



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103664802 B

(45) 授权公告日 2015. 08. 05

(21) 申请号 201310428856. 4

C07D 498/10(2006. 01)

(22) 申请日 2004. 08. 10

C07D 413/14(2006. 01)

(30) 优先权数据

C07D 417/14(2006. 01)

10/642, 440 2003. 08. 14 US

C07F 9/6558(2006. 01)

60/551, 718 2004. 03. 10 US

A61K 31/517(2006. 01)

A61P 35/00(2006. 01)

(62) 分案原申请数据

A61P 29/00(2006. 01)

200480026458. 9 2004. 08. 10

(73) 专利权人 阿雷生物药品公司

(56) 对比文件

W0 0198277 A2, 2001. 12. 27, 全文.

地址 美国科罗拉多

W0 0202552 A1, 2002. 01. 10, 全文.

(72) 发明人 埃利·华莱士 乔治·托帕洛夫
约瑟夫·雷西卡托斯

CN 1211240 A, 1999. 03. 17, 权利要求 1,

亚历山大·巴克梅尔特 赵千

14-15, 说明书第 3-4、37 页实施例 14.

审查员 陆涛

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理
有限责任公司 11204

代理人 王达佐 阴亮

(51) Int. Cl.

C07D 239/94(2006. 01)

C07D 401/12(2006. 01)

C07D 413/12(2006. 01)

C07D 498/04(2006. 01)

权利要求书1页 说明书48页 附图5页

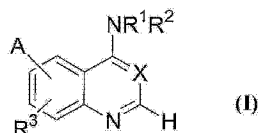
(54) 发明名称

作为受体酪氨酸激酶抑制剂的喹唑啉类似物

(57) 摘要

本发明提供下式 (I) 表示的喹唑啉类似物：
其中 A 与双环的 5、6、7 或 8 位碳的至少一个结合，
并且其中环被最多两个独立的 R³基团取代。本发明
还包括使用式 (I) 所示化合物作为 I 型受体酪
氨酸激酶抑制剂和用于治疗过度增生性疾病如癌

症的方法。



1. 化合物及其可药用盐,所述化合物为 N4-[3-氯-4-(噻唑-2-基甲氧基)-苯基]-N6-(4-甲基-4,5-二氢噁唑-2-基)-喹唑啉-4,6-二胺。

2. 化合物及其可药用盐,所述化合物为 (R)-N4-[3-氯-4-(噻唑-2-基甲氧基)-苯基]-N6-(4-甲基-4,5-二氢噁唑-2-基)-喹唑啉-4,6-二胺。

3. 化合物及其可药用盐,所述化合物为 (S)-N4-[3-氯-4-(噻唑-2-基甲氧基)-苯基]-N6-(4-甲基-4,5-二氢噁唑-2-基)-喹唑啉-4,6-二胺。

4. 权利要求1至3中任一权利要求所述的化合物在制备治疗过度增生性疾病的药物中的用途。

5. 包含权利要求1至3中任一权利要求所述的化合物以及可药用稀释剂或载体的药物组合物。

作为受体酪氨酸激酶抑制剂的喹唑啉类似物

[0001] 本申请是 2003 年 8 月 14 日提交的美国专利申请 10/642, 440 的部分继续申请, 并且要求 2004 年 3 月 10 日提交的美国临时申请 60/551, 718 的优先权, 每个所述申请都被全文并入本文作为参考。

[0002] 发明背景

1. 发明领域

[0003] 本发明涉及 I 型受体酪氨酸激酶和相关激酶的新型抑制剂; 包含该抑制剂的药物组合物; 和制备这些抑制剂的方法。该抑制剂可用于治疗哺乳动物特别是人的过度增生性疾病, 如癌症和炎症。

