(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117603138 A
(43)申请公布日 2024.02.27

(21)申请号 202311131715.6

(22)申请日 2019.01.25

(30)优先权数据
62/622,702 2018.01.26 US
62/758,321 2018.11.09 US

(62)分案原申请数据
201980015066.9 2019.01.25

(71)申请人 埃克塞里艾克西斯公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 L·C·班宁 M·别伊 蒋发明 曹健雲 王勇 许维

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴

(51)Int.Cl.
C07D 215/48(2006.01)
C07D 405/12(2006.01)
C07D 498/04(2006.01)
C07D 401/12(2006.01)
C07D 413/04(2006.01)
C07F 9/60(2006.01)
C07D 401/04(2006.01)
C07D 405/04(2006.01)
A61K 31/4709(2006.01)
A61K 31/47(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)
A61K 31/5365(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 35/02(2006.01)

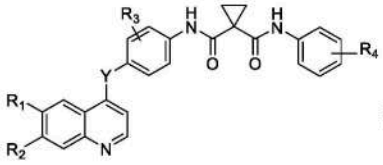
权利要求书4页 说明书214页
序列表（电子公布）

(54)发明名称

用于治疗激酶依赖性病症的化合物

(57)摘要

本发明公开了式I的化合物。



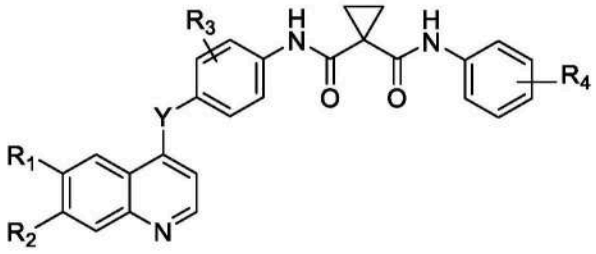
式I的化合物抑

(I)

制、调控和/或调节激酶受体，特别是与如上所述的细胞活性变化相关的Axl和Mer信号转导途径，含有这些化合物的组合物以及使用它们治疗激酶依赖性疾病和疾患的方法。本发明还提供了用于制备上述化合物的方法，以及含有这些化合物的组合物。

CN 117603138 A

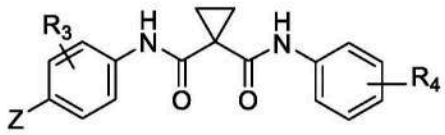
1.一种用于制备式I的化合物的方法：



I

或其药学上可接受的盐,所述方法包括：

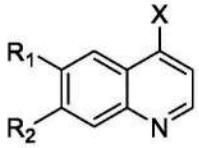
使式II的化合物：



II

其中Z选自NH_2、SH和OH；

与式III的化合物反应：



III

其中X为离去基团；

R_1选自-H、-CN、-CO-NR_5R_6、-CO_2R_7、任选取代的芳基、任选取代杂芳基、任选取代的(C_1-C_6)烷基、任选取代的(C_3-C_8)环烷基、任选取代的(C_3-C_6)杂环烷基、-$SO_2NR_8R_9$和-(SO_2)-(C_1-C_6)烷基；

其中当R_1选自-CN、-CO-NR_5R_6、-CO_2R_7、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的(C_3-C_8)环烷基、任选取代的(C_3-C_6)杂环烷基、-$SO_2NR_8R_9$和-(SO_2)-(C_1-C_6)烷基时,R_2为-H、卤代基、-NR_5R_6或任选取代的(C_1-C_6)烷氧基；

其中当R_1为-H、任选取代的(C_1-C_6)烷基或任选取代的(C_1-C_6)烷氧基时,R_2为-CO-NR_5R_6或-CO_2R_7；

或R_1和R_2与它们所连接的原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环烷基；

R_3选自-H、任选取代的(C_1-C_6)烷基、-CN和卤代基；

R_4为-H或卤代基；

 任选地被一个、两个、三个或四个独立地选自卤代基和(C_1-C_6)烷基的基团取代,其中“～～～”指示连接点；

R_5和R_6各自独立地为-H、任选取代的(C_1-C_6)烷基、或任选取代的(C_1-C_6)烷氧基；

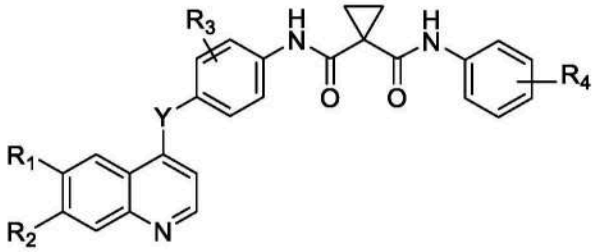
R_7为-H或任选取代的(C_1-C_6)烷基；

R_8和R_9各自独立地为-H和任选取代的(C_1-C_6)烷基；或

R_8和R_9可连接以形成任选取代的杂环；并且

Y选自O、S、SO、SO_2、NH和N-$((C_1-C_6)$烷基)。

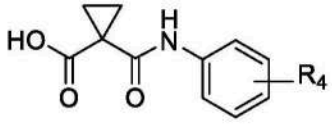
2.一种用于制备式I的化合物或其药学上可接受的盐的方法：



I

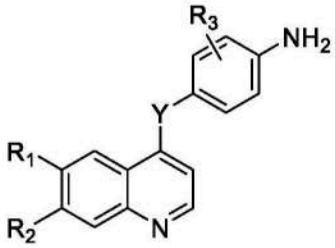
所述方法包括：

使式IV的化合物：



IV

与式V的化合物反应：



V

R_1选自由以下组成的组：-H、-CN、-CO-NR_5R_6、-CO_2R_7、任选取代的芳基、任选取代杂芳基、任选取代的(C_1-C_6)烷基、任选取代的(C_3-C_8)环烷基、任选取代的(C_3-C_6)杂环烷基、-$SO_2NR_8R_9$和-(SO_2)-(C_1-C_6)烷基；

其中当R_1选自由以下组成的组：-CN、-CO-NR_5R_6、-CO_2R_7、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的(C_3-C_8)环烷基、任选取代的(C_3-C_6)杂环烷基、-$SO_2NR_8R_9$和-(SO_2)-(C_1-C_6)烷基时，R_2为-H、卤代基、-NR_5R_6或任选取代的(C_1-C_6)烷氧基；

其中当R_1为-H、任选取代的(C_1-C_6)烷基或任选取代的(C_1-C_6)烷氧基时，R_2为-CO-NR_5R_6或-CO_2R_7；

或R_1和R_2与它们所连接的原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环烷基；

R_3选自由以下组成的组：-H、任选取代的(C_1-C_6)烷基、-CN和卤代基；

R_4为-H或卤代基；

 任选地被一个、两个、三个或四个独立地选自由卤代基和(C_1-C_6)烷基组成的组的基团取代，其中"～～～"指示连接点；

R_5和R_6各自独立地为-H、任选取代的(C_1-C_6)烷基、或任选取代的(C_1-C_6)烷氧基；

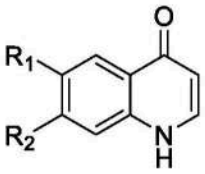
R_7为-H或任选取代的(C_1-C_6)烷基；

R_8和R_9各自独立地为-H和任选取代的(C_1-C_6烷基)；或

R_8和R_9可连接以形成任选取代的杂环；并且

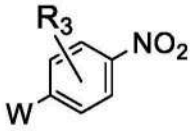
Y选自由以下组成的组：O、S、SO、SO_2、NH和N-((C_1-C_6)烷基)。

3.如权利要求2所述的方法，还包括使式VI的化合物：



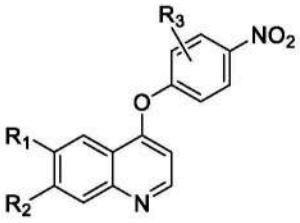
VI

与式VII的化合物反应：



VII

以形成式VIII的化合物：



VIII

并且还原所述式VIII的化合物以提供式V的化合物，

其中：

R_1选自由以下组成的组：-H、-CN、-CO-NR_5R_6、-CO_2R_7、任选取代的芳基、任选取代杂芳基、任选取代的(C_1-C_6)烷基、任选取代的(C_3-C_8)环烷基、任选取代的(C_3-C_6)杂环烷基、-$SO_2NR_8R_9$和-(SO_2)-(C_1-C_6)烷基；

其中当R_1选自-CN、-CO-NR_5R_6、-CO_2R_7、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的(C_3-C_8)环烷基、任选取代的(C_3-C_6)杂环烷基、-$SO_2NR_8R_9$和-(SO_2)-(C_1-C_6)烷基时，R_2为-H、卤代基、-NR_5R_6或任选取代的(C_1-C_6)烷氧基；

其中当R_1为-H、任选取代的(C_1-C_6)烷基或任选取代的(C_1-C_6)烷氧基时，R_2为$-CO-NR_5R_6$、或$-CO_2R_7$；

或R_1和R_2与它们所连接的原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环烷基；

R_3选自由以下组成的组：-H、任选取代的(C_1-C_6)烷基、-CN和卤代基；并且

W为卤代基。

用于治疗激酶依赖性病症的化合物

[0001] 本申请是申请日为2009年1月25日、申请号为201980015066.9(国际申请号为PCT/US2019/015297)、名称为“用于治疗激酶依赖性病症的化合物”的发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及通过调节蛋白激酶酶活性来调节细胞活性诸如增殖、分化、程序性细胞死亡、迁移和化学侵袭的化合物。甚至更具体地,本发明涉及抑制、调控和/或调节Axl和Mer受体酪氨酸激酶的化合物,含有这些化合物的组合物,使用它们治疗激酶依赖性疾病和疾患的方法,所述化合物的合成,以及配制用于药物目的的化合物的方法。

[0003] 相关申请的交叉引用

[0004] 本申请要求2018年1月26日提交的美国临时申请序列号62/622,702和2018年11月9日提交的美国临时申请序列号62/758,321的优先权,这些临时申请的全部内容并入本文。

背景技术

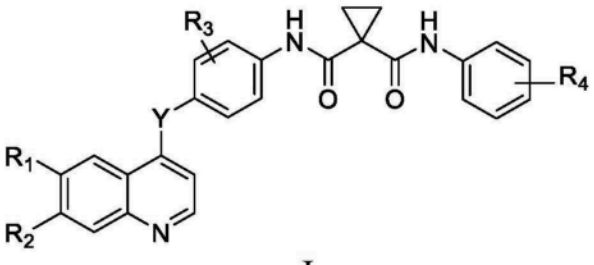
[0005] 人Axl属于包括Mer在内的受体酪氨酸激酶的TAM亚家族。TAM激酶的特征在于由两个免疫球蛋白样结构域和两个纤连蛋白III型结构域组成的细胞外配体结合结构域。Axl在许多肿瘤细胞类型中过表达,并且最初是从患有慢性骨髓性白血病的患者中克隆的。当过表达时,Axl表现出转化潜力。据信Axl信号传导通过激活增殖和抗凋亡信号传导途径引起肿瘤生长。Axl已与癌症诸如肺癌、髓细胞性白血病、子宫癌、卵巢癌、神经胶质瘤、黑色素瘤、甲状腺癌、肾细胞癌、骨肉瘤、胃癌、前列腺癌和乳腺癌相关。Axl的过表达导致患有所指癌症的患者预后不良。

[0006] 像Axl一样,Mer的激活传达导致肿瘤生长和激活的下游信号传导途径。Mer结合配体,诸如可溶性蛋白Gas-6。Gas-6与Mer的结合诱导Mer在其胞内结构域上的自磷酸化,从而导致下游信号激活。Mer在癌细胞中的过表达导致转移增加,最有可能是通过生成可溶性Mer细胞外结构域蛋白作为诱饵受体引起的。肿瘤细胞分泌可溶形式的细胞外Mer受体,其降低了可溶性Gas-6配体激活内皮细胞上的Mer的能力,从而导致癌症进展。

[0007] 因此,需要抑制TAM受体酪氨酸激酶诸如Axl和Mer的化合物来治疗所选择的癌症。

发明内容

[0008] 在一个方面,本发明提供了式I的化合物:

[0009] 

I

[0010] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0011] R_1选自-H、-CN、-CO-NR_5R_6、-CO_2R_7、任选取代的芳基、任选取代杂芳基、任选取代的(C_1-C_6)烷基、任选取代的(C_3-C_8)环烷基、任选取代的(C_3-C_6)杂环烷基、-$SO_2NR_8R_9$和-(SO_2)-(C_1-C_6)烷基;

[0012] 其中当R_1选自-CN、-CO-NR_5R_6、-CO_2R_7、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的(C_3-C_8)环烷基、任选取代的(C_3-C_6)杂环烷基、-$SO_2NR_8R_9$和-(SO_2)-(C_1-C_6)烷基时,R_2为-H、卤代基、-NR_5R_6或任选取代的(C_1-C_6)烷氧基;

[0013] 其中当R_1为-H、任选取代的(C_1-C_6)烷基或任选取代的(C_1-C_6)烷氧基时,R_2为-CO-NR_5R_6;或-CO_2R_7;

[0014] 或R_1和R_2与它们所连接的原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环烷基;

[0015] R_3选自-H、任选取代的(C_1-C_6)烷基、-CN和卤代基;

[0016] R_4为-H或卤代基;

[0017]  任选地被一个、两个、三个或四个独立地选自卤代基和(C_1-C_6)烷基的基团取代,其中"～～～"指示连接点;

[0018] R_5和R_6各自独立地为-H、任选取代的(C_1-C_6)烷基、或任选取代的(C_1-C_6)烷氧基;

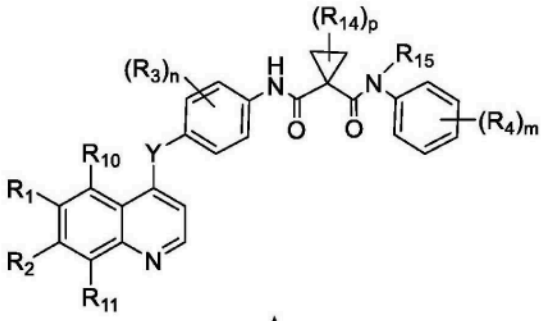
[0019] R_7为-H或任选取代的(C_1-C_6)烷基

[0020] R_8和R_9各自独立地为-H或任选取代的(C_1-C_6)烷基;

[0021] 或R_8和R_9可连接以形成任选取代的杂环;并且

[0022] Y选自O、S、SO、SO_2、NH和N-(C_1-C_6烷基)。

[0023] 另一方面提供了式A的化合物:

[0024] 

A

[0025] 或其药学上可接受的盐,其中

[0026] (i)R_1选自(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_6-C_{10})芳基、(C_3-C_{10})环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、-CN、-NHOH、-C(O)R^a、-C(O)NR^aR^a、-C(O)$NHOR^a$、-C(O)OR^a、-C(O)$NR^aS(O)_2R^a$、-OC(O)NR^aR^a、C(=NR^a)R^a、-C(=NOH)R^a、-C(=NOH)NR^a、-C(=NCN)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-S(O)NR^aR^a、-S(O)$_2NR^aC(O)R^a$、-P(O)R^aR^a、-P(O)(OR^a)(OR^a)、-B(OH)$_2$、-B(OR^a)$_2$和S(O)$_2NR^aR^a$;并且

[0027] R_2选自-H、卤代基、(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、(C_6-C_{10})芳基-(C_1-C_4)亚烷基-、(C_3-C_{10})环烷基-(C_1-C_4)亚烷基-、(5-14元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-、(4-14元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-、-CN、-NO_2、-OR^a、-SR^a、-$NHOR^a$、-C(O)R^a、-C(O)NR^aR^a、-C(O)$NHOR^a$、-C(O)OR^a、-C(O)$NR^aS(O)_2R^a$、-OC(O)R^a、-OC(O)NR^aR^a、-NHR^a、-NR^aR^a、-$NR^aC(O)R^a$、-NR^aC(=NR^a)R^a、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)NR^aR^a$、-C(=NR^a)R^a、-C(=NOH)R^a、-C(=NOH)NR^a、-C(=NCN)NR^aR^a、-NR^aC(=NCN)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-NR^aC(=NR^a)

NR^aR^a、$-NR^aS(O)R^a$、$-NR^aS(O)_2R^a$、$-NR^aS(O)_2NR^aR^a$、$-S(O)R^a$、$-S(O)NR^aR^a$、$-S(O)_2R^a$、$-S(O)_2NR^aC(O)R^a$、$-P(O)R^aR^a$、$-P(O)(OR^a)(OR^a)$、$-B(OH)_2$、$-B(OR^a)_2$和$-S(O)_2NR^aR^a$，其中R_1或R_2的所述(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_6-C_{10})芳基-(C_1-C_4)亚烷基-、(C_3-C_{10})环烷基-(C_1-C_4)亚烷基-、(5-14元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-和(4-14元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-各自任选被1、2、3、4或5个独立选择的R^b取代基取代，条件是当R_1为5-7元杂芳基或5-7元环烷基且R_2为C_{1-6}烷氧基时，则所述5-7元杂芳基或5-7元环烷基不通过环氮原子与喹啉部分的稠合苯环连接；或

[0028] (ii)R_1选自-H、卤代基、(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、(C_6-C_{10})芳基、(C_3-C_{10})环烷基、5-14元杂芳基、4-14元杂环烷基、(C_6-C_{10})芳基-(C_1-C_4)亚烷基-、(C_3-C_{10})环烷基-(C_1-C_4)亚烷基-、(5-14元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-、(4-14元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-、-CN、$-NO_2$、$-OR^a$、$-SR^a$、$-NHOR^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)NR^aR^a$、$-C(O)NHOR^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aS(O)_2R^a$、$-OC(O)R^a$、$-OC(O)NR^aR^a$、$-NHR^a$、$-NR^aR^a$、$-NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(=NR^a)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)R^a$、$-C(=NOH)R^a$、$-C(=NOH)NR^a$、$-C(=NCN)NR^aR^a$、$-NR^aC(=NCN)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$、$-NR^aS(O)R^a$、$-NR^aS(O)_2R^a$、$-NR^aS(O)_2NR^aR^a$、$-S(O)R^a$、$-S(O)NR^aR^a$、$-S(O)_2R^a$、$-S(O)_2NR^aC(O)R^a$、$-P(O)R^aR^a$、$-P(O)(OR^a)(OR^a)$、$-B(OH)_2$、$-B(OR^a)_2$和$-S(O)_2NR^aR^a$，其中R_1或R_2的所述(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_6-C_{10})芳基、(C_3-C_{10})环烷基、5-14元杂芳基、4-14元杂环烷基、(C_6-C_{10})芳基-(C_1-C_4)亚烷基-、(C_3-C_{10})环烷基-(C_1-C_4)亚烷基-、(5-14元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-和(4-14元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-各自任选地被1、2、3、4或5个独立选择的R^b取代基取代；并且

[0029] R_2选自(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、-CN、-NHOH、$-C(O)R^a$、$-C(O)NR^aR^a$、$-C(O)NHOR^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aS(O)_2R^a$、$-OC(O)NR^aR^a$、$C(=NR^a)R^a$、$-C(=NOH)R^a$、$-C(=NOH)NR^a$、$-C(=NCN)NR^aR^a$、$-NR^aC(=NCN)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-S(O)NR^aR^a$、$-S(O)_2NR^aC(O)R^a$、$-P(O)R^aR^a$、$-P(O)(OR^a)(OR^a)$、$-B(OH)_2$、$-B(OR^a)_2$和$S(O)_2NR^aR^a$，条件是当R_1为5-7元杂芳基或5-7元环烷基且R_2为C_{1-6}烷氧基时，则R_1的所述5-7元杂芳基或5-7元环烷基不通过环氮原子与喹啉部分的稠合苯环连接，

[0030] (iii)R_1和R_2与它们所连接的原子一起形成稠合的(C_3-C_7)环烷基环或稠合的4至10元杂环烷基环，其中所述稠合的(C_3-C_7)环烷基环和稠合的4至10元杂环烷基环各自任选地被1、2或3个独立选择的R^b取代基取代，条件是所述化合物不是1-[2-(4-氟苯基)-乙酰基]-环丙烷羧酸[3-氟-4-(7,8,10,11,13,14-六氢-6,9,12,15-四氧杂-1-氮杂-环十二烷[b]萘-4-基氧基)-苯基]-酰胺；

[0031] R_{10}和R_{11}各自独立地选自-H、卤代基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、(C_6-C_{10})芳基、(C_3-C_{10})环烷基、5-14元杂芳基、4-14元杂环烷基、(C_6-C_{10})芳基-(C_1-C_4)亚烷基-、(C_3-C_{10})环烷基-(C_1-C_4)亚烷基-、(5-14元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-、(4-14元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-、-CN、$-NO_2$、$-OR^a$、$-SR^a$、$-NHOR^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)NR^aR^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aS(O)_2R^a$、$-OC(O)R^a$、$-OC(O)NR^aR^a$、$-NHR^a$、$-NR^aR^a$、$-NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(=NR^a)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)R^a$、$-C(=NOH)R^a$、$-C(=NOH)NR^a$、$-C(=NCN)NR^aR^a$、$-NR^aC(=NCN)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$、$-NR^aS(O)R^a$、$-NR^aS(O)_2R^a$、$-NR^aS(O)_2NR^aR^a$、$-S(O)R^a$、$-S(O)NR^aR^a$、$-S(O)_2R^a$、$-S(O)_2NR^aC(O)R^a$、$-P(O)R^aR^a$、$-P(O)(OR^a)(OR^a)$、$-B(OH)_2$、$-B$

$(OR^a)_2$和$S(O)_2NR^aR^a$，其中R_1或R_2的所述(C_1-C_6)烷基、(C_6-C_{10})芳基、(C_3-C_{10})环烷基、5-14元杂芳基、4-14元杂环烷基、(C_6-C_{10})芳基-(C_1-C_4)亚烷基-、(C_3-C_{10})环烷基-(C_1-C_4)亚烷基-、(5-14元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-和(4-14元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-各自任选地被1、2、3、4或5个独立选择的R^b取代基取代；

[0032] 每个R_3独立地选自-H、卤代基、-OH、-CN、任选取代的(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、$-NH_2$、--NH(C_1-C_6)烷基、-N$(C_1-C_6$烷基$)_2$和(C_3-C_6)环烷基，其中R_3的所述(C_1-C_6)烷氧基、-NH(C_1-C_6)烷基、-N$(C_1-C_6$烷基$)_2$和(C_3-C_6)环烷基各自任选被1、2或3个独立选择的R^g取代基取代；

[0033] 每个R_{14}独立地选自卤代基、-OH、$-NH_2$、-CN、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、-COOH、-NH(C_1-C_6)烷基、-N$(C_1-C_6$烷基$)_2$、苯基、苯基-(C_1-C_2)亚烷基、(C_3-C_6)环烷基、(C_3-C_6)环烷基-(C_1-C_4)亚烷基-、4至6元杂环烷基、(4至6元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-、5至6元杂芳基、(5至6元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-和$-OR^e$，其中R_{14}的所述(C_1-C_6)烷基、苯基、苯基-(C_1-C_2)亚烷基、(C_3-C_6)环烷基、(C_3-C_6)环烷基-(C_1-C_4)亚烷基-、4至6元杂环烷基、(4至6元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-、5至6元杂芳基和(5至6元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-各自任选地被1、2或3个独立选择的R^g取代基取代，

[0034] R_{15}为H或C_{1-6}烷基；

[0035] 每个R_4独立地选自-H、卤代基、-OH、$-COOR^e$、$-CONR^eR^e$、-CN、$-NH_2$、-NH$((C_1-C_6)$烷基$)$、-N$((C_1-C_6)$烷基$)_2$、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、$-CONR^aR^a$、$-NR^aCOR^a$、$-NR^aCONR^aR^a$、$-SO_2R^a$、$-NR^aS(O)_2R^a$、$-NR^aS(O)_2NR^aR^a$、(C_3-C_6)环烷基、4至6元杂环烷基、苯基、5或6元杂芳基、(C_3-C_6)环烷基-(C_1-C_4)亚烷基-、(4至6元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-、苯基-(C_1-C_2)亚烷基和(5或6元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-，其中R_4的所述(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)环烷基、4至6元杂环烷基、苯基、5或6元杂芳基、(C_3-C_6)环烷基-(C_1-C_4)亚烷基-、(4至6元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-、苯基-(C_1-C_2)亚烷基和(5或6元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-各自任选地被1、2或3个独立选择的R^f取代基取代；

[0036] 每个R^a独立地选自-H、-CN、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_6-C_{10})芳基、(C_3-C_{10})环烷基、5-14元杂芳基、4-14元杂环烷基、(C_6-C_{10})芳基-(C_1-C_4)亚烷基-、(C_3-C_{10})环烷基-(C_1-C_4)亚烷基-、(5-14元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-和(4-14元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-，其中R^a的所述(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_6-C_{10})芳基、(C_3-C_{10})环烷基、5-14元杂芳基、4-14元杂环烷基、(C_6-C_{10})芳基-(C_1-C_4)亚烷基-、(C_3-C_{10})环烷基-(C_1-C_4)亚烷基-、(5-14元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-和(4-14元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-各自任选地被1、2、3、4或5个独立选择的R^d取代基取代；

[0037] 每个R^b独立地选自卤代基、氧代、(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、(C_6-C_{10})芳基、(C_3-C_{10})环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、(C_6-C_{10})芳基-(C_1-C_4)亚烷基-、(C_3-C_{10})环烷基-(C_1-C_4)亚烷基-、(5-10元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-、(4-10元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-、-CN、-OH、$-NH_2$、$-NO_2$、$-NHOR^c$、$-OR^c$、$-SR^c$、$-C(O)R^c$、$-C(O)NR^cR^c$、$-C(O)OR^c$、$-C(O)NR^cS(O)_2R^c$、$-OC(O)R^c$、$-OC(O)NR^cR^c$、$-C(=NOH)R^c$、$-C(=NOH)NR^c$、$-C(=NCN)NR^cR^c$、$-NR^cC(=NCN)NR^cR^c$、$-C(=NR^c)NR^cR^c$、$-NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$、$-NHR^c$、$-NR^cR^c$、$-NR^cC(O)R^c$、$-NR^cC(=NR^c)R^c$、$-NR^cC(O)OR^c$、$-NR^cC(O)NR^cR^c$、$-NR^cS(O)R^c$、$-NR^cS(O)_2R^c$、$-NR^cS(O)_2NR^cR^c$、$-S(O)R^c$、$-S(O)NR^cR^c$、$-S(O)_2R^c$、$-S(O)_2NR^cC(O)R^c$、$-Si(R^c)_3$、$-P(O)R^cR^c$、-P(O)

(OR^c) (OR^c)、-B(OH)$_2$、-B$(OR^c)_2$和-S(O)$_2NR^cR^c$，其中R^b的所述(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_6-C_{10})芳基、(C_3-C_{10})环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、(C_6-C_{10})芳基-(C_1-C_4)亚烷基-、(C_3-C_{10})环烷基-(C_1-C_4)亚烷基-、(5-10元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-和(4-10元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-各自进一步任选地被1、2或3个独立选择的R^d取代基取代；

[0038] 每个R^c独立地选自-H、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_6-C_{10})芳基、(C_3-C_{10})环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、(C_6-C_{10})芳基-(C_1-C_4)亚烷基-、(C_3-C_{10})环烷基-(C_1-C_4)亚烷基-、(5-10元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-和(4-10元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-，其中R^c的所述(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_6-C_{10})芳基、(C_3-C_{10})环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、(C_6-C_{10})芳基-(C_1-C_4)亚烷基-、(C_3-C_{10})环烷基-(C_1-C_4)亚烷基-、(5-10元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-和(4-10元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-各自任选地被1、2、3、4或5个独立选择的R^f取代基取代；

[0039] 每个R^d独立地选自(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、卤代基、(C_6-C_{10})芳基、5-10元杂芳基、(C_3-C_{10})环烷基、4-10元杂环烷基、(C_6-C_{10})芳基-(C_1-C_4)亚烷基-、(C_3-C_{10})环烷基-(C_1-C_4)亚烷基-、(5-10元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-、(4-10元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-、-CN、-NH_2、-$NHOR^e$、-OR^e、-SR^e、-C(O)R^e、-C(O)NR^eR^e、-C(O)OR^e、-OC(O)R^e、-OC(O)NR^eR^e、-NHR^e、-NR^eR^e、-$NR^eC(O)R^e$、-$NR^eC(O)NR^eR^e$、-$NR^eC(O)OR^e$、-C(=NR^e)NR^eR^e、-$NR^eC(=NR^e)NR^eR^e$、-$NR^eC(=NOH)NR^eR^e$、-$NR^eC(=NCN)NR^eR^e$、-S(O)R^e、-S(O)NR^eR^e、-S(O)$_2R^e$、-$NR^eS(O)_2R^e$、-$NR^eS(O)_2NR^eR^e$和-S(O)$_2NR^eR^e$，其中R^d的所述(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_6-C_{10})芳基、5-10元杂芳基、(C_3-C_{10})环烷基、4-10元杂环烷基、(C_6-C_{10})芳基-(C_1-C_4)亚烷基-、(C_3-C_{10})环烷基-(C_1-C_4)亚烷基-、(5-10元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-和(4-10元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-各自任选地被1、2或3个独立选择的R^f取代基取代；

[0040] 每个R^e独立地选自-H、(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)环烷基-、(C_3-C_6)环烷基-(C_1-C_4)亚烷基-、(C_6-C_{10})芳基、(C_6-C_{10})芳基-(C_1-C_4)亚烷基-、5或6元杂芳基、(5或6元杂芳基)-(C_1-C4)亚烷基-、4-7元杂环烷基、(4-7元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、(C_2-C_4)烯基和(C_2-C_4)炔基，其中R^e的所述(C_1-C_4)烷基、(C_3-C_6)环烷基、(C_6-C_{10})芳基、5或6元杂芳基、4-7元杂环烷基、(C_6-C_{10})芳基-(C_1-C_4)亚烷基-、(5或6元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-、(4-7元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-、(C_2-C_4)烯基和(C_2-C_4)炔基各自任选地被1、2或3个R^f取代基取代，

[0041] 或任何两个R^a取代基与它们所连接的氮原子一起形成4、5、6、7、8、9或10元杂环烷基，每个杂环烷基任选地被1、2或3个独立选择的R^f取代基取代；

[0042] 或任何两个R^c取代基与它们所连接的氮原子一起形成4、5、6、7、8、9或10元杂环烷基，每个杂环烷基任选地被1、2或3个独立选择的R^f取代基取代，

[0043] 或任何两个R^e取代基与它们所连接的氮原子一起形成4、5、6、7、8、9或10元杂环烷基，每个杂环烷基任选地被1、2或3个独立选择的R^f取代基取代；

[0044] 每个R^f独立地选自卤代基、-OH、-CN、-COOH、-NH_2、-NH-(C_1-C_6)烷基、-N$((C_1-C_6)$烷基$)_2$、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷硫基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、苯基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基和(C_3-C_6)环烷基，其中R^f的所述(C_1-C_6)烷基、苯基、(C_3-C_6)环烷基、4-6元杂环烷基和5-6元杂芳基各自任选地被1、2或3个选自卤代基、-OH、-CN、-

COOH、-NH_2、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)卤代烷基、(C_1-C_4)卤代烷氧基、苯基、(C_3-C_{10})环烷基、5-6元杂芳基和4-6元杂环烷基的取代基取代；

[0045] 每个R^g独立地选自卤代基、-OH、-CN、-COOH、-COO-(C_1-C_4)烷基、-NH_2、-NH-(C_1-C_6)烷基、-N((C_1-C_6)烷基)$_2$、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷硫基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、苯基、5-6元杂芳基,4-6元杂环烷基和(C_3-C_6)环烷基；

[0046] Y选自-O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-NH-和-N((C_1-C_6)烷基)-；

[0047] 式A中所述喹啉部分上的所述环氮原子任选被氧化；

[0048] 下标n为1、2、3或4的整数；

[0049] 下标m为1、2、3、4或5的整数;并且

[0050] 下标p为0、1、2、3或4的整数。

[0051] 另一方面提供了使用式I的化合物或其药学上可接受的盐来治疗至少部分地通过调节蛋白激酶的体内活性介导的疾病、病症或综合征的方法。

[0052] 另一方面提供了制备式A和式I化合物的方法。

[0053] 这些和其他方面以及实施方案在下面描述。

具体实施方式

[0054] 缩写和定义

[0055] 以下缩写和术语具有贯穿全文的指示含义：

[0056]

缩写	含义
Ac	乙酰基
anhyd	无水
Aq	含水
Ar	氩气
Boc	叔丁氧基羰基
Br	广泛
°C	摄氏温度
c-	环
calcd	计算的
CBZ	CarboBenZoxy =苄氧羰基
d	双峰
dd	双二重峰
ddd	双双二重峰
dt	双三重峰
DCM	二氯甲烷
DMF	*N*，*N*-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砜
Dppf	1,1'-双(二苯基膦)二茂铁
EA	元素分析
EI	电子碰撞电离
eq或equiv	当量
Fmoc	芴基甲氧羰基
g	克
h或hr	小时
HPLC	高压液相色谱
H_2	氢
L	升
LiHMDS	双(三甲基甲硅烷基)叠氮化锂

[0057]

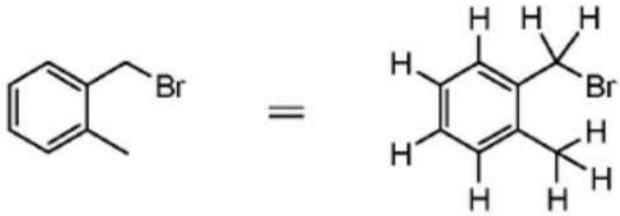
缩写	含义
M	摩尔或摩尔浓度
m	多重峰
MHz	兆赫(频率)
Min	分钟
mL	毫升
Mp	熔点
m/z	质荷比
μL	微升
Mol	摩尔
MS	质谱分析
N_2	氮气
N	正常或常态
nM	纳摩尔
NMR	核磁共振光谱
Pd/C	碳载钯
Q	四重峰
RT	室内温度
s	单峰
soln	溶液
S/C	底物/催化剂比率
t或tr	三重峰
THF	四氢呋喃
TLC	薄层色谱法
v/v	体积比

[0058] 符号“-”表示单键,“=”表示双键。

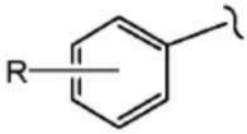
[0059] 如本文所用,单数形式的“一个”、“一种”和“该”包括复数指代,除非上下文另外明确指出。

[0060] 当变量被一般性定义时,具有许多可能的取代基,每个单独的基团可被定义为具有或不具有键。例如,如果R^z可以是氢,则在R^z的定义中这可指示为“-H”或“H”。

[0061] 当描绘或描述化学结构时,除非另外明确说明,否则假定所有碳具有符合四价的氢取代。例如,在以下示意图的左侧的结构中,隐含九个氢。在右侧结构中描绘了九个氢。有时,结构中的特定原子在文本式中被描述为具有一个或多个氢作为取代基(明确限定为氢),例如-CH_2CH_2-。本领域普通技术人员应理解,上述描述性技术在化学领域是常见的,以提供对其他复杂结构的简要和简单描述。

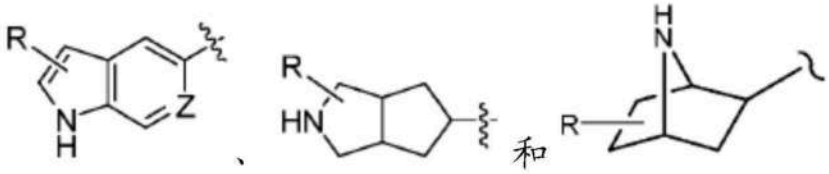
[0062] 

[0063] 如果基团“R”被描述为“漂浮”在环系统上，如例如在下式中：

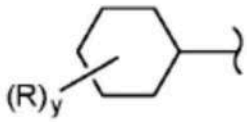
[0064] 

[0065] 那么除非另有定义，否则取代基“R”可位于环系统的任何原子上，假定从环原子之一替代所描绘的、隐含的或明确限定的氢，只要形成稳定的结构即可。

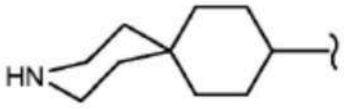
[0066] 如果基团“R”被描述为漂浮在稠合环系统上，如例如在下式中：

[0067] 

[0068] 那么除非另有定义，否则取代基“R”可位于稠合环系统的任何原子上，假定从环原子之一替代所描绘的氢(例如在上式中的-NH-)、隐含的氢(例如在上式中没有示出但应理解为存在的氢)或明确限定的氢(例如在上式中“Z”等于=CH-)，只要形成稳定的结构即可。在所示示例中，“R”基团可位于稠合环系统的5元环或6-元环上。当基团“R”被描述为存在于含有饱和碳的环系统上时，例如在下式中：

[0069] 

[0070] 其中，在该示例中，“y”为一个以上，假定各自替代环上当前描绘的、隐含的或明确限定的氢；那么，除非另有定义，否则在所得结构稳定的情况下，两个“R”可位于同一碳上。一个简单的示例是，当R为甲基基团时，在所示环的碳(“环状”碳)上可存在偕二甲基。在另一个示例中，同一碳上的两个R(包括该碳原子)可形成环，从而产生具有如例如在下式中所示环的螺环(“螺环基”基团)结构：

[0071] 

[0072] “卤素”或“卤代基”是指氟、氯、溴或碘。

[0073] 术语“C_{n-m}”或“C_n-C_m”表示包括端点的范围，其中n和m为整数并且表示碳的数量。示例包括C_{1-4}、C_1-C_4、C_{1-6}、C_1-C_6等。

[0074] “烷基”是指具有一至八个碳原子的支链或直链烃链，诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基和庚基。(C_1-C_6)烷基是优选的。术语“C_{n-m}烷基”或“(C_n-C_m)烷基”是指具有n至m个碳原子的烷基基团。当任选地被取代时，烷基基团的一个或多个氢原子(例如1至4、1至2或1个)可用如下文“任选取代”中所述的部分替代。在一

些方面，烷基基团是未取代的或未任选取代的。

[0075] “亚烷基”是指具有1至10个碳原子、1至8个碳原子、1至6个碳原子、1至4个碳原子或1至2个碳原子的任选取代的二价饱和脂族基团。当任选地被取代时，亚烷基基团的一个或多个氢原子(例如1至4、1至2或1个)可用如下文“任选取代”中所述的部分替代。在一些方面，亚烷基基团是未取代的或未任选取代的。术语“Cn-m亚烷基”是指具有n至m个碳原子的亚烷基基团。亚烷基基团的示例包括但不限于亚甲基、乙烷-1,2-二基、丙烷-1,3-二基、丙烷-1,2-二基、丁烷-1,4-二基、丁烷-1,3-二基、丁烷-1,2-二基、2-甲基-丙烷-1,3-二基等。

[0076] 术语“烯基”是指对应于具有一个或多个碳-碳双键的烷基基团的直链或支链烃基团。烯基基团在形式上对应于其中一个C-H键被烯基基团与化合物的其余部分的连接点所替代的烯烃。术语“C_{n-m}烯基”或“(C_n-C_m)烯基”是指具有n至m个碳的烯基基团。在一些实施方案中，烯基部分含有2至6、2至4或2至3个碳原子。示例性烯基基团包括但不限于乙烯基、正丙烯基、异丙烯基、正丁烯基、仲丁烯基等。

[0077] 术语“炔基”是指对应于具有一个或多个碳-碳三键的烷基基团的直链或支链烃基团。炔基基团在形式上对应于其中一个C-H键被烷基基团与化合物的其余部分的连接点所替代的炔烃。术语“C_{n-m}炔基”或“(C_n-C_m)炔基”是指具有n至m个碳的炔基基团。示例性炔基基团包括但不限于乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基等。在一些实施方案中，炔基部分含有2至6、2至4或2至3个碳原子。

[0078] “烷氧基”是指式-OR’的部分，其中R’为如本文所定义的(C_1-C_6)烷基部分。术语“C_{n-m}烷氧基”或“(C_n-C_m)烷氧基”是指其烷基基团具有n至m个碳的烷氧基基团。烷氧基部分的示例包括但不限于甲氧基、乙氧基、异丙氧基等。

[0079] 烷氧基基团可以是未取代的或任选取代的。当任选地被取代时，烷氧基基团的一个或多个氢原子(例如1至4、1至2或1个)可用如下文“任选取代”中所述的部分替代，前提条件是醚氧的α位氢原子不被羟基、氨基或硫代基团替代。在一些方面，烷氧基基团是未取代的或未任选取代的。

[0080] “烷氧羰基”是指基团-C(O)-R’，其中R’为如本文所定义的(C_1-C_6)烷氧基。

[0081] 术语“氨基”是指式-NH_2的基团。

[0082] 术语“氨基甲酰基”是指式-C(O)NH_2的基团。

[0083] 单独使用或与其他术语组合使用的术语“羰基”是指-C(=O)-基团，其也可写为C(O)。

[0084] 术语“氰基”或“腈”是指式-C≡N的基团，其也可写为-CN或CN。

[0085] 术语“氧代”是指作为二价取代基的氧原子，当连接到碳时形成羰基基团，或连接到杂原子形成亚砜或砜基团或N-氧化物基团。在一些实施方案中，杂环基基团可任选地被1或2个氧代(=O)取代基取代。

[0086] 术语“硫化物”是指作为二价取代基的硫原子，当连接到碳时形成硫代羰基基团(C=S)。

[0087] 本文所用的术语“杂原子”旨在包括硼、磷、硫、氧和氮。

[0088] 如本文所用，术语“卤代烷基”是指其中一个或多个氢原子已被卤素原子替代的烷基基团。术语“C_{n-m}卤代烷基”或(C_n-C_m)卤代烷基是指具有n至m个碳原子和至少一个至最多{2(n-m)+1}个可相同或不同的卤素原子的C_{n-m}烷基基团。在一些实施方案中，卤素原子为氟

原子。在一些实施方案中，卤代烷基基团具有1至6或1至4个碳原子。示例性卤代烷基基团包括CF_3、C_2F_5、CHF_2、CCl_3、$CHCl_2$、C_2Cl_5等。在一些实施方案中，卤代烷基基团为氟代烷基基团。

[0089] 单独或与其他术语组合使用的术语“卤代烷氧基”是指式-O-卤代烷基的基团，其中卤代烷基基团如上所定义。术语“C_{n-m}卤代烷氧基”或(C_n-C_m)卤代烷氧基是指其卤代烷基基团具有n至m个碳的卤代烷氧基基团。示例性卤代烷氧基基团包括三氟甲氧基等。在一些实施方案中，卤代烷氧基基团具有1至6、1至4或1至3个碳原子。

[0090] “芳基”意指单价的六至十四元的单碳环或双碳环(例如，具有两个稠合环)，其中单环为芳族的并且双环中的至少一个环为芳族的。术语“C_{n-m}芳基”或“(C_n-C_m)芳基”是指具有n至m个环碳原子的芳基基团。在一些实施方案中，芳基基团具有6至约10个碳原子。在一些实施方案中，芳基基团具有6个碳原子。在一些实施方案中，芳基基团具有10个碳原子。除非另有说明，否则在价键规则允许的情况下，基团的价键可位于基团内任何环的任何原子上。代表性示例包括苯基、萘基和茚满基等。

[0091] 芳基基团可以是未取代的或任选取代的。当任选地被取代时，芳基基团的一个或多个氢原子(例如1至5、1至2或1个)可用如下文“任选取代”中所述的部分替代。在一些方面，烷氧基基团是未取代的或未任选取代的。

[0092] “亚芳基”意指二价的六至十四元的单碳环或双碳环，其中单环为芳族的并且双环中的至少一个环为芳族的。代表性示例包括亚苯基、亚萘基和亚茚满基等。

[0093] “环烷基”是指非芳族烃环系统(单环、双环或多环)，包括环化的烷基和烯基基团。术语“C_{n-m}环烷基”或“(C_n-C_m)环烷基”是指具有n至m个环成员碳原子的环烷基。环烷基基团可包括单环或多环(例如具有2、3或4个稠合环)基团和螺环。环烷基基团可具有3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14个成环碳(C_{3-14})。在一些实施方案中，环烷基基团具有3至14个成员、3至10个成员、3至6个环成员、3至5个环成员或3至4个环成员。在一些实施方案中，环烷基基团为单环的。在一些实施方案中，环烷基基团为单环或双环的。在一些实施方案中，环烷基基团为C_{3-6}单环环烷基基团。环烷基基团的成环碳原子可任选地被氧化以形成氧代或硫代基团。环烷基基团还包括亚环烷基。在一些实施方案中，环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基。环烷基基团的示例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚三烯基、降冰片基、降蒎基、降莰基、双环[1.1.1]戊烯基、双环[2.1.1]己烯基等。在一些实施方案中，环烷基基团为环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在一些实施方案中，环烷基包括具有三至八个环碳的单个饱和碳环，诸如环丙基、环丁基、环戊基和环己基。环烷基可任选地被一个或多个取代基(诸如一个，两个或三个取代基)取代。在一些实施方案中，环烷基取代基选自(C_1-C_6)烷基、羟基、(C_1-C_6)烷氧基、卤代(C_1-C_6)烷基、卤代(C_1-C_6)烷氧基、卤代基、氨基、单-和二(C_1-C_6)烷基氨基、杂(C_1-C_6)烷基、酰基、芳基和杂芳基。

[0094] 环烷基基团可以是未取代的或任选取代的。当任选地被取代时，环烷基基团的一个或多个氢原子(例如1至4、1至2或1个)可用如下文“任选取代”中所述的部分替代。在一些方面，取代的环烷基基团可并入外或内环烯烃(例如环己-2-烯-1-基)。在一些方面，环烷基基团是未取代的或未任选取代的。

[0095] “环烷氧基羰基”意指基团-C(O)-OR’，其中R’为如本文所定义的(C_3-C_6)环烷基。

[0096] “苯氧基羰基”是指基团-C(O)-O苯基。

[0097] “杂芳基”意指5至14个环原子的单环、稠合双环或稠合三环的单价基团，其含有一个或多个(优选一、二、三或四个)独立地选自-O-、-S(O)$_n$-(n为0、1或2)、-N-和-N(R')-的环杂原子，并且其余环原子为碳，其中包含单环基团的环为芳族的，并且其中包含双环或三环基团的稠合环中的至少一个环为芳族的。包含双环或三环基团的任何非芳族环的一个或两个环碳原子可被-C(O)-、-C(S)-或-C(=NH)-基团替代。R'为氢、烷基、羟基、烷氧基、酰基或烷基磺酰基。除非另有说明，否则在价键规则允许的情况下，价键可位于杂芳基基团的任何环的任何原子上。特别地，当价键点位于氮上时，不存在附加的氮取代基。更具体地，术语杂芳基包括但不限于1,2,4-三唑基、1,3,5-三唑基、邻苯二甲酰亚胺基、吡啶基、吡咯基、咪唑基、噻吩基、呋喃基、吲哚基、2,3-二氢-1H-吲哚基(包括例如2,3-二氢-1H-吲哚-2-基或2,3-二氢-1H-吲哚-5-基等)、异吲哚基、二氢吲哚基、异吲哚啉基、苯并咪唑基、苯并间二氧杂环戊烯-4-基、苯并呋喃基、噌啉基、吲嗪基、二氮杂萘-3-基、酞嗪-3-基、酞嗪-4-基、蝶啶基、嘌呤基、喹唑啉基、喹喔啉基、四唑基、吡唑基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、苯并噁唑基、喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基(包括例如四氢异喹啉-4-基或四氢异喹啉-6基等)、吡咯并[3,2-c]吡啶基(包括例如吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基或吡咯并[3,2-c]吡啶-7-基等)、苯并吡喃基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、以及它们的衍生物，以及它们的N-氧化物或保护衍生物。

[0098] 五元杂芳环是具有五个环原子的杂芳基基团，其中一个或多个(例如1、2、3或4个)环原子独立地选自N、O和S。示例性五元环杂芳基包括噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、异噻唑基、异噁唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基和1,3,4-噁二唑基。

[0099] 六元杂芳基环是具有六个环原子的杂芳基基团，其中一个或多个(例如1、2、3或4个)环原子独立地选自N、O和S。示例性六元环杂芳基为吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基和哒嗪基。

[0100] “杂亚芳基”意指5至14个环原子的单环、稠合双环或稠合三环的二价基团，其含有一个或多个(优选一、二、三或四个)独立地选自-O-、-S(O)$_n$-(n为0、1或2)、-N-和-N(R^{19})-的环杂原子，并且其余环原子为碳，其中包含单环基团的环为芳族的，并且其中包含双环或三环基团的稠合环中的至少一个环为芳族的。包含双环或三环基团的任何非芳族环的一个或两个环碳原子可被-C(O)-、-C(S)-或-C(=NH)-基团替代。R^{19}为氢、烷基或烯基。除非另有说明，否则在价键规则允许的情况下，价键可位于杂亚芳基基团的任何环的任何原子上。特别地，当价键点位于氮上时，不存在附加的氮取代基。更具体地，术语杂芳基包括但不限于噻吩-二基、苯并[d]异噁唑-二基、苯并[d]异噻唑-二基、1H-吲唑-二基(任选在N1位被R^{19}取代)、苯并[d]噁唑-二基、苯并[d]噻唑-二基、1H-苯并[d]咪唑-二基(任选在N1位被R^{19}取代)、1H-苯并[d][1,2,3]三唑-二基(任选在N1位被R^{19}取代)、咪唑并[1,2-a]吡啶-二基、噌啉-二基、喹啉-二基、吡啶-二基、1-氧化-吡啶-二基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-二基和2,3-二氢咪唑并[1,2-a]吡啶-二基等。

[0101] 如本文所用，“杂环烷基”或“杂环基”是指非芳族环或环系统，其可任选地含有一个或多个亚烯基基团作为环结构的一部分，其具有至少一个独立地选自硼、氮、硫、氧和磷的杂原子环成员，并且其具有4-14个环成员、4-10个环成员、4-7个环成员或4-6个环成员。

术语“杂环烷基”包括单环的4-、5-、6-和7-元杂环烷基基团。杂环烷基基团可包括单环或双环或多环(例如,具有两个或三个稠合环或桥环)环系统或螺环。在一些实施方案中,杂环烷基基团是具有1、2或3个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的单环基团。杂环烷基基团的成环碳原子和杂原子可任选被氧化以形成氧代或硫代基团或其他氧化键(例如C(O)、S(O)、C(S)、$S(O)_2$、N-氧化物等),或者氮原子可被季铵化。杂环烷基基团可通过成环碳原子或成环杂原子连接。在一些实施方案中,杂环烷基基团含有0至3个双键。在一些实施方案中,杂环烷基基团含有0至2个双键。杂环烷基的定义中还包括具有一个或多个与杂环烷基环稠合(即具有与其共同的键)的芳环的部分,例如哌啶、吗啉、氮杂等的苯并或噻吩基衍生物。含有稠合芳环的杂环烷基基团可通过任何成环原子连接,包括稠合芳环的成环原子。杂环烷基基团的示例包括氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、二氢苯并呋喃基、二氢吡喃基、吗啉代、3-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一烷基、1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸基、哌啶基、哌嗪基、氧代哌嗪基、吡喃基、吡咯烷基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、1,2,3,4-四氢喹啉基、莨菪烷基、4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶基和硫代吗啉代。

[0102] “杂环烷基”或“杂环基”可以是未取代的或任选取代的。当任选地被取代时,该基团的一个或多个氢原子(例如1至4、1至2或1)可被独立地选自氟、羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、酰基氨基、硫基和烷硫基的部分替代。在一些方面,取代的杂环基基团可并入外或内环烯烃(例如,环己-2-烯-1-基)。在一些方面,杂环基基团是未取代的或未任选取代的。

[0103] 任选取代

[0104] 除非另有明确说明,否则基团在本文中任选地被取代。术语“任选地被取代”是指被取代或未被取代。在某些实施方案中,烷基、烯基、炔基、碳环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基基团是任选取代的。“任选取代的”是指可被取代或未被取代的基团(例如,“取代的”或“未取代的”烷基、“取代的”或“未取代的”烯基、“取代的”或“未取代的”炔基、“取代的”或“未取代的”环烷基、“取代的”或“未取代的”环烷基、“取代的”或“未取代的”杂环烷基、“取代的”或“未取代的”芳基或“取代的”或“未取代的”杂芳基基团)。通常,术语“取代的”意指基团上存在的至少一个氢被可允许的取代基替代,该可允许的取代基例如在取代后得到稳定化合物(例如不自发地诸如通过重排、环化、消去或其他反应进行转化的化合物)的取代基。除非另有说明,否则“取代的”基团在该基团的一个或多个可取代的位置上具有取代基,并且当任何给定结构中的一个以上的位置被取代时,该取代基在每个位置上是相同或不同的。设想术语“取代的”包括被有机化合物的所有允许的取代基取代,并且包括本文所述的导致形成稳定化合物的任何取代基。本发明设想了任何和所有此类组合以便获得稳定的化合物。出于本发明的目的,杂原子诸如氮可具有氢取代基和/或本文所述的满足杂原子的价键并导致形成稳定部分的任何合适的取代基。本发明无意以任何方式受限于本文所述的示例性取代基。

[0105] 示例性的碳原子取代基包括但不限于卤素(卤代基)、-CN、$-NO_2$、$-N_3$、$-SO_2H$、$-SO_3H$、-OH、$-OR^{aa}$、$-ON(R^{bb})_2$、$-N(R^{bb})_2$、$-N(R^{bb})_3^+X^-$、$-N(OR^{cc})R^{bb}$、-SH、$-SR^{aa}$、$-SSR^{cc}$、$-C(=O)R^{aa}$、$-CO_2H$、-CHO、$-C(OR^{cc})_2$、$-CO_2R^{aa}$、$-OC(=O)R^{aa}$、$-OCO_2R^{aa}$、$-C(=O)N(R^{bb})_2$、$-OC(=O)N(R^{bb})_2$、$-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$、$-NR^{bb}CO_2R^{aa}$、$-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$、$-C(=NR^{bb})R^{aa}$、$-C(=NR^{bb})OR^{aa}$、$-OC(=NR^{bb})R^{aa}$、$-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$、$-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、$-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、$-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、$-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$、$-NR^{bb}SO_2R^{aa}$、$-SO_2N(R^{bb})_2$、$-SO_2R^{aa}$、$-SO_2OR^{aa}$、$-OSO_2R^{aa}$、-S(=O)

R^{aa}、-OS(=O)R^{aa}、-Si(R^{aa})$_3$、-OSi(R^{aa})$_3$-C(=S)N(R^{bb})$_2$、-C(=O)SR^{aa}、-C(=S)SR^{aa}、-SC(=S)SR^{aa}、-SC(=O)SR^{aa}、-OC(=O)SR^{aa}、-SC(=O)OR^{aa}、-SC(=O)R^{aa}、-P(=O)$_2R^{aa}$、-OP(=O)$_2R^{aa}$、-P(=O)(R^{aa})$_2$、-OP(=O)(R^{aa})$_2$、-OP(=O)(OR^{cc})$_2$、-P(=O)$_2$N(R^{bb})$_2$、-OP(=O)$_2$N(R^{bb})$_2$、-P(=O)(NR^{bb})$_2$、-OP(=O)(NR^{bb})$_2$、-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})$_2$、-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})$_2$、-OP(R^{cc})$_2$、-OP(R^{cc})$_3$、-B(OR^{cc})$_2$、-BR^{aa}(OR^{cc})、C_{1-10}烷基、C_{1-10}全卤代烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、(C_3-C_{10})碳环烷基、3-14元杂环烷基、(C_6-C_{14})芳基和5-14元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代;

[0106] 或碳原子上的两个偕氢被基团=O、=S、=NN(R^{bb})$_2$、=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}、=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}、=NNR^{bb}S(=O)$_2R^{aa}$、=NR^{bb}或=NOR^{cc}替代;

[0107] R^{aa}的每个实例独立地选自(C_1-C_{10})烷基、(C_1-C_{10})全卤代烷基、(C_2-C_{10})烯基、(C_2-C_{10})炔基、(C_3-C_{10})环烷基、3-14元杂环烷基、(C_6-C_{14})芳基和5-14元杂芳基,或两个R^{aa}基团接合以形成3-14元杂环烷基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代;

[0108] R^{bb}的每个实例独立地选自氢、(C_1-C_{10})全卤代烷基、(C_2-C_{10})烯基、(C_2-C_{10})炔基、(C_3-C_{10})环烷基、C_{6-14}芳基和5-14元杂芳基,或两个R^{bb}基团接合以形成3-14元杂环烷基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代;

[0109] R^{cc}的每个实例独立地选自氢、(C_1-C_{10})烷基、(C_1-C_{10})全卤代烷基、(C_2-C_{10})烯基、(C_2-C_{10})炔基、(C_3-C_{10})环烷基、3-14元杂环烷基、(C_6-C_{14})芳基和5-14元杂芳基,或两个R^{cc}基团接合以形成3-14元杂环烷基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代;

[0110] R^{dd}的每个实例独立地选自卤素、-CN、-NO_2、-SO_2H、-SO_3H、-OH、-OR^{ee}、-ON(R^{ff})$_2$、-N(R^{ff})$_2$、-N(R^{ff})$_3^+X^-$、-N(OR^{ee})R^{ff}、-SH、-SR^{ee}、-SSR^{ee}、-C(=O)R^{ee}、-CO_2H、-CO_2R^{ee}、-OC(=O)R^{ee}、-OCO_2R^{ee}、-C(=O)N(R^{ff})$_2$、-OC(=O)N(R^{ff})$_2$、-NR^{ff}C(=O)R^{ee}、-N$R^{ff}CO_2R^{ee}$、-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})$_2$、-C(=NR^{ff})OR^{ee}、-OC(=NR^{ff})R^{ee}、-OC(=NR^{ff})OR^{ee}、-C(=NR^{ff})N(R^{ff})$_2$、-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})$_2$、-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})$_2$、-N$R^{ff}S O_2R^{ee}$、-SO_2N(R^{ff})$_2$、-SO_2R^{ee}、-SO_2OR^{ee}、-OSO_2R^{ee}、-S(=O)R^{ee}、-Si(R^{ee})$_3$、-OSi(R^{ee})$_3$、-C(=S)N(R^{ff})$_2$、-C(=O)SR^{ee}、-C(=S)SR^{ee}、-SC(=S)SR^{ee}、-P(=O)$_2R^{ee}$、-P(=O)(R^{ee})$_2$、-OP(=O)(R^{ee})$_2$、-OP(=O)(OR^{ee})$_2$、(C_1-C_{10})烷基、(C_1-C_{10})全卤代烷基、(C_2-C_{10})烯基、(C_2-C_{10})炔基、(C_3-C_{10})环烷基、3-10元杂环烷基、(C_6-C_{10})芳基、5-10元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{gg}基团取代,或两个偕R^{dd}取代基可接合以形成=O或=S;

[0111] R^{ee}的每个实例独立地选自(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)全卤代烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_3-C_{10})环烷基、(C_6-C_{10})芳基、3-10元杂环烷基和3-10元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{gg}基团取代;

[0112] R^{ff}的每个实例独立地选自氢、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)全卤代烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_3-C_{10})环烷基、(C_6-C_{10})芳基和5-10元杂芳基,或两个R^{ff}基团接合以形成3-10元杂环烷基或5-10元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{gg}基团取代;并且

[0113] R^{gg}的每个实例独立地为卤素、-CN、-NO_2、-SO_2H、-SO_3H、-OH、-OC_{1-6}烷基、-ON(C_{1-6}烷基)$_2$、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-N(C_{1-6}烷基)$_3^+X^-$、-NH(C_{1-6}烷基)$_2^+X^-$、-NH_2(C_{1-6}烷基)$^+X^-$、-$NH_3^+X^-$、-N(OC_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、-N(OH)(C_{1-6}烷基)、-NH(OH)、-SH、-SC_{1-6}烷基、-SS(C_{1-6}烷基)、-C(=O)(C_{1-6}烷基)、-CO_2H、-CO_2(C_{1-6}烷基)、-OC(=O)(C_{1-6}烷基)、-OCO_2(C_{1-6}烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-OC(=O)NH(C_{1-6}烷基)、-NHC(=O)(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)C(=O)(C_{1-6}烷基)、-$NHCO_2$(C_{1-6}烷基)、-NHC(=O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-NHC(=O)NH(C_{1-6}烷基)、-NHC(=O)NH_2、-C(=NH)O(C_{1-6}烷基)、-OC(=NH)(C_{1-6}烷基)、-OC(=NH)OC_{1-6}烷基、-C(=NH)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C(=NH)NH(C_{1-6}烷基)、-C(=NH)NH_2、-OC(=NH)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-OC(NH)NH(C_{1-6}烷基)、-OC(NH)NH_2、-NHC(NH)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-NHC(=NH)NH_2、-$NHSO_2$(C_{1-6}烷基)、-SO_2N(C_{1-6}烷基)$_2$、-SO_2NH(C_{1-6}烷基)、-SO_2NH_2、-SO_2C_{1-6}烷基、-SO_2OC_{1-6}烷基、-OSO_2C_{1-6}烷基、-SOC_{1-6}烷基、-Si(C_{1-6}烷基)$_3$、-OSi(C_{1-6}烷基)$_3$-C(=S)N(C_{1-6}烷基)$_2$、C(=S)NH(C_{1-6}烷基)、C(=S)NH_2、-C(=O)S(C_{1-6}烷基)、-C(=S)SC_{1-6}烷基、-SC(=S)SC_{1-6}烷基、-P(=O)$_2$(C_{1-6}烷基)、-P(=O)(C_{1-6}烷基)$_2$、-OP(=O)(C_{1-6}烷基)$_2$、-OP(=O)(OC_{1-6}烷基)$_2$、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)全卤代烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_3-C_{10})环烷基、(C_6-C_{10})芳基、3-10元杂环烷基、5-10元杂芳基;或两个偕R^{gg}取代基可接合以形成=O或=S;其中X^-为抗衡离子。

[0114] 如前所述,在价键允许的情况下,氮原子可以是取代或未取代的,并且包括伯、仲、叔和季氮原子。示例性氮原子取代基包括但不限于氢、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})$_2$、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})$_2$、-CO_2R^{aa}、-SO_2R^{aa}、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})$_2$、-SO_2N(R^{cc})$_2$、-SO_2R^{cc}、-SO_2OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})$_2$、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)$_2R^{aa}$、-P(=O)(R^{aa})$_2$、-P(=O)$_2$N(R^{cc})$_2$、-P(=O)(NR^{cc})$_2$、(C_1-C_{10})烷基、(C_1-C_{10})全卤代烷基、(C_2-C_{10})烯基、(C_2-C_{10})炔基、(C_3-C_{10})环烷基、3-14元杂环烷基、(C_6-$C1_4$)芳基和5-14元杂芳基,或连接到N原子的两个R^{cc}基团接合以形成3-14元杂环烷基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代,并且其中R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}和R^{dd}如上所定义。

[0115] 在某些实施方案中,存在于氮原子上的取代基为氮保护基团(在本文中也称为“氨基保护基团”)。氮保护基团包括但不限于-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})$_2$、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})$_2$、-CO_2R^{aa}、-SO_2R^{aa}、-C(=NR^{cc})R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})$_2$、-SO_2N(R^{cc})$_2$、-SO_2R^{cc}、-SO_2OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})$_2$、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、(C_1-C_{10})烷基(例如芳烷基、杂芳烷基)、(C_2-C_{10})烯基、(C_2-C_{10})炔基、(C_3-C_{10})环烷基、3-14元杂环烷基、(C_6-C_{14})芳基和5-14元杂芳基基团,其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳烷基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代,并且其中R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}和R^{dd}如本文所定义。氮保护基团在本领域中是众所周知的,包括在Protecting Groups in Organic Synthesis,T.W.Greene和P.G.M.Wuts,第3版,John Wiley&Sons,1999(以引用方式并入本文)中详细描述的那些。

[0116] 例如,氮保护基团诸如酰胺基团(例如,-C(=O)R^{aa})包括但不限于甲酰胺、乙酰胺、氯乙酰胺、三氯乙酰胺、三氟乙酰胺、苯乙酰胺、3-苯丙酰胺、吡啶酰胺、3-吡啶基羧酰胺、N-苯甲酰基苯丙氨酰基衍生物、苯甲酰胺、对苯基苯甲酰胺、邻硝基苯基乙酰胺、邻硝基苯氧基乙酰胺、乙酰乙酰胺、(N'-二硫代苄氧基酰氨基)乙酰胺、3-(对羟基苯基)丙酰胺、3-(邻硝基苯基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻硝基苯氧基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻苯基偶氮苯氧基)丙酰

胺、4-氯丁酰胺、3-甲基-3-硝基丁酰胺、邻硝基肉桂酰胺、N-乙酰基甲硫氨酸衍生物、邻硝基苯甲酰胺和邻(苯甲酰氧基甲基)苯甲酰胺。

[0117] 氮保护基团诸如氨基甲酸酯基团(例如,-C(=O)OR^{aa})包括但不限于氨基甲酸甲酯、氨基甲酸乙酯、氨基甲酸9-芴基甲酯(Fmoc)、氨基甲酸9-(2-磺基)芴基甲酯、氨基甲酸9-(2,7-二溴)芴基甲酯、2,7-二叔丁基-[9-(10,10-二氧代-10,10,10,10-四氢噻吨基)]氨基甲酸甲酯(DBD-Tmoc)、4-甲氧基苯甲酰基氨基甲酸酯(Phenoc)、氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯(Troc)、2-三甲基甲硅烷基乙基氨基甲酸酯(Teoc)、2-苯基乙基氨基甲酸酯(hZ)、1-(1-金刚烷基)-1-甲基乙基氨基甲酸酯(Adpoc)、1,1-二甲基-2-卤代乙基氨基甲酸酯、1,1-二甲基-2,2-二溴乙基氨基甲酸酯(DB-t-BOC)、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基氨基甲酸酯(TCBOC)、1-甲基-1-(4-联苯基)氨基甲酸乙酯(Bpoc)、1-(3,5-二叔丁基苯基)-1-甲基乙基氨基甲酸酯(t-Bumeoc)、2-(2'-和4'-吡啶基)氨基甲酸乙酯(Pyoc)、2-(N,N-二环己基羧酰氨基)氨基甲酸乙酯、氨基甲酸叔丁酯(BOC或Boc)、氨基甲酸1-金刚烷酯(Adoc)、氨基甲酸乙烯酯(Voc)、氨基甲酸烯丙酯(Alloc)、氨基甲酸1-异丙基烯丙酯(Ipaoc)、氨基甲酸肉桂酯(Coc)、氨基甲酸4-硝基肉桂酯(Noc)、氨基甲酸8-喹啉酯、N-羟基哌啶基氨基甲酸酯、烷基二硫代氨基甲酸酯、苄基氨基甲酸酯(Cbz)、对甲氧基苄基氨基甲酸酯(Moz)、对硝基苄基氨基甲酸酯、对溴苄基氨基甲酸酯、对氯苄基氨基甲酸酯、2,4-二氯苄基氨基甲酸酯、4-甲基亚磺酰基苄基氨基甲酸酯(Msz)、9-蒽基甲基氨基甲酸酯、二苯甲基氨基甲酸酯、2-甲硫基乙基氨基甲酸酯、2-甲基磺酰基乙基氨基甲酸酯、2-(对甲苯磺酰基)乙基氨基甲酸酯、[2-(1,3-二噻烷基)]氨基甲酸甲酯(Dmoc)、4-甲硫基苯基氨基甲酸酯(Mtpc)、2,4-二甲基苯硫基氨基甲酸酯(Bmpc)、2-膦酰基乙基氨基甲酸酯(Peoc)、2-三苯基膦酰基异丙基氨基甲酸酯(Ppoc)、1,1-二甲基-2-氰乙基氨基甲酸酯、间氯-对酰氧基苄基氨基甲酸酯、对(二羟基硼基)苄基氨基甲酸酯、5-苯并噁唑基甲基氨基甲酸酯、2-(三氟甲基)-6-色酮基甲基氨基甲酸酯(Tcroc)、间硝基苯基氨基甲酸酯、3,5-二甲氧基苄基氨基甲酸酯、邻硝基苄基氨基甲酸酯、3,4-二甲氧基-6-硝基苄基氨基甲酸酯、苯基(邻硝基苯基)甲基氨基甲酸酯、氨基甲酸叔戊酯、S-苄基硫代氨基甲酸酯、对氰基苄基氨基甲酸酯、氨基甲酸环丁酯、氨基甲酸环己酯、氨基甲酸环戊酯、氨基甲酸环丙基甲酯、对-癸氧基苄基氨基甲酸酯、2,2-二甲氧基酰基乙烯基氨基甲酸酯、邻-(N,N-二甲基氨基甲酰基)苄基氨基甲酸酯、1,1-二甲基-3-(N,N-二甲基氨基甲酰基)氨基甲酸丙酯、1,1-二甲基丙炔基氨基甲酸酯、二(2-吡啶基)甲基氨基甲酸酯、2-呋喃基甲基氨基甲酸酯、2-碘乙基氨基甲酸酯、异冰片基氨基甲酸酯、异丁基氨基甲酸酯、异烟碱基氨基甲酸酯、对-(对'-甲氧基苯基偶氮)苄基氨基甲酸酯、1-甲基环丁基氨基甲酸酯、1-甲基环己基氨基甲酸酯、1-甲基-1-环丙基甲基氨基甲酸酯、1-甲基-1-(3,5-二甲氧基苯基)氨基甲酸乙酯、1-甲基-1-(对-苯基偶氮苯基)氨基甲酸乙酯、1-甲基-1-苯基乙基氨基甲酸酯、1-甲基-1-(4-吡啶基)乙基氨基甲酸酯、氨基甲酸苯酯、对-(苯偶氮基)苄基氨基甲酸酯、2,4,6-三叔丁基苯基氨基甲酸酯、4-(三甲基铵)苄基氨基甲酸酯和氨基甲酸2,4,6-三甲基苄基氨基甲酸酯。

[0118] 氮保护基团诸如磺酰胺基团(例如-S(=O)$_2$R^{aa})包括但不限于对甲苯磺酰胺(Ts)、苯磺酰胺、2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mtr)、2,4,6-三甲氧基苯磺酰胺(Mtb)、2,6-二甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Pme)、2,3,5,6-四甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mte)、4-甲氧基苯磺酰胺(Mbs)、2,4,6-三甲基苯磺酰胺(Mts)、2,6-二甲氧基-4-甲基苯磺酰胺(iMds)、2,2,

5,7,8-五甲基苯并二氢吡喃-6-磺酰胺(Pmc)、甲磺酰胺(Ms)、β-三甲基甲硅烷基乙磺酰胺(SES)、9-蒽磺酰胺、4-(4',8'-二甲氧基萘甲基)苯磺酰胺(DNMBS)、苄基磺酰胺、三氟甲基磺酰胺和苯甲酰甲磺酰胺。

[0119] 其他氮保护基团包括但不限于吩噻嗪基-(10)-酰基衍生物、N'-对甲苯磺酰基氨基酰基衍生物、N'-苯基氨基硫酰基衍生物、N-苯甲酰基苯基丙酰基衍生物、N-乙酰基甲硫氨酸衍生物、4,5-二苯基-3-噁唑啉-2-酮、N-邻苯二甲酰亚胺、N-二硫杂琥珀酰亚胺(Dts)、N-2,3-二苯基马来酰亚胺、N-2,5-二甲基吡咯、N-1,1,4,4-四甲基二甲硅烷基氮杂环戊烷加合物(STABASE)、5-取代的1,3-二甲基-1,3,5-三氮杂环己-2-酮、5-取代的1,3-二苄基-1,3,5-三氮杂环己-2-酮、1-取代的3,5-二硝基-4-吡啶酮、N-甲胺、N-烯丙基胺、N-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲胺(SEM)、N-3-乙酰氧基丙胺、N-(1-异丙基-4-硝基-2-氧代-3-吡咯啉-3-基)胺、季铵盐、N-苄胺、N-二(4-甲氧基苯基)甲胺、N-5-二苯并环庚胺(dibenzosuberylamine)、N-三苯基甲胺(Tr)、N-[(4-甲氧基苯基)二苯甲基]胺(MMTr)、N-9-苯基芴基胺(PhF)、N-2,7-二氯-9-芴基亚甲基胺、N-二茂铁基甲基氨基(Fcm)、N-2-吡啶甲基氨基N'-氧化物、N-1,1-二甲基硫代亚甲基胺、N-亚苄基胺、N-对甲氧基亚苄基胺、N-二苯基亚甲基胺、N-[(2-吡啶基)三甲苯基]亚甲基胺、N-(N',N'-二甲基氨基亚甲基)胺、N,N'-异亚丙基二胺、N-对硝基亚苄基胺、N-亚水杨基胺、N-5-氯亚水杨基胺、N-(5-氯-2-羟苯基)苯基亚甲基胺、N-亚环己基胺、N-(5,5-二甲基-3-氧代-1-环己烯基)胺、N-硼烷衍生物、N-二苯基硼酸衍生物、N-[苯基(五酰基铬-或钨)酰基]胺、N-铜螯合物、N-锌螯合物、N-硝胺、N-亚硝胺、N-氧化胺、二苯基膦酰胺(Dpp)、二甲基硫代膦酰胺(Mpt)、二苯基硫代膦酰胺(Ppt)、二烷基氨基磷酸酯、二苄基氨基磷酸酯、二苯基氨基磷酸酯、苯亚磺酰胺、邻硝基苯亚磺酰胺(Nps)、2,4-二硝基苯亚磺酰胺、五氯苯亚磺酰胺、2-硝基-4-甲氧基苯亚磺酰胺、三苯基甲基亚磺酰胺和3-硝基吡啶亚磺酰胺(Npys)。

[0120] 在某些实施方案中,存在于氧原子上的取代基为氧保护基团(在本文中也称为"羟基保护基团")。氧保护基团包括但不限于$-R^{aa}$、$-N(R^{bb})_2$、$-C(=O)SR^{aa}$、$-C(=O)R^{aa}$、$-CO_2R^{aa}$、$-C(=O)N(R^{bb})_2$、$-C(=NR^{bb})R^{aa}$、$-C(=NR^{bb})OR^{aa}$、$-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、$-S(=O)R^{aa}$、$-SO_2R^{aa}$、$-Si(R^{aa})_3$、$-P(R^{cc})_2$、$-P(R^{cc})_3$、$-P(=O)_2R^{aa}$、$-P(=O)(R^{aa})_2$、$-P(=O)(OR^{cc})_2$、$-P(=O)_2N(R^{bb})_2$和$-P(=O)(NR^{bb})_2$,其中R^{aa}、R^{bb}和R^{cc}如本文所定义。氧保护基团在本领域中是众所周知的,包括在Protecting Groups in Organic Synthesis,T.W.Greene和P.G.M.Wuts,第3版,John Wiley&Sons,1999(以引用方式并入本文)中详细描述的那些。

[0121] 示例性氧保护基团包括但不限于甲基、甲氧基甲基(MOM)、甲基硫甲基(MTM)、叔丁基硫甲基、(苯基二甲基甲硅烷基)甲氧基甲基(SMOM)、苄氧基甲基(BOM)、对-甲氧基苄氧基甲基(PMBM)、(4-甲氧基苯氧基)甲基(p-AOM)、愈创木酚甲基(GUM)、叔丁氧基甲基、4-戊烯氧基甲基(POM)、甲硅烷氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基(MEM)、2,2,2-三氯乙氧基甲基、双(2-氯乙氧基)甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEMOR)、四氢吡喃基(THP)、3-溴四氢吡喃基、四氢噻喃基、1-甲氧基环己基、4-甲氧基四氢吡喃基(MTHP)、4-甲氧基四氢噻喃基,4-甲氧基四氢噻喃基S,S-二氧化物、1-[(2-氯-4-甲基)苯基]-4-甲氧基哌啶-4-基(CTMP)、1,4-二噁烷-2-基、四氢呋喃基、四氢硫呋喃基、2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢-7,8,8-三甲基-4,7-亚甲基苯并呋喃-2-基、1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基甲硅烷基

乙基、2-(苯基硒基)乙基、叔丁基、烯丙基、对氯苯基、对甲氧基苯基、2,4-二硝基苯基、苄基(Bn)、对甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、邻硝基苄基、对硝基苄基、对卤代苄基、2,6-二氯苄基、对氰基苄基、对苯基苄基、2-吡啶甲基、4-吡啶甲基、3-甲基-2-吡啶甲基N-氧基、二苯基甲基、对,对'-二硝基苯甲基、5-二苯并环庚基、三苯基甲基、α-萘基二苯基甲基、对甲氧基苯基二苯基甲基、二(对甲氧基苯基)苯基甲基、三(对甲氧基苯基)甲基,4-(4'-溴苯甲酰氧基苯基)二苯基甲基、4,4',4"-三(4,5-二氯邻苯二甲酰亚胺基苯基)甲基、4,4',4"-三(乙酰丙酰氧基苯基)甲基、4,4',4"-三(苯甲酰氧基苯基)甲基、3-(咪唑-1-基)双(4',4"-二甲氧基苯基)甲基、1,1-双(4-甲氧基苯基)-1'-芘基甲基、9-蒽基、9-(9-苯基)呫吨基、9-(9-苯基-10-氧代)蒽基、1,3-苯并二硫杂戊环-2-基、苯并异噻唑基S,S-二氧化物、三甲基甲硅烷基(TMS)、三乙基甲硅烷基(TES)、三异丙基甲硅烷基(TIPS)、二甲基异丙基甲硅烷基(IPDMS)、二乙基异丙基甲硅烷基(DEIPS)、二甲基己基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)、叔丁基二苯基甲硅烷基(TBDPS)、三苄基甲硅烷基、三-对-二甲苯基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基、二苯基甲基甲硅烷基(DPMS)、叔丁基甲氧基苯基甲硅烷基(TBMPS)、甲酸酯、苯甲酰甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、二氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、苯氧基乙酸酯、对氯苯氧基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-氧代戊酸酯(乙酰丙酸酯)、4,4-(亚乙基二硫代)戊酸酯(乙酰丙酰基二硫缩醛)、新戊酸酯、金刚烷酸酯、巴豆酸酯、4-甲氧基巴豆酸酯、苯甲酸酯、对苯基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯(甲磺酸酯)、碳酸甲酯,9-芴基碳酸甲酯(Fmoc)、碳酸乙酯、2,2,2-三氯乙基碳酸酯(Troc)、2-(三甲基甲硅烷基)乙基碳酸酯(TMSEC)、2-(苯磺酰基)碳酸乙酯(Psec)、2-(三苯基膦基)碳酸乙酯(Peoc)、碳酸异丁酯、碳酸乙烯酯、碳酸烯丙酯、碳酸叔丁酯(BOC或Boc)、对硝基碳酸苯酯,碳酸苄酯、对甲氧基苄基碳酸酯、3,4-二甲氧基苄基碳酸酯、邻硝基碳酸苄酯、对硝基碳酸苄酯、S-苄基硫代碳酸酯、碳酸4-乙氧基-1-萘酯、二硫代碳酸甲酯、2-碘代苯甲酸酯、4-叠氮基丁酸酯、4-硝基-4-甲基戊酸酯、邻(二溴甲基)苯甲酸酯、2-甲酰基苯磺酸酯、2-(甲硫基甲氧基)乙基、4-(甲硫基甲氧基)丁酸酯、2-(甲硫基甲氧基甲基)苯甲酸酯、2,6-二氯-4-甲基苯氧基乙酸酯、2,6-二氯-4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯氧基乙酸酯、2,4-双(1,1-二甲基丙基)苯氧基乙酸酯、氯二苯基乙酸酯、异丁酸酯、单琥珀酸酯、(E)-2-甲基-2-丁烯酸酯、邻(甲氧基酰基)苯甲酸酯、α-萘甲酸酯、硝酸酯、N,N,N',N'-四甲基二氨基磷酸烷基酯、N-苯基氨基甲酸烷基酯、硼酸酯、二甲基硫代磷酰基、2,4-二硝基苯亚磺酸烷基酯、硫酸酯、甲磺酸酯(甲磺酸盐)、苄基磺酸酯和甲苯磺酸酯(Ts)。

[0122] 在某些实施方案中,存在于硫原子上的取代基为硫保护基团(也称为"硫醇保护基团")。硫保护基团包括但不限于$-R^{aa}$、$-N(R^{bb})_2$、$-C(=O)SR^{aa}$、$-C(=O)R^{aa}$、$-CO_2R^{aa}$、$-C(=O)N(R^{bb})_2$、$-C(=NR^{bb})R^{aa}$、$-C(=NR^{bb})OR^{aa}$、$-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、$-S(=O)R^{aa}$、$-SO_2R^{aa}$、$-Si(R^{aa})_3$、$-P(R^{cc})_2$、$-P(R^{cc})_3$、$-P(=O)_2R^{aa}$、$-P(=O)(R^{aa})_2$、$-P(=O)(OR^{cc})_2$、$-P(=O)_2N(R^{bb})_2$和$-P(=O)(NR^{bb})_2$,其中R^{aa}、R^{bb}和R^{cc}如本文所定义。硫保护基团在本领域中是众所周知的,包括在Protecting Groups in Organic Synthesis,T.W.Greene和P.G.M.Wuts,第3版,John Wiley&Sons,1999(以引用方式并入本文)中详细描述的那些。

[0123] 如本文所用,"离去基团"(LG)是本领域理解的术语,是指在键异裂中与一对电子分开的分子片段,其中该分子片段是阴离子或中性分子。如本文所用,离去基团可以是能够被亲核试剂替代的原子或基团。参见,例如Smith,March Advanced Organic Chemistry第6

版(501-502)。示例性离去基团包括但不限于卤代基(例如氯、溴、碘)、-OR^{aa}(当O原子与羰基连接时,其中R^{aa}如本文所定义)、-O(C=O)R^{LG}或-O(SO)$_2R^{LG}$(例如甲苯磺酰基、甲磺酰基、苯磺酰基),其中R^{LG}为任选取代的烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。在某些实施方案中,离去基团为卤素。

[0124] 上面给出定义的术语在实施例中具体举例说明。

[0125] 本文所述的每个反应的"产率"表示为理论产率的百分比。

[0126] 出于本发明的目的,"患者"包括人类和任何其他动物,特别是哺乳动物和其他生物。因此,该方法适用于人类治疗和兽医应用。在优选的实施方案中,患者为哺乳动物,并且在最优选的实施方案中,患者为人类。优选的哺乳动物的示例包括小鼠、大鼠、其他啮齿动物、兔、狗、猫、猪、牛、羊、马和灵长类动物。

[0127] "激酶依赖性疾病或疾患"是指依赖于一种或多种激酶的活性的病理疾患。激酶直接或间接参与多种细胞活性的信号传导途径,包括增殖、粘附、迁移、分化和侵袭。与激酶活性相关的疾病包括肿瘤生长、支持实体瘤生长的病理性新血管形成,以及与其中涉及过度局部血管形成相关的其他疾病,诸如眼病(糖尿病性视网膜病、年龄相关性黄斑变性等)和炎症(银屑病、类风湿性关节炎等)。

[0128] "治疗有效量"是当施用于患者时改善疾病症状的本发明化合物的量。构成"治疗有效量"的本发明化合物的量将根据化合物、疾病状态及其严重性、待治疗患者的年龄等而变化。治疗有效量可由本领域普通技术人员根据其自身知识和本公开内容常规确定。

[0129] "癌症"是指细胞增生性疾病状态,包括但不限于:心脏:肉瘤(血管肉瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肪肉瘤)、粘液瘤、横纹肌瘤、纤维瘤、脂肪瘤和畸胎瘤;头颈部:头颈部鳞状细胞癌、喉和下咽癌、鼻腔和鼻旁窦癌、鼻咽癌、唾液腺癌、口腔和咽癌;肺:支气管癌(鳞状细胞癌、未分化小细胞癌、未分化大细胞癌、腺癌、非小细胞肺癌)、肺泡(细支气管)癌、支气管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、软骨瘤型错构瘤、间皮瘤;结肠:结直肠癌、腺癌、胃肠道间质瘤、淋巴瘤、类癌、透克氏综合征(Turcot Syndrome);胃肠道:胃癌、食管胃结合部腺癌、食道(鳞状细胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃(癌、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰腺(导管腺癌、胰岛素瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌肿瘤、血管活性肠肽瘤)、小肠(腺癌、淋巴瘤、类癌肿瘤、卡波西氏肉瘤(Karposi's sarcoma)、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神经纤维瘤、纤维瘤)、大肠(腺癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤、平滑肌瘤);乳腺:转移性乳腺癌、原位导管癌、浸润性导管癌、管状癌、髓样癌、粘液癌、原位小叶癌、三阴性乳腺癌;泌尿生殖道:肾(腺癌、维尔姆斯瘤(Wilm's tumor)[肾母细胞瘤]、淋巴瘤、白血病、肾细胞癌)、膀胱和尿道(鳞状细胞癌、移行细胞癌、腺癌、尿路上皮癌)、前列腺(腺癌、肉瘤、去势抗性前列腺癌)、睾丸(精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎性癌、畸胎癌、绒毛膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样瘤、脂肪瘤)、透明细胞癌、乳头状癌;肝:肝细胞瘤(肝细胞癌)、胆管癌、肝母细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤、血管瘤;骨:成骨性肉瘤(骨肉瘤)、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、恶性淋巴瘤(网状细胞肉瘤)、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞脊索瘤、骨软骨瘤(骨软骨外生骨瘤)、良性软骨瘤、软骨母细胞瘤、软骨粘液纤维瘤(chondromyxofibroma)、骨样骨瘤和巨细胞瘤;甲状腺:甲状腺髓样癌、分化型甲状腺癌、甲状腺乳头状癌、甲状腺滤泡癌、许特耳氏细胞癌(hurthle cell cancer)和甲状腺未分化癌;神经系统:头骨(骨瘤、血管瘤、肉芽肿、黄瘤、畸形性骨炎)、脑膜(脑膜瘤、脑膜肉瘤、胶

质瘤)、大脑(星形细胞瘤、髓母细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤[松果体瘤]、多形性胶质母细胞瘤、少突胶质细胞瘤、神经鞘瘤、视网膜母细胞瘤、先天性肿瘤)、脊髓神经纤维瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤、肉瘤);妇科:子宫(子宫内膜癌)、宫颈(宫颈癌、肿瘤-前期宫颈非典型增生)、卵巢(卵巢癌[浆液囊腺癌、粘液囊腺癌、未分类癌]、颗粒细胞-泡膜细胞瘤、塞尔托利-莱迪希细胞瘤(Sertoli--Leydig cell tumors)、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤)、外阴(鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑色素瘤)、阴道(透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄状肉瘤(胚胎型横纹肌肉瘤]、输卵管(癌);血液学:血液(髓细胞性白血病[急性和慢性]、急性成淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞白血病、骨髓增生性疾病、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征)、霍奇金病(Hodgkin's disease)、非-霍奇金淋巴瘤[恶性淋巴瘤];皮肤:恶性黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波西氏肉瘤、痣发育异常痣、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤、瘢痕疙瘩、银屑病;以及肾上腺:神经母细胞瘤。因此,本文提供的术语"癌细胞"包括受以上鉴定-疾患中的任何一种折磨的细胞。

[0130] "药学上可接受的盐"包括"药学上可接受的酸加成盐"和"药学上可接受的碱加成盐"。"药学上可接受的酸加成盐"是指与无机酸(诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等)以及有机酸(诸如乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等)形成的保留游离碱的生物学有效性并且在生物学或其他方面不是不期望的那些盐。

[0131] "药学上可接受的碱加成盐"包括那些衍生自无机碱的盐,诸如钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝盐等。示例性盐为铵盐、钾盐、钠盐、钙盐和镁盐。衍生自药学上可接受的有机非-毒性碱的盐包括但不限于伯胺、仲胺和叔胺、取代胺的盐,所述胺包括天然存在的取代胺、环胺和碱性离子交换树脂,诸如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己基胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、海巴明(hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等。示例性有机碱为异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己胺、胆碱和咖啡因。(参见,例如,S.M.Berge等人,"Pharmaceutical Salts," J.Pharm.Sci.,1977;66:1-19,该文献以引用方式并入本文。)

[0132] 如本文所用,术语"化合物"旨在包括所述结构的所有立体异构体、几何异构体、互变异构体和同位素。该术语还意指本发明的化合物,而不管它们是如何制备的,例如合成地、通过生物过程(例如代谢或酶转化)或它们的组合。

[0133] 本发明的化合物还可包括存在于中间体或最终化合物中的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子序数但不同质量数的那些原子。例如,氢的同位素包括氚和氘。

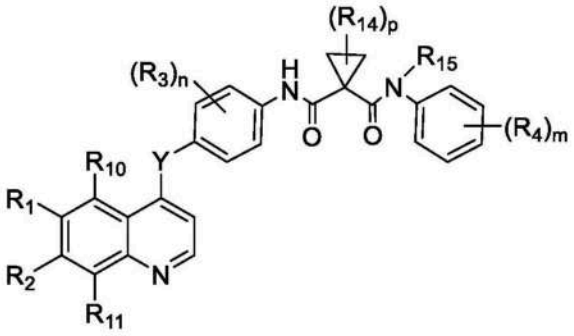
[0134] 本文公开和/或要求保护的任何一个工艺步骤或序列可在惰性气体气氛下、更特别地在氩气或氮气下进行。此外,本发明的方法可作为半连续或连续方法进行,更优选作为连续方法进行。

[0135] 此外,本文所述的许多工艺步骤和序列可伸缩。

[0136] 通常,本申请中使用的命名法基于国际纯粹与应用化学联合会(IUPAC)所采用的命名惯例。本文所示的化学结构是使用CHEMDRAW®制备的。在本文结构中的碳、氧或氮原子上出现的任何开放价键表明存在氢原子。

[0137] 本发明的实施方案

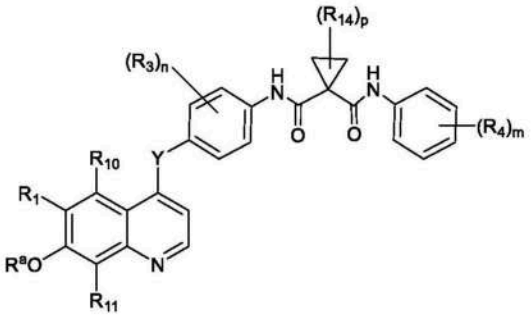
[0138] 一方面提供了式A的化合物：

[0139] 

A

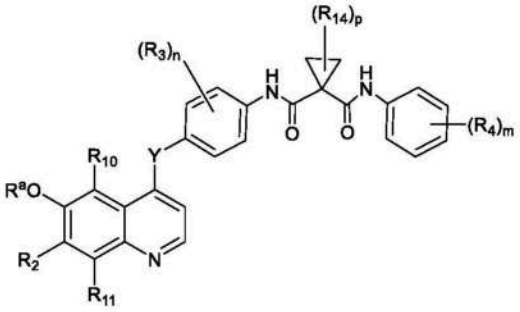
[0140] 或其药学上可接受的盐，其中式A中的变量和取代基如发明内容中所定义。

[0141] 在该方面的一个实施方案中，式A的化合物为式A-1的化合物。

[0142] 

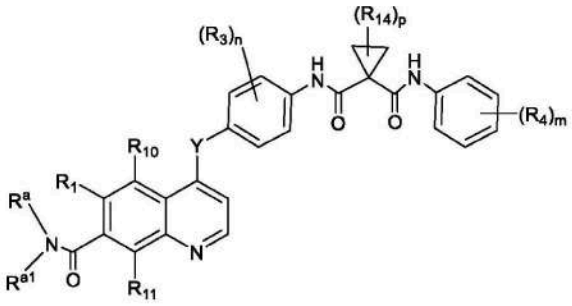
A-1

[0143] 在该方面的另一个实施方案中，式A的化合物为式A-2的化合物。

[0144] 

A-2

[0145] 在该方面的另一个实施方案中，式A的化合物为式A-3的化合物：

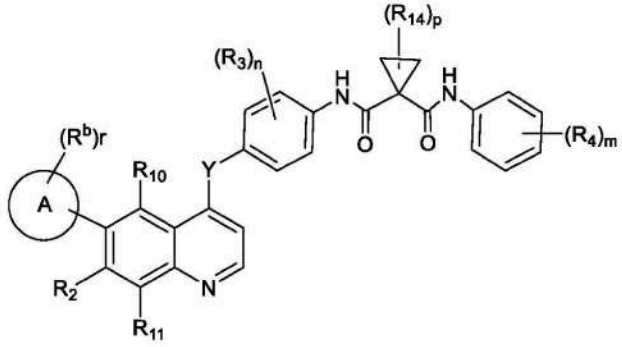
[0146] 

A-3

[0147] 其中R^{a1}为-H或(C_1-C_6)烷基。

[0148] 在另一个实施方案中,式A-3的化合物中的R_1为-H。

[0149] 在该方面的另一个实施方案中,式A的化合物为式A-4的化合物:

[0150] 

A-4

[0151] 其中环A为5至14元杂芳基;并且下标r为1、2、3或4。

[0152] 在该实施方案中,R_2为-H。

[0153] 在另一个实施方案中,式A-4中的r为1或2。

[0154] 在式A的另一个实施方案中:R_1为-H、任选取代的(C_1-C_6)烷基、卤代基、$-OR^a$、$-NO_2$、$-NH_2$、$-NHR^a$、$-NR^aR^a$、$-SR^a$、$-SOR^a$或$-S(O)_2R^a$,并且R_2选自(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_6-C_{10})芳基、(C_3-C_{10})环烷基、-CN、$-NHOR^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)NR^aR^a$、$-C(O)NHOR^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aS(O)_2R^a$、$-OC(O)NR^aR^a$、$NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(=NR^a)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)R^a$、$-C(=NOH)R^a$、$-C(=NOR^a)R^a$、$-C(=NOH)NR^a$、$-C(=NCN)NR^aR^a$、$-NR^aC(=NCN)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$、$-NR^aS(O)R^a$、$-NR^aS(O)_2R^a$、$-NR^aS(O)_2NR^aR^a$、$-S(O)R^a$、$-S(O)NR^aR^a$、$-S(O)_2R^a$、$-S(O)_2NR^aC(O)R^a$、$-P(O)R^aR^a$、$-P(O)(OR^a)(OR^a)$、$-B(OH)_2$、$-B(OR^a)_2$和$-S(O)_2NR^aR^a$。

[0155] 在该实施方案的一个实施方案中,R_1为-H。

[0156] 在另一个实施方案中:R_1选自(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_6-C_{10})芳基、(C_3-C_{10})环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、-CN、$-NHOR^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)NR^aR^a$、$-C(O)NHOR^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aS(O)_2R^a$、$-OC(O)NR^aR^a$、$-NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(=NR^a)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)R^a$、$-C(=NOH)R^a$、$-C(=NOH)NR^a$、$-C(=NOR^a)R^a$、$-C(=NCN)NR^aR^a$、$-NR^aC(=NCN)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$、$-NR^aS(O)R^a$、$-NR^aS(O)_2R^a$、$-NR^aS(O)_2NR^aR^a$、$-S(O)R^a$、$-S(O)NR^aR^a$、$-S(O)_2R^a$、$-S(O)_2NR^aC(O)R^a$、$-P(O)R^aR^a$、$-P(O)(OR^a)(OR^a)$、$-B(OH)_2$、$-B(OR^a)_2$和$-S(O)_2NR^aR^a$;并且

[0157] R_2为-H、任选取代的(C_1-C_6)烷基、卤代基、-OR^a、-NO_2、-NH_2、-NHR^a、-NR^aR^a、-SR^a、-SOR^a或-S(O)$_2R^a$。

[0158] 在该实施方案的一个实施方案中,R_2为-H。

[0159] 在另一个实施方案中:

[0160] R_1为(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_6-C_{10})芳基、(C_3-C_{10})环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、-CN、-NHOR^a、-C(O)R^a、-C(O)NR^{a}R^a、-C(O)NHOR^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^{a}S(O)$_2$R^a、-OC(O)NR^{a}R^a、-NR^{a}C(O)R^a、-NR^{a}C(=NR^a)R^a、-NR^{a}C(O)OR^a、-NR^{a}C(O)NR^{a}R^a、-C(=NR^a)R^a、-C(=NOH)R^a、-C(=NOR^a)R^a、-C(=NOH)NR^a、-C(=NCN)NR^{a}R^a、-NR^{a}C(=NCN)NR^{a}R^a、-C(=NR^a)NR^{a}R^a、-NR^{a}C(=NR^a)NR^{a}R^a、-NR^{a}S(O)R^a、-NR^{a}S(O)$_2$R^a、-NR^{a}S(O)$_2$NR^{a}R^a、-S(O)R^a、-S(O)NR^{a}R^a、-S(O)$_2$R^a、-S(O)$_2$NR^{a}C(O)R^a、-P(O)R^{a}R^a、-P(O)(OR^a)(OR^a)、-B(OH)$_2$、-B(OR^a)$_2$或-S(O)$_2$NR^{a}R^a;并且

[0161] R_2选自-H、卤代基、(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、(C_6-C_{10})芳基-(C_1-C_4)亚烷基-、(C_3-C_{10})环烷基-(C_1-C_4)亚烷基-、(5-14元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-、(4-14元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-、-CN、-NO_2、-OR^a、-SR^a、-NHOR^a、-C(O)R^a、-C(O)NR^{a}R^a、-C(O)NHOR^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^{a}S(O)$_2$R^a、-OC(O)R^a、-OC(O)NR^{a}R^a、-NHR^a、-NR^{a}R^a、-NR^{a}C(O)R^a、-NR^{a}C(=NR^a)R^a、-NR^{a}C(O)OR^a、-NR^{a}C(O)NR^{a}R^a、-C(=NR^a)R^a、-C(=NOH)R^a、-C(=NOH)NR^a、-C(=NOR^a)R^a、-C(=NCN)NR^{a}R^a、-NR^{a}C(=NCN)NR^{a}R^a、-C(=NR^a)NR^{a}R^a、-NR^{a}C(=NR^a)NR^{a}R^a、-NR^{a}S(O)R^a、-NR^{a}S(O)$_2$R^a、-NR^{a}S(O)$_2$NR^{a}R^a、-S(O)R^a、-S(O)NR^{a}R^a、-S(O)$_2$R^a、-S(O)$_2$NR^{a}C(O)R^a、-P(O)R^{a}R^a、-P(O)(OR^a)(OR^a)、-B(OH)$_2$、-B(OR^a)$_2$;和-S(O)$_2$NR^{a}R^a。

[0162] 在该实施方案的一个实施方案中,R_2为-H。

[0163] 在另一个实施方案中:

[0164] R_1选自-H、卤代基、(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、(C_6-C_{10})芳基、(C_3-C_{10})环烷基,5-14元杂芳基、4-14元杂环烷基、(C_6-C_{10})芳基-(C_1-C_4)亚烷基-、(C_3-C_{10})环烷基-(C_1-C_4)亚烷基-、(5-14元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-、(4-14元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-、-CN、-NO_2、-OR^a、-SR^a、-NHOR^a、-C(O)R^a、-C(O)NR^{a}R^a、-C(O)NHOR^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^{a}S(O)$_2$R^a、-OC(O)R^a、-OC(O)NR^{a}R^a、-NHR^a、-NR^{a}R^a、-NR^{a}C(O)R^a、-NR^{a}C(=NR^a)R^a、-NR^{a}C(O)OR^a、-NR^{a}C(O)NR^{a}R^a、-C(=NR^a)R^a、-C(=NOH)R^a、-C(=NOR^a)R^a、-C(=NCN)NR^{a}R^a、-NR^{a}C(=NCN)NR^{a}R^a、-C(=NR^a)NR^{a}R^a、-NR^{a}C(=NR^a)NR^{a}R^a、-NR^{a}S(O)R^a、-NR^{a}S(O)$_2$R^a、-NR^{a}S(O)$_2$NR^{a}R^a、-S(O)R^a、-S(O)NR^{a}R^a、-S(O)$_2$R^a、-S(O)$_2$NR^{a}C(O)R^a、-P(O)R^{a}R^a、-P(O)(OR^a)(OR^a)、-B(OH)$_2$、-B(OR^a)$_2$和-S(O)$_2$NR^{a}R^a;并且

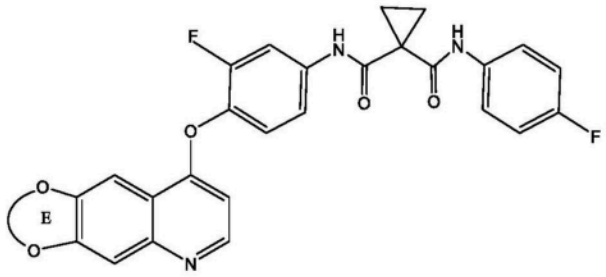
[0165] 在该实施方案的一个实施方案中,R_1为-H。

[0166] 在另一个另外的实施方案中:

[0167] R_1和R_2与它们所连接的原子一起形成稠合的(C_3-C_7)环烷基环或稠合的4至10元杂环烷基环;其中所述稠合的(C_3-C_7)环烷基环或稠合的4至10元杂环烷基环各自任选地被1、2或3个独立选择的R^b取代基取代,条件是所述化合物不是1-[2-(4-氟-苯基)-乙酰基]-环丙烷羧酸[3-氟-4-(7,8,10,11,13,14-六氢-6,9,12,15-四氧杂-1-氮杂-环十二烷[b]萘-4-基氧基)-苯基]-酰胺。

[0168] 在另一个实施方案中:R_1和R_2与它们所连接的原子一起形成稠合的(C_3-C_7)环烷基环或稠合的4至10元杂环烷基环,其中所述稠合的(C_3-C_7)环烷基环或稠合的4至10元杂环烷基环各自任选地被1、2或3个独立选择的R^b取代基取代,条件是所述化合物不是具有下式的

化合物：

[0169] 

[0170] 其中环E为稠合的4至10元杂环烷基。

[0171] 在另一个实施方案中，式A、A-1或A-3或A-4的化合物中的R_1选自-H、(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、-C(=NO-(C_1-C_6)烷基)R^a、-CN、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^a、-C(O)$NHOR^a$、-S(O)$_2NR^aR^a$、苯基、5至6元杂芳基、(C_3-C_6)环烷基和4至6元杂环烷基。

[0172] 在另一个实施方案中，R_1选自-H、(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、-C(=NO-(C_1-C_6)烷基)R^a、-CN、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^a、-C(O)$NHOR^a$、-S(O)$_2NR^aR^a$、苯基、5至6元杂芳基、(C_3-C_6)环烷基和4至6元杂环烷基；并且

[0173] R_2为H、任选取代的(C_1-C_6)烷基、卤代基、-OR^a、-NO_2、-NH_2、-NHR^a、-NR^aR^a、-SR^a、-SOR^a或-S(O)$_2R^a$。

[0174] 在另一个实施方案中，R_1选自-H、(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、-C(=NO-(C_1-C_6)烷基)R^a、-CN、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^a、-C(O)$NHOR^a$、-S(O)$_2NR^aR^a$、苯基、5至6元杂芳基、(C_3-C_6)环烷基和4至6元杂环烷基；并且

[0175] R_2选自-H、卤代基、(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、(C_6-C_{10})芳基、(C_3-C_{10})环烷基、(C_6-C_{10})芳基-(C_1-C_4)亚烷基-、(C_3-C_{10})环烷基-(C_1-C_4)亚烷基-、(5-14元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-、(4-14元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-、-CN、-NO_2、-OR^a、-SR^a、-$NHOR^a$、-C(O)R^a、-C(O)NR^aR^a、-C(O)$NHOR^a$、-C(O)OR^a、-C(O)$NR^aS(O)_2R^a$、-OC(O)R^a、-OC(O)NR^aR^a、-NHR^a、-NR^aR^a、-$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(=NR^a)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)NR^aR^a$、-C(=NR^a)R^a、-C(=NOH)R^a、-C(=NOH)NR^a、-C(=NOR^a)R^a、-C(=NCN)NR^aR^a、-$NR^aC(=NCN)NR^aR^a$、-C(=NR^a)NR^aR^a、-$NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$、-$NR^aS(O)R^a$、-$NR^aS(O)_2R^a$、-$NR^aS(O)_2NR^aR^a$、-S(O)R^a、-S(O)NR^aR^a、-S(O)$_2R^a$、-S(O)$_2NR^aC(O)R^a$、-P(O)R^aR^a、-P(O)(OR^a)(OR^a)、-B(OH)$_2$、-B(OR^a)$_2$；和-S(O)$_2NR^aR^a$。

[0176] 在另一个实施方案中，R_1选自-H、(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、-C(=NO-(C_1-C_6)烷基)R^a、-CN、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^a、-C(O)$NHOR^a$、-S(O)$_2NR^aR^a$、苯基、5至6元杂芳基、-(C_3-C_6)环烷基和4至6元杂环烷基；并且

[0177] R_2为(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、-CN、-$NHOR^a$、-C(O)R^a、-C(O)NR^aR^a、-C(O)$NHOR^a$、-C(O)OR^a、-C(O)$NR^aS(O)_2R^a$、-OC(O)NR^aR^a、-$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(=NR^a)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)NR^aR^a$、-C(=NR^a)R^a、-C(=NOH)R^a、-C(=NOH)NR^a、-C(=NOR^a)R^a、-C(=NCN)NR^aR^a、-$NR^aC(=NCN)NR^aR^a$、-C(=NR^a)NR^aR^a、-$NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$、-$NR^aS(O)R^a$、-$NR^aS(O)_2R^a$、-$NR^aS(O)_2NR^aR^a$、-S(O)R^a、-S(O)NR^aR^a、-S(O)$_2R^a$、-S(O)$_2NR^aC(O)R^a$、-P(O)R^aR^a、-P(O)(OR^a)(OR^a)、-B(OH)$_2$、-B(OR^a)$_2$或-S(O)$_2NR^aR^a$。

[0178] 在另一个实施方案中，R_1为-H、$R^aNHC(O)$-、$R^aOC(O)$-、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基或-C(=NO-CH_3)R^a，并且R_2选自2-甲氧基乙基氨基、氮杂环丁烷-1-基、甲基氨基、3-吗啉代

丙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-羟基乙氧基、丙氧基、2-羟基丙氧基、甲氧基羰基、羧基、氨基甲酰基、甲基氨基甲酰基、(2-羟基乙氧基)氨基甲酰基、(2,2-二羟基乙氧基)氨基甲酰基、(氧杂环丁烷-3-基氧基)氨基甲酰基、甲氧基氨基甲酰基、2-三甲基甲硅烷基乙炔基、氨磺酰基、乙酰基和-C(=NOCH$_3$)CH$_3$。

[0179] 在式A和A-2的另一个实施方案中,R$_2$选自-H、(C$_1$-C$_6$)烷基、(C$_2$-C$_6$)烯基、(C$_2$-C$_6$)炔基、-C(=NO-(C$_1$-C$_6$)烷基)R^a、-CN、-C(O)OR^a、-C(O)NR^{a}R^a、-C(O)NHOR^{a}和-S(O)$_2$NR^{a}R^a。

[0180] 在另一个实施方案中,R$_1$为-H、任选取代的(C$_1$-C$_6$)烷基、卤代基、-OR^a、-NO$_2$、-NH$_2$、-NHR^a、-NR^{a}R^a、-SR^a、-SOR^{a}或S(O)$_2$R^a,并且

[0181] R$_2$选自-H、(C$_1$-C$_6$)烷基、(C$_2$-C$_6$)烯基、(C$_2$-C$_6$)炔基、-C(=NO-(C$_1$-C$_6$)烷基)R^a、-CN、-C(O)OR^a、-C(O)NR^{a}R^a、-C(O)NHOR^a、-S(O)$_2$NR^{a}R^a、苯基和(C$_3$-C$_6$)环烷基。

[0182] 在另一个实施方案中,R$_1$选自-H、任选取代的(C$_1$-C$_6$)烷基、卤代基、-OR^a、-NO$_2$、-NH$_2$、-NHR^a、-NR^{a}R^a、-SR^a、-SOR^{a}和-S(O)$_2$R^a,并且

[0183] R$_2$选自-H、(C$_1$-C$_6$)烷基、(C$_2$-C$_6$)烯基、(C$_2$-C$_6$)炔基、-C(=NO-(C$_1$-C$_6$)烷基)R^a、-CN、-C(O)OR^a、-C(O)NR^{a}R^a、-C(O)NHOR^a、-S(O)$_2$NR^{a}R^a。

[0184] 在另一个实施方案中,R$_1$选自(C$_2$-C$_6$)烯基、(C$_2$-C$_6$)炔基、(C$_6$-C$_{10}$)芳基、(C$_3$-C$_{10}$)环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、-CN、-NHOR^a、-C(O)R^a、-C(O)NR^{a}R^a、-C(O)NHOR^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^{a}S(O)$_2$R^a、-OC(O)NR^{a}R^a、-NR^{a}C(O)R^a、-NR^{a}C(=NR^a)R^a、-NR^{a}C(O)OR^a、-NR^{a}C(O)NR^{a}R^a、-C(=NR^a)R^a、-C(=NOH)R^a、-C(=NOH)NR^a、-C(=NOR^a)R^a、-C(=NCN)NR^{a}R^a、-NR^{a}C(=NCN)NR^{a}R^a、-C(=NR^a)NR^{a}R^a、-NR^{a}C(=NR^a)NR^{a}R^a、-NR^{a}S(O)R^a、-NR^{a}S(O)$_2$R^a、-NR^{a}S(O)$_2$NR^{a}R^a、-S(O)R^a、-S(O)NR^{a}R^a、-S(O)$_2$R^a、-S(O)$_2$NR^{a}C(O)R^a、-P(O)R^{a}R^a、-P(O)(OR^a)(OR^a)、-B(OH)$_2$、-B(OR^a)$_2$和-S(O)$_2$NR^{a}R^a;并且

[0185] R$_2$选自-H、(C$_1$-C$_6$)烷基、(C$_2$-C$_6$)烯基、(C$_2$-C$_6$)炔基、-C(=NO-(C$_1$-C$_6$)烷基)R^a、-CN、-C(O)OR^a、-C(O)NR^{a}R^a、-C(O)NHOR^a、-S(O)$_2$NR^{a}R^a。

[0186] 在另一个实施方案中,R$_1$选自-H、卤代基、(C$_1$-C$_6$)烷基、(C$_2$-C$_6$)烯基、(C$_2$-C$_6$)炔基、(C$_1$-C$_6$)卤代烷基、(C$_1$-C$_6$)卤代烷氧基、(C$_6$-C$_{10}$)芳基、(C$_3$-C$_{10}$)环烷基,5-14元杂芳基、4-14元杂环烷基、(C$_6$-C$_{10}$)芳基-(C$_1$-C$_4$)亚烷基-、(C$_3$-C$_{10}$)环烷基-(C$_1$-C$_4$)亚烷基-、(5-14元杂芳基)-(C$_1$-C$_4$)亚烷基-、(4-14元杂环烷基)-(C$_1$-C$_4$)亚烷基-、-CN、-NO$_2$、-OR^a、-SR^a、-NHOR^a、-C(O)R^a、-C(O)NR^{a}R^a、-C(O)NHOR^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^{a}S(O)$_2$R^a、-OC(O)R^a、-OC(O)NR^{a}R^a、-NHR^a、-NR^{a}R^a、-NR^{a}C(O)R^a、-NR^{a}C(=NR^a)R^a、-NR^{a}C(O)OR^a、-NR^{a}C(O)NR^{a}R^a、-C(=NR^a)R^a、-C(=NOH)R^a、-C(=NOR^a)R^a、-C(=NOH)NR^a、-C(=NCN)NR^{a}R^a、-NR^{a}C(=NCN)NR^{a}R^a、-C(=NR^a)NR^{a}R^a、-NR^{a}C(=NR^a)NR^{a}R^a、-NR^{a}S(O)R^a、-NR^{a}S(O)$_2$R^a、-NR^{a}S(O)$_2$NR^{a}R^a、-S(O)R^a、-S(O)NR^{a}R^a、-S(O)$_2$R^a、-S(O)$_2$NR^{a}C(O)R^a、-P(O)R^{a}R^a、-P(O)(OR^a)(OR^a)、-B(OH)$_2$、-B(OR^a)$_2$和-S(O)$_2$NR^{a}R^a;并且

[0187] R$_2$选自-H、(C$_1$-C$_6$)烷基、(C$_2$-C$_6$)烯基、(C$_2$-C$_6$)炔基、-C(=NO-(C$_1$-C$_6$)烷基)R^a、-CN、-C(O)OR^a、-C(O)NR^{a}R^a、-C(O)NHOR^a、-S(O)$_2$NR^{a}R^a。

[0188] 在另一个实施方案中,R$_1$选自2-甲氧基乙基氨基、氮杂环丁烷-1-基、甲基氨基、3-吗啉代丙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-羟基乙氧基、丙氧基、2-羟基丙氧基、甲氧基羰基、羧基、氨基甲酰基、甲基氨基甲酰基、2-噁唑基,吡唑-3-基、吡唑-4-基、4-异噁唑基、3,5-二甲基异噁唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基-吡唑-3-基、2-乙基-吡唑-3-基、2-(2-羟乙基)-吡唑-3-基、2-(2,2,2-三氟乙基)-吡唑-3-基、2-(2-氟乙基)-吡唑-3-基、2-(2,2-二氟乙

基)-吡唑-3-基、2-三氟甲基-吡唑-3-基、2-二氟甲基-吡唑-3-基、1-甲基-咪唑-4-基、1-甲基-咪唑-2-基、1H-咪唑-2-基、(2-羟基乙氧基)氨基甲酰基、(2,2-二羟基乙氧基)氨基甲酰基、(氧杂环丁烷-3-基氧基)氨基甲酰基、甲氧基氨基甲酰基、2-三甲基甲硅烷基乙炔基、乙炔基、1,3,4-噁二唑-3-基、1H-1,2,3-三唑-5-基、氨磺酰基、乙酰基和-C(=NOCH$_3$)CH$_3$;并且

[0189] R_2为-H、-R^aNHC(O)-、-R^aOC(O)-、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基或-C(=NO-CH$_3$)R^a。

[0190] 在式A-4的另一个实施方案中,下标r为1或2。

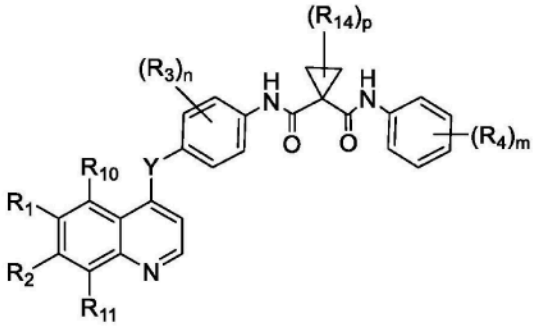
[0191] 在上述方面和实施方案的另一个实施方案中,R_{10}和R_{11}各自为-H。

[0192] 在上述方面和实施方案的另一个实施方案中,下标n为1。

[0193] 在上述方面和实施方案的另一个实施方案中,下标m为1。

[0194] 在上述方面和实施方案的另一个实施方案中,下标p为1。

[0195] 另一个实施方案中,式A化合物为式B的化合物:

[0196] 

B

[0197] 或其药学上可接受的盐,其中R_1和R_2如式A的(i)、(ii)或(iii)所定义;并且R_3、R_{10}、R_{11}、R_{14}、R_4、n、p、m和Y如下定义:

[0198] 每个R_3独立地选自-H、卤代基、-OH、-CN、任选取代的(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、-NH_2、-NH(C_1-C_6)烷基、-N(C_1-C_6烷基)$_2$和(C_3-C_6)环烷基,其中(C_1-C_6)烷氧基、-NH(C_1-C_6)烷基、-N(C_1-C_6烷基)$_2$和(C_3-C_6)环烷基各自任选地被取代;

[0199] R_{10}和R_{11}中的每一个独立地选自-H、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基和(C_1-C_6)卤代烷氧基;

[0200] 每个R_{14}独立地选自-卤代基、-OH、-NH_2、-CN、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、-COOH、-NH(C_1-C_6)烷基、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、苯基、苯基-(C_1-C_2)亚烷基、(C_3-C_6)环烷基、(C_3-C_6)环烷基-(C_1-C_4)亚烷基-、4至6元杂环烷基、(4至6元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-、5至6元杂芳基、(5至6元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-和-OR^e,其中R_{14}的所述(C_1-C_6)烷基、苯基、苯基-(C_1-C_2)亚烷基、(C_3-C_6)环烷基、(C_3-C_6)环烷基-(C_1-C_4)亚烷基-、4至6元杂环烷基、(4至6元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-、5至6元杂芳基和(5至6元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-各自任选地被取代;

[0201] 每个R_4独立地选自-H、卤代基、-OH、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)卤代烷基和(C_1-C_6)卤代烷氧基,其中所述(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)卤代烷基和(C_1-C_6)卤代烷氧基各自独立地任选被取代;

[0202] 每个R^a独立地选自-H、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_6-C_{10})芳基、(C_3-C_{10})环烷基、5-14元杂芳基、4-14元杂环烷基、(C_6-C_{10})芳基-(C_1-C_4)亚烷基-、(C_3-C_{10})环烷基-(C_1-C_4)

亚烷基-、(5-14元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-和(4-14杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-,其中(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_6-C_{10})芳基、(C_3-C_{10})环烷基、5-14元杂芳基、4-14元杂环烷基、(C_6-C_{10})芳基-(C_1-C_4)亚烷基-、(C_3-C_{10})环烷基-(C_1-C_4)亚烷基-、(5-14元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-和(4-14元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-各自独立地任选被取代;

[0203] n、p和m各自独立地为0至3的整数;并且

[0204] Y选自-O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-NH-和-N((C_1-C_6)烷基)-。

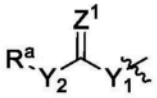
[0205] 在式A和B的一个实施方案中:

[0206] (i)R_1选自:

[0207] (C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_6-C_{10})芳基、(C_3-C_{10})环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基,其中所述(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_6-C_{10})芳基、(C_3-C_{10})环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自独立地任选被以下取代,

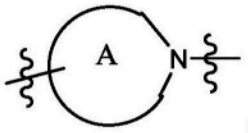
[0208] -CN、-P(O)R^aR^a、P(O)(OR^a)$_2$、B(OH)$_2$、B(OR^a)$_2$、

[0209] X_2R^a,其中X_2为-NHO-、-NH-S(O)-、-N-(C_1-C_6)烷基-S(O)-、-NH-S(O)$_2$-、-N-(C_1-C_6)烷基-S(O)$_2R^a$-、-NH-S(O)-NH-、-N-(C_1-C_6)烷基-S(O)NH-、-NH-S(O)$_2$NH-、-N-(C_1-C_6)烷基-S(O)$_2$NH-、-S(O)$_2$NHC(O)-,并且

[0210]  其中"~~~"表示连接点,其中:

[0211] Y_1不存在,或为-NH-、-N-(C_1-C_6)烷基-或-O-,

[0212] Y_2不存在,或为-O-、-NH-、-NHO-、-N-(C_1-C_6)烷基-、-N_2H_2-、-NH-S(O)-或-NH-S(O)$_2$-;或

[0213] Y_2为任选取代的  其中"~~~"表示连接点,其中环A为3、4、5、6,

或7元环;并且

[0214] Z^1为O、NH、N-(C_1-C_6)烷基、NOH、NO-(C_1-C_6)烷基或NCN;并且

[0215] R_2为:

[0216] -H或选自以下的基团:

[0217] (C_1-C_6)烷基、卤代基、-NO_2、和X_1R^a,其中X_1为-O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-SO_2NH-、-SO_2NR^a-、-NH-和-N-(C_1-C_6)烷基-,其中(C_1-C_6)烷基为任选取代的。

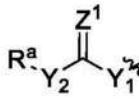
[0218] 在式A和B的另一个实施方案中:

[0219] (ii)R_1选自:

[0220] (C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_6-C_{10})芳基、(C_3-C_{10})环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基,其中(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_6-C_{10})芳基、(C_3-C_{10})环烷基、5-14元杂芳基和4-14元杂环烷基各自独立地任选被以下取代;

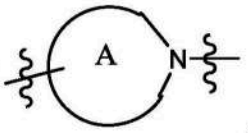
[0221] P(O)R^aR^a、P(O)(OR^a)(OR^a)、B(OH)$_2$、B(OR^a)$_2$、CN、

[0222] X_2R^a,其中X_2为-NHO-、-NH-S(O)-、-N-(C_1-C_6)烷基-S(O)-、-NH-S(O)$_2$-、-N-(C_1-C_6)烷基-S(O)$_2R^a$-、-NH-S(O)-NH-、-N-(C_1-C_6)烷基-S(O)NH-、-NH-S(O)$_2$NH-、-N-(C_1-C_6)烷基-S(O)$_2$NH-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$NHC(O),和

[0223]  ，其中：

[0224] Y_1不存在，或为-NH-、-N-(C_1-C_6)烷基-或-O-，

[0225] Y_2不存在，或为-O-、-NH-、-NHO-、-N-(C_1-C_6)烷基-、-N_2H_2-、-NH-S(O)-或-NH-S(O)$_2$，或

[0226] Y_2为任选取代的  其中“～”表示连接点，其中环A为3、4、5、6或7元环；

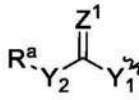
[0227] Z^1为-O-、-NH-、-N-(C_1-C_6)烷基-、-NOH-、-NO-(C_1-C_6)烷基-或-NCN-；并且

[0228] R_2选自

[0229] H、卤代基、(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、(C_6-C_{10})芳基-(C_1-C_4)亚烷基-、(C_3-C_{10})环烷基-(C_1-C_4)亚烷基-、(5-14元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-和(4-14元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-，其中(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、(C_6-C_{10})芳基、(C_3-C_{10})环烷基、(C_6-C_{10})芳基-(C_1-C_4)亚烷基-、(C_3-C_{10})环烷基-(C_1-C_4)亚烷基-、(5-14元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-和(4-14元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-各自独立地任选被以下取代，

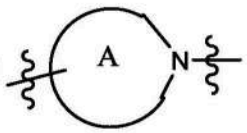
[0230] CN、NO_2、P(O)R^aR^a、P(O)(OR^a)(OR^a)、B(OH)$_2$、B(OR^a)$_2$、

[0231] X_1R^a取代，其中X_1为-O-、-S-、-NH-或-N-(C_1-C_6)-、-NHO-、-NH-S(O)-、-N-(C_1-C_6)烷基-S(O)-、-NH-S(O)$_2$-、-N-(C_1-C_6)烷基-S(O)$_2$-、-NH-S(O)-NH-、-N-(C_1-C_6)烷基-S(O)NH-、-NH-S(O)$_2$NH-、-N-(C_1-C_6)烷基-S(O)$_2$NH-、-S(O)$_2$NHC(O)-、-NH-S(O)R^a-、-N-(C_1-C_6)烷基-S(O)R^a-、-NH-S(O)$_2R^a$-、-N-(C_1-C_6)烷基-S(O)$_2R^a$-和

[0232]  ，其中：

[0233] Y_1不存在或为-NH-、-N-(C_1-C_6)烷基-或-O-；

[0234] Y_2不存在，或为-O-、-NH-、-NHO-、-N-(C_1-C_6)烷基-、-N_2H_2-、-NH-S(O)-或-NH-S(O)$_2$-，或

[0235] Y_2为任选取代的  其中环A为3、4、5、6或7元环，并且其中“～”表示连接点；并且

[0236] Z^1为O、NH、N-(C_1-C_6)烷基、NOH、NO-(C_1-C_6)烷基或NCN，

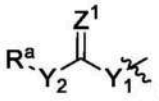
[0237] 在式A和B的另一个实施方案中：

[0238] (iii)R_1和R_2与它们所连接的原子一起形成任选地被1、2或3个独立地选自以下的基团取代的4-10元杂环烷基环：卤代基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、-CN、-OH、-NH_2，条件是所述化合物不是1-[2-(4-氟-苯基)-乙酰基]-环丙烷羧酸[3-氟-4-(7,8,10,11,13,14-六氢-6,9,12,15-四氧杂-1-氮杂-环十二碳[b]萘-4-基氧基)-苯

基]-酰胺。

[0239] 在式A和B的化合物的另一个实施方案中：

[0240] R_1为-H、-CN、(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_{10})环烷基、(C_6-C_{10})芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、-S(O)$_2$NHR^a、-P(O)R^{a}R^a、-OR^{a}或

[0241]  其中“～”表示连接点，其中：

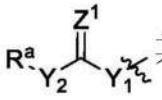
[0242] Y_1不存在或为-NH-、-N-(C_1-C_6)烷基-或-O-；

[0243] Y_2不存在，或为-O-、-NH-、-NHO-、-N-(C_1-C_6)烷基-、-NH-NH-、-NH-S(O)-或NH-S(O)$_2$；并且

[0244] Z^1为-O、-NH、-N-(C_1-C_6)烷基、-N-OH或-N-O(C_1-C_6)烷基。

[0245] 在式A和B的另一个实施方案中：

[0246] R_2为-H、卤代基、-X_1R^a、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基，或

[0247]  其中“～”表示连接点，其中：

[0248] Y_1不存在，或为NH、N-(C_1-C_6)烷基、或O；

[0249] Y_2不存在，或为O、NH、NHO、N-(C_1-C_6)烷基、N_2H_2、NH-S(O)或NH-S(O)$_2$；并且

[0250] Z^1为-O、-NH、-N-(C_1-C_6)烷基、-NOH-或-N-O(C_1-C_6)烷基。

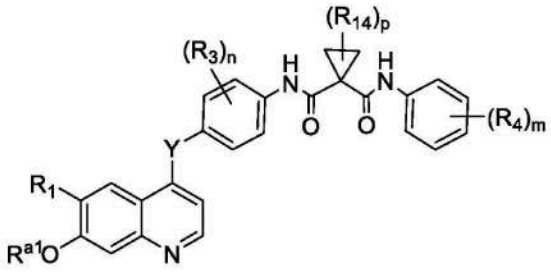
[0251] 在式A和B的另一个实施方案中，R_3为-H或卤代基。

[0252] 在式A和B的另一个实施方案中，R_4为-H或卤代基。

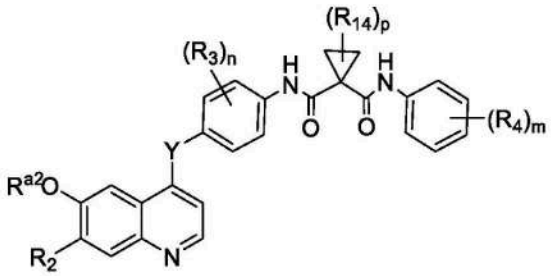
[0253] 在式A和B的另一个实施方案中，其中R_{14}为-H或卤代基。

[0254] 在式A和B的另一个实施方案中，Y为-O-。

[0255] 在另一个实施方案中，B的化合物为式B-1或式B-2的化合物：



[0256] **B-1**



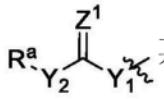
[0257] **B-2**

[0258] 或其药学上可接受的盐。

[0259] 在式B-1的一个实施方案中：

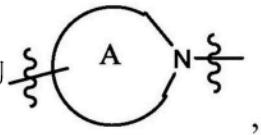
[0260] R^{a1}为任选取代的(C_1-C_6)烷基；

[0261] R_1为-H、-CN、任选取代的3-6元环烷基、任选取代的苯基、任选取代的4-6元杂环烷基、任选取代的5-6元杂芳基、$-SO_2-(C_1-C_6)$烷基、$-SO_2NH_2$、$-SO_2-NH(C_1-C_6)$烷基、$P(O)((C_1-C_6)$烷基$)_2$，或

[0262]  其中“〰”表示连接点，其中：

[0263] Y_1不存在；

[0264] Y_2不存在，或为-O-、-NH-、-NHO-、-NH-NH-、$-N-(C_1-C_6)$烷基-；或

[0265] Y_2为任选取代的  其中环A为3、4、5、6或7元环，其中“〰”表示连接点；

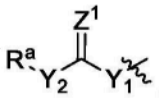
[0266] Z^1为O、NH、$N-(C_1-C_6)$烷基、NHO或$NO-(C_1-C_6)$烷基；并且

[0267] R^a为-H、$-(C_1-C_6)$烷基、4-6元杂环烷基、3-6元环烷基、$-(C_2-C_6)$亚烷基-OH、$-CH_2CHOH-(C_2-C_6)$亚烷基-OH、$-(C_2-C_6)$亚烷基$-NH_2$、$-(C_2-C_6)$亚烷基$-NH(C_1-C_6)$、$-(C_2-C_6)$亚烷基$-N(C_1-C_6)_2$或$-(C_2-C_6)$亚烷基-N-(4-6元杂环烷基)；

[0268] 在式B-1的另一个实施方案中：

[0269] R^{a1}为(C_1-C_6)烷基；

[0270] R_1为-H、-CN、任选取代的环丙基、任选取代的苯基、任选取代的4-6元氮杂环丁烷基、任选取代的吡咯烷基、任选取代的哌啶基、任选取代的氧杂环丁烷基、任选取代的噁唑基、任选取代的吡啶基、任选取代的咪唑基、任选取代的吡咯基、任选取代的呋喃基、任选取代的吡唑基、任选取代的噁二唑基、$-SO_2-(C_1-C_6)$烷基、$-SO_2NH_2$、$-SO_2-NH(C_1-C_6)$烷基或$P(O)((C_1-C_6)$烷基$)_2$；或

[0271] R_1为  ，其中：

[0272] Y_1不存在；

[0273] Y_2为O、NH、NHO、NH-NH或$N-(C_1-C_6)$烷基；或

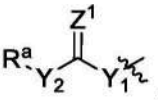
[0274] Y_2为任选取代的氮杂环丁烷基；

[0275] Z^1为O、NH或$N-(C_1-C_6)$烷基；并且

[0276] R^a为H、(C_1-C_6)烷基、$-(C_2-C_6)$亚烷基-OH、$-CH_2CHOH-(C_2-C_6)$亚烷基-OH、$-(C_2-C_6)$亚烷基$-NH_2$、$-(C_2-C_6)$亚烷基$-NH(C_1-C_6)$烷基、$-(C_2-C_6)$亚烷基$-N((C_1-C_6)$烷基$)_2$、$-(C_2-C_6)$亚烷基-杂环烷基)或4-6元杂环烷基，其中杂环烷基为任选取代的。

[0277] 在式B-2的一个实施方案中：

[0278] R^{a2}为任选取代的(C_1-C_6)烷基；

[0279] R_2为  ，其中“～～～”表示连接点，其中：

[0280] Y_1不存在；

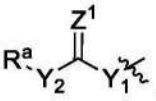
[0281] Y_2不存在或为-O-或-NH-；并且

[0282] Z^1为O；并且

[0283] R^a为-H或-(C_1-C_6)烷基。

[0284] 在式B-2的另一个实施方案中：

[0285] R^{a2}为(C_1-C_6)烷基；

[0286] R_2为  ，其中“～～～”表示连接点，其中：

[0287] Y_1不存在；

[0288] Y_2不存在或为-O-或-NH-；并且

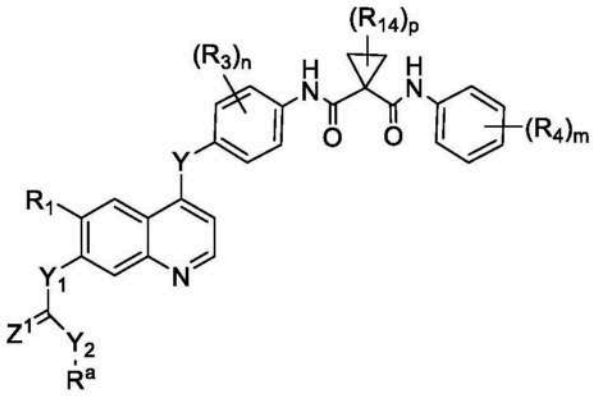
[0289] Z^1为O或NO-(C_1-C_6)烷基；并且

[0290] R^a为-H或-(C_1-C_6)烷基。

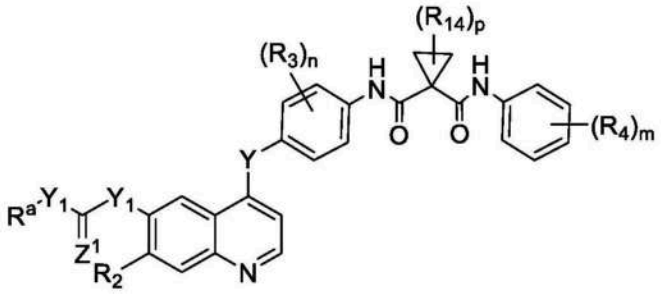
[0291] 在式B-1的另一个实施方案中，R^{a1}为甲氧基。

[0292] 在式B-2的另一个实施方案中，R^{a2}为甲氧基。

[0293] 在另一个实施方案中，式B的化合物为式B-3或式B-4的化合物：

[0294] 

B-3

[0295] 

B-4

[0296] 或其药学上可接受的盐。

[0297] 在式B-3的一个实施方案中：

[0298] R_1为-H或(C_1-C_6)烷基；并且Y_1不存在；

[0299] Y_2不存在或为-O-、-NHO-或-NH-；并且Z^1为O或NO-(C_1-C_6)烷基；并且R^a为-H或-(C_1-C_6)烷基。

[0300] 在式B-3的另一个实施方案中：

[0301] R_1为-H或甲基；

[0302] Y_1不存在；

[0303] Y_2不存在或为-O-、-NHO-或-NH-；并且Z^1为O或NO-Me；并且R^a为-H或Me。

[0304] 在式B-3的另一个实施方案中：

[0305] R_1和R^a与它们所连接的原子一起形成

[0306] 任选地被卤代基、(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)卤代烷基取代的4-6元杂环烷基环。

[0307] 在式B-4的一个实施方案中：

[0308] Y_1不存在；

[0309] Y_2为O、NH、NHO、NH-NH或N-(C_1-C_6)烷基；或

[0310] Y_2为任选取代的氮杂环丁烷基；

[0311] Z^1为O、NH、NO-(C_1-C_6)烷基或N-(C_1-C_6)烷基；并且

[0312] R^a为H、(C_1-C_6)烷基、-(C_2-C_6)亚烷基-OH、-CH_2CHOH-(C_2-C_6)亚烷基-OH、-(C_2-C_6)亚烷基-NH_2、-(C_2-C_6)亚烷基-NH(C_1-C_6)烷基、-(C_2-C_6)亚烷基-N$((C_1-C_6)$烷基$)_2$、-(C_2-C_6)亚烷基-任选取代的4-6元杂环烷基)或任选取代的4-6元杂环烷基；

[0313] R_2为-H、-F、-Cl、-Br、-(C_1-C_6)烷氧基、-O-(C_2-C_6)亚烷基-OH、-O-(C_2-C_6)亚烷基-O-$(C_1-C_6$烷基)、(C_2-C_6)亚烷基-O-(C_1-C_6)烷基、-NH_2、-NH-$(C_1-C_6$烷基)、-NH-(C_1-C_6)亚烷基-(任选取代的4-6元杂环烷基)或-NH-(C_2-C_6)亚烷基-O-$(C_1-C_6$烷基)。

[0314] 在式B-4的另一个实施方案中：

[0315] Y_1不存在；

[0316] Y_2为O、NH、NHO、NH-NH或N-(C_1-C_6)烷基；或

[0317] Y_2为任选取代的氮杂环丁烷基；

[0318] Z^1为O、NH、NO-(C_1-C_6)烷基、N-(C_1-C_6)烷基；并且

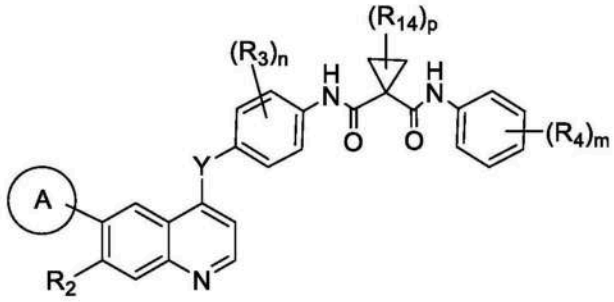
[0319] R^a为-H、甲基、乙基、-(C_2-C_6)亚烷基-OH、-CH_2CHOH-(C_2-C_6)亚烷基-OH、-(C_2-C_6)亚烷基-NH_2、-(C_2-C_6)亚烷基-NHMe、-(C_2-C_6)亚烷基-N$(Me)_2$、-(C_1-C_6)亚烷基-吗啉基)、-(C_1-C_6)亚烷基-哌啶基)、(C_1-C_6)亚烷基-(任选取代的吡咯烷基)、任选取代的氮杂环丁烷基或任选取代的氧杂环丁烷基；

[0320] R_2为-H、-F、-Cl、-Br、甲氧基、-O-(C_2-C_6)亚烷基-OH、-O-(C_2-C_6)亚烷基-OMe、-NH_2、-NH-$(C_1-C_6$烷基)、-NH-(C_2-C_6)亚烷基-OMe、-NH-(C_2-C_6)亚烷基-(任选取代的吗啉基)或-NH-(C_2-C_6)亚烷基-O-$(C_1-C_6$烷基)。

[0321] 在式B-4的另一个实施方案中：

[0322] R_2和R^a与它们所连接的原子一起形成任选地被卤代基、(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)卤代烷基取代的4-6元杂环烷基环。

[0323] 在另一个实施方案中，式B的化合物为式B-5的化合物：

[0324] 

B-5

[0325] 或其药学上可接受的盐,其中式B-5中的环A为任选取代的5-6元杂芳基或芳基。

[0326] 在式B-5的一个实施方案中:

[0327] 环A为任选取代的(C_6-C_{10})芳基、任选取代的(C_3-C_{10})环烷基、任选取代的5-10元杂芳基或任选取代的4-10元杂环烷基;并且

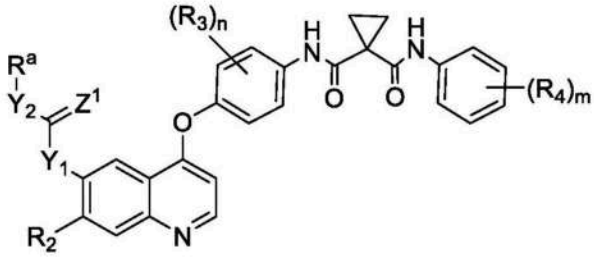
[0328] R_2为H,或(C_1-C_6)烷氧基。

[0329] 在式B-5的另一个实施方案中:

[0330] 环A为任选取代的苯基、任选取代的环丙基、任选取代的吡啶基、任选取代的咪唑基、任选取代的吡咯基、任选取代的呋喃基、任选取代的吡唑基、任选取代的噁唑基、任选取代的氮杂环丁烷基或任选取代的氧杂环丁烷基;并且

[0331] R_2为H、或甲氧基。

[0332] 式A和B的化合物的另一个实施方案为式C的化合物:

[0333] 

C

[0334] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0335] Y_1不存在;

[0336] Y_2为O、NH、NHO、NH-NH或N-(C_1-C_6)烷基;或

[0337] Y_2为任选取代的氮杂环丁烷基;

[0338] Z为O、NH、NO-(C_1-C_6)烷基或N-(C_1-C_6)烷基;

[0339] R^a为-H、(C_1-C_6)烷基、-(C_2-C_6)亚烷基-OH、-CH_2CHOH-(C_2-C_6)亚烷基-OH、-(C_2-C_6)亚烷基-NH_2、-(C_2-C_6)亚烷基-NH(C_1-C_6)烷基、-(C_2-C_6)亚烷基-N((C_1-C_6)烷基)$_2$、-(C_2-C_6)亚烷基-任选取代的4-6元杂环烷基)或任选取代的4-6元杂环烷基;

[0340] R_2为-H、-F、-Cl、-Br、-(C_1-C_6)烷氧基、-O-(C_2-C_6)亚烷基-OH、-O-(C_2-C_6)亚烷基-O-(C_1-C_6烷基)、(C_2-C_6)亚烷基-O-(C_1-C_6)烷基、-NH_2、-NH-(C_1-C_6烷基)、-NH-(C_1-C_6)亚烷基-(任选取代的4-6元杂环烷基)、-NH-(C_2-C_6)亚烷基-O-(C_1-C_6烷基);并且

[0341] n和m各自独立地为0至3的整数

[0342] 在式C的另一个实施方案中：

[0343] Y_1不存在；

[0344] Y_2为O、NH、NHO、NH-NH或N-(C_1-C_6)烷基；或

[0345] Y_2为任选取代的氮杂环丁烷基；

[0346] Z^1为O、NH、NO-(C_1-C_6)烷基或N-(C_1-C_6)烷基；

[0347] R^a为-H、甲基、乙基、-(C_2-C_6)亚烷基-OH、-CH_2CHOH-(C_2-C_6)亚烷基-OH、-(C_2-C_6)亚烷基-NH_2、-(C_2-C_6)亚烷基-NHMe、-(C_2-C_6)亚烷基-N(Me)$_2$、-(C_1-C_6)亚烷基-吗啉基)、-(C_1-C_6)亚烷基-哌啶基)、(C_1-C_6)亚烷基-(任选取代的吡咯烷基)、任选取代的氮杂环丁烷基或任选取代的氧杂环丁烷基；

[0348] R_2为-H、-F、-Cl、-Br、甲氧基、-O-(C_2-C_6)亚烷基-OH、-O-(C_2-C_6)亚烷基-OMe、-NH_2、-NH-(C_1-C_6烷基)、-NH-(C_2-C_6)亚烷基-OMe、-NH-(C_2-C_6)亚烷基-(任选取代的吗啉基)或-NH-(C_2-C_6)亚烷基-O-(C_1-C_6烷基)；并且

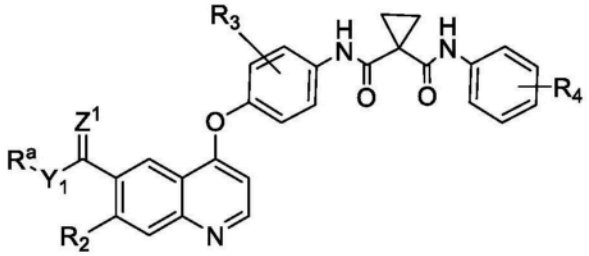
[0349] 并且n和m各自为0或1。

[0350] 在式C的另一个实施方案中：

[0351] R_2和R^a与它们所连接的原子一起形成任选地被卤代基、(C_1-C_6)烷基和(C_1-C_6)卤代烷基取代的4-6元杂环烷基环；并且

[0352] n和m各自独立地为0至3的整数。

[0353] 式C的另一个实施方案为式C-1的化合物。

[0354] 

C-1

[0355] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0356] Y_2为O、NH、NHO、NH-NH或N-(C_1-C_6)烷基；或

[0357] Y_2为任选取代的氮杂环丁烷基；

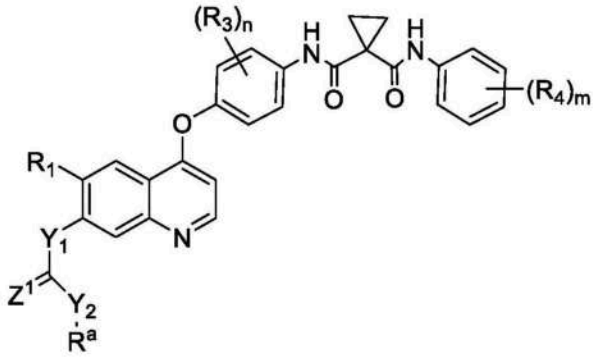
[0358] Z^1为O、NH、NO-(C_1-C_6)烷基或N-(C_1-C_6)烷基；

[0359] R^a为-H、甲基、乙基、-(C_2-C_6)亚烷基-OH、-CH_2CHOH-(C_2-C_6)亚烷基-OH、-(C_2-C_6)亚烷基-NH_2、-(C_2-C_6)亚烷基-NHMe、-(C_2-C_6)亚烷基-N(Me)$_2$、-(C_1-C_6)亚烷基-吗啉基)、-(C_1-C_6)亚烷基-哌啶基)、(C_1-C_6)亚烷基-(任选取代的吡咯烷基)、任选取代的氮杂环丁烷基或任选取代的氧杂环丁烷基；

[0360] R_2为-H、-F、-Cl、-Br、甲氧基、-O-(C_2-C_6)亚烷基-OH、-O-(C_2-C_6)亚烷基-OMe、-NH_2、-NH-(C_1-C_6烷基)、-NH-(C_2-C_6)亚烷基-OMe、-NH-(C_2-C_6)亚烷基-(任选取代的吗啉基)或-NH-(C_2-C_6)亚烷基-O-(C_1-C_6烷基)；并且

[0361] 并且n和m各自独立地为0或1。

[0362] 式A和B的另一个实施方案为式D的化合物：

[0363] 

D

[0364] 在式D的一个实施方案中：

[0365] R_1为-H或(C_1-C_6)烷基；并且

[0366] Y_1不存在；

[0367] Y_2不存在或为-O-、-NHO-或-NH-；并且

[0368] Z^1为O或NO-(C_1-C_6)烷基；

[0369] R^a为-H或-(C_1-C_6)烷基；并且

[0370] n和m各自独立地为0至3的整数。

[0371] 在式D的另一个实施方案中：

[0372] R_1为-H或甲基；

[0373] Y_1不存在；

[0374] Y_2不存在或为-O-、-NHO-或-NH-；并且

[0375] Z^1为O或NO-Me；并且

[0376] R^a为-H或-Me。

[0377] n和m各自独立地为0至1的整数。

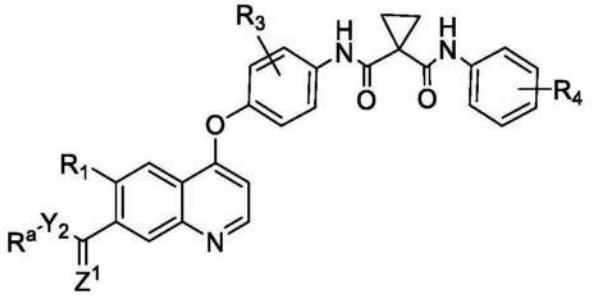
[0378] 在式D的另一个实施方案中：

[0379] R_1和R^a与它们所连接的原子一起形成

[0380] 任选地被卤代基、(C_1-C_6)烷基或(C_1-C_6)卤代烷基取代的4-6元杂环烷基环；并且

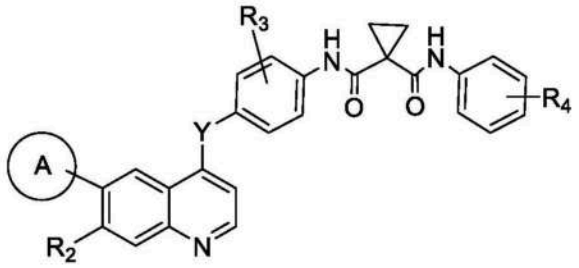
[0381] n和m各自独立地为0至1的整数。

[0382] 式D的另一个实施方案为式D-1的化合物。

[0383] 

D-1

[0384] 式A和B的另一个实施方案为式E的化合物：

[0385] 

E

[0386] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0387] 环A为任选取代的(C_6-C_{10})芳基、任选取代的(C_3-C_{10})环烷基、任选取代的5-10元杂芳基或任选取代的4-10元杂环烷基；并且

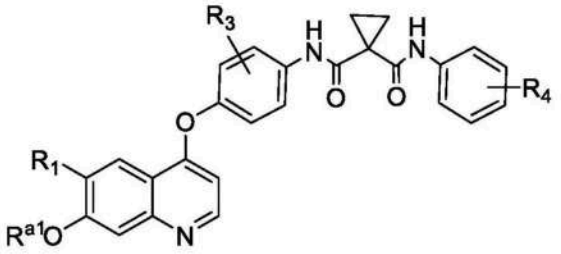
[0388] R_2为H或(C_1-C_6)烷氧基。

[0389] 在式E的另一个实施方案中：

[0390] 环A为任选取代的苯基、任选取代的环丙基、任选取代的吡啶基、任选取代的咪唑基、任选取代的吡咯基、任选取代的呋喃基、任选取代的吡唑基、任选取代的噁唑基、任选取代的氮杂环丁烷基或任选取代的氧杂环丁烷基；并且

[0391] R_2为H或甲氧基。

[0392] 式A和B的另一个实施方案为式F的化合物：

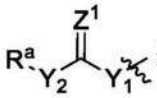
[0393] 

F

[0394] 或其药学上可接受的盐，其中

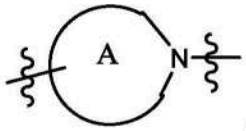
[0395] R^{a1}为任选取代的(C_1-C_6)烷基；

[0396] R_1为-H、-CN、任选取代的3-6元环烷基、任选取代的苯基、任选取代的4-6元杂环烷基、任选取代的5-6元杂芳基、-SO_2-(C_1-C_6)烷基、-SO_2NH_2、-SO_2-NH(C_1-C_6)烷基或P(O)((C_1-C_6)烷基)$_2$，或

[0397]  其中“～”表示连接点，其中：

[0398] Y_1不存在；

[0399] Y_2不存在，或为-O-、-NH-、-NHO-、-NH-NH-、-N-(C_1-C_6)烷基-；或

[0400] Y_2为任选取代的 

，其中环A为3、4、5、6或7元环，其中“～～～”表示连接点；

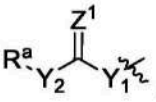
[0401] Z^1为O、NH、N-(C_1-C_6)烷基、NHO或NO-(C_1-C_6)烷基；并且

[0402] R^a为-H、-(C_1-C_6)烷基、4-6元杂环烷基、3-6元环烷基、-(C_2-C_6)亚烷基-OH、-CH_2CHOH-(C_2-C_6)亚烷基-OH、-(C_2-C_6)亚烷基-NH_2、-(C_2-C_6)亚烷基-NH(C_1-C_6)、-(C_2-C_6)亚烷基-N(C_1-C_6)$_2$、-(C_2-C_6)亚烷基-N-(4-6元杂环烷基)；

[0403] 在式F的另一个实施方案中：

[0404] R^{a1}为甲基；

[0405] R_1为-H、-CN、任选取代的环丙基、任选取代的苯基、任选取代的4-6元氮杂环丁烷基、任选取代的吡咯烷基、任选取代的哌啶基、任选取代的氧杂环丁烷基、任选取代的噁唑基、任选取代的吡啶基、任选取代的咪唑基、任选取代的吡咯基、任选取代的呋喃基、任选取代的吡唑基、任选取代的噁二唑基、-SO_2-(C_1-C_6)烷基、-SO_2NH_2、-SO_2-NH(C_1-C_6)烷基或P(O)((C_1-C_6)烷基)$_2$；或

[0406] R_1为 

，其中：

[0407] Y_1不存在；

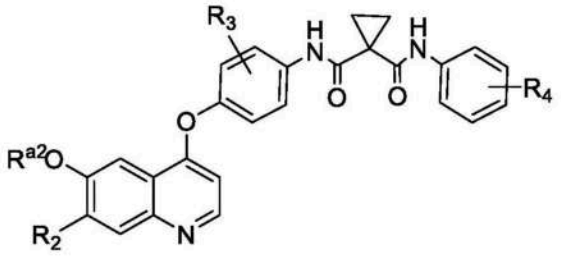
[0408] Y_2为O、NH、NHO、NH-NH或N-(C_1-C_6)烷基；或

[0409] Y_2为任选取代的氮杂环丁烷基；

[0410] Z^1为O、NH或N-(C_1-C_6)烷基；并且

[0411] R^a为H、(C_1-C_6)烷基、-(C_2-C_6)亚烷基-OH、-CH_2CHOH-(C_2-C_6)亚烷基-OH、-(C_2-C_6)亚烷基-NH_2、-(C_2-C_6)亚烷基-NH(C_1-C_6)烷基、-(C_2-C_6)亚烷基-N((C_1-C_6)烷基)$_2$、-(C_2-C_6)亚烷基-杂环烷基)和4-6元杂环烷基，其中杂环烷基为任选取代的。

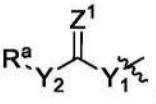
[0412] 式A和B的另一个实施方案为式G的化合物：

[0413] 

G

[0414] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0415] R^{a1}为任选取代的(C_1-C_6)烷基；

[0416] R_2为 

，其中“～～～”表示连接点，其中：

[0417] Y_1不存在；

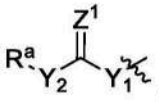
[0418] Y_2不存在或为-O-、或-NH-;并且

[0419] Z^1为O;并且

[0420] R^a为-H或-(C_1-C_6)烷基。

[0421] 在式G的另一个实施方案中:

[0422] R^{a2}为甲基;

[0423] R_2为  ,其中"~~~"表示连接点,其中:

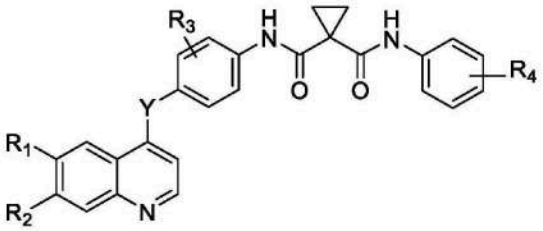
[0424] Y_1不存在;

[0425] Y_2不存在或为-O-、或-NH-;并且

[0426] Z^1为O或NO-(C_1-C_6)烷基;并且

[0427] R^a为-H、或-(C_1-C_6)烷基。

[0428] 式A和B的另一个实施方案为用于根据式H调节激酶活性的化合物:

[0429] 

H

[0430] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0431] R_1选自-H、-CN、-CO-NR_5R_6、-CO_2R_7、任选取代的芳基、任选取代杂芳基、任选取代的(C_1-C_6)烷基、任选取代的(C_3-C_8)环烷基、任选取代的(C_3-C_6)杂环烷基、-$SO_2NR_8R_9$或-(SO_2)-(C_1-C_6)烷基;

[0432] 其中当R_1选自-CN、-CO-NR_5R_6、-CO_2R_7、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的(C_3-C_8)环烷基、任选取代的(C_3-C_6)杂环烷基、-$SO_2NR_8R_9$和-(SO_2)-(C_1-C_6)烷基时,R_2为H、卤代基、-NR_5R_6或任选取代的(C_1-C_6)烷氧基;

[0433] 其中当R_1为-H、任选取代的(C_1-C_6)烷基或任选取代的(C_1-C_6)烷氧基时,R_2为-CO-NR_5R_6或-CO_2R_7;

[0434] 或R_1和R_2与它们所连接的原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环烷基;

[0435] R_3选自-H、任选取代的(C_1-C_6)烷基、-CN和卤代基;

[0436] R_4为-H或卤代基;

[0437]  任选地被一个、两个、三个或四个独立地选自卤代基和(C_1-C_6)烷基的基团取代,其中"~~~"指示连接点;

[0438] R_5和R_6各自独立地为-H、任选取代的(C_1-C_6)烷基或任选取代的C_1-C_6烷氧基;

[0439] R_7为-H或任选取代的(C_1-C_6)烷基;

[0440] R_8和R_9各自独立地为-H或任选取代的(C_1-C_6)烷基;或

[0441] R_8和R_9可连接以形成任选取代的杂环;并且

[0442] Y选自O、S、SO、SO_2、NH和N-((C_1-C_6)烷基)。

[0443] 在式I的化合物的一个实施方案中,Y为O。

[0444] 在另一个实施方案中,R_3为-H。

[0445] 在另一个实施方案中,  未被取代。

[0446] 在另一个实施方案中,R_4为卤代基。

[0447] 在另一个实施方案中,R_4为对氟。

[0448] 在另一个实施方案中,R_2为-H、卤代基或任选取代的(C_1-C_6)-烷氧基。

[0449] 在另一个实施方案中,R_1为-CN。

[0450] 在另一个实施方案中,R_1为-CO_2H。

[0451] 在另一个实施方案中,R_1为-CO_2-Me。

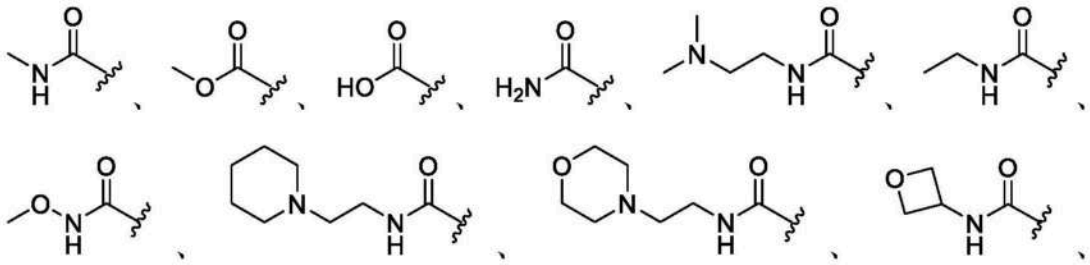
[0452] 在另一个实施方案中,R_1为-CO-NHR_6。

[0453] 在另一个实施方案中,R_1为-CO-NH2。

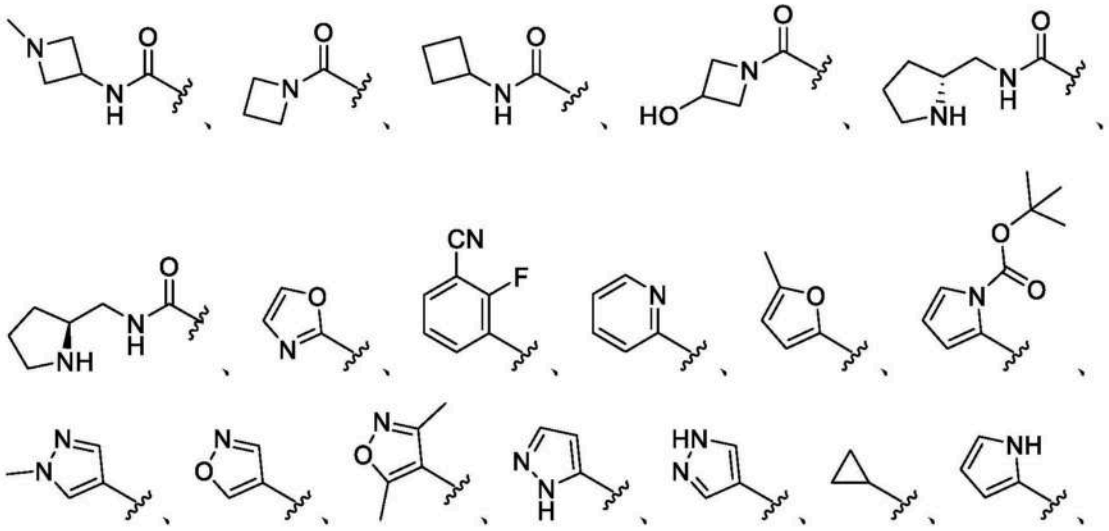
[0454] 在另一个实施方案中,R_1为-CO-$NMeR_6$。

[0455] 在另一个实施方案中,R_3为-H或卤代基。

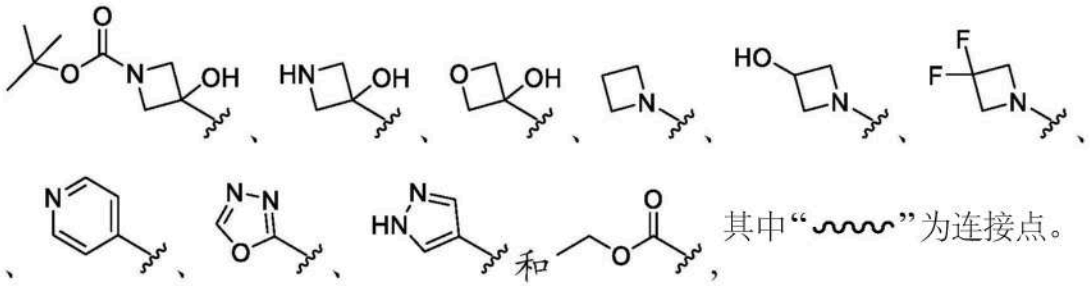
[0456] 在另一个实施方案中,R_1选自-CN、-$(SO_2)NH_2$、-OMe、-$(SO_2)CH_3$



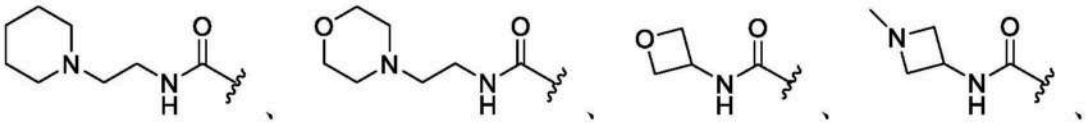
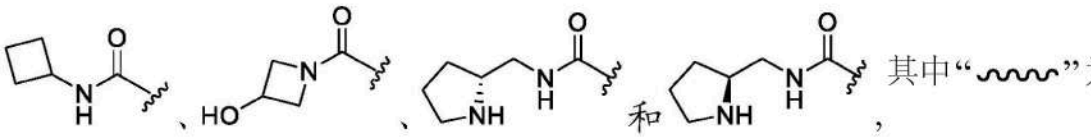
[0457]

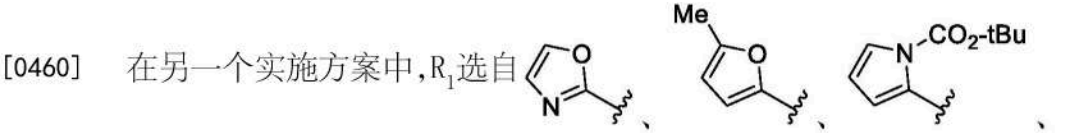
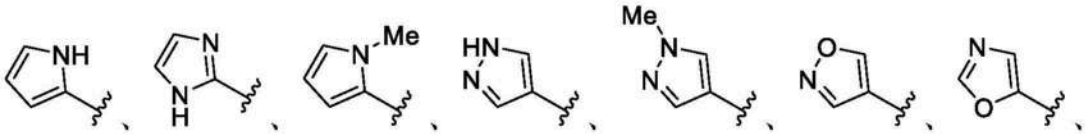


[0458]

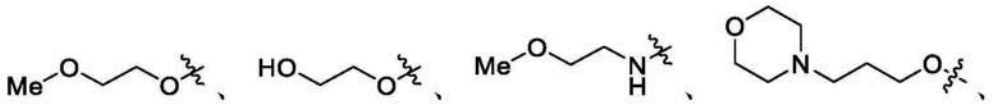


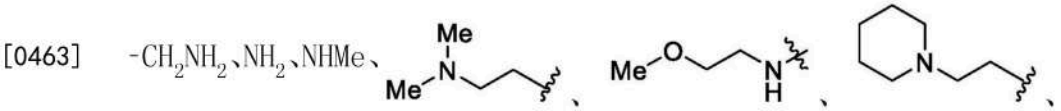
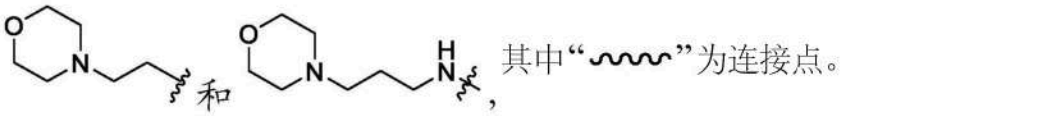
其中“”为连接点。

[0459] 在一个实施方案中，R_1选自  、  、  和，其中“～”为连接点。

[0460] 在另一个实施方案中，R_1选自  、  、  ，其中“～”为连接点。

[0461] 在另一个实施方案中，R_2选自-H、-CN、-Br、-F、-Cl、-OMe、

[0462] $-CH_3$、  、

[0463] $-CH_2NH_2$、NH_2、NHMe、  、  和，其中“～”为连接点。

[0464] 在另一个实施方案中，R_1为-H、甲基或甲氧基。

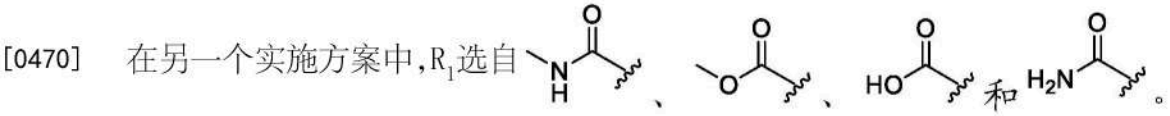
[0465] 在另一个实施方案中，R_2为$-CO_2H$。

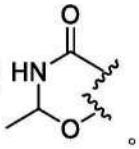
[0466] 在另一个实施方案中，R_1为$-CO_2-Me$。

[0467] 在另一个实施方案中，R_1为$-CO-NHR_6$。

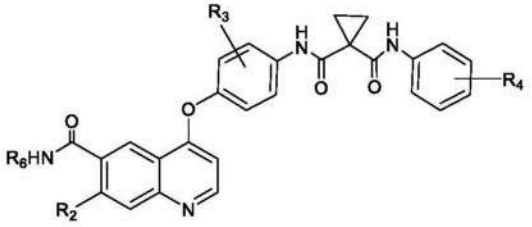
[0468] 在另一个实施方案中，R_1为$-CO-NH_2$。

[0469] 在另一个实施方案中，R_1为$-CO-NMeR_6$。

[0470] 在另一个实施方案中，R_1选自  。

[0471] 在另一个实施方案中，R_1和R_2一起形成  。

[0472] 在另一个实施方案中，式I化合物为式I-1化合物：

[0473] 

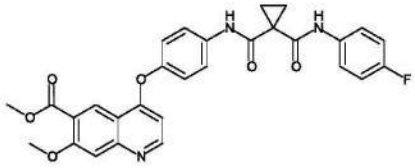
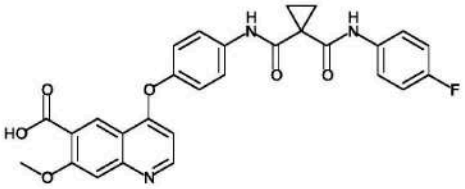
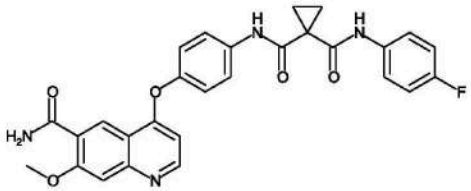
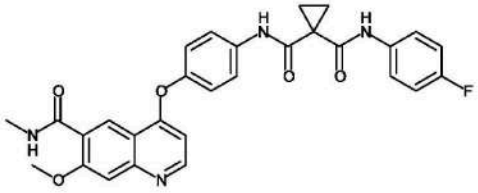
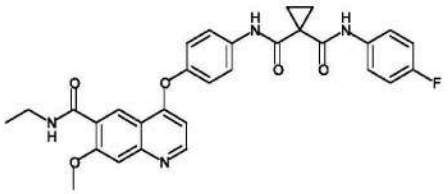
[0474] I-1

[0475] 其中R_6为(C_1-C_6)烷基，R_2为(C_1-C_6)烷氧基，R_3为-H或卤代基，并且R_4为卤代基。

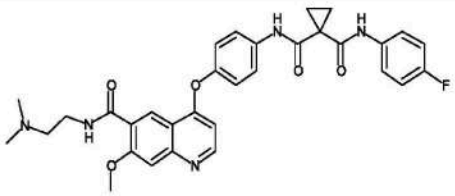
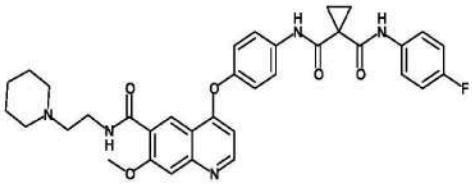
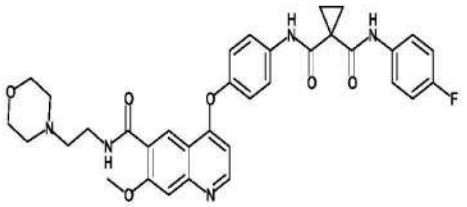
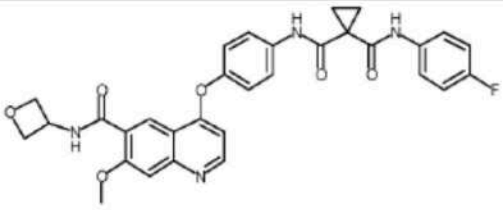
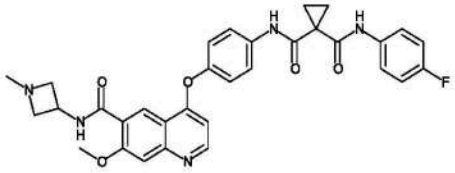
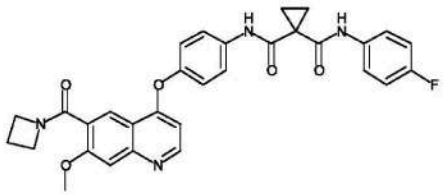
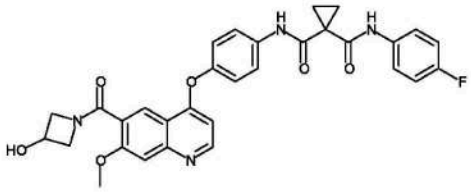
[0476] 在另一方面，本发明提供了下表1中提供的式A或式A-I的化合物。

[0477] 表1：本发明的特定化合物

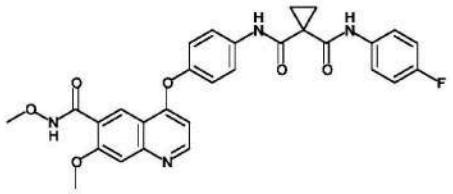
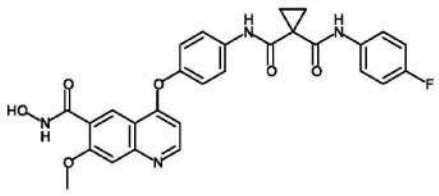
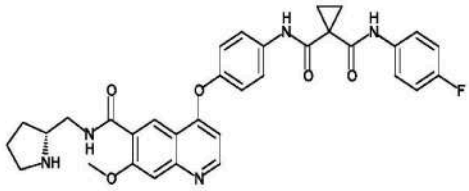
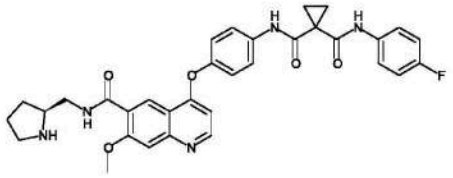
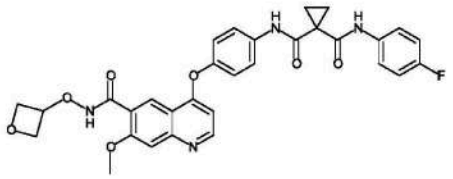
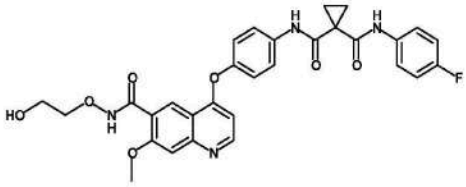
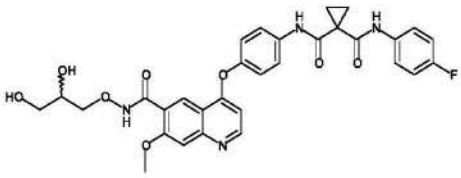
[0478]

编号	结构	名称
5		4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-羧酸甲酯
6		4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-羧酸
7		1-N-[4-(6-氨基甲酰基-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
8		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
9		1-N-[4-[6-(乙基氨基甲酰基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺

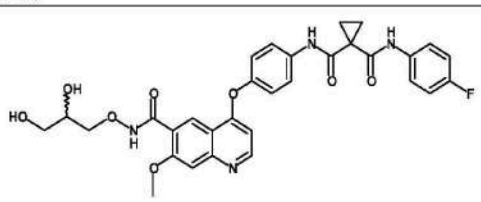
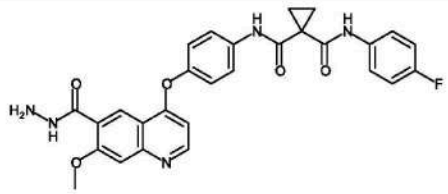
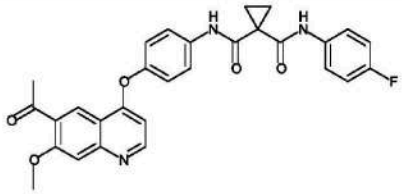
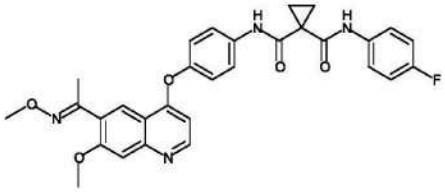
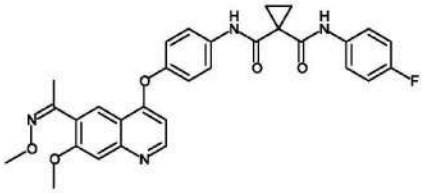
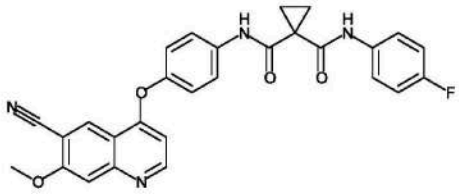
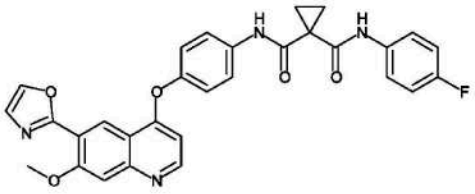
[0479]

编号	结构	名称
10		1-N-[4-[6-[2-(二甲基氨基)乙基氨基甲酰基]-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
11		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(2-哌啶-1-基乙基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
12		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(2-吗啉-4-基乙基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
13		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(氧杂环丁烷-3-基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
14		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-[(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酰基]喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
15		1-N-[4-[6-(氮杂环丁烷-1-羰基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
16		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-(3-羟基氮杂环丁烷-1-羰基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺

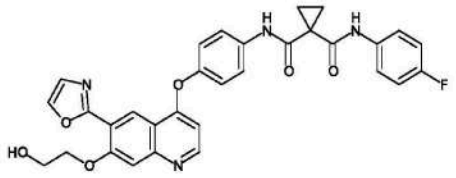
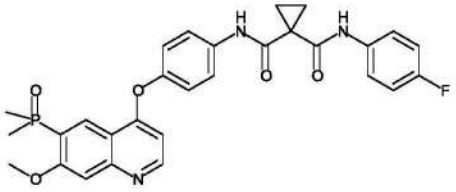
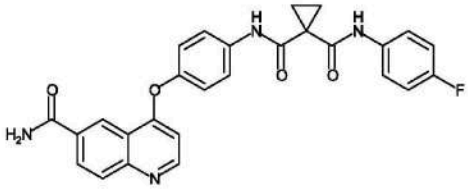
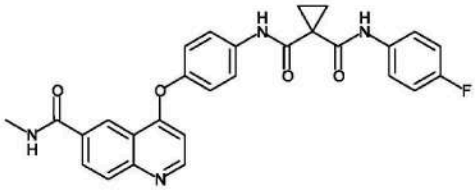
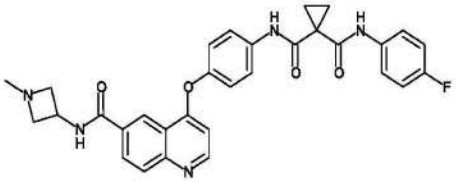
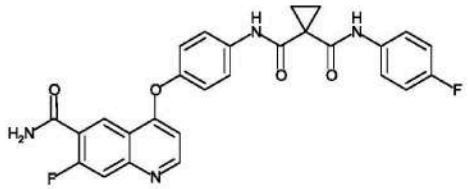
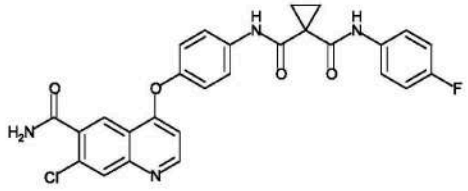
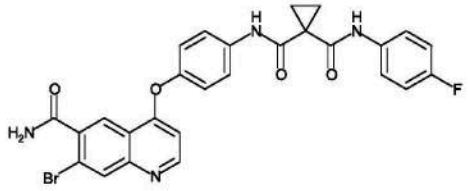
[0480]

编号	结构	名称
17		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(甲氧基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
20		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-(羟基氨基甲酰基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
21		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-[[(2R)-吡咯烷-2-基]甲基氨基甲酰基]喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
22		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-[[(2S)-吡咯烷-2-基]甲基氨基甲酰基]喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
26		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(氧杂环丁烷-3-基氧基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
27		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-(2-羟基乙氧基氨基甲酰基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
30		1-N-[4-[6-(2,3-二羟基丙氧基氨基甲酰基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺 *对映异构体 1*

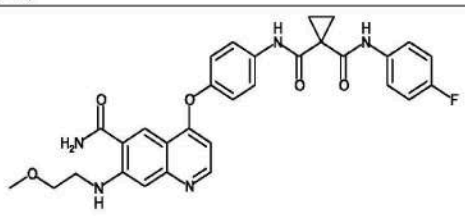
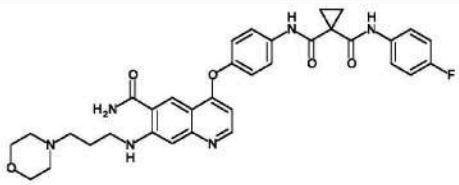
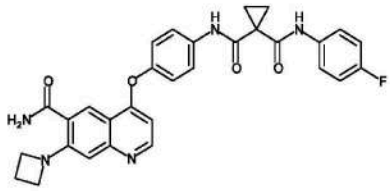
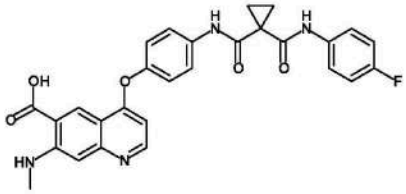
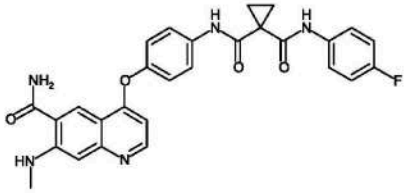
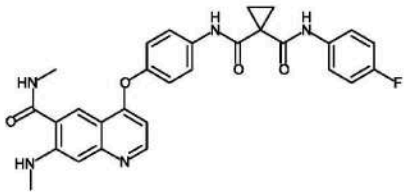
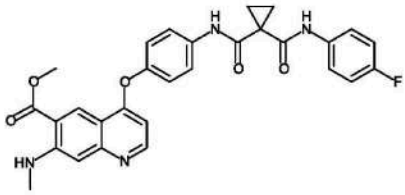
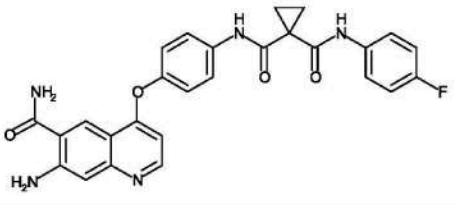
[0481]

编号	结构	名称
31		1-N-[4-[6-(2,3-二羟基丙氧基氨基甲酰基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺 *对映异构体 2*
32		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-(肼羰基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
34		1-N-[4-(6-乙酰基-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
35		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-[(E)-N-甲氧基-C-甲基碳亚氨酰基]喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
36		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-[(Z)-N-甲氧基-C-甲基碳亚氨酰基]喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
37		1-N-[4-(6-氰基-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
45		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(1,3-噁唑-2-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺

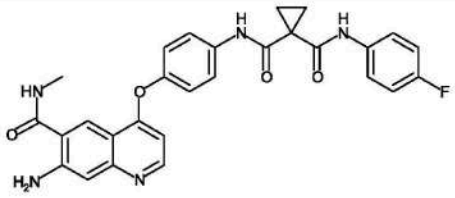
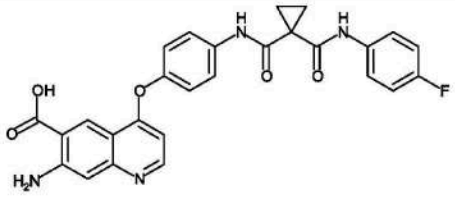
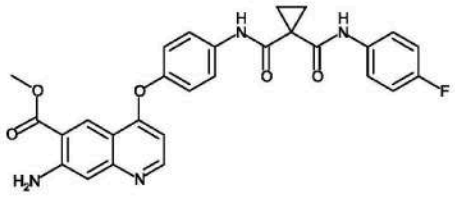
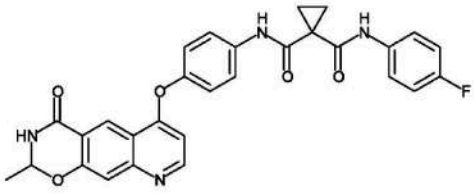
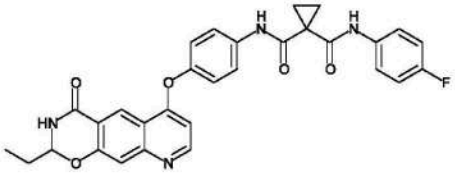
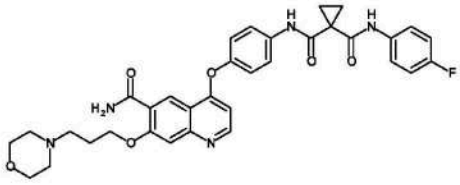
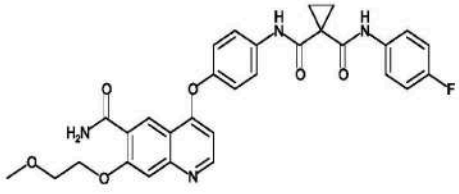
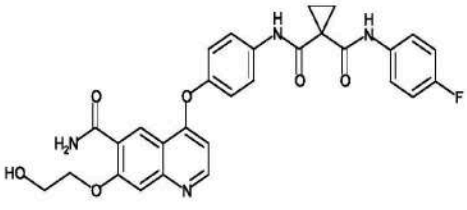
[0482]

编号	结构	名称
50		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-(2-羟基乙氧基)-6-(1,3-噁唑-2-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
51		1-N-[4-(6-二甲基磷酰基-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
58		1-N-[4-(6-氨基甲酰基喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
59		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
60		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-[(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酰基]喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
67		1-N-[4-(6-氨基甲酰基-7-氟喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
68		1-N-[4-(6-氨基甲酰基-7-氯喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
69		1-N-[4-(7-溴-6-氨基甲酰基喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺

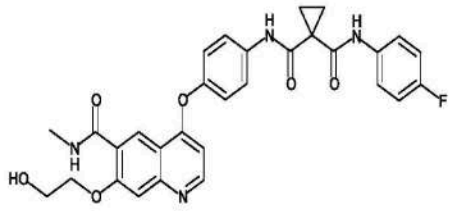
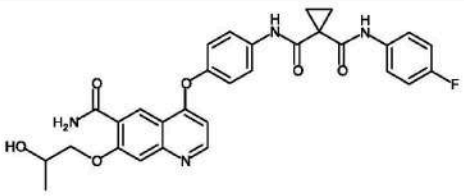
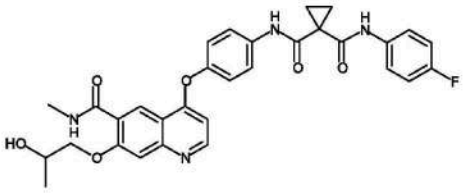
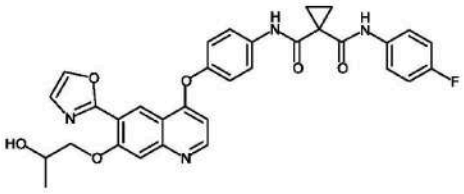
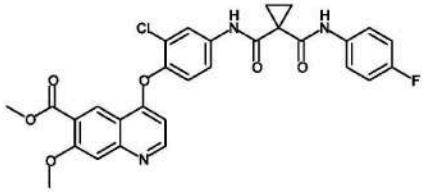
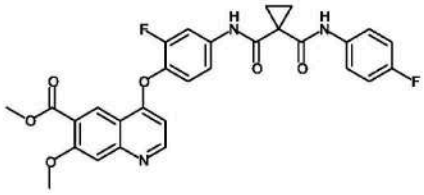
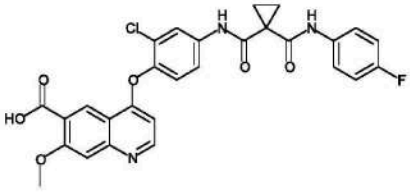
[0483]

编号	结构	名称
70		1-N-[4-[6-氨基甲酰基-7-(2-甲氧基乙基氨基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
71		1-N-[4-[6-氨基甲酰基-7-(3-吗啉-4-基丙基氨基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
72		1-N-[4-[7-(氮杂环丁烷-1-基)-6-氨基甲酰基喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
81		4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-7-(甲基氨基)喹啉-6-羧酸
82		1-N-[4-[6-氨基甲酰基-7-(甲基氨基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
83		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-(甲基氨基)-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
84		4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-7-(甲基氨基)喹啉-6-羧酸甲酯
87		1-N-[4-(7-氨基-6-氨基甲酰基喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺

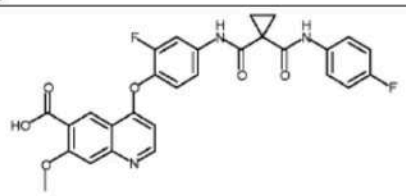
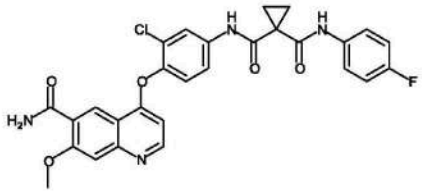
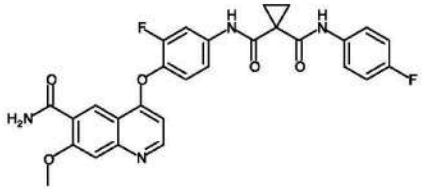
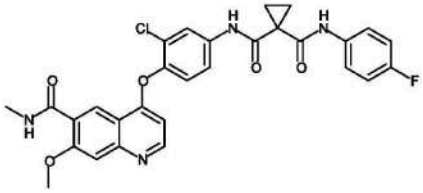
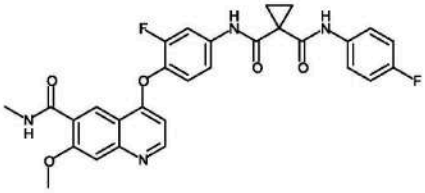
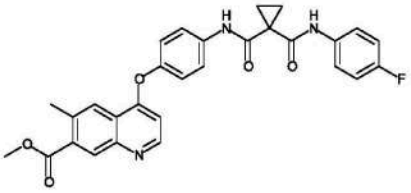
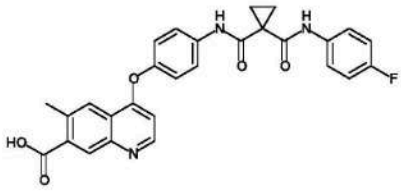
[0484]

编号	结构	名称
88		1-N-[4-[7-氨基-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
89		7-氨基-4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]喹啉-6-羧酸
90		7-氨基-4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]喹啉-6-羧酸甲酯
92		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[(2-甲基-4-氧代-2,3-二氢吡啶并[3,2-g][1,3]苯并噁嗪-6-基)氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
96		1-N-[4-[(2-乙基-4-氧代-2,3-二氢吡啶并[3,2-g][1,3]苯并噁嗪-6-基)氧基]苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
98		1-N-[4-[6-氨基甲酰基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
103		1-N-[4-[6-氨基甲酰基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
106		1-N-[4-[6-氨基甲酰基-7-(2-羟基乙氧基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺

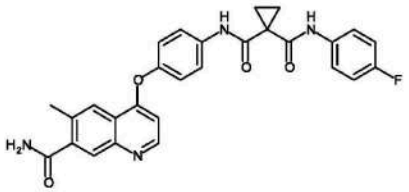
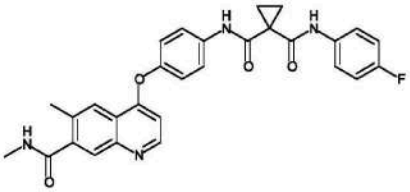
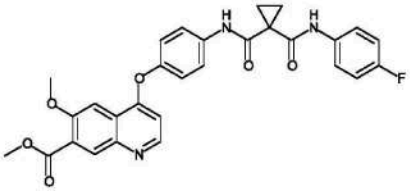
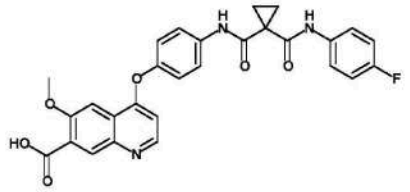
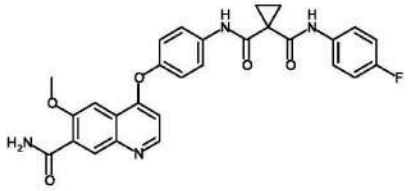
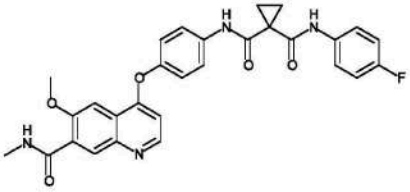
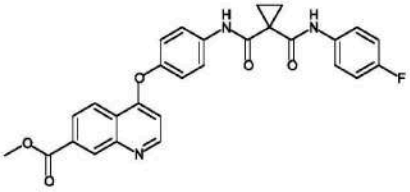
[0485]

编号	结构	名称
110		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-(2-羟基乙氧基)-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
115		1-N-[4-[6-氨基甲酰基-7-(2-羟基丙氧基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
116		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-(2-羟基丙氧基)-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
125		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-(2-羟基丙氧基)-6-(1,3-噁唑-2-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
128		4-[2-氯-4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-羧酸甲酯
129		4-[2-氟-4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-羧酸甲酯
130		4-[2-氯-4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-羧酸

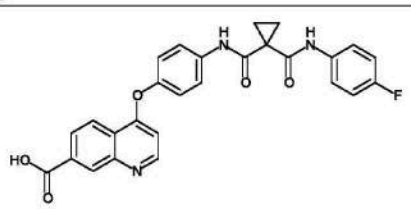
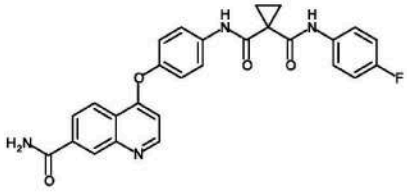
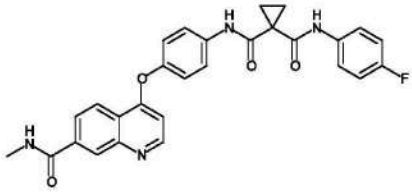
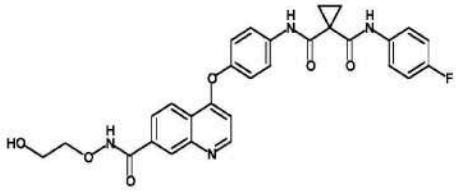
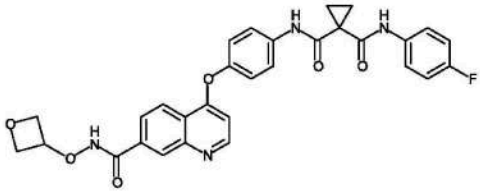
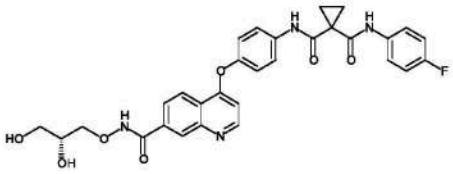
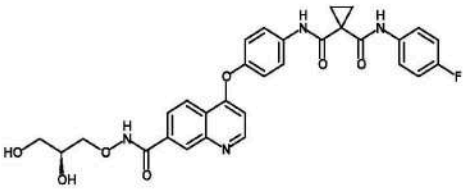
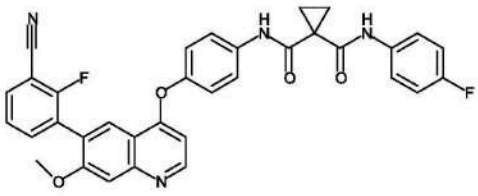
[0486]

编号	结构	名称
131		4-[2-氟-4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-羧酸
132		1-N'-[4-(6-氨基甲酰基-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基-3-氯苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
133		1-N'-[4-(6-氨基甲酰基-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基-3-氟苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
134		1-N'-[3-氯-4-[7-甲氧基-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
135		1-N'-[3-氟-4-[7-甲氧基-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
140		4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-6-甲基喹啉-7-羧酸甲酯
141		4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-6-甲基喹啉-7-羧酸

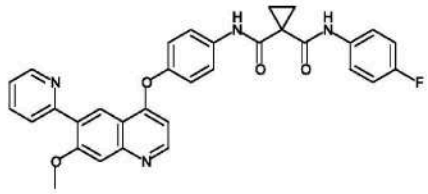
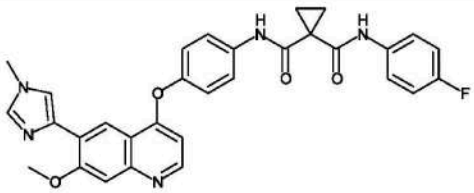
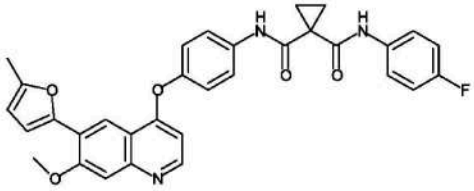
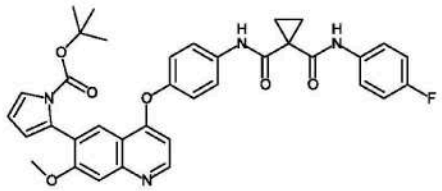
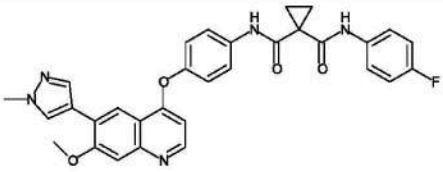
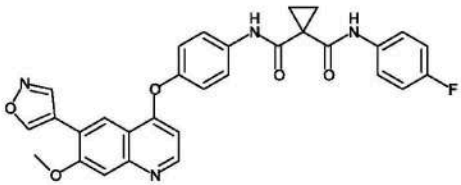
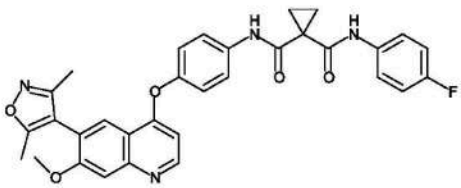
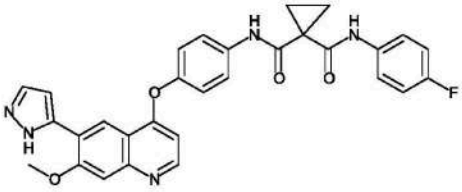
[0487]

编号	结构	名称
142		1-N-[4-(7-氨基甲酰基-6-甲基喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
143		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-甲基-7-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
150		4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-6-甲氧基喹啉-7-羧酸甲酯
151		4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-6-甲氧基喹啉-7-羧酸
152		1-N-[4-(7-氨基甲酰基-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
153		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-甲氧基-7-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
162		4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]喹啉-7-羧酸甲酯

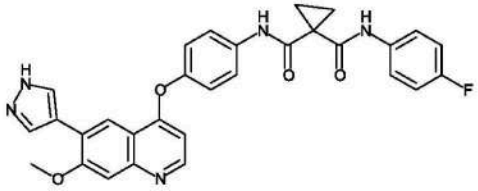
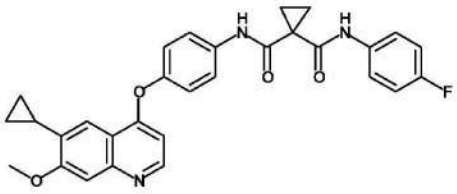
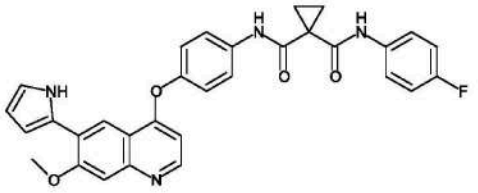
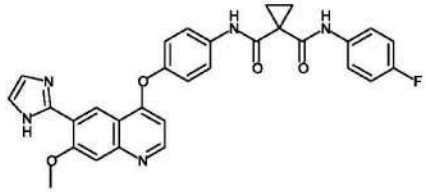
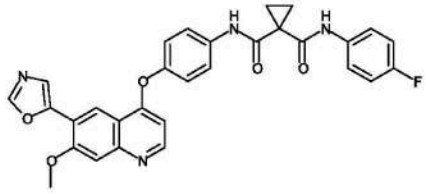
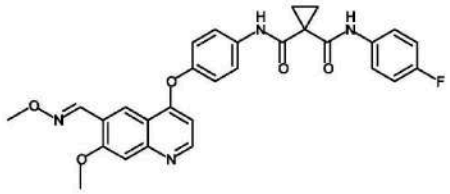
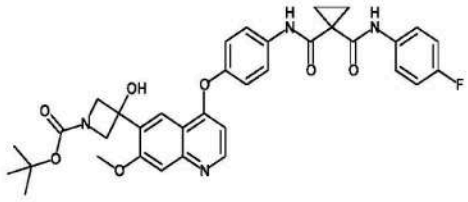
[0488]

编号	结构	名称
163		4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]喹啉-7-羧酸
164		1-N-[4-(7-氨基甲酰基喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
165		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
166		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-(2-羟基乙氧基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
167		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-(氧杂环丁烷-3-基氧基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
169		1-N-[4-[7-[[(2R)-2,3-二羟基丙氧基]氨基甲酰基]喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
170		1-N-[4-[7-[[(2S)-2,3-二羟基丙氧基]氨基甲酰基]喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
175		1-N-[4-[6-(3-氰基-2-氟苯基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺

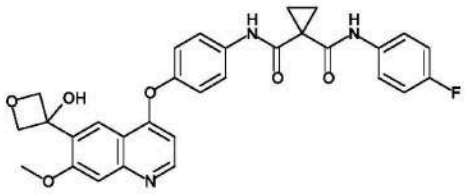
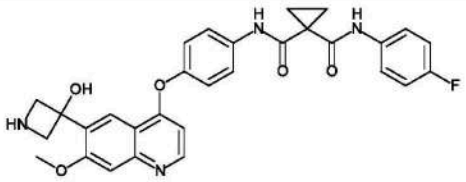
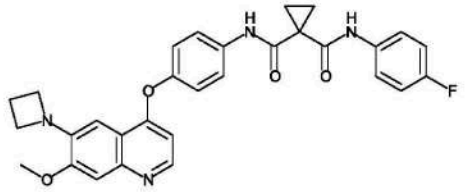
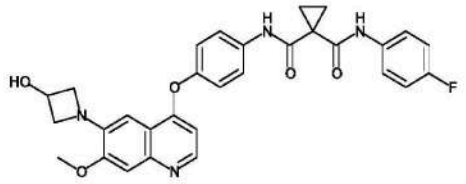
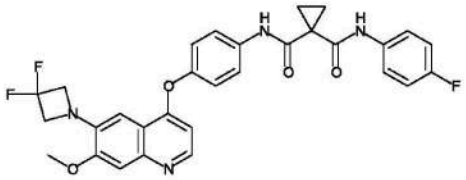
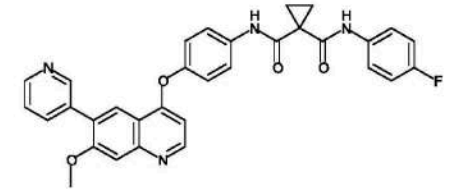
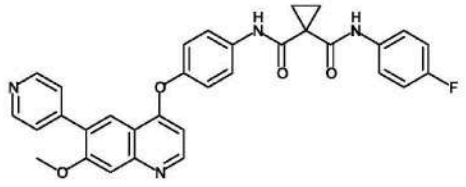
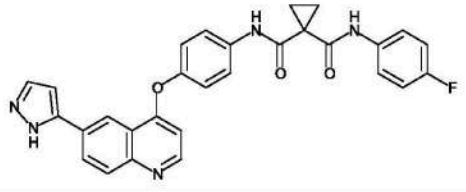
[0489]

编号	结构	名称
176		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-(7-甲氧基-6-吡啶-2-基喹啉-4-基)氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
177		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(1-甲基咪唑-4-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
180		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(5-甲基呋喃-2-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
181		2-[4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-基]吡咯-1-甲酸叔丁酯
182		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(1-甲基吡唑-4-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
183		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(1,2-噁唑-4-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
184		1-N-[4-[6-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
185		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(1H-吡唑-5-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺

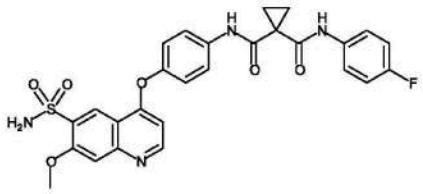
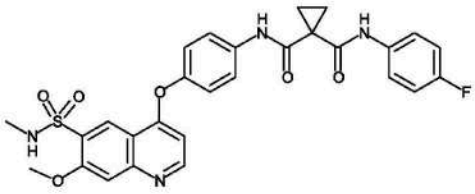
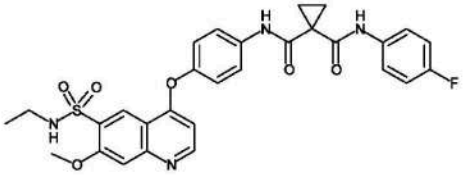
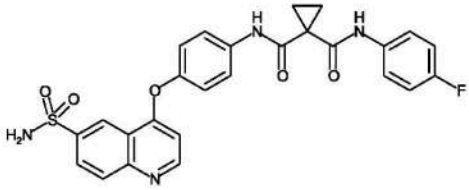
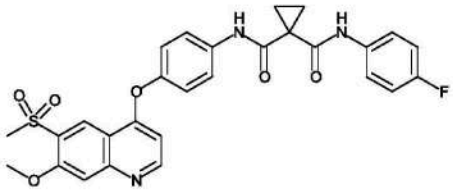
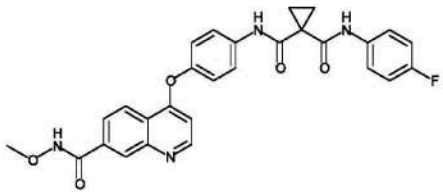
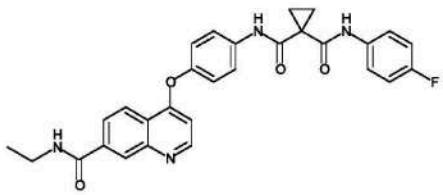
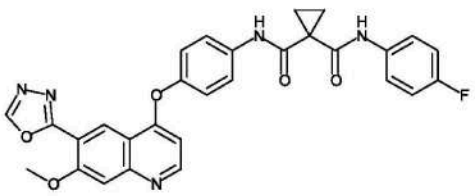
[0490]

编号	结构	名称
186		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(1H-吡唑-4-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
187		1-N-[4-(6-环丙基-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
188		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(1H-吡咯-2-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
191		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-(1H-咪唑-2-基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
192		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(1,3-噁唑-5-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
193		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-[(E)-甲氧基亚氨基甲基]喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
195		3-[4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-基]-3-羟基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯

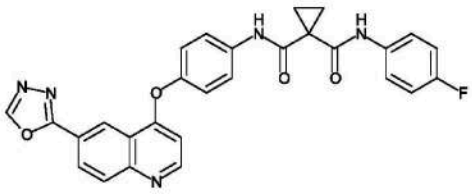
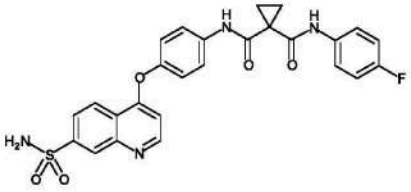
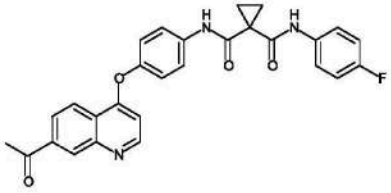
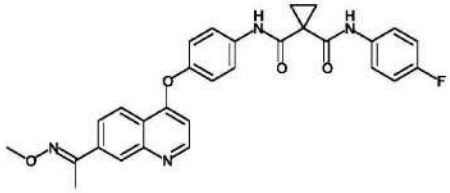
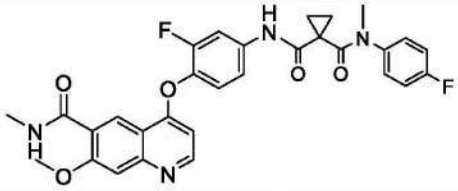
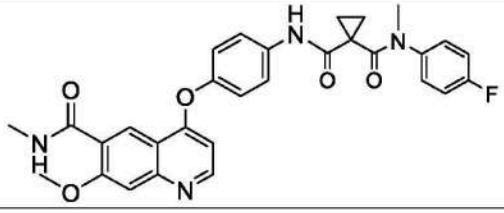
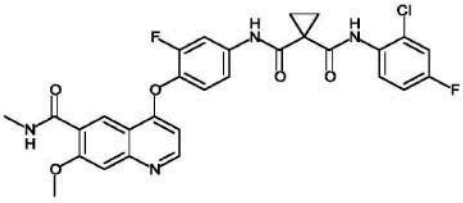
[0491]

编号	结构	名称
196		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
197		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-(3-羟基氮杂环丁烷-3-基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
198		1-N-[4-[6-(氮杂环丁烷-1-基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
199		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
200		1-N-[4-[6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
201		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-(7-甲氧基-6-吡啶-3-基喹啉-4-基)氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
202		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-(7-甲氧基-6-吡啶-4-基喹啉-4-基)氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
204		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-(1H-吡唑-5-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺

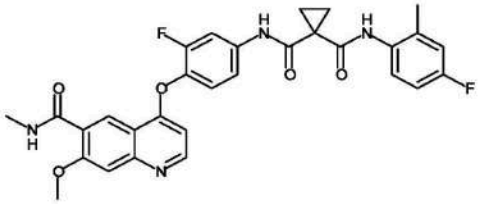
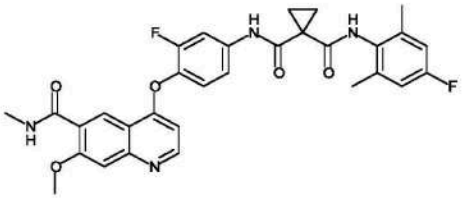
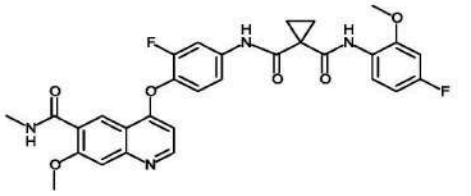
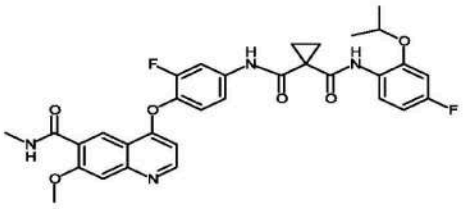
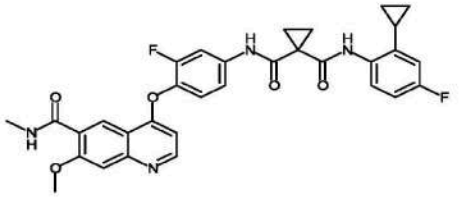
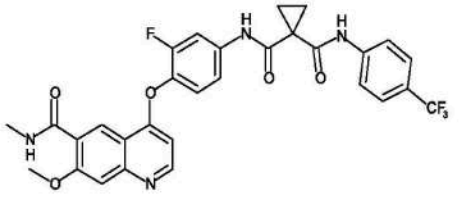
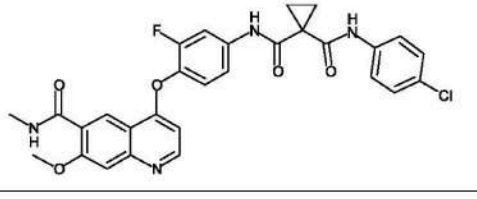
[0492]

编号	结构	名称
206		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-(7-甲氧基-6-氨磺酰基喹啉-4-基)氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
207		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(甲基氨磺酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
208		1-N-[4-[6-(乙基氨磺酰基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
209		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-(6-氨磺酰基喹啉-4-基)氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
210		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-(7-甲氧基-6-甲基磺酰基喹啉-4-基)氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
213		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-(甲氧基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
214		1-N-[4-[7-(乙基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
220		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(1,3,4-噁二唑-2-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺

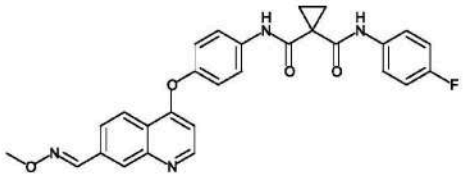
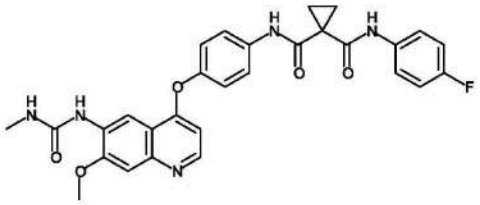
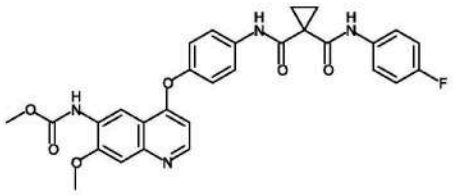
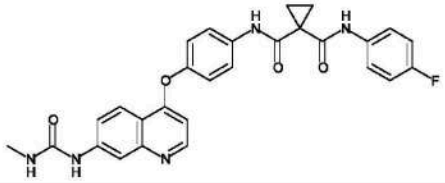
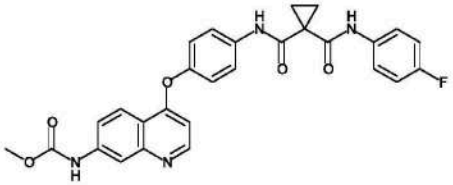
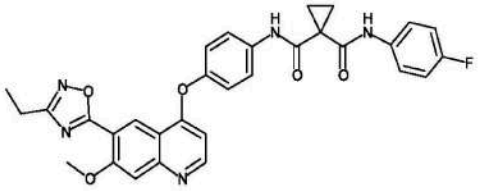
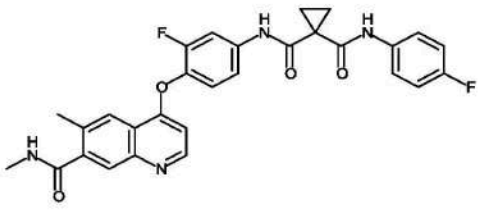
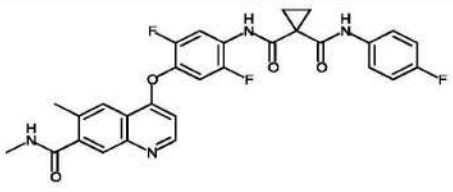
[0493]

编号	结构	名称
221		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-(1,3,4-噁二唑-2-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
254		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-(7-氨磺酰基喹啉-4-基)氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
255		1-N-[4-(7-乙酰基喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;或
256		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-[(E)-N-甲氧基-C-甲基碳亚氨酰基]喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
262		1-N-[3-氟-4-[7-甲氧基-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)-1-N'-甲基环丙烷-1,1-二甲酰胺
263		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-甲基环丙烷-1,1-二甲酰胺
264		1-N'-(2-氯-4-氟苯基)-1-N-[3-氟-4-[7-甲氧基-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺

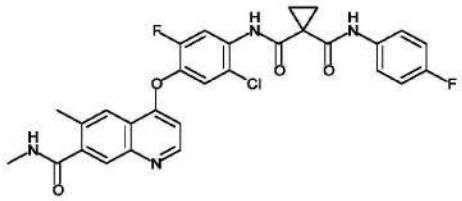
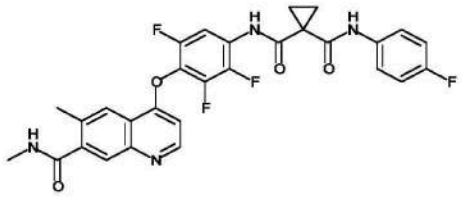
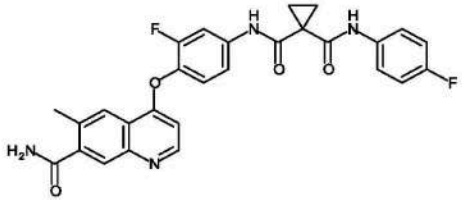
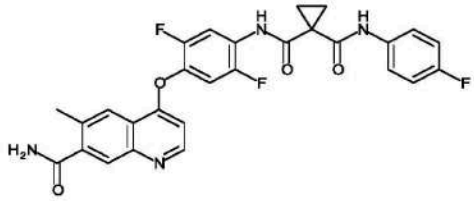
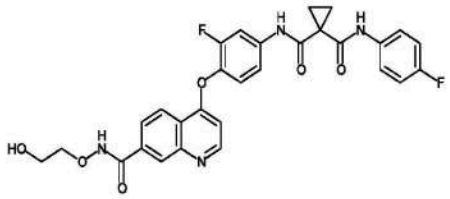
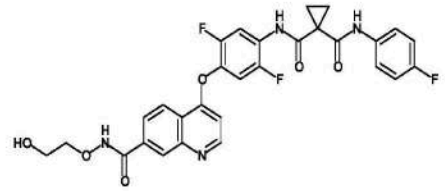
[0494]

编号	结构	名称
265		1-N-[3-氟-4-[7-甲氧基-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟-2-甲基苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
267		1-N'-(4-氟-2,6-二甲基苯基)-1-N-[3-氟-4-[7-甲氧基-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
268		1-N-[3-氟-4-[7-甲氧基-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟-2-甲氧基苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
269		1-N-[3-氟-4-[7-甲氧基-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟-2-丙-2-基氧基苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
270		1-N'-(2-环丙基-4-氟苯基)-1-N-[3-氟-4-[7-甲氧基-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
273		1-N'-[3-氟-4-[7-甲氧基-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N-[4-(三氟甲基)苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
274		1-N-(4-氯苯基)-1-N'-[3-氟-4-[7-甲氧基-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺

[0495]

编号	结构	名称
278		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-[(E)-甲氧基亚氨基甲基]喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
279		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(甲基氨基甲酰基氨基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
280		N-[4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-基]氨基甲酸甲酯
281		1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-(甲基氨基甲酰基氨基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
282		N-[4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]喹啉-7-基]氨基甲酸甲酯
283		1-N-[4-[6-(3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
289		1-N'-[3-氟-4-[6-甲基-7-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
290		1-N'-[2,5-二氟-4-[6-甲基-7-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺

[0496]

编号	结构	名称
291		1-N'-[2-氯-5-氟-4-[6-甲基-7-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
292		1-N-(4-氟苯基)-1-N'-[2,3,5-三氟-4-[6-甲基-7-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺
293		1-N'-[4-(7-氨基甲酰基-6-甲基喹啉-4-基)氧基-3-氟苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
294		1-N'-[4-(7-氨基甲酰基-6-甲基喹啉-4-基)氧基-2,5-二氟苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
301		1-N'-[3-氟-4-[7-(2-羟基乙氧基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
302		1-N'-[2,5-二氟-4-[7-(2-羟基乙氧基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺

[0497] 或其药学上可接受的盐。

[0498] 一般施用

[0499] 纯形式或在适当药物组合物中的本发明的化合物或其药学上可接受的盐的施用可通过任何用于提供类似效用的可接受施用模式或剂来进行。因此,施用可以是例如以固体、半固体、冻干粉末或液体剂型的形式(诸如片剂、栓剂、丸剂、软弹性和硬明胶胶囊、粉剂、溶液、悬浮液、气溶胶等)、优选以适于精确剂量的简单施用的单位剂型口服、经鼻、肠胃外(静脉内、肌内或皮下)、局部、经皮、阴道内、膀胱内、脑池内(intracistemally)或直肠施用。

[0500] 组合物将包括常规的药物载体或赋形剂和作为活性剂的本发明化合物,并且此外

可包括其他药剂、药物试剂、载体、佐剂等。本发明的组合物可与抗癌剂或通常施用于癌症待治疗患者的其他剂组合使用。佐剂包括防腐剂、润湿剂、悬浮剂、甜味剂、调味剂、芳香剂、乳化剂和分散剂。微生物作用的预防可通过各种抗细菌剂和抗真菌剂例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等来确保。还可能期望包括等渗剂,例如糖、氯化钠等。可注射药物形式的延长吸收可通过使用延迟吸收的剂例如单硬脂酸铝和明胶来实现。

[0501] 如果需要,本发明的药物组合物还可含有少量的辅助物质,诸如润湿剂或乳化剂、pH缓冲剂、抗氧化剂等,例如柠檬酸、脱水山梨醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、丁基化羟基甲苯等。

[0502] 适于肠胃外注射的组合物可包含生理上可接受的无菌水性或非水性溶液、分散体、悬浮液或乳液,以及用于重建成无菌可注射溶液或分散体的无菌粉末。合适的水性和非水性载体、稀释剂、溶剂或媒介物的示例包括水、乙醇、多元醇(丙二醇、聚乙二醇、甘油等)、它们的合适混合物、植物油(例如橄榄油)和可注射的有机酯诸如油酸乙酯。可例如通过使用包衣诸如卵磷脂、通过在分散体的情况下保持所需的粒度以及通过使用表面活性剂来保持适当的流动性。

[0503] 一种优选的施用途径为口服,使用方便的可根据待治疗疾病状态的严重程度进行调整的每日剂量方案。

[0504] 用于口服施用的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在此类固体剂型中,活性化合物与以下混合:至少一种惰性常规赋形剂(或载体),诸如柠檬酸钠或磷酸二钙,或(a)填充剂或增量剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸,(b)粘合剂,例如纤维素衍生物、淀粉、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶,(c)保湿剂,例如甘油,(d)崩解剂,例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、交联羧甲基纤维素钠、复合硅酸盐和碳酸钠,(e)溶液缓凝剂,例如石蜡,(f)吸收促进剂,例如季铵化合物,(g)润湿剂,例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯、硬脂酸镁等,(h)吸附剂,例如高岭土和膨润土,以及(i)润滑剂,例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠或它们的混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型也可包含缓冲剂。

[0505] 如上所述的固体剂型可用包衣和壳诸如肠溶衣以及本领域众所周知的其他包衣制备。它们可含有安抚剂,并且也可具有这样的组成,即它们在肠道的某一部分以延迟的方式释放一种或多种活性化合物。可使用的嵌入组合物的示例为聚合物质和蜡。如果合适,活性化合物也可与一种或多种上述赋形剂一起以微囊形式存在。

[0506] 口服施用的液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。此类剂型例如通过将本发明的化合物或其药学上可接受的盐和任选的药物佐剂溶解、分散等在载体中来制备,所述载体例如水、盐水、葡萄糖水溶液、甘油、乙醇等;增溶剂和乳化剂,例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇和二甲基甲酰胺;油,特别是棉籽油、花生油、玉米胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇以及脱水山梨糖醇的脂肪酸酯;或这些物质的混合物等,从而形成溶液或悬浮液。

[0507] 除了活性化合物之外,悬浮液可包含悬浮剂,例如乙氧基化的异硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂和黄蓍胶、或这些物质的混合物等。

[0508] 用于直肠施用的组合物为例如栓剂,其可通过将本发明的化合物与例如合适的非

刺激性赋形剂或载体诸如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡混合来制备，所述赋形剂或载体在常温下为固体但在体温下为液体并且因此当在合适的体腔中时熔化并释放其中的活性组分。

[0509] 用于本发明化合物的局部施用的剂型包括软膏剂、粉剂、喷雾剂和吸入剂。在无菌条件下将活性组分与生理上可接受的载体和可能需要的任何防腐剂、缓冲液或推进剂混合。眼科制剂、眼膏、粉末和溶液也设想在本发明的范围内。

[0510] 通常，取决于预期的施用方式，药学上可接受的组合物将含有约1重量％至约99％重量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐以及99重量％至1重量％的合适的药物赋形剂。在一个示例中，组合物将包含在约5重量％至约75重量％之间的本发明化合物或其药学上可接受的盐，其余为合适的药物赋形剂。

[0511] 制备此类剂型的实际方法对本领域技术人员而言是已知的或显而易见的；例如，参见Remington's Pharmaceutical Sciences，第18版，(Mack Publishing Company，Easton，Pa.，1990)。在任何情况下，待施用的组合物将含有用于治疗根据本发明教导的疾病状态的治疗有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐。

[0512] 本发明的化合物或其药学上可接受的盐以治疗有效量施用，所述治疗有效量将根据多种因素而变化，所述因素包括所用具体化合物的活性、化合物的代谢稳定性和作用时间、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、施用模式和时间、排泄速率、药物组合、特定疾病状态的严重程度以及接受治疗的宿主。本发明的化合物可以每天约0.1mg至约1，000mg范围内的剂量水平施用于患者。对于体重为约70千克的正常成年人，例如剂量范围为每天每千克体重约0.01mg至约100mg。然而，所用的具体剂量可变化。例如，剂量可取决于许多因素，包括患者的需求、待治疗疾患的严重程度和所用化合物的药理活性。对于特定患者的最佳剂量的确定是本领域普通技术人员众所周知的。

[0513] 组合疗法

[0514] 本文所公开的化合物可作为单一疗法或与一种或多种额外的疗法组合施用(“共同施用”)以用于治疗疾病或病症，例如与过度增殖相关的疾病或病症诸如癌症。可与本文所公开的化合物组合使用的疗法包括：(i)手术；(ii)放射疗法(例如，γ射线、中子束放射疗法、电子束放射疗法、质子疗法、近距离放射疗法和全身放射性同位素)；(iii)内分泌疗法；(iv)辅助疗法、免疫疗法、CAR T细胞疗法；以及(v)其他化疗剂。

[0515] 术语“共同施用”(“共同施用”)是指式I'的化合物或其盐和一种或多种另外的活性药物成分(包括细胞毒性剂和放射治疗)的同时施用或任何方式的分开依次施用。如果施用不是同时的，则化合物在彼此接近的时间内施用。此外，化合物是否以相同的剂型施用是无关紧要的，例如一种化合物可局部施用，并且另一种化合物可口服施用。

[0516] 通常，可共同施用对待治疗的疾病或疾患具有活性的任何剂。用于癌症治疗的此类剂的示例可见于例如https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs(最近访问时间2019年1月22日)以及公开可用的来源，诸如V.T.Devita和S.Hellman(编辑)的Cancer Principles and Practice of Oncology，第11版(2018)，Lippincott Williams&Wilkins出版商。本领域普通技术人员将能够基于药物的特定特性和所涉及的疾病辨别哪种剂的组合将是有用的。

[0517] 在一个实施方案中，治疗方法包括共同施用如本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种免疫疗法。免疫疗法(也称为生物学响应调节剂疗法、生物疗法、生物

制剂疗法、免疫的疗法或生物学疗法)是使用免疫系统的一部分来对抗疾病的疗法。免疫疗法可帮助免疫系统识别癌细胞,或增强对癌细胞的响应。免疫疗法包括主动和被动免疫疗法。主动免疫疗法刺激身体自身的免疫系统,而被动免疫疗法通常使用在身体外部产生的免疫系统组分。

[0518] 主动免疫疗法的示例包括但不限于疫苗,包括癌症疫苗、肿瘤细胞疫苗(自体或同种异体)、树突细胞疫苗、抗原疫苗、抗独特型疫苗、DNA疫苗、病毒疫苗、或具有白介素-2(IL-2)或淋巴因子激活的杀伤(LAK)细胞疗法的肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)疫苗。

[0519] 被动免疫疗法的示例包括但不限于单克隆抗体和含有毒素的靶向疗法。单克隆抗体包括裸抗体和缀合的单克隆抗体(也称为标注、标记或负载的抗体)。裸单克隆抗体没有连接药物或放射性物质,而缀合的单克隆抗体与例如化疗药物(化学标记的)、放射性颗粒(放射性标记的)或毒素(免疫毒素)接合。这些裸单克隆抗体药物的示例包括但不限于:利妥昔单抗(Rituxan),用于治疗例如B细胞非霍奇金淋巴瘤的抗CD20抗原的抗体;曲妥珠单抗(赫赛汀),用于治疗例如晚期乳腺癌的抗HER2蛋白的抗体;阿仑单抗(Campath),用于治疗例如B细胞慢性淋巴细胞白血病(B-CLL)的抗CD52抗原的抗体;西妥昔单抗(Erbitux),例如与伊立替康组合用于治疗例如晚期结直肠癌和头颈癌的抗EGFR蛋白的抗体;以及贝伐单抗(Avastin),其为对VEGF蛋白起作用并且例如与化学疗法组合使用以治疗例如转移性结直肠癌的抗血管生成疗法。缀合的单克隆抗体的示例包括但不限于:放射性标记的抗体替伊莫单抗(Zevalin),其将放射性直接传递至癌性B淋巴细胞并用于治疗例如B细胞非霍奇金淋巴瘤;放射性标记的抗体托西莫单抗(Bexxar),其用于治疗例如某些类型的非霍奇金淋巴瘤;以及免疫毒素吉妥珠单抗奥佐米星(Mylotarg),其含有加利车霉素并用于治疗例如急性骨髓性白血病(AML)。BL22是用于治疗例如毛细胞白血病的缀合的单克隆抗体、用于治疗例如白血病、淋巴瘤和脑肿瘤的免疫毒素以及放射性标记的抗体(诸如用于结直肠癌和卵巢癌的OncoScint和用于前列腺癌的ProstaScint)。

[0520] 可使用的治疗性抗体的其他示例包括但不限于:HERCEPTIN™™(曲妥珠单抗)(Genentech,Calif.),其为用于治疗转移性乳腺癌患者的人源化抗HER2单克隆抗体;REOPRO.RTM.(阿昔单抗)(Centocor),其为一种在血小板上用于防止血块形成的抗糖蛋白IIb/IIIa受体;ZENAPAX™(达利珠单抗)(Roche Pharmaceuticals,Switzerland),其为一种用于预防急性肾同种异体移植排斥的免疫抑制性人源化抗CD25单克隆抗体;PANOREX™,其为鼠抗17-IA细胞表面抗原IgG2a抗体(Glaxo Wellcome/Centocor);BEC2,其为鼠抗独特型(GD3表位)IgG抗体(ImClone System);IMC-C225,其为一种嵌合抗EGFR IgG抗体(ImClone System);VITAXIN™,其为一种人源化抗αVβ3整联蛋白抗体(Applied Molecular Evolution/Medlmmune);Campath 1H/LDP-03,其为一种人源化抗CD52 IgG1抗体(Leukosite);Smart M195,其为一种人源化抗CD33 IgG抗体(Protein Design Lab/Kanebo);RITUXAN™,其为一种嵌合抗CD20 IgG1抗体(IDEC Pharm/Genentech,Roche/Zettyaku);LYMPHOCIDE™,其为一种人源化抗CD22 IgG抗体(Immunomedics);LYMPHOCIDE™ Y-90(Immunomedics);Lymphoscan(Tc-99m标记;放射成像;Immunomedics);Nuvion(针对CD3;Protein Design Labs);CM3为人源化抗ICAM3抗体(ICOS Pharm);IDEC-114为灵长类化抗CD80抗体(IDEC Pharm/Mitsubishi);ZEVALIN™为放射性标记的鼠抗CD20抗体(IDEC/Schering AG);IDEC-131为人源化抗CD40L抗体(IDEC/Eisai);IDEC-151为灵长类化抗CD4

抗体(IDEC);IDEC-152为灵长类化抗CD23抗体(IDEC/Seikagaku);SMART抗CD3为人源化抗CD3 IgG(Protein Design Lab);5G1.1为人源化的抗补体因子5(C5)抗体(Alexion Pharm);D2E7为人源化抗TNF-α抗体(CAT/BASF);CDP870为人源化抗TNF-α。Fab片段(Celltech);IDEC-151为灵长类化抗CD4 IgG1抗体(IDEC Pharm/SmithKline Beecham);MDX-CD4为人抗CD4 IgG抗体(Medarex/Eisai/Genmab);CD20-链霉抗生素蛋白(+生物素-钇90;NeoRx);CDP571为人源化抗TNF-α。IgG4抗体(Celltech);LDP-02为人源化抗α4β7抗体(LeukoSite/Genentech);OrthoClone OKT4A为人源化抗CD4 IgG抗体(Ortho Biotech);ANTOVA.TM.为人源化抗CD40L IgG抗体(Biogen);ANTEGREN™ 为人源化抗VLA-4IgG抗体(Elan);CAT-152为人抗TGF-β_2抗体(Cambridge Ab Tech)。其他在后面的段落中提供。

[0521] 可与本文所公开的化合物组合使用的免疫疗法包括辅助免疫疗法。示例包括细胞因子,诸如粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、粒细胞-集落刺激因子(G-CSF)、巨噬细胞炎性蛋白(MIP)-1-α、白介素(包括IL-1、IL-2、IL-4、IL-6、IL-7、IL-12、IL-15、IL-18、IL-21和IL-27)、肿瘤坏死因子(包括TNF-α)和干扰素(包括IFN-α、IFN-β和IFN-γ);氢氧化铝(明矾);卡介苗(BCG);匙孔血蓝蛋白(KLH);弗氏不完全佐剂(IFA);QS-21;DETOX;左旋咪唑;和二硝基苯基(DNP)以及它们的组合,例如白介素(例如IL-2)与其他细胞因子(诸如IFN-α)的组合。

[0522] 在各种实施方案中,免疫学疗法或免疫学治疗剂可包括以下中的一种或多种:过继细胞转移、血管生成抑制剂、卡介苗疗法、生物化学疗法、癌症疫苗、嵌合抗原受体(CAR)T细胞疗法、细胞因子疗法、基因疗法、免疫检查点调节剂、免疫缀合物、放射缀合物、溶瘤病毒疗法或靶向药物疗法。免疫学疗法或免疫学治疗剂的功能或功能中的至少一种,在本文中统称为"免疫治疗剂"。

[0523] 本公开提供了一种用于预防、治疗、减少、抑制或控制有需要的受试者的瘤形成、肿瘤或癌症的方法,该方法包括施用治疗有效量的包含式I'的化合物和免疫治疗剂的组合。在一个非限制性实施方案中,该方法包括施用治疗有效量的包含式I'的化合物与免疫治疗剂组合的组合。在各种实施方案中,与单独的每种治疗相比,当用组合治疗时,该组合在减少癌细胞数量方面提供协作效应、累加效应或协同效应。在一些实施方案中,施用治疗有效量的包含式I'的化合物和免疫治疗剂的组合产生协同的抗肿瘤活性和/或比单独施用式I'的化合物或免疫治疗剂的累加效应更有效的抗肿瘤活性。

[0524] 人类癌症具有许多遗传和表观遗传学改变,产生了可能被免疫系统识别的新抗原(Sjoblom等人(2006)Science 314:268-74)。由T和B淋巴细胞组成的适应性免疫系统具有强大的抗癌潜力,具有对多种肿瘤抗原作出响应的广泛能力和精细特异性。此外,免疫系统显示出相当大的可塑性和记忆组分。成功利用适应性免疫系统的所有这些属性将使免疫疗法在所有癌症治疗模式中是独特的。

[0525] 本公开提供了式I'的化合物和免疫治疗剂的组合。这些示例性组合可用于治疗患有癌症的受试者。在各种实施方案中,发现可用于本发明组合物、制剂和方法的免疫治疗剂可包括一种或多种剂或疗法,包括:过继细胞转移、血管生成抑制剂、卡介苗疗法、生物化学疗法、癌症疫苗、嵌合抗原受体(CAR)T细胞疗法、细胞因子疗法、基因疗法、免疫检查点调节剂,例如免疫检查点抑制剂、免疫缀合物、放射缀合物、溶瘤病毒疗法或靶向药物疗法。

[0526] 在本公开的某些实施方案中,治疗有效的组合包含式I'的化合物和免疫治疗剂。

在各种相关实施方案中,式I'的化合物增强免疫治疗剂的活性。

[0527] 在上述方面中的每一个的某些实施方案以及本文其他地方所述的其他方面和实施方案中,免疫治疗剂增强式I'化合物的活性。

[0528] 在上述方面中的每一个的某些实施方案以及本文其他地方所述的其他方面和实施方案中,式I'的化合物和免疫治疗剂协同作用。在本文所述的各种实施方案中,示例性免疫治疗剂是选自共刺激分子的激动剂或激活剂的免疫细胞(例如T细胞、树突细胞、自然杀伤细胞等)调节剂,其中该调节剂为单克隆抗体、包含一个或多个免疫检查点抗原结合部分的双特异性抗体、三特异性抗体或本领域已知的免疫细胞接合多价抗体/融合蛋白/构建体)。在一些实施方案中,免疫治疗剂可以是调节共刺激分子、结合至免疫细胞或癌细胞表面上的抗原的抗体。在这些不同实施方案的每一个中,抗体调节剂可以是单克隆抗体、多克隆抗体、双特异性抗体、三特异性或多特异性形式抗体、融合蛋白或其片段,例如双链体、单链(sc)-双链体(scFv)2、微抗体、微体、Barnase-barstar、scFv-Fc、sc(Fab)2、三聚抗体构建体、三链体(Triabody)抗体构建体、三聚体(Trimerbody)抗体构建体、三体(Tribody)抗体构建体、胶原蛋白支架体(Collabody)抗体构建体、(scFv-TNFa)3或F(ab)3/DNL抗体构建体。

[0529] 在上述方面中的每一个的某些实施方案以及本文其他地方所述的其他方面和实施方案中,免疫治疗剂为调节免疫响应的剂,例如检查点抑制剂或检查点激动剂。在一些实施方案中,免疫治疗剂为增强抗肿瘤免疫响应的剂。在一些实施方案中,免疫治疗剂为增加细胞介导免疫的剂。在一些实施方案中,免疫治疗剂为增加T细胞活性的剂。在一些实施方案中,免疫治疗剂为增加溶细胞性T细胞(CTL)活性的剂。在一些实施方案中,免疫治疗剂为靶向PD-1、PD-L1、PD-L2、CEACAM(例如CEACAM-1、-3和/或-5)、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4、TGFβ、OX40、41BB、LIGHT、CD40、GITR、TGF-β、TIM-3、SIRP-α、VSIG8、BTLA、SIGLEC7、SIGLEC9、ICOS、B7H3、B7H4、FAS和/或BTNL2以及其他本领域已知的抗体调节剂。在一些实施方案中,免疫治疗剂为增加自然杀伤(NK)细胞活性的剂。在一些实施方案中,免疫治疗剂为抑制免疫响应抑制的剂。在一些实施方案中,免疫治疗剂为抑制抑制性细胞或抑制性细胞活性的剂。在一些实施方案中,免疫治疗剂为抑制Treg活性的剂或疗法。在一些实施方案中,免疫治疗剂为抑制抑制性免疫检查点受体的活性的剂。在一些实施方案中,本公开的组合包含式I'的化合物和免疫治疗剂,其中该免疫治疗剂包括选自共刺激分子的激动剂或激活剂的T细胞调节剂。在一个实施方案中,共刺激分子的激动剂选自GITR、OX40、ICOS、SLAM(例如SLAMF7)、HVEM、LIGHT、CD2、CD27、CD28、CDS、ICAM-1、LFA-1(CD11a/CD18)、ICOS(CD278)、4-1BB(CD137)、CD30、CD40、BAFFR、CD7、NKG2C、NKp80、CD160、B7-H3或CD83配体的激动剂(例如,激动抗体或其抗原结合片段、或可溶性融合物)。在其他实施方案中,效应细胞组合包括双特异性T细胞衔接子(例如,结合CD3和肿瘤抗原(例如,EGFR、PSCA、PSMA、EpCAM、HER2等)的双特异性抗体分子)。

[0530] 在一些实施方案中,免疫治疗剂为PD-1活性的调节剂、PD-L1活性的调节剂、PD-L2活性的调节剂、CTLA-4活性的调节剂、CD28活性的调节剂、CD80活性的调节剂、CD86活性的调节剂、4-1BB活性的调节剂、OX40活性的调节剂、KIR活性的调节剂、Tim-3活性的调节剂、LAG3活性的调节剂、CD27活性的调节剂、CD40活性的调节剂、GITR活性的调节剂、TIGIT活性的调节剂、CD20活性的调节剂、CD96活性的调节剂、IDO1活性的调节剂、SIRP-α活性的调节

剂、TIGIT活性的调节剂、VSIG8活性的调节剂、BTLA活性的调节剂、SIGLEC7活性的调节剂、SIGLEC9活性的调节剂、ICOS活性的调节剂、B7H3活性的调节剂、B7H4活性的调节剂、FAS活性的调节剂、BTNL2活性的调节剂、细胞因子、趋化因子、干扰素、白介素、淋巴因子、肿瘤坏死因子(TNF)家族成员或免疫刺激性寡核苷酸。在一些实施方案中,免疫治疗剂为免疫检查点调节剂(例如,免疫检查点抑制剂,例如PD-1活性的抑制剂、PD-L1活性的调节剂、PD-L2活性的调节剂、CTLA-4的调节剂或CD40激动剂(例如,抗CD40抗体分子),(xi)OX40激动剂(例如,抗OX40抗体分子),或(xii)CD27激动剂(例如,抗CD27抗体分子)。在一个实施方案中,免疫调节剂为PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4和/或TGFβ的抑制剂。在一个实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂抑制PD-1、PD-L1、LAG-3、TIM-3、CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)、CTLA-4或它们的任何组合。

[0531] 抑制性分子的抑制可在DNA、RNA或蛋白质水平进行。在实施方案中,抑制性核酸(例如,dsRNA、siRNA或shRNA)可用于抑制抑制性分子的表达。在其他实施方案中,抑制性信号的抑制剂为多肽,例如可溶性配体(例如PD-1-Ig或CTLA-4Ig);或抗体或其抗原结合片段,例如单克隆抗体、包含一个或多个免疫检查点抗原结合部分的双特异性抗体、三特异性抗体;或本领域已知的结合至抑制性分子的免疫细胞接合多价抗体/融合蛋白/构建体;例如,与PD-1、PD-L1、PD-L2、CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4、TGFβ或它们的组合结合的抗体或其片段(在本文中也称为"抗体分子")。

[0532] 在一些实施方案中,其中该组合包含式I'的化合物和免疫治疗剂,其中该免疫治疗剂为单克隆抗体或双特异性抗体。例如,单克隆或双特异性抗体可特异性结合c-Met途径的成员和/或免疫检查点调节剂(例如,双特异性抗体结合肝细胞生长因子受体(HGFR)和本文所述的免疫检查点调节剂两者,诸如结合PD-1、PD-L1、PD-L2或CTLA-4、LAG-3、OX40、41BB、LIGHT、CD40、GITR、TGF-β、TIM-3、SIRP-α、TIGIT、VSIG8、BTLA、SIGLEC7、SIGLEC9、ICOS、B7H3、B7H4、FAS、BTNL2或CD27的抗体)。在具体实施方案中,双特异性抗体特异性结合人HGFR蛋白以及PD-1、PD-L1和CTLA-4中的一个。

[0533] 在一些实施方案中,免疫治疗剂为细胞因子,例如趋化因子、干扰素、白介素、淋巴因子或肿瘤坏死因子家族的成员。在一些实施方案中,细胞因子为IL-2、IL15或干扰素-γ。

[0534] 在任何上述方面或本文其他地方所述的那些方面的一些实施方案中,该癌症选自肺癌、胰腺癌、乳腺癌、结肠癌、结直肠癌、黑色素瘤、胃肠癌、胃癌、肾癌、卵巢癌、肝癌、子宫内膜癌、肾癌、前列腺癌、甲状腺癌、成神经细胞瘤、神经胶质瘤、成胶质细胞瘤、多形性成胶质细胞瘤、宫颈癌、胃癌、膀胱癌、头颈癌和肝癌。

[0535] 在任何上述方面或本文其他地方所述的那些方面的一些实施方案中,受试者的癌症或肿瘤对免疫检查点抑制(例如,对本文所述的任何免疫检查点抑制剂,诸如PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂)不响应,或受试者的癌症或肿瘤在对免疫检查点抑制(例如,对本文所述的任何免疫检查点抑制剂,诸如PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂)的初始响应后已进展。

[0536] 在任何上述方面或本文其他地方所述的那些方面的一些实施方案中,受试者是人。

[0537] 检查点抑制剂可以是具有以下作用的任何分子、剂、治疗和/或方法:抑制免疫检

查点,和/或例如通过促进内在免疫检查点抑制剂来促进免疫检查点抑制剂;抑制参与免疫检查点表达的转录因子;和/或通过与一些附加的外在因素协同作用。例如,检查点抑制剂可包括抑制涉及免疫检查点基因表达的转录因子或促进肿瘤抑制基因例如BACH2的转录因子表达的治疗(Luan等人,(2016).Transcription Factors and Checkpoint Inhibitor Expression with Age:Markers of Immunosenescence.Blood,128(22),5983)。此外,检查点抑制剂可抑制:免疫检查点基因的转录;免疫检查点mRNA的修饰和/或加工;免疫检查点蛋白的翻译;和/或参与免疫或免疫检查点途径的分子,例如PD-1转录因子诸如HIF-1、STAT3、NF-κB和AP-1,或常见致癌途径诸如JAK/STAT、RAS/ERK或PI3K/AKT/mTOR的激活(Zerdes等人,Genetic,transcriptional and post-translational regulation of the programmed death protein ligand 1in cancer:biology and clinical correlations,Oncogene,第37卷,第4639-4661页(2018),该文献的公开内容全文以引用方式并入本文)。

[0538] 检查点抑制剂可包括在转录水平上调控免疫检查点的治疗、分子、剂和/或方法,例如使用RNA干扰途径共抑制和/或转录后基因沉默(PTGS)(例如,微小RNA、miRNA;沉默RNA、小干扰RNA或短干扰RNA(siRNA)。已显示检查点分子的转录调控涉及mir-16,该分子已显示出靶向检查点mRNA CD80、CD274(PD-L1)和CD40的3'UTR(Leibowitz等人,Post-transcriptional regulation of immune checkpoint genes by mir-16in melanoma,Annals of Oncology(2017)28;v428-v448)。还已显示Mir-33a参与调控肺腺癌病例中的PD-1表达(Boldini等人,Role of microRNA-33a in regulating the expression of PD-1in lung adenocarcinoma,Cancer Cell Int.2017;17:105,该文献的公开内容全文以引用方式并入本文)。

[0539] 已经提出T细胞特异性适体-siRNA嵌合体作为抑制免疫检查点途径中的分子的高度特异性方法(Hossain等人,The aptamer-siRNA conjugates:reprogramming T cells for cancer therapy,Ther.Deliv.,2015年1月;6(1):1-4,该文献的公开内容全文以引用方式并入本文)。

[0540] 另选地,可使用影响相关途径(例如代谢)的治疗来抑制免疫检查点途径的成员。例如,CAD巨噬细胞在线粒体中过量供应糖酵解中间体丙酮酸经由诱导骨形态发生蛋白4/磷酸化SMAD1/5/IFN调节因子1(BMP4/p-SMAD1/5/IRF1)信号传导途径促进PD-L1的表达。因此,实施调节代谢途径的治疗可导致免疫抑制性PD-1/PD-L1检查点途径的后续调节(Watanabe等人,Pyruvate controls the checkpoint inhibitor PD-L1 and suppresses T cell immunity,J Clin Invest.,2017年6月30日;127(7):2725-2738)。

[0541] 检查点免疫可通过在肿瘤细胞内选择性复制并在肿瘤微环境中诱导急性免疫响应的溶瘤病毒来调控,即通过充当携带对癌细胞的特异性剂(例如,抗体、miRNA、siRNA等)的遗传载体并影响它们的溶瘤作用以及细胞因子和趋化因子的分泌以与免疫检查点抑制协同作用(Shi等人,Cancer Immunotherapy:A Focus on the Regulation of Immune Checkpoints,Int J Mol Sci.,2018年5月;19(5):1389)。目前,正在进行的临床试验利用以下病毒作为检查点抑制剂:脊髓灰质炎病毒、麻疹病毒、腺病毒、痘病毒、单纯疱疹病毒(HSV)、柯萨奇病毒、呼肠孤病毒、新城疫病毒(NDV)、T-VEC(GM-CSF(粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子)编码的疱疹病毒)和H101(Shi等人,同上)。

[0542] 检查点抑制剂可在检查点免疫的翻译水平上起作用。从mRNA到蛋白质的翻译代表

了基因表达调控中的关键事件,因此抑制免疫检查点翻译是一种可抑制免疫检查点途径的方法。

[0543] 免疫检查点途径的抑制可发生在免疫检查点翻译过程的任何阶段。例如,药物、分子、剂、治疗和/或方法可抑制起始过程(由此40S核糖体亚基被募集到mRNA的5'端并朝其3'端扫描mRNA的5'UTR。抑制可通过靶向起始物甲硫氨酰转移RNA(tRNA)的反密码子(Met-tRNAi)(其与起始密码子的碱基配对)或募集60S亚基以开始延伸并在免疫检查点特异性基因的翻译中依次添加氨基酸而发生。另选地,检查点抑制剂可通过防止三元复合物(TC)即真核起始因子(eIF)2(或其α、β和γ亚基中的一种或多种)、GTP和Met-tRNAi的形成在翻译水平上抑制检查点。

[0544] 检查点抑制可通过eIF2α去稳定作用而发生,即通过阻止其经由蛋白激酶R(PKR)、PERK、GCN2或HRI的磷酸化,或通过阻止TC与40S核糖体和/或其他起始因子结合从而防止起始前复合物(PIC)形成;抑制eIF4F复合物和/或其帽结合蛋白eIF4E、支架蛋白eIF4G或eIF4A解旋酶。讨论癌症的翻译控制的方法在Truitt等人,New frontiers in translational control of the cancer genome,Nat Rev Cancer.,2016年4月26日;16(5):288-304中讨论,该文献的公开内容全文以引用方式并入本文。

[0545] 检查点抑制剂还可包括例如通过抑制免疫检查点受体在细胞和/或蛋白水平上调控免疫检查点的治疗、分子、剂和/或方法。检查点的抑制可通过使用抗体、抗体片段、抗原结合片段、小分子和/或其他药物、剂、治疗和/或方法来发生。

[0546] 免疫检查点是指免疫系统中负责维持自身耐受性并调节免疫系统响应程度以使外周组织损伤最小化的抑制性途径。然而,肿瘤细胞也可激活免疫系统检查点,以降低针对肿瘤组织的免疫响应("阻断"免疫响应)的有效性。与大多数抗癌剂相反,检查点抑制剂不直接靶向肿瘤细胞,而是靶向淋巴细胞受体或其配体,以便增强免疫系统的内源性抗肿瘤活性。(Pardoll,2012,Nature Reviews Cancer 12:252-264)。

[0547] 直到最近,癌症免疫疗法已经将大量努力集中在通过过继转移活化的效应细胞、针对相关抗原免疫或提供非特异性免疫刺激剂诸如细胞因子来增强抗肿瘤免疫响应的方法上。然而,在过去的十年中,开发特异性免疫检查点途径抑制剂的深入努力已经开始提供用于治疗癌症的新的免疫治疗方法,包括结合并抑制CTLA-4以用于治疗晚期黑色素瘤患者的抗体(Ab)伊匹木单抗(YERVOY.RTM.)的开发(Hodi等人,(2010)N Engl J Med 363:711-23)和特异性结合程序性死亡-1(PD-1)受体并阻断抑制性PD-1/PD-1配体途径的抗体诸如纳武单抗和帕博利珠单抗(以前称为兰博利珠单抗(lambrolizumab);USAN Council Statement(2013)Pembrolizumab:Statement on a nonproprietary name adopted by the USAN Council(ZZ-165),2013年11月27日)的开发(Topalian等人(2012a)N Engl J Med 366:2443-54;Topalian等人(2012b)Curr Opin Immunol 24:207-12;Topalian等人(2014)J Clin Oncol32(10):1020-30;Hamid等人(2013)N Engl J Med 369:134-144;Hamid和Carvajal(2013)Expert Opin Biol Ther 13(6):847-61;McDermott和Atkins(2013)Cancer Med 2(5):662-73)。

[0548] PD-1是由活化的T和B细胞表达并介导免疫抑制的关键免疫检查点受体。纳武单抗(以前称为5C4、BMS-936558、MDX-1106或ONO-4538)是完全人IgG4(S228P)PD-1免疫检查点抑制剂抗体,其选择性地防止与PD-1配体(PD-L1和PD-L2)的相互作用,从而阻断抗肿瘤T细

胞功能的下调(美国专利号8,008,449;Wang等人(2014)In vitro characterization of the anti-PD-1antibody nivolumab,BMS-936558,and in vivo toxicology in non-human primates)。纳武单抗已被批准用于治疗患有不可切除的或转移性黑色素瘤并且伊匹木单抗后疾病进展的患者,并且如果BRAF V600突变阳性,则使用用于治疗鳞状非小细胞肺癌的BRAF抑制剂。

[0549] 最近的数据表明可能在肿瘤本身内发生的抗CTLA-4抗体的二级机制。已经发现CTLA-4在肿瘤中在调节性T细胞(本文也称为“Treg细胞”)上与肿瘤内效应T细胞(本文也称为“Teff细胞”)相比以更高的水平表达,导致抗CTLA-4优先影响Treg细胞的假设。“Therapeutic use of anti-CTLA-4antibodies”,Christian U.Blank and Alexander Enk,International Immunology,第27卷,第1期,第3-10页。PD-1和CTLA-4组合的最近研究显示,组合阻断CTLA-4和PD-1途径也协作以增加Teff细胞与调节性T细胞和MDSC的比率,从而减少抑制并促进肿瘤微环境中的炎症。“Combination of CTLA-4and PD-1blockade expands infiltrating T-cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors”,Curran等人,PNAS|2010年3月2日;第107卷(第9期);第4275-4280页,该文献的公开内容全文以引用方式并入本文。检查点抑制剂和另一种治疗剂的组合可增强或延长检查点抑制剂的抗肿瘤响应和/或治疗剂的作用。就这一点而言,WO 2015/069770公开了用于治疗癌症的基于激活适应性免疫响应的组合治疗,特别是CTLA-4和PD-1抑制剂的组合。WO 2015/069770的公开内容全文以引用方式并入本申请的公开内容中。

[0550] 检查点阻断抗CTLA-4抗体介导抗肿瘤效应的一种机制是通过减少调节性T细胞。由于抗CTLA-4抗体的独特作用机制,它们可成功地与抗PD1检查点阻断抗体组合,从而起作用以释放赋予效应T细胞的抑制性信号传导。这些抗体的双重阻断组合以在临床前(Proc Natl Acad Sci USA2010,107,4275-4280)和临床中(N Engl J Med 2013,369,122-133;N Engl J Med 2015,372,2006-2017)改善抗肿瘤响应。

[0551] CTLA-4通过与其配体B7-1(CD80)和B7-2(CD86)的相互作用减弱初始和记忆T细胞的早期激活。PD-1是在活化的成熟T细胞、活化的NK细胞、B细胞、单核细胞和多种正常组织的表面上表达的受体,并且在维持外周耐受中起关键作用[20-21]。与CTLA-4相反,PD-1通过与其配体PD-L1(也称为B7-H1或CD274)的相互作用起作用,并且主要参与外周组织中的T细胞活性调节以及提供肿瘤微环境内的主要免疫抗性机制。

[0552] 在一些实施方案中,免疫治疗剂为PD-1活性的调节剂、PD-L1活性的调节剂、PD-L2活性的调节剂、CTLA-4活性的调节剂、CD28活性的调节剂、CD80活性的调节剂、CD86活性的调节剂、4-1BB活性的调节剂、OX40活性的调节剂、KIR活性的调节剂、Tim-3活性的调节剂、LAG3活性的调节剂、CD27活性的调节剂、CD40活性的调节剂、GITR活性的调节剂、TIGIT活性的调节剂、CD20活性的调节剂、CD96活性的调节剂、IDO1活性的调节剂、、细胞因子、趋化因子、干扰素、白介素、淋巴因子、肿瘤坏死因子(TNF)家族成员或免疫刺激性寡核苷酸。在一些实施方案中,免疫检查点调节剂例如为抑制剂或拮抗剂、或激活剂或激动剂,例如CD28调节剂、4-1BB调节剂、OX40调节剂、CD27调节剂、CD80调节剂、CD86调节剂、CD40调节剂或GITR调节剂、Lag-3调节剂、41BB调节剂、LIGHT调节剂、CD40调节剂、GITR调节剂、TGF-β调节剂、TIM-3调节剂、SIRP-α调节剂、TIGIT调节剂、VSIG8调节剂、BTLA调节剂、SIGLEC7调节剂、

SIGLEC9调节剂、ICOS调节剂、B7H3调节剂、B7H4调节剂、FAS调节剂和/或BTNL2调节剂。在一些实施方案中，免疫治疗剂为如上所述的免疫检查点调节剂(例如，免疫检查点调节剂抗体，其可以是单克隆抗体、包含一个或多个免疫检查点抗原结合部分的双特异性抗体、三特异性抗体或本领域已知的免疫细胞接合多价抗体/融合蛋白/构建体的形式)。

[0553] 与免疫检查点抑制剂免疫治疗剂的组合治疗可包括特异性靶向免疫系统检查点(诸如CTLA4、PD1和PD-L1)的抗体，这是用于癌症和其他疾病的免疫疗法的最有希望的新途径之一。额外的检查点靶标诸如TIM-3、LAG-3、各种B-7配体、CHK 1和CHK2激酶、BTLA、A2aR等也在研究中。目前，三种检查点抑制剂已获得美国食品和药物管理局的快速批准以用于癌症治疗，包括为CTLA-4抑制剂的伊匹木单抗(Yervoy®)以及均为PD-1抑制剂的帕博利珠单抗(Keytruda®)和纳武单抗(Opdivo®)。此外，几种检查点抑制剂正在临床试验中。

[0554] 程序性细胞死亡蛋白1，(PD-1或CD279)，55-kD的1型跨膜蛋白，是包括免疫球蛋白超家族成员CD28、CTLA-4、诱导型共刺激因子(ICOS)和BTLA的T细胞共刺激受体CD28家族的成员。PD-1在活化的T细胞和B细胞上高度表达。还可在表达水平可变的记忆T细胞亚群上检测到PD-1表达。已鉴定了两种对PD-1特异的配体：程序性死亡配体1(PD-L1，也称为B7-H1或CD274)和PD-L2(也称为B7-DC或CD273)。在小鼠和人系统两者中，PD-L1和PD-L2在与PD-1结合时显示出下调T细胞活化(Okazaki等人，Int Immunol.，2007；19：813-824)。PD-1与其配体PD-L1和PD-L2(它们在抗原呈递细胞(APC)和树突细胞(DC)上表达)的相互作用传递负调节刺激以下调活化的T细胞免疫响应。阻断PD-1抑制了这种负信号并放大了T细胞响应。

[0555] 大量研究表明，癌症微环境操纵PD-L1-/PD-1信号传导途径，并且PD-L1表达的诱导与针对癌症的免疫响应的抑制相关，从而使癌症得以进展和转移。由于若干原因，PD-L1/PD-1信号传导途径是癌症免疫逃逸的主要机制。首先，并且最重要的是，该途径参与了在外周发现的活化T效应细胞的免疫响应的负调控。其次，PD-L1在癌症微环境中被上调，而PD-1在活化的肿瘤浸润T细胞上也被上调，因此可能增强抑制的恶性循环。第三，该途径通过双向信号传导复杂地参与先天性和适应性免疫调控。这些因素使PD-1/PD-L1复合物成为中心点，通过该中心点癌症可操纵免疫响应并促进其自身进展。

[0556] CTLA-4(也称为细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4、CTLA4、CTLA-4、CD152、分化簇152；ALPS5、CD、CELIAC3、GRD4、GSE和IDDM12)。CTLA-4是在T细胞功能中起抑制性作用的约24.6-kDa的单通I型膜蛋白。CTLA-4最初是通过对鼠溶细胞性T细胞cDNA文库的差异筛选而鉴定的，参见Brunet等人，A new member of the immunoglobulin superfamily--CTLA-4，Nature.，1987年7月16日-22；328(6127)：267-70。已经显示CTLA-与b7家族配体CD80(也称为分化簇80和B7-1)相互作用；和CD86(也称为分化簇86或B7-2)。参见Linsley等人，CTLA-4is a second receptor for the B cell activation antigen B7，J Exp Med.，1991年9月1日；174(3)：561-9。人CTLA-4DNA编码区与CD28 DNA编码区之间的序列比较揭示了这两种序列之间的显著同源性，其中近膜区和胞质区之间的相似性最大；因此，CTLA-4与消除/减少T细胞活性有关，并且对抗CD28的活性。已经显示缺乏CTLA-4的小鼠表现出大量淋巴增生。Chambers等人，Lymphoproliferation in CTLA-4-deficient mice is mediated by costimulation-dependent activation of CD4+T cells，Immunity.，1997年12月；7(6)：885-95。已经报道，CTLA-4的阻断在体外和体内都增强T细胞响应、增强诱导的自身免疫性

疾病并加剧抗肿瘤免疫。(参见Luhder,J.Exp.Med.1998;187:427-432;Walunas等人,Immunity.1994;1:405-413;Kearney,J.Immunol.1995;155:1032-1036);Leach,Science1996;271:1734-1736)。CTLA-4也被报道对T细胞免疫响应的初始特性具有替代和/或额外的影响(Chambers,Curr.Opin.Immunol.1997;9:396-404;Bluestone,J.Immunol.1997;158:1989-1993;Thompson,Immunity 1997;7:445-450)。

[0557] 在临床试验中待测试的第一免疫检查点抑制剂为伊匹木单抗(Yervoy,Bristol-Myers Squibb),一种CTLA-4mAb。CTLA-4属于受体的免疫球蛋白超家族,该家族还包括PD-1、BTLA、TIM-3和T细胞活化的V结构域免疫球蛋白抑制因子(VISTA)。抗CTLA-4mAb是一种功能强大的检查点抑制剂,其从初始细胞和抗原处理过的细胞中去除"断裂"。疗法增强CD8+T细胞的抗肿瘤功能、增加CD8+T细胞与Foxp3+T调节性细胞的比率并抑制T调节性细胞的抑制功能。抗CTLA-4mAb疗法的主要缺点是由于失去自我调节能力的过度活跃的免疫系统的在靶作用而产生自身免疫毒性。已经报道,高达25%的用伊匹木单抗治疗的患者出现了严重的3-4级不良事件/自身免疫型副作用,包括皮炎、小肠结肠炎、肝炎、内分泌病(包括垂体炎、甲状腺炎和肾上腺炎)、关节炎、葡萄膜炎、肾炎和无菌性脑膜炎。与抗CTLA-4经验相反,抗PD-1治疗似乎耐受性更好,并且诱导相对较低比率的自身免疫型副作用。

[0558] 在一些实施方案中,免疫治疗剂为抑制PD-1活性的剂。在一些实施方案中,免疫治疗剂为抑制PD-L1和/或PD-L2活性的剂。在一些实施方案中,免疫治疗剂为抑制CTLA-4活性的剂。在一些实施方案中,免疫治疗剂为抑制CD80和/或CD86活性的剂。在一些实施方案中,免疫治疗剂为抑制TIGIT活性的剂。在一些实施方案中,免疫治疗剂为抑制KIR活性的剂。在一些实施方案中,免疫治疗剂为增强或刺激活化免疫检查点受体活性的剂。

[0559] 在本文所述方法的一些实施方案中,免疫治疗剂为PD-1拮抗剂、PD-L1拮抗剂、PD-L2拮抗剂、CTLA-4拮抗剂、CD80拮抗剂、CD86拮抗剂、KIR拮抗剂、Tim-3拮抗剂、LAG3拮抗剂、TIGIT拮抗剂、CD20拮抗剂、CD96拮抗剂或IDO1拮抗剂。

[0560] 在一些实施方案中,PD-1拮抗剂为特异性结合PD-1的抗体。在一些实施方案中,结合PD-1的抗体为帕博利珠单抗(KEYTRUDA®,MK-3475;Merck)、吡地利珠单抗(pidilizumab)(CT-011;Curetech Ltd.)、纳武单抗(OPDIVO®,BMS-936558,MDX-1106;Bristol Myer Squibb)、MEDI0680(AMP-514;AstraZenenca/MedImmune)、REGN2810(Regeneron Pharmaceuticals)、BGB-A317(BeiGene Ltd.)、PDR-001(Novartis)或STI-A1110(Sorrento Therapeutics)。在一些实施方案中,结合PD-1的抗体描述于PCT公开WO 2014/179664中,例如,鉴定为APE2058、APE1922、APE1923、APE1924、APE 1950或APE1963(Anaptysbio)的抗体,或含有这些抗体中任一种的CDR区的抗体。在其他实施方案中,PD-1拮抗剂为包括PD-L1或PD-L2的细胞外结构域的融合蛋白,例如AMP-224(AstraZeneca/MedImmune)。在其他实施方案中,PD-1拮抗剂为肽抑制剂,例如AUNP-12(Aurigene)。

[0561] 在一些实施方案中,PD-L1拮抗剂为特异性结合PD-L1的抗体。在一些实施方案中,结合PD-L1的抗体为阿特珠单抗(RG7446,MPDL3280A;Genentech)、MEDI4736(AstraZeneca/MedImmune)、BMS-936559(MDX-1105;Bristol Myers Squibb)、奥伐单抗(avelumab)(MSB0010718C;Merck KGaA)、KD033(Kadmon)、KD033的抗体部分、或STI-A1014(Sorrento Therapeutics)。在一些实施方案中,结合PD-L1的抗体描述于PCT公开WO 2014/055897中,例如,Ab-14、Ab-16、Ab-30、Ab-31、Ab-42、Ab-50、Ab-52、Ab-55,或含有这些抗体中任一种的

CDR区的抗体,该公开的公开内容全文以引用方式并入本文。

[0562] 在一些实施方案中,CTLA-4拮抗剂为特异性结合CTLA-4的抗体。在一些实施方案中,结合CTLA-4的抗体为伊匹木单抗(YERVOY®;Bristol Myer Squibb)或替西利姆单抗(tremelimumab)(CP-675,206;Pfizer)。在一些实施方案中,CTLA-4拮抗剂为CTLA-4融合蛋白或可溶性CTLA-4受体,例如KARR-102(Kahr Medical Ltd.)。

[0563] 在一些实施方案中,LAG3拮抗剂为特异性结合LAG3的抗体。在一些实施方案中,结合LAG3的抗体为IMP701(Prima BioMed)、IMP731(Prima BioMed/GlaxoSmithKline)、BMS-986016(Bristol Myer Squibb)、LAG525(Novartis)和GSK2831781(GlaxoSmithKline)。在一些实施方案中,LAG3拮抗剂包括可溶性LAG3受体,例如IMP321(Prima BioMed)。

[0564] 在一些实施方案中,KIR拮抗剂为特异性结合KIR的抗体。在一些实施方案中,结合KIR的抗体为利瑞路单抗(lirilumab)(Bristol Myer Squibb/Innate Pharma)。

[0565] 在一些实施方案中,本文所公开的组合(例如,与式I'的化合物组合)中使用的免疫治疗剂为共刺激分子的激活剂或激动剂。在一个实施方案中,共刺激分子的激动剂选自OX40、CD2、CD27、CD28、CDS、ICAM-1、LFA-1(CD11a/CD18)、ICOS(CD278)、4-1BB(CD137)、GITR、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKp80、CD160、B7-H3或CD83配体的激动剂(例如,激动剂抗体或其抗原结合片段、或可溶性融合物)。

[0566] 在一些实施方案中,OX40激动剂包括OX40配体或其OX40结合部分。例如,OX40激动剂可以是MEDI6383(AstraZeneca)。在一些实施方案中,OX40激动剂为特异性结合OX40的抗体。在一些实施方案中,结合OX40的抗体为MEDI6469(AstraZeneca/MedImmune)、MEDI0562(AstraZeneca/MedImmune)或MOXR0916(RG7888;Genentech)。在一些实施方案中,OX40激动剂为能够表达OX40配体的载体(例如表达载体或病毒,诸如腺病毒)。在一些实施方案中,表达OX40的载体为Delta-24-RGDOX(DNAtrix)或DNX2401(DNAtrix)。

[0567] 在一些实施方案中,4-1BB(CD137)激动剂为结合分子,诸如抗运载蛋白(anticalin)。在一些实施方案中,抗运载蛋白为PRS-343(Pieris AG)。在一些实施方案中,4-1BB激动剂为特异性结合4-1BB的抗体。在一些实施方案中,结合4-1BB的抗体为PF-2566(PF-05082566;Pfizer)或优瑞路单抗(urelumab)(BMS-663513;Bristol Myer Squibb)。

[0568] 在一些实施方案中,CD27激动剂为特异性结合CD27的抗体。在一些实施方案中,结合CD27的抗体为伐利鲁单抗(Varlilumab)(CDX-1127;Celldex)。

[0569] 在一些实施方案中,GITR激动剂包含GITR配体或其GITR结合部分。在一些实施方案中,GITR激动剂为特异性结合GITR的抗体。在一些实施方案中,结合GITR的抗体为TRX518(GITR,Inc.)、MK-4166(Merck)或INBRX-110(Five Prime Therapeutics/Inhibrx)。

[0570] TIM-3已被鉴定为由耗竭的CD8+T细胞表达的另一种重要抑制性受体。在癌症的小鼠模型中,已显示最功能失调的肿瘤浸润CD8+T细胞实际上共表达PD-1和TIM-3。

[0571] LAG-3是另一种最近鉴定的抑制性受体,其作用是限制效应T细胞功能并增加T调节性细胞的抑制活性。最近已经揭示,PD-1和LAG-3在小鼠中由肿瘤浸润T细胞广泛共表达,并且PD-1和LAG-3的组合阻断在小鼠癌症模型中引起有效的协同抗肿瘤免疫响应。

[0572] PD-1途径阻断可与疫苗或其他的式I'抗体化合物组合以提高治疗功效(Hirano,F.等人,Cancer Res.,65(3):1089-1096(2005);Li,B.等人,Clin.Cancer Res.,15:1507-1509(2009);和Curran,M.A.等人,Proc.Natl.Acad.Set,107(9):4275-4280(2010))。

[0573] 在一些实施方案中,用于本文所述的组合物和方法中的免疫治疗剂可包括单克隆抗体、包含一个或多个免疫检查点抗原结合部分的双特异性抗体、三特异性抗体或本领域已知的特异性靶向PD-1和配体PD-L1两者的免疫细胞接合多价抗体/融合蛋白/构建体。

[0574] PD-1(也称为程序性死亡1、CD279、PDCD1)是在调控免疫系统中刺激性信号与抑制性信号之间的平衡和维持外周耐受中具有关键作用的细胞表面受体(Ishida,Y等人,1992EMBO J.11 3887;Kier,Mary E等人,2008Annu Rev Immunol 26 677-704;Okazaki,Taku等人,2007International Immunology 19 813-824)。PD-1是与CD28具有同源性的免疫球蛋白超家族的抑制性成员。PD-1的结构是单体1型跨膜蛋白,由一个免疫球蛋白可变样细胞外结构域和含有基于免疫受体酪氨酸的抑制性基序(ITIM)和基于免疫受体酪氨酸的开关基序(ITSM)的胞质结构域组成。PD-1的表达在T细胞、B细胞、自然杀伤(NK)细胞和单核细胞上是可诱导的,例如在经由T细胞受体(TCR)或B细胞受体(BCR)信号传导激活淋巴细胞后(Kier,Mary E等人,2008Annu Rev Immunol 26 677-704;Agata,Y等人,1996Int Immunol8 765-72)。PD-1是配体CD80、CD86、PD-L1(B7-H1,CD274)和PD-L2(B7-DC,CD273)的受体,这些配体是B7家族的细胞表面表达成员(Freeman,Gordon等人,2000J Exp Med 192 1027;Latchman,Y等人,2001Nat Immunol 2 261)。在配体接合时,PD-1将磷酸酶诸如SHP-1和SHP-2募集到其细胞内酪氨酸基序上,随后使由TCR或BCR信号传导激活的效应分子去磷酸化(Chemnitz,J等人,2004J Immunol173 945-954;Riley,James L 2009Immunological Reviews 229 114-125)。这样,PD-1仅在与TCR或BCR同时结合时才将抑制性信号转导至T细胞和B细胞。

[0575] 已经证明PD-1通过细胞内在和细胞外在功能机制下调效应T细胞响应。通过PD-1的抑制性信号传导诱导T细胞中的无响应状态,从而导致细胞不能克隆扩增或不能产生最佳水平的效应细胞因子。PD-1还可通过其抑制来自共刺激的存活信号的能力来诱导T细胞凋亡,这导致关键抗凋亡分子诸如Bcl-XL的表达降低(Kier,Mary E等人,2008Annu Rev Immunol 26 677-704)。除了这些直接作用之外,最近的出版物已经暗示PD-1通过促进调节性T细胞(TREG)的诱导和维持而参与效应细胞的抑制。例如,在树突细胞上表达的PD-L1显示与TGF-β协同作用,以促进具有增强的抑制功能的CD4+FoxP3+TREG的诱导(Francisco,Loise M等人,2009J Exp Med 206 3015-3029)。

[0576] TIM-3(也称为T细胞免疫球蛋白和含粘蛋白结构域-3、TIM-3、甲型肝炎病毒细胞受体2、HAVCR2、HAVcr-2、KIM-3、TIMD-3、TIMD3、Tim-3和CD366)是参与免疫响应的约33.4-kDa的单通I型膜蛋白(Sanchez-Fueyo等人,Tim-3inhibits T helper type 1-mediated auto-and alloimmune responses and promotes immunological tolerance,Nat.Immunol.4:1093-1101(2003))。

[0577] TIM-3在Th1-细胞和吞噬细胞(例如巨噬细胞和树突细胞)上选择性表达。使用siRNA或封闭抗体降低人的表达导致来自CD4阳性T细胞的干扰素γ(IFN-γ)的分泌增加,暗示TIM-3在人T细胞中的抑制性作用。自身免疫性疾病患者的临床样品分析显示,TIM-3在CD4阳性细胞中无表达。特别是,与衍生自正常健康人的克隆相比,衍生自多发性硬化症患者脑脊液的T细胞克隆中TIM-3的表达水平较低,而IFN-γ的分泌较高(Koguchi K等人,J Exp Med.203:1413-8.(2006))。

[0578] TIM-3是半乳糖凝集素家族的成员的配体半乳糖凝集素-9的受体,其是在多种细

胞类型上普遍表达的分子并且结合以下分子:β-半乳糖苷;磷脂酰丝氨酸(PtdSer)(DeKryff等人,T cell/transmembrane,Ig,and mucin-3allelic variants differentially recognize phosphatidylserine and mediate phagocytosis of apoptotic cells,J Immunol.,2010年2月15日;184(4):1918-30);高迁移率族蛋白1(也称为HMGB1、HMG1、HMG3、SBP-1、HMG-1和高迁移率族框1)(Chiba等人,Tumor-infiltrating DCs suppress nucleic acid-mediated innate immune responses through interactions between the receptor TIM-3and the alarmin HMGB1,Nat Immunol.,2012年9月;13(9):832-42);以及癌胚抗原相关细胞粘附分子1(也称为CEACAM1、BGP、BGP1、BGPI、癌胚抗原相关细胞粘附分子1)(Huang等人,CEACAM1 regulates TIM-3-mediated tolerance and exhaustion,Nature.,2015年1月15日;517(7534):386-90)。

[0579] BTLA(也称为B-和T-淋巴细胞衰减子、BTLA1、CD272以及B和T淋巴细胞相关)是参与免疫响应期间的淋巴细胞抑制的约27.3-kDa的单通I型膜蛋白。BTLA在B细胞和T细胞中均组成型表达。BTLA与HVEM(疱疹病毒进入介体)相互作用,HVEM是肿瘤坏死因子受体(TNFR)家族的成员(Gonzalez等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,2005,102:1116-21)。BTLA(属于免疫球蛋白超家族的CD28家族)和HVEM(共刺激肿瘤坏死因子(TNF)受体(TNFR))的相互作用是独特的,因为它限定了这两个受体家族之间的串扰。BTLA含有基于膜近端免疫受体酪氨酸的抑制性基序(ITIM)和基于膜远端免疫受体酪氨酸的开关基序(ITSM)。ITIM或ITSM的破坏废除了BTLA募集SHP1或SHP2的能力,表明BTLA以不同于PD-1的方式募集SHP1和SHP2,并且需要两种酪氨酸基序来阻断T细胞活化。BTLA胞质尾在胞质结构域内还含有第三保守的含酪氨酸基序,其序列与Grb-2募集位点(YXN)相似。另外,含有这种BTLA N-末端酪氨酸基序的磷酸化肽可在体外与GRB2和PI3K的p85亚基相互作用,尽管尚未探索这种相互作用在体内的功能效应(Gavrieli等人,Bioochem.Biophysi Res Commun,2003,312,1236-43)。BTLA是配体PTPN6/SHP-1、PTPN11/SHP-2、TNFRSF14/HVEM和B7H4的受体。

[0580] VISTA(也称为T细胞活化VSIR、B7-H5、B7H5、GI24、PP2135、SISP1、DD1α、VISTA、C10orf54、10号染色体开放阅读框54、PD-1H和V-set免疫调节性受体的V-结构域Ig抑制因子)是参与T细胞抑制性响应、经由BMP4信号传导抑制的胚胎干细胞分化和MMP14-介导的MMP2活化的约33.9-kDa的单通I型膜蛋白(Yoon等人,Control of signaling-mediated clearance of apoptotic cells by the tumor suppressor p53,Science.,2015年7月31日;349(6247):1261669)。VISTA与配体VSIG-3相互作用(Wang等人,VSIG-3as a ligand of VISTAinhibits human T-cell function,Immunology.,2019年1月;156(1):74-85)

[0581] LAG-3(也称为淋巴细胞活化基因3、LAG3、CD223和淋巴细胞激活3)是参与淋巴细胞活化、还结合HLA II类抗原的约57.4-kDa单通I型膜蛋白。LAG-3是免疫球蛋白超基因家族的成员,并且在活化的T细胞(Huard等人,1994,Immunogenetics 39:213)、NK细胞(Triebel等人,1990,J.Exp.Med.171:1393-1405)、调节性T细胞(Huang等人,2004,Immunity 21:503-513;Camisaschi等人,2010,J Immunol.184:6545-6551;Gagliani等人,2013,Nat Med 19:739-746)和浆细胞样树突细胞(DC)(Workman等人,2009,J Immunol 182:1885-1891)上表达。LAG-3是由位于12号染色体上的基因编码的膜蛋白,并且在结构上和遗传上与CD4相关。与CD4类似,LAG-3可与细胞表面上的MHC II类分子相互作用(Baixeras等人,1992,J.Exp.Med.176:327-337;Huard等人,1996,Eur.J.Immunol.26:

1180-1186)。已经表明LAG-3与MHC II类分子的直接结合在下调CD4+T淋巴细胞的抗原依赖性刺激中起作用(Huard等人,1994,Eur.J.Immunol.24:3216-3221),并且LAG-3阻断也已经显示在肿瘤或自身抗原(Gross等人,2007,JClin Invest.117:3383-3392)和病毒模型(Blackburn等人,2009,Nat.Immunol.10:29-37)中使CD8+淋巴细胞恢复活力。此外,LAG-3的胞质内区域可与LAP(LAG-3相关蛋白)相互作用,其是参与CD3/TCR活化途径下调的信号转导分子(Iouzalen等人,2001,Eur.J.Immunol.31:2885-2891)。此外,CD4+CD25+调节性T细胞(Treg)已显示在活化后表达LAG-3,这有助于Treg细胞的抑制活性(Huang,C.等人,2004,Immunity 21:503-513)。LAG-3还可以T细胞依赖性和非依赖性机制通过Treg细胞负调控T细胞稳态(Workman,C.J.和Vignali,D.A.,2005,J.Immunol.174:688-695)。

[0582] LAG-3已显示与MHC II类分子相互作用(Huard等人,CD4/major histocompatibility complex class II interaction analyzed with CD4-and lymphocyte activation gene-3(LAG-3)-Ig fusion proteins,Eur J Immunol.,1995年9月;25(9):2718-21)。

[0583] 另外,已知几种激酶是检查点抑制剂。例如,CHEK-1、CHEK-2和A2aR。

[0584] CHEK-1(也称为CHK 1激酶、CHK1和检查点激酶1)是涉及检查点介导的细胞周期停滞以及响应于DNA损伤和/或未复制DNA的DNA修复的激活的约54.4-kDa的丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶。

[0585] CHEK-2(也称为CHK2激酶、CDS1、CHK2、HuCds1、LFS2、PP1425、RAD53、hCds1和检查点激酶2)是涉及检查点介导的细胞周期停滞、DNA修复激活和双链断裂介导的凋亡的约60.9-kDa的丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶。

[0586] A2aR(也称为腺苷A2A受体、ADORA2A、腺苷A2a受体、A2aR、ADORA2和RDC8)是用于腺苷和其他配体的约44.7-kDa的多通膜受体。

[0587] 在各种实施方案中,免疫治疗剂可包含抗体或其抗原结合片段。在该定义内,免疫检查点抑制剂包括本领域已知的双特异性抗体和免疫细胞接合多价抗体/融合蛋白/构建体。在一些实施方案中,包含双特异性抗体的免疫治疗剂可包括双特异性抗体,其是二价的并且结合免疫检查点分子的相同表位、相同免疫检查点分子的两个不同表位或两个不同免疫检查点的不同表位。

[0588] 本领域普通技术人员可实现本领域已知的若干双特异性抗体形式,以靶向CTLA4、PD1、PD-L1、TIM-3、LAG-3、各种B-7配体、B7H3、B7H4、CHK 1和CHK2激酶、BTLA、A2aR、OX40、41BB、LIGHT、CD40、GITR、TGF-β、SIRP-α、TIGIT、VSIG8、SIGLEC7、SIGLEC9、ICOS、FAS、BTNL2和在本文所述组合中使用的其他中的一种或多种。

[0589] 在各种实施方案中,免疫治疗剂可包括免疫细胞接合多价抗体/融合蛋白/构建体。

[0590] 在本公开的一个实施方案中,检查点抑制剂与式I'的化合物组合用于减少或抑制原发肿瘤或癌症向其他位点的转移,或在远离原发肿瘤或癌症的其他位点形成或建立转移性肿瘤或癌症,从而抑制或减少肿瘤或癌症的复发或肿瘤或癌症的进展。

[0591] 在本公开的另一个实施方案中,提供了用于治疗癌症的组合疗法,该组合疗法包含式I'的化合物以及具有引发有效且持久免疫响应与增强治疗益处和更可控制毒性的潜力的阻断检查点抑制剂。

[0592] 在本公开的另一个实施方案中,提供了用于治疗癌症的组合疗法,该组合疗法包含式I'的化合物和免疫检查点抑制剂。在本公开的一个实施方案中,提供了通过使用与式I'的化合物协同作用的检查点抑制剂来治疗癌症和/或预防转移的建立的方法。

[0593] 在另一个实施方案中,本公开的方法包括以下中的一种或多种:1)减少或抑制潜在地或确实发生转移的肿瘤或癌细胞的生长、增殖、迁移或侵袭,2)减少或抑制由原发肿瘤或癌症引起的到不同于原发肿瘤或癌症的一个或多个其他位点、位置或区域的转移形成或建立;3)在转移已经形成或已经建立之后,减少或抑制转移在不同于原发肿瘤或癌症的一个或多个其他位点、位置或区域的生长或增殖,4)在转移已经形成或建立之后减少或抑制额外的转移的形成或建立,5)延长总体存活,6)延长无进展存活,或7)疾病稳定。

[0594] 在本公开的一个实施方案中,与式I'的化合物组合治疗的免疫治疗剂的施用提供了给定受试者疾患的可检测或可测量的改善,诸如减轻或改善与细胞增殖性或细胞过度增殖性病症、瘤形成、肿瘤或癌症、或转移的存在相关的一种或多种不良(身体)症状或后果,即治疗益处或有益效果。

[0595] 治疗益处或有益效果是疾患或病理的任何客观或主观的、暂时或长期的改善,或与细胞增殖或细胞过度增殖性病症诸如瘤形成、肿瘤或癌症、或转移相关或由其引起的不良症状的发作、严重程度、持续时间或频率的降低。它可导致改善的存活。例如,当一种或多种相关病理、不良症状或并发症的严重程度、持续时间或频率逐渐或部分降低,或者细胞增殖或细胞过度增殖性病症诸如瘤形成、肿瘤或癌症、或转移的生理、生化或细胞表现或特征中的一种或多种的抑制或逆转时,实现了根据本公开的治疗方法的令人满意的临床终点。因此,治疗益处或改善可以是但不限于破坏靶增殖细胞(例如瘤形成、肿瘤或癌症、或转移)或消除一种或多种、大多数或所有与细胞增殖或细胞过度增殖性病症诸如瘤形成、肿瘤或癌症、或转移相关或由其引起的病理、不良症状或并发症。然而,治疗益处或改善不必是治愈或完全破坏所有靶增殖细胞(例如瘤形成、肿瘤或癌症、或转移)或消除与细胞增殖或细胞过度增殖性病症诸如瘤形成、肿瘤或癌症、或转移相关或由其引起的所有病理、不良症状或并发症。例如,通过抑制肿瘤或癌症的进展或恶化来部分破坏肿瘤或癌症团块,或稳定肿瘤或癌症团块、大小或细胞数量,即使仅几天、几周或几个月,也可降低死亡率并延长寿命,尽管一部分或大部分肿瘤或癌症团块、大小或细胞仍然存在。

[0596] 治疗益处的具体非限制性示例包括瘤形成、肿瘤或癌症、或转移体积(大小或细胞质量)或细胞数量的减少,抑制或预防瘤形成、肿瘤或癌症体积的增加(例如,稳定),减缓或抑制瘤形成、肿瘤或癌症进展、恶化或转移,或抑制瘤形成、肿瘤或癌症增殖、生长或转移。

[0597] 在本公开的一个实施方案中,与式I'的化合物组合治疗的免疫治疗剂的施用提供了根据irRC(如来源于时间点响应评估并基于肿瘤负荷)的可检测或可测量的改善或总体响应,包括以下中的一种或多种:(i)irCR--所有病变的完全消失,无论是否可测量,并且无新病变(通过从第一次记录日期起不少于4周重复、连续评估确认),(ii)irPR--相对于基线肿瘤负荷降低.gtoreq.50%(通过在第一次记录后至少4周连续评估确认)。

[0598] 任选地,本文所述的任何方法可以不立即生效。例如,治疗之后瘤形成、肿瘤或癌细胞的数量或质量可增加,但随着时间的推移,随后可能发生给定受试者中肿瘤细胞的质量、大小或数量的最终稳定或减少。

[0599] 可被抑制、减少、降低、延迟或预防的与瘤形成、肿瘤、癌症和转移相关的其他不良

症状和并发症包括例如恶心、食欲不振、嗜睡、疼痛和不适。因此，与细胞过度增殖性病症相关或由其引起的不良症状或并发症的严重程度、持续时间或频率的部分或完全降低或减少，受试者生活质量和/或幸福感的改善，诸如增加的精力、食欲、心理幸福感，都是治疗益处的具体非限制性示例。

[0600] 因此，治疗益处或改善还可包括所治疗的受试者的生活质量的主观改善。在另外的实施方案中，一种方法延长或扩展受试者的寿命(存活)。在另一个实施方案中，一种方法改善受试者的生活质量。

[0601] 在一个实施方案中，与式I'的化合物组合治疗的免疫治疗剂的施用导致选自以下中的一种或多种的疾病状态和进展的一种或多种标志物的临床相关改善：(i)：总存活，(ii)：无进展存活，(iii)：总响应率，(iv)：转移性疾病的减少，(v)：肿瘤抗原诸如糖类抗原19.9(CA19.9)和癌胚抗原(CEA)或其他取决于肿瘤的抗原的循环水平，(vii)营养状况(体重、食欲、血清白蛋白)，(viii)：疼痛控制或镇痛药使用，(ix)：CRP/白蛋白比。

[0602] 用式I'的化合物与免疫治疗剂组合治疗产生更复杂的免疫，不仅包括先天免疫和1型免疫的发展，而且包括更有效地恢复适当免疫功能的免疫调控。

[0603] 在各种示例性方法中，可对针对感兴趣的检查点分子(例如PD-1)的检查点抑制剂抗体(单克隆或多克隆、双特异性、三特异性或免疫细胞接合多价抗体/融合蛋白/构建体)进行测序，然后可将多核苷酸序列克隆到载体中以用于表达或繁殖。可将编码感兴趣的抗体或其抗原结合片段的序列保持在宿主细胞中的载体中，然后可扩增宿主细胞并冷冻以备将来使用。在细胞培养物中重组单克隆抗体的生产可通过本领域已知的方法通过从B细胞克隆抗体基因来进行。参见，例如Tiller等人，2008，J.Immunol.Methods 329，112；美国专利号7，314，622。

[0604] 在一些实施方案中，用于产生重组抗体的方法可包括培养含有编码本公开的抗体的分离的核酸的宿主细胞的步骤。用于培养含有编码本公开的抗体的分离的核酸的宿主细胞的方法可根据抗体的性质以多种方式进行。在一些实施方案中，在本公开的抗体是全长传统抗体的情况下，例如在使得产生并且可分离抗体的条件下的重链可变区和轻链可变区。

[0605] 通常，提供了编码本公开的抗体或其抗原结合片段的核酸。此类多核苷酸编码重链和轻链中的每一个的可变区和恒定区两者，但本公开还设想了其他组合。本公开还设想了衍生自所公开的多核苷酸的寡核苷酸片段和与这些多核苷酸互补的核酸序列。

[0606] 多核苷酸可以是RNA、DNA、cDNA、基因组DNA、核酸类似物和合成DNA的形式。DNA可以是双链或单链的，并且如果是单链的，可以是编码(有义)链或非编码(反义)链。编码多肽的编码序列可与编码序列相同，或者可以是不同的编码序列，由于遗传密码的冗余性或简并性，该序列编码相同的多肽。

[0607] 在一些实施方案中，将编码本公开的抗体的核酸结合到表达载体中，所述表达载体可以是染色体外的或设计成整合到其所引入的宿主细胞的基因组中。表达载体可含有任何数量的适当的调节性序列(包括但不限于转录和翻译控制序列、启动子、核糖体结合位点、增强子、复制起点等)或其他组分(选择基因等)，所有这些如本领域所众所周知的那样可操作地连接。在一些情况下，使用两种核酸，并且将其分别置于不同的表达载体中(例如，重链在第一表达载体中，轻链在第二表达载体中)，或另选地，可将它们置于同一表达载体

中。本领域技术人员将理解,表达载体的设计(包括调节性序列的选择)可取决于诸如宿主细胞的选择、期望的蛋白质的表达水平等因素。

[0608] 通常,可使用任何适于所选宿主细胞的方法(例如转化、转染、电穿孔、感染)将核酸和/或表达引入合适的宿主细胞以产生重组宿主细胞,使得核酸分子与一个或多个表达控制元件可操作地连接(例如在载体中,在通过细胞中的过程产生的构建体中,整合到宿主细胞基因组中)。所得重组宿主细胞可维持在适于表达的条件下(例如在诱导物的存在下,在合适的非人动物中,在补充有适当盐、生长因子、抗生素、营养补充物等的合适培养基中),由此产生所编码的多肽。在一些情况下,重链在一个细胞中产生,而轻链在另一个细胞中产生。

[0609] 可用作表达宿主的哺乳动物细胞系是本领域已知的,并且包括购自American Type Culture Collection(ATCC),Manassas,VA USA的许多永生化细胞系,包括但不限于中国仓鼠卵巢(CHO)细胞、HEK 293细胞、NSO细胞、HeLa细胞、幼仓鼠肾(BHK)细胞、猴肾细胞(COS)、人肝细胞癌细胞(例如Hep G2)和许多其他细胞系。包括但不限于细菌、酵母、昆虫和植物的非哺乳动物细胞也可用于表达重组抗体。在一些实施方案中,抗体可在转基因动物诸如牛或鸡中产生。

[0610] 用于抗体分子生物学、表达、纯化和筛选的示例性和说明性重组方法描述于例如Antibody Engineering,Kontermann&Dubel编辑,Springer,Heidelberg,2001和2010Hayhurst&Georgiou,2001,Curr.Opin.Chem.Biol.5:683-689;Maynard&Georgiou,2000,Annu.Rev.Biomed.Eng.2:339-76;和Morrison,S.(1985)Science 229:1202,这些文献的公开内容全文以引用方式并入本文。

[0611] 在各种实施方案中,编码所选可变重链和轻链的多核苷酸序列可用于遗传操作以人源化抗体或改善抗体的亲和力或其他特征。抗体也可被定制以用于例如狗、猫、灵长类、马和牛。

[0612] 在一些实施方案中,完全人抗体可通过使用已被工程化以表达特异性人免疫球蛋白的可商购获得的小鼠来获得。设计用于产生更期望的(例如,完全人抗体)或更强的免疫响应的转基因动物也可用于产生人源化或人抗体。此类技术的示例是得自Abgenix,Inc.(Fremont,Calif.)的Xenomouse™和得自Medarex,Inc.(Princeton,N.J.)的HuMAb-Mouse®和TC Mouse™。

[0613] 可通过首先从宿主动物中分离抗体和抗体产生细胞、获得基因序列并使用该基因序列在宿主细胞(例如CHO细胞)中重组表达抗体来重组制备本公开的免疫检查点调节剂抗体。可采用的另一种方法是在植物(例如烟草)或酵母细胞(例如巴斯德毕赤酵母(Pichia pastoris)或酿酒酵母)中表达抗体序列。已经公开了在植物或酵母中重组表达抗体的方法。参见,例如,Peeters等人,Vaccine 19:2756,2001;Lonberg,N.和D.Huszar Int.Rev.Immunol 13:65,1995;和Horwitz,A.H.等人,Proc.Natl.Acad.Sci.85:8678-8682;这些文献的公开内容全文以引用方式并入本文。制备抗体衍生物(例如结构域、单链等)的方法是本领域已知的。

[0614] 免疫测定和流式细胞术分选技术诸如荧光激活细胞分选(FACS)也可用于分离对检查点分子特异性的抗体。

[0615] 在一些实施方案中,多核苷酸包含编码本公开的检查点抑制剂抗体或其抗原结合

片段的重链和/或轻链可变区的序列。可将编码感兴趣的抗体或其抗原结合片段的序列保持在宿主细胞中的载体中,然后可扩增宿主细胞并冷冻以备将来使用。本文进一步描述了载体(包括表达载体)和宿主细胞。

[0616] 本公开包括亲和力成熟的检查点调节剂抗体。例如,亲和力成熟的抗体可通过本领域已知的程序产生(Marks等人,1992,Bio/Technology,10:779-783;Barbas等人,1994,Proc Nat.Acad.Sci.USA 91:3809-3813)。一种表征抗体CDR和/或改变(诸如改善)多肽诸如抗体的结合亲和力的方法称为"文库扫描诱变"。一种用于提供亲和力成熟的抗体和抗原结合片段的示例性方法可包括使用本领域公认的方法用两个或更多个(诸如3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个)氨基酸替代CDR中的一个或多个氨基酸位置。产生一个克隆文库,每个克隆具有两个或更多个成员的复杂性(如果在每个位置处两个或更多个氨基酸被取代)。通常,该文库还包括包含天然(未取代)氨基酸的克隆。就与靶多肽(或其他结合靶标)的结合亲和力对来自每个文库的少量克隆例如约20-80个克隆(取决于文库的复杂性)进行筛选,并鉴定具有增加、相同、减少或没有结合的候选物。测定结合亲和力的方法是本领域众所周知的。结合亲和力可使用例如BiacoreTM表面等离子体共振分析(其检测约2倍或更大的结合亲和力差异)、Kinexa®生物传感器、闪烁亲近测定法、ELISA、ORIGEN®免疫测定法、荧光猝灭、荧光转移和/或酵母展示来确定。结合亲和力也可使用合适的生物测定法来筛选。当起始抗体已经以相对高的亲和力(例如约10nM或更低的KD)结合时,BiacoreTM特别有用。然后可使用本领域已知的用于选择的任何方法,包括噬菌体展示、酵母展示和核糖体展示,将克隆文库重组引入选择构建体。

[0617] 抗体还可例如在重链和/或轻链的可变结构域中被修饰,例如以改变抗体的结合特性。可变区的变化可改变结合亲和力和/或特异性。在一些实施方案中,在CDR结构域内进行不超过一至五个保守氨基酸取代。在其他实施方案中,在CDR结构域内进行不超过一至三个保守氨基酸取代。例如,可在一个或多个CDR区中进行突变以增加或降低针对检查点分子的抗体的KD、增加或降低kon或改变抗体的结合特异性。定点诱变技术是本领域众所周知的。参见,例如,Sambrook等人和Ausubel等人。

[0618] 含有根据本公开的式I'的化合物的药物组合物将包含通常分散在药学上可接受的载体中的有效量的式I'的化合物、免疫治疗剂和/或两者。短语"药学上或药理学上可接受的"是指当适当地施用于动物例如人时不产生不良、过敏或其他不良反应的分子实体和组合物。根据本公开,含有式I'的化合物的药物组合物的制备是本领域技术人员已知的,如Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版,Mack Printing Company,1990所例举的,此外,对于动物(例如人)施用,应当理解制剂应满足无菌性、致热性、一般安全性和纯度标准。用于含有与如本文所述的免疫治疗剂混合的式I'的化合物的联合组合物的药理学上可接受的载体的具体示例为硼酸盐缓冲液或无菌盐溶液(0.9% NaCl)。

[0619] 免疫治疗剂的制剂,例如根据本公开使用的免疫检查点调节剂抗体,可通过将具有期望纯度的抗体与如Remington's Pharmaceutical Sciences第16版,Osol,A.Ed.[1980]中充分描述和说明的任选的药学上可接受的载体、赋形剂或稳定剂混合来制备,以用于以冻干制剂或水溶液和/或悬浮液的形式储存。可接受的载体、赋形剂、缓冲剂或稳定剂在所采用的剂量和浓度下对接受者无毒,并且包括可在本公开的药物组合物中采用的合适的水性和/或非水性赋形剂,例如水、乙醇、多元醇(诸如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)、以及

它们的合适混合物、植物油(诸如橄榄油)和可注射的有机酯(诸如油酸乙酯)。例如,可通过使用包衣材料诸如卵磷脂、通过在分散体的情况下保持所需的粒度以及通过使用表面活性剂、缓冲剂诸如磷酸盐、柠檬酸盐和其他有机酸来保持适当的流动性。可包括抗氧化剂,例如,(1)水溶性抗氧化剂,例如抗坏血酸、盐酸半胱氨酸、硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钠等;(2)油溶性抗氧化剂,诸如抗坏血酸棕榈酸酯、丁基化羟基苯甲醚(BHA)、丁基化羟基甲苯(BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、α-生育酚等;以及(3)金属螯合剂,诸如柠檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨醇、酒石酸、磷酸等;防腐剂(诸如十八烷-二甲基苄基氯化铵;氯化六甲铵;苯扎氯铵;苄索氯铵;苯酚、丁醇或苄醇;对羟基苯甲酸烷基酯诸如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯;儿茶酚;间苯二酚;环己醇;3-戊醇;和间甲酚);低分子量(少于约10个残基)。其他示例性药学上可接受的赋形剂可包括多肽;蛋白质,诸如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白;亲水性聚合物,诸如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸,诸如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸;单糖、二糖和其他碳水化合物,包括葡萄糖、甘露糖或糊精;螯合剂,诸如EDTA;糖,诸如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨醇;成盐抗衡离子,诸如钠;金属复合物(例如Zn-蛋白复合物);和/或非离子表面活性剂,诸如TWEENTM、PLURONICSTM或聚乙二醇(PEG)。

[0620] 在一个说明性实施方案中,药物组合物可任选地含有接近生理条件所需的药学上可接受的辅助物质诸如pH调节和缓冲剂以及毒性调节剂,例如乙酸钠、氯化钠、氯化钾、氯化钙和乳酸钠。在一些实施方案中,本公开的检查点抑制剂抗体或其抗原结合片段被配制并且可被冻干以用于储存,并且在使用之前根据本领域已知的冻干和重构技术在合适的赋形剂中重构。在一种含有一种或多种检查点抑制剂抗体或其抗原结合片段的示例性药物组合物中,该组合物被配制为用于静脉内或皮下施用的一种或多种检查点抑制剂抗体或其抗原结合片段的无菌、不含防腐剂的溶液。该制剂可以一次性使用的预填充笔、一次性使用例如含有约1mL预填充的玻璃注射器、或一次性使用的机构用瓶提供。优选地,含有检查点抑制剂抗体或其抗原结合片段的药物组合物是澄清且无色的,其pH为约6.9-5.0,优选pH为6.5-5.0,并且甚至更优选pH为约6.0至约5.0。在各种实施方案中,当重构并施用于受试者时,包含药物组合物的制剂可含有每mL溶液约500mg至约10mg、或约400mg至约20mg、或约300mg至约30mg、或约200mg至约50mg的检查点抑制剂抗体或其抗原结合片段。示例性注射或输注赋形剂可包括用于肠胃外施用(例如静脉内、肌内、腹膜内或皮下施用)的甘露醇、柠檬酸一水合物、磷酸氢二钠二水合物、磷酸氢二钠一水合物、聚山梨醇酯80、氯化钠、柠檬酸钠和水。

