

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发 明 专 利 说 明 书

专利号 ZL 00817019.3

C07D401/14

C07D413/14

A61K 31/495

A61P 35/00

A61P 29/00

[45] 授权公告日 2005 年 8 月 3 日

[11] 授权公告号 CN 1213045C

[22] 申请日 2000.10.16 [21] 申请号 00817019.3

[30] 优先权

[32] 1999.10.19 [33] US [31] 60/160,356

[86] 国际申请 PCT/US2000/028625 2000.10.16

[87] 国际公布 WO2001/029025 英 2001.4.26

[85] 进入国家阶段日期 2002.6.11

[71] 专利权人 麦克公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 K·L·阿林顿 M·T·比洛德奥

M·E·弗拉利 G·D·哈特曼

W·F·霍夫曼 R·W·亨加特

Y·金

审查员 戴年珍

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 马崇德 刘 冬

权利要求书 4 页 说明书 108 页

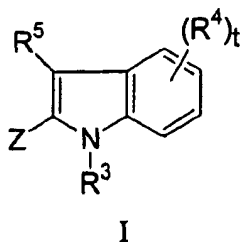
[54] 发明名称 酪氨酸激酶抑制剂

[57] 摘要

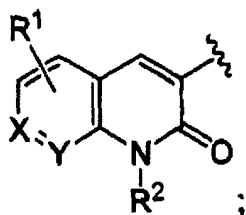
本发明涉及抑制、调节和/或调制酪氨酸激酶信号转导的化合物, 含有这些化合物的组合物, 以及使用这些化合物治疗哺乳动物的酪氨酸激酶 - 依赖性疾病和病症, 如血管生成、癌症、肿瘤生长、动脉粥样硬化、与老年有关的视网膜黄斑变性、糖尿病性视网膜病、炎症疾病等的方法。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种式 I 化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体:



5 其中
Z 为



a 是 0 或 1;

b 是 0 或 1;

10 m 是 0、1 或 2;

t 是 1;

X=Y 为 C=C;

R¹ 和 R⁵ 独立为 H;

R² 和 R³ 独立为 H;

15 R⁴ 选自:

- 1) OC₁-C₆ 亚烷基 NR⁷R⁸,
- 2) (C=O)_aC₀-C₆ 亚烷基-Q, 其中 Q 为 H、OH、CO₂H 或 OC₁-C₆ 烷基,
- 3) OC₀-C₆ 亚烷基-杂环基, 其中杂环基任选由选自 R^{6a} 的 1-3 个取代基取代,
- 4) C₀-C₆ 亚烷基 NR⁷R⁸,

- 5) $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, 和
 6) $\text{OC}_1\text{-C}_3$ 亚烷基- $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$;

R^{6a} 选自:

- 1) $(\text{C}=\text{O})_r\text{O}_s(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ 烷基, 其中 r 和 s 独立为 0 或 1,
- 2) $\text{O}_r(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 全氟烷基, 其中 r 为 0 或 1,
- 3) $(\text{C}_0\text{-C}_6)$ 亚烷基- $\text{S}(\text{O})_m\text{R}^a$, 其中 m 为 0、1 或 2,
- 4) 氧代基,
- 5) OH ,
- 6) 卤代基,
- 7) CN ,
- 8) $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 烯基,
- 9) $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 炔基,
- 10) $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 环烷基,
- 11) $(\text{C}_0\text{-C}_6)$ 亚烷基-芳基,
- 12) $(\text{C}_0\text{-C}_6)$ 亚烷基-杂环基,
- 13) $(\text{C}_0\text{-C}_6)$ 亚烷基- $\text{N}(\text{R}^b)_2$,
- 14) $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$,
- 15) $(\text{C}_0\text{-C}_6)$ 亚烷基- CO_2R^a ,
- 16) $\text{C}(\text{O})\text{H}$, 和
- 17) $(\text{C}_0\text{-C}_6)$ 亚烷基- CO_2H ,

所述烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基和杂环基由选自以下的最多可达 3 个取代基任选取代: R^b 、 OH 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基、卤素、 CO_2H 、 CN 、 $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、氧代基和 $\text{N}(\text{R}^b)_2$;

5 R^7 和 R^8 独立选自:

- 1) H ,
- 2) $(\text{C}=\text{O})\text{O}_b\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基,
- 3) $(\text{C}=\text{O})\text{O}_b\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基,
- 4) $(\text{C}=\text{O})\text{O}_b$ 芳基,

- 5) (C=O)O₆ 杂环基,
- 6) C₁-C₁₀ 烷基,
- 7) 芳基,
- 8) C₂-C₆ 烯基,
- 9) C₂-C₆ 炔基,
- 10) 杂环基,
- 11) C₃-C₆ 环烷基,
- 12) SO₂R^a, 和
- 13) (C=O)NR^b₂,

所述烷基、环烷基、芳基、杂环基、烯基和炔基由选自 R^{6a} 的一个或一个以上的取代基任选取代, 或

- 5 R⁷和R⁸可以与它们连接的氮原子一起形成每个环具有 5-7 个成员并且除了该氮原子外, 还任选含有一个或两个选自 N、O 和 S 的另外的杂原子的单环或双环杂环, 所述单环或双环杂环由选自 R^{6a} 的一个或一个以上的取代基任选取代;

R^a 为(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基、芳基或杂环基; 和

R^b 为 H、(C₁-C₆)烷基、芳基、杂环基、(C₃-C₆)环烷基、(C=O)OC₁-C₆ 烷基、(C=O)C₁-C₆ 烷基或 S(O)₂ R^a;

- 10 “芳基”指任何稳定的、在每个环中有不超过 7 个碳原子的单环或双环, 其中至少一个是芳族; 且

“杂环基”指含有 1-4 个选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-至 10-元芳族或非芳族杂环, 并包括双环基团。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 选自:

- 3-{5-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-1H-吡啶-2-基}-1H-喹啉-2-酮;
 3-(5-{2-[(2-甲氧基乙基)氨基]乙氧基}-1H-吡啶-2-基)-2(1H)-喹啉酮;
 3-[5-(2-{(2-甲氧基乙基)[(2-甲氧基-5-嘧啶基)甲基]氨基}乙氧基)-1H-吡啶-2-基]-2(1H)-喹啉酮;
 3-(5-{[(2S,4R)-4-甲氧基吡咯烷基]甲氧基}-1H-吡啶-2-基)-2(1H)-喹

啉酮;

3-[5-({(2S,4R)-4-甲氧基-1-[(2-甲基-5-嘧啶基)甲基]吡咯烷基}甲氧基)-1H-吡啶-2-基]-2(1H)-喹啉酮;

1-(2-{[2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吡啶-5-基]氧基}乙基)-4-哌啶甲酸乙酯;

1-(2-{[2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吡啶-5-基]氧基}乙基)-4-哌啶甲酸;

3-[5-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1H-喹啉-2-酮;

3-[5-(4-甲磺酰基-1-氧基-哌嗪-1-基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1H-喹啉-2-酮;

3-[5-(4-乙酰基-哌嗪-1-基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1H-喹啉-2-酮;

3-[5-(1-哌嗪基羰基)-1H-吡啶-2-基]-2(1H)-喹啉酮;

3-{5-[(4-甲基-1-哌嗪基)羰基]-1H-吡啶-2-基}-2(1H)-喹啉酮;

N-{[2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吡啶-5-基]甲基}-4-哌啶甲酰胺;

3-{5-[1-(4-吗啉基)乙基]-1H-吡啶-2-基}-2(1H)-喹啉酮;

3-{5-[1-(1-吡咯烷基)乙基]-1H-吡啶-2-基}-2(1H)-喹啉酮;

3-{5-[1-(4-乙酰基-1-哌嗪基)乙基]-1H-吡啶-2-基}-2(1H)-喹啉酮;

4-氨基-N-[2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吡啶-5-基]-1-哌啶甲酰胺; 和

4-氨基-N-{[2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吡啶-5-基]甲基}-1-哌啶甲酰胺,

或其药学上可接受的盐或立体异构体。

3. 一种药用组合物, 它包含根据权利要求 1 的化合物和药学上可接受的载体。

酪氨酸激酶抑制剂

5 相关申请

本申请根据 35 U.S.C. § 119(e), 要求 1999 年 10 月 19 日提交的美国临时申请 60/160356 的优先权。

发明背景

10 本发明涉及抑制、调节和/或调制酪氨酸激酶信号转导的化合物, 含有这些化合物的组合物, 以及使用这些化合物治疗哺乳动物的酪氨酸激酶-依赖性疾病和病症, 如血管生成、癌症、肿瘤生长、动脉粥样硬化、与老年有关的视网膜黄斑变性、糖尿病性视网膜病、炎症性疾病等的方法。

15 酪氨酸激酶为一类催化腺苷三磷酸的末端磷酸基团转移至蛋白底物中的酪氨酸残基上的酶。相信酪氨酸激酶, 通过底物磷酸化作用, 在作为许多细胞功能的信号转导中起着关键作用。虽然信号转导的准确机理仍不清楚, 但已显示酪氨酸激酶为细胞增殖、癌发生和细胞分化的起重要作用的因素。

20 酪氨酸激酶可以分类为受体型或非受体型。受体型酪氨酸激酶具有细胞外部分、跨膜部分和细胞内部分, 而非受体型酪氨酸激酶全部为细胞内的。

受体型酪氨酸激酶由大量的具有不同生物学活性的跨膜受体组成。事实上, 已经鉴定出大约 20 种不同亚家族的受体型酪氨酸激酶。一种称作 HER 亚家族的酪氨酸激酶亚家族由 EGFR、HER2、HER3
25 和 HER4 组成。该亚家族受体的配体包括表皮(epithelial)生长因子、TGF- α 、双调蛋白、HB-EGF、 β 动物纤维素和 heregulin。这类受体型酪氨酸激酶的另一亚家族为胰岛素亚家族, 它包括 INS-R、IGF-

IR 和 IR-R。PDGF 亚家族包括 PDGF- α 和 PDGF- β 受体、CSFIR、c-kit 和 FLK-II。而 FLK 家族包括激酶插入域受体(KDR)、胎肝激酶-1 (FLK-1)、胎肝激酶-4 (FLK-4)和 fms-样酪氨酸激酶-1 (flt-1)。由于 PDGF 和 FLK 家族这两组的类似性，一般都放在一起考虑。对于受

5 体型酪氨酸激酶的详细讨论，参见 Plowman 等, DN&P 7(6): 334-339, 1994, 其通过引用结合到本文中。

非受体型酪氨酸激酶也包括大量的亚家族，包括 Src、Frk、Btk、Csk、Abl、Zap70、Fes/Fps、Fak、Jak、Ack 和 LIMK。这些亚家族中的每一个进一步再分为各种受体。例如，Src 亚家族为最大的一个

10 亚家族，包括 Src、Yes、Fyn、Lyn、Lck、Blk、Hck、Fgr 和 Yrk。Src 亚家族的酶与肿瘤发生有关。对于非受体型酪氨酸激酶的更详尽的讨论，参见 Bolen *Oncogene*, 8:2025-2031 (1993), 其通过引用结合到本文中。

受体型酪氨酸激酶和非受体型酪氨酸激酶二者与导致大量疾病，包括癌症、牛皮癣和超免疫应答的细胞信号途径有关。

15

已提示几种受体型酪氨酸激酶，及结合它们的生长因子在血管生成方面起作用，虽然有些激酶可能间接促使血管生成(Mustonen 和 Alitalo, *J. Cell Biol.* 129:895-898, 1995)。一个这样的受体型酪氨酸激酶为胎肝激酶 1 或 FLK-1。FLK-1 的人源类似物为含有激酶插入域的

20 受体 KDR，由于它高亲和力地结合 VEGF，故也被称为血管内皮细胞生长因子受体 2 或 VEGFR-2。最后，这种受体的鼠类形式也被称为 NYK (Oelrichs 等, *Oncogene*, 8(1):11-15, 1993)。VEGF 和 KDR 为配体-受体对，其在血管内皮细胞的增殖，及血管的形成和生长 (sprouting) (分别称作血管发生和血管生成)中起重要作用。

血管生成的特征是血管内皮生长因子(VEGF)的活性过强。VEGF 实际包括一个配体家族(Klagsburn 和 D'Amore, *Cytokine & Growth Factor Reviews* 7:259-270, 1996)。VEGF 结合高亲和性跨膜酪氨酸激酶受体 KDR 和也称作 Flt-1 或血管内皮细胞生长因子受体 1 (VEGFR-1)

25

的相关 fms-样酪氨酸激酶-1。细胞培养和基因剔除试验指明, 每种受体参与血管生成的不同方面。KDR 介导 VEGF 的促有丝分裂的功能, 而 Flt-1 似乎调节非-促有丝分裂的功能, 如与细胞粘附有关的功能。因此, 抑制 KDR 可调节促有丝分裂的 VEGF 活性的水平。事实上, 已显示肿瘤生长对 VEGF 受体拮抗剂的抗血管生成作用敏感。(Kim 等, Nature 362, 841-844 页, 1993)。

因此, 实体瘤可通过酪氨酸激酶抑制剂进行治疗, 因为这些肿瘤依赖于血管生成, 以形成支持其生长所必需的血管。这些实体瘤包括组织细胞性淋巴瘤、脑、生殖泌尿道、淋巴系统、胃、喉和肺部的癌症, 包括肺腺瘤和小细胞肺癌。其他的例子包括其中可观察到 Raf-激活的致癌基因(如 K-ras, erb-B)的过度表达或激活的癌症。这样的癌症包括胰腺癌和乳腺癌。因此, 这些酪氨酸激酶的抑制剂对预防和治疗依赖这些酶的增生性疾病是有用的。

VEGF 的血管生成活性不限于肿瘤。VEGF 与糖尿病性视网膜病的视网膜中或附近产生的大部分血管生成活性有关。在视网膜中的这种血管生长导致视力退化, 最后引起失明。眼的 VEGF mRNA 和蛋白因疾病如在灵长类的视静脉闭塞和小鼠中导致新血管形成的 pO₂ 水平降低而升高。眼内注射抗-VEGF 单克隆抗体或 VEGF 受体免疫融合体可抑制灵长类和啮齿动物模型的眼的新血管形成。无论在人类糖尿病性视网膜病中引入 VEGF 的原因, 抑制眼的 VEGF 对治疗所述疾病是有用的。

在邻近坏死区域的动物和人的肿瘤的低氧区, VEGF 的表达也明显增加。VEGF 也因致癌基因 ras、raf、src 和突变 p53 (所有这些均与靶癌有关)的表达而上调。单克隆抗-VEGF 抗体抑制人肿瘤在裸鼠中的生长。尽管这些同样的肿瘤细胞继续在培养基中表达 VEGF, 但抗体并未减少它们的有丝分裂的速率。因此, 肿瘤-衍生的 VEGF 并不作为自分泌的促有丝分裂的因子起作用。因此, VEGF 通过体内的旁分泌血管内皮细胞趋化性的和促有丝分裂的活性促进血管生

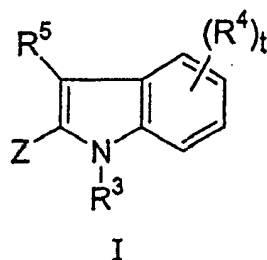
成，从而促使肿瘤生长。这些单克隆抗体也抑制通常血管形成较不发达的人结肠癌在无胸腺小鼠中的生长并降低源自接种细胞的肿瘤数目。

5 Flk-1、Flt-1 的 VEGF-结合的构件(小鼠 KDR 受体同种组织、截短的以排除胞质酪氨酸激酶域但仍保留膜锚形物)的病毒表达，实际上抑制了可移植的成胶质细胞瘤在小鼠中的生长，推测这可能是通过用跨膜内皮细胞 VEGF 受体形成杂二聚物的占优势的负性机制实现的。如果剔除两种 VEGF 等位基因，胚胎干细胞(其通常在裸鼠中生长为实体瘤)不会产生可检测到的肿瘤。总而言之，这些资料指出了 VEGF 在实体瘤生长中的作用。KDR 或 Flt-1 的抑制与病理性血管生成有关，这些受体被用于治疗其中血管生成成为整个病理学的一部分的疾病，例如，炎症、糖尿病性视网膜血管形成，以及各种形式的癌症，因为已知肿瘤生长是依赖于血管生成的。(Weidner 等, N. Engl. J. Med., 324, 1-8 页, 1991)。

15 因此，特异性地抑制、调节和/或调制酪氨酸激酶的信号转导的小化合物的鉴定是合乎需要的并且是本发明的目的。

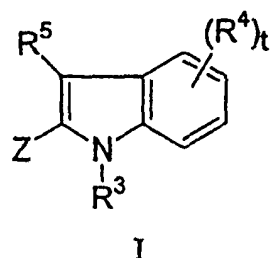
发明简述

20 本发明涉及能够抑制、调制和/或调节受体型和非受体型酪氨酸激酶二者的信号转导的化合物。本发明的一个实施方案由式 I 化合物及其药学上可接受的盐和立体异构体说明：



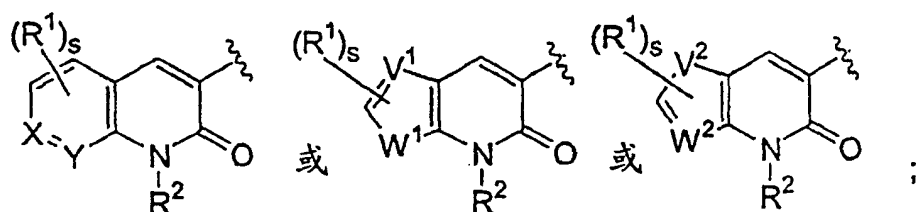
发明详述

本发明的化合物用于抑制激酶并由式 I 化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体说明：



其中

5 Z 为



W¹ 为 S、O 或 N-R;

V¹ 为 N 或 C;

10 W² 为 N 或 C;

V² 为 S、O 或 N-R;

a 是 0 或 1;

b 是 0 或 1;

m 是 0、1 或 2;

15 s 是 1 或 2;

t 是 1、2 或 3;

X=Y 为 C=N、N=C 或 C=C;

R 为 H 或 C₁-C₆ 烷基;

R¹ 和 R⁵ 独立选自:

1) H,

- 2) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基,
- 3) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b$ 芳基,
- 4) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 烯基,
- 5) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 炔基,
- 6) CO_2H ,
- 7) 卤代基,
- 8) OH ,
- 9) $\text{O}_b\text{C}_1\text{-C}_6$ 全氟烷基,
- 10) $(\text{C}=\text{O})_a\text{NR}^7\text{R}^8$,
- 11) CN ,
- 12) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基, 和
- 13) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b$ 杂环基,

所述烷基、芳基、烯基、炔基、环烷基和杂环基由选自 R^6 的一个或一个以上的取代基任选取代;

R^2 和 R^3 独立选自:

- 1) H ,
- 2) $(\text{C}=\text{O})\text{O}_a\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基,
- 3) $(\text{C}=\text{O})\text{O}_a$ 芳基,
- 4) $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基,
- 5) SO_2R^a , 和
- 6) 芳基;

R^4 选自:

- 1) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基,
- 2) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b$ 芳基,
- 3) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 烯基,
- 4) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 炔基,
- 5) CO_2H ,
- 6) 卤代基,

- 7) OH,
- 8) $O_bC_1-C_6$ 全氟烷基,
- 9) $(C=O)_aNR^7R^8$,
- 10) CN,
- 11) $(C=O)_aO_bC_3-C_8$ 环烷基, 和
- 12) $(C=O)_aO_b$ 杂环基,

所述烷基、芳基、烯基、炔基、环烷基和杂环基由选自 R^6 的一个或一个以上的取代基任选取代;

R^6 是:

- 1) $(C=O)_aO_bC_1-C_{10}$ 烷基,
- 2) $(C=O)_aO_b$ 芳基,
- 3) C_2-C_{10} 烯基,
- 4) C_2-C_{10} 炔基,
- 5) $(C=O)_aO_b$ 杂环基,
- 6) CO_2H ,
- 7) 卤代基,
- 8) CN,
- 9) OH,
- 10) $O_bC_1-C_6$ 全氟烷基,
- 11) $O_a(C=O)_bNR^7R^8$,
- 12) 氧代基,
- 13) CHO,
- 14) $(N=O)R^7R^8$, 或
- 15) $(C=O)_aO_bC_3-C_8$ 环烷基,

所述烷基、芳基、烯基、炔基、杂环基和环烷基由选自 R^{6a} 的一个或一个以上的取代基任选取代;

5

R^{6a} 选自:

- 1) $(C=O)_rO_s(C_1-C_{10})$ 烷基, 其中 r 和 s 独立为 0 或 1,

- 2) $O_r(C_1-C_3)$ 全氟烷基, 其中 r 为 0 或 1,
- 3) (C_0-C_6) 亚烷基- $S(O)_mR^a$, 其中 m 为 0、1 或 2,
- 4) 氧代基,
- 5) OH,
- 6) 卤代基,
- 7) CN,
- 8) (C_2-C_{10}) 烯基,
- 9) (C_2-C_{10}) 炔基,
- 10) (C_3-C_6) 环烷基,
- 11) (C_0-C_6) 亚烷基-芳基,
- 12) (C_0-C_6) 亚烷基-杂环基,
- 13) (C_0-C_6) 亚烷基- $N(R^b)_2$,
- 14) $C(O)R^a$,
- 15) (C_0-C_6) 亚烷基- CO_2R^a ,
- 16) $C(O)H$, 和
- 17) (C_0-C_6) 亚烷基- CO_2H ,

所述烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基和杂环基由选自以下的最多可达 3 个取代基任选取代: R^b 、OH、 (C_1-C_6) 烷氧基、卤素、 CO_2H 、CN、 $O(C=O)C_1-C_6$ 烷基、氧代基和 $N(R^b)_2$;

R^7 和 R^8 独立选自:

- 1) H,
- 2) $(C=O)O_bC_1-C_{10}$ 烷基,
- 3) $(C=O)O_bC_3-C_8$ 环烷基,
- 4) $(C=O)O_b$ 芳基,
- 5) $(C=O)O_b$ 杂环基,
- 6) C_1-C_{10} 烷基,
- 7) 芳基,
- 8) C_2-C_{10} 烯基,

- 9) C_2-C_{10} 炔基,
- 10) 杂环基,
- 11) C_3-C_8 环烷基,
- 12) SO_2R^a , 和
- 13) $(C=O)NR^b_2$,

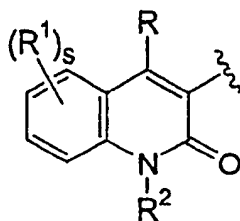
所述烷基、环烷基、芳基、杂环基、烯基和炔基由选自 R^{6a} 的一个或一个以上的取代基任选取代, 或

R^7 和 R^8 可以与它们连接的氮原子一起形成每个环具有 5-7 个成员并且除了该氮原子外, 还任选含有一个或两个选自 N、O 和 S 的另外的杂原子的单环或双环杂环, 所述单环或双环杂环由选自 R^{6a} 的一个或一个以上的取代基任选取代;

R^a 为 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、芳基或杂环基; 和

R^b 为 H、 (C_1-C_6) 烷基、芳基、杂环基、 (C_3-C_6) 环烷基、 $(C=O)OC_1-C_6$ 烷基、 $(C=O)C_1-C_6$ 烷基或 $S(O)_2R^a$ 。

- 10 本发明的第二个实施方案是式 I 化合物, 其中
Z 为



本发明的另一个实施方案由式 I 化合物说明, Z 如上述定义, 其中

- 15 s 是 1; 和
t 是 1 或 2;
 R^1 和 R^5 独立选自:

- 1) H,

- 2) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基,
- 3) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b$ 芳基,
- 4) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基,
- 5) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基,
- 6) CO_2H ,
- 7) 卤代基,
- 8) OH ,
- 9) $\text{O}_b\text{C}_1\text{-C}_3$ 全氟烷基,
- 10) $(\text{C}=\text{O})_a\text{NR}^7\text{R}^8$,
- 11) CN ,
- 12) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基, 和
- 13) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b$ 杂环基,

所述烷基、芳基、烯基、炔基、环烷基和杂环基由选自 R^6 的一个或一个以上的取代基任选取代;

R^4 选自:

- 1) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基,
- 2) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b$ 芳基,
- 3) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基,
- 4) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基,
- 5) CO_2H ,
- 6) 卤代基,
- 7) OH ,
- 8) $\text{O}_b\text{C}_1\text{-C}_3$ 全氟烷基,
- 9) $(\text{C}=\text{O})_a\text{NR}^7\text{R}^8$,
- 10) CN ,
- 11) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基, 和
- 12) $(\text{C}=\text{O})_a\text{O}_b$ 杂环基,

所述烷基、芳基、烯基、炔基、环烷基和杂环基由选自 R^6 的一个或

一个以上的取代基任选取代；

R^6 是：

- 1) $(C=O)_a O_b C_1-C_6$ 烷基，
- 2) $(C=O)_a O_b$ 芳基，
- 3) C_2-C_6 烯基，
- 4) C_2-C_6 炔基，
- 5) $(C=O)_a O_b$ 杂环基，
- 6) CO_2H ，
- 7) 卤代基，
- 8) CN ，
- 9) OH ，
- 10) $O_b C_1-C_3$ 全氟烷基，
- 11) $O_a (C=O)_b NR^7 R^8$ ，
- 12) 氧代基，
- 13) CHO ，
- 14) $(N=O)R^7 R^8$ ，或
- 15) $(C=O)_a O_b C_3-C_6$ 环烷基，

所述烷基、芳基、烯基、炔基、杂环基和环烷基由选自 R^{6a} 的一个或一个以上的取代基任选取代；

5 R^{6a} 选自：

- 1) $(C=O)_r O_s (C_1-C_6)$ 烷基，其中 r 和 s 独立为 0 或 1，
- 2) $O_r (C_1-C_3)$ 全氟烷基，其中 r 为 0 或 1，
- 3) (C_0-C_6) 亚烷基- $S(O)_m R^a$ ，其中 m 为 0、1 或 2，
- 4) 氧代基，
- 5) OH ，
- 6) 卤代基，
- 7) CN ，
- 8) (C_2-C_6) 烯基，

- 9) (C_2-C_6) 炔基,
- 10) (C_3-C_6) 环烷基,
- 11) (C_0-C_6) 亚烷基-芳基,
- 12) (C_0-C_6) 亚烷基-杂环基,
- 13) (C_0-C_6) 亚烷基- $N(R^b)_2$,
- 14) $C(O)R^a$,
- 15) (C_0-C_6) 亚烷基- CO_2R^a ,
- 16) $C(O)H$, 和
- 17) (C_0-C_6) 亚烷基- CO_2H ,

所述烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基和杂环基由选自以下的最多可达3个取代基任选取代: R^b 、 OH 、 (C_1-C_6) 烷氧基、卤素、 CO_2H 、 CN 、 $O(C=O)C_1-C_6$ 烷基、氧代基和 $N(R^b)_2$; 和

R^7 和 R^8 独立选自:

- 1) H ,
- 2) $(C=O)O_bC_1-C_6$ 烷基,
- 3) $(C=O)O_bC_3-C_6$ 环烷基,
- 4) $(C=O)O_b$ 芳基,
- 5) $(C=O)O_b$ 杂环基,
- 6) C_1-C_6 烷基,
- 7) 芳基,
- 8) C_2-C_6 烯基,
- 9) C_2-C_6 炔基,
- 10) 杂环基,
- 11) C_3-C_6 环烷基,
- 12) SO_2R^a , 和
- 13) $(C=O)NR^b_2$,

- 5 所述烷基、环烷基、芳基、杂环基、烯基和炔基由选自 R^{6a} 的一个或一个以上的取代基任选取代, 或

R^7 和 R^8 可以与它们连接的氮原子一起形成每个环具有 5-7 个成员并且除了该氮原子外，还任选含有一个或两个选自 N、O 和 S 的另外的杂原子的单环或双环杂环，所述单环或双环杂环由选自 R^{6a} 的一个或一个以上的取代基任选取代。

5 本发明的另一个实施方案是上述的化合物，其中 R^2 、 R^3 和 R^5 被进一步定义为 H。

另一个实施方案是其中 t 被进一步定义为 1，s 是 1 和 R^1 为 H 的化合物。

10 本发明还包括如上所述的被进一步定义的式 I 化合物，其中 R^4 选自：

- 1) OC_1-C_6 亚烷基 NR^7R^8 ，
- 2) $(C=O)_aC_0-C_6$ 亚烷基-Q，其中 Q 为 H、OH、 CO_2H 或 OC_1-C_6 烷基，
- 3) OC_0-C_6 亚烷基-杂环基，任选由选自 R^{6a} 的 1-3 个取代基取代，
- 4) C_0-C_6 亚烷基 NR^7R^8 ，
- 5) $(C=O)NR^7R^8$ ，和
- 6) OC_1-C_3 亚烷基- $(C=O)NR^7R^8$ 。

优选的实施方案为选自以下的化合物：

3-{5-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-1H-吡啶-2-基}-1H-喹啉-2-酮；
 3-(5-{2-[(2-甲氧基乙基)氨基]乙氧基}-1H-吡啶-2-基)-2(1H)-喹啉酮；
 3-[5-(2-{(2-甲氧基乙基)[(2-甲氧基-5-嘧啶基)甲基]氨基}乙氧基)-1H-吡啶-2-基]-2(1H)-喹啉酮；
 3-(5-{[(2S,4R)-4-甲氧基吡咯烷基]甲氧基}-1H-吡啶-2-基)-2(1H)-喹啉酮；
 3-[5-({(2S,4R)-4-甲氧基-1-[(2-甲基-5-嘧啶基)甲基]吡咯烷基}甲氧基)-1H-吡啶-2-基]-2(1H)-喹啉酮；
 1-(2-{[2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吡啶-5-基]氧基}乙基)-4-

哌啶甲酸乙酯;

1-(2-{[2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吡啶-5-基]氧基}乙基)-4-哌啶甲酸;

3-[(2S,4R)-4-甲氧基-2-({[2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吡啶-5-基]氧基}甲基)吡咯烷基]丙酸;

3-[5-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1H-喹啉-2-酮;

3-[5-(4-甲磺酰基-1-氧基-哌嗪-1-基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1H-喹啉-2-酮;

3-[5-(4-乙酰基-哌嗪-1-基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1H-喹啉-2-酮;

N-环丙基-N-[2-(2-氧代-1,2-二氢-喹啉-3-基)-1H-吡啶-5-基甲基]-甲磺酰胺;

3-[5-(1-哌嗪基羰基)-1H-吡啶-2-基]-2(1H)-喹啉酮;

3-{5-[(4-甲基-1-哌嗪基)羰基]-1H-吡啶-2-基}-2(1H)-喹啉酮;

1-{[2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吡啶-5-基]羰基}-4-哌啶铵三氟乙酸盐;

1-({[2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吡啶-5-基]氧基}乙酰基)哌嗪-4-鎗三氟乙酸盐;

3-{5-[2-(1,1-二氧化-4-硫代吗啉基)-2-氧代乙氧基]-1H-吡啶-2-基}-2(1H)-喹啉酮;

N-{[2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吡啶-5-基]甲基}-4-哌啶甲酰胺;

3-{5-[1-(4-吗啉基)乙基]-1H-吡啶-2-基}-2(1H)-喹啉酮;

3-{5-[1-(1-吡咯烷基)乙基]-1H-吡啶-2-基}-2(1H)-喹啉酮;

3-{5-[1-(4-乙酰基-1-哌嗪基)乙基]-1H-吡啶-2-基}-2(1H)-喹啉酮;

3-(5-{1-[4-(甲基磺酰基)-1-哌嗪基]乙基}-1H-吡啶-2-基)-2(1H)-喹啉酮;

