



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105102442 B

(45)授权公告日 2018.11.09

(21)申请号 201480016433.4

C07D 401/14(2006.01)

(22)申请日 2014.03.13

C07D 215/46(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

C07D 413/14(2006.01)

申请公布号 CN 105102442 A

A61K 31/47(2006.01)

(43)申请公布日 2015.11.25

A61K 31/4709(2006.01)

(30)优先权数据

A61K 31/5377(2006.01)

61/802,891 2013.03.18 US

A61P 35/00(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

(56)对比文件

2015.09.17

WO 2006094237 A2, 2006.09.08,

(86)PCT国际申请的申请数据

WO 2005061519 A1, 2005.07.07,

PCT/IL2014/050273 2014.03.13

WO 9857931 A2, 1998.12.23,

(87)PCT国际申请的公布数据

US 2003187254 A1, 2003.10.02,

W02014/147611 EN 2014.09.25

US 4560692 A, 1985.12.24,

(73)专利权人 基因科学医药公司

KE Andersen等. "Oxadiazoles as

地址 法国马赛

bioisosteric transformations of
carboxylic functionalities. II".《Eur. J.
Med. Chem.》.1996,第31卷第417-425页.

(72)发明人 J·库尔康贝克 F·巴西西

RM Peck等. "Mono- and Difunctional

S·布兰 G·尼古拉 A·贝雷

Analogues of Some Quinoline and Acridine
Nitrogen Mustards".《Journal of Organic
Chemistry》.1961,第26卷第3409-3414页.

S·珀蒂 C·加缪 J·P·纳莱

RK Preston等. "FURTHER INVESTIGATIONS

P·阿尔丰

OF HETEROCYCLIC ALKYLATING AGENTS".

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

《Journal of Medicinal Chemistry》.1964,第7
卷第471-480页.

利商标事务所 11038

代理人 张敏

(51)Int.Cl.

审查员 康蕾

C07D 401/04(2006.01)

权利要求书7页 说明书149页 附图17页

(54)发明名称

作为抗癌药的喹啉衍生物

(57)摘要

本发明提供喹啉衍生物、其制备方法、包含它们的药物组合物及其作为药剂的用途。本发明的活性化合物用于治疗增殖性肿瘤和非肿瘤疾病。

1.选自以下的化合物:

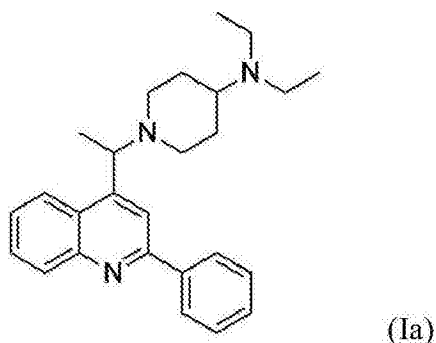
2-苯基-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉(I-3);
7-氯-2-苯基-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉(II-3);
2-苯基-4-([1,4']-联哌啶-1'-基)喹啉(III-3);
2-苯基-4-(4-N-叔丁氨基-哌啶-1-基)喹啉(IV-1);
2-苯基-4-[(4-吗啉-4-基)哌啶-1-基]喹啉(V-1);
2-(2-萘基)-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉(VI-5);
2-(4-溴-苯基)-7-氯-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉(VII-4);
2-(4-溴-苯基)-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉(VIII-5);
2-(1,1'-联苯)-4-基-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉(IX-1);
2-(4-氯-苯基)-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉(X-5);
2-(1,1'-联苯)-4-基-7-氯-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉(XI-1);
2-(4-氯-苯基)-4-(4-N-叔丁氨基-哌啶-1-基)喹啉(XII-3);
2-(4-甲基-苯基)-4-(4-N-叔丁氨基-哌啶-1-基)喹啉(XIII-7);
2-(3,4-二氯-苯基)-4-(4-N-叔丁氨基-哌啶-1-基)喹啉(XIV-7);
2-(4-甲氧基-苯基)-4-(4-N-叔丁氨基-哌啶-1-基)喹啉(XV-7);
7-氯-2-苯基-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基]-乙-1-基}喹啉(XVI-3);
7-氯-2-苯基-4-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基甲基]喹啉(XVII-5);
2-苯基-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基]-乙-1-基}喹啉(XIX-2);
2-苯基-4-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基甲基]喹啉(XX-4);
2-苯基-4-{1-[4-(苄基(苯乙基)氨基)-哌啶-1-基]-乙-1-基}喹啉(XXI-3);
2-苯基-4-{1-[(1,4'-联哌啶)-1'-基]-乙-1-基}喹啉(XXII-3);
2-苯基-4-{1-[4-(叔丁氨基)-哌啶-1-基]-乙-1-基}喹啉(XXIII-1);
2-(2-萘基)-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基]-乙-1-基}喹啉(XXIV-2);
2-苯基-4-{2-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基]-丙-2-基}喹啉三氟乙酸盐(XXV-6);
7-氯-2-苯基-4-[4-(N,N-二乙氨基甲基)-哌啶-1-基]喹啉(XXVI-3);
2-苯基-4-[4-(N,N-二乙氨基甲基)-哌啶-1-基]喹啉(XXVII-1);
2-苯基-4-{1-[4-(吗啉代)-哌啶基]-乙-1-基}喹啉(XLV-1);
及其任意药学上可接受的盐。

2.选自以下的化合物:

2-苯基-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉盐酸盐(I-4);
7-氯-2-苯基-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉盐酸盐(II-4);
2-苯基-4-([1,4']-联哌啶-1'-基)喹啉盐酸盐(III-4);
2-苯基-4-(4-N-叔丁氨基-哌啶-1-基)喹啉盐酸盐(IV-2);
2-苯基-4-[(4-吗啉-4-基)哌啶-1基]喹啉盐酸盐(V-2);
2-(2-萘基)-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉盐酸盐(VI-6);
2-(4-溴-苯基)-7-氯-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉盐酸盐(VII-5);
2-(4-溴-苯基)-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉盐酸盐(VIII-6);
2-(1,1'-联苯)-4-基-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉盐酸盐(IX-2);

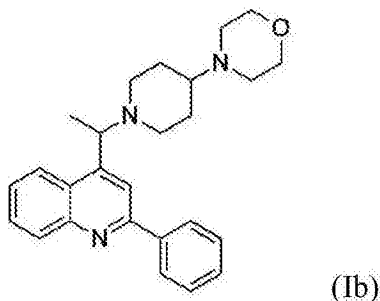
2-(4-氯-苯基)-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉盐酸盐(X-6);
2-(1,1'-联苯)-4-基-7-氯-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉盐酸盐(XI-2);
2-(4-氯-苯基)-4-(4-N-叔丁氨基-哌啶-1-基)喹啉盐酸盐(XII-4);
2-(4-甲基-苯基)-4-(4-N-叔丁氨基-哌啶-1-基)喹啉盐酸盐(XIII-8);
2-(3,4-二氯-苯基)-4-(4-N-叔丁氨基-哌啶-1-基)喹啉盐酸盐(XIV-8);
2-(4-甲氧基-苯基)-4-(4-N-叔丁氨基-哌啶-1-基)喹啉盐酸盐(XV-8);
7-氯-2-苯基-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基]-乙-1-基}喹啉盐酸盐(XVI-4);
7-氯-2-苯基-4-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基甲基]喹啉盐酸盐(XVII-6);
2-苯基-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基]-乙-1-基}喹啉盐酸盐(XIX-3);
2-苯基-4-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基甲基]喹啉盐酸盐(XX-5);
2-苯基-4-{1-[4-[苄基(苯乙基)氨基]-哌啶-1-基]-乙-1-基}喹啉盐酸盐(XXI-4);
2-苯基-4-{1-[(1,4'-联哌啶)-1'-基]-乙-1-基}喹啉盐酸盐(XXII-4);
2-苯基-4-{1-[4-(叔丁氨基)-哌啶-1-基]-乙-1-基}喹啉盐酸盐(XXIII-2);
2-(2-萘基)-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基]-乙-1-基}喹啉盐酸盐(XXIV-3);
2-苯基-4-[2-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基]-丙-2-基]喹啉三氟乙酸盐(XXV-6).
7-氯-2-苯基-4-[4-(N,N-二乙氨基甲基)-哌啶-1-基]喹啉盐酸盐(XXVI-4);
2-苯基-4-[4-(N,N-二乙氨基甲基)-哌啶-1-基]喹啉盐酸盐(XXVII-2);
2-苯基-4-{1-[4-(吗啉代)-哌啶基]-乙-1-基}喹啉盐酸盐(XLV-1);
及其任意药学上可接受的盐。

3. 式(Ia) (XIX-2)的化合物:



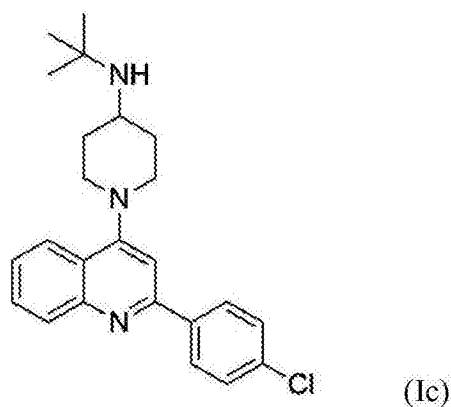
或其药学上可接受的盐。

4. 式(Ib) (XLV-1)的化合物:



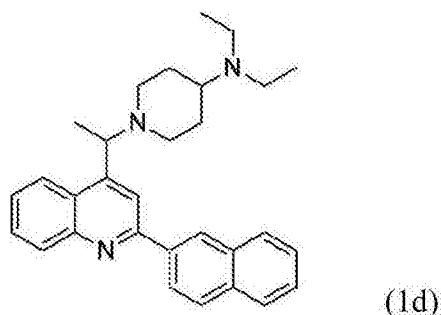
或其药学上可接受的盐。

5. 式(Ic) (XII-3)的化合物:



或其药学上可接受的盐。

6. 式 (Id) (XXIV-2) 的化合物：



或其药学上可接受的盐。

7. 药物组合物, 包含治疗有效量的根据权利要求1—6任一项的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的助剂。

8. 根据权利要求7的药物组合物, 还包含与一种或多种抗肿瘤药的组合。

9. 根据权利要求7的药物组合物, 其中将治疗有效量的所述化合物配制成或共同配制成纳米粒。

10. 根据权利要求8的药物组合物, 其中将治疗有效量的所述化合物配制成或共同配制成纳米粒。

11. 根据权利要求9或10任一项的药物组合物, 其中所述纳米粒包含可生物降解的聚合物组合物。

12. 根据权利要求11的药物组合物, 其中所述可生物降解的聚合物组合物基于具有7—240kDa的分子量的聚(DL-乳酸-共-乙醇酸); 或聚乳酸(PLA)和聚乙醇酸(PGA)的共聚物, 其中分子比为95:5—50:50。

13. 根据权利要求9或10任一项的药物组合物, 其中所述纳米粒包含可生物降解的溶酶体组合物。

14. 根据权利要求9或10任一项的药物组合物, 其中所述纳米粒包含生物相容性聚合物或共聚物。

15. 根据权利要求9或10任一项的药物组合物, 其中所述纳米粒与聚乙二醇(PEG)共价连接或非共价连接。

16. 根据权利要求9或10任一项的药物组合物, 其中所述纳米粒具有约80—约600nm的平均大小。

17. 根据权利要求9或10任一项的药物组合物,其中所述化合物与至少一种具有治疗活性的抗癌药结合。

18. 根据权利要求7的药物组合物,其适合于口服-、胃肠外-、眼-、透皮-、鼻-施用或用于吸入。

19. 根据权利要求9或10任一项的药物组合物,其中所述纳米粒包含选自PLGA纳米粒、PLGA-PEG纳米粒和靶向纳米粒的成分。

20. 根据权利要求19的药物组合物,其中所述纳米粒是包含信号传导模体的靶向纳米粒。

21. 药物组合物,包含治疗有效量的根据权利要求1-6任一项的化合物或其药学上可接受的盐和治疗有效量的一种或多种抗肿瘤药的组合,其中构成该组合的成分同时、分开或依次用于癌症疗法中。

22. 根据权利要求8或10的药物组合物,其中所述抗肿瘤药选自依维莫司、氯喹、羟氯喹、曲贝替定、abraxane、TLK 286、AV-299、DN-101、帕唑帕尼、GSK690693、RTA 744、ON 0910、Na、AZD 6244 (ARRY-142886)、AMN-107、TKI-258、GSK461364、AZD 1152、恩扎陶林、凡德他尼、ARQ-197、MK-0457、MLN8054、PHA-739358、R-763、AT-9263、培美曲塞、达沙替尼、尼洛替尼、decatanib、帕尼单抗、氨柔比星、奥戈伏单抗、Lep-etu、诺拉曲塞、azd2171、巴他布林、奥法本单抗、扎木单抗、艾特唑林、粉防己碱、卢比替康、替米利芬、奥利美生、替西木单抗、伊匹木单抗、棉酚、Bio 111、131-I-TM-601、ALT-110、BIO 140、CC 8490、西仑吉肽、吉马替康、IL13-PE38QQR、TNO 1001、IPdR1KRX-0402、硫恩酮、LY 317615、碘^[131I]抗肌腱蛋白单抗81C6、vitespan、Rta 744、Sdx 102、他仑帕奈、阿曲生坦、Xr 311、罗米地新、ADS-100380、舒尼替尼、5-氟尿嘧啶、伏林司他、依托泊苷、多柔比星脂质体、5'-脱氧-5-氟尿苷、长春新碱、替莫唑胺、ZK-304709、塞利西利、PD0325901、AZD-6244、卡培他滨、L-谷氨酸、N-[4-[2-(2-氨基-4,7-二氢-4-氧代-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙基]苯甲酰基]-二钠盐七水合物、喜树碱、PEG-标记的伊立替康、他莫昔芬、枸橼酸托瑞米芬、阿那曲唑、依西美坦、来曲唑、DES(二乙基己烯雌酚)、雌二醇、雌激素、结合雌激素、贝伐单抗、IMC-1C11、CHIR-258、3-[5-(甲基磺酰基哌啶甲基)-吡啶基]-喹诺酮、伐他拉尼、AG-013736、AVE-0005、[D-Ser(But)₆, Azgly₁₀] (pyro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(But)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH₂乙酸酯的乙酸盐[C₅₉H₈₄N₁₈O₁₄-(C₂H₄O₂)_x,其中x=1-2.4]、醋酸戈舍瑞林、醋酸亮丙瑞林、双羟萘酸曲普瑞林、醋酸甲羟孕酮、己酸羟孕酮、雷洛昔芬、比卡鲁胺、醋酸甲地孕酮、CP-724714、TAK-165、HKI-272、埃罗替尼、拉帕拉尼、卡纳替尼、ABX-EGF抗体、艾比特思、EKB-569、PKI-166、GW-572016、氯那法尼、BMS-214662、替匹法尼、氨磷汀、NVP-LAQ824、辛二酰苯胺异羟肟酸、丙戊酸、曲右抑菌素A、FK-228、SU11248、索拉非尼、KRN951、氨鲁米特、安吡啶、阿那格雷、L-天冬酰胺酶、卡介苗(BCG)疫苗、博来霉素、布舍瑞林、白消安、卡铂、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨、氯屈膦酸盐、环丙孕酮、阿糖胞苷、达卡巴嗪、更生霉素、柔红霉素、己烯雌酚、表柔比星、氟达拉滨、氟氢可的松、氟甲睾酮、氟他胺、吉西他滨、格列卫、羟基脲、伊达比星、异环磷酰胺、伊马替尼、亮丙瑞林、左旋咪唑、洛莫司汀、氮芥、美法仑、6-巯嘌呤、美司钠、甲氨蝶呤、丝裂霉素、米托蒽醌、尼鲁米特、奥曲肽、奥沙利铂、帕米膦酸盐、喷司他丁、普利霉素、吡非尔钠、丙卡巴肼、雷替曲塞、利妥昔单抗、链脲菌素、替尼泊苷、睾酮、沙立度胺、硫鸟嘌呤、塞替派、维A酸、长春地辛、13-顺式-维生素A酸、苯丙氨酸氮芥、尿嘧啶氮芥、

雌氮芥、六甲蜜胺、氟尿苷、5-脱氧尿苷、胞嘧啶阿糖核苷、脱氧考福霉素、骨化三醇、戊柔比星、普卡霉素、长春碱、雷佐生、马立马司他、COL-3、新伐司他、BMS-275291、角鲨胺、内皮他丁、SU5416、SU6668、EMD121974、白细胞介素-12、1M862、血管他丁、 α V β 3人源化抗单抗、螺内酯、非那雄胺、西咪替丁、曲妥珠单抗、地尼白介素2、吉非替尼、硼替佐米、紫杉醇、伊立替康、托泊替康、多柔比星、多西他赛、长春瑞滨、贝伐珠单抗和艾比特思、无克列莫佛的紫杉醇、epithilone B、BMS-247550、BMS-310705、屈洛昔芬、4-羟基他莫昔芬、哌喷昔芬、ERA-923、阿佐昔芬、氟维司群、阿考比芬、拉索昔芬、艾多昔芬、TSE-424、HMR-3339、ZK186619、PTK787/ZK 222584、VX-745、PD 184352、雷帕霉素、40-0-(2-羟基乙基)-雷帕霉素、坦罗莫司、AP-23573、RAD001、ABT-578、BC-210、LY294002、LY292223、LY292696、LY293684、LY293646、渥曼青霉素、ZM336372、L-779,450、PEG-非格司亭、达贝泊汀、红细胞生成素、粒细胞集落刺激因子、唑来膦酸盐、泼尼松、西妥昔单抗、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、组氨瑞林、聚乙二醇干扰素 α -2a、干扰素 α -2a、聚乙二醇干扰素 α -2b、干扰素 α -2b、阿扎胞苷、PEG-L-天冬酰胺酶、来那度胺、吉妥珠单抗、氢化可的松、白细胞介素-11、右雷佐生、阿仑珠单抗、全反式维甲酸、酮康唑、白细胞介素-2、甲地孕酮、氮芥、替伊莫单抗、雄激素、地西他滨、六甲蜜胺、贝沙罗汀、托西莫单抗、三氧化二砷、可的松、editronate、米托坦、环孢菌素、柔红霉素脂质体、Edwina-天冬酰胺酶、锇89、卡索匹坦、奈妥匹坦、NK-1受体拮抗剂、帕洛诺司琼、阿瑞吡坦、苯海拉明、羟嗪、甲氧氯普胺、劳拉西泮、阿普唑仑、氟哌啶醇、氟哌利多、屈大麻酚、地塞米松、甲泼尼龙、丙氯拉嗪、格拉司琼、昂丹司琼、多拉司琼、托烷司琼、培非司亭、阿法依伯汀和达依泊汀 α 、伊匹木单抗、vemurafenib、FLT-3抑制剂、VEGFR抑制剂、EGFR-TK抑制剂、aurora激酶抑制剂、PIK-1调节剂、mTOR抑制剂、Bcl-2抑制剂、HDAC抑制剂、c-MET抑制剂、PARP抑制剂、Cdk抑制剂、IGFR-TK抑制剂、抗-HGF抗体、PI3激酶抑制剂、AKT抑制剂、JAK/STAT抑制剂、限制点-1或2抑制剂、成簇黏附激酶抑制剂、Map激酶(mek)抑制剂、VEGF俘获抗体及其混合物。

23. 根据权利要求21的药物组合物,其中所述抗肿瘤药选自依维莫司、氯喹、羟氯喹、曲贝替定、abraxane、TLK 286、AV-299、DN-101、帕唑帕尼、GSK690693、RTA 744、ON 0910、Na、AZD 6244 (ARRY-142886)、AMN-107、TKI-258、GSK461364、AZD 1152、恩扎喹林、凡德他尼、ARQ-197、MK-0457、MLN8054、PHA-739358、R-763、AT-9263、培美曲塞、达沙替尼、尼洛替尼、decatanib、帕尼单抗、氨柔比星、奥戈伏单抗、Lep-etu、诺拉曲塞、azd2171、巴他布林、奥法本单抗、扎木单抗、艾特唑林、粉防己碱、卢比替康、替米利芬、奥利美生、替西木单抗、伊匹木单抗、棉酚、Bio 111、131-I-TM-601、ALT-110、BIO 140、CC 8490、西仑吉肽、吉马替康、IL13-PE38QQR、TNO 1001、IPdR1KRX-0402、硫恩酮、LY 317615、碘 [131 I] 抗肌腱蛋白单抗 81C6、vitespan、Rta 744、Sdx 102、他仑帕奈、阿曲生坦、Xr 311、罗米地新、ADS-100380、舒尼替尼、5-氟尿嘧啶、伏林司他、依托泊苷、多柔比星脂质体、5'-脱氧-5-氟尿苷、长春新碱、替莫唑胺、ZK-304709、塞利西利、PD0325901、AZD-6244、卡培他滨、L-谷氨酸、N-[4-[2-(2-氨基-4,7-二氢-4-氧代-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙基]苯甲酰基]-二钠盐七水合物、喜树碱、PEG-标记的伊立替康、他莫昔芬、枸橼酸托瑞米芬、阿那曲唑、依西美坦、来曲唑、DES(二乙基己烯雌酚)、雌二醇、雌激素、结合雌激素、贝伐单抗、IMC-1C11、CHIR-258、3-[5-(甲基磺酰基哌啶甲基)-吡啶基]-喹诺酮、伐他拉尼、AG-013736、AVE-0005、[D-Ser(But) $_6$, Azgly $_{10}$] (pyro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(But)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH $_2$ 乙酸酯的乙酸

盐 $[C_{59}H_{84}N_{18}O_{14}-(C_2H_4O_2)_x]$,其中 $x=1-2.4$]、醋酸戈舍瑞林、醋酸亮丙瑞林、双羟萘酸曲普瑞林、醋酸甲羟孕酮、己酸羟孕酮、雷洛昔芬、比卡鲁胺、醋酸甲地孕酮、CP-724714、TAK-165、HKI-272、埃罗替尼、拉帕拉尼、卡纳替尼、ABX-EGF抗体、艾比特思、EKB-569、PKI-166、GW-572016、氯那法尼、BMS-214662、替匹法尼、氨磷汀、NVP-LAQ824、辛二酰苯胺异羟肟酸、丙戊酸、曲右抑菌素A、FK-228、SU11248、索拉非尼、KRN951、氨鲁米特、安吡啶、阿那格雷、L-天冬酰胺酶、卡介苗(BCG)疫苗、博来霉素、布舍瑞林、白消安、卡铂、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨、氯屈膦酸盐、环丙孕酮、阿糖胞苷、达卡巴嗪、更生霉素、柔红霉素、己烯雌酚、表柔比星、氟达拉滨、氟氢可的松、氟甲睾酮、氟他胺、吉西他滨、格列卫、羟基脲、伊达比星、异环磷酰胺、伊马替尼、亮丙瑞林、左旋咪唑、洛莫司汀、氮芥、美法仑、6-巯嘌呤、美司钠、甲氨蝶呤、丝裂霉素、米托蒽醌、尼鲁米特、奥曲肽、奥沙利铂、帕米膦酸盐、喷司他丁、普利霉素、吡非尔钠、丙卡巴肼、雷替曲塞、利妥昔单抗、链脲菌素、替尼泊苷、睾酮、沙立度胺、硫鸟嘌呤、塞替派、维A酸、长春地辛、13-顺式-维生素A酸、苯丙氨酸氮芥、尿嘧啶氮芥、雌氮芥、六甲蜜胺、氟尿苷、5-脱氧尿苷、胞嘧啶阿糖核苷、脱氧考福霉素、骨化三醇、戊柔比星、普卡霉素、长春碱、雷佐生、马立马司他、COL-3、新伐司他、BMS-275291、角鲨胺、内皮他丁、SU5416、SU6668、EMD121974、白细胞介素-12、1M862、血管他丁、 $\alpha\beta 3$ 人源化抗单抗、螺内酯、非那雄胺、西咪替丁、曲妥珠单抗、地尼白介素2、吉非替尼、硼替佐米、紫杉醇、伊立替康、托泊替康、多柔比星、多西他赛、长春瑞滨、贝伐珠单抗和艾比特思、无克列莫佛的紫杉醇、epithilone B、BMS-247550、BMS-310705、屈洛昔芬、4-羟基他莫昔芬、哌喷昔芬、ERA-923、阿佐昔芬、氟维司群、阿考比芬、拉索昔芬、艾多昔芬、TSE-424、HMR-3339、ZK186619、PTK787/ZK 222584、VX-745、PD 184352、雷帕霉素、40-0-(2-羟基乙基)-雷帕霉素、坦罗莫司、AP-23573、RAD001、ABT-578、BC-210、LY294002、LY292223、LY292696、LY293684、LY293646、渥曼青霉素、ZM336372、L-779,450、PEG-非格司亭、达贝泊汀、红细胞生成素、粒细胞集落刺激因子、唑来膦酸盐、泼尼松、西妥昔单抗、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、组氨瑞林、聚乙二醇干扰素 α -2a、干扰素 α -2a、聚乙二醇干扰素 α -2b、干扰素 α -2b、阿扎胞苷、PEG-L-天冬酰胺酶、来那度胺、吉妥珠单抗、氢化可的松、白细胞介素-11、右雷佐生、阿仑珠单抗、全反式维甲酸、酮康唑、白细胞介素-2、甲地孕酮、氮芥、替伊莫单抗、雄激素、地西他滨、六甲蜜胺、贝沙罗汀、托西莫单抗、三氧化二砷、可的松、editronate、米托坦、环孢菌素、柔红霉素脂质体、Edwina-天冬酰胺酶、镥89、卡索匹坦、奈妥匹坦、NK-1受体拮抗剂、帕洛诺司琼、阿瑞吡坦、苯海拉明、羟嗪、甲氧氯普胺、劳拉西泮、阿普唑仑、氟哌啶醇、氟哌利多、屈大麻酚、地塞米松、甲泼尼龙、丙氯拉索、格拉司琼、昂丹司琼、多拉司琼、托烷司琼、培非司亭、阿法依伯汀和达依泊汀 α 、伊匹木单抗、vemurafenib、FLT-3抑制剂、VEGFR抑制剂、EGFR-TK抑制剂、aurora激酶抑制剂、PIK-1调节剂、mTOR抑制剂、Bcl-2抑制剂、HDAC抑制剂、c-MET抑制剂、PARP抑制剂、Cdk抑制剂、IGFR-TK抑制剂、抗-HGF抗体、PI3激酶抑制剂、AKT抑制剂、JAK/STAT抑制剂、限制点-1或2抑制剂、成簇黏附激酶抑制剂、Map激酶(mek)抑制剂、VEGF俘获抗体及其混合物。

24. 根据权利要求7的药物组合物,其适合于缓释或持续释放。

25. 根据权利要求1-6任一项的化合物及其药学上可接受的盐在制备用于治疗 and/或预防增殖性疾病和/或肿瘤性疾病的药物中的用途。

26. 根据权利要求25的用途,其中所述增殖性疾病和/或肿瘤性疾病选自:癌;肉瘤;骨

髓增生性疾病；白血病；恶性淋巴瘤和混合型瘤形成。

27. 根据权利要求25的用途，其中所述增殖性疾病和/或肿瘤性疾病选自：食道癌、头癌、肾癌、肝癌、肺癌、鼻咽癌、颈癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、胃癌、黑素瘤、中枢神经系统肿瘤、种系肿瘤、睾丸癌、甲状腺癌、星形细胞瘤或结肠癌。

28. 根据权利要求26的用途，其中所述白血病为急性髓性白血病、急性淋巴细胞白血病、急性早幼粒细胞白血病 (APL)、急性T-细胞成淋巴细胞性白血病、成人T细胞白血病、嗜碱细胞性白血病、嗜酸性白血病、粒细胞白血病、多毛细胞白血病、白细胞减少性白血病、淋巴性白血病、成淋巴细胞性白血病、淋巴细胞白血病、巨核细胞白血病、小原粒型白血病、单核细胞性白血病、中性白细胞白血病和干细胞白血病。

29. 根据权利要求1-6任一项的化合物及其药学上可接受的盐在制备用于抑制癌干细胞 (CSC)、肿瘤起始细胞、与癌症相关的间充质样细胞、间充质癌细胞或间充质细胞的生长或分化的药物中的用途。

30. 药物组合物，包含治疗有效量的根据权利要求1-6任一项的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的稀释剂或载体。

31. 根据权利要求19的药物组合物，其中PLGA-PEG纳米粒是嵌段类型AB、BA、ABA或BAB，其中A=PLGA且B=PEG。

作为抗癌药的喹啉衍生物

发明领域

[0001] 本发明涉及新的喹啉衍生物、其制备方法、包含它们的药物组合物及其作为药剂的用途。本发明的活性化合物用于治疗增殖性肿瘤和非肿瘤疾病。

[0002] 发明背景

[0003] 将贯穿于本申请中提及的所有出版物完整地引入本文参考,包括其中引述的参考文献。

[0004] 近期发现新抗癌药物的方法从基于细胞的筛选进展到更基于机理性的方法,导致发现了许多基于靶标的药物,例如研发了蛋白激酶抑制剂。然而,基于靶标的筛选试验可能无法预测药物在整个细胞环境中的效果,细胞环境包括许多对靶标功能的另外的影响。另一方面,在细胞筛选中令人意外的效果可以启示其它靶标或相互作用。此外,随着癌症干细胞(CSCs)理论,癌症生长和转移的分子理解仍然在发展。在这种情况下,研发新抗癌药仍然代表了具有不可预测结果的独特的挑战 and 新的和创新性的化合物的定位。

[0005] 发明人已经生成并且筛选了针对不同人癌细胞系(LNCaP、SkBr3、HepG2、HT29、B16F10、SK-MEL-28、U87-MG、BxPC-3、Capan-1、Capan-2、MIA PaCa-2、Panc-1、MOLM-14、U937、KG-1、Kasumi-1、HL60、NB4、SKM-1)的新的2-芳基喹啉化合物库,并且发现了新的抗癌药,在一种情况中,其显示针对广泛地归因于疗法后癌症复发和再恶化的人癌干细胞(CSCs)的另外的活性。ALDH试验用作描述对CSCs活性的癌干细胞功能标记(Greve, B. 等人 Cytometry A 2012 (81) 284-293, Liu, S. 等人 PLoS One 2013 (25) e81050, Ran, D. 等人 Exp. Hematol. 2009 (37) 1423-1434, Cheung, A.M. 等人 Leukemia 2007 (21) 1423-1430, Pearce, D.J. 等人 Stem Cells 2005 (23) 752-760)。

[0006] 因此,本发明的目的在于提供用于预防或抑制各种生物体中细胞增殖的活性剂并且提供用于其合成的方法。

[0007] 本发明的另一个目的在于提供药物组合物,其包含治疗有效量的单独的至少一种本发明的活性剂或该活性剂与另外的活性剂的组合,以及药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体。

[0008] 本发明的另一个目的在于提供用于疗法的活性剂。

[0009] 本发明的另一个目的在于提供用于治疗 and/或预防增殖性疾病 and/或肿瘤性疾病的方法。

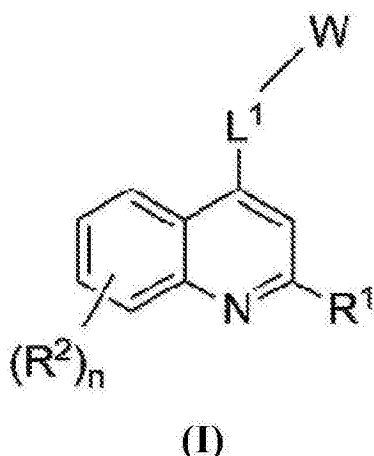
[0010] 本发明的另一个目的在于提供用于抑制癌干细胞(CSC)、肿瘤起始细胞、与癌症相关的间充质-样细胞、间充质癌细胞或间充质细胞生长或分化的方法。

[0011] 本发明的上述和另外的目的和优点随本说明书的公开变得显而易见。

[0012] 发明概述

[0013] 本发明提供式(I)的化合物:

[0014]



[0015] 其中

[0016] R^1 选自任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、包含1、2或3个独立地选自O、N和S的杂原子的任选取代的5至9-元环；

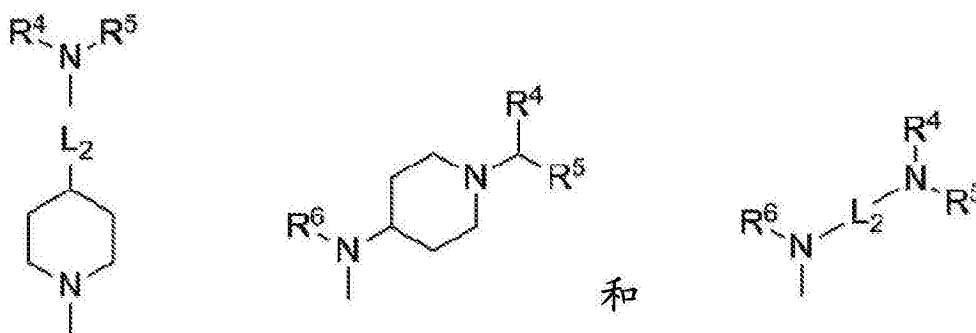
[0017] R^2 选自Cl、F、I、Br、 C_1 - C_6 烷基、被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、羟基、硝基或 NR^7R^8 、 $NR^7-(CO)-R^8$ 、 $NR^7-(CO)-O-R^8$ 、 $NR^7-(CO)-NR^7R^8$ 、 $O-(CO)R^7$ 、 $O-(CO)-O-R^7$ 、 $O-(CO)-NR^7R^8$ 、 $(CO)R^7$ 、 $(CO)-O-R^7$ 、 $(CO)-NR^7R^8$ 、 SO_2-R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^7-SO_2-R^8$ ，其中 R^7 和 R^8 独立地表示氢、 C_1 - C_6 烷基、苯基(任选被一个或多个取代基取代，所述取代基选自Cl、F、I、Br、 C_1 - C_6 烷基、被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、羟基、氰基、硝基或 NR^7R^8)或苄基(任选被一个或多个取代基取代，所述取代基选自Cl、F、I、Br、 C_1 - C_6 烷基、被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、羟基、氰基、硝基或 NR^7R^8)，烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基芳基和杂芳基；

[0018] L^1 选自价键或选自任选取代的 C_1 - C_{14} 烷基($-R^3$)、 $N(-R^3)$ 、 $C=O$ 、 $(CO)-O$ 、 $(CO)-NR^7$ 和O；

[0019] n 是0、1、2、3或4；

[0020] W 选自：

[0021]



[0022] 其中

[0023] L_2 选自价键或选自任选取代的 C_1 - C_{14} 烷基($-R^3$)、 $N(-R^3)$ 、 $C=O$ 、 $(CO)-O$ 、 $(CO)-NR^7$ 和O；其中 R^3 选自H、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_3 - C_{12} 环烷基和任选取代的 C_3 - C_{12} 环烯基；且其中 R^7 如上述所定义；

[0024] R^4 和 R^5 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基或苯基(任选被一个或多个取代基取代，所述取代基选自Cl、F、I、Br、 C_1 - C_6 烷基、被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、羟基、氰

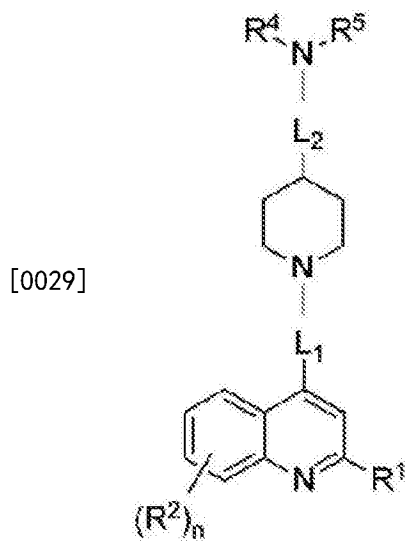
基、硝基或 NR^7R^8) 或苄基(其中苯基任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自 Cl 、 F 、 I 、 Br 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、被一个或多个卤素取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、羟基、氰基、硝基或 NR^7R^8)或 $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 苯基(其中苯基任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自 Cl 、 F 、 I 、 Br 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、被一个或多个卤素取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、羟基、氰基、硝基或 NR^7R^8)、 $(\text{CO})-\text{R}^7$ 、 $(\text{CO})-\text{OR}^7$ 、 $(\text{CO})-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基、单环或双环杂芳基或 R^4 和 R^5 连接成杂环基团;

[0025] R^6 选自 H 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、单环或双环环烷基、烯基、炔基、芳基和杂芳基;

[0026] 其中术语“任选被取代的”是指任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自 Cl 、 F 、 I 、 Br 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、被一个或多个卤素取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、羟基、氰基、硝基或 NR^7R^8 ,其中 R^7 和 R^8 独立地表示氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、苯基(任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自 Cl 、 F 、 I 、 Br 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、被一个或多个卤素取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、羟基、氰基、硝基或 NR^7R^8)或苄基(任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自 Cl 、 F 、 I 、 Br 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、被一个或多个卤素取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、羟基、氰基、硝基或 NR^7R^8)、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基芳基和杂芳基;

[0027] 及其任意药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0028] 在一些具体的实施方案中,本发明提供式(I')的化合物:

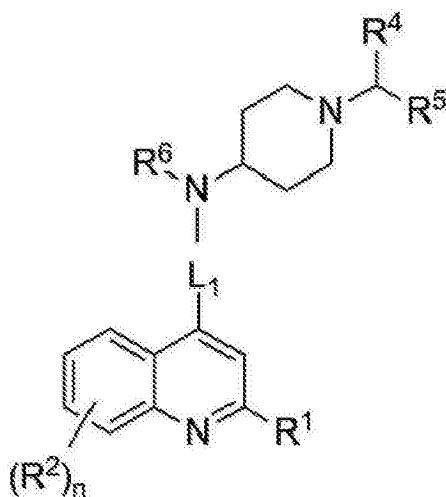


[0030] 其中 L_1 、 L_2 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 和 n 如上述所定义;

[0031] 及其任意药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0032] 在另一些具体的实施方案中,本发明提供式(I'')的化合物:

[0033]



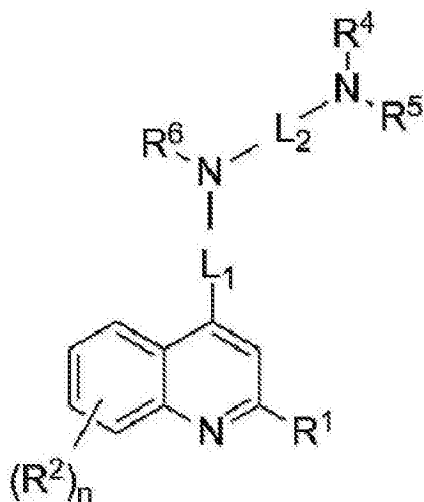
(I'')

[0034] 其中 L_1 、 L_2 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 n 如上述所定义；

[0035] 及其任意药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0036] 在另一些具体的实施方案中，本发明提供式(I''')的化合物：

[0037]



(I''')

[0038] 其中 L_1 、 L_2 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 n 如权利要求1中所定义；

[0039] 及其任意药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0040] 在一些具体的实施方案中，本发明提供选自如下的化合物：

[0041] 2-苯基-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉(I-3)；

[0042] 7-氯-2-苯基-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉(II-3)；

[0043] 2-苯基-4-([1,4']-联哌啶-1'-基)喹啉(III-3)；

[0044] 2-苯基-4-(4-N-叔丁氨基-哌啶-1-基)喹啉(IV-1)；

[0045] 2-苯基-4-[(4-吗啉-4-基)哌啶-1-基]喹啉(V-1)；

[0046] 2-(2-萘基)-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉(VI-5)；

[0047] 2-(4-溴-苯基)-7-氯-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉(VII-4)；

[0048] 2-(4-溴-苯基)-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉(VIII-5)；

[0049] 2-(1,1'-联苯)-4-基-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉(IX-1)；

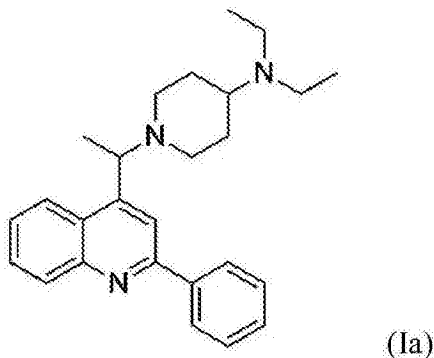
[0050] 2-(4-氯-苯基)-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉(X-5)；

- [0051] 2-(1,1'-联苯)-4-基-7-氯-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉 (XI-1) ;
- [0052] 2-(4-氯-苯基)-4-(4-N-叔丁氨基-哌啶-1-基)喹啉 (XII-3) ;
- [0053] 2-(4-甲基-苯基)-4-(4-N-叔丁氨基-哌啶-1-基)喹啉 (XIII-7) ;
- [0054] 2-(3,4-二氯-苯基)-4-(4-N-叔丁氨基-哌啶-1-基)喹啉 (XIV-7) ;
- [0055] 2-(4-甲氧基-苯基)-4-(4-N-叔丁氨基-哌啶-1-基)喹啉 (XV-7) ;
- [0056] 7-氯-2-苯基-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基]-乙-1-基}喹啉 (XVI-3) ;
- [0057] 7-氯-2-苯基-4-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基甲基]喹啉 (XVII-5) ;
- [0058] 4-[4-(N,N-二乙氨基)哌啶-1-基羰基]-2-苯基-喹啉 (XVIII-1) ;
- [0059] 2-苯基-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基]-乙-1-基}喹啉 (XIX-2) ;
- [0060] 2-苯基-4-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基甲基]喹啉 (XX-4) ;
- [0061] 2-苯基-4-{1-{4-[苄基(苯乙基)氨基]-哌啶-1-基}-乙-1-基}喹啉 (XXI-3) ;
- [0062] 2-苯基-4-{1-[(1.4'-联哌啶)-1'-基]-乙-1-基}喹啉 (XXII-3) ;
- [0063] 2-苯基-4-{1-[4-(叔丁氨基)-哌啶-1-基]-乙-1-基}喹啉 (XXIII-1) ;
- [0064] 2-(2-萘基)-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基]-乙-1-基}喹啉 (XXIV-2) ;
- [0065] 2-苯基-4-{2-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基]-丙-2-基}喹啉三氟乙酸盐 (XXV-6) ;
- [0066] 7-氯-2-苯基-4-[4-(N,N-二乙氨基甲基)-哌啶-1-基]喹啉 (XXVI-3) ;
- [0067] 2-苯基-4-[4-(N,N-二乙氨基甲基)-哌啶-1-基]喹啉 (XXVII-1) ;
- [0068] 7-氯-2-苯基-4-[(N-苄基哌啶-4-基)-氨基]喹啉 (XXVIII-1) ;
- [0069] 7-氯-2-苯基-4-[N-甲基-N-(N-苄基哌啶-4-基)-氨基]喹啉 (XXIX-1) ;
- [0070] 7-氯-2-苯基-4-[N-甲基-N-(N-1-苯基乙基-哌啶-4-基)-氨基]喹啉 (XXX-2) ;
- [0071] 2-苯基-4-[N-甲基-N-(N-1-苯基乙基-哌啶-4-基)-氨基]喹啉 (XXXI-1) ;
- [0072] N-(1-苄基哌啶-4-基)-7-氯-2-苯基喹啉-4-甲酰胺 (XXXII-1) ;
- [0073] 7-氯-2-苯基-4-[(N-苄基-哌啶-4-基)氨基甲基]喹啉 (XXXIII-1) ;
- [0074] 2-苯基-4-{1-[(N-苄基-哌啶-4-基)氨基]-乙-1-基}喹啉 (XXXIV-1) ;
- [0075] 7-氯-2-苯基-4-{1-[(N-苄基-哌啶-4-基)氨基]-乙-1-基}喹啉 (XXXV-1) ;
- [0076] N^1, N^1 -二甲基- N^2 -(2-萘-2-基-喹啉-4-基)-乙-1,2-二胺 (XXXVI-1) ;
- [0077] N^1, N^1, N^2 -三甲基- N^2 -(2-萘-2-基-喹啉-4-基)-乙-1,2-二胺 (XXXVII-1) ;
- [0078] N^1, N^1, N^2 -三甲基- N^2 -(2-苯基-7-氯-喹啉-4-基甲基)-乙-1,2-二胺 (XXXVIII-1) ;
- [0079] N^1, N^1, N^3 -三甲基- N^3 -[2-(萘-2-基)-喹啉-4-基]-丙-1,3-二胺 (XXXIX-1) ;
- [0080] N^1, N^1 -二甲基- N^3 -(2-苯基喹啉-4-基)丙-1,3-二胺三氟乙酸盐 (XL-2) ;
- [0081] N^1, N^1 -二甲基- N^3 -(2-苯基喹啉-4-基)丙-1,3-二胺 (XLI-1) ;
- [0082] N^1, N^1 -二甲基- N^3 -[2-(萘-2-基)喹啉-4-基]丙-1,3-二胺 (XLII-1) ;
- [0083] N-[3-(二甲氨基)丙基]-7-氯-2-苯基喹啉-4-甲酰胺 (XLIII-1) ;
- [0084] N^1, N^1 -二甲基- N^3 -(7-氯-2-苯基喹啉-4-基甲基)-丙-1,3-二胺 (XLIV-1) ;
- [0085] 2-苯基-4-{1-[4-(吗啉代)-哌啶基]-乙-1-基}喹啉 (XLV-1) ;
- [0086] 在一些其它具体的实施方案中,本发明提供选自如下的化合物:
- [0087] 2-苯基-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉盐酸盐 (I-4) ;

- [0088] 7-氯-2-苯基-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉盐酸盐 (II-4) ;
- [0089] 2-苯基-4-([1.4']-联哌啶-1'-基)喹啉盐酸盐 (III-4) ;
- [0090] 2-苯基-4-(4-N-叔丁氨基-哌啶-1-基)喹啉盐酸盐 (IV-2) ;
- [0091] 2-苯基-4-[(4-吗啉-4-基)哌啶-1基]喹啉盐酸盐 (V-2) ;
- [0092] 2-(2-萘基)-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉盐酸盐 (VI-6) ;
- [0093] 2-(4-溴-苯基)-7-氯-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉盐酸盐 (VII-5) ;
- [0094] 2-(4-溴-苯基)-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉盐酸盐 (VIII-6) ;
- [0095] 2-(1,1'-联苯)-4-基-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉盐酸盐 (IX-2) ;
- [0096] 2-(4-氯-苯基)-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉盐酸盐 (X-6) ;
- [0097] 2-(1,1'-联苯)-4-基-7-氯-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉盐酸盐 (XI-2) ;
- [0098] 2-(4-氯-苯基)-4-(4-N-叔丁氨基-哌啶-1-基)喹啉盐酸盐 (XII-4) ;
- [0099] 2-(4-甲基-苯基)-4-(4-N-叔丁氨基-哌啶-1-基)喹啉盐酸盐 (XIII-8) ;
- [0100] 2-(3,4-二氯-苯基)-4-(4-N-叔丁氨基-哌啶-1-基)喹啉盐酸盐 (XIV-8) ;
- [0101] 2-(4-甲氧基-苯基)-4-(4-N-叔丁氨基-哌啶-1-基)喹啉盐酸盐 (XV-8) ;
- [0102] 7-氯-2-苯基-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基]-乙-1-基}喹啉盐酸盐 (XVI-4) ;
- [0103] 7-氯-2-苯基-4-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基甲基]喹啉盐酸盐 (XVII-6) ;
- [0104] 4-[4-(N,N-二乙氨基)哌啶-1-基羰基]-2-苯基-喹啉盐酸盐 (XVIII-2) ;
- [0105] 2-苯基-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基]-乙-1-基}喹啉盐酸盐 (XIX-3) ;
- [0106] 2-苯基-4-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基甲基]喹啉盐酸盐 (XX-5) ;
- [0107] 2-苯基-4-{1-[4-(苄基(苯乙基)氨基)-哌啶-1-基]-乙-1-基}喹啉盐酸盐 (XXI-4) ;
- [0108] 2-苯基-4-{1-[(1.4'-联哌啶)-1'-基]-乙-1-基}喹啉盐酸盐 (XXII-4) ;
- [0109] 2-苯基-4-{1-[4-(叔丁氨基)-哌啶-1-基]-乙-1-基}喹啉盐酸盐 (XXIII-2) ;
- [0110] 2-(2-萘基)-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基]-乙-1-基}喹啉盐酸盐 (XXIV-3) ;
- [0111] 2-苯基-4-{2-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基]-丙-2-基}喹啉三氟乙酸盐 (XXV-6) ;
- [0112] 7-氯-2-苯基-4-[4-(N,N-二乙氨基甲基)-哌啶-1-基]喹啉盐酸盐 (XXVI-4) ;
- [0113] 2-苯基-4-[4-(N,N-二乙氨基甲基)-哌啶-1-基]喹啉盐酸盐 (XXVII-2) ;
- [0114] 7-氯-2-苯基-4-[(N-苄基哌啶-4-基)-氨基]喹啉盐酸盐 (XXVIII-2) ;
- [0115] 7-氯-2-苯基-4-[N-甲基-N-(N-苄基哌啶-4-基)-氨基]喹啉盐酸盐 (XXIX-2) ;
- [0116] 7-氯-2-苯基-4-[N-甲基-N-(N-1-苯基乙基-哌啶-4-基)-氨基]喹啉盐酸盐 (XXX-3) ;
- [0117] 2-苯基-4-[N-甲基-N-(N-1-苯基乙基-哌啶-4-基)-氨基]喹啉盐酸盐 (XXXI-2) ;
- [0118] N-(1-苄基哌啶-4-基)-7-氯-2-苯基喹啉-4-甲酰胺盐酸盐 (XXXII-2) ;
- [0119] 7-氯-2-苯基-4-[(N-苄基-哌啶-4-基)氨基甲基]喹啉盐酸盐 (XXXIII-2) ;
- [0120] 2-苯基-4-{1-[(N-苄基-哌啶-4-基)氨基]-乙-1-基}喹啉盐酸盐 (XXXIV-2) ;

- [0121] 7-氯-2-苯基-4-{1-[(N-苄基-哌啶-4-基) 氨基]-乙-1-基} 喹啉盐酸盐 (XXXV-2) ;
- [0122] N^1, N^1 -二甲基- N^2 -(2-萘-2-基-喹啉-4-基)-乙-1,2-二胺盐酸盐 (XXXVI-2) ;
- [0123] N^1, N^1, N^2 -三甲基- N^2 -(2-萘-2-基-喹啉-4-基)-乙-1,2-二胺盐酸盐 (XXXVII-2) ;
- [0124] N^1, N^1, N^2 -三甲基- N^2 -(2-苯基-7-氯-喹啉-4-基甲基)-乙-1,2-二胺盐酸盐 (XXXVIII-2) ;
- [0125] N^1, N^1, N^3 -三甲基- N^3 -[2-(萘-2-基)-喹啉-4-基]-丙-1,3-二胺盐酸盐 (XXXIX-2) ;
- [0126] N^1, N^1 -二甲基- N^3 -(2-苯基喹啉-4-基) 丙-1,3-二胺三氟乙酸盐 (XL-2) ;
- [0127] N^1, N^1 -二甲基- N^3 -(2-苯基喹啉-4-基) 丙-1,3-二胺盐酸盐 (XLI-2) ;
- [0128] N^1, N^1 -二甲基- N^3 -[2-(萘-2-基) 喹啉-4-基] 丙-1,3-二胺盐酸盐 (XLII-2) ;
- [0129] N-[3-(二甲氨基) 丙基]-7-氯-2-苯基喹啉-4-甲酰胺盐酸盐 (XLIII-2) ;
- [0130] N^1, N^1 -二甲基- N^3 -(7-氯-2-苯基喹啉-4-基甲基)-丙-1,3-二胺盐酸盐 (XLIV-2) ;
- [0131] 2-苯基-4-{1-[4-(吗啉代)-哌啶基]-乙-1-基} 喹啉盐酸盐 (XLV-1) ;
- [0132] 在另一些具体的实施方案中, 本发明提供式 (Ia) (XIX-2) 的化合物:

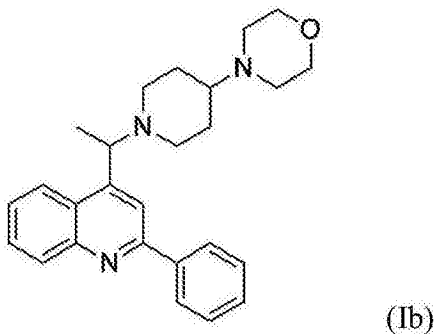
[0133]



[0134] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0135] 在另一个具体的实施方案中, 本发明提供式 (Ib) (XLV-1) 的化合物:

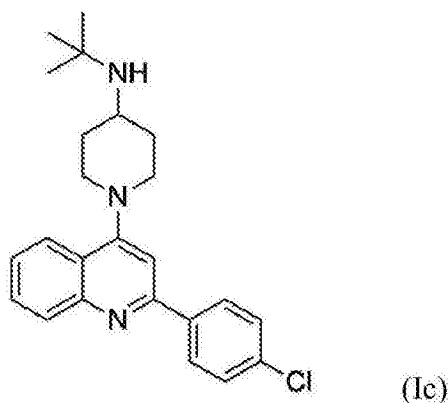
[0136]



[0137] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0138] 在一个具体的实施方案中, 本发明提供式 (Ic) (XII-3) 的化合物:

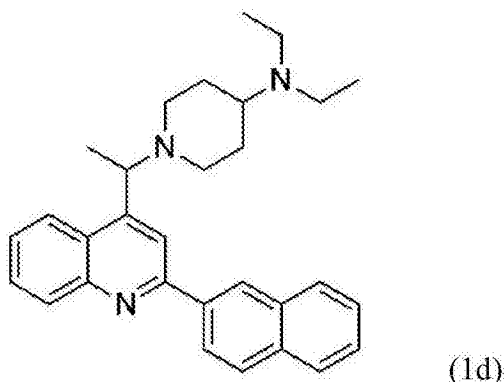
[0139]



[0140] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0141] 在一个具体的实施方案中,本发明提供式 (Id) (XXIV-2) 的化合物:

[0142]



[0143] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0144] 在另一个方面,本发明提供包含治疗有效量的上述化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药和药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体的药物组合物。

[0145] 在一些具体的实施方案中,本发明的药物组合物还包含与一种或多种抗肿瘤药的组合。

[0146] 在一些具体的实施方案中,上述药物组合物包含治疗有效量的本发明化合物,将其配制或共同配制成纳米粒。在一些具体的实施方案中,所述纳米粒包含可生物降解的聚合物组合物。在一些特别具体的实施方案中,所述聚合物基于具有7—240kDa分子量的聚(DL-乳酸-共-乙醇酸);或聚乳酸(PLA和聚乙醇酸(PGA)的共聚物,其中分子比为95:5—50:50。

[0147] 在本发明药物组合物的一些具体的实施方案中,所述纳米粒包含可生物降解的脂质体组合物。

[0148] 在本发明药物组合物的一些具体的实施方案中,所述纳米粒包含生物相容性聚合物或共聚物。

[0149] 在本发明药物组合物的一些具体的实施方案中,所述纳米粒与聚乙二醇(PEG)共价或非共价结合。

[0150] 在本发明药物组合物的一些具体的实施方案中,所述纳米粒具有约80—约600nm的平均大小。

[0151] 在本发明药物组合物的一些具体的实施方案中,本发明的活性化合物与至少一种有治疗活性的抗癌药结合。

[0152] 在一些具体的实施方案中,本发明的药物组合物适合于口服-、胃肠外-、眼-、透皮-、鼻-施用或用于吸入。

[0153] 在本发明药物组合物的一些具体的实施方案中,所述纳米粒包含选自PLGA纳米粒、PLGA-PEG纳米粒(嵌段类型AB、BA、ABA或BAB,其中A=PLGA且B=PEG)和靶向纳米粒的选项。

[0154] 在本发明药物组合物的一些具体的实施方案中,所述纳米粒是包含信号传导模体的靶向纳米粒。

[0155] 在一些具体的实施方案中,本发明的药物组合物包含治疗有效量的本发明化合物和治疗有效量的一种或多种抗癌药的组合,其中构成该组合的成分用于同时、单独或依次用于癌症疗法中。

[0156] 在本发明药物组合物的具体实施方案中,所述抗肿瘤药选自依维莫司、氯喹、羟氯喹、曲贝替定、abraxane、TLK 286、AV-299、DN-101、帕唑帕尼、GSK690693、RTA 744、ON 0910、Na、AZD 6244 (ARRY-142886)、AMN-107、TKI-258、GSK461364、AZD 1152、恩扎陶林、凡德他尼、ARQ-197、MK-0457、MLN8054、PHA-739358、R-763、AT-9263、培美曲塞、埃罗替尼、达沙替尼、尼洛替尼、decatanib、帕尼单抗、氨柔比星、奥戈伏单抗、Lep-etu、诺拉曲塞、azd2171、巴他布林、奥法本单抗、扎木单抗、艾特唑林、粉防己碱、卢比替康、替米利芬、奥利美生、替西木单抗、伊匹木单抗、棉酚、Bio 111、131-I-TM-601、ALT-110、BIO 140、CC 8490、西仑吉肽、吉马替康、IL13-PE38QQR、TNO 1001、IPdR1KRX-0402、硫恩酮、LY 317615、碘[131I]抗肌腱蛋白单抗81C6、vitespan、Rta 744、Sdx 102、他仑帕奈、阿曲生坦、Xr 311、罗米地新、ADS-100380、舒尼替尼、5-氟尿嘧啶、vorinostat、依托泊苷、吉西他滨、多柔比星、伊立替康、多柔比星脂质体、5'-脱氧-5-氟尿苷、长春新碱、替莫唑胺、ZK-304709、塞利西利、PD0325901、AZD-6244、卡培他滨、L-谷氨酸、N-[4-[2-(2-氨基-4,7-二氢-4-氧代-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙基]苯甲酰基]-二钠盐七水合物、喜树碱、PEG-标记的伊立替康、他莫昔芬、枸橼酸托瑞米芬、阿那曲唑、依西美坦、来曲唑、DES(二乙基己烯雌酚)、雌二醇、雌激素、结合雌激素、贝伐单抗、IMC-1C11、CHIR-258、3-[5-(甲基磺酰基哌啶甲基)-吡啶基]-喹诺酮、伐他拉尼、AG-013736、AVE-0005、[D-Ser(But)₆,Azgly₁₀](pyro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(But)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH₂的乙酸盐、乙酸[C₅₉H₈₄N₁₈O₁₄-(C₂H₄O₂)_x],其中x=1-2.4、醋酸戈舍瑞林、醋酸亮丙瑞林、双羟萘酸曲普瑞林、醋酸甲羟孕酮、己酸羟孕酮、醋酸甲地孕酮、雷洛昔芬、比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特、醋酸甲地孕酮、CP-724714、TAK-165、HKI-272、埃罗替尼、拉帕拉尼、卡纳替尼、ABX-EGF抗体、艾比特思、EKB-569、PKI-166、GW-572016、氯那法尼、BMS-214662、替匹法尼、氨磷汀、NVP-LAQ824、辛二酰苯胺异羟肟酸(suberoyl analide hydroxamic acid)、丙戊酸、制滴菌素A、FK-228、SU11248、索拉非尼、KRN951、氨鲁米特、安吡啶、阿那格雷、L-天冬酰胺酶、卡介苗(BCG)疫苗、博来霉素、布舍瑞林、白消安、卡铂、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨、氯屈膦酸盐、环丙孕酮、阿糖胞苷、达卡巴嗪、更生霉素、柔红霉素、己烯雌酚、表柔比星、氟达拉滨、氟氢可的松、氟甲睾酮、氟他胺、吉西他滨、格列卫、羟基脲、伊达比星、异环磷酰胺、伊马替尼、亮丙瑞林、左旋咪唑、洛莫司汀、氮芥、美法仑、6-巯嘌呤、美司钠、甲氨蝶呤、丝裂霉素、米托坦、米托蒽醌、尼鲁米特、奥曲肽、奥沙利铂、帕米膦酸盐、喷司他丁、普利霉素、卟菲尔钠、丙卡巴肼、雷替曲塞、利妥昔单抗、链脲菌素、替尼泊苷、睾酮、沙立度胺、硫鸟嘌呤、塞替派、维

a酸、长春地辛、13-顺式-维生素A酸、苯丙氨酸氮芥、尿嘧啶氮芥、雌氮芥、六甲蜜胺、氟尿苷、5-脱氧尿苷、胞嘧啶阿糖核苷、6-巯嘌呤、脱氧助间型霉素、骨化三醇、戊柔比星、普卡霉素、长春碱、长春瑞滨、托泊替康、雷佐生、马立马司他、COL-3、新伐司他、BMS-275291、角鲨胺、内皮他丁、SU5416、SU6668、EMD121974、白细胞介素-12、1M862、血管他丁、vitaxin、屈洛昔芬、艾多昔芬、螺内酯、非那雄胺、西咪替丁、曲妥珠单抗、地尼白介素2、吉非替尼、硼替佐米、紫杉醇、伊立替康、托泊替康、多柔比星、多西他赛、长春瑞滨、贝伐珠单抗(单克隆抗体)和艾比特思、无克列莫佛的紫杉醇、epithilone B、BMS-247550、BMS-310705、屈洛昔芬、4-羟基他莫昔芬、哌喷昔芬、ERA-923、阿佐昔芬、氟维司群、阿考比芬、拉索昔芬、艾多昔芬、TSE-424、HMR-3339、ZK186619、PTK787/ZK 222584、VX-745、PD 184352、雷帕霉素、40-0-(2-羟基乙基)-雷帕霉素、坦罗莫司、AP-23573、RAD001、ABT-578、BC-210、LY294002、LY292223、LY292696、LY293684、LY293646、渥曼青霉素、ZM336372、1-779,450、PEG-非格司亭、促红血球生成素、红细胞生成素、粒细胞集落刺激因子、唑来膦酸盐、泼尼松、西妥昔单抗、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、组氨瑞林、聚乙二醇干扰素 α -2a、干扰素 α -2a、聚乙二醇干扰素 α -2b、干扰素 α -2b、阿扎胞苷、PEG-L-天冬酰胺酶、来那度胺、吉妥珠单抗、氢化可的松、白细胞介素-11、右雷佐生、阿仑珠单抗、全反式维甲酸、酮康唑、白细胞介素-2、甲地孕酮、氮芥、甲泼尼龙、替伊莫单抗、雄激素、地西他滨、六甲蜜胺、贝沙罗汀、托西莫单抗、三氧化二砷、可的松、editronate、米托坦、环孢菌素、柔红霉素脂质体、Edwina-天冬酰胺酶、锶89、卡索匹坦、奈妥匹坦、NK-1受体拮抗剂、帕洛诺司琼、阿瑞吡坦、苯海拉明、羟嗪、甲氧氯普胺、劳拉西泮、阿普唑仑、氟哌啶醇、氟哌利多、屈大麻酚、地塞米松、甲泼尼龙、丙氯拉嗪、格拉司琼、昂丹司琼、多拉司琼、托烷司琼、sspegfilgrastim、阿法依伯汀和达依泊汀 α 、伊匹木单抗、vemurafenib、FLT-3抑制剂、VEGFR抑制剂、EGFR TK抑制剂、aurora激酶抑制剂、PIK-1调节剂、Bcl-2抑制剂、HDAC抑制剂、c-MET抑制剂、PARP抑制剂、Cdk抑制剂、EGFR TK抑制剂、IGFR-TK抑制剂、抗-HGF抗体、PI3激酶抑制剂、mTOR抑制剂、AKT抑制剂、JAK/STAT抑制剂、关卡-1或2抑制剂、成簇黏附激酶抑制剂、Map激酶(mek)抑制剂、VEGF俘获抗体及其混合物。

[0157] 在一些实施方案中,本发明的药物组合物适合于缓释或持续释放。

[0158] 在另一个方面,本发明提供用于疗法的化合物,其特别地用于治疗 and/或预防增殖性疾病和/或肿瘤性疾病。

[0159] 在一些具体的实施方案中,所述增殖性疾病和/或肿瘤性疾病选自:癌;食道癌、头癌、脑癌、肾癌、肝癌、肺癌、鼻咽癌、颈癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌或胃癌;白血病(例如急性髓性白血病、急性淋巴细胞白血病、急性早幼粒细胞白血病(APL)、急性T-细胞成淋巴细胞性白血病、成人T细胞白血病、嗜碱细胞性白血病、嗜酸性白血病、粒细胞白血病、多毛细胞白血病、白细胞减少性白血病、淋巴性白血病、成淋巴细胞性白血病、淋巴细胞白血病、巨核细胞白血病、小原粒型白血病、单核细胞性白血病、中性白细胞白血病和干细胞白血病);恶性淋巴瘤、恶性黑素瘤;骨髓增生性疾病;肉瘤;中枢神经系统肿瘤;种系肿瘤;睾丸癌;甲状腺癌;星形细胞瘤;结肠癌、黑素瘤和混合型瘤形成。

[0160] 在另一个方面,本发明提供用于治疗 and/或预防增殖性疾病和/或肿瘤性疾病的方法,包含下列步骤:对此需要的人或动物施用治疗有效量的本发明的化合物或包含该化合物的药物组合物。

[0161] 在另一个方面,本发明提供用于抑制癌干细胞(CSC)、肿瘤起始细胞、与癌症相关的间充质-样细胞、间充质癌细胞或间充质细胞生长或分化的方法,包含下列步骤:对此需要的人或动物施用治疗有效量的本发明的化合物或包含该化合物的药物组合物。

[0162] 附图简述

[0163] 本发明的上述和其它的特征和优点通过如下实施例并且参照附图更显而易见,其中:

[0164] 图1显示以18 μ M测试的化合物XIX-3与充分描述的抗癌药的组合在HT-29细胞系(人结肠的结肠直肠癌)中的组合效果[组合指数(CI)分析]。这些前期结果证实化合物XIX-3与标准化疗剂的组合在HT29细胞系中的协同作用(组合指数:CI<1);

[0165] 图2显示化合物XIX-3与威罗菲尼(Zelboraf)组合对SK-MEL-28细胞系(人皮肤恶性黑色素瘤细胞系)的细胞存活率的组合效果的Bliss独立性模型分析。化合物XIX-3与威罗菲尼组合的Bliss独立性模型分析显示总体累加的效果。SK-MEL-28细胞系表达突变的B-Raf突变V600E和野生型N-Ras;

[0166] 图3显示化合物XIX-3与威罗菲尼组合对A375细胞系(人皮肤恶性黑色素瘤细胞系)的细胞存活率的组合效果的Bliss独立性模型分析。化合物XIX-3与威罗菲尼组合的Bliss独立性模型分析显示总体累加的效果。A375细胞系表达突变的B-Raf突变600E;

[0167] 图4显示化合物XXIV-3与阿糖胞苷组合对MOLM-14细胞系(人急性髓性白血病细胞系)的细胞存活率的组合效果的Bliss独立性模型分析。化合物XXIV-3与阿糖胞苷组合的Bliss独立性模型分析显示总体累加的效果。MOLM-14细胞系表达FLT3/ITD突变;

[0168] 图5显示通过动态光散射技术,使用NanoSizer Zeta Series, Malverne Instruments测定的PLGA-PLGAPEG:XIX-2纳米粒的粒径分布。这种动态光散射技术(DLS)分析显示纳米粒大小的流体直径平均值为173nm且多分散性指数(PDI)为0.103;

[0169] 图6显示化合物XII-3在CDCl₃中的¹H NMR光谱;

[0170] 图7显示化合物XII-4在DMSO-d₆中的¹H NMR光谱;

[0171] 图8显示化合物XII-4在DMSO-d₆+D₂O中的¹H NMR光谱;

[0172] 图9显示化合物XIX-2在CDCl₃中的¹H NMR光谱;

[0173] 图10显示化合物XIX-3在DMSO-d₆中的¹H NMR光谱;

[0174] 图11显示化合物XIX-3在D₂O中的¹H NMR光谱;

[0175] 图12显示化合物XIX-3在DMSO-d₆+D₂O中的¹H NMR光谱;

[0176] 图13显示化合物XXIV-2在CD₃OD中的¹H NMR光谱;

[0177] 图14显示化合物XXIV-2在CDCl₃中的¹H NMR光谱;

[0178] 图15显示化合物XXIV-3在DMSO-d₆中的¹H NMR光谱;

[0179] 图16显示化合物XXIV-3在DMSO-d₆+D₂O中的¹H NMR光谱;且

[0180] 图17显示化合物XLV-1在DMSO-d₆中的¹H NMR光谱。

[0181] 详细描述

[0182] 在本说明书中,单独或与其它基团组合的术语“烷基”是指1-20个碳原子、优选1-16个碳原子、更优选1-10个碳原子的支链或直链一价饱和脂族烃基。

[0183] 单独或组合的术语“低级烷基”或“C₁-C₆-烷基”表示1-6个碳原子的直链或支链烷基,优选1-5个碳原子的直链或支链烷基,且特别优选1-3个碳原子的直链或支链烷基。直链

或支链C₁-C₆烷基的实例是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、异构的戊基、异构的己基和异构的庚基,优选甲基和乙基,且最优选甲基。

[0184] 术语“低级烷氧基”或“C₁-C₆-烷氧基”是指基团R'-O-,其中R'是低级烷基,且术语“低级烷基”具有上述给出的含义。低级烷氧基的实例是甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基和叔丁氧基,优选甲氧基和乙氧基,且最优选乙氧基。

[0185] 术语“低级烯基”或“C₂-C₆-烯基”表示包含烯键和2-6个、优选2-5个、特别优选2-4个碳原子的直链或直链烃残基。烯基的实例是乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、异丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基和异丁烯基。优选的实例是2-丙烯基。

[0186] 术语“环烷基”或“C₃-C₆-环烷基”表示包含3-6个碳原子的饱和碳环基团,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。尤其优选环丁基和环戊基。

[0187] 术语“杂环基团”表示完全饱和或不饱和的包括芳族或非芳族的环状基团,例如5-6元单环基团或7-11元双环环系,其具有至少一个杂原子。杂环基团的每个环可以具有至少一个选自氮原子、氧原子和/或硫原子的杂原子。优选的杂环基团是哌啶和吗啉。

[0188] 术语“卤素”是指氟、氯、溴和碘,其中优选氟、氯和溴。

[0189] 术语“低级卤代烷基”或“卤代-C₁-6-烷基”是指具有至少一个卤素原子的低级烷基。

[0190] 术语“羧基”是指基团-COOH。

[0191] 术语“低级羧基烷基”或“羧基-C₁-6-烷基”是指具有至少一个羧基的低级烷基。

[0192] 术语“杂芳基”通常是指芳族5-或11-元环,其包含至少一个杂原子且还可以包含一个或两个选自氮、氧和/或硫的原子,例如吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、2-氧代-1,2-二氢吡啶基、噁二唑基、异噁唑基、噻二唑基、四唑基、吡唑基、咪唑基、噻吩基、呋喃基、噁唑基、异噻唑基和噻唑基。术语“杂芳基”还指包含两个5-或6-元环的双环芳族或部分不饱和基团,其中一个或两个环可以包含1、2或3个选自氮、氧或硫的原子,例如喹啉基、异喹啉基、噌啉基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、呋喃基、噁唑基、异噻唑基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、喹喔林基、苯并噻唑基、苯并三唑基、吡啶基、咪唑基、3,4-二氢-1H-异喹啉基和3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪基。优选的杂芳基是吡啶基和吡嗪基。

[0193] 术语“药学上可接受的盐”是指保持游离碱或游离酸的生物有效性和特性、非生物学或另外不期望的那些盐。所述盐用无机酸和有机酸形成,所述无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等,优选盐酸,所述有机酸例如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、水杨酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、N-乙酰半胱氨酸等。此外,这些盐可以通过将无机碱或有机碱添加到游离酸中制备。衍生自无机碱的盐包括、但不限于钠、钾、锂、铵、钙、镁的盐等。衍生自有机碱的盐包括、但不限于如下的盐:伯、仲和叔胺类;取代的胺,包括天然存在的取代的胺类;环状胺类;和碱性离子交换树脂,例如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三异丙胺、乙醇胺、赖氨酸、精氨酸、N-乙基哌啶、哌啶、聚胺(polyamine)树脂等。式I的化合物还可以以两性离子形式存在。

[0194] 式I的化合物的特别优选的药学上可接受的盐是盐酸盐。

[0195] 式I的化合物还可以被溶剂化,例如水化。溶剂化可以在制备过程中进行或可以例

如作为式I或II的最初无水的化合物的吸湿特性的结果发生(水化)。术语“药学上可接受的盐”还包括生理学可接受的溶剂合物。

[0196] “异构体”是具有相同分子式、但性质或其原子结合顺序或其原子空间排列不同的化合物。其原子空间排列不同的异构体称作“立体异构体”。彼此为非镜像的立体异构体称作“非对映异构体”，且为不能重叠镜像的立体异构体称作“对映体”或有时的光学异构体。

[0197] 本文所用的术语“受试者”或“患者”可以互换使用。本文所用的术语“受试者”或“患者”是指动物(例如鸟类、爬行动物和哺乳动物)，优选哺乳动物，包括非灵长类(例如骆驼、驴、斑马、牛、猪、马、山羊、绵羊、猫、狗、家兔和小鼠)和灵长类(例如猴子、黑猩猩和人)，且最优选人。

[0198] 本文所用的术语“治疗”和“疗法”可以指可以用于预防、治疗、处置或改善疾病包括病毒感染或与之相关的症状、癌症等的任意的方案、方法、组合物、制剂和/或活性剂。在一些实施方案中，术语“治疗”和“疗法”是指生物学疗法、支持性疗法和/或其它可用于治疗、处置、预防或改善本领域技术人员已知的不同疾病的疗法。

[0199] 术语化合物的“治疗有效量”是指有效预防、缓解或改善疾病症状或延长所治疗受试者存活期的化合物用量。治疗有效量的确定属于本领域技术人员的范畴。本发明化合物的治疗有效量或剂量可以在宽范围内改变且可以按照本领域公知的方式测定。可以在每种具体情况中根据个体需要调整这种剂量，包括所施用的具体的化合物、施用途径、待治疗的病症以及待治疗的患者。一般地，在对体重约为70kg的成年人口服或胃肠外施用的情况中，0.1mg—5g、优选约0.1mg—1g、更优选0.5mg—500mg且最优选约1mg—300mg的每日剂量应是适合的，不过，当指示时，可以超过上限。可以将每日剂量作为单剂量或分次剂量施用，或对于胃肠外施用而言，可以作为连续输注给予。

[0200] 术语“药学上可接受的载体”意在包括与药物施用相容性的任意和所有材料，包括溶剂、分散介质、包衣材料、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂和与药物施用相容的其它材料和化合物。在除外的与活性化合物不相容的任何常用介质或试剂的情况中，关注其在本发明组合物中的应用。还可以将补充的活性化合物掺入组合物。

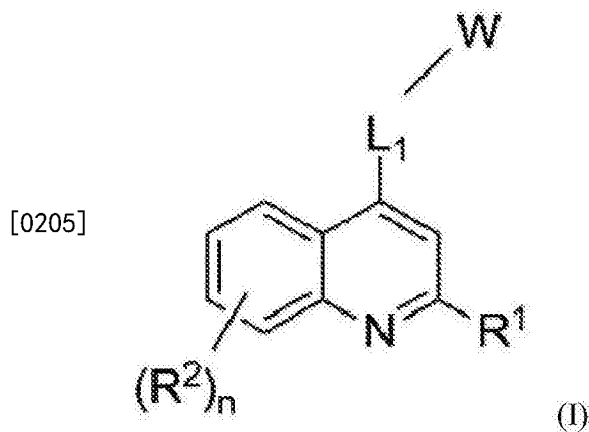
[0201] 本文所用的术语“治疗(treat)”、“治疗(treatment)”和“治疗(treating)”在施用疗法给受试者以治疗病毒感染的环境中是指因施用疗法或疗法组合产生的如下效果的1、2、3、4、5或5种以上：(i)减轻或改善疾病和/或与之相关的症状的严重性；(ii)缩短疾病和/或与之相关的症状的期限；(iii)使疾病和/或与之相关的症状消退；(iv)降低病原体滴度；(v)减少与疾病相关的器官衰竭；(vi)减少受试者住院；(vii)减少住院期限；(viii)增加受试者存活率；(ix)消除感染；(x)抑制感染和/或与之相关的症状进展；(xi)预防病毒从细胞、组织或受试者的扩散至另一细胞、组织或受试者；和/或(xii)增强或改善另一种疗法的治疗效果。

[0202] “前药”是指在生物系统内转成本发明化合物的化合物。前药是无活性的化学衍生物或活性低于药物自身。在体内施用和扩散后，前药衍生物进行一种或多种代谢过程，其释放活性药物。前药转化成药物通常在酶过程的控制下进行(通常通过代谢方式，例如水解、还原或氧化)，而其在体内扩散过程中较少通过传统的化学反应进行。载体与药物之间的连接可以是、但不限于酯、酰胺、碳酸酯、氨基甲酸酯、亚胺、缩醛、醚(例如葡萄糖酸缀合(glucoro conjugation))可氧化官能团和分子系统、可还原官能团和分子系统、光敏化官

能团和光敏化分子系统。例如,包含羟基的化合物的酯前药可以通过在体内水解被转化成母体分子。包含羟基的本发明化合物的适合的酯类是,例如乙酸酯、柠檬酸酯、乳酸酯、酒石酸酯、丙二酸酯、草酸酯、水杨酸酯、丙酸酯、琥珀酸酯、富马酸酯、马来酸酯、亚甲基-双- β -羟基萘甲酸酯、龙胆酸酯、羟乙磺酸酯、二-对-甲苯酰基酒石酸酯、甲磺酸酯、乙磺酸酯、苯磺酸酯、对甲苯磺酸酯、环己基氨基磺酸酯和奎尼酸酯。作为另一个实例,包含羧基的本发明化合物的酯前药可以通过在体内水解被转化成母体分子(F.J.Leinweber, Drug Metab. Res., 18:379, 1987描述了酯前药的实例,将该文献引入本文参考)。类似地,包含氨基的化合物的酰基前药可以通过在体内水解被转化成母体分子(这些和其它官能团的前药的实例,包括胺类,其描述在Prodrugs: Challenges and Rewards (第1和2部分)中;Ed V. Stella, R. Borchardt 等人, Springer, 2007, 将该文献引入本文参考)。

