

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01807201.1

[51] Int. Cl.

C07D 498/04 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/436 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

A61P 19/10 (2006.01)

A61P 37/06 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 2 月 20 日

[11] 授权公告号 CN 100369919C

[51] Int. Cl. (续)

A61P 35/00 (2006.01)

[22] 申请日 2001.3.28 [21] 申请号 01807201.1

[30] 优先权

[32] 2000.3.28 [33] US [31] 09/536,919

[86] 国际申请 PCT/US2001/010124 2001.3.28

[87] 国际公布 WO2001/072758 英 2001.10.4

[85] 进入国家阶段日期 2002.9.25

[73] 专利权人 惠氏公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 倪慧如

E·G·奥弗贝克-克卢姆佩尔斯

A·维斯纳

[56] 参考文献

FR2712290 1995.5.19

US6002008 1999.12.14

审查员 徐 赤

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 张元忠 杨九昌

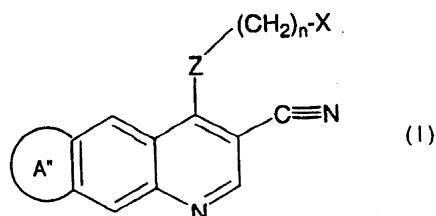
权利要求书 6 页 说明书 98 页

[54] 发明名称

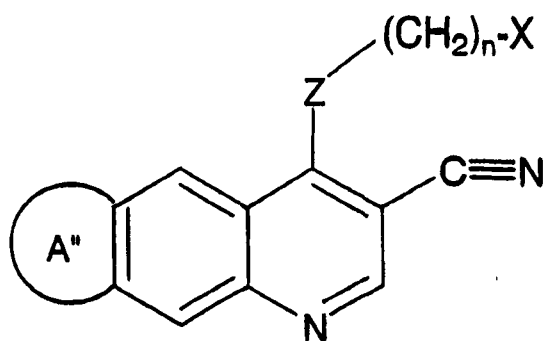
三环蛋白激酶抑制剂

[57] 摘要

本发明提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其中 A'、Z、X 和 n 如本发明中定义,它们可用作抗肿瘤剂,而且可用于治疗多囊肿肾病。



1. 一种式(I)化合物



(I)

其中:

Z 是 -NH- 或 -O-;

X 是 3-7 个碳原子的环烷基, 其可以任选用一个或多个 1-6 个碳原子的烷基取代; 或

X 是苯环; 其中所述苯环可以任选被独立选自以下基团的取代基单、二或三取代: 卤素或 1-6 个碳原子的烷氧基; 或

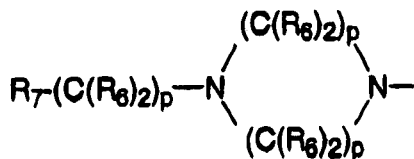
A'' 是选自以下基团的部分:



G_1 、 G_2 、 G_3 和 G_4 独立地选自氢和 1-6 个碳原子的烷基;

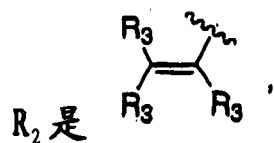
R_1 是 -H、 R_{11} -CH₂- 或  ;

R_{11} 是 $R_{13}-(C(R_6)_2)_k-$;

R_{13} 是  ;

R_7 是-H;

R_6 是 H;



R_3 独立地选自-H 和 1-6 个碳原子的烷基;

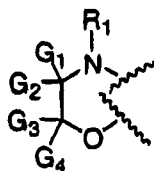
k 为 1 或 3-5;

n 为 0;

p 为 2-4;

或者是其药学上可接受的盐。

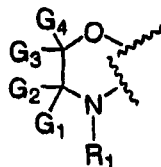
2. 权利要求 1 的化合物, 其中 Z 是-NH-, A'' 是下述部分:



其中, R_1 、 G_1 、 G_2 、 G_3 和 G_4 的定义如权利要求 1,

或者是其药学上可接受的盐。

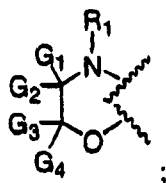
3. 权利要求 1 的化合物, 其中 Z 是-NH-, A'' 是下述部分:



其中, R_1 、 G_1 、 G_2 、 G_3 和 G_4 的定义如权利要求 1,

或者是其药学上可接受的盐。

4. 权利要求 1 的化合物, 其中 Z 是-NH-, A'' 是下述部分:

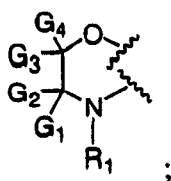


G_1 、 G_2 、 G_3 和 G_4 是 H;

R_1 的定义如权利要求 1;

或者是其药学上可接受的盐。

5. 权利要求 1 的化合物, 其中 Z 是 -NH-, A'' 是下述部分:



G_1 、 G_2 、 G_3 和 G_4 是 H;

R_1 的定义如权利要求 1;

或者是其药学上可接受的盐。

6. 权利要求 1 的化合物, 它是 9-(3-氯-4-氟苯胺基)-2,3-二氢-1H-[1,4] 噁嗪并[3,2-g] 喹啉-8-腈或者是其药学上可接受的盐。

7. 权利要求 1 的化合物, 它是 1-[(2E)-4-氯-2-丁烯酰基]-9-(3-氯-4-氟苯胺基)-2,3-二氢-1H-[1,4] 噁嗪并[3,2-g] 喹啉-8-腈或者是其药学上可接受的盐。

8. 权利要求 1 的化合物, 它是 1-[(2E)-4-溴-2-丁烯酰基]-9-(3-氯-4-氟苯胺基)-2,3-二氢-1H-[1,4] 噁嗪并[3,2-g] 喹啉-8-腈或者是其药学上可接受的盐。

9. 权利要求 1 的化合物, 它是 9-(3-氯-4-氟苯胺基)-1-[(2E)-4-(二甲基氨基)-2-丁烯酰基]-2,3-二氢-1H-[1,4] 噁嗪并[3,2-g] 喹啉-8-腈或者是其药学上可接受的盐。

10. 权利要求 1 的化合物, 它是 9-(3-氯-4-氟苯胺基)-1-[4-(二甲基氨基)丁烯酰基]-2,3-二氢-1H-[1,4] 噁嗪并[3,2-g] 喹啉-8-腈或者是其药学上可接受的盐。

11. 权利要求 1 的化合物, 它是 9-(2,4-二氯苯胺基)-3,4-二氢-2H-[1,4] 噁嗪并[2,3-g] 喹啉-8-腈或者是其药学上可接受的盐。

12. 权利要求 1 的化合物, 它是 9-(2,4-二氯苯胺基)-4-[4-(4-乙基-1-哌嗪基)丁基]-3,4-二氢-2H-[1,4] 噁嗪并[2,3-g] 喹啉-8-腈或者是其药学上可接受的盐。

13. 权利要求 1 所述的式(I)化合物在制备一种用于治疗哺乳动物体内肿瘤、抑制其生长或将其根除的药物中的用途。

14. 权利要求 13 的用途, 其中所述肿瘤选自乳腺、肾、膀胱、口腔、喉、食道、胃、结肠、卵巢、肺、胰腺、肝脏、前列腺、脑以及皮肤的

肿瘤。

15. 权利要求 13 的用途, 其中所述肿瘤表达了 EGFR 或 erbB2 (Her2)。

16. 权利要求 13 的用途, 其中所述肿瘤至少部分依赖于 MAPK 途径。

17. 权利要求 13 的用途, 其中所述肿瘤至少部分依赖于 ECK/LERK-1 途径。

18. 权利要求 13 的用途, 其中所述肿瘤至少部分依赖于 VEGF/KDR 途径。

19. 权利要求 13 的用途, 其中所述肿瘤表达了 Src, 或者其中所述肿瘤至少部分依赖于 Src 途径。

20. 权利要求 13 的用途, 其中所述肿瘤表达了 raf, 或者其中所述肿瘤至少部分依赖于 raf 途径。

21. 权利要求 13 的用途, 其中所述肿瘤表达了 EGFr、erbB-2、erbB 3 或 erbB-4, 或者其中所述肿瘤至少部分依赖于 EGFr、erbB-2、erbB 3 或 erbB-4 途径。

22. 权利要求 13 的用途, 其中所述肿瘤表达了 KDR 或 flt-1, 或者其中所述肿瘤至少部分依赖于 KDR 或 flt-1 途径。

23. 权利要求 13 的用途, 其中所述肿瘤表达了 PDGFr, 或者其中所述肿瘤至少部分依赖于 PDGFr 途径。

24. 权利要求 13 的用途, 其中所述肿瘤表达了 FGFr, 或者其中所述肿瘤至少部分依赖于 FGFr 途径。

25. 权利要求 13 的用途, 其中所述肿瘤表达了 tie-1 或 tie-2, 或者其中所述肿瘤至少部分依赖于 tie-1 或 tie-2 途径。

26. 权利要求 13 的用途, 其中所述肿瘤表达了 EPH, 或者其中所述肿瘤至少部分依赖于 EPH 途径。

27. 权利要求 13 的用途, 其中所述肿瘤表达了包括 Abl、Jak、Fak、Syk 或 Csk 的非受体酪氨酸激酶, 或者其中所述肿瘤至少部分依赖于 Abl、Jak、Fak、Syk 或 Csk 途径。

28. 权利要求 13 的用途, 其中所述肿瘤表达了 mek 或 erk, 或者其中所述肿瘤至少部分依赖于 MAPK 途径。

29. 权利要求 13 的用途, 其中所述肿瘤表达了细胞周期调节蛋白依赖性激酶, 或者其中所述肿瘤至少部分依赖于细胞周期调节蛋白依赖性激酶途径。

30. 权利要求 13 的用途, 其中所述肿瘤表达了包括 Yes、Lck 或 Lyn 的 Src 族激酶, 或者其中所述肿瘤至少部分依赖于 Src 族激酶途径。

31. 权利要求 13 的用途, 其中所述肿瘤表达了 PKA、PKB 或 PKC, 或者其中所述肿瘤至少部分依赖于 PKA、PKB 或 PKC 途径。

32. 权利要求 1 所述的式(I)化合物在制备一种用于治疗哺乳动物体内多囊肿肾病、抑制其生长或将其根除的药物中的用途。

33. 权利要求 1 所述的式(I)化合物在制备一种用于治疗哺乳动物体内结肠息肉、抑制其生长或将其根除的药物中的用途。

34. 权利要求 1 所述的式(I)化合物在制备一种用于抑制哺乳动物体内调节异常的蛋白激酶的生物学效应的药物中的用途。

35. 权利要求 1 所述的式(I)化合物在制备一种用于治疗或抑制哺乳动物体内疾病的药物中的用途, 该疾病至少部分起因于蛋白激酶信号途径上游中的缺陷; 蛋白激酶的过量表达; 或者调节异常的蛋白激酶。

36. 如权利要求 1 定义的式(I)的 PDGFr 激酶抑制剂或者是其药学上可接受的盐在制备一种用于治疗哺乳动物体内的再狭窄或抑制其发展的药物中的用途。

37. 如权利要求 1 定义的式(I)的 Zap-70 或 Lck 激酶抑制剂或者是其药学上可接受的盐在制备一种用于治疗、抑制或根除哺乳动物体内的自身免疫性疾病的药物中的用途, 所述疾病包括类风湿性关节炎、脓毒症以及移植器官排异反应。

38. 如权利要求 1 定义的式(I)的 UL-97 激酶抑制剂或者是其药学上可接受的盐在制备一种用于治疗、抑制或根除哺乳动物体内的病毒感染的药物中的用途。

39. 如权利要求 1 定义的式(I)的 Src 激酶抑制剂或者是其药学上可接受的盐在制备一种用于治疗哺乳动物体内的骨质疏松症或抑制其发展的药物中的用途。

40. 一种药物组合物, 其含有如权利要求 1 所述的式(I)化合物。

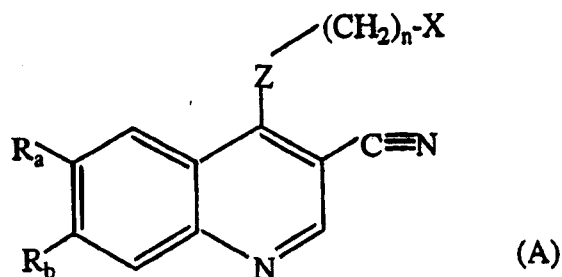
41. 一种制备权利要求 1 中所定义的化合物的方法, 该方法包括:

(a) 通过添加酸, 将其中 A'、X、n 和 Z 如权利要求 1 中所定义的式(I)化合物转变为其药学上可接受的盐; 或

(b) 将其中 A'、X、n 和 Z 如权利要求 1 中所定义且 A' 中的 R₁ 是氢的式(I)化合物或者其药学上可接受的盐转变成其中 A'、X、n 和 Z 如权利

要求 1 中所定义且 A'' 中的 R_1 不是氢的式 (I) 化合物或者其药学上可接受的盐；或

(c) 将下式 (A) 的化合物转变成其中 A''、X、n 和 Z 如权利要求 1 中所定义且其中 R_1 是氢的式 (I) 化合物或者其药学上可接受的盐，



式 (A) 中 X、n 和 Z 如权利要求 1 中所定义，而且 R_a 和 R_b 中的一个为 $-NH_2$ ，而 R_a 和 R_b 中的另一个为 $-OH$ 或 $-SH$ 。

三环蛋白激酶抑制剂

发明背景

1. 发明领域

本发明涉及某些包含喹啉并腈环的取代的稠三环化合物，还涉及其药学上可接受的盐类。本发明的化合物能抑制某些生长因子受体蛋白酪氨酸激酶(PTK)及其它蛋白质激酶的作用，从而抑制某些细胞类型的异常生长。因此本发明的化合物可用于治疗某些由于这些 PTK 的反常而引发的疾病。本发明的化合物是抗癌剂并且可用于治疗哺乳动物的癌症。另外，本发明的化合物可用于治疗或抑制哺乳动物的多囊肿肾病和结肠息肉。本发明也涉及所述取代的稠三环化合物的制造、它们用于治疗癌症和多囊肿肾病的用途，以及包含它们的药物制剂。

2. 现有技术的描述

蛋白质酪氨酸激酶是一类能催化磷酸基从 ATP 转移到位于蛋白质底物上的酪氨酸残基上的酶。显然，蛋白质酪氨酸激酶在正常的细胞生长中起作用。许多生长因子受体蛋白质起酪氨酸激酶的作用，并且它们靠这一过程影响信号传递。生长因子与这些受体的相互作用对于调节正常的细胞生长是必然的现象。然而，在一定条件下突变或者过量表达的结果是这些受体可能调节失常；其结果是细胞增殖不受控制，这能导致肿瘤生长并且最终导致疾病(通常所说的癌症) [Wilks, A.F., Adv. Cancer Res., 60, 43 (1993) 和 Parsons, J. T.; Parsons, S. J., Important Advances in Oncology, DeVita, V. T. Ed., J. B. Lippincott Co., Phila., 3 (1993)]。在生长因子受体激酶以及它们的原癌基因中，表皮生长因子受体激酶(EGF-R 激酶, erbB 致癌基因的蛋白质产物)以及由 erbB-2(也称为神经鞘或 HER2)致癌基因产生的产物是已经确定的，并且是本发明的目标化合物。因为磷酸化作用是发生细胞分裂的必然征象，而且因为过量表达的或突变的激酶已经与癌症相关，所以对这一作用的抑制剂、即蛋白质酪氨酸激酶抑制剂将对治疗以细胞生长不受控制或反常为特征的癌症及其它疾病具有治疗价值。例如，erbB-2 致癌基因的受体激酶产物的过量表达已被发现与人类的乳腺癌和卵巢癌相关 [Slamon, D. J. 等人, Science, 244,

707(1989)和 Science, 235, 1146(1987)]。EGF-R 激酶的反常与表皮样肿瘤 [Reiss, M. 等人, Cancer Res., 51, 6254(1991)]、乳腺癌 [Macias, A. 等人, Anticancer Res., 7, 459(1987)] , 以及涉及其它主要器官的肿瘤 [Gullick, W.J., Brit. Med. Bull., 47, 87(1991)] 相关。因为调节失常的受体激酶在癌症发病机理中所起作用的重要性, 所以最近的许多研究都涉及研制特殊的 PTK 抑制剂以用作可能的抗癌药物 [一些最新的综述: Garcia-Echeverlia, C. 等人, Med. Res. Rev. 20, 28-57(2000) 和 Bridges, A. J. Current Medicinal Chemistry, 6, 825-843(1999)]。本发明的化合物能抑制 EGF-R 的激酶活性, 并因此可用于治疗某些由于(至少部分地由于)这一受体的调节失常所导致的疾病, 例如癌症。本发明的化合物也可用于治疗 and 预防某些由于(至少部分地由于)这一受体的调节失常所导致的癌前期症状, 例如结肠息肉的生长。

EGF 受体的调节失常是称为多囊肾病的疾病中上皮囊肿生长的一个因子, 这也是已知的 [Du, J.; Wilson, P.D., Amer. J. Physiol., 269(2 Pt 1), 487(1995); Nauta, J. 等人, Pediatric Research, 37(6), 755(1995); Gattone, V.H. 等人, Developmental Biology, 169(2), 504(1995); Wilson, P.D. 等人, Eur. J. Cell Biol., 61(1), 131, (1993)]。因此能抑制 EGF 受体的催化作用的本发明化合物可用于治疗这一疾病。

促分裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 途径是从生长因子到细胞核的细胞信号转导级联的一个主要途径。所述途径包括二级激酶: MAP 激酶激酶 (MAPKK), 以及它们的底物 MAP 激酶 (MAPK)。在 MAP 激酶族中存在不同的同功型。 [综述, 参见 Seger, R.; Krebs, E.G., FASEB, 9, 726(1995)]。本发明的化合物能够抑制这些激酶中两种激酶的作用: MEK, 为 MAP 激酶激酶, 以及其底物 ERK, 为 MAP 激酶。上游激酶例如 raf 族的激酶对两个丝氨酸残基的磷酸化作用活化了 MEK。当被活化时, MEK 能催化 ERK 的苏氨酸残基和酪氨酸残基上的磷酸化作用。然后, 活化的 ERK 使原子核中的转录因子磷酸化并且活化, 所述转录因子是例如 fos 和 jun, 或其它具有 PXT/SP 序列的细胞靶。发现 ERK, 一种 p42 MAPK 对细胞增殖和分化是必不可少的。已经发现 MEK 或 ERK 的过量表达和/或过度活化与各种人类的癌症相关 [例如, Sivaraman,

V. S.; Wang, H.-Y.; Nuovo, G. J.; Malbon, C. C., J. Clin. Invest. 99, 1478 (1997)]。已经证明了对 MEK 的抑制能预防细胞中 ERK 的活化并因而抑制 ERK 基质的活化, 导致细胞生长刺激受到抑制以及 ras-转变的细胞表型的逆转 [Dudley, D. T.; Pang, L.; Decker, S. J.; Bridges, A. J.; Saltiel, A. R., Proc. Nat. Acad. Sci., 92, 7686, (1995)]。如下面的说明, 因为本发明的化合物能够抑制 MEK 和 ERK 的偶联反应, 所以它们可用于治疗特征为细胞增殖不受控制、而且至少部分地依赖 MAPK 途径的疾病, 例如癌症。

raf 族激酶成员使 MEK 上的丝氨酸残基磷酸化。已知存在三种 raf 族的丝氨酸/苏氨酸激酶, 被称为 a-Raf、b-Raf 和 c-Raf。虽然在人类的癌症中 raf 基因的突变很少见, 但是 c-Raf 被在很多种人类癌症中突变的 ras 致癌基因活化。因此抑制 c-Raf 的激酶活性可以提供一种阻止 ras 中介的肿瘤生长的方法 [Campbell, S. L., Oncogene, 17, 1395 (1998)]。

c-Met (一种受体酪氨酸激酶) 与它的配位体 (扩散因子 (SF)) 涉及上皮细胞的增殖性和运动性, 并且 c-Met 在各种瘤组织中过量表达。HGF (肝细胞生长因子) 和 c-Met 在无肿瘤鼠科动物的细胞系中的同时表达导致活体内的转形变异和转移性病灶 [综述: Jeffers, M. 等人, J. of Molecular Medicine 74, 505 (1996)]。Kaji 等人报道说, 结合 c-Met 的起始密码子的反义寡核苷酸引起胃癌细胞系细胞数目的显著减少 [Kaji, M. 等人, Cancer Gene Therapy, 3, 393 (1996)]。本发明的化合物能够抑制 c-Met 激酶, 并且因此可用于治疗这种疾病。

上皮细胞激酶 (ECK) 是一种受体蛋白酪氨酸激酶 (RPTK), 属于 EPH (产生肝癌的红细胞生成素) 族。虽然最初被确定为上皮细胞系特有的酪氨酸激酶, 但是 ECK 后来被表明存在于血管内皮细胞、平滑肌细胞以及纤维母细胞上。ECK 是一种 I 型横跨膜糖蛋白, 其细胞外的配体结合区域由后面是三个 III 型重复单元的纤维结合蛋白的富半胱氨酸区域组成。ECK 的胞内区域具有一个引发信号传导级联的酪氨酸激酶催化区域, 这体现了 ECK 的功能。ECK 结合其反受体并且随后被其反受体活化, 所述反受体是与 Eph 相关的激酶 (LERK)-1 的配体, 它是最初期响应的基因产物, 它能够很容易以细胞系无限制的方式被促炎细胞因子例如 IL-1 或 TNF 诱导。可溶的 LERK-1 已经显示出其能刺激血管形

成, 这部分是在角膜血管形成的鼠科动物模型中通过刺激 ECK 来实现的。不同于它们的正常相应物, 各种细胞系的肿瘤细胞组成型表达 LERK-1, 并且这种表达可以通过缺氧和促炎细胞因子而进一步向上调节。许多这些肿瘤细胞也表达出比它们的正常的相应物含量更高的 ECK, 由此有机会通过 ECK: LERK-1 交互作用产生自分泌刺激。ECK 和 LERK-1 两者的表达都增加, 这与黑素瘤从生长的非侵害的水平态到很具侵害性的垂直生长转移性黑素瘤的转移变异相关。同时, 认为 ECK: LERK-1 交互作用能借助于它的肿瘤生长促进效果和血管形成效果而促进肿瘤生长。因此, 抑制 ECK 酪氨酸激酶活性可能对于治疗癌症、炎症性疾病以及超增殖病症是有益的, 所述 ECK 酪氨酸激酶活性能调节由于其与 LERK-1 的结合和交联而诱发的信号级联。

Src 族的胞浆蛋白酪氨酸激酶由至少八种激酶 (Src、Fyn、Lyn、Yes、Lck、Fgr、Hck 以及 Blk) 组成, 它们参予各种信号途径 [Schwartzberg, P.L., *Oncogene*, 17, 1463-1468, (1998)]。这一酪氨酸激酶族的原型激酶是 p60^{src} (Src)。Src 涉及许多细胞类型中的增殖和转移反应。在有限的研究中, 已经证明 Src 活性能在乳腺、结肠 (~90%)、胰腺 (>90%) 和肝脏 (>90%) 肿瘤中增加。大大增加的 Src 活性也与转移性病灶 (>90%) 和不良的预后有关。反义 Src 信息能阻止裸鼠中结肠肿瘤细胞的生长 [Staley 等人, *Cell Growth & Differentiation*, 8, 269-74, (1997)]。这暗示 Src 抑制剂会减缓肿瘤生长。除它在细胞增殖中的作用外, Src 也在应激反应途径, 包括缺氧反应中起作用, 对于表达反义 Src 信息的结肠肿瘤细胞的裸鼠研究已减少了血管形成 [Ellis 等人, *J. Biol. Chem.*, 273, 1052-7(1998)]。这显示 Src 抑制剂既能抗增殖又能抗血管形成。

大多数实体瘤的生长取决于血管形成, 包括血管内皮细胞的活化、增殖和转移, 以及它们后来分化成毛细血管。肿瘤的血管形成使它们能获得从血液得到的氧和养分, 并且也提供给他们足够的灌注。因此抑制血管形成不仅在治疗癌症中而且在治疗许多慢性疾病, 例如类风湿性关节炎、牛皮癣、糖尿病性视网膜病、老年黄斑变性等疾病中都很重要。肿瘤细胞产生许多血管形成分子。血管内皮细胞生长因子 (VEGF) 就是这样一种血管形成因子。VEGF 即 PDGF 族的一种均二聚二硫化物连接物, 是一种内皮细胞特有的促细胞分裂剂, 已知它能导

致受影响的组织中的血管内皮渗透性极度增加。VEGF 也是一种用于内皮细胞的抗衰老存活因子。几乎所有的身体内的有核组织都具有在响应各种刺激时表达 VEGF 的能力,所述刺激包括缺氧、葡萄糖丧失、高级的糖化产物、炎症性细胞活素等。VEGF 促进血管形成的作用主要是通过其包含受体的信号受体激酶(KDR)嵌入的区域来中介的。KDR 的表达在大多数内皮细胞上是微弱的;然而,由血管形成剂的活化导致内皮细胞上的 KDR 发生显著的向上调节。大多数血管形成的血管表达出高含量的 KDR。与 VEGF 结合导致 KDR 二聚化,结果使其自磷酸化并且引发信号级联。KDR 的酪氨酸激酶活性对调节其作为 VEGF 受体的功能性作用必不可少。在治疗包括癌症的血管形成疾病中,通过抑制 KDR 的催化活性来抑制 KDR 调节的功能性作用被认为是一个重要的治疗策略。在许多生理条件下需要正常的血管形成,例如伤口愈合、雌性繁殖以及胎儿发育。反常的或病理的血管形成涉及肿瘤疾病,包括实体瘤生长、转移性病灶以及皮肤多发性出血性肉瘤;各种眼病,包括糖尿病性视网膜病以及黄斑变性;炎症性病症,包括类风湿性关节炎以及骨关节炎;皮肤病,包括牛皮癣、湿疹以及硬皮病;以及溃疡性结肠炎和儿童血管瘤 [Toi, M. 等人, *Breast Cancer Res. And Treat.*, 36, 192-204 (1995); Fölkman, J., *Nature Medicine*, 1, 27-31 (1995); Jackson, J.R. 等人, *FASEB J.*, 11, 457-465 (1997)]。对 VEGF 功能的抑制显示出其能抑制肿瘤疾病的发展 [Borgstrom, P. 等人, *Cancer Res.*, 56, 4032-4039 (1996); Kim, J.K. 等人, *Nature*, 362, 841-844 (1993)], 以及视网膜新血管形成中疾病的发展 [Aiello, L.P. 等人, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 92, 10457-10461 (1995)], 还有在糖尿病模型中葡萄糖调节的血管功能紊乱中疾病的发展 [Tilton, R.G. 等人, *J. Clin. Invest.*, 99, 2192-2202 (1997)]。

一些 3-氟基-喹啉衍生物是酪氨酸激酶抑制剂,它们被描述在 WO-98/43960 (US 6002008) 中。专利 US-5780482 和申请 WO-95/00511 描述了一些缩合的 4-氨基吡啶化合物,其具有抗风湿活性并且可能在 3-位包含一个氟基。具有一个 4-(2-甲基苯胺基)取代基的 3-氟基-喹啉在高浓度时具有胃 (H⁺/K⁺)-三磷酸腺苷酶抑制剂活性,这已有描述 [Ife, R.J., 等人, *J. Med. Chem.*, 35 (18), 3413 (1992)]。

已经报道过没有 3-氟基取代基的喹啉,而且不同于本发明化合物

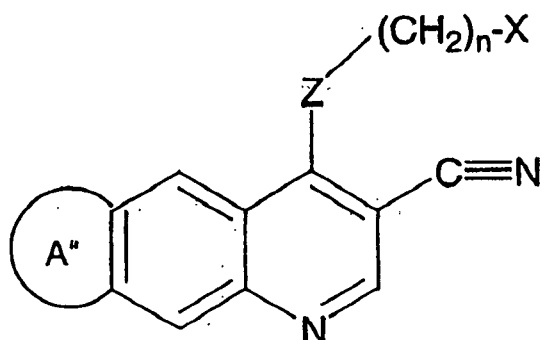
的是它在 4-位未被取代,但是据报道它是蛋白质酪氨酸激酶的抑制剂 [Gazit A., 等人, J. Med. Chem., 39(11), 2170(1996)]。一系列具有 3-吡啶基取代基并且在 4-位没有取代基的喹啉已经被描述为血小板衍生的生长因子受体激酶的抑制剂 [Dolle, R. E. 等人, J. Med. Chem., 372, 2627(1994)和 Maguire, M. P. 等人, J. Med. Chem., 372, 129(1994)]。专利申请 WO 96/09294 描述了蛋白质酪氨酸激酶的抑制剂,其包括在 5-8 位具有各种取代基的 4-苯胺基喹啉,但是其也必须在 3 位具有一个氢原子。国际专利 WO-98/13350 描述了 3-氟喹啉以及喹啉酪氨酸激酶抑制剂。美国专利 5480883 描述了作为蛋白质酪氨酸激酶抑制剂的喹啉衍生物,但是这些衍生物没有 3-氟基。

在申请 WO92/02508、EP-412848 以及 EP-456442 中报道了某些三环化合物,其中 3-氟基喹啉的 6 位和 7 位被亚烷基-二氧基团取代,形成 5-8 元的第三个环,可是存在于第三个环中的仅有的杂原子是两个氧原子;而且,仅是在 4-位被烷氧基取代的三环要求专利权作为血管紧张素 II 对抗剂。美国专利 6002008 描述了 3-氟基喹啉的 5-8 位的邻接碳原子被亚乙基-二氧基团(二价基)取代而形成作为蛋白质酪氨酸激酶抑制剂的三环化合物,可是存在于第三个环中的仅有的杂原子是两个氧原子。

本发明的化合物是某些 2,3-二氢-1H-[1,4]噁嗪并[3,2-g]喹啉、3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-g]喹啉、2,3-二氢-1H-[1,4]噻嗪并[3,2-g]喹啉和 3,4-二氢-2H-[1,4]噻嗪并[2,3-g]喹啉,它们是蛋白质酪氨酸激酶的抑制剂并且可用作抗肿瘤剂。

发明概述

根据本发明,提供的是由式(1)表示的化合物,及其药物学可接受的盐。式(1)为:



(I)

其中：

Z 是 -NH-、-O-、-S(O)- 或 -NR-；

R 是 1-6 个碳原子的烷基或是 2-7 个碳原子的羰基烷基；

X 是 3-7 个碳原子的环烷基，其可以任选用一个或多个 1-6 个碳原子的烷基取代；或

X 是吡啶基、嘧啶基或芳环；其中吡啶基、嘧啶基或芳环可以被独立地选自以下的取代基单、二或三重代替：卤素、氧代、硫代、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、叠氮基、1-6 个碳原子的羟烷基、卤代甲基、2-7 个碳原子的烷氧基甲基、2-7 个碳原子的烷酰氧基甲基、1-6 个碳原子的烷氧基、1-6 个碳原子的烷基硫代、羟基、三氟甲基、氰基、硝基、羧基、2-7 个碳原子的羰基烷氧基、2-7 个碳原子的羰基烷基、苯氧基、苯基、硫代苯氧基、苯甲酰基、苯甲基、氨基、1-6 个碳原子的烷基氨基、2-12 个碳原子的二烷基氨基、苯基氨基、苯甲基氨基、1-6 个碳原子的烷酰基氨基、3-8 个碳原子的烯酰基氨基、3-8 个碳原子的炔酰基氨基、2-7 个碳原子的羧基烷基、3-8 个碳原子的羰基烷氧基烷基、1-5 个碳原子的氨基烷基、2-9 个碳原子的 N-烷基氨基烷基、3-10 个碳原子的 N,N-二烷基氨基烷基、2-9 个碳原子的 N-烷基氨基烷氧基、3-10 个碳原子的 N,N-二烷基氨基烷氧基、巯基、甲巯基和苯甲酰基氨基；或

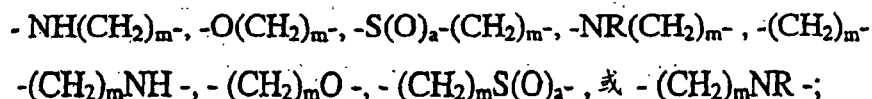
X 是 8-12 个原子的双环芳基或双环杂芳环体系，其中所述双环杂芳环包含 1-4 个独立选自 N、O 和 S 的杂原子；其中所述双环芳基或双

环杂芳环可以任选被独立选自以下的取代基单、二、三或四取代：卤素、氧代、硫代、1-6个碳原子的烷基、2-6个碳原子的烯基、2-6个碳原子的炔基、叠氮基、1-6个碳原子的羟烷基、卤代甲基、2-7个碳原子的烷氧基甲基、2-7个碳原子的烷酰基氧甲基、1-6个碳原子的烷氧基、1-6个碳原子的烷基硫代、羟基、三氟甲基、氰基、硝基、羧基、2-7个碳原子的羧基烷氧基、2-7个碳原子的羧基烷基、苯氧基、苯基、硫代苯氧基、苯甲酰基、苯甲基、氨基、1-6个碳原子的烷基氨基、2-12个碳原子的二烷基氨基、苯基氨基、苯甲基氨基、1-6个碳原子的烷酰基氨基、3-8个碳原子的烯酰基氨基、3-8个碳原子的炔酰基氨基、2-7个碳原子的羧基烷基、3-8个碳原子的羧基烷氧基烷基、1-5个碳原子的氨基烷基、2-9个碳原子的N-烷基氨基烷基、3-10个碳原子的N, N-二烷基氨基烷基、2-9个碳原子的N-烷基氨基烷氧基、3-10个碳原子的N, N-二烷基氨基烷氧基、巯基、甲巯基和苯甲酰基氨基；或

X是基团 $\diagup \text{E} \text{---} \text{T} \text{---} \text{L}$ ；

E是吡啶基、嘧啶基或芳环；其中吡啶基、嘧啶基或芳环可以任选被选自以下的取代基单、二或三取代：卤素、氧代、硫代、1-6个碳原子的烷基、2-6个碳原子的烯基、2-6个碳原子的炔基、叠氮基、1-6个碳原子的羟烷基、卤代甲基、2-7个碳原子的烷氧基甲基、2-7个碳原子的烷酰基氧甲基、1-6个碳原子的烷氧基、1-6个碳原子的烷基硫代、羟基、三氟甲基、氰基、硝基、羧基、2-7个碳原子的羧基烷氧基、2-7个碳原子的羧基烷基、苯氧基、苯基、硫代苯氧基、苯甲酰基、苯甲基、氨基、1-6个碳原子的烷基氨基、2-12个碳原子的二烷基氨基、苯基氨基、苯甲基氨基、1-6个碳原子的烷酰基氨基、3-8个碳原子的烯酰基氨基、3-8个碳原子的炔酰基氨基、2-7个碳原子的羧基烷基、3-8个碳原子的羧基烷氧基烷基、1-5个碳原子的氨基烷基、2-9个碳原子的N-烷基氨基烷基、3-10个碳原子的N, N-二烷基氨基烷基、2-9个碳原子的N-烷基氨基烷氧基、3-10个碳原子的N, N-二烷基氨基烷氧基、巯基、甲巯基和苯甲酰基氨基；

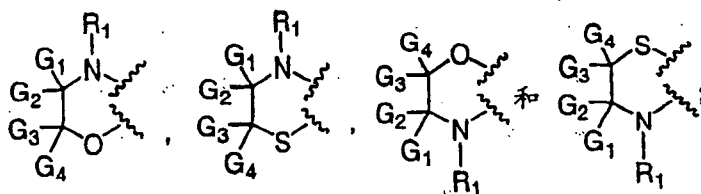
T取代在E的一个碳原子上，并且T是：



L 是芳环；其可以任选被选自以下的取代基单、二或三取代：卤素、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、叠氮基、1-6 个碳原子的羟烷基、卤代甲基、2-7 个碳原子的烷氧基甲基、2-7 个碳原子的烷酰氧基甲基、1-6 个碳原子的烷氧基、1-6 个碳原子的烷基硫代、羟基、三氟甲基、氰基、硝基、羧基、2-7 个碳原子的羰基烷氧基、2-7 个碳原子的羰基烷基、苯氧基、苯基、硫代苯氧基、苯甲酰基、苯甲基、氨基、1-6 个碳原子的烷基氨基、2-12 个碳原子的二烷基氨基、苯基氨基、苯甲基氨基、1-6 个碳原子的烷酰基氨基、3-8 个碳原子的烯酰基氨基、3-8 个碳原子的炔酰基氨基、2-7 个碳原子的羧基烷基、3-8 个碳原子的羰基烷氧基烷基、1-5 个碳原子的氨基烷基、2-9 个碳原子的 N-烷基氨基烷基、3-10 个碳原子的 N, N-二烷基氨基烷基、2-9 个碳原子的 N-烷基氨基烷氧基、3-10 个碳原子的 N, N-二烷基氨基烷氧基、巯基、甲巯基和苯甲酰基氨基；或

