



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101801937 A

(43) 申请公布日 2010.08.11

(21) 申请号 200880104552.X

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2008.06.19

C07D 239/90 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 31/517 (2006.01)

60/945838 2007.06.22 US

A61P 35/00 (2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010.02.20

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/067571 2008.06.19

(87) PCT申请的公布数据

W02009/002808 EN 2008.12.31

(71) 申请人 艾科尔公司

地址 美国麻萨诸塞州

(72) 发明人 刘吉丰 S·M·阿利

M·A·亚西威尔 叶萍 关裕升

吴西春 R·帕麦尔 D·约翰尼斯

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 李进 李连涛

权利要求书 4 页 说明书 64 页 附图 2 页

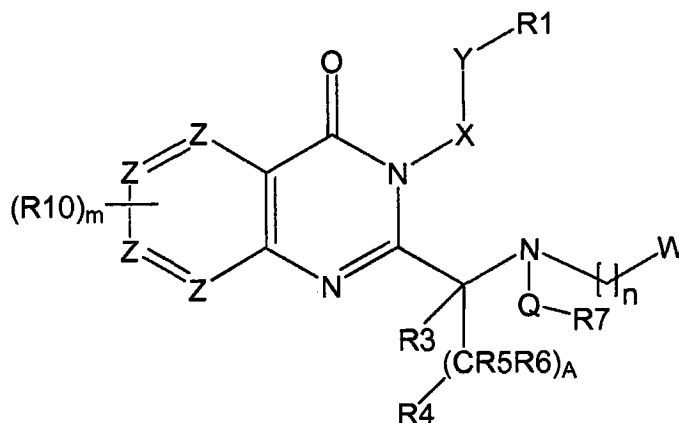
(54) 发明名称

喹唑啉酮化合物及其使用方法

(57) 摘要

本发明涉及喹唑啉酮化合物和这些化合物的制备方法。本发明还涉及含所述喹唑啉酮化合物的药用组合物。本发明提供通过给予有需要的患者治疗有效量的本发明喹唑啉酮化合物,来治疗细胞增殖性疾病例如癌症的方法。

1. 一种式 I 化合物或其药学上可接受的盐：



(I)

其中

m、n 和 A 独立选自 0、1、2、3 和 4；

R1 选自 H、烷基、芳基、取代的芳基、卤代芳基、氟代芳基、联芳基或二芳基、烯基、炔基、杂芳基、环烷基、杂环基、卤代烷基和全氟烷基；

Y 选自键、 $-C=O$ 、 $-S=O$ 和 $-S(O)_2$ ；

X 选自 NR_2 、O、S 和 CHR_2 ；R1 和 R2 结合在一起可形成环；

当 X 为 CHR_2 时，R4 为炔基或烯基；

R2 选自氢、烷基包括低级烷基、芳基、烯基、炔基、杂芳基、烷基杂芳基、环烷基、杂环基和全氟烷基；

R3 选自 H、烷基、芳基、取代的芳基、烷基芳基、杂芳基、全氟烷基、烯基和炔基；

R4 选自 H、烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、烯基、炔基和 S-烷基；

各 R5 和各 R6 独立选自 H、卤素、羟基、氮、氨基、氰基、烷氧基、烷硫基、亚甲二氧基或卤代烷氧基；或烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、烷基羧基、羧基氨基、羧基酰氨基、氨基羰基和烷基磺酰氨基；

Q 不存在或选自 $-CO$ 、 $-COO$ 、 $-CONR_{11}$ 、 $-C(=S)$ 、 $-CH_2$ 、 $-SO$ 和 $-SO_2$ ；

R7 选自氢、烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、被杂环取代的芳基；

W 选自 H 或 NR_8R_9 ；其中 R8 和 R9 独立选自氢、烷基、芳基、杂芳基、烯基、炔基、 COR_{13} 、 $-CO_2R_{13}$ 、 $-CONR_{14}R_{14}$ 、 $-SOR_{13}$ 、 $-SO_2R_{13}$ 、 $-C(=S)R_{14}$ 、 $-C(=NH)R_{14}$ 和 $-C(=S)NR_{14}R_{15}$ ；或 R8 和 R9 与它们连接的 N 一起任选形成杂环或取代的杂环；

各 Z 独立选自 N 和 C；当所有 Z 为 N 时，m 为 0；

各 R10 独立选自氢、卤素、羟基、硝基、氨基、氰基、烷氧基、烷硫基、亚甲二氧基或卤代烷氧基；烷基、烯基、炔基、芳基、取代的芳基、杂芳基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、烷基羧基、羧基氨基、羧基酰氨基、氨基羰基和烷基磺酰氨基；

R11、R12、R13、R14 和 R15 独立选自氢、烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、氧杂烷基、氧杂烷基芳基和取代的氧杂烷基芳基。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 A 为 0、1 或 2。

3. 权利要求 2 的化合物，其中 A 为 1 或 2，且 R5 和 R6 独立选自 H、卤素、羟基、氮、氨基、

氰基、烷氧基、烷硫基、亚甲二氧基或卤代烷氧基；或烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、烷基羧基、羧基氨基、羧基酰氨基、氨基羰基和烷基磺酰氨基。

4. 权利要求 1 的化合物,其中 A 为 1,且 R5 和 R6 为 H。
5. 权利要求 1 的化合物,其中 m 为 1。
6. 权利要求 1 的化合物,其中 n 为 4。
7. 权利要求 1 的化合物,其中 n 为 2。
8. 权利要求 1 的化合物,其中 R8 和 R9 为 H。
9. 权利要求 1 的化合物,其中 X 为 NR₂。
10. 权利要求 1 的化合物,其中 X 为 NH₂。
11. 权利要求 1 的化合物,其中 X 为 O 或 S。
12. 权利要求 1 的化合物,其中 X 为 CHR₂。
13. 权利要求 12 的化合物,其中 X 为乙炔基。
14. 权利要求 1 的化合物,其中 Y 为键。
15. 权利要求 1 的化合物,其中 R1 为苯基。
16. 权利要求 1 的化合物,其中 R2 为 H。
17. 权利要求 1 的化合物,其中 R3 为 H。
18. 权利要求 1 的化合物,其中 R4 为乙炔基、甲基、乙基、丙基或叔丁基。
19. 权利要求 1 的化合物,其中 R5 和 R6 为 H。
20. 权利要求 1 的化合物,其中 Q 为 CO、CH₂、CHR₁₂ 或 SO₂。
21. 权利要求 1 的化合物,其中 R7 为未取代或取代的苯基。
22. 权利要求 1 的化合物,其中 W 为 H。
23. 权利要求 1 的化合物,其中 R8 和 R9 为 H。
24. 权利要求 1 的化合物,其中所述化合物选自

1)N-(3-氨基-丙基)-3-氯-N-[(R)-1-(7-氯-4-氧代-3-苯基氨基-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-丁-3-炔基]-2-氟-苯甲酰胺,

2)N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺基-6-氯-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基]-4-甲基苯甲酰胺,

3)2-[(R)-1-[(3-氨基-丙基)-苄基-氨基]-丙基]-7-氯-3-苯基氨基-3H-喹唑啉-4-酮,

4)2-[(R)-1-[(3-氨基-丙基)-(4-甲基-苄基)-氨基]-丁-3-炔基]-7-氯-3-苯基氨基-3H-喹唑啉-4-酮,

5)N-(2-氨基乙基)-N-[1-(3-苯胺基-7-氯-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基]-3-氯-2-氟苯甲酰胺,

6)N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(7-氯-4-氧代-3-苯基氨基-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-3-甲硫基-丙基]-4-吡唑-1-基-苯甲酰胺,

7)N-(3-氨基-丙基)-N-[(R)-1-(7-氯-4-氧代-3-苯基氨基-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-丁-3-炔基]-4-甲基-苯磺酰胺,

8)N-(3-氨基-丙基)-N-[(R)-1-(7-氯-4-氧代-3-苯基氨基-3,4-二氢-喹唑

啉-2-基)-丙基]-3-氟-苯磺酰胺,

9) N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺基-7-氯-4-氧代-3,4-二氢喹啉-2-基)戊基]-4-甲基苯甲酰胺,

10) N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺基-7-氯-4-氧代-3,4-二氢喹啉-2-基)-3,3-二甲基丁基]-4-溴苯甲酰胺,

11) N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺基-6-甲基-4-氧代-3,4-二氢喹啉-2-基)丙基]-4-甲基苯甲酰胺,

12) N-(3-氨基丙基)-N-[1-(7-氯-4-氧代-3-苯氧基-3,4-二氢喹啉-2-基)丙基]-4-甲基苯甲酰胺,和

13) N-(3-氨基丙基)-N-[(1R)-1-(3-苯胺基-7-氯-4-氧代-3,4-二氢喹啉-2-基)丙基]-1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-磺酰胺,

14) N-(3-氨基-丙基)-N-[(R)-1-(7-氯-4-氧代-3-苯基氨基-3,4-二氢喹啉-2-基-丁-3-炔基)]-2,3,5,6-四氟-苯甲酰胺,

15) (R)-N-(3-氨基丙基)-N-(1-(7-氯-4-氧代-3-(苯基氨基)-3,4-二氢喹啉-2-基)丁-3-炔基)-2,3,4,5-四氟苯甲酰胺,

16) N-(3-氨基丙基)-3-氯-N-(1-(7-氯-4-氧代-3-(苯基氨基)-3,4-二氢喹啉-2-基)戊-3-炔基)-2-氟苯甲酰胺,

17) N-(3-氨基-丙基)-N-[(R)-1-(7-氯-4-氧代-3-苯基氨基-3,4-二氢-喹啉-2-基)-丁-3-炔基]-2,3-二氟-4-甲基-苯甲酰胺,

18) (R)-N-(3-氨基丙基)-N-(1-(7-氯-4-氧代-3-苯基氨基)-3,4-二氢喹啉-2-基)丁-3-炔基)-2,3-二氟-6-甲氧基苯甲酰胺,

19) (R)-N-(3-氨基丙基)-N-(1-(7-氯-4-氧代-3-苯基氨基)-3,4-二氢喹啉-2-基)丁-3-炔基)-2,3-二氟-4-甲氧基苯甲酰胺,

20) (R)-N-(3-氨基丙基)-4-氯-N-(1-(7-氯-4-氧代-3-苯基氨基)-3,4-二氢喹啉-2-基)丁-3-炔基)-2,6-二氟-苯甲酰胺,

21) (R)-N-(3-氨基丙基)-N-(1-(7-氯-4-氧代-3-(苯基氨基)-3,4-二氢喹啉-2-基)丁-3-炔基)-3,5-二氟苯甲酰胺,

22) (R)-N-(3-氨基丙基)-N-(1-(7-氯-4-氧代-3-(苯基氨基)-3,4-二氢喹啉-2-基)丁-3-炔基)-2,3,5-三氟苯甲酰胺,

23) (R)-N-(3-氨基丙基)-N-(1-(7-氯-4-氧代-3-(苯基氨基)-3,4-二氢喹啉-2-基)丁-3-炔基)-2,3-二氟苯甲酰胺。

25. 一种药用组合物,所述组合物包含权利要求1的化合物和组合应用的药学上可接受的载体或赋形剂。

26. 权利要求25的药用组合物,所述组合物还包含第二种化疗药物。

27. 权利要求26的药用组合物,其中所述第二种化疗药物选自他莫昔芬、雷洛昔芬、阿那曲唑、依西美坦、来曲唑、顺铂、卡铂、紫杉醇、环磷酰胺、洛伐他汀、含羞草氨酸、吉西他滨、阿糖胞苷、5-氟尿嘧啶、甲氨蝶呤、多西他赛、戈舍瑞林、长春新碱、长春碱、诺考达唑、替尼泊苷、依托泊苷、埃博龙、诺维本、喜树碱、道诺霉素、放线菌素D、米托蒽醌、安吖啶、柔红霉素、表柔比星、伊达比星伊马替尼、吉非替尼、厄洛替尼、索拉非尼、苹果酸舒尼替尼、曲妥

单抗、利妥昔单抗、西妥昔单抗和贝伐单抗。

28. 一种治疗细胞增殖性疾病的方法,所述方法包括给予有需要的患者治疗有效量的权利要求 1 定义的式 I 化合物或其药学上可接受的盐或其前药或代谢物,和组合应用的药学上可接受的载体,其中所述细胞增殖性疾病被治疗。

29. 权利要求 28 的方法,其中所述细胞增殖性疾病为癌前病症。

30. 权利要求 28 的方法,其中所述细胞增殖性疾病为癌症。

31. 权利要求 28 的方法,其中所述癌症为腺癌、鳞状细胞癌、肉瘤、淋巴瘤、多发性骨髓瘤或白血病。

32. 权利要求 28 的方法,其中所述癌症为肺癌、结肠癌、乳腺癌、胰腺癌、前列腺癌、急性白血病、慢性白血病、多发性黑素瘤、卵巢癌、恶性神经胶质瘤、平滑肌肉瘤、肝细胞瘤或头颈癌。

33. 权利要求 28 的方法,其中所述式 I 化合物或其药学上可接受的盐或其前药或代谢物和第二种化疗药物联合给药。

34. 权利要求 33 的方法,其中所述第二种化疗药物选自他莫昔芬、雷洛昔芬、阿那曲唑、依西美坦、来曲唑、顺铂、卡铂、紫杉醇、环磷酰胺、洛伐他汀、含羞草氨酸、吉西他滨、阿糖胞苷、5- 氟尿嘧啶、甲氨蝶呤、多西他赛、戈舍瑞林、长春新碱、长春碱、诺考达唑、替尼泊苷、依托泊苷、埃博龙、诺维本、喜树碱、道诺霉素、放线菌素 D、米托蒽醌、安吖啶、柔红霉素、表柔比星、伊达比星伊马替尼、吉非替尼、厄洛替尼、索拉非尼、苹果酸舒尼替尼、曲妥单抗、利妥昔单抗、西妥昔单抗和贝伐单抗。

35. 权利要求 28 的方法,其中所述治疗癌症包括减小肿瘤尺寸、延迟肿瘤生长、提高患者的存活率或改善患者的生活质量。

36. 权利要求 28 的方法,其中所述癌症为原发性癌或转移性癌。

37. 权利要求 1 的化合物,其中立体化学具有“R”构型。

喹唑啉酮化合物及其使用方法

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求 2007 年 6 月 22 日提交的美国临时申请号 60/945,838 的权益,其内容通过引用而整体结合到本文中。

[0003] 发明背景

[0004] 在美国,癌症是仅次于心血管疾病的第二大死亡原因 (CancerFacts and Figures 2005, American Cancer Society, Inc.)。尽管目前在癌症的诊断和治疗上有一定进展,如果癌症发现的早,可选择外科手术和放疗治疗方法,但用于转移性疾病的现有药物疗法基本上只能起缓解作用,很少提供长期治愈疗效。即使有新的化疗药物上市,但仍然需要用于治疗耐药肿瘤的单一疗法或与现有一线疗法、二线和三线疗法药物联用的有效新药。

[0005] 将用于治疗癌症的药物的特异性提高相当有意义,因为如果与给予的这些药物有关的副作用减少,则将实现治疗益处。治疗癌症的一种方法是靶向哺乳动物细胞的有丝分裂过程。靶向有丝分裂的治疗药物的实例包括紫杉烷类和喜树碱类拓扑异构酶 I 抑制剂。

[0006] 用于癌症治疗的新出现的一类靶是有丝分裂驱动蛋白。有丝分裂驱动蛋白是有丝分裂纺锤体装配和起作用的必需酶,但通常不是其他微管结构的一部分,例如在神经过程中。有丝分裂驱动蛋白在所有有丝分裂期期间均起必不可少的作用。这些酶是“分子发动蛋白”,该发动蛋白将 ATP 水解释放的能量转化为机械力,该机械力驱使细胞货物沿着微管定向移动。足以胜任该任务的催化域是约 340 个氨基酸的紧凑结构。在有丝分裂期间,驱动蛋白使微管组成双极结构,这种结构是有丝分裂纺锤体。驱动蛋白介导染色体沿着纺锤体微管移动,和介导在与有丝分裂的特定期有关的有丝分裂纺锤体中的结构改变。有丝分裂驱动蛋白功能的微扰实验造成有丝分裂纺锤体畸形或功能异常,经常导致细胞周期终止和细胞死亡。

[0007] 其中,已鉴定的有丝分裂驱动蛋白为 KSP(又称为 Eg5)。KSP 属于正端引导的微管发动蛋白的进化保守的驱动蛋白亚族,该发动蛋白装配成由反平行同型二聚体组成的双极同型四聚体。在有丝分裂期间,KSP 与有丝分裂纺锤体的微管缔合。向人细胞中微量注射导向 KSP 的抗体可在前中期期间阻止纺锤极分离,产生单极纺锤体,造成有丝分裂抑制和引起程序性细胞死亡。非人生物体中的 KSP 和相关驱动蛋白将反向平行的微管扎成一束,使它们相互相对滑动,因此迫使两纺锤极分开。KSP 也可介导后期 B 纺锤体延长,将微管集中在纺锤极。

[0008] 已有关于人 KSP(又称为 HsEg5)的描述 [Blangy 等, Cell, 83:1159-69(1995); Whitehead 等, Arthritis Rheum., 39:1635-42(1996); Galgio 等, J. Cell Biol., 135:339-414(1996); Blangy 等, J. Biol. Chem., 272:19418-24(1997); Blangy 等, Cell Motil Cytoskeleton, 40:174-82(1998); Whitehead and Rattner, J. Cell Sci., 111:2551-61(1998); Kaiser 等, JBC 274:18925-31(1999); GenBank 登录号:X85137, NM004423 和 U37426], 已经有 KSP 基因片断 (TRIP5) 的描述 [Lee 等, Mol Endocrinol., 9:243-54(1995); GenBank 登录号 L40372]。有非洲爪蟾属 (Xenopus) KSP 同系物 (Eg5) 和果蝇属 K-LP61F/KRP 130 的报道。

[0009] 近来,某些喹唑啉酮已经作为 KSP 抑制剂进行了描述 [PCT Publ.WO 01/30768, May 3, 2001 ;PCT Publ.WO 01/98278, Dec 27, 2001 ;PCT Publ.WO 01/30768, May 3, 2001 ; PCT Publ.WO 03/039460, May15, 2003 ;PCT Publ.WO 03/043995, May 30, 2003 ;PCT Publ.WO03/070701, August 28, 2003 ;PCT Publ.WO 03/097053, Nov 27, 2003 ;和 PCT Publ.WO 04/009036, January 29, 2004.]。

[0010] 喹唑啉酮衍生物是存在于许多生物活性化合物中的优势结构,例如作为镇静-催眠药的甲喹酮、作为镇咳药的氯喹酮 (chloroqualone) 和作为抗痉挛药物的吡立喹酮。已知喹唑啉酮和衍生物具有各种生物性质例如催眠、镇痛、抗痉挛、镇咳和抗炎活性。

[0011] 其特定生物用途已经描述的喹唑啉酮衍生物包括美国专利号 5, 147875, 其中描述了具有支气管扩张药物活性的 2-(取代的苯基)-4- 氧代喹唑啉。美国专利号 3, 723, 432、3, 740, 442 和 3, 925, 548 描述了一类可用作抗炎药的 1-取代的 -4- 芳基 -2(1H)-喹唑啉酮衍生物。欧洲专利公布 EP 0 056 637 B1 要求保护治疗高血压的一类 4(3H)-喹唑啉酮衍生物。欧洲专利公布 EP 0 884 319 A1 描述了用于治疗神经变性、精神和药物和酒精诱发的中枢和周围神经系统疾病的喹唑啉 -4- 酮衍生物的药用组合物。

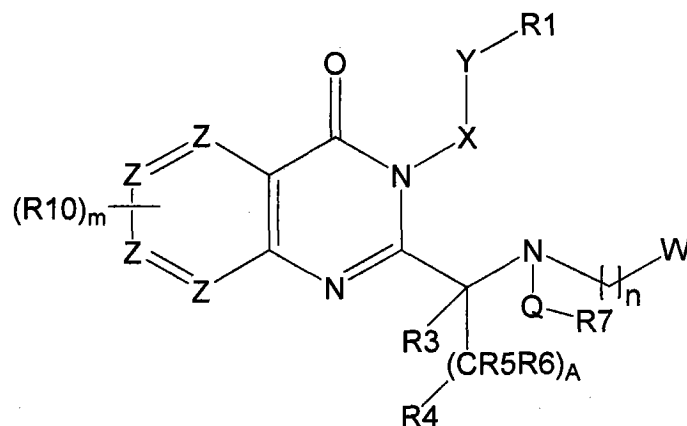
[0012] 喹唑啉酮衍生物是用于治疗细胞增殖性疾病包括癌症的不断增加的治疗药物目录中的一种。在该领域中,例如 PCT WO 96/06616 描述了含喹唑啉酮衍生物的药用组合物,该组合物用于抑制血管平滑肌细胞增殖。PCT WO 96/19224 用该同一喹唑啉酮衍生物抑制血管系膜细胞增殖。美国专利号 4, 981, 856、5, 081, 124 和 5, 280, 027 描述了喹唑啉酮衍生物抑制胸苷酸合成酶的用途,该酶催化一磷酸脱氧尿苷甲基化,产生一磷酸胸苷,其为 DNA 合成所需要的。美国专利号 5, 747, 498 和 5, 773, 476 描述了用于治疗特征在于酪氨酸受体激酶的过度活性或不适当活性的癌症的喹唑啉酮衍生物。美国专利号 5, 037, 829 要求保护 (1H-吡咯-1-基甲基) 取代的喹唑啉组合物,此类组合物用于治疗发生在表皮细胞中的癌。PCT WO 98/34613 描述了含喹唑啉酮衍生物的组合物,该组合物可用于减轻新血管化和治疗恶性肿瘤。美国专利 5, 187, 167 描述了含喹唑啉 -4- 酮衍生物的药用组合物,该衍生物具有抗肿瘤活性。

[0013] 本文中引用的参考文献不认为是要求保护的本发明的现有技术。

[0014] 发明概述

[0015] 本发明提供式 I 化合物或其药学上可接受的盐 :

[0016]



(I)

[0017] 其中

[0018] m、n 和 A 独立选自 0、1、2、3 和 4；

[0019] R1 选自 H、烷基、芳基、取代的芳基、卤代芳基、联芳基或二芳基、烯基、炔基、杂芳基、环烷基、杂环基、卤代烷基和全氟烷基；

[0020] Y 选自键、 $-C=O$ 、 $-S=O$ 和 $-S(O)_2$ ；

[0021] X 选自 NR₂、O、S 和 CHR₂；R1 和 R2 结合在一起可形成环；当 X 为 CHR₂ 时，R4 为炔基或烯基；

[0022] R2 选自氢、烷基包括低级烷基、芳基、烯基、炔基、杂芳基、烷基杂芳基、环烷基、杂环基和全氟烷基；

[0023] R3 选自 H、烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、全氟烷基、烯基和炔基；

[0024] R4 选自 H、烷基、取代的芳基、杂芳基、烯基、炔基和 S-烷基；

[0025] 各 R5 和各 R6 独立选自 H、卤素、羟基、氮、氨基、氰基、烷氧基、烷硫基、亚甲二氧基或卤代烷氧基；或烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、烷基羧基、羧基氨基、羧基酰氨基 (carboxyamido)、氨基羰基和烷基磺酰氨基；

[0026] Q 不存在或选自 $-CO-$ 、 $-COO-$ 、 $-CONR_{11}$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-SO-$ 和 $-SO_2-$ ；

[0027] R7 选自氢、烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、被杂环取代的芳基；

[0028] W 选自 H 或 NR₈R₉；其中 R8 和 R9 独立选自氢、烷基、芳基、杂芳基、烯基、炔基、CO、R₁₃、 $-CO_2R_{13}$ 、 $-CONR_{14}R_{14}$ 、 $-SOR_{13}$ 、 $-SO_2R_{13}$ 、 $-C(=S)R_{14}$ 、 $-C(=NH)R_{14}$ 、 $-C(=O)NR_{15}R_{15}$ 和 $-C(=S)NR_{14}R_{15}$ ，或 R8 和 R9 与它们连接的 N 一起任选形成杂环或取代的杂环；

[0029] 各 Z 独立选自 N 和 C；当所有 Z 为 N 时，m 为 0。

[0030] 各 R₁₀ 独立选自氢、卤素、羟基、硝基、氨基、氰基、烷氧基、烷硫基、亚甲二氧基或卤代烷氧基；烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、烷基羧基、羧基氨基、羧基酰氨基、氨基羰基和烷基磺酰氨基；

[0031] R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄ 和 R₁₅ 独立选自氢、烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、氧杂烷基、氧杂烷基芳基和取代的氧杂烷基芳基。

[0032] 在一个实施方案中，化合物的立体化学为“R”构型。

[0033] 本发明还提供药用组合物，所述组合物含式 I 化合物和组合应用的药学上可接受的载体或赋形剂。在一个实施方案中，所述药用组合物还包含第二种化疗药物。

[0034] 本发明还提供治疗细胞增殖性疾病的方法。该方法包括给予有需要的患者治疗有效量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐，或其前药或代谢物和组合应用的药学上可接受的载体，其中治疗所述细胞增殖性疾病。

[0035] 在一个实施方案中，细胞增殖性疾病是癌前病症。在另一个实施方案中，细胞增殖性疾病是癌症。在再一个实施方案中，癌症是腺癌、鳞状细胞癌、肉瘤、淋巴瘤、多发性骨髓瘤或白血病。或者，所述癌症为肺癌、结肠癌、乳腺癌、胰腺癌、前列腺癌、急性白血病、慢性白血病、多发性黑素瘤、卵巢癌、恶性神经胶质瘤、平滑肌肉瘤、肝细胞瘤或头颈癌。所述癌症可以是原发性癌或转移性癌。

[0036] 在一个实施方案中，将式 I 化合物或其药学上可接受的盐或其前药或代谢物与第二种化疗药物联合给药。

[0037] 根据本文中提供的其它描述包括不同的实施例，本发明的其他特征和优点是显而

易见的。提供的实施例举例说明了可用于实施本发明的不同组分和方法学。这些实施例不限制本发明。根据本发明公开内容,熟练的技术人员可鉴定和使用可用于实施本发明的其它组分和方法学。

[0038] 附图简述

[0039] 图 1A 和 1B 显示 N-(3-氨基-丙基)-3-氯-N-[(R)-1-(7-氯-4-氧代-3-苯基氨基-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-丁-3-炔基]-2-氟-苯甲酰胺对 PACA-2 异种移植模型的作用。

[0040] 图 2 显示 N-(3-氨基-丙基)-3-氯-N-[(R)-1-(7-氯-4-氧代-3-苯基氨基-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-丁-3-炔基]-2-氟-苯甲酰胺对 MDA-MB-231 异种移植模型的作用。

[0041] 发明详述

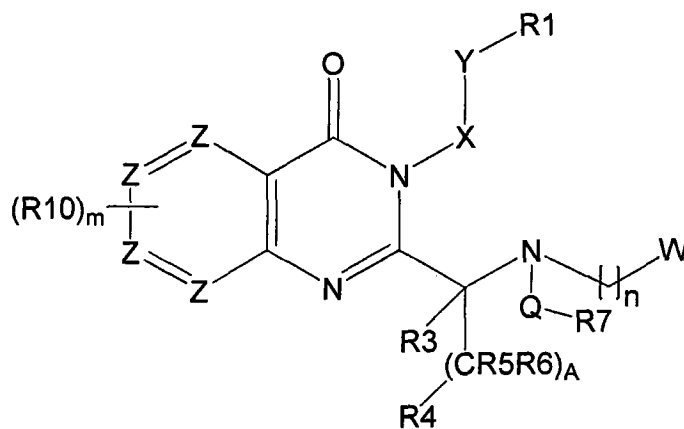
[0042] 本发明涉及喹唑啉酮衍生物,在一个实施方案中,本发明化合物为有丝分裂驱动蛋白,尤其是有丝分裂驱动蛋白 KSP 的抑制剂。在再一个实施方案中,本发明化合物可用于治疗包括癌症在内的细胞增殖性疾病。