[0203] 前药载体系统通常用于增加水溶性或脂溶性、降低毒性、增加敏感性化合物的化学和生物学稳定性、增加体内的循环时间($T_{1/2}$)和器官分布(PK-PD分布)和位点特异性靶向。

[0204] 在第一个方面,本发明提供式(I)的化合物:



[0206] 其中

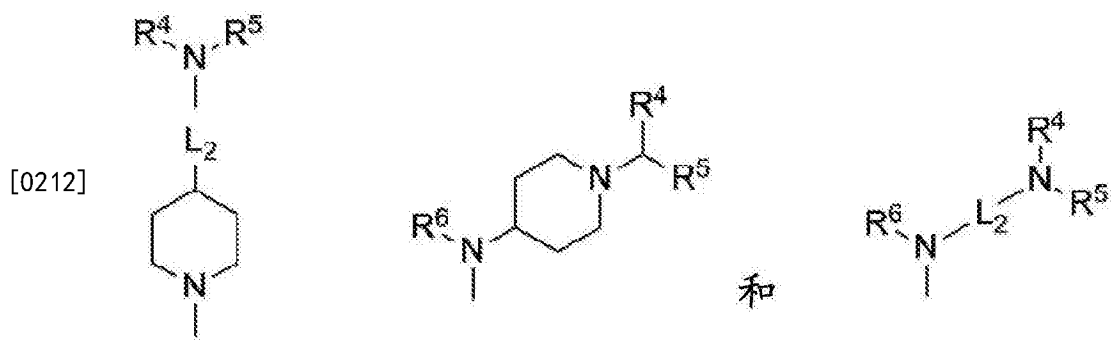
[0207] R^1 选自任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、包含1、2或3个独立地选自O、N和S的杂原子的任选取代的5至9-元环;

[0208] R^2 选自Cl、F、I、Br、 C_1 - C_6 烷基、被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、羟基、硝基或 NR^7R^8 、 NR^7 -(CO)- R^8 、 NR^7 -(CO)-O- R^8 、 NR^7 -(CO)- NR^7R^8 、O-(CO)- R^7 、O-(CO)-O- R^7 、O-(CO)- NR^7R^8 、(CO)- R^7 、(CO)-O- R^7 、(CO)- NR^7R^8 、 SO_2 - R^7 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 NR^7 - SO_2 - R^8 , 其中 R^7 和 R^8 独立地表示氢、 C_1 - C_6 烷基、苯基(任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自Cl、F、I、Br、 C_1 - C_6 烷基、被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、羟基、氰基、硝基或 NR^7R^8)或苄基(任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自 Cl、F、I、Br、 C_1 - C_6 烷基、被一个或多个卤素取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、羟基、氰基、硝基或 NR^7R^8)、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基芳基和杂芳基;

[0209] L^1 选自价键或选自任选取代的 C_1 - C_{14} 烷基(- R^3)、N(- R^3)、C=O、(CO)-O、(CO)- NR^7 和O;

[0210] n是0、1、2、3或4;

[0211] W选自:



[0213] 其中

[0214] L_2 选自价键或选自任选取代的 C_1-C_{14} 烷基($-R^3$)、 $N(-R^3)$ 、 $C=O$ 、 $(CO)-O$ 、 $(CO)-NR^7$ 和 O ；其中 R^3 选自 H 、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环烷基、任选取代的 C_1-C_8 -烷基、任选取代的 C_2-C_8 -烯基、任选取代的 C_2-C_8 -炔基、任选取代的 C_3-C_{12} 环烷基和任选取代的 C_3-C_{12} 环烯基；且其中 R^7 如上述所定义；

[0215] R^4 和 R^5 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基或苯基(任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自 Cl 、 F 、 I 、 Br 、 C_1-C_6 烷基、被一个或多个卤素取代的 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、羟基、氰基、硝基或 NR^7R^8)或苄基(其中苯基任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自 Cl 、 F 、 I 、 Br 、 C_1-C_6 烷基、被一个或多个卤素取代的 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、羟基、氰基、硝基或 NR^7R^8)或 CH_2-CH_2 -苯基(其中苯基任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自 Cl 、 F 、 I 、 Br 、 C_1-C_6 烷基、被一个或多个卤素取代的 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、羟基、氰基、硝基或 NR^7R^8)、 $(CO)-R^7$ 、 $(CO)-OR^7$ 、 $(CO)-NR^7R^8$ 、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基、单环或双环杂芳基或 R^4 和 R^5 连接成杂环基团；

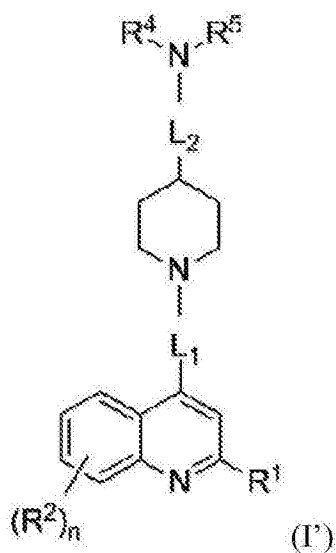
[0216] R^6 选自 H 、 C_1-C_6 烷基、单环或双环环烷基、烯基、炔基、芳基和杂芳基；

[0217] 其中术语“任选被取代的”是指任选被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自 Cl 、 F 、 I 、 Br 、 C_1-C_6 烷基、被一个或多个卤素取代的 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、羟基、氰基、硝基或 NR^7R^8 ,其中 R^7 和 R^8 独立地表示氢、 C_1-C_6 烷基、苯基(任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自 Cl 、 F 、 I 、 Br 、 C_1-C_6 烷基、被一个或多个卤素取代的 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、羟基、氰基、硝基或 NR^7R^8)或苄基(任选被一个或多个取代基取代,所述取代基选自 Cl 、 F 、 I 、 Br 、 C_1-C_6 烷基、被一个或多个卤素取代的 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、羟基、氰基、硝基或 NR^7R^8)、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基芳基和杂芳基；

[0218] 及其任意药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0219] 本发明化合物的一个具体的实施方案包括具有式(I')的化合物：

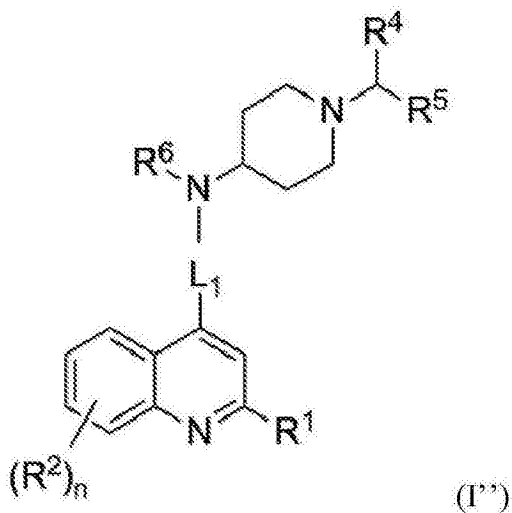
[0220]



[0221] 其中 L_1 、 L_2 、 R^1 、 R^2 、 R^4 和 R^5 如上述所定义；及其任意药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0222] 本发明化合物的另一个具体的实施方案包括具有式(I'')的化合物：

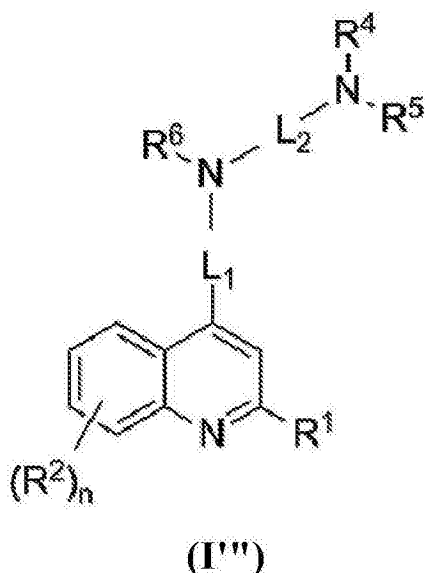
[0223]



[0224] 其中 L_1 、 L_2 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 和 R^6 如上述所定义；及其任意药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0225] 本发明化合物的又一个具体的实施方案包括具有式(I'')的化合物：

[0226]



[0227] 其中 L_1 、 L_2 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 和 R^6 如上述所定义；及其任意药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0228] 本发明的一些优选化合物如下：

[0229] 2-苯基-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉 (I-3)；

[0230] 7-氯-2-苯基-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉 (II-3)；

[0231] 2-苯基-4-([1,4']-联哌啶-1'-基)喹啉 (III-3)；

[0232] 2-苯基-4-(4-N-叔丁氨基-哌啶-1-基)喹啉 (IV-1)；

[0233] 2-苯基-4-[(4-吗啉-4-基)哌啶-1-基]喹啉 (V-1)；

[0234] 2-(2-萘基)-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉 (VI-5)；

[0235] 2-(4-溴-苯基)-7-氯-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉 (VII-4)；

[0236] 2-(4-溴-苯基)-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉 (VIII-5)；

[0237] 2-(1,1'-联苯)-4-基-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉 (IX-1)；

[0238] 2-(4-氯-苯基)-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉 (X-5)；

[0239] 2-(1,1'-联苯)-4-基-7-氯-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉 (XI-1)；

[0240] 2-(4-氯-苯基)-4-(4-N-叔丁氨基-哌啶-1-基)喹啉 (XII-3)；

[0241] 2-(4-甲基-苯基)-4-(4-N-叔丁氨基-哌啶-1-基)喹啉 (XIII-7)；

[0242] 2-(3,4-二氯-苯基)-4-(4-N-叔丁氨基-哌啶-1-基)喹啉 (XIV-7)；

[0243] 2-(4-甲氧基-苯基)-4-(4-N-叔丁氨基-哌啶-1-基)喹啉 (XV-7)；

[0244] 7-氯-2-苯基-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基]-乙-1-基}喹啉 (XVI-3)；

[0245] 7-氯-2-苯基-4-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基甲基]喹啉 (XVII-5)；

[0246] 4-[4-(N,N-二乙氨基)哌啶-1-基羰基]-2-苯基-喹啉 (XVIII-1)；

[0247] 2-苯基-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基]-乙-1-基}喹啉 (XIX-2)；

[0248] 2-苯基-4-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基甲基]喹啉 (XX-4)；

[0249] 2-苯基-4-{1-{4-[苄基(苄基)氨基]-哌啶-1-基]-乙-1-基}喹啉 (XXI-3)；

[0250] 2-苯基-4-{1-[(1,4'-联哌啶)-1'-基]-乙-1-基}喹啉 (XXII-3)；

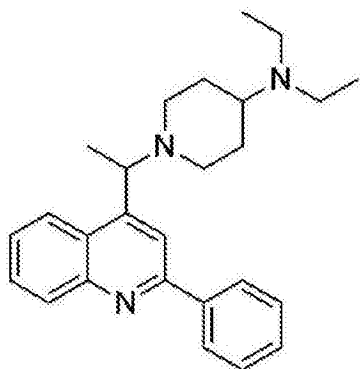
[0251] 2-苯基-4-{1-[4-(叔丁氨基)-哌啶-1-基]-乙-1-基}喹啉 (XXIII-1)；

[0252] 2-(2-萘基)-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基]-乙-1-基}喹啉 (XXIV-2)；

- [0253] 2-苯基-4-{2-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基]-丙-2-基}喹啉三氟乙酸盐 (XXV-6) ;
- [0254] 7-氯-2-苯基-4-[4-(N,N-二乙氨基甲基)-哌啶-1-基]喹啉 (XXVI-3) ;
- [0255] 2-苯基-4-[4-(N,N-二乙氨基甲基)-哌啶-1-基]喹啉 (XXVII-1) ;
- [0256] 7-氯-2-苯基-4-[(N-苄基哌啶-4-基)-氨基]喹啉 (XXVIII-1) ;
- [0257] 7-氯-2-苯基-4-[N-甲基-N-(N-苄基哌啶-4-基)-氨基]喹啉 (XXIX-1) ;
- [0258] 7-氯-2-苯基-4-[N-甲基-N-(N-1-苯基乙基-哌啶-4-基)-氨基]喹啉 (XXX-2) ;
- [0259] 2-苯基-4-[N-甲基-N-(N-1-苯基乙基-哌啶-4-基)-氨基]喹啉 (XXXI-1) ;
- [0260] N-(1-苄基哌啶-4-基)-7-氯-2-苯基喹啉-4-甲酰胺 (XXXII-1) ;
- [0261] 7-氯-2-苯基-4-[(N-苄基-哌啶-4-基)氨基甲基]喹啉 (XXXIII-1) ;
- [0262] 2-苯基-4-{1-[(N-苄基-哌啶-4-基)氨基]-乙-1-基}喹啉 (XXXIV-1) ;
- [0263] 7-氯-2-苯基-4-{1-[(N-苄基-哌啶-4-基)氨基]-乙-1-基}喹啉 (XXXV-1) ;
- [0264] N^1, N^1 -二甲基- N^2 -(2-萘-2-基-喹啉-4-基)-乙-1,2-二胺 (XXXVI-1) ;
- [0265] N^1, N^1, N^2 -三甲基- N^2 -(2-萘-2-基-喹啉-4-基)-乙-1,2-二胺 (XXXVII-1) ;
- [0266] N^1, N^1, N^2 -三甲基- N^2 -(2-苯基-7-氯-喹啉-4-基甲基)-乙-1,2-二胺 (XXXVIII-1) ;
- [0267] N^1, N^1, N^3 -三甲基- N^3 -[2-(萘-2-基)-喹啉-4-基]-丙-1,3-二胺 (XXXIX-1) ;
- [0268] N^1, N^1 -二甲基- N^3 -(2-苯基喹啉-4-基)丙-1,3-二胺三氟乙酸盐 (XL-2) ;
- [0269] N^1, N^1 -二甲基- N^3 -(2-苯基喹啉-4-基)丙-1,3-二胺 (XLI-1) ;
- [0270] N^1, N^1 -二甲基- N^3 -[2-(萘-2-基)喹啉-4-基]丙-1,3-二胺 (XLII-1) ;
- [0271] N-[3-(二甲氨基)丙基]-7-氯-2-苯基喹啉-4-甲酰胺 (XLIII-1) ;
- [0272] N^1, N^1 -二甲基- N^3 -(7-氯-2-苯基喹啉-4-基甲基)-丙-1,3-二胺 (XLIV-1) ;
- [0273] 2-苯基-4-{1-[4-(吗啉代)-哌啶基]-乙-1-基}喹啉 (XLV-1) ;
- [0274] 本发明的一些优选的盐如下:
- [0275] 2-苯基-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉盐酸盐 (I-4) ;
- [0276] 7-氯-2-苯基-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉盐酸盐 (II-4) ;
- [0277] 2-苯基-4-([1.4']-联哌啶-1'-基)喹啉盐酸盐 (III-4) ;
- [0278] 2-苯基-4-(4-N-叔丁氨基-哌啶-1-基)喹啉盐酸盐 (IV-2) ;
- [0279] 2-苯基-4-[(4-吗啉-4-基)哌啶-1-基]喹啉盐酸盐 (V-2) ;
- [0280] 2-(2-萘基)-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉盐酸盐 (VI-6) ;
- [0281] 2-(4-溴-苯基)-7-氯-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉盐酸盐 (VII-5) ;
- [0282] 2-(4-溴-苯基)-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉盐酸盐 (VIII-6) ;
- [0283] 2-(1,1'-联苯)-4-基-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉盐酸盐 (IX-2) ;
- [0284] 2-(4-氯-苯基)-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉盐酸盐 (X-6) ;
- [0285] 2-(1,1'-联苯)-4-基-7-氯-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉盐酸盐 (XI-2) ;
- [0286] 2-(4-氯-苯基)-4-(4-N-叔丁氨基-哌啶-1-基)喹啉盐酸盐 (XII-4) ;
- [0287] 2-(4-甲基-苯基)-4-(4-N-叔丁氨基-哌啶-1-基)喹啉盐酸盐 (XIII-8) ;
- [0288] 2-(3,4-二氯-苯基)-4-(4-N-叔丁氨基-哌啶-1-基)喹啉盐酸盐 (XIV-8) ;
- [0289] 2-(4-甲氧基-苯基)-4-(4-N-叔丁氨基-哌啶-1-基)喹啉盐酸盐 (XV-8) ;

- [0290] 7-氯-2-苯基-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基]-乙-1-基}喹啉盐酸盐 (XVI-4) ;
- [0291] 7-氯-2-苯基-4-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基甲基]喹啉盐酸盐 (XVII-6) ;
- [0292] 4-[4-(N,N-二乙氨基)哌啶-1-基羰基]-2-苯基-喹啉盐酸盐 (XVIII-2) ;
- [0293] 2-苯基-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基]-乙-1-基}喹啉盐酸盐 (XIX-3) ;
- [0294] 2-苯基-4-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基甲基]喹啉盐酸盐 (XX-5) ;
- [0295] 2-苯基-4-{1-[4-[苄基(苯乙基)氨基]-哌啶-1-基]-乙-1-基}喹啉盐酸盐 (XXI-4) ;
- [0296] 2-苯基-4-{1-[(1.4'-联哌啶)-1'-基]-乙-1-基}喹啉盐酸盐 (XXII-4) ;
- [0297] 2-苯基-4-{1-[4-(叔丁氨基)-哌啶-1-基]-乙-1-基}喹啉盐酸盐 (XXIII-2) ;
- [0298] 2-(2-萘基)-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基]-乙-1-基}喹啉盐酸盐 (XXIV-3) ;
- [0299] 2-苯基-4-{2-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基]-丙-2-基}喹啉三氟乙酸盐 (XXV-6) .
- [0300] 7-氯-2-苯基-4-[4-(N,N-二乙氨基甲基)-哌啶-1-基]喹啉盐酸盐 (XXVI-4) ;
- [0301] 2-苯基-4-[4-(N,N-二乙氨基甲基)-哌啶-1-基]喹啉盐酸盐 (XXVII-2) ;
- [0302] 7-氯-2-苯基-4-[(N-苄基哌啶-4-基)-氨基]喹啉盐酸盐 (XXVIII-2) ;
- [0303] 7-氯-2-苯基-4-[N-甲基-N-(N-苄基哌啶-4-基)-氨基]喹啉盐酸盐 (XXIX-2) ;
- [0304] 7-氯-2-苯基-4-[N-甲基-N-(N-1-苯基乙基-哌啶-4-基)-氨基]喹啉盐酸盐 (XXX-3) ;
- [0305] 2-苯基-4-[N-甲基-N-(N-1-苯基乙基-哌啶-4-基)-氨基]喹啉盐酸盐 (XXXI-2) ;
- [0306] N-(1-苄基哌啶-4-基)-7-氯-2-苯基喹啉-4-甲酰胺盐酸盐 (XXXII-2) ;
- [0307] 7-氯-2-苯基-4-[(N-苄基-哌啶-4-基)氨基甲基]喹啉盐酸盐 (XXXIII-2) ;
- [0308] 2-苯基-4-{1-[(N-苄基-哌啶-4-基)氨基]-乙-1-基}喹啉盐酸盐 (XXXIV-2) ;
- [0309] 7-氯-2-苯基-4-{1-[(N-苄基-哌啶-4-基)氨基]-乙-1-基}喹啉盐酸盐 (XXXV-2) ;
- [0310] N^1, N^1 -二甲基- N^2 -(2-萘-2-基-喹啉-4-基)-乙-1,2-二胺盐酸盐 (XXXVI-2) ;
- [0311] N^1, N^1, N^2 -三甲基- N^2 -(2-萘-2-基-喹啉-4-基)-乙-1,2-二胺盐酸盐 (XXXVII-2) ;
- [0312] N^1, N^1, N^2 -三甲基- N^2 -(2-苯基-7-氯-喹啉-4-基甲基)-乙-1,2-二胺盐酸盐 (XXXVIII-2) ;
- [0313] N^1, N^1, N^3 -三甲基- N^3 -[2-(萘-2-基)-喹啉-4-基]-丙-1,3-二胺盐酸盐 (XXXIX-2) ;
- [0314] N^1, N^1 -二甲基- N^3 -(2-苯基喹啉-4-基)丙-1,3-二胺三氟乙酸盐 (XL-2) ;
- [0315] N^1, N^1 -二甲基- N^3 -(2-苯基喹啉-4-基)丙-1,3-二胺盐酸盐 (XLI-2) ;
- [0316] N^1, N^1 -二甲基- N^3 -[2-(萘-2-基)喹啉-4-基]丙-1,3-二胺盐酸盐 (XLII-2) ;
- [0317] N-[3-(二甲氨基)丙基]-7-氯-2-苯基喹啉-4-甲酰胺盐酸盐 (XLIII-2) ;
- [0318] N^1, N^1 -二甲基- N^3 -(7-氯-2-苯基喹啉-4-基甲基)-丙-1,3-二胺盐酸盐 (XLIV-2) ;
- [0319] 2-苯基-4-{1-[4-(吗啉代)-哌啶基]-乙-1-基}喹啉盐酸盐 (XLV-1) ;
- [0320] 在一个具体的实施方案中,本发明的化合物是式 (Ia) (XIX-2) 的化合物:

[0321]

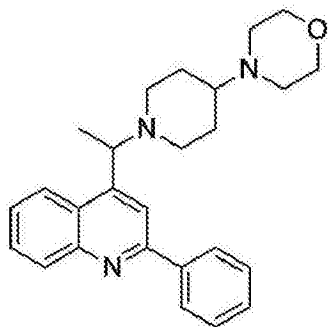


(1a)

[0322] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0323] 在另一个具体的实施方案中,本发明的化合物是式 (Ib) (XLV-1) 的化合物:

[0324]

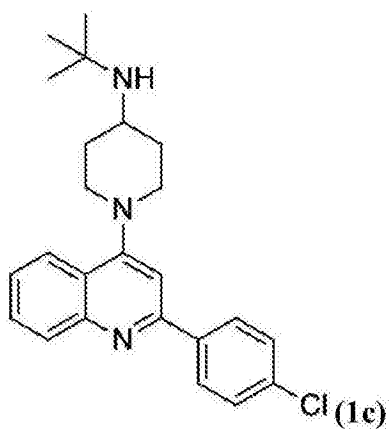


(Ib)

[0325] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0326] 在另一个具体的实施方案中,本发明的化合物是式 (Ic) (XII-3) 的化合物:

[0327]

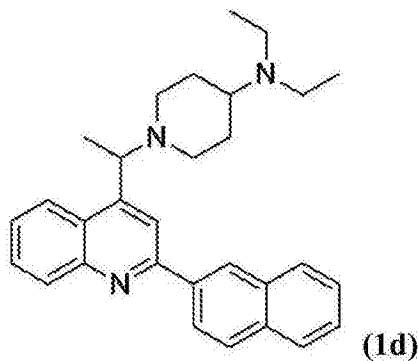


(Ic)

[0328] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0329] 在另一个具体的实施方案中,本发明的化合物是式 (Id) (XXIV-2) 的化合物:

[0330]



(Id)

[0331] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0332] 在另一个方面,本发明提供药物组合物,其包含治疗有效量的如上所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药和药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体、本发明的药物组合物还可以包含一种或多种抗病毒药或一种或多种抗肿瘤药。

[0333] 在本发明药物组组合物的一个具体的实施方案中,将治疗有效量的如上所述的化合物配制或共同配制成纳米粒。优选的纳米粒选自脂质体和PLGA、PLGA-PEG纳米粒(嵌段类型AB、BA、ABA或BAB,其中A=PLGA且B=PEG)、靶向纳米粒(例如使用RGD序列或其它信号传导或受体模体)、聚合物纳米粒和纳米装配(nanoassembling)系统、脂质纳米粒。参见,例如:Danhier F.等人J.Control.Release 2012 (161) 505-522,Dinarvand R.等人Int.J.Nanomedicine 2011 (6) 877-895,Danhier F.等人Mol Pharm.2012 (9) 2961-2973, Mu L.等人 J.Control Release 2003 (86) 33-48,Danhier F.等人J.Control Release 2010 (148) 135-146.Danhier F.等人J.Control.Release 2009 (133) 11-17,Sah H.等人Int.J.Nanomedicine 2013 (8) 747-765,Pan J.等人 Biomaterials 2008 (29) 2663-2672。例如,PLGA制剂中的已知产品: Lupron**Depot**[®]、善宁LAR**Depot**[®]、**Zoladex**[®]、**Vivitrol**[®]、Risperdal **Consta**[®]、**OsteoScaf**[®]、**Arestin**[®]和**Atridox**[®];纳米粒:**Abraxane**[®];来自生物相容性聚合物的纳米粒:**Livatag**[®]和脂质体制剂:**Myocet**[®]、**Daunoxome**[®]、**Caelys**[®]/**Doxil**[®]。

[0334] 根据另一个实施方案,本发明的药物组合物包含由可生物降解的聚合物组合物制成的纳米粒。所述聚合物可以基于基于7-240kDa 分子量的聚(DL-乳酸-共-乙醇酸);或聚乳酸(PLA和聚乙醇酸(PGA) 的共聚物,其中分子比为95:5-50:50。

[0335] 在本发明的一个具体的实施方案中,所述纳米粒由可生物降解的脂质体组合物制成。任选地,所述纳米粒与非活性剂聚乙二醇(PEG) 结合。在另一个实施方案中,所述纳米具有约40-约600nm的平均大小。

[0336] 在另一个实施方案中,本发明的药物组合物包含治疗有效量的如上所述的化合物和治疗有效量的一种或多种另外的选自抗肿瘤药的活性剂的组合。构成该组合的产品可以同时、单独或依次地在癌症疗法中施用。

[0337] 本发明组合物中包括的抗-肿瘤药优选自:依维莫司、曲贝替定、abraxane、TLK 286、AV-299、DN-101、帕唑帕尼、GSK690693、RTA 744、ON 0910.Na、AZD 6244 (ARRY-142886)、AMN-107、TKI-258、GSK461364、AZD 1152、恩扎陶林、凡德他尼、ARQ-197、MK-0457、MLN8054、PHA-739358、R-763、AT-9263、培美曲塞、埃罗替尼、达沙替尼、尼洛替尼、decatanib、帕尼单抗、氨柔比星、奥戈伏单抗、Lep-etu、诺拉曲塞、azd2171、巴他布林、奥法本单抗、扎木单抗、艾特唑林、粉防己碱、卢比替康、替米利芬、奥利美生、替西木单抗、伊匹木单抗、棉酚、Bio 111、131-I-TM-601、ALT-110、BIO 140、CC 8490、西仑吉肽、吉马替康、IL13-PE38QQR、TNO 1001、IPdR1KRX-0402、硫恩酮、LY 317615、碘[131I]抗肌腱蛋白单抗81C6、vitespan、Rta 744、Sdx 102、他仑帕奈、阿曲生坦、Xr 311、罗米地新、ADS-100380、舒尼替尼、5-氟尿嘧啶、vorinostat、依托泊苷、吉西他滨、多柔比星、伊立替康、多柔比星脂质体、5'-脱氧-5-氟尿苷、长春新碱、替莫唑胺、ZK-304709、塞利西利、PD0325901、AZD-6244、卡培他滨、L-谷氨酸、N-[4-[2-(2-氨基-4,7-二氢-4-氧代-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙基]苯甲酰基]-二钠盐七水合物、喜树碱、PEG-标记的伊立替康、他莫昔芬、枸橼酸

托瑞米芬、阿那曲唑、依西美坦、来曲唑、DES (二乙基己烯雌酚)、雌二醇、雌激素、结合雌激素、贝伐单抗、IMC-1C11、CHIR-258、3-[5-(甲基磺酰基哌啶甲基)-吡啶基]-喹诺酮、伐他拉尼、AG-013736、AVE-0005、[D-Ser (But)₆, Azgly₁₀] (pyro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser (丁)-Leu-Arg- Pro-Azgly-NH₂的乙酸盐、乙酸[C₅₉H₈₄N₁₈O₁₄-(C₂H₄O₂)_x, 其中x=1-2.4]、醋酸戈舍瑞林、醋酸亮丙瑞林、双羟萘酸曲普瑞林、醋酸甲羟孕酮、己酸羟孕酮、醋酸甲地孕酮、雷洛昔芬、比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特、醋酸甲地孕酮、CP-724714、TAK-165、HKI-272、埃罗替尼、拉帕拉尼、卡纳替尼、ABX-EGF抗体、艾比特思、EKB-569、PKI-166、GW-572016、氯那法尼、BMS-214662、替匹法尼、氨磷汀、NVP-LAQ824、辛二酰苯胺异羟肟酸、丙戊酸、制滴菌素A、FK-228、SU11248、索拉非尼、KRN951、氨鲁米特、安吡啶、阿那格雷、L- 天冬酰胺酶、卡介苗 (BCG) 疫苗、博来霉素、布舍瑞林、白消安、卡铂、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨、氯屈膦酸盐、环丙孕酮、阿糖胞苷、达卡巴嗪、更生霉素、柔红霉素、己烯雌酚、表柔比星、氟达拉滨、氟氢可的松、氟甲睾酮、氟他胺、吉西他滨、格列卫、羟基脲、伊达比星、异环磷酰胺、伊马替尼、亮丙瑞林、左旋咪唑、洛莫司汀、氮芥、美法仑、6-巯嘌呤、美司钠、甲氨蝶呤、丝裂霉素、米托坦、米托蒽醌、尼鲁米特、奥曲肽、奥沙利铂、帕米膦酸盐、喷司他丁、普利霉素、吡非尔钠、丙卡巴肼、雷替曲塞、利妥昔单抗、链脲菌素、替尼泊苷、睾酮、沙立度胺、硫鸟嘌呤、塞替派、维a酸、长春地辛、13-顺式-维生素A酸、苯丙氨酸氮芥、尿嘧啶氮芥、雌氮芥、六甲蜜胺、氟尿苷、5-脱氧尿苷、胞嘧啶阿糖核苷、6-巯嘌呤、脱氧助间型霉素、骨化三醇、戊柔比星、普卡霉素、长春碱、长春瑞滨、托泊替康、雷佐生、马立马司他、COL-3、新伐司他、BMS-275291、角鲨胺、内皮他丁、SU5416、SU6668、EMD121974、白细胞介素-12、1M862、血管他丁、vitaxin、屈洛昔芬、艾多昔芬、螺内酯、非那雄胺、西咪替丁、曲妥珠单抗、地尼白介素2、吉非替尼、硼替佐米、紫杉醇、伊立替康、托泊替康、多柔比星、多西他赛、长春瑞滨、贝伐珠单抗 (单克隆抗体) 和艾比特思、无克列莫佛的紫杉醇、epithilone B、BMS-247550、BMS-310705、屈洛昔芬、4-羟基他莫昔芬、哌喷昔芬、ERA-923、阿佐昔芬、氟维司群、阿考比芬、拉索昔芬、艾多昔芬、TSE-424、HMR-3339、ZK186619、PTK787/ZK 222584、VX-745、PD 184352、雷帕霉素、40-O- (2-羟基乙基)-雷帕霉素、坦罗莫司、AP-23573、RAD001、ABT-578、BC-210、LY294002、LY292223、LY292696、LY293684、LY293646、渥曼青霉素、ZM336372、1-779、450、PEG-非格司亭、促红血球生成素、红细胞生成素、粒细胞集落刺激因子、唑来膦酸盐、泼尼松、西妥昔单抗、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、组氨瑞林、聚乙二醇干扰素α-2a、干扰素α-2a、聚乙二醇干扰素α-2b、干扰素α-2b、阿扎胞苷、PEG-L-天冬酰胺酶、来那度胺、吉妥珠单抗、氢化可的松、白细胞介素-11、右雷佐生、阿仑珠单抗、全反式维甲酸、酮康唑、白细胞介素-2、甲地孕酮、免疫球蛋白、氮芥、甲泼尼龙、替伊莫单抗、雄激素、地西他滨、六甲蜜胺、贝沙罗汀、托西莫单抗、三氧化二砷、可的松、editronate、米托坦、环孢菌素、柔红霉素脂质体、Edwina-天冬酰胺酶、锇89、卡索匹坦、奈妥匹坦、NK-1受体拮抗剂、帕洛诺司琼、阿瑞吡坦、苯海拉明、羟嗪、甲氧氯普胺、劳拉西泮、阿普唑仑、氟哌啶醇、氟哌利多、屈大麻酚、地塞米松、甲泼尼龙、丙氯拉嗪、格拉司琼、昂丹司琼、多拉司琼、托烷司琼、sspegfilgrastim、促红细胞生成素、促红素α和达促红素α、伊匹木单抗、vemurafenib、FLT-3抑制剂、VEGFR抑制剂、EGFR TK抑制剂、aurora激酶抑制剂、PIK-1调节剂、Bcl-2抑制剂、HDAC 抑制剂、c-MET抑制剂、PARP抑制剂、Cdk抑制剂、EGFR TK抑制剂、IGFR-TK抑制剂、抗-HGF抗体、PI3激酶抑制剂、AKT抑制剂、JAK/STAT抑制剂、关卡-1或2抑制剂、成簇黏附激酶抑制剂、Map激酶 (mek)

抑制剂、VEGF俘获抗体及其混合物。

[0338] 本发明的药物组合物特别适合于治疗和/或预防以及用于预防癌症和肿瘤复发。

[0339] 适合于本发明治疗的癌症的实例是：癌；食道癌、头癌、肾癌、肝癌、肺癌、鼻咽癌、颈癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌或胃癌；白血病（例如急性髓性白血病、急性淋巴细胞白血病、急性早幼粒细胞白血病（APL）、急性T-细胞成淋巴细胞性白血病、成人T细胞白血病、嗜碱细胞性白血病、嗜酸性白血病、粒细胞白血病、多毛细胞白血病、白细胞减少性白血病、淋巴性白血病、成淋巴细胞性白血病、淋巴细胞白血病、巨核细胞白血病、小原粒型白血病、单核细胞性白血病、中性粒细胞白血病和干细胞白血病）；恶性淋巴瘤、恶性黑素瘤；骨髓增生性疾病；肉瘤；中枢神经系统肿瘤、种系肿瘤、肺癌、卵巢癌、睾丸癌、甲状腺癌、星形细胞瘤、食管癌、胰腺癌、胃癌、肝癌、结肠癌、黑素瘤和混合型瘤形成。

[0340] 在另一个方面，本发明提供如上述所定义的化合物，其用于癌症的治疗和/或预防和/或复发预防的治疗活性物质。

[0341] 在另一个方面，本发明提供如上述所定义的化合物，其用于抑制、阻止或杀伤癌干细胞（CSC）等的治疗活性物质。

[0342] 在另一个方面，本发明提供药物组合物，其包含结合了至少一种治疗抗癌药的本发明化合物。

[0343] 在一个具体的实施方案中，本发明的药物组合物适合于口服-、胃肠外-、眼-、透皮-或鼻-施用或用于吸入。任选地，本发明的药物组合物适合于缓释或持续释放。

[0344] 在另一个方面，本发明提供用于治疗和/或预防癌症的方法，包含对此需要的人或动物施用治疗有效量的如上所述的化合物或药物组合物的步骤。

[0345] 下列实施例通过示例方式提供，其进一步描述本发明，但不欲以任何方式限定本发明。

[0346] 用于实施例1-44的通用方法

[0347] 试剂和溶剂得自商品供应商并且无需进一步纯化直接使用。二氯甲烷是干燥的并且经由CaCl₂蒸馏，储存在分子筛4Å上和氩气气氛中。在使用前在氩气气氛中用钠/二苯酮干燥四氢呋喃并且蒸馏。用Merck硅胶（40-63μm）作为固定相进行快速色谱纯化。分析型高效液相色谱法-质谱分析（HPLC-MS）：

[0348] 条件A：柱Acquity UPLC BEH C18（2.1x 50mm）1.7μm，流动相：A H₂O+0.025% TFA，B：MeCN+0.025% TFA。洗脱条件包含线性梯度（分钟/%B）：0/10%B，0.5/10%B，3/90%B，5/90%B，5.1/10%B。流速0.4ml/min。

[0349] 条件B：柱machedey-Nagel EC 150/4.6Nucleosil 100-5C18（4.6x 150mm）5μm，流动相：A H₂O+0.1% HCO₂H，B：MeOH+0.1% HCO₂H。洗脱条件包含线性梯度（分钟/%B）：0/20%B，2/20%B，10/100%B，15/100%B，15.5/20%B。流速0.8ml/min。

[0350] 条件C：柱Agilent Zorbax Eclipse Plus C18（2.1x 50mm）1.8μm，流动相：A H₂O+0.1% HCO₂H，B：MeCN+0.1% HCO₂H。洗脱条件包含线性梯度（分钟/%B）：0/10%B，0.5/10%B，3/90%B，4.5/90%B，4.51/10%B，6/10%B。流速0.4ml/min。

[0351] 条件D：柱THERMO Hypersil Hyperprep RP C18（150x 4.6mm）8μm，流动相：A H₂O+0.05% TFA，B：MeCN+0.05% TFA。洗脱条件包含线性梯度（分钟/%B）：0/20%B，8/100%B，13/100%B。流速 1ml/min。

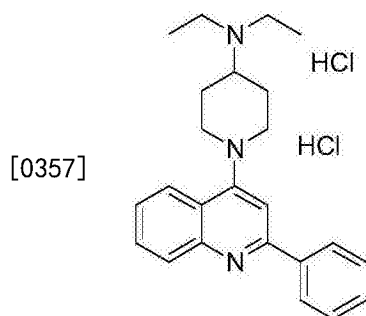
[0352] 条件E:柱THERMO Aquasil RP C18 (150x 4.6mm) 5 μ m,流动相:A H₂O+0.05%TFA, B:MeCN+0.05%TFA。洗脱条件包含线性梯度(分钟/%B):0/0%B,7/10%B,19/100%B,22/100%B。流速1 ml/min。

[0353] 条件F:柱THERMO BetaBasic RP C4 (150x 4.6mm) 5 μ m,流动相:A H₂O+0.05%TFA, B:MeCN+0.05%TFA。洗脱条件包含线性梯度(分钟/%B):0/20%B,8/100%B,8.10/100%B,13/100%B。流速1ml/min。

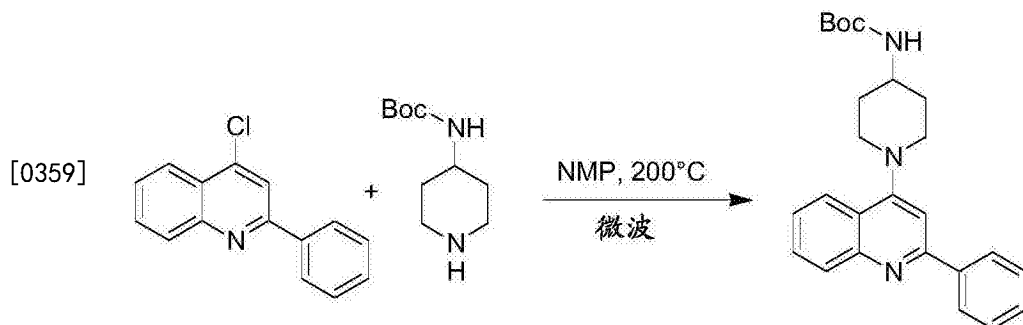
[0354] 条件G:柱Waters Acquity BEH RP C18 (50x 2.1mm) 1.7 μ m-T= 40℃,流动相:A H₂O+0.1%HCO₂H, B:MeCN+0.1%HCO₂H。洗脱条件包含线性梯度(分钟/%B):0/5%B,4/98%B。流速0.4ml/min。

[0355] 实施例1:

[0356] 2-苯基-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉盐酸盐(I-4)的制备:



[0358] I-1/ 2-苯基-4-(4-N-Boc-氨基-哌啶-1-基)喹啉:

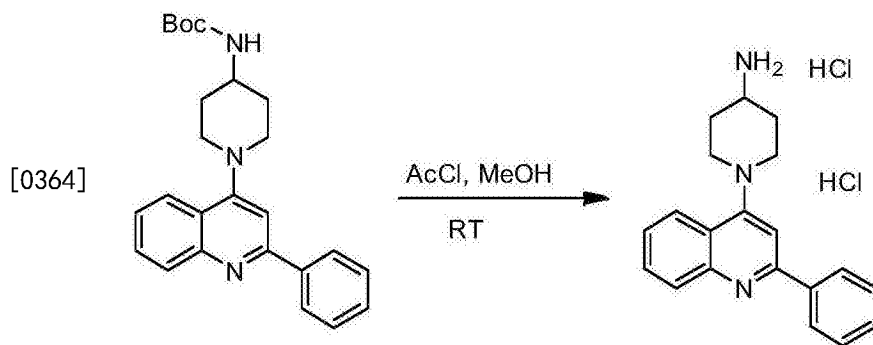


[0360] 将0.5g (2.086mmol) 4-氯-2-苯基喹啉和2.089g (10.43mmol) 4-(N-Boc-氨基)哌啶在9ml干N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)中的溶液在 200℃在微波烘箱中加热30min。然后用1N KOH水溶液处理该混合物,用乙酸乙酯萃取。用水洗涤有机层,用MgSO₄干燥,用旋转蒸发器浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物(CH₂Cl₂/乙酸乙酯95:5),得到 0.286g (收率34%) 白色粉末,相应于2-苯基-4-(4-N-Boc-氨基-哌啶-1-基)喹啉。

[0361] HPLC-MS:条件D: t_r=6.56min, (ES⁺) C₂₅H₂₉N₃O₂理论值403;测定值404 [M+H]。

[0362] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) .

[0363] I-2/ 2-苯基-4-(4-氨基-哌啶-1-基)喹啉二盐酸盐:

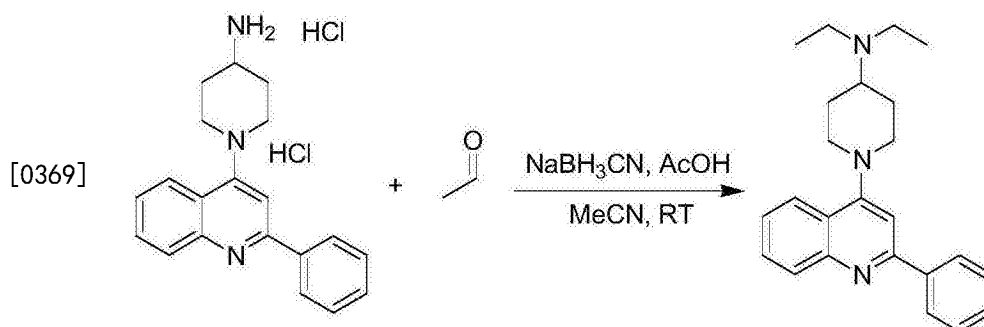


[0365] 在氮气气氛中,向0.28g (0.693mmol) 2-苯基-4-(4-N-Boc-氨基-哌啶-1-基)喹啉在5.6ml干甲醇中的溶液中加入240 μ l乙酰氯(3.47 mmol, 5eq.)。将该化合物在室温搅拌4h30,然后用旋转蒸发器浓缩,得到290mg (定量收率)的黄色固体,相应于2-苯基-4-(4-氨基-哌啶-1-基)喹啉二盐酸盐。

[0366] HPLC: 条件D: $t_r = 3.49\text{min}$, (ES+) $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3$ 理论值303;测定值304[M+H]。

[0367] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6)。

[0368] I-3/ 2-苯基-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉 (I-3):

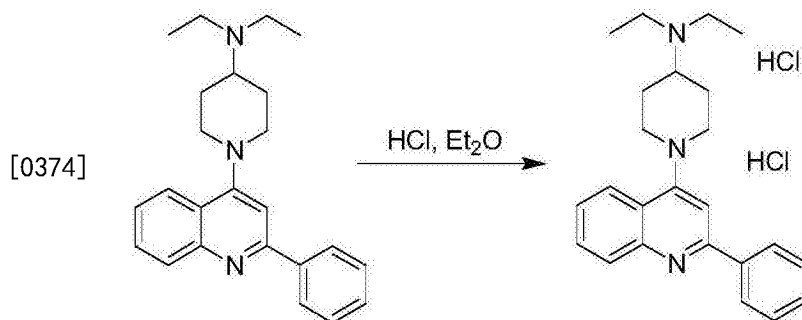


[0370] 将0.28g (0.824mmol) 2-苯基-4-(4-氨基-哌啶-1-基)喹啉二盐酸盐在二氯甲烷中的溶液与1N NaOH水溶液一起搅拌。然后用二氯甲烷萃取水层,用 MgSO_4 干燥,过滤,用旋转蒸发器浓缩。将残余物溶于干乙腈(2ml),在氮气气氛中向该溶液中依次加入465 μ l (8.238mmol) 乙醛和155mg (2.471mmol) 氰基硼氢化钠。在室温搅拌30min后,加入乙酸,将得到的混合物在室温搅拌20h。浓缩该混合物,将残余物加入到1N NaOH水溶液中。用二氯甲烷萃取后。用 MgSO_4 干燥有机层,过滤,蒸发至干,得到313mg黄色油状物。通过硅胶柱色谱法纯化残余物(二氯甲烷/乙酸乙酯8:2,得到46mg白色固体副产物,然后二氯甲烷/甲醇9:1),得到85mg (收率28%) 无色油状物,相应于 2-苯基-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉。

[0371] HPLC: 条件E: $t_r = 12.64\text{min}$, (ES+) $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3$ 理论值359;测定值360[M+H]。

[0372] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3)。

[0373] I-4/ 2-苯基-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉二盐酸盐 (I-4):



[0375] 将65mg (0.18mmol) 2-苯基-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉在干二氯甲烷中的溶液在氮气气氛中搅拌;添加在乙醚中的362 μ l 1N HCl后,将该混合物在室温搅拌1h,浓缩,得到65mg (收率83%) 黄色固体,相应于2-苯基-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉二盐酸盐。

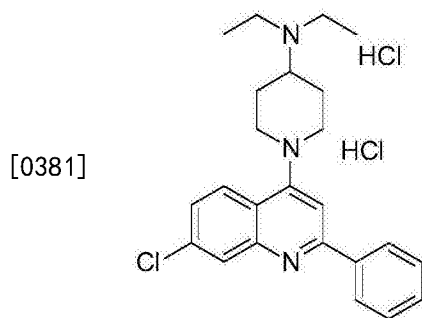
[0376] HPLC:条件E: t_r = 12.77min, (ES+) $C_{24}H_{29}N_3$ 理论值359;测定值360 [M+H]。

[0377] 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6)。

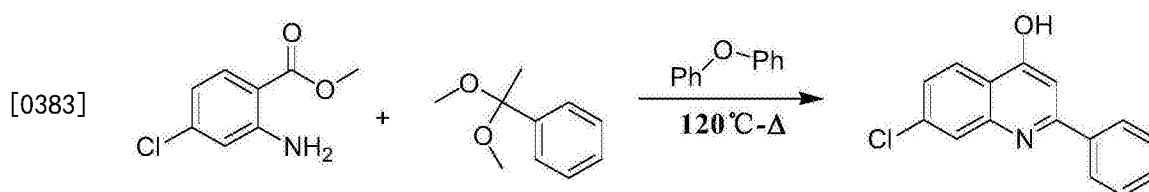
[0378] 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 +D $_2$ O)。

[0379] 实施例2:

[0380] 7-氯-2-苯基-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉盐酸盐(II-4)的制备:



[0382] II-1/7-氯-4-羟基-2-苯基喹啉:

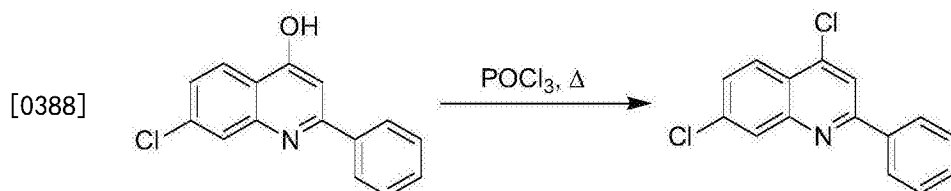


[0384] 在配有迪安斯达克装置的圆底烧瓶中依次加入2.3g (12.4mmol) 2-氨基-4-氯苯甲酸甲酯和8ml二苯醚。在氩气气氛中,加入2.2ml (13.6mmol) (1,1-二甲氧基乙基)苯。使用适度水泵真空将该混合物在 120 $^{\circ}C$ 加热1h45,然后回流96h。用石油醚、然后用30ml乙醚溶解冷却的混合物,得到1.26g (收率48%) 浅褐色固体,相应于7-氯-4-羟基-2-苯基喹啉。

[0385] HPLC:条件D: t_r = 6.30min, (ES+) $C_{15}H_{10}ClNO$ 理论值255/257;测定值256/258 [M+H]。

[0386] 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6)。

[0387] II-2/4,7-二氯-2-苯基喹啉:

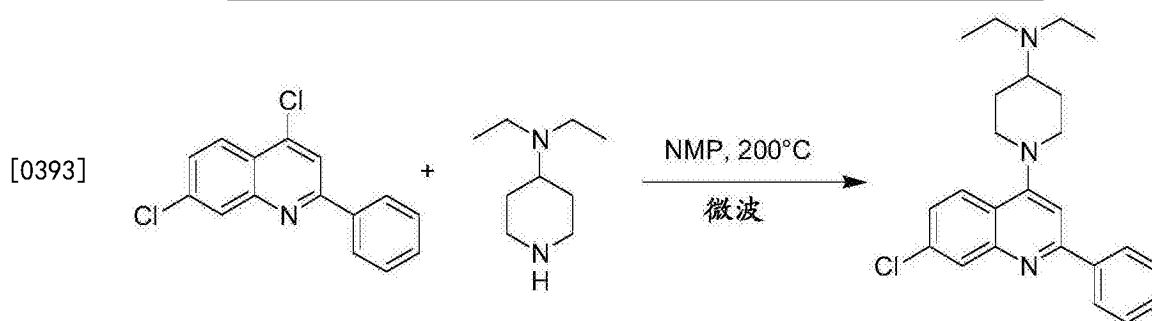


[0389] 将1.65g (6.61mmol) 7-氯-4-羟基-2-苯基喹啉和3.7ml磷酸氯的混合物回流加热3h,然后浓缩至干。用饱和碳酸氢钠水溶液溶解残余物,用乙酸乙酯萃取水层。用 MgSO_4 干燥有机层,过滤,用旋转蒸发器浓缩。将残余物与石油醚一起研磨,得到1.53g黄色固体。通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯98:2),得到874mg (收率61%) 黄色固体,相应于4,7-二氯-2-苯基喹啉。

[0390] HPLC:条件D: $t_r = 11.71\text{min}$, (ES+) $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}$ 理论值273/275;测定值274/276 [M+H]。

[0391] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6)

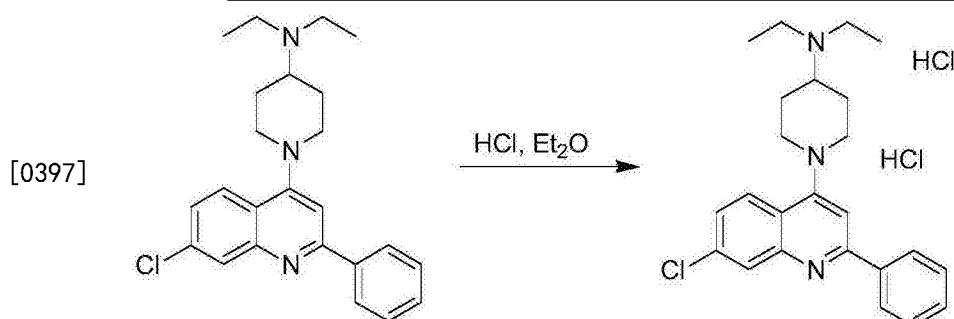
[0392] II-3/ 7-氯-2-苯基-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉 (II-3):



[0394] 在微波小瓶中依次加入175mg (0.64mmol) 4,7-二氯-2-苯基喹啉、300mg (1.92mmol) 4-二乙氨基-哌啶和1.5ml NMP。将该溶液在 200°C 在微波烘箱中加热30min,用1N NaOH水溶液处理。用乙酸乙酯萃取该混合物,用 MgSO_4 干燥有机层,过滤,浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化油状残余物(石油醚/乙酸乙酯9:1,然后二氯甲烷,然后二氯甲烷/甲醇98:2),得到110mg (收率44%) 黄色油状物,相应于7-氯-2-苯基-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)-喹啉。HPLC:条件D: $t_r = 4.59\text{min}$, (ES+) $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClN}_3$ 理论值393/395;测定值394/396 [M+H]。

[0395] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3)。

[0396] II-4/ 7-氯-2-苯基-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉二盐酸盐 (II=4)



[0398] 向110mg (0.28mmol) 7-氯-2-苯基-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉在500 μl 干二氯甲烷中的溶液中加入560 μl 1N HCl的乙醚溶液。过滤白色固体沉淀,与乙醚一起研磨。溶于1ml纯水,冷冻干燥,得到80mg (收率61%) 淡黄色粉末,相应于7-氯-2-苯基-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉二盐酸盐。

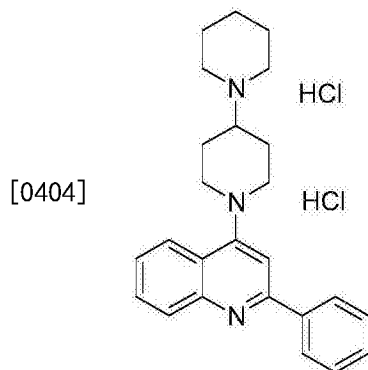
[0399] HPLC: 条件D: $t_r = 4.59 \text{ min}$, (ES+) $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClN}_3$ 理论值393/395; 测定值394/396 [M+H]。

[0400] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6)。

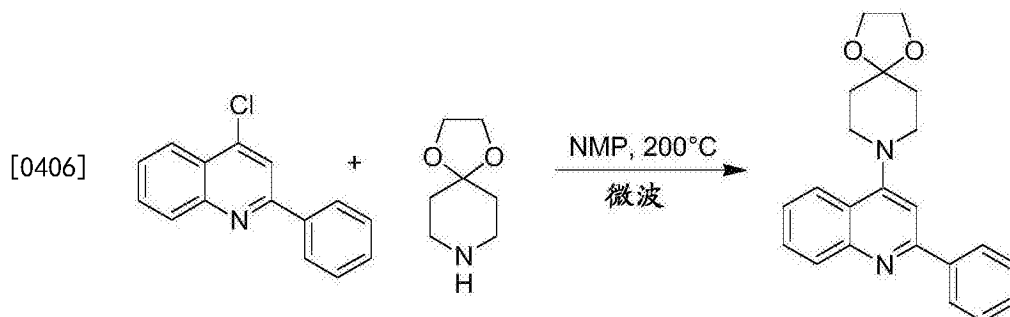
[0401] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$)。

[0402] 实施例3:

[0403] 2-苯基-4-[1,4']-联哌啶-1'-基) 喹啉盐酸盐 (III-4) 的制备:



[0405] III-1/ 2-苯基-4-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4,5]癸-8-基) 喹啉:



[0407] 将1.7g (7.09mmol) 4-氯-2-苯基喹啉、9.09ml (70.91mmol) 1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4,8]癸烷和几滴NMP的混合物在200℃在微波烘箱中加热30min。然后用1N NaOH水溶液稀释该混合物,用乙酸乙酯萃取。用水洗涤有机层,用 MgSO_4 干燥,用旋转蒸发器浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化得到的残余物(CH_2Cl_2 /乙酸乙酯9:1,然后98:2,然后96:4),得到2.4g (收率97%) 无色油状物,相应于2-苯基-4-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4,5]癸-8-基) 喹啉。

[0408] HPLC: 条件D: $t_r = 6.00 \text{ min}$, (ES+) $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ 理论值346; 测定值347 [M+H]。

[0409] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3)。

[0410] III-2/ 1-(2-苯基-喹啉-4-基)-哌啶-4-酮:



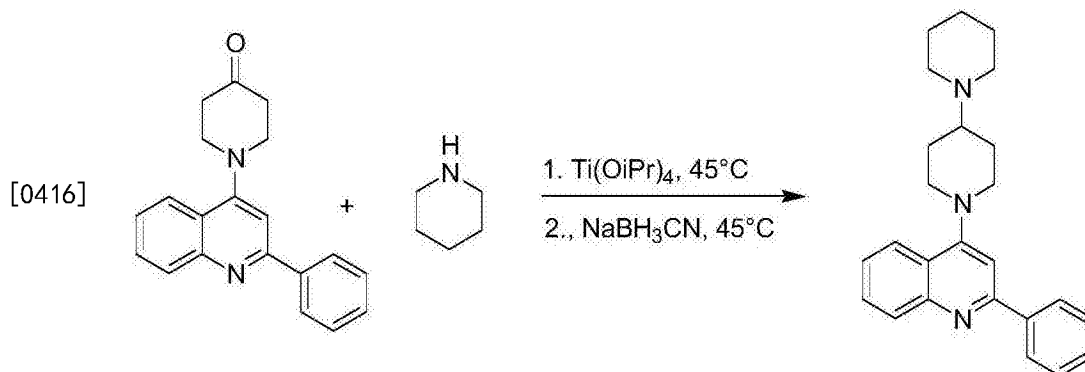
[0412] 向2.39g (6.898mmol) 2-苯基-4-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4,5]癸-8-基) 喹啉在14ml干四氢呋喃中的溶液中加入14ml 2N HCl水溶液。将该混合物在60℃搅拌4h30,然后用1N NaOH水溶液处理。用乙酸乙酯萃取碱性混合物,用 MgSO_4 干燥有机层,过滤,浓缩,得到黄

色油状物。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物(二氯甲烷/乙酸乙酯99:1,然后98:2),得到1.09g(收率52%)无色油状物,相应于1-(2-苯基-喹啉-4-基)-哌啶-4-酮。

[0413] HPLC:条件D: $t_r=5.05\text{min}$, (ES+) $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ 理论值302;测定值303[M+H]。

[0414] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3)。

[0415] III-3/ 2-苯基-4-([1.4']-联哌啶-1'-基)-喹啉(III-3):

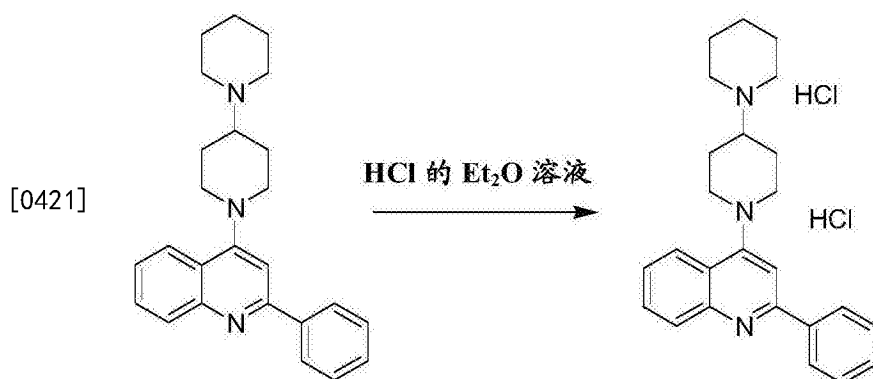


[0417] 在氩气气氛中,向300mg (0.99mmol) 1-(2-苯基-喹啉-4-基)-哌啶-4-酮中加入147 μl (1.48mmol) 哌啶和414 μl (1.39mmol) 异丙醇钛(IV)。将该混合物在45°C搅拌5h,然后冷却,用2ml干乙醇稀释。加入137mg (2.18mmol) 氰基硼氢化钠,将该混合物在45°C搅拌4h30,然后在室温搅拌20h。将该混合物倾倒在33ml水上,在室温搅拌1h,通过celite®垫过滤,用二氯甲烷萃取滤液。用盐水洗涤有机层,用 MgSO_4 干燥,过滤,浓缩,得到450mg粗白色化合物。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物(二氯甲烷/甲醇99:1(与几滴 NH_4OH),然后98:2(与几滴 NH_4OH),得到208mg(收率56%)白色固体,相应于2-苯基-4-([1.4']-联哌啶-1'-基)喹啉。

[0418] HPLC:条件D: $t_r=2.00\text{min}$, (ES+) $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3$ 理论值371;测定值372[M+H]。

[0419] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3)。

[0420] III-4/ 2-苯基-4-([1.4']-联哌啶-1'-基)喹啉二盐酸盐(III-4):



[0422] 在氩气气氛中,向85mg (0.228mmol) 2-苯基-4-([1.4']-联哌啶-1'-基)喹啉在400 μl 干二氯甲烷中的溶液中加入458 μl (0.457mmol) 1N HCl的乙醚任意、在室温搅拌1h后,浓缩该混合物,溶于乙醇,然后加入石油醚以沉淀固体产物。将其溶于纯水,用Nalgene 0.2 μm PTFE seringue滤器过滤该溶液,然后冷冻干燥,得到81mg(收率90%)黄色固体化合物,相应于2-苯基-4-([1.4']-联哌啶-1'-基)喹啉二盐酸盐。

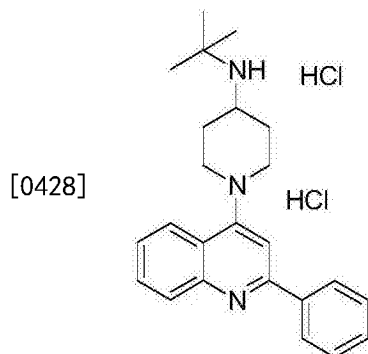
[0423] HPLC:条件D: $t_r=4.16\text{min}$, (ES+) $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3$ 理论值371;测定值372[M+H]。

[0424] ^1H NMR (DMSO和 $\text{DMSO}-d_6$)。

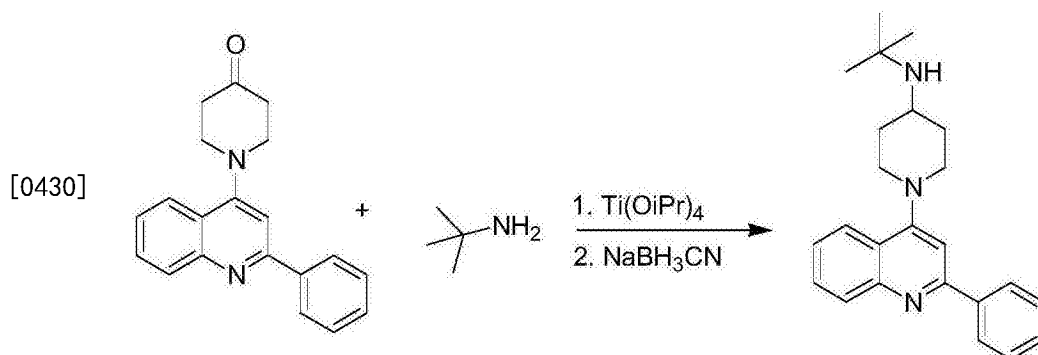
[0425] ^1H NMR (DMSO和DMSO- d_6 + D_2O) .

[0426] 实施例4:

[0427] 2-苯基-4-(4-N-叔丁氨基-哌啶-1-基)喹啉盐酸盐 (IV-2) 的制备:



[0429] IV-1/ 2-苯基-4-(4-N-叔丁氨基-哌啶-1-基)喹啉 (IV-1) :

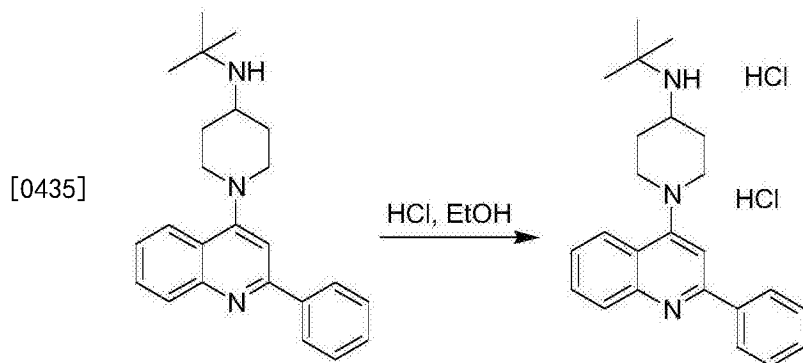


[0431] 向380mg (1.256mmol) 1-(2-苯基-喹啉-4-基)-哌啶-4-酮(如方案 III-2中所述制备)中加入(在氩气氛中)、198 μl (1.88mmol) 叔丁胺和 524 μl (1.758mmol) 异丙醇钛(IV)。将该化合物在45 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌5h30,然后冷却,用3ml干乙醇稀释。加入174mg (2.763mmol) 氰基硼氢化钠,将该混合物在45 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌5h,然后在室温搅拌20h。将该混合物倾倒在42ml水上,在室温搅拌1h,通过**celite**[®]垫过滤,用二氯甲烷萃取滤液。用盐水溶液洗涤有机层,用 MgSO_4 干燥,过滤,浓缩,得到 440mg残余物。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物(二氯甲烷/甲醇99:1,然后98:2和,然后97:3),得到242mg (收率53%) 白色固体化合物,对应于2-苯基-4-(4-N-叔丁氨基-哌啶-1-基)喹啉。

[0432] HPLC: 条件D: $t_r = 4.13\text{min}$, (ES+) $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3$ 理论值359;测定值360 [M+H]。

[0433] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) .

[0434] IV-2/ 2-苯基-4-(4-N-叔丁氨基-哌啶-1-基)喹啉二盐酸盐 (IV-2) :



[0436] 在氩气气氛中,向105mg (0.29mmol) 2-苯基-4-(4-N-叔丁氨基-哌啶-1-基)喹啉在500 μ l干二氯甲烷中的溶液中加入584 μ l (0.584 mmol) 1N HCl的乙醇溶液。将该溶液在室温搅拌1h,浓缩,用乙醇溶解残余物。将石油醚缓慢地加入以沉淀粗固体。过滤固体,溶于纯水,用Nalgene 0.2 μ m PTFE seringue滤膜过滤得到的溶液,然后冷冻干燥,得到112mg (收率88%) 黄色固体化合物,相应于2-苯基-4-(4-N-叔丁氨基-哌啶-1-基)喹啉二盐酸盐。

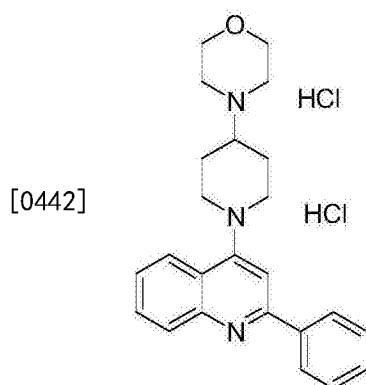
[0437] HPLC:条件D: t_r = 4.18min, (ES+) $C_{24}H_{29}N_3$ 理论值359;测定值360 [M+H]。

[0438] 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) .

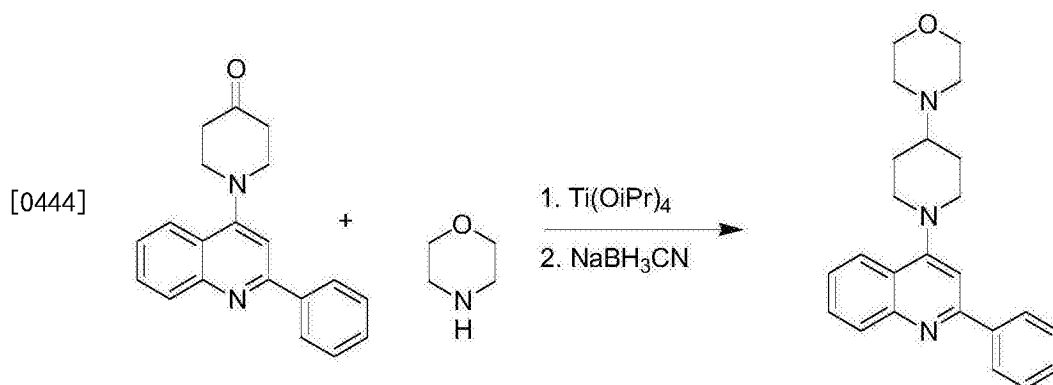
[0439] 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 +D $_2$ O) .

[0440] 实施例5:

[0441] 2-苯基-4-[(4-吗啉-4-基) 哌啶-1基]喹啉盐酸盐 (V-2) 的制备:



[0443] V-1/ 2-苯基-4-[(4-吗啉-4-基) 哌啶-1基]喹啉 (V-1)

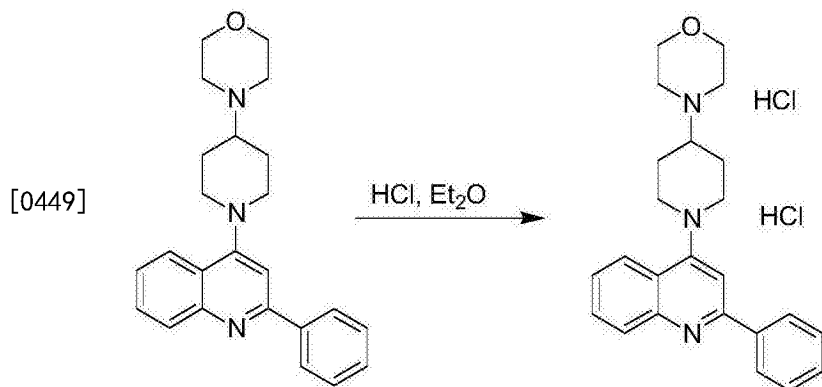


[0445] 在氩气气氛中,向380mg (1.256mmol) 1-(2-苯基-喹啉-4-基)-哌啶-4-酮(如方胺III-2中所述制备)中加入164 μ l (1.88mmol) 吗啉和524 μ l (1.758mmol) 异丙醇钛(IV)。将该混合物在45℃搅拌4h,然后冷却,用2.5ml干乙醇稀释。加入174mg (2.763mmol) 氰基硼氢化钠,将该混合物在45℃搅拌4h30,在室温搅拌20h。然后将该混合物倾倒在 42ml水上,在室温搅拌1h,通过celite[®]垫过滤,用二氯甲烷萃取滤液。用盐水洗涤有机层,用MgSO $_4$ 干燥,过滤,浓缩,得到519mg 残余物。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物(二氯甲烷/甲醇99:1,然后98:2),得到215mg包含副产物的白色固体;通过新硅胶柱色谱法纯化该混合物(二氯甲烷/乙酸乙酯7:3,然后二氯甲烷/甲醇9:1),得到 151mg (收率32%) 白色固体化合物,相应于2-苯基-4-[(4-吗啉-4-基) 哌啶-1基]喹啉。

[0446] HPLC:条件E: t_r = 12.22min, (ES+) $C_{24}H_{27}N_3O$ 理论值373;测定值374 [M+H]。

[0447] 1H NMR (300MHz, CDCl $_3$) .

[0448] V-2/ 2-苯基-4-[(4-吗啉-4-基)哌啶-1基]喹啉二盐酸盐 (V-2)



[0450] 在氩气气氛中,向80mg (0.214mmol) 2-苯基-4-[(4-吗啉-4-基)哌啶-1基]喹啉在400 μ l干二氯甲烷中的溶液中加入428 μ l (0.428mmol) 1N HCl的乙醚溶液。将该溶液在室温搅拌1h,浓缩,用乙醇溶解残余物。将石油醚缓慢地加入以沉淀粗固体;将该产物溶于纯水,用 Nalgene 0.2 μ m PTFE seringue滤膜过滤该溶液,然后冷冻干燥,得到 81mg (收率85%)黄色固体,相应于2-苯基-4-[(4-吗啉-4-基)哌啶-1基]喹啉二盐酸盐。

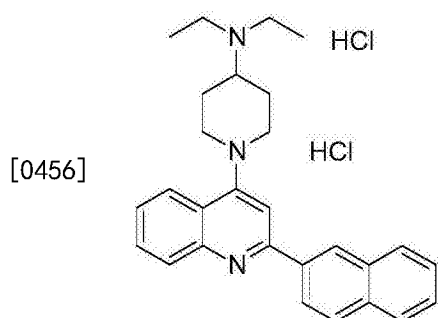
[0451] HPLC:条件E: t_r = 12.37min, (ES+) $C_{24}H_{27}N_3O$ 理论值373;测定值374 [M+H]。

[0452] 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) .

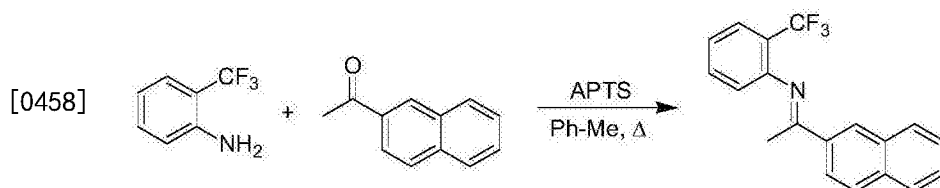
[0453] 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 +D $_2$ O) .

[0454] 实施例6:

[0455] 2-(2-萘基)-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉盐酸盐 (VI-6) 的制备:



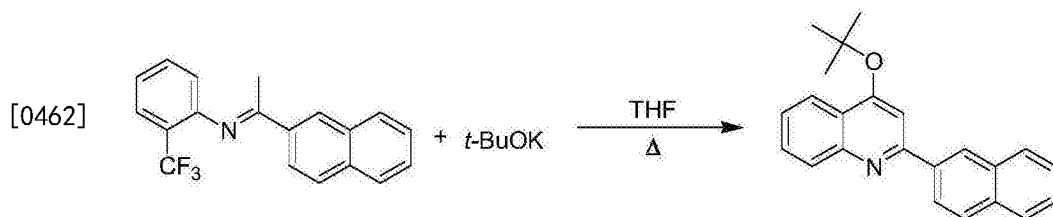
[0457] VI-1/ 苯胺, 2-三氟甲基-N-[1-(2-萘基)亚乙基]-



[0459] 在氩气气氛中,在安装迪安斯达可装置的圆底烧瓶中依次加入4g (24.82mmol) 2-(三氟甲基)-苯胺、5.49g (32.26mmol) 2-萘乙酮、120 mg一水合对-甲苯磺酸和120ml干甲苯。将该混合物回流加热15h,浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物(石油醚/乙酸乙酯99:1,然后 98:2),得到2.65g黄色结晶化合物。将固体与石油醚一起研磨,过滤,干燥,得到1.44g (收率18%)白色固体,相应于苯胺,2-三氟甲基 -N-[1-(2-萘基)亚乙基]-。

[0460] 1H NMR (300MHz, CDCl $_3$) .

[0461] VI-2/ 2-(2-萘基)-4-叔丁氧基-喹啉:

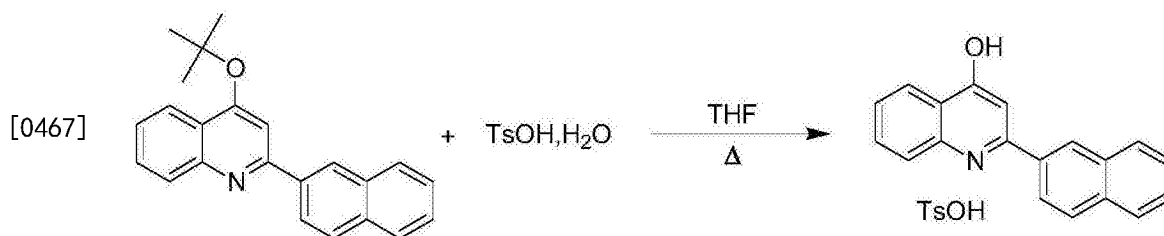


[0463] 向1.4g (4.47mmol) 苯胺、2-三氟甲基-N-[1-(2-萘基)亚乙基]在70 ml干THF中的溶液中加入2.37g叔丁醇钾,将该混合物回流搅拌50 min。用水使该混合物猝灭,分离两层,用二氯甲烷萃取水层。用MgSO₄干燥有机层,过滤,浓缩,得到1.99g棕色油状物。通过硅胶柱色谱法纯化粗化合物(二氯甲烷100%),得到1.63g黄色油状物。再通过硅胶柱色谱法纯化该油状物(环己烷/乙酸乙酯99:1,然后98:2),得到0.81g (收率55%)黄色油状物,相应于2-(2-萘基)-4-叔丁氧基-喹啉。

[0464] HPLC:条件D: t_r = 7.44min, (ES+) C₂₃H₂₁NO理论值327;测定值328 [M+H]。

[0465] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) .

[0466] VI-3/ 2-(2-萘基)-4-羟基-喹啉:

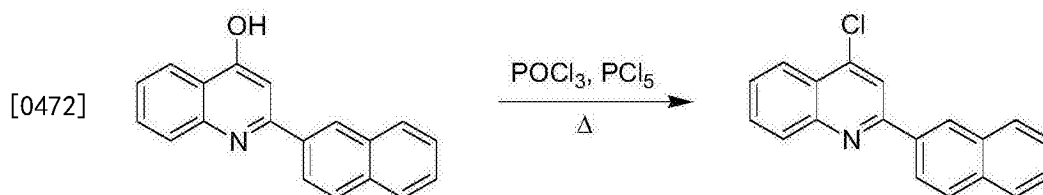


[0468] 向0.81g (2.473mmol) 2-(2-萘基)-4-叔丁氧基-喹啉在20ml THF 中的溶液中加入0.706g一水合对甲苯磺酸,将该混合物回流加热 5h45。冷却该混合物后,过滤白色固体化合物,用THF洗涤,干燥,回收0.798g (收率72%)白色固体,相应于2-(2-萘基)-4-羟基-喹啉的对甲苯磺酸盐。

[0469] HPLC-MS:条件D: t_r = 6.34min, (ES+) C₁₉H₁₃NO理论值271;测定值272 [M+H]。

[0470] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) .