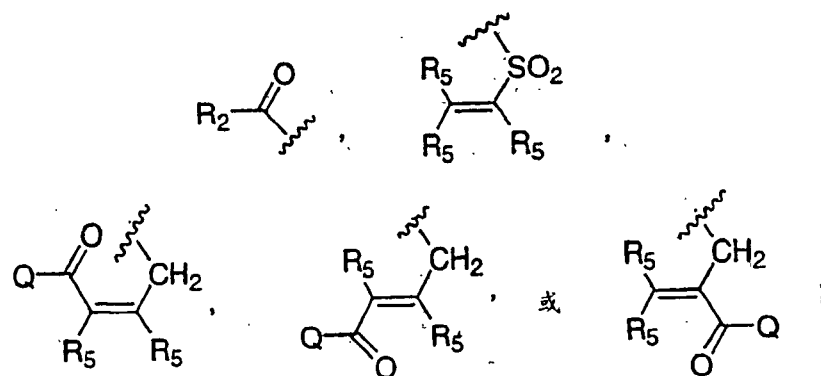
L 是 5 元或 6 元杂芳环，其中所述杂芳环包含 1-3 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子；其中所述杂芳环可以任选被选自以下的取代基单或二取代：卤素、氧代、硫代、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、叠氮基、1-6 个碳原子的羟烷基、卤代甲基、2-7 个碳原子的烷氧基甲基、2-7 个碳原子的烷酰氧基甲基、1-6 个碳原子的烷氧基、1-6 个碳原子的烷基硫代、羟基、三氟甲基、氰基、硝基、羧基、2-7 个碳原子的羰基烷氧基、2-7 个碳原子的羰基烷基、苯氧基、苯基、硫代苯氧基、苯甲酰基、苯甲基、氨基、1-6 个碳原子的烷基氨基、2-12 个碳原子的二烷基氨基、苯基氨基、苯甲基氨基、1-6 个碳原子的烷酰基氨基、3-8 个碳原子的烯酰基氨基、3-8 个碳原子的炔酰基氨基、2-7 个碳原子的羧基烷基、3-8 个碳原子的羰基烷氧基烷基、1-5 个碳原子的氨基烷基、2-9 个碳原子的 N-烷基氨基烷基、3-10 个碳原子的 N, N-二烷基氨基烷基、2-9 个碳原子的 N-烷基氨基烷氧基、3-10 个碳原子的 N, N-二烷基氨基烷氧基、巯基、甲巯基和苯甲酰基氨基；

A''是选自以下的部分:



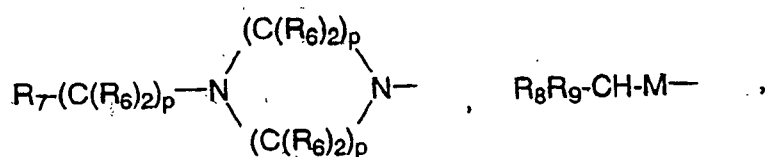
G₁、G₂、G₃和G₄独立地选自氢和1-6个碳原子的烷基;

R₁是氢、R₁₁-CH₂-、-R₁₂、



R₁₁是氢、1-5个碳原子的烷基、芳基或R₁₃-(C(R₆)₂)_k-;

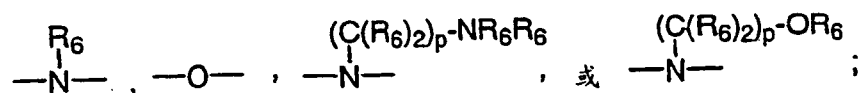
R₁₃是



R₇- , R₇-(C(R₆)₂)_p-M- , 或 Het-(C(R₆)₂)_q-W- ;

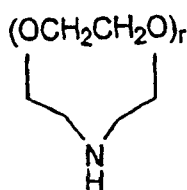
R₇是-H, -NR₆R₆, -OR₆, -J, -N(R₆)₃⁺, 或-NR₆(OR₆);

M是



W 是 $\begin{array}{c} R_6 \\ | \\ -N- \end{array}$, $-O-$, 或是一个键;

Het 是选自以下的杂环基: 吗啉、硫代吗啉、硫代吗啉 S-氧化物、硫代吗啉 S, S-二氧化物、哌啶、吡咯烷、氮丙啶、吡啶、咪唑、1, 2, 3-三唑、1, 2, 4-三唑、噻唑、噻唑烷、四唑、哌嗪、呋喃、噻吩、四氢噻吩、四氢呋喃、二噁烷、1, 3-二氧戊环、四氢吡喃, 和



在碳上被以下的基团任选单取代或二取代: R_6 、羟基、 $-N(R_6)_2$ 、 $-OR_6$ 、 $-(C(R_6)_2)_2$ 、 OR_6 或 $-(C(R_6)_2)_2N(R_6)_2$; 或

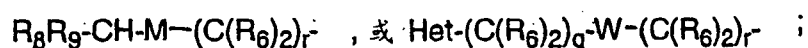
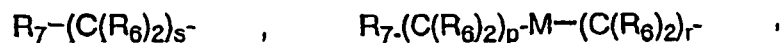
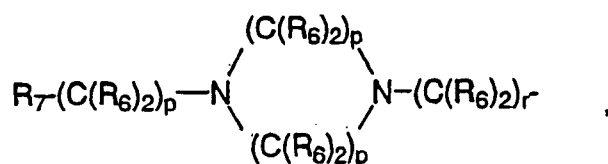
在氮上被 $-R_6$ 任选单取代; 和

在一个饱和碳上任选被二价基团 $-O-$ 或 $-O(C(R_6)_2)_2-$ 单取代或二取代;

R_6 独立地选自氢、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、3-6 个碳原子的环烷基、2-7 个碳原子的羧烷基、2-7 个碳原子的羧基烷基、苯基或任选被一个或多个卤素原子取代的苯基、1-6 个碳原子的烷氧基、三氟甲基、氨基、1-3 个碳原子的烷基氨基、2-6 个碳原子的二烷基氨基、硝基、氰基、叠氮基、卤代甲基、2-7 个碳原子的烷氧基甲基、2-7 个碳原子的烷酰氧基甲基、1-6 个碳原子的烷基硫代、羟基、羧基、2-7 个碳原子的羧基烷氧基、苯氧基、苯基、硫代苯氧基、苯甲酰基、苯甲基、苯基氨基、苯甲基氨基、1-6 个碳原子的烷酰基氨基和 1-6 个碳原子的烷基;

R_{12} 是 1-6 个碳原子的烷基磺酰基、2-7 个碳原子的羧基烷氧基或 2-7 个碳原子的羧基烷基;

R_5 是氢、1-6 个碳原子的烷基、羧基、1-6 个碳原子的羧基烷氧基、芳基、2-7 个碳原子的羧基烷基、



R_8 和 R_9 各自独立地是 $-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_r\text{NR}_6\text{R}_6$ 或 $-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_r\text{OR}_6$;

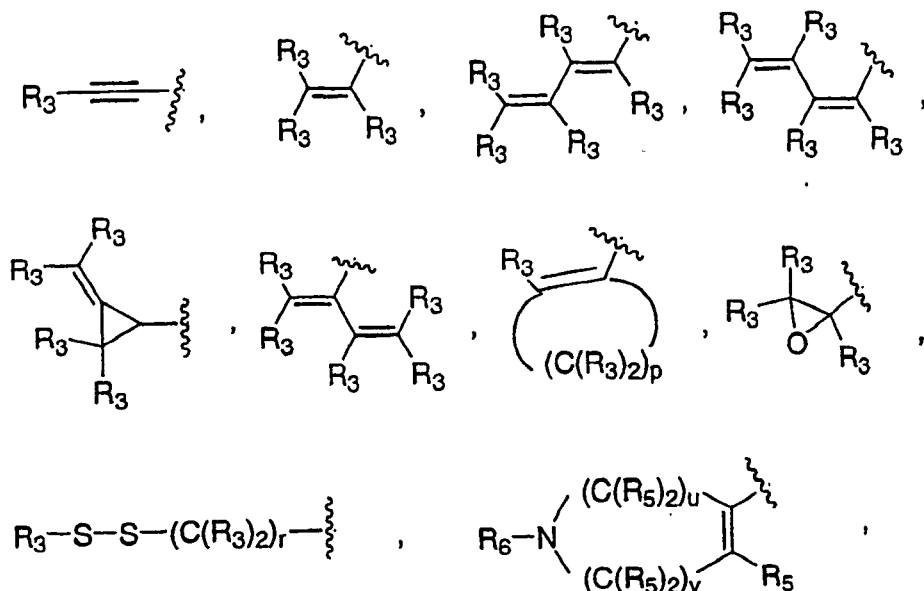
J 独立地是氢、 $-\text{F}$ 或 $-\text{J}'$;

J' 独立地是氯、溴、碘、甲苯磺酸根(对甲苯磺酸根)或甲磺酸根(甲烷磺酸根);

Q 是 Q' 、1-6 个碳原子的烷氧基、羟基或氢;

Q' 是 1-6 个碳原子的烷基;

R_2 选自:



a. 在 $-R_6$ 是2-7个碳原子的烯基或2-7个碳原子的炔基时,所述2-7个碳原子的烯基或2-7个碳原子的炔基通过一个饱和的碳原子与一个氮原子或氧原子键合;

b. 在 R_3 与硫键合时, R_3 不是氢、羧基、羧烷基或羧烷基;

c. 在 M 是 $-O-$ 并且 R_7 是 $-OR_6$ 时, p 为1-4;

d. 在 M 是 $-O-$ 时, k 为1-5;

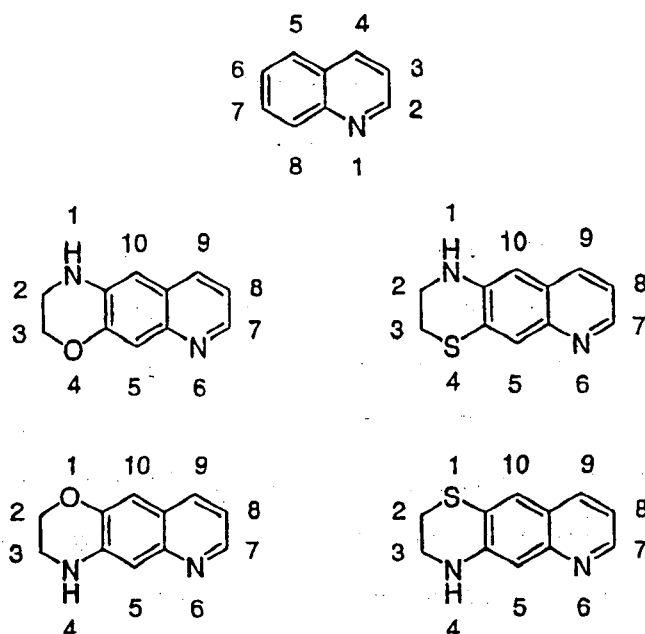
e. 在 W 是 $-O-$ 时, k 为1-5;

f. 在 R_7 是 $-OR_6$ 时, k 为1-5;

g. 在 W 不是一个通过氮原子与Het键合的键时, q 为2-4,而 W 是一个键时, q 是0;

所述药学上可接受的盐是由如下有机酸和无机酸衍生的物质:乙酸、乳酸、柠檬酸、酒石酸、琥珀酸、马来酸、丙二酸、葡糖酸、盐酸、氢溴酸、磷酸、硝酸、硫酸、甲磺酸以及类似的公知的可接受酸类。

在本专利申请中,喹啉和三环体系将按以下式子所示来编号。



优选的双环芳基或双环杂环体系包括萘、1,2,3,4-四氢化萘、茛满、1-氧代-二氢化茛、1,2,3,4-四氢喹啉、1,5-二氮杂萘、苯并呋喃、3-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃、苯并噻吩、1,1-二氧代-苯并噻吩、吲哚、2,3-二氢吲哚、1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚、苯并三唑、

1H-吡啶、二氢吡啶、苯并吡啶、1,3-苯并间二氧杂环戊烯、苯并噁唑、嘌呤、邻苯二甲酰亚胺、香豆素、色酮、喹啉、四氢喹啉、异喹啉、苯并咪唑、喹唑啉、吡啶并[2,3-b]吡啶、吡啶并[3,4-b]吡啶、吡啶并[3,2-c]吡啶、吡啶并[3,4-b]吡啶、1H-吡啶[3,4-d]嘧啶、1,4-苯并二噁烷、蝶啶、2(1H)-喹诺酮、1(2H)-异喹诺酮、2-氧代-2,3-二氢-苯并噻唑、1,2-亚甲基二氧苯、2-羟吡啶、1,4-苯并异噁唑、苯并噻唑、喹喔啉、喹啉-N-氧化物、异喹啉-N-氧化物、喹喔啉-N-氧化物、喹唑啉-N-氧化物、苯并噁唑、2,3-二氮杂萘、1,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-2,3-二氮杂萘、2-氧代-1,2-二氢-喹啉、2,4-二氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁唑、2,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萘或噌啉。

当L是5元或6元杂芳环时，优选的杂芳环包括吡啶、嘧啶、咪唑、噻唑、噻唑烷、吡咯、呋喃、噻吩、噁唑或1,2,4-三唑。

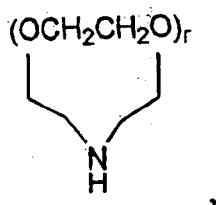
双环芳基或双环杂芳基的一个环或两个环可以是完全不饱和的、部分饱和的或完全饱和的。在双环芳基或双环杂芳基部分上的氧代取代基是指碳原子中的一个被羰基所取代。在双环芳基或双环杂芳基部分上的硫代取代基是指碳原子中的一个被硫代羰基所取代。当本发明的化合物包含含有杂芳环的部分时，这种杂芳环在环中不含O-O、S-S或S-O键。

当L是5元或6元杂芳环时，它可以是完全不饱和的、部分饱和的或完全饱和的。所述杂芳环可以通过碳或氮与T键合。在杂芳环上的氧代取代基是指碳原子中的一个被羰基所取代。在杂芳环上的硫代取代基是指碳原子中的一个被硫代羰基所取代。

所述烷基、烷氧基、烷酰基氧基、烷氧基甲基、烷酰氧基甲基、烷基亚磺酰、烷基磺酰、烷基磺酰氨基、羰基烷氧基、羰基烷基、羧基烷基、羰基烷氧基烷基、烷酰基氨基、N-烷基氨基甲酰基、N,N-二烷基氨基甲酰基、N-烷基氨基烷氧基和N,N-二烷基氨基烷氧基的烷基部分包含1-7个碳原子的直链以及支链的碳链。所述烯基、烯酰基氧基甲基、烯基氧基、烯基磺酰氨基取代基的烯基部分包含1-7个碳原子并且一个或多个位置不饱和的直链以及支链的碳链，还包含所有可能结构的异构体。所述炔基、炔酰基氧基甲基、炔基磺酰氨基、炔基氧基取代基的炔基部分包含2-7个碳原子并且一个或多个位置不饱和的直

链以及支链的碳链。羧基定义为 $-\text{CO}_2\text{H}$ 基团。2-7个碳原子的羧基烷氧基定义为 $-\text{CO}_2\text{R}''$ 基团，其中 R'' 是1-6个碳原子的烷基。羧基烷基定义为 $\text{HO}_2\text{C}-\text{R}'''$ 基团，其中 R''' 是1-6个碳原子的二价烷基。羧基烷氧基烷基定义为 $\text{R}''\text{O}_2\text{C}-\text{R}'''$ 基团，其中 R''' 是二价烷基并且 R'' 和 R''' 一共具有2-7个碳原子。羧基烷基定义为 $-\text{COR}''$ 基团，其中 R'' 是1-6个碳原子的烷基。烷酰基氧基定义为 $-\text{OCOR}''$ 基团，其中 R'' 是1-6个碳原子的烷基。烷酰基氧甲基定义为 $\text{R}''\text{CO}_2\text{CH}_2-$ 基团，其中 R'' 是1-6个碳原子的烷基。烷氧基甲基定义为 $\text{R}''\text{OCH}_2-$ 基团，其中 R'' 是1-6个碳原子的烷基。烷基亚磺酰基定义为 $\text{R}''\text{SO}-$ 基团，其中 R'' 是1-6个碳原子的烷基。烷基磺酰基定义为 $\text{R}''\text{SO}_2-$ 基团，其中 R'' 是1-6个碳原子的烷基。烷基磺酰氨基、烯基磺酰氨基、炔基磺酰氨基定义为 $\text{R}''\text{SO}_2\text{NH}-$ 基团，其中 R'' 分别是1-6个碳原子的烷基、2-6个碳原子的烯基或2-6个碳原子的炔基。N-烷基氨基甲酰基定义为 $\text{R}''\text{NHCO}-$ 基团，其中 R'' 是1-6个碳原子的烷基。N,N-二烷基氨基甲酰基定义为 $\text{R}''\text{R}'\text{NCO}-$ 基团，其中 R'' 是1-6个碳原子的烷基， R' 是1-6个碳原子的烷基，而且 R' 与 R'' 可以相同或不同。当X被取代时，优选它被单、二或三取代，最优选被单取代和二取代。本发明的优选实施方案是 G_1 、 G_2 、 G_3 和 G_4 是氢。也优选X是苯环，Z是 $-\text{NH}-$ ，而 $n = 0$ 。

Het 是选自以下基团的杂环基：吗啉、硫代吗啉、硫代吗啉 S-氧化物、硫代吗啉 S，S-二氧化物、哌啶、吡咯烷、氮丙啶、吡啶、咪唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、噻唑、噻唑烷、四唑、哌嗪、呋喃、噻吩、四氢噻吩、四氢呋喃、二噁烷、1,3-二氧戊环、四氢吡喃，和



它可以任选在碳上被 R_6 单或二取代；任选在氮上被 R_6 单取代；任选在碳上被羟基、 $-\text{N}(\text{R}_6)_2$ 或 $-\text{OR}_6$ 单或二取代；任选在碳上被 $-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_s\text{OR}_6$ 或 $(\text{C}(\text{R}_6)_2)_s\text{N}(\text{R}_6)_2$ 单或二取代；而且任选在饱和碳上被二价的 $-\text{O}-$ 或 $-\text{O}(\text{C}(\text{R}_6)_2)_s\text{O}-$ （分别是羰基和缩酮基）单或二取代；有时，当Het被 $-\text{O}-$ （羰基）取代时，所述羰基可以被水合。当 $q = 0$ 时Het可以通过杂

环上的碳原子与 W 键合，或者当 Het 是也包含饱和碳-氮键的含氮杂环时，这样的杂环可以通过氮与碳键合，这时 W 是一个键。当 $q = 0$ 而且 Het 是也包含不饱和碳-氮键的含氮杂环时，杂环的那个氮原子可以与碳键合，这时 W 是一个键，这样得到的杂环将带有正电荷。当 Het 被 R_6 取代时，这种取代可以发生在一个环碳上；或者就也包含饱和碳-氮键的含氮杂环来说，这样的氮可以被 R_6 取代；或者就也包含不饱和碳-氮的含氮杂环来说，这样的氮可以被 R_6 取代，在这种情况下所述杂环将带正电荷。优选的杂环包括吡啶、2, 6-二取代的吗啉、2, 5-二取代的硫代吗啉、2-取代的咪唑、取代的噻唑、N-取代的咪唑、N-取代的 1, 4-哌嗪、N-取代的 piperadine 以及 N-取代的吡咯烷。

芳基是可以任选被独立地选自以下基团的取代基单、二或三取代的苯基环：卤素、1-6 个碳原子的烷基、2-6 个碳原子的烯基、2-6 个碳原子的炔基、叠氮基、1-6 个碳原子的羟烷基、卤代甲基、2-7 个碳原子的烷氧基甲基、2-7 个碳原子的烷酰基氧甲基、1-6 个碳原子的烷氧基、1-6 个碳原子的烷基硫代、羟基、三氟甲基、氰基、硝基、羧基、2-7 个碳原子的羧基烷氧基、2-7 个碳原子的羧基烷基、苯氧基、苯基、硫代苯氧基、苯甲酰基、苯甲基、氨基、1-6 个碳原子的烷基氨基、2-12 个碳原子的二烷基氨基、苯基氨基、苯甲基氨基、1-6 个碳原子的烷酰基氨基、3-8 个碳原子的烯酰基氨基、3-8 个碳原子的炔酰基氨基、2-7 个碳原子的羧基烷基、3-8 个碳原子的羧基烷氧基烷基、1-5 个碳原子的氨基烷基、2-9 个碳原子的 N-烷基氨基烷基、3-10 个碳原子的 N, N-二烷基氨基烷基、2-9 个碳原子的 N-烷基氨基烷氧基、3-10 个碳原子的 N-二烷基氨基烷氧基、巯基、甲基巯基以及苯甲酰基氨基。

这里所用的苯基是指任选被单、二或三取代的 6 元芳环。

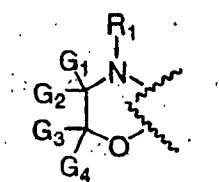
本发明的化合物可以包含一个或多个不对称碳原子；在此情况下，本发明的化合物包括单独的非对映体、外消旋体以及其单独的 R 和 S enantiomers。一些本发明的化合物可以包含一个或多个双键；在此情况下，本发明的化合物包括可能的构型异构体中的一种，以及这些异构体的混合物。当本发明的化合物包含含有不止一个相同取代基的部分时（例如当 R_7 是 $-NR_6R_6$ 时），每个取代基（在这个例子中是 R_6 ）可以相同或不同。

X 优选是任选取代的芳基。n 优选是 0。Z 优选是 $-NH-$ 。三环体系

1-位上的杂原子优选是氮。三环体系 4-位上的杂原子优选是氧。 G_1 、 G_2 、 G_3 和 G_4 每个均优选是氢。 R_1 优选选自 H、 $R_2C(O)-$ 和 $R_{11}-CH_2$ ，其中 R_2 和 R_{11} 定义如上。

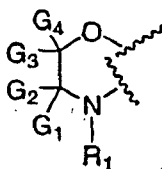
本发明优选的化合物描述如下。除非在下面另外指出，否则所述各取代基定义如上。

A. 式(I)化合物，其中 Z 是 $-NH-$ ，n 是 0，X 是芳基而 A'' 是下述部分：



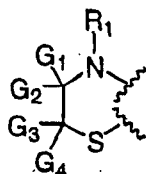
或者是其药学上可接受的盐。

B. 式(I)化合物，其中 Z 是 $-NH-$ ，n 是 0，X 是芳基而 A'' 是下述部分：



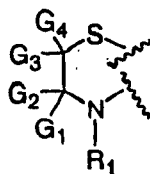
或者是其药学上可接受的盐。

C. 式(I)化合物，其中 Z 是 $-NH-$ ，n 是 0，X 是芳基而 A'' 是下述部分：



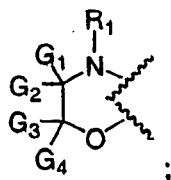
或者是其药学上可接受的盐。

D. 式(I)化合物，其中 Z 是 $-NH-$ ，n 是 0，X 是芳基而 A'' 是下述部分：



或者是其药学上可接受的盐。

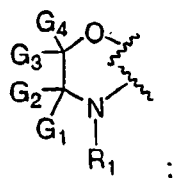
E. 式(I)化合物, 其中 Z 是 $-NH-$, n 是 0, X 是芳基而 A'' 是下述部分:



G_1 、 G_2 、 G_3 和 G_4 是 H;

或者是其药学上可接受的盐。

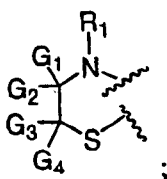
F. 式(I)化合物, 其中 Z 是 $-NH-$, n 是 0, X 是芳基而 A'' 是下述部分:



G_1 、 G_2 、 G_3 和 G_4 是 H;

或者是其药学上可接受的盐。

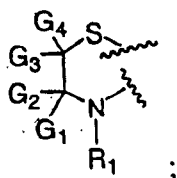
G. 式(I)化合物, 其中 Z 是 $-NH-$, n 是 0, X 是芳基而 A'' 是下述部分:



G_1 、 G_2 、 G_3 和 G_4 是H;

或者是其药学上可接受的盐。

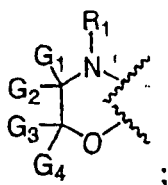
H. 式(I)化合物, 其中Z是-NH-, n 是0, X是芳基而A''是下述部分:



G_1 、 G_2 、 G_3 和 G_4 是H;

或者是其药学上可接受的盐。

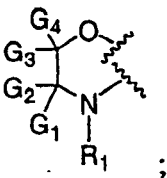
I. 式(I)化合物, 其中Z是-NH-, n 是0, X是芳基而A''是下述部分:



R_1 选自H、 $R_2C(O)-$ 和 $R_{11}-CH_2-$;

或者是其药学上可接受的盐。

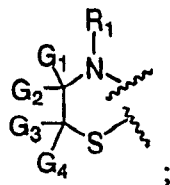
J. 式(I)化合物, 其中Z是-NH-, n 是0, X是芳基而A''是下述部分:



R_1 选自H、 $R_2C(O)-$ 和 $R_{11}-CH_2-$;

或者是其药学上可接受的盐。

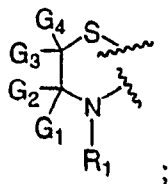
K. 式(I)化合物, 其中Z是-NH-, n 是0, X是芳基而A''是下述部分:



R_1 选自 H 、 $R_2C(O)-$ 和 $R_{11}-CH_2-$;

或者是其药学上可接受的盐。

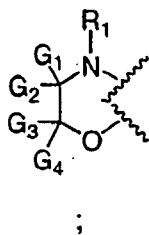
L. 式(I)化合物, 其中 Z 是 $-NH-$, n 是 0, X 是芳基而 A'' 是下述部分:



R_1 选自 H 、 $R_2C(O)-$ 和 $R_{11}-CH_2-$;

或者是其药学上可接受的盐。

M. 式(I)化合物, 其中 Z 是 $-NH-$, n 是 0, X 是芳基而 A'' 是下述部分:

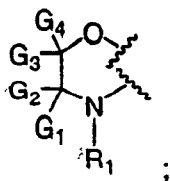


R_1 选自 H 、 $R_2C(O)-$ 和 $R_{11}-CH_2-$;

G_1 、 G_2 、 G_3 和 G_4 是 H ;

或者是其药学上可接受的盐。

N. 式(I)化合物, 其中 Z 是 $-NH-$, n 是 0, X 是芳基而 A'' 是下述部分:

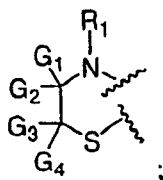


R_1 选自 H、 $R_2C(O)-$ 和 $R_{11}-CH_2-$;

G_1 、 G_2 、 G_3 和 G_4 是 H;

或者是其药学上可接受的盐。

0. 式(I)化合物, 其中 Z 是 $-NH-$, n 是 0, X 是芳基而 A''是下述部分:

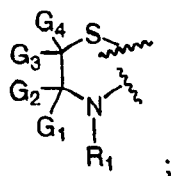


R_1 选自 H、 $R_2C(O)-$ 和 $R_{11}-CH_2-$;

G_1 、 G_2 、 G_3 和 G_4 是 H;

或者是其药学上可接受的盐。

P. 式(I)化合物, 其中 Z 是 $-NH-$, n 是 0, X 是芳基而 A''是下述部分:



R_1 选自 H、 $R_2C(O)-$ 和 $R_{11}-CH_2-$;

G_1 、 G_2 、 G_3 和 G_4 是 H;

或者是其药学上可接受的盐。

本发明特别优选的化合物包括:

9-(3-氯-4-氟苯胺基)-2,3-二氢-1H-[1,4]噁嗪并[3,2-g]喹

啉-8-腈,

1-[(2E)-4-氯-2-丁烯酰基]-9-(3-氯-4-氟苯胺基)-2,3-二氢-1H-[1,4]噁嗪并[3,2-g]喹啉-8-腈,

1-[(2E)-4-溴-2-丁烯酰基]-9-(3-氯-4-氟苯胺基)-2,3-二氢-1H-[1,4]噁嗪并[3,2-g]喹啉-8-腈,

9-(3-氯-4-氟苯胺基)-1-[(2E)-4-(二甲基氨基)-2-丁烯酰基]-2,3-二氢-1H-[1,4]噁嗪并[3,2-g]喹啉-8-腈,

9-(3-氯-4-氟苯胺基)-1-[4-(二甲基氨基)丁烯酰基]-2,3-二氢-1H-[1,4]噁嗪并[3,2-g]喹啉-8-腈,

1-(4-氯丁基)-9-(3-氯-4-氟苯胺基)-2,3-二氢-1H-[1,4]噁嗪并[3,2-g]喹啉-8-腈,

9-(3-氯-4-氟苯胺基)-1-[4-(二甲基氨基)丁基]-2,3-二氢-1H-[1,4]噁嗪并[3,2-g]喹啉-8-腈,

9-(2,4-二氯苯胺基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-g]喹啉-8-腈,

4-(4-氯丁基)-9-(2,4-二氯苯胺基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-g]喹啉-8-腈,

以及 9-(2,4-二氯苯胺基)-4-[4-(4-乙基-1-哌嗪基)丁基]-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-g]喹啉-8-腈, 或者是其药学上可接受的盐。

优选实施方案的描述

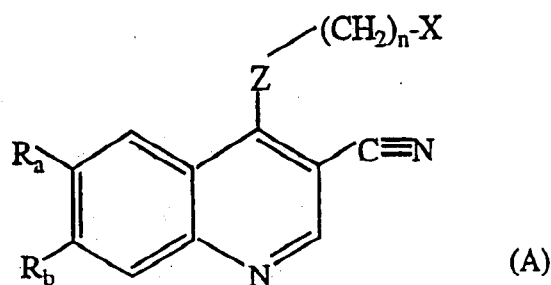
本发明包括用以下步骤制备式(I)化合物或其药学上可接受的盐的方法:

(a) 通过添加酸, 将式(I)的化合物(其中 A''、X、n 和 Z 的定义如上)或者其药学上可接受的盐转变;

(b) 用已知的方法将其中 A''、X、n 和 Z 定义如上且 A'' 中的 R₁ 是氢的式(I)化合物或者其药学上可接受的盐转变成其中 A''、X、n 和 Z 定义如上且 A'' 中的 R₁ 不是氢的式(I)化合物或者其药学上可接受的盐;

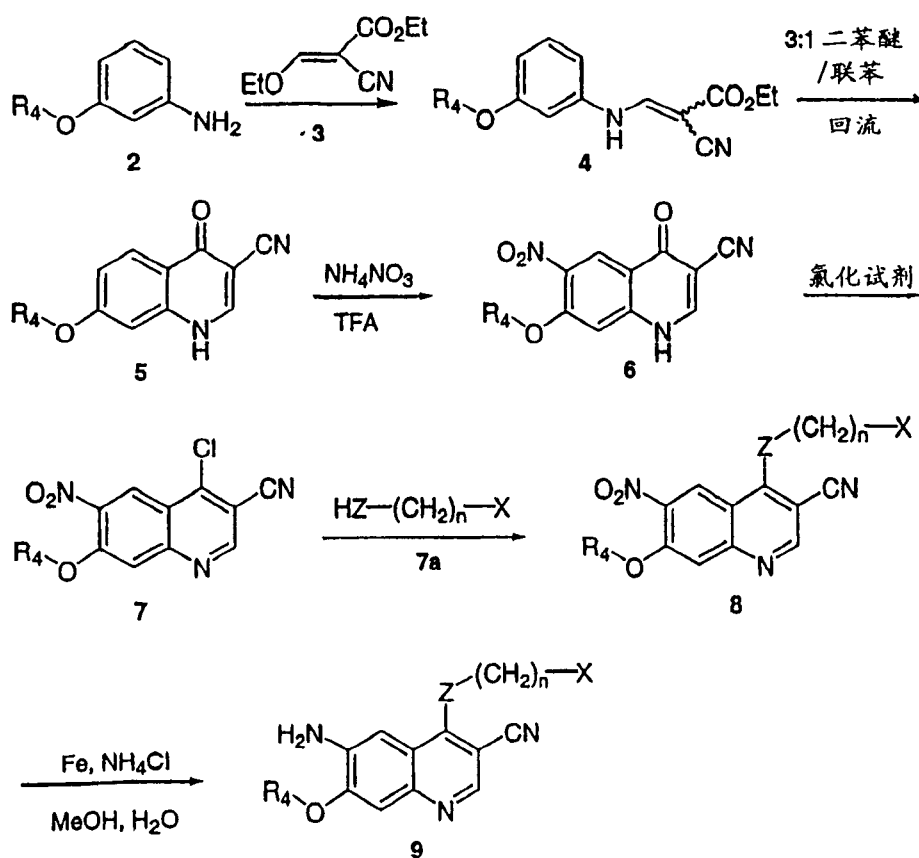
(c) 用已知的方法将下式(A)的化合物(其中 X、n 和 Z 定义如上, 而且 R₅ 和 R₆ 中的一个为 -NH₂, 而 R₅ 和 R₆ 中的另一个为 -OH 或 -SH)转变成其中 A''、X、n 和 Z 定义如上且其中 R₁ 是氢的式(I)化合物或者其药

学上可接受的盐。



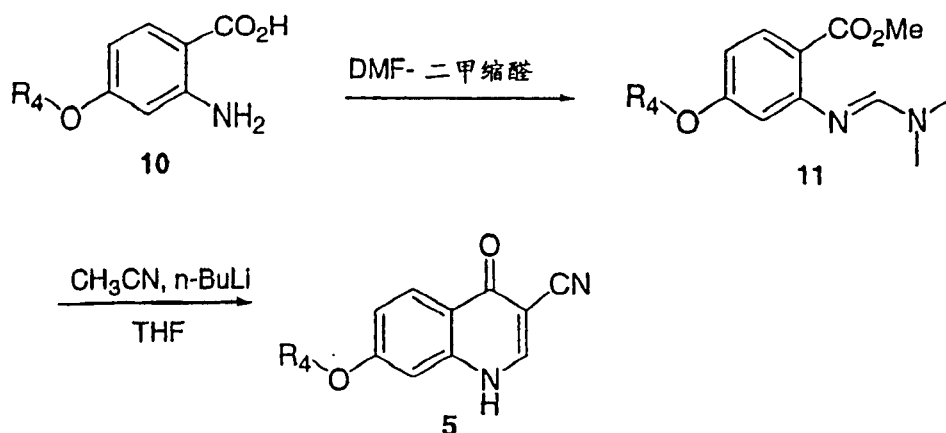
可以从市售的起始原料或利用文献方法制备的起始原料来制备本发明的化合物。更具体地说，如以下流程图 1 中的描述来制备本发明的化合物以及中间体：4-取代的-喹啉-3-腈 9，其中 X、n 和 Z 如上文中的描述。取代的-苯胺 2 和 2-氰基-3-乙氧基-丙烯酸乙酯 3 在没有溶剂的情况下通过加热缩合而生成酯 4，其中 R_1 是甲基或乙基。在回流的 3:1 的二苯醚/联苯或二苯醚中，酯 4 发生热环化得到 4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-腈 5，其也可以以 4-羟基-喹啉互变异构的形式而存在。在室温下，4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-腈 5 在三氟乙酸 (TFA) 中与硝酸铵发生硝化反应得到硝基化合物 6。硝基化合物 6 与氯化试剂一起回流得到 4-氯代化合物 7，所述氯化试剂选自：氯氧化亚磷、草酰氯、氯氧化亚磷和五氯化磷。4-氯代化合物 7 与式 $HZ-(CH_2)_n-X$ 7a 的各种胺类、苯胺类、醇类、酚类、硫醇类以及苯硫酚类化合物缩合，其中 Z、X 和 n 定义如上，得到 4-取代的-6-硝基-喹啉-3-腈 8。可以通过将所述反应混合物与一当量的盐酸吡啶一起在醇溶剂中加热来加速所述缩合，所述醇溶剂包括异丙醇和 2-乙氧基乙醇；或者通过使用碱，例如在惰性溶剂中使用三烷基胺、氢化钠、在醇溶剂中使用醇钠或醇钾等来加速所述缩合，所述惰性溶剂包括四氢呋喃 (THF)，所述醇溶剂包括乙醇。用铁和氯化铵在回流的甲醇和水中还原 4-取代的-6-硝基-喹啉-3-腈 8，得到 4-取代的-7-烷氧基-6-氨基-喹啉-3-腈 9。另外地，可以使用例如氯化锡等的试剂。

