DMSO 混合物中加入 KO^{t}Bu (809mg，6.85mmol)。在氩气氛、室温下搅拌混合物 15 分钟，加入 N-苯基三氟甲烷磺酰亚胺(sufonimide) (2.53g，7.02mmol)。室温下搅拌混合物 1 小时。用 150ml EtOAc 处理，混合物用 H_2O (2 x 50ml)洗涤。合并的水层用 EtOAc (2 x 30ml)萃取。合并的有机层用 H_2O (2 x 50ml)、盐水(50ml)洗涤并干燥(Na_2SO_4)。减压除去溶剂，残余物随后用硅胶快速色谱法纯化(10-25% EtOAc/DCM)，得到产物 670mg (50%，白色固体):

^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 8.20 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 7.99 (dd, 1H, J = 8.6, 1.7 Hz), 7.56 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.17 (s, 1H), 2.40 (s, 3H).

质谱(ESI，m/z)：对于 $C_{15}H_8F_3N_3O_5S$，计算值 400.0 (M+H)，实测值 399.9。

d. 4-环庚-1-烯基-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-1,2-二氢-喹啉-6-甲腈

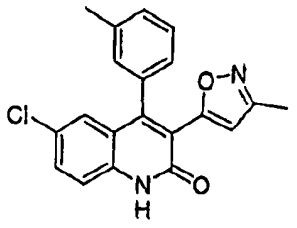


将三氟-甲磺酸 6-氰基-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-1,2-二氢-喹啉-4-基酯(30mg，0.075mmol)、环庚烯-1-基硼酸(12.6mg，0.090mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (8.7mg，0.0075mmol)和 Na_2CO_3 (375 μl，0.75mmol，2.0 M)的 1ml 1,4-二噁烷混合物于 80℃搅拌 1 小时，然后冷却至室温。用 20ml H_2O 处理，用 1N HCl 将混合物酸化至 PH = 7，然后用 EtOAc (3 x 15ml)萃取。合并的有机层用 H_2O (20ml)、盐水(15ml)处理并干燥(Na_2SO_4)。减压除去溶剂，残余物随后用硅胶快速色谱法纯化(10-20% EtOAc/DCM)，得到产物 15.1mg (58%，白色固体)：

^{1}H-NMR ($CDCl_3$; 400 MHz) δ 12.3 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 7.77 (dd, 1H, J = 8.6, 1.7 Hz), 7.43 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 6.70 (s, 1H), 5.79 (t, 1H, J = 6.1 Hz), 2.44 (s, 3H), 2.26-2.52 (m, 4H), 1.62-1.94 (m, 6H).

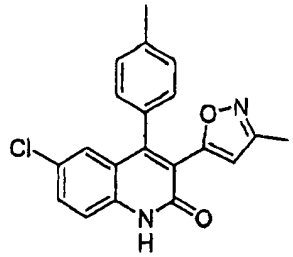
质谱(ESI，m/z)：对于 $C_{21}H_{19}N_3O_2$，计算值 346.2 (M+H)，实测值 346.1。

实施例 84：6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-间甲苯基-1H-喹啉-2-酮



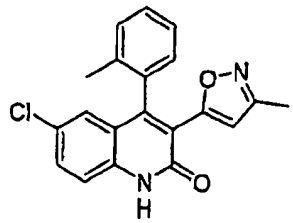
按照实施例 80 所述方法制备。

实施例 85: 6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-对甲苯基-1H-喹啉-2-酮



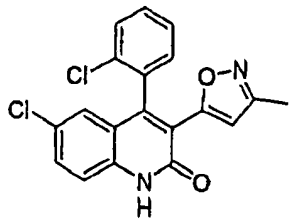
按照实施例 80 所述方法制备。

实施例 86: 6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-邻甲苯基-1H-喹啉-2-酮



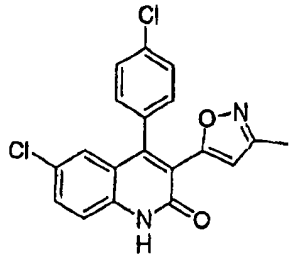
按照实施例 80 所述方法制备。

实施例 87: 6-氯-4-(2-氯-苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮



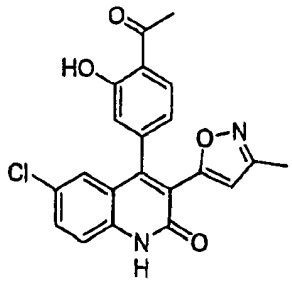
按照实施例 80 所述方法制备。

实施例 88: 6-氯-4-(4-氯-苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮



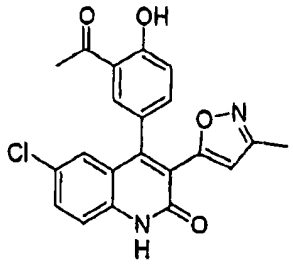
按照实施例 80 所述方法制备。

实施例 89: 4-(4-乙酰基-3-羟基-苯基)-6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮



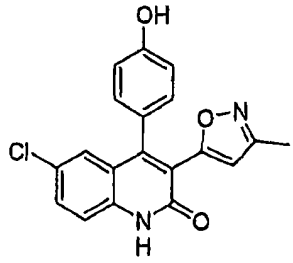
按照实施例 80 所述方法制备。

实施例 90: 4-(3-乙酰基-4-羟基-苯基)-6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮



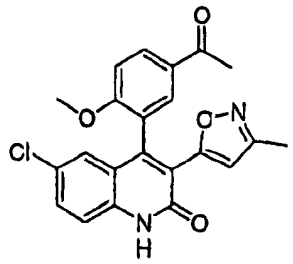
按照实施例 80 所述方法制备。

实施例 91: 6-氯-4-(4-羟基-苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮



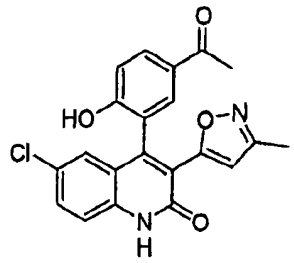
按照实施例 80 所述方法制备。

实施例 92: 4-(5-乙酰基-2-甲氧基-苯基)-6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮



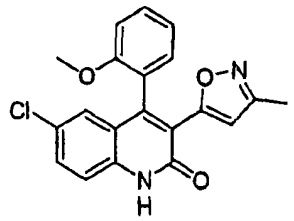
按照实施例 80 所述方法制备。

实施例 93: 4-(5-乙酰基-2-羟基-苯基)-6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮



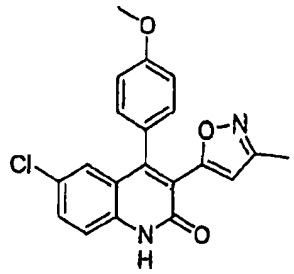
按照实施例 80 所述方法制备。

实施例 94: 6-氯-4-(2-甲氧基-苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮



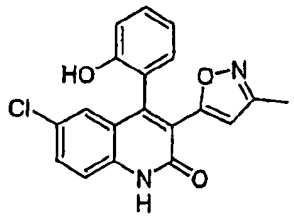
按照实施例 80 所述方法制备。

实施例 95: 6-氯-4-(4-甲氧基-苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮



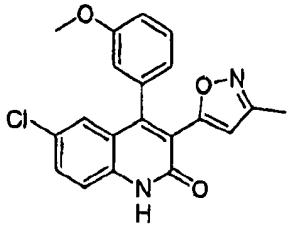
按照实施例 80 所述方法制备。

实施例 96: 6-氯-4-(2-羟基-苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮



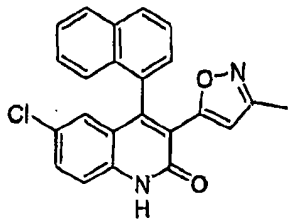
按照实施例 80 所述方法制备。

实施例 97: 6-氯-4-(3-甲氧基-苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮



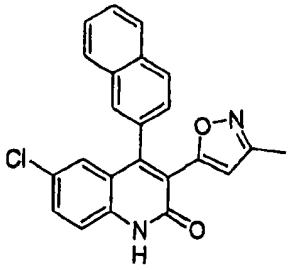
按照实施例 80 所述方法制备。

实施例 98： **6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-萘-1-基-1H-喹啉-2-酮**



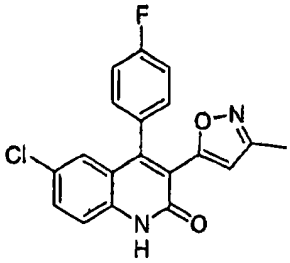
按照实施例 80 所述方法制备。

实施例 99： **6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-萘-2-基-1H-喹啉-2-酮**