[0043] 1. 芳基喹唑啉酮衍生物

[0044] 本发明涉及新的芳基喹唑啉酮衍生物、它们的药学上可接受的盐、立体异构体和前药,它们可用于治疗细胞增殖性疾病、与 KSP 驱动蛋白活性有关的疾病和抑制 KSP 驱动蛋白。

[0045] 在一个实施方案中,芳基喹唑啉酮衍生物为式 I 化合物或其药学上可接受的盐:

[0046]



(I)

[0047] 其中

[0048] m、n 和 A 独立选自 0、1、2、3 和 4;

[0049] R1 选自 H、烷基、芳基、取代的芳基、卤代芳基、联芳基或二芳基、烯基、炔基、杂芳基、环烷基、杂环基、卤代烷基和全氟烷基;

[0050] Y 选自键、-C=O、-S=O 和 -S(O)2;

[0051] X 选自 NR2、O、S 和 CHR2;R1 和 R2 结合在一起可形成环;当 X 为 CHR2 时,R4 为炔基或烯基;

[0052] R2 选自氢、烷基包括低级烷基、芳基、烯基、炔基、杂芳基、烷基杂芳基、环烷基、杂环基和全氟烷基;

- [0053] R3 选自 H、烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、全氟烷基、烯基和炔基；
- [0054] R4 选自 H、烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、烯基、炔基和 S-烷基；
- [0055] 各 R5 和各 R6 独立选自 H、卤素、羟基、氮、氨基、氰基、烷氧基、烷硫基、亚甲二氧基或卤代烷氧基；或烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、烷基羧基、羧基氨基、羧基酰氨基、氨基羰基和烷基磺酰氨基；
- [0056] Q 不存在或选自 -CO、-COO、-CONR₁₁、-C(=S)、-CH₂、-SO 和 -SO₂；
- [0057] R7 选自氢、烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、被杂环取代的芳基；
- [0058] W 选自 H 或 NR₈R₉；其中 R8 和 R9 独立选自氢、烷基、芳基、杂芳基、烯基、炔基、COR₁₃、-CO₂R₁₃、-CONR₁₄R₁₄、-SOR₁₃、-SO₂R₁₃、-C(=S)R₁₄、-C(=NH)R₁₄、-C(=O)NR₁₅R₁₅ 和 -C(=S)NR₁₄R₁₅；或 R8 和 R9 与它们连接的 N 一起任选形成杂环或取代的杂环；
- [0059] 各 Z 独立选自 N 和 C；当 Z 为 N 时，m 为 0；
- [0060] 各 R₁₀ 独立选自氢、卤素、羟基、硝基、氨基、氰基、烷氧基、烷硫基、亚甲二氧基或卤代烷氧基；烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、烷基羧基、羧基氨基、羧基酰氨基、氨基羰基和烷基磺酰氨基；
- [0061] R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄ 和 R₁₅ 独立选自氢、烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、氧杂烷基、氧杂烷基芳基和取代的氧杂烷基芳基。
- [0062] 在一个实施方案中，A 为 0、1 或 2。
- [0063] 在一个实施方案中，A 为 1，R₅ 和 R₆ 为 H。
- [0064] 在一个实施方案中，m 为 1。
- [0065] 在一个实施方案中，n 为 3。
- [0066] 在一个实施方案中，n 为 2。
- [0067] 在一个实施方案中，R₈ 和 R₉ 为 H。
- [0068] 在一个实施方案中，X 为 NR₂。在再一个实施方案中，X 为 NH₂。在一个备选的实施方案中，X 为 O 或 S。
- [0069] 在另一个实施方案中，X 为 CHR₂。在再一个实施方案中，X 为乙炔基。
- [0070] 在一个实施方案中，Y 为键。
- [0071] 在一个实施方案中，R₁ 为苯基。
- [0072] 在一个实施方案中，R₂ 为 H。
- [0073] 在一个实施方案中，R₃ 为 H。
- [0074] 在一个实施方案中，R₄ 为乙炔基、甲基、乙基、丙基或叔丁基。
- [0075] 在一个实施方案中，R₅ 和 R₆ 为 H。
- [0076] 在一个实施方案中，Q 不存在。
- [0077] 在一个实施方案中，Q 为 CO、CH₂、CHR₁₂ 或 SO₂。
- [0078] 在一个实施方案中，R₇ 为未取代的或取代的苯基。
- [0079] 在一个实施方案中，W 为 H。
- [0080] 在一个实施方案中，R₈ 和 R₉ 为 H。
- [0081] 一些代表性式 I 化合物如下所示：
- [0082] 1) N-(3-氨基-丙基)-3-氯-N-[(R)-1-(7-氯-4-氧代-3-苯基氨基-3,4-二氢-喹啉-2-基)-丁-3-炔基]-2-氟-苯甲酰胺，

- [0083] 2)N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺基-6-氯-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基]-4-甲基苯甲酰胺,
- [0084] 3)2-[(R)-1-[(3-氨基-丙基)-苄基-氨基]-丙基]-7-氯-3-苯基氨基-3H-喹唑啉-4-酮,
- [0085] 4)2-[(R)-1-[(3-氨基-丙基)-(4-甲基-苄基)-氨基]-丁-3-炔基]-7-氯-3-苯基氨基-3H-喹唑啉-4-酮,
- [0086] 5)N-(2-氨基乙基)-N-[1-(3-苯胺基-7-氯-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基]-3-氯-2-氟苯甲酰胺,
- [0087] 6)N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(7-氯-4-氧代-3-苯基氨基-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-3-甲硫基-丙基]-4-吡唑-1-基-苯甲酰胺,
- [0088] 7)N-(3-氨基-丙基)-N-[(R)-1-(7-氯-4-氧代-3-苯基氨基-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-丁-3-炔基]-4-甲基-苯磺酰胺,
- [0089] 8)N-(3-氨基-丙基)-N-[(R)-1-(7-氯-4-氧代-3-苯基氨基-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-丙基]-3-氟-苯磺酰胺,
- [0090] 9)N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺基-7-氯-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)戊基]-4-甲基苯甲酰胺,
- [0091] 10)N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺基-7-氯-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-3,3-二甲基丁基]-4-溴苯甲酰胺,
- [0092] 11)N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺基-6-甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基]-4-甲基苯甲酰胺,
- [0093] 12)N-(3-氨基丙基)-N-[1-(7-氯-4-氧代-3-苯氧基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基]-4-甲基苯甲酰胺,和
- [0094] 13)N-(3-氨基丙基)-N-[(1R)-1-(3-苯胺基-7-氯-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基]-1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-磺酰胺,
- [0095] 14)N-(3-氨基-丙基)-N-[(R)-1-(7-氯-4-氧代-3-苯基氨基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-丁-3-炔基]-2,3,5,6-四氟-苯甲酰胺,
- [0096] 15)(R)-N-(3-氨基丙基)-N-(1-(7-氯-4-氧代-3-(苯基氨基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丁-3-炔基)-2,3,4,5-四氟苯甲酰胺,
- [0097] 16)N-(3-氨基丙基)-3-氯-N-(1-(7-氯-4-氧代-3-(苯基氨基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)戊-3-炔基)-2-氟苯甲酰胺,
- [0098] 17)N-(3-氨基-丙基)-N-[(R)-1-(7-氯-4-氧代-3-苯基氨基-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-丁-3-炔基]-2,3-二氟-4-甲基-苯甲酰胺,
- [0099] 18)(R)-N-(3-氨基丙基)-N-(1-(7-氯-4-氧代-3-苯基氨基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丁-3-炔基)-2,3-二氟-6-甲氧基苯甲酰胺,
- [0100] 19)(R)-N-(3-氨基丙基)-N-(1-(7-氯-4-氧代-3-苯基氨基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丁-3-炔基)-2,3-二氟-4-甲氧基苯甲酰胺,
- [0101] 20)(R)-N-(3-氨基丙基)-4-氯-N-(1-(7-氯-4-氧代-3-苯基氨基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丁-3-炔基)-2,6-二氟-苯甲酰胺,
- [0102] 21)(R)-N-(3-氨基丙基)-N-(1-(7-氯-4-氧代-3-(苯基氨基)-3,4-二氢喹唑

啉-2-基)丁-3-炔基)-3,5-二氟苯甲酰胺,

[0103] 22) (R)-N-(3-氨基丙基)-N-(1-(7-氯-4-氧代-3-(苯基氨基)-3,4-二氢喹啉-2-基)丁-3-炔基)-2,3,5-三氟苯甲酰胺,

[0104] 23) (R)-N-(3-氨基丙基)-N-(1-(7-氯-4-氧代-3-(苯基氨基)-3,4-二氢喹啉-2-基)丁-3-炔基)-2,3-二氟苯甲酰胺。

[0105] 本发明的代表性化合物也如实施例所示。

[0106] 当在本说明书和权利要求书中使用时,除另有定义外,本文中使用的所有技术和科学术语均具有本发明所属领域中普通技术人员通常理解的相同含义。在术语出现冲突的情况下,以本说明书为准。以下术语一般具有以下含义。

[0107] 本文中使用的术语“烷基”包括饱和脂族基团,包括直链烷基(例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基)、支链烷基(例如异丙基、叔丁基、异丁基)。“烷基”还包括具有氧、氮或硫原子的烷基,该氧、氮或硫原子置换一个或多个烃骨架碳原子。在某些实施方案中,直链或支链烷基在其骨架中具有6个或更少碳原子(例如直链为C₁-C₆、支链为C₃-C₆),更优选4个或更少。

[0108] 术语“烷基”也包括“未取代的”和“取代的烷基”两者,后者是指具有取代基的烷基部分,该取代基置换烃骨架中一个或多个碳上的氢。此类取代基可包括例如烷基、烯基、炔基、羟基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸酯基、羧酸基团(carboxylic acid)、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷硫基羰基(alkylthiocarbonyl)、烷氧基、氰基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脒基)、脒基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亚磺酰基、磺酸酯基(sulfonate)、氨磺酰基(S(O)₂NH₂)、亚磺酰氨基(aminesulfoxide)(NHS(O)或S(O)NH)、磺酰氨基(NHS(O)₂或S(O)₂NH)、硝基、-CF₃、卤素、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基或芳族或杂芳族部分。“烷基芳基”或芳烷基部分为被芳基取代的烷基部分(例如甲基苯基(苄基))。“烷基”也包括天然和非天然氨基酸的侧链。

[0109] 芳基包括具有芳香性的基团,包括可含1-4个杂原子的5元和6元“非共轭的”或单环芳族基团,以及具有至少一个芳环的“共轭的”或多环系统。芳基的实例包括苯基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基和嘧啶基等。另外,术语“芳基”包括多环基团例如三环、双环基团,例如萘、苯并噁唑、苯并二噁唑、苯并噻唑、苯并咪唑、苯并噻吩、亚甲二氧基苯基、喹啉、异喹啉、联萘胺、吲哚、苯并呋喃、嘌呤、苯并呋喃、二氮杂嘌呤(deazapurine)或中氮茚。环结构中具有杂原子的那些芳基也可称为“芳基杂环”、“杂环”、“杂环基”、“杂芳基”或“杂芳族基团”,例如吡啶、吡唑、嘧啶、呋喃、异噁唑、咪唑[2,1,b]噻唑、三唑、吡嗪、苯并噻吩、咪唑或噻吩。

[0110] 芳环可在一个或多个环位置被如上所述的此类取代基取代,例如卤素、羟基、烷基、烷氧基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸酯基、羧酸基团、烷基羰基、烷基氨基羰基、芳烷基氨基羰基、烯基氨基羰基、烷基羰基、芳基羰基、芳烷基羰基、烯基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷硫基羰基、羧基烷基、氰基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨

基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脒基)、脞基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亚磺酰基、磺酸酯基、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基或芳族部分或杂芳族部分。芳基也可与脂环或为非芳族的杂环稠合或桥接,以便形成多环系统(例如四氢化萘、亚甲二氧基苯基)。

[0111] “烯基”包括不饱和脂族基团,其长度和可能的取代与上述烷基类似,但其含至少一个双键。例如,术语“烯基”包括直链烯基(例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基)、支链烯基、环烯基(例如脂环族)基团(例如环丙烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基)、烷基或烯基取代的环烯基,和环烷基或环烯基取代的烯基。术语“烯基”还包括含氧、氮或硫的烯基,该氧、氮或硫置换一个或多个烃骨架碳。在某些实施方案中,直链或支链烯基在其骨架中具有 6 个或更少碳原子(例如直链为 C_2-C_6 ,支链为 C_3-C_6)。同样,环烯基可在它们的环结构中具有 3-8 个碳原子,更优选在环结构中具有 5 或 6 个碳。术语“ C_2-C_6 ”包括含 2-6 个碳原子的烯基。

[0112] 术语“烯基”也包括“未取代的烯基”和“取代的烯基”两者,后者是指具有取代基的烯基部分,该取代基置换一个或多个烃骨架碳原子上的氢。此类取代基可包括例如烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸酯基、羧酸基团、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、氰基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脒基)、脞基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亚磺酰基、磺酸酯基、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、苯基、杂环基、烷基芳基或芳族或杂芳族部分。

[0113] “炔基”包括不饱和脂族基团,其长度和可能的取代与上述烷基类似,但其含至少一个三键。例如,“炔基”包括直链炔基(例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基)、支链炔基,和环烷基或环烯基取代的炔基。术语“炔基”还包括具有氧、氮、硫或磷原子的炔基,该氧、氮、硫或磷原子置换一个或多个烃骨架碳。在某些实施方案中,直链或支链炔基在其骨架中具有 6 个或更少碳原子(例如直链为 C_2-C_6 ,支链为 C_3-C_6)。术语“ C_2-C_6 ”包括含 2-6 个碳原子的炔基。

[0114] 术语“炔基”也包括“未取代的炔基”和“取代的炔基”两者,后者是指具有取代基的炔基部分,该取代基置换一个或多个烃骨架碳原子上的氢。此类取代基可包括例如烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸酯基、羧酸基团、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、氰基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脒基)、脞基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亚磺酰基、磺酸酯基、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基或芳族或杂芳族部分。

[0115] 除非碳数目另外具体说明,“低级烷基”包括以上定义的烷基,但在其骨架结构中具有 1-10 个,更优选 1-6 个碳原子。“低级烯基”和“低级炔基”具有例如 2-5 个碳原子的链长度。

[0116] 本文中使用的“胺”或“氨基”包括其中氮原子与至少一个碳或杂原子共价结合的

化合物。“烷基氨基”包括其中氮与至少一个另外的烷基结合的化合物基团。烷基氨基的实例包括苄基氨基、甲基氨基、乙基氨基和苯乙基氨基。“二烷基氨基”包括其中氮原子与至少两个另外的烷基结合的基团。二烷基氨基的实例包括二甲基氨基和二乙基氨基。“芳基氨基”和“二芳基氨基”分别包括其中氮与至少一个或两个芳基结合的基团。“烷基芳基氨基”、“烷基氨基芳基”或“芳基氨基烷基”是指与至少一个烷基和至少一个芳基结合的氨基。“烷氨基烷基”是指与氮原子结合的烷基、烯基或炔基,该氮原子也与烷基结合。

[0117] 术语“酰胺基”或“氨基羧基”包括含氮原子的化合物或部分,该氮原子与羰基或硫代羰基的碳结合。该术语包括“烷氨基羧基”基团,该基团包括与氨基结合的烷基、烯基或炔基,该氨基与羧基结合。它包括芳基氨基羧基,该基团包括与氨基结合的芳基或杂芳基部分,该氨基与羰基或硫代羰基的碳结合。术语“烷基氨基羧基”、“烯基氨基羧基”、“炔基氨基羧基”和“芳基氨基羧基”包括其中烷基、烯基、炔基和芳基部分分别与氮原子结合的部分,该氮原子又与羰基碳结合。酰胺基可被取代基例如直链烷基、支链烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环取代。酰胺基上的取代基可被进一步取代。

[0118] “酰基”包括含酰基($\text{CH}_3\text{CO}-$)或羰基的化合物和部分。“取代的酰基”包括酰基,其中一个或多个氢原子被例如以下基团置换:烷基、炔基、卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸酯基、羧酸基团、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、氰基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脒基)、脒基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亚磺酰基、磺酸酯基、氨基磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基或芳族或杂芳族部分。

[0119] “酰基氨基”包括其中酰基部分与氨基结合的部分。例如,该术语包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脒基。

[0120] 术语“烷氧基”或“烷氧基”包括与氧原子共价连接的取代和未取代的烷基、烯基和炔基。烷氧基(或烷氧基)的实例包括甲氧基、乙氧基、异丙氧基、丙氧基、丁氧基和戊氧基。取代的烷氧基的实例包括卤代烷氧基。烷氧基可被例如以下基团取代:烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸酯基、羧酸基团、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、氰基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脒基)、脒基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亚磺酰基、磺酸酯基、氨基磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基或芳族或杂芳族部分。卤代烷氧基的实例包括但不限于氟代甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氯代甲氧基、二氯甲氧基和三氯甲氧基。

[0121] 术语“环烷基”包括饱和脂肪族基团(例如环丙基、环戊基、环己基、环己基、环庚基、环辛基)。优选的环烷基在它们的环结构中具有 3-8 个碳原子,更优选在其环结构中具有 5 或 6 个碳原子。环烷基包括“未取代的环烷基”和“取代的环烷基”两者,后者是指在其环结构中的一个或多个碳上的氢被取代。此类取代基可包括例如烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸酯基、羧酸基团、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷硫基羰基、

烷氧基、氰基、氨基（包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基）、酰基氨基（包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基）、脞基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亚磺酰基、磺酸酯基、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基或芳族或杂芳族部分。

[0122] 术语“杂环基”或“杂环基团”包括闭环结构，例如 3 元-10 元、或 4 元-7 元环，这些环含一个或多个杂原子。“杂原子”包括除碳或氢以外的任何元素的原子。杂原子的实例包括氮、氧或硫。

[0123] 杂环基可为饱和或不饱和的，且包括吡咯烷、吡嗪、嘧啶、氧杂环戊烷 (oxolane)、1,3- 二氧戊环、硫杂环戊烷 (thiolane)、四氢呋喃、四氢吡喃、哌啶、哌嗪、吡咯烷、吗啉、内酯、内酰胺例如 2- 吡啶酮和吡咯烷酮、磺内酰胺和磺内酯。杂环基例如吡咯和呋喃可具有芳族特性。它们包括稠合的环结构例如喹啉和异喹啉。杂环基的其它实例包括吡啶和嘌呤。杂环可在一个或多个位置被如上所述的此类取代基取代，例如卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸酯基、羧酸基团、烷基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、氰基、氨基（包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基）、酰基氨基（包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基）、脞基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、磺酸酯基、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基或芳族或杂芳族部分。杂环基也可在一个或多个组成原子上被以下基团取代：例如低级烷基、低级烯基、低级烷氧基、低级烷硫基、低级烷基氨基、低级烷基羧基、硝基、羟基、 $-\text{CF}_3$ 或 $-\text{CN}$ 等。

[0124] 术语“烷硫基”包括含与硫原子连接的烷基的化合物或部分。烷硫基可被以下基团取代：例如烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸酯基、羧酸基团、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、氰基、氨基（包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基）、酰基氨基（包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基）、脞基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亚磺酰基、磺酸酯基、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基或芳族或杂芳族部分。

[0125] 术语“羰基”或“羧基”包括化合物和部分，该化合物和部分含通过双键与氧原子连接的碳。含羰基的部分的实例包括但不限于醛、酮、羧酸、酰胺、酯、酸酐等。

[0126] 术语“硫代羰基”或“硫代羧基”包括化合物和部分，该化合物和部分含通过双键与硫原子连接的碳。

[0127] 术语“羟基”或“羟基 (hydroxyl)”包括具有 $-\text{OH}$ 或 $-\text{O}^-$ 的基团。

[0128] 术语“卤素”包括氟、溴、氯、碘等。术语“全卤代”通常是指其中所有氢被卤素原子取代的部分。

[0129] 术语“C1-C6”包括 1-6 个碳原子 (C1、C2、C3、C4、C5 或 C6)。术语“C2-C6”包括 2-6 个碳原子 (C2、C3、C4、C5 或 C6)。术语“C3-C6”包括 3-6 个碳原子 (C3、C4、C5 或 C6)。术语“C3-C8”包括 3-8 个碳原子 (C3、C4、C5、C6、C7 或 C8)。术语“C5-C8”包括 5-8 个碳原子 (C5、C6、C7 或 C8)。

[0130] 应指出，具有不饱和价的任何杂原子或碳原子假定具有满足化合价的氢原子。

[0131] 本文中所述化合物可具有不对称中心。可将含有不对称取代的原子的本发明化合物分离为旋光性或外消旋形式。本领域中已知如何制备旋光性形式,例如通过拆分外消旋形式或由旋光性原料合成制备。烯烃的多种几何异构体、C=N 双键等也可存在于本文中所述化合物,本发明考虑所有此类稳定的异构体。描述了本发明化合物的顺式和反式几何异构体,可将它们分离为异构体混合物或分离的异构体形式。结构的所有手性、非对映体、外消旋和几何异构体形式将包括在本发明内,除非特别说明特殊的立体化学或异构体形式。还认为所示或所述化合物的所有互变异构体为本发明的一部分。

[0132] 因此可以理解,除另有说明外,由这种不对称产生的异构体(例如所有对映体和非对映体)包括在本发明范围内。此类异构体可通过经典分离技术和立体化学控制的合成,以基本上纯的形式得到。另外,在本申请中论述的结构和其它化合物和部分也包括其所有互变异构体。适当时,烯烃可包括 E- 或 Z- 几何构型。

[0133] 本文中使用的术语“取代的”表示指定原子上的任何一个或多个氢被选自指定基团的基团取代,条件是不超过指定原子的正常价和该取代导致稳定的化合物。当取代基为酮基(即=O)时,则原子上的 2 个氢被取代。芳族部分上不存在酮基取代基。本文中使用的环双键为在两个相邻环原子之间形成的双键(例如 C=C、C=N 或 N=N)。“稳定的化合物”和“稳定的结构”将表示足够稳定以致从反应混合物中以有效纯度分离,并配制为有效治疗药物后仍然存在的化合物。

[0134] 当与取代基连接的键显示穿过连接环中两个原子的键时,则这种取代基可与环中任何原子结合。当取代基列出,但未标出通过其该取代基与给定式的化合物的其余部分结合的原子时,则这种取代基可通过这种取代基中任何原子结合。可允许取代基和/或变量的组合,但仅在此类组合导致稳定的化合物的条件下。

[0135] 在本说明书中,除上下文中另有清楚的说明外,单数形式也包括复数形式。

[0136] 2. 化合物的合成

[0137] 本发明还提供式 I 化合物的合成方法。在一个实施方案中,本发明提供按照以下流程的化合物合成方法和实施例中所示方案。

[0138] 在本说明书全文中,在描述组合物具有、包括或含有特定组分时,考虑该组合物的实施方案也可基本上由或由所述组分组成。类似的,在描述方法或工艺具有、包括或含有特定工艺步骤时,该方法也可包括基本上由或由所述处理步骤组成的实施方案。另外,应理解,只要本发明仍然可操作,步骤次序或进行某些操作的次序无关紧要。另外,可同时进行两个或多个步骤或操作。

[0139] 本发明合成方法可允许多种官能团存在,因此可使用各种取代的原料。所述方法通常在或接近整个工艺的末端提供需要的最终化合物,尽管在某些情况下可能需要进一步将化合物转化为其药学上可接受的盐、酯或前药。

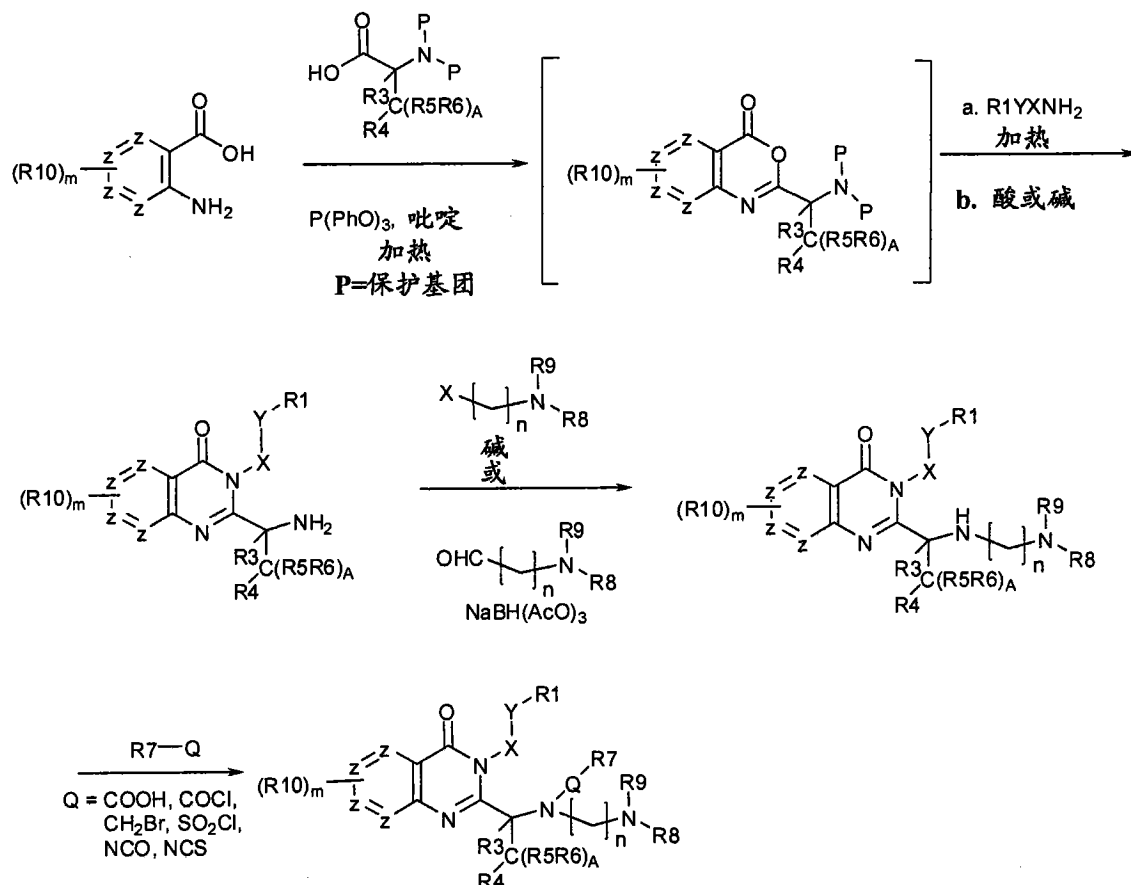
[0140] 可按多种方法制备本发明化合物,其中的一些方法在本领域中已知。一般而言,可通过使用标准合成方法和程序,由市售原料、文献中已知化合物或容易制备的中间体制备本发明化合物,该标准合成方法和程序为本领域技术人员所已知,或对于熟练的技术人员来讲根据本文中的教授将是显而易见的。可从有关科学文献或本领域标准教材得到有机分子制备和官能团转化和修饰的标准合成方法和程序。尽管不限于任何一个或几个来源,但经典教材例如 Smith, M. B. ; March, J. March's Advanced Organic Chemistry : Reactions,

Mechanisms, and Structure, 5th ed.; John Wiley & Sons: New York, 2001; 和 Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed.; John Wiley & Sons: New York, 1999 有用并被公认为本领域技术人员已知的有机合成的参考教材, 这些文献通过引用结合到本文中。以下合成方法的描述用于举例说明, 但不限制本发明化合物的通用制备方法。