流程图 1



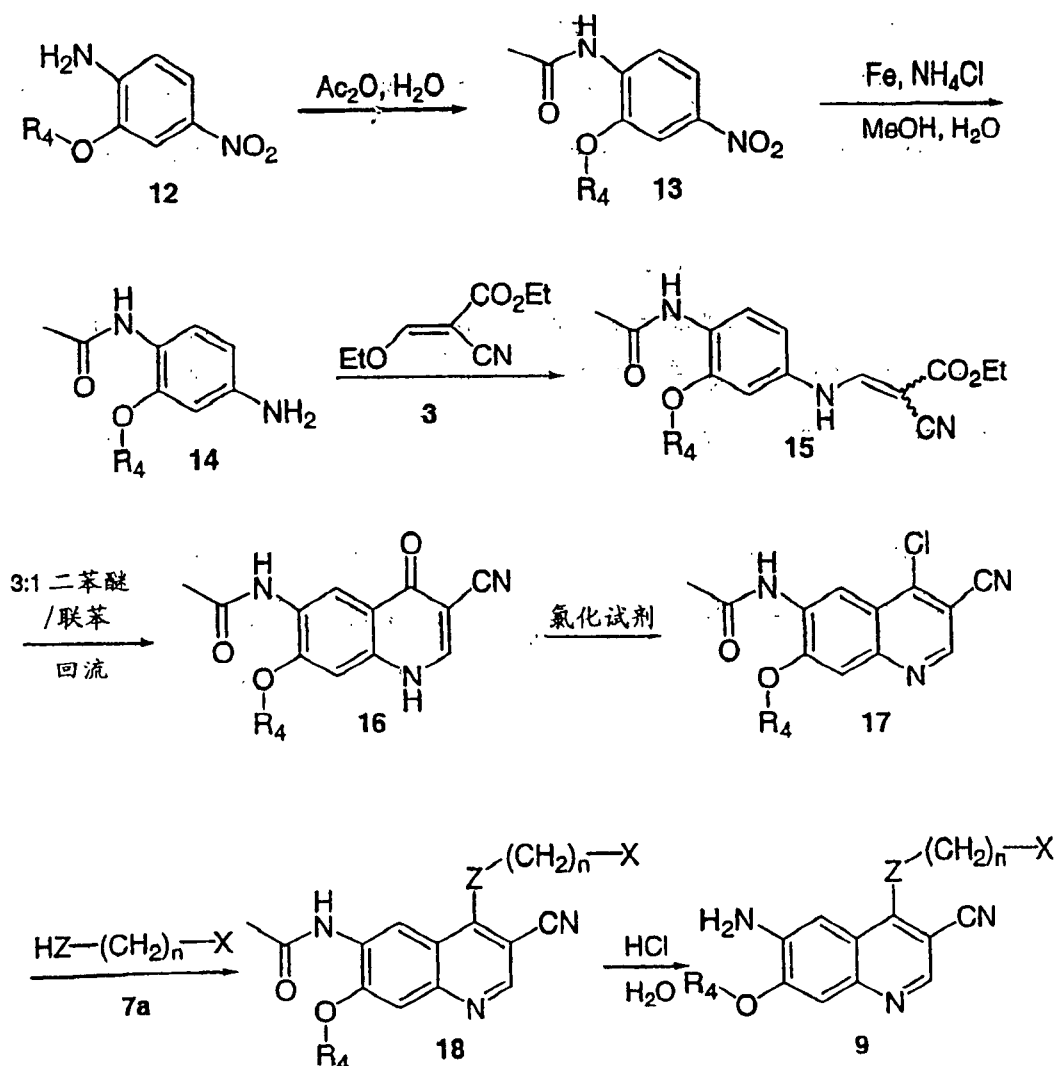
可以通过以下流程图 2 中所述的另一路线来制备 4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-腈 5。邻氨基苯甲酸 10 (其中 R₁ 的定义如上) 与二甲基甲酰胺二甲缩醛 (DMF-二甲缩醛) 在有或者没有惰性溶剂的条件下进行反应, 得到中间体酯 11。中间体酯 11 与乙腈的锂阴离子在惰性溶剂中反应得到 4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-腈 5, 所述乙腈的锂阴离子是通过使用碱 (包括正丁基锂 (n-BuLi) 等) 来制备的, 所述惰性溶剂包括四氢呋喃 (THF)。

流程图 2



式 9 的化合物是制备本发明化合物的重要中间体，它是通过以下流程图 3 中所描述的另一路线来制备的，其中 R_4 、 Z 、 n 和 X 定义如上。乙酸酐 (Ac_2O) 和水在室温下与硝基苯胺 12 发生乙酰化反应，得到硝基化合物 13。用铁和氯化铵在回流的甲醇和水中还原硝基化合物 13，得到苯胺 14。苯胺 14 和 2-氰基-3-乙氧基-丙烯酸乙酯 3 通过加热在没有溶剂的情况下缩合，得到酯 15。酯 15 在回流的 3:1 的二苯醚/联苯或二苯醚中发生热环化反应，得到 4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-腈 16。4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-腈 16 在回流的氯化试剂中进行氯化反应，得到 4-氯-喹啉 17，所述氯化试剂选自氯氧化亚磷和草酰氯。4-氯-喹啉 17 与式 $\text{HZ}-(\text{CH}_2)_n-\text{X}$ 7a 的各种胺类、苯胺类、醇类、酚类、硫醇类以及苯硫酚类化合物缩合，其中 Z 、 X 和 n 定义如上，得到 4-取代的-6-乙酰氨基-喹啉-3-腈 18。可以通过将所述反应混合物与一当量的盐酸吡啶一起在醇溶剂中加热来加速所述缩合，所述醇溶剂包括异丙醇和 2-乙氧基乙醇；或者通过使用碱，例如在惰性溶剂中使用三烷基胺、氯化钠、在醇溶剂中使用醇钠或醇钾等来加速所述缩合，所述惰性溶剂包括四氢呋喃 (THF)，所述醇溶剂包括乙醇等。4-取代的-6-乙酰氨基-喹啉-3-腈 18 在盐酸中水解得到 4-取代的-6-氨基-喹啉-3-腈 9，其中 R_4 、 Z 、 n 和 X 定义如上。

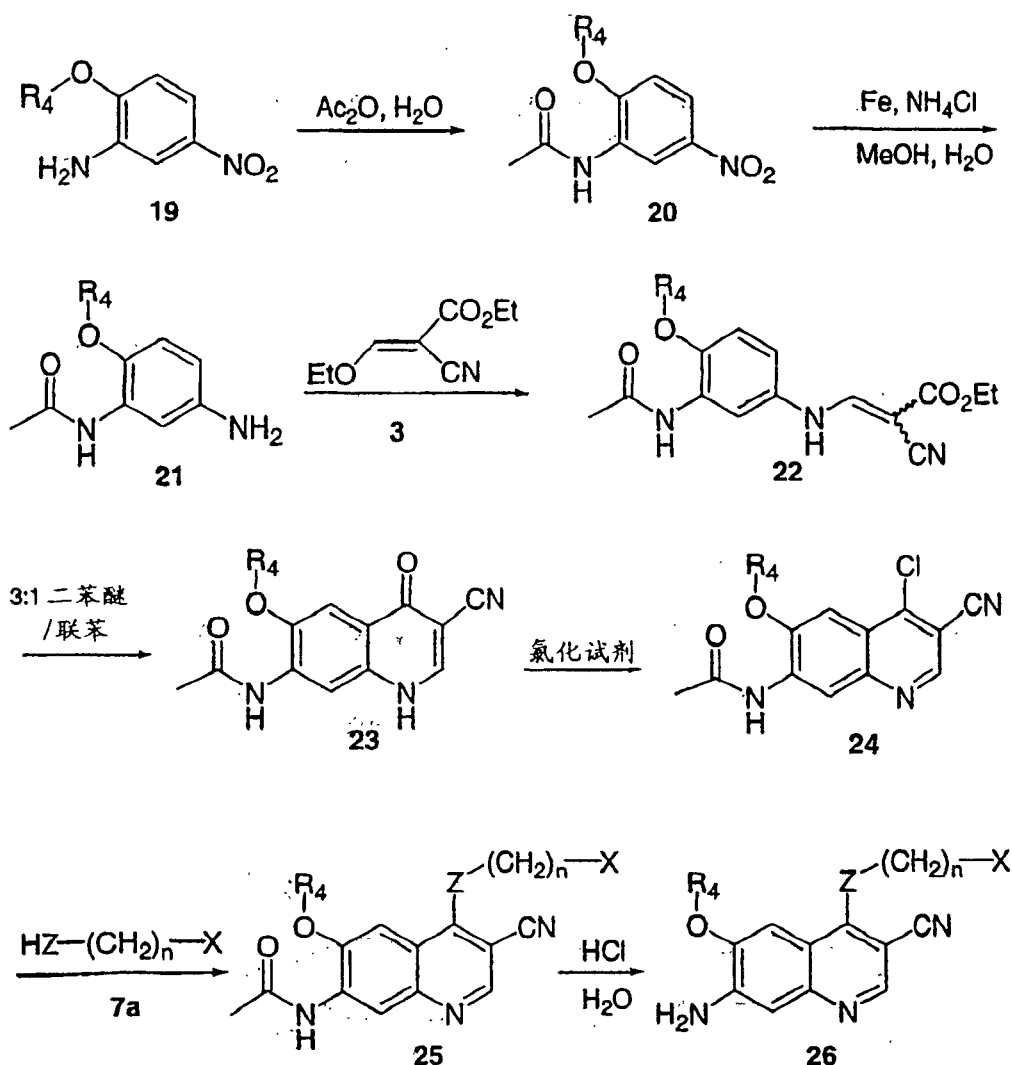
流程图 3



对式 26 化合物所包括的本发明化合物的制备描述在以下流程图 4 中，式 26 的化合物是制备本发明化合物的重要中间体，其中 R₄、Z、n 和 X 定义如上。乙酸酐 (Ac₂O) 和水在室温下与硝基苯胺 19 发生乙酰化反应，得到硝基化合物 20。用铁和氯化铵在回流的甲醇和水中还原硝基化合物 20，得到苯胺 21。苯胺 21 和 2-氰基-3-乙氧基-丙烯酸乙酯 3 通过加热在没有溶剂的情况下缩合，得到酯 22。酯 22 在回流的 3:1 的二苯醚/联苯或二苯醚中发生热环化反应，得到 4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-腈 23。4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-腈 23 在回流的氯化试剂中发生氯化反应，得到 4-氯-喹啉 24，所述氯化试剂选自氯氧化亚磷和草酰氯。4-氯喹啉 24 与式 HZ-(CH₂)_n-X 7a 的各种胺类、苯胺类、醇类、酚类、硫醇类以及苯硫酚类化合物缩合，其中 Z、X 和 n 定义如上，

得到 4-取代的-喹啉-3-腈 25。可以通过将所述反应混合物与一当量的盐酸吡啶一起在醇溶剂中加热来加速所述缩合, 所述醇溶剂包括异丙醇和 2-乙氧基乙醇; 或者通过使用碱, 例如在惰性溶剂中使用三烷基胺、氯化钠、在醇溶剂中使用醇钠或醇钾来加速所述缩合, 所述惰性溶剂包括四氢呋喃(THF)等, 所述醇溶剂包括乙醇等。4-取代的-7-乙酰氨基-喹啉-3-腈 25 在盐酸中水解得到 4-取代的-7-氨基-喹啉-3-腈 26。

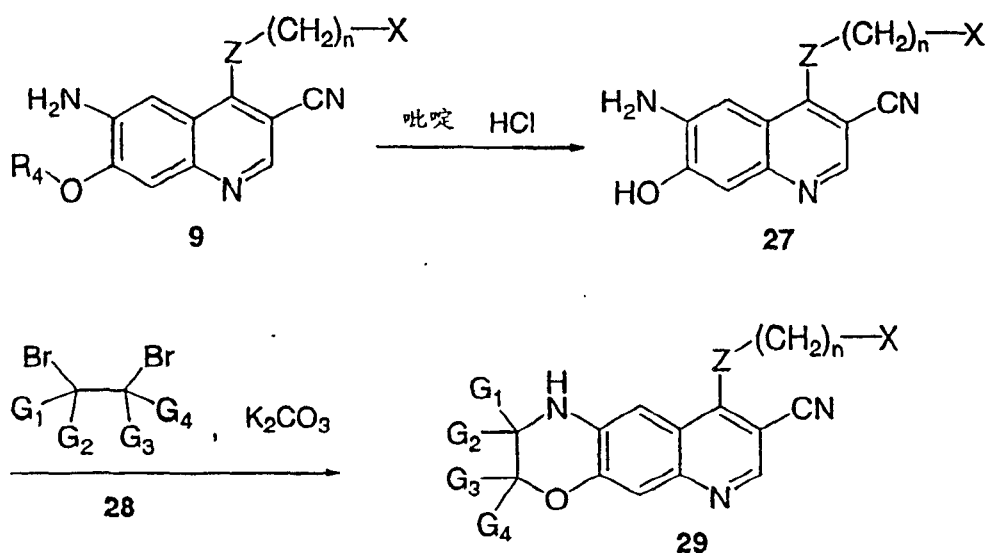
流程图 4



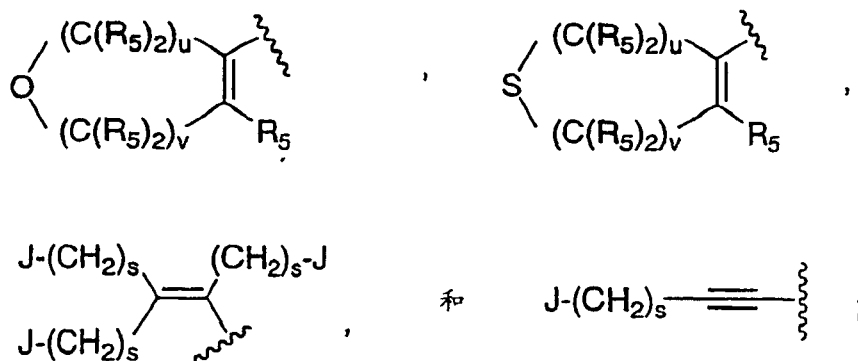
对式 29 包括的本发明的化合物和中间体的制备描述在以下流程图 5 中, 其中 R_1 、 Z 、 n 、 X 、 G_1 、 G_2 、 G_3 和 G_4 定义如上。4-取代的-7-烷氧基-6-氨基-喹啉-3-腈 9 与过量的盐酸吡啶鎓盐一起加热发生脱烷基化

反应, 得到 4-取代的-6-氨基-7-羟基-喹啉-3-腈 27。当 4-取代的-7-烷氧基-6-氨基-喹啉-3-腈 9 的 X 是芳基、杂芳基、双环芳基或双环杂芳基(被一个甲氧基或乙氧基取代)时, 产物 4-取代的-6-氨基-7-羟基-喹啉-3-腈 27 可以是包含单脱烷基和二脱烷基化合物的混合物。可以用柱色谱法分离所述混合物, 得到所希望的产物 4-取代的-6-氨基-7-羟基-喹啉-3-腈 27, 其中仅有 4-取代的-7-烷氧基-6-氨基-喹啉-3-腈 9 的 7-烷氧基被脱烷基。4-取代的-6-氨基-7-羟基-喹啉-3-腈与二溴化物 28 在醇溶剂(包括 2-乙氧基乙醇)中在存在碳酸钾的条件下缩合, 得到本发明的三环化合物 2, 3-二氢-1H[1, 4] 嘧啶并[3, 2-g] 喹啉-8-腈 29, 其中 R_4 、Z、n、X、 G_1 、 G_2 、 G_3 和 G_4 定义如上。

流程图 5



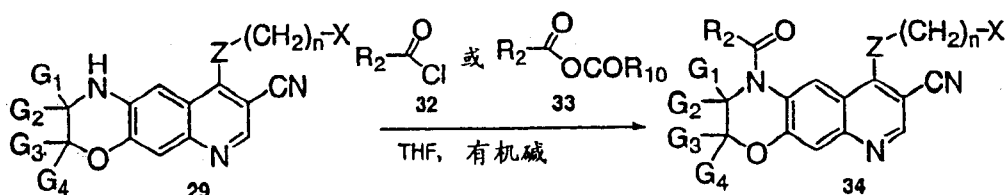
如流程图 5a 所示, 通过使用类似方法可以将中间体 4-取代的-6-烷氧基-7-氨基-喹啉-3-腈 26 转变为本发明的 3, 4-二氢-2H-[1, 4] 嘧啶并[2, 3-g] 喹啉-8-腈 31。



其中 R_6 、 R_3 、 R_5 、 J 、 s 、 r 、 u 和 v 定义如上。

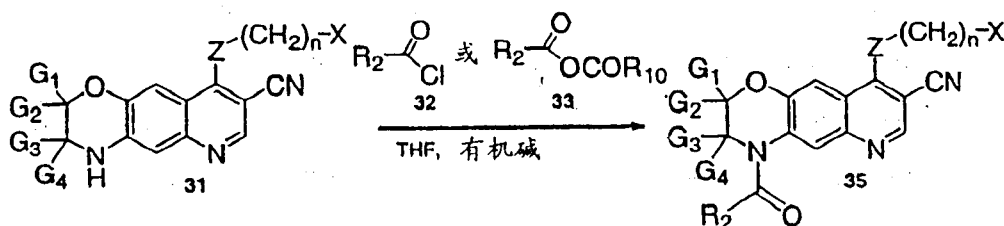
根据流程图 6 所示的反应, 2, 3-二氢-1H [1, 4] 噁嗪并[3, 2-g] 喹啉-8-腈 29 与式 32 的酰基氯或者式 33 的混合酸酐(从相应的羧酸制得)在惰性溶剂(例如四氢呋喃(THF))中在有机碱的存在下发生酰化反应, 得到 1-取代的-2, 3-二氢-1H- [1, 4] 噁嗪并[3, 2-g] 喹啉-8-腈 34, 所述有机碱选自吡啶、三乙胺 $[(C_2H_5)_3N]$ 、N, N-二异丙基乙胺和 N-甲基吗啉等。当酰基氯 32 或混合酸酐 33 具有不对称碳原子时, 它们可以作为外消旋体或单独的 R 或 S enantiomers 来使用, 这时本发明化合物将分别是外消旋型或 R 和 S 旋光型。当 R_2 包含伯或仲氨基时, 首先必须在酸酐或酰基氯形成前将所述氨基保护起来。适当的保护基包括但不限于叔-丁氧基羰基(BOC)和苄氧基羰基(CBZ)保护基等。用酸例如三氟乙酸(TFA)来处理可以将 BOC 保护基从最终产物除去, 而通过催化氢化可以将 CBZ 保护基除去。当 R_2 包含羟基时, 可以任选在用酸酐或酰基氯处理前将所述羟基保护起来。适当的保护基包括但不限于叔-丁基二甲基甲硅烷基、四氢吡喃基或苯甲基保护基。用酸例如乙酸或盐酸来处理可以将叔-丁基二甲基甲硅烷基和四氢吡喃基保护基从最终产物除去, 而通过催化氢化可以将苯甲基保护基除去。当中间体 2, 3-二氢-1H- [1, 4] 噁嗪并[3, 2-g] 喹啉-8-腈 29 中的 X 包含伯或仲氨基或羟基时, 必须在其与酰基氯 32 或混合酸酐 33 反应前将这些基团保护起来。可以使用与上述相同的胺或醇保护基, 并且可以按上述方法将它们从产物中除去。

流程图 6

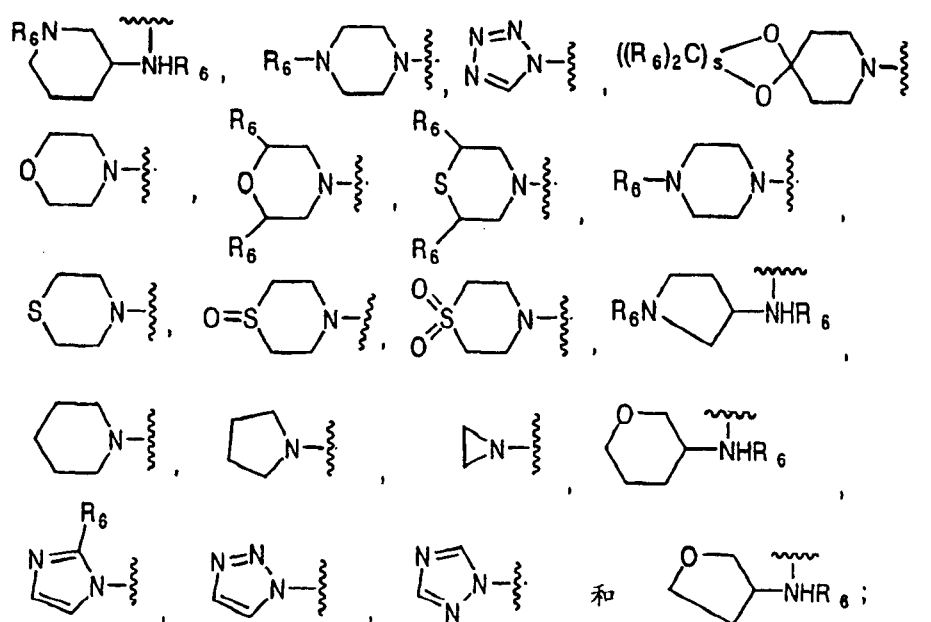


以类似方法可以将式 31 的 3,4-二氢-2H-[1,4] 噁嗪并[2,3-g] 喹啉-8-腈转变成式 35 的 4-取代的-3,4-二氢-2H[1,4] 噁嗪并[2,3-g] 喹啉-8-腈, 如流程图 6a 所示。当中间体 3,4-二氢-2H-[1,4] 噁嗪并[2,3-g] 喹啉-8-腈 31 中的 X 包含伯或仲氨基或羟基时, 必须在其与酰基氯 32 或混合酸酐 33 反应前将这些基团保护起来。可以使用与上述相同的胺或醇保护基, 并且可以按上述方法将它们从产物中除去。

流程图 6a

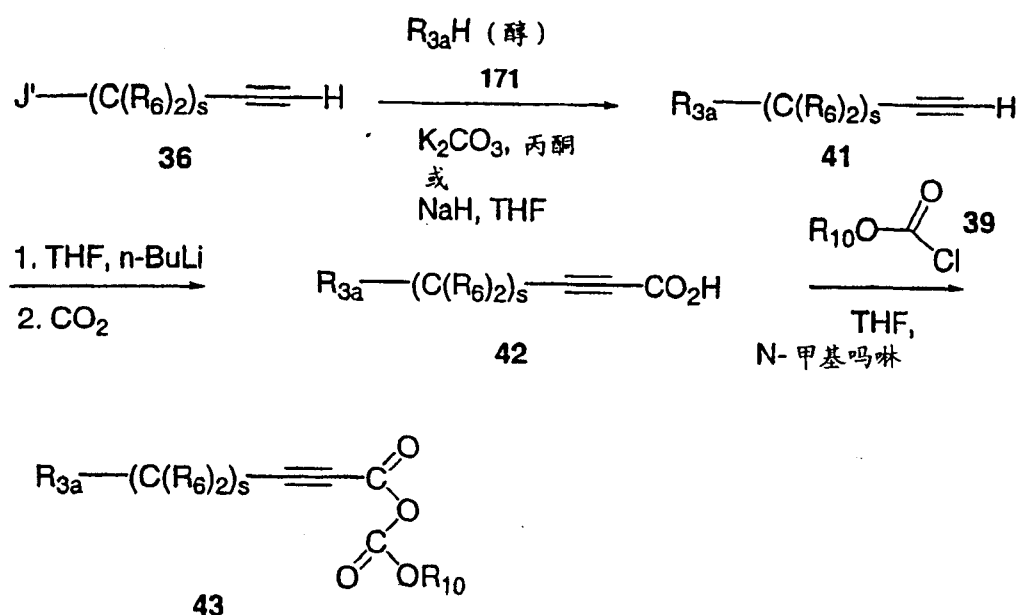


为了制备一些本发明的化合物需要某些胺和混合酸酐; 如以下流程图 7 中所示来制备它们, 其中 R_{3a} 、 R_6 、 R_{10} 、 J' 和 s 定义如上, 条件是 $R_{3a}H$ 是胺。将胺 170 ($R_{3a}H$) 与取代的炔 36 在惰性溶剂 (例如四氢呋喃 (THF) 或 N,N -二甲基甲酰胺 (DMF)) 中加热来进行反应, 或者在丙酮中使用碳酸钾或碳酸铯来进行反应, 产生氨基炔 37。加热的温度和持续时间取决于炔 36 的活性; 当 s 大于 1 时需要较长的反应时间和较高的温度。胺 170 ($R_{3a}H$) 的一些典型的 R_{3a} 部分显示在以下列表 A 中, 其中 R_6 、 p 和 r 定义如上。胺 170 ($R_{3a}H$) 可以市购, 它们在化学文献中是已知的, 可以通过本领域众所周知的简单方法来制备它们。有时, 胺 170 ($R_{3a}H$) 可以具有一个或多个不对称碳原子; 它们可以作为外消旋体使用, 或者它们可以溶解并且作为单独的 R 或 S enantiomers 来使用, 在此情况下, 本发明化合物将分别是外消旋旋光型或各种旋光型。用烷基锂



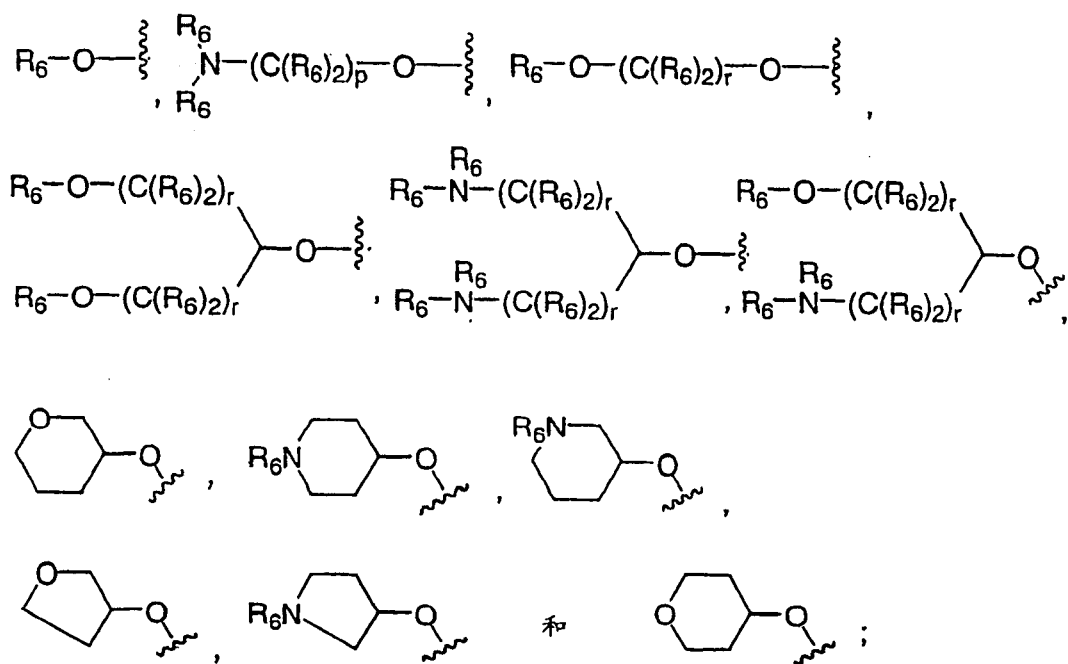
为了制备一些本发明的化合物需要某些醇和混合酸酐；用如以下流程图 7a 中所示的方法用醇 171 (R_{3a}H) 来制备它们，其中 R_{3a} 、 R_6 、 R_{10} 、 J' 和 s 定义如上。使用惰性溶剂（例如四氢呋喃 (THF)）中的氢化钠或者惰性溶剂（例如四氢呋喃、丙酮或 N ， N -二甲基甲酰胺）中的其它非亲核性碱（例如碳酸钾或碳酸铯）使醇 171 (R_{3a}H) 与炔 36 发生反应，得到烷氧基炔 41。有时，醇 R_{3a}H 也可以是反应的溶剂。醇 171 (R_{3a}H) 的一些典型的 R_{3a} 部分显示在以下列表 B 中，其中 R_6 、 p 和 r 定义如上。醇 171 (R_{3a}H) 可以市购，它们在化学文献中是已知的，或者可以通过本领域众所周知的简单方法来制备它们。有时，这些醇可以具有一个或多个不对称碳原子；它们可以作为外消旋体使用，或者它们可以溶解并且作为单独的 R 或 S enantiomers 来使用，在此情况下，本发明化合物将分别是外消旋旋光型或 R 和 S 旋光型。用烷基锂试剂例如正丁基锂 (n-BuLi) 处理烷氧基炔 41，继之用干燥的二氧化碳 (CO_2) 气骤冷得到式 42 的羧酸。使用例如氯甲酸异丁酯的试剂在惰性溶剂（例如四氢呋喃）中在碱（例如 N -甲基吗啉）存在的条件下将它们转变为式 43 的混合酸酐。然后将这些酸酐用于如以上各流程图所述制备本发明的化合物。

流程图 7a



醇 171 (R_{3a}H) 的 R_{3a}- (典型部分)

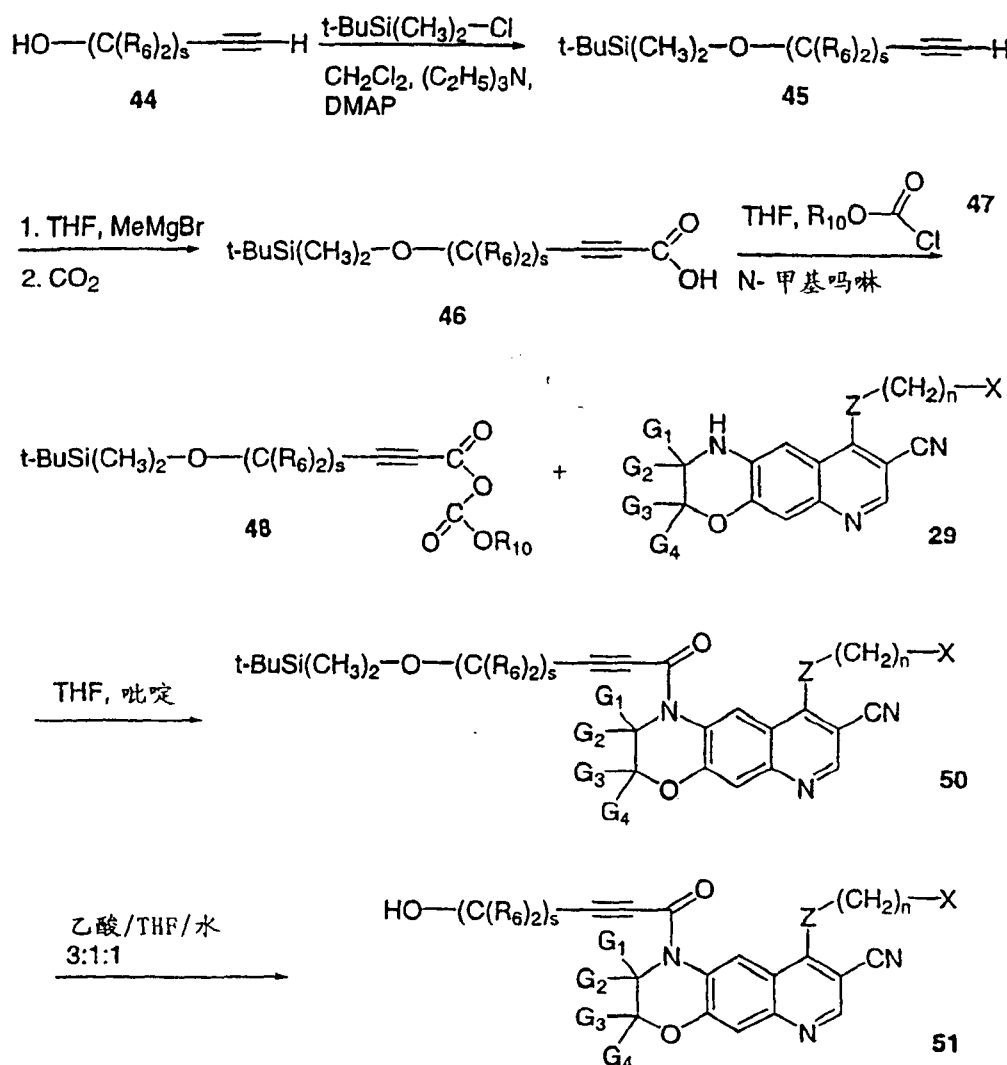
列表 B



如以下流程图 8 所示, 其中 G_1 、 G_2 、 G_3 、 G_4 、 R_6 、 R_{10} 、 X 、 Z 、 n 和 s 定义如上, 可以通过与相应的在二氯甲烷(CH_2Cl_2)中的氯化甲硅烷在存在三乙胺和 4- N , N -二甲基氨基吡啶(DMAP)下反应, 用例如叔丁基二

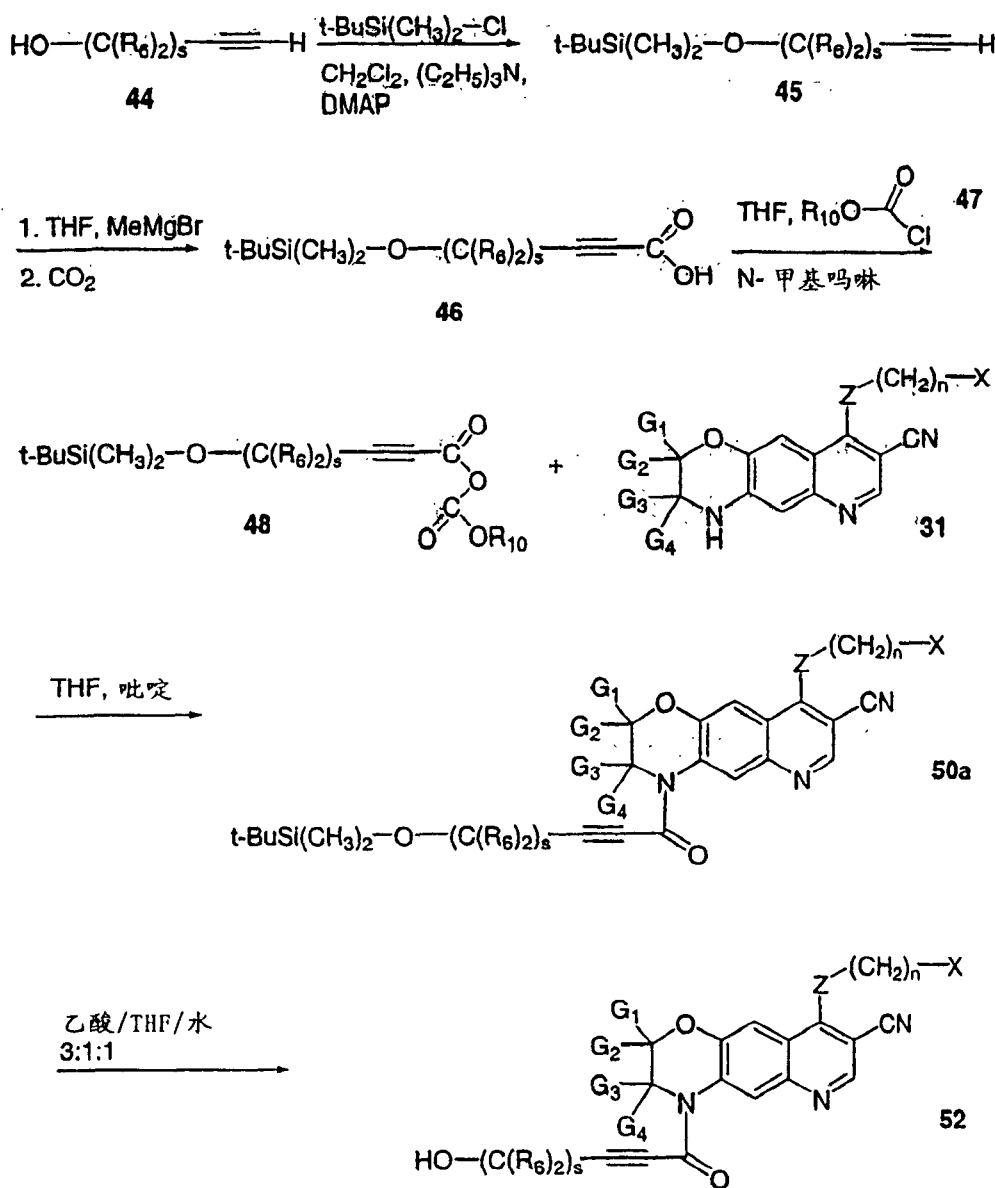
甲基甲硅烷基保护基保护醇 44. 得到的保护起来的醇 45 可以转变为炔属格利雅试剂, 接着将其在干燥的二氧化碳气下保存, 得到羧酸 46. 如上所述, 羧酸 46 可以转变为混合酸酐 48, 混合酸酐 48 与 2, 3-二氢-1H-[1, 4] 咪唑并[3, 2-g] 喹啉-8-腈 29 反应得到相应的酰胺 50. 在最后一步中, 通过在质子溶剂混合物中用酸处理将甲硅烷基保护基除去, 得到式 51 表示的 1-取代的-2, 3-二氢-1H-[1, 4] 咪唑并[3, 2-g] 喹啉-8-腈.

流程图 8



用和流程图 8 一样的方法, 如流程图 8a 所示来制备相应的 4-取代的-3, 4-二氢-2H-[1, 4] 咪唑并[2, 3-g] 喹啉-8-腈 52.

