



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104995190 A

(43) 申请公布日 2015. 10. 21

(21) 申请号 201380073179. 7

(72) 发明人 N·施梅斯 B·海德勒

(22) 申请日 2013. 12. 17

D·斯达哥特 D·加伦坎普

(30) 优先权数据

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285

12198623. 6 2012. 12. 20 EP

13187778. 9 2013. 10. 08 EP

13189263. 0 2013. 10. 18 EP

代理人 张广育 钟守期

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(51) Int. Cl.

2015. 08. 17

C07D 471/04(2006. 01)

A61P 25/00(2006. 01)

A61K 31/4985(2006. 01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2013/076785 2013. 12. 17

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/095775 DE 2014. 06. 26

(71) 申请人 拜耳医药股份有限公司

地址 德国柏林

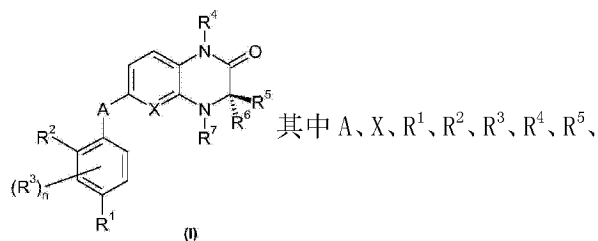
权利要求书12页 说明书87页

(54) 发明名称

BET 蛋白抑制剂二氢喹喔啉酮

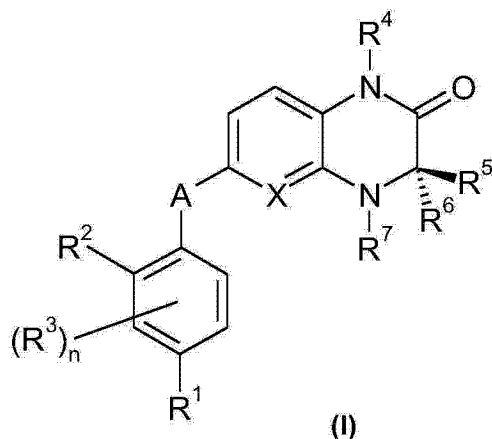
(57) 摘要

本发明涉及 BET 蛋白抑制剂, 尤其是 BRD4- 抑制剂, 通式 (I) 的二氢喹喔啉酮,



R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>和 n 各自如在说明书中的定义, 涉及用于制备本发明的化合物的中间体, 涉及包含本发明的化合物的药物剂, 并且涉及其在过度增殖性疾病、特别是肿瘤疾病中的预防和治疗用途。本发明还涉及 BET 蛋白抑制剂在病毒感染、神经变性疾病、炎症疾病、动脉粥样硬化疾病和男性生育力控制中的用途。

1. 通式 (I) 的化合物及其非对映异构体、外消旋体、多晶形物和生理学上可接受的盐，



其中

A 为 -NH- 或 -O-

X 为 -CH-

n 为 0 或 1,

R<sup>1</sup> 为 -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> 或 -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> 基团,

R<sup>2</sup> 为氢、卤素、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-炔基、卤代 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、卤代 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷硫基、卤代 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷硫基或 -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>,

R<sup>3</sup> 为卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基、三氟甲基或氰基且可键合于芳族体系中仍未被占用的任何位置,

R<sup>4</sup> 为甲基或乙基,

R<sup>5</sup> 为氢或 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基,

R<sup>6</sup> 为氢或 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基,

或

R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 一起为 C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-亚烷基,

R<sup>7</sup> 为 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-环烷基、4 至 8 元杂环烷基、苯基或苯基 -C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基, 其中各苯基可任选被选自以下的相同或不同的取代基单、二或三取代: 卤素、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、卤代 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基或卤代 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基,

R<sup>8</sup> 为 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基, 其可任选被选自以下的相同或不同的取代基单、二或三取代: 羟基、氧代、氟、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、卤代 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、4 至 8 元杂环烷基、4 至 8 元杂环烯基、C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>-杂螺环烷基、桥连的 C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-杂环烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-杂二环烷基、苯基或 5 至 6 元杂芳基,

其中 4 至 8 元杂环烷基、4 至 8 元杂环烯基、C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>-杂螺环烷基、桥连的 C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-杂环烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-杂二环烷基可任选被氧代或 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基单取代,

且其中苯基和 5 至 6 元杂芳基可任选被选自以下的相同或不同的取代基单或二取代: 卤素、氰基、三氟甲基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基,

或

为 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-烯基或 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-炔基,

或

为  $C_3-C_8$ -环烷基或  $C_4-C_8$ -环烯基,其可任选被选自以下的相同或不同的取代基单或二取代:羟基、氧代、氰基、氟、 $C_1-C_3$ -烷基、 $C_1-C_3$ -烷氧基、三氟甲基或  $-NR^{10}R^{11}$ ,

或

为 4 至 8 元杂环烷基、4 至 8 元杂环烯基、 $C_5-C_{11}$ -杂螺环烷基、桥连的  $C_6-C_{12}$ -杂环烷基或  $C_6-C_{12}$ -杂二环烷基,其可任选被选自以下的相同或不同的取代基单或二取代:羟基、氧代、氰基、氟、 $C_1-C_3$ -烷基、 $C_1-C_3$ -烷氧基、三氟甲基、 $C_1-C_3$ -烷基羰基或  $-NR^{10}R^{11}$ ,

$R^9$ 为氢或  $C_1-C_3$ -烷基,

或

$R^8$ 和  $R^9$ 与它们所键合的氮原子一起为 4 至 8 元杂环烷基、4 至 8 元杂环烯基、 $C_5-C_{11}$ -杂螺环烷基、桥连的  $C_6-C_{12}$ -杂环烷基或  $C_6-C_{12}$ -杂二环烷基,其可任选被选自以下的相同或不同的取代基单或二取代:羟基、氧代、氰基、氟、 $C_1-C_3$ -烷基、 $C_1-C_3$ -烷氧基、三氟甲基或  $-NR^{10}R^{11}$ ,

$R^{10}$ 和  $R^{11}$ 各自独立地为氢或任选被相同或不同的羟基、氧代或氟单或二取代的  $C_1-C_3$ -烷基,

或

$R^{10}$ 和  $R^{11}$ 与它们所键合的氮原子一起为 4 至 8 元杂环烷基,其可任选被选自以下的相同或不同的取代基单或二取代:羟基、氧代、氰基、氟、 $C_3-C_6$ -环烷基- $C_1-C_3$ -烷基或  $C_1-C_3$ -烷基,

$R^{12}$ 为  $C_1-C_6$ -烷基或苯基- $C_1-C_3$ -烷基,

排除以下化合物

4-[[ (3R)-4-环戊基-3-乙基-1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]-3-甲氧基-N-[2-甲基-1-(吡咯烷-1-基)丙-2-基]苯甲酰胺,和

4-[[ (3R)-4-环己基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]-N-[1-(二甲基氨基)-2-甲基丙-2-基]-3-甲氧基苯甲酰胺。

2. 权利要求 1 的通式 (I) 的化合物及其非对映异构体、外消旋体、多晶形物和生理学上可接受的盐,其中

A 为  $-NH-$  或  $-O-$ ,

X 为  $-CH-$ ,

n 为 0 或 1,

$R^1$ 为  $-C(=O)NR^8R^9$ 或  $-S(=O)_2NR^8R^9$ 基团,

$R^2$ 为氢、氟、氯、氰基、 $C_1-C_3$ -烷基、氟- $C_1-C_3$ -烷基、 $C_1-C_3$ -烷氧基、氟- $C_1-C_3$ -烷氧基、 $C_1-C_3$ -烷硫基或氟- $C_1-C_3$ -烷硫基,

$R^3$ 为氟、氯、或氰基且可键合于芳族体系中任何仍未被占用的位置,

$R^4$ 为甲基或乙基,

$R^5$ 为  $C_1-C_3$ -烷基,

$R^6$ 为氢,

$R^7$ 为  $C_2-C_5$ -烷基、 $C_3-C_7$ -环烷基、4 至 7 元杂环烷基或苯基- $C_1-C_3$ -烷基,

其中所述苯基可任选被选自以下的相同或不同的取代基单或二取代:氟、氯、溴、氰基、 $C_1-C_3$ -烷基、 $C_1-C_3$ -烷氧基或三氟甲基,

$R^8$ 为  $C_1-C_6$ -烷基,其可任选被选自以下的相同或不同的取代基单、二或三取代:羟基、氧代、氟、氰基、 $C_1-C_3$ -烷氧基、氟- $C_1-C_3$ -烷氧基、 $-NR^{10}R^{11}$ 、4至8元杂环烷基、苯基或5至6元杂芳基,

其中所述4至8元杂环烷基可任选被氧代或 $C_1-C_3$ -烷基单取代,

或

为 $C_3-C_8$ -环烷基,其可任选被选自以下的相同或不同的取代基单或二取代:羟基、氧代、氰基、氟或 $-NR^{10}R^{11}$ ,

或

为4至8元杂环烷基、 $C_6-C_8$ -杂螺环烷基、桥连的 $C_6-C_{10}$ -杂环烷基或 $C_6-C_{10}$ -杂二环烷基,其可任选被选自以下的相同或不同的取代基单或二取代:羟基、氧代、氰基、氟、 $C_1-C_3$ -烷基、 $C_1-C_3$ -烷基羰基或 $-NR^{10}R^{11}$ ,

$R^9$ 为氢或 $C_1-C_3$ -烷基,

或

$R^8$ 和 $R^9$ 与它们所键合的氮原子一起为4至8元杂环烷基、 $C_6-C_8$ -杂螺环烷基、桥连的 $C_6-C_{10}$ -杂环烷基或 $C_6-C_{10}$ -杂二环烷基,其可任选被相同或不同的羟基、氧代或 $C_1-C_3$ -烷基单或二取代,

$R^{10}$ 和 $R^{11}$ 各自独立地为氢或任选的单-羟基-、-氧代-或-氟-取代的 $C_1-C_3$ -烷基,

或

$R^{10}$ 和 $R^{11}$ 与它们所键合的氮原子一起为4至7元杂环烷基,其可任选被选自以下的相同或不同的取代基单或二取代:羟基、氰基、氟、环丙基甲基或 $C_1-C_3$ -烷基,

排除以下化合物

4-[[ (3R)-4-环戊基-3-乙基-1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]-3-甲氧基-N-[2-甲基-1-(吡咯烷-1-基)丙-2-基]苯甲酰胺,和

4-[[ (3R)-4-环己基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]-N-[1-(二甲基氨基)-2-甲基丙-2-基]-3-甲氧基苯甲酰胺。

3. 权利要求1和2的通式(I)的化合物及其非对映异构体、外消旋体、多晶形物和生理学上可接受的盐,其中

A为-NH-或-O-,

X为-CH-,

n为0,

$R^1$ 为 $-C(=O)NR^8R^9$ 或 $-S(=O)_2NR^8R^9$ 基团,

$R^2$ 为氢、氟、氯、氰基、 $C_1-C_3$ -烷基、氟- $C_1-C_3$ -烷基、 $C_1-C_3$ -烷氧基、氟- $C_1-C_3$ -烷氧基、 $C_1-C_3$ -烷硫基或氟- $C_1-C_3$ -烷硫基,

$R^4$ 为甲基,

$R^5$ 为甲基或乙基,

$R^6$ 为氢,

$R^7$ 为 $C_3-C_5$ -烷基、 $C_3-C_7$ -环烷基、4至7元杂环烷基或苯基- $C_1-C_3$ -烷基,

其中所述苯基可任选被相同或不同的氟、 $C_1-C_3$ -烷基或 $C_1-C_3$ -烷氧基单或二取代,

$R^8$ 为 $C_1-C_4$ -烷基,其可任选被 $-NR^{10}R^{11}$ 或4至8元杂环烷基单取代,

其中所述 4 至 8 元杂环烷基可任选被氧代或 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- 烷基单取代，

或

为 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>- 环烷基，其可任选被氧代或 -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>单取代，

或

为 4 至 8 元杂环烷基，其可任选被氧代、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- 烷基羰基单取代，

R<sup>9</sup>为氢或甲基，

或

R<sup>8</sup>和 R<sup>9</sup>与它们所键合的氮原子一起为 4 至 8 元杂环烷基或 C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>- 杂螺环烷基，其可任选被相同或不同的氧代或 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- 烷基单或二取代，

R<sup>10</sup>和 R<sup>11</sup>各自独立地为氢、甲基或乙基，

或

R<sup>10</sup>和 R<sup>11</sup>与它们所键合的氮原子一起为 4 至 7 元杂环烷基，其可任选被相同或不同的氟、环丙基甲基或 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- 烷基单或二取代，

排除以下化合物

4-[[ (3R)-4- 环戊基 -3- 乙基 -1- 甲基 -2- 氧代 -1, 2, 3, 4- 四氢喹啉 -6- 基 ] 氨基 ]-3- 甲氧基 -N-[2- 甲基 -1-( 吡咯烷 -1- 基 ) 丙 -2- 基 ] 苯甲酰胺，和

4-[[ (3R)-4- 环己基 -1, 3- 二甲基 -2- 氧代 -1, 2, 3, 4- 四氢喹啉 -6- 基 ] 氨基 ]-N-[1-( 二甲基氨基 )-2- 甲基丙 -2- 基 ]-3- 甲氧基苯甲酰胺。

4. 权利要求 1 至 3 的通式 (I) 的化合物及其非对映异构体、外消旋体、多晶形物和生理学上可接受的盐，其中

A 为 -NH- 或 -O-

X 为 -CH-

n 为 0，

R<sup>1</sup>为 -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>或 -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>基团，

R<sup>2</sup>为氢或甲氧基，

R<sup>4</sup>为甲基，

R<sup>5</sup>为甲基，

R<sup>6</sup>为氢，

R<sup>7</sup>为异丙基、C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>- 环烷基、5 或 6 元杂环烷基或苄基，

其中存在于苄基中的苯基可任选被相同或不同的氟或甲氧基单或二取代，

R<sup>8</sup>为 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>- 烷基，其可任选被氧杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或哌嗪基单取代，

其中哌嗪基可任选被 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- 烷基单取代，

或

为 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>- 环烷基，其可任选被氧代或 -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>单取代，

或

为 4 至 6 元杂环烷基，其可任选被氧代、甲基或乙酰基单取代，

R<sup>9</sup>为氢或甲基，

或

$R^8$ 和 $R^9$ 与它们所键合的氮原子一起为5或6元杂环烷基或 $C_6-C_8$ -杂螺环烷基,其可任选被相同或不同的氧代或 $C_1-C_3$ -烷基单或二取代,

$R^{10}$ 和 $R^{11}$ 各自独立地为氢、甲基或乙基,

或

$R^{10}$ 和 $R^{11}$ 与它们所键合的氮原子一起为经由共同的氮键合的吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或哌嗪基,其中哌嗪基可任选被环丙基甲基或 $C_1-C_3$ -烷基单取代。

5. 权利要求1至4的通式(I)的化合物及其非对映异构体、外消旋体、多晶形物和生理学上可接受的盐,其中

A为-NH-或-O-,

X为-CH-,

n为0,

$R^1$ 为 $-C(=O)NR^8R^9$ 或 $-S(=O)_2NR^8R^9$ 基团,

$R^2$ 为氢或甲氧基,

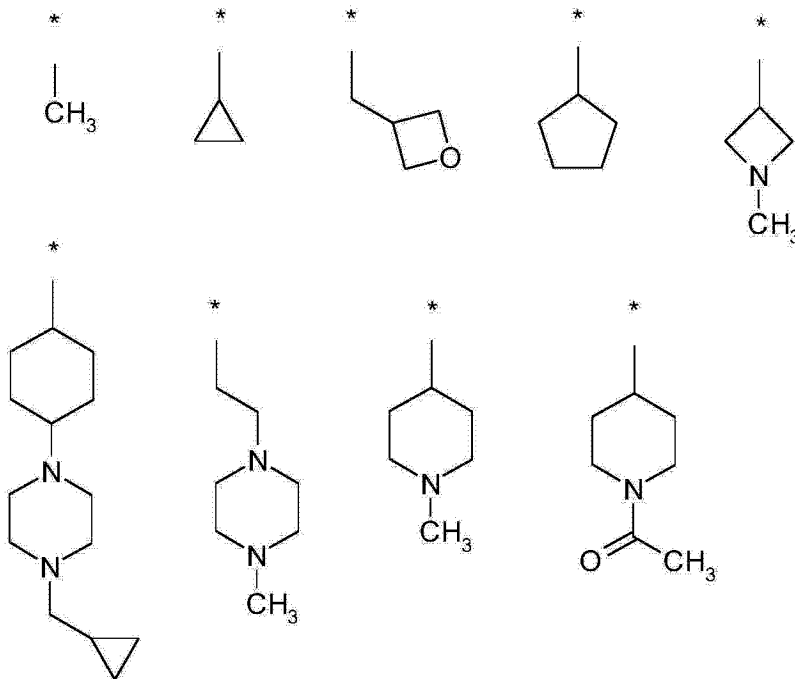
$R^4$ 为甲基,

$R^5$ 为甲基,

$R^6$ 为氢,

$R^7$ 为环戊基、环庚基、四氢吡喃-4-基、苄基、4-甲氧基苄基或2,6-二氟苄基,

$R^8$ 为以下基团中的一种:

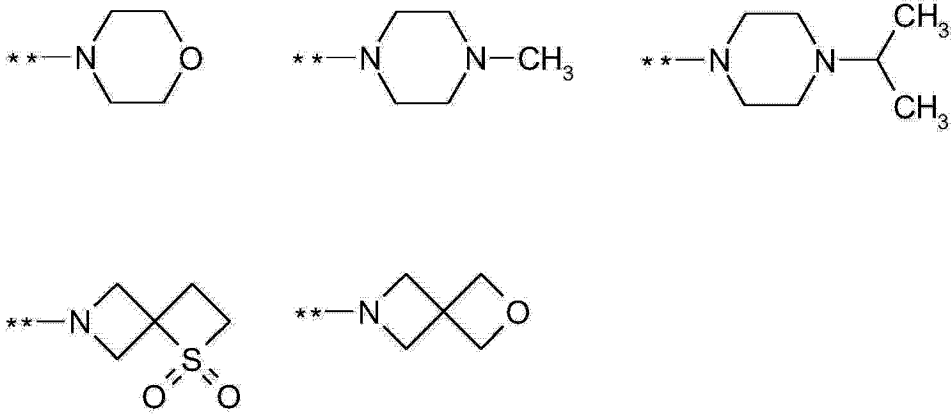


且其中“\*”表示与 $-C(=O)NR^8R^9$ 或 $-S(=O)_2NR^8R^9$ 中的氮原子的连接点,

$R^9$ 为氢或甲基,

或

$R^8$ 和 $R^9$ 与它们所键合的氮原子一起为以下基团中的一种:



且其中“\*\*”表示与存在于  $R^1$  中的羰基或磺酰基的连接点。

6. 权利要求 1 至 5 的通式 (I) 的化合物及其非对映异构体、外消旋体、多晶形物和生理学上可接受的盐, 其中

A 为  $-NH-$ ,

X 为  $-CH-$ ,

n 为 0,

$R^1$  为  $-C(=O)NR^8R^9$  或  $-S(=O)_2NR^8R^9$  基团,

$R^2$  为氢或甲氧基,

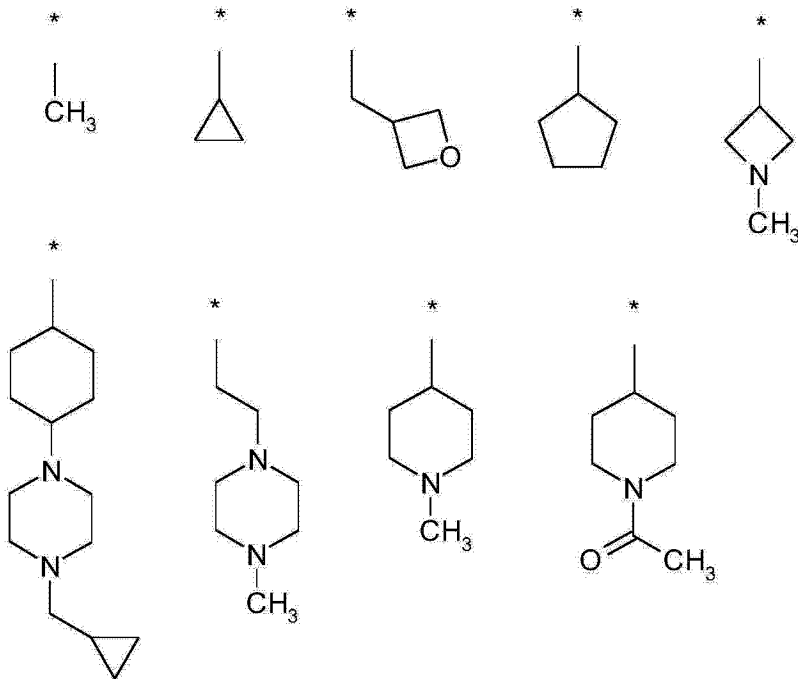
$R^4$  为甲基,

$R^5$  为甲基,

$R^6$  为氢,

$R^7$  为环戊基、环庚基、四氢吡喃-4-基、苄基、4-甲氧基苄基或 2,6-二氟苄基,

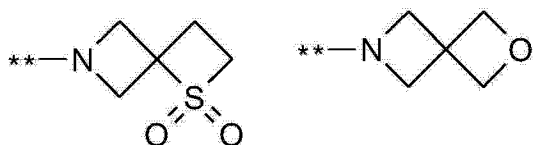
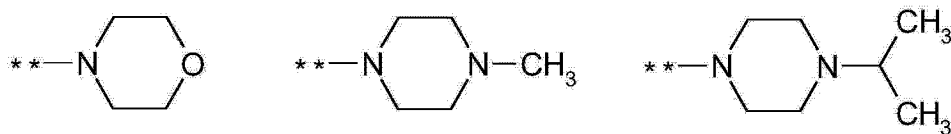
$R^8$  为以下基团中的一种:



且其中“\*”表示与  $-C(=O)NR^8R^9$  或  $-S(=O)_2NR^8R^9$  中的氮原子的连接点,  
 $R^9$  为氢或甲基,

或

$R^8$ 和  $R^9$ 与它们所键合的氮原子一起为以下基团中的一种：



且其中“\*\*”表示与存在于  $R^1$ 中的羰基或磺酰基的连接点。

7. 权利要求 1 至 5 的通式 (I) 的化合物及其非对映异构体、外消旋体、多晶形物和生理学上可接受的盐, 其中

A 为 -O-,

X 为 -CH-,

n 为 0,

$R^1$  为  $-C(=O)NR^8R^9$  或  $-S(=O)_2NR^8R^9$  基团,

$R^2$  为氢或甲氧基,

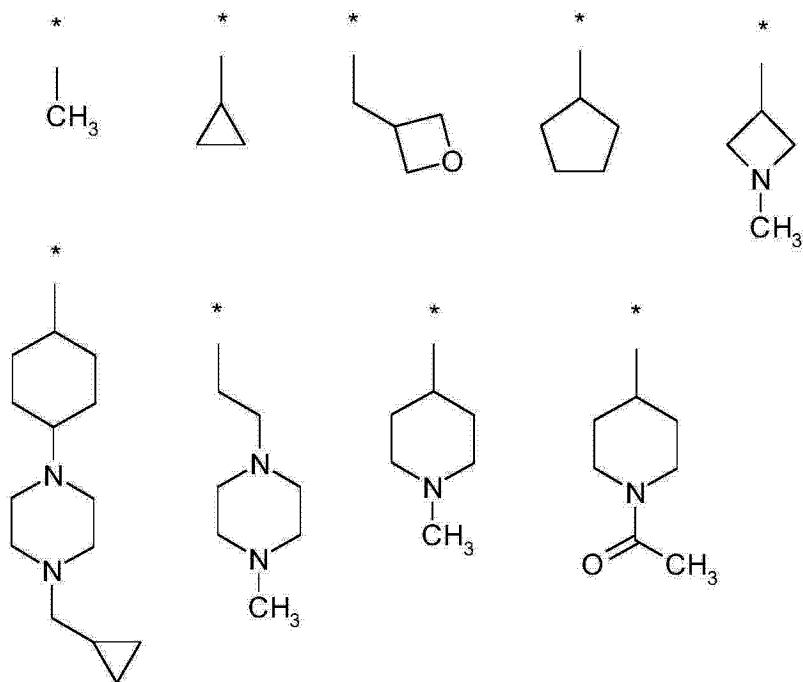
$R^4$  为甲基,

$R^5$  为甲基,

$R^6$  为氢,

$R^7$  为环戊基、环庚基、四氢吡喃 -4- 基、苄基、4- 甲氧基苄基或 2, 6- 二氟苄基,

$R^8$  为以下基团中的一种：

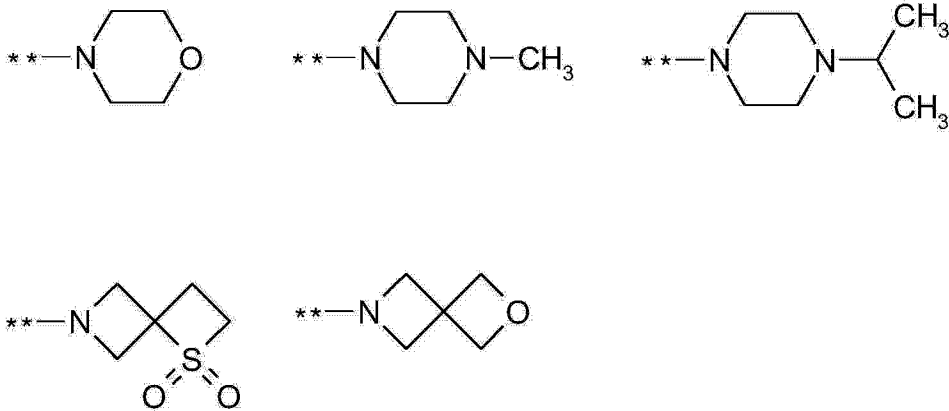




且其中“\*”表示与  $-C(=O)NR^8R^9$  或  $-S(=O)_2NR^8R^9$  中的氮原子的连接点， $R^9$  为氢或甲基，

或

$R^8$  和  $R^9$  与它们所键合的氮原子一起为以下基团中的一种：



且其中“\*\*”表示与存在于  $R^1$  中的羰基或磺酰基的连接点。

8. 权利要求 1 至 5 和 6 或 7 的通式 (I) 的化合物及其非对映异构体、外消旋体、多晶形物和生理学上可接受的盐：

N-环戊基-4-[[ (3R)-4-环戊基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-基]氨基]苯甲酰胺；

4-[[ (3R)-4-环戊基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-基]氨基]-N-环丙基苯甲酰胺；

4-[[ (3R)-4-环戊基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-基]氨基]-N,N-二甲基苯磺酰胺；

4-[[ (3R)-4-环戊基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-基]氨基]-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰胺；

4-[[ (3R)-4-环戊基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-基]氧基]-N-环丙基苯甲酰胺；

(3R)-4-环戊基-1,3-二甲基-6-[[4-(吗啉-4-基羰基)苯基]氨基]-3,4-二氢喹喔啉-2(1H)-酮；

4-[[ (3R)-4-环戊基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-基]氨基]-N-异丙基苯甲酰胺；

4-[[ (3R)-4-环戊基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-基]氨基]-N,N-二甲基苯甲酰胺；

4-[[ (3R)-4-苄基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-基]氨基]-N-(氧杂环丁烷-3-基甲基)苯甲酰胺；

4-[[ (3R)-4-苄基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-基]氨基]-N-环丙基苯甲酰胺；

4-[[ (3R)-4-苄基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-基]氨基]-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰胺；

(3R)-4-苄基-1,3-二甲基-6-[[4-(吗啉-4-基羰基)苯基]氨基]-3,4-二氢喹喔

啉-2(1H)-酮；

(3R)-4-苄基-1,3-二甲基-6-[[4-(吗啉-4-基磺酰基)苯基]氨基]-3,4-二氢喹啉啉-2(1H)-酮；

4-[[ (3R)-4-苄基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉啉-6-基]氨基]-N,N-二甲基苯磺酰胺；

(3R)-4-苄基-1,3-二甲基-6-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基]苯基}氨基)-3,4-二氢喹啉啉-2(1H)-酮；

(3R)-4-苄基-6-({4-[(1,1-二氧-1-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)羰基]苯基}氨基)-1,3-二甲基-3,4-二氢喹啉啉-2(1H)-酮；

4-[[ (3R)-4-(4-甲氧基苄基)-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉啉-6-基]氨基]-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰胺；

(3R)-4-(4-甲氧基苄基)-1,3-二甲基-6-[[4-(吗啉-4-基羰基)苯基]氨基]-3,4-二氢喹啉啉-2(1H)-酮；

4-[[ (3R)-4-(4-甲氧基苄基)-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉啉-6-基]氨基]-N-(氧杂环丁烷-3-基甲基)苯甲酰胺；

(3R)-4-(4-甲氧基苄基)-1,3-二甲基-6-[[4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基羰基)苯基]氨基]-3,4-二氢喹啉啉-2(1H)-酮；

4-[[ (3R)-4-(4-甲氧基苄基)-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉啉-6-基]氨基]-N-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]苯甲酰胺；

(3R)-4-(4-甲氧基苄基)-1,3-二甲基-6-[[4-[(4-(丙-2-基)哌嗪-1-基)羰基]苯基]氨基]-3,4-二氢喹啉啉-2(1H)-酮；

4-[[ (3R)-4-环庚基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉啉-6-基]氨基]-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰胺；

(3R)-4-环庚基-1,3-二甲基-6-[[4-(吗啉-4-基羰基)苯基]氨基]-3,4-二氢喹啉啉-2(1H)-酮；

4-[[ (3R)-4-环庚基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉啉-6-基]氨基]-N-(氧杂环丁烷-3-基甲基)苯甲酰胺；

4-[[ (3R)-1,3-二甲基-2-氧代-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢喹啉啉-6-基]氨基]-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰胺；

(3R)-1,3-二甲基-6-[[4-(吗啉-4-基羰基)苯基]氨基]-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢喹啉啉-2(1H)-酮；

4-[[ (3R)-1,3-二甲基-2-氧代-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢喹啉啉-6-基]氨基]-N-(氧杂环丁烷-3-基甲基)苯甲酰胺；

(3R)-1,3-二甲基-6-[[4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基羰基)苯基]氨基]-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢喹啉啉-2(1H)-酮；

4-[[ (3R)-1,3-二甲基-2-氧代-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢喹啉啉-6-基]氨基]-N-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]苯甲酰胺；

(3R)-6-({4-[(1,1-二氧-1-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)羰基]苯基}氨基)-1,3-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢喹啉啉-2(1H)-酮；

N-(1-乙酰基哌啶-4-基)-4-[[ (3R)-1,3-二甲基-2-氧代-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]苯甲酰胺;

(3R)-1,3-二甲基-6-[[4-[[4-(丙-2-基)哌嗪-1-基]羰基]苯基]氨基]-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮;

4-[[ (3R)-1,3-二甲基-2-氧代-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]-N-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)苯甲酰胺;

N-环丙基-4-[[ (3R)-1,3-二甲基-2-氧代-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]苯甲酰胺;

4-[[ (3R)-1,3-二甲基-2-氧代-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]-3-甲氧基-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰胺;

N-{4-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]环己基}-4-[[ (3R)-1,3-二甲基-2-氧代-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]-3-甲氧基苯甲酰胺;

(3R)-6-({2-甲氧基-4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}氨基)-1,3-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮;

4-[[4-(2,6-二氟苄基)-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰胺;

N-{4-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]环己基}-4-[[4-(2,6-二氟苄基)-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]苯甲酰胺;

4-[[ (3R)-4-(4-甲氧基苄基)-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]-N,N-二甲基苯磺酰胺;

(3R)-4-(4-甲氧基苄基)-1,3-二甲基-6-[[4-(吗啉-4-基磺酰基)苯基]氨基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮;

(3R)-4-(4-甲氧基苄基)-1,3-二甲基-6-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基]苯基}氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮;

(3R)-4-(4-甲氧基苄基)-1,3-二甲基-6-[[4-[[4-(丙-2-基)哌嗪-1-基]磺酰基]苯基]氨基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮;

4-[[ (3R)-4-环庚基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]-N,N-二甲基苯磺酰胺;

4-[[ (3R)-1,3-二甲基-2-氧代-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]-N,N-二甲基苯磺酰胺;

(3R)-1,3-二甲基-6-[[4-(吗啉-4-基磺酰基)苯基]氨基]-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮;

(3R)-1,3-二甲基-6-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基]苯基}氨基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮。

9. 权利要求 1 至 8 的化合物作为药物的用途。

10. 权利要求 9 的用途,其用于预防和/或治疗肿瘤疾病。

11. 权利要求 1 至 8 的化合物用于制备药物的用途。

12. 权利要求 1 至 8 的化合物用于制备用于预防和/或治疗肿瘤疾病的药物的用途。

13. 权利要求 1 至 8 的化合物用于制备用于预防和/或治疗黑色素瘤、多发性骨髓瘤和

急性髓性白血病的药物的用途。

14. 权利要求 1 至 8 的化合物用于预防和 / 或治疗过度增殖性疾病的用途。

15. 权利要求 1 至 8 的化合物用于预防和 / 或治疗病毒感染、神经变性疾病、炎症疾病、动脉粥样硬化疾病以及控制男性生育力的用途。

16. 权利要求 1 至 8 的化合物用于制备用于预防和 / 或治疗病毒感染、神经变性疾病、炎症疾病、动脉粥样硬化疾病以及控制男性生育力的药物的用途。

17. 权利要求 1 至 8 的化合物, 其与一种或多种其他药理学活性物质结合。

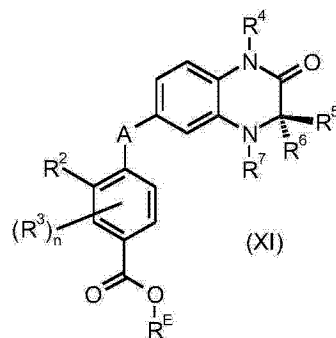
18. 权利要求 17 的化合物, 其用于预防和 / 或治疗过度增殖性疾病。

19. 权利要求 17 的化合物, 其用于预防和 / 或治疗肿瘤疾病。

20. 权利要求 17 的化合物, 其用于预防和 / 或治疗黑色素瘤、多发性骨髓瘤和急性髓性白血病。

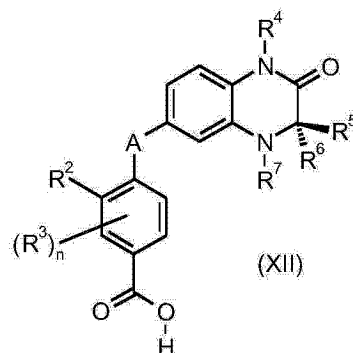
21. 权利要求 17 的化合物, 其用于预防和 / 或治疗病毒感染、神经变性疾病、炎症疾病、动脉粥样硬化疾病以及控制男性生育力。

22. 通式 (XI) 的化合物



其中 A、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> 和 n 各自如通式 (I) 中所定义, 且 R<sup>E</sup> 为 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- 烷基, 其用于制备本发明的通式 (I) 的化合物。

23. 通式 (XII) 的化合物



其中 A、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> 和 n 各自如通式 (I) 中所定义, 其用于制备本发明的通式 (I) 的化合物。

24. 权利要求 22 的通式 (XI) 的化合物:

4-[[ (3R)-4- 环戊基 -1, 3- 二甲基 -2- 氧代 -1, 2, 3, 4- 四氢喹啶 -6- 基 ] 氨基 ] 苯甲酸甲酯;

4-[[ (3R)-4- 苄基 -1, 3- 二甲基 -2- 氧代 -1, 2, 3, 4- 四氢喹啶 -6- 基 ] 氨基 ] 苯甲酸甲酯;

4-[[ (3R)-4-环戊基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-基]氧基]苯甲酸乙酯;

4-[[ (3R)-4-(4-甲氧基苄基)-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-基]氨基]苯甲酸甲酯;

4-[[ (3R)-4-环庚基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-基]氨基]苯甲酸甲酯;

4-[[ (3R)-1,3-二甲基-2-氧代-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-基]氨基]苯甲酸甲酯;

4-[[ (3R)-1,3-二甲基-2-氧代-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-基]氨基]-3-甲氧基苯甲酸甲酯;

4-[[4-(2,6-二氟苄基)-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-基]氨基]苯甲酸乙酯。

