



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 96198750.2

[43] 授权公告日 2003 年 2 月 12 日

[11] 授权公告号 CN 1101392C

[22] 申请日 1996.10.16 [21] 申请号 96198750.2

[30] 优先权

[32] 1995.12.8 [33] EP [31] 95203427.0

[86] 国际申请 PCT/EP96/04515 1996.10.16

[87] 国际公布 WO97/21701 英 1997.6.19

[85] 进入国家阶段日期 1998.6.1

[71] 专利权人 詹森药业有限公司

地址 比利时比尔斯

[72] 发明人 M·G·维纳特 P·R·安吉鲍德

P·慕勒尔 G·C·桑兹

[56] 参考文献

EP-A-D371564 1990.06.06

审查员 周胡斌

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王其灏

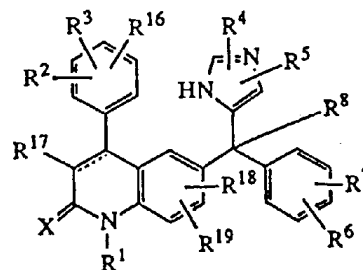
权利要求书 6 页 说明书 49 页

[54] 发明名称 抑制法呢基蛋白质转移酶的(咪唑-5-基)甲基-2-喹啉酮衍生物

[57] 摘要

本发明包括具有法呢基转移酶抑制活性的新的式(I)化合物、它们的制备、含有它们的组合物及其作为药物的用途,其中点线代表一个可任选的键; X 为氧或硫; R¹ 为氢、C₁₋₁₂ 烷基、Ar¹、Ar²C₁₋₆ 烷基、喹啉基 C₁₋₆ 烷基、吡啶基 C₁₋₆ 烷基、羟基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、一或二(C₁₋₆ 烷基)氨基 C₁₋₆ 烷基、氨基 C₁₋₆ 烷基或式 -Alk¹-C(=O)-R⁹、-Alk¹-S(O)-R⁹ 或 -Alk¹-S(O)₂-R⁹ 的基团; R²、R³ 和 R¹⁶ 分别独立地为氢、羟基、卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、羟基 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷氧基、氨基 C₁₋₆ 烷氧基、一或二(C₁₋₆ 烷基)氨基 C₁₋₆ 烷氧基、Ar¹、Ar²C₁₋₆ 烷基、Ar² 氧基、Ar²C₁₋₆ 烷氧基、羟基羰基、C₁₋₆ 烷氧羰基、三卤代甲基、三卤代甲氧基、C₂₋₆ 链烯基; R⁴ 和 R⁵ 各自独立为氢、卤素、Ar¹、C₁₋₆ 烷基、羟基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、氨基、羟基羰基、C₁₋₆ 烷氧羰基、C₁₋₆ 烷基 S(O)C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷基 S(O)₂C₁₋₆ 烷基; R⁶ 和 R⁷

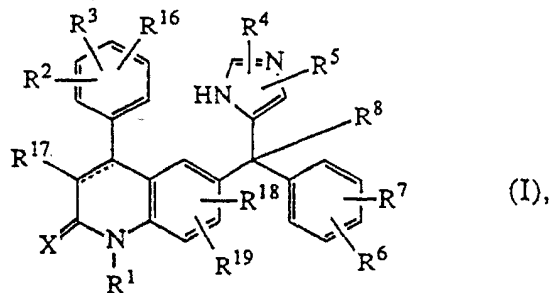
各自独立为氢、卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、4,4-二甲基噁唑基、C₁₋₆ 烷氧基或 Ar² 氧基; R⁸ 为氢、C₁₋₆ 烷基、氰基、羟基羰基、C₁₋₆ 烷氧羰基、C₁₋₆ 烷基羰基 C₁₋₆ 烷基、氨基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基羰基 C₁₋₆ 烷基、羧基 C₁₋₆ 烷基、羟基 C₁₋₆ 烷基、氨基 C₁₋₆ 烷基、一或二(C₁₋₆ 烷基)氨基 C₁₋₆ 烷基、咪唑基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、氨基羰基 C₁₋₆ 烷基或式 -O-R¹⁰、-S-R¹⁰、-N-R¹¹R¹² 基团; R¹⁷ 为氢、卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、Ar¹; R¹⁸ 为氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基或卤素; R¹⁹ 为氢或 C₁₋₆ 烷基。



(I)

1.式(I)的化合物,其立体异构体,其药学上可接受的酸或碱加成盐;

5



10

其中:

点线代表可任选存在的键;

X代表氧或硫;

15

R^1 为氢、 C_{1-12} 烷基、 Ar^1 、 Ar^2C_{1-6} 烷基、喹啉基 C_{1-6} 烷基、吡啶基 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、一或二(C_{1-6} 烷基)氨基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基或式 $-Alk^1-C(=O)-R^9$ 、 $-Alk^1-S(O)-R^9$ 或 $-Alk^1-S(O)_2-R^9$ 的基团,其中 Alk^1 为 C_{1-6} 链烷二基, R^9 为羟基, C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-8} 烷氨基或被 C_{1-6} 烷氧羰基取代的 C_{1-8} 烷氨基;
 R^2 、 R^3 和 R^{16} 分别独立地为氢、羟基、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、氨基 C_{1-6} 烷氧基、一或二(C_{1-6} 烷基)氨基 C_{1-6} 烷氧基、 Ar^1 、 Ar^2C_{1-6} 烷基、 Ar^2 氧基、 Ar^2C_{1-6} 烷氧基、羟基羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基、三卤代甲基、三卤代甲氧基、 C_{2-6} 链烯基,4,4-二甲基咪唑基;或

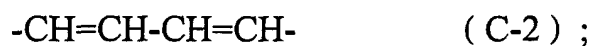
20

当邻位 R^2 和 R^3 结合时可形成下式的二价基团:

- | | |
|--|---------|
| -O-CH ₂ -O- | (a-1), |
| -O-CH ₂ -CH ₂ -O- | (a-2), |
| -O-CH=CH- | (a-3), |
| -O-CH ₂ -CH ₂ - | (a-4), |
| -O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - | (a-5),或 |
| -CH=CH-CH=CH- | (a-6); |

R^4 和 R^5 各自独立为氢、卤素、 Ar^1 、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、氨基、羟基羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷基 $S(O)$ C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基 $S(O)_2$ C_{1-6} 烷基；

5 R^6 和 R^7 各自独立为氢、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 Ar^2 氧基、三卤代甲基、 C_{1-6} 烷硫基、二(C_{1-6} 烷基)氨基，或当邻位 R^6 和 R^7 结合时可形成下式的二价基团：



R^8 为氢、 C_{1-6} 烷基、氰基、羟基羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷基羰基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧羰基 C_{1-6} 烷基、羧基 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、一或二(C_{1-6} 烷基)氨基 C_{1-6} 烷基、咪唑基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、氨基羰基 C_{1-6} 烷基，或下式基团



其中， R^{10} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羰基、 Ar^1 、 Ar^2C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基 C_{1-6} 烷基或式 $-Alk^2-OR^{13}$ 或 $Alk^2-NR^{14}R^{15}$ 基团；

R^{11} 为氢、 C_{1-12} 烷基、 Ar^1 或 Ar^2C_{1-6} 烷基；

15 R^{12} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-16} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基氨基羰基、 Ar^1 、 Ar^2C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羰基 C_{1-6} 烷基、天然氨基酸、 Ar^1 羰基、 Ar^2C_{1-6} 烷基羰基、氨基羰基羰基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基羰基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、氨基羰基、二(C_{1-6} 烷基)氨基 C_{1-6} 烷基羰基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基羰基氨基或式 $-Alk^2-OR^{13}$ 或 $-Alk^2-NR^{14}R^{15}$ 基团；

其中 Alk^2 为 C_{1-6} 链烷二基；

R^{13} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羰基、羟基 C_{1-6} 烷基、 Ar^1 或 Ar^2C_{1-6} 烷基；

R^{14} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 Ar^1 或 Ar^2C_{1-6} 烷基；

- R^{15} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羰基、 Ar^1 或 Ar^2C_{1-6} 烷基；
 R^{17} 为氢、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 Ar^1 ；
 R^{18} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或卤素；
 R^{19} 为氢或 C_{1-6} 烷基；
- 5 Ar^1 为苯基或被 C_{1-6} 烷基、羟基、氨基、 C_{1-6} 烷氧基或卤素取代的苯基；和
 Ar^2 为苯基或被 C_{1-6} 烷基、羟基、氨基、 C_{1-6} 烷氧基或卤素取代的苯基。
2. 权利要求 1 的化合物，其中 X 为氧。
- 10 3. 权利要求 1 的化合物，其中点线代表一个键。
4. 权利要求 1 的化合物，其中 R^1 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基
 C_{1-6} 烷基或一或二(C_{1-6} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷基。
5. 权利要求 1 的化合物，其中 R^3 为氢且 R^2 为卤素、 C_{1-6} 烷基、
 C_{2-6} 链烯基、 C_{1-6} 烷氧基、三卤代甲氧基或羟基 C_{1-6} 烷氧基。
- 15 6. 权利要求 1 的化合物，其中 R^8 为氢、羟基、卤代 C_{1-6} 烷基、
 羟基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基 C_{1-6} 烷基、咪唑基或
 式- $NR^{11}R^{12}$ 基团，其中 R^{11} 为氢或 C_{1-12} 烷基且 R^{12} 为氢、 C_{1-6} 烷基、
 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基羰基、羟基或式- Alk^2-OR^{13} 基团其
 中 R^{13} 为氢或 C_{1-6} 烷基。
- 20 7. 权利要求 1 的化合物，其中所述化合物为
- 4-(3-氯代苯基)-6-[(4-氯代苯基)羟基(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲
 基]-1-甲基-2(1H)-喹啉酮；
- 6-[氨基(4-氯代苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(3-氯代苯
 基)-1-甲基-2(1H)-喹啉酮；
- 25 6-[(4-氯代苯基)羟基(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4-(3-乙氧基苯
 基)-1-甲基-2(1H)-喹啉酮；
- 6-[(4-氯代苯基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4-(3-乙氧基苯
 基)-1-甲基-2(1H)-喹啉酮一盐酸盐一水合物；
- 30 6-[氨基(4-氯代苯基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4-(3-乙氧基苯
 基)-1-甲基-2(1H)-喹啉酮，和

6-氨基(4-氯代苯基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-1-甲基-4-(3-丙基苯基)-2(1H)-喹啉酮;它们的立体异构体或药学上可接受的酸或碱加成盐。

8.权利要求7的化合物,其中所述化合物为

5 (B)-6-[氨基(4-氯代苯基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4-(3-氯代苯基)-1-甲基-2(1H)-喹啉酮;或其药学上可接受的酸加成盐。

9. 权利要求7的化合物,其中所述化合物为具有 $[\alpha]_D^{20} = 22.86^\circ$ (C=49.22 mg/5ml 于甲醇中)旋光性的立体化学异构体的6-[氨基(4-氯代苯基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4-(3-氯代苯基)-1-甲基-2(1H)-喹啉酮。

10. 药用组合物,它含有药学上可接受的载体和作为活性成分的治疗有效量的权利要求1-9的化合物。

11. 制备权利要求10的药用组合物的方法,其特征为将治疗有效量的权利要求1-9中任一项的化合物与药学上可接受的载体紧密混合。

12. 权利要求1-9中任一项的化合物用于制备药物的用途。

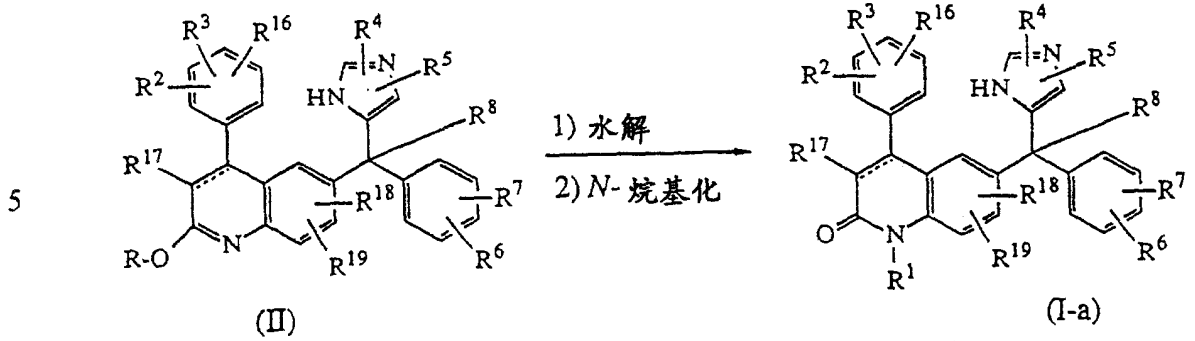
13. 权利要求12的用途,其中权利要求1-9中任一项的化合物用于制备抑制细胞的异常生长的药物。

14. 权利要求12的用途,其中权利要求1-9中任一项的化合物用于制备抑制肿瘤的生长的药物。

15. 权利要求12的用途,其中权利要求1-9中任一项的化合物用于制备抑制增生疾病的药物。

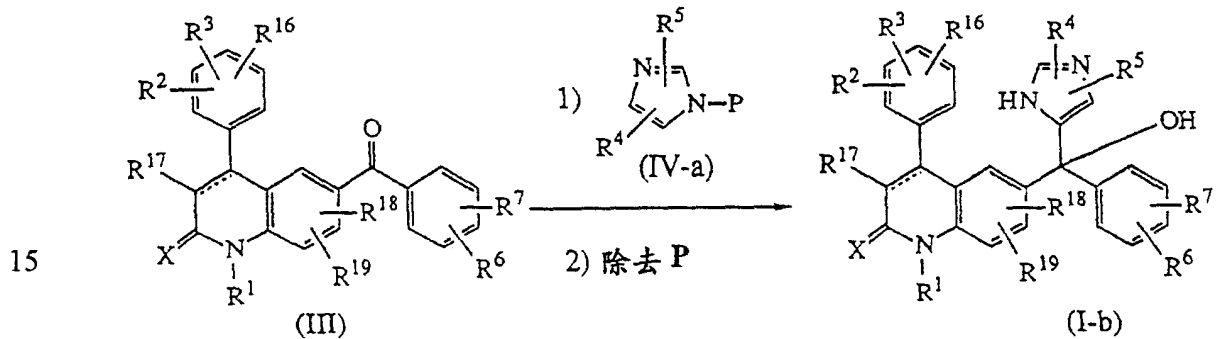
16. 制备权利要求1化合物的方法,其特征为

25 a)在酸性水溶液水解式(II)中间体醚,其中R为C₁₋₆烷基,得到式(I-a)化合物,其中R¹为氢;且可任选将式(I-a)化合物,其中R¹为氢,转化为式(I-a)化合物;



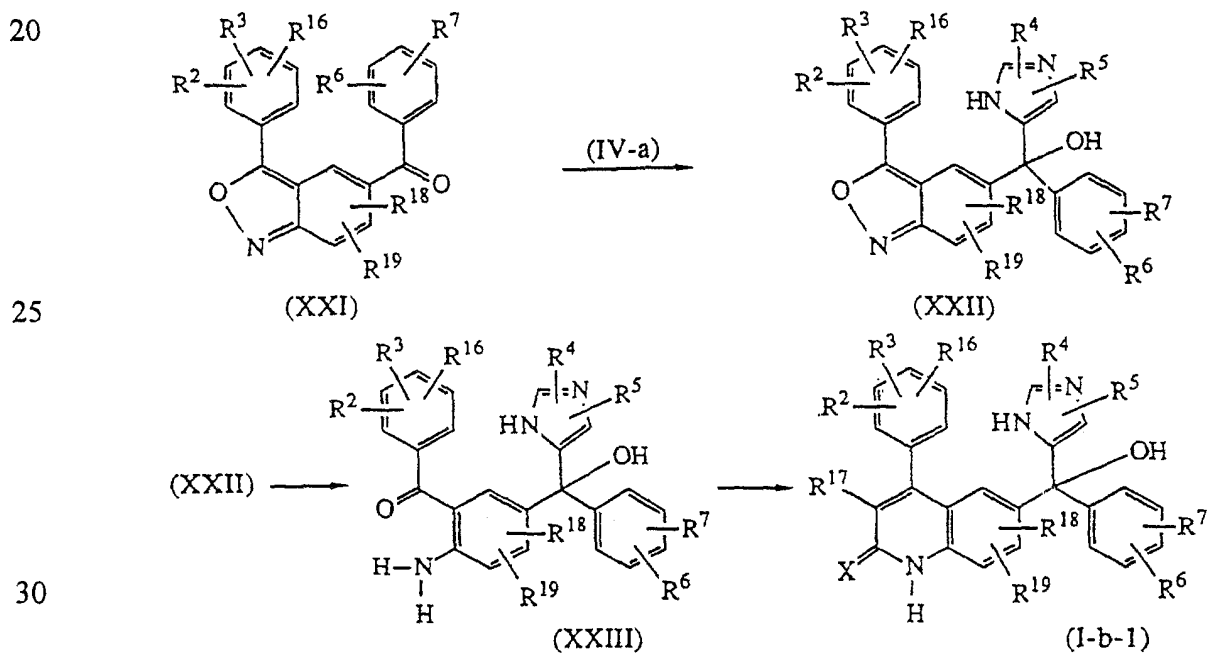
b) 在适当的强碱存在下, 在适当的溶剂中使式(III)中间体酮与式(IV-a)的中间体反应, 其中P为可任意的保护基团, 其在加成反应后可以除去, 得到式(I-b)化合物;