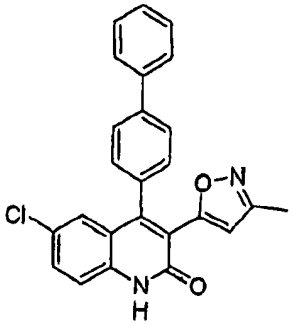
按照实施例 80 所述方法制备。

实施例 100： **6-氯-4-(4-氟-苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮**



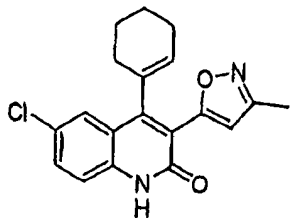
按照实施例 80 所述方法制备。

实施例 101： **4-联苯-4-基-6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮**



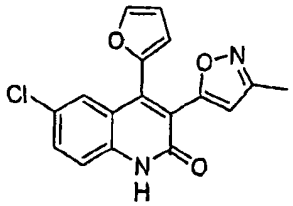
按照实施例 80 所述方法制备。

实施例 102：6-氯-4-环己-1-烯基-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮



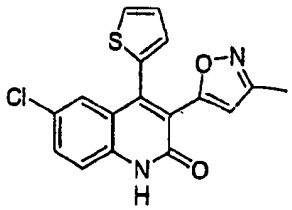
按照实施例 80 所述方法制备。

实施例 103：6-氯-4-呋喃-2-基-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮



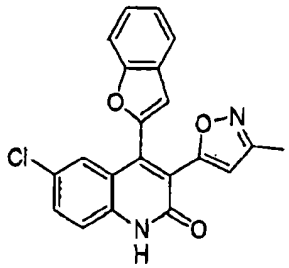
按照实施例 80 所述方法制备。

实施例 104：6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-噻吩-2-基-1H-喹啉-2-酮



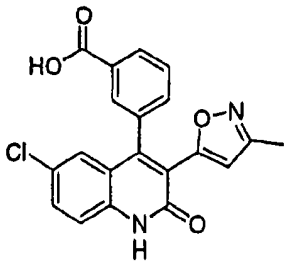
按照实施例 80 所述方法制备。

实施例 105: 4-苯并呋喃-2-基-6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮



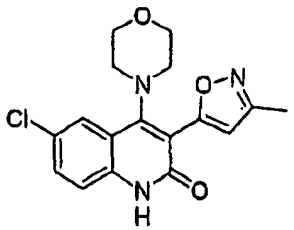
按照实施例 80 所述方法制备。

实施例 106: 3-[6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-1,2-二氢-喹啉-4-基]-苯甲酸



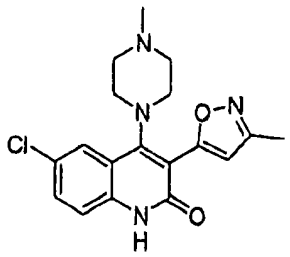
按照实施例 80 所述方法制备。

实施例 107: 6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-吗啉-4-基-1H-喹啉-2-酮



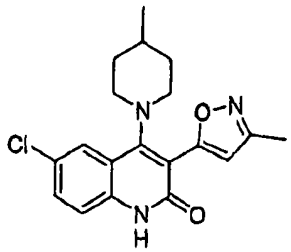
按照实施例 81 所述方法制备。

实施例 108: 6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1H-喹啉-2-酮



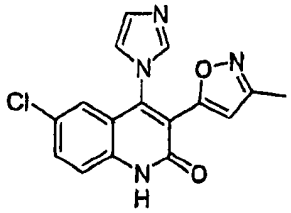
按照实施例 81 所述方法制备。

实施例 109： **6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-(4-甲基-哌啶-1-基)-1H-喹啉-2-酮**



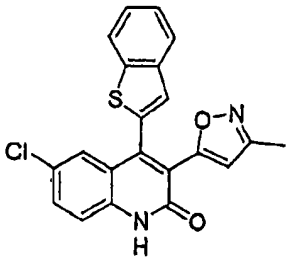
按照实施例 81 所述方法制备。

实施例 110： **6-氯-4-咪唑-1-基-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮**



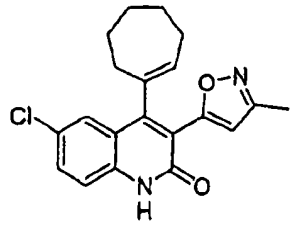
按照实施例 81 所述方法制备。

实施例 111： **4-苯并[b]噻吩-2-基-6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮**



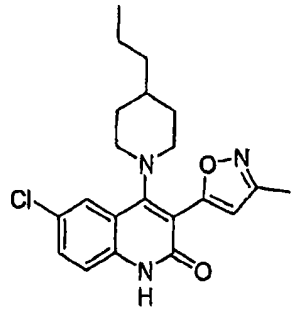
按照实施例 81 所述方法制备。

实施例 112：6-氯-4-环庚-1-烯基-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮



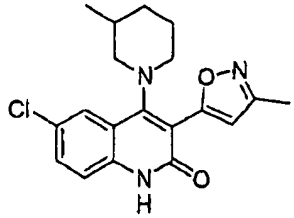
按照实施例 80 所述方法制备。

实施例 113：6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-(4-丙基-哌啶-1-基)-1H-喹啉-2-酮



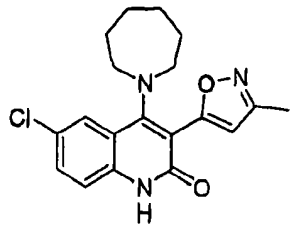
按照实施例 81 所述方法制备。

实施例 114：6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-(3-甲基-哌啶-1-基)-1H-喹啉-2-酮



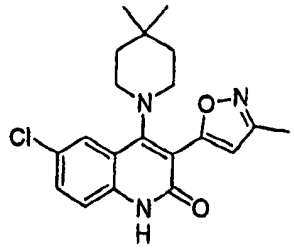
按照实施例 81 所述方法制备。

实施例 115：6-氯-4-环庚基-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮



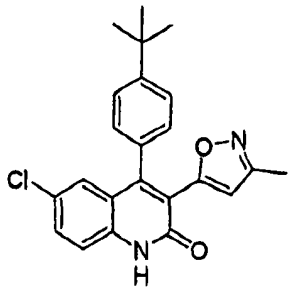
按照实施例 81 所述方法制备。

实施例 116：6-氯-4-(4,4-二甲基-哌啶-1-基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮



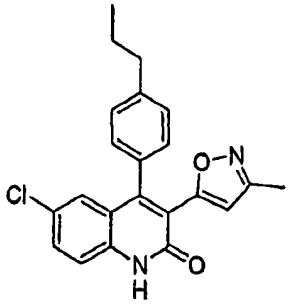
按照实施例 81 所述方法制备。

实施例 117：4-(4-叔丁基-苯基)-6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮



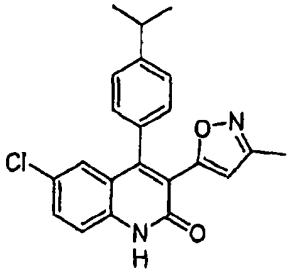
按照实施例 80 所述方法制备。

实施例 118：6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-(4-丙基-苯基)-1H-喹啉-2-酮



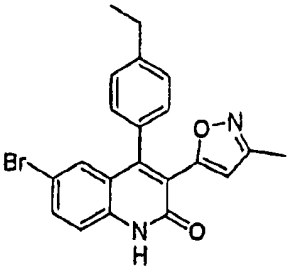
按照实施例 80 所述方法制备。

实施例 119：6-氯-4-(4-异丙基-苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮



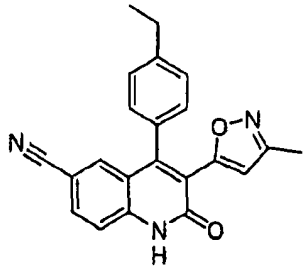
按照实施例 80 所述方法制备。

实施例 120：6-溴-4-(4-乙基-苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮



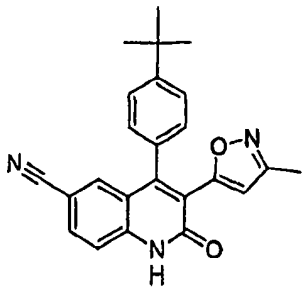
按照实施例 41 所述方法制备。

实施例 121：4-(4-乙基-苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-1,2-二氢-喹啉-6-甲腈



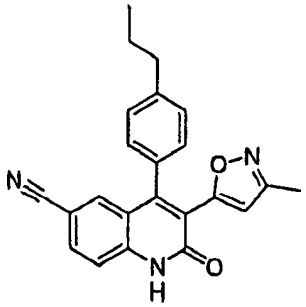
按照实施例 83 和实施例 79 所述方法制备。.

实施例 122：4-(4-叔丁基-苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-1,2-二氢-喹啉-6-甲腈



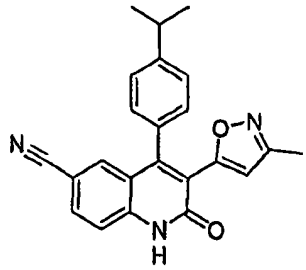
按照实施例 83 所述方法制备。

实施例 123：3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-4-(4-丙基-苯基)-1,2-二氢-喹啉-6-甲腈



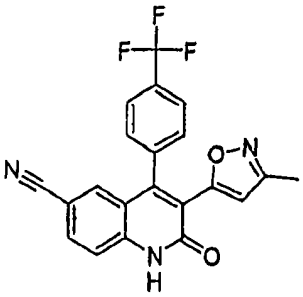
按照实施例 83 所述方法制备。

实施例 124：4-(4-异丙基-苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-1,2-二氢-喹啉-6-甲腈



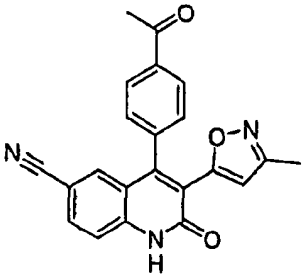
按照实施例 83 所述方法制备。

实施例 125：3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-4-(4-三氟甲基-苯基)-1,2-二氢-喹啉-6-甲腈



