



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102643268 A

(43) 申请公布日 2012. 08. 22

(21) 申请号 201210111920. 1

C07D 401/14 (2006. 01)

(22) 申请日 2012. 04. 17

C07D 403/12 (2006. 01)

(66) 本国优先权数据

A61K 31/502 (2006. 01)

201110453555. 8 2011. 12. 30 CN

A61K 31/496 (2006. 01)

A61K 31/5377 (2006. 01)

(71) 申请人 沈阳药科大学

A61P 35/00 (2006. 01)

地址 110016 辽宁省沈阳市沈河区文化路
103 号

申请人 沈阳药科大学(本溪)医药科技有限
公司

(72) 发明人 宫平 赵燕芳 刘亚婧 翟鑫

(74) 专利代理机构 沈阳杰克知识产权代理有限
公司 21207

代理人 李宇彤

(51) Int. Cl.

C07D 401/12 (2006. 01)

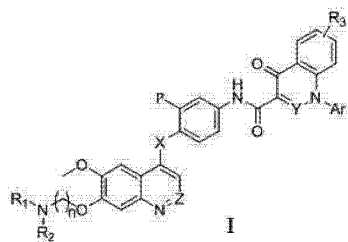
权利要求书 7 页 说明书 33 页

(54) 发明名称

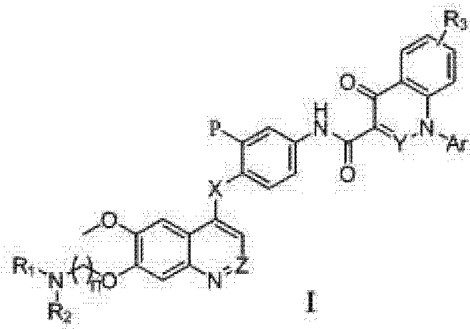
喹啉类及噌啉类化合物及其应用

(57) 摘要

本发明涉及通式 I 所示的喹啉类以及噌啉类衍生物及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药,其中取代基 Ar、R₁、R₂、R₃、X、Y、P、Z、n 具有在说明书中给出的含义。本发明还涉及通式 I 的化合物具有强的抑制 c-Met 激酶的作用,并且还涉及该类化合物及其药学上可接受的盐、水合物在制备治疗由于 c-Met 激酶异常高表达所引起疾病的药物中的用途,特别是在制备治疗和 / 或预防癌症的药物中的用途。



1. 通式 I 的化合物及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或前药，



其中：

P 为 F、H；

X 为 O、S、NH、NCH₃；

Z 为 N、CH；

Y 为 N、CH；

n 为 1-6 之间的整数；

R₁ 和 R₂ 相同或不同，分别独立地选自氢、(C₁-C₁₀) 烷基、(C₃-C₇) 环烷基、(C₂-C₁₀) 烯基和 (C₂-C₁₀) 炔基，它们可以被 1-3 个相同或不同的 R₄ 任选取代；

或 R₁ 和 R₂ 与和它们所连接的氮原子一起形成 5-10 元杂环基或 5-10 元杂芳基，所述杂环基和杂芳基除了与 R₁ 和 R₂ 连接的氮原子外，任选含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子，除了 R₁ 和 R₂ 所连接的氮原子外，所述杂环基任选包括 1 或 2 个碳碳双键或叁键，所述杂环基和杂芳基任选被 1-3 个相同或不同的 R₄ 取代；

R₄ 为 (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷氧基、卤代、羟基、氰基、羧基、酯基；

R₃ 为氢或为 1-3 个选自羟基、卤素、硝基、氨基、氰基、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烯基、(C₁-C₆) 炔基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 烷基硫基、任选被羟基、氨基或卤代的 (C₁-C₆) 烷基或 (C₁-C₆) 烷氧基或 (C₁-C₆) 烷基硫基、被单或二 (C₁-C₆ 烷基) 取代的氨基、(C₁-C₆) 烷基酰氨基、游离的、成盐的、酯化的和酰胺化的羧基、(C₁-C₆) 烷基亚磺酰基、磺酰基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷基酰基、氨基甲酰基、被单或二 (C₁-C₆ 烷基) 取代的氨基甲酰基、(C₁-C₃) 亚烷基二氧基的取代基；

Ar 为 C₆-C₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基，其中，所述杂芳基含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子，并且 Ar 任选 1-3 个相同或不同的 R₅ 取代；

R₅ 为羟基、卤素、硝基、氨基、氰基、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烯基、(C₁-C₆) 炔基、(C₁-C₆) 烷氧基、任选被羟基、氨基或卤代的 (C₁-C₆) 烷基或 (C₁-C₆) 烷氧基、被单或二 (C₁-C₆ 烷基) 取代的氨基、(C₁-C₆) 烷基酰氨基、游离的、成盐的、酯化的和酰胺化的羧基、(C₁-C₆) 烷基亚磺酰基、磺酰基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷基酰基、氨基甲酰基、被单或二 (C₁-C₆ 烷基) 取代的氨基甲酰基、(C₁-C₃) 亚烷基二氧基。

2. 权利要求 1 的通式 I 的化合物及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或前药，其中，

P 为 F；

X 为 O、NH；

n 为 1-4 之间的整数；

R_1 和 R_2 相同或不同，分别独立地选自氢、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、 (C_2-C_6) 烯基和 (C_2-C_6) 炔基，它们可以被 1-3 个相同或不同的 R_4 任取代；

或 R_1 和 R_2 与和它们所连接的氮原子一起形成 5-10 元杂环基，所述杂环基除了与 R_1 和 R_2 连接的氮原子外，任选含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子，除了 R_1 和 R_2 所连接的氮原子外，所述杂环基任选包括 1 或 2 个碳碳双键或叁键，所述杂环基任选被 1-3 个相同或不同的 R_4 取代；

R_4 为 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、卤代、羟基、氰基、羧基、酯基；

Ar 为苯基、萘基、5-10 元杂芳基，其中，所述杂芳基含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子，并且 Ar 任选 1-3 个相同或不同的 R_5 取代。

3. 权利要求 2 的通式 I 的化合物及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或前药，其中，

X 为 0；

R_1 和 R_2 相同或不同，分别独立地选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基，它们可以被 1-3 个相同或不同的 R_4 任取代；

或 R_1 和 R_2 与和它们所连接的氮原子一起形成 5-6 元杂环基，所述杂环基除了与 R_1 和 R_2 连接的氮原子外，任选含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子，除了 R_1 和 R_2 所连接的氮原子外，所述杂环基任选包括 1 或 2 个碳碳双键或叁键，所述杂环基任选被 1-3 个相同或不同的 R_4 取代。

4. 权利要求 3 的通式 I 的化合物及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或前药，其中，

R_1 和 R_2 与和它们所连接的氮原子一起形成 5-6 元饱和杂环基，所述饱和杂环基除了与 R_1 和 R_2 连接的氮原子外，任选含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子，所述饱和杂环基任选被 1~3 个相同或不同的 R_4 取代；

R_4 为 (C_1-C_4) 烷基；

R_3 为氢或 1-3 个任选自卤素、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、三氟甲基和三氟甲氧基的取代基；

Ar 为苯基、萘基、喹啉基、吡啶基、呋喃基、噻吩基和吡咯基，并且 Ar 任选 1-3 个相同或不同的 R_5 取代；

R_5 为卤素、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、任选被卤代的 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基、被单或二 (C_1-C_6) 烷基取代的氨基、 (C_1-C_4) 烷氧基 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基酰基、氨基甲酰基、被单或二 (C_1-C_6) 烷基取代的氨基甲酰基、 (C_1-C_3) 亚烷基二氧基。

5. 权利要求 4 的通式 I 的化合物及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或前药，其中，

R_1 和 R_2 与和它们所连接的氮原子一起形成 1- 哌啶基、4- 吗啉基、4- 甲基 -1- 哌嗪基、1- 哌嗪基、4- 甲基 -1- 哌啶基、1- 吡咯烷基、4- 硫代吗啉基；

Ar 为苯基，并且 Ar 任选 1-3 个相同或不同的 R_5 取代。

6. 权利要求 5 的通式 I 的化合物及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或前药，其中，

Z 为 N。

7. 权利要求 5 的通式 I 的化合物及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或前药, 其中,

Z 为 CH。

8. 权利要求 7 的通式 I 的化合物及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或前药, 其中,

Y 为 CH。

9. 权利要求 7 的通式 I 的化合物及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或前药, 其中,

Y 为 N。

10. 权利要求 9 的通式 I 的化合物及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或前药, 其中,

P 为 F;

X 为 O;

Z 为 CH;

Y 为 N;

R₁ 和 R₂ 与和它们所连接的氮原子一起形成 1- 哌啶基、4- 吗啉基、4- 甲基 -1- 哌嗪基、4- 甲基 -1- 哌啶基、1- 吡咯烷基;

n 为 3;

R₃ 为氢;

Ar 为苯基, 并且 Ar 任选 1-3 个相同或不同的 R₅ 取代;

R₅ 为卤素、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷氧基、三氟甲基和三氟甲氧基。

11. 权利要求 10 的通式 I 的化合物及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或前药, 其中,

R₅ 为氟、氯、三氟甲基。

12. 下列通式 I 的化合物及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或前药:

N-[3- 氟 -4-[6- 甲氧基 -7-[3-(1- 吡咯烷基) 丙氧基] 喹啉 -4- 氧基] 苯基]-1-(2- 三氟甲基苯基)-4- 氧代 -1, 4- 二氢噌啉 -3- 甲酰胺;

N-[3- 氟 -4-[6- 甲氧基 -7-[3-(1- 哌啶基) 丙氧基] 喹啉 -4- 氧基] 苯基]-1-(2- 氯苯基)-4- 氧代 -1, 4- 二氢噌啉 -3- 甲酰胺;

N-[3- 氟 -4-[6- 甲氧基 -7-[3-(1- 哌啶基) 丙氧基] 喹啉 -4- 氧基] 苯基]-1-(4- 溴苯基)-4- 氧代 -1, 4- 二氢噌啉 -3- 甲酰胺;

N-[3- 氟 -4-[6- 甲氧基 -7-[3-(4- 吗啉基) 丙氧基] 喹啉 -4- 氧基] 苯基]-1-(2- 三氟甲基苯基)-4- 氧代 -1, 4- 二氢噌啉 -3- 甲酰胺;

N-[3- 氟 -4-[6- 甲氧基 -7-[3-(1- 哌啶基) 丙氧基] 喹啉 -4- 氧基] 苯基]-1-(2- 三氟甲基苯基)-4- 氧代 -1, 4- 二氢喹啉 -3- 甲酰胺;

N-[3- 氟 -4-[6- 甲氧基 -7-[3-(1- 哌啶基) 丙氧基] 喹啉 -4- 氧基] 苯基]-1-(3- 三氟甲基苯基)-4- 氧代 -1, 4- 二氢噌啉 -3- 甲酰胺;

N-[3- 氟 -4-[6- 甲氧基 -7-[3-(1- 哌啶基) 丙氧基] 喹啉 -4- 氧基] 苯基]-1-(2- 氟

苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-三氟甲基苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(3-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(4-氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(3,4-二氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-吡咯烷基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(3,4-二氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-吡咯烷基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-吡咯烷基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-溴-4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-溴-4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氯-5-三氟甲基苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氯-5-三氟甲基苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-吡咯烷基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氯-5-三氟甲基苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氯-5-三氟甲基苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2,4-二甲基苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-吡咯烷基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2,4-二甲基苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2,4-二甲基苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2,4-二氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺;

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2,4-二氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺;

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2,6-二氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺;

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2,6-二氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺;

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-吡咯烷基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2,6-二氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺;

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2,6-二氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺;

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-吗啉基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺;

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-吗啉基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-溴苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺;

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-溴苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺;

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-吗啉基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺;

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-吗啉基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-三氟甲氧基苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺;

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-三氟甲氧基苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺;

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-吗啉基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(4-溴苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺;

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(4-溴苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺;

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-吡咯烷基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺;

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺;

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2,4-二氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺;

7-氟-*N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-三氟甲基苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺;

7-氟-*N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-吗啉基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺。

13. 下列通式 I 的化合物及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或前药:

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺;

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺;

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-吗啉基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-三氟甲基苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺;

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺;

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺;

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-吡咯烷基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺;

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺;

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺;

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺;

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-吡咯烷基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺;

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺;

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-三氟甲基苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺;

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(3,4-二氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺;

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(3,4-二氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺。

14. 下列通式 I 的化合物及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或前药:

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺;

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(3-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺;

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-吡咯烷基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺;

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(3-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺;

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(4-溴苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺;

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-吗啉基)丙氧基]噻啉-4-氧基]苯基]-1-(4-氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢噻啉-3-甲酰胺;

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌啶基)丙氧基]噻啉-4-氧基]苯基]-1-(4-氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢噻啉-3-甲酰胺;

