

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2019 年 12 月 12 日 (12.12.2019)



(10) 国际公布号
WO 2019/233459 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 239/94 (2006.01) *C07D 405/06* (2006.01)
C07D 239/72 (2006.01) *A61K 31/517* (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01) *A61K 31/5377* (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 403/02 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/090224

(22) 国际申请日: 2019 年 6 月 6 日 (06.06.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201810597222.4 2018 年 6 月 8 日 (08.06.2018) CN
201910468248.3 2019 年 5 月 31 日 (31.05.2019) CN

(71) 申请人: 江苏威凯尔医药科技有限公司(JIANGSU VCARE PHARMATECH CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省南京市浦口经济技术开发区万寿路 15 号 J2 栋, Jiangsu 211800 (CN)。

(72) 发明人: 吴勇(WU, Yong); 中国江苏省南京市浦口经济技术开发区万寿路 15 号 J2 栋, Jiangsu 211800 (CN)。周文斌(ZHOU, Wenbin); 中国江苏省南京市浦口经济技术开发区万寿路 15 号 J2 栋, Jiangsu 211800 (CN)。龚彦春(GONG, Yanchun); 中国江苏省南京市浦口经济技术开发区万寿路 15 号 J2 栋, Jiangsu 211800 (CN)。吴小东(WU, Xiaodong); 中国江苏省南京市浦口经济技术开发区万寿路 15 号 J2 栋, Jiangsu 211800 (CN)。刘永强(LIU, Yongqiang); 中国江苏省南京市浦口经济技术开发区万寿路 15 号 J2 栋, Jiangsu 211800 (CN)。

(74) 代理人: 江苏圣典律师事务所(JIANGSU SUNDY LAW FIRM); 中国江苏省南京市建邺区奥

体大街 68 号新城科技园 4A 座 6 层胡建华, Jiangsu 210019 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则 4.17 的声明:

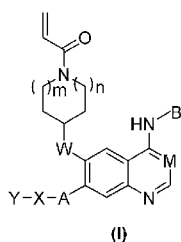
— 发明人资格(细则 4.17(iv))

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR INHIBITOR, PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 人表皮生长因子受体抑制剂及其制备方法和应用



(57) Abstract: Provided are a quinoline or quinazoline derivative having a structure of formula (I), a pharmaceutical composition comprising the compound of formula (I), and use of the compound in the preparation of a medicament for preventing or treating diseases associated with the human epidermal growth factor receptor Her/erbB family, in particular for preventing or treating tumors associated with protein tyrosine kinases. Each substituent in formula (I) has the same definition as that in the description.

(57) 摘要: 提供一类具有式(I)结构的喹啉或喹唑啉衍生物、含有式(I)化合物的药物组合物及所述化合物在制备预防或治疗人表皮生长因子受体Her/erbB家族相关疾病药物的用途, 特别是用于预防或治疗与蛋白质酪氨酸激酶相关的肿瘤的用途。其中式(I)中的各取代基与说明书中的定义相同。

WO 2019/233459 A1

人表皮生长因子受体抑制剂及其制备方法和应用

技术领域

本申请属于医药技术领域，具体涉及喹啉或喹唑啉衍生物及其用于制备抗肿瘤药物的用途。

本申请要求中国专利 CN201810597222.4 (申请日 2018 年 6 月 8 日，发明名称人表皮生长因子受体抑制剂及其制备方法和应用) 的优先权。

背景技术

受体酪氨酸激酶是横跨细胞膜的一类酶，具有结合生长因子的胞外结合区、跨膜结构区和胞内部分，胞内部分的功能是作为激酶将蛋白质中的特定酪氨酸残基磷酸化并影响细胞的增殖。

人表皮生长因子受体(human epidermal growth factor receptors, Her/erbB)家族，含 4 个成员即 EGFR(erbB-1/HER1)、erbB-2(HER2/neu)、erbB-3(HER3)和 erbB-4(HER4)，均属于 I 型酪氨酸激酶受体(type I-receptor tyrosine kinase, TITK)。Her 家族激酶的异常激活是多种肿瘤发生的病因。Her2 受体酪氨酸激酶催化活性可通过受体过度表达或配体介导二聚合被激活。Her 家族聚合体有同型二聚体和异型二聚体两种形式。同型二聚化的一个例子是 HER1(EGFR)与 EGF 家族配体(包括 EGF、转化生长因子 α 、betacellulin、与肝磷脂结合的 EGF、epiregulin)的聚合，四种 Her 酪氨酸激酶之间的异型二聚合可通过与 neuregulin 家族配体的结合被加速。虽然 Her3 的受体没有酶活性，但 Her2 与 Her3，或 Her3 与 Her4 的异型二聚也可显著地刺激酪氨酸激酶受体二聚合。在各种类型细胞中，受体过度表达可激活 Her2 激酶的活性。受体同型二聚体和异型二聚体的激活可将受体和其他细胞内蛋白质酪氨酸序列进行磷酸化，随后细胞内信号途径如微管相关蛋白激酶(MAP 激酶)和磷脂酰肌醇(-3)激酶(PI3 激酶)也被激活，这些信号途径的激活促使细胞增殖，抑制细胞凋亡。临床上约 20-30%的乳腺癌病人 Her2 过表达而过度活化，Her2 过表达病人对靶向 Her2 的单抗药物赫赛汀有较好的应答。同时，小分子蛋白质激酶抑制剂 Lapatinib(GW-2016)和 Neratinib(HKI-272)都已经通过临床试验批准用于 Her2 阳性乳腺癌治疗和预防，但这两种药物的疗效比较有限，不能完全满足临床需求(Cancer Res 2009, 69(2 Suppl), Abstract nr 3133; Ther Adv Med Oncol. 2016, 8, 339)。

EGFR 受体 19 号外显子缺失和 21 外显子突变是非小细胞肺癌最长见的两种 EGFR 突变类型，带有这两种突变的肺癌对 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)高度敏感(Science, 2004, 304, 1497)，以 EGFR 为靶点的酪氨酸激酶抑制剂(如吉非替尼、厄洛替尼)等药物已在非小细胞肺癌的临床治疗中获得巨大成功(N Engl J Med., 2004, 350, 2129; The Lancet Oncology, 2012, 13,

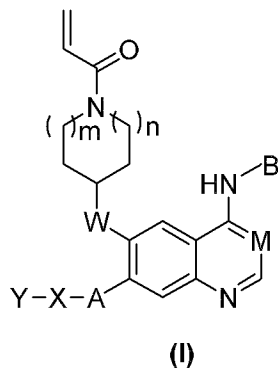
239)。目前该类药物已经研发到第三代，可克服第一代药物耐药的奥希替尼目前已经获批上市。但是，EGFR 突变中的 20 外显子插入突变目前临床上仍然没有药物能用于治疗，这类突变病人对现有上市的 EGFR 抑制剂类药物都不敏感，基本无药可用(Sci Transl Med. 2013, 5, 216ra177; Mol Cancer Ther. 2013, 12, 220; Lancet Oncol. 2012, 13, 23)。EGFR 20 号外显子插入突变新药 Poziotinib 已经进入临床研究，但该药的代谢稳定性较差。总之，目前急需开发相关治疗药物。

发明内容

本发明的目的是提供一种喹啉或喹唑啉类 Her/erbB 家族激酶抑制剂。

本发明的另一个目的是提供所述的 Her 激酶抑制剂在制备预防或治疗人表皮生长因子受体 Her/erbB 家族相关疾病药物的用途。为实现本发明的目的，本发明的技术方案如下：

本发明所述的如下式 (I) 所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐：



其中，A 选自 C₂-C₆ 炔基、6-10 元芳基或 5-10 元杂芳基；

X 选自 C₁-C₈ 烷基、5-10 元杂芳基或 3-8 元杂环基，所述的 C₁-C₈ 烷基可进一步被卤素、氰基、羟基或 C₁-C₄ 烷氧基所取代，所述的 3-8 元杂环基可进一步被 -(CH₂)_aCN 所取代；

Y 选自 C₁-C₈ 烷基、-COR¹、-(CH₂)_aCN、-(CH₂)_aOR¹ 或 3-8 元杂环基，所述的 3-8 元杂环基可进一步被 C₁-C₄ 烷基所取代；

或者 Y 不存在；

R¹ 选自 H、OH 或 C₁-C₄ 烷基；

B 选自 6-10 元芳基或 5-10 元杂芳基，所述的 6-10 元芳基或 5-10 元杂芳基可进一步被一个或多个选自羟基、卤素、C₁-C₄ 烷基或 -O(CH₂)_a-5-6 元杂芳基的取代基所取代；

a 选自 0、1 或 2；

n 选自 0、1 或 2；

m 选自 0、1 或 2；

M 选自 C-CN 或 N；

W 选自 O、S 或 NH。

本发明的一个实施方案中，其特征在于：

A 选自 C₂-C₄ 炔基、6-10 元芳基或 5-6 元杂芳基；

X 选自 C₁-C₄ 烷基、5-6 元杂芳基或 4-6 元杂环基，所述的 C₁-C₄ 烷基可进一步被氰基、羟基或 C₁-C₂ 烷氧基所取代，所述的 4-6 元杂环基可进一步被-(CH₂)_aCN 所取代；

Y 选自 C₁-C₄ 烷基、-COR¹、-(CH₂)_aCN、-(CH₂)_aOR¹ 或 3-6 元杂环基，所述的 3-6 元杂环基可进一步被 C₁-C₂ 烷基所取代；

或者 Y 不存在；

R¹ 选自 H、OH 或 C₁-C₄ 烷基；

B 为 6-10 元芳基，所述的 6-10 元芳基可进一步被一个或多个选自卤素或-O(CH₂)_a-5-6 元杂芳基的取代基所取代；

a 选自 0、1 或 2；

n 选自 0、1 或 2；

m 选自 0、1 或 2；

M 选自 C-CN 或 N；

W 选自 O 或 NH。

本发明的一个实施方案中，其特征在于：

A 选自乙炔基、苯基或 5-6 元杂芳基；

X 选自 C₁-C₄ 烷基、5-6 元杂芳基或 4-6 元杂环基，所述的 C₁-C₄ 烷基可进一步被氰基、羟基或 C₁-C₂ 烷氧基所取代，所述的 4-6 元杂环基可进一步被-(CH₂)_aCN 所取代；

Y 选自 C₁-C₂ 烷基、-COR¹、-(CH₂)_aCN、-(CH₂)_aOR¹ 或 3-6 元杂环基，所述的 3-6 元杂环基可进一步被 C₁-C₂ 烷基所取代；

或者 Y 不存在；

R¹ 选自 OH、甲基或乙基；

B 为苯基，所述的苯基被一个或多个选自 F、Cl 或-O(CH₂)_a吡啶的取代基所取代；

a 选自 1 或 2；

n 为 1；

m 为 1；

M 选自 C-CN 或 N；

W 选自 O 或 NH。

本发明的一个实施方案中，其特征在于：

A 选自乙炔基、苯基、咪唑基、吡唑基、吡咯基、吡啶基或嘧啶基；

X 选自 C₁-C₄ 烷基、吡唑基或 4-6 元杂环基，所述的 C₁-C₄ 烷基可进一步被氰基、羟基或甲氧基所取代，所述的 4-6 元杂环基可进一步被-(CH₂)_aCN 所取代；

Y 选自 C₁-C₂ 烷基、-COR¹、-(CH₂)_aCN、-(CH₂)_aOR¹ 或 3-6 元杂环基，所述的 3-6 元杂环基可进一步被甲基所取代；

或者 Y 不存在；

R¹ 为甲基；

B 为苯基，所述的苯基被一个或多个选自 F、Cl 或-O(CH₂)_a吡啶的取代基所取代；

a 选自 1 或 2；

n 为 1；

m 为 1；

M 选自 C-CN 或 N；

W 选自 O 或 NH。

本发明的一个实施方案中，其特征在于：

A 选自乙炔基、咪唑基或吡唑基；

X 选自甲基、-CH₂CN、-(CH₂)₂OH、-(CH₂)₂OCH₃、吡唑基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、哌啶基或四氢吡喃基，所述的氧杂环丁基可进一步被-CH₂CN 所取代；

Y 选自甲基、乙基、-COCH₃、-CH₂CN、-(CH₂)₂OCH₃、氧杂环丁基、四氢吡喃基或哌啶基，所述的哌啶基可进一步被甲基所取代；

或者 Y 不存在；

B 为苯基，所述的苯基被一个或多个选自 F、Cl 或-OCH₂-吡啶的取代基所取代；

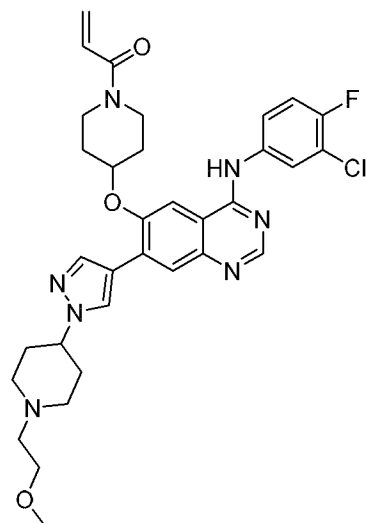
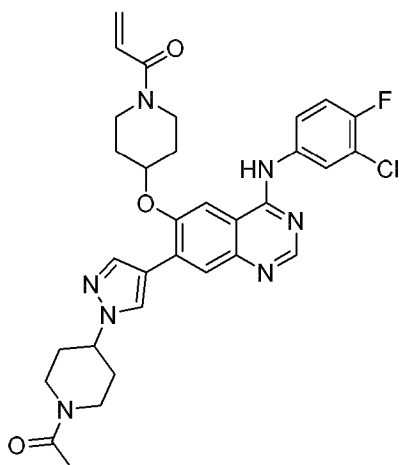
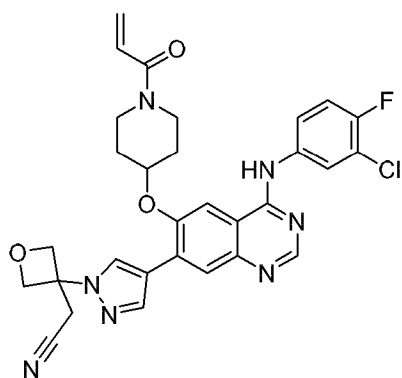
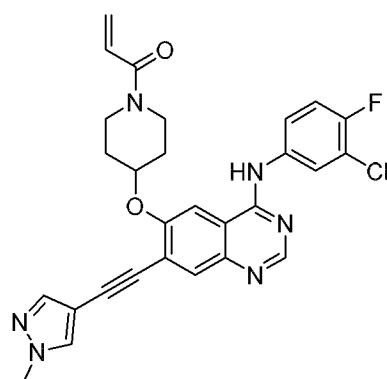
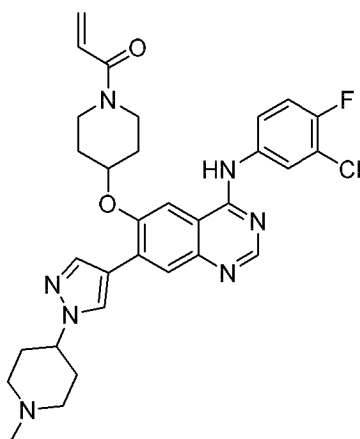
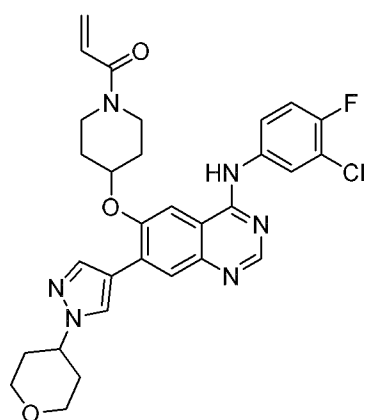
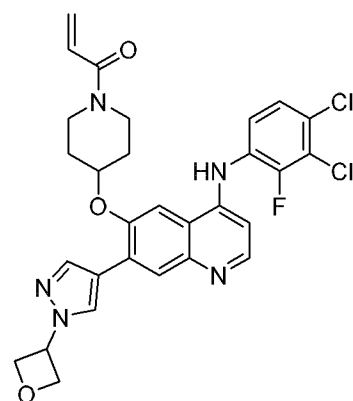
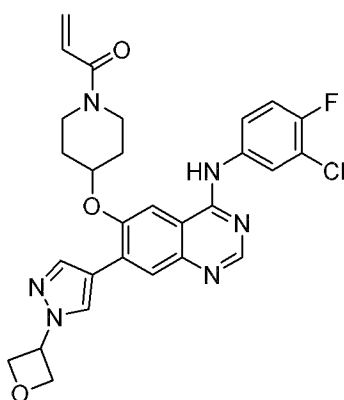
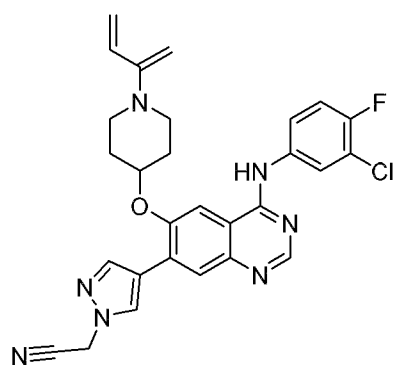
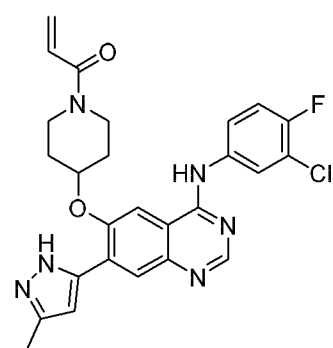
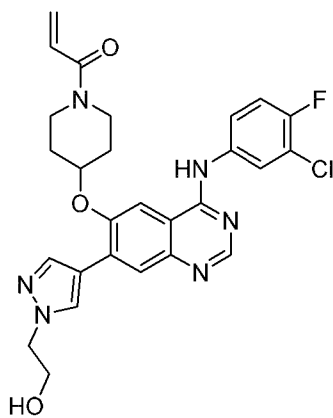
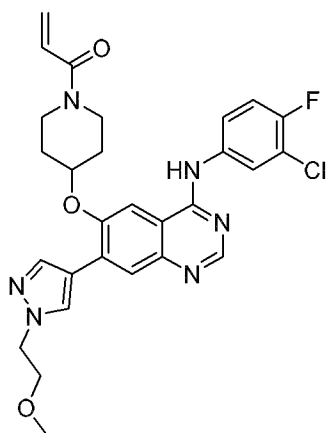
n 为 1；

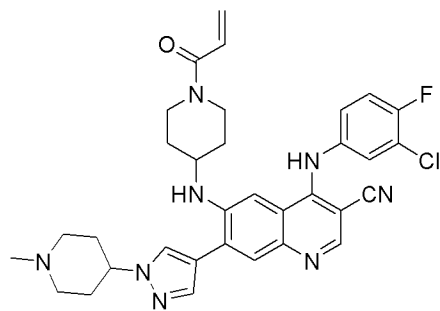
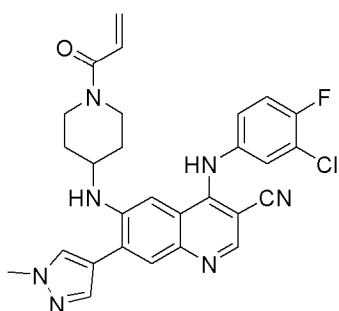
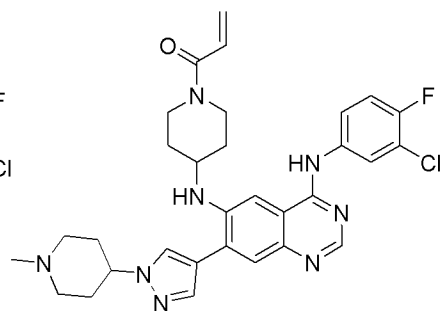
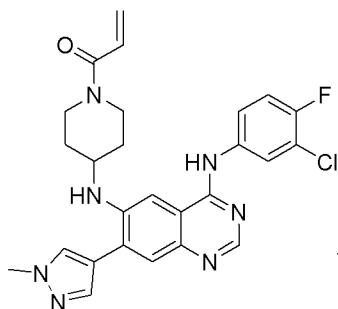
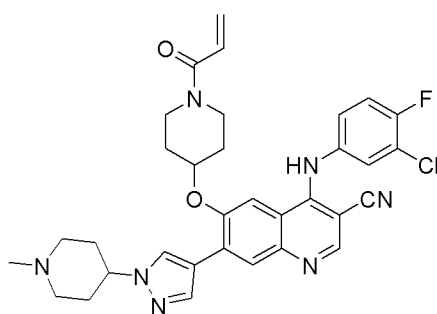
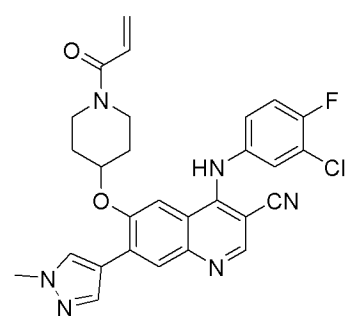
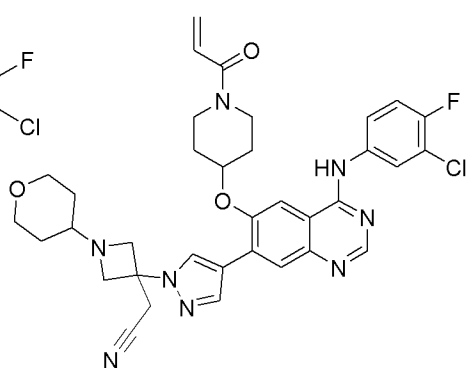
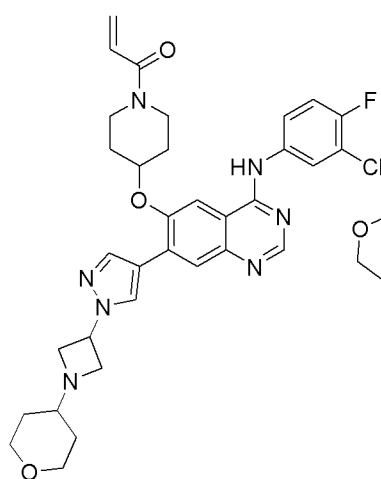
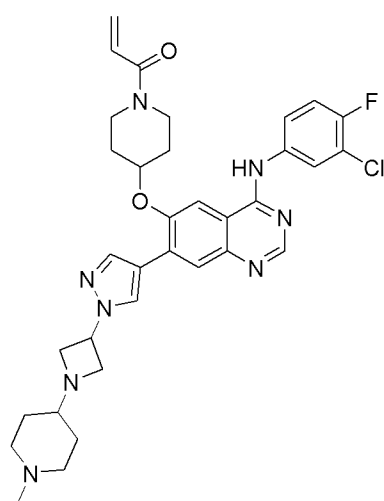
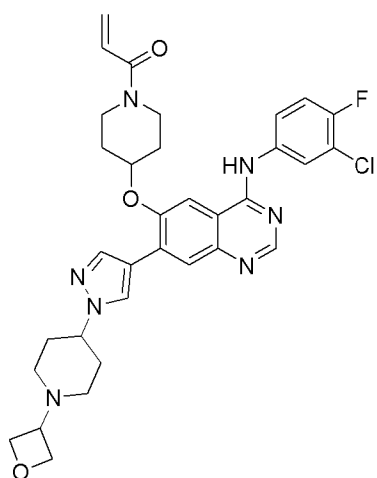
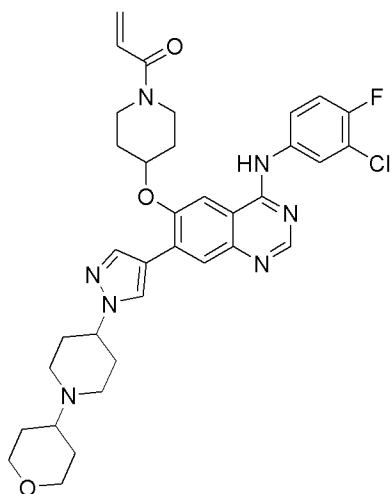
m 为 1；

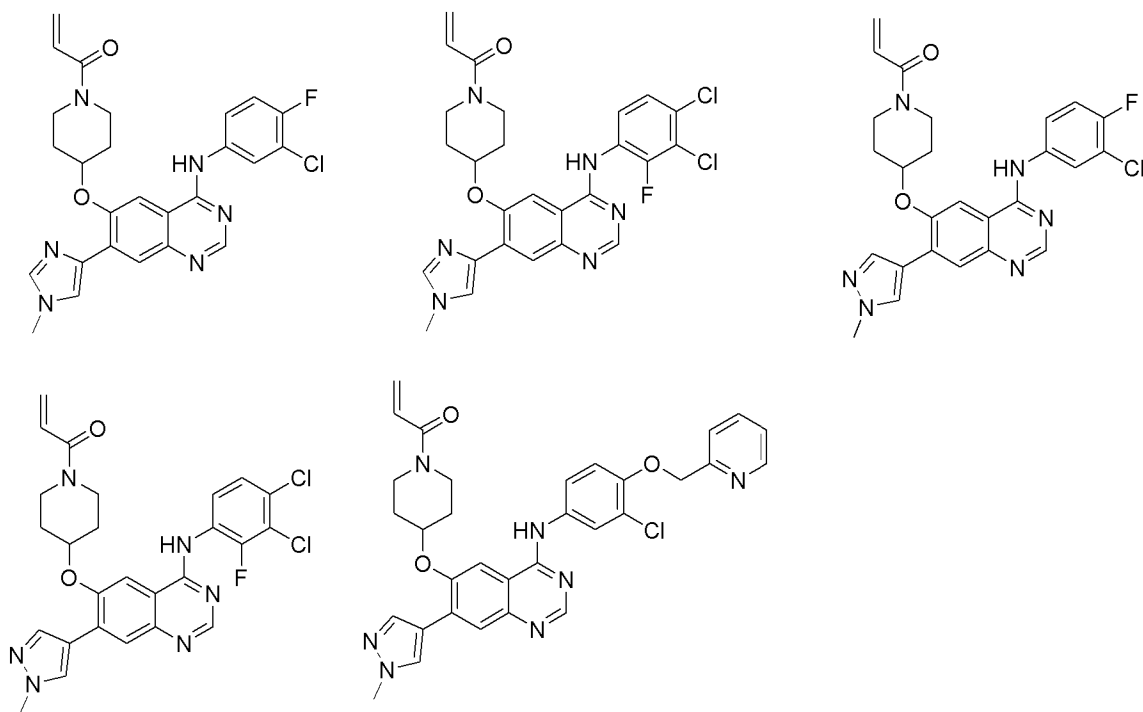
M 选自 C-CN 或 N；

W 为 O 或 NH。

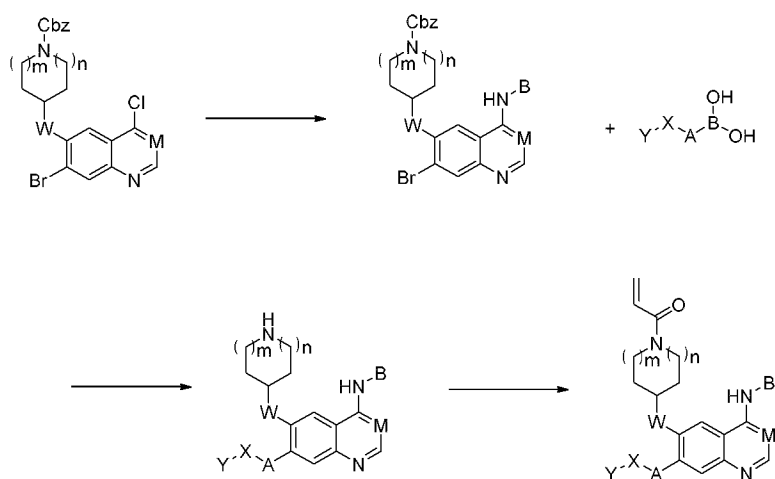
本发明优选方案，本发明所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，选自如下结构：







本发明另一方面提供式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐的制备方法，包括如下步骤：



其中，A、X、Y、B、m、n、M、W 如式(I)化合物所定义。

本发明另一方面提供了前述式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐制备用于预防或治疗癌症的药物中的应用。

本发明另一方面提供一种药物组合物，其包括治疗有效剂量的前述式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐及可药用的载体。

本发明另一方面提供了所述药物组合物在制备预防或治疗癌症的药物中的应用。

作为进一步优选的方案，所述癌症选自卵巢癌、宫颈癌、结肠直肠癌、乳腺癌、胰腺癌、胶质瘤、胶质母细胞瘤、黑色素瘤、前列腺癌、白血病、淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、胃癌、肺

癌、肝细胞癌、胃肠道间质瘤、甲状腺癌、胆管癌、子宫内膜癌、肾癌、间变性大细胞淋巴瘤、急性髓细胞白血病、多发性骨髓瘤、黑色素瘤或间皮瘤。

除非有相反陈述，下列用在说明书和权利要求书中的术语具有下述含义。

本发明中“芳基”指全碳单环或双环基团，“6-10 元芳基”指含有 6-10 个碳的全碳芳基，例如苯基和萘基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环。

芳基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自卤素、羟基、巯基、氰基、硝基、叠氮基、C₁-C₈ 烷基、C₂-C₈ 烯基、C₂-C₈ 炔基、C₃-C₈ 环烷基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环基氧基、3-8 元杂环基硫基、C₅-C₁₀ 芳基、C₅-C₁₀ 芳基氧基、C₅-C₁₀ 芳基硫基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳基氧基、5-10 元杂芳基硫基、-C₀₋₈-S(O)_rR²、-C₀₋₈-O-R²、-O-C₀₋₈-R²、-C₀₋₈-C(O)R²、-C₀₋₈-C(O)OR²、-C₀₋₈-O-C(O)R²、-C₀₋₈-NR²R³、-C₀₋₈-C(O)NR²R³、-N(R²)-C(O)R³ 或 -N(R²)-C(O)OR³ 的取代基所取代。

本发明中“杂芳基”指包含 1 至 4 个杂原子的杂芳族体系，所述杂原子包括氮、氧和硫的杂原子，包括但不限于呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、吡唑基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、四唑基等。

杂芳基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自卤素、羟基、巯基、氰基、硝基、叠氮基、C₁-C₈ 烷基、C₂-C₈ 烯基、C₂-C₈ 炔基、C₃-C₈ 环烷基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环基氧基、3-8 元杂环基硫基、C₅-C₁₀ 芳基、C₅-C₁₀ 芳基氧基、C₅-C₁₀ 芳基硫基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳基氧基、5-10 元杂芳基硫基、-C₀₋₈-S(O)_rR²、-C₀₋₈-O-R²、-O-C₀₋₈-R²、-C₀₋₈-C(O)R²、-C₀₋₈-C(O)OR²、-C₀₋₈-O-C(O)R²、-C₀₋₈-NR²R³、-C₀₋₈-C(O)NR²R³、-N(R²)-C(O)R³ 或 -N(R²)-C(O)OR³ 的取代基所取代。

R²、R³ 选自 H、C₁-C₈ 烷基、C₃-C₈ 环烷基，任选进一步被一个或多个选自氨基、卤素、羟基、C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 烷氧基、卤取代 C₁-C₈ 烷氧基、C₃-C₈ 环烷基、NR⁴R⁵、4-10 元杂环基、6-10 元芳基、5-10 元杂芳基的取代基所取代。

R⁴、R⁵ 选自 H、C₁-C₈ 烷基、C₃-C₈ 环烷基。

r 选自 0、1、2。

本发明中“C₁-C₈ 烷基”指包括 1 至 8 个碳原子的直链烷基和含支链烷基，烷基指饱和的脂族烃基团，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁

基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基或其各种支链异构体等。

本发明中“环烷基”指饱和单环烃取代基，“C₃-C₈环烷基”指包括3至8个碳原子的单环环烷基，例如：单环环烷基的非限制性实施例包含环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等。

本发明中“烯基”指由至少两个碳原子和至少一个碳-碳双键组成的如上述定义的烷基，“C₂-C₈烯基”指含有2-8个碳的直链或含支链烯基。例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-, 2-或3-丁烯基等。

本发明中“炔基”指至少两个碳原子和至少一个碳-碳三键组成的如上所定义的烷基，“C₂-C₈炔基”指含有2-8个碳的直链或含支链炔基。例如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-, 2-或3-丁炔基等。

本发明中“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其中一个或多个环原子选自氮、氧或S(O)_r的杂原子，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-的环部分，其余环原子为碳。“4-10元杂环基”指包含4至10个环原子的环基。单环杂环基的非限制性实施例包含二氢吡喃基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、四氢吡喃基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基等。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。

本发明中“烷氧基”指-O-(烷基)，其中烷基的定义如上所述。“C₃-C₈烷氧基”指含1-8个碳的烷基氧基，非限制性实施例包含甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基等。

“卤素”指氟、氯、溴或碘。

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

本发明制备步骤中，所用试剂的缩写分别表示：

DCM	二氯甲烷
THF	四氢呋喃
MTBE	甲基叔丁基醚
EA	乙酸乙酯
PE	石油醚

DMF	N, N-二甲基甲酰胺
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯
DBU	1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯
NaBH(oAc) ₃	三乙酰氧基硼氢化钠

附图说明

- 图 1 实施例 1 化合物的核磁共振氢谱。
- 图 2 实施例 2 化合物的核磁共振氢谱。
- 图 3 实施例 3 化合物的核磁共振氢谱。
- 图 4 实施例 4 化合物的核磁共振氢谱。
- 图 5 实施例 5 化合物的核磁共振氢谱。
- 图 6 实施例 6 化合物的核磁共振氢谱。
- 图 7 实施例 7 化合物的核磁共振氢谱。
- 图 8 实施例 8 化合物的核磁共振氢谱。
- 图 9 实施例 9 化合物的核磁共振氢谱。
- 图 10 实施例 10 化合物的核磁共振氢谱。
- 图 11 实施例 11 化合物的核磁共振氢谱。
- 图 12 实施例 12 化合物的核磁共振氢谱。
- 图 13 实施例 13 化合物的核磁共振氢谱。
- 图 14 实施例 14 化合物的核磁共振氢谱。
- 图 15 实施例 15 化合物的核磁共振氢谱。
- 图 16 实施例 16 化合物的核磁共振氢谱。
- 图 17 实施例 17 化合物的核磁共振氢谱。
- 图 18 实施例 18 化合物的核磁共振氢谱。
- 图 19 实施例 19 化合物的核磁共振氢谱。
- 图 20 实施例 20 化合物的核磁共振氢谱。
- 图 21 实施例 21 化合物的核磁共振氢谱。
- 图 22 实施例 22 化合物的核磁共振氢谱。
- 图 23 实施例 23 化合物的核磁共振氢谱。
- 图 24 实施例 24 化合物的核磁共振氢谱。
- 图 25 实施例 25 化合物的核磁共振氢谱。

