



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101558055 B

(45) 授权公告日 2014. 03. 12

(21) 申请号 200880000747. X

(22) 申请日 2008. 02. 24

(30) 优先权数据

60/894, 693 2007. 03. 14 US

60/941, 699 2007. 06. 04 US

12/036, 245 2008. 02. 23 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2009. 03. 16

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2008/054817 2008. 02. 24

(87) PCT国际申请的公布数据

W02008/112408 EN 2008. 09. 18

(73) 专利权人 美国爱德程实验室有限公司

地址 美国加州

专利权人 中国科学院上海药物研究所

南京爱德程医药科技有限公司

(72) 发明人 陈国庆 丁健 林莉萍

(74) 专利代理机构 南京天华专利代理有限责任

公司 32218

代理人 徐冬涛

(51) Int. Cl.

C07D 401/02 (2006. 01)

A61K 31/47 (2006. 01)

C07D 403/02 (2006. 01)

A61K 31/517 (2006. 01)

(56) 对比文件

WO 2005/044302 A1, 2005. 05. 19, 说明书第
2 页最后 1 段到第 6 页第 9 段, 第 81 页第 9-10 行.

WO 2005/044302 A1, 2005. 05. 19, 说明书第
2 页最后 1 段到第 6 页第 9 段, 第 81 页第 9-10 行.

审查员 刘广宇

权利要求书4页 说明书24页

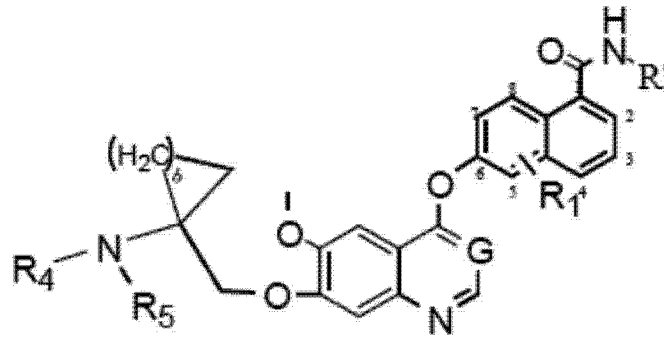
(54) 发明名称

作为血管生成抑制剂的螺取代化合物

(57) 摘要

本发明涉及螺(四碳)取代的式 I 化合物, 它们的制备方法, 含有它们作为活性成分的药物组合物, 治疗与血管形成相关的疾病状态的方法, 比如与蛋白质酪氨酸激酶相关的癌症, 涉及它们作为用于在比如人类的哺乳动物中产生抑制酪氨酸激酶还原作用的作用的药物的用途。

1. 式 IV 化合物,



式 IV

其中

R_1 选自 H 或者 5-F;

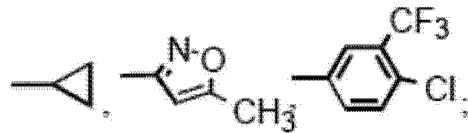
R_4 为 H 或者 CH_3 ;

R_5 选自 H、 CH_3 、 CH_3CO- 、 $Bz10CO-$ 或者 $t-BuOCO-$;

b 选自 1、2 或者 3;

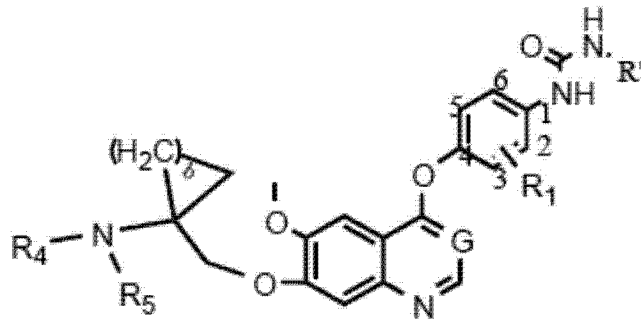
G 为 CH;

R' 选自以下基团 :H、 CH_3 、



或者其药学上可接受的盐。

2. 式 V 化合物



式 V

其中

R_1 选自 H、3-F 或者 2-Cl;

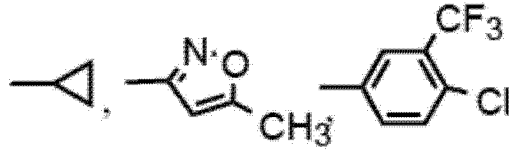
R_4 为 H 或者 CH_3 ;

R_5 选自 H、 CH_3 、 CH_3CO- 、 $Bz10CO-$ 或者 $t-BuOCO-$;

b 选自 1、2 或者 3;

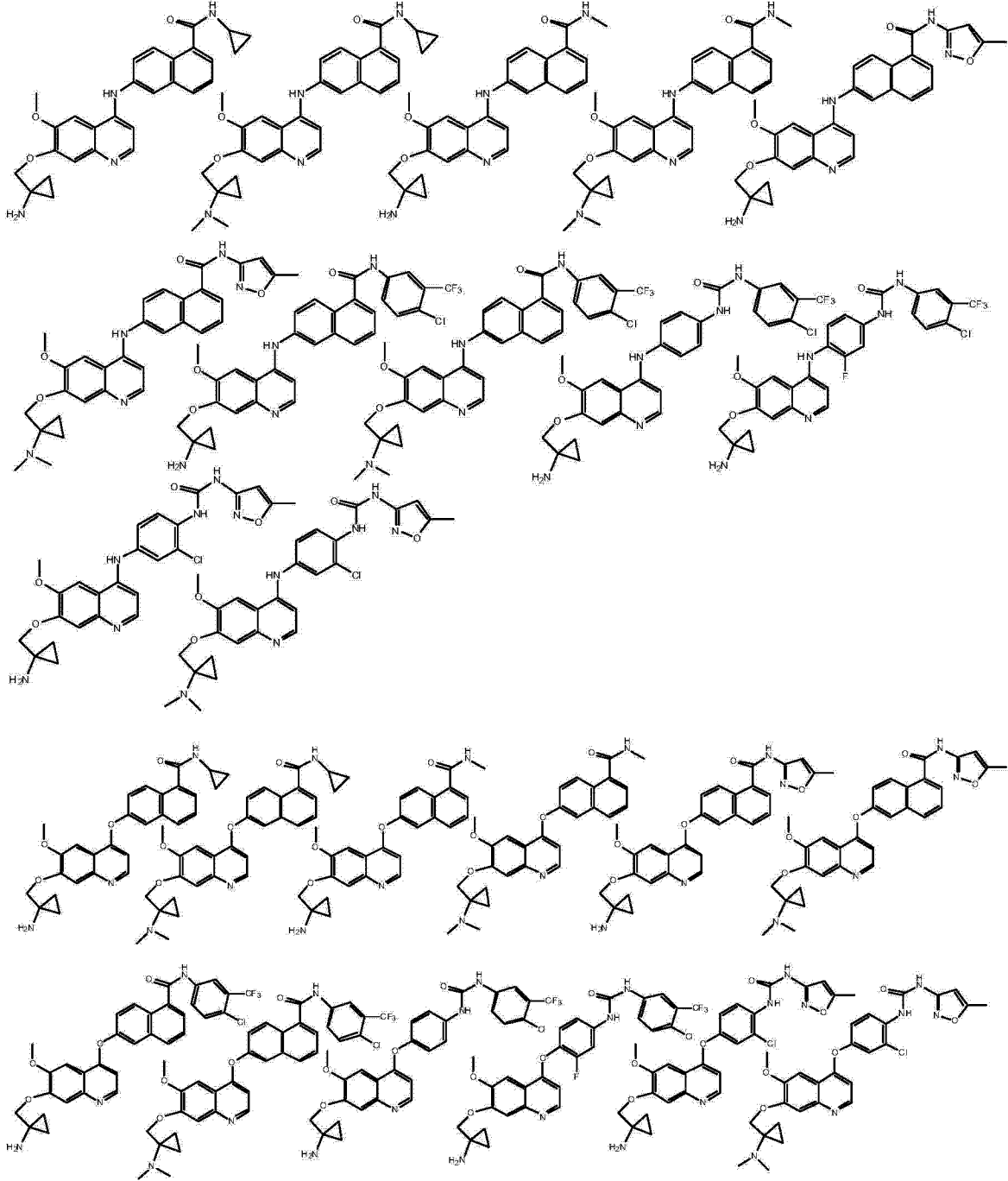
G 为 CH;

R' 选自以下基团 :H、 CH_3 、



或者其药学上可接受的盐。

3. 化合物,选自:



或者其药学上可接受的盐。

4. 化合物,选自:

1-((6-甲氧基-4-(5-(甲基氨基甲酰基)萘-2-基氧基)喹啉-7-基氧基)甲基)环丙基氨基甲酸苄酯

1-((4-(5-(环丙基氨基甲酰基)萘-2-基氧基)-6-甲氧基喹啉-7-基氧基)甲基)-环丙基氨基甲酸苄酯

6-(7-((1-氨基环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-N-甲基-1-萘甲酰胺

6-(7-((1-(二甲基氨基)环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-N-甲基-1-萘甲酰胺

6-(7-((1-氨基环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-N-环丙基-1-萘甲酰胺

N-环丙基-6-(7-((1-(二甲基氨基)环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-1-萘甲酰胺

6-(7-((1-氨基环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-N-(5-甲基异噁唑-3-基)-1-萘甲酰胺

6-(7-((1-(二甲基氨基)环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-N-(5-甲基异噁唑-3-基)-1-萘甲酰胺

6-(7-((1-氨基环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-N-(3-甲基异噁唑-5-基)-1-萘甲酰胺

6-(7-((1-(二甲基氨基)环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-N-(3-甲基异噁唑-5-基)-1-萘甲酰胺

6-(7-((1-氨基环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-N-(4-氯-3-(三氟甲基)-苯基)-1-萘甲酰胺

N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-6-(7-((1-(二甲基氨基)环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-1-萘甲酰胺

6-(7-((1-(环丙基甲基氨基)环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-N-甲基-1-萘甲酰胺

6-(7-((1-((环丙基甲基)(甲基)氨基)环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-N-甲基-1-萘甲酰胺

N-环丙基-6-(7-((1-(环丙基甲基氨基)环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-1-萘甲酰胺

N-环丙基-6-(7-((1-((环丙基甲基)(甲基)氨基)环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-1-萘甲酰胺

N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-6-(7-((1-(环丙基甲基氨基)环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-1-萘甲酰胺

N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-6-(7-((1-((环丙基甲基)(甲基)氨基)环丙基)-甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-1-萘甲酰胺

6-(7-((1-(环丙基甲基氨基)环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-N-(5-甲基异噁唑-3-基)-1-萘甲酰胺

6-(7-((1-((环丙基甲基)(甲基)氨基)环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-N-(5-甲基异噁唑-3-基)-1-萘甲酰胺

1-(4-(7-((1-氨基环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)脲

1-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-3-(4-(7-((1-(二甲基氨基)环丙基)甲氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)脲

1-(4-(7-((1-氨基环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-3-(5-甲基-异噁唑-3-基)脲