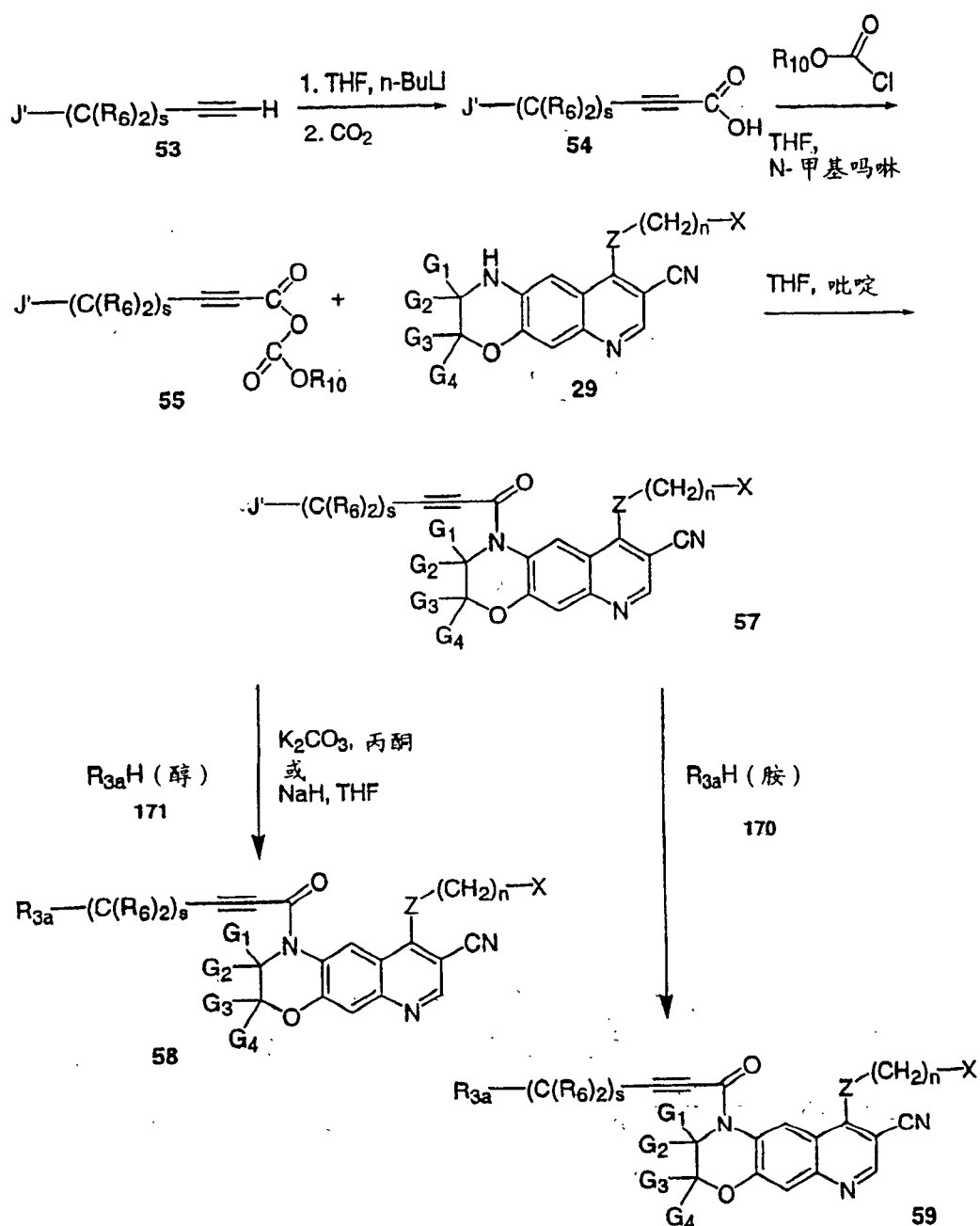
流程图 8a



也可以如以下流程图 9 中所示来制备本发明的化合物, 其中 R_{3a} 、 G_1 、 G_2 、 G_3 、 G_4 、 R_6 、 R_{10} 、 J' 、 X 、 Z 、 n 和 s 定义如上, 条件是 R_{3a}H 是胺 170 或醇 171。用烷基锂试剂在低温下处理取代的炔 53, 继之用干燥的二氧化碳气骤冷, 得到式 54 的羧酸。使用例如氯甲酸异丁酯的试剂在惰性溶剂(例如四氢呋喃(THF))中在碱(例如 N-甲基吗啉)存在的条件下将它们转变为式 55 的混合酸酐。然后可以用这些酸酐通过与式 29 的 2,3-二氢-1H-[1,4] 咪唑并[3,2-g] 喹啉-8-腈的反应来制备本发明的化合物, 这描述在上面的各流程图中。使用氢化钠或其它非亲核性碱在惰性溶剂(例如四氢呋喃或 N,N-二甲基甲酰胺)中使醇 171 (R_{3a}H)

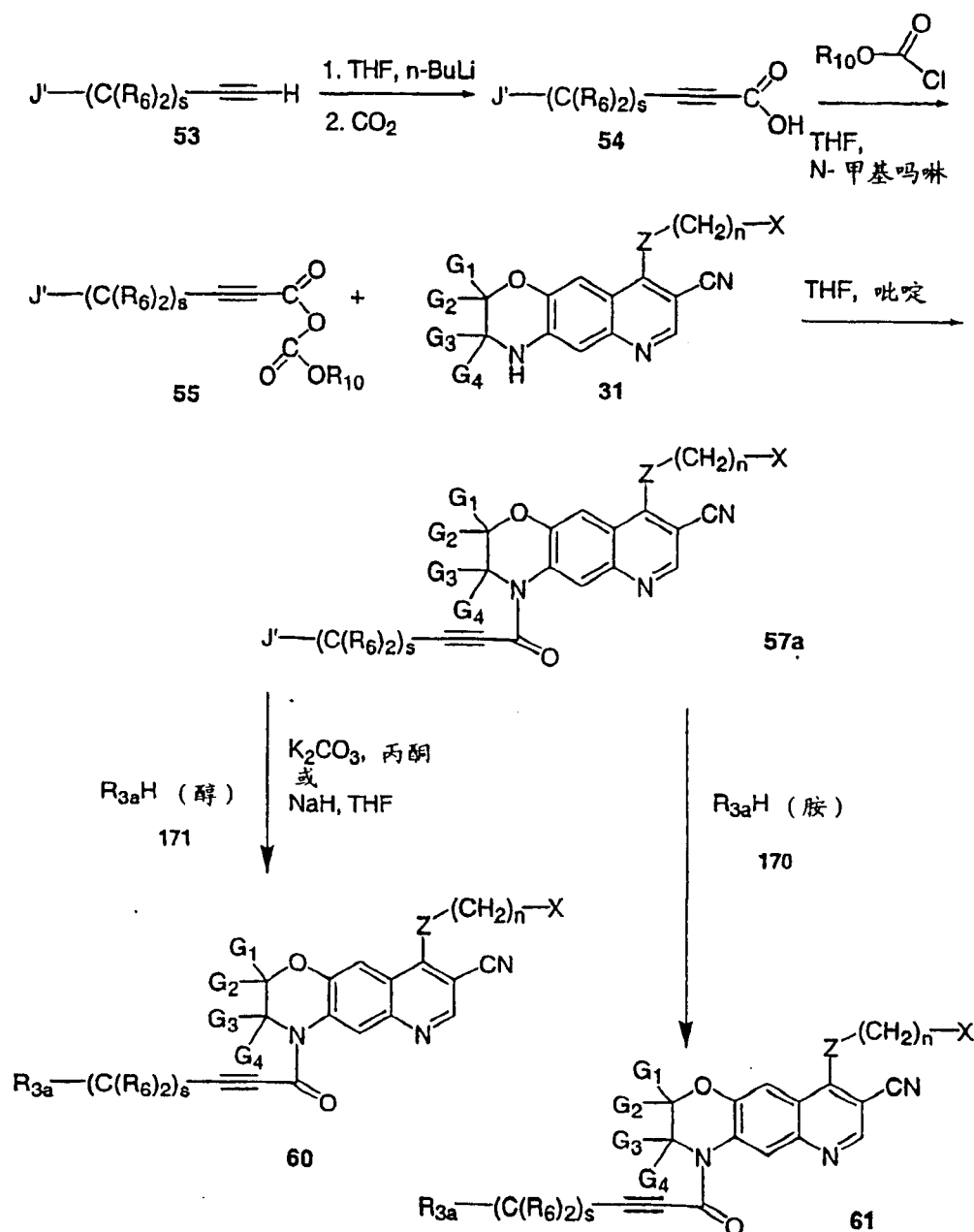
与酰胺 57 发生反应, 得到由醚 58 代表的本发明的 1-取代的-2, 3-二氢-1H [1, 4] 嘧啶并[3, 2-g] 喹啉-8-腈。有时, 醇 171 (R_{3a}, H) 也可以是反应的溶剂。醇的典型 R_{3a} -部分显示在列表 B 中。通过在惰性溶剂(例如四氢呋喃或 N, N-二甲基甲酰胺)中加热或在丙酮中使用碳酸钾或碳酸铯使酰胺 57 与胺 170 (R_{3a}, H) 发生反应, 得到由胺 59 代表的本发明的 1-取代的-2, 3-二氢-[1, 4] 嘧啶并[3, 2-g] 喹啉-8-腈。加热的温度和时间取决于酰胺 57 的活性; 当 s 大于 1 时需要较长的反应时间和较高的温度。

流程图 9



用类似于以上流程图 9 概述的方法, 可以如流程图 9a 所示来制备由醚 60 和胺 61 代表的相应的 4-取代的-3, 4-二氢-2H-[1, 4] 噻嗪并[2, 3-g] 喹啉-8-腈。

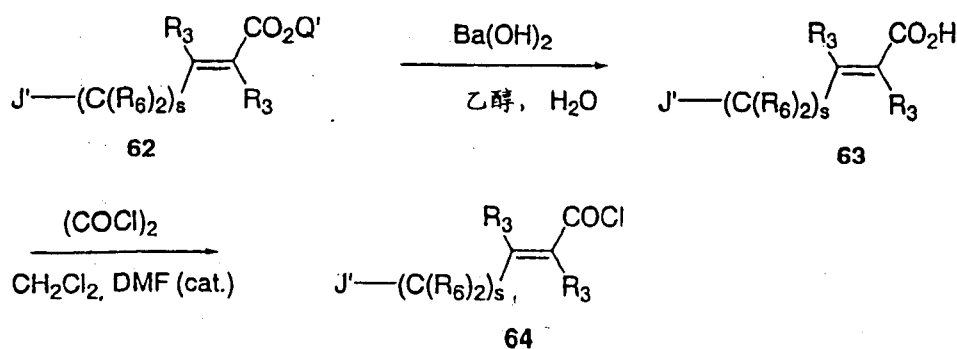
流程图 9a



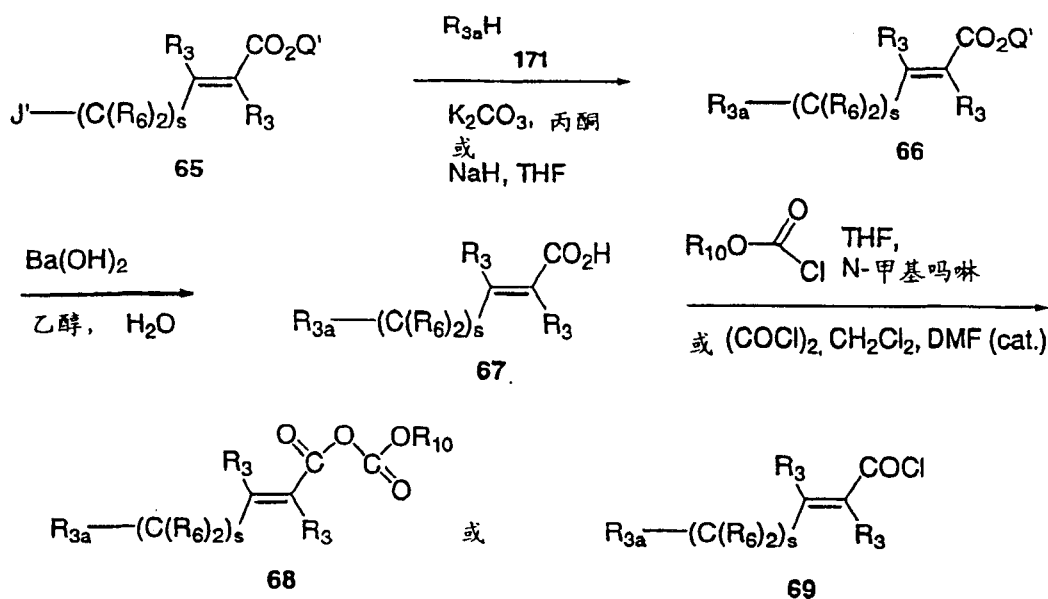
制备一些本发明的化合物所需要的其它羧酰氯和酸酐可以如以下流程图 10、10a 和 10b 所示来制备, 其中 R_1 、 R_6 、 R_3 、 R_{10} 、 Z 、 Q' 、 J' 和 s 定义如上。可以用碱例如氢氧化钡 $[Ba(OH)_2]$ 来水解酯 62、66 或 71, 得到相应的羧酸 63、67 或 72。通过使用草酰氯和催化的 N ,

N-二甲基甲酰胺在惰性溶剂中可以将这些酸转变成相应的羧酰氯 64 或 69，或者通过使用氯甲酸异丁酯和有机碱(例如 N-甲基吗啉)可以将这些酸转变成相应的混合酸酐 68 或 73。可以用胺 170 (R_{11}, H) 或者醇 171 (R_{11}, H) 通过使用前述方法来取代式 65 和 70 代表的酯中的离去基团 J' ，分别得到中间体醚 66 和胺 71。胺 170 和醇 171 的典型的 R_{11} 部分显示在上面的列表 A 和列表 B 中，其中 R_6 、 p 和 r 定义如上。可以通过使用以上各流程图所示的方法，用羧酰氯 64 和 69 以及酸酐 68 和 73 来制备一些本发明化合物。

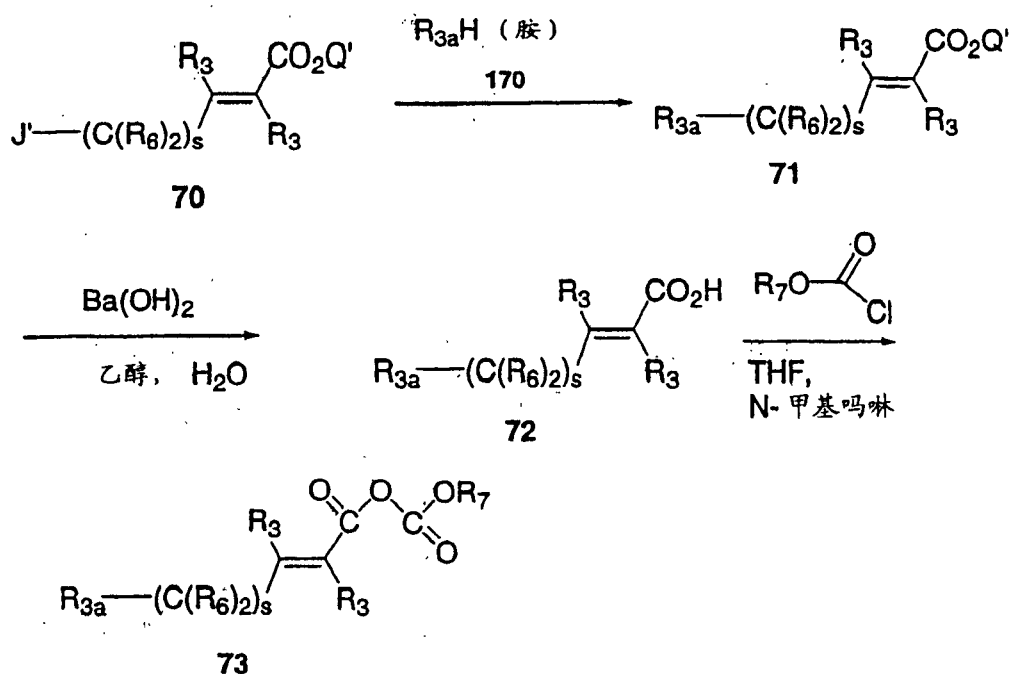
流程图 10



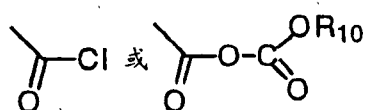
流程图 10a



流程图 10b

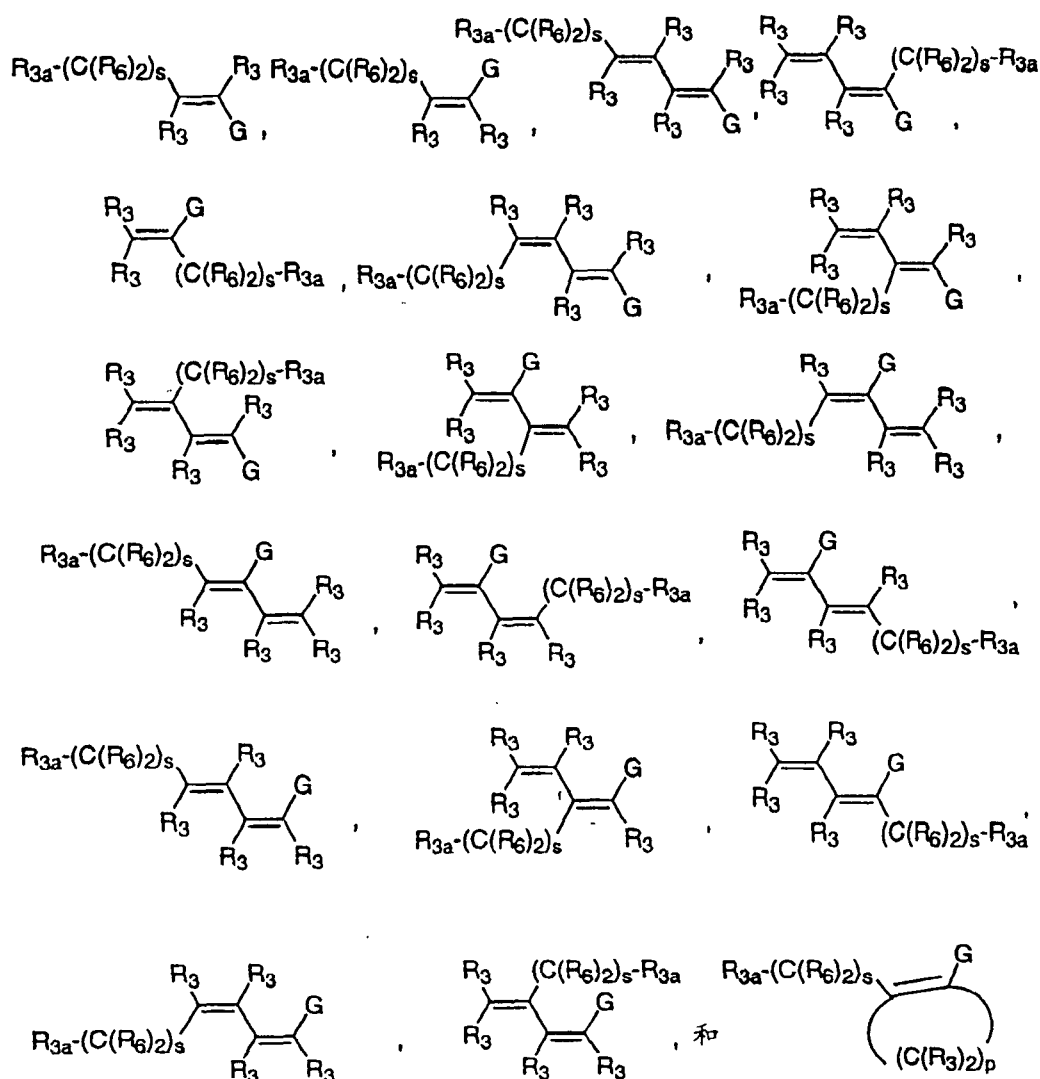


通过使用与上面流程图 10、10a 和 10b 所示相同的方法，有可能制备出以下列表 C 中给出的类似的羧酰氯和酸酐，其中 R_{3a} 、 R_6 、 R_3 、 p 和 s 定义如上，条件是 R_{3a} 是 J' 、胺 170 或者醇 171，其中 R_{10} 定义如上， G 是以下基团：



通过利用这些羧酰氯和酸酐并按照以上各流程图所概述的方法可以制备本发明的化合物。

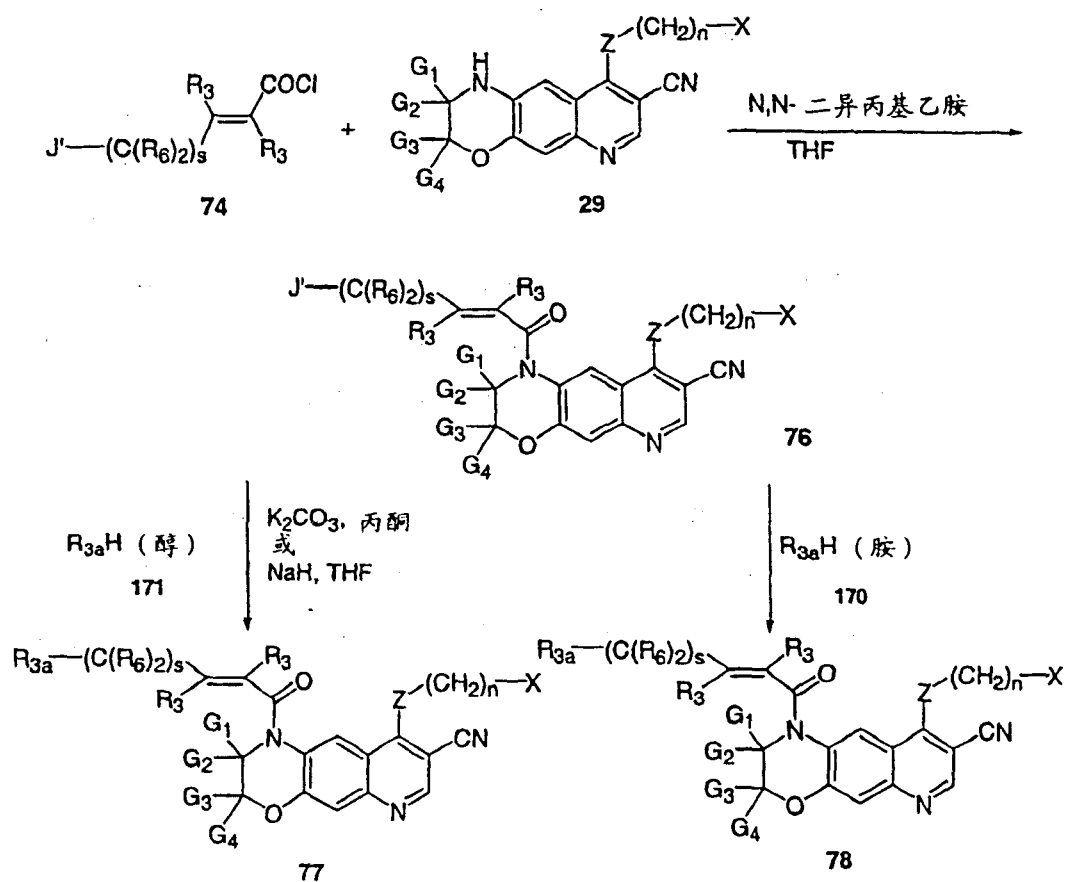
列表 C



由式 77-78 表示的本发明的三环化合物可以如流程图 11 所示来制备, 其中 R_{3a} 、 G_1 、 G_2 、 G_3 、 G_4 、 R_6 、 X 、 Z 、 J' 、 n 和 s 定义如上。使用有机碱在惰性溶剂中使羧酰氯 74 和 2,3-二氢-1H-[1,4]噁嗪并[3,2-g]喹啉-8-腈 29 发生反应, 得到由式 76 代表的本发明的 1-取代的-2,3-二氢-1H[1,4]噁嗪并[3,2-g]喹啉-8-腈。使用氢化钠或其它非亲核性碱(例如碳酸钾或碳酸铯)在惰性溶剂(例如四氢呋喃、丙酮或 N,N -二甲基甲酰胺)中使三环化合物 76 与醇 171 ($R_{3a}H$) 发生反应, 得到由醚 77 代表的本发明的 1-取代的-2,3-二氢-1H[1,4]噁嗪并[3,2-g]喹啉-8-腈。有时, 醇 171 ($R_{3a}H$) 也可以是反应的溶剂。通过在惰性溶剂如四氢呋喃或 N,N -二甲基甲酰胺中加热, 使三环化合物 76 与胺 170 ($R_{3a}H$) 发生反应, 得到由胺 78 代表的本发明的 1-取代的-2,3-二氢

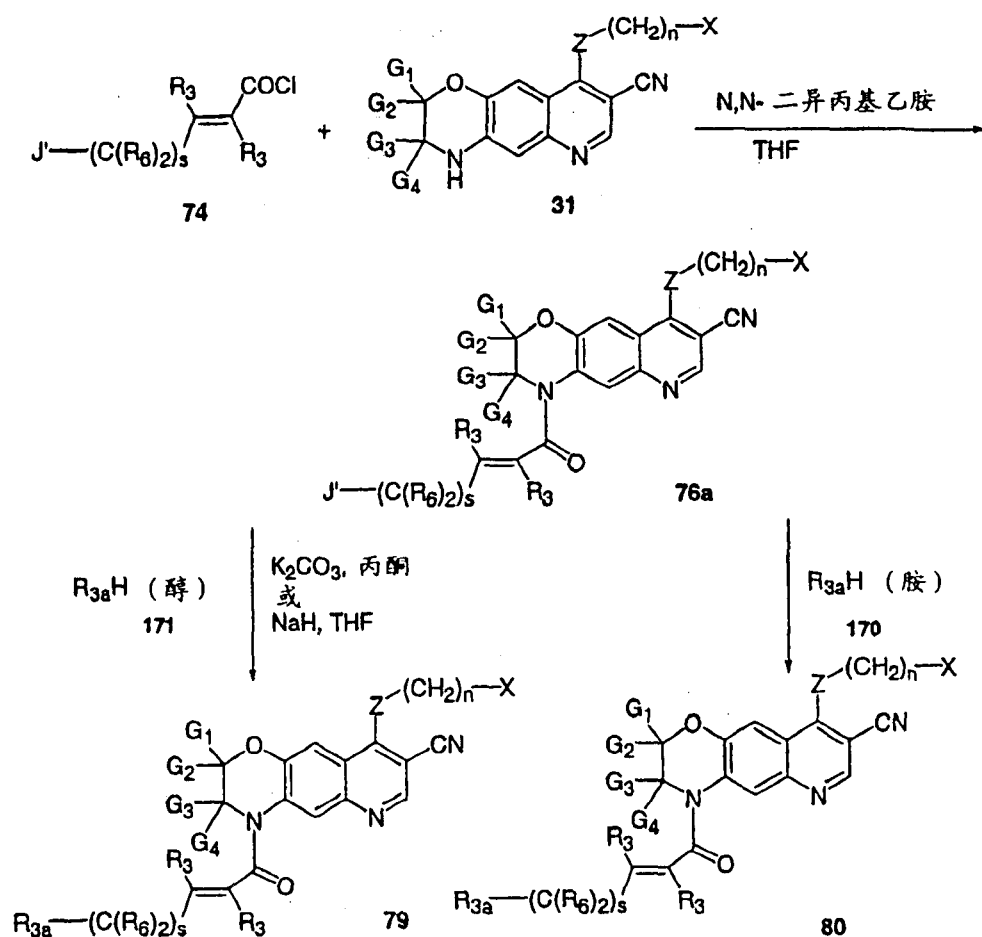
-1H[1,4]噁嗪并[3,2-g]喹啉-8-腈。胺的一些典型的 R_{3a} -部分显示在上面的列表 A 中, 醇的一些典型的 R_{3a} -部分显示在列表 B 中. 加热的温度和时间取决于三环化合物 76 的反应性; 当 s 大于 1 时需要较长的反应时间和较高的温度。另外, 通过使用这一方法, 可以将列在列表 C 中的羧酰氯和混合酸酐用来制备类似的本发明的化合物。

流程图 11



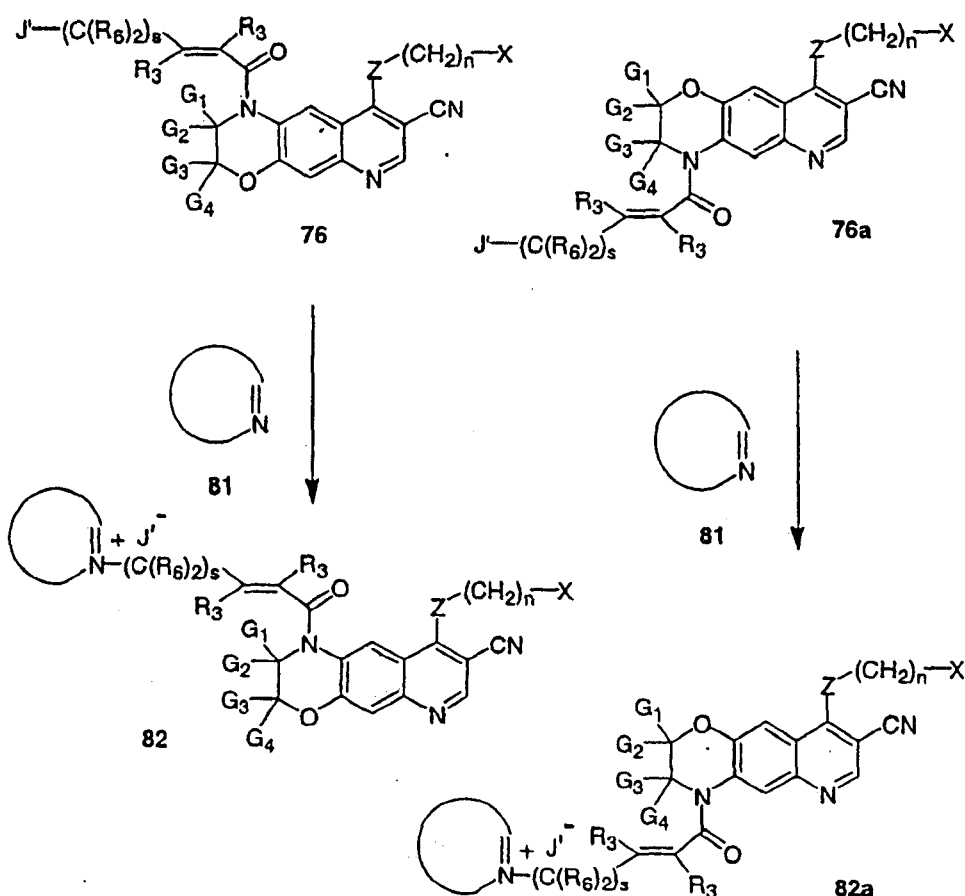
通过使用上面概述的方法, 可以如流程图 11a 所示来制备由醚 79 和胺 80 代表的相应的 4-取代的-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-g]喹啉-8-腈。

流程图 11a



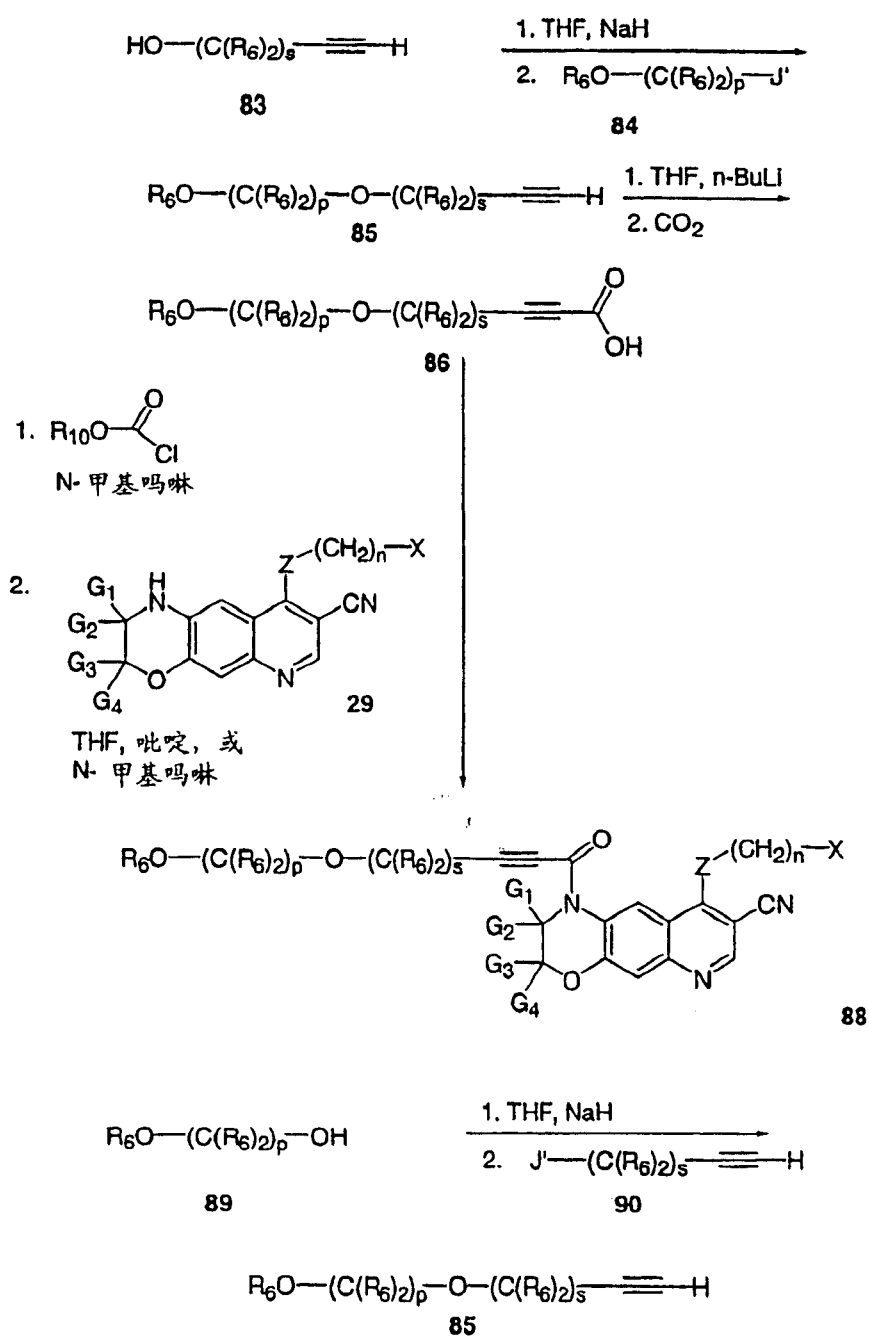
通过在惰性溶剂中的回流使 1-取代的-2,3-二氢-1H[1,4] 咪唑并[3,2-g] 喹啉-8-腈 76 与由式 81 代表的含氮杂环(其也包含不饱和的碳-氮键)发生反应, 得到本发明的 1-取代的-2,3-二氢-1H[1,4] 咪唑并[3,2-g] 喹啉-8-腈 82, 其中所述化合物带正电荷, 这一反应如流程图 11b 所示。利用适当的离子交换树脂, 反阴离子 J' 可以被任何其它的药学上可接受的阴离子所取代。可以以类似的方法来制备相应的 4-取代的-3,4-二氢-2H-[1,4] 咪唑并[2,3-g] 喹啉-8-腈 82a。

流程图 11b



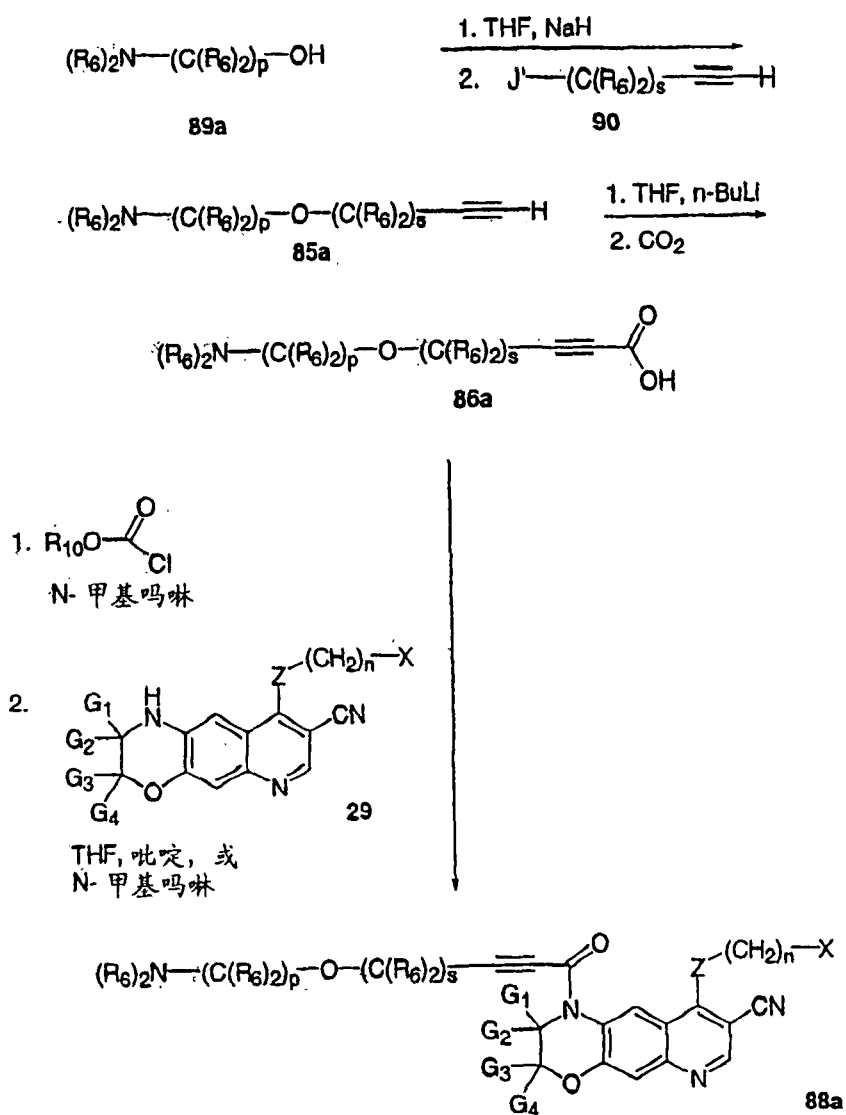
可以如以下流程图 12 所示来制备一些本发明的化合物，其中 G_1 、 G_2 、 G_3 、 G_4 、 R_6 、 R_{10} 、 X 、 Z 、 J' 、 p 、 n 和 s 定义如上。可以使用碱(例如氢氧化钠)在惰性溶剂(例如四氢呋喃)中使取代的炔醇 83 与卤化物、甲磺酸盐或甲苯磺酸盐 84 偶合。然后可以用烷基锂试剂在低温下处理得到的乙炔 85。将反应物保存在二氧化碳气中，则得到羧酸 86。接着，它们与 2,3-二氢-1H-[1,4]噁嗪并[3,2-g]喹啉-8-腈 29 发生反应，经由混合酸酐得到由式 88 代表的本发明的三环酰胺。另一选择，可以从醇 89 开始，通过首先用碱(例如氢氧化钠)在惰性溶剂(例如四氢呋喃)中处理，然后加入具有适当的离去基团 J' 的乙炔 90 来制备乙炔中间体 85，其中 J' 、 p 和 s 定义如上。