25. 权利要求 23 的通式 (XII) 的化合物:

4-[[ (3R)-4-环戊基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-基]氨基]苯甲酸;

4-[[ (3R)-4-苄基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-基]氨基]苯甲酸;

4-[[ (3R)-4-环戊基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-基]氧基]苯甲酸;

4-[[ (3R)-4-(4-甲氧基苄基)-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-基]氨基]苯甲酸;

4-[[ (3R)-4-环庚基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-基]氨基]苯甲酸;

4-[[ (3R)-1,3-二甲基-2-氧代-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-基]氨基]苯甲酸;

4-[[ (3R)-1,3-二甲基-2-氧代-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-基]氨基]-3-甲氧基苯甲酸;

4-[[4-(2,6-二氟苄基)-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-基]氨基]苯甲酸。

## BET 蛋白抑制剂二氢喹啉酮

[0001] 本发明涉及 BET 蛋白抑制剂, 尤其是 BRD4- 抑制剂, 二氢喹啉酮 (dihydroquinoxalinone), 涉及用于制备本发明化合物的中间体, 涉及包含本发明化合物的药物组合物, 以及涉及其用于预防和治疗过度增殖性疾病、尤其是肿瘤疾病的用途。本发明还涉及 BET 蛋白抑制剂在病毒感染、神经变性疾病、炎症疾病、动脉粥样硬化疾病以及控制男性生育力的用途。

[0002] 人类 BET 家族 (布罗莫 (bromo) 结构域和额外 C 末端结构域家族) 有 4 个成员 (BRD2、BRD3、BRD4 和 BRDT), 它们包含两个相关联的布罗莫结构域和一个额外末端结构域 (Wu 和 Chiang, *J. Biol. Chem.*, 2007, 282 :13141-13145)。布罗莫结构域是可识别乙酰化赖氨酸残基的蛋白区域。这些乙酰化赖氨酸通常在组蛋白 (例如组蛋白 H3 或组蛋白 H4) 的 N- 末端发现, 并且其具有开放的染色质结构和活跃的基因转录的特征 (Kuo 和 Allis, *Bioessays*, 1998, 20:615-626)。此外, 布罗莫结构域还可识别乙酰化的蛋白。例如, BRD4 与 RelA 结合, 导致 NF- $\kappa$ B 的刺激以及炎症基因的转录活性 (Huang 等人, *Mol. Cell. Biol.*, 2009, 29:1375-1387)。BRD4 还与细胞周期蛋白 T1 结合并形成对转录延伸有重要作用的活性复合物 (**Schröder** 等人, *J. Biol. Chem.*, 2012, 287 :1090-1099)。BRD2、BRD3 和 BRD4 的额外末端结构域与几种参与染色质调节和基因表达调控相关的蛋白质相互作用 (Rahman 等人, *Mol. Cell. Biol.*, 2011, 31 :2641-2652)。

[0003] 从机制上讲, BET 蛋白在细胞生长和细胞周期中起重要作用。它们与有丝分裂染色体相关, 这表明其在表观遗传记忆中起作用 (Dey 等人, *Mol. Biol. Cell*, 2009, 20 :4899-4909 ;Yang 等人, *Mol. Cell. Biol.*, 2008, 28 :967-976)。已证明了 BRD4 参与基因转录的有丝分裂后的再活化 (Zhao 等人, *Nat. Cell. Biol.*, 2011, 13 :1295-1304)。BRD4 对于转录延伸是重要的, 并且其募集延伸复合物 P-TEFb (由 CDK9 和细胞周期蛋白 T1 组成), 这导致 RNA 聚合酶 II 的活化 (Yang 等人, *Mol. Cell*, 2005, 19:535-545 ;**Schröder** 等人, *J. Biol. Chem.*, 2012, 287 :1090-1099)。结果, 刺激与细胞增殖相关的基因 (例如 c-Myc、细胞周期蛋白 D1 和 aurora B) 的表达 (You 等人, *Mol. Cell. Biol.*, 2009, 29 :5094-5103 ;Zuber 等人, *Nature*, 2011, doi :10. 1038)。BRD2 参与雄激素受体的目标基因的调控 (Draker 等人, *PLOS Genetics*, 2012, 8, e1003047)。BRD2 和 BRD3 与高度乙酰化的染色质区域中的转录的基因结合, 并通过 RNA 聚合酶 II 促进转录 (LeRoy 等人, *Mol. Cell*, 2008, 30 :51-60)。

[0004] BRD4 的敲低 (knockdown) 或者在多种细胞系中与乙酰化的组蛋白的相互作用的抑制导致 G1 阻滞 (Mochizuki 等人, *J. Biol. Chem.*, 2008, 283 :9040-9048 ;Mertz 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, 108 :16669-16674)。还已表明 BRD4 与几种在 G1 期活化的基因 (例如细胞周期蛋白 D1 和 D2) 的启动子区域结合 (Mochizuki 等人, *J. Biol. Chem.*, 2008, 283 :9040-9048)。此外, 已证明在 BRD4 抑制后, 作为细胞增殖中的必要因子的 c-Myc 的表达的抑制 (Dawson 等人, *Nature*, 2011, 478 :529-533 ;Delmore 等人, *Cell*, 2011, 146 :1-14 ;Mertz 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, 108 :16669-16674)。还证明了雄激素调节基因的表达的抑制以及 BRD2 与相应调控区域的结合 (Draker 等人, *PLOS Genetics*, 2012, 8, e1003047)。

[0005] BRD2 和 BRD4 敲除小鼠在胚胎发育早期死亡 (Gyuris 等人, *Biochim. Biophys. Acta*, 2009, 1789 :413-421 ;Houzelstein 等人, *Mol. Cell. Biol.*, 2002, 22 :3794-3802)。杂合的 BRD4 小鼠具有多种生长缺陷,这可归因于降低的细胞增殖 (Houzelstein 等人, *Mol. Cell. Biol.*, 2002, 22:3794-3802)。

[0006] BET 蛋白在多种肿瘤类型中发挥重要作用。BET 蛋白 BRD3 或 BRD4 与 NUT (通常在睾丸中表达的蛋白) 之间的融合导致鳞状细胞癌的攻击性形式,其被称为 NUT 中线癌 (French, *Cancer Genet. Cytogenet.*, 2010, 203 :16-20)。该融合蛋白阻止细胞分化并促进增殖 (Yan 等人, *J. Biol. Chem.*, 2011, 286 :27663-27675)。由此衍生的体内模型的生长被 BRD4 抑制剂抑制 (Filippakopoulos 等人, *Nature*, 2010, 468 :1067-1073)。在急性髓性白血病细胞系 (AML) 中的治疗靶点的筛选表明 BRD4 在该肿瘤中具有重要作用 (Zuber 等人, *Nature*, 2011, 478, 524-528)。BRD4 表达的降低导致细胞周期的选择性阻滞并导致凋亡。采用 BRD4 抑制剂的治疗阻止 AML 异种移植物在体内的增殖。采用 BRD4 抑制剂的其他实验表明 BRD4 参与多种血液学肿瘤,例如多发性骨髓瘤 (Delmore 等人, *Cell*, 2011, 146, 904-917) 和伯基特淋巴瘤 (Mertz 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, 108, 16669-16674)。在实体瘤中,例如肺癌, BRD4 也起重要作用 (Lockwood 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2012, 109, 19408-19413)。在多发性骨髓瘤中已检测到提高的 BRD4 表达,在患有多发性骨髓瘤的患者中还发现 BRD4 基因的扩增 (Delmore 等人, *Cell*, 2011, 146, 904-917)。在原发性乳腺肿瘤中检测到含有 BRD4 基因的 DNA 区域的扩增 (Kadota 等人, *Cancer Res*, 2009, 69 :7357-7365)。也有关于 BRD2 在肿瘤中作用的数据。在 B 细胞中选择性地过表达 BRD2 的转基因小鼠产生 B 细胞淋巴瘤和白血病 (Greenwall 等人, *Blood*, 2005, 103 :1475-1484)。

[0007] BET 蛋白还与病毒感染相关。BRD4 与多种乳头状瘤病毒的 E2 蛋白结合,并且其对于潜伏性感染细胞中的病毒的存活是重要的 (Wu 等人, *Genes Dev.*, 2006, 20 :2383-2396 ;Vosa 等人, *J. Virol.*, 2006, 80 :8909-8919)。引起卡波西肉瘤的疱疹病毒也与多种 BET 蛋白相互作用,这对于疾病存活是重要的 (Viejo-Borbolla 等人, *J. Virol.*, 2005, 79 :13618-13629 ;You 等人, *J. Virol.*, 2006, 80 :8909-8919)。通过与 P-TEFb 结合, BRD4 在 HIV-1 复制中也起重要作用 (Bisgrove 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007, 104 :13690-13695)。

[0008] 采用 BRD4 抑制剂的治疗导致 T 细胞中处于休眠的、无法治疗的 HIV-1 病毒储库的刺激 (Banerjee 等人, *J. Leukoc. Biol.*, 2012, 92, 1147-1154)。这种再活化能够使得用于 AIDS 治疗的新治疗方法成为可能 (Zinchenko 等人, *J. Leukoc. Biol.*, 2012, 92, 1127-1129)。还报道了 BRD4 在多瘤病毒的 DNA 复制中的关键作用 (Wang 等人, *PLoS Pathog.*, 2012, 8, doi :10.1371)。

[0009] BET 蛋白还参与炎症过程。BRD2- 亚等位基因 (hypomorphic) 小鼠在脂肪组织中显示炎症减少 (Wang 等人, *Biochem. J.*, 2009, 425 :71-83)。在 BRD2- 缺陷小鼠中的白脂肪组织中的巨噬细胞渗透也降低 (Wang 等人, *Biochem. J.*, 2009, 425 :71-83)。还已表明, BRD4 调控许多与炎症相关的基因。在 LPS- 刺激的巨噬细胞中, BRD4 抑制剂阻止炎症基因 (例如 IL-1 或 IL-6) 的表达 (Nicodeme 等人, *Nature*, 2010, 468 :1119-1123)。

[0010] BET 蛋白还参与 ApoA1 基因的调控 (Mirguet 等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012, 22 :2963-2967)。相应的蛋白是部分高密度脂蛋白 (HDL), 其在动脉粥样硬化中具有重要

作用 (Smith, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2010, 30 :151-155)。通过刺激 ApoA1 表达, BET 蛋白抑制剂可增加胆固醇 HDL 的浓度, 并由此可潜在地用于治疗动脉粥样硬化 (Mirguet 等人, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2012, 22 :2963-2967)。

[0011] 通过调控多种在减数分裂期间和之后的重要基因的表达, BET 蛋白 BRDT 在精子发生中起重要作用 (Shang 等人, Development, 2007, 134 :3507-3515 ;Matzuk 等人, Cell, 2012, 150 :673-684)。此外, BRDT 参与染色质的后减数分裂的组织 (Dhar 等人, J. Biol. Chem., 2012, 287 :6387-6405)。小鼠中的体内实验表明, 采用也抑制 BRDT 的 BET 抑制剂治疗导致精子产生减少和不育症 (Matzuk 等人, Cell, 2012, 150 :673-684)。

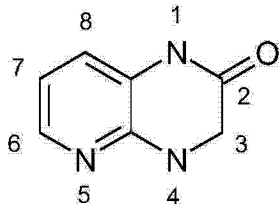
[0012] 所有这些研究表明, BET 蛋白在多种病理学, 以及男性生育力中起重要作用。因此期望发现阻止 BET 蛋白和乙酰化蛋白之间相互作用的有效的和选择性的抑制剂。这些新抑制剂还应具有合适的药物代谢动力学性质, 允许体内 (即在患者内) 抑制这些相互作用。

[0013] 现已发现, 取代的二氢喹啉酮具有所期望的性质, 即显示 BRD4 抑制作用。因此本发明的化合物是用于预防和治疗过度增殖性疾病、特别是肿瘤疾病的有价值的活性成分。此外, 本发明化合物可用于病毒感染的情况中、神经变性疾病的情况中、炎症疾病的情况中、动脉粥样硬化疾病的情况中以及男性生育力控制中。

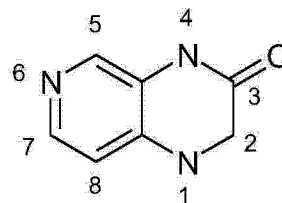
#### 现有技术

[0014] 用于评价现有技术的命名法 (来源于命名软件 ACD Name batch, 版本 12.01, 购于 Advanced Chemical Development, Inc.) 通过以下简图得以说明:

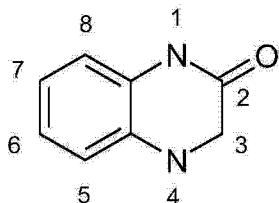
[0015]



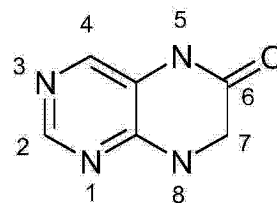
**3,4-二氢吡啶并[2,3-b]  
吡嗪-2(1H)-酮**



**1,4-二氢吡啶并[3,4-b]  
吡嗪-3(2H)-酮**



**3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮**



**7,8-二氢蝶啶-6(5H)-酮**

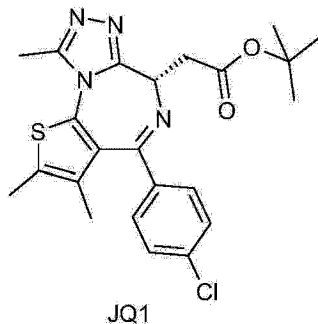
[0016] 基于化学结构, 迄今为止, 仅描述过极少类型的 BRD4 抑制剂 (Chun-Wa Chung 等人, Progress in Medicinal Chemistry 2012, 51, 1-55)。

[0017] 首先公开的 BRD4 抑制剂是二氮杂卓。例如, W02009/084693 (Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation) 和 W02011/143669 (Dana Farber Cancer Institute)



(化合物 JQ1) 中描述了苯基噻吩并三唑 -1, 4- 二氮杂卓 (4- 苯基 -6H- 噻吩并 [3, 2-f] [1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] [1, 4] 二氮杂卓)。采用苯并单元代替噻吩并单元也可得到活性抑制剂 (J. Med. Chem. 2011, 54, 3827 - 3838 ;E. Nicodeme 等人, Nature 2010, 468, 1119)。W02012/075456 (Constellation Pharmaceuticals) 中一般性地请求保护或明确描述了其他的 4- 苯基 -6H- 噻吩并 [3, 2-f] [1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] [1, 4] 二氮杂卓和具有并非苯并单元的其他环作为稠合部分的相关化合物。

[0018]



[0019] 最近, W02012/075383 (Constellation Pharmaceuticals) 中描述了作为 BRD4 抑制剂的氮杂卓。该申请涉及 6- 取代的 4H- 异噻唑并 [5, 4-d] [2] 苯并氮杂卓和 4H- 异噻唑并 [3, 4-d] [2] 苯并氮杂卓, 包括在 6 位具有任选取代的苯基的那些化合物, 还涉及具有并非苯并单元的其他杂环稠合部分 (例如噻吩并或吡啶并氮杂卓) 的类似物。所描述的 BRD4 抑制剂的另一类结构是 7- 异噻唑并喹啉和相关的喹诺酮衍生物 (Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters 22(2012) 2963-2967)。W02011/054845 (GlaxoSmithKline) 描述了作为 BRD4 抑制剂的苯并二氮杂卓。

[0020] 相反, 本发明的化合物为取代的 3, 4- 二氢喹啉 -2(1H)- 酮衍生物, 其与以上讨论的 BRD4 抑制剂的化学型在结构上有多方面的不同。由于显著的结构差异, 已不能假设本文所要求保护的化合物也具有 BRD4 抑制作用。因此, 令人惊讶地, 尽管有相当大的结构差异, 但本发明的化合物仍具有良好的抑制作用。

[0021] 一些在 C-6 位被芳族氨基取代的 3, 4- 二氢喹啉 -2(1H)- 酮衍生物 (其中苯基转而通过对-酰胺基团取代 (相当于 2- 氧代 -1, 2, 3, 4- 四氢喹啉衍生物)) 被化学文摘标作为 “化合物库” 编入索引而没有文献参考 [ 参见 4- {[(3R)-4- 环戊基 -3- 乙基 -1- 甲基 -2- 氧代 -1, 2, 3, 4- 四氢喹啉 -6- 基] 氨基} -3- 甲氧基 -N-[2- 甲基 -1-( 吡咯啉 -1- 基) 丙 -2- 基] 苯甲酰胺, CAS 登记号 1026451-60-4 ;N-(1- 苄基哌啶 -4- 基) -4- {[(3R)-4- 环戊基 -1, 3- 二甲基 -2- 氧代 -1, 2, 3, 4- 四氢喹啉 -6- 基] 氨基} -3- 甲氧基苯甲酰胺, CAS 登记号 1026961-36-3 ;4- {[(3R)-4- 环己基 -1, 3- 二甲基 -2- 氧代 -1, 2, 3, 4- 四氢喹啉 -6- 基] 氨基} -N-[1-( 二甲基氨基) -2- 甲基丙 -2- 基] -3- 甲氧基苯甲酰胺, CAS 登记号 1025882-57-8]。迄今为止未描述这些化合物的治疗用途。

[0022] 一些文献包括结构相似的化合物, 但它们针对的是完全不同的作用机理, 并且在某些情况下还针对其他适应症。二氢喹啉酮和相关的二环体系已描述于一系列的专利申请中。

[0023] US 2006/0019961 (P. E. Mahaney 等人) 描述了取代的 3, 4- 二氢喹啉 -2(1H)- 酮衍生物作为雌激素受体的调节剂用于治疗多种炎症疾病、心血管疾病和自身免疫疾病。在

该申请中公开的实施例物质仅在 C-6 位具有少量的取代基（如卤素或甲基），但是在 N-4 位必然具有羟基化的芳族体系的取代基，由于这种原因，所述物质不同于本发明的化合物。

[0024] WO 2008/117061 描述了一系列的二环化学型（包括 3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮衍生物）作为甾类硫酸酯酶抑制剂，用于包括抑制肿瘤生长的用途。在所提及的申请中要求保护的物质与本发明中公开的物质的不同之处在于，例如 N-1 位取代。在本发明的情况中，这限于较小的烷基（优选甲基），而在 WO 2008/117061 中，N-1 位的取代必须包含芳族 R<sup>3</sup>基团。

[0025] WO 2006/050064、WO 2007/134169 和 US 2009/0264384 (Nuada LLC) 描述了一系列的二环化学型（包括 3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮衍生物）作为磷酸二酯酶的多种同种型的抑制剂用于治疗炎症疾病等。在所要求保护的结构中 N-1 被一个基团取代，所述基团的特征在于甲酰胺或衍生自硼酸的末端基团，这不同于本发明的化合物。

[0026] WO 2012/088314 (Agiros Pharmaceuticals) 公开了一系列的二环化学型（包括二氢喹啉酮）作为丙酮酸激酶 M2 的调节剂。在该文中所描述的物质与本发明的化合物不同之处在于，例如，-D-Q-D<sup>1</sup>- 部分，该部分的全体不能代表本发明的 A 基团（-NH- 或 -O-）。

[0027] US 6,369,057 (EP 0509398; Aventis Pharma) 描述了多种喹啉和喹啉酮衍生物作为活性抗病毒成分。在该文中所公开的物质与本发明的化合物的不同之处在于取代基的类型和位置。EP 0657166 和 EP0728481 描述了所述化合物与具有抗病毒作用的核苷或蛋白酶抑制剂的结合物。

[0028] WO 2007/022638 (Methylgene Inc.) 以相当概括性的术语公开了几种化学型的 HDAC 抑制剂，但是所公开的实施例化合物的结构明显不同于本发明的化合物。

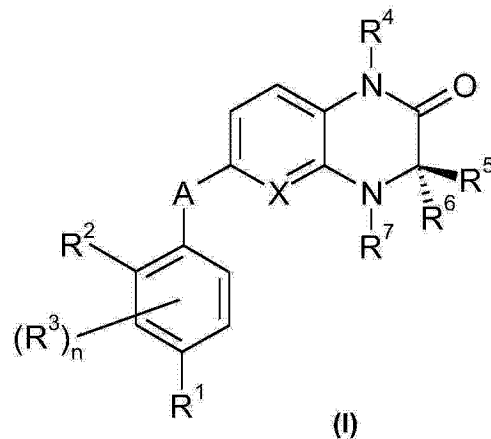
[0029] WO 1999/050254 (Pfizer) 描述了一系列的二环化学型作为丝氨酸蛋白酶抑制剂用于抗血栓治疗，但是这些化合物在取代基的类型和位置上明显不同于本发明的化合物。

[0030] WO 2010/085570 (Takeda Pharmaceutical Company) 描述了聚二磷酸腺苷核糖聚合酶 (PARP) 抑制剂，其衍生自一系列的二环和三环骨架，并包括 3,4-二氢吡啶并 [2,3-b] 吡嗪-2(1H)-酮衍生物，作为用于治疗多种疾病的药物。

[0031] WO 2006/005510 (Boehringer Ingelheim) 描述了 1,4-二氢吡啶并 [3,4-b] 吡嗪-3(2H)-酮衍生物作为 PLK-1 抑制剂用于治疗过度增殖性疾病。

[0032] 现已发现通式 (I) 的化合物及其非对映异构体、外消旋体、多晶形物和生理学上可接受的盐，令人惊讶地阻止 BRD4 和乙酰化的组蛋白 H4 肽之间的相互作用并从而抑制癌和肿瘤细胞的生长，

[0033]



[0034] 其中

[0035] A 为 -NH- 或 -O-,

[0036] X 为 -CH-,

[0037] n 为 0 或 1,

[0038] R<sup>1</sup> 为 -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> 或 -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> 基团,

[0039] R<sup>2</sup> 为氢、卤素、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-炔基、卤代 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、卤代 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷硫基、卤代 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷硫基或 -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>,

[0040] R<sup>3</sup> 为卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基、三氟甲基或氰基且可键合于芳族体系中仍未被占用的任何位置,

[0041] R<sup>4</sup> 为甲基或乙基,

[0042] R<sup>5</sup> 为氢或 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基,

[0043] R<sup>6</sup> 为氢或 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基,

[0044] 或

[0045] R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 一起为 C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-亚烷基,

[0046] R<sup>7</sup> 为 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-环烷基、4 至 8 元杂环烷基、苯基或苯基 -C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基,

[0047] 其中各苯基可任选被选自以下的相同或不同的取代基单、二或三取代: 卤素、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、卤代 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基或卤代 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基,

[0048] R<sup>8</sup> 为 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基, 其可任选被选自以下的相同或不同的取代基单、二或三取代: 羟基、氧代、氟、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、卤代 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、4 至 8 元杂环烷基、4 至 8 元杂环烯基、C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>-杂螺环烷基、桥连的 (bridged) C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-杂环烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-杂二环烷基、苯基或 5 至 6 元杂芳基,

[0049] 其中 4 至 8 元杂环烷基、4 至 8 元杂环烯基、C<sub>5</sub>-C<sub>11</sub>-杂螺环烷基、桥连的 C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-杂环烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-杂二环烷基可任选被氧代或 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基单取代,

[0050] 且其中苯基和 5 至 6 元杂芳基可任选被选自以下的相同或不同的取代基单或二取代: 卤素、氰基、三氟甲基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基,

[0051] 或为 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-烯基或 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-炔基,

[0052] 或为 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-环烷基或 C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-环烯基, 其可任选被选自以下的相同或不同的取代基单或二取代: 羟基、氧代、氰基、氟、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧基、三氟甲基或 -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>,

[0053] 或为 4 至 8 元杂环烷基、4 至 8 元杂环烯基、 $C_5-C_{11}$ -杂螺环烷基、桥连的  $C_6-C_{12}$ -杂环烷基或  $C_6-C_{12}$ -杂二环烷基,其可任选被选自以下的相同或不同的取代基单或二取代:羟基、氧代、氰基、氟、 $C_1-C_3$ -烷基、 $C_1-C_3$ -烷氧基、三氟甲基、 $C_1-C_3$ -烷基羰基或  $-NR^{10}R^{11}$ ,

[0054]  $R^9$ 为氢或  $C_1-C_3$ -烷基,

[0055] 或

[0056]  $R^8$ 和  $R^9$ 与它们所键合的氮原子一起为 4 至 8 元杂环烷基、4 至 8 元杂环烯基、 $C_5-C_{11}$ -杂螺环烷基、桥连的  $C_6-C_{12}$ -杂环烷基或  $C_6-C_{12}$ -杂二环烷基,其可任选被选自以下的相同或不同的取代基单或二取代:羟基、氧代、氰基、氟、 $C_1-C_3$ -烷基、 $C_1-C_3$ -烷氧基、三氟甲基或  $-NR^{10}R^{11}$ ,

[0057]  $R^{10}$ 和  $R^{11}$ 各自独立地为氢或任选被相同或不同的羟基、氧代或氟单或二取代的  $C_1-C_3$ -烷基,

[0058] 或

[0059]  $R^{10}$ 和  $R^{11}$ 与它们所键合的氮原子一起为 4 至 8 元杂环烷基,其可任选被选自以下的相同或不同的取代基单或二取代:羟基、氧代、氰基、氟、 $C_3-C_6$ -环烷基、 $C_1-C_3$ -烷基或  $C_1-C_3$ -烷基,

[0060]  $R^{12}$ 为  $C_1-C_6$ -烷基或苯基、 $C_1-C_3$ -烷基,

[0061] 排除以下化合物

[0062] 4-{[(3R)-4-环戊基-3-乙基-1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基}-3-甲氧基-N-[2-甲基-1-(吡咯烷-1-基)丙-2-基]苯甲酰胺,和

[0063] 4-{[(3R)-4-环己基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基}-N-[1-(二甲基氨基)-2-甲基丙-2-基]-3-甲氧基苯甲酰胺。

[0064] 优选通式 (I) 的那些化合物及其非对映异构体、外消旋体、多晶形物和生理学上可接受的盐,其中

[0065] A 为  $-NH-$  或  $-O-$ ,

[0066] X 为  $-CH-$ ,

[0067] n 为 0 或 1,

[0068]  $R^1$ 为  $-C(=O)NR^8R^9$ 或  $-S(=O)_2NR^8R^9$ 基团,

[0069]  $R^2$ 为氢、氟、氯、氰基、 $C_1-C_3$ -烷基、氟- $C_1-C_3$ -烷基、 $C_1-C_3$ -烷氧基、氟- $C_1-C_3$ -烷氧基、 $C_1-C_3$ -烷硫基或氟- $C_1-C_3$ -烷硫基,  $R^3$ 为氟、氯、或氰基且可键合于芳族体系中任何仍未被占用的位置,

[0070]  $R^4$ 为甲基或乙基,

[0071]  $R^5$ 为  $C_1-C_3$ -烷基,

[0072]  $R^6$ 为氢,

[0073]  $R^7$ 为  $C_2-C_5$ -烷基、 $C_3-C_7$ -环烷基、4 至 7 元杂环烷基或苯基、 $C_1-C_3$ -烷基,

[0074] 其中所述苯基可任选被选自以下的相同或不同的取代基单或二取代:氟、氯、溴、氰基、 $C_1-C_3$ -烷基、 $C_1-C_3$ -烷氧基或三氟甲基,

[0075]  $R^8$ 为  $C_1-C_6$ -烷基,其可任选被选自以下的相同或不同的取代基单、二或三取代:羟基、氧代、氟、氰基、 $C_1-C_3$ -烷氧基、氟- $C_1-C_3$ -烷氧基、 $-NR^{10}R^{11}$ 、4 至 8 元杂环烷基、苯基或 5 至 6 元杂芳基,

- [0076] 其中 4 至 8 元杂环烷基可任选被氧代或 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- 烷基单取代,
- [0077] 或为 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>- 环烷基, 其可任选被选自以下的相同或不同的取代基单或二取代: 羟基、氧代、氰基、氟或 -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>,
- [0078] 或为 4 至 8 元杂环烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>- 杂螺环烷基、桥连的 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>- 杂环烷基或 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>- 杂二环烷基, 其可任选被选自以下的相同或不同的取代基单或二取代: 羟基、氧代、氰基、氟、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- 烷基羰基或 -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>,
- [0079] R<sup>9</sup>为氢或 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- 烷基,
- [0080] 或
- [0081] R<sup>8</sup>和 R<sup>9</sup>与它们所键合的氮原子一起为 4 至 8 元杂环烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>- 杂螺环烷基、桥连的 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>- 杂环烷基或 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>- 杂二环烷基, 其可任选被相同或不同的羟基、氧代或 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- 烷基单或二取代,
- [0082] R<sup>10</sup>和 R<sup>11</sup>各自独立地为氢或任选的单一-羟基-、-氧代-或-氟-取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- 烷基,
- [0083] 或
- [0084] R<sup>10</sup>和 R<sup>11</sup>与它们所键合的氮原子一起为 4 至 7 元杂环烷基, 其可任选被选自以下的相同或不同的取代基单或二取代: 羟基、氰基、氟、环丙基甲基或 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- 烷基, 排除以下化合物
- [0085] 4-{[(3R)-4-环戊基-3-乙基-1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基}-3-甲氧基-N-[2-甲基-1-(吡咯烷-1-基)丙-2-基]苯甲酰胺, 和
- [0086] 4-{[(3R)-4-环己基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基}-N-[1-(二甲基氨基)-2-甲基丙-2-基]-3-甲氧基苯甲酰胺。
- [0087] 特别优选通式 (I) 的那些化合物及其非对映异构体、外消旋体、多晶形物和生理学上可接受的盐, 其中
- [0088] A 为 -NH- 或 -O-,
- [0089] X 为 -CH-,
- [0090] n 为 0,
- [0091] R<sup>1</sup>为 -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>或 -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>基团,
- [0092] R<sup>2</sup>为氢、氟、氯、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- 烷基、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- 烷氧基、氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- 烷硫基或氟-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- 烷硫基,
- [0093] R<sup>4</sup>为甲基,
- [0094] R<sup>5</sup>为甲基或乙基,
- [0095] R<sup>6</sup>为氢,
- [0096] R<sup>7</sup>为 C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>- 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>- 环烷基、4 至 7 元杂环烷基或苯基-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- 烷基,
- [0097] 其中苯基可任选被相同或不同的氟、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- 烷氧基单或二取代,
- [0098] R<sup>8</sup>为 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- 烷基, 其可任选被 -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>或 4 至 8 元杂环烷基单取代,
- [0099] 其中所述 4 至 8 元杂环烷基可任选被氧代或 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- 烷基单取代,
- [0100] 或为 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>- 环烷基, 其可任选被氧代或 -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>单取代,
- [0101] 或为 4 至 8 元杂环烷基, 其可任选被氧代、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- 烷基羰基单取代,
- [0102] R<sup>9</sup>为氢或甲基,

[0103] 或

[0104]  $R^8$ 和 $R^9$ 与它们所键合的氮原子一起为4至8元杂环烷基或 $C_6-C_8$ -杂螺环烷基,其可任选被相同或不同的氧代或 $C_1-C_3$ -烷基单或二取代,

[0105]  $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 各自独立地为氢、甲基或乙基,

[0106] 或

[0107]  $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 与它们所键合的氮原子一起为4至7元杂环烷基,其可任选被相同或不同的氟、环丙基甲基或 $C_1-C_3$ -烷基单或二取代,

[0108] 排除以下化合物

[0109] 4-{[(3R)-4-环戊基-3-乙基-1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基}-3-甲氧基-N-[2-甲基-1-(吡咯烷-1-基)丙-2-基]苯甲酰胺,和

[0110] 4-{[(3R)-4-环己基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基}-N-[1-(二甲基氨基)-2-甲基丙-2-基]-3-甲氧基苯甲酰胺。

[0111] 特别优选通式(I)的那些化合物及其非对映异构体、外消旋体、多晶形物和生理学上可接受的盐,其中

[0112] A为-NH-或-O-,

[0113] X为-CH-,

[0114] n为0,

[0115]  $R^1$ 为 $-C(=O)NR^8R^9$ 或 $-S(=O)_2NR^8R^9$ 基团,

[0116]  $R^2$ 为氢或甲氧基,

[0117]  $R^4$ 为甲基,

[0118]  $R^5$ 为甲基,

[0119]  $R^6$ 为氢,

[0120]  $R^7$ 为异丙基、 $C_5-C_7$ -环烷基、5或6元杂环烷基或苄基,

[0121] 其中存在于苄基中的苯基可任选被相同或不同的氟或甲氧基单或二取代,

[0122]  $R^8$ 为 $C_1-C_2$ -烷基,其可任选被氧杂环丁烷基(oxetanyl)、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或哌嗪基单取代,

[0123] 其中哌嗪基可任选被 $C_1-C_3$ -烷基单取代,

[0124] 或为 $C_3-C_6$ -环烷基,其可任选被氧代或 $-NR^{10}R^{11}$ 单取代,

[0125] 或为4至6元杂环烷基,其可任选被氧代、甲基或乙酰基单取代,

[0126]  $R^9$ 为氢或甲基,

[0127] 或

[0128]  $R^8$ 和 $R^9$ 与它们所键合的氮原子一起为5或6元杂环烷基或 $C_6-C_8$ -杂螺环烷基,其可任选被相同或不同的氧代或 $C_1-C_3$ -烷基单或二取代,

[0129]  $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 各自独立地为氢、甲基或乙基,

[0130] 或

[0131]  $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 与它们所键合的氮原子一起为经由共同的氮键合的吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或哌嗪基,其中哌嗪基可任选被环丙基甲基或 $C_1-C_3$ -烷基单取代。

[0132] 特别优选通式(I)的那些化合物及其非对映异构体、外消旋体、多晶形物和生理学上可接受的盐,其中

[0133] A 为 -NH- 或 -O-,

[0134] X 为 -CH-,

[0135] n 为 0,

[0136] R<sup>1</sup> 为 -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> 或 -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> 基团,

[0137] R<sup>2</sup> 为氢或甲氧基,

[0138] R<sup>4</sup> 为甲基,

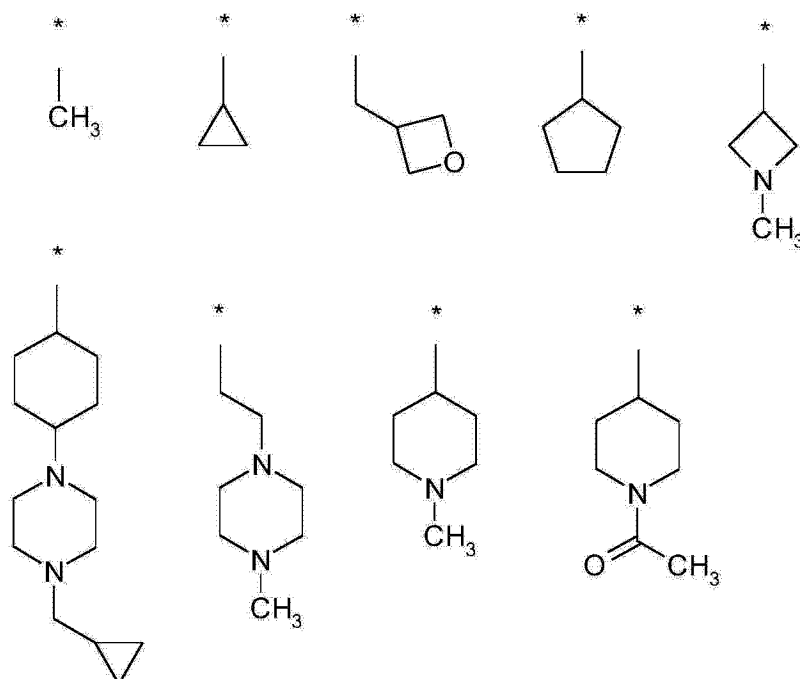
[0139] R<sup>5</sup> 为甲基,

[0140] R<sup>6</sup> 为氢,

[0141] R<sup>7</sup> 为环戊基、环庚基、四氢吡喃 -4- 基、苄基、4- 甲氧基苄基或 2, 6- 二氟苄基,

[0142] R<sup>8</sup> 为以下基团中的一种 :

[0143]