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-吗啉基)丙氧基]噻啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氟-4-溴苯基)-4-氧代-1,4-二氢噻啉-3-甲酰胺;

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙氧基]噻啉-4-氧基]苯基]-1-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢噻啉-3-甲酰胺;

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-吡咯烷基)丙氧基]噻啉-4-氧基]苯基]-1-(2,4-二氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢噻啉-3-甲酰胺。

15. 一种药用组合物,包含权利要求 1-14 中任何一项的化合物及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或前药作为活性成分以及药学上可接受的赋形剂。

16. 权利要求 1-14 中任何一项的化合物及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或前药在制备治疗和 / 或预防增生性疾病药物中的应用。

17. 权利要求 1-14 中任何一项的化合物及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或前药在制备治疗和 / 或预防癌症的药物中的应用。

18. 根据权利要求 11 所述的应用,其特征在于,所述的癌症为肺癌、肝癌、胃癌、结肠癌、乳腺癌。

喹啉类及嘧啶类化合物及其应用

技术领域

[0001] 本发明涉及新的喹啉类及嘧啶类化合物及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或其前药,它们的制备方法以及含有所述化合物的药物组合物。本发明还涉及喹啉类及嘧啶类化合物较强的抑制 c-Met 激酶的作用,并且还涉及该类化合物及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或其前药在制备治疗由于 c-Met 激酶异常高表达所引起疾病的药物中的用途,特别是在制备治疗和 / 或预防癌症的药物中的用途。

背景技术

[0002] 恶性肿瘤是一种严重危害人类生命健康的疾病,随着环境污染等外界因素的变化,全世界癌症发病人数正在逐年上升,据世界卫生组织统计,目前全世界每年约诊断出 1000 万肿瘤患者,700 万人死于由肿瘤引起的相关疾病,因此恶性肿瘤已成为仅次于心血管疾病的人类第二大杀手。

[0003] 蛋白激酶 (Protein Kinases PKs) 为通过 ATP 的末端 (γ) 磷酸酯转移催化蛋白质的酪氨酸、丝氨酸和苏氨酸残基上的羟基磷酸化的酶。通过信号转导途径,这些酶调节细胞生长、分化和增殖,即实质上细胞周期的所有方面不管怎样都依赖于 PKs 的活性。另外,PKs 活性异常与疾病的宿主相关,范围从相对非生命威胁的疾病 (例如:牛皮癣) 乃至极度致命性疾病 (例如成胶质细胞瘤)。蛋白激酶包括两类:蛋白酪氨酸激酶 (Protein tyrosine kinase PTK) 和丝氨酸 - 苏氨酸激酶 (Serine - threonine kinase STK)。

[0004] PTK 活性的主要方面之一是它们参与为细胞 - 表面蛋白的生长因子受体。当通过和生长因子配体结合时,生长因子受体转变为活化形式,后者与细胞膜内表面的蛋白相互作用。这导致受体和其他蛋白的酪氨酸残基磷酸化并且导致与多种细胞质信号分子的复合物在细胞内形成,从而影响多种细胞反应例如细胞分裂 (增殖)、细胞分化、细胞生长,代谢作用等。

[0005] 具有 PTK 活性的生长因子受体称为受体酪氨酸激酶 (Receptor tyrosine kinase RTK),其包括一个大家族的具有多样性生物活性的跨膜受体。Met 为酪氨酸激酶生长因子受体家族的成员之一,并且经常被称为 c-Met 或者人肝细胞生长因子受体酪氨酸激酶 (Human hepatocyte growth factor receptor tyrosine kinase hHGFR)。c-Met 作为一种癌基因,当其过度表达或者突变被下调时,c-Met 受体酪氨酸激酶就会导致肿瘤生长和侵袭。所以,c-Met 的表达被认为在初期肿瘤生长和转移中起作用。c-Met 在配体 HGF (也称为 Scatter 因子) 的刺激下,会启动多种生理过程,包括细胞增殖、弥散、成形分化、血管生成、伤口愈合、组织再生和胚胎发育。肝细胞生长因子刺激后,受体 c-Met 通过网格蛋白包衣的小泡迅速内在化,并且通过早期的内涵体腔运输,逐渐聚集在细胞核周围。

[0006] c-Met 和 / 或 HGF 的下调或者调节异常、c-Met 的过度表达与突变都和不受控制的细胞增殖和生存有关。这样的因素在早期肿瘤发生、肿瘤细胞的侵袭生长和转移中起到关键性的作用,这也使 c-Met 成为抗癌药物开发的重要靶标之一。

[0007] c-Met 和 HGF 的过度表达与预后诊断不良有关。也有证据支持了 HGF 作为癌症

发生、癌症侵袭和转移的调节剂的作用（综述参见：Herynk, M. H. 和 Radinsky, R. (2000) *In Vivo* 14:587-596）。最新的数据也证实了肿瘤细胞增殖、生存和侵袭的抑制作用与抑制 c-Met 结合于 HGF 和 c-Met 受体的二聚化有关 (Michieli 等 (2004) *Cancer Cell* 6: 61-73)。专利 (US 2005/0037431、US 2004/0166544) 中介绍到抑制 c-Met 在肿瘤异种移植小鼠模型上导致减慢肿瘤生长, c-Met 的特异性抗体已被表达以阻断 HGF 与 c-Met 的结合。c-Met 也在非小细胞肺癌和小细胞肺癌细胞, 肺癌、乳腺癌、结肠癌和前列腺癌中过度表达。由于 c-Met 似乎在多种肿瘤的形成中起重要作用, 多种抑制策略已被用于该受体酪氨酸激酶。

[0008] 通过调节 HGF β 链结合于 c-Met 可以影响 HGF/c-Met 信号途径的调节。在具体的实施方案中, 酶原样形式的 HGF β 突变体显示使 c-Met 结合比野生型丝氨酸蛋白酶样形式的亲和性低 14 倍, 这表明最佳相互作用由在单链形式的裂解下的构象变化引起。相应于丝氨酸蛋白酶的活性位点和激活域的 HGF β 区域的广泛突变显示出 38 个纯化的两链 HGF 突变体中有 17 个导致损伤的细胞迁移或者 c-Met 磷酸化但没有丧失 c-Met 结合。然而, 减少的生物活性与试验中减少的 c-Met 结合于其自身相应的 HGF β 突变体密切相关, 消除了显性的 α -链结合作用。

[0009] 文献报道的 Foretinib (Fig. 1) 属于喹啉类化合物, 是一种口服的 c-Met 和 VEGFR/KDR 激酶抑制剂, 其对 c-Met 激酶和 KDR 激酶的 IC_{50} 值分别为 0.4 和 0.8nM, 目前已进入 II 期临床研究阶段。临床研究表明, Foretinib 对多种人肿瘤细胞株 (人肺癌细胞、人胃癌细胞等) 表现出显著的抑制增殖作用, 其 IC_{50} 值达 0.004 $\mu\text{g/mL}$ 。

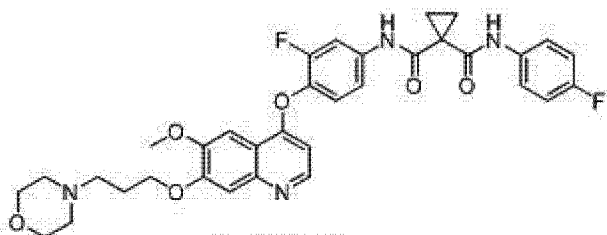
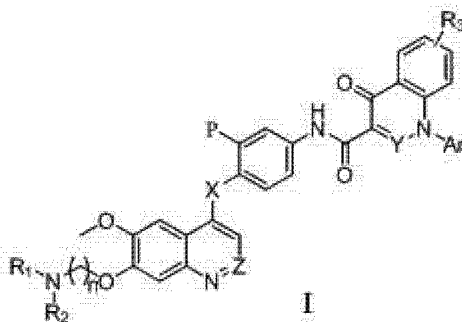


Fig.1 Foretinib

[0010] 本发明人在参考文献的基础上, 设计并合成了一系列新的喹啉类及噌啉类衍生物。经过体外活性筛选, 表明该类化合物具有抗肿瘤活性。

发明内容

[0011] 本发明涉及通式 I 所示的喹啉类及噌啉类化合物及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或前药,



其中,

P 为 F、H;

X 为 O、S、NH、NCH₃;

Z 为 N、CH;

Y 为 N、CH;

n 为 1-6 之间的整数;

R₁ 和 R₂ 相同或不同,分别独立地选自氢、(C₁-C₁₀) 烷基、(C₃-C₇) 环烷基、(C₂-C₁₀) 烯基和 (C₂-C₁₀) 炔基,它们可以被 1-3 个相同或不同的 R₄ 任选取代;

或 R₁ 和 R₂ 与和它们所连接的氮原子一起形成 5-10 元杂环基或 5-10 元杂芳基,所述杂环基和杂芳基除了与 R₁ 和 R₂ 连接的氮原子外,任选含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子,除了 R₁ 和 R₂ 所连接的氮原子外,所述杂环基任选包括 1 或 2 个碳碳双键或叁键,所述杂环基和杂芳基任选被 1-3 个相同或不同的 R₄ 取代;

R₄ 为 (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷氧基、卤代、羟基、氰基、羧基、酯基;

R₃ 为氢或为 1-3 个选自羟基、卤素、硝基、氨基、氰基、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烯基、(C₁-C₆) 炔基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 烷基硫基、任选被羟基、氨基或卤代的 (C₁-C₆) 烷基或 (C₁-C₆) 烷氧基或 (C₁-C₆) 烷基硫基、被单或二 (C₁-C₆ 烷基) 取代的氨基、(C₁-C₆) 烷基酰氨基、游离的、成盐的、酯化的和酰胺化的羧基、(C₁-C₆) 烷基亚磺酰基、磺酰基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷基酰基、氨基甲酰基、被单或二 (C₁-C₆ 烷基) 取代的氨基甲酰基、(C₁-C₃) 亚烷基二氧基的取代基;

Ar 为 C₆-C₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基,其中,所述杂芳基含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子,并且 Ar 任选 1-3 个相同或不同的 R₅ 取代;

R₅ 为羟基、卤素、硝基、氨基、氰基、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烯基、(C₁-C₆) 炔基、(C₁-C₆) 烷氧基、任选被羟基、氨基或卤代的 (C₁-C₆) 烷基或 (C₁-C₆) 烷氧基、被单或二 (C₁-C₆ 烷基) 取代的氨基、(C₁-C₆) 烷基酰氨基、游离的、成盐的、酯化的和酰胺化的羧基、(C₁-C₆) 烷基亚磺酰基、磺酰基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷基酰基、氨基甲酰基、被单或二 (C₁-C₆) 烷基取代的氨基甲酰基、(C₁-C₃) 亚烷基二氧基。

[0012] 本发明优选涉及通式 I 所示的喹啉类及噌啉类化合物及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或前药,

其中,

P 为 F;

X 为 O、NH;

Z 为 N、CH;

Y 为 N、CH;

n 为 1-4 之间的整数;

R₁ 和 R₂ 相同或不同,分别独立地选自氢、(C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₆) 环烷基、(C₂-C₆) 烯基和 (C₂-C₆) 炔基,它们可以被 1-3 个相同或不同的 R₄ 任选取代;

或 R₁ 和 R₂ 与和它们所连接的氮原子一起形成 5-10 元杂环基,所述杂环基除了与 R₁ 和 R₂ 连接的氮原子外,任选含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子,除了 R₁ 和 R₂ 所连接的氮原子外,所述杂环基任选包括 1 或 2 个碳碳双键或叁键,任选被 1-3 个相同或不同的 R₄ 取代;

R_4 为 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、卤代、羟基、氰基、羧基、酯基；

R_3 为氢或为 1-3 个选自羟基、卤素、硝基、氨基、氰基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烯基、 (C_1-C_6) 炔基、 C_1-C_6 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷基硫基、任选被羟基、氨基或卤代的 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基或 C_1-C_6 烷基硫基、被单或二 (C_1-C_6 烷基) 取代的氨基、 C_1-C_6 烷基酰氨基、游离的、成盐的、酯化的和酰胺化的羧基、 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基、磺酰基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基酰基、氨基甲酰基、被单或二 (C_1-C_6) 烷基取代的氨基甲酰基、 (C_1-C_3) 亚烷基二氧基的取代基；

Ar 为苯基、萘基、5-10 元杂芳基，其中，所述杂芳基含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子，并且 Ar 任选 1-3 个相同或不同的 R_5 取代。

[0013] R_5 为羟基、卤素、硝基、氨基、氰基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烯基、 (C_1-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 烷氧基、任选被羟基、氨基或卤代的 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷氧基、被单或二 (C_1-C_6 烷基) 取代的氨基、 (C_1-C_6) 烷基酰氨基、游离的、成盐的、酯化的和酰胺化的羧基、 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基、磺酰基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基酰基、氨基甲酰基、被单或二 (C_1-C_6 烷基) 取代的氨基甲酰基、 (C_1-C_3) 亚烷基二氧基。