10

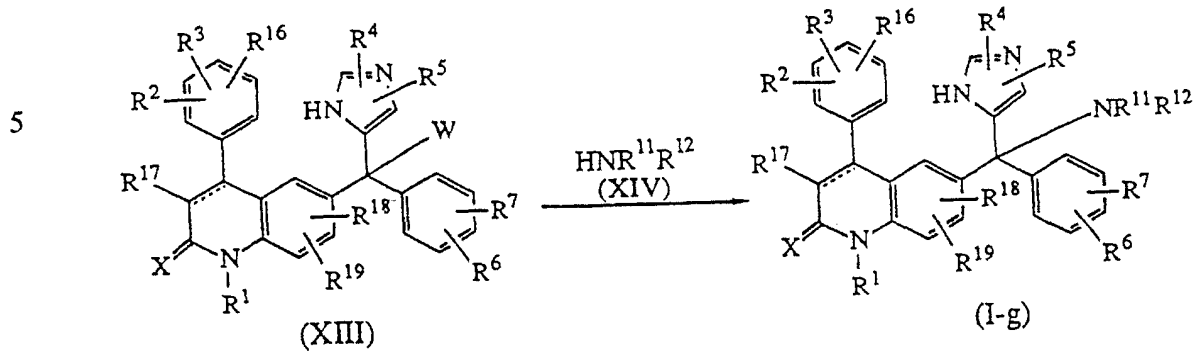


c) 使式(XXI)中间体与式(IV-a)中间体反应, 随后用酸处理, 并使由此得到的式(XXIII)中间体与 $R^{17}CH_2COCl$ 或 $R^{17}CH_2COOC_2H_5$ 反应, 任选随后用碱处理, 得到式(I-b-1)化合物;

20



d)在适当的溶剂中,使式(XIII)中间体,其中W为适当的离去基团,与式(XIV)试剂反应,得到式(I-g)化合物;



10 其中的取代基 R^1 至 R^{16} 如权利要求 1 中的定义;

或将式(I)化合物相互转化;或如需要,将式(I)化合物转化为药
学上可接受的酸加成盐,或者相反,用碱将酸加成盐转化为游离碱;
和/或制备其立体化学异构体。

抑制法呢基蛋白质转移酶的(咪唑-5-基)甲基-2-喹啉酮衍生物

5 本发明涉及新的(咪唑-5-基)甲基-2-喹啉酮衍生物, 其制备方法, 包含所述新化合物的药用组合物和这些化合物作为药物的用途以及所述化合物用药的治疗方法。

致癌基因常常编码信息转导通道的蛋白质组分, 导致刺激细胞生长和有丝分裂发生。致癌基因在培养的细胞中的表达导致细胞转化, 其特征为细胞在软琼脂中的生长能力和细胞缺乏由非转化细胞所显示的接触抑制的浓的集中点的生长。某些致癌基因的突变和/或过度表达常同人类癌症有关。致癌基因的特殊型称为 ras, 已在哺乳动物, 鸟类、昆虫类、软体动物类、植物类、真菌类和酵母类中得到鉴定。哺乳动物 ras 致癌基因家族由三种主要成员(“同源形式”)组成: H-ras、K-ras 和 N-ras 致癌基因。这些 ras 致癌基因编码密切相关的蛋白(常称为 p21^{ras})。一旦附着于血浆膜上, P21^{ras} 的突变型或致癌基因型将为恶性肿瘤细胞的转化和不受控制的生长提供信号。为获得此转化潜力, P21^{ras} 肿瘤蛋白的前体必须经历位于羧基末端四肽中的半胱氨酸残基的酶催化的法呢基化作用。因此, 催化此修饰过程的酶, 即法呢基蛋白质转移酶的抑制剂, 将阻止 P21^{ras} 的膜附着并阻断 ras-转化肿瘤的异常生长。因此, 在本领域内一般认为法呢基转移酶抑制剂在 ras 引起转化的肿瘤中作为抗癌剂是非常有用的。

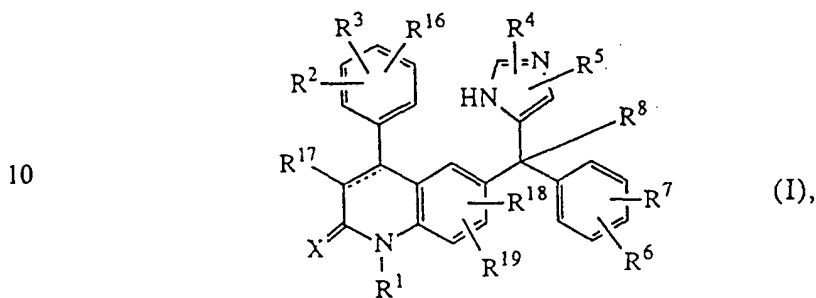
25 由于突变, 经常在人类许多癌中, 最显著的在 50% 以上的结肠癌和胰腺癌中发现 ras 的致癌基因型(Kohl 等, Science, 第 260 卷, 1834-1837, 1993), 因此, 已认为法呢基转移酶抑制剂对抗这些种类癌症是非常有用的。

在 EP-0371564 中描述了(1H-吡咯-1-基甲基)取代的喹啉和喹啉酮衍生物, 它们可以抑制视黄酸类的浆清除。某些此类化合物也具有抑

制由孕激素形成雄激素和/或抑制芳香酶的酶复合物作用的能力。

出乎意料，已发现本发明新的化合物显示法呢基蛋白质转移酶抑制活性，它们均具有在2-喹啉酮部分的4位上苯基取代且其中的咪唑部分通过碳原子连接于该分子的其他部分上。

5 本发明包括式(I)的化合物及其药学上可接受的酸或碱加成盐以及立体异构体，



其中：

点线代表可任选的键；

15 X 代表氧或硫；

R^1 为氢、 C_{1-12} 烷基、 Ar^1 、 Ar^2C_{1-6} 烷基、喹啉基 C_{1-6} 烷基、吡啶基 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、一或二 (C_{1-6} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷基，氨基 C_{1-6} 烷基，或式 $-Alk^1-C(=O)-R^9$ 、 $-Alk^1-S(O)-R^9$ 或 $-Alk^1-S(O)_2-R^9$ 的基团，其中， Alk^1 为 C_{1-6} 链烷二基， R^9 为羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-8} 烷氨基或被 C_{1-6} 烷氧羰基取代的 C_{1-8} 烷氨基；

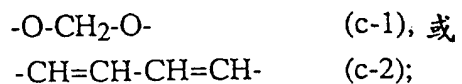
R^2 、 R^3 和 R^{16} 分别独立地为氢、羟基、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、氨基 C_{1-6} 烷氧基、一或二 (C_{1-6} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷氧基、 Ar^1 、 Ar^2C_{1-6} 烷基、 Ar^2 氧基、 Ar^2C_{1-6} 烷氧基、羟基羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基、三卤代甲基、三卤代甲氧基、 C_{2-6} 链烯基、4,4-二甲基咪唑基；或

25 当邻位 R^2 和 R^3 结合时可形成下式的二价基团：

- 5
- O-CH₂-O- (a-1),
 - O-CH₂-CH₂-O- (a-2),
 - O-CH=CH- (a-3),
 - O-CH₂-CH₂- (a-4),
 - O-CH₂-CH₂-CH₂- (a-5), 或
 - CH=CH-CH=CH- (a-6);

R⁴ 和 R⁵ 各独立为氢、卤素、Ar¹、C₁₋₆烷基、羟基 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、氨基、羟基羰基、C₁₋₆烷氧羰基、C₁₋₆烷基 S(O) C₁₋₆烷基或 C₁₋₆烷基 S(O)₂C₁₋₆烷基;

- 10 R⁶ 和 R⁷ 各独立为氢、卤素、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基或 Ar²氧基、三卤代甲基、C₁₋₆烷硫基、二(C₁₋₆烷基)氨基, 或当邻位 R⁶ 和 R⁷ 结合时可形成下式的二价基团:



- 15 R⁸ 为氢、C₁₋₆烷基、氰基、羟基羰基、C₁₋₆烷氧羰基、C₁₋₆烷基羰基 C₁₋₆烷基、氰基 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧羰基 C₁₋₆烷基、羰基 C₁₋₆烷基、羟基 C₁₋₆烷基、氨基 C₁₋₆烷基、一或二(C₁₋₆烷基)氨基 C₁₋₆烷基、咪唑基、卤代 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基、氨基羰基 C₁₋₆烷基, 或下式基团:

- 20
- O-R¹⁰ (b-1),
 - S-R¹⁰ (b-2),
 - N-R¹¹R¹² (b-3),

其中, R¹⁰ 为氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基羰基、Ar¹、Ar²C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基羰基 C₁₋₆烷基或式 -Alk²-OR¹³ 或 Alk²-NR¹⁴R¹⁵ 基团;

- 25 R¹¹ 为氢、C₁₋₁₂烷基、Ar¹ 或 Ar²C₁₋₆烷基;
R¹² 为氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₁₆烷基羰基、C₁₋₆烷氧基羰基、C₁₋₆烷基氨基羰基、Ar¹、Ar²C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基羰基 C₁₋₆烷基、天然氨基酸、Ar¹羰基、Ar²C₁₋₆烷基羰基、氨基羰基羰基、C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基羰基、

羟基、 C_{1-6} 烷基氧基、氨基羰基、二(C_{1-6} 烷基)氨基 C_{1-6} 烷基羰基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基羰基氨基或式 $-Alk^2-OR^{13}$ 或 $Alk^2-NR^{14}R^{15}$ 基团;

其中 Alk^2 为 C_{1-6} 链烷二基;

5 R^{13} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羰基、羟基 C_{1-6} 烷基、 Ar^1 或 Ar^2C_{1-6} 烷基;

R^{14} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 Ar^1 或 Ar^2C_{1-6} 烷基;

R^{15} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羰基、 Ar^1 或 Ar^2C_{1-6} 烷基;

R^{17} 为氢、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 Ar^1 ;

10 R^{18} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或卤素;

R^{19} 为氢或 C_{1-6} 烷基;

Ar^1 为苯基或被 C_{1-6} 烷基、羟基、氨基、 C_{1-6} 烷氧基或卤素取代的苯基; 和

Ar^2 为苯基或被 C_{1-6} 烷基、羟基、氨基、 C_{1-6} 烷氧基或卤素取代的苯基。

15 R^4 或 R^5 也可以连接于咪唑环的一个氮原子上。在此情况下 R^4 或 R^5 取代所述氮原子上的氢且当连接所述氮原子时, R^4 和 R^5 的含义仅限于氢、 Ar^1 、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基 $S(O)C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷基 $S(O)_2C_{1-6}$ 烷基。

如前述定义及此后, 卤素指氟、氯、溴、和碘; C_{1-6} 烷基指具有
20 1-6 个碳原子的直链和支链饱和烃基, 如, 像甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基等; C_{1-8} 烷基指与 C_{1-6} 烷基定义相同的直链和支链的饱和烃基以及含有 7 或 8 个碳原子的其更高的同系物, 如, 像庚基或辛基; C_{1-12} 烷基也包括 C_{1-8} 烷基和含有 9-12 个碳原子的其更高的同系物; 如, 像壬基、癸基、十一基、十二基; 同样 C_{1-16} 烷基包括 C_{1-12} 烷基和
25 含有 13-16 个碳原子的其更高的同系物如, 像十三基、十四基、十五基和十六基; C_{2-6} 链烯基定义为含有一个双键和具有 2-6 个碳原子的直链和支链烃基, 如, 像乙烯基、2-丙烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、3-甲基-2-丁烯基等; C_{1-6} 烷二基定义为具有 1-6 个碳原子

的二价的直链和支链的饱和烃基，如，像亚甲基、1,2-乙二基、1,3-丙二基、1,4-丁二基、1,5-戊二基、1,6-己二基及其支链异构体。术语“C(=O)”指羰基，术语“S(O)”指亚砷而术语“S(O)₂”指砷。术语“天然氨基酸”指氨基酸的羧基和该分子的其余部分的氨基之间通过失去一分子水形成的共价酰胺键连接的天然氨基酸。天然氨基酸的实例有甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、甲硫氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、丝氨酸、苏氨酸、半光氨酸、酪氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、天冬氨酸、谷氨酸、赖氨酸、精氨酸、组氨酸。

上述药学上可接受的酸或碱加成盐指包括式(I)化合物可形成的具有治疗活性的、无毒性酸和无毒性碱的加成盐形式。通过用适当的酸处理所述碱的形式，可将具有碱性的式(I)的化合物转化为其药学上可接受的酸加成盐。适当的酸包括，例如无机酸如像氢氟酸或氢溴酸的氢卤酸；硫酸；硝酸；磷酸等；或有机酸如像乙酸、丙酸、羟基乙酸、乳酸、丙酮酸、草酸、丙二酸、琥珀酸(即丁二酸)、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对-甲苯磺酸、环己烷氨基磺酸、水杨酸、对-氨基水杨酸、pamoic酸等。

通过用适当的有机或无机碱处理所述酸，可将具有酸性的式(I)化合物转变为其药学上可接受的碱加成盐。适当碱的盐形式包括如铵盐、碱金属和碱土金属盐，如锂、钠、钾、镁、钙盐等，与有机碱如苺星(benzathine)、N-甲基-D-葡萄糖胺、哈胺青霉素G、所成的盐及与氨基酸如像精氨酸、赖氨酸等形成的盐。

术语酸或碱加成盐也包括由式(I)化合物能够形成的水合物和溶剂加成形式。其实例有水合物、醇化物等。

前述所使用的术语式(I)化合物的立体异构体定义为：由通过相同的键的顺序结合的相同的原子组成的，但具有不同的三维结构，且不能相互转换的，式(I)化合物可以具有的所有可能的化合物。除另外提及或指明，化合物的化学命名包括所述化合物可以具有的所

有可能的立体异构体的混合物。所述混合物可含有所述化合物基本分子结构的所有非对映体和/或对映体。式(I)化合物以纯的或以相互混合物形式存在的所有的立体异构体均包含于本发明范围内。

5 部分式(I)化合物也可以以其互变异构形式存在。此形式虽未在上式中明确指出,但也包括在本发明范围内。

下文无论何时使用,术语“式(I)化合物”,也包括药学上可接受的酸或碱加成盐和所有的立体异构体。

优选取代基 R^{18} 位于喹啉酮部分的 5 位或 7 位上且当 R^{18} 位于 7 位上时,取代基 R^{19} 位于 8 位上。

10 重要的化合物是其中 X 为氧的式(I)化合物。

同样也重要的化合物是其中点线代表键以形成双键的式(I)化合物。

另一组同样重要的化合物是其中 R^1 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、二(C_{1-6} 烷基)氨基、 C_{1-6} 烷基,或式 $-Alk^1-C(=O)-R^9$ 基团,其中 Alk^1 为亚甲基且 R^9 为被 C_{1-6} 烷氧基羰基取代的 C_{1-8} 烷基氨基的式(I)化合物。

15 另一组重要的化合物为其中 R^3 为氢或卤素;且 R^2 为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{1-6} 烷氧基、三卤代甲氧基或羟基 C_{1-6} 烷氧基的式(I)化合物。

20 另一组重要的化合物为其中 R^2 和 R^3 位于邻位且相互结合形成式(a-1)、(a-2)或(a-3)二价基团的式(I)化合物。

还有一组重要的化合物为其中 R^5 为氢且 R^4 为氢或 C_{1-6} 烷基的式(I)化合物。

25 另一组重要的化合物为其中 R^7 为氢;且 R^6 为 C_{1-6} 烷基或卤素,优选氯,特别是 4-氯的式(I)化合物。

特别的一组化合物为其中 R^8 为氢、羟基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基 C_{1-6} 烷基、咪唑基或式 $-NR^{11}R^{12}$ 基团其中 R^{11} 为氢或 C_{1-12} 烷基且 R^{12} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷

氧基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基羰基或式- Alk^2-OR^{13} 基团其中 R^{13} 为氢或 C_{1-6} 烷基的式(I)化合物。

5 优选的化合物为其中 R^1 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、二(C_{1-6} 烷基)氨基 C_{1-6} 烷基，或式- $Alk^1-C(=O)-R^9$ 基团，其中 Alk^1 为亚甲基且 R^9 为被 C_{1-6} 烷氧基羰基取代的 C_{1-8} 烷基氨基； R^2 为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{1-6} 烷氧基、三卤代甲氧基、羟基 C_{1-6} 烷氧基或 Ar^1 ； R^3 为氢； R^4 为连接于咪唑的 3 位氮原子上的甲基； R^5 为氢； R^6 为氯代； R^7 为氢； R^8 为氢、羟基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基 C_{1-6} 烷基、咪唑基或式- $NR^{11}R^{12}$ 基团其中
10 R^{11} 为氢或 C_{1-12} 烷基且 R^{12} 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基羰基或式- Alk^2-OR^{13} 基团其中 R^{13} 为 C_{1-6} 烷基； R^{17} 为氢和 R^{18} 为氢的化合物。

最优选的化合物为

15 4-(3-氯代苯基)-6-[(4-氯代苯基)羟基(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-1-甲基-2(1H)-喹啉酮，

6-[氨基(4-氯代苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基甲基]-4-(3-氯代苯基)-1-甲基-2(1H)-喹啉酮，

6-[(4-氯代苯基)羟基(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4-(3-乙氧基苯基)-1-甲基-2(1H)-喹啉酮，

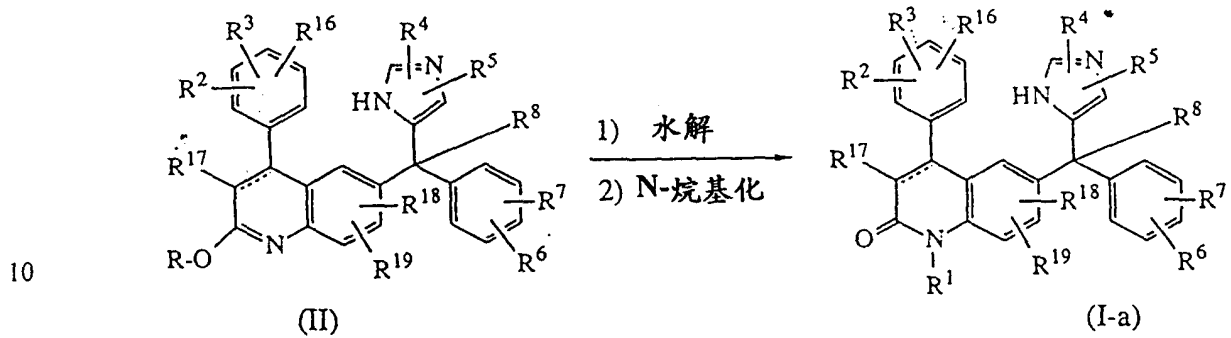
20 6-[(4-氯代苯基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4-(3-乙氧基苯基)-1-甲基-2(1H)-喹啉酮一盐酸盐一水合物，