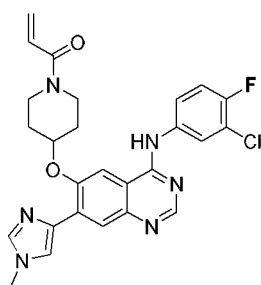
具体实施方式

以下参照具体的实施例来说明本发明。本领域技术人员能够理解，这些实施例仅用于说明本发明，其不以任何方式限制本发明的范围。

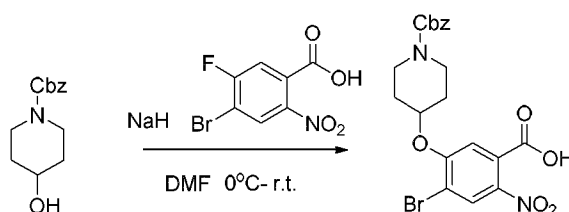
下述实施例中的实验方法，如无特殊说明，均为常规方法。下述实施例中所用的药材原料、试剂材料等，如无特殊说明，均为市售购买产品。

实施例 1

1-(4-((4-((3-氯-4-氟苯基)胺)-7-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)喹啉-6-基)氧)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

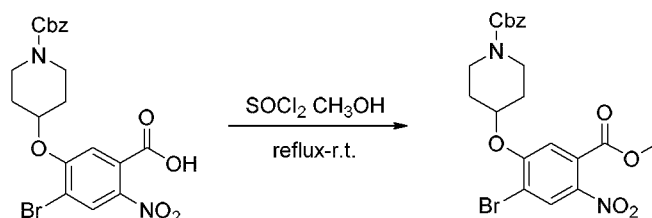


步骤 1: 5-((1-((苄氧基)羰基)哌啶-4-基)氧基)-4-溴-2-硝基苯甲酸的合成



冰浴下，向三口瓶中依次加入4-羟基-1-哌啶甲酸苄酯（17.80 g，76.0 mmol）、DMF（100 ml），再向体系分批加入 60%氢化钠（3.79 g，95.0 mmol），0 °C下反应 0.5 h 后，分批向上述体系中加入4-溴-5-氟-2-硝基苯甲酸（10.00 g，37.9 mmol），0 °C下反应 1 h 后，检测反应完全，冰浴下用 2N HCl 水溶液调节 pH 至 3-4，乙酸乙酯萃取两次，无水硫酸钠干燥，减压蒸干，粗品直接进行下一步。

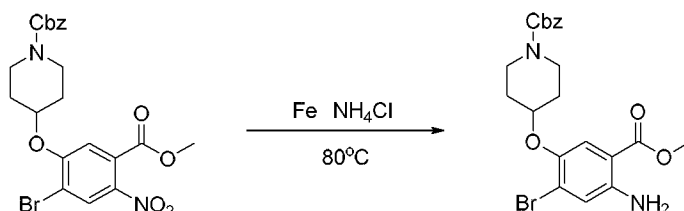
步骤 2: (4-(2-溴-5-(甲氧羰基)-4-硝基苯氧基)哌啶-1-甲酸苄酯)的合成



室温下，向单口瓶中依次加入 5-((1-((苄氧基)羰基)哌啶-4-基)氧基)-4-溴-2-硝基苯甲酸(上步粗品，76.0 mmol)、二氯亚砷（0.90 g，152 mmol）、DMF（0.2 mL）、DCM（100 mL），加

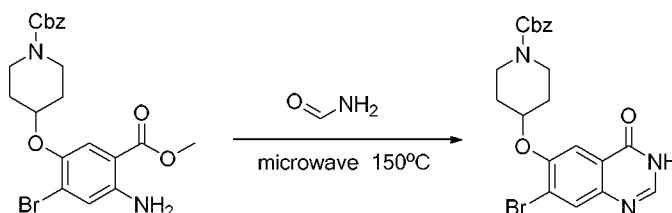
热回流反应 2-3 h, 反应结束后减压蒸除溶剂, 用 DCM 带两次, 每次 200 mL, 冰浴下缓慢加入 100 mL 甲醇, 搅拌反应 0.5 h, 减压蒸除溶剂后, 柱层析 (PE/EA 体系), 得到目标产品黄色油状固体 15.0 g, 两步收率 80.2%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.26 (s, 1H), 7.41-7.30 (m, 5H), 7.04 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.77 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.74-3.58 (m, 4H), 1.92 (m, 4H)。MS (ESI) m/z : 493.0, 495.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 4-(4-氨基-2-溴-5-(甲氧羰基)苯氧基)哌啶-1-甲酸苄酯的合成



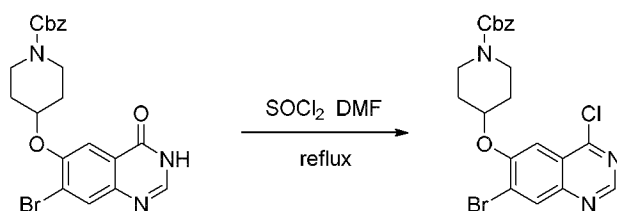
室温下, 向单口瓶中依次加入 4-(2-溴-5-(甲氧羰基)-4-硝基苯氧基)哌啶-1-甲酸苄酯 (15.00 g, 30.4 mmol)、乙醇 (150 mL)、水 (50 mL)、铁粉 (8.50 g, 152 mmol)、氯化铵 (8.13 g, 152 mmol), 加热回流反应 2-3 h, 反应结束后加硅藻土过滤, 母液减压蒸干, 直接用于下一步。

步骤 4: 4-((7-溴-4-氧-3,4-二氢喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸苄酯的合成



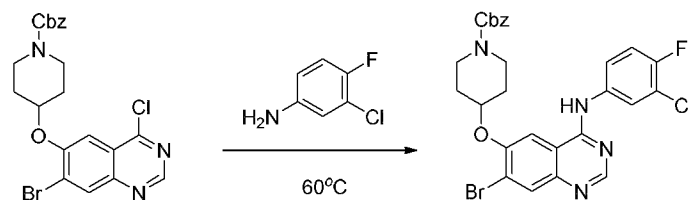
向 15 mL 微波管中依次加入 4-(4-氨基-2-溴-5-(甲氧羰基)苯氧基)哌啶-1-甲酸苄酯 (2.50 g, 5.40 mmol)、甲酰胺 (15 mL), 升温至 150°C, 微波反应半小时, 一共五批反应, 反应结束后加入 100 mL 乙酸乙酯, 水洗 (50 mL x 3), 无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂后, 柱层析 (PE/EA 体系), 得到目标产品淡黄色固体 8.60 g, 收率 69.5%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.42 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.51-7.31 (m, 5H), 5.18 (s, 2H), 4.84 (q, $J = 4.7$ Hz, 1H), 3.71 (s, 4H), 1.98 (s, 4H)。MS (ESI) m/z : 458.0, 460.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 5: 4-((7-溴-4-氯喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸苄酯的合成



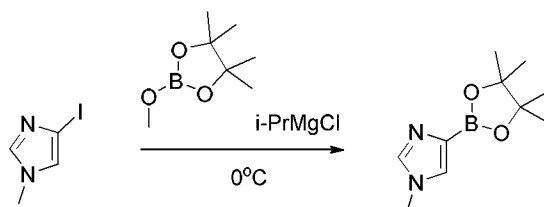
室温下, 向单口瓶中依次加入 4-((7-溴-4-氧-3,4-二氢喹唑啉-6-基)氧基) 哌啶-1-甲酸苄酯 (2.00 g, 4.56 mmol)、二氯亚砷 (20 mL)、DMF (0.6 mL), 加热回流反应 2-3 h, 反应结束后减压蒸除溶剂, 用二氯甲烷带两次后, 直接用于下一步。

步骤 6: 4-((7-溴-4-((3-氯-4-氟苯基)胺)喹唑啉-6-基)氧基) 哌啶-1-甲酸苄酯的合成



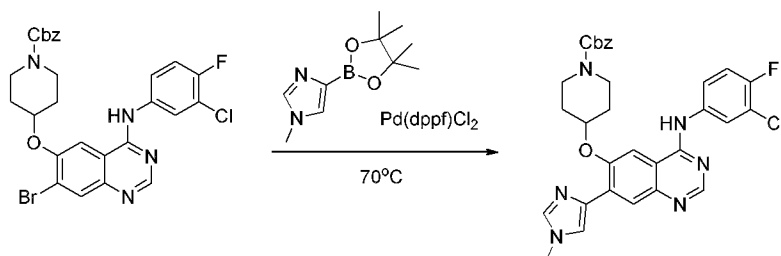
室温下, 向单口瓶中依次加入 4-((7-溴-4-氯喹唑啉-6-基)氧基) 哌啶-1-甲酸苄酯 (上步粗品, 4.56 mmol)、异丙醇 (30 mL)、3-氯-4-氟苯胺 (0.76 mg, 5.24 mmol), 加热至 60°C 反应 2-3 h, 反应结束后降温至室温, 过滤, 收集固体, 固体减压蒸干, 得到目标产品黄色固体 1.80 g, 收率 70.3%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.46 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.08 (dd, *J* = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.4, 3.7 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.45-7.28 (m, 5H), 5.15 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.60 (m, 4H), 2.03 (m, 2H), 1.80 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z*: 585.0, 587.0 [M+H]⁺。

步骤 7: 1-甲基-4-(4,4,5,5-甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1H-咪唑的合成



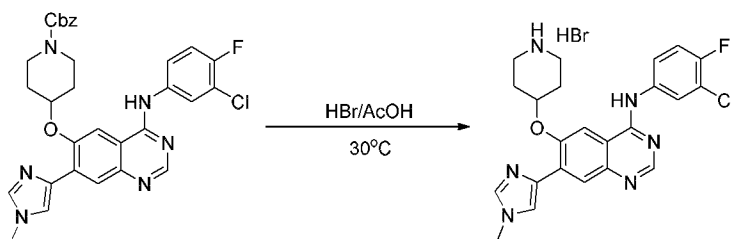
室温下, 向三口瓶中依次加入 4-碘-1-甲基咪唑 (1.00 g, 4.81 mmol) 和 THF (20 mL), 冰浴和氮气保护下, 滴加 2N 异丙基氯化镁 (3.6 mL, 7.21 mmol), 反应 1.5 h 后, 加入 2-甲氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环 (1.14 g, 7.21 mmol), 冰浴下反应 0.5 h 后, 将反应体系倒入乙酸乙酯 (50 mL) 和饱和氯化铵水溶液的混合溶液中, 搅拌五分钟, 分层, 水相再用 EA (25 mL) 萃取一次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸干, 直接用于下一步。

步骤 8: 4-((4-((3-氯-4-氟苯基)胺)-7-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)喹唑啉-6-基)氧基)-哌啶-1-甲酸苄酯的合成



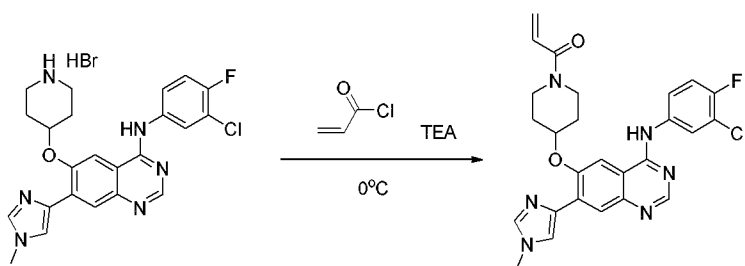
室温下,向单口瓶中依次加入 4-((7-溴-4-氯喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸苄酯 (0.50 g, 0.85 mmol)、1-甲基-1H-吡唑-4-硼酸 (0.129 g, 1.03 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (0.063 g, 0.085 mmol)、2N K₂CO₃ (3.5 mL)、DMF (10 mL), 加热至 70°C 反应过夜, 反应结束后降温至室温, 加入 100 mL 乙酸乙酯, 碳酸钠饱和水溶液洗涤 (50 mL x3), 水相再用 EA (50 mL) 反萃一次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸干, 柱层析 (二氯甲烷/甲醇体系), 得到目标产品黄色油状固体 0.27 g, 收率 53.9%。MS (ESI) *m/z*: 587.0 [M+H]⁺。

步骤 9: N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-6-(哌啶-4-基氧)喹唑啉-4-胺溴化氢盐的合成



室温下,向单口瓶中依次加入 4-((4-((3-氯-4-氟苯基)胺)-7-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸苄酯 (0.25 g, 0.42 mmol)、1,4-二氧六环 (20 mL)、溴化氢的乙酸溶液 (5mL), 加热至 30°C 反应过夜, 反应结束后降温至室温, 加入 100 mL MTBE, 搅拌十分钟, 过滤, 固体用 MTBE 洗涤, 收集固体, 减压蒸干, 粗品直接用于下一步。

步骤 10: 1-(4-((4-((3-氯-4-氟苯基)胺)-7-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的合成

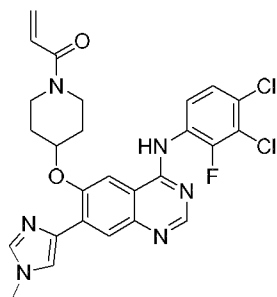


室温下,向单口瓶中依次加入 N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(哌啶-4-基氧)喹唑啉-4-胺溴化氢盐(上步粗品, 0.42 mmol)、二氯甲烷(30 mL)、三乙胺(0.215 g, 2.13 mmol), 冰浴下降温至 0-5°C, 滴加丙烯酰氯 (0.046 g, 0.47 mmol) 的二氯甲烷 (3 mL) 溶液, 反应约半小时, 反应完全后, 加入 20 mL 冰水淬灭反应, 搅拌 10 min, 减压蒸除大部分二氯甲烷, 加入 50 mL 乙酸乙酯, 碳酸钠饱和水溶液洗涤 (20 mL x2), 无水硫酸钠干燥, 减压蒸干, 柱层析 (二氯甲烷/甲醇体系), 得到 101.3 mg 黄色固体, 两步总收率 46.9%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.66 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.80 (s 1H), 7.80 (s 1H), 7.56 (br, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.13 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J* = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H),

5.73 (dd, $J = 10.4, 1.9$ Hz, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.89 (m, 2H)。MS (ESI) m/z : 507.0 $[M+H]^+$ 。

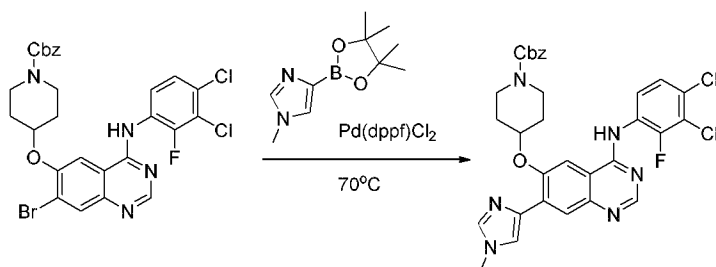
实施例 2

1-(4-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺)-7-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮



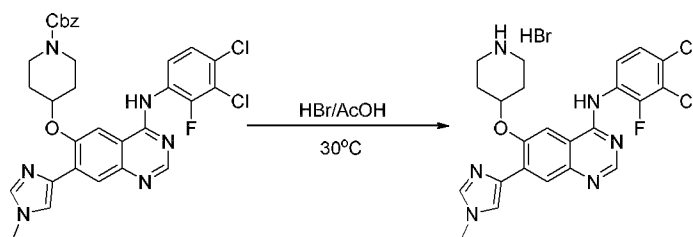
步骤 1: 参照实施例 1 合成 4-((7-溴-4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺)-喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸苄酯。

步骤 2: 4-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺)-7-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸苄酯的合成



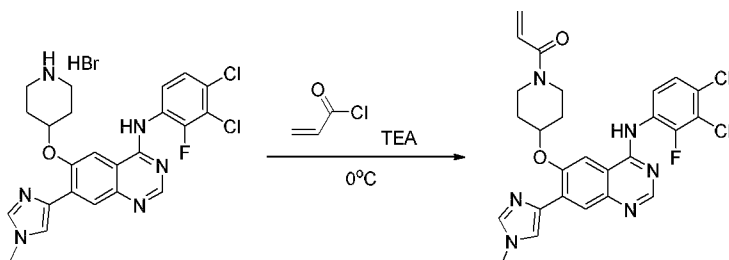
室温下，向单口瓶中依次加入 4-((7-溴-4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺)-喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸苄酯 (0.90 g, 1.45 mmol)、1-甲基-1H-咪唑-4-硼酸频哪醇酯 (0.362 g, 1.74 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (0.106 g, 0.145 mmol)、2N K₂CO₃ (4.0 mL)、DMF (12 mL)，加热至 70°C 反应过夜，反应结束后降温至室温，加入 50 mL 乙酸乙酯，水溶液洗涤 (20 mL x 2)，水相再用 EA (20 mL) 反萃一次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，减压蒸干，柱层析 (二氯甲烷/甲醇体系)，得到目标产品黄色油状固体 0.44 g，收率 48.8%。MS (ESI) m/z : 621.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-6-(哌啶-4-基氧)喹唑啉-4-胺溴化氢盐的合成



室温下，向单口瓶中依次加入 4-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺)-7-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸苄酯 (0.40 g, 0.64 mmol)、1,4-二氧六环 (20 mL)、溴化氢的乙酸溶液 (2 mL)，加热至 30°C 反应过夜，反应结束后降温至室温，加入 20 mL MTBE，搅拌十分钟，过滤，收集固体，固体减压蒸干，粗品直接用于下一步。

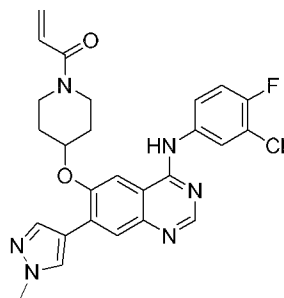
步骤 4: 1-(4-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺)-7-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的合成



室温下，向单口瓶中依次加入 N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺溴化氢盐 (上步粗品, 0.64 mmol)、二氯甲烷 (20 mL)、三乙胺 (0.195 g, 1.93 mmol)，冰浴下降温至 0-5°C，滴加丙烯酰氯 (0.064 g, 0.71 mmol) 的二氯甲烷 (3 mL) 溶液，反应约 10 min，反应完全后，加入 10 mL 冰水淬灭反应，搅拌 10 min，减压蒸除大部分二氯甲烷，加入 50 mL 乙酸乙酯，碳酸钠饱和水溶液洗涤 (20 mL x 2)，无水硫酸钠干燥，减压蒸干，柱层析 (二氯甲烷/甲醇体系)，再 flash 柱反相制备 (0.1% 甲酸水溶液/乙腈)，得到黄色固体 0.025 g，两步收率 7.2%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.51 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.89 (br, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.60 (dd, $J = 16.8, 10.6$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 5.73 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.44 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 1.88 (m, 2H)。MS (ESI) m/z : 541.0 $[M+H]^+$ 。

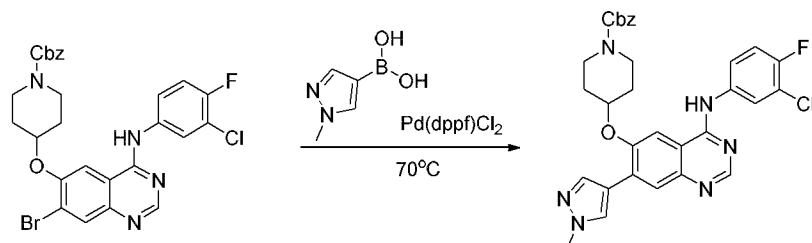
实施例 3

1-(4-((4-((3-氯-4-氟苯基)胺)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



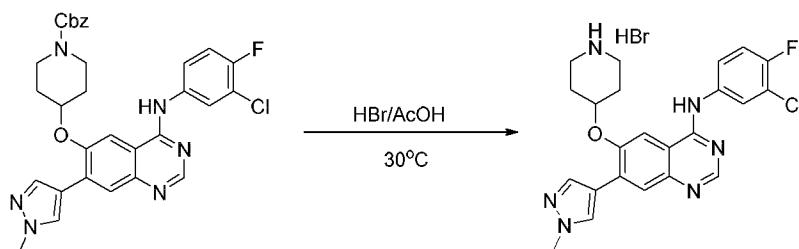
步骤 1: 参照实施例 1 合成 4-((7-溴-4-((3-氯-4-氟苯)胺)-喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸苄酯。

步骤 2: 4-((4-((3-氯-4-氟苯)胺)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸苄酯



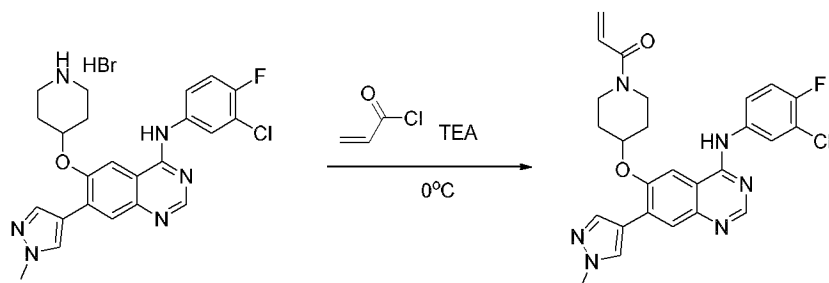
室温下, 向单口瓶中依次加入 4-((7-溴-4-((3-氯-4-氟苯)胺)-喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸苄酯 (0.50 g, 0.85 mmol)、1-甲基-1H-吡唑-4-硼酸 (0.129 g, 1.03 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (0.063 g, 0.085 mmol)、K₂CO₃ (2N, 3.5 mL)、DMF (10 mL), 加热至 70°C 反应过夜, 反应结束后降温至室温, 加入 100 mL 乙酸乙酯, 水洗 (50 mL x 3), 无水硫酸钠干燥, 减压蒸干, 柱层析 (二氯甲烷/甲醇体系), 得到目标产品黄色油状固体 0.25 g, 收率 50.0%。MS (ESI) *m/z*: 587.0 [M+H]⁺。

步骤 3: N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(哌啶-4-基氧)喹唑啉-4-胺溴化氢盐



室温下, 向单口瓶中依次加入 4-((4-((3-氯-4-氟苯)胺)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸苄酯 (0.25 g, 0.43 mmol)、1,4-二氧六环 (30 mL)、溴化氢的乙酸溶液 (5 mL), 加热至 30°C 反应过夜, 反应结束后降温至室温, 加入 100 mL MTBE, 搅拌十分钟, 过滤, 收集固体, 固体减压蒸干, 粗品直接用于下一步。

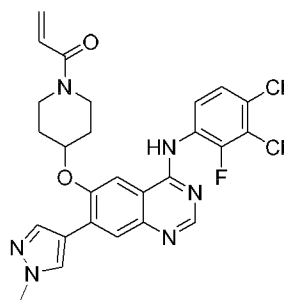
步骤 4: 1-(4-((4-((3-氯-4-氟苯基)胺)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氧)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



室温下,向单口瓶中依次加入 N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(哌啶-4-基氧)喹唑啉-4-胺溴化氢盐(粗品, 0.43 mmol)、二氯甲烷(30 mL)、三乙胺(0.215 g, 2.13 mmol), 冰浴下降温至 0-5 降, 滴加丙烯酰氯(0.046 g, 0.47 mmol)的二氯甲烷(3 mL)溶液, 反应约半小时, 反应完全后, 加入 10 mL 冰水淬灭反应, 搅拌 5 min, 减压蒸除大部分二氯甲烷, 加入 50 mL 乙酸乙酯, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸干, 柱层析(二氯甲烷/甲醇体系), 得到 78.7 mg 黄色固体, 收率 36.5%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.68 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.82 (dd, *J* = 6.6, 2.6 Hz, 1H), 7.73 (br, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.16 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J* = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.30 (dd, *J* = 16.7, 1.8 Hz, 1H), 5.72 (dd, *J* = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 4.78 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.84 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.93 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z*: 507.0 [M+H]⁺。

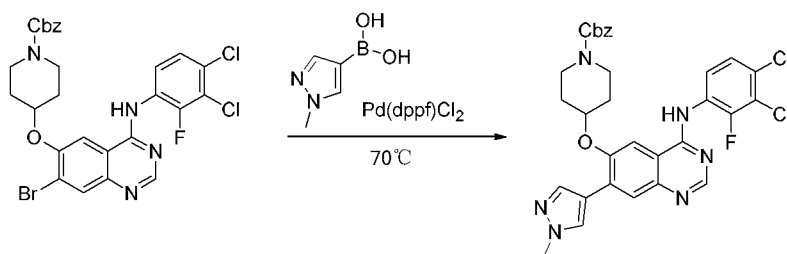
实施例 4

1-(4-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氧)哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮



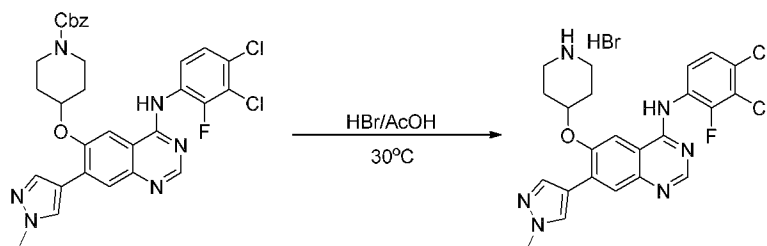
步骤 1: 参照实施例 1 合成 4-((7-溴-4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺)-喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸苄酯。

步骤 2: 4-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氧基) 哌啶-1-甲酸苄酯的合成



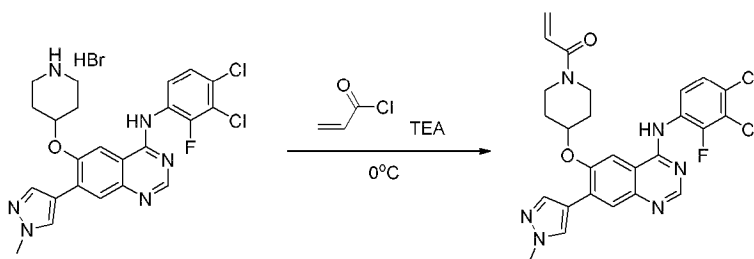
室温下，向单口瓶中依次加入 4-((7-溴-4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺)-喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸苄酯 (0.83 g, 1.34 mmol)、1-甲基-1H-咪唑-4-硼酸频哪醇酯 (0.202 g, 1.61 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (0.098 g, 0.134 mmol)、2N K₂CO₃ (4.0 mL)、DMF (12 mL)，加热至 70°C 反应过夜，反应结束后降温至室温，加入 100 mL 乙酸乙酯，水溶液洗涤 (50 mL x 2)，水相再用 EA (20 mL) 反萃，合并有机相，无水硫酸钠干燥，减压蒸干，柱层析 (二氯甲烷/甲醇体系)，得到目标产品黄色油状固体 0.50 g，收率 60.1%。MS (ESI) *m/z*: 621.0 [M+H]⁺。

步骤 3: N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(哌啶-4-基氧)喹唑啉-4-胺溴化氢盐



室温下，向单口瓶中依次加入 4-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸苄酯 (0.45 g, 0.72 mmol)、1,4-二氧六环 (20 mL)、溴化氢的乙酸溶液 (2 mL)，加热至 30 热反应约 1.5 h，反应结束后降温至室温，加入 50 mL MTBE，搅拌十分钟，过滤，收集固体，固体减压蒸干，粗品直接用于下一步。

步骤 4: 1-(4-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)胺)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氧)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

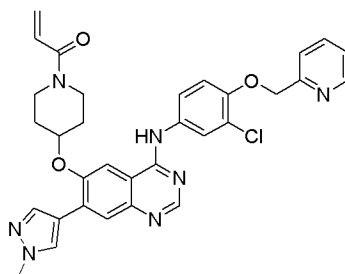


室温下，向单口瓶中依次加入 N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(哌啶-4-基氧)喹唑啉-4-胺溴化氢盐 (粗品, 0.72 mmol)、二氯甲烷 (20 mL)、三乙胺 (0.366 g, 3.62 mmol)，冰浴下降温至 0-5°C，滴加丙烯酰氯 (0.079 g, 0.87 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶

液, 反应约 20 min, 反应完全后, 加入 15 mL 冰水淬灭反应, 搅拌 10 min, 减压蒸除大部分二氯甲烷, 加入 50 mL 乙酸乙酯, 碳酸钠饱和水溶液洗涤 (20 mL x2), 无水硫酸钠干燥, 减压蒸干, 柱层析 (二氯甲烷/甲醇体系), 得到黄色固体 0.112 g, 两步总收率 25.6%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.72 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.45 (br, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.34 (dd, *J* = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.59 (dd, *J* = 16.8, 10.5 Hz, 1H), 6.30 (dd, *J* = 16.7, 1.9 Hz, 1H), 5.72 (dd, *J* = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.96 – 4.75 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.91 – 3.75 (m, 2H), 3.72 – 3.55 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.97 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z*: 541.0 [M+H]⁺。

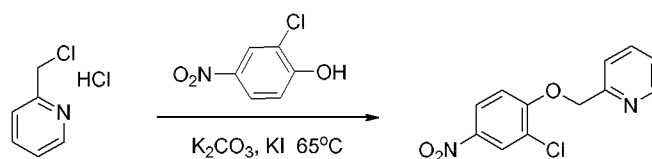
实施例 5

1-(4-((4-((3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)苯基)胺)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氧)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



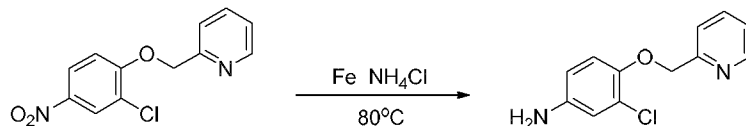
步骤 1: 参照实施例 1 合成 4-((7-溴-4-氯喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸苄酯。

步骤 2: 2-((2-氯-4-硝基苯氧基)甲基)吡啶的合成



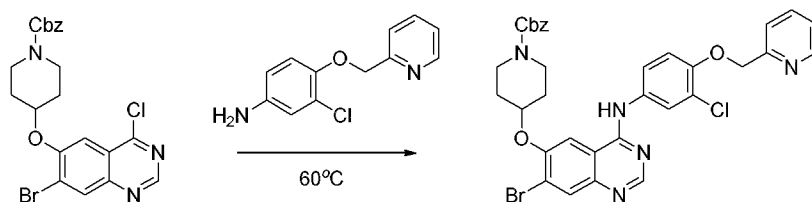
室温下, 向单口瓶中依次加入 2-氯甲基吡啶盐酸盐 (2.00 g, 12.2 mmol)、碳酸钾 (5.06 g, 36.7 mmol)、DMF (20 mL), 常温下搅拌十分钟后, 加入 2-氯-4-硝基苯酚 (2.17 g, 12.2 mmol)、KI (0.203 g, 1.22 mmol), 升温至 65 升反应约 3 h, 监测反应完全后, 加入 200 mL EA 和 100 mL 水, 分层, 除去水相, EA 相再用 100 mL 水洗涤一次后, 减压蒸干, 加入 50 mL 甲醇, 搅拌十分钟, 过滤, 收集固体, 固体减压蒸干, 得到目标产品类白色固体 2.60 g, 收率 80.5%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.61 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J* = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.77 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H)。MS (ESI) *m/z*: 265.0 [M+H]⁺。

步骤 3: 3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)苯胺的合成



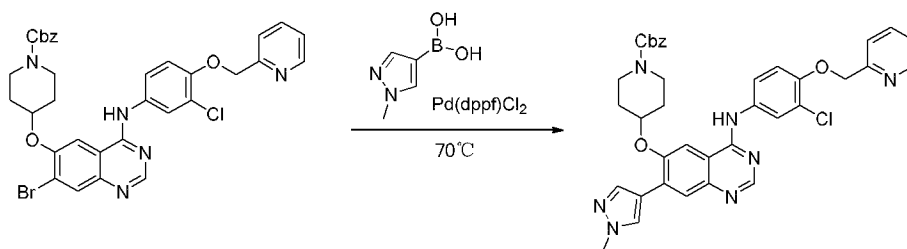
室温下, 向单口瓶中依次加入2-((2-氯-4-硝基苯氧基)甲基)吡啶 (2.50 g, 9.45 mmol)、铁粉 (2.64 g, 47.2 mmol)、氯化铵 (2.52 g, 47.2 mmol)、乙醇 (25 mL) 和水 (8 mL), 加热至 80 加反应约 4 h, 反应结束后降温至室温, 加硅藻土过滤, 收集母液, 母液减压蒸干, 粗品直接用于下一步。

步骤 4: 4-((7-溴-4-((3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)苯基)胺)喹唑啉-6-基)氧)哌啶-1-碳酸苄酯的合成



室温下, 向单口瓶中依次加入新制备的 4-((7-溴-4-氯喹唑啉-6-基)氧)哌啶-1-碳酸苄酯 (3.00g, 6.55 mmol)、异丙醇 (30 mL)、3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)苯胺 (1.84 g, 7.85 mmol), 加热至 60-70m 反应约 4 h, 反应完全后, 过滤收集固体, 固体减压蒸干, 得到目标产品 2.5 g 黄色固体, 收率 56.6%, 直接用于下一步。MS (ESI) m/z : 674.0 $[M+H]^+$ 。

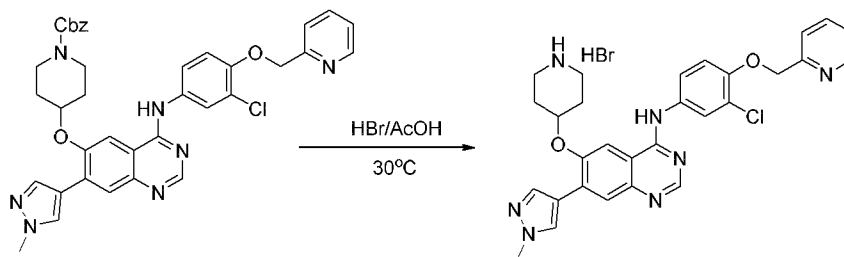
步骤 5: 4-((4-((3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)苯基)胺)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氧)哌啶-1-碳酸苄酯的合成



室温下, 向单口瓶中依次加入 4-((7-溴-4-((3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)苯基)胺)喹唑啉-6-基)氧)哌啶-1-碳酸苄酯 (1.50 g, 2.11 mmol)、1-甲基-1H-吡唑-4-硼酸 (0.319 g, 2.53 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (0.154 g, 0.21 mmol)、2N K₂CO₃ (3.5 mL) 和 DMF (10 mL), 抽真空置换氮气, 氮气保护下加热至 70 至反应搅拌过夜, 反应完全后, 加入 100 mL EA, 水洗 (50 mL x3), 水相再用 50 mL EA 反萃一次, 合并有机相, 有机相减压蒸干, 过 flash 柱 (DCM/MeOH 体系), 得到目标产品 0.57 g 黄色固体, 收率 38.0%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.65 (s, 1H), 8.59 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 – 7.71 (m, 2H), 7.65 (d, J