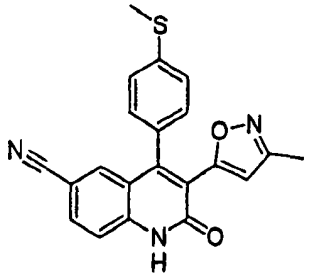
按照实施例 83 所述方法制备。

实施例 126：4-(4-乙酰基-苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-1,2-二氢-喹啉-6-甲腈



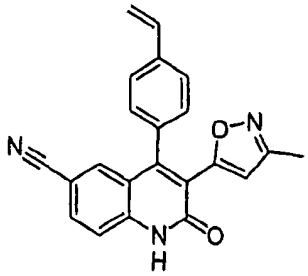
按照实施例 83 所述方法制备。

实施例 127：3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-(4-甲硫基-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-喹啉-6-甲腈



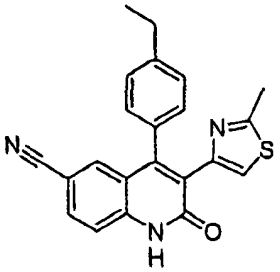
按照实施例 83 所述方法制备。

实施例 128：3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-4-(4-乙烯基-苯基)-1,2-二氢-喹啉-6-甲腈



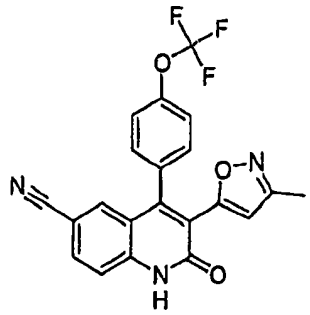
按照实施例 83 所述方法制备。

实施例 129：4-(4-乙基-苯基)-3-(2-甲基-噻唑-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-喹啉-6-甲腈



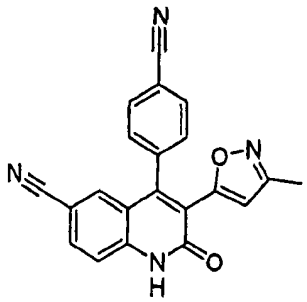
按照实施例 83 所述方法制备。

实施例 130：3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-4-(4-三氟甲氧基-苯基)-1,2-二氢-喹啉-6-甲腈



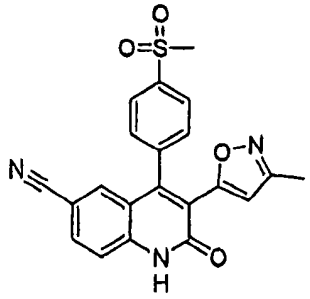
按照实施例 83 所述方法制备。

实施例 131：4-(4-氰基-苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-1,2-二氢-喹啉-6-甲腈



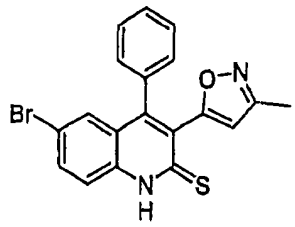
按照实施例 83 所述方法制备。

实施例 132：4-(4-甲磺酰基-苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-1,2-二氢-喹啉-6-甲腈



按照实施例 83 所述方法制备。

实施例 133： **6-溴-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-硫酮**

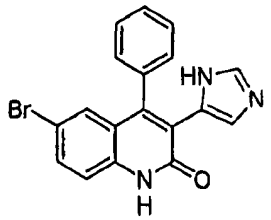


将装有(2-氨基-5-溴-苯基)-苯基-甲酮(0.69g，2.5mmol)、(3-甲基-异噁唑-5-基)-乙酸(0.35g，2.5mmol)和 5ml 磷酰氯的烧瓶加热至 80℃达 6 小时。反应物经浓缩并用和饱和 $NaHCO_3$ 研磨，得到 0.6g 6-溴-2-氯-3-(5-甲基-异噁唑-3-基)-4-苯基-喹啉。将以上化合物的 20ml 乙醇溶液用硫脲(0.12g，1.6mmol)处理，所得溶液加热至 80℃达 3 小时。溶液经浓缩，用快速色谱法纯化，得到标题化合物 0.06g (50%, 白色固体)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.92 (s, 1H); 7.72 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.42 (m, 4H), 7.20 (m, 2H), 6.00 (s, 1H), 2.24 (s, 3H).

质谱(ESI，m/z)：对于 $C_{19}H_{13}BrN_2OS$，计算值 396.0，实测值 397.0 (M+H)。

实施例 134： **6-溴-3-(3H-咪唑-4-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮**

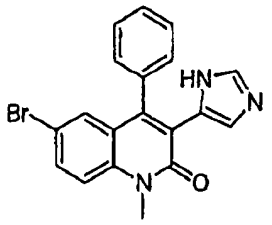


按照实施例 41 所述方法制备。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.60 (m, 5H), 7.38 (d, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 5.90 (br s, 1H).

质谱(ESI，m/z)：对于 $C_{18}H_{12}BrN_3O$，计算值 365.1，实测值 366.2 (M+H)。

实施例 135：6-溴-3-(3H-咪唑-4-基)-1-甲基-4-苯基-1H-喹啉-2-酮

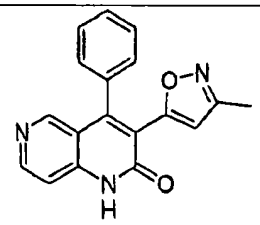
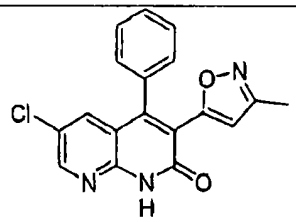


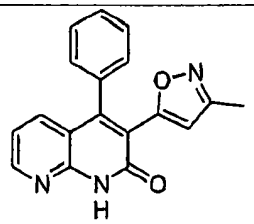
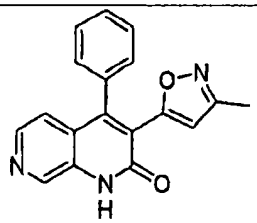
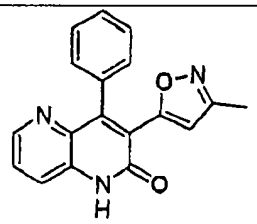
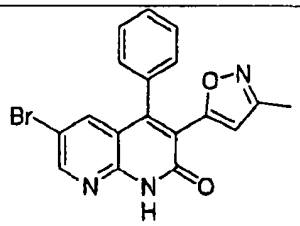
将装入烧瓶中的 6-溴-3-(3H-咪唑-4-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮(23mg，0.063mmol) (实施例 134)、K_2CO_3 (30mg，0.22mmol)、甲基碘(4μl，0.063mmol)和 0.1ml DMF 于 25℃搅拌 3 小时。化合物用 RP-HPLC 纯化，即在 20 分钟内，用 30-70% CH_3CN/0.1% TFA/H_2O 洗脱，得到 13mg (42%)标题化合物，为 TFA 盐。

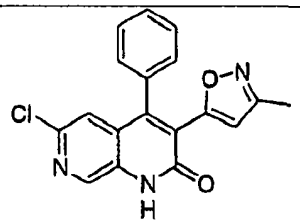
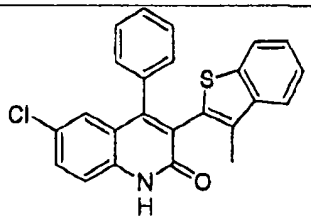
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.82 (s, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.34 (m, 3H), 6.60 (s, 1H), 3.92 (s, 3H).

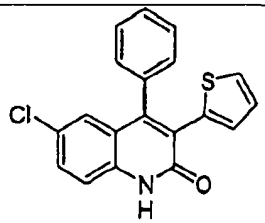
DiffNoe，在 3.92 ppm (N-CH_3)辐照提高 7.70 ppm (d，1H，H-8)。质谱(ESI，m/z)：对于 $C_{19}H_1BrN_3O_2$，计算值 379.0，实测值 380.0 (M+H)。

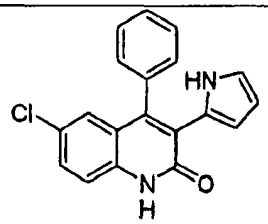
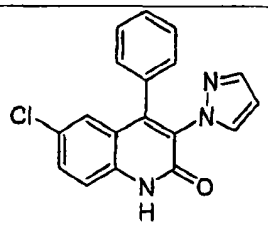
表 1 列出本发明所选化合物的 LC 和质谱数据：

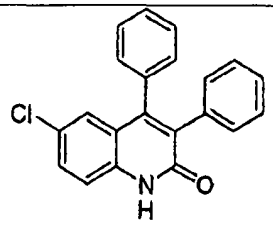
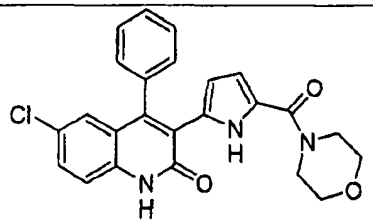
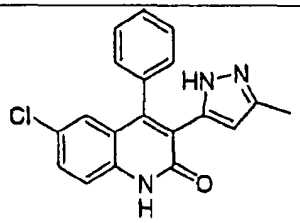
	3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-[1,6]二氮杂萘-2-酮	LC 1.35 $C_{18}H_{13}N_3O_2$ $[M+H]^+$ 预测值：304.1 观测值：304.1
	6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-[1,8]二氮杂萘-2-酮	LC 2.61 $C_{18}H_{12}ClN_3O_2$ $[M+H]^+$ 预测值：338.1 观测值：338.1 304.1