[0141] 具有通式 (I) 的本发明化合物可按照以下流程, 由一种或多种市售原料制备, 所述市售原料可用文献方法制备。这些流程显示本发明代表性化合物的制备。

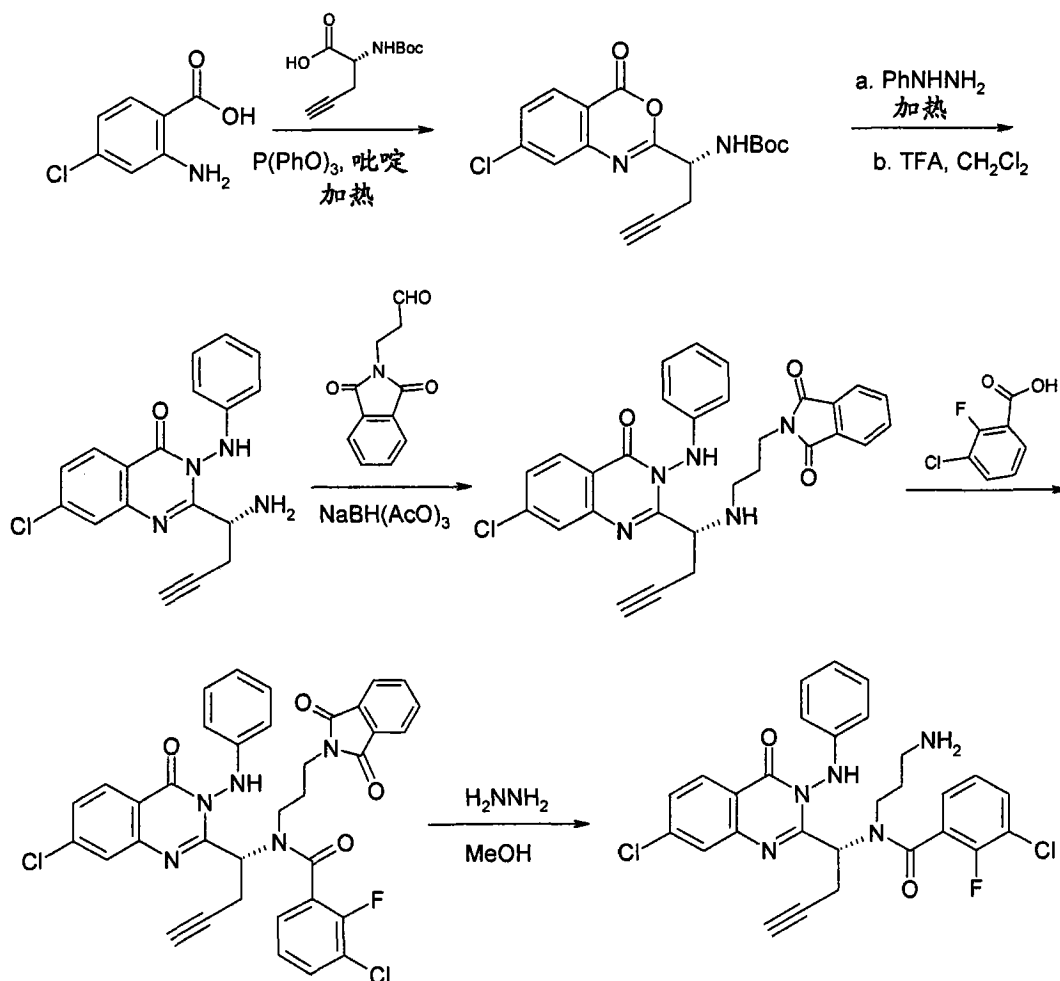
[0142] 通用流程 1

[0143]



[0144] 流程 2

[0145]



[0146] 可用流程 1 和 2 中所示反应, 制备本发明式 I 化合物。

[0147] 本发明包括的化合物可按照该方法或不背离本发明宗旨或必要特征的其他合成方法制备。在化合物的等同含义和范围内的所有改变将包括在本文中。因此, 预计本领域普通技术人员会知晓如何改变本文中所述合成流程, 以在化合物上得到需要的取代方式, 得到增加的或减少的产物收率, 使反应副产物最少, 消除危险或毒性化学反应物的使用, 和/或得到需要的产物量 (例如用于商业化制备的放大反应规模) 等。

[0148] 本发明还提供化合物, 该化合物通过本文中公开的合成方法, 例如实施例中公开的那些方法中的一种制备。

[0149] 3. 治疗方法

[0150] 本发明还提供在哺乳动物中治疗细胞增殖性疾病的方法, 该方法包括给予需要这种治疗的哺乳动物治疗有效量的式 I 化合物。本发明还提供式 I 化合物在制备可用于治疗细胞增殖性疾病的药物中的用途。在一个实施方案中, 本发明提供在哺乳动物中治疗癌症或癌前病症的方法, 该方法包括给予需要这种治疗的哺乳动物治疗有效量的式 I 化合物。哺乳动物可以为任何哺乳动物, 例如人、灵长目动物、小鼠、大鼠、狗、猫、母牛、马、猪。例如, 哺乳动物是人。

[0151] 按在哺乳动物中治疗细胞增殖性疾病但不影响该哺乳动物的正常细胞的方法, 使用有效量的式 I 化合物。例如, 按通过在癌细胞中诱导细胞死亡但不影响该哺乳动物的正常细胞, 来在哺乳动物中治疗癌症的方法, 使用治疗有效量的式 I 化合物。可通过调亡或细

胞坏死机理致使细胞死亡。在另一个实例中,给予治疗有效量的式 I 化合物后,在异常增殖细胞中诱导细胞死亡,但在正常细胞中不诱导细胞死亡。

[0152] 本发明还提供在哺乳动物中预防细胞增殖性疾病的方法,该方法包括给予哺乳动物治疗有效量的式 I 化合物。本发明还提供式 I 化合物在制备可用于预防细胞增殖性疾病的药物中的用途。在一个实施方案中,本发明提供在哺乳动物中预防癌症的方法,该方法包括给予需要这种治疗的哺乳动物治疗有效量的式 I 化合物。

[0153] 可按药用组合物形式例如本文中所述形式给予本发明化合物。

[0154] 本文中使用的“患者”可以是任何哺乳动物,例如人、灵长目动物、小鼠、大鼠、狗、猫、母牛、马、猪、绵羊、山羊、骆驼。在优选的方面,患者是人。

[0155] 本文中使用的“有需要的患者”是患有细胞增殖性疾病的患者,或相对于普通群体具有增加的发展为细胞增殖性疾病风险的患者(例如诊断为具有遗传性或环境风险因素的患者)。在一个方面,有需要的患者具有癌前病症。在优选的方面,有需要的患者患有癌症。

[0156] 本文中使用的术语“细胞增殖性疾病”是指其中细胞生长失控和/或异常生长可导致有害病症或疾病发展的病症,该病症可以为癌性或非癌性,例如银屑病。本文中使用的术语“银屑病”是指涉及角化细胞过度增殖、炎性细胞浸润和细胞因子交替的病症。

[0157] 在一个实施方案中,细胞增殖性疾病为癌症。本文中使用的术语“癌症”包括实体瘤,例如肺癌、乳腺癌、结肠癌、卵巢癌、前列腺癌、恶性黑素瘤、非黑素瘤皮肤癌;和血液系统肿瘤和/或恶性瘤例如儿童白血病和淋巴瘤、多发性骨髓瘤、霍奇金病、淋巴和皮肤源的淋巴瘤;急性和慢性白血病例如急性成淋巴细胞白血病、急性髓细胞或慢性髓细胞白血病、浆细胞瘤、淋巴样瘤和与 AIDS 有关的癌症。

[0158] 除银屑病外,可用本发明组合物治疗的增殖性疾病的类型为表皮和皮样囊肿、脂肪瘤、腺瘤、毛细和皮肤血管瘤、淋巴管瘤、疣状痣、急胎瘤、肾瘤、肌纤维母细胞瘤、骨成形瘤和其它发育异常块状物(dysplastic masses)等。在一个实施方案中,增殖性疾病包括发育不良等疾病。

[0159] 本文中使用的“单一疗法”是指给予有需要的患者单一活性或治疗化合物。优选,单一疗法将涉及给予治疗有效量的活性化合物。例如,给予需要癌症治疗的患者根据本发明实施方案的化合物或其药学上可接受的盐、前药、代谢物、类似物或衍生物的癌症单一疗法。单一疗法可与联合疗法相反,在联合疗法中给予多种活性化合物的组合,优选该组合中的各组分按治疗有效量存在。在一个方面,采用本发明化合物的单一疗法在引起需要的生物作用方面比联合疗法更有效。

[0160] 本文中使用的“治疗”描述为抵御疾病、病症或障碍目的而控制和照顾患者,包括给予本发明化合物以阻止症状或并发症发作、缓解症状或并发症,或消除疾病、病症或障碍。

[0161] 在一个方面,治疗癌症导致肿瘤体积减小。在另一方面,治疗癌症导致肿瘤体积减少。在另一方面,治疗癌症导致肿瘤数目减少。在另一方面,治疗癌症导致远离原发性肿瘤部位的其它组织或器官中转移损害的数目减少。在另一方面,与接受单独载体的群体相比,治疗癌症导致治疗的患者的群体的平均存活时间增加。在另一方面,与未治疗的患者群体相比,治疗癌症导致治疗的患者的群体的平均存活时间增加。在另一方面,与接受非本发明

化合物或其药学上可接受的盐、前药、代谢物、类似物或衍生物的药物单一疗法的群体相比,治疗癌症导致治疗的患者的群体的平均存活时间增加。在另一方面,与接受单独载体的群体相比,治疗癌症导致治疗的患者群体的死亡率降低。在另一方面,与未治疗的群体相比,治疗癌症导致治疗的患者群体的死亡率降低。在再一方面,与接受非本发明化合物或其药学上可接受的盐、前药、代谢物、类似物或衍生物的药物单一疗法的群体相比,治疗癌症导致治疗的患者群体的死亡率降低。在另一方面,治疗癌症导致肿瘤增长速度减缓。在另一方面,治疗癌症导致肿瘤再生长减少。

[0162] 在另一方面,治疗或预防细胞增殖性疾病导致细胞增殖速度减缓。在另一方面,治疗或预防细胞增殖性疾病导致增殖细胞比例减小。在另一方面,治疗或预防细胞增殖性疾病导致细胞增殖面积或区域范围缩小。在另一方面,治疗或预防细胞增殖性疾病导致具有异常表现或形态的细胞数目或比例减少。

[0163] 在其他方面,可将本发明化合物或其药学上可接受的盐、代谢物、类似物或衍生物与化疗药物联合给予。本领域普通技术人员已知具有抗细胞增殖性疾病活性的示例性化疗药物,它们可在参考教材例如 Physician' s Desk Reference, 第 59 版, Thomson PDR(2005) 中找到。例如,化疗药物可以是紫杉烷、芳香酶抑制剂、蒽环霉素、微管靶向药物、拓扑异构酶毒药物、靶向单克隆或多克隆抗体、分子靶标或酶抑制剂(例如激酶抑制剂),或胞苷类似物药物。在优选的方面,化疗药物可以是但不限于他莫昔芬、雷洛昔芬、阿那曲唑、依西美坦、来曲唑、顺铂、卡铂、**TAXOL[®]**(紫杉醇)、环磷酰胺、洛伐他汀、含羞草氨酸、**GEMZAR[®]**(吉西他滨 HCl)、阿糖胞苷、5-氟尿嘧啶(5-FU)、甲氨蝶呤(MTX)、**TAXOTERE[®]**(多西他赛)、**ZOLADEX[®]**(戈舍瑞林)、长春新碱、长春碱、诺考达唑、替尼泊苷、依托泊苷、埃博龙、诺维本、喜树碱、道诺霉素、放线菌素 D、米托蒽醌、安吡啶、柔红霉素(多柔比星)、表柔比星、伊达比星或**GLEEVEC[®]**(伊马替尼)、**IRESSA[®]**(吉非替尼)、**TARCEVA[®]**(厄洛替尼)、**NEXAVAR[®]**(索拉非尼)、**SUTENT[®]**(苹果酸舒尼替尼)、**HERCEPTIN[®]**(曲妥单抗)、**RITUXAN[®]**(利妥昔单抗)、**ERBITUX[®]**(西妥昔单抗)、**AVASTIN[®]**(贝伐单抗)或在 http://www.cancer.org/docroot/cdg/cdg_0.asp 中列举的药物。在另一方面,化疗药物可以为细胞因子例如 G-CSF(粒细胞集落刺激因子)。在另一方面,可将本发明化合物或其药学上可接受的盐、代谢物、类似物或衍生物与放疗联合给予。在又另一方面,可将本发明化合物或其药学上可接受的盐、代谢物、类似物或衍生物与标准化疗联合药物例如但不限于 CMF(环磷酰胺、甲氨蝶呤和 5-氟尿嘧啶)、CAF(环磷酰胺、柔红霉素和 5-氟尿嘧啶)、AC(柔红霉素和环磷酰胺)、FEC(5-氟尿嘧啶、表柔比星和环磷酰胺)、ACT 或 ATC(柔红霉素、环磷酰胺和紫杉醇),或 CMFP(环磷酰胺、甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶和泼尼松)联合给予。

[0164] 4. 药用组合物和制剂

[0165] 所公开化合物的“药学上可接受的盐”或“盐”是含离子键的该公开化合物的产物,通常通过使公开的化合物与适合给予患者的酸或碱反应制备。药学上可接受的盐可包括但不限于酸加成盐,包括盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、烷基磺酸盐、芳基磺酸盐、乙酸盐、苯甲酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、乳酸盐和酒石酸盐;碱金属阳离子例如 Na、K、Li 盐;碱土金属盐例如 Mg 或 Ca 盐,或有机胺盐。

[0166] “药用组合物”是含适合给予患者形式的所公开化合物的制剂。在一个实施方案中,药用组合物为散装或单位剂型。单位剂型为多种形式中的任何一种,包括例如胶囊剂、IV 包、片剂、在气雾剂吸入器上的单一泵或小瓶。在组合物的单位剂量中,活性成分的量(例如所公开的化合物或其盐的制剂)为有效量,并随所涉及的具体治疗改变。本领域技术人员会意识到,有时必需对剂量常规改变,这种改变取决于患者的年龄和状况。剂量还取决于给药途径。考虑多种途径,包括口服、肺、直肠、肠胃外、透皮、皮下、静脉内、肌内、腹膜内、鼻内等。用于局部或透皮给予本发明化合物的剂型包括散剂、喷雾剂、软膏剂、糊剂、霜剂、洗剂、凝胶剂、溶液剂、贴剂、可生物降解的植入剂和吸入剂。在一个实施方案中,在无菌条件下,将活性化合物与药学上可接受的载体和需要的任何防腐剂、缓冲剂或抛射剂混合。

[0167] 本发明还提供药物制剂,其含式 I 化合物和组合应用的至少一种药学上可接受的赋形剂或载体。本文中使用的“药学上可接受的赋形剂”或“药学上可接受的载体”将包括与给药配伍的任何和所有溶剂、分散介质、包衣剂、抗菌剂和抗真菌剂、等渗和吸收延迟剂等。在“Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第 20 版,”Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA. 中描述了合适的载体,其内容通过引用结合到本文中。此类载体或稀释剂的实例包括但不限于水、盐水、林格氏液、葡萄糖溶液和 5% 人血清白蛋白。也可使用脂质体和非水溶媒例如非挥发油。在本领域中熟知这种介质和试剂在药物活性物质中的用途。除任何常规介质或试剂不与活性化合物配伍外,考虑其在组合物中的用途。也可将辅助活性化合物掺入组合物中。

[0168] 在 PCT 国际申请 PCT/US02/24262(W003/011224)、美国专利申请公布号 2003/0091639 和美国专利申请公布号 2004/0071775 中公开了配制的方法,各专利通过引用结合到本文中。

[0169] 式 I 化合物以合适的剂型给予,所述剂型通过按照常规方法,使治疗有效量(例如通过抑制肿瘤生长、杀灭肿瘤细胞、治疗或预防细胞增殖性疾病等,足以达到期望疗效的有效水平)的式 I 化合物(作为活性成分)与标准药物载体或稀释剂混合(即通过制备本发明的药用组合物)制备。这些方法可涉及混合、制粒和压缩或适当时将成分溶解,得到需要的制剂。在另一个实施方案中,治疗有效量的式 I 化合物以不含标准药物载体或稀释剂的合适剂型给予。

[0170] 药学上可接受的载体包括固体载体例如乳糖、石膏粉、蔗糖、滑石粉、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸镁、硬脂酸等。示例性液体载体包括糖浆、花生油、橄榄油、水等。类似的,载体或稀释剂可包括本领域已知的时间延迟材料,例如单独或与蜡联合的甘油单硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基丙烯酸甲酯等。例如本领域中已知的其它填充剂、赋形剂、矫味剂和其它添加剂也可包含在本发明药用组合物中。

[0171] 含本发明活性化合物的药用组合物可按照通常已知的方法制备,例如通过常规混合、溶解、制粒、糖锭剂制备、研磨、乳化、封囊化、包埋或冻干方法。可按常规方法,用一种或多种生理上可接受的载体包括赋形剂和 / 或辅料配制药用组合物,所述赋形剂和 / 或辅料有利于将活性化合物加工成为可药用的制剂。自然,合适的制剂取决于选择的给药途径。

[0172] 可按目前用于化疗治疗的多种熟知方法,将本发明化合物或药用组合物给予患者。例如,为治疗癌症,可将本发明化合物直接注射进肿瘤、注射进血流或体腔内,或口服或用贴剂通过皮肤施用。为治疗银屑病,全身给药(例如经口给予)或局部给予皮肤感染的

区域为优选的给药途径。选择的剂量应足以达到有效治疗,但不能太高以免造成不能接受的副作用。应在治疗期间和治疗后的合理时间紧密监测患者的疾病病情(例如癌症、银屑病等)和健康的状态。

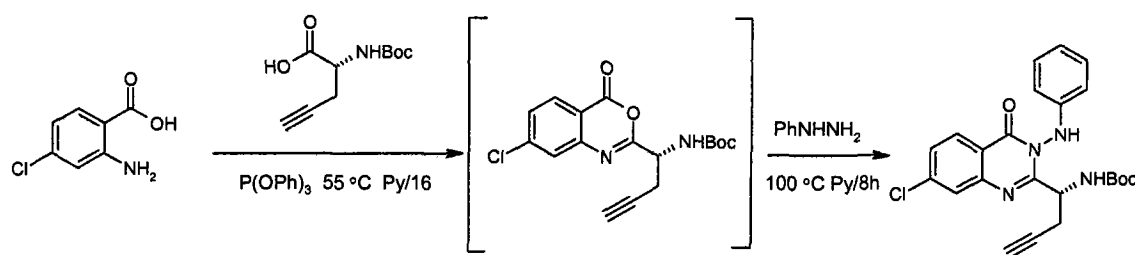
实施例

[0173] 以下提供实施例,以进一步举例说明本发明的不同特征。这些实施例也举例说明实施本发明的有效方法。这些实施例不限制要求保护的发明。

[0174] 实施例 1:通用方法 A:N-(3-氨基-丙基)-3-氯-N-[(R)-1-(7-氯-4-氧代-3-苯基氨基-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-丁-3-炔基]-2-氟-苯甲酰胺(1)的合成

[0175] 通用方法 A, 步骤 1:[(R)-1-(7-氯-4-氧代-3-苯基氨基-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-丁-3-炔基]-氨基甲酸叔丁酯

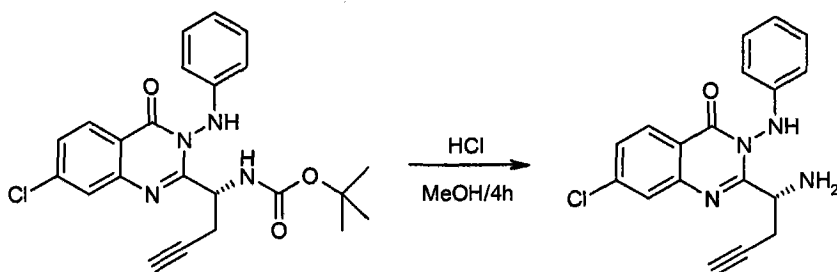
[0176]



[0177] 向 (R)-2-叔-丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸 (5.0g, 23.5mmol) 在无水吡啶 (20ml) 中的混合物加入 2-氨基-4-氯-苯甲酸 (4.03g, 23.5mmol) 和亚磷酸三苯酯 (7.40ml)。然后将反应混合物在 55°C 下加热 16h。向该混合物加入苯肼 (2.8ml, 28.2mmol)。将得到的混合物在 100°C 下搅拌 8h。将溶剂除去后,残渣经闪柱(己烷-20%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到 [(R)-1-(7-氯-4-氧代-3-苯基氨基-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-丁-3-炔基]-氨基甲酸叔丁酯 (5.5g, 53.4%), 为灰白色固体。M. p. 155-157°C。[LC-MS]: 439[M+H]。400MHz¹H NMR:(DMSO-d₆) δ 9.21 和 9.0(s, s, 1H, 旋转异构体), 8.08(m, 1H), 7.81(m, 1H), 7.60(dd, J = 2.0, 6.4Hz, 1H), 7.31-7.18(m, 3H), 6.89-6.67(m, 3H), 5.14-4.97(m, br, 1H), 2.86(m, br, 2H), 2.25(m, 1H), 1.32(s, 9H)。

[0178] 实施例 2:通用方法 A, 步骤 2:2-((R)-1-氨基-丁-3-炔基)-7-氯-3-苯基氨基-3H-喹唑啉-4-酮

[0179]

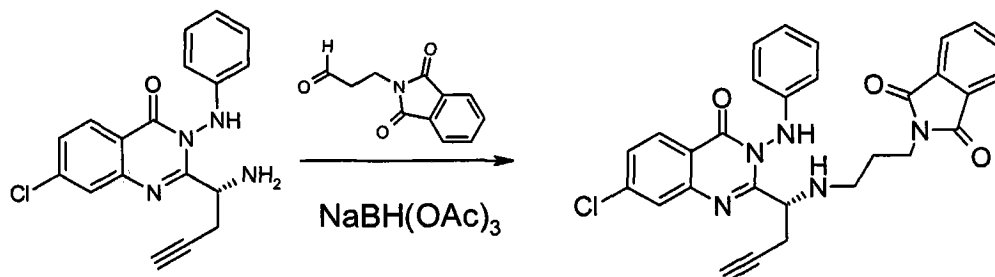


[0180] 向 (R)-[1-(7-氯-4-氧代-3-苯基氨基-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-丁-3-炔基]-氨基甲酸叔丁酯 (5.35g, 12.2mmol) 在甲醇 (65ml) 中的混合物中加入 HCl 的二噁烷溶液 (4M, 20ml)。将得到的溶液搅拌,用 HPLC/LCMS 监测反应完全。然后将溶剂除去,将混合物用乙醚研磨,得到 2-((R)-1-氨基-丁-3-炔基)-7-氯-3-苯基氨基-3H-喹唑啉-4-酮

(4.60g, 100%), 为灰白色固体。M. p. 175-180°C。LCMS :m/e 339[M+H]. ¹H NMR : (DMSO d₆) δ 9.27(s, 1H), 8.73(s, br, 3H), 8.15(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.79(d, J = 2.0Hz, 1H), 7.70(dd, J = 2.0 和 8.4Hz, 1H), 7.32(t, J = 8.0Hz, 2H), 6.92(t, J = 7.6Hz, 1H), 6.68(m, 2H), 4.90, 4.58(m, 1H, 旋转异构体), 3.18(m, 1H), 3.08(m, 2H).

[0181] 实施例 3:通用方法 A, 步骤 3:2-{3-[(R)-1-(7-氯-4-氧代-3-苯基氨基-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)]-丁-3-炔基氨基]-丙基}-异吲哚-1,3-二酮

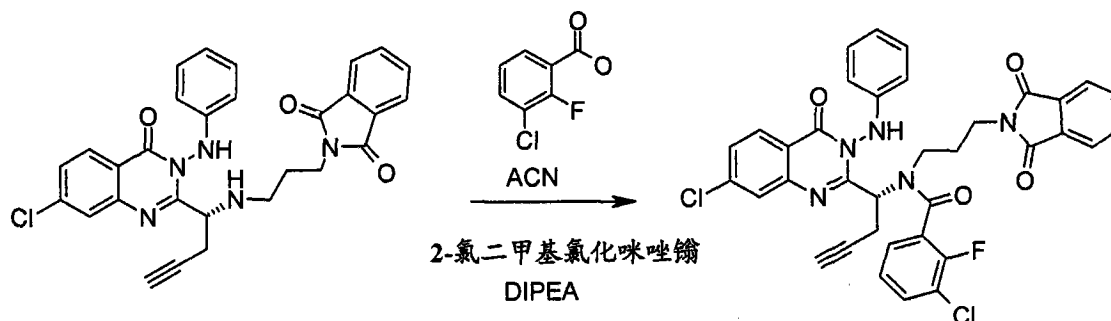
[0182]



[0183] 向 (R)-1-(1-氨基-丁-3-炔基)-7-氯-3-苯基氨基-3H-喹唑啉-4-酮 (4.60g, 12.2mmol) 和二异丙基乙胺 (DIPEA) (5.5ml) 在二氯甲烷 (60ml) 中的混合物中依次加入 3-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-丙醛 (2.45g, 12.1mmol) 的二氯乙烷 (10ml) 溶液、三乙酰氧基硼氢化钠溶液 (NaBH(OAc)₃) (0.25M 的二氯乙烷溶液, 100ml)。将反应混合物在室温下搅拌, 通过 HPLC/MS 监测反应进程。反应完成后, 加入饱和碳酸钠溶液 (100ml)。将得到的有机层收集, 用盐水溶液洗涤。将溶剂除去, 残渣经闪柱纯化, 得到 2-{3-[(R)-1-(7-氯-4-氧代-3-苯基氨基-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)]-丁-3-炔基氨基]-丙基}-异吲哚-1,3-二酮 (6.1g, 95%), 为灰白色固体。M. p. 78-80°C。LCMS :m/e 526[M+H]. ¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 9.09(s, br, 1H), 8.07(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.74(m, 1H), 7.83-7.76(m, 5H), 7.58(dd, J = 8.8 和 2.0Hz, 1H), 7.17(t, J = 7.6Hz, 2H), 6.83(brm, 1H), 6.65(m, 2H), 4.1 和 4.0(s, s, br, 1H, 旋转异构体), 3.6(t, J = 6.8Hz, 2H), 2.75(s, br, 1H), 2.67-2.52(brm, 2H), 2.35(brm, 2H), 1.67(brm, 2H).

[0184] 实施例 4:通用方法 A, 步骤 4:3-氯-N-[(R)-1-(7-氯-4-氧代-3-苯基氨基-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)]-丁-3-炔基]-N-[3-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)]-丙基]-2-氟-苯甲酰胺.