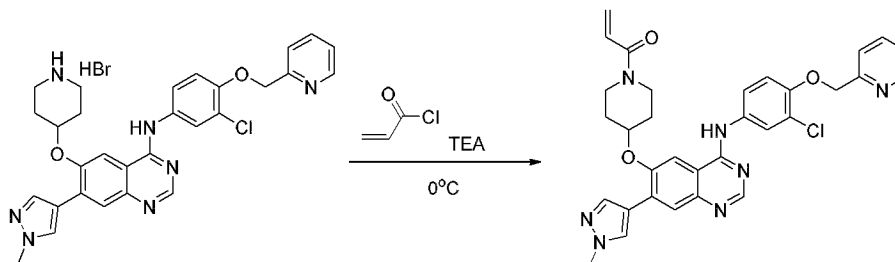
= 7.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 4.2 Hz, 6H), 7.25 – 7.22 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.78 – 4.64 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 2.02 (s, 2H), 1.87 (s, 2H)。MS (ESI) m/z : 676.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 6: N-(3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)苯基)-7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(哌啶-4-基氧)喹唑啉-4-胺
溴化氢盐



室温下，向单口瓶中依次加入 4-((4-((3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)苯基)胺)-7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)喹唑啉-6-基)氧)哌啶-1-碳酸苄酯 (0.54 g, 0.80 mmol)、1,4-二氧六环 (20 mL)、溴化氢的乙酸溶液 (2 mL)，加热至 30 加反应约 1.5 h，反应结束后降温至室温，加入 200 mL MTBE，搅拌十分钟，过滤，收集固体，固体减压蒸干，粗品直接用于下一步。

步骤 7: 1-(4-((4-((3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)苯基)胺)-7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)喹唑啉-6-基)氧)哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮

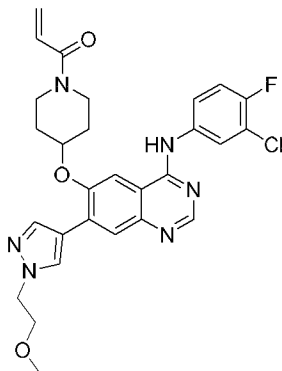


室温下，向单口瓶中依次加入 N-(3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)苯基)-7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-(哌啶-4-基氧)喹唑啉-4-胺溴化氢盐 (粗品, 0.80 mmol)、二氯甲烷 (40 mL)、三乙胺 (0.403 g, 4.00 mmol) 和 THF (10 mL)，冰浴下降温至 0-5 降，滴加丙烯酰氯 (0.087 g, 0.96 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液，反应约 15 min，反应完全后，加入 20 mL 冰水淬灭反应，搅拌 10 min，减压蒸除大部分二氯甲烷，加入 50 mL 乙酸乙酯，碳酸钠饱和水溶液洗涤 (20 mL x 2)，无水硫酸钠干燥，减压蒸干，柱层析 (二氯甲烷/甲醇体系)，再过 flash 反相柱 (0.1% 甲酸水溶液/乙腈)，最终得到黄色固体 0.057 g，两步总收率 10.7%。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.58 (br, 1H), 8.61 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.96 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.89 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J =

7.8 Hz, 1H), 7.43 – 7.35 (m, 1H), 7.31 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 16.7, 10.4$ Hz, 1H), 6.14 (dd, $J = 16.7, 2.5$ Hz, 1H), 5.70 (dd, $J = 10.2, 2.5$ Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.00 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.53 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.82 (m, 2H)。MS (ESI) m/z : 596.0 $[M+H]^+$ 。

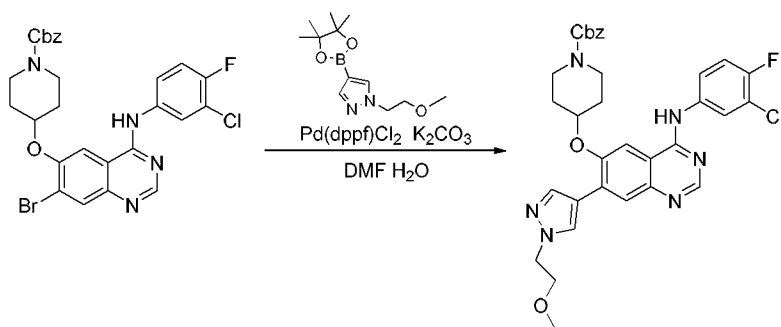
实施例 6

1 - (4 - ((4 - (3-氯-4-氟苯基) 氨基) - 7 - (1 - (2-甲氧基乙基) -1H-吡唑-4-基] 喹唑啉-6-基] 氧基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮



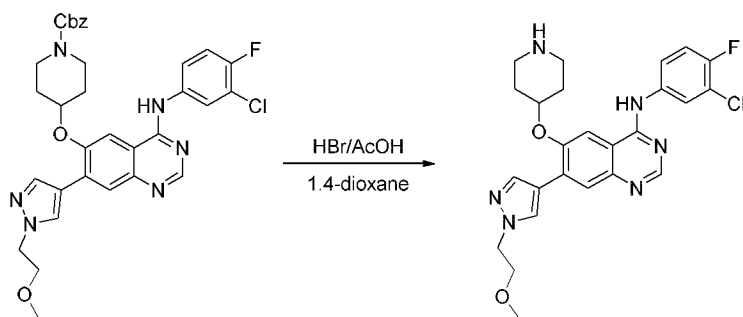
步骤 1: 参照实施例 1 合成 4 - ((7-溴-4 - ((3-氯-4-氟苯基) 氨基) 喹唑啉-6-基氧基) 哌啶-1-甲酸苄酯。

步骤 2: 苄基 4 - ((4 (3-氯-4-氟苯基) 氨基) - 7 - (1 - (2-甲氧基乙基) -1H-吡唑-4-基) 喹唑啉-6-氧基) 哌啶-1-甲酸苄酯



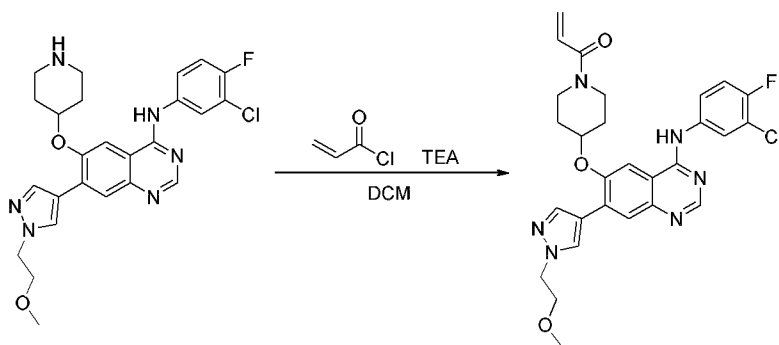
室温下，向单口瓶中依次加入 4 - ((7-溴-4 - ((3-氯-4-氟苯基) 氨基) 喹唑啉-6-基氧基) 哌啶-1-甲酸苄酯 (0.50 g, 0.85 mmol)、1 - (2-甲氧基乙基) -4 - (二氧磷反应物-甲基-2 -基) -1H-吡唑 (0.31 g, 1.02 mmol)、碳酸钾 (0.29 g, 1.71 mmol)、DMF (8 mL)、H₂O (2 mL)，置换 N₂，加入 Pd(dppf)Cl₂ (0.08 g, 0.08 mmol)，置换 N₂ 三次，N₂ 保护下升温至 70 °C，反应过夜后终止，冷却至室温，加 EA，水洗，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤浓缩，柱层析 (DCM/MeOH 体系)，得到黄色固体 0.23 g，收率 46%。

步骤 3: N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-6-(哌啶-4-氧基)喹唑啉-4-胺



室温下, 向单口瓶中加入苄基 4-((4-(3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-氧基)哌啶-1-甲酸苄酯(0.23 g, 0.36 mmol)和 1,4-二氧六环(8 mL), 滴加 33% 氢溴酸醋酸(2 mL), 滴毕后加热至 30 °C, 反应 2 h 后终止, 冷却至室温, 加 MTBE, 搅拌 30 min, 过滤, 滤饼用 MTBE 洗涤两次, 滤饼减压蒸干, 残余物 DCM 溶解后加入饱和碳酸钾水溶液, 搅拌 30 min, 分层, 有机相用水洗两次, 水相用 DCM 萃取一次, 有机相合并, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤浓缩, 得到黄色固体粗品 0.15 g。

步骤 4: 1-(4-((4-(3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基]氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

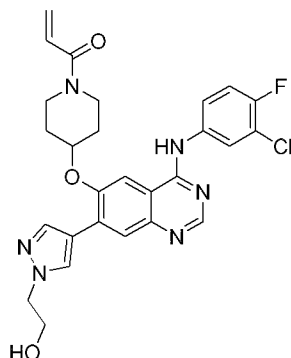


室温下, 向单口瓶中加入 N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-6-(哌啶-4-氧基)喹唑啉-4-胺(0.15 g, 0.30 mmol), 三乙胺(0.20 g, 1.50 mmol)和 DCM(10 mL), 冰浴下滴加丙烯酰氯(0.05 g, 0.42 mmol)的 DCM 稀释液(2 mL), 反应 10 min 后终止, HPLC 检测反应完全, 加冰水淬灭, 分层, 有机相水洗两次, 水相用 DCM 反萃一次, 有机相合并, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤浓缩, 反向柱层析(0.1%甲酸溶液/ 乙腈体系), 得黄色固体 0.06 g, 两步收率 24%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.68 (br, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.80 (dt, *J* = 7.8, 3.5 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.69 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.34 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.87 (m, 4H), 3.71 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.12

(m, 2H), 1.83 (m, 2H)。MS (ESI) m/z : 550.8 $[M+H]^+$ 。

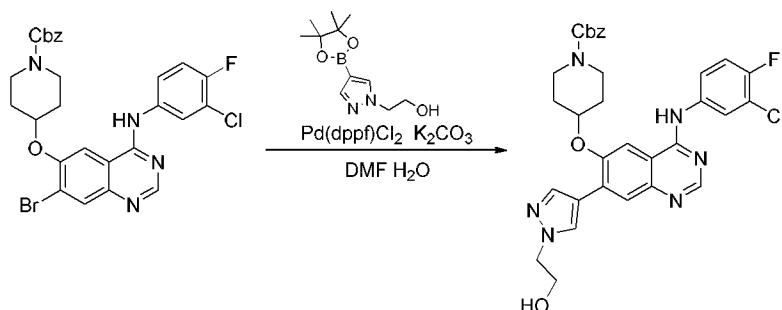
实施例 7

1 - (4 - ((4 - (3-氯-4-氟苯基) 氨基) - 7 - (1 - (2-羟基乙基) -1H-吡唑-4-基] 喹唑啉-6-基] 氧基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮



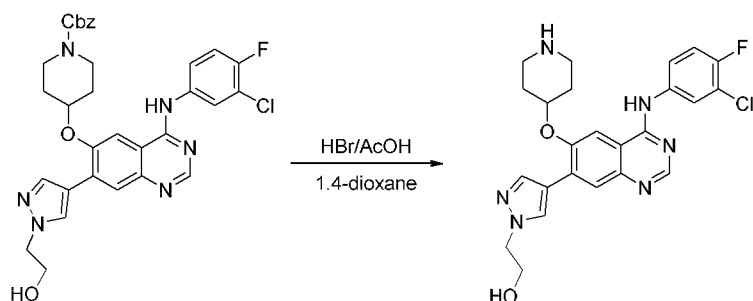
步骤 1: 参照实施例 1 合成 4- ((7-溴-4- ((3-氯-4-氟苯基) 氨基) 喹唑啉-6-基氧基) 哌啶-1-甲酸苄酯。

步骤 2: 苄基 4- ((4 (3-氯-4-氟苯基) 氨基) - 7- (1- (2-羟基乙基) -1H-吡唑-4-基) 喹唑啉-6-基氧基) 哌啶-1-甲酸苄酯



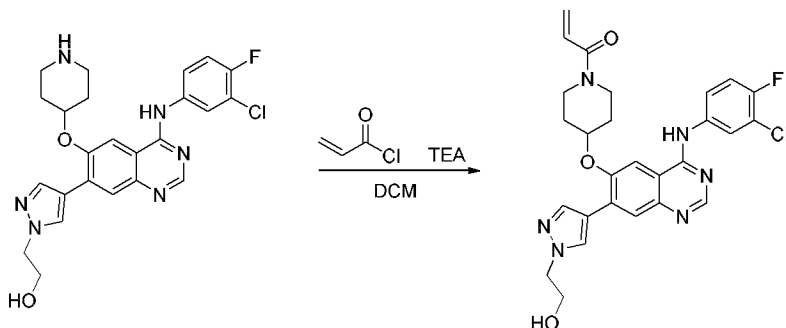
室温下，向单口瓶中依次加入 4- ((7-溴-4- ((3-氯-4-氟苯基) 氨基) 喹唑啉-6-基氧基) 哌啶-1-甲酸苄酯 (0.50 g, 0.85 mmol)、2 (4 - (4-, 4-, 5-, 5-四甲基-1,3-二氧硼烷-2-基) -1H-吡唑-1-基) 乙烷-1-醇 (0.30 g, 1.02 mmol)、碳酸钾 (0.29 g, 1.71 mmol)、DMF (8 mL)、H₂O (2 mL)，置换 N₂，加入 Pd(dppf)Cl₂ (0.08 mg, 0.08 mmol)，置换 N₂ 三次，N₂ 保护下升温至 70°C，反应过夜后终止，冷却至室温，加 EA，水洗，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤浓缩，柱层析 (DCM/ MeOH 体系)，得到棕色油状固体 0.37 g，收率 74%。

步骤 3: 2 - (4 - (4 - (3-氯-4-氟苯基) 氨基) - 6 - (哌啶-4-氧基) 喹唑啉-7-基-1H-吡唑-1-基) 乙烷-1-醇



室温下，向单口瓶中加入苄基 4 - ((4 (3-氯-4-氟苯基) 氨基) - 7 - (1 - (2-羟乙基) - 1H-吡唑-4-基) 喹唑啉-6-基氧基) 哌啶-1-甲酸苄酯 (0.37 g, 0.60 mmol) 和 1,4-二氧六环 (8 mL)，滴加 33% 氢溴酸醋酸 (2 mL)，加热至 30 °C，反应 2 h 后终止，冷却至室温，加 MTBE，搅拌 30 min，过滤，滤饼用 MTBE 洗涤一次，滤饼减压浓缩，残余物用 DCM 溶解，加入饱和碳酸钾水溶液，搅拌 30 min，分层，有机相加水洗涤，水相 DCM 萃取一次，有机相合并，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤浓缩，得到棕色固体粗品 0.12 g。

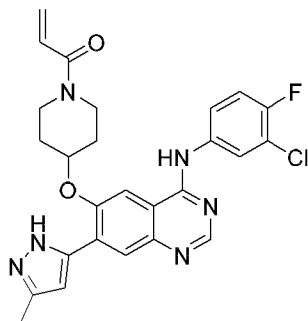
步骤 4: 1 - (4 - ((4 - (3-氯-4-氟苯基) 氨基) - 7 - (1 - (2-羟基乙基) - 1H-吡唑-4-基) 喹唑啉-6-基] 氧基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮



室温下，向单口瓶中加入 2 - (4 - (4 - (3-氯-4-氟苯基) 氨基) - 6 - (哌啶-4-氧基) 喹唑啉-7-基-1H-吡唑-1-基) 乙烷-1-醇 (0.12 g, 0.25 mmol)，三乙胺 (0.13 g, 1.24 mmol) 和 DCM (10 mL)，冰浴下滴加丙烯酰氯 (0.03 g, 0.30 mmol) 的 DCM 稀释液 (2 mL)，反应 10 min 后终止，HPLC 检测反应完全，反应加冰水淬灭，分层，有机相用水洗两次，水相用 DCM 萃取一次，有机相合并，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤浓缩，柱层析 (DCM/MeOH 体系)，反向柱层析 (0.1% 甲酸溶液/乙腈体系)，得黄色固体 0.03 g，两步收率 9%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.79 (br, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.13 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.81 (dt, *J* = 7.3, 3.5 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.13 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.70 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 5.10 - 4.90 (m, 2H), 4.22 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.78 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.56 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.82 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z*: 536.8 [M+H]⁺。

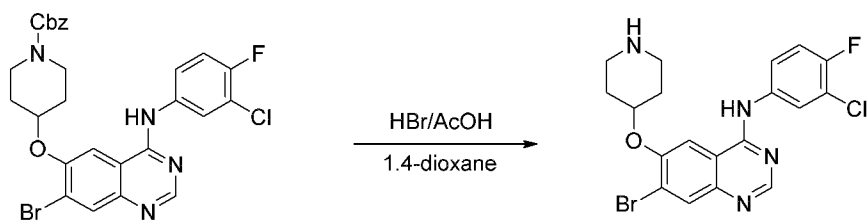
实施例 8

1-(4-(4-(3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-(1-(氧乙基-3-基)-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)-丙-2-烯-1-酮



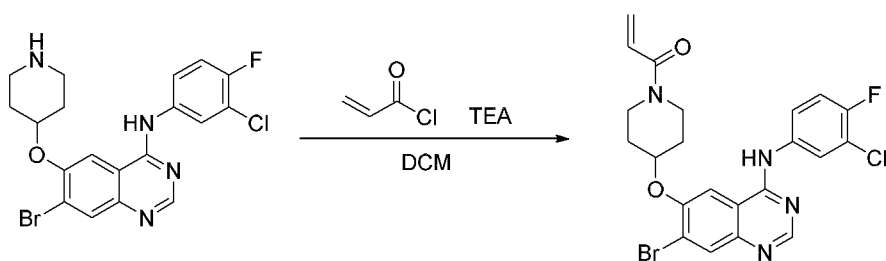
步骤 1: 参照实施例 1 合成 4-(7-溴-4-(3-氯-4-氟苯基)氨基)喹唑啉-6-基氧基)哌啶-1-甲酸苄酯。

步骤 2: 7-溴-N-(3-氯-4-氟苯基)-6-(哌啶-4-氧基)喹唑啉-4-胺



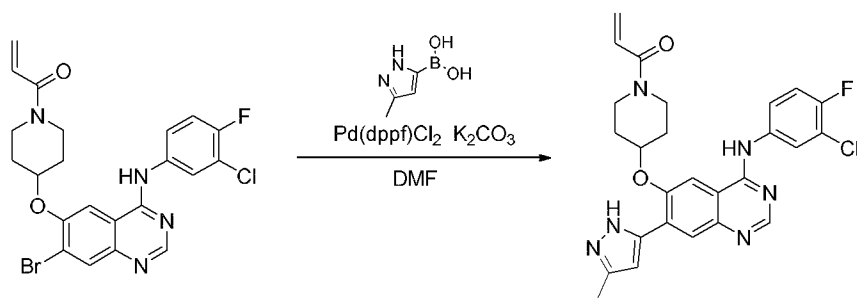
室温下, 向单口瓶中加入苄基 4-(7-溴-4-(3-氯-4-氟苯基)氨基)喹唑啉-6-基氧基)哌啶-1-甲酸酯 (0.30 g, 0.51 mmol) 和 1,4-二氧六环 (10 mL), 滴加 33% 氢溴酸醋酸 (2 mL) 加热至 30 °C, 反应 2 h 后终止, 冷却至室温, 加 MTBE, 搅拌 30 min, 过滤, 滤饼用 MTBE 洗涤一次, 滤饼减压蒸干, 残余物用 DCM 溶解, 加入饱和碳酸钾水溶液, 搅拌 30 min, 分层, 有机相用水洗两次, 水相用 DCM 萃取一次, 有机相合并, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤浓缩, 得到黄色固体粗品 0.32 g, 直接用于下一步。

步骤 3: 1-(4-(7-溴-4-(3-氯-4-氟苯基)氨基)喹唑啉-6-基]氧基)哌啶-1-基-丙-2-烯-1-酮



室温下, 向单口瓶中加入 7-溴-N-(3-氯-4-氟苯基)-6-(哌啶-4-氧基)喹唑啉-4-胺 (0.32 g, 0.71 mmol), 三乙胺 (0.36 g, 3.54 mmol) 和 DCM (10 mL), 冰浴下滴加丙烯酰氯 (0.08 g, 0.85 mmol) 的 DCM 稀释液 (2 mL), 反应 10 min 后终止, HPLC 检测反应完全, 加冰水淬灭, 分层, 有机相水洗两次, 水相用 DCM 萃取一次, 有机相合并, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤浓缩。柱层析 (DCM/ MeOH 体系), 得黄色固体 0.15 g, 两步收率共计 50%。

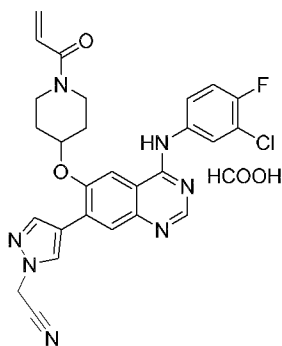
步骤 4: 1-(4-(4-(3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)氧喹基)氧基)哌啶-1-基)-2-烯-1-酮



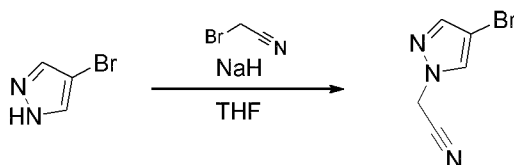
室温下, 向单口瓶中加入 1-(4-(7-溴-4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)喹唑啉-6-基]氧基)哌啶-1-基)-丙-2-烯-1-酮 (0.15 g, 0.30 mmol), (3-甲基-1H-吡唑-5-基)硼酸 (0.05 g, 0.36 mmol) 和碳酸钾 (0.08 g, 0.60 mmol), 加 DMF (5 mL) 和 H_2O (1 mL), N_2 保护下加入 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.02 g, 0.03 mmol), 置换 N_2 三次, 升温至 70°C , 反应过夜后终止, 冷却至室温, 加 EA, 水洗两次, 水相 EA 萃取一次, 有机相合并, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤浓缩, 柱层析 (DCM/ MeOH 体系), 得黄色固体 0.04 g, 收率 30%。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.47 (s, 1H), 8.22 (br, 1H), 8.07 (dd, $J = 6.8, 2.6$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.76 (dt, $J = 7.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 16.7, 10.5$ Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.10 (dd, $J = 16.8, 2.2$ Hz, 1H), 5.70 (dd, $J = 10.4, 2.2$ Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.76 (m, 2H)。MS (ESI) m/z : 506.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 9

2-(4-(6-(1-丙烯酰哌啶-4-基)氧)-4-(3-氯-4-氟苯基)氨基喹唑啉-7-基)-1H-吡唑-1-基)乙腈甲酸盐

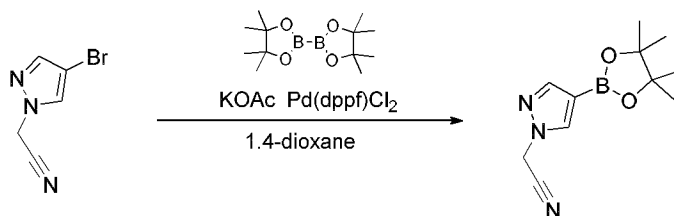


步骤 1: 2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)乙腈的合成



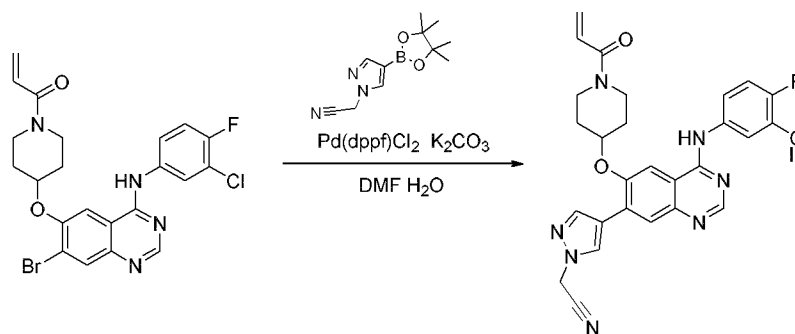
室温下，向单口瓶中加入 4-溴代-1H-吡唑（1.00 g，6.81 mmol），加 THF（25 mL），冰浴下加入 NaH（0.33 g，13.62 mmol），冰浴反应 1 h 后滴加溴乙腈（1.63 g，13.62 mmol），0 °C 反应过夜后终止，加水淬灭，加 EA，分层，有机相用水洗两次，水相 EA 萃取一次，有机相合并，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤浓缩，柱层析（PE/EA 体系），得白色固体 1.10 g，收率 87%。

步骤 2: 2-(4, (4-, 4-, 5-, 5-四甲基-1,3-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙腈的合成



室温下，向单口瓶中加入 2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)乙腈（1.00 g，5.43 mmol），双联频哪醇硼酸酯（2.05 g，8.14 mmol），醋酸钾（1.32 g，13.57 mmol），加 1,4-dioxane（20 mL）溶解，N₂ 保护下加入 Pd(dppf)Cl₂（0.39 g，0.54 mmol），置换 N₂ 三次，N₂ 保护下升温至 100 °C，反应过夜后终止，冷却至室温，加 EA，用水洗两次，水相 EA 萃取一次，有机相合并，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤浓缩，柱层析（PE/EA 体系），得棕黄色油状固体 1.20 g，收率 96%。

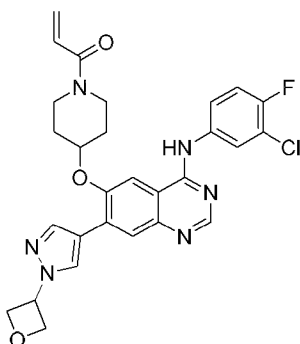
步骤 3: 2-(4-(6-(1-丙烯酰哌啶-4-基)氧)-4-(3-氯-4-氟苯基)氨基喹唑啉-7-基)-1H-吡唑-1-基)乙腈甲酸盐的合成



室温下，向单口瓶中加入 1 - (4 - (7-溴-4- ((3-氯-4-氟苯基) 氨基) 喹啉-6-基] 氧基) 哌啶-1-基-丙-2-烯-1-酮 (0.15 g, 0.30 mmol)，2 - (4, (4-, 4-, 5-, 5-四甲基-1,3-二氧硼烷-2-基) -1H-吡唑-1-基) 乙腈 (0.11 g, 0.45 mmol) 和碳酸钾 (0.08 g, 0.60 mmol)，加 DMF (5 mL) 和 H₂O (1 mL)，N₂ 保护下加入 Pd(dppf)Cl₂ (0.02 g, 0.03 mmol)，置换 N₂ 三次，升温至 70 °C，反应过夜后终止，冷却至室温，加 EA，水洗两次，水相 EA 萃取一次，有机相合并，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤浓缩，柱层析 (DCM/ MeOH 体系)，反向柱层析 (0.1% 甲酸水溶液/乙腈体系)，得黄色固体 0.02 g，收率 18%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.47 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.06 (dd, *J* = 6.9, 2.5 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.76 (dt, *J* = 7.7, 3.5 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.11 (dd, *J* = 16.6, 2.2 Hz, 1H), 5.70 (dd, *J* = 10.5, 2.2 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.98 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.91 - 3.85 (m, 2H), 3.52 - 3.46 (m, 1H), 3.39 - 3.34 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.79 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z*: 531.7 [M+H]⁺。

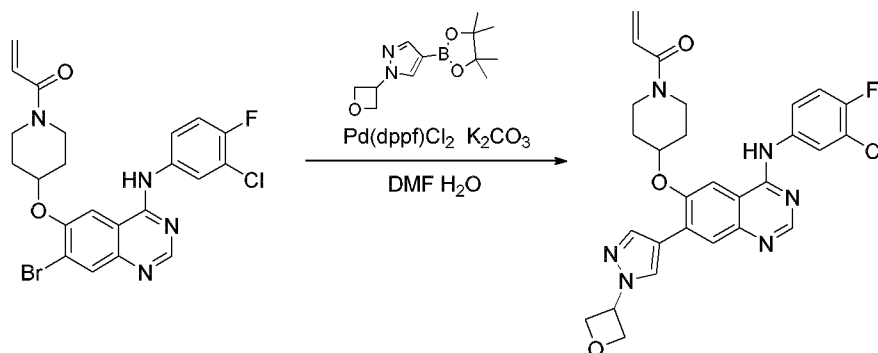
实施例 10

1 - (4 - ((4 - ((3-氯-4-氟苯基) 氨基) - 7 - (1 - (氧乙基-3-基) -1H-吡唑-4-基) 喹啉-6-基) 氧基) 哌啶-1-基) -丙-2-烯-1-酮



步骤 1: 参照实施例 8 合成 1 - (4 - (7-溴-4- ((3-氯-4-氟苯基) 氨基) 喹啉-6-基] 氧基) 哌啶-1-基-丙-2-烯-1-酮。

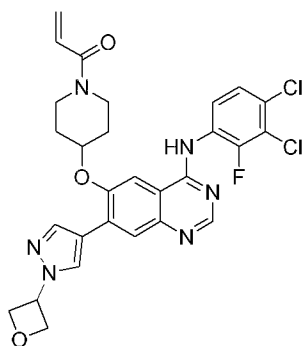
步骤 2: 1-(4-(4-(3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-(1-(氧乙基-3-基)-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)-丙-2-烯-1-酮



室温下, 向单口瓶中加入 1-(4-(7-溴-4-(3-氯-4-氟苯基)氨基)喹唑啉-6-基]氧基)哌啶-1-基)-丙-2-烯-1-酮 (0.15 g, 0.30 mmol), 1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑)-4-(3-氯-4-氟苯基)胺 (0.09 g, 0.36 mmol) 和碳酸钾 (0.08 g, 0.60 mmol), 加 DMF (5 mL) 和 H₂O (1 mL), N₂ 保护下加入 Pd(dppf)Cl₂ (0.02 g, 0.03 mmol), 置换 N₂ 三次, 升温至 70 °C, 反应过夜后终止, 冷却至室温, 加 EA, 水洗两次, 水相 EA 萃取一次, 有机相合并, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤浓缩, 柱层析 (DCM/ MeOH 体系), 得黄色固体 0.06 g, 收率 43%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.44 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.03 (dd, *J* = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.73 (ddd, *J* = 9.0, 4.4, 2.7 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.10 (dd, *J* = 16.8, 2.2 Hz, 1H), 5.72 - 5.62 (m, 2H), 4.96 - 4.90 (m, 5H), 3.98 (m, 2H), 3.52 - 3.46 (m, 1H), 3.40 - 3.34 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 1.77 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z*: 548.8 [M+H]⁺。

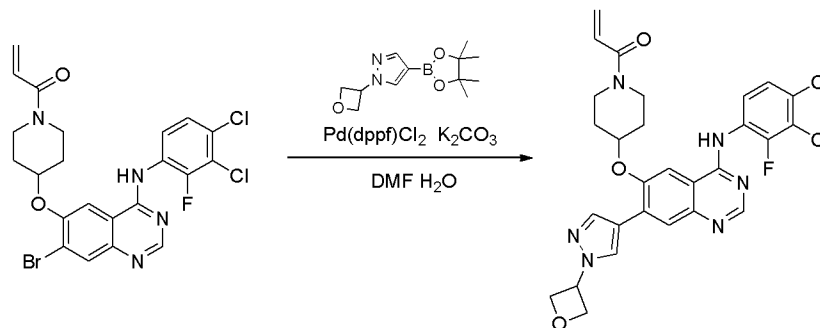
实施例 11

1-(4-(4-(3,4-二氯-2-氟苯基)氨基)-7-(1-(氧-3-基)-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)-丙-2-烯-1-酮



步骤 1: 参照实施例 8 合成 (1-4-(7-溴-4-(3,4-二氯-2-氟苯基)氨基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)-2-烯-1-酮。

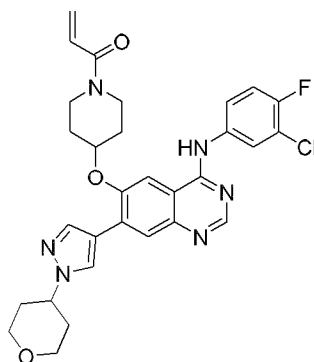
步骤 2: 1-(4-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)氨基)-7-(1-(氧-3-基)-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的合成



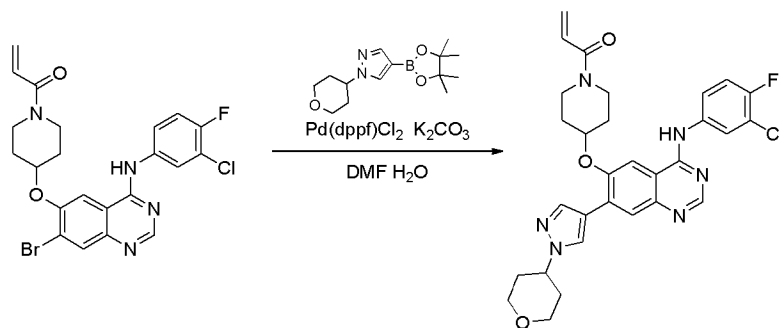
室温下, 向单口瓶中加入 (1-4-(7-溴-4-(3,4-二氯-2-氟苯基)氨基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)-2-烯-1-酮 (0.1 g, 0.18 mmol), 1-(氧杂环丁烷-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑 (0.06 g, 0.22 mmol), 碳酸钾 (0.06 g, 0.37 mmol), H₂O (1 mL) 和 DMF (4 mL), N₂ 保护下加入 Pd(dppf)Cl₂ (0.02 g, 0.02 mmol), 置换 N₂ 三次, 升温至 70 °C, 反应过夜后终止, 冷却至室温, 加 EA, 水洗两次, 水相 EA 萃取一次, 有机相合并, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤浓缩, 柱层析纯化 (DCM/MeOH 体系), 反向柱层析纯化 (0.1% 甲酸水溶液/乙腈体系), 得黄色固体 0.01 g, 收率 8%。¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ 8.71 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.14-8.09 (m, 3H), 7.35 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.64-6.57 (m, 1H), 6.34-6.29 (m, 1H), 5.75-5.73 (m, 1H), 5.53-5.52 (m, 1H), 5.42-5.23 (m, 1H), 5.13 (d, *J* = 7.0 Hz, 4H), 4.89 (m, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.99 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z*: 583.1 [M+H]⁺。

实施例 12

1-(4-((4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



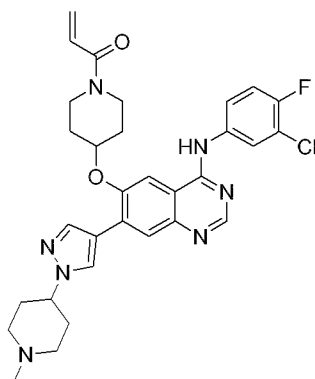
步骤 1: 1-(4-((4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的合成