6-[氨基(4-氯代苯基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4-(3-乙氧基苯基)-1-甲基-2(1H)-喹啉酮，

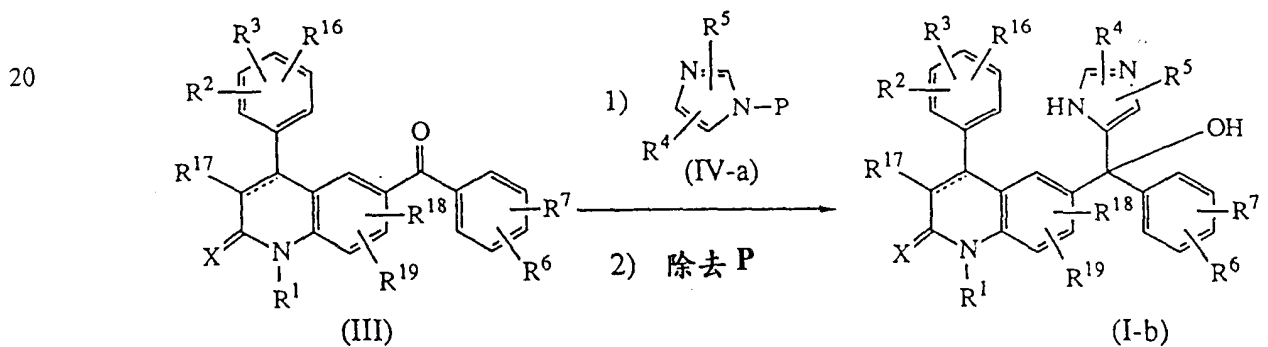
25 6-氨基(4-氯代苯基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-1-甲基-4-(3-丙基苯基)-2(1H)-喹啉酮；它们的立体异构体或药学上可接受的酸或碱加成盐；和

(B)-6-[氨基(4-氯代苯基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4-(3-氯代苯基)-1-甲基-2(1H)-喹啉酮；或其药学上可接受的酸加成盐。

可以通过水解式(II)中间体醚, 其中 R 为 C₁₋₆ 烷基, 根据本领域所
 知的方法, 如在酸性水溶液中搅拌式(II)中间体制备式(I)化合物, 其中
 X 为氧, 所述化合物用式(I-a)表示。适当的酸如盐酸。随后将得到的
 喹啉酮, 其中 R¹ 为氢通过本领域所知的 N-烷基化过程转化为喹啉酮,
 5 其中 R¹ 如上述所定义, 除氢之外。



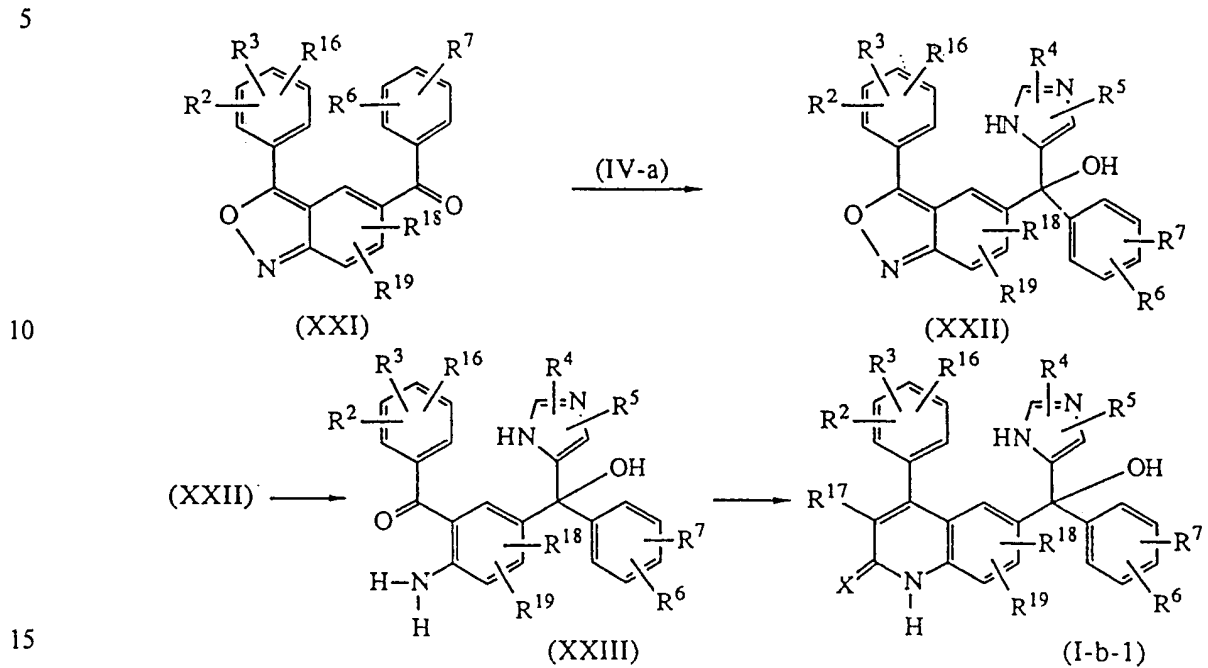
可以通过使式(III)中间体酮与式(IV-a)(其中 P 为可任选的保护基团例
 如, 像磺酰基, 如二甲氨基磺酰基, 可以在加成反应后将其除去)中间
 体反应可以制备式(I)化合物(其中 R⁸ 为羟基, 所述化合物指式(I-b)化
 15 合物)。所述反应要求在合适的强碱, 例如像丁基锂存在下, 于合适的溶
 剂, 例如, 像四氢呋喃中并有合适的硅烷衍生物, 例如三乙基氯硅烷
 存在下进行。将中间体硅烷衍生物在后处理步骤中水解。也可以用与
 硅烷衍生物类似的保护基团的其他方法。



25

可以通过使式(XXI)中间体与式(IV-a)中间体反应, 如上述式(I-b)
 化合物的合成, 制备式(I-b-1)化合物(其中点线为一个键且 R¹ 为氢的式
 (I-b)化合物)。通过在水存在下将其与酸, 例如, 像 TiCl₃ 一起搅拌使

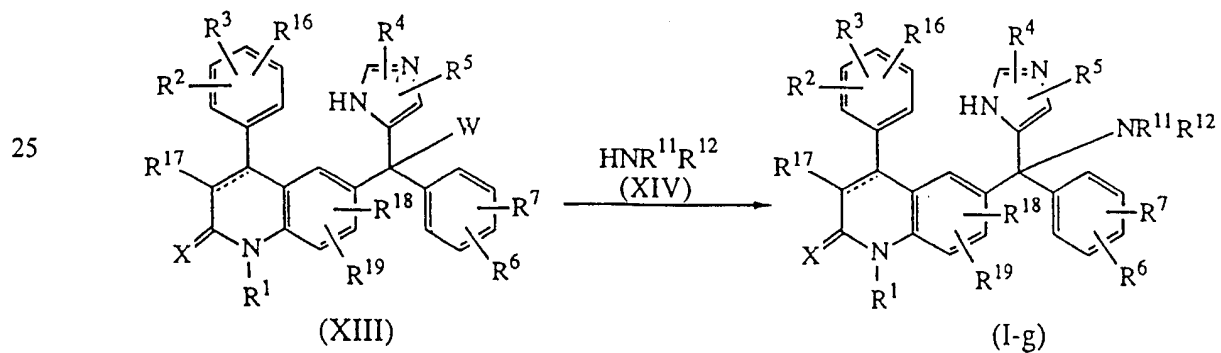
如上所得的式(XXII)中间体的异噁唑部分开环。随后用适当的试剂例如，像 $R^{17}CH_2COCl$ 或 $R^{17}CH_2COOC_2H_5$ 处理式(XXII)中间体直接产生式(I-b-1)化合物或者通过用碱，例如，像叔丁醇钾处理可以转化为式(I-b-1)化合物。



可以通过下面所述的方法在酸性条件下处理式(XVI)中间体方便地制备式(XXI)中间体。

20

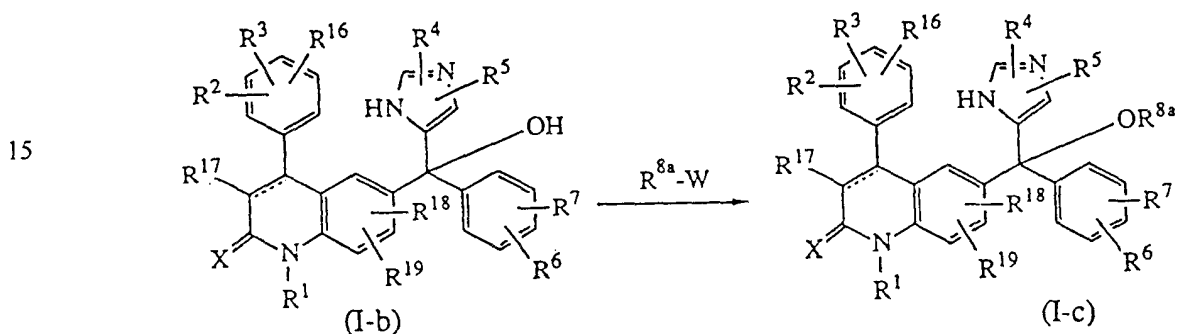
可以通过使式(XIII)中间体(其中 W 为适当的离去基团例如，像卤素)与式(XIV)试剂反应，制备其中 R^8 为式 $-N-R^{11}R^{12}$ 基团的式(I)化合物，所述化合物用式(I-g)表示。可以通过在合适的溶剂例如，像四氢呋喃中搅拌所述反应物进行所述的反应。



也可以通过将式(I)化合物转化为其他的式(I)化合物制备所述式(I)化合物。

可以通过本领域所知的氢化反应方法将其中点线代表一个键的化合物转化为其中点线不代表一个键的化合物。反之，通过本领域所知的氧化反应，可以将点线不代表一个键的化合物转化为其中点线代表一个键的化合物。

用本领域所知的 O-烷基化或 O-酰基化反应可以将其中 R^8 代表羟基的式(I)化合物(所述化合物用式(I-b)表示)转化为式(I-c)化合物，其中 R^{8a} 与 R^{10} 相同意义(除氢外)；例如，如使式(I-b)化合物与烷基化试剂如 $R^{8a}-W$ 在合适的条件下，例如，像偶极质子惰性溶剂如 DMF 中，在碱如氢氧化钠存在下反应。W 为适当的离去基团，例如，像卤素或磺酰基。



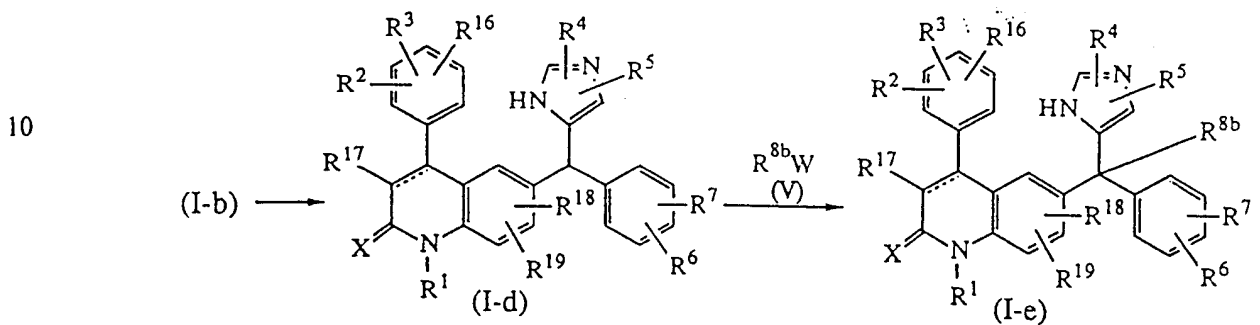
作为上述反应方法的选择，也可以通过使式(I-b)中间体与式 $R^{8a}-OH$ 试剂在酸性介质中反应制备式(I-c)化合物。

可以通过使式(I-b)化合物在酸性介质，如硫酸中与 C_{1-16} 烷基-CN (以 Ritter 型反应) 反应，将式(I-b)化合物转化为式(I-g)化合物，其中 R^{11} 为氢且 R^{12} 为 C_{1-16} 烷基羰基。此外，通过使式(I-b)化合物与乙酸铵反应，随后用 $NH_3(aq)$ 处理，也可以将式(I-b)化合物转化为式(I-g)化合物，其中 R^{11} 和 R^{12} 为氢。

通过使式(I-b)化合物经历适当的还原条件，如在适当的还原剂，如硼氢化钠存在下，在三氟乙酸中搅拌，或者在甲酰胺存在下，在乙酸中搅拌式(I-b)化合物，也可以使式(I-b)化合物转化为式(I-d)化合物，

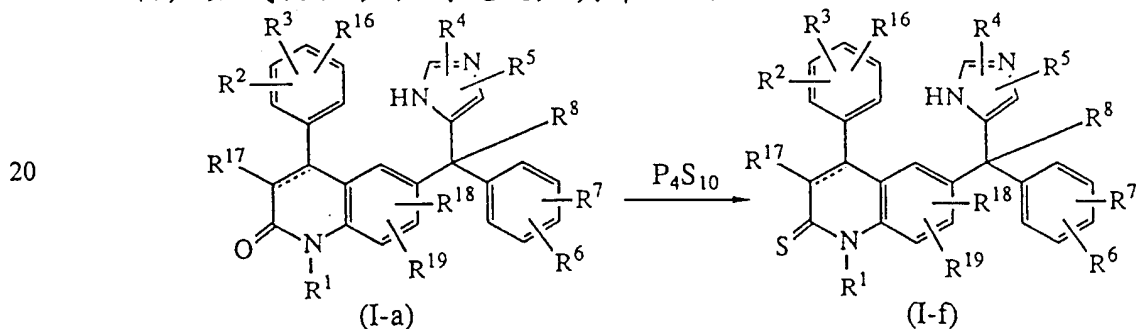
其中 R^8 为氢。另外，通过使式(I-d)化合物与式(V)试剂在适当的溶剂例如，像二甘醇二甲醚中，在合适的碱例如，像丁醇化钾存在下反应，将式(I-d)化合物(其中 R^8 为氢)转化为式(I-e)化合物(其中 R^{8b} 为 C_{1-6} 烷基)。

5



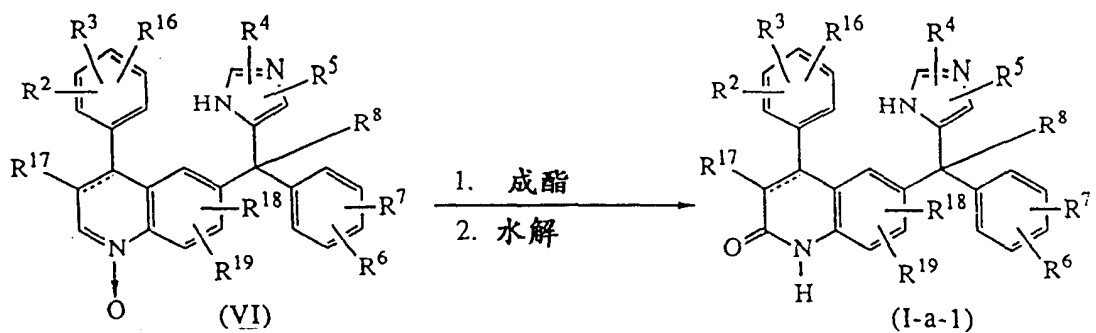
15

可以通过使式(I-a)的相应化合物与试剂像五硫化二磷或 Lawesson's 试剂在合适的溶剂例如，像吡啶中反应，制备式(I-f)化合物，如式(I)化合物的定义，其中 X 为硫。



25

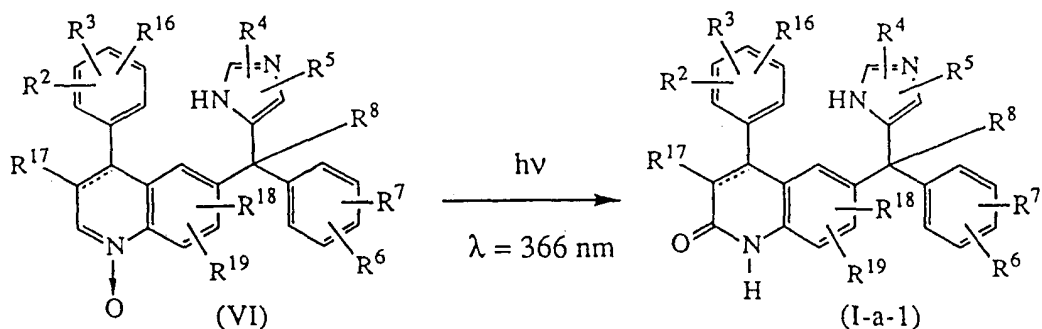
通过使式(VI)硝酮(nitrone)与羧酸的酸酐，例如，像乙酸酐反应，从而在喹啉部分的 2 位上形成相应的酯而制备式(I)化合物，其中 R^1 为氢且 X 为氧，所述化合物被定义为式(I-a-1)化合物。用碱例如，像碳酸钾可以将所述喹啉酯在位水解为相应的喹啉酮。



5 可选择通过使式(VI)硝酮与含有磺酰基的亲电子试剂，例如，像对甲苯磺酰氯，在碱例如，像碳酸钾水溶液存在下反应制备式(I-a-1)化合物。所述反应最初包括形成2-羟基-喹啉衍生物，随后使其互变异构为所需的喹啉酮的衍生物。应用本领域所知的相转移催化的条件可以提高所述反应的速率。