4-氨基-N-[2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吡啶-5-基]-1-哌啶甲酰胺; 和

4-氨基-N-{[2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吡啶-5-基]甲基}-1-哌啶甲酰胺，
或其药学上可接受的盐或立体异构体。

药用组合物也包括在本发明的范围内，它包括如上所述的式 I 化合物和药学上可接受的载体。本发明还包括在需要此种治疗的哺乳动物中治疗或预防癌症的方法，该方法包括给予所述哺乳动物治疗有效量的式 I 化合物。适合于治疗的优选癌症选自脑、生殖泌尿道、淋巴系统、胃、喉和肺部的癌症。另一组优选的癌症为组织细胞性淋巴瘤、肺腺癌、小细胞肺癌、胰腺癌、成胶质细胞瘤和乳腺癌。

本发明还包括治疗或预防涉及血管生成的疾病的方法，该方法包括给予需要此种治疗的哺乳动物治疗有效量的式 I 化合物。其中涉及血管生成的这样的疾病为眼部疾病，如视网膜血管形成、糖尿病性视网膜病、与老年有关的视网膜黄斑变性等。

治疗或预防炎性疾病的方法也包括在本发明的范围内，该方法包括给予需要此种治疗的哺乳动物治疗有效量的式 I 化合物。此类炎性疾病的实例有类风湿性关节炎、牛皮癣、接触性皮炎和迟发性过敏反应等。

本发明还包括在哺乳动物中治疗或预防酪氨酸激酶-依赖性疾病或病症的方法，该方法包括给予需要此种治疗的哺乳动物患者治疗有效量的式 I 化合物。治疗量根据具体的疾病而变化，且对于有经验的技术人员来说，并不需要复杂的实验就可确定。

一种治疗或预防视网膜血管生成的方法也包括在本发明的范围内，该方法包括给予需要此种治疗的哺乳动物治疗有效量的式 I 化合物。治疗或预防眼病，如糖尿病性视网膜病和与老年有关的视网膜黄斑变性的方法，也是本发明的一部分。治疗或预防炎性疾病的方法，如类风湿性关节炎、牛皮癣、接触性皮炎和迟发性过敏反应，以及治疗或预防选自骨肉瘤、骨关节炎和佝偻病的骨相关疾病的方法，也包括在本发明的范围内。

本发明也设计了本发明的要求保护的化合物与选自以下的第二种化合物在联合治疗中的用途：

- 1) 雌激素受体调制剂，
- 2) 雄激素受体调制剂，
- 3) 类维生素 A 受体调制剂，
- 4) 毒害细胞的药物，
- 5) 抗增生剂，
- 6) 异戊二烯基-蛋白转移酶抑制剂，
- 7) HMG-CoA 还原酶抑制剂，
- 8) HIV 蛋白酶抑制剂，
- 9) 逆转录酶抑制剂，和
- 10) 另一种血管生成抑制剂。

5 优选的血管生成抑制剂选自酪氨酸激酶抑制剂、源于上皮的生长因子的抑制剂、源于成纤维细胞生长因子的抑制剂、源于血小板的生长因子的抑制剂、MMP (基质金属蛋白酶)抑制剂、整联蛋白阻断剂、干扰素- α 、白介素-12、戊聚糖多硫酸酯、环加氧酶抑制剂、羧基酰氨基三唑、combretastatin A-4、鲨胺、6-O-氯代乙酰基-羧基)-fumagillol、沙利度胺、制管张素、肌钙蛋白-1 及抗 VEGF 抗体。优选的雌激素受体调制剂为他莫昔芬和雷洛昔芬。

10 治疗癌症的方法也包括在权利要求书的范围内，该方法包括给予治疗有效量的式 I 化合物并与放射疗法配合和/或与选自以下的化合物联合给药：

- 1) 雌激素受体调制剂，
- 2) 雄激素受体调制剂，
- 3) 类维生素 A 受体调制剂，
- 4) 毒害细胞的药物，
- 5) 抗增生剂，
- 6) 异戊二烯基-蛋白转移酶抑制剂，

- 7) HMG-CoA 还原酶抑制剂,
- 8) HIV 蛋白酶抑制剂,
- 9) 逆转录酶抑制剂, 和
- 10) 另一种血管生成抑制剂。

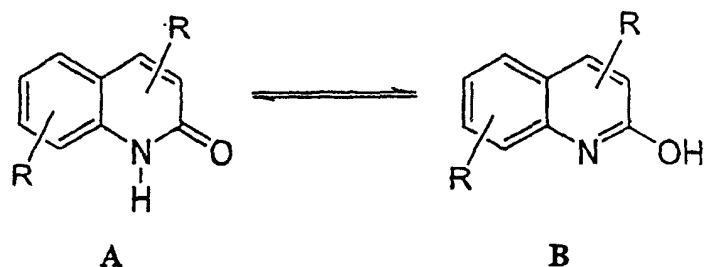
本发明的另一个实施方案是治疗癌症的方法, 该方法包括联合给予治疗有效量的式 I 化合物和紫杉醇或 trastuzumab。

减轻或预防脑局部缺血意外后的组织损伤的方法也包括在本发明的范围内, 该方法包括给予治疗有效量的式 I 化合物。

5 由在此包括的叙述内容可清楚地了解本发明的这些和其他方面。

“酪氨酸激酶-依赖性疾病或病症”指依赖于一种或一种以上的酪氨酸激酶的活性的疾病。酪氨酸激酶直接地或间接地参与各种细胞活动包括增殖、粘附、迁移和分化的信号转导途径。与酪氨酸激酶活性有关的疾病包括肿瘤细胞的增殖、支持实体瘤生长的病理性新血管形成、眼的新血管形成(糖尿病性视网膜病和与老年有关的视网膜黄斑变性等)和炎症(牛皮癣、类风湿性关节炎等)。

10 本发明的化合物可以具有不对称中心、手性轴和手性平面(如 E.L. Eliel 和 S.H. Wilen, *Stereochemistry of Carbon Compounds*, John Wiley & Sons, New York, 1994, 1119-1190 页), 并可作为外消旋体、外消旋混合物及作为单一的非对映体存在, 所有可能的异构体及其混合物, 包括旋光异构体, 包括在本发明中。此外, 在此公开的化合物可以作为互变异构体存在, 两种互变异构体均欲包括在本发明的范围内, 即使只提及一种互变异构体的结构。例如, 应该理解, 对下面的化
15 合物 A 的任何权利要求应包括互变异构的结构 B, 反之亦然, 及其
20 混合物。



当任何变量(如 R^4 、 R^6 、 R^{6a} 等)在任何组分中出现不止一次时，它在每次出现时的定义是独立于其在其他场合下出现时的定义。取代基和变量的组合也是允许的，只要这样的组合产生稳定的化合物即可。从取代基向该环系内画的线指明了指定的键可以连接到任何可取代的环原子上。如果该环系为多环，则打算使键只连接于最近的环上的任何合适的碳原子上。

应该理解，本领域的普通技术人员可选择本发明化合物上的取代基和取代方式，以提供化学上稳定的并能够通过本领域已知的技术，以及下文提出的方法，从容易获得的起始原料容易地合成的化合物。如果取代基本身被一个以上的基团取代，应该理解，这些多基团可以在相同的碳原子上或在不同的碳原子上，只要产生稳定的结构即可。短语“由一个或一个以上的取代基任选取代”与短语“由至少一个取代基任选取代”应是等同的，并且在这样的情况下，优选的实施方案将具有 0-3 个取代基。

如在此所用的，“烷基”意欲包括具有指定的碳原子数目的支链和直链饱和脂族烃基。例如， C_1 - C_{10} ，如“ C_1 - C_{10} 烷基”，被定义为包括具有 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个呈线性或分支排列的碳原子的基团。例如，“ C_1 - C_{10} 烷基”具体包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基等。术语“环烷基”意指具有指定的碳原子数目的单环饱和脂族烃基。例如，“环烷基”包括环丙基、甲基-环丙基、2,2-二甲基-环丁基、2-乙基-环戊基、环己基等。

“烷氧基”表示通过氧桥连接的指定数目的碳原子的环状或非环状烷基。因此，“烷氧基”包括以上烷基和环烷基的定义。

如果碳原子的数目未指定,则术语“烯基”指含有 2-10 个碳原子且具有至少一个碳-碳双键的非芳族的直链、支链或环状烃基。优选存在一个碳-碳双键,且最多可存在 4 个非芳族碳-碳双键。因此,

5 “C₂-C₆ 烯基”意指具有 2-6 个碳原子的烯基。烯基包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、2-甲基丁烯基和环己烯基。烯基的直链、支链或环状部分可含有双键且可以被取代(若取代的烯基被指定时)。

术语“炔基”指含有 2-10 个碳原子且具有至少一个碳-碳三键的直链、支链或环状烃基。最多可存在 3 个碳-碳三键。因此,“C₂-C₆ 炔基”意指具有 2-6 个碳原子的炔基。炔基包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、3-甲基丁炔基等。炔基的直链、支链或环状部分可含有三键且可以被取代(若取代的炔基被指定时)。

在某些情况下,取代基可以被限定在一定范围的碳原子内,包括零,例如,(C₀-C₆)亚烷基-芳基。如果所用芳基为苯基,该定义将包括苯基本身以及-CH₂Ph、-CH₂CH₂Ph、CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)Ph 等。

15 如在此所用的,“芳基”意指在每个环上最多可具有 7 个原子的任何稳定的单环或双环碳环,其中至少一个环为芳族环。这样的芳基部分的实例包括苯基、萘基、四氢萘基、2,3-二氢化茚基、联苯基、菲基、蒽基或茚基(acenaphthyl)。在芳基取代基为双环且一个环为非芳族环的情况下,应该理解是通过芳环连接的。

20 如在此所用的,术语杂芳基表示在每个环上最多可具有 7 个原子的稳定的单环或双环,其中至少一个环是芳环并含有 1-4 个选自 O、N 和 S 的杂原子。在该定义范围内的杂芳基包括但不限于:吡啶基、呋喃基、噻吩基、肉咪基、喹啉基、吡唑基、咪唑基、苯并三唑基、呋喃基、噻吩基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、喹啉基、异喹啉基、咪唑基、异咪唑基、咪唑基、吡嗪基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、四氢喹啉基。如在下文的杂环的定义,“杂芳基”也应理解为包括任何含氮杂芳基的 N-氧化物的衍生物。在其中杂芳基取代基为双环和一个环为非芳族环或不含有杂原子的情况下,应该理解,是

分别通过芳环或通过含杂原子的环连接的。

本领域技术人员应该理解,“如在此所用的,卤代基”或“卤素”意欲包括氯代基、氟代基、溴代基和碘代基。如在此所用的,术语“杂环”或“杂环基”意指含有 1-4 个选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-至 10-元芳族或非芳族杂环,并包括双环基团。因此,“杂环基”包括上述的杂芳基,及其二氢和四氢类似物。“杂环基”的其他实例包括,但不限于以下一些:苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并呋喃基、苯并吡喃基、苯并三唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、吡唑基、吡啶基、肉桂基、呋喃基、咪唑基、二氢吲哚基、吲哚基、indolazinyl、吲唑基、异苯并呋喃基、异吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、异噁唑基、1,5-二氮杂萘基、噁二唑基、噁唑基、噁唑啉基、异噁唑啉基、氧杂环丁烷基、吡喃基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并吡啶基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、四氢吡喃基、四唑基、四唑并吡啶基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基、氮杂环丁烷基、1,4-二氧六环基、六氢氮杂萘基、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、二氢苯并咪唑基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并噁唑基、二氢呋喃基、二氢咪唑基、二氢吲哚基、二氢异噁唑基、二氢异噻唑基、二氢噁二唑基、二氢噁唑基、二氢吡嗪基、二氢吡唑基、二氢吡啶基、二氢嘧啶基、二氢吡咯基、二氢喹啉基、二氢四唑基、二氢噻二唑基、二氢噻唑基、二氢噻吩基、二氢三唑基、二氢氮杂环丁烷基、亚甲二氧基苯甲酰基、四氢呋喃基和四氢噻吩基,及其 N-氧化物。杂环基的取代基的连接可通过碳原子或杂原子。

烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基取代基可以是取代的或未取代的,除非另外特别指明。例如,(C₁-C₆)烷基可以被选自以下的一个、两个或三个取代基取代:OH、氧代基、卤素、烷氧基、二烷基氨基或杂环基,如吗啉基、哌啶基等。在这种情况下,如果一个取代基为氧代基和另一个为 OH,则以下的基团被包括

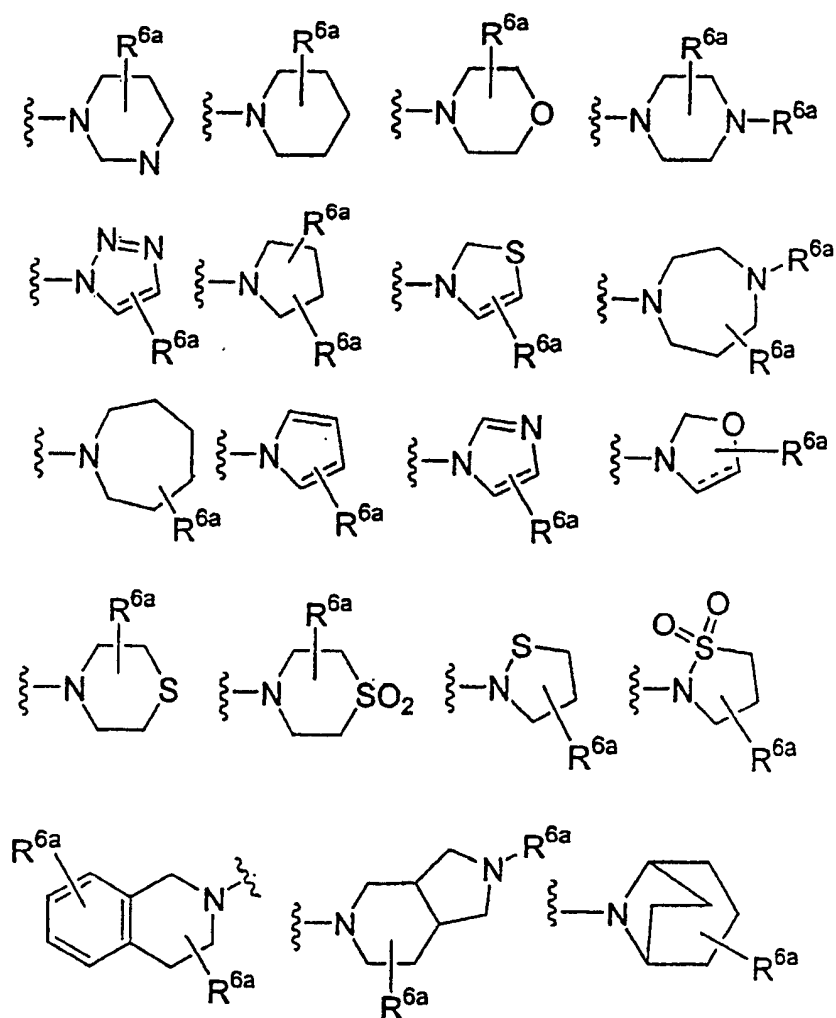
在该定义中： $-(C=O)CH_2CH(OH)CH_3$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-CH_2(OH)CH_2CH(O)$ 等。

5 本发明的化合物的药学上可接受的盐包括由无机酸或有机酸形成的本发明化合物的常规的非毒性盐。例如，常规的非毒性盐包括衍生自无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等的盐，以及由有机酸如乙酸、丙酸、琥珀酸、羟基乙酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、扑酸、马来酸、羟基马来酸、苯基乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基-苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙二磺酸、草酸、羟乙基磺酸、三氟乙酸等制备的盐。

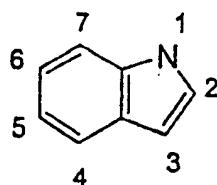
10

在某些情况下， R^7 和 R^8 被这样定义，以便它们能与它们连接的氮原子一起形成每个环具有 5-7 个成员并且除了该氮原子外，还任选含有一个或两个选自 N、O 和 S 的另外的杂原子的单环或双环杂环，所述杂环由选自 R^{6a} 的一个或一个以上的取代基任选取代。可以这样形成的杂环的实例包括，但不限于以下一些，但必须记住，所述杂环由选自 R^{6a} 的一个或一个以上的取代基任选取代：

15



优选 R^1 为 H。 R^2 和 R^3 为 H 的定义也是优选的。优选 R^5 为 H。
 优选的杂环基取代基如上所述，但加上吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、
 环丁砜、丁内酯、四氢呋喃、呋喃、吡咯和噻吩。优选 t 为 1 和 R^4
 在吡咯的 5-位被置换(根据下面的编号图示):



优选 R^4 被定义为 OC_1-C_6 亚烷基 NR^7R^8 、 $(C=O)_aC_0-C_6$ 亚烷基-Q，
 其中 Q 为 H、OH、 CO_2H 或 OC_1-C_6 烷基、 OC_0-C_6 亚烷基-杂环基，

任选由选自 R^{6a} 、 C_0 - C_6 亚烷基 NR^7R^8 、 $(C=O)NR^7R^8$ 或 OC_1 - C_3 亚烷基 $-(C=O)NR^7R^8$ 的 1-3 个取代基取代。最优选 R^4 为 C_1 - C_3 亚烷基 NR^7R^8 。优选 R^7 和 R^8 被这样定义，以便它们能与它们连接的氮原子一起形成单环 5-7 元杂环，并且除了该氮原子外，还任选含有一个或两个选自 N、O 和 S 的另外的杂原子，所述杂环由选自 R^{6a} 的一个或一个以上的取代基任选取代。

本发明化合物的药学上可接受的盐可以通过常规的化学方法，从含有碱性或酸性部分的本发明化合物合成。一般来说，碱性化合物的盐可通过离子交换层析，或通过合适的溶剂或溶剂的各种组合中，使游离碱与化学计量量的或与过量的形成所需盐的无机酸或有机酸反应制备。类似地，通过与合适的无机碱或有机碱反应，可以形成酸性化合物的盐。

除了文献中已知的或在实验方法中例举的其他标准处理外，采用如示于以下流程中的反应，可以制备本发明的化合物。因此，这些流程不受所列化合物或用于举例说明目的的任何具体取代基的限制。如示于流程中的取代基编号与用于权利要求书中的编号不必相关。

流程

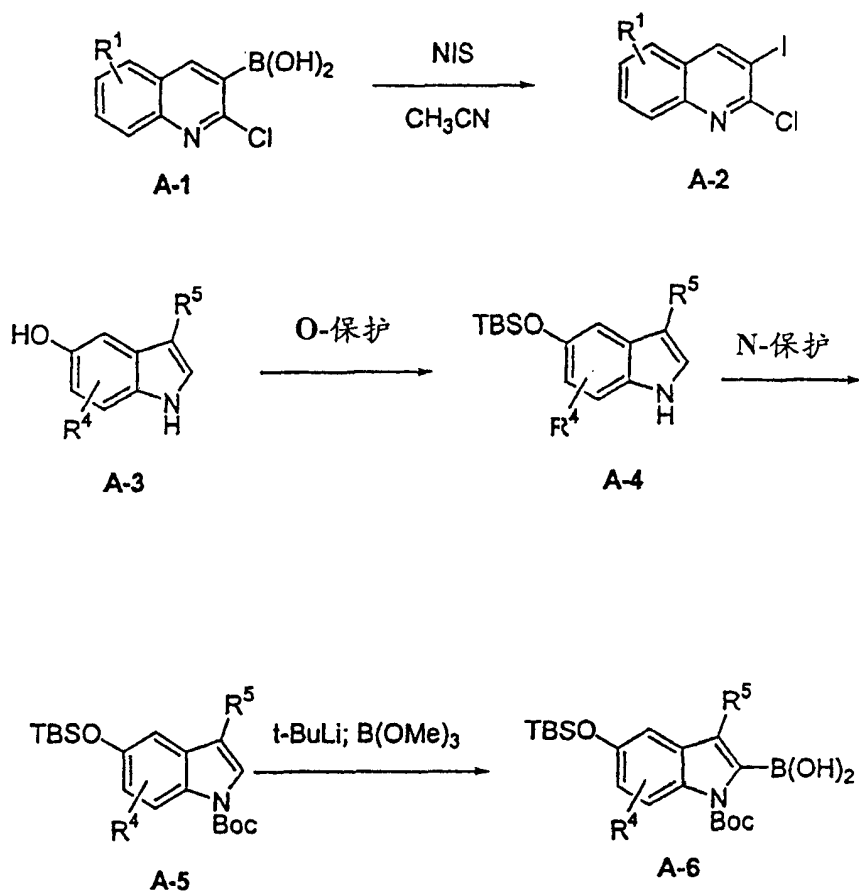
如流程 A 中所示，喹啉试剂 A-2 可通过 Marsais, F; Godard, A.; Queguiner, G. (*J. Heterocyclic Chem.* 1989, 26, 1589-1594)所述的通用方法合成。通过修改该方法和使用本领域已知的标准合成方案，可以制备具有不同取代的衍生物。从流程 1 也已知吲哚中间体 A-6 的制备。

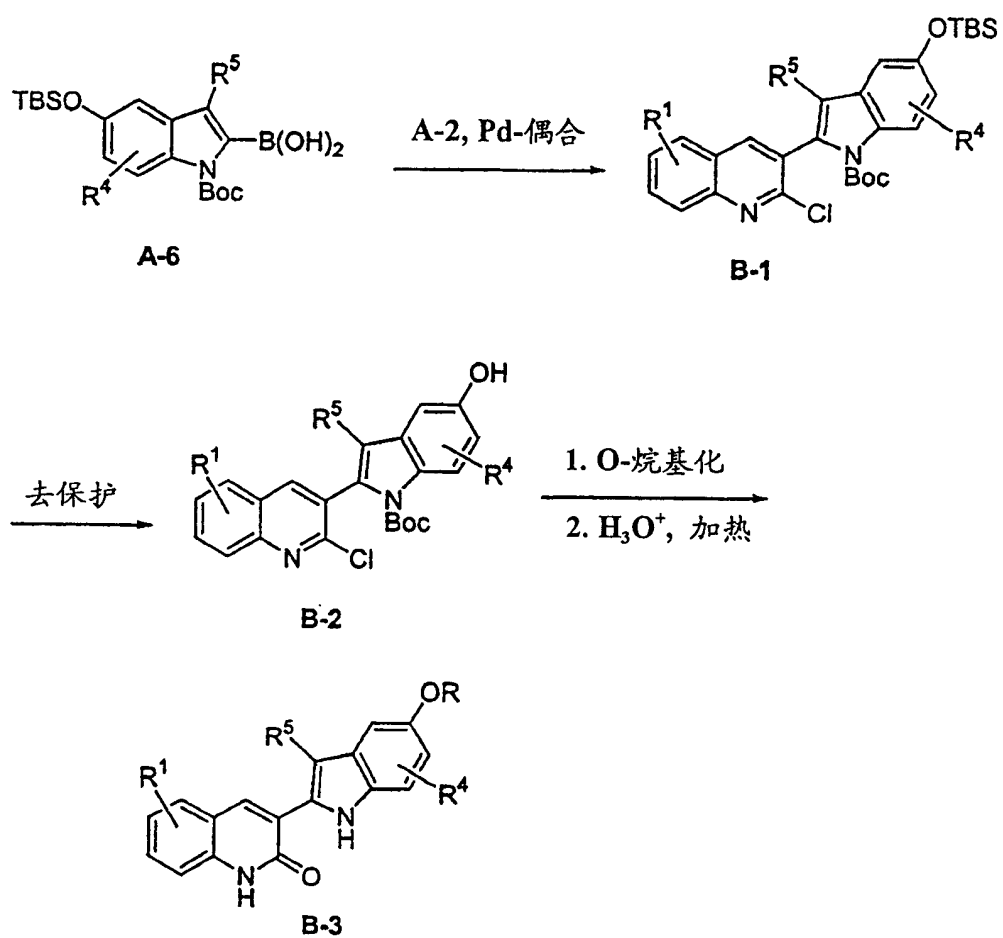
流程 B 说明了一种用于吲哚和喹诺酮中间体的偶合以产生所需化合物的可能的方案。流程 C 说明了一种合成本发明的代表性化合物，3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)-1H-喹啉-2-酮(C-6)的可能的合成路线。

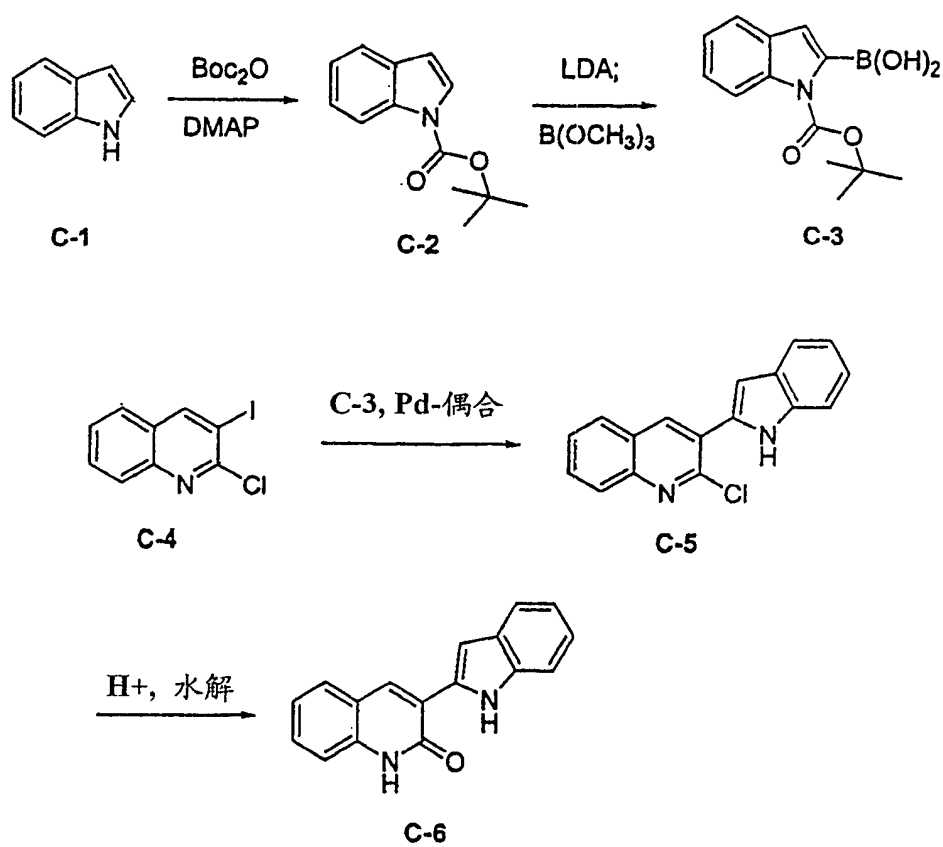
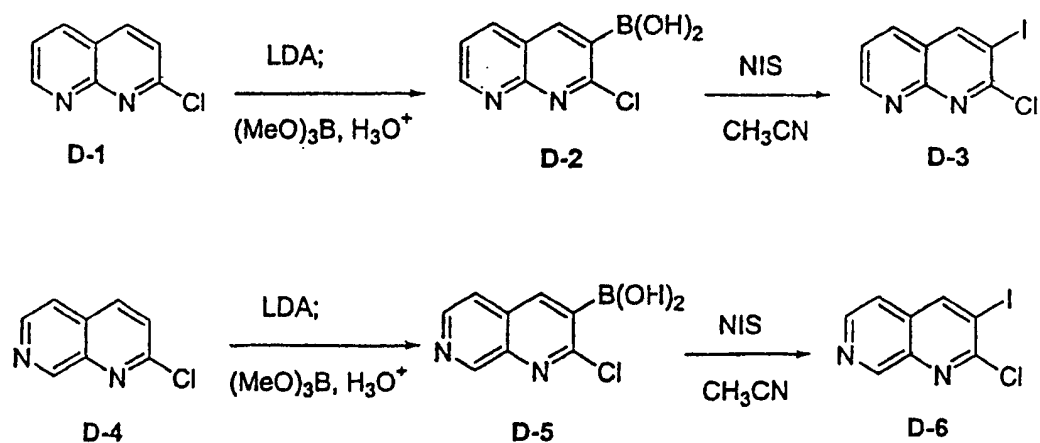
流程 D 显示了碘代-1,5-二氮杂萘和碘代-吡啶并-吡啶的合成。得到的碘代化合物可以如在其他流程中所述与合适的吲哚硼酸偶合,以得到所需产物。根据 D.J. Pokorny 和 W.W. Paudler 在 J. Org. Chem. 1972, 37, 3101 中所述的方法,可以制备原料氯代-化合物。