[0014] 本发明还优选涉及通式 I 所示的喹啉类及噌啉类化合物及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或前药，

其中，

P 为 F；

X 为 O；

Z 为 N、CH；

Y 为 N、CH；

n 为 1-4 之间的整数；

R_1 和 R_2 相同或不同，分别独立地选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基，它们可以被 1-3 个相同或不同的 R_4 任选取代；

或 R_1 和 R_2 与和它们所连接的氮原子一起形成 5-6 元杂环基，所述杂环基除了与 R_1 和 R_2 连接的氮原子外，任选含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子，除了 R_1 和 R_2 所连接的氮原子外，所述杂环基任选包括 1 或 2 个碳碳双键或叁键，任选被 1-3 个相同或不同的 R_4 取代；

R_4 为 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、卤代、羟基、氰基、羧基、酯基；

R_3 为氢或为 1-3 个选自羟基、卤素、硝基、氨基、氰基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烯基、 (C_1-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷基硫基、任选被羟基、氨基或卤代的 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷氧基或 C_1-C_6 烷基硫基、被单或二 (C_1-C_6 烷基) 取代的氨基、 (C_1-C_6) 烷基酰氨基、游离的、成盐的、酯化的和酰胺化的羧基、 (C_1-C_6) 烷基亚磺酰基、磺酰基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基酰基、氨基甲酰基、被单或二 (C_1-C_6) 烷基取代的氨基甲酰基、 (C_1-C_3) 亚烷基二氧基的取代基；

Ar 为苯基、萘基、5-10 元杂芳基，其中，所述杂芳基含有 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子，并且 Ar 任选 1-3 个相同或不同的 R_5 取代；

R_5 为羟基、卤素、硝基、氨基、氰基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烯基、 (C_1-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 烷氧基、任选被羟基、氨基或卤代的 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷氧基、被单或二 (C_1-C_6 烷基) 取代的氨基、 (C_1-C_6) 烷基酰氨基、游离的、成盐的、酯化的和酰胺化的羧基、 (C_1-C_6) 烷基亚磺

酰基、磺酰基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷基酰基、氨基甲酰基、被单或二 (C₁-C₆ 烷基) 取代的氨基甲酰基、(C₁-C₃) 亚烷基二氧基。

[0015] 本发明特别优选涉及通式 I 所示的喹啉类及噌啉类化合物及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或前药，

其中，

P 为 F；

X 为 O；

Z 为 N、CH；

Y 为 N、CH；

n 为 1-4 之间的整数；

R₁ 和 R₂ 与和它们所连接的氮原子一起形成 5-6 元饱和杂环基，所述饱和杂环基除了与 R₁ 和 R₂ 连接的氮原子外，任选含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子，任选被 1~3 个相同或不同的 R₄ 取代；

R₄ 为 (C₁-C₄) 烷基；

R₃ 为氢或 1-3 个任选自卤素、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷氧基、三氟甲基和三氟甲氧基的取代基；

Ar 为苯基、萘基、喹啉基、吡啶基、呋喃基、噻吩基和吡咯基，并且 Ar 任选 1-3 个相同或不同的 R₅ 取代；

R₅ 为卤素、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷氧基、任选被卤代的 (C₁-C₄) 烷基或 (C₁-C₄) 烷氧基、被单或二 (C₁-C₆ 烷基) 取代的氨基、(C₁-C₄) 烷氧基 (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₆) 烷基酰基、氨基甲酰基、被单或二 (C₁-C₆) 烷基取代的氨基甲酰基、(C₁-C₃) 亚烷基二氧基。

[0016] 本发明还特别优选涉及通式 I 所示的喹啉类及噌啉类化合物及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或前药，

其中，

P 为 F；

X 为 O；

Z 为 N、CH，优选为 CH；

Y 为 N、CH，优选为 N；

n 为 1-4 之间的整数；

R₁ 和 R₂ 与和它们所连接的氮原子一起形成 1- 哌啶基、4- 吗啉基、4- 甲基 -1- 哌嗪基、1- 哌嗪基、4- 甲基 -1- 哌啶基、1- 吡咯烷基、4- 硫代吗啉基；

R₃ 为氢或 1-3 个任选自卤素、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷氧基、三氟甲基和三氟甲氧基的取代基；

Ar 为苯基，并且 Ar 任选 1-3 个相同或不同的 R₅ 取代；

R₅ 为卤素、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷氧基、任选被卤代的 (C₁-C₄) 烷基或 (C₁-C₄) 烷氧基、被单或二 (C₁-C₆ 烷基) 取代的氨基、(C₁-C₄) 烷氧基 (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₆) 烷基酰基、氨基甲酰基、被单或二 (C₁-C₆) 烷基取代的氨基甲酰基、(C₁-C₃) 亚烷基二氧基。

[0017] 本发明更加特别优选涉及通式 I 所示的喹啉类及噌啉类化合物及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或前药，

其中，
 P 为 F；
 X 为 O；
 Z 为 CH；
 Y 为 N；
 n 为 3；
 R₃ 为氢；

R₁ 和 R₂ 与和它们所连接的氮原子一起形成 1- 哌啶基、4- 吗啉基、4- 甲基 -1- 哌嗪基、4- 甲基 -1- 哌啶基、1- 吡咯烷基；

Ar 为苯基，并且 Ar 任选 1-3 个相同或不同的 R₅ 取代；

R₅ 为卤素、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷氧基、三氟甲基和三氟甲氧基；优选为氟、氯、三氟甲基。

[0018] 本发明通式 I 化合物及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或前药优选以下化合物，但这些化合物并不意味着对本发明的任何限制：

N-[3- 氟 -4-[6- 甲氧基 -7-[3-(1- 吡咯烷基) 丙氧基] 喹啉 -4- 氧基] 苯基]-1-(2- 三氟甲基苯基)-4- 氧代 -1, 4- 二氢噌啉 -3- 甲酰胺；

N-[3- 氟 -4-[6- 甲氧基 -7-[3-(1- 哌啶基) 丙氧基] 喹啉 -4- 氧基] 苯基]-1-(2- 氯苯基)-4- 氧代 -1, 4- 二氢噌啉 -3- 甲酰胺；

N-[3- 氟 -4-[6- 甲氧基 -7-[3-(1- 哌啶基) 丙氧基] 喹啉 -4- 氧基] 苯基]-1-(4- 溴苯基)-4- 氧代 -1, 4- 二氢噌啉 -3- 甲酰胺；

N-[3- 氟 -4-[6- 甲氧基 -7-[3-(4- 吗啉基) 丙氧基] 喹啉 -4- 氧基] 苯基]-1-(2- 三氟甲基苯基)-4- 氧代 -1, 4- 二氢噌啉 -3- 甲酰胺；

N-[3- 氟 -4-[6- 甲氧基 -7-[3-(1- 哌啶基) 丙氧基] 喹啉 -4- 氧基] 苯基]-1-(2- 三氟甲基苯基)-4- 氧代 -1, 4- 二氢噌啉 -3- 甲酰胺；

N-[3- 氟 -4-[6- 甲氧基 -7-[3-(1- 哌啶基) 丙氧基] 喹啉 -4- 氧基] 苯基]-1-(3- 三氟甲基苯基)-4- 氧代 -1, 4- 二氢噌啉 -3- 甲酰胺；

N-[3- 氟 -4-[6- 甲氧基 -7-[3-(1- 哌啶基) 丙氧基] 喹啉 -4- 氧基] 苯基]-1-(2- 氟苯基)-4- 氧代 -1, 4- 二氢噌啉 -3- 甲酰胺；

N-[3- 氟 -4-[6- 甲氧基 -7-[3-(4- 甲基 -1- 哌嗪基) 丙氧基] 喹啉 -4- 氧基] 苯基]-1-(2- 三氟甲基苯基)-4- 氧代 -1, 4- 二氢噌啉 -3- 甲酰胺；

N-[3- 氟 -4-[6- 甲氧基 -7-[3-(1- 哌啶基) 丙氧基] 喹啉 -4- 氧基] 苯基]-1-(3- 氟苯基)-4- 氧代 -1, 4- 二氢噌啉 -3- 甲酰胺；

N-[3- 氟 -4-[6- 甲氧基 -7-[3-(1- 哌啶基) 丙氧基] 喹啉 -4- 氧基] 苯基]-1-(4- 氯苯基)-4- 氧代 -1, 4- 二氢噌啉 -3- 甲酰胺；

N-[3- 氟 -4-[6- 甲氧基 -7-[3-(1- 哌啶基) 丙氧基] 喹啉 -4- 氧基] 苯基]-1-(3, 4- 二氟苯基)-4- 氧代 -1, 4- 二氢噌啉 -3- 甲酰胺；

N-[3- 氟 -4-[6- 甲氧基 -7-[3-(1- 吡咯烷基) 丙氧基] 喹啉 -4- 氧基] 苯基]-1-(3, 4- 二氟苯基)-4- 氧代 -1, 4- 二氢噌啉 -3- 甲酰胺；

N-[3- 氟 -4-[6- 甲氧基 -7-[3-(4- 甲基 -1- 哌啶基) 丙氧基] 喹啉 -4- 氧基] 苯基]-1-(3, 4- 二氟苯基)-4- 氧代 -1, 4- 二氢噌啉 -3- 甲酰胺；

基]-1-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-吡咯烷基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-吡咯烷基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-溴-4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-溴-4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氯-5-三氟甲基苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氯-5-三氟甲基苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-吡咯烷基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氯-5-三氟甲基苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氯-5-三氟甲基苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2,4-二甲基苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-吡咯烷基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2,4-二甲基苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2,4-二甲基苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2,4-二氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2,4-二氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2,6-二氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2,6-二氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-吡咯烷基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2,6-二氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2,6-二氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-吗啉基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺;

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-吗啉基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-溴苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺;

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-溴苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺;

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-吗啉基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺;

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-吗啉基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-三氟甲氧基苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺;

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-三氟甲氧基苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺;

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-吗啉基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(4-溴苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺;

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(4-溴苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺;

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-吡咯烷基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺;

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺;

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2,4-二氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺;

7-氟-*N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-三氟甲基苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺;

7-氟-*N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-吗啉基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺。

[0019] 本发明还优选涉及下列通式 I 的化合物及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或前药:

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺;

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺;

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-吗啉基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-三氟甲基苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺;

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺;

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺;

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-吡咯烷基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氟

苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-吡咯烷基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-三氟甲基苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(3,4-二氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(3,4-二氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺。

[0020] 本发明还优选涉及下列通式 I 的化合物及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或前药：

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-哌啶基)丙氧基]噌啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙氧基]噌啉-4-氧基]苯基]-1-(3-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-吡咯烷基)丙氧基]噌啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-哌啶基)丙氧基]噌啉-4-氧基]苯基]-1-(3-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-哌啶基)丙氧基]噌啉-4-氧基]苯基]-1-(4-溴苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-吗啉基)丙氧基]噌啉-4-氧基]苯基]-1-(4-氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌啶基)丙氧基]噌啉-4-氧基]苯基]-1-(4-氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-吗啉基)丙氧基]噌啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氟-4-溴苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙氧基]噌啉-4-氧基]苯基]-1-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺；

N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-吡咯烷基)丙氧基]噌啉-4-氧基]苯基]-1-(2,4-二氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺。

[0021] 而且,按照本发明所属领域的一些通常方法,本发明中上式 I 喹啉类及噌啉类衍生物可以与酸生成药学上可接受的盐。可药用加成盐包括无机酸和有机酸加成盐,与下列酸加成的盐是特别优选的:盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、萘二磺酸、乙酸、丙酸、乳酸、三氟乙酸、马来酸、柠檬酸、富马酸、草酸、酒石酸、苯甲酸等。

[0022] 此外,本发明还包括本发明衍生物的前药。本发明衍生物的前药是通式 I 的衍生物,它们自身可能具有较弱的活性甚至没有活性,但是在给药后,在生理条件下(例如通过代谢、溶剂分解或另外的方式)被转化成相应的生物活性形式。

[0023] 本发明中“卤素是指氟、氯、溴或碘代;“烷基”是指直链或支链的烷基;“亚烷基”是指直链或支链的亚烷基;“环烷基”是指取代或未取代的环烷基;“芳基”是指无取代基或连有取代基的苯基;“杂芳基”是指含有一个或多个选自 N、O、S 杂原子的单环或多环的环状体系,环状体系是芳香性的,如咪唑基、吡啶基、吡唑基、(1,2,3)-和(1,2,4)-三唑基、呋喃基、噁吩基、吡咯基、噻唑基、苯并噻唑基、噁唑基、异噁唑基、萘基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基和苯并噁唑基等;“饱和或部分饱和的杂环基”是指含有一个或多个选自 N、O、S 的杂原子的单环或多环的环状体系,如吡咯烷基、吗啉基、哌嗪基、哌啶基、吡唑烷基、咪唑烷基和噻唑啉基等。