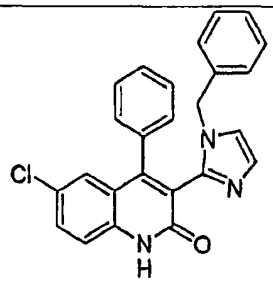
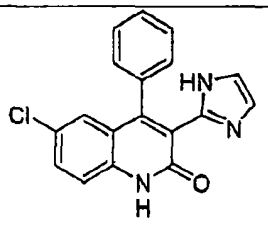
	3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-[1,8]二氮杂萘-2-酮	LC 2.24 $C_{18}H_{13}N_3O_2$ $[M+H]^+$ 预测值：304.1 观测值：304.1
	3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-[1,7]二氮杂萘-2-酮	LC 1.81 $C_{18}H_{13}N_3O_2$ $[M+H]^+$ 预测值：304.1 观测值：304.1
	3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-[1,5]二氮杂萘-2-酮	LC 1.93 $C_{18}H_{13}N_3O_2$ $[M+H]^+$ 预测值：304.1 观测值：304.1
	6-溴-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-[1,8]二氮杂萘-2-酮	LC 2.67 $[M+H]^+$= 384.0 和 385.0

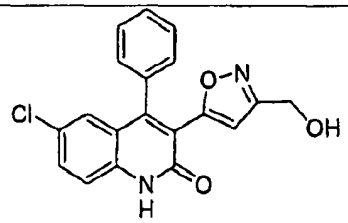
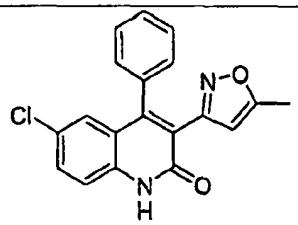
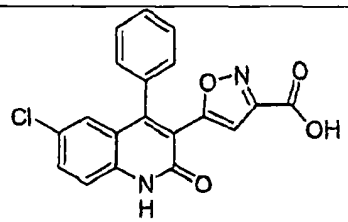
	6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-[1,8]二氮杂萘-2-酮	LC 2.50 $[M+H]^+$= 338.1 和 340.1
	3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基-6-氯-4-苯基-1H-喹啉-2-酮	LC 3.62 $[M+H]^+$= 402.1 和 404.1

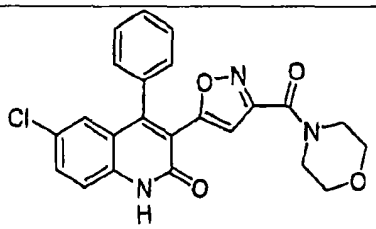
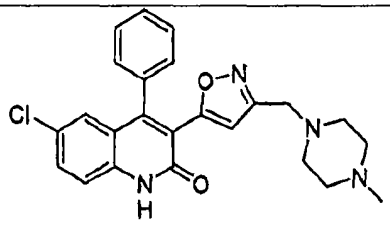
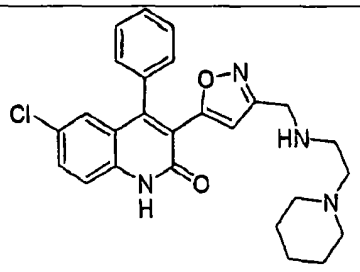
	6-氯-4-苯基-3-噻吩-2-基-1H-喹啉-2-酮	LC 3.26 $[M+H]^+$= 338.1 和 340.1

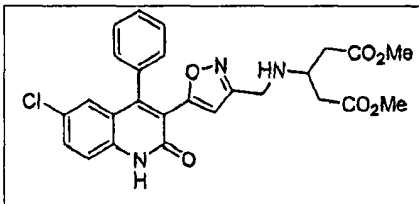
	6-氯-4-苯基-3-(1H-吡咯)-2-基-1H-喹啉-2-酮	LC 3.29 $[M+H]^+$= 321.1 和 323.1
	6-氯-4-苯基-3-吡唑-1-基-1H-喹啉-2-酮	LC 2.49 $[M+H]^+$= 322.1 和 324.1

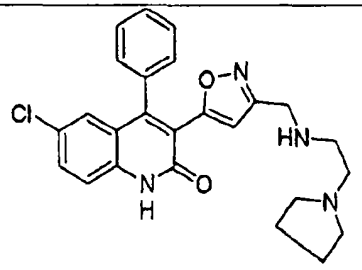
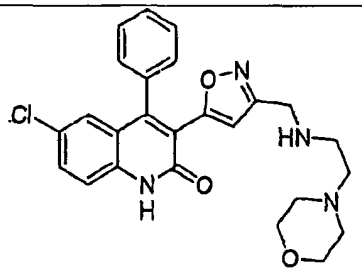
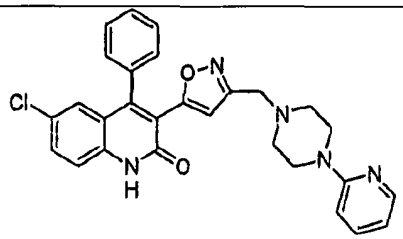
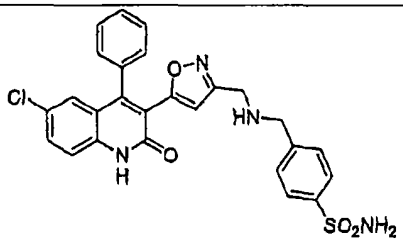
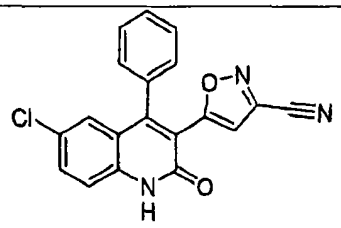
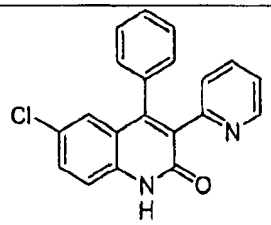
	6-氯-3,4-二苯基-1H-喹啉-2-酮	LC 3.20 $[M+H]^+$= 332.2 和 334.2
	6-氯-3-[(5-吗啉-4-羰基)-1H-吡咯-2-基]-4-苯基-1H-喹啉-2-酮	LC 3.03 $[M+H]^+$= 434.0 和 436.0
	6-氯-3-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮	LC 2.36 $[M+H]^+$= 336.2 和 338.2

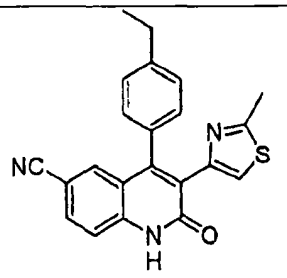
	3-(1-苄基-1H-咪唑-2-基)-6-氯-4-苯基-1H-喹啉-2-酮	LC 2.18 $[M+H]^+$= 412.2 和 414.2
	6-氯-3-(1H-咪唑-2-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮	LC 1.69 $[M+H]^+$= 322.3 和 324.2

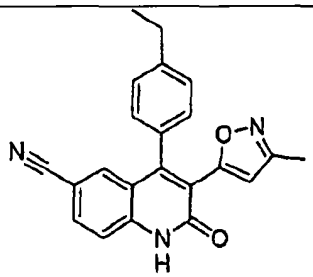
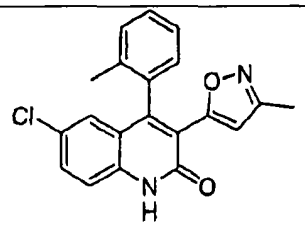
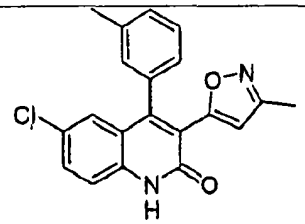
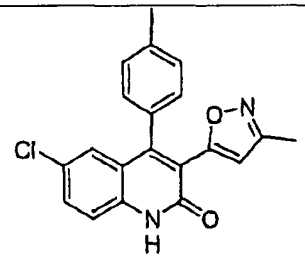
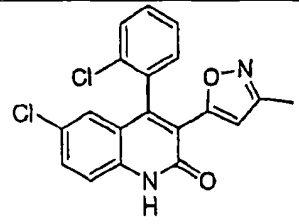
	6-氯-3-(3-羟甲基-异噁唑-5-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮	LC 2.33 $[M+H]^+$= 322.3 和 324.2
	6-氯-3-(5-甲基-异噁唑-3-基)-4-苯基-1H-喹啉-2-酮	LC 2.75 $[M+H]^+$= 337.0 和 339.1
	5-(6-氯-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-3-基)-异噁唑-3-甲酸	LC 2.50 $[M+H]^+$= 367.0 和 369.0

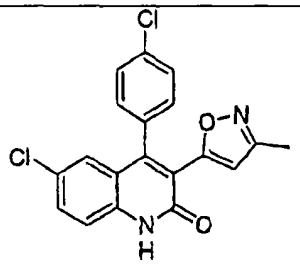
	6-氯-3-[(3-吗啉-4-羰基)异噁唑-5-基]-4-苯基-1H-喹啉-2-酮	LC 2.65 $[M+H]^+$= 435.9 和 437.9
	6-氯-3-[(3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-异噁唑-5-基]-4-苯基-1H-喹啉-2-酮	LC 1.94 $[M+H]^+$= 435.1 和 437.0
	6-氯-4-苯基-3-{3-[(2-哌啶-1-基-乙氨基)-甲基]-异噁唑-5-基}-1H-喹啉-2-酮	LC 1.78 $[M+H]^+$= 463.1 和 465.1