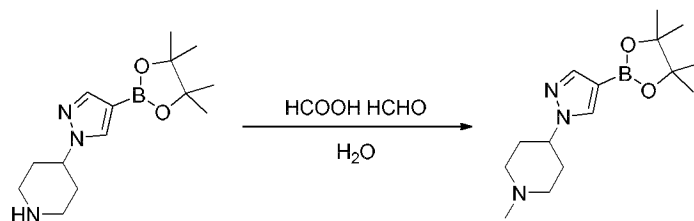
室温下，向单口瓶中加入 1 - (4 - (7-溴-4 - ((3-氯-4-氟苯基)氨基)喹啉-6-基)氧基)哌啶-1-基-丙-2-烯-1-酮 (0.15 g, 0.30 mmol)，1 - (四氢-2H-吡喃-4-基) - 4 - (4-, 4-, 5-, 5-四甲基-1,3-二氧硼烷-2-基) -1H 吡唑 (0.10 g, 0.36 mmol) 和碳酸钾 (0.08 g, 0.6 mmol)，加 DMF (5 mL) 和 H₂O (1 mL)，N₂ 保护下加入 Pd(dppf)Cl₂ (0.02 g, 0.03 mmol)。置换 N₂ 三次，升温至 70 °C，反应过夜后终止，冷却至室温，加 EA，水洗两次，水相 EA 萃取一次，有机相合并，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤浓缩，柱层析 (DCM/ MeOH 体系)。得黄色固体 0.03 g，收率 18%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.42 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01 (dd, *J* = 6.9, 2.5 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.3, 4.6 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.09 (dd, *J* = 16.8, 2.1 Hz, 1H), 5.70 (dd, *J* = 10.5, 2.2 Hz, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.51 - 4.41 (m, 1H), 3.84 (m, 4H), 3.53 - 3.35 (m, 4H), 2.11 (m, 2H), 1.96 (m, 4H), 1.75 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z*: 576.8 [M+H]⁺。

实施例 13

1 - (4 - ((4 - ((3-氯-4-氟苯基)氨基) -7- (1 - (1-甲基哌啶-4-基) -1H-吡唑-4-基) 喹啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

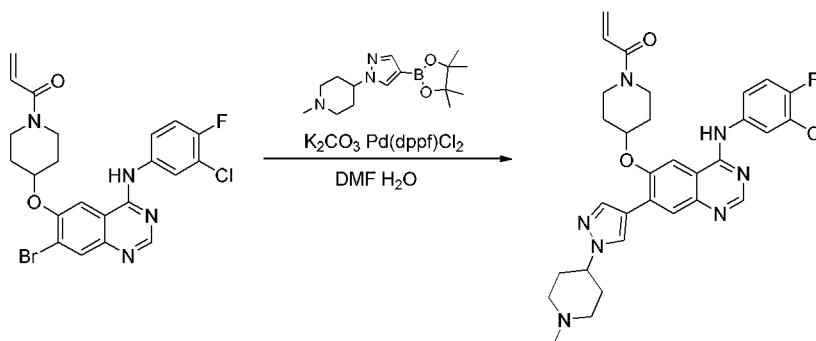


步骤 1: 1-甲基-4- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊环-2-基) -1H-吡唑-1-基) 哌啶的合成



室温下，向单口瓶中加入 4-（4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊环-2-基）-1H-吡唑-1-基）哌啶（0.5 g，1.80 mmol），甲酸（0.17 g，3.60 mmol），甲醛（0.75 g，9.02 mmol）和 H₂O（5 mL），80°C 反应过夜后终止，冷却至室温，加饱和 NaHCO₃ 搅拌 30 min 后用 EA 萃取，有机相用饱和 NaCl 洗一次，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤浓缩，得 0.6 g 白色固体，粗品直接用于下一步。

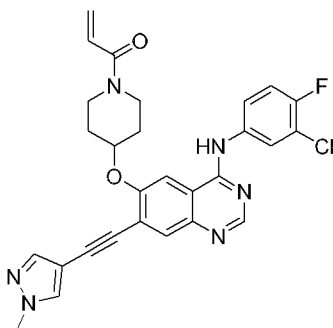
步骤 2: 1-（4-（（4-（（3-氯-4-氟苯基）氨基）-7-（1-（1-甲基哌啶-4-基）-1H-吡唑-4-基）喹唑啉-6-基）氧基）哌啶-1-基）丙-2-烯-1-酮的合成



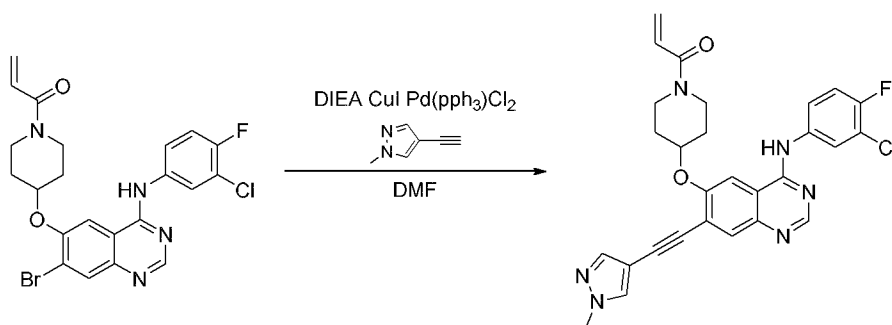
室温下，向单口瓶中加入 1-（4-（7-溴-4-（（3-氯-4-氟苯基）氨基）喹唑啉-6-基）氧基）哌啶-1-基）丙-2-烯-1-酮（0.20 g，0.40 mmol），1-甲基-4-（4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊环-2-基）-1H-吡唑-1-基）哌啶（0.18 g，0.60 mmol）和 K₂CO₃（0.11 g，0.80 mmol），加 DMF（8 mL）和 H₂O（2 mL），N₂ 保护下加入 Pd(dppf)Cl₂（0.03 g，0.04 mmol），置换 N₂ 三次，升温至 70 °C，反应过夜后终止，冷却至室温，加 EA，水洗两次，水相 EA 萃取一次，有机相合并，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤浓缩，柱层析（DCM/ MeOH 体系），得黄色固体 0.05 g，收率 19.1%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.50 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.4, 4.1 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.18 - 6.06 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.89 (d, *J* = 25.2 Hz, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 2.86 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 2.04 - 1.94 (m, 4H), 1.80 (s, 2H)。MS (ESI) *m/z*: 590.2 [M+H]⁺。

实施例 14

1-(4-((4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



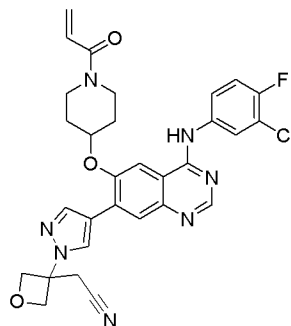
步骤 1: 1-(4-((4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的合成



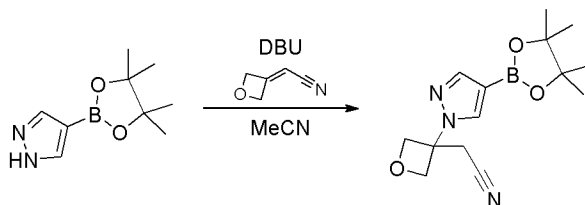
室温下, 向单口瓶中加入 1-(4-(7-溴-4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)喹唑啉-6-基]氧基)哌啶-1-基-丙-2-烯-1-酮(0.20 g, 0.40 mmol), 4-乙炔基-1-甲基-1H-吡唑(0.09 g, 0.79 mmol), DIEA (0.13 g, 0.99 mmol), CuI (0.02 g, 0.08 mmol) 和 DMF (10 mL), N₂ 保护下加入 Pd(pph₃)₂Cl₂ (0.03 g, 0.04 mmol), 置换 N₂ 三次, N₂ 保护, 升温至 70 °C, 反应过夜后终止, 冷却至室温, 加 EA, 饱和 NaHCO₃ 洗一次, 饱和 NaCl 洗一次, 水相 EA 萃取一次, 合并有机相, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤浓缩, 柱层析纯化 (DCM/ MeOH 体系), 得黄色固体 0.08 g, 收率 36%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.53 (s, 1H), 8.11 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.49 - 7.47 (m, 1H), 6.89 - 6.82 (m, 1H), 6.12 (dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.73 - 5.68 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (m, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 1.86 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z*: 531.1 [M+H]⁺。

实施例 15

2-(3-(4-(6-(1-丙烯酰哌啶-4-基)氧基)-4-(3-氯-4-氟苯基)氨基喹唑啉)-7-基)-1H-吡唑-1-基)氧杂环丁烷-3-基)乙腈

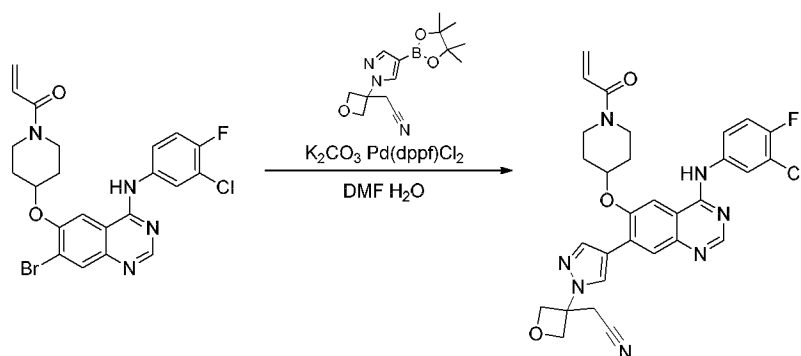


步骤 1: 2-(3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊环-2-基)-1H-吡唑-1-基)氧杂环丁烷-3-基)乙腈的合成



室温下，向单口瓶中加入 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊环-2-基)-1H 吡唑 (0.68 g, 3.47 mmol)，(氧杂环丁烷-3-亚基)乙腈 (0.30 g, 3.15 mmol)，DBU (0.96 g, 6.31 mmol) 和 MeCN (10 mL)，加热至 60 °C，反应过夜后终止，冷却至室温，减压浓缩，1N HCl 调 pH 至 3-4，用 EA 萃取，有机相用水洗两次，饱和 NaCl 洗一次，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤浓缩，柱层析纯化 (PE/EA 体系)，得到黄色油状固体 0.83 g 粗品，直接进行下一步。

步骤 2: 2-(3-(4-(6-(1-丙烯酰哌啶-4-基)氧基)-4-(3-氯-4-氟苯基)氨基喹唑啉-7-基)-1H-吡唑-1-基)氧杂环丁烷-3-基)乙腈的合成

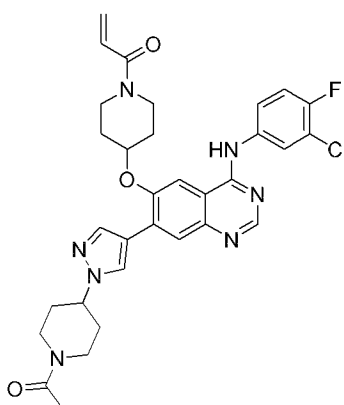


室温下，向单口瓶中加入 1-(4-(7-溴-4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)喹唑啉-6-基]氧基)哌啶-1-基-丙-2-烯-1-酮 (0.20 g, 0.40 mmol)，2-(3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊环-2-基)-1H-吡唑-1-基)氧杂环丁烷-3-基)乙腈 (0.17 g, 0.60 mmol) 和 K₂CO₃ (0.11 g, 0.80 mmol)，加 DMF (8 mL) 和 H₂O (2 mL)，N₂ 保护下加入 Pd(dppf)Cl₂ (0.03 g, 0.04 mmol)，置换 N₂ 三次，N₂ 保护，升温至 70 °C，反应过夜后终止，冷却至室温，加 EA，水洗两次，水相 EA 萃取一次，合并有机相，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤浓缩，柱层析纯化 (DCM/ MeOH

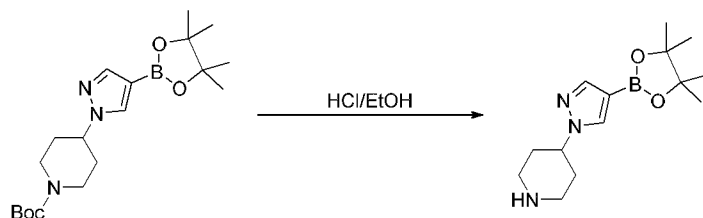
体系), 得黄色固体 0.08 g, 收率 34%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.68 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.83 - 7.79 (m, 1H), 7.49 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.89 - 6.82 (m, 1H), 6.13 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.70 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.01 (m, 1H), 4.83 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.06 - 3.80 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.47 - 3.41 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.84 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z*: 588.1 [M+H]⁺。

实施例 16

1 - (4 - (7 - (1 - (1 - 乙酰哌啶 -4-基) -1H-吡唑-4-基) -4- (3-氯-4-氟苯基) 氨基) 喹啉-6-基) 氧基) 哌啶-1-基) -2-烯-1-酮

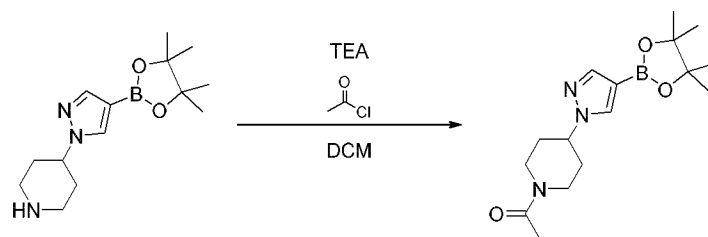


步骤 1: 4- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊环-2-基) -1H-吡唑-1-基) 哌啶的合成



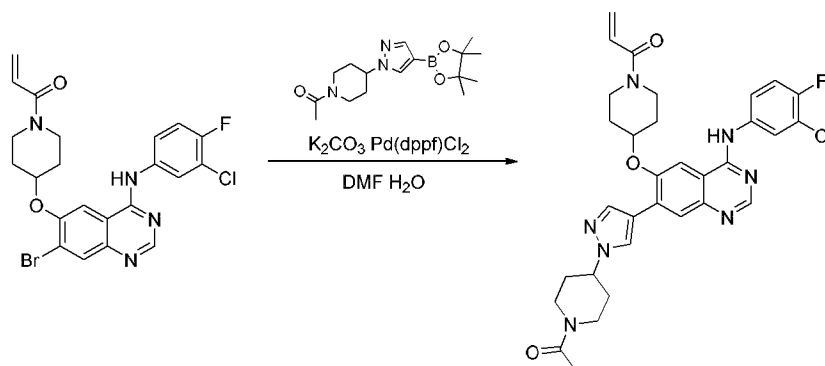
室温下, 向单口瓶中加入叔丁基 4- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊环-2-基) -1H-吡唑-1-基) 哌啶-1-羧酸盐 (5 g, 13.2 mmol) 和 HCl/EtOH (50 mL), 室温反应 2 h 后终止, 减压浓缩, 用 DCM 带三次, 加入 DCM 和饱和 K₂CO₃ 水溶液室温搅拌 30 min, 静置分层, 水相用 DCM 萃取, 有机相合并, 水洗两次, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤浓缩, 得 4.8 g 白色胶状固体, 粗品直接用于下一步。

步骤 2: 1 - (4 - (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊环-2-基) -1H-吡唑-1-基) 哌啶-1-基) 乙烷-1-酮的合成



室温下，向单口瓶中加入 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊环-2-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶 (1 g, 3.61 mmol)，TEA (1.8 g, 18.03 mmol) 和 DCM (20 mL)，冰浴下滴加乙酰氯 (0.43 g, 5.41 mmol) 的 DCM 稀释液 (3 mL)，冰浴下反应 2 h 后终止，加冰水淬灭，分层，有机相用水洗两次，水相用 DCM 反萃一次，有机相合并，无水 Na_2SO_4 干燥，过滤浓缩，得 0.7 g 黄色油状固体，粗品直接用于下一步。

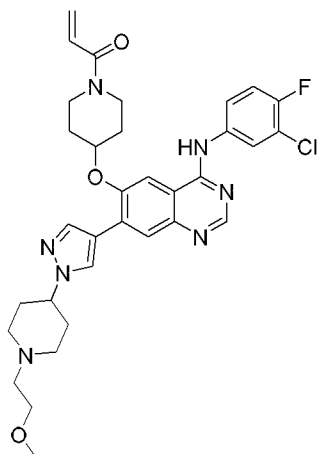
步骤 3: 1-(4-(7-(1-(1-乙酰哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-4-(3-氯-4-氟苯基)氨基)喹啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)-2-烯-1-酮的合成



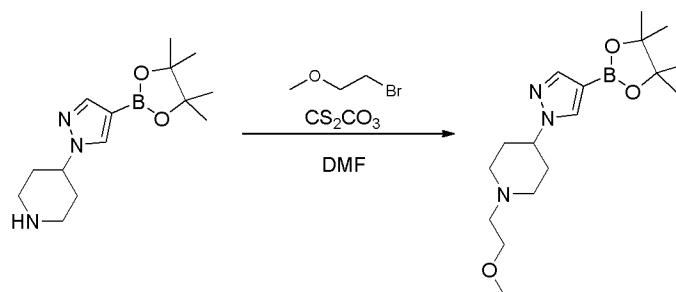
室温下，向单口瓶中加入 1-(4-(7-溴-4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)喹啉-6-基]氧基)哌啶-1-基)-丙-2-烯-1-酮 (0.20 g, 0.40 mmol)，1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊环-2-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮 (0.19 g, 0.60 mmol) 和 K_2CO_3 (0.11 g, 0.80 mmol)，加 DMF (8 mL) 和 H_2O (2 mL)， N_2 保护下加入 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.03 g, 0.04 mmol)，置换 N_2 三次，升温至 70 $^\circ\text{C}$ ，反应过夜后终止，冷却至室温，加 EA，水洗两次，水相用 EA 萃取一次，有机相合并，无水 Na_2SO_4 干燥，过滤浓缩，柱层析纯化 (DCM/MeOH 体系)，得黄色固体 0.05 g，收率 19%。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.50 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.11 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 1H), 7.46 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.88 - 6.81 (m, 1H), 6.18 - 6.07 (m, 1H), 5.74 - 5.65 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.50 (q, $J = 13.5, 12.8$ Hz, 2H), 3.93 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.54 (s, 1H), 3.41 (s, 1H), 3.21 (t, $J = 12.9$ Hz, 1H), 2.73 (t, $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.12 (s, 2H), 2.07 (s, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.00 (s, 1H), 1.92 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 1.84 - 1.78 (m, 2H), 1.76 (dd, $J = 10.7, 4.6$ Hz, 1H)。MS (ESI) m/z : 618.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 17

1-(4-(4-(3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-(1-(1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

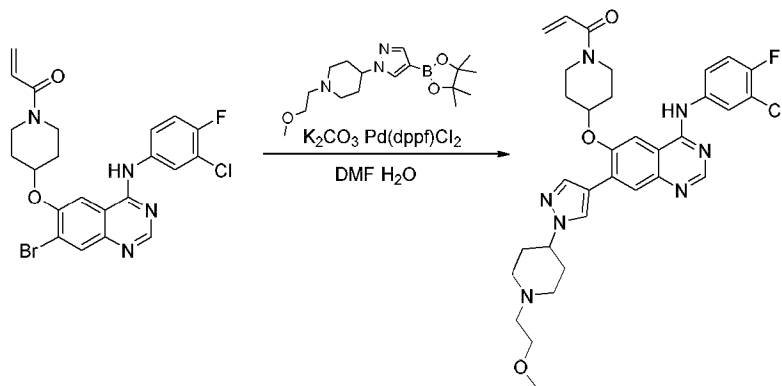


步骤 1: 1-(2-甲氧基乙基)-4-(4-(甲基反应物氧磷杂环-2-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶的合成



室温下，向单口瓶中加入 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊环-2-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶 (0.6 g, 2.16 mmol)，1-溴-2-甲氧基乙烷 (0.45 g, 3.25 mmol)， CS_2CO_3 (1.41 g, 4.32 mmol) 和 DMF (10 mL)，80°C 反应过夜后终止，冷却至室温，用 EA 萃取，有机相用饱和 NaCl 洗一次，无水 Na_2SO_4 干燥，过滤浓缩，得 0.55 g 黄色液体，粗品直接用于下一步。

步骤 2: 1-(4-(4-(3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-(1-(1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的合成

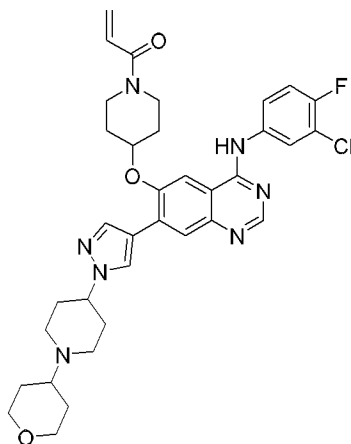


室温下，向单口瓶中加入 1-(4-(7-溴-4-(3-氯-4-氟苯基)氨基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (0.20 g, 0.40 mmol)，1-(2-甲氧基乙基)-4-(4-(甲基反应物氧磷杂环-2-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶 (0.20 g, 0.60 mmol) 和 K_2CO_3 (0.11 g, 0.80 mmol)，加

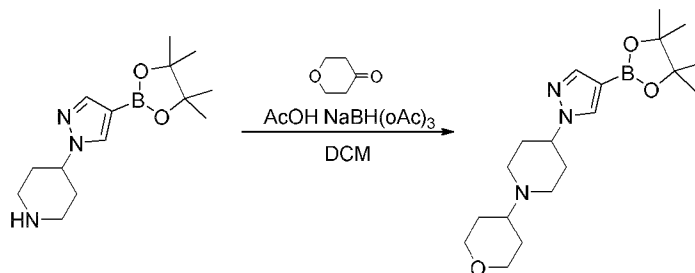
DMF (8 mL) 和 H₂O (2 mL), N₂ 保护下加入 Pd(dppf)Cl₂ (0.03 g, 0.04 mmol), 置换 N₂ 三次, 升温至 70 °C, 反应过夜后终止, 冷却至室温, 加 EA, 水洗两次, 水相 EA 萃取一次, 有机相合并, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤浓缩, 柱层析 (DCM/ MeOH 体系), 得黄色固体 0.06 g, 收率 20.6%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.49 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 1H), 7.45 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.70 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.24 - 4.16 (m, 1H), 4.00 - 3.75 (m, 2H), 3.46 - 3.43 (m, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.97 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.20 - 2.08 (m, 4H), 2.03 - 1.94 (m, 4H), 1.80 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z*: 634.2 [M+H]⁺。

实施例 18

1-(4-(4-(4-(3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

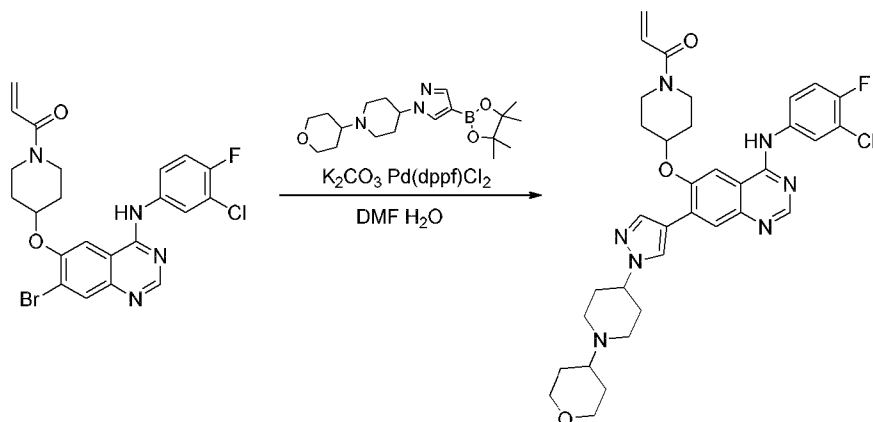


步骤 1: 1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶的合成



室温下, 向单口瓶中加入 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊环-2-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶 (0.6 g, 2.16 mmol), 四氢-4H-吡喃-4-酮 (0.33 g, 3.25 mmol), AcOH (0.26 g, 4.32 mmol) 和 DCM (10 mL), 30°C 反应 2 h 后, 分批加入 NaBH(oAc)₃ (2.30 g, 10.8 mmol), 反应 1 h 后终止, 加水淬灭, 用 DCM 萃取, 有机相用水洗一次, 用饱和 NaCl 洗一次, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤浓缩, 得 0.32 g 黄色固体, 粗品直接用于下一步。

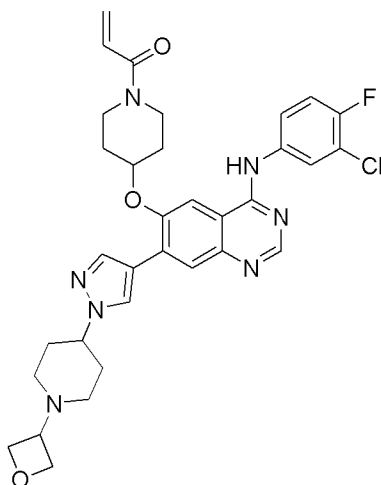
步骤 2: 1-(4-((4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的合成



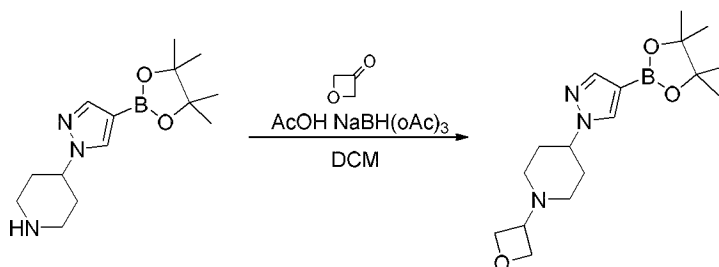
室温下, 向单口瓶中加入 1-(4-(7-溴-4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基-丙-2-烯-1-酮 (0.15 g, 0.30 mmol), 1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶 (0.32 g, 0.90 mmol) 和 K_2CO_3 (0.09 g, 0.60 mmol), 加 DMF (6 mL) 和 H_2O (1.5 mL), N_2 保护下加入 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.02 g, 0.03 mmol), 置换 N_2 三次, 升温至 80 °C, 反应过夜后终止, 冷却至室温, 加 EA, 水洗两次, 水相 EA 萃取一次, 有机相合并, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤浓缩, 柱层析 (DCM/ MeOH 体系), 得淡黄色固体 0.02 g, 收率 6.8%。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.52 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.49 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 16.7, 10.5$ Hz, 1H), 6.14 (dd, $J = 16.6, 2.4$ Hz, 1H), 5.71 (dd, $J = 10.5, 2.4$ Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.23 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.93 - 3.88 (m, 2H), 3.85 (s, 1H), 3.58 - 3.51 (m, 1H), 3.46 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.29 (m, 2H), 3.26 (s, 1H), 3.01 (d, $J = 11.1$ Hz, 2H), 2.32 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 2.14 (s, 2H), 2.09 - 2.03 (m, 2H), 2.01 - 1.92 (m, 2H), 1.83 (s, 2H), 1.75 - 1.66 (m, 2H), 1.50 - 1.44 (m, 2H)。MS (ESI) m/z : 660.2 $[M+H]^+$ 。

实施例 19

1-(4-((4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-(1-(1-氧-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

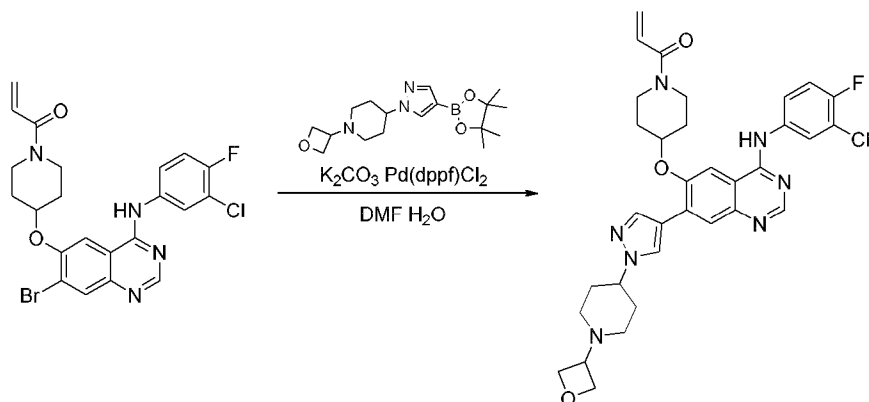


步骤 1: 1-(4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊环-2-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶)的合成



室温下，向单口瓶中加入 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊环-2-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶 (0.5 g, 1.80 mmol)，氧杂环丁烷-3-酮 (0.16 g, 2.10 mmol)，AcOH (0.22 g, 3.60 mmol) 和 DCM (10 mL)，30°C 反应 2 h 后，分批加入 NaBH(oAc)₃ (1.9 g, 9.00 mmol)，反应 1 h 后终止，加水淬灭，用 DCM 萃取，有机相用水洗一次，用饱和 NaCl 洗一次，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤浓缩，得 0.30 g 黄色固体，粗品直接用于下一步。

步骤 2: 1-(4-((4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-(1-(1-氧-3-基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的合成

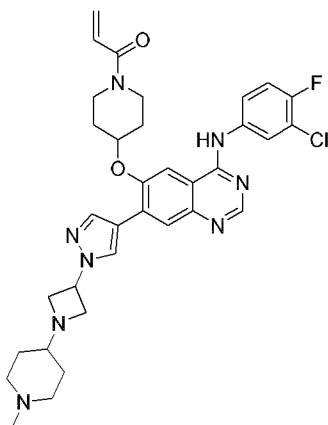


室温下，向单口瓶中加入 1-(4-(7-溴-4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)喹啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (0.20 g, 0.40 mmol)，1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊环-2-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶 (0.20 g, 0.60 mmol) 和 K₂CO₃ (0.11 g, 0.80 mmol)，加

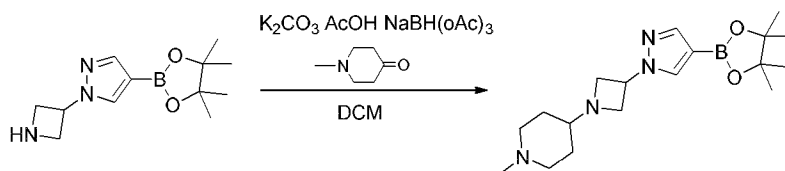
DMF (8 mL) 和 H₂O (2 mL), N₂ 保护下加入 Pd(dppf)Cl₂ (0.03 g, 0.04 mmol), 置换 N₂ 三次, 升温至 70 °C, 反应过夜后终止, 冷却至室温, 加 EA, 水洗两次, 水相 EA 萃取一次, 有机相合并, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤浓缩, 柱层析 (DCM/ MeOH 体系), 得淡黄色固体 0.05 g, 收率 18.9%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.52 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 1H), 7.48 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.13 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.70 (dd, *J* = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.55 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.45 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.30 - 4.21 (m, 1H), 3.91 (d, *J* = 15.3 Hz, 2H), 3.53 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 2.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 2.14 (m, 2H), 2.01 (m, 6H), 1.83 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z*: 632.2 [M+H]⁺。

实施例 20

1- (4- ((4- ((3-氯-4-氟苯基) 氨基) -7- (1- (1-甲基哌啶-4-基) 氮杂环丁烷-3-基) -1H-吡唑-4-基) 喹唑啉-6-基) 氧基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮



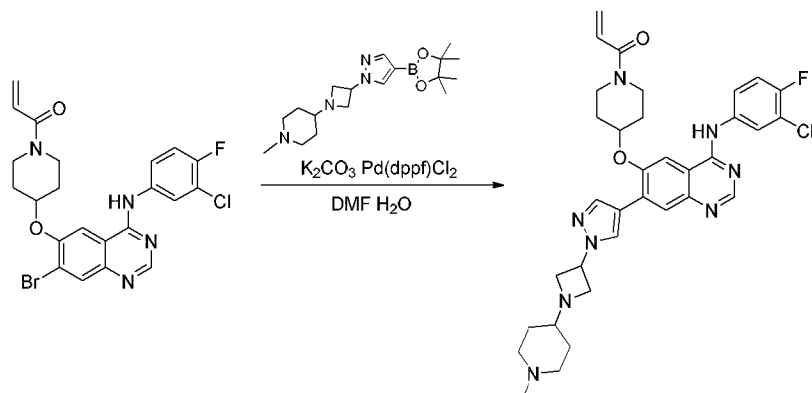
步骤 1: 1-甲基-4- (3- (4- (4,4,5,5 四甲基-1-二氧硼酸-2-基) -1H-吡唑-1-基) 杂氮环丁-1-基) 哌啶吡唑的合成



室温下, 向单口瓶中加入 1 (杂氮环丁-3-基) -4- (4,4,5,5 四甲基-1-二氧硼酸-2-基) -1H-吡唑 (1.0 g, 4.0 mmol), K₂CO₃ (0.56 g, 4.0 mmol) 和 DCM (10 mL), 室温反应 1 h 后加入乙酸 (1.22 g, 20.0 mmol), 四氢-4H-吡喃-4-酮 (0.68 g, 6.02 mmol), 30 °C 反应 2 h 后冷却至室温, 分批加入 NaBH(oAc)₃ (4.20 g, 20.1 mmol), 室温反应 1 h 后终止, 加水淬灭, 浓缩, 用 DCM/MeOH 溶解, 过滤, 滤饼用 DCM/MeOH 洗涤, 得 0.33 g 黄色固体, 粗

品直接用于下一步。

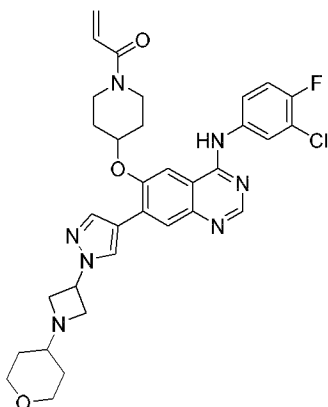
步骤 2: 1-(4-((4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-(1-(1-甲基哌啶-4-基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的合成



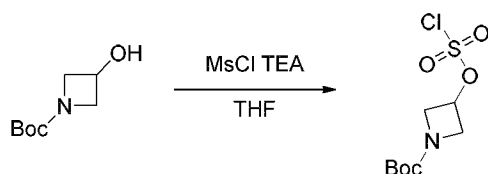
室温下，向单口瓶中加入 1-(4-(7-溴-4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基-丙-2-烯-1-酮 (0.20 g, 0.40 mmol)，1-甲基-4-(3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3-二氧硼酸-2-基)-1H-吡唑-1-基)杂氮环丁-1-基)哌啶吡唑 (0.21 g, 0.60 mmol) 和 K_2CO_3 (0.11 g, 0.80 mmol)，加 DMF (8 mL) 和 H_2O (2 mL)， N_2 保护下加入 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.03 g, 0.04 mmol)，置换 N_2 三次，升温至 70 °C，反应过夜后终止，冷却至室温，加 EA，水洗两次，水相 EA 萃取一次，有机相合并，无水 Na_2SO_4 干燥，过滤浓缩，柱层析 (DCM/MeOH 体系)，得黄绿色固体 0.08 g，收率 32.4%。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.50 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.16 (dd, $J = 6.9, 2.5$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 9.4$ Hz, 2H), 7.85 (dt, $J = 7.9, 3.4$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 16.7, 10.4$ Hz, 1H), 6.12 (dd, $J = 16.7, 2.3$ Hz, 1H), 5.73 - 5.64 (m, 1H), 5.22 - 5.05 (m, 2H), 4.01 - 3.98 (m, 3H), 3.67 (m, 2H), 3.58 - 3.44 (m, 3H), 3.31 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 2H), 1.94 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 1.80 (dd, $J = 11.6, 6.7$ Hz, 2H), 1.61 (m, 2H)。MS (ESI) m/z : 645.3 $[M+H]^+$ 。