1-(4-(7-((1-(二甲基氨基)环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-3-(5-甲基异噁唑-3-基)脲

1-(4-(7-((1-氨基环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氯苯基)-3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)脲

1-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-3-(2-氯-4-(7-((1-(二甲基氨基)环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基)脲

1-(4-(7-((1-氨基环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氯苯基)-3-(5-甲基-异噁唑-3-基)脲

1-(2-氯-4-(7-((1-(二甲基氨基)环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基)-3-(5-甲基异噁唑-3-基)脲

或者其药学上可接受的盐。

5. 一种药物组合物,其包含作为活性成分的如权利要求 1 ~ 4 任一项所定义的化合物或者化合物的药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

6. 权利要求 1 ~ 4 任一项所定义的化合物在制备治疗癌症药物方面的应用。

7. 根据权利要求 6 所述的应用,其中所述的癌症是与蛋白酪氨酸激酶相关的癌症。

8. 权利要求 1 ~ 4 任一项所定义的化合物在制备治疗血管形成药物方面的应用。

作为血管生成抑制剂的螺取代化合物

[0001] 该申请要求提交于 2007 年 3 月 14 日的美国临时申请 60/894,693 和提交于 2007 年 6 月 4 日的美国临时申请 60/941,699 的利益。

发明领域

[0002] 本发明涉及螺（四碳）取代的化合物，它们的制备方法，含有它们作为活性成分的药物组合物，治疗与血管生成相关的疾病状态的方法，比如与蛋白质酪氨酸激酶相关的癌症，涉及它们作为用于在比如人类的哺乳动物中产生抑制酪氨酸激酶还原作用的作用的药物的用途。

[0003] 发明背景

[0004] 受体酪氨酸激酶是横跨细胞膜的较大的酶，并且其具有生长因子的胞外结合域、跨膜结构域和起激酶作用从而在蛋白质中磷酸化具体酪氨酸残基并且由此影响细胞增殖的胞内部分。酪氨酸激酶可以分为生长因子受体（例如 EGFR、PDGFR、FGFR 和 erbB2）或者非受体（例如 c-src 和 bcr-abl）激酶。所述激酶可以在一般人类癌症中异常表达，所述一般人类癌症比如乳腺癌、胃肠道癌症（比如结肠、直肠或者胃癌）、血癌和卵巢癌、支气管癌症或者胰癌。异常的 erbB2 活性与乳腺癌、非小细胞肺癌、胰癌、胃癌和结肠癌具有复杂的联系。

[0005] 正常的血管生成在多种过程中起着重要作用，包括胚胎发育、创伤愈合和几种雌性组分的再生功能。不期望或者病理血管形成与疾病状态相关，包括糖尿病性视网膜病、牛皮癣、癌症、风湿性关节炎、粥样瘤。肿瘤血管形成、新血管的形成和它们的渗透性主要通过（源于肿瘤的）血管内皮细胞生长因子（VEGF）调节，其经至少两种不同的受体发挥作用：VEGF-R1 (Flt-1)；和 VEGF-R2 (KDR, Flk-1)。VEGF KDR 受体对血管内皮细胞是高度特异的 (Endocr. Rev. 1992, 13, 18 ;FASEB J. 1999, 13, 9)。

[0006] 多种人类肿瘤，特别是神经胶质瘤和恶性肿瘤，高水平表达 VEGF 和它的受体。由此产生了以下假设，肿瘤细胞释放的 VEGF 以旁分泌方式刺激血液微血管的生长和肿瘤内皮增殖，和通过改良的血液供应，促进肿瘤生长。VEGF 在体内作为肿瘤血管生成因子的作用的直接证据在抑制 VEGF 表达或者 VEGF 活性的研究中已经得到了表明。这由抗-VEGF 抗体、抑制信号转导的支配性-阴性 VEGFR-2 变种和反义-VEGF RNA 技术实现。由于抑制肿瘤血管形成的结果，所有这些途径都导致体内胶质瘤细胞系或者其它肿瘤细胞系的生长降低。

[0007] 三种主要的机制在抗肿瘤的血管生成抑制剂的活性中起着重要作用：1) 抑制血管生长，特别是毛细血管生长成血管静止瘤，从而由于细胞死亡和增殖之间实现的平衡而导致不存在网状肿瘤生长；2) 由于缺乏流向肿瘤和从肿瘤流出的血液，因此抑制肿瘤细胞的迁移；和 3) 抑制内皮细胞增殖，由此避免由通常排齐血管的内皮细胞施加在周围组织上的旁分泌生长-刺激作用。

[0008] 本发明基于以下发现：惊人地抑制 VEGF 作用的化合物，在治疗与血管形成和 / 或增强的血管通透性相关的疾病状态中的有价值性能，所述疾病状态比如癌症、糖尿病、牛皮

癣、风湿性关节炎、Kaposi's、血管瘤、急性和慢性肾病、粥瘤、动脉再狭窄、自身免疫病、急性炎症、过度的瘢痕形成和粘连、淋巴水肿、子宫内膜异位、不正常的子宫失血和具有视黄醛血管增殖的眼部疾病。

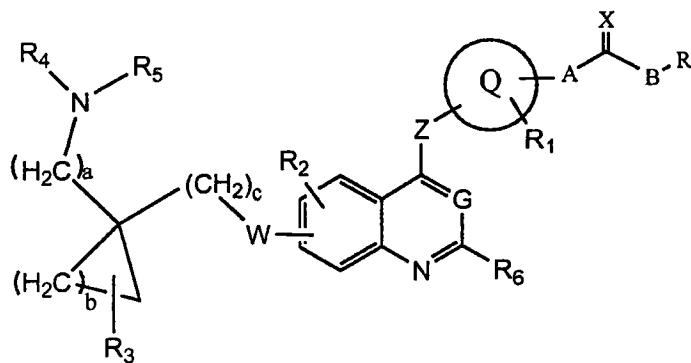
[0009] 现在已经发现,如下所述的式 I 螺取代化合物是具有有利的药理学性能和抑制蛋白质酪氨酸激酶活性的一类新化合物,比如 VEGFr、EGFr、c-kit、PDGF、FGF、SRC 等等。它们还可以是不可逆转的蛋白质酪氨酸激酶抑制剂。

[0010] 在结构上与本发明化合物类似的化合物的实例公开于以下文献中:W09717329、W09722596、W00047212、W02002032872、W02004018430、W02005073224、W02005080377、W02005097134、W02005097137、W02005114219、W02005070891、W005021553、W02005063739。

[0011] 发明概述

[0012] 本发明涉及式 I 的螺取代化合物

[0013]



[0014] 式 I

[0015] 其中

[0016] A 选自直接键或者 $-N(R')$ -;

[0017] B 选自直接键、O、 $-N(R')$ -、 $-C(=X)-C(=X)N(R')$ -、低级亚烷基 $-C(=X)-$ 或者低级亚烷基 $-C(=X)N(R')$ -;

[0018] X 选自 O 或者 S; R' 选自 H、卤素、卤代低级烷基、低级烷基、羟基、低级烷氧基、低级烷氧基烷氧基、低级烯基、低级炔基、氨基、烷基氨基、烷氧基氨基、环烷基、环烯基、芳基、低级芳基、杂环基或者低级杂环基;

[0019] R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地选自 H、卤素、卤代低级烷基、低级烷基、羟基、低级烷氧基、低级烷氧基烷氧基、低级烯基或者低级炔基;

[0020] R_4 和 R_5 各自独立地选自 H、卤素、卤代低级烷基、低级烷基、羟基、低级烷氧基、低级烷氧基烷氧基、低级烯基、低级炔基、低级烷基 $-OC(=O)-$ 、芳基 $-OC(=O)-$ 、芳基低级亚烷基 $-OC(=O)-$ 、低级烷基 $-C(=O)-$ 、芳基 $-C(=O)-$ 、芳基低级亚烷基 $-C(=O)-$ 、低级烷基 $-SO_2-$ 、芳基 $-SO_2-$ 、芳基低级亚烷基 $-SO_2-$ 、低级烷基 $-C(=O)-$ 、芳基 $-C(=O)-$ 、芳基低级亚烷基 $-C(=O)-$ 、低级烷基 $-N(R)C(=O)-$ 、芳基 $-N(R)C(=O)-$ 或者芳基低级亚烷基 $-N(R)C(=O)-$; R_4 和 R_5 与它们连接的氮合起来连接形成 3-8 元饱和或者不饱和的环;

[0021] R_6 选自 H、卤素、卤代低级烷基、低级烷基;

- [0022] W 和 Z 各自独立地选自 O、S、N-R 或者 CH-R；
- [0023] G 选自 C-R、C-(CN) 或者 N；
- [0024] a 和 c 各自独立地选自 0、1、2、3 或者 4；
- [0025] b 选自 1、2、3、4 或者 5；
- [0026] 环 Q 为 5 ~ 13 元单环、二环或者三环部分，该部分可以饱和或者不饱和，可以芳香或者非芳香，和任选可以含有 1-3 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子；
- [0027] 或者其药学上可接受的盐。
- [0028] 发明详述
- [0029] 本发明涉及可以抑制蛋白酪氨酸激酶的新颖化合物，和这些化合物在需要其的哺乳动物中用于由过度或者不适当血管形成导致的肿瘤或者增殖或者慢性炎症或者血管生成疾病的治疗中抑制血管形成的用途。
- [0030] 在式 I 化合物中，
- [0031] A 选自直接键或者 -N(R')-；优选选自直接键或者 -NH-；
- [0032] B 选自直接键、O、-N(R')-、-C(=X)-C(=X)N(R')-、低级亚烷基 -C(=X)- 或者低级亚烷基 -C(=X)N(R')-；优选选自 -NH-、-C(=O)- 或者 -C(=O)NH-；
- [0033] X 选自 O 或者 S；优选 O；
- [0034] R' 选自 H、卤素、卤代低级烷基、低级烷基、羟基、低级烷氧基、低级烷氧基烷氧基、低级烯基、低级炔基、氨基、烷基氨基、烷氧基氨基、环烷基、环烯基、芳基、低级烷基芳基、低级烷基杂环基或者杂环基；优选选自 H、卤素、卤代低级烷基、低级烷基、芳基、低级芳基、杂环基或者低级杂环基；
- [0035] R₁、R₂ 和 R₃ 各自独立地选自 H、卤素、卤代低级烷基、低级烷基、羟基、低级烷氧基、低级烷氧基烷氧基、低级烯基或者低级炔基；优选选自 H、卤素、卤代低级烷基、低级烷基、羟基、低级烷氧基、低级烷氧基烷氧基；
- [0036] R₄ 和 R₅ 各自独立地选自 H、卤素、卤代低级烷基、低级烷基、羟基、低级烷氧基、低级烷氧基烷氧基、低级烯基、低级炔基、低级烷基 -OC(=O)-、芳基 -OC(=O)-、芳基低级亚烷基 -OC(=O)-、低级烷基 -C(=O)-、芳基 -C(=O)-、芳基低级亚烷基 -C(=O)-、低级烷基 -SO₂-、芳基 -SO₂-、芳基低级亚烷基 -SO₂-、低级烷基 -C(=O)-、芳基 -C(=O)-、芳基低级亚烷基 -C(=O)-、低级烷基 -N(R)C(=O)-、芳基 -N(R)C(=O)- 或者芳基低级亚烷基 -N(R)C(=O)-；优选选自 H、卤素、卤代低级烷基、低级烷基、低级烷氧基、叔丁基 -OC(=O)-、苄基 -OC(=O)- 或者 CH₃C(=O)-；R₄ 和 R₅ 与它们连接的氮合起来连接形成 3-8 元饱和或者不饱和的环；优选 R₄ 和 R₅ 与它们连接的氮形成 4-6 元环；
- [0037] R₆ 选自 H、卤素、卤代低级烷基、低级烷基；优选为 H；W 和 Z 各自独立地选自 O、S、N-R 或者 CH-R；优选 W 和 Z 选自 O 或者 N-R；
- [0038] G 选自 C-R、C-(CN) 或者 N；优选 C-R 或者 N
- [0039] a 和 c 各自独立地选自 0、1、2、3 或者 4；优选 0、1 或者 2；
- [0040] b 选自 1、2、3、4 或者 5；优选 1、2 或者 3；
- [0041] 环 Q 为 5 ~ 13 元单环、二环或者三环部分，该部分可以饱和或者不饱和，可以芳香或者非芳香，和任选可以含有 1-3 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子；优选环 Q 为芳基或者含有 1-3 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 9-10 元杂芳基二环部分；或者其药学上可接受