[0185]

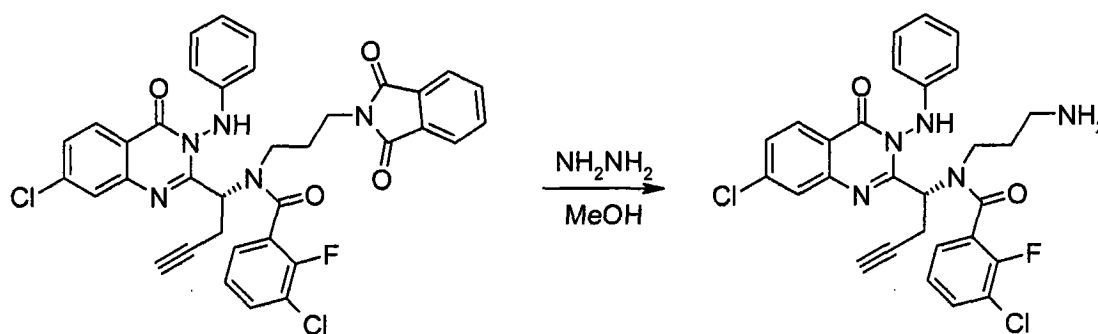


[0186] 向 3-氯-2-氟-苯甲酸 (3.2g, 18.3mmol) 的乙腈 (30ml) 溶液中依次加入 2-氯-1,3-二甲基-4-咪唑吡啶 (DMC) (3.3g, 19.5mmol)、二异丙基乙胺 (6.8ml, 39mmol)。将得到的溶液在室温下搅拌 10min, 然后转移到烧瓶中, 该烧瓶在 2.5M 二异丙基乙胺的

乙腈溶液 (30ml) 中含有 (R)-2-{3-[1-(7-氯-4-氧代-3-苯基氨基-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-丁-3-炔基氨基]-丙基}-异吲哚-1,3-二酮 (6.1g)。将反应混合物在室温下搅拌,通过 HPLC/MS 监测反应进程。反应完成后,加入饱和碳酸钠溶液 (100ml)。将有机层收集,将水层用 EtOAc (2×50ml) 洗涤。将合并的有机层用盐水 (100ml) 洗涤,经硫酸钠干燥。将溶剂除去,将残渣在硅胶柱上分离,得到 3-氯-N-[(R)-1-(7-氯-4-氧代-3-苯基氨基-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-丁-3-炔基]-N-[3-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)丙基]-2-氟-苯甲酰胺,为灰白色固体 (7.6g, 96%)。M. p. 130-132°C。LCMS :m/e 682[M+H]。¹H NMR(CDCl₃) : δ 8.09 (m, 1H), 7.71 (m, 3H), 7.46 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.54 (m, 1H)。

[0187] 实施例 5:通用方法 A, 步骤 5 :N-(3-氨基-丙基)-3-氯-N-[(R)-1-(7-氯-4-氧代-3-苯基氨基-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-丁-3-炔基]-2-氟-苯甲酰胺 (1)

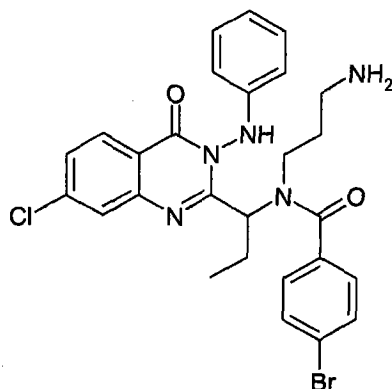
[0188]



[0189] 将 (R)-3-氯-N-[1-(7-氯-4-氧代-3-苯基氨基-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-丁-3-炔基]-N-[3-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-丙基]-2-氟-苯甲酰胺 (1.13g, 1.65mmol) 的甲醇 (10ml) 溶液用 N₂ 吹扫。向该溶液中加入肼 (110 μl)。然后将混合物在室温下搅拌,通过 HPLC/MS 监测反应进程。然后将反应混合物过滤,将滤液中的溶剂除去。残渣经闪柱纯化,得到 N-(3-氨基-丙基)-3-氯-N-[(R)-1-(7-氯-4-氧代-3-苯基氨基-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-丁-3-炔基]-2-氟-苯甲酰胺 (708mg, 91%), 为灰白色固体, M. p. 101-103°C。LCMS :m/e 552[M+H]。¹H NMR(CDCl₃) : δ 8.13 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 4.8 和 2.0Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.22 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.05 (t, J = 8.0Hz, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.84 (t, J = 7.2Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.2Hz, 1H), 6.48 (d, J = 7.2Hz, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.28 (br, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.02 (br, 1H), 2.59 (m, 2H), 2.30 (br, 1H), 2.02 (t, 2.4Hz, 1H), 1.36 (m, 2H)。

[0190] 实施例 6 :N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺基-7-氯-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基]-4-溴苯甲酰胺 (2)

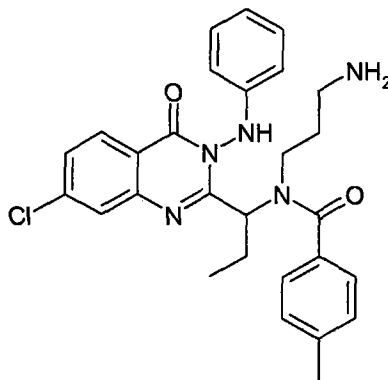
[0191]



[0192] 除用 N-Boc-DL-2-氨基丁酸代替 (R)-2-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸和用 4-溴苯甲酸代替通用方法 A 中所述 2-氟-3-氯苯甲酸外,按通用方法 A 所述合成该化合物。LCMS :m/e 570 [M+H].

[0193] 实施例 7 :N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺基-7-氯-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基]-4-甲基苯甲酰胺 (3)

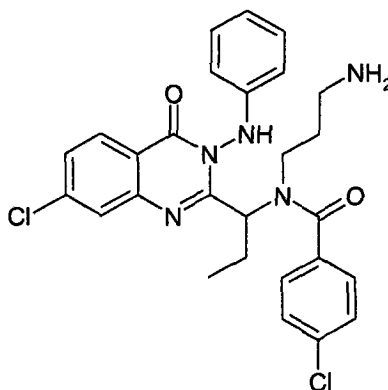
[0194]



[0195] 除用 N-Boc-DL-2-氨基丁酸代替 (R)-2-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸和用 4-甲基苯甲酸代替通用方法 A 中所述 2-氟-3-氯苯甲酸外,按通用方法 A 所述合成该产物。LCMS :m/e 505 [M+H].

[0196] 实施例 8 :N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺基-7-氯-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基]-4-氯苯甲酰胺 (4)

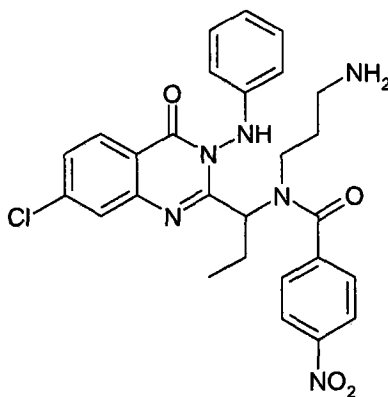
[0197]



[0198] 除用 N-Boc-DL-2-氨基丁酸代替 (R)-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸和用 4-氯苯甲酸代替通用方法 A 中所述 2-氟-3-氯苯甲酸外,按通用方法 A 所述合成该产物。LCMS :m/e 525 [M+H].

[0199] 实施例 9 :N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺基-7-氯-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基]-4-硝基苯甲酰胺 (5)

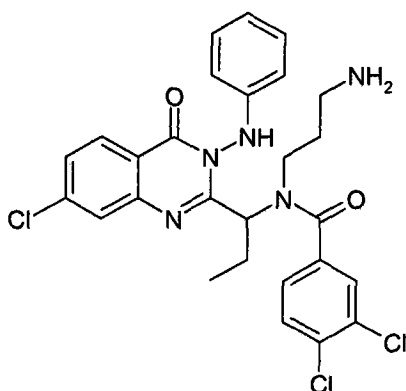
[0200]



[0201] 除用 N-Boc-DL-2-氨基丁酸代替 (R)-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸和用 4-硝基苯甲酸代替通用方法 A 中所述 2-氟-3-氯苯甲酸外,按通用方法 A 所述合成该产物。LCMS :m/e 536 [M+H].

[0202] 实施例 10 :N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺基-7-氯-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基]-3,4-二氯苯甲酰胺 (6)

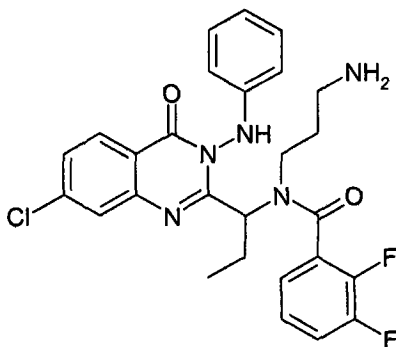
[0203]



[0204] 除用 N-Boc-DL-2-氨基丁酸代替 (R)-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸和用 3,4-二氯苯甲酸代替通用方法 A 中所述 2-氟-3-氯苯甲酸外,按通用方法 A 所述合成该化合物。LCMS :m/e 559 [M+H].

[0205] 实施例 11 :N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺基-7-氯-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基]-2,3-二氟苯甲酰胺 (7)

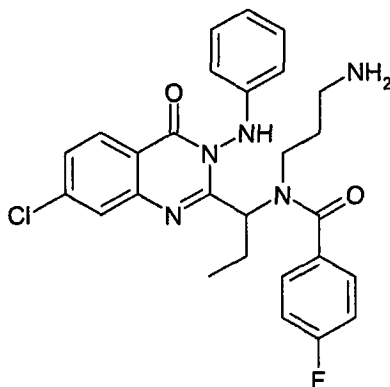
[0206]



[0207] 除用 N-Boc-DL-2-氨基丁酸代替 (R)-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸和用 2,3-二氟苯甲酸代替通用方法 A 中所述 2-氟-3-氯苯甲酸外,接通用方法 A 所述合成该化合物。LCMS :m/e 527 [M+H].

[0208] 实施例 12 :N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺基-7-氯-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基]-4-氟苯甲酰胺 (8)

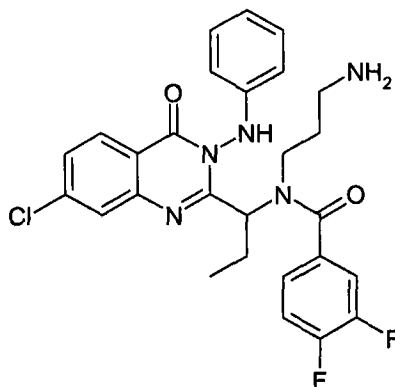
[0209]



[0210] 除用 N-Boc-DL-2-氨基丁酸代替 (R)-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸和用 4-氟苯甲酸代替通用方法 A 中所述 2-氟-3-氯苯甲酸外,按通用方法 A 所述合成该化合物。LCMS :m/e 509 [M+H].

[0211] 实施例 13 :N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺基-7-氯-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基]-3,4-二氟苯甲酰胺 (9)

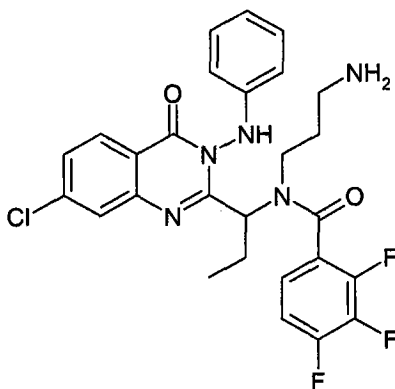
[0212]



[0213] 除用 N-Boc-DL-2-氨基丁酸代替 (R)-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸和用 3,4-二氟苯甲酸代替通用方法 A 中所述 2-氟-3-氯苯甲酸外,按通用方法 A 所述合成该化合物。LCMS :m/e 527 [M+H].

[0214] 实施例 14 :N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺基-7-氯-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基]-2,3,4-三氟苯甲酰胺 (10)

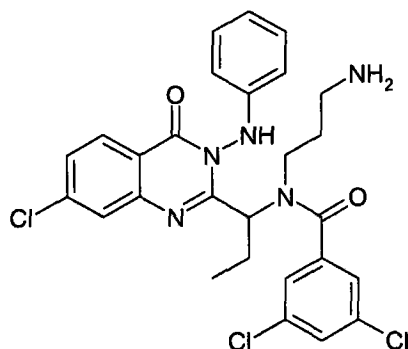
[0215]



[0216] 除用 N-Boc-DL-2-氨基丁酸代替 (R)-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸和用 2,3,4-三氟苯甲酸代替通用方法 A 中所述 2-氟-3-氯苯甲酸外,按通用方法 A 所述合成该化合物。LCMS :m/e 545[M+H].

[0217] 实施例 15 :N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺基-7-氯-4-氧代-3,4-二氢喹啶啉-2-基)丙基]-3,5-二氯苯甲酰胺 (11)

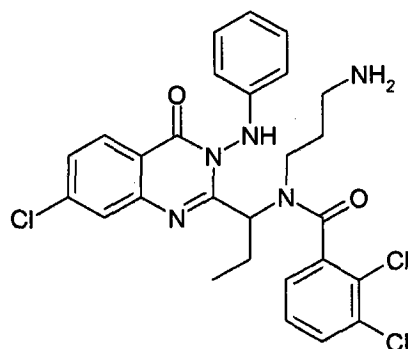
[0218]



[0219] 除用 N-Boc-DL-2-氨基丁酸代替 (R)-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸和用 3,5-二氯苯甲酸代替通用方法 A 中所述 2-氟-3-氯苯甲酸外,按通用方法 A 所述合成该化合物。LCMS :m/e 560[M+H].

[0220] 实施例 16 :N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺基-7-氯-4-氧代-3,4-二氢喹啶啉-2-基)丙基]-2,3-二氯苯甲酰胺 (12)

[0221]

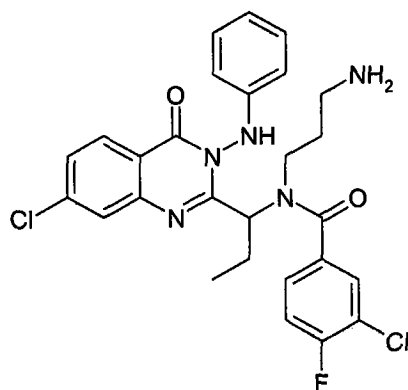


[0222] 除用 N-Boc-DL-2-氨基丁酸代替 (R)-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸和用 2,3-二氯苯甲酸代替通用方法 A 中所述 2-氟-3-氯苯甲酸外,按通用方法 A 所述合成该化合物。LCMS :m/e 560[M+H].

[0223] 实施例 17 :N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺基-7-氯-4-氧代-3,4-二氢喹啶啉

啉-2-基)丙基]-3-氯-4-氟苯甲酰胺(13)

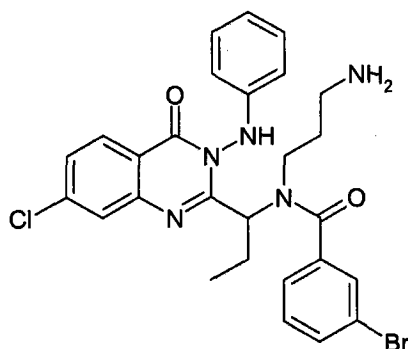
[0224]



[0225] 除用 N-Boc-DL-2-氨基丁酸代替 (R)-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸和用 3-氯-4-氟苯甲酸代替通用方法 A 中所述 2-氟-3-氯苯甲酸外,按通用方法 A 所述合成该化合物。LCMS :m/e 543[M+H].

[0226] 实施例 18 :N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺基-7-氯-4-氧代-3,4-二氢喹啉啉-2-基)丙基]-3-溴苯甲酰胺(14)

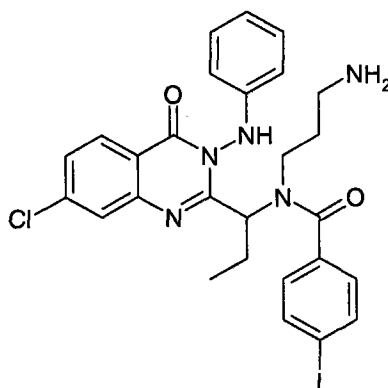
[0227]



[0228] 除用 N-Boc-DL-2-氨基丁酸代替 (R)-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸和用 3-溴苯甲酸代替通用方法 A 中所述 2-氟-3-氯苯甲酸外,按通用方法 A 所述合成该化合物。LCMS :m/e 570[M+H].

[0229] 实施例 19 :N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺基-7-氯-4-氧代-3,4-二氢喹啉啉-2-基)丙基]-4-碘苯甲酰胺(15)

[0230]

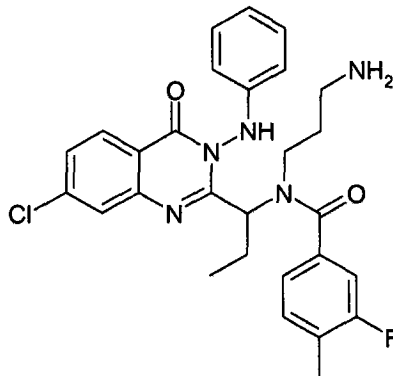


[0231] 除用 N-Boc-DL-2-氨基丁酸代替 (R)-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸和用 4-碘

苯甲酸代替通用方法 A 中所述 2- 氟 -3- 氯苯甲酸外,按通用方法 A 所述合成该化合物。
LCMS :m/e 617[M+H].

[0232] 实施例 20 :N-(3- 氨基丙基)-N-[1-(3- 苯胺基 -7- 氯 -4- 氧代 -3,4- 二氢喹唑啉 -2- 基) 丙基]-3- 氟 -4- 甲基苯甲酰胺 (16)

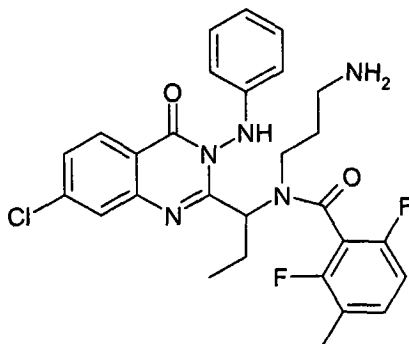
[0233]



[0234] 除用 N-Boc-DL-2- 氨基丁酸代替 (R)- 叔丁氧基羰基氨基 - 戊 -4- 炔酸和用 3- 氟 -4- 甲基苯甲酸代替通用方法 A 中所述 2- 氟 -3- 氯苯甲酸外,按通用方法 A 所述合成该化合物。LCMS :m/e 523[M+H].

[0235] 实施例 21 :N-(3- 氨基丙基)-N-[1-(3- 苯胺基 -7- 氯 -4- 氧代 -3,4- 二氢喹唑啉 -2- 基) 丙基]-2,6- 二氟 -3- 甲基苯甲酰胺 (17)

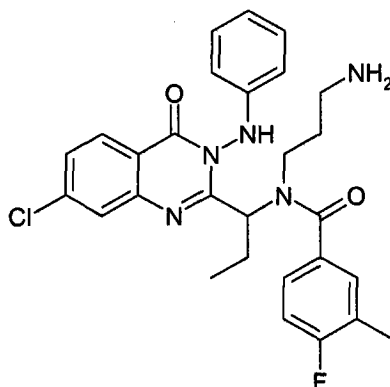
[0236]



[0237] 除用 N-Boc-DL-2- 氨基丁酸代替 (R)- 叔丁氧基羰基氨基 - 戊 -4- 炔酸和用 2, 6- 二氟 -3- 甲基苯甲酸代替通用方法 A 中所述 2- 氟 -3- 氯苯甲酸外,按“通用方法 A”所述合成该化合物。LCMS :m/e 541[M+H].

[0238] 实施例 22 :N-(3- 氨基丙基)-N-[1-(3- 苯胺基 -7- 氯 -4- 氧代 -3,4- 二氢喹唑啉 -2- 基) 丙基]-4- 氟 -3- 甲基苯甲酰胺 (18)

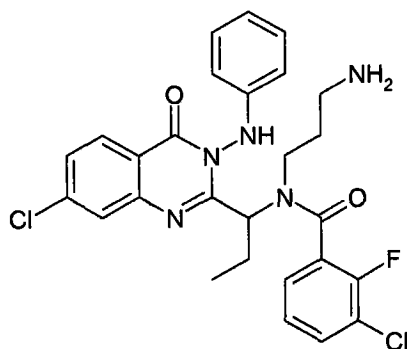
[0239]



[0240] 除用 N-Boc-DL-2-氨基丁酸代替 (R)-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸和用 4-氟-3-甲基苯甲酸代替通用方法 A 中所述 2-氟-3-氯苯甲酸外,按“通用方法 A”所述合成该化合物。LCMS :m/e 523[M+H].

[0241] 实施例 23 :N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺基-7-氯-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基]-3-氯-2-氟苯甲酰胺 (19)

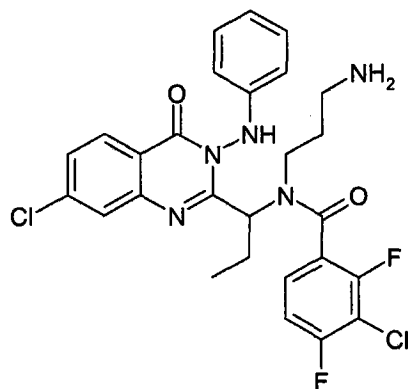
[0242]



[0243] 除用 N-Boc-DL-2-氨基丁酸代替通用方法 A 中所述 (R)-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸外,按“通用方法 A”所述合成该化合物。LCMS :m/e 543[M+H].

[0244] 实施例 24 :N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺基-7-氯-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基]-3-氯-2,4-二氟苯甲酰胺 (20)

[0245]

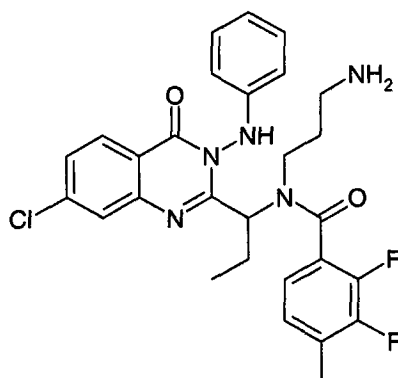


[0246] 除用 N-Boc-DL-2-氨基丁酸代替 (R)-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸和用 3-氯-2,4-二氟苯甲酸代替通用方法 A 中所述 2-氟-3-氯苯甲酸外,按“通用方法 A”所述合成该化合物。LCMS :m/e 561[M+H].

[0247] 实施例 25 :N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺基-7-氯-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉

啉-2-基)丙基]-2,3-二氟-4-甲基苯甲酰胺 (21)

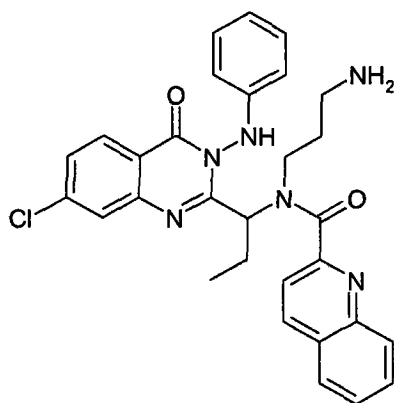
[0248]



[0249] 除用 N-Boc-DL-2-氨基丁酸代替 (R)-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸和用 2,3-二氟-4-甲基苯甲酸代替通用方法 A 中所述 2-氟-3-氯苯甲酸外,按“通用方法 A”所述合成该化合物。LCMS :m/e 541 [M+H].

[0250] 实施例 26 :N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺基-7-氯-4-氧代-3,4-二氢喹啉啉-2-基)丙基]喹啉-2-甲酰胺 (22)

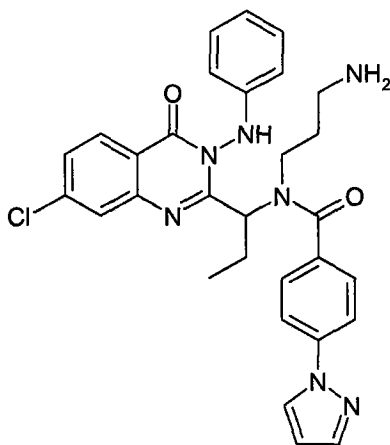
[0251]



[0252] 除用 N-Boc-DL-2-氨基丁酸代替 (R)-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸和用喹啉-2-甲酸代替通用方法 A 中所述 2-氟-3-氯苯甲酸外,按“通用方法 A”所述合成该化合物。LCMS :m/e 542 [M+H].

[0253] 实施例 27 :N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺基-7-氯-4-氧代-3,4-二氢喹啉啉-2-基)丙基]-4-(1H-吡唑-1-基)苯甲酰胺 (23)

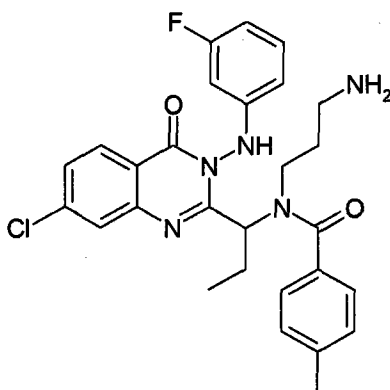
[0254]



[0255] 除用 N-Boc-DL-2-氨基丁酸代替 (R)-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸和用 4-吡唑-基苯甲酸代替通用方法 A 中所述 2-氟-3-氯苯甲酸外,按“通用方法 A”所述合成该化合物。LCMS :m/e 557 [M+H].

[0256] 实施例 28 :N-(3-氨基丙基)-N-(1-{7-氯-3-[(3-氟苯基)氨基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基}丙基)-4-甲基苯甲酰胺 (24)

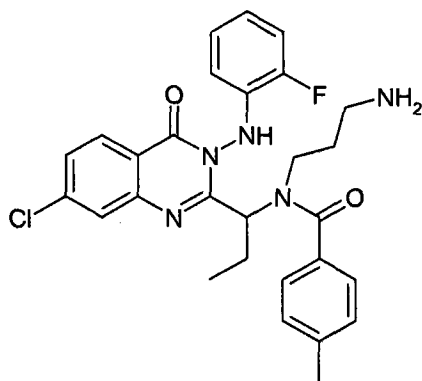
[0257]



[0258] 除用 3-氟苯肼代替苯肼,用 N-Boc-DL-2-氨基丁酸代替 (R)-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸,和用 4-甲基苯甲酸代替通用方法 A 中所述 2-氟-3-氯苯甲酸外,按“通用方法 A”所述合成该化合物。LCMS :m/e523 [M+H].

[0259] 实施例 29 :N-(3-氨基丙基)-N-(1-{7-氯-3-[(2-氟苯基)氨基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基}丙基)-4-甲基苯甲酰胺 (25)

[0260]

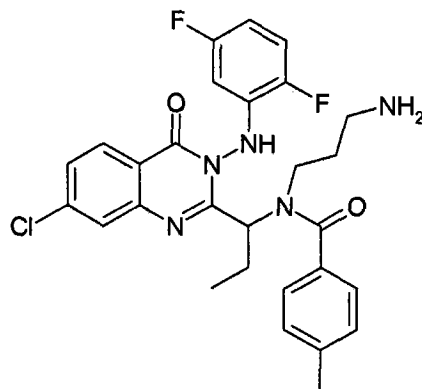


[0261] 除用 2-氟苯肼代替苯肼,用 N-Boc-DL-2-氨基丁酸代替 (R)-叔丁氧基羰基氨基

基-戊-4-炔酸,和用 4-甲基苯甲酸代替通用方法 A 中所述 2-氟-3-氯苯甲酸外,按“通用方法 A”所述合成该化合物。LCMS :m/e 523 [M+H].

[0262] 实施例 30 :N-(3-氨基丙基)-N-(1-{7-氯-3-[(2,5-二氟苯基)氨基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基}丙基)-4-甲基苯甲酰胺 (26)

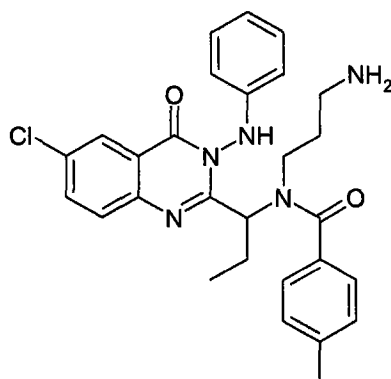
[0263]



[0264] 除用 2,5-二氟苯肼代替苯肼,用 N-Boc-DL-2-氨基丁酸代替 (R)-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸,和用 4-甲基苯甲酸代替通用方法 A 中所述 2-氟-3-氯苯甲酸外,按“通用方法 A”所述合成该化合物。LCMS :m/e 541 [M+H].