[0024] 本发明可以含有上式 I 的喹啉类及噌啉类衍生物及其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物作为活性成份,与药学上可接受的载体或赋形剂混合制备成组合物,并制备成临床上可接受的剂型,上述药学上可接受的赋形剂是指任何可用于药学领域的稀释剂、辅助剂和/或载体。本发明的衍生物可以与其他活性成份组合使用,只要它们不产生其他不利的作用,例如过敏反应。

[0025] 本发明上式 I 的喹啉类及噌啉类衍生物用于患者的临床剂量可以根据:活性成分在体内的治疗功效和生物利用度、它们的代谢和排泄速率和患者的年龄、性别、疾病期来进行适当调整,不过成人的每日剂量一般应当为 10-1000mg,优选为 50-500mg。因此,当本发明的药物组合物被制成单位剂型时,考虑到上述有效剂量,每单位制剂应当含有 10-500mg 上式 I 喹啉类及噌啉类衍生物,优选为 50-300mg。按照医生或药师的指导,这些制剂可以以一定间隔分若干次给药(优选为一至六次)。

[0026] 本发明的药用组合物可配制成若干种剂型,其中含有药物领域中一些常用的赋形剂。如上所述的若干种剂型可以采用注射剂、片剂、胶囊剂、气雾剂、栓剂、膜剂、滴丸剂、外用搽剂、软膏剂等剂型药物。

[0027] 用于本发明药物组合物的载体是药物领域中可得到的常见类型,包括:粘合剂、润滑剂、崩解剂、助溶剂、稀释剂、稳定剂、悬浮剂、无色素、矫味剂、防腐剂、加溶剂和基质等。药物制剂可以经口服或胃肠外方式(例如静脉内、皮下、腹膜内或局部)给药,如果某些药物在胃部条件下不稳定的,可将其配制成肠衣片剂。

[0028] 本发明的活性化合物或其可药用盐及其溶剂化物可作为唯一的抗增生性药物单独使用,或者可以与现已上市的抗增生性药物联合使用,用于治疗和/或预防增生性疾病,如牛皮癣、良性前列腺肥大、动脉粥样硬化和再狭窄。

[0029] 我们已发现本发明化合物体外具有抑制肿瘤细胞生长活性,因此,它可以用作制备治疗和/或预防癌症的药物,如乳腺、肺、肝脏、肾脏、结肠、直肠、胃、前列腺、膀胱、子宫、胰腺、骨髓、睾丸、卵巢、淋巴、软组织、头颈、甲状腺、食道的癌和白血病、成神经细胞瘤等。

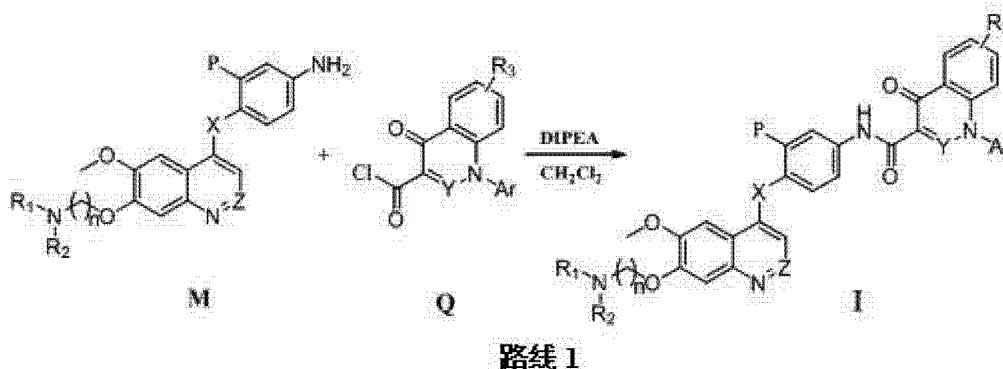
[0030] 通过体外抑制肺癌细胞 H460、结肠癌细胞 HT-29、人恶性胶质母细胞瘤细胞 U87MG、人胃癌细胞 MKN-45 和肝癌细胞株 SMMC-7721 活性试验, 本发明化合物对肺癌细胞、结肠癌细胞以及胃癌细胞具有显著抑制作用, 特别用于制备治疗和 / 或预防肺癌和结肠癌的药物。

[0031] 通过对 c-Met 酶活性测试发现, 本发明化合物具有显著的抑制 c-Met 激酶活性, 对 c-Met 高表达的肺癌细胞、结肠癌细胞等有较强的抑制作用, 特别用于制备治疗和 / 或预防肺癌的药物。

[0032] 本发明的活性化合物或其可药用盐及其溶剂化物可作为唯一的抗肿瘤药物单独使用, 或者可以与现已上市的抗肿瘤药物(如铂类药物顺铂、喜树碱类药物伊立替康、长春花碱类药物诺维本、脱氧胞昔类药物吉西他滨、足叶乙甙、紫杉醇等)联合使用。联合治疗通过将各个治疗组分同时、顺序或隔开给药来实现。

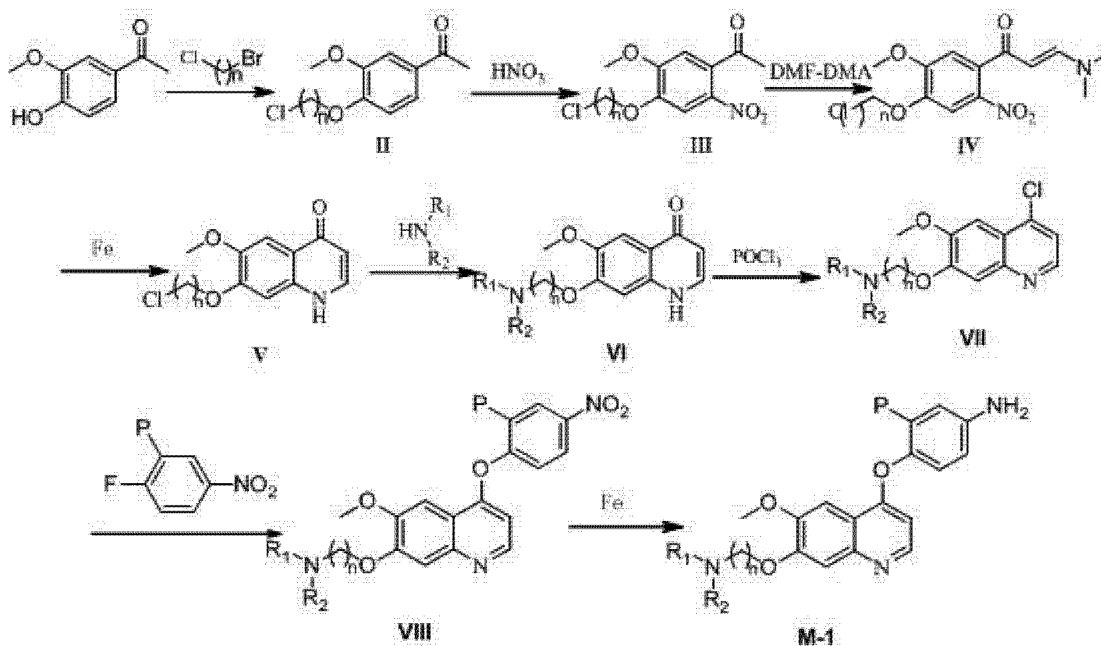
[0033] 下文中提供的实施例和制备例进一步阐明和举例说明本发明化合物及其制备方法。应当理解, 下述实例和制备例的范围并不以任何方式限制本发明的范围。

[0034] 下面的合成路线(路线 1)描述了本发明的式 I 衍生物的制备, 所有的原料都是通过这此示意图中描述的方式、通过有机化学领域普通技术人员熟知的方法制备的或者可商购。本发明的全部最终衍生物都是通过这此示意图中描述的方法或通过与其类似的方法制备的, 这些方法是有机化学领域普通技术人员熟知的。这些示意图中应用的全部可变因数如下文的定义或如权利要求中的定义。



[0035] 按照本发明的式 I 衍生物, 均可按照路线 1 的方法由相应的中间体 M 和相应的中间体 Q 通过取代反应制备得到。

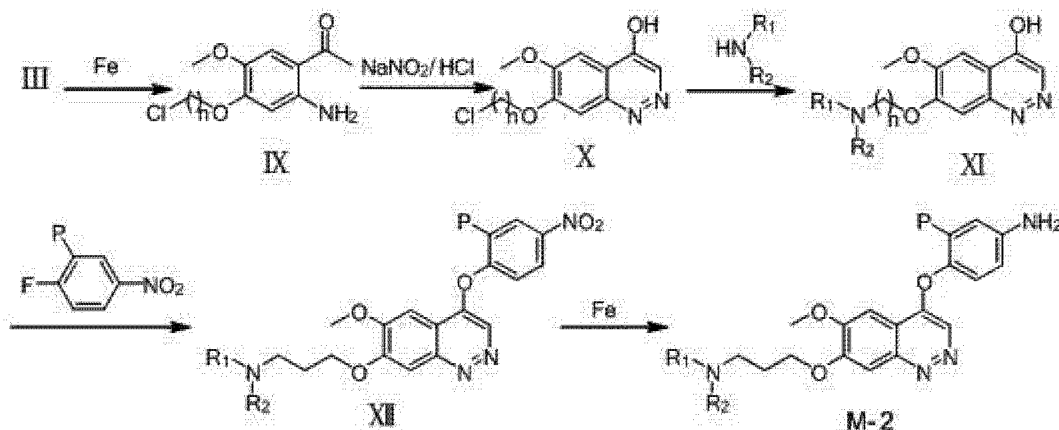
[0036] 按照本发明的式 I 化合物, 当 X 为 O, Z 为 CH 时, 中间体 M-1 的制备方法如路线 2, 其他取代基如权利要求中所定义。



路线 2

[0037]

当 X 为 O, Z 为 N 时, 化合物 M-2 的制备方法如路线 3, 其他取代基如权利要求中所定义。



路线 3

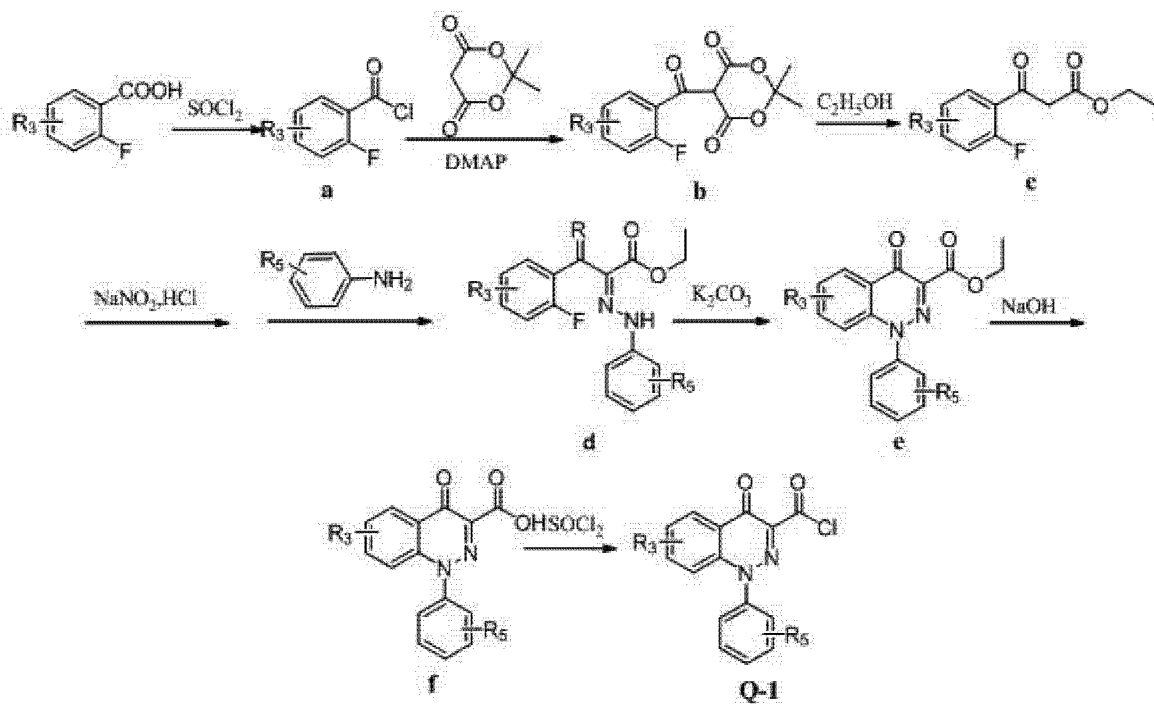
[0038] 当 X 为 S, Z 为 CH 时, 化合物 M-3 的制备可由路线 2 中的中间体 VII 与 2- 氟 -4- 硝基苯磺酐经取代、还原两步反应制得。