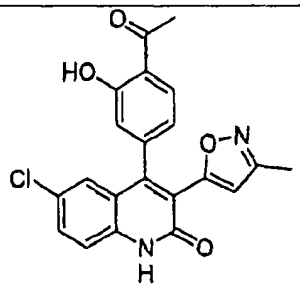
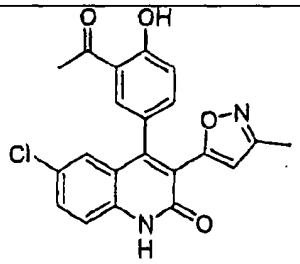
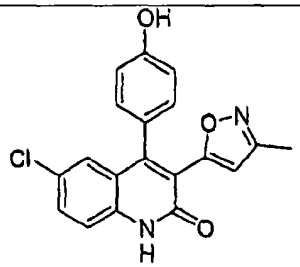
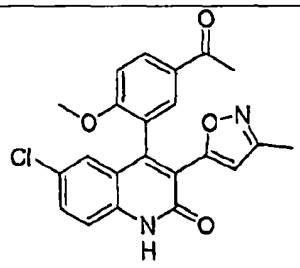
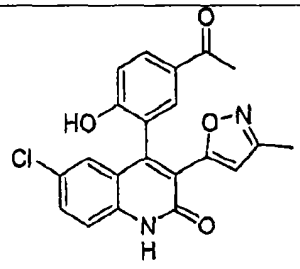
	{[5-(氯-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-3-基)-异噁唑-3-基甲基]-氨基}-戊二酸二甲酯	LC 2.57 $[M+H]^+$= 481.9 和 483.9

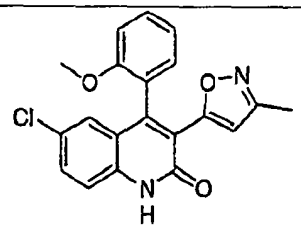
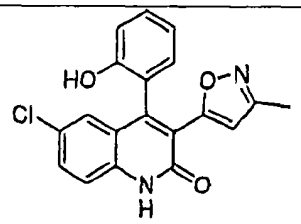
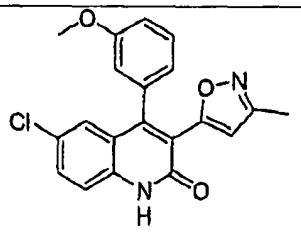
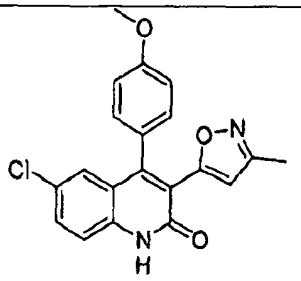
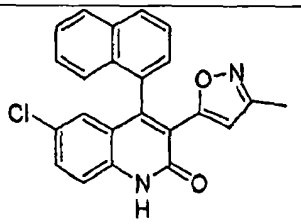
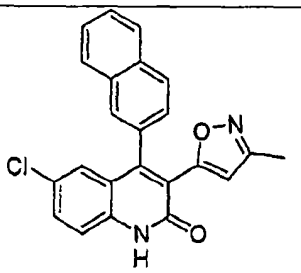
	6-氯-4-苯基-3-{3-[(2-吡咯烷-1-基-乙氨基)-甲基]-异噁唑-5-基}-1H-喹啉-2-酮	LC 1.76 $[M+H]^+$= 449.1 和 451.1
	6-氯-3-{3-[(2-吗啉-4-基-乙氨基)-甲基]-异噁唑-5-基}-4-苯基-1H-喹啉-2-酮	LC 1.77 $[M+H]^+$= 465.2 和 466.2
	6-氯-4-苯基-3-[(3-(4-吡啶-2-基-哌嗪-1-基甲基)-异噁唑-5-基]-1H-喹啉-2-酮	LC 1.88 $[M+H]^+$= 498.1 和 500.1
	4-({[5-(6-氯-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-3-基)-异噁唑-3-基甲基]-氨基}-甲基)-苯磺酰胺	LC 2.16 $[M+H]^+$= 520.9 和 522.0
	5-(6-氯-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢-喹啉-3-基)-异噁唑-3-甲腈	LC 3.10 $[M+H]^+$= 348.1 和 350.2
	6-氯-4-苯基-3-吡啶-2-基-1H-喹啉-2-酮	LC 1.81 $[M+H]^+$= 333.2 和 335.2

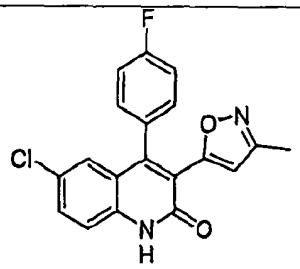
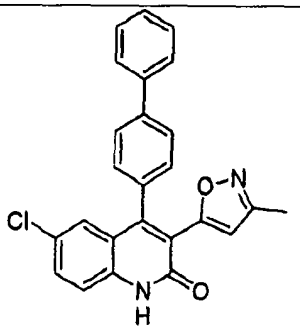
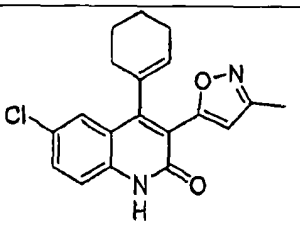
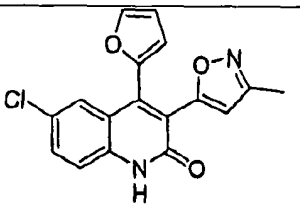
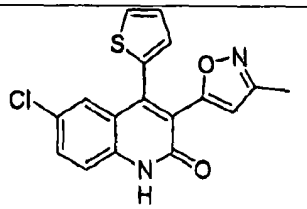
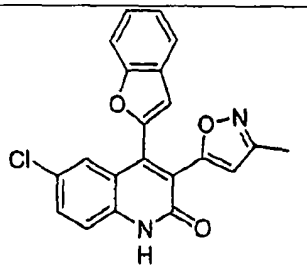
	4-(4-乙基-苯基)-3-(2-甲基-噻唑-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-喹啉-6-甲腈	LC 2.48 $[M+H]^+$= 372.2

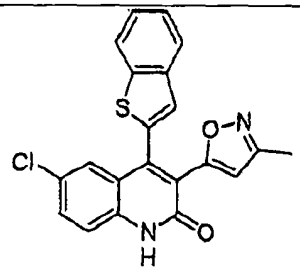
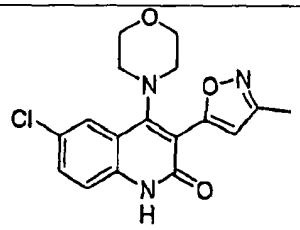
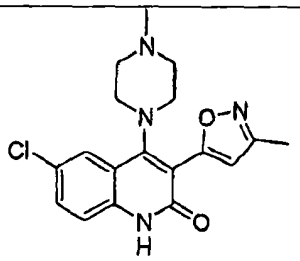
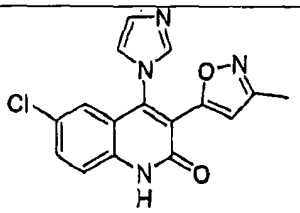
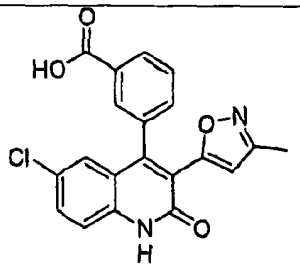
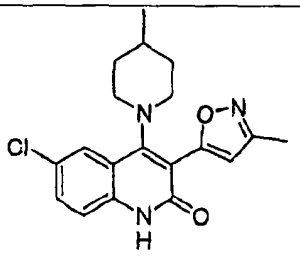
	4-(4-乙基-苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-1,2-二氢-喹啉-6-甲腈	LC 2.78 $C_{22}H_{17}N_3O_2$ $[M+H]^+$ 预测值：356.1 观测值：356.1
	6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-邻甲苯基-1H-喹啉-2-酮	LC 2.92 $C_{20}H_{15}ClN_2O_2$ $[M+H]^+$ 预测值：351.1 观测值：351.1
	6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-间甲苯基-1H-喹啉-2-酮	LC 2.94 $C_{20}H_{15}ClN_2O_2$ $[M+H]^+$ 预测值：351.1 观测值：351.1
	6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-对甲苯基-1H-喹啉-2-酮	LC 2.98 $C_{20}H_{15}ClN_2O_2$ $[M+H]^+$ 预测值：351.1 观测值：351.0
	6-氯-4-(2-氯-苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮	LC 2.91 $C_{19}H_{12}Cl_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 预测值：371.0 观测值：371.0