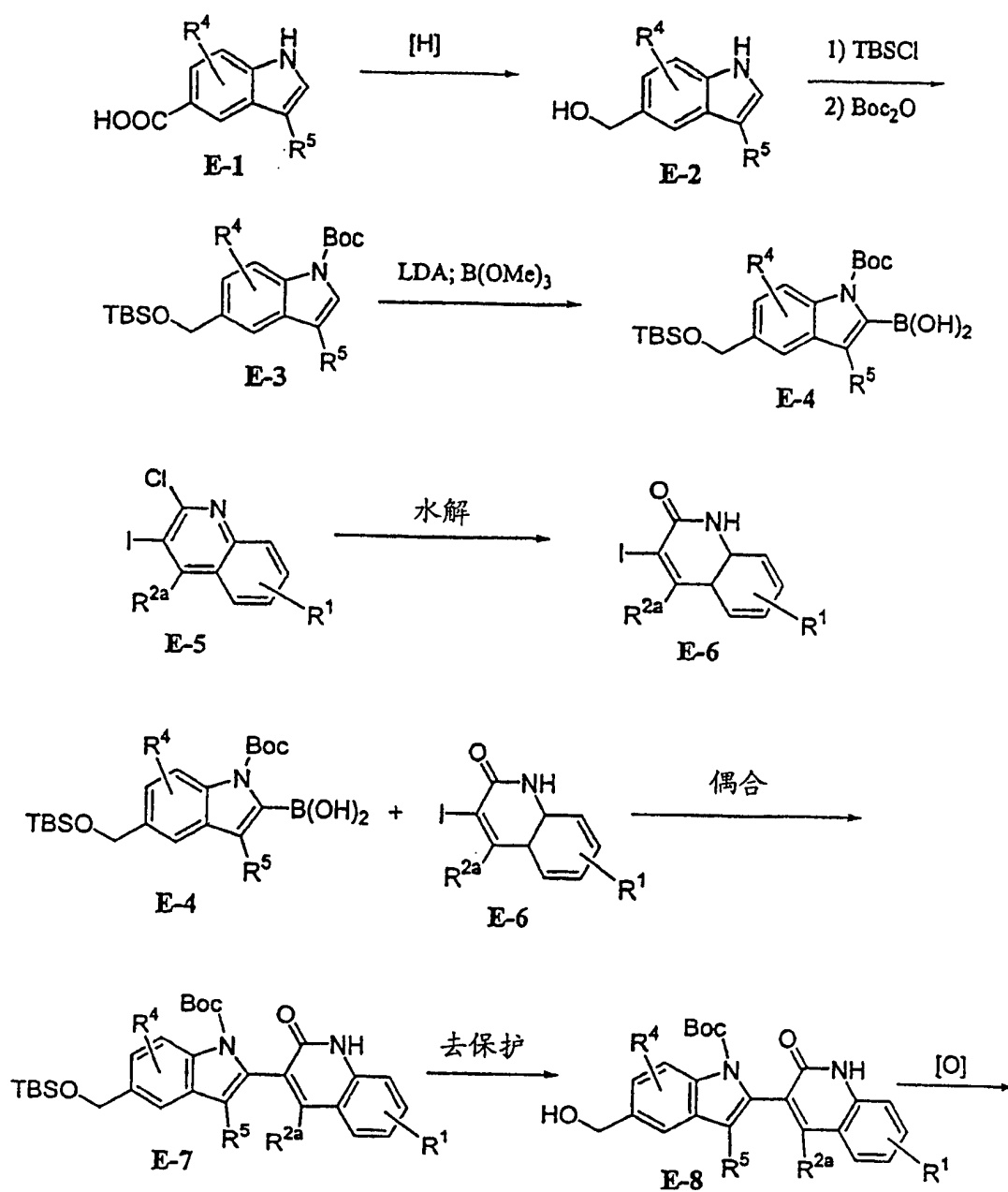
5

流程 A

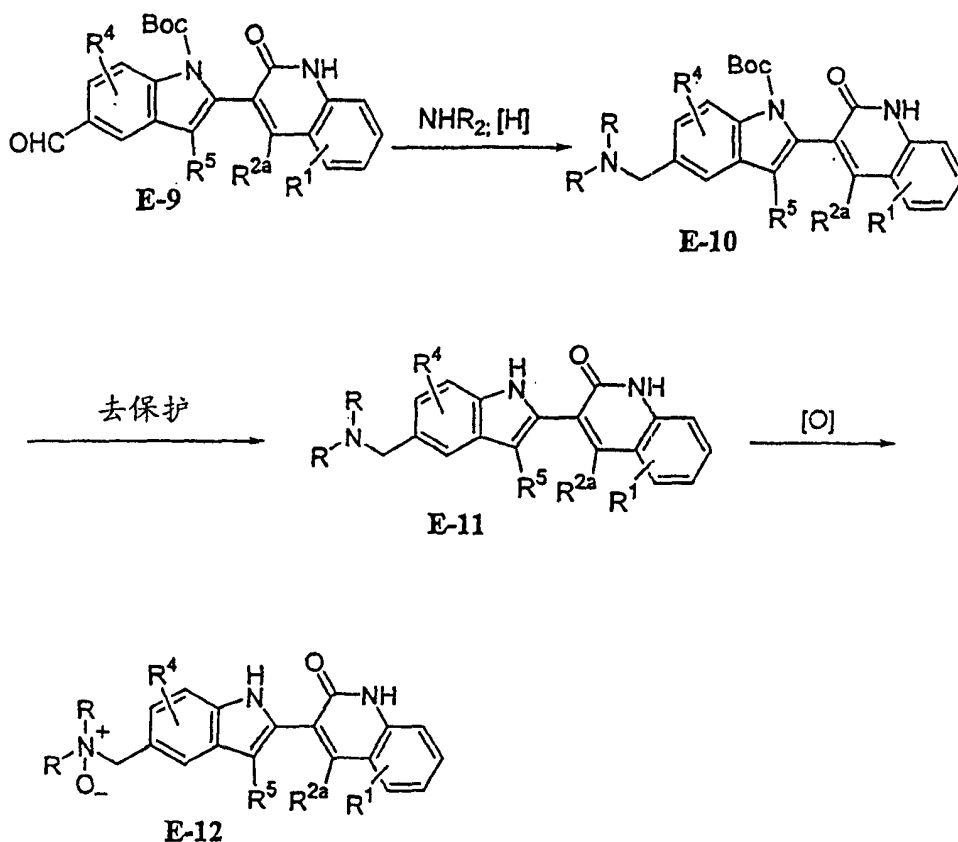


流程 B

流程 C流程 D

流程 E

流程 E (续)



用途

本发明的化合物用作治疗哺乳动物，尤其是人的酪氨酸激酶依赖性疾病的药物。这样的疾病包括肿瘤细胞的增殖、支持实体瘤生长的病理性新血管形成(或血管生成)、眼的新血管形成(糖尿病性视网膜病、与老年有关的视网膜黄斑变性等)和炎症(牛皮癣、类风湿性关节炎等)。

本发明的化合物可以给予患者以用于治疗癌症。本发明的化合物抑制肿瘤血管生成,由此影响肿瘤的生长(J. Rak等, Cancer Research, 55:4575-4580, 1995)。本发明化合物的抗-血管生成的特性在治疗与视网膜血管生成有关的某些形式的失明中也是有用的。

本发明公开的化合物也用于治疗某些与骨相关的疾病,如骨肉瘤、骨关节炎和佝偻病,也称为致瘤的骨软化症(oncogenic

osteomalacia)。(Hasegawa 等, Skeletal Radiol., 28, 41-45 页, 1999; Gerber 等, Nature Medicine, 第 5 卷, 6 期, 623-628 页, 1999 年 6 月)。由于 VEGF 通过表达于成熟破骨细胞中的 KDR/Flk-1 直接促进破骨细胞的骨吸收(FEBS Let. 473:161-164 (2000); Endocrinology, 141:1667 (2000)), 本
5 发明的化合物也用于治疗 and 预防与骨吸收有关的疾病, 如骨质疏松症和 Paget's 病。

本发明的要求保护的化合物也用于通过减轻脑水肿、组织损伤和局部缺血后的再灌注损伤, 减轻或预防脑局部缺血意外(例如中风)后发生的组织损伤。(Drug News Perspect 11:265-270 (1998); J. Clin. Invest. 104:1613-1620 (1999))。
10

本发明的化合物可以单独或优选与药学上可接受的载体或稀释剂结合, 任选加入已知的辅助剂如明矾, 根据标准的制药实践, 以药用组合物的形式给予哺乳动物, 优选人。所述化合物可以口服或胃肠外(包括静脉、肌内、腹膜内、皮下、直肠和局部途径)给予。

15 对于口服使用根据本发明的化疗化合物, 可以给予例如片剂或胶囊形式的化合物, 或者作为含水的溶液或悬浮液给予。在口服使用的片剂的情况下, 通常使用的载体包括乳糖和玉米淀粉, 并且常常加入润滑剂, 如硬脂酸镁。对于以胶囊形式的口服给药, 有用的稀释剂包括乳糖和干燥玉米淀粉。当需要口服使用的水性悬浮液时,
20 可将活性成分与乳化剂和悬浮剂混合。如果需要, 可加入某些甜味剂和/或调味剂。对于肌内、腹膜内、皮下和静脉用药, 通常可制备活性成分的无菌溶液, 该溶液的 pH 应适当地调节和缓冲。对于静脉用药, 应该控制溶质的总浓度, 以使该制剂为等渗的。

本发明的化合物也可以与其他熟知的治疗剂共同给予, 这些治疗剂根据其抑制需治疗的疾病的特殊用途而加以选择。例如, 在与
25 骨相关疾病的情况下, 有用的联合用药包括与下列药物的联合: 抗吸收的双膦酸盐, 如阿仑膦酸盐和利塞膦酸盐; 整联蛋白阻断剂(下边将进一步定义), 如 $\alpha_v\beta_3$ 拮抗剂; 用于激素替代疗法的结合雌激素,

如 PREMPRO®、PREMARIN®和 ENDOMETRION®；选择性的雌激素受体调制剂(SERMs)，如雷洛昔芬、屈洛昔芬、CP-336156 (Pfizer) 和 lasofoxifene；cathespain K 抑制剂；及 ATP 质子泵抑制剂。

5 本发明化合物也用于与已知的抗癌药联合使用。这样的已知的抗癌药包括以下一些：雌激素受体调制剂、雄激素受体调制剂、类维生素 A 受体调制剂、毒害细胞的药物、抗增生剂、异戊二烯基-蛋白转移酶抑制剂、HMG-CoA 还原酶抑制剂、HIV 蛋白酶抑制剂、逆转录酶抑制剂，及其他的血管生成抑制剂。

10 “雌激素受体调制剂”指干扰或抑制雌激素与受体结合的化合物，而不管其机制如何。雌激素受体调制剂的实例包括，但不限于，他莫昔芬、雷洛昔芬、艾多昔芬、LY353381、LY117081、托瑞米芬、fulvestrant、4-[7-(2,2-二甲基-1-氧代丙氧基-4-甲基-2-[4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基]-2H-1-苯并吡喃-3-基]-苯基-2,2-二甲基丙酸酯、4,4'-二羟基二苯酮-2,4-二硝基苯基脘和 SH646。

15 “雄激素受体调制剂”指干扰或抑制雄激素与受体结合的化合物，而不管其机制如何。雄激素受体调制剂的实例包括非那雄胺和其他的 5 α -还原酶抑制剂、尼鲁米特、氟他胺、比卡鲁胺、利阿唑和醋酸 abiraterone。

20 “类维生素 A 受体调制剂”指干扰或抑制类维生素 A 与受体结合的化合物，而不管其机制如何。类维生素 A 受体调制剂的实例包括：bexarotene、维 A 酸、13-顺式-视黄酸、9-顺式-视黄酸、 α -二氟甲基鸟氨酸、ILX23-7553、反式-N-(4'-羟基苯基)视黄酰胺(retinamide)、N-4-羧基苯基视黄酰胺。

25 “毒害细胞的药物”指主要通过直接干扰细胞的功能而引起细胞死亡或抑制或干扰细胞的减数分裂的化合物，包括烷基化剂、肿瘤坏死因子、嵌入剂、微管蛋白抑制剂和拓扑异构酶抑制剂。

毒害细胞的药物的实例包括，但不限于，替拉扎明(tirapazimine)、sertenef、cachectin、异环磷酰胺、tasonermin、氟尼达明、卡铂、六

甲蜜胺、泼尼莫司汀、二溴卫矛醇(dibromodulcitol)、雷莫司汀、福莫司汀、奈达铂、奥沙利铂、替莫唑胺、heptaplatin、雌莫司汀、英丙舒凡甲苯磺酸盐、曲磷胺、尼莫司汀、二溴螺氯胺、嘌嘧替派、洛铂、satraplatin、profiromycin、顺铂、irofulven、dexifosfamide、顺式-胺二氯(2-甲基吡啶)铂、苄基鸟嘌呤、glufosfamide、GPX100、(反式, 反式, 反式)-双-mu-(己烷-1,6-二胺)-mu-[二胺-铂(II)]双[二胺(氯)铂(II)]四氯化物)、diarizidinylspermine、三氧化二砷、1-(11-十二烷基氨基-10-羟基十一烷基)-3,7-二甲基黄嘌呤、佐柔比星、伊达比星、比生群、米托蒽醌、吡柔比星、吡蔡非特、valrubicin、氨柔比星、antineoplaston、3'-脱氨基-3'-吗啉代-13-脱氧-10-羟基去甲柔红霉素(carminomycin)、annamycin、galarubicin、elinafide、MEN10755及4-脱甲氧基-3-脱氨基-3-吡丙啶基-4-甲磺酰基-柔红霉素。

微管蛋白抑制剂的实例包括紫杉醇、硫酸长春地辛、3',4'-二脱氢-4'-脱氧-8'-norvincal leukoblastine、docetaxol、rhizoxin、dolastatin、mivobulin 羟乙磺酸盐、auristatin、cemadotin、RPR109881、BMS184476、vinflunine、cryptophycin、2,3,4,5,6-五氟-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)苯磺酰胺、脱水长春碱、N,N-二甲基-L-缬氨酰-L-缬氨酰-N-甲基-L-缬氨酰-L-脯氨酰-L-脯氨酸-叔丁基酰胺、TDX258和BMS188797。

拓扑异构酶抑制剂的一些实例为托泊替堪、hycaptamine、伊利替康、rubitecan、6-乙氧基丙酰基-3',4'-O-外-亚苄基-教酒菌素、9-甲氧基-N,N-二甲基-5-硝基吡唑并[3,4,5-kl]吡啶-2-(6H)丙酰胺、1-氨基-9-乙基-5-氟-2,3-二氢-9-羟基-4-甲基-1H,12H-苯并[de]吡喃并[3',4':b,7]中氮茛并[1,2b]喹啉-10,13(9H,15H)二酮、lurtotecan、7-[2-(N-异丙基氨基)乙基]-(20S)喜树碱、BNP1350、BNPI1100、BN80915、BN80942、磷酸依托泊苷、替尼泊苷、索布佐生、2'-二甲基氨基-2'-脱氧-依托泊苷、GL331、N-[2-(二甲基氨基)乙基]-9-羟基-5,6-二甲基-6H-吡啶并[4,3-b]吡唑-1-甲酰胺、asulacrinc、(5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(二甲

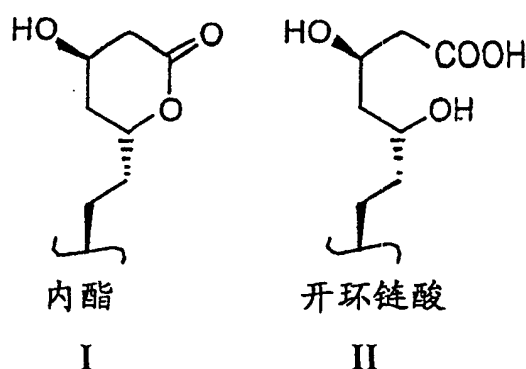
基氨基)乙基]-N-甲基氨基]乙基]-5-[4-羟基-3,5-二甲氧基苯基]-5,5a,6,8,8a,9-六氢呋喃并(3',4':6,7)萘并(2,3-d)-1,3-二氧杂环戊-6-酮、2,3-(亚甲二氧基)-5-甲基-7-羟基-8-甲氧基苯并[c]菲啶鎓、6,9-双[(2-氨基乙基)氨基]苯并[g]异喹啉-5,10-二酮、5-(3-氨基丙基氨基)-7,10-二羟基-2-(2-羟乙基氨基甲基)-6H-吡唑并[4,5,1-de]吡啶-6-酮、N-[1-[2(二乙基氨基)乙基氨基]-7-甲氧基-9-氧代-9H-噻吨-4-基甲基]甲酰胺、N-(2-(二甲基氨基)乙基)吡啶-4-甲酰胺、6-[[2-(二甲基氨基)乙基]氨基]-3-羟基-7H-茛并[2,1-c]喹啉-7-酮和地美司钠。

“抗增生剂”包括反义 RNA 和 DNA 寡核苷酸如 G3139、ODN698、RVASKRAS、GEM231 和 INX3001, 及抗代谢药如依诺他滨、卡莫氟、替加氟、喷司他丁、去氧氟尿苷、三甲曲沙、氟达拉滨、capecitabine、加洛他滨、阿糖胞苷 ocfosfate、fosteabine 钠水合物、raltitrexed、paltitrexid、乙嘧替氟、噻唑呋林、地西他滨、nolatrexed、pemetrexed、nelzarabine、2'-脱氧-2'-亚甲基胞苷、2'-氟代亚甲基-2'-脱氧胞苷、N-[5-(2,3-二氢-苯并呋喃基)磺酰基]-N'-(3,4-二氯苯基)脲、N6-[4-脱氧-4-[N2-[2(E),4(E)-十四碳二烯酰基]甘氨酸酰氨基]-L-甘油-B-L-甘露-吡喃庚糖基]腺嘌呤、aplidine、ecteinascidin、troxacitabine、4-[2-氨基-4-氧代-4,6,7,8-四氢-3H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噻嗪-6-基-(S)-乙基]-2,5-噻吩酰基(thienoyl)-L-谷氨酸、氨蝶呤、5-氟尿嘧啶、阿拉诺新、11-乙酰基-8-(氨基甲酰基氧基甲基)-4-甲酰基-6-甲氧基-14-氧杂-1,11-二氮杂四环(7.4.1.0.0)-十四碳-2,4,6-三烯-9-基乙酸酯、swainsonine、洛美曲索、右雷佐生、蛋氨酸酶(methioninase)、2'-氟基-2'-脱氧-N4-棕榈酰-1-B-D-呋喃阿拉伯糖基胞嘧啶和 3-氨基吡啶-2-甲醛缩氨基硫脲。“抗增生剂”也包括对生长因子的单克隆抗体, 而非在“血管生成抑制剂”中列举的那些, 如 trastuzumab, 及肿瘤抑制基因, 如 p53, 它通过重组病毒-介导的基因转移被释放出来(见, 例如美国专利 6069134 号)。

“HMG-CoA 还原酶抑制剂”指 3-羟基-3-甲基戊二酰基-CoA 还

原酶抑制剂。具有对 HMG-CoA 还原酶的抑制活性的化合物可以通过采用本领域熟知的测定法容易地进行鉴定。例如，参见美国专利 4231938 第 6 栏和 WO 84/02131 第 30-33 页中描述或引用的测定法。术语“HMG-CoA 还原酶抑制剂”和“HMG-CoA 还原酶的抑制剂”
5 在此使用时具有相同的意义。

可以使用的 HMG-CoA 还原酶抑制剂的实例包括，但不限于，洛伐他汀(MEVACOR®；见美国专利 4231938、4294926、4319039 号)、辛伐他汀(ZOCOR®；见美国专利 4444784、4820850、4916239 号)、普伐他汀(PRAVACHOL®；见美国专利 4346227、4537859、4410629、
10 5030447 和 5180589 号)、氟伐他汀(LESCOL®；见美国专利 5354772、4911165、4929437、5189164、5118853、5290946、5356896 号)、atorvastatin (LIPITOR®；见美国专利 5273995、4681893、5489691、5342952 号)和 cerivastatin (也称为 rivastatin 和 BAYCHOL®；见美国专利 5177080 号)。可以用于本发明方法中的这些和其他的 HMG-CoA
15 还原酶抑制剂的结构式在 M. Yalpani, “Cholesterol Lowering Drugs”, *Chemistry & Industry*, 第 85-89 页(1996 年 2 月 5 日)和美国专利第 4782084 和 4885314 号中有描述。在此所用的术语 HMG-CoA 还原酶抑制剂包括具有 HMG-CoA 还原酶抑制活性的化合物的所有药学上可接受的内酯和开链的酸形式(即内酯环打开以形成游离酸)以及盐和
20 酯的形式，因此这些盐、酯、开链的酸和内酯形式的应用也包括在本发明的范围内。内酯部分及其相应的开链的酸形式的说明如以下结构 I 和 II 所示。



在其中可存在开链的酸形式的 HMG-CoA 还原酶抑制剂中，优选从开链的酸形成盐和酯的形式，且所有这些形式均包括在本文所用的术语“HMG-CoA 还原酶抑制剂”的意义中。优选 HMG-CoA 还原酶抑制剂选自洛伐他汀和辛伐他汀，最优选为辛伐他汀。在此，涉及 HMG-CoA 还原酶抑制剂的术语“药学上可接受的盐”应指用于本发明中的化合物的非毒性盐，它们通常可通过使游离酸与合适的有机或无机碱反应来制备，特别是由阳离子如钠、钾、铝、钙、锂、镁、锌和四甲基铵形成的那些盐，以及由胺如氨、乙二胺、N-甲基葡糖胺、赖氨酸、精氨酸、鸟氨酸、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、二乙醇胺、普鲁卡因、N-苄基苄基乙胺、1-对-氯代苄基-2-吡咯烷-1'-基-甲基苯并咪唑、二乙胺、哌嗪和三(羟甲基)氨基甲烷。HMG-CoA 还原酶抑制剂的盐形式的其他实例可包括，但不限于：

乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、乙二胺四乙酸钙、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、克拉维酸盐、柠檬酸盐、二盐酸盐、乙二胺四乙酸盐、乙二磺酸盐、丙酸酯十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酰对氨基苯基胍酸盐、己基间苯二酚盐(hexylresorcinate)、哈胺(hydrabamine)、氢溴酸盐、盐酸盐、羟基萘甲酸盐、碘化物、isothionate、乳酸盐、乳糖酸盐、月硅酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、扑酸盐、棕榈酸盐、panthothenate、磷酸盐/磷酸氢盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、碱式乙

酸盐、琥珀酸盐、单宁酸盐、酒石酸盐、8-氯茶碱、对甲苯磺酸盐、triethiodide 和戊酸盐。

所述的 HMG-CoA 还原酶抑制剂化合物的酯衍生物可以用作前药，当其被吸收到温血动物的血流中时，可以以这样的方式裂解，
5 以便释放药物形式和使该药物提供改善的治疗效果。

“异戊二烯基-蛋白转移酶抑制剂”指抑制异戊二烯基-蛋白转移酶中之任一种或任何组合的化合物，所述蛋白转移酶包括法尼基-蛋白转移酶(FPT 酶)、香叶基香叶基-蛋白转移酶 I 型(GGPT 酶-I)和香叶基香叶基-蛋白转移酶 II 型(GGPT 酶-II，也称作 Rab GGPT 酶)。
10 异戊二烯基-蛋白转移酶抑制化合物的实例包括(±)-6-[氨基(4-氯代苯基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4-(3-氯代苯基)-1-甲基-2(1H)-喹啉酮、(-)-6-[氨基(4-氯代苯基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4-(3-氯代苯基)-1-甲基-2(1H)-喹啉酮、(+)-6-[氨基(4-氯代苯基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4-(3-氯代苯基)-1-甲基-2(1H)-喹啉酮、5(S)-正丁基-1-(2,3-二甲基苯基)-4-[1-(4-氟基苄基)-5-咪唑基甲基]-2-哌嗪酮、(S)-1-(3-氯代苯基)-4-[1-(4-氟基苄基)-5-咪唑基甲基]-5-[2-(乙磺酰基)甲基]-2-哌嗪酮、5(S)-正丁基-1-(2-甲基苯基)-4-[1-(4-氟基苄基)-5-咪唑基甲基]-2-哌嗪酮、1-(3-氯代苯基)-4-[1-(4-氟基苄基)-2-甲基-5-咪唑基甲基]-2-哌嗪酮、1-(2,2-二苯基乙基)-3-[N-(1-(4-氟基苄基)-1H-咪唑-5-基乙基)氨基甲酰基]哌啶、4-{5-[4-羟甲基-4-(4-氯代吡啶-2-基甲基)-哌啶-1-基甲基]-2-甲基咪唑-1-基甲基}苄腈、4-{5-[4-羟甲基-4-(3-氯代苄基)-哌啶-1-基甲基]-2-甲基咪唑-1-基甲基}苄腈、4-{3-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)苄基]-3H-咪唑-4-基甲基}苄腈、4-{3-[4-(5-氯代-2-氧代-2H-[1,2']联吡啶-5'-基甲基)-3H-咪唑-4-基甲基}苄腈、4-{3-[4-(2-氧代-2H-[1,2']联吡啶-5'-基甲基)-3H-咪唑-4-基甲基}苄腈、4-[3-(2-氧代-1-苯基-1,2-二氢吡啶-4-基甲基)-3H-咪唑-4-基甲基}苄腈、18,19-二氢-19-氧代-5H,17H-6,10:12,16-二桥亚甲基(metheno)-1H-咪唑并[4,3-c][1,11,4]二氧杂氮杂环-十九碳烯(nonadecine)-9-腈、(±)-19,20-二氢-19-氧代-5H-

20

25

18,21-桥亚乙基-12,14-桥亚乙基-6,10-桥亚甲基-22H-苯并[d]咪唑并
[4,3-k][1,6,9,12]氧杂三氮杂环-十八碳烯(octadecine)-9-腈、19,20-二氢
-19-氧代-5H,17H-18,21-桥亚乙基-6,10:12,16-二桥亚甲基-22H-咪唑并
[3,4-h][1,8,11,14]氧杂三氮杂环-二十碳烯(eicosine)-9-腈及(±)-19,20-二
5 氢-3-甲基-19-氧代-5H-18,21-桥亚乙基-12,14-桥亚乙基-6,10-桥亚甲基
-22H-苯并[d]咪唑并[4,3-k][1,6,9,12]氧杂-三氮杂环-十八碳烯-9-腈。

戊二烯基-蛋白转移酶抑制剂的其他实例可在下列出版物和专利
中发现: WO 96/30343、WO 97/18813、WO 97/21701、WO 97/23478、
WO 97/38665、WO 98/28980、WO 98/29119、WO 95/32987、美国专
10 利 5420245 号、美国专利 5523430 号、美国专利 5532359 号、美国
专利 5510510 号、美国专利 5589485 号、美国专利 5602098、欧洲专
利公布号 0618221、欧洲专利公布号 0675115、欧洲专利公布号
0604181、欧洲专利公布号 0696593、WO 94/19357、WO 95/08542、
WO 95/11917、WO 95/12612、WO 95/12572、WO 95/10514、美国专
15 利 5661152 号、WO 95/10515、WO 95/10516、WO 95/24612、WO
95/34535、WO 95/25086、WO 96/05529、WO 96/06138、WO 96/06193、
WO 96/16443、WO 96/21701、WO 96/21456、WO 96/22278、WO
96/24611、WO 96/24612、WO 96/05168、WO 96/05169、WO 96/00736、
美国专利 5571792 号、WO 96/17861、WO 96/33159、WO 96/34850、
20 WO 96/34851、WO 96/30017、WO 96/30018、WO 96/30362、WO
96/30363、WO 96/31111、WO 96/31477、WO 96/31478、WO 96/31501、
WO 97/00252、WO 97/03047、WO 97/03050、WO 97/04785、WO
97/02920、WO 97/17070、WO 97/23478、WO 97/26246、WO 97/30053、
WO 97/44350、WO 98/02436 和美国专利 5532359 号。对于异戊二烯
25 基-蛋白转移酶抑制剂对血管生成的作用的一个实例见 European J. of
Cancer, 第 35 卷, 9 期, 1394-1401 页 (1999)。

HIV 蛋白酶抑制剂包括 amprenavir、abacavir、CGP-73547、
CGP-61755、DMP-450、indinavir、nelfinavir、tipranavir、ritonavir、

沙奎那韦、ABT-378、AG1776 和 BMS-232632。逆转录酶抑制剂的实例包括 delaviridine、efavirenz、GS-840、HB Y097、拉米夫定、奈韦拉平、AZT、3TC、ddC 和 ddI。

“血管生成抑制剂”指抑制新血管形成的化合物，而不管其机制如何。血管生成抑制剂的实例包括，但不限于，酪氨酸激酶抑制剂，如酪氨酸激酶受体 Flt-1 (VEGFR1)和 Flk-1/KDR (VEGFR20)，源于上皮的生长因子的抑制剂、源于成纤维细胞生长因子的抑制剂或血小板衍生的生长因子的抑制剂，MMP (基质金属蛋白酶)抑制剂、整联蛋白阻断剂，干扰素- α ，白介素 12，戊聚糖多硫酸酯，环加氧酶抑制剂，包括非甾体抗炎药(NSAIDs)如阿司匹林和布洛芬，以及选择性环加氧酶-2 抑制剂如 celecoxib 和 rofecoxib (PNAS, 第 89 卷, 7384 页(1992); JNCI, 第 69 卷, 475 页(1982); Arch. Ophthalmol., 第 108 卷, 573 页(1990); Anat. Rec., 第 238 卷, 68 页(1994); FEBS Letters, 第 372 卷, 83 页(1995); Clin. Orthop. 第 313 卷, 76 页(1995); J. Mol. Endocrinol., 第 16 卷, 107 页(1996); Jpn. J. Pharmacol., 第 75 卷, 105 页(1997); Cancer Res., 第 57 卷, 1625 页(1997); Cell, 第 93 卷, 705 页(1998); Intl. J. Mol. Med., 第 2 卷, 715 页(1998); J. Biol. Chem., 第 274 卷, 9116 页(1999)), 羧基酰氨基三唑、combretastatin A-4、鲨胺、6-O-氯代乙酰基-羧基)-fumagillol、沙利度胺、制管张素、肌钙蛋白-1、血管紧张素 II 拮抗剂(见, Fernandez 等, J. Lab. Clin. Med. 105:141-145 (1985))和抗 VEGF 抗体(见, Nature Biotechnology, 17 卷, 963-968 页(1999 年 10 月); Kim 等, Nature, 362, 841-844 (1993))。

血管生成抑制剂的其他实例包括，但不限于：endostatin、ukrain、ranpirnase、IM862、5-甲氧基-4-[2-甲基-3-(3-甲基-2-丁烯基)环氧乙烷基]-1-氧杂螺[2,5]辛-6-基(氯代乙酰基)氨基甲酸酯、acetyldinanaline、5-氨基-1-[[3,5-二氯-4-(4-氯代苯甲酰基)苯基]甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺、CM101、鲨胺、combretastatin、RPI4610、NX31838、硫酸化甘露戊糖磷酸酯、7,7-(羧基-双[亚氨基-N-甲基-4,2-吡咯基羧基亚氨基

[N-甲基-4,2-吡咯]-羰基亚氨基]-双-(1,3-萘二磺酸盐), 及 3-[(2,4-二甲基吡咯-5-基)亚甲基]-2-吡啶满酮(SU5416)。

如以上所用的, “整联蛋白阻断剂”指选择性地拮抗、抑制或抵消生理学配体与 $\alpha v \beta 3$ 整联蛋白结合的化合物, 选择性地拮抗、抑制或抵消生理学配体与 $\alpha v \beta 5$ 整联蛋白结合的化合物, 拮抗、抑制或抵消生理学配体与 $\alpha v \beta 3$ 整联蛋白和 $\alpha v \beta 5$ 整联蛋白结合的化合物及拮抗、抑制或抵消表达于毛细管内皮细胞上的特定整联蛋白的活性的化合物。该术语也指 $\alpha v \beta 6$ 、 $\alpha v \beta 8$ 、 $\alpha 1 \beta 1$ 、 $\alpha 2 \beta 1$ 、 $\alpha 5 \beta 1$ 、 $\alpha 6 \beta 1$ 和 $\alpha 6 \beta 4$ 整联蛋白的拮抗剂。该术语也指 $\alpha v \beta 3$ 、 $\alpha v \beta 5$ 、 $\alpha v \beta 6$ 、 $\alpha v \beta 8$ 、 $\alpha 1 \beta 1$ 、 $\alpha 2 \beta 1$ 、 $\alpha 5 \beta 1$ 、 $\alpha 6 \beta 1$ 和 $\alpha 6 \beta 4$ 整联蛋白的任何组合的拮抗剂。

酪氨酸激酶抑制剂的一些具体实例包括 N-(三氟甲基苯基)-5-甲基异噁唑-4-甲酰胺、3-[(2,4-二甲基吡咯-5-基)亚甲基]吡啶满-2-酮、17-(烯丙基氨基)-17-脱甲氧基格尔德霉素、4-(3-氯-4-氟代苯基氨基)-7-甲氧基-6-[3-(4-吗啉基)丙氧基]喹唑啉、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)-4-喹唑啉胺、BIBX1382、2,3,9,10,11,12-六氢-10-(羟甲基)-10-羟基-9-甲基-9,12-环氧-1H-二吡啶并[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]吡咯并[3,4-i][1,6]苯并二氮芳辛-1-酮、SH268、金雀异黄素、STI571、CEP2563、4-(3-氟代苯基氨基)-5,6-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶甲磺酸盐、4-(3-溴-4-羟基苯基)氨基-6,7-二甲氧基喹唑啉、4-(4'-羟基苯基)氨基-6,7-二甲氧基喹唑啉、SU6668、STI571A、N-4-氟代苯基-4-(4-吡啶基甲基)-1-(2,3-二氮杂萘)胺和 EMD121974。

本发明化合物也可单独或与血小板纤维蛋白原受体(GP IIb/IIIa)拮抗剂, 如 tirofiban 联合用于抑制癌细胞的转移。肿瘤细胞可通过凝血酶生成大量地激活血小板。这种激活与 VEGF 的释放有关。VEGF 的释放通过增加粘附于血管内皮的附着点处的外渗物促进肿瘤的转移(Amirkhosravi, *Platelets* 10, 285-292, 1999)。因此, 本发明化合物也可单独或与 GP (IIb/IIIa)拮抗剂联合用于抑制癌细胞的转移。其他的纤维蛋白原受体拮抗剂的实例包括阿昔单抗、eptifibatide、sibrafiban、

lamifiban、lotrafiban、cromofiban 和 CT50352。

如果配制为固定的剂量，这样的联合产物使用在下述的剂量范围内的本发明化合物和在其批准的剂量范围内的其他药用活性剂。另外，当这样的联合制剂不合适时，本发明的化合物可以与已知的药
5 学上可接受的药物顺序使用。