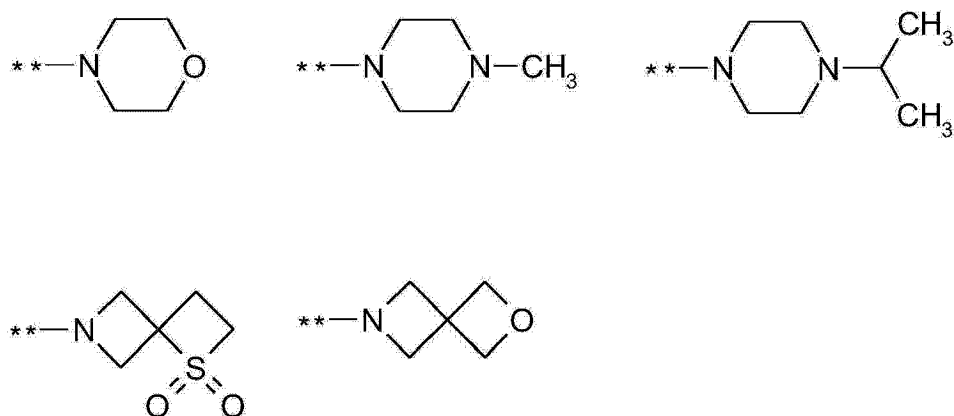


[0144] R<sup>9</sup> 为氢或甲基,

[0145] 或

[0146] R<sup>8</sup> 和 R<sup>9</sup> 与它们所键合的氮原子一起为以下基团中的一种 :

[0147]



[0148] 还特别优选通式 (I) 的那些化合物及其非对映异构体、外消旋体、多晶形物和生理学上可接受的盐, 其中

[0149] A 为 -NH-,

[0150] X 为 -CH-,

[0151] n 为 0,

[0152] R<sup>1</sup> 为 -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> 或 -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> 基团,

[0153] R<sup>2</sup> 为氢或甲氧基,

[0154] R<sup>4</sup> 为甲基,

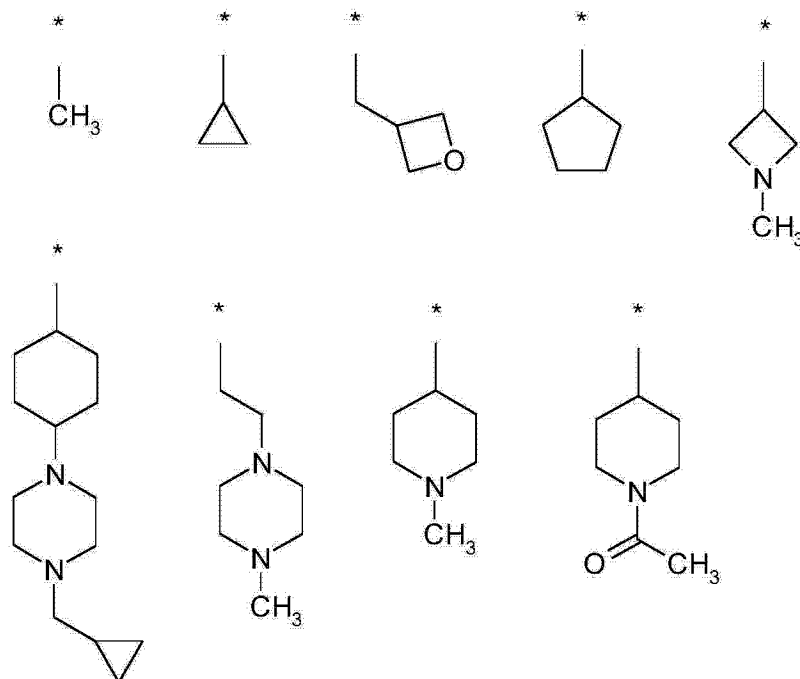
[0155] R<sup>5</sup> 为甲基,

[0156] R<sup>6</sup> 为氢,

[0157] R<sup>7</sup> 为环戊基、环庚基、四氢吡喃-4-基、苄基、4-甲氧基苄基或 2,6-二氟苄基,

[0158] R<sup>8</sup> 为以下基团中的一种:

[0159]



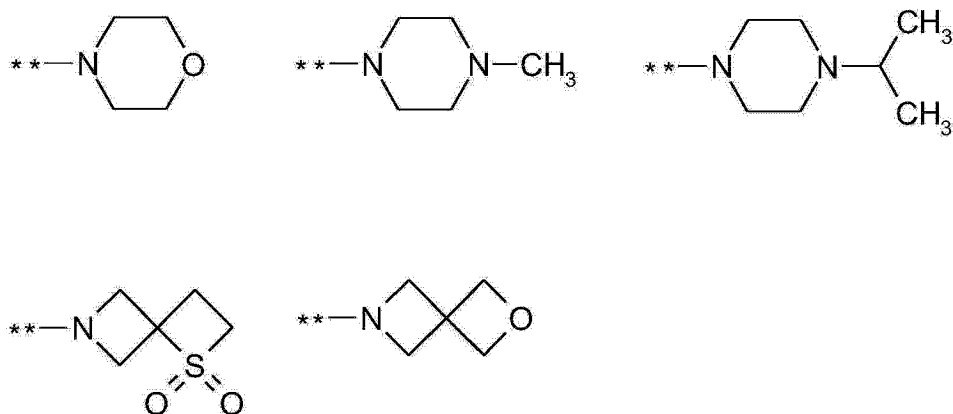
[0160] R<sup>9</sup> 为氢或甲基,

[0161] 或

[0162] R<sup>8</sup> 和 R<sup>9</sup> 与它们所键合的氮原子一起为以下基团中的一种:

[0163]





[0164] 还特别优选通式 (I) 的那些化合物及其非对映异构体、外消旋体、多晶形物和生理学上可接受的盐, 其中

[0165] A 为 -O-,

[0166] X 为 -CH-,

[0167] n 为 0,

[0168] R<sup>1</sup> 为 -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> 或 -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> 基团,

[0169] R<sup>2</sup> 为氢或甲氧基,

[0170] R<sup>4</sup> 为甲基,

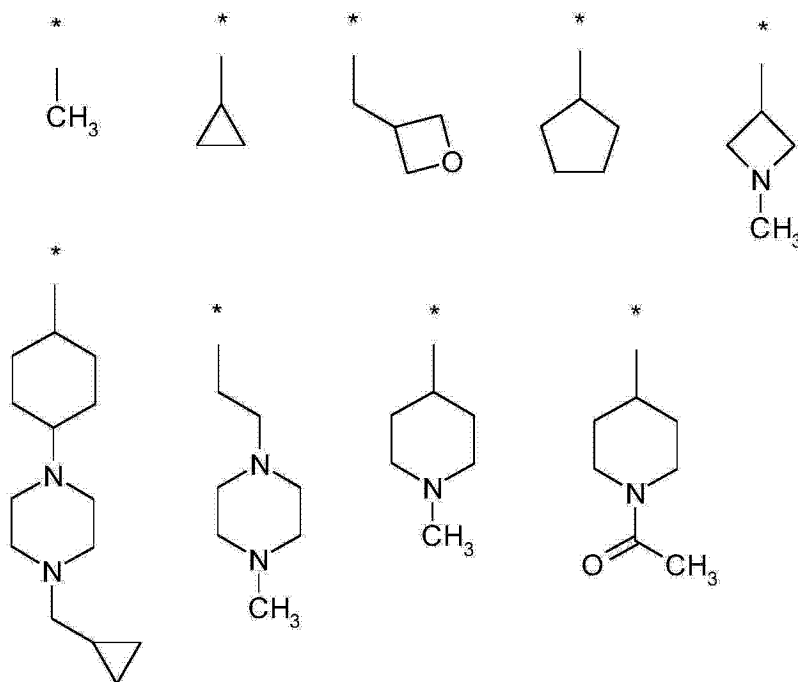
[0171] R<sup>5</sup> 为甲基,

[0172] R<sup>6</sup> 为氢,

[0173] R<sup>7</sup> 为环戊基、环庚基、四氢吡喃-4-基、苄基、4-甲氧基苄基或 2,6-二氟苄基,

[0174] R<sup>8</sup> 为以下基团中的一种:

[0175]

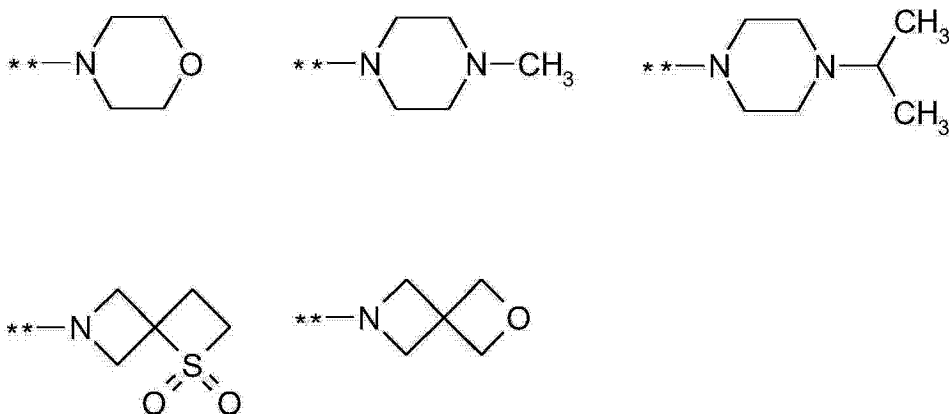


[0176] R<sup>9</sup> 为氢或甲基,

[0177] 或

[0178]  $R^8$ 和  $R^9$ 与它们所键合的氮原子一起为以下基团中的一种：

[0179]



[0180] 在所述定义中，“\*”表示与  $-C(=O)NR^8R^9$ 或  $-S(=O)_2NR^8R^9$ 中的氮原子的连接点。

[0181] 在所述定义中，“\*\*”表示与存在于  $R^1$ 中的羰基或磺酰基的连接点。

[0182] 还优选通式 (I) 的化合物，其中 A 为  $-NH-$ 。

[0183] 优选通式 (I) 的化合物，其中 A 为  $-O-$ 。

[0184] 优选通式 (I) 的化合物，其中  $R^1$ 为  $-C(=O)NR^8R^9$ 。

[0185] 优选通式 (I) 的化合物，其中  $R^1$ 为  $-S(=O)_2NR^8R^9$ 。

[0186] 优选通式 (I) 的化合物，其中 n 为数字 0。

[0187] 优选通式 (I) 的化合物，其中  $R^2$ 为  $C_1-C_3$ - 烷氧基。

[0188] 优选通式 (I) 的化合物，其中  $R^2$ 为乙氧基。

[0189] 优选通式 (I) 的化合物，其中  $R^2$ 为氟。

[0190] 优选通式 (I) 的化合物，其中  $R^2$ 为氯。

[0191] 特别优选通式 (I) 的化合物，其中  $R^2$ 为甲氧基。

[0192] 特别优选通式 (I) 的化合物，其中  $R^2$ 为氢。

[0193] 优选通式 (I) 的化合物，其中  $R^4$ 为甲基或乙基。

[0194] 优选通式 (I) 的化合物，其中  $R^4$ 为乙基。

[0195] 特别优选通式 (I) 的化合物，其中  $R^4$ 为甲基。

[0196] 优选通式 (I) 的化合物，其中  $R^5$ 为甲基或乙基。

[0197] 优选通式 (I) 的化合物，其中  $R^5$ 为乙基。

[0198] 特别优选通式 (I) 的化合物，其中  $R^5$ 为甲基。

[0199] 优选通式 (I) 的化合物，其中  $R^6$ 为氢。

[0200] 优选通式 (I) 的化合物，其中  $R^7$ 为  $C_3-C_5$ - 烷基、 $C_3-C_7$ - 环烷基、4 至 7 元杂环烷基或苯基  $-C_1-C_3$ - 烷基，其中苯基可任选被相同或不同的氟、 $C_1-C_3$ - 烷基或  $C_1-C_3$ - 烷氧基单或二取代。

[0201] 优选通式 (I) 的化合物，其中  $R^7$ 为  $C_3-C_5$ - 烷基、 $C_3-C_7$ - 环烷基、4 至 7 元杂环烷基或苯基  $-C_1-C_3$ - 烷基。

[0202] 优选通式 (I) 的化合物，其中  $R^7$ 为  $C_3-C_5$ - 烷基。

[0203] 优选通式 (I) 的化合物，其中  $R^7$ 为  $C_3-C_6$ - 环烷基。

[0204] 优选通式 (I) 的化合物，其中  $R^7$ 为苯基  $-C_1-C_3$ - 烷基，其中苯基可任选被相同或不

同的氟、 $C_1-C_3$ -烷基或 $C_1-C_3$ -烷氧基单或二取代。

[0205] 优选通式 (I) 的化合物, 其中  $R^7$  为苯基- $C_1-C_3$ -烷基。

[0206] 特别优选通式 (I) 的化合物, 其中  $R^7$  为异丙基、 $C_5-C_7$ -环烷基、5 或 6 元杂环烷基或苄基, 其中存在于苄基中的苯基可任选被相同或不同的氟或甲氧基单或二取代。

[0207] 特别优选通式 (I) 的化合物, 其中  $R^7$  为异丙基。

[0208] 特别优选通式 (I) 的化合物, 其中  $R^7$  为  $C_5-C_7$ -环烷基。

[0209] 特别优选通式 (I) 的化合物, 其中  $R^7$  为 5 或 6 元杂环烷基。

[0210] 特别优选通式 (I) 的化合物, 其中  $R^7$  为苄基, 其中存在于苄基中的苯基可任选被相同或不同的氟或甲氧基单或二取代。

[0211] 特别优选通式 (I) 的化合物, 其中  $R^7$  为环戊基、环庚基、四氢吡喃-4-基、苄基、4-甲氧基苄基或 2,6-二氟苄基。

[0212] 特别优选通式 (I) 的化合物, 其中  $R^7$  为环戊基或环庚基。

[0213] 特别优选通式 (I) 的化合物, 其中  $R^7$  为环戊基。

[0214] 特别优选通式 (I) 的化合物, 其中  $R^7$  为环庚基。

[0215] 特别优选通式 (I) 的化合物, 其中  $R^7$  为四氢吡喃-4-基。

[0216] 特别优选通式 (I) 的化合物, 其中  $R^7$  为苄基、4-甲氧基苄基或 2,6-二氟苄基。

[0217] 特别优选通式 (I) 的化合物, 其中  $R^7$  为 4-甲氧基苄基或 2,6-二氟苄基。

[0218] 特别优选通式 (I) 的化合物, 其中  $R^7$  为苄基或 4-甲氧基苄基。

[0219] 特别优选通式 (I) 的化合物, 其中  $R^7$  为苄基或 2,6-二氟苄基。

[0220] 特别优选通式 (I) 的化合物, 其中  $R^7$  为苄基。

[0221] 特别优选通式 (I) 的化合物, 其中  $R^7$  为 4-甲氧基苄基。

[0222] 特别优选通式 (I) 的化合物, 其中  $R^7$  为 2,6-二氟苄基。

[0223] 优选通式 (I) 的化合物, 其中  $R^8$  为  $C_1-C_4$ -烷基, 其可任选被  $-NR^{10}R^{11}$  或 4 至 8 元杂环烷基单取代, 其中所述 4 至 8 元杂环烷基可任选被氧代或  $C_1-C_3$ -烷基单取代; 或为  $C_3-C_8$ -环烷基, 其可任选被氧代或  $-NR^{10}R^{11}$  单取代; 或为 4 至 8 元杂环烷基, 其可任选被氧代、 $C_1-C_3$ -烷基或  $C_1-C_3$ -烷基羰基单取代。

[0224] 优选通式 (I) 的化合物, 其中  $R^8$  为  $C_1-C_4$ -烷基, 其可任选被  $-NR^{10}R^{11}$  或 4 至 8 元杂环烷基单取代, 其中所述 4 至 8 元杂环烷基可任选被氧代或  $C_1-C_3$ -烷基单取代。

[0225] 优选通式 (I) 的化合物, 其中  $R^8$  为  $C_3-C_8$ -环烷基, 其可任选被氧代或  $-NR^{10}R^{11}$  单取代。

[0226] 优选通式 (I) 的化合物, 其中  $R^8$  为 4 至 8 元杂环烷基, 其可任选被氧代、 $C_1-C_3$ -烷基或  $C_1-C_3$ -烷基羰基单取代。

[0227] 优选通式 (I) 的化合物, 其中  $R^8$  为  $C_1-C_2$ -烷基, 其可任选被氧杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或哌嗪基单取代, 其中哌嗪基可任选被  $C_1-C_3$ -烷基单取代,

[0228] 或为  $C_3-C_6$ -环烷基, 其可任选被氧代或  $-NR^{10}R^{11}$  单取代; 或为 4 至 6 元杂环烷基, 其可任选被氧代、甲基或乙酰基单取代。

[0229] 优选通式 (I) 的化合物, 其中  $R^8$  为  $C_1-C_2$ -烷基, 其可任选被氧杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或哌嗪基单取代, 其中哌嗪基可任选被  $C_1-C_3$ -烷基单取代。

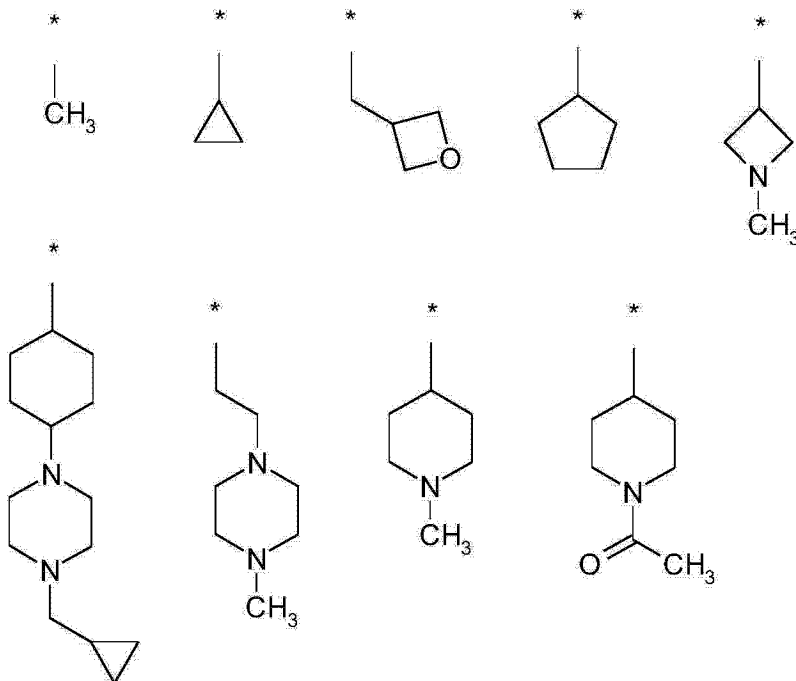
[0230] 优选通式 (I) 的化合物, 其中  $R^8$  为  $C_3-C_6$ -环烷基, 其可任选被氧代或  $-NR^{10}R^{11}$  单取

代。

[0231] 优选通式 (I) 的化合物, 其中  $R^8$  为 4 至 6 元杂环烷基, 其可任选被氧代、甲基或乙酰基单取代。

[0232] 特别优选通式 (I) 的化合物, 其中  $R^8$  为以下基团中的一种:

[0233]



[0234] 其中, “\*” 表示与  $-C(=O)NR^8R^9$  或  $-S(=O)_2NR^8R^9$  中的氮原子的连接点。

[0235] 优选通式 (I) 的化合物, 其中  $R^9$  为氢或  $C_1-C_3$ -烷基。

[0236] 优选通式 (I) 的化合物, 其中  $R^9$  为氢或甲基。

[0237] 优选通式 (I) 的化合物, 其中  $R^9$  为氢。

[0238] 优选通式 (I) 的化合物, 其中  $R^9$  为甲基。

[0239] 优选通式 (I) 的化合物, 其中  $R^8$  和  $R^9$  与它们所键合的氮原子一起为 4 至 8 元杂环烷基、 $C_6-C_8$ -杂螺环烷基、桥连的  $C_6-C_{10}$ -杂环烷基或  $C_6-C_{10}$ -杂二环烷基, 其可任选被相同或不同的羟基、氧代或  $C_1-C_3$ -烷基单或二取代。

[0240] 优选通式 (I) 的化合物, 其中  $R^8$  和  $R^9$  与它们所键合的氮原子一起为 4 至 8 元杂环烷基, 其可任选被相同或不同的羟基、氧代或  $C_1-C_3$ -烷基单或二取代。

[0241] 优选通式 (I) 的化合物, 其中  $R^8$  和  $R^9$  与它们所键合的氮原子一起为 4 至 8 元杂环烷基或  $C_6-C_8$ -杂螺环烷基, 其可任选被相同或不同的氧代或  $C_1-C_3$ -烷基单或二取代。

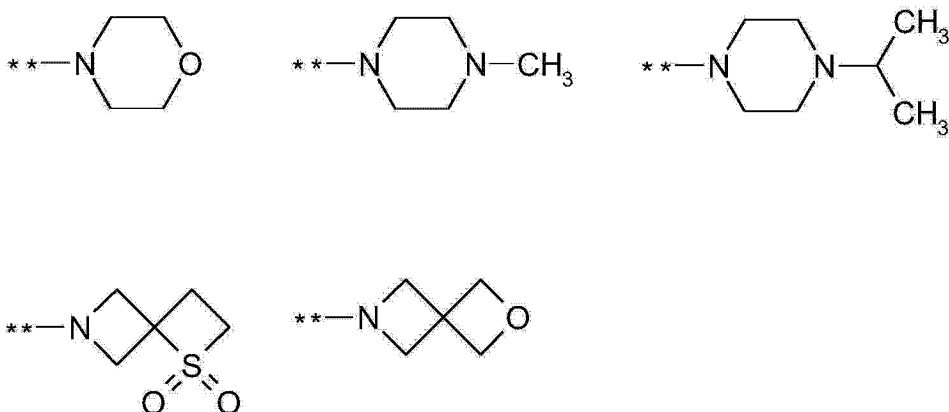
[0242] 优选通式 (I) 的化合物, 其中  $R^8$  和  $R^9$  与它们所键合的氮原子一起为 4 至 8 元杂环烷基, 其可任选被相同或不同的氧代或  $C_1-C_3$ -烷基单或二取代。

[0243] 优选通式 (I) 的化合物, 其中  $R^8$  和  $R^9$  与它们所键合的氮原子一起为  $C_6-C_8$ -杂螺环烷基, 其可任选被相同或不同的氧代或  $C_1-C_3$ -烷基单或二取代。

[0244] 优选通式 (I) 的化合物, 其中  $R^8$  和  $R^9$  与它们所键合的氮原子一起为 5 或 6 元杂环烷基或  $C_6-C_8$ -杂螺环烷基, 其可任选被相同或不同的氧代或  $C_1-C_3$ -烷基单或二取代。

[0245] 特别优选通式 (I) 的化合物, 其中  $R^8$  和  $R^9$  与它们所键合的氮原子一起为以下基团中的一种:

[0246]



[0247] 其中，“\*\*”表示与存在于 R<sup>1</sup>中的羰基或磺酰基的连接点。

[0248] 优选通式 (I) 的化合物，其中 R<sup>10</sup>和 R<sup>11</sup>各自独立地为氢或任选地单-羟基-、-氧代-或-氟-取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基，或与它们所键合的氮原子一起为 4 至 7 元杂环烷基，其可任选被相同或不同的羟基、氰基、氟、环丙基甲基或 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基单或二取代。

[0249] 优选通式 (I) 的化合物，其中 R<sup>10</sup>和 R<sup>11</sup>各自独立地为氢或任选地单-羟基-、-氧代-或-氟-取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基。

[0250] 优选通式 (I) 的化合物，其中 R<sup>10</sup>和 R<sup>11</sup>与它们所键合的氮原子一起为 4 至 7 元杂环烷基，其可任选被相同或不同的羟基、氰基、氟、环丙基甲基或 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基单或二取代。

[0251] 特别优选通式 (I) 的化合物，其中 R<sup>10</sup>和 R<sup>11</sup>各自独立地为氢、甲基或乙基，或与它们所键合的氮原子一起为 4 至 7 元杂环烷基，其可任选被相同或不同的氟、环丙基甲基或 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基单或二取代。

[0252] 特别优选通式 (I) 的化合物，其中 R<sup>10</sup>和 R<sup>11</sup>各自独立地为氢、甲基或乙基。

[0253] 特别优选通式 (I) 的化合物，其中 R<sup>10</sup>和 R<sup>11</sup>与它们所键合的氮原子一起为 4 至 7 元杂环烷基，其可任选被相同或不同的氟、环丙基甲基或 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基单或二取代。

[0254] 特别优选通式 (I) 的化合物，其中 R<sup>10</sup>和 R<sup>11</sup>各自独立地为氢、甲基或乙基，或与它们所键合的氮原子一起为经由共同的氮键合的吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或哌嗪基，其中哌嗪基可任选被环丙基甲基或 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基单取代。

[0255] 特别优选通式 (I) 的化合物，其中 R<sup>10</sup>和 R<sup>11</sup>与它们所键合的氮原子一起为经由共同的氮键合的吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或哌嗪基，其中哌嗪基可任选被环丙基甲基或 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基单取代。

[0256] 特别优选通式 (I) 的化合物，其中 R<sup>10</sup>为氢、甲基或乙基。

[0257] 特别优选通式 (I) 的化合物，其中 R<sup>11</sup>为氢、甲基或乙基。

[0258] 特别优选通式 (I) 的化合物，其中 R<sup>10</sup>和 R<sup>11</sup>与它们所键合的氮原子一起为经由共同的氮键合的 N-环丙基甲基哌嗪基。

[0259] 在基团的特定结合或优选结合中给出的具体的基团定义还视需要被其他结合中的基团定义代替，而不考虑所指定的基团的特定结合。

[0260] 非常特别优选的是两个或更多个上述优选范围的结合。

[0261] 非常特别优选以下的通式 (I) 的化合物及其非对映异构体、外消旋体、多晶形物和生理学上可接受的盐：

[0262] N-环戊基-4-[[ (3R)-4-环戊基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]苯甲酰胺;

[0263] 4-[[ (3R)-4-环戊基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]-N-环丙基苯甲酰胺;

[0264] 4-[[ (3R)-4-环戊基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]-N,N-二甲基苯磺酰胺;

[0265] 4-[[ (3R)-4-环戊基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰胺;

[0266] 4-[[ (3R)-4-环戊基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氧基]-N-环丙基苯甲酰胺;

[0267] (3R)-4-环戊基-1,3-二甲基-6-[[4-(吗啉-4-基羰基)苯基]氨基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮;

[0268] 4-[[ (3R)-4-环戊基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]-N-异丙基苯甲酰胺;

[0269] 4-[[ (3R)-4-环戊基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]-N,N-二甲基苯甲酰胺;

[0270] 4-[[ (3R)-4-苄基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]-N-(氧杂环丁烷-3-基甲基)苯甲酰胺;

[0271] 4-[[ (3R)-4-苄基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]-N-环丙基苯甲酰胺;

[0272] 4-[[ (3R)-4-苄基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰胺;

[0273] (3R)-4-苄基-1,3-二甲基-6-[[4-(吗啉-4-基羰基)苯基]氨基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮;

[0274] (3R)-4-苄基-1,3-二甲基-6-[[4-(吗啉-4-基磺酰基)苯基]氨基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮;

[0275] 4-[[ (3R)-4-苄基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]-N,N-二甲基苯磺酰胺;

[0276] (3R)-4-苄基-1,3-二甲基-6-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基]苯基}氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮;

[0277] (3R)-4-苄基-6-({4-[(1,1-二氧(dioxido)-1-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)羰基]苯基}氨基)-1,3-二甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮;

[0278] 4-[[ (3R)-4-(4-甲氧基苄基)-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰胺;

[0279] (3R)-4-(4-甲氧基苄基)-1,3-二甲基-6-[[4-(吗啉-4-基羰基)苯基]氨基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮;

[0280] 4-[[ (3R)-4-(4-甲氧基苄基)-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]-N-(氧杂环丁烷-3-基甲基)苯甲酰胺;

[0281] (3R)-4-(4-甲氧基苄基)-1,3-二甲基-6-[[4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]

- 庚-6-基羰基)苯基]氨基}-3,4-二氢喹喔啉-2(1H)-酮;
- [0282] 4-{[(3R)-4-(4-甲氧基苄基)-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-基]氨基}-N-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]苯甲酰胺;
- [0283] (3R)-4-(4-甲氧基苄基)-1,3-二甲基-6-[[4-{4-(丙-2-基)哌嗪-1-基]羰基}苯基]氨基]-3,4-二氢喹喔啉-2(1H)-酮;
- [0284] 4-{[(3R)-4-环庚基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-基]氨基}-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰胺;
- [0285] (3R)-4-环庚基-1,3-二甲基-6-[[4-(吗啉-4-基羰基)苯基]氨基]-3,4-二氢喹喔啉-2(1H)-酮;
- [0286] 4-{[(3R)-4-环庚基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-基]氨基}-N-(氧杂环丁烷-3-基甲基)苯甲酰胺;
- [0287] 4-{[(3R)-1,3-二甲基-2-氧代-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-基]氨基}-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰胺;
- [0288] (3R)-1,3-二甲基-6-[[4-(吗啉-4-基羰基)苯基]氨基]-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢喹喔啉-2(1H)-酮;
- [0289] 4-{[(3R)-1,3-二甲基-2-氧代-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-基]氨基}-N-(氧杂环丁烷-3-基甲基)苯甲酰胺;
- [0290] (3R)-1,3-二甲基-6-[[4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基羰基)苯基]氨基]-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢喹喔啉-2(1H)-酮;
- [0291] 4-{[(3R)-1,3-二甲基-2-氧代-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-基]氨基}-N-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]苯甲酰胺;
- [0292] (3R)-6-({4-[(1,1-二氧-1-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)羰基]苯基}氨基)-1,3-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢喹喔啉-2(1H)-酮;
- [0293] N-(乙酰基哌啶-4-基)-4-{[(3R)-1,3-二甲基-2-氧代-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-基]氨基}苯甲酰胺;
- [0294] (3R)-1,3-二甲基-6-[[4-{4-(丙-2-基)哌嗪-1-基]羰基}苯基]氨基]-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢喹喔啉-2(1H)-酮;
- [0295] 4-{[(3R)-1,3-二甲基-2-氧代-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-基]氨基}-N-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)苯甲酰胺;
- [0296] N-环丙基-4-{[(3R)-1,3-二甲基-2-氧代-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-基]氨基}苯甲酰胺;
- [0297] 4-{[(3R)-1,3-二甲基-2-氧代-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-基]氨基}-3-甲氧基-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰胺;
- [0298] N-{4-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]环己基}-4-{[(3R)-1,3-二甲基-2-氧代-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-基]氨基}-3-甲氧基苯甲酰胺;
- [0299] (3R)-6-({2-甲氧基-4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}氨基)-1,3-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢喹喔啉-2(1H)-酮;
- [0300] 4-[[4-(2,6-二氟苄基)-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-基]氨基

基}-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰胺；

[0301] N-{4-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]环己基}-4-{[4-(2,6-二氟苄基)-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基}苯甲酰胺；

[0302] 4-{[(3R)-4-(4-甲氧基苄基)-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基}-N,N-二甲基苯磺酰胺；

[0303] (3R)-4-(4-甲氧基苄基)-1,3-二甲基-6-{[4-(吗啉-4-基磺酰基)苄基]氨基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮；

[0304] (3R)-4-(4-甲氧基苄基)-1,3-二甲基-6-({4-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基]苄基}氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮；

[0305] (3R)-4-(4-甲氧基苄基)-1,3-二甲基-6-([4-{[4-(丙-2-基)哌嗪-1-基]磺酰基}苄基]氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮；

[0306] 4-{[(3R)-4-环庚基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基}-N,N-二甲基苯磺酰胺；

[0307] 4-{[(3R)-1,3-二甲基-2-氧代-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基}-N,N-二甲基苯磺酰胺；

[0308] (3R)-1,3-二甲基-6-{[4-(吗啉-4-基磺酰基)苄基]氨基}-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮；

[0309] (3R)-1,3-二甲基-6-({4-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基]苄基}氨基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮。

[0310] 定义：

[0311]  $C_1-C_6$ -烷基或  $C_1-C_6$ -烷基基团，应理解为意指直链或支链的饱和单价烃基，例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、新戊基、1,1-二甲基丙基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、2-乙基丁基、1-乙基丁基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基或 1,2-二甲基丁基。

[0312] 优选地， $C_1-C_6$ -烷基或  $C_1-C_6$ -烷基基团，应理解为意指  $C_1-C_4$ -烷基或  $C_2-C_5$ -烷基，更优选  $C_1-C_3$ -烷基，即甲基、乙基、丙基或异丙基。

[0313]  $C_2-C_5$ -亚烷基或  $C_2-C_5$ -亚烷基基团，应理解为意指直链或支链的饱和二价烃基，例如亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基、亚异丙基、亚异丁基、亚仲丁基、亚叔丁基、亚异戊基、2-甲基亚丁基、1-甲基亚丁基、1-乙基亚丙基、1,2-二甲基亚丙基、亚新戊基或 1,1-二甲基亚丙基。

[0314]  $C_2-C_6$ -烯基或  $C_2-C_6$ -烯基基团，应理解为意指具有一个或两个  $C=C$  双键的直链或支链的单价烃基，例如乙烯基、(E)-丙-2-烯基、(Z)-丙-2-烯基、烯丙基(丙-1-烯基)、丙二烯基、丁烯-1-基或丁-1,3-二烯基。优选  $C_3-C_6$ -烯基或  $C_2-C_4$ -烯基，特别优选乙烯基或烯丙基。

[0315]  $C_2-C_6$ -炔基或  $C_2-C_6$ -炔基基团，应理解为意指具有一个  $C\equiv C$  三键的直链或支链的单价烃基，例如乙炔基、炔丙基(丙-1-炔基)或丁炔-1-基。优选  $C_3-C_6$ -炔基或  $C_2-C_4$ -炔基，特别优选乙炔基和炔丙基。

[0316]  $C_1-C_4$ -烷氧基或  $C_1-C_4$ -烷氧基基团，应理解为意指直链或支链的饱和烷基醚基



团 -O- 烷基, 例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基或叔丁氧基。

[0317] 优选地,  $C_1-C_4$ - 烷氧基或  $C_1-C_4$ - 烷氧基基团, 应理解为意指  $C_1-C_3$ - 烷氧基, 更优选甲氧基或乙氧基。

[0318]  $C_1-C_4$ - 烷硫基或  $C_1-C_4$ - 烷硫基基团, 应理解为意指直链或支链的饱和的烷基硫醚基团 -S- 烷基, 例如甲硫基、乙硫基、正丙硫基、异丙硫基或叔丁硫基。

[0319] 优选地,  $C_1-C_4$ - 烷硫基或  $C_1-C_4$ - 烷硫基基团, 应理解为意指  $C_1-C_3$ - 烷硫基, 更优选甲硫基或乙硫基。

[0320] 杂原子应理解为意指 -O-、-NH-、=N- 或 -S-, 包括其氧化形式 -S(=O)- 和 -S(=O)<sub>2</sub>- 以及由 -S(=O)<sub>2</sub>- 衍生的亚磺酰亚胺 (sulphoximine) -S(=O)(=NH)-。杂原子 -NH- 可任选地被  $C_1-C_3$ - 烷基、 $C_1-C_3$ - 烷基羰基、 $C_1-C_4$ - 烷氧基羰基 - 或 -S(=O)<sub>2</sub>- $C_1-C_3$ - 烷基取代。上述亚磺酰亚胺的 =NH 可任选地被  $C_1-C_3$ - 烷基、 $C_1-C_3$ - 烷基羰基、 $C_1-C_4$ - 烷氧基羰基所取代。

[0321] 优选氧原子或氮原子。

[0322] 氧代或氧代取代基, 应理解为意指双键氧原子 =O。氧代可键合于适合价态的原子, 例如饱和的碳原子或硫原子。

[0323] 优选键合于碳原子以形成羰基。

[0324] 还优选的是两个双键键合的氧原子键合于硫原子以形成磺酰基 -S(=O)<sub>2</sub>-。

[0325] 卤素应理解为意指氟、氯、溴或碘。

[0326] 苯环上任选的取代基氟、氯、溴或碘可位于邻、间或对位。优选氟或氯。

[0327] 优选位置是间或对位。

[0328] 卤代 - $C_1-C_4$ - 烷基基团应理解为意指具有至少一个卤素取代基的  $C_1-C_4$ - 烷基基团, 优选具有至少一个氟取代基。

[0329] 优选氟 - $C_1-C_3$ - 烷基基团, 例如二氟甲基、三氟甲基、2, 2, 2- 三氟乙基或五氟乙基。

[0330] 特别优选全氟化的烷基基团, 例如三氟甲基或五氟乙基。

[0331] 苯基 - $C_1-C_3$ - 烷基应理解为意指由任选取代的苯基和  $C_1-C_3$ - 烷基组成的基团, 该基团通过  $C_1-C_3$  烷基键合于分子的其余部分。