[0471] VI-4/ 2-(2-萘基)-4-氯-喹啉:

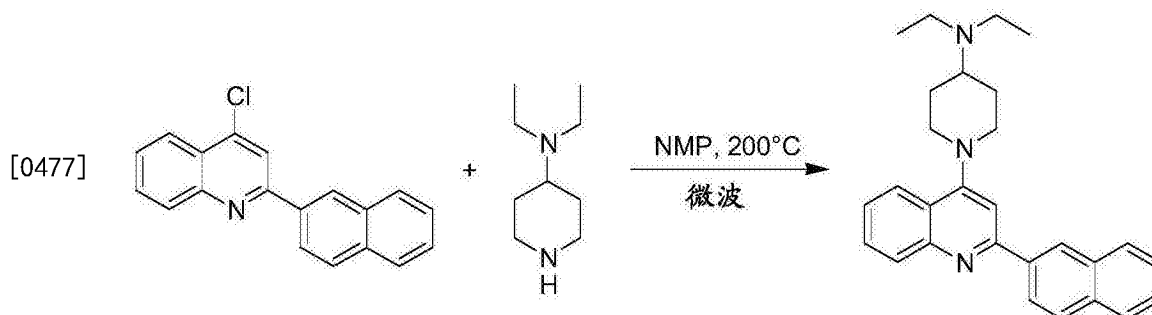


[0473] 向0.79g (1.781mmol) 2-(2-萘基)-4-羟基-喹啉在7.9ml磷酰氯中的混合物中加入232mg (1.781mmol) 五氯化磷。将该反应混合物在氩气气氛中回流1h15,然后在冷却后(沸腾)缓慢地倾入水,谨慎地加入碳酸氢钠。过滤得到的固体化合物,用水洗涤,然后用热乙酸乙酯溶解。用MgSO₄干燥该溶液,过滤,用旋转蒸发器浓缩,得到461mg (收率89%)黄色固体,相应于2-(2-萘基)-4-氯-喹啉。

[0474] HPLC-MS:条件D: t_r = 11.59min, (ES+) C₁₉H₁₂ClN理论值289;测定值290 [M+H]。

[0475] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) .

[0476] VI-5/ 2-(2-萘基)-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉 (VI-5) :

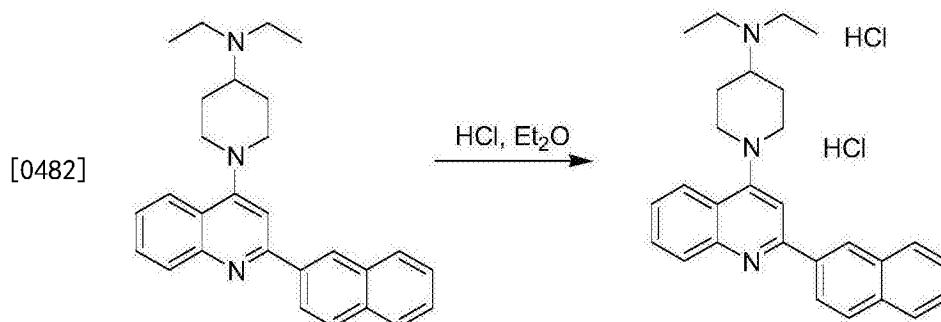


[0478] 在微波小瓶中依次加入200mg (0.69mmol) 2-(2-萘基)-4-氯-喹啉、323mg (2.07mmol) 4-二乙氨基-哌啶和4ml NMP。将该溶液在 200℃在微波烘箱中加热30min,然后1N NaOH水溶液用处理。用乙酸乙酯萃取该混合物,用MgSO₄干燥有机层,过滤,浓缩,得到258mg油状残余物。通过硅胶柱色谱法纯化这种粗产物(二氯甲烷/甲醇98:2,然后97:3),得到200mg不纯橙色油状物。将该油状物溶于少量二氯甲烷,加入石油醚以沉淀固体,浓缩滤液,得到170mg不纯黄色油状物。再通过硅胶柱色谱法纯化该油状物(二氯甲烷/甲醇 97:3),得到79mg橙色油状物。再通过硅胶柱色谱法纯化(二氯甲烷/ 甲醇95:5),得到56mg (收率19%) 黄色油状物,相应于2-(2-萘基)-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉。

[0479] HPLC-MS: 条件D: t_r = 4.91min, (ES⁺) C₂₈H₃₁N₃理论值409; 测定值410 [M+H]。

[0480] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) .

[0481] VI-6/ 2-(2-萘基)-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉二盐酸盐 (VI-6) :



[0483] 在氩气气氛中,向50mg (0.122mmol) 2-(2-萘基)-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)-喹啉在200μl 干二氯甲烷中的溶液中加入244μl (0.244mmol) 1N HCl的乙醚溶液。将该溶液在室温搅拌1h,浓缩,将残余物溶于乙醇。缓慢地加入石油醚以沉淀粗固体;将该产物溶于纯水,用Nalgene 0.2μm PTFE seringue滤膜过滤该溶液,然后冷冻干燥,得到39mg (收率67%) 黄色固体化合物,相应于2-(2-萘基)-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉二盐酸盐。

[0484] HPLC-MS: 条件D: t_r = 4.95min, (ES⁺) C₂₈H₃₁N₃理论值409; 测定值410 [M+H]。

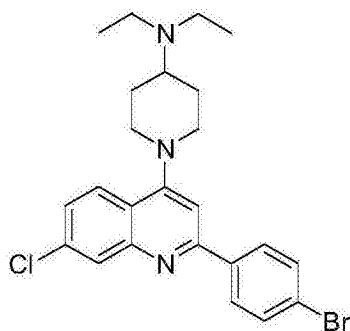
[0485] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) .

[0486] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆+D₂O) .

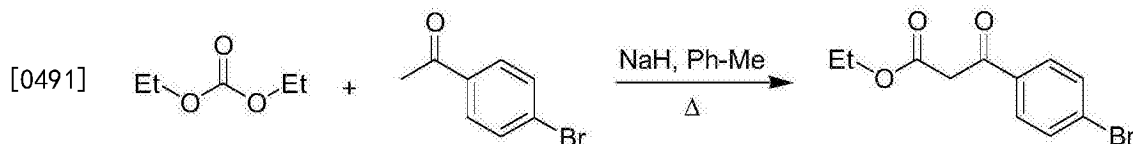
[0487] 实施例7:

[0488] 2-(4-溴-苯基)-7-氯-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉 (VII-4) 的制备:

[0489]



[0490] VII-1/ 3-(4-溴-苯基)-3-氧代丙酸乙酯:

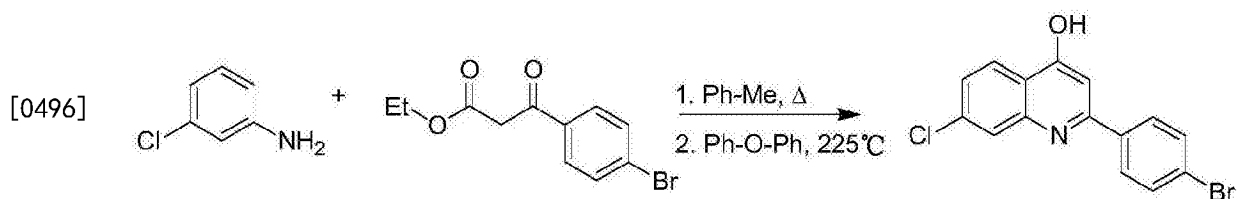


[0492] 在圆底烧瓶中,用环己烷将8.04g (200.96mmol) NaH洗涤3次;在氩气气氛中,依次加入100ml干甲苯和30.4ml (251.2mmol) 碳酸二乙酯。缓慢地加入10g (50.24mmol) 4'-溴苯乙酮,将得到的混合物回流一夜。冷却后,将25ml乙酸加入到该反应混合物中,然后加入15ml浓HCl在100ml冷却水中的溶液。用乙酸乙酯萃取该混合物,用碳酸氢钠溶液处理有机层,然后用MgSO₄干燥,过滤,浓缩,得到17.4g橙色油状物。真空蒸馏该油状物,得到8.07g (收率59%) 3-(4-溴-苯基)-3-氧代丙酸乙酯。

[0493] HPLC-MS:条件D: t_r = 8.03min, (ES+) C₁₁H₁₁BrO₃理论值 270/272;测定值271/273 [M+H]。

[0494] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) .

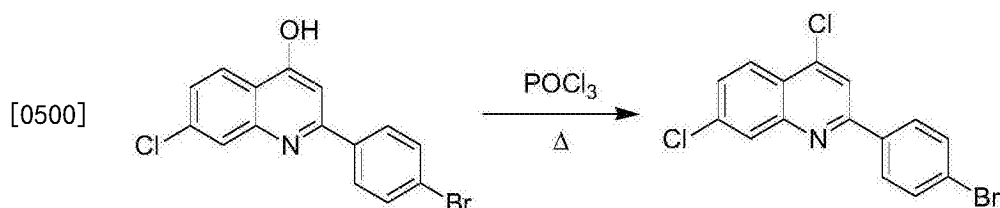
[0495] VII-2/ 2-(4-溴-苯基)-7-氯-4-羟基-喹啉:



[0497] 将1g (3.69mmol) 3-(4-溴-苯基)-3-氧代丙酸乙酯、392μl (3.69 mmol) 3-氯苯胺和35mg (0.184mmol) 一水合对-甲苯磺酸在1ml甲苯中的溶液回流加热1h。浓缩该反应混合物,加入7.1ml二苯醚,然后在225℃加热1h。冷却后,将环己烷加入到该混合物中以沉淀固体;过滤,洗涤,干燥,得到0.82g黄褐色化合物。用二氯甲烷洗涤该产物,得到764mg白色不纯固体,相应于2-(4-溴-苯基)-7-氯-4-羟基-喹啉。将其不经任何进一步纯化用于下一步。

[0498] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) .

[0499] VII-3/ 2-(4-溴-苯基)-4,7-二氯-喹啉:

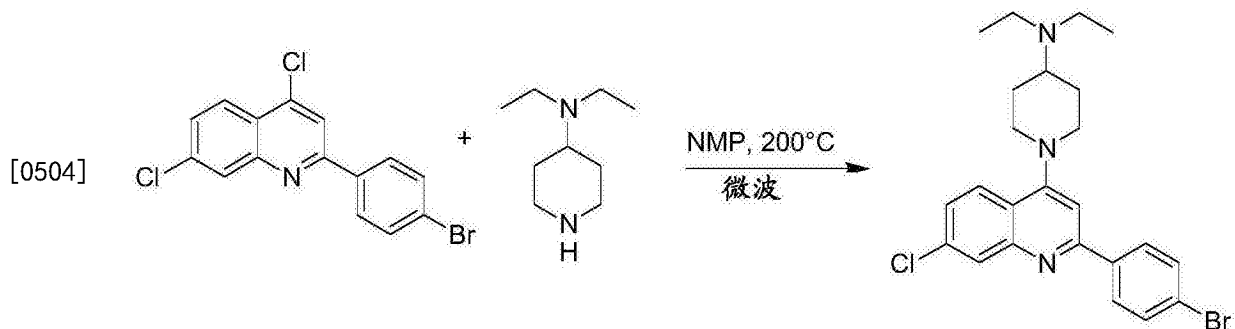


[0501] 将0.76g (2.27mmo1) 2-(4-溴-苯基)-7-氯-4-羟基-喹啉和635μl磷酰氯的混合物

回流加热3h。冷却后,将该溶液缓慢地倾入水(泡腾),谨慎地加热碳酸氢钠。用二氯甲烷萃取该混合物,用MgSO₄干燥有机层,过滤,用旋转蒸发器浓缩,得到669mg黄褐色固体产物。通过硅胶柱色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯98:2),得到432mg包含副产物的白色固体,通过制备型TLC纯化,得到101mg(2步收率12%) 2-(4-溴-苯基)-4,7-二氯-喹啉。

[0502] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) .

[0503] VII-4/ 2-(4-溴-苯基)-7-氯-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉 (VII-4) :



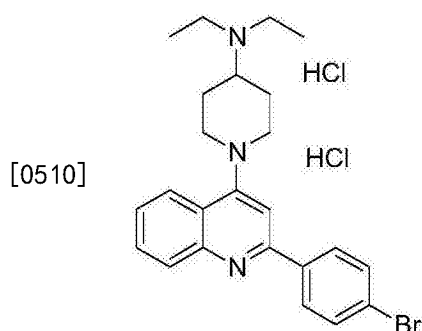
[0505] 在微波小瓶中依次加入100mg (0.283mmol) 2-(4-溴-苯基)-4,7-二氯-喹啉、132mg (0.85mmol) 4-二乙氨基-哌啶和2ml NMP。将该溶液在200℃在微波烘箱中加热30min,用1N NaOH水溶液处理。用乙酸乙酯萃取该混合物,用MgSO₄干燥有机层,过滤,浓缩,得到油状残余物。通过硅胶柱色谱法纯化该产物(二氯甲烷/甲醇98:2),得到 94mg (收率74%) 橙色油状物,相应于2-(4-溴-苯基)-7-氯-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉。

[0506] HPLC-MS: 条件F: t_r = 5.16min, (ES⁺) C₂₄H₂₇BrClNa理论值 471/473; 测定值472/474 [M+H]。

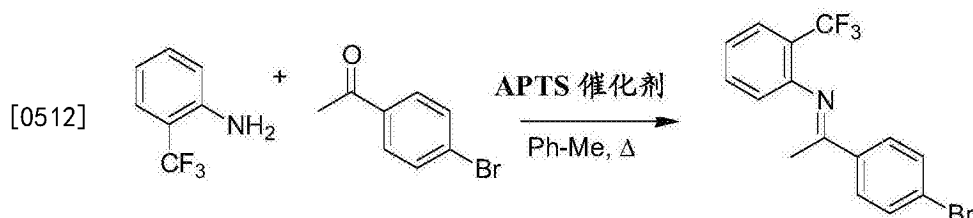
[0507] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) .

[0508] 实施例8:

[0509] 2-(4-溴-苯基)-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉盐酸盐 (VIII-6) 的制备:



[0511] VIII-1/ 苯胺, 2-三氟甲基-N-[1-(4-溴-苯基)亚乙基]-:

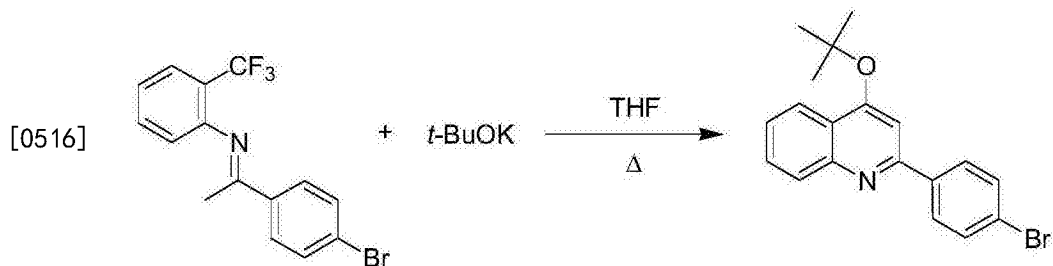


[0513] 在氩气氛中在安装迪安斯达克装置的圆底烧瓶中依次加入2.0 g (12.41mmol) 2-(三氟甲基)-苯胺、3.21g (16.13mmol) 4'-溴苯乙酮、60mg一水合对甲苯磺酸和60ml干甲苯。将该混合物回流加热8h30, 浓缩, 得到5.95g粗残余物。通过快速色谱法纯化 (Biotage

SNAP柱,50 g硅胶-石油醚/乙酸乙酯99:1),得到2.65g黄色不纯油状物。进行第二次快速色谱(Biotage SNAP柱,50g硅胶-石油醚),得到1.365g(收率32%)结晶黄色油状物,相应于苯胺,2-三氟甲基-N-[1-(4-溴-苯基)亚乙基]-。

[0514] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) .

[0515] VIII-2/ 2-(4-溴-苯基)-4-叔丁氧基-喹啉:

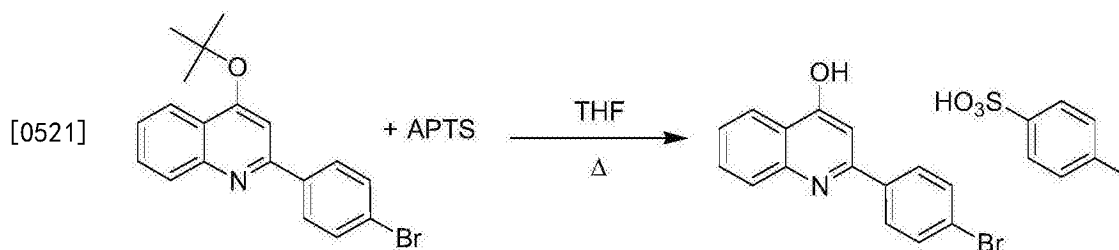


[0517] 向1.36g (3.974mmol) 苯胺,2-三氟甲基-N-[1-(4-溴-苯基)亚乙基] 在68ml干THF中的溶液中加入2.11g叔丁醇钾,将该混合物回流搅拌1h。用水使该混合物猝灭,分离两层,用二氯甲烷萃取水层。用 MgSO_4 干燥合并的有机层,过滤,浓缩,得到1.36g橙色油状物。通过硅胶柱色谱法纯化粗化合物(石油醚/乙酸乙酯98:2),得到0.744g (收率52%)黄色油状物,相应于2-(4-溴-苯基)-4-叔丁氧基-喹啉。

[0518] HPLC-MS:条件D: $t_r=7.08\text{min}$, (ES+) $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{BrNO}$ 理论值 355/357;测定值356/358[M+H]。

[0519] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) .

[0520] VIII-3/ 2-(4-溴-苯基)-4-羟基-喹啉:

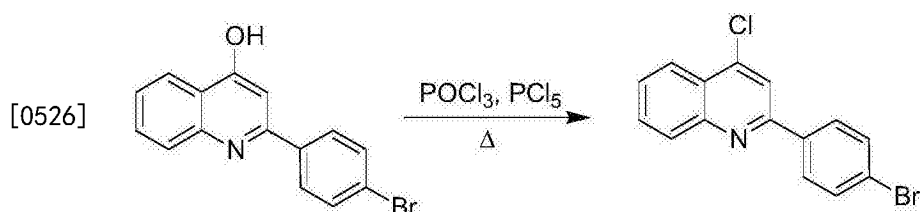


[0522] 向0.74g (2.077mmol) 2-(4-溴-苯基)-4-叔丁氧基-喹啉在19ml THF中的溶液中加入0.593g一水合对-甲苯磺酸,将该混合物回流加热4h。冷却该混合物后,过滤白色固体化合物,用THF洗涤,干燥,回收0.810g(收率82%)灰色固体,相应于2-(4-溴-苯基)-4-羟基-喹啉的对甲苯磺酸盐。

[0523] HPLC-MS:条件D: $t_r=6.02\text{min}$, (ES+) $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{BrNO}$ 理论值 299/301;测定值300/302[M+H]。

[0524] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) .

[0525] VIII-4/ 2-(4-溴-苯基)-4-氯-喹啉:



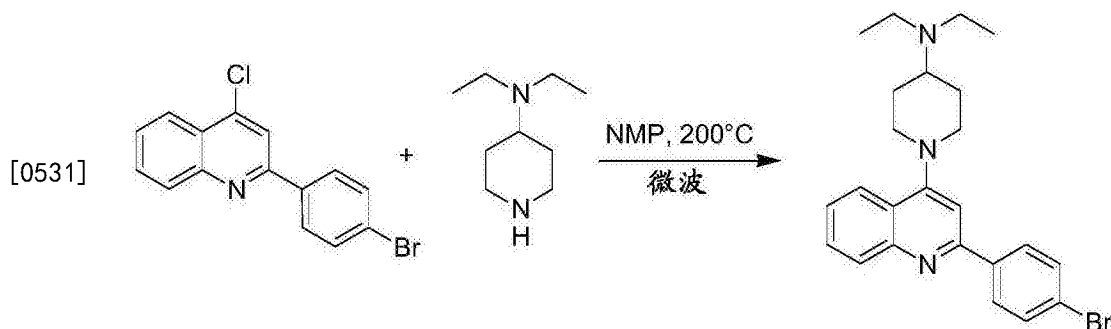
[0527] 在氩气氛中,将0.805g (1.704mmol) 2-(4-溴-苯基)-4-羟基-喹啉、8.05ml磷酸

氯和355mg (1.704mmol) 五氯化磷的混合物回流1h,冷却后将该溶液缓慢地倾入水(泡腾),然后谨慎地加入碳酸氢钠。过滤得到的固体化合物,用水洗涤,然后用热乙酸乙酯溶解。用MgSO₄干燥该溶液,过滤,用旋转蒸发器浓缩,得到576mg黄褐色不纯固体。通过硅胶柱色谱法纯化该化合物(二氯甲烷100%),得到498mg (收率91%) 白色固体化合物,相应于2-(4-溴-苯基)-4-氯-喹啉。

[0528] HPLC-MS: 条件D: t_r = 11.62min, (ES+) C₁₅H₉BrClN理论值 317/319; 测定值318/320 [M+H]。

[0529] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) .

[0530] VIII-5/ 2-(4-溴-苯基)-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹诺酮(VIII-5):

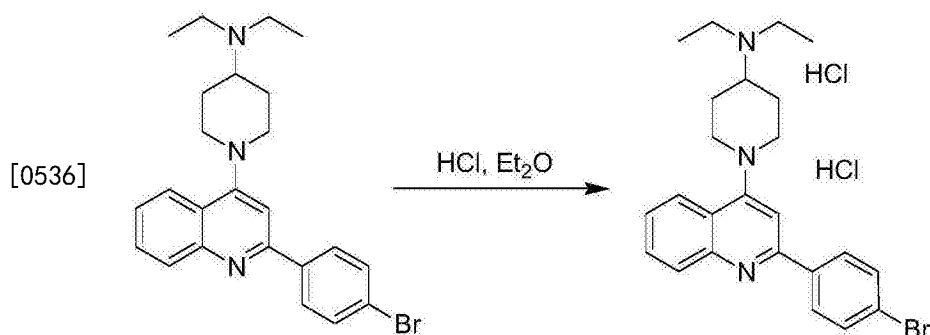


[0532] 在微波小瓶中,依次加入490mg (1.537mmol) 2-(4-溴-苯基)-4-氯-喹啉、490mg (1.537mmol) 4-二乙氨基-哌啶和10ml NMP。将该溶液在200℃在微波烘箱中加热30min,用1N NaOH水溶液处理。用乙酸乙酯萃取该混合物,用MgSO₄干燥有机层,过滤,浓缩,得到740mg油状棕色残余物。通过硅胶柱色谱法纯化该产物(二氯甲烷/甲醇98:2,然后96:4),得到477mg (收率70%) 黄色固体化合物,相应于2-(4-溴-苯基)-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉。

[0533] HPLC-MS: 条件D: t_r = 4.60min, (ES+) C₂₄H₂₈BrN₃理论值 437/439; 测定值438/440 [M+H]。

[0534] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) .

[0535] VIII-6/ 2-(4-溴-苯基)-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)-喹啉二盐酸盐(VIII-6):



[0537] 在氩气气氛中向30mg (0.068mmol) 2-(4-溴-苯基)-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉在200μl 二氯甲烷中的溶液中加入140μl (0.137 mmol) 1N HCl的乙醚溶液。将该溶液在室温搅拌1h,浓缩,用乙醇溶解残余物。缓慢地加入石油醚以沉淀粗固体。将该产物溶于纯水,用Nalgene 0.2μm PTFE seringue滤膜过滤该溶液,然后冷冻干燥,得到27mg (收

率84%)黄色固体化合物,相应于2-(4-溴-苯基)-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉二盐酸盐。

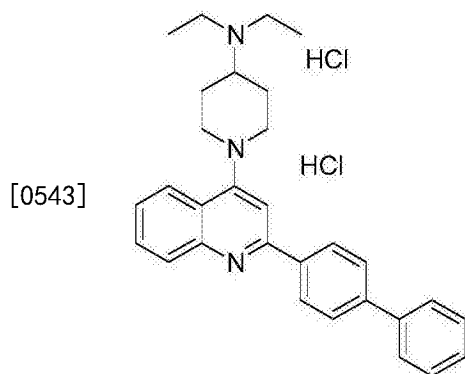
[0538] HPLC-MS:条件F: $t_r=4.58\text{min}$, (ES+) $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{BrN}_3$ 理论值 437/439;测定值438/440 [M+H]。

[0539] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) .

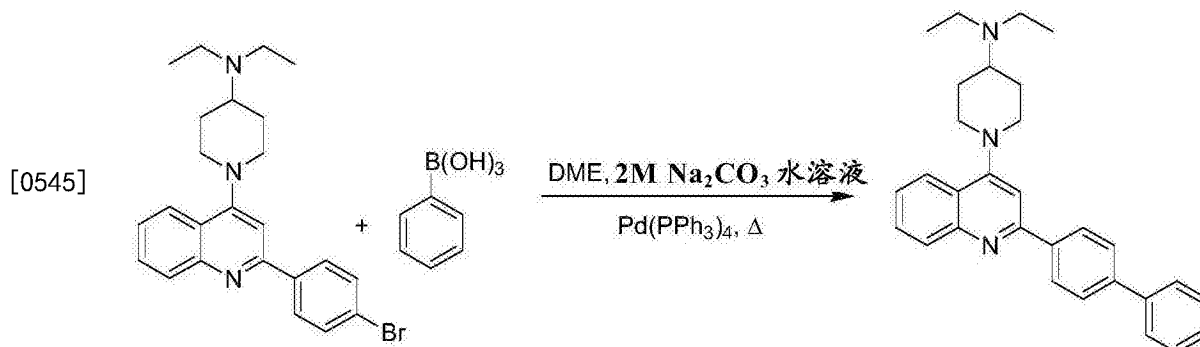
[0540] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$) .

[0541] 实施例9:

[0542] 2-(1,1'-联苯)-4-基-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉二盐酸盐 (IX-2) 的制备:



[0544] IX-1/ 2-(1,1'-联苯)-4-基-4-[N,N-二乙氨基-哌啶-1-基]喹啉 (IX-1):

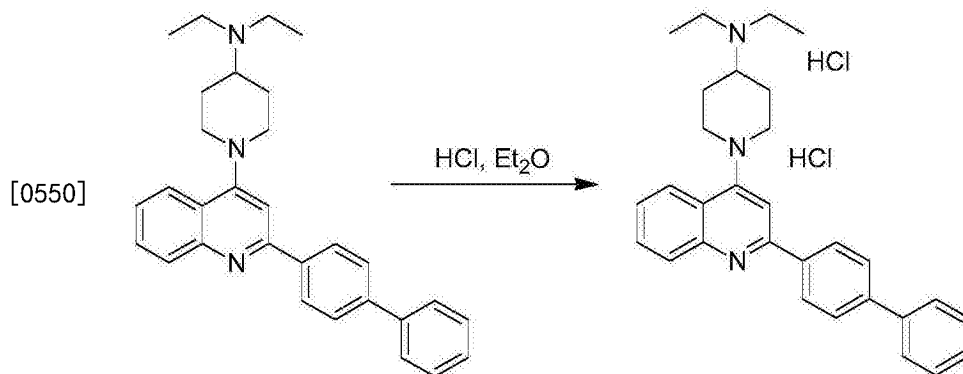


[0546] 在氩气气氛中向1ml 1,2-二甲氧基乙烷中依次加入:252mg (0.575mmol) 2-(4-溴-苯基)-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉、76mg (0.627mmol) 苯基硼酸、20mg (0.017mmol) 四(三苯膦)钯(0),然后加入800 μl (1.059mmol) 2M Na_2CO_3 水溶液。将该化合物回流搅拌4h30,浓缩,溶于乙酸乙酯和1M Na_2CO_3 水溶液。分离两层,用水洗涤有机层,用 MgSO_4 干燥,过滤,浓缩,得到404mg棕色油状物。通过硅胶柱色谱法纯化该产物(二氯甲烷/甲醇95:5),得到118mg (收率48%) 黄褐色油状物,相应于2-(1,1'-联苯)-4-基-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉。

[0547] HPLC-MS:条件F: $t_r=5.26\text{min}$, (ES+) $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_3$ 理论值435;测定值436 [M+H]。

[0548] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) .

[0549] IX-2/ 2-(1,1'-联苯)-4-基-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉二盐酸盐 (IX-2):



[0551] 在氩气气氛中,向111mg (0.254mmol) 2-(1,1'-联苯)-4-基-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉在500 μ l 干二氯甲烷中的溶液中加入510 μ l (0.509mmol) 1N HCl的乙醚溶液。将该溶液在室温搅拌1 h,浓缩,用二氯甲烷溶解残余物。缓慢地加入石油醚以沉淀粗固体;将该产物溶于纯水,用Nalgene 0.2 μ m PTFE seringue滤膜过滤该溶液,然后冷冻干燥,得到86mg (收率66%) 黄色固体,相应于2-(1,1'-联苯)-4-基-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉二盐酸盐。

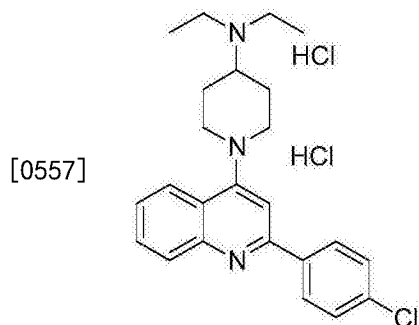
[0552] HPLC-MS: 条件D: t_r = 5.30min, (ES+) $C_{30}H_{33}N_3$ 理论值435; 测定值436 [M+H]。

[0553] 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) .

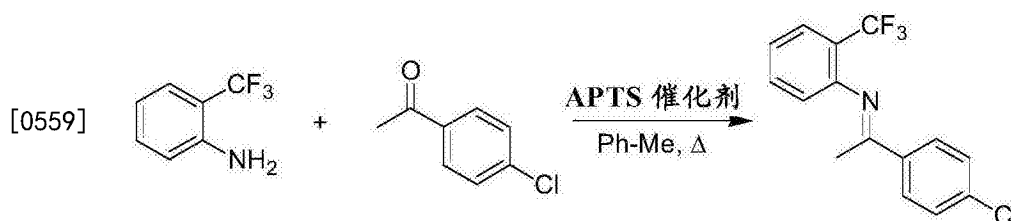
[0554] 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 +D $_2$ O) .

[0555] 实施例10:

[0556] 2-(4-氯-苯基)-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉盐酸盐 (X-6) 的制备:



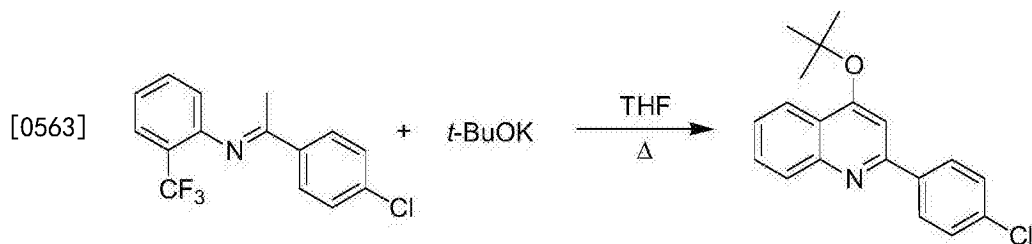
[0558] X-1/苯胺, 2-三氟甲基-N-[1-(4-氯苯基)亚乙基]-:



[0560] 在氩气气氛中在安装迪安斯达克装置的圆底烧瓶中依次加入2.0 g (12.41mmol) 2-(三氟甲基)-苯胺、2.09ml (16.13mmol) 4'-氯苯乙酮、60mg一水合对甲苯磺酸和60ml 干甲苯。将该混合物回流加热24h,浓缩,得到4.05g粗橙色油状物。通过快速色谱法纯化该产物 (Biotage SNAP柱, 150g 硅胶-石油醚/乙酸乙酯98:2), 得到0.94g 橙色油状物。然后再通过硅胶柱色谱法纯化该产物 (石油醚/乙酸乙酯99:1), 得到857 mg (收率23%) 橙色油状物, 相应于苯胺, 2-三氟甲基-N-[1-(4-氯苯基)亚乙基]-。

[0561] 1H NMR (300MHz, CDCl $_3$) .

[0562] X-2/ 2-(4-氯-苯基)-4-叔丁氧基-喹啉:

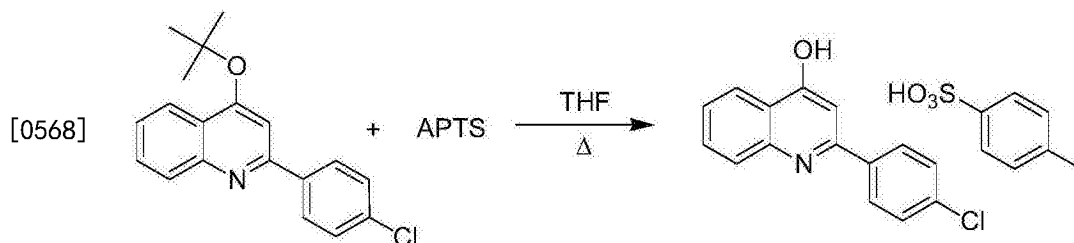


[0564] 向0.857g (2.88mmol) 苯胺, 2-三氟甲基-N-[1-(4-氯苯基)亚乙基]- 在43ml干THF中的溶液中加入1.53g (13.53mmol) 叔丁醇钾, 将该混合物回流搅拌40min。用水使该混合物猝灭, 分离两层, 用二氯甲烷萃取水层。用MgSO₄干燥合并的有机层, 过滤, 浓缩, 得到0.91g 橙色油状物。通过快速色谱法纯化粗化合物 (Biotage SNAP柱, 72g 硅胶-石油醚/乙酸乙酯 99:1), 得到249mg (收率27%) 橙色油状物, 相应于2-(4-氯-苯基)-4-叔丁氧基-喹啉。

[0565] HPLC-MS: 条件D: t_r = 6.97min, (ES+) C₁₉H₁₈ClN₀理论值311; 测定值312 [M+H]。

[0566] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) .

[0567] X-3/ 2-(4-氯-苯基)-4-羟基-喹啉:

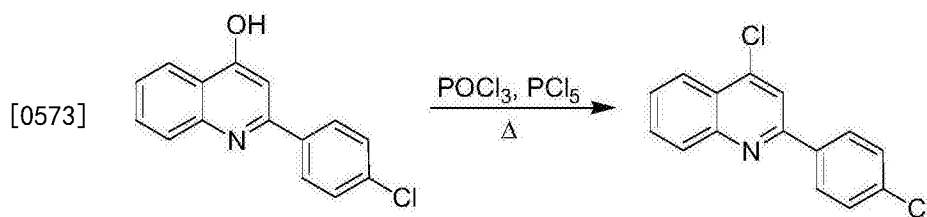


[0569] 向0.24g (0.77mmol) 2-(4-氯-苯基)-4-(叔丁氧基)-喹啉在7ml THF中的溶液中加入0.220mg (1.154mmol) 一水合对-甲苯磺酸, 将该混合物回流加热5h, 真空浓缩。回收0.604g粗2-(4-氯-苯基)-4-羟基-喹啉, 不经任何纯化用于下一步。

[0570] HPLC-MS: 条件D: t_r = 5.85min, (ES+) C₁₅H₁₀ClN₀理论值255; 测定值256 [M+H]。

[0571] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) .

[0572] X-4/2-(4-氯-苯基)-4-氯-喹啉:

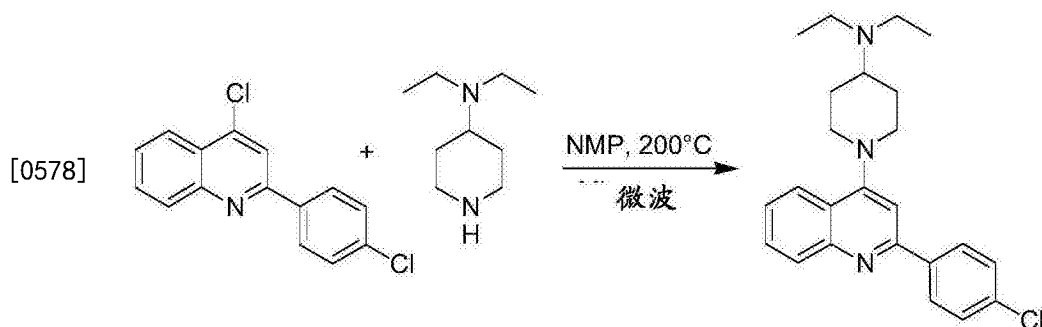


[0574] 在氩气气氛中将0.329g (0.77mmol) 2-(4-氯-苯基)-4-羟基-喹啉、3.3ml 磷酰氯和100mg (0.77mmol) 五氯化磷的混合物回流1h, 冷却后将该溶液缓慢地倾入水 (泡腾), 然后谨慎的加入碳酸氢钠。过滤得到的固体化合物, 用水洗涤, 然后用热乙酸乙酯溶解。用MgSO₄干燥该溶液, 过滤, 用旋转蒸发器浓缩, 得到506mg 黄褐色不纯固体化合物。通过硅胶柱色谱法纯化该化合物 (二氯甲烷100%), 得到0.203g (收率96%) 白色固体化合物, 相应于2-(4-氯-苯基)-4-氯-喹啉。

[0575] HPLC-MS: 条件D: t_r = 11.44min, (ES+) C₁₅H₉Cl₂N理论值 273/275; 测定值274/276 [M+H]。

[0576] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) .

[0577] X-5/ 2-(4-氯-苯基)-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉(X-5) :

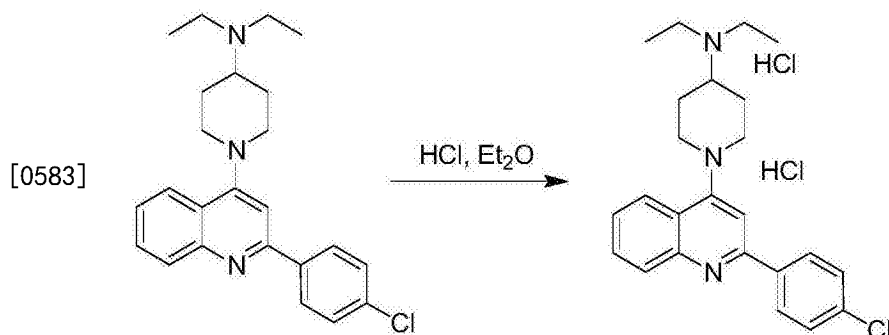


[0579] 在微波小瓶中依次加入200mg (0.73mmol) 2-(4-氯-苯基)-4-氯-喹啉、342mg (2.19mmol) 4-二乙氨基-哌啶和4ml NMP。将该溶液在 200℃在微波烘箱中加热30min,然后用1N NaOH水溶液处理。用乙酸乙酯萃取该混合物,用 MgSO_4 干燥有机层,过滤,浓缩,得到306mg油状棕色残余物。通过硅胶柱色谱法纯化该产物(二氯甲烷/甲醇99:1,然后99:1+ NH_4OH),得到180mg不纯橙色油状物。然后再通过硅胶C18反相柱Biotage (12g-梯度水/甲醇99:1—甲醇100%)纯化该产物,得到110mg (收率38%)黄色油状物,相应于2-(4-氯-苯基)-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉。

[0580] HPLC-MS:条件D: t_r =4.43min, (ES+) $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClN}_3$ 理论值 393/395;测定值394/396 [M+H]。

[0581] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) .

[0582] X-6/ 2-(4-氯-苯基)-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉二盐酸盐(X-6) :



[0584] 在氩气气氛中,向104mg (0.264mmol) 2-(4-氯-苯基)-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉在400 μl 干二氯甲烷中的溶液中加入528 μl (0.528mmol) 1N HCl的乙醚溶液。将该溶液在室温搅拌1h,浓缩,使残余物在乙醇中结晶,得到64mg (收率56%)淡黄色固体化合物,相应于2-(4-氯-苯基)-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉二盐酸盐。

[0585] HPLC-MS:条件D: t_r =4.52min, (ES+) $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClN}_3$ 理论值 393/395;测定值394/396 [M+H]。

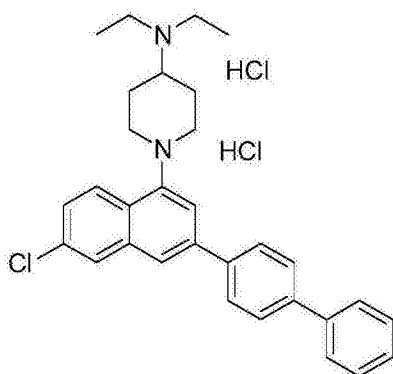
[0586] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) .

[0587] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6+\text{D}_2\text{O}$) .

[0588] 实施例11:

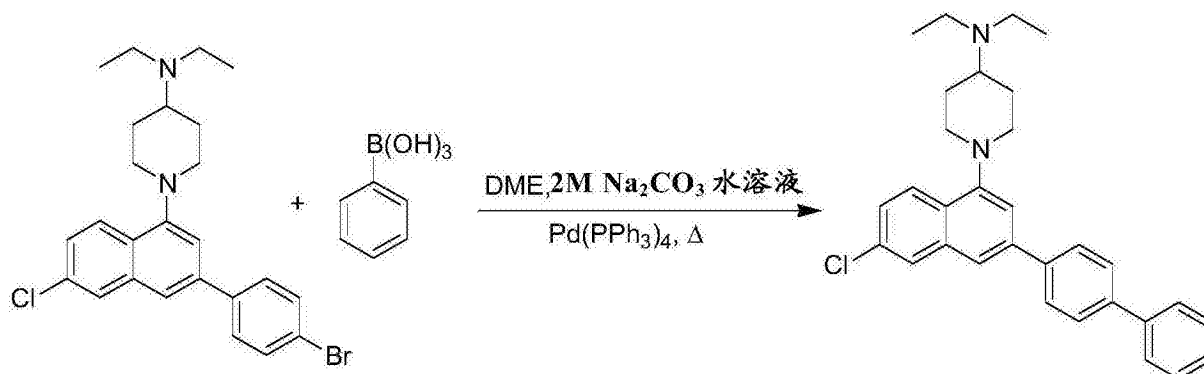
[0589] 2-(1,1'-联苯)-4-基-7-氯-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉盐酸盐(XI-2)的制备:

[0590]



[0591] XI-1/ 2-[(1,1'-联苯)-4-基]-7-氯-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉 (XI-1):

[0592]



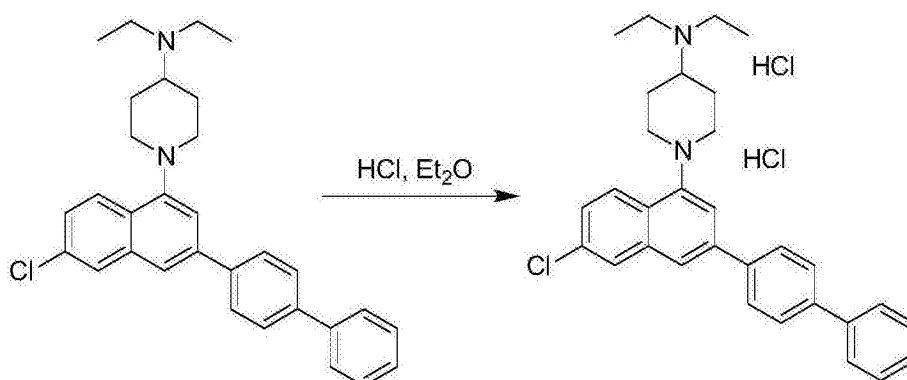
[0593] 在氩气氛中,向2ml 1,2-二甲氧基乙烷中依次加入:85mg (0.18 mmol) 2-(4-溴-苯基)-7-氯-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉 (VII-4, 参见段落VII-4)、24mg (0.197mmol) 苯基硼酸、6mg (0.0054mmol) 四(三苯膦)钯(0), 然后加入252μl (0.503mmol) 2M Na₂CO₃水溶液。将该化合物回流搅拌5h, 浓缩, 溶于乙酸乙酯和1M Na₂CO₃水溶液。分离两层, 用水洗涤有机层, 用MgSO₄干燥, 过滤, 浓缩, 得到185 mg棕色残余物。通过快速色谱法纯化该产物 (Biotage SNAP柱, 25g 硅胶-二氯甲烷/甲醇95:5), 得到33mg (收率39%) 橙色油状物, 相应于2-[(1,1'-联苯)-4-基]-7-氯-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉。

[0594] HPLC-MS: 条件D: t_r = 5.84min, (ES+) C₃₁H₃₃ClN₂理论值468/470; 测定值469/471 [M+H]。

[0595] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) .

[0596] XI-2/ 2-[(1,1'-联苯)-4-基]-7-氯-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉二盐酸盐 (XI-2):

[0597]



[0598] 在氩气气氛中,向32mg (0.068mmol) 2-[(1,1'-联苯)-4-基]-7-氯-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉在200 μ l干二氯甲烷中的溶液中加入137 μ l (0.136mmol) 1N HCl的乙醚溶液。将该溶液在室温搅拌1 h,浓缩,将残余物溶于纯水,用Nalgene 0.2 μ m PTFE syringe滤膜过滤该溶液,然后冷冻干燥,得到14.5mg (收率39%) 黄色固体,相应于2-[(1,1'-联苯)-4-基]-7-氯-4-(4-N,N-二乙氨基-哌啶-1-基)喹啉二盐酸盐。

[0599] HPLC-MS: 条件D: t_r = 5.80min, 纯度80% (ES+) $C_{31}H_{33}ClN_2$ 理论值468/470; 测定值469/471 [M+H]。

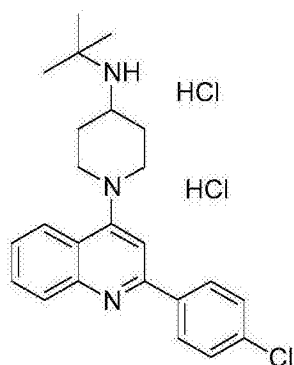
[0600] 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) + 不纯物 (纯度80%)。

[0601] 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 +D $_2$ O) + 不纯物 (纯度80%)。

[0602] 实施例12:

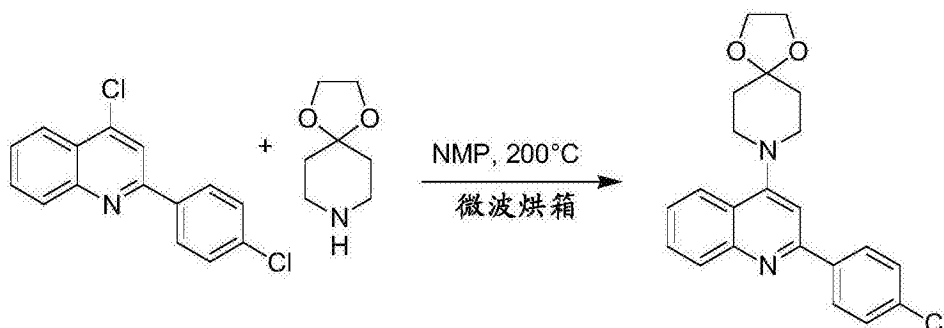
[0603] 2-(4-氯-苯基)-4-(4-N-叔丁基氨基-哌啶-1-基)喹啉盐酸盐 (XII-4) 的制备:

[0604]



[0605] XII-1/ 2-(4-氯-苯基)-4-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4,5]癸-8-基)喹啉:

[0606]



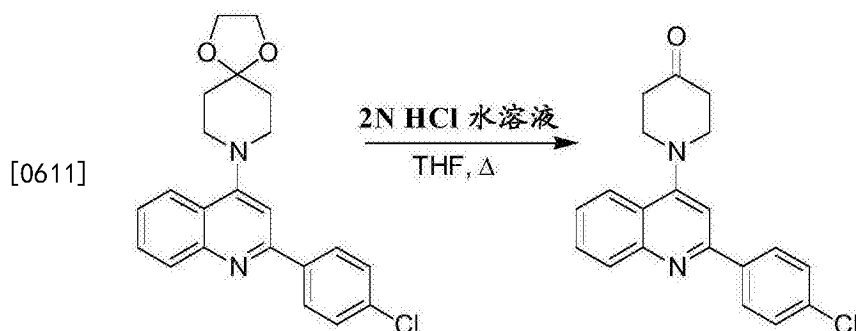
[0607] 在微波小瓶中依次加入:根据段落X-4所述方案制备的0.4g (1.46 mmol) 2-(4-氯-苯基)-4-氯-喹啉、940 μ l (7.3mmol) 1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4,8]癸烷和300 μ l NMP。将该溶液在200 $^{\circ}C$ 在微波烘箱中加热30 min,用1N NaOH水溶液处理。用乙酸乙酯萃取该混合物,用MgSO $_4$ 干燥有机层,过滤,浓缩,得到1.46g棕色油状物。通过硅胶柱色谱法纯化该产物(石油

醚/乙酸乙酯95:5),得到462mg(收率83%)黄褐色固体,相应于2-(4-氯-苯基)-4-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4,5]癸-8-基)喹啉。

[0608] HPLC-MS:条件D: t_r =6.35min, (ES+) $C_{22}H_{21}ClN_2O_2$ 理论值 380/382;测定值381/383 [M+H]。

[0609] 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) .

[0610] XII-2/ 2-(4-氯-苯基)-喹啉-4-基)-哌啶-4-酮:

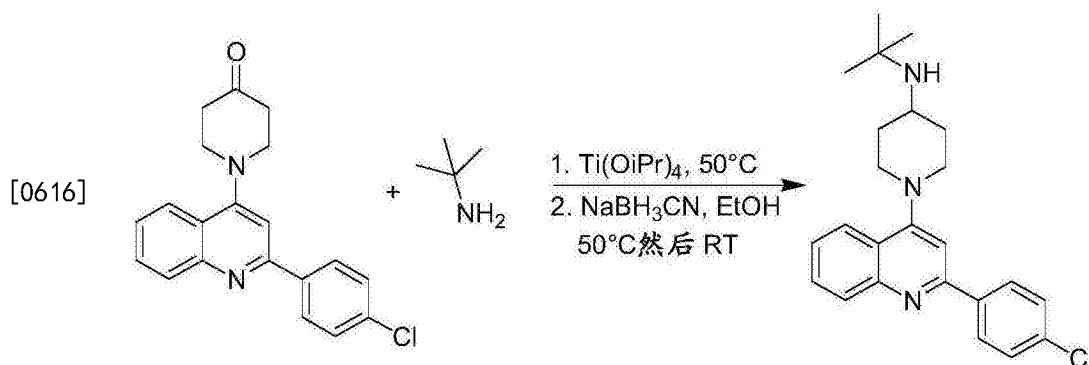


[0612] 向0.4g (1.05mmol) 2-(4-氯-苯基)-4-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4,5]癸-8-基)喹啉在800 μ l干四氢呋喃中的溶液中加入2.4ml 2N HCl水溶液。将该混合物回流搅拌1h30,然后浓缩,用1N NaOH水溶液处理。用二氯甲烷萃取碱性混合物,用 $MgSO_4$ 干燥有机层,过滤,浓缩,得到299mg黄色固体。通过硅胶C18反相柱Biotage纯化粗产物(31g- 水/甲醇2:8),得到245mg(收率69%)白色固体化合物,相应于2-(4-氯-苯基)-喹啉-4-基)-哌啶-4-酮。

[0613] HPLC-MS:条件D: t_r =5.43min, (ES+) $C_{20}H_{17}ClN_2O$ 理论值 336/338;测定值337/339 [M+H]。

[0614] 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) .

[0615] XII-3 2-(4-氯-苯基)-4-(4-N-叔丁基氨基-哌啶-1-基)喹啉(XII-3):

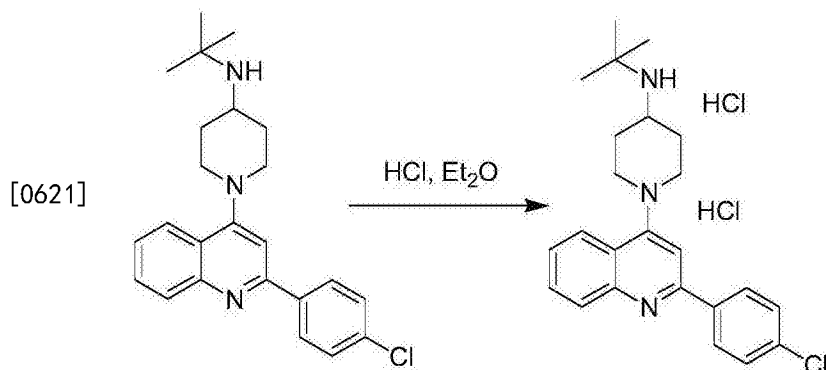


[0617] 在氩气气氛中向240mg (0.71mmol) 2-(4-氯-苯基)-喹啉-4-基)-哌啶-4-酮中加入112 μ l (1.07mmol) 叔丁基胺和300 μ l (0.79mmol) 异丙醇钛(IV)。将得到的混合物在50 $^{\circ}C$ 搅拌15min。冷却该反应混合物,用2ml干乙醇稀释,加入99mg (1.57mmol) 氰基硼氢化钠,将得到的混合物在50 $^{\circ}C$ 搅拌3h30,然后在室温搅拌20h。将该混合物倾入30 ml水,在室温搅拌1h,通过celite®垫过滤,用二氯甲烷萃取滤液。用盐水洗涤有机层,用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,浓缩,得到287mg残余物。通过硅胶柱色谱法纯化这种粗产物(二氯甲烷/甲醇9:1),得到136 mg不纯黄色油状物。通过硅胶C18反相柱Biotage (13g-水/甲醇(包含5%三乙胺)3:7纯化该产物,得到78mg(收率28%)澄清油状物,相应于2-(4-氯-苯基)-4-(4-N-叔丁基氨基-哌啶-1-基)喹啉。

[0618] HPLC-MS: 条件D: $t_r = 4.67 \text{ min}$, (ES+) $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClN}_3$ 理论值 393/395; 测定值394/396 [M+H]。

[0619] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) .

[0620] XII-4 2-(4-氯-苯基)-4-(4-N-叔丁氨基-哌啶-1-基)喹啉二盐酸盐 (XII-4):



[0622] 在氩气气氛中,向78mg (0.2mmol) 2-(4-氯-苯基)-4-(4-N-叔丁氨基-哌啶-1-基)喹啉在300 μl 干二氯甲烷中的溶液中加入400 μl (0.4 mmol) 1N HCl的乙醚溶液。将该溶液在室温搅拌1h,浓缩,用乙醚将残余物洗涤3次。将粗固体溶于纯水,用Nalgene 0.2 μm PTFE注射式滤器过滤该溶液,然后冷冻干燥,得到79mg (收率86%) 黄色固体化合物,相应于2-(4-氯-苯基)-4-(4-N-叔丁氨基-哌啶-1-基)喹啉二盐酸盐。

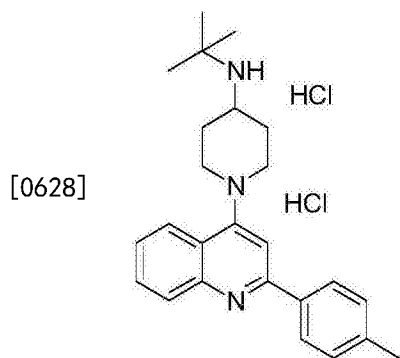
[0623] HPLC-MS: 条件D: $t_r = 4.65 \text{ min}$, (ES+) $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClN}_3$ 理论值 393/395; 测定值394/396 [M+H]。

[0624] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) .

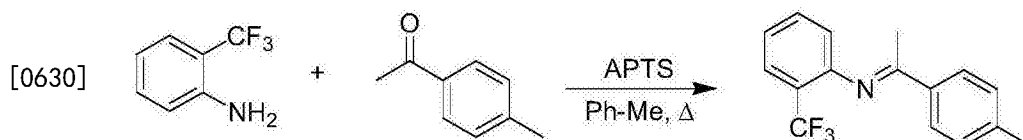
[0625] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$) .

[0626] 实施例13:

[0627] 2-(4-甲基-苯基)-4-(4-N-叔丁氨基-哌啶-1-基)喹啉盐酸盐 (XIII-8) 的制备:



[0629] XIII-1/苯胺, 2-三氟甲基-N-[1-(4-甲基苯基)亚乙基]-:

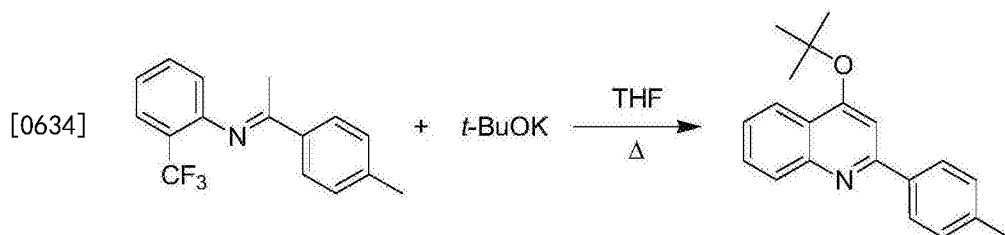


[0631] 在氩气气氛中,在安装迪安斯达克装置的圆底烧瓶中依次加入15 g (93mmol) 2-(三氟甲基)-苯胺、16ml (121mmol) 4'-甲基苯乙酮、500 mg一水合对-甲苯磺酸和400ml干甲苯。将该混合物回流加热48h,同时共沸除去水,浓缩,得到28g粗橙色油状物。通过快速色谱法纯化该产物(Biotage SNAP柱,340g硅胶-石油醚/乙酸乙酯99:1),得到 4.05g橙色油状

物,相应于苯胺,2-三氟甲基-N-[1-(4-甲基苯基)亚乙基]-。

[0632] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) .

[0633] XIII-2/ 2-(4-甲基-苯基)-4-(叔丁氧基)-喹啉:

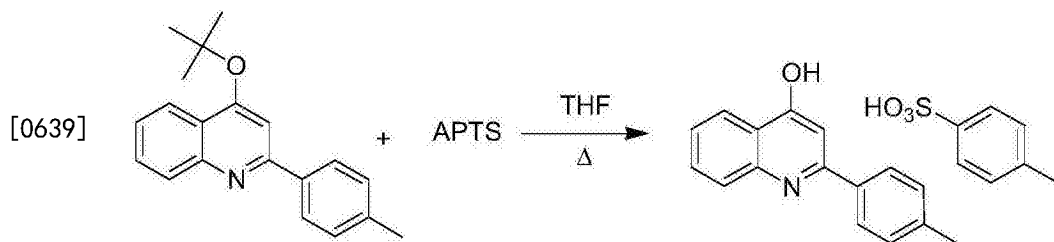


[0635] 在氩气氛中向4.9g (17.7mmol) 苯胺,2-三氟甲基-N-[1-(4-甲基苯基)亚乙基]-在100ml干THF中的溶液中加入9.4g (83mmol) 叔丁醇钾,将该混合物回流搅拌1h30。用水使该混合物猝灭,分离两层,用乙酸乙酯萃取水层。用 MgSO_4 干燥有机层,过滤,浓缩,得到5g 橙色油状物。通过快速色谱法纯化粗化合物 (Biotage SNAP柱,100g 硅胶-石油醚/乙酸乙酯99:1),得到2.39g (收率7%,使用上述亚胺合成步骤) 橙色油状物,相应于2-(4-甲基-苯基)-4-(叔丁氧基)-喹啉。

[0636] HPLC-MS: 条件D: t_r =6.83min, (ES+) $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}$ 理论值291;测定值292 [M+H]。

[0637] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) .

[0638] XIII-3/ 2-(4-甲基-苯基)-4-羟基-喹啉:

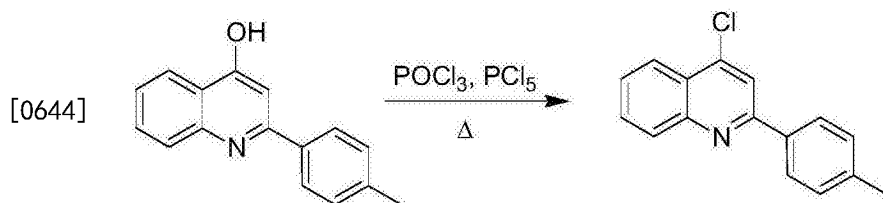


[0640] 向2.2g (7.5mmol) 2-(4-甲基-苯基)-4-(叔丁氧基)-喹啉在40ml THF中的溶液中加入2.15g (11.3mmol) 一水合对甲苯磺酸,将该混合物回流加热17h,然后真空浓缩以沉淀化合物。用乙酸乙酯洗涤沉淀,得到2.55g (收率83%) 白色固体化合物,相应于2-(4-甲基-苯基)-4-羟基-喹啉的对甲苯磺酸盐。

[0641] HPLC-MS: 条件D: t_r =5.56min, (ES+) $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}$ 理论值235;测定值236 [M+H]。

[0642] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) .

[0643] XIII-4/ 2-(4-甲基-苯基)-4-氯-喹啉:



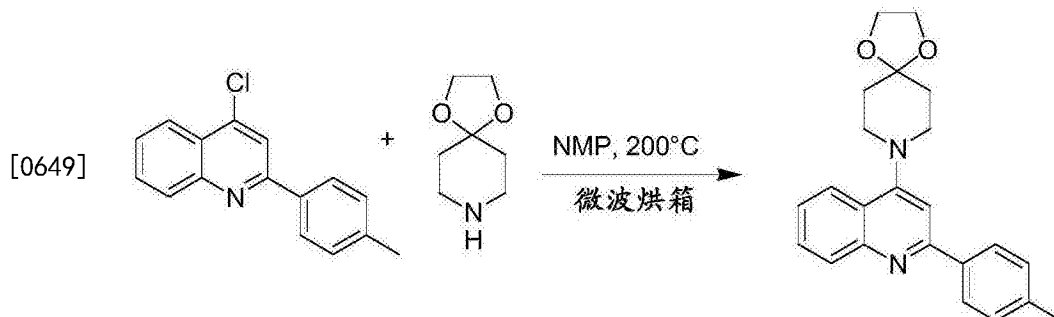
[0645] 在氩气氛中,将2.55g (6.26mmol) 2-(4-甲基-苯基)-4-羟基-喹啉、20ml 磷酰氯和1.3g (6.26mmol) 五氯化磷的混合物回流2h30,冷却后将该溶液缓慢地倾倒入水上(泡腾)。为了中和该混合物,然后加入碳酸氢钠,然后依次加入:1N、5N和10N NaOH水溶液,然后谨慎地加入浓KOH水溶液。用乙酸乙酯萃取水层,用水洗涤有机层,用 MgSO_4 干燥,过滤,用旋转蒸发器浓缩,得到2.1g澄清油状物。通过硅胶柱色谱法纯化该化合物 (环己烷/乙酸乙酯

99:1), 得到0.879 g (收率55%) 白色固体化合物, 相应于2-(4-甲基-苯基)-4-氯-喹啉。

[0646] HPLC-MS: 条件D: $t_r = 7.64 \text{ min}$, (ES+) $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClN}$ 理论值 253/255; 测定值 254/256 [M+H]。

[0647] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) .

[0648] XIII-5/ 2-(4-甲基-苯基)-4-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4,5]癸-8-基) 喹啉:

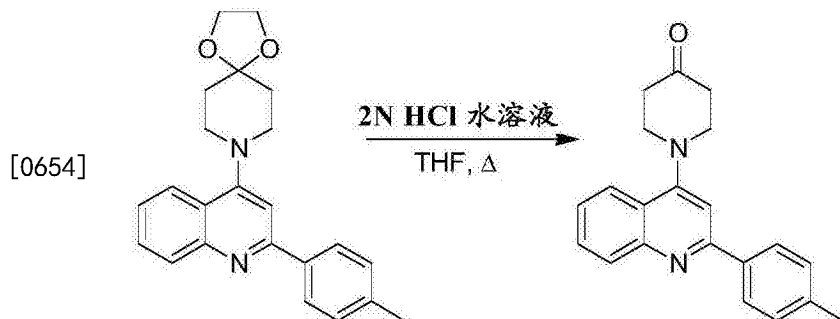


[0650] 在微波小瓶中依次加入: 0.4g (1.58mmol) 2-(4-甲基-苯基)-4-氯-喹啉、1ml (7.88mmol) 1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4,8]癸烷和500 μl NMP。将该溶液在200 $^{\circ}\text{C}$ 在微波烘箱中加热30min, 然后用1N NaOH水溶液处理。用乙酸乙酯萃取该混合物, 用 MgSO_4 干燥有机层, 过滤, 浓缩, 得到1.3g黄色油状物。通过硅胶柱色谱法纯化该产物(石油醚/乙酸乙酯9:1), 得到456mg (收率80%) 固化油状物, 相应于2-(4-甲基-苯基)-4-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4,5]癸-8-基) 喹啉。

[0651] HPLC-MS: 条件D: $t_r = 6.59 \text{ min}$, (ES+) $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ 理论值 360; 测定值 361 [M+H]。

[0652] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) .

[0653] XIII-6/ 2-(4-甲基-苯基)-喹啉-4-基)-哌啶-4-酮:

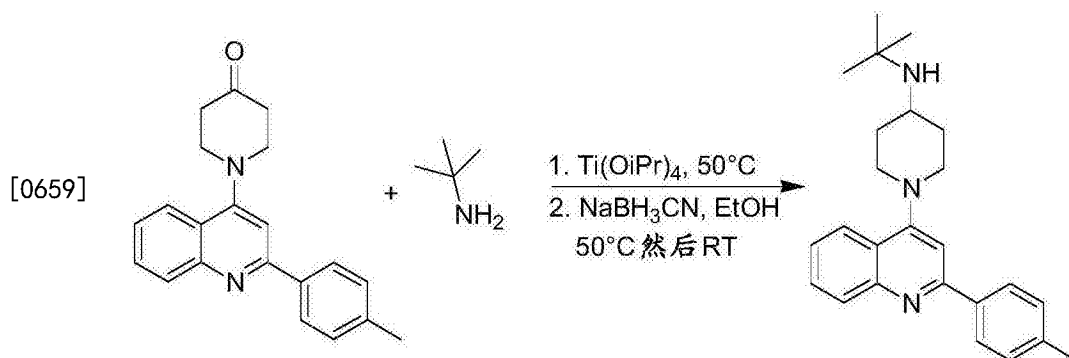


[0655] 向0.333g (0.92mmol) 2-(4-甲基-苯基)-4-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4,5]癸-8-基) 喹啉在2ml干四氢呋喃中的溶液中加入2.1ml 2N HCl 水溶液。将该化合物回流搅拌2h, 然后浓缩, 用5N NaOH水溶液处理。用二氯甲烷萃取碱性混合物, 用 MgSO_4 干燥有机层, 过滤, 浓缩, 得到279mg (收率96%) 黄褐色固体化合物, 相应于2-(4-甲基-苯基)-喹啉-4-基)-哌啶-4-酮。

[0656] HPLC-MS: 条件D: $t_r = 5.47 \text{ min}$, (ES+) $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ 理论值 316; 测定值 317 [M+H]。

[0657] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) .

[0658] XIII-7/ 2-(4-甲基-苯基)-4-(4-N-叔丁基氨基-哌啶-1-基) 喹啉 (XIII-7):

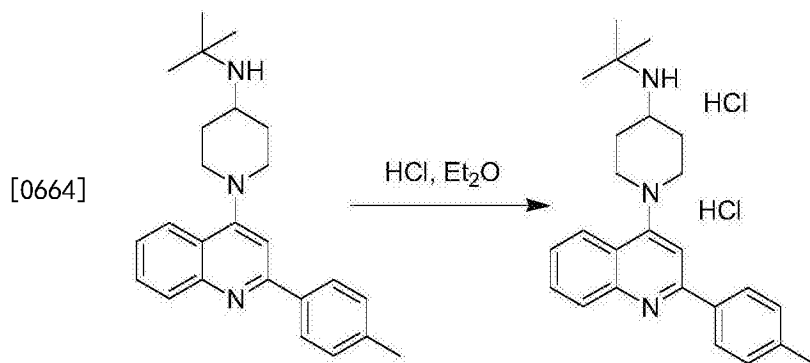


[0660] 在氩气气氛中,向279mg (0.88mmol) 2-(4-甲基-苯基)-喹啉-4-基-哌啶-4-酮中加入140 μl (1.32mmol) 叔丁基胺和370 μl (0.1.23 mmol) 异丙醇钛(IV)。将该混合物在 50°C 搅拌4h。冷却该反应混合物,用2ml干乙醇稀释。然后加入122mg (1.94mmol) 氰基硼氢化钠,将得到的混合物在 50°C 搅拌3h30,然后在室温搅拌20h。将该混合物倾入37ml水,在室温搅拌1h,通过**celite®**垫过滤,用二氯甲烷萃取滤液。用盐水洗涤有机层,用 MgSO_4 干燥,过滤,浓缩,得到 251mg棕色残余物。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物(二氯甲烷/甲醇 95:5),得到131mg不纯黄色油状物。再通过硅胶C18反相柱 Biotage (13g-水/甲醇(包含5%三乙胺) 3:7)纯化该产物,得到112mg (收率28%)澄清油状物,相应于2-(4-甲基-苯基)-4-(4-N-叔丁氨基-哌啶-1-基)喹啉。

[0661] HPLC-MS: 条件D: $t_r=4.55\text{min}$, (ES+) $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3$ 理论值373;测定值374 [M+H]。

[0662] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) .

[0663] XIII-8/ 2-(4-甲基-苯基)-4-(4-N-叔丁氨基-哌啶-1-基)喹啉二盐酸盐(XIII-8):



[0665] 在氩气气氛中向112mg (0.3mmol) 2-(4-甲基-苯基)-4-(4-N-叔丁氨基-哌啶-1-基)-喹啉在500 μl 干二氯甲烷中的溶液中加入600 μl (0.6 mmol) 1N HCl的乙醚溶液。将该溶液在室温搅拌1h,浓缩,用乙醚将残余物洗涤3次,得到91mg黄色固体。将该固体溶于纯水,冷冻干燥该溶液,得到84mg (收率63%)黄色固体化合物,相应于2-(4-甲基-苯基)-4-(4-N-叔丁氨基-哌啶-1-基)-喹啉二盐酸盐。

[0666] HPLC-MS: 条件F: $t_r=4.62\text{min}$, (ES+) $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3$ 理论值373;测定值374 [M+H]。

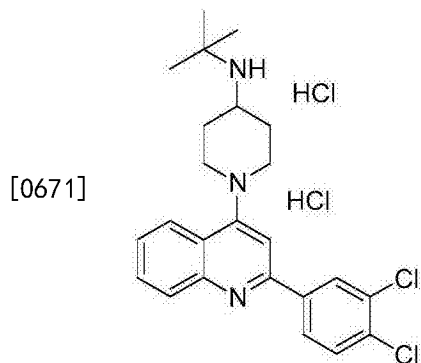
[0667] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) .

[0668] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6+\text{D}_2\text{O}$) .

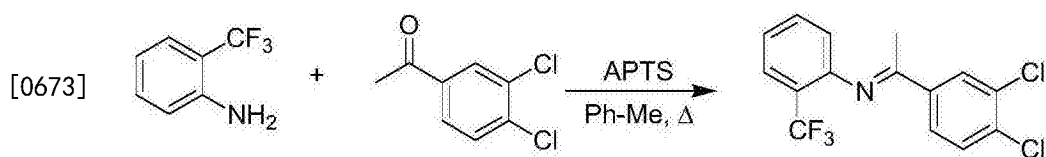
[0669] 实施例14:

[0670] 2-(3,4-二氯-苯基)-4-(4-N-叔丁基氨基-哌啶-1-基)-喹啉盐酸盐(XIV-8)的制

备:



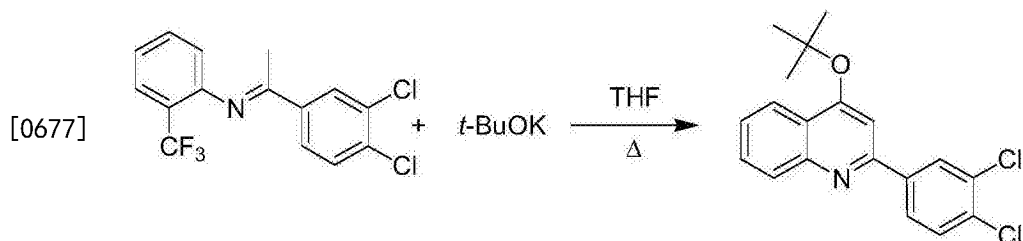
[0672] XIV-1/ 苯胺, 2-三氟甲基-N-[1-(3,4-二氯苯基)亚乙基]-:



[0674] 在氩气氛中, 在安装迪安斯达克装置的圆底烧瓶中依次加入20 g (124.1mmol) 2-(三氟甲基)-苯胺、30.5g (161.33mmol) 3',4'-二氯苯乙酮、600mg一水合对甲苯磺酸和600ml干甲苯。将该混合物回流加热24h, 同时共沸除去水, 浓缩, 得到粗橙色油状物。通过快速色谱法纯化该产物(Biotage SNAP柱, 340g硅胶-石油醚/乙酸乙酯99:1), 得到14.38g (收率34%) 黄色固体化合物, 相应于苯胺, 2-三氟甲基-N-[1-(3,4-二氯苯基)亚乙基]-。

[0675] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) .

[0676] XIV-2/ 2-(3,4-二氯-苯基)-4-(叔丁氧基)-喹啉:

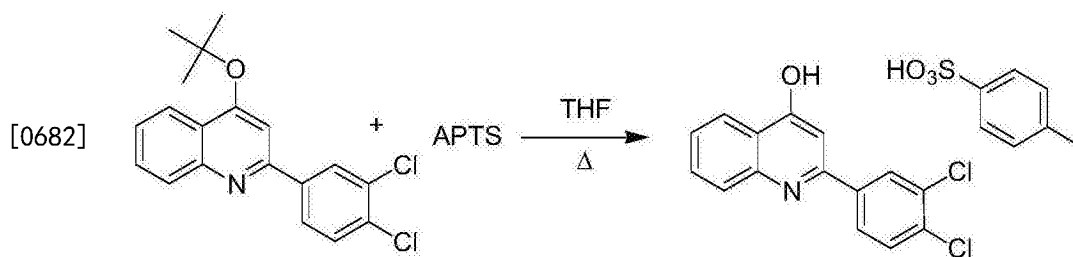


[0678] 向14.3g (43.05mmol) 苯胺, 2-三氟甲基-N-[1-(3,4-二氯苯基)亚乙基]-在715ml 干THF中的溶液中加入22.9g (202.4mmol) 叔丁醇钾, 将该混合物回流搅拌1h。用水使该反应混合物猝灭, 分离两层, 用二氯甲烷萃取水层。用 MgSO_4 干燥合并的有机层, 过滤, 浓缩, 得到15.1g橙色油状物。通过快速色谱法纯化粗化合物(Biotage SNAP柱, 340g硅胶-二氯甲烷100%), 得到10.04g (收率67%) 黄色固体化合物, 相应于2-(3,4-二氯-苯基)-4-(叔丁氧基)-喹啉。

[0679] HPLC-MS: 条件F: t_r = 6.62min, (ES+) $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}$ 理论值 345/347; 测定值346/348 [M+H]。

[0680] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) .

[0681] XIV-3/ 2-(3,4-二氯-苯基)-4-羟基-喹啉:

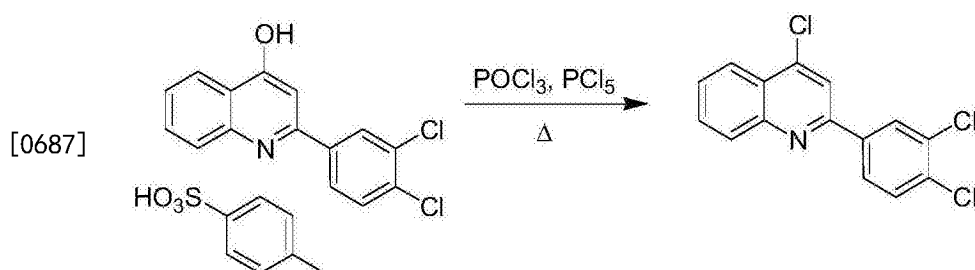


[0683] 向10.04g (28.99mmol) 2-(3,4-二氯-苯基)-4-(叔丁氧基)-喹啉在 250ml THF中的溶液中加入8.3g (43.49mmol) 一水合对甲苯磺酸,将该混合物回流加热4h30;过滤冷却后得到的沉淀化合物,用THF洗涤,得到12.1g (收率90%) 无色固体化合物,相应于2-(3,4-二氯-苯基)-4-羟基-喹啉的对甲苯磺酸盐。

[0684] HPLC-MS: 条件D: t_r = 6.62min, (ES+) $C_{15}H_9Cl_2NO$ 理论值 289/291; 测定值290/292 [M+H]。

[0685] 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6)

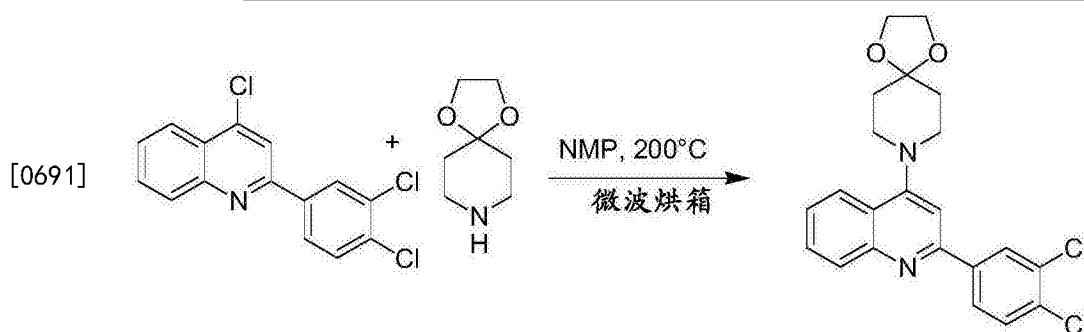
[0686] XIV-4/ 2-(3,4-二氯-苯基)-4-氯-喹啉:



[0688] 在氩气气氛中将12.1g (26.17mmol) 2-(3,4-二氯-苯基)-4-羟基-喹啉对-甲苯磺酸盐、121ml 磷酸氯和5.45g (26.17mmol) 五氯化磷的混合物回流3h。然后在冷却后将该溶液缓慢地倾入11水(泡腾)。将碳酸氢钠、然后浓NaOH水溶液依次谨慎地加入以中和该溶液。过滤得到的固体化合物,用水洗涤,用 P_2O_5 干燥。回收8.01g (定量收率) 白色固体化合物,相应于2-(3,4-二氯-苯基)-4-氯-喹啉。

[0689] 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) .