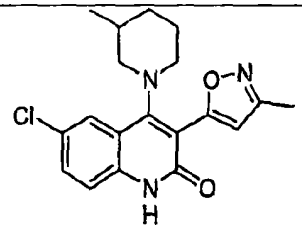
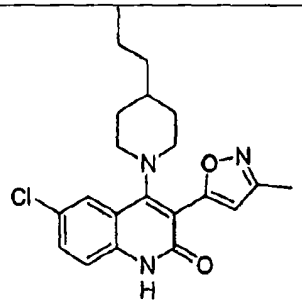
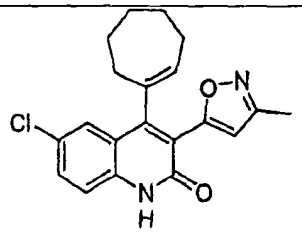
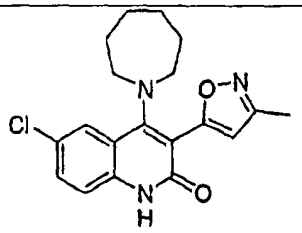
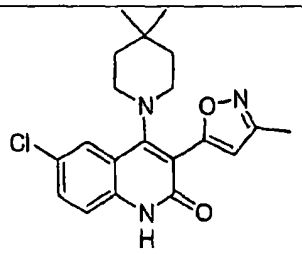
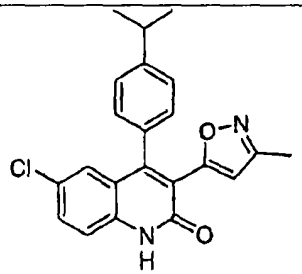
	6-氯-4-(4-氯-苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮	LC 3.02 $C_{19}H_{12}Cl_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ 预测值：371.0 观测值：371.0

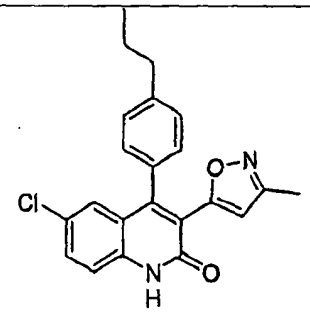
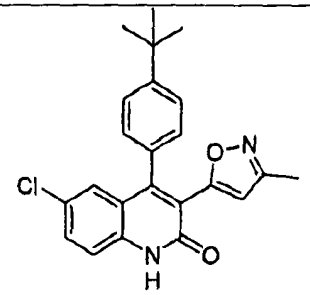
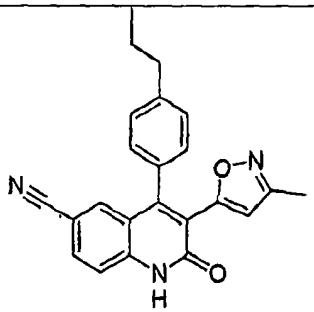
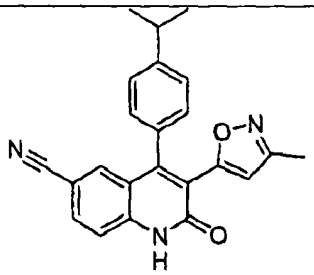
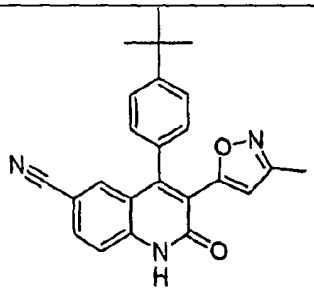
	4-(4-乙酰基-3-羟基-苯基)-6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮	LC 2.74 $C_{21}H_{15}ClN_2O_4$ $[M+H]^+$ 预测值：395.1 观测值：395.0
	4-(3-乙酰基-4-羟基-苯基)-6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮	LC 2.70 $C_{21}H_{15}ClN_2O_4$ $[M+H]^+$ 预测值：395.1 观测值：395.0
	6-氯-4-(4-羟基-苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮	LC 2.29 $C_{19}H_{13}ClN_2O_3$ $[M+H]^+$ 预测值：353.1 观测值：353.0
	4-(5-乙酰基-2-甲氧基-苯基)-6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮	LC 2.46 $C_{22}H_{17}ClN_2O_4$ $[M+H]^+$ 预测值：409.1 观测值：409.0
	4-(5-乙酰基-2-羟基-苯基)-6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮	LC 2.14 $C_{21}H_{15}ClN_2O_4$ $[M+H]^+$ 预测值：395.1 观测值：395.0

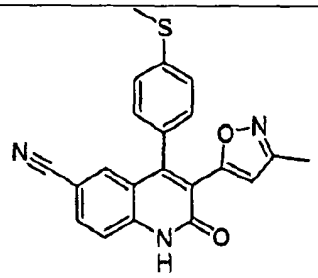
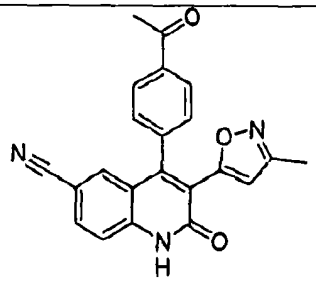
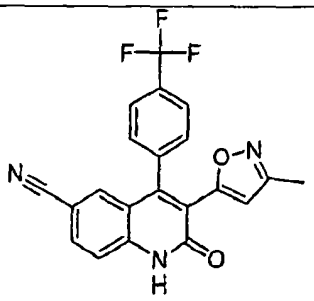
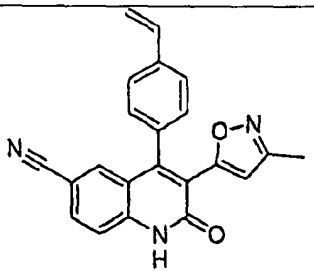
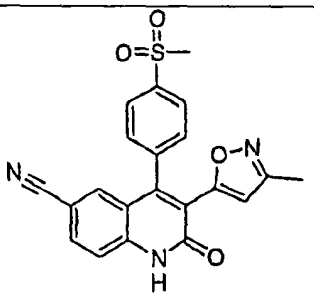
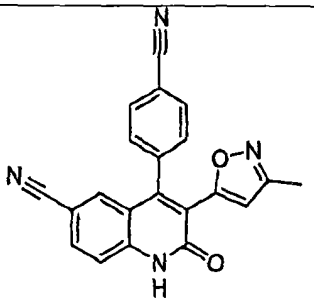
	6-氯-4-(2-甲氧基-苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮	LC 2.71 $C_{20}H_{15}ClN_2O_3$ $[M+H]^+$ 预测值：367.1 观测值：367.0
	6-氯-4-(2-羟基-苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮	LC 2.37 $C_{19}H_{13}ClN_2O_3$ $[M+H]^+$ 预测值：353.1 观测值：353.0
	6-氯-4-(3-甲氧基-苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮	LC 2.79 $C_{20}H_{15}ClN_2O_3$ $[M+H]^+$ 预测值：367.1 观测值：367.0
	6-氯-4-(4-甲氧基-苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮	LC 2.78 $C_{20}H_{15}ClN_2O_3$ $[M+H]^+$ 预测值：367.1 观测值：367.0
	6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-萘-1-基-1H-喹啉-2-酮	LC 3.05 $C_{23}H_{15}ClN_2O_2$ $[M+H]^+$ 预测值：387.1 观测值：387.1
	6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-萘-2-基-1H-喹啉-2-酮	LC 3.17 $C_{23}H_{15}ClN_2O_2$ $[M+H]^+$ 预测值：387.1 观测值：387.1

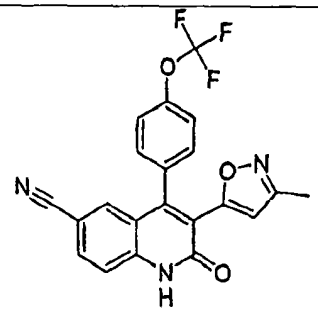
	6-氯-4-(4-氟-苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮	LC 2.78 $C_{19}H_{12}ClFN_2O_2$ $[M+H]^+$ 预测值：355.1 观测值：355.0
	4-联苯-4-基-6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮	LC 3.34 $C_{25}H_{17}ClN_2O_2$ $[M+H]^+$ 预测值：413.1 观测值：413.0
	6-氯-4-环己-1-烯基-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮	LC 3.03 $C_{19}H_{17}ClN_2O_2$ $[M+H]^+$ 预测值：341.1 观测值：341.1
	6-氯-4-呋喃-2-基-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮	LC 2.52 $C_{17}H_{11}ClN_2O_3$ $[M+H]^+$ 预测值：327.1 观测值：327.0
	6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-噻吩-2-基-1H-喹啉-2-酮	LC 2.72 $C_{17}H_{11}ClN_2O_2S$ $[M+H]^+$ 预测值：343.0 观测值：343.0
	4-苯并呋喃-2-基-6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮	LC 3.02 $C_{21}H_{13}ClN_2O_3$ $[M+H]^+$ 预测值：377.1 观测值：377.0

	4-苯并[b]噻吩-2-基-6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮	LC 3.15 $C_{21}H_{13}ClN_2O_2S$ $[M+H]^+$ 预测值：393.0 观测值：393.0
	6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-吗啉-4-基-1H-喹啉-2-酮	LC 2.18 $C_{17}H_{16}ClN_3O_3$ $[M+H]^+$ 预测值：346.1 观测值：346.1
	6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1H-喹啉-2-酮	LC 1.36 $C_{18}H_{19}ClN_4O_2$ $[M+H]^+$ 预测值：359.1 观测值：359.1
	6-氯-4-咪唑-1-基-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮	LC 1.33 $C_{16}H_{11}ClN_4O_2$ $[M+H]^+$ 预测值：327.1 观测值：327.0
	3-[6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-1,2-二氢-喹啉-4-基]-苯甲酸	LC 2.25 $C_{20}H_{13}ClN_2O_4$ $[M+H]^+$ 预测值：381.1 观测值：381.0
	6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-(4-甲基-哌啶-1-基)-1H-喹啉-2-酮	LC 3.16 $C_{19}H_{20}ClN_3O_2$ $[M+H]^+$ 预测值：358.1 观测值 358.1