实施例 21

1-(4-((4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

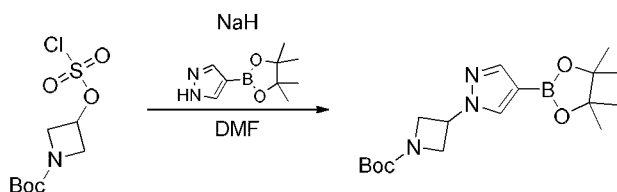


步骤 1: 叔丁基 3-((氯磺酰)氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸盐的合成



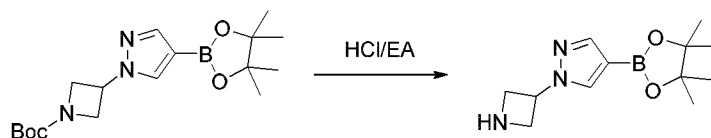
室温下，向单口瓶中加入叔丁基 3-羟基氮杂环丁烷-1-羧酸盐（5.0 g，28.9 mmol），TEA（8.75 g，86.6 mmol）和 THF（50 mL），N₂ 保护下加入 MsCl（4.0 g，34.6 mmol），室温反应 2 h 后终止，加饱和 NaHCO₃ 淬灭反应，用 EA 萃取，有机相用饱和 NaCl 洗一次，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤浓缩，粗品直接用于下一步。

步骤 2: 叔丁基 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊环-2-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸盐的合成



室温下，向单口瓶中加入 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊环-2-基)-1H 吡唑（5.6 g，28.9 mmol）和 DMF（60 mL），冰浴下加入 NaH（2.4 g，57.7 mmol），冰浴反应 1 h 后加入叔丁基 3-((氯磺酰)氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸盐（粗品，28.9 mmol）的 DMF 溶液（50 mL），95°C 反应 16 h 后终止，冷却至室温，加水淬灭，用 EA 萃取，有机相饱和 NaCl 洗一次，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤浓缩，柱层析（PE/EA 体系），得 3.2 g 白色固体。

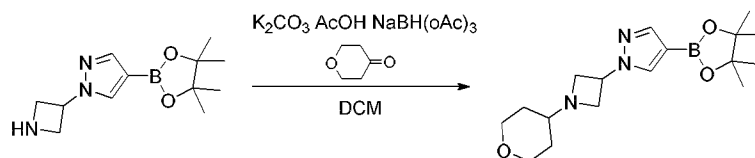
步骤 3: 1-(杂氮环丁-3-基)-4-(4,4,5,5 四甲基-1-二氧硼酸-2-基)-1H-吡唑的合成



室温下，向单口瓶中加入叔丁基 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊环-2-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸盐（3.2 g，9.16 mmol）和 HCl/EA（32 mL），室温反应 2 h 后终止，

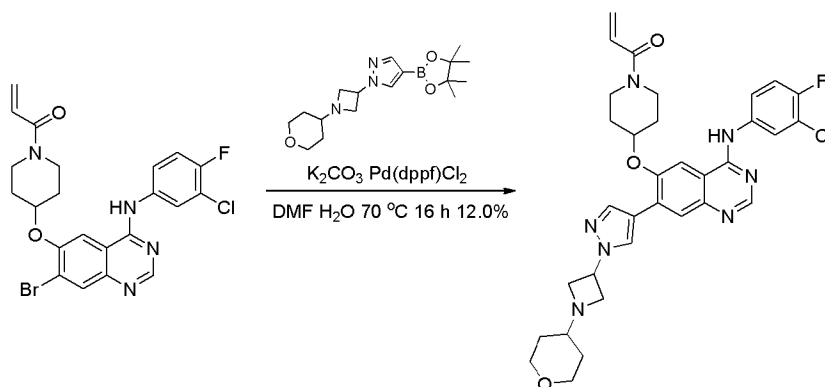
浓缩溶剂，用 DCM 带三次，粗品直接用于下一步。

步骤 4: 1-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)氮杂环丁烷-3-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊环-2-基)-1H 吡唑的合成



室温下，向单口瓶中加入 1（杂氮环丁-3-基）-4-（4,4,5,5 四甲基- 1-二氧硼酸-2-基）-1H-吡唑（0.50 g，2.0 mmol）， K_2CO_3 （0.28 g，2.0 mmol）和 DCM（5 mL），室温反应 1 h 后加入乙酸（0.61 g，10.0 mmol），四氢-4H-吡喃-4-酮（0.31 g，3.01 mmol），30℃反应 16 h 后冷却至室温，分批加入 $NaBH(oAc)_3$ （2.10 g，10.0 mmol），室温反应 1 h 后终止，加水淬灭，分层，有机相用水洗两次，水相用 DCM 反萃一次，有机相合并，无水 Na_2SO_4 干燥，过滤浓缩，得 0.35 g 黄色油状固体，粗品直接用于下一步。

步骤 5: 1-(4-((4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡啶-4-基)喹啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的合成

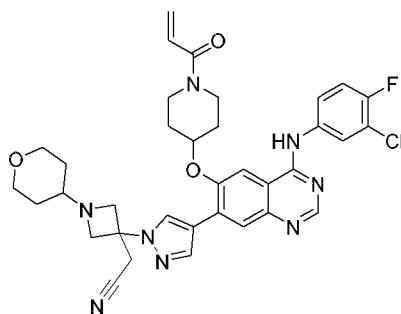


室温下，向单口瓶中加入 1 - (4 - (7-溴-4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)喹啉-6-基)氧基)哌啶-1-基-丙-2-烯-1-酮 (0.20 g, 0.40 mmol)，1 - (1 - (四氢-2H-吡喃-4-基)氮杂环丁烷-3-基) -4- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊环-2-基) -1H 吡唑 (0.20 g, 0.60 mmol) 和 K_2CO_3 (0.11 g, 0.80 mmol)，加 DMF (8 mL) 和 H_2O (2 mL)， N_2 保护下加入 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.03 g, 0.04 mmol)，置换 N_2 三次，升温至 70 $^{\circ}C$ ，反应过夜后终止，冷却至室温，加 EA，水洗两次，水相 EA 萃取一次，有机相合并，无水 Na_2SO_4 干燥，过滤浓缩，柱层析 (DCM/ MeOH 体系)，得黄色固体 0.03 g，收率 12.0%。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.50 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 6.9, 2.7 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.80 (dt, J = 9.5, 3.4 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 15.6, 8.7 Hz, 2H), 3.92 - 3.78 (m, 4H), 3.70 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.41 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.30 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 2.37 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 1.81 (m, 2H),

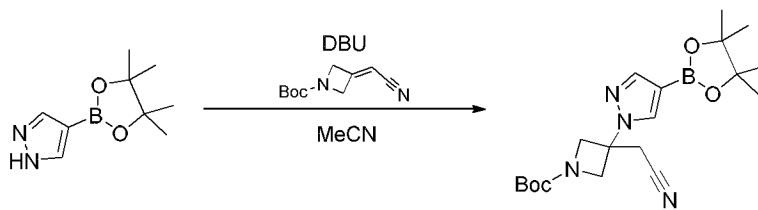
1.66 - 1.59 (m, 2H), 1.25 - 1.07 (m, 3H)。MS (ESI) m/z : 632.2 $[M+H]^+$ 。

实施例 22

2-(3-(4-(6-(1-丙烯酰哌啶-4-基)氧基)-4-(3-氯-4-氟苯基)氨基喹唑啉)-7-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-酮基)杂氮环丁-3-基)乙腈

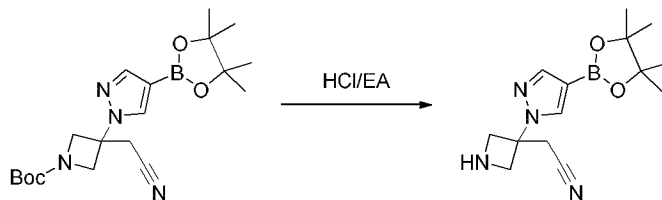


步骤 1: 叔丁基 3-(氰基甲基)-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊环-2-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸盐的合成



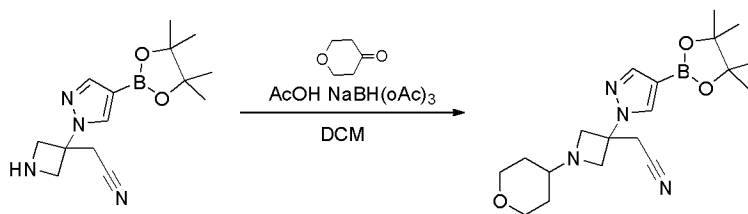
室温下, 向单口瓶中加入 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊环-2-基)-1H-吡唑 (1.8 g, 9.28 mmol), 叔丁基 3-氰基亚甲基氮杂环丁烷-1-羧酸盐 (2.2 g, 11.13 mmol), DBU (2.8 g, 18.55 mmol) 和乙腈 (20 mL), 60°C 反应 16 h 后终止, 冷却至室温, 浓缩溶剂, 用 1N HCl 调 pH 至 3-4, 用 EA 萃取, 有机相用饱和 NaCl 洗一次, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤浓缩, 柱层析 (PE/EA 体系), 得 2.30 g 白色固体。

步骤 2: 2-(3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊环-2-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈的合成



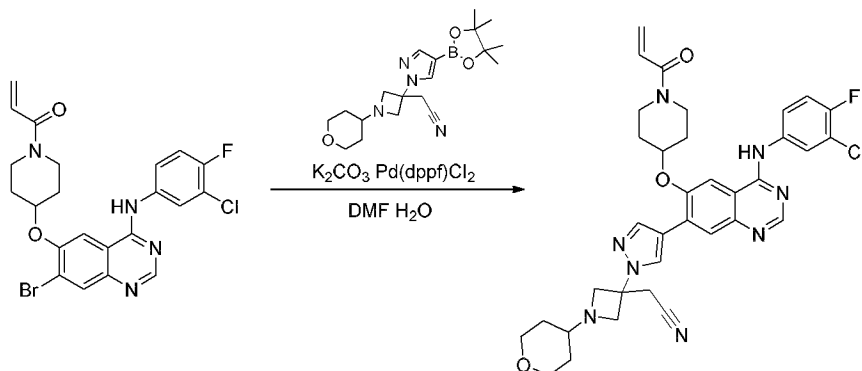
室温下, 向单口瓶中加入叔丁基 3-(氰基甲基)-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊环-2-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸盐 (2.30 g, 5.92 mmol) 和 HCl/EA (23 mL), 室温反应 2 h 后终止, 浓缩溶剂, 用 DCM 带三次, 加入 DCM 和饱和 K_2CO_3 室温搅拌 30 min, 静止分层, 水相用 DCM 萃取, 有机相合并, 水洗两次, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤浓缩, 得 2.3 g 黄色固体, 粗品直接用于下一步。

步骤 3: 2-(1-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊环-2-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈的合成



室温下, 向单口瓶中加入 2-(3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊环-2-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈 (0.50 g, 1.73 mmol), 四氢-4H-吡喃-4-酮 (0.21 g, 2.08 mmol), 乙酸 (0.21 g, 3.47 mmol) 和 DCM (15 mL), 30°C 反应 2 h 后分批加入 NaBH(oAc)₃ (1.84 g, 8.68 mmol), 室温反应 1 h 后终止, 加水淬灭, 分层, 有机相用水洗两次, 水相用 DCM 反萃一次, 有机相合并, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤浓缩, 柱层析 (PE/EA 体系), 得 0.37 g 黄色油状固体。

步骤 4: 2-(3-(4-(6-(1-丙烯酰哌啶-4-基)氧基)-4-(3-氯-4-氟苯基)氨基喹唑啉-7-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊环-2-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈的合成

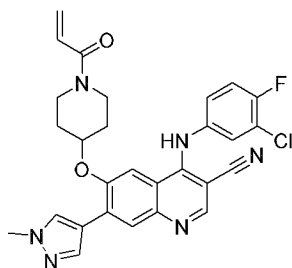


室温下, 向单口瓶中加入 1-(4-(7-溴-4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)喹唑啉-6-基]氧基)哌啶-1-基-丙-2-烯-1-酮 (0.20 g, 0.40 mmol), 2-(1-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊环-2-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈 (0.22 g, 0.60 mmol) 和 K₂CO₃ (0.11 g, 0.80 mmol), 加 DMF (8 mL) 和 H₂O (2 mL), N₂ 保护下加入 Pd(dppf)Cl₂ (0.03 g, 0.04 mmol), 置换 N₂ 三次, 升温至 70 °C, 反应过夜后终止, 冷却至室温, 加 EA, 水洗两次, 水相 EA 萃取一次, 有机相合并, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤浓缩, 柱层析 (DCM/ MeOH 体系), 得黄色固体 0.06 g, 收率 23.5%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.63 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 1H), 7.46 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.11 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.69 (dd, *J* = 10.5, 2.3 Hz, 1H), 5.02 (dt, *J* = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 3.88 - 3.77 (m, 4H), 3.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H), 3.50 (m, 2H), 3.27 (t, *J* = 10.9 Hz, 2H), 2.40 (dt, *J* = 10.0, 5.7 Hz, 1H), 2.12 (m, 2H), 1.83 (m,

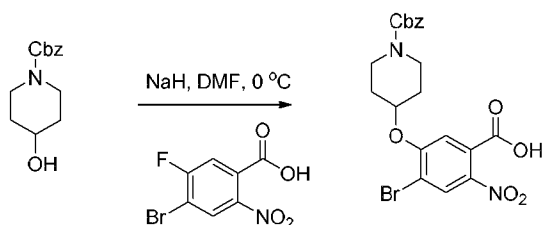
2H), 1.63 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 1.19 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 1.13 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H)。MS (ESI) m/z : 671.2 $[M+H]^+$ 。

实施例 23

6-((1-丙烯酰哌啶-4-基)氧基)-4-((3-氯-4-氟苯基)胺基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹啉-3-甲腈

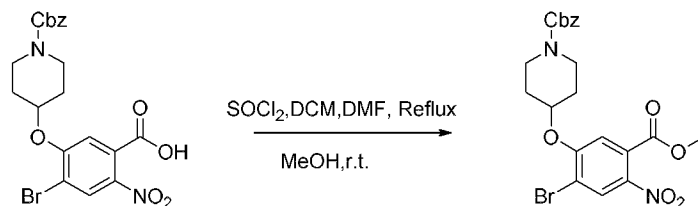


步骤 1: 5-((1-((苄氧基)羰基)哌啶-4-基)氧)-4-溴-2-硝基苯甲酸的合成



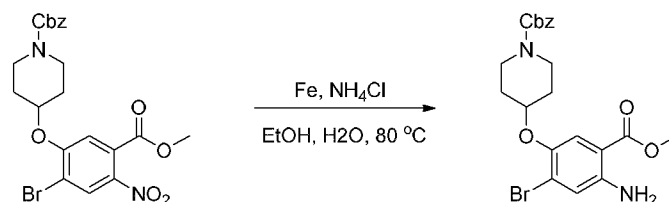
室温下, 向 250 mL 单口瓶中加入 4-羟基-1-苄氧基羰基哌啶 (8.91 g, 37.88 mmol) 和 DMF (50 mL), 并于冰浴下分批加入 60% 的 NaH (1.89 g, 47.35 mmol), 搅拌 30 min 后, 分批加入 4-溴-5-氟-2-硝基苯甲酸 (2.00 g, 18.94 mmol), 冰浴下搅拌 2.5 h 终止。冰浴下, 用 1N 的 HCl 调节 pH~3-4, 回升室温, 反应液采用 EA 萃取, 水洗一次, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得黄色油状物 16.11 g, 收率 100% 计, 直接进行下一步。

步骤 2: 4-(2-溴-5-(甲氧羰基)-4-硝基苯氧基)-1-苄氧羰基哌啶的合成



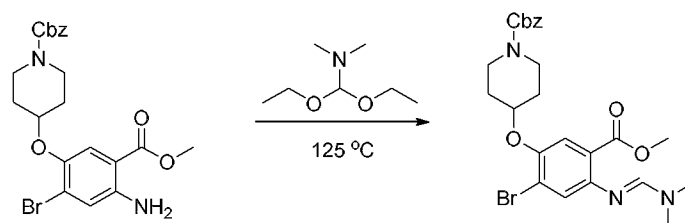
室温下, 依次向 250 mL 单口瓶中加入 5-((1-((苄氧基)羰基)哌啶-4-基)氧)-4-溴-2-硝基苯甲酸 (粗品, 18.94 mmol)、DCM (50 mL) 和 DMF (0.1 mL), 并于冰浴下滴加入 SOCl_2 (4.51 g, 37.88 mmol), 升温 50°C 下, 反应 3.0 h 终止。冷却至室温, 减压浓缩, 除去 DCM 和 SOCl_2 。于冰浴下滴加 MeOH (50 mL), 加毕后反应 2.5 h 终止。减压浓缩除去溶剂, 柱层析纯化 (PE/EA 体系) 得黄色油状物 8.69 g, 收率 83%。

步骤 3: 苄基 4-(4-胺基-2-溴-5-(甲氧羰基)苯氧基)哌啶-1-羧酸酯的合成



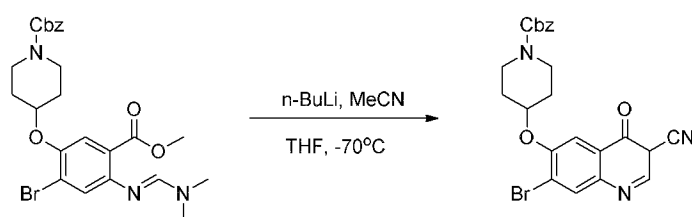
室温下，依次向 250 mL 单口瓶中加入 4-(2-溴-5-(甲氧羰基)-4-硝基苯氧基)-1-苄氧羰基哌啶 (8.69 g, 17.62 mmol)， NH_4Cl (4.71 g, 88.08 mmol)，乙醇 (90 mL) 和水 (30 mL)，搅拌全溶后，分批加入铁粉 (4.92 g, 88.08 mmol)，氮气保护，升温至 80 °C 反应 2 h 终止。冷却至室温，通过硅藻土过滤，滤液减压蒸干，残留物采用 EA 溶解，水洗涤两次，有机相经无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得红色油状物 7.15 g，收率 88%。

步骤 4: 苄基 (E)-4-(2-溴-4-(((二甲氨基)亚甲基)胺基)-5-(甲氧羰基)苯氧基)哌啶-1-羧酸酯的合成



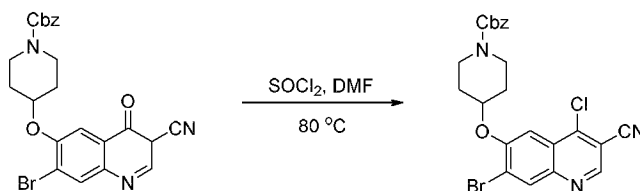
室温下，依次向 250 mL 单口瓶中加入苄基 4-(4-胺基-2-溴-5-(甲氧羰基)苯氧基)哌啶-1-羧酸酯 (7.15 g, 15.43 mmol) 和 DMF-DMA (72 mL)。溶解后氮气保护，升温至 125 °C 反应 22 h 终止。冷却至室温，反应液用油泵拉干，得黑色油状物 8.71 g，收率 100% 计，直接进行下一步。MS (ESI) m/z : 519.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 5: 苄基 4-((7-溴-3-氰基-4-氧-3,4-二羟基喹啉-6-基)氧)哌啶-1-羧酸酯的合成



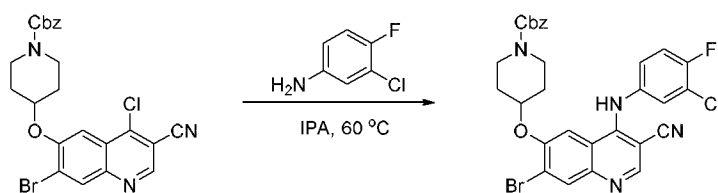
室温下，向 250 mL 的四口瓶中加入 MeCN (0.98 g, 23.96 mmol) 和 THF (40 mL)，氮气保护降温至 -70 °C，滴加 $n\text{-BuLi}$ (10 mL)，加毕，在 -70 °C 下搅拌 1.5 h 后，滴加苄基 (E)-4-(2-溴-4-(((二甲氨基)亚甲基)胺基)-5-(甲氧羰基)苯氧基)哌啶-1-羧酸酯 (6.21 g, 11.98 mmol) 的 THF (25 mL) 溶液，加毕在 -70 °C 下搅拌 4.5 h 终止。用 AcOH 的 THF 溶液淬灭，恢复至室温，反应液采用 EA 萃取，饱和食盐水洗涤一次，有机相经无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，柱层析纯化 (DCM/MeOH 体系) 得黄色固体 5.20 g，收率 90%。MS (ESI) m/z : 483.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 6: 苄基 4-((7-溴-4-氯-3-氰基喹啉-6-基)氧)哌啶-1-羧酸酯的合成



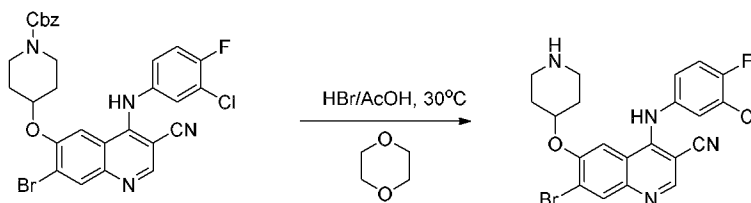
室温下，向 250 mL 的单口瓶中加入苄基 4-((7-溴-3-氰基-4-氧-3,4-二羟基喹啉-6-基)氧)哌啶-1-羧酸酯 (5.20 g, 10.78 mmol)， SOCl_2 (52 mL) 和 DMF (1 mL)。溶解后，氮气保护，升温至 80 °C 反应 2 h 终止。冷却至室温，浓缩得红色油状物粗品，收率 100% 计，直接进行下一步。

步骤 7: 苄基 4-((7-溴-4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-3-氰基喹啉-6-基)氧基)哌啶-1-羧酸酯的合成



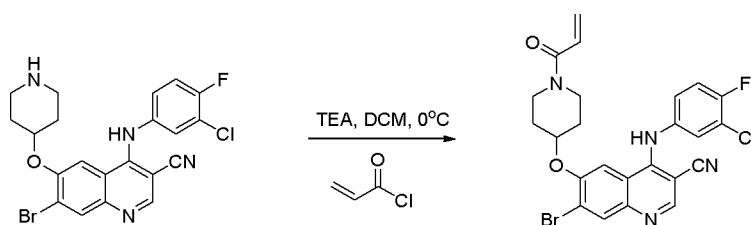
室温下，向 250 mL 单口瓶中加入苄基 4-((7-溴-4-氯-3-氰基喹啉-6-基)氧基)哌啶-1-羧酸酯 (粗品，10.78 mmol)，IPA (75 mL) 和 4-氟-3-氯苯胺 (1.88 g, 12.94 mmol)。氮气保护，升温至 60 °C 反应 15 h 终止。冷却至室温，过滤，IPA 洗涤滤饼两次，收集滤饼，减压蒸至恒重得淡黄色固体 4.64 g，收率 71%。

步骤 8: 7-溴-4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-6-(哌啶-4-基氧)喹啉-3-甲腈的合成



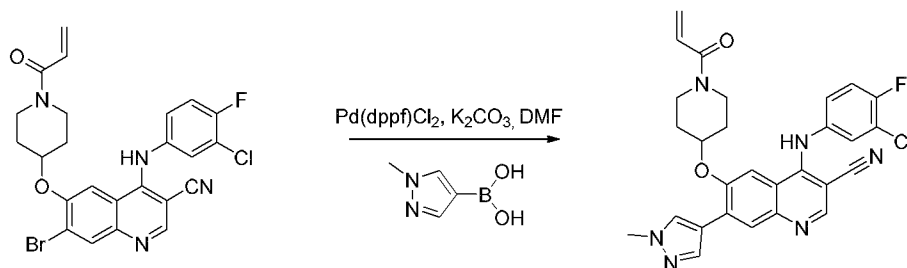
室温下，向 250 mL 的单口瓶中加入苄基 4-((7-溴-4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-3-氰基喹啉-6-基)氧基)哌啶-1-羧酸酯 (4.64 g, 7.61 mmol) 和 1,4-二氧六环 (5 mL)，分散后加入 33% 的 HBr/AcOH 溶液 (46 mL) 溶解。氮气保护，升温至 30 °C 反应 2 h 终止。冷却至室温，反应液中加入 MTBE，搅拌半小时后过滤，并用 MTBE 洗涤滤饼，收集滤饼。向滤饼中加入 1 N 的 Na_2CO_3 水溶液搅拌溶解，用 DCM 萃取两次，收集有机相，经无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得黄色固体 2.87 g，收率 79%。

步骤 9: 6-((1-丙烯酰基哌啶-4-基)氧基)-7-溴-4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)喹啉-3-甲腈的合成



室温下, 向 250 mL 的单口瓶中加入 7-溴-4-((3-氯-4-氟苯基)胺基)-6-(哌啶-4-基氧)喹啉-3-甲腈 (2.62 g, 5.51 mmol), DCM (50 mL) 和 TEA (2.78 g, 27.53 mmol), 溶解后降温 0 °C, 滴加丙烯酰氯 (0.60 g, 6.61 mmol)。滴毕后再 0 °C 反应 2 h 终止。冰水猝灭反应, 恢复室温, 分液, 并用 DCM 萃取水相两次, 合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析纯化 (DCM/EA 体系) 得黄色固体 1.22 g, 收率 42%。MS (ESI) m/z : 530.0 $[M+H]^+$ 。

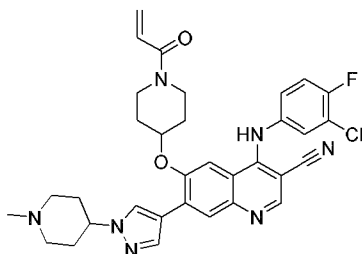
步骤 10: 6-((1-丙烯酰基哌啶-4-基)氧基)-4-((3-氯-4-氟苯基)胺基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹啉-3-甲腈的合成



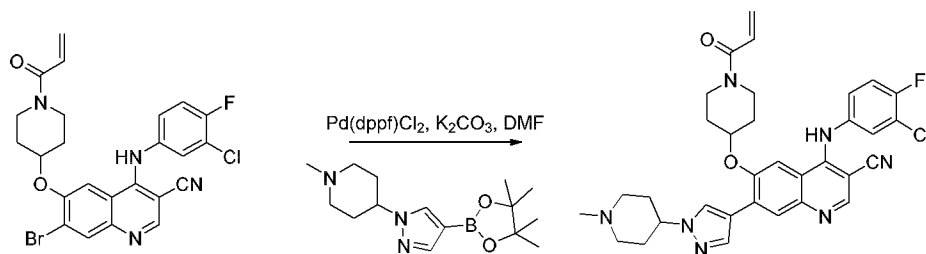
室温下, 依次向 25 mL 的单口瓶中加入 6-((1-丙烯酰基哌啶-4-基)氧基)-7-溴-4-((3-氯-4-氟苯基)胺基)喹啉-3-甲腈 (0.20 g, 0.38 mmol), (1-甲基-1H-吡唑-4-基)硼酸 (57.10 mg, 0.45 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (27.60 mg, 0.04 mmol), K₂CO₃ (0.11 g, 0.76 mmol) 和 H₂O (2.50 mL), 并用 DMF (10 mL) 溶解。氮气保护, 升温至 70 °C 反应 15 h 终止。冷却至室温, 反应液采用 EA 萃取, 水洗一次, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析纯化 (DCM/MeOH 体系) 得黄色固体 78.20 mg, 收率 39%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.60 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.13 (d, J = 18.1 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 16.6, 10.6 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.90 – 3.81 (m, 1H), 3.54 – 3.36 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.77 (m, 2H). MS (ESI) m/z : 531.1 $[M+H]^+$ 。

实施例 24

7-((1-丙烯酰基哌啶-4-基)氧基)-4-((3-氯-4-氟苯基)胺基)-7-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-3-甲腈



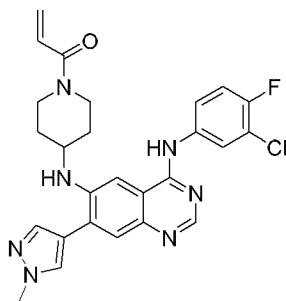
步骤 1: 6-((1-丙烯酰基哌啶-4-基)氧基)-4-((3-氯-4-氟苯基)胺基)-7-(1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)喹啉-3-甲腈的合成



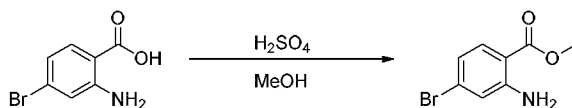
室温下, 依次向 25 mL 的单口瓶中加入 6-((1-丙烯酰基哌啶-4-基)氧基)-7-溴-4-((3-氯-4-氟苯基)胺基)喹啉-3-甲腈 (0.20 g, 0.38 mmol), 1-甲基-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-硼酸乙二酯-2-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶 (0.22 mg, 0.76 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (27.60 mg, 0.04 mmol), K₂CO₃ (0.11 g, 0.76 mmol) 和 H₂O (2.50 mL), 并用 DMF (10 mL) 溶解。氮气保护, 升温至 70 °C 反应 2 h 终止。冷却至室温, 反应液采用 EA 萃取, 水洗一次, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析纯化 (DCM/MeOH 体系) 得黄色固体 115.5 mg, 收率 50%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.62 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 18.8 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.63 – 7.58 (m, 1H), 7.48 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.38 – 7.32 (m, 1H), 6.85 (dd, *J* = 16.7, 10.4 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 16.7, 2.4 Hz, 1H), 5.69 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 4.94 (tt, *J* = 7.6, 3.7 Hz, 1H), 4.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 2.89 – 2.82 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.12 – 1.97 (m, 8H), 1.79 (m, 2H). MS (ESI) *m/z*: 613.8 [M+H]⁺.