的盐。

[0042] 除非另有说明,在此使用的术语“卤素”包括氟、氯、溴或者碘。比如氟和氯。

[0043] 除非另有说明,在此使用的术语“卤代低级烷基”包括 1 ~ 6 个卤素取代的烷基,比如三氟甲基。

[0044] 除非另有说明,在此使用的术语“低级烷基”包括具有直链或者支链部分的 1 ~ 6 饱和和一价烃基,包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基和叔丁基等等。

[0045] 除非另有说明,在此使用的术语“低级烯基”包括具有至少一个碳-碳双键的如上所定义的低级烷基,比如 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ 。

[0046] 除非另有说明,在此使用的术语“低级炔基”包括具有至少一个碳-碳三键的如上所定义的低级烷基,比如 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ 。

[0047] 除非另有说明,在此使用的术语“低级烷氧基”包括 -O- 低级烷基,其中低级烷基如上所定义,比如甲氧基和乙氧基。

[0048] 除非另有说明,在此使用的术语“低级烷氧基烷氧基”包括 -O- 低级烷基 -O- 低级烷基,其中低级烷基如上所定义,比如 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。

[0049] 除非另有说明,在此使用的术语“低级亚烷基”包括 1 ~ 6 个饱和 $-\text{CH}_2-$ 基团。

[0050] 除非另有说明,在此使用的术语“氨基”包括 $-\text{NH}_2$ 基团、 $-\text{NH}-$ 低级烷基或者 $-\text{N}(\text{低级烷基})_2$ 基团,其中低级烷基如上所定义,比如甲胺和二甲胺。

[0051] 除非另有说明,在此使用的术语“烷基氨基”包括 - 低级烷基 $-\text{NH}_2$ 基团、- 低级烷基 $-\text{NH}-$ 低级烷基或者 - 低级烷基 $-\text{N}(\text{低级烷基})_2$ 基团,其中低级烷基如上所定义,比如 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 。

[0052] 除非另有说明,在此使用的术语“烷氧基氨基”包括 -O- 低级烷基 $-\text{NH}_2$ 基团、-O- 低级烷基 $-\text{NH}-$ 低级烷基或者 -O- 低级烷基 $-\text{N}(\text{低级烷基})_2$ 基团,其中低级烷基如上所定义,比如 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 。

[0053] 除非另有说明,在此使用的术语“芳基”包括通过除去一个氢而由芳烃衍生得到的有机基团,比如苯基或者萘基,优选苯基,并且未被取代或者被一个或者两个取代基取代,所述取代基选自卤素、卤代低级烷基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、氰基、低级烷基氰基、羟基、低级烷氧基、羧基、羧基烷基、氨基、氨基甲酰基、氨基甲酸酯基、脲基、巯基、硫代、低级烷基亚硫酰基、低级烷磺酰基、磺酰胺;芳基包括一个与脂族环稠合的芳环,所述脂族环比如饱和或者部分饱和的环,比如四氢萘基。

[0054] 除非另有说明,在此使用的术语“杂环基”包括在各个环中适当的含有高达四个杂原子的非芳香、单环或者稠合环,各个杂原子独立地选自 O、N 和 S,和所述环可以未被取代或者独立地被例如高达三个取代基取代。各个杂环适当地具有 4 ~ 7 个环原子,优选 5 或者 6 个。稠合环系统可以包括碳环和需要包括仅仅一个可以部分饱和或者饱和的杂环。杂环基包括含有高达四个各自选自 O、N 和 S 的杂原子的单环、二环或者三环杂芳环系统,优选含有 1 或者 2 个杂原子。各个环可以具有 4 ~ 7 个环原子,优选 5 或者 6 个。二环或者三环系统可以包括碳环。碳环包括环烷基、环烯基或者芳环,杂环基的实例包括但不限于:氮杂环丁烷、吡咯烷、吡咯烷酮、哌啶、哌啶酮、哌嗪、吗啉、氧杂环丁烷、四氢呋喃、四氢吡喃、咪唑烷、吡唑啉和乙内酰脲、吡咯、吡啶、吡啶、三唑、苯并三唑、咪唑、苯并咪唑、噻吩、苯并噻吩、噻唑、苯并噻唑、呋喃、苯并呋喃、噁唑、苯并恶唑、异噁唑、四唑、吡啶、嘧啶、三嗪、喹啉、

异喹啉、喹啉、二氢吲哚、二氢吲哚酮、苯并四氢呋喃、四氢喹啉、四氢异喹啉、亚甲基 - 二氧基苯基。杂环基和杂环可以任选被取代,和取代基选自如上关于芳基所定义的取代基。

[0055] 除非另有说明,在此使用的术语“环烷基”包括具有 3 ~ 8 个环碳原子的环状基团,包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基和环己基等等。环烷基可以任选被取代一次或者多次,取代基选自以上对芳基所定义的基团,优选卤素、低级烷基。

[0056] 除非另有说明,在此使用的术语“环烯基”包括具有至少一个碳 - 碳双键的如上所定义环烷基。

[0057] 除非另有说明,在此使用的术语“低级烷基芳基”包括其中低级烷基和芳基如上所定义的低级烷基芳基。

[0058] 除非另有说明,在此使用的术语“低级烷基杂环基”包括其中低级烷基和杂环基如上所定义的低级烷基杂环基。几种体外酪氨酸激酶抑制活性可以根据以下说明进行测量:Rewcastle, GW, J. Med. Chem. 1996, 39, 918-928 和 Edwards M, International Biotechnology Lab 5(3), 19-25, 1987. Oncogene, 1990 5:519-524. The Baculovirus Expression System: A Laboratory Guide, L. A. King 1992. Sambrook 等人, 1989, Molecular cloning-A Laboratory Manual, 第二版, Cold Spring Harbour Laboratory Press. O areilly 等人, 1992, Baculovirus Expression Vectors-A Laboratory Manual, W. H. Freeman and Co, New York.

[0059] 受体酪氨酸激酶可以由 A-431 细胞类似于以下所述以部分纯化形式获得: Carpenter 等人, J. Biol. Chem., 1979, 254, 4884, Cohen 等人, J. Biol. Chem., 1982, 257, 1523 和 Braun 等人, J. Biol. Chem., 1984, 259, 2051。这些测试中的一些测试还可以与 Millipore Upstate Ltd 结合进行筛选。

[0060] 实施例中列举的化合物对多种受体酪氨酸激酶具有亚 - 纳摩尔至微摩尔抑制活性的 IC₅₀。例如:

[0061]

化合物	激酶	IC ₅₀ (nM)
AL3810	cKit(h)	234
AL3810	c-RAF(h)	293
AL3810	Flt1(h)	4
AL3810	Flt4(h)	2
AL3810	KDR(h)	15
AL3810	PDGFR α (h)	219

[0062] 动物抗肿瘤活性测试可以进行如下:

[0063] 将化合物与吐温 80 和 0.5% CMC 混合成悬浮液。使用 Nude 雌性鼠 (17-19g)。人类 LOVO 结肠癌的腹水 (或者鼠 HAC 肝癌) 用 0.9% NaCl 溶液 (1 : 4) 稀释,并且向各只鼠皮下注射 0.2ml。将所有动物 (n = 12) 均匀地无规分离为测试组和对照组。测试组从肿瘤

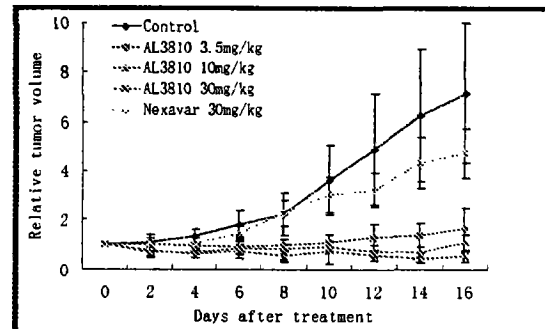
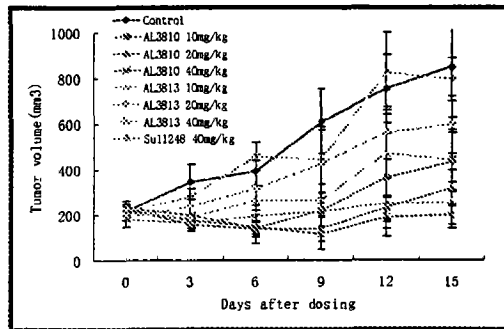
注射后第二天以 0.5-500mg/Kg 剂量口服给药药物,持续十八天。在第 21 天时将动物杀死,和从两组中提取各自的肿瘤和进行称重,并且计算抗肿瘤活性的百分比差异。

[0064] 以下是一些在动物模型上表明的比 SU11248 和 Nexavar 更有效的活性:

[0065] 人类结肠癌 HT29 异种移植结果

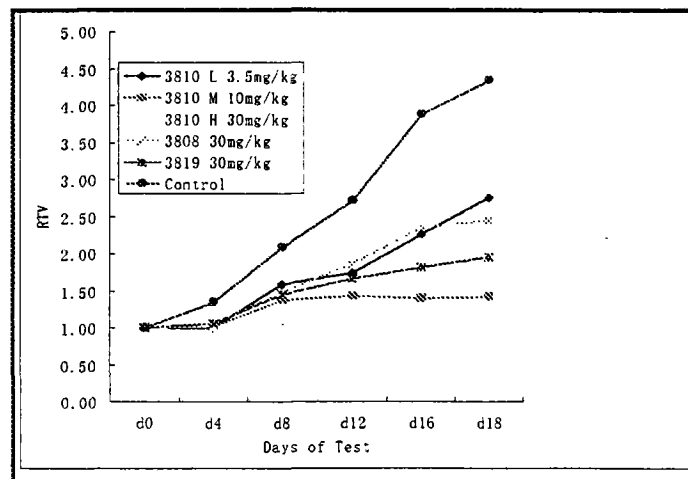
人类肝癌 Bel-7402 异种移植结果

[0066]