[0621] 在另一个示例性实施方案中,将一种或多种免疫治疗剂或其抗原结合片段配制成用于静脉内或皮下施用的无菌水溶液,其含有1-75mg/mL、或更优选约5-60mg/mL、或还更优选约10-50mg/mL、或甚至更优选约10-40mg/mL的抗体,以及乙酸钠、聚山梨醇酯80和氯化钠,pH范围为约5-6。优选地,静脉内或皮下制剂是无菌水溶液,其含有5、10、15、20、25、30、35、40、45或50mg/mL的免疫治疗剂(例如免疫检查点抑制剂抗体或其抗原结合片段)以及20mM乙酸钠、0.2mg/mL聚山梨醇酯80和140mM氯化钠,pH为5.5。此外,包含检查点抑制剂抗体或其抗原结合片段的溶液除其他化合物外可包含组氨酸、甘露醇、蔗糖、海藻糖、甘氨酸、聚(乙)二醇、EDTA、甲硫氨酸以及它们的任何组合,以及相关领域中已知的许多其他化合物。

[0622] 在一个实施方案中,本公开的药物组合物包含以下组分:5-500mg本公开的免疫治疗剂或其抗原结合片段、10mM组氨酸、5%蔗糖和0.01%聚山梨醇酯80,pH为5.8,含有或不含有式I'的化合物。该组合物可以冻干粉末形式提供。当粉末以全部体积重构时,组合物保持该相同的制剂。另选地,粉末可以一半体积重构,在这种情况下,组合物包含10-500mg本公开的免疫治疗剂或其抗原结合片段、20mM组氨酸、10%蔗糖和0.02%聚山梨醇酯80,pH为5.8。

[0623] 在一个实施方案中,部分剂量通过静脉内推注施用,而其余剂量通过输注免疫治疗剂制剂施用。例如,约0.001至约200mg/kg、例如约0.001mg/kg至约100mg/kg、或约0.001mg/kg至约50mg/kg、或约0.001mg/kg至约10mg/kg静脉内注射的免疫治疗剂或其抗原结合片段可以推注形式给予,并且其余的抗体剂量可通过静脉内注射施用。可例如在一小时至两小时至五小时的时间段内施用预定剂量的免疫治疗剂或其抗原结合片段。

[0624] 在另一个实施方案中,部分剂量通过推注形式的皮下注射和/或输注施用,其余剂量通过输注免疫治疗剂制剂施用。在一些示例性剂量中,免疫治疗剂制剂可以在约0.001至约200mg/kg、例如约0.001mg/kg至约100mg/kg、或约0.001mg/kg至约50mg/kg、或约0.001mg/kg至约10mg/kg范围内的剂量静脉内注射免疫治疗剂或其抗原结合片段而皮下施用。在一些实施方案中,该剂量可以作为推注给予,并且其余的免疫治疗剂剂量可通过皮下或静脉内注射施用。可例如在一小时至两小时至五小时的时间段内施用预定剂量的免疫治疗剂或其抗原结合片段。

[0625] 本文的制剂还可含有一种以上的对于待治疗的特定适应症所必需的活性化合物,优选具有不会彼此不利影响的互补活性的那些。例如,可能期望提供一种或多种具有其他特异性的免疫治疗剂。另选地或除此之外,该组合物可包含抗炎剂、化疗剂、细胞毒性剂、细胞因子、生长抑制性剂和/或小分子拮抗剂。此类分子合适地以对于预期目的有效的量组合存在。

[0626] 用于体内施用的制剂应该是无菌的或接近无菌的。这通过无菌过滤膜过滤而容易地实现。

[0627] 在各种实施方案中,本文所述的药物组合物的示例性制剂可使用药物制剂领域中广泛已知的方法来制备。通常,此类制备方法可包括以下步骤:使活性成分与载体或一种或多种其他辅助成分结合,然后,如果需要,将产品包装成期望的单剂量或多剂量单元。

[0628] 在一些实施方案中,包含式I'的化合物的组合物也可在囊泡中递送,并且免疫治疗剂可在相同的脂质体制剂中递送,或者在与含有式I'的化合物的脂质体制剂相容的单独制剂中递送,在一些说明性示例中,脂质体含有被选择性转运到特定细胞或器官中的一种或多种靶向期望肿瘤表面抗原、受体、生长因子、糖蛋白、糖脂或新抗原的脂质体表面部分例如聚乙二醇、抗体及其抗体片段,从而增强靶向药物递送。

[0629] 在另一个实施方案中,式I'的化合物可在囊泡中递送,特别是在脂质体中递送(参见Langer,Science 249:1527-1533(1990);Treat等人,LIPOSOMES IN THE THERAPY OF INFECTIOUSDISEASE AND CANCER,Lopez-Berestein和Fidler(编辑),Liss,N.Y.,第353-365页(1989);Lopez-Berestein,出处同上,第317-327页;参见通常出处同上)。

[0630] 在另一个实施方案中,式I'的化合物或含有该组合物的组合或含有免疫治疗剂的组合物可在控释系统中递送。在一个实施方案中,可使用泵(参见Langer,同上;Sefton,CRC

Crit.Ref.Biomed.Eng.14:201(1987);Buchwald等人,Surgery 88:507(1980);Saudek等人,N.Engl.J.Med.321:574(1989))。在另一个实施方案中,式I'的化合物的受控释放可包括聚合材料以提供持续、中间、脉冲或交替释放(参见MEDICAL APPLICATIONS OF CONTROLLED RELEASE,Langer和Wise(编辑),CRC Pres.,Boca Raton,Fla.(1974);CONTROLLED DRUG BIOAVAILABILITY,DRUG PRODUCT DESIGN AND PERFORMANCE,Smolen和Ball(编辑),Wiley,New York(1984);Ranger和Peppas,J.Macromol.Sci.Rev.Macromol.Chem.23:61(1983);还参见Levy等人,Science 228:190(1985);During等人,Ann.Neurol.25:351(1989);Howard等人,J.Neurosurg.71:105(1989))。可使用Langer的综述(Science 249:1527-1533(1990))中讨论的其他控释系统。

[0631] 活性成分在所选介质中的最佳浓度可根据本领域技术人员熟知的程序凭经验确定,并且将取决于期望的最终药物制剂和待采用的用途。

[0632] 本公开还提供了一种药物包或试剂盒,该药物包或试剂盒包括填充有本公开的药物组合物的成分中的一种或多种的一个或多个容器,该药物组合物至少将包括如本文所述的式I'的化合物以及一种或多种检查点抑制剂抗体或其抗原结合片段。在其他实施方案中,试剂盒可含有一个或多个提供药学上可接受的赋形剂(例如稀释剂)的另外的容器。在一个实施方案中,试剂盒可包含至少一个容器,其中该容器可包括本公开的式I'的化合物、检查点抑制剂抗体或其抗原结合片段。试剂盒还可包括用于制备和向有需要的受试者施用最终药物组合物以治疗检查点分子介导的疾病或病症的一组说明书。

[0633] 在本公开的一些实施方案中,免疫治疗剂是免疫细胞群体,其可与式I'的化合物组合施用以治疗患有癌症的受试者。在一些实施方案中,免疫治疗剂是包含(例如表达)与感兴趣的抗原结合的受体的免疫细胞群体,诸如白细胞(有核白细胞)。本公开的白细胞可以是例如嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、淋巴细胞或单核细胞。在一些实施方案中,白细胞是淋巴细胞。淋巴细胞的示例包括T细胞、B细胞、自然杀伤(NK)细胞或NKT细胞。在一些实施方案中,T细胞是CD4+Th(T辅助)细胞、CD8+细胞毒性T细胞、γδT细胞或调节性(抑制性)T细胞。在一些实施方案中,免疫细胞是树突细胞。

[0634] 在一些实施方案中,本公开的免疫细胞被遗传工程化以表达抗原结合受体。如果细胞含有工程化(外源)核酸,则认为其是"工程化的"。本公开的工程化核酸可通过任何已知(例如,常规)的方法引入细胞中。例如,工程化核酸可通过以下方式引入细胞中:电穿孔(参见例如Heiser W.C.Transcription Factor Protocols:Methods in Molecular Biology.TM.2000;130:117-134)、化学方式(例如磷酸钙或脂质)、转染(参见例如Lewis W.H.等人,Somatic Cell Genet.,1980年5月;6(3):333-47;Chen C.等人,Mol Cell Biol.,1987年8月;7(8):2745-2752)、与含有重组质粒的细菌原生质体融合(参见例如,Schaffner W.Proc Natl Acad Sci USA.,1980年4月;77(4):2163-7)、将纯化的DNA直接微注射到细胞核中(参见,例如Capecchi M.R.Cell.,1980年11月;22(2Pt 2):479-88)或逆转录病毒转导。

[0635] 本公开的一些方面提供了"过继细胞"方法,其涉及从患有癌症的受试者分离免疫细胞(例如T细胞),对免疫细胞进行遗传工程化(例如,以表达抗原结合受体,诸如嵌合抗原受体),离体扩增细胞,然后将免疫细胞重新引入受试者体内。相对于通过常规基因递送和疫苗接种方法所能实现的,该方法在受试者中产生更多数量的工程化免疫细胞。在一些实

施方案中,从受试者分离免疫细胞,在不进行遗传修饰的情况下离体扩增,然后重新受试者体内。

[0636] 如本文所提供的,本公开的免疫细胞包含与抗原(诸如由外源递送的核酸编码的抗原)结合的受体。在一些实施方案中,白细胞被修饰(例如,遗传修饰)以表达结合抗原的受体。在一些实施方案中,受体可以是天然存在的抗原受体(通常在免疫细胞上表达)、重组抗原受体(通常不在免疫细胞上表达)或嵌合抗原受体(CAR)。本公开所涵盖的天然存在的和重组的抗原受体包括T细胞受体、B细胞受体、NK细胞受体、NKT细胞受体和树突细胞受体。"嵌合抗原受体"是指被工程化以识别并结合肿瘤细胞表达的抗原的人工免疫细胞受体。通常,CAR是为T细胞设计的,并且是T细胞受体(TcR)复合物的信号传导结构域和抗原识别结构域(例如,抗体的单链片段(scFv))的嵌合体(Enblad等人,Human Gene Therapy.2015;26(8):498-505),该文献的公开内容全文以引用方式并入本文。

[0637] 在一些实施方案中,抗原结合受体是嵌合抗原受体(CAR)。表达CAR的T细胞被称为"CAR T细胞"。在一些实施方案中,CAR T细胞受体包含T细胞受体(TcR)复合物的信号传导结构域和抗原识别结构域(例如,抗体的单链片段(scFv))(Enblad等人,Human Gene Therapy.2015;26(8):498-505),该文献的公开内容全文以引用方式并入本文。

[0638] 有四代CAR,每代都含有不同的组分。第一代CAR通过铰链和跨膜结构域将抗体衍生的scFv与T细胞受体的CD3ζ(ζ或z)细胞内信号传导结构域连接。第二代CAR掺入额外的结构域,例如CD28、4-1BB(41BB)或ICOS,以提供共刺激信号。第三代CAR含有两个与TcR CD3-ζ链融合的共刺激结构域。第三代共刺激结构域可包括例如CD3z、CD27、CD28、4-1BB、ICOS或OX40的组合。在一些实施方案中,CAR含有通常衍生自单链可变片段(scFv)、铰链、跨膜结构域的胞外域(例如CD3)和具有衍生自CD3Z和/或共刺激分子的一个(第一代)、两个(第二代)或三个(第三代)信号传导结构域的胞内域(Maude等人,Blood.2015;125(26):4017-4023;Kakarla和Gottschalk,Cancer J.2014;20(2):151-155),该文献的公开内容全文以引用方式并入本文。

[0639] 在一些实施方案中,嵌合抗原受体(CAR)是重定向用于通用细胞因子杀伤(TRUCK)的T细胞,也称为第四代CAR。TRUCK是CAR重定向的T细胞,用作产生和释放在所靶向的组织(例如所靶向的肿瘤组织)中积累的转基因细胞因子的媒介物。转基因细胞因子在CAR接合靶标时释放。TRUCK细胞可在靶标中沉积多种治疗性细胞因子。这可在靶位点产生治疗浓度并避免全身毒性。

[0640] CAR通常在其功能特性上不同。T细胞受体的CD3ζ信号传导结构域在被接合时将激活并诱导T细胞增殖,但可导致无反应性(缺乏身体防御机制的反应,从而导致直接诱导外周淋巴细胞耐受)。当淋巴细胞对特定抗原无变应性时,认为它们是无响应性的。在第二代CAR中添加共刺激结构域改善了经修饰的T细胞的复制能力和持久性。在体外用CD28或4-1BB CAR观察到类似的抗肿瘤效果,但临床前体内研究表明4-1BB CAR可产生优异的增殖和/或持久性。临床试验表明,这两种第二代CAR都能够在体内诱导实质性的T细胞增殖,但含有4-1BB共刺激结构域的CAR似乎持续更长时间。第三代CAR结合多个信号传导结构域(共刺激)以增加效力。第四代CAR另外用转基因细胞因子的组成型或诱导型表达盒修饰,所述转基因细胞因子由CAR T细胞释放以调节T细胞响应。参见,例如,Enblad等人,Human Gene Therapy.2015;26(8):498-505;Chmielewski和Hinrich,Expert Opinion on Biological

Therapy.2015;15(8):1145-1154,这些文献的公开内容全文以引用方式并入本文。

[0641] 在一些实施方案中,例示性免疫治疗剂是第一代嵌合抗原受体CAR。在一些实施方案中,嵌合抗原受体是第三代CAR。在一些实施方案中,嵌合抗原受体是第二代CAR。在一些实施方案中,嵌合抗原受体是第三代CAR。在一些实施方案中,嵌合抗原受体是第四代CAR或重定向用于通用细胞因子杀伤(TRUCK)的T细胞。

[0642] 在一些实施方案中,嵌合抗原受体(CAR)包含细胞外结构域,所述细胞外结构域包含抗原结合结构域、跨膜结构域和胞质结构域。在一些实施方案中,CAR是完全人的。在一些实施方案中,CAR的抗原结合结构域对一种或多种抗原具有特异性。在一些实施方案中,"间隔区"结构域或"铰链"结构域位于CAR的细胞外结构域(包含抗原结合结构域)与跨膜结构域之间,或位于CAR的胞质结构域与跨膜结构域之间。"间隔区结构域"是指起到将跨膜结构域连接至多肽链中的细胞外结构域和/或胞质结构域的作用的任何寡肽或多肽。"铰链结构域"是指起到为CAR或其结构域提供柔性、或防止CAR或其结构域的空间位阻的作用的任何寡肽或多肽。在一些实施方案中,间隔区结构域或铰链结构域可包含至多300个氨基酸(例如,10至100个氨基酸,或5至20个氨基酸)。在一些实施方案中,一个或多个间隔区结构域可包括在CAR的其他区域中。

[0643] 在一些实施方案中,本公开的CAR包含抗原结合结构域,诸如对肿瘤抗原特异性的单链Fv(scFv)。结合结构域的选择取决于限定靶细胞表面的配体的类型和数量。例如,可选择抗原结合结构域以识别配体,该配体充当与特定疾病状态(诸如癌症或自身免疫疾病)相关的靶细胞上的细胞表面标志物。因此,可充当本公开的CAR中的抗原结合结构域的配体的细胞表面标志物的示例包括与癌细胞和/或其他形式的患病细胞相关的那些。在一些实施方案中,通过工程化特异性结合肿瘤细胞上由如本文提供的工程化核酸编码的抗原的期望的抗原结合结构域,将CAR工程化为靶向感兴趣的肿瘤抗原。

[0644] "特异性结合"靶标或表位的抗原结合结构域(例如,scFv)是本领域理解的术语,并且确定此类特异性结合的方法也是本领域已知的。如果与另选的靶标相比,分子与特定的靶抗原更频繁、更迅速、更持久和/或更大亲和地反应或缔合,则称该分子表现出"特异性结合"。特异性结合第一靶抗原的抗原结合结构域(例如scFv)可特异性结合或可不特异性结合第二靶抗原。这样,"特异性结合"不一定需要(尽管它可包括)排他性结合。

[0645] 在一些实施方案中,表达CAR的免疫细胞被遗传修饰以识别多个靶标或抗原,这允许识别肿瘤细胞上的独特靶标或抗原表达模式。可结合多个靶标的CAR的示例包括:"分裂信号CAR",其限制对表达多种抗原的肿瘤的完全免疫细胞活化;"串联CAR"(TanCAR),其含有具有两个scFv的胞外域;以及"通用胞外域CAR",其掺入抗生物素蛋白或异硫氰酸荧光素(FITC)-特异性scFv以识别已经与标记的单克隆抗体(Mabs)温育的肿瘤细胞。

[0646] 如果CAR识别两种不同的抗原(具有两种不同的抗原识别结构域),则被视为"双特异性"。在一些实施方案中,双特异性CAR由在单个转基因受体上串联存在的两种不同的抗原识别结构域组成(称为TanCAR;参见例如Grada Z等人,Molecular Therapy Nucleic Acids2013;2:e105,其全文以引用方式并入本文)。因此,在一些实施方案中,这些方法包括向肿瘤递送包含式I'的化合物和免疫治疗剂的组合,其中该免疫治疗剂是编码抗原的工程化核酸,或向肿瘤递送诱导自身抗原表达的工程化核酸,并且向肿瘤递送表达结合两种抗原的双特异性CAR的免疫细胞,所述两种抗原中的一种由工程化核酸编码。

[0647] 在一些实施方案中,CAR是抗原特异性抑制性CAR(iCAR),其可用于例如避免肿瘤外毒性(Fedorov,V D等人,Sci.Transl.Med.,2013年12月11日在线发布,其全文以引用方式并入本文)。iCAR含有抗原特异性抑制性受体,例如以阻断可能由额外的肿瘤靶标表达引起的非特异性免疫抑制。iCAR可基于例如抑制性分子CTLA-4或PD-1。在一些实施方案中,这些iCAR阻断来自由其内源性T细胞受体或激活的CAR激活的T细胞的T细胞响应。在一些实施方案中,这种抑制作用是暂时的。

[0648] 在一些实施方案中,CAR可用于过继细胞转移,其中将免疫细胞从受试者中取出并进行修饰,使得它们表达对抗原(例如肿瘤特异性抗原)特异性的受体。将随后可识别并杀伤癌细胞的经修饰的免疫细胞重新引入受试者体内(Pule等人,Cytotherapy.2003;5(3):211-226;Maude等人,Blood.2015;125(26):4017-4023,这些文献中的每一个全文以引用方式并入本文)。

[0649] 根据本公开的其他方面,本发明的疫苗中的肿瘤抗原组分是任何天然或合成的肿瘤相关蛋白或肽、或肿瘤相关蛋白和/或肽或糖蛋白或糖肽的组合。在其他方面,抗原组分可以是患者特异性的,或对于许多或大多数患有特定类型癌症的患者是共同的。根据一方面,抗原组分由衍生自从待治疗的患者中取出的肿瘤组织的细胞裂解物组成。在另一方面,裂解物可从衍生自肿瘤组织的外来体工程化或合成。在另一方面,抗原组分由衍生自肿瘤组织的细胞裂解物组成,该肿瘤组织提取自一个或多个不相关的个体或肿瘤细胞系。

[0650] 在各种实施方案中,示例性免疫治疗剂包含一种或多种癌症疫苗,用于与式I'的化合物组合使用。疫苗的肿瘤相关抗原组分可通过多种众所周知的技术中的任何一种来制造。对于单个的蛋白组分,抗原蛋白通过标准色谱方法(诸如高压液相色谱或亲和色谱)从肿瘤组织或肿瘤细胞系中分离,或另选地通过标准重组DNA技术在合适的表达系统(诸如大肠杆菌、酵母或植物)中合成。然后通过标准色谱方法从表达系统中纯化肿瘤相关抗原蛋白。在肽抗原组分的情况下,这些通常通过标准自动化合成来制备。蛋白和肽可通过添加氨基酸、脂质和其他剂来修饰,以改善它们向疫苗递送系统(例如多层脂质体)中的掺入。对于衍生自患者自身肿瘤或来自其他个体的肿瘤或细胞系的肿瘤相关抗原组分,通常在合适的缓冲液中均质化肿瘤组织或源自肿瘤组织的单细胞悬浮液。匀浆也可诸如通过离心分级以分离特定的细胞组分诸如细胞膜或可溶性物质。肿瘤物质可直接使用,或者肿瘤相关抗原可使用含有低浓度的合适剂(诸如去污剂)的缓冲液提取以掺入疫苗中。用于从肿瘤组织、肿瘤细胞和肿瘤细胞膜中提取抗原蛋白的合适的去污剂的示例是二庚酰基磷脂酰胆碱。衍生自肿瘤组织或肿瘤细胞的外来体,无论对于患者是自体的还是异源的,都可用作用于掺入疫苗中的抗原组分或用作提取肿瘤相关抗原的起始物质。

[0651] 在本公开的一些实施方案中,一种癌症疫苗,其中该癌症疫苗包括至少一种肿瘤相关抗原、至少一种免疫刺激剂和任选地至少一种基于细胞的免疫治疗剂。在一些实施方案中,本公开的癌症疫苗中的免疫刺激组分是具有增强治疗性癌症疫苗在患者中诱导针对癌细胞的体液和细胞免疫响应的有效性的能力的任何生物响应调节剂(BRM)。根据一个方面,免疫刺激剂是细胞因子或细胞因子的组合。此类细胞因子的示例包括干扰素(诸如IFN-γ)、白介素(诸如IL-2、IL-15和IL-23)、集落刺激因子(诸如M-CSF和GM-CSF)和肿瘤坏死因子。根据另一方面,所公开的癌症疫苗的免疫刺激组分包括一种或多种佐剂型免疫刺激剂,诸如APC Toll样受体激动剂或共刺激/细胞粘附膜蛋白,具有或不具有免疫刺激性细胞因

子。Toll样受体激动剂的示例包括脂质A和CpG,以及共刺激/粘附蛋白,诸如CD80、CD86和ICAM-1。

[0652] 在一些实施方案中,免疫刺激剂选自IFN-γ(IFN-γ)、IL-2、IL-15、IL-23、M-CSF、GM-CSF、肿瘤坏死因子、脂质A、CpG、CD80、CD86和ICAM-1或它们的组合。根据其他方面,基于细胞的免疫治疗剂选自树突细胞、肿瘤浸润T淋巴细胞、针对患者肿瘤类型的嵌合抗原受体修饰的T效应细胞、B淋巴细胞、自然杀伤细胞、骨髓细胞和患者免疫系统的任何其他细胞,或它们的组合。在一个方面,癌症疫苗免疫刺激剂包括一种或多种细胞因子(诸如白介素2(IL-2)、GM-CSF、M-CSF和干扰素-γ(IFN-γ))、一种或多种Toll样受体激动剂和/或佐剂(诸如单磷酰脂质A、脂质A、胞壁酰二肽(MDP)脂质缀合物和双链RNA)、或一种或多种共刺激膜蛋白和/或细胞粘附蛋白(诸如CD80、CD86和ICAM-1)、或以上的任何组合。在一个方面,癌症疫苗包括免疫刺激剂,其是选自白介素2(IL-2)、GM-CSF、M-CSF和干扰素-γ(IFN-γ)的细胞因子。在另一方面,癌症疫苗包括免疫刺激剂,其是选自单磷酰脂质A、脂质A和胞壁酰二肽(MDP)脂质缀合物和双链RNA的Toll样受体激动剂和/或佐剂。在另一方面,癌症疫苗包括免疫刺激剂,其是选自CD80、CD86和ICAM-1的共刺激膜蛋白和/或细胞粘附蛋白。

[0653] 在各种实施方案中,免疫治疗剂可包括癌症疫苗,其中该癌症疫苗掺入了可潜在地用于构建根据本发明的融合蛋白的任何肿瘤抗原,特别是下列:

[0654] (a)癌-睾丸抗原,包括NY-ESO-1、SSX2、SCP1以及RAGE、BAGE、GAGE和MAGE家族多肽,例如GAGE-1、GAGE-2、MAGE-1、MAGE-2、MAGE-3、MAGE-4、MAGE-5、MAGE-6和MAGE-12,其可用于例如治疗黑素瘤、肺癌、头颈癌、NSCLC、乳腺癌、胃肠道癌和膀胱肿瘤;(b)突变的抗原,包括与各种实体瘤例如结直肠癌、肺癌、头颈癌相关的p53;与例如黑素瘤、胰腺癌和结直肠癌相关的p21/Ras;与例如黑素瘤相关的CDK4;与例如黑素瘤相关的MUM1;与例如头颈癌相关的半胱天冬酶-8;与例如膀胱癌相关的CIA 0205;HLA-A2-R1701,与例如黑素瘤相关的β连环蛋白;与例如T细胞非霍奇金淋巴瘤相关的TCR;与例如慢性骨髓性白血病相关的BCR-abl;磷酸丙糖异构酶;KIA0205;CDC-27和LDLR-FUT;(c)过表达的抗原,包括与例如结直肠癌相关的半乳糖凝集素4;与例如霍奇金病相关的半乳糖凝集素9;与例如慢性骨髓性白血病相关的蛋白酶3;与例如各种白血病相关的WT 1;与例如肾癌相关的碳酸酐酶;与例如肺癌相关的醛缩酶A;与例如黑素瘤相关的PRAME;与例如乳腺癌、结肠癌、肺癌和卵巢癌相关的HER-2/neu;与例如肝癌相关的乳腺珠蛋白、甲胎蛋白;与例如结直肠癌相关的KSA;与例如胰腺癌和胃癌相关的胃泌素;与例如乳腺癌和卵巢癌相关的端粒酶催化蛋白、MUC-1;与例如肾细胞癌相关的G-250;与例如乳腺癌、结肠癌相关的p53;以及与例如乳腺癌、肺癌和胃肠道癌诸如结直肠癌相关的癌胚抗原;(d)共有抗原,包括黑素瘤-黑素细胞分化抗原,诸如MART-1/Melan A;gp100;MC1R;黑素细胞刺激激素受体;酪氨酸酶;与例如黑素瘤相关的酪氨酸酶相关蛋白-1/TRP1和酪氨酸酶相关蛋白-2/TRP2;(e)前列腺相关抗原,包括与例如前列腺癌相关的PAP、PSA、PSMA、PSH-P1、PSM-P1、PSM-P2;(f)与骨髓瘤和B细胞淋巴瘤相关的免疫球蛋白独特型。在某些实施方案中,一种或多种TAA可选自pi 5、Hom/Mel-40、H-Ras、E2A-PRL、H4-RET、IGH-IGK、MYL-RAR、爱泼斯坦巴尔(Epstein Barr)病毒抗原、EBNA、人乳头状瘤病毒(HPV)抗原,包括E6和E7、乙型肝炎和丙型肝炎病毒抗原、人T细胞嗜淋巴病毒抗原、TSP-180、p185erbB2、p 80erbB-3、c-met、mn-23H1、TAG-72-4、CA 19-9、CA 72-4、CAM 17.1、NuMa、K-ras、pi 6、TAGE、PSCA、CT7、43-9F、5T4、791Tgp72、β-HCG、BCA225、BTAA、CA

125、CA 15-3(CA 27.29\BCAA)、CA 195、CA 242、CA-50、CAM43、CD68\KP1、CO-029、FGF-5、Ga733(EpCAM)、HTgp-175、M344、MA-50、MG7-Ag、MOV18、NB/70K、NY-CO-1、RCAS1、SDCCAG16、TA-90(Mac-2结合蛋白/亲环蛋白C-相关蛋白)、TAAL6、TAG72、TLP、TPS或它们的任何组合。

[0655] 在一些实施方案中,与式I'的化合物组合使用的本公开的癌症疫苗可包括肿瘤抗原,该肿瘤抗原包含完整的氨基酸序列、其一部分或以下人蛋白中的一者的特异性免疫原性表位:TCTN1(SEQ ID NO.1;基因ID:ENSG00000204852)、TCTN2(SEQ ID NO.2;基因ID:ENSG00000168778)、TCTN3(SEQ ID NO.3;基因ID:ENSG00000119977)、HIGD2A(SEQ ID NO.4;基因ID:ENSG00000146066)、HIGD2B(SEQ ID NO.5;基因ID:ENSG00000175202)、C4ORF32(SEQ ID NO.6;基因ID:ENSG00000174749)、FAM62A(E-SYT1,SEQ ID NO.7;基因ID:ENSG00000139641)、COLEC11(SEQ ID NO.8;基因ID:ENSG00000118004)、FSTL5(SEQ ID NO.9;基因ID:ENSG00000168843)、FAM82A2(SEQ ID NO.10;基因ID:ENSG00000137824)、SCARA5(SEQ ID NO.11;基因ID:ENSG00000168079)、VSTM1(SEQ ID NO.12;基因ID:ENSG00000189068)、RNF5(SEQ ID NO.13;基因ID:ENSG00000183574)、UNQ6126(SEQ ID NO.14;基因ID:gi|169216088)、DPY19L3(SEQ ID NO.15;基因ID:ENSG00000178904)、SLC39A10(SEQ ID NO.16;基因ID:ENSG00000196950)、GPR107(SEQ ID NO.17;基因ID:ENSG00000148358)、COL20A1(SEQ ID NO.18;基因ID:ENSG00000101203)、GLT25D2(SEQ ID NO.19;基因ID:ENSG00000198756)、SYTL3(SEQ ID NO.20;基因ID:ENSG00000164674)、DENND1B(SEQ ID NO.21;基因ID:ENSG00000162701)、C6orf98(SEQ ID NO.22;基因ID:EG:387079)、FAM69B(SEQ ID NO.23;基因ID:ENSG00000165716)、EMID1(SEQ ID NO.24;基因ID:OTTHUMG00000030824)、KLRG2(SEQ ID NO.25;基因ID:ENSG00000188883)、ERMP1(SEQ ID NO.26;基因ID:ENSG00000099219)、VMO1(SEQ ID NO.27;基因ID:ENSG00000182853)、C9orf46(SEQ ID NO.28;基因ID:ENSG00000107020)、F1137107(SEQ ID NO.29;基因ID:ENSG00000177990)、YIPF2(SEQ ID NO.30;基因ID:ENSG00000130733)、TRYX3(SEQ ID NO.31;PRSS58,ENSG00000258223.2)、C14orf135(SEQ ID NO.32;基因ID:ENSG00000126773)、ANGPTL7(SEQ ID NO.33;基因ID:ENSG00000171819)、TPCN2(SEQ ID NO.34;基因ID:ENSG00000162341)、C18orf19(SEQ ID NO.35;基因ID:ENSG00000177150)、OLFML1(SEQ ID NO.36;基因ID:ENSG00000183801)、LYPD4(SEQ ID NO.37;基因ID:ENSG00000101203)、MEGF8(SEQ ID NO.38;基因ID:ENSG00000105429)、F1142986(SEQ ID NO.39;基因ID:ENSG00000196460)、SLC46A1(SEQ ID NO.40;基因ID:ENSG00000076351)，FAM180A(SEQ ID NO.41;基因ID:ENSG00000189320)、CRISP-3(SEQ ID NO.42;基因ID:ENSG00000096006)或它们的组合。这些肿瘤抗原公开于WO2010/086162、WO2010/086163、WO2011/051278、WO2011/051276、WO2011/051277、WO2011/051280、WO2011/051271、WO2011/135068、WO2014/198919,这些申请的内容全文以引用方式并入本文。

[0656] 在各种实施方案中,示例性免疫治疗剂可包括可操作以编码可用于合成癌症疫苗的任何一种或多种上述癌抗原的mRNA。在一些说明性实施方案中,基于mRNA的癌症疫苗可具有以下特性中的一种或多种:a)编码每种癌抗原的mRNA被切割敏感位点分散;b)编码每种癌抗原的mRNA在没有接头的情况下直接彼此连接;c)编码每种癌抗原的mRNA通过单核苷酸接头彼此连接;d)每种癌抗原包含20-40个氨基酸,并且包括位于中央的SNP突变;e)至少40%的癌抗原对来自受试者的I类MHC分子具有最高亲和力;f)至少40%的癌抗原对来自受

试者的II类MHC分子具有最高亲和力;g)至少40%的癌抗原具有预测的IC>500nM的对HLA-A、HLA-B和/或DRB1的结合亲和力;h)mRNA编码1至15种癌抗原;i)10%-60%的癌抗原对I类MHC具有结合亲和力,并且10%-60%的癌抗原对II类MHC具有结合亲和力;和/或j)编码癌抗原的mRNA被布置成使得癌抗原被排序以使假表位最小化。

[0657] 在各种实施方案中,包含式I'的化合物和如本文所公开的癌症疫苗免疫治疗剂的组合可用于在受试者中引发针对癌抗原的免疫响应。该方法涉及向受试者施用包含至少一种具有编码至少一种抗原多肽或其免疫原性片段的开放阅读框的RNA多核苷酸的RNA疫苗,从而在受试者中诱导对该抗原多肽或其免疫原性片段特异性的免疫响应,所述施用与在相同组合物或分开组合物中的式I'的化合物的施用相结合,并且同时或依次按计量施用,其中在接种后的受试者中的抗抗原多肽抗体滴度相对于用预防有效剂量的传统抗癌疫苗接种的受试者中的抗抗原多肽抗体滴度增加。"抗抗原多肽抗体"是与抗原多肽特异性结合的血清抗体。

[0658] 预防有效剂量是以临床上可接受的水平预防癌症发展的治疗有效剂量。在一些实施方案中,治疗有效剂量是疫苗的包装插页中列出的剂量。如本文所用,传统疫苗是指除本发明mRNA疫苗以外的疫苗。例如,传统疫苗包括但不限于活微生物疫苗、灭活微生物疫苗、亚单位疫苗、蛋白抗原疫苗、DNA疫苗等。在示例性实施方案中,传统疫苗是已经获得监管批准和/或由国家药物监管机构(例如美国食品和药物管理局(FDA)或欧洲药品管理局(EMA))注册的疫苗。

[0659] 在一些实施方案中,相对于用预防有效剂量的传统抗癌疫苗接种的受试者中的抗抗原多肽抗体滴度,疫苗接种后受试者中的抗抗原多肽抗体滴度增加1log至10log。在一些实施方案中,相对于用预防有效剂量的传统抗癌疫苗接种的受试者中的抗抗原多肽抗体滴度,疫苗接种后受试者中的抗抗原多肽抗体滴度增加1log。在一些实施方案中,相对于用预防有效剂量的传统抗癌疫苗接种的受试者中的抗抗原多肽抗体滴度,疫苗接种后受试者中的抗抗原多肽抗体滴度增加2log。

[0660] 本发明的方面提供了包含一种或多种具有编码第一抗原多肽的开放阅读框的RNA多核苷酸的核酸疫苗,其中该RNA多核苷酸存在于用于体内施用于宿主的制剂中,其赋予的抗体滴度优于可接受百分比的人受试者对该第一抗原的血清保护标准。在一些实施方案中,由本发明的mRNA疫苗产生的抗体滴度是中和抗体滴度。在一些实施方案中,中和抗体滴度大于蛋白疫苗。在其他实施方案中,由本发明的mRNA疫苗产生的中和抗体滴度大于含佐剂的蛋白疫苗。在其他实施方案中,由本发明的mRNA疫苗产生的中和抗体滴度为1,000-10,000、1,200-10,000、1,400-10,000、1,500-10,000、1,000-5,000、1,000-4,000、1,800-10,000、2000-10,000、2,000-5,000、2,000-3,000、2,000-4,000、3,000-5,000、3,000-4,000或2,000-2,500。中和滴度通常表示为实现噬菌斑数量减少50%所需的最高血清稀释度。

[0661] 在优选的方面,本公开的RNA疫苗免疫治疗剂(例如mRNA疫苗)在接种疫苗的受试者的血液或血清中产生预防有效和/或治疗有效的抗原特异性抗体水平、浓度和/或滴度。如本文所定义,术语抗体滴度是指在受试者(例如人受试者)中产生的抗原特异性抗体的量。在示例性实施方案中,抗体滴度表示为仍然给出阳性结果的最大稀释度(在连续稀释度中)的倒数。在示例性实施方案中,通过酶联免疫吸附测定(ELISA)确定或测量抗体滴度。在示例性实施方案中,通过中和测定(例如通过微量中和测定)来确定或测量抗体滴度。在某

些方面,抗体滴度测量表示为比率,例如1:40、1:100等。

[0662] 在本发明的示例性实施方案中,有效疫苗产生大于1:40、大于1:100、大于1:400、大于1:1000、大于1:2000、大于1:3000、大于1:4000、大于1:500、大于1:6000、大于1:7500、大于1:10000的抗体滴度。在示例性实施方案中,在疫苗接种后10天、疫苗接种后20天、疫苗接种后30天、疫苗接种后40天或疫苗接种后50天或更多天产生或达到该抗体滴度。在示例性实施方案中,在向受试者施用单剂量疫苗后产生或达到该滴度。在其他实施方案中,在多次剂量后,例如在第一剂量和第二剂量(例如,加强剂量)后产生或达到该滴度。在本发明的示例性方面,抗原特异性抗体以g/ml为单位测量,或以IU/L(国际单位/升)或mIU/ml(毫国际单位/ml)为单位测量。在本发明的示例性实施方案中,有效疫苗产生>0.5μg/mL、>0.1μg/mL、>0.2μg/mL、>0.35μg/mL、>0.5μg/mL、>1μg/mL、>2μg/mL、>5μg/mL或>10μg/mL。在本发明的示例性实施方案中,有效疫苗产生>10mIU/mL、>20mIU/mL、>50mIU/mL、>100mIU/mL、>200mIU/mL、>500mIU/ml或>1000mIU/ml。在示例性实施方案中,在疫苗接种后10天、疫苗接种后20天、疫苗接种后30天、疫苗接种后40天或疫苗接种后50天或更多天产生或达到该抗体水平或浓度。在示例性实施方案中,在向受试者施用单剂量疫苗之后产生或达到该水平或浓度。在其他实施方案中,在多次剂量后,例如在第一剂量和第二剂量(例如,加强剂量)后产生或达到该水平或浓度。在示例性实施方案中,通过酶联免疫吸附测定(ELISA)确定或测量抗体水平或浓度。在示例性实施方案中,通过中和测定(例如通过微量中和测定)来确定或测量抗体水平或浓度。还提供了包含一种或多种具有编码第一抗原多肽或串联多肽的开放阅读框的RNA多核苷酸的核酸疫苗,其中该RNA多核苷酸存在于用于体内施用于宿主的制剂中,以用于引起比由具有稳定元件或与佐剂一起配制并编码该第一抗原多肽的mRNA疫苗引起的抗体滴度更持久的高抗体滴度。在一些实施方案中,RNA多核苷酸被配制为在单次施用的一周内产生中和抗体。在一些实施方案中,佐剂选自阳离子肽和免疫刺激性核酸。在一些实施方案中,阳离子肽是鱼精蛋白。

[0663] 包含核酸疫苗的免疫治疗剂,所述核酸疫苗包含一种或多种RNA多核苷酸,所述RNA多核苷酸具有包含至少一种化学修饰或任选地没有核苷酸修饰的开放阅读框,所述开放阅读框编码第一抗原多肽或串联多肽,其中所述RNA多核苷酸存在于用于体内施用于宿主的制剂中,使得所述宿主中的抗原表达水平显著超过由具有稳定元件或与佐剂一起配制并编码所述第一抗原多肽的mRNA疫苗产生的抗原表达水平。

[0664] 其他方面提供了包含一种或多种RNA多核苷酸的核酸疫苗,所述RNA多核苷酸具有包含至少一种化学修饰或任选地没有核苷酸修饰的开放阅读框,所述开放阅读框编码第一抗原多肽或串联多肽,其中所述疫苗具有比未修饰的mRNA疫苗产生同等抗体滴度所需的RNA多核苷酸少至少10倍的RNA多核苷酸。在一些实施方案中,RNA多核苷酸以25-100微克的剂量存在。

[0665] 本发明的方面还提供了疫苗的使用单位,包含在10μg至400μg之间的一种或多种RNA多核苷酸和药学上可接受的载体或赋形剂,所述RNA多核苷酸具有包含至少一种化学修饰或任选地没有核苷酸修饰的开放阅读框,所述开放阅读框编码第一抗原多肽或串联多肽,所述疫苗被配制用于递送至人受试者。在一些实施方案中,疫苗还包含阳离子脂质纳米颗粒。

[0666] 本发明的方面提供了在个体或个体群体中产生、维持或恢复对肿瘤的抗原记忆的

方法,包括向所述个体或群体施用抗原记忆增强核酸疫苗,所述疫苗包含(a)至少一种RNA多核苷酸,所述多核苷酸包含至少一种化学修饰或任选地没有核苷酸修饰和两个或更多个密码子优化的开放阅读框,所述开放阅读框编码一组参考抗原多肽,和(b)任选地药学上可接受的载体或赋形剂。在一些实施方案中,通过选自肌内施用、皮内施用和皮下施用的途径将疫苗施用于个体。在一些实施方案中,施用步骤包括使受试者的肌肉组织与适于注射组合物的装置接触。在一些实施方案中,施用步骤包括结合电穿孔使受试者的肌肉组织与适于注射组合物的装置接触。

[0667] 本发明的方面提供了给受试者接种的方法,包括以有效接种受试者的量向受试者施用在25μg/kg至400μg/kg之间的单剂量的核酸疫苗,该核酸疫苗包含一种或多种具有编码第一抗原多肽或串联多肽的开放阅读框的RNA多核苷酸。

[0668] 其他方面提供了包含一种或多种RNA多核苷酸的核酸疫苗,所述RNA多核苷酸具有包含至少一种化学修饰的开放阅读框,所述开放阅读框编码第一抗原多肽或串联多肽,其中所述疫苗具有比未修饰的mRNA疫苗产生同等抗体滴度所需的RNA多核苷酸少至少10倍的RNA多核苷酸。在一些实施方案中,RNA多核苷酸以25-100微克的剂量存在。

[0669] 在一些实施方案中,示例性免疫治疗剂可包括一种或多种干扰RNA,其可与式I'的化合物组合施用。如本文所用,"RNA干扰剂"被定义为通过RNA干扰(RNAi)干扰或抑制靶生物标志物基因表达的任何剂。此类RNA干扰剂包括但不限于核酸分子(包括与本发明的靶生物标志物基因同源的RNA分子)、或其片段、短干扰RNA(siRNA)和通过RNA干扰(RNAi)干扰或抑制靶生物标志物核酸表达的小分子。短干扰RNA(siRNA),在本文中也称为"小干扰RNA",被定义为例如通过RNAi起到抑制靶生物标志物核酸表达作用的剂。siRNA可化学合成、可通过体外转录产生、或可在宿主细胞内产生。在一个实施方案中,siRNA是长度为约15至约40个核苷酸、优选约15至约28个核苷酸、更优选约19至约25个核苷酸、更优选约19、20、21或22个核苷酸的双链RNA(dsRNA)分子,并且可在每条链上含有长度为约0、1、2、3、4或5个核苷酸的3'和/或5'突出端。突出端的长度在两条链之间是独立的,即,一条链上的突出端的长度不依赖于第二条链上突出端的长度。优选地,siRNA能够通过靶信使RNA(mRNA)的降解或特异性转录后基因沉默(PTGS)来促进RNA干扰。

[0670] 反义寡核苷酸的长度可以是例如约5、10、15、20、25、30、35、40、45或50或更多个核苷酸。反义核酸可使用化学合成和酶促连接反应,使用本领域已知的程序来构建。例如,反义核酸(例如反义寡核苷酸)可使用天然存在的核苷酸或设计用于增加分子的生物稳定性或增加反义和有义核酸之间形成的双链体的物理稳定性的各种修饰的核苷酸化学合成,例如可使用硫代磷酸酯衍生物和吖啶取代的核苷酸。可用于生成反义核酸的经修饰的核苷酸的示例包括5-氟尿嘧啶、5-溴尿嘧啶、5-氯尿嘧啶、5-碘尿嘧啶、次黄嘌呤、黄嘌呤、4-乙酰胞嘧啶、5-(羧羟基甲基)尿嘧啶、5-羧甲基氨甲基-2-硫代尿苷、5-羧甲基氨甲基尿嘧啶、二氢尿嘧啶、β-D-半乳糖基Q核苷(beta-D-galactosylqueosine)、肌苷、N6-异戊烯基腺嘌呤、1-甲基鸟嘌呤、1-甲基肌苷、2,2-二甲基鸟嘌呤、2-甲基腺嘌呤、2-甲基鸟嘌呤、3-甲基胞嘧啶、5-甲基胞嘧啶、N6-腺嘌呤、7-甲基鸟嘌呤、5-甲基氨甲基尿嘧啶、5-甲氧基氨甲基-2-硫尿嘧啶、β-D-甘露糖基Q核苷(beta-D-mannosylqueosine)、5'-甲氧基羧甲基尿嘧啶、5-甲氧基尿嘧啶、2-甲基硫代-N6-异戊烯基腺嘌呤、尿嘧啶-5-氧乙酸(v)、wybutoxosine、假尿嘧啶、Q核苷(queosine)、2-巯基胞嘧啶、5-甲基-2-硫尿嘧啶、2-硫尿嘧啶、4-硫尿嘧啶、5-

甲基尿嘧啶、尿嘧啶-5-氧乙酸甲酯、尿嘧啶-5-氧乙酸(v)、5-甲基-2-硫尿嘧啶、3-(3-氨基-3-N-2-羧丙基)尿嘧啶、(acp3)w和2,6-二氨基嘌呤。另选地,反义核酸可使用表达载体以生物学方法产生,其中核酸已经以反义取向(即,从插入的核酸转录的RNA将具有与感兴趣的靶核酸的反义取向,这将在下面的小节中进一步描述)亚克隆到所述表达载体中。

[0671] 本发明的反义核酸分子通常施用于受试者或原位生成,使得它们与编码对应于本发明所选标志物的多肽的细胞mRNA和/或基因组DNA杂交或结合,从而例如通过抑制转录和/或翻译来抑制该标志物的表达。杂交可通过常规核苷酸互补性以形成稳定的双链体或例如在结合到DNA双链体的反义核酸分子的情况下通过双螺旋的大沟中的特异性相互作用来进行。本发明的反义核酸分子的施用途径的示例包括在组织位点直接注射或将反义核酸输注到血液或骨髓相关体液中。另选地,可修饰反义核酸分子以靶向所选择的细胞,然后全身施用。例如,对于全身施用,可修饰反义分子,使得它们特异性结合至在所选择的细胞表面上表达的受体或抗原,例如通过将反义核酸分子与结合至细胞表面受体或抗原的肽或抗体连接。也可使用本文所述的载体将反义核酸分子递送至细胞。为了获得足够细胞内浓度的反义分子,优选其中反义核酸分子被置于强pol II或pol III启动子控制下的载体构建体。

[0672] 可被靶向以合成相应反义RNA分子的抗原可包括对一种或多种肿瘤特异的任何抗原,例如,上文相对于癌症疫苗所示例的抗原。

[0673] 在一些实施方案中,免疫治疗剂和式I'的化合物的组合可包括双特异性抗体免疫治疗剂。双特异性抗体可包括具有第一抗原结合部分和与细胞毒性免疫细胞结合的第二抗原结合位点的蛋白质构建体。第一抗原结合位点可结合待用本发明的组合特异性治疗的肿瘤抗原。例如,第一抗原结合部分可结合选自以下的肿瘤抗原的非限制性示例:EGFR、HGFR、Her2、Ep-CAM、CD20、CD30、CD33、CD47、CD52、CD133、CEA、gpA33、粘蛋白、TAG-72、CIX、PSMA、叶酸结合蛋白、GD2、GD3、GM2、VEGF。VEGFR、整联蛋白αVβ3、整联蛋白α5β1、MUC1、ERBB2、ERBB3、MET、IGF1R、EPHA3、TRAILR1、TRAILR2、RANKL、FAP和腱生蛋白等。在一些实施方案中,第一抗原结合部分对在肿瘤细胞上与对应的非肿瘤细胞相比过表达的蛋白质或肽具有特异性。在一些实施方案中,第一抗原结合部分对在肿瘤细胞上与对应的非肿瘤细胞相比过表达的蛋白质具有特异性。如本文所用,"对应的非肿瘤细胞"是指与肿瘤细胞的来源具有相同细胞类型的非肿瘤细胞。注意,此类蛋白质不一定与肿瘤抗原不同。非限制性示例包括癌胚抗原(CEA),其在大多数结肠癌、直肠癌、乳腺癌、肺癌、胰腺癌和胃肠道癌中过表达;调蛋白受体(HER-2、neu或c-erbB-2),其在乳腺癌、卵巢癌、结肠癌、肺癌、前列腺癌和宫颈癌中频繁过表达;表皮生长因子受体(EGFR),其在包括乳腺癌、头颈癌、非小细胞肺癌和前列腺癌的一系列实体瘤中高度表达;脱唾液酸糖蛋白受体;转铁蛋白受体;丝氨酸蛋白酶抑制剂酶复合物受体,其在肝细胞上表达;成纤维细胞生长因子受体(FGFR),其在胰管腺癌细胞上过表达;血管内皮生长因子受体(VEGFR),用于抗血管生成基因治疗;叶酸受体,其在90%非粘液性卵巢癌中选择性过表达;细胞表面糖萼;碳水化合物受体;和聚合免疫球蛋白受体。

[0674] 第二抗原结合部分是与在细胞毒性免疫细胞(CIK细胞)的表面上表达的抗原或蛋白质或多肽特异性结合的任何分子。适合与本公开一起使用的在细胞毒性免疫细胞的表面上表达的示例性非限制性抗原可包括CD2、CD3、CD4、CD5、CD8、CD11a、CD11 b、CD14、CD16a、

CD27、CD28、CD45、CD45RA、CD56、CD62L、Fc受体、LFA、LFA-1、TCRαβ、CCR7、巨噬细胞炎性蛋白1a、穿孔素、PD-1、PD-L1、PD-L2或CTLA-4、LAG-3、OX40、41BB、LIGHT、CD40、GITR、TGF-β、TIM-3、SIRP-α、TIGIT、VSIG8、BTLA、SIGLEC7、SIGLEC9、ICOS、B7H3、B7H4、FAS、BTNL2、CD27和Fas配体。在一些实施方案中,第二抗原结合部分与细胞毒性免疫细胞(例如CIK细胞)的CD3结合。在一些实施方案中,第二抗原结合部分与细胞毒性免疫细胞的CD56结合。在一些实施方案中,第二抗原结合部分与细胞毒性免疫细胞的Fc受体结合。在一些实施方案中,双特异性抗体的Fc区与细胞毒性免疫细胞的Fc受体结合。在一些实施方案中,第二抗原结合部分是与在细胞毒性免疫细胞(例如CIK细胞)的表面上表达的抗原特异性结合的任何分子。第二抗原结合部分对细胞毒性免疫细胞上的抗原具有特异性。示例性细胞毒性免疫细胞包括但不限于CIK细胞、T细胞、CD8+T细胞、活化的T细胞、单核细胞、自然杀伤(NK)细胞、NK T细胞、淋巴因子活化的杀伤(LAK)细胞、巨噬细胞和树突细胞。第二抗原结合部分与在细胞毒性免疫细胞表面上表达的抗原特异性结合。适于用本公开调节的在细胞毒性免疫细胞的表面上表达的示例性非限制性抗原可包括CD2、CD3、CD4、CD5、CD8、CD11a、CD11 b、CD14、CD16a、CD27、CD28、CD45、CD45RA、CD56、CD62L、Fc受体、LFA、LFA-1、TCRαβ、CCR7、巨噬细胞炎性蛋白1a、穿孔素、PD-1、PD-L1、PD-L2或CTLA-4、LAG-3、OX40、41BB、LIGHT、CD40、GITR、TGF-β、TIM-3、SIRP-α、TIGIT、VSIG8、BTLA、SIGLEC7、SIGLEC9、ICOS、B7H3、B7H4、FAS、BTNL2、CD27和Fas配体。在其他实施方案中,双特异性抗体调节剂是共刺激分子的激活剂(例如,OX40激动剂)。在一个实施方案中,该OX40激动剂是OX40和另一种肿瘤抗原或共刺激抗原的双特异性抗体分子。OX40激动剂可单独施用,或与其他免疫调节剂组合施用,例如与PD-1、PD-L1、CTLA-4、CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)、TIM-3或LAG-3的抑制剂(例如抗体构建体)组合施用。在一些实施方案中,抗OX40抗体分子是与GITR和PD-1、PD-L1、CTLA-4、CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)、TIM-3或LAG-3结合的双特异性抗体。在一个示例性实施方案中,OX40抗体分子与抗PD-1抗体分子(例如,本文所述的抗PD-1分子)组合施用。OX40抗体分子和抗PD-1抗体分子可以是分开的抗体组合物形式,或作为双特异性抗体分子。在其他实施方案中,OX40激动剂可与其他共刺激分子(例如,GITR、CD2、CD27、CD28、CDS、ICAM-1、LFA-1(CD11a/CD18)、ICOS(CD278)、4-1BB(CD137)、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKp80、CD160、B7-H3或CD83配体的激动剂)组合施用。在一些实施方案中,第二抗原结合部分与细胞毒性免疫细胞(例如CIK细胞)上的Fc受体结合。

[0675] 在一些实施方案中,双特异性抗体免疫治疗剂对肿瘤抗原和CIK细胞具有特异性,这使得表达肿瘤抗原的肿瘤细胞与CIK细胞紧密接近,从而导致通过CIK细胞的抗肿瘤细胞毒性来消除肿瘤细胞。在一些实施方案中,双特异性抗体对肿瘤抗原具有特异性,但对CIK细胞不具有特异性,然而,双特异性抗体的Fc区可与CIK细胞的Fc受体结合,这继而使得肿瘤细胞与CIK细胞紧密接近,从而导致通过CIK细胞的抗肿瘤细胞毒性来消除肿瘤细胞。在一些实施方案中,双特异性抗体对CIK细胞具有特异性,但对肿瘤细胞不具有特异性,然而,双特异性抗体的Fc区可与肿瘤细胞的Fc受体结合,这继而使得肿瘤细胞与CIK细胞紧密接近,从而导致通过CIK细胞的抗肿瘤细胞毒性来消除肿瘤细胞。

[0676] 在一些实施方案中,免疫治疗剂和式I'的化合物的组合可包括免疫细胞接合多价抗体/融合蛋白/构建体免疫治疗剂。在各种实施方案中,示例性免疫治疗剂可包括免疫细胞接合多价抗体/融合蛋白/构建体,其可包含重组结构,例如,所有不模仿原始IgG结构的

工程化抗体。在此，利用了使抗体片段多聚化的不同策略。例如，缩短V结构域之间的肽接头迫使scFv自缔合成二聚体(双抗体；55kDa)。双特异性双抗体通过在同一细胞中表达的两个VHA-VLB和VHB-VLA片段的非共价结合形成。这导致形成具有两个不同结合位点的异二聚体。单链双抗体(sc-双抗体)是双特异性分子，其中VHA-VLB和VHB-VLA片段通过额外的第三接头连接在一起。串联双抗体(Tandabs)是由两个sc双抗体产生的四价双特异性抗体。

[0677] 还包括本领域已知的双-双抗体。该130-kDa分子通过双抗体与IgG的CH3结构域的N-末端融合而形成，导致产生IgG样结构。另外的双抗体衍生物是三抗体和四抗体，其通过将接头缩短至＜5或0-2个残基而折叠成三聚和四聚片段。还例举了被称为‘双特异性T细胞衔接子’(BITE)的$(scFv)_2$构建体。BITE是由针对靶细胞上的表面抗原和T细胞上的CD3的通过柔性接头连接的两个scFv抗体片段组成的双特异性单链抗体。还例举了二价(Fab)2和三价(Fab)3抗体形式。还例举了由scFv产生的微体和三聚体。可用于靶向肿瘤抗原的示例性构建体可包括以下中的一种或多种：双链体、单链(sc)-双链抗(scFv)2、微抗体、微体、Barnase-barstar、scFv-Fc、sc(Fab)2、三聚抗体构建体、三链抗体构建体、三聚体抗体构建体、三体抗体构建体、胶原蛋白支架体抗体构建体、(scFv-TNFa)3、F(ab)3/DNL。在这些示例性构建体的每一个中，至少一个结合部分可与在细胞毒性免疫细胞表面上表达的抗原或蛋白质或多肽结合，并且至少一个结合部分将与细胞毒性免疫细胞上的抗原特异性结合。示例性细胞毒性免疫细胞包括但不限于CIK细胞、T细胞、CD8+T细胞、活化的T细胞、单核细胞、自然杀伤(NK)细胞、NK T细胞、淋巴因子活化的杀伤(LAK)细胞、巨噬细胞和树突细胞。

[0678] 在一些实施方案中，免疫治疗剂和式I’的化合物的组合可包括放射性缀合物免疫治疗剂。

[0679] 在各种实施方案中，放射性缀合物是偶联到或以其他方式附连到放射性核素或多个放射性核素的例如小分子或大分子(本文中称为“细胞靶向剂”)和多肽、抗体或其抗体片段，使得放射性缀合物与其靶标(癌细胞上或癌细胞中的蛋白质或分子)的结合将导致所述癌细胞的死亡或发病。在各种实施方案中，放射性缀合物可以是用放射性核素标记的细胞靶向剂，或者细胞靶向剂可偶联或以其他方式附连到含有多种放射性核素的颗粒、微粒或纳米颗粒，其中这些放射性核素相同或不同。用于合成放射性缀合物的方法是本领域已知的，并且可包括与毒性放射性核素缀合的免疫球蛋白或其抗原结合部分的分类。

[0680] 在一些实施方案中，与癌细胞结合的分子可被称为“细胞靶向剂”。如本文所用，示例性细胞靶向剂可允许含药物的纳米颗粒或放射性核素靶向特定类型的感兴趣的细胞。细胞靶向剂的示例包括但不限于结合或靶向肿瘤相关抗原的小分子(例如，叶酸、腺苷、嘌呤)和大分子(例如，肽或抗体)。肿瘤相关抗原的示例包括但不限于腺苷受体、αvβ3、氨肽酶P、甲胎蛋白、癌抗原125、癌胚抗原、c小窝蛋白-1、趋化因子受体、簇蛋白、瘤胎抗原、CD20、上皮肿瘤抗原、黑素瘤相关抗原、Ras、p53、Her2/Neu、ErbB2、ErbB3、ErbB4、叶酸受体、前列腺特异性膜抗原、前列腺特异性抗原、嘌呤受体、辐射诱导的细胞表面受体、丝氨酸蛋白酶抑制剂B3、丝氨酸蛋白酶抑制剂B4、鳞状细胞癌抗原、血小板反应蛋白、肿瘤抗原4、肿瘤相关糖蛋白72、酪氨酸酶和酪氨酸激酶。在一些实施方案中，细胞靶向剂是叶酸或与叶酸受体(FR)特异性结合的叶酸衍生物。在一些实施方案中，细胞靶向剂是与选自以下的癌抗原特异性结合的抗体、双特异性抗体、三特异性抗体或其抗原结合构建体：EGFR、HGFR、Her2、Ep-CAM、CD20、CD30、CD33、CD47、CD52、CD133、CEA、gpA33、粘蛋白、TAG-72、CIX、PSMA、叶酸结合

蛋白、GD2、GD3、GM2、VEGF。VEGFR、整联蛋白αVβ3、整联蛋白α5β1、MUC1、ERBB2、ERBB3、MET、IGF1R、EPHA3、TRAILR1、TRAILR2、RANKL、FAP和腱生蛋白等。

[0681] 在放射性缀合物中使用叶酸作为靶向剂还使肿瘤细胞和调节性T(Treg)细胞均被靶向破坏。众所周知,大量的Treg细胞抑制肿瘤免疫。具体地,Treg细胞抑制(外源和自身)反应性T细胞,而不通过接触依赖性或细胞因子(例如,IL-10、TGF-β等)分泌来杀伤它们。FR4在Treg细胞上选择性上调。已经表明,在荷瘤小鼠中FR4的抗体阻断耗尽Treg细胞并激发肿瘤免疫。因此,携带细胞毒性剂的叶酸包被的PBM纳米颗粒将摄取FR表达细胞以破坏它们,这将直接(即BrCa细胞)和间接(即乳腺肿瘤相关和外周Treg细胞)抑制肿瘤进展。

[0682] 在另一个另外的实施方案中,靶向剂是能够结合肿瘤相关抗原的抗体或肽、或免疫细胞接合多价抗体/融合蛋白/构建体,所述抗原包括但不限于:腺苷受体、αvβ3、氨肽酶P、甲胎蛋白、癌抗原125、癌胚抗原、小窝蛋白-1、趋化因子受体、簇蛋白、瘤胎抗原、CD20、人生长因子受体(HGFR)、上皮肿瘤抗原、黑素瘤相关抗原、MUC1、Ras、p53、Her2/Neu、ErbB2、ErbB3、ErbB4、叶酸受体、前列腺特异性膜抗原、前列腺特异性抗原、嘌呤受体、辐射诱导的细胞表面受体、丝氨酸蛋白酶抑制剂B3、丝氨酸蛋白酶抑制剂B4、鳞状细胞癌抗原、血小板反应蛋白、肿瘤抗原4、肿瘤相关糖蛋白72、酪氨酸酶、酪氨酸激酶等。

[0683] 在一个实施方案中,治疗方法包括共同施用如本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种细胞毒性剂。如本文所用,术语“细胞毒性剂”是指抑制或阻止细胞功能和/或引起细胞死亡或破坏的物质。细胞毒性剂包括但不限于:放射性同位素(例如,At^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}、Re^{188}、Sm^{153}、Bi^{212}、P^{32}、Pb^{212}以及Lu的放射性同位素);化疗剂;生长抑制性剂;酶及其片段,诸如溶核酶;和毒素,诸如细菌、真菌、植物或动物来源的小分子毒素或酶活性毒素,包括其片段和/或变体。

[0684] 示例性细胞毒性剂可选自抗微管剂、铂配位复合物、烷化剂、抗生素剂、拓扑异构酶II抑制剂、抗代谢物、拓扑异构酶I抑制剂、激素和激素类似物、信号转导途径抑制剂、非受体酪氨酸激酶血管生成抑制剂、免疫治疗剂、促凋亡剂、LDH-A抑制剂;脂肪酸生物合成抑制剂;细胞周期信号传导抑制剂;HDAC抑制剂、蛋白酶体抑制剂;和癌症代谢抑制剂。

[0685] “化疗剂”包括用于治疗癌症的化学化合物。化疗剂的示例包括厄洛替尼(TARCEVA®,Genentech/OSIPharm)、硼替佐米(VELCADE®,Millennium Pharm)、双硫仑(disulfiram)、表没食子儿茶素没食子酸酯、盐孢菌酰胺A、卡非佐米、17-AAG(格尔德霉素)、根赤壳菌素、乳酸脱氢酶A(LDH-A)、氟维司群(FASLODEX®,AstraZeneca)、舒尼替布(sunitib)(SUTENT®,Pfizer/Sugen)、来曲唑(FEMARA®,Novartis)、甲磺酸伊马替尼(GLEEVEC® ,Novartis)、菲那舒那(finasunate)(VATALANIB®,Novartis)、奥沙利铂(ELOXATIN®,Sanofi)、5-FU(5-氟尿嘧啶)、甲酰四氢叶酸、雷帕霉素(西罗莫司,RAPAMUNE®,Wyeth)、拉帕替尼(TYKERB®,GSK572016,Glaxo Smith Kline)、氯那法尼(Lonafamib)(SCH 66336)、索拉非尼(NEXAVAR®,Bayer Labs)、吉非替尼(IRESSA®,AstraZeneca)、AG1478;烷化剂,诸如噻替派和CYTOXAN®;环磷酰胺;磺酸烷基酯,诸如白消安、英丙舒凡和哌泊舒凡;氮丙啶,诸如苯唑多巴(benzodopa)、卡波醌、米特多巴(meturedopa)和尤利多巴(uredopa);乙撑亚胺和甲基蜜胺,包括六甲蜜胺

(altretamine)、三伸乙基蜜胺(triethylenemelamine)、三伸乙基磷酰胺(triethylenephosphoramide)、三伸乙基硫代磷酰胺(triethylenethiophosphoramide)和三甲密胺(trimethylomelamine);番荔枝内酯类(特别是布拉他辛(bullatacin)和布拉他辛酮(bullatacinone));喜树碱(包括托泊替康和伊立替康);苔藓抑素;海绵多烯酮类物(callystatin);CC-1065(包括其阿多来新(adozelesin)、卡折来新(carzelesin)和比折来新(bizelesin)合成类似物);隐藻素类(cryptophycin)(特别是隐藻素1和隐藻素8);肾上腺皮质类固醇(包括泼尼松和泼尼松龙);醋酸环丙孕酮;5α-还原酶,包括非那雄胺和度他雄胺);伏立诺他(vorinostat)、罗米地辛(romidepsin)、帕比司他(panobinostat)、丙戊酸、莫西司他多拉司他汀;阿地白介素,滑石多卡米新(talc duocarmycin)(包括合成类似物KW-2189和CB1-TM1);艾植塞洛素(eleutherobin);水鬼蕉碱(pancratistatin);匍枝珊瑚醇(sarcodictyin);海绵抑素(spongistatin);氮芥,诸如苯丁酸氮芥、萘氮芥、氯磷酰胺、雌莫司汀、异环磷酰胺、氮芥、盐酸氧化氮芥、美法仑、新氮芥、苯芥胆甾醇、松龙苯芥、三芥环磷酰胺、尿嘧啶氮芥;亚硝基脲,诸如卡莫司汀、氯脲霉素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀和雷尼司汀;抗生素,诸如烯二炔抗生素(例如,加利车霉素,特别是加利车霉素γ1I和加利车霉素ω1I(Angew Chem.Intl.Ed.Engl.199433:183-186);达因霉素,包括达因霉素A;二膦酸盐,诸如氯膦酸盐;埃斯波霉素;以及新抑癌蛋白生色团(neocarzinostatin chromophore)和相关色蛋白烯二炔抗生素生色团、阿克拉霉素、放线菌素、安曲霉素(authramycin)、偶氮丝氨酸、博来霉素、放线菌素C(cactinomycin)、卡柔比星(carabicin)、去甲柔红霉素(caminomycin)、嗜癌素(carzinophilin)、色霉素(chromomycin)、更生霉素、柔红霉素、地拖比星(detorubicin)、6-重氮-5-氧代-L-正亮氨酸、ADRIAMYCIN®(多柔比星)、吗啉代-多柔比星、氰基吗啉代-多柔比星、2-吡咯啉-多柔比星和去氧多柔比星、表柔比星、依索比星、伊达比星、麻西罗霉素(marcellomycin)、丝裂霉素诸如丝裂霉素C、霉酚酸(mycophenolic acid)、诺拉霉素(nogalamycin)、橄榄霉素、培洛霉素(peplomycin)、泊非霉素(porfiromycin)、嘌呤霉素(puromycin)、三铁阿霉素(quelamycin)、罗多比星(rodorubicin)、链黑霉素、链脲霉素(streptozocin)、杀结核菌素、乌苯美司、净司他丁(zinostatin)、佐柔比星;抗代谢物,诸如甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶(5-FU);叶酸类似物,诸如二甲叶酸、甲氨蝶呤、蝶罗呤、三甲曲沙;嘌呤类似物,诸如氟达拉滨、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤、硫鸟嘌呤;嘧啶类似物,诸如安西他滨、阿扎胞苷、6-氮杂尿苷、卡莫氟、阿糖胞苷、二脱氧尿苷、去氧氟尿苷、依诺他滨、氟尿苷;雄激素,诸如卡鲁睾酮、屈他雄酮丙酸酯(dromostanolone propionate)、环硫雄屈他雄酮丙酸酯(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、睾内酯(testolactone);抗肾上腺素,诸如氨鲁米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane);叶酸补充剂,诸如亚叶酸;醋葡醒内酯(aceglatone);醒磷酰胺糖苷(aldophosphamideglycoside);氨基乙酰丙酸;恩尿嘧啶(eniluracil);安吖啶(amsacrine);阿莫司汀(bestrabucil);比生群(bisantrene);依达曲沙(edatraxate);地磷酰胺(defofamine);秋水仙胺(demecolcine);地吖醌(diaziquone);依氟鸟氨酸(elfomithine);依利醋铵(elliptinium acetate);埃坡霉素(epothilone);依托格鲁(etoglucid);硝酸镓(gallium nitrate);羟基脲(hydroxyurea);香菇多糖(lentinan);氯尼达明(lonidainine);美登木素生物碱,诸如美登素和安丝菌素;米托胍腙;米托蒽醌;莫匹达洛(mopidamnol);二胺硝吖啶(nitraerine);

喷司他丁(pentostatin);蛋氨氮芥(phenamet);吡柔比星;洛索蒽醌;足叶草酸(podophyllinic acid);2-乙基酰肼;丙卡巴肼;PSK®多糖复合物(JHS Natural Products,Eugene,Ore.);雷佐生(razoxane);根霉素(rhizoxin);西佐喃(sizofuran);锗螺胺(spirogermanium);细交链孢菌酮酸(tenuazonic acid);三亚胺醌(triaziquone);2,2',2"-三氯三乙胺;单端孢菌素(trichothecenes)(尤其是T-2毒素、疣孢菌素(verracurin)A、杆抱菌素(roridin)A和蛇形菌素(anguidine));乌拉坦(urethan);长春地辛(vindesine);达卡巴嗪(dacarbazine);甘露莫司汀(mannomustine);二溴甘露醇(mitobronitol);二溴卫矛醇(mitolactol);哌泊溴烷(pipobroman);gacytosine;阿糖胞苷("Ara-C");环磷酰胺;塞替派(thiotepa);紫杉烷类,例如TAXOL(紫杉醇;Bristol-Myers Squibb Oncology,Princeton,N.J.)、ABRAXANE®(无克列莫佛(Cremophor-free))、紫杉醇的白蛋白工程化纳米颗粒制剂(American Pharmaceutical Partners,Schaumberg,Ill.)和TAXOTERE®(多西他赛,多西紫杉醇;Sanofi-Aventis);苯丁酸氮芥(chloranmbucil);GEMZAR®(吉西他滨);6-硫鸟嘌呤;巯基嘌呤;甲氨蝶呤;铂类似物,诸如顺铂和卡铂;长春碱;依托泊苷(VP-16);异环磷酰胺;米托蒽醌;长春新碱;NAVELBINE®(长春瑞滨);米托蒽醌;替尼泊苷;依达曲沙;道诺霉素;氨基蝶呤;卡培他滨(XELODA®);伊班膦酸盐;CPT-11;拓扑异构酶抑制剂RFS2000;二氟甲基鸟氨酸(DMFO);类视色素,诸如视黄酸;以及以上任一项的药学上可接受的盐、酸和衍生物。

[0686] 化疗剂还包括(i)抗激素剂,其作用于调控或抑制激素对肿瘤的作用,诸如抗-雌激素和选择性雌激素受体调节剂(SERM),包括例如他莫昔芬(包括NOLVADEX®;枸橼酸他莫昔芬)、雷洛昔芬、屈洛昔芬、碘氧芬(iodoxyfene)、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬、酮咯芬(keoxifene)、LY117018、奥那司酮和FARESTON®(枸橼酸托瑞米芬);(ii)抑制芳香酶的芳香酶抑制剂,其调控肾上腺中的雌激素产生,例如,4(5)-咪唑、氨鲁米特、MEGASE®(醋酸甲地孕酮)、AROMASIN®(依西美坦;Pfizer)、福美斯坦(formestanie)、法屈唑(fadrozole)、RIVISOR®(伏氯唑(vorozole))、FEMARA®(来曲唑)和ARIMIDEX®(阿那曲唑;AstraZeneca);(iii)抗-雄激素,诸如氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、亮丙瑞林和戈舍瑞林;布舍瑞林、曲特瑞林(tripterelin)、醋酸甲羟孕酮(medroxyprogesterone acetate)、己烯雌酚、普力马林(premarin)、氟甲睾酮、全反式视黄素、芬维A胺以及曲沙他滨(1,3-二噁茂烷核苷胞嘧啶类似物);(iv)蛋白激酶抑制剂;(v)脂质激酶抑制剂;(vi)反义寡核苷酸,特别是抑制在涉及异常细胞增殖的信号传导途径中基因的表达的那些,例如PKC-α、Ralf和H-Ras;(vii)核酶,诸如VEGF表达抑制剂(例如ANGIOZYME®)和HER2表达抑制剂;(viii)疫苗,诸如基因疗法疫苗,例如ALLOVECTIN®、LEUVECTIN®和VAXID®;PROLEUKIN®,rIL-2;拓扑异构酶1抑制剂,诸如LURTOTECAN®;ABARELIX®;(ix)以上任一项的药学上可接受的盐、酸和衍生物。

[0687] 化疗剂还包括如上所述的抗体,包括阿仑单抗(Campath)、贝伐单抗(AVASTIN®,Genentech);西妥昔单抗(ERBITUX®,Imclone);帕尼单抗(VECTIBIX®,Amgen)、利妥昔单抗(RITUXAN®,Genentech/Biogen Idec)、帕妥珠单

抗(OMNITARG®,2C4,Genentech)、曲妥珠单抗(HERCEPTIN®,Genentech)、托西莫单抗(Bexxar,Corixia)和抗体缀合物吉妥珠单抗奥佐米星(MYLOTARG®,Wyeth)。与本发明的化合物组合作为剂的具有治疗潜力的另外的人源化单克隆抗体包括:阿泊珠单抗(apolizumab)、阿塞珠单抗(aselizumab)、阿利珠单抗(atlizumab)、巴匹珠单抗(bapineuzumab)、比伐珠单抗美登素(bivatuzumab mertansine)、美坎珠单抗美登素(cantuzumab mertansine)、西利珠单抗(cedelizumab)、赛妥珠单抗(certolizumab pegol)、西土珠单抗(cidfusituzumab)、西杜珠单抗(cidtuzumab)、达克珠单抗(daclizumab)、依库珠单抗(eculizumab)、依法珠单抗(efalizumab)、依帕珠单抗(epratuzumab)、厄利珠单抗(erlizumab)、泛维珠单抗(felvizumab)、芳妥珠单抗(fontolizumab)、吉妥珠单抗奥加米星(gemtuzumab ozogamicin)、伊珠单抗奥佐米星(inotuzumab ozogamicin)、伊匹木单抗、拉贝珠单抗(labetuzumab)、林妥珠单抗(lintuzumab)、马妥珠单抗(matuzumab)、美泊珠单抗(mepolizumab)、莫维珠单抗(motavizumab)、莫特珠单抗(motovizumab)、那他珠单抗(natalizumab)、尼妥珠单抗(nimotuzumab)、尼沃鲁单抗(nivolumab)、诺维珠(nolovizumab)、努维珠(numavizumab)、奥瑞珠单抗(ocrelizumab)、奥马珠单抗(omalizumab)、帕利珠单抗(palivizumab)、帕考珠单抗(pascolizumab)、佩斯珠单抗(pecfusituzumab)、佩土珠单抗(pectuzumab)、培克珠单抗(pexelizumab)、拉维珠单抗(ralivizumab)、雷珠单抗(ranibizumab)、瑞利珠单抗(reslivizumab)、来利珠单抗(reslizumab)、来维珠(resyvizumab)、罗维珠单抗(rovelizumab)、卢利珠单抗(ruplizumab)、西罗珠单抗(sibrotuzumab)、希普利珠单抗(siplizumab)、索土珠单抗(sontuzumab)、他珠单抗替塞坦(tacatuzumab tetraxetan)、他度珠单抗(tadocizumab)、他利珠单抗(talizumab)、替非珠单抗(tefibazumab)、托珠单抗(tocilizumab)、托利珠单抗(toralizumab)、西莫白介素单抗(tucotuzumab celmoleukin)、吐西珠单抗(tucusituzumab)、乌维珠单抗(umavizumab)、乌珠单抗(urtoxazumab)、优特克单抗(ustekinumab)、维西珠单抗(visilizumab)以及经遗传修饰以识别白介素-12p40蛋白的重组排他性人序列全长IgG.sub.1.λ.抗体的抗白介素-12(ABT-8744695,Wyeth Research and Abbott Laboratories)。

[0688] 化疗剂还包括“酪氨酸激酶抑制剂”,包括EGFR抑制剂;小分子HER2酪氨酸激酶抑制剂,诸如穆布托尼(Mubritonib)(TAK165,Takeda);CP-724.714,(Axon Medchem BV,ErbB2受体酪氨酸激酶的口服选择性抑制剂);双重HER抑制剂,诸如EKB-569(购自Wyeth),其优先结合EGFR但抑制HER2和EGFR过表达细胞两者;拉帕替尼(GSK572016;购自Glaxo-SmithKline),一种口服HER2和EGFR酪氨酸激酶抑制剂;PKI-166(购自Novartis);泛HER抑制剂,诸如卡奈替尼(CI-1033;Pharmacia);Raf-1抑制剂,诸如购自ISIS Pharmaceuticals的抑制Raf-1信号传导的反义剂ISIS-5132;非HER靶向TK抑制剂,诸如甲磺酸伊马替尼(GLEEVEC®,购自Glaxo SmithKline);多靶向酪氨酸激酶抑制剂,诸如舒尼替尼(SUTENT®,购自Pfizer);VEGF受体酪氨酸激酶抑制剂,诸如瓦他拉尼(PTK787/ZK222584,购自Novartis/Schering AG);MAPK细胞外调节激酶1抑制剂CI-1040(购自Pharmacia);喹唑啉,诸如PD 153035,4-(3-氯苯胺基)喹唑啉;吡啶并嘧啶;嘧啶并嘧啶;吡咯并嘧啶,诸如CGP 59326、CGP 60261和CGP 62706;吡唑并嘧啶,4-(苯基氨基)-7H-吡咯并

[2,3-d]嘧啶;姜黄素(二阿魏酰甲烷,4,5-双(4-氟苯胺基)邻苯二甲酰亚胺);含有硝基噻吩部分的酪氨酸磷酸化;反义分子(例如,那些与编码HER的核酸结合的分子);喹喔啉(美国专利号5,804,396);曲非司汀(tryphostins)(美国专利号5,804,396);阿非尼他(Affinitac)(ISIS 3521;Isis/Lilly);PKI166(Novartis);司马沙尼(semaxinib)(Pfizer);INC-1C11(Imclone)、雷帕霉素(西罗莫司,RAPAMUNE®);或如以下专利公开中的任一者中所述:美国专利号5,804,396;WO 1999/09016(American Cyanamid);WO 1998/43960(American Cyanamid);WO 1997/38983(Warner Lambert);WO 1999/06378(Warner Lambert);WO 1999/06396(Warner Lambert);WO 1996/30347(Pfizer,Inc);WO 1996/33978(Zeneca);WO 1996/3397(Zeneca)和WO 1996/33980(Zeneca)。酪氨酸激酶抑制剂还包括厄洛替尼(Tarceva®)、吉非替尼(Iressa®)、达沙替尼(Sprycel®)、尼洛替尼(Tasigna®)、克唑替尼(Xalkori®)、鲁索替尼(Jakafi®)、维罗非尼(Zelboraf®)、凡德他尼(Caprelsa®)、帕唑帕尼(Votrient®)、阿法替尼(afatinib)、阿利塞替尼(alisertib)、阿莫伐替尼(amuvatinib)、阿昔替尼(axitinib)、博舒替尼(bosutinib)、布里瓦尼(brivanib)、卡尼替尼(canertinib)、卡波替尼(cabozantinib)、西地尼布(cediranib)、克仑诺尼(crenolanib)、达布拉非尼(dabrafenib)、达可替尼(dacomitinib)、达尼替尼布(danusertib)、多维替尼(dovitinib)、福雷替尼(foretinib)、格尼替布(ganetespib)、依鲁替尼(ibrutinib)、伊尼帕尼(iniparib)、莱瓦替尼(lenvatinib)、利尼伐尼(linifanib)、里尼菲尼(linsitinib)、马赛替尼(masitinib)、莫罗替尼(momelotinib)、莫替沙尼(motesanib)、来那替尼(neratinib)、尼拉帕尼(niraparib)、沃洛佐米(oprozomib)、奥拉帕尼(olaparib)、皮克昔布(pictilisib)、普纳替尼(ponatinib)、奎扎替尼(quizartinib)、雷格拉非尼(regorafenib)、瑞戈替布(rigosertib)、鲁卡帕尼(rucaparib)、塞卡替尼(saracatinib)、萨瑞德吉(saridegib)、坦度替尼(tandutinib)、他索替尼(tasocitinib)、替拉替尼(telatinib)、替法替尼(tivantinib)、替沃扎尼(tivozanib)、托法替尼(tofacitinib)、特拉马替尼(trametinib)、维利帕尼(veliparib)、维莫德吉(vismodegib)、瓦拉色替(volasertib)、考比替尼(cobimetinib)(Cotellic®)等。

[0689] 化疗剂还包括地塞米松、干扰素、秋水仙碱、氯苯氨啶(metoprine)、环孢菌素、两性霉素、甲硝唑、阿仑单抗、阿利维A酸、别嘌醇、氨磷汀、三氧化二砷、天冬酰胺酶、BCG活疫苗、贝伐单抗、贝沙罗汀、克拉屈滨、里本灵(clofarabine)、达贝泊汀α(darbepoetin alfa)、地尼介白素(denileukin)、右雷佐生、依泊汀α(epoetin alfa)、厄洛替尼(elotinib)、非格司亭、醋酸组氨瑞林、替伊莫单抗(ibritumomab)、干扰素α-2a、干扰素α-2b、雷那度胺(lenalidomide)、左旋咪唑、美司钠(mesna)、甲氧沙林(methoxsalen)、诺龙(nandrolone)、奈拉滨(nelarabine)、诺非单抗(nofetumomab)、奥普瑞白介素(oprelvekin)、帕利夫明(palifermin)、帕米膦酸盐(pamidronate)、培加酶(pegademase)、培门冬酶(pegaspargase)、培非司亭(pegfilgrastim)、培美曲塞二钠(pemetrexed disodium)、普卡霉素(plicamycin)、卟吩姆钠(porfimer sodium)、喹纳克林(quinacrine)、拉布立酶(rasburicase)、沙格司亭(sargramostim)、替莫唑胺(temozolomide)、VM-26、6-TG、托瑞米芬(toremifene)、维甲酸(tretinoin)、ATRA、戊柔比星(valrubicin)、唑来膦酸盐(zoledronate)和唑来膦酸(zoledronic acid),以及它们药

学上可接受的盐。

[0690] 化疗剂还包括氢化可的松、醋酸氢化可的松、醋酸可的松、替可的松匹伐酯(tixocortol pivalate)、曲安奈德、曲安西龙醇(triamcinolone alcohol)、莫米松(mometasone)、安西奈德(amcinonide)、布地奈德(budesonide)、地奈德(desonide)、氟西奈德(fluocinonide)、丙酮化氟新龙(fluocinolone acetonide)、倍他米松、倍他米松磷酸钠、地塞米松、地塞米松磷酸钠、氟可龙、氢化可的松-17-丁酸盐、氢化可的松-17-戊酸盐、双丙酸阿氯米松(aclometasone dipropionate)、戊酸倍他米松(betamethasone valerate)、二丙酸倍他米松(betamethasone dipropionate)、泼尼卡酯、氯倍他松-17-丁酸盐、氯倍他松-17-丙酸盐、己酸氟可龙、特戊酸氟可龙(fluocortolone pivalate)和醋酸氟甲叉龙(fluprednidene acetate);免疫选择性抗炎肽(ImSAID),诸如苯丙氨酸-谷氨酰胺-甘氨酸(FEG)及其D-异构形式(feG)(IMULAN BioTherapeutics,LLC);抗风湿药物,诸如硫唑嘌呤、环孢素(环孢菌素A)、D-青霉胺、金盐、羟氯喹、来氟米特米诺环素、柳氮磺吡啶(sulfasalazine)、肿瘤坏死因子α(TNFα)阻断剂(诸如依那西普(Enbrel)、英夫利昔单抗(Remicade)、阿达木单抗(1-Iumira)、赛妥珠单抗(Cimzia)、戈利木单抗(Simponi))、白介素1(IL-1)阻断剂(诸如阿那白滞素(Kineret))、T细胞共刺激阻断剂(诸如阿巴西普(abatacept)(Orencia))、白介素6(IL-6)阻断剂诸如托珠单抗(ACTEMERA®);白介素13(IL-13)阻断剂,诸如拉贝珠单抗(lebrikizumab);干扰素α(IFN)阻断剂,诸如罗他珠单抗(Rontalizumab);β7整联蛋白阻断剂,诸如rhuMAbβ7;IgE途径阻断剂,诸如抗M1引发剂;分泌型同三聚体LTa3和膜结合型异三聚体LTa1/132阻断剂,诸如抗淋巴毒素α(LTa);混杂调查性剂,诸如硫铂、PS-341、丁酸苯酯、ET-18-OCH_3或法尼基转移酶抑制剂(L-739749、L-744832);多酚,诸如槲皮素、白藜芦醇、白皮杉醇、表没食子儿茶素没食子酸酯、茶黄素、黄烷醇、原花青素、白桦脂酸(betulinic acid)以及它们的衍生物;自噬抑制剂,诸如氯喹;δ-9-四氢大麻酚(屈大麻酚,MARINOL®);β-拉帕醌(lapachone);拉帕醇;秋水仙碱;白桦脂酸;乙酰喜树碱、东莨菪素和9-氨基喜树碱);鬼臼毒素;替加氟(UFTORAL®);贝沙罗汀(TARGRETIN®);双膦酸盐,诸如氯膦酸盐(例如BONEFOS®或OSTAC®)、依替膦酸盐(DIDROCAL®)、NE-58095、唑来膦酸/唑来膦酸盐(ZOMETA®)、阿仑膦酸盐(FOSAMAX®)、帕米膦酸盐(AREDIA®)、替鲁膦酸盐(SKELID®)或利塞膦酸盐(ACTONEL®);和表皮生长因子受体(EGF-R);疫苗,诸如THERATOPE®疫苗;哌立福辛(perifosine),COX-2抑制剂(例如塞来昔布或依托昔布),蛋白体抑制剂(例如PS341);CCI-779;替吡法尼(tipifarnib)(R11577);奥拉非尼(orafenib),ABT510;Bcl-2抑制剂,诸如奥利默森钠(GENASENSE)匹杉琼;法尼基转移酶抑制剂,诸如洛那法米(lonafamib)(SCH 6636,SARASAR™);以及以上任一项的药学上可接受的盐、酸或衍生物;以及上述中的两种或多种的组合,诸如CHOP,即环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松龙的组合疗法的缩写;和FOLFOX,即奥沙利铂(ELOXATIN™)组合5-FU和甲酰四氢叶酸治疗方案的缩写。

[0691] 化疗剂还包括聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制剂:奥拉帕尼(Lynparza®)、鲁卡必尼(rucaprib)(Rubraca®)、尼拉帕尼(Zejula®)、他唑帕尼(talzoparib)(Talzenna®)。

[0692] 式I'或本文所述的任何式的化合物与其他剂的有效组合可通过组合的临床前和临床测试来鉴定,并且将取决于许多因素,包括疾病类型和发展阶段、患者的总体健康、剂的毒性和副作用等。

[0693] 在一些实施方案中,如本文所公开的化合物可用于与本文所公开的任何激酶抑制剂的组合疗法中以用于治疗疾病诸如癌症。示例性激酶抑制剂包括伊马替尼、巴瑞替尼(baricitinib)、吉非替尼、厄洛替尼、索拉非尼、达沙替尼、舒尼替尼、拉帕替尼、尼罗替尼、吡非尼酮、帕唑帕尼、克唑替尼、维罗非尼、凡德他尼、鲁索替尼、阿昔替尼、博舒替尼、瑞戈非尼、托法替尼、卡博替尼、帕纳替尼、曲美替尼、达拉非尼、阿法替尼、依鲁替尼、色瑞替尼、艾代拉利司(idelalisib)、尼达尼布、帕博西尼、乐伐替尼、考比替尼、XL-147、XL-765、XL-499和XL-880。在一些实施方案中,如本文所述的化合物可与HSP90抑制剂(例如,XL888)、肝X受体(LXR)调节剂、类视色素相关的孤儿受体γ(RORγ)调节剂、CK1抑制剂、CK1-α抑制剂、Wnt途径抑制剂(例如SST-215)或盐皮质激素受体抑制剂(例如依沙西烯酮或XL-550)组合使用,以用于治疗本文所公开的疾病诸如癌症。

[0694] 在一些实施方案中,为了治疗癌症,如本文所公开的化合物可与PD-1的抑制剂或PD-L1的抑制剂组合使用,例如抗PD-1单克隆抗体或抗PD-L1单克隆抗体,例如纳武单抗(Opdivo)、帕博利珠单抗(Keytruda,MK-3475)、阿特珠单抗、奥伐单抗、AMP-224、AMP-514、PDR001、杜鲁伐单抗(durvalumab)、吡地利珠单抗(CT-011)、CK-301、BMS 936559和MPDL3280A;CTLA-4抑制剂,例如抗CTLA-4抗体,例如伊匹木单抗(Yervoy)和替西利姆单抗;和磷脂酰丝氨酸抑制剂,例如,巴维昔单抗(PGN401);细胞因子(IL-10、TGF-β等)的抗体;其他抗癌剂,诸如西米匹单抗(cemiplimab)。

[0695] 在一些实施方案中,如本文所述的化合物可与用于治疗癌症的疫苗接种方案组合使用。在一些实施方案中,如本文所述的化合物可与疫苗组合使用,以刺激对病原体、毒素和自身抗原的免疫响应。这种治疗方法可能特别有用的病原体的示例包括目前尚无有效疫苗的病原体、或常规疫苗不完全有效的病原体。这些包括但不限于HIV、肝炎(A、B和C)、流感、疱疹、贾第虫、疟疾、利什曼原虫、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌。

[0696] 在一些实施方案中,如本文公开的化合物可与PARP的抑制剂组合使用,例如奥拉帕尼(Lynparza®)、鲁卡必尼(Rubraca®)、尼拉帕尼(Zejula®)、他唑帕尼(Talzenna®)。

[0697] 可与载体材料组合以产生单一剂型的本文所公开的化合物或其盐和另外的一种或多种另外的治疗剂(在如上所述的包含另外的治疗剂的那些组合物中)两者的量将根据所治疗的宿主和特定的施用模式而变化。在某些实施方案中,配制本发明的组合物,使得可施用本发明的0.01-100mg/kg体重/天的剂量。

[0698] 该额外的治疗剂和本文所公开的化合物可协同作用。因此,此类组合物中额外治疗剂的量可少于仅使用该治疗剂的单一疗法中所需的量,或者在使用较低剂量的情况下,对于患者可存在较少的副作用。在某些实施方案中,在此类组合物中,可施用0.01-10,000μg/kg体重/天的剂量的额外治疗剂。

[0699] 标记的化合物和测定方法

[0700] 本发明的另一方面涉及本发明的标记化合物(放射性标记、荧光标记等),其不仅可用于成像技术,还可用于体外和体内测定,以用于定位和定量组织样品(包括人)中的TAM激酶,以及用于通过抑制标记化合物的结合来鉴定TAM激酶配体。因此,本发明包括含有此

类标记化合物的TAM激酶测定。

[0701] 本发明还包括同位素标记的本发明化合物。“同位素”或“放射性标记”化合物是其中一个或多个原子被具有与通常在自然界中(即天然存在的)发现的原子质量或质量数不同的原子质量或质量数的原子替代或取代的本发明化合物。可掺入本发明化合物中的合适放射性核素包括但不限于^{2}H(对于氘也写为D)、^{3}H(对于tritium也写为T)、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{18}F、^{35}S、^{36}Cl、^{82}Br、^{75}Br、^{76}Br、^{77}Br、^{123}I、^{124}I、^{125}I和^{131}I。掺入本发明放射性标记化合物中的放射性核素将取决于该放射性标记化合物的具体应用。例如,对于体外金属蛋白酶标记和竞争测定,掺入^{3}H、^{14}C、^{82}Br、^{125}I、^{131}I或^{35}S的化合物将通常是最有用的。对于无线电成像应用,^{11}C、^{18}F、^{125}I、^{123}I、^{124}I、^{131}I、^{75}Br、^{76}Br或^{77}Br将通常是最有用的。

[0702] 应理解,“放射性标记的”或“标记的化合物”是已经掺入至少一种放射性核素的化合物。在一些实施方案中,放射性核素选自^{3}H、^{14}C、^{125}I、^{35}S和^{82}Br。

[0703] 本发明还可包括将放射性同位素掺入本发明化合物的合成方法。将放射性同位素掺入有机化合物的合成方法是本领域众所周知的,并且本领域普通技术人员将容易地认识到适用于本发明化合物的方法。

[0704] 本发明的标记化合物可用于筛选测定中以鉴定/评估化合物。例如,新合成或鉴定的标记化合物(即,测试化合物)可通过跟踪标记监测其与TAM激酶接触时的浓度变化来评估其结合TAM的能力。例如,可评估测试化合物(标记的)降低已知与TAM激酶结合的另一种化合物(即,标准化合物)的结合的能力。因此,测试化合物与标准化合物竞争结合TAM激酶的能力与其结合亲和力直接相关。相反,在其他一些筛选测定中,标准化合物被标记,测试化合物未被标记。因此,监测标记的标准化合物的浓度以评估标准化合物与测试化合物之间的竞争,并由此确定测试化合物的相对结合亲和力。

[0705] 合成

[0706] 本发明的化合物可通过下述合成程序制备。用于制备这些化合物的原料和试剂可购自商业供应商诸如Sigma Aldrich Chemical Co.(Milwaukee,Wis.)或Bachem(Torrance,Calif.),或通过本领域技术人员已知的方法按照参考文献中所述的程序制备,所述参考文献诸如Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis,第1-17卷(John Wiley和Sons,1991);Rodd's Chemistry of Carbon Compounds,第1-5卷和增刊(Elsevier Science Publishers,1989);Organic Reactions,第1-40卷(John Wiley和Sons,1991);March's Advanced Organic Chemistry,(John Wiley和Sons,第4版);和Larock's Comprehensive Organic Transformations(VCH Publishers Inc.,1989)。这些方案仅是可合成本发明化合物的一些方法的示例,并且可对这些方案进行各种修改,并且将向参考本公开的本领域技术人员建议。如果需要,可使用常规技术分离和纯化反应的原料和中间体,所述常规技术包括但不限于过滤、蒸馏、结晶、色谱法等。可使用常规手段来表征此类物质,包括物理常数和光谱数据。

[0707] 除非有相反的说明,否则本文所述的反应在大气压下且在约-78℃至约150℃、更优选约0℃至约125℃的温度范围内、最优选约室温(或环境温度)(例如约20℃)下进行。除非另有说明(如在氢化的情况下),所有反应均在氮气气氛下进行。

[0708] 本文所公开和所要求保护的化合物在其结构中具有不对称碳原子或季铵化氮原子,并且可通过本文所述的合成制备为单一立体异构体、外消旋体、或对映异构体和非对映

异构体的混合物。该化合物也可作为几何异构体存在。所有这些单一立体异构体、外消旋体和几何异构体及它们的混合物均在本发明的范围内。

[0709] 本发明的一些化合物可作为互变异构体存在。例如,在存在酮或醛的情况下,分子可以烯醇形式存在;在存在酰胺的情况下,分子可作为亚胺酸存在;并且在存在烯胺的情况下,分子可作为亚胺存在。所有这些互变异构体都在本发明的范围内。

[0710] 用于从立体异构体的外消旋混合物或非外消旋混合物中制备和/或分开和分离单一立体异构体的方法是本领域众所周知的。例如,光学活性(R)-和(S)-异构体可使用手性合成子或手性试剂制备,或使用常规技术拆分。对映异构体(R-和S-异构体)可通过本领域普通技术人员已知的方法拆分,例如通过:形成可通过例如结晶分离的非对映异构体盐或复合物;通过形成可例如通过结晶分离的非对映异构体衍生物;一种对映异构体与对映异构体特异性试剂的选择性反应,例如酶促氧化或还原,随后分离修饰的和未修饰的对映异构体;或在手性环境中例如在手性载体(诸如具有键合的手性配体的二氧化硅)上或在手性溶剂的存在下进行气-液或液相色谱。应当理解,在通过上述分离程序中的一种将期望的对映异构体转化为另一种化学实体的情况下,可能需要进一步的步骤以释放期望的对映异构体形式。另选地,特定的对映异构体可通过使用光学活性试剂、底物、催化剂或溶剂的不对称合成来合成,或通过不对称转化将一种对映异构体转化为另一种。对于富含特定对映异构体的对映异构体混合物,主要组分对映异构体可通过重结晶进一步富集(伴随产率的损失)。

[0711] 此外,本发明的化合物可与药学上可接受的溶剂诸如水、乙醇等的非溶剂化以及溶剂化形式存在。通常,出于本发明的目的,溶剂化形式被认为等同于非溶剂化形式。

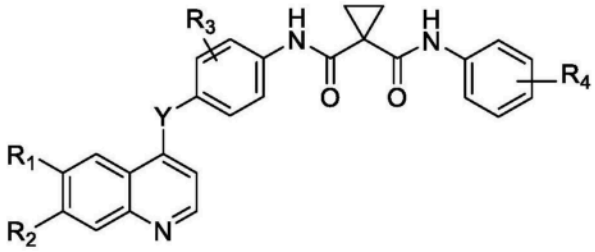
[0712] 本发明的方法可作为半连续或连续方法进行,更优选作为连续方法进行。

[0713] 除非另外指出,否则如上所述的本发明可在溶剂或两种或更多种溶剂的混合物的存在下进行。特别地,溶剂是水性溶剂或有机溶剂,诸如醚类溶剂(例如四氢呋喃、甲基四氢呋喃、二异丙基醚、叔丁基甲基醚或二丁醚)、脂族烃溶剂(例如己烷、庚烷或戊烷)、饱和脂环烃溶剂(例如环己烷或环戊烷)或芳族溶剂(例如甲苯、邻二甲苯、间二甲苯或对二甲苯或叔丁基苯)或它们的混合物。

[0714] 不具有本文明确公开的合成路线的原料和试剂通常可从商业来源获得或使用本领域技术人员熟知的方法容易地制备。

[0715] 方法

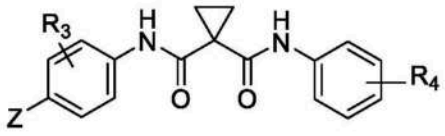
[0716] 一个方面提供了一种制备式I的化合物的方法:

[0717] 

I

[0718] 或其药学上可接受的盐,所述方法包括:

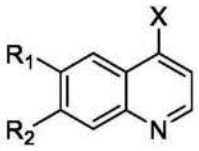
[0719] 使式II的化合物：

[0720] 

II

[0721] 其中Z选自NH_2、SH和OH；

[0722] 与式III的化合物反应：

[0723] 

III

[0724] 其中X为离去基团；

[0725] R_1选自-H、-CN、-CO-NR_5R_6、-CO_2R_7、任选取代的芳基、任选取代杂芳基、任选取代的(C_1-C_6)烷基、任选取代的(C_3-C_8)环烷基、任选取代的(C_3-C_6)杂环烷基、-$SO_2NR_8R_9$和-(SO_2)-(C_1-C_6)烷基；