术语“给药”及其他说法(如“给予”化合物)涉及本发明的化合物时，意指将该化合物或该化合物的前药引入到需要此种治疗的动物系统内。当本发明的化合物或其前药与一种或一种以上的其他活性剂(例如毒害细胞的药物等)联合提供时，“给药”及其他类似说法
10 应各自理解为包括同时和顺序引入该化合物或其前药和其他药物。

如在此所用的，术语“组合物”意欲涵盖包含规定量的具体成分的产物，以及直接或间接由规定量的具体成分的组合产生的产物。

如在此所用的，术语“治疗有效量”意指通过研究者、兽医、医生或其他临床医师的探索，而在组织、系统、动物或人中引起生物学或医学应答的活性化合物或药物的量。
15

术语“治疗癌”或“癌症的治疗”意指对患有癌性疾病的哺乳动物给药，以及意指通过杀死癌细胞而改善癌性疾病的效应，而且还指引起对癌生长和/或转移的抑制的效应。

本发明也包括用于治疗癌症的药用组合物，包括给予治疗有效量的本发明化合物，可以有或无药学上可接受的载体或稀释剂。本发明的合适的组合物包括含有本发明化合物和药学上可接受的载体，如生理盐水(pH 水平如 7.4)的含水溶液。通过局部大剂量注射，可将该溶液引入患者的血流中。
20

当将根据本发明的化合物给予人类患者时，具有处方权的临床医师一般可根据个体患者的年龄、体重和反应，以及患者的症状的严重程度改变剂量，来确定正常的日剂量。
25

在一个示例性的应用中，对经受癌症治疗的哺乳动物给予适宜量的化合物。给药以每日约 0.1mg/kg 体重-约 60mg/kg 体重，优选每

日 0.5mg/kg 体重-约 40mg/kg 体重的量进行。

测定

在实施例中描述的本发明化合物通过下述的测定法进行试验并
5 被发现具有激酶抑制活性。其他的测定法是文献中已知的，并且本
领域的技术人员很容易进行这些测定。(参见，例如，Dhanabal 等，
Cancer Res. 59:189-197; Xin 等，*J. Biol. Chem.* 274:9116-9121; Sheu 等，
Anticancer Res. 18:4435-4441; Ausprunk 等，*Dev. Biol.* 38:237-248;
Gimbrone 等，*J. Natl. Cancer Inst.* 52:413-427; Nicosia 等，*In Vitro*
10 18:538-549)。

I. VEGF 受体激酶测定

通过将放射标记的磷酸盐加入到聚谷氨酸，酪氨酸，4:1 (pEY)
底物中测定 VEGF 受体激酶活性。将磷酸化的 pEY 产物捕获到滤膜
15 上，并通过液体闪烁计数对放射标记的磷酸盐的加入进行定量。

材料

VEGF 受体激酶

以谷胱甘肽 S-转移酶(GST)基因融合蛋白来克隆人 KDR(Terman,
20 B.I.等，*Oncogene* (1991)第 6 卷, 1677-1683 页)和 Flt-1 (Shibuya, M.等，
Oncogene (1990)第 5 卷, 519-524 页)的细胞内酪氨酸激酶结构域。这
可通过以在 GST 基因的羧基末端上的符合读框的融合来克隆 KDR
激酶的细胞质的结构域。采用杆状病毒表达载体(pAcG2T,
Pharminogen)，使可溶性的重组 GST-激酶结构域融合蛋白表达于
25 *Spodoptera frugiperda* (Sf21)昆虫细胞(Invitrogen)中。

所用的其他材料及其组合物如下：

溶胞缓冲液：50mM Tris pH 7.4, 0.5M 氯化钠, 5mM DTT, 1mM EDTA,
0.5% triton X-100, 10%甘油, 各 10mg/ml 的亮抑酶肽、胃蛋白酶抑制
剂和抑蛋白酶肽，及 1mM 苯基甲基磺酰氟(均为 Sigma 产品)。

洗涤缓冲液: 50mM Tris pH 7.4, 0.5M 氯化钠, 5mM DTT, 1mM EDTA, 0.05% triton X-100, 10%甘油, 各 10mg/ml 的亮抑酶肽、胃蛋白酶抑制剂和抑蛋白酶肽, 及 1mM 苯基甲基磺酰氟。

- 5 透析缓冲液: 50mM Tris pH 7.4, 0.5M 氯化钠, 5mM DTT, 1mM EDTA, 0.05% triton X-100, 50%甘油, 各 10mg/ml 的亮抑酶肽、胃蛋白酶抑制剂和抑蛋白酶肽, 及 1mM 苯基甲基磺酰氟。

- 10 10X 反应缓冲液: 200mM Tris pH 7.4, 1.0M 氯化钠, 50mM 二氯化锰, 10mM DTT 和 5mg/ml 牛血清白蛋白(Sigma)。

酶稀释缓冲液: 50mM Tris pH 7.4, 0.1M 氯化钠, 1mM DTT, 10%甘油, 100mg/ml BSA。

- 15 10X 底物: 750 μ g/ml 聚(谷氨酸, 酪氨酸; 4:1) (Sigma)。

终止溶液: 30%三氯乙酸, 0.2M 焦磷酸钠(两者均为 Fisher 产品)。

洗涤溶液: 15%三氯乙酸, 0.2M 焦磷酸钠。

20

过滤板: Millipore #MAFC NOB, GF/C 玻璃纤维 96 孔板。

方法

A. 蛋白纯化

- 25 1. 用重组病毒, 以 5 个病毒颗粒/细胞的感染复数感染 Sf21 细胞, 并在 27 $^{\circ}$ C 生长 48 小时。

2. 所有的步骤均在 4 $^{\circ}$ C 进行。以 1000Xg 离心收获感染的细胞, 于 4 $^{\circ}$ C 用 1/10 体积的溶胞缓冲液溶解 30 分钟, 接着以 100000Xg 离心 1 小时。然后使上清液通过在溶胞缓冲液中平衡的谷胱甘肽

Sepharose 柱(Pharmacia), 用 5 体积的同样的缓冲液洗涤, 接着用 5 体积的洗涤缓冲液洗涤。用洗涤缓冲液/10mM 还原的谷胱甘肽(Sigma)洗脱重组 GST-KDR 蛋白并对透析缓冲液进行透析。

B. VEGF 受体激酶测定

- 5 1. 将 5 μ l 抑制剂或对照品加入在 50% DMSO 的测定物中。
2. 加入含 5 μ l 10X 的反应缓冲液、5 μ l 25mM ATP/10 μ Ci [33 P]ATP (Amersham)和 5 μ l 10X 底物的 35 μ l 反应混合物。
3. 通过加入在酶稀释缓冲液中的 10 μ l KDR (25nM)启动反应。
4. 于室温下混合并孵育 15 分钟。
- 10 5. 通过加入 50 μ l 终止溶液终止反应。
6. 于 4 $^{\circ}$ C 孵育 15 分钟。
7. 将 90 μ l 等分液转移至过滤板上。
8. 吸出并用洗涤液洗涤 3 次。
9. 加入 30 μ l 液体闪烁合剂, 封闭该板, 用 Wallac Microbeta 液
- 15 体闪烁计数器计数。

II. 人脐静脉内皮细胞有丝分裂发生的测定

- 作为对 VEGF 处理的反应, 人脐静脉内皮细胞(HUVECs)在培养物中增殖, 并可用作测定体系对 KDR 激酶抑制剂对 VEGF 刺激的效果进行定量。在所述的测定中, 用溶媒或试验化合物处理静止的
- 20 HUVEC 单层 2 小时, 然后加入 VEGF 或碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)。通过测定结合到细胞的 DNA 中的 [3 H]胸苷来确定对 VEGF 或 bFGF 的促有丝分裂的反应。

25 材料

HUVECs: 作为原代培养分离物冷冻的 HUVECs 得自 Clonetics Corp。细胞在内皮生长培养基(EGM; Clonetics)中维持并用于进行在下文 3-7 段中所述的促有丝分裂的测定。

培养板: NUNC LON 96-孔聚苯乙烯组织培养板(NUNC #167008)。

测定培养基: 含 1g/ml 葡萄糖的 Dubecco's 改良的 Eagle's 培养基(低-葡萄糖 DMEM; Mediatech)加 10% (v/v)胎牛血清(Clonetics)。

5

试验化合物: 将试验化合物的工作贮备液在 100%二甲亚砜(DMSO)中系列稀释至高于它们的所需终浓度的 400 倍。在临加入细胞前, 直接在测定培养基中制备稀释至 1X 浓度的最终稀释液。

10 10X 生长因子: 在测定培养基中制备人 VEGF165 (500ng/ml; R&D Systems)和 bFGF (10ng/ml; R&D Systems)的溶液。

10X [³H]胸苷: 将[甲基-³H]胸苷(20 Ci/mmol; Dupont-NEN)在低-葡萄糖 DMEM 中稀释至 80μCi/ml。

15

细胞洗涤培养基: 含 1mg/ml 胎牛血清白蛋白(Boehringer-Mannheim)的 Hank's 平衡盐溶液(Mediatech)。

细胞溶解液: 1N 氢氧化钠, 2% (w/v)碳酸钠。

20

方法

1. 通过胰蛋白酶消化收获在 EGM 中维持的 HUVEC 单层并以 4000 个细胞/100μl 测定培养基/孔的密度接种于 96-孔板上。在含 5% CO₂ 的潮湿气氛中, 于 37℃使细胞生长停滞 24 小时。

25

2. 用含溶媒(0.25% [v/v] DMSO)或所需终浓度的试验化合物的 100μl 测定培养基替换生长停滞培养基。全部测定按一式三份进行。然后于 37℃、5%二氧化碳下, 孵育细胞 2 小时, 使试验化合物进入细胞。

3. 经过 2 小时的预处理期后, 通过加入 10μl/孔的测定培养基、

10X VEGF 溶液或 10X bFGF 溶液刺激细胞。然后于 37℃ 和 5%二氧化碳下孵育细胞。

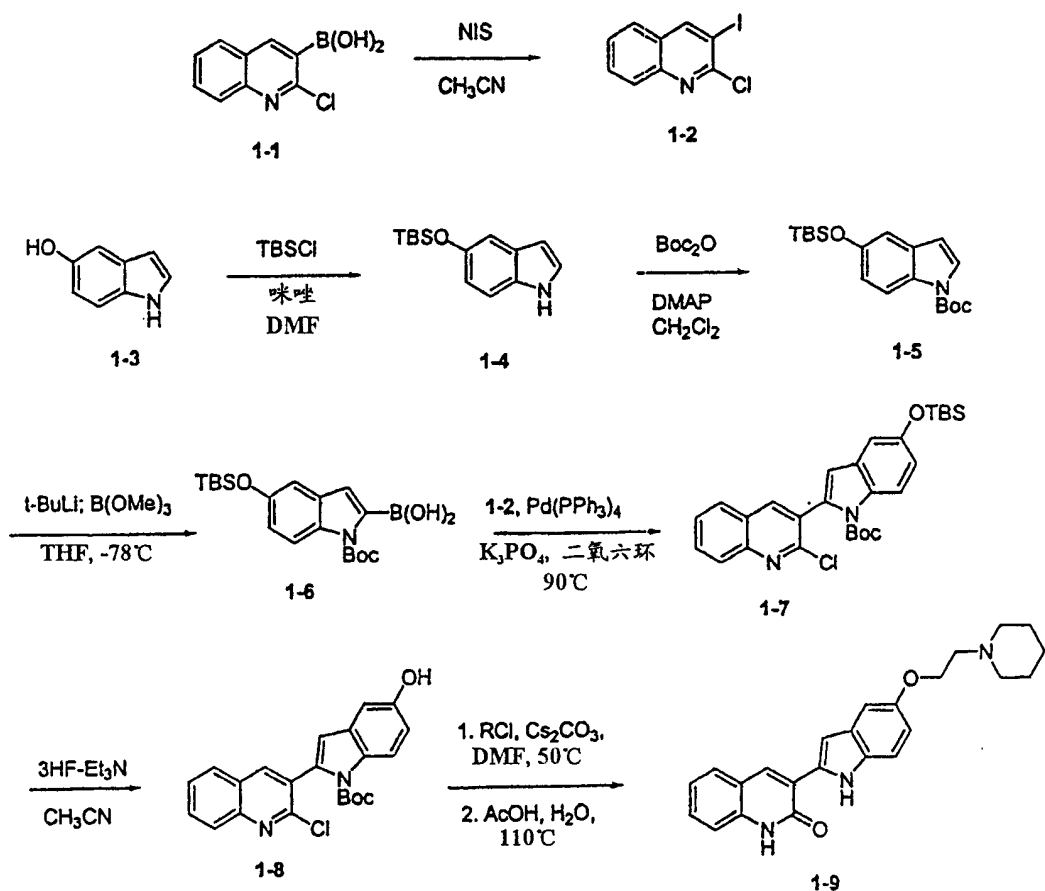
4. 在生长因子的存在下经 24 小时后, 加入 10X [³H]胸苷(10μl/孔)。

5. 加入[³H]胸苷 3 天后, 通过吸出除去培养基, 用细胞洗涤培养基(400μl/孔, 接着 200μl/孔)洗涤细胞两次。通过加入细胞溶解液(100μl/孔)溶解洗涤过的粘附细胞, 并于 37℃ 温热 30 分钟。将细胞溶胞产物转移至含 150μl 水的 7-ml 玻璃闪烁管形瓶中。加入闪烁合

10 根据前述的测定法, 式 I 化合物为 VEGF 的抑制剂, 因而对抑制血管生成是有用的, 例如用于治疗眼部疾病, 如糖尿病性视网膜病, 及用于治疗癌症如实体瘤。本发明化合物抑制 VEGF-刺激的人血管内皮细胞在培养基中的有丝分裂发生, 其 IC₅₀ 值在 0.001-5.0μM 之间。这些化合物也对相关的酪氨酸激酶显示出选择性(如 FGFR1 和 Src 家族; 对于 Src 激酶和 VEGFR 激酶之间的关系, 参见 Eliceiri 等, 15 Molecular Cell, 第 4 卷, 第 915-924 页, 1999 年 12 月)。

实施例

20 提供实施例旨在帮助对本发明的进一步理解。采用的具体原料、物质种类和条件旨在说明本发明并不对其合理的范围加以限定。



流程 1

2-氯-3-碘代-喹啉(1-2)

于 23℃，将 3-(2-氯)-喹啉硼酸(1-1, 5.05g, 24.3mmol, 1 当量，通过 Marsais, F; Godard, A.; Queguiner, G. J. Heterocyclic Chem. **1989**, 26, 1589-1594 的方法制备)和 N-碘代琥珀酰亚胺(5.48g, 24.4mmol, 1.00 当量)在乙腈(300ml)中的悬浮液在暗处搅拌 20 小时。将该反应混合物浓缩至干，使得到的黄色固体分配于饱和碳酸氢钠水溶液和二氯甲烷之间。用水洗涤有机层，然后经硫酸镁干燥并浓缩，得到为淡黄色固体的 2-氯-3-碘代-喹啉。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (s, 1H), 7.99 (br d, 1H, J=8.4 Hz), 7.75 (br t, 1H, J=7.7 Hz), 7.72 (br d, 1H, J=7.8 Hz), 7.57 (br t, 1H, J=7.6 Hz)。

5-(叔丁基-二甲基硅烷基氧基)-1H-吡啶(1-4)

于 23℃, 将 5-羟基吡啶 1-3 (5.50g, 41.3mmol, 1 当量)、叔丁基二甲基甲硅烷基氯(7.47g, 49.6mmol, 1.20 当量)和咪唑(7.03g, 103mmol, 2.50 当量)在 N,N-二甲基甲酰胺(20ml)中的溶液搅拌 20 小时。浓缩该反应混合物, 使残留物分配于乙酸乙酯和水之间。用水(3x)洗涤有机层, 然后经硫酸镁干燥并浓缩。残留物经快速柱层析纯化(40%二氯甲烷在己烷中, 然后 60%二氯甲烷在己烷中), 得到为无色油状物的 5-(叔丁基-二甲基硅烷基氧基)-1H-吡啶, 其静置后可固化。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (br s, 1H), 7.22 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.17 (t, 1H, J=2.8 Hz), 7.06 (d, 1H, J=2.3 Hz), 6.76 (dd, 1H, J=8.6, 2.3 Hz), 6.44 (m, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.19 (s, 6H)。

5-(叔丁基-二甲基硅烷基氧基)-吡啶-1-羧酸叔丁酯(1-5)

于 23℃, 将 5-(叔丁基-二甲基硅烷基氧基)-1H-吡啶 1-4 (10.2g, 41.3mmol, 1 当量)、二碳酸二叔丁酯(14.4g, 66.0 当量, 1.60 当量)和 4-二甲基氨基吡啶(1.01g, 8.25mmol, 0.200 当量)的二氯甲烷(100ml)溶液搅拌 20 小时。浓缩该反应混合物, 残留物经快速柱层析纯化(40%二氯甲烷在己烷中), 得到为无色油状物的 5-(叔丁基-二甲基硅烷基氧基)-吡啶-1-羧酸叔丁酯(1-5)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (br d, 1H, J=7.5 Hz), 7.54 (br d, 1H, J=3.1 Hz), 6.98 (d, 1H, J=2.4 Hz), 6.83 (dd, 1H, J=9.0, 2.4 Hz), 6.45 (d, 1H, J=3.7 Hz), 1.66 (s, 9H), 1.00 (s, 9H), 0.20 (s, 6H)。

1-(叔丁氧基羰基)-5-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-1H-吡啶-2-基硼酸(1-6)

于-78℃, 将叔丁基锂的戊烷溶液(1.7M, 20.7ml, 35.2mmol, 1.20 当量)加入到 5-(叔丁基-二甲基硅烷基氧基)-吡啶-1-羧酸叔丁酯(1-5, 10.2g, 29.3 mmol, 1 当量)的四氢呋喃(100ml)溶液中。于-78℃搅拌生成的浅棕色溶液 30 分钟, 然后加入硼酸三甲酯(6.67ml, 58.7mmol, 2.00

当量)。将得到的混合物温热至 0℃, 然后用饱和氯化铵水溶液(100ml)和乙醚(200ml)稀释。用 10%硫酸氢钾水溶液使水层呈酸性。分离有机层, 然后用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥并浓缩。用己烷研磨残留的黄色固体, 得到为灰白色固体的 1-(叔丁氧基羰基)-5- $\{[$ 叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基 $\}$ -1H-吡啶-2-基硼酸(1-6)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (d, 1H, J=8.9 Hz), 7.37 (s, 1H), 7.01 (d, 1H, J=2.4 Hz), 6.97 (br s, 2H), 6.88 (dd, 1H, J=9.0, 2.4 Hz), 1.73 (s, 9H), 1.00 (s, 9H), 0.20 (s, 6H)。

5- $\{[$ 叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基 $\}$ -2-(2-氯-3-喹啉基)-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(1-7)

于 90℃, 将 1-(叔丁氧基羰基)-5- $\{[$ 叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基 $\}$ -1H-吡啶-2-基硼酸 1-6 (4.10g, 10.5mmol, 1 当量)、2-氯-3-碘-喹啉(1-2, 3.64g, 12.6mmol, 1.20 当量)、磷酸钾(6.67g, 31.4mmol, 3.00 当量)和四(三苯膦)合钨(0.605g, 0.524mmol, 0.050 当量)在二氧六环(100ml)中的脱氧混合物加热 20 小时。冷却该反应混合物, 然后分配于水和乙酸乙酯的混合物中。分离有机层, 用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥并浓缩。残留物经快速柱层析纯化(20%二氯甲烷的己烷溶液, 逐渐至 90%二氯甲烷的己烷溶液), 得到为褐色泡沫物的 5- $\{[$ 叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基 $\}$ -2-(2-氯-3-喹啉基)-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(1-7)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, J=9.0 Hz), 8.07 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.86 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.77 (br t, 1H, J=8.4 Hz), 7.60 (br t, 1H, J=8.1 Hz), 7.03 (d, 1H, J=2.4 Hz), 6.92 (dd, 1H, J=9.0, 2.4 Hz), 6.55 (s, 1H), 1.26 (s, 9H), 1.02 (s, 9H), 0.23 (s, 6H)。

2- $\{[$ 叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基 $\}$ -2-(2-氯-3-喹啉基)-5-羟基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(1-8)

于 23℃, 将 5- $\{[$ 叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基 $\}$ -2-(2-氯-3-喹啉基)-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 1-7 (2.50g, 4.91mmol, 1 当量)和三乙胺三氢氟酸盐(3.60ml, 22.1mmol, 4.50 当量)的乙腈(100ml)溶液搅拌 20 小

时。浓缩该反应混合物，使残留物分配于饱和碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯之间。用盐水洗涤有机层，经硫酸镁干燥并浓缩，得到为褐色泡沫物的 2-(2-氯-3-喹啉基)-5-羟基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(**1-8**)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (d, 1H, J=9.0 Hz), 8.17 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.86 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.77 (br t, 1H, J=8.4 Hz), 7.61 (br t, 1H, J=8.1 Hz), 7.03 (d, 1H, J=2.6 Hz), 6.93 (dd, 1H, J=8.8, 2.6 Hz), 6.55 (s, 1H), 1.26 (s, 9H)。

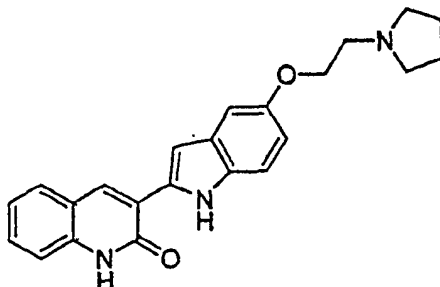
3-[5-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-1H-吡啶-2-基]-1H-喹啉-2-酮(**1-9**)

于 50℃，将 2-(2-氯-3-喹啉基)-5-羟基-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 **1-8** (395mg, 1.00mmol, 1 当量)、1-(2-氯代乙基)-哌啶盐酸盐(276mg, 1.50mmol, 1.50 当量)和碳酸铯(978mg, 3.00mmol, 3.00 当量)在 N,N-二甲基甲酰胺(5ml)中的混合物加热 2 小时。浓缩该反应混合物，使残留物分配于水和乙酸乙酯之间。用水和盐水先后洗涤有机层，经硫酸镁干燥并浓缩，得到一种淡黄色泡沫物。使该泡沫物溶于水和乙酸的 1:1 的混合物(60ml)中，将生成的溶液于 110℃加热 12 小时。浓缩该反应混合物，将残留物在饱和碳酸氢钠水溶液中搅拌，得到一种褐色固体。过滤该褐色固体，然后悬浮于温热的乙醇(2 × 20ml)中，过滤得到为黄色固体的 3-[5-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-1H-吡啶-2-基]-1H-喹啉-2-酮(**1-9**)。浓缩含乙醇的滤液，残留物经快速柱层析纯化(5%的用氨饱和的乙醇的乙酸乙酯溶液)，得到另外的 **1-9**。¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 12.14 (s, 1H), 11.41 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.73 (br d, 1H, J=7.9 Hz), 7.51 (br t, 1H, J=7.6 Hz), 7.41 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.37 (br d, 1H, J=8.2 Hz), 7.24 (br t, 1H, J=7.7 Hz), 7.21 (br s, 1H), 7.06 (br s, 1H), 6.76 (dd, 1H, J=8.6, 2.2 Hz), 4.06 (t, 2H, J=5.9 Hz), 2.67 (t, 3H, J=5.5 Hz), 2.45 (br m, 4H), 1.51 (br m, 4H), 1.39 (br m, 2H)。

通过对上述方案的简单修改，制备以下 **1-10** 至 **1-19** 的化合物以及在下表 1 中的 **1-20** 至 **1-55** 的化合物。用于下列实施例中的烷基卤

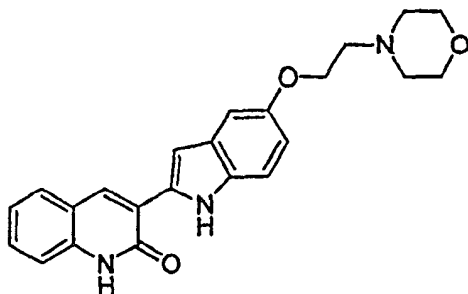
或者可市售获得, 或者通过 Miyahara, M.; Sueyoshi, S.; Kamiya, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 5557-5561 中的方法, 在碳酸钾的存在下, 用 1-溴-2-氯代乙烷在丙酮中使相应的胺烷基化制备, 或者根据 Adams 和 Whitmore *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 735 中的方法, 用在苯中的 1-溴-3-氯代丙烷使相应的胺烷基化制备。在某些情况下, 可市售获得的甲磺酸酯或容易获得的醇被制备(MsCl , 三乙胺)并用于代替相应的烷基氯。

3-[5-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-1H-吲哚-2-基]-1H-喹啉-2-酮(1-10)



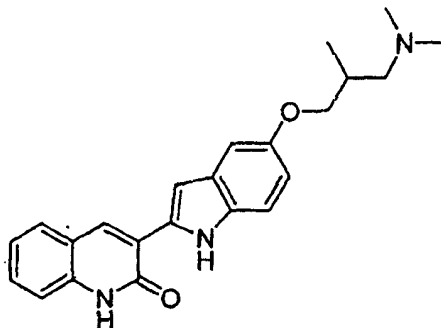
^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12.14 (s, 1H), 11.41 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.73 (br d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.51 (br t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.41 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.37 (br d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.24 (br t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.21 (d, 1H, $J = 1.3$ Hz), 7.06 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 6.76 (dd, 1H, $J = 8.6, 2.2$ Hz), 4.07 (t, 2H, $J = 5.9$ Hz), 2.81 (t, 3H, $J = 5.9$ Hz), 2.55 (br m, 4H), 1.70 (br m, 4H).

3-[5-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-1H-吲哚-2-基]-1H-喹啉-2-酮(1-11)



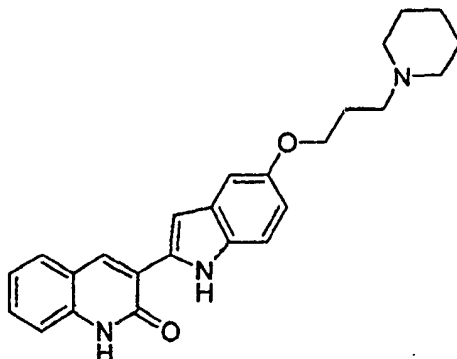
^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12.15 (s, 1H), 11.42 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.73 (br d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.51 (br t, 1H, $J = 7.3$ Hz), 7.41 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.37 (br d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.24 (br t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.21 (br s, 1H), 7.07 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz), 6.76 (dd, 1H, $J = 8.7, 1.8$ Hz), 4.09 (t, 2H, $J = 5.8$ Hz), 3.59 (br t, 4H, $J = 4.5$ Hz), 2.71 (t, 3H, $J = 5.7$ Hz), 2.50 (br m, 4H).

3-[5-(3-二甲基氨基-2-甲基-丙氧基)-1H-吲哚-2-基]-1H-喹啉-2-酮(1-12)



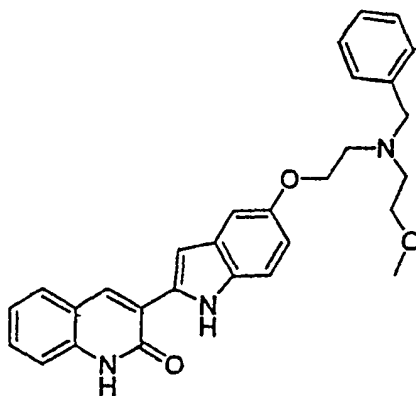
^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12.15 (s, 1H), 11.41 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.73 (br d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.51 (br t, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.41 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.37 (br d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.24 (br t, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.20 (d, 1H, $J = 1.1$ Hz), 7.03 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 6.76 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 3.95 (dd, 1H, $J = 9.3, 4.4$ Hz), 3.77 (dd, 1H, $J = 9.2, 6.2$ Hz), 2.31 (m, 1H), 2.15 (s, 6H), 2.10 (m, 2H), 1.01 (d, 3H, $J = 6.0$ Hz).

3-[5-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-1H-吲哚-2-基]-1H-喹啉-2-酮(1-13)



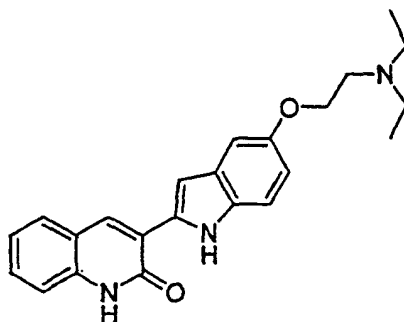
^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12.15 (s, 1H), 11.41 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.73 (br d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.51 (br t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.41 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.37 (br d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.24 (br t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.21 (br s, 1H), 7.04 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 6.76 (dd, 1H, $J = 8.7, 2.3$ Hz), 3.99 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 2.41 (t, 2H, $J = 7.1$ Hz), 2.34 (br m, 4H), 1.87 (五重峰, 2H, $J = 7.2$ Hz), 1.50 (br m, 4H), 1.39 m, 2H).

3-(5-{2-[苄基-(2-甲氧基-乙基)-氨基]-乙氧基}-1H-吲哚-2-基)-1H-喹啉-2-酮(1-14)



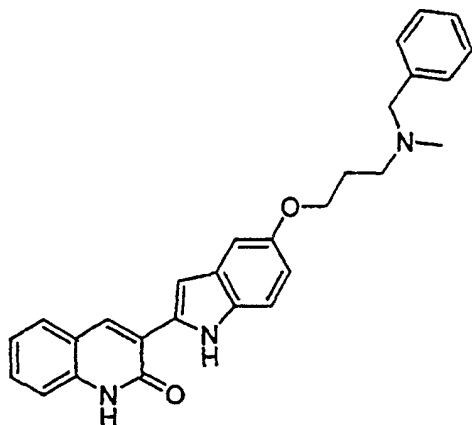
^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12.15 (s, 1H), 11.41 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.73 (br d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.51 (br t, 1H, $J = 7.1$ Hz), 7.40 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.37 (br d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.37 (br d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 7.32 (br t, 2H, $J = 7.9$ Hz), 7.24 (br t, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.24 (br t, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.20 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.02 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 6.73 (dd, 1H, $J = 8.6, 2.2$ Hz), 4.05 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 3.75 (s, 2H), 3.46 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 3.23 (s, 3H), 2.89 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz), 2.74 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz).

3-[5-(2-二乙基氨基-乙氧基)-1H-吲哚-2-基]-1H-喹啉-2-酮(1-15)



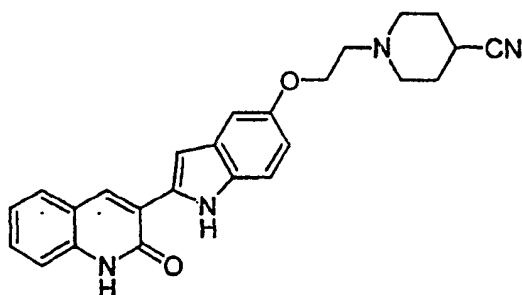
^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12.15 (s, 1H), 11.41 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.73 (br d, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.51 (br t, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.41 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 7.37 (br d, 1H, $J=8.1$ Hz), 7.24 (br t, 1H, $J=7.3$ Hz), 7.21 (br s, 1H), 7.05 (d, 1H, $J=2.2$ Hz), 6.75 (dd, 1H, $J=8.8, 2.4$ Hz), 4.02 (t, 2H, $J=6.4$ Hz), 2.79 (t, 2H, $J=6.2$ Hz), 2.57 (q, 4H, $J=7.1$ Hz), 0.99 (t, 6H, $J=7.1$ Hz).