[0690] XIV-5/ 2-(3,4-二氯-苯基)-4-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4,5]癸-8-基)喹啉:



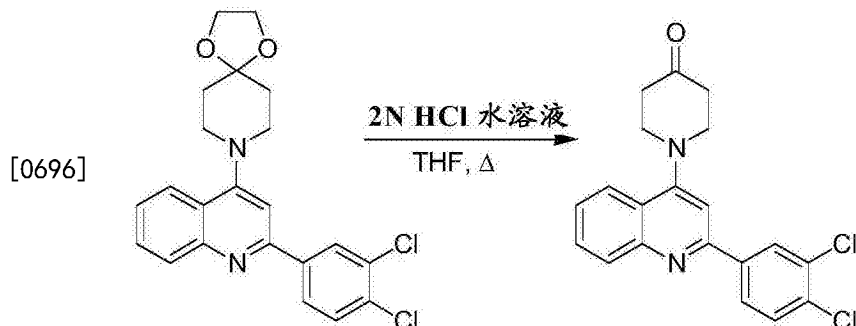
[0692] 在微波小瓶中依次加入: 1.00g (3.24mmol) 2-(3,4-二氯-苯基)-4-氯-喹啉、1.25ml (9.72mmol) 1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4,8]癸烷和20ml NMP。将该溶液在200℃在微波烘箱中加热30min,然后用1N NaOH 水溶液处理。用乙酸乙酯萃取该混合物,用水洗涤有机层,用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,浓缩,得到1.54g棕色油状物。通过快速色谱法纯化该产物(Biotage SNAP柱, 25g硅胶-二氯甲烷100%), 得到1.4g (纯度 92%) 黄色油状物,相应于2-(3,4-二

氯-苯基)-4-氯-喹啉。

[0693] HPLC-MS: 条件D: $t_r=6.96\text{min}$, (ES+) $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 理论值 414/416; 测定值415 [M+H], 纯度92%。

[0694] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) .

[0695] XIV-6/ 1-[2-(3,4-二氯-苯基)-喹啉-4-基]-哌啶-4-酮:

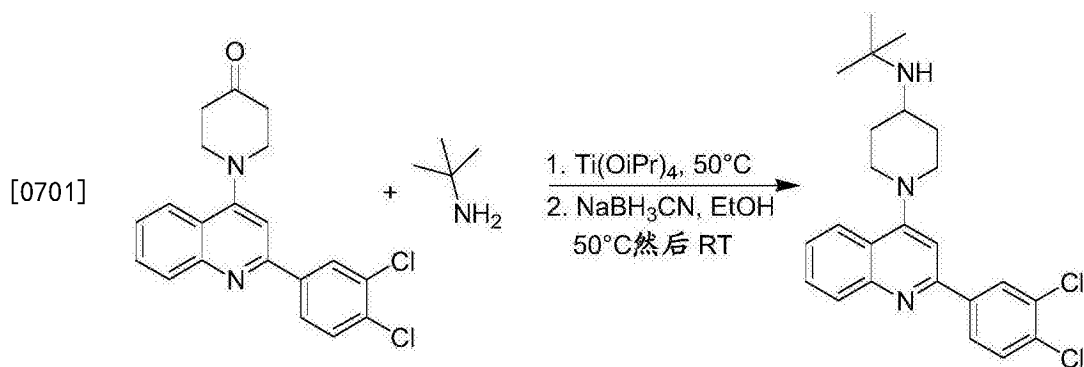


[0697] 向1.4g (3.37mmol) 2-(3,4-二氯-苯基)-4-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4,5]癸-8-基)喹啉在2.8ml干四氢呋喃中的溶液中加入8.4ml 2N HCl 水溶液。将该混合物回流搅拌2h30,然后浓缩,用1N NaOH水溶液处理。用乙酸乙酯萃取碱性混合物,用 MgSO_4 干燥有机层,过滤,浓缩,得到1.34g黄色油状物。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物(二氯甲烷 100%),得到0.91g不纯黄褐色固体。再进行快速色谱(Biotage SNAP 柱,25g硅胶-二氯甲烷/乙酸乙酯 98:2)得到701mg (收率56%,包括上述步骤)白色固体化合物,相应于1-[2-(3,4-二氯-苯基)-喹啉-4-基]-哌啶-4-酮。

[0698] HPLC-MS: 条件D: $t_r=6.06\text{min}$, (ES+) $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ 理论值 370/372; 测定值371/373 [M+H]。

[0699] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) .

[0700] XIV-7/ 2-(3,4-二氯-苯基)-4-(4-N-叔丁基氨基-哌啶-1-基)喹啉 (XIV-2) :



[0702] 在氩气气氛中,向379mg (1.02mmol) 2-(3,4-二氯-苯基)-喹啉-4-基)-哌啶-4-酮中加入161 μl (1.53mmol) 叔丁基胺和425 μl (1.428mmol) 异丙醇钛(IV)。将该反应混合物在50℃搅拌5h,然后冷却得到的混合物,用2ml干乙醇稀释,加入0.141g (2.244mmol) 氰基硼氢化钠,将得到的反应混合物在50℃搅拌24h。将该混合物倾倒在35ml水,在室温搅拌1h,通过celite®垫过滤,用二氯甲烷萃取滤液。用盐水洗涤有机层,用 MgSO_4 干燥,过滤,浓缩,得到426mg橙色残余物。通过硅胶柱色谱法纯化该粗产物(二氯甲烷/甲醇95:5),得到173mg (收率39%)澄清油状物,相应于2-(3,4-二氯-苯基)-4-(4-N-叔丁基氨基-哌啶-1-基)喹啉。

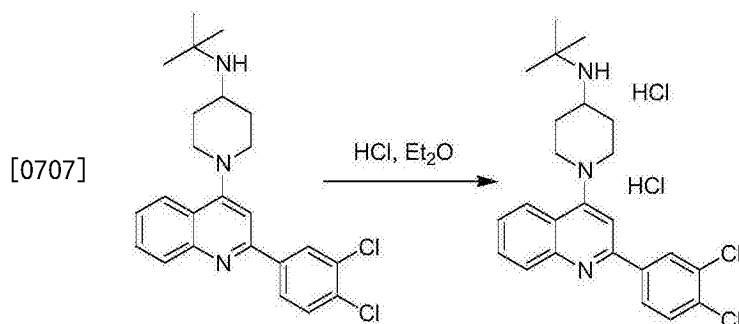
[0703] HPLC-MS: 条件D: $t_r=5.01\text{min}$, (ES+) $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ 理论值427/429; 测定值428/430

[M+H]⁺。

[0704] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) .

[0705] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) .

[0706] XIV-8/ 2-(3,4-二氯-苯基)-4-(4-N-叔丁氨基-哌啶-1-基)喹啉二盐酸盐 (XIV-8) :



[0708] 在氩气气氛中,向170mg (0.397mmol) 2-(3,4-二氯-苯基)-4-(4-N-叔丁氨基-哌啶-1-基)喹啉在2ml干二氯甲烷中的溶液中加入794μl (0.794mmol) 1N HCl的乙醚溶液。将该溶液在室温搅拌1h,浓缩,将残余物与二氯甲烷、然后与石油醚一起研磨。将化合物溶于纯水和几滴甲醇。用Nalgene 0.2μm PTFE注射式滤器过滤得到的溶液,然后冷冻干燥,得到160mg (收率86%) 黄色固体化合物,相应于2-(3,4-二氯-苯基)-4-(4-N-叔丁氨基-哌啶-1-基)喹啉二盐酸盐。

[0709] HPLC-MS: 条件D: t_r=5.08min, (ES⁺) C₂₀H₁₆Cl₂N₂O理论值 427/429; 测定值428/430

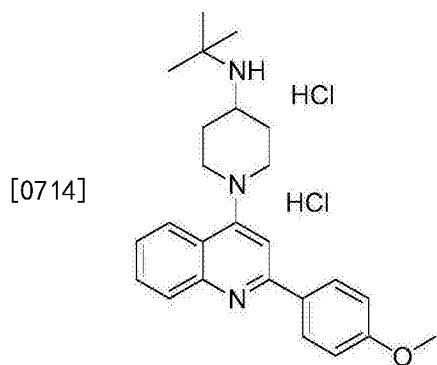
[M+H]⁺。

[0710] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) .

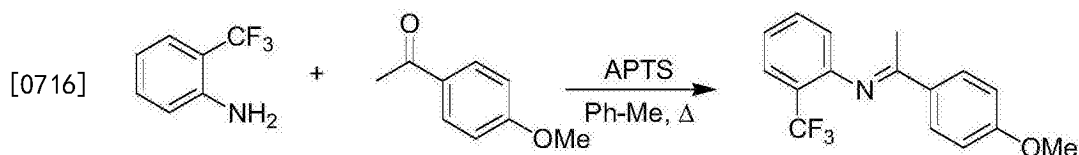
[0711] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆+D₂O) .

[0712] 实施例15:

[0713] 2-(4-甲氧基-苯基)-4-(4-N-叔丁基氨基-哌啶-1-基)喹啉盐酸盐 (XV-8) 的制备:



[0715] XV-1/苯胺,2-三氟甲基-N-[1-(4-甲氧基苯基)亚乙基]-:

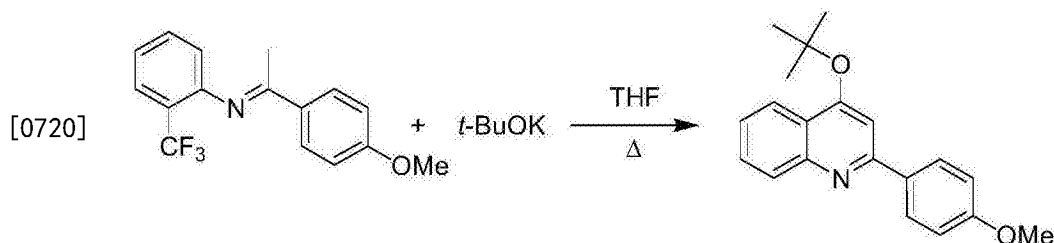


[0717] 在氩气气氛中,在安装迪安斯达克装置的圆底烧瓶中依次加入20 g (124.1mmol) 2-(三氟甲基)-苯胺、24ml (161.3mmol) 4'-甲氧基苯乙酮、670mg一水合对-甲苯磺酸和

500ml干甲苯。将该混合物回流加热18h,同时共沸除去水,浓缩,得到40g粗橙色油状物。通过快速色谱法纯化该产物(Biotage SNAP柱,340g硅胶-石油醚/乙酸乙酯 99:1),得到12.82g(收率36%)橙色油状物,相应于苯胺,2-三氟甲基-N-[1-(4-甲氧基苯基)亚乙基]-。

[0718] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) .

[0719] XV-2/ 2-(4-甲氧基-苯基)-4-(叔丁氧基)-喹啉:

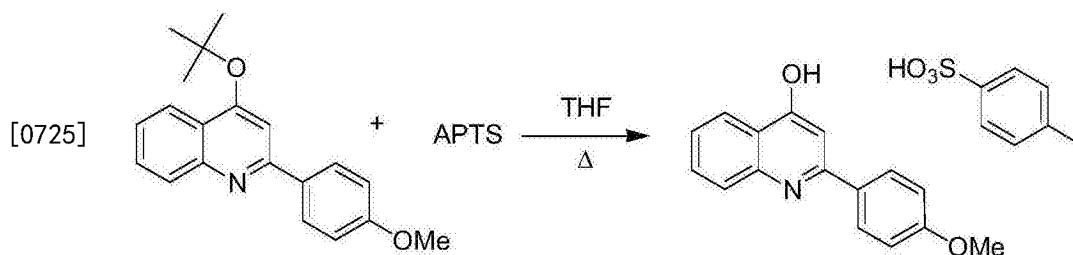


[0721] 向12.8g (43.6mmol) 苯胺,2-三氟甲基-N-[1-(4-甲氧基苯基)亚乙基]-在200ml干THF中的溶液中加入23g (205mmol) 叔丁醇钾,将该混合物回流搅拌3h。用水使该混合物猝灭,分离两层,用乙酸乙酯萃取水层。用 MgSO_4 干燥合并的有机层,过滤,浓缩,得到13g 棕色油状物。通过快速色谱法纯化粗化合物(Biotage SNAP柱,150g 硅胶-二氯甲烷100%),得到3.8g(收率28%)橙色油状物,相应于2-(4-甲氧基-苯基)-4-(叔丁氧基)-喹啉。

[0722] HPLC-MS: 条件D: t_r =6.75min, (ES+) $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ 理论值307;测定值308[M+H]。

[0723] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) .

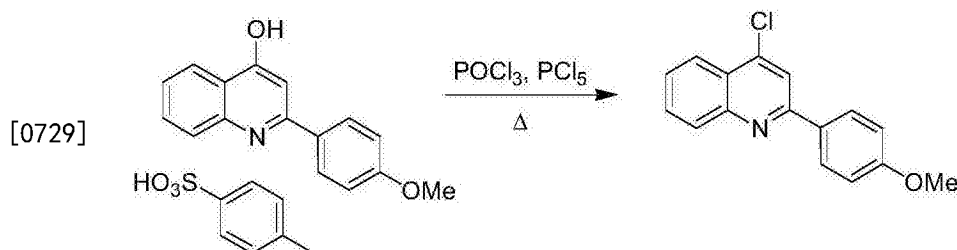
[0724] XV-3/ 2-(4-甲氧基-苯基)-4-羟基-喹啉:



[0726] 向3.8g (12.4mmol) 2-(4-甲氧基-苯基)-4-(叔丁氧基)-喹啉在100 ml THF中的溶液中加入3.5g (12.4mmol) 一水合对甲苯磺酸,将该反应混合物回流加热24h。冷却后,过滤沉淀,用乙酸乙酯洗涤固体,得到3.06g(收率58%)黄褐色固体化合物(纯度93%),相应于2-(4-甲氧基-苯基)-4-羟基-喹啉的对甲苯磺酸盐。

[0727] ^1H NMR 300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) .

[0728] XV-4/ 2-(4-甲氧基-苯基)-4-氯-喹啉:



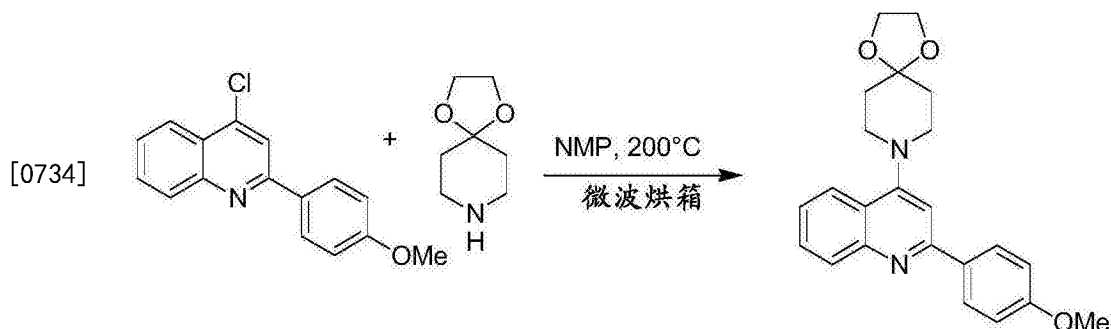
[0730] 在氩气气氛中,将3.06g (7.23mmol) 2-(4-甲氧基-苯基)-4-羟基-喹啉、30ml磷酸氯和1.5g (7.23mmol) 五氯化磷的混合物回流2h,冷却后将该溶液缓慢地倾倒在200ml水上

(泡腾)。谨慎地加入固体 KOH以中和该混合物 (pH 7-8)。过滤得到的固体化合物,用水洗涤,然后用二氯甲烷溶解,用MgSO₄干燥该溶液,过滤,用旋转蒸发器浓缩,得到1.81g (收率93%) 黄色固体化合物,相应于2-(4-甲氧基-苯基)-4-氯-喹啉。

[0731] HPLC-MS: 条件F: $t_r=9.23\text{min}$ 、(ES+) C₁₆H₁₂ClNO理论值269; 测定值270 [M+H], 纯度94%。

[0732] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) .

[0733] XV-5/ 2-(4-甲氧基-苯基)-4-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4,5]癸-8-基) 喹啉:

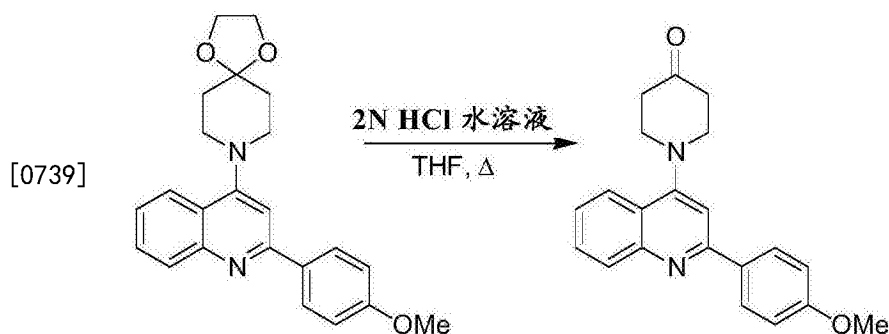


[0735] 在微波小瓶中依次加入:0.6g (2.22mmol) 2-(4-甲氧基-苯基)-4-氯-喹啉、1.4ml (11.12mmol) 1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4,8]癸烷和500μl NMP。将该溶液在200℃在微波烘箱中加热30min,然后用1N NaOH 水溶液处理。用乙酸乙酯萃取该混合物,用MgSO₄干燥有机层,过滤,浓缩,得到1.2g橙色油状物。通过快速色谱法纯化该产物 (Biotage SNAP柱, 25g硅胶-石油醚/乙酸乙酯9:1), 得到0.7g (收率83%) 无色油状物,相应于2-(4-甲氧基-苯基)-4-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4,5]癸-8-基) 喹啉。

[0736] HPLC-MS: 条件D: $t_r=6.30\text{min}$, (ES+) C₂₃H₂₄N₂O₃理论值376; 测定值377 [M+H], 纯度94%。

[0737] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) .

[0738] XV-6/ 1-[2-(4-甲氧基-苯基)-喹啉-4-基]-哌啶-4-酮:

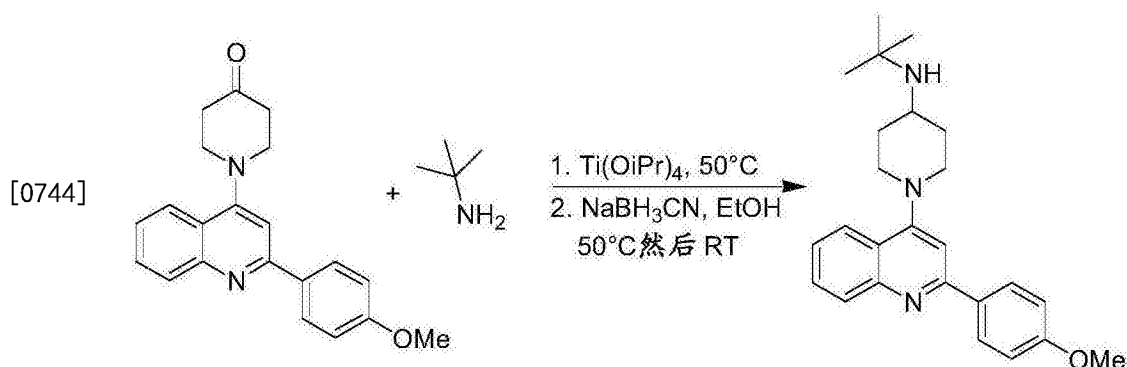


[0740] 向0.7g (1.86mmol) 2-(4-甲氧基-苯基)-4-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4,5]癸-8-基) 喹啉在4ml 干四氢呋喃中的溶液中加入4.2ml 2N HCl 水溶液。将该混合物回流搅拌1h30,然后浓缩,用1N NaOH水溶液处理。用二氯甲烷萃取碱性混合物,用MgSO₄干燥有机层,过滤,浓缩,得到560mg黄色不纯固体。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物 (石油醚/乙酸乙酯8:2), 得到424mg (收率69%) 黄褐色固体化合物,相应于1-[2-(4-甲氧基-苯基)-喹啉-4-基]-哌啶-4-酮。

[0741] HPLC-MS: 条件F: $t_r=5.30\text{min}$, (ES+) C₂₁H₂₀N₂O₂理论值332; 测定值333 [M+H], 纯度92%。

[0742] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3).

[0743] XV-7/ 2-(4-甲氧基-苯基)-4-(4-N-叔丁基氨基-哌啶-1-基)喹啉 (XV-7):

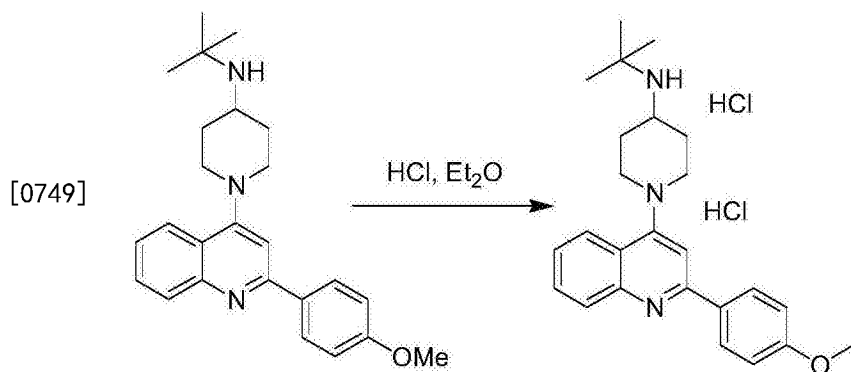


[0745] 在氩气气氛中向200mg (0.6mmol) 1-[2-(4-甲氧基-苯基)-喹啉-4-基]-哌啶-4-酮中加入95 μl (0.9mmol) 叔丁基胺和251 μl (0.84mmol) 异丙醇钛(IV)。将该混合物在50 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌5h。然后用冷却该反应混合物,用0.5ml干乙醇稀释,加入83mg (1.32mmol) 氰基硼氢化钠。将得到的混合物在50 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌3h30,然后在室温搅拌20h。将该混合物倾倒在25ml水上,在室温搅拌1h,通过**celite**[®]垫过滤,用二氯甲烷萃取滤液。用盐水洗涤有机层,用 MgSO_4 干燥,过滤,浓缩,得到227mg残余物。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物(二氯甲烷/乙酸乙酯 7:3),得到125mg不纯黄色油状物。通过硅胶C18反相柱Biotage纯化该产物(13g-水/甲醇(包含2%三乙胺) 3:7),得到68mg (收率29%) 白色固体化合物,相应于2-(4-甲氧基-苯基)-4-(4-N-叔丁基氨基-哌啶-1-基)喹啉。

[0746] HPLC-MS: 条件D: t_r =4.52min, (ES+) $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}$ 理论值389;测定值390 [M+H]

[0747] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3).

[0748] XV-8/ 2-(4-甲氧基-苯基)-4-(4-N-叔丁基氨基-哌啶-1-基)喹啉二盐酸盐 (XV-8):



[0750] 在氩气气氛中,向67mg (0.17mmol) 2-(4-甲氧基-苯基)-4-(4-N-叔丁基氨基-哌啶-1-基)喹啉在400 μl 干二氯甲烷中的溶液中加入340 μl (0.34mmol) 1N HCl的乙醚溶液。将该溶液在室温搅拌30min,浓缩,将固体残余物与乙醚一起研磨,得到79mg黄色固体。将该化合物溶于纯水,微孔0.2 μm PTFE注射式滤器用过滤该溶液,然后冷冻干燥,得到72mg (收率99%) 黄色固体化合物,相应于2-(4-甲氧基-苯基)-4-(4-N-叔丁基氨基-哌啶-1-基)喹啉二盐酸盐。

[0751] HPLC-MS: 条件D: t_r =4.40min, (ES+) $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}$ 理论值389;测定值390 [M+H]。

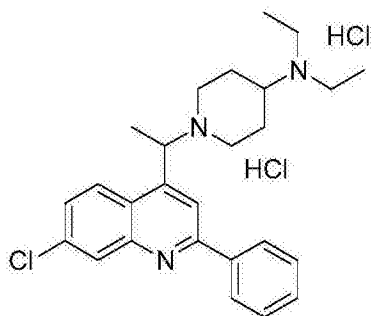
[0752] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$).

[0753] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 +D $_2$ O) .

[0754] 实施例16:

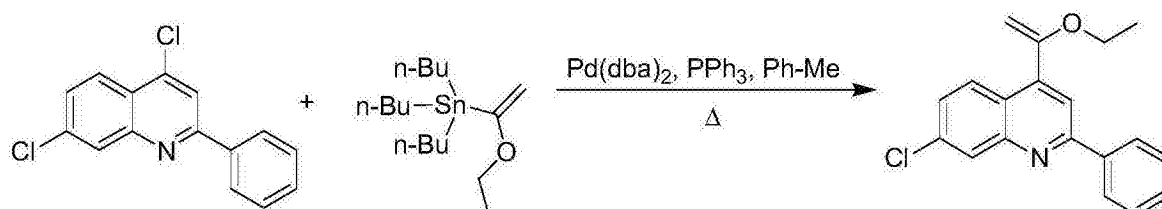
[0755] 7-氯-2-苯基-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基]-乙-1-基} 喹啉盐酸盐 (XVI-4) 的制备:

[0756]



[0757] XVI-1/ 7-氯-4-(1-乙氧基-乙烯基)-2-苯基-喹啉

[0758]



[0759] 在微波小瓶中依次加入:根据段落II-2中所述方案制备的0.4g (1.46mmol) 4,7-二氯-2-苯基喹啉、33mg (0.06mmol) 双(二亚苄基丙酮) 钯(0)、31mg (0.12mmol) 三苯膦和4ml 干甲苯。将该溶液在室温搅拌15min,在氮气气氛中加入493 μ l (1.46mmol) 乙基1-(三丁基甲锡烷基) 乙烯基醚。将该溶液在130 $^{\circ}\text{C}$ 加热3h。然后用8ml 1N HCl 水溶液处理,在室温搅拌12h。1N NaOH水溶液用中和该混合物,用乙醚萃取。用MgSO $_4$ 干燥有机层,过滤,浓缩,得到1.15g棕色油状物。通过硅胶柱色谱法纯化该产物(石油醚/乙酸乙酯98:2),得到255 mg (收率57%) 固化无色油状物,相应于7-氯-4-(1-乙氧基-乙烯基)-2-苯基-喹啉。

[0760] HPLC-MS: 条件D: t_r =10.96min, (ES+) C $_{19}$ H $_{16}$ ClN $_2$ O理论值309;测定值310[M+H]。

[0761] ^1H NMR (300MHz, CDCl $_3$) .

[0762] XVI-2/ 4-乙酰基-7-氯-2-苯基-喹啉

[0763]



[0764] 1N HCl水溶液

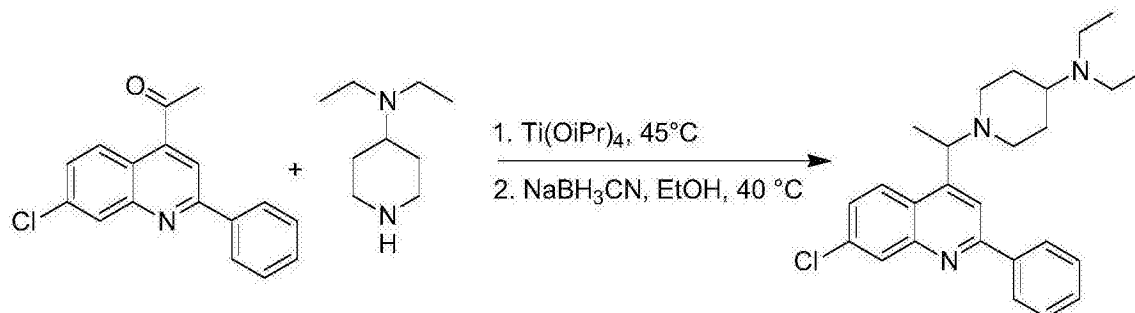
[0765] 将255mg (0.82mmol) 7-氯-4-(1-乙氧基-乙烯基)-2-苯基喹啉在5 ml 1N HCl水溶液中的溶液回流加热7h,然后用1N NaOH水溶液中和。用乙醚萃取水层,用MgSO $_4$ 干燥有机层,过滤,浓缩,得到199 mg (收率86%) 橙色油状物,相应于4-乙酰基-7-氯-2-苯基-喹啉。

[0766] HPLC-MS: 条件D: t_r =10.18min, (ES+) C $_{17}$ H $_{12}$ ClN $_2$ O理论值281;测定值282[M+H]。

[0767] ^1H NMR (300MHz, CDCl $_3$) .

[0768] XVI-3/ 7-氯-2-苯基-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基]-乙-1-基}喹啉(XVI-3):

[0769]

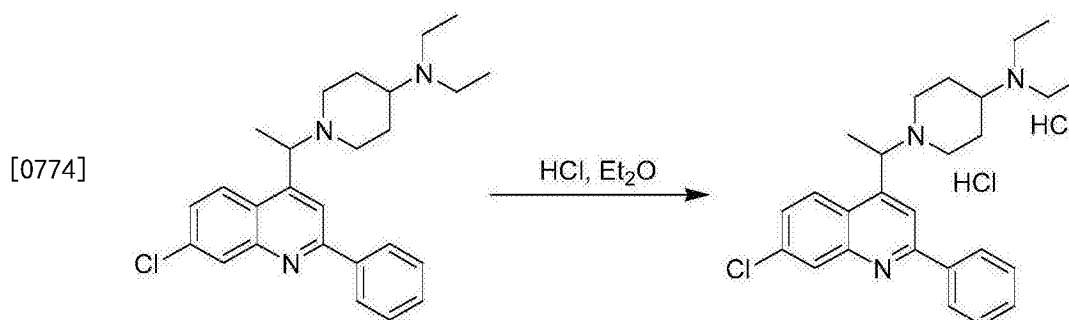


[0770] 向199mg (0.7mmol) 4-乙酰基-7-氯-2-苯基-喹啉中加入166mg (1.06mmol) 4-二乙氨基-哌啶在2ml 二氯甲烷中的溶液。真空浓缩该混合物,在氮气气氛中加入296 μ l (0.99mmol) 异丙醇钛(IV)。将该混合物在45°C回流加热5h,然后冷却该反应混合物,用4ml 干乙醇稀释,加入98mg (1.56mmol) 氰基硼氢化钠,将得到的混合物在40°C加热24h。将该混合物倾倒在30ml水上,在室温搅拌1h,通过**celite®**垫过滤,用二氯甲烷萃取滤液。用盐水洗涤有机层,用MgSO₄干燥,过滤,浓缩,得到189mg黄色油状物。通过硅胶反相C18柱Biotage (31g-水/乙腈7:3)纯化该粗产物,得到129mg不纯黄色油状物。再通过硅胶柱色谱法纯化该化合物(二氯甲烷/乙醇95:5),得到64mg (收率21%) 固化无色油状物,相应于7-氯-2-苯基-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基]-乙-1-基}喹啉。

[0771] HPLC-MS:条件D: t_r =5.80min, (ES+) C₂₆H₃₂ClN₃理论值 421/423;测定值422/424 [M+H]。

[0772] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) .

[0773] XVI-4/ 7-氯-2-苯基-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基]-乙-1-基}喹啉二盐酸盐(XVI-4):



[0775] 在氩气气氛中,向55mg (0.13mmol) 7-氯-2-苯基-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基]-乙-1-基}喹啉在500 μ l干二氯甲烷中的溶液中加入400 μ l (0.4mmol) 1N HCl的乙醚溶液。将该溶液在室温搅拌1h以沉淀黄褐色固体。过滤该化合物,用乙醚洗涤,干燥,得到68mg白色固体。将相应的产物溶于纯水,冷冻干燥该溶液,得到48.6mg (收率75%) 白色固体化合物,相应于7-氯-2-苯基-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基]-乙-1-基}喹啉二盐酸盐。

[0776] HPLC-MS:条件D: t_r =5.91min, (ES+) C₂₆H₃₂ClN₃理论值 421/423;测定值422/424 [M+H]。

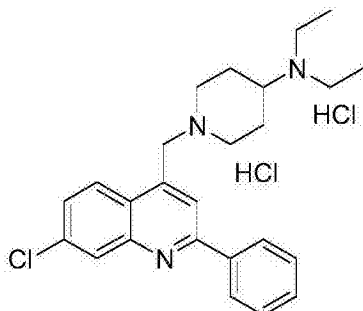
[0777] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) .

[0778] ^1H NMR (300MHz, DMSO- $\text{d}_6+\text{D}_2\text{O}$) .

[0779] 实施例17:

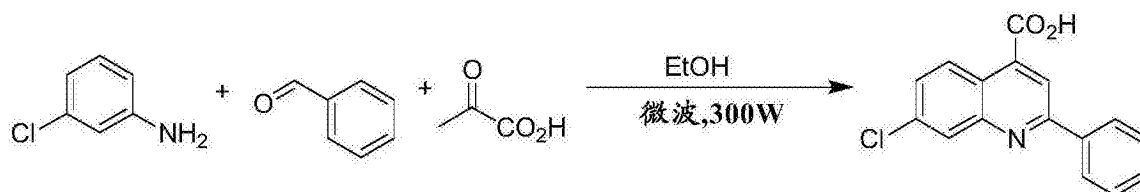
[0780] 7-氯-2-苯基-4-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基甲基]喹啉盐酸盐 (XVII-6) 的制备:

[0781]



[0782] XVII-1/ 7-氯-2-苯基-喹啉-4-甲酸:

[0783]

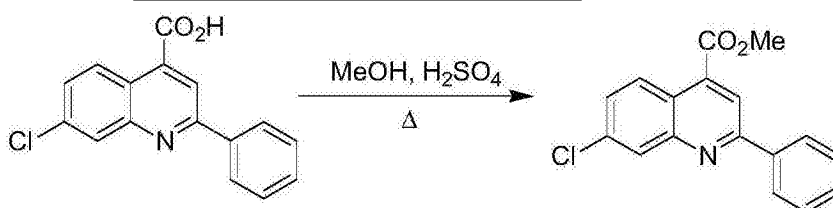


[0784] 将10.5ml (98.8mmol) 3-氯苯胺、9.6ml (94.1mmol) 苯甲醛和50 ml干乙醇分入5支微波小瓶。向每支小瓶中加入1.46ml 20%丙酮酸水溶液 (7.3ml, 103mmol用于5支小瓶), 在300W在微波烘箱中处理各小瓶1min。然后采集全部混合物, 以过滤固体。用乙醇洗涤该固体, 用500ml二氯甲烷和500ml 2N NaOH水溶液的混合物处理。用 2N NaOH水溶液萃取有机层。用浓HCl水溶液酸化水层, 过滤, 回收9.82g黄色固体。将其与二氯甲烷一起研磨, 过滤, 干燥, 得到6.9 g (收率23%) 淡黄色固体化合物, 相应于7-氯-2-苯基-喹啉-4-甲酸。HPLC-MS: 条件D: $t_r=9.03\text{min}$, (ES+) $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$ 理论值283/285; 测定值284/286 [M+H] (纯度91%) .

[0785] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) .

[0786] XVII-2/ 7-氯-2-苯基-喹啉-4-甲酸甲酯:

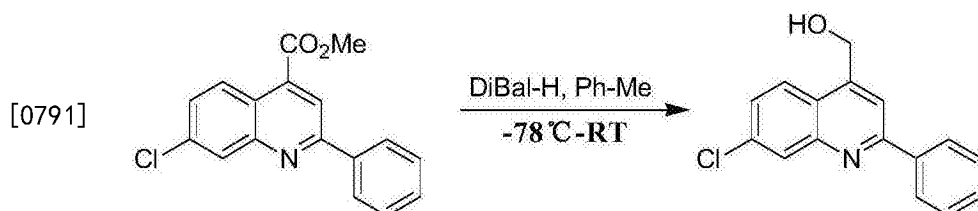
[0787]



[0788] 向4.9g (15.3mmol) 7-氯-2-苯基-喹啉-4-甲酸在80ml甲醇中的溶液中加入20ml浓 H_2SO_4 , 将该混合物回流加热过夜。浓缩该反应混合物, 用乙酸乙酯和水的混合物处理, 用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤有机层, 用 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 得到3.67g (收率82%) 淡黄色固体, 相应于7-氯-2-苯基-喹啉-4-甲酸甲酯。

[0789] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) .

[0790] XVII-3/ 7-氯-4-羟基甲基-2-苯基-喹啉:

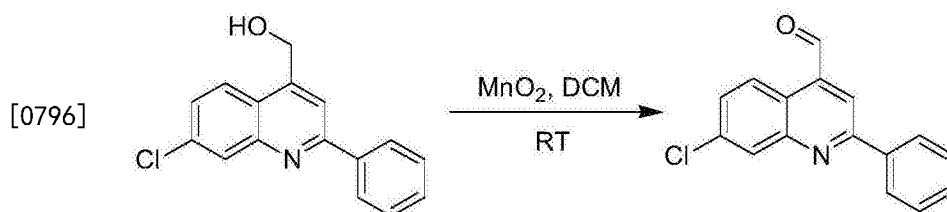


[0792] 在 -78°C 在氮气气氛中,向3.67g (12.32mmol) 7-氯-2-苯基-喹啉-4-甲酸甲酯在150ml二氯甲烷中的溶液中加入12.5ml (12.32mmol) 1M氢化二异丁基铝的甲苯溶液,将该混合物在室温搅拌过夜。冷却该反应混合物后,在 0°C 加入甲醇,然后将25g (7eq.) 酒石酸钾钠溶于70ml水。将该混合物在室温搅拌1h,用二氯甲烷萃取。用 MgSO_4 干燥有机层,过滤,浓缩,得到2.09g (收率63%) 黄色固体化合物,相应于7-氯-4-羟基甲基-2-苯基-喹啉。

[0793] HPLC-MS: 条件D: $t_r = 6.67\text{min}$, (ES+) $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClNO}$ 理论值 269/271; 测定值270/272 [M+H], 纯度95%。

[0794] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) .

[0795] XVII-4/ 7-氯-2-苯基-喹啉-4-甲醛:



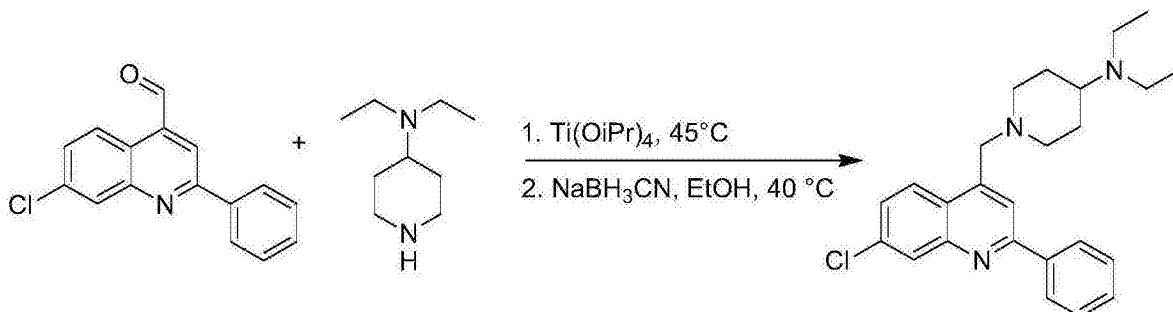
[0797] 在氮气气氛中,向1.2g (4.45mmol) 7-氯-4-羟基甲基-2-苯基-喹啉在50ml二氯甲烷中的溶液中加入3.87g (44.5mmol) MnO_2 。将该混合物在室温搅拌过夜,然后通过celite® 垫过滤。用旋转蒸发器浓缩滤液,得到粗残余物。通过硅胶柱色谱法纯化这种粗产物 (20g-二氯甲烷 100%), 得到0.97g (收率81%) 黄色固体化合物,相应于7-氯-2-苯基-喹啉-4-甲醛。

[0798] HPLC-MS: 条件D: $t_r = 10.53\text{min}$, (ES+) $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{ClNO}$ 理论值267/269; 测定值268/270 [M+H], 纯度92%。

[0799] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) .

[0800] XVII-5/ 7-氯-2-苯基-4-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基甲基]喹啉 (XVII-5):

[0801]



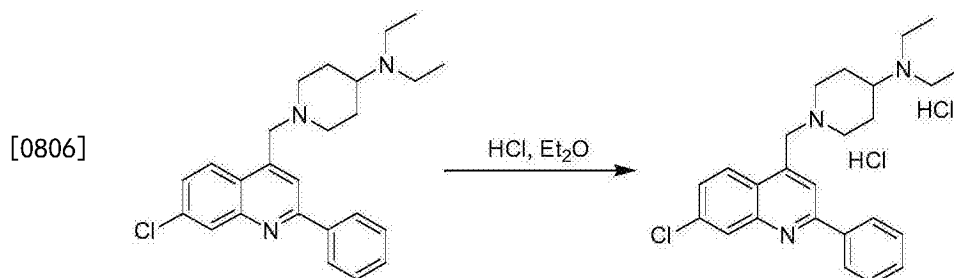
[0802] 向200mg (0.75mmol) 7-氯-2-苯基-喹啉-4-甲醛中加入175mg (1.12mmol) 4-二乙氨基-哌啶在2ml二氯甲烷中的溶液。真空浓缩该混合物,在氮气气氛中加入311 μl (1.05mmol) 异丙醇钛(IV)。将该混合物在 45°C 回流加热5h。然后冷却该反应混合物,用4ml

干乙醇稀释,加入103mg (1.64mmol) 氰基硼氢化钠,将得到的混合物在40℃加热3h,在室温搅拌12h。将该混合物倾倒在31ml水上,在室温搅拌1h,通过**celite®**垫过滤,用二氯甲烷萃取滤液。用盐水洗涤有机层,用MgSO₄干燥,过滤,浓缩,得到284mg黄色油状物。通过硅胶柱色谱法纯化这种粗产物(10g甲苯/乙酸乙酯95:5和1%三乙胺),得到200mg不纯黄色油状物。再通过硅胶柱色谱法纯化(10g乙酸乙酯/三乙胺99:1)得到47mg黄色油状物,相应于7-氯-2-苯基-4-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基甲基]喹啉(收率15%)。

[0803] HPLC-MS: 条件D: $t_r = 5.53\text{min}$, (ES+) C₂₅H₃₀ClN₃理论值407;测定值408[M+H],纯度93%。

[0804] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) .

[0805] XVII-6/ 7-氯-2-苯基-4-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基甲基]喹啉二盐酸盐 (XVII-6) :



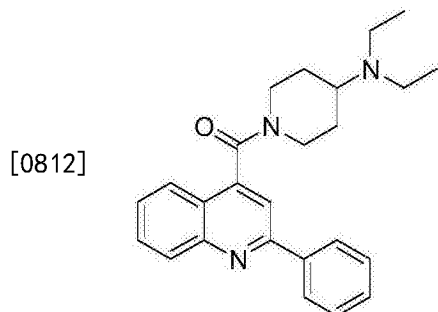
[0807] 在氩气气氛中,向47mg (0.11mmol) 7-氯-2-苯基-4-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基甲基]喹啉在100μl干二氯甲烷中的溶液中加入330μl (0.35mmol) 1N HCl的乙醚溶液。将该溶液在室温搅拌2h以沉淀黄褐色固体。过滤该化合物,用乙醚洗涤,干燥,得到63mg不纯黄色固体。将器在2ml热乙醚中研磨,回收38mg黄褐色固体。将该化合物溶于纯水,用Nalgene 0.2μm PTFE注射式过滤器过滤该溶液,然后冷冻干燥,得到32mg (收率58%) 黄褐色固体,相应于7-氯-2-苯基-4-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基甲基]喹啉二盐酸盐。

[0808] HPLC-MS: 条件D: $t_r = 6.17\text{min}$, (ES+) C₂₅H₃₀ClN₃理论值407;测定值408[M+H],纯度99%。

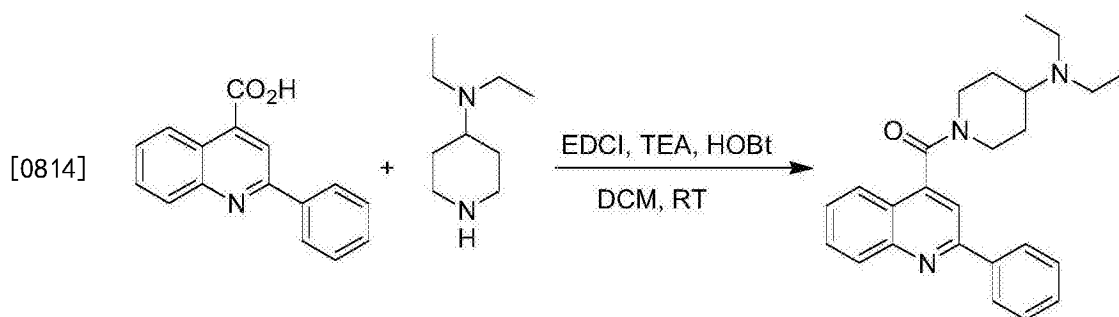
[0809] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) . ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆+ D₂O) .

[0810] 实施例18:

[0811] 4-[4-(N,N-二乙氨基)哌啶-1-基羰基]-2-苯基-喹啉盐酸盐 (XVIII-2) 的制备:



[0813] XVIII-1/ 4-[4-(N,N-二乙氨基)哌啶-1-基羰基]-2-苯基-喹啉 (XVIII-1) :

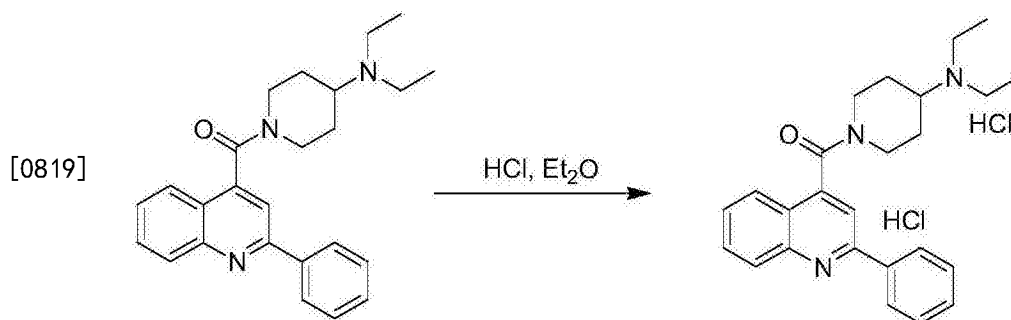


[0815] 向在10ml 二氯甲烷中的500mg (2mmol) 商购2-苯基-4-喹啉甲酸中加入376mg (2.41mmol) 4-二乙氨基-哌啶、335 μ l (2.41mmol) 三乙胺、462mg (2.41mmol) 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基) 碳二亚胺和325mg (2.41mmol) 羟基苯并三唑。将该混合物在室温搅拌过夜,用二氯甲烷稀释。用水洗涤有机层,用MgSO₄干燥,过滤,浓缩,得到1.11g 黄色油状物。通过硅胶柱色谱法纯化该化合物(20g 二氯甲烷,然后二氯甲烷/乙酸乙酯1:1,然后乙酸乙酯100%),得到692mg不纯粘性白色泡沫体。再通过硅胶C18反相柱Biotage纯化该产物(100g-水/ 甲醇1:1),得到565mg仍然不纯的黄色油状物。将该油状物溶于乙酸乙酯,用1N HCl水溶液萃取该溶液。用1N NaOH水溶液碱化水层,用乙酸乙酯萃取该溶液。用MgSO₄干燥有机层,过滤,浓缩,得到 241mg (收率31%) 澄清粘性固体,相应于4-[4-(N,N-二乙氨基)哌啶-1-基羰基]-2-苯基-喹啉。

[0816] HPLC-MS: 条件D: $t_r = 5.24\text{min}$, (ES+) C₂₅H₂₉N₃O理论值387;测定值388[M+H],纯度99%。

[0817] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) .

[0818] XVIII-2/ 4-[4-(N,N-二乙氨基)哌啶-1-基羰基]-2-苯基-喹啉二盐酸盐 (XVIII-2):



[0820] 在氮气气氛中向135mg (0.35mmol) 4-[4-(N,N-二乙氨基)哌啶-1-基羰基]-2-苯基-喹啉在5ml 干二氯甲烷中的溶液中加入700 μ l (0.7 mmol) 1N HCl的乙醚溶液。将该溶液在室温搅拌2h,浓缩,得到164 mg极易吸湿性黄色固体。将该化合物溶于纯水,冷冻干燥该溶液,得到130mg (收率88%) 淡黄色固体化合物,相应于4-[4-(N,N-二乙氨基)哌啶-1-基羰基]-2-苯基-喹啉二盐酸盐。必须将该化合物保持在氩气气氛中。

[0821] HPLC-MS: 条件D: $t_r = 5.19\text{min}$, (ES+) C₂₅H₂₉N₃O理论值387;测定值388[M+H],纯度99%。

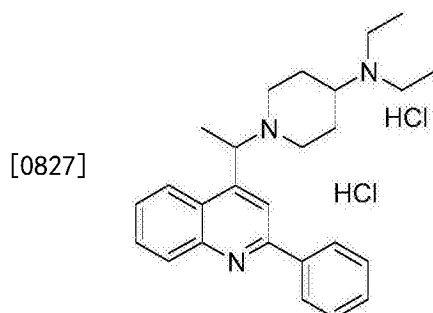
[0822] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) .

[0823] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) .

[0824] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆+D₂O) .

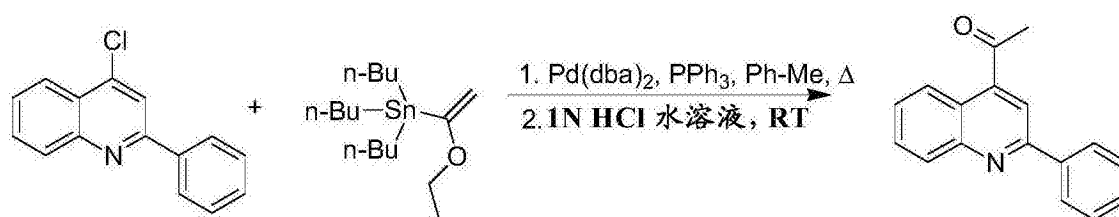
[0825] 实施例19:

[0826] 2-苯基-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)哌啶-1-基]-乙-1-基}喹啉盐酸盐 (XIX-3) 的制备:



[0828] XIX-1/ 4-乙酰基-2-苯基-喹啉:

[0829]

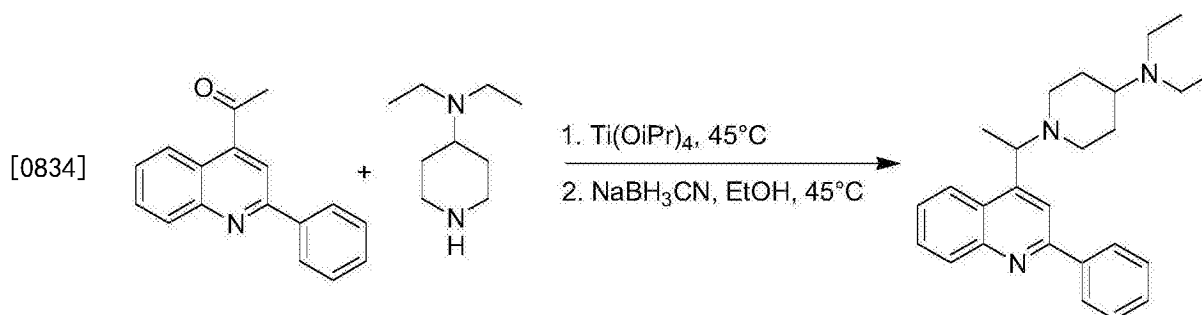


[0830] 在微波小瓶中依次加入: 0.5g (2.08mmol) 商购4-氯-2-苯基喹啉, 48mg (0.83mmol) 双(二亚苄基丙酮)钯(0)、44mg (0.166mmol) 三苯膦和5ml干甲苯。将该反应混合物在室温搅拌15min,在氮气气氛中加入705 μ l (2.08mmol) 乙基1-(三丁基甲锡烷基) 乙烯基醚。将该溶液在130℃加热4h,然后用10ml 1N HCl水溶液处理,在室温搅拌12 h。用1N NaOH水溶液中和该混合物,用乙醚萃取,用MgSO₄干燥有机层,过滤,浓缩,得到1.2g棕色油状物。通过硅胶柱色谱法纯化该产物(25g-石油醚/乙酸乙酯98:2),得到283mg (收率55%) 黄色固体化合物,相应于4-乙酰基-2-苯基-喹啉。

[0831] HPLC-MS: 条件D: t_r = 8.57min, (ES+) C₁₇H₁₃N₀ 理论值247; 测定值248 [M+H], 纯度97%。

[0832] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) .

[0833] XIX-2/ 2-苯基-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)哌啶-1-基]-乙-1-基}喹啉 (XIX-2) :



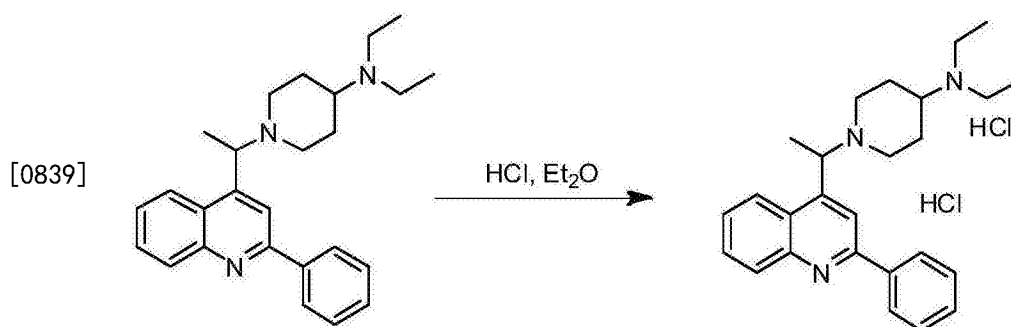
[0835] 在氮气气氛中,向280mg (1.15mmol) 4-乙酰基-2-苯基-喹啉中加入269mg (1.72mmol) 4-二乙氨基-哌啶、479 μ l (1.61mmol) 异丙醇钛(IV),将该混合物在45℃加热2h。冷却后,用4ml干乙醇稀释该混合物,加入139mg (2.53mmol) 氰基硼氢化钠,将得到的溶液在45℃加热4h,然后在室温搅拌12h。将该混合物倾倒在30ml水上,在室温搅拌1h,通过

celite® 垫过滤, 用二氯甲烷萃取滤液。用盐水洗涤有机层, 用 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 得到 398mg 黄色油状物。通过硅胶柱色谱法纯化这种粗化合物 (二氯甲烷, 然后二氯甲烷/乙醇 95:5), 得到 110mg 不纯黄色油状物。再通过硅胶 C18 反相柱 Biotage 纯化该化合物 (13g-水/甲醇 1:1, 然后甲醇/三乙胺 99:1), 得到 50mg 黄色油状物。将该油状物溶于氯仿, 用 1N NaOH 水溶液几滴洗涤有机层, 用 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 得到 33mg (收率 7%) 澄清黄色油状物, 相应于 2-苯基-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶基]-乙-1-基} 喹啉。将该油状物直接用于下一步。

[0836] HPLC-MS: 条件 D: $t_r = 4.75\text{min}$, (ES+) $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3$ 理论值 387; 测定值 388 [M+H], 纯度 87%。

[0837] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) .

[0838] XIX-3/ 2-苯基-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)哌啶-1-基]-乙-1-基} 喹啉二盐酸盐 (XIX-3) :



[0840] 在氮气气氛中, 向 27mg (0.07mmol) 2-苯基-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶基]-乙-1-基} 喹啉在 1ml 干二氯甲烷中的溶液中加入 210 μl (0.21mmol) 1N HCl 的乙醚溶液。将该溶液在室温搅拌 2h, 浓缩, 得到 37mg 黄色固体。将该化合物溶于纯水, 冷冻干燥该溶液, 得到 29 mg (收率 90%) 淡黄色固体化合物, 相应于 2-苯基-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶基]-乙-1-基} 喹啉二盐酸盐。

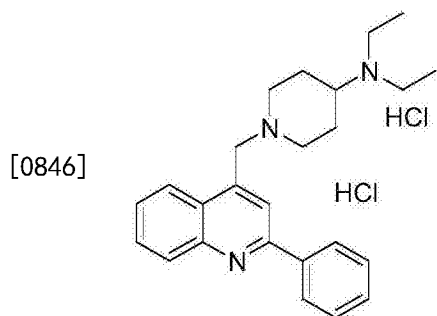
[0841] HPLC-MS: 条件 D: $t_r = 4.85\text{min}$, (ES+) $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3$ 理论值 387; 测定值 388 [M+H], 纯度 98%。

[0842] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) .

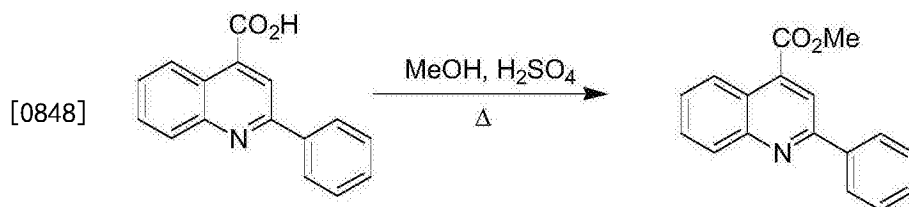
[0843] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6+\text{D}_2\text{O}$) .

[0844] 实施例 20:

[0845] 2-苯基-4-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基甲基] 喹啉盐酸盐 (XX-5) 的制备:



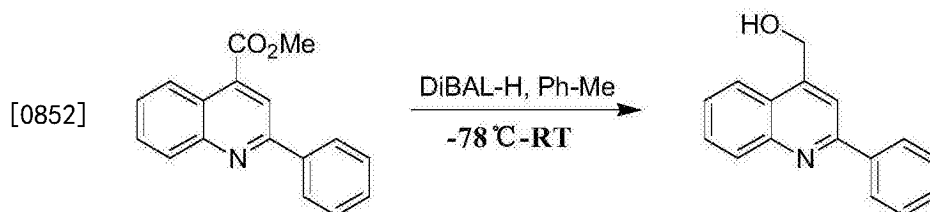
[0847] XX-1/ 2-苯基-喹啉-4-甲酸甲酯:



[0849] 向2g (8mmol) 商购2-苯基-4-喹啉甲酸在20ml甲醇中的溶液中加入0.5ml浓H₂SO₄, 将该混合物回流加热过夜。浓缩该反应混合物, 用乙酸乙酯和水的混合物处理, 然后用饱和NaHCO₃水溶液洗涤有机层, 用MgSO₄干燥, 过滤, 浓缩, 得到2.1g (定量收率) 黄色油状物, 相应于2-苯基-喹啉-4-甲酸甲酯。

[0850] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) .

[0851] XX-2/ 4-羟基甲基-2-苯基-喹啉:



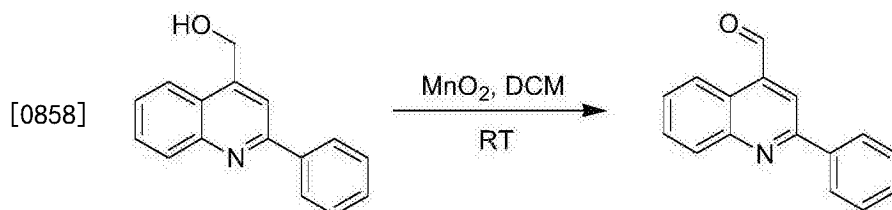
[0853] -78°C - RT

[0854] -78°C在氮气气氛中向2.1g (8mmol) 2-苯基-喹啉-4-甲酸甲酯在 50ml二氯甲烷中的溶液中加入12ml (12mmol) 1M氢化二异丁基铝的甲苯溶液, 将该混合物在室温搅拌一夜。冷却该混合物后, 在0°C加入甲醇, 然后将15g (7eq.) 酒石酸钾钠溶于50ml水。将该混合物在室温搅拌1h, 用二氯甲烷萃取。用MgSO₄干燥有机层, 过滤, 浓缩, 得到2.01g黄色油状物 (定量收率), 相应于4-羟基甲基-2-苯基- 喹啉。

[0855] HPLC-MS: 条件D: t_r=4.39min, (ES+) C₁₆H₁₃N₂O理论值235; 测定值236 [M+H], 纯度95%。

[0856] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) .

[0857] XX-3/ 2-苯基-喹啉-4-甲醛:

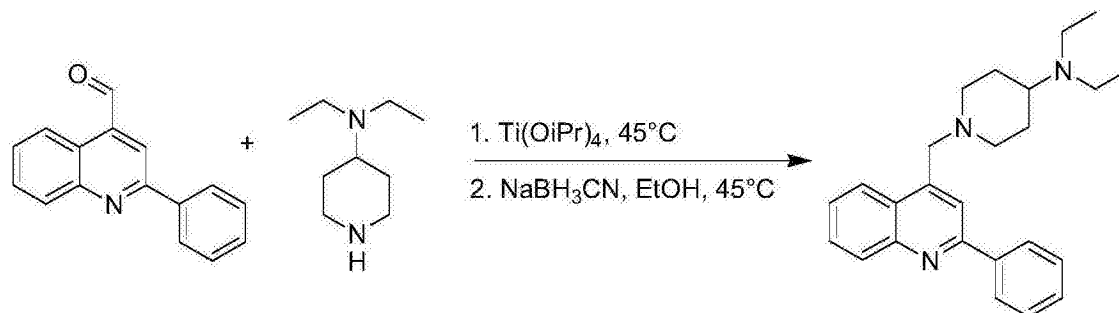


[0859] 在氮气气氛中, 向2.01g (8.5mmol) 4-羟基甲基-2-苯基-喹啉在50 ml二氯甲烷中的溶液中加入7.4g (85mmol) MnO₂。将该混合物在室温搅拌一夜, 通过celite®垫过滤, 用旋转蒸发器浓缩滤液, 得到1.48 g粗残余物。通过硅胶柱色谱法纯化该产物 (50g-石油醚100%, 然后石油醚/乙酸乙酯9:1), 得到1.4g不纯黄色油状物。再通过硅胶C18 反相柱 Biotage纯化该油状物 (120g-水/甲醇1:1, 然后甲醇100%), 得到835mg (收率42%) 橙色油状物, 相应于2-苯基-喹啉-4-甲醛。

[0860] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) .

[0861] XX-4/ 2-苯基-4-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基甲基]喹啉 (XX-4):

[0862]

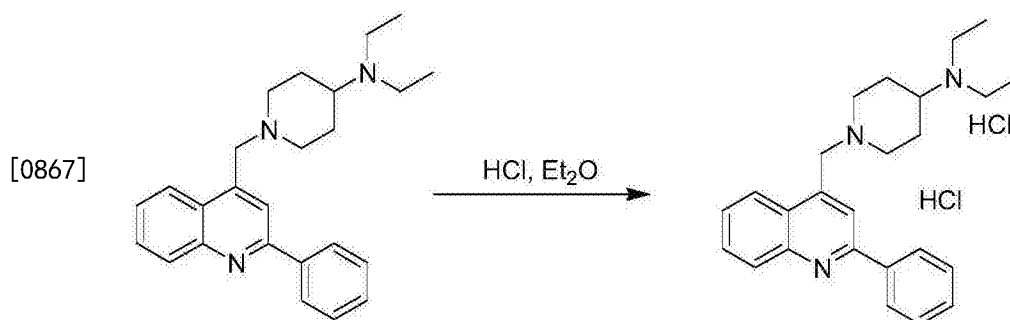


[0863] 在氮气气氛中,向400mg (1.71mmol) 2-苯基-喹啉-4-甲醛中加入 402mg (2.57mmol) 4-二乙氨基-哌啶和712 μl (2.39mmol) 异丙醇钛 (IV)。将该混合物在 45°C 回流加热2h,然后冷却该反应混合物,用 5ml干乙醇稀释,加入236mg (3.76mmol) 氰基硼氢化钠,将得到的混合物在 45°C 加热4h在室温,搅拌12h。将该反应混合物倾倒在 40ml水上,在室温搅拌1h,通过**celite®**垫过滤,用二氯甲烷萃取滤液。用盐水洗涤有机层,用 MgSO_4 干燥,过滤,浓缩,得到815mg 黄色油状物。通过硅胶柱色谱法纯化该粗产物 (25g二氯甲烷100%—二氯甲烷/乙醇9:2),得到202mg不纯黄色油状物。在通过硅胶C18 反相柱Biotage (31g-水/甲醇,水100%—甲醇100%)纯化该油状物。得到161mg仍然不纯的黄色油状物。将该油状物溶于1N HCl 水溶液;用二氯甲烷洗涤水层,用1N NaOH 水溶液碱化,用二氯甲烷萃取。用 MgSO_4 干燥有机层和,过滤,浓缩,得到95mg (收率15%) 澄清黄色油状物,相应于2-苯基-4-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基甲基]喹啉。

[0864] HPLC-MS: 条件D: $t_r = 4.59\text{min}$, (ES+) $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3$ 理论值373;测定值374 $[\text{M}+\text{H}]$,纯度99%。

[0865] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) .

[0866] XX-5/ 2-苯基-4-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基甲基]喹啉二盐酸盐 (XX-5):



[0868] 在氩气气氛中,向73mg (0.2mmol) 2-苯基-4-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基甲基]喹啉在5ml干二氯甲烷中的溶液中加入600 μl (0.6 mmol) 1N HCl 的乙醚溶液。将该溶液在室温搅拌2h,浓缩,得到固体残余物。将化合物与热乙醚一起研磨,干燥,得到100mg黄色固体。将该固体溶于纯水,用微孔0.2 μm PTFE注射式滤器过滤该溶液,然后冷冻干燥,得到76mg (收率85%) 黄色固体化合物,相应于2-苯基-4-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基甲基]喹啉二盐酸盐。

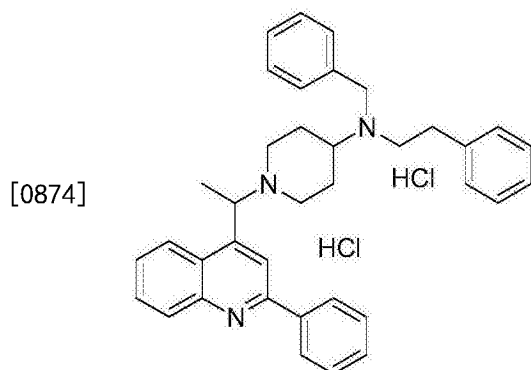
[0869] HPLC-MS: 条件F: $t_r = 4.62\text{min}$, (ES+) $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3$ 理论值373;测定值374 $[\text{M}+\text{H}]$,纯度99%。

[0870] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) .

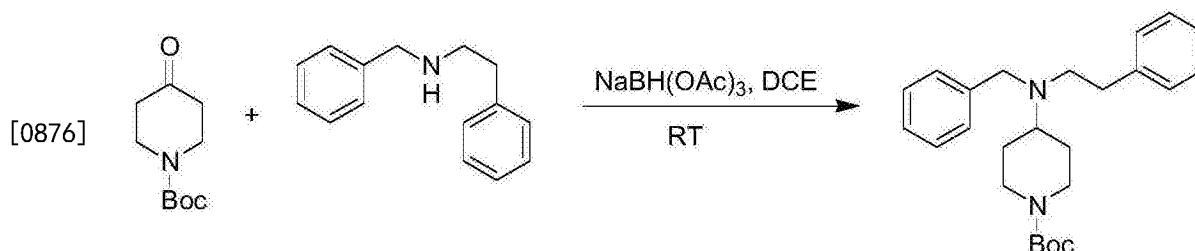
[0871] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 + D_2O) .

[0872] 实施例21:

[0873] 2-苄基-4-{1-[4-(苄基-(苯乙基)-氨基)-哌啶基]-乙-1-基}喹啉盐酸盐 (XXI-4) 的制备:



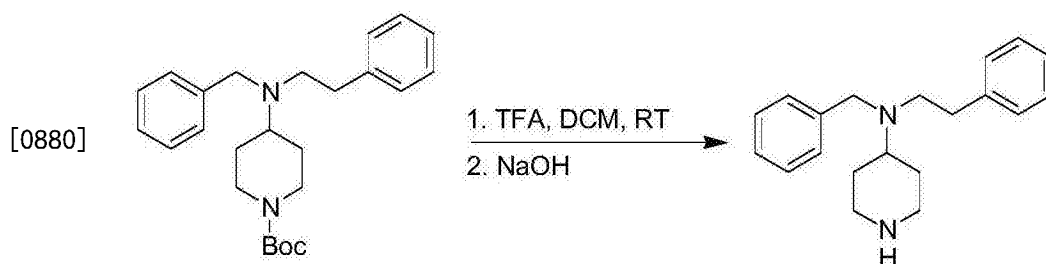
[0875] XXI-1/ N-叔丁氧羰基-4-[苄基-(苯乙基)氨基]-哌啶



[0877] 在氩气气氛中,向200mg (1.0mmol) N-叔丁氧羰基哌啶-4-酮中依次加入253 μl (1.2mmol) N-苄基-2-苯乙胺、361mg (1.7mmol) 三乙酰氧基硼氢化钠和4ml 1,2-二氯乙烷。将该混合物搅拌在室温一夜,然后浓缩,溶于乙酸乙酯。用饱和碳酸氢钠溶液洗涤有机溶液,用 MgSO_4 干燥,过滤,浓缩,得到640mg 橙色油状物。通过硅胶柱色谱法纯化该粗产物 (25g梯度:二氯甲烷100%—二氯甲烷/乙酸乙酯 95:5),得到338mg (收率85%) 黄色油状物,相应于N-叔丁氧羰基-4-[苄基-(苯乙基)氨基]-哌啶。

[0878] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) .

[0879] XXI-2/ 4-[苄基-(苯乙基)氨基]-哌啶:



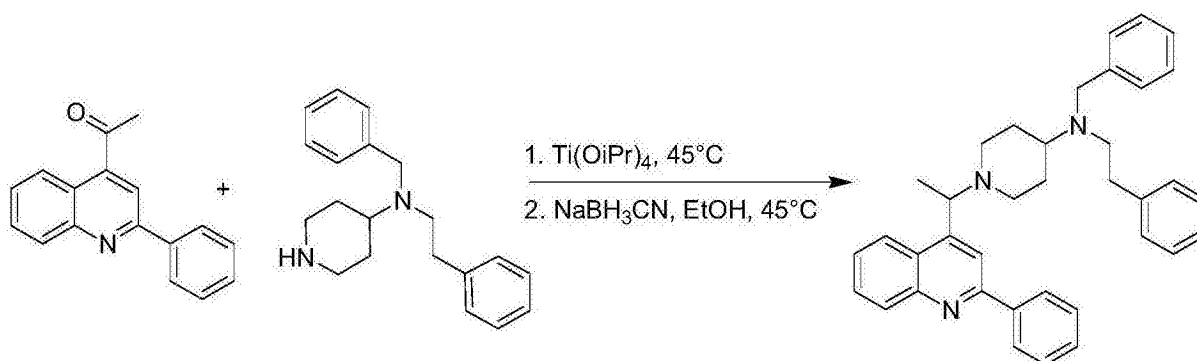
[0881] 在氩气气氛中,向330mg (0.836mmol) N-叔丁氧羰基-4-[苄基-(苯乙基)氨基]-哌啶在6.6ml 干二氯甲烷中的溶液中加入642 μl (8.36 mmol) 三氟乙酸,将该溶液在室温搅拌5h。用1N NaOH水溶液使该混合物猝灭,用二氯甲烷萃取。用 MgSO_4 干燥有机层,过滤,浓缩,得到245mg (收率99%) 橙色油状物,相应于4-[苄基-(苯乙基)氨基]-哌啶。

[0882] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) .

[0883] XXI-3/ 2-苄基-4-{1-[4-[苄基(苯乙基)氨基]-哌啶-1-基]-乙-1-基}喹啉 (XXI-

3):

[0884]

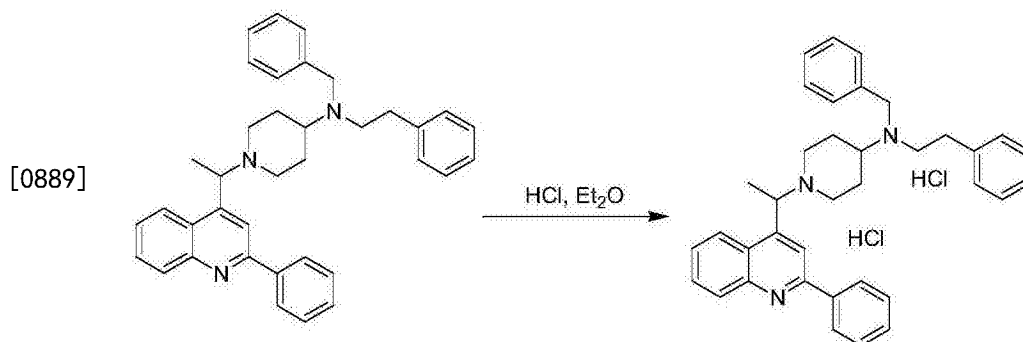


[0885] 在氩气气氛中,向135mg (0.545mmol) 4-乙酰基-2-苯基喹啉(根据段落XIX-1中所述方法制备)中加入241mg (0.818mmol) 4-[苄基-(苯乙基)氨基]-哌啶、227 μ l (0.764mmol) 异丙醇钛(IV),将该混合物在45℃加热5h。冷却后,用1.1ml干乙醇稀释该混合物,加入76mg (1.2mmol) 氰基硼氢化钠,将得到的反应混合物在45℃加热48h。将该混合物倾倒在20ml水上,在室温搅拌1h,通过**celite®**垫过滤,用二氯甲烷萃取滤液。用盐水洗涤有机层,用MgSO₄干燥,过滤,浓缩,得到465mg黄色油状物。通过硅胶柱色谱法纯化该粗化合物(20g-二氯甲烷/乙酸乙酯9:1),得到158mg (收率55%)黄色油状物,相应于2-苯基-4-{1-{4-[苄基(苯乙基)氨基]-哌啶-1-基}-乙-1-基}喹啉。

[0886] HPLC-MS: 条件D: t_r = 6.44min, (ES+) C₃₇H₃₉N₃理论值525;测定值526 [M+H], 纯度99%。

[0887] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆)。

[0888] XXI-4/ 2-苯基-4-{1-{4-[苄基(苯乙基)氨基]-哌啶-1-基}-乙-1-基}喹啉二盐酸盐(XXI-4):



[0890] 在氩气气氛中,向155mg (0.29mmol) 2-苯基-4-{1-{4-[苄基(苯乙基)氨基]-哌啶-1-基}-乙-1-基}喹啉在5ml干二氯甲烷中的溶液中加入 885 μ l (0.88mmol) 1N HCl的乙醚溶液。将该溶液在室温搅拌1h,浓缩,得到固体残余物。将化合物与热二氯甲烷、石油醚一起研磨,然后溶于纯水。用Nalgene 0.2 μ m PTFE注射式过滤器过滤得到的溶液,然后冷冻干燥,得到143mg (收率81%)黄色固体化合物,相应于2-苯基-4-{1-{4-[苄基(苯乙基)氨基]-哌啶-1-基}-乙-1-基}喹啉二盐酸盐。

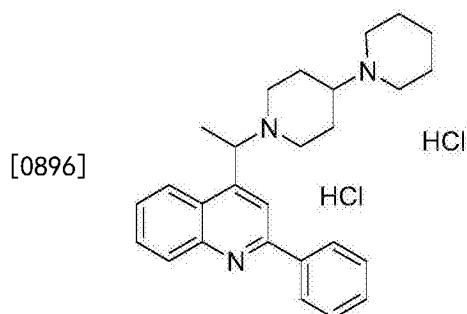
[0891] HPLC-MS: 条件D: t_r = 6.39min, (ES+) C₃₇H₃₉N₃理论值525;测定值526 [M+H], 纯度98%。

[0892] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆)。

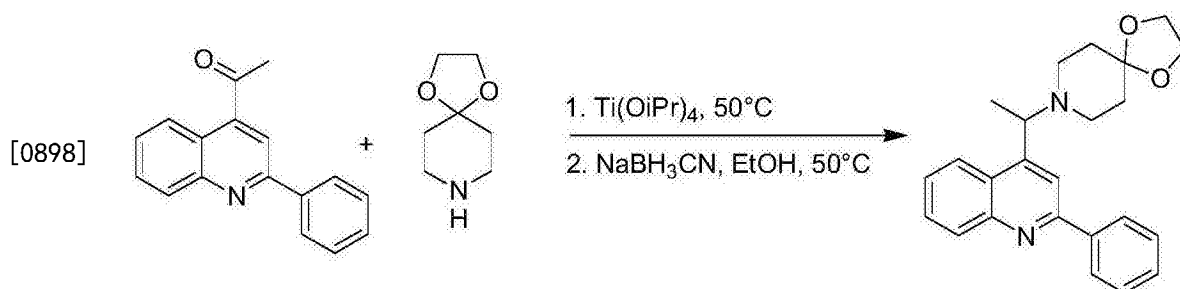
[0893] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 +D $_2$ O) .