10 式(I-a-1)的化合物也可以通过式(VI)化合物的分子内光化学重排作用制备。所述重排可以通过将所述试剂溶于反应惰性溶剂中并在波长366nm辐照下进行。使用脱气的溶液并使反应在惰性气体环境，例如像无氧的氩气或氮气中进行更有利，以使非所需副反应或量子产量的降低减至最小。

15



20

用本领域所知的反应或官能基转化可以使式(I)化合物相互转化。上面已叙述了许多此类转化过程。其他实例有羧酸酯水解为相应的羧酸或醇；酰胺水解为相应的羧酸或胺；腈水解为相应的酰胺；用本领域所知的重氮化反应，可以用氢替代咪唑或苯基上的氨基并随后用氢替代重氮基团；可使醇转化为酯和醚；可使一级胺转化为二级胺或三级胺；可以氢化双键为相应的单键。

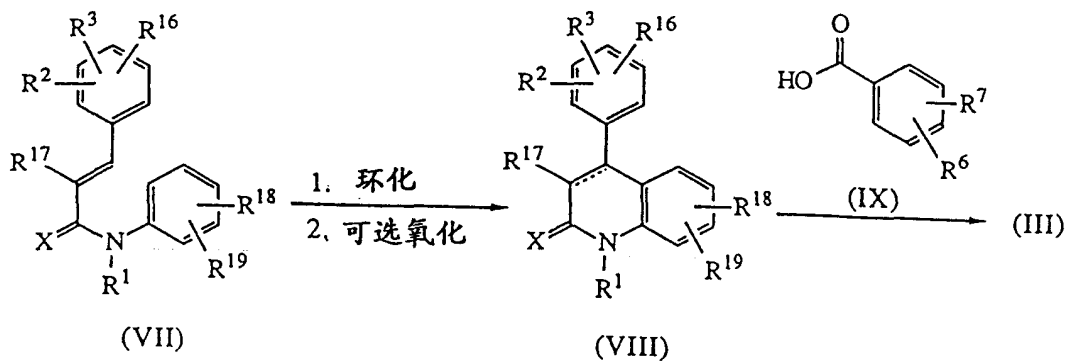
25

通过使式(VIII)喹啉酮衍生物在适当的条件下，例如，像强酸，如

多磷酸，在适当的溶剂中与式(IX)中间体或其官能的衍生物反应制备式(III)中间体。在强酸如多磷酸存在下搅拌，通过式(VII)中间体环化形成式(VIII)中间体。可选择在所述环化反应后进行氧化步骤，氧化可以在适当的溶剂例如，像卤代芳香溶剂，如溴代苯中，在氧化剂如溴或碘存在下环化后，通过搅拌所形成的中间体而进行。在此步骤中，

5

10

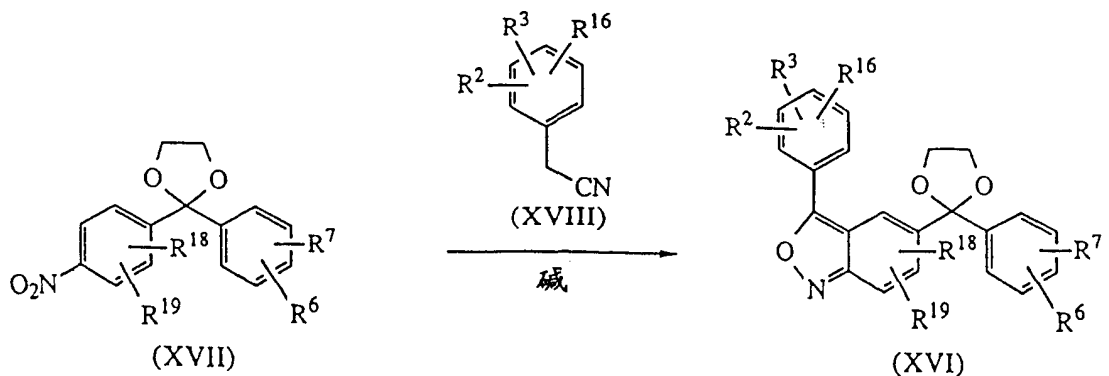


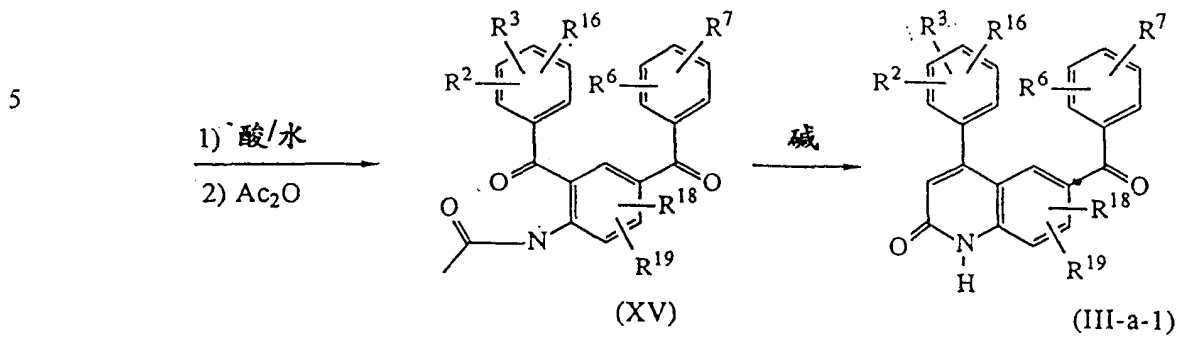
15

用式(XVII)中间体作原料(通过保护相应的酮可以方便地制备)可以制备式(III-a-1)中间体，它为式(III)的中间体，其中点线代表键， R^1 和 R^{17} 代表氢且 X 代表氧。将所述式(XVII)中间体在碱如氢氧化钠存在下，在合适的溶剂例如醇，像甲醇中与式(XVIII)中间体一起搅拌。通过在水中搅拌式(XVI)中间体与酸例如，像 $TiCl_3$ 使如此获得的式(XVI)中间体经历所述缩酮的水解和异噁唑部分的开环。随后用乙酸酐制备式(XV)中间体，它在碱例如，像叔丁醇钾中进行闭环。

20

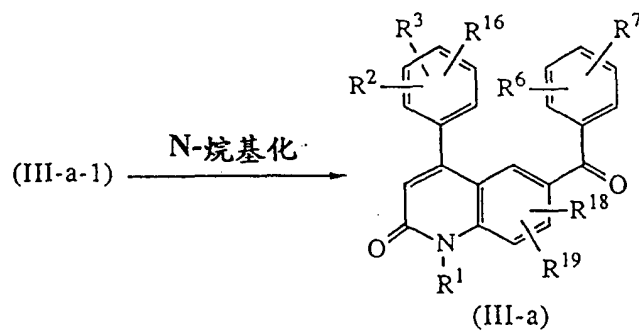
25





10 用本领域所知的 N-烷基化方法可以方便地使式(III-a-1)中间体转化为式(III-a)中间体, 定义为式(III)中间体, 其中点线代表一个键, X 为氧, R¹⁷ 为氢且 R¹ 不为氢。

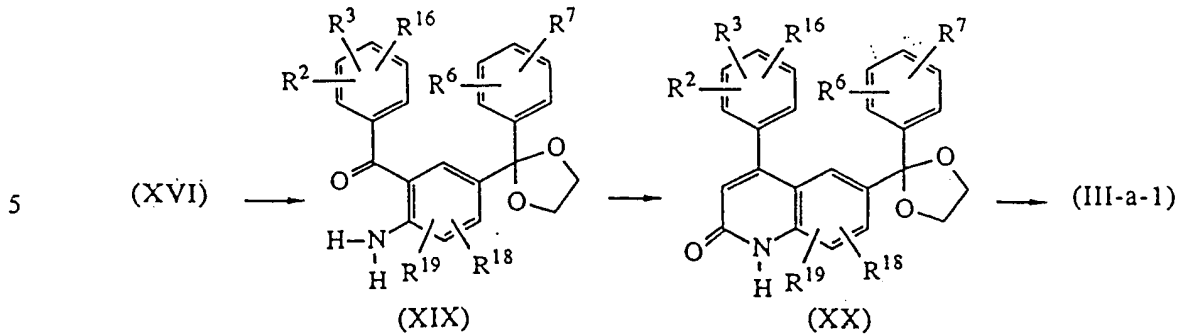
15



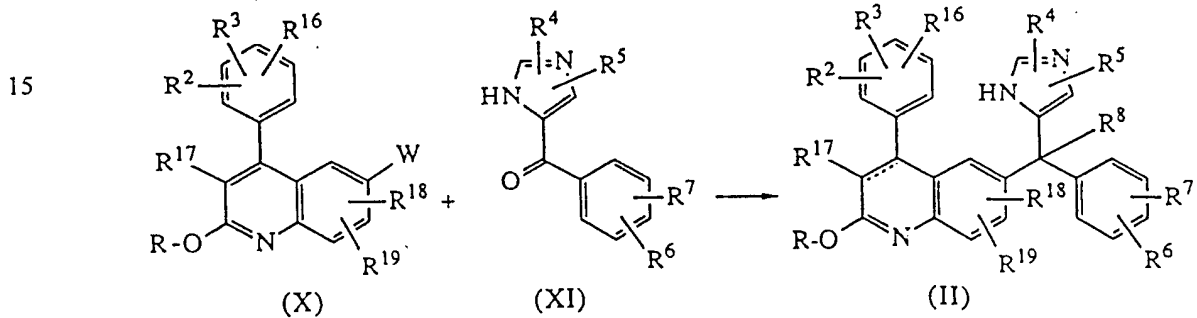
20

25 另一制备式(III-a-1)中间体(其中 X 为氧且 R¹ 为氢)的方法为: 由式 (XVI) 中间体开始用催化氢化反应条件, 如用氢和钯炭在反应惰性溶剂例如, 像四氢呋喃中方便地将其转化为式(XIX)中间体。通过使式(XIX)中间体酰化, 如用羧酸的酸酐, 像乙酸酐在反应惰性溶剂如甲苯中处理, 并随后用碱例如, 像叔丁醇钾在反应惰性溶剂如 1,2-二甲氧基乙烷中处理将式 (XIX) 中间体转化为式 (XX) 中间体。通过

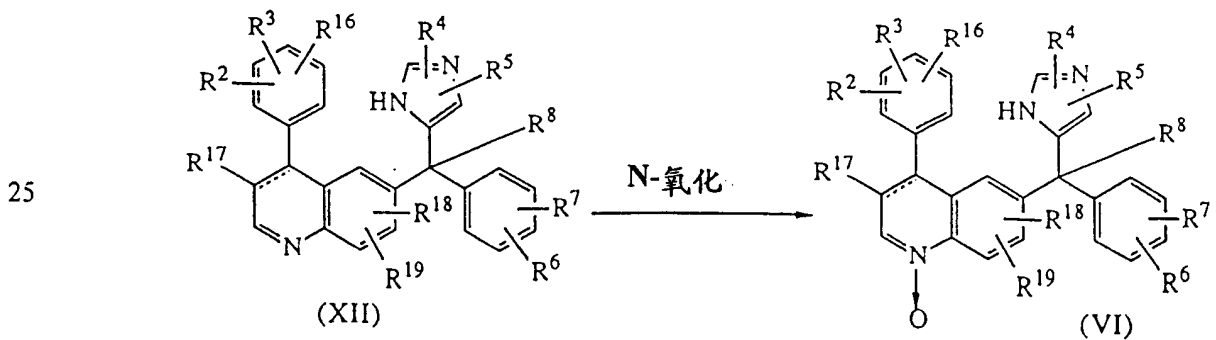
在酸性条件下处理式(XX)中间体可以获得式(III-a-1)中间体。



10 通过使式(X)中间体(其中 W 为适当的离去基团, 例如, 像卤素)与式(XI)中间体酮反应可以制备式(II)中间体。通过将式(X)中间体与强碱如丁基锂一起搅拌并随后加入式(XI)中间体酮使其转化为有机金属化合物进行所述反应。尽管最初该反应产生羟基衍生物(即 R⁸ 为羟基), 但是可以通过进行本领域所知的(官能基)转化将所述羟基衍生物转化为其他的中间体, 其中 R⁸ 具有另一种定义。



20 在适当的溶剂例如, 像二氯甲烷中通过式(XII) N-氧化喹啉衍生物与适当的氧化剂例如, 像间氯代过氧化苯甲酸或 H₂O₂ 制备式(VI)中间体硝酮。



也可以在式(XII)喹啉的前体上进行所述 N-氧化。假定式(XII)中间体在体内经过式(VI)中间体代谢为式(I)化合物。因此,式(XII)和式(VI)中间体可以作为式(I)化合物的前体药物。

所述式(I)化合物和所述部分中间体在其结构中具有至少一个立体中心(stereogenic center)。该中心可以以 R 或 S 构型存在。

如前述步骤制得的式(I)的化合物一般为对映体的外消旋混合物, 可以按照本领域所知的拆开方法将其彼此分离。通过与适当的手性酸反应可将式(I)的外消旋化合物转变为相应的非对映的盐的形式。随后如通过选择性或分步结晶分离所述非对映的盐并且用碱使对映体释放出来。分离式(I)化合物的对映体的另一方法包括用手性固定相进行的液相层析。所述纯的立体化学异构体也可以由适当起始原料的相应的纯立体化学异构体衍生而得, 只要发生立体特异性反应即可。优选若需要特定的立体异构体, 所述化合物通过立体选择性制备方法合成。上述方法使用对映的纯原料更有利。

本发明通过给与有效量的本发明的化合物提供抑制细胞包括转化细胞异常生长的方法。细胞的异常生长指细胞生长不依赖正常的调节机制(如失去接触抑制)。它包括如下异常生长: (1) 表达活性 ras 致癌基因的癌细胞(肿瘤); (2) 由于另一基团的致癌基因突变结果而被活化 ras 蛋白的肿瘤细胞; (3) 在异常的 ras 活化过程中的其它增生性疾病的良性和恶性细胞。再者, 文献中认为 ras 致癌基因不仅可以在体内通过直接作用于肿瘤细胞生长而有助于肿瘤生长而且间接地即通过促进诱导肿瘤的血管生成而有助于肿瘤的生长(Rak. J. 等人, *Cancer Research*, 55, 4575-4580, 1995)。因此, 药理学上的靶向突变株 ras 致癌基因可部分通过抑制诱导肿瘤的血管生成而设想在体内抑制实体肿瘤生长。

本发明亦提供通过给与需要此治疗的受治疗者，如哺乳动物（更准确地说为人类）有效量的本发明的化合物抑制肿瘤生长的方法。特别是本发明通过给与有效量的本发明化合物，提供抑制表达活化的 ras 致癌基因的肿瘤生长的方法。可被抑制的肿瘤的实例（但不局限于此）

5 为肺癌（如腺癌）、胰腺癌（如胰腺癌，如外分泌胰腺癌）、结肠癌（如结肠直肠癌，如结肠腺癌和结肠腺瘤）、淋巴瘤谱系的造血性肿瘤（如急性淋巴细胞性白血病、B-细胞淋巴瘤、Burkitt 氏淋巴瘤）、骨髓性白血病[例如，急性骨髓性白血病（AML）]、甲状腺滤泡癌、

10 脊髓发育不良综合症（MDS）、间质起源的肿瘤（如纤维肉瘤和横纹肌肉瘤）、黑素瘤、畸胎瘤、成神经细胞瘤、神经胶质瘤、皮肤的良性肿瘤（如角化棘化皮瘤）、乳腺癌、肾癌、卵巢癌、膀胱癌和表皮癌。

本发明也提供抑制增生性疾病的方法，包括良性的和恶性的，其中 ras 蛋白由于基因的致癌性的突变的结果被异常活化，即 ras 基因本身不被突变至致癌性基因突变活化为致癌基因形式，所述抑制可通过

15 给与需要此治疗的受治疗者在此所述化合物的有效剂量而完成。例如，良性的增生性疾病多发性神经纤维瘤或其中 ras 由于酪氨酸激酶致癌基因的突变或过度表达而被活化的肿瘤，可被本发明化合物所抑制。

20 因此，本发明公开式(I)化合物用作药物以及式(I)化合物在生产用于治疗一种或多种上述疾病的药物中的用途。

部分式(XIII)的中间体(其中 W 为卤素)也可以显示法呢基蛋白转移酶抑制活性。

25 鉴于其有用的药理性质，可将所述目标化合物配制成各种可供药的剂型。为制备本发明的药用组合物，将有效量的特定化合物，以碱或酸加成盐的形式，作为活性组分与药学上可接受的载体混合成紧密混合物，根据给药所需的制剂形式可应用多种载体形式。这些药用组合物，优选为可用于口服、直肠、经皮或肠胃外注射的单剂量形式。

例如，在制备口服剂型的所述组合物中，可使用任何通用的药用介质，如，在制备口服液体制剂如混悬剂、糖浆、酏剂和溶液剂时用水、乙二醇、油、醇类等；或制备粉剂、丸剂、胶囊剂和片剂时用固体载体如淀粉、糖、高岭土、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。由于易于给药，片剂和胶囊剂在口服剂型中占优势，在此情况下，显然使用固体药用载体。对于肠胃外的组合物而言，载体通常包括无菌水，至少占大部分，尽管可以包括其它组分以帮助溶解。如，可在包括盐水溶液、葡萄糖溶液或盐水和葡萄糖溶液的混合液的载体中制备注射液。也可以在使用适当的液体载体、悬浮剂等情况下制备注射悬浮液。在适于经皮给药的组合物中，所述载体任意包括渗透增强剂和/或适当的润湿剂，任意与以小比例的任何性质的适当的添加剂混合，添加剂不会对皮肤造成显著的伤害作用。所述添加剂可有助于皮肤给药和/或有助于制备所需组合物。这些组合物可以以各种方式给药，如作为透皮贴剂、点涂(spot-on)、软膏形式给药。为方便给药且剂量均一，以剂量单位形式制得上述药物组合物是尤其有利的。在本说明书和权利要求书中所用的剂量单位形式指适于单位剂量的物理上可分离的单位，每一单位含有计算的同所需的药用载体一起产生所需的治疗作用的预先确定量的活性成分。此剂量单位形式的实例为片剂（包括划痕片或包衣片）、胶囊剂、丸剂、粉末袋剂、糯米纸囊剂、注射液或悬浮剂、茶匙剂、汤匙剂等，及其分开的复合剂。