[0332] 卤代 - $C_1-C_4$ - 烷氧基应理解为意指具有至少一个卤素取代基的  $C_1-C_4$ - 烷氧基, 优选具有至少一个氟取代基。

[0333] 优选氟 - $C_1-C_3$ - 烷氧基, 例如二氟甲氧基、三氟甲氧基或 2, 2, 2- 三氟乙氧基。

[0334] 卤代 - $C_1-C_4$ - 烷硫基应理解为意指具有至少一个卤素取代基的  $C_1-C_4$ - 烷硫基, 优选具有至少一个氟取代基。

[0335] 优选氟 - $C_1-C_3$ - 烷硫基, 特别是三氟甲硫基。

[0336]  $C_1-C_3$ - 烷基羰基应理解为意指  $C_1-C_3$ - 烷基 -C(=O) 基团。优选乙酰基或丙酰基。

[0337]  $C_1-C_4$ - 烷氧基羰基应理解为意指  $C_1-C_4$ - 烷氧基 -C(=O) 基团。优选甲氧基羰基、乙氧基羰基或叔丁氧基羰基。

[0338] 芳基应理解为意指不饱和的完全共轭体系, 其由碳原子形成并具有 3、5 或 7 个共轭双键, 例如苯基、萘基或菲基。优选苯基。

[0339] 杂芳基应理解为意指具有芳族共轭环体系并包含至少一个且最高达 5 个上文所定义的杂原子的环体系。所述环体系可具有 5、6 或 7 个环原子, 或者, 在稠环或苯并稠环体

系中,为5和6元环体系的结合、5和5元环体系的结合、或者6和6元环体系的结合。实例包括如下环体系,如吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、噻唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、噁嗪基、吡啶基、苯并咪唑基、吡唑基、苯并三唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、咪唑并吡啶基或苯并噁嗪基。

[0340] 优选5至6元单环杂芳基,例如吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、噻唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基。

[0341]  $C_3-C_6$ -环烷基、 $C_3-C_7$ -环烷基、 $C_3-C_8$ -环烷基、 $C_5-C_7$ -环烷基和 $C_5-C_8$ -环烷基应理解为意指仅由碳原子形成并分别具有3至6、3至7、3至8、5至7和5至8个原子的单环饱和环体系。实例为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基。

[0342]  $C_4-C_6$ -环烯基、 $C_4-C_8$ -环烯基和 $C_5-C_8$ -环烯基应理解为意指仅由碳原子形成并分别具有4至6、4至8和5至8个原子的单环、单或多不饱和的非芳族环体系。实例为环丁烯-1-基、环戊烯-1-基、环己烯-2-基、环己烯-1-基或环辛-2,5-二烯基。

[0343]  $C_3-C_6$ -环烷基- $C_1-C_3$ -烷基或 $C_3-C_6$ -环烷基- $C_1-C_3$ -烷基基团,应理解为意指由如上定义的 $C_3-C_6$ -环烷基和 $C_1-C_3$ -烷基组成的基团,该基团通过 $C_1-C_3$ 烷基键合于分子的其余部分。优选 $C_3-C_6$ -环烷基甲基,特别优选环丙基甲基。

[0344] 杂环烷基应理解为意指具有如上所定义的任何结合形式的1至3个杂原子的4至8元单环、饱和环体系。优选4至7元杂环烷基,特别优选5至6元杂环烷基。实例包括吡咯烷基、哌啶基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、吗啉基、硫代吗啉基或哌嗪基。

[0345] 杂环烯基应理解为意指具有如上所定义的任何结合形式的1至3个杂原子的4至8元单环、单或多不饱和的非芳族环体系。优选4至7元杂环烷基,特别优选5至6元杂环烷基。实例包括4H-吡喃基、2H-吡喃基、2,5-二氢-1H-吡咯基、[1,3]二氧杂环戊烯基(dioxolyl)、4H-[1,3,4]噻二嗪基、2,5-二氢呋喃基、2,3-二氢呋喃基、2,5-二氢苯硫基、2,3-二氢苯硫基、4,5-二氢噁唑基或4H-[1,4]噻嗪基。

[0346] 其中1至4个碳原子被如上所定义的杂原子以任何结合形式替换的 $C_5-C_{11}$ -螺环烷基或 $C_5-C_{11}$ -杂螺环烷基,应理解为意指共用一个共同原子的两个饱和环体系的稠合。实例为螺[2.2]戊基、螺[2.3]己基、氮杂螺[2.3]己基、螺[3.3]庚基、氮杂螺[3.3]庚基、氧氮杂螺[3.3]庚基、硫氮杂螺[3.3]庚基、氧杂螺[3.3]庚基、氧氮杂螺[5.3]壬基、氧氮杂螺[4.3]辛基、氧氮杂螺[5.5]十一烷基、二氮杂螺[3.3]庚基、硫氮杂螺[3.3]庚基、硫氮杂螺[4.3]辛基、氮杂螺[5.5]癸基,和其他的同源的螺[3.4]、螺[4.4]、螺[5.5]、螺[6.6]、螺[2.4]、螺[2.5]、螺[2.6]、螺[3.5]、螺[3.6]、螺[4.5]、螺[4.6]和螺[5.6]体系,其包括按照定义被杂原子改性的变体。优选 $C_6-C_8$ -杂螺环烷基。

[0347] 其中1至4个碳原子被如上所定义的杂原子以任何结合形式替换的 $C_6-C_{12}$ -二环烷基或 $C_6-C_{12}$ -杂二环烷基,应理解为意指共用两个直接相邻原子的两个饱和环体系的稠合。实例为二环[2.2.0]己基、二环[3.3.0]辛基、二环[4.4.0]癸基、二环[5.4.0]十一烷基、二环[3.2.0]庚基、二环[4.2.0]辛基、二环[5.2.0]壬基、二环[6.2.0]癸基、二环[4.3.0]壬基、二环[5.3.0]癸基、二环[6.3.0]十一烷基和二环[5.4.0]十一烷基,包括被杂原子改性的变体,例如氮杂二环[3.3.0]辛基、氮杂二环[4.3.0]壬基、二氮杂二环[4.3.0]壬

基、氧氮杂二环 [4.3.0] 壬基、硫氮杂二环 [4.3.0] 壬基或氮杂二环 [4.4.0] 癸基,和按照定义的其他可能的结合。优选  $C_6-C_{10}$ -杂二环烷基。

[0348] 桥连的  $C_6-C_{12}$ 环体系,如桥连的  $C_6-C_{12}$ -环烷基或桥连的  $C_6-C_{12}$ -杂环烷基,应理解为意指至少两个共用两个不直接相邻的原子的饱和环的稠合。这可导致桥连的碳环(桥连的环烷基)或桥连的杂环(桥连的杂环烷基),其中1至4个碳原子被如上所定义的杂原子以任何结合形式替换的。实例为二环 [2.2.1] 庚基、氮杂二环 [2.2.1] 庚基、氧氮杂二环 [2.2.1] 庚基、硫氮杂二环 [2.2.1] 庚基、二氮杂二环 [2.2.1] 庚基、二环 [2.2.2] 辛基、氮杂二环 [2.2.2] 辛基、二氮杂二环 [2.2.2] 辛基、氧氮杂二环 [2.2.2] 辛基、硫氮杂二环 [2.2.2] 辛基、二环 [3.2.1] 辛基、氮杂二环 [3.2.1] 辛基、二氮杂二环 [3.2.1] 辛基、氧氮杂二环 [3.2.1] 辛基、硫氮杂二环 [3.2.1] 辛基、二环 [3.3.1] 壬基、氮杂二环 [3.3.1] 壬基、二氮杂二环 [3.3.1] 壬基、氧氮杂二环 [3.3.1] 壬基、硫氮杂二环 [3.3.1] 壬基、二环 [4.2.1] 壬基、氮杂二环 [4.2.1] 壬基、二氮杂二环 [4.2.1] 壬基、氧氮杂二环 [4.2.1] 壬基、硫氮杂二环 [4.2.1] 壬基、二环 [3.3.2] 癸基、氮杂二环 [3.3.2] 癸基、二氮杂二环 [3.3.2] 癸基、氧氮杂二环 [3.3.2] 癸基、硫氮杂二环 [3.3.2] 癸基或氮杂二环 [4.2.2] 癸基和按照定义其他可能的结合。优选桥连的  $C_6-C_{10}$ -杂环烷基。

[0349] 本发明的化合物为通式(I)的化合物及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物,由下文指定的式的通式(I)所涵盖的化合物及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物,以及由通式(I)涵盖并在下文中作为工作实施例而指定的化合物及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物,只要由通式(I)所涵盖并在下文中指定的化合物并非已经是盐、溶剂合物和盐的溶剂物即可。

[0350] 本发明同样被认为涵盖本发明化合物的盐的用途。

[0351] 在本发明上下文中,优选的盐是本发明化合物的生理学上可接受的盐。然而,还包括本身不适合于药物应用,但可用于例如本发明化合物的分离或纯化的盐。

[0352] 本发明化合物的生理学上可接受的盐包括无机酸、羧酸和磺酸的酸加成盐,例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、萘二磺酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、乳酸、酒石酸、苹果酸、柠檬酸、富马酸、马来酸和苯甲酸的盐。

[0353] 本发明还提供本发明化合物的所有可能的结晶的和多晶型的形式,其中多晶形物在所有浓度范围内可作为单一多晶形物或作为多数多晶形物的混合物存在。

[0354] 本发明还涉及包含本发明的化合物与至少一种或多于一种的其他活性成分的药物,特别是用于预防和/或治疗肿瘤疾病。

[0355] 在本发明的上下文中,溶剂合物是指本发明化合物的那些固态或液态的形式,其通过与溶剂分子的配位作用而形成络合物。水合物为与水配位的溶剂合物的特定形式。在本发明的上下文中优选的溶剂合物为水合物。

[0356] 如果本发明的化合物可出现互变异构形式,则本发明涵盖所有的互变异构形式。

[0357] 本发明还包括所有适合的本发明化合物的同位素变体。本发明化合物的同位素变体应理解为意指本发明化合物内至少一个原子被替换为原子序数相同但原子质量不同于通常或主要存在于自然界的原子质量的另一原子。可纳入本发明化合物的同位素的实例为氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴和碘的那些,如 $^2\text{H}$ (氘)、 $^3\text{H}$ (氚)、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{33}\text{P}$ 、 $^{33}\text{S}$ 、 $^{34}\text{S}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{36}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、 $^{82}\text{Br}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{129}\text{I}$ 和 $^{131}\text{I}$ 。本发明化合物的特定同位素变体,尤其是其中已经纳入一个或多个放射性同位素的那些例如可有益于检查作用机理或活性成分在

体内的分布；由于相对容易的制备性和可检测性，采用<sup>3</sup>H或<sup>14</sup>C同位素标记的化合物特别适合于该目的。此外，由于化合物更高的代谢稳定性，同位素（例如氘）的纳入可产生特别的治疗益处，例如体内半衰期的延长和所需活性剂量的减少；因此本发明化合物的所述改性在某些情况下也构成了本发明的优选实施方案。本发明化合物的同位素变体可通过本领域技术人员已知的方法来制备，例如通过下面所描述的方法以及工作实施例中再现的说明，通过使用特定试剂和/或起始化合物的相应同位素改性物来制备。

[0358] 根据其结构，本发明的化合物可以以不同的立体异构形式（即以构型异构体的形式或如果合适，还可以以构象异构体的形式）存在。本发明的化合物可在R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>键合的碳原子（C-3）处具有不对称中心。因此，当式（I）中所描述的一个或多个取代基包含其他不对称元素（例如手性碳原子）时，所述化合物可表现为纯的对映异构体、外消旋体、或非对映异构体或其混合物的形式。因此，本发明还包括非对映异构体及其各自的混合物。可以以已知方式从所述混合物中分离纯的立体异构体；色谱方法优选用于该目的，特别是在手性和非手性相上的HPLC色谱法。

[0359] 一般而言，本发明的对映异构体对靶蛋白具有不同程度的抑制作用，并且在所研究的癌细胞系中具有不同的活性。优选更有活性的对映异构体，所述对映异构体通常是其中由键合至R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>的碳原子所代表的不对称中心具有（R）构型的对映异构体。

[0360] 本发明还提供了（3R）-构型的本发明的化合物与其（3S）对映异构体的对映异构体混合物，尤其是相应的外消旋体和（3R）型占优势的对映异构体混合物。

[0361] 本发明的化合物可全身地和/或局部地发挥作用。为此，它们可以以合适的方式，例如通过口服、肠胃外、肺、鼻、舌下、舌、颊、直肠、皮肤、透皮、结膜、经耳，或者作为植入物或支架来给药。

[0362] 本发明的化合物可以以适合这些给药途径的给药形式给药。

[0363] 对于口服给药，合适的给药形式是那些以快速和/或改进的方式释放本发明的化合物、依照现有技术进行操作并包含结晶和/或无定形和/或溶解形式的本发明的化合物的给药形式，例如片剂（未包衣或包衣片剂，例如具有控制本发明的化合物的释放的肠溶的、延迟溶解的或不溶的包衣）、在口腔中快速崩解的片剂或膜剂/薄片（wafer）、膜剂/冻干产物、胶囊（例如硬或软明胶胶囊）、糖衣片剂、颗粒剂、丸剂、粉末剂、乳剂、混悬剂、气雾剂或溶液剂。

[0364] 肠胃外给药可避免吸收步骤（例如静脉内、动脉内、贲门内、脊柱内或腰内）或包括吸收（例如肌肉内、皮下、皮内、经皮或腹膜内）。适合于肠胃外给药的给药形式包括溶液剂、混悬剂、乳剂、冻干产物或无菌粉末形式的注射和输注制剂。

[0365] 对于其他给药途径，合适实例为吸入药物（包括干粉吸入剂、喷雾剂）、滴鼻剂、溶液剂或喷雾剂；用于舌、舌下或颊给药的片剂，膜剂/薄片或胶囊、栓剂、耳或眼制剂、阴道胶囊、水混悬剂（洗剂、振荡合剂（shaking mixture）、亲脂混悬剂、软膏剂、乳膏剂（cream）、透皮治疗体系（例如贴剂）、乳剂、糊剂、泡沫剂、粉剂、植入物或支架。

[0366] 可将本发明化合物转化为所提及的给药形式。这可以以本身已知的方式通过与惰性、无毒、药学上合适的赋形剂混合而实现。这些赋形剂包括载体（例如微晶纤维素、乳糖、甘露醇）、溶剂（例如液体聚乙二醇）、乳化剂和分散剂或润湿剂（例如十二烷基硫酸钠、聚氧基山梨醇油酸酯）、粘合剂（例如聚乙烯基吡咯烷酮）、合成和天然聚合物（例如白蛋

白)、稳定剂(例如抗氧化剂、例如抗坏血酸)、着色剂(例如无机色素,例如氧化铁)和味道和/或气味矫味剂。

[0367] 本发明还提供包含本发明化合物的药物,且通常与一种或多种惰性的、无毒的、药学上合适的赋形剂一起,及其用于上述目的用途。

[0368] 通过采用在药物制剂中常规的赋形剂将活性成分转化为期望的给药形式,将本发明的化合物以本身已知的方式配制为药物制剂。

[0369] 所使用的赋形剂可为,例如载体物质、填料、崩解剂、粘合剂、保湿剂(humectant)、助流剂、吸收剂和吸附剂、稀释剂、溶剂、助溶剂、乳化剂、增溶剂、矫味剂、着色剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂、用于改变渗透压的盐或缓冲剂。可参考 Remington' s Pharmaceutical Science, 第 15 版, Mack Publishing Company, East Pennsylvania(1980)。

[0370] 药物制剂可以是固体形式,例如以片剂、包衣片剂、丸剂、栓剂、胶囊、经皮系统的形式;或以半固体形式,例如作为软膏剂、乳膏剂、凝胶剂、栓剂、乳剂;或以液体形成,例如作为溶液剂、酞剂、混悬剂或乳剂。

[0371] 在本发明的上下文中所使用的赋形剂可为,例如盐、糖(单糖、二糖、三糖、寡糖和/或多糖)、蛋白质、氨基酸、肽、脂肪、蜡、油、烃类及其衍生物,并且所述赋形剂可为天然来源的或合成的或部分合成的。

[0372] 用于口服或经口给药的有用的形式尤其是片剂、包衣片剂、胶囊、丸剂、粉末剂、颗粒剂、锭剂、混悬剂、乳剂或溶液剂。

[0373] 用于肠胃外给药的有用的形式尤其是混悬剂、乳剂,特别是溶液剂。

[0374] 本发明的化合物适用于预防和/或治疗过度增殖性疾病,例如银屑病、瘢痕疙瘩和影响皮肤的其他增生、良性前列腺增生症(BPH)、实体瘤和血液肿瘤。

[0375] 根据本发明可治疗的实体瘤为,例如乳房、呼吸道、脑、生殖器官、胃肠道、泌尿生殖道、眼、肝、皮肤、头和颈、甲状腺、甲状旁腺、骨骼和结缔组织的肿瘤以及这些肿瘤的转移。

[0376] 可治疗的血液肿瘤为,例如多发性骨髓瘤、淋巴瘤或白血病。

[0377] 可治疗的乳房肿瘤为,例如阳性激素受体状态的乳腺癌、阴性激素受体状态的乳腺癌、Her2- 阳性乳腺癌、激素受体和 Her2- 阴性乳腺癌、BRCA 相关乳腺癌和炎性乳腺癌。

[0378] 可治疗的呼吸道肿瘤为,例如非小细胞支气管癌和小细胞支气管癌。

[0379] 可治疗的脑肿瘤为,例如神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、星形细胞瘤、脑膜瘤和髓母细胞瘤。

[0380] 可治疗的男性生殖器官肿瘤为,例如前列腺癌、恶性附睾肿瘤、恶性睾丸肿瘤和阴茎癌。

[0381] 可治疗的女性生殖器官肿瘤为,例如子宫内膜癌、宫颈癌、卵巢癌、阴道癌和外阴癌。

[0382] 可治疗的胃肠道肿瘤为,例如结直肠癌、肛门癌、胃癌、胰腺癌、食管癌、胆囊癌、小肠癌、唾液腺癌、神经内分泌肿瘤和胃肠道间质瘤。

[0383] 可治疗的泌尿生殖道肿瘤为,例如膀胱癌、肾细胞癌以及肾盂和泌尿道癌。

[0384] 可治疗的眼部肿瘤为,例如视网膜母细胞瘤和眼内黑色素瘤。

[0385] 可治疗的肝部肿瘤为,例如肝细胞癌和胆管细胞癌。

- [0386] 可治疗的皮肤肿瘤为,例如恶性黑色素瘤、基底细胞癌、棘细胞癌 (spinalioma), 卡波西肉瘤和默克尔细胞癌。
- [0387] 可治疗的头部和颈部肿瘤为,例如喉癌以及咽癌和口腔癌。
- [0388] 可治疗的肉瘤为,例如软组织肉瘤和骨肉瘤。
- [0389] 可治疗的淋巴瘤为,例如非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、皮肤淋巴瘤、中枢神经系统淋巴瘤和 AIDS 相关淋巴瘤。
- [0390] 可治疗的白血病为,例如,急性髓性白血病、慢性髓性白血病、急性淋巴性白血病、慢性淋巴性白血病和毛细胞白血病。
- [0391] 有利地,本发明的化合物可用于预防和 / 或治疗白血病,特别是急性髓性白血病;前列腺癌,特别是雄激素受体阳性前列腺癌;宫颈癌;乳腺癌,特别是激素受体阴性、激素受体阳性或 BRCA 相关的乳腺癌;胰腺癌;肾细胞癌;肝细胞癌;黑色素瘤和其他皮肤肿瘤;非小细胞支气管癌;子宫内膜癌和结直肠癌。
- [0392] 特别有利地,本发明化合物可用于预防和 / 或治疗白血病,特别是急性髓性白血病;前列腺癌,特别是雄激素受体阳性前列腺癌;乳腺癌,特别是雌激素受体  $\alpha$ - 阴性乳腺癌;黑色素瘤或多发性骨髓瘤。
- [0393] 本发明的化合物也适用于预防和 / 或治疗良性过度增殖性疾病,例如子宫内膜异位症、平滑肌瘤和良性前列腺增生。
- [0394] 本发明的化合物也适用于预防和 / 或治疗的全身性炎症性疾病,特别是 LPS 诱导的内毒素性休克和 / 或细菌引起的败血症。
- [0395] 本发明的化合物也适用于预防和 / 或治疗炎症性或自身免疫性疾病,例如:
- [0396] - 与炎症、过敏和 / 或增殖过程有关的肺部疾病:任何起因的慢性阻塞性肺疾病,特别是支气管哮喘;不同起因的支气管炎;所有形式的限制性肺疾病,特别是变应性肺炎;所有形式的肺水肿,特别是中毒性肺水肿;结节病和肉芽肿病,特别是伯克氏 (Boeck' s) 病;
- [0397] - 与炎症、过敏和 / 或增殖过程有关的风湿病 / 自身免疫疾病 / 关节疾病:所有形式的风湿病,尤其是类风湿性关节炎、急性风湿热、风湿性多肌痛;反应性关节炎;其他起因的炎症软组织疾病;退行性关节疾病的关节炎症状 (关节病);创伤性关节炎;任何起因的胶原性疾病,例如系统性红斑狼疮、硬皮病、多肌炎、皮肌炎、斯耶格伦氏 (**Sjögren's**) 综合征、斯蒂尔氏 (Still' s) 综合征、费尔蒂氏 (Felty' s) 综合征;
- [0398] - 与炎症和 / 或增殖过程有关的过敏反应:所有形式的过敏反应,例如脉管水肿 (angiooedema), 花粉症,昆虫咬伤,对药物、血液衍生物、造影剂等的过敏反应,过敏性休克,荨麻疹,接触性皮炎;
- [0399] - 血管炎症 (脉管炎):结节性全身动脉炎、颞动脉炎、结节性红斑;
- [0400] - 与炎症、过敏和 / 或增殖过程有关的皮肤病:特应性皮炎;银屑病;毛发红糠疹;由不同病原例如辐射、化学制品、烧伤等引起的红斑病;大疱性皮肤病;苔藓样 (lichenoid) 病症;瘙痒;脂溢性湿疹;酒渣鼻;寻常型天疱疮;渗出性多形性红斑 (erythema exsudativum multiforme);龟头炎;外阴炎;脱发,如斑秃;皮肤 T 细胞淋巴瘤
- [0401] - 与炎症、过敏和 / 或增殖过程有关的肾病:肾病综合征;所有的肾炎;
- [0402] - 与炎症、过敏和 / 或增殖过程有关的肝病:急性肝细胞崩解;不同起因 (例如病

毒、中毒、药物诱导)的急性肝炎;慢性攻击性和/或慢性间歇性肝炎;

[0403] - 与炎症、过敏和/或增殖过程有关的胃肠道疾病:局限性肠炎(克罗恩氏病);溃疡性结肠炎;胃炎;回流性食管炎;其他起因(例如固有口炎性腹泻)的胃肠炎;

[0404] - 与炎症、过敏和/或增殖过程有关的直肠疾病:肛门湿疹;肛裂;痔疮;原发性直肠炎;

[0405] - 与炎症、过敏和/或增殖过程有关的眼部疾病:过敏性角膜炎、葡萄膜炎、虹膜炎;结膜炎;睑缘炎;视神经炎;脉络膜炎(chlorioditis);交感性眼炎;

[0406] - 与炎症、过敏和/或增殖过程有关的耳鼻喉区域的疾病:过敏性鼻炎、花粉症;外耳炎(例如由接触性湿疹、感染等引起的);中耳炎;

[0407] - 与炎症、过敏和/或增殖过程有关的神经疾病:脑水肿,特别是肿瘤相关的脑水肿;多发性硬化;急性脑脊髓炎;脑膜炎;多种发作形式(例如韦斯特(West's)综合征);

[0408] - 与炎症、过敏和/或增殖过程有关的血液疾病:先天性溶血性贫血;特发性血小板减少;

[0409] - 与炎症、过敏和/或增殖过程有关的肿瘤疾病:急性淋巴性白血病;恶性淋巴瘤;淋巴肉芽肿病;淋巴肉瘤;特别是乳腺癌、支气管癌和前列腺癌的广泛转移;

[0410] - 与炎症、过敏和/或增殖过程有关的内分泌疾病:内分泌眼眶病;甲状腺毒性危象;德奎尔万(de Quervain)甲状腺炎;桥本氏(Hashimoto's)甲状腺炎;巴塞多氏(Basedow's)病;

[0411] - 器官和组织移植,移植抗宿主疾病;

[0412] - 严重的休克状态,例如过敏性休克、全身性炎症反应综合征(SIRS);

[0413] - 在以下情况下的替代治疗:先天性原发性肾功能不全,例如先天性肾上腺生殖器综合征;获得性原发性肾功能不全,例如阿狄森(Addison's)病、自身免疫性肾上腺炎、感染后的肿瘤、转移等;先天性继发性肾功能不全,例如先天性垂体机能减退;获得性继发性肾功能不全,例如感染后肿瘤等;

[0414] - 与炎症、过敏和/或增殖过程有关的呕吐,例如在细胞生长抑制剂诱导的呕吐中与5-HT<sub>3</sub>拮抗剂结合;

[0415] - 炎症起因的疼痛,例如腰痛。

[0416] 本发明化合物也适用于治疗病毒性疾病,例如由乳头状瘤病毒、疱疹病毒、Epstein-Barr病毒、肝炎B型或C型病毒以及人类免疫缺陷病毒引起的感染。

[0417] 本发明化合物也适用于治疗粥样硬化、血脂异常、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、外周血管疾病、心血管疾病、心绞痛、缺血、中风、心肌梗死、血管成形术(angioplastic)的再狭窄、高血压、血栓形成、肥胖、内毒素血症。

[0418] 本发明化合物还适用于治疗神经变性疾病,例如多发性硬化、阿尔茨海默病和帕金森病。

[0419] 这些疾病在人类中已被很好地表征,但也存在于其他哺乳动物中。

[0420] 本申请还提供本发明的化合物用作药物的用途,尤其是用于预防和/或治疗肿瘤疾病。

[0421] 本申请还提供本发明的化合物用于预防和/或治疗以下疾病的用途:白血病,特别是急性髓性白血病;前列腺癌,特别是雄激素受体阳性前列腺癌;宫颈癌;乳腺癌,特别

是激素受体阴性、激素受体阳性或 BRCA 相关的乳腺癌 ; 胰腺癌 ; 肾细胞癌 ; 肝细胞癌 ; 黑色素瘤和其他皮肤肿瘤 ; 非小细胞支气管癌 ; 子宫内膜癌和结直肠癌。

[0422] 本申请还提供本发明化合物用于预防和 / 或治疗以下疾病的用途 : 白血病, 特别是急性髓性白血病 ; 前列腺癌, 特别是雄激素受体阳性前列腺癌 ; 乳腺癌, 特别是雌激素受体  $\alpha$  - 阴性乳腺癌 ; 黑色素瘤或多发性骨髓瘤。

[0423] 本发明还提供本发明的化合物用于制备药物的用途。

[0424] 本申请还提供本发明的化合物用于制备药物的用途, 所述药物用于预防和 / 或治疗肿瘤疾病。

[0425] 本申请还提供本发明的化合物用于制备药物的用途, 所述药物用于预防和 / 或治疗以下疾病 : 白血病, 特别是急性髓性白血病 ; 前列腺癌, 特别是雄激素受体阳性前列腺癌 ; 宫颈癌 ; 乳腺癌, 特别是激素受体阴性、激素受体阳性或 BRCA 相关乳腺癌 ; 胰腺癌 ; 肾细胞癌 ; 肝细胞癌 ; 黑色素瘤和其他皮肤肿瘤 ; 非小细胞支气管癌 ; 子宫内膜癌和结直肠癌。

[0426] 本申请还提供本发明的化合物用于制备药物的用途, 所述药物用于预防和 / 或治疗以下疾病 : 白血病, 特别是急性髓性白血病 ; 前列腺癌, 特别是雄激素受体阳性前列腺癌 ; 乳腺癌, 特别是雌激素受体  $\alpha$  - 阴性乳腺癌 ; 黑色素瘤或多发性骨髓瘤。

[0427] 本申请还提供本发明的化合物用于预防和 / 或治疗肿瘤疾病的用途。

[0428] 本申请还提供本发明的化合物用于预防和 / 或治疗以下疾病的用途 : 白血病, 特别是急性髓性白血病 ; 前列腺癌, 特别是雄激素受体阳性前列腺癌 ; 宫颈癌 ; 乳腺癌, 特别是激素受体阴性、激素受体阳性或 BRCA 相关乳腺癌 ; 胰腺癌 ; 肾细胞癌 ; 肝细胞癌 ; 黑色素瘤和其他皮肤肿瘤 ; 非小细胞支气管癌 ; 子宫内膜癌和结直肠癌。

[0429] 本申请还提供本发明化合物用于预防和 / 或治疗以下疾病的用途 : 白血病, 特别是急性髓性白血病 ; 前列腺癌, 特别是雄激素受体阳性前列腺癌 ; 乳腺癌, 特别是雌激素受体  $\alpha$  - 阴性乳腺癌 ; 黑色素瘤或多发性骨髓瘤。

[0430] 本申请还提供包含本发明的化合物之一的片剂形式的药物制剂, 其用于预防和 / 或治疗以下疾病 : 白血病, 特别是急性髓性白血病 ; 前列腺癌, 特别是雄激素受体阳性前列腺癌 ; 宫颈癌 ; 乳腺癌, 特别是激素受体阴性、激素受体阳性或 BRCA 相关乳腺癌 ; 胰腺癌 ; 肾细胞癌 ; 肝细胞癌 ; 黑色素瘤和其他皮肤肿瘤 ; 非小细胞支气管癌 ; 子宫内膜癌和结直肠癌。

[0431] 本申请还提供包含本发明的化合物之一的片剂形式的药物制剂, 其用于预防和 / 或治疗以下疾病 : 白血病, 特别是急性髓性白血病 ; 前列腺癌, 特别是雄激素受体阳性前列腺癌 ; 乳腺癌, 特别是雌激素受体  $\alpha$  - 阴性乳腺癌 ; 黑色素瘤或多发性骨髓瘤。

[0432] 本发明还提供本发明的化合物用于治疗与增殖过程有关的疾病的用途。

[0433] 本发明还提供本发明的化合物用于治疗良性增生、炎症疾病、自身免疫性疾病、败血症、病毒感染、血管病症和神经变性病症的用途。

[0434] 本发明化合物可以单独使用, 或如果需要, 与一种或多种其他的药理学活性物质结合, 只要该结合不会导致不期望的和不可接受的副作用。因此本发明还提供包含本发明的化合物和一种或多种其他活性成分 ( 特别是用于预防和 / 或治疗上述疾病的活性成分 ) 的药物。



[0435] 例如,本发明的化合物可与已知的抗过度增殖、细胞生长抑制或细胞毒性的化学和生物物质结合用于治疗癌症。特别合适的是本发明的化合物与其他通常用于癌症治疗的物质或者与放射疗法的结合。

[0436] 适合的结合活性成分的示例性但非穷尽性列表如下:

[0437] 醋酸阿比特龙、abraxane、阿考比芬、Actimmune、放线菌素 D(更生霉素)、阿法替尼、affinitak、依维莫司、阿地白介素、阿仑膦酸、alfaferone、阿利维 A 酸、别嘌醇、Aloprim、帕洛诺司琼 (Aloxi)、 $\alpha$  雷丁 (alphanadin)、六甲蜜胺、氨鲁米特、氨基蝶呤、氨磷汀、氨柔比星、安吡啶、阿那曲唑、多拉司琼 (anzmet)、阿帕替尼 (apatinib)、Aranesp、arglabin、三氧化二砷、阿诺新、arxoxifen、阿索立尼 (asoprisnil)、L-天冬酰胺酶、阿他美坦、阿曲生坦 (atrasentane)、阿瓦斯丁 (avastin)、阿昔替尼、5-阿扎胞苷、硫唑嘌呤、BCG 或泰斯 (Tice)BCG、苯达莫司汀、苯丁抑制素 (bestatin)、醋酸倍他米松、倍他米松磷酸钠、贝沙罗汀、比卡鲁胺、硫酸博来霉素、溴尿苷 (broxuridine)、硼替佐米、波舒替尼、白消安、卡巴他赛、降钙素、campath、喜树碱、卡培他滨、卡铂、卡菲佐米、卡莫司汀、康士得、CCI-779、CDC-501、西地尼布、cefesone、西乐葆、西莫白介素、正定霉素 (cerubidine)、西地尼布、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨、氯膦酸、氯法拉滨、colaspase、corixa、克立那托、克唑替尼 (crizotinib)、环磷酰胺、醋酸环丙孕酮、阿糖胞苷、达卡巴嗪、更生霉素、达沙替尼、柔红霉素 (daunorubicin)、枸橼酸柔红霉素脂质体 (DaunoXome)、地卡特隆、地卡特隆磷酸盐、地西他滨、地加瑞克、delestrogen、地尼白介素、甲基氢化泼尼松、地洛瑞林、右丙亚胺 (dexrazoxane)、己烯雌酚、大扶康、2', 2' - 二氟脱氧胞苷、DN-101、多西他赛、去氧氟尿苷、多柔比星 (阿霉素)、屈大麻酚、dSLIM、度他雄胺、DW-166HC、艾特唑林、依氟鸟氨酸、醋酸亮丙瑞林 (Eligard)、埃立特 (Elitek)、Ellence、Emend、恩杂鲁胺 (enzalutamide)、表柔比星、 $\alpha$ -依泊汀 (epoetin-alfa)、Epogen、埃博霉素及其衍生物、艾铂、ergamisol、厄洛替尼 (erlotinib)、赤-羟基壬烷基腺嘌呤 (erythro-hydroxynonyladenine)、estrace、雌二醇、雌莫司丁磷酸钠、炔雌醇 (ethinyloestradiol)、阿密磷定 (Ethyol)、依替膦酸 (etidronic acid)、凡毕复 (etopophos)、依托泊苷、依维莫司、依沙替康、依西美坦、法罗唑 (fadrozole)、法乐通 (fareston)、芬维 A 胺、非格司亭、非那雄胺、非格司亭 (fligrastrim)、氟尿苷、氟康唑、氟达拉滨、5-氟脱氧尿苷一磷酸盐、5-氟尿嘧啶 (5-FU)、氟甲睾酮、氟他胺、folotiyn、福美坦、fosteabine、福莫司汀、氟维司群、Gammagard、吉非替尼、吉西他滨、吉妥珠单抗 (gemtuzumab)、格列卫、Gliadel、戈舍瑞林、棉酚、格兰西龙 (granisetron) 盐酸盐、六甲蜜胺、二盐酸组胺、组氨瑞林、钦-166-DOTPM、和美新、hydrocortone、赤-羟基壬烷基腺嘌呤、羟基脲、己酸羟孕酮、伊班膦酸、替伊莫单抗、伊达比星、异环磷酰胺、伊马替尼、iniparib、干扰素- $\alpha$ 、干扰素- $\alpha$ -2、干扰素- $\alpha$ -2 $\alpha$ 、干扰素- $\alpha$ -2 $\beta$ 、干扰素- $\alpha$ -n1、干扰素- $\alpha$ -n3、干扰素- $\beta$ 、干扰素- $\gamma$ -1 $\alpha$ 、白介素-2、甘乐能 (intron A)、易瑞沙 (iressa)、伊立替康、伊沙匹隆、匙孔血蓝蛋白 (keyhole limpet haemocyanin)、凯瑞特 (kytril)、兰瑞肽、拉帕替尼、拉索昔芬、来那度胺、香菇多糖硫酸盐、来妥替尼、来曲唑、亚叶酸 (leucovorin)、亮丙瑞林、醋酸亮丙瑞林、左旋咪唑、左亚叶酸钙盐、左甲状腺素钠、levoxy1、Libra、脂质体 MTP-PE、洛莫司汀、氯那法尼 (lonafarnib)、氯尼达明、屈大麻酚、氮芥、甲钴胺、醋酸甲羟孕酮、醋酸甲地孕酮、美法仑、Menest、6-巯基嘌呤、美司钠、甲氨蝶呤、美特维克、米替福新、米诺环素、米诺磷酸 (minodronate)、米普