[0039] 当 X 为 S, Z 为 N 时, 化合物 M-4 的制备可由路线 3 中的中间体 XII 氯代后, 与 2- 氟 -4- 硝基苯磺酐经取代、还原两步反应制得。

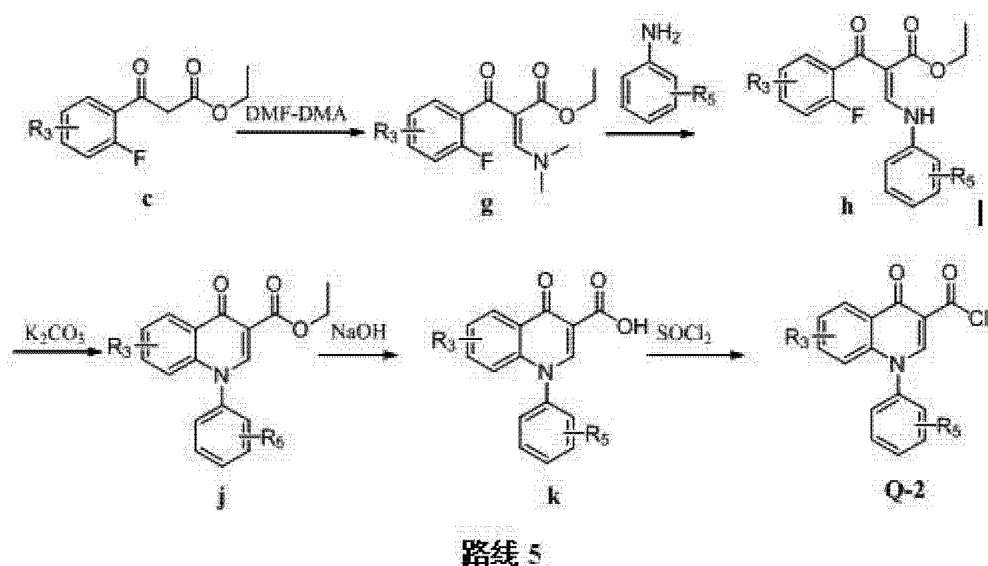
[0040] 当 X 为 NH, Z 为 CH 时, 化合物 M-5 的制备可由路线 2 中的中间体 XII 与 2- 氟 -4- 硝基苯胺经取代、还原两步反应制得。

[0041] 当 X 为 NH, Z 为 N 时, 化合物 M-6 的制备可由路线 3 中的中间体 XII 氯代后, 与 2- 氟 -4- 硝基苯胺经取代、还原两步反应制得。

[0042] 当 Y 为 N 时, 中间体 Q-1 的制备方法如路线 4 所示。



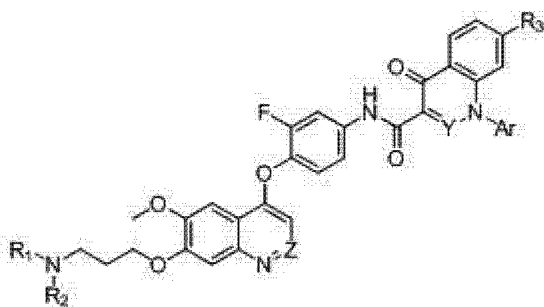
[0043] 当 Y 为 CH 时, 化合物 Q-2 的制备方法见路线 5。



[0044] 以上五条路线中所有中间体的取代基 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 如权利要求中所定义。



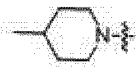










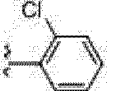

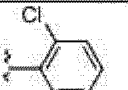

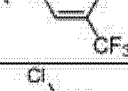





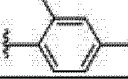

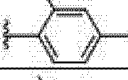

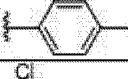
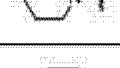
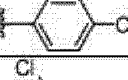


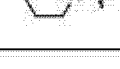

[0045] 具体实施方式：


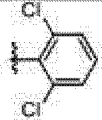

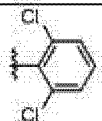

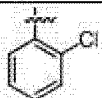

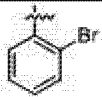

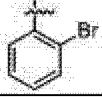



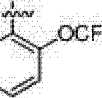

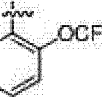

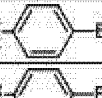

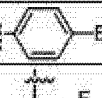

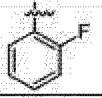





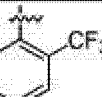



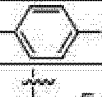

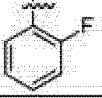

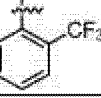
实施例旨在阐述而不是限制本发明的范围。化合物的核磁共振氢谱用 Bruker ARX-600 测定, 质谱用 Agilent 1100 LC/MSD 测定; 所用试剂均为分析纯或化学纯。


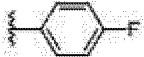



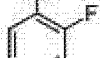
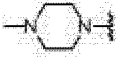










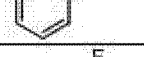



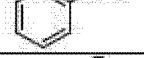



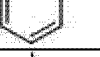

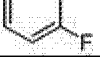







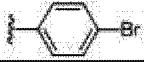

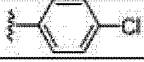








实施例	-NR ₁ R ₂	Y	Z	R ₃	Ar
实施例 1		N	CH	H	
实施例 2		N	CH	H	
实施例 3		N	CH	H	
实施例 4		N	CH	H	
实施例 5		N	CH	F	
实施例 6		N	CH	H	
实施例 7		N	CH	H	
实施例 8		N	CH	H	
实施例 9		N	CH	H	
实施例 10		N	CH	H	
实施例 11		N	CH	H	
实施例 12		N	CH	H	
实施例 13		N	CH	H	

[0046]

实施例 14		N	CH	H	
实施例 15		N	CH	H	
实施例 16		N	CH	H	
实施例 17		N	CH	H	
实施例 18		N	CH	H	
实施例 19		N	CH	H	
实施例 20		N	CH	H	
实施例 21		N	CH	H	
实施例 22		N	CH	H	
实施例 23		N	CH	H	
实施例 24		N	CH	H	
实施例 25		N	CH	H	
实施例 26		N	CH	H	
实施例 27		N	CH	H	
实施例 28		N	CH	H	
实施例 29		N	CH	H	
实施例 30		N	CH	H	

实施例 31		N	CH	H	
实施例 32		N	CH	H	
实施例 33		N	CH	H	
实施例 34		N	CH	H	
实施例 35		N	CH	H	
实施例 36		N	CH	H	
实施例 37		N	CH	H	
实施例 38		N	CH	H	
实施例 39		N	CH	H	
实施例 40		N	CH	H	
实施例 41		N	CH	H	
实施例 42		N	CH	H	
实施例 43		N	CH	H	
实施例 44		N	CH	F	
实施例 45		N	CH	F	
实施例 46		H	CH	H	
实施例 47		H	CH	H	
实施例 48		H	CH	H	

实施例 49		H	CH	H	
实施例 50		H	CH	H	
实施例 51		H	CH	H	
实施例 52		H	CH	H	
实施例 53		H	CH	H	
实施例 54		H	CH	H	
实施例 55		H	CH	H	
实施例 56		H	CH	H	
实施例 57		H	CH	H	
实施例 58		H	CH	H	
实施例 59		H	CH	H	
实施例 60		H	CH	H	
实施例 61		N	N	H	
实施例 62		N	N	H	
实施例 63		N	N	H	
实施例 64		N	N	H	

实施例 65		N	N	H	
实施例 66		N	N	H	
实施例 67		N	N	H	
实施例 68		N	N	H	
实施例 69		N	N	H	
实施例 70		N	N	H	

实施例 1: *N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-吡咯烷基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基-1-(2-三氟甲基苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺二盐酸盐

步骤 A 1-(4-(3-氯丙氧基)-3-甲氧基)苯乙酮 (II)

将 3-甲氧基-4-羟基苯乙酮 (600g, 3.61mol)、无水碳酸钾 (698g, 5.055mol) 加入至 DMF (5v/w, 2500 mL) 中, 在 25°C 下充分搅拌 30min, 然后缓慢滴入 1,3-溴氯丙烷 (795.9g, 1.4mol), 滴加完毕后 25°C 下搅拌反应 10h。反应完毕后, 抽滤, 滤饼用少量 DMF 洗涤, 收集滤液, 将滤液缓慢倒入冰水中并剧烈搅拌, 析出固体, 抽滤, 滤饼干燥后得固体 827.2g, 收率 93.8%。

[0047] 步骤 B 1-(4-(3-氯丙氧基)-5-甲氧基-2-硝基)苯乙酮 (III)

将中间体 II (200g, 0.82mol) 加入至 CH₂Cl₂ (5v/w, 1000 mL) 中, 充分搅拌使中间体 II 全部溶解, 然后将反应液冷却至零下 20°C 后, 缓缓滴加发烟硝酸 (130g, 2.06mol), 控制滴加速度保持反应液温度低于 -10°C, 滴加完毕后在 -10 ~ -20°C 反应 2h。反应完毕后, 将反应液倒入冰水中, 收集有机层, 有机层用饱和食盐水洗涤, 直至水层为中性, 无水硫酸钠干燥。蒸干溶剂, 得黄色固体 210g, 收率 89%。

[0048] 步骤 C (E)-1-(4-(3-氯丙氧基)-5-甲氧基-2-硝基苯基)-3-(二甲氨基)丙基-2-烯-1-酮 (IV)

将中间体 III (200g, 0.695mol) 加入至甲苯 (5v/w, 1000 mL) 中, 加热至 110°C 使中间体 III 完全溶解, 再加入 DMF-DMA (414.2g, 3.476mol), 加热回流反应 16 小时。反应完毕后, 将反应液冷却至室温后放入冷阱中搅拌, 析出固体, 抽滤, 滤饼干燥后得黄色固体 180g, 收率 75.8%。

[0049] 步骤 D 7-(3-氯丙氧基)-6-甲氧基-4(1*H*)-喹啉酮 (V)

将中间体 IV (150g, 0.44mol) 加入至冰乙酸 (8v/w, 1200 mL) 中, 升温至 40°C, 待中间体 IV 完全溶解后, 分批缓慢加入铁粉 (123.1g, 2.20mol) 升温至 80°C 机械搅拌反应 2h。反应完毕后, 趁热抽滤反应液, 收集滤液, 滤液冷却后有大量固体析出, 抽滤, 得土黄色固体。将滤饼溶解在冰乙酸中, 于 80°C 下搅拌约 30min, 再次趁热抽滤, 收集滤液, 滤液冷却后有固体析出, 抽滤, 滤饼水洗至中性, 干燥后得固体 79g, 收率 65%。

[0050] 步骤 E 6-(甲氧基)-7-(3-(1-吡咯烷基)丙氧基)-4(1*H*)-喹啉酮 (VI)

将中间体 V (62g, 0.232mol)、四氢吡咯 (82.46g, 1.16mol) 加入至乙腈 (620 mL) 中, 加热回流 8h。反应完毕后, 蒸去大部分溶剂, 将残余液置于冷阱中, 析出固体, 抽滤, 乙酸乙酯

洗涤,得固体 66.74g,收率 95.3%。

[0051] 步骤 F 4-氯-6-甲氧基-7-(3-(1-吡咯烷基)丙氧基)喹啉(VII)

将中间体VI(63g,0.198mol)、POCl₃(5v/w,315 mL)加入至乙腈(5v/w,315 mL)中,升温至 85℃回流反应 6h。反应完毕后,减压蒸干,得灰色粘稠固体,将其加入到大量的冰水混合液中,用 10% KOH 溶液调 pH 至 10。用 CH₂Cl₂ 萃取(200mL*3),收集有机层,无水硫酸钠干燥,蒸干溶剂,冷却得灰白色固体 58g,收率 87.3%。

[0052] 步骤 G 4-(2-氟-4-硝基苯氧基)-6-甲氧基-7-(3-(1-吡咯烷基)丙氧基)喹啉(VIII)

将 2-氟-4-硝基苯酚(36.73g,0.234mol)加入至干燥的氯苯(5v/w,250 mL)中,加热至 145℃,向反应液中加入中间体VII(62.5g,0.2mol),此温度下反应 20 小时。反应完毕后,蒸干溶剂,得灰色固体,将此固体溶于 CH₂Cl₂ 中,用饱和 K₂CO₃ 溶液洗涤,收集有机层,干燥,蒸干溶剂,用乙醇重结晶,得固体 49.26g,收率 71.4%。