流程图 12



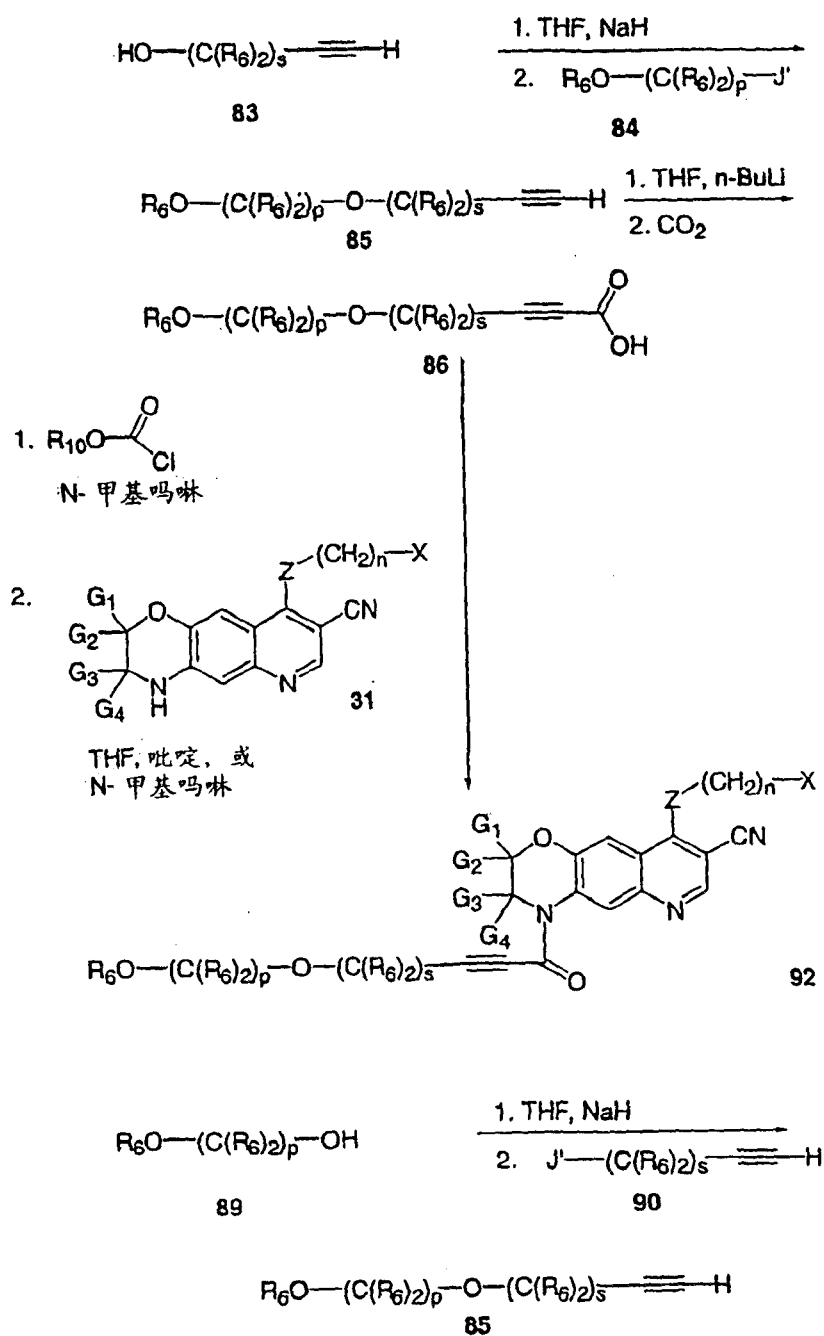
如流程图 12 所示, 按类似的方法, 由式 89a: $(\text{R}_6)_2\text{N}-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_p-\text{OH}$ 代表的氨基醇可以与乙炔 90 发生反应, 随后转变为由式 88a 代表的本发明的 1-取代的-2, 3-二氢-1H-[1, 4]噁嗪并[3, 2-g]喹啉-8-腈, 如流程图 12a 所示。

流程图 12a



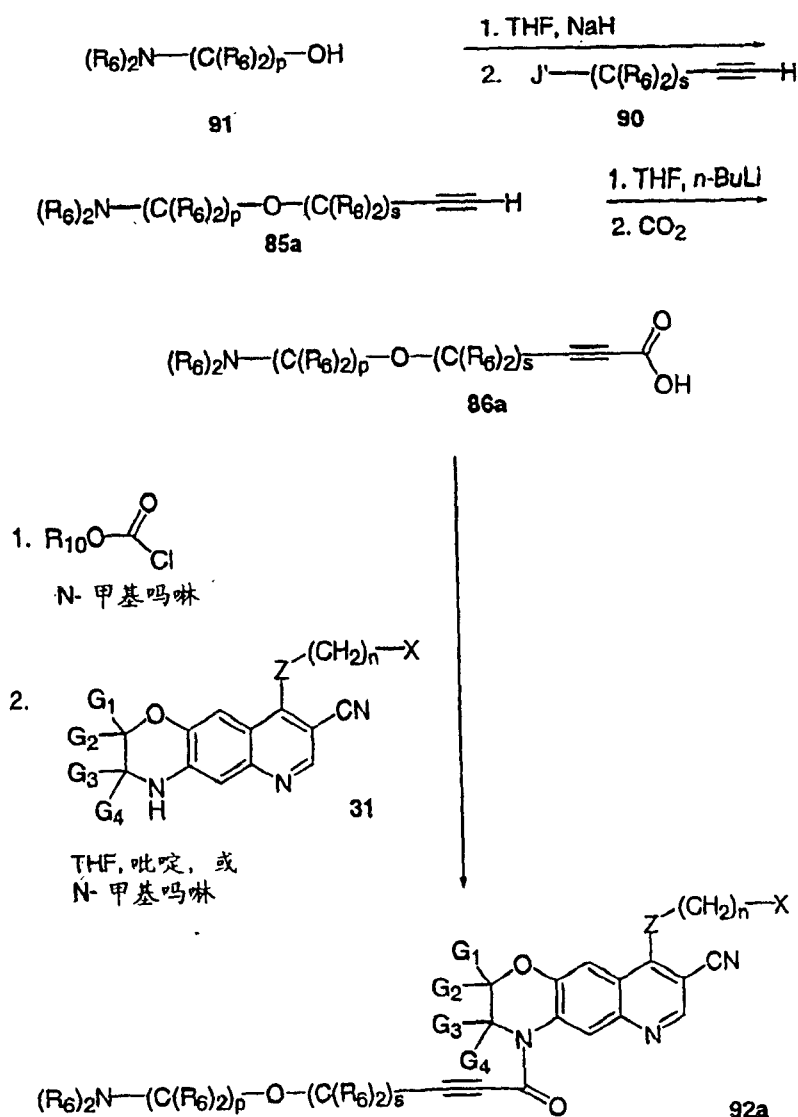
以与流程图 12 完全类似的方法来制备相应的 4-取代的-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-g]喹啉-8-腈 92, 如流程图 12b 所示。

流程图 12b



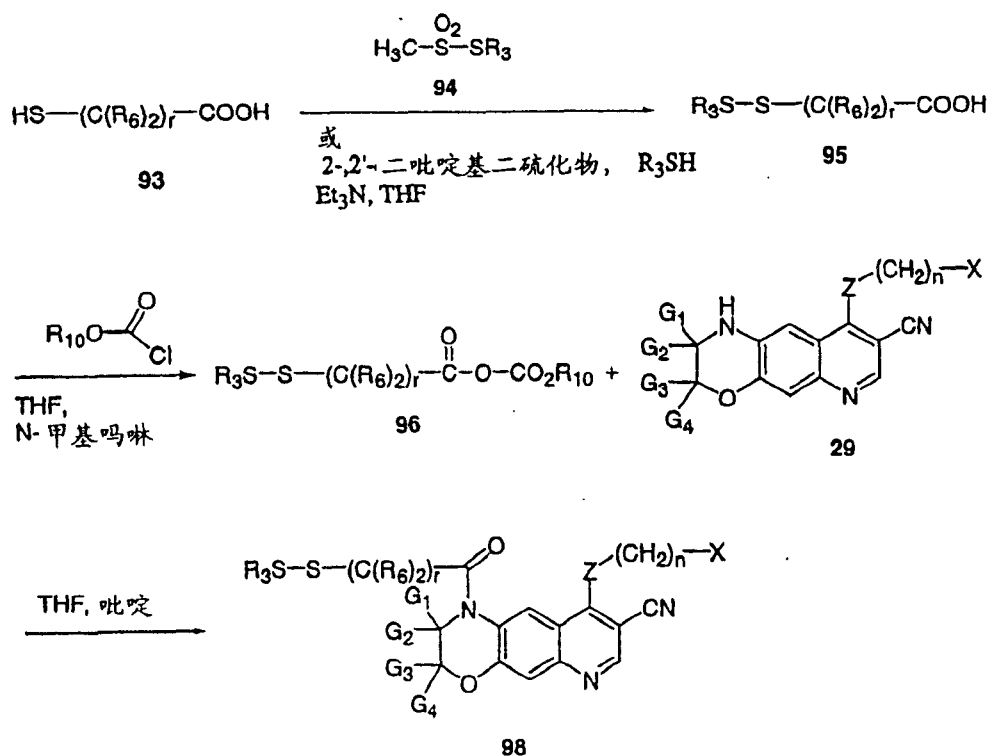
按类似于流程图 12a 的方法, 由式 91: $(\text{R}_6)_2\text{N}-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_p-\text{OH}$ 代表的氨基醇可以与乙炔 90 发生反应, 随后转变为由式 92a 代表的本发明的 4-取代的-3, 4-二氢-2H-[1, 4]噁嗪并[2, 3-g]喹啉-8-腈, 如流程图 12c 所示。

流程图 12c



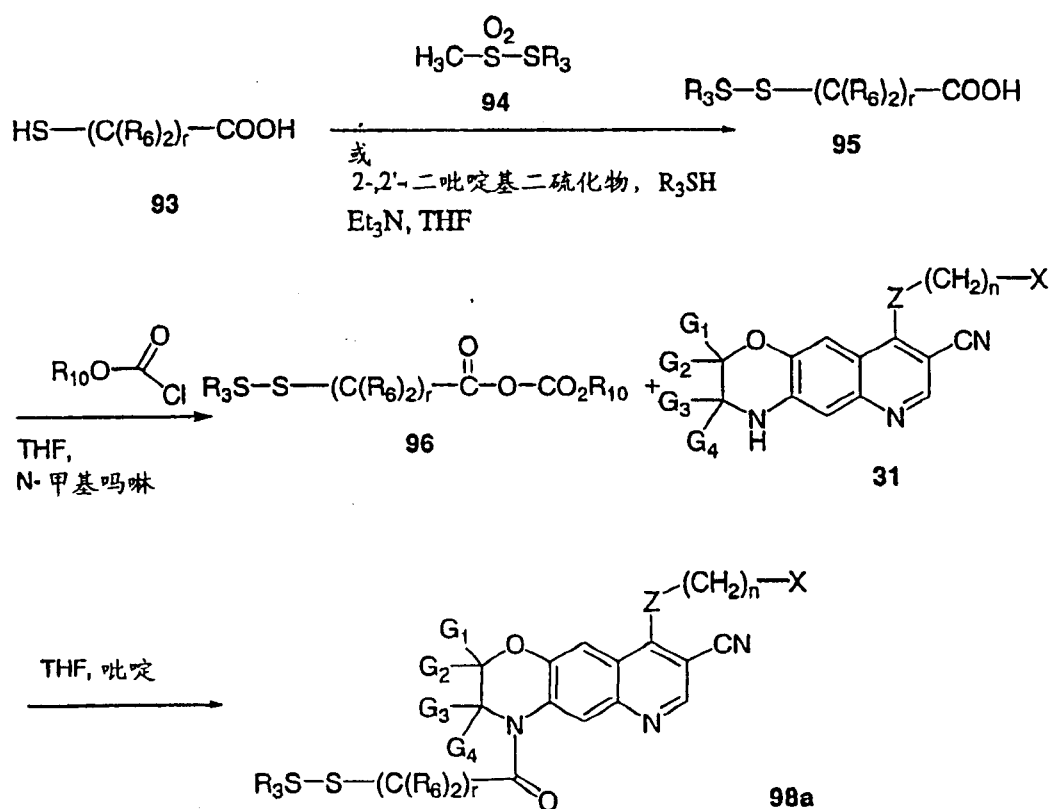
由式 98 代表的本发明的二硫化物可以如流程图 13 所示来制备，其中 G_1 、 G_2 、 G_3 、 G_4 、 R_6 、 R_3 、 R_{10} 、 X 、 Z 、 n 和 r 定义如上。巯基羧酸 93 与二硫化物试剂 94 发生反应，得到式 95 代表的二硫化物。另一选择，可以使用巯基酸 93、三乙胺和 2,2'-二吡啶基二硫化物从硫醇 R_3SH 制备二硫化物 95。混合酸酐形成，得到混合酸酐 96，其接着与 2,3-二氢-1H-[1,4]噁嗪并[3,2-g]喹啉-8-腈 29 缩合，得到由式 98 代表的本发明的酰胺。当 R_3 包含伯或仲氨基时，首先必须在酸酐或酰基氯形成前将所述氨基保护起来。适当的保护基包括但不限于叔丁氧基羰基 (BOC) 和苄氧基羰基 (CBZ) 保护基。用酸例如三氟乙酸 (TFA) 处理可以将 BOC 保护基从最终产物除去，而通过催化氢化可以将 CBZ 保护基除去。

流程图 13



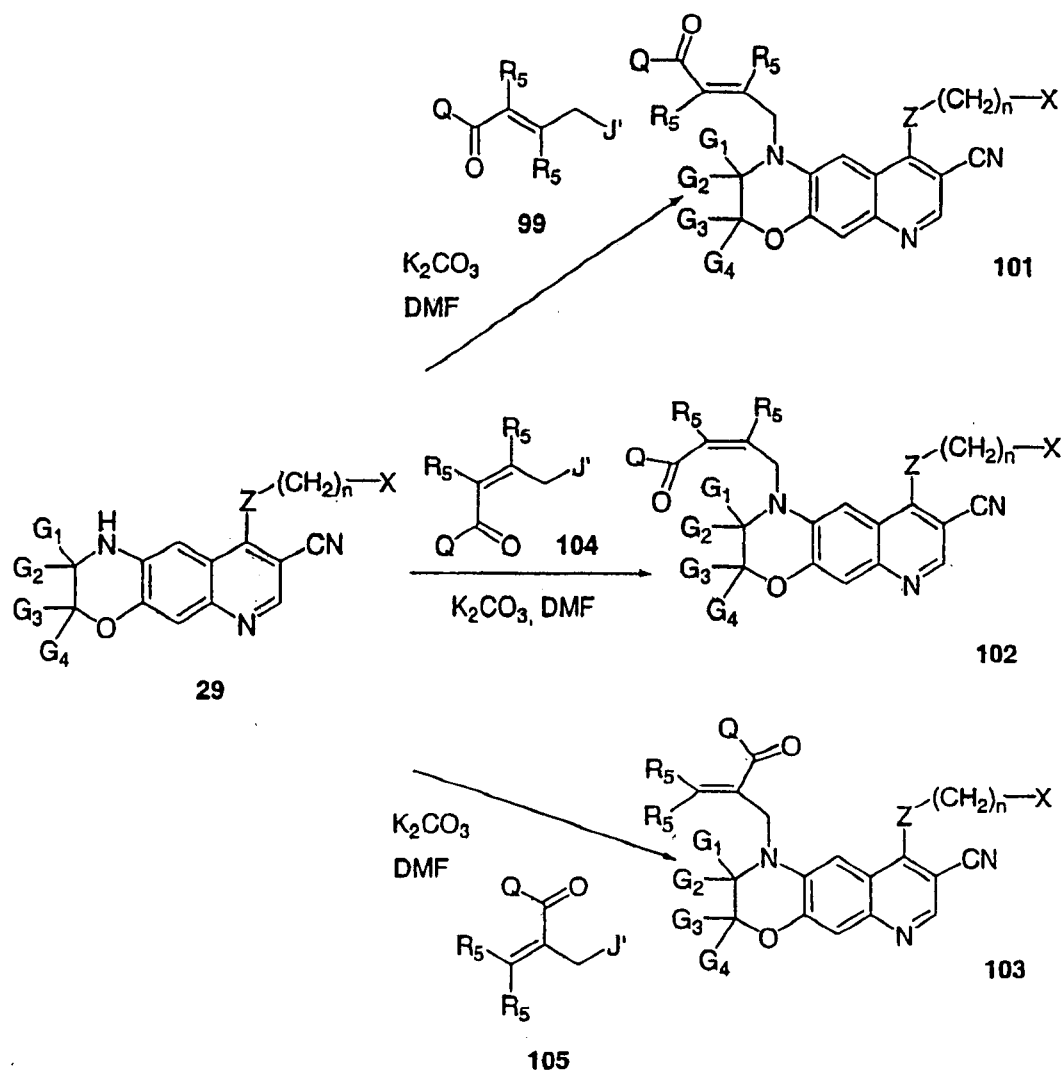
以与流程图 13 完全类似的方法来制备相应的 4-取代的-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-g]喹啉-8-腈 98a, 如流程图 13b 所示。当 R_3 包含羟基时, 应在用酸酐或酰基氯处理前将所述羟基保护起来。适当的保护基包括但不限于叔-丁基二甲基甲硅烷基、四氢吡喃基或苯甲基保护基。用酸例如乙酸或盐酸来处理可以将叔-丁基二甲基甲硅烷基和四氢吡喃基保护基从最终产物中除去, 而通过催化氢化可以将苯甲基保护基除去。

流程图 13a



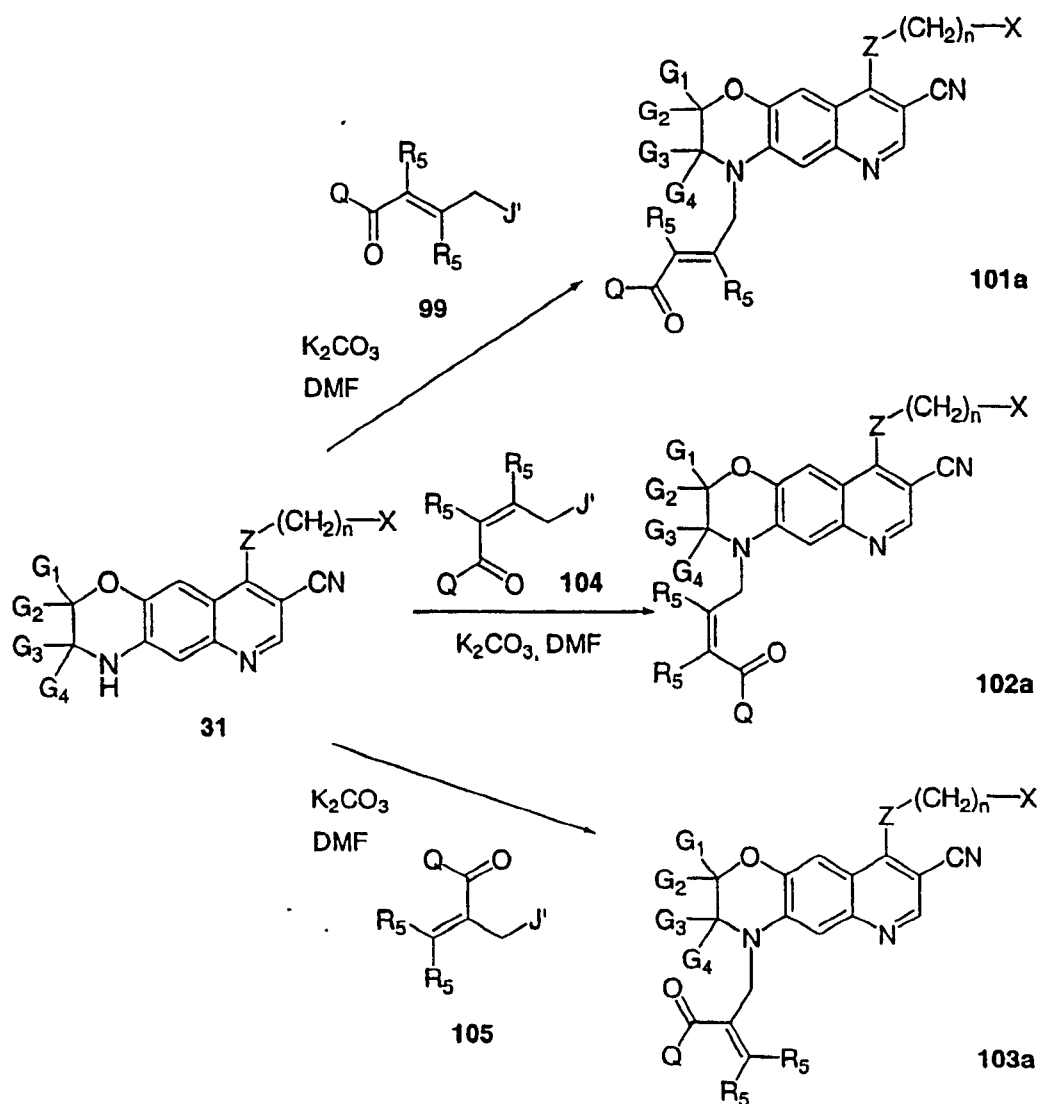
由式 101-103 代表的本发明的化合物可以如流程图 14 所示来制备, 其中 Q、G₁、G₂、G₃、G₄、R₅、J'、X、Z 和 n 定义如上。可以使用碱 (例如碳酸钾) 在惰性溶剂 (例如 N,N-二甲基甲酰胺) 中通过加热使 2,3-二氢-1H[1,4]噁嗪并[3,2-g]喹啉-8-腈 29 与式 99 发生烷基化反应, 得到由式 101 代表的本发明的 1-取代的-2,3-二氢-1H[1,4]噁嗪并[3,2-g]喹啉-8-腈。当 Q 是烷氧基时, 可以使用碱例如氢氧化钠在甲醇中水解酯基得到酸。可以通过使用中间体 104 和 105 按类似的方法分别制备由式 102 和 103 代表的本发明的 1-取代的-2,3-二氢-1H-[1,4]噁嗪并[3,2-g]喹啉-8-腈。

流程图 14



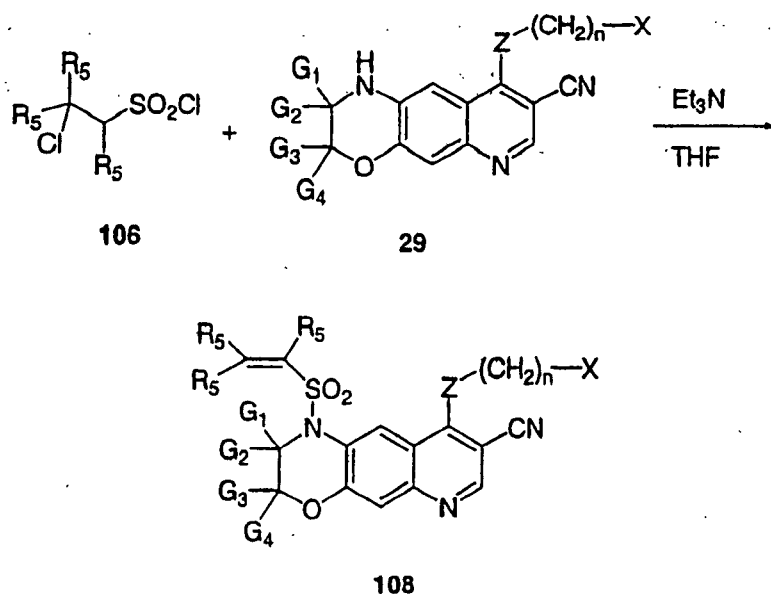
以与流程图 14 完全类似的方法来制备相应的 4-取代的-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-g]喹啉-8-腈 101a、102a 和 103a, 如流程图 14a 所示。

流程图 14a



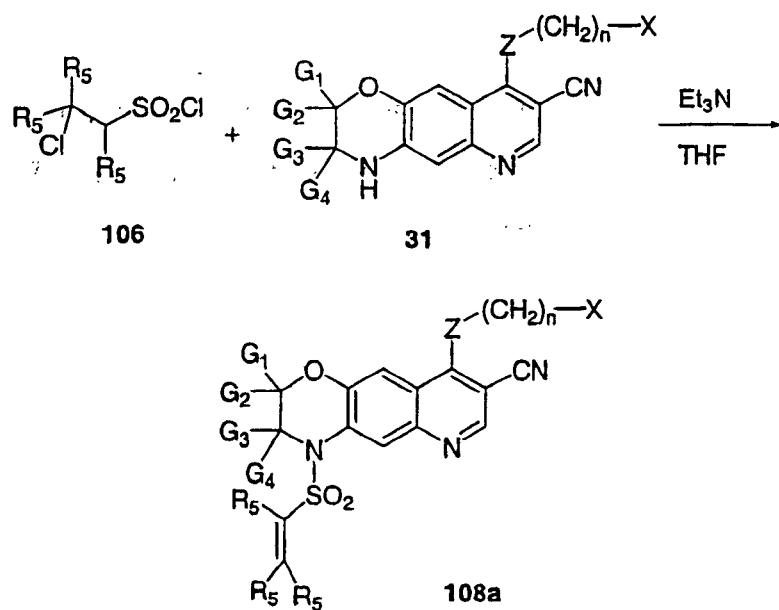
由式 108 代表的本发明的化合物可以如流程图 15 所示来制备，其中 G_1 、 G_2 、 G_3 、 G_4 、 R_5 、 X 、 Z 和 n 定义如上。通过使用过量的有机碱（例如三乙胺）和惰性溶剂（例如四氢呋喃）使试剂 106 与 2,3-二氢-1H [1,4] 噁嗪并[3,2-g]喹啉-8-腈 29 发生反应，得到由式 108 代表的本发明的磺酰胺。

流程图 15



按与流程图 15 完全类似的方法制备由式 108a 代表的磺酰胺，如流程图 15a 所示。

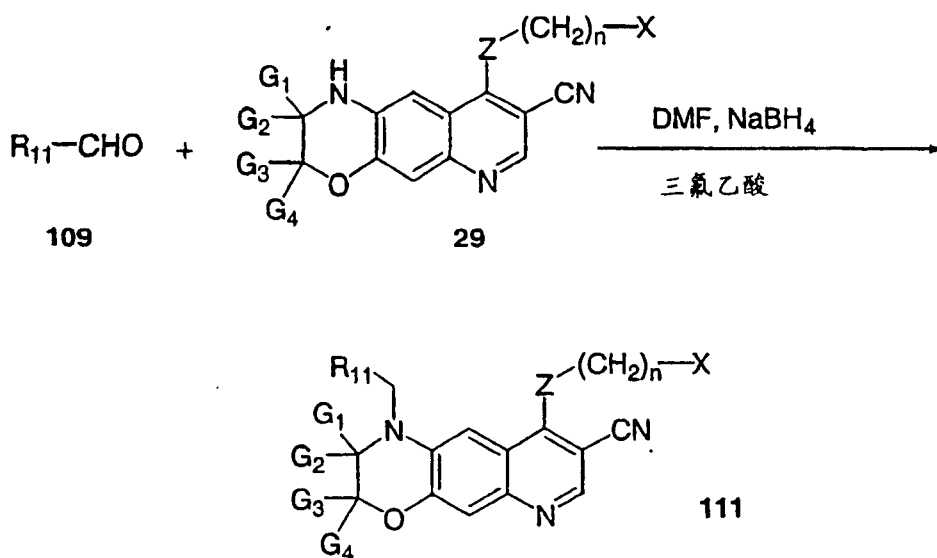
流程图 15a



由式 111 代表的本发明的化合物可以如流程图 16 所示来制备，其中 G_1 、 G_2 、 G_3 、 G_4 、 R_{11} 、 X 、 Z 和 n 定义如上。使用硼氢化钠 (NaBH_4) 在 N,N -二甲基甲酰胺和三氟乙酸中在室温下使 2,3-二氢-1H-[1,4] 噁嗪

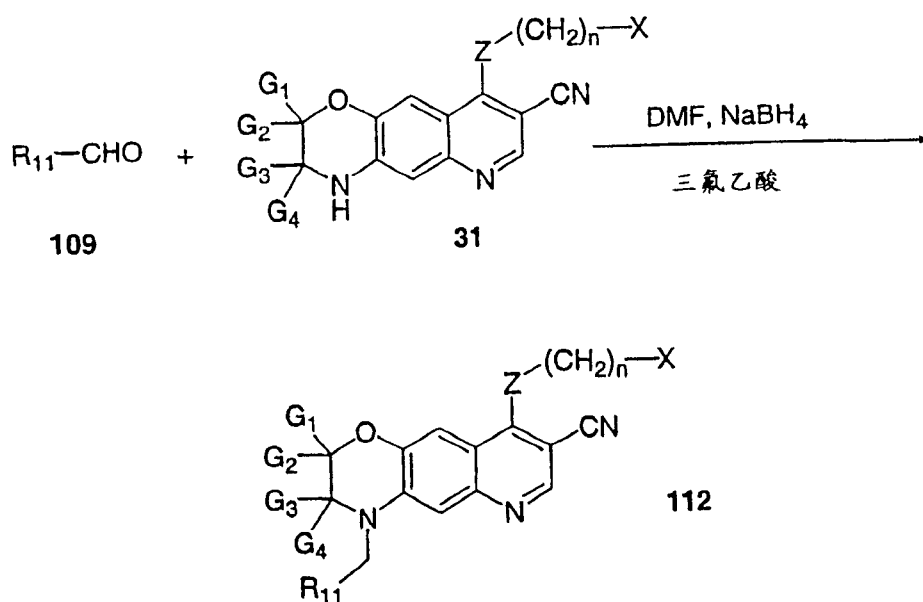
并[3,2-g]喹啉-8-腈 29 与醛 109 发生反应,得到由 111 代表的本发明的 1-取代的-2,3-二氢-1H[1,4]噁嗪并[3,2-g]喹啉-8-腈。

流程图 16

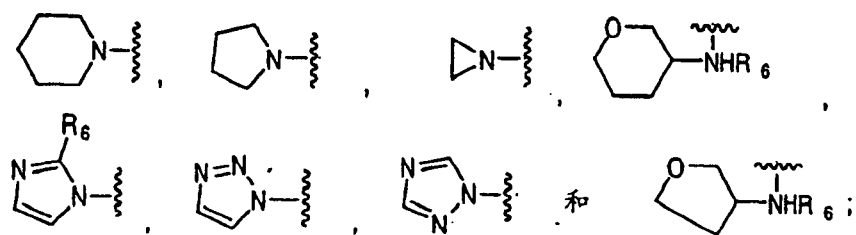


以与流程图 16 同样的方法来制备式 112 代表的 4-取代的-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-g]喹啉-8-腈, 如流程图 16a 所示。

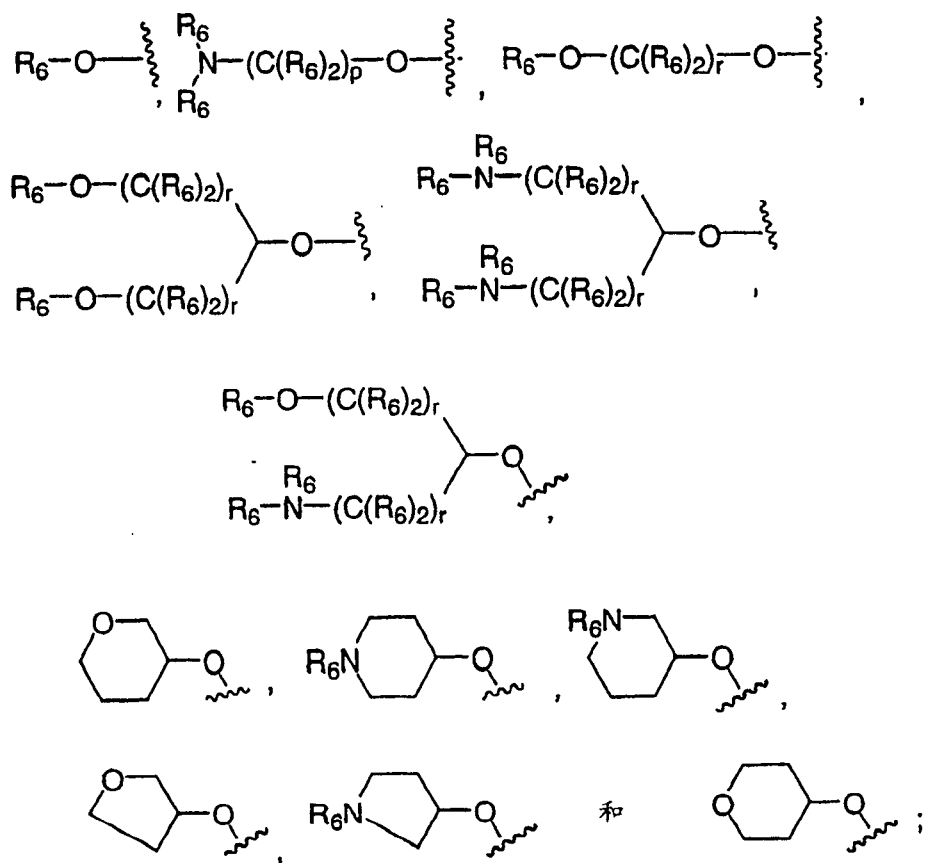
流程图 16a



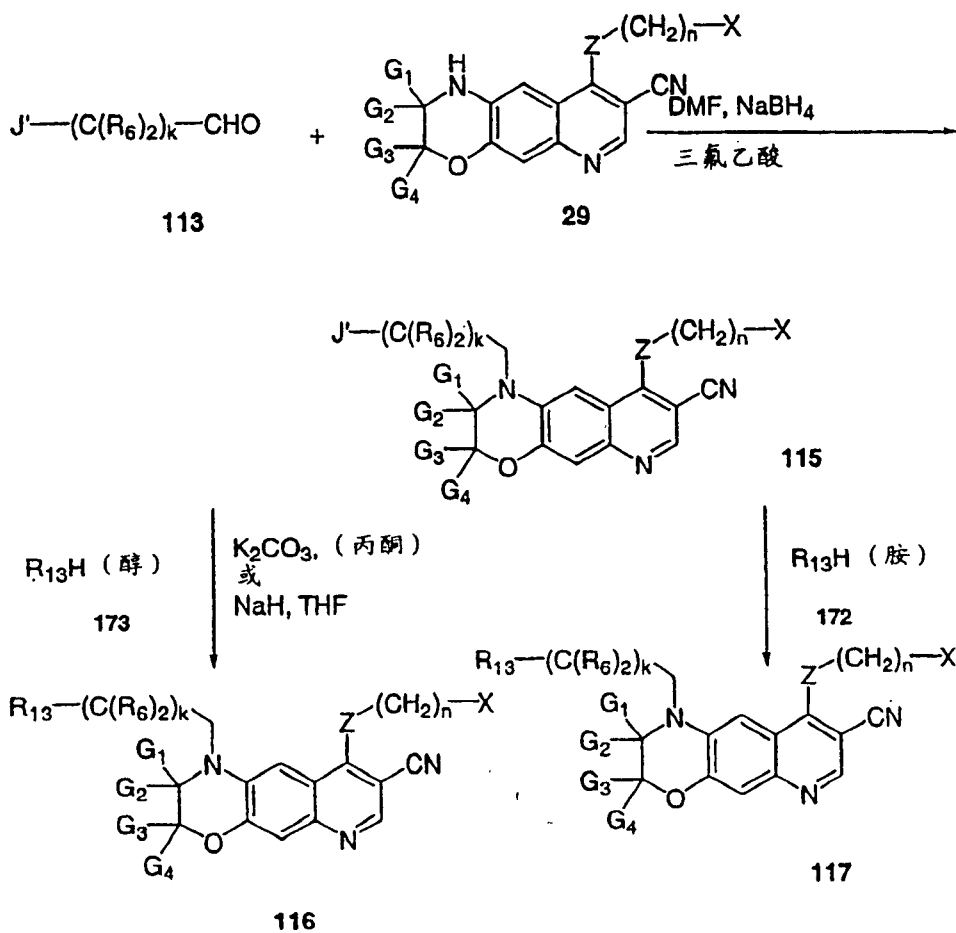
由式 116 和 117 代表的本发明的化合物可以如流程图 17 所示来制备, 其中 $R_{13}, G_1, G_2, G_3, G_4, R_6, J', X, Z, k$ 和 n 定义如上。使用