[0726] 其中当R_1选自-CN、-CO-NR_5R_6、-CO_2R_7、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的(C_3-C_8)环烷基、任选取代的(C_3-C_6)杂环烷基、-$SO_2NR_8R_9$和-(SO_2)-(C_1-C_6)烷基时，R_2为-H、卤代基、-NR_5R_6或任选取代的(C_1-C_6)烷氧基；

[0727] 其中当R_1为-H、任选取代的(C_1-C_6)烷基或任选取代的(C_1-C_6)烷氧基时，R_2为-CO-NR_5R_6、或-CO_2R_7；

[0728] 或R_1和R_2与它们所连接的原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环烷基；

[0729] R_3选自-H、任选取代的(C_1-C_6)烷基、-CN和卤代基；

[0730] R_4为-H或卤代基；

[0731]  任选地被一个、两个、三个或四个独立地选自卤代基和(C_1-C_6)烷基的基团取代，其中“  ”指示连接点；

[0732] R_5和R_6各自独立地为-H、任选取代的(C_1-C_6)烷基、或任选取代的(C_1-C_6)烷氧基；

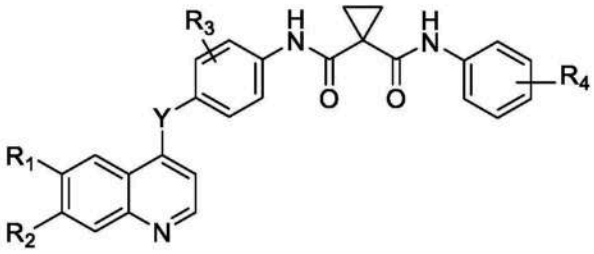
[0733] R_7为-H或任选取代的(C_1-C_6)烷基

[0734] R_8和R_9各自独立地为-H或任选取代的(C_1-C_6)烷基；或

[0735] R_8和R_9可连接以形成任选取代的杂环；并且

[0736] Y选自O、S、SO、SO_2、NH和N-((C_1-C_6)烷基)。

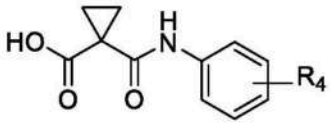
[0737] 另一方面是一种用于制备式I的化合物的方法：

[0738] 

I

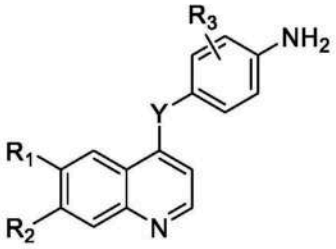
[0739] 或其药学上可接受的盐,所述方法包括:

[0740] 使式IV的化合物:

[0741] 

IV

[0742] 与式V的化合物反应:

[0743] 

V

[0744] R_1选自-H、-CN、-CO-NR_5R_6、-CO_2R_7、任选取代的芳基、任选取代杂芳基、任选取代的(C_1-C_6)烷基、任选取代的(C_3-C_8)环烷基、任选取代的(C_3-C_6)杂环烷基、-$SO_2NR_8R_9$和(SO_2)-(C_1-C_6)烷基;

[0745] 其中当R_1选自-CN、-CO-NR_5R_6、-CO_2R_7、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的(C_3-C_8)环烷基、任选取代的(C_3-C_6)杂环烷基、-$SO_2NR_8R_9$和-(SO_2)-(C_1-C_6)烷基时,R_2为-H、卤代基、-NR_5R_6或任选取代的(C_1-C_6)烷氧基;

[0746] 其中当R_1为-H、任选取代的(C_1-C_6)烷基或任选取代的(C_1-C_6)烷氧基时,R_2为-CO-NR_5R_6、任选取代的杂芳基或-CO_2R_7;

[0747] 或R_1和R_2与它们所连接的原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环烷基;

[0748] R_3选自-H、任选取代的(C_1-C_6)烷基、-CN和卤代基;

[0749] R_4为-H或卤代基;

[0750]  任选地被一个、两个、三个或四个独立地选自卤代基和C_1-C_6烷基的基团取代,其中"  "指示连接点;

[0751] R_5和R_6各自独立地为-H、任选取代的(C_1-C_6)烷基、或任选取代的(C_1-C_6)烷氧基；

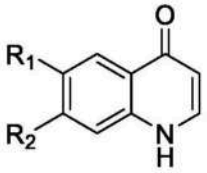
[0752] R_7为-H或任选取代的(C_1-C_6)烷基；

[0753] R_8和R_9各自独立地为-H或任选取代的(C_1-C_6)烷基；或

[0754] R_8和R_9可连接以形成任选取代的杂环；并且

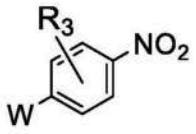
[0755] Y选自O、S、SO、SO_2、NH和N-$(C_1-C_6$烷基)。

[0756] 在一个实施方案中，式V的化合物通过包括以下步骤的方法制备：使式VI的化合物：

[0757] 

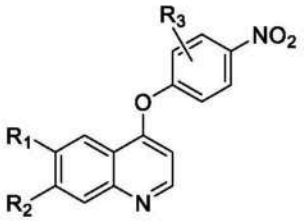
VI

[0758] 与式VII的化合物反应：

[0759] 

VII

[0760] 以形成式VIII的化合物：

[0761] 

VIII

[0762] 并且还原式VIII的化合物以提供式V的化合物

[0763] 其中：

[0764] R_1选自-H、-CN、-CO-NR_5R_6、-CO_2R_7、任选取代的芳基、任选取代杂芳基、任选取代的(C_1-C_6)烷基、任选取代的(C_3-C_8)环烷基、任选取代的(C_3-C_6)杂环烷基、-$SO_2NR_8R_9$和-(SO_2)-(C_1-C_6)烷基；

[0765] 其中当R_1选自-CN、-CO-NR_5R_6、-CO_2R_7、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的(C_3-C_8)环烷基、任选取代的(C_3-C_6)杂环烷基、-$SO_2NR_8R_9$和-(SO_2)-(C_1-C_6)烷基时，R_2为-H、卤代基、-NR_5R_6或任选取代的(C_1-C_6)烷氧基；

[0766] 其中当R_1为-H、任选取代的(C_1-C_6)烷基或任选取代的(C_1-C_6)烷氧基时，R_2为-CO-NR_5R_6、或-CO_2R_7；

[0767] 或R_1和R_2与它们所连接的原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环烷

基;

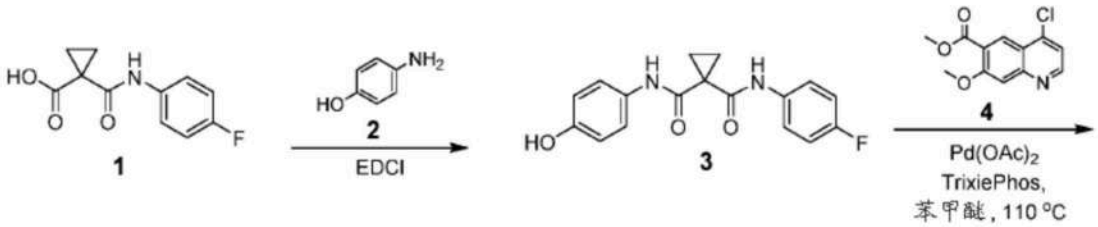
[0768] R_3选自-H、任选取代的(C_1-C_6)烷基、-CN和卤代基;并且

[0769] W为卤代基。

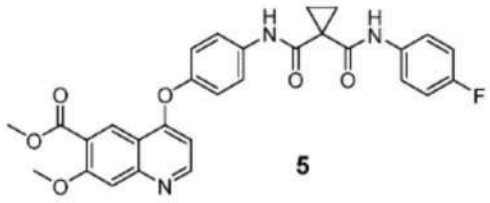
[0770] 提供以下实施例用于进一步说明的目的,并不旨在限制所要求保护的本发明的范围。

[0771] 实施例

[0772] 实施例1:4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷-羰基]氨基]苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-羧酸甲酯(5)



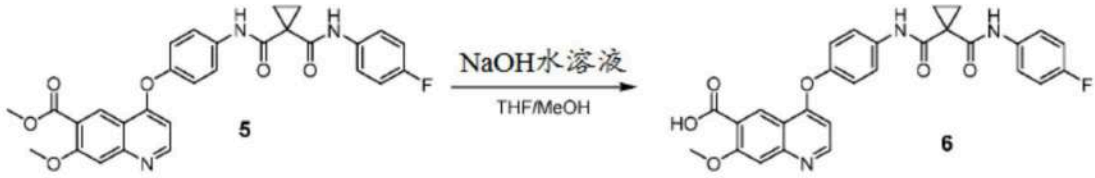
[0773]



[0774] N-(4-氟苯基)-N-(4-羟基苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(3):向化合物1(10g,44.80mmol,1当量)和化合物2(5.87g,53.8mmol,1.2当量)的二甲基乙酰胺(DMA)(60mL)溶液中加入3-(乙基亚氨基亚甲基氨基)-N,N-二甲基-丙-1-胺盐酸盐(EDCI)(10.31g,53.8mmol,1.2当量)。将混合物在20℃下剧烈搅拌直至反应完成。将混合物倒入饱和$NaHCO_3$水溶液(aq)(400mL)中,并用EtOAc(4x 100mL)萃取。将合并的有机相用饱和NaCl水溶液(100mL)洗涤,用无水(anhyd)Na_2SO_4干燥,并浓缩。得到化合物3(21g,粗)(50%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.16(br s,1H),9.72(br s,1H),7.61(dd,2H),7.34(d,2H),7.13(t,2H)6.68(d,2H),1.42(s,4H);MS(EI)为$C_{17}H_{15}FN_2O_3$,实测值314.9(MH+)。

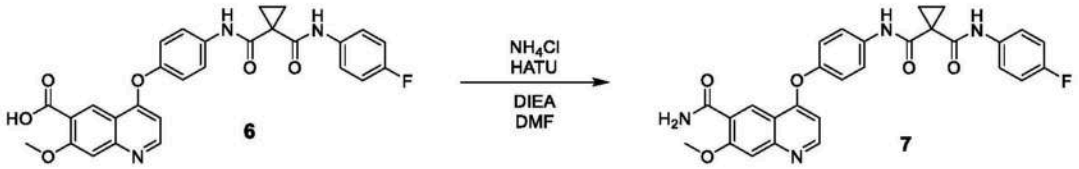
[0775] 4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷-羰基]氨基]苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-羧酸甲酯(5):将化合物3(5.99g,9.5mmol,1.2当量)、化合物4(2g,8.0mmol,1.0当量)、Pd(OAc)$_2$(89mg,397.4μmol,0.05当量)、外消旋-2-(二叔丁基膦基)-1,1'-联萘基(TrixiePhos,316.71mg,794.7μmol,0.1当量)和K_3PO_4(2.53g,11.9mmol,1.5当量)于苯甲醚(50mL)中的混合物在氮气气氛下于110℃搅拌2小时(h)。将混合物过滤,并将滤液浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(1:1石油醚:EtOAc至20:1EtOAc:MeOH)纯化。得到化合物5(2.6g,61.8%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.38(s,1H),8.80(s,1H),8.63(d,2H),7.64(d,2H),7.54-7.41(m,3H),7.18(d,2H),7.09-7.01(m,2H),6.43(d,1H),4.05(s,3H),3.97(s,3H),1.78-1.72(m,2H),1.69-1.63(m,2H);MS(EI)为$C_{29}H_{24}FN_3O_6$,实测值530.0(MH+)。

[0776] 实施例2:4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷-羰基]氨基]苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-羧酸(6)

[0777] 

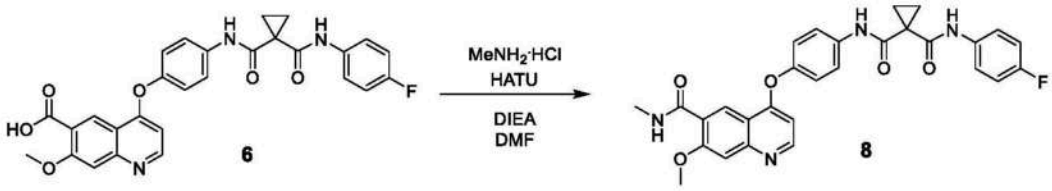
[0778] 4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷-羰基]氨基]苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-羧酸(6):向化合物5(1.8g,3.4mmol,1当量)的四氢呋喃(THF)(15mL)和MeOH(15mL)溶液中加入2M NaOH水溶液(7mL,4.1当量)。将混合物在6℃-13℃下搅拌4小时。用1M HCl水溶液将混合物的pH调节至约8,并浓缩以去除溶剂。加入水(50mL),并用1M HCl水溶液将混合物的pH调节至约6。将所得沉淀物过滤,用水(2x 10mL)洗涤,并真空干燥。得到化合物6(1.7g,97.0%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.22(s,1H),10.08(s,1H),8.65(d,1H),8.48(s,1H),7.77(d,2H),7.64(dd,2H)7.47(s,1H),7.25(d,2H),7.15(t,2H),6.45(d,1H),3.96(s,3H),1.47(s,4H);MS(EI)为$C_{28}H_{22}FN_3O_6$,实测值516.1(MH+)。

[0779] 实施例3:1-N-[4-(6-氨基甲酰基-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(7)

[0780] 

[0781] 1-N-[4-(6-氨基甲酰基-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(7):将化合物6(350mg,679.0μmol,1当量)、3-氧化六氟磷酸1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓(HATU)(388mg,1.0mmol,1.5当量)和二异丙基乙胺(DIEA或DIPEA)(352mg,2.7mmol,474uL,4.0当量)的二甲基甲酰胺(DMF)(10mL)溶液在6℃-10℃下搅拌1h,之后加入NH_4Cl(73mg,1.4mmol,2.0当量),并将混合物在6℃-10℃下再搅拌17h。将混合物过滤,并将所得滤液浓缩并通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge150mm*25mm*5μm,梯度:32%-62%乙腈的10mM NH_4HCO_3水溶液,流速:25mL/min)纯化。得到化合物7(90.1mg,25.8%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.20(s,1H),10.06(s,1H),8.68(s,1H),8.66(d,1H)7.86(br s,1H),7.81-7.72(m,3H),7.68-7.61(m,2H),7.51(s,1H),7.26(d,2H),7.19-7.11(m,2H),6.46(d,1H),4.03(s,3H),1.47(s,4H);MS(EI)为$C_{28}H_{23}FN_4O_5$,实测值515.1(MH+)。

[0782] 实施例4:1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(8)

[0783] 

[0784] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(8):将化合物6(300mg,582.0μmol,1当量)、HATU(332mg,873.2μmol,1.5当量)和DIEA(301mg,2.3mmol,406μL,4当量)的DMF(10mL)溶液在6℃-10℃下搅拌1小时。加入甲胺盐酸盐(79mg,1.2mmol,2.0当量),并将混合物在6℃-10℃下搅拌17小时。将

混合物过滤,并将所得滤液通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge 150mm*25mm*5μm,梯度:33%-63%乙腈的10mM NH_4HCO_3水溶液,流速:25mL/min)纯化。得到化合物8(105.4mg,34.3%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.20(s,1H),10.06(s,1H),8.65(d,1H),8.61(s,1H),8.42-8.33(m,1H),7.77(d,2H),7.68-7.61(m,2H),7.51(s,1H),7.25(d,2H),7.19-7.11(m,2H),6.46(d,1H),4.02(s,3H),2.84(d,3H)1.47(s,4H);MS(EI)为$C_{29}H_{25}FN_4O_5$,实测值529.1(MH+)。

[0785] 按照与实施例4中化合物8类似的方法制备以下化合物:

[0786] 1-N-[4-[6-(乙基氨基甲酰基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(9):^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.20(s,1H),10.06(s,1H),8.65(d,1H),8.56(s,1H),8.40(br t,1H),7.78(br d,2H),7.64(dd,2H),7.51(s,1H),7.25(d,2H),7.15(t,2H),6.46(d,1H),4.02(s,3H),3.37-3.29(m,2H),1.48(s,4H),1.15(t,3H).;MS(EI)为$C_{30}H_{27}FN_4O_5$,实测值543.2(MH+)。

[0787] 1-N-[4-[6-[2-(二甲基氨基)乙基氨基甲酰基]-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(10):^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.38(s,1H),9.23(s,1H),9.16(s,1H),8.61(d,1H),8.50(s,1H),7.68(d,2H),7.49-7.46(m,3H),7.12(d,2H),7.03(t,2H),6.43(d,1H),4.11(s,3H),3.66(q,2H),2.68(t,2H),2.41(s,6H),1.70(s,4H);MS(EI)为$C_{32}H_{32}FN_5O_5$,实测值586.2(MH+)。

[0788] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(2-哌啶-1-基乙基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(11):^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.79(s,1H),9.63(s,1H),9.13(s,1H),8.68(s,1H),8.58(d,1H),7.74(d,2H),7.49-7.41(m,3H),7.06-6.96(m,4H),6.38(d,1H),4.13(s,3H),3.65(q,2H),2.60(t,2H),2.49(s,4H),1.70-1.65(m,8H),1.51(s,2H);MS(EI)为$C_{35}H_{36}FN_5O_5$,实测值626.3(MH+)。

[0789] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(2-吗啉-4-基乙基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(12):^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.26(s,1H),9.24(s,1H),8.95(s,1H),8.63(d,1H),8.46(s,1H),7.65(d,2H),7.52(s,1H),7.50-7.47(m,2H),7.16(d,2H),7.05(t,2H),6.46(d,1H),4.15(s,3H),3.79(t,4H),3.68-3.64(m,2H),2.65(t,2H),2.57(s,4H),1.70(d,4H);MS(EI)为$C_{34}H_{34}FN_5O_6$,实测值628.3(MH+)。

[0790] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(氧杂环丁烷-3-基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(13):^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.34(s,1H),9.22(s,1H),8.92(s,1H),8.64(d,1H),8.47(d,1H),7.65(d,2H),7.55(s,1H),7.50-7.46(m,2H),7.14(d,2H),7.05(t,2H),6.47(d,1H),5.36-5.27(m,1H),5.06(t,2H),4.68(t,2H),4.17(s,3H),1.71(s,4H);MS(EI)为$C_{31}H_{27}FN_4O_6$,实测值571.2(MH+)。

[0791] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-[(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酰基]喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(14):^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.60(s,2H),9.11(s,1H),8.58(d,1H),8.34(d,1H),7.67(d,2H),7.53-7.37(m,3H),7.06(d,2H),6.98(t,2H),6.40(d,1H),4.82-4.66(m,1H),4.12(s,3H),3.73(t,2H),3.10(t,2H),2.38(s,3H),1.74-1.60(m,4H);MS(EI)为$C_{32}H_{30}FN_5O_5$,实测值584.9(MH+)。

[0792] 1-N-[4-[6-(氮杂环丁烷-1-羰基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(15):^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.40(s,1H),9.22(br s,1H),

8.59(d,1H),8.32(s,1H),7.63(d,2H),7.49(td,9.2Hz,3H),7.13(d,2H),7.04(t,2H),6.43(d,1H),4.28(t,2H),4.08-3.98(m,5H),2.37-2.32(m,2H),1.77-1.64(m,4H);MS(EI)为$C_{31}H_{27}FN_4O_5$,实测值554.8(MH+)。

[0793] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-(3-羟基氮杂环丁烷-1-羰基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(16):^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.43(s,1H),9.18(s,1H),8.60(s,1H),8.31(s,1H),7.61(d,2H),7.50-7.46(m,3H),7.11(d,2H),7.06-7.00(m,2H),6.45(d,1H),4.75-4.70(m,1H),4.51-4.47(m,1H),4.19-4.13(m,1H),4.11-4.07(m,1H),4.01(s,3H),3.95-3.91(m,1H),1.75-1.73(m,2H),1.72-1.69(m,2H);MS(EI)为$C_{31}H_{27}FN_4O_6$,实测值571.0(MH+)。

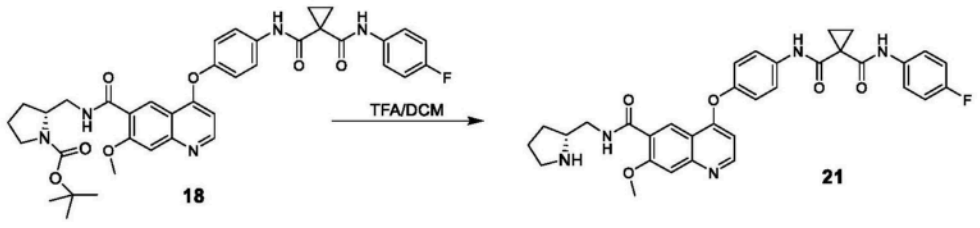
[0794] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(甲氧基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(17):^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.27(br s,1H),10.20(br s,1H),10.06(br s,1H),8.65(d,1H),8.44(s,1H),7.76(d,2H),7.63(d,2H),7.49(s,1H),7.25(d,2H),6.46(d,2H),6.93(d,1H),3.98(s,3H),3.74(s,3H),1.47(s,4H);MS(EI)为$C_{29}H_{25}FN_4O_6$,实测值545.1(MH+)。

[0795] (R)-2-((4-(4-(1-((4-氟苯基)氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酰氨基)苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-羧酰氨基)甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(18):MS(EI)为$C_{38}H_{40}FN_5O_7$,实测值698.3(MH+)。

[0796] (S)-2-((4-(4-(1-((4-氟苯基)氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酰氨基)苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-羧酰氨基)甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(19):MS(EI)为$C_{38}H_{40}FN_5O_7$,实测值698.3(MH+)。

[0797] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-(羟基氨基甲酰基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺盐酸盐(20):^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.08(s,1H),10.32(s,1H),10.04(s,1H),8.97-8.88(m,1H),8.54(s,1H),7.84(d,2H),7.72-7.58(m,3H),7.35(d,2H),7.15(t,,2H),6.86-6.75(m,1H),4.04(s,3H),1.48(d,4H);MS(EI)为$C_{28}H_{23}FN_4O_6$,实测值531.0(MH+)。

[0798] 实施例5:1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-[[(2R)-吡咯烷-2-基]甲基氨基甲酰基]喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(21)

[0799] 

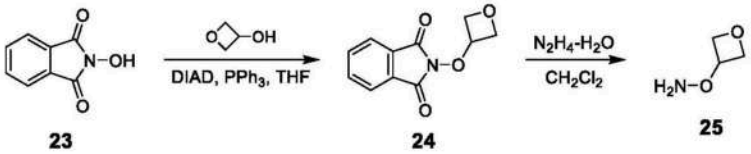
[0800] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-[[(2R)-吡咯烷-2-基]甲基氨基甲酰基]喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(21):在30℃下向化合物18(67mg,96.0μmol,1当量)于二氯甲烷(DCM)(3mL)中的混合物中一次性加入三氟乙酸(TFA;1mL)。将混合物在30℃下搅拌0.5h,然后将反应混合物真空浓缩。将所得的残余物通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge 150*25*5μm;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-乙腈(ACN];B%:50%)纯化,得到化合物21(24.4mg,42.5%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.52-9.35(m,2H),9.14(s,1H),8.59(d,1H),8.42(br t,1H),7.68(d,2H),7.51-7.44(m,3H),7.09(d,2H),7.06-6.97(m,

2H),6.42(d,1H),4.13(s,3H),3.69(td,1H),3.55-3.47(m,1H),3.45-3.37(m,1H),3.01(t,2H),2.01-1.79(m,8H),1.58-1.45(m,1H);MS(EI)为$C_{33}H_{32}FN_5O_5$,实测值598.3(MH+)。

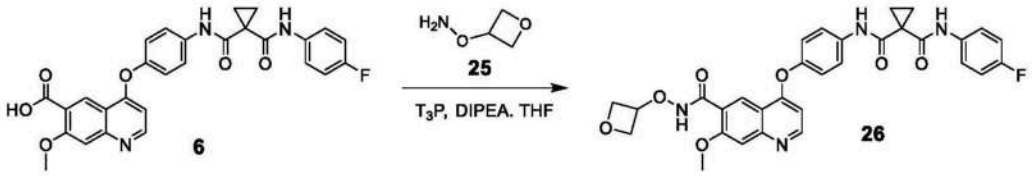
[0801] 按照与实施例5中用于将化合物18转化为化合物21的方法类似的方式由化合物19制备以下化合物:

[0802] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-[[(2S)-吡咯烷-2-基]甲基氨基甲酰基]喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(22):^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.47(s,2H),9.15(s,1H),8.60(d,1H),8.40(t,1H),7.7-7.67(m,2H),7.49-7.45(m,3H),7.10-7.04(m,2H),7.03-6.99(m,2H),6.41(d,1H),4.11(s,3H),3.71-3.65(m,1H),3.50-3.37(m,2H),3.02-2.96(m,2H),2.01-1.95(m,2H),1.84-1.75(m,2H),1.71-1.66(m,4H),1.55-1.48(m,1H);MS(EI)为$C_{33}H_{32}FN_5O_5$,实测值598.3(MH+)。

[0803] 实施例6:1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(氧杂环丁烷-3-基氧基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(26)



[0804]



[0805] 2-(氧杂环丁烷-3-基氧基)异吲哚啉-1,3-二酮(24):在0℃下向化合物23(1.32g,8.1mmol,1.2当量)和氧杂环丁烷-3-醇(500mg,6.8mmol,1当量)的THF(30mL)溶液中分批加入PPh_3(3.54g,13.5mmol,2当量)和偶氮二羧酸二异丙酯(DIAD)(2.81g,13.9mmol,2.7mL,2.1当量)。将所得混合物在20℃下搅拌15小时,得到棕色溶液。将混合物用硅胶浓缩,并通过快速硅胶色谱法(0%至约70% EtOAc于石油醚梯度中)纯化。使用相同的溶剂系统,通过快速硅胶色谱法对所得残余物进行第二次纯化,得到化合物24(300mg,10.14%产率,50%纯度)。MS(EI)为$C_{11}H_9NO_4$,实测值219.8(MH+)。

[0806] O-(氧杂环丁烷-3-基)羟胺(25):在0℃下向化合物24(280mg,1.3mmol,1当量)的DCM(5mL)溶液中加入NH_2NH_2-H_2O(95.92mg,1.9mmol,93.13uL,1.5当量),并将所得混合物搅拌1小时,得到白色悬浮液。将混合物过滤并用DCM(5mL)洗涤,并将滤液浓缩。粗化合物25(150mg)无需进一步纯化即用于下一步骤。

[0807] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(氧杂环丁烷-3-基氧基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(26):向化合物6(100mg,194.0μmol,1当量)和化合物25(20.74mg,232.8μmol,1.2当量)的THF(3mL)溶液中加入丙基膦酸酐(T_3P)(185.17mg,582.0μmol,173.06uL,3当量)和DIEA(75.22mg,582.0μmol,101.37μL,3当量),并将所得混合物在20℃下搅拌10小时。将混合物浓缩,并将所得残余物通过制备型HPLC(柱:YMC-Actus Triart C18150*30mm*5μm;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:25%-65%,10分钟)纯化,得到化合物26(5.3mg,4.66%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.66(s,1H),10.21(br s,1H),10.06(br s,1H),8.67(d,1H),8.42(s,1H),7.78(d,2H),

7.64-7.86(m,2H),7.51(s,1H),7.26(d,2H),7.13-7.18(m,2H),6.47(d,1H),5.07-5.09(m,1H),4.73-4.76(m,2H),4.63-4.66(m,2H),3.99(s,3H),1.48(s,4H);MS(EI)为$C_{31}H_{27}FN_4O_7$,实测值587.1(MH+)。

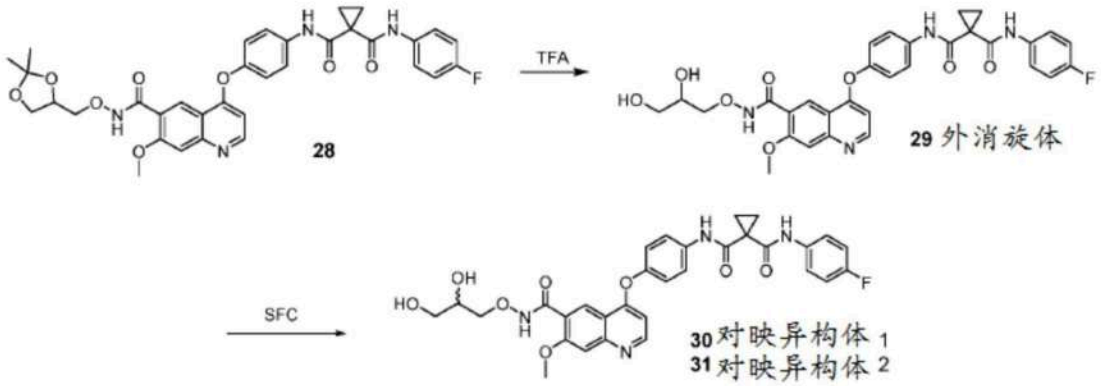
[0808] 按照与实施例6的最后一步中用于由化合物6形成化合物26的方法类似的方式由化合物6制备以下化合物:

[0809] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-(2-羟基乙氧基氨基甲酰基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(27):^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.47(s,1H),10.22(s,1H),10.07(s,1H),8.67(d,1H),8.46(s,1H),7.78(d,2H),7.61-7.67(m,2H),7.51(s,1H),7.26(d,2H),7.12-7.18(m,2H),6.47(d,1H),4.82(t,1H),4.00(s,3H),3.97(t,2H),3.65(q,2H),1.48(s,4H);MS(EI)为$C_{30}H_{27}FN_4O_7$,实测值575.1(MH+)。

[0810] N-(4-((6-(((2,2-二甲基-1,3-二噁茂烷-4-基)甲氧基)氨基甲酰基)-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(28)。MS(EI)为$C_{34}H_{33}FN_4O_8$,实测值645.0(MH+)。

[0811] 实施例7:1-N-[4-[6-(2,3-二羟基丙氧基氨基甲酰基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺,对映异构体1(30)和2(31)

[0812]



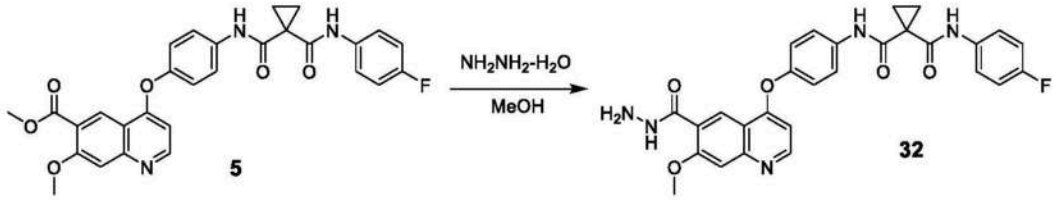
[0813] 1-N-[4-[6-(2,3-二羟基丙氧基氨基甲酰基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺,外消旋体(29):向化合物28(300mg,465.37μmol,1当量)的DCM(10mL)溶液中加入TFA(53.06mg,465.37μmol,34.46uL,1当量),并将所得混合物在20℃下搅拌10小时。加入总计0.35mL的另外两等份的TFA,并在20℃下继续搅拌总共另外5小时,得到棕色溶液。将反应混合物真空浓缩,并将所得残余物通过制备型HPLC(柱:Agela DuraShell150mm*25mm*5μm;流动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:11%-51%,10分钟)纯化,得到化合物29(85mg,30.21%)^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.54(br s,1H),10.22(br s,1H),10.07(br s,1H),8.67(d,1H),8.49(s,1H),7.77(d,2H),7.64-7.67(m,2H),7.52(s,1H),7.26(d,Hz,2H),7.14-7.16(m,2H),6.47(d,1H),5.00(br s,1H),4.67(br s,1H),3.99-4.02(m,4H),3.78-3.85(m,2H),3.39-3.42(m,2H),1.48(s,4H);MS(EI)为$C_{31}H_{29}FN_4O_8$,实测值605.4(MH+)。

[0814] 1-N-[4-[6-(2,3-二羟基丙氧基氨基甲酰基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺,对映异构体1(30)和2(31)。

[0815] 使用SFC(柱:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm*30mm,10um);流动相:[0.1%NH3H2O IPA];B%:45%-45%,分钟)分离外消旋化合物29的各个对映异构体(85mg,140.59μmol,1当量),得到化合物30(53.0mg,62.35%)和化合物31(21.3mg,25.06%产率)。化合物30:^{1}H

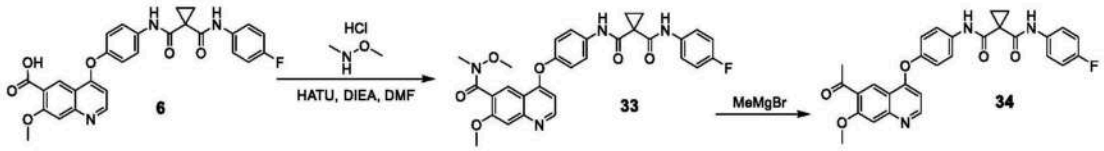
NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.54(br s,1H),10.22(br s,1H),10.07(br s,1H),8.67(d,1H),8.49(s,1H),7.77(d,2H),7.64-7.67(m,2H),7.52(s,1H),7.26(d,2H),7.14-7.16(m,2H),6.47(d,1H),5.00(d,1H),4.67(t,1H),3.99-4.03(m,4H),3.78-3.93(m,2H),3.39-3.47(m,2H),1.48(s,4H);MS(EI)为$C_{31}H_{29}FN_4O_8$,实测值605.3(MH+)。化合物31:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.54(br s,1H),10.23(br s,1H),10.08(br s,1H),8.67(d,1H),8.49(s,1H),7.79(d,2H),7.64-7.67(m,2H),7.51(s,1H),7.26(d,2H),7.14-7.18(m,2H),6.47(d,1H),5.03(br s,1H),4.69(br s,1H),4.00-4.04(m,4H),3.76-3.86(m,2H),3.52-3.56(m,2H),1.48(s,4H);MS(EI)为$C_{31}H_{29}FN_4O_8$,实测值605.0(MH+)。

[0816] 实施例8:1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-(肼基羰)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(32)

[0817] 

[0818] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-(肼基羰)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(32):向化合物5(100mg,188.85μmol,1当量)的MeOH(5mL)溶液中加入NH_2NH_2-H_2O(28.36mg,566.56μmol,27.54uL,3当量)。将所得混合物在50℃下搅拌2h,然后真空浓缩。将残余物用MeOH(3mL)研磨,并将所得残余物过滤,得到化合物32(56.6mg,53.77%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.21(s,1H),10.06(s,1H),9.51(br s,1H),8.66(d,1H),8.53(s,1H),7.78(d,2H),7.69-7.60(m,2H),7.51(s,1H),7.26(d,2H),7.16(t,2H),6.48(d,1H),4.62(br d,2H),4.01(s,3H),1.48(s,4H);MS(EI)为$C_{28}H_{24}FN_5O_5$,实测值530.2(MH+)。

[0819] 实施例9:1-N-[4-(6-乙酰基-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(34)

[0820] 

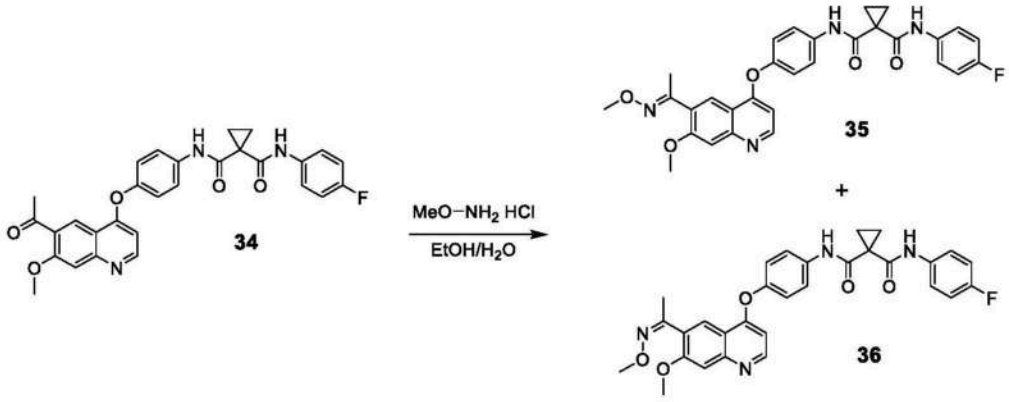
[0821] N-(4-氟苯基)-N-(4-((7-甲氧基-6-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)喹啉-4-基)氧基)苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(33):向化合物6(300mg,581.97μmol,1当量)和N,O-二甲基羟胺盐酸盐(170.30mg,1.75mmol,3当量)的DMF(3mL)溶液中加入HATU(442.57mg,1.16mmol,2当量)和DIEA(225.65mg,1.75mmol,304.11uL,3当量)。将所得混合物在20℃下搅拌3小时,得到棕色溶液。将混合物用EtOAc(60mL)稀释,并用水(2x 20mL)和饱和NaCl水溶液(20mL)洗涤。将有机相真空浓缩,并将所得残余物通过快速硅胶色谱法(ISCO®;5g SepaFlash®二氧化硅快速柱,洗脱剂为0%至约20% MeOH/DCM梯度,流速为10mL/min)纯化,得到化合物33(300mg,89.52%产率。MS(EI)为$C_{30}H_{27}FN_4O_6$,实测值559.2(MH+)。

[0822] 1-N-[4-(6-乙酰基-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(34):在氮气气氛下于0℃向化合物33(280mg,501.29μmol,1当量)的THF(5mL)

溶液中加入MeMgBr(3M,1.67mL,10当量)。将所得混合物在20℃下搅拌15小时,得到棕色悬浮液。将反应混合物用饱和NH_4Cl水溶液(20mL)猝灭,用EtOAc(3x15mL)萃取,并浓缩。将所得残余物通过快速硅胶色谱法(ISCO®;4g SepaFlash®二氧化硅快速柱,洗脱剂为0%至4% MeOH/DCM梯度,流速为10mL/min)纯化。将所得粗产物进一步纯化(ISCO®;4g SepaFlash®二氧化硅快速柱,洗脱剂为0%至约60% EtOAc/石油醚梯度@10mL/min),得到化合物34(190mg,产率73.81%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.40(br s,1H),8.90(br s,1H),8.68(s,1H),7.51(d,1H),7.63-7.66(m,2H),7.45-7.50(m,3H),7.14-7.16(m,2H),7.02-7.07(m,2H),6.43(d,1H),4.05(s,3H),2.71(s,3H),1.16-1.72(m,4H);MS(EI)为$C_{29}H_{24}FN_3O_5$,实测值536.1$(MH+Na)^+$。

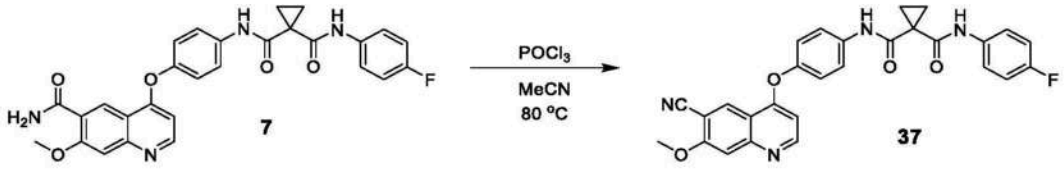
[0823] 实施例10:1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-[(E)-N-甲氧基-C-甲基碳亚氨酰基]喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(35)和1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-[(Z)-N-甲氧基-C-甲基碳亚氨酰基]喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(36)

[0824]



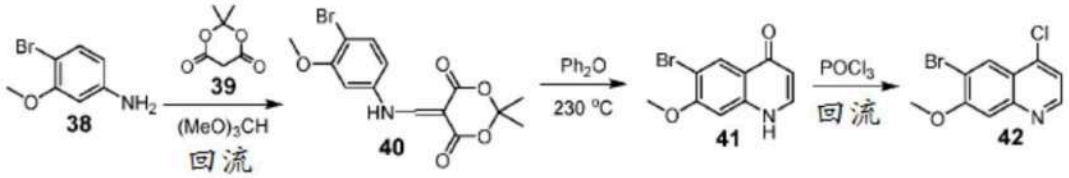
[0825] 向化合物34(140mg,272.63μmol,1当量)的水(2.5mL)和EtOH(2.5mL)溶液中加入甲氧胺盐酸盐(45.54mg,545.26μmol,41.40uL,2当量),并将所得混合物在50℃下搅拌2h,得到棕色溶液。将反应混合物用EtOAc(50mL)稀释,用水(2x 20mL)洗涤,并浓缩。将所得残余物通过快速硅胶色谱法(ISCO®;4g SepaFlash®二氧化硅快速柱,洗脱剂为0%至约80% EtOAc/石油醚梯度,流速为10mL/min)纯化两次。回收Z和E异构体混合物形式的化合物35和36(110mg,69.7%产率)(MS(EI)为$C_{30}H_{27}FN_4O_5$,实测值542.9(MH+)。将Z和E异构体通过制备型HPLC(柱:Agela DuraShell 150mm*25mm*5μm;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:47%-87%,10分钟)分离,得到化合物35(54.7mg,52.10%产率)和化合物36(6.4mg,6.10%产率)。化合物35:^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.21(br s,1H),10.07(br s,1H),8.63(d,1H),8.09(s,1H),7.77(d,2H),7.65-7.68(m,2H),7.49(s,1H),7.77(d,2H),7.16(t,2H),6.44(d,1H),3.99(s,3H),3.91(s,3H),2.16(s,3H),1.48(s,4H)。化合物36:^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.21(br s,1H),10.07(br s,1H),8.61(d,1H),7.97(s,1H),7.77(d,2H),7.63-7.66(m,2H),7.47(s,1H),7.25(d,2H),7.16(t,2H),6.43(d,1H),3.95(s,3H),3.70(s,3H),2.15(s,3H),1.48(s,4H)。

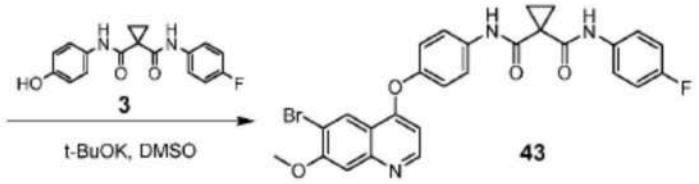
[0826] 实施例11:1-N-[4-(6-氰基-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(37)

[0827] 

[0828] 1-N-[4-(6-氰基-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(37):向化合物7(200mg,379.12μmol,1当量)的MeCN(10mL)溶液中加入$POCl_3$(7.78g,50.74mmol,4.72mL,134当量)。将混合物在80℃下搅拌3小时。将反应混合物过滤,并将滤液浓缩并真空干燥。将残余物用水(5mL)稀释,用Na_2CO_3水溶液将pH调节至8-9,并将残余物用DCM(3x 20mL)萃取。将合并的有机层浓缩,然后真空干燥。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到化合物37(80.3mg,42.37%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.23(br s,1H),10.05(br s,1H),8.79-8.72(m,2H),7.79(br d,2H),7.68-7.58(m,3H),7.27(d,2H),7.15(t,2H),6.52(d,1H),4.07(s,3H),1.48(s,4H);MS(EI)为$C_{28}H_{21}FN_4O_4$,实测值497.1(MH+)。

[0829] 实施例12:N-(4-((6-溴-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(43)



[0830] 

[0831] 5-(((4-溴-3-甲氧基苯基)氨基)亚甲基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(40):将化合物39(4.10g,28.46mmol,1.15当量)的三甲氧基甲烷(25mL,228.04mmol,9.22当量)溶液在105℃下加热回流1h。然后加入化合物38(5g,24.75mmol,1当量),并在105℃下继续回流另外1h。将所得悬浮液过滤,用MeOH洗涤,并真空干燥,得到化合物40(7.7g,87.4%产率),其无需进一步纯化即用于下一步骤。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ11.24-11.20(d,1H),8.62-9.59(d,1H),7.57-7.54(d,1H),6.77-6.74(m,2H),3.94(s,3H),1.76(s,3H),1.74(s,3H)。

[0832] 6-溴-7-甲氧基喹啉-4(1H)-酮(41):在230℃下向Ph_2O(35mL)中加入化合物40(7.7g,21.62mmol,1当量),并将混合物搅拌1小时。冷却至室温后,将反应混合物倒入己烷(20mL)中,并将所得沉淀物过滤并用己烷洗涤。将所得残余物真空干燥,得到化合物41(6.2g,75.8%产率,67.2%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.78(s,1H),8.18(s,1H),7.88-7.86(d,1H),7.05(s,1H),6.03-6.01(d,1H),3.92(s,3H);MS(EI)为$C_{10}H_8BrNO_2$,实测值254.2(MH+)。

[0833] 6-溴-4-氯-7-甲氧基喹啉(42):将化合物41(6.2g,16.40mmol,1当量)的$POCl_3$溶液(15mL,161.41mmol,9.84当量)在110℃下搅拌1h。冷却后,在搅拌下将反应混合物小心地

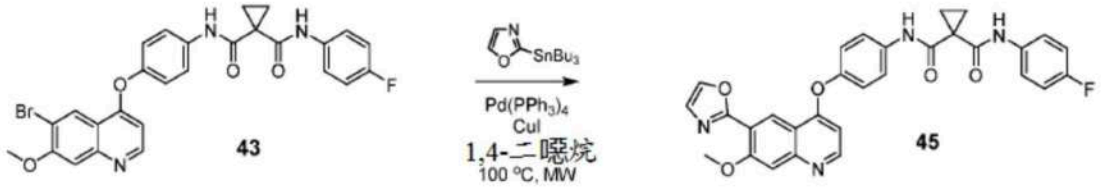
倒入饱和Na_2CO_3水溶液和冰的混合物中。将所得悬浮液过滤，用水洗涤，并真空干燥，得到化合物42(7.78g，57.4％纯度，99.9％产率)，其无需进一步纯化即用于后续步骤。MS(EI)为$C_{10}H_7BrClNO$，实测值272.2(MH+)。

[0834] N-(4-((6-溴-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(43)：将化合物42(5.72g，12.05mmol，1.26当量)、化合物3(3.00g，9.54mmol，1当量)和t-BuOK(3.21g，28.63mmol，3当量)于DMSO(30mL)中的混合物在150℃下搅拌2小时。加入饱和NH_4Cl水溶液(200mL)，并将混合物用EtOAc(3x 250mL)萃取。将合并的有机相用无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。将所得残余物通过快速硅胶色谱法(ISCO®;40g SepaFlash®二氧化硅快速柱，洗脱剂为0％至约100％ EtOAc/石油醚梯度，流速为40mL/min)纯化。将所得残余物用MeOH(50mL)研磨，并过滤，得到化合物43(3.0g，57.11％产率)。^1H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ9.33(s,1H)，8.66(br s,1H)，8.60(d,1H)，8.58(s,1H)，7.64(d,2H)，7.48(dd,2H)，7.45(s,1H)，7.18(d,2H)，7.07(t,2H)，6.45(d,1H)，4.07(s,3H)，1.78-1.72(m,2H)，1.71-1.65(m,2H)。

[0835] 以与实施例12的最后一步中化合物43类似的方式，用6-溴-4-氯喹啉代替化合物42合成以下化合物。

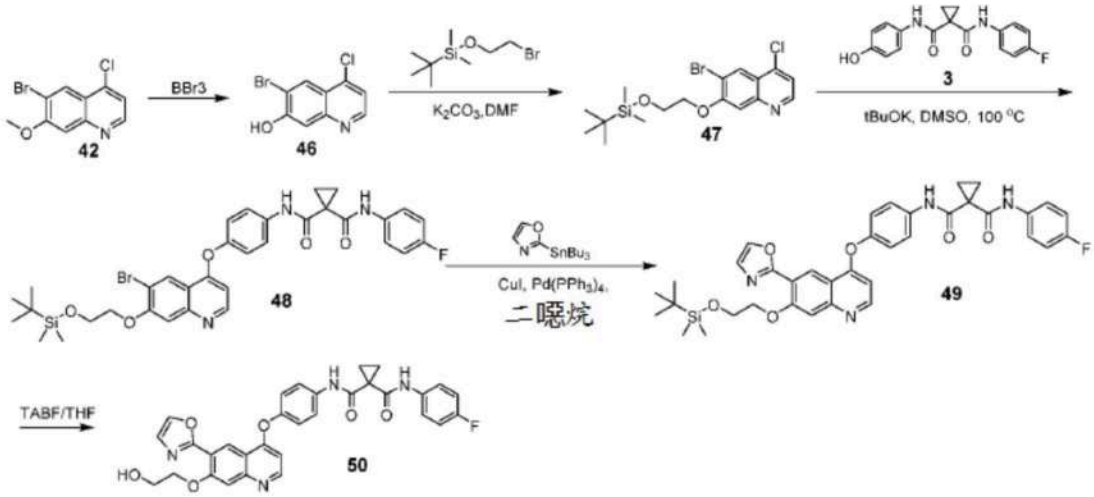
[0836] N-(4-((6-溴喹啉-4-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(44)。MS(EI)为$C_{26}H_{19}BrFN_3O_3$，实测值520.0(MH+)。

[0837] 实施例13：1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(1,3-噁唑-2-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(45)

[0838] 

[0839] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(1,3-噁唑-2-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(45)：将化合物43(200mg，363.39μmol，1当量)、三丁基(噁唑-2-基)锡烷(200.0mg，558.5μmol，1.5当量)、CuI(8mg，42.0μmol，0.12当量)和$Pd(PPh_3)_4$(48.0mg，41.5μmol，0.11当量)在密封管中于1,4-二噁烷(5mL)中混合，然后在微波辐射下于100℃加热30分钟。将反应混合物真空浓缩，并将所得残余物首先通过快速硅胶色谱法(0～100％EtOAc/石油醚)纯化，然后通过制备型HPLC纯化，得到化合物45(81.5mg，41.3％产率)。^1H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ9.36(s,1H)，8.98(s,1H)，8.75(br s,1H)，8.63(d,1H)，7.82(s,1H)，7.65(d,2H)，7.57(s,1H)，7.48(dd,2H)，7.36(s,1H)，7.19(d,2H)，7.06(t,2H)，6.46(d,1H)，4.13(s,3H)，1.77-1.74(m,2H)，1.73-1.69(m,2H)；MS(EI)为$C_{30}H_{23}FN_4O_5$，实测值539.1(MH+)。

[0840] 实施例14：1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-(2-羟基乙氧基)-6-(1,3-噁唑-2-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(50)

[0841] 

[0842] 6-溴-4-氯喹啉-7-醇(46):将化合物42(5g,18.35mmol,1当量)和BBr_3(13.00g,51.89mmol,5mL,2.83当量)于DCE(15mL)中的混合物在氮气气氛下于90℃搅拌2.5小时。将反应混合物冷却至室温,并在剧烈搅拌下倒入饱和$NaHCO_3$水溶液中。将所得残余物过滤,用水洗涤,溶解在甲基叔丁基醚中,并干燥。减压去除溶剂,得到化合物46(7g),其无需进一步纯化即用于随后的反应。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.03(d,1H),8.49(s,1H),7.93(d,1H),7.69(s,1H),6.08(s,1H);MS(EI)为$C_9H_5BrClNO$,实测值260.2(MH+)。

[0843] 6-溴-7-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基)-4-氯喹啉(47):向化合物46(1g,3.87mmol,1当量)和2-溴乙氧基-叔丁基-二甲基-硅烷(1.15g,4.8mmol,1.24当量)于DMF(10mL)中的混合物中加入K_2CO_3(1.05g,7.60mmol,1.96当量)和NaI(720mg,4.80mmol,1.24当量),并在搅拌下将混合物加热至80℃持续2小时。将反应混合物在水(20mL)和EtOAc(2x 20mL)之间分配。将合并的有机相用饱和NaCl水溶液(10mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,并浓缩。将所得残余物通过快速硅胶色谱法(ISCO®;12g SepaFlash®硅胶快速柱,洗脱剂为0%至约20% EtOAc/石油醚梯度,流速为30mL/min)纯化,得到化合物47(560mg,34.73%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.71(d,1H),8.45(s,1H),7.47(s,1H),7.37(d,1H),4.29-4.26(m,2H),4.13-4.11(m,2H),0.93-0.92(m,9H),0.16-0.14(m,6H);MS(EI)为$C_{17}H_{23}BrClNO_2Si$,实测值417.8(MH+)。

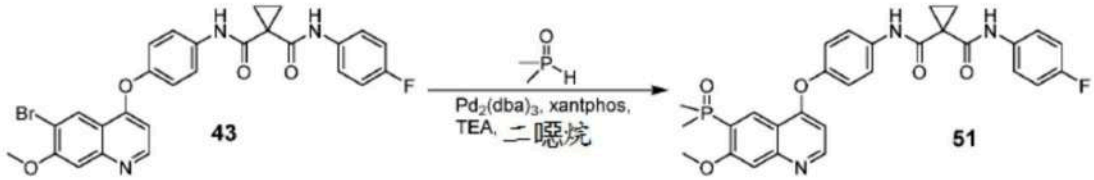
[0844] N-(4-((6-溴-7-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(48):以与实施例12中由化合物42制备化合物43类似的方式制备化合物48。回收化合物48(400mg,48%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.20(s,1H),10.01(s,1H),8.63(d,1H),8.47(s,1H),7.77(d,2H),7.65-7.62(m,2H),7.55(s,1H),7.25(d,2H),7.17-7.13(m,2H),6.46(d,1H),4.32-4.30(t,2H),4.05-4.03(t,2H),1.47(s,4H),0.88(s,9H),0.10(s,6H);MS(EI)为$C_{34}H_{37}BrFN_3O_5Si$,实测值696.1(MH+)。

[0845] N-(4-((7-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基)-6-(噁唑-2-基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(49):以与实施例13中由化合物43制备化合物45类似的方式制备化合物49。回收化合物49(400mg,粗品)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.20(s,1H),10.06(s,1H),8.74(s,1H),8.67(d,1H),8.25(s,1H),7.78(d,2H),7.62-7.59(m,3H),7.43(s,1H),7.28(d,2H),7.19-7.09(m,2H),6.48(d,1H),4.41-4.25(m,2H),4.04-4.02(m,2H),1.47(s,4H),0.83(s,9H),0.02(s,6H);MS(EI)为$C_{37}H_{39}FN_4O_6Si$,实测值

683.3(MH+)。

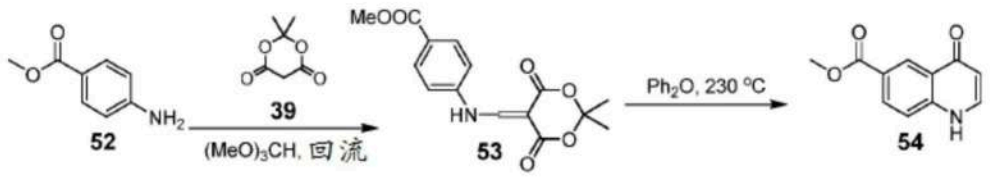
[0846] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-(2-羟基乙氧基)-6-(1,3-噁唑-2-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(50):向化合物49(350mg,512.6μmol,1当量)于THF(20mL)中的混合物中加入四丁基氟化铵(1M,1.40mL,2.73当量),并将所得反应混合物在0-20℃下搅拌0.5h,然后在剧烈搅拌下将其倒入饱和$NaHCO_3$水溶液中。将所得混合物在水(20mL)和EtOAc(2x 20mL)之间分配。将合并的有机相分离,用饱和NaCl水溶液(10mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,并浓缩。将所得残余物用MeOH重结晶,得到化合物50(174.3mg,58.6%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.20(s,1H),10.06(s,1H),8.77(s,1H),8.67(d,1H),8.30(s,1H),7.78(d,2H),7.66-7.63(m,3H),7.45(s,1H),7.28(d,2H),7.17-7.13(m,2H),6.47(d,1H),4.97-4.94(t,1H),4.32-4.30(t,2H),3.86-3.82(m,2H),1.47(s,4H);MS(EI)为$C_{31}H_{25}FN_4O_6$,实测值569.2(MH+)。

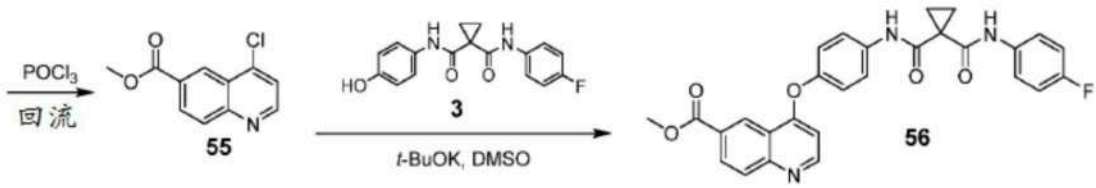
[0847] 实施例15:1-N-[4-(6-二甲基磷酰基-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(51)

[0848] 

[0849] 1-N-[4-(6-二甲基磷酰基-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(51):向化合物43(100mg,181.7μmol,1当量)的二噁烷(2mL)溶液中加入甲基膦酰基甲烷(21.27mg,272.5μmol,1.5当量)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫吨(Xantphos)(21.03mg,36.3μmol,0.2当量)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)($Pd_2(dba)_3$)(33.28mg,36.3μmol,0.2当量)和Et_3N(91.93mg,908.5μmol,126.5uL,5当量)。将所得混合物在氮气气氛下于110℃下搅拌1h。将混合物真空浓缩并用EtOH(5mL)研磨。将所得残余物过滤、干燥并通过制备型HPLC(YMC-Actus Triart C18 150*30mm*5μm;流动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:20%-60%,10分钟),得到化合物51(26.2mg,26.34%产率,100%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.24(s,1H),10.10(s,1H),8.76(d,1H),8.69(d,1H),7.80(d,2H),7.65(dd,2H),7.52(d,1H),7.28(d,2H),7.16(t,2H),6.48(d,1H),4.04(s,3H),1.75(s,3H),1.72(s,3H),1.48(s,4H);MS(EI)为$C_{29}H_{27}FN_3O_5P$,实测值548.1(MH+)。

[0850] 实施例16:4-(4-(1-((4-氟苯基)氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酰氨基)苯氧基)喹啉-6-羧酸甲酯(56)



[0851] 

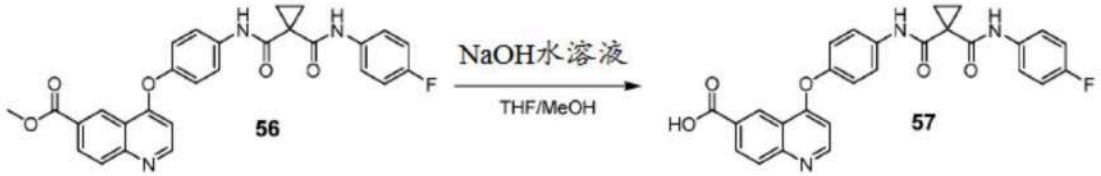
[0852] 4-(((2,2-二甲基-4,6-二氧代-1,3-二噁烷-5-亚基)甲基)氨基)苯甲酸甲酯(53):以与实施例12中由化合物38和39制备化合物40类似的方式,由化合物52和39合成化合物53。得到化合物53(9g,89.1%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ11.32(br d,1H),8.70(d,1H),8.13(d,2H),7.31(d,2H),3.94(s,3H),1.77(s,6H)。

[0853] 4-氧代-1,4-二氢喹啉-6-羧酸甲酯(54):以与实施例12中由化合物40制备化合物41类似的方式,由化合物53合成化合物54。得到化合物54(1.3g,粗品)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.03(s,1H),8.74-8.64(m,1H),8.14(dd,1H),8.01-7.93(m,1H),7.64-7.58(m,1H),6.11(d,1H),3.88(s,3H)。

[0854] 4-氯喹啉-6-羧酸甲酯(55):以与实施例12中由化合物41制备化合物42类似的方式,由化合物54合成化合物55。得到化合物55(0.5g,35.3%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.00(d,1H),8.89(d,1H),8.38(dd,1H),8.19(d,1H),7.58(d,1H),4.03(s,3H);MS(EI)为$C_{11}H_8ClNO_2$,实测值221.9(MH+)。

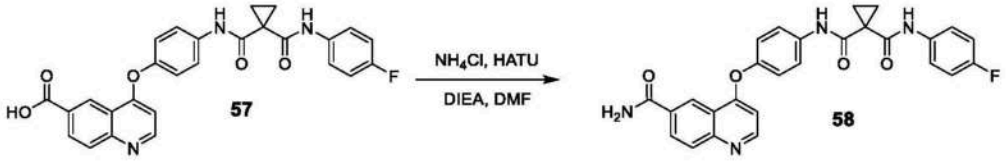
[0855] 4-(4-(1-((4-氟苯基)氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酰氨基)苯氧基)喹啉-6-羧酸甲酯56:以与实施例12中由化合物42和3制备化合物43类似的方式,由化合物55和3合成化合物56。得到化合物56(0.9g,99.8%产率)。MS(EI)为$C_{28}H_{22}FN_3O_5$,实测值500.4(MH+)。

[0856] 实施例17:4-(4-(1-((4-氟苯基)氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酰氨基)苯氧基)喹啉-6-羧酸(57)

[0857] 

[0858] 4-(4-(1-((4-氟苯基)氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酰氨基)苯氧基)喹啉-6-羧酸(57):以与实施例2中由化合物5制备化合物6类似的方式,由化合物56合成化合物57。得到化合物57(0.5g,57.2%产率)。MS(EI)为$C_{27}H_{20}FN_3O_5$,实测值486.0(MH+)。

[0859] 实施例18:1-N-[4-(6-氨基甲酰基喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(58)

[0860] 

[0861] N-(4-((6-氨基甲酰基喹啉-4-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(58):以与实施例3中由化合物6制备化合物7类似的方式,由化合物57合成化合物58。得到化合物58(26mg,26.0%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.22(s,1H),10.06(s,1H),8.90(d,1H),8.74(d,1H),8.34(br s,1H),8.26(dd,1H),8.06(d,1H),7.80(d,2H),7.64(dd,2H),7.56(br s,1H),7.29(d,2H),7.15(t,2H),6.61(d,1H),1.48(s,4H);MS(EI)为$C_{27}H_{21}FN_4O_4$,实测值485.1(MH+)。

[0862] 实施例19:1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(59)

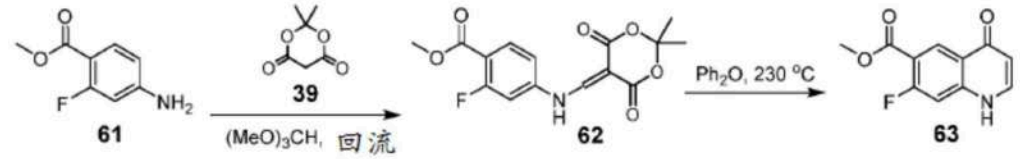
[0863] 

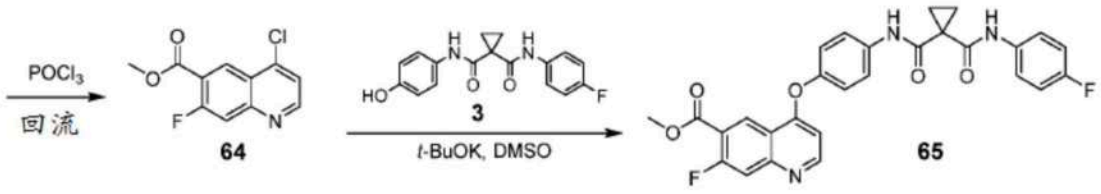
[0864] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(59):以与实施例4中由化合物6制备化合物8类似的方式,由化合物58合成化合物59。得到化合物59(31.1mg,30.3%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.22(s,1H),10.05(s,1H),8.86(d,1H),8.81(br d,1H),8.74(d,1H),8.23(dd,1H),8.07(d,1H),7.80(d,2H),7.64(dd,2H),7.29(d,2H),7.15(t,2H),6.61(d,1H),2.85(d,3H),1.48(s,4H);MS(EI)为$C_{28}H_{23}FN_4O_4$,实测值499.1(MH+)。

[0865] 通过与实施例19中制备化合物59类似的方法,制备以下化合物:

[0866] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-[(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酰基]喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(60):^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.23(s,1H),10.05(s,1H),9.23-9.14(m,1H),8.89(s,1H),8.75(d,1H),8.25(d,1H),8.08(d,1H),7.81(br d,2H),7.68-7.62(m,2H),7.30(d,2H),7.16(t,2H),6.61(d,1H),4.60-4.44(m,1H),3.69-3.60(m,2H),3.31(s,3H),3.20-3.09(m,2H),1.48(s,4H);MS(EI)为$C_{31}H_{28}FN_5O_4$,实测值554.1(MH+)。

[0867] 实施例20:7-氟-4-(4-(1-((4-氟苯基)氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酰氨基)苯氧基)喹啉-6-羧酸甲酯(65)



[0868] 

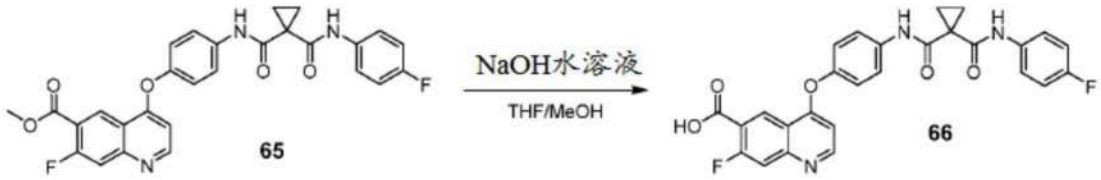
[0869] 4-(((2,2-二甲基-4,6-二氧代-1,3-二噁烷-5-亚基)甲基)氨基)-2-氟苯甲酸甲酯(62):以与实施例12中由化合物38和39制备化合物40类似的方式,由化合物61和39合成化合物62。得到化合物62(4.8g,50.2%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.28(s,1H),8.65(s,1H),7.91(t,1H),7.72(dd,1H),7.52(dd,1H),3.84(s,3H),1.68(s,6H)。

[0870] 7-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-6-羧酸甲酯(63):以与实施例12中由化合物40制备化合物41类似的方式,由化合物62合成化合物63。得到化合物63(0.8g,58.5%产率)。MS(EI)为$C_{11}H_8FNO_3$,实测值222.2(MH+)。

[0871] 4-氯-7-氟喹啉-6-羧酸甲酯(64):以与实施例12中由化合物41制备化合物42类似的方式,由化合物63合成化合物64。得到化合物64(110mg,31%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.90(d,1H),8.85(d,1H),7.84(d,1H),7.53(d,1H),4.03(s,3H);MS(EI)为$C_{11}H_7ClFNO_2$,实测值240.0(MH+)。

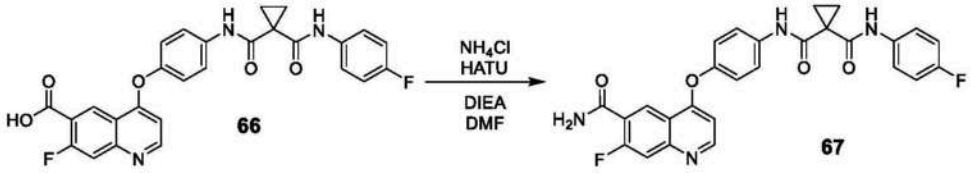
[0872] 4-(4-(1-((4-氟苯基)氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酰氨基)苯氧基)喹啉-6-羧酸甲酯(65):以与实施例12中由化合物42和3制备化合物43类似的方式,由化合物64和3合成化合物65。得到化合物65(90mg,92.6%产率)。MS(EI)为$C_{28}H_{21}F_2N_3O_5$,实测值518.3(MH+)。

[0873] 实施例21:7-氟-4-(4-(1-((4-氟苯基)氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酰氨基)苯氧基)喹啉-6-羧酸(66)

[0874] 

[0875] 7-氟-4-(4-(1-((4-氟苯基)氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酰氨基)苯氧基)喹啉-6-羧酸(66):以与实施例2中由化合物5制备化合物6类似的方式,由化合物65合成化合物66。得到化合物66(50mg,57.1%产率)。MS(EI)为$C_{27}H_{19}F_2N_3O_5$,实测值504.4(MH+)。

[0876] 实施例22:1-N-[4-(6-氨基甲酰基-7-氟喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(67)

[0877] 

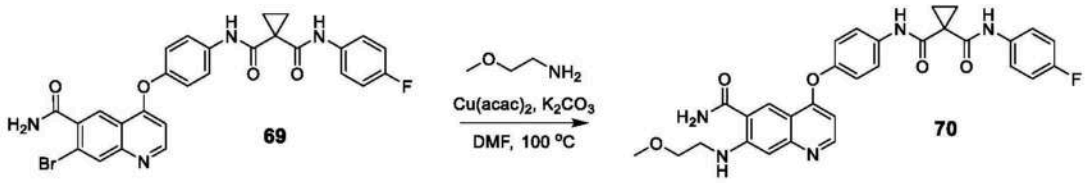
[0878] 1-N-[4-(6-氨基甲酰基-7-氟喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(67):以与实施例3中由化合物6制备化合物7类似的方式,由化合物66合成化合物67。得到化合物67(7.6mg,15.2%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.47(s,1H),9.24(d,1H),8.84(s,1H),8.71(d,1H),7.79(d,1H),7.67(d,2H),7.48(dd,2H),7.15(d,2H),7.04(t,2H),6.86(d,1H),6.54(d,1H),6.06(s,1H),1.76 -1.68(m,4H);MS(EI)为$C_{27}H_{20}F_2N_4O_4$,实测值503.1(MH+)。

[0879] 通过与实施例20至22中由化合物61制备化合物67所采用类似的序列,用适当的4-氨基-2-卤代苯甲酸甲酯代替化合物61,制备以下化合物:

[0880] 1-N-[4-(6-氨基甲酰基-7-氯喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(68):^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.23(s,1H),10.05(s,1H),8.75(d,1H),8.35(s,1H),8.14(s,2H),7.88-7.73(m,3H),7.64(dd,2H),7.27(d,2H),7.15(t,2H),6.64(d,1H),1.47(s,4H);MS(EI)为$C_{27}H_{20}ClFN_4O_4$,实测值519.4(MH+)。

[0881] 1-N-[4-(7-溴-6-氨基甲酰基喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(69):^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.24(br s,1H),10.07(br s,1H),8.75(d,1H),8.30(d,2H),8.14(br s,1H),7.80(d,2H),7.64-7.67(m,2H),7.27(d,2H),7.18(t,3H),6.65(d,1H),1.48(s,4H);MS(EI)为$C_{27}H_{20}BrFN_4O_4$,实测值563.3(MH+)。

[0882] 实施例23:1-N-[4-[6-氨基甲酰基-7-(2-甲氧基乙基氨基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(70)

[0883] 

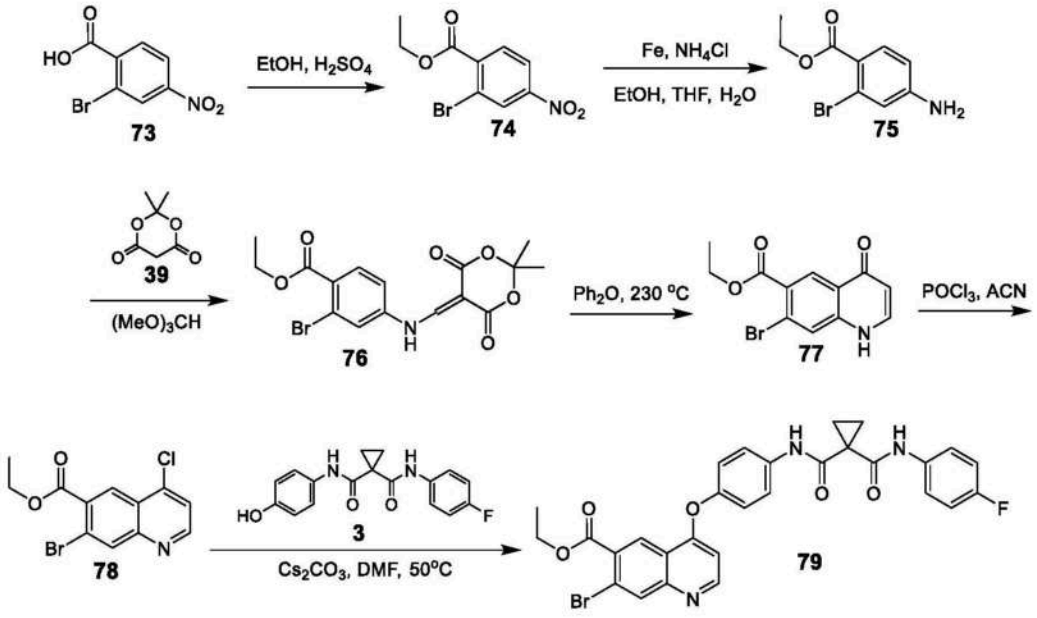
[0884] 1-N-[4-[6-氨基甲酰基-7-(2-甲氧基乙基氨基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(70):在氮气气氛下于10℃向化合物69(200mg,337.25μmol,1当量)、2-甲氧基乙烷-1-胺(50.66mg,674.51μmol,2当量)和K_2CO_3(93.22mg,674.51μmol,2当量)于DMF(10mL)中的混合物中加入二[(Z)-1-甲基-3-氧代-丁-1-烯氧基]铜(70.62mg,269.80μmol,0.8当量)。将所得混合物在氮气气氛下于100℃下搅拌2h。停止加热,并且一旦反应混合物达到环境温度,就用饱和NH_4OH水溶液(50mL)猝灭,并用EtOAc(3x 30mL)萃取。将合并的萃取物用无水Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到化合物70(22.2mg,11.33%产率)。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.62(s,1H),8.43(d,1H),7.72(d,2H),7.56(dd,2H),7.23(d,2H),7.07(t,2H),6.99(s,1H),6.32(d,1H),3.72(t,2H),3.43(s,5H),1.64(s,4H);MS(EI)为$C_{30}H_{28}FN_5O_5$,实测值558.1(MH+)。

[0885] 以与实施例23中化合物70类似的方法制备以下化合物:

[0886] 1-N-[4-[6-氨基甲酰基-7-(3-吗啉-4-基丙基氨基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(71):^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.60(s,1H),8.42(d,1H),7.71(d,2H),7.59-7.53(m,2H),7.22(d,2H),7.07(t,2H),6.97(s,1H),6.30(d,1H),3.73(t,4H),3.38-3.33(m,2H),2.61-2.45(m,6H),2.00-1.91(m,2H),1.64(s,4H);MS(EI)为$C_{34}H_{35}FN_6O_5$,实测值627.2(MH+)。

[0887] 1-N-[4-[7-(氮杂环丁烷-1-基)-6-氨基甲酰基喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(72):^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.46(d,1H),8.32(s,1H),7.71(d,2H),7.59-7.53(m,2H),7.21(d,2H),7.11-7.04(m,2H),6.86(s,1H),6.37(d,1H),4.11(t,4H),2.42(m,2H),1.64(s,4H);MS(EI)为$C_{30}H_{26}FN_5O_4$,实测值540.1(MH+)。

[0888] 实施例24:7-溴-4-(4-(1-((4-氟苯基)氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酰氨基)苯氧基)喹啉-6-羧酸乙酯(79)

[0889] 

[0890] 2-溴-4-硝基苯甲酸乙酯(74):向化合物73(20.0g,79.67mmol,1当量)的EtOH(78.80g,1.71mol,100.00mL,21.47当量)溶液中加入H_2SO_4(7.81g,79.67mmol,4.25mL,1当量),并将反应在80℃下搅拌24小时。浓缩反应混合物,并将残余物在水(200mL)和DCM(100mL)之间分配。分离各相,并将水相用DCM(3x 100mL)萃取。将合并的有机相用无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到化合物74(21.0g,91.37%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.52-8.47(m,1H),8.33-8.28(m,1H),7.97(d,1H),4.38(q,2H),1.34(t,3H);MS(EI)为$C_9H_8BrNO_4$,实测值274.0(MH+)。

[0891] 4-氨基-2-溴苯甲酸乙酯(75):在搅拌下向化合物74(2,5.00g,17.3mmol,1当量)的EtOH(22mL)、THF(22mL)和水(11mL)溶液中加入铁(2.03g,36.4mmol,2.1当量)和NH_4Cl(1.95g,36.4mmol,1.27mL,2.1当量),并将反应混合物加热至80℃持续3小时。以与使用16.0g化合物74的标度完全相同的方式重复该反应。将两个反应物合并,并通过Celite®过滤,并将滤饼用EtOH(3x 30mL)和EtOAc(3x 30mL)洗涤。将滤液浓缩,并用饱和$NaHCO_3$水溶液(200mL)稀释,确保pH为约8,并用EtOAc(3x 150mL)萃取。将合并的萃取物用无水Na_2SO_4干燥,浓缩,得到粗产物(19g)。将粗产物悬浮于EtOAc(5mL)和石油醚(25mL)中,并在室温下搅拌20分钟。通过过滤收集沉淀物,并用石油醚(2x 10mL)洗涤,得到化合物75(16.0g,85.54%产率,95%纯度)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.62(d,1H),6.84(d,1H),6.54(dd,1H),6.13(s,2H),4.19(q,2H),1.27(t,3H);MS(EI)为$C_9H_{10}BrNO_2$,实测值243.9(MH+)。

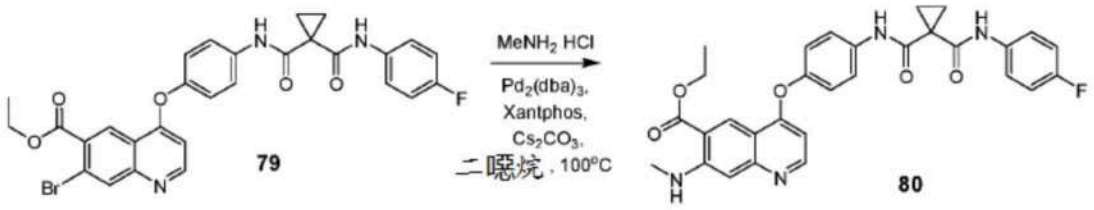
[0892] 2-溴-4-(((2,2-二甲基-4,6-二氧代-1,3-二噁烷-5-亚基)甲基)氨基)苯甲酸乙酯(76):以与实施例12中由化合物38和39制备化合物40类似的方式,由化合物75和39合成化合物76。得到化合物76(23g,88.1%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ11.23(d,1H),8.63(d,1H),7.92(d,1H),7.56(d,1H),7.23(dd,1H),4.40(q,2H),1.76(s,6H),1.41(t,3H)。

[0893] 7-溴-4-氧代-1,4-二氢喹啉-6-羧酸乙酯(77):以与实施例12中由化合物40制备化合物41类似的方式,由化合物76合成化合物77。得到化合物77(20g,94.4%产率,60%纯度),并且无需进一步纯化即用于随后的反应。MS(EI)为$C_{12}H_{10}BrNO_3$,实测值296.0(MH+)。

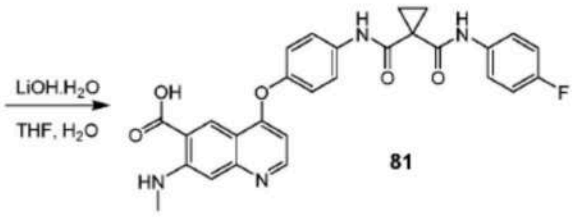
[0894] 7-溴-4-氯喹啉6-羧酸乙酯(78):如实施例12中针对化合物42所述由化合物77制备化合物78,不同之处在于代替使用纯$POCl_3$,该反应在MeCN中用4.21当量的$POCl_3$于90℃下进行1.5小时(4.2g,33%产率)。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.84(d,1H),8.62(s,1H),8.45(s,1H),7.55(d,1H),4.50(q,2H),1.47(t,3H);MS(EI)为$C_{12}H_9BrClNO_2$,实测值313.8(MH+)。

[0895] 7-溴-4-(4-(1-((4-氟苯基)氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酰氨基)苯氧基)喹啉-6-羧酸乙酯(79):如实施例12中针对化合物43所述,由化合物78和3制备化合物79,不同之处在于用碳酸铯代替叔丁醇钾,并将反应混合物仅加热至50℃(6.7g,80.5%产率)。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.55(s,1H),8.79(s,1H),8.70(d,1H),8.55(s,1H),8.40(s,1H),7.67(d,2H),7.47(dd,2H),7.18(d,2H),7.06(t,2H),6.56(d,1H),4.48(q,2H),1.79-1.73(m,2H),1.68-1.62(m,2H),1.46(t,3H);MS(EI)为$C_{29}H_{23}BrFN_3O_5$,实测值592.0(MH+)。

[0896] 实施例25:4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷-羰基]氨基]苯氧基]-7-(甲基氨基)喹啉-6-羧酸(81)



[0897]



[0898] 4-(4-(1-((4-氟苯基)氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酰氨基)苯氧基)-7-(甲基氨基)喹啉-6-羧酸乙酯(80):在氮气气氛下于10℃向化合物79(1.00g,1.60mmol,1当量)、甲胺氯化氢(216.55mg,3.21mmol,2当量)、Cs_2CO_3(1.57g,4.81mmol,3当量)和Xantphos(556.73mg,962.17μmol,0.6当量)于1,4-二噁烷(25mL)中的混合物中加入$Pd_2(dba)_3$(440.54mg,481.08μmol,0.3当量)。将所得混合物在氮气气氛下于100℃下搅拌3h。使反应混合物冷却,然后用水(50mL)和EtOAc(50mL)稀释,用饱和NH_4Cl水溶液中和至pH为约8,并过滤。将滤饼用EtOAc洗涤。分离滤液的各相,并将水相用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的EtOAc相用无水Na_2SO_4干燥并浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(0-80% EtOAc:石油醚,然后0-15% EtOH的DCM溶液)纯化,随后通过制备型HPLC进一步纯化,得到化合物80(250mg,27.30%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.27(s,1H),9.00(s,2H),8.42(s,2H),7.80(d,2H),7.51(dd,2H),7.39(s,1H),7.17(d,2H),7.03(t,2H),6.38(d,1H),4.44(q,2H),3.11(s,3H),1.85(s,2H),1.73(s,2H),1.48-1.43(m,3H);MS(EI)为$C_{30}H_{27}FN_4O_5$,实测值543.1(MH+)。

[0899] 4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷-羰基]氨基]苯氧基]-7-(甲基氨基)喹啉-6-羧酸(81):将化合物80(250mg,437.4μmol,1当量)和氢氧化锂:水合物(183.69mg,4.38mmol,10当量)于THF(10.0mL)和水(10.0mL)中的混合物在10℃下搅拌20小时。将反应物用水(40mL)稀释,用饱和NH_4Cl水溶液酸化至pH约6,并用EtOAc(4x 40mL)萃取。将合并的萃取物用无水Na_2SO_4干燥并减压浓缩,得到粗产物,随后将其通过制备型HPLC(柱:Xtimate C18 150*25mm*5μm;流动相:[水(0.05%HCl)-ACN];B%:16%-46%,9.5分钟)纯化,得到化合物81HCl盐(120mg,47.3%产率)。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.13(s,1H),8.57(d,1H),7.81(d,2H),7.56(dd,2H),7.34(d,2H),7.07(t,2H),6.88(s,1H),6.61(d,1H),3.07(s,3H),1.66(s,4H);MS(EI)为$C_{28}H_{23}FN_4O_5$,实测值515.1(MH+)。

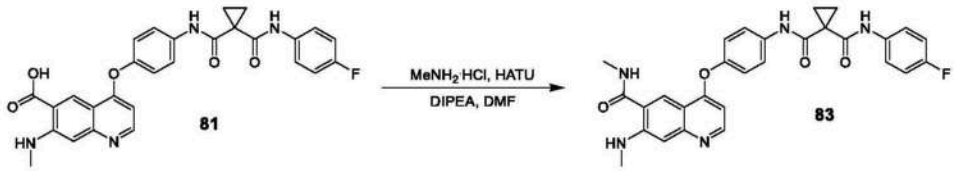
[0900] 实施例26:1-N-[4-[6-氨基甲酰基-7-(甲基氨基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(82)

[0901] 

[0902] 1-N-[4-[6-氨基甲酰基-7-(甲基氨基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)

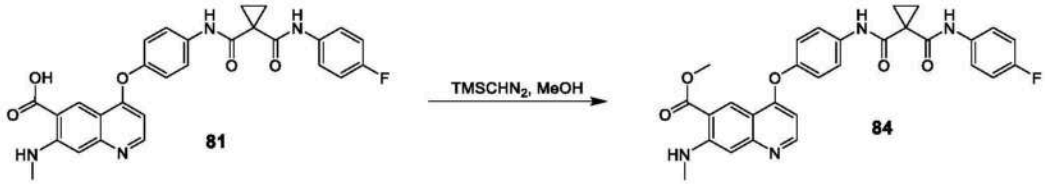
环丙烷-1,1-二甲酰胺(82):以与实施例3中由化合物6制备化合物7类似的方式,由化合物81合成化合物82(29.9mg,24%产率)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.61(s,1H),8.43(d,1H),7.72(d,2H),7.59-7.54(m,2H),7.23(d,2H),7.07(t,2H),6.94(s,1H),6.31(d,1H),2.97(s,3H),1.64(s,4H);MS(EI)为$C_{28}H_{24}FN_5O_4$,实测值514.1(MH+)。

[0903] 实施例27:1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-(甲基氨基)-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(83)

[0904] 

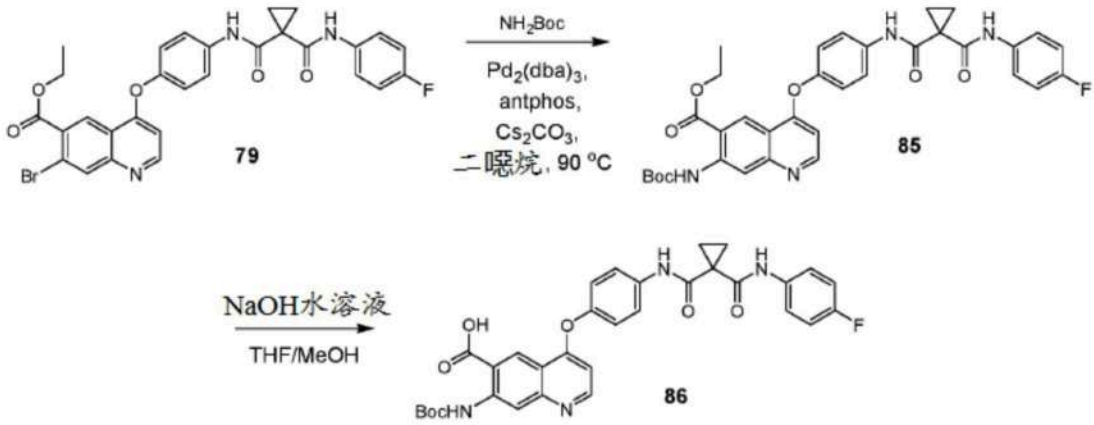
[0905] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-(甲基氨基)-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(83):以与实施例4中由化合物6制备化合物8类似的方式,由化合物81合成化合物83(33.3mg,26%产率)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.47(s,1H),8.42(d,1H),7.71(d,2H),7.59-7.54(m,2H),7.22(d,2H),7.07(t,2H),6.94(s,1H),6.32(d,1H),2.96(s,3H),2.92(s,3H),1.64(s,4H);MS(EI)为$C_{29}H_{26}FN_5O_4$,实测值528.1(MH+)。

[0906] 实施例28:4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷-羰基]氨基]苯氧基]-7-(甲基氨基)喹啉-6-羧酸甲酯(84)

[0907] 

[0908] 4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷-羰基]氨基]苯氧基]-7-(甲基氨基)喹啉-6-羧酸甲酯(84):在10℃下向化合物81(30mg,55.39μmol,1当量)的MeOH(5mL)溶液中加入$TMSCHN_2$(2M,276.97uL,10当量),并将反应在10℃下搅拌6小时。以相同方式用另外45mg化合物81重复该反应。将来自两个批次的反应溶液合并并真空浓缩。将所得残余物通过制备型HPLC纯化,得到化合物84(25.5mg,55.16%产率)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.99(s,1H),8.45(d,1H),7.72(d,2H),7.57(dd,2H),7.23(d,2H),7.07(t,2H),6.97(s,1H),6.29(d,1H),3.95(s,3H),3.01(s,3H),1.64(s,4H);MS(EI)为$C_{29}H_{25}FN_4O_5$,实测值529.1(MH+)。

[0909] 实施例29:7-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-(4-(1-((4-氟苯基)氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酰氨基)苯氧基)喹啉-6-羧酸(86)

[0910] 

[0911] 7-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-(4-(1-((4-氟苯基)氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酰氨基)苯氧基)喹啉-6-羧酸乙酯(85):将化合物79(1.5g,2.53mmol,1当量)、NH_2Boc(355.95mg,3.04mmol,1.2当量)、Xantphos(586.03mg,1.01mmol,0.4当量)、$Pd_2(dba)_3$(463.72mg,506.40μmol,0.2当量)和Cs_2CO_3(2.47g,7.60mmol,3当量)于二噁烷(20mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫三次,在氮气气氛下于90℃搅拌16小时。将混合物过滤并浓缩,并将残余物通过快速硅胶色谱法(10%至100%EtOAc的石油醚溶液)纯化,得到化合物85(1.3g,79.14%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.28(s,1H),10.23(s,1H),10.06(s,1H),8.94(s,1H),8.72(d,1H),8.69(s,1H),7.79(d,2H),7.64(dd,2H),7.30(d,2H),7.16(t,2H),6.46(d,1H),4.42(q,2H),1.53(s,9H),1.48(s,4H),1.38(t,3H);MS(EI)为$C_{34}H_{33}FN_4O_7$,实测值629.2(MH+)。

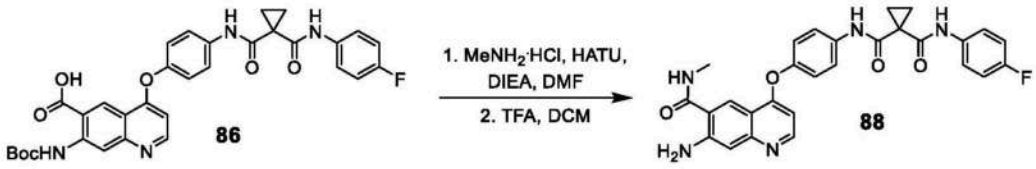
[0912] 7-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-(4-(1-((4-氟苯基)氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酰氨基)苯氧基)喹啉-6-羧酸(86):以与实施例2中由化合物5的甲酯水解制备化合物6类似的方式,由化合物85合成化合物86(0.7g,82.4%产率)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.13(s,1H),8.57(d,1H),7.81(d,2H),7.56(dd,2H),7.34(d,2H),7.07(t,2H),6.88(s,1H),6.61(d,1H),3.07(s,3H),1.66(s,4H);MS(EI)为$C_{32}H_{29}FN_4O_7$,实测值601.1(MH+)。

[0913] 实施例30:1-N-[4-(7-氨基-6-氨基甲酰基喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(87)

[0914] 

[0915] 1-N-[4-(7-氨基-6-氨基甲酰基喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)-环丙烷-1,1-二甲酰胺(87):分两步由化合物86合成化合物87。第一步遵循与实施例3中由化合物6制备化合物7类似的方式。步骤2涉及使用标准程序(诸如实施例5中所用的标准程序)进行的TFA介导的BOC-脱保护,其提供最终化合物87(41.9mg,2步产率35%)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.63(s,1H),8.43(d,1H),7.73(d,2H),7.66-7.52(m,2H),7.32-7.22(m,2H),7.15(s,1H),7.12-7.05(m,2H),6.31(d,1H),1.66(s,4H);MS(EI)为$C_{27}H_{22}FN_5O_4$,实测值500.0(MH+)。

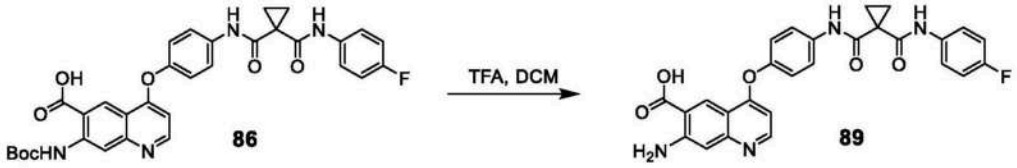
[0916] 实施例31:1-N-[4-[7-氨基-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(88)

[0917] 

[0918] 1-N-[4-[7-氨基-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(88):分两步由化合物86合成化合物88。第一步遵循与实施例4中由化合物6制备化合物8类似的方式。步骤2涉及使用标准程序(诸如实施例5中所用的标准程序)进行的TFA介导的BOC-脱保护,其提供最终化合物88(50.9mg,2步产率42%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.19(s,1H),10.05(s,1H),8.70(br d,1H),8.52-8.38(m,2H),7.77

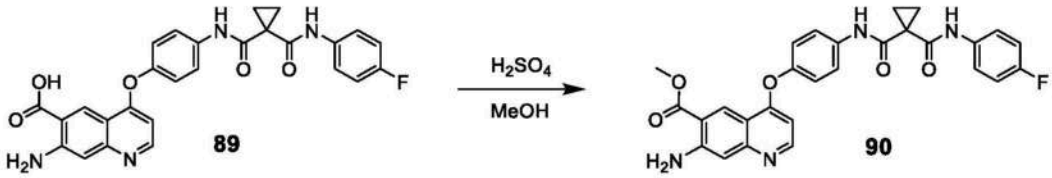
(d,2H),7.69-7.59(m,2H),7.30-7.06(m,5H),6.55(s,2H),6.17(d,1H),2.79(d,3H),1.48(s,4H);MS(EI)为$C_{28}H_{24}FN_5O_4$,实测值514.1(MH+)。

[0919] 实施例32:7-氨基-4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷-羰基]氨基]苯氧基]喹啉-6-羧酸(89)

[0920] 

[0921] 7-氨基-4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷-羰基]氨基]苯氧基]喹啉-6-羧酸(89):如实施例5所述通过TFA介导的BOC-脱保护,由化合物86合成化合物89。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.19(s,1H),10.07(s,1H),8.80(s,1H),8.48(d,1H),7.76(d,2H),7.69-7.58(m,2H),7.24(d,2H),7.19-7.10(m,3H),6.16(d,1H),1.48(s,4H);MS(EI)为$C_{27}H_{21}FN_4O_5$,实测值501.1(MH+)。

[0922] 实施例33:7-氨基-4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]喹啉-6-羧酸甲酯(90)

[0923] 

[0924] 7-氨基-4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷-羰基]氨基]苯氧基]喹啉-6-羧酸甲酯(90):将化合物89(100mg,199.81μmol,1当量)的MeOH(3mL)和H_2SO_4(0.1mL)溶液在70℃下搅拌40小时。将反应真空浓缩,并将所得残余物通过制备型HPLC纯化,得到化合物90(28.5mg,26.88%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.20(br s,1H),10.07(br s,1H),8.81(s,1H),8.50(d,1H),7.77(br d,2H),7.65(br dd,2H),7.25(br d,2H),7.21-7.06(m,3H),6.83(s,2H),6.15(d,1H),3.90(s,3H),1.48(s,4H);MS(EI)为$C_{28}H_{23}FN_4O_5$,实测值515.2(MH+)。

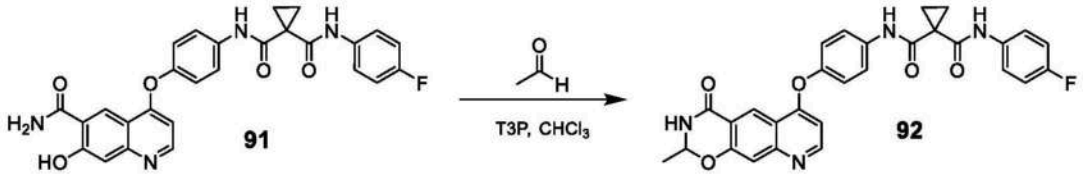
[0925] 实施例34:N-(4-((6-氨基甲酰基-7-羟基喹啉-4-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(91)

[0926] 

[0927] N-(4-((6-氨基甲酰基-7-羟基喹啉-4-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(91):将化合物7(250mg,485.91μmol,1当量)和BBr_3(1.04g,4.15mmol,0.4mL,8.54当量)于1,2-二氯乙烷(2mL)中的混合物在氮气气氛下于50℃搅拌1小时。将反应混合物冷却至室温,并在剧烈搅拌下倒入饱和$NaHCO_3$水溶液中。将所得残余物过滤,用水洗涤,然后用甲基叔丁基醚洗涤,并干燥。将所得粗化合物通过制备型HPLC纯化,得到化合物91(69.5mg,27.3%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.91(s,1H),10.20(s,1H),10.04(s,1H),8.97(s,1H),8.84(s,1H),8.60-8.59(d,1H),7.79(s,1H),7.77-7.64(d,2H),7.63-7.62(d,

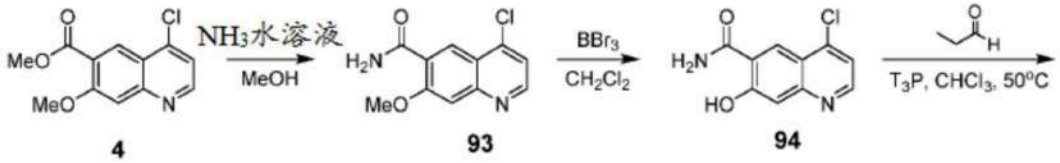
2H),7.30-7.26(m,3H),7.17-7.13(m,2H),6.63-6.33(d,1H),1.47(s,4H);MS(EI)为$C_{27}H_{21}FN_4O_5$,实测值501.1(MH+)。

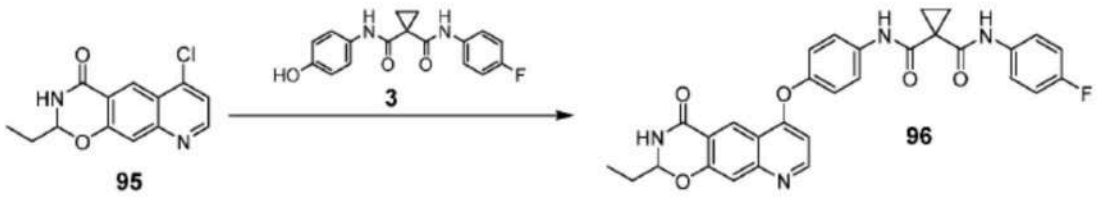
[0928] 实施例35:1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[(2-甲基-4-氧代-2,3-二氢吡啶并[3,2-g][1,3]苯并噁嗪-6-基)氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(92)

[0929] 

[0930] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[(2-甲基-4-氧代-2,3-二氢吡啶并[3,2-g][1,3]苯并噁嗪-6-基)氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(92):向化合物91(130mg,259.75μmol,1当量)的$CHCl_3$(5mL)溶液中加入T_3P(535mg,1.68mmol,0.5mL,6.47当量)和乙醛(393mg,8.91mmol,0.5mL,34.30当量)。将所得混合物在50℃下搅拌3h,然后真空浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到化合物92(30.7mg,22.45%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.22(s,1H),10.07(s,1H),9.05(s,1H),8.78(s,1H),8.70(d,1H),7.72(d,2H),7.65(d,2H),7.50(s,1H),7.28(d,2H),7.17(d,2H),6.50(d,1H),5.62-5.58(m,1H),1.57(d,3H),1.48(s,4H);MS(EI)为$C_{29}H_{23}FN_4O_5$,实测值527.2(MH+)。