希芬 (miproxifen)、丝裂霉素 C、mitotan、米托蒽醌、曲洛司坦、MS-209、MX-6、myocet、那法瑞林、奈达铂、奈拉滨、奈柔比星、新伐司他、奈拉替尼、培非格司亭 (neulasta)、纽密伽 (neumega)、优保津 (neupogen)、尼洛替尼 (nilotimib)、尼鲁米特、尼莫司汀、诺拉曲塞、诺瓦得士 (nolvadex)、NSC-631570、奥巴克拉、奥利默森、OCT-43、奥曲肽、奥拉帕利、盐酸昂丹司琼、Onco-TCS、Orapred、osidem、奥沙利铂、紫杉醇 (paclitaxel)、帕米膦酸二钠、帕唑帕尼、pediapred、培门冬酶、派罗欣、培美曲塞、喷司他丁、N- 磷酸基 -L- 天冬氨酸、毕西巴尼 (picibanil)、毛果芸香碱盐酸盐、吡柔比星、普乐沙福、普卡霉素、PN-401、吡吩姆钠、泼尼莫司丁 (predimustine)、泼尼松龙、泼尼松、倍美力 (Premarin)、丙卡巴肼、Procrit、QS-21、夸西洋、R-1589、雷洛昔芬、雷替曲塞、ranpirnas、RDEA119、利比 (Rebif)、瑞戈菲尼、13- 顺式 - 维 A 酸、铈 -186 羟乙膦酸盐、利妥昔单抗、roferon-A、罗米地新、罗莫肽 (romurtide)、鲁索替尼 (ruxolitinib)、salagen、盐霉素 (salinomycin)、sandostatin、沙格司亭、沙铂、semaxatinib、司莫司汀、西澳骨化醇 (seocalcitol)、sipuleucel-T、西啶喃 (sizofiran)、sobuzoxan、甲强龙 (Solu-Medrol)、索拉非尼、链脲菌素、锶 -89 氯化物、舒尼替尼、Synthroid、T-138067、他莫昔芬、坦索罗辛 (tamsulosin)、特罗凯 (Tarceva)、他索纳明、睾内酯 (testolactone)、Taxoprexin、Taxoter、替西白介素、替莫唑胺、坦罗莫司、替尼泊苷、丙酸睾酮、Testred、沙利度胺、胸腺素  $\alpha$ -1、硫鸟嘌呤、塞替派、促甲状腺素、tizorufin、替鲁膦酸 (tiludronic acid)、替匹法尼、替拉扎明、TLK-286、托西尼布、拓泊替康、托瑞米芬 (toremifen)、托西莫单抗、曲妥单抗 (trastuzumab)、teosulfan、transMID-107R、维 A 酸、Trexall、三甲基蜜胺 (trimethylmelamine)、三甲曲沙、醋酸曲普瑞林、双羟萘酸曲普瑞林、曲磷胺、UFT、尿苷、戊柔比星、伐司泊达、凡德他尼 (vandetanib)、伐普肽、伐拉尼布、威罗菲尼 (vemurafinib)、维替泊芬、维司力农、长春碱、长春新碱、长春地辛、长春氟宁 (vinflumine)、长春瑞滨、维鲁利秦、vismodegib、希罗达 (Xeloda)、Z-100、Zinecard、净司他丁酯、枢复宁 (zofran)、唑来膦酸。

[0438] 更具体而言，本发明的化合物可与抗体结合，所述抗体例如阿柏西普、阿仑珠单抗、贝伐珠单抗、brentuximab、卡妥索单抗、西妥昔单抗、地舒单抗、依决洛单抗、吉妥珠单抗、替伊莫单抗 (ibritumomab)、依匹木单抗 (ipilimumab)、奥法木单抗、帕尼单抗 (panitumumab)、帕妥珠单抗、利妥昔单抗、tositumumab 或曲妥单抗，也可与重组蛋白结合。

[0439] 更具体而言，本发明的化合物可与直接对抗血管发生的治疗结合使用，所述直接对抗血管发生的治疗例如贝伐单抗、阿昔替尼、瑞戈非尼、西地尼布、索拉非尼、舒尼替尼、来那度胺或沙利度胺。

[0440] 由于有利的副作用性质，与抗激素和甾类代谢酶抑制剂的结合是特别适合的。

[0441] 由于可能的协同效应，与 P-TEFb 抑制剂的结合也同样特别适合。

[0442] 通常，可采用本发明的化合物与其他细胞生长抑制活性剂或细胞毒性活性剂结合追求下列目标：

[0443] • 与采用单一活性成分治疗相比，在减缓肿瘤生长、降低其尺寸或甚至完全消除其的方面具有改进的功效；

[0444] • 与单一疗法相比，使用更低剂量的化学疗法的可能性；

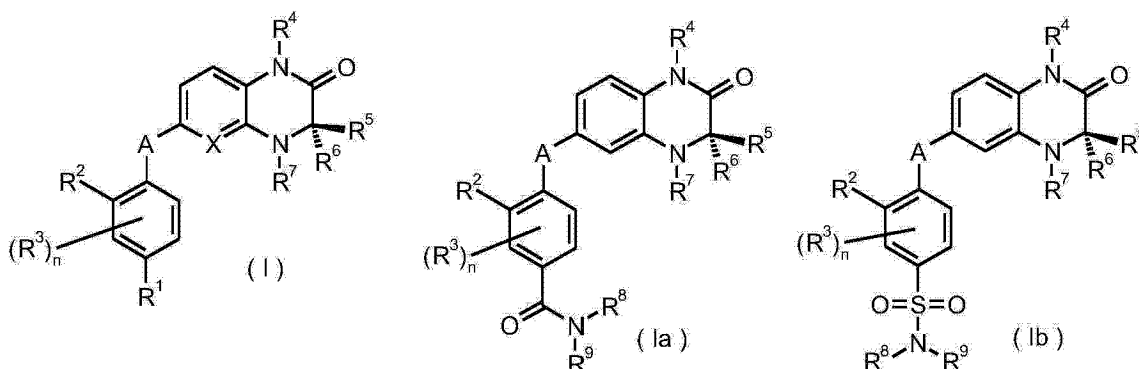
[0445] • 与单独给药相比，副作用更小且耐受性更好的治疗的可能性；

[0446] • 治疗更广谱肿瘤疾病的可能性；

- [0447] • 实现更高的治疗响应率；
- [0448] • 与现在标准治疗相比，患者的存活时间更长。
- [0449] 此外，本发明的化合物也可与放射疗法和 / 或外科手术干预联合使用。
- [0450] 本发明化合物的制备：
- [0451] 在本说明书中：
- [0452] 采用与其各自的明显的峰裂数或其组合报告 NMR 信号。在本发明的上下文中，s = 单峰、d = 双峰、t = 三重峰、q = 四重峰、qi = 五重峰、sp = 七重峰、m = 多重峰、b = 宽峰信号。报告了具有组合的峰裂数的信号，例如，dd = 双重双峰。
- [0453] CDCl<sub>3</sub>                    氘代氯仿
- [0454] dba                        二亚苄基丙酮
- [0455] DMF                        N,N- 二甲基甲酰胺
- [0456] DMSO-d<sub>6</sub>                氘代二甲亚砜
- [0457] DMSO                      二甲亚砜
- [0458] HATU    (7- 氮杂 -1H- 苯并三唑 -1- 基)-1, 1, 3, 3- 四甲基脲鎓六氟磷酸盐
- [0459] RP-HPLC                反相高压液相色谱法
- [0460] RT                         室温
- [0461] Rt                         保留时间
- [0462] ACN                      乙腈
- [0463] THF                      四氢呋喃
- [0464] HBTU                    O- 苯并三唑 -N, N, N', N' - 四甲基脲鎓六氟磷酸盐
- [0465] PyBOB                    ( 苯并三唑 -1- 基 ) 氧基三吡咯烷脲鎓六氟磷酸盐
- [0466] T3P                        2, 4, 6- 三丙基 -1, 3, 5, 2, 4, 6- 三氧杂三磷环己烷 -2, 4, 6- 三氧化物
- [0467] KOtBu                    叔丁醇钾
- [0468] LiHMDS                  双 ( 三甲基甲硅烷基 ) 氨基锂
- [0469] KHMDS                  双 ( 三甲基甲硅烷基 ) 氨基钾
- [0470] LCMS                      液相色谱 - 质谱联用
- [0471] EA                         乙酸乙酯
- [0472] TFA                        三氟乙酸
- [0473] CHAPS                  3- { 二 甲 基 [ 3- ( 4- { 5, 9, 16- 三 羟 基 -2, 15- 二 甲 基 四 环 - [ 8. 7. 0. 0<sup>2,7</sup>. 0<sup>11,15</sup> ] 十七烷 -14- 基 } 戊酰氨基 ) 丙基 ] - 铵鎓基 (azaniumyl) } 丙烷 -1- 磺酸盐
- [0474] (+)-BINAP                (R)-(+)-2, 2'- 双 ( 二苯基膦基 )-1, 1'- 联萘
- [0475] (±)-BINAP                2, 2'- 双 ( 二苯基膦基 )-1, 1'- 联萘 ( 外消旋的 )
- [0476] TBTU                      ( 苯 并 三 唑 -1- 基 氧 基 ) 双 二 甲 基 氨 基 亚 甲 基 氟硼酸酯
- [0477] DCC                        二环己基碳二亚胺
- [0478] 制备本发明的通式 (I) 化合物的一般性说明：
- [0479] 方案 1 所示的本发明的式 (Ia) 和 (Ib) 的化合物可通过下述合成路线来制备。所

指定的分子式代表通式 (I) 的不同部分,其中 A、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>和 n 各自如对通式 (I) 的定义。在式 (Ia) 的化合物中, -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>基团代替 R<sup>1</sup>;在式 (Ib) 的化合物中, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>基团代替 R<sup>1</sup>。

[0480]



[0481] 方案 1:通式 (I) 及其亚组 (Ia) 和 (Ib) 的化合物。

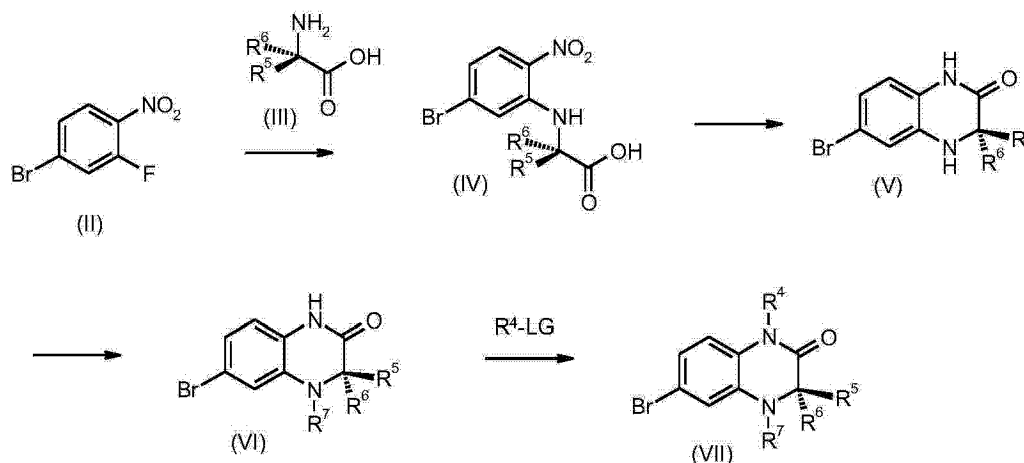
[0482] 除在下文中所讨论的合成顺序之外,也可依照有机化学领域的技术人员的一般知识,采取其他合成路线用于合成本发明的通式 (I) 化合物。在随后的方案中所显示的合成步骤的顺序是不受约束的,并且来自下文所示的多种方案中的合成步骤可任选结合以形成新的顺序。此外,可在所示合成阶段之前或之后进行取代基 R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>的互换。所述转换的实例为保护基的引入或消除、官能团的还原或氧化、卤化、金属化、金属催化偶联反应、取代反应或本领域技术人员已知的其他反应。这些反应包括这样的转换,其引入能使取代基发生进一步转换的官能团。合适的保护基及其引入和消除方法是本领域技术人员已知的(参见,例如, T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts in: Protective Groups in Organic Synthesis, 第 3 版, Wiley 1999)。此外,可以以本领域技术人员已知的方式结合两个或更多个反应步骤而无中间体的后处理(例如,在所谓的“一锅”反应中)。

[0483] 下文所描述的其中存在相互不同的 R<sup>5</sup>和 R<sup>6</sup>的通式 (I) 的化合物及其前体是手性的并可作为对映异构体混合物出现,例如外消旋体、或作为纯的对映异构体出现。所提及的对映异构体混合物可通过本领域技术人员熟知的分离方法(例如手性固定相上的制备型 HPLC) 分离成对映异构体。

[0484] 具有式 (Ia) 的甲酰胺基团的二氢喹啉酮可按照方案 2、3 和 4 中描述的方法获得。为此,可使合适的邻氟硝基苯衍生物(例如 4-溴-2-氟硝基苯 (II); CAS 编号 321-23-3), 通过亲核本位取代与结构 (III) 的氨基酸(其中 R<sup>5</sup>和 R<sup>6</sup>各自如对通式 (I) 的定义) 反应,得到结构 (IV) 的化合物。通过采用合适的还原剂对硝基进行选择性的还原以及随后在酸性介质中的后处理,直接获得式 (V) 的二环化合物。可使用的合适的还原剂为,例如碱金属连二亚硫酸盐(J. Heterocyclic Chem. (1992), 29, 第 1859-61 页, Shafiee 等人) 或氯化锡 (II) (J. Org. Chem. (1983), 48, 第 2515 页起, Xing 等人)。还原和环化的总反应顺序同样已有描述(WO2010/116270A1, L. 1. b)。对于碱性氮上被取代的化合物 (VI) (其中 R<sup>7</sup>如对通式 (I) 的定义) 的制备,可使式 (V) 的化合物与适于引入 R<sup>7</sup>的醛或酮以及还原剂通过本领域技术人员已知的还原氨基化而反应。在本文中,例如,使用烷基甲硅烷或芳基甲硅烷(例如苯基甲硅烷)作为还原剂是本领域技术人员已知的方法,该方法以适当的收率得到中间体 (VI) (Bioorg. Med. Chem. Lett. (2009), 19, 第 688 页起; D. V. Smil 等人)。随后

烷基化得到化合物 (VII) 可在合适的碱 (如氢氧化钠) 的存在下, 在本领域技术人员已知的条件下, 通过与  $R^4$ -LG 的反应来进行, 其中  $R^4$  如通式 (I) 中的定义, 且 LG 为离去基团 (优选碘化物)。

[0485]

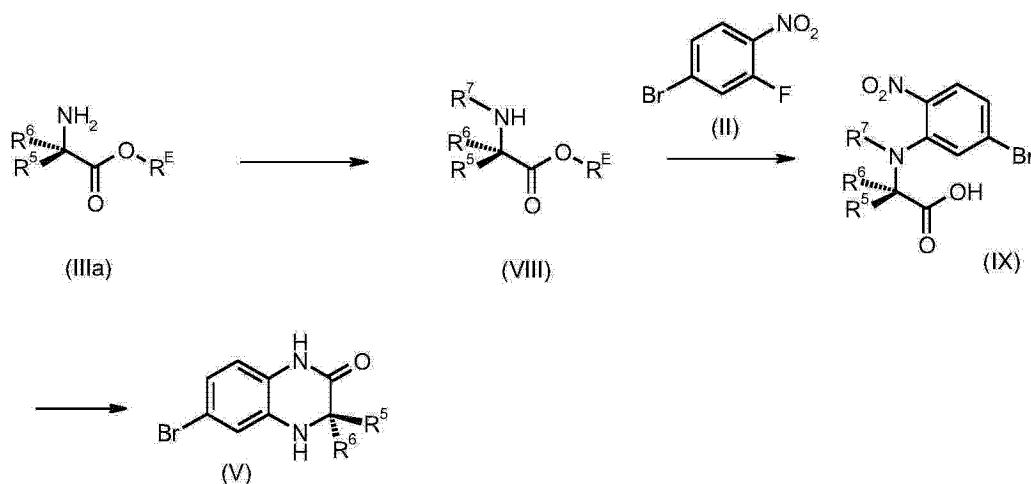


[0486] 方案 2 : 由邻氟硝基苯衍生物 (例如 (II)) 制备式 (VII) 的中间体。

[0487] 邻氟硝基苯衍生物 (例如 (II)) 和式 (III) 的氨基酸是本领域技术人员已知的并且是市售可得的。得到式 (V) 的中间体的替代路线示于方案 3 中。在该情况中, 结构 (IIIa) (其中  $R^5$  和  $R^6$  各自如对通式 (I) 的定义, 且其中  $R^E$  为  $C_1$ - $C_6$ -烷基) 的氨基酸酯与适于引入  $R^7$  的醛或酮和还原剂 (例如三乙酰氧基硼氢化钠) 进行本领域技术人员已知的还原氨基化, 以形成式 (VIII) 的 N-取代的氨基酸酯。随后在合适的碱 (例如碳酸钾) 的存在下, 这些 N-取代的氨基酸酯与合适的邻氟硝基苯衍生物 (例如 4-溴-2-氟硝基苯 (II)) 在含水乙醇中进行亲核本位取代反应, 得到式 (IX) 的 N,N-二取代的氨基酸; 存在于 (IIIa) 中的酯在这些反应条件下水解。式 (IX) 的 N,N-二取代的氨基酸可在还原条件 (例如与铁粉在甲醇和乙酸的混合物中) 下成环, 得到式 (V) 的化合物 (Pesticide Science (1999), 55, 第 281 页起; J. W. Lyga 等人), 然后如在方案 2 中所讨论的, 该化合物可进一步转化为式 (VII) 的中间体。

[0488] 式 (IIIa) 的氨基酸酯是本领域技术人员已知的并且许多是市售可得的。

[0489]



[0490] 方案 3 : 由式 (IIIa) 的氨基酸酯制备式 (V) 的中间体的替代方法。

[0491] 如上所述可获得的式 (VII) (其中  $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  和  $R^7$  各自如通式 (I) 中的定义) 的化合物到酯衍生物 (XI) 的转化反应可根据方案 4 通过与式 (X) 的化合物 (其中 A、 $R^2$ 、 $R^3$  和 n 各自如通式 (I) 中的定义, 且其中  $R^E$  为  $C_1$ - $C_6$ -烷基) 进行 Buchwald 和 Hartwig 的钯催化的偶联反应 (参见, 例如 J. Organomet. Chem. (1999), 576, p. 第 125 页起) 来实现。适于本文的钯源的实例为乙酸钯 (II) 或钯-dba 络合物, 例如  $Pd_2(dba)_3$  (CAS 编号 51364-51-3 和 52409-22-0)。该转化反应强烈依赖于所使用的配体。因此, 可获得在实验部分引证的实例, 例如, 通过使用外消旋的 BINAP 或 (+)-BINAP (当 A = -NH- 时; 还可参见 US2006/009457 A1); 当 A = -O- 时, 使用二叔丁基 (2', 4', 6'-三异丙基二苯基-2-基) 膦或结构上类似的配体是有利的 (Eur. J. Org. Chem. (2010), 34, 第 6665 页起, C. Schneider 等人)。

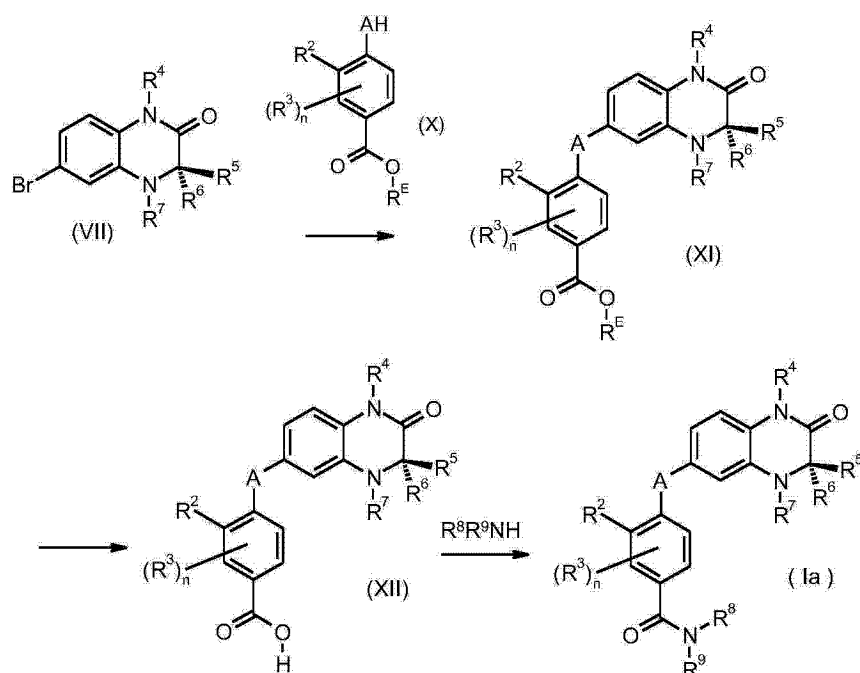
[0492] 通过本领域技术人员已知的方法, 通过各自的式 (XI) 的酯的水解得到相应的式 (XII) 的羧酸, 可实现随后的通式 (Ia) 的甲酰胺的制备。这些反应可优选使用碱金属氢氧化物 (如氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾) 在醇的水溶液中进行, 任选加入环醚, 如四氢呋喃。

[0493] 可将以这种方式获得的羧酸 (XII) 通过例如以下方法转化为本发明的通式 (Ia) 的甲酰胺: 采用通常市售可得的、在工作实施例中指定的式  $R^8R^9NH$  (其中  $R^8$  和  $R^9$  各自如对通式 (I) 的定义) 的胺, 采用通过本领域技术人员公知方法进行另外的活化。本文中应提及的可能的方法包括使用 TBTU、HATU、HBTU、PyBOB 或 T3P 并添加适合的碱。羧酸到其酰胺的转化反应以一般术语描述于参考书如“Compendium of Organic Synthetic Methods”, 第 I-VI 期, (Wiley Interscience) 或“The Practice of Peptide Synthesis”, Bodansky (Springer Verlag) 中。

[0494] 在使用式 (III) 的对映异构体纯的氨基酸或式 (IIIa) 的对映异构体纯的氨基酸酯的情况下, 方案 1 至 4 所描述的反应路线允许在顺序开始时非常充分地抑制在与  $R^5$  和  $R^6$  键合的碳原子处的立体位点的差向异构化或外消旋化。

[0495] 式 (X) 的化合物是本领域技术人员已知的并在很多情况下是市售可得的。

[0496]

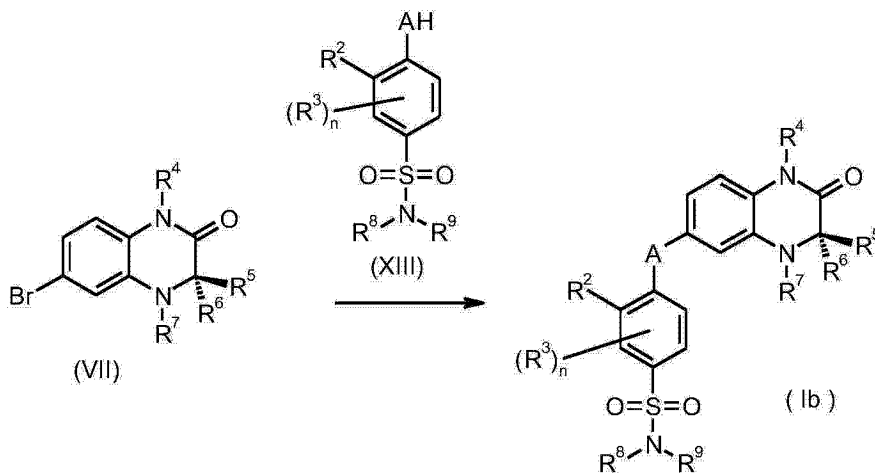


[0497] 方案 4:由式 (VII) 的中间体制备本发明的式 (Ia) 的化合物。

[0498] 其中磺酰胺基团代替 R<sup>1</sup>的本发明的式 (Ib) 的化合物的制备可根据方案 5 实现。在本文的上下文中,式 (VII) 的化合物可以以类似于方案 4 中所讨论的 (VII) 到 (XI) 的转化反应的方式,直接与式 (XIII) 的化合物(其中 A、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>和 n 各自如通式 (I) 中的定义)进行 Buchwald 和 Hartwig 的钯催化偶联反应,得到本发明的式 (Ib) 的化合物。

[0499] 式 (XIII) 的化合物是本领域技术人员已知的并在很多情况下是市售可得的。

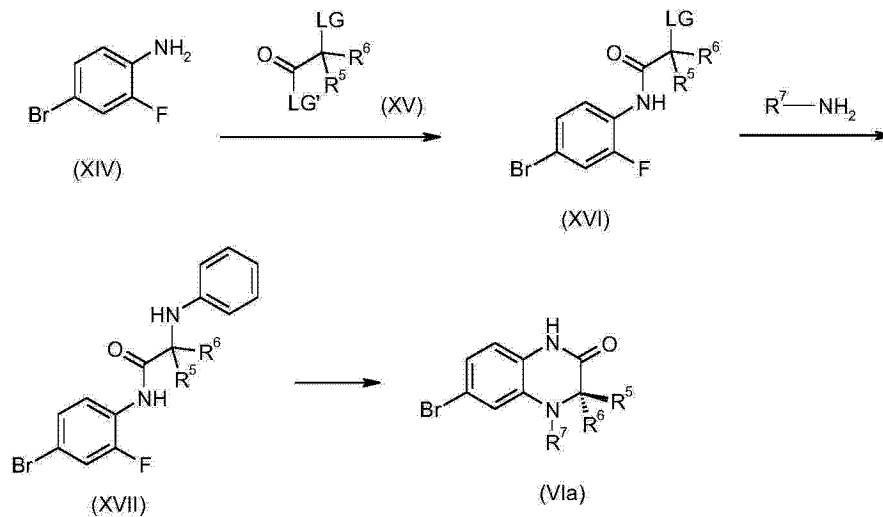
[0500]



[0501] 方案 5:由式 (VII) 的化合物制备本发明的式 (Ib) 的化合物

[0502] 式 (VIa) 的中间体(其中按照通式 (I) 的定义, R<sup>7</sup>为任选取代的苯基)的制备描述于方案 6 中。4-溴-2-二氟苯胺 (XIV; CAS 编号 367-24-8) 与式 (XV) 的化合物(其中 R<sup>5</sup>和 R<sup>6</sup>各自如对通式 (I) 的定义,且其中 LG 和 LG' 各自独立地为离去基团,优选氯或溴,例如 2-溴丙酰溴 (CAS 563-76-8) 反应。这可通过,在本领域技术人员已知的条件下,与合适的溶剂(如二氯甲烷或 THF),并加入碱(如三乙胺、二异丙基乙胺或吡啶)的转化反应来完成。所述碱还可被用作溶剂。这得到式 (XVI) 的化合物。使这些中间体 (XVI) 与式 R<sup>7</sup>-NH<sub>2</sub> 的苯胺(其中按照通式 (I) 的定义, R<sup>7</sup>为任选取代的苯基)反应得到式 (XVII) 的化合物。该反应可通过在多种溶剂(如甲苯或乙腈)中并添加碱(如碳酸钾、二异丙基乙胺或三乙胺)在升高的温度下的反应来进行 (Org. Lett. (2008), 10, 第 2905 页起, S. P. Marsden 等人)。式 (VIa) 的二氢喹啉酮(其中按照通式 (I) 的定义, R<sup>7</sup>为任选取代的苯基)可通过式 (XVII) 的化合物在合适的碱(如三乙胺、二异丙基乙胺或碳酸钾)的存在下、在升高的温度下成环而得到(关于这点,还可参见 WO2010/96426A2, 实施例 16)。可根据方案 2、4 和 5,由式 (VIa) 的这些中间体制备相应的本发明的式 (I) 的化合物,其中按照通式 (I) 的定义, R<sup>7</sup>为任选取代的苯基。如果 R<sup>5</sup>和 R<sup>6</sup>彼此不同,则这得到作为外消旋体的式 (I) 的化合物。这些可任选通过本领域技术人员熟知的分离方法,例如在手性固定相上的制备型 HPLC,分离成对映异构体。

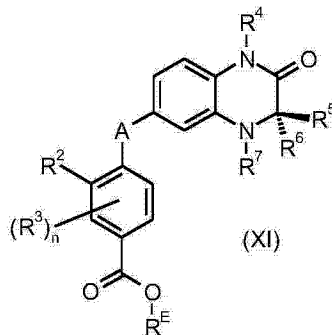
[0503]



[0504] 方案 6 : 由 4-溴-2-氟苯胺 (XIV) 制备式 (VIa) 的中间体。

[0505] 本发明同样提供通式 (XI) 的中间体,

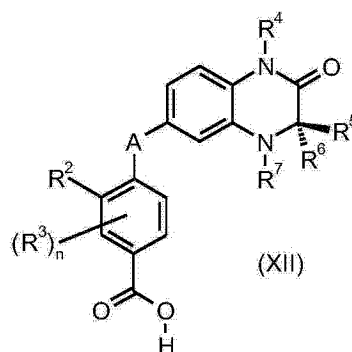
[0506]



[0507] 其中 A、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> 和 n 各自如通式 (I) 中的定义, 且 R<sup>E</sup> 为 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基, 其可优选用于制备本发明的通式 (I) 的化合物。

[0508] 本发明还提供通式 (XII) 的中间体,

[0509]



[0510] 其中 A、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> 和 n 各自如通式 (I) 中的定义, 且其同样优选用于制备本发明的通式 (I) 的化合物。

[0511] 用于制备本发明的化合物的特别有价值的中间体为以下化合物:

[0512] 4-{[(3R)-4-环戊基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基}苯甲酸甲酯;

[0513] 4-{[(3R)-4-环戊基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基}



苯甲酸；

[0514] 4-{[(3R)-4-苄基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-基]氨基}

苯甲酸甲酯；

[0515] 4-{[(3R)-4-苄基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-基]氨基}

苯甲酸；

[0516] 4-{[(3R)-4-环戊基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-基]氧基}

苯甲酸乙酯；

[0517] 4-{[(3R)-4-环戊基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-基]氧基}

苯甲酸；

[0518] 4-{[(3R)-4-(4-甲氧基苄基)-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-基]氨基}苯甲酸甲酯；

[0519] 4-{[(3R)-4-(4-甲氧基苄基)-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-基]氨基}苯甲酸；

[0520] 4-{[(3R)-4-环庚基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-基]氨基}

苯甲酸甲酯；

[0521] 4-{[(3R)-4-环庚基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-基]氨基}

苯甲酸；

[0522] 4-{[(3R)-1,3-二甲基-2-氧代-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-基]氨基}苯甲酸甲酯；

[0523] 4-{[(3R)-1,3-二甲基-2-氧代-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-基]氨基}苯甲酸；

[0524] 4-{[(3R)-1,3-二甲基-2-氧代-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-基]氨基}-3-甲氧基苯甲酸甲酯；

[0525] 4-{[(3R)-1,3-二甲基-2-氧代-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-基]氨基}-3-甲氧基苯甲酸；

[0526] 4-{[4-(2,6-二氟苄基)-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-基]氨基}苯甲酸乙酯；

[0527] 4-{[4-(2,6-二氟苄基)-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹喔啉-6-基]氨基}苯甲酸。

[0528] 工作实施例

[0529] 下面的实施例阐述了本发明化合物的制备，而非将本发明限制为这些实施例。

[0530] 首先，描述了中间体的制备，它们优选用于最终制备本发明的化合物。

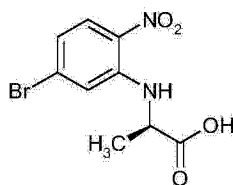
[0531] 借助购于 Advanced Chemical Development, Inc. 的命名软件 ACD Name batch, 版本 12.01 创建了 IUPAC 名称，并且如果需要，例如改写成德语命名法。

[0532] 中间体的制备

[0533] 中间体 1:

[0534] N-(5-溴-2-硝基苯基)-D-丙氨酸

[0535]



[0536] 将 13.57g 4-溴-2-氟硝基苯、5.49g D-丙氨酸和 10.66g 碳酸钾于 150ml 乙醇和 60ml 水中的溶液在回流下加热 6 小时。冷却至室温后,采用 1M 的盐酸使 pH 酸化,将所形成的产物作为沉淀物滤出。这得到 17.36g N-(5-溴-2-硝基苯基)-D-丙氨酸。

[0537] 更大规模的替代批次:

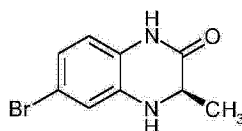
[0538] 将 35.6g 4-溴-2-氟硝基苯 (CAS 编号 231-23-3)、14.4g D-丙氨酸和 27.95g 碳酸钾于 395ml 乙醇和 175ml 水中的溶液在回流下加热 6 小时。冷却至室温后,通过添加 1N 的盐酸将该反应混合物酸化,将所形成的产物作为沉淀物滤出。这得到 45.56g N-(5-溴-2-硝基苯基)-D-丙氨酸。

[0539]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.46 (d, 3H); 4.52-4.62 (m, 1H); 6.89 (dd, 1H); 7.22 (d, 1H); 8.01 (d, 1H); 8.38 (d, 1H)。

[0540] 中间体 2:

[0541] (3R)-6-溴-3-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[0542]



[0543] 在室温下,历时 30 分钟,将 5.19g 中间体 1 和 4.96g 碳酸钾于 150ml 水中的溶液逐滴与 9.37g 连二亚硫酸钠于 50ml 水中的溶液混合。在室温下再过 30 分钟后,采用 2M 盐酸使 pH 酸化,并短暂地搅拌该混合物。将该混合物用碳酸钾中和并用二氯甲烷萃取。有机相经硫酸钠干燥并减压浓缩完全。这得到 1.88g (3R)-6-溴-3-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮。

[0544] 更大规模的替代批次:

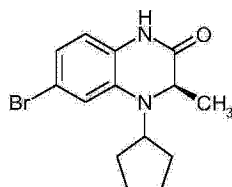
[0545] 将 45.56g 中间体 1 于 158ml 甲醇和 158ml 乙酸中的溶液与 3.08g 铁粉混合并在回流下加热 7 小时。将该悬浮液经硅藻土 (kieselguhr) 过滤并将该溶液在减压下除去甲醇。残余物用二氯甲烷稀释并用氢氧化钠溶液萃取。水相用二氯甲烷再萃取两次,经合并的有机相经硫酸钠干燥。在减压下完全除去溶剂,残余物通过硅胶色谱法 (己烷 / 乙酸乙酯梯度) 纯化。这得到 17.2g (3R)-6-溴-3-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮。

[0546]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.47 (d, 3H); 3.90 (bs, 1H); 4.03 (q, 1H); 6.62 (d, 1H); 6.82 (d, 1H); 6.87 (dd, 1H); 8.68 (bs, 1H)。

[0547] 中间体 3:

[0548] (3R)-6-溴-4-环戊基-3-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[0549]



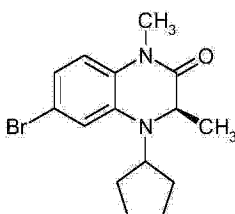
[0550] 将 1.36g 中间体 2、1.42g 环戊酮、1.83g 苯基甲硅烷和 1.71g 二丁基二氯化锡于 40ml THF 中的溶液在室温下搅拌 72 小时。将该溶液在减压下浓缩完全并通过硅胶色谱法（二氯甲烷 / 甲醇 9:1）纯化。这得到 2.11g (3R)-6-溴-4-环戊基-3-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮。

[0551]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.16$  (d, 3H) ; 1.57-1.85 (m, 6H) ; 1.95-2.08 (m, 2H) ; 3.82 (qi, 1H) ; 4.12 (q, 1H) ; 6.67 (d, 1H) ; 6.92 (dd, 1H) ; 6.98 (d, 1H) ; 9.05 (bs, 1H)。

[0552] 中间体 4:

[0553] (3R)-6-溴-4-环戊基-1,3-二甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[0554]