醇 173 (R₁₃H) 的 R₁₃- (典型部分)
列表 E

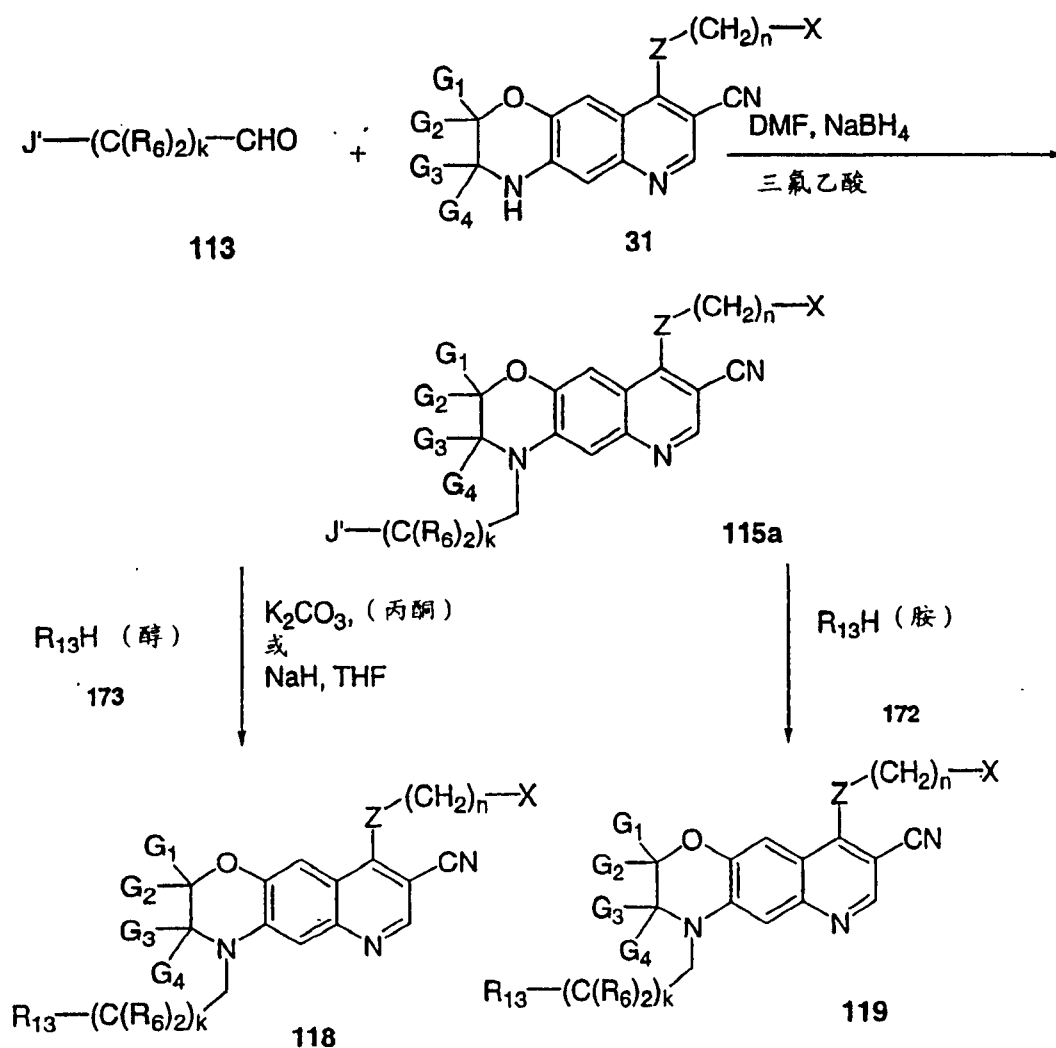


流程图 17



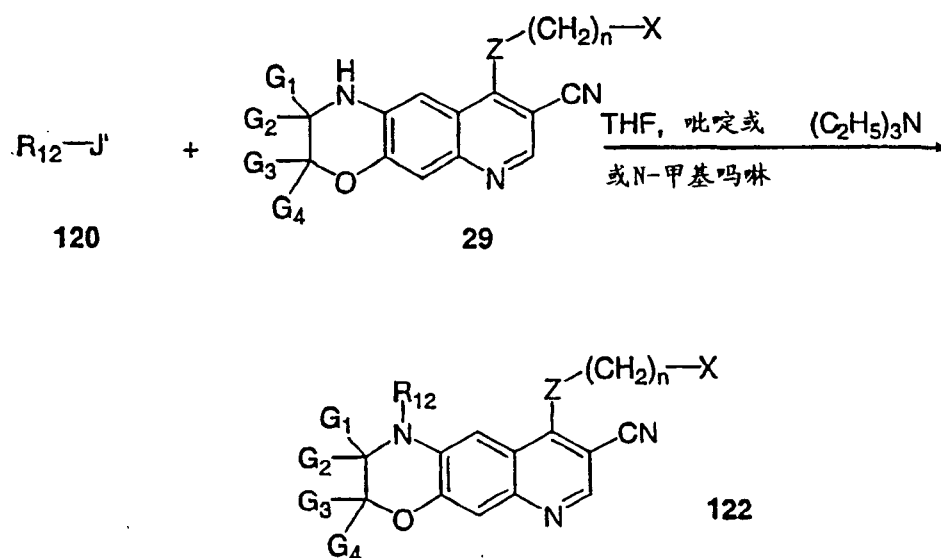
以与流程图 17 同样的方法来制备由醚 118 和胺 119 代表的相应的 3, 4-二氢-2H-[1, 4]噁嗪并[2, 3-g]喹啉-8-腈，如流程图 17a 所示。

流程图 17a



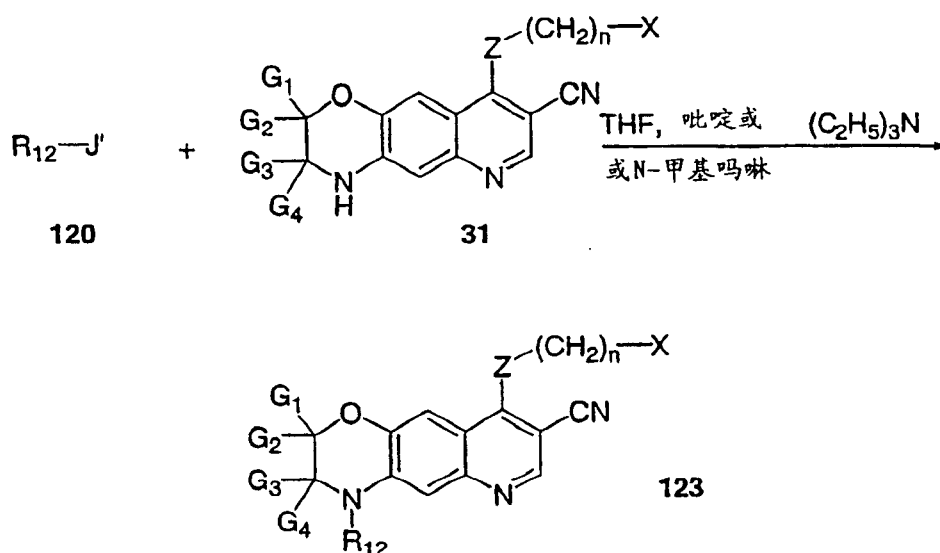
由式 122 代表的本发明的化合物可以如流程图 18 所示来制备，其中 R_{12} 、 G_1 、 G_2 、 G_3 、 G_4 、 J' 、 X 、 Z 和 n 定义如上。用包含离去基团 J' 的式 120 化合物在惰性溶剂(例如四氢呋喃)中处理 2,3-二氢-1H-[1,4]噁嗪并[3,2-g]喹啉-8-腈 **29**，得到由式 122 代表的本发明的 1-取代的-2,3-二氢-1H-[1,4]噁嗪并[3,2-g]喹啉-8-腈。

流程图 18



使用与以上流程图 18 所示类似的方法来制备式 123 代表的 4-取代的-3, 4-二氢-2H-[1, 4]噁嗪并[2, 3-g]喹啉-8-腈。

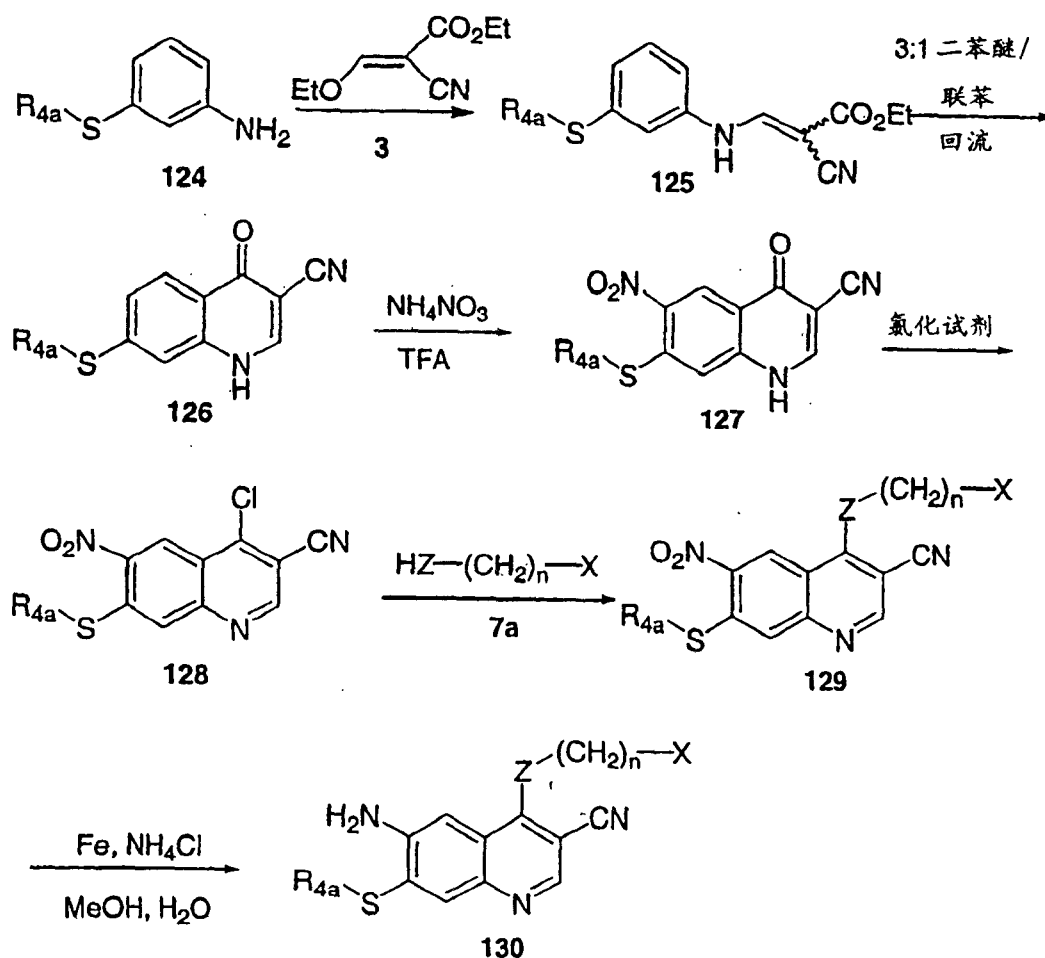
流程图 18a



如以下流程图 19 中的描述来制备本发明的化合物以及中间体: 4-取代的-喹啉-3-腈 130, 其中 X、n 和 Z 如上文中的描述。通过在没有溶剂的情况下加热, 将取代的苯胺 124 (可以从 3-氨基苯硫酚制得) 与 2-氰基-3-乙氧基丙烯酸乙酯 3 缩合, 得到酯 125, 其中 R_1 是选自苯甲基、叔丁基等的硫-保护基。在回流的 3:1 的二苯醚/联苯或二苯醚

中使酯 125 发生热环化, 得到 4-氧代-1, 4-二氢-喹啉-3-腈 126, 其也可以以 4-羟基-喹啉互变异构的形式存在。在室温下, 4-氧代-1, 4-二氢-喹啉-3-腈 126 在三氟乙酸 (TFA) 中与硝酸铵发生硝化反应, 得到硝基化合物 127。硝基化合物 127 与选自以下物质的氯化试剂一起回流得到 4-氯代化合物 128: 氯氧化亚磷、草酰氯或氯氧化亚磷和五氯化磷。4-氯代化合物 7 与式 $\text{HZ}-(\text{CH}_2)_n-\text{X}$ 7a 所示的各种胺类、苯胺类、醇类、酚类、硫醇类以及苯硫酚类化合物缩合, 其中 Z、X 和 n 定义如上, 得到 4-取代的-6-硝基-喹啉-3-腈 129。可以通过将所述反应混合物与一当量的盐酸吡啶一起在醇溶剂中加热来加速所述缩合, 所述醇溶剂包括异丙醇和 2-乙氧基乙醇; 或者通过使用碱, 例如在惰性溶剂中使用三烷基胺、氯化钠、在醇溶剂中使用醇钠或醇钾来加速所述缩合, 所述惰性溶剂包括四氢呋喃 (THF), 所述醇溶剂包括乙醇等。用铁和氯化铵在回流的甲醇和水中还原 4-取代的-6-硝基-喹啉-3-腈 129, 得到 4-取代的-6-氨基-喹啉-3-腈 130。

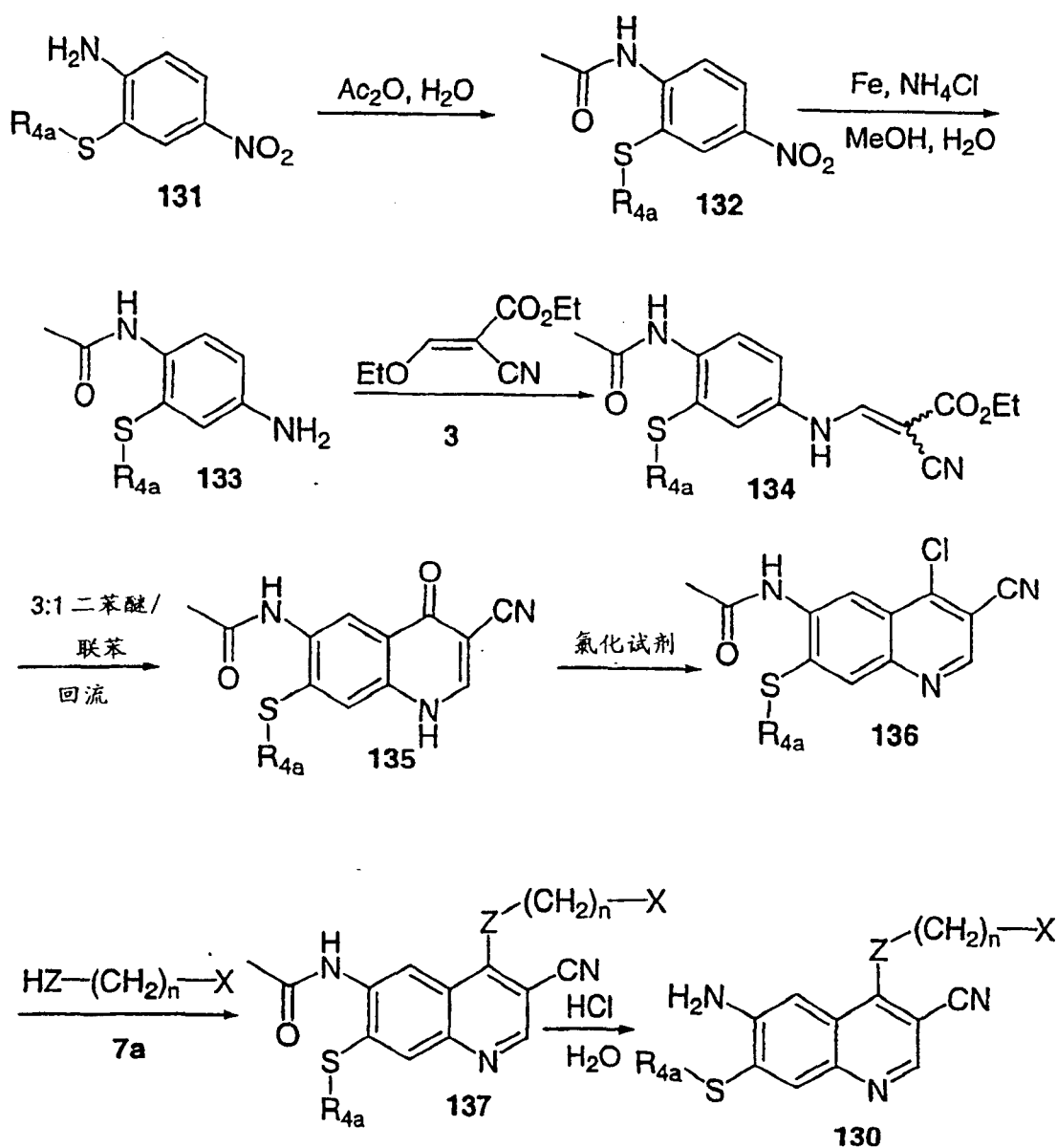
流程图 19



式 130 的化合物是制备本发明化合物的重要中间体，它是通过以下流程图 20 中所描述的另一路线来制备的，其中 R_{4a} 、Z、n 和 X 定义如上。用乙酸酐 (Ac_2O) 和水在室温下将可以从 2-氨基-5-硝基苯硫酚制备的硝基苯胺 131 乙酰化，得到硝基化合物 132。用铁和氯化铵在回流的甲醇和水中还原硝基化合物 132，得到苯胺 133。苯胺 133 和 2-氰基-3-乙氧基-丙烯酸乙酯 3 通过加热在没有溶剂的情况下缩合，得到酯 134。酯 134 在回流的 3:1 的二苯醚/联苯或二苯醚中进行热环化，得到 4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-腈 135。4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-腈 135 在回流的氯化试剂中进行氯化反应，得到 4-氯-喹啉 136，所述氯化试剂选自氯氧化亚磷和草酰氯。4-氯-喹啉 136 与式 $HZ-(CH_2)_n-X$ 7a 所示的各种胺类、苯胺类、醇类、酚类、硫醇类以及苯硫酚类化合物缩合，其中 Z、X 和 n 定义如上，得到 4-取代的-6-乙酰氨基-喹啉-3-

腈 137. 可以通过将所述反应混合物与一当量的盐酸吡啶一起在醇溶剂中加热来加速所述缩合, 所述醇溶剂包括异丙醇和 2-乙氧基乙醇; 或者通过使用碱, 例如在惰性溶剂中使用三烷基胺、氯化钠、在醇溶剂中使用醇钠或醇钾来加速所述缩合, 所述惰性溶剂包括四氢呋喃 (THF), 所述醇溶剂包括乙醇等。4-取代的-6-乙酰氨基-喹啉-3-腈 137 在盐酸水溶液中或在甲醇中的氢氧化钠中水解得到 4-取代的-6-氨基-喹啉-3-腈 130。

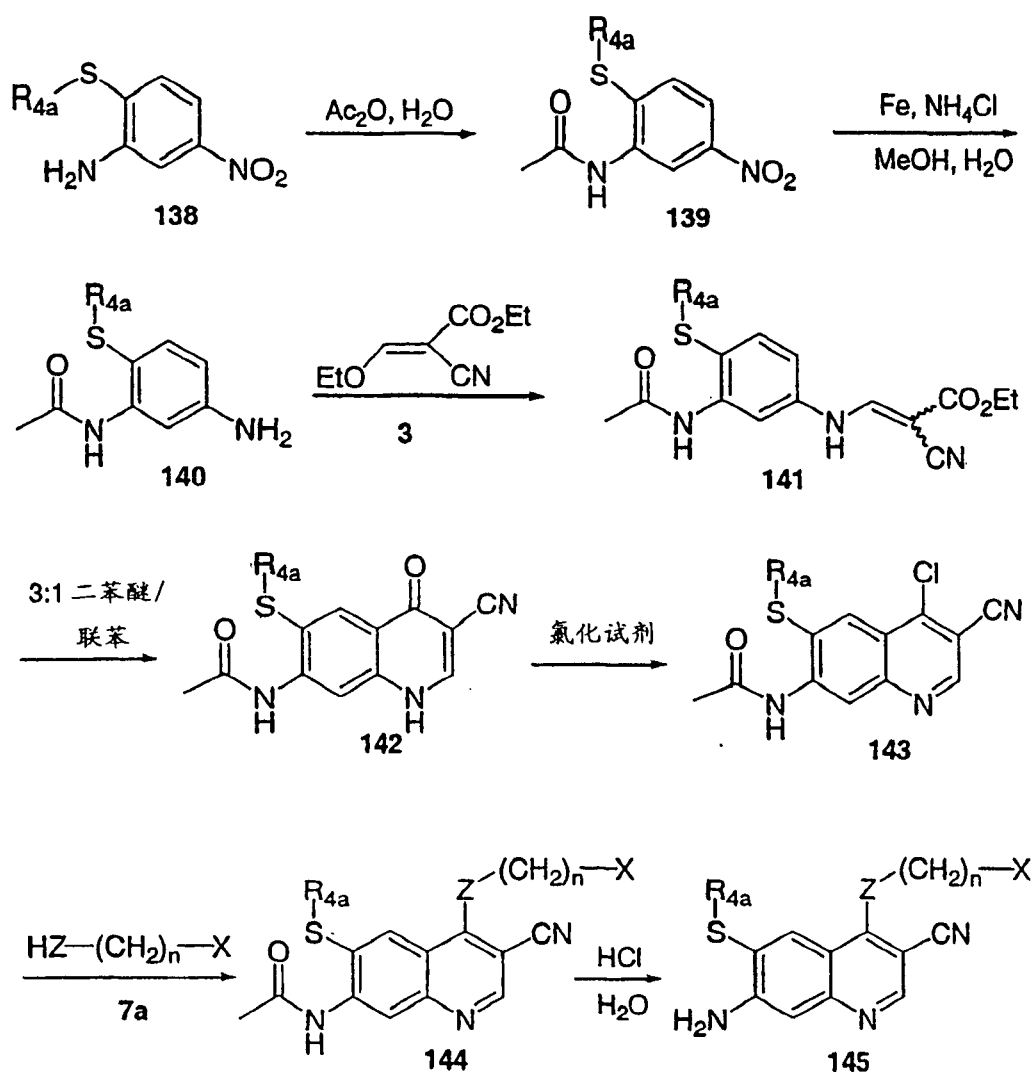
流程图 20



式 145 的化合物所包括的本发明化合物是制备本发明化合物的重

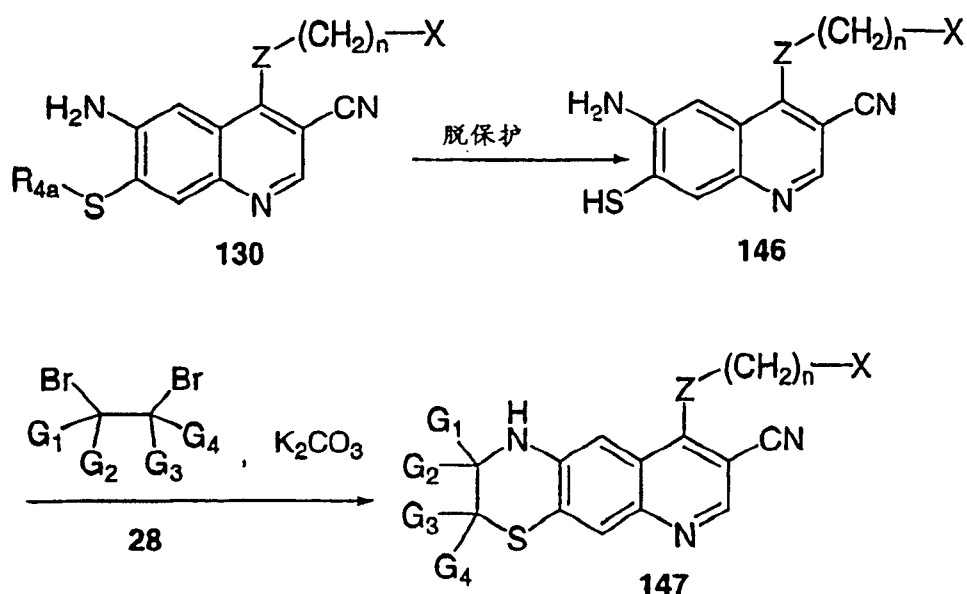
要中间体，它的制备描述在以下流程图 21 中，其中 R_{4a} 、Z、n 和 X 定义如上。用乙酸酐 (Ac_2O) 和水在室温下将可以从 2-氨基-4-硝基苯硫酚制备的硝基苯胺 138 乙酰化，得到硝基化合物 139。用铁和氯化铵在回流的甲醇和水中还原硝基化合物 139，得到苯胺 140。苯胺 140 和 2-氰基-3-乙氧基-丙烯酸乙酯 3 通过加热在没有溶剂的情况下缩合，得到酯 141。酯 141 在回流的 3:1 的二苯醚/联苯或二苯醚中进行热环化，得到 4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-腈 142。4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-腈 142 在回流的氯化试剂中进行氯化反应，得到 4-氯-喹啉 143，所述氯化试剂选自氯氧化亚磷和草酰氯。4-氯-喹啉 143 与式 $HZ-(CH_2)_n-X$ 7a 所示的各种胺类、苯胺类、醇类、酚类、硫醇类以及苯硫酚类化合物缩合，其中 Z、X 和 n 定义如上，得到化合物 4-取代的-喹啉-3-腈 144。可以通过将所述反应混合物与一当量的盐酸吡啶一起在醇溶剂中加热来加速所述缩合，所述醇溶剂包括异丙醇和 2-乙氧基乙醇；或者通过使用碱，包括在惰性溶剂中使用三烷基胺、氢化钠，在醇溶剂中使用醇钠或醇钾来加速所述缩合，所述惰性溶剂包括四氢呋喃 (THF) 等，所述醇溶剂包括乙醇等。4-取代的-7-乙酰氨基-喹啉-3-腈 144 在盐酸水溶液中或在甲醇中的氢氧化钠中水解得到 4-取代的-7-氨基-喹啉-3-腈 145。

流程图 21



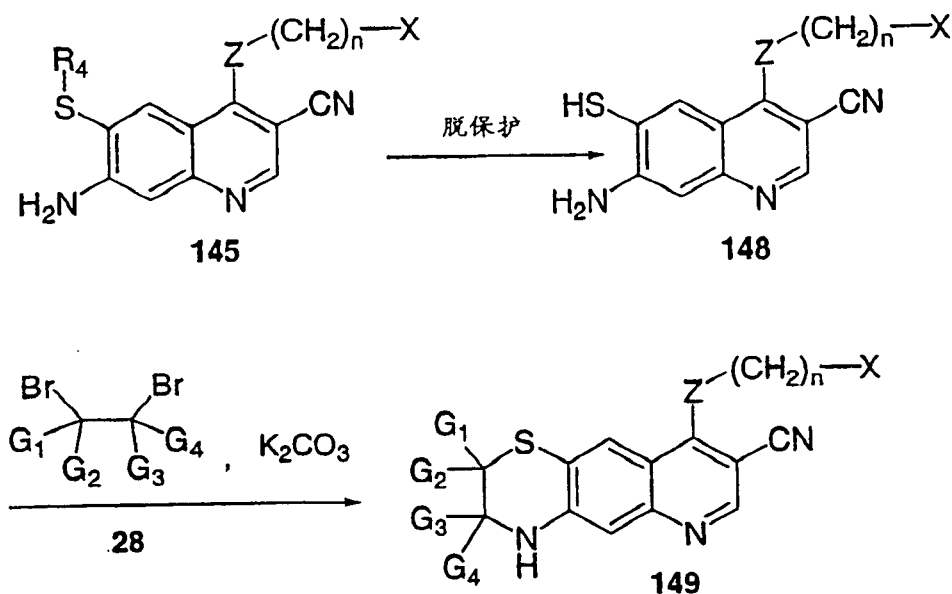
对式 147 包括的本发明的化合物和中间体的制备方法描述在以下流程图 22 中, 其中 R_{4a} 、 Z 、 n 、 X 、 G_1 、 G_2 、 G_3 和 G_4 定义如上。通过脱保护的步骤对 4-取代的-6-氨基-喹啉-3-腈 130 的硫醇基进行脱保护, 得到氨基苯硫酚 146, 所述脱保护的步骤使用的是例如(然而并非局限于)苯甲醚中的 HF 或用三氟乙酸汞、三氟乙酸和苯甲醚。在醇溶剂(包括 2-乙氧基乙醇)中在碳酸钾存在的条件下使氨基硫苯酚 146 与二溴化物 28(其中 Z 、 n 、 X 、 G_1 、 G_2 、 G_3 和 G_4 定义如上)缩合, 得到本发明的三环化合物 2, 3-二氢-1H-[1, 4]噻嗪并[3, 2-g]喹啉-8-腈 147。

流程图 22



通过使用类似的方法，可以如流程图 23 所示将中间体(硫被保护的苯胺 145)转变为本发明的 3,4-二氢-2H-[1,4]噻嗪并[2,3-g]喹啉-8-腈 149。

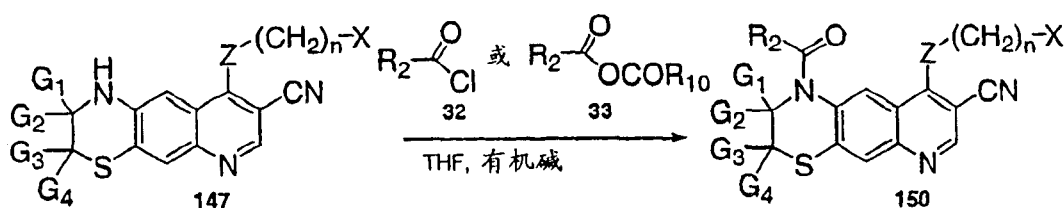
流程图 23



根据流程图 24 所示的反应，用式 32 的酰氯或式 33 的混合酸酐(由相应的羧酸制得)在惰性溶剂(例如四氢呋喃(THF))中并且在存在有机

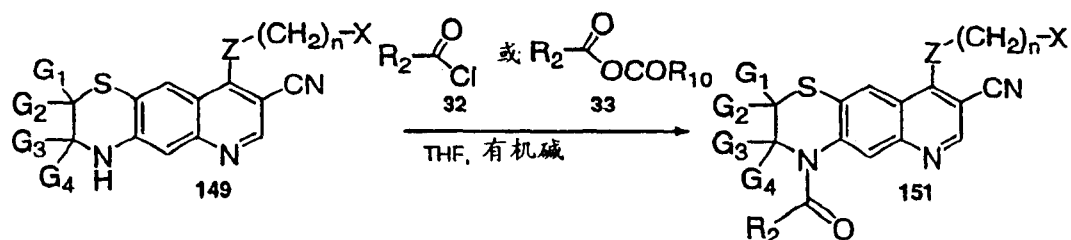
碱(选自吡啶、三乙胺 $[(C_2H_5)_3N]$ 、N,N-二异丙基乙胺和N-甲基吗啉)的条件下使2,3-二氢-1H-[1,4]噻嗪并[3,2-g]喹啉-8-腈147发生酰化反应,得到1-取代的-2,3-二氢-1H[1,4]噻嗪并[3,2-g]喹啉-8-腈150。当酰氯32或混合酸酐33具有不对称碳原子时,它们可以作为外消旋体或单独的R或S enantiomers来使用,这时本发明化合物将分别是外消旋旋光型或R和S旋光型。当 R_2 包含伯或仲氨基时,首先必须在酸酐或酰氯形成前将所述氨基保护起来。适当的保护基包括但不限于叔丁氧基羰基(BOC)和苄氧基羰基(CBZ)保护基。用酸例如三氟乙酸(TFA)来处理可以将BOC保护基从最终产物中除去,而通过催化氢化可以将CBZ保护基除去。当 R_2 包含羟基时,应当在用酸酐或酰氯处理前先将所述羟基保护起来。适当的保护基包括但不限于叔丁基二甲基甲硅烷基、四氢吡喃基或苯甲基保护基。用酸例如乙酸或盐酸来处理可以将叔-丁基二甲基甲硅烷基和四氢吡喃基保护基从最终产物中除去,而通过催化氢化可以将苯甲基保护基除去。当中间体2,3-二氢-1H-[1,4]噻嗪并[3,2-g]喹啉-8-腈150中的X包含伯或仲氨基或羟基时,必须在其与酰氯32或混合酸酐33反应前将这些基团保护起来。可以使用与上述相同的胺或醇保护基,并且可以按上述方法将它们从产物中除去。

流程图 24



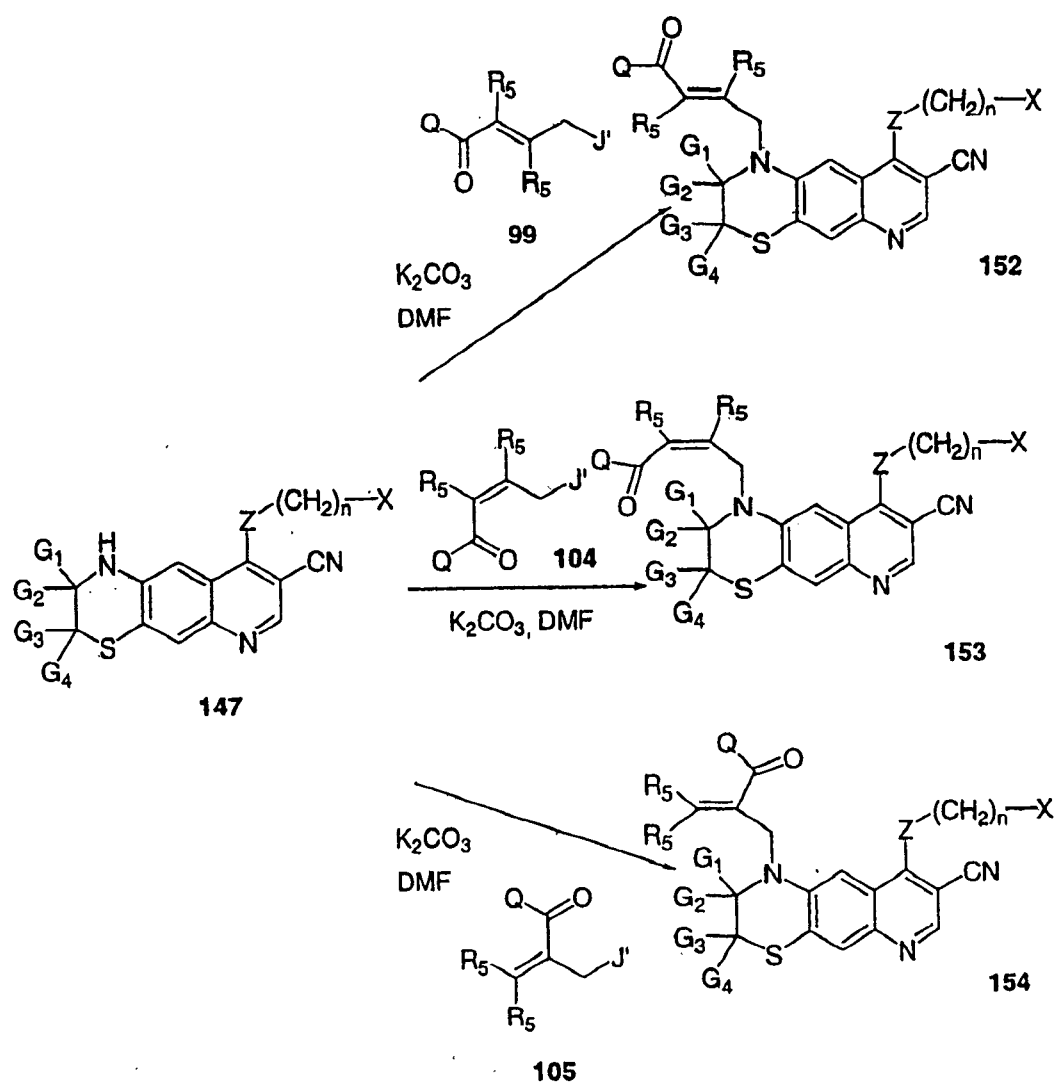
按类似方法,可以如流程图25所示将式149的3,4-二氢-2H-[1,4]噻嗪并[2,3-g]喹啉-8-腈转变为式151的4-取代的-3,4-二氢-2H-[1,4]噻嗪并[2,3-g]喹啉-8-腈。当中间体3,4-二氢-2H-[1,4]噻嗪并[2,3-g]喹啉-8-腈149中的X包含伯或仲氨基或羟基时,必须在其与酰氯32或混合酸酐33反应前将这些基团保护起来。可以使用上述的相同的胺或醇保护基,并且可以按上述的方法将它们从产物中除去。