[0265] 实施例 31 :N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺基-6-氯-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基]-4-甲基苯甲酰胺 (27)

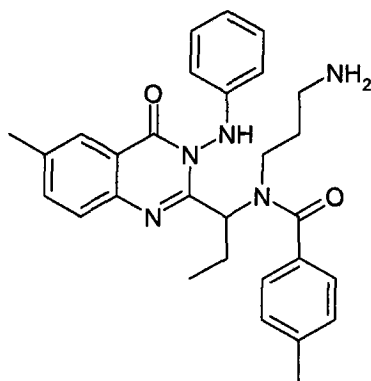
[0266]



[0267] 通过用 2-氨基-5-氯苯甲酸代替“通用方法 A”中所述 2-氨基-4-氯苯甲酸,和用 N-Boc-DL-2-氨基丁酸代替 (R)-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸以及用 4-甲基苯甲酸代替通用方法 A 中所述 2-氟-3-氯苯甲酸,合成该化合物。LCMS :m/e 505 [M+H].

[0268] 实施例 32 :N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺基-6-甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基]-4-甲基苯甲酰胺 (28)

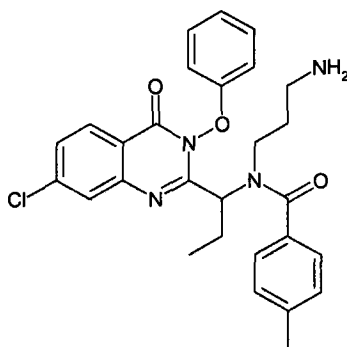
[0269]



[0270] 通过用 2-氨基-5-甲基苯甲酸代替“通用方法 A”中所述 2-氨基-4-氯苯甲酸, 和用 N-Boc-DL-2-氨基丁酸代替 (R)-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸, 以及用 4-甲基苯甲酸代替通用方法 A 中所述 2-氟-3-氯苯甲酸, 合成该化合物。LCMS :m/e 484[M+H].

[0271] 实施例 33 :N-(3-氨基丙基)-N-[1-(7-氯-4-氧代-3-苯氧基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基]-4-甲基苯甲酰胺 (29)

[0272]

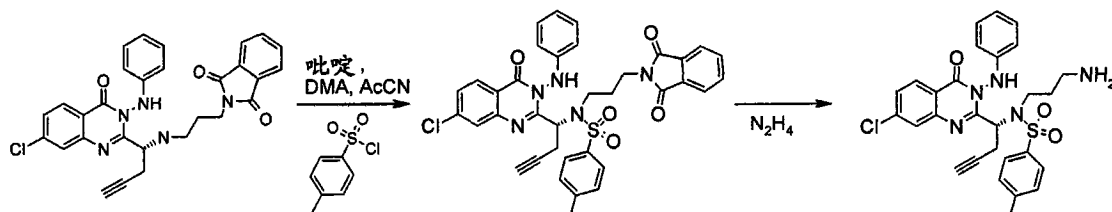


[0273] 通过用 O-苯基羟胺代替“通用方法 A”中所述苯肼, 用 N-Boc-DL-2-氨基丁酸代替 (R)-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸和用 4-甲基苯甲酸代替通用方法 A 中所述 2-氟-3-氯苯甲酸, 合成该化合物。LCMS :m/e 506[M+H].

[0274] 实施例 34 :通用方法 B

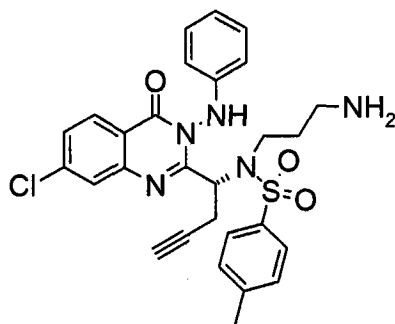
[0275] 将 2-{3-[(R)-1-(7-氯-4-氧代-3-苯基氨基-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-丁-3-炔基氨基]-丙基}-异吲哚-1,3-二酮磺酰化, 然后脱保护。

[0276]



[0277] 实施例 35 :N-(3-氨基-丙基)-N-[(R)-1-(7-氯-4-氧代-3-苯基氨基-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-丁-3-炔基]-4-甲基-苯磺酰胺 (30) 的合成

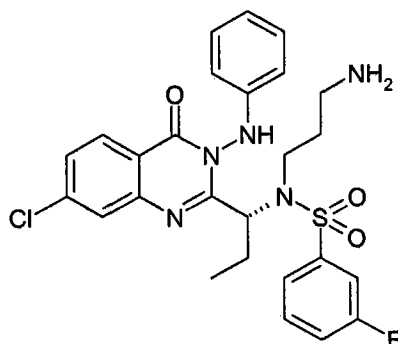
[0278]



[0279] 将 2-{3-[(R)-1-(7-氯-4-氧代-3-苯基氨基-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-丁-3-炔基氨基]-丙基}-异吲哚-1,3-二酮 (52.6mg, 0.10 μ mol) 的吡啶 (0.5mL) 溶液用相应磺酰氯 (在该情况下为 4-甲基苯磺酰氯, 0.25M 的 DMA/AcCN (1:1) 溶液, 0.5mL, 0.125 μ mol) 处理。将混合物在 45°C 下搅拌 24h。将溶剂减压除去。将残渣溶于 MeOH (1.0mL), 用肼 (0.25mL) 处理。将反应混合物在室温下搅拌 16h, 将溶剂减压除去。产物经反相层析纯化, 得到终产物。收率 (10.4mg, 20%)。LCMS :m/e 551 [M+H].

[0280] 实施例 36 :N-(3-氨基丙基)-N-[(1R)-1-(3-苯胺基-7-氯-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基]-3-氟苯磺酰胺 (31)

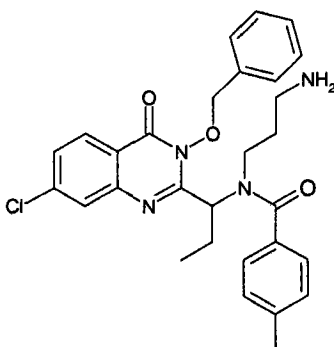
[0281]



[0282] 除用 N-Boc-D-2-氨基丁酸代替 (R)-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸和按通用方法 B 中所述使用 3-氟苯磺酰氯外, 按“通用方法 A”中所述合成该化合物。LCMS :m/e 545 [M+H].

[0283] 实施例 37 :N-(3-氨基丙基)-N-{1-[3-(苄氧基)-7-氯-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]丙基}-4-甲基苯甲酰胺 (32)

[0284]

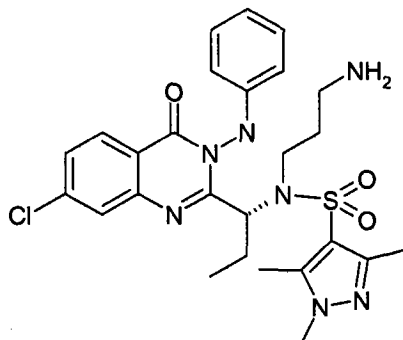


[0285] 除用 N-Boc-DL-2-氨基丁酸代替 (R)-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸和用 4-甲基苯甲酸代替通用方法 A 中所述 2-氟-3-氯苯甲酸外, 通过用 O-苄基羟胺代替“通用方法

A”中所述苯肼,合成该化合物。LCMS :m/e 520 [M+H].

[0286] 实施例 38 :N-(3-氨基丙基)-N-[(1R)-1-(3-苯胺基-7-氯-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基]-1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-磺酰胺 (33)

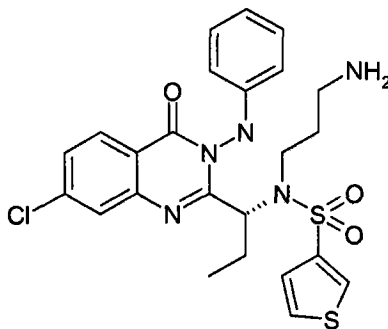
[0287]



[0288] 除用 N-Boc-D-2-氨基丁酸代替 (R)-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸和按通用方法 B 中所述使用 1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯外,按“通用方法 A”中所述合成该化合物。LCMS :m/e 559 [M+H].

[0289] 实施例 39 :N-(3-氨基丙基)-N-[(1R)-1-(3-苯胺基-7-氯-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基]噻吩-3-磺酰胺 (34)

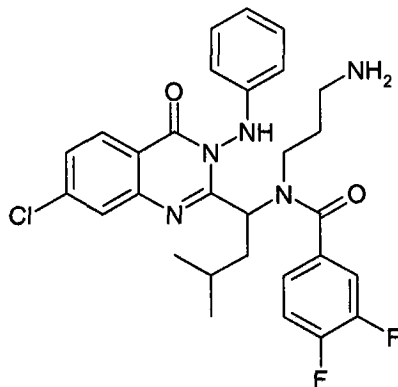
[0290]



[0291] 除用 N-Boc-D-2-氨基丁酸代替 (R)-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸和按通用方法 B 中所述使用噻吩-3-磺酰氯外,按“通用方法 A”中所述合成该化合物。LCMS :m/e 533 [M+H].

[0292] 实施例 40 :N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺基-7-氯-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-3-甲基丁基]-3,4-二氟苯甲酰胺 (35)

[0293]

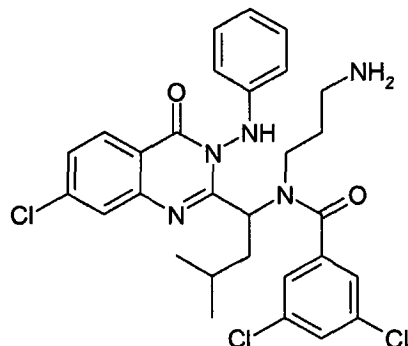


[0294] 除用 N-Boc-DL-亮氨酸代替 (R)-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸和用 3,4-二氟

苯甲酸代替通用方法 A 中所述 2- 氟 -3- 氯苯甲酸外,按通用方法 A 中所述合成该化合物。
LCMS :m/e 555 [M+H].

[0295] 实施例 41 :N-(3- 氨基丙基)-N-[1-(3- 苯胺基 -7- 氯 -4- 氧代 -3,4- 二氢喹唑啉 -2- 基)-3- 甲基丁基]-3,5- 二氯苯甲酰胺 (36)

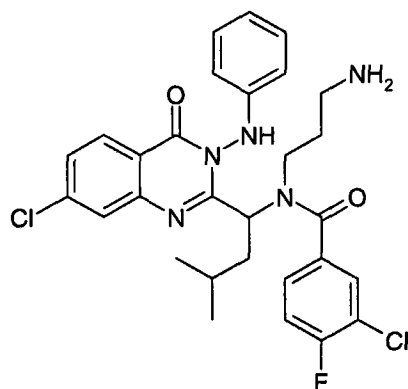
[0296]



[0297] 除用 N-Boc-DL- 亮氨酸代替 (R)- 叔丁氧基羰基氨基 - 戊 -4- 炔酸和用 3,5- 二氯苯甲酸代替通用方法 A 中所述 2- 氟 -3- 氯苯甲酸外,按通用方法 A 中所述合成该化合物。
LCMS :m/e 588 [M+H].

[0298] 实施例 42 :N-(3- 氨基丙基)-N-[1-(3- 苯胺基 -7- 氯 -4- 氧代 -3,4- 二氢喹唑啉 -2- 基)-3- 甲基丁基]-3- 氯 -4- 氟苯甲酰胺 (37)

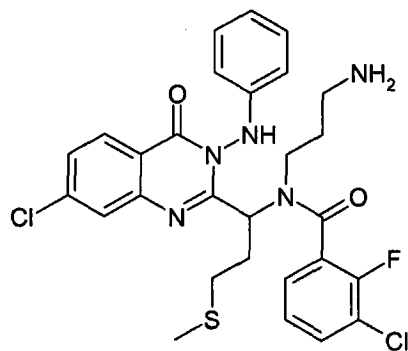
[0299]



[0300] 除用 N-Boc-DL- 亮氨酸代替 (R)- 叔丁氧基羰基氨基 - 戊 -4- 炔酸和用 3- 氯 -4- 氟苯甲酸代替通用方法 A 中所述 2- 氟 -3- 氯苯甲酸外,按通用方法 A 中所述合成该化合物。
LCMS :m/e 571 [M+H].

[0301] 实施例 43 :N-(3- 氨基丙基)-N-[1-(3- 苯胺基 -7- 氯 -4- 氧代 -3,4- 二氢喹唑啉 -2- 基)-3-(甲硫基) 丙基]-3- 氯 -2- 氟苯甲酰胺 (38)

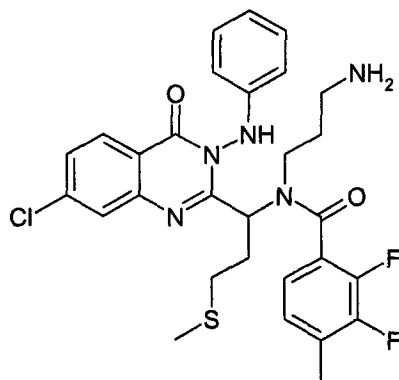
[0302]



[0303] 除用 N-Boc-DL-蛋氨酸代替通用方法 A 中所述 (R)-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸外,按通用方法 A 中所述合成该化合物。LCMS :m/e 589 [M+H].

[0304] 实施例 44 :N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺基-7-氯-4-氧代-3,4-二氢喹啉-2-基)-3-(甲硫基)丙基]-2,3-二氟-4-甲基苯甲酰胺 (39)

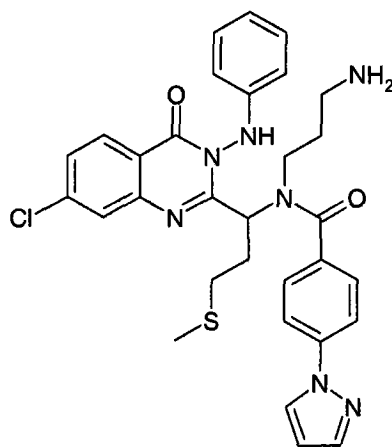
[0305]



[0306] 除用 N-Boc-DL-蛋氨酸代替 (R)-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸和用 2,3-二氟-4-甲基苯甲酸代替通用方法 A 中所述 2-氟-3-氯苯甲酸外,按通用方法 A 中所述合成该化合物。LCMS :m/e 587 [M+H].

[0307] 实施例 45 :N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺基-7-氯-4-氧代-3,4-二氢喹啉-2-基)-3-(甲硫基)丙基]-4-(1H-吡唑-1-基)苯甲酰胺 (40)

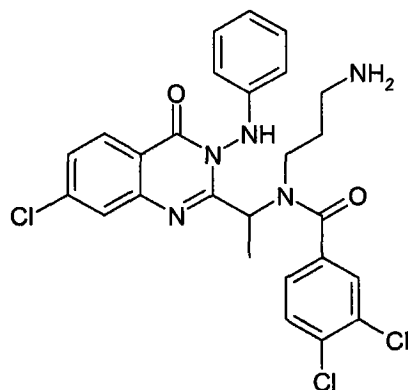
[0308]



[0309] 除用 N-Boc-DL-蛋氨酸代替 (R)-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸和用 4-吡唑-1-基-苯甲酸代替通用方法 A 中所述 2-氟-3-氯苯甲酸外,按通用方法 A 中所述合成该化合物。LCMS :m/e 603 [M+H].

[0310] 实施例 46 :N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺基-7-氯-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基]-3,4-二氯苯甲酰胺 (41)

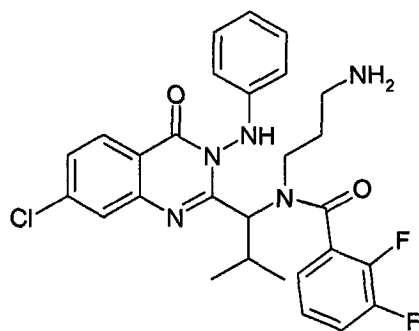
[0311]



[0312] 除用 N-Boc-DL-丙氨酸代替 (R)-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸和用 3,4-二氯-苯甲酸代替通用方法 A 中所述 2-氟-3-氯苯甲酸外,按通用方法 A 中所述合成该化合物。LCMS :m/e 546 [M+H].

[0313] 实施例 47 :N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺基-7-氯-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-2-甲基丙基]-2,3-二氟苯甲酰胺 (42)

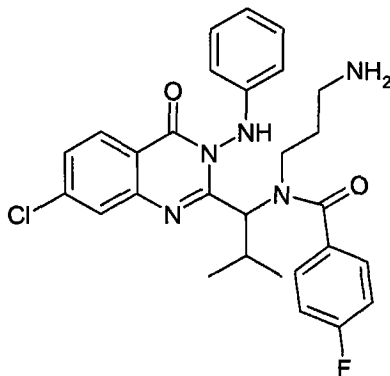
[0314]



[0315] 除用 N-Boc-DL-缬氨酸代替 (R)-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸和用 2,3-二氟-苯甲酸代替通用方法 A 中所述 2-氟-3-氯苯甲酸外,按通用方法 A 中所述合成该化合物。LCMS :m/e 541 [M+H].

[0316] 实施例 48 :N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺基-7-氯-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-2-甲基丙基]-4-氟苯甲酰胺 (43)

[0317]

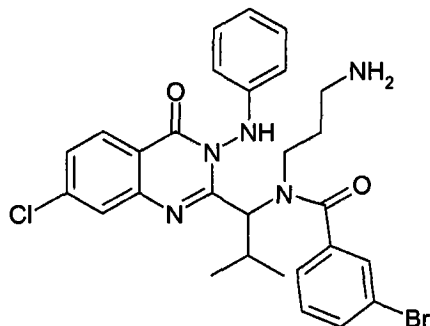


[0318] 除用 N-Boc-DL-缬氨酸代替 (R)-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸和用 4-氟-苯甲

酸代替通用方法 A 中所述 2- 氟 -3- 氯苯甲酸外,按通用方法 A 中所述合成该化合物。LCMS : m/e 523 [M+H].

[0319] 实施例 49 :N-(3- 氨基丙基)-N-[1-(3- 苯胺基 -7- 氯 -4- 氧代 -3,4- 二氢喹唑啉 -2- 基)-2- 甲基丙基]-3- 溴苯甲酰胺 (44)

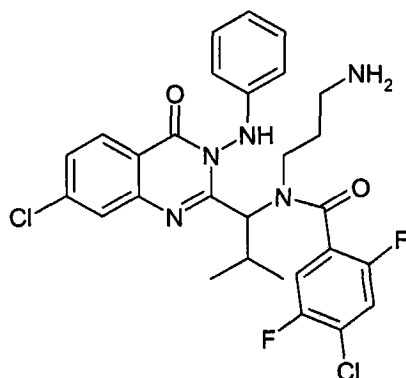
[0320]



[0321] 除用 N-Boc-DL- 缬氨酸代替 (R)- 叔丁氧基羰基氨基 - 戊 -4- 炔酸和用 3- 溴 - 苯甲酸代替通用方法 A 中所述 2- 氟 -3- 氯苯甲酸外,按通用方法 A 中所述合成该化合物。LCMS : m/e 584 [M+H].

[0322] 实施例 50 :N-(3- 氨基丙基)-N-[1-(3- 苯胺基 -7- 氯 -4- 氧代 -3,4- 二氢喹唑啉 -2- 基)-2- 甲基丙基]-4- 氯 -2,5- 二氟苯甲酰胺 (45)

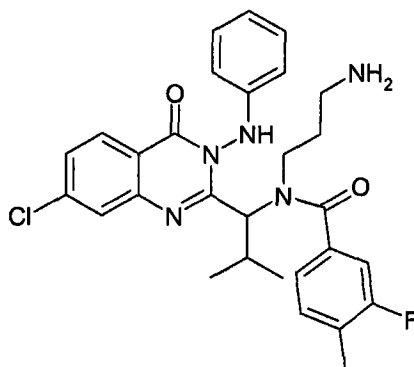
[0323]



[0324] 除用 N-Boc-DL- 缬氨酸代替 (R)- 叔丁氧基羰基氨基 - 戊 -4- 炔酸和用 2,5- 二氟 -4- 氯苯甲酸代替通用方法 A 中所述 2- 氟 -3- 氯苯甲酸外,按通用方法 A 中所述合成该化合物。LCMS :m/e 575 [M+H].

[0325] 实施例 51 :N-(3- 氨基丙基)-N-[1-(3- 苯胺基 -7- 氯 -4- 氧代 -3,4- 二氢喹唑啉 -2- 基)-2- 甲基丙基]-3- 氟 -4- 甲基苯甲酰胺 (46)

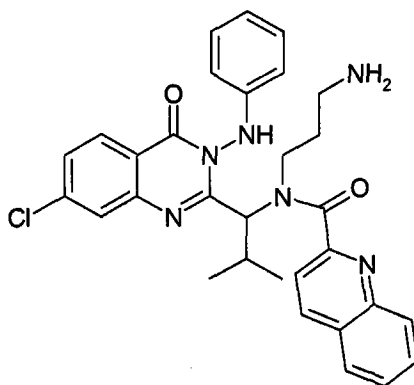
[0326]



[0327] 除用 N-Boc-DL-缬氨酸代替 (R)-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸和用 3-氟-4-甲基苯甲酸代替通用方法 A 中所述 2-氟-3-氯苯甲酸外,按通用方法 A 中所述合成该化合物。LCMS :m/e 537 [M+H].

[0328] 实施例 52 :N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺基-7-氯-4-氧代-3,4-二氢喹啶啉-2-基)-2-甲基丙基]喹啉-2-甲酰胺 (47)

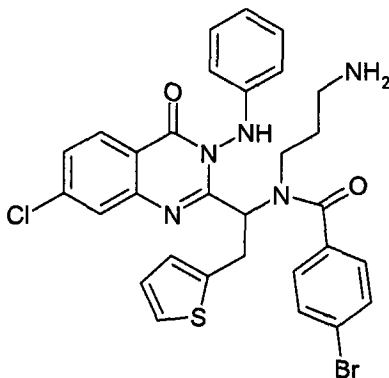
[0329]



[0330] 除用 N-Boc-DL-缬氨酸代替 (R)-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸和用喹啉-2-甲酸代替通用方法 A 中所述 2-氟-3-氯苯甲酸外,按通用方法 A 中所述合成该化合物。LCMS :m/e 556 [M+H].

[0331] 实施例 53 :N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺基-7-氯-4-氧代-3,4-二氢喹啶啉-2-基)-2-(2-噻吩基)乙基]-4-溴苯甲酰胺 (48)

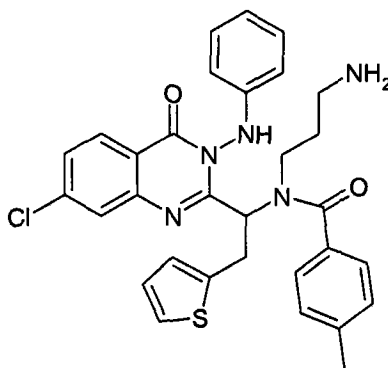
[0332]



[0333] 除用 N-Boc-β-(2-噻吩基)-DL-丙氨酸代替 (R)-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸和用 4-溴苯甲酸代替通用方法 A 中所述 2-氟-3-氯苯甲酸外,按通用方法 A 中所述合成该化合物。LCMS :m/e 638 [M+H].

[0334] 实施例 54 :N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺基-7-氯-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-2-(2-噻吩基)乙基]-4-甲基苯甲酰胺 (49)

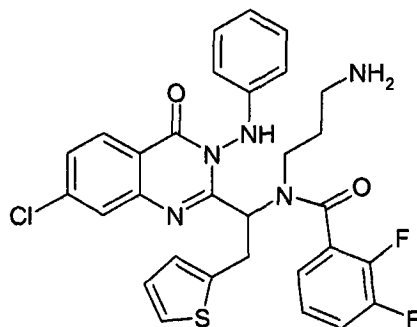
[0335]



[0336] 除用 N-Boc- β -(2-噻吩基)-DL-丙氨酸代替 (R)-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸和用 4-甲基苯甲酸代替通用方法 A 中所述 2-氟-3-氯苯甲酸外,按通用方法 A 中所述合成该化合物。LCMS :m/e 573[M+H].

[0337] 实施例 55 :N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺基-7-氯-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-2-(2-噻吩基)乙基]-2,3-二氟苯甲酰胺 (50)

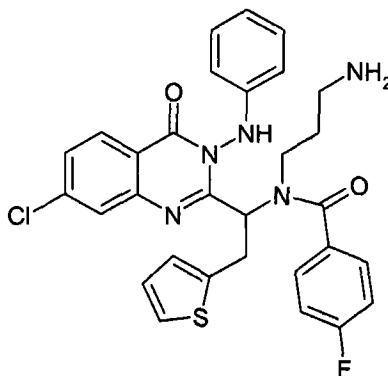
[0338]



[0339] 除用 N-Boc- β -(2-噻吩基)-DL-丙氨酸代替 (R)-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸和用 2,3-二氟苯甲酸代替通用方法 A 中所述 2-氟-3-氯苯甲酸外,按通用方法 A 中所述合成该化合物。LCMS :m/e 595[M+H].

[0340] 实施例 56 :N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺基-7-氯-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-2-(2-噻吩基)乙基]-4-氟苯甲酰胺 (51)

[0341]

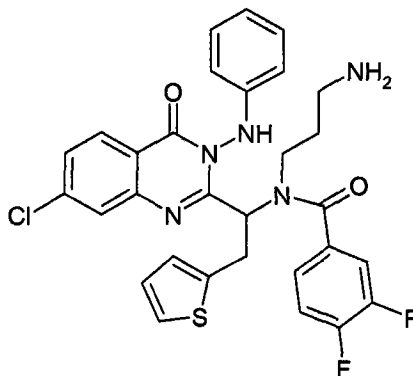


[0342] 除用 N-Boc- β -(2-噻吩基)-DL-丙氨酸代替 (R)-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔

酸和用 4- 氟苯甲酸代替通用方法 A 中所述 2- 氟 -3- 氯苯甲酸外,按通用方法 A 中所述合成该化合物。LCMS :m/e 577[M+H].

[0343] 实施例 57 :N-(3- 氨基丙基)-N-[1-(3- 苯胺基 -7- 氯 -4- 氧代 -3,4- 二氢喹唑啉 -2- 基)-2-(2- 噻吩基) 乙基]-3,4- 二氟苯甲酰胺 (52)

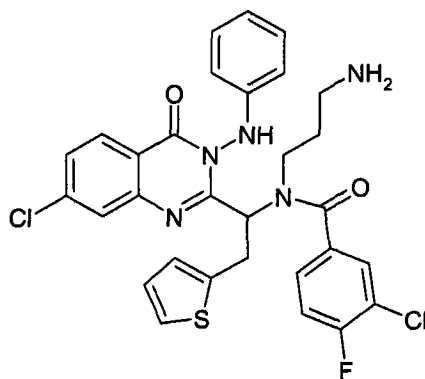
[0344]



[0345] 除用 N-Boc- β -(2- 噻吩基)-DL- 丙氨酸代替 (R)- 叔丁氧基羰基氨基 - 戊 -4- 炔酸和用 3,4- 二氟苯甲酸代替通用方法 A 中所述 2- 氟 -3- 氯苯甲酸外,按通用方法 A 中所述合成该化合物。LCMS :m/e 595[M+H].