3-{5-[3-(苄基-甲基-氨基)-丙氧基]-1H-吲哚-2-基}-1H-喹啉-2-酮(1-16)



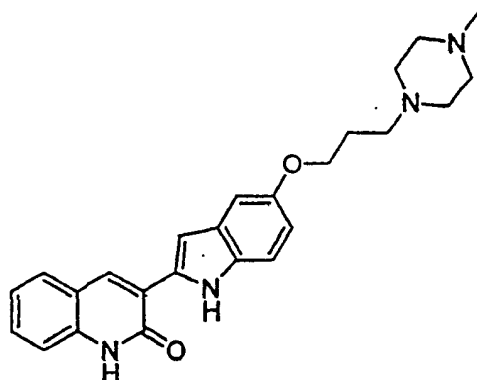
^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12.14 (s, 1H), 11.42 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.73 (br d, 1H, $J=7.7$ Hz), 7.51 (br t, 1H, $J=7.3$ Hz), 7.41 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 7.37 (br d, 1H, $J=8.2$ Hz), 7.32 (br m, 5H), 7.24 (br t, 1H, $J=7.5$ Hz), 7.22 (br s, 1H), 7.04 (d, 1H, $J=1.7$ Hz), 6.73 (dd, 1H, $J=8.6, 2.2$ Hz), 4.03 (br m, 2H), 3.50 (br s, 2H), 2.70 (br m, 2H), 2.16 (br s, 3H), 1.94 (br m, 2H).

1-{2-[2-(2-氧代-1,2-二氢-喹啉-3-基)-1H-吲哚-5-基氧基]-乙基}-哌啶-4-腈(1-17)



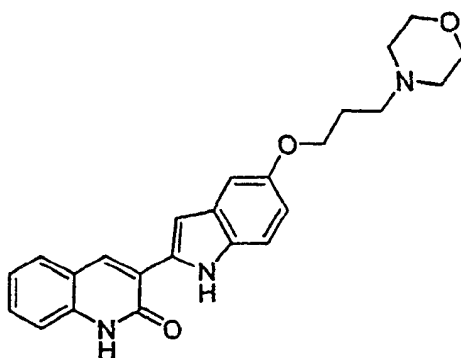
^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12.14 (s, 1H), 11.41 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.73 (br d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.51 (br t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.41 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.37 (br d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.24 (br t, 1H, $J = 7.1$ Hz), 7.21 (d, 1H, $J = 1.3$ Hz), 7.06 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 6.76 (dd, 1H, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 4.07 (t, 2H, $J = 5.7$ Hz), 2.86 (m, 1H), 2.72 (t, 2H, $J = 5.7$ Hz), 2.67 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.72 (m, 2H).

3-{5-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)-丙氧基]-1H-吲哚-2-基}-1H-喹啉-2-酮(1-18)



^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12.15 (s, 1H), 11.41 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.72 (br d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.51 (br t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.40 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.37 (br d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.24 (br t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.20 (br s, 1H), 7.03 (br s, 1H), 6.75 (dd, 1H, $J = 8.8, 1.8$ Hz), 3.99 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 2.44 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 2.36 (br m, 8H), 2.15 (s, 3H), 1.87 (m, 2H).

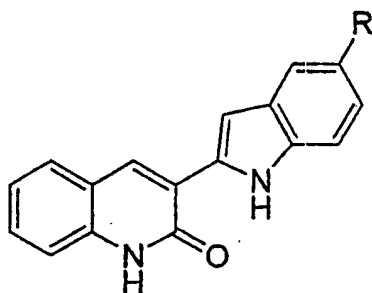
3-[5-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-1H-吲哚-2-基]-1H-喹啉-2-酮(1-19)



^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12.14 (s, 1H), 11.41 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.73 (br d, 1H, $J = 7.1$ Hz), 7.51 (br t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.41 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.37 (br d, 1H,

$J = 8.2$ Hz), 7.24 (br t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.21 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz), 7.04 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 6.76 (dd, 1H, $J = 8.6, 2.2$ Hz), 4.01 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 3.58 (t, 4H, $J = 4.6$ Hz), 2.45 (t, 2H, $J = 7.1$ Hz), 2.38 (br m, 4H), 1.89 (五重峰, 2H, $J = 7.0$ Hz).

表 1



化合物号	名称	R
1-20	3-(5-{2-[双(2-甲氧基乙基)氨基]乙氧基}-1H-吲哚-2-基)-2(1H)-喹啉酮	
1-21	3-(5-{2-[乙基(2-甲氧基乙基)氨基]乙氧基}-1H-吲哚-2-基)-2(1H)-喹啉酮	
1-22	3-(5-{2-[(2-甲氧基乙基)(甲基)氨基]乙氧基}-1H-吲哚-2-基)-2(1H)-喹啉酮	
1-23	3-(5-{2-[(2S)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷基]乙氧基}-1H-吲哚-2-基)-2(1H)-喹啉酮	

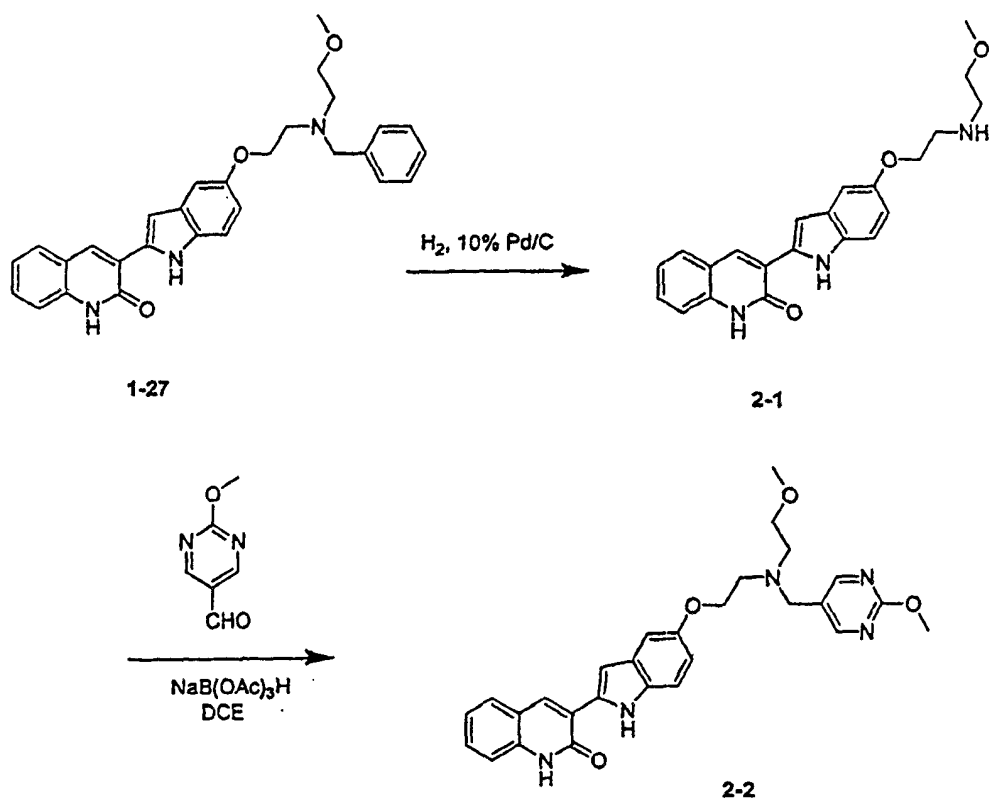
1-24	3-(5-{2-[(2R)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷基]乙氧基}-1H-吡啶-2-基)-2(1H)-喹啉酮	
1-25	3-{5-[(4-甲氧基-2-吡啶基)甲氧基]-1H-吡啶-2-基}-2(1H)-喹啉酮	
1-26	3-(5-{2-[苄基(丁基)氨基]乙氧基}-1H-吡啶-2-基)-2(1H)-喹啉酮	
1-27	3-(5-{3-[苄基(2-甲氧基乙基)氨基]丙氧基}-1H-吡啶-2-基)-2(1H)-喹啉酮	
1-28	3-{5-[(4-乙氧基-2-吡啶基)甲氧基]-1H-吡啶-2-基}-2(1H)-喹啉酮	
1-29	3-{5-[2-(3-甲氧基-1-吡咯烷基)乙氧基]-1H-吡啶-2-基}-2(1H)-喹啉酮	
1-30	3-{5-[2-(4-甲氧基-1-哌啶基)乙氧基]-1H-吡啶-2-基}-2(1H)-喹啉酮	
1-31	3-{5-[2-(1-氮杂环庚烷基(azepanyl))乙氧基]-1H-吡啶-2-基}-2(1H)-喹啉酮	
1-32	3-(甲氧基甲基)-1-(2-{[2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吡啶-5-基]氧基}乙基)哌啶鎓三氟乙酸盐	

1-33	3-(5-{2-[(2-甲氧基乙基)(2-苯乙基)氨基]乙氧基}-1H-吡啶-2-基)-2(1H)-喹啉酮	
1-34	3-(5-{[(3R)-1-苄基哌啶基]氧基}-1H-吡啶-2-基)-2(1H)-喹啉酮	
1-35	3-(5-{[(2S)-1-苄基吡咯烷基]甲氧基}-1H-吡啶-2-基)-2(1H)-喹啉酮	
1-36	3-{5-[(2S)-吡咯烷基甲氧基]-1H-吡啶-2-基}-2(1H)-喹啉酮	
1-37	3-(5-甲氧基-1H-吡啶-2-基)-2(1H)-喹啉酮	OMe
1-38	3-[5-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吡啶-2-基]-2(1H)-喹啉酮	OCH ₂ CH ₂ OMe
1-39	3-[5-(2,3-二羟基丙氧基)-1H-吡啶-2-基]-2(1H)-喹啉酮	
1-40	3-[5-{[(2S)-1-(甲磺酰基)吡咯烷基]甲氧基}-1H-吡啶-2-基]-2(1H)-喹啉酮	
1-41	3-(5-{2-[(2-甲氧基乙基)(甲基)nitro]乙氧基}-1H-吡啶-2-基)-2(1H)-喹啉酮	
1-42	3-{5-[2-(4-甲基-3-氧代-1-哌嗪基)乙氧基]-1H-吡啶-2-基}-2(1H)-喹啉酮	

1-43	3-{5-[2-(2-氧代-1-吡咯烷基)乙氧基]-1H-吡啶-2-基}-2(1H)-喹啉酮	
1-44	3-{5-[2-(4-乙酰基-1-哌嗪基)乙氧基]-1H-吡啶-2-基}-2(1H)-喹啉酮	
1-45	3-{5-[2-(1-哌嗪基)乙氧基]-1H-吡啶-2-基}-2(1H)-喹啉酮	
1-46	3-{5-[2-[4-(甲基磺酰基)-1-哌嗪基]乙氧基]-1H-吡啶-2-基}-2(1H)-喹啉酮	
1-47	3-{5-[2-(4-乙醇酰基-1-哌嗪基)乙氧基]-1H-吡啶-2-基}-2(1H)-喹啉酮	
1-48	乙酸 2-氧代-2-[4-(2-{[2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吡啶-5-基]氧基}乙基)-1-哌嗪基]乙酯	
1-49	3-{5-[2-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)乙氧基]-1H-吡啶-2-基}-2(1H)-喹啉酮	
1-50	3-{5-[2-羟基-3-(1-吡咯烷基)丙氧基]-1H-吡啶-2-基}-2(1H)-喹啉酮	
1-51	3-{5-[2-羟基-3-(4-吗啉基)丙氧基]-1H-吡啶-2-基}-2(1H)-喹啉酮	

1-52	{[2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H- 吡啶-5-基]氧基}乙酸	OCH ₂ CO ₂ H
1-53	{[2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H- 吡啶-5-基]氧基}乙腈	OCH ₂ CN
1-54	3-(5-羟基-1H-吡啶-2-基)-2(1H)-喹 啉酮	OH
1-55	3-(1H-吡啶-2-基)-2(1H)-喹啉酮	H

流程 2



5 3-(5-{2-[(2-甲氧基乙基)氨基]乙氧基}-1H-吡啶-2-基)-2(1H)-喹啉酮(2-1)

将 10% Pd/C (840mg) 加入到 3-(5-{2-[苄基(2-甲氧基乙基)-氨基]乙氧基}-1H-吡啶-2-基)-2(1H)-喹啉酮，化合物 1-27 (840mg, 1.8 mmol) 的乙酸乙酯(150ml)溶液中，在氢气氛下，搅拌得到的混合物 18 小时。

10 过滤除去催化剂，浓缩滤液至一黄色固体，将其经硅胶柱层析纯化。

用乙酸乙酯至 25%的 $\text{NH}_3\text{-EtOH/EtOAc}$ 洗脱, 得到为黄色固体的 3-(5-{2-[(2-甲氧基乙基)氨基]乙氧基}-1H-吡啶-2-基)-2(1H)-喹啉酮(2-1)。¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.05 (s, 1H), 9.65 (br s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.67 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7.51 (t, 1H, $J=8$ Hz), 7.34 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7.29 (t, 1H, $J=8$ Hz), 7.24 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7.09 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.90 (dd, 1H, $J=8, 2$ Hz), 4.15 (t, 2H, $J=5$ Hz), 3.55 (t, 2H, $J=5$ Hz), 3.38 (s, 3H), 3.07 (t, 2H, $J=5$ Hz), 2.91 (t, 2H, $J=5$ Hz)。

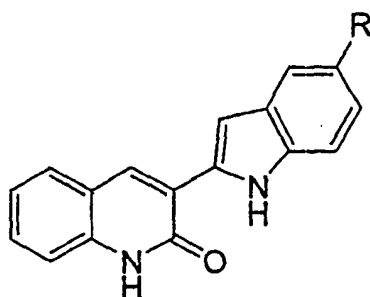
3-[5-(2-{(2-甲氧基乙基)[(2-甲氧基-5-嘧啶基)甲基]氨基}乙氧基)-1H-吡啶-2-基]-2(1H)-喹啉酮(2-2)

将 3-(5-{2-[(2-甲氧基乙基)氨基]乙氧基}-1H-吡啶-2-基)-2(1H)-喹啉酮 2-1 (150mg, 0.4mmol)、2-甲氧基嘧啶-5-甲醛(110mg, 0.8mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(168mg, 0.8mmol)的 DCE (25ml)溶液于环境条件下搅拌 18 小时。浓缩该反应混合物, 使残留物分配于乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液之间。用盐水洗涤有机层, 经硫酸镁干燥并浓缩。借助于声处理, 使该残留物悬浮于乙醚中, 然后过滤并风干, 得到为黄色固体的 3-[5-(2-{(2-甲氧基乙基)[(2-甲氧基-5-嘧啶基)甲基]氨基}乙氧基)-1H-吡啶-2-基]-2(1H)-喹啉酮(2-2)。¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.05 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.53 (s, 2H), 8.33 (s, 1H), 7.68 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7.52 (t, 1H, $J=8$ Hz), 7.34 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7.27 (t, 1H, $J=8$ Hz), 7.22 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7.05 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.86 (dd, 1H, $J=8, 2$ Hz), 4.13 (t, 2H, $J=6$ Hz), 4.01 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.53 (t, 2H, $J=6$ Hz), 3.34 (s, 3H), 3.01 (t, 2H, $J=6$ Hz), 2.84 (t, 2H, $J=6$ Hz)。

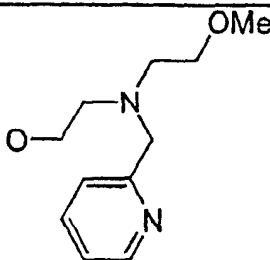
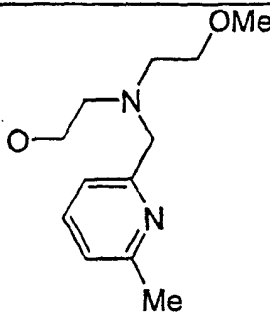
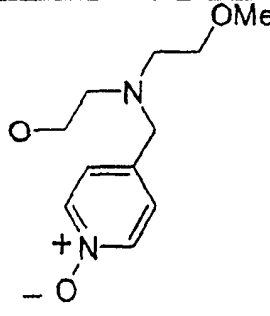
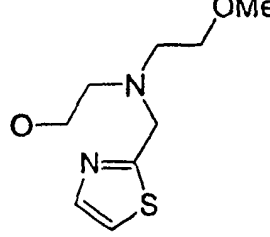
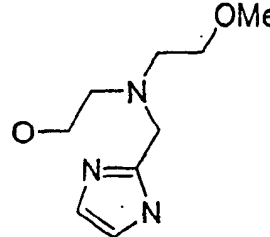
通过对上述方案的简单修改, 制备表 2 中的 2-3 至 2-12 的化合物。对于 2-3 和 2-4 的选择的 NMR 谱如下所示: 2-3,

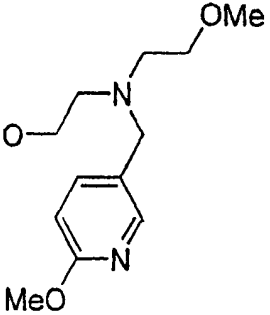
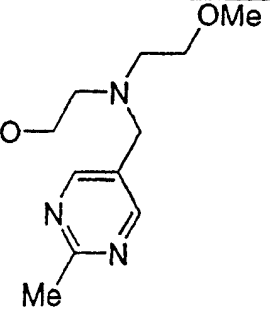
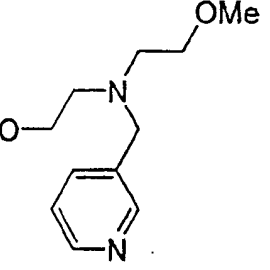
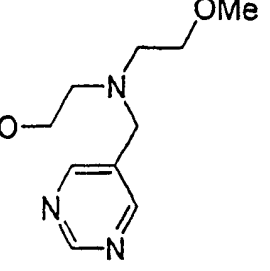
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.05 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.54 (dd, 1H, $J = 4, 1$ Hz), 8.33 (s, 1H), 7.68 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 7.52 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 7.33 (m, 3H), 7.28 (t, 1H, $J = 7$ Hz), 7.24 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.03 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 6.96 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 6.85 (dd, 1H, $J = 8, 2$ Hz), 4.13 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 3.85 (s, 2H), 3.53 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 3.33 (s, 3H), 3.03 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 2.86 (t, 2H, $J = 6$ Hz). 2-4, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.05 (s, 1H), 9.40 (br s, 1H), 8.53 (d, 1H, $J = 5$ Hz), 8.32 (s, 1H), 7.68 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.64 (t, 1H, $J = 7$ Hz), 7.56 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.51 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 7.34-7.21 (m, 3H), 7.14 (t, 1H, $J = 7$ Hz), 7.05 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.85 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 4.14 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 3.99 (s, 2H), 3.55 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 3.33 (s, 3H), 3.09 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 2.93 (t, 2H, $J = 6$ Hz).

表 2

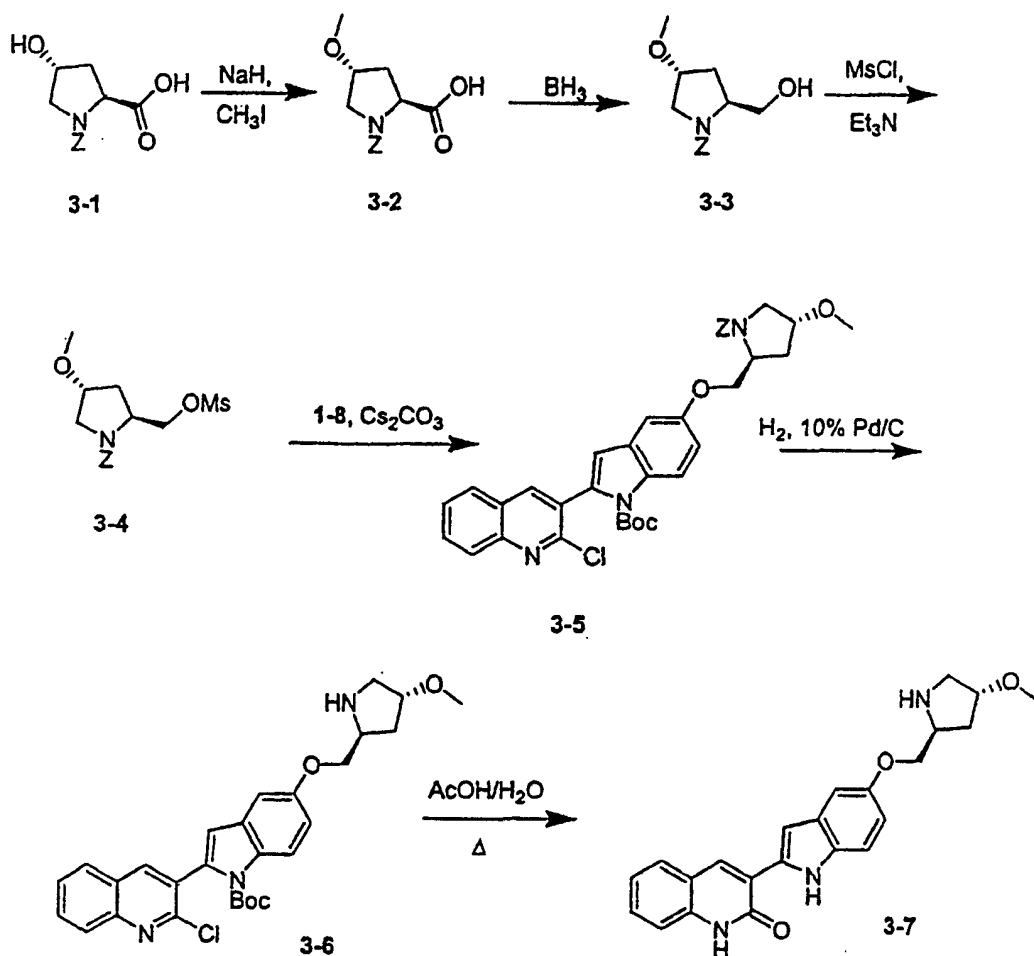


化合物号	名称	R
2-3	3-(5-{2-[(2-甲氧基乙基)(4-吡啶基-甲基)氨基]乙氧基}-1H-吲哚-2-基)-2(1H)-喹啉酮	

2-4	3-(5-{2-[(2-甲氧基乙基)(2-吡啶基-甲基)氨基]乙氧基}-1H-吡啶-2-基)-2(1H)-喹啉酮	
2-5	3-[5-(2-{(2-甲氧基乙基)[(6-甲基-2-吡啶基)甲基]氨基}乙氧基)-1H-吡啶-2-基]-2(1H)-喹啉酮	
2-6	3-[5-(2-{(2-甲氧基乙基)[(1-氧化(oxido)-4-吡啶基)甲基]氨基}乙氧基)-1H-吡啶-2-基]-2(1H)-喹啉酮	
2-7	3-(5-{2-[(2-甲氧基乙基)(1,3-噻唑-2-基甲基)氨基]乙氧基}-1H-吡啶-2-基)-2(1H)-喹啉酮	
2-8	3-(5-{2-[(1H-咪唑-2-基甲基)(2-甲氧基乙基)氨基]乙氧基}-1H-吡啶-2-基)-2(1H)-喹啉酮	

2-9	3-[5-(2-((2-甲氧基乙基)[(6-甲氧基-3-吡啶基)甲基]氨基)乙氧基)-1H-吡啶-2-基]-2(1H)-喹啉酮	
2-10	3-[5-(2-((2-甲氧基乙基)[(2-甲基-5-嘧啶基)甲基]氨基)乙氧基)-1H-吡啶-2-基]-2(1H)-喹啉酮	
2-11	3-(5-{2-[(2-甲氧基乙基)(3-吡啶基-甲基)氨基]乙氧基}-1H-吡啶-2-基)-2(1H)-喹啉酮	
2-12	3-(5-{2-[(2-甲氧基乙基)(5-嘧啶基-甲基)氨基]乙氧基}-1H-吡啶-2-基)-2(1H)-喹啉酮	

流程 3



(2S,4R)-1-[(苄氧基)羰基]-4-甲氧基-2-吡咯烷甲酸(3-2)

于 0℃, 将氢化钠(543mg, 22.6mmol, 2.00 当量)小心地加入到
 5 (2S,4R)-1-[(苄氧基)羰基]-4-羟基-2-吡咯烷甲酸(3-1, 3.00g, 11.3mmol, 1 当量)的 THF (100ml)溶液中, 将得到的混合物搅拌 20 分钟。加入
 碘代甲烷(2.11ml, 33.9mmol, 3.00 当量), 将该混合物温热至 23℃并搅
 拌 20 小时。然后用饱和碳酸氢钠溶液稀释该反应混合物, 用乙酸乙
 酯(2 × 100ml)洗涤。然后用 1N HCl 溶液将水层酸化至 pH 3, 用乙酸
 10 乙酯(100ml)提取。然后经硫酸钠干燥有机层并浓缩, 得到为淡黄色
 油状物的(2S,4R)-1-[(苄氧基)羰基]-4-甲氧基-2-吡咯烷甲酸(3-2)。¹H
 NMR (400 MHz, CDCl₃) 主要旋转异构体: δ 7.40-7.25 (br m, 5H), 5.20

(s, 2H), 4.52 (t, 1H, J=7.4 Hz), 4.00 (m, 1H), 3.67 (dd, 1H, J=11.4, 2.8 Hz), 3.57 (dd, 1H, J=11.4, 4.6 Hz), 3.32 (s, 3H), 2.34 (m, 2H)。

(2S,4R)-2-(羟甲基)-4-甲氧基-1-吡咯烷甲酸苄酯(3-3)

5 于 0℃, 将硼烷-四氢呋喃复合物的 THF 溶液(1M, 53.0ml, 53.0 mmol, 3.50 当量)加入到(2S,4R)-1-[(苄氧基)羰基]-4-甲氧基-2-吡咯烷甲酸(3-2, 4.23g, 15.1mmol, 1 当量)的 THF (200ml)溶液中。将得到的混合物温热至 23℃并搅拌 1 小时。然后用水小心地猝灭过量的硼烷。然后使该混合物分配于饱和碳酸氢钠溶液和盐水的 1:1 的混合物
10 (300ml)和乙酸乙酯(300ml)之间。经硫酸钠干燥有机层并浓缩。残留物经快速柱层析纯化(100%己烷开始, 逐渐至 100%乙酸乙酯), 得到为无色油状物的(2S,4R)-2-(羟甲基)-4-甲氧基-1-吡咯烷甲酸苄酯(3-3)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 主要旋转异构体: δ 7.37-7.25 (br m, 5H), 5.18 (d, 1H, J=12.4 Hz), 5.13 (d, 1H, J=12.2 Hz), 4.51 (dd, 1H, J=8.3, 2.2 Hz), 3.86 (m, 1H), 3.78 (dd, 1H, J=11.7, 2.2 Hz), 3.72 (br d, 1H, J=11.7 Hz), 3.61 (ddd, 1H, J=9.8, 7.4, 2.2 Hz), 3.44 (dd, 1H, J=12.2, 4.4 Hz), 3.30 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 1.64 (m, 1H)。

(2S,4R)-4-甲氧基-2-[[[(甲磺酰基)氧基]甲基]-1-吡咯烷甲酸苄酯(3-4)

20 于 0℃, 将甲磺酰氯(0.175ml, 2.26mmol, 1.2 当量)加入到(2S,4R)-2-(羟甲基)-4-甲氧基-1-吡咯烷甲酸苄酯(3-3, 0.500g, 1.88mmol, 1 当量)和三乙胺(0.394ml, 2.83mmol, 1.50 当量)的二氯甲烷(30ml)溶液中。将得到的混合物温热至 23℃并搅拌 1 小时。使该反应混合物分配于饱和碳酸氢钠溶液和二氯甲烷(2 × 40ml)之间。经硫酸钠干燥合并的有机层并浓缩。残留物经快速柱层析纯化(100%己烷开始, 逐渐
25 至 100%乙酸乙酯), 得到为淡黄色油状物的(2S,4R)-4-甲氧基-2-[[[(甲磺酰基)氧基]甲基]-1-吡咯烷甲酸苄酯(3-4)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 主要旋转异构体: δ 7.37-7.25 (br m, 5H), 5.17 (d, 1H, J=11.8Hz), 5.10 (d, 1H, J=11.8Hz), 4.65 (dd, 1H, J=8.3, 3.8 Hz), 4.24 (br m, 2H), 3.95 (m,

1H), 3.68 (br d, 1H, J=12.0 Hz), 3.45 (dd, 1H, J=12.0, 4.4 Hz), 3.30 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.12 (m, 1H)。

5-({(2S,4R)-1-[(苄氧基)羰基]-4-甲氧基吡咯烷基}甲氧基)-2-(2-氯-3-喹啉基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(3-5)

于 70℃, 将(2S,4R)-4-甲氧基-2-{[(甲磺酰基)氧基]甲基}-1-吡咯烷甲酸苄酯(3-4, 380mg, 1.11mmol, 1 当量)、2-B (437mg, 1.11mmol, 1.00 当量)和碳酸铯(433mg, 1.33mmol, 1.20 当量)在 DMF (5.0ml)中的混合物加热 3 小时。使该反应混合物分配于水和乙酸乙酯(2 × 50ml)之间。经硫酸钠干燥合并的有机层并浓缩。残留物经快速柱层析纯化(100%己烷开始, 逐渐至 40%乙酸乙酯的己烷溶液), 得到 5-({(2S,4R)-1-[(苄氧基)羰基]-4-甲氧基吡咯烷基}甲氧基)-2-(2-氯-3-喹啉基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(3-5)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 主要旋转变构体: δ 8.17 (m, 2H), 8.08 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.87 (br d, 1H, J=8.6Hz), 7.78 (t, 1H, J=8.4Hz), 7.61 (t, 1H, J=8.4Hz), 7.38-7.22 (br m, 5H), 7.10 (br s, 1H), 6.94 (br m, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.17 (br s, 2H), 4.35 (br m, 2H), 4.16 (br m, 2H), 3.60 (br m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.23 (m, 1H)。

2-(2-氯-3-喹啉基)-5-{[(2S,4R)-4-甲氧基吡咯烷基]甲氧基}-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(3-6)

在氢气氛下, 将 5-({(2S,4R)-1-[(苄氧基)羰基]-4-甲氧基吡咯烷基}甲氧基)-2-(2-氯-3-喹啉基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(3-5, 295mg, 0.459 mmol, 1 当量)和 10%披钨碳(200mg, 0.188mmol, 0.410 当量)在乙醇(10ml)中的混合物搅拌 1.5 小时。将催化剂过滤到硅藻土垫上并用乙醇(20ml)洗涤。浓缩滤液, 使残留物经反相液相层析纯化(水/乙腈梯度液 w/0.1% TFA), 得到 2-(2-氯-3-喹啉基)-5-{[(2S,4R)-4-甲氧基吡咯烷基]甲氧基}-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(3-6)。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.41 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, J=9.3 Hz), 8.02 (br t, 2H, J=7.1Hz), 7.86 (br t,

1H, J=7.9 Hz), 7.70 (br t, 1H, J=8.1 Hz), 7.25 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.09 (dd, 1H, J=9.0, 2.7 Hz), 6.73 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.23 (br m, 3H), 3.51 (br d, 1H, J=12.7Hz), 3.41 (dd, 1H, J=12.7, 3.4 Hz), 3.40 (s, 3H), 2.47 (m, 1H), 2.06 (m, 1H)。

5

3-(5-{[(2S,4R)-4-甲氧基吡咯烷基]甲氧基}-1H-吲哚-2-基)-2(1H)-喹啉酮(3-7)