流程图 25



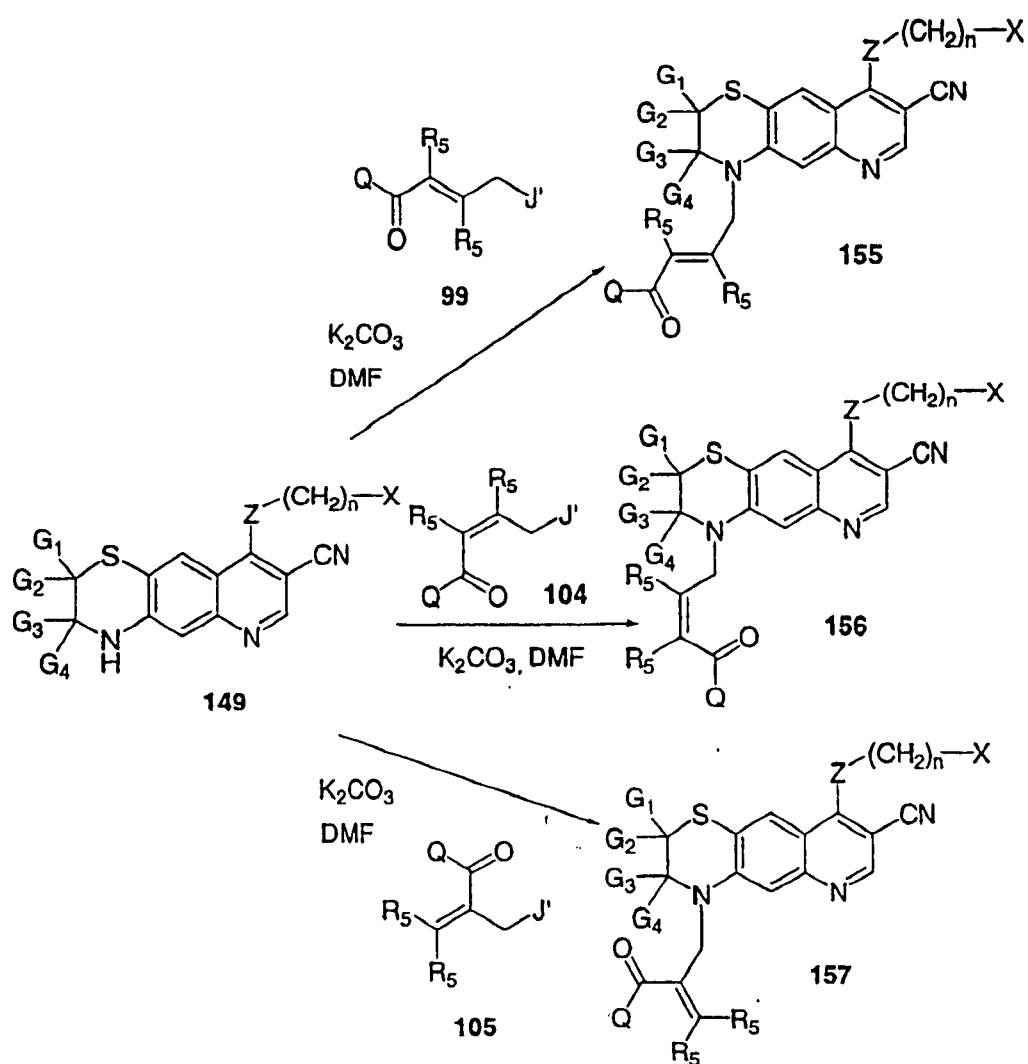
由式 152-154 代表的本发明的化合物可以如流程图 26 所示来制备, 其中 Q、 G_1 、 G_2 、 G_3 、 G_4 、 R_5 、 J' 、X、Z 和 n 定义如上。可以使用碱 (例如碳酸钾) 在惰性溶剂 (例如 N,N-二甲基甲酰胺) 中通过加热使 2,3-二氢-1H-[1,4]噻嗪并[3,2-g]喹啉-8-腈 147 与 99 发生烷基化反应, 得到由式 152 代表的本发明的 1-取代的-2,3-二氢-1H-[1,4]噻嗪并[3,2-g]喹啉-8-腈。当 Q 是烷氧基时, 可以使用碱例如氢氧化钠在甲醇中水解酯基得到酸。可以通过使用中间体 104 和 105 按类似的方法分别制备由式 153 和 154 代表的本发明的 1-取代的-2,3-二氢-1H-[1,4]噻嗪并[3,2-g]喹啉-8-腈。

流程图 26



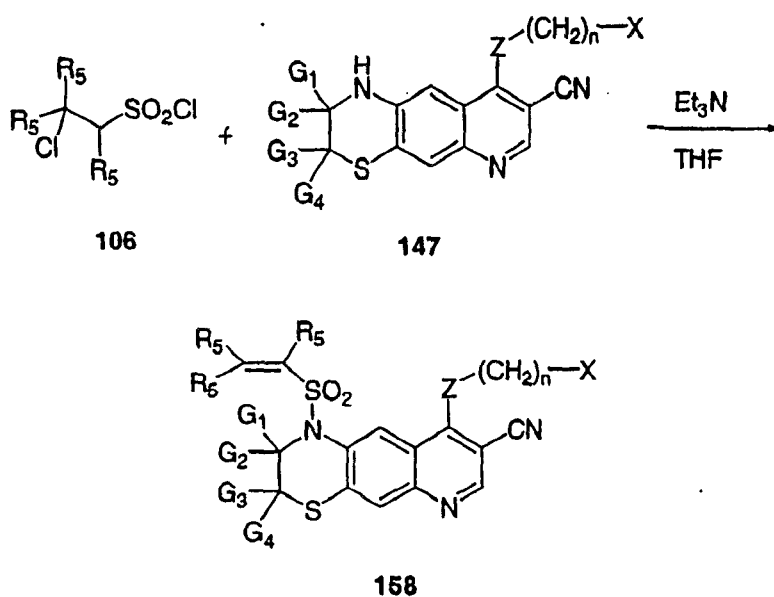
以与流程图 26 完全类似的方法来制备相应的 4-取代的-3, 4-二氢-2H-[1, 4]噻嗪并[2, 3-g]喹啉-8-腈 155、156 和 157, 如流程图 27 所示。

流程图 27



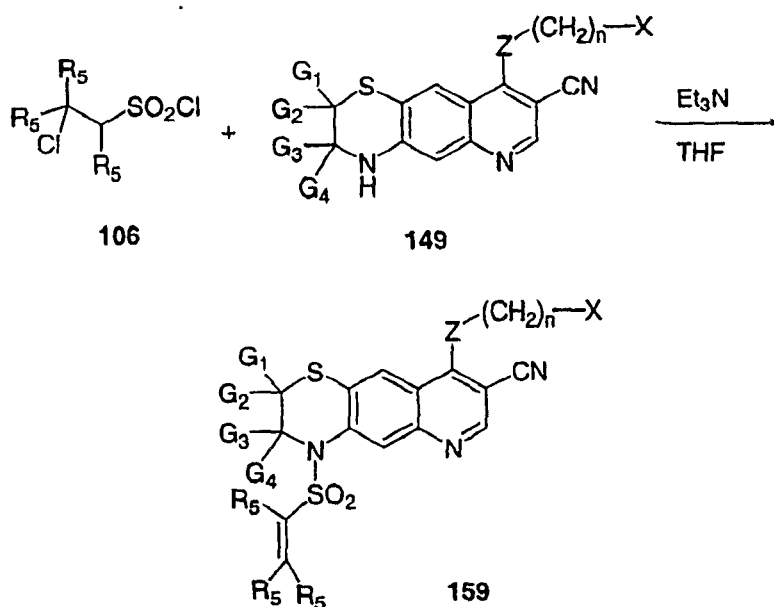
由式 158 代表的本发明的化合物可以如流程图 28 所示来制备，其中 G_1 、 G_2 、 G_3 、 G_4 、 R_5 、 X 、 Z 和 n 定义如上。通过使用过量的有机碱(例如三乙胺)和惰性溶剂(例如四氢呋喃)使试剂 106 与 2,3-二氢-1H[1,4]噻嗪并[3,2-g]喹啉-8-腈 147 发生反应，得到由式 158 代表的本发明的磺酰胺。

流程图 28



按与流程图 28 完全类似的方法制备由式 159 代表的磺酰胺, 如流程图 29 所示。

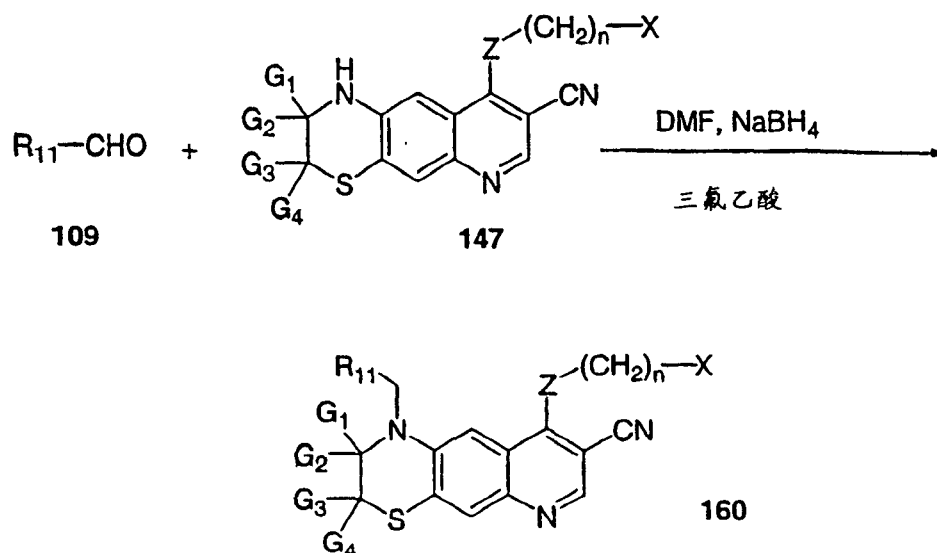
流程图 29



由式 160 代表的本发明的化合物可以如流程图 30 所示来制备, 其中 G_1 、 G_2 、 G_3 、 G_4 、 R_{11} 、 X 、 Z 和 n 定义如上。使用硼氢化钠 (NaBH_4) 在 N,N -二甲基甲酰胺和三氟乙酸中在室温下使 2,3-二氢-1H-[1,4]噻嗪

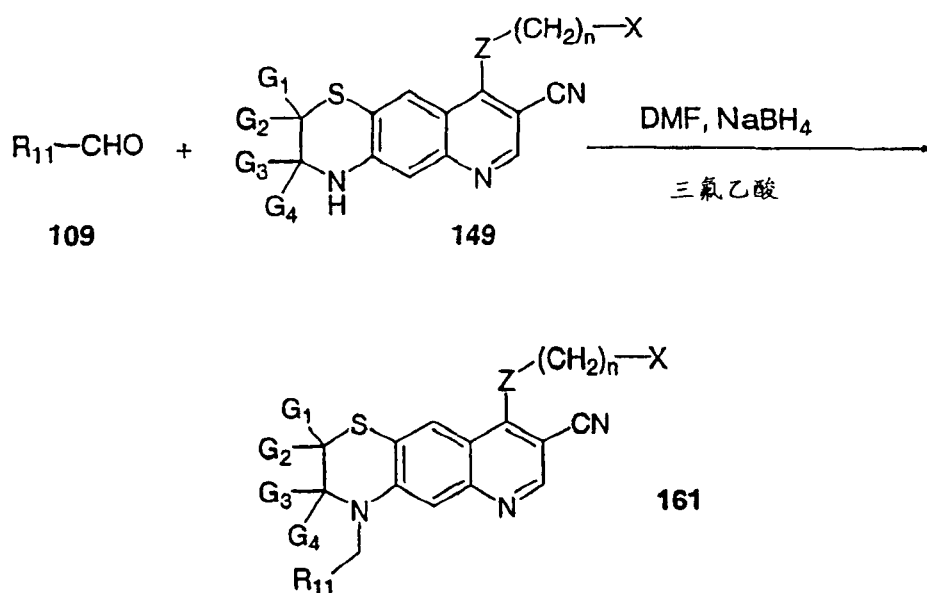
并[3, 2-g]喹啉-8-腈 147 与醛 109 发生反应, 得到由 160 代表的本发明的 1-取代的-2, 3-二氢-1H [1, 4] 噻嗪并[3, 2-g] 喹啉-8-腈。

流程图 30



以与流程图 30 同样的方法来制备式 161 代表的 4-取代的-3, 4-二氢-2H-[1, 4]噻嗪并[2, 3-g]喹啉-8-腈, 如流程图 31 所示。

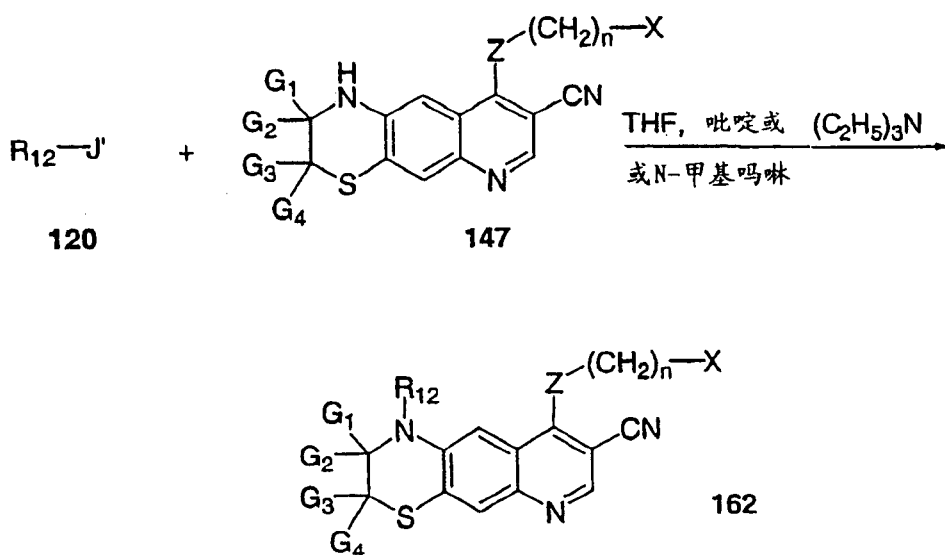
流程图 31



由式 162 代表的本发明的化合物可以如流程图 32 所示来制备, 其中 R_{12} 、 G_1 、 G_2 、 G_3 、 G_4 、 J' 、 X 、 Z 和 n 定义如上。用包含离去基团 J'

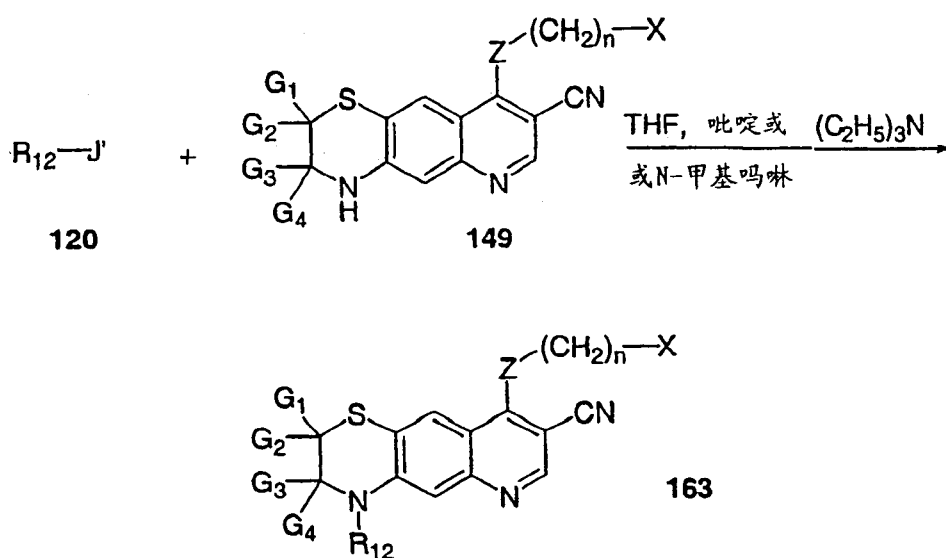
的式120化合物在惰性溶剂(例如四氢呋喃)中处理2,3-二氢-1H-[1,4]噻嗪并[3,2-g]喹啉-8-腈147,得到由式162代表的本发明的1-取代的-2,3-二氢-1H-[1,4]噻嗪并[3,2-g]喹啉-8-腈。

流程图 32



使用与以上流程图 32 所示类似的方法来制备式 163 代表的 4-取代的-3,4-二氢-2H-[1,4]噻嗪并[2,3-g]喹啉-8-腈。

流程图 33



根据上述流程图 1-33, 当 R_1 或其它取代基包含不对称碳原子时,

所述各种中间体可以作为外消旋体或单独的 R 或 S enantiomer 来使用, 这时本发明化合物将分别是外消旋旋光型或 R 和 S 旋光型。如果各取代基提供多于一个的不对称碳原子, 那么可能存在非对映体; 可以通过本领域众所周知的方法将它们进行分离, 所述方法包括但不限于分级结晶和色谱方法。当 R_1 或其它取代基包含伯或仲氨基时, 应在进行上述各流程图所述的化学过程前先将所述氨基以保护形式使用。适当的保护基包括但不限于叔丁氧基羰基 (BOC) 和苄氧基羰基 (CBZ) 保护基。用酸例如三氟乙酸来处理可以将前一种保护基从最终产物中除去, 而通过催化氢化可以将后一种保护基除去。当 R_1 或其它取代基包含羟基时, 应在进行上述各流程图所述的化学过程前先将所述羟基以保护形式使用。适当的保护基包括但不限于叔-丁基二甲基甲硅烷基、四氢吡喃基或苯甲基保护基。用酸例如乙酸、氢氟酸或盐酸来处理可以将前两种保护基从最终产物中除去, 而通过催化氢化可以将后一种保护基除去。

用若干标准药理学的试验方法来评价本发明的典型化合物, 都显示出本发明的化合物具有作为蛋白质激酶抑制剂的显著活性, 并且是抗增殖剂。能够用蛋白激酶抑制剂来治疗或抑制的疾病包括: 那些病因至少部分是由来自蛋白激酶的信号途径中有缺陷的上游所引起的疾病 (即结肠癌); 那些病因至少部分是由过量表达的蛋白激酶所引起的疾病 (即肺癌和结肠息肉); 那些病因至少部分是由调节异常的蛋白激酶所引起的疾病 (基因始终表达; 恶性胶质瘤)。

基于在所述标准药理学的试验方法中所示的活性, 本发明的化合物因此可用作抗肿瘤剂。特别是, 这些化合物可用于治疗、抑制多种瘤的生长或根除多种瘤, 例如乳腺、肾、膀胱、口腔、喉、食道、胃、结肠、卵巢、肺、胰腺、肝脏、前列腺和皮肤上的瘤。

除了具有抗肿瘤的性能之外, 本发明的化合物还能用于治疗或抑制各种与蛋白质酪氨酸激酶相关的病症, 包括: 多囊肾肾病、结肠息肉、再狭窄; 动脉粥样硬化; 血管纤维瘤; 血管瘤; 糖尿病; 急性和慢性的肾病; 皮肤多发性出血性肉瘤; 与黄斑变性相伴的血管生成; 类风湿性关节炎; 骨关节炎; 移植器官排异反应; 牛皮癣; 狼疮; 移植物抗宿主病; 肾小球肾炎; 呼吸道和皮肤过敏; 自身免疫脱发; 自身免疫甲亢; 多发性硬化; 异位性皮炎; 以及系统性硬化病; 并且本

发明的化合物还能用作抗菌剂和抗病毒剂。

根据本发明中的使用，术语“提供有效量的化合物”是指或者直接服用这种化合物，或者服用将在身体内部形成有效量所述化合物的药物前体、衍生物或类似物。

除上述功用之外，本发明的一些化合物还可用于制备本发明的其它化合物。

使用的试验方法以及获得的试验结果显示如下。

标准药理学的试验方法

用若干标准药理学的试验方法来评价本发明的典型化合物，结果表明本发明的化合物具有作为蛋白质酪氨酸激酶抑制剂的显著活性，并且是抗增殖剂。基于在所述标准药理学的试验方法中所示的活性，本发明的化合物因此可用作抗肿瘤剂。使用的试验方法以及获得的试验结果如下所示。

使用重组酶抑制表皮生长因子受体激酶(EGF-R)

评价典型试验化合物的以下能力：即抑制由表皮生长因子受体激酶催化的肽基质的酪氨酸残基的磷酸化反应的能力。所述肽基质(RR-SRC)具有精氨酸-精氨酸-亮氨酸-异亮氨酸基-谷氨酸-门冬氨酸-丙氨酸-谷氨酸-酪氨酸-丙氨酸-丙氨酸-精氨酸-甘氨酸的序列。用于这一试验的酶是 EGFR 的组氨酸标记的细胞质区域。将重组杆状病毒(vHcEGFR52)进行构造，使其包含 EGFRcDNA 编码氨基酸 645-1186，氨基酸 645-1186 之前是 Met-Ala-(His)₆。用 10 pfu/cell 的 moi 浸染 100 mm 的平板中的 Sf9 细胞，并且在浸染后 48 小时采集这些细胞。使用 1% 的 Triton X-100 制备细胞质浸出液，并且应用于 Ni-NTA 柱。用 20 mM 咪唑冲洗该柱后，用 250 mM 咪唑(在 50 mM Na₂HPO₄ 中，pH 为 8.0，300 mM NaCl)洗脱 HcEGFR。用 10 mM HEPES，pH 7.0，50 mM NaCl，10%甘油，1 μg/mL 抗痛素和亮肽素以及 0.1 mM Pefabloc SC 对收集的各组分进行透析。在干冰/甲醇中冻结所述蛋白质并将其存储在 -70℃。

将试验化合物制成在 100%二甲亚砜(DMSO)中的 10 mg/mL 备用液。在实验前，用 100% DMSO 将备用液稀释到 500 μM，然后继续用 HEPES

缓冲液 (30 mM HEPES pH 7.4) 稀释到所希望的浓度。

为了进行酶反应, 将 10 μ L 的每种抑制剂 (在不同的浓度下) 加入 96-孔平板的每一个孔中。然后向其中加入 3 μ L 的酶 (在 10mM HEPES 中的 1:10 稀释液, 对于最终 1:120 的浓度 pH 为 7.4)。将其在冰上放置 10 分钟, 随后加入 5 μ L 的肽 (80 μ M 的最终浓度)、10 μ L 的 4X 缓冲液 (表 A)、0.25 μ L 的 33 P-ATP 和 12 μ L 的 H₂O。使反应在室温下进行 90 分钟, 随后将全部容积加样到预裁好的 P81 滤纸上。用 0.5% 的磷酸将滤盘冲洗 2 次, 然后使用液体闪烁计数器测量放射性。

表 A

试剂	最终浓度	100 Rxns
1 M HEPES (pH 7.4)	12.5 mM	50 μ L
10mM Na ₃ VO ₄	50 μ M	20 μ L
1M MnCl ₂	10 mM	40 μ L
1mM ATP	20 μ M	80 μ L
33 P-ATP	2.5 μ Ci	25 μ L

本发明典型化合物的抑制数据显示在以下表 1 中。IC₅₀ 是将磷酸化的基质总量降低到 50% 所需要的试验化合物浓度。至少测定三个不同浓度的试验化合物的抑制百分率, 并且从剂量响应曲线来计算 IC₅₀ 值。用以下公式来计算抑制百分率:

$$\text{抑制百分率} = 100 - [\text{CPM}(\text{药}) / \text{CPM}(\text{对照物})] \times 100$$

其中 CPM(药) 的单位是计数/分, 这一数字表达了在试验化合物存在下、室温条件 90 分钟后由酶结合到 RR-SRC 肽基质上的放射性同位素标记 ATP (γ - 33 P) 的数量, 这是通过液体闪烁计数来测定的。其中 CPM(对照物) 的单位是计数/分, 这一数字表达了无试验化合物存在下、室温条件 90 分钟后由酶结合到 RR-SRC 肽基质上的放射性同位素

标记 ATP (γ - ^{31}P) 的数量, 其是通过液体闪烁计数来测定的。CPM 值对由 ATP 在没有所述酶反应的情况下生产的背景计数进行校正。在有可能测定 IC₅₀ 值的情况下就将其列在下表 1 中, 否则将试验化合物的浓度为 0.5 μM 时的抑制百分率显示在表 1 中。

表 1: 对 EGF-R 激酶的抑制 (重组酶)

表 1: 对 EGF-R 激酶的抑制 (重组酶)

实施例	IC ₅₀ (μM)	在 0.5 (μM) 下的抑制百分率 (%)
7	1 ^a	35.5 ^a
8	1 ^a	29.95 ^a
9	0.17 ^b	56.5 ^b
10	0.2	57.8
11	0.001	73.0
12	0.005	53.5

a: 两个试验的平均值

b: 三个试验的平均值

鉴定 c-Met 受体激酶抑制剂的 DELFIA 试验

按照 DELFIA (分解增强的镧系元素荧光免疫测定法)、一种基于时间分辨荧光测定法的类似 ELISA 的规程来进行所述 c-Met 激酶试验, 如以前的描述 [Braunwalder, A. F., Yarwood, D. R., Sills, M. A. 和 Lipson, K. E., Anal. Biochem. 238, 159-164 (1996)]。采用所述规程来筛选重组 c-Met 的激酶活性的抑制剂。[Loganzo, F., 和 Hardy, C., American Biotechnology Laboratory 16 (13), 26-28 (1998)]。C-Met 的细胞质区域通过逆转录酶-聚合酶链反应而产生, 即使用从人类乳房上皮细胞中分离出来的 RNA 作为模板, 克隆到 PFastBac-HTc 载体 (life Technologies) 上通过杆状病毒感染到 Sf9 昆虫细胞中进行蛋白质表达。通过咪唑从 Ni-NTA 树脂 (Invitrogen, Carlsbad, CA) 或 Talon 树脂 (Clontech, Palo Alto, CA) 洗脱来提纯蛋白质。评价所述激酶筛选规程的各种条件, 然后用下列方法完成筛选。在室温下, 用在 Tris 缓冲的盐水 (TBS) 中稀释的 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 聚 (Glu-Tyr) 将聚苯乙烯 Maxisorp 平板 (Nunc) 预涂布 1 小时到一夜。用 TBS 冲洗平板 3 次。将 c-Met 蛋白质标本按 1:80 稀释到 0.1% 的 BSA/4 mM HEPES 中。制备的主混合物由以下成分组成: 1 体积稀释的 c-Met, 1 体积 5X 缓冲液

(20 mM HEPES, pH 7.4; 2 mM MnCl_2 ; 100 μM Na_3VO_4 ; 1 mM DTT), 0.9 体积水。将主混合物 (29 μl) 加入肽涂层的微量滴定板的孔中。用于评价 c-Met 自磷酸化的试验, 平板是无涂层的而且将 c-Met 以 1:40 稀释到 4 mM 的 HEPES 中 (没有 BSA)。将在 DMSO 中制备的各种稀释度 (1 mM-0.1 μM) 的化合物 (1 μl) 加入并用自动吸移管 pipettor 进行很好的混合。在室温下培育 20 分钟后, 用 20 μl 62.5 μM 的 ATP/50mM MgCl_2 (最终在试验中为 25 μM ATP/20 mM MgCl_2) 引发所述反应。在室温下将反应保温进行 45 分钟。然后用 100 μl 的每种 DELFIA 冲洗缓冲液 (Wallac) 冲洗平板 3 次。通过加入 75 μl 的镧-共轭的抗磷酸酪氨酸 (用试验缓冲液 (Wallac) 稀释成 1:2000) 来结合抗体, 在室温下进行 1 小时。用 DELFIA 冲洗缓冲液冲洗平板 3 次。通过加入 100 μl 的增强溶液 (Wallac) 进行检测。30 分钟后, 在 Wallac VICTOR-2 时间分辨荧光计中对平板读数。将抑制数据记录为与对照物计数归一化的化合物处理过的孔的镧计数。对化合物的剂量取对数, 并使用 1.0.2 版本的数据分析工具箱软件 (Data Analysis Toolbox software) (MDL Information Systems, Inc.) 进行计算, 这样获得 IC_{50} 值。

表 2: 对 c-Met 激酶的抑制

实施例	抑制百分率 (μM)	剂量 ($\mu\text{g/mL}$)
7	80	10
8	91	10
10	50	10
11	42	10
12	66	10

Src 激酶试验

以 ELISA 形式分析 p60^{src} (从 Upstate Biotechnologies 购买的部分纯化的制剂) 酪氨酸激酶活性的抑制剂。将带有包含 Tyr15 的 cdc2 基质肽的 Boehringer Mannheim 酪氨酸激酶试验试剂包 (商品目录号为 1-534505) 用于所述试验。HRP 共轭的抗磷酸酪氨酸用于通过显色反应检测磷酸化的肽。使用厂商推荐的各种条件。

反应条件: 取在试验时新制备的每种化合物各 5 微升试样作为在 10mM HEPES (pH 7.5)、10% DMSO 中的溶液加入到所述反应孔。将 35

微升包含 Src 的反应混合物、缓冲液和肽/牛血清蛋白混合物加入到化合物孔中,然后在 30℃下培养 10 分钟(反应缓冲液: 50mM TrisHCl pH 7.5, 10mM MgCl₂, 0.1mM EGTA, 0.5mM Na₃VO₄)。加入 10 微升 ATP 引发反应,在 30℃培养 1 小时,然后通过加入 20 微升的 0.5M EDTA 终止反应。然后将具有磷酸化的肽的反应混合物转到涂有链霉抗生物素的微量滴定板(由所述试剂盒提供)上,然后使其发生结合,进行 20 分钟。倾析出未结合的肽和反应混合物,并且用 PBS 冲洗平板六次。将由试剂盒提供的辣根过氧化物酶共轭的磷酸酪氨酸抗体用平板培养 1 小时,然后倾析。再次用 PBS 冲洗该平板六次。加入基质(由所述试剂盒提供),然后测量 405nm 处的吸光率。

通过以下公式计算抑制百分率,确定为活性: $(1 - \text{Abs} / \text{Abs}(\text{最大值})) \times 100 = \text{抑制百分率}$ 。使用多种浓度的试验试剂时,能够测定 IC₅₀(得到 50%抑制率的浓度)。

获得的本发明典型化合物的结果列在表 3 中。

表 3: 对 Src 激酶的抑制

实施例	IC ₅₀ (μ M)
24	1.01

Raf-1 激酶级联试验方法

Raf-1(c-Raf)用来使非活性的 GST-MEK1 磷酸化并活化,然后 GST-MEK1 又使非活性的 p42 GST-MAPK 磷酸化并活化,随后用磷-特异抗体测量其 TEY 序列(aa 的 202-204)的磷酸化作用,所述磷-特异抗体来自 Sigma(商品目录号: # 77439219041)试剂: 包含全长的 6his-标记的重组人类 c-Raf. 的 Sf9 昆虫细胞溶菌产物(比活性: ~200U/ml)。人类稳定的 Mek-1-GST 和人类 GST-MAP 激酶(在大肠杆菌中产生的重组蛋白质)。

备用液 c-Raf 试验:

1. 试验稀释缓冲液(ADB): 20mM MOPS, pH 7.2, 25mM β -甘油磷酸酯, 5mM EGTA, 1mM 原钒酸钠, 1mM 二硫苏糖醇。

2. 镁/ATP 混合物: ADB 中的 500 μ M 冷的 ATP 和 75 mM 氯化镁。

4. 活性激酶: 人类活性 c-Raf: 以 0.4U/试验点来使用。

5. 非活性的 GST-MEK1: 以 $0.1 \mu\text{g}$ /试验点来使用。

6. 非活性的 GST-p42 MAP 激酶: 以 $0.1 \mu\text{g}$ /试验点来使用。

备用液 ELISA:

1. TBST-Tris (50 mM, pH 7.5), NaCl (150 mM), 吐温-20 (0.05 %)

2. Superblock (Pierce)

3. 抗-GST Ab (Pharmacia)

4. 抗-Phospho MAPK (Sigma)

5. 抗-Mouse Ab/ 镧共轭物 (Wallac)

试验方法:

第一阶段: GST-MEK 和 GST-MAPK 的 c-Rafn 依赖性活化

1. 加入 20 ml 的 ADB/ 试样 (即 96 孔平板的每个孔)

2. 加入 10 ml ADB 中的 0.5 mM 冷 ATP 和 75 mM 氯化镁。

3. 加入 2 ml 的 c-Raf (0.4U/ 试样), 连同 1.6ml 的非活性的 MEK1 (0.4 mg/ 试样)。

4. 加入 4 ml 非活性的 GST-p42 MAP 激酶 (1.0 mg/ 试样)。

5. 在振荡培养箱中于 30°C 下培养 60 分钟。

6. 将这一混合物移到涂有抗 GST Ab 的 96 孔平板上 (用 a-GST 涂层 o/n, 然后用 Pierce Superblock 阻断的 Nunc Immunosorb 平板)。

7. 在振荡培养箱中于 30°C 下培养 60 分钟。

8. 用 TBST 冲洗 3 次, 加入抗磷酸 MAPK (Sigma) (1:3000)

9. 在振荡培养箱中于 30°C 下培养 60 分钟。

10. 用 TBST 冲洗 3 次, 加入抗 Mouse Ab/ 镧共轭物 (Wallac) (1:500)

11. 在振荡培养箱中于 30°C 下培养 60 分钟。

12. 用 TBST 冲洗 3 次, 在 Wallac Victor 型平板读数器中对平板进行读数。

13. 用 Excel 分析收集到的数据以用于单点和 IC_{50} 的测定。

单点分析-在 10 mg/ml 时的抑制百分率 (抑制百分率 = $1 - \text{处理过的化合物样品} / \text{未经处理的对照物}$)。典型地, 在化合物浓度为 $10 \mu\text{M} - 30 \text{ nM}$ 时 (稀释度的对数的二分之一) 进行 Raf 1 试验。 (测定每种化合物浓度的抑制百分率)。获得的本发明典型化合物的结果列在表 4 中。

表 4: 对 c-Raf 激酶 raf 的抑制

<u>实施例</u>	<u>抑制百分率</u>	<u>剂量 ($\mu\text{g/mL}$)</u>
7	-5.00	0.03
	2.00	0.1
	8.00	0.3
	16.00	1.0
	68.00	3.0
	90.00	10.0

通过细胞数量测量对癌细胞生长的抑制

将人类肿瘤细胞系加到 96 孔平板中 ($250 \mu\text{l}$ /孔, $1 - 6 \times 10^4$ 细胞/ml) 的 RPMI 1640 介质中, 所述介质包含 5% 的 FBS (胎牛血清)。加样 24 小时后, 为找到更有效的化合物, 将试验化合物以浓度的对数的 5 倍的量 ($0.01 - 100 \text{ mg/ml}$) 加入, 或以更低的浓度加入。接触试验化合物小时后, 将细胞用三氯乙酸固定, 并用 Sulforhodamine B 染色。用三氯乙酸冲洗后, 将结合的染料溶解在 10 mM Tris 碱中, 并使用平板读数器测定光密度。在试验条件下, 所述光密度与孔内的细胞数成比例。从生长抑制曲线测定 IC_{50} 值 (将细胞生长抑制 50% 的浓度)。所述试验方法详细描述在 Philip Skehan 等人的 J. Natl. Canc. Inset., 82, 1107-1112 (1990) 中。这些数据显示在以下表 5 中。用于这些试验方法的一些细胞系的有关内容可以从 American Type Tissue Collection: Cell Lines and Hybridomas, 1994 Reference Guide, 第八版获得。Her2Neu 细胞系是用 Her2 受体激酶转染的 3T3 细胞系。

表 5: 通过细胞数量测定对癌细胞生长的抑制 (IC_{50} μ g/mL)

Ex.	MDA435	A431	SKBR3	SW620	3T3	
		<u>Her2Neu</u>				
7	1.43 ^a	0.5273 ^a	0.968	2.90 ^a	3.02 ^a	3.90 ^a
8	0.1021 ^a	0.3157 ^a	0.665	0.2452 ^a	0.023	0.104
9	0.240 ^b	0.1079 ^b	-	0.165 ^b	0.1694 ^b	
	0.1504 ^b					
10	2.72 ^a	1.007 ^a	1.0665 ^a	1.89 ^a	1.99 ^a	>5 ^a
11	>5 ^a	1.90 ^a	2.53 ^a	>5 ^a	3.89 ^a	>5 ^a
12	2.36 ^a	0.4705 ^a	0.649 ^a	1.50 ^a	1.49 ^a	>5 ^a

a: 两个试验的平均值

b: 三个试验的平均值

对人类表皮肿瘤 (A431) 生长的体内抑制

将 BALB/c nu/nu 雌性大鼠 (Charles River, Wilmington, MA) 用于所述体内标准药理学试验方法。将人类表皮样癌细胞 A-431 (American Type Culture Collection, Rockville, Maryland # CRL-155) 如上所述在体外培养。给大鼠皮下注入 5×10^6 单位的细胞。当肿瘤的质量达到 100-150 mg 之间时, 将大鼠随机分成几个试验组 (第 0 天)。从第一天到第十天的后续阶段, 使大鼠一天一次以 40、20、10、3 或 1 mg/kg/剂量的化合物剂量口服 (P0) 治疗, 化合物的剂量以在 0.2% 的 Klucel 中来计算。对照动物不用药。后继阶段 28 天中每 7 天测量一次肿瘤质量 [(长 X 宽²)/2]。测量每个试验组的相对肿瘤生长率 (第 7、14 和 21 天的平均肿瘤质量除以第 0 天的平均肿瘤质量)。通过将试验组的相对肿瘤生长率除以服用安慰剂组的相对肿瘤生长率然后乘以 100 得到 % T/C (肿瘤/对照物)。如果发现 % T/C = 42% 则认为化合物有活性。