本领域的技术人员可从以下所示试验结果中容易地确定有效量。通常认为有效量为 0.0001 毫克/公斤至 100 毫克/公斤体重，尤其为 0.001 毫克/公斤至 10 毫克/公斤体重。适于在全天内，以适当的间隔分二次、三次、四或更多小剂量(sub-doses)给与所需剂量。所述小剂量可以以单位剂量形式配制，如每单位剂量形式含有活性成分 0.01 至 500 毫克，尤其 0.1 毫克至 200 毫克。

实验部分

此后“THF”指四氢呋喃，“DIPE”指二异丙基醚，“DCM”指二氯甲烷，“DMF”指N,N-二甲基甲酰胺及“ACN”指乙腈。部分式(I)化合物的绝对立体化学构型未经实验测定。在此情况下首先被分离的立体化学异构体指定为“A”，而其次的指定为“B”，
5 没有进一步参考实际的立体化学构型。

A. 所述中间体的制备

实施例 A.1

1a) 将N-苯基-3-(3-氯代苯基)-2-丙烯酰胺 (58.6克) 和多磷酸(580g)
10 于 100 °C 搅拌过夜。不经进一步纯化而应用所述产物，产生定量的(±)-4-(3-氯代苯基)-3,4-二氢-2(1H)-喹啉酮(中间体 1-a)。

1b) 于 140 °C 将中间体(1-a)(58.6g)、4-氯代苯甲酸(71.2g)和多磷酸(580g)搅拌 48 小时。将所述混合物倒入冰水中并过滤。用水洗涤所得沉淀，然后用 NH₄OH 溶液稀释并用 DCM 吸收。干燥(MgSO₄)所述
15 有机层，过滤并蒸发。用硅胶柱层析纯化所述残留物(洗脱剂:CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 99/1/0.1)。收集纯的组分并蒸发，并于CH₂Cl₂/CH₃OH/DIPE 中重结晶，得到 2.2g(±)-6-(4-氯代苯甲酰基)-4-(3-氯代苯基)-3,4-二氢-2(1H)-喹啉酮(中间体. 1-b, mp.194.8 °C)。

1c) 于室温下将溴(3.4ml)的溴代苯(80ml)溶液滴加至中间体(1-
20 b)(26g)的溴代苯(250ml)溶液中并将混合物于 160 °C 搅拌过夜。使所述混合物冷至室温并用 NH₄OH 碱化。蒸发所述混合物，用 ACN 吸收所得残留物并过滤。用水洗涤得到的沉淀并空气干燥，得到 24g(92.7%)产物。将样品在 CH₂Cl₂/CH₃OH/DIPE 中重结晶得到 2.8g 的 6-(4-氯代苯甲酰基)-4-(3-氯代苯基)-2(1H)-喹啉酮; mp.234.8 °C(中间体. 1-c)。

25 1d) 将碘甲烷(6.2ml)加至中间体(1-c)(20g)和氯化苄基三乙铵(5.7g)的四氢呋喃(200ml)和氢氧化钠(10N)(200ml)的混合物中并将所述混合物于室温下搅拌过夜。加入乙酸乙酯并将混合物倾出。用水洗涤有机层，干燥(MgSO₄)，过滤并蒸发至干。用硅胶柱层析纯化所述残留物(洗脱

剂:CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 99.75/0.25/0.1)。收集纯的组分并蒸发,得到 12.3g(75%)的 6-(4-氯代苯甲酰基)-4-(3-氯代苯基)-1-甲基-2(1H)-喹啉酮; mp.154.7 °C(中间体. 1-d)。

用相似的方法,但改用中间体(1-b)为原料,制备(±)-6-(4-氯代苯甲酰基)-4-(3-氯代苯基)-3,4-二氢-1-甲基-2(1H)-喹啉酮(中间体. 1-e)。

实施例 A.2

于-20 °C,在 N₂ 环境下,将丁基锂的己烷溶液(1.6M)(12.75ml)滴加至 6-溴代-4-(3-氯代苯基)-2-甲氧基喹啉(6.7g)的 THF(60ml)溶液中并将所述混合物于-20 °C 搅拌 30 分钟。于-20 °C,在 N₂ 环境下加入(1-丁基-1H-咪唑-5-基)(4-氯代苯基)甲酮(3.35g)的四氢呋喃(30ml)溶液并将所述混合物于室温下搅拌过夜。加入水并用乙酸乙酯萃取所述混合物。干燥有机层(MgSO₄),过滤并蒸发。用硅胶柱层析纯化所述残留物(洗脱剂:CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97/3/0.1)。收集纯的组分并蒸发,得到 2.5g(总计 48%)的(±)-α-(1-丁基-1H-咪唑-5-基)-4-(3-氯代苯基)-α-(4-氯代苯基)-2-甲氧基-6-喹啉甲醇(中间体. 2)。

实施例 A.3

3a)于-78 °C,将丁基锂(30.1ml)缓慢加至 N,N-二甲基-1H-咪唑-1-磺酰胺(8.4g)的四氢呋喃(150ml)溶液中并将混合物于-78 °C 搅拌 15 分钟。加入氯代三乙基硅烷(8.1ml)并将混合物搅拌至温度升至 20 °C 为止。将所述混合物冷却至-78 °C,加入丁基锂(30.1ml),将所述混合物于-78 °C 搅拌 1 小时并使其升至-15 °C。将所述混合物再次冷至-78 °C,加入 6-(4-氯代苯甲酰基)-1-甲基-4-苯基-2(1H)-喹啉酮(15g)的四氢呋喃(30ml)溶液并将所述混合物搅拌至温度升至 20 °C 为止。将所述混合物水解并用乙酸乙酯萃取。干燥(MgSO₄)有机层,过滤并蒸发至干。所述产物不经进一步纯化而应用,得到 26g(100%)的(±)-4-[(4-氯代苯基)(1,2-二氢-1-甲基-2-氧代-4-苯基-6-喹啉基)羟甲基]-N,N-二甲基-2-(三乙基甲硅烷基)-1H-咪唑-1-磺酰胺(中间体 3-a)。

搅拌中间体(3-a)(26g)的硫酸(2.5ml)和水(250ml)的混合物并于 110

℃加热 2 小时。将所述混合物倾入冰中，用 NH_4OH 碱化并用 DCM 萃取。干燥(MgSO_4)所述有机层，过滤并蒸发至干。用硅胶柱层析纯化所述残留物(洗脱剂: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99/1/0.2)。收集纯的组分并蒸发，得到 2.4g(11%)的(±)-4-[(4-氯代苯基)(1,2-二氢-1-甲基-2-氧代-4-苯基-6-喹啉基)羟甲基]-N,N-二甲基-1H-咪唑-1-磺酰胺(中间体 3-b)。

5 实施例 A.4

于室温下将化合物(3)(3g)加至亚硫酸氯(25ml)中。于 40 °C 搅拌所述混合物并回流过夜。将溶剂蒸发至干。所述产物不经进一步纯化而应用，得到 3.49g(±)-4-(3-氯代苯基)-1-甲基-6-[1-(4-甲基苯基)-1-(4-甲基-4H-吡咯-3-基)乙基]-2(1H)-喹啉酮盐酸化物(中间体 4)。

10 实施例 A.5

a)用水分离器，于圆底烧瓶(5L)中搅拌甲苯(1900ml)。分次加入(4-氯代苯基)(4-硝基苯基)甲酮(250g)。分次加入对甲苯磺酸(54.5g)。将乙二醇(237.5g)倒入所述混合物中。将所述混合物搅拌并回流 48 小时。蒸发溶剂。将残留物溶于乙酸乙酯(5L)中并用 10% K_2CO_3 溶液洗涤两次。分离有机层，干燥(MgSO_4)，过滤并蒸发溶剂。将残留物于 DIPE 中搅拌，过滤并干燥(真空, 40 °C, 24 小时)，得到 265g(91%) 的 2-(4-氯代苯基)-2-(4-硝基苯基)-1,3-二氧戊环(中间体.5-a)。

b)于室温下，将氢氧化钠(16.4g)和(3-甲氧基苯基)乙腈(20.6ml)加至中间体(5-a)(25g)的甲醇(100ml)溶液中并将所述混合物于室温下搅拌过夜。加入水，将沉淀滤出，用冷的甲醇洗涤并干燥。将所述产物不经进一步纯化而应用，得到 30g(90%) 的 5-[2-(4-氯代苯基)-1,3-二氧戊烷-2-基]-3-(3-甲氧基苯基)-2,1-苯并异噁唑(中间体.5-b)。

c)于室温下，用 Parr 装置，在 $2.6 \times 10^5 \text{Pa}$ 压力下用钨炭(3g)作催化剂使中间体(5-b)(30g)在 THF(250ml)中氢化。吸收 H_2 (1 当量)后，用硅藻土过滤催化剂并将滤液蒸发至干。将所述产物不经进一步纯化而应用，得到 31.2g(100%)的(3-甲氧基苯基)[2-氨基-5-[2-(4-氯代苯基)-1,3-二氧戊烷-2-基]苯基]甲酮(中间体.5-c)。

d)将乙酸酐(13.9ml)加至中间体(5-c)(31.2g)的甲苯(300ml)溶液中并将所述混合物搅拌并回流 2 小时。将所述混合物蒸发至干并将所述产物不经进一步纯化而应用,得到 36.4g(100%)的 N-[2-(3-甲氧基苯甲酰基)-4-[2-(4-氯代苯基)-1,3-二氧戊烷-2-基]苯基]乙酰胺(中间体 5-d)。

e)于室温下,将叔丁醇钾(33g)分次加至中间体(5-d)(36.4g)的 1,2-二甲氧基乙烷(350ml)溶液中并于室温将所述混合物搅拌过夜。将所述混合物水解并用 DCM 萃取。干燥(MgSO₄)有机层,过滤并蒸发至干。并将所述产物不经进一步纯化而应用,得到 43g 6-[2-(4-氯代苯基)-1,3-二氧戊烷-2-基]-4-(3-甲氧基苯基)-2(1H)-喹啉酮(中间体 5-e)。

f)将中间体(5-e)(43g)的 HCl(3N, 400ml)和甲醇(150ml)的混合物搅拌并回流过夜。将所述混合物冷却并过滤。用水和乙醚洗涤得到的沉淀并干燥。将所述产物不经进一步纯化而应用,得到 27g(94%)的 6-(4-氯代苯甲酰基)-4-(3-甲氧基苯基)-2(1H)-喹啉酮(中间体 5-f)。

g)将碘甲烷(1.58ml)加至中间体(5-f) (7.6g)和氯化苄基三乙铵(BTEAC)(2.23g)的 THF(80ml)和氢氧化钠(40%, 80ml)的溶液中。于室温下将所述混合物搅拌 2 小时。加入水并用乙酸乙酯萃取所述混合物。将残留物经快速硅胶柱层析纯化(洗脱剂: DCM%)。收集所需组分并将溶剂蒸发,得到 7.1g(90%)的 6-(4-氯代苯甲酰基)-4-(3-甲氧基苯基)-1-甲基-2(1H)-喹啉酮(中间体 5-g)。

实施例 A.6

a)以制备中间体(5-b)相似的方法制备 3-(3-氯代苯基)-5-[2-(4-氯代苯基)-1,3-二氧戊烷-2-基]-2,1-苯并异噁唑(中间体 6-a)。

b)将(中间体 6-a)(30g)的 HCl 3N(220ml)和甲醇(165ml)的混合物于 100 °C 搅拌 5 小时。将所述混合物倒入冰中并用 NH₃(aq.)碱化。过滤沉淀,用水和乙醚洗涤并干燥,得到 24.9g(93%)的(4-氯代苯基)[3-(3-氯代苯基)-2,1-苯并异噁唑-5-基]甲酮(中间体 6-b)。将所述产物不经进一步纯化而应用。

c)于-70 °C在 N₂ 流下, 将丁基锂的己烷溶液 (10ml)缓慢加至 1-甲基咪唑(1.31g)的 THF(30ml)溶液中。将所述混合物于-70 °C 搅拌 45 分钟。加所氯代三乙基硅烷(2.7 ml)使所述混合物温热至 15 °C 并冷至-70 °C。缓慢加入丁基锂(10ml)。将所述混合物于-70 °C 搅拌 1 小时, 使其温热至-15 °C 并冷至-70 °C。加入中间体(6-b)(4.9g)的 THF(60ml)溶液。于-70 °C 将所述混合物搅拌 30 分钟, 然后用水水解, 用乙酸乙酯萃取并倾出。干燥(MgSO₄)有机层, 过滤并蒸发溶剂。用硅胶柱层析纯化所述残留物(8.2g) (洗脱剂:CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 96/4/0.2)并从 2-丙酮/乙醚中结晶。过滤沉淀并干燥, 得到 1.5g(25%)的(±)-3-(3-氯代苯基)-α-(4-氯代苯基)-α-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-2,1-苯并异 唑-5-甲醇(中间体. 6-c)。

d)于室温下将 TiCl₃/15%的水溶液(200ml)加至中间体(6-c)(38g)的 THF(300ml)溶液中。将所述混合物于室温下搅拌 90 分钟。将所述混合物倒入冰中, 用 K₂CO₃ 碱化, 通过硅藻土过滤, 用乙酸乙酯洗涤并倾出。干燥(MgSO₄)其有机层, 过滤并蒸发溶剂。用硅胶柱层析纯化所述残留物 (洗脱剂:CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97/3/0.1 和 95/5/0.1), 得到 18.7g(49%)的(±)-[2-氨基-5-(4-氯代苯基)羟基(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]苯基(3-氯代苯基)甲酮(中间体. 6-d)。

B.最终化合物的制备

实施例 B.1

于-78 °C 搅拌 1-甲基咪唑(4.69ml)的四氢呋喃(100ml)溶液。滴加丁基锂的己烷溶液 (2.5M)(36.7ml)并将所述混合物于-78 °C 搅拌 15 分钟。加入氯代三乙基硅烷(9.87ml)并将所述混合物升至室温。使所述混合物冷至-78 °C, 滴加丁基锂的己烷溶液 (2.5M)(36.7ml), 将所述混合物于-78 °C 搅拌 1 小时并使其升至-15 °C。将所述混合物冷至-78 °C, 加入中间体(1-d)(20g)的 THF(40ml)溶液并使其升温至室温。于 0 °C 水解所述混合物并用乙酸乙酯萃取。干燥(MgSO₄) 有机层, 过滤并蒸发至干, 得到 36g 产物。将产物用硅胶柱层析纯化 (洗脱

剂:CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97/3/0.1)。收集纯的组分,蒸发,从2-丙酮,甲醇和乙醚中结晶。过滤沉淀,用乙醚洗涤并干燥,得到12.4g(52%)(±)-4-(3-氯代苯基)-6-[(4-氯代苯基)羟基(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-1-甲基-2(1H)-喹啉酮(化合物3, mp.233.6 °C)。

- 5 用相同的方法,但用中间体(5-g)或中间体(1-e)代替中间体(1-d),分别制备(±)-6[(4-氯代苯基)羟基(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4-(3-甲氧基苯基)-1-甲基-2(1H)-喹啉酮(化合物36)和(±)-4-(3-氯代苯基)-6-[(4-氯代苯基)羟基(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]3,4-二氢-1-甲基-2(1H)-喹啉酮(化合物127)。

10 实施例 B.2

将盐酸(60ml)加至中间体(2)(2.5g)的 THF(10ml)溶液中并将所述混合物于100 °C加热并搅拌3小时。冷却所述混合物,过滤沉淀,用水然后用乙醚洗涤并干燥,得到2.7g(100%)(±)-6[(1-丁基-1H-咪唑-5-基)-(4-氯代苯基)羟基甲基]-4-(3-氯代苯基)-2(1H)-喹啉酮(化合物8)。

15 实施例 B.3

- 于氮气下将氢氧化钠(0.28g)加至化合物(3)(3g)的 DMF(50ml)混合物中并将所述混合物搅拌15分钟。加入碘甲烷(1.5ml)并将所述混合物于室温下搅拌1小时。水解所述混合物并用乙醚和甲醇洗涤。用硫酸镁干燥有机层,过滤并蒸发至干,得到4.4g残留物。将所述残留物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂:CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95.5/4.5/0.2)。收集纯的组分并蒸发。在2-丙酮中将所述产物转化为乙二酸盐(1:1)并过滤。使残留物在2-丙酮、乙醚和DIPE中结晶。过滤沉淀,用乙醚洗涤,干燥并在2-丙酮、甲醇和DIPE中重结晶。过滤沉淀,用乙醚洗涤并干燥,得到0.95g(25%)(±)-4-(3-氯代苯基)-6-[(4-氯代苯基)甲氧基(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-1-甲基-2(1H)-喹啉酮乙二酸盐(1:1)二水合物;(化合物4,mp.154.6 °C)。

25 实施例 B.4

于室温下将碘甲烷(0.38ml)滴加至化合物(8)(2.44g)和N,N,N-三乙

基苯甲基氯化铵(0.54g)的四氢呋喃(30ml)和氢氧化钠(40%)(30ml)的溶液中并将所述混合物于室温下搅拌 3 小时。加入水并用乙酸乙酯萃取该混合物。用硫酸镁干燥有机层, 过滤并蒸发至干。所述残留物经硅胶柱层析纯化 (洗脱剂:CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 96.5/3.5/0.1)。收集纯的组分, 蒸发并在 2-丙酮和 DIPE 中结晶。过滤沉淀, 用乙醚洗涤, 干燥, 得到 1.4g(56%)(±)-4-(3-氯代苯基)-6-[(1-丁基-1H-咪唑-5-基)(4-氯代苯基)羟基甲基]-1-甲基-2(1H)-喹啉酮; (化合物 9, mp.174.6 °C)。

实施例 B.5

将碘甲烷(1.4ml) 加至(±)-6-[(4-氯代苯基)-1H-咪唑-4-基甲基]-1-甲基-4-苯基-2(1H)-喹啉酮(7.5g)和苄基三乙基氯化铵(2g)的 THF(75ml)和氢氧化钠(75ml)的混合物中并将所述混合物于室温下搅拌 1 小时。加入水并用乙酸乙酯萃取所述混合物。用硫酸镁干燥有机层, 过滤并蒸发至干。所述残留物经硅胶柱层析纯化 (洗脱剂:CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 98.5/1.5/0.1)。收集纯的组分并蒸发。使组分 1(3.5g)在乙醚中重结晶, 得到 3.3g(42%)(±)-6-[(4-氯代苯基)(1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基]-1-甲基-4-苯基-2(1H)-喹啉酮; mp=149.9 °C(化合物 44)。组分 2 在 2-丙酮、甲醇和乙醚中重结晶, 得到 1.60g(20%)(±)-6-[(4-氯代苯基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-1-甲基-4-苯基-2(1H)-喹啉酮(化合物 2, mp.96.8 °C)。

实施例 B.6

于 0 °C, 在 N₂ 环境下, 分次将硼氢化钠(5.6g)加至溶于三氟乙酸(150ml)的化合物(3)(7.2g)的溶液中并将所述混合物于室温下搅拌过夜。将所述混合物倒入冰中, 用 3N NaOH, 然后浓 NaOH 碱化并用乙酸乙酯萃取。用硫酸镁干燥有机层, 过滤并蒸发至干。所述残留物经硅胶柱层析纯化 (洗脱剂:CH₂Cl₂/CH₃OH 95/5)。收集纯的组分并蒸发, 得到 4.3g(62%)组分 1; 0.2g(3%)组分 2 和 2g(29%)组分 3。在 2-丙酮和乙醚中将组分 1 转化为乙二酸盐(1:1)。过滤沉淀, 用乙醚洗涤并干燥, 得到 4.7g(55%)(±)-4-(3-氯代苯基)-6-[(4-氯代苯基)(1-甲基-1H-

咪唑-5-基)甲基]-1-甲基-2(1H)-喹啉酮乙二酸盐(1:1)一水合物(化合物 5, mp.157.4 °C).