于 90℃, 将 2-(2-氯-3-喹啉基)-5-{[(2S,4R)-4-甲氧基吡咯烷基]甲氧基}-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯(6-6, 29mg, 0.057mmol)在乙酸和水的 8:1
混合物(5ml)中的溶液加热 1.5 小时。冷却该反应混合物并浓缩, 残
留物经反相液相层析纯化(水/乙腈梯度液 w/0.1% TFA), 得到为黄色
固体的 3-(5-{[(2S,4R)-4-甲氧基吡咯烷基]甲氧基}-1H-吲哚-2-基)-
2(1H)-喹啉酮(3-7)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.45 (s, 1H), 7.75 (d,
1H, J=7.8 Hz), 7.53 (br t, 1H, J=7.8 Hz), 7.38 (d, 1H, J=8.9 Hz), 7.38 (d,
1H, J=8.1 Hz), 7.29 (br t, 1H, J=7.3 Hz), 7.19 (s, 1H), 7.17 (d, 1H, J=2.4
Hz), 6.89 (dd, 1H, J=8.8, 2.4 Hz), 4.39 (dd, 1H, J=10.2, 2.8 Hz), 4.25 (m,
1H), 4.20 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.49 (dd, 1H, J=13.9, 6.9 Hz), 3.41 (dd,
1H, J=12.6, 3.6 Hz), 3.39 (s, 3H), 2.45 (br dd, 1H, J=13.9, 6.5 Hz), 2.05
(m, 1H)。

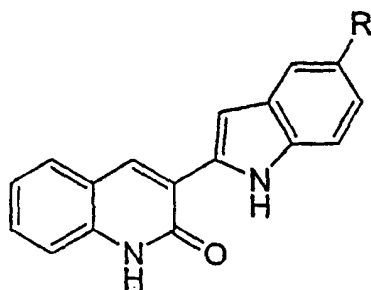
20

通过对上述方案的简单修改, 制备下表 3 中的 3-8 至 3-21 的化合物。对于实施例 3-13 至 3-15, 使用(2R,4R)-1-[(苄氧基)羰基]-4-羟基-2-吡咯烷甲酸作为起始原料。对于实施例 3-17 至 3-19, 在流程 3 中描述的第一个步骤的顺序中, 使用 TBSCl 代替碘代甲烷。对于实施例 3-20 和 3-21, 分别使用 1-(叔丁氧基羰基)-4-哌啶甲酸和 1-(叔丁氧基羰基)-3-哌啶甲酸作为起始原料。对于 3-8 和 3-9 的选择的 NMR 谱如下: 3-8, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.1 (s, 1H), 9.27 (br s, 1H), 8.62 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.68 (d, 1H, J=8 Hz), 7.51 (t, 1H, J=8 Hz), 7.34 (d, 1H, J=8 Hz), 7.29 (t, 1H, J=7 Hz), 7.19 (d, 1H, J=8 Hz), 7.07 (d, 1H, J=2 Hz), 6.96 (br s, 1H), 6.87 (dd, 1H, J=8, 2 Hz), 4.25 (d, 1H, J=14 Hz), 4.05 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.58 (d, 1H, J=14 Hz), 3.36-3.22 (m, 2H),

30

3.30 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.96 (m, 1H)。 **3-9**,
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.2 (s, 1H), 11.4 (s, 1H), 8.51 (s, 1H),
 8.13 (d, 2H, J=7 Hz), 7.72 (d, 1H, J=7 Hz), 7.51 (t, 1H, J=8 Hz), 7.42-7.32
 (m, 4H), 7.24 (t, 1H, J=8 Hz), 7.20 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.74 (dd, 1H, J=8,
 5 2 Hz), 4.13 (d, 1H, J=14 Hz), 4.04 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.54 (d, 1H,
 J=14 Hz), 3.20 (s, 3H), 3.20-3.13 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.01 (m, 1H),
 1.86 (m, 1H)。

表 3

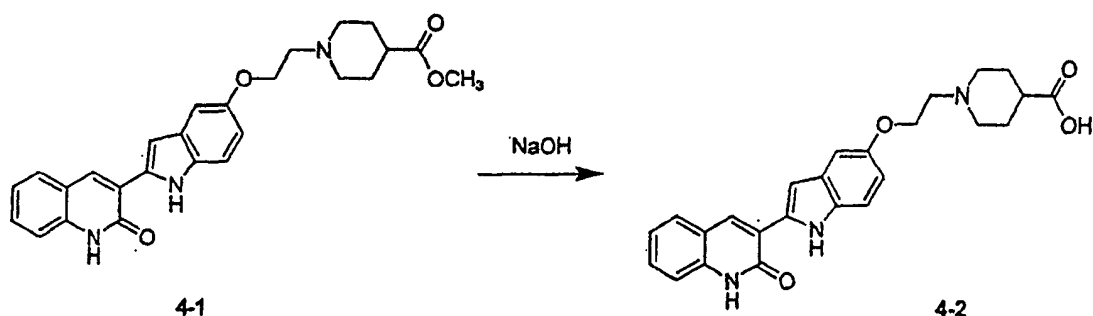


10

化合物号	化合物	R
3-8	3-[5-((2S,4R)-4-甲氧基-1-[(2-甲基-5-噻啶基)甲基]吡咯烷基)甲氧基]-1H-吡啶-2-基]-2(1H)-喹啉酮	
3-9	3-[5-((2S,4R)-4-甲氧基-1-[(1-氧化-4-吡啶基)甲基]吡咯烷基)甲氧基]-1H-吡啶-2-基]-2(1H)-喹啉酮	
3-10	3-(5-((2S,4R)-1-苄基-4-甲氧基吡咯烷基)甲氧基)-1H-吡啶-2-基)-2(1H)-喹啉酮	
3-11	(2S,4R)-4-甲氧基-2-([2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吡啶-5-基]氧基)甲基)-1-吡咯烷甲酸苄酯	
3-12	3-(5-((2S,4R)-4-甲氧基-1-甲基吡咯烷基)甲氧基)-1H-吡啶-2-基)-2(1H)-喹啉酮	
3-13	(2R,4R)-4-甲氧基-2-([2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吡啶-5-基]氧基)甲基)吡咯烷鎓三氟乙酸盐	
3-14	3-(5-((2R,4R)-1-乙基-4-甲氧基吡咯烷基)甲氧基)-1H-吡啶-2-基)-2(1H)-喹啉酮	

3-15	(2R,4R)-1-苄基-4-甲氧基-2-([2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吲哚-5-基]氧基)甲基)吡咯烷鎓三氟乙酸盐	
3-16	3-[5-((2R,4R)-4-甲氧基-1-[(1-氧化-4-吡啶基)甲基]吡咯烷基)甲氧基)-1H-吲哚-2-基]-2(1H)-喹啉酮	
3-17	3-(5-([(2S,4R)-4-羟基吡咯烷基]甲氧基)-1H-吲哚-2-基)-2(1H)-喹啉酮	
3-18	3-[5-((2S,4R)-4-羟基-1-[(1-氧化-4-吡啶基)甲基]吡咯烷基)甲氧基)-1H-吲哚-2-基]-2(1H)-喹啉酮	
3-19	(2R,4R)-4-羟基-2-([2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吲哚-5-基]氧基)甲基)-1-吡咯烷甲酸苄酯	
3-20	3-([2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吲哚-5-基]氧基)甲基)哌啶鎓三氟乙酸盐	
3-21	4-([2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吲哚-5-基]氧基)甲基)哌啶鎓三氟乙酸盐	

流程 4



1-(2-([2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吲哚-5-基]氧基)乙基)-4-哌啶-甲酸乙酯(4-1)

5 通过以上流程 1 描述的方案合成化合物 4-1。

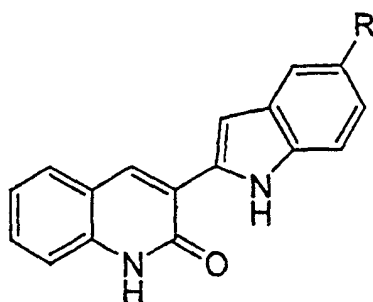
1-(2-([2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吲哚-5-基]氧基)乙基)-4-哌啶甲酸(4-2)

10 将 1-(2-([2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吲哚-5-基]氧基)乙基)-4-哌啶-甲酸乙酯(4-1, 138mg, 0.30mmol, 1 当量)溶于甲醇(20ml)中。加入 1N 氢氧化钠(6ml, 20 当量), 将该溶液于 50℃ 温热 5 小时。浓缩该反应物, 使残留物悬浮于 4ml 水中。用 1N HCl 中和该悬浮液, 得到为黄色固体的 1-(2-([2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吲哚-5-基]氧基)乙基)-4-哌啶-甲酸(4-2)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.45 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, J=8 Hz), 7.53 (t, 1H, J=8 Hz), 7.38 (m, 2H), 7.28 (t, 1H, J=8 Hz), 7.19 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.88 (dd, 1H, J=9, 2 Hz), 4.34 (t, 2H, J=5 Hz), 3.53 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.95 (m, 2H)。

20 通过对上述水解条件的简单修改, 制备下表 4 中的 4-3 至 4-16 的化合物。通过类似于在流程 1 和 3 中所述的烷基化化学方法制备相应的酯前体。对于 4-3 和 4-4 的选择的 NMR 谱如下: 4-3, ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.44 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, J=8 Hz), 7.52 (t, 1H, J=7 Hz), 7.34 (d, 1H, J=8 Hz), 7.28 (t, 1H, J=7 Hz), 7.18 (br s, 1H), 6.92 (d, 1H, J=8 Hz), 4.36 (t, 2H, J=5 Hz), 3.74 (t, 2H, J=5 Hz), 3.62 (t, 2H, J=5

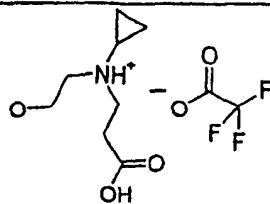
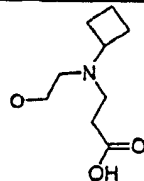
Hz), 3.45 (m, 4H), 3.36 (s, 3H), 2.61 (t, 2H, J=5 Hz). 4-4, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.1 (s, 1H), 11.5 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, J=8 Hz), 7.51 (t, 1H, J=8 Hz), 7.42 (d, 1H, J=8 Hz), 7.37 (d, 1H, J=8 Hz), 7.25 (t, 1H, J=8 Hz), 7.21 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.76 (dd, 1H, J=8, 2 Hz), 4.02 (m, 2H), 3.15-2.75 (m, 4H), 2.4-1.5 (m, 9H).

表 4

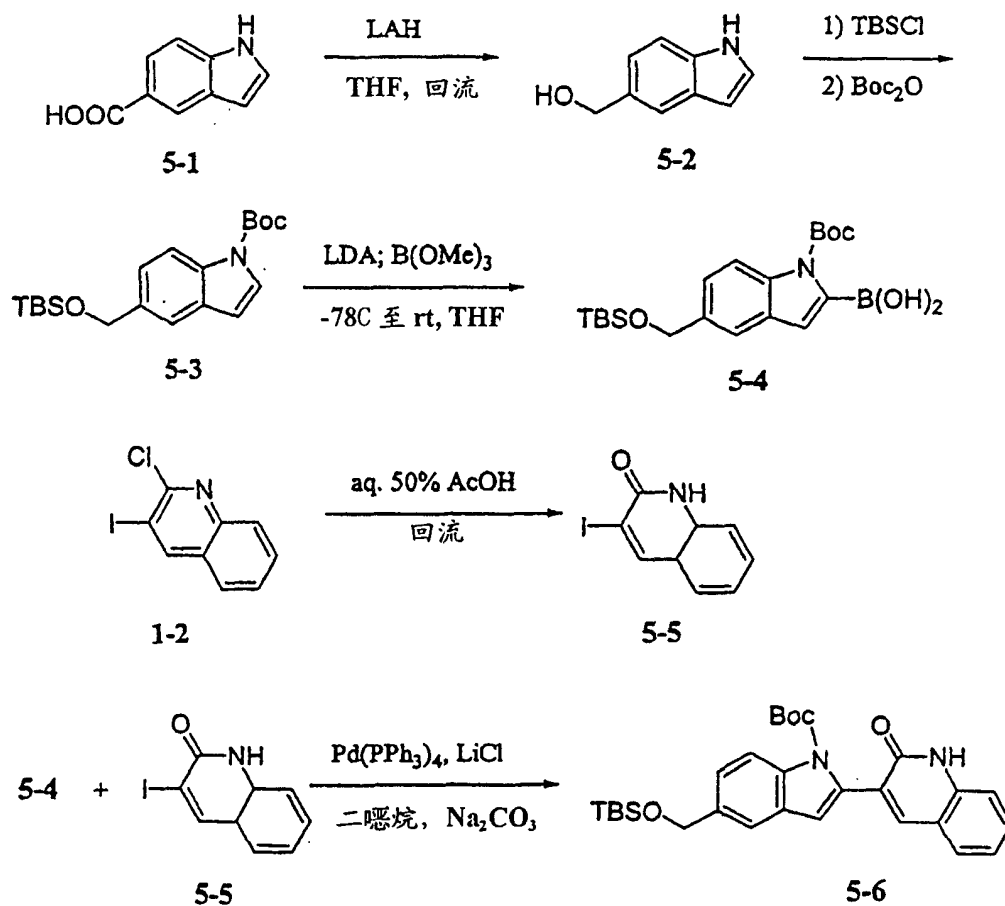


化合物号	化合物	R
4-3	N-(2-甲氧基乙基)-N-(2-{[2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吲哚-5-基]氧基}乙基)-β-氨基丙酸	
4-4	1-(3-{[2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吲哚-5-基]氧基}丙基)-4-哌啶甲酸	
4-5	3-[(2S,4R)-4-甲氧基-2-({[2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吲哚-5-基]氧基}甲基)吡咯烷基]丙酸	

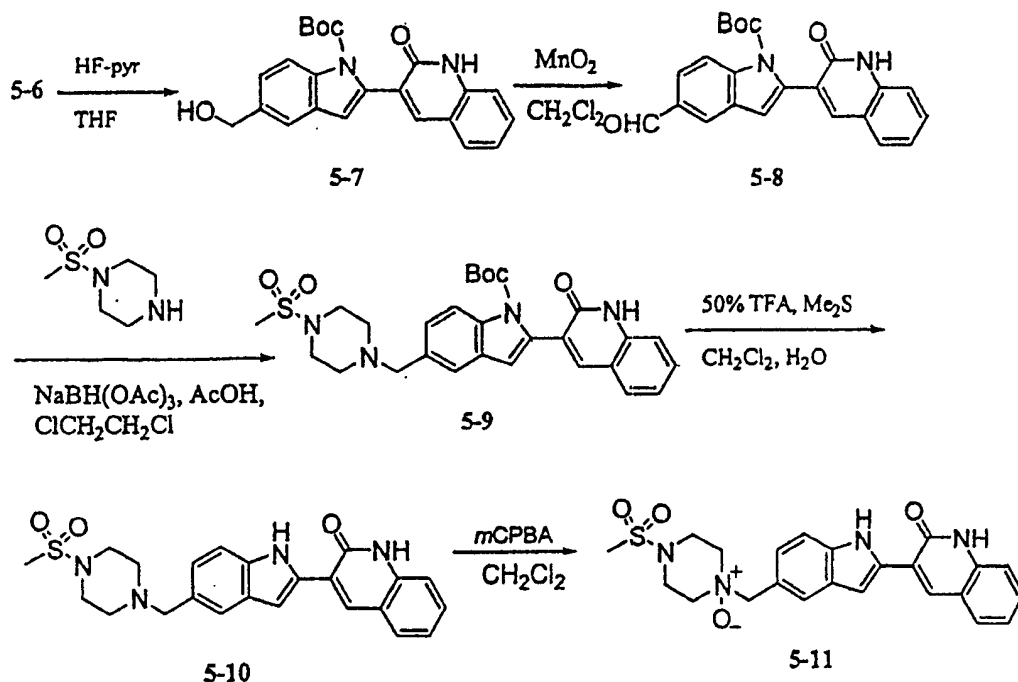
4-6	[(2S,4R)-4-甲氧基-2-([2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吡啶-5-基]氧基)甲基)吡咯烷基]乙酸	
4-7	4-[(2S,4R)-4-甲氧基-2-([2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吡啶-5-基]氧基)甲基)吡咯烷基]丁酸	
4-8	1-(3-{[2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吡啶-5-基]氧基}丙基)-3-哌啶甲酸	
4-9	[(2-甲氧基乙基)(2-{[2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吡啶-5-基]氧基}乙基)氨基]乙酸	
4-10	4-[(2-甲氧基乙基)(2-{[2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吡啶-5-基]氧基}乙基)氨基]丁酸	
4-11	1-(2-{[2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吡啶-5-基]氧基}乙基)-3-哌啶甲酸	
4-12	1-(3-{[2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吡啶-5-基]氧基}丙基)-2-哌啶甲酸	
4-13	1-(2-{[2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吡啶-5-基]氧基}乙基)-4-哌啶甲酸	
4-14	2-羧基-N-(2-{[2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吡啶-5-基]氧基}乙基)乙铵三氟乙酸盐	

4-15	N-(2-羧基乙基)-N-(2-{[2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吡啶-5-基]氧基}乙基)环丙铵三氟乙酸盐	
4-16	N-环丁基-N-(2-{[2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吡啶-5-基]氧基}乙基)-β-氨基丙酸	

流程 5



流程 5 (续)



(1H-吲哚-5-基)-甲醇(5-2)

于室温下，向 1H-吲哚-5-甲酸(5-1, 20.01g, 124mmol)在 THF
 5 (500ml)中的机械搅拌的溶液中缓慢加入 1M-LAH 的甲苯溶液(186ml, 186mmol, 1.5 当量)。将该反应混合物回流加热 1 小时，用冰猝灭，在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。用盐水洗涤有机层，分离，干燥(硫酸镁)并真空浓缩。在减压下，静置使粗产物固化。使粗品固体悬浮于己烷(200ml)和乙酸乙酯(10ml)中，搅拌过夜，过滤收
 10 集并风干，得到为浅棕色固体的所需产物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (br s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.36 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.23 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.20 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 1.68 (s, 1H)。

5-(叔丁基-二甲基硅烷基氧基甲基)-吲哚-1-甲酸叔丁酯(5-3)

15 于室温下，顺序用二异丙基乙胺(39ml, 224.2mmol, 2 当量)、叔丁基二甲基甲硅烷基氯(18.6g, 123.3mmol, 1.1 当量)和 4-(N,N-二甲基氨基)吡啶(1.37g, 11.2mmol, 0.1 当量)处理(1H-吲哚-5-基)-甲醇(5-2,

16,5g, 112.1mmol)在二氯甲烷(300ml)中的搅拌溶液。于室温下搅拌该反应混合物 30 分钟, 真空浓缩, 在乙酸乙酯和 0.5N-HCl 之间分配。用盐水洗涤有机层, 分离、干燥(硫酸镁)、真空浓缩, 得到为浅棕色固体的粗品甲硅烷基醚。使粗产物和二碳酸二叔丁酯(26.9, 123.3mmol)溶于二氯甲烷(300ml)中, 于室温下, 在 4-(N,N-二甲基氨基)吡啶(1.37g, 11.2mmol)的存在下搅拌 2 小时。真空浓缩该反应混合物, 在乙酸乙酯和 0.5N-HCl 之间分配。用盐水洗涤有机层, 分离、干燥(硫酸镁)并真空浓缩, 得到粗品油状物。层析(二氧化硅, 10%乙酸乙酯在己烷中), 得到为白色固体的 5-(叔丁基-二甲基硅烷基氧基甲基)-吲哚-1-甲酸叔丁酯(**5-3**)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.47 (d, 1H, J=3.2 Hz), 7.41 (s, 1H), 7.15 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.44 (d, 1H, J=3.6 Hz), 4.72 (s, 2H), 1.56 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)。

5-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基)-吲哚-1-叔丁氧基羰基吲哚-2-硼酸(**5-4**)

于-78℃, 向 5-(叔丁基-二甲基硅烷基氧基甲基)-吲哚-1-甲酸叔丁酯(**5-3**, 38.6g, 106.7mmol)的四氢呋喃(400ml)的搅拌溶液中缓慢加入二异丙基氯化锂的四氢呋喃溶液(2M, 80.1ml, 160.1mmol, 1.5 当量)。于相同的温度下将该反应混合物搅拌 1 小时, 用硼酸三甲酯处理, 温热至室温, 在乙酸乙酯和 0.5N-HCl 之间分配。用盐水洗涤有机层, 分离、干燥(硫酸镁), 真空浓缩得到粗品固体。用己烷研磨粗产物, 接着过滤并风干, 得到为白色粉末的所需硼酸(**5-4**)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (d, 1H, J=6.8 Hz), 7.54 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.32 (d, 1H, J=6.8 Hz), 7.10 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 1.74 (s, 9H), 0.95 (s, 9H), 0.11 (s, 6H)。

3-碘代-1H-喹啉-2-酮(**5-5**)

将 2-氯-3-碘代喹啉(**1-2**, 30.0g)称量到一个 250ml 烧瓶中并悬浮于 50%乙酸水溶液(125ml)中。将该混合物加热至 100℃, 并回流 16

小时，直至经 TLC 分析粗品反应混合物显示反应完成。使该混合物冷却至室温，接着用 200ml 水稀释。通过真空过滤分离得到的所需产物的悬浮液，接着用水(50ml)洗涤。真空除去水和微量的乙酸 5 小时，得到为褐色粉末的所需喹啉酮(5-5)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 12.13 (br s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.65 (d, 1H, J=7.5 Hz), 7.54 (m, 1H), 7.31 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.20 (m, 1H)。

5-羟甲基-2-(2-氧代-1,2-二氢-喹啉-3-基)-吡啶-1-甲酸叔丁酯(5-7)

将碘代喹啉酮(5-5, 10g, 36.9mmol, 1 当量)、硼酸(5-4, 7.5g, 18.45mmol, 0.5 当量)、四(三苯膦)合钯(1.71g, 1.48mmol, 0.04 当量)和氯化锂(4.69g, 110.7mmol, 3 当量)在二氧六环/2M-碳酸钠水溶液中的搅拌的混合物脱气并于 80℃加热，直至薄层层析检测不出硼酸。将另外的硼酸(一次 0.2 当量)加入到反应混合物中，直至所有的碘代喹啉酮(5-5)被完全消耗(总共需要 1.5 当量硼酸, 5-4)。使该反应混合物分配于乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间。用盐水洗涤有机层，分离、干燥(硫酸镁)并真空浓缩。使粗品油(5-6)溶于四氢呋喃(100ml)中，转移至 PEG 瓶中，于 0℃用 HF-吡啶(15ml)处理并于室温下搅拌 1 小时。使该反应混合物分配于乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间。用盐水洗涤有机层，分离、干燥(硫酸镁)并真空浓缩。用乙酸乙酯和己烷研磨粗品固体，过滤收集并风干，得到为淡黄色固体的所需产物(5-7)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.1 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.74 (d, 1H, J=7.5 Hz), 7.55 (s, 1H), 7.52 (t, 1H, J=7.5 Hz), 7.35 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.30 (d, 1H, J=7.5 Hz), 7.22 (t, 1H, J=7.5 Hz), 6.77 (s, 1H), 5.21 (t, 1H, J=5.5 Hz), 4.60 (d, 2H, J=5.5 Hz), 1.35 (s, 9H)。

5-甲酰基-2-(2-氧代-1,2-二氢-喹啉-3-基)-吡啶-1-甲酸叔丁酯(5-8)

将预先活化的二氧化锰(34.5g, 15 当量)和所述醇(5-7, 10.32g, 1.0 当量)称量到一个 1L 烧瓶中并悬浮于无水二氯甲烷(500ml)中。将该

反应混合物加热至 45℃, 1 小时后经薄层层析显示反应完成。使该混合物冷却至室温, 通过真空过滤除去氧化锰。用热的 THF 研磨在过滤器上得到的氧化物层, 通过真空过滤溶剂, 以便从氧化物中移出任何产物。真空浓缩得到的滤液, 得到为黄色固体的粗品醛。用甲醇(10ml)和乙酸乙酯(15ml)研磨该固体, 接着真空过滤以分离纯产物。真空干燥淡黄色的醛(5-8)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.15 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.26 (d, 1H, J=1.5 Hz), 8.24 (d, 1H, J=8.5 Hz), 8.15 (s, 1H), 7.90 (dd, 1H, J=8.5, 1.5 Hz), 7.77 (d, 1H, J=7.5 Hz), 7.55 (m, 1H), 7.37 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.24 (m, 1H), 7.01 (s, 1H)。

5-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-2-(2-氧代-1,2-二氢-喹啉-3-基)-吲哚-1-甲酸叔丁酯(5-9)

于室温下, 向醛(5-8, 2.01g, 5.15mmol, 1 当量)和 N-甲磺酰基哌嗪乙酸盐(4.62g, 20.60mmol, 4 当量)在二氯乙烷(400ml)中的搅拌溶液中加入乙酸(1.2ml)。用三乙酰氧基硼氢化钠处理该反应混合物并搅拌 3 小时。在 76%转化时停止该反应, 用硫酸镁和另外 1g 氢化物处理。再搅拌 1 小时后, 该反应完成。使反应混合物分配于乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间。用饱和碳酸氢钠水溶液再洗涤有机层 1 次, 然后用盐水洗涤, 分离、干燥(硫酸钠)并真空浓缩。使粗品固体溶于二甲基甲酰胺中, 用活性炭处理。将滤液(硅藻土)浓缩至浆状物, 用甲醇(100ml)快速研磨。过滤收集得到的固体, 使其再溶于二甲基甲酰胺中, 浓缩至浆状物, 用甲醇(100ml)研磨, 过滤收集并真空干燥, 得到为白色粉末的 5-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-2-(2-氧代-1,2-二氢-喹啉-3-基)-吲哚-1-甲酸叔丁酯(5-9)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.06 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.04 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.74 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.55 (s, 1H), 7.53 (dt, 1H, J=8.0, 1.5 Hz), 7.35 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.30 (dd, 1H, J=8.5, 1.5 Hz), 7.22 (t, 1H, J=7.5 Hz), 6.76 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.16 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.48 (m, 4H), 1.35 (s, 9H)。

3-[5-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1H-喹啉-2-酮(5-10)

将 5-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-2-(2-氧代-1,2-二氢-喹啉-3-基)-吡啶-1-甲酸叔丁酯(5-9, 1.02g, 1.863mmol)、二甲硫(1.2ml)、水(0.6ml)和 TFA (40ml)在二氯甲烷(40ml)中的混合物搅拌 1.5 小时。真空浓缩该反应混合物, 分配于乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间。用盐水洗涤有机层, 分离、干燥(硫酸钠)并真空浓缩。使得到的粗品固体经反相液相层析纯化(水/乙腈梯度液(存在 0.1% TFA)), 得到 5-10 的三氟乙酸盐。使含所需产物的所有的部分分配于乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间。用盐水洗涤有机层, 分离、干燥(硫酸钠)并真空浓缩, 得到为亮黄色固体的 3-[5-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1H-喹啉-2-酮(5-10); ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.07 (s, 1H), 11.54 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, $J=7.5$ Hz), 7.52 (t, 1H, $J=7.5$ Hz), 7.47-7.46 (m, 2H), 7.38 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 7.29 (br s, 1H), 7.25 (t, 1H, $J=7.5$ Hz), 7.08 (d, 1H, $J=9.0$ Hz), 3.57 (s, 2H), 3.11 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.48 (m, 4H)。

3-[5-(4-甲磺酰基-1-氧基-哌嗪-1-基甲基)-1H-吡啶-2-基]-1H-喹啉-2-酮(5-11)

于室温下, 用 mCPBA (70%, 35mg, 0.143mmol)处理 5-10 (50g, 0.11mmol, 1 当量)的二氯甲烷(125ml)溶液。将该反应混合物搅拌 1 小时, 真空浓缩。得到的粗品固体经反相液相层析纯化(水/乙腈梯度液(存在 0.1% TFA)), 得到 5-11 的三氟乙酸盐; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.57 (s, 1H), 12.22 (s, 1H), 11.86 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.79 (bs, 1H), 7.74 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.64 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 7.54 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 3.85 (t, 2H, $J=11.7$ Hz), 3.73 (d, 2H, $J=13.2$ Hz), 3.61 (d, 2H, $J=12.5$ Hz), 3.34 (t, 2H, $J=11.9$ Hz), 3.04 (s, 3H)。

通过对上述方案的简单修改, 制备下表 5 中的 5-12 至 5-65 的化合物(5-15, 16, 18, 29, 30 和 31 除外)。选择的 NMR 谱如下: 5-14, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.18 (s, 1H), 11.52 (s, 1H), 8.52 (s, 1H),

7.73 (d, 1H, J=7.5 Hz), 7.52 (dt, 1H, J=8.5, 1.0 Hz), 7.46 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.45 (s, 1H), 7.38 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.29 (s, 1H), 7.25 (t, 1H, J=7.5 Hz), 7.08 (dd, 1H, J=8.0, 1.0 Hz), 3.55 (s, 2H), 3.42 (m, 4H), 2.38 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 1.97 (s, 3H); **5-20**, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.16 (s, 1H), 11.53 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, J=7.5 Hz), 7.52 (dt, 1H, J=8.5, 1.0 Hz), 7.46 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.45 (s, 1H), 7.38 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.29 (s, 1H), 7.25 (t, 1H, J=7.5 Hz), 7.08 (dd, 1H, J=8.0, 1.0 Hz), 3.61 (s, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.54-2.50 (m, 6H); **5-23**, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.15 (br s, 1H), 11.51 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, J=7.5 Hz), 7.52 (dt, 1H, J=8.5, 1.0 Hz), 7.45 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.44 (s, 1H), 7.38 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.29 (s, 1H), 7.25 (t, 1H, J=7.5 Hz), 7.08 (dd, 1H, J=8.0, 1.0 Hz), 3.48 (s, 2H), 2.68 (m, 4H), 2.52 (s, 1H), 2.30 (m, 4H); **5-37**, ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.16 (br s, 1H), 11.53 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, J=7.5 Hz), 7.52 (dt, 1H, J=8.5, 1.0 Hz), 7.47 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.46 (s, 1H), 7.38 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.29 (d, 1H, J=1.0 Hz), 7.25 (t, 1H, J=7.5 Hz), 7.08 (dd, 1H, J=8.0, 1.0 Hz), 4.51 (t, 1H, J=5.5 Hz), 4.06 (d, 1H, J=5.5 Hz), 3.55 (s, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.36 (m, 4H)。