[0894] 实施例22:

[0895] 2-苯基-4-{1-[(1,4'-联哌啶)-1'-基]-乙-1-基}喹啉盐酸盐 (XXII-4) 的制备:



[0897] XXII-1/ 2-苯基-4-{1-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4,5]癸-8-基)-乙-1-基}喹啉

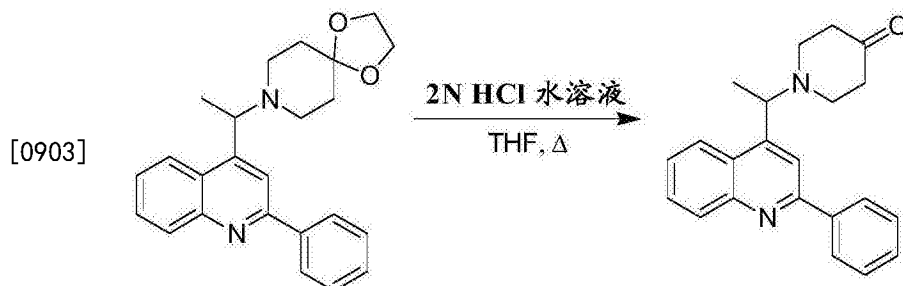


[0899] 在氩气气氛中,向430mg (1.738mmol) 4-乙酰基-2-苯基-喹啉(根据段落XIX-1中所述方法制备)加入335 μ l (2.6mmol) 1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4,8]癸烷、725 μ l (2.43mmol) 异丙醇钛(IV),将该反应混合物在50 $^{\circ}$ C加热4h。冷却后,用3.5ml干乙醇稀释该混合物,加入240mg (3.82mmol) 氰基硼氢化钠,将得到的反应混合物在50 $^{\circ}$ C加热5h。将该混合物倾倒在60ml水上,在室温搅拌1h,通过**celite**[®]垫过滤,用二氯甲烷萃取滤液。用盐水洗涤有机层,用MgSO₄干燥,过滤,浓缩,得到770mg棕色油状物。通过硅胶柱色谱法纯化该粗化合物(10g-梯度二氯甲烷100%—二氯甲烷/乙酸乙酯95:5),得到316mg不纯黄色泡沫体。再通过硅胶柱色谱法纯化该化合物(10g-二氯甲烷/乙酸乙酯9:1),得到271mg (收率41%)黄色油状物,相应于2-苯基-4-{1-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4,5]癸-8-基)-乙-1-基}喹啉。

[0900] HPLC-MS: 条件D: t_r =5.92min, (ES+) C₂₄H₂₆N₂O₂理论值374;测定值375 [M+H]⁺,纯度99%。

[0901] ^1H NMR (300MHz, CDCl₃) .

[0902] XXII-2/ 2-苯基-4-[1-(4-氧代-哌啶-1-基)-乙-1-基]喹啉:

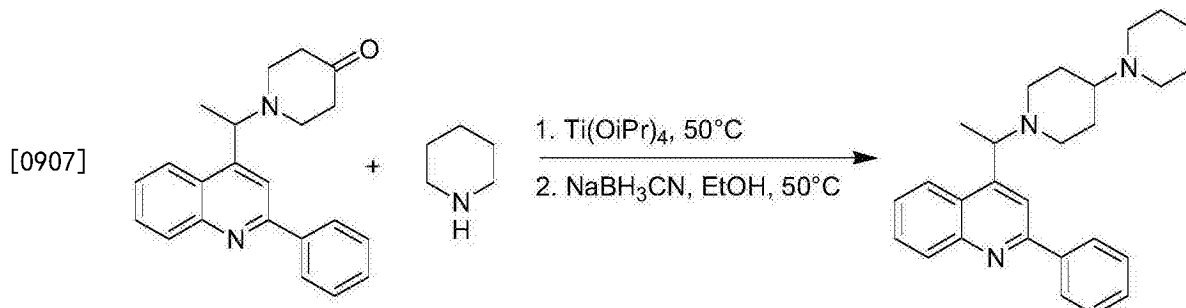


[0904] 向270mg (0.72mmol) 2-苯基-4-{1-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4,5]癸-8-基)-乙-1-基}喹啉在540 μ l干四氢呋喃中的溶液中加入1.7ml 2N HCl水溶液。将该混合物回流加热

2h,然后用1N NaOH水溶液处理。用乙酸乙酯萃取碱性混合物,用MgSO₄干燥有机层,过滤,浓缩,得到235mg(定量收率)无色油状物,相应于2-苯基-4-[1-(4-氧代-哌啶-1-基)-乙-1-基]喹啉。

[0905] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) .

[0906] XXII-3/ 2-苯基-4-{1-[(1,4'-联哌啶) -1'-基]-乙-1-基}喹啉 (XXII-3)

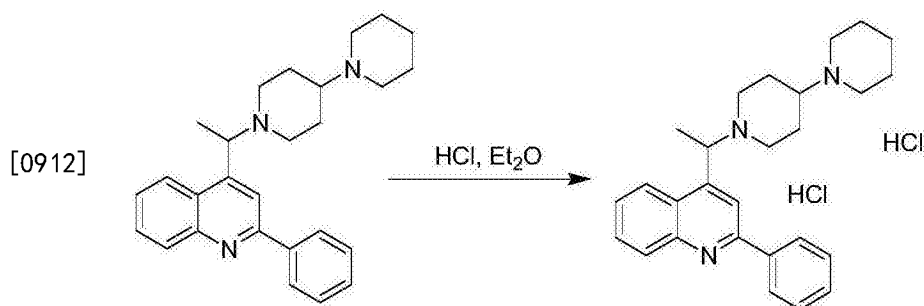


[0908] 在氩气气氛中,向110mg (0.33mmol) 2-苯基-4-[1-(4-氧代-哌啶 -1-基)-乙-1-基]喹啉中加入50μl (0.5mmol) 哌啶、139μl (0.466mmol) 异丙醇钛(IV),将该混合物在50℃加热5h。冷却后,用660μl干乙醇稀释该混合物,加入46mg (0.732mmol) 氰基硼氢化钠,将该溶液在50℃加热12h。将该混合物倾倒在12ml水上,在室温搅拌1h,然后通过celite®垫过滤,用二氯甲烷萃取滤液。用盐水洗涤有机层,用MgSO₄干燥,过滤,浓缩,得到245mg橙色油状物。通过硅胶柱色谱法纯化该粗化合物(10g-二氯甲烷/甲醇95:5,然后9:1),得到 87mg不纯黄色油状物。再通过硅胶柱色谱法纯化该产物(5g-二氯甲烷/甲醇96:4和几滴NH₄OH),得到33mg(收率24%)无色油状物,相应于2-苯基-4-{1-[(1,4'-联哌啶) -1'-基]-乙-1-基}喹啉。

[0909] HPLC-MS: 条件D: t_r = 4.85min, (ES+) C₂₇H₃₃N₃理论值399;测定值400 [M+H], 纯度98%。

[0910] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) .

[0911] XXII-4/ 2-苯基-4-{1-[(1,4'-联哌啶) -1'-基]-乙-1-基}喹啉二盐酸盐 (XXII-4):



[0913] 在氩气气氛中,向33mg (0.082mmol) 2-苯基-4-{1-[(1,4'-联哌啶) -1'-基]-乙-1-基}喹啉在ml干二氯甲烷中的溶液中加入250μl (0.248mmol) 1N HCl的乙醚溶液。将该溶液在室温搅拌1h,浓缩,得到固体残余物,将其与石油醚和乙醚一起研磨。然后将残余物溶于纯水,用Nalgene 0.2μm PTFE注射式滤器过滤该溶液,然后冷冻干燥,得到23mg(收率58%)橙色固体化合物,相应于2-苯基-4-{1-[(1,4'- 联哌啶) -1'-基]-乙-1-基}喹啉二盐酸盐。

[0914] HPLC-MS: 条件D: t_r = 4.80min, (ES+) C₂₇H₃₃N₃理论值399;测定值400 [M+H], 纯度>

99%。

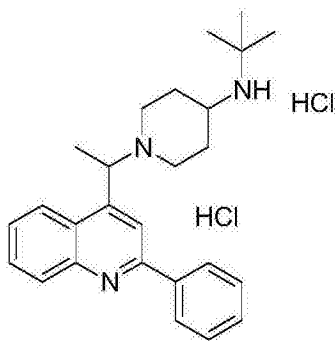
[0915] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) .

[0916] ^1H NMR (300MHz, DMSO- $\text{d}_6+\text{D}_2\text{O}$) .

[0917] 实施例23:

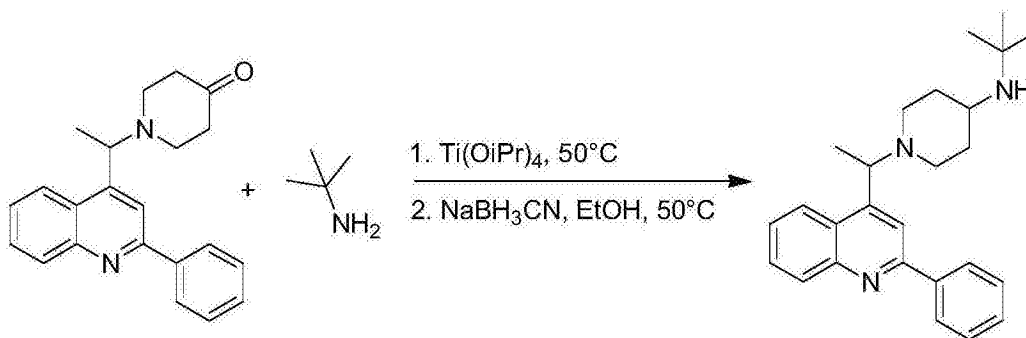
[0918] 2-苯基-4-{1-[4-N-叔丁基氨基-哌啶-1-基]-乙-1-基}喹啉二盐酸盐 (XXIII-2)
的制备:

[0919]



[0920] XXIII-1/ 2-苯基-4-{1-[4-N-叔丁基氨基-哌啶基]-乙-1-基}喹啉 (XXIII-1) :

[0921]

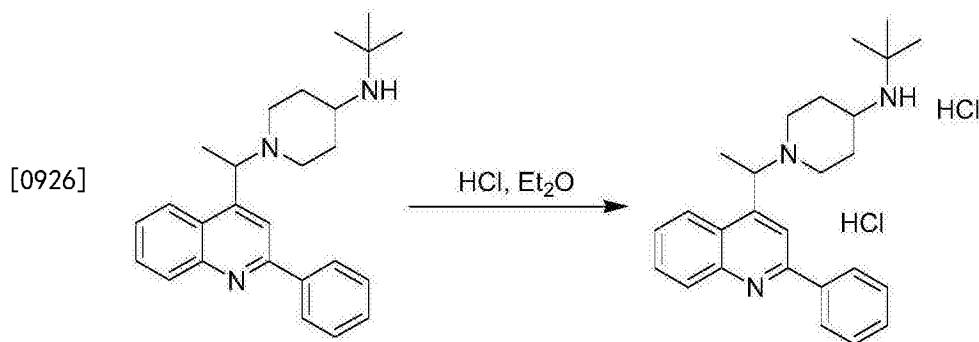


[0922] 在氩气气氛中,向根据段落XXII-2中所述方法制备的130mg (0.393mmol) 2-苯基-4-[1-(4-氧代-哌啶-1-基)-乙-1-基]喹啉中加入62 μl (0.59mmol) 叔丁基胺、164 μl (0.55mmol) 异丙醇钛(IV),将该混合物在50 $^{\circ}\text{C}$ 加热6h。冷却后,用0.8ml干乙醇稀释该混合物,加入55 mg (0.865mmol) 氰基硼氢化钠。将得到的溶液在50 $^{\circ}\text{C}$ 加热3h30,在室温加热过夜。将该混合物倾倒在13ml水上,在室温搅拌1h,通过 celite垫过滤,用二氯甲烷萃取滤液。用盐水洗涤有机层,用 MgSO_4 干燥,过滤,浓缩,得到122mg橙色油状物。通过硅胶柱色谱法纯化该粗化合物(10g-梯度二氯甲烷100%—二氯甲烷/甲醇9:1),得到57 mg (收率37%) 无色油状物,相应于2-苯基-4-{1-[4-N-叔丁基氨基-哌啶基]-乙-1-基}喹啉。

[0923] HPLC-MS: 条件D: $t_{\text{r}}=4.93\text{min}$, (ES+) $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3$ 理论值387;测定值388[M+H],纯度>99%。

[0924] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) .

[0925] XXIII-2/ 2-苯基-4-{1-[4-N-叔丁基氨基-哌啶基]-乙-1-基}喹啉二盐酸盐 (XXIII-2) :



[0927] 在氩气气氛中,向53mg (0.137mmol) 2-苯基-4-{1-[4-N-叔丁氨基-哌啶基]-乙-1-基}喹啉在1ml干二氯甲烷中的溶液中加入410 μ l (0.41 mmol) 1N HCl的乙醚溶液。将该溶液在室温搅拌1h,浓缩,得到固体残余物,将其与二氯甲烷、然后与石油醚一起研磨。将固体残余物溶于纯水,用Nalgene 0.2 μ m PTFE注射式过滤器过滤该溶液,然后冷冻干燥,得到53mg (85%) 白色固体,相应于2-苯基-4-{1-[4-N-叔丁基氨基-哌啶基]-乙-1-基}喹啉二盐酸盐。

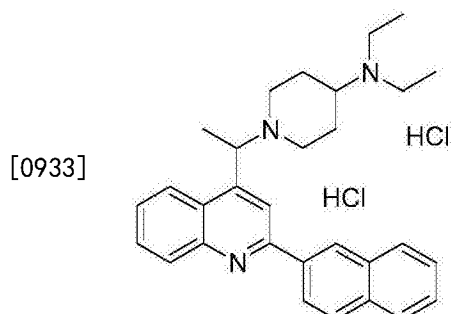
[0928] HPLC-MS: 条件D: t_r = 4.92min, (ES+) $C_{26}H_{33}N_3$ 理论值387; 测定值388 [M+H], 纯度 > 99%。

[0929] 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) .

[0930] 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 +D $_2$ O) .

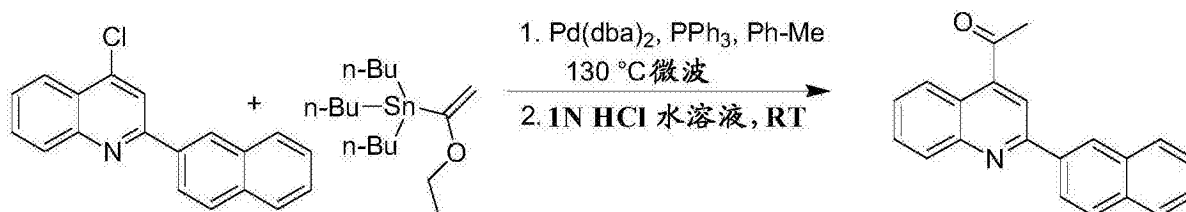
[0931] 实施例24:

[0932] 2-(2-萘基)-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基]-乙-1-基}喹啉盐酸盐 (XXIV-3) 的制备:



[0934] XXIV-1/ 2-(2-萘基)-4-乙酰基-喹啉:

[0935]



[0936] 1N HCl水溶液

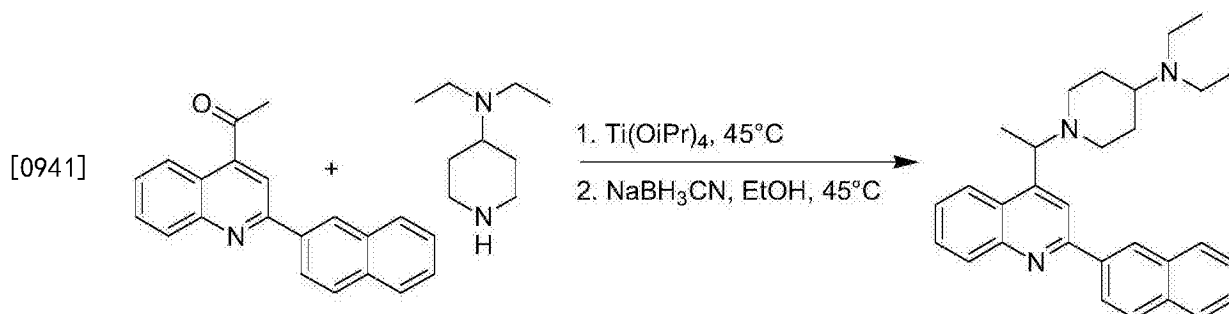
[0937] 在氩气气氛中,在微波小瓶中依次加入:根据段落VI-4中所述方案制备的130mg (0.45mmol) 2-(2-萘基)-4-氯-喹啉、10mg (0.018 mmol) 双(二亚苄基丙酮) 钯(0)、9mg (0.036mmol) 三苯膦和2ml干甲苯。将得到的溶液在室温搅拌15min,在氩气气氛中加入152 μ l (0.45 mmol) 乙基1-(三丁基甲锡烷基) 乙烯基醚。将该溶液在130 $^{\circ}C$ 在微波烘箱中加热

16h,用5ml 1N HCl水溶液处理,在室温搅拌3天。用 1N NaOH水溶液中和该混合物,用乙酸乙酯萃取,用MgSO₄干燥有机层,过滤,浓缩,得到294mg黄色油状物。将该产物溶于9ml THF,加入9ml 1N HCl水溶液。将该混合物在室温搅拌48h,用1N NaOH 水溶液中和。用二氯甲烷萃取水层,用MgSO₄干燥有机层,过滤,浓缩,得到278mg棕色油状物。通过硅胶柱色谱法纯化该粗化合物(10g- 环己烷/乙酸乙酯9:1),得到68mg (收率51%) 黄色油状物,相应于2-(2-萘基)-4-乙酰基-喹啉。

[0938] HPLC-MS: 条件D: $t_r=9.77\text{min}$, (ES+) C₂₁H₁₅N₃理论值297; 测定值298 [M+H], 纯度93%。

[0939] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) .

[0940] XXIV-2/ 2-(2-萘基)-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基]-乙-1-基} 喹啉 (XXIV-2):



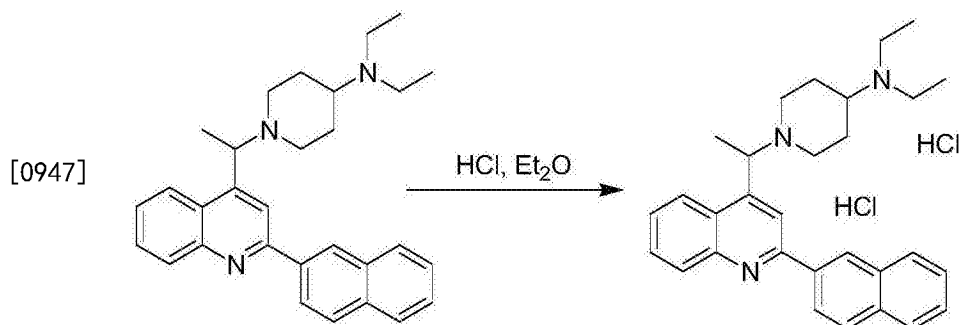
[0942] 在氮气气氛中,向65mg (0.22mmol) 2-(2-萘基)-4-乙酰基-喹啉中加入41mg (0.26mmol) 4-二乙氨基-哌啶、144μl (0.484mmol) 异丙醇钛(IV),将该混合物在45℃加热4h,然后冷却该反应混合物,用1ml 干乙醇稀释,加入19mg (0.31mmol) 氰基硼氢化钠。将得到的混合物在45℃加热4h,在室温搅拌12h。将该混合物倾倒在10ml水上,在室温搅拌1h,通过celite®垫过滤,用二氯甲烷萃取滤液。用盐水洗涤有机层,用MgSO₄干燥,过滤,浓缩,得到152mg橙色油状物。通过硅胶柱色谱法纯化该产物(二氯甲烷/乙醇9:1),得到34mg (收率35%) 黄色油状物,相应于2-(2-萘基)-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基]-乙-1-基} 喹啉。

[0943] HPLC-MS: 条件D: $t_r=6.20\text{min}$, (ES+) C₃₀H₃₅N₃理论值437; 测定值438 [M+H]。

[0944] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) .

[0945] ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) .

[0946] XXIV-3/ 2-(2-萘基)-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)哌啶-1-基]-乙-1-基} 喹啉二盐酸盐 (XXIV-3):



[0948] 在氩气气氛中,向34mg (0.077mmol) 2-(2-萘基)-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶

基]-乙-1-基}喹啉在1ml干二氯甲烷中的溶液中加入233 μ l (0.233mmol) 1N HCl的乙醚溶液。将该溶液在室温搅拌2h, 浓缩, 得到固体残余物, 将其与乙醚一起研磨。回收黄色固体化合物 (32mg), 溶于纯水。用微孔0.2 μ m PTFE注射式滤器过滤该溶液, 然后冷冻干燥, 得到21mg (收率54%) 黄色固体化合物, 相应于2-(2-萘基)-4-[1-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基]-乙-1-基}喹啉二盐酸盐。

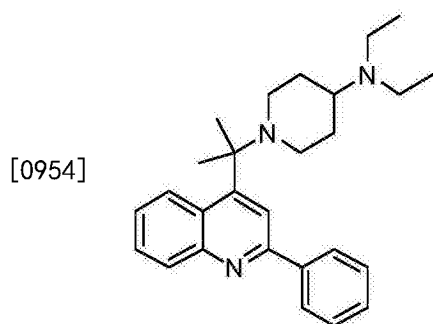
[0949] HPLC-MS: 条件D: t_r = 5.89min, (ES+) $C_{30}H_{35}N_3$ 理论值437; 测定值438[M+H], 纯度 > 95%。

[0950] 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) .

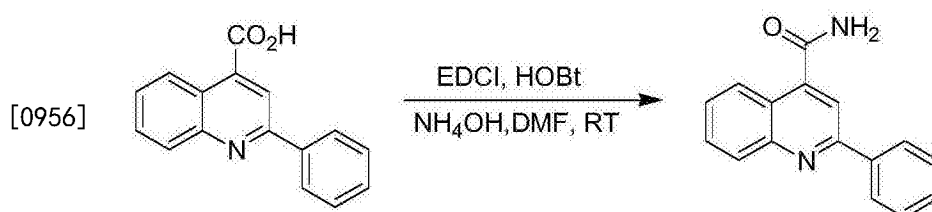
[0951] 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 +D $_2$ O) .

[0952] 实施例25:

[0953] 2-苯基-4-{2-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基]-丙-2-基}喹啉三氟乙酸盐 (XXV-6) 的制备:



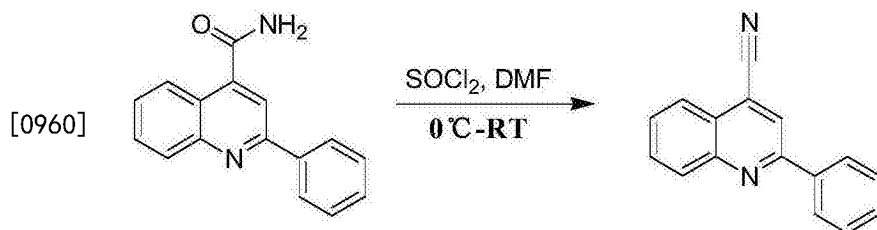
[0955] XXV-1/ 2-苯基-4-喹啉甲酰胺:



[0957] 向5g (20mmol) 商购2-苯基-喹啉-4-甲酸在50ml DMF中的溶液中加入3.83g (20mmol) 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基) 碳二亚胺和2.97g (22mmol) 羟基苯并三唑。将该混合物在室温搅拌30min, 加入25ml 浓 NH_4OH 水溶液。在室温搅拌36h后, 用旋转蒸发器浓缩该混合物, 用乙酸乙酯和水的混合物萃取残余物。用水洗涤有机层, 用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 浓缩, 得到3.42g 淡黄色固体化合物, 相应于2-苯基-喹啉-4-甲酰胺。将该化合物不经任何进一步纯化用于下一步。

[0958] 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) .

[0959] XXV-2/ 2-苯基-喹啉-4-腈:

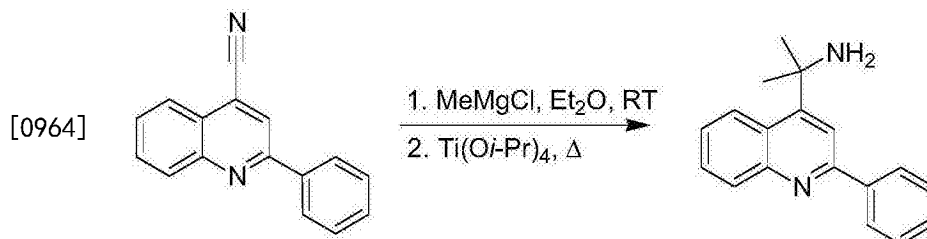


[0961] 在0°C在氩气气氛中, 向3.42g (13.7mmol) 2-苯基-喹啉-4-甲酰胺在40ml DMF中的

溶液中加入6.14ml亚硫酸氯。将该混合物在室温搅拌一夜,然后倾入倒在冷水上。过滤沉淀,溶于甲苯,用旋转蒸发器将有机层浓缩至干,得到1.69g (收率53%) 黄色固体化合物,相应于2-苯基-喹啉-4-腈。将得到的化合物不经任何进一步纯化用于下一步。

[0962] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) .

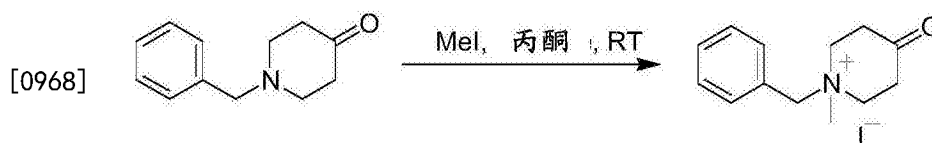
[0963] XXV-3/ 2-苯基-4-(2-氨基丙-2-基)-喹啉:



[0965] 向1.48g (6.43mmol) 2-苯基-喹啉-4-腈在30ml乙醚中的溶液中加入6.4ml (19.3mmol) 3M氯化甲基镁溶液,将该混合物在室温搅拌 30min,然后加入1.9ml (6.43mmol) 异丙醇钛(IV),将该混合物回流加热4天。冷却后,使该反应混合物猝灭,通过celite® 垫过滤,浓缩。将残余物溶于二氯甲烷和1N NaOH水溶液。用水洗涤有机层,用MgSO₄干燥,过滤,浓缩,得到0.82g粗油状物。通过硅胶柱色谱法纯化该产物(50g-梯度环己烷/乙酸乙酯9:1-乙酸乙酯100%),得到152mg (收率9%) 黄色固体化合物,相应于2-苯基-4-(2-氨基丙-2-基)-喹啉。

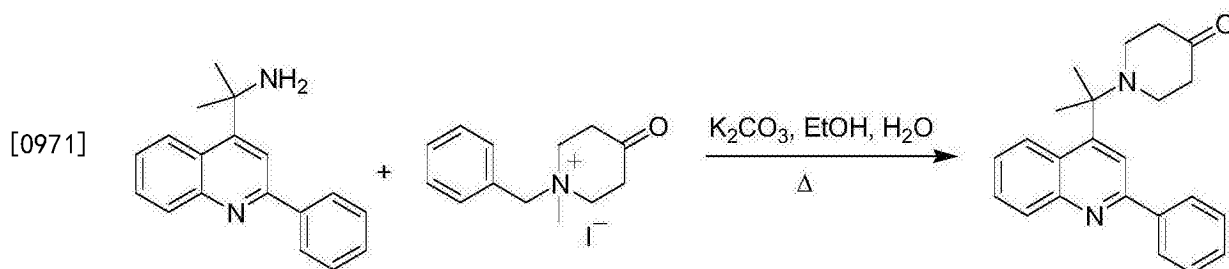
[0966] ^1H NMR (300MHz, DMOS- d_6) .

[0967] XXV-4/ N-苄基-4-哌啶酮的碘甲烷盐:



[0969] 在室温在氩气气氛中向101μl (0.57mmol) N-苄基-4-哌啶酮在1 ml丙酮中的溶液中加入42μl (0.68mmol) 碘甲烷。过滤沉淀,用丙酮洗涤,真空干燥。得到白色固体(189mg),相应于N-苄基-4-哌啶酮的碘甲烷盐,将其不经进一步纯化直接用于下一步。

[0970] X-5/ 2-苯基-4-[2-(4-氧代-哌啶-1-基)丙-2-基]喹啉:



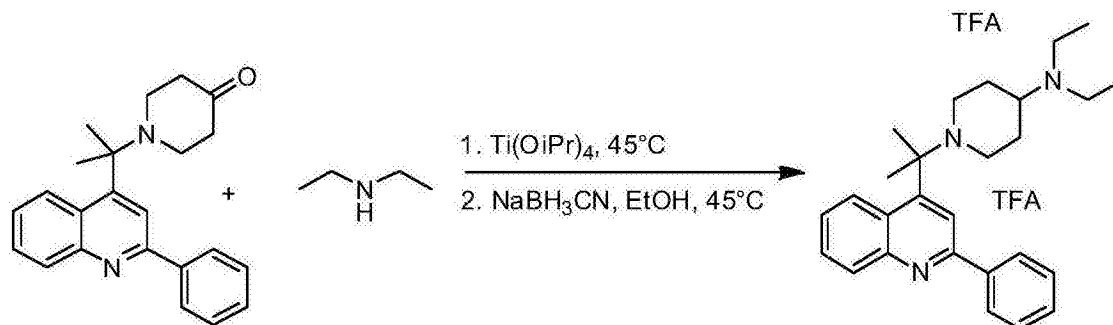
[0972] 向150mg (0.57mmol) 2-苯基-4-(2-氨基丙-2-基)-喹啉在1ml干乙醇中的溶液中依次加入8mg (0.057mmol) K₂CO₃,然后加入189mg (0.57mmol) N-苄基-4-哌啶酮在0.5ml水中的碘甲烷盐溶液。将该混合物回流加热3h,溶于乙酸乙酯和水。用水洗涤有机层,用MgSO₄干燥,过滤,浓缩,得到280mg黄色油状物。通过硅胶柱色谱法纯化该产物(10g-梯度环己烷/乙酸乙酯9:1至5:5),得到83mg (收率 13%) 黄色固体化合物,相应于2-苯基-4-[2-(4-氧代-哌啶-1-基)丙-2-基]喹啉。

[0973] HPLC-MS: 条件D: $t_r = 6.36 \text{ min}$, (ES+) $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ 理论值344; 测定值345 [M+H]。

[0974] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) .

[0975] XXV-6/ 2-苯基-4-[2-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基]-丙-2-基]喹啉三氟乙酸盐 (XXV-6):

[0976]



[0977] 向20mg (0.06mmol) 2-苯基-4-[2-(4-氧代-哌啶-1-基)丙-2-基]喹啉中加入0.5ml (大量过量) 二乙胺和39 μl (0.132mmol) 异丙醇钛 (IV), 将得到的混合物在45°C加热4h。冷却后, 用0.5ml 干乙醇稀释该混合物, 加入5.28mg (0.084mmol) 氰基硼氢化钠。将该溶液在45°C加热4h, 然后在室温搅拌12h。将该混合物倾倒在10ml 水上, 在室温搅拌1h, 通过celite® 垫过滤, 用二氯甲烷萃取滤液。用盐水洗涤有机层, 用 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 得到22mg 棕色固体。通过半制备型HPLC-MS纯化这种粗化合物, 以回收2.2mg 黄色油状物 (收率 5%), 相应于2-苯基-4-[2-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基]-丙-2-基]喹啉的三氟乙酸盐。

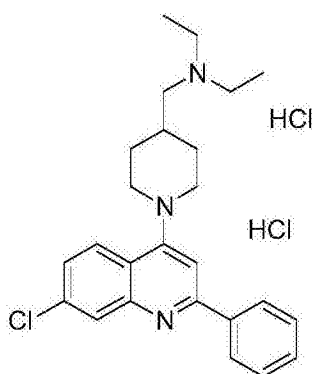
[0978] HPLC-MS: 条件F: $t_r = 5.19 \text{ min}$, (ES+) $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3$ 理论值401; 测定值402 [M+H], 纯度 96%。

[0979] ^1H NMR (300MHz, D_2O) .

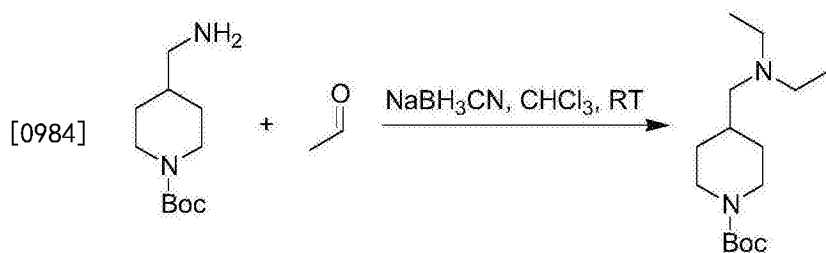
[0980] 实施例26:

[0981] 7-氯-2-苯基-4-[4-(N,N-二乙氨基甲基)-哌啶-1-基]-喹啉盐酸盐 (XXVI-4) 的制备:

[0982]



[0983] XXVI-1/ N-叔丁氧羰基-4-(N,N-二乙氨基甲基)哌啶:

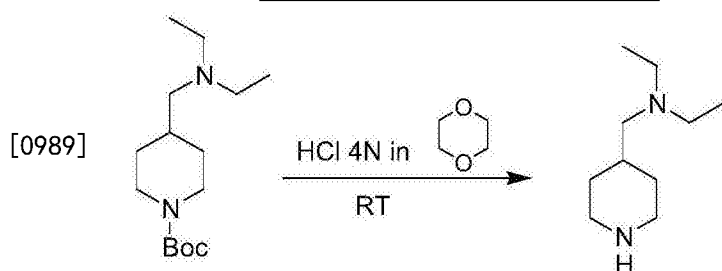


[0985] 在氩气气氛中,向0.5g (2.33mmol) N-叔丁氧羰基-4-(氨基甲基)哌啶在5ml干氯仿中的溶液中依次加入1.32ml (23.3mmol) 乙醛和 440mg (7mmol) 氰基硼氢化钠。将该反应混合物在室温搅拌40min,然后用乙酸中和,在室温搅拌1h,浓缩。将残余物溶于2N NaOH水溶液,用二氯甲烷萃取。用水洗涤有机层,用MgSO₄干燥,过滤,浓缩,得到779mg黄色油状物。通过硅胶柱色谱法纯化该粗产物(25g- 梯度二氯甲烷100%—二氯甲烷/甲醇+1%NH₄OH, 9:1),得到236mg (收率37%)黄色油状物,相应于N-叔丁氧羰基-4-(N,N-二乙氨基甲基)哌啶。

[0986] HPLC-MS: 条件D: t_r = 4.89min, (ES⁺) C₁₅H₃₀N₂O₂理论值270;测定值271 [M+H]。

[0987] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) .

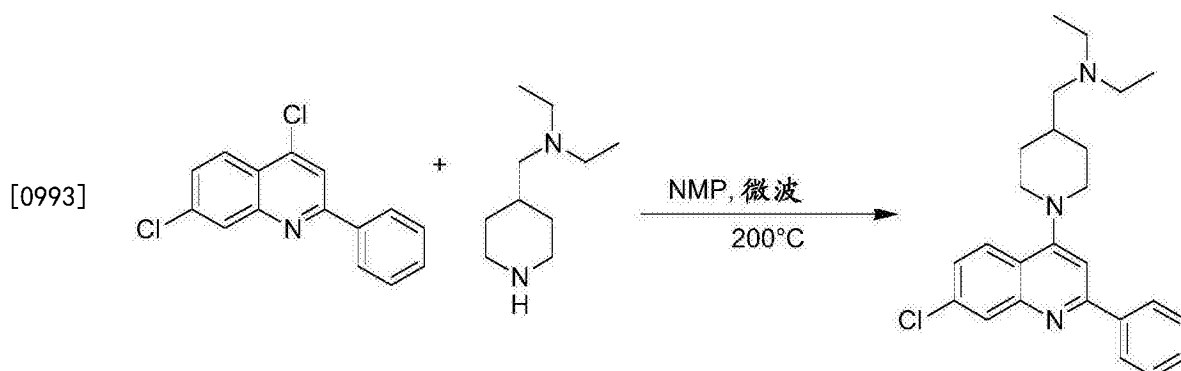
[0988] XXVI-2/ 4-(N,N-二乙氨基甲基)哌啶:



[0990] 将230mg (0.85mmol) N-叔丁氧羰基-4-(N,N-二乙氨基甲基)哌啶在2ml 4M HCl的二噁烷溶液中的溶液在室温搅拌4h,然后浓缩,溶于1N NaOH水溶液和二氯甲烷的混合物。用水洗涤有机层,用 MgSO₄干燥,过滤,浓缩,得到153mg无色油状物,相应于4-(N,N-二乙氨基甲基)哌啶。

[0991] ¹H NMR (300MHz CDCl₃) .

[0992] XXVI-3/ 7-氯-2-苯基-4-[4-(N,N-二乙氨基甲基)-哌啶-1-基]喹啉 (XXVI-3):



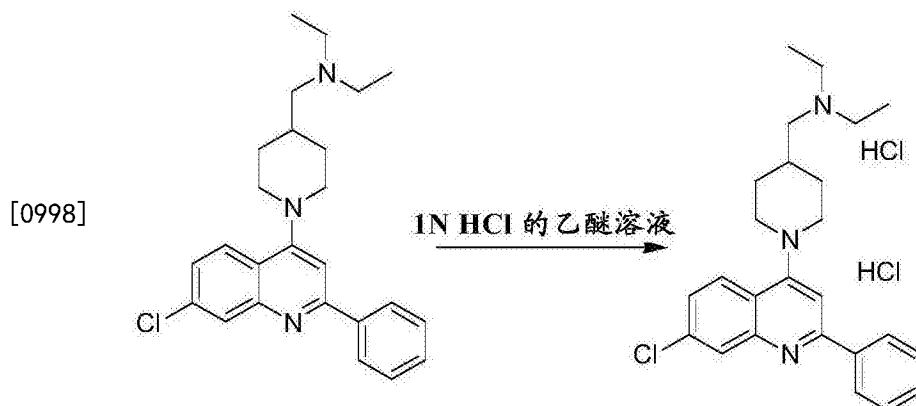
[0994] 在微波小瓶中依次加入80mg (0.3mmol) 4,7-二氯-2-苯基喹啉(根据段落II-2中所述的方法得到)、153mg (0.9mmol) 4-(N,N-二乙氨基甲基)-1-哌啶和1ml NMP。将该溶液在200℃在微波烘箱中加热1h,然后用1N NaOH水溶液处理。用二氯甲烷萃取该混合物,用

MgSO₄干燥有机层,过滤,浓缩,得到672mg油状残余物。通过硅胶柱色谱法纯化(25g-梯度二氯甲烷100%—二氯甲烷/甲醇9:1),得到139mg 不纯棕色油状物。将该产物溶于1N NaOH水溶液,用甲苯萃取水层。用水洗涤有机层,用MgSO₄干燥,过滤,浓缩,得到28mg (收率23%) 浅棕色油状物,相应于7-氯-2-苯基-4-[4-(N,N-二乙氨基甲基)-哌啶-1-基]喹啉。

[0995] HPLC-MS: 条件D: t_r = 4.75min, (ES+) C₂₅H₃₀ClN₃理论值407; 测定值408 [M+H]⁺, 纯度98%。

[0996] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) .

[0997] XXVI-4/ 7-氯-2-苯基-4-[4-(N,N-二乙氨基甲基)-哌啶-1-基]喹啉二盐酸盐 (XXVI-4) :



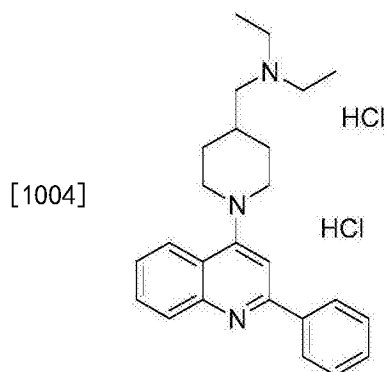
[0999] 在氩气氛中向25mg (0.061mmol) 7-氯-2-苯基-4-[4-(N,N-二乙氨基甲基)-哌啶-1-基]喹啉在2ml干二氯甲烷中的溶液中加入122μl (0.122mmol) 1N HCl的乙醚溶液。将该溶液在室温搅拌2h,浓缩,得到固体残余物,将其与乙醚一起研磨。回收24mg黄色固体化合物,将其溶于纯水。用微孔0.2μm PTFE注射式滤器过滤该溶液,冷冻干燥,得到20mg (收率74%) 淡黄色固体化合物,相应于7-氯-2-苯基-4-[4-(N,N-二乙氨基甲基)-哌啶-1-基]喹啉二盐酸盐。

[1000] HPLC-MS: 条件D: t_r = 4.70min, (ES+) C₂₅H₃₀ClN₃理论值407; 测定值408 [M+H]⁺, 纯度>99%。

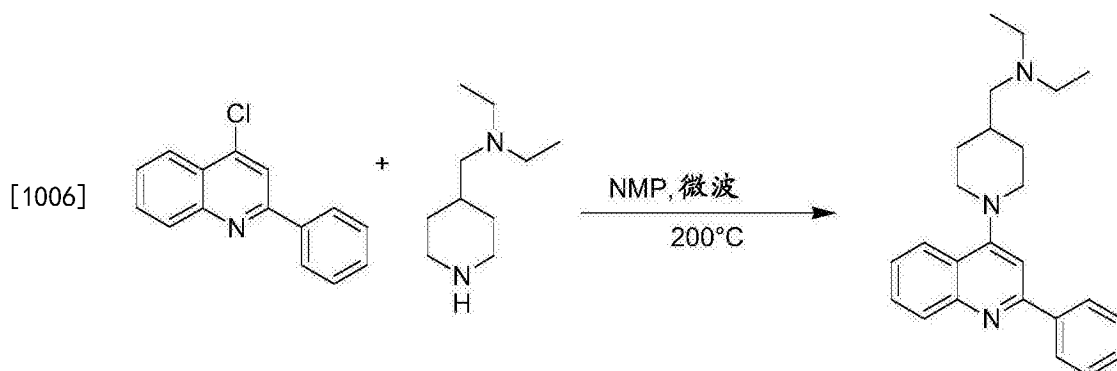
[1001] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆和DMSO-d₆+D₂O) .

[1002] 实施例27:

[1003] 2-苯基-4-[4-(N,N-二乙氨基甲基)-哌啶-1-基]喹啉盐酸盐 (XXVII-2) 的制备:



[1005] XXVII-1/ 2-苯基-4-[4-(N,N-二乙氨基甲基)-哌啶-1-基]喹啉 (XXVII-1) :

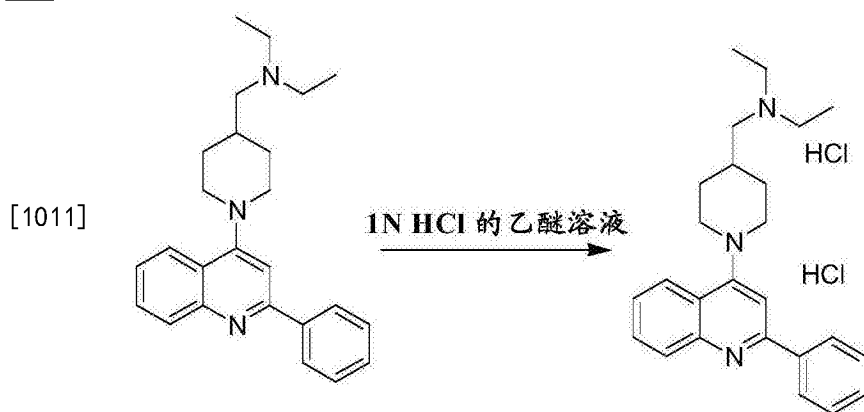


[1007] 在微波小瓶中依次加入211mg (0.88mmol) 商购4-氯-2-苯基喹啉、450mg (2.64mmol) 4-(N,N-二乙氨基甲基)-哌啶和2ml NMP。将该溶液在200℃在微波烘箱中加热1h,然后用1N NaOH水溶液处理。用二氯甲烷萃取该混合物,用MgSO₄干燥有机层,过滤,浓缩,得到1.02g棕色油状残余物。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物(25g-二氯甲烷 100%,然后乙酸乙酯100%),得到586mg不纯黄色油状物。将该产物溶于1N NaOH水溶液,用甲苯萃取该混合物。用水洗涤有机层,用MgSO₄干燥,过滤,浓缩,得到170mg (收率52%) 黄色油状物,相应于2-苯基-4-[4-(N,N-二乙氨基甲基)-哌啶-1-基]喹啉。

[1008] HPLC-MS: 条件D: $t_r = 4.35\text{min}$, (ES+) C₂₅H₃₁N₃理论值373;测定值374 [M+H], 纯度97%。

[1009] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) .

[1010] XXVII-2/ 2-苯基-4-[4-(N,N-二乙氨基甲基)-哌啶-1-基]喹啉二盐酸盐 (XXVII-2) :



[1012] 在氩气气氛中,向160mg (0.428mmol) 2-苯基-4-[4-(N,N-二乙氨基甲基)-哌啶-1-基]喹啉在5ml干二氯甲烷中的溶液中加入857μl (0.857mmol) 1N HCl的乙醚溶液。将该溶液在室温搅拌2h,浓缩,得到黄色固体,将其与乙醚一起研磨。将固体化合物溶于纯水,用微孔0.2μm PTFE注射式滤器过滤,冷冻干燥,得到150mg (收率79%) 淡黄色固体化合物,相应于2-苯基-4-[4-(N,N-二乙氨基甲基)-哌啶-1-基]喹啉二盐酸盐。

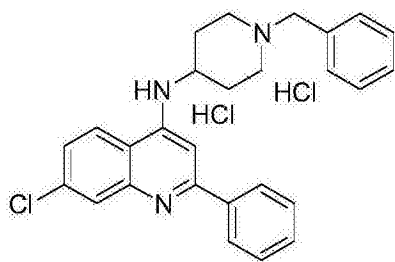
[1013] HPLC-MS: 条件D: $t_r = 4.33\text{min}$, (ES+) C₂₅H₃₁N₃理论值373;测定值374 [M+H], 纯度>99%。

[1014] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆和DMSO-d₆+D₂O) .

[1015] 实施例28:

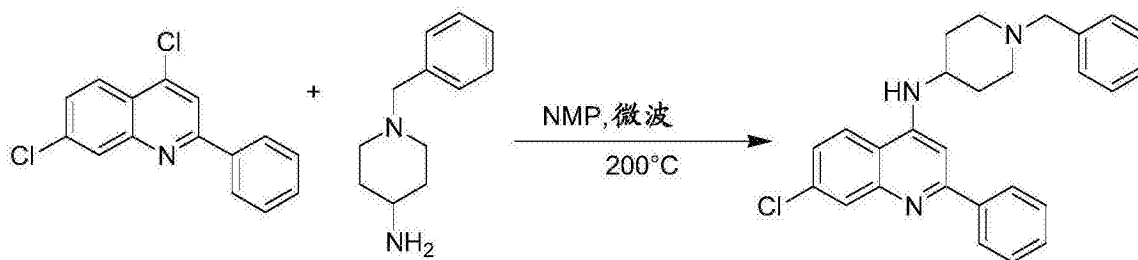
[1016] 7-氯-2-苯基-4-[(N-苄基哌啶-4-基)-氨基]喹啉盐酸盐: (XXVIII-2) 的制备:

[1017]



[1018] XXVIII-1/ 7-氯-2-苯基-4-[(N-苄基哌啶-4-基)-氨基]喹啉 (XXVIII-1):

[1019]



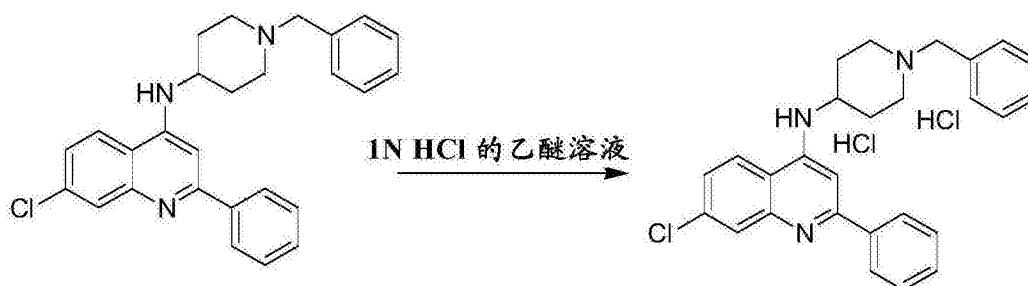
[1020] 在微波小瓶中依次加入根据段落II-2中所述方案得到的370mg (1.35mmol) 4,7-二氯-2-苯基喹啉、2.8ml (13.5mmol) 1-苄基-4-氨基哌啶和0.5ml NMP。将该溶液在200℃在微波烘箱中加热1h,然后用 1N NaOH水溶液处理。用乙酸乙酯萃取该混合物,用水洗涤有机层,用MgSO₄干燥,过滤,浓缩,得到3.4g油状残余物。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物(20g-梯度二氯甲烷100%—二氯甲烷/乙醇95:5),得到599mg棕色油状物。再通过硅胶C18反相柱Biotage (31g-梯度水/甲醇7:3—甲醇100%)纯化该产物,得到棕色固体化合物,将其与石油醚一起研磨,得到239mg (收率41%) 黄褐色固体化合物,相应于 7-氯-2-苯基-4-[(N-苄基哌啶-4-基)-氨基]喹啉。

[1021] HPLC-MS:条件D: t_r = 5.33min, (ES+) C₂₇H₂₆ClN₃理论值 427/429;测定值428/430 [M+H],纯度96%。

[1022] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) .

[1023] XXVIII-2/ 7-氯-2-苯基-4-[(N-苄基哌啶-4-基)-氨基]喹啉二盐酸盐: (XXVIII-2):

[1024]



[1025] 在氮气气氛中,向120mg (0.28mmol) 7-氯-2-苯基-4-[(N-苄基哌啶-4-基)-氨基]喹啉在0.3ml干二氯甲烷中的溶液中加入600μl (0.56 mmol) 1N HCl的乙醚溶液。将该溶液在室温搅拌1h和,过滤,回收黄色固体,将其与乙醚一起研磨。将该化合物溶于纯水,用微孔0.2μm PTFE注射式滤器过滤,冷冻干燥,得到63mg (收率45%) 白色固体化合物,相应于7-氯-2-苯基-4-[(N-苄基哌啶-4-基)-氨基]喹啉二盐酸盐。

[1026] HPLC-MS:条件D: t_r = 5.23min, (ES+) C₂₇H₂₆ClN₃理论值 427/429;测定值428/430 [M

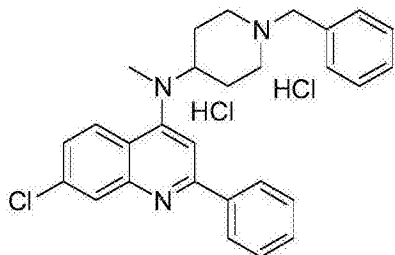
+H], 纯度>95%。

[1027] ^1H NMR (DMSO- d_6 和DMSO- d_6 +D $_2$ O)。

[1028] 实施例29:

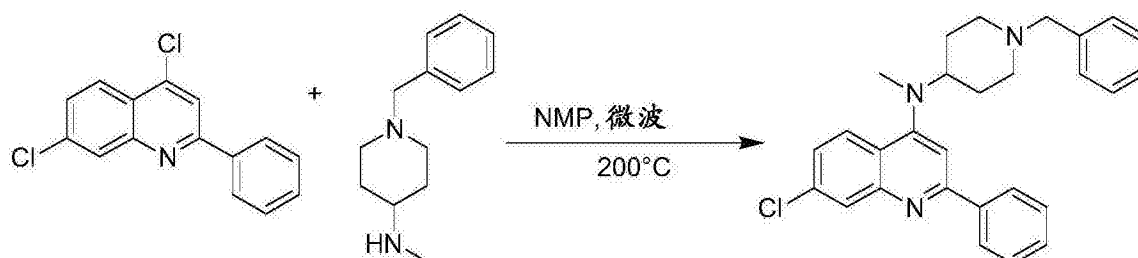
[1029] 7-氯-2-苯基-4-[N-甲基-N-(N-苄基哌啶-4-基)-氨基]喹啉二盐酸盐: (XXIX-2)
的制备:

[1030]



[1031] XXIX-1/ 7-氯-2-苯基-4-[N-甲基-N-(N-苄基哌啶-4-基)-氨基]喹啉 (XXIX-1):

[1032]



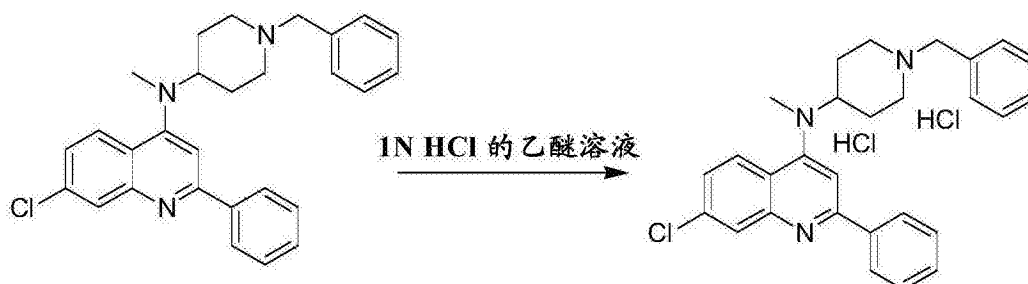
[1033] 在微波小瓶中依次加入300mg (1.1mmol) 4-7-二氯-2-苯基喹啉 (根据段落II-2中所述方案制备)、1.12g (5.5mmol) 1-苄基-4-(N-甲基-氨基)哌啶和1ml NMP。将得到的反应混合物在200℃在微波烘箱中加热7h,然后用1N NaOH水溶液处理。用乙酸乙酯萃取该混合物,用MgSO₄干燥有机层,过滤,浓缩,得到1.9g棕色油状物。通过硅胶柱色谱法纯化该油状物 (20g-甲苯/乙酸乙酯9:1+1%三乙胺),得到606mg不纯黄色油状物。再根据适度改进的上述条件纯化该产物 (10g硅胶-甲苯/乙酸乙酯95:5,无三乙胺),得到318mg不纯黄色油状物。使用硅胶C18反相柱Biotage (31g-水/甲醇1:1+1%三乙胺) 进行新纯化,得到186mg (收率38%) 黄色油状物,相应于7-氯-2-苯基-4-[N-甲基-N-(N-苄基哌啶-4-基)-氨基]喹啉。

[1034] HPLC-MS: 条件F: t_r = 5.03min, (ES+) C₂₈H₂₈ClN₃理论值 441/443; 测定值442/444 [M+H], 纯度>99%。

[1035] ^1H NMR (300MHz, CDCl₃)。

[1036] XXIX-2/ 7-氯-2-苯基-4-[N-甲基-N-(N-苄基哌啶-4-基)-氨基]喹啉二盐酸盐 (XXIX-2):

[1037]



[1038] 在氩气气氛中向162mg (0.37mmol) 7-氯-2-苯基-4-[N-甲基-N-(N-苄基哌啶-4-

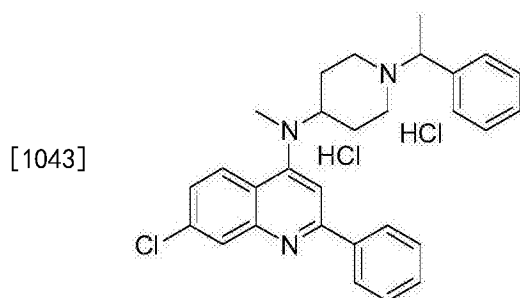
基)-氨基]喹啉在0.5ml干二氯甲烷中的溶液中加入 730 μ l (0.73mmol) 1N HCl的乙醚溶液。将该溶液在室温搅拌1h,过滤,回收185mg黄色固体,将其与乙醚一起研磨。将该化合物溶于纯水,用微孔0.2 μ m PTFE注射式滤器过滤,冷冻干燥,得到154mg (收率88%)黄色固体化合物,相应于7-氯-2-苯基-4-[N-甲基-N-(N-苄基哌啶-4-基)-氨基]喹啉二盐酸盐。

[1039] HPLC-MS:条件D: t_r =5.09min, (ES+) $C_{28}H_{28}ClN_3$ 理论值 441/443;测定值442/444 [M+H],纯度98%。

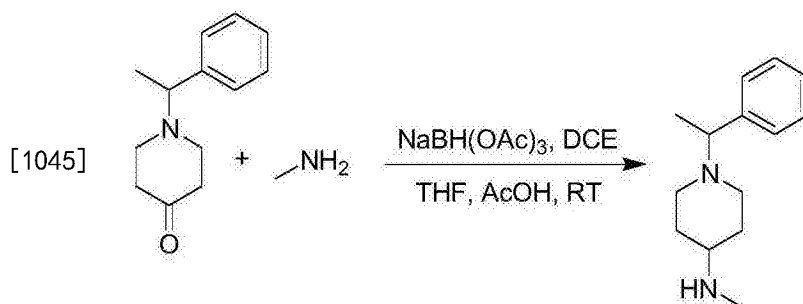
[1040] 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 和DMSO- d_6 +D $_2$ O) .

[1041] 实施例30:

[1042] 7-氯-2-苯基-4-[N-甲基-N-(N-1-苯基乙基-哌啶-4-基)-氨基]喹啉盐酸盐 (XXX-3) 的制备:



[1044] XXX-1/ 1-(1-苯乙基)-4-(N-甲基氨基)-哌啶:



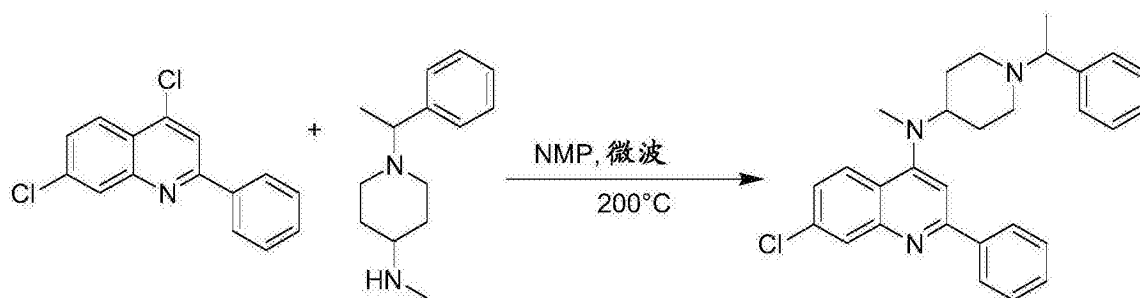
[1046] 在氮气气氛中,向4.3g (21.15mmol) 1-(1-苯基乙基)-哌啶-4-酮在 20ml 1,2-二氯乙烷中的溶液中依次加入10.6ml (21.15mmol) 2M甲胺的THF溶液、1.26ml乙酸和4.5g (21.16mmol) 三乙酰氧基硼氢化钠。将得到的混合物在室温搅拌过夜,然后浓缩,溶于乙酸乙酯。用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤有机溶液,用MgSO $_4$ 干燥,过滤,浓缩,得到4g棕色油状物。通过硅胶柱色谱法纯化该粗产物(100g二氯甲烷/ 甲醇+1%三乙胺,9:1),得到2.56g (收率55%)棕色油状物,相应于 1-(1-苯基乙基)-4-(N-甲基氨基)-哌啶。

[1047] HPLC-MS:条件D: t_r =2.46min, (ES+) $C_{14}H_{22}N_2$ 理论值218;测定值219 [M+H]。

[1048] 1H NMR (300MHz, CDCl $_3$) .

[1049] XXX-2/ 7-氯-2-苯基-4-[N-甲基-N-(N-1-苯基乙基-哌啶-4-基)-氨基]喹啉 (XXX-2) :

[1050]



[1051] 在微波小瓶中依次加入250mg (0.92mmol) 4-7-二氯-2-苯基喹啉 (根据段落中所述方案制备II-2)、1g (4.58mmol) 1-(1-苯基乙基)-4-(N-甲基氨基)-哌啶和0.5ml NMP。将得到的溶液在200℃在微波烘箱中加热8h,然后用1N NaOH水溶液处理。用乙酸乙酯萃取该混合物,用MgSO₄干燥有机层,过滤,浓缩,得到1.29g棕色油状物。通过硅胶柱色谱法纯化该化合物 (20g-二氯甲烷/乙酸乙酯9:1),得到424mg 不纯棕色油状物。再通过硅胶C18反相柱 Biotage (31g-水/甲醇1:1,然后水/甲醇+1%三乙胺,1:9) 纯化该产物,得到182mg油状物和固体的混合物。将该混合物溶于1N NaOH水溶液,用氯仿萃取水层。用MgSO₄干燥有机层,过滤,浓缩,得到176mg黄色油状物,将其与石油醚一起研磨,以沉淀糊状固体,使用硅胶柱色谱法进行新纯化 (5g-石油醚,然后二氯甲烷/乙醇9:1) 得到145mg (收率35%) 黄色油状物,相应于7-氯-2-苯基-4-[N-甲基-N-(N-1-苯基乙基-哌啶-4-基)-氨基]喹啉。

[1052] HPLC-MS:条件F: t_r = 5.19min, (ES+) C₂₉H₃₀ClN₃理论值 455/457;测定值456/458 [M+H]。

[1053] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) .

[1054] XXX-3/ 7-氯-2-苯基-4-[N-甲基-N-(N-1-苯基乙基-哌啶-4-基)-氨基]喹啉 (XXX-3) :



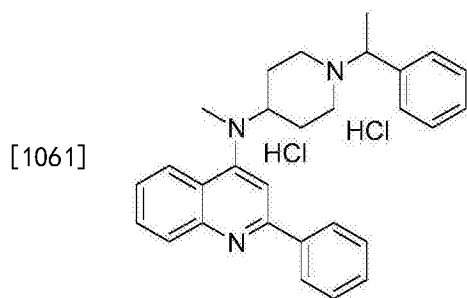
[1056] 在氩气气氛中向145mg (0.32mmol) 7-氯-2-苯基-4-[N-甲基-N-(N-1-苯基乙基-哌啶-4-基)-氨基]喹啉在0.5ml 二氯甲烷中的溶液中加入640μl (0.64mmol) 1N HCl的乙醚溶液。将该溶液在室温搅拌1h30,过滤,回收131mg黄色固体,将其与乙醚一起研磨。将固体化合物溶于纯水,用微孔0.2μm PTFE注射式滤器过滤,冷冻干燥,得到117.2mg (收率75%) 黄色固体化合物,相应于7-氯-2-苯基-4-[N-甲基-N-(N-1-苯基乙基-哌啶-4-基)-氨基]喹啉二盐酸盐。

[1057] HPLC-MS:条件D: t_r = 5.17min, (ES+) C₂₉H₃₀ClN₃理论值 455/457;测定值456/458 [M+H]。

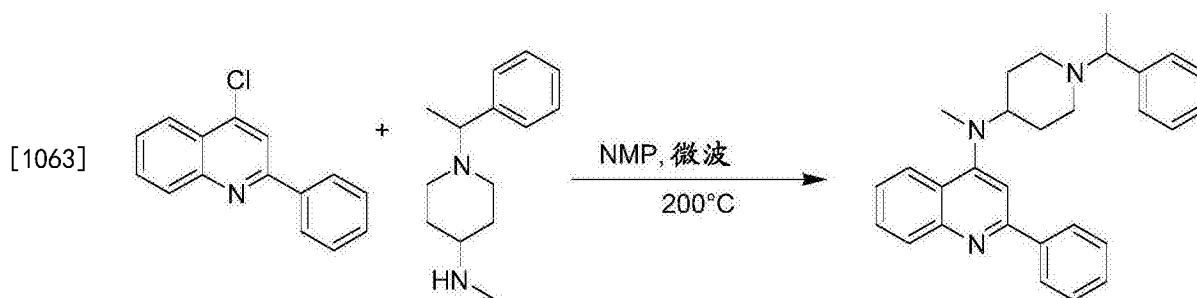
[1058] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆和DMSO-d₆+D₂O) .

[1059] 实施例31:

[1060] 2-苯基-4-[N-甲基-N-(N-1-苯基乙基-哌啶-4-基)-氨基]喹啉盐酸盐 (XXXI-2) 的制备:



[1062] XXXI-1/ 2-苯基-4-[N-甲基-N-(N-1-苯基乙基-哌啶-4-基)-氨基]喹啉 (XXXI-1):



[1064] 在微波小瓶中依次加入200mg (0.83mmol) 4-氯-2-苯基喹啉、911 mg (4.17mmol) 1-(1-苯基乙基)-4-(N-甲基氨基)-哌啶和0.5ml NMP。将得到的溶液在200℃在微波烘箱中加热8h,然后用1N NaOH水溶液处理。用乙酸乙酯萃取该混合物,用MgSO₄干燥有机层,过滤,浓缩,得到1.14g棕色油状物。通过硅胶柱色谱法纯化该化合物 (20g- 二氯甲烷/丙酮+0.5% 三乙胺, 99:1), 得到180mg白色油状物。将该产物溶于1N NaOH水溶液,用甲苯萃取水层。用MgSO₄干燥有机层,过滤,浓缩,得到123mg (收率35%) 无色油状物,相应于2-苯基-4-[N-甲基-N-(N-1-苯基乙基-哌啶-4-基)-氨基]喹啉。

[1065] HPLC-MS: 条件D: $t_r = 4.94\text{min}$, (ES+) C₂₉H₃₁N₃理论值421; 测定值422 [M+H], 纯度97%。

[1066] ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) .

[1067] XXXI-2/ 2-苯基-4-[N-甲基-N-(N-1-苯基乙基-哌啶-4-基)-氨基]喹啉二盐酸盐 (XXXI-2):



[1069] 在氩气气氛中,向123mg (0.29mmol) 2-苯基-4-[N-甲基-N-(N-1-苯基乙基-哌啶-4-基)-氨基]喹啉在0.5ml干二氯甲烷中的溶液中加入580μl (0.58mmol) 1N HCl的乙醚溶液。将该溶液在室温搅拌1h30,过滤固体,与乙醚一起研磨,得到122mg黄褐色固体。将固体

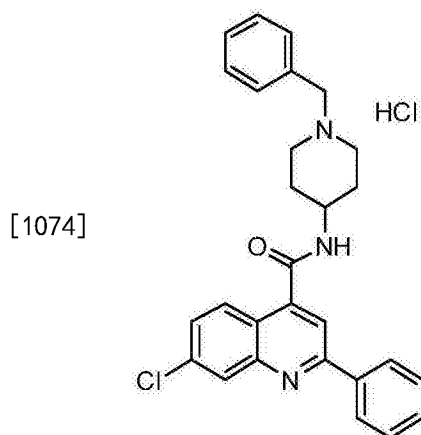
化合物溶于纯水,用微孔0.2 μ m PTFE注射式滤器过滤,冷冻干燥,得到 113mg (收率78%) 淡黄色固体化合物,相应于2-苯基-4-[N-甲基 -N- (N-1-苯基乙基-哌啶-4-基)-氨基]喹啉二盐酸盐。

[1070] HPLC-MS: 条件D: t_r = 4.93min, (ES+) $C_{29}H_{31}N_3$ 理论值421; 测定值422 [M+H], 纯度98%。

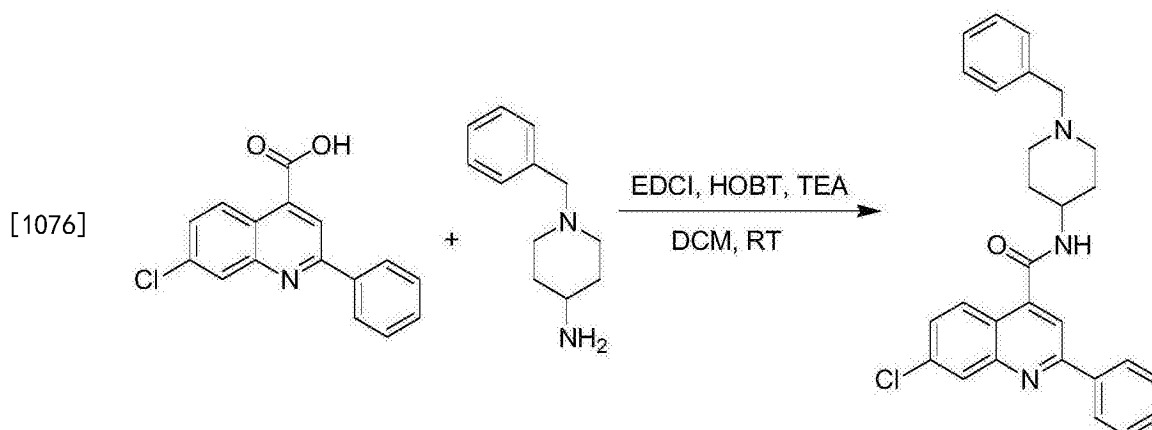
[1071] 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 和DMSO- d_6+D_2O) .

[1072] 实施例32:

[1073] N- (1-苄基哌啶-4-基) -7-氯-2-苯基喹啉-4-甲酰胺盐酸盐 (XXXII-2) 的制备:



[1075] XXXII-1/ N- (1-苄基哌啶-4-基) -7-氯-2-苯基喹啉-4-甲酰胺 (XXXII-1) :

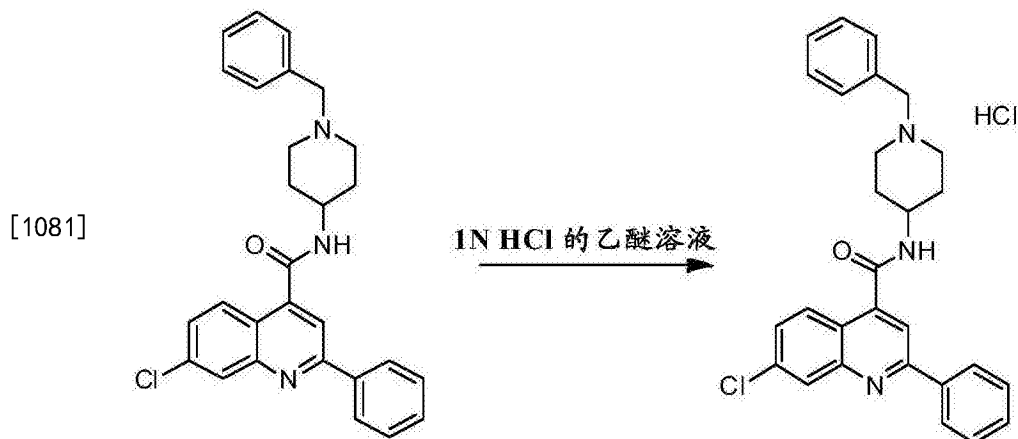


[1077] 在氩气气氛中,向205mg (0.722mmol) 7-氯-2-苯基-4-喹啉甲酸 (根据段落XVII-1中所述方案制备) 在5ml干二氯甲烷中的溶液中依次加入152 μ l (1.084mmol) 三乙胺、166mg (0.867mmol) 1-乙基-3- (3-二甲氨基丙基) 碳二亚胺和117mg (0.867mmol) 羟基苯并三唑。在室温搅拌30min后,加入176 μ l (0.867mmol) 1-苄基-4-氨基哌啶,将得到的反应混合物在室温搅拌24h,然后用二氯甲烷稀释。用水洗涤有机层,用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,浓缩,得到0.93g 黄褐色固体产物。通过硅胶柱色谱法纯化该化合物 (20g-二氯甲烷/乙酸乙酯8:2), 得到223 mg (收率67%) 白色固体化合物,相应于N- (1-苄基哌啶-4-基) -7-氯-2- 苯基喹啉-4-甲酰胺。

[1078] HPLC-MS: 条件D: t_r = 7.14min, (ES+) $C_{28}H_{26}ClN_3O$ 理论值455; 测定值456 [M+H], 纯度97%。

[1079] 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6)

[1080] XXXII-2/ N-(1-苄基哌啶-4-基)-7-氯-2-苯基喹啉-4-甲酰胺盐酸盐 (XXXII-2):



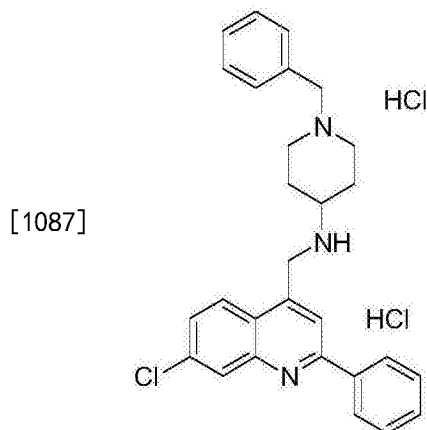
[1082] 在氩气气氛中,向144mg (0.316mmol) N-(1-苄基哌啶-4-基)-7-氯-2-苯基喹啉-4-甲酰胺在0.5ml干二氯甲烷中的溶液中加入632 μ l (0.63mmol) 1N HCl的乙醚溶液。将该溶液在室温搅拌1h,过滤沉淀,与二氯甲烷一起研磨。回收140mg黄色固体产物,溶于纯水。用微孔0.2 μ m PTFE注射式滤器过滤得到的溶液,冷冻干燥,得到129mg (收率77%) 淡黄色固体化合物,相应于N-(1-苄基哌啶-4-基)-7-氯-2-苯基喹啉-4-甲酰胺盐酸盐。

[1083] HPLC-MS: 条件D: t_r = 7.18min, (ES+) $C_{28}H_{26}ClN_3O$ 理论值455; 测定值456 [M+H], 纯度99%。

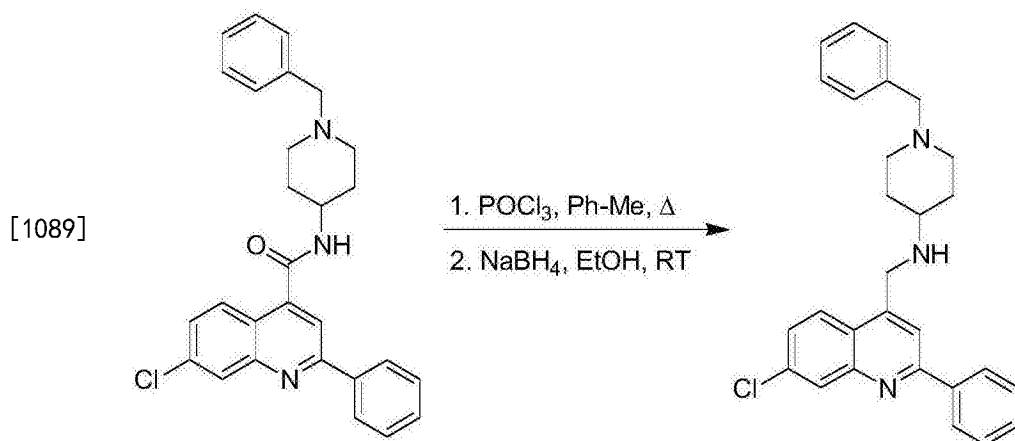
[1084] 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 和DMSO- d_6 +D $_2$ O) .

[1085] 实施例33:

[1086] 7-氯-2-苯基-4-[(N-苄基-哌啶-4-基)氨基甲基]喹啉盐酸盐 (XXXIII-2) 的制备:



[1088] XXXIII-1/ 7-氯-2-苯基-4-[(N-苄基-哌啶-4-基)氨基甲基]喹啉 (XXXIII-1):

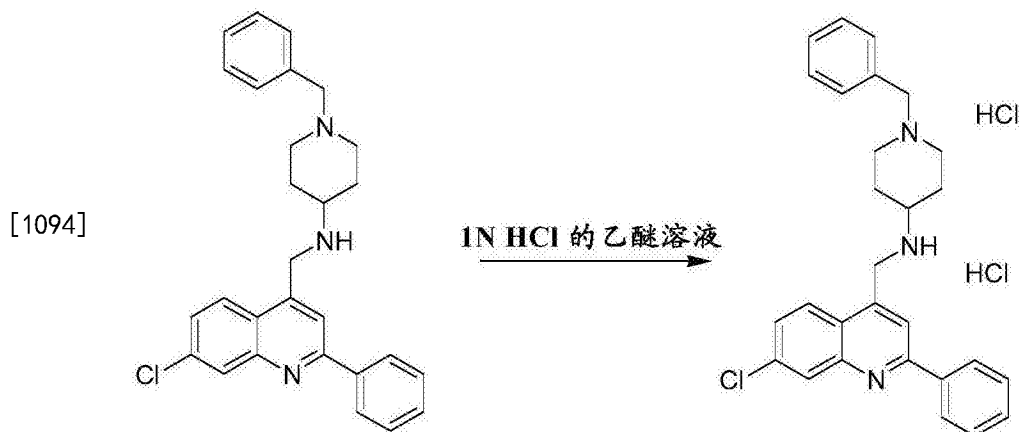


[1090] 在氩气气氛中,向116mg (0.254mmol) N-(1-苄基哌啶-4-基)-7-氯-2-苯基喹啉-4-甲酰胺(根据段落XXXII-1中所述方案制备)在6ml 干甲苯中的溶液中加入48 μ l (0.508mmol) 磷酰氯。将该混合物回流加热52h,然后冷却,然后添加6ml乙醇和39mg (1.017mmol) 硼氢化钠。将得到的混合物在室温搅拌3天,然后用水猝灭。用二氯甲烷萃取得到的混合物。用水洗涤有机层,用 MgSO_4 干燥,过滤,浓缩,得到162mg橙色油状物。通过硅胶柱色谱法纯化该化合物(10g-二氯甲烷/甲醇98:2,然后96:4),得到42mg黄色油状物,将其与乙醚一起研磨,得到18mg (收率28%) 固化油状物,相应于7-氯-2-苯基-4-[(N-苄基-哌啶-4-基)氨基甲基]喹啉。

[1091] HPLC-MS: 条件D: t_r = 5.89min, (ES+) $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{ClN}_3$ 理论值441; 测定值442 [M+H], 纯度 > 95%。

[1092] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) .