在以下表 6 中证明了实施例 9 的化合物具有在体内抑制人类表皮样肿瘤 (A431) 生长的活性。

表 6: 实施例 9 的化合物对大鼠的
人类表皮样肿瘤 (A431) 生长的体内抑制

剂量 (mg/kg/dose) ^a PO	RTG ^b 7天	%T/C ^c	RTG ^b 14天	%T/C ^c	RTG ^b 21天	%T/C ^c	(p) ^d	S/T ^e
对照物 (0.5% 甲基纤维素 0.4% 吐温 80)	4.54	.	10.99		17.27			10/10
40	3.40	75	5.93	53	7.15	41	<0.01	5/5
20	5.40	118	10.56	96	14.56	84	0.29	5/5
10	4.81	105	9.66	87	11.09	64	0.10	5/5
3	4.76	104	11.79	107	23.77	137	0.76	5/5
1	4.66	103	8.11	73	13.23	76	<0.01	5/5

a) 从第 1 天到第 10 天给药的化合物。

b) 相对肿瘤生长率 (RTG) = 第 7、14 和 21 天的平均肿瘤质量 / 第 0 天的平均肿瘤质量

c) % T/C = 试验组的相对肿瘤生长率 / 服用安慰剂组的相对肿瘤生长率 X100

d) Log 相对肿瘤生长率的统计分析 (学生 T-试验)。p 值 ($p < 0.05$) 显示试验组的相对肿瘤生长率与服用安慰剂的对照物相比在统计学上显著下降。

e) S/T = 存活的 # / 患肿瘤后+21 天接受治疗的 #。

从表 5 所示结果可以看出, 实施例 9 的化合物是体内肿瘤生长的有效抑制剂, 因此可以用于治疗癌症。

基于本发明典型化合物所获得的结果, 本发明的化合物是治疗、抑制其生长或根除瘤的抗肿瘤剂。具体地说, 本发明的化合物可用于治疗、抑制其生长或根除表达 EGFR 的瘤, 例如乳腺、肾、膀胱、口腔、喉、食道、胃、结肠、卵巢或肺上的瘤。本发明的化合物也可用于治疗、抑制其生长或根除由 erbB2 (Her2) 致癌基因生产的受体蛋白表达的乳腺癌。另外, 本发明的化合物可用于治疗或抑制多囊肾肾病以及结肠息肉。

本发明的化合物可以由其本身配制, 或者可与一种或多种药学可接受的载体相结合以便给药。例如, 溶剂、稀释剂等, 并且可以以下形式口服给药: 片剂、胶囊、可分散性粉剂、颗粒剂, 或含有例如约 0.05-5% 悬浮剂的悬浮液, 含有例如约 10-50% 糖的糖浆, 以及含有例如约 20-50% 乙醇的酞剂等; 或者以以下形式不经肠道给药: 无菌注射

用溶液或含有约 0.05-5%悬浮剂在等渗介质中的悬浮液。这种药物制剂可包含例如约 0.05 直到约 90 wt%的、与载体相结合的活性成分，更多一般为约 5-60 wt%。

所用活性成分的有效剂量根据所用具体化合物、给药方式和所治疗病症的严重程度而不同。然而，通常将本发明的化合物如下给药可以获得令人满意的结果：每天剂量为约 0.5-1000 mg/kg 动物体重，任选每天分成 2-4 次给药，或者以持续释放方式给药。对大多数大型哺乳动物，每天的剂量为约 1-1000 mg，优选约 2-500 mg。适合于体内使用的剂型含有约 0.5-1000 mg、与固体或液体药学上可接受的载体直接混合的活性物质。可以调节给药方案以提供最佳的治疗反映。例如，每天分数次给药，或者根据治疗情况的紧急性将这些剂量成比例降低。

本发明的化合物可以口服给药或者静脉内给药、肌肉给药或皮下给药。固体载体包括淀粉、乳糖、磷酸二钙、微晶纤维素、蔗糖和高岭土，而液体载体包括无菌水、聚乙二醇、非离子表面活性剂和食用油如玉米油、花生油和芝麻油，其与活性成分的性质以及所希望的具体给药方式相称。通常用于制备药物组合物的有益的助剂可以包括，如矫味剂、着色剂、防腐剂以及抗氧化剂，例如维生素 E、抗坏血酸、BHT 和 BHA。

从易于制备和给药的角度看，优选的药物组合物是固体组合物，特别是片剂和硬填充或液体填充的胶囊。优选将所述化合物口服给药。

有时，可能希望将该化合物以气溶胶的形式直接给药于呼吸道。

本发明的化合物也可以不经肠道或经腹膜内给药。这些活性化合物的溶液或悬浮液为游离碱或药学可接受的盐，其可以在水中适当地与表面活性剂如羟丙基纤维素混合来制备。分散体还可以在甘油、液体聚乙二醇以及其油状混合物中制备。在通常的储存和使用条件下，这些制剂包含一种防腐剂，以便防止微生物生长。

适合于注射应用的药型包括无菌的水溶液或悬浮液以及用于就地制备无菌可注射溶液或悬浮液的无菌粉末。在所有情况下，所述剂型必须是无菌的，而且必须在一定程度上可流动以具有易注射性。它必须在制造和贮存条件下稳定，必须在防止微生物如细菌和真菌的污染

作用的条件下保存。载体可以是溶剂或分散介质，包括例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液体乙二醇)，及其适合的混合物，还有植物油。

对于癌症的治疗，本发明的化合物可以与其它抗癌剂或与放射治疗结合，进行给药。这些其它物质或放射治疗可以与本发明化合物同时或不同时候给予。这些复合疗法可以协同作用并改善效力。例如，本发明的化合物可与以下物质结合使用：有丝分裂抑制剂如紫杉酚或长春花碱，烷化剂如顺铂或环磷酰胺，抗代谢物如 5-氟脲嘧啶或羟基脲，DNA 嵌入剂如阿霉素或博来霉素，局部异构酶抑制剂如依托泊苷或喜树碱，抗血管形成剂如制管张素，以及抗雌激素药如他莫昔芬。

通过下列非限定性实施例来举例说明本发明化合物及其制备方法。

实施例 1

7-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-腈

将 3-甲氧基-苯胺(45.3 g, 0.37 mol)和 2-氰基-3-乙氧基-丙烯酸乙酯(62.2 g, 0.37 mol)在 120℃加热 0.5 小时，在此期间用 Dean-Stark 分水器收集到 14.4 mL 乙醇。向其中加入联苯(333 mL)和二苯醚(666 mL)的溶液，并将混合物在 256℃加热 6 小时，在此期间用 Dean-Stark 分水器收集到 22 mL 乙醇。将混合物冷却到室温并过滤。固体用己烷冲洗并干燥，得到棕色固体(46.2 g, 产率 63%)，熔点：324-325℃；

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 12.63 (bs, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 9$ Hz, $J = 3$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 3$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H); HRMS (EI) m/z 223.04793 ($\text{M}+\text{Na}$); MS (ES) m/z 201.0 ($\text{M}+1$).

$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.1 \text{ H}_2\text{O}$ 的分析:

测量值: C, 65.53; H, 4.09; N, 13.93.

计算值: C, 65.35; H, 4.06; N, 13.86.

实施例 2

7-甲氧基-6-硝基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-腈

将 7-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-腈 (30 g, 0.15 mol) 在三氟乙酸 (450 mL) 中搅拌, 并用 3.5 小时向其中分份加入硝酸铵 (30 g, 0.38 mol)。将反应混合物蒸发得到黑色糊剂, 随后与冰水、饱和碳酸氢钠溶液搅拌, 然后过滤得到 32.3 g 粗品。通过将粗物料在乙酸 (1300 mL) 中回流 0.5 小时进行进一步提纯。混合物冷却到室温、过滤并干燥, 得到棕色固体 (14.4 g, 产率 40%), 熔点: 240℃ 分解;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.9 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.02

(s, 3H); HRMS (EI) m/z 245.0408 (M+1).

$\text{C}_{11}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0.1 \text{ H}_2\text{O} \cdot 0.1 \text{ CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ 的分析:

测量值: C, 53.24; H, 2.98; N, 16.35.

计算值: C, 53.46; H, 3.13; N, 16.41.

实施例 3

4-氯-7-甲氧基-6-硝基-喹啉-3-腈

将 7-甲氧基-6-硝基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-腈 (5 g, 20.4 mmol) 与氯氧化亚磷 (24.7 g, 0.16 mol) 以及五氯化磷 (4.3 g, 0.02 mol) 一起搅拌, 并回流加热 2.5 小时。冷却到室温后, 将黑色固体依次用己烷冲洗、过滤、与饱和碳酸氢钠溶液搅拌, 并且用乙酸乙酯萃取。分离有机层并通过酸式硅酸镁衬垫过滤, 然后蒸干得到棕色固体 (3.2 g, 59%), 其不用进一步提纯就可使用, 熔点: 214-215℃;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.28 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.13 (s, 3H);

HRMS (EI) m/z 264.01711 (M+1).

$\text{C}_{11}\text{H}_6\text{ClN}_3\text{O}_3 \cdot 0.02 \text{ mol CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 的分析:

测量值: C, 50.70; H, 2.55; N, 16.07.

计算值: C, 50.33; H, 2.39; N, 15.84.

实施例 4

4-(3-氯-4-氯-苯胺基)-7-甲氧基-6-硝基-喹啉-3-腈

将 4-氯-7-甲氧基-6-硝基-喹啉-3-腈 (7.1 g, 26.9 mmol) 和 3-氯-4-氯-苯基氨 (3.9 g, 26.8 mmol) 在 2-丙醇 (70 mL) 中搅拌, 并回流加热 2 小时。将混合物冷却到室温并且再搅拌 20 小时。将反应混合

物蒸干，与乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液一起搅拌。分离各层后，将有机层用饱和盐水溶液冲洗，并用硫酸镁干燥，得到深绿色粉末(9.9 g, 99%)，其可以不经进一步提纯而使用。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10.2 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 4.08 (s, 3H); HRMS (EI) m/z 373.04915 (M+1); MS (ES) m/z 373.0 (M+1).

$\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{ClFN}_4\text{O}_3$ 的分析:

测量值: C, 54.84; H, 2.59; N, 14.77.

计算值: C, 54.78; H, 2.70; N, 15.03.

实施例 5

6-氨基-4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7-甲氧基-喹啉-3-腈

将 4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7-甲氧基-6-硝基-喹啉-3-腈(9.9 g, 0.27 mmol)与氯化铵(11.4 g, 0.21 mol)、铁粉(8.9 g, 0.16 mol)、甲醇(200 mL)和水(50 mL)一起回流加热 2 小时。再加入铁(1.0 g, 0.018 mol)和氯化铵(1.0 g, 0.019 mol)，然后将混合物再回流 3.5 小时。将反应混合物热过滤，然后用煮沸的甲醇冲洗剩余物，萃取出产物。将滤液蒸发得到浆料，并与饱和碳酸氢钠溶液和乙酸乙酯一起搅拌。分离各层后，将有机层用硫酸镁干燥，蒸干得到绿色粉末(7.8g, 85%)，其可以不经进一步提纯而使用。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9.26 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.07 (m, 1H), 5.59 (s, 2H), 3.98 (s, 3H); HRMS (EI) m/z 342.0680 (M+1).

实施例 6

6-氨基-4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7-羟基-喹啉-3-腈

将 6-氨基-4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7-甲氧基-喹啉-3-腈(100 mg, 0.29 mmol)与盐酸吡啶(1 g, 8.7 mmol)一起在 205℃加热 0.5 小时。将混合物冷却到室温并与氢氧化铵(1.5 mL)一起搅拌 15 分钟，然后蒸发得到棕色固体。将产物在水中搅拌、过滤并干燥，得到绿色粉末(85.4 mg, 产率 90%)，其可以不经进一步提纯而使用，熔点 274-277℃;

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10.85 (bs, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 5.43 (bs, 2H); HRMS (EI) m/z 359.0338 (M+1).

$\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{ClFN}_4\text{O}\cdot 0.55\text{H}_2\text{O}$ 的分析:

测量值: C, 56.76; H, 3.16; N, 16.17.

计算值: C, 56.70; H, 3.28; N, 16.54.

实施例 7

9-(3-氯-4-氟苯胺基)-2,3-二氢-1H [1,4] 噁嗪并[3,2-g] 喹啉-8-腈

将 6-氨基-4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7-羟基-喹啉-3-腈 (4 g, 12.2 mmol) 在 2-乙氧基乙醇 (480 mL) 中搅拌, 向其中加入 1,2-二溴乙烷 (22.9 g, 12.2 mmol) 和碳酸钾 (10.1 g, 73 mmol), 将混合物在 135℃ 加热 0.5 小时。冷却到室温后, 将混合物在薄二氧化硅衬垫上过滤, 然后蒸发得到一种油。向其中加入乙酸乙酯和饱和盐水溶液, 分离各层。将有机层用硫酸钠干燥并蒸发得到棕色油。通过闪柱层析法 (在己烷中的 70% 乙酸乙酯) 进行提纯, 得到黄色固体 (1.95 g, 产率 45%), 熔点: 244-245℃;

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.32 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 4.27 (m, 2H), 3.37 (m, 2H); HRMS (EI) m/z 355.07512 (M+1).

$\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClFN}_4\text{O}\cdot 0.1\text{H}_2\text{O}\cdot 0.4 \text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ 的分析:

测量值: C, 59.59; H, 3.66; N, 14.69.

计算值: C, 59.97; H, 3.93; N, 14.29.

实施例 8

1-[(2E)-4-氯-2-丁烯酰基]-9-(3-氯-4-氟苯胺基)-2,3-二氢-1H-[1,4] 噁嗪并[3,2-g] 喹啉-8-腈和 1-[(2E)-4-溴-2-丁烯酰基]-9-(3-氯-4-氟苯胺基)-2,3-二氢-1H-[1,4] 噁嗪并[3,2-g] 喹啉-8-腈

腈

将 4-溴巴豆酸叔丁基二甲基甲硅烷基酯 (0.295 mL, 1.68 mmol)

在二氯甲烷(2 mL)中搅拌,并且向其中加入草酰氯(0.195 mL, 2.24 mmol),以及N,N-二甲基甲酰胺(2滴)。将混合物搅拌2小时,随后蒸发得到一种油,溶于四氢呋喃(12 mL),冷却到0℃。将其加入9-(3-氯-4-氟苯胺基)-2,3-二氢-1H-[1,4]噁嗪并[3,2-g]喹啉-8-腈的四氢呋喃(20 mL)溶液(500 mg, 1.41 mmol)以及N,N-二异丙基乙胺(0.972 mL, 5.6 mmol)。在0℃搅拌3小时后,加入4-N,N-二甲基氨基吡啶(17 mg, 0.139 mmol),然后将混合物搅拌16小时。向其中加入第二份4-溴巴豆酰基氯化物(62 μL, 0.353 mmol),搅拌1小时后反应完成。将反应混合物与冷的饱和碳酸氢钠溶液一起搅拌,然后用乙酸乙酯萃取。将有机层用硫酸钠干燥、过滤并蒸发,得到粗品(0.709 g)。随后蒸发含水层,用乙酸乙酯萃取,用硫酸钠干燥,并且蒸发得到黄色固体(0.11 g)。合并两次的产物,并通过加入丙酮来提纯,滤出灰白的沉淀物(87.6 mg)。通过制备色谱法(在二氯甲烷中的5%甲醇)提纯滤出物,得到第二次产物(0.4 g)。合并两次产物,得到0.488g(产率72%)的产物,它是溴化物和氯化物的1:1混合物,熔点:132-135℃;

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.77 (bs, 2H), 8.79 (bs, 2H), 8.50 (s, 2H), 7.53-7.24 (m, 8H), 6.61-6.46 (m, 3H), 6.20-6.13 (m, 1H), 4.46 (m, 4H), 4.03 (m, 4H), 3.70-3.66 (m, 4H); HRMS (CI) 501.0083 m/z (M+1).

($\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{BrClFN}_4\text{O}_2 + \text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{BrCl}_2\text{FN}_4\text{O}_2$)·1.8 H_2O 的分析:

测量值: C, 52.14; H, 3.61; N, 10.85。

计算值: C, 51.97; H, 3.66; N, 11.07。

实施例 9

9-(3-氯-4-氟苯胺基)-1-[(2E)-4-(二甲基氨基)-2-丁烯酰基]-2,3-二氢-1H-[1,4]噁嗪并[3,2-g]喹啉-8-腈

将1-[(2E)-4-氯-2-丁烯酰基]-9-(3-氯-4-氟苯胺基)-2,3-二氢-1H-[1,4]噁嗪并[3,2-g]喹啉-8-腈和1-[(2E)-4-溴-2-丁烯酰基]-9-(3-氯-4-氟苯胺基)-2,3-二氢-1H-[1,4]噁嗪并[3,2-g]喹啉-8-腈的混合物(0.708 g, 1.458 mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(1.89 mL),并且向其中加入N,N-二异丙基乙胺(0.303 mL, 1.75 mmol)和

0.875 mL (1.75 mmol) 二甲胺在四氢呋喃中 2.0 M 的溶液。将反应混合物搅拌一小时，在冰箱中储存 16 小时，然后与饱和碳酸氢钠溶液和盐水一起搅拌。滤出固体并用丙酮冲洗，得到米色产物 (372 mg, 产率 52%); 熔点: 199-200°C;

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.70 (bs, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.44 (bs, 1H), 7.47-7.37 (m, 3H), 7.25-7.23 (m, 1H), 6.86-6.79 (m, 1H), 6.62-6.57 (d, 1H), 4.44 (t, 2H), 4.06 (t, 2H), 3.02 (d, 2H), 2.06 (s, 6H); HRMS (CI) m/z 466.1440 (M+1).

$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClFN}_5\text{O}_2 \cdot 1.4 \text{ H}_2\text{O}$ 的分析:

测量值: C, 60.48; H, 4.85; N, 14.49; F, 4.02; Cl, 7.52.

计算值: C, 60.28; H, 4.73; N, 14.66; F, 3.98; Cl, 7.32.

实施例 10

9-(3-氯-4-氟苯胺基)-1-[4-(二甲基氨基)丁烯酰基]2,3-二氢-1H-[1,4]噁嗪并[3,2-g]喹啉-8-腈

将 9-(3-氯-4-氟苯胺基)-2,3-二氢-1H-[1,4]噁嗪并[3,2-g]喹啉-8-腈 (400 mg, 1.13 mmol) 溶于四氢呋喃 (24 mL), 并冷却到 0°C。向其中加入 4-氯丁酰基氯化物 (0.21 mL, 1.9 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (0.59 mL, 3.4 mmol), 然后将混合物在室温下搅拌 24 小时。向其中加入乙酸乙酯和碳酸氢钠溶液, 将各层分离后用硫酸钠干燥有机层, 过滤, 然后蒸发得到固体 (0.643 g), 即 9-(3-氯-4-氟苯胺基)-1-[4-(氯丁酰基)丁酰基]-2,3-二氢-1H-[1,4]噁嗪并[3,2-g]喹啉-8-腈, 其不用进一步提纯就可使用。

将 500 mg (1.09 mmol) 的 9-(3-氯-4-氟苯胺基)-1-[4-(氯丁酰基)丁酰基]-2,3-二氢-1H-[1,4]噁嗪并[3,2-g]喹啉-8-腈在 N,N-二甲基甲酰胺 (4.5 mL) 中搅拌, 并向其中加入碘化钠 (0.163 g, 1.69 mmol)、碘化四丁铵 (0.80 g, 0.22 mmol) 和二甲胺在四氢呋喃中的 2M 溶液 (11 mL, 21.8 mmol)。将混合物在 45°C 加热 4 小时, 并且在室温下再搅拌 16 小时。向其中加入乙酸乙酯和碳酸氢钠溶液, 将各层分离后用硫酸钠干燥有机相, 然后蒸发得到粗品。通过闪柱色谱法 (在甲醇中的 20% 丙酮) 提纯粗品, 得到棕黄色固体 (129 mg, 产率 33%), 熔点: 165°C;

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.78 (bs, 1H), 8.69 (bs, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.21 (m, 1H), 4.39 (t, 2H), 3.98 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.20 (t, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.71 (m, 2H); HRMS (EI) m/z 467.1514 (M+1).

$\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClFN}_5\text{O}_2 \cdot 0.3 \text{ H}_2\text{O} \cdot 0.3 \text{ C}_2\text{H}_5\text{CO}_2\text{CH}_3$ 的分析:

测量值: C, 60.22; H, 5.16; N, 14.12.

计算值: C, 60.56; H, 5.24; N, 14.01.

实施例 11

1-(4-氯丁基)-9-(3-氯-4-氟苯胺基)-2,3-二氢-1H-[1,4]噁嗪并[3,2-g]喹啉-8-腈

将 9-(3-氯-4-氟苯胺基)-2,3-二氢-1H-[1,4]噁嗪并[3,2-g]喹啉-8-腈 (650 mg, 1.84 mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (13 mL) 中搅拌, 向其中加入 4-氯丁醛 (2.0 g, 18.4 mmol) 在三氟乙酸 (1.8 mL) 中的溶液。用 1.5 小时向其中逐份加入硼氢化钠 (128 mg, 3.4 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 16 小时, 然后与饱和碳酸氢钠溶液一起搅拌, 并用乙酸乙酯萃取。用饱和盐水溶液冲洗有机相, 用硫酸钠干燥, 蒸发得到一种油, 然后在己烷中析出黄色固体 (325 mg, 40%)。用快速色谱法 (在二氯甲烷中的 10% 丙酮) 提纯一小部分, 得到黄色固体 (112 mg, 产率 17%), 熔点: 78-79 °C;

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.34 (bs, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 4.33 (t, 2H), 3.66 (t, 2H), 3.47 (m, 4H), 1.73 (m, 4H); HRMS (EI) 445.0987 (M+1).

$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{O} \cdot 0.5 \text{ H}_2\text{O}$ 的分析:

测量值: C, 58.22; H, 4.46; N, 12.24.

计算值: C, 58.11; H, 4.40; N, 12.33.

实施例 12

9-(3-氯-4-氟苯胺基)-1-[4-(二甲基氨基)丁基]-2,3-二氢-1H-[1,4]噁嗪并[3,2-g]喹啉-8-腈

将 1-(4-氯丁基)-9-(3-氯-4-氟苯胺基)-2,3-二氢-1H-[1,4]噁

嗉并[3,2-g]喹啉-8-腈(150 mg, 0.34 mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(1.5 mL)中搅拌,并向其中加入碘化钠(76g, 0.51 mmol)、碘化四丁基铵(25.9 mg, 0.07 mmol)和二甲胺在四氢呋喃中的溶液(2M)(5.4 mL, 10.8 mmol)。将混合物在45℃加热4小时,冷却到室温,然后与乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液一起搅拌。将各层分离后用硫酸钠干燥有机层,然后蒸发得到一种油。通过制备薄层色谱法(在甲醇中的60%丙酮)进行提纯,得到黄色固体(89 mg, 产率58%),熔点:105℃;
¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.50-9.00 (bs, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.07 (m, 2H), 4.30 (t, 2H), 3.37 (m, 4H), 2.18 (t, 2H), 2.06 (s, 6H), 1.55 (m, 2H), 1.40 (m, 2H); HRMS (EI) m/z 453.1736 (M+1).

实施例 13

2-甲氧基-5-硝基乙酰苯胺

在室温下,向搅拌着的90 g (0.54 mol) 2-甲氧基-5-硝基苯胺在1100毫升水的溶液中慢慢加入乙酸(200 mL, 2.12 mol)。反应混合物在室温下搅拌1.5小时,随后过滤。将固体用水、乙醚冲洗,然后干燥得到133 g黄色粗产物(产率90%),熔点为172-177℃;
¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.56 (s, 1H), 9.00 (d, J = 3 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 3 Hz, 9 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 9 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); MS (ES) m/z 211.1 (M+1).

实施例 14

N-(5-氨基-2-甲氧基苯基)乙酰胺

将30 g (0.14 mol) 2-甲氧基-5-硝基乙酰苯胺溶于750毫升甲醇和195毫升水,并在室温下向其中加入40 g (0.72 mol)铁粉和53 g (0.99 mol)氯化铵。将悬浮液在50℃加热0.5小时,然后冷却到室温并过滤。用乙酸乙酯冲洗剩余物,并将合并的滤液蒸干。将固体用饱和碳酸氢钠溶液碱化,并用乙酸乙酯萃取。有机相用硫酸镁干燥并且蒸干,得到棕色固体(21 g, 产率83%),熔点为83℃;
¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.85 (bs, 1H), 7.32 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 2 Hz, 8 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.05 (s, 3H); MS (ES) m/z 181.1 (M+1).

C₉H₁₂N₂O₂的分析:

测量值: C, 59.65; H, 6.63; N, 15.23.

计算值: C, 59.99; H, 6.71; N, 15.55.

实施例 15

乙基(E)-3-[3-(乙酰基氨基)-4-甲氧基苯胺基]-2-氰基-2丙酸盐和
乙基(Z)-3-[3-(乙酰基氨基)-4-甲氧基苯胺基]-2-氰基-2丙酸盐

将 4.95 g (0.0275 mol) 的 N-(5-氨基-2-甲氧基苯基) 乙酰胺与 2-氰基-3-乙氧基-丙烯酸乙酯 (4.74 g, 0.028 mol) 一起在 120℃ 加热 2 小时。形成了结晶的棕色固体, 将反应混合物蒸干得到棕色固体, 它是 E 和 Z 异构体的混合物 (7.9 g, 产率 95%), 熔点 155-160℃;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 10.85, 10.65 (dd, $J = 14$ Hz, 1H), 9.23 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 8.31-8.00 (m, 2H), 7.23-7.02 (m, 2H), 4.26-4.13 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.106 (s, 3H), 1.44-1.29 (m, 3H); HRMS (EI) m/z 304.1290 (M+1).

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ 的分析:

测量值: C, 59.03; H, 5.51; N, 13.55.

计算值: C, 59.40; H, 5.65; N, 13.85.

实施例 16

N-(3-氰基-6-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢-7-喹啉基)乙酰胺

在 256℃ 下, 将 1 g (0.003 mol) 的乙基(E)-3-[3-(乙酰氨基)-4-甲氧基苯胺基]-2-氰基-2-丙酸盐和乙基(Z)-3-[3-(乙酰氨基)-4-甲氧基苯胺基]-2-氰基-2-丙酸盐的混合物加入搅拌着的联苯 (16.3 mL, 0.10 mol) 和二苯醚 (48.8 mL, 0.30 mol) 溶液。在 256℃ 搅拌 2 小时后, 将反应混合物冷却到室温, 用二乙醚 (130 mL) 稀释, 过滤, 然后蒸干得到灰色固体 (0.53 g, 产率 62%), 熔点: 305-310℃;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 12.80 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.58 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.20 (s, 3H); HRMS (EI) m/z 257.0793 (M+1).

实施例 17

N-(4-氯-3-氰基-6-甲氧基-7-喹啉基)乙酰胺

将 10 g (0.039 mol) 的 N-(3-氰基-6-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢-7-喹啉基) 乙酰胺在 29 mL (0.31 mol) 的三氯氧磷中搅拌, 随后在 100

℃加热 0.5 小时, 然后冷却到 0℃。向其中慢慢地加入碳酸氢钠的饱和溶液和乙酸乙酯。分离各层后用饱和盐水冲洗有机层, 用硫酸钠干燥, 然后蒸发得到棕色固体 (9.8 g, 产率 73%), 熔点: 230-235℃;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9.77 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); HRMS (EI) m/z 275.0466 ($M+1$).

$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_2 \cdot 0.75 \text{ H}_2\text{O}$ 的分析:

测量值: C, 53.99; H, 3.83; N, 14.53.

计算值: C, 53.62; H, 3.68; N, 14.98.

实施例 18

N-[3-氟基-4-(2,4-二氯-5-甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-7-喹啉基]乙酰胺

将 9.7 g (0.035 mol) 的 N-(4-氯-3-氟基-6-甲氧基-7-喹啉基)乙酰胺在 97 ml 的 2-乙氧基乙醇中搅拌。向其中加入 2,4-二氯-5-甲氧基苯胺 (7.4 g, 0.038 mol) 和 4.1 g (0.035 mol) 盐酸吡啶, 然后将混合物在 135℃加热 3 小时。蒸发溶剂并且将固体在饱和碳酸氢钠溶液中搅拌, 然后用乙酸乙酯萃取。用饱和盐水溶液冲洗有机相, 用硫酸钠干燥并蒸干, 得到棕色固体 (10.7 g, 产率 71%), 熔点: 267-270℃;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9.94 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.53 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); MS (ES) m/z 431.1 ($M+1$).

$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 7 \text{ H}_2\text{O}$ 的分析:

测量值: C, 43.23; H, 3.35; N, 10.24.

计算值: C, 43.06; H, 5.38; N, 10.05.

实施例 19

7-氨基-4-(2,4-二氯-5-甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-3-喹啉并脒

将 5 g (0.012 mol) 的 N-[3-氟基-4-(2,4-二氯-5-甲氧基苯胺基)-6-甲氧基-7-喹啉基]乙酰胺在 37%的盐酸 (500 mL) 中搅拌, 并在 65℃下加热 1 小时。将混合物蒸发得到浆料, 在饱和碳酸氢钠溶液中

搅拌，并用乙酸乙酯萃取。用硫酸钠干燥有机相，用硅胶衬垫过滤，并蒸干得到棕黄固体 (1.9 g, 产率 42%)，熔点：265℃分解；

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.29 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.93 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.84 (s, 3H); MS (ES) m/z 389.2 (M+1).

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$ 的分析:

测量值: C, 55.80; H, 3.78; N, 14.67.

计算值: C, 55.54; H, 3.63; N, 14.39.

实施例 20

N-[3-氟基-4-(2,4-二氯苯胺基)-6-甲氧基-7-喹啉基]乙酰胺

将 6 g (0.022 mol) 的 N-(4-氯-3-氟基-6-甲氧基-7-喹啉基) 乙酰胺在 60 ml 的 2-乙氧基乙醇中搅拌。向其中加入 2,4-二氯-苯基胺 (3.9 g, 0.024 mol) 和 2.8 g (0.024 mol) 盐酸吡啶，然后将混合物在 135℃ 加热 3 小时。蒸发溶剂并将固体在乙酸乙酯中搅拌，然后过滤得到盐酸盐 (8.1 g, 84%)。将一小部分在乙酸乙酯和氢氧化钠 (1M) 中搅拌。分离各层后用饱和盐水溶液冲洗有机层，用硫酸钠干燥，然后蒸干得到黄色固体 (92 mg, 产率 1%)，熔点：245-246℃；

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.65 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); HRMS (EI) m/z 401.05647 (M+1).

$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0.1 \text{ H}_2\text{O}$ 的分析:

测量值: C, 56.35; H, 3.42; N, 13.67.

计算值: C, 56.57; H, 3.52; N, 13.89.

实施例 21

7-氟基-4-(2,4-二氯苯胺基)-6-羟基-3-喹啉并脒

将 200 mg (0.50 mmol) 的 N-[3-氟基-4-(2,4-二氯苯胺基)-6-甲氧基-7-喹啉基] 乙酰胺与盐酸吡啶 (1.4 g, 12.5 mmol) 一起搅拌，并在 200℃ 加热 2 小时。将混合物冷却到室温，与乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液一起搅拌，并过滤。分离各层，随后用饱和盐水溶液冲洗有

机层，用硫酸钠干燥，并蒸发得到一种黄色油。通过制备薄层色谱法（在乙酸乙酯中的 5% 甲醇）进行提纯，得到一种黄色固体（52 mg，产率 30%），熔点为 265℃ 分解；

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10.26 (bs, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 9$ Hz, $J = 2$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.90 (s, 2H); HRMS (EI) m/z 344.0897 ($M+1$).

$\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}\cdot 0.5 \text{ CH}_3\text{OH}$ 的分析:

测量值: C, 54.43; H, 3.12; N, 15.34.

计算值: C, 54.74; H, 3.32; N, 15.48.

实施例 22

9-(2,4-二氯苯胺基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-g]喹啉-8-腈

将 1100 mg (3.2 mmol) 的 7-氨基-4-(2,4-二氯苯胺基)-6-羟基-3-喹啉并腈在 2-乙氧基乙醇中搅拌，并向其中加入 1,2-二溴乙烷 (6.5 g, 34 mmol) 和碳酸钾 (2.7 g, 19.2 mmol)。混合物在 150℃ 下加热 0.5 小时，冷却到室温并用酸式硅酸镁衬垫过滤。将滤液蒸发得到一种棕色油，用乙酸乙酯吸收，并用饱和碳酸氢钠溶液碱化。将各层分离后用饱和盐水溶液冲洗有机层，然后用硫酸钠干燥并蒸发得到一种棕色油。通过快速色谱法（乙酸乙酯）进行提纯，得到一种黄色固体 (175 mg，产率 15%)，熔点为 254-255℃；

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9.20 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.70 (dd, 2H), 7.41 (dd, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.23 (t, 2H), 3.43 (t, 2H); HRMS (EI) m/z 371.04502 ($M+1$).

$\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}\cdot 0.1 \text{ CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ 的分析:

测量值: C, 58.03; H, 3.45; N, 14.49.

计算值: C, 58.10; H, 3.37; N, 14.74.

实施例 23

4-(4-氯丁基)-9-(2,4-二氯苯胺基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-g]喹啉-8-腈

将 100 mg (0.27 mmol) 的 9-(2,4-二氯苯胺基)-3,4-二氢-2H-[1,4] 噁嗪并[2,3-g] 喹啉-8-腈在 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中搅拌, 并向其中加入 4-氯丁醛 (719 mg, 6.8 mmol) 在四氢呋喃 (2 mL) 和三氟乙酸 (1.4 mL) 中的溶液。反应混合物在室温下搅拌, 并用 1.5 小时向其中逐份加入硼氢化钠 (128 mg, 3.4 mmol)。将该混合物搅拌 16 小时, 然后用饱和碳酸氢钠溶液碱化, 并用乙酸乙酯萃取。将各层分离后用饱和盐水溶液冲洗有机层, 然后用硫酸钠干燥并蒸发得到一种油。通过快速色谱法 (在二氯甲烷中的 10% 丙酮) 进行提纯, 得到一种黄色固体 (66 mg, 产率 53%), 熔点为 56-57℃;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.92 (bs, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.51 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.30 (t, 2H), 3.70 (t, 2H), 3.57 (t, 2H), 3.51 (t, 2H), 1.80 (m, 4H);

HRMS (EI) m/z 461.06917 (M+1).

$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O} \cdot 0.7 \text{ CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \cdot 3.9 \text{ H}_2\text{O}$ 的分析:

测量值: C, 49.81; H, 3.78; N, 9.65.

计算值: C, 50.12; H, 5.46; N, 9.43.

实施例 24

9-(2,4-二氯苯胺基)-4-[4-(4-乙基-1-哌嗪基)丁基]-3,4-二氢-2H-[1,4] 噁嗪并[2,3-g] 喹啉-8-腈

将 120 mg (0.26 mmol) 的 4-(4-氯丁基)-9-(2,4-二氯苯胺基)-3,4-二氢-2H-[1,4] 噁嗪并[2,3-g] 喹啉-8-腈在 N,N-二甲基甲酰胺 (0.8 mL) 中搅拌, 并向其中加入碘化钠 (55 mg, 0.36 mmol)、碘化四丁铵 (58 mg, 0.16 mmol) 和 1-乙基哌嗪 (0.26 mL, 2.1 mmol)。将混合物在 50℃ 加热三小时, 之后再加入 1-乙基哌嗪 (0.26 mL, 2.1 mmol)。将混合物在 60℃ 加热 3 小时, 随后蒸发得到黄色油, 将其与饱和碳酸氢钠溶液搅拌, 并用二氯甲烷萃取。用饱和盐水溶液冲洗有机层, 然后用硫酸钠干燥并蒸发得到一种黄色油。通过快速色谱法 (在二氯甲烷中的 10% 丙酮, 然后用二氯甲烷: 甲醇: 氢氧化铵 = 70: 30: 5) 进行提纯, 得到黄色固体 (74 mg, 产率 53%), 熔点: 97-98℃;

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.21 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.42 (dd, 2H), 6.70 (s, 1H), 4.27 (t, 2H), 3.49 (m, 4H), 2.31 (m, 12H), 1.62 (dd, $J = 7$ Hz, 2H), 1.52 (dd, $J = 7$ Hz, 2H), 0.97 (t, 3H);

$\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O} \cdot 0.3 \text{ CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \cdot 1 \text{ H}_2\text{O}$ 的分析:

测量值: C, 60.29; H, 5.94; N, 14.76.

计算值: C, 60.00; H, 6.23; N, 14.38.