[0346] 实施例 58 :N-(3- 氨基丙基)-N-[1-(3- 苯胺基 -7- 氯 -4- 氧代 -3,4- 二氢喹唑啉 -2- 基)-2-(2- 噻吩基) 乙基]-3- 氯 -4- 氟苯甲酰胺 (53)

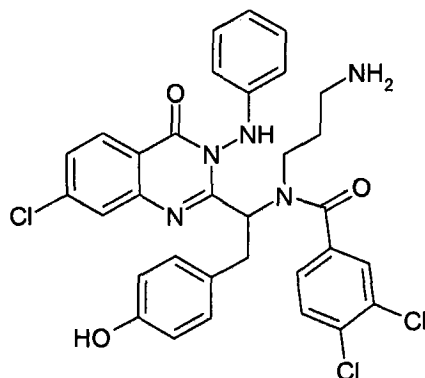
[0347]



[0348] 除用 N-Boc- β -(2- 噻吩基)-DL- 丙氨酸代替 (R)- 叔丁氧基羰基氨基 - 戊 -4- 炔酸和用 3- 氯 -4- 氟苯甲酸代替通用方法 A 中所述 2- 氟 -3- 氯苯甲酸外,按通用方法 A 中所述合成该化合物。LCMS :m/e 611[M+H]

[0349] 实施例 59 :N-(3- 氨基丙基)-N-[1-(3- 苯胺基 -7- 氯 -4- 氧代 -3,4- 二氢喹唑啉 -2- 基)-2-(4- 羟基苯基) 乙基]-3,4- 二氯苯甲酰胺 (54)

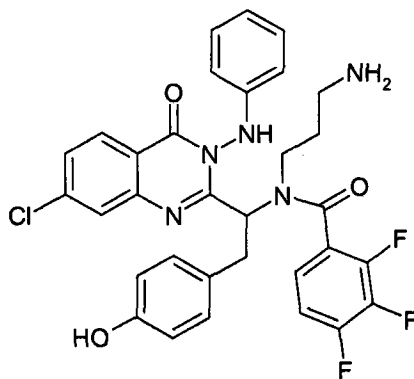
[0350]



[0351] 除用 N-Boc-DL-酪氨酸代替 (R)-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸和用 3,4-二氯苯甲酸代替通用方法 A 中所述 2-氟-3-氯苯甲酸外,按通用方法 A 中所述合成该化合物。LCMS :m/e 638[M+H].

[0352] 实施例 60 :N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺基-7-氯-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-2-(4-羟基苯基)乙基]-2,3,4-三氟苯甲酰胺 (55)

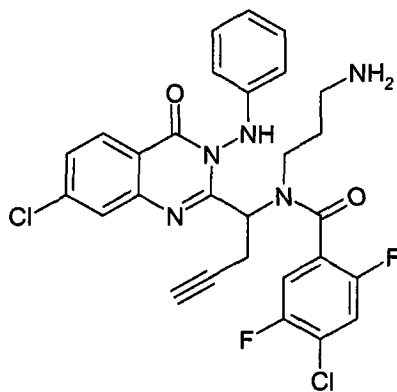
[0353]



[0354] 除用 N-Boc-DL-酪氨酸代替 (R)-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸和用 2,3,4-三氟苯甲酸代替通用方法 A 中所述 2-氟-3-氯苯甲酸外,按通用方法 A 中所述合成该化合物。LCMS :m/e 623[M+H].

[0355] 实施例 61 :N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺基-7-氯-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-2-(4-羟基苯基)乙基]-4-氯-2,5-二氟苯甲酰胺 (56)

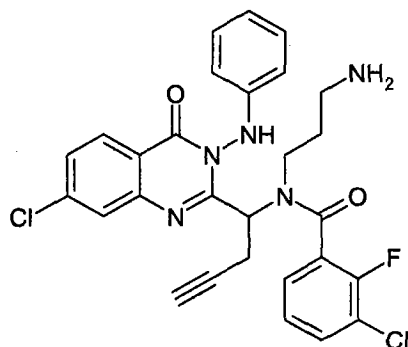
[0356]



[0357] 除用 DL-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸代替 (R)-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸和用 2,5-二氟-4-氯苯甲酸代替通用方法 A 中所述 2-氟-3-氯苯甲酸外,按通用方法 A 中所述合成该化合物。LCMS :m/e 571[M+H].

[0358] 实施例 62 :N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺基-7-氯-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丁-3-炔-1-基]-3-氯-2-氟苯甲酰胺 (57)

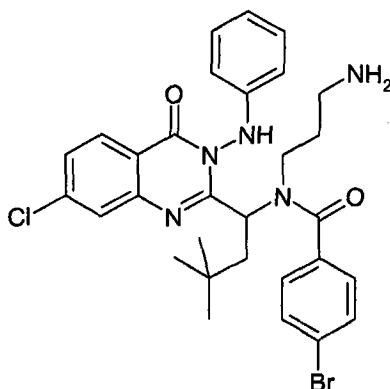
[0359]



[0360] 除按通用方法 A 中所述使用 DL-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸外,按通用方法 A 中所述合成该化合物。LCMS :m/e 553[M+H].

[0361] 实施例 63 :N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺基-7-氯-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-3,3-二甲基丁基]-4-溴苯甲酰胺 (58)

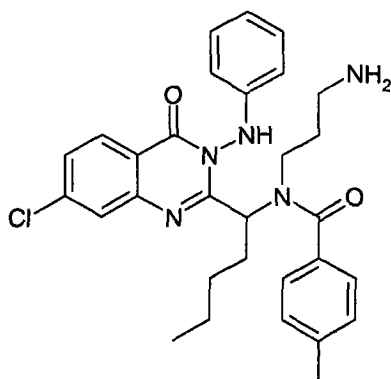
[0362]



[0363] 除用 β -叔丁基-N-Boc-DL-丙氨酸代替(R)-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸和用 4-溴苯甲酸代替通用方法 A 中所述 2-氟-3-氯苯甲酸外,按通用方法 A 中所述合成该化合物。LCMS :m/e 612[M+H].

[0364] 实施例 64 :N-(3-氨基丙基)-N-[1-(3-苯胺基-7-氯-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)戊基]-4-甲基苯甲酰胺 (59)

[0365]

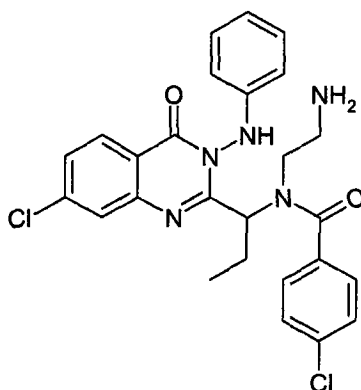


[0366] 除用 2-氨基己酸代替(R)-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸和用 4-甲基苯甲酸代替通用方法 A 中所述 2-氟-3-氯苯甲酸外,按通用方法 A 中所述合成该化合物。LCMS :

m/e 533 [M+H].

[0367] 实施例 65 :N-(2-氨基乙基)-N-[1-(3-苯胺基-7-氯-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基]-4-氯苯甲酰胺 (60)

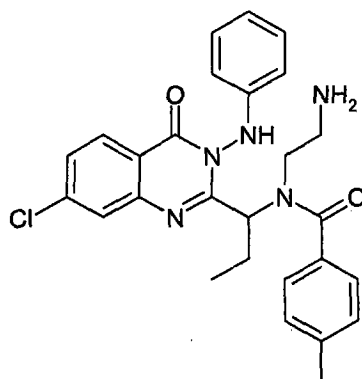
[0368]



[0369] 除用 N-Boc-DL-2-氨基丁酸代替 (R)-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸,用 (1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙醛代替 3-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-丙醛和用 4-氯苯甲酸代替通用方法 A 中所述 2-氟-3-氯苯甲酸外,按通用方法 A 中所述合成该化合物。LCMS :m/e 511 [M+H].

[0370] 实施例 66 :N-(2-氨基乙基)-N-[1-(3-苯胺基-7-氯-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基]-4-甲基苯甲酰胺 (61)

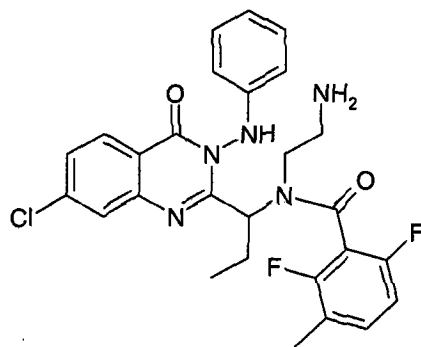
[0371]



[0372] 除用 N-Boc-DL-2-氨基丁酸代替 (R)-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸,用 (1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙醛代替 3-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-丙醛和用 4-甲基苯甲酸代替通用方法 A 中所述 2-氟-3-氯苯甲酸外,按通用方法 A 中所述合成该化合物。LCMS :m/e 491 [M+H].

[0373] 实施例 67 :N-(2-氨基乙基)-N-[1-(3-苯胺基-7-氯-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基]-2,6-二氟-3-甲基苯甲酰胺 (62)

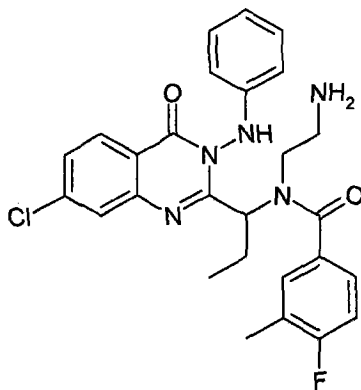
[0374]



[0375] 除用 N-Boc-DL-2-氨基丁酸代替 (R)-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸, 用 (1, 3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙醛代替 3-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-丙醛和用 2,6-二氟-3-甲基苯甲酸代替通用方法 A 中所述 2-氟-3-氯苯甲酸外, 按通用方法 A 中所述合成该化合物。LCMS :m/e 527 [M+H].

[0376] 实施例 68 :N-(2-氨基乙基)-N-[1-(3-苯胺基-7-氯-4-氧代-3,4-二氢喹啉-2-基)丙基]-4-氟-3-甲基苯甲酰胺 (63)

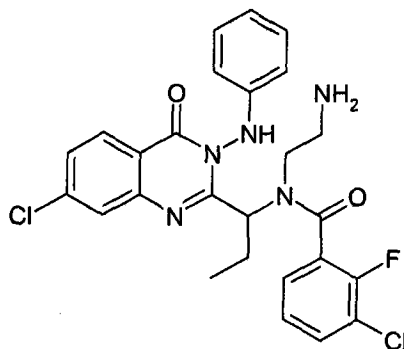
[0377]



[0378] 除用 N-Boc-DL-2-氨基丁酸代替 (R)-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸, 用 (1, 3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙醛代替 3-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-丙醛和用 4-氟-3-甲基苯甲酸代替通用方法 A 中所述 2-氟-3-氯苯甲酸外, 按通用方法 A 中所述合成该化合物。LCMS :m/e 509 [M+H].

[0379] 实施例 69 :N-(2-氨基乙基)-N-[1-(3-苯胺基-7-氯-4-氧代-3,4-二氢喹啉-2-基)丙基]-3-氯-2-氟苯甲酰胺 (64)

[0380]

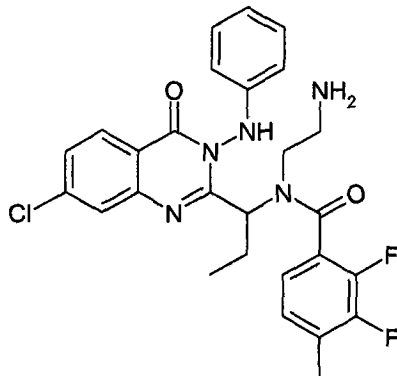


[0381] 除用 N-Boc-DL-2-氨基丁酸代替 (R)-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸, 用 (1, 3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙醛代替通用方法 A 中所述 3-(1,3-二氧

代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-丙醛外,按通用方法A中所述合成该化合物。LCMS :m/e 529 [M+H].

[0382] 实施例 70 :N-(2-氨基乙基)-N-[1-(3-苯胺基-7-氯-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基]-2,3-二氟-4-甲基苯甲酰胺 (65)

[0383]

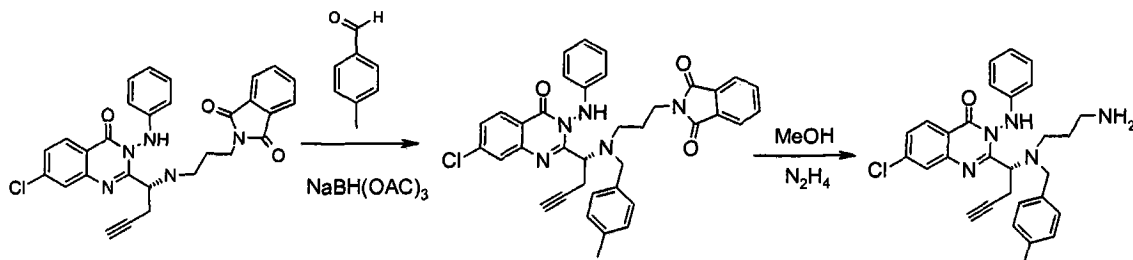


[0384] 除用 N-Boc-DL-2-氨基丁酸代替 (R)-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸,用 (1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙醛代替 3-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-丙醛和用 2,3-二氟-4-甲基苯甲酸代替通用方法 A 中所述 2-氟-3-氯苯甲酸外,按通用方法 A 中所述合成该化合物。LCMS :m/e 527 [M+H].

[0385] 实施例 71 :通用方法 C

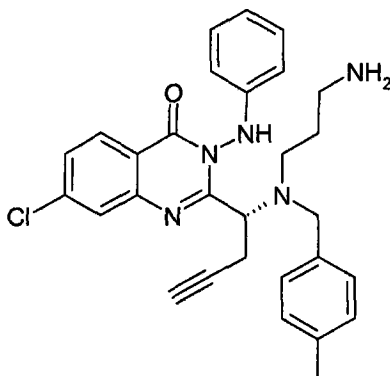
[0386] 将 2-{3-[(R)-1-(7-氯-4-氧代-3-苯基氨基-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-丁-3-炔基氨基]-丙基}-异吲哚-1,3-二酮还原性胺化,然后脱保护。

[0387]



[0388] 实施例 72 :2-{(R)-1-[(3-氨基-丙基)-(4-甲基-苄基)-氨基]-丁-3-炔基}-7-氯-3-苯基氨基-3H-喹唑啉-4-酮 (66)

[0389]

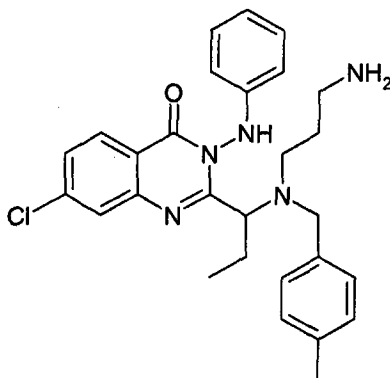


[0390] 将 2-{3-[(R)-1-(7-氯-4-氧代-3-苯基氨基-3,4-二氢-喹唑

啉-2-基)-丁-3-炔基氨基]-丙基}-异吲哚-1,3-二酮 (52.6mg, 0.10 μ mol) 的二氯乙烷 (0.5mL) 溶液用相应醛 (在该情况下为 4-甲基苯甲醛, 0.25M 的 DCE 溶液, 0.8mL, 0.2 μ mol,) 处理。将混合物在室温下搅拌 16h。将溶剂减压除去。将残渣溶于 MeOH (1.0mL), 用肼 (0.25mL) 处理。将反应混合物在室温下搅拌 16h, 将溶剂减压除去。产物经反向层析纯化, 得到终产物。收率 (14mg, 24%)。LCMS :m/e 500[M+H]。

[0391] 实施例 73: 2-{1-[(3-氨基丙基)(4-甲基-苄基)氨基]丙基}-3-苯胺基-7-氯-3H-喹唑啉-4-酮 (67)

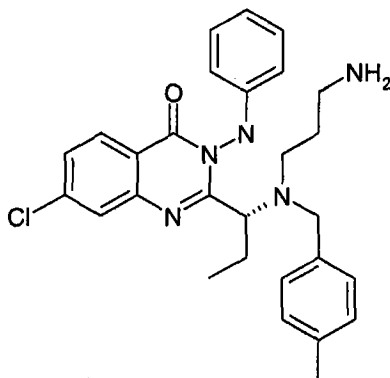
[0392]



[0393] 除用 2-{3-[1-(7-氯-4-氧代-3-苯基氨基-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-丙基氨基]-丙基}-异吲哚-1,3-二酮代替 (R)-2-(3-(1-(7-氯-4-氧代-3-(苯基氨基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丁-3-炔基氨基)丙基)二氢异吲哚-1,3-二酮外, 按通用方法 C 所述合成该化合物。LCMS :m/e 491[M+H]。

[0394] 实施例 74: 2-{(R)-1-[(3-氨基-丙基)-(4-甲基-苄基)-氨基]-丙基}-7-氯-3-苯基氨基-3H-喹唑啉-4-酮 (68)

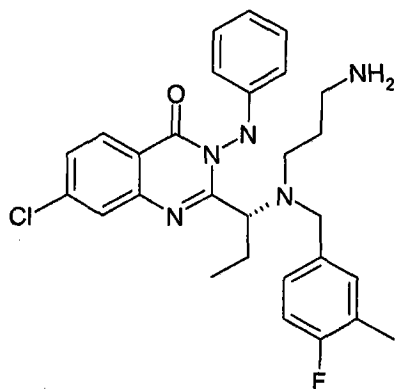
[0395]



[0396] 除用 2-{3-[(R)-1-(7-氯-4-氧代-3-苯基氨基-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-丙基氨基]-丙基}-异吲哚-1,3-二酮代替 (R)-2-(3-(1-(7-氯-4-氧代-3-(苯基氨基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丁-3-炔基氨基)丙基)二氢异吲哚-1,3-二酮外, 按通用方法 C 所述合成该化合物。LCMS :m/e 491[M+H]。

[0397] 实施例 75: 2-{(1R)-1-[(3-氨基丙基)(4-氟-3-甲基苄基)氨基]丙基}-3-苯胺基-7-氯-3H-喹唑啉-4-酮 (69)

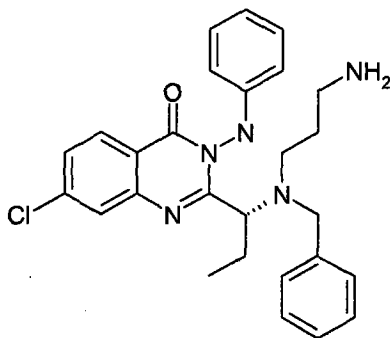
[0398]



[0399] 除用 2-{3-[(R)-1-(7-氯-4-氧代-3-苯基氨基)-3,4-二氢-喹唑啉-2-基]-丙基氨基}-丙基}-异吲哚-1,3-二酮代替 (R)-2-(3-(1-(7-氯-4-氧代-3-(苯基氨基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丁-3-炔基氨基)丙基)二氢异吲哚-1,3-二酮和用 4-氟-3-甲基苯甲醛代替 4-甲基苯甲醛外,按通用方法 C 所述合成该化合物。LCMS :m/e 508.04 [M+H].

[0400] 实施例 76 : 2-[(1R)-1-[(3-氨基丙基)(苄基)氨基]丙基]-3-苯胺基-7-氯-3H-喹唑啉-4-酮 (70)

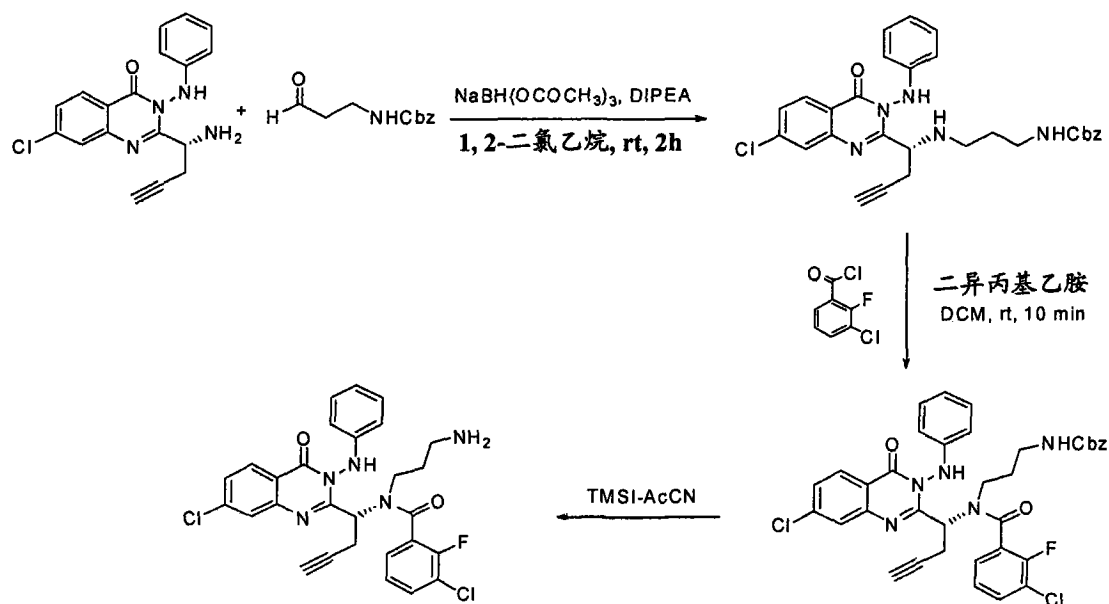
[0401]



[0402] 除用 2-{3-[(R)-1-(7-氯-4-氧代-3-苯基氨基)-3,4-二氢-喹唑啉-2-基]-丙基氨基}-丙基}-异吲哚-1,3-二酮代替 (R)-2-(3-(1-(7-氯-4-氧代-3-(苯基氨基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丁-3-炔基氨基)丙基)二氢异吲哚-1,3-二酮和用苯甲醛代替 4-甲基苯甲醛外,按通用方法 C 所述合成该化合物。收率 (16%)。LCMS :m/e 477.04 [M+H].

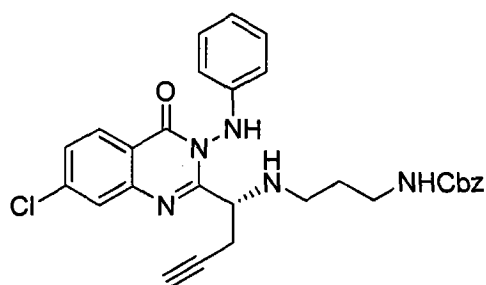
[0403] 实施例 77 : 通用方法 D : (R)-N-(3-氨基丙基)-3-氯-N-(1-(7-氯-4-氧代-3-(苯基氨基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丁-3-炔基)-2-氟苯甲酰胺 (1) 的合成

[0404]



[0405] 实施例 78 : (R)-3-(1-(7-氯-4-氧代-3-(苯基氨基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丁-3-炔基氨基)丙基氨基甲酸苄酯

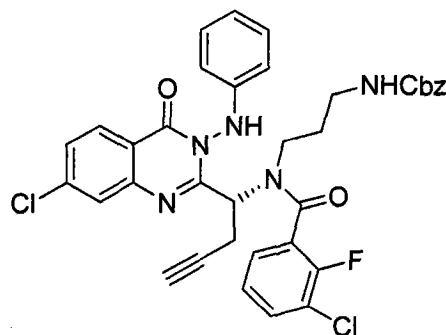
[0406]



[0407] 将 (R)-2-(1-氨基丁-3-炔基)-7-氯-3-(苯基氨基)喹唑啉-4(3H)-酮 (185mg, 0.54mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (10mL), 加入 N,N-二异丙基乙胺 (1.62mmol), 搅拌 5min, 再加入 3-N-羰基氧基苄基丙醛 (0.59mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (1.18mmol), 几小时后, 因 LCMS 显示存在原料, 将反应物搅拌 18 小时。反应完成后, 将反应物用碳酸钠溶液淬灭, 用 100mL 二氯甲烷萃取, 有机层经硫酸钠干燥。将溶剂减压除去, 得到 (R)-3-(1-(7-氯-4-氧代-3-(苯基氨基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丁-3-炔基氨基)丙基氨基甲酸苄酯 (> 90 %)。M. p. = 63-65 °C ; 400MHz¹HNMR(DMSO-d₆) δ : 9.09(s, 1H), 8.07(d, J = 8.8, 1H), 7.83(s, br, 1H), 7.59-7.56(dd, J = 2.0 ; 6.4, 1H), 7.29(m, 5H), 7.18(m, 2H), 6.83(t, J = 7.6, 1H), 6.67(d, J = 8.0, 2H), 4.95(s, 2H), 4.20(s, br, 1H), 4.00(s, br, 1H), 3.03-2.98(dd, 2H), 2.75-2.5(m, 3H), 2.3(m, br 2H), 1.46(m, 2H) ; LCMS : 530 [M+H] .

[0408] 实施例 79 : (R)-3-(3-氯-N-(1-(7-氯-4-氧代-3-(苯基氨基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丁-3-炔基)-2-氟苯甲酰氨基)丙基氨基甲酸苄酯

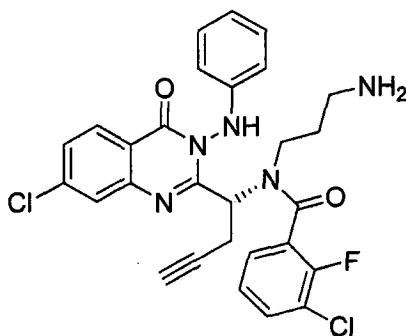
[0409]



[0410] 将(R)-3-(1-(7-氯-4-氧代-3-(苯基氨基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丁-3-炔基氨基)丙基氨基甲酸苄酯(0.28g,0.53mmol)溶于二氯甲烷(5mL)。依次加入三乙胺(0.22mL,1.60mmol)、2-氟-3-氯苯甲酰氯(0.112g,0.58mmol)。将反应物在氮气氛下搅拌至反应完成(LC/MS)(总计5min)。将混合物再搅拌10min,用二氯甲烷(50mL)稀释,用碳酸氢钠水溶液(5mL)、水(5mL×2)和盐水溶液洗涤,经无水硫酸钠干燥。通过过滤将固体除去,将溶剂在真空下除去,得到(R)-3-(3-氯-N-(1-(7-氯-4-氧代-3-(苯基氨基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丁-3-炔基)-2-氟苯甲酰胺基)丙基-氨基甲酸苄酯,为橙色固体(0.31g,0.45mmol,84%)。mp103-105℃。¹H-NMR(DMSO-d₆):δ9.41-8.94(m,1H),8.21-5.62(m,16H),5.35-4.80(m,2H),3.46-1.15(m,11H)。LC/MS:686[M+H]。

[0411] 实施例80:(R)-N-(3-氨基丙基)-3-氯-N-(1-(7-氯-4-氧代-3-(苯基氨基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丁-3-炔基)-2-氟苯甲酰胺(1)

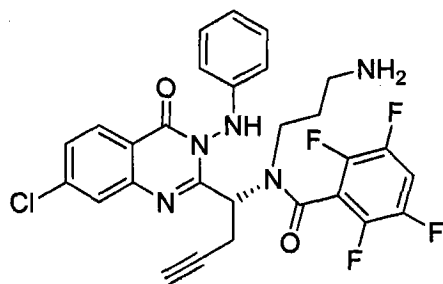
[0412]



[0413] 将(R)-3-(3-氯-N-(1-(7-氯-4-氧代-3-(苯基氨基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丁-3-炔基)-2-氟苯甲酰胺基)丙基氨基甲酸苄酯(0.62g,0.90mmol)、1-乙炔基环己烯(0.478mL,4.50mmol)的ACN(20mL)溶液加入三甲基碘硅烷(1.3mL,9.0mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3h。将得到的混合物用10%Na₂CO₃水溶液(40mL)淬灭。将各层分离,将水层用DCM(2×30mL)洗涤。将合并的有机层用盐水(1×40mL)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤,浓缩,得到橙色固体(1.2g)。将残渣在硅胶柱上(25%-50%EtOAc/Hex)分离,得到(R)-N-(3-氨基丙基)-3-氯-N-(1-(7-氯-4-氧代-3-(苯基氨基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丁-3-炔基)-2-氟苯甲酰胺(0.24g,48%) ;mp 175℃。¹H-NMR(DMSO-d₆):δ9.39-8.94(m,1H),8.18-5.90(m,11H),5.00-4.74(m,1H),4.00-0.85(m,11H)。LC/MS:552[M+H]。

[0414] 实施例81:N-(3-氨基-丙基)-N-[(R)-1-(7-氯-4-氧代-3-苯基氨基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-丁-3-炔基]-2,3,5,6-四氟-苯甲酰胺(71)

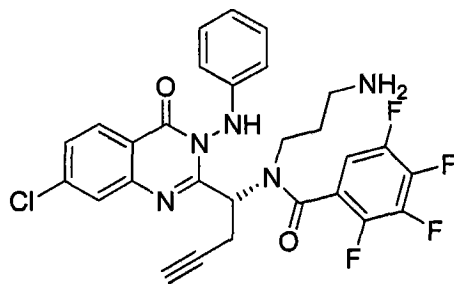
[0415]



[0416] 除用 1,2,4,5- 四氟苯甲酰氯代替 2- 氟 -3- 氯苯甲酰氯外,按通用方法 D 所述合成该化合物。M. p. 156-158 °C。LCMS :m/e 572[M+H]. ^1H NMR(CDCl₃) : δ 9.21-9.04(m, 1H), 8.18-7.52(m, 4H), 7.31-7.05(m, 2H), 6.97-6.63(m, 2H), 6.58-6.22(m, 1H), 5.02-4.83(m, 1H), 4.05-3.88(m, 1H), 3.81-2.84(m, 4H), 2.93-2.60(m, 1H), 2.56-1.37(m, 5H).