[0067] AL3810 对人类乳腺癌 MDA-MB-435 异种移植的作用

[0068]



[0069] 本发明化合物可以用于在对象中治疗癌症的方法中,所述方法包括给药有效量的所述化合物。

[0070] 本发明化合物可以用于在对象中治疗血管形成的方法中,所述方法包括给药有效量的所述化合物。

[0071] 式 I 化合物可以单独给药或者协同一种或者多种其它治疗剂给药,可能的联合疗法采取固定组合或者交叉给药本发明化合物和一种或者多种其它治疗剂或者彼此独立地给药,或者结合给药固定组合和一种或者多种其它治疗剂。

[0072] 此外或者另外,式 I 化合物可以协同化学治疗、放射治疗、外科手术或者这些疗法的组合给药,特别是对于肿瘤治疗而言。同样可以是长期疗法,比如在如上所述的其它治疗策略的期间作为添加疗法。其它可能的治疗时在肿瘤消退之后或者甚至是在化学预防性疗法(例如在处于危险的患者中)之后保持患者状态的疗法。

[0073] 根据本发明的化合物不仅可以用于处理人类,而且可以用于治疗其它温血动物,例如商业上有用的动物。所述化合物还可以在如上所述的测试系统中用作参比标准,使其与其它化合物对比。

[0074] 盐特别是式 I 化合物的药学上可接受的盐。适宜的药学上可接受的盐对本领域熟练技术人员将是显而易见的,并且包括那些描述在 J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19 中的盐,比如与无机酸形成的酸加成盐,比如氢氯酸、氢溴酸、硫酸、硝酸或者磷酸;和与有机酸形成的盐,比如琥珀酸、马来酸、乙酸、富马酸、柠檬酸、酒石酸、苯甲酸、对甲苯磺酸、甲磺酸或者萘磺酸。可以使用其它盐,例如分离或者纯化的式 (I) 化合物,都包括在本发明范围内。

[0075] 本发明化合物可以为晶体或者非晶体形式,和如果为晶体形式,则可以任选为水合或者溶剂化形式。在本发明范围内包括化学计量的水合物以及含有可变化量的水的化合物。

[0076] 本发明延伸至所有的异构形式,包括式 (I) 化合物的立体异构体和几何异构体,包括对映异构体及其混合物,例如外消旋物。不同的异构形式可以通过常规方法与其它异构形式分离或者拆分,或者任何给定的异构体可以通过常规的合成方法或者立体特异性或不对称合成获得。

[0077] 本领域熟练技术人员应当认可,多种合成方法可以用于制备式 I 包括的化合物的无毒的药学上可接受的前药。本领域熟练技术人员应当认识到多种可以用于制备本发明化合物的溶剂化物的无毒药学上可接受的溶剂,比如水、乙醇、矿物油、植物油和二甲亚砜。

[0078] 通式 I 化合物可以在含有常规无毒的药学上可接受的载体、助剂和赋形剂的剂量单位制剂中口服、局部、胃肠外、通过吸入或者喷雾或者直肠给药。特别优选以丸剂、胶囊、酞剂、糖浆剂、锭剂、或者片剂等等形式进行口服给药。在此使用的术语胃肠外包括皮下注射、真皮内、血管内(例如,静脉内)、肌内、脊柱、鞘内注射或者比如注射或者输注技术。此外,提供了含有通式 I 化合物和药学上可接受的载体的药物制剂。一种或者多种通式 I 化合物可以协同一种或者多种无毒药学上可接受的载体和/或稀释剂和/或助剂以及可能期望的其它活性成分存在。含有通式 I 化合物的药物组合物可以为适用于口服应用的形式,例如,为片剂、药片、锭剂、水或者油混悬剂、可分散性粉剂或者粒剂、乳剂、硬或者软胶囊、或者糖浆剂或者酞剂。

[0079] 设计用于口服应用的药物组合物可以根据本领域制造药物组合物的任何已知方法进行制备,并且为了提供药学上精美和可口的制剂,所述组合物可以含有一种或者多种选自甜味剂、增香剂、着色剂和防腐剂的试剂。片剂含有与适合制造片剂的无毒药学上可接受的赋形剂混合的活性成分。这些赋形剂可以为,例如惰性稀释剂,比如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或者磷酸钠;造粒剂和崩解剂,例如玉米淀粉或者藻酸;粘合剂,例如淀粉、凝胶或者阿拉伯胶;和润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或者滑石。所述片剂可以无包衣或者它们可以通过已知的工艺进行包衣以延迟在胃肠道中的崩解和吸收,从而提供较长时间的持续作用。例如,可以使用延时物质(比如单硬脂酸甘油酯或者二硬脂酸甘油酯)。

[0080] 用于口服应用的制剂还可以作为硬胶囊存在,其中将活性成分与惰性固体稀释剂(例如碳酸钙、磷酸钙或者高岭土)混合,或者作为软胶囊存在,其中将活性成分与水或者油类介质(例如花生油、液体石蜡或者橄榄油)混合。

[0081] 含水混悬剂含有与适合制造含水混悬剂的赋形剂混合的活性物质。所述赋形剂为助悬剂,例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍树胶和阿拉伯树胶;分散或者润湿剂可以是天然存在的磷脂,例如卵磷脂或者氧化烯与脂肪酸的缩合产物(例如聚氧乙烯硬脂酸盐)或者氧化烯与长链脂族醇的缩合产

物（例如十七烯-氧基鲸蜡醇）或者氧化乙烯与衍生于脂肪酸的偏酯和己糖醇的缩合产物（比如聚氧乙烯山梨醇单油酸酯）或者氧化乙烯与衍生于脂肪酸的偏酯和己糖醇酸酐的缩合产物（例如聚乙烯去水山梨糖醇单油酸酯）。所述水混悬剂还可以含有一种或者多种防腐剂，比如对羟基苯甲酸乙酯或者对羟基苯甲酸酯正丙酯；一种或者多种着色剂；一种或者多种增香剂；和一种或者多种甜味剂，比如蔗糖或者糖精。

[0082] 油混悬剂可以通过将活性成分悬浮在植物油（例如花生油、橄榄油、芝麻油或者椰子油）或者悬浮在矿物油（比如液体石蜡）中得到制备。所述油混悬剂可以含有增稠剂，例如蜂蜡、硬石蜡或者鲸蜡醇。可以将比如如上所列举的甜味剂和增香剂加入其中，从而提供可口的口服制剂。这些组合物可以通过加入抗氧化剂（比如抗坏血酸）进行保存。

[0083] 适用于通过加入水制备含水悬剂的可分散性粉剂和粒剂提供了与分散剂或者润湿剂、助悬剂和一种或者多种防腐剂混合的活性成分。适宜的分散剂或者润湿剂和助悬剂的例证如上所述。还可以存在其它赋形剂，比如甜味剂、调味剂和着色剂。

[0084] 本发明的药物组合物还可以为水包油乳化剂的形式。所述油相可以为植物油（比如橄榄油或者花生油）、矿物油（比如液体石蜡）或者它们的混合物。适宜的乳化剂可以是天然存在的树胶，例如阿拉伯树胶或者黄蓍树胶；天然存在的磷脂，例如大豆磷脂、卵磷脂；和由脂肪酸和己糖醇、酸酐衍生得到的酯或者偏酯，例如去水山梨糖醇单油酸酯；和所述偏酯与氧化乙烯的缩合产物，例如聚氧乙烯去水山梨糖醇单油酸酯。所述乳剂还可以含有甜味剂和增香剂。

[0085] 糖浆剂和酏剂可以用甜味剂（比如甘油、丙二醇、山梨醇或者蔗糖）进行配制。所述制剂还可以含有缓和剂、防腐剂、调味剂和着色剂。

[0086] 本发明化合物还可以为用于直肠或者阴道给药药物的栓剂形式。这些组合物可以通过将药物与在常温下为固体但是在直肠或者阴道温度下为固体并且由此将在直肠或者阴道中融化从而释放药物的适宜无刺激性赋形剂混合得到制备。所述物质包括可可脂和聚乙二醇。

[0087] 本发明化合物的药物组合物可以为无菌可注射含水混悬剂或者无菌可注射油质混悬剂。所述混悬剂可以利用上述的适宜分散剂或者润湿剂和助悬剂根据本领域已知的方法进行配制。所述可注射的无菌制剂还可以为在无毒的胃肠外可接受的稀释剂或者溶剂中的无菌可注射溶液或者悬浮液，例如为 1,3-丁二醇溶液。在可接受的赋形剂和溶剂中，可以使用的为水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。此外，通常将无菌、固定油类用作溶剂或者悬浮介质。基于上述目的，任何无味的固定油都可以使用，包括合成单或者甘油二酯。此外，在可注射制剂中可以应用比如油酸的脂肪酸。

[0088] 本发明化合物还可以利用本领域熟练技术人员已知的方法经皮给药（参见，例如：Chien；“transdermal Controlled Systemic Medications”；Marcel Dekker, Inc.；1987. Lipp 等人，WO 94/04157, 3Mar94）。

[0089] 通式 I 化合物可以在无菌介质中胃肠外给药。取决于使用的载体和浓度，所述药物可以悬浮或者溶解在载体中。有利地，可以将比如局部麻醉剂、防腐剂和缓冲剂的助剂溶解在载体中。

[0090] 对于给药非人类动物，还可以将组合物添加到动物饲料或者饮水中。合意地配制这些动物饲料和饮水组合物，从而使得动物连同其饮食一起服用适当量的组合物。还

可以合意地使组合物以加入到饲料或者引用水中的预混料的形式存在。

[0091] 对于所有使用在此公开的式 I 化合物的治疗制度,每日口服剂量制度将优选为 0.01 ~ 200mg/Kg 总体重。通过注射,包括静脉内、肌内、皮下和胃肠外注射和利用输注工艺给药的每日剂量将优选为 0.01 ~ 200mg/Kg 总体重。每日直肠给药方案将优选为 0.01 ~ 200mg/Kg 总体重。每日阴道给药方案将优选为 0.01 ~ 200mg/Kg 总体重。每日局部剂量给药方案将优选为 0.01 ~ 200mg,每日给药 1 ~ 4 次。优选透皮浓度是保持 0.01 ~ 200mg/Kg 的日剂量所需的浓度。每日吸入给药方案将优选为 0.01 ~ 200mg/Kg 总体重。

[0092] 然而,应当理解,对于任何具体患者的具体剂量水平将取决于多种因素,包括:使用的具体化合物的活性、年龄、体重、一般健康、性别、饮食、给药次数、给药途径和排泄速率、药物联用和经受治疗的具体疾病的严重程度。本发明的优选化合物将具有某些药理学性能。所述性能包括但不限于口服生物利用度、低毒性、低血清蛋白结合和合意的体外和体内半衰期。