[0931] 实施例36:1-N-[4-[(2-乙基-4-氧代-2,3-二氢吡啶并[3,2-g][1,3]苯并噁嗪-6-基)氧基]苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(96)



[0932] 

[0933] 4-氯-7-甲氧基喹啉-6-羧酰胺(93):在10℃下向化合物4(2.00g,7.55mmol,1当量)于MeOH(20mL)中的混合物中加入$NH_3.H_2O$(10.58g,75.50mmol,11.63mL,10当量)。将混合物在70℃下搅拌72小时。通过过滤收集所得沉淀物,并真空干燥,得到化合物93(1.30g,69.1%产率);MS(EI)为$C_{11}H_9ClN_2O_2$,实测值237.0(MH+)。

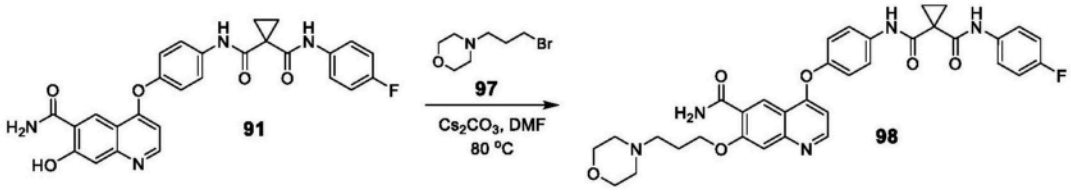
[0934] 4-氯-7-羟基喹啉-6-羧酰胺(94):在0℃下向化合物93(1.30g,5.22mmol,1当量)于DCM(30mL)中的混合物中分批加入BBr_3(6.54g,26.09mmol,2.51mL,5当量)。将混合物在0℃下搅拌6小时。将反应用饱和$NaHCO_3$水溶液(150mL)猝灭,并过滤。将所得残余物真空干燥,得到化合物94(1.00g,81.77%产率)。MS(EI)为$C_{10}H_7ClN_2O_2$,实测值222.8(MH+)。

[0935] 6-氯-2-乙基-2,3-二氢-4H-[1,3]噁嗪并[5,6-g]喹啉-4-酮(95):向化合物94(2g,8.98mmol,1当量)的$CHCl_3$(15mL)溶液中加入丙醛(1.60g,27.48mmol,2mL,3.06当量)和T_3P(10.42g,32.76mmol,9.74mL,3.65当量)。将所得混合物在50℃下搅拌15小时,然后进一步加入丙醛(1.60g,27.48mmol,2mL,3.06当量),并在50℃下继续搅拌另外15小时。然后

将混合物浓缩以去除溶剂,得到黄色固体状的粗化合物95(2.2g,85.8%产率),其无需进一步纯化即用于下一步骤。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.16(br s,1H),8.87(d,1H),8.66(s,1H),7.72(d,1H),7.62(s,1H),5.45-5.47(m,1H),1.38-1.44(m,2H),1.06(t,3H);MS(EI)为$C_{13}H_{11}ClN_2O_2$,实测值262.9(MH+)。

[0936] 1-N-[4-[(2-乙基-4-氧代-2,3-二氢吡啶并[3,2-g][1,3]苯并噁嗪-6-基)氧基]苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(96):将化合物95(95mg,361.64umol,1当量)和化合物3(284.17mg,904.10umol,2.5当量)的氯苯(10mL)溶液在140℃下搅拌15小时。将混合物用EtOAc(60mL)稀释,并用2N NaOH(3x 20mL)洗涤。将合并的水相用EtOAc(30mL)萃取。将合并的有机相浓缩,并将所得残余物通过制备型HPLC(柱:YMC-Triart Prep C18 150*40mm*7um;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:53%-73%,10分钟)纯化,得到化合物96,为白色固体(7.1mg,3.6%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.23(s,1H),10.07(s,1H),9.05(s,1H),8.78(s,1H),8.69(s,1H),7.78-7.86(m,2H),7.64-7.67(m,2H),7.51(s,1H),7.28-7.30(m,2H),7.14-7.18(m,2H),6.49-6.51(m,1H),5.43(s,1H),1.88-1.91(m,2H),1.48(s,4H),1.06(t,3H);MS(EI)为$C_{30}H_{25}FN_4O_5$,实测值541.1(MH+)。

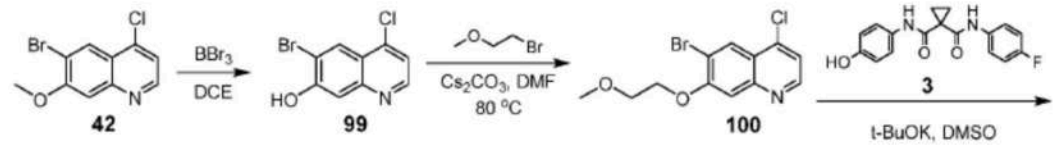
[0937] 实施例37:1-N-[4-[6-氨基甲酰基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(98)

[0938] 

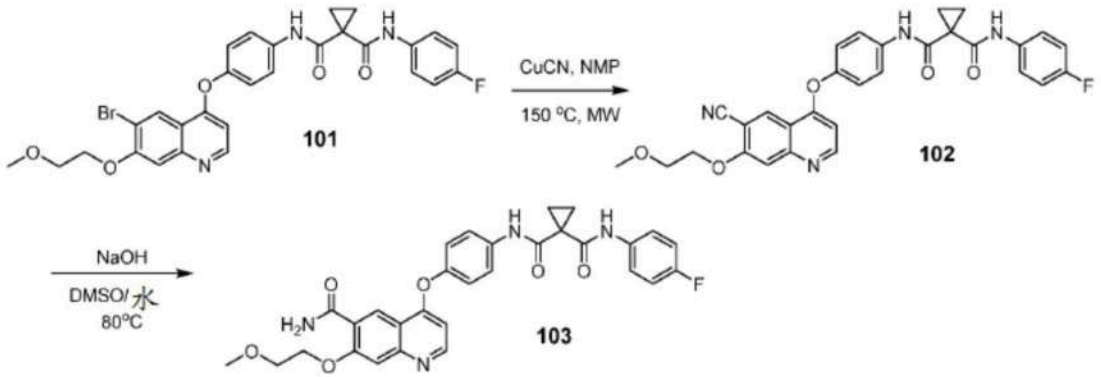
[0939] 4-(3-溴丙基)吗啉(97):将3-吗啉丙-1-醇(2.0g,13.77mmol,1当量)和PPh_3(4.0g,15.25mmol,1.11当量)溶解于THF(20mL)中,并将反应混合物在氮气下在冰水浴中冷却。在15分钟内分批加入CBr_4(5.0g,15.08mmol,1.09当量)。搅拌30分钟后,将混合物升温至30℃保持18小时。将反应用水(10mL)和EtOAc(30mL)猝灭。分离各层,并将有机层用1N HCl(2x 15mL)萃取。将合并的水萃取物的pH用4N NaOH调节至10-11。将水相用EtOAc(3x 30mL)萃取。将合并的EtOAc萃取物用无水Na_2SO_4干燥并浓缩,得到化合物97(1.8g,63%产率),其无需进一步纯化即用于随后的反应。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.72-3.69(m,4H),3.49-3.46(t,2H),2.50-2.43(m,6H),2.06-1.99(m,2H)。

[0940] 1-N-[4-[6-氨基甲酰基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(98):在氮气下向化合物91(45mg,85.87μmol,1当量)和化合物97(53.48mg,257.00μmol,2.99当量)于DMF(2mL)中的混合物中加入Cs_2CO_3(81.18mg,249.14μmol,2.90当量)。将混合物在80℃下搅拌2小时。将反应混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(2x 20mL)萃取。将合并的有机相分离,用饱和NaCl水溶液洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过制备型HPLC纯化,得到化合物98(16.2mg,29.70%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.36(s,1H),9.29-9.27(d,1H),9.00(s,1H),8.64-8.63(d,1H),7.99-7.98(d,1H),7.69-67(d,2H),7.54(s,1H),7.51-7.47(m,2H),7.17-7.14(d,2H),7.07-7.01(m,2H),6.46-6.45(d,1H),5.98-5.97(d,1H),4.40-4.37(t,2H),3.76-3.70(m,4H),2.26-2.58(m,2H),2.50(s,4H),2.20-2.13(m,2H),1.74-1.70(m,4H);MS(EI)为$C_{34}H_{34}FN_5O_6$,实测值628.5(MH+)。

[0941] 实施例38:1-N-[4-[6-氨基甲酰基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(103)



[0942]



[0943] 6-溴-4-氯喹啉-7-醇(99):将化合物42(5g,18.35mmol,1当量)和BBr_3(13.0g,51.89mmol,5mL,2.83当量)于1,2-二氯乙烷(15mL)中的混合物在氮气气氛下于90℃搅拌2.5小时。将反应混合物冷却至室温,并在剧烈搅拌下倒入饱和$NaHCO_3$水溶液中。将所得残余物过滤,用水洗涤,然后用甲基叔丁基醚洗涤,并真空干燥,得到化合物99(7g,粗品),其无需进一步纯化即用于随后的步骤。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.04-9.03(d,1H),8.49(s,1H),7.93-7.92(d,1H),7.69(s,1H),6.08(s,1H);MS(EI)为$C_9H_5BrClNO$,实测值258.2(MH+)。

[0944] 6-溴-4-氯-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉(100):将化合物99(500mg,1.93mmol,1当量)、1-溴-2-甲氧基-乙烷(1.08g,7.73mmol,726.35μL,4当量)和Cs_2CO_3(1.90g,5.83mmol,3.01当量)于DMF(4mL)中的混合物在氮气气氛下于80℃搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温,并加入水(2mL)。将所得残余物过滤,用水洗涤,并真空干燥,得到化合物100(590mg,96%产率),其无需进一步纯化即用于随后的反应。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.80-8.79(d,1H),8.37(s,1H),7.65-7.64(d,1H),7.62(s,1H),4.39-4.37(t,2H),3.79-3.77(t,2H),3.37(s,3H);MS(EI)为$C_{12}H_{11}BrClNO_2$,实测值315.8(MH+)。

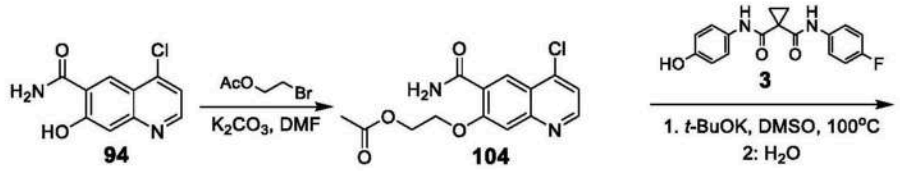
[0945] N-(4-((6-溴-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(101):以与实施例12中由化合物42和3制备化合物43类似的方式,由化合物100和3合成化合物101(65mg,69.2%产率)。MS(EI)为$C_{29}H_{25}BrFN_3O_5$,实测值594.1(MH+)。

[0946] N-(4-((6-氰基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(102):在密封管中将化合物101(65mg,109.35μmol,1当量)和CuCN(15mg,167.48μmol,36.59μL,1.53当量)在N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)(2mL)中混合,并在微波辐射下于150℃加热45分钟。将反应混合物在水(10mL)、NH_4OH(5mL)和EtOAc(20mL)之间分配,分离各相,并将水相用EtOAc进一步萃取。将合并的有机相用饱和NaCl水溶液洗涤,用无水Na_2SO_4干燥并浓缩,得到化合物102(40mg,68%产率),其无需进一步纯化即用于随后的步骤。MS(EI)为$C_{30}H_{25}FN_4O_5$,实测值541.5(MH+)。

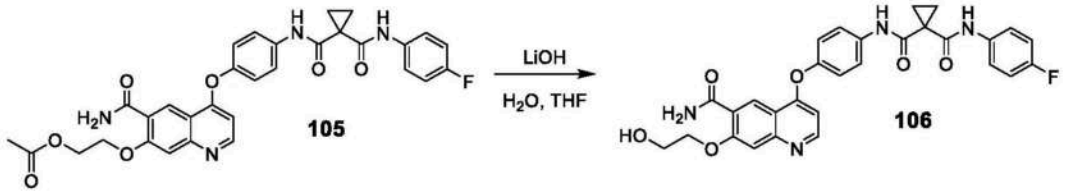
[0947] 1-N-[4-[6-氨基甲酰基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(103):将化合物102(40mg,74.00μmol,1当量)和NaOH(100mg,

2.50mmol,33.79当量)溶解于DMSO(1.5mL)和水(0.5mL)中。将所得混合物在80℃下加热1小时,将反应混合物在水(10mL)和EtOAc(20mL)之间分配,分离各相,并将水相进一步用EtOAc萃取。将合并的有机相用饱和NaCl水溶液洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,并浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(50～100%EtOAc/石油醚)纯化,得到化合物103(18.6mg,44%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.30(s,1H),9.27(s,1H),9.02(s,1H),8.64-8.63(d,1H),8.15(s,1H),7.69-7.66(d,2H),7.51-7.48(m,3H),7.17-7.15(d,2H),7.07-7.03(m,2H),6.47-6.45(d,1H),5.92(s,1H),4.44-4.42(t,2H),3.91-3.89(t,2H),3.50(s,3H),1.75-1.68(m,4H);MS(EI)为$C_{30}H_{27}FN_4O_6$,实测值559.4(MH+)。

[0948] 实施例39:1-N-[4-[6-氨基甲酰基-7-(2-羟基乙氧基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(106)



[0949]



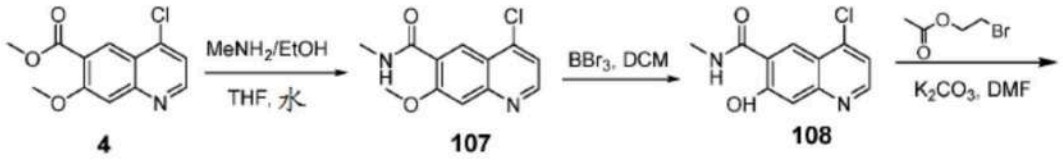
[0950] 2-((6-氨基甲酰基-4-氯喹啉-7-基)氧基)乙酸乙酯(104):在10℃下向化合物94(200mg,853.44μmol,1当量)和K_2CO_3(589.77mg,4.27mmol,5当量)于DMF(10mL)中的混合物中加入2-溴乙酸乙酯(285.05mg,1.71mmol,187.53uL,2.00当量)。将所得混合物在70℃下搅拌1小时。冷却后,将反应混合物用水(50mL)稀释,并用EtOAc(3x 30mL)萃取。将合并的萃取物用饱和NaCl水溶液(3x 100mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,并真空浓缩,得到化合物104(220mg,79.33%产率)。MS(EI)为$C_{14}H_{13}ClN_2O_4$,实测值309.0(MH+)。

[0951] 2-((6-氨基甲酰基-4-(4-(1-((4-氟苯基)氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酰氨基)苯氧基)喹啉-7-基)氧基)乙酸乙酯(105):使用与实施例12中由化合物42和3制备化合物43类似的方式,通过与化合物3反应,将化合物104(200mg,615.45μmol)转化为化合物105。在采用如实施例12中所述的常规反应后处理之前,将所得反应混合物在100℃下用水处理4小时。所得产物是化合物105和化合物106的混合物。将混合物通过快速硅胶色谱法分离,得到化合物105(100mg,24.93%产率),其用于下一反应,和化合物106(100mg,25.36%产率,85%纯度),其与下一反应的产物合并用于最终纯化。对于化合物105:MS(EI)为$C_{31}H_{27}FN_4O_7$,实测值587.1(MH+)。

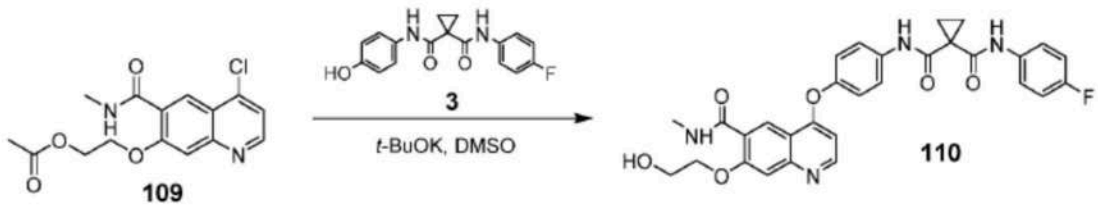
[0952] 1-N-[4-[6-氨基甲酰基-7-(2-羟基乙氧基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(106):向化合物105(从前一反应分离的(100mg,153.44μmol,1当量))的THF(5mL)和水(1mL)溶液中加入$LiOH \cdot H_2O$(64.39mg,1.53mmol,10当量)。将所得混合物在70℃下搅拌1小时。使反应混合物冷却至室温后,将混合物用饱和NH_4Cl水溶液酸化至pH为约7,用水(30mL)稀释,并用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机相用无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到粗化合物106(90mg,91.56%产率,85%纯度)。将该物质与从先前步骤中

分离的化合物106合并，并通过快速硅胶色谱法纯化。将所得产物悬浮于DCM:MeCN的1:1混合物中并搅拌10分钟。将所得固体过滤，用MeCN洗涤，之后用DCM洗涤，并真空干燥，得到化合物106(65.8mg,38.7%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.20(s,1H),10.06(s,1H),8.83(s,1H),8.66(d,1H),7.96(s,1H),7.84(s,1H),7.78(d,2H),7.64(dd,2H),7.56(s,1H),7.27(d,2H),7.15(t,2H),6.47(d,1H),5.14(t,1H),4.32(t,2H),3.86(dd,2H),1.47(s,4H);MS(EI)为$C_{29}H_{25}FN_4O_6$,实测值545.1(MH+)。

[0953] 实施例40:1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-(2-羟基乙氧基)-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(110)



[0954]



[0955] 4-氯-7-甲氧基-N-甲基喹啉-6-羧酰胺(107):在30℃下将甲胺(8M,50mL,10.07当量)的EtOH溶液加入到化合物4(10g,39.74mmol,1当量)的THF(150mL)溶液中，并在该温度下搅拌25小时。将反应混合物真空浓缩。将残余物用温水(100mL)制成浆液，并将所得残余物过滤并真空干燥，得到化合物107(9g,90.4%产率)。MS(EI)为$C_{12}H_{11}ClN_2O_2$,实测值251.0(MH+)。

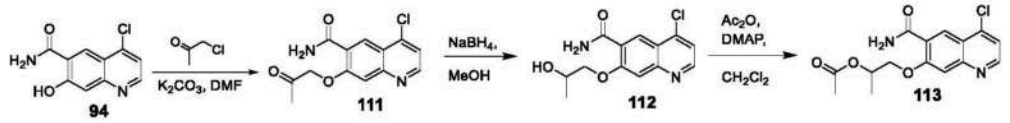
[0956] 4-氯-7-羟基-N-甲基喹啉-6-甲酰胺(108):以与实施例36中由化合物93制备化合物94类似的方式，由化合物107合成化合物108(730mg,62%产率)。MS(EI)为$C_{11}H_9ClN_2O_2$,实测值237.0(MH+)。

[0957] 2-((4-氯-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-7-基)氧基)乙酸乙酯(109):以与实施例39中由化合物94制备化合物104(200mg,粗品)类似的方式，由化合物108合成化合物109。MS(EI)为$C_{15}H_{15}ClN_2O_4$,实测值323.1(MH+)。

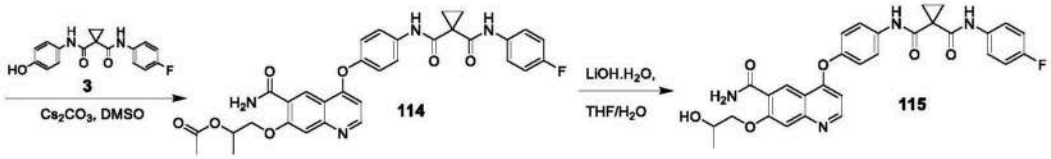
[0958] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-(2-羟基乙氧基)-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(110):将t-BuOK(70mg,623.83μmol,2.01当量)加入到化合物3(107mg,340.43μmol,1.10当量)和化合物109(100mg,309.84μmol,1当量)于DMSO(10mL)中的混合物中。将所得混合物在100℃下加热搅拌2小时。冷却至室温后，将反应混合物用水(50mL)稀释，并用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机相用饱和NaCl水溶液(2x 100mL)洗涤，用无水Na_2SO_4干燥，并真空浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(0-20% MeOH的EtOAc溶液)纯化，得到粗产物，将其通过制备型TLC(20% MeOH的DCM溶液,R_f=0.3)纯化，得到化合物110(54.8mg,100%纯度)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.22(s,1H),10.07(s,1H),8.75(s,1H),8.66(d,1H),8.49(q,1H),7.78(d,2H),7.64(dd,2H),7.57(s,1H),7.27(d,2H),7.15(t,2H),6.46(d,1H),5.19(t,1H),4.32(t,2H),3.86(br d,2H),2.87(d,3H),1.47(s,4H);MS(EI)为$C_{30}H_{27}FN_4O_6$,实测值559.1(MH+)。

[0959] 实施例41:1-N-[4-[6-氨基甲酰基-7-(2-羟基丙氧基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-

N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(115)



[0960]



[0961] 4-氯-7-(2-氧代丙氧基)喹啉-6-甲酰胺(111):在10℃下向化合物94(200mg,853.4μmol,1当量)和K_2CO_3(589.76mg,4.27mmol,5当量)于DMF(10mL)中的混合物中加入1-氯丙-2-酮(1.45g,15.7mmol,11.97μL,18.4当量)。然后将反应混合物在65℃下搅拌1小时。将反应混合物用水(50mL)稀释,并用EtOAc(3x 30mL)萃取。将合并的萃取物用饱和NaCl水溶液(3x 100mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,并浓缩。将所得残余物通过快速硅胶色谱法(0-10% MeOH的DCM溶液)纯化。将所得黄色残余物通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge150mm*25mm*5μm;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:17%-47%,7.8分钟)进一步纯化,得到化合物111(55mg,30.0%产率)。MS(EI)为$C_{13}H_{11}ClN_2O_3$,实测值279.0(MH+)。

[0962] 4-氯-7-(2-羟基丙氧基)喹啉-6-羧酰胺(112):在10℃下向化合物111(50mg,170.44μmol,1当量)于MeOH(10mL)中的混合物中加入$NaBH_4$(12.90mg,340.88μmol,2当量)。然后将反应混合物在50℃下搅拌1h。将反应混合物用饱和NH_4Cl水溶液(30mL)猝灭,并用EtOAc/i-PrOH(v/v=3:1,5x 20mL)萃取。将合并的萃取物用无水Na_2SO_4干燥,并减压浓缩,得到化合物112(50mg,99.3%产率)。MS(EI)为$C_{13}H_{13}ClN_2O_3$,实测值302.8$(MH+Na)^+$。

[0963] 1-((6-氨基甲酰基-4-氯喹啉-7-基)氧基)丙-2-基乙酸酯(113):在10℃下向化合物112(45mg,128.25μmol,1当量)于DCM(10mL)中的混合物中加入Ac_2O(65.46mg,641.24μmol,60.06μL,5当量)和DMAP(15.67mg,128.25μmol,1当量)。然后将混合物在10℃下搅拌16小时。将反应混合物用水(30mL)稀释,并用DCM(5x 20mL)萃取。将合并的萃取物用无水Na_2SO_4干燥并浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(0-3% MeOH的EtOAc溶液)纯化,得到化合物113(45mg,86.98%产率,80%纯度)。MS(EI)为$C_{15}H_{15}ClN_2O_4$,实测值344.8$(MH+Na)^+$。

[0964] 1-((6-氨基甲酰基-4-(4-(1-((4-氟苯基)氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酰氨基)苯氧基)喹啉-7-基)氧基)丙-2-基乙酸酯(114):以如实施例12中针对化合物43所述类似的方式,由化合物113和3合成化合物114,不同之处在于用碳酸铯替代叔丁醇钾,并将反应混合物加热至100℃持续2小时(40mg,72.9%产率)。MS(EI)为$C_{32}H_{29}FN_4O_7$,实测值601.1(MH+)。

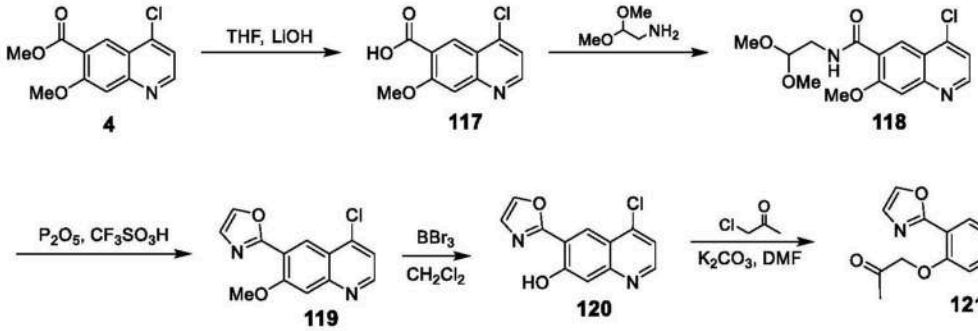
[0965] 1-N-[4-[6-氨基甲酰基-7-(2-羟基丙氧基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(115):向化合物114(40mg,63.27μmol,1当量)的THF(5mL)和水(1mL)溶液中加入$LiOH \cdot H_2O$(26.55mg,632.71μmol,10当量)。将混合物在70℃下搅拌1小时。冷却至室温后,将反应物用DCM(30mL)稀释,用无水Na_2SO_4干燥,并减压浓缩。将产物悬浮于MeCN(1mL)中并在10℃下搅拌5分钟。通过过滤收集所得沉淀物,并真空干燥,得到化合物115(16.7mg,46.78%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.20(s,1H),10.06(s,1H),8.81(s,1H),8.66(d,1H),8.02(d,1H),7.84(s,1H),7.78(d,2H),7.64(dd,2H),7.54(s,1H),7.27

(d,2H),7.15(t,2H),6.47(d,1H),5.15(d,1H),4.27-4.21(m,1H),4.17-4.04(m,2H),1.47(s,4H),1.22(d,3H);MS(EI)为$C_{30}H_{27}FN_4O_6$,实测值559.1(MH+)。

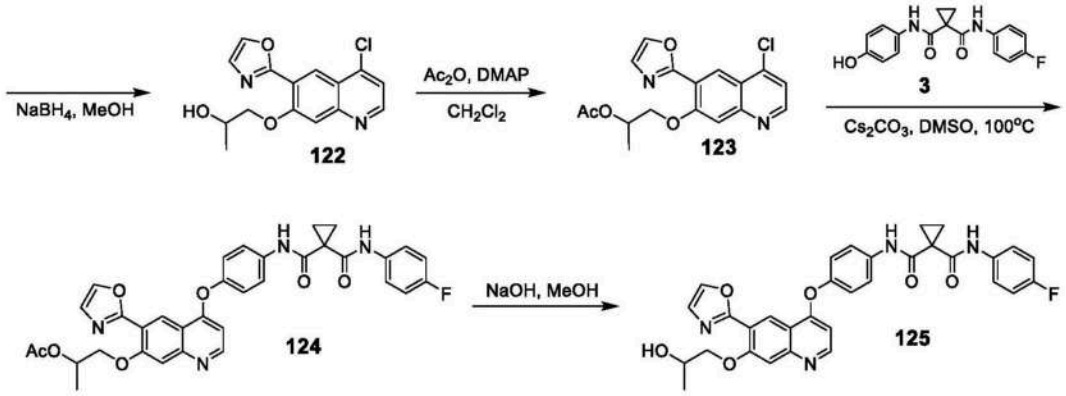
[0966] 通过与实施例41中由化合物94制备化合物115所采用的类似的序列,用化合物108代替化合物94,制备以下化合物:

[0967] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-(2-羟基丙氧基)-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(116)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.27(s,1H),10.13(s,1H),8.80(s,1H),8.73(d,1H),8.62(d,1H),7.85(d,2H),7.71(dd,2H),7.62(s,1H),7.33(d,2H),7.22(t,2H),6.54(d,1H),5.28(d,1H),4.31(dd,1H),4.23-4.10(m,2H),2.94(d,3H),1.54(s,4H),1.29(d,3H);MS(EI)为$C_{31}H_{29}FN_4O_6$,实测值573.1(MH+)。

[0968] 实施例42:1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-(2-羟基丙氧基)-6-(1,3-噁唑-2-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(125)



[0969]



[0970] 4-氯-7-甲氧基喹啉-6-羧酸(117):向化合物4(4.0g,15.89mmol,1当量)的THF(30mL)和水(6mL)溶液中加入LiOH.H_2O(1.33g,31.79mmol,2当量),并将所得混合物在20℃下搅拌10h。将所得固体过滤,得到粗化合物117,为白色固体(4.4g),其无需进一步纯化即用于下一步骤。MS(EI)为$C_{11}H_8ClNO_3$,实测值238.0(MH+)。

[0971] 4-氯-N-(2,2-二甲氧基乙基)-7-甲氧基喹啉-6-羧酰胺(118):向化合物117(4g,16.83mmol,1当量)和2,2-二甲氧基乙胺(7.08g,67.33mmol,7.34mL,4当量)的THF(40mL)溶液中加入T_3P(16.07g,50.50mmol,15.02mL,3当量)和DIPEA(8.70g,67.33mmol,11.73mL,4当量)。将所得反应混合物在20℃下搅拌15h。将另外的T_3P(5mL)和2,2-二甲氧基乙胺(3mL)加入到该混合物中,并在20℃下继续搅拌25h。将该混合物用水(30mL)猝灭,并用1M NaOH水溶液将pH调节至9-10。将所得水溶液混合物用EtOAc(3x 40mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和NaCl水溶液(15mL)洗涤并浓缩,得到粗化合物118,为白色固体(4.1g,73.5%产率),其无需进一步纯化即用于下一步骤。MS(EI)为$C_{15}H_{17}ClN_2O_4$,实测值325.1(MH+)。

[0972] 2-(4-氯-7-甲氧基喹啉-6-基)噁唑(119):在氮气下于20℃向化合物118(2.5g,7.70mmol,1当量)中加入伊顿试剂(Eaton's Reagent)(7.7重量%五氧化二磷甲磺酸溶液,23.09mmol,46.97mL,3当量)。将所得混合物在145℃下加热7小时。将混合物用水(100mL)猝灭,并用Et_3N调节将pH至8-9。将所得混合物用EtOAc(4x 40mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和NaCl水溶液(40mL)洗涤并浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(ISCO®;20g SepaFlash®二氧化硅快速柱,洗脱剂为0~80%乙酸乙酯/石油醚梯度@32mL/min)纯化,得到化合物119,为白色固体(1.38g,68.8%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.43(s,1H),8.76(d,1H),7.86(s,1H),7.62(s,1H),7.42(d,1H),7.40(s,1H),4.14(s,3H);MS(EI)为$C_{13}H_9ClN_2O_2$,实测值261.0(MH+)。

[0973] 4-氯-6-(噁唑-2-基)喹啉-7-醇(120):以与实施例36中由化合物93合成化合物94类似的方式,由化合物119合成化合物120。MS(EI)为$C_{12}H_7ClN_2O_2$,实测值246.7(MH+)。

[0974] 1-((4-氯-6-(噁唑-2-基)喹啉-7-基)氧基)丙-2-酮(121):以与实施例41中由化合物94合成化合物111类似的方式,由化合物120合成化合物121。MS(EI)为$C_{15}H_{11}ClN_2O_3$,实测值302.7(MH+)。

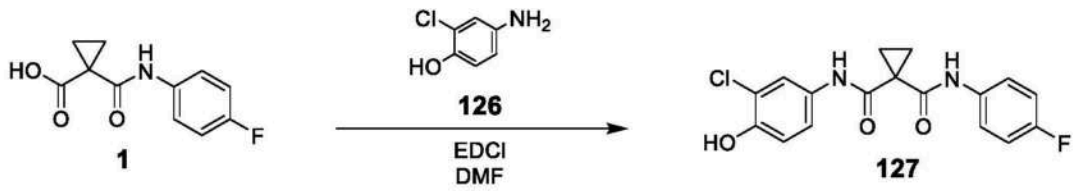
[0975] 1-((4-氯-6-(噁唑-2-基)喹啉-7-基)氧基)丙-2-醇(122):以与实施例41中由化合物111合成化合物112类似的方式,由化合物121合成化合物122。MS(EI)为$C_{15}H_{13}ClN_2O_3$,实测值326.9$[M+Na]^+$。

[0976] 1-((4-氯-6-(噁唑-2-基)喹啉-7-基)氧基)丙-2-基乙酸酯(123):以与实施例41中由化合物112合成化合物113类似的方式,由化合物122合成化合物123。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.83(s,1H),7.23(d,1H),7.83(s,1H),7.54(s,1H),7.40(d,1H),7.34(s,1H),5.41-5.49(m,1H),4.25(d,2H),2.06(s,3H),1.43(d,3H);MS(EI)为$C_{17}H_{15}ClN_2O_4$,实测值347.1(MH+)。

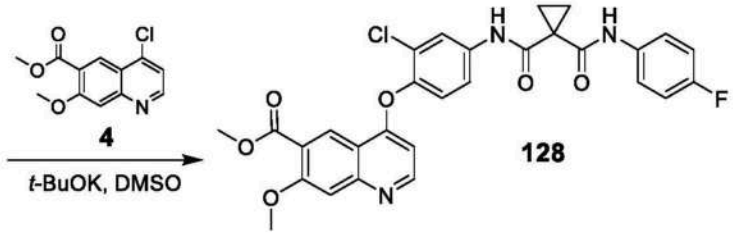
[0977] 1-((4-(4-(1-((4-氟苯基)氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酰氨基)苯氧基)-6-(噁唑-2-基)喹啉-7-基)氧基)丙烷-2-基乙酸酯(124):使用实施例12中由化合物42和3合成化合物43的方式的变型,由化合物123和3合成化合物124。用碳酸铯代替叔丁醇钾,并将反应混合物加热至100℃持续3h。MS(EI)为$C_{34}H_{29}FN_4O_7$,实测值625.0(MH+)。

[0978] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-(2-羟基丙氧基)-6-(1,3-噁唑-2-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(125):向化合物124(400mg,640.4umol,1当量)的水(5mL)和MeOH(5mL)溶液中加入NaOH(51.23mg,1.28mmol,2当量),并将混合物在20℃下搅拌5小时。将混合物用水(30mL)稀释。将所得沉淀物过滤,并用水(2x 5mL)和MeOH(3mL)洗涤。然后将固体冻干,得到化合物125,为白色固体(238.5mg,63.9%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.22(s,1H),10.07(s,1H),8.79(s,1H),8.68(d,1H),8.32(s,1H),7.79(d,2H),7.65(t,2H),7.60(s,1H),7.47(s,1H),7.29(d,2H),7.18(t,2H),6.49(d,1H),5.02(d,1H),4.15-4.10(m,3H),1.48(s,4H),1.26(d,3H);MS(EI)为$C_{32}H_{27}FN_4O_6$,实测值583.3(MH+)。

[0979] 实施例43:4-[2-氯-4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷-羰基]氨基]苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-羧酸甲酯(128)



[0980]



[0981] N-(3-氯-4-羟基苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(127):以与实施例1中由化合物1和2制备化合物3类似的方式,由化合物1和126合成化合物127(1.9g,73.5%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.03-8.85(m,2H),7.68(d,1H),7.50-7.40(m,2H),7.18(dd,1H),7.08-7.00(m,2H),6.97(d,1H),5.53(s,1H),1.64(s,4H);MS(EI)为$C_{17}H_{14}ClFN_2O_3$,实测值349.0(MH+)。

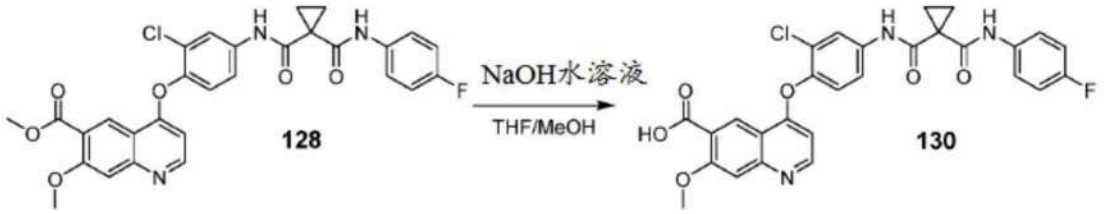
[0982] 4-[2-氯-4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷-羰基]氨基]苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-羧酸甲酯(128):以与实施例12中由化合物42和3制备化合物43类似的方式,由化合物127和4合成化合物128(0.8g,32.1%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.08(s,1H),8.83(s,1H),8.63(d,1H),8.20(s,1H),7.92(d,1H),7.55-7.48(m,2H),7.48-7.41(m,2H),7.21(d,1H),7.10-7.02(m,2H),6.30(d,1H),4.04(s,3H),3.97(s,3H),1.85-1.78(m,2H),1.66-1.58(m,2H);MS(EI)为$C_{29}H_{23}ClFN_3O_6$,实测值564.4(MH+)。

[0983] 以与实施例43中合成化合物128的方式类似的序列,用4-氨基-2-氟苯酚代替化合物126,分两步制备以下化合物:

[0984] 4-[2-氟-4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷-羰基]氨基]苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-羧酸甲酯(129):^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.05(s,1H),8.83(s,1H),8.65(d,1H),8.09(s,1H),7.78(dd,1H),7.50(s,1H),7.48-7.42(m,2H),7.27-7.19(m,2H),7.10-7.04(m,2H),6.40(d,1H),4.05(s,3H),3.97(s,3H),1.84-1.81(m,2H),1.63-1.60(m,2H);MS(EI)为$C_{29}H_{23}F_2N_3O_6$,实测值548.4(MH+)。

[0985] 实施例44:4-[2-氯-4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷-羰基]氨基]苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-羧酸(130)

[0986]



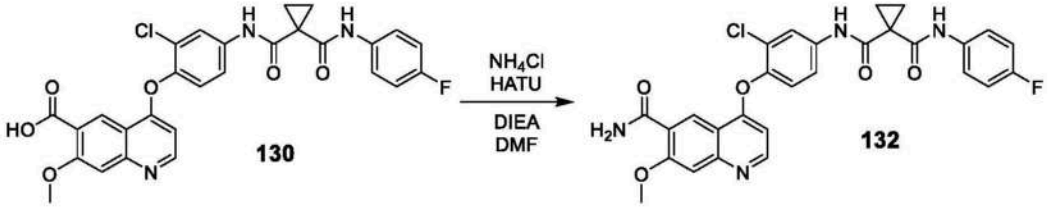
[0987] 4-[2-氯-4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷-羰基]氨基]苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-羧酸(130):以与实施例2中由化合物5制备化合物6类似的方式,由化合物128合成化合物130(0.55g,76.6%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.41(s,1H),10.10(s,1H),8.58(d,1H),8.25(s,1H),8.10(d,1H),7.75-7.59(m,3H),7.47-7.37(m,2H),7.16(t,2H),6.32

(d,1H),3.92(s,3H),1.47(s,4H);MS(EI)为$C_{28}H_{21}ClFN_3O_6$,实测值550.1(MH+)。

[0988] 通过与实施例44中由化合物128合成化合物130类似的制备方法,由化合物129制备以下化合物:

[0989] 4-[2-氟-4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷-羰基]氨基]苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-羧酸(131):^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.20(s,1H),10.42(s,1H),10.01(s,1H),8.72(d,1H),8.59(s,1H),7.93(d,1H),7.64(dd,2H),7.56-7.51(m,2H),7.50-7.44(m,1H),7.15(t,2H),6.54(d,1H),3.99(s,3H),1.47(d,4H);MS(EI)为$C_{28}H_{21}F_2N_3O_6$,实测值534.4(MH+)。

[0990] 实施例45:1-N'-[4-(6-氨基甲酰基-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基-3-氯苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(132)

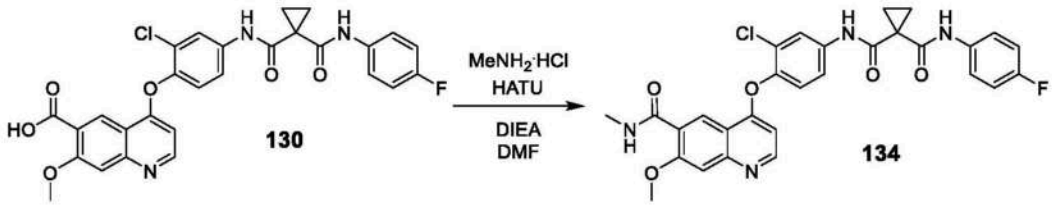
[0991] 

[0992] 1-N'-[4-(6-氨基甲酰基-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基-3-氯苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(132):以与实施例3中由化合物6制备化合物7类似的方式,由化合物130合成化合物132(43.1mg,40.9%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.38(s,1H),10.04(s,1H),8.71(s,1H),8.67(d,1H),8.11(d,1H),7.89(br s,1H),7.78(br s,1H),7.73-7.61(m,3H),7.54(s,1H),7.46(d,1H),7.16(t,2H),6.37(d,1H),4.04(s,3H),1.47(s,4H);MS(EI)为$C_{28}H_{22}ClFN_4O_5$,实测值549.4(MH+)。

[0993] 通过与实施例45中由化合物130制备化合物132类似的方法,由化合物131制备以下化合物:

[0994] 1-N'-[4-(6-氨基甲酰基-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基-3-氟苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(133):^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.40(s,1H),10.01(s,1H),8.67(m,2H),7.93-7.88(m,2H),7.76(s,1H),7.64(dd,2H),7.53-7.52(m,2H),7.47-7.43(m,1H),7.15(t,2H),6.48(d,1H),4.03(s,3H),1.47(s,4H);MS(EI)为$C_{28}H_{22}F_2N_4O_5$,实测值533.5(MH+)。

[0995] 实施例46:1-N'-[3-氯-4-[7-甲氧基-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(134)

[0996] 

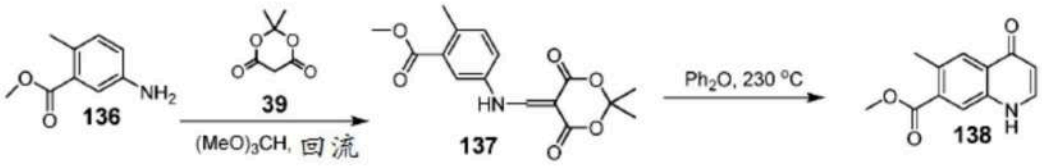
[0997] 1-N'-[3-氯-4-[7-甲氧基-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(134):以与实施例4中由化合物6制备化合物8类似的方式,由化合物130合成化合物134(49.7mg,48.6%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.38(s,1H),10.04(s,1H),8.66(d,1H),8.63(s,1H),8.40(br d,1H),8.11(d,1H),7.72-7.61(m,3H),7.54(s,1H),7.46(d,1H),7.20-7.12(m,2H),6.37(d,1H),4.03(s,3H),2.85(d,3H),

1.48(s,4H);MS(EI)为$C_{29}H_{24}ClFN_4O_5$,实测值563.1(MH+)。

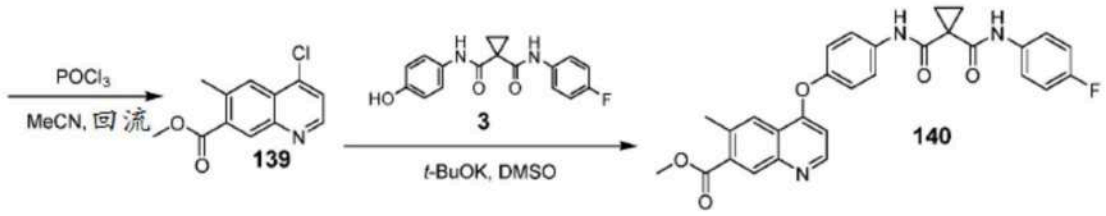
[0998] 通过与实施例46中由化合物130制备化合物134类似的方法,由化合物131制备以下化合物:

[0999] 1-N'-[3-氟-4-[7-甲氧基-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(135):^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.40(s,1H),10.01(s,1H),8.67(d,1H),8.61(s,1H),8.39(d,1H),7.91(d,1H),7.64(dd,2H),7.53-7.52(m,2H),7.47-7.42(m,1H),7.15(t,2H),6.48(d,1H),4.02(s,3H),2.84(d,3H),1.47(s,4H);MS(EI)为$C_{29}H_{24}F_2N_4O_5$,实测值547.5(MH+)。

[1000] 实施例47:4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷-羰基]氨基]苯氧基]-6-甲基喹啉-7-羧酸甲酯(140)



[1001]



[1002] 5-(((2,2-二甲基-4,6-二氧代-1,3-二噁烷-5-亚基)甲基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯(137):以与实施例12中由化合物38和39制备化合物40类似的方式,由化合物136和39合成化合物137(4.74g,81.7%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.28(s,1H),8.53(s,1H),8.01-7.88(d,1H),7.75-7.61(dd,1H),7.45-7.30(d,1H),3.85(s,3H),2.49(s,3H),1.67(s,6H)。

[1003] 6-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-7-羧酸甲酯(138):以与实施例12中由化合物40制备化合物41类似的方式,由化合物137合成化合物138(625mg,25.9%产率)。MS(EI)为$C_{12}H_{11}NO_3$,实测值218.1(MH+)。

[1004] 4-氯-6-甲基喹啉-7-羧酸甲酯(139):以与实施例12中针对化合物42所述的类似的方式,由化合物138合成化合物139,不同的是将化合物138在MeCN(10mL)和$POCl_3$(3mL)的混合物中而不是在纯$POCl_3$中加热(445mg,65.6%产率)。MS(EI)为$C_{12}H_{10}ClNO_2$,实测值236.3(MH+)。

[1005] 4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷-羰基]氨基]苯氧基]-6-甲基喹啉-7-羧酸甲酯(140):以与实施例12中由化合物42和3合成化合物43类似的制备方式,由化合物139和3合成化合物140(320mg,36.7%产率)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.66-8.61(d,1H),8.52(s,1H),8.28(s,1H),7.78-7.71(d,2H),7.60-7.54(m,2H),7.28-7.22(d,2H),7.11-7.03(m,2H),6.71-6.67(d,1H),3.98(s,3H),2.76(s,3H),1.64(s,4H);MS(EI)为$C_{29}H_{24}FN_3O_5$,实测值514.1(MH+)。

[1006] 实施例48:4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷-羰基]氨基]苯氧基]-6-甲基喹啉-7-羧酸(141)

[1007] 

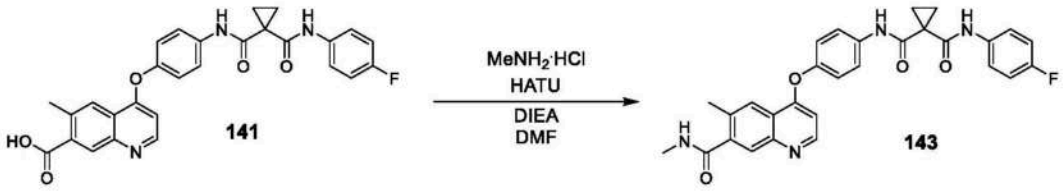
[1008] 4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷-羰基]氨基]苯氧基]-6-甲基喹啉-7-羧酸(141):以与实施例2中由化合物5制备化合物6类似的方式,由化合物140合成化合物141(100mg,93.5%产率)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.66-8.61(d,1H),8.47(s,1H),8.27(s,1H),7.78-7.73(d,2H),7.78-7.71(dd,2H),7.28-7.24(d,2H),7.11-7.03(t,2H),6.73-6.69(d,1H),2.76(s,3H),1.65(s,4H);MS(EI)为$C_{28}H_{22}FN_3O_5$,实测值500.5(MH+)。

[1009] 实施例49:1-N-[4-(7-氨基甲酰基-6-甲基喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(142)

[1010] 

[1011] 1-N-[4-(7-氨基甲酰基-6-甲基喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(142):以与实施例3中制备化合物7类似的方式,由化合物141合成化合物142(17.4mg,34.9%产率)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.65-8.57(d,1H),8.26(s,1H),8.05(s,1H),7.78-7.70(d,2H),7.62-7.51(m,2H),7.30-7.20(m,2H),7.13-7.03(m,2H),6.69-6.63(d,1H),2.65(s,3H),1.64(s,4H);MS(EI)为$C_{28}H_{23}FN_4O_4$,实测值499.1(MH+)。

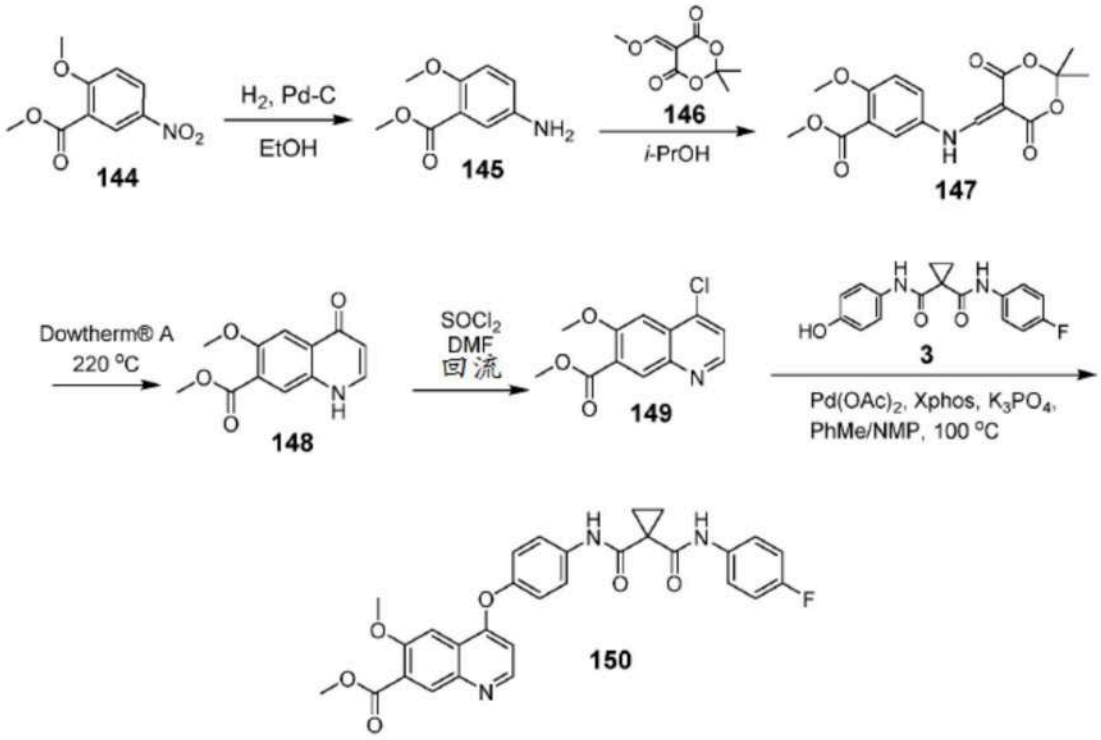
[1012] 实施例50:1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-甲基-7-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(143)

[1013] 

[1014] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-甲基-7-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(143):以与实施例4中制备化合物8类似的方式,由化合物141合成化合物143(11.9mg,17.8%产率)。^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD)δ8.64-8.55(d,1H),8.25(s,1H),7.97(s,1H),7.78-7.68(d,2H),7.61-7.50(m,2H),7.28-7.18(d,2H),7.11-7.02(m,2H),6.70-6.61(d,1H),2.98(s,3H),2.60(s,3H),1.64(s,4H);MS(EI)为$C_{29}H_{25}FN_4O_4$,实测值513.1(MH+)。

[1015] 实施例51:4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷-羰基]氨基]苯氧基]-6-甲氧基喹啉-7-羧酸甲酯(150)

[1016]



[1017] 5-氨基-2-甲氧基苯甲酸甲酯(145):向化合物144(5.00g,23.68mmol,1当量)的EtOH(50mL)溶液中加入10% Pd/C(500mg),并将所得混合物脱气并在H_2下吹扫。将反应混合物在H_2(15psi)下于25℃搅拌12h。将反应混合物过滤,并将滤液浓缩,得到化合物145(4.5g,99.6%产率),其无需进一步纯化即用于随后的步骤。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.16(t,1H),6.86-6.82(m,2H),3.88(s,3H),3.83(s,3H),3.09(br s,2H)。

[1018] 5-(((2,2-二甲基-4,6-二氧代-1,3-二噁烷-5-亚基)甲基)氨基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(147):在20℃下向化合物146(1.95g,10.49mmol,1当量)的异丙醇(40mL)悬浮液中分批加入化合物145(2g,10.49mmol,1当量)。将反应在80℃下加热30分钟。将混合物冷却至20℃,并收集沉淀物,用叔丁基甲基醚(50mL)洗涤,并干燥,得到化合物147(3.3g,93.82%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ11.25(d,1H),8.57(d,1H),7.75(d,1H),7.37(dd,1H),7.05(d,1H),3.95(s,3H),3.93(s,3H),1.76(s,6H)。

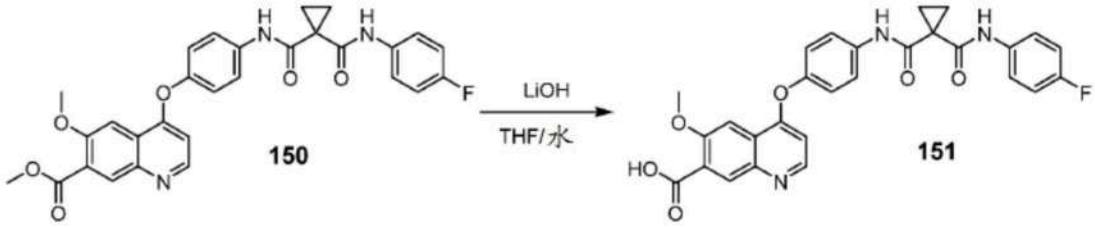
[1019] 6-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-7-羧酸甲酯(148):在220℃下向DOWTHERM® A(26.5%联苯+73.5%二苯醚的低共熔混合物)(CAS登记号8004-13-5)(10mL)中分批加入化合物147(1.0g,2.98mmol,1当量)。将反应在220℃下搅拌10分钟。将反应冷却至20℃-25℃,然后用石油醚(50mL)稀释。收集所得残余物,用石油醚(3x 30mL)洗涤,并干燥,得到化合物148(800mg,69.07%产率,60%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.22(d,1H),7.94(d,1H),7.92(s,1H),7.61(s,1H),6.06(d,1H),3.87(s,3H),3.84(s,3H)。

[1020] 4-氯-6-甲氧基喹啉-7-羧酸甲酯(149):向化合物148(700mg,1.80mmol,1当量)于$SOCl_2$(10mL)中的混合物中加入5滴DMF。将所得混合物在80℃下搅拌1h。将反应混合物真空浓缩,并将所得残余物用饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)稀释,并用EtOAc(3x 30mL)萃取。将合并的有机相用饱和NaCl水溶液(50mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,并浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(ISCO®:4g SepaFlash®二氧化硅快速柱,洗脱剂为0~30% EtOAc/石油醚梯

度,流速为25mL/min)纯化,得到化合物149(220mg,46.14%产率,95%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.71(d,1H),8.49(s,1H),7.55-7.49(m,2H),4.07(s,3H),3.99(s,3H);MS(EI)为$C_{12}H_{10}ClNO_3$,实测值252.3(MH+)。

[1021] 4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-6-甲氧基喹啉-7-羧酸甲酯(150):在氮气下向化合物149(190mg,679.47μmol,1当量)、化合物3(235mg,747.67μmol,1.1当量)、K_3PO_4(190mg,895.10μmol,1.32当量)和2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(XPhos)(33mg,69.22μmol,0.1当量)于甲苯(3mL)和1-甲基-2-吡咯烷酮(0.5mL)中的混合物中加入$Pd(OAc)_2$(8mg,35.63μmol,0.05当量)。将反应在100℃下搅拌3小时。将混合物用EtOAc(30mL)稀释,并滤出任何不溶物质。将滤液用水(30mL)稀释,并用EtOAc(3x30mL)萃取。将合并的有机相用饱和NaCl水溶液(50mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,并浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(ISCO®:4gSepaFlash®二氧化硅快速柱,洗脱剂为0%至约50% EtOAc/石油醚梯度,流速为25mL/min)纯化,得到化合物150(170mg,46.06%产率,97.49%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.46(s,1H),8.59(d,2H),8.47(s,1H),7.71-7.62(m,3H),7.52-7.44(m,2H),7.20(d,2H),7.07(t,2H),6.57(d,1H),4.05(s,3H),3.99(s,3H),1.79-1.74(m,2H),1.69-1.64(m,2H);MS(EI)为$C_{29}H_{24}FN_3O_6$,实测值530.2(MH+)。

[1022] 实施例52:4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]-氨基]苯氧基]-6-甲氧基喹啉-7-羧酸(151)

[1023] 

[1024] 4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]-氨基]苯氧基]-6-甲氧基喹啉-7-羧酸(151):以与实施例25中由化合物80制备化合物81类似的方式,由化合物150合成化合物151(110mg,75.2%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.21(s,1H),10.05(s,1H),8.60(d,1H),8.18(s,1H),7.79(d,2H),7.69-7.59(m,3H),7.27(d,2H),7.15(t,2H),6.60(d,1H),3.97(s,3H),1.53-1.42(m,4H);MS(EI)为$C_{28}H_{22}FN_3O_6$,实测值516.1(MH+)。

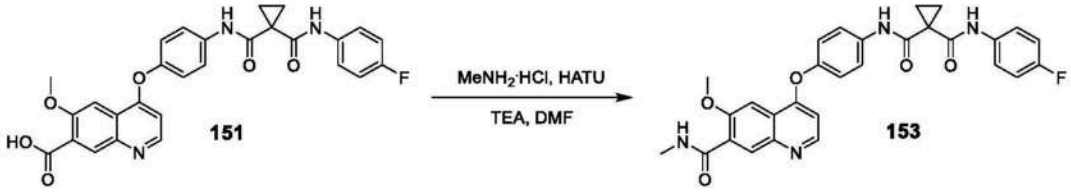
[1025] 实施例53:1-N-[4-(7-氨基甲酰基-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(152)

[1026] 

[1027] 1-N-[4-(7-氨基甲酰基-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(152):以与实施例3中由化合物6制备化合物7类似的方式,由化合物151合成化合物152(25.6mg,30.7%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.20(s,1H),10.04(s,1H),8.58(d,1H),8.25(s,1H),7.87(br s,1H),7.78(d,2H),7.72(br s,1H),7.67-7.60(m,3H),7.26(d,2H),7.15(t,2H),6.58(d,1H),4.01(s,3H),1.52-1.46(m,4H);MS(EI)为

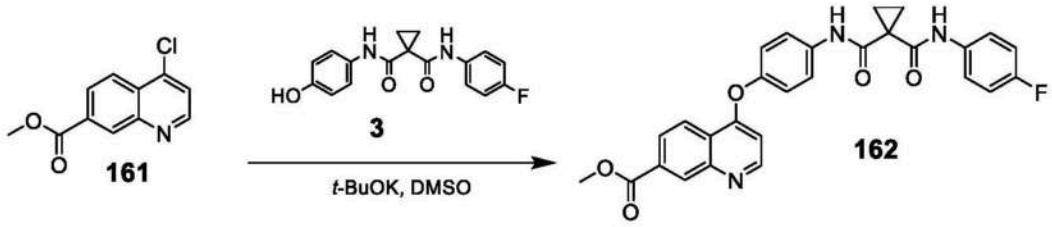
$C_{28}H_{23}FN_4O_5$,实测值515.1(MH+)。

[1028] 实施例54:1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-甲氧基-7-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(153)

[1029] 

[1030] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-甲氧基-7-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(153):以与实施例4中由化合物6制备化合物8类似的方式,由化合物151合成化合物153(25.2mg,53.1%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.23(s,1H),10.07(s,1H),8.58(d,1H),8.39(q,1H),8.20(s,1H),7.79(d,2H),7.69-7.60(m,3H),7.26(d,2H),7.15(t,2H),6.58(d,1H),4.00(s,3H),2.84(d,3H),1.52-1.44(m,4H);MS(EI)为$C_{29}H_{25}FN_4O_5$,实测值529.1(MH+)。

[1031] 实施例56:4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷-羰基]氨基]苯氧基]喹啉-7-羧酸甲酯(162)

[1032] 

[1033] 4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷-羰基]氨基]苯氧基]喹啉-7-羧酸甲酯(162):以与实施例12中由化合物42和3制备化合物43类似的方式,由化合物161和3合成化合物162(20mg,16%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.42(s,1H),8.81(d,1H),8.75(d,1H),8.60(br s,1H),8.43(d,1H),8.19(dd,1H),7.69-7.63(m,2H),7.51-7.44(m,2H),7.23-7.18(m,2H),7.07(t,2H),6.63(d,1H),4.03(s,3H),1.79-1.74(m,2H),1.69-1.65(m,2H);MS(EI)为$C_{28}H_{22}FN_3O_5$,实测值500.1(MH+)。

[1034] 实施例57:4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷-羰基]氨基]苯氧基]喹啉-7-羧酸(163)

[1035] 

[1036] 4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷-羰基]氨基]苯氧基]喹啉-7-羧酸(163):以与实施例2中由化合物5制备化合物6类似的方式,由化合物162合成化合物163(70mg,68.4%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.22(s,1H),10.06(s,1H),8.79(d,1H),8.58(s,1H),8.43(d,1H),8.17-8.10(m,1H),7.79(d,2H),7.65(dd,2H),7.29(d,2H),7.16(t,2H),6.69(d,1H),1.48(s,4H);MS(EI)为$C_{27}H_{20}FN_3O_5$,实测值486.1(MH+)。

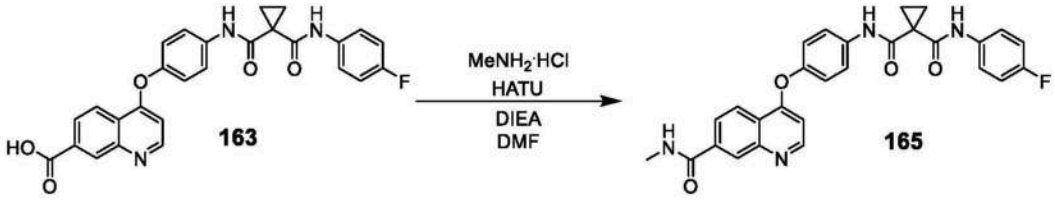
[1037] 实施例58:1-N-[4-(7-氨基甲酰基喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙

烷-1,1-二甲酰胺(164)

[1038] 

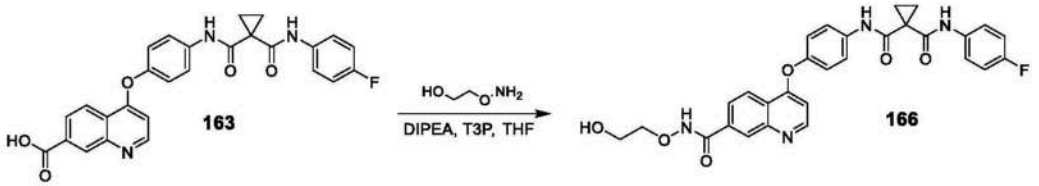
[1039] 1-N-[4-(7-氨基甲酰基喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)-环丙烷-1,1-二甲酰胺(164):以与实施例3中由化合物6制备化合物7类似的方式,由化合物163合成化合物164(17.7mg,56.2%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.47(s,1H),8.73(d,1H),8.60(br s,1H),8.50-8.43(m,2H),8.08(dd,1H),7.66(d,2H),7.51-7.43(m,2H),7.19(d,2H),7.06(t,2H),6.62(d,1H),6.36(br s,1H),5.73(br s,1H),1.80-1.73(m,2H),1.70-1.65(m,2H);MS(EI)为$C_{27}H_{21}FN_4O_4$,实测值485.1(MH+)。

[1040] 实施例59:1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(165)

[1041] 

[1042] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(165):以与实施例4中由化合物6制备化合物8类似的方式,由化合物163合成化合物165(16.5mg,33.9%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.45(br s,1H),8.71(d,1H),8.63(br s,1H),8.43(d,1H),8.37(d,1H),8.04(d,1H),7.65(d,2H),7.50-7.44(m,2H),7.19(d,2H),7.06(t,2H),6.60(d,1H),6.40(br s,1H),3.11(d,3H),1.79-1.74(m,2H),1.69-1.64(m,2H);MS(EI)为$C_{28}H_{23}FN_4O_4$,实测值499.1(MH+)。

[1043] 实施例60:1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-(2-羟基乙氧基氨基甲酰基)-喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(166)

[1044] 

[1045] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-(2-羟基乙氧基氨基甲酰基)-喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(166):以与实施例6中由化合物6制备化合物26类似的方式,由化合物163合成化合物166(27mg,46.2%产率)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.73(d,1H),8.53(d,1H),8.44(d,1H),8.03(dd,1H),7.77(d,2H),7.59(dd,2H),7.28(d,2H),7.10(t,2H),6.75(d,1H),4.17-4.12(m,2H),3.88-3.83(m,2H),1.66(s,4H);MS(EI)为$C_{29}H_{25}FN_4O_6$,实测值545.1(MH+)。

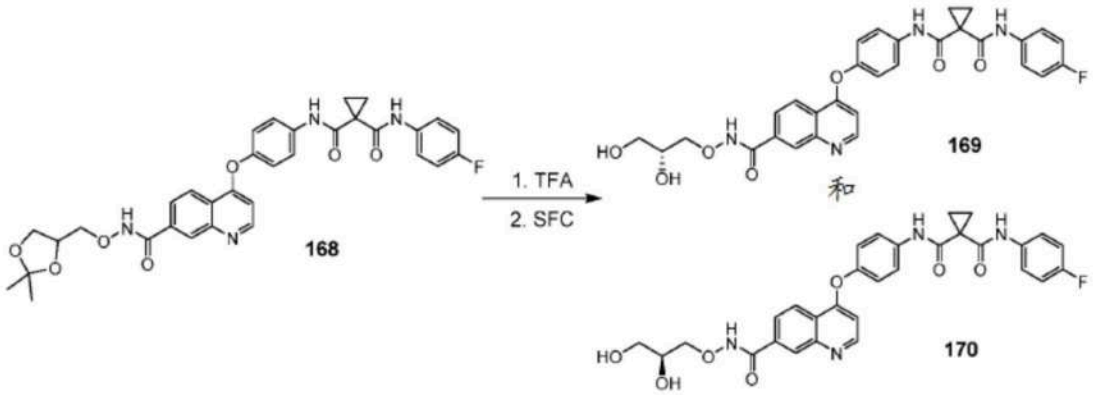
[1046] 按照与实施例60中化合物166类似的方法制备以下化合物:

[1047] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-(氧杂环丁烷-3-基氧基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(167):^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.72(d,1H),8.50(d,1H),

8.43(d,1H),8.02(dd,1H),7.79-7.73(m,2H),7.62-7.56(m,2H),7.31-7.25(m,2H),7.09(t,2H),6.74(d,1H),5.19(s,1H),4.93(m,2H),4.88-4.81(m,2H),1.70-1.63(m,4H);MS(EI)为$C_{30}H_{25}FN_4O_6$,实测值557.1(MH+)。

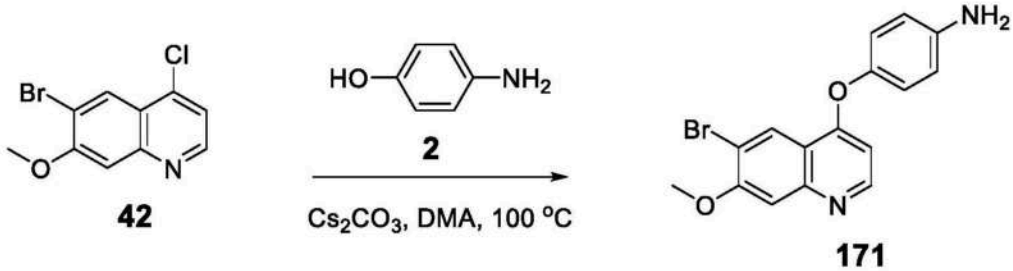
[1048] N-(4-((7-(((2,2-二甲基-1,3-二噁茂烷-4-基)甲氧基)氨基甲酰基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(168):MS(EI)为$C_{29}H_{25}FN_4O_6$,实测值615.3(MH+)。

[1049] 实施例61:1-N-[4-[7-[[(2R)-2,3-二羟基丙氧基]氨基甲酰基]喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(169)和1-N-[4-[7-[[(2S)-2,3-二羟基丙氧基]氨基甲酰基]喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(170)

[1050] 

[1051] 1-N-[4-[7-[[(2R)-2,3-二羟基丙氧基]氨基甲酰基]喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(169)和1-N-[4-[7-[[(2S)-2,3-二羟基丙氧基]氨基甲酰基]喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(170):以与实施例7中由化合物28制备化合物30和31类似的方式,由化合物168合成化合物169和170。化合物169:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.73(d,1H),8.52(d,1H),8.44(d,1H),8.02(dd,1H),7.77(d,2H),7.62-7.55(m,2H),7.30-7.25(m,2H),7.09(t,2H),6.75(d,1H),4.21-4.15(m,1H),4.06(s,1H),4.02-3.96(m,1H),3.68(m,2H),1.66(d,4H);MS(EI)为$C_{30}H_{27}FN_4O_7$,实测值575.2(MH+)。化合物170:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.73(d,1H),8.52(d,1H),8.43(d,1H),8.02(dd,1H),7.77(d,2H),7.62-7.54(m,2H),7.28(d,2H),7.14-7.04(m,2H),6.75(d,1H),4.22-4.14(m,1H),4.12-3.92(m,2H),3.73-3.64(m,2H),1.66(s,4H);MS(EI)为$C_{30}H_{27}FN_4O_7$,实测值575.1(MH+)。

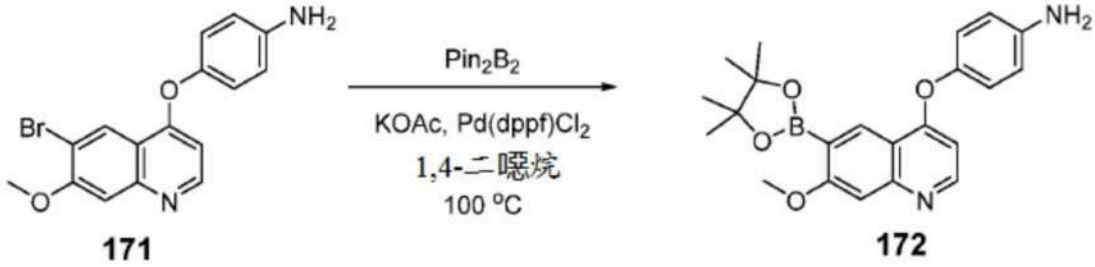
[1052] 实施例62:4-((6-溴-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯胺(171)

[1053] 

[1054] 4-((6-溴-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯胺(171):在室温下向化合物42(1.75g,6.38mmol)和4-氨基苯酚2(1.1g,10mmol)混合物的DMA(15mL)溶液中加入Cs_2CO_3(3.3g,10mmol)。将混合物在100℃下搅拌2h。使混合物冷却至20℃,用水稀释并过滤。将粗残余物

通过快速硅胶色谱法纯化,得到化合物171(900mg,40%产率)。MS(EI)为$C_{16}H_{13}BrN_2O_2$,实测值:345(MH+)。

[1055] 实施例63:4-((7-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧环戊硼烷-2-基)喹啉-4-基)氧基)苯胺(172)

[1056] 

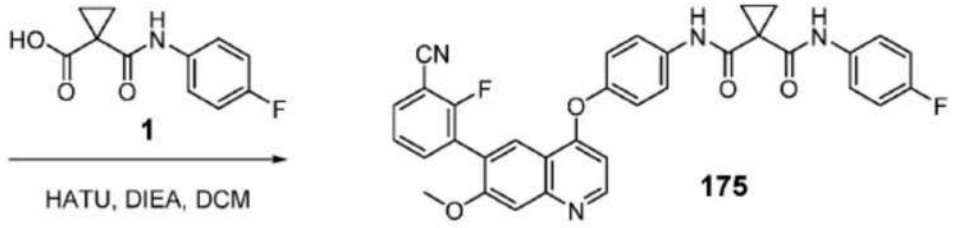
171 172

[1057] 4-((7-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧环戊硼烷-2-基)喹啉-4-基)氧基)苯胺(172):向化合物171(200mg,0.58mmol)、双(频哪醇)二硼(220mg,0.87mmol)和乙酸钾(170mg,1.7mmol)于1,4-二噁烷(3mL)中的混合物中加入Pd(dppf)Cl_2(42mg,0.06mmol)。将所得混合物在100℃下加热2小时。冷却后,将反应混合物用EtOAc稀释,先后用水和饱和NaCl水溶液洗涤,浓缩,并通过快速硅胶色谱法纯化,得到化合物172(43%产率)。MS(EI)为$C_{22}H_{25}BN_2O_4$,实测值:393(MH+)。

[1058] 实施例64:1-N-[4-[6-(3-氰基-2-氟苯基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(175)

[1059] 

172 174



[1060] 3-(4-(4-氨基苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-基)-2-氟苄腈(174):在微波反应管中将化合物172(50mg,0.13mmol)、化合物173(25mg,0.13mmol)、Na_2CO_3(41mg,0.39mmol)、双(二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯钯(II)(9mg,0.013mmol)、1,4-二噁烷(2mL)和水(0.4mL)混合。将反应混合物在微波反应器中于150℃下刺激5分钟。冷却后,将混合物用EtOAc萃取,用饱和NaCl水溶液洗涤并浓缩。将粗产物通过快速柱色谱法纯化,得到化合物174。MS(EI)为$C_{23}H_{16}FN_3O_2$,实测值:386(MH+)。

[1061] 1-N-[4-[6-(3-氰基-2-氟苯基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯

基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(175):向化合物174、化合物1(22mg,0.1mmol)和DIEA(25mg,0.2mmol)于DCM(2mL)中的混合物中加入HATU(38mg,0.1mmol)。将混合物在室温下搅拌直至反应完全,然后用EtOAc稀释,用饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤,并浓缩。将粗产物通过快速柱色谱法纯化,得到化合物175。MS(EI)为$C_{34}H_{24}F_2N_4O_4$,实测值591(MH+)。

[1062] 以与实施例64中用于由化合物172分两步合成化合物175的方法类似的方式制备以下化合物:

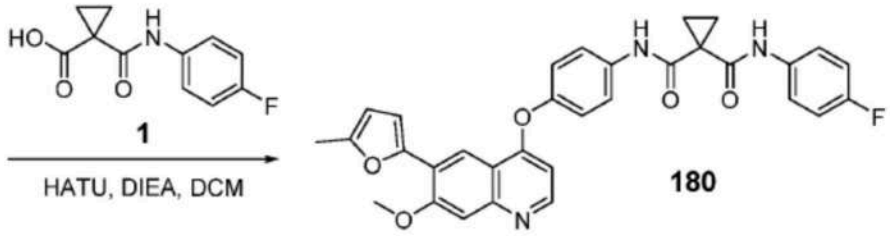
[1063] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-(7-甲氧基-6-吡啶-2-基喹啉-4-基)氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(176):使用2-溴吡啶代替化合物173。MS(EI)为$C_{32}H_{25}FN_4O_4$,实测值549(MH+)。

[1064] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(1-甲基咪唑-4-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(177)。使用4-溴-1-甲基-1H-咪唑代替化合物173。MS(EI)为$C_{31}H_{26}FN_5O_4$,实测值552(MH+)。

[1065] 实施例65:1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(5-甲基呋喃-2-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(180)

[1066]





[1067] 4-((7-甲氧基-6-(5-甲基呋喃-2-基)喹啉-4-基)氧基)苯胺(179):在微波反应管中将化合物171(100mg,0.29mmol)、化合物178(82mg,0.43mmol)、Na_2CO_3(92mg,0.9mmol)、双(二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯钯(II)(20mg,0.029mmol)、1,4-二噁烷(2.5mL)和水(0.5mL)混合。将所得混合物在微波反应器中于150℃下辐照5分钟。冷却后,将混合物用EtOAc萃取,用饱和NaCl水溶液洗涤并浓缩。将粗产物通过快速柱色谱法纯化,得到化合物179。MS(EI)为$C_{21}H_{18}N_2O_3$,实测值:347(MH+)。

[1068] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(5-甲基呋喃-2-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(180):以与实施例64中用于由化合物174合成化合物175的方法类似的方式,由化合物179合成化合物180。MS(EI)为$C_{32}H_{26}FN_3O_5$,实测值552(MH+)。

[1069] 以与实施例65中用于由化合物171分两步合成化合物180的方法类似的方式制备以下化合物:

[1070] 2-[4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]-氨基]苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-基]吡咯-1-羧酸叔丁酯(181):使用2-(三氟-14-硼烷基)-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯钾

盐代替化合物178。MS(EI)为$C_{36}H_{33}FN_4O_6$,实测值637(MH+)。

[1071] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(1-甲基吡唑-4-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(182):使用1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑代替化合物178。MS(EI)为$C_{31}H_{26}FN_5O_4$,实测值552(MH+)。

[1072] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(1,2-噁唑-4-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(183):使用4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧环戊硼烷-2-基)异噁唑代替化合物178。MS(EI)为$C_{30}H_{23}FN_4O_5$,实测值:539(MH+)。

[1073] 1-N-[4-[6-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(184):使用3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧环戊硼烷-2-基)异噁唑代替化合物178。MS(EI)为$C_{32}H_{27}FN_4O_5$,实测值567(MH+)。

[1074] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(1H-吡唑-5-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(185):使用5-(三氟-14-硼烷基)-1H-吡唑钾盐代替化合物178。MS(EI)为$C_{30}H_{24}FN_5O_4$,实测值538(MH+)。

[1075] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(1H-吡唑-4-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(186):使用4-(三氟-14-硼烷基)-1H-吡唑钾盐代替化合物178。MS(EI)为$C_{30}H_{24}FN_5O_4$;实测值538(MH+)。

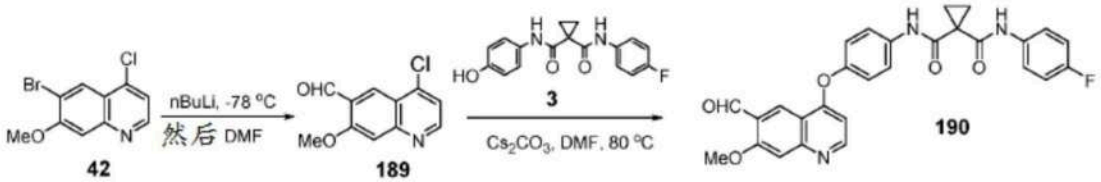
[1076] 1-N-[4-(6-环丙基-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(187):使用环丙基三氟-14-硼烷钾盐代替化合物178。MS(EI)为$C_{30}H_{26}FN_3O_4$,实测值512(MH+)。

[1077] 实施例66:1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(1H-吡咯-2-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(188)

[1078] 

[1079] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(1H-吡咯-2-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(188):在室温下将化合物181和过量的TFA在DCM中搅拌,直至反应完成。将混合物浓缩并通过制备型HPLC纯化,得到化合物188(50%产率)。MS(EI)为$C_{31}H_{25}FN_4O_4$,实测值:537(MH+)。

[1080] 实施例67:N-(4-氟苯基)-N-(4-((6-甲酰基-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(190)

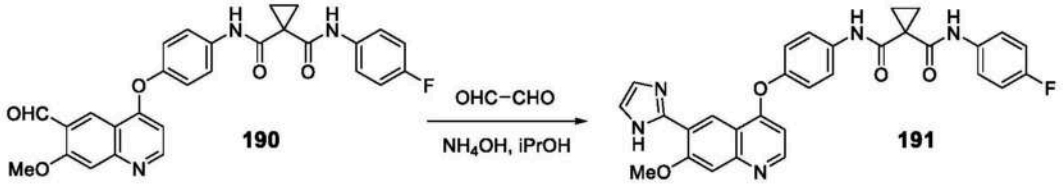
[1081] 

[1082] 4-氯-7-甲氧基喹啉-6-甲醛(189):向-78℃的化合物42(320mg,1.17mmol)混合物的THF(8mL)溶液中加入nBuLi(0.6mL,2.5M的THF溶液,1.5mmol)。将混合物在-78℃下搅拌45分钟,然后加入DMF(0.5mL)。将混合物升温至0℃,并继续搅拌1小时。将反应用饱和NH_4Cl

猝灭，并用EtOAc萃取。浓缩有机相，并将粗残余物通过快速硅胶色谱纯化，得到化合物189(130mg，50％产率)。MS(EI)为$C_{11}H_8ClNO_2$，实测值222(MH+)。

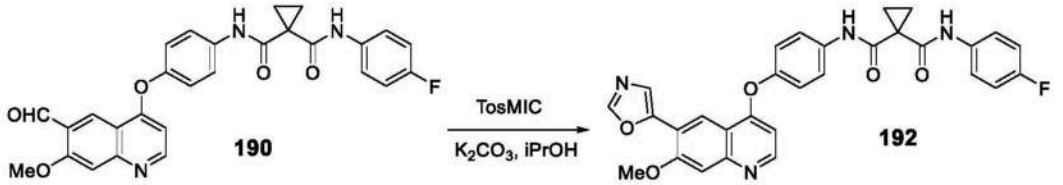
[1083] N-(4-氟苯基)-N-(4-((6-甲酰基-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(190)：使用实施例12中用于由化合物42合成化合物43的改进方法，用碳酸铯取代叔丁醇钾并且使用DMF作为溶剂，由化合物189合成化合物190。

[1084] 实施例68：1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-(1H-咪唑-2-基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(191)

[1085] 

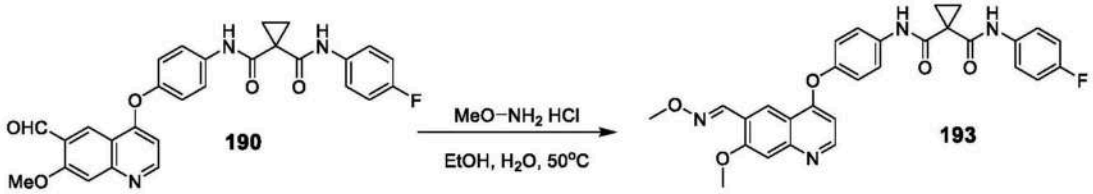
[1086] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-(1H-咪唑-2-基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(191)：将化合物190(60mg，0.12mmol)、乙二醛(60mg，40％的水溶液)和氢氧化铵(130mg，30％的水溶液)在iPrOH(1.5mL)中混合。将所得混合物在环境温度(室温)下搅拌12小时。将混合物用EtOAc萃取，并用饱和NaCl水溶液洗涤。将有机相浓缩并通过制备型HPLC纯化，得到化合物191(35mg，54％产率)。MS(EI)为$C_{30}H_{24}FN_5O_4$，实测值538.1(MH+)。

[1087] 实施例69：1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(1,3-噁唑-5-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(192)

[1088] 

[1089] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(1,3-噁唑-5-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(192)：将化合物190(30mg，0.06mmol)、TosMIC(15mg，0.08mmol)和K_2CO_3(15mg，0.11mmol)在iPrOH(1mL)中混合。将所得混合物在80℃下搅拌30分钟。将混合物浓缩至干。将残余物用EtOAc萃取。将有机层用水洗涤并浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化，得到化合物192(14mg，43％产率)。MS(EI)为$C_{30}H_{23}FN_4O_5$，实测值539(MH+)。

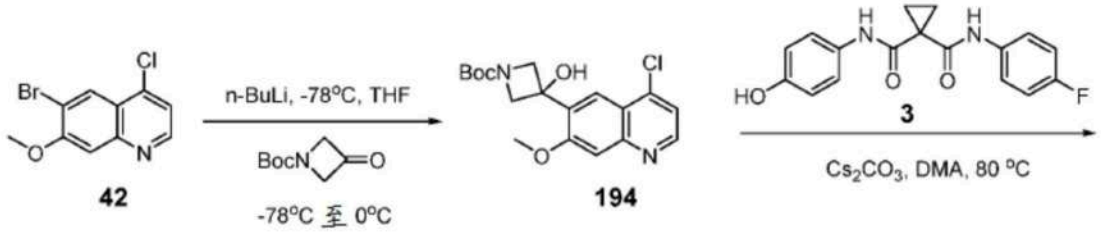
[1090] 实施例70：1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-[(E)-甲氧基亚氨基甲基]喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(193)

[1091] 

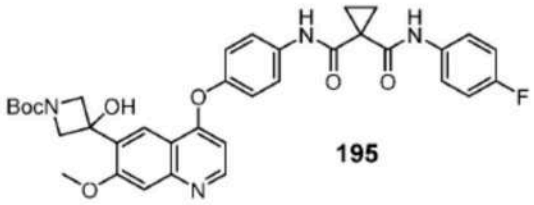
[1092] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-[(E)-甲氧基亚氨基甲基]喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(193)：向化合物190(150mg，300.31μmol，1当量)于EtOH(3mL)和水(0.6mL)中的混合物中加入O-甲基羟胺-HCl(41.74mg，500μmol，1.7当量)。将混合物在50℃下搅拌2h。将所得沉淀物过滤，在50mL水中制成浆液，然后再次过滤。将滤饼冻

干以得到化合物193(125.0mg,73.2%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.32(s,1H),10.05(s,1H),8.87(s,1H),8.68(s,1H),8.51(s,1H),7.85(d,2H),7.72-7.58(m,3H),7.37(d,2H),7.16(t,2H),6.72(br d,1H),4.07(s,3H),3.99(s,3H),1.49(s,4H);MS(EI)为$C_{29}H_{25}FN_4O_5$,实测值529.2(MH+)。

[1093] 实施例71:3-[4-[4-[[1-([4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷-羰基]氨基]苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-基]-3-羟基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(195)



[1094]



[1095] 3-(4-氯-7-甲氧基喹啉-6-基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(194):将化合物42(200mg,0.73mmol)和THF(4mL)的混合物冷却至-78℃。缓慢加入n-BuLi(0.4mL,1.0mmol,2.5M的THF溶液)。将所得混合物在-78℃下搅拌40分钟。加入N-Boc 3-氧代氮杂环丁烷(125mg,0.73mmol)的THF(0.5mL)溶液。将反应混合物升温至0℃,并继续搅拌1h。将反应用水猝灭并用EtOAc萃取。将有机相用饱和NaCl水溶液洗涤、浓缩并通过快速硅胶色谱纯化,得到化合物194(38%产率)。MS(EI)为$C_{18}H_{21}ClN_2O_4$,实测值:365(MH+)。

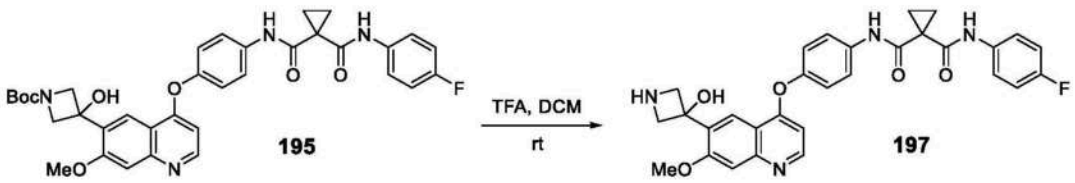
[1096] 3-[4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷-羰基]氨基]苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-基]-3-羟基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(195):以与实施例12中由化合物42制备化合物43类似的方式,由化合物194合成化合物195,不同的是用碳酸铯代替叔丁醇,DMF为溶剂,反应温度为80℃,反应时间为12小时。以68%的产率得到化合物195。MS(EI)为$C_{35}H_{35}FN_4O_7$,实测值643(MH+)。

[1097] 以与实施例71中化合物195类似的方式,用氧杂环丁烷-3-酮代替Boc保护的氮杂环丁烷-3-酮,制备以下化合物:

[1098] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(196)。MS(EI)为$C_{30}H_{26}FN_3O_6$,实测值544(MH+)。

[1099] 实施例72:1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-(3-羟基氮杂环丁烷-3-基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(197)

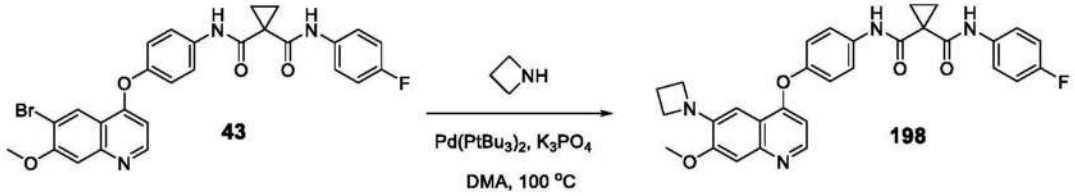
[1100]



[1101] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-(3-羟基氮杂环丁烷-3-基)-7-甲氧基喹啉-4-基]

氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(197):以与实施例66中由化合物181制备化合物188类似的方式,由化合物195合成化合物197(55%产率)。MS(EI)为$C_{30}H_{27}FN_4O_5$,实测值543(MH+)。

[1102] 实施例73:1-N-[4-[6-(氮杂环丁烷-1-基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(198)

[1103] 

[1104] 1-N-[4-[6-(氮杂环丁烷-1-基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(198):向化合物43(150mg,0.27mmol)、氮杂环丁烷(300mg,5.25mmol)和K_3PO_4(212mg,1.0mmol)于DMA(2mL)中的混合物中加入双(三叔丁基膦)钯(0)。将所得混合物在100℃下搅拌12小时。冷却后,加入水,并将混合物用EtOAc萃取,用饱和NaCl水溶液洗涤并浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化,得到化合物198。MS(EI)为$C_{30}H_{27}FN_4O_4$,实测值527(MH+)。

[1105] 以与实施例73中由化合物43合成化合物198类似的方法,由化合物43制备以下化合物:

[1106] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(199):使用氮杂环丁烷-3-醇代替氮杂环丁烷。MS(EI)为$C_{30}H_{27}FN_4O_5$,实测值543(MH+)。

[1107] 1-N-[4-[6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(200):使用3,3-二氟氮杂环丁烷的HCl盐代替氮杂环丁烷。MS(EI)为$C_{30}H_{25}F_3N_4O_4$,实测值563(MH+)。

[1108] 实施例74:1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-(7-甲氧基-6-吡啶-3-基喹啉-4-基)氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(201)

[1109] 

[1110] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-(7-甲氧基-6-吡啶-3-基喹啉-4-基)氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(201):在微波反应管中将化合物43(50mg,0.09mmol)、3-吡啶基硼酸(16mg,0.13mmol)、Na_2CO_3(28mg,0.27mmol)、双(二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯钯(II)(6mg,0.009mmol)、1,4-二噁烷(1.5mL)和水(0.3mL)混合。将反应混合物在微波反应器中于150℃下刺激10分钟。冷却后,将混合物用EtOAc萃取,用饱和NaCl水溶液洗涤并浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化,得到化合物201。MS(EI)为$C_{32}H_{25}FN_4O_4$,实测值549(MH+)。

[1111] 以与实施例74中用于由化合物43制备化合物201的方法类似的方式,由化合物43制备以下化合物:

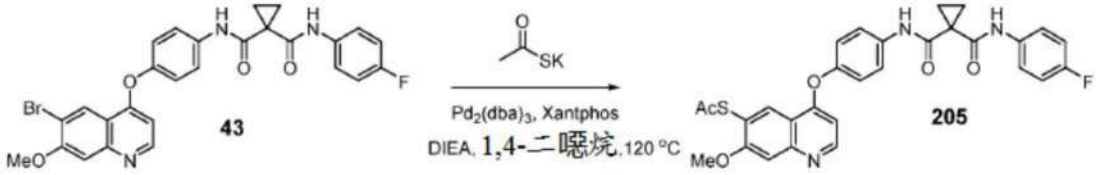
[1112] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-(7-甲氧基-6-吡啶-4-基喹啉-4-基)氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(202):使用吡啶-4-基硼酸代替3-吡啶基硼酸。MS(EI)为$C_{32}H_{25}FN_4O_4$,实测

值549(MH+)。

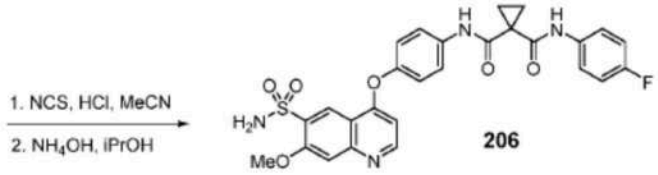
[1113] 以与实施例74中由化合物43和3-吡啶基硼酸制备化合物201类似的方式,由化合物44和5-(三氟-14-硼烷基)-1H-吡唑的钾盐制备以下化合物:

[1114] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-(1H-吡唑-5-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(204):MS(EI)为$C_{29}H_{22}FN_5O_3$,实测值508(MH+)。

[1115] 实施例75:1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-(7-甲氧基-6-氨磺酰基喹啉-4-基)氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(206)



[1116]



[1117] S-(4-(4-(1-((4-氟苯基)氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酰氨基)苯氧基)-7-甲氧基喹啉-6-基)硫代乙酸酯(205):向化合物43(200mg,0.36mmol)、硫代乙酸钾(83mg,0.72mmol)和DIEA(0.5mL)于1,4-二噁烷(4mL)中的混合物中加入$Pd_2(dba)_3$(16mg,0.017mmol)和Xantphos(20mg,0.035mmol)。将所得混合物在微波辐射下于120℃搅拌15分钟。冷却后,加入EtOAc和水。过滤任何不溶性物质。将滤液用饱和NaCl水溶液洗涤并浓缩。将粗产物通过快速硅胶色谱法纯化,得到化合物205(产率37%加回收50%的化合物43)。

[1118] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-(7-甲氧基-6-氨磺酰基喹啉-4-基)氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(206):将N-氯代琥珀酰亚胺(80mg,0.6mmol)加入到2N HCl(0.5mL)和MeCN(3mL)的混合物中,并将所得混合物冷却至0℃。加入化合物205(80mg,0.15mmol)的MeCN(1.5mL)溶液。在0℃下搅拌2小时后,将反应混合物用EtOAc萃取。将有机相用饱和NaCl水溶液洗涤并浓缩。将所得粗磺酰氯溶解于i-PrOH(2mL)中,在室温下向其中加入过量的NH_4OH。反应完成后,将混合物浓缩,并将粗产物通过制备型HPLC纯化,得到化合物206(60%产率)。MS(EI)为$C_{27}H_{23}FN_4O_6S$,实测值551(MH+)。

[1119] 以与实施例75的第二步中由化合物205制备化合物206的方式类似的方式,由化合物205制备以下化合物:

[1120] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(甲基氨磺酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(207):用甲胺代替NH_4OH。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.22(s,1H),10.06(s,1H),8.71(d,1H),8.69(s,1H),7.78(d,2H),7.64-7.62(m,2H),7.60(s,1H),7.30-7.28(m,3H),7.17-7.12(m,2H),6.50(d,1H),4.04(s,3H),2.47(s,3H),1.47(s,4H);MS(EI)为$C_{28}H_{25}FN_4O_6S$,实测值565.1(MH+)

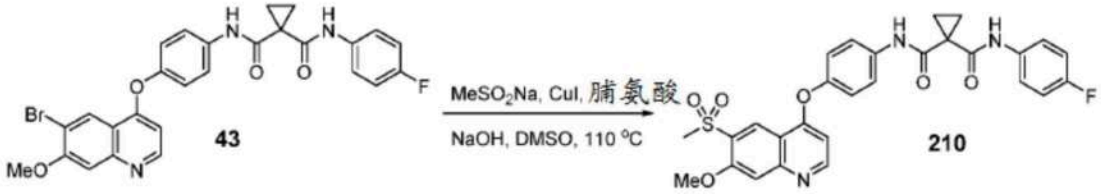
[1121] 1-N-[4-[6-(乙基氨磺酰基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(208):用乙胺代替NH_4OH。MS(EI)为$C_{29}H_{27}FN_4O_6S$,实测值579(MH+)。

[1122] 以与实施例75中由化合物43制备化合物206的方式类似的方式,由化合物44制备

以下化合物：

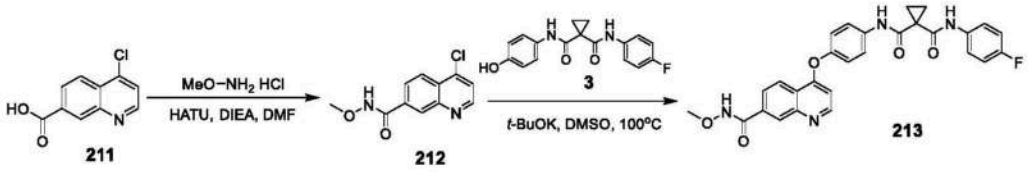
[1123] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-(6-氨磺酰基喹啉-4-基)氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(209)。MS(EI)为$C_{26}H_{21}FN_4O_5S$,实测值521(MH+)。

[1124] 实施例76:1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-(7-甲氧基-6-甲基磺酰基喹啉-4-基)氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(210)

[1125] 

[1126] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-(7-甲氧基-6-甲基磺酰基喹啉-4-基)氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(210):将化合物43(100mg,0.18mmol)、甲磺酸钠(40mg,0.36mmol)、CuI(5mg)、脯氨酸(6mg)和NaOH(3mg)在DMSO(1mL)中混合。将所得混合物在110℃下搅拌14小时。冷却至室温后,加入水。将混合物通过Celite®过滤,并用EtOAc洗涤。将EtOAc滤液浓缩,并通过制备型HPLC纯化,得到化合物210(8%产率)。MS(EI)为$C_{28}H_{24}FN_3O_6S$,实测值550(MH+)。

[1127] 实施例77:1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-(甲氧基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(213)

[1128] 

[1129] 4-氯-N-甲氧基喹啉-7-羧酰胺(212):向化合物211(60mg,289.00μmol,1当量)、HATU(180.00mg,473.40μmol,1.64当量)和DIEA(150.00mg,1.16mmol,202.16μL,4.02当量)于DMF(5mL)中的混合物中一次性加入O-甲基羟胺盐酸盐(54.00mg,646.57μmol,49.09uL,2.24当量)。将混合物在20℃-30℃下搅拌0.5h,然后在水(10mL)和EtOAc(2x 10mL)之间分配。将有机萃取物分离,用饱和NaCl水溶液(10mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,并浓缩,得到化合物212(140mg,粗品),其无需进一步纯化即可直接用于下一步骤。MS(EI)为$C_{11}H_9ClN_2O_2$,实测值236.9(MH+)。