[0053] 步骤 H 3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-(1-吡咯烷基)丙氧基)喹啉-4-氧基)苯胺(M-1)

将铁粉(61.42g,1.1mol)、6mL 盐酸加入至 90%EtOH(25v/w,1210.5 mL)中,升温至 80℃搅拌 15min,然后向反应液中分批加入中间体VIII(48.42g,0.11mol),加毕,回流反应 2h。反应完毕后,趁热抽滤,收集滤液,蒸干溶剂,得到黄色固体 43g,收率 95%。

[0054] 步骤 I 2-氟苯甲酰氯(a)

将 100g(0.714mol)邻氟苯甲酸加到 100mL 的甲苯中,升温至 50℃,向反应液中缓慢加入氯化亚砷(5.7mol)414mL,升温回流反应 7h。减压蒸除氯化亚砷,得到 2-氟苯甲酰氯 79g,收率为 70%。

步骤 J 5-(2-氟苯甲酰基)-2,2-二甲基-1,3-二恶烷-4,6-二酮(b)

将丙二酸环亚异丙酯 82.6g(0.574mol)和 DMAP 87.5g(0.7172mol)加入至干燥的二氯甲烷 300mL 中,搅拌,冰水浴冷却至 0℃。向反应液中滴加的中间体 a 100g(0.631mol)的 CH₂Cl₂(200mL)溶液,滴毕,0℃~5℃反应 2h,继续于室温反应 2h。反应毕,反应液用 10% 盐酸洗涤,水洗,干燥,蒸干,得固体 80g,收率 50%。

[0055] 步骤 K 3-(2-氟苯基)丙酮酸乙酯(c)

将 80g 中间体加入至乙醇 400mL 和甲苯 200mL 混合液中,升温回流反应 10h,反应完毕后,减压蒸去溶剂,得黑色油状液体 50g,收率 78%。

[0056] 步骤 L (E)-3-(2-氟苯基)-3-羧基-2-(2-(2-三氟甲基苯基)肼基)-丙酸乙酯(d)

将邻三氟甲基苯胺 10g(0.06mol)加至 20% 盐酸溶液 50mL 中,冰水浴冷却至 0℃,向反应液中滴加亚硝酸钠 8.54g(0.123mol)的 200mL 水溶液,控制滴加速度,使反应温度在 0-5℃之间。滴毕,于 0-5℃反应 30min,备用。将中间体 c10g(0.0476mol)和无水乙酸钠 10.2g(0.124mol)加入至乙醇 200ml 中,冰水浴冷却至 0℃,然后将上述制备的重氮盐溶液缓慢滴入,保持反应温度在 0-5℃之间。滴毕,0-5℃反应 1h。反应完毕后,抽滤,滤饼用水洗涤,干燥,得淡黄色固体 12g,收率 70%。

[0057] 步骤 M 4-氧代-1-(2-三氟甲基苯基)-1,4-二氢噌啉-3-羧酸乙酯(e)

将中间体 d 15g(0.039mol)和无水碳酸钾 6.5g(0.047mol)加到无水乙醇 120mL 中,

加热回流反应 5h。反应毕,冷却,抽滤除去碳酸钾,滤饼用少量的乙醇洗涤。滤液浓缩后倒入 50mL 水中,用 15% 盐酸溶液调 pH 至 5-6,析出大量固体,抽滤,水洗滤饼,干燥,得 12 g, 收率 80%。

[0058] 步骤 N 4-氧代-1-(2-三氟甲基苯基)-1,4-二氢噌啉-3-羧酸(f)

将中间体 e 10g (0.027mol) 加入至乙醇 160mL 中,向反应液中滴入 50mL 的 10% 氢氧化钠水溶液,滴毕,于室温反应 5-8h。反应毕,浓缩反应液,将残余物倒入水中,用 15% 盐酸溶液调 pH 至 5-6,析出固体,抽滤,干燥,得中间体 f 7g,收率为 75%。

[0059] 步骤 O 4-氧代-1-(2-三氟甲基苯基)-1,4-二氢噌啉-3-甲酰氯(Q-1)

将中间体 f 10g (0.03mol) 加至氯化亚砷 80mL 中,回流反应 8h,减压蒸除过量的氯化亚砷,得中间体 Q-1 8.5g,收率 81%。

[0060] 步骤 P *N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-吡咯烷基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-三氟甲基苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺二盐酸盐(实施例 1)

将化合物 M-1 0.2g(0.48mmol)、化合物 Q-1 (0.58mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺 0.07g(0.58mmol) 加入 10mL 干燥的二氯甲烷中,室温反应 10h。反应完毕后,有机层用 5% 的碳酸钾水溶液洗、饱和食盐水洗,无水硫酸镁干燥,蒸干得灰白色固体 0.28g。将所得固体溶于 10mL 丙酮中,冰浴下滴加 2mL 盐酸丙酮的饱和溶液,析出大量固体,滴毕,搅拌半小时抽滤,滤饼用丙酮洗,干燥,得 *N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-吡咯烷基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-三氟甲基苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺二盐酸盐(实施例 1)0.3g,收率 83.2%。

[0061] ESI-MS [M+H] (m/z): 727.7; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.84 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.20 - 8.04 (m, 3H), 8.04-7.95 (m, 2H), 7.94-7.83 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.77-7.61 (m, 3H), 7.06 (dd, *J* = 10.4, 7.8 Hz, 2H), 4.38 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.05 (d, *J* = 12.1 Hz, 3H), 3.66-3.52 (m, 4H), 3.06 (s, 2H), 2.36 (s, 2H), 1.99 (m, 4H)。

按照实施例 1 的方法,以不同取代基的苯胺为原料,与中间体 c 经过重氮化等四步反应最终得到不同取代基的化合物 Q-1,化合物 Q-1 进而与不同取代基的化合物 M-1 反应制备得到实施例 2-45 化合物。

[0062] 实施例 2: *N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺二盐酸盐

ESI-MS [M+H] (m/z): 741.7; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.84 (s, 1H), 8.83 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 8.40 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J* =12.8, 2.1 Hz, 1H), 7.97-7.86 (m, 3H), 7.85-7.78 (m, 3H), 7.78-7.70 (m, 3H), 7.65 (t, *J* =8.8 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* =8.6 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.37 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.50 (d, *J* =11.6 Hz, 4H), 2.92 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 2.38 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.81 (m, 6H)。

实施例 3: *N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(4-溴苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z): 752.6; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.78 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.51-8.38 (m, 2H), 8.00 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 7.87 - 7.22 (m, 10H), 6.51

(s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.06 (s, 6H), 2.27 (s, 2H), 1.76 (s, 4H), 1.52 (s, 2H).

实施例 4 :*N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-吗啉基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-三氟甲基苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺二盐酸盐

ESI-MS [M+H] (m/z): 743.7; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.69 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 7.4 Hz, 4H), 8.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.03 (dt, *J* = 16.3, 7.2 Hz, 1H), 8.22-7.82 (m, 3H), 7.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.70 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.21 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.65-3.51 (m, 4H), 2.57-2.25 (m, 6H), 2.00 (dd, *J* = 13.7, 6.7 Hz, 2H).

实施例 5 :7-氟-*N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-三氟甲基苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺二盐酸盐

ESI-MS [M+H] (m/z): 759.7; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.03-11.19 (m, 1H), 8.65-8.40 (m, 1H), 8.40-8.25 (m, 1H), 8.29-7.83 (m, 3H), 7.82-7.65 (m, 4H), 7.65-7.37 (m, 2H), 7.36-6.77 (m, 1H), 6.49 (d, *J* = 1 Hz, 1H), 4.21 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.04-3.91 (m, 3H), 3.82 (s, 4H), 2.55 (dd, *J* = 10.5 Hz, 2H), 2.17-1.96 (m, 2H), 1.57 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 1.48-1.35 (m, 2H), 1.26 (dd, *J* = 15.4, 8.5 Hz, 2H).

实施例 6 :*N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(3-三氟甲基苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z): 759.7; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.88 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.11-7.84 (m, 5H), 7.72-7.42 (m, 5H), 7.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.18 (s, 4H), 2.30 (s, 2H), 1.80 (s, 4H), 1.55 (s, 2H), 1.23 (s, 2H).

实施例 7 :*N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-三氟甲基苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z): 759.7; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.78 (s, 1H), 8.82 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.19-7.93 (m, 5H), 7.92-7.76 (m, 3H), 7.66 (t, m, 3H), 7.06 (d, *J* = 8.7 Hz, 3H), 7.00 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.48 (d, *J* = 11.4 Hz, 4H), 2.50-2.44 (m, 6H), 2.38 (s, 2H), 1.81 (s, 2H).

实施例 8 :*N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-三氟甲基苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺二盐酸盐

ESI-MS [M+H] (m/z): 774.7; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.79 (s, 1H), 8.83 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.18-8.04 (m, 3H), 7.99 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.94-7.78 (m, 3H), 7.68 (m, 8.6 Hz, 3H), 7.07 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.44 (m, 10H), 2.85 (s, 3H), 2.39 (s, 2H).

实施例 9 :*N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(3-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z): 691.7; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.88 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.29-8.03 (m, 5H), 8.02-7.86 (m, 3H), 7.76 (dt, m, 3H), 7.16 (d, *J* = 8.7 Hz, 3H), 7.08 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.48 (d, *J* = 11.4 Hz, 4H), 2.50-2.44 (m, 6H), 2.38 (s, 2H), 1.81 (s, 2H).

实施例 10 :*N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(4-氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z): 708.1; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.78 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.52-8.38 (m, 2H), 8.00 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 7.87-7.22 (m, 10H), 6.51 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.05 (s, 6H), 2.26 (s, 2H), 1.86 (s, 4H), 1.52 (s, 2H).

实施例 11 :*N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(3,4-二氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺二盐酸盐

ESI-MS [M+H] (m/z): 710.1; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.69 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 7.4 Hz, 4H), 8.14 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.01 (dt, *J* = 16.3, 7.2 Hz, 1H), 8.22-7.85 (m, 3H), 7.87 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.72 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.21 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.65 - 3.50 (m, 4H), 2.57- 2.25 (m, 6H), 2.00 (dd, *J* = 13.7, 6.7 Hz, 2H).

实施例 12 :*N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-吡咯烷基基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(3,4-二氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺二盐酸盐

ESI-MS [M+H] (m/z): 705.7; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.79 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.17-8.04 (m, 3H), 7.98 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.94-7.78 (m, 3H), 7.68 (m, 3H), 7.08 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.44 (m, 11H), 2.61 (s, 3H), 2.39 (s, 2H).

实施例 13 :*N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-吗啉基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z): 722.2; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.78 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.17-8.04 (m, 3H), 7.99 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.93-7.78 (m, 3H), 7.68 (m, 8.6 Hz, 3H), 7.08 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.43 (m, 11H), 2.60 (s, 3H), 2.39 (s, 2H).

实施例 14 :*N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z): 694.1; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.83 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.21-8.04 (m, 3H), 8.04-7.96 (m,

2H), 7.95-7.83 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.78-7.61 (m, 3H), 7.06 (dd, $J = 10.4$, 7.8 Hz, 2H), 4.37 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.06 (d, $J = 12.1$ Hz, 3H), 3.66-3.51 (m, 4H), 3.04 (s, 2H), 2.40 (s, 2H), 1.98 (m, 4H).

实施例 15 :*N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺二盐酸盐

ESI-MS [M+H] (m/z): 723.1; ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.77 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.18 - 8.06 (m, 3H), 7.98 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.94 - 7.79 (m, 3H), 7.69 (m, 3H), 7.06 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.46 (m, 10H), 2.86 (s, 3H), 2.38 (s, 2H).