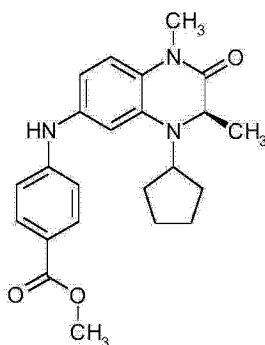
[0555] 在 0℃ 下, 将 2.11g 中间体 3 和 1.45g 碘甲烷于 40ml DMF 中的溶液与 409mg 氢氧化钠 (60% 于白油中) 按份混合。在 0℃ 下再过 30 分钟后, 加入饱和氯化铵溶液并将该混合物用二氯甲烷稀释。将有机相移出并经硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂, 残余物通过硅胶色谱法 (二氯甲烷 / 甲醇 95:5) 纯化。这得到 2.24g (3R)-6-溴-4-环戊基-1,3-二甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮。

[0556]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.06$  (d, 3H) ; 1.55-1.84 (2m, 6H) ; 1.97-2.09 (m, 2H) ; 3.34 (s, 3H) ; 3.77 (qi, 1H) ; 4.18 (q, 1H) ; 6.79 (d, 1H) ; 6.94 (d, 1H) ; 6.98 (dd, 1H)。

[0557] 中间体 5:

[0558] 4-{[(3R)-4-环戊基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基}苯甲酸甲酯

[0559]



[0560] 在氩气气氛下, 将 496mg 中间体 4、463mg 4-氨基苯甲酸甲酯、68.9mg 乙酸钡 (II)、2g 碳酸铯和 191mg (+)-BINAP 于 20ml 甲苯中的悬浮液在 110℃ 下搅拌 6 小时。将反应

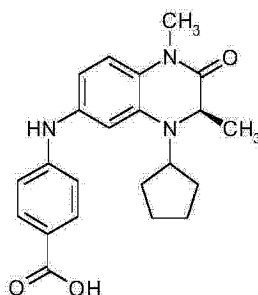
溶液过滤,残余物用乙酸乙酯洗涤,经合并的有机相用水萃取并在减压下浓缩完全。残余物通过硅胶色谱法(己烷/乙酸乙酯梯度)纯化。这得到388mg 4-[[ (3R)-4-环戊基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啶-6-基]氨基]苯甲酸甲酯。

[0561]  $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.10(\text{d}, 3\text{H}) ; 1.54-1.84(\text{m}, 6\text{H}) ; 1.93-2.06(\text{m}, 2\text{H}) ; 3.38(\text{s}, 3\text{H}) ; 3.72(\text{qi}, 1\text{H}) ; 3.88(\text{s}, 3\text{H}) ; 4.20(\text{q}, 1\text{H}) ; 5.97(\text{bs}, 1\text{H}) ; 6.66-6.75(\text{m}, 2\text{H}) ; 6.91(\text{d}, 1\text{H}) ; 6.94(\text{d}, 2\text{H}) ; 7.92(\text{d}, 2\text{H})$ 。

[0562] 中间体 6:

[0563] 4-[[ (3R)-4-环戊基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啶-6-基]氨基]苯甲酸

[0564]



[0565] 将378mg 中间体5和9.6ml 1N氢氧化锂溶液于3ml THF和13ml 甲醇中的溶液在50°C下搅拌14小时。冷却至室温后,通过添加1N的盐酸将该溶液调节至pH<7并用氯仿/甲醇9:1萃取。经合并的有机相经硫酸钠干燥并在减压下完全除去溶剂。这得到452mg 标题化合物,其为粗产物,无需进一步纯化而使用。

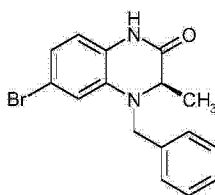
[0566] UPLC-MS :Rt = 1.11 分钟 ( $\text{M}^+ + 1 = 380$ )

[0567] 仪器:Waters Acquity UPLC-MS SQD ;柱:Acquity UPLC BEH C181.750×2.1mm ;洗脱液A:水+0.1体积%的甲酸(99%),洗脱液B:乙腈;梯度:0-1.6分钟1-99%B,1.6-2.0分钟99%B;流速:0.8ml/分钟;温度:60°C;进样:2 $\mu\text{l}$ ;DAD扫描:210-400nm。

[0568] 中间体 7:

[0569] (3R)-4-苄基-6-溴-3-甲基-3,4-二氢喹啶-2(1H)-酮

[0570]



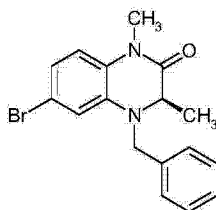
[0571] 类似于中间体3的制备,(3R)-4-苄基-6-溴-3-甲基-3,4-二氢喹啶-2(1H)-酮由在40ml THF中的1.58g 中间体2、2.09g 苯甲醛、2.13g 苯基硅烷和1.99g 二丁基二氯化锡制得。硅胶色谱法(己烷/乙酸乙酯梯度)后,获得2.15g (3R)-4-苄基-6-溴-3-甲基-3,4-二氢喹啶-2(1H)-酮。

[0572]  $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.20(\text{d}, 3\text{H}) ; 3.93(\text{q}, 1\text{H}) ; 4.17(\text{d}, 1\text{H}) ; 4.57(\text{d}, 1\text{H}) ; 6.65(\text{d}, 1\text{H}) ; 6.84(\text{d}, 1\text{H}) ; 6.89(\text{dd}, 1\text{H}) ; 7.29-7.39(\text{m}, 5\text{H}) ; 8.79(\text{bs}, 1\text{H})$ 。

[0573] 中间体 8:

[0574] (3R)-4-苄基-6-溴-1,3-二甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[0575]



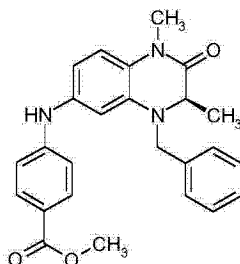
[0576] 类似于中间体 4 的制备, (3R)-4-苄基-6-溴-1,3-二甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮由在 40ml DMF 中的 2.15g 中间体 7、389mg 氢氧化钠 (60% 于白油中) 和 1.38g 碘甲烷制得。硅胶色谱法 (己烷 / 乙酸乙酯梯度) 后, 获得 2.12g (3R)-4-苄基-6-溴-1,3-二甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮。

[0577]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.10$  (d, 3H) ; 3.36 (s, 3H) ; 3.95 (q, 1H) ; 4.11 (d, 1H) ; 4.53 (d, 1H) ; 6.80 (d, 1H) ; 6.84 (d, 1H) ; 6.98 (dd, 1H) ; 7.28-7.39 (m, 5H) 。

[0578] 中间体 9 :

[0579] 4-{[(3R)-4-苄基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基}苯甲酸甲酯

[0580]



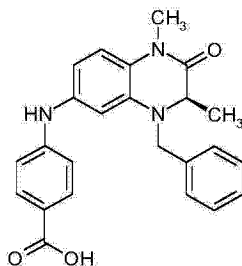
[0581] 类似于中间体 5 的制备, 4-{[(3R)-4-苄基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基}苯甲酸甲酯由在 40ml 甲苯中的 1.0g 中间体 8、657mg 4-氨基苯甲酸甲酯、130mg 乙酸钡 (II)、3.78g 碳酸铯和 361mg ( $\pm$ )-BINAP 在 110 $^\circ\text{C}$  和氩气气氛下搅拌 6 小时后制得。硅胶色谱法 (己烷 / 乙酸乙酯梯度) 后, 获得 805mg 4-{[(3R)-4-苄基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基}苯甲酸甲酯。

[0582]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.17$  (d, 3H) ; 3.41 (s, 3H) ; 3.87 (s, 3H) ; 4.07 (q, 1H) ; 4.18 (d, 1H) ; 4.46 (d, 1H) ; 5.89 (bs, 1H) ; 6.47 (d, 1H) ; 6.60 (dd, 1H) ; 6.68 (d, 2H) ; 6.90 (d, 1H) ; 7.29-7.39 (m, 5H) ; 7.78 (d, 2H) 。

[0583] 中间体 10 :

[0584] 4-{[(3R)-4-苄基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基}苯甲酸

[0585]



[0586] 类似于中间体 6 的制备, 4-[[[(3R)-4-苄基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]苯甲酸由在 5ml THF 和 20ml 甲醇中的 805mg 中间体 9 和 19.4ml 1N 氢氧化钠水溶液制得。这得到 685mg 4-[[[(3R)-4-苄基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]苯甲酸, 其无需进一步纯化而用于下一阶段。

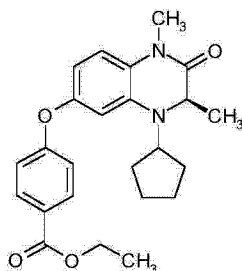
[0587] UPLC-MS :Rt = 0.66 分钟 ( $M^+ + 1 = 402$ )

[0588] 仪器: Waters Acquity UPLC-MS SQD; 柱: Acquity UPLC BEH C18 1.7×50×2.1mm; 洗脱液 A: 水+0.2 体积%的  $\text{NH}_3$  (32%), 洗脱液 B: 乙腈; 梯度: 0-1.6 分钟 1-99% B, 1.6-2.0 分钟 99% B; 流速: 0.8ml/分钟; 温度: 60°C; 进样: 2  $\mu$ l; DAD 扫描: 210-400nm。

[0589] 中间体 11:

[0590] 4-[[[(3R)-4-环戊基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氧基]苯甲酸乙酯

[0591]



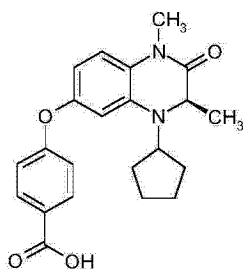
[0592] 在氩气气氛下, 将 366mg 中间体 4、376mg 4-羟基苯甲酸乙酯、51mg 乙酸钡 (II)、721mg 磷酸钾和 96mg 二叔丁基 (2', 4', 6'-三异丙基联苯基-2-基) 膦于 6ml 甲苯中的溶液在 110°C 下搅拌 72 小时。冷却后, 将该混合物经硅藻土过滤并在减压下浓缩完全。残余物通过硅胶色谱法纯化两次 (第 1 次洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 98:2; 第 2 次洗脱液: 己烷/乙酸乙酯梯度)。这得到 55mg 4-[[[(3R)-4-环戊基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氧基]苯甲酸乙酯。

[0593]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.09$  (d, 3H); 1.38 (t, 3H); 1.51-1.83 (m, 6H); 1.90-2.07 (m, 2H); 3.38 (s, 3H); 3.70 (q, 1H); 4.20 (q, 1H); 4.36 (q, 2H); 6.52-6.60 (m, 2H); 6.91 (d, 1H); 6.98 (d, 2H); 8.01 (d, 2H)。

[0594] 中间体 12:

[0595] 4-[[[(3R)-4-环戊基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氧基]苯甲酸

[0596]



[0597] 类似于中间体 6 的制备, 4-[(3R)-4-环戊基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啶-6-基]氧基}苯甲酸由在 0.4ml THF 和 1.9ml 甲醇中的 55mg 中间体 11 和 1.4ml 1N 氢氧化锂溶液制得。这得到 54mg 4-[(3R)-4-环戊基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啶-6-基]氧基}苯甲酸, 其无需进一步纯化而用于下一阶段。

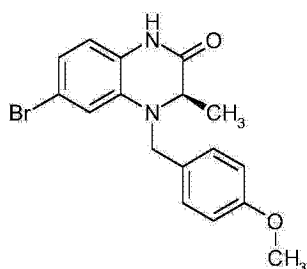
[0598] UPLC-MS: Rt = 1.25 分钟 ( $M^+ + 1 = 381$ )

[0599] 仪器: Waters Acquity UPLC-MS SQD; 柱: Acquity UPLC BEH C18 1.7×50×2.1mm; 洗脱液 A: 水+0.1 体积%的甲酸 (99%), 洗脱液 B: 乙腈; 梯度: 0-1.6 分钟 1-99% B, 1.6-2.0 分钟 99% B; 流速: 0.8ml/分钟; 温度: 60°C; 进样: 2 μl; DAD 扫描: 210-400nm。

[0600] 中间体 13:

[0601] (3R)-6-溴-4-(4-甲氧基苄基)-3-甲基-3,4-二氢喹啶-2(1H)-酮

[0602]



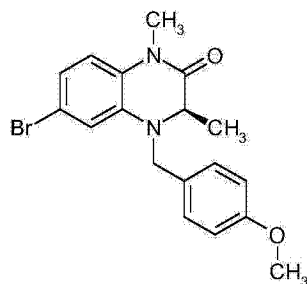
[0603] 类似于中间体 3 的制备, (3R)-6-溴-4-(4-甲氧基苄基)-3-甲基-3,4-二氢喹啶-2(1H)-酮由 1.53g 中间体 2、2.59g 4-甲氧基苯甲醛、2.06g 苯基甲硅烷和 1.93g 氯化二丁基锡制得。硅胶色谱法 (己烷/乙酸乙酯 3:2) 后, 获得 2.06g 标题化合物。

[0604]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.17$  (d, 3H); 3.82 (s, 3H); 3.90 (q, 1H); 4.09 (d, 1H); 4.51 (d, 1H); 6.65 (d, 1H); 6.85-6.95 (m, 4H); 7.24 (d, 2H); 9.00 (bs, 1H)。

[0605] 中间体 14:

[0606] (3R)-6-溴-4-(4-甲氧基苄基)-1,3-二甲基-3,4-二氢喹啶-2(1H)-酮

[0607]



[0608] 类似于中间体 4 的制备, (3R)-6-溴-4-(4-甲氧基苄基)-1,3-二甲基-3,4-二

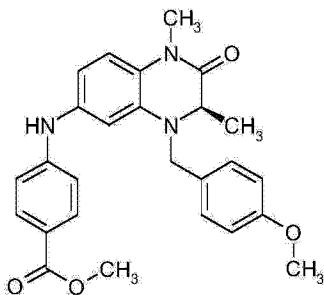
氢喹啉-2(1H)-酮由 2.03g 中间体 13、1.2g 碘甲烷和 337mg 氢化钠 (60%于油中) 制得。硅胶色谱法 (己烷 / 乙酸乙酯梯度) 后, 获得 1.34g 标题化合物。

[0609]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 0.99$  (d, 3H) ; 3.26 (s, 3H) ; 3.74 (s, 3H) ; 3.90 (q, 1H) ; 4.15 (d, 1H) ; 4.50 (d, 1H) ; 6.87 (m, 1H) ; 6.92 (d, 2H) ; 6.99 (m, 2H) ; 7.27 (d, 2H) 。

[0610] 中间体 15:

[0611] 4-{[(3R)-4-(4-甲氧基苄基)-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基}苯甲酸甲酯

[0612]



[0613] 类似于中间体 5 的制备, 4-{[(3R)-4-(4-甲氧基苄基)-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基}苯甲酸甲酯由在 36ml 甲苯中的 600mg 中间体 14、483mg 4-氨基苯甲酸甲酯、36mg 乙酸钡 (II)、1.56g 碳酸铯和 100mg (±)-BINAP 在 110°C 和氩气气氛下搅拌 17 小时后制得。硅胶色谱法 (己烷 / 乙酸乙酯梯度) 后, 获得 760mg 4-{[(3R)-4-(4-甲氧基苄基)-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基}苯甲酸甲酯。

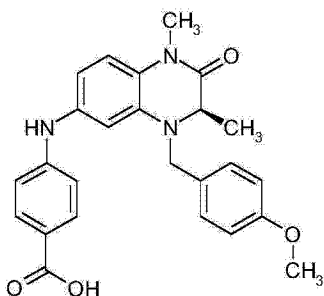
[0614] UPLC-MS :Rt = 1.27 分钟 ( $M^+ + 1 = 446$ )

[0615] 仪器: Waters Acquity UPLC-MS SQD; 柱: Acquity UPLC BEH C18 1.7×50×2.1mm; 洗脱液 A: 水+0.1 体积%的甲酸 (99%), 洗脱液 B: 乙腈; 梯度: 0-1.6 分钟 1-99% B, 1.6-2.0 分钟 99% B; 流速: 0.8ml/分钟; 温度: 60°C; 进样: 2  $\mu$ l; DAD 扫描: 210-400nm。

[0616] 中间体 16:

[0617] 4-{[(3R)-4-(4-甲氧基苄基)-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基}苯甲酸

[0618]



[0619] 类似于中间体 6 的制备, 4-{[(3R)-4-(4-甲氧基苄基)-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基}苯甲酸由在 5ml THF 和 20ml 甲醇中的 760mg 中间体 15 和 17ml 1N 氢氧化锂溶液制得。这得到 900mg 4-{[(3R)-4-(4-甲氧基苄基)-1,3-二



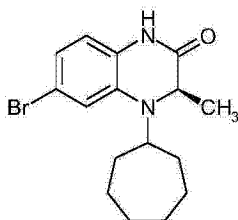
甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啶-6-基]氨基}苯甲酸,其无需进一步纯化而用于下一阶段。

[0620]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.02(d, 3H) ; 3.29(s, 3H) ; 3.77(s, 3H) ; 4.01(q, 1H) ; 4.24(d, 1H) ; 4.39(d, 1H) ; 6.45(d, 1H) ; 6.57(dd, 1H) ; 6.66(d, 2H) ; 6.92(d, 2H) ; 7.00(d, 1H) ; 7.25(d, 2H) ; 7.60(d, 2H) ; 8.52(s, 1H) ; 12.19(bs, 1H)。

[0621] 中间体 17 :

[0622] (3R)-6-溴-4-环庚基-3-甲基-3,4-二氢喹啶-2(1H)-酮

[0623]



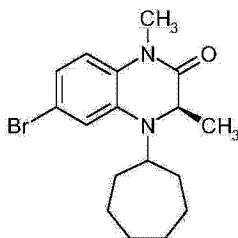
[0624] 类似于中间体 3 的制备, (3R)-6-溴-4-环庚基-3-甲基-3,4-二氢喹啶-2(1H)-酮由 1.55g 中间体 2、2.16g 环庚酮、2.09g 苯基甲硅烷和 2.93g 氢化二丁基锡制得。硅胶色谱法(己烷/乙酸乙酯 3:2)后,获得 336mg 标题化合物。

[0625]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.17(d, 3H) ; 1.27(t, 1H) ; 1.35-1.87(m, 10H) ; 2.01-2.13(m, 1H) ; 3.43-3.57(m, 1H) ; 4.06-4.18(m, 1H) ; 6.64(d, 1H) ; 6.84-6.93(m, 2H) ; 8.72(bs, 1H)。

[0626] 中间体 18 :

[0627] (3R)-6-溴-4-环庚基-1,3-二甲基-3,4-二氢喹啶-2(1H)-酮

[0628]



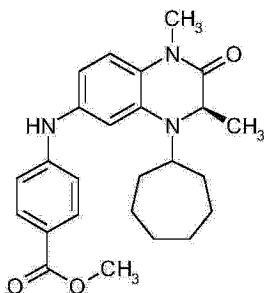
[0629] 类似于中间体 4 的制备, (3R)-6-溴-4-环庚基-1,3-二甲基-3,4-二氢喹啶-2(1H)-酮由 336mg 中间体 17、148mg 碘甲烷和 42mg 氢化钠(60%于油中)制得。硅胶色谱法(己烷/乙酸乙酯 3:2)后,获得 240mg 标题化合物。

[0630]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.09(d, 3H) ; 1.38-1.50(m, 1H) ; 1.50-1.86(m, 10H) ; 2.02-2.10(m, 1H) ; 3.34(s, 3H) ; 3.45-3.55(m, 1H) ; 4.18(q, 1H) ; 6.78(d, 1H) ; 6.88(d, 1H) ; 6.94(dd, 1H)。

[0631] 中间体 19 :

[0632] 4-{[(3R)-4-环庚基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啶-6-基]氨基}苯甲酸甲酯

[0633]



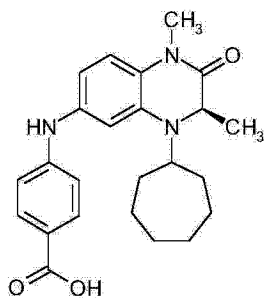
[0634] 类似于中间体 5 的制备, 4-[[[(3R)-4-苄基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]苯甲酸甲酯由在 8ml 甲苯中的 190mg 中间体 18、123mg 4-氨基苯甲酸甲酯、24mg 乙酸钡 (II)、529mg 碳酸铯和 67mg (+)-BINAP 在 120℃ 和氩气气氛下、在密闭容器中搅拌 3 小时后制得。硅胶色谱法 (己烷/乙酸乙酯 3:2) 后, 获得 164mg 4-[[[(3R)-4-苄基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]苯甲酸甲酯。

[0635]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.13 (d, 3H); 1.36-1.90 (m, 11H); 1.99-2.08 (m, 1H); 3.37 (s, 3H); 3.88 (s, 3H); 3.47 (tt, 1H); 4.20 (q, 1H); 6.06 (s, 1H); 6.60 (d, 1H); 6.67 (dd, 1H); 6.89 (d, 1H); 6.96 (d, 2H); 7.91 (d, 2H)。

[0636] 中间体 20:

[0637] 4-[[[(3R)-4-环庚基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]苯甲酸

[0638]



[0639] 类似于中间体 6 的制备, 4-[[[(3R)-4-环庚基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]苯甲酸由在 1ml THF 和 4ml 甲醇中的 164mg 中间体 19 和 3.8ml 氢氧化锂溶液 (1M) 制得。这以定量的收率得到 4-[[[(3R)-4-环庚基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]苯甲酸, 其无需进一步纯化而用于下一阶段。

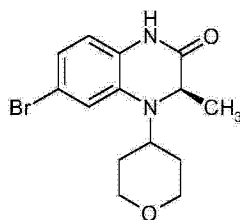
[0640] UPLC-MS:  $R_t$  = 0.73 分钟 ( $M^+ + 1 = 408$ )

[0641] 仪器: Waters Acquity UPLC-MS SQD; 柱: Acquity UPLC BEH C18 1.7  $\times$  50  $\times$  2.1mm; 洗脱液 A: 水 + 0.1 体积% 的氨 (99%), 洗脱液 B: 乙腈; 梯度: 0-1.6 分钟 1-99% B, 1.6-2.0 分钟 99% B; 流速: 0.8ml/分钟; 温度: 60℃; 进样: 2  $\mu$ l; DAD 扫描: 210-400nm。

[0642] 中间体 21:

[0643] (3R)-6-溴-3-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[0644]

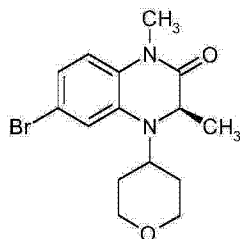


[0645] 类似于中间体 3 的制备, (3R)-6-溴-3-甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮由 1.54g 中间体 2、1.92g 四氢-4H-吡喃-4-酮、2.07g 苯基甲硅烷和 1.94g 氢化二丁基锡制得。硅胶色谱法(己烷/乙酸乙酯梯度)后,获得 1.97g 标题化合物。

[0646]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.18(d, 3H); 1.62-1.71(m, 1H); 1.76-1.92(m, 2H); 1.92-2.00(m, 1H); 3.41-3.56(m, 2H); 3.62(tt, 1H); 4.00-4.14(m, 3H); 6.71(d, 1H); 6.94(dd, 1H); 6.98(d, 1H); 9.5(bs, 1H)。

[0647] 中间体 22:

[0648] (3R)-6-溴-1,3-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮  
[0649]



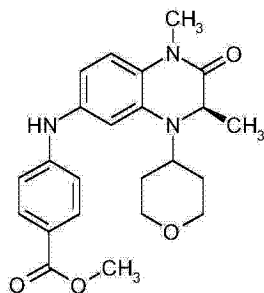
[0650] 类似于中间体 4 的制备, (3R)-6-溴-1,3-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮由 1.97g 中间体 21、1.29g 碘甲烷和 363mg 氢化钠(60%于油中)制得。硅胶色谱法(己烷/乙酸乙酯 2:3)后,获得 1.54g 标题化合物。

[0651]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.10(d, 3H); 1.58-1.72(m, 1H); 1.77-2.00(m, 3H); 3.35(s, 3H); 3.40-3.68(m, 3H); 3.99-4.20(m, 3H); 6.82(d, 1H); 6.98(d, 1H); 7.01(dd, 1H)。

[0652] 中间体 23:

[0653] 4-{[(3R)-1,3-二甲基-2-氧代-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基}苯甲酸甲酯

[0654]



[0655] 类似于中间体 5 的制备, 4-{[(3R)-1,3-二甲基-2-氧代-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基}苯甲酸甲酯由在 15ml 甲苯中的 707mg 中

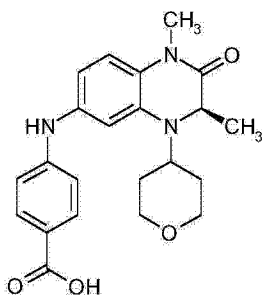
间体 22、630mg 4-氨基苯甲酸甲酯、47mg 乙酸钬 (II)、2.04g 碳酸铯和 130mg (+)-BINAP 在 110℃ 和氩气气氛下、在密闭容器中搅拌 8 小时后制得。硅胶色谱法 (己烷 / 乙酸乙酯 2:3) 后, 获得 677mg 4-[[ (3R)-1, 3-二甲基-2-氧代-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1, 2, 3, 4-四氢喹啉-6-基] 氨基] 苯甲酸甲酯。

[0656]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.13(d, 3H); 1.66-1.76(m, 1H); 1.77-1.98(m, 3H); 3.38(s, 3H); 3.40-3.64(m, 3H); 3.88(s, 3H); 3.99-4.12(m, 2H); 4.15(q, 1H); 5.97(s, 1H); 6.69(d, 1H); 6.76(dd, 1H); 6.90-6.98(m, 3H); 7.92(d, 2H)。

[0657] 中间体 24:

[0658] 4-[[ (3R)-1, 3-二甲基-2-氧代-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1, 2, 3, 4-四氢喹啉-6-基] 氨基] 苯甲酸

[0659]



[0660] 类似于中间体 6 的制备, 4-[[ (3R)-1, 3-二甲基-2-氧代-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1, 2, 3, 4-四氢喹啉-6-基] 氨基] 苯甲酸由在 4ml THF 和 17ml 甲醇中的 677mg 中间体 23 和 16.5ml 氢氧化锂溶液 (1N) 制得。这以定量收率得到 4-[[ (3R)-1, 3-二甲基-2-氧代-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1, 2, 3, 4-四氢喹啉-6-基] 氨基] 苯甲酸, 其无需进一步纯化而用于下一阶段。

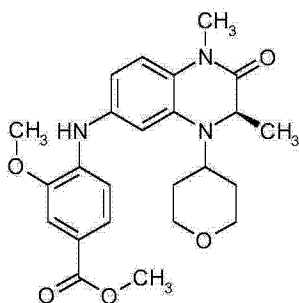
[0661] UPLC-MS:  $R_t = 0.54$  分钟 ( $M^+ + 1 = 396$ )

[0662] 仪器: Waters Acquity UPLC-MS SQD; 柱: Acquity UPLC BEH C18 1.7 $\times$ 50 $\times$ 2.1mm; 洗脱液 A: 水 + 0.1 体积% 的氨 (99%), 洗脱液 B: 乙腈; 梯度: 0-1.6 分钟 1-99% B, 1.6-2.0 分钟 99% B; 流速: 0.8ml/分钟; 温度: 60℃; 进样: 2 $\mu$ l; DAD 扫描: 210-400nm。

[0663] 中间体 25:

[0664] 4-[[ (3R)-1, 3-二甲基-2-氧代-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1, 2, 3, 4-四氢喹啉-6-基] 氨基]-3-甲氧基苯甲酸甲酯

[0665]



[0666] 类似于中间体 5 的制备, 4-[[ (3R)-1, 3-二甲基-2-氧代-4-(四氢-2H-吡

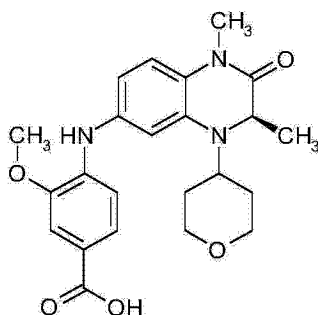
喃-4-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基}-3-甲氧基苯甲酸甲酯由在 125ml 甲苯中的 2g 中间体 22、2.03g 4-氨基-3-甲氧基苯甲酸甲酯、126mg 乙酸钡 (II)、5.48g 碳酸铯和 349mg (+)-BINAP 在 120°C 和氩气气氛下在密闭容器中搅拌 2 小时后制得。硅胶色谱法 (己烷/乙酸乙酯 3:2) 后, 获得 1.2g 4-{[(3R)-1,3-二甲基-2-氧代-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基}-3-甲氧基苯甲酸甲酯。

[0667]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.13 (d, 3H); 1.71 (bd, 1H); 1.75-1.98 (m, 3H); 3.38 (s, 3H); 3.40-3.51 (m, 2H); 3.58 (tt, 1H); 3.89 (s, 3H); 3.98 (s, 3H); 4.00-4.11 (m, 2H); 4.15 (q, 1H); 6.46 (s, 1H); 6.72 (d, 1H); 6.81 (dd, 1H); 6.94 (d, 1H); 7.11 (d, 1H); 7.54 (s, 1H); 7.60 (dd, 1H)。

[0668] 中间体 26:

[0669] 4-{[(3R)-1,3-二甲基-2-氧代-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基}-3-甲氧基苯甲酸

[0670]



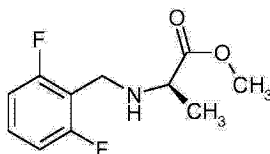
[0671] 类似于中间体 6 的制备, 4-{[(3R)-1,3-二甲基-2-氧代-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基}-3-甲氧基苯甲酸由在 2ml THF 和 16ml 甲醇中的 300mg 中间体 25 和 6.5ml 氢氧化锂溶液 (M) 制得。这得到 270mg 4-{[(3R)-1,3-二甲基-2-氧代-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基}-3-甲氧基苯甲酸。

[0672]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 0.98 (d, 3H); 1.60 (bd, 1H); 1.63-1.84 (m, 2H); 1.89 (bd, 1H); 3.25 (s, 3H); 3.35-3.47 (m, 2H); 3.62 (tt, 1H); 3.85-3.98 (m+s, 5H); 4.08 (q, 1H); 6.79 (dd, 1H); 6.86 (d, 1H); 7.00 (d, 1H); 7.13 (d, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.46 (dd, 1H); 7.71 (s, 1H); 12.20 (bs, 1H)。

[0673] 中间体 27:

[0674] N-(2,6-二氟苄基)丙氨酸甲酯

[0675]



[0676] 将 3.35g D-丙氨酸甲酯和 3.3ml 三乙胺于 100ml 二氯甲烷中的溶液与 2.9g 2,6-二氟苯甲醛混合并搅拌 30 分钟。向该溶液中添加 8.5g 三乙酰氧基硼氢化钠, 然后在室温下小心地加入 2.3ml 乙酸。将该混合物搅拌 16 小时, 然后用二氯甲烷稀释, 并将其小

心地加入饱和碳酸氢钠溶液中。将有机相移出,经硫酸钠干燥并在减压下除去溶剂。这得到 4.7g 标题化合物,其无需进一步纯化而使用。

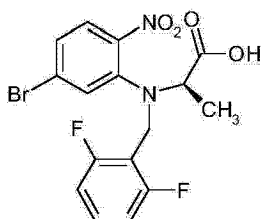
[0677] UPLC-MS :Rt = 1.02 分钟 ( $M^+ + 1 = 230$ )

[0678] 仪器 :Waters Acquity UPLC-MS SQD ; 柱 :Acquity UPLC BEH C181.7×50×2.1mm ;洗脱液 A :水 +0.1 体积%的氨 (99%),洗脱液 B :乙腈 ;梯度 :0-1.6 分钟 1-99% B,1.6-2.0 分钟 99% B ;流速 :0.8ml/ 分钟 ;温度 :60℃ ;进样 :2  $\mu$ l ;DAD 扫描 :210-400nm。

[0679] 中间体 28 :

[0680] N-(5-溴-2-硝基苯基)-N-(2,6-二氟苄基)丙氨酸

[0681]



[0682] 在 100℃下,将 2.1g 中间体 27、1.83g 4-溴-2-氟硝基苯和 1.39g 碳酸钾于 20ml 乙醇和 8ml 水中的溶液在密闭容器中搅拌 6 小时。将该混合物在室温下再搅拌 56 小时并用水稀释。用盐酸将溶液的 pH 调节至 <7 并将沉淀物抽吸滤出。这得到 4.7g 标题化合物,其为粗产物,无需进一步纯化而使用。

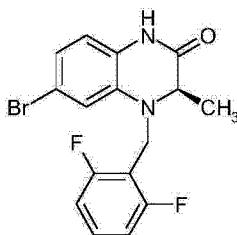
[0683] UPLC-MS :Rt = 1.02 分钟 ( $M^+ + 1 = 415/417$ )

[0684] 仪器 :Waters Acquity UPLC-MS SQD ; 柱 :Acquity UPLC BEH C181.7×50×2.1mm ;洗脱液 A :水 +0.1 体积%的甲酸 (99%),洗脱液 B :乙腈 ;梯度 :0-1.6 分钟 1-99% B,1.6-2.0 分钟 99% B ;流速 :0.8ml/ 分钟 ;温度 :60℃ ;进样 :2  $\mu$ l ;DAD 扫描 :210-400nm。

[0685] 中间体 29 :

[0686] 6-溴-4-(2,6-二氟苄基)-3-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[0687]



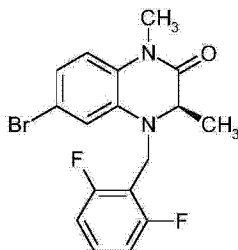
[0688] 将于 24ml 甲醇和 24ml 乙酸中的 4.6g 中间体 28 与 2.2g 铁粉混合并在 105℃下在密闭容器中搅拌 2 小时。将该混合物过滤并将溶液在减压下浓缩完全。残余物通过硅胶色谱法 (二氯甲烷 / 甲醇梯度) 纯化。这得到 970mg 标题化合物。

[0689]  $^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 1.08 (d, 3H) ; 3.74 (q, 1H) ; 4.29 (d, 1H) ; 4.67 (d, 1H) ; 6.73 (d, 1H) ; 6.89 (dd, 1H) ; 7.04 (d, 1H) ; 7.16 (t, 2H) ; 7.45 (qi, 1H) ; 10.52 (bs, 1H)。

[0690] 中间体 30 :

[0691] 6-溴-4-(2,6-二氟苄基)-1,3-二甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[0692]



[0693] 类似于中间体 4 的制备,6-溴-4-(2,6-二氟苄基)-1,3-二甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮由 970mg 中间体 29、552mg 碘甲烷和 169mg 氢化钠(60%于油中)制得。这得到 1.15g 标题化合物,其为粗产物。

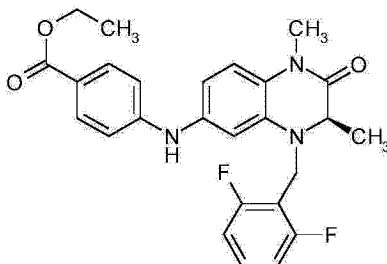
[0694] UPLC-MS :Rt = 1.36 分钟 ( $M^+ + 1 = 381/383$ )

[0695] 仪器:Waters Acquity UPLC-MS SQD; 柱:Acquity UPLC BEH C181.7×50×2.1mm;洗脱液A:水+0.1体积%的甲酸(99%),洗脱液B:乙腈;梯度:0-1.6分钟 1-99% B,1.6-2.0分钟 99% B;流速:0.8ml/分钟;温度:60℃;进样:2 μl;DAD扫描:210-400nm。

[0696] 中间体 31:

[0697] 4-[[4-(2,6-二氟苄基)-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]苯甲酸乙酯

[0698]



[0699] 类似于中间体 5 的制备,4-[[4-(2,6-二氟苄基)-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]苯甲酸乙酯由在 4ml 甲苯中的 161mg 中间体 30、131mg 4-氨基苯甲酸乙酯、18mg 乙酸钡(II)、646mg 碳酸铯和 49mg(+)-BINAP 在 120℃和氩气气氛下于密闭容器中搅拌 3 小时后制得。硅胶色谱法(己烷/乙酸乙酯 3:2)后,获得 165mg 4-[[4-(2,6-二氟苄基)-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]苯甲酸乙酯。

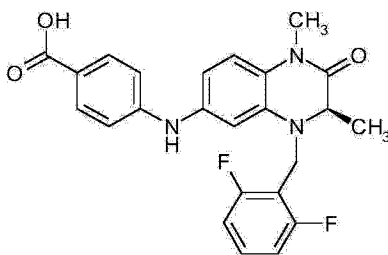
[0700] UPLC-MS :Rt = 1.35 分钟 ( $M^+ + 1 = 466$ )