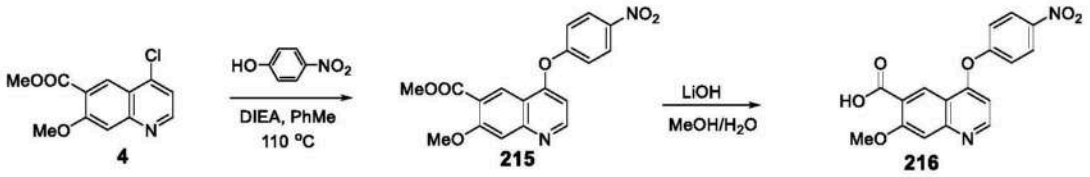
[1130] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-(甲氧基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(213):向化合物212(140mg,591.58μmol,1当量)和化合物3(280.00mg,890.84μmol,1.51当量)于DMSO(5mL)中的混合物中一次性加入t-BuOK(133mg,1.19mmol,2.00当量),并将所得混合物在100℃下搅拌1小时。将反应混合物在水(10mL)和EtOAc(2x 10mL)之间分配。将合并的有机萃取物用饱和NaCl水溶液(10mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,并浓缩。将残余物通过制备型HPLC(碱性条件;柱:Waters Xbridge 150*25 5u;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:32%-57%,6.5分钟)纯化,得到化合物213(7.9mg,2.54%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.11(s,1H),10.22(s,1H),10.06(s,1H),8.77(d,1H),8.44-8.37(m,2H),7.99(d,1H),7.79(d,2H),7.65(dd,2H),7.28(d,2H),7.16(t,2H),6.66(d,1H),3.78(s,3H),1.48(s,4H);MS(EI)为$C_{28}H_{23}FN_4O_5$,实测值515.1(MH+)。

[1131] 以与实施例77中用于由化合物211制备化合物213的方法类似的方式,由化合物

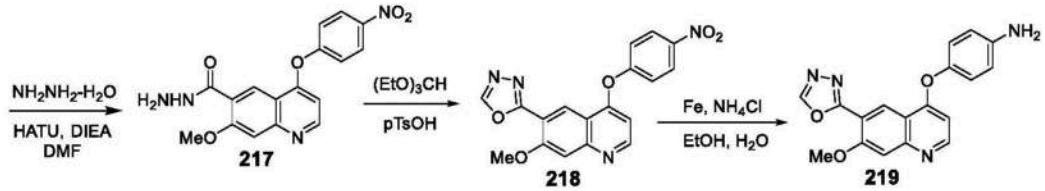
211制备以下化合物：

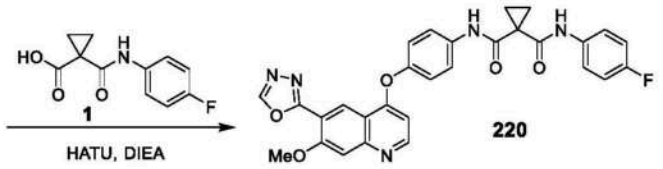
[1132] 1-N-[4-[7-(乙基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(214)：在第一步中用乙胺盐酸盐代替O-甲基羟胺盐酸盐。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.21(s,1H),10.06(s,1H),8.84(t,1H),8.75(d,1H),8.53(d,1H),8.38(d,1H),8.07(dd,1H),7.78(d,2H),7.64(dd,2H),7.28(d,2H),7.15(t,2H),6.63(d,1H),3.31(br s,2H),1.47(s,4H),1.18(t,3H)；MS(EI)为$C_{29}H_{25}FN_4O_4$，实测值513.1(MH+)。

[1133] 实施例78：1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(1,3,4-噁二唑-2-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(220)



[1134]





[1135] 7-甲氧基-4-(4-硝基苯氧基)喹啉-6-羧酸甲酯(215)：将化合物4(300mg,1.2mmol)、4-硝基苯酚(200mg,1.42mmol)和DIEA(230mg,1.78mmol)在甲苯(1mL)中混合。将所得混合物在110℃下搅拌12小时。冷却后，加入水，并将混合物用EtOAc萃取。将有机相用饱和NaCl水溶液洗涤、浓缩并通过快速硅胶色谱纯化，得到化合物215(150mg,36%)。MS(EI)为$C_{18}H_{14}N_2O_6$，实测值：355(MH+)。

[1136] 7-甲氧基-4-(4-硝基苯氧基)喹啉-6-羧酸(216)：以与实施例25中制备化合物81类似的方式合成化合物216。MS(EI)为$C_{17}H_{12}N_2O_6$，实测值：341(MH+)。

[1137] 7-甲氧基-4-(4-硝基苯氧基)喹啉-6-碳酰肼(217)：向化合物216(45mg,0.13mmol)和DIEA(51mg,0.4mmol)的DMF(2mL)溶液中加入HATU(100mg,0.26mmol)。将所得混合物在室温下搅拌10分钟，然后加入过量的$NH_2NH_2 \cdot H_2O$。反应完成后，加入水。将沉淀物过滤并真空干燥，得到粗化合物217，其无需进一步纯化即用于下一步骤。MS(EI)为$C_{17}H_{14}N_4O_5$，实测值：355(MH+)。

[1138] 2-(7-甲氧基-4-(4-硝基苯氧基)喹啉-6-基)-1,3,4-噁二唑(218)：将化合物217(66mg,0.18mmol)和p-TsOH·H_2O(4mg,0.02)在原甲酸三乙酯(1mL)中混合。将得所得混合物在120℃下搅拌5小时。冷却后，将混合物浓缩，并加入饱和$NaHCO_3$水溶液。将沉淀物过滤并用EtOAc洗涤，得到粗化合物218，其无需进一步纯化即用于下一步骤。MS(EI)为$C_{18}H_{12}N_4O_5$，实测值：365(MH+)。

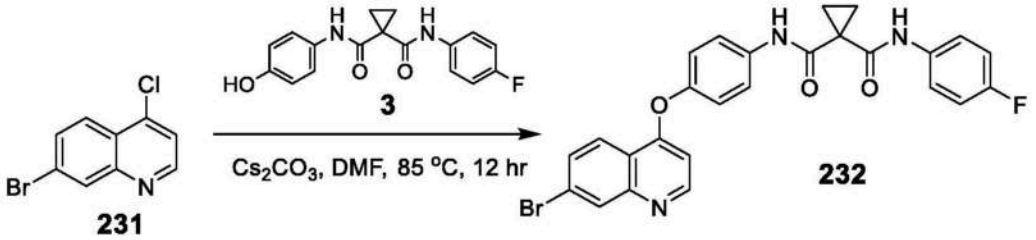
[1139] 4-((7-甲氧基-6-(1,3,4-噁二唑-2-基)喹啉-4-基)氧基)苯胺(219):将粗化合物218与Fe粉(50mg,0.9mmol)和NH_4Cl(20mg,0.36mmol)在EtOH(2mL)中混合。将所得混合物在85℃下搅拌3小时。冷却后,将混合物通过Celite®过滤,并用EtOAc洗涤,并将滤液浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法纯化,得到化合物219(40mg,66%,分两步)。MS(EI)为$C_{18}H_{14}N_4O_3$,实测值:335(MH+)。

[1140] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(1,3,4-噁二唑-2-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(220):以与实施例64中制备化合物175类似的方式合成化合物220。MS(EI)为$C_{29}H_{22}FN_5O_5$,实测值:540(MH+)。

[1141] 以与实施例78中合成化合物220类似的方式,用化合物55代替化合物4制备以下化合物:

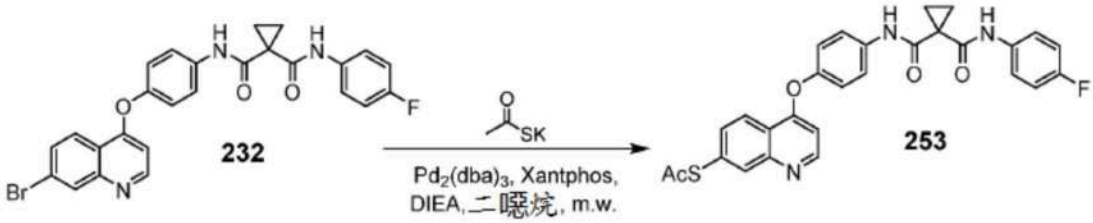
[1142] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-(1,3,4-噁二唑-2-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(221):MS(EI)为$C_{28}H_{20}FN_5O_4$,实测值510(MH+)。

[1143] 实施例81:N-(4-((7-溴喹啉-4-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(232)

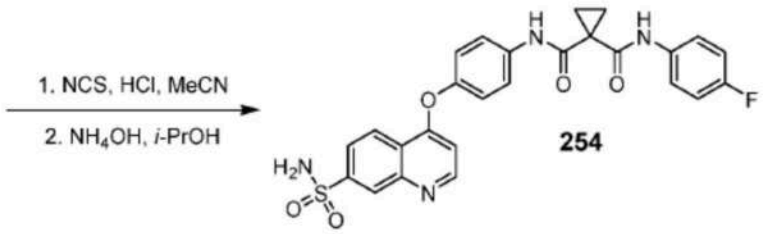
[1144] 

[1145] N-(4-((7-溴喹啉-4-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(232):向化合物231(1g,4.13mmol)和化合物3(1.3g,4.13mmol)于DMF(8mL)中的混合物中加入Cs_2CO_3(2.7g,8.26mmol)。将所得混合物在85℃下搅拌12h。将混合物冷却至室温,用水稀释并过滤。将残余物通过快速柱色谱纯化,得到化合物232(1.5g,69%产率)。MS(EI)为$C_{26}H_{19}BrFN_3O_3$,实测值520、522(MH+)

[1146] 实施例85:1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-(7-氨磺酰基喹啉-4-基)氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(254)



[1147]

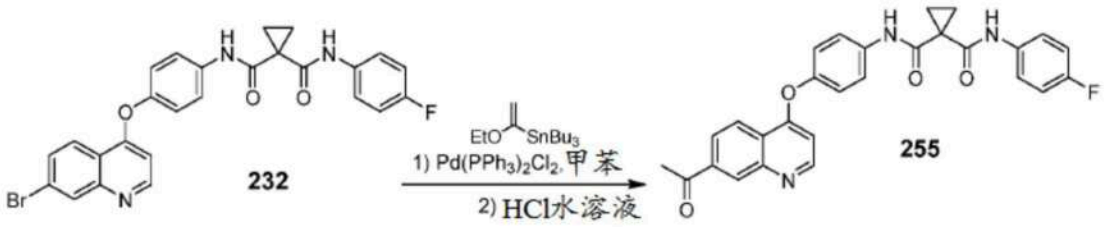


[1148] S-(4-(4-(1-((4-氟苯基)氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酰氨基)苯氧基)喹啉-7-基)

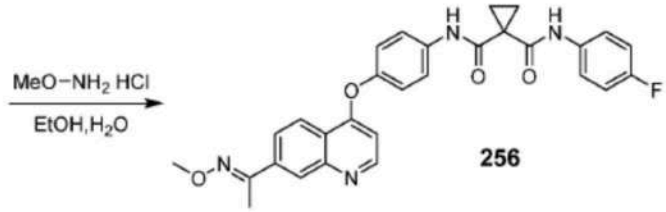
硫代乙酸酯(253):以与实施例75中由化合物43制备化合物205类似的方式,由化合物232合成化合物253(170mg,粗品)。MS(EI)为$C_{28}H_{22}FN_3O_4S$,实测值:516.0(MH+)。

[1149] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-(7-氨磺酰基喹啉-4-基)氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(254):以与实施例75中由化合物205制备化合物206类似的方式,由化合物253合成化合物254(170mg,粗品)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.28(s,1H),10.05(s,1H),8.95(d,1H),8.62(d,1H),8.52(d,1H),8.11(dd,Hz,1H),7.88-7.75(m,4H),7.67-7.59(m,2H),7.33(d,2H),7.15(t,2H),6.85(d,1H),1.48(s,4H);MS(EI)为$C_{26}H_{21}FN_4O_5S$,实测值:521.0(MH+)。

[1150] 实施例86:1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-[(E)-N-甲氧基-C-甲基碳亚氨酰基]喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(256)



[1151]

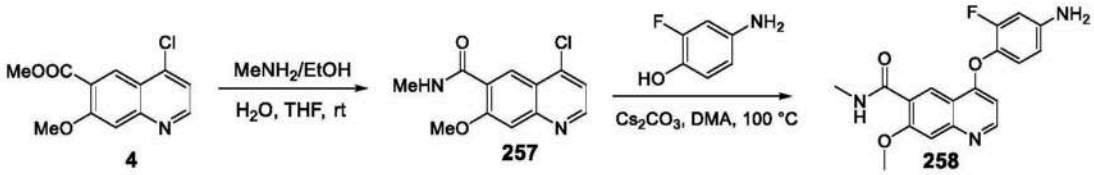


[1152] 1-N-[4-(7-乙酰基喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(255):将化合物232(100mg,192.18μmol,1当量)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(138.81mg,384.36μmol,129.73uL,2当量)和Pd(PPh_3)$_2Cl_2$(13.49mg,19.22μmol,0.1当量)的甲苯(2mL)溶液用氮气脱气10分钟,并在氮气下于110℃加热12h。冷却后,加入KF(2mL,2M),并将所得混合物在室温下搅拌30分钟。将6M HCl水溶液(2mL)加入到残余物中,并将混合物在25℃下搅拌30分钟。将混合物用EtOAc萃取。将有机层用水、饱和NaCl水溶液、干燥(Na_2SO_4)洗涤,并减压浓缩。将残余物通过制备型TLC(石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化,然后从MeOH(2mL)中重结晶并冷冻干燥,得到化合物255(12.4mg,10.63%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.46(s,1H),8.75(d,1H),8.67(s,1H),8.57(br s,1H),8.43(d,1H),8.16(dd,1H),7.66(d,2H),7.51-7.45(m,2H),7.20(d,2H),7.10-7.04(m,2H),6.64(d,1H),2.78(s,3H),1.76(s,2H),1.67(s,2H);MS(EI)为$C_{28}H_{22}FN_3O_4$,实测值:484.2(MH+)。

[1153] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-[(E)-N-甲氧基-C-甲基碳亚氨酰基]喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(256):向化合物255(50mg,103.41μmol,1当量)于EtOH(2mL)和H_2O(0.3mL)中的混合物中加入O-甲基羟胺(43.18mg,517.07μmol,5当量,HCl)。将混合物在50℃下搅拌1h。将混合物真空浓缩,并将所得残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/EtOAc=5/1至1/1)纯化,然后通过从MeOH(2mL)重结晶重纯化,得到化合物256(27mg,48.90%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.24(s,1H),8.82(s,1H),8.72(br d,1H),8.48-8.40(m,2H),8.22(s,1H),7.80(d,2H),7.50-7.42(m,2H),7.23(br d,2H),7.07(t,2H),6.83(br d,1H),4.11(s,3H),2.40(s,3H),1.89-1.81(m,2H),1.68-1.64(m,2H);MS(EI)为$C_{29}H_{25}FN_4O_4$,实测

值:513.1(MH+)。

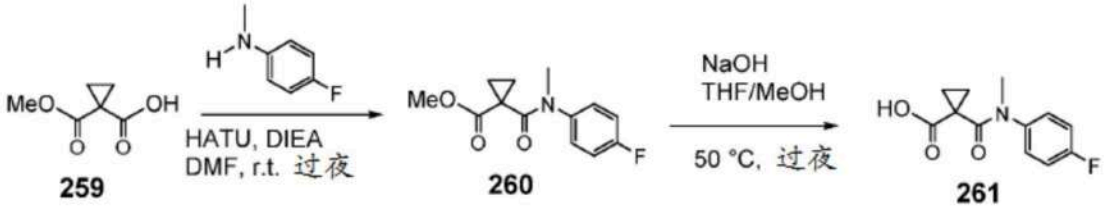
[1154] 实施例87:4-(4-氨基-2-氟苯氧基)-7-甲氧基-N-甲基喹啉-6-羧酰胺(258)

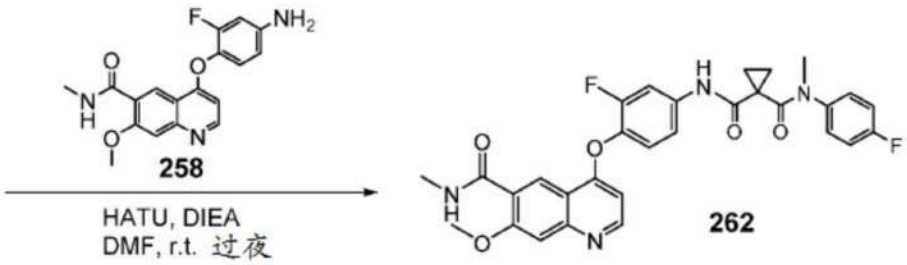
[1155] 

[1156] 4-氯-7-甲氧基-N-甲基喹啉-6-羧酰胺(257):在30℃下将甲胺(8M,50mL,10.07当量)的EtOH溶液加入到化合物4(10g,39.74mmol,1当量)的THF(150mL)溶液中。将反应混合物在30℃下搅拌25h。将混合物真空浓缩。将残余物用温水(100mL)制成浆液并过滤。将滤饼真空干燥,得到化合物257,为白色固体(9g,90.35%产率)。MS(EI)为$C_{12}H_{11}ClN_2O_2$,实测值:251.0(MH+)。

[1157] 4-(4-氨基-2-氟苯氧基)-7-甲氧基-N-甲基喹啉-6-羧酰胺(258):以与实施例62中由化合物42和2合成化合物171类似的方式,由化合物257和4-氨基-2-氟苯酚合成化合物258。

[1158] 实施例88:1-N-[3-氟-4-[7-甲氧基-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)-1-N'-甲基环丙烷-1,1-二甲酰胺(262)



[1159] 

[1160] 1-((4-氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酸甲酯(260):将化合物259(215mg,1.5mmol,1.5当量)、HATU(568mg,149μmol,1.5当量)和DIEA(0.52mL,3当量)的DMF(5mL,0.2M)溶液在室温下搅拌15分钟。加入4-氟-N-甲基苯胺(124mg,1.0mmol,1.0当量),并将混合物在室温下搅拌17小时。加入水,并将所得混合物用EtOAc萃取。分离两相,并将有机层用Na_2SO_4干燥、减压浓缩、吸收到硅胶中,并通过CombiFlash(60:40己烷:EtOAc)纯化,得到化合物260(221mg,88.7%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.38-7.35(m,2H),7.25(m,2H),3.40(s,3H),3.18(s,3H),1.37(d,2H),1.17(bs.2H)。

[1161] 1-((4-氟苯基)(甲基)氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酸(261):将化合物260(60mg,0.23mmol,1.0当量)和NaOH(20mg,0.5mmol)的MeOH和THF溶液(各1mL)在50℃下搅拌过夜。将反应混合物冷却并减压浓缩。向残余物中加入1N HCl,并将所得混合物用DCM萃取。分离两相,并将有机层用Na_2SO_4干燥,并减压浓缩,得到粗化合物261,其无需进一步纯化即用于

下一步骤(44.7mg,79%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.39(br s,2H),7.25(m,2H),3.17(s,3H),1.24(br s,2H),0.99(br s.2H)。

[1162] 1-N-[3-氟-4-[7-甲氧基-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)-1-N'-甲基环丙烷-1,1-二甲酰胺(262):将化合物261(23.7mg,0.1mmol,1.5当量)、HATU(38mg,0.1mmol,1.5当量)和DIEA(34μL,3.0当量)的DMF(0.4mL)溶液在室温下搅拌15分钟。加入化合物258(23.7mg,0.06mmol,1.0当量),并将混合物在室温下搅拌17h。向混合物中加入水,并将所得固体萃取到EtOAc中。分离两相,并将有机层用Na_2SO_4干燥、减压浓缩、吸收到硅胶上,并通过CombiFlash(5:95MeOH:DCM)纯化。将所得产物通过制备型HPLC进一步纯化,得到化合物262(7mg,18.8%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.94(s,1H),8.79(d,1H),8.59(s,1H),8.38(d,1H),7.50(s,1H),7.37(t,2H),7.22(b m,3H),7.04(t,2H)6.65(d,1H),3.99(s,3H),3.18(s,3H),2.78(d,3H),1.37(d,2H),1.17(b s,2H);MS(EI)为$C_{30}H_{26}F_2N_4O_5$,实测值561.0(MH+)。

[1163] 使用实施例88中用于合成化合物262的方法的变体制备以下化合物263:

[1164] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-甲基环丙烷-1,1-二甲酰胺(263):在实施例88的3步序列的最后一步中,用4-(4-氨基苯氧基)-7-甲氧基-N-甲基喹啉-6-羧酰胺代替化合物258。以与实施例87中化合物258相同的方式合成4-(4-氨基苯氧基)-7-甲氧基-N-甲基喹啉-6-羧酰胺,但在第二步中用4-氨基苯酚代替4-氨基-2-氟苯酚。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.69(br s,1H),8.67(d,1H),8.62(s,1H),8.38(d,1H),7.52(s,1H),7.47(s,1H),7.29(m,2H),7.18(d,3H),7.11(t,2H)6.47(d,1H),4.03(s,3H),2.85(d,3H),2.08(s,3H),1.37(d,2H),1.24(br s.2H);MS(EI)为$C_{30}H_{27}FN_4O_5$,实测值543.0(MH+)。

[1165] 按照实施例88中用于由化合物259和化合物258合成化合物262的相同3步程序,由化合物259和化合物258制备以下化合物:

[1166] 1-N'-(2-氯-4-氟苯基)-1-N-[3-氟-4-[7-甲氧基-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(264):在第一步中用2-氯-4-氟苯胺代替4-氟-N-甲基苯胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.36(s,1H),10.25(s,1H),8.61(d,1H),8.54(s,1H),8.31(m,1H),7.84-7.79(m,2H),7.47,(s,2H),7.40(t,2H)7.18(t,1H),6.42(d,1H),3.96(s,3H),2.77(d,3H),1.56(br s,2H),1.53(br s.2H);MS(EI)为$C_{29}H_{23}ClF_2N_4O_5$,实测值581.0(MH+)。

[1167] 1-N-[3-氟-4-[7-甲氧基-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟-2-甲基苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(265):在第一步中用4-氟-2-甲基苯胺代替4-氟-N-甲基苯胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.58(s,1H),9.72(s,1H),8.68(d,1H),8.61(s,1H),8.39(d,1H),7.92(d,1H),7.54(br s,2H),7.47(t,2H),7.1(d,1H),7.03(t,1H)6.49(d,1H),4.03(s,3H),2.85(d,3H),2.22(s,3H),1.54(s,4H);MS(EI)为$C_{30}H_{26}F_2N_4O_5$,实测值561.0(MH+)。

[1168] 1-N'-(4-氟-2,6-二甲基苯基)-1-N-[3-氟-4-[7-甲氧基-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(267):在第一步中用4-氟-2,6-二甲基苯胺代替4-氟-N-甲基苯胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.8(s,1H),9.19(s,1H),8.6(d,1H),8.54(s,1H),8.32(d1H),7.87(d1H),7.46-7.36(m,3H),6.88(d,2H),6.41(d,1H),3.96(s,3H),2.77

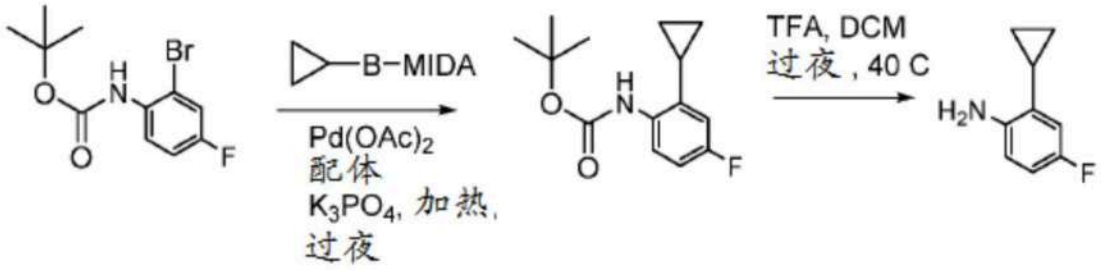
(d,3H),2.09(s,6H),1.47(s,4H);MS(EI)为$C_{31}H_{28}F_2N_4O_5$,实测值575.0(MH+)。

[1169] 1-N-[3-氟-4-[7-甲氧基-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟-2-甲氧基苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(268):在第一步中用4-氟-2-甲氧基苯胺代替4-氟-N-甲基苯胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.2(s,1H),10.17(s,1H),8.68(d,1H),8.62(s,1H),8.39(d,1H),7.98-7.96(m,1H),7.86(d,1H),7.54-7.47(m,3H),7.01(d,1H),6.77(t,1H)6.51(d,1H),4.04(s,3H),3.85(s,3H),2.86(d,3H),1.62(s,2H),1.58(s.2H);MS(EI)为$C_{30}H_{26}F_2N_4O_6$,实测值577.0(MH+)。

[1170] 1-N-[3-氟-4-[7-甲氧基-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟-2-丙烷-2-基氧基苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(269):在第一步中用4-氟-2-异丙氧基苯胺代替4-氟-N-甲基苯胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.21(s,1H),10.06(s,1H),8.62(d,1H),8.55(s,1H),8.32(d,1H),8.05(t,1H),7.87(d,1H),7.52-7.41(m,3H),6.97(d,1H),6.68(t,1H),6.41(d,1H),4.64-4.58(m,1H),3.96(s,3H),2.78(d,3H),1.51(s,2H),1.40(s.2H),1.17(s,3H),1.16(s,3H);MS(EI)为$C_{32}H_{30}F_2N_4O_6$,实测值605(MH+)

[1171] 1-N'-(2-环丙基-4-氟苯基)-1-N-[3-氟-4-[7-甲氧基-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(270):在第一步中用2-环丙基-4-氟苯胺代替4-氟-N-甲基苯胺。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.53(br s,1H),9.99(br s,1H),8.68(d,1H),8.62(s,1H),8.39(d,1H),7.91(d,1H),7.61(s,1H),7.54(s,2H),7.49(br s,1H),7.01(t,1H)6.82(d,1H),6.49(d,1H),4.04(s,3H),2.85(d,3H),1.97(br s,1H),1.58(s,4H),0.94(d,2H),0.67(d,2H);MS(EI)为$C_{32}H_{28}F_2N_4O_5$,实测值587.4(MH+)。

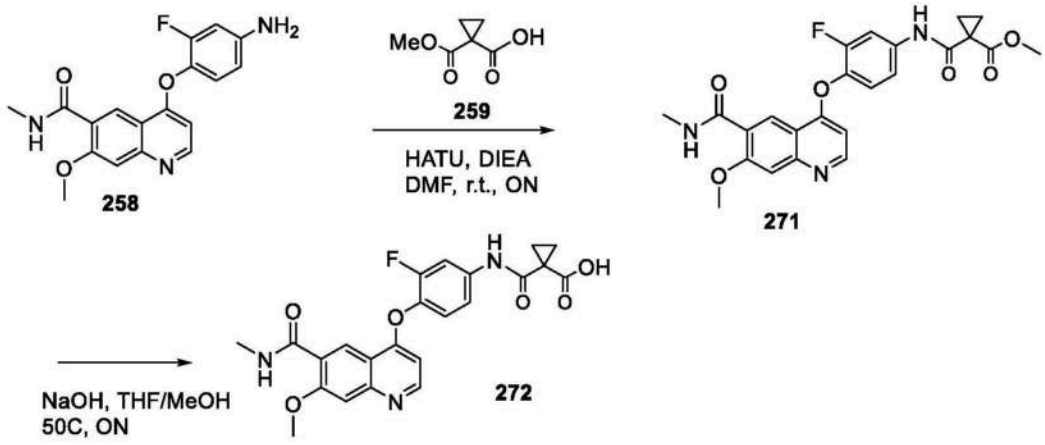
[1172] 化合物270的合成中使用的2-环丙基-4-氟苯胺通过以下程序合成:

[1173] 

[1174] 在厚壁反应管中将(2-溴-4-氟苯基)氨基甲酸叔丁酯(289mg,1mmol,1.0当量)、MIDA硼酸环丙酯(236mg,1.2mmol,1.2当量)和K_3PO_4(636mg,3.0当量)加入甲苯:水(4:1)中并用氮气脱气5分钟。将乙酸钯(9mg,4mol%)和2-(二环己基)膦基联苯(28mg,8mol%)加入到混合物中,并用氮气脱气另外5分钟。将管加盖,并将混合物在氮气下于100℃加热过夜。冷却至室温后,分离两相。将有机层用无水Na_2SO_4干燥,减压浓缩,吸收到硅胶中,并通过CombiFlash使用70:30已烷:DCM作为梯度纯化,得到(2-环丙基-4-氟苯基)氨基甲酸叔丁酯,为无色油状物(90mg,36%产率)。

[1175] 将(2-环丙基-4-氟苯基)氨基甲酸叔丁酯(86mg,0.3mmol,1.0当量)和TFA(77mg,2.0当量)的DCM(1mL)溶液在40℃下搅拌过夜。将反应溶液冷却并减压浓缩。向残余物中加入DCM(4mL),并将所得溶液用饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,并减压浓缩,得到粗2-环丙基-4-氟苯胺,为几乎无色油状物(43mg,81%产率),其无需进一步纯化即用于随后的反应。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.16-7.13(m,1H),7.01(t,1H),6.85(d,1H),1.91-1.85(m,1H),1.0(d,2H),0.73(d,2H)。

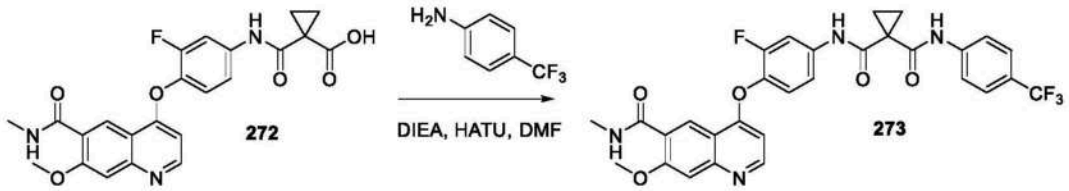
[1176] 实施例89:1-((3-氟-4-((7-甲氧基-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-氨基甲酰基)-环丙烷-1-羧酸(272)

[1177] 

[1178] 1-((3-氟-4-((7-甲氧基-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酸甲酯(271):将化合物259(108mg,0.7mmol,1.5当量)、HATU(285mg,0.75mmol,1.5当量)和DIEA(0.26mL,3当量)的DMF(2.5mL,0.2M)溶液在室温下搅拌15分钟。加入化合物258(170mg,0.5mmol,1.0当量),并将混合物在室温下搅拌17h。加入水,并将所得混合物用EtOAc萃取。将有机层分离并用饱和NaCl水溶液洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,并减压浓缩。将所得残余物吸收到硅胶上,并通过CombiFlash使用1:8己烷:EtOAc和随后的1:6己烷:DCM梯度纯化。将所得产物用己烷超声处理。将所得固体过滤,溶解于DCM中,并用10%LiCl水溶液洗涤。将有机层用无水Na_2SO_4干燥并浓缩,得到化合物271(90mg,38%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.64(br s,1H),8.67(d,1H),8.61(s,1H),8.39(d,1H),7.88(m,1H),7.54(s,1H),7.51-7.44(m,2H),6.52(d,1H),4.03(s,3H),3.71(s,3H),2.85(d,3H),1.46-1.45(m,2H),1.43-1.42(m,2H)。

[1179] 1-((3-氟-4-((7-甲氧基-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基)氧基)苯基)氨基甲酰基)-环丙烷-1-羧酸(272):将化合物271(70mg,0.2mmol,1.0当量)和NaOH(12mg,0.5mmol)的MeOH和THF溶液(各1mL)在50℃下搅拌过夜。使反应溶液冷却,然后减压浓缩。向残余物中加入1N HCl水溶液,并将所得混合物用DCM萃取。将有机相用无水Na_2SO_4干燥,并减压浓缩,得到粗化合物272(60mg,89%产率),其无需进一步纯化即用于随后的反应。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.85(br s,1H),8.87(d,1H),8.67(s,1H),8.46(d,1H),7.95(m,1H),7.62(s,1H),7.54-7.5(m,2H),6.83(d,1H),4.06(s,3H),2.85(d,3H),1.43(s,4H)。

[1180] 实施例90:1-N'-[3-氟-4-[7-甲氧基-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N-[4-(三氟甲基)苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(273)

[1181] 

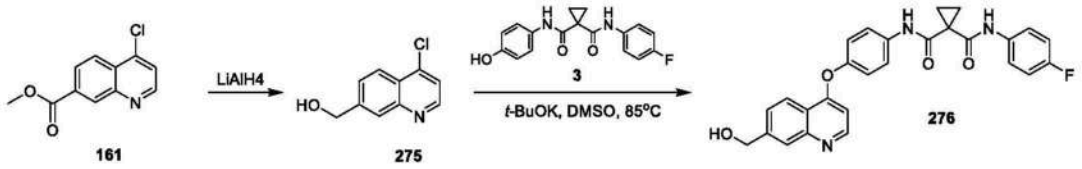
[1182] 1-N'-[3-氟-4-[7-甲氧基-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N-[4-(三氟甲基)苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(273):使用标准HATU酰胺键形成技术,诸如实施例3、实施例4和实施例89的第一步中所用的那些,由化合物272和4-(三氟甲基)苯胺合成化合

物273。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.90(s,1H),8.86(d,1H),7.89(d,1H),7.55(s,1H),7.51(d,2H),7.43(m,2H),7.25(d,2H),6.98(d,1H),4.13(s,3H),2.94(s,3H),1.64-1.54(m,4H)。MS(EI)为$C_{30}H_{24}F_4N_4O_5$,实测值597.2(MH+)。

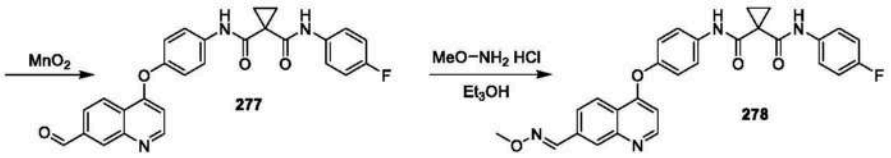
[1183] 按照实施例90用于由化合物272合成化合物273的相同程序,由化合物272制备以下化合物:

[1184] 1-N-(4-氯苯基)-1-N'-[3-氟-4-[7-甲氧基-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(274):用4-氯苯胺代替4-(三氟甲基)苯胺。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.99(s,1H),8.95(d,1H),7.98(d,1H),7.83(d,2H),7.65(d,3H),7.54(q,2H),7.06(d,1H),4.22(s,3H),3.03(s,3H),1.84-1.64(m,4H)。MS(EI)为$C_{29}H_{24}ClFN_4O_5$,实测值563.2(MH+)。

[1185] 实施例91:1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-[(E)-甲氧基亚氨基甲基]喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(278)



[1186]



[1187] (4-氯喹啉-7-基)甲醇(275):在0℃下向$LiAlH_4$(116.45mg,3.07mmol,1.7当量)的THF(5mL)溶液中加入化合物161(400mg,1.80mmol,1当量)的THF(2mL)溶液。将混合物在20℃下搅拌3小时。加入$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$(50mg),将所得混合物过滤,并将滤液用无水Na_2SO_4干燥,然后真空浓缩。将所得残余物通过快速硅胶色谱法(ISCO®;4g SepaFlash®二氧化硅快速柱,洗脱剂为70%~100%乙酸乙酯/石油醚梯度@25mL/min)纯化,得到化合物275,为淡黄色固体(150mg,36.5%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.74(d,1H),8.19(d,1H),8.12(s,1H),7.64(dd,1H),7.47(d,1H),4.94(s,2H),2.99(br s,1H)。

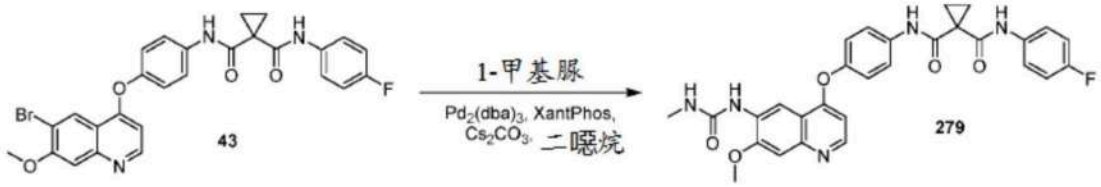
[1188] N-(4-氟苯基)-N-(4-((7-(羟甲基)喹啉-4-基)氧基)苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(276):以与实施例12的最后一步中用于由化合物42和化合物3合成化合物43的方法类似的方式,将反应温度降低至85℃,由化合物275和化合物3合成化合物276。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.63(d,1H),8.41(d,1H),8.03(s,1H),7.76(d,2H),7.68(dd,1H),7.62-7.55(m,2H),7.30-7.23(m,2H),7.09(t,2H),6.66(d,1H),4.88(s,2H),1.66(d,4H);MS(EI)为$C_{27}H_{22}FN_3O_4$,实测值472.1(MH+)。

[1189] N-(4-氟苯基)-N-(4-((7-甲酰基喹啉-4-基)氧基)苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(277):向化合物276(100mg,212.1umol,1当量)的DCM(5mL)溶液中加入MnO_2(239.72mg,2.76mmol,13当量)。将混合物在20℃下搅拌1h。将混合物过滤并真空浓缩,得到化合物277,为黄色油状物(50mg,40.2%产率)。MS(EI)为$C_{27}H_{20}FN_3O_4$,实测值470.0(MH+)。

[1190] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-[(E)-甲氧基亚氨基甲基]喹啉-4-基]氧基苯基]环

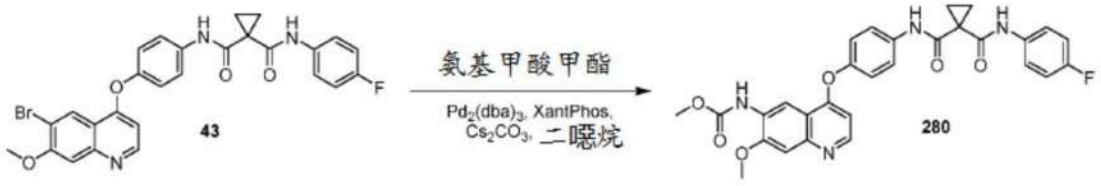
丙烷-1,1-二甲酰胺(278):向化合物277(50mg,106.5umol,1当量)于EtOH(3mL)和水(0.3mL)中的混合物中加入O-甲基羟胺(44.47mg,532.5umol,5当量,HCl)。将混合物在50℃下搅拌2h。将混合物真空浓缩,并将EtOH(3mL)加入到残余物中。收集所得白色固体,然后通过制备型HPLC(YMC-Actus Triart C18150*30mm*5um;流动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:37%-77%,10分钟)纯化,得到化合物278,为白色固体(14.5mg,26.2%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.22(s,1H),10.07(s,1H),8.72(d,1H),8.51(s,1H),8.34(d,1H),8.18(d,1H),7.97(dd,1H),7.79(d,2H),7.70-7.61(m,2H),7.28(d,2H),7.16(t,2H),6.60(d,1H),3.98(s,3H),1.48(s,4H);MS(EI)为$C_{28}H_{23}FN_4O_4$,实测值499.2(MH+)。

[1191] 实施例92:1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(甲基氨基甲酰氨基)-喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(279)

[1192] 

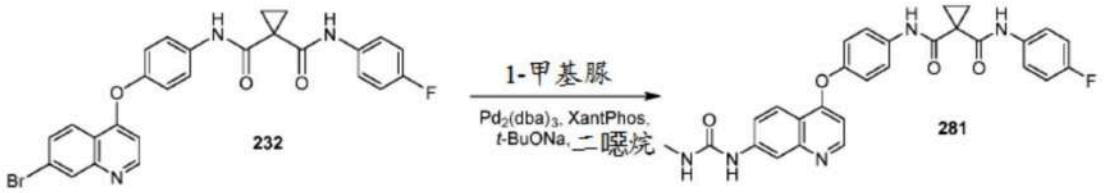
[1193] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(甲基氨基甲酰基氨基)-喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(279):在氮气气氛下向化合物43(60mg,109.02umol,1当量)于二噁烷(3mL)中的混合物中加入1-甲基脲(48.46mg,654.10umol,6当量)、$Pd_2(dba)_3$(14.97mg,16.35umol,0.15当量)、Xantphos(18.92mg,32.70umol,0.3当量)和Cs_2CO_3(99.46mg,305.25umol,2.8当量)。将混合物在100℃下搅拌1h。将反应混合物浓缩,并将水(20mL)加入到残余物中。将所得混合物用EtOAc(3x 25mL)萃取。将合并的有机萃取物用无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩,并将所得残余物通过制备型HPLC(柱:DuraShell 150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:30%-70%,10分钟)纯化,得到化合物279,为白色固体(12.8mg,20.7%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.15(s,1H),10.07(s,1H),8.97(s,1H),8.44(d,1H),8.32(s,1H),7.76(d,2H),7.65(dd,2H),7.40(s,1H),7.24-7.12(m,4H),6.95(br d,1H),6.41(d,1H),4.04(s,3H),2.68(s,3H),1.48(br d,4H);MS(EI)为$C_{29}H_{26}FN_5O_5$,实测值544.3(MH+)。

[1194] 实施例93:N-[4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷-羰基]氨基]苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-基]氨基甲酸甲酯(280)

[1195] 

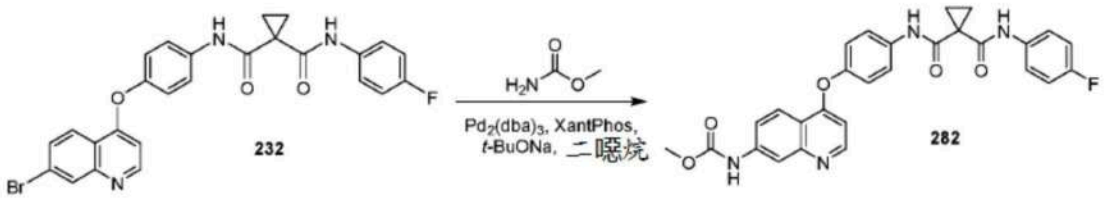
[1196] N-[4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷-羰基]氨基]苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-基]氨基甲酸甲酯(280):以与实施例92中由化合物43合成化合物279类似的方法,用氨基甲酸甲酯代替1-甲基脲,由化合物43合成化合物280。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.17(s,1H),10.06(s,1H),8.84(s,1H),8.67(s,1H),8.52(d,1H),7.77(d,2H),7.70-7.62(m,2H),7.45(s,1H),7.23(d,2H),7.19-7.12(m,2H),6.45(d,1H),4.00(s,3H),3.72(s,3H),1.48(s,4H);MS(EI)为$C_{29}H_{25}FN_4O_6$,实测值567.3$[M+Na]^+$

[1197] 实施例94:1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-(甲基氨甲酰氨基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(281)

[1198] 

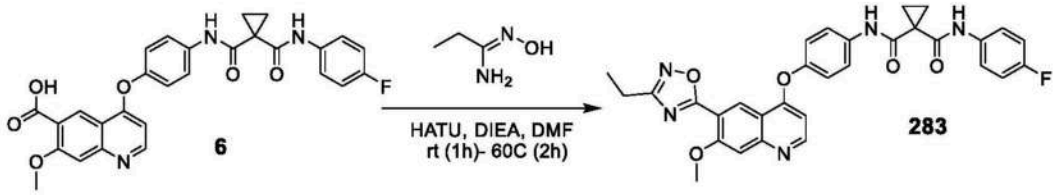
[1199] 1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-(甲基氨基甲酰基氨基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(281):将化合物232(100mg,192.18umol,1当量)、甲基脲(42.71mg,576.54umol,3当量)、Xantphos(22.24mg,38.44umol,0.2当量)、t-BuONa(36.94mg,384.36umol,2当量)和$Pd_2(dba)3$(17.60mg,19.22umol,0.1当量)于二噁烷(5mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫三次,然后在100℃下搅拌16小时。将反应混合物过滤并减压浓缩。将所得残余物通过制备型HPLC(柱:Xtimate C18 10μ250mm*50mm;流动相:[水(0.05%氢氧化铵v/v)-ACN];B%:39%-69%,9分钟)纯化,得到化合物281,为白色固体(56.9mg,57.4%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.18(s,1H),10.06(s,1H),9.09(s,1H),8.55(d,1H),8.14(d,2H),7.75(d,2H),7.69-7.57(m,3H),7.22(d,2H),7.15(t,2H),6.37(d,1H),6.26(d,1H),2.69(d,3H),1.48(s,4H);MS(EI)为$C_{28}H_{24}FN_5O_4$,实测值514.3(MH+)。

[1200] 实施例95:N-[4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]-氨基]苯氧基]喹啉-7-基]氨基甲酸甲酯(282)

[1201] 

[1202] N-[4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]-氨基]苯氧基]喹啉-7-基]氨基甲酸甲酯(282):以与实施例94中用于由化合物232合成化合物281的方法类似的方式,用氨基甲酸甲酯代替1-甲基脲,由化合物232合成化合物282。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.82-10.72(m,1H),10.40-10.33(m,1H),10.12-10.04(m,1H),8.89(d,1H),8.59(d,1H),8.50(d,1H),7.93-7.81(m,3H),7.69-7.60(m,2H),7.38(d,2H),7.16(t,2H),6.78(d,1H),3.79(s,3H),1.50(s,4H);MS(EI)为$C_{28}H_{23}FN_4O_5$,实测值515.3(MH+)。

[1203] 实施例96:1-N-[4-[6-(3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺盐酸盐(283)

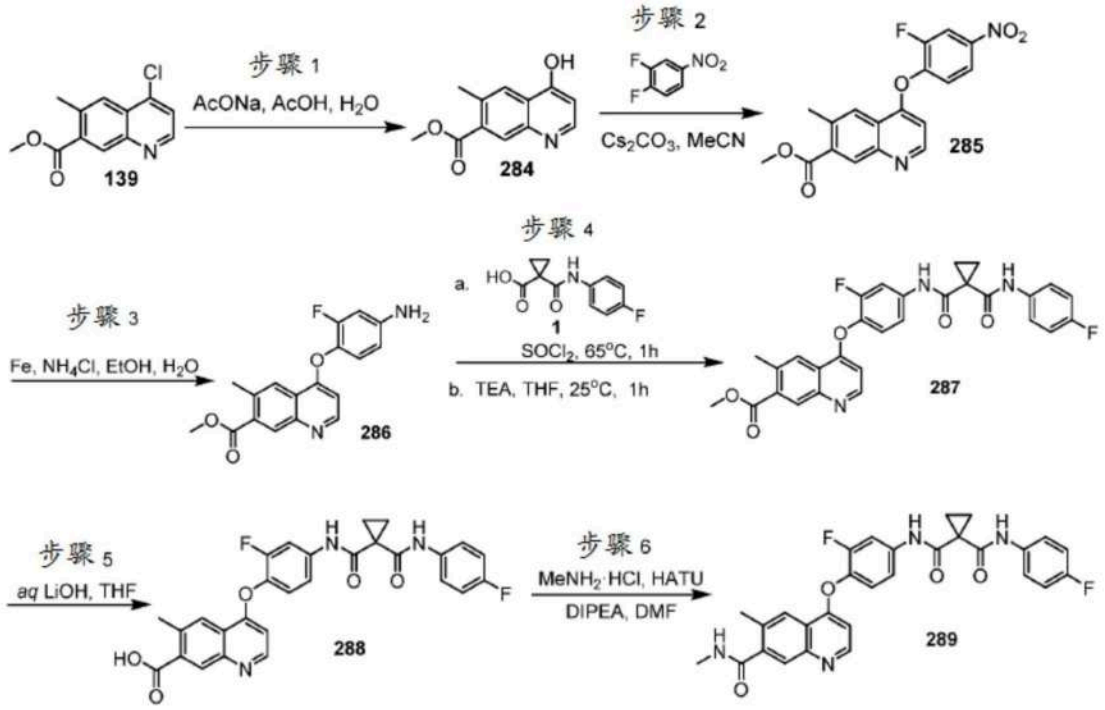
[1204] 

[1205] 1-N-[4-[6-(3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺盐酸盐(283):向化合物6(30mg,0.058mmol)、(Z)-N'-羟基丙亚胺酰胺(7.22mg,0.058mmol)和DIEA(44uL,0.17mmol)的DMF(0.5mL)溶液中加入HATU(26.45mg,0.070mmol),并将反应物在室温下搅拌直至通过LC-MS监测所确定的原料消

失。然后将反应混合物加热至60℃保持2小时。将饱和的$NaHCO_3$水溶液加入到所得混合物中，然后将其用DCM(3x)萃取。将合并的有机萃取物用饱和NaCl水溶液洗涤，用Na_2SO_4干燥，并浓缩。将所得粗残余物进行HPLC纯化(Gemini-NX,10uM,250x30 mm,C18柱;洗脱剂:0.1%-100%乙腈水溶液,两种洗脱剂均含有0.1%三氟乙酸,梯度洗脱15分钟以上)，随后冷冻干燥。将所得粉末置于20%MeOH的DCM溶液中，穿过Agilent PL-HCO3离子交换柱(或置于DCM中并用饱和碳酸氢钠洗涤)，并减压浓缩。加入HCl(4M的二噁烷溶液,0.5ml;或1M水溶液,1mL)，减压去除挥发性溶剂，并将所得残余物高真空干燥，得到化合物283的盐酸盐(4.1mg,11.7%产率)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.29(s,1H),8.94(d,1H),7.86(q,2H),7.68(s,1H),7.61-7.54(m,2H),7.41(d,2H),7.10(t,2H),7.02(d,1H),4.26(s,3H),2.91(q,2H),1.68(s,4H),1.42(t,3H)。MS(EI)为$C_{31}H_{26}FN_5O_5$，实测值568.2(MH+)。

[1206] 实施例97:1-N'-[3-氟-4-[6-甲基-7-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(289)

[1207]



[1208] 4-羟基-6-甲基喹啉-7-羧酸甲酯(284)：将化合物139(290mg,1.11mmol,1当量)和AcONa(454.26mg,5.54mmol,5当量)于AcOH(6mL)和水(10mL)中的混合物在90℃下搅拌48小时。冷却至环境温度后，将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液中和并用EtOAc(3x 30mL)萃取。将合并的萃取物用无水Na_2SO_4干燥，并减压浓缩，得到化合物284，为淡黄色固体(200mg,74.8%产率)，其无需进一步纯化即可直接用于随后的反应。MS(EI)为$C_{12}H_{11}NO_3$，实测值218.1(MH+)。

[1209] 4-(2-氟-4-硝基苯氧基)-6-甲基喹啉-7-羧酸甲酯(285)：在25℃下向化合物284(200mg,828.65umol,1当量)和1,2-二氟-4-硝基-苯(197.75mg,1.24mmol,137.32uL,1.5当量)于ACN(15mL)中的混合物中加入Cs_2CO_3(809.97mg,2.49mmol,3当量)，然后在70℃下搅拌2小时。使其冷却后，将反应混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(3x 30mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和NaCl水溶液(60mL)洗涤，用无水Na_2SO_4干燥，并浓缩。将所得残余物通过硅胶快速色谱法纯化，用EtOAc的石油醚(0～60%)溶液洗脱，得到化合物285，为浅黄色固体

(120mg,38.6%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.77(d,1H),8.70(s,1H),8.23-8.15(m,2H),8.12(s,1H),7.42-7.35(m,1H),6.65(d,1H),3.99(s,3H),2.79(s,3H);MS(EI)为$C_{18}H_{13}FN_2O_5$,实测值357.0(MH+)。

[1210] 4-(4-氨基-2-氟苯氧基)-6-甲基喹啉-7-羧酸甲酯(286):使用与实施例78中用于将化合物218转化为化合物219类似的方法,由化合物285合成化合物286。MS(EI)为$C_{18}H_{15}FN_2O_3$,实测值326.9(MH+)。

[1211] 4-(2-氟-4-(1-((4-氟苯基)氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酰氨基)苯氧基)-6-甲基喹啉-7-羧酸甲酯(287):将化合物1(51.30mg,218.34umol,1.5当量)于$SOCl_2$(8.20g,68.92mmol,5.00mL,473.51当量)中的混合物在65℃下搅拌1h。浓缩混合物,并将残余物溶解于甲苯中并再浓缩。向所得残余物中加入化合物286(50mg,145.56umol,1.0当量)于THF(5mL)中的溶液,然后加入三乙胺(44.19mg,436.69umol,60.78uL,3当量)。将所得混合物在25℃下搅拌1小时。将反应混合物用水(30mL)猝灭,并用EtOAc(3x 20mL)萃取。将合并的萃取物用无水Na_2SO_4干燥并浓缩。将所得残余物通过硅胶快速色谱法纯化,用(EtOAc的石油醚溶液=0~70%)洗脱,得到化合物287,为灰白色固体(70mg,85.95%产率)。MS(EI)为$C_{29}H_{23}F_2N_3O_5$,实测值532.0(MH+)。

[1212] 4-(2-氟-4-(1-((4-氟苯基)氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酰氨基)苯氧基)-6-甲基喹啉-7-羧酸(288):将化合物287(70.0mg,125.12umol,1当量)和$LiOH \cdot H_2O$(26.25mg,625.58umol,5当量)在THF(5mL)和水(5mL)中的混合物在25℃下搅拌4H。将反应混合物用1M HCl水溶液酸化直至达到~5的pH。然后将混合物用水(30mL)稀释,并用EtOAc(3x 20mL)萃取。将合并的有机萃取物用无水Na_2SO_4干燥并浓缩,得到化合物288,为白色固体(70mg,86.49%产率),其无需进一步纯化即可直接用于随后的反应。MS(EI)为$C_{28}H_{21}F_2N_3O_5$,实测值518.1(MH+)。

[1213] 1-1-N'-[3-氟-4-[6-甲基-7-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(289):以与实施例4中制备化合物8类似的方式,由化合物288合成化合物289。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.39(s,1H),9.99(s,1H),8.67(d,1H),8.48(d,1H),8.16(s,1H),7.95(s,1H),7.91(d,1H),7.63(dd,2H),7.56-7.49(m,1H),7.47-7.41(m,1H),7.15(t,2H),6.59(d,1H),2.82(d,3H),2.54(s,3H),1.47(d,4H);MS(EI)为$C_{29}H_{24}F_2N_4O_4$,实测值531.1(MH+)。

[1214] 使用与实施例97中用于合成化合物289相同的6步方法,由化合物139制备以下化合物:

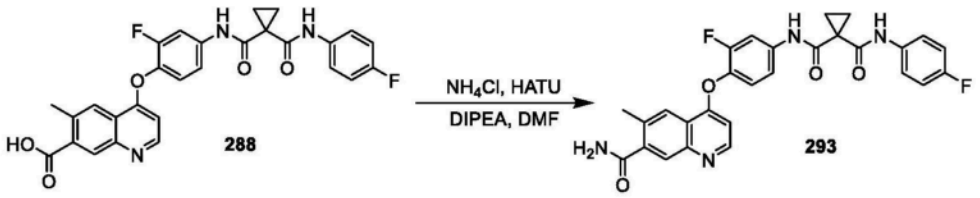
[1215] 1-N'-[2,5-二氟-4-[6-甲基-7-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(290):在步骤2中用1,2,4-三氟-5-硝基苯代替1,2-二氟-4-硝基苯。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.09(br s,1H),8.59(d,1H),8.28(dd,1H),8.21(s,1H),8.09(s,1H),8.00(s,1H),7.36-7.43(m,2H),6.96-7.06(m,3H),6.47(d,1H),5.98(d,1H),3.01(d,3H),2.58(s,3H),1.72-1.78(m,2H),1.59-1.62(m,2H);MS(EI)为$C_{29}H_{23}F_3N_4O_4$,实测值549.1(MH+)。

[1216] 1-N'-[2-氯-5-氟-4-[6-甲基-7-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(291):在步骤2中用1-氯-4,5-二氟-2-硝基苯代替1,2-二氟-4-硝基苯。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.08(s,1H),8.66(d,1H),8.61(s,1H),8.44(d,

1H),8.15(s,1H),8.07(s,1H),7.52-7.45(m,2H),7.36(d,1H),7.06(t,2H),6.54(d,1H),6.15-6.07(m,1H),3.08(d,3H),2.65(s,3H),1.82-1.72(m,4H);MS(EI)为$C_{29}H_{23}ClF_2N_4O_4$,实测值565.1(MH+)。

[1217] 1-N-(4-氟苯基)-1-N'-[2,3,5-三氟-4-[6-甲基-7-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺(292):在步骤2中用1,2,3,4-四氟-5-硝基苯代替1,2-二氟-4-硝基苯。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.33(s,1H),9.77(s,1H),8.71(d,1H),8.54-8.48(m,1H),8.18(s,1H),8.08-8.02(m,1H),7.98(s,1H),7.63-7.56(m,2H),7.23-7.14(m,2H),6.89(d,1H),2.83(d,3H),2.55(s,3H),1.72-1.65(m,2H),1.62-1.57(m,2H);MS(EI)为$C_{29}H_{22}F_4N_4O_4$,实测值567.1(MH+)。

[1218] 实施例98:1-N'-[4-(7-氨基甲酰基-6-甲基喹啉-4-基)氧基-3-氟苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(293)

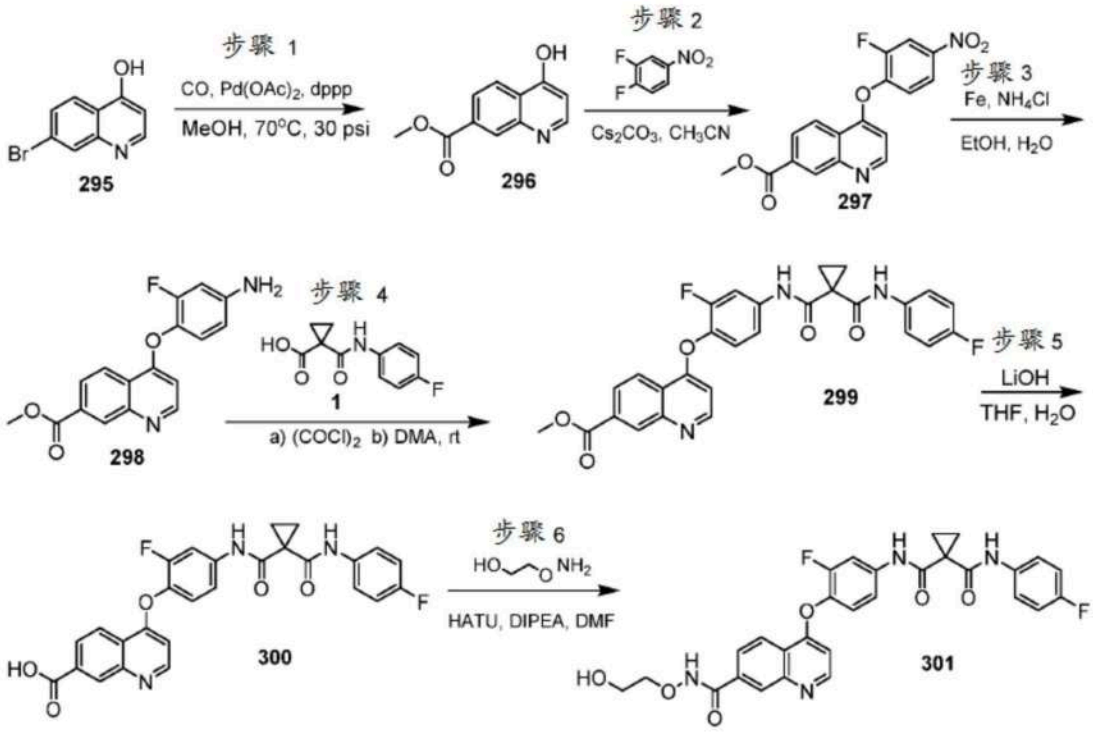
[1219] 

[1220] 1-N'-[4-(7-氨基甲酰基-6-甲基喹啉-4-基)氧基-3-氟苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(293):以与实施例3中制备化合物7类似的方式,由化合物288合成化合物293。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.40(s,1H),10.00(s,1H),8.67(d,1H),8.16(s,1H),8.03(s,1H),7.99(s,1H),7.91(d,1H),7.64(dd,2H),7.58(s,1H),7.56-7.51(m,1H),7.47-7.41(m,1H),7.15(t,2H),6.59(d,1H),2.58(s,3H),1.47(d,4H);MS(EI)为$C_{28}H_{22}F_2N_4O_4$,实测值517.1(MH+)。

[1221] 使用与实施例98中用于由化合物288合成化合物293的类似方法制备以下化合物:

[1222] 1-N'-[4-(7-氨基甲酰基-6-甲基喹啉-4-基)氧基-2,5-二氟苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(294):用4-(2,5-二氟-4-(1-((4-氟苯基)氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酰氨基)苯氧基)-6-甲基喹啉-7-羧酸代替化合物288,其使用与实施例97中用于合成化合物288的相同多步骤程序制备,但在步骤2中用1,2,4-三氟-5-硝基苯代替1,2-二氟-4-硝基苯。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.19(br s,1H),8.67(d,1H),8.36(dd,1H),8.26(br s,1H),8.19(s,2H),7.47(dd,2H),7.03-7.12(m,3H),6.55(d,1H),6.04(br s,1H),5.78(br s,1H),2.70(s,3H),1.75-1.90(m,2H),1.67-1.69(m,2H);MS(EI)为$C_{28}H_{21}F_3N_4O_4$,实测值535.1(MH+)。

[1223] 实施例99:1-N'-[3-氟-4-[7-(2-羟基乙氧基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(301)

[1224] 

[1225] 4-羟基喹啉-7-羧酸甲酯(296):向圆底烧瓶中加入化合物295(5g,22.32mmol,1当量)和TEA(22.58g,223.16mmol,31.06mL,10当量)的MeOH(60mL)和DMSO(20mL)溶液。然后加入DPPP(1.84g,4.46mmol,0.2eq)和$Pd(OAc)_2$(1.00g,4.46mmol,0.2当量)。将烧瓶用一氧化碳吹扫两次,并置于30psi一氧化碳下,同时在70℃下加热12小时。加入MeOH(100mL),将所得悬浮液通过硅藻土垫过滤,并将滤饼用MeOH(3x 50mL)洗涤。将合并的滤液浓缩,并将所得粗产物用水(50mL)洗涤,用MeOH(15mL)研磨,并过滤,得到化合物296,为黄色固体(3.5g,77.19%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ11.98(br s,1H),8.23-8.15(m,2H),8.01(dd,1H),7.81(br d,1H),6.11(d,1H),3.90(s,3H);MS(EI)为$C_{11}H_9NO_3$,实测值203.9(MH+)。

[1226] 4-(2-氟-4-硝基苯氧基)喹啉-7-羧酸甲酯(297):以与实施例97中由化合物284制备化合物285的方式类似的方式,由化合物296制备化合物297。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.88-8.83(m,2H),8.37(d,1H),8.25-8.16(m,3H),7.43(t,1H),6.70(d,1H),4.04(s,3H).;MS(EI)为$C_{17}H_{11}FN_2O_5$,实测值343.2(MH+)。

[1227] 4-(4-氨基-2-氟苯氧基)喹啉-7-羧酸甲酯(298):使用与实施例78中用于将化合物218转化为化合物219的方法类似的方法,由化合物297合成化合物298。MS(EI)为$C_{17}H_{13}FN_2O_3$,实测值312.9(MH+)。

[1228] 4-(2-氟-4-(1-((4-氟苯基)氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酰氨基)苯氧基)喹啉-7-羧酸甲酯(299):在25℃下将化合物1(428.83mg,1.92mmol,3当量)悬浮于无水DCM(10mL)中。在氮气下搅拌加入DMF(4.68mg,64.04umol,4.93uL,0.1当量),然后加入$(COCl)_2$(290.00mg,2.28mmol,0.2mL,3.57当量)。将混合物在25℃下搅拌30分钟。加入甲苯(5.0mL),并减压去除溶剂。将所得酰氯产物溶解于无水THF(1.0mL)中。在氮气下搅拌,向化合物298(200mg,640.42umol,1当量)的DMA(6mL)溶液中加入上述制备的酰氯的THF溶液。将反应物在25℃下搅拌0.5小时。将反应混合物倒入饱和$NaHCO_3$水溶液(100mL)中,并用DCM(3x 50mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和$NaHCO_3$水溶液(15mL)洗涤,然后用饱和NaCl水

溶液(15mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,并真空浓缩,得到化合物299,为黄色固体(270mg,81.47%产率),其无需进一步纯化即用于随后的反应。MS(EI)为$C_{28}H_{21}F_2N_3O_5$,实测值518.1(MH+)。

[1229] 4-(2-氟-4-(1-((4-氟苯基)氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酰氨基)-苯氧基)喹啉-7-羧酸(300):以与实施例97中由化合物287制备化合物288的方式类似的方式,由化合物299制备化合物300。MS(EI)为$C_{27}H_{19}F_2N_3O_5$,实测值504.1(MH+)。

[1230] 1-N'-[3-氟-4-[7-(2-羟基乙氧基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(301):向化合物300(80mg,158.90umol,1当量)的DMF(3mL)溶液中加入HATU(72.50mg,190.68umol,1.2当量)和DIEA(61.61mg,476.71umol,83.03uL,3当量),并将所得混合物在25℃下搅拌30分钟。加入2-氨氧基乙醇(14.70mg,190.68umol,1.2当量),并将反应混合物在25℃下另外搅拌2小时。将反应混合物倒入饱和NH_4Cl水溶液(50mL)中并用DCM(3x 30mL)萃取。将合并的有机萃取物真空浓缩,并将所得残余物通过制备型HPLC(柱:Boston Prime C18 150*30mm*5um,梯度:43%-63%乙腈的水溶液(0.05%NH_3H_2O),流速:25mL/min)纯化,得到化合物301,为白色固体(46.8mg,52.36%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.09(br s,1H),10.41(br s,1H),10.01(br s,1H),8.78(d,1H),8.45-8.40(m,2H),8.01(dd,1H),7.92(dd,1H),7.68-7.60(m,2H),7.56-7.51(m,1H),7.50-7.44(m,1H),7.20-7.11(m,2H),6.68(d,1H),4.80(br s,1H),4.00(t,2H),3.66(t,2H),1.51-1.43(m,4H);MS(EI)为$C_{29}H_{24}F_2N_4O_6$,实测值563.1(MH+)。

[1231] 使用与实施例99中用于合成化合物301相同的6步方法,由化合物295制备以下化合物:

[1232] 1-N'-[2,5-二氟-4-[7-(2-羟基乙氧基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺(302):在步骤2中用1,2,4-三氟-5-硝基苯代替1,2-二氟-4-硝基苯。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.13(br s,1H),11.17(br s,1H),9.78(br s,1H),8.81(d,1H),8.46(s,1H),8.40(m,1H),8.19(m,1H),8.04(d,1H),7.73(m,1H),7.61(dd,2H),7.19(t,2H),6.83(d,1H),4.81(m,1H),4.00(m,2H),3.68(m,2H),1.69(m,2H),1.61(m,2H);MS(EI)为$C_{29}H_{23}F_3N_4O_6$,实测值581.1(MH+)。

[1233] 生物实施例

[1234] 实施例A:激酶测定

[1235] 使用^{33}P-磷酰基转移放射测量激酶测定研究激酶活性和化合物抑制,该测定使用Eurofins Pharma Discovery Services UK Limited的KinaseProfiler™服务执行。在96孔微量滴定板中使用九种化合物浓度进行剂量-响应实验。对于每种测定,将所有化合物在100% DMSO中制备成50x最终测定浓度(50μM),然后以半对数系列稀释,最终最高浓度为1μM。将该化合物的工作原液作为反应中的第一组分加入到测定孔,随后加入如以下测定方案中详述的剩余组分。阳性对照孔(100%激酶活性)含有反应的所有组分,包括2% DMSO(溶剂效应的对照),但除了感兴趣的化合物。空白孔含有反应的所有组分,以及参考抑制剂星形孢菌素。该参考化合物用于消除激酶活性并产生0%激酶活性基线。IC_{50}值通过非线性回归分析使用XLFit 5.3版(ID Business Solutions)的S形剂量-响应(可变斜率)曲线拟合来计算。

[1236] 实施例B:人AXL激酶测定

[1237] 将人Axl(具有Q764R的残基H473-A894,161nM)与8mM MOPS pH 7.0、0.2mM EDTA、250μM KKSRGDYMTMQIG(SEQ ID NO.43)、10mM醋酸镁和10μM[γ-^{33}P-ATP]一起温育。通过加入Mg/ATP混合物引发反应。在室温下温育40分钟后,通过加入磷酸至0.5%的浓度来终止反应。然后将10μL的反应等分试样点样在P30滤垫上,并在0.425%磷酸中洗涤四次,每次4分钟,然后在甲醇中洗涤一次,然后干燥并闪烁计数。使用Wallac Microbeta闪烁计数器(Perkin Elmer)测量掺入的^{33}P。

[1238] 实施例C:人KDR激酶测定

[1239] 将人KDR(残基K790-V1356,55nM)与8mM MOPS pH 7.0、0.2mM EDTA、0.33mg/mL髓磷脂碱性蛋白、10mM醋酸镁和10μM[γ-^{33}P-ATP]一起温育。通过加入Mg/ATP混合物引发反应。在室温下温育40分钟后,通过加入磷酸至0.5%的浓度来终止反应。然后将10μL的反应等分试样点样在P30滤垫上,并在0.425%磷酸中洗涤四次,每次4分钟,然后在甲醇中洗涤一次,然后干燥并闪烁计数。使用Wallac Microbeta闪烁计数器(Perkin Elmer)测量掺入的^{33}P。

[1240] 实施例D:人Mer激酶测定

[1241] 将人Mer(具有H628Q和R794A的R557-E882残基,0.7nM)与8mM MOPS pH 7.0、0.2mM EDTA、30mM NaCl、250μM GGMEDIYFEFMGGKKK(SEQ ID NO.44)、10mM醋酸镁和10μM[γ-^{33}P-ATP]一起温育。通过加入Mg/ATP混合物引发反应。在室温下温育40分钟后,通过加入磷酸至0.5%的浓度来终止反应。然后将10μL的反应等分试样点样在P30滤垫上,并在0.425%磷酸中洗涤四次,每次4分钟,然后在甲醇中洗涤一次,然后干燥并闪烁计数。使用Wallac Microbeta闪烁计数器(Perkin Elmer)测量掺入的^{33}P。

[1242] 实施例E:人Met激酶测定

[1243] 将人Met(具有A1209G和V1290L的R974-S1390残基,3.4nM)与8mM MOPS pH 7.0、0.2mM EDTA、250μM KKKGQEEEYVFIE(SEQ ID NO.45)、1mM原钒酸钠、5mM-6-甘油磷酸钠、10mM醋酸镁和10μM[γ-^{33}P-ATP]一起温育。通过加入Mg/ATP混合物引发反应。在室温下温育40分钟后,通过加入磷酸至0.5%的浓度来终止反应。然后将10μL的反应等分试样点样在P30滤垫上,并在0.425%磷酸中洗涤四次,每次4分钟,然后在甲醇中洗涤一次,然后干燥并闪烁计数。使用Wallac Microbeta闪烁计数器(Perkin Elmer)测量掺入的^{33}P。

[1244] 实施例化合物使用实施例A、B、D和E中的激酶测定获得的活性数据提供于表2中(A:IC_{50}≤10nM;B:10nM<IC50≤100nM;C:100nM<IC_{50}≤1000nM;D:IC_{50}>1000nM)。

[1245] 表2:本发明所选化合物的活性数据

[1246]

化合物编号	名称	Axl IC_{50} (nM)	Mer IC_{50} (nM)	c-Met IC_{50} (nM)
5	4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-羧酸甲酯	B	A	A
6	4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-羧酸	C	B	A
7	1-N-[4-(6-氨基甲酰基-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺	A	A	A
8	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺	A	A	A
10	1-N-[4-[6-[2-(二甲基氨基)乙基氨基甲酰基]-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺	B	A	A
11	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(2-哌啶-1-基乙基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺	A	A	A
12	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(2-吗啉-4-基乙基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺	A	A	A
13	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(氧杂环丁烷-3-基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺	B	A	A
14	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-[(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酰基]喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺	B	A	A
15	1-N-[4-[6-(氮杂环丁烷-1-羰基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺	B	A	B
16	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-(3-羟基氮杂环丁烷-1-羰基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺	B	A	A
21	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-[[(2R)-吡咯烷-2-基]甲基氨基甲酰基]喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺	A	A	A

[1247]

化合物编号	名称	Axl IC_{50} (nM)	Mer IC_{50} (nM)	c-Met IC_{50} (nM)
22	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-[[(2S)-吡咯烷-2-基]甲基氨基甲酰基]喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺	A	A	A
37	1-N-[4-(6-氰基-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺	B	A	B
45	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(1,3-噁唑-2-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺	A	A	A
58	1-N-[4-(6-氨基甲酰基喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺	B	B	B
59	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺	B	B	B
60	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-[(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酰基]喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺	B	B	B
67	1-N-[4-(6-氨基甲酰基-7-氟喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺	B	B	B
68	1-N-[4-(6-氨基甲酰基-7-氯喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺	C	B	B
69	1-N-[4-(7-溴-6-氨基甲酰基喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺	C	B	B
98	1-N-[4-[6-氨基甲酰基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺	A	A	A
103	1-N-[4-[6-氨基甲酰基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺	B	A	A
128	4-[2-氯-4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-羧酸甲酯	A	A	A
130	4-[2-氯-4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-羧酸	B	B	B
132	1-N'-[4-(6-氨基甲酰基-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基-3-氯苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺	A	A	A
134	1-N'-[3-氯-4-[7-甲氧基-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺	A	A	A

[1248]

化合物编号	名称	Axl IC_{50} (nM)	Mer IC_{50} (nM)	c-Met IC_{50} (nM)
129	4-[2-氟-4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-羧酸甲酯	A	A	A
131	4-[2-氟-4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-羧酸	B	B	A
133	1-N'-[4-(6-氨基甲酰基-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基-3-氟苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺	A	A	A
135	1-N'-[3-氟-4-[7-甲氧基-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺	A	A	A
140	4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-6-甲基喹啉-7-羧酸甲酯	B	A	B
141	4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-6-甲基喹啉-7-羧酸	D	D	D
142	1-N-[4-(7-氨基甲酰基-6-甲基喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺	A	A	A
143	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-甲基-7-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺	B	A	A
150	4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-6-甲氧基喹啉-7-羧酸甲酯	B	A	A
151	4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-6-甲氧基喹啉-7-羧酸	C	B	B
152	1-N-[4-(7-氨基甲酰基-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺	B	A	A
153	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-甲氧基-7-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺	B	A	B
162	4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]喹啉-7-羧酸甲酯	B	A	B
163	4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]喹啉-7-羧酸	C	C	B
164	1-N-[4-(7-氨基甲酰基喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺	A	A	A
165	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺	A	A	A

化合物编号	名称	Axl IC_{50} (nM)	Mer IC_{50} (nM)	c-Met IC_{50} (nM)
175	1-N-[4-[6-(3-氰基-2-氟苯基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺	B	A	B
176	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-(7-甲氧基-6-吡啶-2-基喹啉-4-基)氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺	A	A	B
180	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(5-甲基呋喃-2-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺	B	A	B
181	2-[4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-基]吡咯-1-甲酸叔丁酯	C	B	B
182	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(1-甲基吡唑-4-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺	B	A	A
183	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(1,2-噁唑-4-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺	B	A	A
184	1-N-[4-[6-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺	B	A	B
185	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(1H-吡唑-5-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺	B	A	A
186	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(1H-吡唑-4-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺	B	A	A
187	1-N-[4-(6-环丙基-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺	A	A	B
188	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(1H-吡咯-2-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺	B	A	A
195	3-[4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-基]-3-羟基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯	B	A	B
196	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺	A	A	A
197	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-(3-羟基氮杂环丁烷-3-基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺	B	A	A

[1249]

[1250]

化合物编号	名称	Axl IC_{50} (nM)	Mer IC_{50} (nM)	c-Met IC_{50} (nM)
198	1-N-[4-[6-(氮杂环丁烷-1-基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺	B	A	B
199	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺	A	A	A
200	1-N-[4-[6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺	B	A	B
201	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-(7-甲氧基-6-吡啶-3-基喹啉-4-基)氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺	A	A	A
202	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-(7-甲氧基-6-吡啶-4-基喹啉-4-基)氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺	B	A	A
206	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-(7-甲氧基-6-氨磺酰基喹啉-4-基)氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺	A	A	A
210	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-(7-甲氧基-6-甲基磺酰基喹啉-4-基)氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺	A	A	A
220	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(1,3,4-噁二唑-2-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺	A	A	A

[1251] 实施例F:A-172细胞中的AXL自磷酸化ELISA

[1252] 将A-172胶质母细胞瘤细胞(ATCC#CRL-1620)以$2.5x10^5$个细胞/孔接种到24孔板(Greiner#662165)上的含有10%FBS(Thermo Fisher#26140-079)、1%MEM NEAA(Thermo Fisher#11140-050)、1%GlutaMax(Thermo Fisher#35050-061)和1%青霉素链霉素(Thermo Fisher#15140-122)的DMEM(Thermo Fisher#11995-040)中。将A-172细胞在37℃、5% CO_2下温育24小时,然后在无血清培养基中饥饿24小时。将测试化合物在新鲜无血清培养基中连续稀释至终浓度为0.3% DMSO(媒介物)以产生8点剂量曲线,并且加入到细胞中并温育1小时。然后将细胞用1μg/mL重组人Gas6(R&D Systems#885-GSB-500)刺激15分钟,用冷PBS洗涤并立即用150μL冷1X裂解缓冲液[20mM Tris、137mM氯化钠、2mM EDTA、10%甘油、1% NP-40替代物、1mM活化原钒酸钠、1mM PefaBloc SC(Sigma-Aldrich#11429868001)、蛋白酶/磷酸酶抑制剂片剂(Thermo Fisher#A32959)]裂解。收集裂解物,并以100μL/孔加入到人磷酸-AXL DuoSet IC ELISA(R&D Systems#DYC2228-2)中。根据制造商的说明进行测定,并使用人磷酸-AXL对照(R&D Systems#841645)作为标准品来外推样品磷酸-AXL浓度。阳性对照孔(100%活性)含有Gas6刺激的DMSO处理的细胞裂解物。阴性对照孔(0%活性)含有Gas6刺激的参考抑制剂处理的细胞裂解物。IC_{50}值通过非线性回归分析使用ActivityBase XE(IDBS)中的4参数逻辑曲线拟合来计算。

[1253] 实施例G:PC-3细胞中的Met自磷酸化ELISA

[1254] 将PC-3前列腺癌细胞(ATCC#CRL-1435)以4x 10^4细胞/孔接种到24孔板(Greiner#662165)上的含有10% FBS(Thermo Fisher#26140-079)、1% MEM NEAA(Thermo Fisher#11140-050)、1% GlutaMax(Thermo Fisher#35050-061)和1%青霉素链霉素(Thermo Fisher#15140-122)的DMEM(Thermo Fisher#11995-040)中。将PC-3细胞在37℃、5% CO_2下温育24小时,然后在无血清培养基中饥饿3小时。将测试化合物在新鲜无血清培养基中连续稀释至终浓度为0.3%DMSO(媒介物)以产生8点剂量曲线,并且加入到细胞中并温育1小时。然后将细胞用100ng/mL重组人HGF(R&D Systems#294-HG-250)刺激10分钟,用冷PBS洗涤并立即用130μL冷1X裂解缓冲液[20mM Tris、137mM氯化钠、2mM EDTA、10%甘油、1% NP-40替代物、1mM活化原钒酸钠、1mM PefaBloc SC(Sigma-Aldrich#11429868001)、蛋白酶/磷酸酶抑制剂片剂(Thermo Fisher#A32959)]裂解。通过离心将裂解液澄清,并以100μL/孔加入到PathScan磷酸-Met(panTyr)夹心ELISA(Cell Signaling Technology#7333)中。根据制造商的说明进行测定。阳性对照孔(100%活性)含有HGF刺激的DMSO处理的细胞裂解物。阴性对照孔(0%活性)含有HGF刺激的参考抑制剂处理的细胞裂解物。IC_{50}值通过非线性回归分析使用ActivityBase XE(IDBS)中的4参数逻辑曲线拟合来计算。

[1255] 实施例H:HUVEC细胞中的KDR自磷酸化ELISA

[1256] 将人脐静脉内皮细胞或HUVEC(Lonza#C2519A)以2x 10^4细胞/孔接种到96孔板(Corning#3904)上的含有1%青霉素链霉素(Thermo Fisher#15140-122)的EGM-2生长培养基(Lonza#CC-3162)中。将HUVEC细胞在37℃、5% CO_2下温育24小时,然后在含有1%青霉素链霉素的无血清EBM-2基础培养基(Lonza#CC-3156)中饥饿24小时。将测试化合物在新鲜无血清培养基中连续稀释至终浓度为0.3%DMSO(媒介物)以产生8点剂量曲线,并且加入到细胞中并温育1小时。然后将细胞用100ng/mL重组人VEGF165(R&D Systems#293-VE-500)刺激5分钟,用冷PBS洗涤并立即用130μL冷1X裂解缓冲液[20mM Tris、137mM氯化钠、2mM EDTA、10%甘油、1% NP-40替代物、1mM活化原钒酸钠、1mM PefaBloc SC(Sigma-Aldrich#11429868001)、蛋白酶/磷酸酶抑制剂片剂(Thermo Fisher#A32959)]裂解。收集裂解物,并以100μL/孔加入到人磷酸-KDR DuoSet IC ELISA(R&D Systems#DYC1766-2)中。根据制造商的说明进行测定,并使用人磷酸-KDR对照(R&D Systems#841421)作为标准来外推样品磷酸-KDR浓度。阳性对照孔(100%活性)含有VEGF165刺激的DMSO处理的细胞裂解物。阴性对照孔(0%活性)含有未刺激的细胞裂解物。IC_{50}值通过非线性回归分析使用ActivityBase XE(IDBS)中的4参数逻辑曲线拟合来计算。

[1257] 实施例I:瞬时转染的293A细胞中的Mer自磷酸化ELISA

[1258] 将293A细胞(Thermo Fisher#R70507)以1.5x 10^6个细胞/孔接种到100mm皿(Greiner#664169)上的含有10% FBS(Thermo Fisher#26140-079)、1% MEM NEAA(Thermo Fisher#11140-050)、1%GlutaMax(Thermo Fisher#35050-061)和1%青霉素链霉素(Thermo Fisher#15140-122)的DMEM(Thermo Fisher#11995-040)中。将293A细胞在37℃、5% CO_2下温育24小时,然后使用TransIT LT1转染试剂(Mirus-Bio#MIR2305)用6μg MERTK DNA(Genecopoeia#EX-Z8208-M02)转染。温育24小时后,将转染的293A细胞以1x 10^5个细胞/孔接种到96孔板(Corning#3904)上的DMEM生长培养基中过夜。将测试化合物在新鲜无血清培养基中连续稀释至终浓度为0.3%DMSO(媒介物)以产生8点剂量曲线,并且加入到细

胞中并温育1小时。然后将细胞立即用150μL冷1X裂解缓冲液[20mM Tris、137mM氯化钠、2mM EDTA、10％甘油、1％ NP-40替代物、1mM活化原钒酸钠、1mM PefaBloc SC(Sigma-Aldrich#11429868001)、蛋白酶/磷酸酶抑制剂片剂(Thermo Fisher#A32959)]裂解。通过离心将裂解液澄清,并以50μL/孔加入到人磷酸-Mer DuoSet IC ELISA(R&D Systems#DYC2579-2)中。根据制造商的说明进行测定,并使用人磷酸-Mer对照(R&D Systems#841793)作为标准品来外推样品磷酸-Mer浓度。阳性对照孔(100％活性)含有DMSO处理的细胞裂解物。阴性对照孔(0％活性)含有参考抑制剂处理的细胞裂解物。IC_{50}值通过非线性回归分析使用ActivityBase XE(IDBS)中的4参数逻辑曲线拟合来计算。

[1259] 如本文所例示,本公开的化合物显示在以下范围内的IC_{50}值:A:IC_{50}≤10nM;B:10nM<IC_{50}≤100nM;C:100nM<IC_{50}≤300nM;D:IC_{50}>300nM。“NT”表示未测试

[1260] 实施例化合物使用实施例F、G、H和I中的基于细胞的激酶测定获得的活性数据提供于表3中。

[1261] 表3:本发明的所选化合物的细胞活性数据

[1262]

化合物编号	Axl IC_{50} (nM)	Mer IC_{50} (nM)	c-Met IC_{50} (nM)	KDR IC_{50} (nM)
5	B	NT	B	A
6	NT	NT	D	D
7	A	A	A	A
8	A	A	B	A

[1263]

化合物编号	Axl IC_{50} (nM)	Mer IC_{50} (nM)	c-Met IC_{50} (nM)	KDR IC_{50} (nM)
9	A	A	B	A
10	NT	NT	NT	NT
11	A	NT	B	A
12	A	NT	B	A
13	B	NT	B	A
14	A	NT	A	B
15	B	NT	C	D
16	B	NT	C	C
17	B	B	B	A
20	B	B	B	B
21	A	NT	B	B
22	A	NT	B	B
26	B	B	B	A
27	A	B	B	A
30	C	D	C	B
31	B	D	C	B
32	A	A	B	A
34	A	A	B	A
35	C	NT	C	C
36	C	NT	C	D
37	B	NT	B	B
45	A	A	A	A
50	A	A	A	A
51	B	C	B	C
58	B	NT	C	C
59	C	NT	C	C
60	C	NT	C	D
67	C	NT	C	C
68	NT	NT	NT	NT
69	NT	NT	NT	NT
70	B	NT	B	B
71	B	B	B	B
81	D	NT	D	D
82	B	NT	B	B
83	B	NT	B	B
84	A	NT	B	A
87	C	NT	C	D
88	C	NT	C	D
89	D	NT	D	D
90	B	NT	B	B

[1264]

化合物编号	Axl IC_{50} (nM)	Mer IC_{50} (nM)	c-Met IC_{50} (nM)	KDR IC_{50} (nM)
92	B	NT	C	C
96	B	B	C	C
98	A	B	A	A
103	A	NT	B	A
106	A	NT	B	A
110	A	B	A	A
115	A	B	B	A
116	A	B	B	A
125	A	A	B	B
128	B	NT	B	A
129	A	NT	B	A
130	D	NT	D	D
131	D	NT	D	D
132	A	A	A	A
133	A	A	A	A
134	A	A	A	A
135	A	A	A	A
140	B	NT	B	B
141	NT	NT	NT	NT
142	B	B	B	B
143	B	NT	B	C
150	B	NT	B	A
151	NT	NT	NT	D
152	B	NT	C	C
153	B	NT	C	B
162	D	NT	C	B
163	NT	NT	NT	NT
164	A	B	A	B
165	B	B	A	A
166	B	NT	B	C
167	C	NT	C	C
169	C	D	C	C
170	C	NT	D	C
175	B	NT	B	C
176	B	NT	B	B
177	A	NT	B	A
180	A	NT	B	B
181	NT	NT	NT	NT
182	A	A	B	A
183	B	NT	B	B

[1265]

化合物编号	Axl IC_{50} (nM)	Mer IC_{50} (nM)	c-Met IC_{50} (nM)	KDR IC_{50} (nM)
184	C	NT	B	D
185	B	A	B	A
186	A	NT	B	A
187	B	NT	B	B
188	A	NT	B	B
191	A	A	B	A
192	A	A	B	A
193	B	NT	C	C
195	C	NT	B	B
196	B	NT	B	B
197	C	NT	C	D
198	B	NT	B	B
199	A	NT	A	A
200	B	NT	B	B
201	B	NT	B	B
202	B	NT	B	B
204	B	NT	B	B
206	A	B	A	A
207	B	B	B	B
208	B	B	B	B
209	C	NT	C	B
210	B	NT	B	A
213	B	B	B	C
214	B	B	B	B
220	A	A	B	A
221	B	NT	C	C
254	C	NT	C	D
255	D	NT	C	D
256	C	NT	C	C
262	D	NT	D	D
263	D	NT	D	D
264	B	B	B	B
265	A	B	B	B
267	B	NT	C	C
268	A	B	B	A
269	B	B	C	B
270	B	B	B	B
273	C	NT	C	B
274	B	A	B	A
278	C	C	C	C

[1266]

化合物编号	Axl IC_{50} (nM)	Mer IC_{50} (nM)	c-Met IC_{50} (nM)	KDR IC_{50} (nM)
279	A	A	B	A
280	A	A	B	A
281	C	NT	B	C
282	C	NT	C	D
283	B	B	B	B
289	B	B	B	B
290	A	A	A	C
291	B	B	B	D
292	B	B	B	D
293	B	B	B	B
294	A	A	A	B
301	B	B	B	B
302	B	C	A	C

[1267] 实施例J:药代动力学研究

[1268] 在雄性Sprague-Dawley大鼠中评估了所选化合物的药代动力学特性。

[1269] 设计非GLP研究以探索所选化合物在静脉内或口服剂量施用于雄性Sprague Dawley大鼠后在血浆中的药代动力学。

[1270] 两组雄性Sprague-Dawley大鼠(每组三只动物)接受静脉内或口服(强饲)剂量的目标剂量水平为3mg/kg的化合物。在给药期间和每个样品收集期观察动物的任何临床相关异常。

[1271] PO组中的动物在剂量施用前禁食过夜。在收集4小时血液样品后返回食物。不抑制水。

[1272] 在给药前即刻记录每只动物的体重。基于预处理体重(kg)计算剂量(四舍五入至最接近0.001mL),并且静脉内施用的剂量体积为2.5mL/kg且口服施用的剂量体积为5mL/kg。静脉内制剂通过颈静脉插管施用。在给药后,立即用盐水冲洗插管,并将管线打结。口服剂量通过球尖喂食针施用。给药前对用于施用的给药注射器体积进行第二人验证,并且将该体积与浓度验证分析的结果一起用于计算实际施用剂量。在对每只动物给药之前和之后立即对给药注射器称重作为重量分析检查。

[1273] 在给药后0.083(仅IV给药)、0.25、0.5、1、2、4、6(仅PO给药)、8、24、32、48和72小时,从每只动物收集系列血液样品(约200μL/样品)。通过非给药颈静脉插管(JVC)将血液样品收集到含K_2EDTA的试管中,在每次收集后用大约等体积的盐水冲洗该插管。

[1274] 将血液样品储存在湿冰上,直到在收集1小时内通过离心(3500rpm,在5℃下10分钟)处理成血浆。将血浆样品转移到基质管中,然后储存在-80℃冰箱中。

[1275] 使用液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)方法分析血浆样品和剂量制剂样品中的感兴趣的化合物。基于给药制剂、标称取样时间(所有收集都在目标的可接受范围内)和非房室方法的分析,使用实际剂量由个体动物血浆浓度-时间数据计算药代动力学参数估计值。使用软件WinNonlin Phoenix 6.3版(Pharsight)分析浓度-时间数据,以拟合静脉内团注(IV)血浆分析模型(201)或血管外(PO)给药血浆分析模型(200)。所评估的单剂量药代动力

学参数适当地包括:C_{max}(观察到的峰值或最大浓度);T_{max}(观察到的峰值浓度时间);$T_{1/2}$(终末半衰期);V_z(基于终末阶段的分布体积);V_{ss}(稳定状态下的分布体积);AUC_{INF}(从时间零到无穷大计算的浓度-时间曲线下面积);$AUC_{最后}$(从时间零到最后可量化浓度时间计算的浓度-时间曲线下面积);C_0(在时间零的反向外推浓度);CL(全身清除率);Vz/F(基于终末阶段的血管外施用的分布体积);CL/F(血管外施用的全身清除率);F%(生物利用度);和$MRT_{最后}$(平均停留时间)。

[1276] 使用线性对数梯形法则估算血浆浓度-时间曲线下面积(AUC)。最后可观察浓度($C_{最后}$)经过时间($T_{最后}$)的面积被报告为$AUC_{最后}$。通过将$AUC_{最后}$和$C_{最后}/\lambda_z$的比率相加来估算外推至无穷大的AUC(AUC_{INF}),其中λ_z为终末速率常数。表观终末半衰期($T_{1/2}$)计算为ln(2)/λ_z,并使用浓度-时间曲线的对数-线性终末阶段的斜率来确定,该斜率由至少三个血浆浓度-时间点限定。如果四舍五入后以r平方测量的回归线的相关性≥0.9,则报告半衰期。IV施用后,分布体积(Vz)计算为剂量/λ_z*$AUC_{INF-obs}$,清除率(CL)计算为剂量/$AUC_{INF-obs}$,并且稳态分布体积(V_{ss})估算为MRT_{INF}*CL。从给药时间到最后可测量浓度时间的平均停留时间(MRT)计算为$AUMC_{最后}/AUC_{最后}$。对于模型200,不能计算生物利用度(即到达体循环的总剂量的分数)。因此,该模型的体积和清除率分别为Vz/F或CL/F;其中F被定义为生物利用度(即到达体循环的总剂量的分数;(平均$AUC_{最后-po}$/平均$AUC_{最后-iv}$)*[剂量$_{IV}$/剂量$_{PO}$]*100)。

[1277] 本发明的一些化合物通过上述程序产生的药代动力学数据提供于下表4中。

[1278] 表4:本发明所选化合物的大鼠药代动力学数据

[1279]

化合物编号	大鼠 PK 参数
7	**IV (1 mg/kg)** t1/2 = 3.1 小时 Cl = 89 mL/h/kg **PO (3 mg/kg)** t1/2 = 7.3 小时 Cmax = 8.8 uM F = 72%
8	**IV (3 mg/kg)** t1/2 = 5.4 小时 Cl = 43 mL/h/kg **PO (3 mg/kg)** t1/2 = 7.1 小时 Cmax =11.4 uM F = 62%
9	**IV (3 mg/kg)** t1/2 = 2.8 小时 Cl = 152 mL/h/kg **PO (3 mg/kg)** t1/2 = 2.6 小时 Cmax = 3.9 uM F = 69%
17	**IV (3.0 mg/kg)** t1/2 = 3.0 小时 Cl = 102 mL/h/kg **PO (3.2 mg/kg)** t1/2 = 4.5 小时 Cmax = 3.4 uM F = 46%
45	**IV (1 mg/kg)** t1/2 = 10.1 小时 Cl = 41 mL/h/kg **PO (3 mg/kg)** t1/2 = 5.7 小时 Cmax = 15.3 uM F = 133%
191	**IV (3.0 mg/kg)** t1/2 = 9.9 小时 Cl = 63 mL/h/kg **PO (3.1 mg/kg)** t1/2 = 6.8 小时 Cmax = 4.6 uM F = 38%

[1280]

206	**IV (3 mg/kg)** t1/2 = 2.1 小时 Cl = 511 mL/h/kg **PO (3 mg/kg)** t1/2 = 2.9 小时 Cmax = 0.7 uM F = 37%

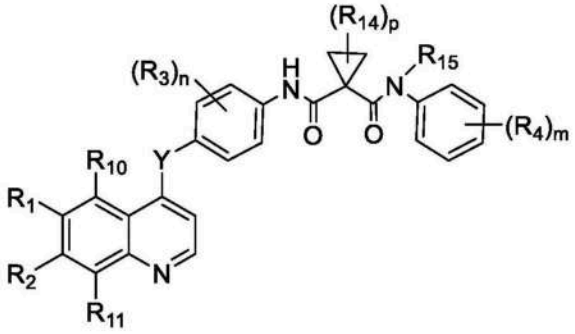
[1281] 其他实施方案

[1282] 为了清楚和理解的目的，已经通过说明和示例的方式相当详细地描述了前述公开。已经参考各种具体和优选的实施方案和技术描述了本发明。然而，应当理解，在本发明的精神和范围内可进行许多变化和修改。对于本领域的技术人员显而易见的是，可在所附权利要求的范围内进行改变和修改。因此，应当理解，以上描述旨在是说明性的而非限制性的。

[1283] 因此，本发明的范围不应参考以上描述来确定，而应参考以下所附权利要求与此权利要求被授权的等同形式的完整范围来确定。

[1284] 本发明还涉及以下各项的实施方案：

[1285] 项1.一种式A化合物：

[1286] 

A

[1287] 或其药学上可接受的盐，其中：

[1288] (i)R_1选自由以下组成的组：$(C_2\text{-}C_6)$烯基、$(C_2\text{-}C_6)$炔基、$(C_6\text{-}C_{10})$芳基、$(C_3\text{-}C_{10})$环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、-CN、-NHOH、-C(O)R^a、-C(O)NR^aR^a、-C(O)$NHOR^a$、-C(O)OR^a、-C(O)$NR^aS(O)_2R^a$、-OC(O)NR^aR^a、C(=NR^a)R^a、-C(=NOH)R^a、-C(=NOH)NR^a、-C(=NCN)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-S(O)NR^aR^a、-S(O)$_2NR^aC(O)R^a$、-P(O)R^aR^a、-P(O)(OR^a)(OR^a)、-B$(OH)_2$、-B$(OR^a)_2$和$S(O)_2NR^aR^a$；并且

[1289] R_2选自-H、卤代基、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_2\text{-}C_6)$烯基、$(C_2\text{-}C_6)$炔基、$(C_1\text{-}C_6)$卤代烷基、$(C_1\text{-}C_6)$卤代烷氧基、$(C_6\text{-}C_{10})$芳基-$(C_1\text{-}C_4)$亚烷基-、$(C_3\text{-}C_{10})$环烷基-$(C_1\text{-}C_4)$亚烷基-、(5-14元杂芳基)-$(C_1\text{-}C_4)$亚烷基-、(4-14元杂环烷基)-$(C_1\text{-}C_4)$亚烷基-、-CN、-NO_2、-OR^a、-SR^a、-$NHOR^a$、-C(O)R^a、-C(O)NR^aR^a、-C(O)$NHOR^a$、-C(O)OR^a、-C(O)$NR^aS(O)_2R^a$、-OC(O)R^a、-OC(O)NR^aR^a、-NHR^a、-NR^aR^a、-$NR^aC(O)R^a$、-NR^aC(=NR^a)R^a、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)NR^aR^a$、-C(=NR^a)R^a、-C(=NOH)R^a、-C(=NOH)NR^a、-C(=NCN)NR^aR^a、-NR^aC(=NCN)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-NR^aC(=NR^a)

NR^aR^a、$-NR^aS(O)R^a$、$-NR^aS(O)_2R^a$、$-NR^aS(O)_2NR^aR^a$、$-S(O)R^a$、$-S(O)NR^aR^a$、$-S(O)_2R^a$、$-S(O)_2NR^aC(O)R^a$、$-P(O)R^aR^a$、$-P(O)(OR^a)(OR^a)$、$-B(OH)_2$、$-B(OR^a)_2$和$-S(O)_2NR^aR^a$，其中R_1或R_2的所述(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_6-C_{10})芳基-(C_1-C_4)亚烷基-、(C_3-C_{10})环烷基-(C_1-C_4)亚烷基-、(5-14元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-和(4-14元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-各自任选被1、2、3、4或5个独立选择的R^b取代基取代，条件是当R_1为5-7元杂芳基或5-7元环烷基且R_2为C_{1-6}烷氧基时，则所述5-7元杂芳基或5-7元环烷基不通过环氮原子与喹啉部分的稠合苯环连接；或