	6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-(3-甲基-哌啶-1-基)-1H-喹啉-2-酮	LC 3.15 $C_{19}H_{20}ClN_3O_2$ $[M+H]^+$ 预测值：358.1 观测值：358.1
	6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-(4-丙基-哌啶-1-基)-1H-喹啉-2-酮	LC 3.66 $C_{21}H_{24}ClN_3O_2$ $[M+H]^+$ 预测值：386.1 观测值：386.1
	6-氯-4-环庚-1-烯基-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮	LC 3.26 $C_{20}H_{19}ClN_2O_2$ $[M+H]^+$ 预测值：355.1 观测值：355.1
	4-氮杂环庚烷-1-基-6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮	LC 3.23 $C_{19}H_{20}ClN_3O_2$ $[M+H]^+$ 预测值：358.1 观测值：358.1
	6-氯-4-(4,4-二甲基-哌啶-1-基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮	LC 3.27 $C_{20}H_{22}ClN_3O_2$ $[M+H]^+$ 预测值：372.1 观测值：372.1
	6-氯-4-(4-异丙基-苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮	LC 3.32 $C_{22}H_{19}ClN_2O_2$ $[M+H]^+$ 预测值：379.1 观测值：379.1

	6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-(4-丙基-苯基)-1H-喹啉-2-酮	LC 3.38 $C_{22}H_{19}ClN_2O_2$ $[M+H]^+$ 预测值：379.1 观测值：379.1
	4-(4-叔丁基-苯基)-6-氯-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-1H-喹啉-2-酮	LC 3.45 $C_{23}H_{21}ClN_2O_2$ $[M+H]^+$ 预测值：393.1 观测值：393.1
	3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-4-(4-丙基-苯基)-1,2-二氢-喹啉-6-甲腈	LC 2.97 $C_{23}H_{19}N_3O_2$ $[M+H]^+$ 预测值：370.2 观测值：370.1
	4-(4-异丙基-苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-1,2-二氢-喹啉-6-甲腈	LC 2.92 $C_{23}H_{19}N_3O_2$ $[M+H]^+$ 预测值：370.2 观测值：370.1
	4-(4-叔丁基-苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-1,2-二氢-喹啉-6-甲腈	LC 3.05 $C_{24}H_{21}N_3O_2$ $[M+H]^+$ 预测值：384.2 观测值：384.1

	3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-4-(4-甲硫基-苯基)-2-氧代-1,2-二氢-喹啉-6-甲腈	LC 2.66 $C_{21}H_{15}N_3O_2S$ $[M+H]^+$ 预测值：374.1 观测值：374.0
	4-(4-乙酰基-苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-1,2-二氢-喹啉-6-甲腈	LC 2.24 $C_{22}H_{15}N_3O_3$ $[M+H]^+$ 预测值：370.1 观测值：370.0
	3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-4-(4-三氟甲基-苯基)-1,2-二氢-喹啉-6-甲腈	LC 2.68 $C_{21}H_{12}F_3N_3O_2$ $[M+H]^+$ 预测值：396.1 观测值：396.0
	3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-4-(4-乙烯基-苯基)-1,2-二氢-喹啉-6-甲腈	LC 2.67 $C_{22}H_{15}N_3O_2$ $[M+H]^+$ 预测值：354.1 观测值：354.1
	4-(4-甲磺酰基-苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-1,2-二氢-喹啉-6-甲腈	LC 2.05 $C_{21}H_{15}N_3O_4S$ $[M+H]^+$ 预测值：406.1 观测值：406.1
	4-(4-氰基-苯基)-3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-1,2-二氢-喹啉-6-甲腈	LC 2.36 $C_{21}H_{12}N_4O_2$ $[M+H]^+$ 预测值：353.1 观测值：353.1

	3-(3-甲基-异噁唑-5-基)-2-氧代-4-(4-三氟甲氧基-苯基)-1,2-二氢-喹啉-6-甲腈	LC 2.78 $C_{21}H_{12}F_3N_3O_3$ $[M+H]^+$ 预测值：412.1 观测值：411.9

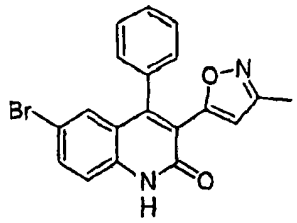
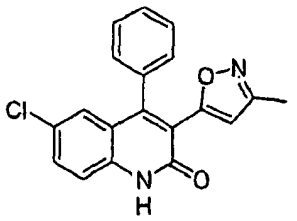
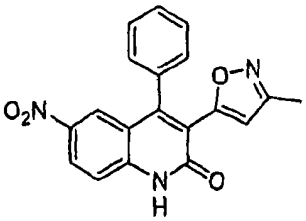
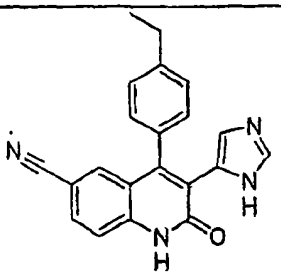
IV. 结果

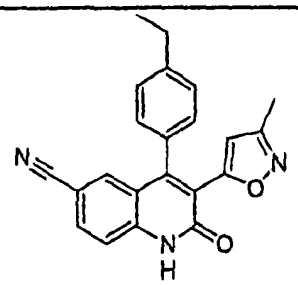
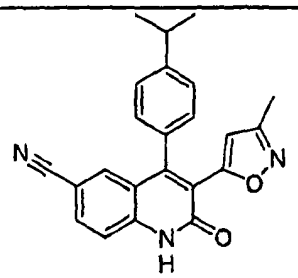
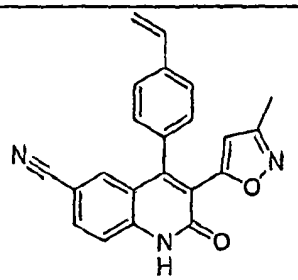
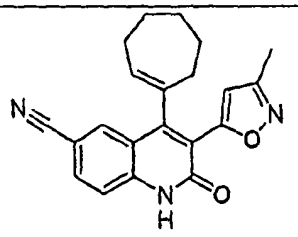
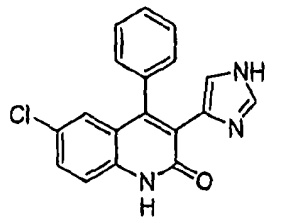
自身磷酸化、荧光偏振竞争性免疫测定用于测定所选式 I 化合物和式 II 化合物所表现的 c-fms 抑制功效。在黑色 96 孔微量培养板(LJL BioSystems)中进行该试验。所用试验缓冲液为 100mM HEPES (pH 7.5)、1mM DTT、0.01% (体积/体积)吐温-20 (Tween-20)。临试验前，将化合物用含有 4% DMSO 的试验缓冲液进行稀释。向各孔中加入 5μl 化合物，再加入 3μl 含有 33nM c-fms (3DP)和 16.7mM $MgCl_2$ (Sigma)的试验缓冲液的混合物。加入 2μl 5mM ATP (Sigma)的试验缓冲液后，开始激酶反应。试验中的终浓度为 10nM c-fms、1mM ATP、5mM $MgCl_2$、2% DMSO。在各板中进行以下对照反应：在阳性对照孔和阴性对照孔，用试验缓冲液(用 4% DMSO 制备)替换化合物；另外，阳性对照孔中加入 1.2μl 50mM EDTA。

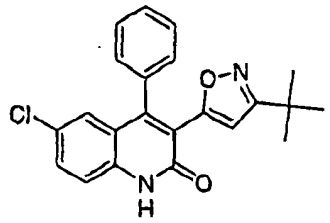
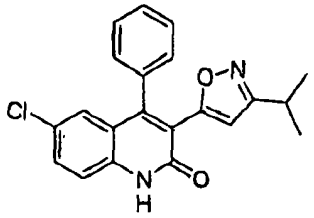
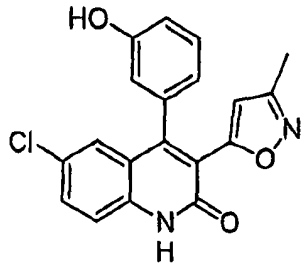
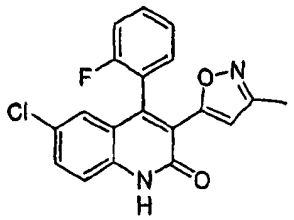
各板于室温下孵育 45 分钟。孵育结束时，反应物用 1.2μl 50mM EDTA (此时，阳性控制孔中不加 EDTA；见上)猝灭。孵育 5 分钟后，分别向各孔加入 10μl 的抗磷酸酪氨酸抗体、10X PTK 绿色示踪物、10X (涡旋) FP 稀释缓冲液(皆来自 PanVera，产品目录号 P2837)的 1:1:3 混合物。将板盖上盖子，于室温下孵育 30 分钟，在分析仪上读取荧光偏振。该仪器配置为：485nm 激发光滤光器；530nm 发射光滤光器；Z 高度：孔的中间；G 因数：0.93。在这些条件下，阳性对照和阴性对照的荧光偏振值分别约为 300 和 150，用于定义 c-fms 反应的 100%抑制和 0%抑制。所报告的 IC_{50} 值为三次独立测量的平均值。