2. 背景技术

[0004] I 型受体酪氨酸激酶家族包括四种紧密相关的受体: EGFR(ErbB1 或 HER1)、ErbB2(HER2)、ErbB3(HER) 和 ErbB4(HER4) (在 Riese 和 Stern 的 *Bioessays*(1998) 20:1-48; Olayioye 等人的 *EMBO Journal*(2000) 19:3159-3167; 和 Schlessinger 的 *Cell*, (2002) 110:669-672 中综述)。这些是包含细胞外配体结合区和细胞内信号结构域的单次跨膜糖蛋白受体。另外, 除了 ErbB3 (其激酶结构域没有表现出酶活性) 之外, 所有的受体包含细胞内活性酪氨酸激酶结构域。在活化时, 这些受体发射胞外信号通过细胞溶质到细胞核。活化过程由配体通过多种不同激素中的一种结合于受体的细胞外结构域引发。在配体结合时, 诱导产生同型或异型的二聚化, 其引起酪氨酸激酶结构域的活化和细胞内信号结构域上的酪氨酸的磷酸化作用。因为还没有描述过已知的 ErbB2 配体并且 ErbB3 缺乏活性激酶结构域, 这些受体必须进行异型二聚化以引发应答。然后磷酸酪氨酸募集必要的辅因子以引发几种不同的信号级联放大, 包括 ras/raf/MEI//MAPK 和 PI3K/AKT 通道。引发的精确信号取决于存在什么配体, 因为对于不同通道的活化, 细胞内信号结构域不同。这些信号通道通过抑制细胞程序死亡引起细胞增殖和细胞存活。

[0005] 一些研究者已经证明 EGFR 和 ErbB2 在癌症进展中的作用 (在 Salomon 等人的 *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* (1995) 19:183-232; Klapper 等人的 *Adv. Cancer Res.* (2000) 77, 25-79; 和 Hynes 和 Stern 的 *Biochim. Biophys. Acta* (1994) 1198:165-184 中综述)。头、颈和肺的鳞癌表达高水平的 EGFR。此外, 已经在神经胶质瘤、乳腺癌和肺癌中发现了结构活性 (constitutively active) EGFR。在全部乳腺癌的约 30% 中发生 ErbB2 过量表达。其还与其它人癌症如结肠、卵巢、膀胱、胃、食管、肺、子宫和前列腺的癌症有关。ErbB2 过量表达还与人癌症中的较差预后有关, 包括转移、和早期复发。

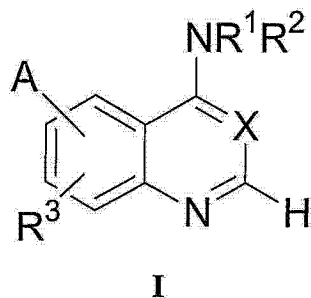
[0006] I 型酪氨酸激酶受体家族已经成为抗癌研究的活跃领域 (在 Mendelsohn 和 Baselga, *Oncogene* (2000) 19:6550-6565; 和 Normanno 等人, *Endocrine-Related Cancer*, (2003) 10:1-21 中综述)。EGFR 和 ErbB2 信号通道的几种抑制剂已经在癌症治疗中表现出临床有效性。赫赛汀 (Herceptin), 抗 ErbB2 单克隆抗体的人源化形式, 在 1998 年在美国被批准用于乳腺癌。艾瑞莎 (Iressa) 和它赛瓦 (Tarceva) 为可期望在市场上买到的小分子

EGFR 抑制剂。另外,靶向中断 I 型酪氨酸激酶受体信号通道的几种其它的抗体和小分子处于临床和临床前开发中。例如,针对 EGFR 的胞外结构域的人源化抗体 IMC-225 表现出有效性并可能得到批准。

[0007] 发明概述

[0008] 本发明提供抑制 I 型酪氨酸的化合物、生产这些化合物的方法、和包含所述化合物的药物组合物。这种化合物,通常称为喹唑啉类似物,可以用作可通过抑制 I 型受体酪氨酸激酶治疗疾病的治疗剂。它们还可以作为丝氨酸、苏氨酸、和双重特异性激酶的抑制剂。总的说来,本发明涉及以下通式 I 表示的喹唑啉衍生物:

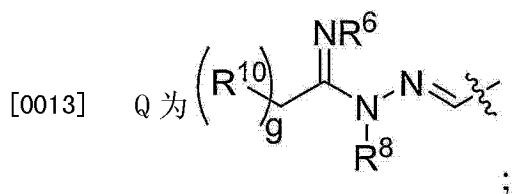
[0009]



[0010] 其中 A 与双环的 5、6、7 或 8 位碳原子的至少一个结合,并且其中双环被零个、一个或两个独立的 R³ 基团取代;

[0011] X 为 N、CH、CF 或 C-CN;

[0012] A 为 Q 或 Z;



[0014] R¹ 为取代的或未取代的、单环的或双环的芳基或杂芳基部分;