[0093] 测定可以用于预测这些合意的药理学性能。用于预测生物利用度的测定包括运送通过人类肠细胞单层,包括 Caco-2 细胞单层。对培养肝细胞的毒性可以用于预测化合物的毒性。在人类中化合物的血脑渗透屏障可以用于预测在静脉内给药化合物的试验动物中的化合物的脑水平。

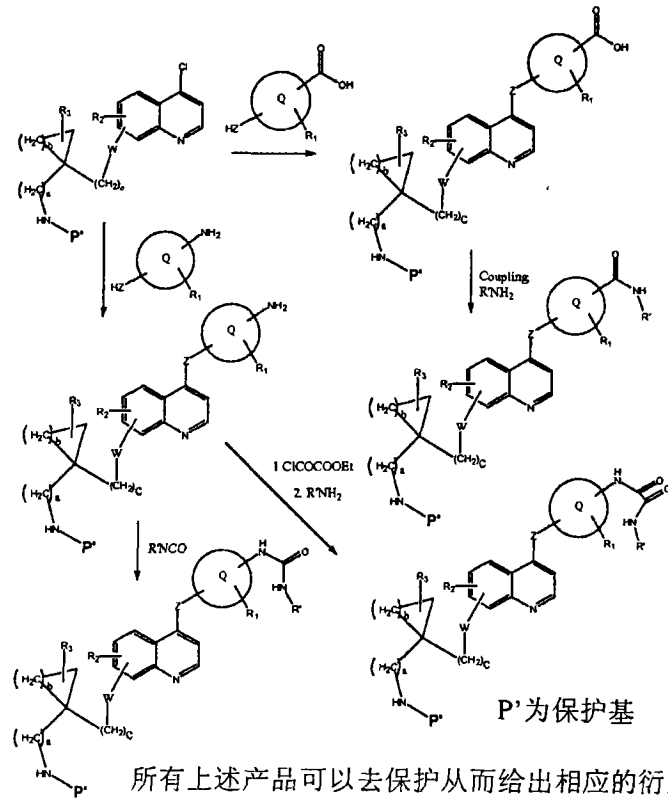
[0094] 血清蛋白结合可以根据白蛋白结合测定进行预测。所述测定描述在 Oravcova 等人的综述中 (Journal of Chromatography B(1996) volume 677, pages1-27)。

[0095] 化合物的半衰期与化合物的剂量给药频率成反比。化合物的体外半衰期可以根据如 Kuhnz 和 Gieschen 所述的微粒体半衰期测定 (Drug Metabolism and Disposition, (1998) volume 26, pages 1120-1127) 进行预测。

[0096] 制备本发明化合物的代表性例证说明给出于方案 I- 方案 VI 中。本领域熟练技术人员应当认可,为了生产本发明包括的化合物,原料可以变化和可以使用另外的步骤。

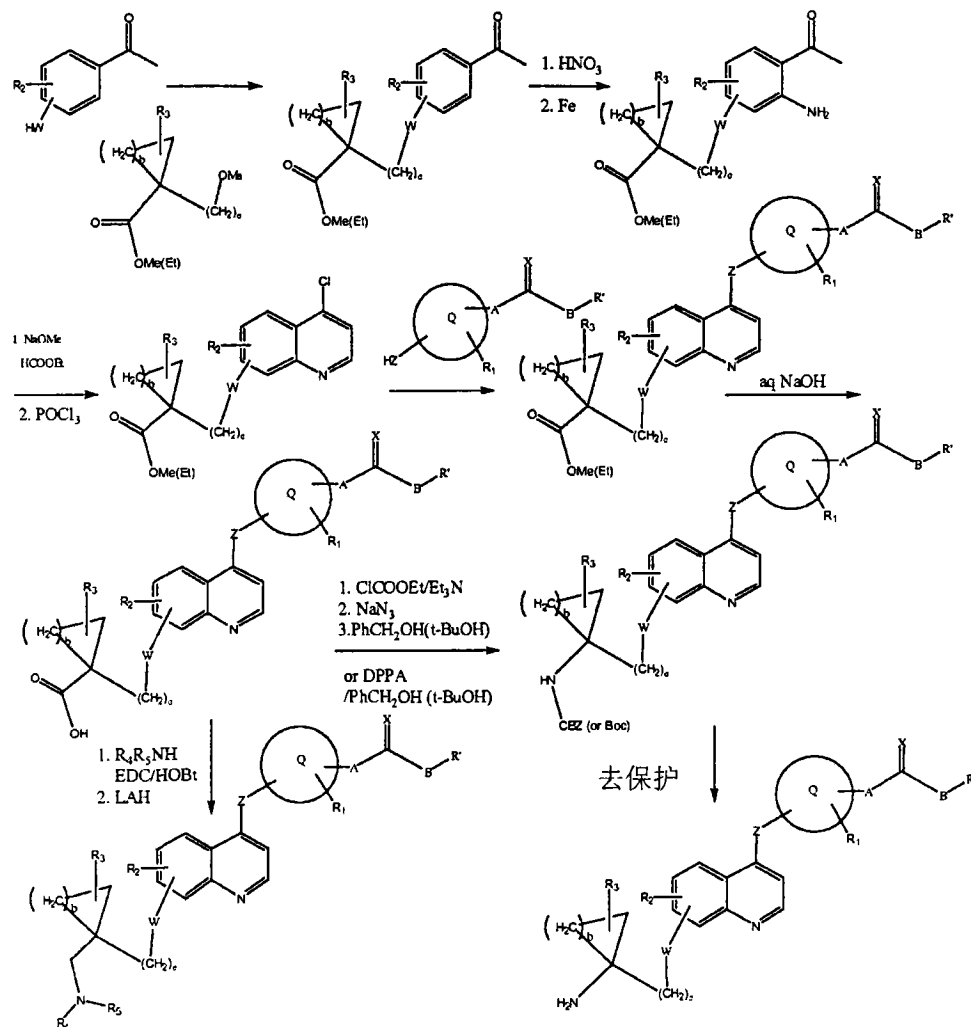
[0097] 方案 I

[0098]



[0107] 方案 VI

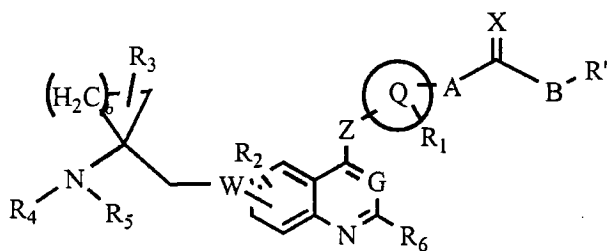
[0108]



[0109] 喹啉啉构架衍生物可以根据如上所述的化学过程类似地制备。

[0110] 以下式 II 的实施例,但不限于这些,可以根据方案 I- 方案 VI 中所述的方法类似地制备。

[0111]



[0112] 式 II

[0113] 其中

[0114] A 选自直接键或者 $-N(R')$ -;

[0115] B 选自直接键、 $-N(R')$ -、 $-C(=X)$ - 或者 $-C(=X)-N(R')$ -;

[0116] X 选自 O 或者 S; R' 选自 H、卤素、卤代低级烷基、低级烷基、芳基或者杂环基;

[0117] W 和 Z 各自独立地选自 O 或者 N-R;

[0118] G 选自 C-R 或者 N;

[0119] R₁、R₂ 和 R₃ 各自独立地选自 H、卤素、卤代低级烷基、低级烷基、羟基、低级烷氧基;

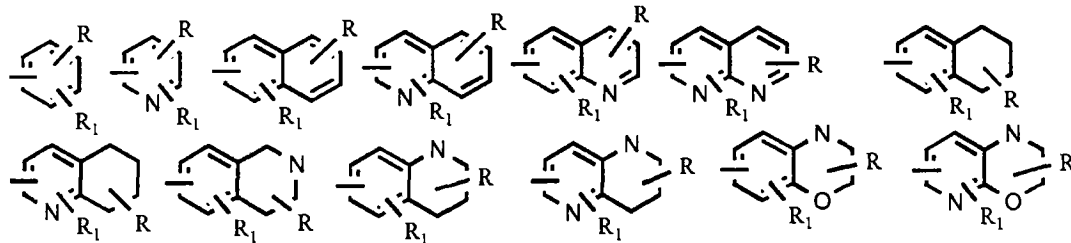
[0120] R_4 和 R_5 各自独立地选自 H、卤素、卤代低级烷基、低级烷基、羟基、低级烷氧基、低级烷氧基烷氧基、低级烯基、低级炔基、低级烷基 $-OC(=O)-$ 、芳基 $-OC(=O)-$ 、芳基低级烯基 $-OC(=O)-$ 、低级烷基 $-C(=O)-$ 、芳基 $-C(=O)-$ 或者芳基低级烯基 $-C(=O)-$ ；

[0121] R_6 为 H 或者 F；

[0122] b 选自 1、2 或者 3；

[0123] 环 Q 选自以下基团：

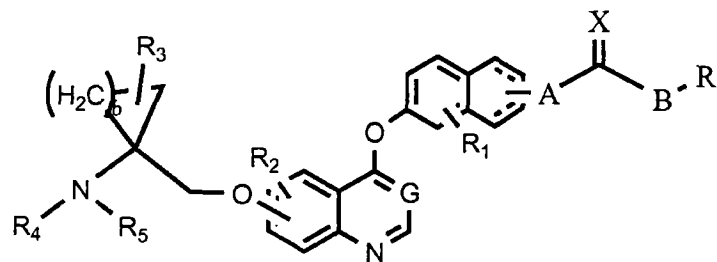
[0124]



[0125] 或者其药学上可接受的盐。

[0126] 以下式 III 的实施例，但不限于这些，还可以根据方案 I- 方案 VI 中所述的方法类似地制备。

[0127]



[0128] 式 III

[0129] 其中

[0130] A 选自直接键或者 $-N(R')$ ；

[0131] B 选自 $-N(R')$ 、 $-C(=X)-$ 或者 $-C(=X)N(R')$ ；

[0132] R' 选自 H、卤素、卤代低级烷基、低级烷基、芳基或者杂环基；

[0133] X 选自 O 或者 S

[0134] G 选自 C-R 或者 N；

[0135] R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地选自 H、卤素、卤代低级烷基、低级烷基、羟基、低级烷氧基；

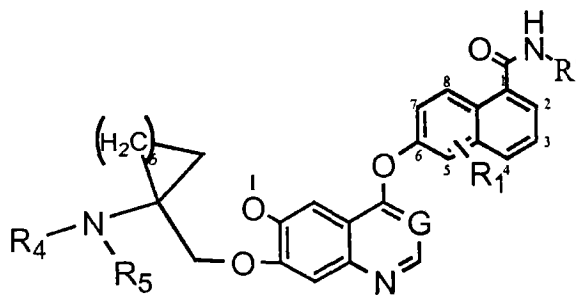
[0136] R_4 和 R_5 各自独立地选自 H、卤素、卤代低级烷基、低级烷基、羟基、低级烷氧基、低级烷氧基烷氧基、低级烯基、低级炔基、低级烷基 $-OC(=O)-$ 、芳基 $-OC(=O)-$ 、芳基低级烯基 $-OC(=O)-$ 、低级烷基 $-C(=O)-$ 、芳基 $-C(=O)-$ 或者芳基低级烯基 $-C(=O)-$ ；