从相应的仲胺(于室温下, 分别用甲磺酰氯和二异丙基乙胺在二氯甲烷中处理 **5-12** 和 **13**)制备磺酰胺(**5-15** 和 **16**)。

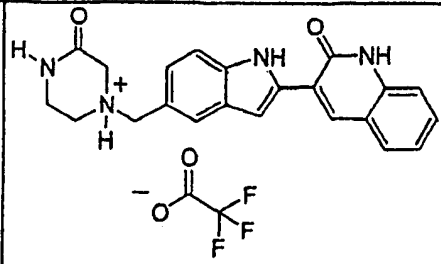
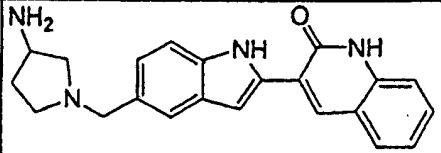
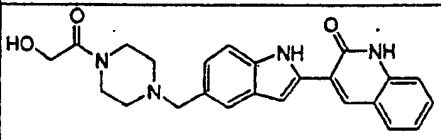
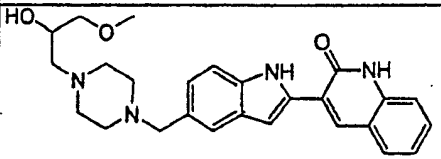
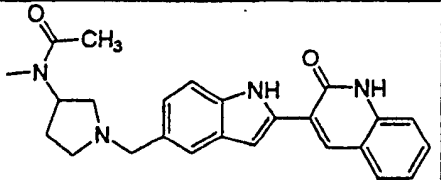
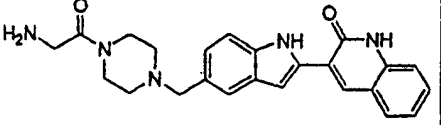
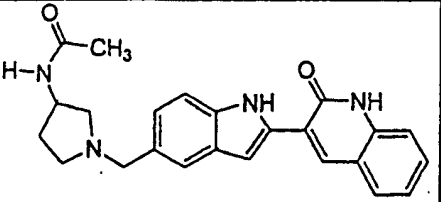
通过水解(NaOH/EtOH, 于 90℃), 从母体酯(分别从 **5-17**, **26**, **27** 和 **28**)合成羧酸(**5-18**, **29**, **30** 和 **31**)。使原料酯(**5-28**, 57mg, 124mmol)溶于乙醇(1ml)和 1N-NaOH (1ml)中。将该混合物加热至 90℃。通过 LC/MS 监测该反应。搅拌 7 小时后, 起始原料已全部转化为产物。浓缩反应混合物, 使残留物溶于三氟乙酸中。经旋转蒸发除去过量的三氟乙酸。使残留物溶于水中, 离心该物质。倾出水, 固体经 HPLC 分析纯度。分离出为黄色固体的产物(**5-31**); ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.06 (s, 1H), 11.77 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.60-7.52 (m, 3H), 4.3 (bs, 1H), 2.24 (m, 4H), 2.15 (m, 4H), 1.12 (bs, 3H)。

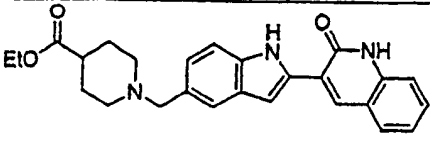
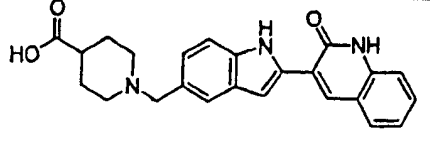
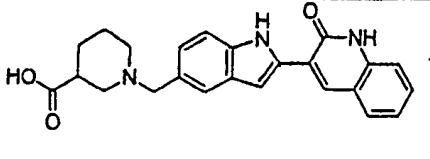
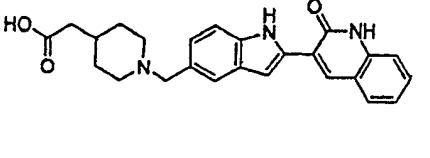
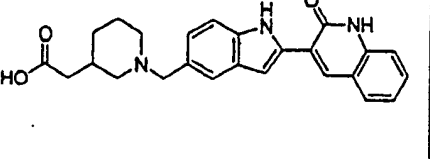
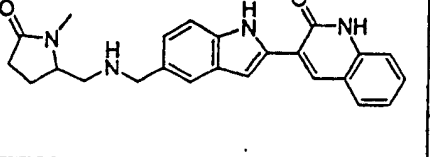
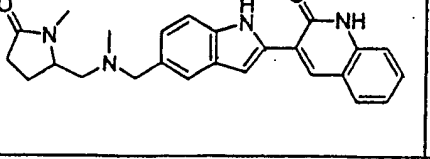
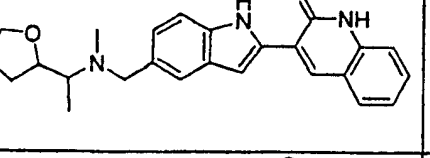
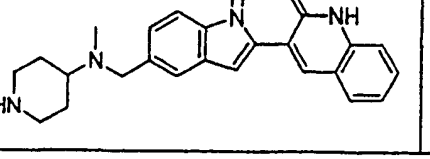
表 5

化合物号	结构	化合物名称
5-12		3-(5-环丙基氨基甲基-1H-吲哚-2-基)-1H-喹啉-2-酮
5-13		3-{5-[(2-甲氧基-乙基氨基)甲基]-1H-吲哚-2-基}-1H-喹啉-2-酮
5-14		3-[5-(4-乙酰基-哌嗪-1-基甲基)-1H-吲哚-2-基]-1H-喹啉-2-酮
5-15		N-环丙基-N-[2-(2-氧代-1,2-二氢-喹啉-3-基)-1H-吲哚-5-基甲基]甲磺酰胺
5-16		N-(2-甲氧基-乙基)-N-[2-(2-氧代-1,2-二氢-喹啉-3-基)-1H-吲哚-5-基甲基]甲磺酰胺
5-17		3-{(2-甲氧基-乙基)-[2-(2-氧代-1,2-二氢-喹啉-3-基)-1H-吲哚-5-基甲基]-氨基}-丙酸甲酯
5-18		(2-羧基-乙基)-(2-甲氧基-乙基)-[2-(2-氧代-1,2-二氢-喹啉-3-基)-1H-吲哚-5-基甲基]-铵; 三氟乙酸盐

5-19		3-[5-(1-氧代-1,4-硫代吗啉-4-基甲基)-1H-吲哚-2-基]-1H-喹啉-2-酮
5-20		3-[5-(4-甲基-5-氧代-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基甲基)-1H-吲哚-2-基]-1H-喹啉-2-酮
5-21		3-[5-(3-(R)-羟基-吡咯烷-1-基甲基)-1H-吲哚-2-基]-1H-喹啉-2-酮
5-22		3-[5-(1,1-二氧化-1,4-硫代吗啉-4-基甲基)-1H-吲哚-2-基]-1H-喹啉-2-酮
5-23		3-(5-哌嗪-1-基甲基-1H-吲哚-2-基)-1H-喹啉-2-酮
5-24		3-[5-(3,5-二甲基-哌嗪-1-基甲基)-1H-吲哚-2-基]-1H-喹啉-2-酮
5-25		3-{5-[4-(2-甲磺酰基-乙基)-哌嗪-1-基甲基]-1H-吲哚-2-基}-1H-喹啉-2-酮
5-26		3-[4-[2-(2-氧代-1,2-二氢-喹啉-3-基)-1H-吲哚-5-基甲基]-哌嗪-1-基]-丙酸乙酯
5-27		2-甲基-3-{4-[2-(2-氧代-1,2-二氢-喹啉-3-基)-1H-吲哚-5-基甲基]-哌嗪-1-基}-丙酸甲酯

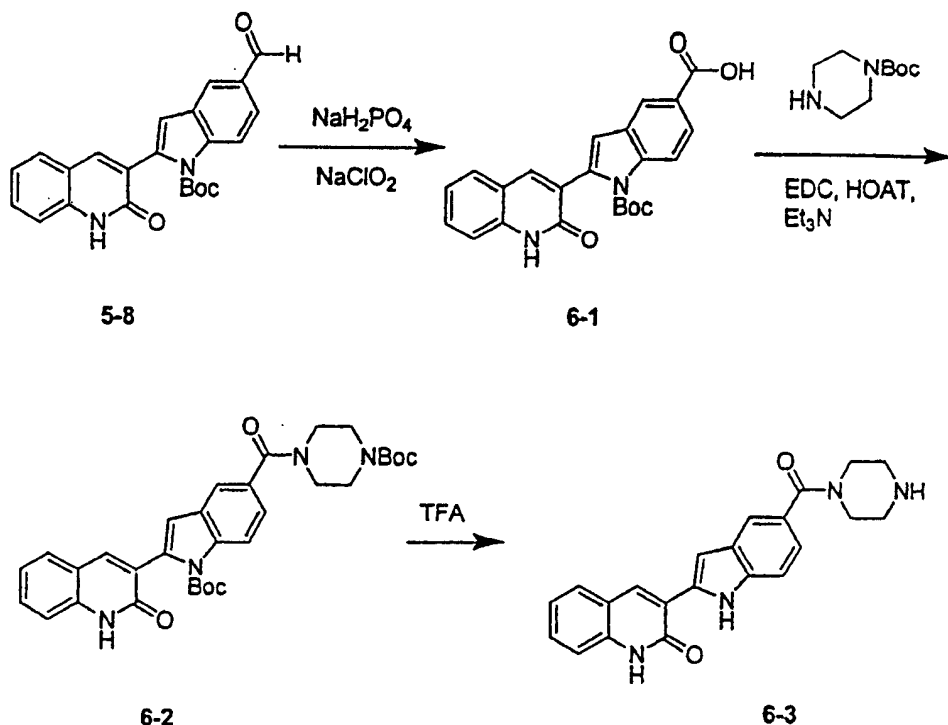
5-28		3-{4-[2-(2-氧代-1,2-二氢-喹啉-3-基)-1H-咪唑-5-基甲基]-哌嗪-1-基}-丁酸甲酯
5-29		4-(2-羧基-乙基)-1-[2-(2-氧代-1,2-二氢-喹啉-3-基)-1H-咪唑-5-基甲基]-哌嗪-1-鎓; 2,2,2-三氟乙酸盐
5-30		4-(2-羧基-丙基)-1-[2-(2-氧代-1,2-二氢-喹啉-3-基)-1H-咪唑-5-基甲基]-哌嗪-1-鎓; 2,2,2-三氟乙酸盐
5-31		4-(2-羧基-1-甲基-乙基)-1-[2-(2-氧代-1,2-二氢-喹啉-3-基)-1H-咪唑-5-基甲基]-哌嗪-1-鎓; 2,2,2-三氟乙酸盐
5-32		3-[5-(4-乙酰基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基甲基)-1H-咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮
5-33		3-(5-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基甲基-1H-咪唑-2-基)-1H-喹啉-2-酮
5-34		3-[5-(4-甲磺酰基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基甲基)-1H-咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮

5-35		3-氧代-1-[2-(2-氧代-1,2-二氢-喹啉-3-基)-1H-吲哚-5-基甲基]-哌嗪-1-鎓; 2,2,2-三氟乙酸盐
5-36		3-[5-(3-氨基吡咯烷-1-基甲基)-1H-吲哚-2-基]-1H-喹啉-2-酮
5-37		3-{5-[4-(2-羟基-乙酰基)-哌嗪-1-基甲基]-1H-吲哚-2-基}-1H-喹啉-2-酮
5-38		3-{5-[4-(2-羟基-3-甲氧基-丙基)-哌嗪-1-基甲基]-1H-吲哚-2-基}-1H-喹啉-2-酮
5-39		N-甲基-N-{1-[2-(2-氧代-1,2-二氢-喹啉-3-基)-1H-吲哚-5-基甲基]-吡咯烷-3-基}-乙酰胺
5-40		3-(5-{[4-(氨基乙酰基)-1-哌嗪基]甲基}-1H-吲哚-2-基)-2(1H)-喹啉酮
5-41		N-{1-[2-(2-氧代-1,2-二氢-喹啉-3-基)-1H-吲哚-5-基甲基]-吡咯烷-3-基}-乙酰胺

5-50		1-([2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吲哚-5-基]甲基)-4-哌啶甲酸乙酯
5-51		1-([2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吲哚-5-基]甲基)-4-哌啶甲酸
5-52		1-([2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吲哚-5-基]甲基)-3-哌啶甲酸
5-53		(1-([2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吲哚-5-基]甲基)-4-哌啶基)乙酸
5-54		(1-([2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吲哚-5-基]甲基)-3-哌啶基)乙酸
5-55		3-[5-([(1-甲基-5-氧代-2-吡咯烷基)甲基]氨基)甲基]-1H-吲哚-2-基]-2(1H)-喹啉酮
5-56		3-[5-([(1-甲基-5-氧代-2-吡咯烷基)甲基]氨基)甲基]-1H-吲哚-2-基]-2(1H)-喹啉酮
5-57		3-(5-[(1-四氢-2-呋喃基乙基)氨基]甲基)-1H-吲哚-2-基)-2(1H)-喹啉酮
5-58		3-(5-[(4-哌啶基)氨基]甲基)-1H-吲哚-2-基)-2(1H)-喹啉酮

5-59		3-(5-([2-氧代四氢-3-呋喃基]氨基)甲基)-1H-吲哚-2-基)-2(1H)-喹啉酮
5-60		3-(5-([(3-哌啶基)甲基]氨基)-1H-吲哚-2-基)-2(1H)-喹啉酮
5-61		3-(5-([(1-四氢-3-呋喃基]乙基)氨基)-1H-吲哚-2-基)-2(1H)-喹啉酮
5-62		3-(5-([(1,1-二氧化四氢-3-噻吩基]氨基)甲基)-1H-吲哚-2-基)-2(1H)-喹啉酮
5-63		3-(5-([(3R,4R)-4-羟基-1,1-二氧化四氢-3-噻吩基]氨基)甲基)-1H-吲哚-2-基)-2(1H)-喹啉酮
5-64		3-(5-([(四氢-2-呋喃基]甲基)氨基)-1H-吲哚-2-基)-2(1H)-喹啉酮
5-65		3-(5-([(1-甲基-2-吡咯烷基]甲基)氨基)-1H-吲哚-2-基)-2(1H)-喹啉酮

流程 6



2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吲哚-5-甲酸(6-1)

用 2-甲基丁烯(8ml)、磷酸二氢钠水溶液(0.14M, 355.2mg, 2.57mmol, 2.00 当量)和氯化钠(232.8mg, 2.57mmol, 2.00 当量)处理 2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吲哚-5-甲醛(5-8, 500mg, 1.29mmol, 1 当量)在 THF 和 t-BuOH 的 4:1 的混合物中的溶液。用 2.5 小时以两个相等的部分加入另外的磷酸二氢钠固体(380mg, 2.76mmol, 2.14 当量)和氯化钠(300mg, 3.32mmol, 2.57 当量)。浓缩该反应混合物, 使残留物溶于乙酸乙酯(60ml)中, 然后用 10%亚硫酸氢钠水溶液和 10%硫酸氢钾水溶液的 25:1 的混合物(2 × 50ml)洗涤两次。经硫酸钠干燥有机层, 浓缩并与过滤得到的水层中的沉淀物合并, 干燥得到为灰白色固体的 2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吲哚-5-甲酸(6-1)。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.13 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14 (m, 3H), 7.95 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.76 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.54 (t, 1H, J=7.8 Hz), 7.36 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.24 (t, 1H, J=7.8 Hz), 1.36 (s, 9H)。

5-{[4-(叔丁氧基羰基)-1-哌嗪基]羰基}-2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯(6-2)

将 2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吲哚-5-甲酸(6-1, 130mg, 0.321mmol, 1 当量)、1-哌嗪甲酸叔丁酯(71.8mg, 0.39mmol, 1.20 当量)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(73.5mg, 0.39mmol, 1.20 当量)、1-羟基-7-氮杂苯并三唑(52.5mg, 0.39mmol, 1.20 当量)和三乙胺(112 μ l, 0.80mmol, 2.50 当量)在 DMF (5ml)中的溶液搅拌 20 小时。使该溶液分配于乙酸乙酯(3 $\times$ 100ml)和水(120ml)之间。用盐水(200ml)洗涤合并的有机层, 经硫酸钠干燥, 然后浓缩得到 5-{[4-(叔丁氧基羰基)-1-哌嗪基]羰基}-2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯(6-2)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.95 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.62 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.51 (t, 1H, J=7.1 Hz), 7.41 (d, 1H, J=6.6 Hz), 7.40 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.25 (t, 1H, J=7.2 Hz), 6.73 (s, 1H), 3.55-3.35 (br m, 8H), 1.48 (s, 9H), 1.39 (s, 9H)。

15

3-[5-(1-哌嗪基羰基)-1H-吲哚-2-基]-2(1H)-喹啉酮(6-3)

用 3 滴 DMSO 和水处理 5-{[4-(叔丁氧基羰基)-1-哌嗪基]羰基}-2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯(6-2, 213mg, 0.373mmol, 1 当量)在二氯甲烷和三氟乙酸的 1:1 的混合物(40ml)中的溶液, 将得到的混合物回流加热 45 分钟。浓缩该溶液, 通过用甲苯和甲醇的 90:10 的混合物(100ml)共沸除去水来干燥残留物。然后经反相层析(水/乙腈梯度液, 在 0.1% TFA 存在下)纯化, 得到为 TFA 盐的 3-[5-(1-哌嗪基羰基)-1H-吲哚-2-基]-2(1H)-喹啉酮(6-3) (棕色固体)。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.21 (s, 1H), 11.83 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.74 (s, 1H), 7.59 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.54 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.42 (s, 1H), 7.39 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.25 (m, 2H), 3.86-3.15 (br m, 8H)。

25

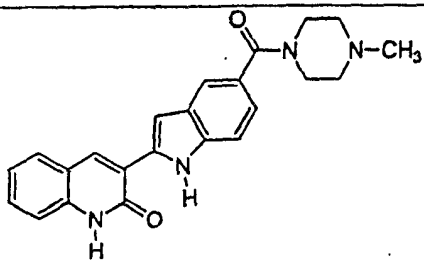
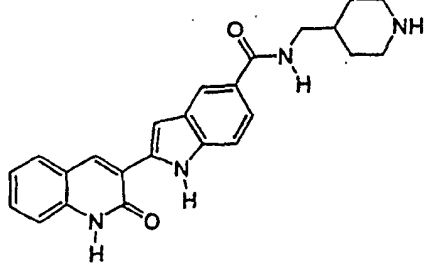
通过对上述方案的简单修改, 制备下表 6 中的化合物 6-4 至 6-22。选择的光谱如下: 6-4, ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.21 (s, 1H),

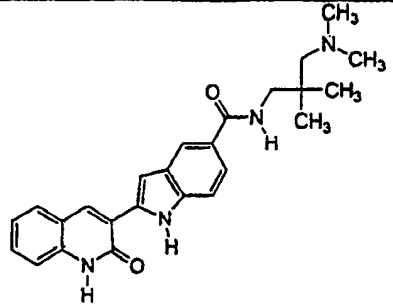
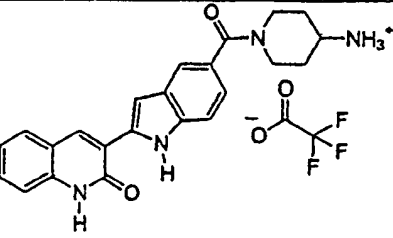
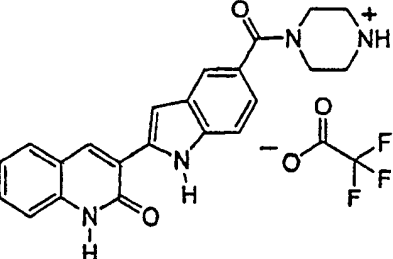
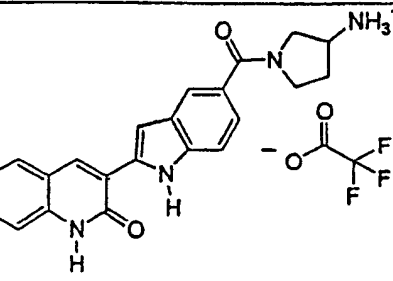
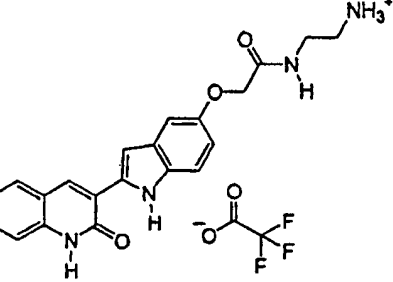
11.77 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.63 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.38 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.60 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.15 (d, 1H, J=8.3 Hz), 3.53 (br m, 4H), 2.33 (br m, 4H), 2.21 (s, 3H)。

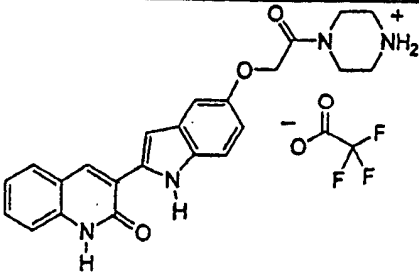
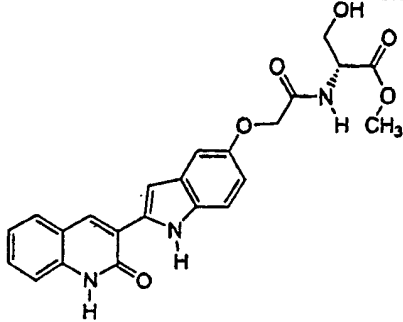
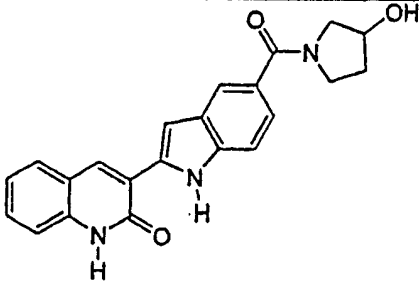
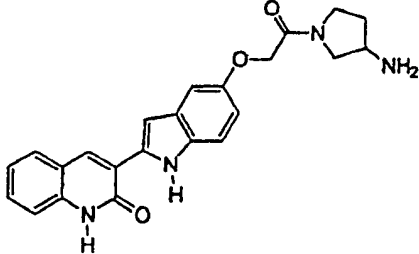
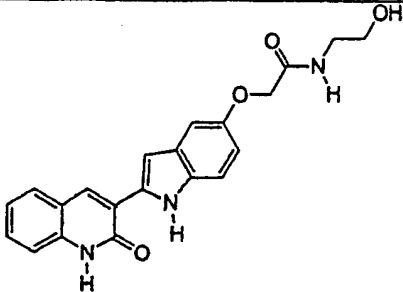
5 6-5, ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.79 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.36 (br t, 1H, J=6 Hz), 8.13 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.65 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.55 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.53 (t, 1H, J=8.3 Hz), 7.40 (s, 1H), 7.38 (d, 1H, J=8.3 Hz), 3.17 (br t, 2H, J=5.7 Hz), 3.07 (br d, 2H, J=12.9 Hz), 2.59 (m, 2H), 1.71 (br m, 3H), 1.17 (m, 2H)。

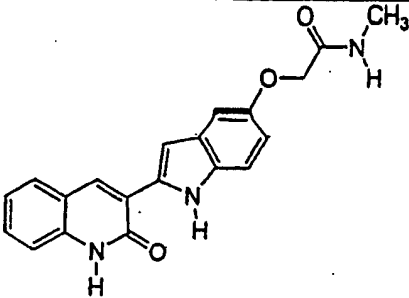
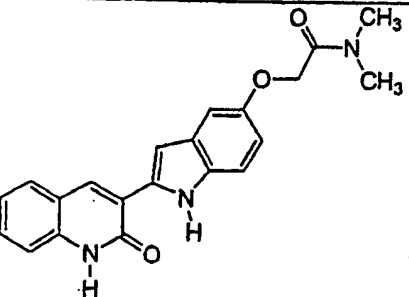
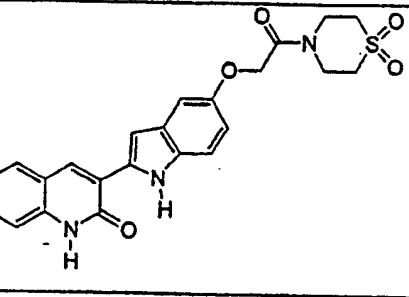
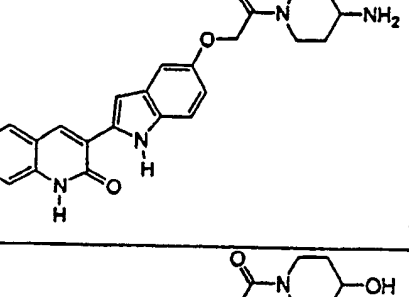
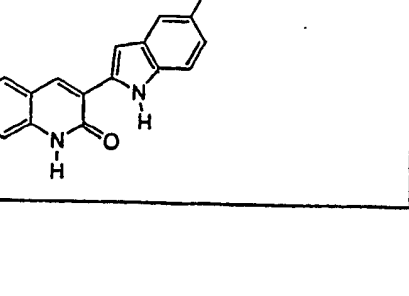
10

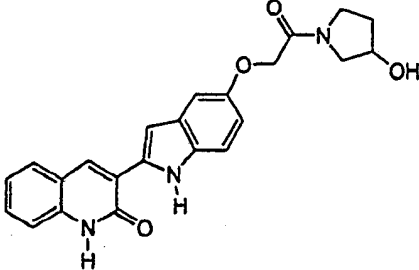
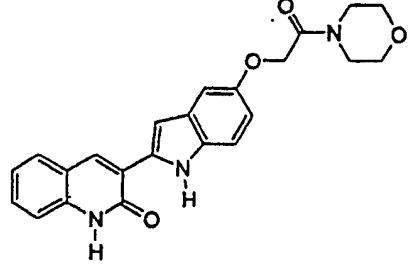
表 6

化合物号	结构	化合物名称
6-4		3-{5-[(4-甲基-1-哌嗪基)羰基]-1H-吲哚-2-基}-2(1H)-喹啉酮
6-5		2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-N-(4-哌啶基甲基)-1H-吲哚-5-甲酰胺

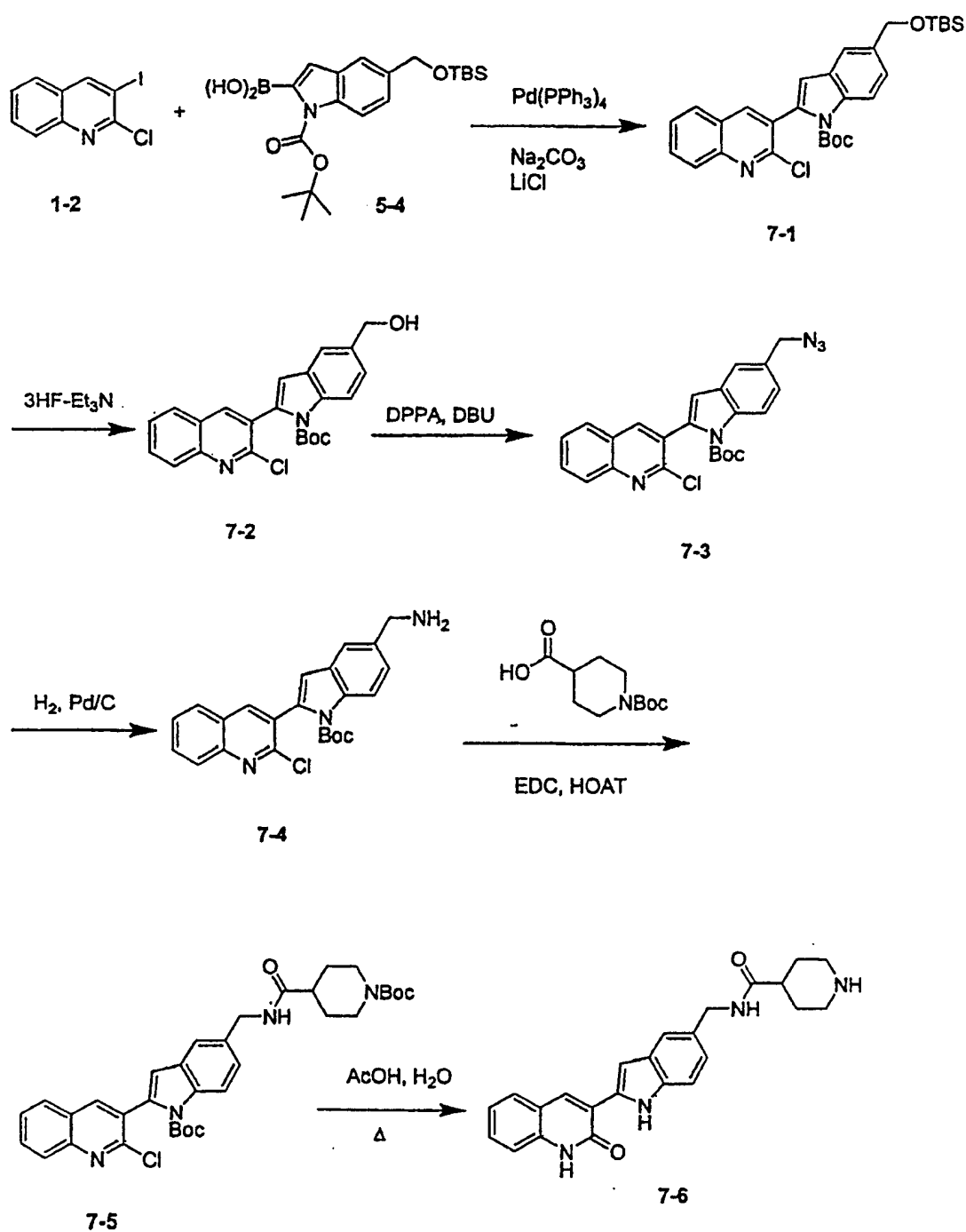
6-6		N-[3-(二甲基氨基)-2,2-二甲基丙基]-2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吲哚-5-甲酰胺
6-7		1-{[2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吲哚-5-基]羰基}-4-哌啶铵三氟乙酸盐
6-8		1-{[2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吲哚-5-基]羰基}吡咯-4-鎓三氟乙酸盐
6-9		1-{[2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吲哚-5-基]羰基}-3-吡咯烷铵三氟乙酸盐
6-10		2-([([2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吲哚-5-基]氧基)乙酰基)氨基]乙铵三氟乙酸盐

6-11		1-({[2-(2-氧代-1,2-二氢-3-噻啉基)-1H-咪唑-5-基]氧基}乙酰基)吡咯-4-鎗三氟乙酸盐
6-12		(2R)-3-羟基-2-([{2-(2-氧代-1,2-二氢-3-噻啉基)-1H-咪唑-5-基]氧基}乙酰基)氨基]丙酸甲酯
6-13		3-{5-[(3-羟基-1-吡咯烷基)羰基]-1H-咪唑-2-基}-2(1H)-噻啉酮
6-14		3-{5-[2-(3-氨基-1-吡咯烷基)-2-氧代乙氧基]-1H-咪唑-2-基}-2(1H)-噻啉酮
6-15		N-(2-羟乙基)-2-([2-(2-氧代-1,2-二氢-3-噻啉基)-1H-咪唑-5-基]氧基)乙酰胺

6-16		N-甲基-2-{[2-(2-氧代-1,2-二氢-3-噻啉基)-1H-吲哚-5-基]氧基}乙酰胺
6-17		N,N-二甲基-2-{[2-(2-氧代-1,2-二氢-3-噻啉基)-1H-吲哚-5-基]氧基}乙酰胺
6-18		3-{5-[2-(1,1-二氧化-4-硫代噻啉基)-2-氧代乙氧基]-1H-吲哚-2-基}-2(1H)-噻啉酮
6-19		3-{5-[2-(4-氨基-1-哌啶基)-2-氧代乙氧基]-1H-吲哚-2-基}-2(1H)-噻啉酮
6-20		3-{5-[2-(4-羟基-1-哌啶基)-2-氧代乙氧基]-1H-吲哚-2-基}-2(1H)-噻啉酮

6-21		3-{5-[2-(3-羟基-1-吡咯烷基)-2-氧代乙氧基]-1H-吲哚-2-基}-2(1H)-喹啉酮
6-22		3-{5-[2-(4-吗啉基)-2-氧代乙氧基]-1H-吲哚-2-基}-2(1H)-喹啉酮

流程 7



5-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)甲基)-2-(2-氯代-3-喹啉基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯(7-1)