[0701] 仪器:Waters Acquity UPLC-MS SQD; 柱:Acquity UPLC BEH C181.7×50×2.1mm;洗脱液A:水+0.1体积%的甲酸(99%),洗脱液B:乙腈;梯度:0-1.6分钟 1-99% B,1.6-2.0分钟 99% B;流速:0.8ml/分钟;温度:60℃;进样:2 μl;DAD扫描:210-400nm。

[0702] 中间体 32:

[0703] 4-[[4-(2,6-二氟苄基)-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]苯甲酸

[0704]



[0705] 类似于中间体 6 的制备,4-[[4-(2,6-二氟苄基)-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啶-6-基]氨基]苯甲酸由在 4ml 乙醇中的 165mg 中间体 31 和 0.88ml 氢氧化钠溶液 (2N) 制得。这定量地得到 4-[[4-(2,6-二氟苄基)-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啶-6-基]氨基]苯甲酸,其无需进一步纯化而用于下一阶段。

[0706] UPLC-MS :Rt = 1.08 分钟 ( $M^+ + 1 = 438$ )

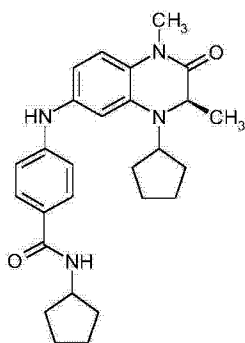
[0707] 仪器 :Waters Acquity UPLC-MS SQD ; 柱 :Acquity UPLC BEH C181.7×50×2.1mm ;洗脱液 A :水 +0.1 体积%的氨 (99%) ,洗脱液 B :乙腈 ;梯度 :0-1.6 分钟 1-99% B,1.6-2.0 分钟 99% B ;流速 :0.8ml/分钟 ;温度 :60℃ ;进样 :2 μl ;DAD 扫描 :210-400nm。

[0708] 本发明的化合物的制备

[0709] 实施例 1:

[0710] N-环戊基-4-[[ (3R)-4-环戊基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啶-6-基]氨基]苯甲酰胺

[0711]



[0712] 将 121mg 中间体 6、61mg 环戊胺、103mg N,N-二异丙基乙胺和 304mg HATU 于 3ml DMF 中的溶液在室温下搅拌 15 小时。将该反应溶液过滤并在减压下浓缩,残余物通过 RP-HPLC 色谱法 (柱 :X-Bridge C18,5 μm 100×30mm,流动相 :乙腈 / 水 (0.2 体积%的氨) 梯度) 纯化。这得到 57mg N-环戊基-4-[[ (3R)-4-环戊基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啶-6-基]氨基]苯甲酰胺。

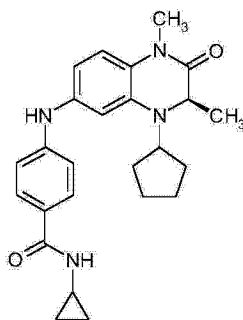
[0713]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 0.91 (d, 3H) ; 1.42-1.71 (m, 12H) ; 1.77-2.00 (m, 4H) ; 3.21 (s, 3H) ; 3.68 (qi, 1H) ; 4.02 (q, 1H) ; 4.16 (qi, 1H) ; 6.59 (d, 1H) ; 6.63 (dd, 1H) ; 6.92-6.99 (m, 3H) ; 7.69 (d, 2H) ; 7.89 (d, 1H) ; 8.34 (bs, 1H)。

[0714] 实施例 2:

[0715] 4-[[ (3R)-4-环戊基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啶-6-基]氨基]-N-环丙基苯甲酰胺

[0716]





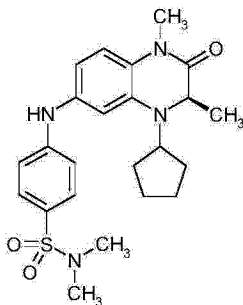
[0717] 类似于实施例 1 的制备,4-[[[(3R)-4-环戊基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]-N-环丙基苯甲酰胺由在 3ml DMF 中的 121mg 中间体 6、46mg 环丙胺、103mg N,N-二异丙基乙胺和 304mg HATU 制得。RP-HPLC 色谱法(柱:X-Bridge C18 5 μm 100×30mm,流动相:乙腈/水(0.2 体积%的氨)梯度)后,获得 74mg 4-[[[(3R)-4-环戊基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]-N-环丙基苯甲酰胺。

[0718]  $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 0.47-0.52(m, 2H) ; 0.59-0.65(m, 2H) ; 0.91(d, 3H) ; 1.45-1.72(m, 6H) ; 1.87-2.00(m, 2H) ; 2.72-2.81(m, 1H) ; 3.21(s, 3H) ; 3.68(qi, 1H) ; 4.01(q, 1H) ; 6.59(d, 1H) ; 6.63(dd, 1H) ; 6.92-6.97(m, 3H) ; 7.65(d, 2H) ; 8.06(d, 1H) ; 8.35(bs, 1H)。

[0719] 实施例 3:

[0720] 4-[[[(3R)-4-环戊基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]-N,N-二甲基苯磺酰胺

[0721]



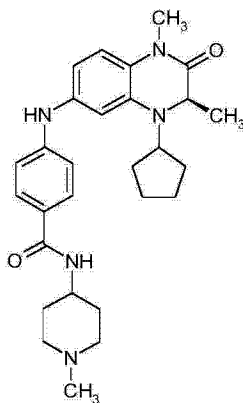
[0722] 将 105mg 中间体 4、130mg 4-氨基-N,N-二甲基苯磺酰胺(CAS1709-59-7)、15mg 乙酸钡(II)、318mg 碳酸铯和 41mg(+)-BINAP 于 3ml 甲苯中的悬浮液在 110°C 和氩气气氛下搅拌 3 小时。将该反应溶液过滤,残余物用乙酸乙酯洗涤,经合并的有机相用水萃取并在减压下浓缩完全。残余物通过 RP-HPLC 色谱法(柱:X-Bridge C18 5 μm 100×30mm,流动相:乙腈/水(0.2 体积%的氨)梯度)纯化。这得到 57mg 4-[[[(3R)-4-环戊基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]-N,N-二甲基苯磺酰胺。

[0723]  $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.08(d, 3H) ; 1.53-1.82(m, 6H) ; 1.92-2.06(m, 2H) ; 2.68(s, 6H) ; 3.37(s, 3H) ; 3.72(qi, 1H) ; 4.19(q, 1H) ; 6.13(bs, 1H) ; 6.64-6.75(m, 2H) ; 6.90(d, 1H) ; 6.98(d, 2H) ; 7.60(d, 2H)。

[0724] 实施例 4:

[0725] 4-[[[(3R)-4-环戊基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰胺

[0726]



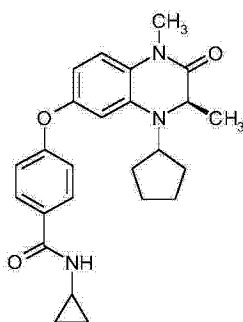
[0727] 类似于实施例 1 的制备, 4-[[[(3R)-4-环戊基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]苯基]氨基}-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰胺由在 3ml DMF 中的 121mg 中间体 6、91mg 4-氨基-1-甲基哌啶、103mg N,N-二异丙基乙胺和 304mg HATU 制得。RP-HPLC 色谱法(柱:X-Bridge C18 5 μm 100×30mm, 流动相:乙腈/水(0.2 体积%的氨)梯度)后, 获得 73mg 4-[[[(3R)-4-环戊基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]苯基]氨基}-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰胺。

[0728]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.03 (d, 3H); 1.49-1.78 (m, 6H); 1.88-2.03 (m, 2H); 2.10-2.20 (m, 2H); 2.31 (q, 2H); 2.74 (s, 3H); 2.84-2.96 (m, 2H); 3.32 (s, 3H); 3.41-3.51 (m, 2H); 3.67 (qi, 1H); 4.15 (q, 1H); 4.19-4.30 (m, 1H); 6.40 (bs, 1H); 6.60-6.67 (m, 2H); 6.83 (d, 1H); 6.95 (d, 2H); 7.05 (d, 1H); 7.72 (d, 2H)。

[0729] 实施例 5:

[0730] 4-[[[(3R)-4-环戊基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氧基]苯基]N-环丙基苯甲酰胺

[0731]



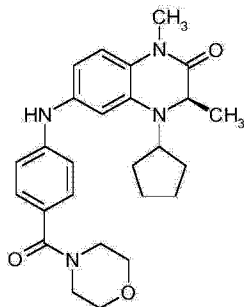
[0732] 类似于实施例 1 的制备, 4-[[[(3R)-4-环戊基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氧基]苯基]氨基}-N-环丙基苯甲酰胺由在 2ml DMF 中的 51mg 中间体 12、19mg 环丙胺、44mg N,N-二异丙基乙胺和 128mg HATU 制得。RP-HPLC 色谱法(柱:X-Bridge C18 5 μm 100×30mm, 流动相:乙腈/水(0.2 体积%的氨)梯度)后, 获得 33mg 4-[[[(3R)-4-环戊基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氧基]苯基]氨基}-N-环丙基苯甲酰胺。

[0733]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.57-0.64 (m, 2H); 0.82-0.90 (m, 2H); 1.07 (d, 3H); 1.49-1.81 (m, 6H); 1.87-2.02 (m, 2H); 2.83-2.94 (m, 1H); 3.36 (s, 3H); 3.68 (qi, 1H); 4.18 (q, 1H); 6.26 (bs, 1H); 6.49-6.56 (m, 2H); 6.89 (d, 1H); 6.97 (d, 2H); 7.71 (d, 2H)。

[0734] 实施例 6:

[0735] (3R)-4-环戊基-1,3-二甲基-6-[[4-(吗啉-4-基羰基)苯基]氨基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[0736]



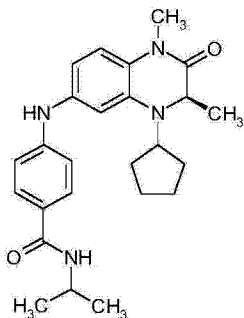
[0737] 类似于实施例 1 的制备, (3R)-4-环戊基-1,3-二甲基-6-[[4-(吗啉-4-基羰基)苯基]氨基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮由在 3ml DMF 中的 93mg 中间体 6、53mg 吗啉、79mg N,N-二异丙基乙胺和 233mg HATU 制得。RP-HPLC 色谱法(柱:X-Bridge C18 5  $\mu$ m 100 $\times$ 30mm, 流动相:乙腈/水(0.2 体积%的氨)梯度)后, 获得 58mg (3R)-4-环戊基-1,3-二甲基-6-[[4-(吗啉-4-基羰基)苯基]氨基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮。

[0738]  $^1\text{H}$ NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.07(d, 3H); 1.52-1.82(m, 6H); 1.92-2.04(m, 2H); 3.36(s, 3H); 3.60-3.77(m, 9H); 4.17(q, 1H); 5.89(bs, 1H); 6.60-6.69(m, 2H); 6.87(d, 1H); 6.96(d, 2H); 7.33(d, 2H)。

[0739] 实施例 7:

[0740] 4-[[[(3R)-4-环戊基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]-N-异丙基苯甲酰胺

[0741]



[0742] 类似于实施例 1 的制备, 4-[[[(3R)-4-环戊基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]-N-异丙基苯甲酰胺由在 3ml DMF 中的 93mg 中间体 6、36mg 异丙胺、79mg N,N-二异丙基乙胺和 233mg HATU 制得。RP-HPLC 色谱法(柱:X-Bridge C18 5  $\mu$ m 100 $\times$ 30mm, 流动相:乙腈/水(0.2 体积%的氨)梯度)后, 获得 36mg 4-[[[(3R)-4-环戊基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]-N-异丙基苯甲酰胺。

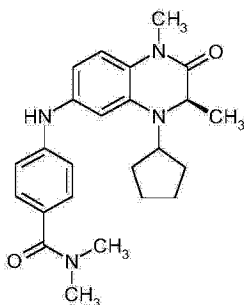
[0743]  $^1\text{H}$ NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.06(d, 3H); 1.24(d, 6H); 1.50-1.85(m, 6H); 1.89-2.05(m, 2H); 3.35(s, 3H); 3.69(qi, 1H); 4.17(q, 1H); 4.21-4.35(m, 1H); 5.86(bd, 1H); 6.04(bs, 1H); 6.60-6.69(m, 2H); 6.87(d, 1H); 6.96(d, 2H); 7.65(d, 2H)。

[0744] 实施例 8:

[0745] 4-[[[(3R)-4-环戊基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]-N-异丙基苯甲酰胺

基}-N,N-二甲基苯甲酰胺

[0746]



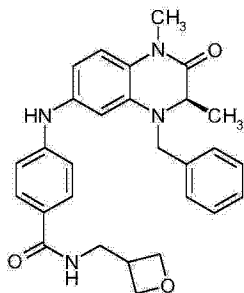
[0747] 类似于实施例 1 的制备,4-[[[(3R)-4-环戊基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]-N,N-二甲基苯甲酰胺由在 3ml DMF 中的 93mg 中间体 6、50mg 二甲胺盐酸盐、79mg N,N-二异丙基乙胺和 233mg HATU 制得。RP-HPLC 色谱法(柱:X-Bridge C18 5 μm 100×30mm,流动相:乙腈/水(0.2 体积%的氨)梯度)后,获得 54mg 4-[[[(3R)-4-环戊基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]-N,N-二甲基苯甲酰胺。

[0748]  $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.06(d, 3H); 1.50-1.83(m, 6H); 1.89-2.06(m, 2H); 3.07(s, 6H); 3.35(s, 3H); 3.70(qi, 1H); 4.17(q, 1H); 5.88(bs, 1H); 6.59-6.69(m, 2H); 6.86(d, 1H); 6.95(d, 2H); 7.35(d, 2H)。

[0749] 实施例 9:

[0750] 4-[[[(3R)-4-苄基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]-N-(氧杂环丁烷-3-基甲基)苯甲酰胺

[0751]



[0752] 类似于实施例 1 的制备,4-[[[(3R)-4-苄基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]-N-(氧杂环丁烷-3-基甲基)苯甲酰胺由在 3ml DMF 中的 113mg 中间体 10、61mg 1-(氧杂环丁烷-3-基)甲胺、91mg N,N-二异丙基乙胺和 268mg HATU 制得。RP-HPLC 色谱法(柱:X-Bridge C18 5 μm 100×30mm,流动相:乙腈/水(0.2 体积%的氨)梯度)后,获得 69mg 4-[[[(3R)-4-苄基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]-N-(氧杂环丁烷-3-基甲基)苯甲酰胺。

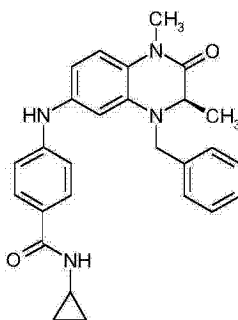
[0753]  $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.15(d, 3H); 3.28(sept, 1H); 3.39(s, 3H); 3.71(t, 2H); 4.03(q, 1H); 4.15(d, 1H); 4.41-4.52(m, 3H); 4.82(t, 2H); 5.95(bs, 1H); 6.37(bt, 1H); 6.45(d, 1H); 6.58(dd, 1H); 6.72(d, 2H); 6.88(d, 1H); 7.27-7.39(m, 5H); 7.54(d, 2H)。

[0754] 实施例 10:

[0755] 4-[[[(3R)-4-苄基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]-N-(氧杂环丁烷-3-基甲基)苯甲酰胺

基}-N-环丙基苯甲酰胺

[0756]



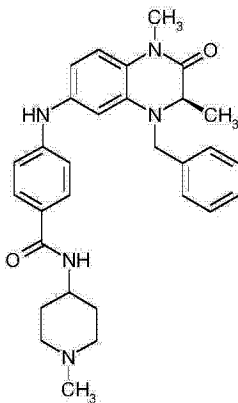
[0757] 类似于实施例 1 的制备,4-[[[(3R)-4-苄基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]-N-环丙基苯甲酰胺由在 3ml DMF 中的 113mg 中间体 10、40mg 环丙胺、91mg N,N-二异丙基乙胺和 268mg HATU 制得。RP-HPLC 色谱法(柱:X-Bridge C18 5  $\mu$ m 100 $\times$ 30mm,流动相:乙腈/水(0.2 体积%的氨)梯度)后,获得 72mg 4-[[[(3R)-4-苄基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]-N-环丙基苯甲酰胺。

[0758]  $^1\text{HMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 0.47-0.52(m, 2H); 0.59-0.65(m, 2H); 1.00(d, 3H); 2.71-2.80(m, 1H); 3.25(s, 3H); 3.98(q, 1H); 4.27(d, 1H); 4.41(d, 1H); 6.40(d, 1H); 6.53(dd, 1H); 6.67(d, 2H); 6.95(d, 1H); 7.24-7.36(m, 5H); 7.52(d, 2H); 8.03(bd, 1H); 8.27(bs, 1H)。

[0759] 实施例 11:

[0760] 4-[[[(3R)-4-苄基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰胺

[0761]



[0762] 类似于实施例 1 的制备,4-[[[(3R)-4-苄基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰胺由在 3ml DMF 中的 113mg 中间体 10、80mg 4-氨基-1-甲基哌啶、91mg N,N-二异丙基乙胺和 268mg HATU 制得。RP-HPLC 色谱法(柱:X-Bridge C18 5  $\mu$ m 100 $\times$ 30mm,流动相:乙腈/水(0.2 体积%的氨)梯度)后,获得 99mg 4-[[[(3R)-4-苄基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰胺。

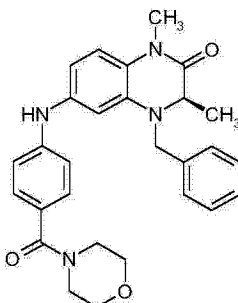
[0763]  $^1\text{HMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.00(d, 3H); 1.45-1.60(m, 2H); 1.64-1.74(m, 2H); 1.84-1.95(m, 2H); 2.12(s, 3H); 2.68-2.77(m, 2H); 3.26(s, 3H); 3.60-3.72(m, 1H);

3.98 (q, 1H) ; 4.27 (d, 1H) ; 4.41 (d, 1H) ; 6.41 (bs, 1H) ; 6.54 (d, 1H) ; 6.69 (d, 2H) ; 6.95 (d, 1H) ; 7.23-7.37 (m, 5H) ; 7.56 (d, 2H) ; 7.81 (d, 1H) ; 8.27 (bs, 1H)。

[0764] 实施例 12:

[0765] (3R)-4-苄基-1,3-二甲基-6-[[4-(吗啉-4-基羰基)苯基]氨基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[0766]



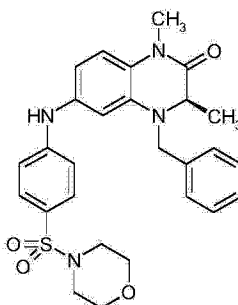
[0767] 类似于实施例 1 的制备, (3R)-4-苄基-1,3-二甲基-6-[[4-(吗啉-4-基羰基)苯基]氨基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮由在 3ml DMF 中的 113mg 中间体 10、61mg 吗啉、91mg N,N-二异丙基乙胺和 268mg HATU 制得。RP-HPLC 色谱法(柱: X-Bridge C18 5 μm 100×30mm, 流动相: 乙腈/水 (0.2 体积%的氨) 梯度)后, 获得 77mg (3R)-4-苄基-1,3-二甲基-6-[[4-(吗啉-4-基羰基)苯基]氨基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮。

[0768]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.15 (d, 3H) ; 3.39 (s, 3H) ; 3.56-3.80 (m, 8H) ; 4.04 (q, 1H) ; 4.16 (d, 1H) ; 4.45 (d, 1H) ; 5.88 (bs, 1H) ; 6.44 (d, 1H) ; 6.56 (dd, 1H) ; 6.70 (d, 2H) ; 6.87 (d, 1H) ; 7.19 (d, 2H) ; 7.28-7.39 (m, 5H)。

[0769] 实施例 13:

[0770] (3R)-4-苄基-1,3-二甲基-6-[[4-(吗啉-4-基磺酰基)苯基]氨基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[0771]



[0772] 类似于实施例 3 的制备, (3R)-4-苄基-1,3-二甲基-6-[[4-(吗啉-4-基磺酰基)苯基]氨基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮由在 3ml 甲苯中的 78mg 中间体 8、110mg 4-(吗啉-4-基磺酰基)苯胺 (CAS 21626-70-0)、10mg 乙酸钡 (II)、221mg 碳酸铯和 28mg (±)-BINAP 在 110℃ 和氩气气氛下搅拌 3 小时后制得。RP-HPLC 色谱法(柱: X-Bridge C18 5 μm 100×30mm, 流动相: 乙腈/水 (0.2 体积%的氨) 梯度)后, 获得 67.6mg (3R)-4-苄基-1,3-二甲基-6-[[4-(吗啉-4-基磺酰基)苯基]氨基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮。

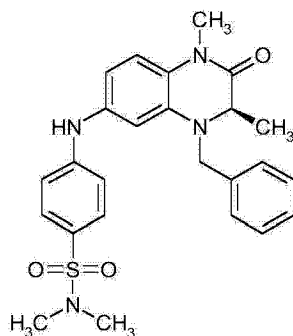
[0773]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.19 (d, 3H) ; 2.97 (t, 4H) ; 3.42 (s, 3H) ; 3.75 (t, 4H) ;

4.08 (q, 1H) ; 4.21 (d, 1H) ; 4.47 (d, 1H) ; 5.99 (bs, 1H) ; 6.46 (d, 1H) ; 6.62 (dd, 1H) ; 6.70 (d, 2H) ; 6.92 (d, 1H) ; 7.28-7.39 (m, 5H) ; 7.43 (d, 2H)。

[0774] 实施例 14:

[0775] 4-{[(3R)-4-苄基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基}-N,N-二甲基苯磺酰胺

[0776]



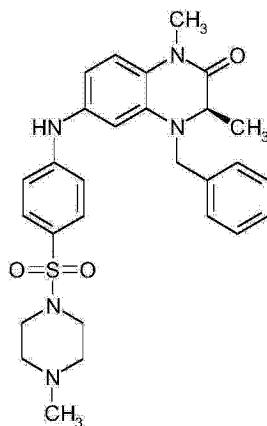
[0777] 类似于实施例 3 的制备, 4-{[(3R)-4-苄基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基}-N,N-二甲基苯磺酰胺由在 3ml 甲苯中的 89mg 中间体 8、103mg 4-氨基-N,N-二甲基苯磺酰胺 (CAS 1709-59-7)、11.5mg 乙酸钡 (II)、252mg 碳酸铯和 32mg(±)-BINAP 在 110 °C 和氩气氛下搅拌 3 小时后制得。RP-HPLC 色谱法 (柱: X-Bridge C18 5 μm 100×30mm, 流动相: 乙腈/水 (0.2 体积%的氨) 梯度) 后, 获得 58mg 4-{[(3R)-4-苄基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基}-N,N-二甲基苯磺酰胺。

[0778]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.18 (d, 3H) ; 2.67 (s, 6H) ; 3.41 (s, 3H) ; 4.08 (q, 1H) ; 4.19 (d, 1H) ; 4.45 (d, 1H) ; 6.02 (bs, 1H) ; 6.44 (d, 1H) ; 6.60 (d, 1H) ; 6.69 (d, 2H) ; 6.91 (d, 1H) ; 7.32 (m, 5H) ; 7.44 (d, 2H)。

[0779] 实施例 15:

[0780] (3R)-4-苄基-1,3-二甲基-6-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基]苯基}氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[0781]



[0782] 类似于实施例 3 的制备, (3R)-4-苄基-1,3-二甲基-6-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基]苯基}氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮由在 3ml 甲苯中的 83mg 中间体 8、123mg 4-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)苯胺 (CAS 21623-68-7)、11mg 乙酸钡 (II)、

235mg 碳酸铯和 30mg(±)-BINAP 在 110°C 和氩气气氛下搅拌 3 小时后制得。RP-HPLC 色谱法(柱:X-Bridge C18 5 μm 100×30mm, 流动相:乙腈/水(0.2 体积%的氨)梯度)后, 获得 63mg(3R)-4-苄基-1,3-二甲基-6-(4-[(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基]苯基)氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮。

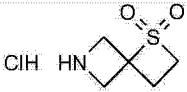
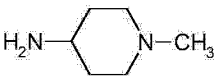
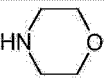
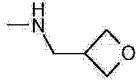

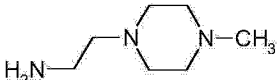
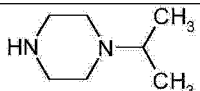
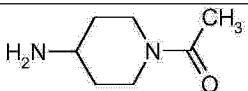
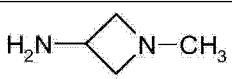
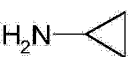
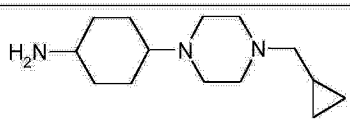
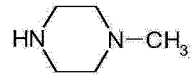
[0783]  $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.19(d, 3H); 2.29(s, 3H); 2.45-2.56(m, 4H); 2.94-3.10(m, 4H); 3.43(s, 3H); 4.08(q, 1H); 4.20(d, 1H); 4.47(d, 1H); 5.97(s, 1H); 6.44(d, 1H); 6.60(dd, 1H); 6.67(d, 2H); 6.92(d, 1H); 7.29-7.38(m, 5H); 7.42(d, 2H)。

[0784] 表 1a 和 1b

[0785] 类似于实施例 1 的制备, 示于表 1b 的实施例由在每种情况中指定的中间体和示于表 1a 的胺制得:

[0786] 表 1a:

[0787]

胺编号	结构	CAS 编号
1		1352546-75-8
2		41838-46-4
3		110-91-8
4		6246-05-5
5		1045709-32-7
6		934-98-5
7		4318-42-7
8		160357-94-8
9		959957-92-7
10		765-30-0
11		876461-31-3
12		109-01-3

[0788] 表 1b:



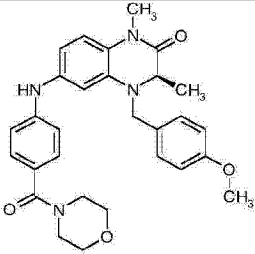
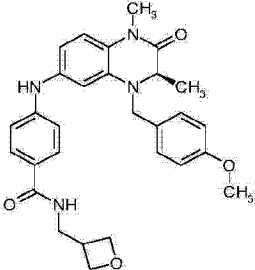
[0789]

实施 例	结构	名称	中间体	分析
---------	----	----	-----	----

[0790]

实施例	结构	名称	中间体	分析
16		(3 <i>R</i> )-4-苄基-6-({4-[(1,1-二氧杂螺[3.3]庚-6-基)羰基]苯基}氨基)-1,3-二甲基-3,4-二氢喹啉-2(1 <i>H</i> )-酮	中间体 10 胺编号 1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.18 (d, 3H); 2.34-2.50 (m, 2H); 3.42 (s, 3H); 3.99-4.13 (m, 3H); 4.18 (d, 1H); 4.34 (d, 2H); 4.47 (d, 1H); 4.78-4.93 (m, 2H); 5.93 (s, 1H); 6.47 (s, 1H); 6.59 (d, 1H); 6.68 (d, 2H); 6.90 (d, 1H); 7.29-7.49 (m, 7H).
17		4-{{(3 <i>R</i> )-4-(4-甲氧基苄基)-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基}氨基}- <i>N</i> -(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰胺	中间体 16 胺编号 2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ = 1.01 (d, 3H); 1.55 (qd, 2H); 1.69-1.75 (m, 2H); 1.92 (td, 2H); 2.15 (s, 3H); 2.75 (d, 2H); 3.28 (s, 3H); 3.64-3.73 (m, 1H); 3.77 (s, 3H); 3.96 (q, 1H); 4.20 (d, 1H); 4.37 (d, 1H); 6.47 (d, 1H); 6.57 (dd, 1H); 6.73 (d, 2H); 6.92 (d, 2H); 6.98 (d, 1H); 7.25 (d, 2H); 7.59 (d, 2H); 7.84 (d, 1H); 8.31 (s,

[0791]

实施例	结构	名称	中间体	分析
18		(3 <i>R</i> )-4-(4-甲氧基苄基)-1,3-二甲基-6-[[4-(吗啉-4-基)氨基]苯基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮	中间体 16 胺编号 3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ = 1.02 (d, 3H); 3.28 (s, 3H); 3.44-3.55 (m, 4H); 3.55-3.65 (m, 4H); 3.75 (s, 3H); 3.98 (q, 1H); 4.22 (d, 1H); 4.38 (d, 1H); 6.44 (d, 1H); 6.56 (dd, 1H); 6.71 (d, 2H); 6.92 (d, 2H); 6.98 (d, 1H); 7.15 (d, 2H); 7.25 (d, 2H); 8.27 (s, 1H).
19		4-[[ <i>(3R)</i> -4-(4-甲氧基苄基)-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基]- <i>N</i> -(氧杂环丁烷-3-基甲基)苯甲酰胺	中间体 16 胺编号 4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ = 1.01 (d, 3H); 3.13 (sept, 1H); 3.28 (s, 3H); 3.50 (t, 2H); 3.76 (s, 3H); 3.96 (q, 1H); 4.20 (d, 1H); 4.33 (t, 2H); 4.38 (d, 1H); 4.62 (dd, 2H); 6.47 (d, 1H); 6.58 (dd, 1H); 6.75 (d, 2H); 6.92 (d, 2H); 6.98 (d, 1H); 7.25 (d, 2H); 7.59 (d, 2H); 8.25

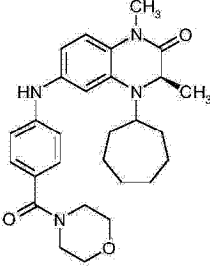
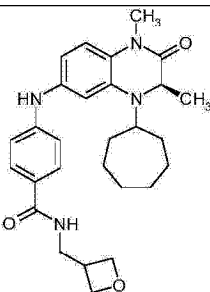
[0792]

实施例	结构	名称	中间体	分析
				(t, 1H); 8.33 (s, 1H)。
20		(3 <i>R</i> )-4-(4-甲氧基苄基)-1,3-二甲基-6-{[4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基羰基)苯基]氨基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮	中间体 16 胺编号 5	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1.02 (d, 3H); 3.29 (s, 3H); 3.77 (s, 3H); 4.00 (q, 1H); 4.08-4.29 (m, 2H); 4.24 (d, 1H); 4.35-4.56 (m, 2H); 4.38 (d, 1H); 4.69 (s, 4H); 6.44 (d, 1H); 6.56 (dd, 1H); 6.68 (d, 2H); 6.93 (d, 2H); 6.99 (d, 1H); 7.25 (d, 2H); 7.34 (d, 2H); 8.37 (s, 1H)。
21		4-{[(3 <i>R</i> )-4-(4-甲氧基苄基)-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基}- <i>N</i> -[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]苯甲酰胺	中间体 16 胺编号 6	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 1.01 (d, 3H); 2.14 (s, 3H); 2.21-2.46 (m, 10H); 3.28 (s, 3H); 3.76 (s, 3H); 3.97 (q, 1H); 4.20 (d, 1H); 4.38 (d, 1H); 6.47 (d, 1H); 6.58 (dd, 1H); 6.75 (d, 2H); 6.92 (d, 2H); 6.98 (d, 1H); 7.25 (d, 2H); 7.57 (d, 2H); 7.98 (t,

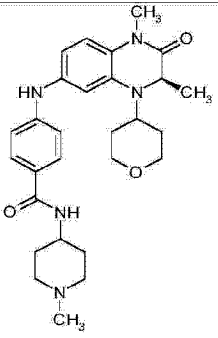
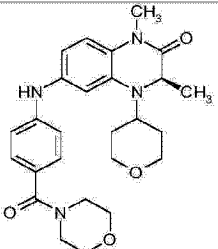
[0793]

实施例	结构	名称	中间体	分析
22		<b>(3<i>R</i>)-4-(4-甲氧基苄基)-1,3-二甲基-6-[(4-{[4-(丙-2-基)哌嗪-1-基]羰基}苯基)氨基]-3,4-二氢喹啉-2(1<i>H</i>)-酮</b>	<b>中间体 16 胺编号 7</b>	<b><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ = 0.98 (d, 6H); 1.02 (d, 3H); 2.40-2.47 (m, 4H); 2.68 (sept, 1H); 3.28 (s, 3H); 3.42-3.52 (m, 4H); 3.75 (s, 3H); 3.99 (q, 1H); 4.22 (d, 1H); 4.39 (d, 1H); 6.44 (d, 1H); 6.55 (dd, 1H); 6.70 (d, 2H); 6.92 (d, 2H); 6.97 (d, 1H); 7.11 (d, 2H); 7.25 (d, 2H); 8.24 (s, 1H).</b>
23		<b>4-[(3<i>R</i>)-4-环庚基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰胺</b>	<b>中间体 20 胺编号 2</b>	<b><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.13 (d, 3H); 1.37-1.89 (m, 13H); 1.99-2.10 (m, 3H); 2.17 (t, 2H); 2.31 (s, 3H); 2.78-2.88 (m, 2H); 3.37 (s, 3H); 3.48 (tt, 1H); 3.93-4.07 (m, 1H); 4.20 (q, 1H); 5.83 (d, 1H); 5.88 (s, 1H); 6.58 (d, 1H); 6.65 (dd, 1H); 6.89 (d, 1H); 6.98 (d,</b>

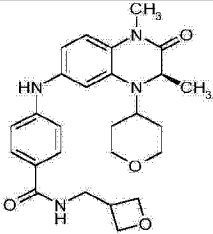
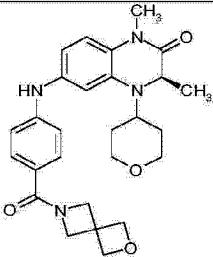
[0794]

实施例	结构	名称	中间体	分析
				2H); 7.66 (d, 2H).
24		(3 <i>R</i> )-4-环庚基-1,3-二甲基-6-[[4-(吗啉-4-基羰基)苯基]氨基]-3,4-二氢喹啉-2(1 <i>H</i> )-酮	中间体 20 胺编号 3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.13 (d, 3H); 1.37-1.90 (m, 12H); 2.00-2.09 (m, 1H); 3.37 (s, 3H); 3.47 (tt, 1H); 3.61-3.78 (m, 8H); 4.20 (q, 1H); 5.83 (s, 1H); 6.57 (d, 1H); 6.64 (dd, 1H); 6.88 (d, 1H); 6.99 (d, 2H); 7.35 (d, 2H).
25		4-([(3 <i>R</i> )-4-环庚基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基)- <i>N</i> -(氧杂环丁烷-3-基甲基)苯甲酰胺	中间体 20 胺编号 4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.13 (d, 3H); 1.37-1.90 (m, 14H); 2.00-2.09 (m, 1H); 3.25-3.36 (m, 1H); 3.37 (s, 3H); 3.47 (tt, 1H); 3.75 (t, 2H); 4.20 (q, 1H); 4.49 (t, 2H); 4.84 (dd, 2H); 5.91 (s, 1H); 6.26 (t, 1H); 6.58 (d, 1H); 6.66 (dd, 1H); 6.89 (d, 1H); 6.98 (d, 2H); 7.67 (d, 2H).