[0137] b 选自 1、2 或者 3；

[0138] 或者其药学上可接受的盐。

[0139] 以下式 IV 的实施例，但不限于这些，还可以根据方案 I- 方案 V 中所述的方法类似地制备。

[0140]



[0141] 式 IV

[0142] 其中


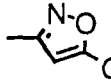
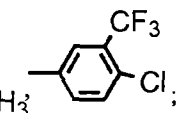
[0143] R_1 选自 H 或者 5-F；

[0144] R_4 为 H 或者 CH_3 ；

[0145] R_5 选自 H、 CH_3 、 CH_3CO- 、 $Bz10CO-$ 或者 $t-BuOCO-$ ；

[0146] b 选自 1、2 或者 3；

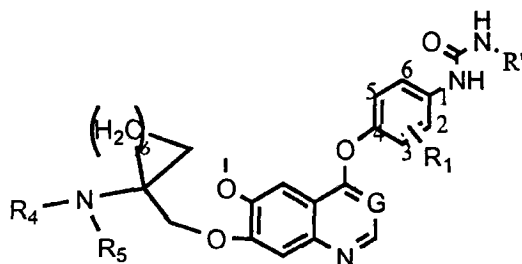
[0147] G 为 CH 或者 N；

[0148] R' 选自以下基团： H 、 CH_3 、, , ；

[0149] 或者其药学上可接受的盐。

[0150] 以下式 V 的实施例，但不限于这些，还可以根据方案 I- 方案 VI 中所述的方法类似地制备。

[0151]



[0152] 式 V

[0153] 其中


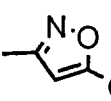
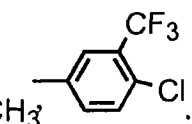
[0154] R_1 选自 H、3-F 或者 2-Cl；

[0155] R_4 为 H 或者 CH_3 ；

[0156] R_5 选自 H、 CH_3 、 CH_3CO- 、 $Bz10CO-$ 或者 $t-BuOCO-$ ；

[0157] b 选自 1、2 或者 3；

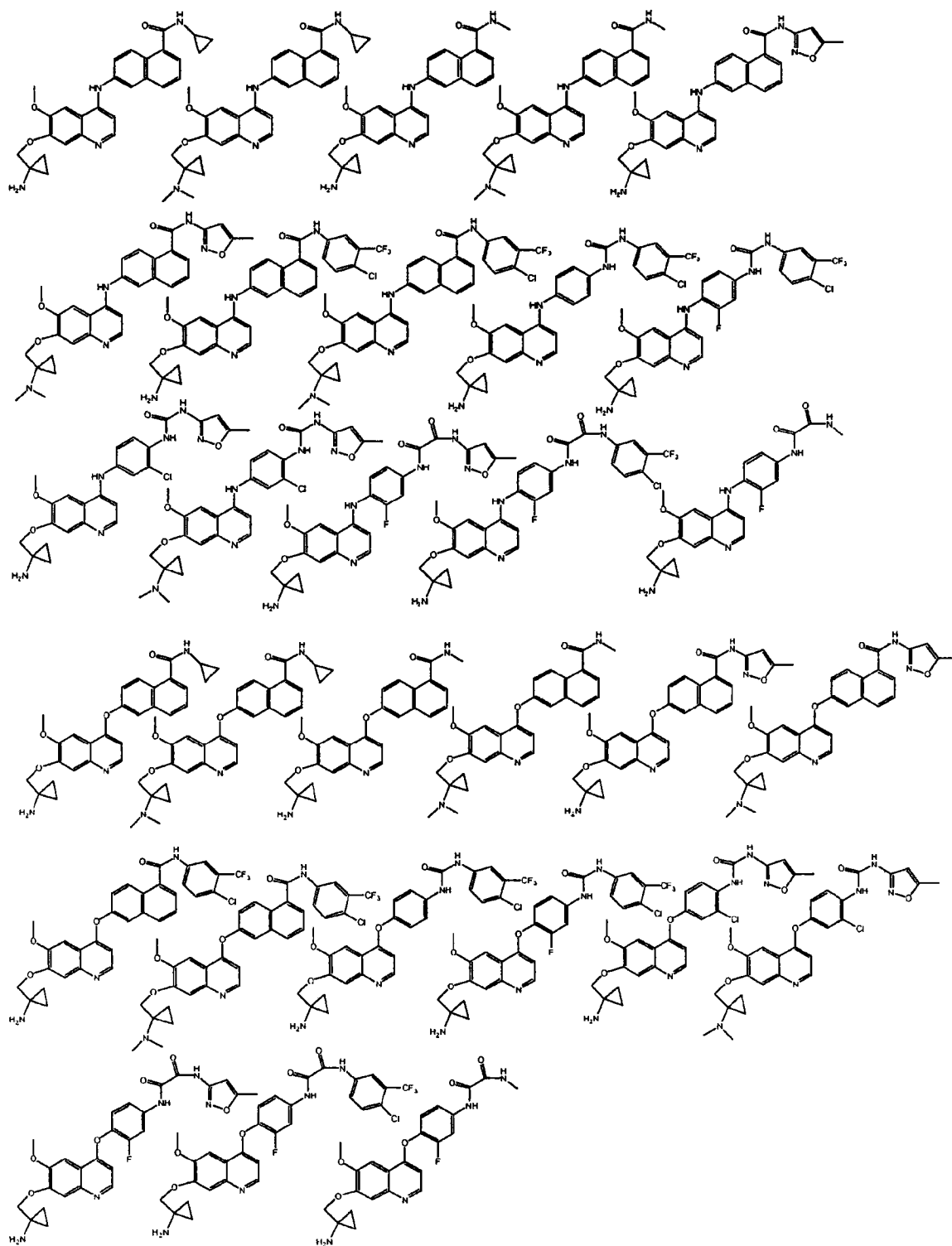
[0158] G 为 CH 或者 N；

[0159] R' 选自以下基团： H 、 CH_3 、, , ；

[0160] 或者其药学上可接受的盐。

[0161] 以下实施例，但不限于这些，还可以根据方案 I- 方案 VI 中所述的方法类似地制备。

[0162]



[0163] 或者其药学上可接受的盐。

[0164] 在一些情形中,可能需要对某些活性官能团进行保护以实现一些以上转化。通常,所述保护基的需要对于有机合成领域的熟练技术人员是显而易见的,以及连接和除去所述基团所需的条件同样是显而易见的。本领域熟练技术人员应当认可,在某些情形中,将需要使用不同的溶剂或者试剂以实现一些以上转化。

[0165] 在本申请中,所有论文和参考文献(包括专利)的公开内容全部在此引入作为参考。

[0166] 本发明进一步通过以下实施例进行说明,不应当认为其在范围和精神上将本发明限于其中所述的具体方法。

[0167] 原料和多种中间体可以由商业来源获得、由市售有机化合物制备或者利用熟知的合成方法制备。

[0168] 制备本发明中间体的代表性方法在以下描述于实施例中。

[0169] 使用以下缩略语和其它全部以标准化学式表示。

[0170] EtOH:乙醇, MeOH:甲醇, RT:室温, DMA:N, N-二甲基乙酰胺, DIPEA:二异丙基乙胺, DCM:二氯甲烷, DMF:N, N-二甲基甲酰胺, DMAP:二甲基氨基吡啶, EtOAc:乙酸乙酯, HOBT:1-羟基苯并三唑水合物, EDC:1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐, MsCl:甲磺酰氯, eq:当量, g:克, mg:毫克, ml:毫升, μ l:微升

[0171] 实施例 1

[0172] 1-((6-甲氧基-4-(5-(甲基氨基甲酰基)萘-2-基氧基)喹啉-7-基氧基)甲基)环丙基氨基甲酸苄酯

[0173] 方法 A:

[0174] 将 6-羟基-1-萘甲酸(1g)与乙酸酐(5ml)和硫酸(5滴)混合。将混合物回流 3 小时并且在室温下冷却 10 分钟,然后使其与水(15ml)混合。过滤固体和用水与冷 MeOH 洗涤,从而给出为 6-乙酰氧基-1-萘甲酸(900mg)的产品,在 DCM(25ml)中将其与 EDC(1.5 当量)、HOBT(1 当量)、MeNH₂·HCl(2.5 当量,盐酸甲胺)和 DIPEA(2.5 当量)混合。在室温下将反应搅拌过夜和用 NaHCO₃ 溶液洗涤,进行干燥。对溶液进行蒸发,和在 MeOH(10ml)中与 15% KOH(2ml)混合,进一步在室温下搅拌 30 分钟。将溶剂蒸发和所得残余物用 2N HCl 调节至弱酸性,过滤固体和用水洗涤两次,用冷 MeOH 洗涤,从而给出 6-羟基-N-甲基-1-萘甲酰胺(720mg)。

[0175] 使 7-苄氧基-6-甲氧基-喹啉-4-醇(W02006108059)(1g)与 POCl₃(8ml)回流 3 小时。对反应进行蒸发和将其溶于 DCM(80ml)中,用冰水洗涤,随后用盐水洗涤。所得有机层用 Na₂SO₄ 干燥和将其蒸干,从而给出为 4-氯-7-苄氧基-6-甲氧基-喹啉的暗黄色固体,在二氧己环(40ml)中将其与 6-羟基-N-甲基-1-萘甲酰胺(600mg)、DMAP(1.5eq)混合。将反应回流三天,和用 EtOAc、水稀释,并且用 EtOAc 提取三次。合并的有机层用水、盐水洗涤,并且进行干燥。对溶液进行蒸发和用硅胶柱进行纯化,从而给出 6-(7-(苄氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-N-甲基-1-萘甲酰胺(210mg)。在 EtOH(20ml)中将该产品与 Pd/C(120mg, 10%)、HCONH₂(210mg)混合。将混合物回流 1 小时,进行蒸发,然后将其与水(2ml)混合。过滤固体和用水洗涤两次,用冷 MeOH 洗涤,从而给出 6-(7-羟基-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-N-甲基-1-萘甲酰胺,不需进一步纯化即可用于下一步骤。

[0176] 将 N-CBZ-氨基-1-(羟甲基)环丙烷(根据 JMC 31, 2004, 1998 类似地制备)(250mg)溶于 DCM(25ml)与 DIPEA(250l)中,并且在 0°C 下搅拌 15 分钟。向反应中加入 MsCl(1.1eq),并且将其搅拌 30 分钟。反应用 NaHCO₃ 溶液、水、盐水洗涤,和用 Na₂SO₄ 干燥。对溶液进行蒸发,从而给出为灰白色固体的 N-CBZ-氨基-1-(甲磺酰基氧基甲基)环丙烷。在 DMA(4ml)中将该固体与以上 6-(7-羟基-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-N-甲基-1-萘