[1093] XXXIII-2/ 7-氯-2-苯基-4-[(N-苄基-哌啶-4-基)氨基甲基]喹啉二盐酸盐 (X X X III-2) :



[1095] 在氩气气氛中,向24mg (0.054mmol) 7-氯-2-苯基-4-[(N-苄基-哌啶-4-基)氨基甲基]喹啉在0.5ml干二氯甲烷中的溶液中加入204 μ l (0.2mmol) 1N HCl的乙醚溶液。将得到的溶液在室温搅拌1h,然后浓缩。将残余物溶于热乙醇,然后加入乙醚以沉淀固体化合物。过滤该产物,溶于纯水,然后用Nalgene 0.2 μ m PTFE注射式滤器过滤该溶液,冷冻干燥,得到12mg (收率40%) 黄褐色固体化合物,相应于 7-氯-2-苯基-4-[(N-苄基-哌啶-4-基)氨基甲基]喹啉二盐酸盐。

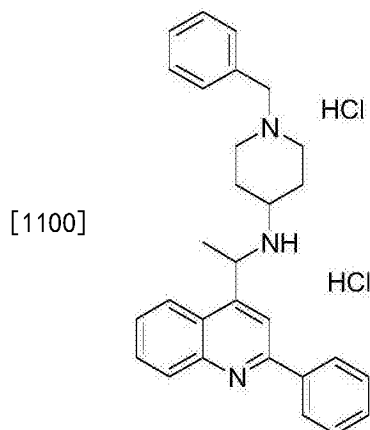
[1096] HPLC-MS: 条件D: t_r = 5.84min, (ES+) $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{ClN}_3$ 理论值441; 测定值442 [M+H], 纯度

97%。

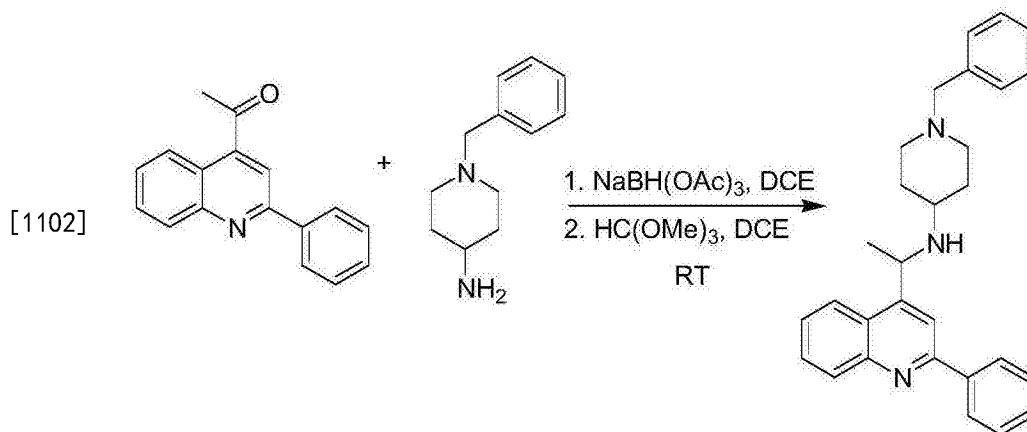
[1097] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 和DMSO- $\text{d}_6+\text{D}_2\text{O}$) .

[1098] 实施例34:

[1099] 2-苯基-4-{1-[(N-苄基-哌啶-4-基) 氨基]-乙-1-基} 喹啉盐酸盐 (XXXIV-1) 的制备:



[1101] XXXIV-1/ 2-苯基-4-{1-[(N-苄基-哌啶-4-基) 氨基]-乙-1-基} 喹啉 (XXXIV-1) :

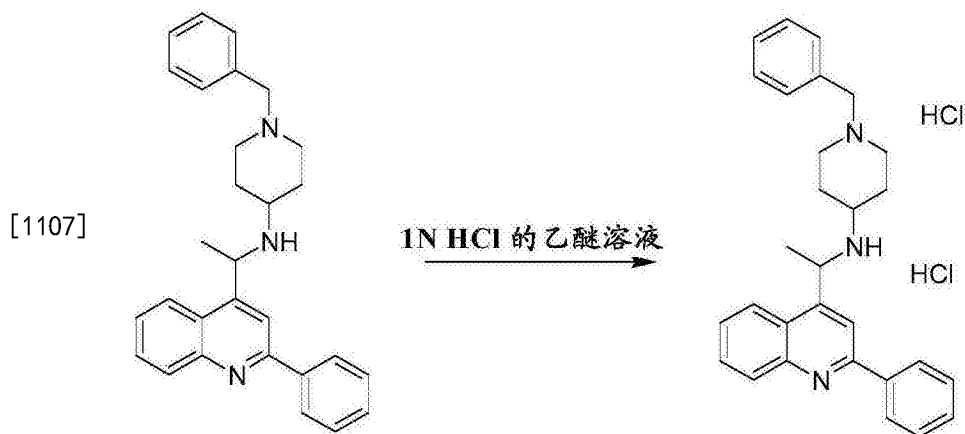


[1103] 在氮气气氛中,向262mg (1.06mmol) 4-乙酰基-2-苯基-喹啉(如段落XIX-1中所述制备)中加入260 μl (1.27mmol) 1-苄基-4-氨基哌啶, 382mg (1.8mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠和5ml 1,2-二氯乙烷。在室温搅拌12h后,反应未完成;因此,加入三乙酰氧基硼氢化钠和原甲酸三甲酯(各1eq.),再将该反应混合物在室温搅拌过夜。浓缩该混合物,溶于乙酸乙酯。用饱和碳酸氢钠溶液洗涤有机层,用 MgSO_4 干燥,过滤,浓缩,得到505mg黄色油状物。通过硅胶柱色谱法纯化该粗产物(25g-二氯甲烷/甲醇95:5),得到182mg不纯油状物,再通过硅胶柱色谱法纯化(10g-甲苯/乙酸乙酯95:5+1%三乙胺),得到90mg 包含杂质的黄色油状物。通过硅胶柱色谱法进行新纯化(5g-乙酸乙酯 100%)得到37mg (收率8%) 无色油状物,相应于2-苯基-4-{1-[(N-苄基-哌啶-4-基) 氨基]-乙-1-基} 喹啉。

[1104] HPLC-MS: 条件D: $t_{\text{r}}=5.15\text{min}$, (ES+) $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_3$ 理论值421; 测定值422 [M+H], 纯度99%。

[1105] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) .

[1106] XXXIV-2/ 2-苯基-4-{1-[(N-苄基-哌啶-4-基) 氨基]-乙-1-基} 喹啉二盐酸盐 (XXXIV-2) :



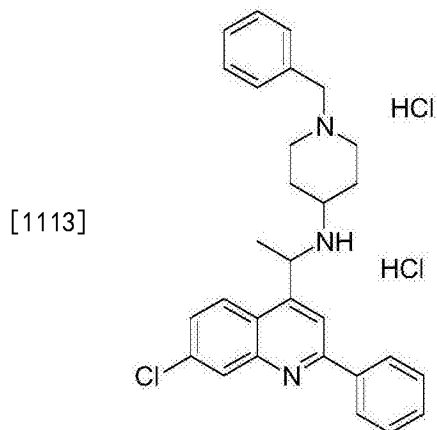
[1108] 在氩气气氛中,向37mg (0.09mmol) 2-苯基-4-{1-[(N-苄基-哌啶-4-基)氨基]-乙-1-基}喹啉在300 μ l干二氯甲烷中的溶液中加入260 μ l (0.26mmol) 1N HCl的乙醚溶液。将该溶液在室温搅拌1h,形成沉淀。过滤固体,溶于纯水,用Nalgene 0.2 μ m PTFE注射式滤器过滤该溶液,然后冷冻干燥,得到25.5mg (收率59%) 黄褐色固体化合物,相应于2-苯基-4-{1-[(N-苄基-哌啶-4-基)氨基]-乙-1-基}喹啉二盐酸盐。

[1109] HPLC-MS: 条件D: t_r = 5.18min, (ES+) $C_{29}H_{31}N_3$ 理论值421; 测定值422 [M+H], 纯度99%。

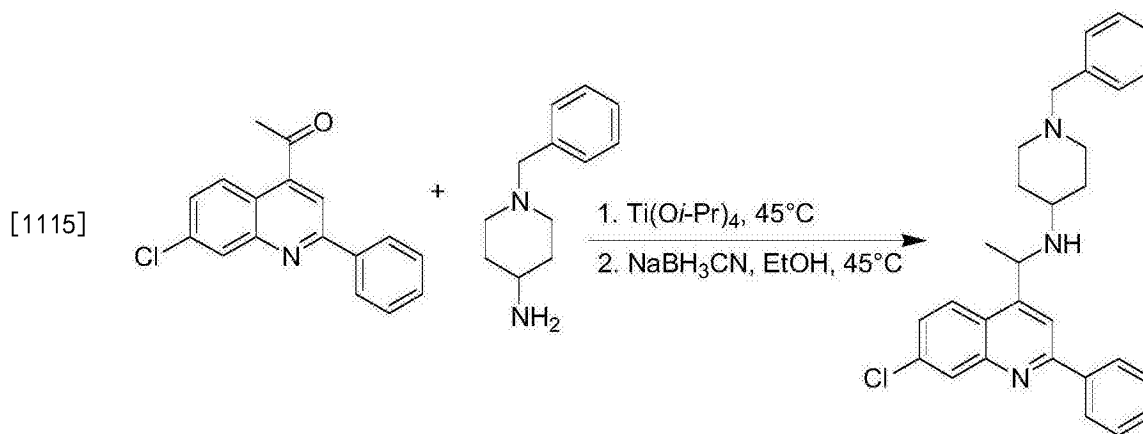
[1110] 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 和DMSO- d_6 +D $_2$ O) .

[1111] 实施例35:

[1112] 7-氯-2-苯基-4-{1-[(N-苄基-哌啶-4-基)氨基]-乙-1-基}喹啉盐酸盐 (XXXV-2) 的制备:



[1114] XXXV-1/ 7-氯-2-苯基-4-{1-[(N-苄基-哌啶-4-基)氨基]-乙-1-基}喹啉 (XXXV-1):

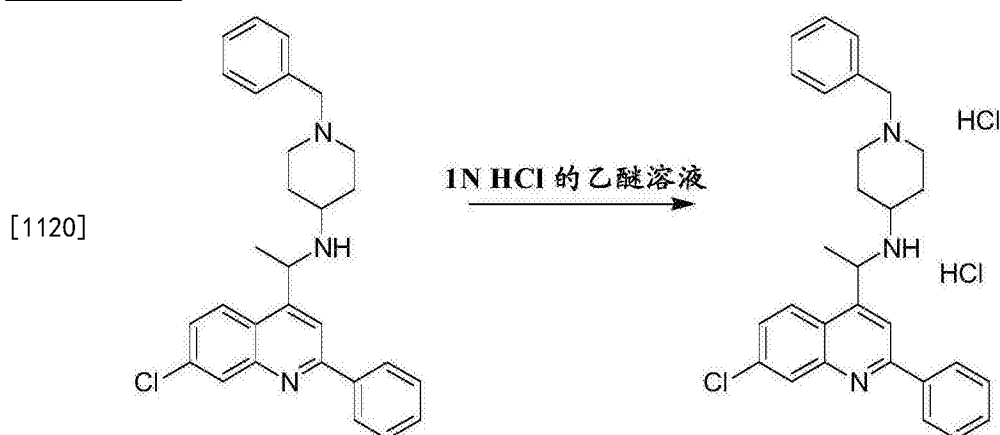


[1116] 向133mg (0.47mmol) 4-乙酰基-7-氯-2-苯基喹啉(根据段落 XVI-2中所述方案制备)中加入144 μl (0.71mmol) 1-苄基-4-氨基哌啶在2ml二氯甲烷中的溶液。真空浓缩该混合物,在氩气气氛中加入 197 μl (0.66mmol) 异丙醇钛(IV)。将该混合物在 45°C 回流加热4h30,然后,冷却该反应混合物,用2ml干乙醇稀释,加入65mg (1.04mmol) 氰基硼氢化钠。将得到的反应混合物在 45°C 加热4h,然后在室温加热14h。将该混合物倾倒在20ml水上,在室温搅拌1h,通过**celite®**垫过滤,用二氯甲烷萃取滤液。用盐水洗涤有机层,用 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩,得到375mg棕色油状物。该粗产物通过硅胶柱色谱(乙酸乙酯/乙醇95.5:0.5)纯化,得到140mg不纯棕色油状物,再通过硅胶柱色谱法纯化(Biotage 9g-乙酸乙酯100%)。回收包含不纯物的新的黄色油状物(65mg),通过硅胶C18反相柱Biotage (4g-水/甲醇+ 10%三乙胺,25:75)纯化。回收两种级分:15mg (纯度91%-LCMS $M+1=456/458$)和16mg (纯度88%-LCMS $M+1=456/458$),相应于7-氯-2-苯基-4-{1-[(N-苄基-哌啶-4-基)氨基]-乙-1-基}喹啉,收集,用于下一步中处理。

[1117] HPLC-MS:条件D: $t_r=6.09\text{min}$, (ES+) $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{ClN}_3$ 理论值 455/457;测定值456/458 [$M+H$]。

[1118] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) .

[1119] XXXV-2/ 7-氯-2-苯基-4-{1-[(N-苄基-哌啶-4-基)氨基]-乙-1-基}喹啉二盐酸盐(XXXV-2):



[1121] 在氩气气氛中,向30mg (0.07mmol) 7-氯-2-苯基-4-{1-[(N-苄基-哌啶-4-基)氨基]-乙-1-基}喹啉在0.1ml干二氯甲烷中的溶液中加入 200 μl (0.2mmol) 1N HCl的乙醚溶液。将该溶液在室温搅拌1h30,形成沉淀,过滤沉淀,用乙醚洗涤,溶于纯水,用Nalgene 0.2

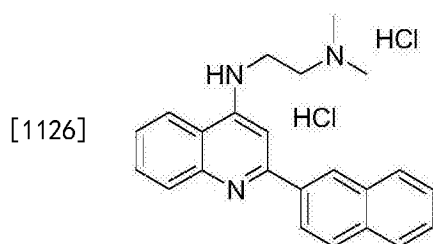
μm PTFE 注射式滤器过滤该溶液,然后冷冻干燥,得到23mg (收率66%) 黄褐色固体化合物,相应于7-氯-2-苯基-4-{1-[(N-苄基-哌啶-4-基)氨基]-乙-1-基}喹啉二盐酸盐。

[1122] HPLC-MS:条件D: t_r =6.16min, (ES+) $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{ClN}_3$ 理论值 455/457;测定值456/458[M+H],纯度97%。

[1123] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$ 和 $\text{DMSO}-d_6+D_2O$) .

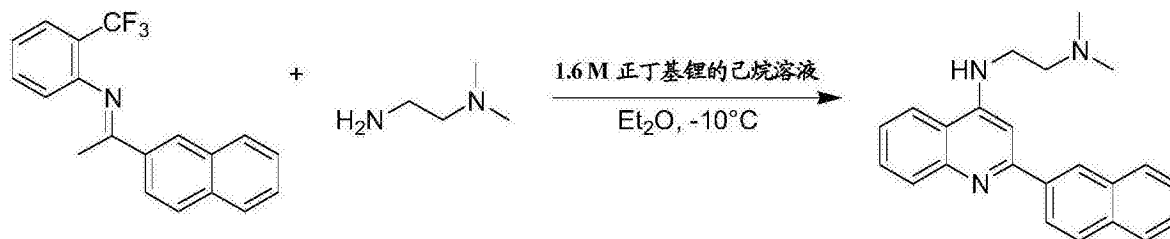
[1124] 实施例36:

[1125] N^1, N^1 -二甲基- N^2 -(2-萘-2-基-喹啉-4-基)-乙-1,2-二胺盐酸盐 (XXXVI-2) 的制备:



[1127] XXXVI-1/ N^1, N^1 -二甲基- N^2 -(2-萘-2-基-喹啉-4-基)-乙-1,2-二胺盐 (XXXVI-1):

[1128]



[1129] 在 -10°C 在氮气气氛中,向1.65ml (15.19mmol) N^1, N^1 -二甲基乙二胺在29ml干乙醚中的溶液中加入9.49ml (15.19mmol) 1.6M正丁基锂的己烷溶液。将该反应混合物在 -10°C 搅拌20min,加入0.952g (3.04mmol) 苯胺,2-三氟甲基-N-[1-(2-萘基)亚乙基]- (根据段落VI-1中所述方案制备) 在9ml干乙醚中的溶液,在 -10°C 搅拌45min后,用冷水使该混合物猝灭,用二氯甲烷萃取。用水洗涤有机层,用 MgSO_4 干燥,过滤,浓缩,得到1.01g棕色油状物。通过硅胶柱色谱法纯化该化合物(环己烷/乙醇/三乙胺9:0.5:0.5),得到368mg (收率35%) 黄色油状物,相应于 N^1, N^1 -二甲基- N^2 -(2-萘-2-基-喹啉-4-基)-乙-1,2-二胺。

[1130] HPLC-MS:条件D: t_r =4.30min, (ES+) $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3$ 理论值341;测定值342[M+H]。

[1131] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) .

[1132] XXXVI-2/ N^1, N^1 -二甲基- N^2 -(2-萘-2-基-喹啉-4-基)-乙-1,2-二胺二盐酸盐 (XXXVI-2):



[1134] 在氮气气氛中向52mg (0.152mmol) N^1, N^1 -二甲基- N^2 -(2-萘-2-基-喹啉-4-基)-乙-1,2-二胺在0.5ml干二氯甲烷和1ml干乙醚的混合物中的溶液中加入1ml 1N HCl的乙醚

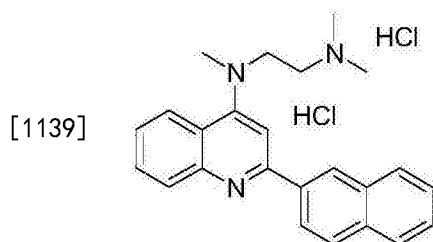
溶液。将该溶液在室温搅拌1h30,形成棕色沉淀,过滤,用乙醚洗涤,得到63mg(定量收率)棕色固体化合物,相应于 N^1,N^1,N^2 -三甲基- N^2 -(2-萘-2-基-喹啉-4-基)-乙-1,2-二胺二盐酸盐。

[1135] HPLC-MS:条件D: $t_r=4.62\text{min}$, (ES+) $C_{23}H_{23}N_3$ 理论值341;测定值342[M+H],纯度99%。

[1136] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 和DMSO- d_6+D_2O) .

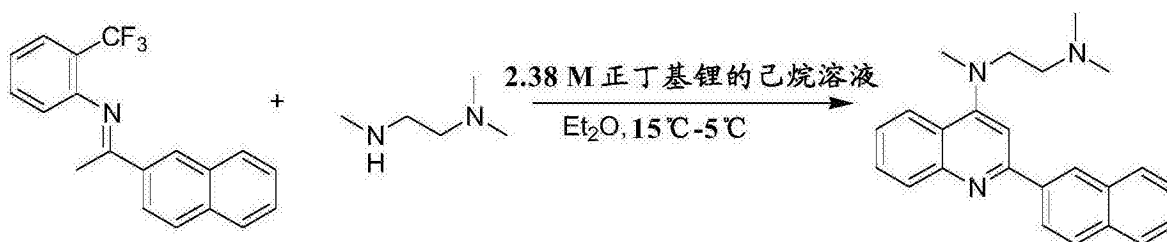
[1137] 实施例37:

[1138] N^1,N^1,N^2 -三甲基- N^2 -(2-萘-2-基-喹啉-4-基)-乙-1,2-二胺二盐酸盐 (XXXVII-2) 的制备:



[1140] XXXVII-1/ N^1,N^1,N^2 -三甲基- N^2 -(2-萘-2-基-喹啉-4-基)-乙-1,2-二胺 (XXXVII-1):

[1141]



[1142] 在 -15°C 在氩气气氛中,向1.14ml (9.08mmol) N^1,N^1,N^2 -三甲基乙二胺在20ml干乙醚中的溶液中加入3.81ml (9.08mmol) 2.38M正丁基锂的己烷溶液。将该混合物在 -15°C 搅拌15min,加入0.712g (2.27mmol) 苯胺,2-三氟甲基-N-[1-(2-萘基)亚乙基]-(根据段落VI-1中所述方案制备)在10ml干乙醚中的溶液。在 -15°C — -5°C 搅拌2h后,用冷水使该混合物猝灭,然后用乙醚萃取。用水洗涤有机层,用 MgSO_4 干燥,过滤,浓缩,得到棕色油状物。通过硅胶C18反相柱Biotage (31 g-梯度乙腈/水3:7—7:3)纯化该化合物,得到101mg (收率12%)黄色油状物,相应于 N^1,N^1,N^2 -三甲基- N^2 -(2-萘-2-基-喹啉-4-基)-乙-1,2-二胺。

[1143] HPLC-MS:条件D: $t_r=4.66\text{min}$, (ES+) $C_{24}H_{25}N_3$ 理论值355;测定值356[M+H]。

[1144] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) .

[1145] XXXVII-2/ N^1,N^1,N^2 -三甲基- N^2 -(2-萘-2-基-喹啉-4-基)-乙-1,2-二胺二盐酸盐 (XXXVII-2):



[1147] 在氮气气氛中,向95mg (0.267mmol) N^1,N^1,N^2 -三甲基- N^2 -(2-萘-2-基-喹啉-4-

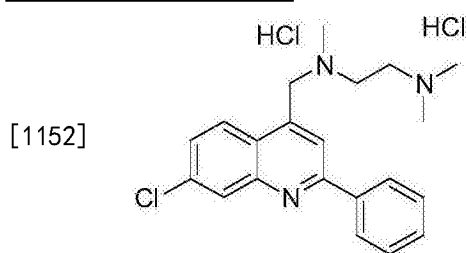
基)-乙-1,2-二胺在2ml干二氯甲烷中的溶液中加入610 μL 1N HCl的乙醚溶液。将该溶液在室温搅拌2h,得到树胶状沉淀。将该沉淀与乙醚一起研磨,过滤黄色固体,溶液纯水,用Nalgene 0.2 μm PTFE注射式滤器过滤该溶液,冷冻干燥,得到52mg (收率45%) 淡黄色固体化合物,相应于 $\text{N}^1, \text{N}^1, \text{N}^2$ -三甲基- N^2 -(2-萘-2-基-喹啉-4-基)-乙-1,2-二胺二盐酸盐。

[1148] HPLC-MS: 条件F: $t_r = 4.77\text{min}$, (ES+) $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3$ 理论值355;测定值356 [M+H], 纯度98%。

[1149] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) .

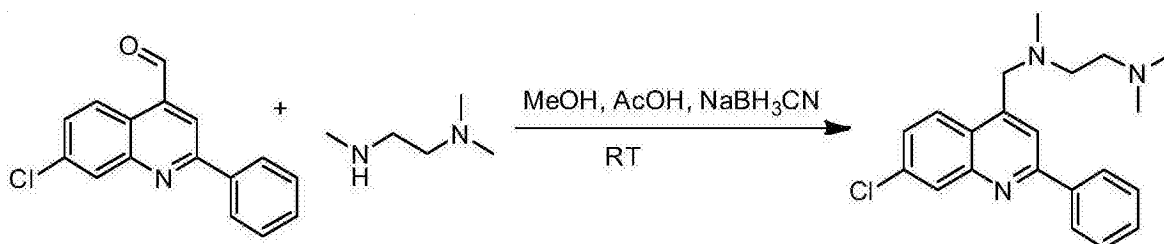
[1150] 实施例38:

[1151] $\text{N}^1, \text{N}^1, \text{N}^2$ -三甲基- N^2 -(2-苯基-7-氯-喹啉-4-基甲基)-乙-1,2-二胺盐酸盐 (XXXVIII-2) 的制备:



[1153] XXXVIII-1/ $\text{N}^1, \text{N}^1, \text{N}^2$ -三甲基- N^2 -(2-苯基-7-氯-喹啉-4-基甲基)-乙-1,2-二胺 (XXXVIII-1):

[1154]

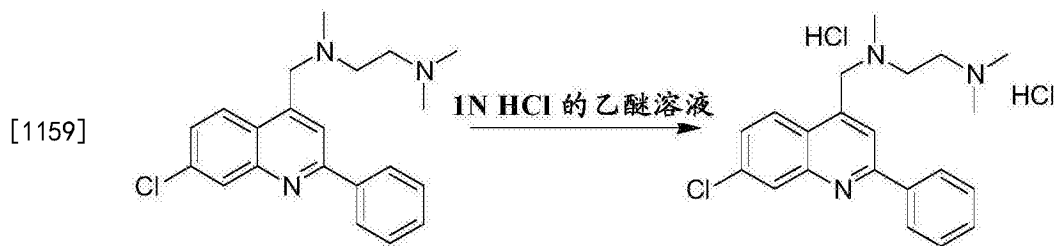


[1155] 向200mg (0.75mmol) 7-氯-2-苯基-喹啉-4-甲醛 (根据段落XVII-4 中所述方案得到) 在10ml干甲醇中的溶液中加入104 μL (0.82mmol) $\text{N}^1, \text{N}^1, \text{N}^2$ -三甲基乙二胺和3滴乙酸。在室温搅拌2h后,加入57mg (0.9 mmol) 氰基硼氢化钠,将得到的混合物在室温在氮气气氛中搅拌14h。将该反应混合物倾倒在包含10%碳酸氢钠的30ml水上,用二氯甲烷萃取水层。用盐水洗涤有机层,用 MgSO_4 干燥,过滤,浓缩,得到 262mg黄色油状物。通过硅胶柱色谱法纯化该产物 (25g-梯度二氯甲烷100%—二氯甲烷/乙酸乙酯9:1),得到144mg不纯黄色油状物。再通过硅胶柱色谱法纯化该产物 (10g-用石油醚,然后用氯仿/乙醇9:1,然后用乙醇/三乙胺99:1洗脱),得到108mg不纯黄色油状物。通过硅胶C18反相柱Biotage (5.5g-梯度水/甲醇1:1—0:1) 进行新纯化,得到63mg (收率24%) 淡黄色油状物,相应于 $\text{N}^1, \text{N}^1, \text{N}^2$ -三甲基- N^2 -(2-苯基-7-氯-喹啉-4-基甲基)-乙-1,2-二胺。

[1156] HPLC-MS: 条件D: $t_r = 6.07\text{min}$, (ES+) $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClN}_3$ 理论值353;测定值354 [M+H], 纯度98%。

[1157] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) .

[1158] XXXVIII-2/ $\text{N}^1, \text{N}^1, \text{N}^2$ -三甲基- N^2 -(2-苯基-7-氯-喹啉-4-基甲基)-乙-1,2-二胺二盐酸盐 (XXXVIII-2):



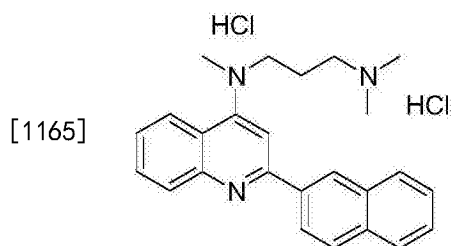
[1160] 在氮气气氛中,向60mg (0.17mmol) N^1, N^1, N^2 -三甲基- N^2 -(2-苯基-7-氯-喹啉-4-基甲基)-乙-1,2-二胺在4ml干二氯甲烷中的溶液中加入 340 μ l 1N HCl的乙醚溶液。将该溶液在室温搅拌2h,真空浓缩,得到残余物,将其与乙醚一起研磨。过滤黄色固体,溶于纯水,用Nalgene 0.2 μ m PTFE注射式滤器过滤该溶液,然后冷冻干燥,得到65mg淡黄色固体化合物。将该产物溶于乙醇,用石油醚处理该溶液,以沉淀 40mg (收率55%)白色固体化合物,相应于 N^1, N^1, N^2 -三甲基- N^2 -(2-苯基-7-氯-喹啉-4-基甲基)-乙-1,2-二胺二盐酸盐。

[1161] HPLC-MS: 条件D: t_r = 6.14min, (ES+) $C_{21}H_{24}ClN_3$ 理论值353;测定值354 [M+H], 纯度> 95%。

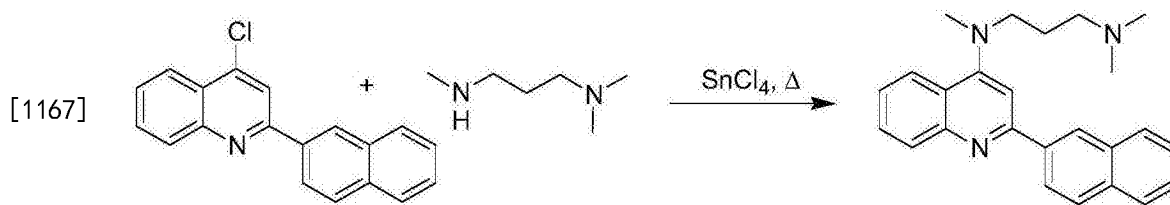
[1162] 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 和 D_2O) .

[1163] 实施例39:

[1164] N^1, N^1, N^3 -三甲基- N^3 -[2-(萘-2-基)-喹啉-4-基]-丙-1,3-二胺盐酸盐 (XXXIX-2) 的制备:



[1166] XXXIX-1/ N^1, N^1, N^3 -三甲基- N^3 -[2-(萘-2-基)-喹啉-4-基]-丙-1,3-二胺 (XXXIX-1):



[1168] 在氩气气氛中,向185mg (0.638mmol) 2-(2-萘基)-4-氯-喹啉(根据段落VI-4中所述方案得到)和3.1g (26.81mmol) N^1, N^1, N^3 -三甲基丙-1,3-二胺的混合物中加入150 μ l (1.277mmol) 氯化锡(IV)。将该混合物回流加热14h,然后用1N NaOH水溶液猝灭。用乙酸乙酯萃取得到的混合物,用水洗涤有机层,用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,浓缩,得到545 mg棕色油状物。通过根据柱色谱法纯化该化合物(20g-梯度二氯甲烷/ 甲醇98:2to 97:3),得到125mg不纯黄色油状物。将该产物与石油醚一起研磨,得到109mg (收率46%)橙色油状物,相应于 N^1, N^1, N^3 -三甲基- N^3 -[2-(萘-2-基)-喹啉-4-基]-丙-1,3-二胺。

[1169] HPLC-MS: 条件D: t_r = 4.78min, (ES+) $C_{25}H_{27}N_3$ 理论值369;测定值370 [M+H], 纯度94%。

[1170] 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) .

[1171] XXXIX-2/ N^1, N^1, N^3 -三甲基- N^3 -[2-(萘-2-基)-喹啉-4-基]-丙-1,3-二胺二盐酸盐(XXXIX-2):



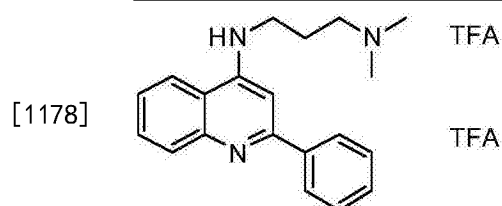
[1173] 在氩气气氛中,向95mg (0.26mmol) N^1, N^1, N^3 -三甲基- N^3 -[2-(萘-2-基)-喹啉-4-基]-丙-1,3-二胺在4ml干二氯甲烷中的溶液中加入526 μ l 1N HCl的乙醚溶液。将该溶液在室温搅拌1h,真空浓缩,得到残余物。将残余物溶于乙醇,将石油醚加入到该溶液中以沉淀黄色固体产物。过滤该固体产物,溶于纯水,用Nalgene 0.2 μ m PTFE注射式滤器过滤该溶液,然后冷冻干燥,得到84mg不纯黄色固体。将该化合物与二氯甲烷一起研磨,将通过过滤回收的固体化合物溶于纯水,冷冻干燥,得到62mg (收率53%) 黄色固体化合物,相应于 N^1, N^1, N^3 -三甲基- N^3 -[2-(萘-2-基)-喹啉-4-基]-丙-1,3-二胺二盐酸盐。

[1174] HPLC-MS: 条件D: $t_r = 4.75$ min, (ES+) $C_{25}H_{27}N_3$ 理论值369;测定值370 [M+H], 纯度89%UV-99%DEDL。

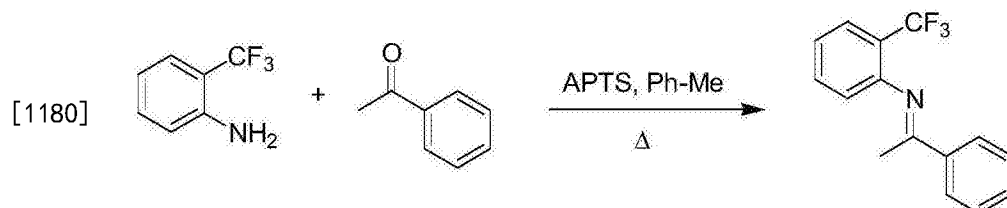
[1175] 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 和DMSO- d_6+D_2O) .

[1176] 实施例40:

[1177] N^1, N^1 -二甲基- N^3 -(2-苯基喹啉-4-基)丙-1,3-二胺三氟乙酸盐(XL-2)的制备:



[1179] XL-1/苯胺,2-三氟甲基-N-(1-苯基亚乙基)-:

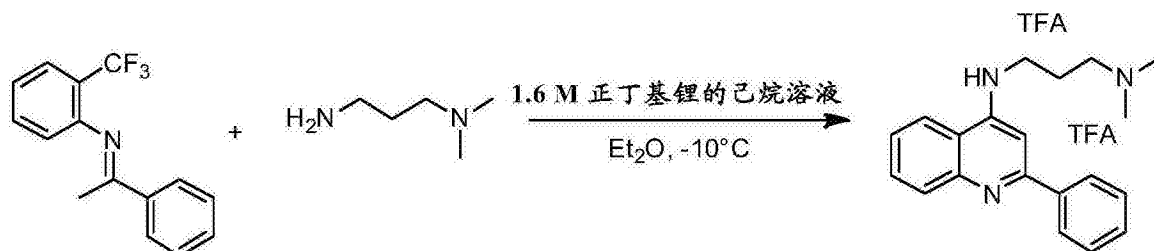


[1181] 在氮气气氛中,在安装迪安斯达克装置的圆底烧瓶中依次加入5g (31.03mmol) 2-三氟甲基-苯胺、4.85g (40.34mmol) 苯乙酮、150mg 一水合对甲苯磺酸和150ml干甲苯。将该混合物回流加热14h,浓缩,得到5.95g粗残余物。通过用短程蒸馏(bulb to bulb) Kugelrohr仪蒸馏纯化,得到2.34g (收率28%) 黄色油状物,相应于苯胺,2-三氟甲基-N-(1-苯基亚乙基)-。

[1182] 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) .

[1183] XL-2/ N^1, N^1 -二甲基- N^3 -(2-苯基喹啉-4-基)丙-1,3-二胺三氟乙酸盐(XL-2):

[1184]



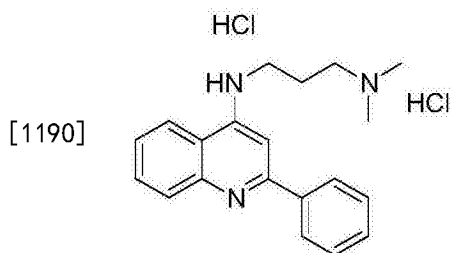
[1185] 在 -10°C 在氮气气氛中,向5.6ml (44.4mmol) N^1, N^1 -二甲基丙-1,3-二胺在93ml干乙醚中的溶液中加入28ml (44.4mmol) 1.6M正丁基锂的己烷溶液。将该混合物在 -10°C 搅拌2h, 2.34g (8.88mmol) 苯胺, 加入2-三氟甲基-N-(1-苯基亚乙基)-在17ml干乙醚中的溶液。在 -10°C 搅拌1h后,用冷水使该混合物猝灭,用二氯甲烷萃取。用水洗涤有机层,用 MgSO_4 干燥,过滤,浓缩,得到3.14g棕色油状物。通过硅胶柱色谱法纯化该产物(150g-环己烷/乙醇/三乙胺9:0.5:0.5)以回收少量级分(79.5mg)不纯黄色油状物。通过半制备型HPLC纯化该化合物,得到32mg(收率1%)黄色油状物,相应于 N^1, N^1 -二甲基- N^3 -(2-苯基喹啉-4-基)丙-1,3-二胺的三氟乙酸盐。

[1186] HPLC-MS: 条件E: $t_r = 12.54\text{min}$, (ES+) $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3$ 理论值305;测定值306 [M+H], 纯度>99%。

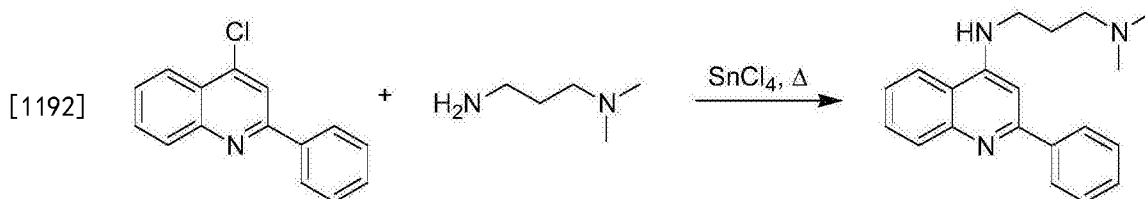
[1187] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3 , DMSO- d_6 和DMSO- d_6+D_2O) .

[1188] 实施例41;

[1189] N^1, N^1 -二甲基- N^3 -(2-苯基喹啉-4-基)丙-1,3-二胺盐酸盐(XL-2)的制备:



[1191] XLI-1/ N^1, N^1 -二甲基- N^3 -(2-苯基喹啉-4-基)丙-1,3-二胺(XLI-1):



[1193] 在氩气气氛中,向500mg (2.09mmol) 4-氯-2-苯基喹啉和11ml (87.8mmol) N^1, N^1 -二甲基丙-1,3-二胺的混合物中加入99 μl (0.84mmol) 氯化锡(IV)。将该混合物回流加热28h。由于反应未完成,所以再加入99 μl 氯化锡(IV),将该反应混合物回流加热3天。用100ml水使反应停止,用乙酸乙酯萃取得到的混合物。用水洗涤合并的有机层,用 MgSO_4 干燥,过滤,浓缩,得到残余物,通过根据柱色谱法纯化(20 g-梯度二氯甲烷/甲醇98:2—95:5 (+1% NH_4OH),得到553mg(收率 86%)黄色油状物,相应于 N^1, N^1 -二甲基- N^3 -(2-苯基喹啉-4-基)丙-1,3-二胺。

[1194] HPLC-MS: 条件D: $t_r = 3.90\text{min}$, (ES+) $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3$ 理论值305;测定值306 [M+H], 纯度

97%。

[1195] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) .

[1196] XLI-2/ N^1, N^1 -二甲基- N^3 -(2-苯基喹啉-4-基) 丙-1,3-二胺二盐酸盐 (XLI-2) :



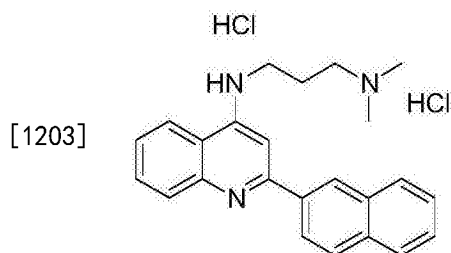
[1198] 在氮气气氛中,向515mg (1.687mmol) N^1, N^1 -二甲基- N^3 -(2-苯基喹啉-4-基) 丙-1,3-二胺在20ml干二氯甲烷中的溶液中加入3.4ml 1N HCl的乙醚溶液。将该溶液在室温搅拌1h,真空浓缩,得到残余物,将其与二氯甲烷一起研磨。过滤黄色固体,溶于纯水,用Nalgene 0.2 μm PTFE注射式滤器过滤该溶液,然后冷冻干燥,得到559mg (收率 87%) 黄褐色固体化合物,相应于 N^1, N^1 -二甲基- N^3 -(2-苯基喹啉-4-基) 丙-1,3-二胺二盐酸盐。

[1199] HPLC-MS: 条件E: $t_r = 12.37\text{min}$, (ES+) $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3$ 理论值305;测定值306 [M+H], 纯度 97%。

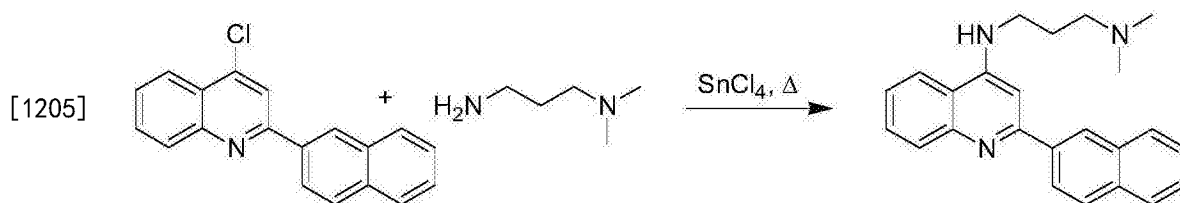
[1200] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$ 和 $\text{DMSO}-d_6+\text{D}_2\text{O}$) .

[1201] 实施例42:

[1202] N^1, N^1 -二甲基- N^3 -[2-(萘-2-基) 喹啉-4-基] 丙-1,3-二胺盐酸盐 (XLII-2) 的制备:



[1204] XLII-1/ N^1, N^1 -二甲基- N^3 -[2-(萘-2-基) 喹啉-4-基] 丙-1,3-二胺 (XLII-1) :



[1206] 在氩气气氛中,向109mg (0.38mmol) 2-(2-萘基)-4-氯-喹啉(根据段落VI-4中所述方案得到)和2ml (15.9mmol) N^1, N^1 -二甲基丙-1,3-二胺的混合物中加入18 μl (0.15mmol) 氯化锡(IV)。将得到的反应混合物回流加热24h。由于反应未完成,所以再加入40 μl 氯化锡(IV),将得到的反应混合物回流加热8h,然后用20ml水使反应停止,用乙酸乙酯萃取相应的混合物,用水洗涤合并的有机层,用 MgSO_4 干燥,过滤,浓缩,得到残余物。通过硅胶C18反相柱Biotage (17g-梯度乙腈/水 2:8-100%水)纯化该残余物,得到39mg (收率28%) 黄色油状物,相应于 N^1, N^1 -二甲基- N^3 -[2-(萘-2-基) 喹啉-4-基] 丙-1,3-二胺。

[1207] HPLC-MS: 条件D: $t_r = 4.65\text{min}$, (ES+) $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3$ 理论值355;测定值356 [M+H], 纯度 98%。

[1208] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) .

[1209] XLII-2/ N^1, N^1 -二甲基- N^3 -[2-(萘-2-基)喹啉-4-基]丙-1,3-二胺二盐酸盐 (XLII-2):



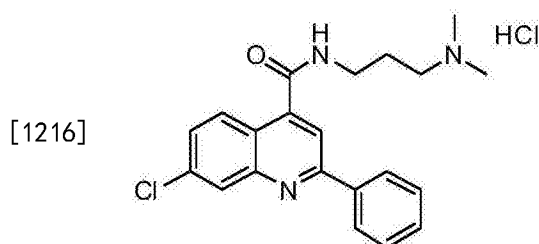
[1211] 在氮气气氛中,向39mg (0.11mmol) N^1, N^1 -二甲基- N^3 -[2-(萘-2-基)喹啉-4-基]丙-1,3-二胺在1ml干二氯甲烷中的溶液中加入230 μ l 1N HCl的乙醚溶液。在室温搅拌1h后,过滤沉淀,用二氯甲烷洗涤。然后将黄色固体产物与乙醚一起研磨,得到17mg (收率36%) 黄褐色固体化合物,相应于 N^1, N^1 -二甲基- N^3 -[2-(萘-2-基)喹啉-4-基]丙-1,3-二胺二盐酸盐。

[1212] HPLC-MS: 条件D: $t_r = 4.79\text{min}$, (ES+) $C_{24}H_{25}N_3$ 理论值355; 测定值356 [M+H], 纯度97%。

[1213] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 和DMSO- d_6+D_2O) .

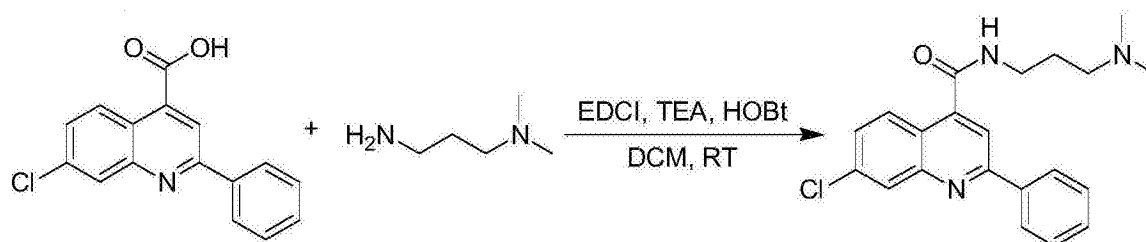
[1214] 实施例43;

[1215] N -[3-(二甲氨基)丙基]-7-氯-2-苯基喹啉-4-甲酰胺盐酸盐 (XLIII-2) 的制备:



[1217] XLIII-1/ N -[3-(二甲氨基)丙基]-7-氯-2-苯基喹啉-4-甲酰胺 (XLIII-1):

[1218]



[1219] 在氩气气氛中,向375mg (1.321mmol) 7-氯-2-苯基-4-喹啉甲酸 (根据所述段落XVII-1的方案制备) 在10ml干二氯甲烷中的溶液中依次加入297 μ l (1.98mmol) 三乙胺、304mg (1.585mmol) 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺和214mg (1.585mmol) 羟基苯并三唑。在室温搅拌30min后,加入199 μ l (1.585mmol) N^1, N^1 -二甲基丙-1,3-二胺,将得到的反应混合物在室温搅拌2天,然后用二氯甲烷稀释。用水洗涤有机层,用 MgSO_4 干燥,过滤,浓缩,得到762mg糊状黄色固体产物。通过硅胶柱色谱法纯化该化合物 (20g-梯度二氯甲烷/甲醇96:4 —9:1),得到310mg黄色泡沫体。再通过硅胶柱色谱法纯化该产物 (20 g-梯度二氯甲烷/甲醇95:5—9:1),得到190mg (收率39%) 黄褐色固体化合物,相应于 N -[3-(二甲氨基)丙基]-7-氯-2-苯基喹啉-4-甲酰胺。

[1220] HPLC-MS: 条件D: $t_r = 6.26 \text{ min}$, (ES+) $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}$ 理论值367; 测定值368 [M+H], 纯度98%。

[1221] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) .

[1222] XLIII-2/ N-[3-(二甲氨基)丙基]-7-氯-2-苯基喹啉-4-甲酰胺盐酸盐 (XLIII-2):



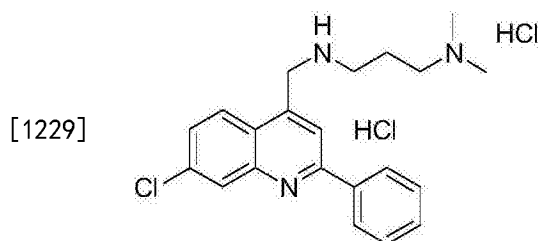
[1224] 在氮气气氛中, 向20mg (0.054mmol) N-[3-(二甲氨基)丙基]-7-氯-2-苯基喹啉-4-甲酰胺在0.5ml 干二氯甲烷中的溶液中加入107 μl 1N HCl 的乙醚溶液。将该溶液在室温搅拌1h, 真空浓缩, 得到残余物, 将其与乙醚一起研磨。过滤黄色固体产物, 溶于纯水, 用Nalgene 0.2 μm PTFE注射式滤器过滤该溶液, 然后冷冻干燥, 得到21mg (收率87%) 浅黄褐色固体化合物, 相应于N-[3-(二甲氨基)丙基]-7-氯-2-苯基喹啉-4-甲酰胺盐酸盐。

[1225] HPLC-MS: 条件D: $t_t = 6.37 \text{ min}$, (ES+) $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}$ 理论值367; 测定值368 [M+H], 纯度>99%。

[1226] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) .

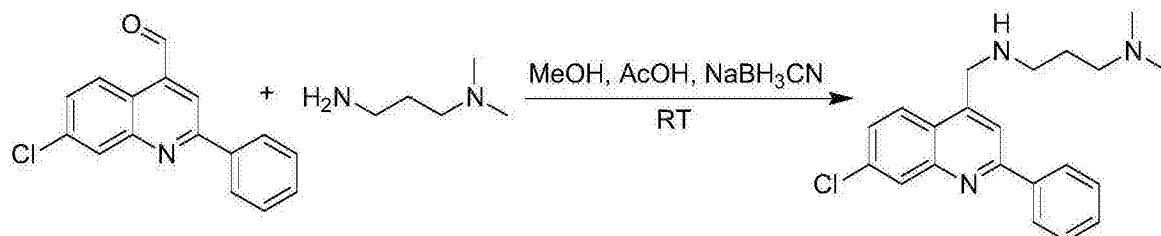
[1227] 实施例44:

[1228] N^1, N^1 -二甲基- N^3 -(7-氯-2-苯基喹啉-4-基甲基)-丙-1,3-二胺盐酸盐 (XLIV-2) 的制备:



[1230] XLIV-1/ N^1, N^1 -二甲基- N^3 -(7-氯-2-苯基喹啉-4-基甲基)-丙-1,3-二胺 (XLIV-1):

[1231]



[1232] 向200mg (0.75mmol) 7-氯-2-苯基-喹啉-4-甲醛 (根据段落XVII-4 中所述方案制备) 在10ml 干甲醇中的溶液中加入104 μl (0.82mmol) N^1, N^1 -二甲基丙-1,3-二胺和3滴乙酸。在室温搅拌5h后, 加入57mg (0.9mmol) 氰基硼氢化钠, 将该混合物在室温在氮气气氛中搅拌14h。将该反应混合物倾倒在包含10%碳酸氢钠的30ml 水上, 然后用二氯甲烷萃取水层。用盐水洗涤有机层, 用 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 得到280mg 棕色油状物。通过硅胶柱色谱法纯

化该产物(10g-梯度二氯甲烷100%-二氯甲烷/乙酸乙酯95:5),得到193mg不纯橙色油状物。再通过硅胶柱色谱法纯化该产物(5g-梯度二氯甲烷/甲醇95:5-9:1,然后二氯甲烷/甲醇+1% NH_4OH ,9:1),得到127mg(收率48%)橙色油状物,相应于 N^1, N^1 -二甲基- N^3 -(7-氯-2-苯基喹啉-4-基甲基)-丙-1,3-二胺。

[1233] HPLC-MS:条件D: $t_r=5.19\text{min}$, (ES+) $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClN}_3$ 理论值353;测定值354[M+H],纯度>95%。

[1234] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) .

[1235] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) .

[1236] XLIV-2/ N^1, N^1 -二甲基- N^3 -(7-氯-2-苯基喹啉-4-基甲基)-丙-1,3-二胺二盐酸盐(XLIV-2):



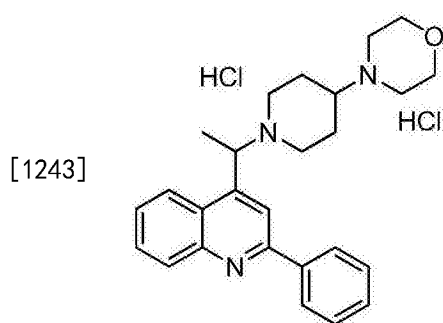
[1238] 在氩气气氛中,向112mg (0.316mmol) N^1, N^1 -二甲基- N^3 -(7-氯-2-苯基喹啉-4-基甲基)-丙-1,3-二胺在5ml干二氯甲烷中的溶液中加入 950 μl 1N HCl的乙醚溶液。将该溶液在室温搅拌1h,真空浓缩,得到固体化合物。通过在乙醇中重结晶纯化,然后溶于纯水,用nalgene 0.2 μm PTFE注射式滤器过滤该溶液,然后冷冻干燥,得到78mg(收率53%)的浅黄色固体,相应于 N^1, N^1 -二甲基- N^3 -(7-氯-2-苯基喹啉-4-基甲基)-丙-1,3-二胺二盐酸盐。

[1239] HPLC-MS:条件D: $t_r=5.45\text{min}$, (ES+) $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClN}_3$ 理论值353;测定值354[M+H],纯度>99%。

[1240] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$ 和 $\text{DMSO}-d_6+\text{D}_2\text{O}$) .

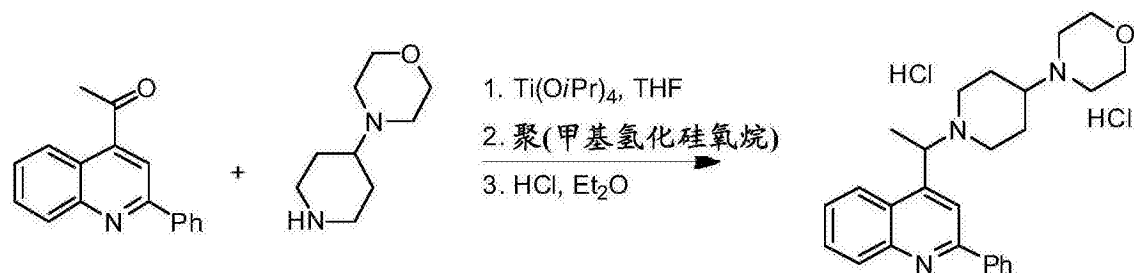
[1241] 实施例45:

[1242] 2-苯基-4-{1-[4-(吗啉代)-哌啶基]-乙-1-基}喹啉盐酸盐(XLV-1)的制备:



[1244] XLV-1/ 2-苯基-4-{1-[4-(吗啉代)-哌啶基]-乙-1-基}喹啉盐酸盐(XLV-1):

[1245]



[1246] 在氩气气氛中,向400mg (1.61mmol) 4-乙酰基-2-苯基喹啉(硅胶对段落XIX-1中所述实例的方案制备)在20ml THF中的溶液中加入 293mg (1.61mmol) 4-吗啉代哌啶和0.63mL (2.1mmol) 异丙醇钛 (IV)。将该反应混合物在RT搅拌1h,加入0.183mL (3.22mmol) 聚(甲基氢化硅氧烷)在6ml THF中的溶液。将得到的反应混合物在RT 搅拌20h。通过TLC监测反应完成后[MeOH:CHCl₃ (1:9), 4-乙酰基-2-苯基喹啉R_f-0.95, 2-苯基-4-{1-[4-(吗啉代)-哌啶基]-乙-1-基}喹啉(游离碱)R_f-0.5],谨慎地用30ml 3N NaOH水溶液使反应停止(开始时有剧烈的气体放出),将该混合物搅拌20min。用AcOEt (2x 30mL) 萃取水层,用盐水(30mL)洗涤合并的有机层,用无水Na₂SO₄干燥,过滤,真空蒸发。通过闪蒸塔色谱法、使用MeOH:CHCl₃ (0.5:9.5)纯化粗残余物,以洗脱2-苯基-4-{1-[4-(吗啉代)-哌啶基]-乙-1-基}喹啉(游离碱)。用乙醚稀释2-苯基-4-{1-[4-(吗啉代)-哌啶基]-乙-1-基}喹啉(游离碱),在5℃用10ml HCl的乙醚溶液处理该溶液。然后将得到的溶液搅拌1h以沉淀白色固体化合物。过滤出固体化合物,用己烷洗涤,得到2-苯基-4-{1-[4-(吗啉代)-哌啶基]-乙-1-基}喹啉二盐酸盐(180 mg,收率24%,总计2步),为灰白色固体。

[1247] HPLC:条件A: t_r=1.90min,纯度>99%, C₂₆H₃₁N₃O理论值401;测定值402[M+H]。

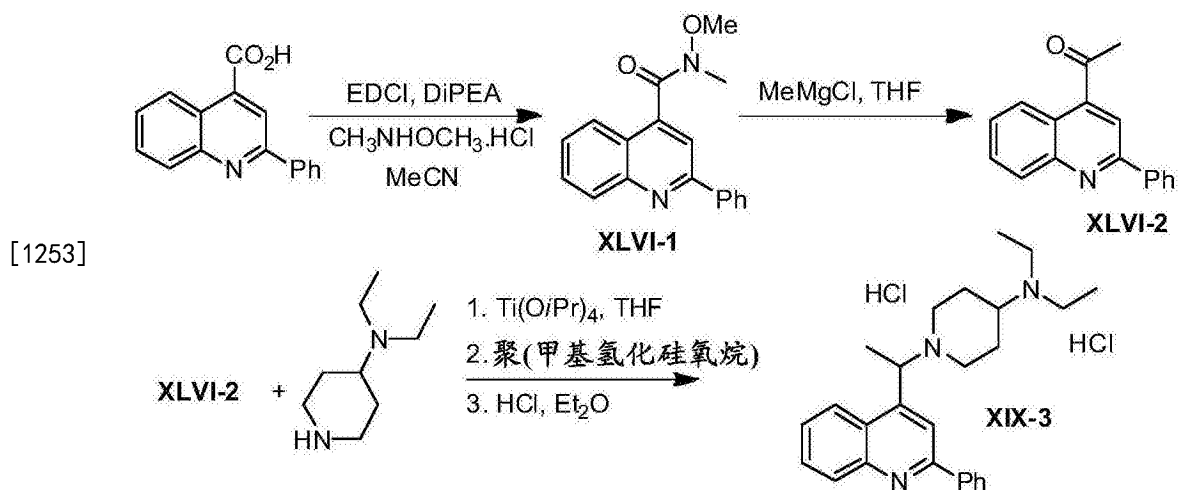
[1248] HPLC:条件C: t_r=1.50min,纯度>99%, C₂₆H₃₁N₃O理论值 401.2467;测定值402.2542[M+H]。

[1249] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 11.91 (bs, 1H), 11.21 (bs, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.47 (m, 3H), 8.22 (m, 1H), 7.89 (t, 1H, J=7.6Hz), 7.32 (t, 1H, J=7.6Hz), 7.58 (m, 3H), 5.50 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.35 (m, 4H), 3.21 (m, 1H), 3.17 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 2.44 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.87 (d, 3H, J=6.8Hz)。

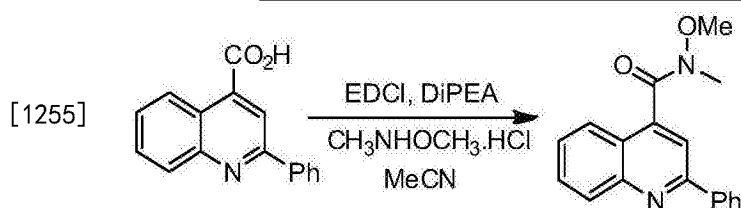
[1250] ¹³C NMR (100MHz, D₂O) 154.99, 151.15, 138.96, 135.46, 133.15, 130.63, 130.35, 129.59, 128.90, 125.50, 123.70, 121.64, 120.38, 63.59, 59.66, 49.83, 49.64, 49.02, 23.53, 17.18

[1251] 实施例46:

[1252] 根据一锅烯胺合成-还原方法制备2-苯基-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶基]-乙-1-基}喹啉盐酸盐(XIX-3):

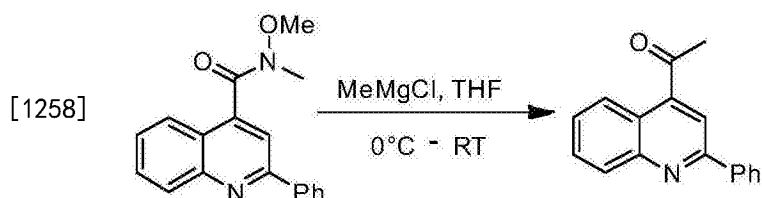


[1254] XLVI-1/ N-甲氧基-N-甲基-2-苯基喹啉-4-甲酰胺:



[1256] 向2.00g (8.0mmol) 2-苯基喹啉-4-甲酸在50ml乙腈中的溶液中加入1.17g (12mmol) N, O-二甲基羟基胺盐酸盐、2.30g (12mmol) EDCI.HCl、2.1mL (12mmol) DiPEA, 将该反应混合物在室温搅拌 20h。反应完成后, 真空蒸发溶剂。将残余物溶于DCM (100mL), 用50ml 1N HCl水溶液和50ml 1N NaOH水溶液洗涤该溶液。用无水Na₂SO₄干燥有机层, 过滤, 真空蒸发, 得到1.5g (粗产物) N-甲氧基-N-甲基-2-苯基喹啉-4-甲酰胺。将粗产物不经进一步纯化进行于下一步。

[1257] XLVI-2/ 4-乙酰基-2-苯基喹啉:



[1259] 在0℃向1.5g (5.13mmol) 粗的N-甲氧基-N-甲基-2-苯基喹啉-4-甲酰胺在30ml THF中的溶液中缓慢地加入氯化甲基镁 (3摩尔的THF 溶液, 5mL, 15mmol), 将得到的反应混合物在RT搅拌5h。通过TLC [AcOEt/己烷2:8], 甲酰胺R_f-0.1, 酮R_f-0.7] 监测的反应完成后, 用 50% AcOH水溶液 (20mL) 使该反应混合物猝灭, 用50ml水稀释, 然后用2x 50ml AcOEt萃取。用50ml盐水洗涤合并的有机层, 用无水 Na₂SO₄干燥, 过滤, 真空蒸发。通过闪蒸塔色谱法 (AcOEt/己烷2:8) 纯化粗残余物, 得到1g (收率50%) 浅黄色固体化合物, 相应于4-乙酰基-2-苯基喹啉。

[1260] R_f 0.7 (石油醚/AcOEt 8:2)

[1261] HPLC: 条件A: t_r=3.28min, 纯度>98%、(ES+) C₁₇H₁₄N₂O理论值247; 测定值248 [M+H]。

[1262] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.42 (d, 1H, J=8.4Hz), 8.22 (d, 1H, J=8.4Hz), 8.19-8.16 (m, 3H), 8.07 (s, 1H), 7.76 (td, 1H, J=8.2Hz, J'=1.2Hz), 7.59-7.49 (m, 4H), 2.82 (s, 3H)。

[1263] XLVI-3/ 2-苯基-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶基]-乙-1-基}喹啉二盐酸盐 (XIX-3):



[1265] 向400mg (1.61mmol) 4-乙酰基-2-苯基喹啉在20ml THF中的溶液中加入252mg (1.61mmol) 4-二乙氨基哌啶、0.63mL (2.1mmol) 异丙醇钛(IV), 将得到的反应混合物在室温搅拌1h, 然后加入0.183mL (3.22mmol) 聚-(甲基氢化硅氧烷)在6ml THF中的溶液, 将得到的反应混合物在室温搅拌20h。通过TLC[MeOH/ CHCl_3 1:9], 甲基酮 R_f -0.95, XIX-2 (XIX-3游离碱形式) R_f -0.2]监测的反应完成后, 谨慎地用30ml 3N NaOH水溶液使反应停止(开始时有剧烈气体放出), 将得到的混合物搅拌20min。然后用2x 30ml AcOEt萃取水层, 用30ml 盐水洗涤合并的有机层, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 真空蒸发。通过闪蒸塔色谱法纯化粗残余物(MeOH/ CHCl_3 1:9)以洗脱XIX-2 (XIX-3游离碱形式)。用乙醚稀释XIX-2 (XIX-3游离碱形式), 在5℃用10ml HCl的乙醚溶液处理该溶液。然后将该溶液搅拌1h以沉淀白色固体化合物。过滤出固体, 用己烷洗涤, 得到170mg (收率23%, 总计3步) 黄白色固体, 相应于2-苯基-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶基]-乙-1-基}喹啉二盐酸盐。

[1266] HPLC: 条件A: t_r =1.95min, 纯度>98%, $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3$ 理论值387; 测定值388[M+H]。

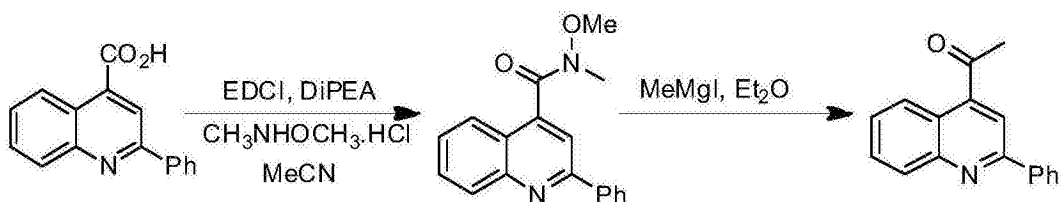
[1267] HPLC: 条件C: t_r =1.43min, 纯度>98%, $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3$ 理论值 387.2674; 测定值388.2748 [M+H]。

[1268] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 11.86 (bs, 1H), 10.01 (bs, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.43 (m, 3H), 8.17 (d, 1H, J =8.4Hz), 7.87 (t, 1H, J =8.0 Hz), 7.71 (t, 1H, J =7.6Hz), 7.55 (m, 3H), 5.44 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.31-3.01 (m, 7H), 2.65 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.88 (m, 3H), 1.22 (m, 6H)。

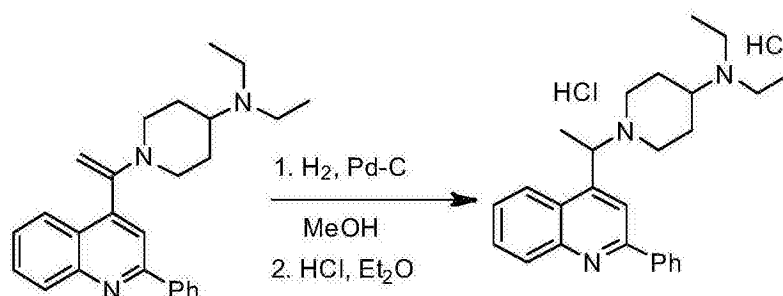
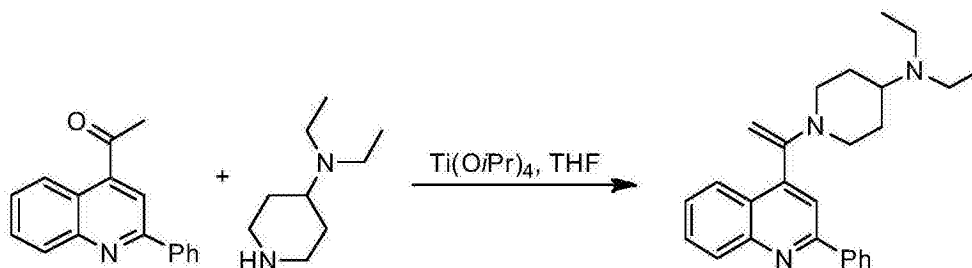
[1269] ^{13}C NMR (100MHz, CD_3OD): 157.04, 154.85, 140.65, 137.04, 134.91, 132.35, 132.05, 131.52, 131.11, 127.62, 126.51, 123.22, 62.05, 57.91, 53.04, 51.8, 47.26, 25.25, 24.86, 19.44, 10.93。

[1270] 实施例47:

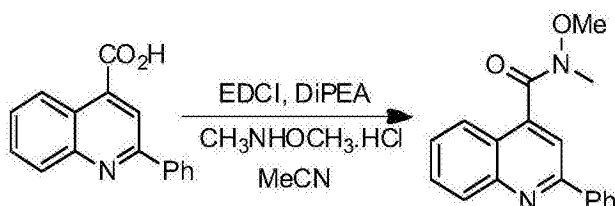
[1271] 根据烯胺中间体合成、然后催化还原制备2-苯基-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶基]-乙-1-基}喹啉盐酸盐 (XIX-3):



[1272]

[1273] XLVII-1/ N-甲氧基-N-甲基-2-苯基喹啉-4-甲酰胺:

[1274]



[1275] 在室温向5.0g (20.0mmol) 2-苯基-喹啉-4-甲酸在125ml乙腈中的溶液中加入2.9g (30mmol) N,O-二甲基羟基胺盐酸盐、5.80g (30 mmol) EDCI.HCl并且滴加7.8mL (30mmol) DiPEA。将该反应混合物在室温搅拌6h。反应完成后,用250ml DCM稀释该混合物,用 125ml 1N HCl水溶液和125ml 1N NaOH水溶液洗涤。用无水Na₂SO₄干燥有机层,过滤,真空蒸发,得到5.8g (粗产物) 淡黄色泡沫体,相应于N-甲氧基-N-甲基-2-苯基喹啉-4-甲酰胺。将粗产物不经进一步纯化进行下一步。

[1276] HPLC: 条件B: $t_r = 11.77\text{min}$, 纯度>85%[1277] XLVII-2/ 4-乙酰基-2-苯基-喹啉:

[1278]



[1279] 在-10℃在20min过程中向3.8g (13mmol) N-甲氧基-N-甲基-2-苯基喹啉-4-甲酰胺在76ml THF中的溶液中缓慢地加入碘化甲基镁5 mL (52.5mmol, 3.5摩尔的Et₂O溶液) (放

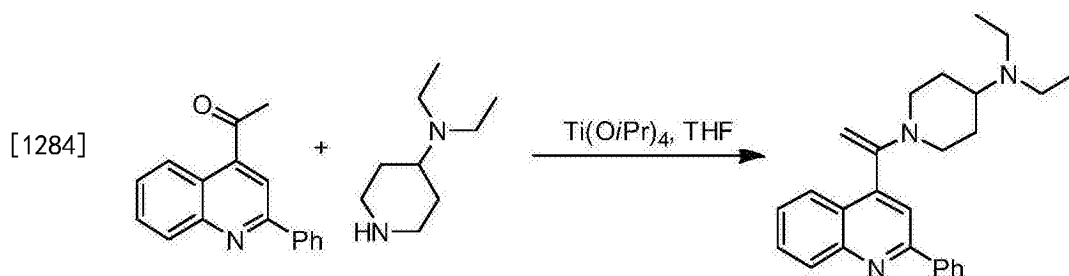
热+7℃),然后将得到的反应混合物在室温搅拌5h。用50ml 50%AcOH水溶液使反应停止,用120ml水稀释,用2x 125ml AcOEt萃取。用100ml盐水洗涤合并的有机层,用无水Na₂SO₄干燥,过滤,真空蒸发,得到4.4g黄色固体。通过闪蒸塔色谱法纯化粗残余物(石油醚/AcOEt 95:5-90:10梯度洗脱),得到2.7g(收率84%,2步)淡黄色固体,相应于4-乙酰基-2-苯基-喹啉。

[1280] R_f 0.4 (石油醚-AcOEt 8/2)。

[1281] HPLC:条件B: t_r=12.65min,纯度>99%。

[1282] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.42 (dd, 1H, J=8.5Hz, J'=5Hz), 8.23 (d, 1H, J=8.3Hz), 8.18 (d, 2H, J=6.7Hz), 8.06 (s, 1H), 7.77 (td, 1H, J=8.3Hz, J'=1.3Hz), 7.56 (m, 4H), 2.81 (s, 3H)。

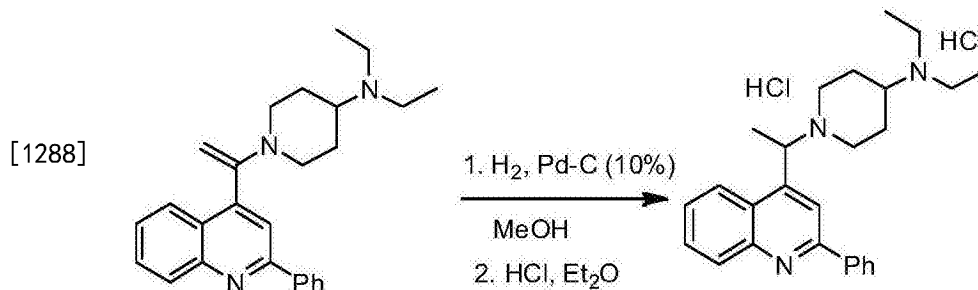
[1283] XLVII-3/ 2-苯基-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基]-乙基}喹啉:



[1285] 向2.7g (10.92mmol) 4-乙酰基-2-苯基喹啉在135ml THF中的溶液中加入1.9ml (10.92mmol) 4-二乙氨基哌啶、4.2mL (14.2mmol) 异丙醇钛(IV),将该反应混合物在室温搅拌过夜,然后谨慎地用200ml 3N NaOH水溶液使反应停止(开始时出现剧烈气体放出)。用3x 200ml AcOEt萃取水层,用100ml盐水洗涤合并的有机层,用无水Na₂SO₄干燥,过滤,真空蒸发,得到3.8g(粗品;收率90%)淡黄色油状物,相应于2-苯基-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基]-乙基}喹啉。将粗产物不经进一步纯化进行下一步。

[1286] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 具有有代表性的烯胺质子的粗产物 8.43-8.38 (m, 1H), 8.23-8.16 (m, 3H), 7.86 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.56-7.44 (m, 4H), 4.41 (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.32 (bd, 1H, J=12Hz), 2.63-2.51 (m, 8H), 1.74 (m, 2H), 1.60-1.43 (m, 2H), 1.07-0.90 (m, 6H)。

[1287] XLVII-4/ 2-苯基-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶基]-乙-1-基}喹啉二盐酸盐 (XIX-3)



[1289] 向1.9g (4.90mmol) 2-苯基-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基]-乙基}喹啉在25ml MeOH中的溶液中加入190mg湿Pd/C 10%,然后在室温和大气压下使氢气起泡2小时。通过**Celite®**垫过滤该反应混合物,用MeOH洗涤饼状物。真空蒸发滤液至干,得到2.3g

淡黄色油状物。通过闪蒸塔色谱法纯化粗产物 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 100:0—85:15 梯度洗脱), 得到1.13g淡黄色油状物。将纯化的产物溶于 Et_2O , 在 0°C 滴加25ml HCl 的 Et_2O 溶液。将该混合物在 0°C 搅拌2h以沉淀固体产物。过滤出这种固体产物, 用乙醚洗涤, 得到1.2g (收率53%, 总计2步) 白色固体化合物, 相应于2-苯基-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)哌啶-1-基]-乙-1-基}喹啉二盐酸盐。

[1290] R_f 0.37 ($\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ 9/1)。

[1291] HPLC: 条件B: $t_r=10.09\text{min}$, 纯度>99%。

[1292] HPLC: 条件C: $t_r=1.60\text{min}$, 纯度>99%, $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3$ 理论值 387.2674; 测定值388.2749 [M+H]。

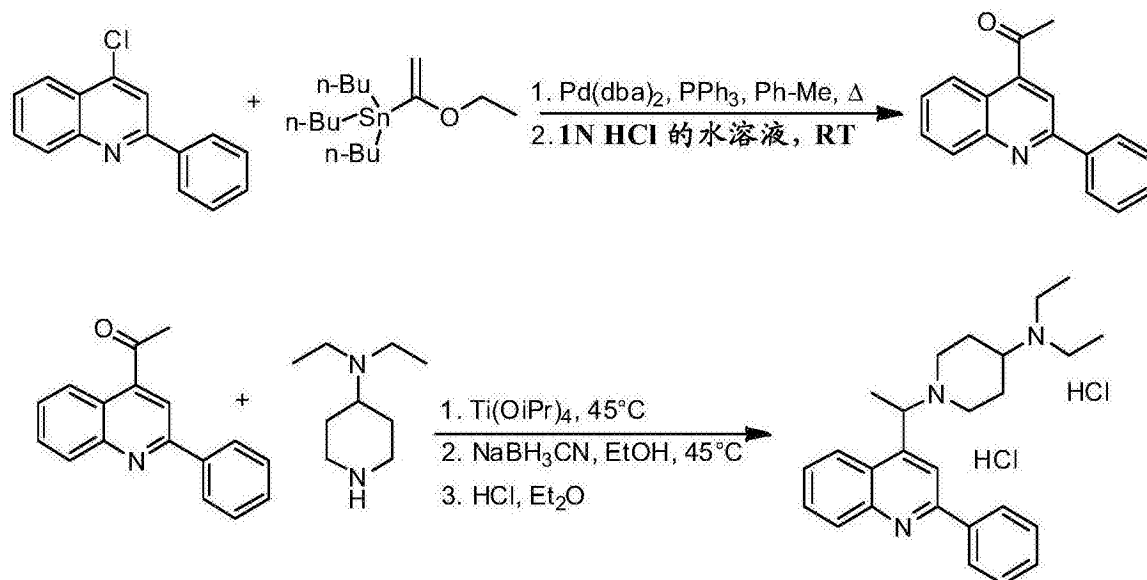
[1293] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): 12.62&12.26 (bs, 1H), 11.07& 10.89 (bs, 1H), 10.68 (bs, 1H), 9.31&9.14 (s, 1H), 8.84&8.52 (m, 3H), 8.38 (d, 1H, $J=8.3\text{Hz}$), 7.94 (t, 1H, $J=7.3\text{Hz}$), 7.77 (t, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 7.60 (m, 3H), 5.70&5.54 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 3.10 (m, 5H), 2.59 (d, 1H, $J=12.3\text{Hz}$), 2.41 (d, 1H, $J=11.8\text{Hz}$), 2.25 (d, 1H, $J=10.8\text{Hz}$), 2.09 (d, 1H, $J=12\text{Hz}$), 1.88&1.82 (d, 3H, $J=6\text{Hz}$), 1.27 (m, 6H)。

[1294] ^{13}C NMR (75MHz, CD_3OD): 156.93, 154.83, 140.61, 136.86, 134.91, 132.09, 132.07, 131.29, 131.05, 127.50, 126.03, 123.10, 61.93, 57.72, 51.73, 51.32, 46.94, 24.92, 24.68, 19.01, 10.58。

[1295] 实施例48:

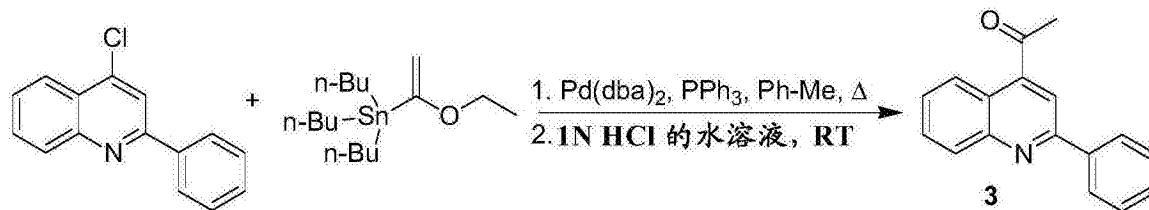
[1296] 根据Stille偶合和烯胺中间体的氢化物还原制备2-苯基-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)哌啶基]-乙-1-基}喹啉盐酸盐 (XIX-3):

[1297]



[1298] XLVIII-1/ 4-乙酰基-2-苯基-喹啉:

[1299]

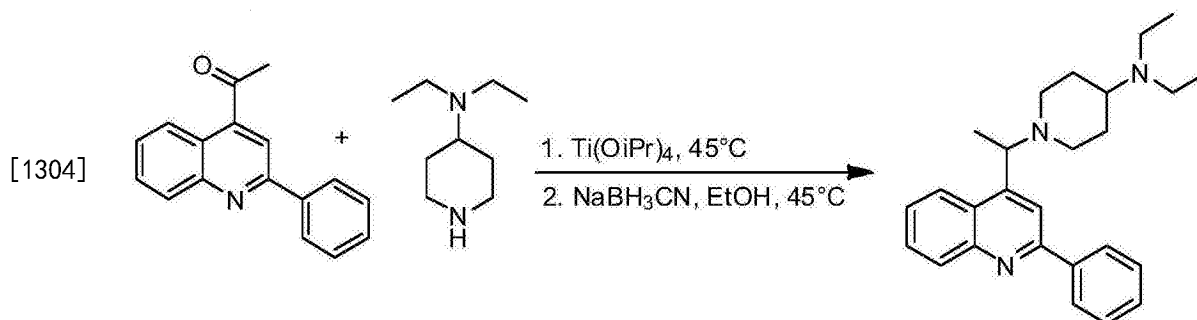


[1300] 在微波小瓶中依次加入: 0.5g (2.08mmol) 4-氯-2-苯基喹啉、48 mg (0.83mmol) 双-(二亚苄基丙酮) 钯(0)、44mg (0.166mmol) 三苯膦和 5ml 干甲苯。将该溶在室温液搅拌 15min, 在氮气气氛中加入 705 μ l (2.08mmol) 乙基1-(三丁基甲锡烷基) 乙烯基醚。将得到的反应混合物在 130 $^{\circ}$ C 加热 4h, 然后用 10ml 1N HCl 水溶液处理, 在室温搅拌 12 h。用 1N NaOH 水溶液中和得到的混合物, 用乙醚萃取, 用 $MgSO_4$ 干燥合并的有机层, 过滤, 浓缩, 得到 1.2g 棕色油状物。通过硅胶柱色谱法纯化该产物 (25g-石油醚/乙酸乙酯 98:2), 得到 283mg (收率 55%) 黄色固体化合物, 相应于 4-乙酰基-2-苯基-喹啉。

[1301] HPLC-MS: 条件 D: $t_r = 8.57\text{min}$, (ES+) $C_{17}H_{13}NO$ 理论值 247; 测定值 248 [M+H], 纯度 97%。

[1302] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) .