实施例 16 :*N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-吡咯烷基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺二盐酸盐

ESI-MS [M+H] (m/z): 709.7。

[0063] 实施例 17 :*N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺二盐酸盐

ESI-MS [M+H] (m/z): 695.6。

[0064] 实施例 18 :*N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-吡咯烷基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-溴-4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z): 756.5。

[0065] 实施例 19 :*N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-溴-4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z): 785.6。

[0066] 实施例 20 :*N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氯-5-三氟甲基苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z): 776.1。

[0067] 实施例 21 :*N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氯-5-三氟甲基苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z): 790.2。

[0068] 实施例 22 :*N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-吡咯烷基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氯-5-三氟甲基苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z): 762.1。

[0069] 实施例 23 :*N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氯-5-三氟甲基苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z): 791.1。

[0070] 实施例 24 :*N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2,4-二甲基苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z): 715.8。

[0071] 实施例 25 :*N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-吡咯烷基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2,4-二甲基苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z): 687.6。

[0072] 实施例 26 :N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2,4-二甲基苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z): 716.8。

[0073] 实施例 27 :N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2,4-二氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z): 742.6。

[0074] 实施例 28 :N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2,4-二氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z): 756.6。

[0075] 实施例 29 :N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2,6-二氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z): 742.6。

[0076] 实施例 30 :N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2,6-二氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z): 756.6。

[0077] 实施例 31 :N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-吡咯烷基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2,6-二氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z): 728.3。

实施例 32 :N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2,6-二氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z): 757.6。

[0078] 实施例 33 :N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-吗啉基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z): 710.1。

[0079] 实施例 34 :N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-吗啉基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-溴苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z): 754.6;。

[0080] 实施例 35 :N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-溴苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z): 767.6。

[0081] 实施例 36 :N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-吗啉基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z): 693.7。

[0082] 实施例 37 :N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-吗啉基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-三氟甲氧基苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z): 759.7。

[0083] 实施例 38 :N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-三氟甲氧基苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z):757.7。

[0084] 实施例 39 :N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-吗啉基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(4-溴苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z):754.6。

[0085] 实施例 40 :N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z):706.7。

[0086] 实施例 41 :N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-吡咯烷基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z):677.7。

[0087] 实施例 42 :N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z):706.7。

[0088] 实施例 43 :N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2,4-二氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z):757.6。

[0089] 实施例 44: :7-氟-N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-三氟甲基苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z):774.7。

[0090] 实施例 45: :7-氟-N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-吗啉基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z):711.6。

[0091] 实施例 46 :N-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺二盐酸盐

步骤 Q (E)-3-(二甲氨基)-2-(2-氟苯甲酰基)丙烯酸乙酯 (g)

将中间体 c 19g (0.08mol)加入到 DMF-DMA 中 97ml (0.64mol),升温至 50℃,反应 4h。反应完毕后,减压蒸去溶剂,得棕色油状物 18.8g,收率 80%。

[0092] 步骤 R (E)-2-(2-氟苯甲酰基)-3-(4-氟苯胺基)丙烯酸乙酯 (h)

将中间体 g 7g (0.025mol),对氟苯胺 1.2g (0.030mol)加入到溶剂甲苯 35ml (5v/w)中,升温至回流,反应 10h。反应完毕后,减压蒸干溶剂,得黄色油状物,加入 25ml 无水乙醚固化,搅拌 30min,抽滤,得白色固体 6.5g,收率 70%。

[0093] 步骤 S 1-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-羧酸乙酯 (j)

将 14g (0.039mol)的中间体 h 和 6.5g (0.047mol)的无水碳酸钾加到 120ml (8v)的无水乙醇中,室温反应 5h,反应完毕后,抽滤,滤饼用少量的乙醇洗滤液浓缩后倒入水中,用 6N 的 HCl 调至 pH5-6,有固体析出,抽滤,水洗滤饼。干燥,得 11g,收率 80%。

[0094] 步骤 T 1-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-羧酸 (k)

将中间体 j 5g (0.013mol)溶于溶剂乙醇 50ml (10v/w),加入 1mol/L 的 NaOH 溶液 100ml,室温下搅拌 3h。反应完毕后,减压蒸去无水乙醇,残余物中加入 50ml 水溶解,用二氯甲烷洗涤 (150mL*4),水层用 6N 盐酸调节 pH 至 6,室温下搅拌 30min,抽滤,得白色固体

2.8g, 收率 60%。

[0095] 步骤 U 1-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰氯 (Q-2)

将中间体 k 2g (0.007mol) 加入至氯化亚砷 20mL 中, 加热回流反应 6h, 减压蒸去氯化亚砷得白色固体 2g, 收率 95.1%。

[0096] 步骤 V *N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺二盐酸盐 (实施例 46)

室温下, 将化合物 M-10.2g (0.48mmol) 和化合物 Q-2 (0.58mmol) 溶于干燥的二氯甲烷 10mL 中, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺 0.07g (0.58mmol), 室温反应 10h。反应完毕后, 用 5% 的碳酸钾水溶液洗二氯甲烷层两次, 饱和食盐水洗一次, 无水硫酸镁干燥有机层, 蒸干得灰白色固体 0.26g, 将所得固体溶于 10mL 丙酮中, 冰浴下滴加 2mL 得盐酸丙酮饱和溶液, 析出大量白色固体, 滴毕, 搅拌半小时, 抽滤, 滤饼用丙酮洗, 干燥得化合物 *N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺二盐酸盐 (实施例 46) 0.26g, 收率 80%。

[0097] ESI-MS [M+H] (m/z): 705.7; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.71 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 4.8 Hz, 5H), 7.67-7.41 (m, 7H), 7.23 (s, 2H), 6.65 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.46-2.94 (m, 10H), 2.86 (s, 3H), 2.38 (s, 2H)。

按照实施例 46 的方法, 将中间体 c 与 DMF-DMA 反应, 然后再和不同取代基的苯胺经四步反应得到不同取代基的化合物 Q-2, 化合物 Q-2 进而与不同取代基的化合物 M-1 反应制备得到实施例 47-60 化合物。

[0098] 实施例 47: *N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z): 704.7; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.11 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 4.8 Hz, 5H), 7.67 - 7.41 (m, 7H), 7.23 (s, 2H), 6.68 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.43-3.14 (m, 11H), 2.60 (s, 3H), 2.39 (s, 2H)。

实施例 48: *N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-吗啉基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-三氟甲基苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺二盐酸盐

ESI-MS [M+H] (m/z): 742.7; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.89 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 4.8 Hz, 5H), 7.63 - 7.39 (m, 7H), 7.25 (s, 2H), 6.69 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.21 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.65 - 3.50 (m, 4H), 2.57 - 2.25 (m, 6H), 2.00 (dd, *J* = 13.7, 6.7 Hz, 2H)。

实施例 49: *N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-吡咯烷基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺二盐酸盐

ESI-MS [M+H] (m/z): 676.7。

[0099] 实施例 50: *N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z): 690.7。

[0100] 实施例 51 :*N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-吡咯烷基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z) :676.7。

[0101] 实施例 52 :*N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z) :705.7。

[0102] 实施例 53 :*N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z) :707.1。

[0103] 实施例 54 :*N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z) :721.2。

[0104] 实施例 55 :*N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-吡咯烷基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z) :693.1。

[0105] 实施例 56 :*N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z) :722.2。

[0106] 实施例 57 :*N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-三氟甲基苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z) :754.7。

[0107] 实施例 58 :*N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(3,4-二氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z) :754.7。

[0108] 实施例 59 :*N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-三氟甲基苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z) :740.7。

[0109] 实施例 60 :*N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(3,4-二氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z) :708.7。

[0110] 实施例 61 :*N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-哌啶基)丙氧基]喹啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺

步骤 W 2-氨基-4-(3-氯丙氧基)-5-甲氧基苯乙酮 (IX)

将中间体 III (72g, 0.25mol) 加入到 600ml 95% 的乙醇中, 搅拌加热至 60°C, 分批将还原铁粉 (112g, 2mol) 加入到反应液中, 加毕, 滴加盐酸 2mL, 升温至回流反应 3h。反应完毕后, 趁热抽滤, 滤液冷却至室温, 析出固体, 抽滤得灰白色固体 45g, 收率 70%。

[0111] 步骤 X 7-(3-氯丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-酮 (X)

将中间体 IX (25.7g, 0.1mol) 加入到 200mL 的盐酸 (2mol/L) 中, 冰浴条件下, 控温在 0°C 左右, 滴加亚硝酸钠的 50mL 水溶液 (13.8g, 0.2mol)。滴毕, 转至室温反应 4h, 然后缓

慢升温至 75℃再反应 2h。反应完毕,冷却反应液,抽滤,滤饼溶于 100mL 的 10% 氢氧化钠水溶液中,用 2mol/L 的盐酸调 pH 至 7,抽滤,得灰色固体 23g,收率 85%。

[0112] 步骤 Y 6-甲氧基-7-(3-(1-哌啶基)丙氧基)噌啉-4-酮 (XI)

将中间体 X (26.8g, 0.1mol) 加入到乙腈 300mL 中,加入哌啶 42g(0.5mol),升温至回流反应 4h。反应完毕后,减压蒸去乙腈,将残留物加入到大量乙醚中,室温搅拌两小时后,抽滤得白色固体 30g,收率 94%。

[0113] 步骤 Z 4-(2-氟-4-硝基苯氧基)-6-甲氧基-7-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)噌啉 (XII)

将中间体 XI (37g, 0.1mol) 加入到 DMF350mL 中,室温下,分批加入叔丁醇钾 (9g, 0.12mol),室温搅拌半个小时,然后加入 3,4-二氟硝基苯 (17.5g, 0.11mol),升温至 90℃反应 2h。反应完毕后,趁热抽滤,滤液溶于 1000mL 水中,析出大量固体抽滤,得黄色固体 40g,收率 87%。

[0114] 步骤 Z-a 3-氟-4-(6-甲氧基-7-(3-(1-哌啶基)丙氧基)噌啉-4-氧基)苯胺 (M-2)

将中间体 XII (23g, 0.05mol) 加入到 95% 乙醇 300mL 中,搅拌升温至 60℃,分批加入还原铁粉 (22g, 0.4mol),盐酸 1mL,升温至回流反应 3h,反应完毕后,趁热抽滤,冷却析出大量固体,抽滤得黄白色固体 19g,收率 89%。

[0115] 步骤 Z-b *N*-(3-氟-4-(6-甲氧基-7-(1-哌啶基)丙氧基)噌啉-4-氧基)苯基]-1-(2-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺 (实施例 61)

室温下,将化合物 M-2 0.2g(0.48mmol) 和化合物 Q-1(0.58mmol) 溶于干燥的二氯甲烷 10mL 中,加入 *N,N*-二异丙基乙胺 0.07g(0.58mmol),室温反应 10h。反应完毕后,有机层用 5% 的碳酸钾水溶液洗,饱和食盐水洗,无水硫酸镁干燥,蒸干得目标化合物 *N*-(3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-哌啶基)丙氧基]噌啉-4-氧基]苯基)-1-(2-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺 0.27g,收率 81%。

[0116] ESI-MS [M+H] (m/z): 692.7; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.84 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 12.8, 2.1 Hz, 1H), 7.99-7.86 (m, 2H), 7.85-7.78 (m, 3H), 7.78 - 7.70 (m, 3H), 7.65 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.37 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.50 (d, *J* = 11.6 Hz, 4H), 2.92 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 2.38 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.81 (t, m, 6H)。

按照实施例 61 的方法,首先以中间体 III 为原料,经还原、环合等五步反应制得含有不同取代基的化合物 M-2,然后将不同取代基的化合物 M-2 与不同取代基的化合物 Q-1 经取代反应制得实施例 62-70 化合物。

[0117] 实施例 62 :*N*-(3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基哌啶)-1-基]丙氧基]噌啉-4-氧基)苯基]-1-(3-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z): 707.7; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.77 (s, 1H), 8.95 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.28-8.09 (m, 2H), 7.98 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.94-7.79 (m, 3H), 7.69 (m, 8.6 Hz, 3H), 7.06 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.46 (m, 10H),

2.86(s, 3H), 2.38 (s, 2H).

实施例 63: *N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-吡咯烷基)丙氧基]噌啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z): 678.6; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.88 (s, 1H), 8.96 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.28-8.09 (m, 2H), 8.04-7.95 (m, 2H), 7.94-7.83 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.77-7.61 (m, 3H), 7.06 (dd, *J* = 10.4, 7.8 Hz, 2H), 4.38 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.05 (d, *J* = 12.1 Hz, 3H), 3.66-3.52 (m, 4H), 3.06 (s, 2H), 2.36 (s, 2H), 1.99 (m, 4H).