甲酰胺和 Cs_2CO_3 (250mg) 混合。在 100°C 下将反应加热 10 小时, 与 EtOAc 和水混合, 然后过滤, 进一步用 EtOAc 提取。对合并的有机层进行蒸发, 和用硅胶柱进行纯化, 从而给出标题产品。Mass : (M+1), 578

[0177] 方法 B :

[0178] 在 DMSO (11ml) 中, 将 4- 氯 -7- 苄氧基 -6- 甲氧基 - 喹啉 (3g) 与 6- 羟基 -1- 萘甲酸 (2g) 和 KOH (2.5g) 混合。在 130°C 下将混合物加热 5 小时, 和冷却至室温。然后, 将反应缓缓倾倒入搅拌的水 (60ml) 溶液中, 从而给出沉淀, 过滤, 给出 6-(7-(苄氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-1-萘甲酸 (2.8g)。在 DCM (80ml) 中, 将该产品与 $\text{MeNH}_2 \cdot \text{HCl}$ (2g)、EDC (3.3g)、HOBt (2g) 和 DIPEA (4ml) 混合。在室温下将反应搅拌过夜和用 NaHCO_3 溶液洗涤, 进行干燥。对溶液进行蒸发和用硅胶柱进行纯化, 从而给出 6-(7-(苄氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-N-甲基-1-萘甲酰胺。然后, 标题化合物根据与方法 A 中所述相同的方法进行制备。方法 C :

[0179] 在 MeOH (40ml) / 水 (4ml) 中, 将 1,1- 环丙烷二羧酸二甲酯 (5ml) 与 NaOH (1.4g) 混合。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 并且将溶剂蒸发。向所得残余物中加入醚 (50ml)、水 (50ml) 并且提取一次。所述水层用 6N HCl 酸化和用醚提取三次, 合并的有机层用盐水洗涤、进行干燥和蒸发, 从而给出 1-(甲氧羰基) 环丙烷羧酸 (4g)。

[0180] 在 THF 中将上述产品与 DIPEA (1.2 当量) 混合和在 0°C 下搅拌 10 分钟, 向反应中缓缓加入氯甲酸乙酯 (1 当量), 和在 0°C ~ 室温下进一步搅拌 1.5 小时。向冷却至 0°C 的反应中缓缓加入 NaBH_4 (1.5 当量), 随后加入 MeOH (2 当量), 和在 0°C ~ 室温下搅拌 2 小时。反应用 EtOAc、水稀释, 并且用 EtOAc 提取三次。合并的有机层用水、盐水洗涤, 并且进行干燥。对溶液进行蒸发和用硅胶柱进行纯化, 从而给出 1-(羟甲基) 环丙烷羧酸甲酯 (2.5g)。

[0181] 将以上产品溶于 DCM (40ml) 与 DIPEA (4ml) 中, 并且在 0°C 下搅拌 15 分钟。向反应中加入 MsCl (1.1eq), 并且将其搅拌 30 分钟。反应用饱和 NaHCO_3 溶液、水、盐水洗涤, 并且用 Na_2SO_4 干燥。对溶液进行蒸发和在 DMF (20ml) 中使其与 4- 羟基 -3- 甲氧基 - 苯乙酮 (0.9 当量) 和 K_2CO_3 (1.5 当量) 混合。在 100°C 下将反应加热 6 小时, 和用 EtOAc、水稀释, 并且用 EtOAc 提取三次。合并的有机层用水、盐水洗涤并且进行干燥, 进一步进行蒸发, 从而给出 1-((4-乙酰基-2-甲氧基苯氧基) 甲基) 环丙烷羧酸甲酯 (1.8g)。将该产品溶于乙酸 (5ml) 中和在室温下进行搅拌, 向反应中非常缓慢地加入硝酸 (8ml, 60%) 和在室温下搅拌 1 小时。将反应倾倒入冰水中, 并且用 EtOAc 提取三次。合并的有机层用水、盐水洗涤, 并且进行干燥。

[0182] 对溶液进行蒸发和在 EtOH/ H_2O (80ml, 9/1) 中, 将其与铁粉 (1.5g) 和 NH_4Cl (150mg) 混合。使反应回流 3 小时, 滤过硅藻土和随后进行蒸发。将所得残余物与 EtOAc/ H_2O 混合, 并且用 EtOAc 提取三次。合并的有机层用水、盐水洗涤, 并且进行干燥。对溶液进行蒸发和用硅胶柱进行纯化, 从而给出 1-((5-氨基-4-乙酰基-2-甲氧基苯氧基) 甲基)-环丙烷羧酸甲酯 (1g)。

[0183] 在乙二醇二甲醚 (30ml) 中将以上产品与新鲜制备的 NaOMe (2 当量) 混合, 并且在室温下搅拌 1 小时。向混合物中加入 HCOOEt (3 当量), 反应在室温下搅拌过夜和用 6N HCl 中和。反应与硅胶一起蒸发至干燥和在硅胶柱上进行纯化, 用 DCM/MeOH 作为洗脱液, 从而给出 1-((4-羟基-6-甲氧基喹啉-7-基氧基) 甲基) 环丙烷羧酸甲酯 (600mg)。将该产品

与 POCl_3 (4ml) 一起回流 3 小时和进行蒸发, 然后将其溶于 DCM 中。溶液用冰水随后用盐水洗涤。有机层用 Na_2SO_4 干燥和进行蒸发, 从而给出 1-((4-氯-6-甲氧基喹啉-7-基氧基)甲基)环丙烷羧酸甲酯 (500mg)。

[0184] 在二氧己环 (20ml) 中, 将以上产品与 DMAP (1.5 当量)、6-羟基-N-甲基-1-萘甲酰胺 (300mg) 混合。将反应回流三天, 和用 EtOAc、水稀释, 并且用 EtOAc 提取三次。合并的有机层用水、盐水洗涤, 和进行干燥。对溶液进行蒸发和用硅胶柱进行纯化, 从而给出 1-((6-甲氧基-4-(5-(甲基氨基甲酰基)萘-2-基氧基)喹啉-7-基氧基)甲基)-环丙烷羧酸甲酯 (200mg)。在 MeOH (15ml) 将该产品与 15% NaOH (3 当量) 混合, 并且将其回流 30 分钟。反应进行蒸发和调节 $\text{PH} = 6$, 然后用 EtOAc、水稀释, 和用 EtOAc 提取三次。合并的有机层用水、盐水洗涤, 进行干燥和蒸发, 从而给出 1-((6-甲氧基-4-(5-(甲基氨基甲酰基)萘-2-基氧基)喹啉-7-基氧基)甲基)-环丙烷羧酸 (120mg)。

[0185] 在 0°C 下, 将以上产品与 DIPEA (0.3ml) 混合在丙酮 (5ml) 中。向反应中缓缓加入 $\text{ClCOOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (100l), 和在 $0^\circ\text{C} \sim$ 室温下搅拌 2 小时。将 NaN_3 (0.2g) / H_2O (0.5ml) 加入到上述反应中, 并且将其搅拌 30 分钟。反应用 EtOAc、水稀释, 并且用 EtOAc 提取三次。合并的有机层用水、盐水洗涤, 进行干燥和蒸发, 无需进一步纯化。在甲苯 (10ml) 中将所得残余物与苄醇 (150l) 混合, 并且将其回流 1.5 小时。对反应进行蒸发, 和用硅胶柱进行纯化, 从而给出标题产品。Mass : (M+1), 578

[0186] 实施例 2

[0187] 1-((4-(5-(环丙基氨基甲酰基)萘-2-基氧基)-6-甲氧基喹啉-7-基氧基)甲基)-环丙基氨基甲酸苄酯

[0188] 标题化合物通过与实施例 1 类似的方式制备, 使用环丙胺而不是盐酸甲胺。Mass : (M+1), 604

[0189] 实施例 3

[0190] 6-(7-((1-氨基环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-N-甲基-1-萘甲酰胺

[0191] 在 EtOH (30ml) 中将实施例 1 的产品 (100mg) 与 Pd/C (10%, 40mg) 混合, 并且在 50psi 下氢化 12 小时。将反应滤过硅藻土和进行蒸发, 从而给出标题产品。Mass : (M+1), 444

[0192] 将实施例 1 的产品 (100mg) 与乙酸 (1ml) 和 33% HBr / 乙酸 (0.6ml) 混合。在室温下将反应搅拌 1 小时, 用 EtOAc / H_2O 稀释和然后用 Na_2CO_3 进行碱化。对有机层进行干燥、蒸发, 和用硅胶柱进行纯化, 从而给出标题产品。Mass : (M+1), 444

[0193] 实施例 4

[0194] 6-(7-((1-(二甲基氨基)环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-N-甲基-1-萘甲酰胺

[0195] 在 DCM (5ml) 中, 将实施例 3 的产品 (60mg) 与 HCHO (30l, 在 H_2O 中 37%)、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2 当量) 混合, 并且在室温下搅拌 3 小时。对反应进行蒸发, 和用硅胶柱进行纯化, 从而给出标题产品。Mass : (M+1), 472

[0196] 实施例 5

[0197] 6-(7-((1-氨基环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-N-环丙基-1-萘

甲酰胺

[0198] 标题化合物通过类似于实施例 3 的方法由实施例 2 的化合物开始进行制备。Mass : (M+1), 470

[0199] 实施例 6

[0200] N-环丙基-6-(7-((1-(二甲基氨基)环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-1-萘甲酰胺

[0201] 标题化合物通过类似于实施例 4 的方法由实施例 5 的化合物开始进行制备。Mass : (M+1), 498

[0202] 实施例 7

[0203] 6-(7-((1-氨基环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-N-(5-甲基异恶唑-3-基)-1-萘甲酰胺

[0204] 将 6-乙酰氧基-1-萘甲酸 (200mg, 得自于实施例 1) 与 DIPEA (1.2 当量) 在 THF 中混合和在 0°C 下搅拌 10 分钟, 向反应中缓缓加入氯甲酸乙酯 (1 当量) 和在 0°C~室温下进一步搅拌 1.5 小时。向反应中加入 DIPEA (1.2 当量) 和 3-氨基-5-甲基异恶唑 (1.2 当量), 将反应在室温下搅拌 12 小时和与 EtOAc/H₂O 混合, 进一步用 EtOAc 提取和进行干燥。对溶液进行蒸发, 和在 MeOH (10ml) 中与 15% KOH (2ml) 混合, 进一步在室温下搅拌 30 分钟。将溶剂蒸发和所得残余物用 2N HCl 调节至弱酸性, 过滤固体和用水洗涤两次, 用冷 MeOH 洗涤, 从而给出 6-羟基-N-(5-甲基异恶唑-3-基)-1-萘甲酰胺 (90mg)。

[0205] 然后, 标题化合物通过类似于实施例 1、实施例 3 的方式, 通过使用 6-羟基-N-(5-甲基异恶唑-3-基)-1-萘甲酰胺进行制备。Mass : (M+1), 511