实施例 B.7

在 N₂ 环境下, 将化合物 90(4.2g)的 1,2-二甲氧基乙烷(70ml)溶液
5 搅拌 30 分钟。分次加入碘甲烷(0.83ml), 然后加入叔丁醇钾(2g)并将
所述混合物于室温搅拌 30 分钟。加入水并用乙酸乙酯萃取所述混合
物。用硫酸镁干燥有机层, 过滤并蒸发至干。所述残留物经硅胶柱层
析纯化(洗脱剂:环己烷/2-丙醇/氢氧化铵 85/5/0.5 至 80/20/1)并将其转
化为乙二酸盐, 从 2-丙酮中结晶并过滤, 得到 1.16g(23.6%)(±)-4-(3-
10 氯代苯基)-6-[1-(4-氯-苯基)-1-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)乙基]-1-甲基-
2(1H)-喹啉酮乙二酸盐(1:1)(化合物 12, mp.203.9 °C)。

用相同的方法, 但用二氯甲烷或二溴甲烷代替碘甲烷, 分别制备
(±)-6-[2-氯代-1-(4-氯代苯基)-1-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)乙基]-4-(3-氯代
15 苯基)-1-甲基-2(1H)-喹啉酮乙二酸盐(1:1)(化合物 69)和(±)-6-[2-溴代-
1-(4-氯代苯基)-1-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)乙基]-4-(3-氯代苯基)-1-甲基-
2(1H)-喹啉酮(化合物 70)。

实施例 B.8

a)使化合物(3)(3g)分离(为对映体)并用 Chiracel OD(20µm; 洗脱
剂: 己烷/乙醇 50/50)经高效液相层析纯化。收集纯的(A)-组分, 蒸发
20 溶剂, 得到 1.6g((A); LCI:>99%)。收集纯的(B)-组分, 蒸发溶剂, 得到
1.5g((B); LCI:>99%)。将(A)残留物溶于 2-丙醇中并将其转化为乙二酸
盐(1:1)。过滤沉淀并干燥, 得到 0.6g(17%)(A)-4-(3-氯代苯基)-6-[(4-
氯代-苯基)-羟基(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基] -1-甲基-2(1H)-喹啉酮乙
二酸盐(1:1); $[\alpha]_D^{20} = +17.96^\circ$ (c=1%甲醇溶液)(化合物 23)。将(B)残留
25 物溶于 2-丙醇中并将其转化为乙二酸盐(1:1)。过滤沉淀并干燥, 得到
0.6g(17%)(B)-4-(3-氯代苯基)-6-[(4-氯代苯基)-羟基(1-甲基-1H-咪唑-5-
基)甲基]-1-甲基-2(1H)-喹啉酮乙二酸盐(1:1); $[\alpha]_D^{20} = -18.87^\circ$ (c=1%甲
醇溶液)(化合物 24)。

b)使化合物 14(4g)分离(为对映体)并用 Chiracel OD(25cm; 洗脱剂: 100%乙醇; 流速: 0.5ml/min; 波长: 220nm)经手性柱层析纯化。收集纯的(A)-组分, 蒸发溶剂。将残留物溶于 DCM(100ml)中, 过滤, 并将滤液蒸发。将残留物于 DIPE(100ml)中搅拌, 过滤并干燥, 得到 1.3g(A)-6-[氨基(4-氯代苯基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4-(3-氯代苯基)-1-甲基-2(1H)-喹啉酮(化合物 74)。

收集纯的(B)-组分并蒸发。使所述残留物从 2-丙醇中结晶。过滤沉淀, 得到 1.3g(B)-6-[氨基(4-氯代苯基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4-(3-氯代苯基)-1-甲基-2(1H)-喹啉酮($[\alpha]_D^{20} = +22.86^\circ$ (c=49.22mg/5ml 甲醇溶液中))(化合物 75)。

实施例 B.9

向化合物(47)(3.6g)的 THF(40ml)溶液中通入空气 30 分钟。加入 2-甲基-2-丙醇钾盐(4.4g)。于室温下, 将所述混合物搅拌 3 小时, 水解, 然后用 DCM 萃取。分离有机层, 干燥(MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂, 得到 2.9g 产物。将所述产物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂:CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97.5/2.5/0.1)。收集纯的组分并蒸发溶剂。使所述残留物在 2-丙酮/DIPE 中结晶。过滤沉淀并干燥, 得到 1.3g(35%)(±)-4-(3-氯代苯基)-6-[(4-氯代苯基)羟基(1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基]-1-甲基-2(1H)-喹啉酮(化合物 48)。

实施例 B.10

于 110 °C, 将(±)-4-[(4-氯代苯基)(1,2-二氢-1-甲基-2-氧代-4-苯基-6-喹啉基)羟基甲基]-N,N-二甲基-1H-咪唑-1-磺酰胺(2.4g)的盐酸(10ml)、水(30ml)和甲醇(15ml)的混合物搅拌并加热 14 小时。冷却所述混合物, 用 NH₃(aq)碱化并用 DCM 萃取。用硫酸镁干燥有机层, 过滤并蒸发至干。将残留物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂:CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0.2)。收集纯的组分并蒸发。使所述残留物(1.25g)在 2-丙酮/DIPE 中结晶, 得到 1g(48.3%)(±)-6-[(4-氯代苯基)羟基(1H-咪唑-4-基)甲基]-1-甲基-4-苯基-2(1H)-喹啉酮一水合物(化合

物 43)。

实施例 B.11

于 45 °C，将化合物(3)(4g)溶于 DCM(10ml)和乙酸(5.6ml)中。加入氯化锌(5.5g)，随后加入氰基乙酸(3.5g)。将混合物于 120 °C 搅拌 3 小时然后于 160 °C 搅拌 10 小时。加入水并用 DCM 萃取该混合物。用 10%K₂CO₃ 洗涤有机层，用硫酸镁干燥，过滤并蒸发溶剂。将残留物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂:CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 96/4/0.2)，在 2-丙酮/DIPE 中结晶，过滤并干燥得到 1.95g(45%)(±)-4-(3-氯代苯基)-β-(4-氯代苯基)-1,2-二氢-1-甲基-β-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-2-氧代-6-喹啉丙腈(化合物. mp.151.3 °C)。

实施例 B.12

一边搅拌一边将硫酸(1ml)滴加至乙腈(30ml)中。加入化合物(3)(3g)。将混合物于 80 °C 搅拌 3 小时然后冷却。加入 10%K₂CO₃ 并用乙酸乙酯萃取所述混合物。分离有机层，用硫酸镁干燥并将溶剂蒸发至干。将残留物(3.58g)溶于 2-丙酮中并转化为乙二酸盐(1:1)。过滤沉淀，干燥并在 2-丙酮/CH₃OH 中结晶。过滤沉淀并干燥，得到 3.5g(92%)(±)-N-[(4-氯代苯基)[4-(3-氯代苯基)-1,2-二氢-1-甲基-2-氧代-6-喹啉基](1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]乙酰胺乙二酸盐(1:1)(化合物 56)。

实施例 B.13

于室温下，将 NH₃(aq)(40ml)加至中间体 4(7g)的 THF(40ml)混合物中。将所述混合物于 80 °C 搅拌 1 小时，然后水解并用 DCM 萃取。分离有机层，用硫酸镁干燥，过滤并将溶剂蒸发。将残留物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂:甲苯/2-丙醇/NH₄OH 80/20/1)。收集纯的组分并蒸发溶剂，得到 4.4g(±)-6-[氨基(4-氯代苯基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4-(3-氯代苯基)-1-甲基-2(1H)-喹啉酮(化合物 14)。

实施例 B.14

冷却化合物 36(6.2g)在 DCM(140ml)中的溶液并滴加三溴代硼烷

(32ml)。于室温下将所述混合物搅拌数天。将所述混合物倒入冰水中，用 $\text{NH}_3(\text{aq})$ 碱化并用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 萃取。分离有机层，用硫酸镁干燥，过滤并将溶剂蒸发至干。得到 6g(100%)(\pm)-6-[(4-氯代苯基)羟基(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4-(3-羟基苯基)-1-甲基-2(1H)-喹啉酮(化合物 54)。

5 实施例 B.15

于 100 °C 将化合物 54(2.5g)、2-氯代-N,N-二甲基-乙胺(1.9g)和碳酸钾(2.2g)的 ACN(50ml)和 DMF(50ml)中的混合物搅拌过夜。将溶剂蒸发至干。将残留物用 CH_2Cl_2 /水吸收并倾出。干燥有机层，过滤并蒸发溶剂。将残留物(2.7g)经硅胶柱层析纯化(洗脱剂： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0.1 至 90/10/0.1)。收集纯的组分并蒸发溶剂。在 2-丙酮中将残留物转化为乙二酸盐(1:1)。过滤沉淀，用 2-丙酮/乙醚洗涤并干燥。将残留物转化为其游离碱。过滤沉淀并干燥。使残留物在乙醚中结晶。过滤沉淀并干燥，得到 0.35g (12%)(\pm)-6-[(4-氯代苯基)羟基(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-4-[3-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-苯基]-1-甲基-2(1H)-喹啉酮(化合物 62)。

15 实施例 B.16

将 P_4S_{10} (12g)加至化合物 90(6g)的吡啶(72ml)混合物中。将所述混合物搅拌并回流 6 小时。加入冰水。过滤沉淀，用水洗涤并用 DCM 吸收。分离有机层，用硫酸镁干燥，过滤并将溶剂蒸发至干。将残留物经硅胶柱层析纯化(洗脱剂： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97.5/2.5/0.1)。收集纯的组分并蒸发溶剂。使残留物在 2-丙酮/乙醚中结晶。过滤沉淀并干燥，得到 1g(\pm)-4-(3-氯代苯基)-6-[(4-氯代苯基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-1-甲基-2(1H)-喹啉酮(化合物 128)。

25 实施例 B.17

于室温下将乙基丙二酰氯(6.4ml)在 DCM(50ml)中的混合物滴加至中间体(6-d)(15g)和吡啶(10.7ml)的 DCM(150ml)溶液中。将所述混合物于室温下搅拌过夜。加入水并将所述混合物倾出。用硫酸镁干燥有

机层，过滤并蒸发溶剂。将残留物(21g)经硅胶柱层析纯化(洗脱剂： CH_2Cl_2 /2-丙醇/ NH_4OH 92/8/0.4)。收集所需的组分并蒸发溶剂，得到 10.9g(60%)(\pm)-4-(3-氯代苯基)-6-[(4-氯代苯基)羟基(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-1,2-二氢-2-氧代-3-喹啉羧酸乙酯(化合物 144)。

5 实施例 B.18

a)于室温下将苯甲酰氯(3.1ml)在 DCM(25ml)中的混合物滴加至中间体(6-d)(7g)和吡啶(5ml)在 DCM(70ml)中的溶液中。于室温下将所述混合物搅拌 45 分钟。加入水并将所述混合物倾出。用硫酸镁干燥有机层，过滤并蒸发溶剂，得到 8.8g(\pm)-N-[2-(3-氯代苯甲酰基)-4-[(4-氯代

10 苯基)羟基(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]苯基]苯乙酰胺(中间体 7)。所述产物不经进一步纯化而应用。

b)将叔丁醇钾(8.7g)加至中间体 7(8.8g)在 DME(70ml)的混合物中。将所述混合物于 50 °C 搅拌 3 小时。加入水(5ml)并将溶剂蒸发，得到 8.5g(\pm)-4-(3-氯代苯基)-6-[(4-氯代苯基)羟基(1-甲基-1H-咪唑-5-基)

15 甲基]-3-苯基-2(1H)-喹啉酮(化合物 140)。

实施例 B.19

将 $\text{NH}_3(\text{aq})(150\text{ml})$ 冷至 5 °C。加入(\pm)-4-(3-氯代苯基)-1-甲基-6-[1-(4-甲基苯基)-1-(4-甲基-4H-吡咯-3-基)乙基]-2(1H)-喹啉酮盐酸盐(16.68g)的 THF(150ml)溶液。于室温下将所述混合物搅拌 2 小时，倾

20 出并用乙酸乙酯萃取。用硫酸镁干燥有机层，过滤并蒸发溶剂至干。重复所述过程二次。合并所述残留物并经硅胶柱层析纯化(洗脱剂：甲苯/2-丙醇/ NH_4OH 70-29-1)。收集纯的组分并蒸发溶剂。使残留物在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{CN}$ 中结晶。过滤沉淀将母液层蒸发至干，经柱层析纯化(洗脱剂： $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OAc}$ (0.5%的水溶液)70/30)。收集两个纯

25 的组分并将它们的溶剂蒸发至干。使组分 2 在 CH_2Cl_2 /乙醚中重结晶。过滤沉淀并干燥，得到 0.8g(\pm)-6-[氨基(4-氯代苯基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-3-氯代-4-(3-氯代苯基)-1-甲基-2(1H)-喹啉酮(化合物 143)。

实施例 B.20

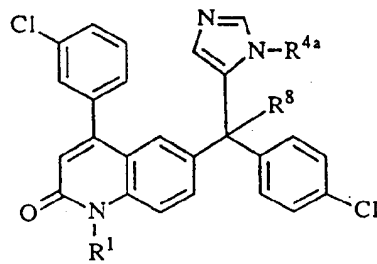
于室温下将硫酸(1ml)加至化合物 3(3.5g)的甲氧基乙腈(10ml)溶液中并将所述混合物于 80 °C 搅拌并加热 3 小时。使所述混合物冷却，倒入冰中，用 NH₃(aq)碱化并过滤。将沉淀用 DCM 吸收。分离有机层，用硫酸镁干燥，过滤并蒸发溶剂。将残留物经硅胶柱层析纯化（洗脱剂：CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 96/4/0.3）。收集纯的组分并蒸发溶剂。将残留物转化为盐酸盐(1:1)并在 ACN 中结晶。过滤沉淀并干燥，得到 2.5g(58%)(±)-N-[(4-氯代苯基)[4-(3-氯代苯基)-1,2-二氢-1-甲基-2-氧代-6-喹啉基] (1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-2-甲氧基乙酰胺一盐酸盐(化合物 89)。

10 实施例 B.21

于室温下将中间体(4)(3.3g)的 THF(10ml)溶液滴加至甲胺的水(40ml)溶液中。于 80 °C 将所述混合物搅拌 45 分钟，用水吸收并用 DCM 萃取。分离有机层，用硫酸镁干燥，过滤并蒸发溶剂。将残留物经硅胶柱层析纯化（洗脱剂：CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97/3/0.3 和 95/5/0.3）。收集纯的组分并蒸发溶剂。使残留物在乙醚中结晶。过滤沉淀并干燥，得到 0.89g(28%)(±)-4-(3-氯代苯基)-6-[(4-氯代苯基)(甲氨基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-1-甲基-2(1H)-喹啉酮一水合物(化合物 61)。

表 1-8 列出根据上述实施例之一制备的化合物，表 9 列出上述实验部分制备的化合物的碳、氢和氮元素分析的实验值(“实验”栏下)和理论值(“理论”栏下)。

表 1



10

15

20

25

化合物 序号	实验 序号	R ¹	R ^{4a}	R ⁸	物理数据
3	B.1	CH ₃	CH ₃	OH	mp. 233.6°C
4	B.3	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	mp. 140-160°C; .C ₂ H ₂ O ₄ .H ₂ O
5	B.6	CH ₃	CH ₃	H	mp. 165°C; .C ₂ H ₂ O ₄ .H ₂ O
6	B.5	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	mp. 180°C; .C ₂ H ₂ O ₄ .1/2H ₂ O
7	B.2	H	CH ₃	H	mp. 260°C
8	B.2	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	OH	-
9	B.4	CH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃	OH	mp. 174°C
10	B.3	H	CH ₃	OCH ₂ COOCH ₂ CH ₃	mp. 185°C; .3/2C ₂ H ₂ O ₄
11	B.3	CH ₃	CH ₃	O(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	mp. 120°C
12	B.7	CH ₃	CH ₃	CH ₃	mp. 210°C; .C ₂ H ₂ O ₄
13	B.7	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	mp. 196°C; .C ₂ H ₂ O ₄
14	B.13	CH ₃	CH ₃	NH ₂	mp. 220°C
72	B.13	CH ₃	CH ₃	NH ₂	.3/2-(E)-C ₄ H ₄ O ₄
73	B.13	CH ₃	CH ₃	NH ₂	.2HCl
74	B.8b	CH ₃	CH ₃	NH ₂	(A)