实施例 25

1-(4-((4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹啉-6-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



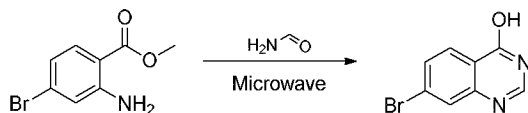
步骤 1: 2-氨基-4-溴苯甲酸甲酯的合成



室温下, 向单口瓶中加入 2-氨基-4-溴苯甲酸 (12.0 g, 55.5 mmol) 和 MeOH (200 mL),

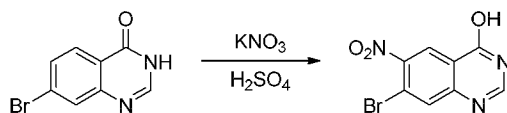
0℃下滴加浓硫酸（12 mL），80℃反应 48 h 后终止，将反应冷却至室温，浓缩，将残余液体倒入缓慢倒入冰水中，用饱和 NaHCO₃ 调 pH 至 8，用 EA 萃取，有机相水洗，饱和 NaCl 洗，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤浓缩，柱层析（PE/EA 体系），得白色固体 11 g，收率 87%。

步骤 2: 7-溴喹唑啉-4-醇的合成



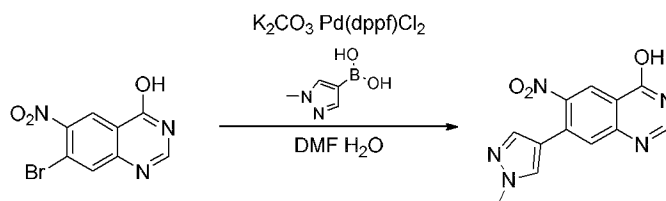
室温下，向 30 mL 微波管中加入 2-氨基-4-溴苯甲酸甲酯（2.5 g，10.86 mmol）和甲酰胺（18 mL），200℃微波反应 1 h 后终止，共两批，冷却至室温，加 EA 溶解，水洗两次，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤浓缩，粗品直接用于下一步。

步骤 3: 7-溴-6-硝基喹唑啉-4-醇的合成



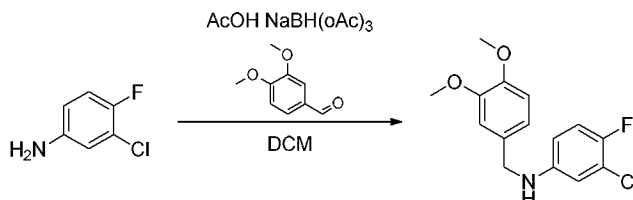
室温下，向单口瓶中加入 7-溴喹唑啉-4-醇（粗品，21.73 mmol）和浓硫酸（80 mL），0℃下缓慢加入 KNO₃（3.3 g，32.60 mmol），100℃反应 1 h 后终止，冷却至室温，将反应液缓慢倒入冰水中，用饱和 NaHCO₃ 调 pH 至 7-8，用 EA 萃取，水洗，饱和 NaCl 洗，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤浓缩，柱层析（DCM/MeOH 体系），得红色固体 3.4 g，收率 58%。

步骤 4: 7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-硝基喹唑啉-4-醇的合成



室温下，向单口瓶中加入 7-溴-6-硝基喹唑啉-4-醇（1.5 g，5.55 mmol），（1-甲基-1H-吡唑-4-基）硼酸（0.84 g，6.66 mmol），K₂CO₃（1.54 g，11.11 mmol），DMF（30 mL）和 H₂O（5 mL），置换 N₂，N₂ 保护下加入 Pd(dppf)Cl₂（0.41 g，0.56 mmol），85℃反应 5 h 后终止，冷却至室温，加入 EA，水洗，饱和 NaCl 洗，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤浓缩，得红色固体 1 g。

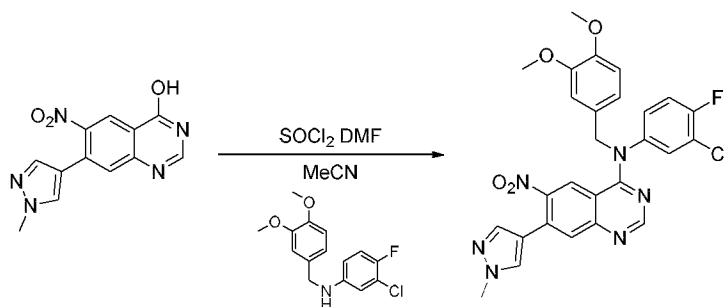
步骤 5: 3-氯-N-(3,4-二甲氧基苄基)-4-氟苯胺的合成



室温下，向单口瓶中加入 3-氯-4-氟苯胺（6.0 g，41.22 mmol），3,4-二甲氧基苯甲醛（6.85 g，41.22 mmol），AcOH（5.0 g，82.44 mmol）和 DCM（60 mL），20℃反应 2 h 后，冰浴

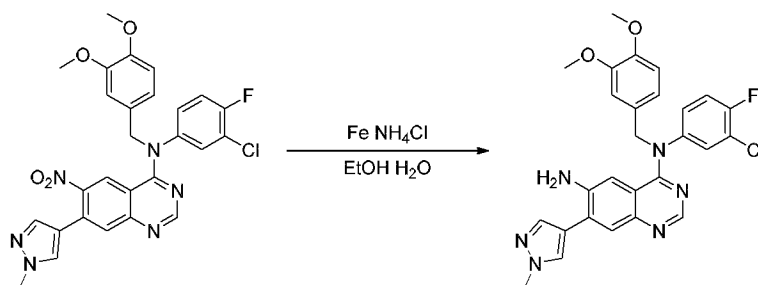
下加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (22.0 g, 103.05 mmol), 20°C 反应 1 h 后终止, 加水淬灭, 用 DCM 萃取, 有机相水洗, 饱和 NaCl 洗, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤浓缩, 柱层析 (PE/EA 体系), 得白色固体 12 g, 收率 98%。

步骤 6: N-(3-氯-4-氟苯基)-N-(3,4-二甲氧基苄基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-硝基喹唑啉-4-胺的合成



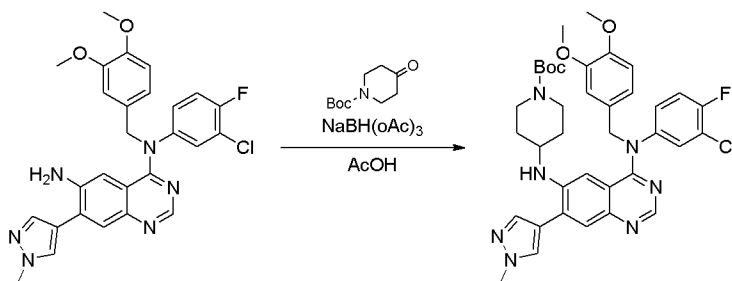
室温下, 向单口瓶中加入 7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-硝基喹唑啉-4-醇 (0.9 g, 3.32 mmol), SOCl_2 (10 mL) 和 DMF (0.5 mL), 80°C 反应 3 h 后终止, 冷却至室温, 浓缩, 残渣用 DCM 带三次, 加入 MeCN (10 mL) 和 3-氯-N-(3,4-二甲氧基苄基)-4-氟苯胺 (1.18 g, 3.98 mmol), 85°C 反应 16 h 后终止, 浓缩溶剂, 加水, 用饱和 NaHCO_3 调 pH 至 7-8, EA 萃取, 有机相饱和 NaCl 洗, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤浓缩, 柱层析 (DCM/MeOH 体系), 得黑色固体 1 g, 收率 56%。

步骤 7: N^4 -(3-氯-4-氟苯基)- N^4 -(3,4-二甲氧基苄基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4,6-二胺的合成



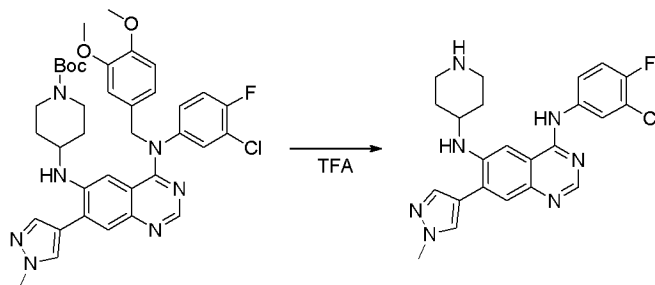
室温下, 向单口瓶中加入 N-(3-氯-4-氟苯基)-N-(3,4-二甲氧基苄基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-硝基喹唑啉-4-胺 (1.0 g, 1.82 mmol), Fe (0.51 g, 9.11 mmol), NH_4Cl (0.98 g, 18.20 mmol), EtOH (20 mL) 和 H_2O (8 mL), 80°C 反应 2 h 后终止, 冷却至室温, 过滤, 滤饼用 EA 冲洗, 滤液旋干, 残渣加 EA 溶解, 水洗, 饱和 NaCl 洗, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤浓缩, 得 0.8 g 黄色固体, 收率 85%。

步骤 8: 叔丁基 4-(((4-((3-氯-4-氟苯基)(3,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氨基)哌啶-1-羧酸盐的合成



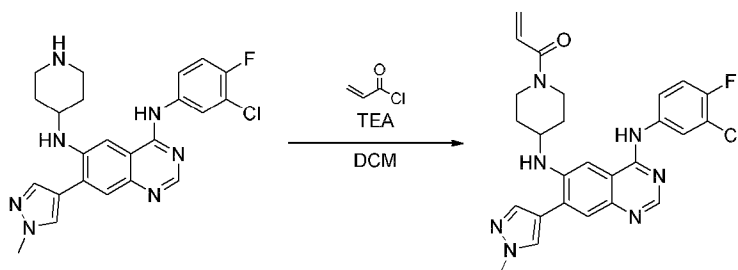
室温下，向单口瓶中加入 N-(3-氯-4-氟苯基)-N-(3,4-二甲氧基苄基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4,6-二胺(0.8 g, 1.54 mmol)，4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.37 g, 1.85 mmol)和 AcOH (12 mL)，20℃反应 2 h 后加入 NaBH(oAc)₃ (1.63 g, 7.71 mmol)，20℃反应 1 h 后终止，加水淬灭，用饱和 NaHCO₃ 调 pH 至 7-8，用 EA 萃取，有机相水洗，饱和 NaCl 洗，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤浓缩，柱层析(DCM/MeOH 体系)，得黄色油状固体 0.7 g，收率 76%。

步骤 9: N⁴-(3-氯-4-氟苯基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N⁶-(哌啶-4-基)喹唑啉-4,6-二胺的合成



室温下，向单口瓶中加入叔丁基 4-((4-((3-氯-4-氟苯基)(3,4-二甲氧基苄基)氨基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氨基)哌啶-1-羧酸盐(0.7 g, 0.99 mmol)，和 TFA (15 mL)，70℃反应 2 h 后终止，将反应冷却至室温，浓缩溶剂，用 DCM 带三次，残渣用 DCM 溶解，加入 K₂CO₃，搅拌 0.5 h，水洗，水相用 DCM 萃取一次，有机相合并，饱和 NaCl 洗，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤浓缩，得黄色固体 0.4 g，收率 94%。

步骤 10: 1-(4-((4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-6-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的合成



室温下，向单口瓶中加入 N⁴-(3-氯-4-氟苯基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N⁶-(哌啶-4-基)喹唑啉-4,6-二胺(0.4 g, 0.89 mmol)，TEA (0.45 g, 4.42 mmol) 和 DCM (10 mL)，冰浴下滴加丙烯酰氯(0.12 g, 1.33 mmol)的 DCM 稀释液(4 mL)，0℃反应 0.5 h 后终止，

加冰水淬灭，搅拌 0.5 h，用 DCM 萃取，有机相水洗，饱和 NaCl 洗，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤浓缩，柱层析（DCM/MeOH 体系），得黄色固体 0.12 g，收率 29%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.37 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 7.82 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.44 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.82 (dd, *J* = 16.6, 10.4 Hz, 1H), 6.09 (dd, *J* = 16.6, 2.5 Hz, 1H), 5.70 - 5.64 (m, 1H), 4.34 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 4.04 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.89 - 3.83 (m, 1H), 3.29 (t, *J* = 12.7 Hz, 1H), 2.97 (t, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 1.45 (t, *J* = 11.3 Hz, 2H)。MS (ESI) *m/z*: 505.8 [M+H]⁺。

实施例 26

化合物对激酶抑制活性测试

本试验采用 γ 试 ³³P-ATP 同位素测试法测试化合物对激酶 HER2，EGFR(D770_N771insNPG)的抑制作用，并得出化合物对该酶抑制活性的半数抑制浓度 IC₅₀，采用 EGFR 20 号外显子插入突变新药 Pozotinib 作为阳性对照，Pozotinib 购于 TargetMol，产品目录号 T2630，HKI-272 购于百灵威，批号 LPB0Q20。

1. 基础反应缓冲液

20 mM Hepes (pH 7.5), 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 0.02% Brij35, 0.02 mg/ml BSA, 0.1 mM Na₃VO₄, 2 mM DTT, 1% DMSO。

2. 化合物配制

化合物采用 100 % DMSO 溶解至特定的浓度，之后采用自动加样装置梯度稀释成不同浓度的待测样品（DMSO 溶解液）。

3. 反应步骤

3.1 使用基础反应缓冲液稀释反应底物；

3.2 将激酶加入底物溶液中，轻柔混匀；

3.3 采用自动加样系统将 100 % DMSO 稀释的不同浓度化合物加入激酶溶液中，室温下孵育 20 min；

3.4 室温下加入 ³³P-ATP (10 μ M, 10 μ Ci/ μ l)启动激酶反应，反应 2 h。

4. 检测

反应液经离子交换过滤系统除去未反应的 ATP 及反应产生的 ADP 等离子后检测底物中 ³³P 同位素放射量。

5. 数据处理

依据放射量计算加入不同浓度抑制剂体系中的激酶活性从而得到不同浓度化合物对激酶

活性的抑制作用，采用 graphpad prism 拟合得化合物抑制 IC_{50} 。

本发明化合物的生物化学活性通过以上的试验进行测定，测得的 IC_{50} 值参见表 1：

表 1 激酶抑制活性测试结果

化合物	Kinase IC_{50} (nM)	
	HER2	EGFR(D770_N771insNPG)
实施例 1	0.74	0.095
实施例 3	0.53	0.041
实施例 4	1.25	0.343
实施例 6	0.75	0.335
实施例 7	0.97	-
实施例 8	0.61	-
实施例 9	0.89	-
实施例 10	0.44	0.125
实施例 11	0.92	-
实施例 12	0.81	0.228
实施例 13	0.80	0.168
实施例 14	0.58	0.294
实施例 15	0.39	-
实施例 16	0.38	-
实施例 17	0.36	0.085
实施例 18	0.69	0.135
实施例 19	0.57	-
HKI-272	8.05	-
Pozotinib	0.54	0.043

注：表格中“-”代表未测试

结论：本发明化合物具有与阳性药相当的激酶抑制活性，包括 Her2 和 20 外显子插入突变体 EGFR(D770_N771insNPG)。

实施例 27

A431 细胞增殖抑制试验

本实验采用 MTT 的方法测试化合物对 A431 的细胞活性作用，并得出化合物抑制细胞增殖活性的半数抑制浓度 IC_{50}

1. A431 细胞株在 DMEM + 10 % FBS 的条件下进行培养。在 96 孔细胞培养板中接种 100 μ L 的处于对数生长期的 A431 细胞悬液，密度为 8×10^4 / ml，将培养板于培养箱中培养 24 h 令细胞贴壁（37 °C，5% CO_2 ）。
2. 各化合物已事先溶解在 DMSO 中配制成 10 mM 的储存液，采用 DMSO 梯度稀释为目标浓度的 400 倍，采用无血清培养基稀释到目的浓度的 2 倍，维持药液中 DMSO 浓度均为 0.5%。在接种细胞的 96 孔板中依次加入不同浓度药液，100 μ L/ 孔。每个浓度设 3 个复孔，并设空白对照及阴性对照，继续在 37 °C、5 % CO_2 中继续培养 72 h。
3. 终止培养，每孔加入 20 μ L MTT 溶液（5 mg/ml），继续在 37°C、5 % CO_2 中继续培养 4 h 后弃除培养基，加入 DMSO 150 μ L /孔，室温震荡 10 min，在 570 nm、620nm 双波长测 OD 值（ $OD_{570}-OD_{620}$ ），并经 Graphpad Prism 6.0 数据处理计算 IC_{50} 值。

实施例 28

SKBR-3 细胞增殖抑制试验

本实验采用 MTT 的方法测试化合物对 SKBR-3 的细胞活性作用，并得出化合物抑制细胞增殖活性的半数抑制浓度 IC_{50} 值。

1. SKBR-3 细胞株在 DMEM(高糖) + 10 % FBS 的条件下进行培养。在 96 孔细胞培养板中接种 100 μ L 的处于对数生长期的 SKBR-3 细胞悬液，密度为 8×10^4 / ml，将培养板于培养箱中培养 24 h 令细胞贴壁（37 °C，5% CO_2 ）。
2. 弃除 96 孔细胞培养板中含 10 % FBS 的 DMEM 高糖 培养基。各化合物已事先溶解在 DMSO 中配制成 10 mM 的储存液，采用 DMSO 梯度稀释为目标浓度的 400 倍，采用无血清培养基将其稀释到目的浓度的 2 倍。在接种细胞的 96 孔板中依次加入不同浓度药液，100 μ L/ 孔。每个浓度设 3 个复孔，并设空白对照及阴性对照，继续在 37 °C、5 % CO_2 中继续培养 72 h。
3. 终止培养，每孔加入 20 μ L MTT 溶液（5 mg/ml），继续在 37°C、5 % CO_2 中继续培养 4 h 后弃除培养基，加入 DMSO 150 μ L /孔，室温震荡 10 min，在 570 nm、620nm 双波长测 OD 值（ $OD_{570}-OD_{620}$ ），并经 Graphpad Prism6.0 数据处理计算 IC_{50} 值。

实施例 29

BT-474 细胞增殖抑制试验

本实验采用 MTT 的方法测试化合物对 BT-474 的细胞活性作用,并得出化合物抑制细胞增殖活性的半数抑制浓度 IC_{50}

1. BT-474 细胞株在 RPMI-1640 + 10 % FBS 的条件下进行培养。在 96 孔细胞培养板中接种 100 μ L 的处于对数生长期的 Hcc827 细胞悬液,密度为 8×10^4 / ml, 将培养板于培养箱中培养 24 h 令细胞贴壁 (37 $^{\circ}$ C, 5% CO_2)。
2. 各化合物已事先溶解在 DMSO 中配制成 10 mM 的储存液,采用 DMSO 梯度稀释为目标浓度的 400 倍,采用无血清培养基稀释到目的浓度的 2 倍,维持药液中 DMSO 浓度均为 0.5 %。在接种细胞的 96 孔板中依次加入不同浓度药液,100 μ L/ 孔。每个浓度设 3 个复孔,并设空白对照及阴性对照,继续在 37 $^{\circ}$ C、5% CO_2 中继续培养 72 h。
3. 终止培养,每孔加入 20 μ L MTT 溶液 (5 mg/ml),继续在 37 $^{\circ}$ C、5% CO_2 中继续培养 4 h 后弃除培养基,加入 DMSO 150 μ L /孔,室温震荡 10 min,在 570 nm、620nm 双波长测 OD 值 ($OD_{570}-OD_{620}$),并经 Graphpad Prism 6.0 数据处理计算 IC_{50} 值。

本发明化合物的生物化学活性通过以上的试验进行测定,测得的 IC_{50} 值参见表 2:

表 2 细胞增殖抑制实验结果

化合物	Cell IC_{50} (nM)		
	SKBR-3	BT-474	A431
实施例 2	4.10	8.37	3.29
实施例 3	0.79	1.22	1.87
实施例 4	1.18	3.28	3.65
实施例 5	5.32	6.52	76.09
实施例 6	1.02	1.4	1.9
实施例 7	1.1	5.2	2.6
实施例 8	2.4	3.0	5.1
实施例 9	1.2	1.3	2.0
实施例 10	0.84	0.63	1.1
实施例 11	1.03	1.3	5.38
实施例 12	0.78	1.3	2.7
实施例 13	0.71	0.95	8.46
实施例 14	1.1	2.5	2.7
实施例 15	0.72	3.2	3.9

实施例 16	5.33	6.1	9.5
实施例 17	1.36	1.19	7.81
实施例 18	0.45	1.72	3.33
实施例 19	2.42	3.25	8.26
实施例 20	2.5	9.5	20.0
实施例 21	0.55	0.99	7.2
实施例 22	3.2	3.9	9.2
实施例 23	1.6	1.3	1.9
实施例 24	0.9	1.0	4.0
实施例 25	4.4	4.1	2.6
Pozotinib	0.61	1.02	0.77
HKI-272	10.09	9.07	109.9

结论：本发明化合物具有与阳性药相当的肿瘤细胞抑制活性，包括 Her2 阳性和 EGFR 阳性肿瘤细胞。

实施例 30

肝微粒体测试

孵育体系总体积为 250 μ L，用 50 mmol/L PBS 缓冲液(pH=7.4)配制其中含有蛋白浓度为 0.5 mg/mL 的人源肝微粒体孵育液，孵育开始前将 100 μ mol/L 待测化合物 2.5 μ L 与上述孵育液 197.5 μ L 混合，在 37 $^{\circ}$ C 水浴中预孵育 5 min 后加入同样经预孵育 5 min 的还原性辅酶II溶液(5 mmol/L) 50 μ L 启动反应，(反应体系中种属肝微粒体蛋白含量为 0.5 g/L、待测化合物终浓度为 1 μ mol/L)，在 37 $^{\circ}$ C 水浴中振荡孵育，并分别于 0, 5, 15, 30, 60min 取出，立即加入内标为 Terfenadine (正离子内标, 25 ng/mL) 和 Tolbutamide (负离子内标, 50 ng/mL) 的正负内标混合甲醇溶液 600 μ L 以终止反应。将终止后的孵育液振荡 2 min、离心 (4 $^{\circ}$ C、16000 r/min) 10 min 后取上清液进行 LC-MS /MS 检测，定量分析母药的剩余量。(DMSO=0.1%)

将孵育 0 min 化合物的浓度作为 100%，其他孵育时间点的浓度转换为百分剩余量，将各时间点的百分剩余量的自然对数对孵育时间作线性回归，求得斜率 k，根据公式， $T_{1/2} = -0.693/k$ 计算得到体外半衰期。肝微粒体中的清除率 (CL_{int} (μ L/min/mg protein) = $\ln(2) \times 1000 / T_{1/2}(\text{min}) / \text{Protein Conc}(\text{mg/ml})$), 实施例测试数据详见表 3:

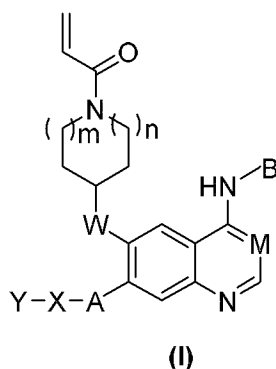
表 3 肝微粒体测试结果

受试物在人肝微粒体中代谢稳定性结果				
测试物编号	Remainning % (60 min)	T _{1/2} (min)	Clint (μ L/min/mg protein)	阴性对照 Remainning % (60 min)
实施例 3	55.2	64.8	21.4	96.3
实施例 13	38.8	39.8	24.9	100.1
实施例 14	39.5	42.3	23.4	100.1
Poziotinb	22.0	27.1	51.2	89.4
HKI-272	0.31	8.47	164	78.9

结论：本发明化合物与阳性药相比具有非常显著的肝微粒体代谢稳定性优势，因此具有更好的成药性和体内稳定性。

权 利 要 求 书

1.一种具有式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐:



其中, A 选自 C_2-C_6 炔基、6-10 元芳基或 5-10 元杂芳基;

X 选自 C_1-C_8 烷基、5-10 元杂芳基或 3-8 元杂环基, 所述的 C_1-C_8 烷基可进一步被卤素、氰基、羟基或 C_1-C_4 烷氧基所取代, 所述的 3-8 元杂环基可进一步被 $-(CH_2)_aCN$ 所取代;

Y 选自 C_1-C_8 烷基、 $-COR^1$ 、 $-(CH_2)_aCN$ 、 $-(CH_2)_aOR^1$ 或 3-8 元杂环基, 所述的 3-8 元杂环基可进一步被 C_1-C_4 烷基所取代;

或者 Y 不存在;

R^1 选自 H、OH 或 C_1-C_4 烷基;

B 选自 6-10 元芳基或 5-10 元杂芳基, 所述的 6-10 元芳基或 5-10 元杂芳基可进一步被一个或多个选自羟基、卤素、 C_1-C_4 烷基或 $-O(CH_2)_a-5-6$ 元杂芳基的取代基所取代;

a 选自 0、1 或 2;

n 选自 0、1 或 2;

m 选自 0、1 或 2;

M 选自 C-CN 或 N;

W 选自 O、S 或 NH。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于:

A 选自 C_2-C_4 炔基、6-10 元芳基或 5-6 元杂芳基;

X 选自 C_1-C_4 烷基、5-6 元杂芳基或 4-6 元杂环基, 所述的 C_1-C_4 烷基可进一步被氰基、羟基或 C_1-C_2 烷氧基所取代, 所述的 4-6 元杂环基可进一步被 $-(CH_2)_aCN$ 所取代;

Y 选自 C_1-C_4 烷基、 $-COR^1$ 、 $-(CH_2)_aCN$ 、 $-(CH_2)_aOR^1$ 或 3-6 元杂环基, 所述的 3-6 元杂环基可进一步被 C_1-C_2 烷基所取代;

或者 Y 不存在;

R^1 选自 H、OH 或 C_1-C_4 烷基;

B 为 6-10 元芳基, 所述的 6-10 元芳基可进一步被一个或多个选自卤素或 $-O(CH_2)_a-5-6$ 元杂芳基的取代基所取代;

a 选自 0、1 或 2;

n 选自 0、1 或 2;

m 选自 0、1 或 2;

M 选自 C-CN 或 N;

W 选自 O 或 NH。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其特征在于:

A 选自乙炔基、苯基或 5-6 元杂芳基;

X 选自 C₁-C₄ 烷基、5-6 元杂芳基或 4-6 元杂环基, 所述的 C₁-C₄ 烷基可进一步被氰基、羟基或 C₁-C₂ 烷氧基所取代, 所述的 4-6 元杂环基可进一步被-(CH₂)_aCN 所取代;

Y 选自 C₁-C₂ 烷基、-COR¹、-(CH₂)_aCN、-(CH₂)_aOR¹ 或 3-6 元杂环基, 所述的 3-6 元杂环基可进一步被 C₁-C₂ 烷基所取代;

或者 Y 不存在;

R¹ 选自 OH、甲基或乙基;

B 为苯基, 所述的苯基被一个或多个选自 F、Cl 或-O(CH₂)_a吡啶的取代基所取代;

a 选自 1 或 2;

n 为 1;

m 为 1;

M 选自 C-CN 或 N;

W 选自 O 或 NH。

4. 如权利要求 3 所述的化合物, 其特征在于:

A 选自乙炔基、苯基、咪唑基、吡唑基、吡咯基、吡啶基或嘧啶基;

X 选自 C₁-C₄ 烷基、吡唑基或 4-6 元杂环基, 所述的 C₁-C₄ 烷基可进一步被氰基、羟基或甲氧基所取代, 所述的 4-6 元杂环基可进一步被-(CH₂)_aCN 所取代;

Y 选自 C₁-C₂ 烷基、-COR¹、-(CH₂)_aCN、-(CH₂)_aOR¹ 或 3-6 元杂环基, 所述的 3-6 元杂环基可进一步被甲基所取代;

或者 Y 不存在;

R¹ 为甲基;

B 为苯基, 所述的苯基被一个或多个选自 F、Cl 或-O(CH₂)_a吡啶的取代基所取代;

a 选自 1 或 2;

n 为 1;

m 为 1;

M 选自 C-CN 或 N;

W 选自 O 或 NH。

5. 如权利要求 4 所述的化合物, 其特征在于:

A 选自乙炔基、咪唑基或吡唑基;

X 选自甲基、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、吡唑基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、哌啶基或四氢吡喃基, 所述的氧杂环丁基可进一步被 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 所取代;

Y 选自甲基、乙基、 $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、氧杂环丁基、四氢吡喃基或哌啶基, 所述的哌啶基可进一步被甲基所取代;

或者 Y 不存在;

B 为苯基, 所述的苯基被一个或多个选自 F、Cl 或 $-\text{OCH}_2$ -吡啶的取代基所取代;

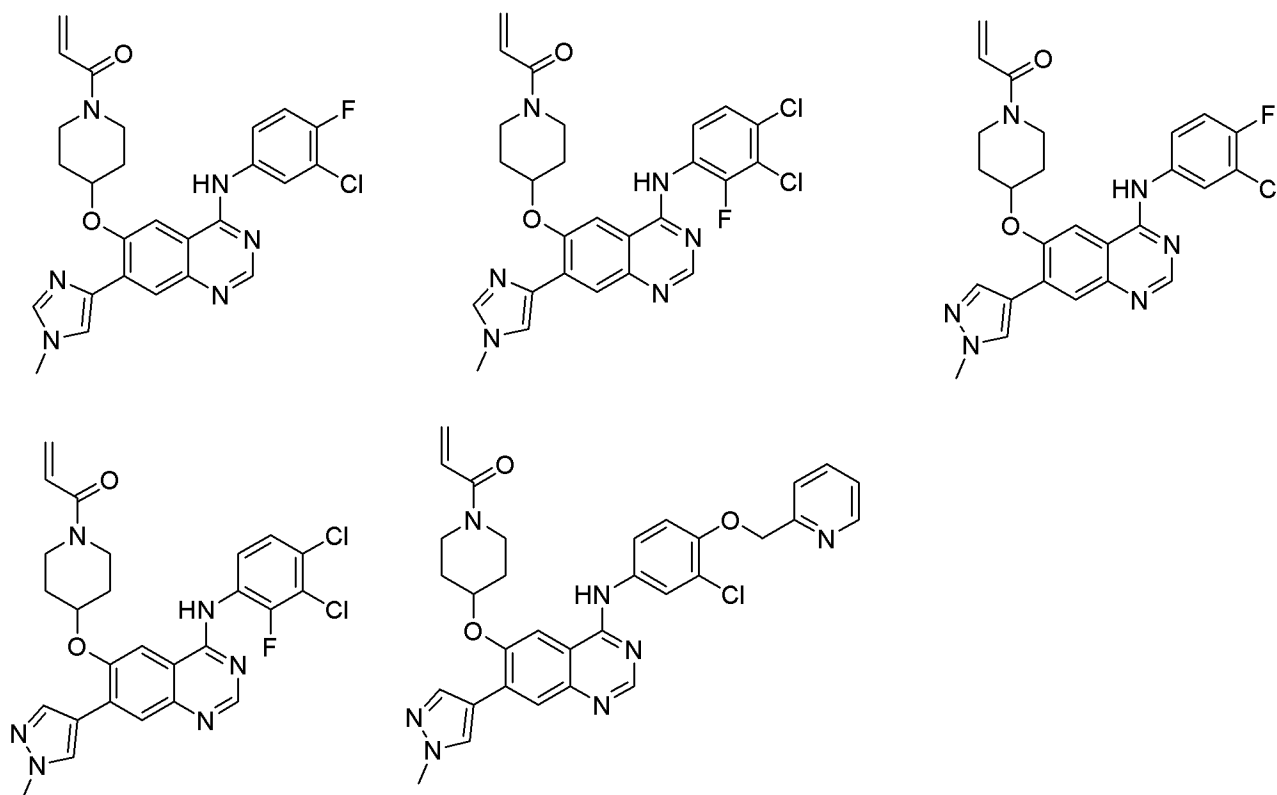
n 为 1;

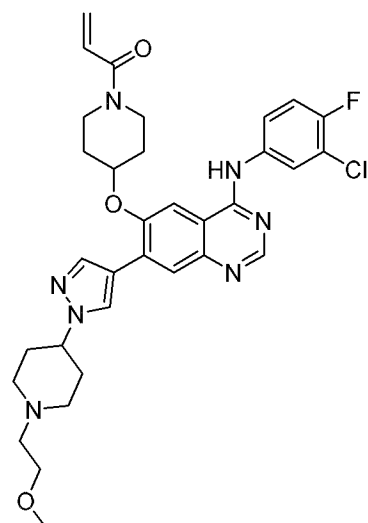
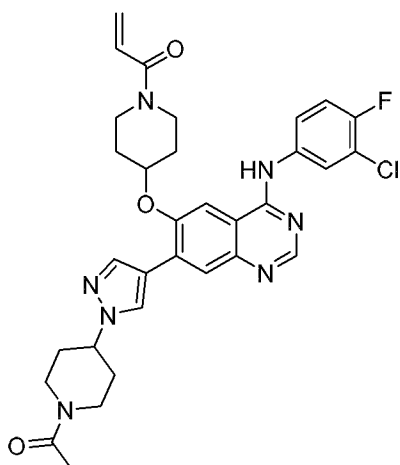
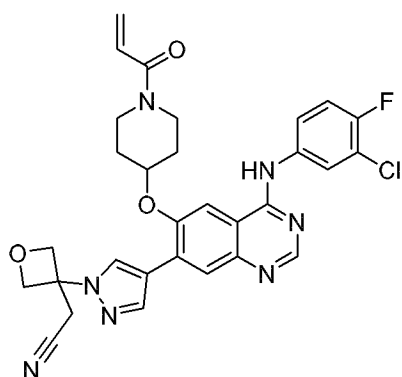
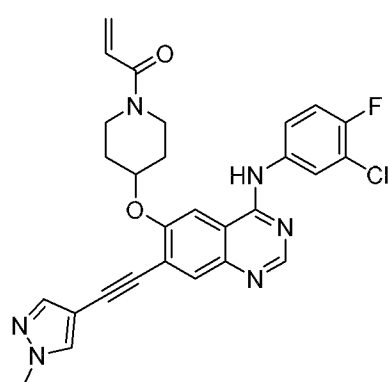
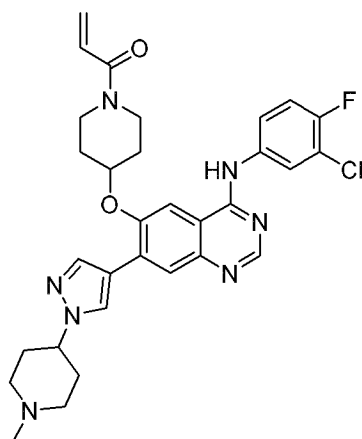
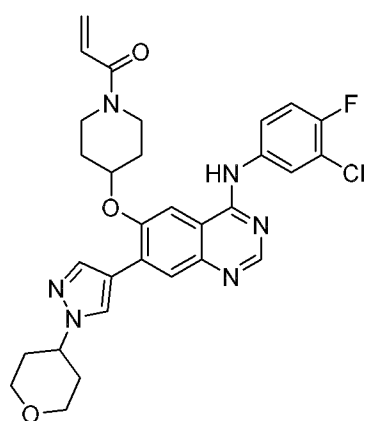
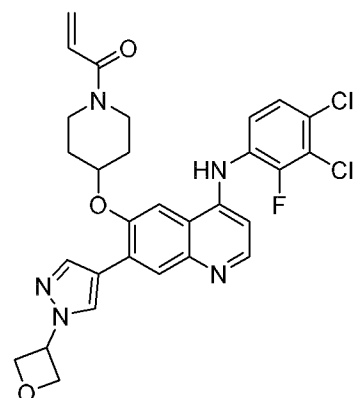
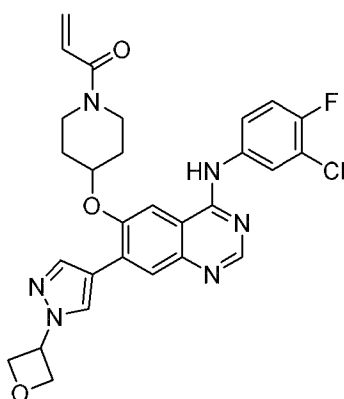
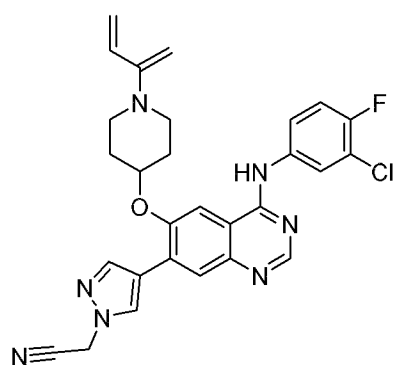
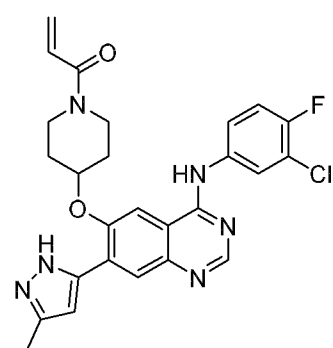
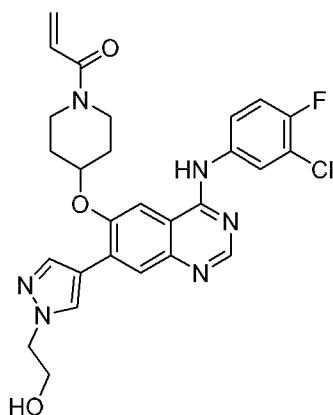
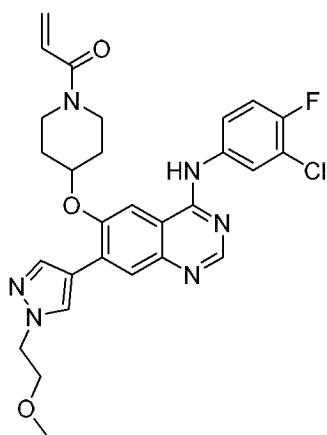
m 为 1;