5 于 80°C , 用 8 小时将 1-(叔丁氧基羰基)-5-([叔丁基(二甲基)甲

硅烷基]氧基}甲基)-1H-吡啶-2-基硼酸(5-4, 5.60g, 13.8mmol, 2.00 当量)分4等份加入到2-氯代-3-碘代喹啉(1-2, 2.00g, 6.91mmol, 1 当量)、氯化锂(0.878g, 20.7mmol, 3.00 当量)、四(三苯膦)合钯(0.400g, 0.346mmol, 0.0500 当量)和碳酸钠水溶液(2M, 10.4ml, 20.7mmol, 3.00 当量)在二氧六环(50ml)中的脱氧溶液中, 将得到的混合物加热另外12小时。冷却该反应混合物, 然后在盐水和乙酸乙酯(2×200ml)之间分配。经硫酸钠干燥合并的有机层并浓缩。残留物经快速柱层析纯化(100%己烷开始, 逐渐至50%乙酸乙酯的己烷溶液), 得到为无色油状物的5-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}甲基)-2-(2-氯代-3-喹啉基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(7-1)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (d, 1H, J=8.0 Hz), 8.18 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.87 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.77 (br t, 1H, J=8.0 Hz), 7.61 (br t, 1H, J=8.0 Hz), 7.58 (s, 1H), 7.45 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.65 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 1.27 (s, 9H), 0.97 (s, 9H), 0.13 (s, 6H)。

15 2-(2-氯代-3-喹啉基)-5-(羟甲基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(7-2)

于50℃, 将5-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}甲基)-2-(2-氯代-3-喹啉基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(7-1, 2.50g, 4.78mmol, 1 当量)和三乙胺三氢氟酸盐(3.89ml, 23.9mmol, 5.00 当量)的乙腈(100ml)溶液加热3小时。将该反应混合物小心地分配于饱和碳酸氢钠溶液和乙酸乙酯(2×100ml)之间。经硫酸钠干燥合并的有机层并浓缩, 得到为褐色泡沫物的2-(2-氯代-3-喹啉基)-5-(羟甲基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(7-2)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (d, 1H, J=8.5 Hz), 8.19 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.87 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.78 (br t, 1H, J=8.0 Hz), 7.63 (s, 1H), 7.62 (br t, 1H, J=8.0 Hz), 7.41 (d, 1H, J=8.5 Hz), 6.66 (s, 1H), 4.82 (d, 2H, J=4.9 Hz), 1.81 (br s, 1H), 1.27 (s, 9H)。

5-(叠氮基甲基)-2-(2-氯代-3-喹啉基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(7-3)

于0℃, 用2分钟将1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(0.400ml, 2.69mmol, 1.10 当量)滴加到2-(2-氯代-3-喹啉基)-5-(羟甲基)-1H-吡啶-

1-甲酸叔丁酯(7-2, 1.00g, 2.45mmol, 1 当量)和二苯基磷酰基叠氮化物(0.580ml, 2.69mmol, 1.10 当量)在 THF (20ml)中的溶液中。将得到的混合物温热至 23℃并搅拌 20 小时。使该反应混合物分配于饱和碳酸氢钠溶液和乙酸乙酯(2 × 75ml)之间。经硫酸钠干燥合并的有机层并
5 浓缩。残留物经快速柱层析纯化(100%己烷, 逐渐至 50%乙酸乙酯的己烷溶液), 得到为无色油状物的 5-(叠氮基甲基)-2-(2-氯代-3-喹啉基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯(7-3)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (d, 1H, J=8.5 Hz), 8.19 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.88 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.79 (br t, 1H, J=8.1 Hz), 7.62 (br t, 1H, J=8.0 Hz), 7.58 (s, 1H), 7.36 (dd, 1H, J=8.6, 1.5 Hz), 6.68 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 1.27 (s, 9H)。
10

5-(氨基甲基)-2-(2-氯代-3-喹啉基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯(7-4)

于 23℃、氢气氛下, 将 5-(叠氮基甲基)-2-(2-氯代-3-喹啉基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯(7-3, 730mg, 1.68mmol)在乙酸乙酯(50ml)和 10%
15 Pd/C (146mg)中的混合物搅拌 2 小时。过滤催化剂, 用乙酸乙酯(50ml)洗涤。浓缩合并的滤液, 得到为白色泡沫物的 5-(氨基甲基)-2-(2-氯代-3-喹啉基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯(7-4)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, 1H, J=8 Hz), 8.18 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, J=8 Hz), 7.86 (d, 1H, J=8 Hz), 7.78 (t, 1H, J=8 Hz), 7.61 (t, 1H, J=8 Hz), 7.56 (s, 1H), 7.35 (dd, 1H, J=8, 2 Hz), 6.64 (s, 1H), 4.00 (s, 2H), 1.27 (s, 9H)。
20

5-[(1-(叔丁氧基羰基)-4-哌啶基)羰基]氨基甲基]-2-(2-氯-3-喹啉基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯(7-5)

于室温条件下, 将 5-(氨基甲基)-2-(2-氯-3-喹啉基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯(7-4, 204mg, 0.5mmol, 1 当量)、HOAT (68mg, 0.5mmol, 1 当量)、三乙胺(101mg, 1.0mmol, 2 当量)、EDC (144mg, .75mmol, 1.5 当量)和 1-BOC-哌啶-4-羧酸(126mg, 0.55mmol, 1.1 当量)在 DMF (5ml)中的溶液搅拌 18 小时。浓缩该反应物, 使残留物分配于乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间。用盐水洗涤有机层, 经硫酸镁干燥并浓缩,
25

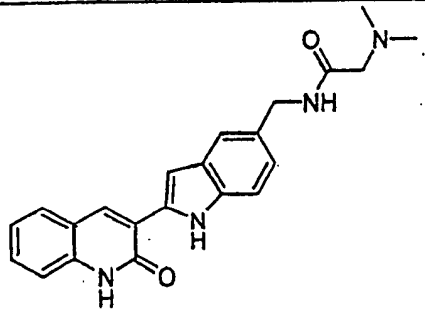
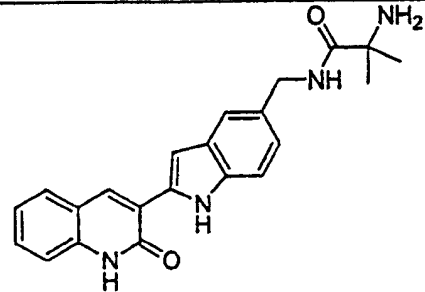
得到为白色泡沫物的 5-[(1-(叔丁氧基羰基)-4-哌啶基)羰基]氨基)甲基]-2-(2-氯-3-喹啉基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(7-5)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (d, 1H, J=8 Hz), 8.16 (s, 1H), 8.05 (d, 1H, J=8 Hz), 7.85 (d, 1H, J=8 Hz), 7.76 (t, 1H, J=8 Hz), 7.59 (t, 1H, J=8 Hz), 7.49 (s, 1H), 7.28 (dd, 1H, J=8, 2 Hz), 6.61 (s, 1H), 4.48 (d, 2H, J=5 Hz), 4.12 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.25 (s, 9H)。

10 N-{[2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吡啶-5-基]甲基}-4-哌啶甲酰胺 (7-6)

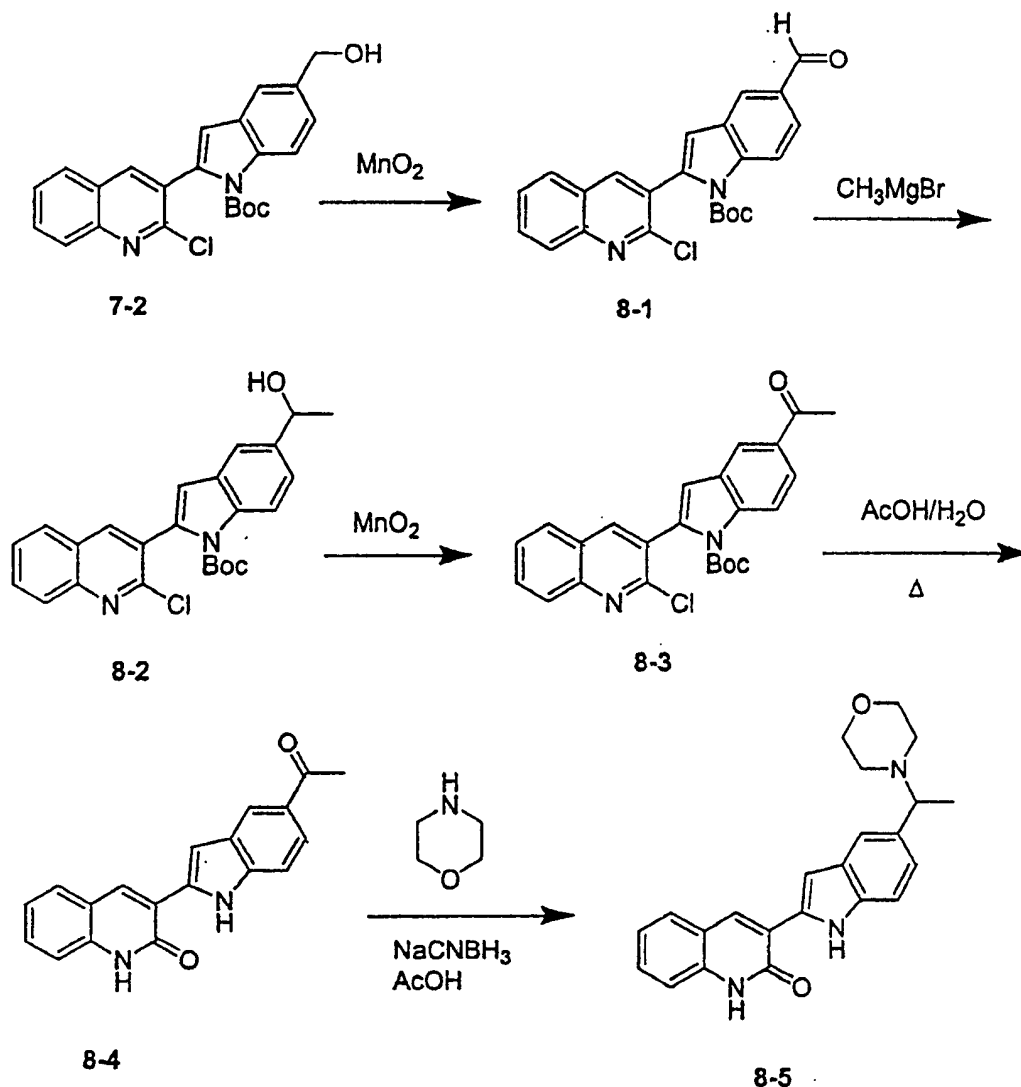
于 100℃, 将 5-[(1-(叔丁氧基羰基)-4-哌啶基)羰基]氨基)甲基]-2-(2-氯-3-喹啉基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(7-5, 310mg, 0.5mmol)在 50% 乙酸水溶液(20ml)中的溶液加热 18 小时。浓缩该反应物, 使残留物溶于甲醇和 1N 氢氧化钠水溶液的 1:1 的混合物中。于室温条件下搅拌该溶液 2 小时。浓缩该反应混合物, 残留物经反相液相层析(水/乙腈梯度液 w/0.1%TFA 存在下)纯化, 得到为黄色固体的 N-{[2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吡啶-5-基]甲基}-4-哌啶甲酰胺(7-6)的三氟乙酸盐。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.20 (s, 1H), 11.58 (s, 1H), 8.53 (b s, 2H), 8.41 (t, 1H, J=5 Hz), 7.72 (d, 1H, J=8 Hz), 7.52 (t, 1H, J=8 Hz), 7.46 (d, 1H, J=8 Hz), 7.42 (s, 1H), 7.38 (d, 1H, J=8 Hz), 7.29 (s, 1H), 7.25 (t, 1H, J=8 Hz), 7.01 (dd, 1H, J=8, 2 Hz), 4.33 (d, 2H, J=5 Hz), 3.32 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 1.78 (m, 2H)。

通过对上述方案的简单修改, 制备下表 7 中的化合物 7-7 至 7-8。

表 7

化合物号	结构	化合物名称
7-7		2-(二甲基氨基)-N-{[2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吡啶-5-基]甲基}乙酰胺
7-8		2-氨基-2-甲基-N-{[2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吡啶-5-基]甲基}丙酰胺

流程 8



2-(2-氯代-3-喹啉基)-5-甲酰基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯(8-1)

将 2-(2-氯代-3-喹啉基)-5-(羟甲基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯(7-2, 800mg, 1.96mmol, 1 当量)和二氧化锰(850mg, 9.8mmol, 5.00 当量)在二氯甲烷(100ml)中的混合物回流加热 1.5 小时。加入另外的二氧化锰(700mg, 8.05mmol, 4.10 当量), 继续加热 1 小时。过滤催化剂, 用二氯甲烷(100ml)洗涤。浓缩合并的滤液, 得到为白色泡沫物的 2-(2-氯代-3-喹啉基)-5-甲酰基-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯(8-1)。¹H NMR (500

MHz, CDCl₃) δ 10.11 (s, 1H), 8.47 (d, 1H, J=8.8 Hz), 8.22 (s, 1H), 8.16 (d,

1H, J=1.0 Hz), 8.09 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.95 (dd, 1H, J=8.8, 1.7 Hz), 7.89 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.81 (br t, 1H, J=7.6 Hz), 7.64 (br t, 1H, J=7.5 Hz), 6.80 (s, 1H), 1.27 (s, 9H)。

5 2-(2-氯代-3-喹啉基)-5-(1-羟乙基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(8-2)

于 0℃, 将溴化甲基镁的 THF 溶液(3M, 0.85ml, 2.56mmol, 1.3 当量)加入到 2-(2-氯代-3-喹啉基)-5-甲酰基-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(8-1, 800mg, 2.0mmol, 1 当量)的 THF (25ml)溶液中, 搅拌得到的混合物 30 分钟。使该反应混合物分配于 pH 7 的磷酸盐缓冲液和乙酸乙酯(2 × 100ml)之间。经硫酸钠干燥合并的有机层并浓缩。残留物经快速柱层析纯化(100%己烷, 逐渐至 70%乙酸乙酯的己烷溶液), 得到为白色泡沫物的 2-(2-氯代-3-喹啉基)-5-(1-羟乙基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(8-2)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (d, 1H, J=8.8 Hz), 8.18 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.87 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.78 (br t, 1H, J=7.1 Hz), 7.64 (s, 1H), 7.61 (br t, 1H, J=7.1 Hz), 4.72 (dd, 1H, J=8.6, 1.5 Hz), 6.66 (s, 1H), 5.05 (m, 1H), 1.58 (d, 3H, J=6.6 Hz), 1.27 (s, 9H)。

5-乙酰基-2-(2-氯代-3-喹啉基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(8-3)

将 2-(2-氯代-3-喹啉基)-5-(1-羟乙基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(8-2, 840mg, 1.99mmol, 1 当量)和二氧化锰(863mg, 9.93mmol, 5.00 当量)在二氯甲烷(30ml)中的混合物回流加热 1 小时。加入另外的二氧化锰(500mg, 5.75mmol, 2.89 当量), 继续加热 1 小时。过滤催化剂, 用二氯甲烷(100ml)洗涤。浓缩合并的滤液, 得到为白色泡沫物的 5-乙酰基-2-(2-氯代-3-喹啉基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(8-3)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (d, 1H, J=8.8 Hz), 8.27 (d, 1H, J=0.7 Hz), 8.21 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.04 (dd, 1H, J=8.8, 1.2 Hz), 7.89 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.80 (br t, 1H, J=7.6 Hz), 7.63 (br t, 1H, J=7.5 Hz), 6.76 (s, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.27 (s, 9H)。

3-(5-乙酰基-1H-吡啶-2-基)-2(1H)-喹啉酮(8-4)

将 5-乙酰基-2-(2-氯代-3-喹啉基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(8-3, 400mg, 0.95mmol)在乙酸和水的 3:1 混合物中的溶液回流加热 20 小时。冷却该反应混合物, 然后浓缩至干。借助于声处理, 使残留物悬浮于乙醚(50ml)中, 然后过滤并风干, 得到为黄色固体的 3-(5-乙酰基-1H-吡啶-2-基)-2(1H)-喹啉酮(8-4)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.22 (s, 1H), 11.94 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.76 (d, 2H, J=7.9 Hz), 7.60 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.55 (t, 1H, J=7.5 Hz), 7.49 (s, 1H), 7.39 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.26 (t, 1H, J=7.5 Hz), 2.62 (s, 3H)。

3-{5-[1-(4-吗啉基)乙基]-1H-吡啶-2-基}-2(1H)-喹啉酮(8-5)

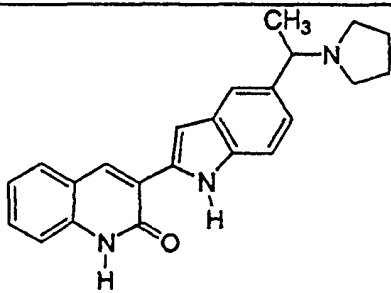
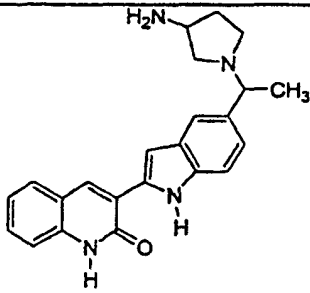
将 3-(5-乙酰基-1H-吡啶-2-基)-2(1H)-喹啉酮(8-4, 50.0mg, 0.165mmol, 1 当量)、吗啉(0.070ml, 0.83mmol, 5.0 当量)、乙酸(0.050ml, 0.83mmol, 5.0 当量)、氟基硼氢化钠(52mg, 0.83mmol, 5.0 当量)和活化的粉末状 3 埃分子筛在 20%无水二氧六环的甲醇溶液(15ml)中的混合物于 50℃加热 8 小时。加入另外的吗啉(0.070ml, 0.83mmol, 5.0 当量)、乙酸(0.050ml, 0.83mmol, 5.0 当量)、氟基硼氢化钠(52mg, 0.83mmol, 5.0 当量), 在 2 天的时间内, 每 8-12 小时重复该过程(3 $\times$)。使该反应混合物分配于饱和碳酸钠溶液和盐水的 1:1 的混合物和乙酸乙酯(100ml)之间。经硫酸钠干燥有机层, 浓缩。残留物经反相液相层析(水/乙腈梯度液 w/0.1%TFA 存在下)纯化, 得到为黄色固体的 3-{5-[1-(4-吗啉基)乙基]-1H-吡啶-2-基}-2(1H)-喹啉酮(8-5)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.15 (s, 1H), 9.28 (br s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.72 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.57 (s, 1H), 7.54 (br t, 1H, J=7.6 Hz), 7.43 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.32 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.27 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.22 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.04 (s, 1H), 3.72 (m, 4H), 3.41 (q, 1H, J=6.6 Hz), 2.56 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 1.46 (d, 3H, J=6.6 Hz)。

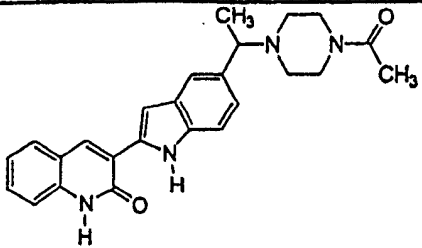
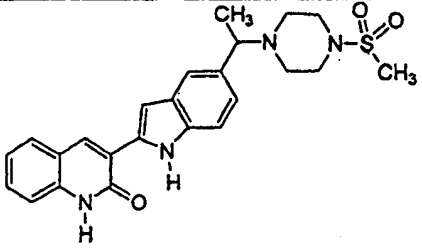
通过对流程 8 中所示方案的小的修改, 制备下表 8 中的化合物 8-6 至 8-9。选择的光谱如下: 8-6, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.13 (s,

1H), 9.76 (br s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.69 (d, 1H, J=7.1 Hz), 7.60 (s, 1H),
 7.52 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.42 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.30 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.25
 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.24 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.02 (d, 1H, J=1.2 Hz), 3.34 (br
 m, 1H), 2.64 (br m, 2H), 2.45 (br m, 2H), 1.79 (br m, 3H), 1.50 (d, 3H,
 J=6.6 Hz)。

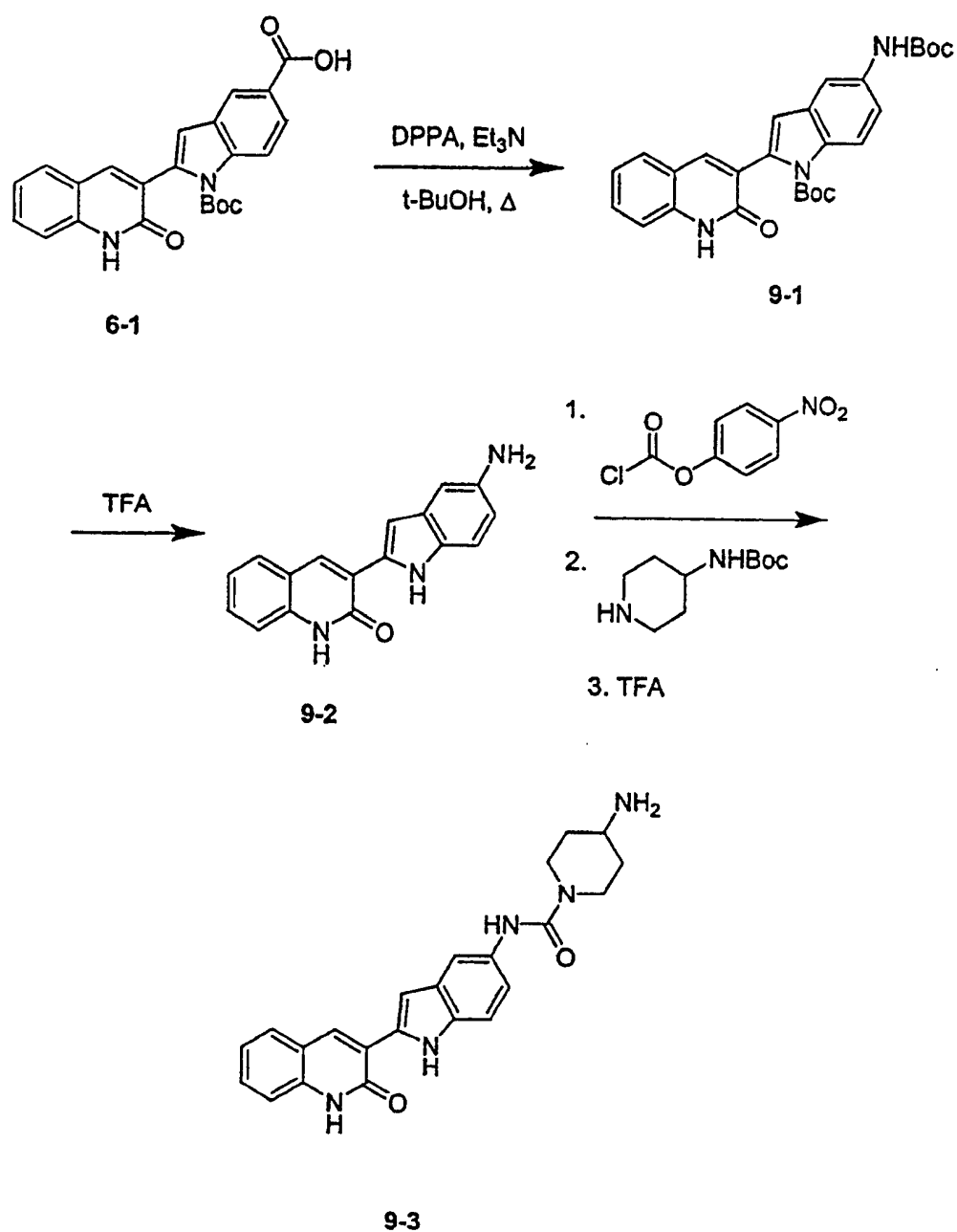
8-8, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.17 (s, 1H), 9.74 (br s, 1H), 8.36 (s,
 1H), 7.69 (d, 1H, J=7.1 Hz), 7.53 (s, 1H), 7.52 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.43 (d,
 1H, J=8.3 Hz), 7.30 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.25 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.19 (dd,
 1H, J=8.5, 1.5 Hz), 7.02 (d, 1H, J=1.2 Hz), 3.66 (m, 1H), 3.56 (m, 1H),
 3.49 (q, 1H, J=6.6 Hz), 3.43 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.46 (m, 2H), 2.40 (m,
 1H), 2.05 (s, 3H), 1.46 (d, 3H, J=6.6 Hz)。

表 8

化合物号	结构	化合物名称
8-6		3-{5-[1-(1-吡咯烷基)乙 基]-1H-吲哚-2-基}-2(1H)- 喹啉酮
8-7		3-{5-[1-(3-氨基-1-吡咯烷 基)乙基]-1H-吲哚-2-基}- 2(1H)-喹啉酮

8-8		3-{5-[1-(4-乙酰基-1-哌嗪基)乙基]-1H-吲哚-2-基}-2(1H)-喹啉酮
8-9		3-(5-{1-[4-(甲基磺酰基)-1-哌嗪基]乙基}-1H-吲哚-2-基)-2(1H)-喹啉酮

流程 9



5-[[[(叔丁氧基羰基)氨基]羰基]-2-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯(9-1)

将 1-(叔丁氧基羰基)-2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吲哚-5-甲酸(6-1, 0.200mg, 0.49mmol, 1 当量)、二苯基磷酰基叠氮化物(128μl,

0.59mmol, 1.2 当量)和三乙胺(89 μ l, 0.64mmol, 1.3 当量)在叔丁醇(30ml)中的溶液于 100℃加热 2 小时。加入氯化亚铜(4.9mg, 0.05mmol, 0.1 当量), 于 100℃将得到的混合物加热 24 小时。浓缩该溶液, 使残留物分配于饱和碳酸氢钠水溶液(75ml)和乙酸乙酯(3 $\times$ 60ml)之间。用水(150ml)和盐水(150ml)先后洗涤合并的有机层各一次, 经硫酸钠干燥并浓缩。残留物经反相液相层析(水/乙腈梯度液, 在 0.1% TFA 存在下)纯化, 得到 5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯(9-1)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.06 (s, 1H), 9.37 (bs, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.92 (d, 1H, *J*=7.8 Hz), 7.82 (s, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.34 (s, 9H)。

3-(5-氨基-1H-吲哚-2-基)-2(1H)-喹啉酮(9-2)

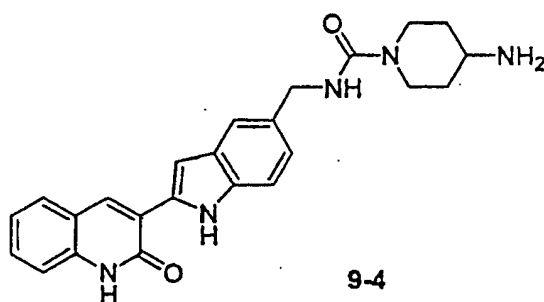
用 DMSO 和水各 3 滴处理 5-{[(叔丁氧基羰基)氨基]羰基}-2-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯(9-1, 340mg)在二氯甲烷和 TFA 的 1:1 的混合物(30ml)中的溶液, 将得到的混合物回流加热 45 分钟。浓缩该溶液, 残留物经反相液相层析(水/乙腈梯度液, 在 0.1% TFA 存在下)纯化, 得到为黄色固体的 3-(5-氨基-1H-吲哚-2-基)-2(1H)-喹啉酮(9-2)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.42 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, *J*=7.8 Hz), 7.51 (t, 1H, *J*=7.8 Hz), 7.36 (d, 1H, *J*=8.3 Hz), 7.28 (d, 1H, *J*=8.3 Hz), 7.25 (d, 1H, *J*=8.3 Hz), 7.05 (s, 1H), 6.98 (d, 1H, *J*=1.5 Hz), 6.74 (d, 1H, *J*=2.0 Hz), 6.72 (d, 1H, *J*=2.0 Hz)。

4-氨基-N-[2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吲哚-5-基]-1-哌啶甲酰胺(9-3)

将氯代甲酸 4-硝基苯酯(70mg, 0.35mmol, 1.5 当量)和吡啶(0.030ml, 0.35mmol, 1.5 当量)顺序加入到 3-(5-氨基-1H-吲哚-2-基)-2(1H)-喹啉酮(9-2, 64mg, 0.23mmol, 1 当量)的二氧六环(20ml)溶液中, 于 60℃将得到的混合物加热 1 小时。加入 4-哌啶基氨基甲酸叔丁酯

(100mg, 0.50mmol, 2.2 当量), 于 60℃将得到的混合物加热 1 小时。
 使反应混合物分配于饱和碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯(100ml)之间。
 经硫酸钠干燥有机层并浓缩。用 2 滴 DMSO 和 2 滴水处理残留物在
 二氯甲烷和 TFA 的 1:1 的混合物(15ml)中的溶液。将得到的混合物回
 5 流加热 45 分钟, 然后浓缩。残留物经反相层析(水/乙腈梯度液, 在 0.1%
 TFA 存在下)纯化, 得到为 TFA 盐的 4-氨基-N-[2-(2-氧代-1,2-二氢-3-
 喹啉基)-1H-吲哚-5-基]-1-哌啶甲酰胺(9-3)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD)
 δ 8.45 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.54 (t, 1H, J=7.1 Hz), 7.53 (m,
 1H), 7.38 (m, 2H), 7.28 (t, 1H, J=7.1 Hz), 7.20 (s, 1H), 7.08 (dd, 1H,
 10 J=2.0, 1.9 Hz), 4.29 (d, 2H, J=6.9 Hz), 3.37 (m, 1H), 2.99 (t, 2H, J=5.98
 Hz), 2.05 (d, 2H, J=6.1 Hz), 1.60 (qd, 2H, J=4.4, 1.5Hz)。

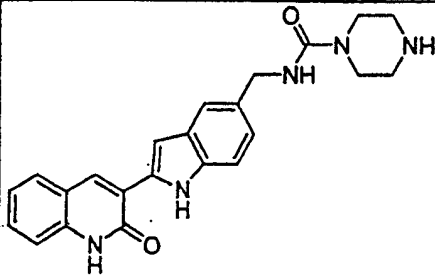
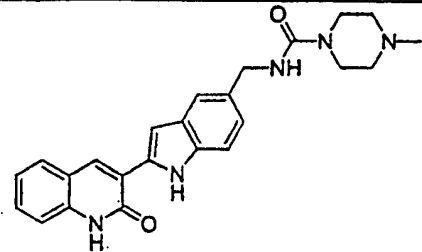
采用上述方案, 由化合物 7-4 作为起始原料制备 4-氨基-N-[[2-(2-
 氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-吲哚-5-基]甲基]-1-哌啶甲酰胺(9-4)。



9-4, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.1 (s, 1H), 11.5 (s, 1H), 8.52 (s,
 1H), 7.79 (br s, 2H), 7.72 (d, 1H, J=8 Hz), 7.52 (t, 1H, J=8 Hz), 7.43 (m,
 2H), 7.37 (d, 1H, J=8 Hz), 7.29 (s, 1H), 7.25 (t, 1H, J=8 Hz), 7.06 (m, 2H),
 4.31 (d, 2H, J=5 Hz), 4.04 (d, 2H, J=13 Hz), 3.20 (br s, 1H), 2.76 (t, 2H,
 20 J=12 Hz), 1.83 (d, 2H, J=13 Hz), 1.36 (m, 2H)。

通过对上述用于制备化合物 9-3 的方案的简单修改, 制备下表 9
 中的化合物 9-5 和 9-6。

表 9

化合物号	结构	化合物名称
9-5		N-([2-(2-氧代-1,2-二氢-3-噻啉基)-1H-吲哚-5-基]甲基)-1-哌嗪甲酰胺
9-6		4-甲基-N-([2-(2-氧代-1,2-二氢-3-噻啉基)-1H-吲哚-5-基]甲基)-1-哌嗪甲酰胺