[1290] (ii)R_1选自-H、卤代基、(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、(C_6-C_{10})芳基、(C_3-C_{10})环烷基、5-14元杂芳基、4-14元杂环烷基、(C_6-C_{10})芳基-(C_1-C_4)亚烷基-、(C_3-C_{10})环烷基-(C_1-C_4)亚烷基-、(5-14元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-、(4-14元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-、-CN、$-NO_2$、$-OR^a$、$-SR^a$、$-NHOR^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)NR^aR^a$、$-C(O)NHOR^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aS(O)_2R^a$、$-OC(O)R^a$、$-OC(O)NR^aR^a$、$-NHR^a$、$-NR^aR^a$、$-NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(=NR^a)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)R^a$、$-C(=NOH)R^a$、$-C(=NOH)NR^a$、$-C(=NCN)NR^aR^a$、$-NR^aC(=NCN)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$、$-NR^aS(O)R^a$、$-NR^aS(O)_2R^a$、$-NR^aS(O)_2NR^aR^a$、$-S(O)R^a$、$-S(O)NR^aR^a$、$-S(O)_2R^a$、$-S(O)_2NR^aC(O)R^a$、$-P(O)R^aR^a$、$-P(O)(OR^a)(OR^a)$、$-B(OH)_2$、$-B(OR^a)_2$和$-S(O)_2NR^aR^a$，其中R_1或R_2的所述(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_6-C_{10})芳基、(C_3-C_{10})环烷基、5-14元杂芳基、4-14元杂环烷基、(C_6-C_{10})芳基-(C_1-C_4)亚烷基-、(C_3-C_{10})环烷基-(C_1-C_4)亚烷基-、(5-14元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-和(4-14元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-各自任选地被1、2、3、4或5个独立选择的R^b取代基取代；并且

[1291] R_2选自由以下组成的组：(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、-CN、-NHOH、$-C(O)R^a$、$-C(O)NR^aR^a$、$-C(O)NHOR^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aS(O)_2R^a$、$-OC(O)NR^aR^a$、$C(=NR^a)R^a$、$-C(=NOH)R^a$、$-C(=NOH)NR^a$、$-C(=NCN)NR^aR^a$、$-NR^aC(=NCN)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-S(O)NR^aR^a$、$-S(O)_2NR^aC(O)R^a$、$-P(O)R^aR^a$、$-P(O)(OR^a)(OR^a)$、$-B(OH)_2$、$-B(OR^a)_2$和$S(O)_2NR^aR^a$，条件是当R_1为5-7元杂芳基或5-7元杂环烷基且R_2为C_{1-6}烷氧基时，则R_1的所述5-7元杂芳基或5-7元杂环烷基不通过环氮原子与喹啉部分的稠合苯环连接，

[1292] (iii)R_1和R_2与它们所连接的原子一起形成稠合的(C_3-C_7)环烷基环或稠合的4至10元杂环烷基环，其中所述稠合的(C_3-C_7)环烷基环和稠合的4至10元杂环烷基环各自任选地被1、2或3个独立选择的R^b取代基取代，条件是所述化合物不是1-[2-(4-氟苯基)-乙酰基]-环丙烷羧酸[3-氟-4-(7,8,10,11,13,14-六氢-6,9,12,15-四氧杂-1-氮杂-环十二烷[b]萘-4-基氧基)-苯基]-酰胺；

[1293] R_{10}和R_{11}各自独立地选自由以下组成的组：-H、卤代基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、(C_6-C_{10})芳基、(C_3-C_{10})环烷基、5-14元杂芳基、4-14元杂环烷基、(C_6-C_{10})芳基-(C_1-C_4)亚烷基-、(C_3-C_{10})环烷基-(C_1-C_4)亚烷基-、(5-14元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-、(4-14元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-、-CN、$-NO_2$、$-OR^a$、$-SR^a$、$-NHOR^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)NR^aR^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aS(O)_2R^a$、$-OC(O)R^a$、$-OC(O)NR^aR^a$、$-NHR^a$、$-NR^aR^a$、$-NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(=NR^a)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)R^a$、$-C(=NOH)R^a$、$-C(=NOH)NR^a$、$-C(=NCN)NR^aR^a$、$-NR^aC(=NCN)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$、$-NR^aS(O)R^a$、$-NR^aS(O)_2R^a$、$-NR^aS(O)_2NR^aR^a$、$-S(O)R^a$、$-S(O)NR^aR^a$、$-S(O)_2R^a$、$-S(O)_2NR^aC(O)R^a$、$-P(O)R^aR^a$、$-P(O)(OR^a)$

(OR^a)、$-B(OH)_2$、$-B(OR^a)_2$和$S(O)_2NR^aR^a$，其中R_1或R_2的所述(C_1-C_6)烷基、(C_6-C_{10})芳基、(C_3-C_{10})环烷基、5-14元杂芳基、4-14元杂环烷基、(C_6-C_{10})芳基-(C_1-C_4)亚烷基-、(C_3-C_{10})环烷基-(C_1-C_4)亚烷基-、(5-14元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-和(4-14元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-各自任选地被1、2、3、4或5个独立选择的R^b取代基取代；

[1294] 每个R_3独立地选自由以下组成的组：-H、卤代基、-OH、-CN、任选取代的(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、$-NH_2$、$-NH(C_1-C_6)$烷基、$-N(C_1-C_6$烷基$)_2$和(C_3-C_6)环烷基，其中R_3的所述(C_1-C_6)烷氧基、$-NH(C_1-C_6)$烷基、$-N(C_1-C_6$烷基$)_2$和(C_3-C_6)环烷基各自任选被1、2或3个独立选择的R^g取代基取代；

[1295] 每个R_{14}独立地选自卤代基、-OH、$-NH_2$、-CN、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、-COOH、$-NH(C_1-C_6)$烷基、$-N(C_1-C_6$烷基$)_2$、苯基、苯基-(C_1-C_2)亚烷基、(C_3-C_6)环烷基、(C_3-C_6)环烷基-(C_1-C_4)亚烷基-、4至6元杂环烷基、(4至6元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-、5至6元杂芳基、(5至6元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-和$-OR^e$，其中R_{14}的所述(C_1-C_6)烷基、苯基、苯基-(C_1-C_2)亚烷基、(C_3-C_6)环烷基、(C_3-C_6)环烷基-(C_1-C_4)亚烷基-、4至6元杂环烷基、(4至6元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-、5至6元杂芳基和(5至6元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-各自任选地被1、2或3个独立选择的R^g取代基取代，

[1296] R_{15}为H或C_{1-6}烷基；

[1297] 每个R_4独立地选自由以下组成的组：-H、卤代基、-OH、$-COOR^e$、$-CONR^eR^e$、-CN、$-NH_2$、$-NH((C_1-C_6)$烷基$)$、$-N((C_1-C_6)$烷基$)_2$、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、$-CONR^aR^a$、$-NR^aCOR^a$、$-NR^aCONR^aR^a$、$-SO_2R^a$、$-NR^aS(O)_2R^a$、$-NR^aS(O)_2NR^aR^a$、(C_3-C_6)环烷基、4至6元杂环烷基、苯基、5或6元杂芳基、(C_3-C_6)环烷基-(C_1-C_4)亚烷基-、(4至6元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-、苯基-(C_1-C_2)亚烷基和(5或6元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-，其中R_4的所述(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)环烷基、4至6元杂环烷基、苯基、5或6元杂芳基、(C_3-C_6)环烷基-(C_1-C_4)亚烷基-、(4至6元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-、苯基-(C_1-C_2)亚烷基和(5或6元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-各自任选地被1、2或3个独立选择的R^f取代基取代；

[1298] 每个R^a独立地选自由以下组成的组：-H、-CN、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_6-C_{10})芳基、(C_3-C_{10})环烷基、5-14元杂芳基、4-14元杂环烷基、(C_6-C_{10})芳基-(C_1-C_4)亚烷基-、(C_3-C_{10})环烷基-(C_1-C_4)亚烷基-、(5-14元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-和(4-14元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-，其中R^a的所述(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_6-C_{10})芳基、(C_3-C_{10})环烷基、5-14元杂芳基、4-14元杂环烷基、(C_6-C_{10})芳基-(C_1-C_4)亚烷基-、(C_3-C_{10})环烷基-(C_1-C_4)亚烷基-、(5-14元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-和(4-14元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-各自任选地被1、2、3、4或5个独立选择的R^d取代基取代；

[1299] 每个R^b独立地选自卤代基、氧代、(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、(C_6-C_{10})芳基、(C_3-C_{10})环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、(C_6-C_{10})芳基-(C_1-C_4)亚烷基-、(C_3-C_{10})环烷基-(C_1-C_4)亚烷基-、(5-10元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-、(4-10元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-、-CN、-OH、$-NH_2$、$-NO_2$、$-NHOR^c$、$-OR^c$、$-SR^c$、$-C(O)R^c$、$-C(O)NR^cR^c$、$-C(O)OR^c$、$-C(O)NR^cS(O)_2R^c$、$-OC(O)R^c$、$-OC(O)NR^cR^c$、$-C(=NOH)R^c$、$-C(=NOH)NR^c$、$-C(=NCN)NR^cR^c$、$-NR^cC(=NCN)NR^cR^c$、$-C(=NR^c)NR^cR^c$、$-NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$、$-NHR^c$、$-NR^cR^c$、$-NR^cC(O)R^c$、$-NR^cC(=NR^c)R^c$、$-NR^cC(O)OR^c$、$-NR^cC(O)NR^cR^c$、$-NR^cS(O)R^c$、$-NR^cS(O)_2R^c$、-

$NR^cS(O)_2NR^cR^c$、$-S(O)R^c$、$-S(O)NR^cR^c$、$-S(O)_2R^c$、$-S(O)_2NR^cC(O)R^c$、$-Si(R^c)_3$、$-P(O)R^cR^c$、$-P(O)(OR^c)(OR^c)$、$-B(OH)_2$、$-B(OR^c)_2$和$-S(O)_2NR^cR^c$，其中R^b的所述(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_6-C_{10})芳基、(C_3-C_{10})环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、(C_6-C_{10})芳基-(C_1-C_4)亚烷基-、(C_3-C_{10})环烷基-(C_1-C_4)亚烷基-、(5-10元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-和(4-10元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-各自进一步任选地被1、2或3个独立选择的R^d取代基取代；

[1300] 每个R^c独立地选自由以下组成的组：-H、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_6-C_{10})芳基、(C_3-C_{10})环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、(C_6-C_{10})芳基-(C_1-C_4)亚烷基-、(C_3-C_{10})环烷基-(C_1-C_4)亚烷基-、(5-10元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-和(4-10元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-，其中R^c的所述(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_6-C_{10})芳基、(C_3-C_{10})环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、(C_6-C_{10})芳基-(C_1-C_4)亚烷基-、(C_3-C_{10})环烷基-(C_1-C_4)亚烷基-、(5-10元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-和(4-10元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-各自任选地被1、2、3、4或5个独立选择的R^f取代基取代；

[1301] 每个R^d独立地选自(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、卤代基、(C_6-C_{10})芳基、5-10元杂芳基、(C_3-C_{10})环烷基、4-10元杂环烷基、(C_6-C_{10})芳基-(C_1-C_4)亚烷基-、(C_3-C_{10})环烷基-(C_1-C_4)亚烷基-、(5-10元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-、(4-10元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-、-CN、$-NH_2$、$-NHOR^e$、$-OR^e$、$-SR^e$、$-C(O)R^e$、$-C(O)NR^eR^e$、$-C(O)OR^e$、$-OC(O)R^e$、$-OC(O)NR^eR^e$、$-NHR^e$、$-NR^eR^e$、$-NR^eC(O)R^e$、$-NR^eC(O)NR^eR^e$、$-NR^eC(O)OR^e$、$-C(=NR^e)NR^eR^e$、$-NR^eC(=NR^e)NR^eR^e$、$-NR^eC(=NOH)NR^eR^e$、$-NR^eC(=NCN)NR^eR^e$、$-S(O)R^e$、$-S(O)NR^eR^e$、$-S(O)_2R^e$、$-NR^eS(O)_2R^e$、$-NR^eS(O)_2NR^eR^e$和$-S(O)_2NR^eR^e$，其中R^d的所述(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_6-C_{10})芳基、5-10元杂芳基、(C_3-C_{10})环烷基、4-10元杂环烷基、(C_6-C_{10})芳基-(C_1-C_4)亚烷基-、(C_3-C_{10})环烷基-(C_1-C_4)亚烷基-、(5-10元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-和(4-10元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-各自任选地被1、2或3个独立选择的R^f取代基取代；

[1302] 每个R^e独立地选自由以下组成的组：-H、(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_6)环烷基-、(C_3-C_6)环烷基-(C_1-C_4)亚烷基-、(C_6-C_{10})芳基、(C_6-C_{10})芳基-(C_1-C_4)亚烷基-、5或6元杂芳基、(5或6元杂芳基)-(C_1-C4)亚烷基-、4-7元杂环烷基、(4-7元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、(C_2-C_4)烯基和(C_2-C_4)炔基，其中R^e的所述(C_1-C_4)烷基、(C_3-C_6)环烷基、(C_6-C_{10})芳基、5或6元杂芳基、4-7元杂环烷基、(C_6-C_{10})芳基-(C_1-C_4)亚烷基-、(5或6元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-、(4-7元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-、(C_2-C_4)烯基和(C_2-C_4)炔基各自任选地被1、2或3个R^f取代基取代，

[1303] 或任何两个R^a取代基与它们所连接的氮原子一起形成4、5、6、7、8、9或10元杂环烷基，每个杂环烷基任选地被1、2或3个独立选择的R^f取代基取代；

[1304] 或任何两个R^c取代基与它们所连接的氮原子一起形成4、5、6、7、8、9或10元杂环烷基，每个杂环烷基任选地被1、2或3个独立选择的R^f取代基取代，

[1305] 或任何两个R^e取代基与它们所连接的氮原子一起形成4、5、6、7、8、9或10元杂环烷基，每个杂环烷基任选地被1、2或3个独立选择的R^f取代基取代；

[1306] 每个R^f独立地选自卤代基、-OH、-CN、-COOH、$-NH_2$、-NH-(C_1-C_6)烷基、$-N((C_1-C_6)烷基)_2$、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷硫基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、苯基、5-6元杂芳基、4-6元杂环烷基和(C_3-C_6)环烷基，其中R^f的所述(C_1-C_6)烷基、苯基、(C_3-C_6)

环烷基、4-6元杂环烷基和5-6元杂芳基各自任选地被1、2或3个选自卤代基、-OH、-CN、-COOH、$-NH_2$、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)卤代烷基、(C_1-C_4)卤代烷氧基、苯基、(C_3-C_{10})环烷基、5-6元杂芳基和4-6元杂环烷基的取代基取代；

[1307] 每个R^g独立地选自卤代基、-OH、-CN、-COOH、-COO-(C_1-C_4)烷基、$-NH_2$、-NH-(C_1-C_6)烷基、-N((C_1-C_6)烷基)$_2$、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷硫基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、苯基、5-6元杂芳基，4-6元杂环烷基和(C_3-C_6)环烷基；

[1308] Y选自-O-、-S-、-SO-、$-SO_2-$、-NH-和-N((C_1-C_6)烷基)-；

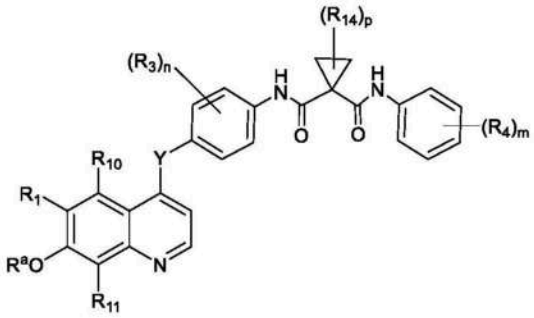
[1309] 式A中所述喹啉部分上的所述环氮原子任选被氧化；

[1310] 下标n为1、2、3或4的整数；

[1311] 下标m为1、2、3、4或5的整数；并且

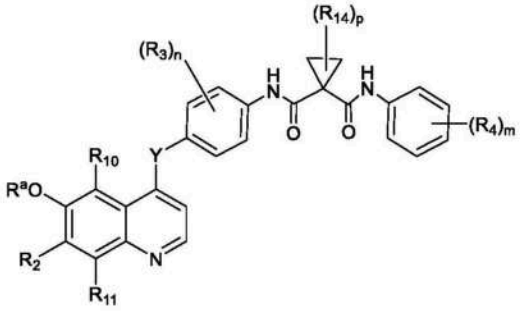
[1312] 下标p为0、1、2、3或4的整数。

[1313] 项2.如项1所述的化合物，具有式A-1：

[1314] 

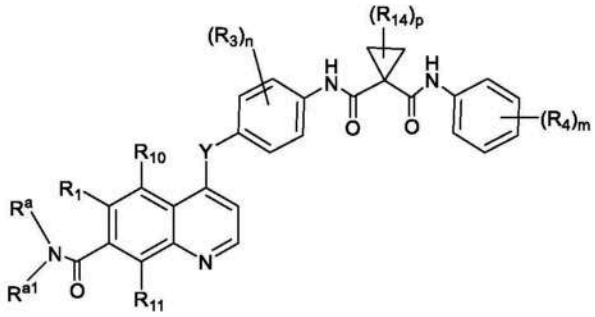
A-1。

[1315] 项3.如项1所述的化合物，具有式A-2：

[1316] 

A-2。

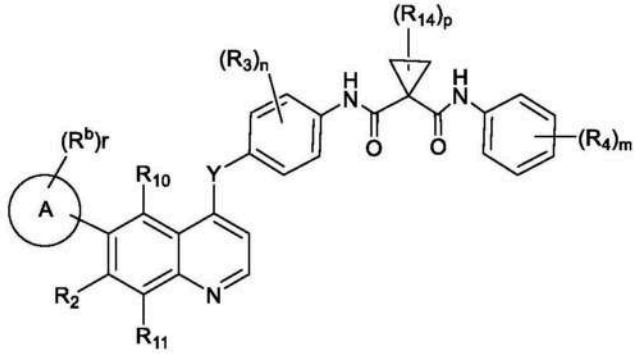
[1317] 项4.如项1所述的化合物，具有式A-3：

[1318] 

A-3

[1319] 其中R^{a1}为H或(C_1-C_6)烷基。

[1320] 项5.如项1所述的化合物,具有式A-4:

[1321] 

A-4

[1322] 其中环A为5至14元杂芳基;并且下标r为1、2、3或4。

[1323] 项6.如项1所述的化合物,其中:

[1324] R_1选自由以下组成的组:(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_6-C_{10})芳基、(C_3-C_{10})环烷基、5-14元杂芳基、4-14元杂环烷基、-CN、-NHOH、$-C(O)R^a$、$-C(O)NR^aR^a$、$-C(O)NHOR^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aS(O)_2R^a$、$-OC(O)NR^aR^a$、$C(=NR^a)R^a$、$-C(=NOH)R^a$、$-C(=NOH)NR^a$、$-C(=NCN)NR^aR^a$、$-NR^aC(=NCN)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-S(O)NR^aR^a$、$-S(O)_2NR^aC(O)R^a$、$-P(O)R^aR^a$、$-P(O)(OR^a)(OR^a)$、$-B(OH)_2$、$-B(OR^a)_2$和$S(O)_2NR^aR^a$;并且

[1325] R_2选自-H、卤代基、(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、(C_6-C_{10})芳基-(C_1-C_4)亚烷基-、(C_3-C_{10})环烷基-(C_1-C_4)亚烷基-、(5-14元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-、(4-14元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-、-CN、$-NO_2$、$-OR^a$、$-SR^a$、$-NHOR^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)NR^aR^a$、$-C(O)NHOR^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aS(O)_2R^a$、$-OC(O)R^a$、$-OC(O)NR^aR^a$、$-NHR^a$、$-NR^aR^a$、$-NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(=NR^a)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)R^a$、$-C(=NOH)R^a$、$-C(=NOH)NR^a$、$-C(=NCN)NR^aR^a$、$-NR^aC(=NCN)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$、$-NR^aS(O)R^a$、$-NR^aS(O)_2R^a$、$-NR^aS(O)_2NR^aR^a$、$-S(O)R^a$、$-S(O)NR^aR^a$、$-S(O)_2R^a$、$-S(O)_2NR^aC(O)R^a$、$-P(O)R^aR^a$、$-P(O)(OR^a)(OR^a)$、$-B(OH)_2$、$-B(OR^a)_2$和$-S(O)_2NR^aR^a$,其中R_1或R_2的所述(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_6-C_{10})芳基-(C_1-C_4)亚烷基-、(C_3-C_{10})环烷基-(C_1-C_4)亚烷基-、(5-14元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-和(4-14元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-各自任选被1、2、3、4或5个独立选择的R^b取代基取代,条件是当R_1为5-7元杂芳基或5-7元杂环烷基且

R_2为C_{1-6}烷氧基时，则R_1的所述5-7元杂芳基或5-7元杂环烷基不通过环氮原子与喹啉部分的稠合苯环连接。

[1326] 项7.如项1所述的化合物，其中：

[1327] R_1选自-H、卤代基、(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、(C_6-C_{10})芳基、(C_3-C_{10})环烷基、5-14元杂芳基、4-14元杂环烷基、(C_6-C_{10})芳基-(C_1-C_4)亚烷基-、(C_3-C_{10})环烷基-(C_1-C_4)亚烷基-、(5-14元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-、(4-14元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-、-CN、$-NO_2$、$-OR^a$、$-SR^a$、$-NHOR^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)NR^aR^a$、$-C(O)NHOR^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aS(O)_2R^a$、$-OC(O)R^a$、$-OC(O)NR^aR^a$、$-NHR^a$、$-NR^aR^a$、$-NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(=NR^a)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)R^a$、$-C(=NOH)R^a$、$-C(=NOH)NR^a$、$-C(=NCN)NR^aR^a$、$-NR^aC(=NCN)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$、$-NR^aS(O)R^a$、$-NR^aS(O)_2R^a$、$-NR^aS(O)_2NR^aR^a$、$-S(O)R^a$、$-S(O)NR^aR^a$、$-S(O)_2R^a$、$-S(O)_2NR^aC(O)R^a$、$-P(O)R^aR^a$、$-P(O)(OR^a)(OR^a)$、$-B(OH)_2$、$-B(OR^a)_2$和$-S(O)_2NR^aR^a$，其中R_1或R_2的所述(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_6-C_{10})芳基、(C_3-C_{10})环烷基、5-14元杂芳基、4-14元杂环烷基、(C_6-C_{10})芳基-(C_1-C_4)亚烷基-、(C_3-C_{10})环烷基-(C_1-C_4)亚烷基-、(5-14元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-和(4-14元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-各自任选地被1、2、3、4或5个独立选择的R^b取代基取代；并且

[1328] R_2选自由以下组成的组：(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、-CN、-NHOH、$-C(O)R^a$、$-C(O)NR^aR^a$、$-C(O)NHOR^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aS(O)_2R^a$、$-OC(O)NR^aR^a$、$C(=NR^a)R^a$、$-C(=NOH)R^a$、$-C(=NOH)NR^a$、$-C(=NCN)NR^aR^a$、$-NR^aC(=NCN)NR^aR^a$、$-C(=NR^a)NR^aR^a$、$-S(O)NR^aR^a$、$-S(O)_2NR^aC(O)R^a$、$-P(O)R^aR^a$、$-P(O)(OR^a)(OR^a)$、$-B(OH)_2$、$-B(OR^a)_2$和$S(O)_2NR^aR^a$，条件是当R_1为5-7元杂芳基或5-7元杂环烷基且R_2为C_{1-6}烷氧基时，则R_1的所述5-7元杂芳基或5-7元杂环烷基不通过环氮原子与喹啉部分的稠合苯环连接。

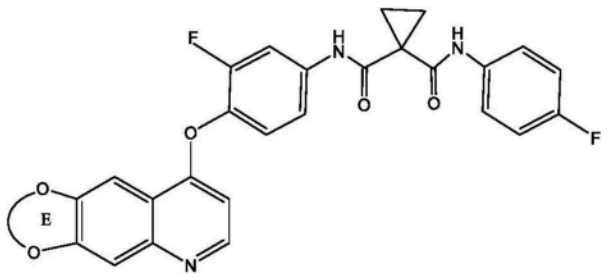
[1329] 项8.如项1所述的化合物，其中：

[1330] R_1和R_2与它们所连接的原子一起形成稠合的(C_3-C_7)环烷基环或稠合的4至10元杂环烷基环，其中所述稠合的(C_3-C_7)环烷基环和稠合的4至10元杂环烷基环各自任选地被1、2或3个独立选择的R^b取代基取代，条件是所述化合物不是1-[2-(4-氟苯基)-乙酰基]-环丙烷羧酸[3-氟-4-(7,8,10,11,13,14-六氢-6,9,12,15-四氧杂-1-氮杂-环十二烷[b]萘-4-基氧基)-苯基]-酰胺。

[1331] 项9.如项1、6、7或8所述的化合物，其中：

[1332] R_{15}为H或CH_3。

[1333] 项10.如项1或9所述的化合物，其中R_1和R_2与它们所连接的原子一起形成稠合的(C_3-C_7)环烷基环或稠合的4至10元杂环烷基环，其中所述稠合的(C_3-C_7)环烷基环或稠合的4至10元杂环烷基环各自任选地被1、2或3个独立选择的R^b取代基取代，条件是所述化合物不是具有下式的化合物：

[1334] 

[1335] 其中环E为稠合的4至10元杂环烷基。

[1336] 项11.如项2、4、7和9中任一项所述的化合物,其中R_1为-H。

[1337] 项12.如项1、3、5和6中任一项所述的化合物,其中R_2为-H。

[1338] 项13.如项1、2、4、5和7-9中任一项所述的化合物,其中R_1选自由以下组成的组:-H、(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、-C(=NO-(C_1-C_6)烷基)R^a、-CN、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^a、-C(O)$NHOR^a$、-S(O)$_2NR^aR^a$、苯基、5至6元杂芳基、(C_3-C_6)环烷基和4至6元杂环烷基。

[1339] 项14.如项13所述的化合物,其中R_1为-H、-R^aNHC(O)-、R^aOC(O)-、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基或C(=NO-CH_3)R^a;并且

[1340] R_2选自2-甲氧基乙基氨基、甲基氨基、3-吗啉代丙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-羟基乙氧基、丙氧基、2-羟基丙氧基、甲氧基羰基、羧基、氨基甲酰基、甲基氨基甲酰基、(2-羟基乙氧基)氨基甲酰基、(2,2-二羟基乙氧基)氨基甲酰基、(氧杂环丁烷-3-基氧基)氨基甲酰基、甲氧基氨基甲酰基、2-三甲基甲硅烷基乙炔基、乙炔基、氨磺酰基、乙酰基和-C(=NOCH_3)CH_3。

[1341] 项15.如项1、3、5和6中任一项所述的化合物,其中R_2选自由以下组成的组:-H、(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、-C(=NO-(C_1-C_6)烷基)R^a、-CN、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^a、-C(O)$NHOR^a$和-S(O)$_2NR^aR^a$。

[1342] 项16.如项15所述的化合物,其中R_1选自2-甲氧基乙基氨基、氮杂环丁烷-1-基、甲基氨基、3-吗啉代丙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-羟基乙氧基、丙氧基、2-羟基丙氧基、甲氧基羰基、羧基、氨基甲酰基、甲基氨基甲酰基、2-噁唑基,吡唑-3-基、吡唑-4-基、4-异噁唑基、3,5-二甲基异噁唑-4-基、1-甲基-吡唑-4-基、2-甲基-吡唑-3-基、2-乙基-吡唑-3-基、2-(2-羟乙基)-吡唑-3-基、2-(2,2,2-三氟乙基)-吡唑-3-基、2-(2-氟乙基)-吡唑-3-基、2-(2,2-二氟乙基)-吡唑-3-基、2-三氟甲基-吡唑-3-基、2-二氟甲基-吡唑-3-基、1-甲基-咪唑-4-基、1-甲基-咪唑-2-基、1H-咪唑-2-基、(2-羟基乙氧基)氨基甲酰基、(2,2-二羟基乙氧基)氨基甲酰基、(氧杂环丁烷-3-基氧基)氨基甲酰基、甲氧基氨基甲酰基、2-三甲基甲硅烷基乙炔基、乙炔基、1,3,4-噁二唑-3-基、1H-1,2,3-三唑-5-基、氨磺酰基、乙酰基和-C(=NOCH_3)CH_3,并且R_2为-H、-R^aNHC(O)-、-R^aOC(O)-、-(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基或-C(=NO-CH_3)R^a。

[1343] 项17.如项5所述的化合物,其中下标r为1或2。

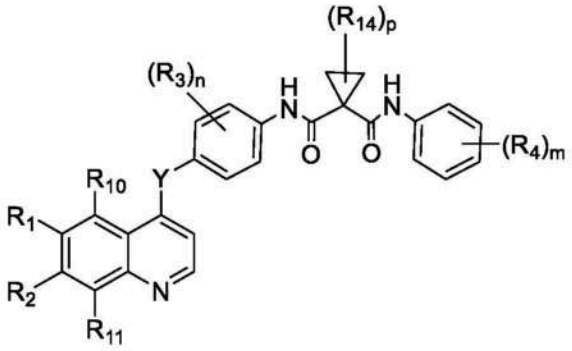
[1344] 项18.如项1-17中任一项所述的化合物,其中R_{10}和R_{11}各自为H。

[1345] 项19.如项1-18中任一项所述的化合物,其中下标n为1。

[1346] 项20.如项1-19中任一项所述的化合物,其中下标m为1。

[1347] 项21.如项1-20中任一项所述的化合物,其中下标p为1。

[1348] 项22.如项1-21中任一项所述的化合物,具有式B:

[1349] 

B

[1350] 或其药学上可接受的盐,其中:

[1351] (i)R_2为:

[1352] -H或选自由以下组成的组的基团:

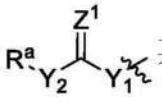
[1353] (C_1-C_6)烷基、卤代基、$-NO_2$、X_1R^a,其中X_1为-O-、-S-、-SO-、$-SO_2-$、$-SO_2NH-$、$-SO_2NR^a-$、-NH-和-N-(C_1-C_6)烷基-,其中(C_1-C_6)烷基为任选取代的;并且

[1354] R_1选自由以下组成的组:

[1355] (C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_6-C_{10})芳基、(C_3-C_{10})环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基,其中所述(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_6-C_{10})芳基、(C_3-C_{10})环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自独立地任选被以下取代;

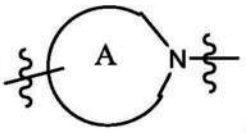
[1356] $-CN$、$-P(O)R^aR^a$、$P(O)(OR^a)_2$、$B(OH)_2$、$B(OR^a)_2$、

[1357] X_2R^a,其中X_2为-NHO-、-NH-S(O)-、-N-(C_1-C_6)烷基-S(O)-、$-NH-S(O)_2-$、-N-(C_1-C_6)烷基-$S(O)_2R^a-$、-NH-S(O)-NH-、-N-(C_1-C_6)烷基-S(O)NH-、$-NH-S(O)_2NH-$、-N-(C_1-C_6)烷基-$S(O)_2NH-$、$-S(O)_2NHC(O)-$;并且

[1358]  其中"~~~"表示连接点,其中:

[1359] Y_1不存在,或为-NH-、-N-(C_1-C_6)烷基-或-O-;

[1360] Y_2不存在,或为-O-、-NH-、-NHO-、-N-(C_1-C_6)烷基-、$-N_2H_2-$、-NH-S(O)-、$-NH-S(O)_2-$;或

[1361] Y_2为任选取代的  其中"~~~"表示连接点,其中环A为3、4、5、6或7元环;并且

,

[1362] Z^1为O、NH、N-(C_1-C_6)烷基、NOH、NO-(C_1-C_6)烷基或NCN;或

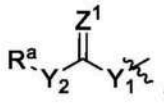
[1363] (ii)

[1364] R_1选自由以下组成的组:

[1365] (C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_6-C_{10})芳基、(C_3-C_{10})环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基,其中(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_6-C_{10})芳基、(C_3-C_{10})环烷基、5-14元杂芳基、4-14元杂环烷基各自独立地任选被以下取代;

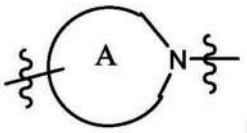
[1366] $P(O)R^aR^a$、$P(O)(OR^a)(OR^a)$、$B(OH)_2$、$B(OR^a)_2$、CN、

[1367] X_2R^a，其中X_2为-NHO-、-NH-S(O)-、-N-(C_1-C_6)烷基-S(O)-、-NH-$S(O)_2$-、-N-(C_1-C_6)烷基-$S(O)_2R^a$-、-NH-S(O)-NH-、-N-(C_1-C_6)烷基-S(O)NH-、-NH-$S(O)_2$NH-、-N-(C_1-C_6)烷基-$S(O)_2$NH-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-$S(O)_2$NHC(O)；并且

[1368]  ，其中：

[1369] Y_1不存在，或为-NH-、-N-(C_1-C_6)烷基-或-O-；

[1370] Y_2不存在，或为-O-、-NH-、-NHO-、-N-(C_1-C_6)烷基-、-N_2H_2-、-NH-S(O)-或-NH-$S(O)_2$；或

[1371] Y_2为任选取代的  ，其中“～～”表示连接点，其中环A为3、4、5、6或7元环；并且

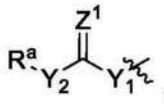
[1372] Z^1为-O-、-NH-、-N-(C_1-C_6)烷基-、-NOH-、-NO-(C_1-C_6)烷基-或-NCN-；或

[1373] R_2选自由以下组成的组：

[1374] H、卤代基、(C_1-C_6)烷基、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、(C_6-C_{10})芳基-(C_1-C_4)亚烷基-、(C_3-C_{10})环烷基-(C_1-C_4)亚烷基-、(5-14元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-和(4-14元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-，其中(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、(C_6-C_{10})芳基-(C_1-C_4)亚烷基-、(C_3-C_{10})环烷基-(C_1-C_4)亚烷基-、(5-14元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-和(4-14元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-各自独立地任选被以下取代，

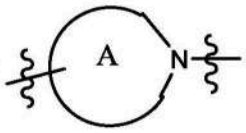
[1375] CN、NO_2、$P(O)R^aR^a$、$P(O)(OR^a)(OR^a)$、$B(OH)_2$、$B(OR^a)_2$、

[1376] X_1R^a取代，其中X_1为-O-、-S-、-NH-或-N-(C_1-C_6)-、-NHO-、-NH-S(O)-、-N-(C_1-C_6)烷基-S(O)-、-NH-$S(O)_2$-、-N-(C_1-C_6)烷基-$S(O)_2$-、-NH-S(O)-NH-、-N-(C_1-C_6)烷基-S(O)NH-、-NH-$S(O)_2$NH-、-N-(C_1-C_6)烷基-$S(O)_2$NH-、-$S(O)_2$NHC(O)-、-NH-$S(O)R^a$-、-N-(C_1-C_6)烷基-$S(O)R^a$-、-NH-$S(O)_2R^a$-或-N-(C_1-C_6)烷基-$S(O)_2R^a$-；

[1377]  ，其中

[1378] Y_1不存在或为-NH-、-N-(C_1-C_6)烷基-或-O-；

[1379] Y_2不存在或为-O-、-NH-、-NHO-、-N-(C_1-C_6)烷基-、-N_2H_2-、-NH-S(O)-或-NH-$S(O)_2$-；或

[1380] Y_2为任选取代的  ，其中环A为3、4、5、6或7元环，并且其中“～～”表示连接点；并且

[1381] Z^1为O、NH、N-(C_1-C_6)烷基、NOH、NO-(C_1-C_6)烷基或NCN；或

[1382] (iii)

[1383] R_1和R_2与它们所连接的原子一起形成任选地被1、2或3个独立地选自由以下组成的组的基团取代的4-10元杂环烷基环:卤代基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、-CN、-OH、$-NH_2$,条件是所述化合物不是1-[2-(4-氟-苯基)-乙酰基]-环丙烷羧酸[3-氟-4-(7,8,10,11,13,14-六氢-6,9,12,15-四氧杂-1-氮杂-环十二碳[b]萘-4-基氧基)-苯基]-酰胺;

[1384] 并且R_{10}、R_{11}、R_3、R_{14}、R_4、n、p、m和Y如下定义:

[1385] 每个R_3独立地选自由以下组成的组:-H、卤代基、-OH、-CN、任选取代的(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、$-NH_2$、$-NH(C_1-C_6)$烷基、$-N(C_1-C_6$烷基$)_2$和(C_3-C_6)环烷基,其中(C_1-C_6)烷氧基、$-NH(C_1-C_6)$烷基、$-N(C_1-C_6$烷基$)_2$和(C_3-C_6)环烷基各自任选地被取代;

[1386] R_{10}和R_{11}中的每一个独立地选自由以下组成的组:-H、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基和(C_1-C_6)卤代烷氧基;

[1387] 每个R_{14}独立地选自-卤代基、-OH、$-NH_2$、-CN、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_1-C_6)卤代烷氧基、-COOH、$-NH(C_1-C_6)$烷基、$-N(C_1-C_6$烷基$)_2$、苯基、苯基-(C_1-C_2)亚烷基、(C_3-C_6)环烷基、(C_3-C_6)环烷基-(C_1-C_4)亚烷基-、4至6元杂环烷基、(4至6元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-、5至6元杂芳基、(5至6元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-和$-OR^e$,其中R_{14}的所述(C_1-C_6)烷基、苯基、苯基-(C_1-C_2)亚烷基、(C_3-C_6)环烷基、(C_3-C_6)环烷基-(C_1-C_4)亚烷基-、4至6元杂环烷基、(4至6元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-、5至6元杂芳基和(5至6元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-各自任选地被取代;

[1388] 每个R_4独立地选自-H、卤代基、-OH、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)卤代烷基和(C_1-C_6)卤代烷氧基,其中所述(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)卤代烷基和(C_1-C_6)卤代烷氧基各自独立地任选被取代;

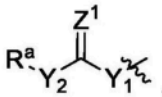
[1389] 每个R^a独立地选自-H、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_6-C_{10})芳基、(C_3-C_{10})环烷基、5-14元杂芳基、4-14元杂环烷基、(C_6-C_{10})芳基-(C_1-C_4)亚烷基-、(C_3-C_{10})环烷基-(C_1-C_4)亚烷基-、(5-14元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-和(4-14杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-,其中(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)卤代烷基、(C_6-C_{10})芳基、(C_3-C_{10})环烷基、5-14元杂芳基、4-14元杂环烷基、(C_6-C_{10})芳基-(C_1-C_4)亚烷基-、(C_3-C_{10})环烷基-(C_1-C_4)亚烷基-、(5-14元杂芳基)-(C_1-C_4)亚烷基-和(4-14元杂环烷基)-(C_1-C_4)亚烷基-各自独立地任选被取代;

[1390] n、p和m各自独立地为0至3的整数;并且

[1391] Y选自-O-、-S-、-SO-、$-SO_2-$、-NH-和$-N((C_1-C_6)$烷基)-。

[1392] 项23.如项22所述的化合物,其中:

[1393] R_1为-H、-CN、(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_{10})环烷基、(C_6-C_{10})芳基、4-10元杂环烷基、5-10元杂芳基、$-S(O)_2NHR^a$、$-P(O)R^aR^a$、$-OR^a$或

[1394]  其中“〰”表示连接点,其中:

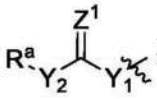
[1395] Y_1不存在或为-NH-、-N-(C_1-C_6)烷基-或-O-;

[1396] Y_2不存在,或为-O-、-NH-、-NHO-、-N-(C_1-C_6)烷基-、-NH-NH-、-NH-S(O)-或$NH-S(O)_2$;并且

[1397] Z^1为-O、-NH、-N-(C_1-C_6)烷基、-N-OH或-N-O(C_1-C_6)烷基；

[1398] 项24.如项23所述的化合物，其中：

[1399] R_2为-H、卤代基、-X_1R^a、(C_2-C_6)烯基、(C_2-C_6)炔基或

[1400]  其中“～～～”表示连接点，其中：

[1401] Y_1不存在，或为NH、N-(C_1-C_6)烷基、或O；

[1402] Y_2不存在，或为O、NH、NHO、N-(C_1-C_6)烷基、N_2H_2、NH-S(O)或NH-$S(O)_2$；并且

[1403] Z^1为-O、-NH、-N-(C_1-C_6)烷基、-NOH-或-N-O(C_1-C_6)烷基。

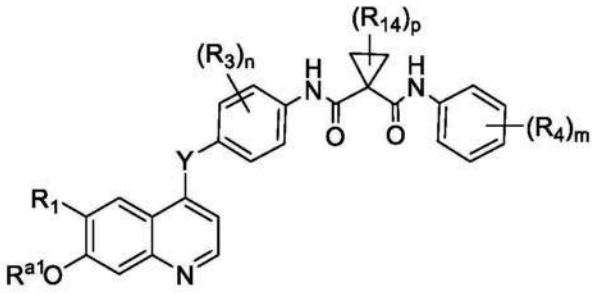
[1404] 项25.如项22-24中任一项所述的化合物，其中R_3为-H或卤代基。

[1405] 项26.如项22-25中任一项所述的化合物，其中R_4为-H或卤代基。

[1406] 项27.如项22-26中任一项所述的化合物，其中，其中R_{14}为-H或卤代基。

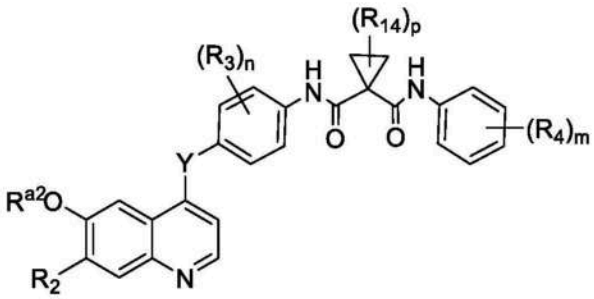
[1407] 项28.如项22-27中任一项所述的化合物，其中Y为-O-。

[1408] 项29.如项22-28中任一项所述的化合物，所述化合物为式B-1或B-2的化合物：



B-1

[1409]



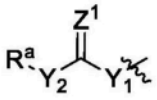
B-2

[1410] 或其药学上可接受的盐。

[1411] 项30.如项29所述的式B-1的化合物，其中：

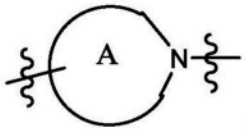
[1412] R^{a1}为任选取代的(C_1-C_6)烷基；

[1413] R_1为-H、-CN、任选取代的3-6元环烷基、任选取代的苯基、任选取代的4-6元杂环烷基、任选取代的5-6元杂芳基、-SO_2-(C_1-C_6)烷基、-SO_2NH_2、-SO_2-NH(C_1-C_6)烷基或P(O)((C_1-C_6)烷基)$_2$；或

[1414]  其中“～”表示连接点,其中:

[1415] Y_1不存在;

[1416] Y_2不存在或为-O-、-NH-、-NHO-、-NH-NH-、-N-(C_1-C_6)烷基-;或

[1417] Y_2为任选取代的  其中环A为3、4、5、6或7元环,其中“～”表示连接点,

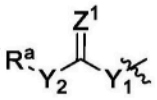
[1418] Z^1为O、NH、N-(C_1-C_6)烷基、NHO或NO-(C_1-C_6)烷基;并且

[1419] R^a为-H、-(C_1-C_6)烷基、4-6元杂环烷基、3-6元环烷基、-(C_2-C_6)亚烷基-OH、-CH_2CHOH-(C_2-C_6)亚烷基-OH、-(C_2-C_6)亚烷基-NH_2、-(C_2-C_6)亚烷基-NH(C_1-C_6)、-(C_2-C_6)亚烷基-N(C_1-C_6)$_2$或-(C_2-C_6)亚烷基-N-(4-6元杂环烷基);

[1420] 项31.如项30所述的式B-1的化合物,其中:

[1421] R^{a1}为(C_1-C_6)烷基;

[1422] R_1为-H、-CN、任选取代的环丙基、任选取代的苯基、任选取代的4-6元氮杂环丁烷基、任选取代的吡咯烷基、任选取代的哌啶基、任选取代的氧杂环丁烷基、任选取代的噁唑基、任选取代的吡啶基、任选取代的咪唑基、任选取代的吡咯基、任选取代的呋喃基、任选取代的吡唑基、任选取代的噁二唑基、-SO_2-(C_1-C_6)烷基、-SO_2NH_2、-SO_2-NH(C_1-C_6)烷基或P(O)((C_1-C_6)烷基)$_2$;或

[1423] R_1为  ,其中:

[1424] Y_1不存在;

[1425] Y_2为O、NH、NHO、NH-NH或N-(C_1-C_6)烷基;或

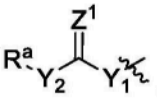
[1426] Y_2为任选取代的氮杂环丁烷基;

[1427] Z为O、NH或N-(C_1-C_6)烷基;并且

[1428] R^a为H、(C_1-C_6)烷基、-(C_2-C_6)亚烷基-OH、-CH_2CHOH-(C_2-C_6)亚烷基-OH、-(C_2-C_6)亚烷基-NH_2、-(C_2-C_6)亚烷基-NH(C_1-C_6)烷基、-(C_2-C_6)亚烷基-N((C_1-C_6)烷基)$_2$、-(C_2-C_6)亚烷基-杂环烷基)和4-6元杂环烷基,其中杂环烷基为任选取代的。

[1429] 项32.如项30所述的式B-2的化合物,其中:

[1430] R^{a2}为任选取代的(C_1-C_6)烷基;

[1431] R_2为  ,其中“～”表示连接点,其中:

[1432] Y_1不存在;

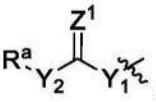
[1433] Y_2不存在或为-O-或-NH-;并且

[1434] Z^1为O;并且

[1435] R^a为-H或-(C_1-C_6)烷基。

[1436] 项33.如项32所述的式B-2的化合物,其中:

[1437] R^{a2}为(C_1-C_6)烷基;

[1438] R_2为  ,其中"～～～"表示连接点,其中:

[1439] Y_1不存在;

[1440] Y_2不存在或为-O-或-NH-;并且

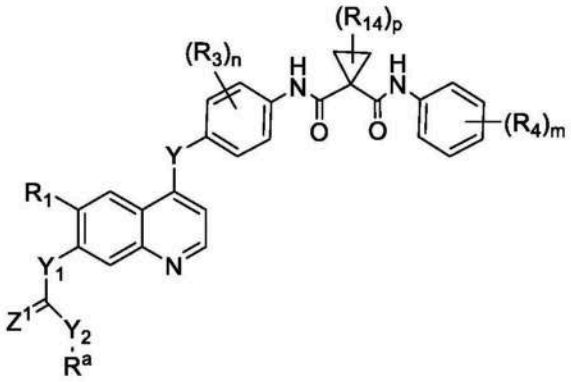
[1441] Z^1为O或NO-(C_1-C_6)烷基;并且

[1442] R^a为-H或-(C_1-C_6)烷基。

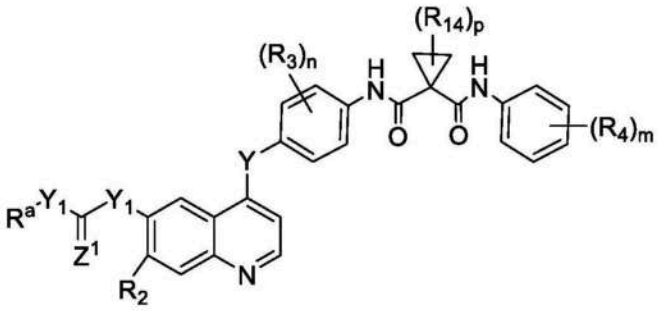
[1443] 项34.如项29-31中任一项所述的式B-1的化合物,R^{a1}为甲氧基。

[1444] 项35.如项29和32-33中任一项所述的式B-2的化合物,R^{a2}为甲氧基。

[1445] 项36.如项22-28中任一项所述的化合物,所述化合物为式B-3或B-4的化合物:

[1446] 

B-3

[1447] 

B-4

[1448] 或其药学上可接受的盐。

[1449] 项37.如项36所述的化合物,所述化合物为式B-3的化合物,其中:

[1450] R_1为-H或(C_1-C_6)烷基;并且

[1451] Y_1不存在;

[1452] Y_2不存在或为-O-、-NHO-或-NH-;并且

[1453] Z^1为O或NO-(C_1-C_6)烷基;并且

[1454] R^a为-H或-(C_1-C_6)烷基。

[1455] 项38.如项37所述的化合物,所述化合物为式B-3的化合物,其中:

[1456] R_1为-H或甲基;

[1457] Y_1不存在；

[1458] Y_2不存在或为-O-、-NHO-或-NH-；并且

[1459] Z^1为O或NO-Me；并且

[1460] R^a为-H或Me。

[1461] 项39.如项36所述的化合物，所述化合物为式B-3的化合物，其中：

[1462] R_1和R^a与它们所连接的原子一起形成

[1463] 任选地被卤代基、(C_1-C_6)烷基和(C_1-C_6)卤代烷基取代的4-6元杂环烷基环。

[1464] 项40.如项36所述的化合物，所述化合物为式B-4的化合物，其中：

[1465] Y_1不存在；

[1466] Y_2为O、NH、NHO、NH-NH或N-(C_1-C_6)烷基；或

[1467] Y_2为任选取代的氮杂环丁烷基；

[1468] Z^1为O、NH、NO-(C_1-C_6)烷基、N-(C_1-C_6)烷基；并且

[1469] R^a为-H、(C_1-C_6)烷基、-(C_2-C_6)亚烷基-OH、-CH_2CHOH-(C_2-C_6)亚烷基-OH、-(C_2-C_6)亚烷基-NH_2、-(C_2-C_6)亚烷基-NH(C_1-C_6)烷基、-(C_2-C_6)亚烷基-N$((C_1-C_6)$烷基$)_2$、-(C_2-C_6)亚烷基-任选取代的4-6元杂环烷基)和任选取代的4-6元杂环烷基；

[1470] R_2为-H、F、Cl、Br、(C_1-C_6)烷氧基、-O-(C_2-C_6)亚烷基-OH、-O-(C_2-C_6)亚烷基-O-$(C_1-C_6$烷基)、(C_2-C_6)亚烷基-O-(C_1-C_6)烷基、-NH_2、-NH-$(C_1-C_6$烷基)、-NH-(C_1-C_6)亚烷基-(任选取代的4-6元杂环烷基)、-NH-(C_2-C_6)亚烷基-O-$(C_1-C_6$烷基)。

[1471] 项41.如项40所述的化合物，所述化合物为式B-4的化合物，其中：

[1472] Y_1不存在；

[1473] Y_2为O、NH、NHO、NH-NH或N-(C_1-C_6)烷基；或

[1474] Y_2为任选取代的氮杂环丁烷基；

[1475] Z^1为O、NH、NO-(C_1-C_6)烷基、N-(C_1-C_6)烷基；并且

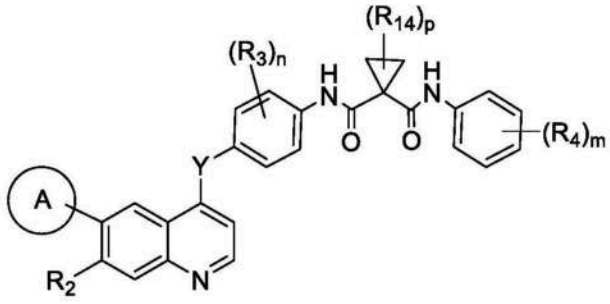
[1476] R^a为H、甲基、乙基、-(C_2-C_6)亚烷基-OH、-CH_2CHOH-(C_2-C_6)亚烷基-OH、-(C_2-C_6)亚烷基-NH_2、-(C_2-C_6)亚烷基-NHMe、-(C_2-C_6)亚烷基-N(Me)$_2$、-(C_1-C_6)亚烷基-吗啉基)、-(C_1-C_6)亚烷基-哌啶基)、(C_1-C_6)亚烷基-(任选取代的吡咯烷基)、任选取代的氮杂环丁烷基或任选取代的氧杂环丁烷基；

[1477] R_2为-H、H、F、Cl、Br、甲氧基、-O-(C_2-C_6)亚烷基-OH、-O-(C_2-C_6)亚烷基-OMe、-NH_2、-NH-$(C_1-C_6$烷基)、-NH-(C_2-C_6)亚烷基-OMe、-NH-(C_2-C_6)亚烷基-(任选取代的吗啉基)或-NH-(C_2-C_6)亚烷基-O-$(C_1-C_6$烷基)。

[1478] 项42.如项36所述的化合物，所述化合物为式B-4的化合物，其中：

[1479] R_2和R^a与它们所连接的原子一起形成任选地被卤代基、(C_1-C_6)烷基和(C_1-C_6)卤代烷基取代的4-6元杂环烷基环。

[1480] 项43.如项22-28所述的化合物，所述化合物为式B-5的化合物：

[1481] 

B-5

[1482] 或其药学上可接受的盐，其中式B-5中的环A为任选取代的5-10元杂芳基或C_{6-10}芳基。

[1483] 项44.如项43所述的化合物，所述化合物为式B-5的化合物，其中：

[1484] 环A为任选取代的(C_6-C_{10})芳基、任选取代的(C_3-C_{10})环烷基、任选取代的5-10元杂芳基或任选取代的4-10元杂环烷基；并且

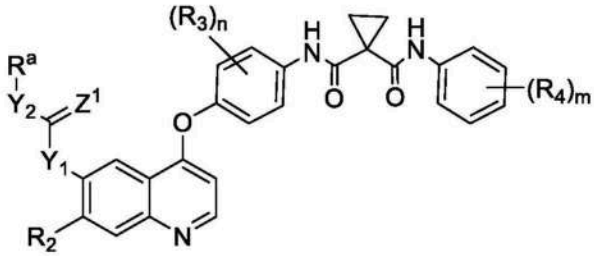
[1485] R_2为H，或(C_1-C_6)烷氧基。

[1486] 项45.如项44所述的化合物，所述化合物为式B-5的化合物，其中：

[1487] 环A为任选取代的苯基、任选取代的环丙基、任选取代的吡啶基、任选取代的咪唑基、任选取代的吡咯基、任选取代的呋喃基、任选取代的吡唑基、任选取代的噁唑基、任选取代的氮杂环丁烷基或任选取代的氧杂环丁烷基；并且

[1488] R_2为H或甲氧基。

[1489] 项46.如项22-28中任一项所述的化合物，所述化合物为式C的化合物：

[1490] 

C

[1491] 或其药学上可接受的盐，其中：

[1492] Y_1不存在；

[1493] Y_2为O、NH、NHO、NH-NH或N-(C_1-C_6)烷基；或

[1494] Y_2为任选取代的氮杂环丁烷基；

[1495] Z^1为O、NH、NO-(C_1-C_6)烷基或N-(C_1-C_6)烷基；

[1496] R^a为H、(C_1-C_6)烷基、-(C_2-C_6)亚烷基-OH、-CH_2CHOH-(C_2-C_6)亚烷基-OH、-(C_2-C_6)亚烷基-NH_2、-(C_2-C_6)亚烷基-NH(C_1-C_6)烷基、-(C_2-C_6)亚烷基-N((C_1-C_6)烷基)$_2$、-(C_2-C_6)亚烷基-任选取代的4-6元杂环烷基)或任选取代的4-6元杂环烷基；

[1497] R_2为-H、F、Cl、Br、(C_1-C_6)烷氧基、-O-(C_2-C_6)亚烷基-OH、-O-(C_2-C_6)亚烷基-O-(C_1-C_6烷基)、(C_2-C_6)亚烷基-O-(C_1-C_6)烷基、-NH_2、-NH-(C_1-C_6烷基)、-NH-(C_1-C_6)亚烷基-(任选

取代的4-6元杂环烷基)或-NH-(C_2-C_6)亚烷基-O-(C_1-C_6烷基);并且

[1498] n和m各自独立地为0至3的整数

[1499] 项47.如项46所述的化合物,其中:

[1500] Y_1不存在;

[1501] Y_2为O、NH、NHO、NH-NH或N-(C_1-C_6)烷基;或

[1502] Y_2为任选取代的氮杂环丁烷基;

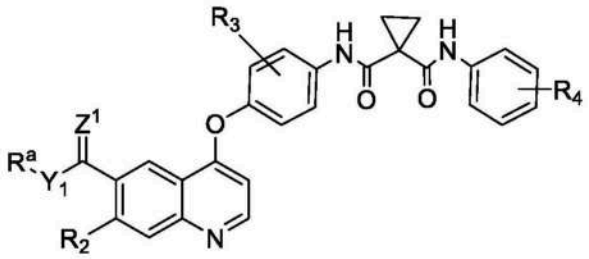
[1503] Z^1为O、NH、NO-(C_1-C_6)烷基或N-(C_1-C_6)烷基;

[1504] R^a为H、甲基、乙基、-(C_2-C_6)亚烷基-OH、-CH_2CHOH-(C_2-C_6)亚烷基-OH、-(C_2-C_6)亚烷基-NH_2、-(C_2-C_6)亚烷基-NHMe、-(C_2-C_6)亚烷基-N(Me)$_2$、-(C_1-C_6)亚烷基-吗啉基)、-(C_1-C_6)亚烷基-哌啶基)、(C_1-C_6)亚烷基-(任选取代的吡咯烷基)、任选取代的氮杂环丁烷基或任选取代的氧杂环丁烷基;

[1505] R_2为-H、H、F、Cl、Br、甲氧基、-O-(C_2-C_6)亚烷基-OH、-O-(C_2-C_6)亚烷基-OMe、-NH_2、-NH-(C_1-C_6烷基)、-NH-(C_2-C_6)亚烷基-OMe、-NH-(C_2-C_6)亚烷基-(任选取代的吗啉基)或-NH-(C_2-C_6)亚烷基-O-(C_1-C_6烷基);并且

[1506] 并且n和m或各自为0或1。

[1507] 项48.如项46-47中任一项所述的化合物,所述化合物为式C-1的化合物。

[1508] 

C-1

[1509] 或其药学上可接受的盐,其中:

[1510] Y_2为O、NH、NHO、NH-NH或N-(C_1-C_6)烷基;或

[1511] Y_2为任选取代的氮杂环丁烷基,

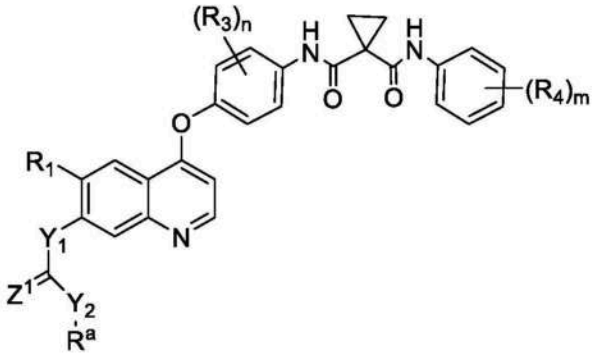
[1512] Z^1为O、NH、NO-(C_1-C_6)烷基或N-(C_1-C_6)烷基;

[1513] R^a为H、甲基、乙基、-(C_2-C_6)亚烷基-OH、-CH_2CHOH-(C_2-C_6)亚烷基-OH、-(C_2-C_6)亚烷基-NH_2、-(C_2-C_6)亚烷基-NHMe、-(C_2-C_6)亚烷基-N(Me)$_2$、-(C_1-C_6)亚烷基-吗啉基)、-(C_1-C_6)亚烷基-哌啶基)、(C_1-C_6)亚烷基-(任选取代的吡咯烷基)、任选取代的氮杂环丁烷基或任选取代的氧杂环丁烷基;

[1514] R_2为-H、H、F、Cl、Br、甲氧基、-O-(C_2-C_6)亚烷基-OH、-O-(C_2-C_6)亚烷基-OMe、-NH_2、-NH-(C_1-C_6烷基)、-NH-(C_2-C_6)亚烷基-OMe、-NH-(C_2-C_6)亚烷基-(任选取代的吗啉基)或-NH-(C_2-C_6)亚烷基-O-(C_1-C_6烷基);并且

[1515] 并且n和m各自独立地为0或1。

[1516] 项49.如项22-28中任一项所述的化合物,所述化合物为式D的化合物:

[1517] 

D

[1518] 项50.如项49中任一项所述的化合物,其中:

[1519] R_1为-H或(C_1-C_6)烷基;并且

[1520] Y_1不存在;

[1521] Y_2不存在或为-O-、-NHO-或-NH-;并且

[1522] Z^1为O或NO-(C_1-C_6)烷基,

[1523] R^a为-H或-(C_1-C_6)烷基;并且

[1524] n和m各自独立地为0至3的整数。

[1525] 项51.如项50中任一项所述的化合物,其中:

[1526] R_1为-H或甲基;

[1527] Y_1不存在;

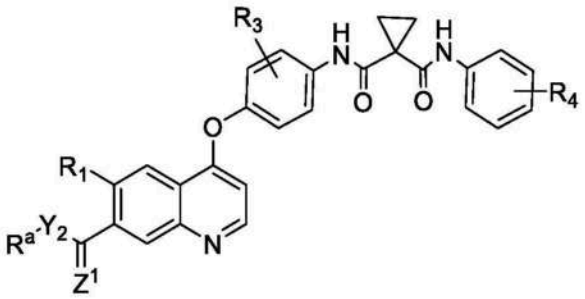
[1528] Y_2不存在或为-O-、-NHO-或-NH-;并且

[1529] Z^1为O或NO-Me;并且

[1530] R^a为-H或Me。

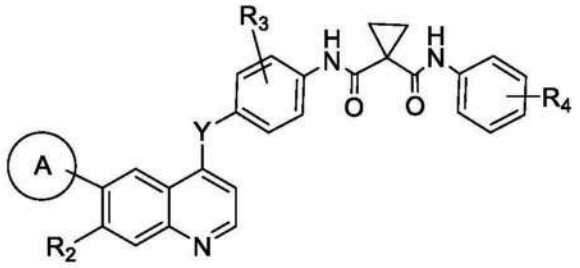
[1531] n和m各自独立地为0至1的整数。

[1532] 项52.如项49-51中任一项所述的化合物,所述化合物为式D-1的化合物:

[1533] 

D-1.

[1534] 项53.如项22-28中任一项所述的化合物,所述化合物为式E的化合物:

[1535] 

E

[1536] 或其药学上可接受的盐,其中:

[1537] 环A为任选取代的(C_6-C_{10})芳基、任选取代的(C_3-C_{10})环烷基、任选取代的5-10元杂芳基或任选取代的4-10元杂环烷基;并且

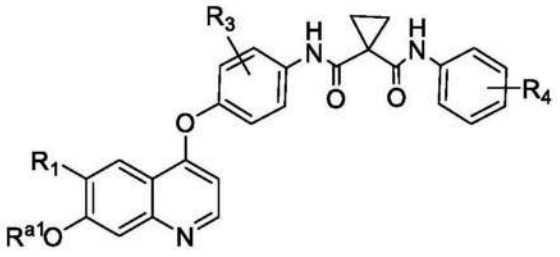
[1538] R_2为H或(C_1-C_6)烷氧基。

[1539] 项54.如项53所述的化合物,其中:

[1540] 环A为任选取代的苯基、任选取代的环丙基、任选取代的吡啶基、任选取代的咪唑基、任选取代的吡咯基、任选取代的呋喃基、任选取代的吡唑基、任选取代的噁唑基、任选取代的氮杂环丁烷基或任选取代的氧杂环丁烷基;并且

[1541] R_2为H或甲氧基。

[1542] 项55.如项22-28中任一项所述的化合物,所述化合物为式F的化合物:

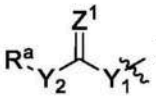
[1543] 

F

[1544] 或其药学上可接受的盐,其中

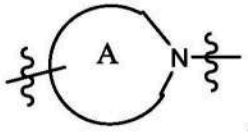
[1545] R^{a1}为任选取代的(C_1-C_6)烷基;

[1546] R_1为-H、-CN、任选取代的3-6元环烷基、任选取代的苯基、任选取代的4-6元杂环烷基、任选取代的5-6元杂芳基、-SO_2-(C_1-C_6)烷基、-SO_2NH_2、-SO_2-NH(C_1-C_6)烷基或P(O)((C_1-C_6)烷基)$_2$;或

[1547]  其中“~~~”表示连接点;其中:

[1548] Y_1不存在;

[1549] Y_2不存在,或为-O-、-NH-、-NHO-、-NH-NH-、-N-(C_1-C_6)烷基-;或

[1550] Y_2为任选取代的  其中环A为3、4、5、6或7元环,其中“~~~”表

,

示连接点；

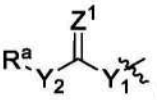
[1551] Z^1为O、NH、N-(C_1-C_6)烷基、NHO或NO-(C_1-C_6)烷基；并且

[1552] R^a为-H、-(C_1-C_6)烷基、4-6元杂环烷基、3-6元环烷基、-(C_2-C_6)亚烷基-OH、-CH_2CHOH-(C_2-C_6)亚烷基-OH、-(C_2-C_6)亚烷基-NH_2、-(C_2-C_6)亚烷基-NH(C_1-C_6)、-(C_2-C_6)亚烷基-N(C_1-C_6)$_2$、-(C_2-C_6)亚烷基-N-(4-6元杂环烷基)；

[1553] 项56.如项55中任一项所述的化合物，其中：

[1554] R^{a1}为甲基；

[1555] R_1为-H、-CN、任选取代的环丙基、任选取代的苯基、任选取代的4-6元氮杂环丁烷基、任选取代的吡咯烷基、任选取代的哌啶基、任选取代的氧杂环丁烷基、任选取代的噁唑基、任选取代的吡啶基、任选取代的咪唑基、任选取代的吡咯基、任选取代的呋喃基、任选取代的吡唑基、任选取代的噁二唑基、-SO_2-(C_1-C_6)烷基、-SO_2NH_2、-SO_2-NH(C_1-C_6)烷基或P(O)((C_1-C_6)烷基)$_2$；或

[1556] R_1为  ，其中：

[1557] Y_1不存在；

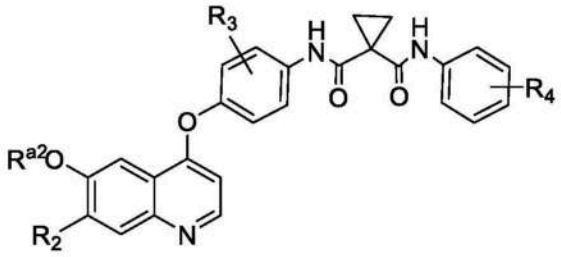
[1558] Y_2为O、NH、NHO、NH-NH或N-(C_1-C_6)烷基；或

[1559] Y_2为任选取代的氮杂环丁烷基；

[1560] Z^1为O、NH或N-(C_1-C_6)烷基；并且

[1561] R^a为H、(C_1-C_6)烷基、-(C_2-C_6)亚烷基-OH、-CH_2CHOH-(C_2-C_6)亚烷基-OH、-(C_2-C_6)亚烷基-NH_2、-(C_2-C_6)亚烷基-NH(C_1-C_6)烷基、-(C_2-C_6)亚烷基-N((C_1-C_6)烷基)$_2$、-(C_2-C_6)亚烷基-杂环烷基)和4-6元杂环烷基，其中杂环烷基为任选取代的。

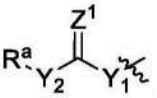
[1562] 项57.如项22-28中任一项所述的化合物，所述化合物为式G的化合物：

[1563] 

G

[1564] 或其药学上可接受的盐，其中：

[1565] R^{a1}为任选取代的(C_1-C_6)烷基；

[1566] R_2为  ，其中“～”表示连接点，其中：

[1567] Y_1不存在；

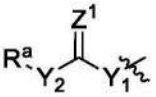
[1568] Y_2不存在或为-O-或-NH-；并且

[1569] Z^1为O；并且

[1570] R^a为-H或-(C_1-C_6)烷基。

[1571] 项58.如项57所述的化合物,其中:

[1572] R^{a2}为甲基;

[1573] R_2为  ,其中"~~~"表示连接点,其中:

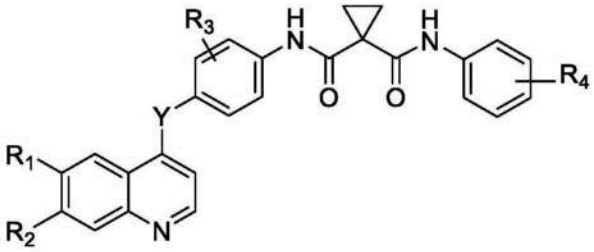
[1574] Y_1不存在;

[1575] Y_2不存在或为-O-或-NH-;并且

[1576] Z^1为O或NO-(C_1-C_6)烷基;并且

[1577] R^a为-H或-(C_1-C_6)烷基。

[1578] 项59.如项1-58中任一项所述的化合物,所述化合物为式H的化合物:

[1579] 

H

[1580] 或其药学上可接受的盐,其中:

[1581] R_1选自由以下组成的组:-H、-CN、-CO-NR_5R_6、-CO_2R_7、任选取代的芳基、任选取代杂芳基、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_3-C_6杂环烷基、-$SO_2NR_8R_9$和(SO_2)-C_1-C_6烷基;

[1582] 其中当R_1选自由以下组成的组:-CN、-CO-NR_5R_6、-CO_2R_7、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_3-C_6杂环烷基、$SO_2NR_8R_9$和(SO_2)-C_1-C_6烷基时,R_2为H、卤代基、NR_5R_6或任选取代的C_1-C_6烷氧基;

[1583] 其中当R_1为-H、任选取代的C_1-C_6烷基或任选取代的C_1-C_6烷氧基时,R_2为-CO-NR_5R_6或-CO_2R_7;

[1584] 或R_1和R_2与它们所连接的原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环烷基;

[1585] R_3选自由以下组成的组:-H、任选取代的C_{1-6}烷基、-CN和卤代基;

[1586] R_4为-H或卤代基;

[1587]  任选地被一个、两个、三个或四个独立地选自由卤代基和C_1-C_6烷基组成的组的基团取代,其中"~~~"指示连接点;

[1588] R_5和R_6各自独立地为-H、任选取代的C_1-C_6烷基、或任选取代的C_1-C_6烷氧基;

[1589] R_7为H或任选取代的C_1-C_6烷基;

[1590] R_8和R_9各自独立为H和任选取代的C_1-C_6烷基或R_8;或

[1591] R_8和R_9可连接以形成任选取代的杂环;并且

[1592] Y选自由以下组成的组:O、S、SO、SO_2、NH和N-(C_1-C_6烷基)。

[1593] 项60.如项59所述的化合物,其中Y为O。

[1594] 项61.如项60所述的化合物,其中R_3为H。

[1595] 项62.如项61所述的化合物,其中  未被取代。

[1596] 项63.如项62所述的化合物,其中R_4为卤代基。

[1597] 项64.如项63所述的化合物,其中R_4为对氟。

[1598] 项65.如项59-64中任一项所述的化合物,其中R_2为-H、卤代基或任选取代的(C_1-C_6)-烷氧基。

[1599] 项66.如项63所述的化合物,其中R_1为-CN。

[1600] 项67.如项63所述的化合物,其中R_1为-CO_2H。

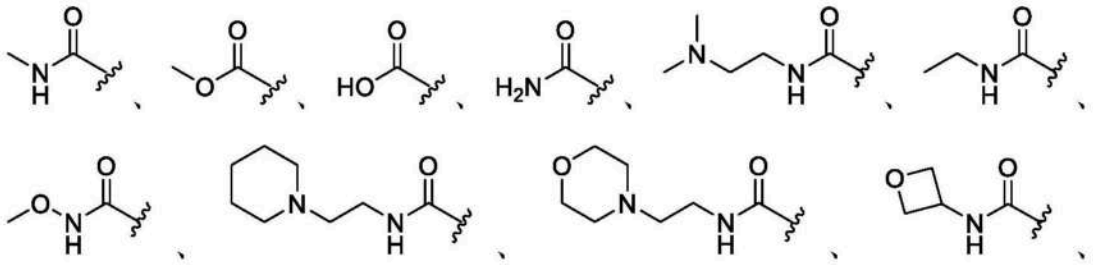
[1601] 项68.如项63所述的化合物,其中R_1为-CO_2-Me。

[1602] 项69.如项63所述的化合物,其中R_1为-CO-NHR_6。

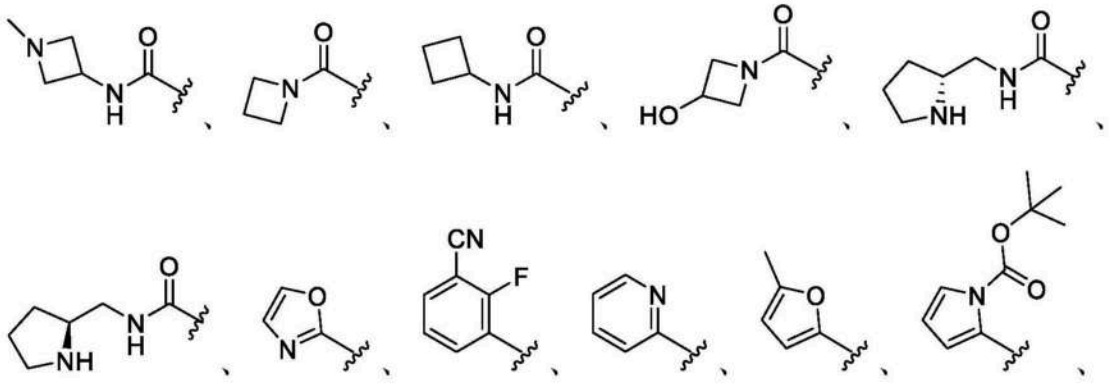
[1603] 项70.如项69所述的化合物,其中R_1为-CO-NH_2。

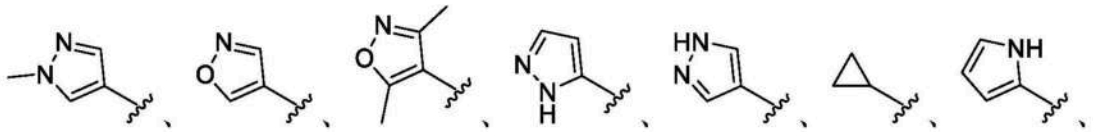
[1604] 项71.如项69所述的化合物,其中R_1为-CO-$NMeR_6$。

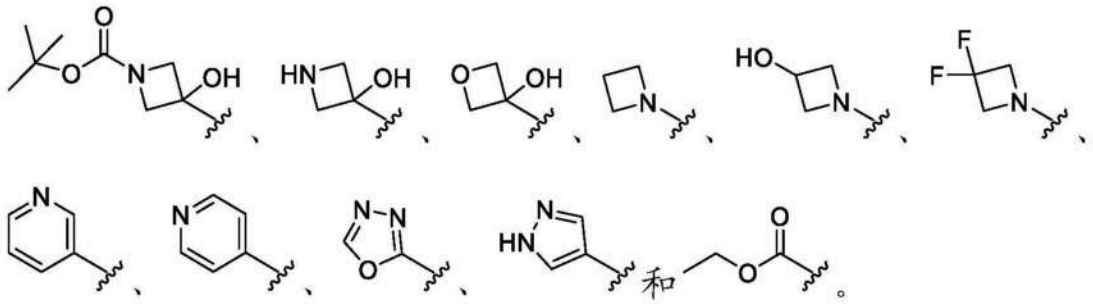
[1605] 项72.如项1、2、4、5、7、8、9和63中任一项所述的化合物,其中R_1选自由以下组成的组:-CN、-(SO_2)NH_2、-OMe、-(SO_2)CH_3



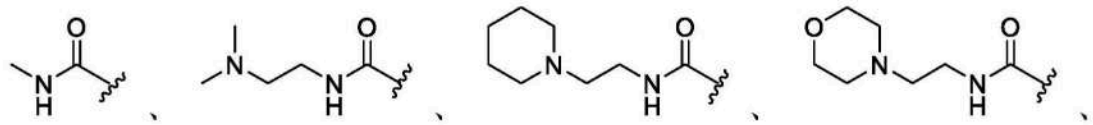
[1606]

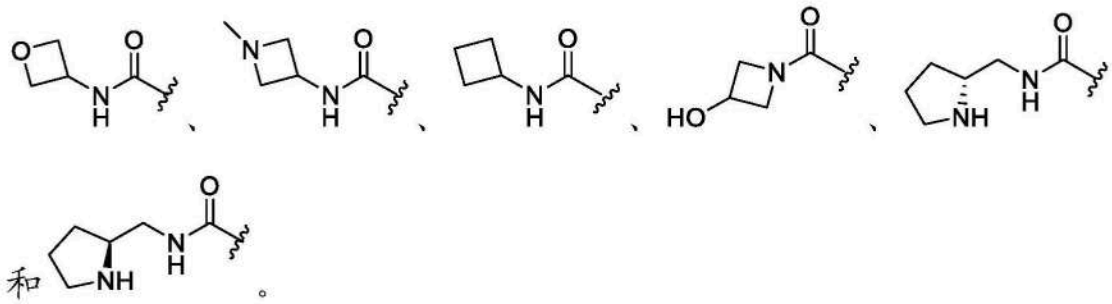




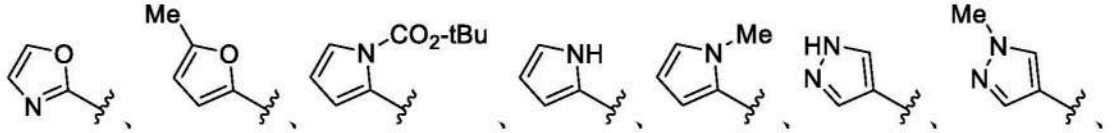
[1607] 

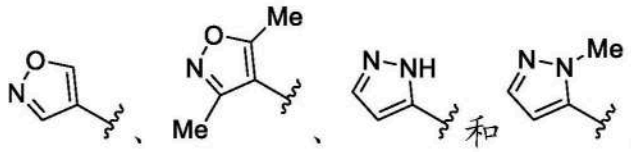
[1608] 项73.如项72所述的化合物,其中R_1选自由以下组成的组:



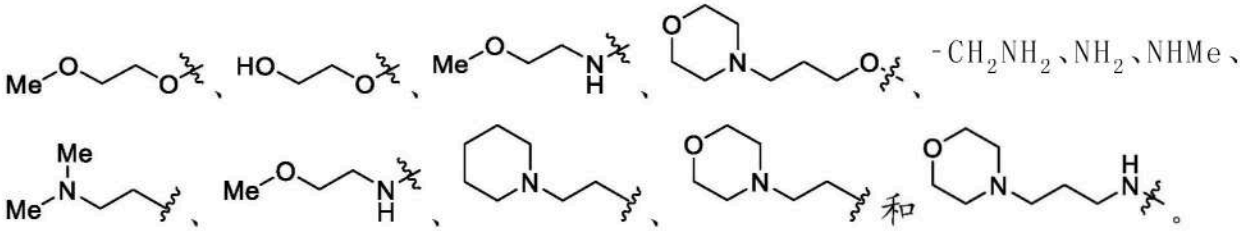
[1609] 

[1610] 项74.如项72所述的化合物,其中R_1选自由以下组成的组:



[1611] 

[1612] 项75.如项1、2、3、5、6、9和63-74中任一项所述的化合物,其中R_2选自由以下组成的组:H、-CN、Br、F、Cl、-OMe、CH_3、



[1613] 项76.如项59-65中任一项所述的化合物,其中R_1为-H、甲基或甲氧基。

[1614] 项77.如项76所述的化合物,其中R_2为-CO_2H。

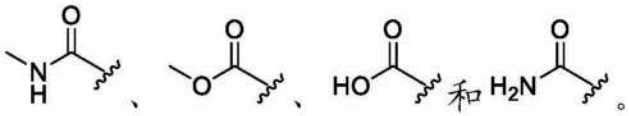
[1615] 项78.如项59-65中任一项所述的化合物,其中R_1为-CO_2-Me。

[1616] 项79.如项59-65中任一项所述的化合物,其中R_1为-CO-NHR_6。

[1617] 项80.如项79所述的化合物,其中R_1为-CO-NH_2。

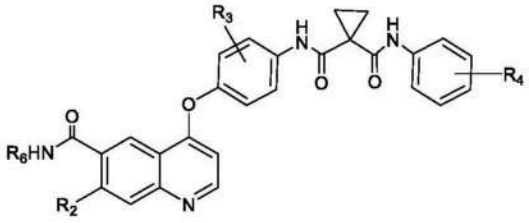
[1618] 项81.如项59-65中任一项所述的化合物,其中R_1为-CO-$NMeR_6$。

[1619] 项82.如项59-65中任一项所述的化合物,其中R_1选自由以下组成的组:



。

[1620] 项83.如项64所述的化合物,所述化合物为式I-A的化合物:

[1621] 

I-A

[1622] 其中R_6为(C_1-C_6)烷基,R_2为(C_1-C_6)烷氧基,R_3为-H或卤代基,并且R_4为卤代基。

[1623] 项84.如项1-83中任一项所述的化合物,所述化合物选自由以下组成的组:

[1624]

化合物编号	名称
5	4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-羧酸甲酯;
6	4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-羧酸;
7	1-N-[4-(6-氨基甲酰基-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;
8	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;
9	1-N-[4-[6-(乙基氨基甲酰基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;
10	1-N-[4-[6-[2-(二甲基氨基)乙基氨基甲酰基]-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;
11	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(2-哌啶-1-基乙基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;
12	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(2-吗啉-4-基乙基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;
13	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(氧杂环丁烷-3-基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;
14	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-[(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酰基]喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;
15	1-N-[4-[6-(氮杂环丁烷-1-羰基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;
16	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-(3-羟基氮杂环丁烷-1-羰基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;

[1625]

化合物编号	名称
17	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(甲氧基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;
21	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-[[(2R)-吡咯烷-2-基]甲基氨基甲酰基]喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;
22	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-[[(2S)-吡咯烷-2-基]甲基氨基甲酰基]喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;
37	1-N-[4-(6-氰基-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;
45	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(1,3-噁唑-2-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;
58	1-N-[4-(6-氨基甲酰基喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;
59	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;
60	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-[(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酰基]喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;
67	1-N-[4-(6-氨基甲酰基-7-氟喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺
68	1-N-[4-(6-氨基甲酰基-7-氯喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;
69	1-N-[4-(7-溴-6-氨基甲酰基喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;
70	1-N-[4-[6-氨基甲酰基-7-(2-甲氧基乙基氨基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;
71	1-N-[4-[6-氨基甲酰基-7-(3-吗啉-4-基丙基氨基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;
81	4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-7-(甲基氨基)喹啉-6-羧酸;
82	1-N-[4-[6-氨基甲酰基-7-(甲基氨基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺

[1626]

化合物编号	名称
83	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-(甲基氨基)-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;
84	4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-7-(甲基氨基)喹啉-6-羧酸甲酯;
87	1-N-[4-(7-氨基-6-氨基甲酰基喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;
88	1-N-[4-[7-氨基-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;
89	7-氨基-4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]喹啉-6-羧酸;
90	7-氨基-4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]喹啉-6-羧酸甲酯;
92	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[(2-甲基-4-氧代-2,3-二氢吡啶并[3,2-g][1,3]苯并噁嗪-6-基)氧基]苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;
98	1-N-[4-[6-氨基甲酰基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;
103	1-N-[4-[6-氨基甲酰基-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;
106	1-N-[4-[6-氨基甲酰基-7-(2-羟基乙氧基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;
128	4-[2-氯-4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-羧酸甲酯;
130	4-[2-氯-4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-羧酸;
132	1-N'-[4-(6-氨基甲酰基-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基-3-氯苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;
134	1-N'-[3-氯-4-[7-甲氧基-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;
129	4-[2-氟-4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-羧酸甲酯;
131	4-[2-氟-4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-羧酸;
133	1-N'-[4-(6-氨基甲酰基-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基-3-氟苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;

[1627]

化合物编号	名称
135	1-N'-[3-氟-4-[7-甲氧基-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;
140	4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-6-甲基喹啉-7-羧酸甲酯;
141	4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-6-甲基喹啉-7-羧酸;
142	1-N-[4-(7-氨基甲酰基-6-甲基喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;
143	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-甲基-7-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;
150	4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-6-甲氧基喹啉-7-羧酸甲酯;
151	4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-6-甲氧基喹啉-7-羧酸;
152	1-N-[4-(7-氨基甲酰基-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;
153	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-甲氧基-7-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;
162	4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]喹啉-7-羧酸甲酯;
163	4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]喹啉-7-羧酸;
164	1-N-[4-(7-氨基甲酰基喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;
165	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;
175	1-N-[4-[6-(3-氰基-2-氟苯基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;
176	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-(7-甲氧基-6-吡啶-2-基喹啉-4-基)氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;
177	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(1-甲基咪唑-4-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;
180	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(5-甲基呋喃-2-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;

化合物编号	名称
181	2-[4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-基]吡咯-1-甲酸叔丁酯;
182	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(1-甲基吡唑-4-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;
183	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(1,2-噁唑-4-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;
184	1-N-[4-[6-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;
185	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(1H-吡唑-5-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;
186	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(1H-吡唑-4-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;
187	1-N-[4-(6-环丙基-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;
188	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(1H-吡咯-2-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;
[1628] 191	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-(1H-咪唑-2-基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;
192	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(1,3-噁唑-5-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;
195	3-[4-[4-[[1-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]环丙烷羰基]氨基]苯氧基]-7-甲氧基喹啉-6-基]-3-羟基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯;
196	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;
197	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-(3-羟基氮杂环丁烷-3-基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;
198	1-N-[4-[6-(氮杂环丁烷-1-基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;
199	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;
200	1-N-[4-[6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;
201	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-(7-甲氧基-6-吡啶-3-基喹啉-4-基)氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;

[1629]

化合物编号	名称
202	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-(7-甲氧基-6-吡啶-4-基喹啉-4-基)氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;
204	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-(1H-吡唑-5-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;
206	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-(7-甲氧基-6-氨磺酰基喹啉-4-基)氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;
209	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-(6-氨磺酰基喹啉-4-基)氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;
210	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-(7-甲氧基-6-甲基磺酰基喹啉-4-基)氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;
220	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(1,3,4-噁二唑-2-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;
221	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-(1,3,4-噁二唑-2-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;

[1630] 或其药学上可接受的盐。

[1631] 项85.如项1-83中任一项所述的化合物,所述化合物选自由以下组成的组:

[1632]

化合物编号	名称
27	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-(2-羟基乙氧基氨基甲酰基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;
20	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-(羟基氨基甲酰基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;
26	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(氧杂环丁烷-3-基氧基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;
30	1-N-[4-[6-(2,3-二羟基丙氧基氨基甲酰基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺; *对映异构体 1*
31	1-N-[4-[6-(2,3-二羟基丙氧基氨基甲酰基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺; *对映异构体 2*

[1633]

化合物编号	名称
32	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[6-(肼羰基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;
34	1-N-[4-(6-乙酰基-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;
35	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-[(E)-N-甲氧基-C-甲基碳亚氨酰基]喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;
36	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-[(Z)-N-甲氧基-C-甲基碳亚氨酰基]喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;
50	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-(2-羟基乙氧基)-6-(1,3-噁唑-2-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;
51	1-N-[4-(6-二甲基磷酰基-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;
96	1-N-[4-[(2-乙基-4-氧代-2,3-二氢吡啶并[3,2-g][1,3]苯并噁嗪-6-基)氧基]苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;
110	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-(2-羟基乙氧基)-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;
115	1-N-[4-[6-氨基甲酰基-7-(2-羟基丙氧基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;
116	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-(2-羟基丙氧基)-6-(甲基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;
125	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-(2-羟基丙氧基)-6-(1,3-噁唑-2-基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;
166	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-(2-羟基乙氧基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;
169	1-N-[4-[7-[[(2R)-2,3-二羟基丙氧基]氨基甲酰基]喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;
170	1-N-[4-[7-[[(2S)-2,3-二羟基丙氧基]氨基甲酰基]喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;
167	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-(氧杂环丁烷-3-基氧基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;
193	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-[(E)-甲氧基亚氨基甲基]喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;

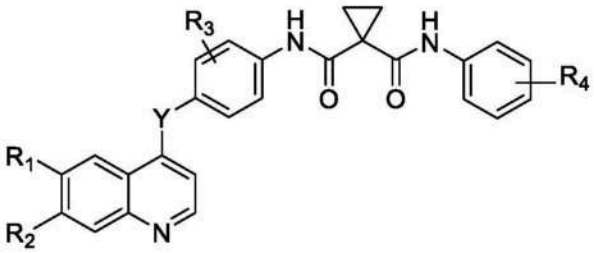
[1634]

化合物编号	名称
207	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-甲氧基-6-(甲基氨磺酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;
208	1-N-[4-[6-(乙基氨磺酰基)-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;
213	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-(甲氧基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;
214	1-N-[4-[7-(乙基氨基甲酰基)喹啉-4-基]氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺;
254	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-(7-氨磺酰基喹啉-4-基)氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;
255	1-N-[4-(7-乙酰基喹啉-4-基)氧基苯基]-1-N'-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺; 和
256	1-N'-(4-氟苯基)-1-N-[4-[7-[(E)-N-甲氧基-C-甲基碳亚氨酰基]喹啉-4-基]氧基苯基]环丙烷-1,1-二甲酰胺;

[1635] 或其药学上可接受的盐。

[1636] 项86.一种用于制备式I的化合物的方法:

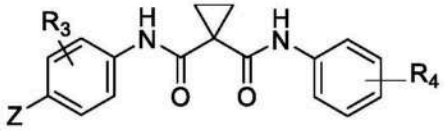
[1637]



I

[1638] 或其药学上可接受的盐,所述方法包括:使式II的化合物:

[1639]

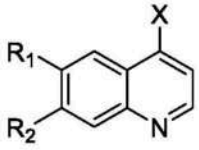


[1640] II

[1641] 其中Z选自NH_2、SH和OH;

[1642] 与式III的化合物反应:

[1643]



III

[1644] 其中X为离去基团；

[1645] R_1选自-H、-CN、-CO-NR_5R_6、-CO_2R_7、任选取代的芳基、任选取代杂芳基、任选取代的(C_1-C_6)烷基、任选取代的(C_3-C_8)环烷基、任选取代的(C_3-C_6)杂环烷基、-$SO_2NR_8R_9$和-(SO_2)-(C_1-C_6)烷基；

[1646] 其中当R_1选自-CN、-CO-NR_5R_6、-CO_2R_7、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的(C_3-C_8)环烷基、任选取代的(C_3-C_6)杂环烷基、-$SO_2NR_8R_9$和-(SO_2)-(C_1-C_6)烷基时，R_2为-H、卤代基、-NR_5R_6或任选取代的(C_1-C_6)烷氧基；

[1647] 其中当R_1为-H、任选取代的(C_1-C_6)烷基或任选取代的(C_1-C_6)烷氧基时，R_2为-CO-NR_5R_6或-CO_2R_7；

[1648] 或R_1和R_2与它们所连接的原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环烷基；

[1649] R_3选自-H、任选取代的(C_1-C_6)烷基、-CN和卤代基；

[1650] R_4为-H或卤代基；

[1651]  任选地被一个、两个、三个或四个独立地选自卤代基和(C_1-C_6)烷基的基团取代，其中“～～”指示连接点；

[1652] R_5和R_6各自独立地为-H、任选取代的(C_1-C_6)烷基、或任选取代的(C_1-C_6)烷氧基；

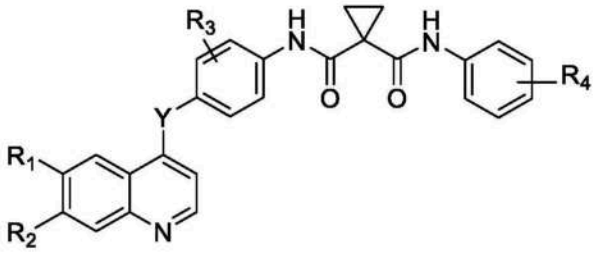
[1653] R_7为-H或任选取代的(C_1-C_6)烷基；

[1654] R_8和R_9各自独立地为-H和任选取代的(C_1-C_6)烷基；或

[1655] R_8和R_9可连接以形成任选取代的杂环；并且

[1656] Y选自O、S、SO、SO_2、NH和N-((C_1-C_6)烷基)。

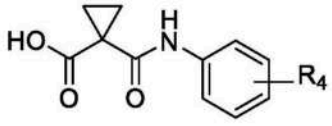
[1657] 项87.一种用于制备式I的化合物或其药学上可接受的盐的方法：

[1658] 

I

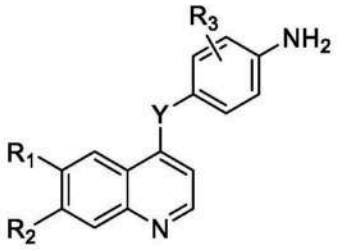
[1659] 所述方法包括：

[1660] 使式IV的化合物：

[1661] 

IV

[1662] 与式V的化合物反应：

[1663] 

V

[1664] R_1选自由以下组成的组：-H、-CN、-CO-NR_5R_6、-CO_2R_7、任选取代的芳基、任选取代杂芳基、任选取代的(C_1-C_6)烷基、任选取代的(C_3-C_8)环烷基、任选取代的(C_3-C_6)杂环烷基、-$SO_2NR_8R_9$和-(SO_2)-(C_1-C_6)烷基；

[1665] 其中当R_1选自由以下组成的组：-CN、-CO-NR_5R_6、-CO_2R_7、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的(C_3-C_8)环烷基、任选取代的(C_3-C_6)杂环烷基、-$SO_2NR_8R_9$和-(SO_2)-(C_1-C_6)烷基时，R_2为-H、卤代基、-NR_5R_6或任选取代的(C_1-C_6)烷氧基；

[1666] 其中当R_1为-H、任选取代的(C_1-C_6)烷基或任选取代的(C_1-C_6)烷氧基时，R_2为-CO-NR_5R_6或-CO_2R_7；

[1667] 或R_1和R_2与它们所连接的原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环烷基；

[1668] R_3选自由以下组成的组：-H、任选取代的(C_1-C_6)烷基、-CN和卤代基；

[1669] R_4为-H或卤代基；

[1670]  任选地被一个、两个、三个或四个独立地选自由卤代基和(C_1-C_6)烷基组成的组的基团取代，其中“  ”指示连接点；

[1671] R_5和R_6各自独立地为-H、任选取代的(C_1-C_6)烷基、或任选取代的(C_1-C_6)烷氧基；

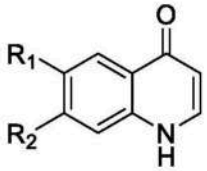
[1672] R_7为-H或任选取代的(C_1-C_6)烷基；

[1673] R_8和R_9各自独立地为-H和任选取代的(C_1-C_6烷基)；或

[1674] R_8和R_9可连接以形成任选取代的杂环；并且

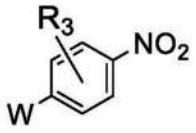
[1675] Y选自由以下组成的组：O、S、SO、SO_2、NH和N-((C_1-C_6)烷基)。

[1676] 项88.如项87所述的方法，还包括使式VI的化合物：

[1677] 

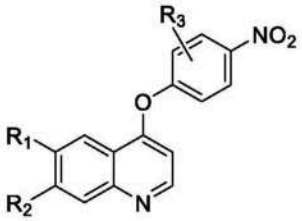
VI

[1678] 与式VII的化合物反应：

[1679] 

VII

[1680] 以形成式VIII的化合物：

[1681] 

VIII

[1682] 并且还原所述式VIII的化合物以提供式V的化合物，

[1683] 其中：

[1684] R_1选自由以下组成的组：-H、-CN、-CO-NR_5R_6、-CO_2R_7、任选取代的芳基、任选取代杂芳基、任选取代的(C_1-C_6)烷基、任选取代的(C_3-C_8)环烷基、任选取代的(C_3-C_6)杂环烷基、-$SO_2NR_8R_9$和-(SO_2)-(C_1-C_6)烷基；

[1685] 其中当R_1选自-CN、-CO-NR_5R_6、-CO_2R_7、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的(C_3-C_8)环烷基、任选取代的(C_3-C_6)杂环烷基、-$SO_2NR_8R_9$和-(SO_2)-(C_1-C_6)烷基时，R_2为-H、卤代基、-NR_5R_6或任选取代的(C_1-C_6)烷氧基；

[1686] 其中当R_1为-H、任选取代的(C_1-C_6)烷基或任选取代的(C_1-C_6)烷氧基时，R_2为-CO-NR_5R_6、或-CO_2R_7；

[1687] 或R_1和R_2与它们所连接的原子一起形成任选取代的环烷基或任选取代的杂环烷基；

[1688] R_3选自由以下组成的组：-H、任选取代的(C_1-C_6)烷基、-CN和卤代基；并且

[1689] W为卤代基。

[1690] 项89.一种药物组合物，其包含如项1-85中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

[1691] 项90.一种至少部分地通过调节蛋白激酶的体内活性来治疗疾病、病症或综合征的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用如项1-85中任一项所述的化合物或如项89所述的药物组合物。

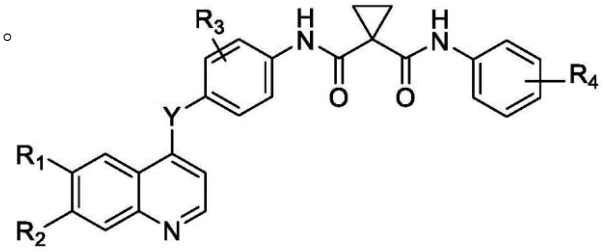
[1692] 项91.如项90所述的方法，其中至少部分地通过调节蛋白激酶的体内活性介导的所述疾病、病症或综合征是癌症。

[1693] 项92.一种用于抑制蛋白激酶的方法，所述方法包括使所述蛋白激酶与如项1-85中任一项所述的化合物接触。

[1694] 项93.如项90-92中任一项所述的方法，其中所述蛋白激酶为Axl、Mer、c-Met、KDR或它们的组合。

摘　　要

本发明公开了式 I 的化合物。

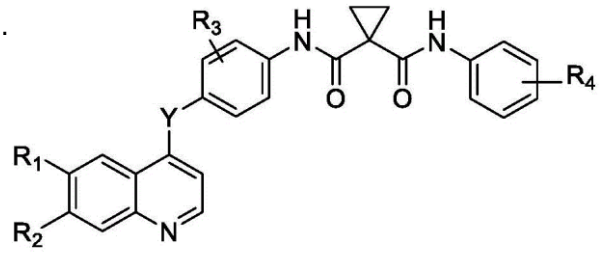


(I)

式 I 的化合物抑制、调控和/或调节激酶受体，特别是与如上所述的细胞活性变化相关的 Axl 和 Mer 信号转导途径，含有这些化合物的组合物以及使用它们治疗激酶依赖性疾病和疾患的方法。本发明还提供了用于制备上述化合物的方法，以及含有这些化合物的组合物。

Abstract

Disclosed herein are compounds of formula I.



(I)

Compounds of formula I inhibit, regulate and/or modulate kinase receptor, particularly Axl and Mer signal transduction pathways related to the changes in cellular activities as mentioned above, compositions which contain these compounds, and methods of using them to treat kinase-dependent diseases and conditions. The present invention also provides methods for making compounds as mentioned above, and compositions which contain these compounds.