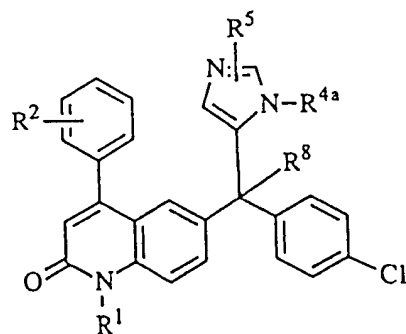
化合物 序号	实验 序号	R ¹	R ^{4a}	R ⁸	物理数据
75	B.8b	CH ₃	CH ₃	NH ₂	(B)
15	B.3	CH ₃	CH ₃	O(CH ₂) ₃ OH	mp. 135°C
16	B.3	CH ₃	CH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	mp. 180°C; .C ₂ H ₂ O ₄ .3/2(H ₂ O)
17	B.3	CH ₃	CH ₃	O(CH ₂) ₂ O-C ₆ H ₅	mp. 144°C; .3/2(C ₂ H ₂ O ₄)
18	B.2	H	CH(CH ₃) ₂	OH	-
19	B.4	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	OH	mp. 254°C
20	B.2	H	(CH ₂) ₂ OCH ₃	OH	mp. 112°C
21	B.4	CH ₃	(CH ₂) ₂ OCH ₃	OH	mp. 192°C
22	B.3	CH ₃	CH ₃	O(CH ₂) ₂ OH	mp. 198°C
23	B.8a	CH ₃	CH ₃	OH	mp. 150-200°C; (A); .C ₂ H ₂ O ₄
24	B.8a	CH ₃	CH ₃	OH	mp. 150-200°C; (B); .C ₂ H ₂ O ₄
25	B.11	CH ₃	CH ₃	CH ₂ -CN	mp. 154°C
27	B.2	H	(CH ₂) ₃ OCH ₃	OH	-
28	B.4	CH ₃	(CH ₂) ₃ OCH ₃	OH	mp. 196°C; .H ₂ O
29	B.3	CH ₃	CH ₃	O(CH ₂) ₃ OCH ₂ CH ₃	mp. 105°C; .3/2(H ₂ O)
31	B.2	H	CH ₃	OH	> 260°C
32	B.6	CH ₃	(CH ₂) ₂ OCH ₃	H	mp. 140°C; .3/2(C ₂ H ₂ O ₄)
33	B.6	CH ₃	(CH ₂) ₃ OCH ₃	H	mp. 180°C; .HCl
56	B.12	CH ₃	CH ₃	-NHCOCH ₃	.C ₂ H ₂ O ₄
58	B.11	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ COOCH ₂ CH ₃	.C ₂ H ₂ O ₄ .3/2(H ₂ O)
60	B.11	CH ₃	CH ₃	1-咪唑基	-
61	B.21	CH ₃	CH ₃	-NH-CH ₃	mp. 164°C
65	B.2	H	(CH ₂) ₃ SOCH ₃	OH	.H ₂ O
66	B.13	CH ₃	CH ₃	-N(CH ₃) ₂	.2C ₂ H ₂ O ₄ .H ₂ O mp. 160°C
67	B.13	CH ₃	CH ₃	-NH-(CH ₂) ₂ OCH ₃	mp. 216°C
68	B.13	CH ₃	CH ₃	-NH-(CH ₂) ₂ -OH	-
69	B.7	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ Cl	.2C ₂ H ₂ O ₄ mp. 220°C
70	B.7	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ Br	-
71	*	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ OH	.2C ₂ H ₂ O ₄
76	B.4	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	CH ₃	OH	mp. 150°C

化合物 序号	实验 序号	R ¹	R ^{4a}	R ⁸	物理数据
77	*	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ OCH ₃	.2C ₂ H ₂ O ₄ mp. 166°C
78	B.13	CH ₃	CH ₃	-NH-OCH ₃	mp. 170°C
79	B.20	CH ₃	CH ₃	-NH-CONH ₂	.2H ₂ O
80	**	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ CONH ₂	-
81	B.13	CH ₃	CH ₃	-NH-OH	-
82	B.13	CH ₃	CH ₃	-NH(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	-
83	B.4	(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₃	OH	.3/2C ₂ H ₂ O ₄ .3/2H ₂ O mp. 200°C
84	*	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	.C ₂ H ₂ O ₄ mp. 210°C
85	B.4	CH ₃	CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-
86	B.4	CH ₃	CH ₃	NHCOCH ₂ N(CH ₃) ₂	-
87	B.4	CH ₃	CH ₃	-NH(CH ₂) ₉ CH ₃	-
88	B.4	CH ₃	CH ₃	-NH(CH ₂) ₂ NH ₂	-
89	B.20	CH ₃	CH ₃	-NHCOCH ₂ OCH ₃	.HCl mp. 220°C
90	B.6	CH ₃	CH ₃	H	-
91	B.20	CH ₃	CH ₃	-NHCOCH ₂ C ₆ H ₅	.C ₂ H ₂ O ₄ .H ₂ O mp. 170°C
92	B.20	CH ₃	CH ₃	-NHCOC ₆ H ₅	mp. 242°C
93	B.20	CH ₃	CH ₃	-NHCOCONH ₂	.C ₂ H ₂ O ₄ .H ₂ O mp. 186°C
94	B.13	CH ₃	CH ₃	-NHC ₆ H ₅	mp. 165°C

*: 通过化合物 70 官能基转化制备

** : 通过化合物 25 官能基转化制备

表 2

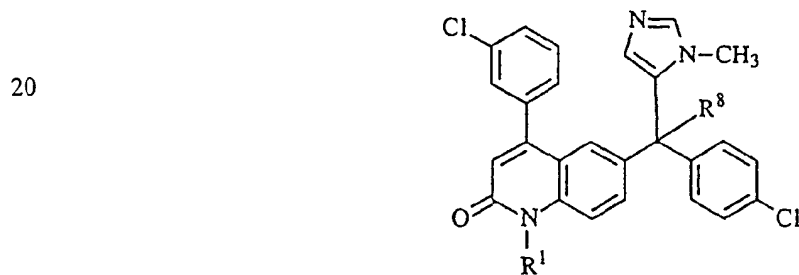


化合物 序号	实验 序号	R ¹	R ²	R ^{4a}	R ⁵	R ⁸	物理数据	
5	1	B.1	CH ₃	H	CH ₃	H	OH	mp. >250°C
	2	B.5	CH ₃	H	CH ₃	H	H	mp. 100-110°C
	26	B.1	CH ₃	3-Cl	CH ₃	2-CH ₃	OH	mp. 200°C
	30	B.6	CH ₃	3-Cl	CH ₃	2-CH ₃	H	mp. 120-140°C; .3/2(C ₂ H ₂ O ₄).H ₂ O
	34	B.1	CH ₃	3-O-CH ₂ -CH ₃	CH ₃	H	OH	mp. 190°C
	35	B.6	CH ₃	3-O-CH ₂ -CH ₃	CH ₃	H	H	mp. 160-180°C; .HCl.H ₂ O
10	36	B.1	CH ₃	3-O-CH ₃	CH ₃	H	OH	mp. 210°C
	37	B.1	CH ₃	3-O-(CH ₂) ₂ -CH ₃	CH ₃	H	OH	mp. 150-160°C
	38	B.1	CH ₃	3-O-(CH ₂) ₃ -CH ₃	CH ₃	H	OH	mp. 150-160°C
	49	B.1	CH ₃	4-O-CH ₂ -CH ₃	CH ₃	H	OH	mp. 184.2°C
	50	B.1	CH ₃	3-O-CH-(CH ₃) ₂	CH ₃	H	OH	mp. 147.1°C
	51	B.6	CH ₃	3-O-(CH ₂) ₃ -CH ₃	CH ₃	H	H	mp. 164.2°C; .3/2(C ₂ H ₂ O ₄)
15	52	B.6	CH ₃	3-O-(CH ₂) ₂ -CH ₃	CH ₃	H	H	.3/2(C ₂ H ₂ O ₄)
	53	B.6	CH ₃	3-O-CH-(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	mp. 133.9°C; .C ₂ H ₂ O ₄ .H ₂ O
	54	B.14	CH ₃	3-OH	CH ₃	H	OH	-
	64	B.10	CH ₃	3-OH	CH ₃	H	OH	.HCl.H ₂ O
	55	B.6	CH ₃	3-OH	CH ₃	H	H	mp. >250°C
	57	B.1	CH ₃	2-OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OH	-
20	59	B.13	CH ₃	3-OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	NH ₂	-
	95	B.8a	CH ₃	3-OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	NH ₂	(A)
	96	B.8a	CH ₃	3-OCH ₂ CH ₃	CH ₃	H	NH ₂	(B)
	62	B.15	CH ₃	3-O(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₃	H	OH	-
	63	B.11	CH ₃	3-O(CH ₂) ₂ -OH	CH ₃	H	OH	-
	97	B.1	CH ₃	3-CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OH	-
25	98	B.13	CH ₃	3-CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	NH ₂	mp. 240°C
	99	B.1	CH ₃	3-(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	H	OH	-
	100	B.13	CH ₃	3-(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	H	NH ₂	-
	101	*	CH ₃	3-O-(CH ₂) ₂ OCH ₃	CH ₃	H	OH	.3/2(C ₂ H ₂ O ₄) mp. 193°C
	102	B.1	CH ₃	3-CH ₃	CH ₃	H	OH	mp. >250°C
	103	B.13	CH ₃	3-CH ₃	CH ₃	H	NH ₂	-

化合物 序号	实验 序号	R ¹	R ²	R ^{4a}	R ⁵	R ⁸	物理数据
104	B.1	CH ₃	3-Br	CH ₃	H	OH	-
105	B.13	CH ₃	3-Br	CH ₃	H	NH ₂	-
106	B.1	CH ₃	3-O-CF ₃	CH ₃	H	OH	-
107	B.13	CH ₃	3-O-CF ₃	CH ₃	H	NH ₂	mp. 168°C
108	B.1	CH ₃	3-C ₆ H ₅	CH ₃	H	OH	-
109	B.13	CH ₃	3-C ₆ H ₅	CH ₃	H	NH ₂	-
110	B.1	CH ₃	3-F	CH ₃	H	OH	-
111	B.13	CH ₃	3-F	CH ₃	H	NH ₂	mp. >250°C
112	B.1	CH ₃	3-(E)-CH=CH-CH ₃	CH ₃	H	OH	mp. >250°C
113	B.2	H	3-Cl	CH ₃	3-Cl	OH	-
114	B.4	CH ₃	3-Cl	CH ₃	3-Cl	OH	-
115	B.1	CH ₃	3-Cl	H	3-CH ₃	OH	-
116	B.4	CH ₃	3-Cl	CH ₃	3-CH ₃	OH	-
117	**	CH ₃	3-CN	CH ₃	H	OH	-
160	B.1	CH ₃	3-CF ₃	CH ₃	H	OH	-

- 15 *: 通过化合物 54 官能基转化制备
 **: 通过化合物 104 官能基转化制备

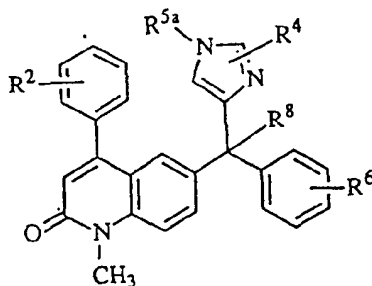
表 3



25

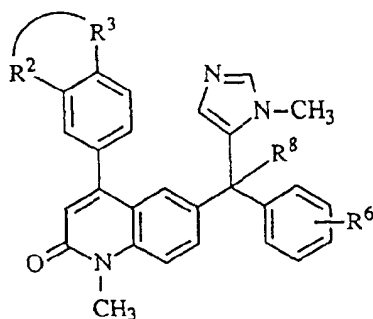
化合物 序号	实验 序号	R ¹	R ⁸	物理数据
39	B.4	CH ₂ CONHCH(COOCH ₃)(CH ₂ CH(CH ₃) ₂)	H	mp. 240°C (S)
40	B.4	CH ₂ -2- 喹啉基	H	mp. 240°C; .2 HCl
41	B.4	CH ₂ CONHCH(COOCH ₃)(CH ₂ CH(CH ₃) ₂)	OH	mp. > 260°C (S)

表 4



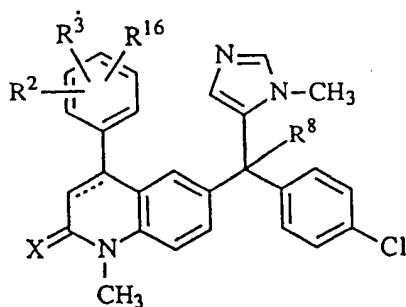
化合物序号	实验序号	R ²	R ⁴	R ^{5a}	R ⁶	R ⁸	物理数据
42	B.6	H	H	H	4-Cl	H	mp. 170°C; .C ₂ H ₂ O ₄ .1/2 H ₂ O
43	B.10	H	H	H	4-Cl	OH	mp. 180°C; .H ₂ O
44	B.5	H	H	CH ₃	4-Cl	H	mp. 152°C
45	B.6	3-Cl	H	H	4-Cl	H	mp. 175°C; .C ₂ H ₂ O ₄
46	B.5	3-Cl	H	CH ₂ CH ₃	4-Cl	H	mp. 132°C; .C ₂ H ₂ O ₄
47	B.5	3-Cl	H	CH ₃	4-Cl	H	mp. 115°C; .3/2 C ₂ H ₂ O ₄
48	B.9	3-Cl	H	CH ₃	4-Cl	OH	mp. 230°C
118	B.4	3-Cl	3-CH ₃	CH ₃	4-Cl	OH	mp. 222°C

表 5



化合物序号	实验序号	-R ² -R ³ -	R ⁶	R ⁸
119	B.1	-O-CH ₂ -O-	4-Cl	OH
120	B.13	-O-CH ₂ -O-	4-Cl	NH ₂
121	B.1	-O-CH ₂ -CH ₂ -O-	4-Cl	OH
122	B.13	-O-CH ₂ -CH ₂ -O-	4-Cl	NH ₂
123	B.1	-O-CH=CH-	4-Cl	OH

表 6

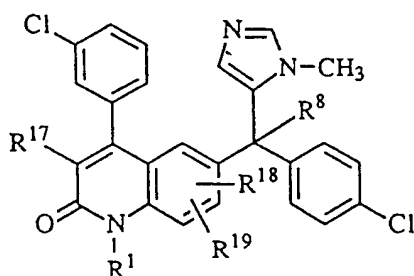


5

化合物 序号	实验 序号	X	-----	R2	R3	R16	R8	物理数据
124	B.1	O	双键	3-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₃	OH	mp. 230°C
125	B.13	O	双键	3-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₃	NH ₂	mp. 218°C
126	B.1	O	单键	3-Cl	H	H	OH	.C ₂ H ₂ O ₄ mp. 160°C
127	B.1	O	单键	3-Cl	H	H	OH	-
128	B.16	S	双键	3-Cl	H	H	H	-

10

表 7



15

化合物 序号	实验 序号	R1	R17	R18	R19	R8	物理数据
129	B.17	H	CN	H	H	H	-
130	B.4	CH ₃	CN	H	H	H	mp. 202°C
131	B.17	H	CN	H	H	OH	-
132	B.4	CH ₃	CN	H	H	OH	-
133	B.17	H	CN	H	H	-CH ₂ CN	-
134	B.4	CH ₃	CN	H	H	-CH ₂ CN	mp. 138°C
135	B.18	H	CH ₃	H	H	OH	-
136	B.4	CH ₃	CH ₃	H	H	OH	-
137	B.13	CH ₃	CH ₃	H	H	NH ₂	mp. >250°C
138	B.18	H	C ₆ H ₅	H	H	H	-

25

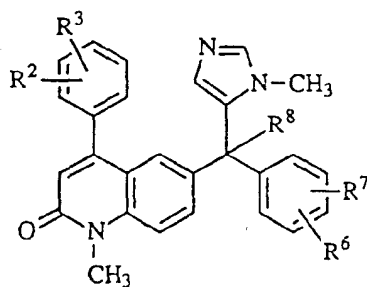
5

10

化合物 序号	实验 序号	R ¹	R ¹⁷	R ¹⁸	R ¹⁹	R ⁸	物理数据
139	B.4	CH ₃	C ₆ H ₅	H	H	H	.3/2(C ₂ H ₂ O ₄) mp. 180°C
140	B.18	H	C ₆ H ₅	H	H	OH	-
141	B.4	CH ₃	C ₆ H ₅	H	H	OH	-
142	B.13	CH ₃	C ₆ H ₅	H	H	NH ₂	-
143	B.13	CH ₃	Cl	H	H	NH ₂	-
144	B.17	H	-COOCH ₂ CH ₃	H	H	OH	-
145	B.4	CH ₃	-COOCH ₂ CH ₃	H	H	OH	-
146	B.1	CH ₃	H	8-CH ₃	H	OH	-
147	B.13	CH ₃	H	8-CH ₃	H	NH ₂	.H ₂ O
148	B.1	CH ₃	H	7-Cl	H	OH	-
149	B.1	CH ₃	H	7-CH ₃	H	OH	-
150	B.1	CH ₃	H	5-CH ₃	H	OH	-
151	B.1	CH ₃	H	8-OCH ₃	H	OH	-
161	B.1	CH ₃	H	7-CH ₃	8-CH ₃	OH	mp. 255°C