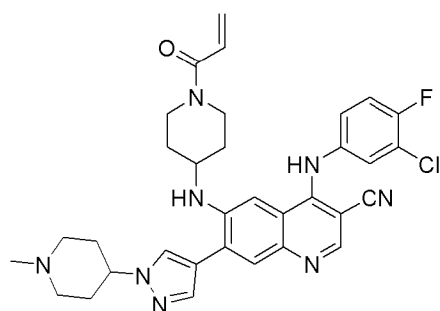
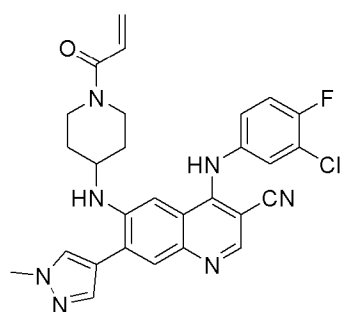
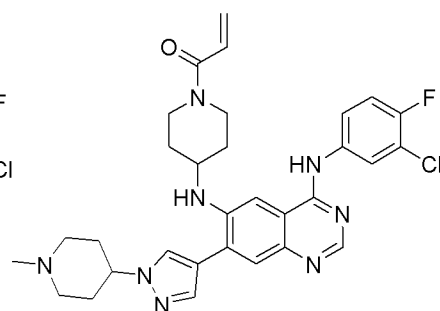
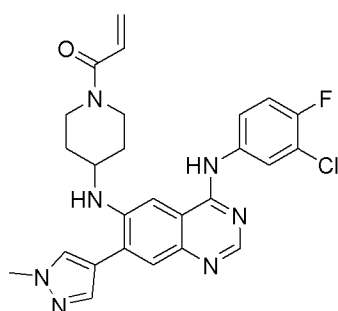
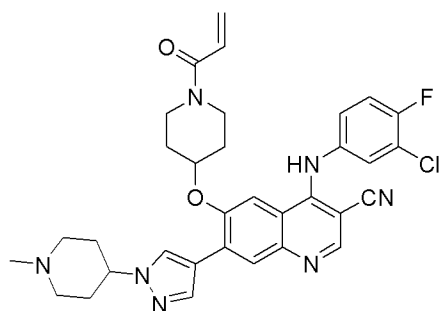
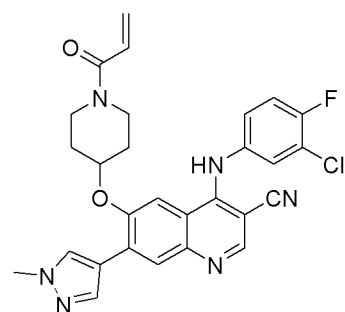
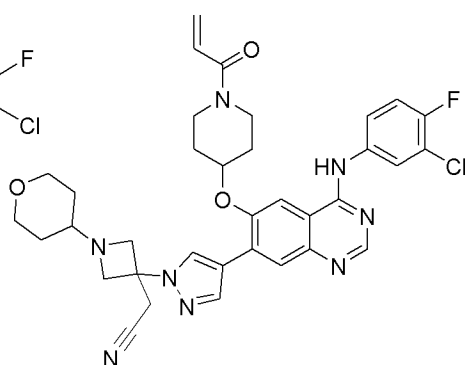
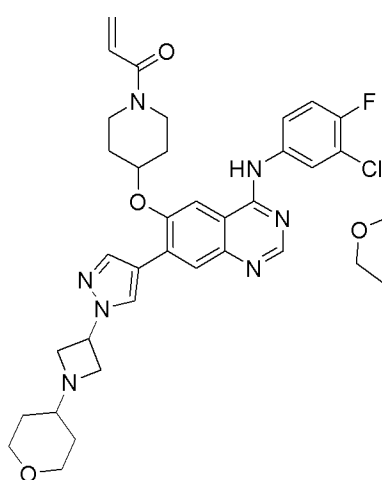
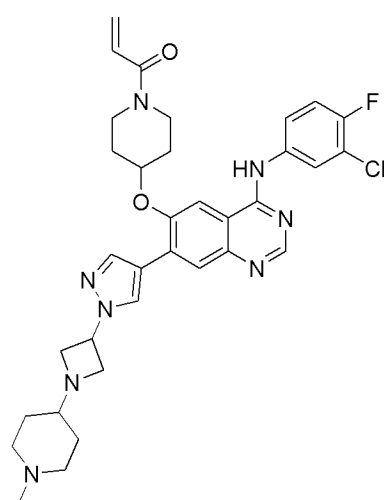
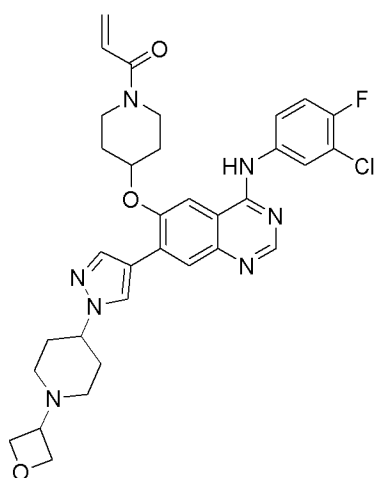
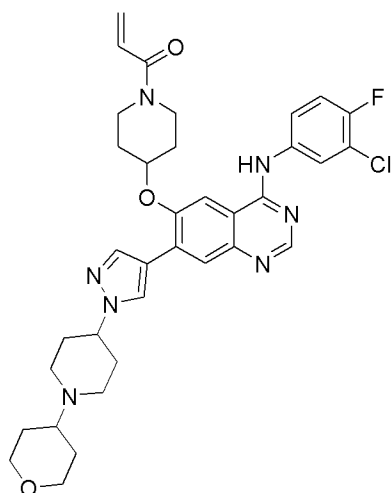
M 选自 C-CN 或 N;

W 为 O 或 NH。

6. 化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其特征在于, 选自如下结构的化合物:







7. 一种药物组合物，其包含如权利要求 1~6 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐和可药用的载体。

8. 根据权利要求 7 所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物是胶囊剂、散剂、片剂、颗粒剂、丸剂、注射剂、糖浆剂、口服液、吸入剂、软膏剂、栓剂或贴剂。

9. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，或权利要求 7 所述的药物组合物在制备用于预防或治疗单独或部分地由人表皮生长因子受体 Her/erbB 家族激酶活性介导的疾病的治疗药物中的应用。

10. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，或权利要求 7 所述的药物组合物在制备用于预防或治疗癌症的药物中的应用。

11. 根据权利要求 10 所述的应用，其特征在于，所述癌症选自卵巢癌、宫颈癌、结肠直肠癌、乳腺癌、胰腺癌、胶质瘤、胶质母细胞瘤、黑色素瘤、前列腺癌、白血病、淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、胃癌、肺癌、肝细胞癌、胃癌、胃肠道间质瘤、甲状腺癌、胆管癌、子宫内膜癌、肾癌、间变性大细胞淋巴瘤、急性髓细胞白血病、多发性骨髓瘤、黑色素瘤或间皮瘤。