实施例 64: *N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-哌啶基)丙氧基]噌啉-4-氧基]苯基]-1-(3-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z): 692.7。

[0118] 实施例 65: *N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-哌啶基)丙氧基]噌啉-4-氧基]苯基]-1-(4-溴苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z): 753.6。

[0119] 实施例 66: *N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-吗啉基)丙氧基]噌啉-4-氧基]苯基]-1-(4-氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z): 711.1。

[0120] 实施例 67: *N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌啶基)丙氧基]噌啉-4-氧基]苯基]-1-(4-氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z): 723.1。

[0121] 实施例 68: *N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-吗啉基)丙氧基]噌啉-4-氧基]苯基]-1-(2-氟-4-溴苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z): 773.5。

[0122] 实施例 69: *N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-1-哌啶基)丙氧基]噌啉-4-氧基]苯基]-1-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z): 707.7。

[0123] 实施例 70: *N*-[3-氟-4-[6-甲氧基-7-[3-(1-吡咯烷基)丙氧基]噌啉-4-氧基]苯基]-1-(2,4-二氯苯基)-4-氧代-1,4-二氢噌啉-3-甲酰胺

ESI-MS [M+H] (m/z): 729.5。

[0124] 本发明产物的抗肿瘤活性研究

体外抗肿瘤细胞活性

对按照本发明的上式 I 的喹啉和噌啉类衍生物进行了体外抑制肺癌细胞 H460、结肠癌细胞 HT-29、人恶性胶质母细胞瘤细胞 U87MG、人胃癌细胞 MKN-45 和肝癌细胞株 SMMC-7721 活性筛选。

[0125] (1) 细胞复苏并传代 2-3 次稳定后,用胰蛋白酶溶液 (0.25%) 使其从培养瓶底部消化下来。将细胞消化液倒入离心管中后,之后加入培养液以终止消化。将离心管在 800r/min 下离心 10min,弃去上清液后加入 5 mL 培养液,吹打混匀细胞,吸取 10 μL 细胞混悬液加入细胞计数板中计数,调整细胞浓度为 10⁴ 个/孔。96 孔板中除 A1 孔为空白孔不加细胞外,其余皆加入 100 μL 细胞混悬液。将 96 孔板放入培养箱中培养 24 h。

[0126] (2) 用 50 μL 二甲基亚砷溶解受试样品, 然后加入适量培养液, 使样品溶解成 2 mg/mL 药液, 然后在 24 孔板中将样品稀释为 20, 4, 0.8, 0.16, 0.032 $\mu\text{g/mL}$ 。

[0127] 每个浓度加入 3 孔, 其中周围两行两列细胞长势受环境影响较大, 只和为空白细胞孔使用。将 96 孔板放入培养箱中培养 72 h。

[0128] (3) 将 96 孔板中带药培养液弃去, 用磷酸缓冲溶液 (PBS) 将细胞冲洗两遍, 在每孔中加入 MTT (四氮唑) (0.5 mg/mL) 100 μL 放入培养箱中 4 h 后, 弃去 MTT 溶液, 加入二甲基亚砷 100 μL 。在磁力振荡器上振荡使存活细胞与 MTT 反应产物甲臞充分溶解, 放入酶标仪中测定结果。通过 Bliss 法可求出药物 IC_{50} 值。

[0129] 化合物的抑制肺癌细胞 H460、结肠癌细胞 HT-29、人乳腺癌细胞 MDA-MB-231、人恶性胶质母细胞瘤细胞 U87MG、人胃癌细胞 MKN-45 和肝癌细胞株 SMMC-7721 活性结果见表 1。

表 1

实施例	H460 $\text{IC}_{50}(\mu\text{g/mL})$	U87MG $\text{IC}_{50}(\mu\text{g/mL})$	HT-29 $\text{IC}_{50}(\mu\text{g/mL})$	MKN-45 $\text{IC}_{50}(\mu\text{g/mL})$	SMMC-7721 $\text{IC}_{50}(\mu\text{g/mL})$
实施例 1	0.04	0.18	0.18	0.27	0.57
实施例 2	0.052	0.35	0.19	0.007	0.3
实施例 3	0.3	1.2	0.86	0.34	0.63
实施例 4	1	0.8	1.2	2	0.9
实施例 5	0.77	1.2	0.42	0.2	0.25
实施例 6	1.7	1.4	0.63	0.1	1.3
实施例 7	1.7	1.5	0.82	1.4	0.63
实施例 8	0.45	-	0.78	0.25	0.41
实施例 9	0.007	1.2	0.17	0.0075	0.65
实施例 10	0.06	0.86	0.42	0.087	1

[0130]

实施例 11	0.06	3.5	0.38	0.12	0.63
实施例 12	0.91	0.55	0.41	1.2	0.67
实施例 13	0.081	0.45	0.18	0.23	0.67
实施例 14	0.47	0.15	0.31	0.45	1.1
实施例 15	1	0.2	0.6	0.8	1.5
实施例 16	0.69	0.2	0.57	1.1	0.45
实施例 17	1.4	0.9	1.8	2.1	0.5
实施例 18	1.3	0.8	0.9	1.5	2.1
实施例 19	2.2	1.2	0.54	0.86	1.6
实施例 20	1.1	1.3	0.7	1.6	0.5
实施例 21	0.8	0.7	0.8	0.6	1.4
实施例 22	0.54	0.96	0.81	0.28	0.54
实施例 23	1	1.3	0.7	0.9	1.4
实施例 24	1.1	2.8	1.4	0.8	0.86
实施例 25	0.89	2.9	1.1	1.5	0.76
实施例 26	0.8	1.8	1.4	0.7	1.6
实施例 27	1.5	0.6	1.8	2.1	0.9
实施例 28	2.3	1.6	0.9	1.8	1.3
实施例 29	0.77	0.74	0.44	0.67	1.2
实施例 30	0.7	0.27	0.49	0.5	0.1
实施例 31	0.77	0.26	0.27	0.18	0.33
实施例 32	0.7	0.65	0.77	1.2	0.66
实施例 33	2.2	1.4	0.9	1.1	1.6
实施例 34	0.7	0.65	0.43	1.3	1.5
实施例 35	2.5	1.3	0.9	2.1	1.5
实施例 36	1.1	1.5	0.7	1.3	0.87
实施例 39	1.9	2.1	0.9	2.3	1.5
实施例 40	1.6	1.1	1.8	2.1	0.98
实施例 41	2.3	1.8	0.87	1.4	2.1
实施例 42	2.7	2.1	1.5	-	1.6
实施例 43	0.53	0.77	1.2	0.45	1.8
实施例 44	1.6	0.84	1.2	1.8	2.1
实施例 45	1	2.1	0.87	1.6	2.3
实施例 46	0.98	0.72	1.5	0.67	1.3
实施例 47	0.54	0.49	0.57	0.34	1.1
实施例 48	0.7	0.88	0.65	1.1	0.56
实施例 49	1.1	0.9	1.3	0.76	0.99
实施例 50	0.58	0.35	0.38	0.45	0.87
实施例 51	0.58	0.28	0.41	0.24	0.53
实施例 52	1.4	0.87	1.1	0.67	1.8
实施例 53	0.79	0.21	0.93	0.47	0.29
实施例 54	0.63	0.14	0.63	0.49	0.52
实施例 55	0.74	0.18	0.37	0.29	0.53
实施例 56	0.75	0.12	0.2	0.21	0.74
实施例 57	1.3	1.1	0.87	0.91	0.58
实施例 58	1.4	2.1	0.95	1.8	1.1
实施例 62	0.8	1.4	2.1	3.6	2.1
实施例 63	1.6	1.8	1.3	-	0.9
实施例 64	1.8	2.7	3.2	3.3	1.9

实施例 66	0.89	2.1	1.4	2.4	1.7
实施例 67	2.5	1.7	0.96	2.2	1.6
实施例 68	1.5	1.3	2.1	2.5	2.9
实施例 69	2.3	1.8	2.1	2.6	1.3
实施例 70	2.6	2.1	3.2	-	1.8
顺铂	0.23	0.19	1	0.68	0.9

c-Met 酶活性试验

用于测量 c-Met 激酶活性的试验基于酶联免疫吸附试验 (ELISA)。具体操作是：

室温下,在 0.25mg/mL PGT 包被的板上,将实施例化合物、50pM c-Met (His- 标记的重组人 Met (氨基酸 974- 末端),通过杆状病毒表达) 和 5 μ M ATP 在试验缓冲液中 (25mM MOPS, pH 7.4, 5mM MgCl₂, 0.5raM MnCl₂, 100 μ M 原钒酸钠, 0.01% Triton X-100, 1mM DTT, 最后 DMSO 浓度 1%(v/v)) 温育 20 分钟。通过冲洗除去反应混合物并用 0.2 μ g/mL 缀合辣根过氧化物酶 (HRP) 的磷酸酪氨酸特异性单克隆抗体 (PY20) 检测磷酸化聚合物底物。加入 1M 磷酸终止显色后,于 450nm 处通过分光光度法定量显色的底物 (TMB) 的颜色。实施例化合物对 c-Met 激酶的抑制数据见表 2。

表 2

实施例	c-Met 酶 IC ₅₀ (μ g/mL)	实施例	c-Met 酶 IC ₅₀ (μ g/mL)	实施例	c-Met 酶 IC ₅₀ (μ g/mL)
实施例 1	0.05	实施例 26	0.3	实施例 51	0.2
实施例 2	0.03	实施例 27	0.4	实施例 52	1.6
实施例 3	0.2	实施例 28	1.3	实施例 53	0.5
实施例 4	0.6	实施例 29	1.1	实施例 54	0.7
实施例 5	0.4	实施例 30	0.6	实施例 55	0.9
实施例 6	0.8	实施例 31	0.2	实施例 56	0.1
实施例 7	0.5	实施例 32	0.1	实施例 57	0.8
实施例 9	0.3	实施例 33	1.1	实施例 58	0.72
实施例 10	0.01	实施例 35	1.1	实施例 60	0.29
实施例 11	0.03	实施例 36	0.67	实施例 63	0.8
实施例 12	0.1	实施例 37	0.69	实施例 65	0.68
实施例 13	1.1	实施例 38	1.1	实施例 66	0.4
实施例 14	0.05	实施例 39	1.0	实施例 67	1.1
实施例 15	0.66	实施例 40	0.9	实施例 68	0.9
实施例 16	0.9	实施例 41	1.4	实施例 69	1.1
实施例 17	0.2	实施例 42	1.0	实施例 70	0.7
实施例 18	0.5	实施例 43	0.7		
实施例 19	1.2	实施例 44	1.1		
实施例 20	1.5	实施例 46	0.8		
实施例 21	0.9	实施例 47	0.4		
实施例 22	1.1	实施例 48	1.1		
实施例 23	0.32	实施例 49	0.6		
实施例 24	0.9	实施例 50	0.6		

[0131] 从上述试验结果可以清楚地看出,本发明所要保护的通式 I 的化合物,具有良好的体外抗肿瘤活性,相当或优于已上市的抗肿瘤药物顺铂。

[0132] 本发明中通式 I 的化合物可单独施用,但通常是和药用载体混合物给予,所述药用载体的选择要根据所需用药途径和标准药物实践,下面分别用该类化合物的各种药物剂型,例如片剂、胶囊剂、注射剂、气雾剂、栓剂、膜剂、滴丸剂、外用搽剂和软膏剂的制备方法,说明其在制药领域中的新应用。

[0133] 实施例 71 :片剂

用含有权利要求 1 中化合物的化合物(以实施例 12 化合物为例)10 g,按照药剂学一般压片法加辅料 20 g 混匀后,压制成 100 片,每片重 300 mg。

[0134] 实施例 72 :胶囊剂

用含有权利要求 1 中化合物的化合物(以实施例 36 化合物为例)10 g,按照药剂学胶囊剂的要求将辅料 20 g 混匀后,装入空心胶囊,每个胶囊重 300 mg。

[0135] 实施例 73 :注射剂

用含有权利要求 1 中化合物的化合物(以实施例 1 化合物为例)10 g,按照药剂学常规方法,进行活性炭吸附,经 0.65 μm 微孔滤膜过滤后,填入氮气罐制成水针制剂,每只装 2 mL,共灌装 100 瓶。

[0136] 实施例 74 :气雾剂

用含有权利要求 1 中化合物的化合物(以实施例 22 化合物为例)10 g,用适量丙二醇溶解后,加入蒸馏水及其他辅料后,制成 500 mL 的澄清溶液即得。

[0137] 实施例 75 :栓剂

用含有权利要求 1 中化合物的化合物(以实施例 19 化合物为例)10 g,将之研细加入甘油适量,研匀后加入已熔化的甘油明胶,研磨均匀,倾入已涂润滑剂的模型中,制得栓剂 50 颗

实施例 76 :膜剂

用含有权利要求 1 中化合物的化合物(以实施例 13 化合物为例)10 g,将聚乙烯醇、药用甘油、水等搅拌膨胀后加热溶解,80 目筛网过滤,再将实施例 18 化合物加入到滤液中搅拌溶解,涂膜机制膜 100 片。

[0138] 实施例 77 :滴丸剂

用含有权利要求 1 中化合物的化合物(以实施例 17 化合物为例)10 g,与明胶等基质 50 g 加热融化混匀后,滴入低温液体石蜡中,共制得滴丸 1000 丸。

[0139] 实施例 78 :外用搽剂

用含有权利要求 1 中化合物的化合物(以实施例 31 化合物为例)10 g,按照常规药剂学方法与乳化剂等辅料 2.5 g 混合研磨,再加蒸馏水至 200 mL 制得。

[0140] 实施例 79 :软膏剂

用含有权利要求 1 中化合物的化合物(以实施例 47 化合物为例)10 g,研细后与凡士林等油性基质 500 g 研匀制得。

[0141] 尽管已经通过特定实施方案描述了本发明,但修改和等价变化对于精通此领域的技术人员而言是显见的,且它们都包含在本发明范围之内。