[0417] 实施例 82 : (R)-N-(3-氨基丙基)-N-(1-(7-氯-4-氧代-3-(苯基氨基)-3,4-二氢喹啉-2-基)丁-3-炔基)-2,3,4,5-四氟苯甲酰胺 (72)

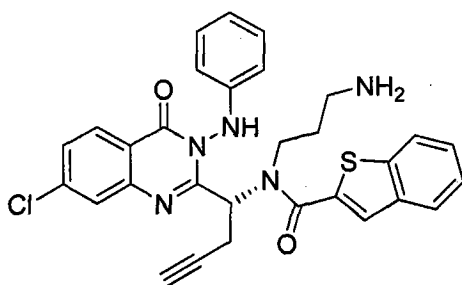
[0418]



[0419] 除用 2,3,4,5- 四氟苯甲酰氯代替 2- 氟 -3- 氯苯甲酰氯外,按通用方法 D 所述合成该化合物, M. p. = 155-158 °C ;400MHz ^1H NMR(DMSO-d₆) δ :9.4-4.8(m, 12H), 4.0-0.8(m, 10H) ;LCMS :572[M+H].

[0420] 实施例 83 : (R)-N-(3-氨基丙基)-N-(1-(7-氯-4-氧代-3-(苯基氨基)-3,4-二氢喹啉-2-基)丁-3-炔基)苯并[b]噻吩-2-甲酰胺 (73)

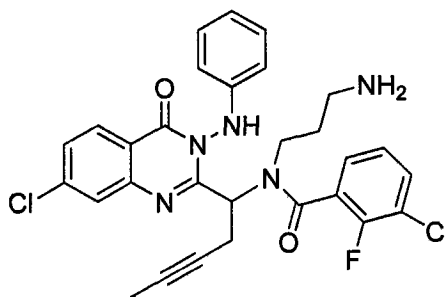
[0421]



[0422] 除用苯并[b]噻吩-2-碳酰氯代替 2- 氟 -3- 氯苯甲酰氯外,按通用方法 D 所述合成该化合物, M. p. = 103-106 °C ;400MHz ^1H NMR(DMSO-d₆) δ :9.3-5.7(m, 16H), 4.1-0.7(m, 10H) ;LCMS :556[M+H].

[0423] 实施例 84 : N-(3-氨基丙基)-3-氯-N-(1-(7-氯-4-氧代-3-(苯基氨基)-3,4-二氢喹啉-2-基)戊-3-炔基)-2-氟苯甲酰胺 (74)

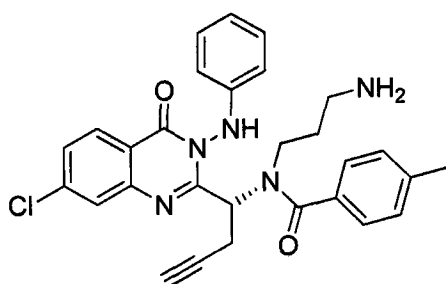
[0424]



[0425] 除用 (DL)-2-叔丁氧基羰基氨基-己-4-炔酸代替 (R)-2-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-炔酸外,按通用方法 D 所述合成该化合物。M. p. = 185-190 °C ;¹H NMR 400MHz (DMSO-d₆) δ :9.4-4.9(m, 14H), 4.1-1.0(m, 12H) ;LCMS :566 [M+H].

[0426] 实施例 85 :N-(3-氨基-丙基)-N-[(R)-1-(7-氯-4-氧代-3-苯基氨基-3,4-二氢-喹啉-2-基)-丁-3-炔基]-4-甲基-苯甲酰胺 (75)

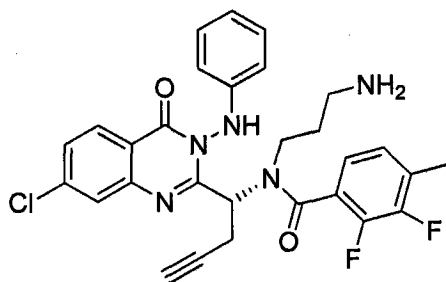
[0427]



[0428] 除用 4-甲基苯甲酰氯代替 2-氟-3-氯苯甲酰氯外,按通用方法 D 所述合成该化合物。M. p. = 130-133 °C (分解) ;400MHz¹H NMR (DMSO-d₆) δ :9.2-6.3(m, 15H), 4.0-0.8(m, 13H) ;LCMS :514 [M+H].

[0429] 实施例 86 :N-(3-氨基-丙基)-N-[(R)-1-(7-氯-4-氧代-3-苯基氨基-3,4-二氢-喹啉-2-基)-丁-3-炔基]-2,3-二氟-4-甲基-苯甲酰胺 (76)

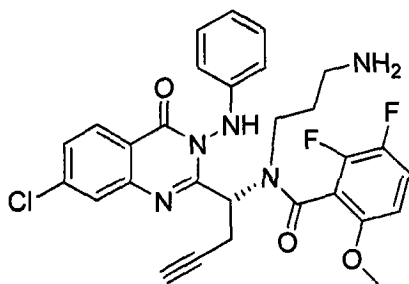
[0430]



[0431] 除用 2,3-二氟-4-甲基苯甲酰氯代替 2-氟-3-氯苯甲酰氯外,按通用方法 D 所述合成该化合物。M. p. = 175-180 °C ;400MHz¹H NMR (DMSO-d₆) δ :9.7-6.2(m, 13H), 4.9-1.2(m, 13H) ;LCMS :550 [M+H].

[0432] 实施例 87 : (R)-N-(3-氨基丙基)-N-[(1-(7-氯-4-氧代-3-苯基氨基)-3,4-二氢喹啉-2-基)-丁-3-炔基]-2,3-二氟-6-甲氧基苯甲酰胺 (77)

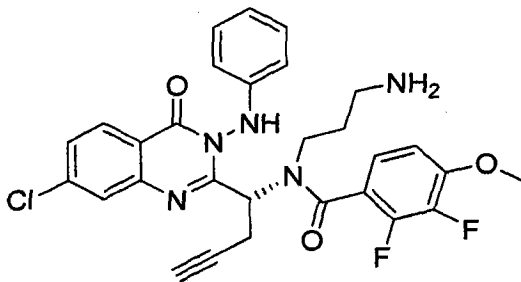
[0433]



[0434] 除用 2,3, - 二氟 -6- 甲氧基苯甲酰氯代替 2- 氟 -3- 氯苯甲酰氯外,按通用方法 D 所述合成该化合物。M. p. 138-145 °C. ^1H NMR 400MHz (DMSO) : δ 9.17-8.9(m, 1H), 8.07(s, 1H), 7.94-7.68(m, 1H), 7.65-7.50(m, 4H), 7.19-7.04(m, 3H), 6.87-6.79(m, 2H), 6.69-6.51(m, 3H), 6.24-6.18(m, 1H), 4.89(d, J = 10.56Hz 1H), 3.87-3.74(m, 2H), 3.64-3.36(m, 2H), 3.19-2.88(m, 2H), 2.69-2.53(m, 2H), 1.65-1.55(m, 1H). LCMS :m/e 566 [M+H].

[0435] 实施例 88 : (R)-N-(3-氨基丙基)-N-(1-(7-氯-4-氧代-3-苯基氨基)-3,4-二氢喹啉-2-基)丁-3-炔基)-2,3-二氟-4-甲氧基苯甲酰胺 (78)

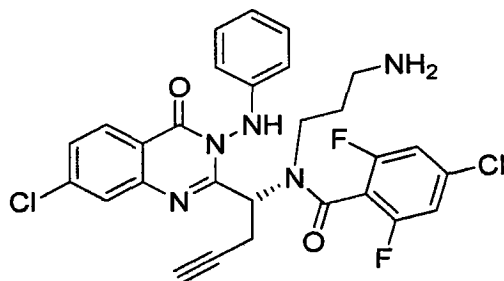
[0436]



[0437] 除用 2,3, - 二氟 -4- 甲氧基苯甲酰氯代替 2- 氟 -3- 氯苯甲酰氯外,接通用方法 D 所述合成该化合物。M. p. 135-140 °C. ^1H NMR (DMSO) : δ 9.12-9.00(m, 1H), 8.14-6.48(m, 13H), 5.28(br, 1H), 3.91-3.86(m, 1H), 3.81-3.73(m, 2H), 3.46-3.30(m, 2H), 3.28-3.06(m, 1H), 2.96-2.89(m, 1H), 2.73-2.65(m, 1H), 2.45-2.56(m, 1H), 2.31-2.13(m, 1H), 2.06(s, 1H). LCMS :m/e 566.17 [M+H].

[0438] 实施例 89 : (R)-N-(3-氨基丙基)-4-氯-N-(1-(7-氯-4-氧代-3-苯基氨基)-3,4-二氢喹啉-2-基)丁-3-炔基)-2,6-二氟-苯甲酰胺 (79)

[0439]

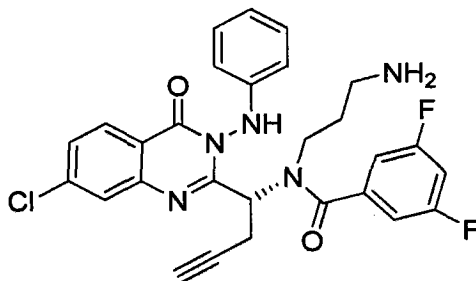


[0440] 除用 2,6, - 二氟 -4- 氯苯甲酰氯代替 2- 氟 -3- 氯苯甲酰氯外,按通用方法 D 所述合成该化合物。M. p. 140-145 °C. ^1H NMR (DMSO) : δ 9.09-9.05(m, 1H), 8.11-07(m, 1H), 7.92-7.89(m, 1H), 7.85-7.73(m, 1H), 7.68-7.52(m, 4H), 7.35-7.17(m, 2H), 7.15-7.04(m, 3H), 6.86-6.81(m, 2H), 6.56-6.54(d, J = 8, 22Hz, 1H), 6.28-6.26(d, J = 8.22Hz, 1H),

4.98-4.96 (m, 1H), 3.94-3.62 (m, 2H), 3.16-2.93 (m, 4H), 2.77-2.65 (m, 2H). LCMS :m/e 571 [M+H].

[0441] 实施例 90 : (R)-N-(3-氨基丙基)-N-(1-(7-氯-4-氧代-3-(苯基氨基)-3,4-二氢喹啉-2-基)丁-3-炔基)-3,5-二氟苯甲酰胺 (80)

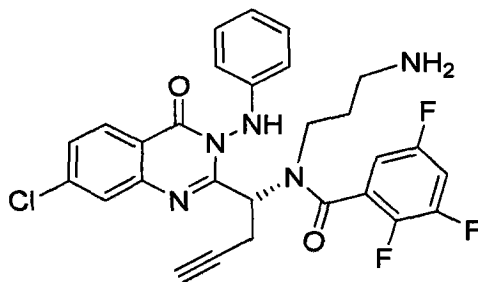
[0442]



[0443] 除用 3,5-二氟苯甲酰氯代替 2-氟-3-氯苯甲酰氯外,按通用方法 D 所述合成该化合物, M. p. 165-167°C。LCMS :m/e 536 [M+H]. ¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 9.18 (s, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.04 (m, 2H), 6.79 (m, 1H), 6.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.97 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 1.91 (s, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.33-1.19 (m, 2H).

[0444] 实施例 91 : (R)-N-(3-氨基丙基)-N-(1-(7-氯-4-氧代-3-(苯基氨基)-3,4-二氢喹啉-2-基)丁-3-炔基)-2,3,5-三氟苯甲酰胺 (81)

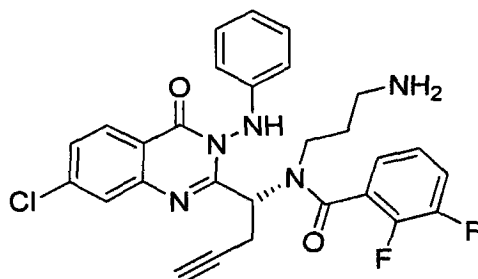
[0445]



[0446] 除用 2,3,5-三氟苯甲酰氯代替 2-氟-3-氯苯甲酰氯外,按通用方法 D 所述合成该化合物, m. p. 168-170°C。LC-MS :m/e 554 [M+H]. ¹H NMR (CDCl₃) : δ 8.14 (s, 1H), 8.06 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.81-6.88 (m, 2H), 6.62-6.72 (m, 3H), 5.04 (t, J = 13.2 Hz), 3.79 (m, 1H), 3.63-3.81 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.15 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.97 (br s, 2H), 2.63-2.69 (m, 1H), 2.06 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 1.26 (m, 1H).

[0447] 实施例 92 : (R)-N-(3-氨基丙基)-N-(1-(7-氯-4-氧代-3-(苯基氨基)-3,4-二氢喹啉-2-基)丁-3-炔基)-2,3-二氟苯甲酰胺 (82)

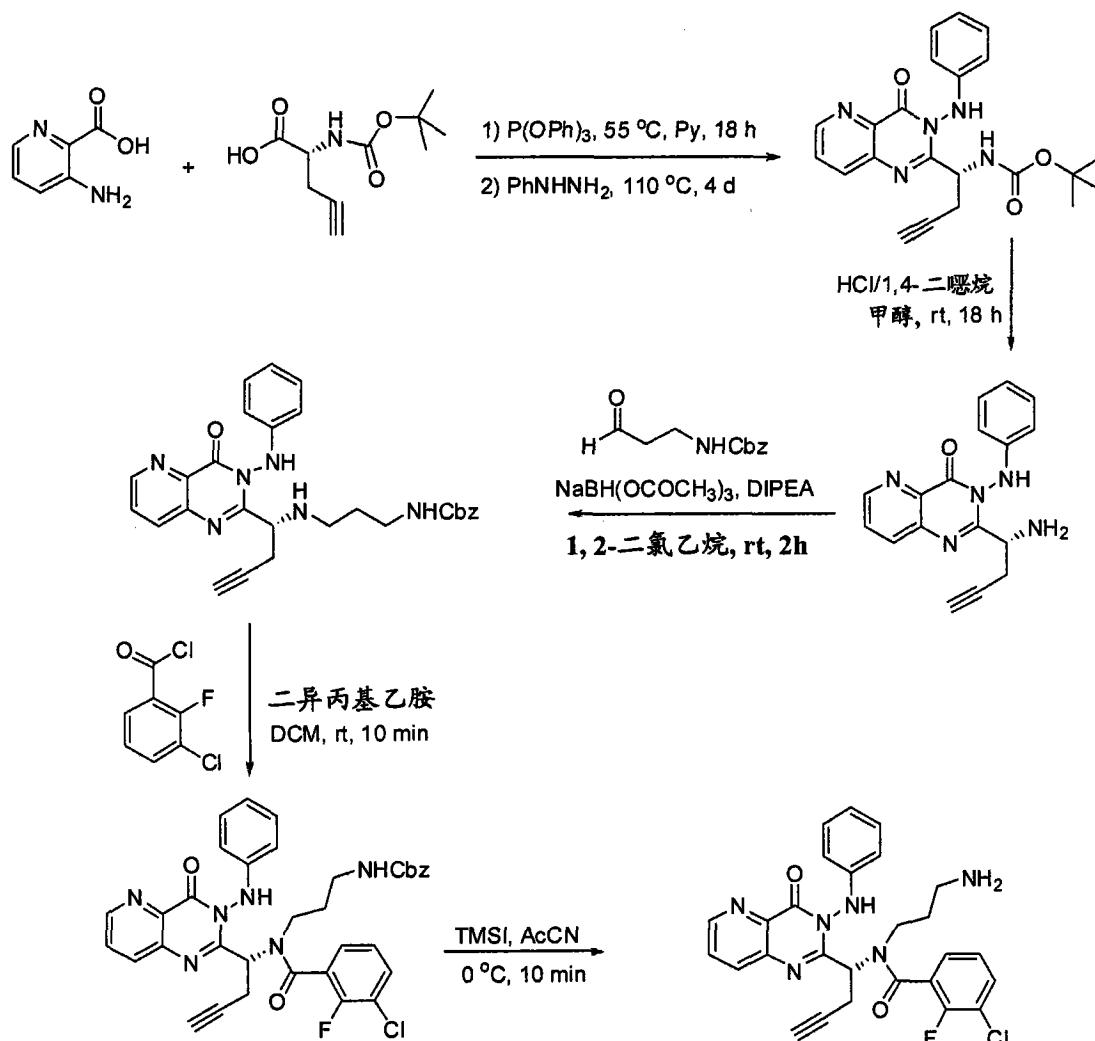
[0448]



[0449] 除用 2,3, - 二氟苯甲酰氯代替 2- 氟 -3- 氯苯甲酰氯外,按通用方法 D 所述合成该化合物, m. p. 168-170°C. LC-MS :m/e 536 [M+H]. ^1H NMR (CDCl_3) : δ 8.14 (s, 1H), 8.06 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.81-6.88 (m, 2H), 6.62-6.72 (m, 3H), 5.04 (t, $J = 13.2\text{Hz}$), 3.79 (m, 1H), 3.63-3.81 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.15 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 2.97 (br s, 2H), 2.63-2.69 (m, 1H), 2.06 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.44 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 1.26 (m, 1H).

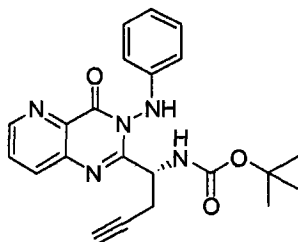
[0450] 实施例 93:通用方法 E:(R)-N-(3-氨基丙基)-3-氯-2-氟-N-(1-(4-氧代-3-(苯基氨基)-3,4-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)丁-3-炔基)苯甲酰胺 (83) 的合成

[0451]



[0452] 实施例 94:(R)-1-(4-氧代-3-(苯基氨基)-3,4-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)丁-3-炔基氨基甲酸叔丁酯

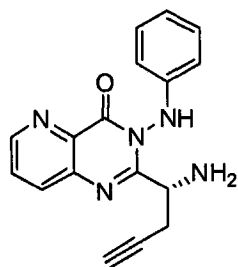
[0453]



[0454] 向 3-氨基吡啶甲酸 (1.94g, 14.06mmol) 和 D-boc-炔丙基甘氨酸在吡啶 (无水, 50ml) 中的混合物中加入亚磷酸三苯酯 (4.43ml, 16.87mmol)。将混合物在 55℃ 下加热 18 小时。冷却至室温后, 加入苯肼 (1.66ml, 16.87mmol)。将得到的混合物在 110℃ 下搅拌 4 天。将溶剂减压除去。将 250ml EtOAc 和 80ml 水加入残渣。将有机层分离, 然后用盐水 (80ml) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩至干。粗产物经闪硅胶层析纯化, 用己烷/EtOAc (1 : 1) 洗脱, 得到 (R)-1-(4-氧代-3-(苯基氨基)-3,4-二氢吡啶并 [3,2-d] 嘧啶-2-基) 丁-3-炔基氨基甲酸叔丁酯 (2.12g, 37%), 为浅棕色固体, M. p. 108-110℃。LCMS : m/e 406 [M+H]⁺. ¹H NMR, 400MHz (CDCl_3) : δ 8.87 (d, J = 4Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.24 (m, 3H), 7.00 (t, J = 8.0Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 5.88 (m, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.10-2.62 (m, 2H), 1.96 (s, 1H), 1.45 (s, 9H)。

[0455] 实施例 95 : (R)-2-(1-氨基丁-3-炔基)-3-(苯基氨基)吡啶并 [3,2-d] 嘧啶-4(3H)-酮

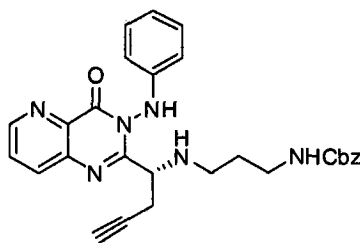
[0456]



[0457] 向 (R)-1-(4-氧代-3-(苯基氨基)-3,4-二氢吡啶并 [3,2-d] 嘧啶-2-基) 丁-3-炔基氨基甲酸叔丁酯 (1.20g, 2.96mmol) 的甲醇 (15ml) 溶液中加入 4.5ml HCl (4.0M 的 1,4-二噁烷溶液)。使反应在室温下进行 18 小时。将溶剂减压除去, 得到 (R)-2-(1-氨基丁-3-炔基)-3-(苯基氨基)吡啶并 [3,2-d] 嘧啶-4(3H)-酮 (1.1g), 为浅棕色固体, M. p. 206-208℃。LCMS : m/e 306 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz) ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 9.34 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.0Hz 和 3.2Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.6Hz, 2H), 6.91 (t, J = 7.6Hz, 1H), 6.80 (s, J = 8Hz, 1H), 4.98 (m, 3H), 4.53 (s, 1H), 3.11 (m, 2H)。

[0458] 实施例 96 : (R)-3-(1-(4-氧代-3-(苯基氨基)-3,4-二氢吡啶并 [3,2-d] 嘧啶-2-基) 丁-3-炔基氨基) 丙基氨基甲酸苄酯

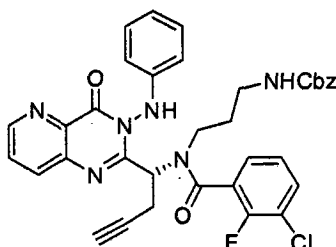
[0459]



[0460] 向 (R)-2-(1-氨基丁-3-炔基)-3-(苯基氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮 (500mg, 1.46mmol) 和二异丙基乙胺 (638 μ l, 3.66mmol) 的 1,2-二氯乙烷 (20ml) 溶液中加入 3-[(苄氧基羰基 (xarbonyl)) 氨基]丙醛 (303mg, 1.46mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (620mg, 2.93mmol)。将反应物在室温下搅拌 2 小时, 然后加入 10ml 碳酸钠。将 200ml 1,2-二氯乙烷和 40ml 水加入反应混合物。将有机层分离, 用盐水 (50ml) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩至干。粗产物经闪硅胶层析纯化, 用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (18 : 1) 洗脱, 得到 (R)-3-(1-(4-氧代-3-(苯基氨基)-3,4-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)丁-3-炔基氨基)丙基氨基甲酸苄酯 (365mg, 50%), 为灰白色固体, M. p. 75-77 $^{\circ}\text{C}$ 。LCMS :m/e 497 [M+H]. ^1H NMR (CDCl_3) : δ 8.85 (dd, J = 6.4Hz 和 1.6Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8Hz, 1H), 7.65 (br, 1H), 7.31 (m, 5H), 7.23 (t, J = 8.4Hz, 3H), 6.99 (t, J = 7.2Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.6Hz, 2H), 5.61 (s, 1H), 5.07 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.37-3.22 (m, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.52 (m, 2H), 1.03 (m, 4H)。

[0461] 实施例 97 : (R)-3-(3-氯-2-氟-N-(1-(4-氧代-3-(苯基氨基)-3,4-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)丁-3-炔基)苯甲酰氨基)丙基氨基甲酸苄酯

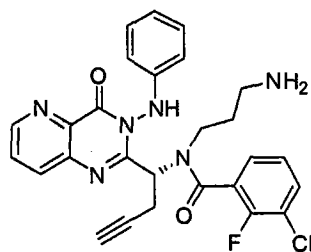
[0462]



[0463] 向 (R)-3-(1-(4-氧代-3-(苯基氨基)-3,4-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)丁-3-炔基氨基)丙基氨基甲酸苄酯 (130mg, 0.262mmol) 和二异丙基乙胺 (50 μ l, 0.288mmol) 的二氯甲烷 (无水, 2.0ml) 溶液加入 3-氯-2-氟苯甲酰氯 (55mg, 0.288mmol)。使反应在室温下进行 10 分钟。将 150ml 二氯甲烷加入反应混合物, 然后用饱和 NaHCO_3 溶液 (30ml)、水 (30ml) 和盐水 (30ml) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩至干。粗产物经闪硅胶层析纯化, 用己烷/EtOAc (1 : 1) 洗脱, 得到 (R)-3-(3-氯-2-氟-N-(1-(4-氧代-3-(苯基氨基)-3,4-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)丁-3-炔基)苯甲酰氨基)丙基氨基甲酸苄酯 (125mg, 74%), 为淡黄色固体, M. p. 100-102 $^{\circ}\text{C}$ 。LCMS :m/e 653 [M+H]. ^1H NMR (CDCl_3) : δ 8.88 (d, J = 2.8Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.35 (m, 6H), 7.23 (m, 2H), 7.08 (t, J = 7.2Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.51 (s, 2H), 5.25 (s, 1H), 5.13-4.99 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.30-3.14 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.64 (s, 1H), 1.45 (m, 2H), 1.26 (m, 2H)。

[0464] 实施例 98 : (R)-N-(3-氨基丙基)-3-氯-2-氟-N-(1-(4-氧代-3-(苯基氨基)-3,4-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)丁-3-炔基)苯甲酰胺 (83)

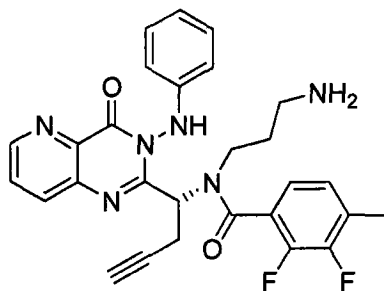
[0465]



[0466] 在 0℃ 下, 向 (R)-3-(3-氯-2-氟-N-(1-(4-氧代-3-(苯基氨基)-3,4-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)丁-3-炔基)苯甲酰胺基)丙基氨基甲酸苄酯 (100mg, 0.153mmol) 的乙腈 (2ml) 溶液缓慢加入三甲基碘硅烷 (83 μ l, 0.613mmol)。搅拌 10 分钟后, 加入 0.5ml 饱和 NaHCO₃ 溶液, 将反应淬灭。将 100ml 二氯甲烷加入反应混合物, 然后用水 (30ml)、盐水 (30ml) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩至干。粗产物经制备型 HPLC 纯化。将得到的产物 (TFA 盐) 溶于二氯甲烷 (100ml), 用饱和 NaHCO₃ 溶液 (20ml)、饱和 NaCl 溶液 (20ml) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩至干。向残渣的 EtOAc (2ml) 溶液中加入 HCl : EtOAc (3.0M, 1.0ml)。将混合物在室温下搅拌 30 分钟, 浓缩, 得到 (R)-N-(3-氨基丙基)-2,3-二氟-4-甲基-N-(1-(4-氧代-3-(苯基氨基)-3,4-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)丁-3-炔基)苯甲酰胺 (40mg, 44%, 2HCl), 为淡黄色固体, M. p. 198-200℃。LCMS : m/e 519 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD) : δ 8.93 (s, 1H), 8.59 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.27 (d, J = 6.4Hz, 2H), 7.10 (s, 2H), 7.00 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 3.73-3.59 (m, 2H), 2.65-2.29 (m, 2H), 2.01-1.59 (m, 2H), 1.19 (m, 4H)。

[0467] 实施例 99 : (R)-N-(3-氨基丙基)-2,3-二氟-4-甲基-N-(1-(4-氧代-3-(苯基氨基)-3,4-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)丁-3-炔基)苯甲酰胺 (84)

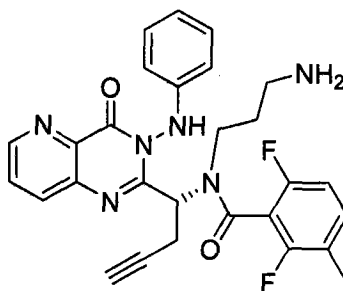
[0468]



[0469] 除用 2,3-二氟-4-甲基苯甲酰氯代替 2-氟-3-氯苯甲酰氯外, 按通用方法 E 所述合成该化合物, 为黄色固体, M. p. 185-187℃。LCMS : m/e 517 [M+H]⁺. ¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 9.18 (m, 1H), 8.87 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.84 (m, 2H), 6.52 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.33 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.67 (m, 2H)。

[0470] 实施例 100 : (R)-N-(3-氨基丙基)-2,6-二氟-3-甲基-N-(1-(4-氧代-3-(苯基氨基)-3,4-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)丁-3-炔基)苯甲酰胺 (85)

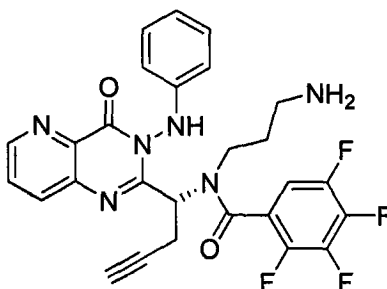
[0471]



[0472] 除用 2,6-二氟-3-甲基苯甲酰氯代替 2-氟-3-氯苯甲酰氯外,按通用方法 E 所述合成该化合物,为黄色固体, M. p. 198-200℃. LCMS :m/e517[M+H]. ¹H NMR(DMSO-d₆) : δ 9.14(m, 1H), 8.88(m, 1H), 8.31(m, 1H), 7.96(m, 1H), 7.81(s, 1H), 7.12(m, 2H), 6.85(m, 2H), 6.60(d, J = 7.6Hz, 1H), 6.28(m, 1H), 5.99(m, 1H), 5.08(m, 1H), 3.76(s, 2H), 3.38-3.21(m, 2H), 3.18(m, 1H), 2.92(m, 1H), 2.26(s, 2H), 2.12(s, 1H), 2.03(s, 1H), 1.98(s, 1H), 1.24(s, 2H).