表 8

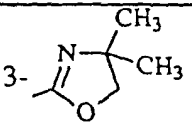
15



20

25

化合物 序号	实验 序号	R ²	R ³	R ⁶	R ⁷	R ⁸	物理数据
152	B.1	3-OCH ₂ CH ₃	H	4-OCH ₂ CH ₃	H	OH	.3/2(C ₂ H ₂ O ₄)
153	B.1	3-Cl	H	H	H	OH	-
154	B.1	3-Cl	H	4-CH ₃	H	OH	-
155	B.1	3-Cl	H	4-OCH ₃	H	OH	-
156	B.1	3-Cl	H	4-CF ₃	H	OH	-
157	B.1	3-Cl	H	2-Cl	4-Cl	OH	-
158	B.1	3-Cl	5-Cl	4-Cl	H	OH	-

化合物 序号	实验 序号	R ²	R ³	R ⁶	R ⁷	R ⁸	物理数据
159	B.1		H	4-Cl	H	OH	-
162	B.1	3-Cl	H	4-S-CH ₃	H	OH	mp. 169°C .C ₂ H ₂ O ₄ .H ₂ O;
163	B.1	3-Cl	H	4-N(CH ₃) ₂	H	OH	mp. 分解 > 172°C
164	B.1	3-Cl	H	-CH=CH-CH=CH-*		OH	.C ₂ H ₂ O ₄

*: R⁶和R⁷结合在苯部分3位和4位间形成二价基团

表 9

化合物 序号	碳		氢		氮	
	实验值	理论值	实验值	理论值	实验值	理论值
57	67.78	69.66	4.82	5.24	7.83	8.40
58	58.59	58.50	4.58	4.76	5.96	6.20
59	69.68	69.80	5.38	5.45	11.06	11.23
60	65.89	66.67	4.35	4.29	11.30	12.96
62	66.51	68.56	5.74	5.75	9.67	10.32
63	66.64	67.50	5.29	5.08	7.63	8.14
64	62.20	61.60	4.70	4.79	7.97	7.98
65	58.90	59.59	4.42	4.66	6.79	7.19
68	64.29	65.29	4.87	4.91	10.13	10.50
71	60.68	60.62	3.86	4.24	6.87	7.07
73	54.33	57.67	4.51	4.30	9.26	9.96
74	66.64	66.26	4.28	4.53	11.33	11.45
75	66.26	66.26	4.39	4.53	11.30	11.45
79	59.89	59.16	4.65	4.79	12.18	12.32
80	64.27	65.54	4.71	4.55	10.36	10.54
81	64.27	64.17	4.44	4.39	10.92	11.09
82	65.98	66.43	5.88	5.57	11.61	12.49
85	66.20	67.31	5.22	5.06	10.44	10.83
86	64.83	64.81	4.96	5.09	12.12	12.19
87	69.63	70.58	6.88	6.72	8.70	8.90

化合物 序号	碳		氢		氮	
	实验值	理论值	实验值	理论值	实验值	理论值
88	65.21	65.42	5.10	5.11	13.22	13.15
97	71.38	71.97	5.60	5.41	8.17	8.68
98	71.38	72.11	5.58	5.63	11.31	11.60
100	71.92	72.50	5.65	5.88	10.92	11.27
103	70.72	71.71	5.42	5.37	11.80	11.95
104	60.56	60.63	3.99	3.96	7.84	7.86
105	60.33	60.75	3.72	4.15	10.28	10.49
106	62.37	62.29	3.71	3.92	7.71	7.78
108	74.22	74.50	4.94	4.93	7.83	7.90
109	74.17	74.64	5.23	5.12	10.60	10.55
110	68.17	68.43	4.28	4.47	8.75	8.87
115	65.98	66.13	4.08	4.32	8.53	8.57
116	66.49	66.67	4.38	4.60	8.47	8.33
117	67.97	69.93	4.60	4.40	11.14	11.65
120	67.35	67.40	4.62	4.65	11.14	11.23
121	67.32	67.77	4.72	4.71	7.78	8.18
122	67.88	67.90	4.72	4.91	10.88	10.92
123	69.75	70.23	4.77	4.47	8.06	8.47
128	65.88	66.12	4.24	4.32	8.37	8.57
132	65.20	65.25	3.77	3.91	10.42	10.87
136	66.77	66.67	4.64	4.60	8.34	8.33
142	69.26	70.09	4.42	4.63	9.59	9.91
145	64.36	64.06	4.19	4.48	7.49	7.47
148	61.88	61.79	3.65	3.84	7.88	8.01
150	66.56	66.67	4.64	4.60	8.08	8.33
151	64.76	64.62	4.86	4.45	7.80	8.07
153	70.99	71.13	5.17	4.86	9.25	9.22
154	71.67	71.56	5.08	5.15	9.14	8.94
158	61.72	61.79	3.76	3.84	7.96	8.01
159	69.28	69.50	5.21	5.29	10.01	10.13
160	62.71	64.19	3.91	4.04	7.36	8.02

C. 药理学实施例

实施例 C.1: 体外测定法呢基蛋白转移酶的抑制作用

基本上如文献所述(Y. Reiss 等人; Methods: A Companion to Method in Enzymology Vol 1,241-245, 1990)制备人法呢基蛋白转移酶。用裸鼠中生长为实体肿瘤或生长为单层细胞培养物的 Kirsten 病毒转化的人骨肉瘤(KHOS)细胞(American Type Culture Collection, Rockville, MD, USA)作为人类酶的来源。简言之, 将细胞或肿瘤在含有 50mM Tris, 1mM EDTA, 1mM EGTA 和 0.2mM 苯甲磺酰氟的缓冲液(pH 7.5)中均浆化。将上述匀浆物以 28000 x g 离心 60 分钟并收集上清液。制备 30-50 % 硫酸铵组分并将产生的沉淀重新悬浮于含有 20mM Tris, 1mM 二硫苏糖醇和 20 μ M ZnCl₂ 的少量 (10-20 毫升) 的透析缓冲液中。将硫酸铵组分对相同缓冲液透析过夜, 更换两次缓冲液。将上述透析的物质加至 10 x 1 厘米 Q Fast Flow Sepharose (Pharmacia LKB Biotechnology Inc., Piscataway, NJ, USA)中, 柱子预先用补充 0.05M NaCl 的 100 毫升的透析缓冲液平衡。将层析柱用另 50 毫升加了 0.05M NaCl 的透析缓冲液洗涤, 随后用透析缓冲液制备的 0.05M 至 0.25M NaCl 作梯度洗涤。将酶活性部分用透析缓冲液制备的 0.25-1.0M NaCl 作线性梯度洗脱。收集含 4 至 5 毫升体积柱洗脱液的组分并分析法呢基蛋白转移酶活性。合并具有酶活性的组分并用 100 μ M ZnCl₂ 补充。将酶样品于-70 °C 冷冻贮存。

在由生产商限定的条件下, 使用法呢基转移酶 [³H] Scintillation Proximity Assay (Amersham International plc, England)测定法呢基蛋白转移酶的活性。为测定该酶的抑制剂, 将 0.2 μ Ci 的 [³H]-法呢基焦磷酸盐底物和生物素化 (biotinylated) 的 lamin B 多肽底物 (biotin-YRASNRSCAIM) 在含有 50mM HEPES, 30mM MgCl₂, 20mM KCl, 5mM 二硫苏糖醇, 0.01% Triton X-100 的反应缓冲液中同待测化合物混合。将待测化合物以 10 μ l 体积的二甲基亚砷 (DMSO) 输送, 使最终 100 μ l 体积中浓度为 1 和 10 μ g/ml。将上述反应混合物温热至 37 °C。加入 20 μ l 稀释的人法呢基蛋白转移酶开始酶反应。加入足够量的酶制剂以使在 37 °C 60 分钟反应孵育中产生 4000-15000cpm 的反应产

物。通过加入终止/闪烁近似珠粒试剂(scintillation proximity bead reagent)(Amersham)终止反应。将反应产物 $[^3\text{H}]$ -法呢基-(半胱氨酸)-生物素 lamin B 肽捕捉于连接闪烁近似珠粒的抗生蛋白链霉素上。通过 Wallac Model 1480 Microbeta Liquid Scintillation Counter 以 cpm 计数, 对在待测化合物存在或不存在时合成的 $[^3\text{H}]$ -法呢基-(半胱氨酸)-生物素 lamin B 肽的量进行定量。将产物的 cpm 定为法泥基蛋白转移酶活性。对在待测化合物存在下观察到的蛋白法呢基转移酶活性标准化于在 10 % DMSO 存在下并以抑制百分比表示的法呢基转移酶活性。在独立研究中, 评价部分显示 50 % 或以上抑制法呢基转移酶活性的化合物作为浓度依赖抑制的酶活性。在 VAX 计算机上, 用由 the Science Information Division of R. W. Johnson Pharmaceutical Research Institute (Spring House, PA, USA)编写的 LGIC₅₀ 计算机程序以 IC₅₀ (产生 50 % 酶活性抑制的待测化合物浓度)计算在这些研究中待测化合物的作用。

15 表 10

化合物序号	IC ₅₀ (nM)	化合物序号	IC ₅₀ (nM)
1	6.0	58	2.8
2	8.0	59	0.14
3	1.7	60	0.62
4	24	61	1.1
5	25	63	1.0
7	1.6	64	11.6
12	4.2	66	4.0
15	18.4	67	5.9
24	2.7	69	3.4
25	2.2	71	26
29	57	74	100
34	1.6	75	0.86
35	0.39	95	57
36	2.8	96	0.11
37	10.1	97	2.9
39	0.59	98	6.4
42	910	99	1.7
45	1000	100	0.52
52	5.7	146	68

实施例 C.2: “Ras 转化细胞表型逆转测定”

向小鼠 NIH 3T3 细胞中插入激活的致癌基因如突变 ras 基因使该细胞转化为转化表型。该细胞变为致肿瘤性的, 在半固体培养基中显示固定的非依赖性生长并失去接触抑制。失去接触抑制产生不再形成均匀的单层的细胞培养物。而细胞堆集成多细胞结并且在塑料组织培养皿上生长为很高的饱和密度。逆转 ras 转化表型的试剂如蛋白法呢基转移酶抑制剂使培养中的细胞恢复为均匀的单层生长型。这种逆转作用可容易地通过计数组织培养皿中的细胞数目来监测。转化的细胞同逆转为未转化表型的细胞相比具有较多的细胞数目。逆转转化表型的化合物能够在具有 ras 基因突变的肿瘤中产生抗肿瘤作用。

方法:

在被 T24 激活的人 H-ras 基因转化的 NIH 3T3 细胞的组织培养物中筛选化合物。在一组六孔组织培养板上以每孔(9.6cm²表面积)200000 细胞的起始浓度接种细胞。将待测化合物立即加至含有 3.0 微升 DMSO 的 3.0 毫升细胞生长培养基中。DMSO 在细胞生长培养基中的终浓度为 0.1 %。所述待测化合物的浓度为 5, 10, 50, 100 和 500nM 并用 DMSO 作处理载体对照。(若在 5nM 观察到高活性, 则将受试物在更低浓度下测试)。使上述细胞增生 72 小时。然后将细胞在 1.0 毫升胰蛋白酶-EDTA 细胞离解培养物中分离并在 Coulter 粒子计数器上计数。

测定:

每孔细胞表达的细胞数目用 Coulter 粒子计数器测定。
所有细胞计数减去 200000 矫正作为最初细胞输入密度。
对照细胞计数=[用 DMSO 载体培养的细胞计数-200000]。
待测化合物细胞计数=[用待测化合物培养的细胞计数-200000]。
待测化合物 % 抑制作用=[1-待测化合物细胞计数/对照细胞计数]

× 100%

若数据充分, 计算 IC_{50} (即抑制 50 % 酶活性所需的待测化合物的浓度), 总结于表 11 中。

表 11

	化合物序号	IC_{50} (nM)	化合物序号	IC_{50} (nM)
5	5	32	88	136
	12	66	89	24
	14	3.8	91	47
	22	63	92	218
	23	395	93	45
	24	16	94	62
10	25	86	96	0.78
	29	345	98	15
	34	3.0	100	11
	35	3.4	101	366
	39	104	102	24
	40	340	104	4.5
	56	23	105	3.8
15	58	96	107	12
	59	0.4	109	409
	60	70	111	16
	61	310	112	18
	63	53	119	46
	66	19	120	7
	67	51	122	133
20	68	35	123	41
	69	14	125	128
	71	288	126	208
	72	4.6	128	177
	73	6.1	130	3.2
	74	100	130	547
	75	1.7	137	655
25	76	18	143	82
	78	4.6	146	65
	79	657	148	25
	80	500	152	67
	81	83	153	3.5
	83	174	154	4.5

化合物序号	IC ₅₀ (nM)	化合物序号	IC ₅₀ (nM)
84	231	155	69
86	91	156	25
87	251	160	40

5

实施例 C.3: “法呢基蛋白转移酶抑制剂的继发性肿瘤模型”

法呢基蛋白转移酶可以催化焦磷酸法呢酯的法呢基部分与致癌基因产物 p21^{ras} 的共价连接。这使 p21^{ras} 连接于浆膜上。一旦连接于浆膜上, p21^{ras} 的突变种或致癌基因形式会为恶性肿瘤细胞的转化和不受控制的生长提供信号。因此, 蛋白法呢基转移酶抑制剂可以阻止 p21^{ras} 的膜连接并抑制 ras-转化的肿瘤生长。

给裸鼠腹股沟皮下注射 1×10^6 的 T24 活化的人 H-ras 基因转化的 NIH 3T3 成纤维细胞(T24 细胞)。三天后出现肿瘤, 通过经口途径用待测化合物治疗。将待测化合物溶于 20% β -环糊精的 0.1N HCl 溶液中并以每 10g 鼠体重 0.1ml 的化合物溶液口服给药。所用的常规剂量为 6.25、12.5 和 25mg/kg。在 15 天治疗中监测体重和肿瘤的大小。治疗结束后, 将动物处死并称肿瘤的重量。

“平均载体治疗的肿瘤重量”定义为 10-15 只用待测化合物治疗的小鼠的平均肿瘤的重量。

“平均肿瘤重量”定义为 10-15 只未用待测化合物治疗的小鼠的平均肿瘤的重量。

最终肿瘤重量的降低%=[1-平均肿瘤重量/平均载体治疗的肿瘤重量]×100%

表 12

化合物 序号	每日二次,口服,25mg/kg 剂量下最终肿瘤重量的降低%
14	66 %
34	56 %
35	39 %
56	42 %
59	56 %
75	86 %

10 D.组合物实施例

下列配方列举了根据本发明以适合全身或局部给予温血动物的剂量单位形式的药用组合物。

所有这些实施例中的“活性成分”(A.I.)是指式(I)的化合物,其药学上可接受的酸或碱加成盐或立体化学异构体。

15

实施例 D.1: 口服液

将9克4-羟基苯甲酸甲酯和1克4-羟基苯甲酸丙酯溶于4升沸腾纯水中。首先将10克2,3-二羟基丁二酸溶于3升此溶液中随后为20克的A.I.。将后述溶液与前述溶液的剩余部分合并并向其中加入12升1,2,3-丙三醇和3升70%的山梨糖醇溶液。将40克糖精钠溶于0.5升水中并加入2毫升覆盆子和2毫升鹅莓香精。将前一溶液与前者合并,加水适量至20升体积,得到含有5毫克A.I./茶匙(5毫升)的口服液。将所得溶液装至适当容器中。

25 实施例 D.2: 胶囊

将20克A.I., 6克十二烷基硫酸钠, 56克淀粉, 56克乳糖, 0.8克胶体二氧化硅和1.2克硬脂酸镁剧烈搅拌在一起。将所得混合物装入1000个适当的硬明胶胶囊中,每粒胶囊含20毫克A.I.

实施例 D.3：薄膜包衣片

片芯的制备

5 将 100 克 A.I., 570 克乳糖和 200 克淀粉的混合物混匀并随后用 5 克十二烷基硫酸钠和 10 克聚乙烯吡咯烷酮的约 200 毫升水溶液湿润。将湿粉混合物过筛, 干燥并再过筛。然后加入 100 克微晶纤维素和 15 克氢化植物油。将整体混匀并压制成片, 得到 10000 片, 每片含活性成分 10 毫克。

10 包衣

向 10 克甲基纤维素的 75 毫升变性乙醇溶液中加入 5 克乙基纤维素的 150 毫升二氯甲烷溶液。然后加入 75 毫升二氯甲烷和 2.5 毫升 1,2,3-丙三醇。将 10 克聚乙二醇融化并溶于 75 毫升二氯甲烷中。将后一溶液加至前一溶液中并随后加入 2.5 克十八烷酸镁, 5 克聚乙烯吡咯酮和 30 毫升浓缩颜色混悬液并整体均化。在包衣装置中用如此所得混合物对片芯进行包衣。

实施例 D.4：注射液

20 将 1.8 克 4-羟基苯甲酸甲酯和 0.2 克 4-羟基苯甲酸丙酯溶于约 0.5 升沸腾注射用水中。冷至约 50 °C 后, 在搅拌下加入 4 克乳酸, 0.05 克丙二醇和 4 克 A.I.。将上述溶液冷至室温并用注射用水适量补充至 1 升体积, 得到 4 毫克/毫升 A.I. 的溶液。将溶液过滤除菌并装至无菌容器。

25 实施例 D.5：栓剂

将 3 克 A.I. 溶于 3 克 2,3-二羟基丁二酸的 25 毫升的聚乙二醇 400 的溶液中。将 12 克表面活性剂和 300 克甘油三酯一起融化。将前一混合物同前一溶液混匀。将如此所得混合物在 37-38 °C 下倒至模中形成

100 粒各含 30 毫克/毫升 A.I.的栓剂。