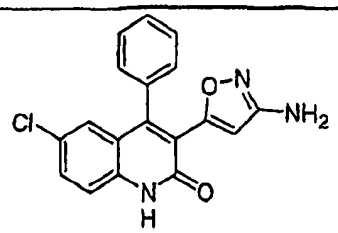
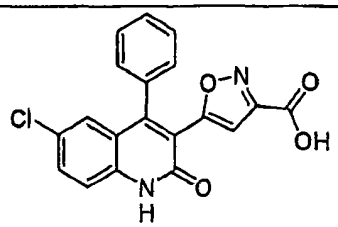
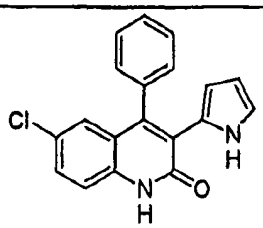
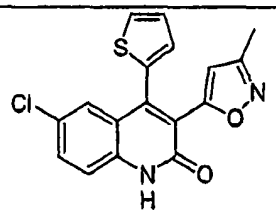
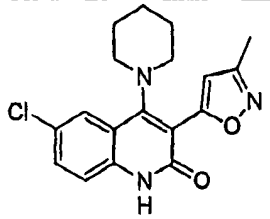
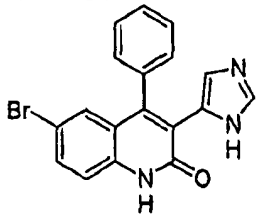
表 2 列出本发明有代表性的式 I 化合物和式 II 化合物。

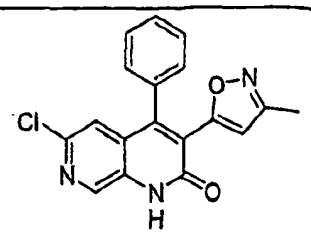
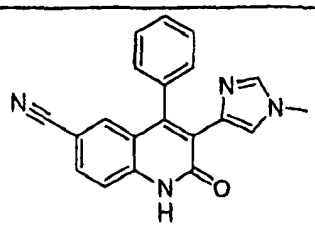
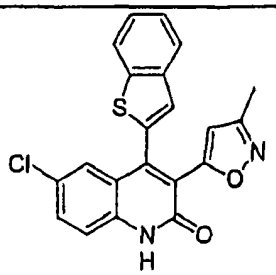
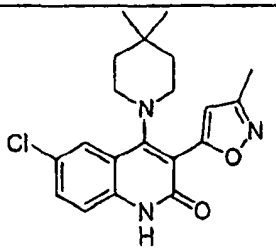
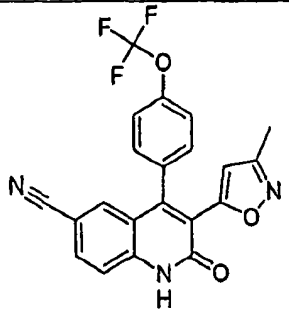
表 2

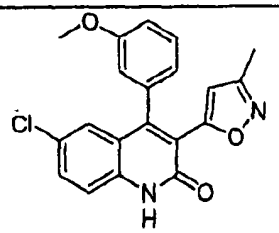
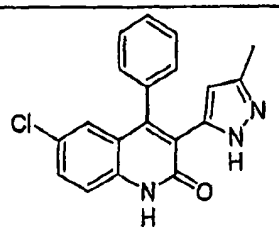
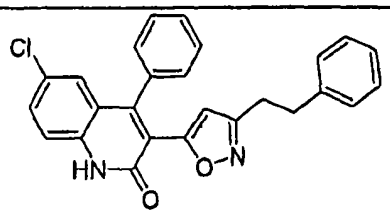
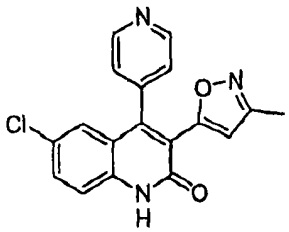
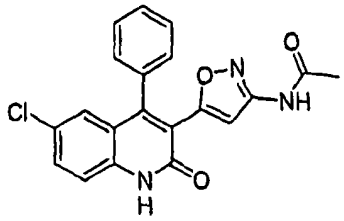
化合物	IC_{50} (uM)
	A
	A
	A
	A

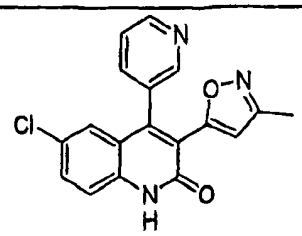
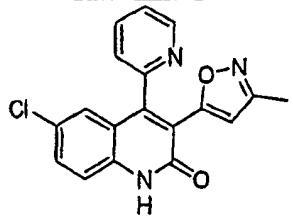
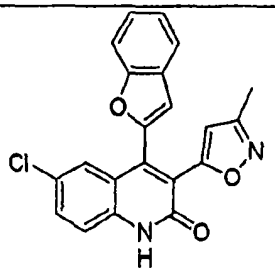
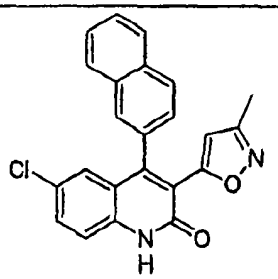
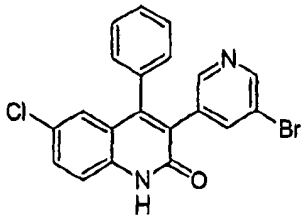
	A
	A
	A
	A
	A

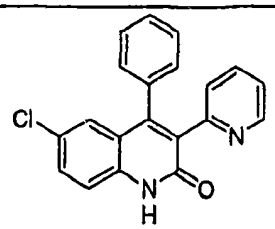
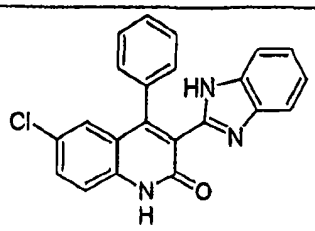
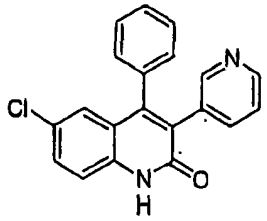
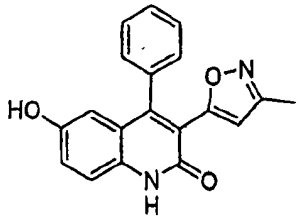
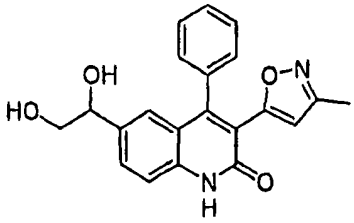
	A
	A
	A
	A

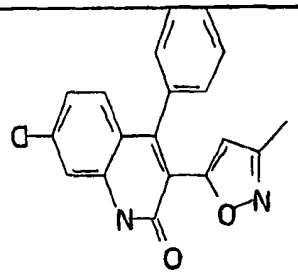
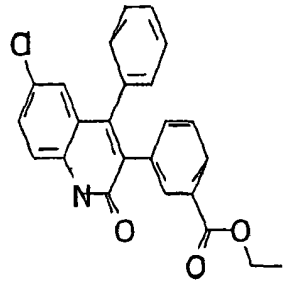
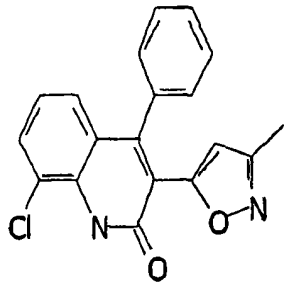
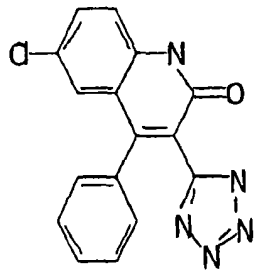
	A
	A
	A
	A
	A
	A

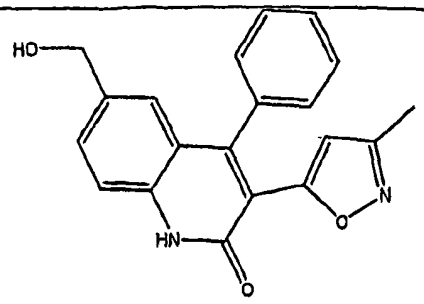
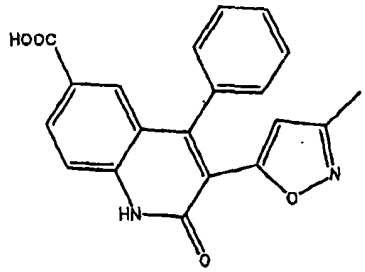
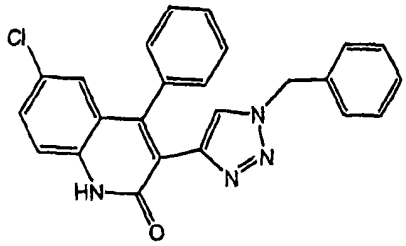
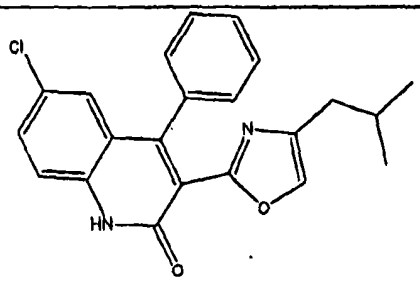
	B
	B
	B
	B
	B

	B
	B
	C
	C
	C

	C
	C
	C
	C
	C

	C
	C
	C
	C
	D

	D
	D
	D
	D

	D
	C
	B
	D

A: < 0.5μM

B: > 0.5μM 但< 1μM

C: > 1μM 但<10μM

D: > 10μM。