[1303] XLVIII-2/ 2-苯基-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶基]-乙-1-基} 喹啉 (XIX-2) :

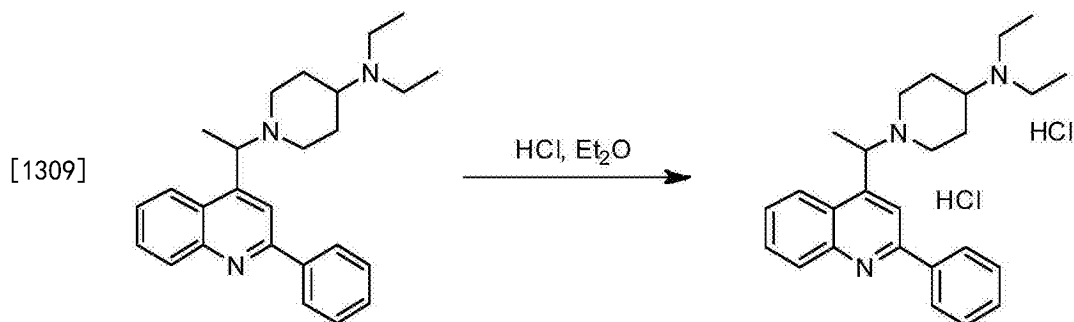


[1305] 在氮气气氛中, 向 280mg (1.15mmol) 4-乙酰基-2-苯基喹啉中加入 269mg (1.72mmol) 4-二乙氨基哌啶、479 μ l (1.61mmol) 异丙醇钛 (IV), 将该反应混合物在 45 $^{\circ}$ C 加热 2h。冷却后, 用 4ml 干乙醇稀释该混合物, 加入 139mg (2.53mmol) 氰基硼氢化钠, 将得到的溶液在 45 $^{\circ}$ C 加热 4h, 然后在室温搅拌 12h。将该混合物倾倒在 30ml 水上, 在室温搅拌 1h, 通过 **celite®** 垫过滤, 用二氯甲烷萃取滤液。用盐水洗涤合并的有机层, 用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 浓缩, 得到 398mg 黄色油状物。通过硅胶柱色谱法纯化这种粗产物 (二氯甲烷, 然后二氯甲烷/乙醇 95:5), 得到 110mg 不纯黄色油状物。再通过硅胶 C18 反相柱 Biotage (13g-水/甲醇 1:1, 然后甲醇/三乙胺 99:1) 纯化该化合物, 得到 50mg 黄色油状物。将该油状物溶于氯仿, 用几滴 1N NaOH 水溶液洗涤有机层, 然后用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 浓缩, 得到 33mg (收率 7%) 澄清黄色油状物, 相应于 2-苯基-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶基]-乙-1-基} 喹啉。

[1306] HPLC-MS: 条件 D: $t_r = 4.75\text{min}$, (ES+) $C_{26}H_{33}N_3$ 理论值 387; 测定值 388 [M+H], 纯度 87%。

[1307] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) .

[1308] XLVIII-3/ 2-苯基-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶基]-乙-1-基} 喹啉二盐酸盐 (XIX-3) :



[1310] 在氮气气氛中,向27mg (0.07mmol) 2-苯基-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶基]-乙-1-基}喹啉在1ml干二氯甲烷中的溶液中加入210μl (0.21mmol) 1N HCl的乙醚溶液。将得到的溶液在室温搅拌2h,浓缩,得到37mg黄色固体。将该化合物溶于纯水,冷冻干燥该溶液,得到 29mg (收率90%) 淡黄色固体化合物,相应于2-苯基-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶基]-乙-1-基}喹啉二盐酸盐。

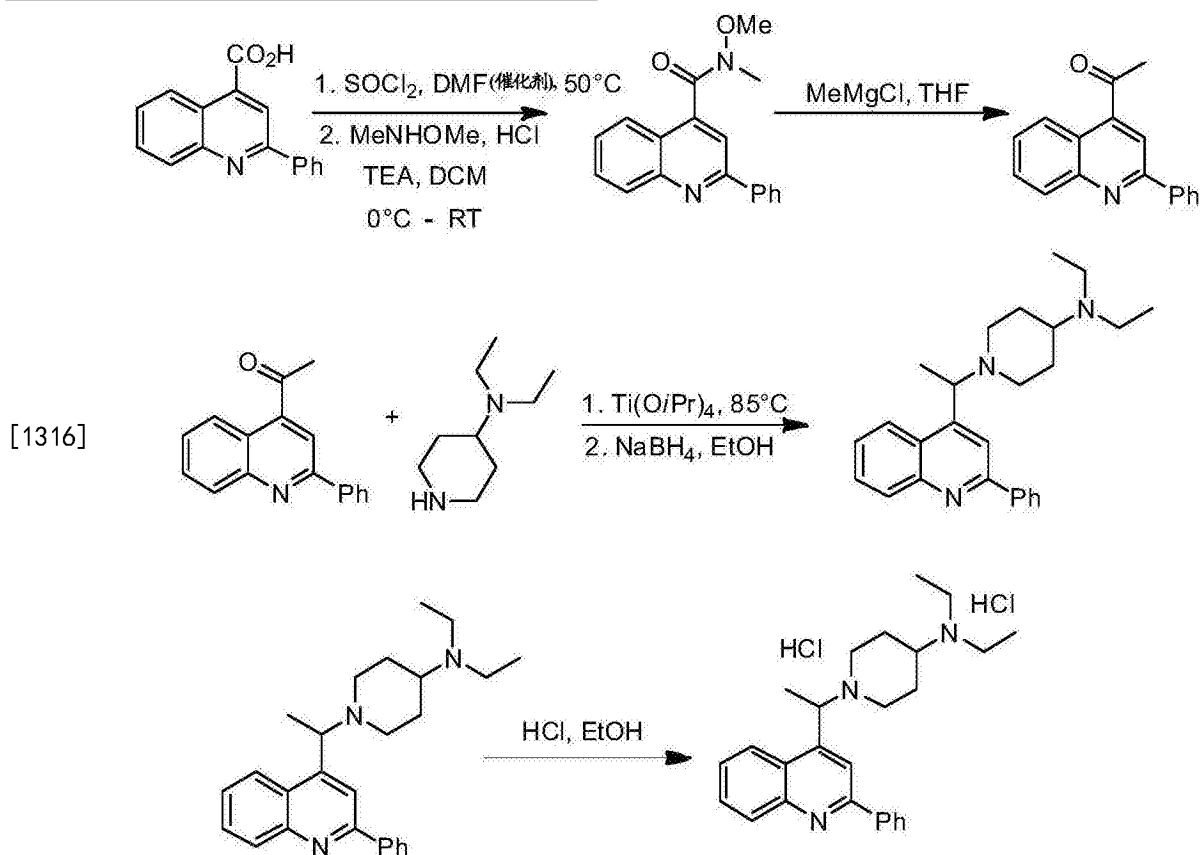
[1311] HPLC-MS: 条件D: t_r=4.85min, (ES+) C₂₆H₃₃N₃理论值387;测定值388 [M+H], 纯度98%。

[1312] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) .

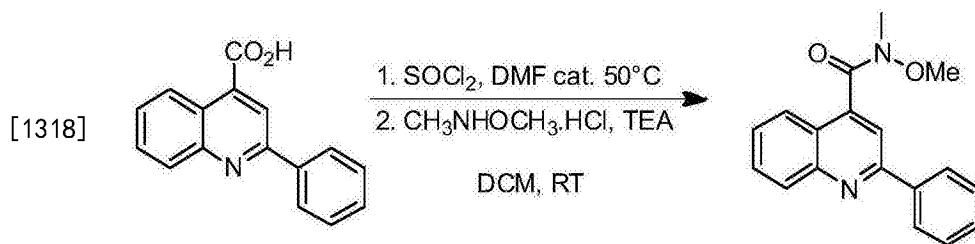
[1313] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆+D₂O) .

[1314] 实施例49:

[1315] 根据一锅还原胺化/氢化 (hydruire) 还原制备2-苯基-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基]-乙-1-基}喹啉盐酸盐 (XIX-3) :



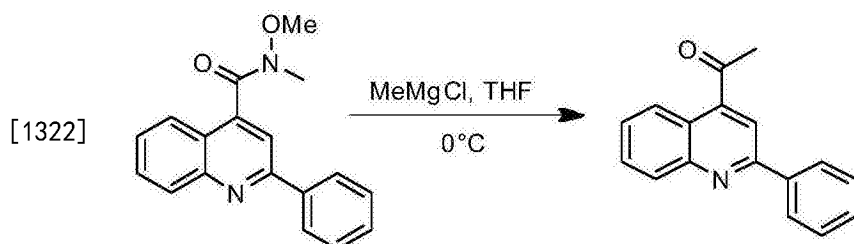
[1317] XLIX-1/ N-甲氧基-N-甲基-2-苯基喹啉-4-甲酰胺:



[1319] 在室温向60.0g (241mmol) 2-苯基-喹啉-4-甲酸在300ml (4.135 mol) 亚硫酰氯中的溶液中加入催化量的N,N-二甲基甲酰胺(5滴),然后将该反应混合物温热至 50°C ,搅拌3h。反应完成后,将该反应混合物浓缩至干。将残余物混悬于300ml DCM,浓缩至干,真空干燥,得到76g黄色固体,相应于2-苯基喹啉-4-羰基氯。将残余物溶于1200 ml DCM,在 0°C 逐步加入35.20g (360.9mmol) Weinreb胺盐酸盐,在45min内滴加125ml (896.8mmol) TEA。将该反应混合物温热至室温,搅拌过夜,然后,通过在 $5\text{--}15^\circ\text{C}$ 添加60.0ml水使反应停止。用DCM萃取水层。用盐水洗涤合并的有机层,用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,真空蒸发,得到70.6g (收率=97%) 黄色固体,相应于N-甲氧基-N-甲基-2-苯基喹啉-4-甲酰胺。将该产物不经进一步纯化进行下一步。

[1320] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) .

[1321] XLIX-2/ 4-乙酰基-2-苯基-喹啉:

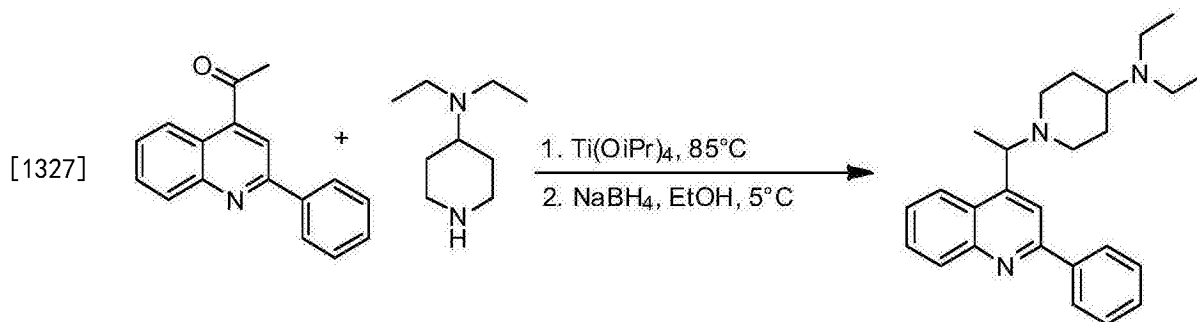


[1323] 在 0°C ,向70.6g (241.5mmol) N-甲氧基-N-甲基-2-苯基喹啉-4-甲酰胺在800ml THF中的溶液中缓慢地加入3.0M氯化甲基镁的 THF溶液160ml (480mmol),然后将得到的反应混合物在 $0\text{--}5^\circ\text{C}$ 搅拌2.5h。在 0°C 通过谨慎地添加60ml饱和 NH_4Cl 水溶液50ml水和 1000ml EtOAc (pH=9) 使反应停止。用EtOAc萃取水层。用水、然后用盐水洗涤合并的有机层,用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,真空蒸发。通过对饼状物使用硅胶纯化粗残余物(环己烷/AcOEt 90:10洗脱),得到51.5g (收率85%) 黄色固体,相应于4-乙酰基-2-苯基-喹啉。

[1324] HPLC-MS: 条件G: $t_r=2.76\text{min}$, (ES+) $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}$ 理论值247;测定值248 [M+H], 纯度99.1%。

[1325] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) .

[1326] XLIX-3/ 2-苯基-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶基]-乙-1-基}喹啉 (XIX-2):



[1328] 向15.60g (63.08mmol) 4-乙酰基-2-苯基喹啉中滴加9.82g (62.84 mmol) 4-二乙氨基哌啶和37.0mL (125.0mmol) 异丙醇钛(IV)。将得到的反应混合物温热至85℃,搅拌3h,然后将该反应混合物冷却至 0-5℃,用320ml EtOH稀释,在5-15℃谨慎地逐步加入7.49g (198.0 mmol) 硼氢化钠。将该反应混合物温热至室温,搅拌过夜,然后谨慎地用100ml MeOH使反应停止,浓缩至干。将残余物再溶于400ml EtOAc和400ml饱和NaHCO₃水溶液。将该混合物搅拌15min,然后通过**celite®**垫过滤。用EtOAc洗涤饼状物,用EtOAc萃取水层。用盐水洗涤合并的有机层,用无水Na₂SO₄干燥,过滤,真空蒸发。

[1329] 通过对饼状物用硅胶纯化粗产物(环己烷/EtOAc 90:10-70:30:5 +0.5% v/v TEA梯度洗脱),得到18.81g (收率77%) 黄色油状物,相应于2-苯基-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基]-乙-1-基}喹啉。

[1330] HPLC-MS: 条件G: $t_r = 1.74\text{min}$, (ES+) C₁₇H₁₃N₃理论值247; 测定值248 [M+H], 纯度99.7%。

[1331] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) .

[1332] ¹³C NMR (400MHz, CDCl₃) .

[1333] XLIX-4/ 2-苯基-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基]-乙-1-基}喹啉二盐酸盐(XIX-3):

[1334]



[1335] 在0℃,向9.68g (24.98mmol) 2-苯基-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)-哌啶-1-基]-乙-1-基}喹啉在100ml Et₂O中的溶液中滴加68ml 2.2M HCl 的Et₂O溶液。将得到的溶液在室温搅拌2h以沉淀白色固体。过滤出得到的固体产物,用Et₂O洗涤,高度真空干燥,得到7.37g (收率 64.1%) 白色固体化合物,相应于2-苯基-4-{1-[4-(N,N-二乙氨基)哌啶-1-基]-乙-1-基}喹啉二盐酸盐。

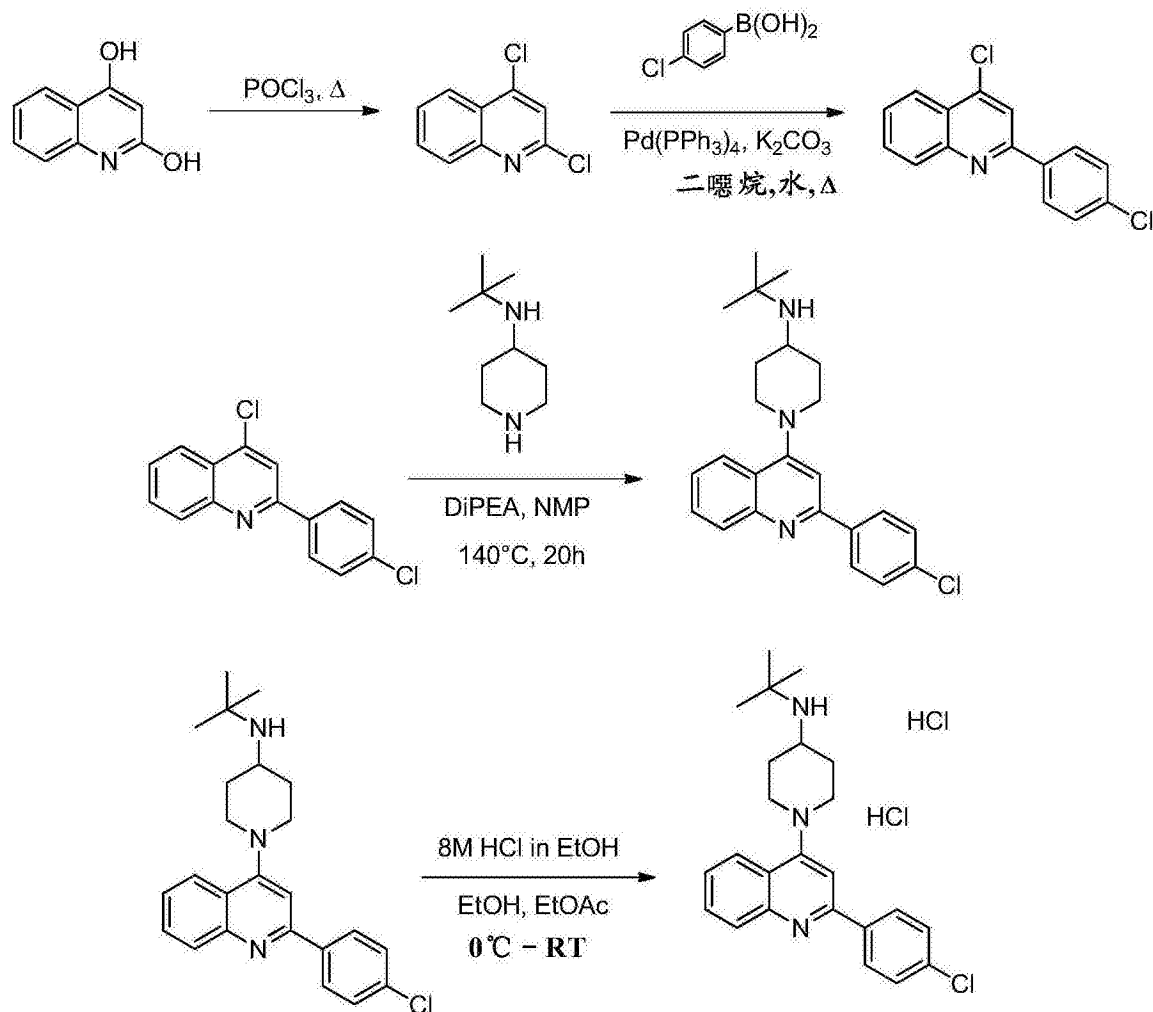
[1336] HPLC-MS: 条件G: $t_r = 1.74\text{min}$, (ES+) C₂₆H₃₃N₃论值387; 测定值388 [M+H], 纯度>99%。

[1337] ¹H NMR (400MHz, D₂O) .

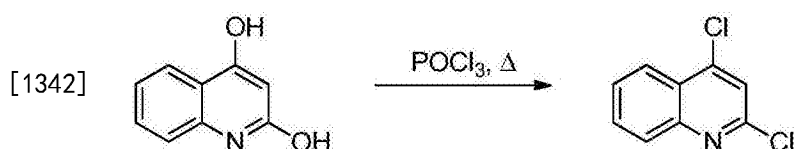
[1338] 实施例50:

[1339] 使用会聚合成制备2-(4-氯-苯基)-4-(4-N-叔丁基氨基-哌啶-1-基)喹啉盐酸盐(XII-4):

[1340]



[1341] L-1/ 2,4-二氯喹啉:

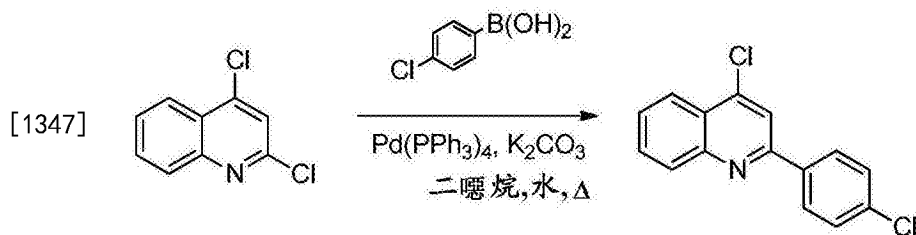


[1343] 将50.0g (0.310mol) 喹啉-2,4-二醇在250mL磷酰氯中的溶液温热至回流, 搅拌18h。将该反应混合物冷却至室温, 浓缩至干。将残余物与500ml甲苯一起共蒸发2次。将残余物溶于500ml二氯甲烷, 在 0°C 用500ml水谨慎地水解。用500ml二氯甲烷萃取水层。用500 mL水洗滌合并的有机层, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 真空蒸发, 得到57.0g (93%) 棕色固体, 相应于2,4-二氯喹啉。将该产物不经进一步纯化进行下一步。

[1344] HPLC-MS: 条件H: $t_r = 2.71\text{min}$, (ES+) $\text{C}_9\text{H}_5\text{Cl}_2\text{N}$ 理论值197; 测定值198[M+H], 纯度94.6%。

[1345] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) .

[1346] L-2/ 4-氯-2-(4-氯苯基)-喹啉:

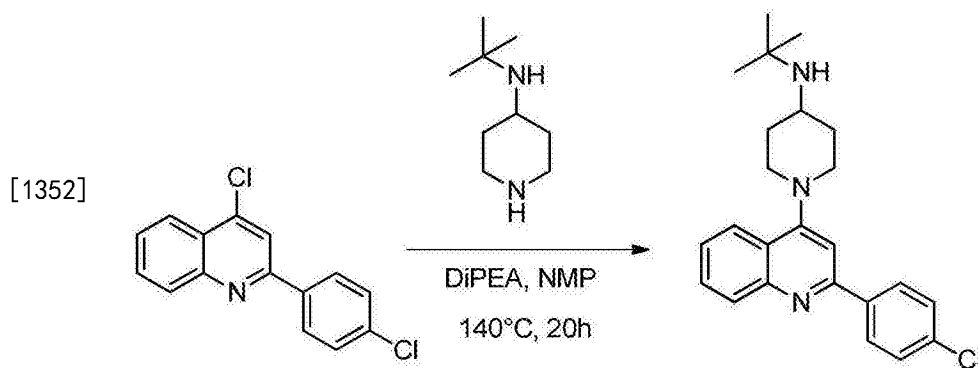


[1348] 在室温,向28.8g (145mmol) 2,4-二氯喹啉和25.0g (160mmol) 4-氯苯基硼酸在350ml 1,4-二噁烷中的溶液中加入120ml 5.4M K_2CO_3 水溶液。用氮气给该反应混合物脱气20分钟,然后加入8.4g (7.3mmol) 四(三苯膦)钯,将该混合物温热至回流,搅拌20小时。将该反应混合物冷却至室温,倾入350ml 5%NaCl水溶液。分离各层,用二氯甲烷萃取水层。用水洗涤合并的有机层,用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,真空蒸发,得到49.6g粗产物。通过硅胶柱色谱法纯化残余物(环己烷/EtOAc 98:2),得到40.5g黄白色固体,相应于4-氯-2-(4-氯苯基)喹啉和2,4-双(4-氯苯基)喹啉的混合物(在260nm根据UPLC分析,72.7%的4-氯-2-(4-氯苯基)喹啉)。将该混合物不经进一步纯化用于下一步。

[1349] HPLC-MS: 条件H: $t_r=4.05\text{min}$, (ES+) $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}$ 理论值273;测定值274[M+H], 纯度72.7%。

[1350] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) .

[1351] L-3/ 2-(4-氯-苯基)-4-(4-N-叔丁基氨基-哌啶-1-基)喹啉:

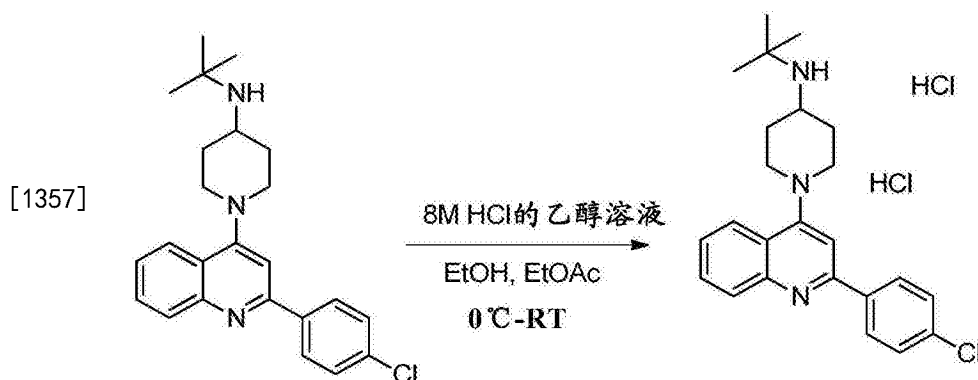


[1353] 在室温,向20.7g上述4-氯-2-(4-氯苯基)喹啉和4-双(4-氯苯基)喹啉和14.2g (90.6mmol) 4-(叔丁基氨基)哌啶在100ml NMP中的混合物中滴加9.6ml (113mmol) DIPEA。将该反应混合物温热至 140°C , 搅拌20小时。冷却至室温后,加入400ml 1M NaOH水溶液和200ml乙酸乙酯。用乙酸乙酯萃取水层。用无水 Na_2SO_4 干燥合并的有机层,过滤,真空蒸发,得到34.3g粗产物。通过硅胶柱色谱法纯化残余物(二氯甲烷/甲醇95:5—90:10),得到:第一部分16.6g,为棕色油状物,其包含预计的产物,并且污染有30%w/w的残留NMP;和第二部分5.6g白色固体,相应于2-(4-氯-苯基)-4-(4-N-叔丁基氨基-哌啶-1-基)喹啉(19%来自2,4-二氯喹啉)。将第一部分在DCM- $i\text{Pr}_2\text{O}$ 的混合物中研磨,过滤出来,真空干燥得到5.2g (收率18%来自2,4-二氯喹啉)白色固体,相应于2-(4-氯-苯基)-4-(4-N-叔丁基氨基-哌啶-1-基)喹啉。

[1354] HPLC-MS: 条件G: $t_r=1.38\text{min}$, (ES+) $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClN}_3$ 理论值393;测定值394[M+H], 纯度94.8%。

[1355] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) .

[1356] L-4/ 2-(4-氯-苯基)-4-(4-N-叔丁基氨基-哌啶-1-基)喹啉二盐酸盐:



[1358] 在0℃向9.78g (24.8mmol) 2-(4-氯-苯基)-4-(4-N-叔丁基氨基-哌啶-1-基)喹啉在150ml乙醇和50ml乙酸乙酯中的溶液中滴加7.8ml (62.4mmol) 8.0M HCl的乙醇溶液。将该反应混合物在0℃搅拌30 分钟,在室温搅拌10分钟。过滤沉淀,用乙醇洗涤,高度真空干燥,得到8.8g (收率76%) 叔丁基-1-{1-[2-(4-氯苯基)-喹啉-4-基]-哌啶-4-基}-胺二盐酸盐,为淡黄色固体。

[1359] HPLC-MS: 条件G: $t_r = 1.22\text{min}$, (ES+) $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClN}_3$ 理论值393; 测定值394 [M+H], 纯度99.8%。

[1360] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) .

[1361] 实施例51: 在A-375、HCT-116和MOLM-14细胞系中在10 μM 下的细胞增殖试验

[1362] 在补充了10%胎牛血清和1%青霉素-链霉素的Dulbecco改性Eagle培养基中培养人黑素瘤细胞系A375和结肠直肠癌细胞系 HCT-116。在补充了10%胎牛血清和1%青霉素-链霉素的极限必需培养基 α 培养基中培养人白血病细胞系MOLM-14。将全部细胞系维持在37℃与5%CO₂。

[1363] 简言之,将粘附细胞A375和HCT-116细胞分别以800或5,000 细胞/孔在96-孔培养板上的90 μL 培养基/孔中铺板,使其生长过夜,然后进行测定。

[1364] 对于以混悬液形式生长的MOLM-14细胞系,将30,000细胞在 96-孔培养板上铺板,然后即刻测定。

[1365] 将化合物以不同浓度加入到每个孔中,将细胞培养物温育72h。将媒介物(DMSO或H₂O)用作对照,以在媒介物中的恒定百分比测试全部化合物。对于粘附细胞使用CellTiter 95[®] Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay (Promega) 和如Vichai等人(Vichai, V. 和 Kirtikara, K. Nat. Protoc. 2006 (1) 1112-1116) 所述用于细胞混悬液的磺基若丹明(Sulforhodamine) B比色测定法测定细胞过度生长。使用Infinite F200Pro或Sunrise TECAN平板读出器测定吸光度。

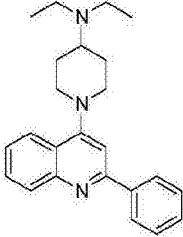
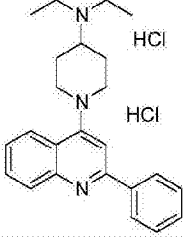
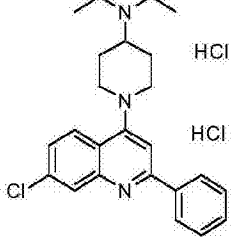
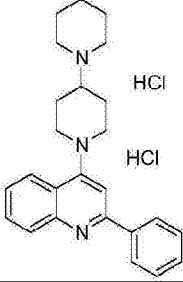
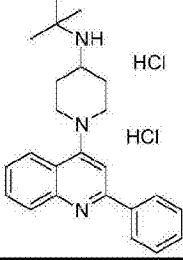
[1366] 在每次实验中,每个点代表细胞培养中两次重复的平均值。

[1367] 对于10 μM 测试化合物浓度,结果如下表1中所示。

[1368] 表1: 在10 μM 对A-375、HCT-116和MOLM-14AML细胞系观察到的细胞存活率

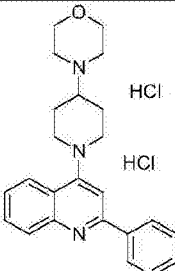
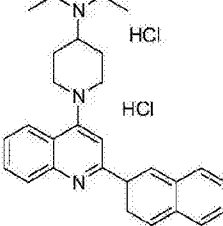
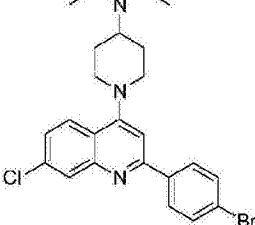
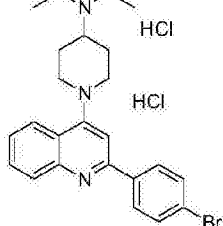
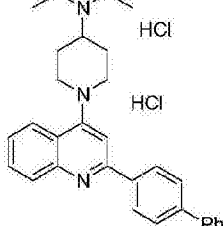
[1369] 表1

[1370]

条目	ID	结构	在 10 μM^1 下的细胞存活率		
			A375	HCT-116	MOLM-14
1	I-3		-	-	+
2	I-4		-	-	+
3	II-4		++++	+++	+
4	III-4		-	-	+
5	IV-2		++	+	+++

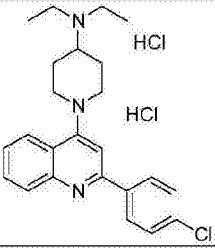
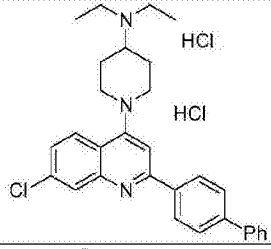
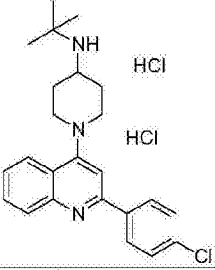
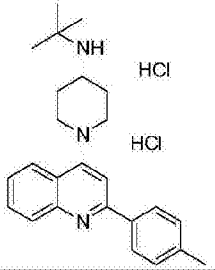
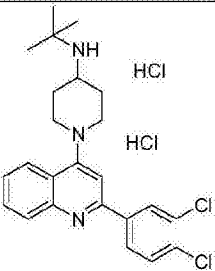
[1371] 表1 (接续)

[1372]

条目	ID	结构	在 10 μM^a 下的细胞存活率		
			A375	HCT-116	MOLM-14
6	V-2		-	-	+
7	VI-6		++++	++++	++++
8	VII-4		ND	ND	ND
9	VIII-6		++++	++++	+++
10	IX-2		++++	++++	++++

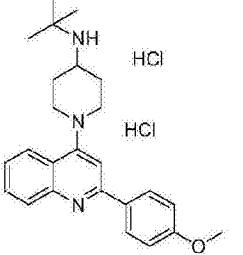
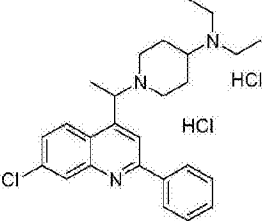
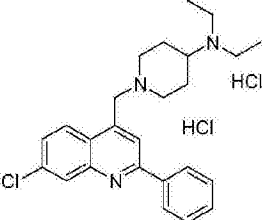
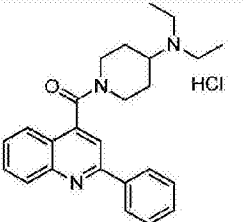
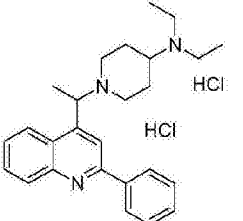
[1373] 表1 (接续)

[1374]

条目	ID	结构	在 10 μM^a 下的细胞存活率		
			A375	HCT-116	MOLM-14
11	X-6		++++	++++	++
12	XI-2		ND	ND	ND
13	XII-4		++++	++++	++++
14	XIII-8		++++	++++	++++
15	XIV-8		++++	++++	++++

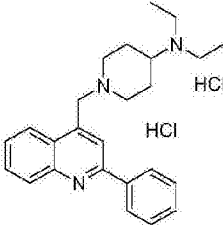
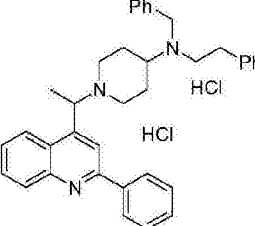
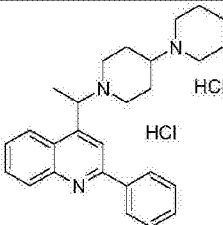
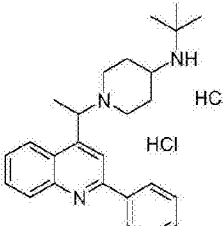
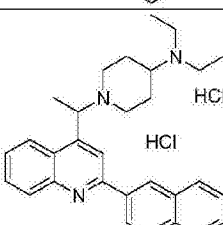
[1375] 表1 (接续)

[1376]

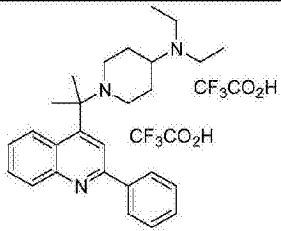
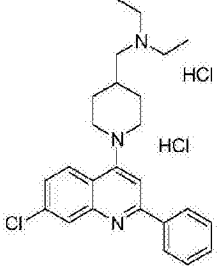
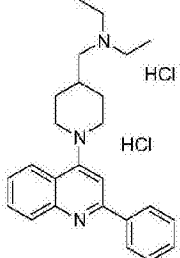
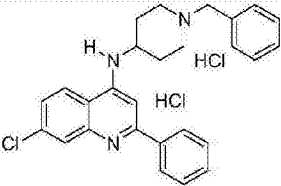
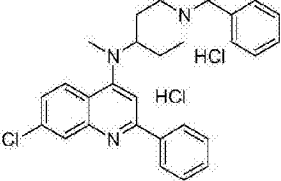
条目	ID	结构	在 10 μM^3 下的细胞存活率		
			A375	HCT-116	MOLM-14
16	XV-8		+++	-	++++
17	XVI-4		++++	++++	++++
18	XVII-6		++++	++++	++++
19	XVIII-2		-	-	-
20	XIX-3		++++	+++	+++

[1377] 表1 (接续)

[1378]

条目	ID	结构	在 10 μM^a 下的细胞存活率		
			A375	HCT-116	MOLM-14
21	XX-5		+	-	++
22	XXI-4		-	-	-
23	XXII-4		ND	ND	ND
24	XXIII-2		++++	+++	++++
25	XXIV-3		++++	++++	++++

[1379] 表1 (接续)

条目	ID	结构	在 10 μM^a 下的细胞存活率		
			A375	HCT-116	MOLM-14
26	XXV-6		ND	ND	ND
27	XXVI-4		-	-	-
28	XXVII-2		+++	-	++
29	XXVIII-2		++++	++++	++++
30	XXIX-2		-	-	-

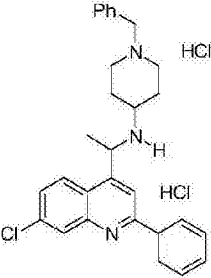
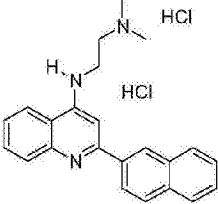
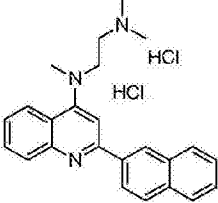
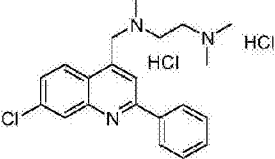
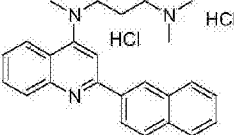
[1381] 表1 (接续)

[1382]

条目	ID	结构	在 10 μM^a 下的细胞存活率		
			A375	HCT-116	MOLM-14
31	XXX-2		-	-	+
32	XXXI-2		-	-	-
33	XXXII-2		-	-	++
34	XXXIII-2		++	+++	++
35	XXXIV-2		++++	+++	++

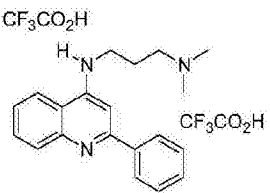
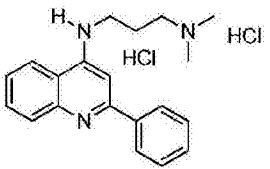
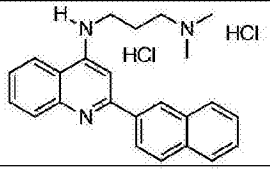
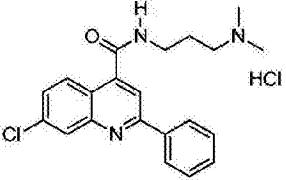
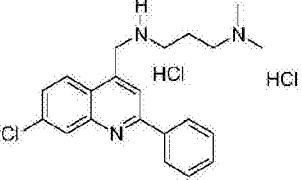
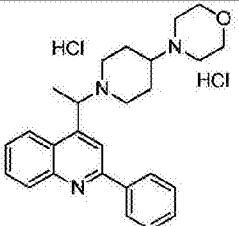
[1383] 表1 (接续)

[1384]

条目	ID	结构	在 10 μ M ³ 下的细胞存活率		
			A375	HCT-116	MOLM-14
36	XXXV-2		-	-	-
37	XXXVI-2		ND	ND	ND
38	XXXVII-2		++	-	++
39	XXXVIII-2		++++	++++	++
40	XXXIX-2		++++	++++	++++

[1385] 表1 (接续)

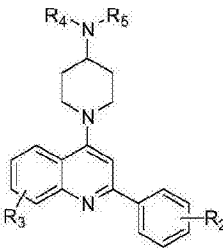
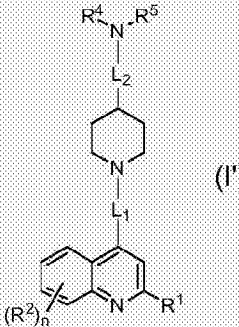
[1386]

条目	ID	结构	在 10 μM 下的细胞存活率		
			A375	HCT-116	MOLM-14
41	XL-2		++++	+++	++++
42	XLI-2		++++	+++	++++
43	XLII-2		++++	++++	++++
44	XLIII-2		++++	-	+
45	XLIV-2		++++	++++	++++
46	XLV-1		ND	ND	ND

[1387] 实施例52: A-375、HCT-116和MOLM-14细胞系中的细胞增殖测试的结构活性相关性

[1388] 式(I')的化合物:

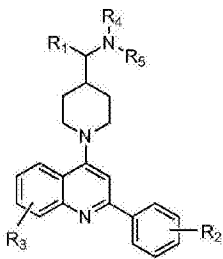
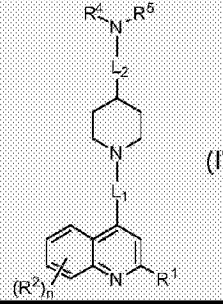
[1389]

					 (I')		
					细胞存活率 ^a		
ID	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	A375	HCT-1 16	MOLM -14
I-3	H	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-	-	+
I-4	H	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-	-	+
II-4	H	7-Cl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	++++	+++	+
III-4	H	H	-(CH ₂) ₅ -		-	-	+
IV-2	H	H	C(CH ₃) ₃	H	++	+	+++
V-2	H	H	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -		-	-	+
VI-6		H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	++++	++++	++++
VII-4	4-Br	7-Cl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	ND	ND	ND
VIII-6	4-Br	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	++++	+++	+++
IX-2	4-C ₆ H ₅	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	++++	++++	++++
X-6	4-Cl	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	++++	++++	++
XI-2	4-C ₆ H ₅	7-Cl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	ND	ND	ND
XII-4	4-Cl	H	C(CH ₃) ₃	H	++++	++++	++++
XIII-8	4-CH ₃	H	C(CH ₃) ₃	H	++++	++++	++++
XIV-8	3,4-Cl ₂	H	C(CH ₃) ₃	H	++++	++++	++++
XV-8	4-OCH ₃	H	C(CH ₃) ₃	H	+++	-	++++

[1390] (a): 10 μ M 剂量后剩余的细胞存活%, ND: 未测定。

[1391] 式(I')的化合物:

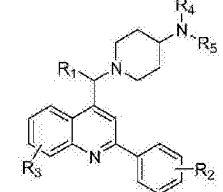
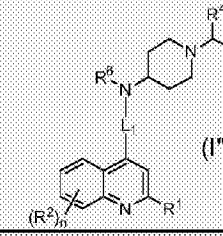
[1392]

						 (I')		
						细胞存活率 ^a		
ID	R1	R2	R3	R4	R5	A375	HCT-116	MOLM-14
XXVI-4	H	H	7-Cl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-	-	-
XXVII-2	H	H	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	+++	-	++

[1393] (a) : 10 μ M 剂量后剩余的细胞存活 %

[1394] 式(I'')的化合物:

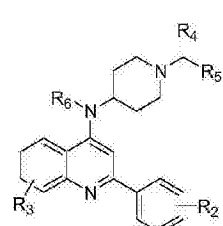
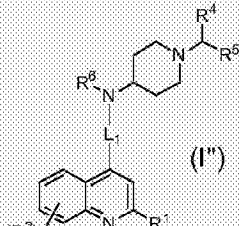
[1395]

						 (I'')		
						细胞存活率 ^a		
ID	R1	R2	R3	R4	R5	A375	HCT-116	MOLM-14
XVI-4	CH ₃	H	7-Cl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	++++	++++	++++
XVII-6	H	H	7-Cl	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	++++	++++	++++
XVIII-2	=O	H	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-	-	-
XIX-3	CH ₃	H	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	++++	+++	+++
XX-5	H	H	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	+	-	++
XXI-4	CH ₃	H	H	CH ₂ -Ph	(CH ₂) ₂ -Ph	-	-	-
XXII-4	CH ₃	H	H	-(CH ₂) ₅ -		ND	ND	ND
XXIII-2	CH ₃	H	H	C(CH ₃) ₃	H	++++	+++	++++
XXIV-3	CH ₃		H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	++++	++++	++++
XXV-6	Gem CH ₃	H	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	ND	ND	ND
XLV-1	CH ₃	H	H	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -		ND	ND	ND

[1396] (a) : 10 μ M 剂量后剩余的细胞存活 %

[1397] 式(I'')的化合物:

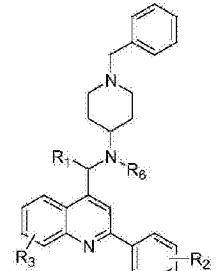
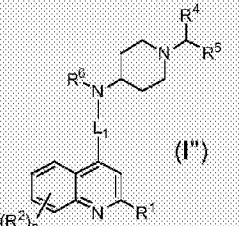
[1398]

						 (I'')		
						细胞存活率 ^a		
ID	R2	R3	R4	R5	R6	A375	HCT-116	MOLM-14
XXVIII-2	H	7-Cl	H	C ₆ H ₅	H	++++	++++	++++
XXIX-2	H	7-Cl	H	C ₆ H ₅	CH ₃	-	-	-
XXX-2	H	7-Cl	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	-	-	+
XXXI-2	H	H	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	-	-	-

[1399] (a) :10μM 剂量后剩余的细胞存活 %

[1400] 式(I'') 的化合物:

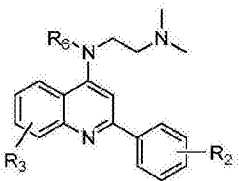
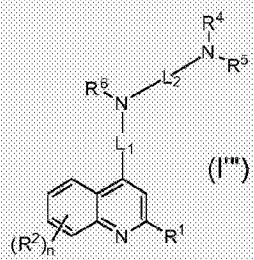
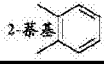
[1401]

					 (I''')		
					细胞存活率 ^a		
ID	R1	R2	R3	R4	A375	HCT-116	MOLM-14
XXXII-2	=O	H	7-Cl	H	-	-	++
XXXIII-2	H	H	7-Cl	H	++	+++	++
XXXIV-2	CH ₃	H	H	H	++++	+++	++
XXXV-2	CH ₃	H	7-Cl	H	-	-	-

[1402] (a) :10μM 剂量后剩余的细胞存活 %

[1403] 式(I''') 的化合物:

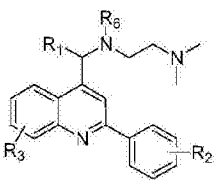
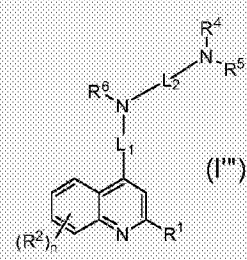
[1404]

						
				细胞存活率 ^a		
ID	R ₂	R ₃	R ₆	A375	HCT-116	MOLM-14
XXXVI-2		H	H	ND	ND	ND
XXXVII-2		H	CH ₃	++	-	++

[1405] (a): 10 μ M 剂量后剩余的细胞存活%

[1406] 式(I'')的化合物:

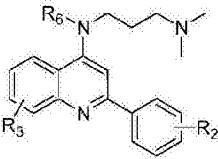
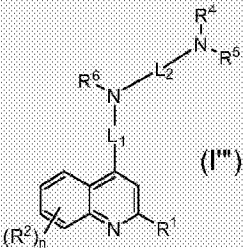
[1407]

							
					细胞存活率 ^a		
ID	R ₁	R ₂	R ₃	R ₆	A375	HCT-116	MOLM-14
XXXVIII-2	H	H	7-Cl	CH ₃	++++	++++	++

[1408] (a): 10 μ M 剂量后剩余的细胞存活%

[1409] 式(I'')的化合物:

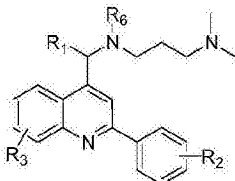
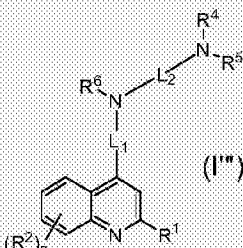
[1410]

				 (I''')		
				细胞存活率 ^a		
ID	R ₂	R ₃	R ₆	A375	HCT-116	MOLM-14
XXXIX-2		H	CH ₃	++++	++++	++++
XLI-2	H	H	H	++++	+++	++++
XLII-2		H	H	++++	++++	++++

[1411] (a): 10 μ M 剂量后剩余的细胞存活 %

[1412] 式(I''')的化合物:

[1413]

					 (I''')		
					细胞存活率 ^a		
ID	R ₁	R ₂	R ₃	R ₆	A375	HCT-116	MOLM-14
XLIII-2	=O	H	7-Cl	H	++++	-	+
XLIV-2	H	H	7-Cl	H	++++	++++	++++

[1414] (a): 10 μ M 剂量后剩余的细胞存活 %

[1415] “-”表示细胞存活率%>80

[1416] “+”表示细胞存活率60%>%<80

[1417] “++”表示细胞存活率40%>%<60

[1418] “+++”表示细胞存活率20%>%<40

[1419] “++++”表示细胞存活率%<20

[1420] ND: 未测定

[1421] 实施例53: 化合物在癌细胞系A-375、HCT-116、MOLM-14、HepG2、MV4-11、KG-1、SK-MEL-28、SK-MEL-5、Colo205和HT-29 中的EC₅₀测定

[1422] 在补充了10%胎牛血清和1%青霉素-链霉素的Dulbecco改性 Eagle培养基中培

养人黑素瘤细胞系A375、结肠直肠癌细胞系 HCT-116、肝细胞癌细胞系HepG2。在极限必需培养基中培养人黑素瘤细胞系SK-MEL-28和SK-MEL-5。分别在Mc Coy's和RPMI培养基中培养结肠直肠癌细胞系HT-29和Colo205。在Iscove改性的 Dulbecco培养基中培养人白血病细胞系MV4-11和KG-1。在补充了 10%胎牛血清和1%青霉素-链霉素的极限必需培养基 α 培养基中培养人白血病细胞系MOLM-14。全部培养基均补充10%胎牛血清和1%青霉素-链霉素,除了MV4-11细胞系是20%胎牛血清和1%青霉素-链霉素。将全部细胞系维持在37℃与5%CO₂。

[1423] 简言之,将粘附细胞A375、HCT-116、HepG2、SK-MEL-28、SK-MEL-5、HT-29和Colo205细胞分别以800、5,000、7,000、2,500、3,000-5,000、5,000或5,000细胞/孔在96-孔培养板上的90 μ L培养基 /孔中铺板,使其生长过夜,然后测定。对于以混悬液形式生长的MV4-11和KG-1细胞,将40,000-60,000细胞在96-孔培养板上铺板,然后即刻测定。将以混悬液形式生长的MOLM-14细胞系以30,000细胞在96-孔培养板上铺板,然后即刻测定。

[1424] 细胞生长测定与实施例51中所述相同。

[1425] 使用计算机程序Graphpad Prism(GraphPad Software, Inc. La Jolla, CA) 分析实验数据,将EC₅₀值测定为将吸光度值降至对于媒介物处理的细胞培养物得到的信号的50%所需的化合物剂量,并且是至少两次独立实验的平均值,除了带有(*)的EC₅₀值,其中n>2。

[1426] 表2:苯基喹啉衍生物在癌细胞系A-375、HCT-116、MOLM-14 和HepG2中的EC₅₀(μ M)测定。

[1427]

ID	EC ₅₀ (μM)			
	A-375	HCT-116	MOLM-14	HepG2
XIX-3	9	12	11	22
XII-4	5	ND	3	ND
XIV-8	6	5	5	ND
XXIV-3	3	4	4	11
XIII-8	6	8	3	17
XXVIII-2	9	12	10	26
XXXIII-2	9	13	9	16
XL-2	3	5	3	17
XLII-2	3	11	4	19
XLI-1	2	4	3	10
II-3	3	4	5	8
XLIV-1	4	6	6	10
XVI-4	4	6	6	13
XVII-6	3	4	5	8
VI-5	4	6	5	11
IX-2	3	4	4	13
XXIII-2	8	11	6	18
XV-8	10	17	3	27

[1428] 表3: 苯基喹啉衍生物在癌细胞系MV4-11、KG-1、SK-MEL-28、SK-MEL-5、Colo205和HT-29中的EC₅₀ (μM) 测定。

[1429]

ID	EC ₅₀ (μM)					
	MV4-11	KG-1	SK-MEL-28	SK-MEL-5	Colo205	HT-29
XIX-3	9	14	6	6	ND	18
XII-4	2	4	3	5	ND	ND
XIV-8	4	4	4	6	ND	ND
XXIV-3	3	4	3	3	5	7
XIII-8	2	9	5	7	8*	16*
XXVIII-2	5	10	7	9	9*	13*
XXXIII-2	5	8	6	6	9	14

[1430] 实施例54: 来自患者来源的急性髓性白血病 (AML) 细胞系的细胞生长抑制测定 (EC₅₀)

[1431] 在得到Institut Paoli Calmette (IPC) 机构评审委员会 (board) 批准和有关牵涉人体受试者的医学研究的赫尔辛基宣言 (Helsinki declaration) 的严格承诺下的书面知情许可后得到患者来源的急性髓性白血病 (AML) 细胞。

[1432] 在补充10% v/v胎牛血清 (FBS)、1%青霉素-链霉素的RPMI-1640 培养基中培养患者来源的急性髓性白血病 (AML) 细胞系, 并且维持在 37°C与5% CO₂。将10,000细胞在96-孔培养板上铺板, 然后即刻测定。

[1433] 将每种化合物以不同浓度 (6种浓度的组合) 加入到每个孔中, 将细胞培养物温育48h。将媒介物 (H₂O) 用作对照, 以在媒介物中的恒定百分比测试全部化合物。

[1434] 使用如制造商 (Promega, Ref G7571 Madison, WI, USA) 所述的 CellTiter-Glo发光细胞存活率测定法、应用Centro (Berthold, France) 平板读出器测定细胞过度生长。

[1435] 在每次实验中, 每个点表示细胞培养中一式三份的平均值。

[1436] 使用计算机程序Graphpad Prism (GraphPad Software, Inc. La Jolla, CA) 分析实验数据并且将EC₅₀值测定为将吸光度值降至对于媒介物处理的细胞培养物得到的信号的50%所需的化合物剂量。

[1437] 表4: 来自患者来源的急性髓性白血病 (AML) 细胞系的细胞生长抑制测定 (EC₅₀, μM)

	患者来源的细胞	亚型 ^a	能够异种移植	化合物, EC ₅₀ (μM) ^b					
				AraC	XIX-3	XII-4	XIV-8	XXIV-3	XIII-8
[1438]	患者 3	Tri8	+	44	8	5	8	2	15
	患者 8	FLT3 -	+	51	21	21	25	10	27
	患者 9	FLT3 +	-	21	18	>40	40	17	22
	患者 10	Inv 3	+	36	28	25	20	13	35
	患者 12	5 & 7	-	>40	16	>40	>40	11	21
	患者 13	MLL	-	3	16	27	>40	8	25
	患者 16	Inv 3	+	11	22	19	17	6	24
	PBMC 健康志愿者供体 1			13	ND	43	31	8	42
	PBMC 健康志愿者供体 2			ND	21	15	14	7	16

[1439] ^a:Vardiman, J.W. 等人 Blood 2009 (114) 937-951

[1440] ^b: 每个点表示细胞培养中一式三份的平均值。

[1441] ND: 未测定

[1442] 实施例55: 作为使用化合物XIX-3在10μM观察到的细胞生长百分比的NCI-60结果

[1443] 使癌筛选组的人肿瘤细胞系生长在包含5%胎牛血清和2mM L- 谷氨酰胺的RPMI 1640培养基中。对于典型筛选实验, 将细胞以5,000 —40,000细胞/孔的铺板密度接种入96孔微量滴定板的100μL中, 视各细胞系的倍增时间而定。在细胞接种后, 将微量滴定板在37℃、5% CO₂、95%空气和100%相对湿度温育24h, 然后添加实验药物。

[1444] 24h后, 用TCA原位固定每种细胞系的两个培养板, 代表每种细胞系在添加药物时(T_z)细胞群的测量值。将实验药物以400-倍于期望的最终最大测试浓度物溶于二甲亚砜, 冷冻储存, 然后使用。在添加药物时, 融化冷冻浓缩物的等分部分, 用包含50μg/ml庆大霉素的完全培养基稀释至2倍于期望的最终最大测试浓度。进行另外4次10- 倍或1/2 log系列稀释, 得到总计5种药物浓度+对照。将100μl这些不同药物稀释液的等分部分加入到适合的已经包含100μl培养基的微量滴定孔中, 从而产生所需的最终药物浓度。

[1445] 在药物添加后, 将培养板在37℃、5% CO₂、95%空气和100%相对湿度下再温育48h。对于粘附细胞, 通过添加冷TCA终止测定。通过缓慢地添加50μl冷50% (w/v) TCA (终浓度, 10% TCA) 原位固定细胞并且在4℃温育60分钟。弃去上清液, 用自来水将培养板洗涤5次, 风干。向每个孔中加入在1%乙酸中0.4% (w/v) 的磺基若丹明B (SRB) 溶液 (100μl), 将培养板在室温温育10分钟。染色后, 通过用1%乙酸洗涤5次除去未结合的染料, 风干培养板。随后用10mM 氨基丁三醇碱增溶结合的染料, 用自动培养板读出器在515nm波长读取吸光度。对于混悬细胞液, 方法相同, 只是通过缓慢地添加50μl 80% TCA (终浓度16% TCA) 将沉降的细胞固定在孔底部终止测定。使用7个吸光度测量值 [时间0、(T_z)、对照生长、(C) 和在5

种浓度水平的药物存在下的测试生长(Ti)],计算每种药物浓度水平下生长百分比。

[1446] 将生长抑制百分比计算为:

[1447] $[(Ti-Tz)/(C-Tz)] \times 100$, 对于浓度, $Ti \geq Tz$ (1)

[1448] $[(Ti-Tz)/Tz] \times 100$, 对浓度, $Ti < Tz$ (2)

[1449] 对每一实验活性剂计算3种剂量响应参数。

[1450] 由

[1451] $[(Ti-Tz)/(C-Tz)] \times 100 = 50$ (3)

[1452] 计算50%生长抑制(GI₅₀),

[1453] 其为药物温育过程中导致对照细胞中净蛋白质增加减少50%(如通过SRB染色测定的)的药物浓度。

[1454] 根据如下计算导致总生长抑制(TGI)的药物浓度:

[1455] $Ti = Tz$ (4)

[1456] LC₅₀(与开始时比较导致药物处理结束时测定的蛋白质减少50%的药物浓度)表示根据如下计算处理后细胞的净缺失:

[1457] $[(Ti-Tz)/Tz] \times 100 = -50$ (5)

[1458] 对于这三种参数各自计算其值,只要达到活性水平即可;然而,如果未达到或超过了所述作用,则将该参数值表示为大于或小于最大或最小测试浓度。

[1459] 参考文献:Shoemaker,R.H.Nature Reviews.Cancer 2006 (6) 813-823。

[1460] 表5:化合物XIX-3在10μM下对NCI-60癌细胞系观察到的作为细胞生长%得到的结果。

[1461]

癌症	细胞系	10μM 下的生长百分比
白血病	CCRF-CEM	++
	HL-60	++
	K-562	x
	MOLT-4	++++

[1462]

	RPMI-8226	++++
	SR	x
非小细胞肺	A549/ATCC	+
	HOP-62	-
	HOP-92	++
	NCI-H226	-
	NCI-H23	-
	NCI-H322M	+
	NCI-H460	+
	NCI-H522	+++
结肠	COLO205	xxx
	HCC-2998	++
	HCT-116	++
	HCT-15	++++
	HT29	++++
	KM12	++
	SW-620	++
CNS	SF-268	+
	SF-295	-
	SF-539	++
	SNB-19	-
	SNB-75	+++
	U251	+++
黑素瘤	LOX IMVI	++
	MALME-3M	xx
	MI4	xxx
	MDA-MB-435	++++

[1463]

	SK-MEL-2	++
	SK-MEL-28	xxx
	SK-MEL-5	xxxxxx
	UACC-257	xxx
	UACC-62	xxxx
卵巢	IGROVI	++
	OVCAR-3	+
	OVCAR-4	++
	OVCAR-5	+
	OVCAR-8	+
	NCI/ADR-RES	+
	SK-OV3	-
肾	786-0	++
	A498	++
	ACHN	+
	CAKI-1	+
	SN12C	+
	TK-10	-
	UO-31	++
前列腺	PC-3	+
	DU-145	-
乳腺	MCF7	++
	MDA-MB-231/ATCC	++
	HS 578T	+
	BT-549	+
	T-47D	++
	MDA-MB-468	+++

[1464] “-”表示细胞生长 ≥ 80 “x”表示细胞生长 $0 \geq \% > -20$ [1465] “+”表示细胞生长 $60 \geq \% < 80$ “xx”表示细胞生长 $-20 \geq \% < -40$ [1466] “++”表示细胞生长 $40 \geq \% < 60$ “xxx”表示细胞生长 $-40 \geq \% < -60$

[1467] “+++”表示细胞生长 $20\% < 40\%$ “xxxx”表示细胞生长 $-60\% < -80\%$

[1468] “++++”表示细胞生长 $\% < 20\%$ “xxxxx”表示细胞生长 $\% < -80\%$

[1469] ND:未测定 ND:未测定

[1470] 实施例56:作为使用化合物XIX-3得到的GI₅₀、TGI和LC₅₀的 NCI-60结果

[1471] 通用测定方法与实施例55对于化合物XIX-3所述的相同。

[1472] 表6:对于化合物XIX-3得到的NCI-60癌细胞系的GI₅₀、TGI 和LC₅₀。

[1473]

癌症	细胞系	GI ₅₀ (μM)	TGI (μM)	LC ₅₀ (μM)
白血病	CCRF-CEM	9	25	62
	HL-60	17	33	66
	K-562	2	5	15
	MOLT-4	4	15	49
	RPMI-8226	2	5	26
	SR	3	7	49
非小细胞肺	A549/ATCC	15	31	63
	HOP-62	9	22	52
	HOP-92	3	17	47
	NCI-H226	19	38	74
	NCI-H23	>100	>100	>100
	NCI-H322M	11	24	52
	NCI-H460	7	22	54
	NCI-H522	15	32	66
结肠	COLO205	2	4	7
	HCC-2998	4	13	44
	HCT-116	5	19	51
	HCT-15	3	14	47
	HT29	2	7	32
	KM12	10	22	50
	SW-620	4	17	45
CNS	SF-268	10	24	55
	SF-295	4	15	48

[1474]

	SF-539	11	23	50
	SNB-19	13	28	59
	SNB-75	12	26	55
	U251	6	20	49
黑素瘤	LOX IMVI	4	15	44
	MALME-3M	2	4	7
	M14	2	4	8
	MDA-MB-435	2	5	14
	SK-MEL-2	3	7	27
	SK-MEL-28	2	3	6
	SK-MEL-5	2	3	6
	UACC-257	2	4	8
	UACC-62	ND	ND	ND
卵巢	IGROVI	5	21	63
	OVCAR-3	14	28	55
	OVCAR-4	11	24	52
	OVCAR-5	13	28	58
	OVCAR-8	14	30	62
	NCI/ADR-RES	12	26	56
	SK-OV3	17	31	59
肾	786-0	8	23	54
	A498	5	20	54
	ACHN	11	23	50
	CAKI-1	13	28	58
	SN12C	12	26	26
	TK-10	13	26	26
	UO-31	8	22	22
	RXF393	4	17	17

[1475]	前列腺	PC-3	ND	ND	ND
		DU-145	14	28	54
	乳腺	MCF7	8	22	56
		MDA-MB-231/ATCC	3	14	47
		HS 578T	11	35	100
		BT-549	13	27	56
		T-47D	5	19	52
		MDA-MB-468	3	10	38

[1476] ND:未测定

[1477] 实施例57:化合物XIX-3对人癌细胞系的活性分布

[1478] • 细胞系BxPC-3、Capan-1、Capan-2、MIAPaCa-2、Panc-1细胞

[1479] 使MiaPaCa-2、Panc-1细胞生长在补充了10%胎牛血清(FBS)的Dulbecco改性的eagle培养基(DMEM)(Gibco)中,而使BxPC-3、Capan-1、Capan-2细胞生长在补充了10%FBS的Roswell Park Memorial Institute 1640(RPMI 1640)(Gibco)中。吉西他滨(Gemzar)购自Lilly France S.A.S(Suresnes,France)。(3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5二苯基四唑鎓溴化物,MTT)购自Sigma-Aldrich。

[1480] 将BxPC-3、MiaPaCa-2、Panc-1细胞分别以10,000、10,000、15,000细胞/孔接种入96-孔培养板,而以20,000细胞/孔接种Capan-1和Capan-2细胞,使其粘附过夜,然后除去培养基,用单独的新鲜培养基(作为对照)或包含不同浓度的化合物的新鲜培养基替换。在剂量依赖性测定中,用0.1μM—100μM浓度的化合物XIX-3处理细胞,而用单独的新鲜培养基培养细胞用作对照。48h处理后,通过(3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5二苯基四唑鎓溴化物,MTT)比色测定法(参见Sigma Aldrich protocol和Riss T.L.等人Cell Viability Assays in Assay Guidance Manual 2013pp1.)测定剩余的活细胞数量。全部实验一式两份进行,独立地重复两次。

[1481] • 细胞系LNCaP、SkBr3、HepG2、U937、NB4、KG-1、Kasumi、SKM-1、HL60和MOLM-14

[1482] 在补充了10%胎牛血清(FBS)和0.1%丙酮酸钠的Dulbecco改性的Eagle培养基(DMEM)中培养人乳腺癌细胞系SkBr3和人转移前列腺癌细胞系LnCAP。将人髓细胞细胞系U937和NB4维持在补充了10%胎牛血清(FBS,Eurobio S39130-0808)的RPMI培养基1640 1X(Gibco 21875-034)中。将Kasumi和SKM-1维持在补充了20%胎牛血清(FBS,Eurobio S39130-0808)的RPMI培养基1640 1X(Gibco 21875-034)中,将HL60维持在补充了20%胎牛血清(FBS,Eurobio S39130-0808)的Iscove改性的Dulbecco培养基1X(IMDM,Gibco 21890)中。在37℃与5%CO₂下将细胞系维持在补充了10%FBS的MEMα培养基(Gibco 22561-021)中。使用如制造商(Promega,Ref G7571Madison,WI,USA)所述的CellTiter-Glo发光细胞存活率测定法、应用FLUOstar最佳发光计(BMG Labtech,Ortenberg,Germany)测定细胞过度生长。

[1483] 简言之,对于粘附细胞,将10⁴细胞以100μL培养基/孔在96-孔培养板(具有澄清底

部的白色 (3610, Corning Costar) 上铺板, 使其生长过夜, 然后测定。对于以混悬液形式生长的细胞, 将 10^4 细胞在96-孔培养板上铺板, 然后即刻测定。将化合物以不同浓度加入 ($0.1\mu\text{M}$ — $100\mu\text{M}$ 之间改变) 到各孔中, 将细胞培养物温育48h。将媒介物 (DMSO) 用作对照, 以恒定DMSO百分比 (1%) 测试全部化合物。添加50 μL CellTiter Glo后, 使用Centro发光计 (Berthold) 测定发光。将 EC_{50} 值测定为将发光值降至对于未处理细胞培养物得到的信号的50%所需的化合物剂量。全部实验均按照一式两份进行, 并且独立地重复两次。

[1484] • U87-MG细胞系

[1485] 在补充了10%胎牛血清 (GIBCO, 10500-056) 和1%青霉素-链霉素 (GIBCO, 15140-122) 的极限必需培养基 (Life Invitrogen, 31095029) 中培养人胶质母细胞瘤细胞系U87-MG。将用于细胞培养的烧瓶和培养板包被25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 聚-D-赖氨酸 (Sigma, P7280)。

[1486] 使用来自CellTiter 96[®] Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay (Promega, Ref G3580) 的四唑鎓化合物 (3-[4,5-二甲基噻唑-2-基]-5-[3-羧基甲氧基苯基]-2-[4-磺基苯基]-2H四唑鎓内盐[MTS]) 并改进制造商的方法测定细胞过度生长。

[1487] 将5000细胞在96-孔培养板上在100 μL 培养基/孔中铺板, 使其生长过夜, 然后测定。将化合物以不同浓度加入到各孔中, 将细胞培养物温育72h。对照化合物是用于化合物再混悬的稀释剂 (H_2O)。在添加20 μL CellTiter 96[®] Aqueous One Solution后, 使用微量培养板读出器Sunrise (Tecan) 测定在492nm的吸光度。将 EC_{50} 值测定为将发光降至对于未处理的细胞培养物得到的信号的50%所需的化合物剂量。在每次实验中, 每个基准点表示细胞培养中一式三份的平均值。使用计算机程序 (GraphPad Software, Inc. La Jolla, CA) 分析实验数据。

[1488] 表7: 化合物XIX-3在癌细胞系LNCaP、SkBr3、HepG2、HT29、B16F10、U87-MG中的 EC_{50} (μM) 测定

[1489]

细胞系	LNCaP (μM) ^{a, c}	SkBr3 (μM) ^{a, c}	HepG2 (μM) ^{a, c}	HT29 (μM) ^{a, c}	B16F10 (μM) ^{a, c}	U87-MG (μM) ^{b, c, e}
癌症类型	前列腺	乳腺	肝	结肠	黑素瘤	神经胶质瘤
XIX-3	25	20	22 ^f	18 ^f	10	26
吉西他滨	0.04	0.2	0.02	0.2	ND	ND
HCQ	25	20	20	20	20	55
阿霉素	ND	ND	ND	ND	0.2	ND

[1490] ^a使用Cell Titer-Glo发光细胞存活率测定法 (Promega, Ref G7571) 评价 EC_{50} 细胞存活率;

[1491] ^b使用Cell Titer 96 Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay (Promega, Ref G3581) 评价 EC_{50} 细胞存活率;

[1492] ^c在72h过程中评价细胞存活率；^d在48h过程中评价细胞存活率

[1493] ^e7次独立的一式三份测定的平均值；ND：未测定；^f来自实施例53的数据。

[1494] 表8：化合物XIX-3在癌细胞系BxPC-3、Capan-1、Capan-2、MIA-PaCa-2、Panc-1中的EC₅₀ (μM) 测定

[1495]

细胞系	BxPC-3 (μM) ^{a, d}	Capan-1 (μM) ^{a, d}	Capan-2 (μM) ^{a, d}	MIA PaCa-2 (μM) ^{a, d}	Panc-1 (μM) ^{a, d}
细胞类型	胰腺	胰腺	胰腺	胰腺	胰腺
XIX-3	33	27	32	34	34
吉西他滨	0.02	ND	ND	ND	ND
HCQ	53	41	47	47	57

[1496] ^a使用Cell Titer-Glo发光细胞存活率测定法 (Promega, Ref G7571) 评价EC₅₀细胞存活率；

[1497] ^b使用Cell Titer 96 Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay (Promega, Ref G3581) 评价EC₅₀细胞存活率；

[1498] ^c在72h过程中评价细胞存活率；^d在48h过程中评价细胞存活率；

[1499] ND：未测定。

[1500] 表9：化合物XIX-3在癌细胞系MOLM-14、U937、KG-1、Kasumi-1、HL60、NB4、SKM-1中的EC₅₀ (μM) 测定

[1501]

细胞系	MOLM-14 (μM) ^{a, c}	U937 (μM) ^{a, c}	KG-1 (μM) ^{a, c}	Kasumi-1 (μM) ^{a, c}	HL60 (μM) ^{a, c}	NB4 (μM) ^{a, c}	SKM-1 (μM) ^{a, c}
癌症类型	白血病	白血病	白血病	白血病	白血病	白血病	白血病
XIX-3	11 ^f	35	14 ^f	30	40	37	30
HCQ	50	60	60	20	40	57	70
阿糖胞苷	3	0.03	0.15	0.15	2	0.02	2

[1502] ^a使用Cell Titer-Glo发光细胞存活率测定法 (Promega, Ref G7571) 评价EC₅₀细胞存活率；

[1503] ^b使用Cell Titer 96 Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay (Promega, Ref G3581) 评价EC₅₀细胞存活率；

[1504] ^c在72h过程中评价细胞存活率；^d在48h过程中评价细胞存活率；

[1505] ND：未测定；^f来自实施例53的数据。

[1506] 实施例58：XIX-3前期结果显示在HT29细胞 (人结肠腺癌细胞系) 中与标准化疗剂

的协同作用-参见图1

[1507] 将抗癌化合物在其EC₅₀左右在HT92细胞系中测试。通用测定方法与实施例53中对化合物XIX-3所述的相同。

[1508] 协同作用的组合数据分析

[1509] Loewe加和性模型：通过使用CalcuSyn (Biosoft, Stapleford, UK) 即一种基于Chou和Talalay方法的计算机程序分析实验数据。简言之，使用CalcuSyn将每种药物或药物组合的剂量效应曲线转化成中位值-效应图，然后基于如下等式计算每种实验组合的组合指数(CI)值：

$$[1510] \quad CI = \sum_{i=1}^n \frac{d_i^x}{D_i^x} \quad (6)$$

[1511] 其中对于n=2 (2种化合物的组合)：

[1512] D1和D2是药物1和药物2的剂量，它们具有在单独使用每种药物时的x效应。

[1513] d1和d2是药物1和药物2的剂量，它们具有在组合使用时相同的x效应。

[1514] 表10: 药物组合研究中的CI值描述

[1515]

CI 范围	描述
0.10 - 0.30	强协同作用
0.30 - 0.70	协同作用
0.70 - 0.85	中度协同作用
0.85 - 0.90	轻度协同作用
0.90 - 1.10	接近加和作用
1.10 - 1.20	轻度拮抗作用
1.20 - 1.40	中度拮抗作用

[1516] Chou, T.C. Cancer Research 2010 (70) 440-446。

[1517] 表11: 与化合物XIX-3组合的药物在HT-29细胞系(实施例58) 中的组合研究

[1518]

条 目	标准化疗剂	抑制剂种类
1	HCQ	溶酶体断裂剂
2	他莫昔芬	雌激素受体拮抗剂
3	硼替佐米	蛋白酶体
4	二甲双胍	代谢
5	S78454	HDAC
6	SAHA	HDAC 1, 3
7	MK-2206	AKT 1, 2 and 3

[1519]

8	CI-1040	MEK 1, 2
9	BX-912	PDK 1
10	BKM-120	p110
11	拉帕替尼	酪氨酸激酶抑制剂(HER2/neu EGFR 途 经)
12	塞卡替尼	Src 酪氨酸激酶抑制剂(C-Yes, Fyn, Lyn, Blk, Fgr, Lck)
13	舒尼替尼	酪氨酸激酶抑制剂(VEGFR, PDGFR, Kit, Fit3)
14	多柔比星	具有遗传毒性
15	柔红霉素	具有遗传毒性
16	吉西他滨	抗代谢物

[1520] 实施例59:使用XIX-3和威罗菲尼(Zelboraf)组合在黑素瘤SK-MEL-28细胞系中的协同生长抑制作用研究-参见图2

[1521] 在补充了10%胎牛血清和1%青霉素-链霉素的极限必需培养基(MEM)中培养人黑素瘤细胞系SK-MEL-28,维持在37℃与5%CO₂下。

[1522] 将SK-MEL-28细胞以2,500细胞/孔在96-孔培养板上的90μL培养基/孔中铺板,使其生长过夜,然后测定。将XIX-3和用于治疗BRAF V600E突变-转移性黑素瘤的威罗菲尼以不同浓度(5种浓度的XIX-3和6种浓度的威罗菲尼的组合)加入到各孔中,将细胞培养物温育72h。将媒介物(H₂O)用作对照,以在媒介物中的恒定百分比测试全部化合物。使用CellTiter⁹⁵_{Aqueous} One Solution Cell Proliferation Assay (Promega)和TECAN

Sunrise培养板读出器测定细胞过度生长。

[1523] 在每次实验中,每个点表示细胞培养中一式三份的平均值。

[1524] 在Bliss独立性模型中评价药物-药物组合效应(Prichard M.N.和 Shipman C.Jr.Antivir.Res.1990 (14) 181-205;Prichard,M.L.等人 Antimicrob Agents Chemother 1993 (37) 540-545)。根据各化合物的剂量响应曲线、使用如下等式计算累加效应的理论值:

[1525] $Z=X+Y(1-X)$ (7)

[1526] 其中:

[1527] -Z表示药物X和Y组合产生的总抑制作用。

[1528] -X和Y表示单独的药物X和Y分别产生的抑制作用。

[1529] 从实际实验表面上扣除理论的累加表面,产生等于组合累加时0 平面的的水平表面。属于高于0平面+20%的表面表示组合的协同作用,低于0平面-20%的表面表示拮抗作用,-20%—+20%表示累加作用。

[1530] 实施例60:使用XIX-3和威罗菲尼组合在黑素瘤A-375细胞系中的协同生长抑制作用研究-参见图3

[1531] 在补充了10%胎牛血清和1%青霉素-链霉素的Dulbecco改进的 Eagle培养基中培养人黑素瘤细胞系A375,维持在37℃与5%CO₂下。

[1532] 将A375细胞以800细胞/孔在96-孔培养板上的90μL培养基/孔中铺板,使其生长过夜,然后测定。将XIX-3和用于治疗BRAF V600E 突变-转移性黑素瘤的威罗菲尼以不同浓度(5种浓度的XIX-3和6种浓度的威罗菲尼的组合)加入到各孔中,将细胞培养物温育72h。将媒介物(H₂O)用作对照,以在媒介物中的恒定百分比测试全部化合物。使用CellTiter⁹⁵[®] Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay (Promega)和TECAN Sunrise培养板读出器测定细胞过度生长。