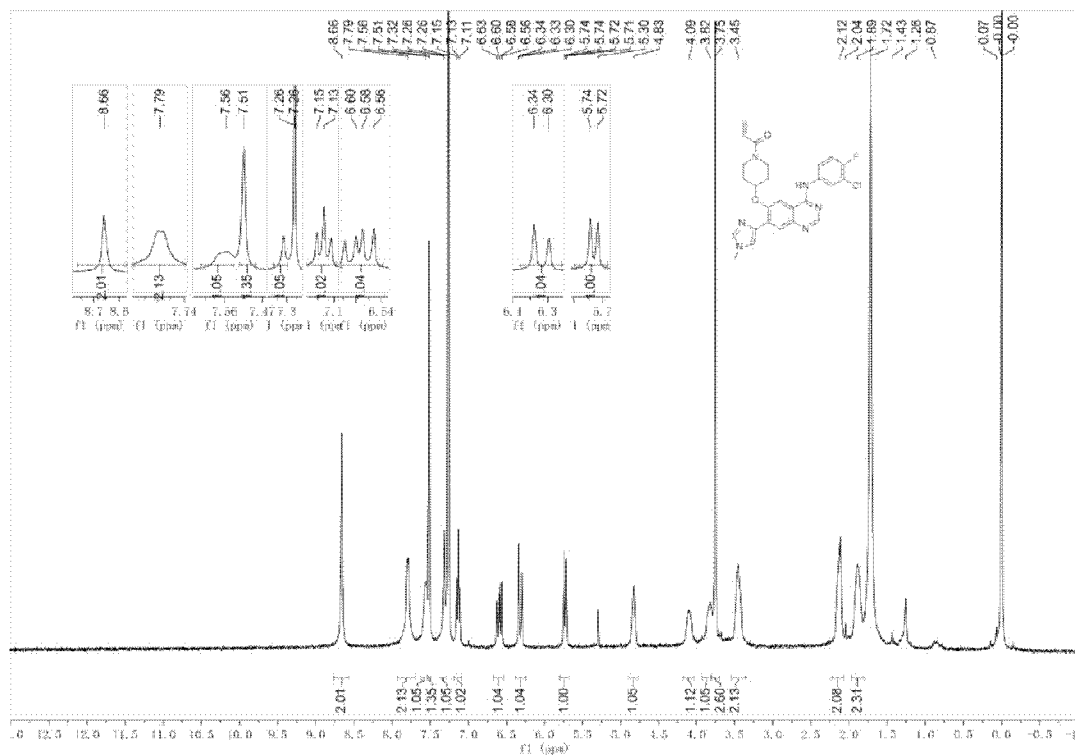


图 1

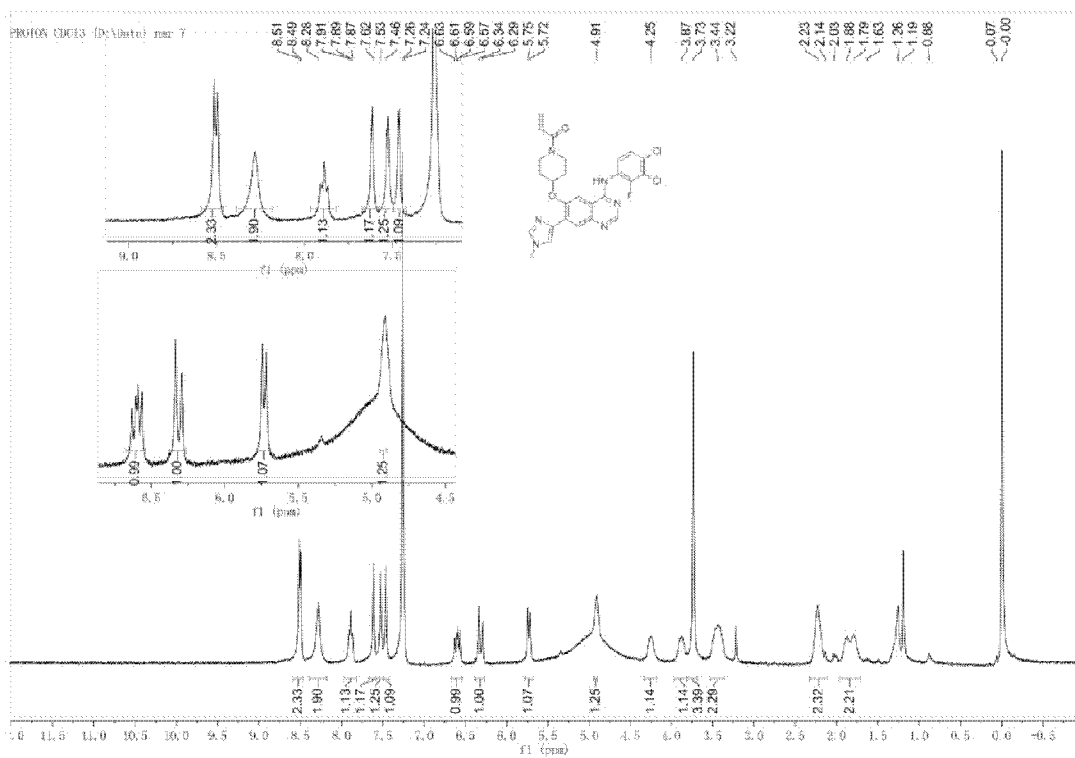


图 2



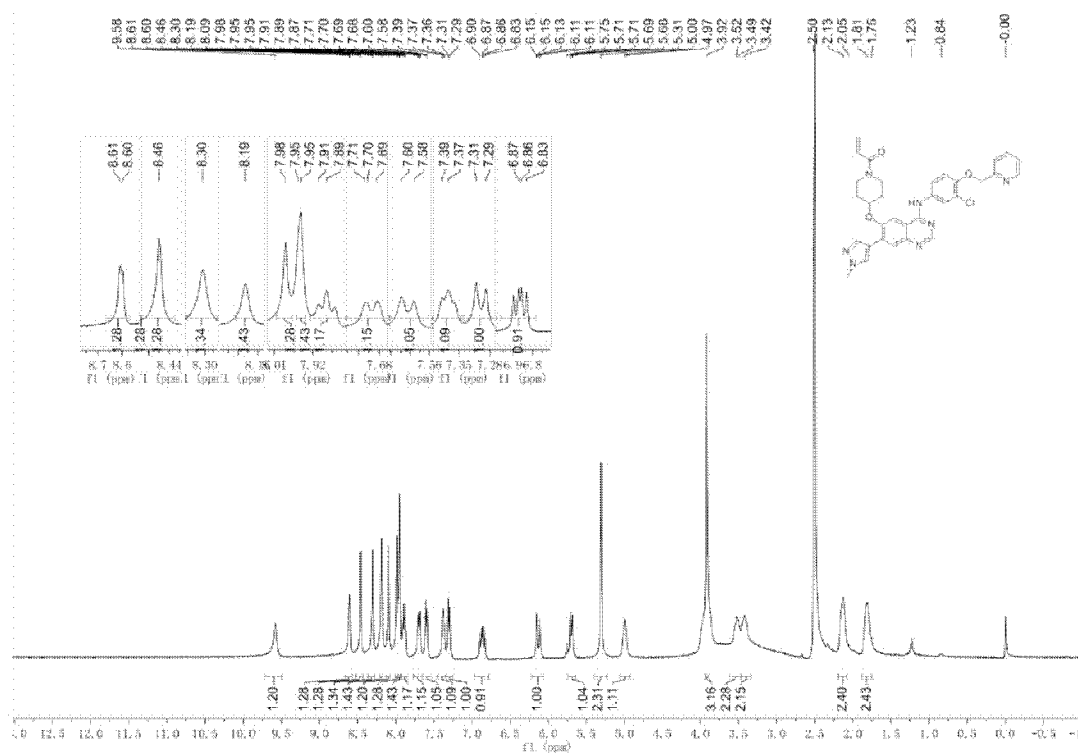


图 5

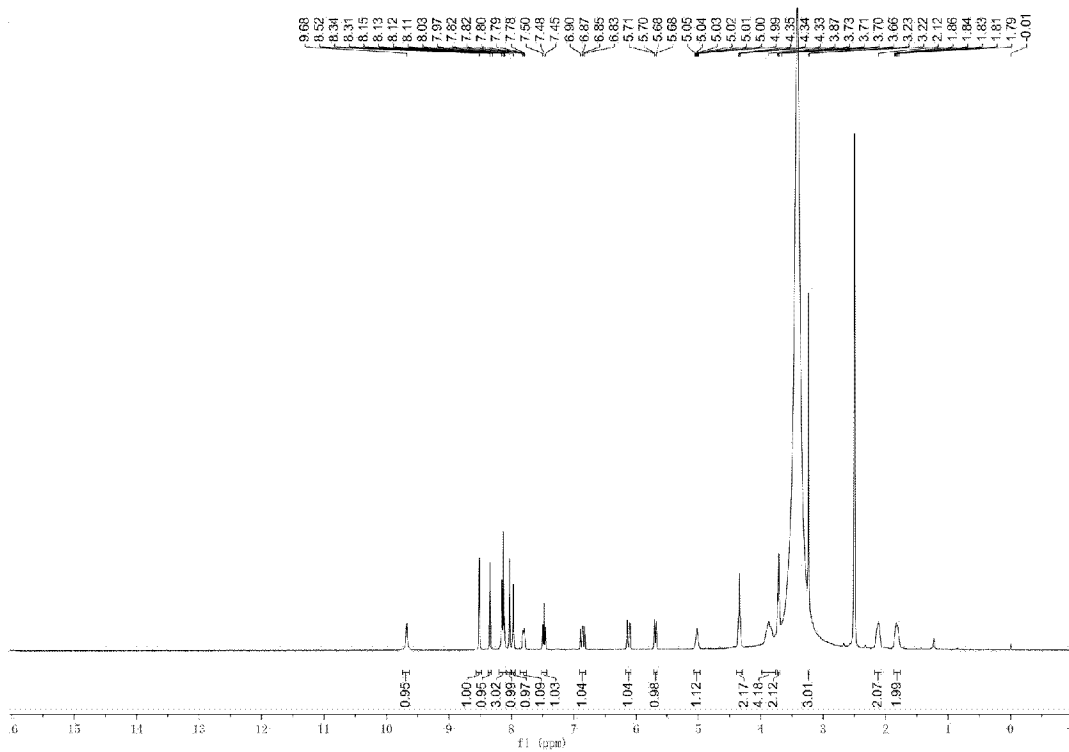


图 6

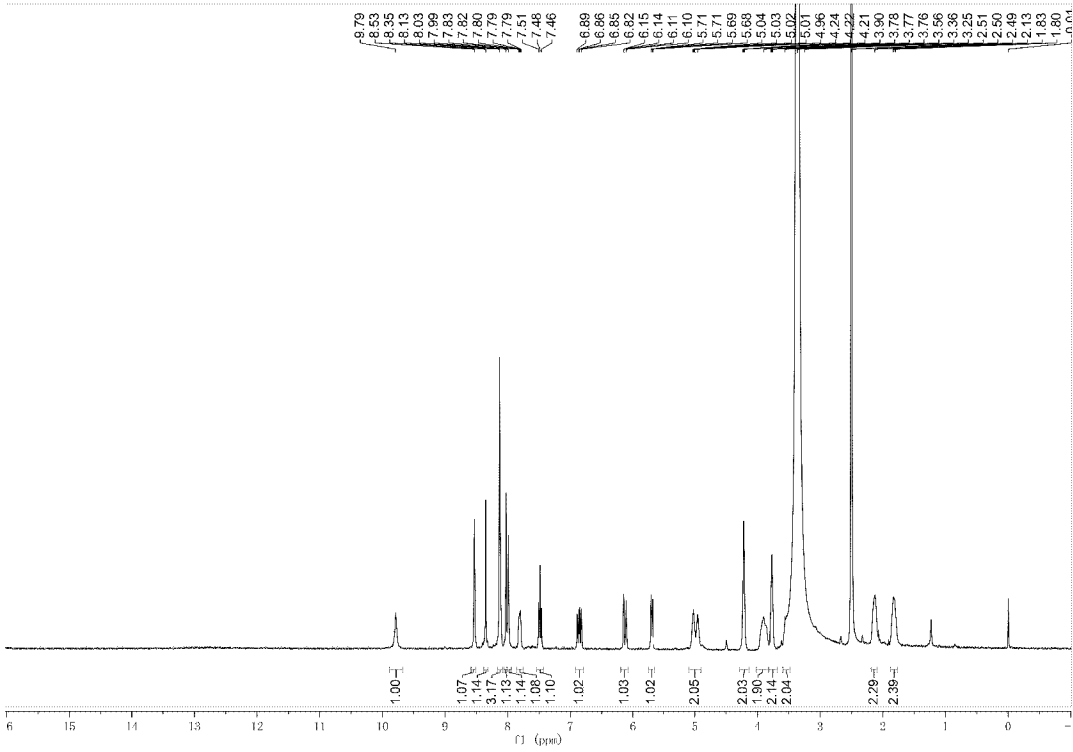


图 7

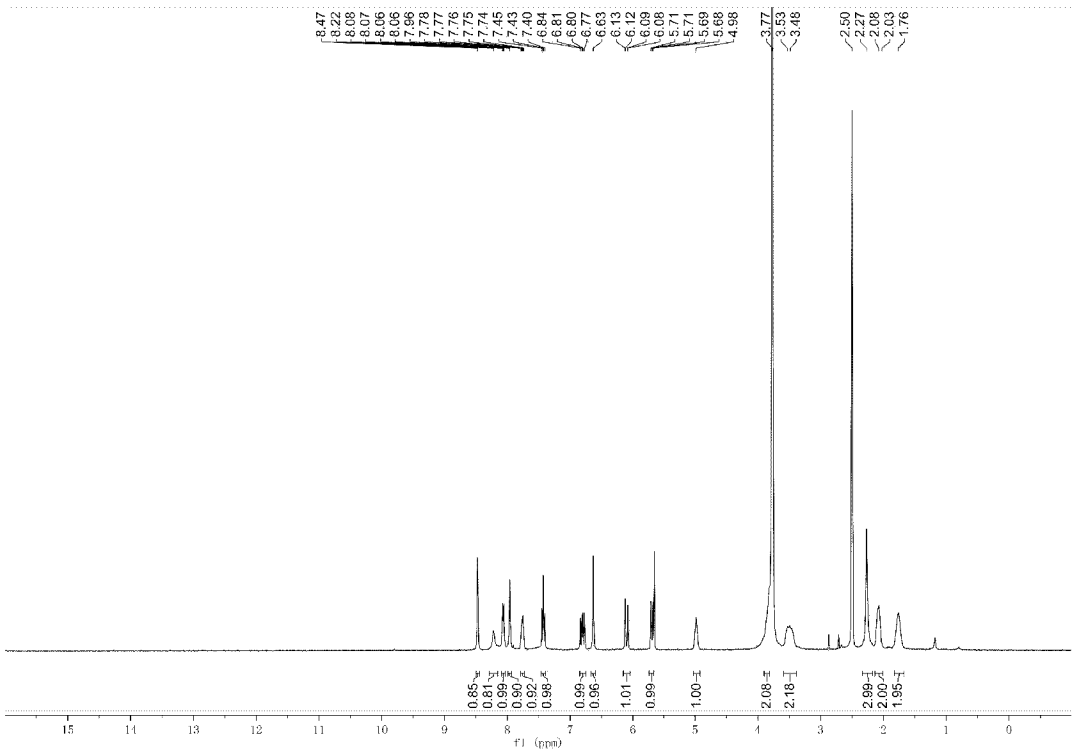


图 8



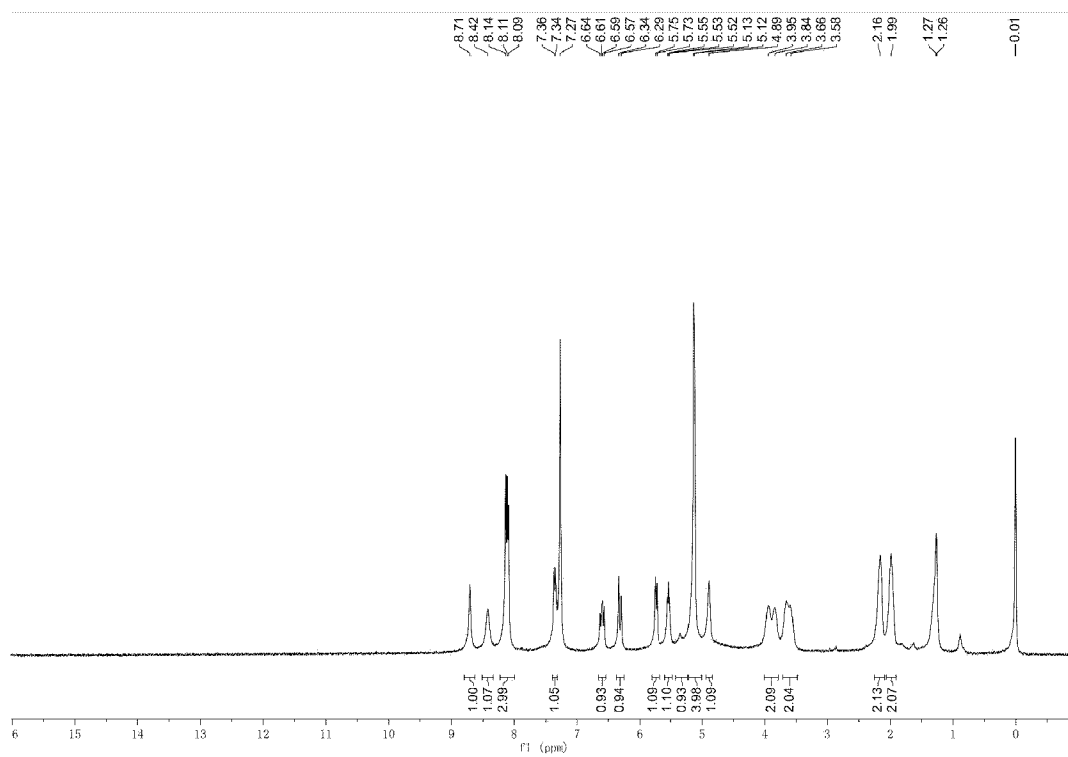


图 11

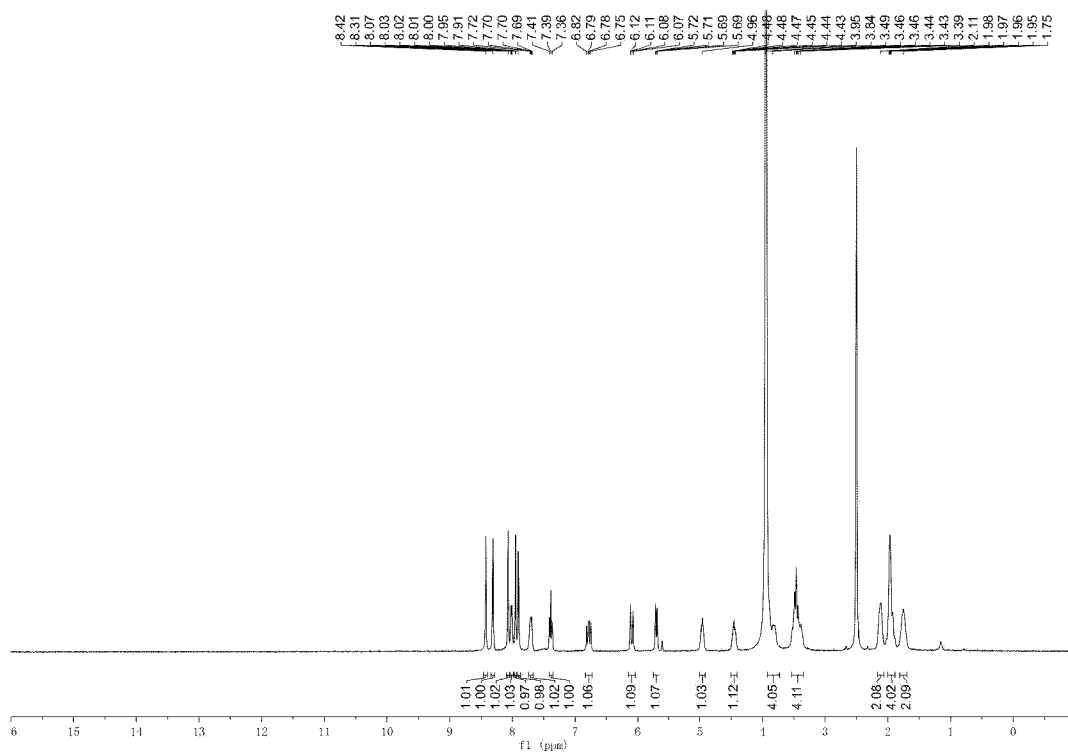


图 12

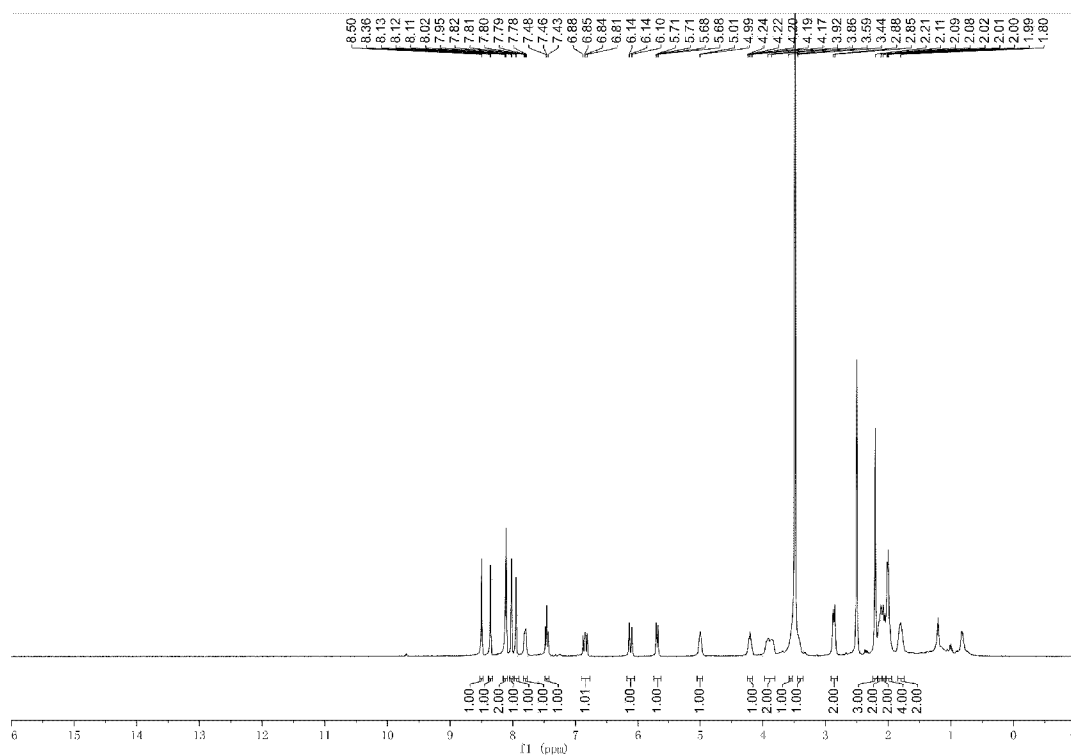


图 13

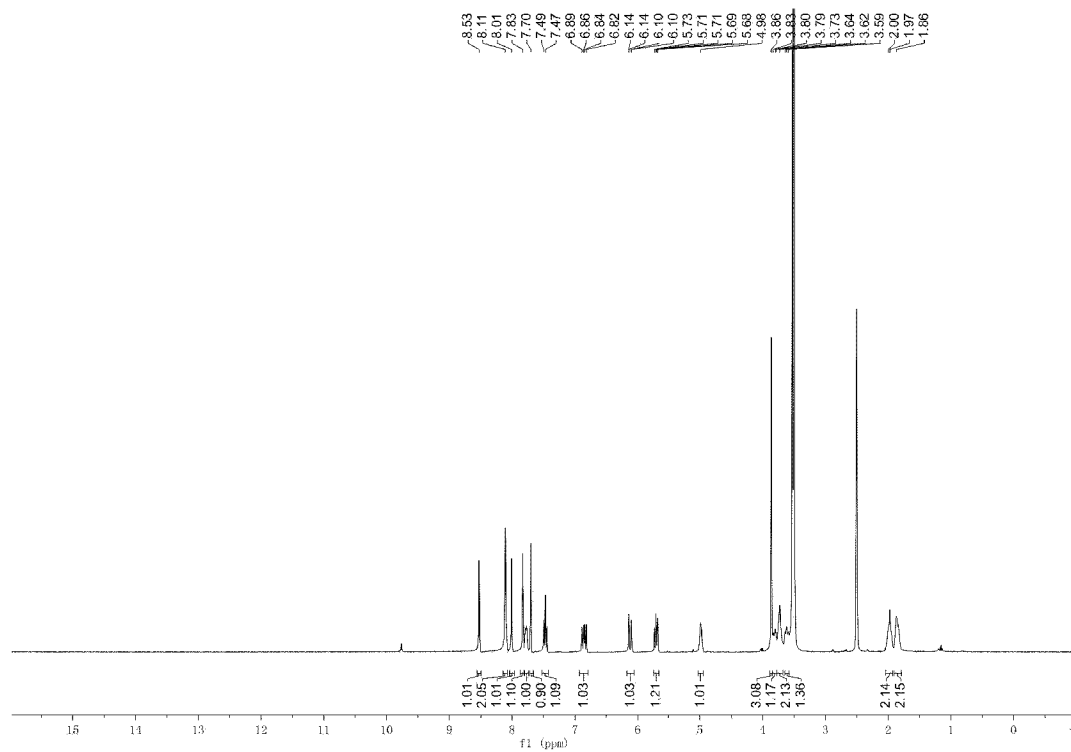


图 14

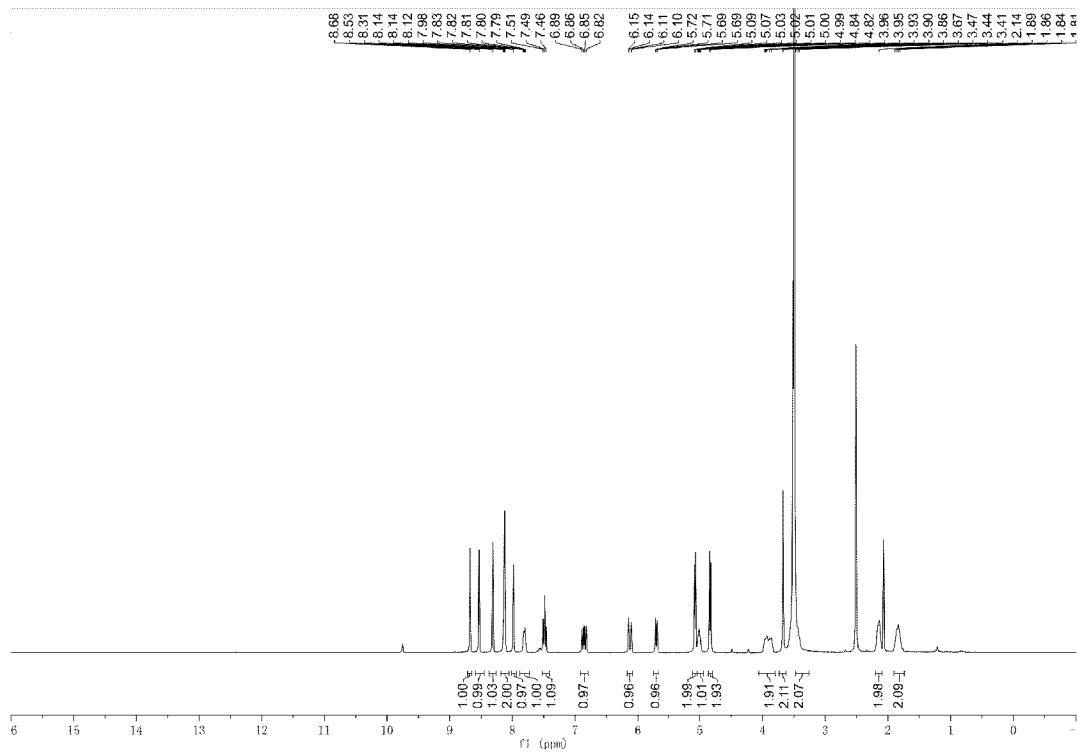


图 15

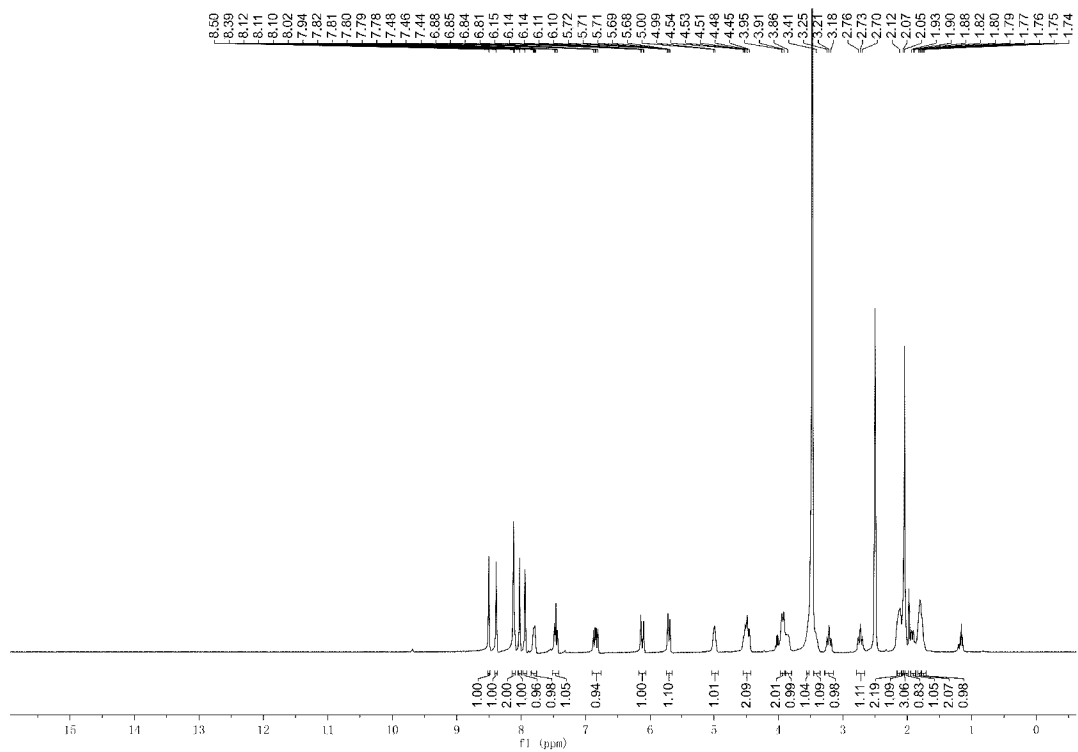


图 16

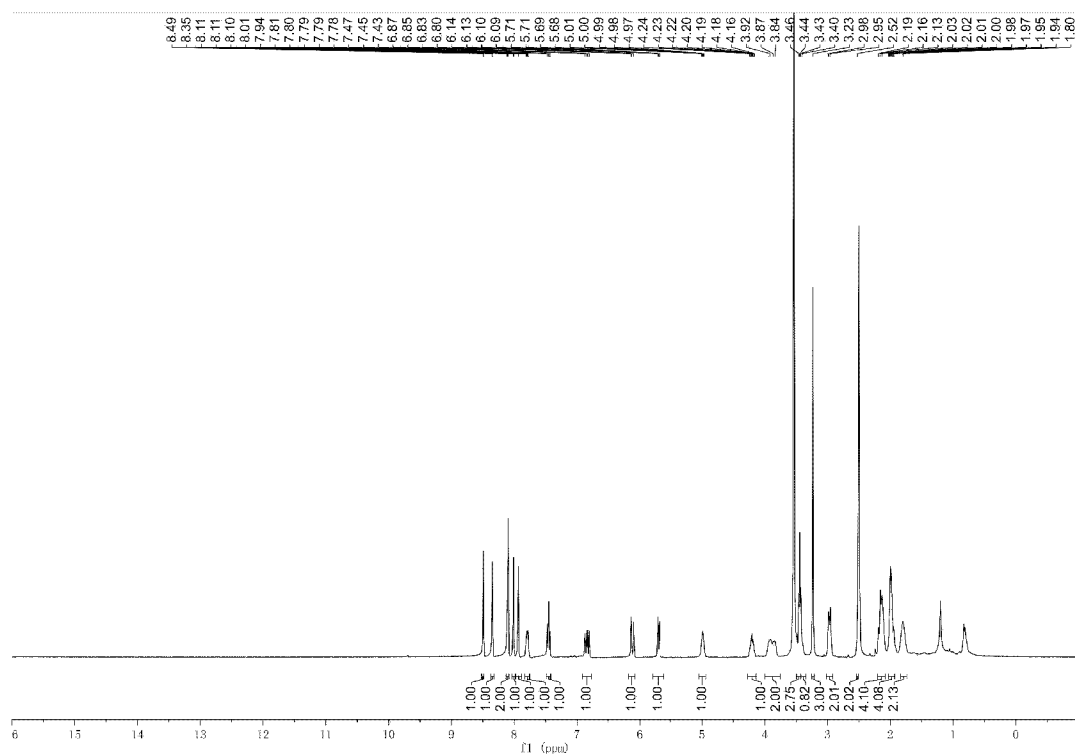


图 17

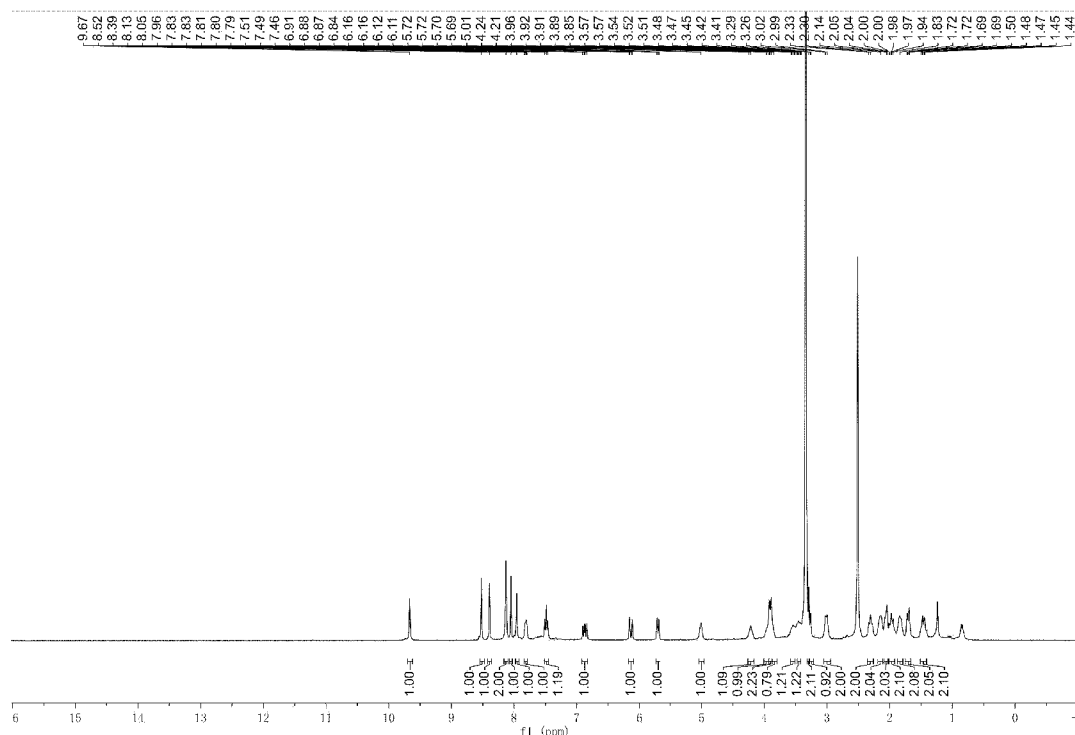


图 18

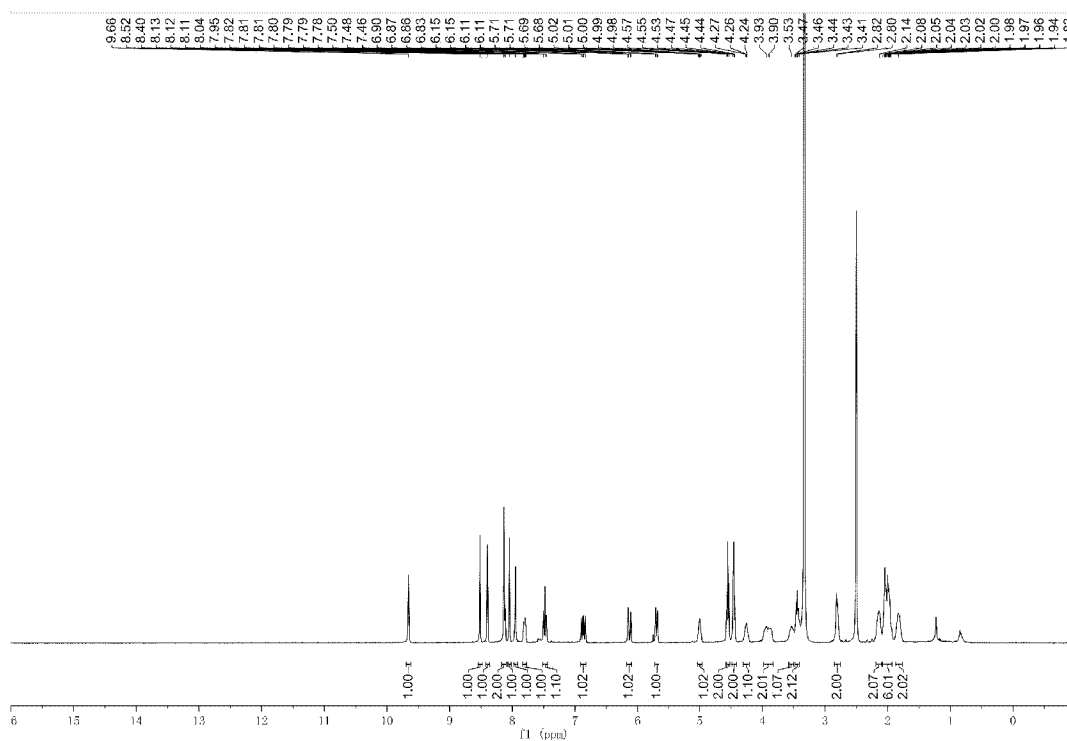


图 19

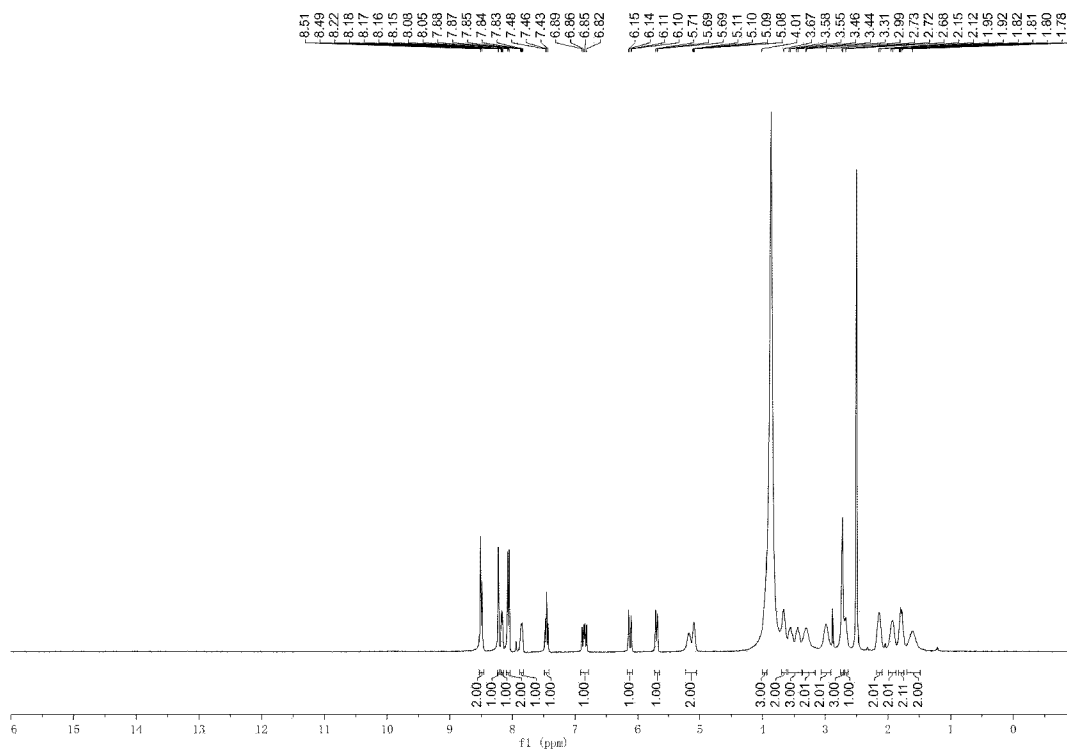


图 20

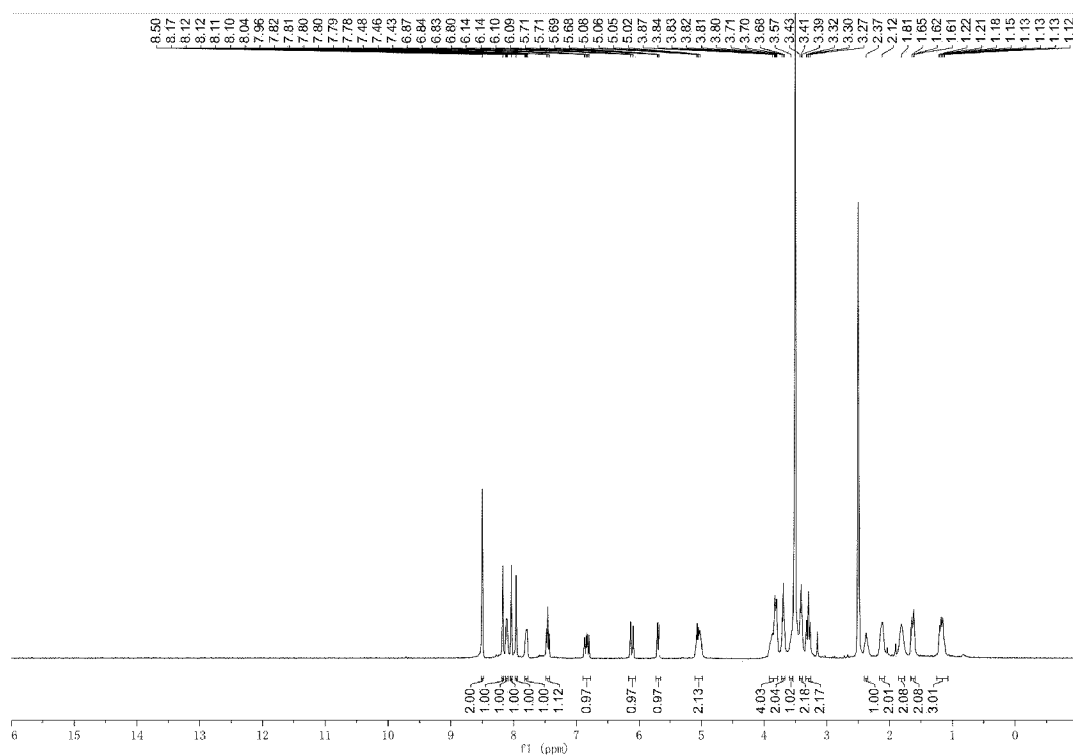


图 21

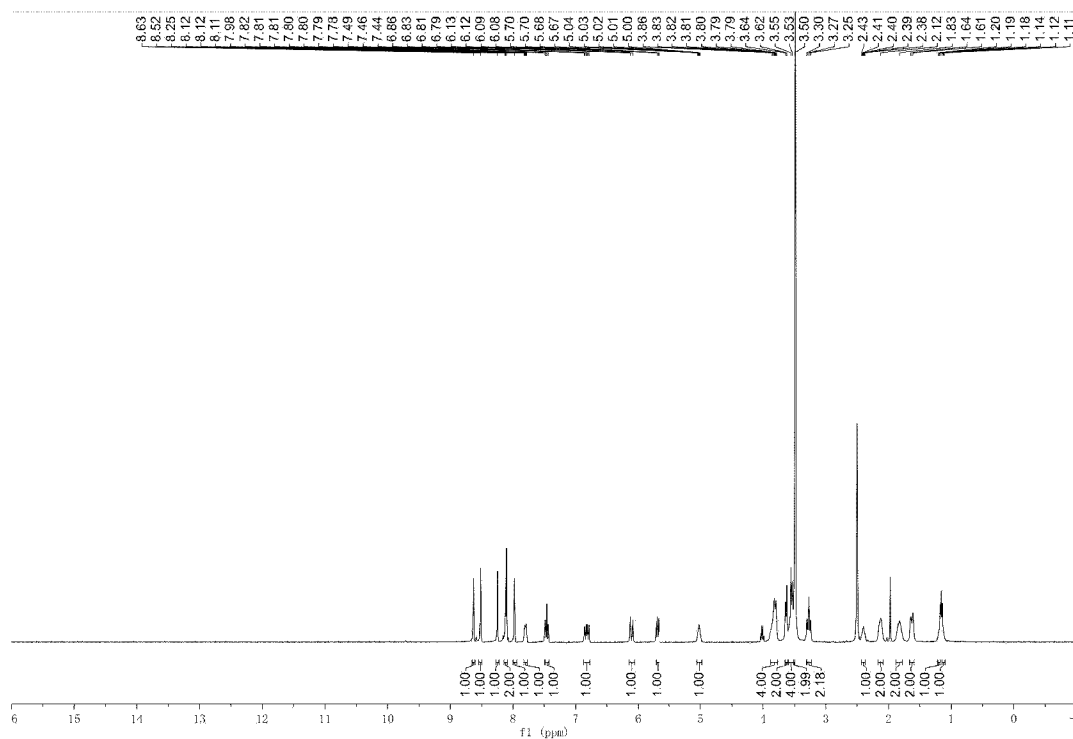


图 22

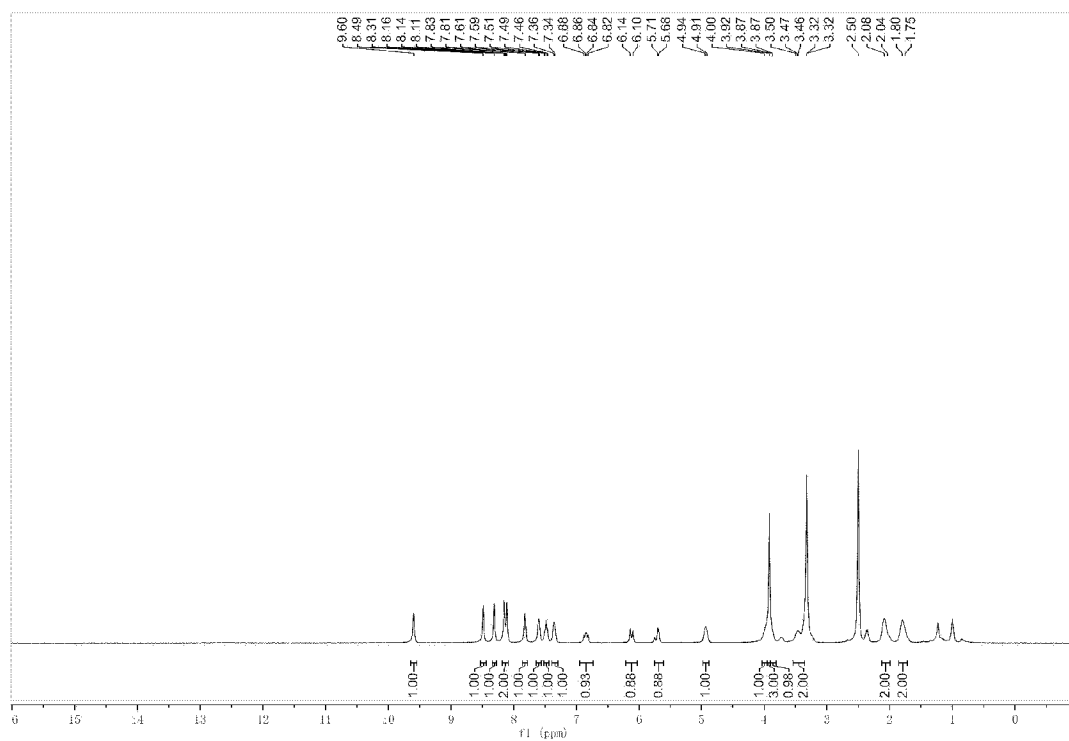


图 23

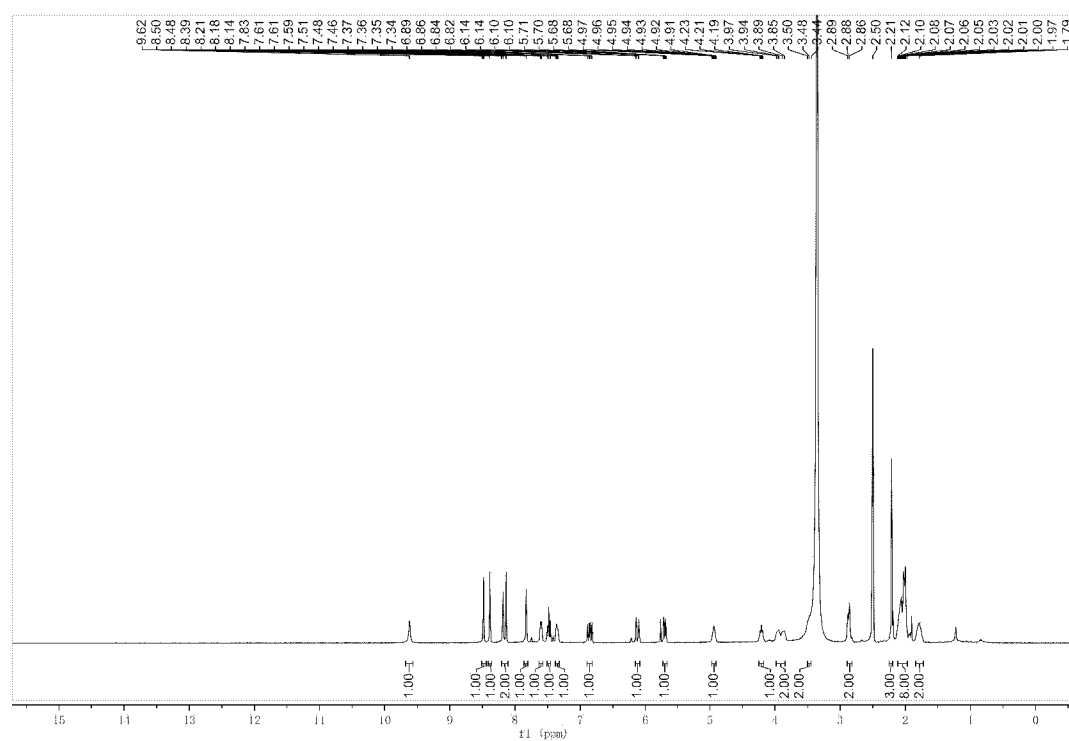


图 24

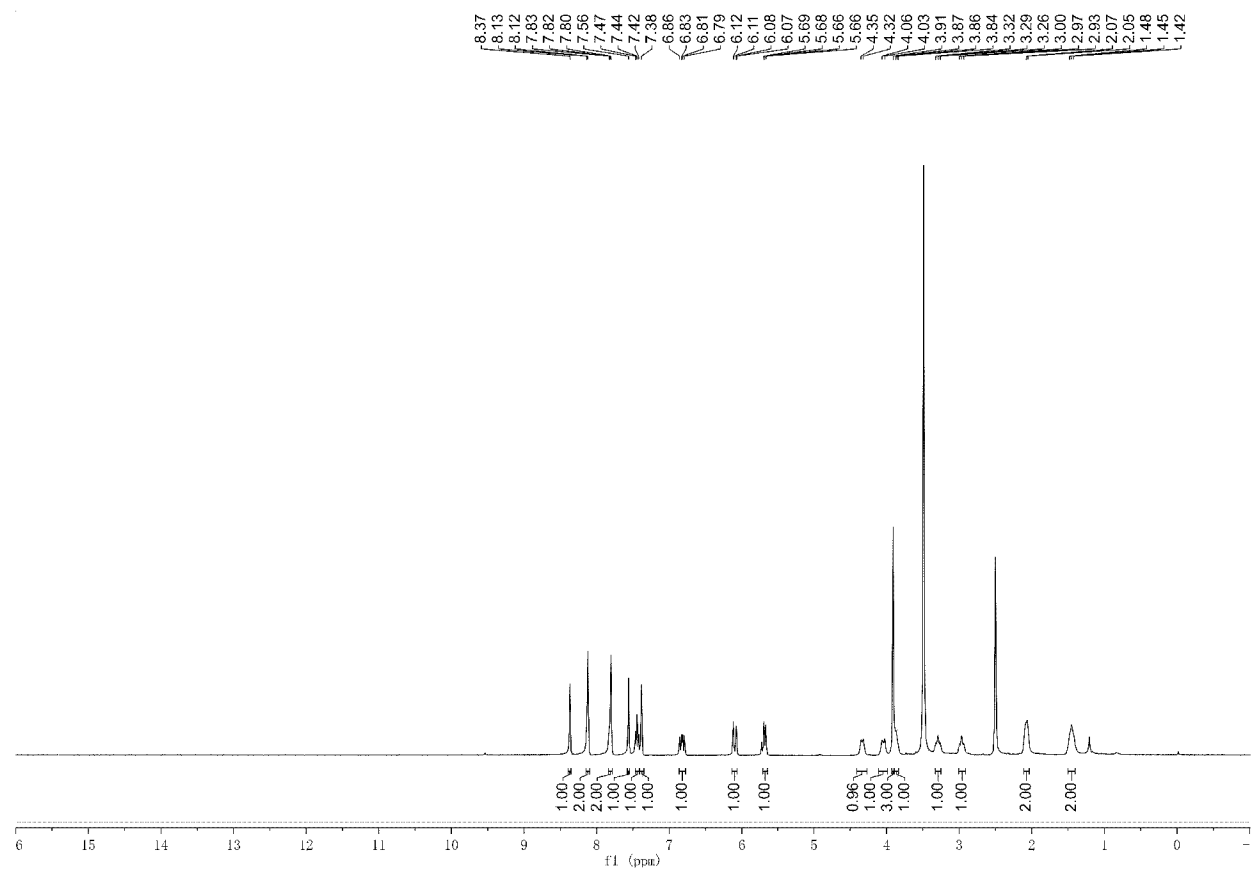


图 25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/090224

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 239/94(2006.01)i; C07D 239/72(2006.01)i; C07D 403/06(2006.01)i; C07D 403/12(2006.01)i; C07D 403/02(2006.01)i; C07D 405/06(2006.01)i; A61K 31/517(2006.01)i; A61K 31/5377(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D239/-; C07D403/-; C07D405/-; A61K31/-; A61P35/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, CASLINK, REG, CAPLUS, MARPAT: 江苏威凯尔医药科技有限公司, 喹啉, 喹唑啉, 肿瘤, 癌, 人表皮生长因子受体, Her/erbB, quinazoline, human epidermal growth factor, cancer

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 104513229 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD. ET AL.) 15 April 2015 (2015-04-15) the abstract, compound of embodiment 2, and description, paragraphs [0006], [0046] and [0047]	1-5, 7-11
Y	US 2007265260 A1 (KITANO YASUNORI ET AL.) 15 November 2007 (2007-11-15) claim 1, and description, embodiment 106	1-5, 7-11
A	CN 101638383 A (PEKING UNIVERSITY FOUNDER GROUP CO., LTD. ET AL.) 03 February 2010 (2010-02-03) description page 2, paragraph 2 to page 3, paragraph 6	1-11
A	CN 107141293 A (SHANGHAI PHARMACEUTICALS HOLDING CO., LTD.) 08 September 2017 (2017-09-08) claims 1-15	1-11
A	WO 2015154725 A1 (SICHUAN HAISCO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 15 October 2015 (2015-10-15) description, page 4, paragraphs 10-20	1-11
A	CN 101679384 A (HANMI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 24 March 2010 (2010-03-24) claims 1-6	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 August 2019

Date of mailing of the international search report

11 September 2019

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing
100088
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/090224

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	104513229		15 April 2015	None			
US	2007265260	A1	15 November 2007	JP	WO2002066445	A1	17 June 2004
				CN	1492860	A	28 April 2004
				KR	20030086269	A	07 November 2003
				EP	1369418	A1	10 December 2003
				TW	I309647	B	11 May 2009
				KR	100861486	B1	02 October 2008
				AT	475652	T	15 August 2010
				CN	1264824	C	19 July 2006
				EP	1369418	A4	14 September 2005
				US	7294629	B2	13 November 2007
				JP	4285996	B2	24 June 2009
				DE	60237145	D1	09 September 2010
				US	2004116422	A1	17 June 2004
				EP	1369418	B1	28 July 2010
				WO	02066445	A1	29 August 2002
				CA	2442742	A1	29 August 2002
CN	101638383	A	03 February 2010	CN	101638383	B	10 July 2013
CN	107141293	A	08 September 2017	JP	2019507170	A	14 March 2019
				EP	3424928	A1	09 January 2019
				US	2019091226	A1	28 March 2019
				WO	2017148391	A1	08 September 2017
WO	2015154725	A1	15 October 2015	CN	106068262	A	02 November 2016
CN	101679384	A	24 March 2010	RU	2434010	C2	20 November 2011
				HK	1142591	A1	16 May 2014
				US	8188102	B2	29 May 2012
				AU	2008260772	A1	11 December 2008
				UA	96045	C2	26 September 2011
				HU	E028243	T2	28 December 2016
				DK	2167492	T3	11 January 2016
				JP	2010529115	A	26 August 2010
				JP	5155391	B2	06 March 2013
				TW	I377944	B	01 December 2012
				MY	144972	A	30 November 2011
				TW	200906414	A	16 February 2009
				AR	110003	A2	13 February 2019
				RU	2009149307	A	20 July 2011
				HR	P20160007	T1	12 February 2016
				BR	PI0811069	A2	09 December 2014
				EP	2167492	B1	14 October 2015
				WO	2008150118	A2	11 December 2008
				CA	2687180	C	24 July 2012
				NZ	582412	A	22 December 2011
				PT	2167492	E	04 February 2016
				WO	2008150118	A3	29 January 2009
				CN	101679384	B	16 October 2013
				AU	2008260772	B2	02 June 2011
				AR	066876	A1	16 September 2009
				KR	20080107294	A	10 December 2008

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/090224

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		MX 2009012772 A	15 December 2009
		IL 202154 A	28 May 2014
		EP 2167492 A4	15 December 2010
		IL 202154 D0	16 June 2010
		CA 2687180 A1	11 December 2008
		KR 101013319 B1	09 February 2011
		US 2010179120 A1	15 July 2010
		EP 2167492 A2	31 March 2010
		ZA 201000022 B	28 April 2011
		ES 2558623 T3	05 February 2016

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/090224

A. 主题的分类

C07D 239/94(2006.01)i; C07D 239/72(2006.01)i; C07D 403/06(2006.01)i; C07D 403/12(2006.01)i;
C07D 403/02(2006.01)i; C07D 405/06(2006.01)i; A61K 31/517(2006.01)i; A61K 31/5377(2006.01)i; A61P
35/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D239/-; C07D403/-; C07D405/-; A61K31/-; A61P35/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

WPI, EPDOC, CASLINK, REG, CAPLUS, MARPAT: 江苏威凯尔医药科技有限公司、喹啉、喹唑啉、肿瘤、癌、人表皮
生长因子受体、Her/erbB、quinazoline、human epidermal growth factor、cancer

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
Y	CN 104513229 (正大天晴药业集团股份有限公司等) 2015年 4月 15日 (2015 - 04 - 15) 说明书摘要、实施例2化合物、说明书第[0006]段、[0046]-[0047]段	1-5, 7-11
Y	US 2007265260 A1 (KITANO YASUNORI等) 2007年 11月 15日 (2007 - 11 - 15) 权利要求1, 说明书实施例106	1-5, 7-11
A	CN 101638383 A (北大方正集团有限公司等) 2010年 2月 3日 (2010 - 02 - 03) 说明书第2页第2段-第3页第6段	1-11
A	CN 107141293 A (上海医药集团股份有限公司) 2017年 9月 8日 (2017 - 09 - 08) 权利要求1-15	1-11
A	WO 2015154725 A1 (SICHUAN HAISCO PHARMACEUTICAL CO LTD) 2015年 10月 15日 (2015 - 10 - 15) 说明书第4页第10-20段	1-11
A	CN 101679384 A (韩美药品株式会社) 2010年 3月 24日 (2010 - 03 - 24) 权利要求1-6	1-11

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 (如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2019年 8月 25日

国际检索报告邮寄日期

2019年 9月 11日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局 (ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

受权官员

严华

电话号码 010-53962155

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/090224

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	104513229		2015年 4月 15日	无			
US	2007265260	A1	2007年 11月 15日	JP	W02002066445	A1	2004年 6月 17日
				CN	1492860	A	2004年 4月 28日
				KR	20030086269	A	2003年 11月 7日
				EP	1369418	A1	2003年 12月 10日
				TW	I309647	B	2009年 5月 11日
				KR	100861486	B1	2008年 10月 2日
				AT	475652	T	2010年 8月 15日
				CN	1264824	C	2006年 7月 19日
				EP	1369418	A4	2005年 9月 14日
				US	7294629	B2	2007年 11月 13日
				JP	4285996	B2	2009年 6月 24日
				DE	60237145	D1	2010年 9月 9日
				US	2004116422	A1	2004年 6月 17日
				EP	1369418	B1	2010年 7月 28日
				WO	02066445	A1	2002年 8月 29日
				CA	2442742	A1	2002年 8月 29日
CN	101638383	A	2010年 2月 3日	CN	101638383	B	2013年 7月 10日
CN	107141293	A	2017年 9月 8日	JP	2019507170	A	2019年 3月 14日
				EP	3424928	A1	2019年 1月 9日
				US	2019091226	A1	2019年 3月 28日
				WO	2017148391	A1	2017年 9月 8日
WO	2015154725	A1	2015年 10月 15日	CN	106068262	A	2016年 11月 2日
CN	101679384	A	2010年 3月 24日	RU	2434010	C2	2011年 11月 20日
				HK	1142591	A1	2014年 5月 16日
				US	8188102	B2	2012年 5月 29日
				AU	2008260772	A1	2008年 12月 11日
				UA	96045	C2	2011年 9月 26日
				HU	E028243	T2	2016年 12月 28日
				DK	2167492	T3	2016年 1月 11日
				JP	2010529115	A	2010年 8月 26日
				JP	5155391	B2	2013年 3月 6日
				TW	I377944	B	2012年 12月 1日
				MY	144972	A	2011年 11月 30日
				TW	200906414	A	2009年 2月 16日
				AR	110003	A2	2019年 2月 13日
				RU	2009149307	A	2011年 7月 20日
				HR	P20160007	T1	2016年 2月 12日
				BR	PI0811069	A2	2014年 12月 9日
				EP	2167492	B1	2015年 10月 14日
				WO	2008150118	A2	2008年 12月 11日
				CA	2687180	C	2012年 7月 24日
				NZ	582412	A	2011年 12月 22日
				PT	2167492	E	2016年 2月 4日
				WO	2008150118	A3	2009年 1月 29日
				CN	101679384	B	2013年 10月 16日
				AU	2008260772	B2	2011年 6月 2日
				AR	066876	A1	2009年 9月 16日
				KR	20080107294	A	2008年 12月 10日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)

国际申请号

PCT/CN2019/090224

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
		MX	2009012772	A	2009年 12月 15日
		IL	202154	A	2014年 5月 28日
		EP	2167492	A4	2010年 12月 15日
		IL	202154	D0	2010年 6月 16日
		CA	2687180	A1	2008年 12月 11日
		KR	101013319	B1	2011年 2月 9日
		US	2010179120	A1	2010年 7月 15日
		EP	2167492	A2	2010年 3月 31日
		ZA	201000022	B	2011年 4月 28日
		ES	2558623	T3	2016年 2月 5日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)