[0206] 实施例 8

[0207] 6-(7-((1-(二甲基氨基)环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-N-(5-甲基异恶唑-3-基)-1-萘甲酰胺

[0208] 标题化合物通过类似于实施例 4 的方法由实施例 7 的化合物开始进行制备。Mass : (M+1), 539

[0209] 实施例 9

[0210] 6-(7-((1-氨基环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-N-(3-甲基异恶唑-5-基)-1-萘甲酰胺

[0211] 标题化合物通过与实施例 7 类似的方式, 使用 5-氨基-3-甲基异恶唑而不是 3-氨基-5-甲基异恶唑进行制备。Mass : (M+1), 511

[0212] 实施例 10

[0213] 6-(7-((1-(二甲基氨基)环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-N-(3-甲基异恶唑-5-基)-1-萘甲酰胺

[0214] 标题化合物通过类似于实施例 4 的方法由实施例 9 的化合物开始进行制备。Mass : (M+1), 539

[0215] 实施例 11

[0216] 6-(7-((1-氨基环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-N-(4-氯-3-(三氟甲基)-苯基)-1-萘甲酰胺

[0217] 标题化合物通过与实施例 7 类似的方式, 使用 3-三氟甲基-4-氯苯胺而不是 3-氨

基-5-甲基异恶唑进行制备。Mass : (M+1), 608

[0218] 实施例 12

[0219] N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-6-(7-((1-(二甲基氨基)环丙基)甲氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基)-1-萘甲酰胺

[0220] 标题化合物通过类似于实施例 4 的方法由实施例 11 的化合物开始进行制备。Mass : (M+1), 636

[0221] 实施例 13

[0222] 6-(7-((1-(环丙基甲基氨基)环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-N-甲基-1-萘甲酰胺

[0223] 在 EtOH(8ml) 中, 将实施例 3 的化合物 (100mg) 与环丙烷甲醛 (2 当量) 回流 4 小时。向反应中加入 NaBH₄ (2.2 当量), 将反应回流 20 分钟并且进行蒸发。所得残余物用硅胶柱进行纯化, 从而给出标题产品 (40mg)。Mass : (M+1), 498

[0224] 实施例 14

[0225] 6-(7-((1-((环丙基甲基)(甲基)氨基)环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-N-甲基-1-萘甲酰胺

[0226] 将实施例 13 的化合物 (40mg) 与 HCHO (2 当量, 在 H₂O 中 37%)、NaBH(OAc)₃ (2 当量) 混合在 DCM (5ml) 中, 并且在室温下搅拌 3 小时。反应进行蒸发和用硅胶柱进行纯化, 从而给出标题产品 (20mg)。Mass : (M+1), 512

[0227] 实施例 15

[0228] N-环丙基-6-(7-((1-(环丙基甲基氨基)环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-1-萘甲酰胺

[0229] 标题化合物通过类似于实施例 13 的方法由实施例 5 的化合物开始进行制备。Mass : (M+1), 524

[0230] 实施例 16

[0231] N-环丙基-6-(7-((1-((环丙基甲基)(甲基)氨基)环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-1-萘甲酰胺

[0232] 标题化合物通过类似于实施例 14 的方法由实施例 15 的化合物开始进行制备。Mass : (M+1), 538

[0233] 实施例 17

[0234] N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-6-(7-((1-(环丙基甲基氨基)环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-1-萘甲酰胺

[0235] 标题化合物通过类似于实施例 13 的方法由实施例 11 的化合物开始进行制备。Mass : (M+1), 662

[0236] 实施例 18

[0237] N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-6-(7-((1-((环丙基甲基)(甲基)氨基)环丙基)-甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-1-萘甲酰胺

[0238] 标题化合物通过类似于实施例 14 的方法由实施例 17 的化合物开始进行制备。Mass : (M+1), 676

[0239] 实施例 19

[0240] 6-(7-((1-(环丙基甲基氨基)环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-N-(5-甲基异恶唑-3-基)-1-萘甲酰胺

[0241] 标题化合物通过类似于实施例 13 的方法由实施例 7 的化合物开始进行制备。
Mass : (M+1), 565

[0242] 实施例 20

[0243] 6-(7-((1-((环丙基甲基)(甲基)氨基)环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-N-(5-甲基异恶唑-3-基)-1-萘甲酰胺

[0244] 标题化合物通过类似于实施例 14 的方法由实施例 19 的化合物开始进行制备。
Mass : (M+1), 579

[0245] 实施例 21

[0246] 1-(4-(7-((1-氨基环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)脲

[0247] 在乙腈/DMF (20ml, 1/1) 中, 将 1-((4-羟基-6-甲氧基喹啉-7-基氧基)甲基)环丙烷羧酸甲酯 (600mg, 得自于实施例 1) 与 Cs₂CO₃ (2 当量) 和 1,2-二氟-4-硝基苯 (1.2 当量) 混合。在 60°C 下将反应加热 1 小时, 并用 EtOAc/H₂O 稀释, 然后用 EtOAc 提取三次。对合并的有机层进行干燥、蒸发和用硅胶柱进行纯化, 从而给出 1-((4-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-6-甲氧基喹啉-7-基氧基)甲基)环丙烷羧酸甲酯 (300mg)。在 EtOH/H₂O (20ml, 9/1) 中, 将该产品与铁粉 (300mg) 和 NH₄Cl (30mg) 混合。使反应回流 3 小时, 滤过硅藻土和随后进行蒸发。将所得残余物与 EtOAc/H₂O 混合, 并且用 EtOAc 提取三次。合并的有机层用水、盐水洗涤, 并且进行干燥。对溶液进行蒸发和用硅胶柱进行纯化, 从而给出 1-((4-(2-氟-4-氨基-苯氧基)-6-甲氧基喹啉-7-基氧基)甲基)环丙烷羧酸甲酯 (150mg)。

[0248] 将以上产品与 DIPEA (1.5 当量) 混合在 DCM (10ml) 中, 并且冷却至 0°C。在 0°C 下, 向反应中加入三光气 (0.5 当量) 和搅拌 1 小时。然后, 向反应中加入 DIPEA (1.5 当量) 和 3-三氟甲基-4-氯苯胺 (1.1 当量), 在室温下进一步搅拌 4 小时和进行蒸发。用硅胶柱进行纯化, 从而给出 1-((4-(4-(3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)脲基)-2-氟苯氧基)-6-甲氧基喹啉-7-基氧基)甲基)环丙烷羧酸甲酯。

[0249] 然后, 标题化合物通过类似于实施例 1 中方法 C 的方式, 由以上产品开始进行制备。Mass : (M+1), 591

[0250] 实施例 22

[0251] 1-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-3-(4-(7-((1-(二甲基氨基)环丙基)甲氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)脲

[0252] 将实施例 21 的化合物 (40mg) 与 HCHO (2 当量, 在 H₂O 中 37%)、NaBH(OAc)₃ (2 当量) 混合在 DCM (5ml) 中, 并且在室温下搅拌 3 小时。反应进行蒸发和用硅胶柱进行纯化, 从而给出标题产品 (15mg)。Mass : (M+1), 619

[0253] 实施例 23

[0254] 1-(4-(7-((1-氨基环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-3-(5-甲基-异恶唑-3-基)脲

[0255] 标题化合物通过与实施例 21 类似的方式, 使用 3-三氨基-5-甲基异恶唑而不是 3-三氟甲基-4-氯苯胺进行制备。Mass : (M+1), 494

[0256] 实施例 24

[0257] 1-(4-(7-((1-(二甲基氨基)环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基)-3-(5-甲基异恶唑-3-基)脲

[0258] 标题化合物通过类似于实施例 22 的方法由实施例 23 的化合物开始进行制备。

Mass : (M+1), 522

[0259] 实施例 25

[0260] 1-(4-(7-((1-氨基环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氯苯基)-3-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)脲

[0261] 标题化合物通过与实施例 21 类似的方式,使用 1-氟-3-氯-4-硝基苯而不是 1,2-二氟-4-硝基苯进行制备。Mass : (M+1), 607

[0262] 实施例 26

[0263] 1-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-3-(2-氯-4-(7-((1-(二甲基氨基)环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基)脲

[0264] 标题化合物通过类似于实施例 22 的方法由实施例 25 的化合物开始进行制备。

Mass : (M+1), 635

[0265] 实施例 27

[0266] 1-(4-(7-((1-氨基环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氯苯基)-3-(5-甲基-异恶唑-3-基)脲

[0267] 标题化合物通过与实施例 25 类似的方式,使用 3-三氨基-5-甲基异恶唑而不是 3-三氟甲基-4-氯苯胺进行制备。Mass : (M+1), 510

[0268] 实施例 28

[0269] 1-(2-氯-4-(7-((1-(二甲基氨基)环丙基)甲氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基)-3-(5-甲基异恶唑-3-基)脲

[0270] 标题化合物通过类似于实施例 22 的方法由实施例 27 的化合物开始进行制备。

Mass : (M+1), 538

[0271] 盐的制备实施例:

[0272] 将选自实施例 3-28 的化合物 (100mg) 与 EtOAc (1ml) 混合,并且向溶液中加入 2N HCl/醚溶液 (0.5ml)。对溶液进行蒸发,从而给出为它的 HCl 盐的灰白色固体。

[0273] 其它药物可接受的盐,比如氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸;或者琥珀酸、马来酸、乙酸、富马酸、柠檬酸、酒石酸、苯甲酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、萘磺酸盐可以以类似的方式制备。它可以在更高的温度下使用 EtOH、MeOH 或者异丙醇以及其它制药学上可接受的溶剂制备。

[0274] 制剂实施例:

[0275] 以下是制剂的实施例,它们仅仅是例证性的,不能以任何方式将其视为是限制性解释。

[0276] 制剂实施例 1:

[0277] 各个胶囊含有:

[0278] 化合物实施例 21 100.0mg

[0279] (或者实施例 24,或者实施例 25,或者实施例 27,或者实施例 28)

[0280] 玉米淀粉 23.0mg

[0281]	羧甲基纤维素钙	22.5mg
[0282]	羟丙基甲基纤维素	3.0mg
[0283]	硬脂酸镁	1.5mg
[0284]		150.0mg
[0285]	制剂实施例 2 :	
[0286]	溶液含有 :	
[0287]	化合物实施例 20	1 ~ 10g
[0288]	(或者实施例 24, 或者实施例 25, 或者实施例 27, 或者实施例 28)	
[0289]	乙酸或者氢氧化钠	0.5 ~ 1g
[0290]	对羟基苯甲酸乙酯	0.1g
[0291]	净化水	88.9 ~ 98.4g
[0292]		100.0g
[0293]	制剂实施例 3 :	
[0294]	与饲料混合的粉剂含有 :	
[0295]	化合物实施例 20	1 ~ 10g
[0296]	(或者实施例 24, 或者实施例 25, 或者实施例 27, 或者实施例 28)	
[0297]	玉米淀粉	98.5 ~ 89.5g
[0298]	轻无水硅酸	0.5g
[0299]		100.0g