[0473] 实施例 101 : (R)-N-(3-氨基丙基)-2,3,4,5-四氟-N-(1-(4-氧代-3-(苯基氨基)-3,4-二氢吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基)丁-3-炔基)苯甲酰胺 (86)

[0474]



[0475] 除用 2,3,4,5-四氟苯甲酰氯代替 2-氟-3-氯苯甲酰氯外,按通用方法 E 所述合成该化合物,为淡黄色固体, M. p. 180-182℃. LCMS :m/e539[M+H]. ¹H NMR(DMSO-d₆) : δ 9.24(m, 1H), 8.89(m, 1H), 8.31(m, 1H), 7.96-7.71(m, 3H), 7.20(m, 1H), 7.13(m, 1H), 6.94-6.67(m, 1H), 6.58(d, J = 8.0Hz, 1H), 5.40(br, 3H), 3.50(m, 1H), 3.45(m, 1H), 3.29(m, 2H), 3.20(m, 1H), 2.71(m, 1H), 1.82-1.54(m, 2H), 1.30-1.20(m, 2H).

[0476] 实施例 102 :HsEg5ATP 酶活性和化合物抑制的荧光检测

[0477] 通过在室温下与先成的 MT 聚合物 (Cytoskeleton, Denver, CO) 混合 20 分钟,激活纯化的 HsEg5 发动蛋白片断。用其中偶联酶测定可将蓄积的 ADP 翻译为可检测的试卤灵信号的 ADP Quest (DiscoverX, Fremont, CA) 测量 MT 激活的 ATP 酶活性 (图 1A)。在 Wallac Victor 2 读板器 (Perkin-Elmer Life Sciences, Boston, MA) 上,在 $\lambda_{\text{ex}} = 535\text{nm}$ 和 $\lambda_{\text{em}} = 590\text{nm}$ 处测量荧光。从 ADP Quest 试剂盒中等份抽取试剂 A 和 B,在 -20℃ 下冷冻备用。用由 50mM Pipes (pH7.0), 5.0mM MgCl₂, 20 μM 紫杉醇和 0.5 μM 微管蛋白组成的反应缓冲液中得到 ADP 试剂测定标准曲线。用同样缓冲液和浓度为 10nM 的 HsEg5 测定 K_m。

[0478] 为筛选抑制剂,将 4 μL 化合物与 10 μL MT-激活的 HsEg5 一起温育,以使化合物的终浓度为 100 μM -5nM (1-3 个系列稀释度,终浓度), HsEg5 的终浓度为 10nM。轻度振摇下,将混合物在室温下温育 10 分钟。在所有反应孔中,筛选测定液含 0.3% DMSO。我们用只含 DMSO 的孔作为阴性对照,而用无 ATP 的孔作为背景。加入 6 μL LATP (终浓度 20 μM),引发 ATP 水解反应。使 20 μL 反应液在室温下反应 10 分钟,然后加入 10 μL 试剂 A 和 20 μL 试剂

B. 在室温下显色 20- 分钟后, 测量荧光, 用 GraphPad Prism 3.0 版 (GraphPad Software, San Diego, CA) 进行数据分析。

[0479] 实施例 103 : 用于高通量筛选的自动化设置

[0480] 为进行高通量筛选, 我们用 Sciclone ALH3000 (Caliper LifeSciences, Hopkinton, MA) 和 Multidrop 384 (Thermo Electron Corp, Waltham, MA) 进行自动荧光测定。首先, 在 Corning 聚丙烯 V 形底 96 孔板中, 制备用于筛选 (在 $10\ \mu\text{M}$ 或 $1\ \mu\text{M}$ 下) 和 IC_{50} 测定 (从 $100\ \mu\text{M}$ – 5nM 的 10 个数据点) 的化合物稀释板。在两种情况下, 第 1 和第 7 列含背景 (不加入 ATP) 和阴性对照 (仅 DMSO)。为筛选 $10\ \mu\text{M}$ 或 $1\ \mu\text{M}$ 化合物, 将 $4\ \mu\text{L}$ 的 $50\ \mu\text{M}$ 或 $5\ \mu\text{M}$ 各化合物用于 $20\ \mu\text{L}$ 测定反应液。为进行 IC_{50} 测定, 母化合物板含 $24\ \mu\text{L}$ 的 30mM 贮备液浓度的试验化合物。将 $6\ \mu\text{L}$ 的 30mM 各试验化合物加入第 2 列中的各孔, 然后用 Sciclone ALH3000 和 DMSO 按 1 : 3 系列稀释度稀释。然后用 Multidrop384 加入 $234\ \mu\text{L}$ 测定缓冲液。然后将 $4\ \mu\text{L}$ 稀释的化合物用于 $20\ \mu\text{L}$ 反应液。终浓度为原始贮备液的 1 : 300 稀释度。第二, 用分别盛 MT 激活的 HsEg5、试剂 A 和试剂 B 的三行制备试剂源板。用测定缓冲液稀释 MT, 在室温下聚合 10 分钟。临用前, 将 HsEg5 蛋白在冰上解冻, 加入 MT 聚合物, 在室温下激活 20 分钟。然后将 HsEg5/MT 加入试剂源板的 A 行。终测定浓度为 10nM HsEg5 和 500nM MT。将试剂 A 和 B 在 -20°C 下储存, 在室温下解冻, 然后转移到试剂源板的 B&C 行。第三, 除其中加入测定缓冲液作为无 ATP 空白的第一行中的孔外, 通过将 $80\ \mu\text{M}$ ATP 溶液转移到 V 形 96 孔板的各孔中制备 ATP 底物板。ATP 在测定液中终浓度为 $20\ \mu\text{M}$ 。

[0481] 按以下步骤, 在 Sciclone ALH3000 上进行程序化测定 : 1) 将 $4\ \mu\text{L}$ 化合物加入测定板, 然后加入 $10\ \mu\text{L}$ MT 激活的 HsEg5。间歇振摇下, 将混合物在室温下温育 10 分钟 ; 2) 通过加入 $6\ \mu\text{L}$ ATP 引发 HsEg5ATP 酶反应, 在室温下进行 10 分钟 ; 3) 将 $10\ \mu\text{L}$ 试剂 A 和 $20\ \mu\text{L}$ 试剂 B 加入板, 在室温下温育准确 20 分钟。用 Wallac Victor 2multilabel 计数器在前述激发和发射波长处测量荧光。

[0482] 实施例 104 : HsEg5ATP 酶活性和化合物抑制的发光检测

[0483] 通过在室温下与先成的 MT 聚合物 (Cytoskeleton, Denver, CO) 混合 20 分钟, 激活纯化的 HsEg5 发动蛋白片断。用 **Kinase-Glo® Plus Luminescent** 激酶测定法 (Promega, Madison, WI) 测量 MT 激活的 ATP 酶活性。

[0484] 为筛选抑制剂, 将 $5\ \mu\text{L}$ 化合物与 $20\ \mu\text{L}$ LMT- 激活的 HsEg5 一起温育, 以使化合物的终浓度为 $100\ \mu\text{M}$ – 5nM (1–3 个系列稀释度, 终浓度), HsEg5 的终浓度为 25nM 。轻度振摇下, 将混合物在室温下温育 20 分钟。在所有反应孔中, 筛选测定液含 0.3% DMSO。我们用只含 DMSO 的孔作为阴性对照, 而用无 ATP 的孔作为背景。加入 $15\ \mu\text{L}$ 的 $13\ \mu\text{M}$ ATP (终浓度 $5\ \mu\text{M}$), 引发 ATP 水解反应。使 $40\ \mu\text{L}$ 反应液在室温下反应 45 分钟, 然后加入 $40\ \mu\text{L}$ **Kinase®-Glo Plus**。在室温下显色 15- 分钟后, 测量发光。

[0485] 实施例 105 : MTS 测定

[0486] 通过用四唑鎓化合物 MTS 测量代谢活性细胞中的脱氢酶活性, 测定细胞生存力。按 Promega Technical Bulletin No. 169 (CellTiter 96 Aqueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay) 中所述进行测定。测定两种人癌细胞系 (参见表 1)。在 37°C 和 5% CO_2 下, 将细胞保持在补充 10% 加热失活的 FBS、 10mM L- 谷氨酰胺和 10mM Hepes pH 7.5 的 DMEM 培养基 (4.5g/L 葡萄糖) 中。简而言之, 按表 1 所述, 将细胞接种在 96 孔板中, 温育

16-24 小时。将候选化合物用 DMSO 稀释为系列稀释度,再用细胞培养基稀释,然后加入细胞(终 DMSO 浓度为 0.33%)。在候选化合物存在下,将细胞温育 72 小时。将 MTS 贮备液(MTS 2gm/L,PMS 46.6mg/ml PBS)加入细胞(终浓度 MTS 2gm/L 和 PMS 7.67mg/L),温育 4 小时。加入 SDS 至终浓度 1.4%,在 2 小时内,用读板器测量 490nm 处的吸光度。 IC_{50} 定义为与仅用 DMSO(0.33%)处理的对照孔相比,导致存活细胞数目减少 50%的化合物浓度,并用非线性回归分析计算。表 2 中给出列出化合物的 IC_{50} 值。表 2 中化合物编号对应于实施例标题括号中列出的编号。

[0487] 表 1

[0488]

细胞系	癌症类型	细胞 / 孔
A549	非小细胞肺癌	400
NCI-H460	非小细胞肺癌	180

[0489] 表 2

[0490]

化合物编号	分子量	Eg5 IC_{50}^* (μ M)	MTS NCIH460 IC_{50} (μ M)	MTS NCIA549 IC_{50} (μ M)
1	552.43	0.028	0.36	0.42
2	568.90	0.645	1.75	2.37
3	504.03	0.702	1.19	2.3
4	524.45	0.72	1.14	2.4
5	535.00	1.05	2.39	4.4
6	558.89	0.418	1.16	1.87
7	525.98	0.566	1.77	2.57
8	507.99	2.13	2.83	4.75
9	525.98	1.16	2.39	3.57
10	543.97	0.599	1.14	2.36
11	558.89	0.735	2.44	3.01

化合物编号	分子量	Eg5IC ₅₀ [*] (μ M)	MTS NCIH460 IC ₅₀ (μ M)	MTS NCIA549 IC ₅₀ (μ M)
12	558.89	0.818	2.11	3.37
13	542.44	0.749	2.21	3.57
14	568.90	1.0	3.25	3.44
15	615.90	1.65	2.27	3.08
16	522.02	1.15	0.929	1.36
17	540.01	1.6	1.59	2.56
18	522.02	1.25	2.5	3.92
19	542.44	0.582	0.894	1.57
20	560.43	0.844	1.0	1.8
21	540.01	1.25	1.08	1.93
22	541.05	1.61	1.17	2.08
23	556.07	1.02	1.12	2.49
24	522.02	1.05	1.09	1.79
25	522.02	1.43	0.959	1.52
26	540.01	0.944	0.889	1.25
27	504.03	1.28	1.08	2.22
28	483.61	1.59	1.35	2.5
29	505.02	2.17	2.09	3.31
30	550.05	NA	12.0	7.1
31	544.05	1.43	NA	10.8
32	519.04	1.39	0.956	1.87

化合物编号	分子量	Eg5IC ₅₀ [*] (μ M)	MTS NCIH460 IC ₅₀ (μ M)	MTS NCIA549 IC ₅₀ (μ M)
33	558.10	4.22	10.4	NA
34	532.09	1.65	5.47	6.36
35	554.04	1.96	6.15	4.52
36	586.95	1.86	3.77	4.37
37	570.49	1.66	4.49	5.02
38	588.53	4.59	3.59	NA
39	586.10	3.01	4.49	6.09
40	602.16	2.83	8.35	6.12
41	544.87	3.37	6.28	5.67
42	540.01	0.476	2.08	4.28
43	522.02	0.833	2.81	3.49
44	582.93	1.85	13.4	13.8
45	574.46	0.743	3.17	3.24
46	536.05	0.246	0.678	NA
47	555.08	3.23	2.7	4.09
48	637.00	2.57	4.36	4.93
49	572.13	3.44	4.41	4.69
50	594.08	1.18	3.12	3.77
51	576.09	2.8	5.38	4.45
52	594.08	1.25	3.47	4.29
53	610.54	2.62	4.44	5.26

化合物编号	分子量	Eg5IC ₅₀ [*] (μ M)	MTS NCIH460 IC ₅₀ (μ M)	MTS NCIA549 IC ₅₀ (μ M)
54	636.96	2.41	11.9	12.2
55	622.04	4.16	16.1	33.7
56	570.42	0.138	1.86	3.82
57	552.43	0.0506	0.766	0.433
58	610.98	3.69	5.55	5.88
59	532.08	52.3	4.24	NA
60	510.42	3.99	10	NA
61	490.00	3.89	12.5	14.2
62	525.98	3.74	22.8	21.7
63	507.99	3.34	10.5	7.02
64	528.41	1.46	6.81	12.6
65	525.98	4.08	11.4	12.4
66	500.05	NA	3.20	2.35
67	490.05	8.3	13.1	15.5
68	490.05	NA	2.59	3.86
69	508.04	NA	3.77	3.9
70	476.02	NA	4.23	6.91
71	571	0.16	0.32	0.84
72	571	0.04	0.33	0.62
73	555	0.12	0.33	0.49
74	565	5.90	1.23	1.80

化合物编号	分子量	Eg5IC ₅₀ [*] (μ M)	MTS NCIH460 IC ₅₀ (μ M)	MTS NCIA549 IC ₅₀ (μ M)
75	513	0.09	1.50	2.80
76	549	0.13	0.86	1.30
77	565	0.07	0.53	0.86
78	565	0.04	0.70	1.45
79	570	0.55	0.43	1.30
80	535	0.09	0.10	0.58
81	553	0.16	0.34	0.66
82	535	0.03	NA	NA
83	517	6.60	27.0	> 100

[0491]

[0492]

[0493]

[0494] 用上述荧光和发光检测测定试验生成 -Eg5IC₅₀ 数据。用自动荧光测定筛选化合物 1-69, 而用发光检测测定筛选化合物 70-83。(参见参考文献“Zhang B, Senator D, Wilson CJ, Ng SC. (2005) “用于 HsEg5 抑制剂筛选的基于高通量自动化荧光的测定法的发展”Anal Biochem. 345 :326-335”)。

[0495] 实施例 106 : 体内试验数据

[0496] 让 6 周龄雌性无胸腺裸小鼠 (NCR nu/nu; Charles River Laboratory, Wilmington, MA) 在动物房适应至少 1 周, 然后进行研究。在具有 PACA2 肿瘤异种移植物的无胸腺裸小鼠中进行效力研究, 测定化合物对肿瘤生长的效果。在第 0 日, 皮下接种肿瘤细胞 (1×10^7 PACA2 细胞 / 动物)。通过数字微卡尺测量肿瘤尺寸, 按长度 $\times$ 宽度²/2 计算肿瘤体积。当肿瘤达到 $\sim 100\text{mm}^3$ 体积时, 将小鼠随机分组, $3 \times$ 每周腹膜内给予溶媒对照或按 6.25 和 12.5mg/kg 给予用 PEG400 : 40% 水 : 60% 配制的化合物处理 (星期一 - 星期三 - 星期五, 然后 2- 天休假停止给予), 4 周总计给予 10mg/ml。结果按平均肿瘤体积 $\pm$ SE 表示。为评价组间肿瘤大小的差异, 用 Mann-Whitney 非参数 t 检验评价显著性, p 值 < 0.05 为具有显著性。接种后, 按设定日, 在处理期间定期评价肿瘤大小。结果按以治疗期为函数的平均肿瘤体积 $\text{mm}^3 \pm$ SE 几个肿瘤 (n = 10) 表示。与溶媒对照组相比, 在用 N-(3-氨基-丙基)-3-氯-N-[(R)-1-(7-氯-4-氧代-3-苯基氨基-3,4-二氢-喹唑啉-2-基)-丁-3-炔基]-2-氟-苯甲酰胺的良好耐受剂量 6.25 或 12.5mg/kg 处理的组中, 观察到 PACA-2 异种

移植物模型的肿瘤生长显著下降（参见图 1A）。

[0497] 实施例 107：体内试验数据

[0498] 使得自 Charles River Laboratory 的 6 周龄雌性无胸腺裸小鼠 (NCRnu/nu) 在动物房适应 1 周, 然后开始研究。将小鼠放入带高压热蒸汽处理的草垫无菌笼中, 每笼 4 只, 提供高压热蒸汽处理的饲料和水, 让小鼠随意饮食。在具有 PACA2 肿瘤异种移植物的无胸腺裸小鼠中进行效力研究, 测定化合物对肿瘤生长的效果。在第 0 日, 皮下接种肿瘤细胞 (1×10^7 PACA2 细胞 / 动物)。通过数字微卡尺测量肿瘤尺寸, 每周 3 次。按长度 $\times$ 宽度²/2 计算肿瘤体积。当肿瘤达到 $\sim 300\text{mm}^3$ 体积时, 将小鼠随机分组, $3 \times$ 每周腹膜内处理 (星期一 - 星期三 - 星期五, 然后 2- 天休假停止给予)。给予溶媒对照或 3mg/kg 和 12.5mg/kg 在 DMA/PEG400/ 水 (20 : 40 : 40) 中配制的化合物。结果按平均肿瘤体积 $\pm$ SE 表示。为评价组间肿瘤大小的差异, 用 Studentt 检验评价显著性, p 值 < 0.05 为具有显著性。接种后, 按设定日, 在处理期间定期评价肿瘤大小。结果按以治疗期为函数的平均肿瘤体积 $\text{mm}^3 \pm$ SE 几个肿瘤 ($n = 10$) 表示。与溶媒对照组相比, 在用 N-(3- 氨基 - 丙基)-3- 氯 -N-[(R)-1-(7- 氯 -4- 氧代 -3- 苯基氨基 -3,4- 二氢 - 喹啉 -2- 基)-丁-3- 炔基]-2- 氟 - 苯甲酰胺的良好耐受剂量 3mg/kg 或 12.5mg/kg 处理的组中, 观察到 PACA-2 异种移植物模型的肿瘤生长显著下降 (参见图 1B)。

[0499] 实施例 108：体内试验数据

[0500] 使得自 Charles River Laboratory 的 6 周龄雌性无胸腺裸小鼠 (NCRnu/nu) 在动物房适应 1 周, 然后开始研究。将小鼠放入带高压热蒸汽处理的草垫无菌笼中, 每笼 4 只, 提供高压热蒸汽处理的饲料和水, 让小鼠随意饮食。在具有 MDA-MB-231 肿瘤异种移植物的无胸腺裸小鼠中进行效力研究, 测定化合物对肿瘤生长的效果。在第 0 日, 皮下接种肿瘤细胞 (5×10^6 MDA-MB-231 细胞 / 动物)。通过数字微卡尺测量肿瘤尺寸, 每周三次, 按长度 $\times$ 宽度²/2 计算肿瘤体积。当肿瘤达到 $\sim 100\text{mm}^3$ 体积时, 将小鼠随机分组, $3 \times$ 每周腹膜内处理 (星期一 - 星期三 - 星期五, 然后 2- 天休假停止给予)。给予溶媒对照或 3mg/kg、6mg/kg 和 12mg/kg 在 DMA/PEG400/ 水 (4 : 8 : 88) 中配制的化合物。结果按平均肿瘤体积 $\pm$ SE 表示。为评价组间肿瘤大小的差异, 用 studentt 检验评价显著性, p 值 < 0.05 为具有显著性。接种后, 按设定日, 在处理期间定期评价肿瘤大小。结果按以治疗期为函数的平均肿瘤体积 $\text{mm}^3 \pm$ SE 几个肿瘤 ($n = 8$) 表示。与溶媒对照组相比, 在用 N-(3- 氨基 - 丙基)-3- 氯 -N-[(R)-1-(7- 氯 -4- 氧代 -3- 苯基氨基 -3,4- 二氢 - 喹啉 -2- 基)-丁-3- 炔基]-2- 氟 - 苯甲酰胺的良好耐受剂量 3mg/kg、6mg/kg 或 12mg/kg 处理的组中, 观察到 MDA-MB-231 异种移植物模型的肿瘤生长显著下降 (参见图 2)。

[0501] 其它实施方案在以下权利要求书中。虽然显示和描述了几个实施方案, 但可进行各种修改, 而不背离本发明的精神和范围。

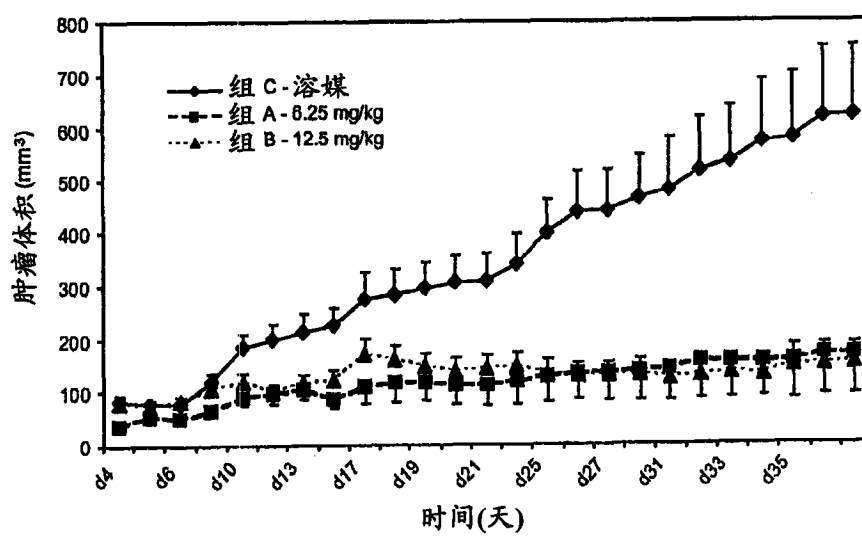


图 1A

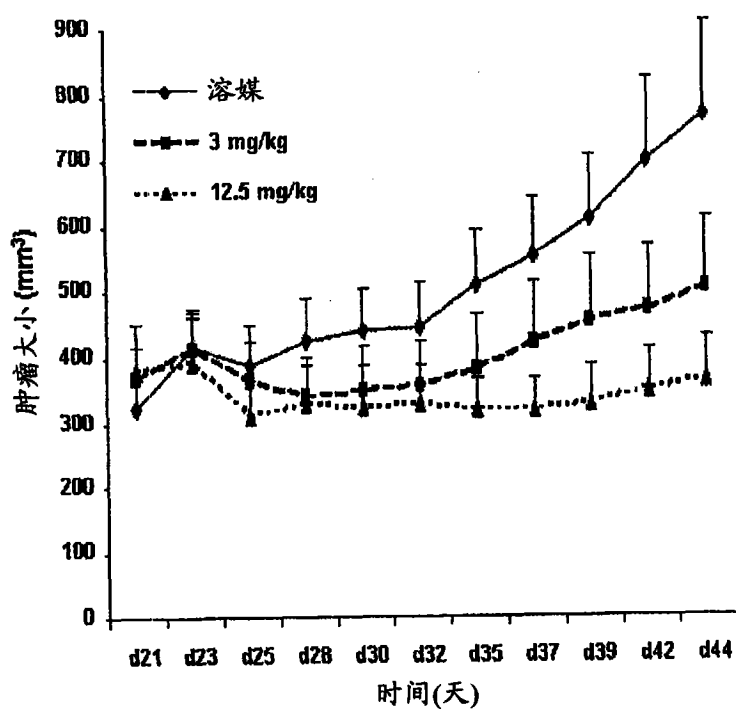


图 1B

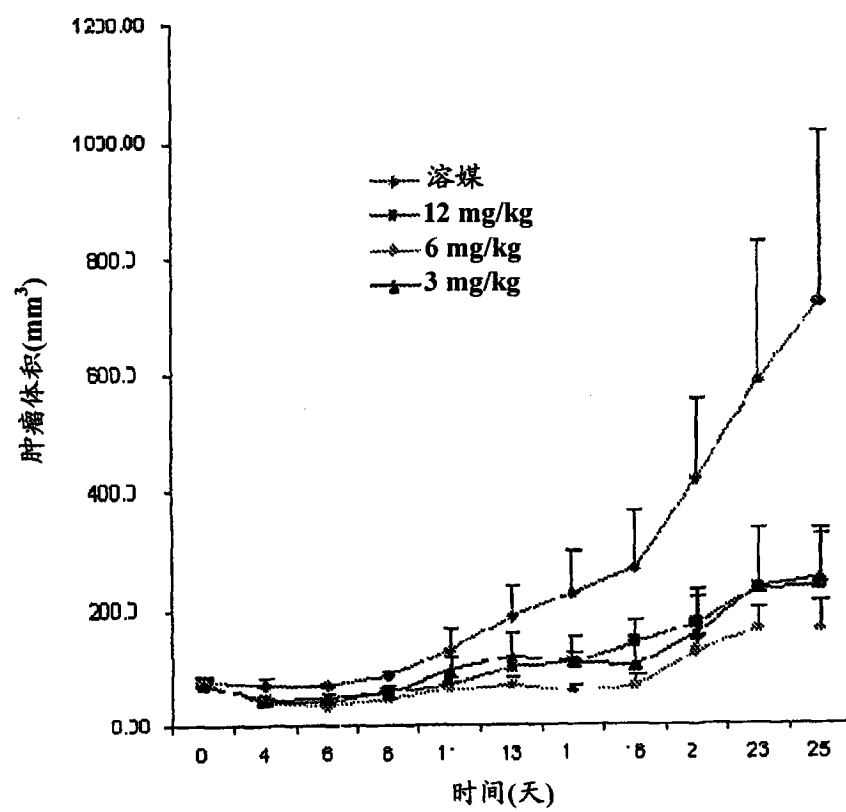


图 2