[0795]

实施例	结构	名称	中间体	分析
26		4-[(3 <i>R</i> )-1,3-二甲基-2-氧代-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基}- <i>N</i> -(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰胺	中间体 24 胺编号 2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.13 (d, 3H); 1.57 (qd, 2H); 1.66-1.75 (m, 3H); 1.78-1.96 (m, 3H); 2.01-2.10 (m, 2H); 2.17 (t, 2H); 2.31 (s, 3H); 2.78-2.88 (m, 2H); 3.38 (s, 3H); 3.39-3.50 (m, 2H); 3.55 (tt, 1H); 3.93-4.10 (m, 3H); 4.14 (q, 1H); 5.84 (d, 1H); 5.88 (s, 1H); 6.67 (d, 1H); 6.74 (dd, 1H); 6.91 (d, 1H); 6.97 (d, 2H); 7.67 (d, 2H).
27		(3 <i>R</i> )-1,3-二甲基-6-[(4-(吗啉-4-基羰基)苯基]氨基}-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮	中间体 24 胺编号 3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.13 (d, 3H); 1.70 (dq, 1H); 1.75-1.95 (m, 3H); 3.37 (s, 3H); 3.44 (qd, 2H); 3.55 (tt, 1H); 3.62-3.77 (m, 8H); 4.05 (td, 2H); 4.14 (q, 1H); 5.80 (s, 1H); 6.66 (d, 1H); 6.74 (dd, 1H); 6.91 (d, 1H); 6.97 (d,

[0796]

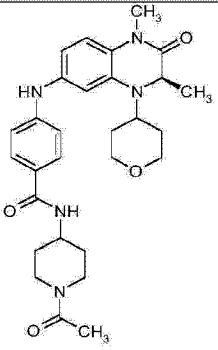
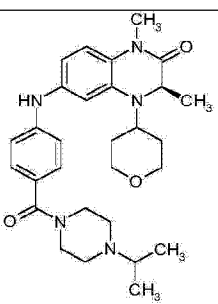
实施例	结构	名称	中间体	分析
28		4-[(3 <i>R</i> )-1,3-二甲基-2-氧代-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基}- <i>N</i> -(氧杂环丁烷-3-基甲基)苯甲酰胺	中间体 24 胺编号 4	2H); 7.35 (d, 2H). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.13 (d, 3H); 1.70 (dq, 1H); 1.76-1.95 (m, 3H); 3.30 (sept, 1H); 3.38 (s, 3H); 3.39-3.50 (m, 2H); 3.55 (tt, 1H); 3.75 (t, 2H); 4.05 (td, 2H); 4.14 (q, 1H); 4.49 (t, 2H); 4.85 (dd, 2H); 5.90 (s, 1H); 6.26 (t, 1H); 6.67 (d, 1H); 6.74 (dd, 1H); 6.92 (d, 1H); 6.96 (d, 2H); 7.68 (d, 2H).
29		(3 <i>R</i> )-1,3-二甲基-6-[(4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基羰基)苯基]氨基}-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮	中间体 24 胺编号 5	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.13 (d, 3H); 1.71 (dq, 1H); 1.77-1.97 (m, 3H); 3.38 (s, 3H); 3.40-3.51 (m, 2H); 3.56 (tt, 1H); 4.06 (td, 2H); 4.15 (q, 1H); 4.29-4.55 (m, 4H); 4.82 (s, 4H); 5.88 (s, 1H); 6.66 (d, 1H); 6.75 (dd, 1H); 6.92 (d, 1H); 6.94 (d, 2H);

[0797]



实施例	结构	名称	中间体	分析
30		4-[(3 <i>R</i> )-1,3-二甲基-2-氧代-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基}- <i>N</i> -[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]苯甲酰胺	中间体 24 胺编号 6	7.56 (d, 2H). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.13 (d, 3H); 1.74-1.97 (m, 4H); 2.31 (s, 3H); 2.36-2.67 (8H); 2.61 (t, 2H); 3.38 (s, 3H); 3.40-3.63 (m, 5H); 3.99-4.11 (m, 2H); 4.15 (q, 1H); 5.89 (s, 1H); 6.56-6.72 (m, 2H); 6.75 (dd, 1H); 6.92 (d, 1H); 6.98 (d, 2H); 7.69 (d, 2H).
31		(3 <i>R</i> )-6-({4-[(1,1-二氧-1-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)羰基]苯基}氨基)-1,3-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮	中间体 24 胺编号 1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.13 (d, 3H); 1.71 (dq, 1H); 1.77-1.97 (m, 3H); 2.42 (t, 2H); 3.38 (s, 3H); 3.40-3.63 (m, 3H); 3.98-4.12 (m, 4H); 4.15 (q, 1H); 4.37 (d, 2H); 4.88 (d, 2H); 5.92 (s, 1H); 6.67 (d, 1H); 6.75 (dd, 1H); 6.93 (d, 1H); 6.94 (d, 2H); 7.56 (d, 2H).

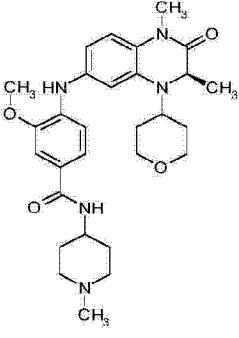
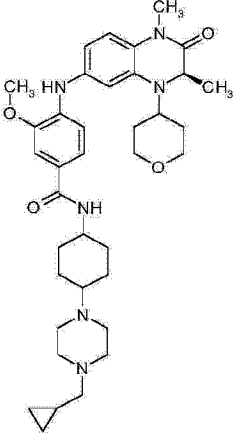
[0798]

实施例	结构	名称	中间体	分析
32		<i>N</i> -(1-乙酰基哌啶-4-基)-4-[(3 <i>R</i> )-1,3-二甲基-2-氧代-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基}苯甲酰胺	中间体 24 胺编号 8	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.13 (d, 3H); 1.41 (q, 2H); 1.70 (d, 1H); 1.76-1.96 (m, 3H); 2.05 (d, 1H); 2.12 (s, 3H); 2.18 (d, 1H); 2.78 (t, 1H); 3.23 (t, 1H); 3.38 (s, 3H); 3.40-3.63 (m, 3H); 3.84 (d, 1H); 4.05 (t, 2H); 4.15 (q, 1H); 4.17-4.29 (m, 1H); 4.62 (d, 1H); 5.88 (d, 1H); 5.90 (s, 1H); 6.67 (d, 1H); 6.74 (dd, 1H); 6.92 (d, 1H); 6.97 (d, 2H); 7.67 (d, 2H).
33		(3 <i>R</i> )-1,3-二甲基-6-[(4-{4-(丙-2-基)哌嗪-1-基}羰基}苯基)氨基]-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮	中间体 24 胺编号 7	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.06 (d, 6H); 1.13 (d, 3H); 1.70 (d, 1H); 1.76-1.96 (m, 3H); 2.45-2.63 (m, 4H); 2.73 (sept, 1H); 3.37 (s, 3H); 3.39-3.81 (m, 7H); 4.05 (t, 2H); 4.14 (q, 1H); 5.79 (s,

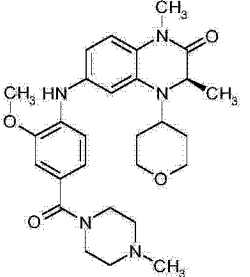
[0799]

实施例	结构	名称	中间体	分析
				1H); 6.65 (d, 1H); 6.73 (dd, 1H); 6.90 (d, 1H); 6.97 (d, 2H); 7.35 (d, 2H).
34		4-[(3 <i>R</i> )-1,3-二甲基-2-氧代-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基}- <i>N</i> -(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)苯甲酰胺	中间体 24 胺编号 9	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.13 (d, 3H); 1.65-1.97 (m, 6H); 2.38 (s, 3H); 3.12 (t, 2H); 3.38 (s, 3H); 3.40-3.62 (m, 3H); 3.68 (t, 2H); 4.06 (t, 2H); 4.15 (q, 1H); 4.64-4.78 (m, 1H); 5.90 (s, 1H); 6.56 (d, 1H); 6.67 (d, 1H); 6.74 (dd, 1H); 6.93 (d, 1H); 6.96 (d, 2H); 7.70 (d, 2H).
35		<i>N</i> -环丙基-4-[(3 <i>R</i> )-1,3-二甲基-2-氧代-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基}苯甲酰胺	中间体 24 胺编号 10	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 0.56-0.66 (m, 2H); 0.87 (q, 2H); 1.13 (d, 3H); 1.70 (d, 1H); 1.76-1.97 (m, 3H); 2.84-2.95 (m, 1H); 3.38 (s, 3H); 3.39-3.63 (m, 3H); 4.05 (t, 2H); 4.14 (q, 1H); 5.89 (s, 1H); 6.13 (s, 1H);

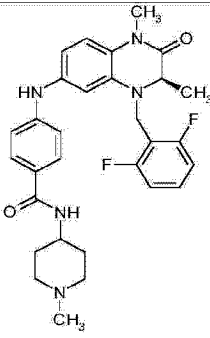
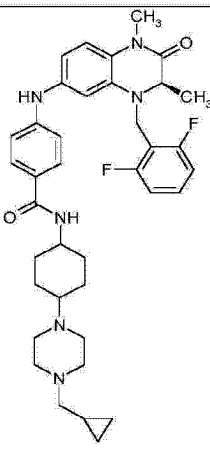
[0800]

实施例	结构	名称	中间体	分析
				6.67 (d, 1H); 6.73 (dd, 1H); 6.92 (d, 1H); 6.95 (d, 2H); 7.65 (d, 2H).
36		4-{[(3 <i>R</i> )-1,3-二甲基-2-氧代-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基}-3-甲氧基- <i>N</i> -(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰胺	中间体 26 胺编号 2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ = 0.98 (d, 3H); 1.51-1.83 (m, 7H); 1.83-1.93 (m, 1H); 2.03 (t, 2H); 2.21 (s, 3H); 2.77-2.89 (m, 2H); 3.25 (s, 3H); 3.90 (s, 3H); 4.07 (q, 1H); 6.75 (dd, 1H); 6.83 (d, 1H); 6.98 (d, 1H); 7.13 (d, 1H); 7.40 (d, 1H); 7.43 (s, 1H); 7.53 (s, 1H); 7.98 (d, 1H).
37		<i>N</i> -{4-[4-(环丙基甲基)哌啶-1-基]环己基}-4-{[(3 <i>R</i> )-1,3-二甲基-2-氧代-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基}-3-甲氧基苯甲酰胺	中间体 26 胺编号 11	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ = 0.01-0.09 (m, 2H); 0.39-0.49 (m, 2H); 0.72-0.87 (m, 1H); 0.98 (d, 3H); 1.22-1.44 (m, 4H); 1.60 (bd, 1H); 1.64-1.95 (m, 8H); 2.14 (d, 2H); 2.15-2.29 (m, 1H); 2.43 (bs, 4H); 3.25

[0801]

实施例	结构	名称	中间体	分析
				(s, 3H); 3.85-3.99 (m+s, 5H); 4.06 (q, 1H); 6.75 (dd, 1H); 6.83 (d, 1H); 6.98 (d, 1H); 7.13 (d, 1H); 7.38 (dd, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.49 (s, 1H); 7.90 (d, 1H)。
38		(3 <i>R</i> )-6-({2-甲氧基-4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}氨基)-1,3-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮	中间体 26 胺编号 12	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 0.98 (d, 3H); 1.59 (bd, 1H); 1.64-1.83 (m, 2H); 1.88 (bd, 1H); 2.20 (s, 3H); 2.26-2.37 (m, 4H); 3.24 (s, 3H); 3.33-3.46 (m, 2H); 3.46-3.66 (m, 5H); 3.83-3.99 (m+s, 5H); 4.06 (q, 1H); 6.73 (dd, 1H); 6.81 (d, 1H); 6.88 (dd, 1H); 6.96 (d, 1H); 6.98 (s, 1H); 7.13 (d, 1H); 7.43 (s, 1H)。

[0802]

实施例	结构	名称	中间体	分析
39		4-{[4-(2,6-二氟苄基)-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基}-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰胺	中间体 32 胺编号 2	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ = 1.03 (d, 3H); 1.47-1.63 (m, 2H); 1.72 (d, 2H); 1.85-1.97 (m, 2H); 2.14 (s, 3H); 2.77 (s, 1H); 2.73 (s, 1H); 3.22 (s, 3H); 3.61-3.76 (m, 1H); 3.82 (q, 1H); 4.25 (d, 1H); 4.57 (d, 1H); 6.64 (dd, 1H); 6.73 (d, 1H); 6.88-7.02 (m, 3H); 7.08-7.20 (m, 2H); 7.39-7.52 (m, 1H); 7.70 (d, 2H); 7.89 (d, 1H); 8.38 (s, 1H).
40		N-{4-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]环己基}-4-{[4-(2,6-二氟苄基)-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基}苯甲酰胺	中间体 32 胺编号 11	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ = 0.03 (q, 2H); 0.38-0.47 (m, 2H); 0.73-0.86 (m, 1H); 1.03 (d, 3H); 1.19-1.42 (m, 5H); 1.75-1.91 (m, 4H); 2.12 (d, 2H); 2.40 (bs, 3H); 3.31 (s, 8H); 3.69 (bs, 1H); 3.81 (q, 1H); 4.25

[0803]

实施例	结构	名称	中间体	分析
				(d, 1H); 4.56 (d, 1H); 6.63 (dd, 1H); 6.73 (d, 1H); 6.99 (d, 1H); 6.92 (d, 2H); 7.08-7.19 (m, 2H); 7.39-7.52 (m, 1H); 7.69 (d, 2H); 7.86 (d, 1H); 8.38 (s, 1H).

[0804] 表 2a 和 2b

[0805] 类似于实施例 3 的制备, 示于表 2b 的实施例由在每种情况中指定的其中间体和示于表 2a 中的磺酰胺制得:

[0806] 表 2a:

[0807]

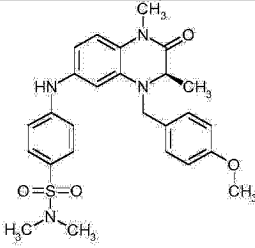
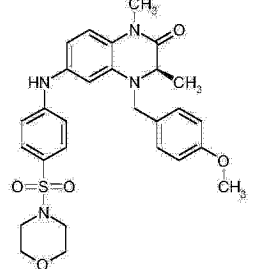
磺酰胺编号	结构	CAS 编号
1		1709-59-7
2		21626-70-0
3		21623-68-7
4		524719-43-5

[0808] 表 2b:

[0809]

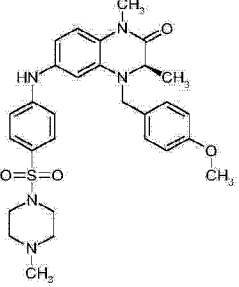
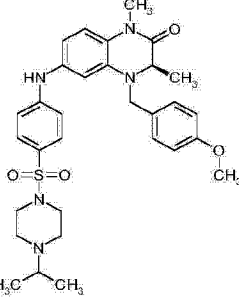
实施例	结构	名称	中间体	分析

[0810]

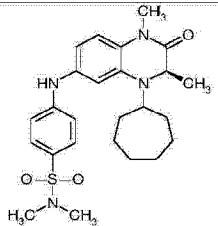
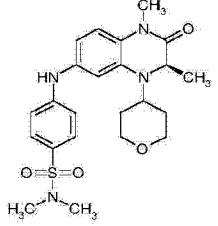
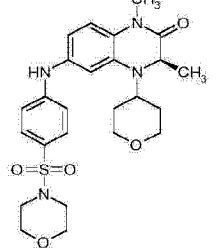
实施例	结构	名称	中间体	分析
41		4-[(3 <i>R</i> )-4-(4-甲氧基苄基)-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基}- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺	中间体 14, 磺酰胺编号 1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ = 1.04 (d, 3H); 2.54 (s, 6H); 3.30 (s, 3H); 3.77 (s, 3H); 4.04 (q, 1H); 4.26 (d, 1H); 4.40 (d, 1H); 6.43 (d, 1H); 6.58 (dd, 1H); 6.71 (d, 2H); 6.91 (d, 2H); 7.02 (d, 1H); 7.25 (d, 2H); 7.32 (d, 2H); 8.66 (s, 1H).
42		(3 <i>R</i> )-4-(4-甲氧基苄基)-1,3-二甲基-6-{[4-(吗啉-4-基磺酰基)苄基]氨基}-3,4-二氢喹啉-2(1 <i>H</i> )-酮	中间体 14, 磺酰胺编号 2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ = 1.04 (d, 3H); 2.74-2.83 (m, 4H); 3.30 (s, 3H); 3.59-3.68 (m, 4H); 3.76 (s, 3H); 4.05 (q, 1H); 4.26 (d, 1H); 4.40 (d, 1H); 6.44 (d, 1H); 6.58 (dd, 1H); 6.72 (d, 2H); 6.92 (d, 2H); 7.02 (d, 1H); 7.25 (d, 2H); 7.31 (d, 2H); 8.71 (s, 1H).

[0811]

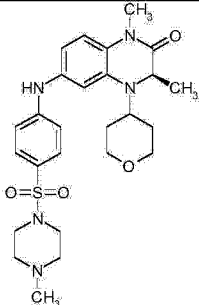


实施例	结构	名称	中间体	分析
43		<p><b>(3<i>R</i>)-4-(4-甲氧基苄基)-1,3-二甲基-6-([4-(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基]苯基)氨基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮</b></p>	<p>中间体 14, 磺酰胺编号 3</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.04 (d, 3H); 2.15 (s, 3H); 2.32-2.39 (m, 4H); 2.76-2.87 (m, 4H); 3.30 (s, 3H); 3.76 (s, 3H); 4.04 (q, 1H); 4.26 (d, 1H); 4.40 (d, 1H); 6.44 (d, 1H); 6.58 (dd, 1H); 6.73 (d, 2H); 6.91 (d, 2H); 7.02 (d, 1H); 7.25 (d, 2H); 7.31 (d, 2H); 8.66 (s, 1H).</p>
44		<p><b>(3<i>R</i>)-4-(4-甲氧基苄基)-1,3-二甲基-6-([4-(4-(丙-2-基)哌嗪-1-基]磺酰基]苯基)氨基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮</b></p>	<p>中间体 14, 磺酰胺编号 4</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.02 (d, 6H); 1.17 (d, 3H); 1.17 (d, 3H); 2.55-2.74 (m, 5H); 2.93-3.11 (m, 4H); 3.42 (s, 3H); 3.84 (s, 3H); 4.06 (q, 1H); 4.13 (d, 1H); 4.42 (d, 1H); 5.96 (s, 1H); 6.48 (d, 1H); 6.60 (dd, 1H); 6.70 (d, 2H); 6.88 (d, 2H); 6.91 (d, 1H); 7.24 (d, 2H); 7.44 (d, 2H).</p>

[0812]

实施例	结构	名称	中间体	分析
45		4-[(3 <i>R</i> )-4-环庚基-1,3-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基}- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺	中间体 18, 磺酰胺编号 1	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta =$ 1.13 (d, 3H); 1.35-1.90 (m, 11H); 1.98-2.10 (m, 1H); 2.69 (s, 6H); 3.38 (s, 3H); 3.47 (tt, 1H); 4.22 (q, 1H); 6.05 (s, 1H); 6.59 (d, 1H); 6.69 (dd, 1H); 6.91 (d, 1H); 7.01 (d, 2H); 7.62 (d, 2H).
46		4-[(3 <i>R</i> )-1,3-二甲基-2-氧代-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]氨基}- <i>N,N</i> -二甲基苯磺酰胺	中间体 22, 磺酰胺编号 1	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta =$ 1.14 (d, 3H); 1.71 (d, 1H); 1.77-1.98 (m, 3H); 2.70 (s, 6H); 3.39 (s, 3H); 3.41-3.64 (m, 3H); 4.06 (t, 2H); 4.16 (q, 1H); 6.02 (s, 1H); 6.69 (s, 1H); 6.79 (d, 1H); 6.95 (d, 1H); 6.98 (d, 2H); 7.62 (d, 2H).
47		(3 <i>R</i> )-1,3-二甲基-6-[[4-(吗啉-4-基磺酰基)苯基]氨基]-4-(四氢-2H-吡喃-4-	中间体 22, 磺酰胺编号 2	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta =$ 1.14 (d, 3H); 1.71 (d, 1H); 1.77-1.99 (m, 3H); 2.94-3.08 (m, 4H); 3.39 (s,

[0813]

实施例	结构	名称	中间体	分析
		基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮		3H); 3.42-3.65 (m, 3H); 3.70-3.83 (m, 4H); 4.07 (t, 2H); 4.17 (q, 1H); 6.03 (s, 1H); 6.69 (s, 1H); 6.80 (d, 1H); 6.91-7.04 (m, 3H); 7.59 (d, 2H)。
48		(3 <i>R</i> )-1,3-二甲基-6-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基]苯基}氨基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮	中间体 22, 磺酰胺编号 3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 1.14 (d, 3H); 1.71 (d, 1H); 1.77-1.99 (m, 3H); 2.30 (s, 3H); 2.42-2.61 (m, 4H); 2.94-3.15 (m, 4H); 3.39 (s, 3H); 3.42-3.66 (m, 3H); 4.06 (t, 2H); 4.16 (q, 1H); 5.98 (s, 1H); 6.66 (s, 1H); 6.76 (d, 1H); 6.90-6.99 (m, 3H); 7.58 (d, 2H)。

[0814] 本发明的化合物的生物功效

[0815] 蛋白质 - 蛋白质相互作用试验 :BRD4/ 乙酰化的肽 H4 结合试验

[0816] 1. BRD4 布罗莫结构域 1 [BRD4(1)] 的试验说明

[0817] 为了评估本申请中所描述的物质 BRD4(1) 结合强度, 对其以剂量依赖的方式抑制 BRD4(1) 与乙酰化的组蛋白 H4 之间的相互作用的能力进行定量。

[0818] 为此, 使用时间分辨荧光共振能量转移 (TR-FRET) 测定法, 测量 N 端 His6- 标记的 BRD4(1) (氨基酸 67-152) 与合成的具有序列 GRGK(Ac)GGK(Ac)GLGK(Ac)GGAK(Ac)RHGSGSK- 生物素的乙酰化的组蛋白 H4 (Ac-H4) 肽之间的结合。使根据 Filippakopoulos 等人 (Cell, 2012, 149 :214-231) 自制的重组 BRD4(1) 蛋白在大肠杆菌中表达, 并通过 (Ni-NTA) 亲和色谱法和 (Sephadex G-75) 尺寸排阻色谱法纯化。Ac-H4 肽购于例如 Biosynton (德国

柏林)。

[0819] 在该测定中,通常在相同的微量滴定板上平行两份地分析各物质的 11 种不同的浓度 (0.1nM、0.33nM、1.1nM、3.8nM、13nM、44nM、0.15  $\mu$ M、0.51  $\mu$ M、1.7  $\mu$ M、5.9  $\mu$ M 和 20  $\mu$ M)。为此,在透明的 384 孔微量滴定板 (Greiner Bio-One, Frickenhausen, 德国) 中通过将 2mM 储备溶液连续稀释 (1:3.4) 来制备于 DMSO 中的 100 倍浓缩液。将 50nl 这些溶液转移至黑色试验板 (Greiner Bio-One, Frickenhausen, 德国) 中。通过向试验板的物质中添加 2  $\mu$ l 于水性测定缓冲液 [50mM HEPES pH 7.5、50mM 氯化钠 (NaCl)、0.25mM CHAPS 和 0.05% 血清白蛋白 (BSA)] 中的 2.5- 倍浓缩 BRD4(1) 溶液 (在 5  $\mu$ l 反应体积中的终浓度通常为 10nM) 而启动试验。接着为在 22°C 下培育 10 分钟的步骤,以预平衡 BRD4(1) 和所述物质之间的假定复合物。随后,加入 3  $\mu$ l 1.67 倍浓缩溶液 (在测定缓冲液中),所述 1.67 倍浓缩溶液由 Ac-H4 肽 (83.5nM) 和 TR-FRET 检测试剂 [16.7nM 抗 -6His-XL665 和 3.34nM 抗生蛋白链菌素穴状化合物 (均购于 Cisbio Bioassays, Codolet, 法国) 以及 668mM 氟化钾 (KF)] 组成。

[0820] 然后将该混合物在黑暗中在 22°C 下培育 1 小时,随后在 4°C 下培育至少 3 小时且不能长于过夜。通过测量反应中从抗生蛋白链菌素 -Eu 穴状化合物向抗 -6His-XL665 抗体的共振能量转移来确定 BRD4(1)/Ac-H4 复合物的形成。为此,在 TR-FRET 测量仪器 (例如 Rubystar 或 Pherastar (均购于 BMG Lab Technologies, Offenburg, 德国) 或 Viewlux (Perkin-Elmer)) 中,测量在 330-350nm 下激发后在 620nm 和 665nm 处的荧光发射。将在 665nm 和 622nm 处的发射的比率作为所形成的 BRD4(1)/Ac-H4 复合物的量的指示。

[0821] 将所得的数据 (比率) 归一化,其中 0% 抑制对应于一组包含所有试剂的对照 (通常 32 个数据点) 的测量值的平均值。在此,使用 50nl DMSO (100%) 代替测试物质。100% 抑制对应于一组包含除 BRD4(1) 以外的所有试剂的对照 (通常 32 个数据点) 的测量值的平均值。通过基于 4- 参数方程 (最小值、最大值、 $IC_{50}$ 、 $Hill$ ;  $Y = \text{最大值} + (\text{最小值} - \text{最大值}) / (1 + (X/IC_{50})^{Hill})$ ) 的回归分析测定  $IC_{50}$ 。

[0822] 2. BRD4 布罗莫结构域 2 [BRD4(2)] 的试验说明

[0823] 对于评估本申请中所描述的物质 BRD4(2) 结合强度,对其以剂量依赖的方式抑制 BRD4(2) 与乙酰化的组蛋白 H4 之间相互作用的能力进行定量。

[0824] 为此,使用时间分辨荧光共振能量转移 (TR-FRET) 测定法,测量 N 端 His6- 标记的 BRD4(2) (氨基酸 357-445) 与合成的具有序列 SGRGK(Ac)GGK(Ac)GLGK(Ac)GGAK(Ac)RHRK VLRDNGSGSK- 生物素的乙酰化的组蛋白 H4 (Ac-H4) 肽之间的结合。使根据 Filippakopoulos 等人 (Cell, 2012, 149:214-231) 自制的重组 BRD4(1) 蛋白在大肠杆菌中表达,并通过 (Ni-NTA) 亲和色谱法和 (SephadexG-75) 尺寸排阻色谱法纯化。Ac-H4 肽购于例如 Biosyntan (德国柏林)。

[0825] 在该测定中,通常在相同的微量滴定板上平行两份地分析各物质的 11 种不同的浓度 (0.1nM、0.33nM、1.1nM、3.8nM、13nM、44nM、0.15  $\mu$ M、0.51  $\mu$ M、1.7  $\mu$ M、5.9  $\mu$ M 和 20  $\mu$ M)。为此,在透明的 384 孔微量滴定板 (Greiner Bio-One, Frickenhausen, 德国) 中通过将 2mM 储备溶液连续稀释 (1:3.4) 来制备于 DMSO 中的 100 倍浓缩液。将 50nl 这些溶液转移至黑色试验板 (Greiner Bio-One, Frickenhausen, 德国) 中。通过向试验板的物质中添加 2  $\mu$ l 于水性测定缓冲液 [50mM HEPES pH 7.5、50mM 氯化钠 (NaCl)、50mM 氟

化钾 (KF)、0.25mM CHAPS 和 0.05% 血清白蛋白 (BSA)] 中的 2.5- 倍浓缩的 BRD4(2) 溶液 (通常在 5  $\mu$ l 反应体积中的终浓度 100nM) 而启动试验。接着为在 22°C 下培育 10 分钟的步骤,以预平衡 BRD4(2) 与所述物质之间的假定复合物。随后,加入 3  $\mu$ l 1.67 倍浓缩溶液 (在测定缓冲液中),所述 1.67 倍浓缩溶液由 Ac-H4 肽 (83.5nM) 和 TR-FRET 检测试剂 [83.5nM 抗 -6His-XL665 (Cisbio Bioassays, Codolet, 法国) 和 12.52nM 抗生蛋白链菌素 -Eu (Perkin Elmer, #W1024)] 组成。

[0826] 然后将该混合物在黑暗中在 22°C 下培育 1 小时,随后在 4°C 下培育至少 3 小时且不能长于过夜。通过测量反应中从抗生蛋白链菌素 -Eu 螯合物向抗 -6His-XL665 抗体的共振能量转移来确定 BRD4(2)/Ac-H4 复合物的形成。为此,在 TR-FRET 测量仪器 (例如 Rubystar 或 Pherastar (均购于 BMG Lab Technologies, Offenburg, 德国) 或 Viewlux (Perkin-Elmer)) 中,测量在 330-350nm 下激发后在 620nm 和 665nm 处的荧光发射。将 665nm 和 622nm 处的发射比率作为所形成的 BRD4(2)/Ac-H4 复合物的量的指示。

[0827] 将所得的数据 (比率) 归一化,其中 0% 抑制对应于一组包含所有试剂的对照 (通常 32 个数据点) 的测量值的平均值。在此,使用 50nL DMSO (100%) 代替测试物质。100% 抑制对应于一组包含除 BRD4(2) 以外的所有试剂的对照 (通常 32 个数据点) 的测量值的平均值。通过基于 4- 参数方程 (最小值、最大值、 $IC_{50}$ 、Hill ;  $Y = \text{最大值} + (\text{最小值} - \text{最大值}) / (1 + (X/IC_{50})^{\text{Hill}})$ ) 的回归分析测定  $IC_{50}$ 。

### [0828] 3. 细胞试验

#### [0829] 细胞增殖试验

[0830] 根据本发明,测定物质抑制细胞增殖的能力。使用 **alamarBlue®** 试剂 (Invitrogen) 在 Victor X3Multilabel Reader (Perkin Elmer) 中测定细胞生存力。激发波长为 530nm,发射波长为 590nm。

[0831] 将 MOLM-13 细胞 (DSMZ, ACC 554) 以 4000 个细胞 / 孔的浓度接种于 96 孔微量滴定板上的 100  $\mu$ l 生长培养基 (RPMI1640, 10% FCS) 中。

[0832] 将 B16F10 细胞 (ATCC, CRL-6475) 以 300-500 个细胞 / 孔的浓度接种于 96 孔微量滴定板上的 100  $\mu$ l 生长培养基 (含苯酚红的 DMEM, 10% FCS) 中。

[0833] 将 MOLP-8 细胞 (DSMZ, ACC 569) 以 4000 个细胞 / 孔的浓度接种于 96 孔微量滴定板上的 100  $\mu$ l 生长培养基 (RPMI1640, 20% FCS) 中。

[0834] 在 37°C 下培育过夜后,测定荧光值 (CI 值)。然后将该板用多种物质的稀释液 (1E-5M、3E-6M、1E-6M、3E-7M、1E-7M、3E-8M、1E-8M) 处理,并在 37°C 下培育 96 小时 (MOLM-13, B16F10 细胞) 或 120 小时 (MOLP-8 细胞) 以上。随后测定荧光值 (CO 值)。为了分析数据,使 CO 值减去 CI 值,并比较用多种物质的稀释液处理与仅用缓冲溶液处理的细胞之间的结果。由此计算  $IC_{50}$  值 (抑制 50% 的细胞增殖所需的物质的浓度)。

### [0835] 4. 结果:

#### [0836] 4.1 结合试验

[0837] 表 3 示出 BRD4(1) 结合试验的结果。

[0838] 表 3:

[0839]

实施例	IC <sub>50</sub> [BRD4(1)](nmol/l)
1	173
2	144
3	63
4	50
5	399
6	74
7	167
8	98
9	249
10	308
11	239
12	156
13	168
14	283
15	128
16	257
17	114
18	190
19	148
20	105
21	108
22	175
23	176

实施例	IC <sub>50</sub> [BRD4(1)](nmol/l)
27	230
28	366
29	185
30	384
31	192
32	371
33	310
34	511
35	365
36	482
37	422
38	272
39	1040
40	1280
41	183
42	120
43	103
44	55
45	264
46	145
47	95
48	237

[0840]

实施例	IC <sub>50</sub> [BRD4(1)](nmol/l)
24	143
25	454
26	374

实施例	IC <sub>50</sub> [BRD4(1)](nmol/l)

[0841] 表 4 示出了 BRD4(2) 结合试验的结果。

[0842] 表 4：

[0843]

实施例	IC <sub>50</sub> [BRD4(2)](nmol/l)
1	326
2	222
3	85
5	487
6	80
7	159
8	171
9	62
10	64
11	107
12	47
13	51
14	78
15	51
16	97
17	83
18	111
19	110
20	43
21	54
22	86
23	152
24	102
25	357
26	391

实施例	IC <sub>50</sub> [BRD4(2)](nmol/l)
27	419
28	513
29	158
30	351
31	126
32	482
33	383
34	238
35	217
36	441
37	410
38	382
39	262
40	386
41	48
42	68
43	54
44	73
45	83
46	148
47	134
48	112

[0844] 4.2 细胞增殖试验

[0845] 所研究的细胞系代表以下适应症：

[0846] MOLM-13 人 AML(急性髓性白血病)细胞系

[0847] B16F10 小鼠黑色素瘤细胞系



[0848] MOLP-8 人多发性骨髓瘤细胞系

[0849] 表 5 示出了 MOLM-13 细胞增殖试验的结果。

[0850] 表 5：

[0851] 测定了本发明的化合物抑制 MOLM-13 细胞系增殖的能力。

[0852]

实施例	IC <sub>50</sub> [MOLM-13](nmol/l)
1	1160
2	811
3	289
4	356
5	2740
6	698
7	1440
8	627
9	366
10	527
11	364
12	300
13	223
14	233
15	90
16	374
17	315
18	257
19	335
20	351

实施例	IC <sub>50</sub> [MOLM-13](nmol/l)
27	1950
28	2760
29	2270
30	1700
31	1790
32	3450
33	1050
34	2100
35	2480
36	1080
37	1080
38	1790
39	2850
40	>10000
41	145
42	149
43	145
44	340
45	1340
46	719

[0853]

<b>21</b>	<b>275</b>
<b>22</b>	<b>261</b>
<b>23</b>	<b>1260</b>
<b>24</b>	<b>967</b>
<b>25</b>	<b>1360</b>
<b>26</b>	<b>1580</b>

<b>47</b>	<b>407</b>
<b>48</b>	<b>1250</b>

[0854] 表 6 示出了 B16F10 细胞增殖试验结果。

[0855] 表 6

[0856] 测定了本发明的化合物抑制 B16F10 细胞系增殖的能力。

[0857]

<b>实施例</b>	<b>IC<sub>50</sub>[B16F10](nmol/l)</b>
<b>1</b>	<b>1500</b>
<b>2</b>	<b>1690</b>
<b>3</b>	<b>327</b>
<b>4</b>	<b>643</b>
<b>6</b>	<b>371</b>
<b>7</b>	<b>1020</b>
<b>8</b>	<b>584</b>
<b>9</b>	<b>365</b>
<b>11</b>	<b>768</b>
<b>12</b>	<b>179</b>
<b>13</b>	<b>136</b>
<b>14</b>	<b>178</b>
<b>15</b>	<b>224</b>
<b>16</b>	<b>251</b>
<b>17</b>	<b>378</b>
<b>18</b>	<b>287</b>
<b>19</b>	<b>248</b>

<b>实施例</b>	<b>IC<sub>50</sub>[B16F10](nmol/l)</b>
<b>28</b>	<b>2830</b>
<b>29</b>	<b>2710</b>
<b>30</b>	<b>2680</b>
<b>31</b>	<b>3240</b>
<b>32</b>	<b>6420</b>
<b>33</b>	<b>1750</b>
<b>34</b>	<b>3570</b>
<b>35</b>	<b>2400</b>
<b>36</b>	<b>2090</b>
<b>37</b>	<b>1510</b>
<b>38</b>	<b>1780</b>
<b>39</b>	<b>3280</b>
<b>40</b>	<b>4980</b>
<b>41</b>	<b>175</b>
<b>42</b>	<b>79</b>
<b>43</b>	<b>212</b>
<b>44</b>	<b>460</b>

[0858]

<b>20</b>	<b>256</b>
<b>21</b>	<b>403</b>
<b>22</b>	<b>522</b>
<b>23</b>	<b>1960</b>
<b>24</b>	<b>732</b>
<b>26</b>	<b>4010</b>
<b>27</b>	<b>2490</b>

<b>45</b>	<b>1570</b>
<b>46</b>	<b>600</b>
<b>47</b>	<b>423</b>
<b>48</b>	<b>1450</b>

[0859] 表 7 示出了 MOLP-8 细胞增殖试验的结果。

[0860] 表 7:

[0861] 测定了本发明的化合物抑制 MOLP-8 细胞系增殖的能力。

[0862]

实施例	IC <sub>50</sub> [MOLP-8] (nmol/l)
1	1470
2	727
3	301
4	468
6	271
7	637
8	521
9	139
10	260
11	102
12	98
13	98
14	115
15	109
16	96
17	69
18	148
19	124
20	120
21	69
22	93
23	1020
24	662
25	1360

[0863]

26	1030
----	------

实施例	IC <sub>50</sub> [MOLP-8] (nmol/l)
27	1130
28	1800
29	1120
30	869
31	1250
32	2580
33	509
34	1540
35	1390
36	675
37	479
38	758
39	1740
40	6620
41	77
42	61
43	35
44	101
45	1100
46	365
47	496
48	803

--	--