[1533] 在每次实验中,每个点表示细胞培养中一式三份的平均值。

[1534] 在Bliss独立性模型中评价药物-药物组合效应(Prichard M.N.和 Shipman C.Jr.Antivir.Res.1990 (14) 181-205;Prichard,M.L.等人 Antimicrob Agents Chemother 1993 (37) 540-545)。根据各化合物的剂量响应曲线、使用如下等式计算累加效应的理论值:

[1535] $Z=X+Y(1-X)$ (7)

[1536] 其中:

[1537] -Z表示药物X和Y组合产生的总抑制作用。

[1538] -X和Y表示单独的药物X和Y分别产生的抑制作用。

[1539] 从实际实验表面上扣除理论的累加表面,产生等于组合累加时0 平面的的水平表面。属于高于0平面+20%的表面表示组合的协同作用,低于0平面-20%的表面表示拮抗作用(a surface lower than-20% below the zero plane indicates)。

[1540] 实施例61:使用化合物XII-4在10μM下作为生长抑制的NCI-60结果

[1541] 通用测定方法与实施例55对于化合物XIX-3所述的相同。

[1542] 表12:作为化合物XII-4在10μM下对于不同癌细胞系观察到的生长%得到的结果。

[1543]

癌症	细胞系	在 10 μ M 下的生长百分比
白血病	CCRF-CEM	+++
	K-562	x
	MOLT-4	++
	SR	++++
非小细胞肺	A549/ATCC	++
	HOP-62	+
	HOP-92	++
	NCI-H226	-
	NCI-H23	-
	NCI-H322M	++

[1544]

	NCI-H460	++
	NCI-H522	+
结肠	COLO205	xxxx
	HCC-2998	++++
	HCT-116	+++
	HCT-15	++++
	HT29	x
	KM12	+
	SW-620	++++
CNS	SF-268	+
	SF-295	-
	SF-539	++
	SNB-19	-
	SNB-75	++
	U251	++
黑素瘤	LOX IMVI	++++
	MALME-3M	xxx
	M14	xxxx
	MDA-MB-435	++++
	SK-MEL-2	-
	SK-MEL-28	xxxx
	SK-MEL-5	++++
	UACC-257	xxx
	UACC-62	xxxxx
卵巢	IGROVI	++
	OVCAR-3	-
	OVCAR-5	++

[1545]

	OVCAR-8	-
	NCI/ADR-RES	+
	SK-OV3	-
肾	786-0	++
	A498	+++
	ACHN	+
	CAKI-1	+++
	RXF393	+++
	SN12C	++
	TK-10	-
	UO-31	+++
前列腺	PC-3	+++
	DU-145	-
乳腺	MCF7	++
	MDA-MB-231/ATCC	xx
	HS 578T	+
	BT-549	-
	T-47D	++
	MDA-MB-468	xx

[1546] “-”表示细胞生长 $\% > 80$ “x”表示细胞生长 $0 < \% > -20$ [1547] “+”表示细胞生长 $60 > \% < 80$ “xx”表示细胞生长 $-20 < \% > -40$ [1548] “++”表示细胞生长 $40 > \% < 60$ “xxx”表示细胞生长 $-40 < \% > -60$ [1549] “+++”表示细胞生长 $20 > \% < 40$ “xxxx”表示细胞生长 $-60 < \% > -80$ [1550] “++++”表示细胞生长 $0 > \% < 20$ “xxxxx”表示细胞生长 $\% < -80$

[1551] ND: 未测定

[1552] 实施例62: 使用XXIV-3和阿糖胞苷组合在人白血病MOLM-14细胞系中的协同生长抑制作用研究-参见图4

[1553] 在补充了10%胎牛血清(FBS)和1%青霉素-链霉素的极限必需培养基 α 培养基(MEM)中培养人白血病细胞系MOLM-14, 维持在37℃与5%CO₂下。将30,000细胞在96-孔培养板上的180 μ L MEM 5% FBS 1%P/S中铺板, 然后即刻测定。[1554] 将化合物以不同浓度(5种浓度的XXIV-3和6种浓度的阿糖胞苷的组合)加入到各孔中, 将细胞培养物温育72h。将媒介物(H₂O)用作对照, 以在媒介物中的恒定百分比测试全

部化合物。使用如制造商所述的CellTiter-Glo发光细胞存活率测定法 (Promega, Ref G7571 Madison, WI, USA)、应用Infinite F200 Pro TECAN培养板读出器测定细胞过度生长。

[1555] 在各实验中,每个点表示细胞培养中一式三份的平均值。

[1556] 在 Bliss 独立性模型中评价药物-药物组合效应 (Prichard M.N. 和 Shipman C.Jr. *Antivir. Res.* 1990 (14) 181-205; Prichard, M.L. 等人 *Antimicrob Agents Chemother* 1993 (37) 540-545)。根据各化合物的剂量响应曲线、使用如下等式计算累加效应的理论值:

[1557] $Z = X + Y(1 - X)$ (7)

[1558] 其中:

[1559] -Z 表示药物 X 和 Y 组合产生的总抑制作用。

[1560] -X 和 Y 表示单独的药物 X 和 Y 分别产生的抑制作用。

[1561] 从实际实验表面上扣除理论的累加表面,产生等于组合累加时 0 平面的水平表面。属于高于 0 平面 +20% 的表面表示组合的协同作用,低于 0 平面 -20% 的表面表示拮抗作用, -20% - +20% 表示累加作用。

[1562] 实施例 63: MOLM-14 细胞系中的 ALDH+ 房室 (compartment) 分析

[1563] 在补充了 10% v/v 胎牛血清 (FBS)、1% 青霉素-链霉素的 RPMI-1640 培养基中培养 MOLM-14 细胞系,维持在 37°C 与 5% CO₂ 下。将 10,000 细胞在 96-孔培养板上铺板,然后即刻测定。

[1564] 将每种化合物以不同浓度 (6 种浓度的组合) 加入到各孔中,将细胞培养物温育 48h。将媒介物 (H₂O) 用作对照,以在媒介物中的恒定百分比测试全部化合物。使用如制造商所述的 CellTiter-Glo 发光细胞存活率测定法 (Promega, Ref G7571 Madison, WI, USA)、应用 Centro (Berthold, France) 培养板读出器测定细胞过度生长。

[1565] 在每次实验中,每个点表示细胞培养中一式三份的平均值。

[1566] 使用计算机程序 Graphpad Prism (GraphPad Software, Inc. La Jolla, CA) 分析实验数据,将 EC₅₀ 值测定为将吸光度值降至对于媒介物处理的细胞培养物得到的信号的 50% 所需的化合物剂量。

[1567] 醛脱氢酶 (ALDH) 房室和醛脱氢酶活性高活性水平 (ALDH+) 分析用于检测肿瘤起始细胞 (癌干细胞, CSC) 群。Aldefluor™ 试剂盒测定 (StemCell Technologies) 用于评价药物在如 MOLM-14 急性髓性白血病细胞系群体中对 CSC 细胞的活性。根据制造商所述的方法使用 Aldefluor™ 试剂盒测定法。简言之,在补充了 10% v/v 胎牛血清 (FBS)、1% 青霉素-链霉素的 RPMI-1640 培养基中培养 MOLM-14 细胞系,维持在 37°C 与 5% CO₂ 下。5.10⁵ 细胞用于本测定。以不同浓度加入每种化合物 (参见表 13 和 14), 将细胞培养物温育 72h。将媒介物 (H₂O) 用作对照,在媒介物中的恒定百分比下测试全部化合物。在 37°C 使用 Aldefluor™ 缓冲液测定法将得自细胞培养物的细胞温育 45 分钟,所述测定缓冲液包含 Bodipy™-氨基乙醛 (BAAA) 即荧光 ALDH 底物。ALDH 将荧光底物 BAAA 转化成 Bodipy™-氨基乙酸 (BAA), 其保留在细胞中。主动流出抑制剂存在于 Aldefluor™ 测定缓冲液中,以避免底物产物 ALDH 依赖性转化的 BAA 从细胞中主动流出。荧光信号与细胞中的 ALDH 活性恰好成正比,通过流式细胞计量术测定。阴性对照用于测定背景荧光水平。为了这样的目的,4-(N,N-二乙氨基)-苯甲醛 (DEAB) 用作

选择性ALDH抑制剂。使用**LIVE/DEAD®**Fixable Far Red Dead Cell Stain Kit (Invitrogen) 进行活细胞计数。使用计算机程序Graphpad Prism (GraphPad软件, Inc. La Jolla, CA) 分析实验数据, 将EC₅₀值测定为将吸光度值降至对于媒介物处理的细胞培养物得到的信号的50%所需的化合物剂量。

[1568] 表13: 在化合物XIII-8和XIX-3^a的存在下MOLM-14细胞系的生长抑制测定 (EC₅₀, μM)

[1569]		阿糖胞苷	XIII-8	XIX-3
	EC ₅₀ (μM) ^b	1	6	22

[1570] ^a: 得自实施例63中所述方法的EC₅₀

[1571] ^b: 每个点表示细胞培养中一式三份的平均值

[1572] 表14: 通过化合物XIX-3采用AldefluorTM试剂盒测定法的MOLM-14 细胞系中的ALDH群减少

	媒介物	阿糖胞苷		XIX-3				
		H ₂ O	1 μM	3 μM	5 μM	10 μM	20 μM	40 μM
[1573]	Aldefluor™ 阳性 CSCs (% 对照)	100	130	116	86	66	42	25

[1574] 化合物XIX-3在AldefluorTM测定法中以在MOLM-14细胞系中的剂量依赖性方式减少了CSCs比例, 而阿糖胞苷即使在3-倍于其 EC₅₀下对于CSCs也无活性。

[1575] 表15: 通过化合物XIII-8采用AldefluorTM试剂盒测定法的 MOLM-14细胞系中的ALDH群减少

[1576]	Aldefluor™ 阳性 CSCs (%) 对照)	媒介物	阿糖胞苷		XIII-8			
		H ₂ O	1 μM	3 μM	5 μM	10 μM	20 μM	40 μM
		100	130	116	84	83	58	23

[1577] 化合物XIII-8在AldefluorTM测定法中以在MOLM-14细胞系中的剂量依赖性方式减少了CSCs比例, 而阿糖胞苷即使在3-倍于其 EC₅₀下对于CSCs也无活性。

[1578] 实施例64: XIX-2荷载的纳米粒的制备-参见图5

[1579] 可以通过简单乳化技术制备纳米粒。简言之, 将PLGA和/或 PLGA-PEG或PLGA衍生的用于靶向细胞的共聚物溶于有机溶剂, 优选、但不限于: 二氯甲烷、乙酸乙酯 (与水不能混溶的有机溶剂, 用于乳剂制备)。将活性化合物或与另一种药物组合的活性化合物和制剂添加剂加入到该溶液中 (为粉末形式或无机溶液形式)。加入水溶液 (例如1%胆酸钠、2%聚乙

烯醇),然后将得到的混合物超声处理15-30 秒(70W,2-5ml)。将得到的乳剂在搅拌下滴加到水溶液中(例如0.3%胆酸钠),将得到的混合物在37℃搅拌用于溶剂蒸发。

[1580] 同样可以根据纳米沉淀(nanoprecipitation)法(界面沉积技术)制备纳米粒。为了该目的,将单独的活性化合物或其与另一种药物的组合在搅拌下溶于PLGA和/或PLGA-PEG或PLGA衍生物的用于靶向细胞的共聚物的有机溶液(优选、但不限于丙酮)。将得到的有机溶液缓慢地加入到水溶液中(例如使用注射泵),然后通过蒸发除去有机溶剂。

[1581] 可以通过大小排阻色谱法从溶液中除去未包裹的药物。过滤包含纳米粒和游离药物的溶液(例如孔径1.2 μ m),然后在4℃超离心。然后将得到的纳米粒混悬于超纯水中,真空冷冻干燥,可以通过Co⁶⁰照射灭菌。

[1582] 根据另外部分所述的一般方法(例如,参见Kumar,K.等人J. Controlled Release 2013 (171) pp 208-215和Danhier,F.等人Int.J. Pharm.2010 (392) pp 20-28),制备化合物XIX-2的纳米粒 PLGA-PLGAPEG (70/30,w/w)制剂。简言之,通过O/W乳剂-溶剂蒸发技术制备XIX-2荷载的PLGA(L:G 50:50,Mw 7,000-17,000,酸终止的)和PLGA-PEG(L:G 50:50,15%PEG,PLGA Mw 28,000;PEG Mw 5,000)纳米粒。将35mg PLGA聚合物和15mg PLGA-PEG聚合物溶于1ml XIX-2在二氯甲烷中的溶液(10mg/ml),涡旋,得到均匀 PLGA-PLGAPEG溶液,然后加入2ml 1%胆酸钠水溶液,在70W 超声处理得到的双相系统(Branson超声波仪,USA)15s。在37℃将该乳剂滴加到100ml 1%胆酸钠水溶液中,以600rpm搅拌1h。然后以 10,000t.min⁻¹和在4℃通过离心(Avanti-JE离心机,Beckman coulter, USA)60min用蒸馏水洗涤2次。采集上清液,以评价XIX-2的包裹效率。采样相同方法制备空纳米粒,除外在制剂制备过程中添加 XIX-2。可以将颗粒储存在溶液在+4℃下,或然后冷冻干燥(Labconco, USA),储存在4℃下至进一步使用为止。

[1583] 粒度、多分散性和 ζ 电位评价:通过动态光散射测定 PLGA-PLGAPEG:XIX-2纳米粒的粒度和多分散性指数(PDI),使用 ζ 电位分析仪(NanoSizer Zeta Series,Malvern Instruments,Malvern, UK)测定 ζ 电位。

[1584] 包裹相邻评估了包裹在PLGA-PLGAPEG纳米粒中的XIX-2的量。上清液用于测定未包裹的XIX-2。将纳米粒溶于1ml流动相以评价包裹的XIX-2。带有二极管阵列检测器和多波长检测器的HPLC系统(Waters Breeze)用于定量上清液和纳米粒中的XIX-2。所用的柱是EC 125/4 Nucleodur 100-5 C18 ec(Macherey-Nagel,DE)。用A: H₂O-0.1%HCO₂H,B:MeCN-0.1%HCO₂H组成的流动相洗脱系列稀释液中的样品(25 μ l)。洗脱条件包含线性梯度(分钟/%B):0/10%B, 0.5/10%B,2.5/90%B,4.0/90%B。流速1ml min。在257nm进行检测,XIX-2的保留时间为3.1min。

[1585] 批内测定和批间测定测量值的变异系数(CV)在5%范围内。通过 [所用的XIX-2-XIX-2未包裹的)/所用的XIX-2]x 100给出XIX-2 的包裹效率,计算XIX-2收率。

[1586] 表16:图5中所述的PLGA-PLGAPEG纳米粒中XIX-2的包裹效率

[1587]	化合物	XIX-2 在纳米粒分散体 中的浓度	包裹效率 ^a	载量 ^b
	XIX-2	3.21 mM	9.4%	2.5%

[1588] ^a: [所用的XIX-2-未包裹的XIX-2)/所用的XIX-2]x 100

[1589] ^b: [包裹的XIX-2/所用的PLGA-PLGAPEG] x 100

[1590] 实施例65: 化合物XII-3、XII-4、XIX-2、XIX-3、XXIV-2、XXIV-3、XLV-1的¹H NMR光谱 (参见图6-17)。

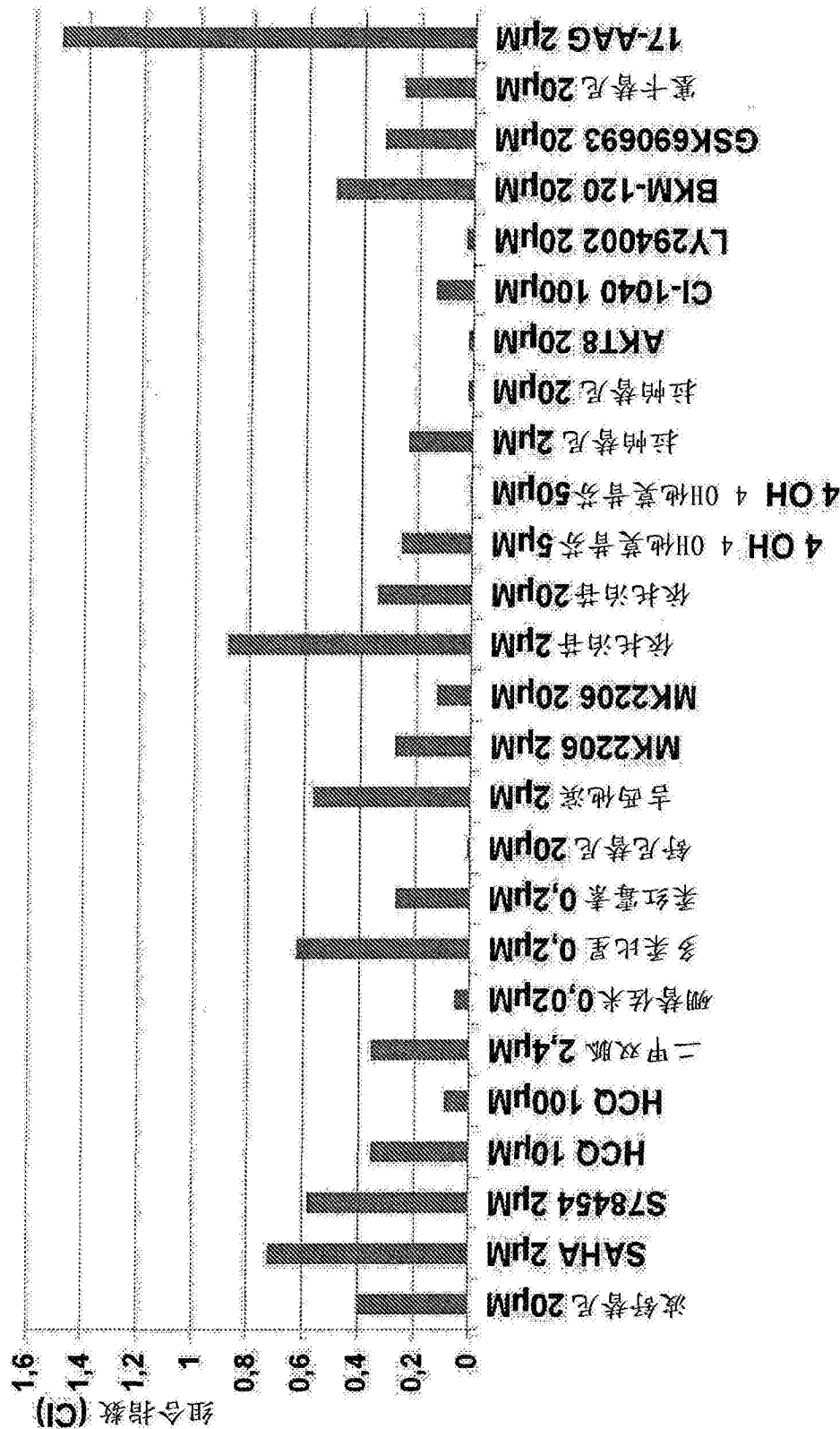


图1

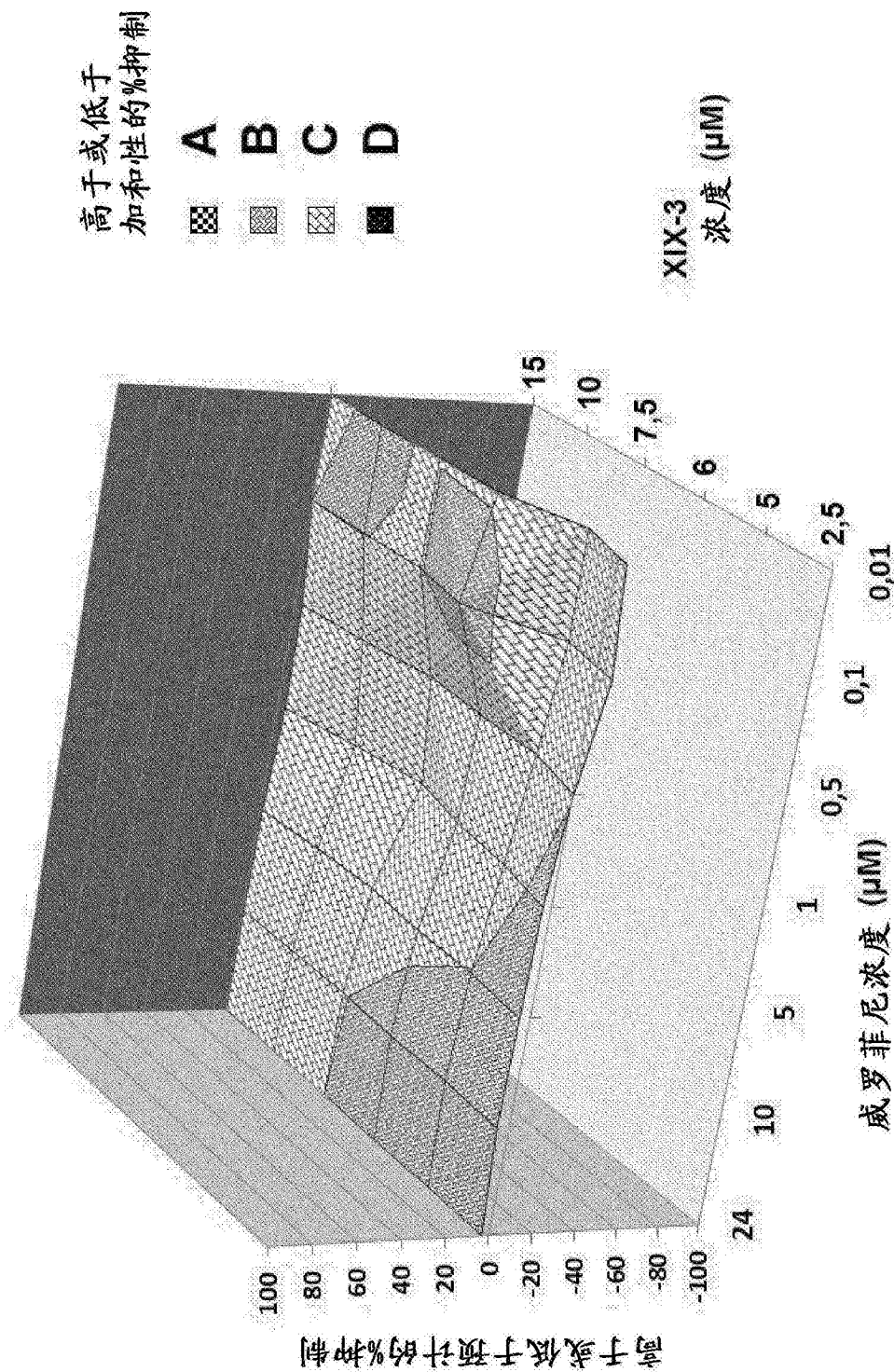


图2

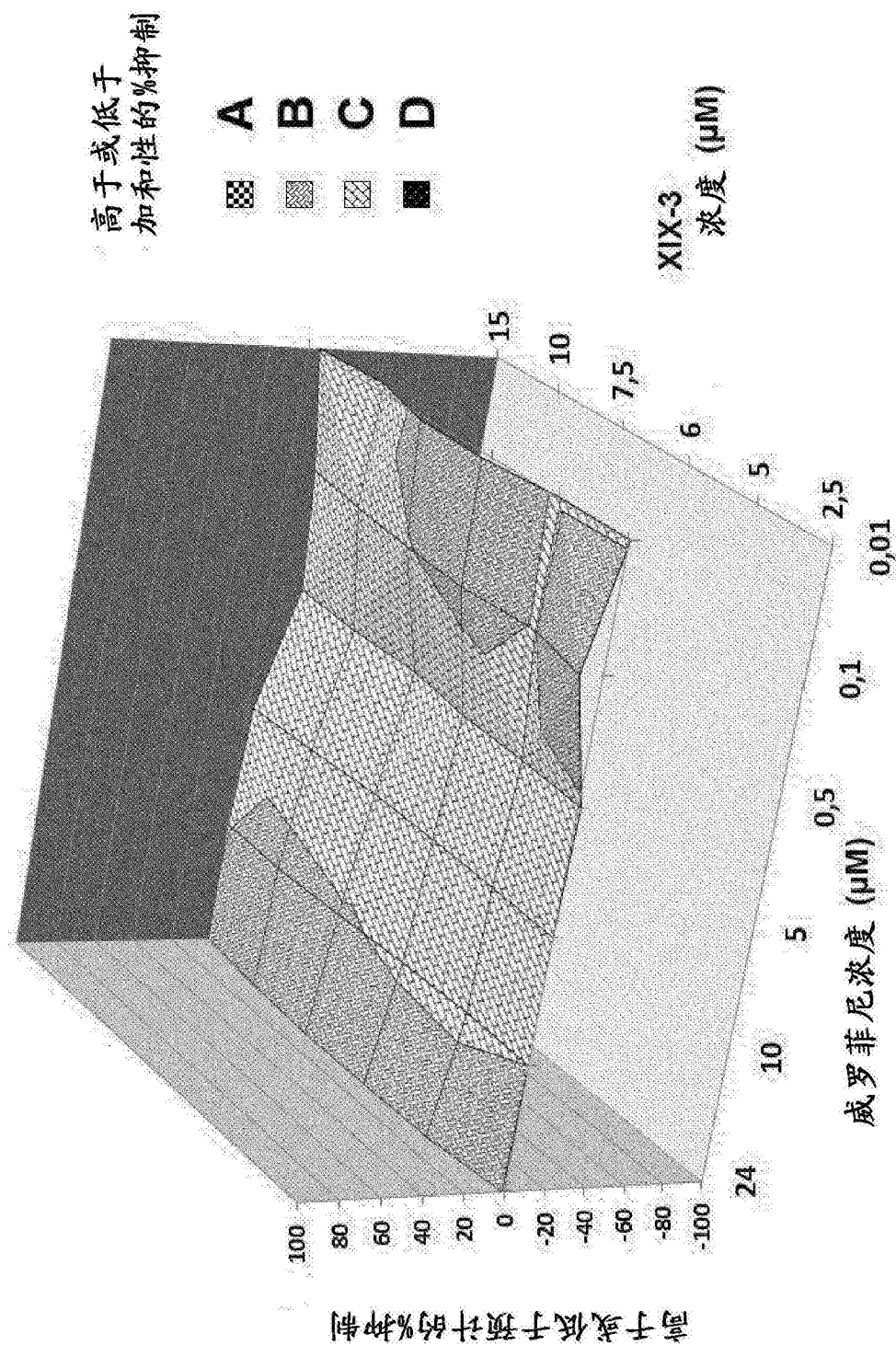


图3

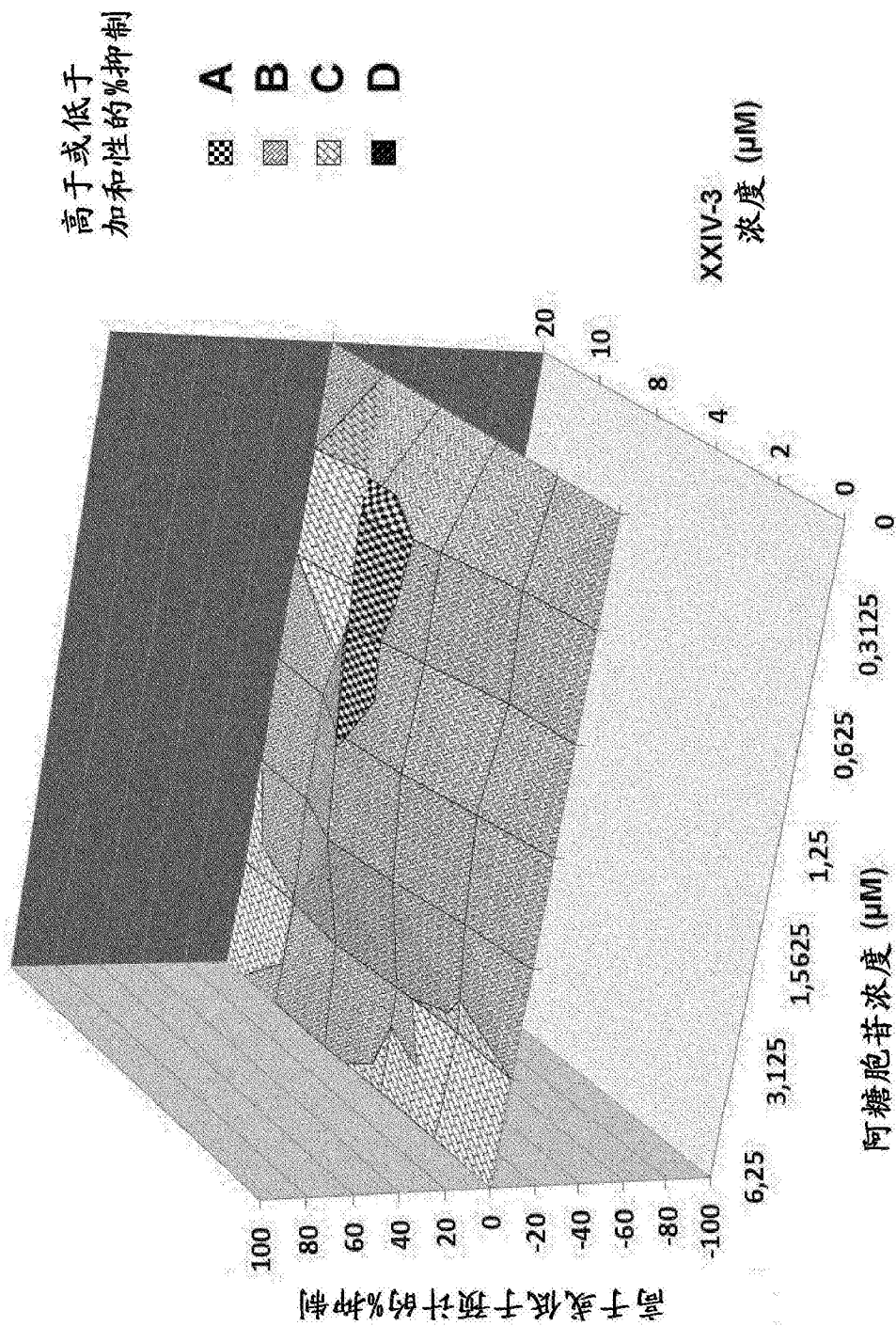


图4

Z-平均值 (d.nm):173.1		大小 (d.nm...)	宽度 (d.n...
Pdl:0.103		峰 1: 193.6	100.0
截距 :0.953		2: 0.000	0.000
		3: 0.000	0.000

结果质量：良好

使用强度的大小分布

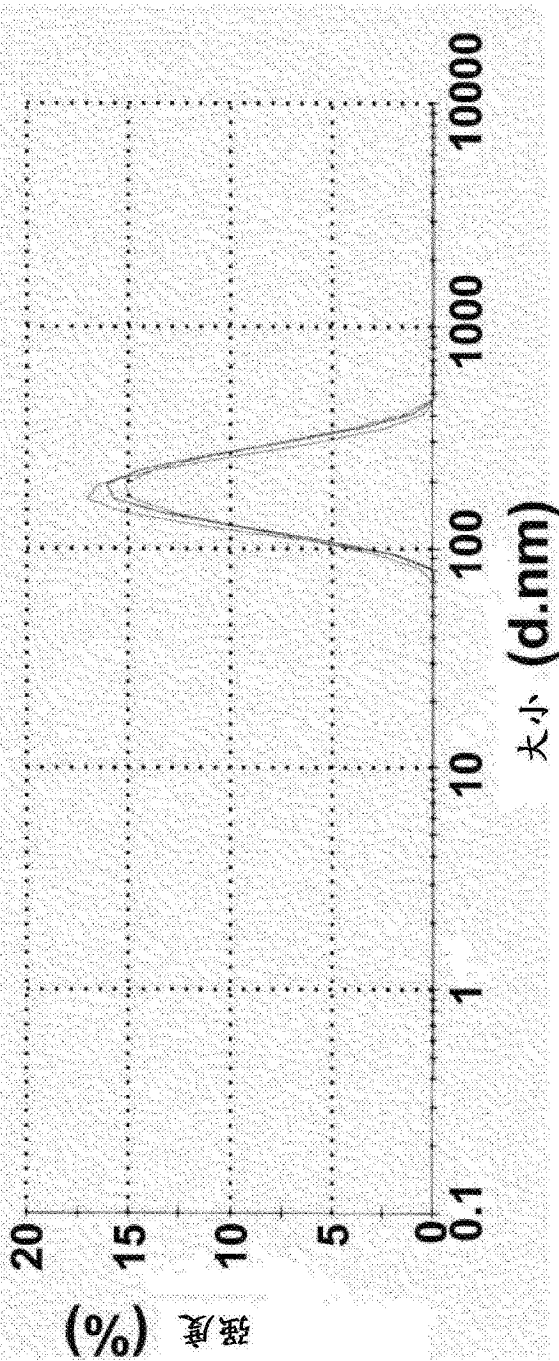


图5

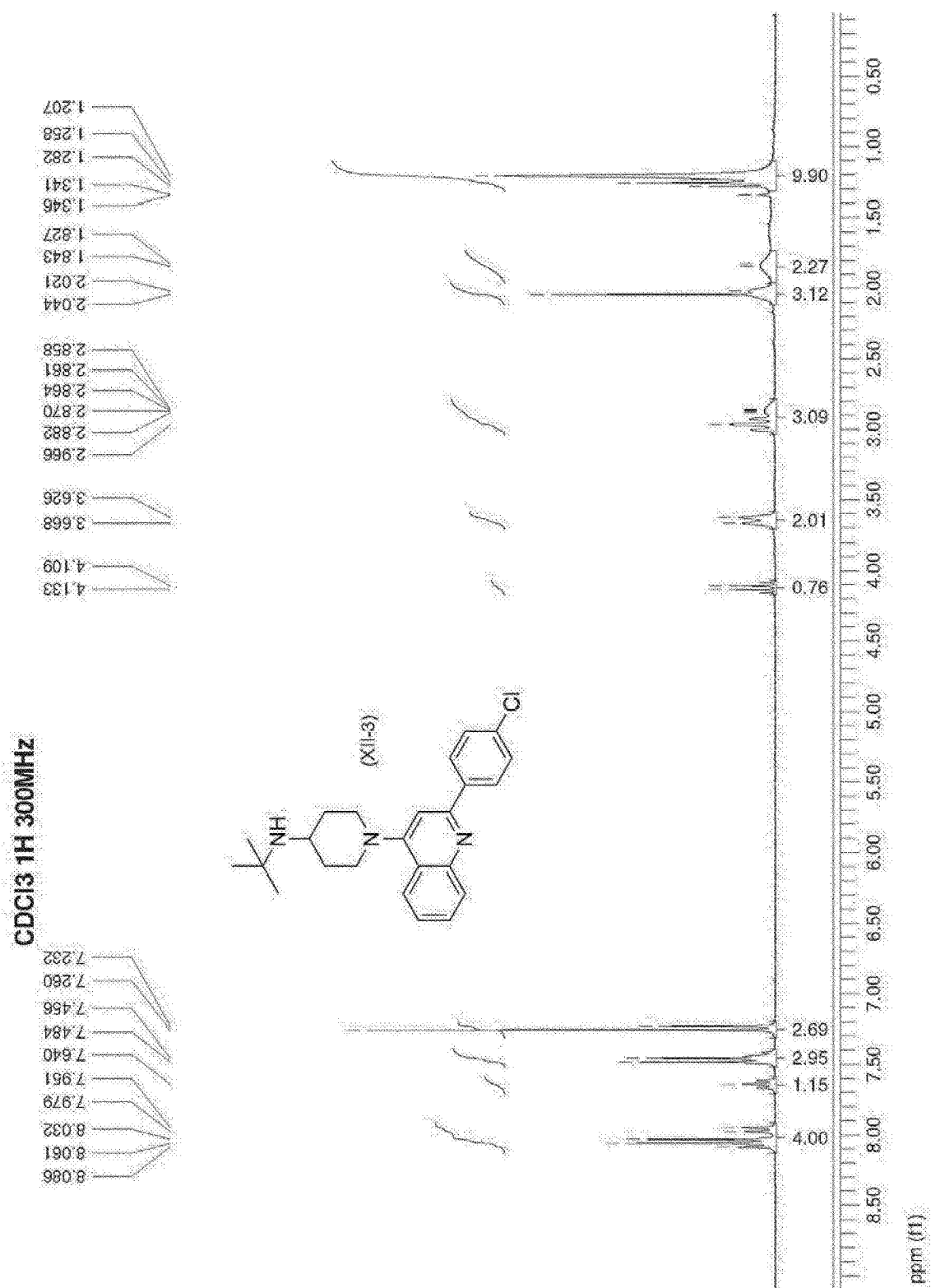


图6

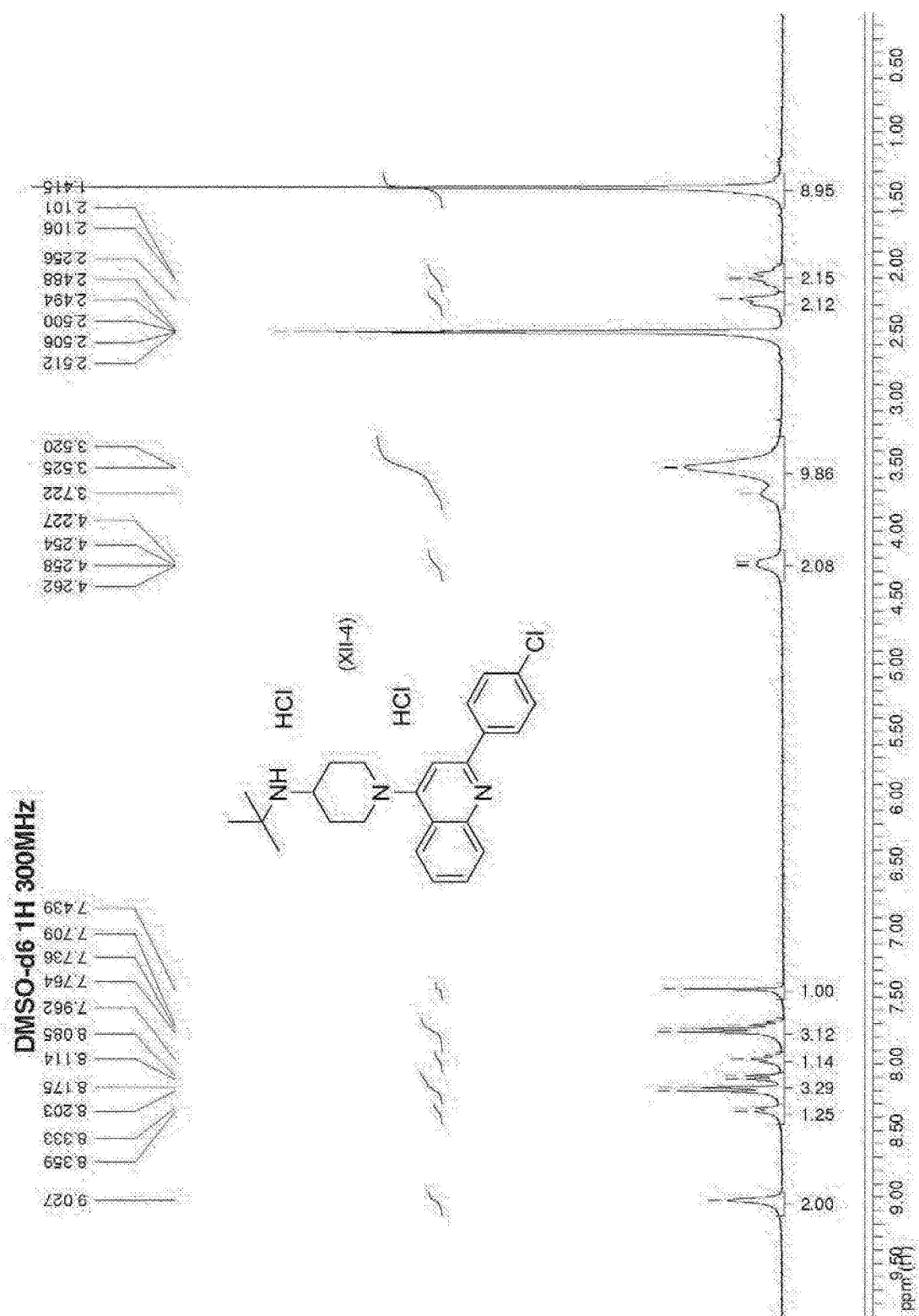


图7

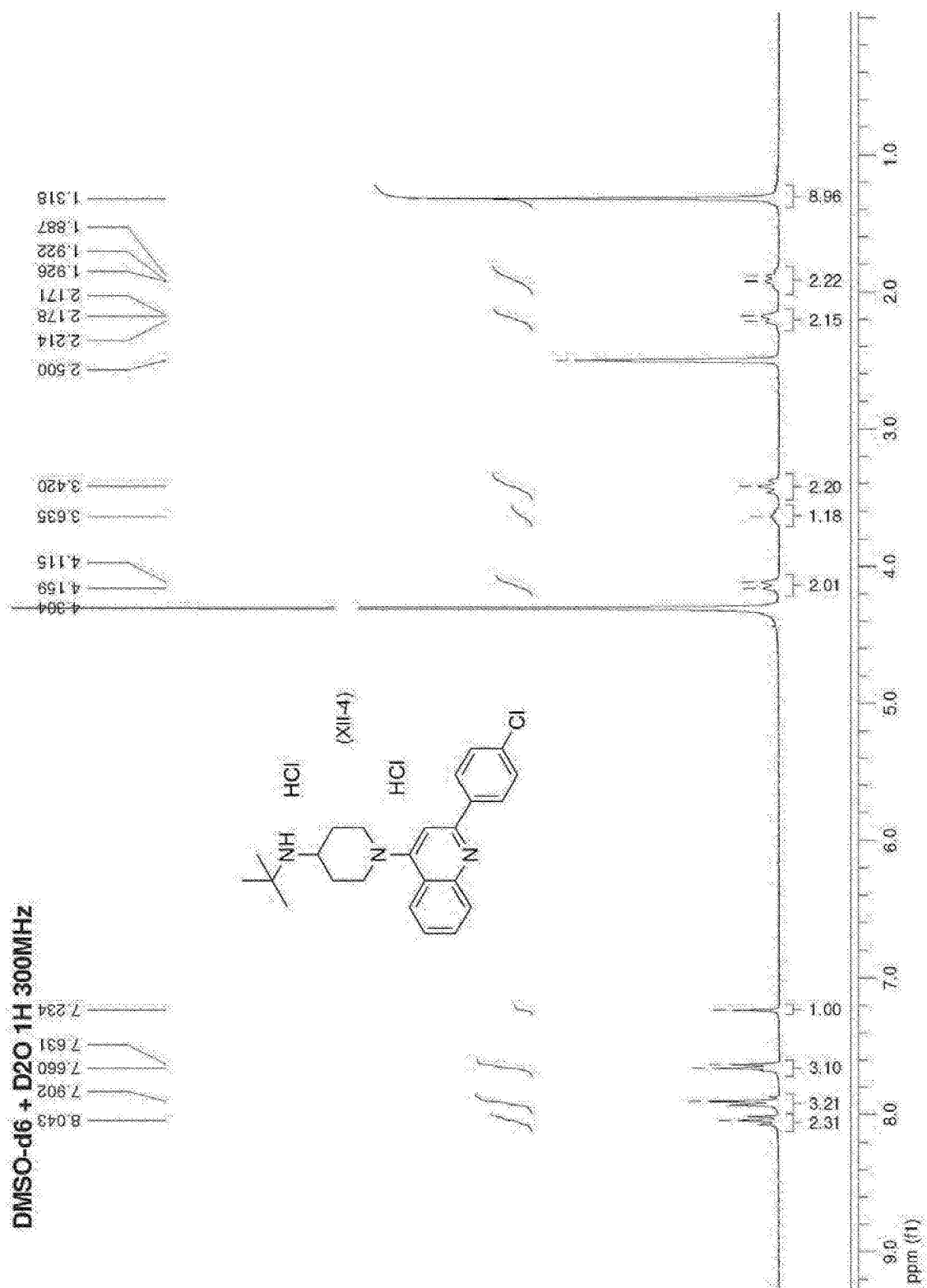
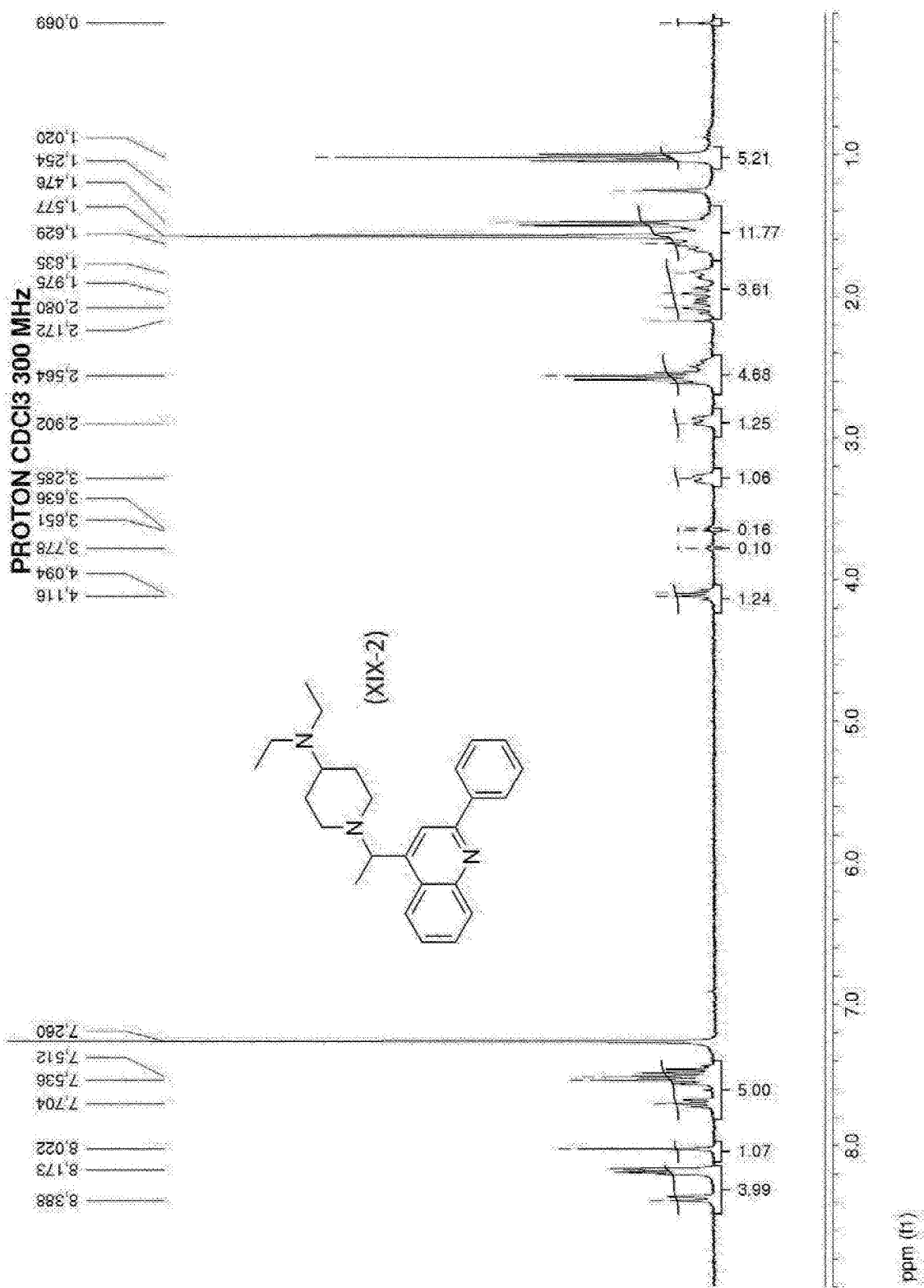


图8



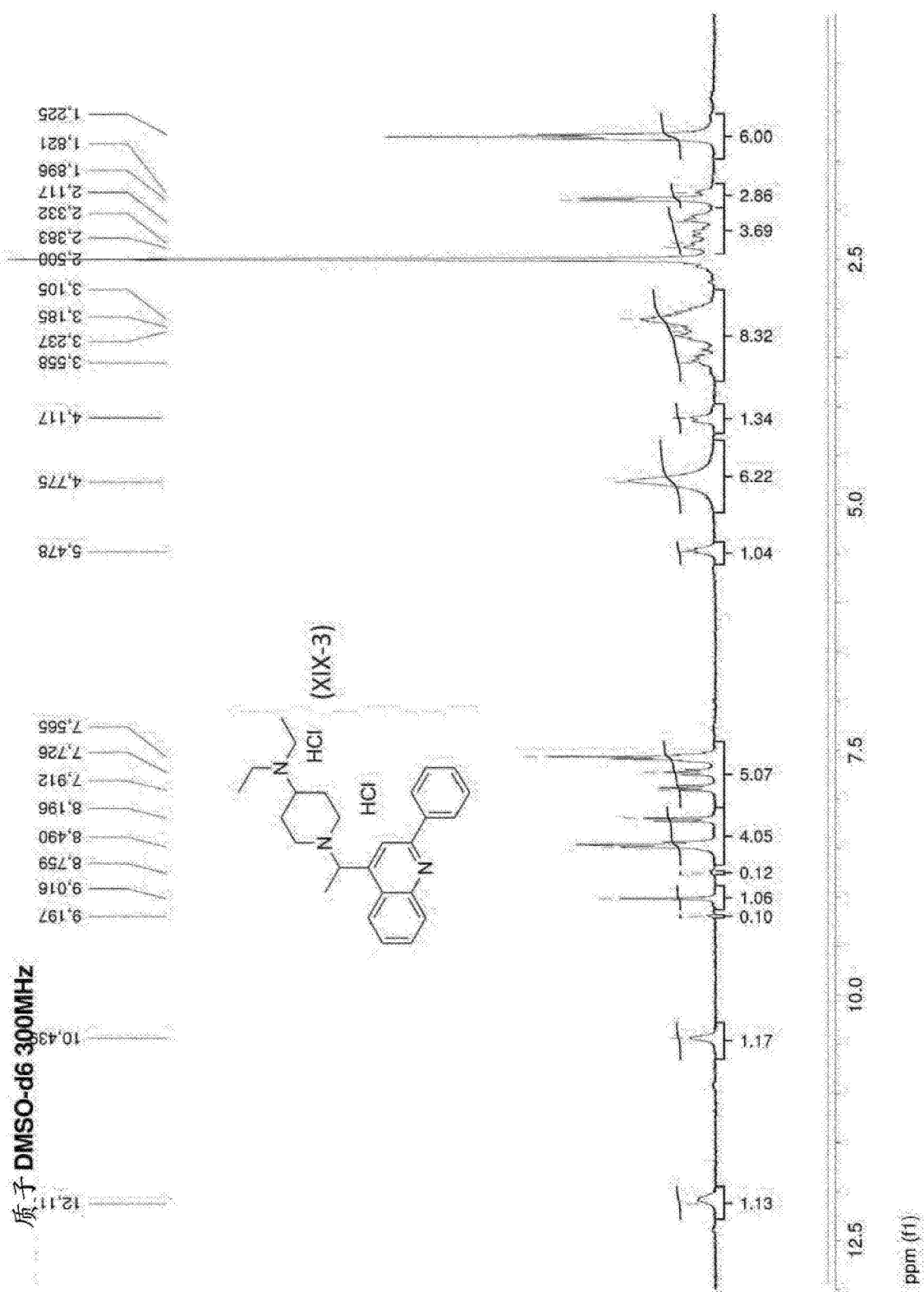


图10

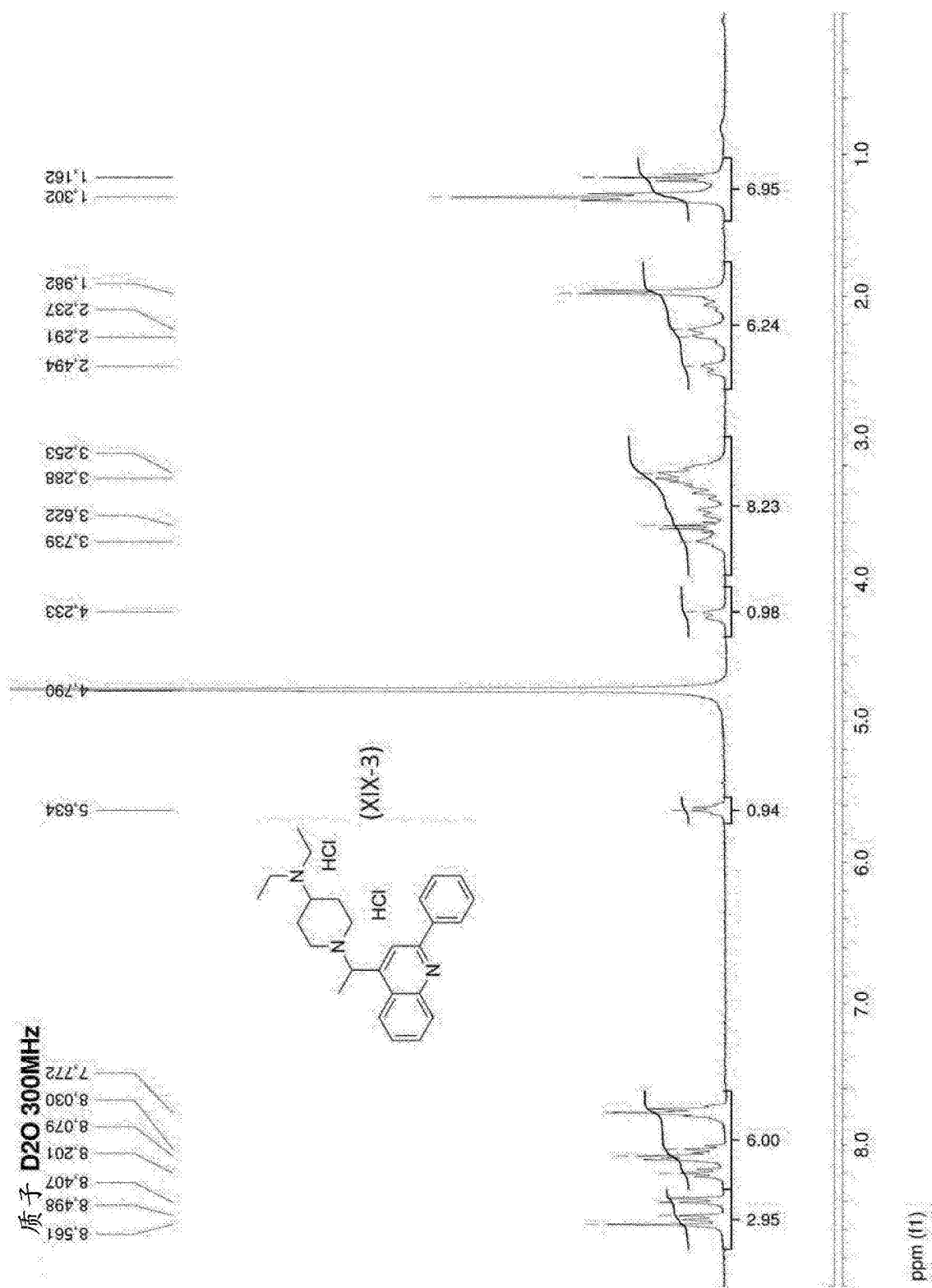


图11

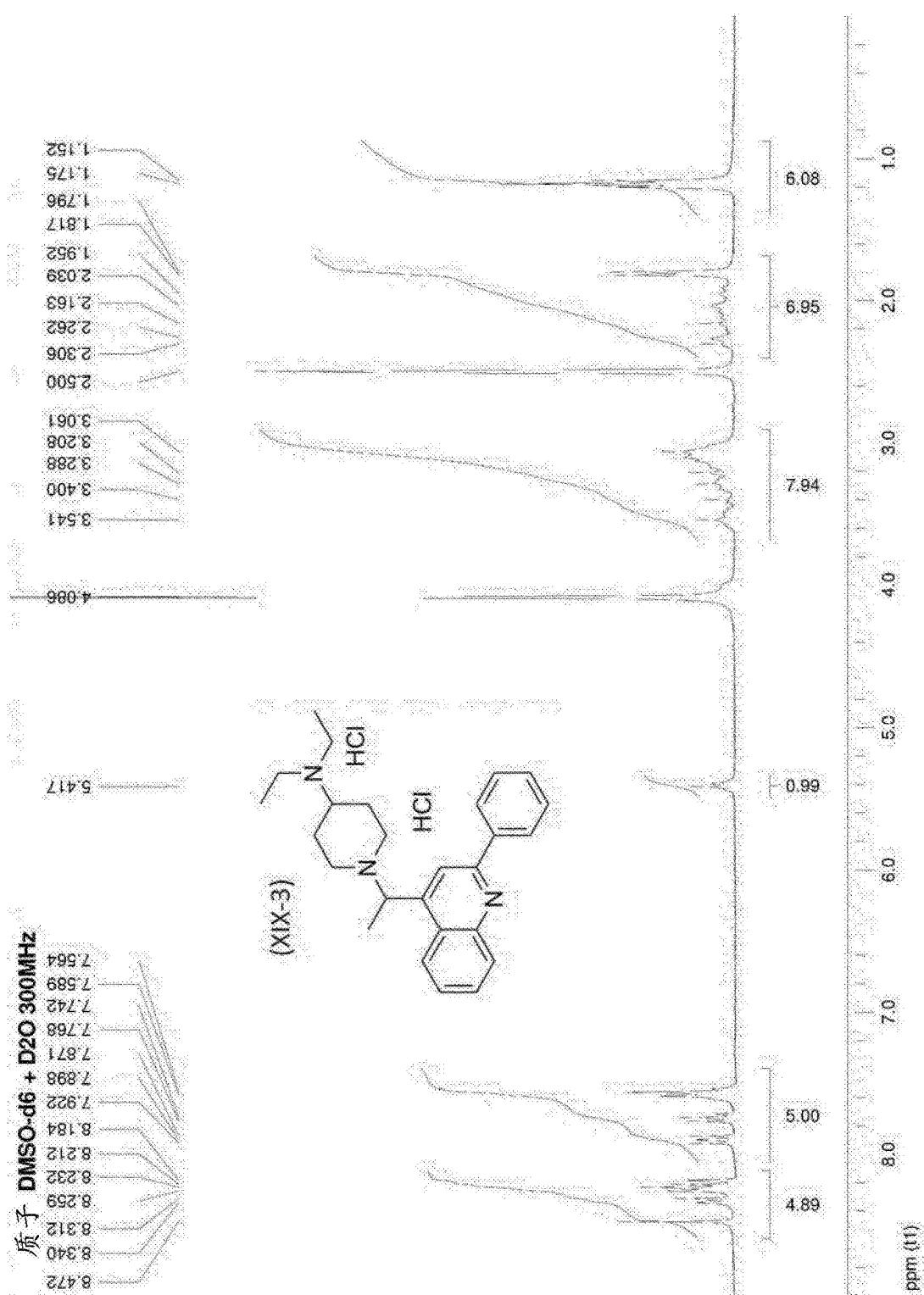


图12

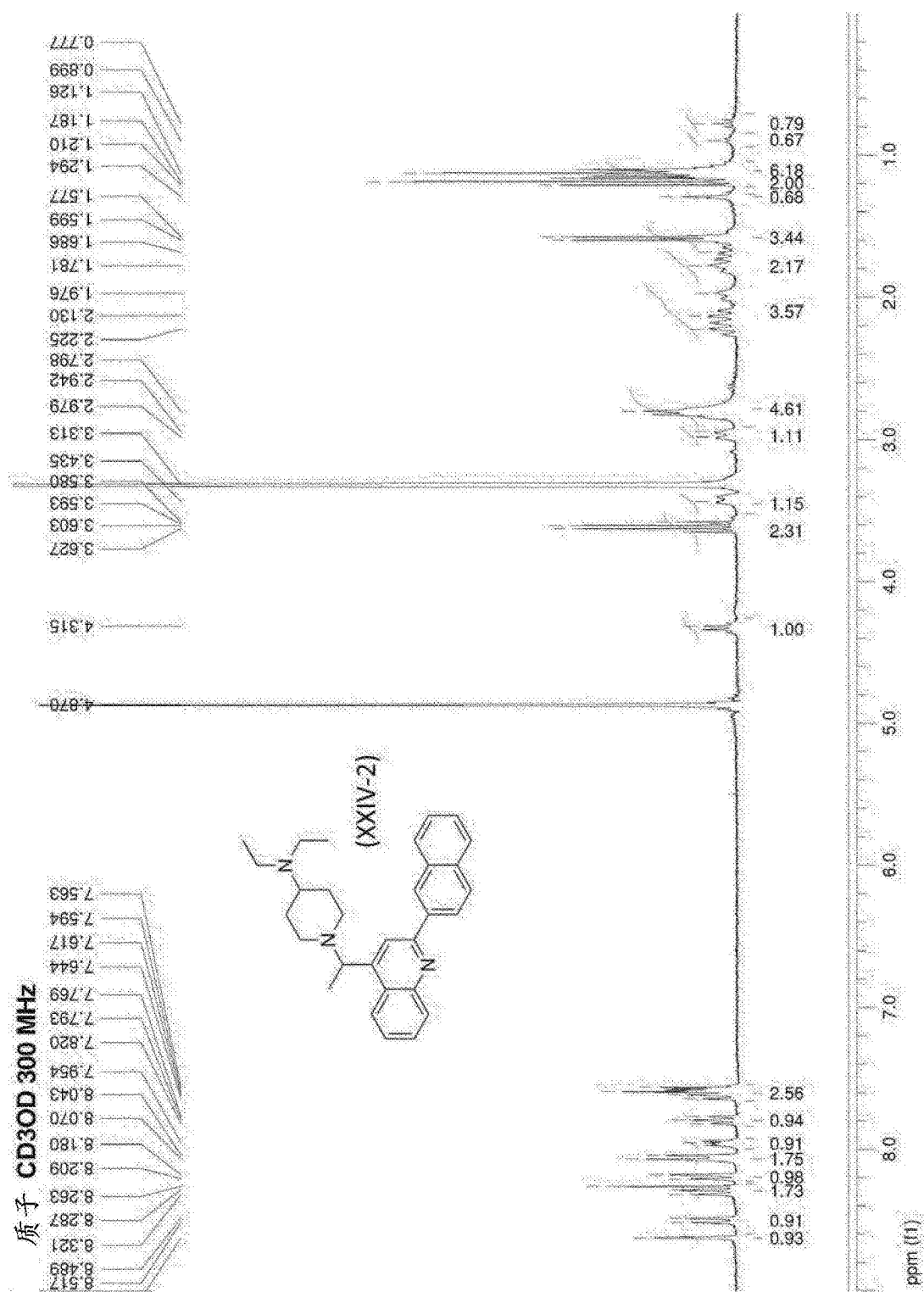


图13

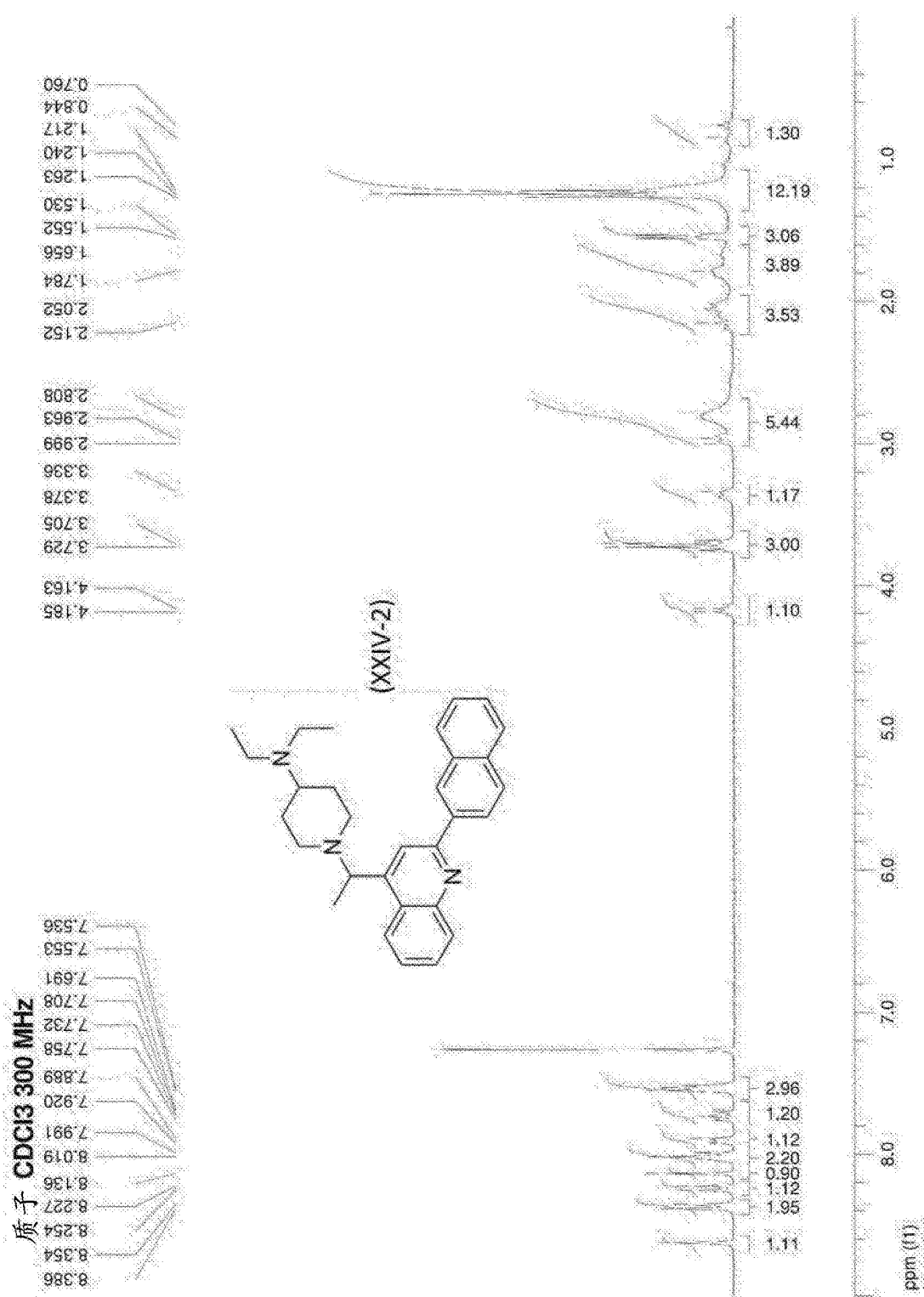


图14

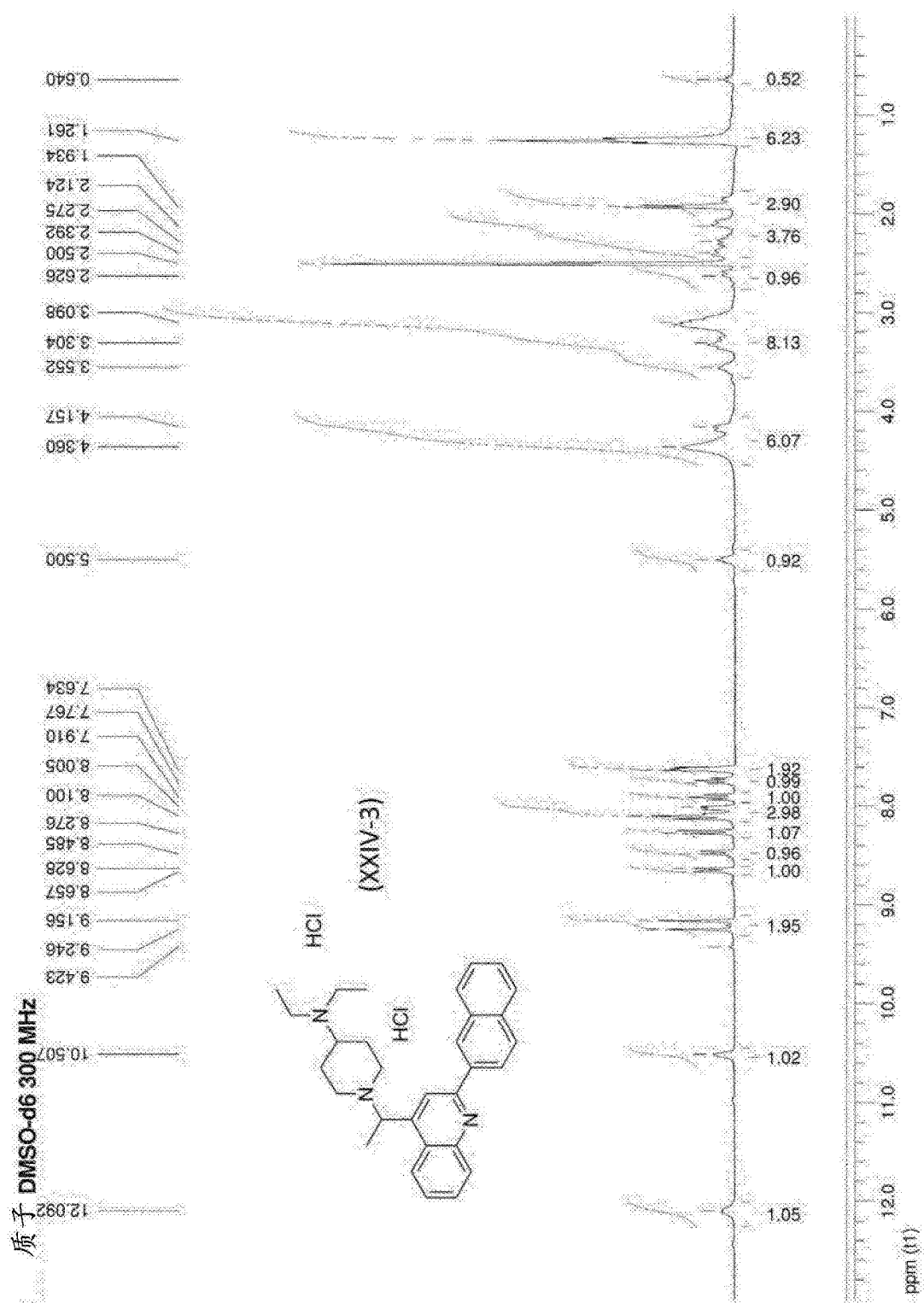


图15

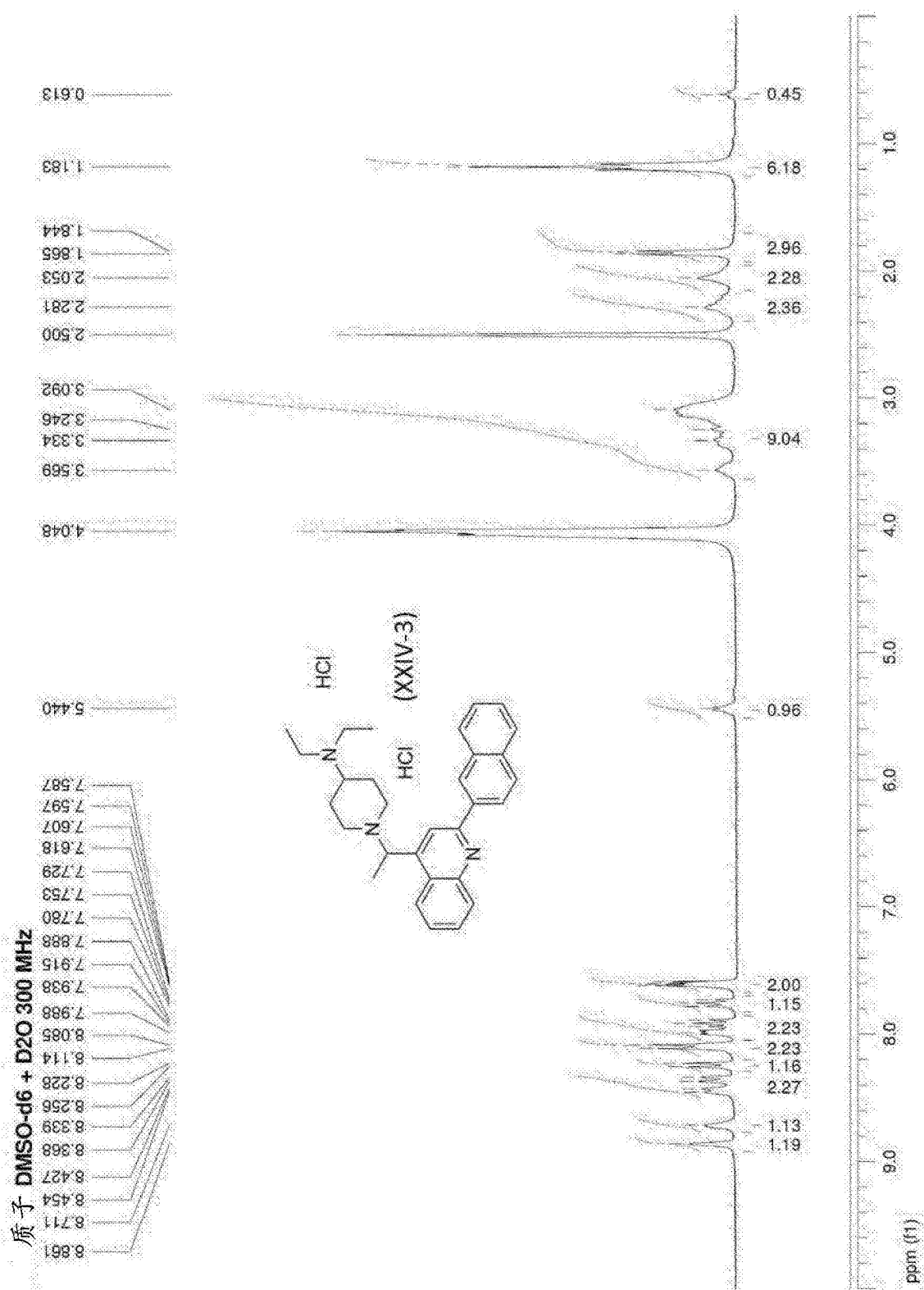


图16

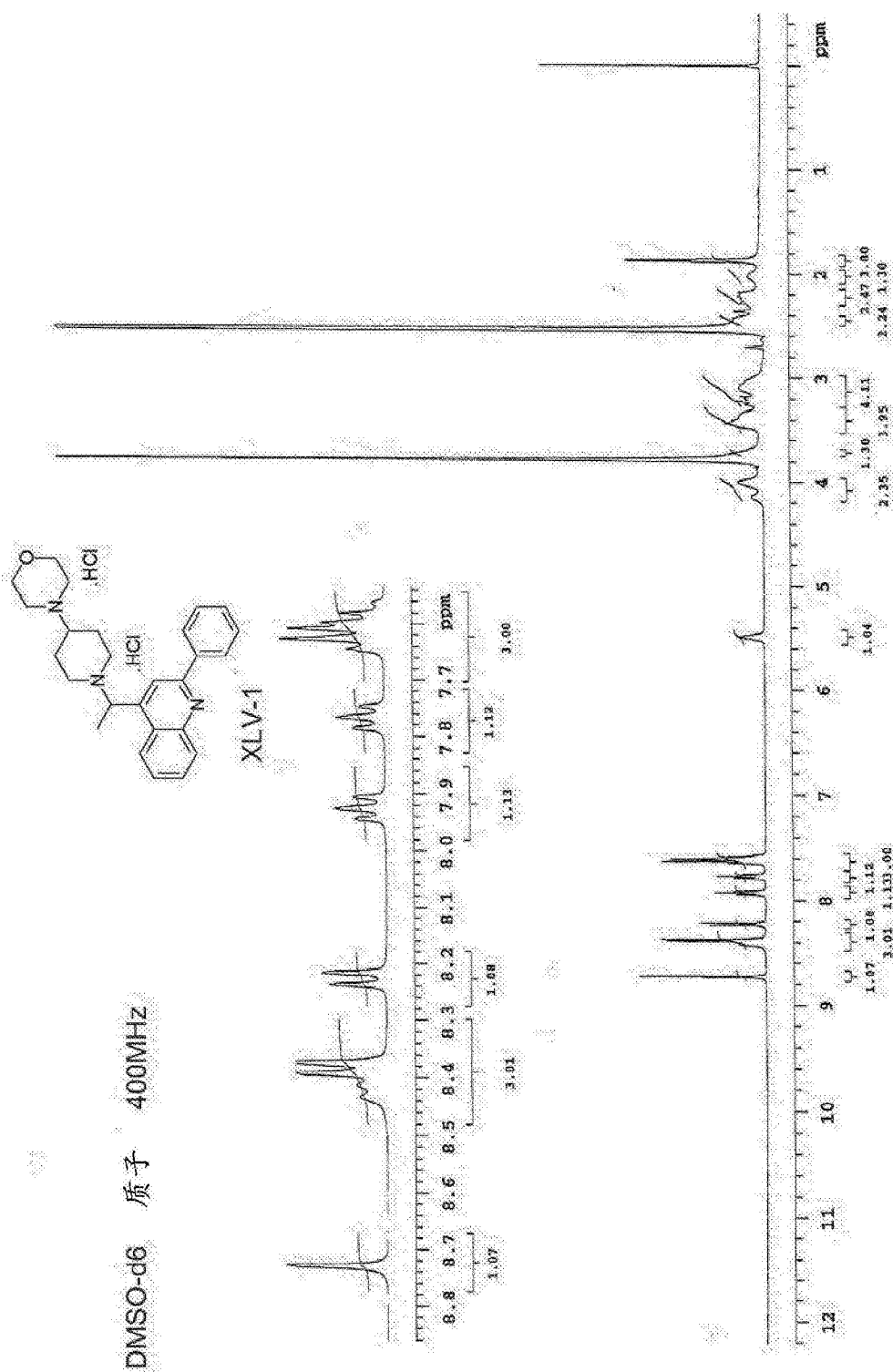


图17