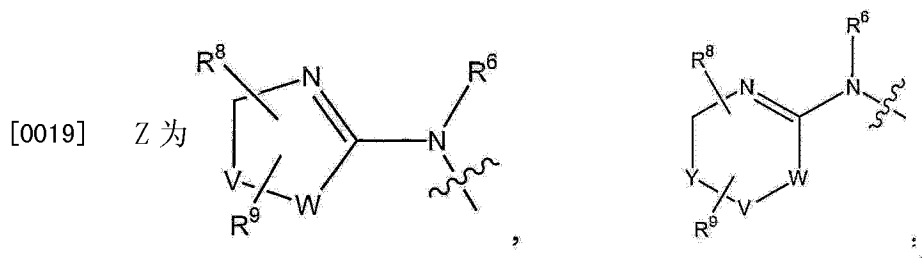
[0015] R² 为 H、或取代的或未取代的 C₁₋₈ 烷基、烯丙基、取代的苄基;

[0016] R³ 为氢、卤素、氰基、硝基、C₁-C₁₀ 烷基、C₂-C₁₀ 烯基、C₂-C₁₀ 炔基、C₃-C₁₀ 环烷基、C₃-C₁₀ 环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、部分不饱和的杂环基、杂环基烷基、-NR⁴SO₂R⁵、-SO₂NR⁶R⁴、-C(O)R⁶、-C(O)OR⁶、-OC(O)R⁶、-NR⁴C(O)OR⁵、-NR⁴C(O)R⁶、-C(O)NR⁴R⁶、-NR⁴R⁶、-NR⁴C(O)NR⁴R⁶、-OR⁶、-S(O)R⁵、-SO₂R⁵、或 SR⁶, 其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、部分不饱和的杂环基、和杂环基烷基任意地被 1-5 个基团取代,所述基团独立地选自:氧代、卤素、C₁-C₁₀ 烷基、C₂-C₁₀ 烯基、C₂-C₁₀ 炔基、C₃-C₁₀ 环烷基、C₃-C₁₀ 环烷基烷基、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、-NR⁴SO₂R⁵、-SO₂NR⁶R⁴、-C(O)R⁶、-C(O)OR⁶、-OC(O)R⁶、-NR⁴C(O)OR⁵、-NR⁴C(O)CR⁶、-C(O)NR⁴R⁶、-NR⁴R⁶、-NR⁴C(O)NR⁴R⁶、-NR⁴C(NCN)NR⁴R⁶、-OR⁶、-S(O)R⁵、-SO₂R⁵、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基;

[0017] R¹⁰ 为氢、卤素、氰基、硝基、C₁-C₁₀ 烷基、C₂-C₁₀ 烯基、C₂-C₁₀ 炔基、C₃-C₁₀ 环烷基、C₃-C₁₀ 环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、部分不饱和的杂环基、-NR⁴SO₂R⁵、-SO₂NR⁶R⁴、-C(O)R⁶、-C(O)OR⁶、-OC(O)R⁶、-NR⁴C(O)OR⁵、-NR⁴C(O)R⁶、-C(O)

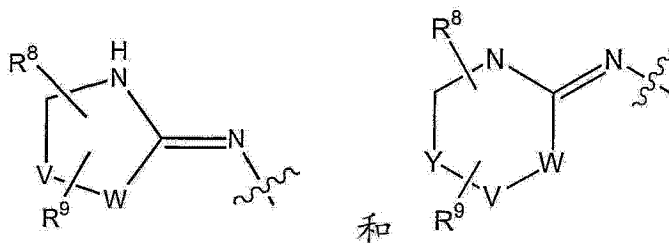
NR^4R^6 、 $-\text{NR}^4\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^5$ 、或 SR^6 ，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、或部分不饱和的杂环基任意地被 1-5 个基团取代，所述基团独立地选自：氧代、卤素、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基烷基、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{CR}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^4\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^4\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^5$ 、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基，其中 g 为 1 到 3，并且每个 R^{10} 可相同或不同；

[0018] 或者一个或多个的所述 R^{10} 基团可与它们连接的原子独立地结合在一起形成 3-10 元的环烷基环或杂环烷基环，该环任意地包含一个或多个选自以下的另外的杂原子： O 、 S 、 SO 、 SO_2 和 NR^6 ，其中每个环碳任意地被 1-3 个基团取代，所述基团独立地选自：卤素、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基烷基、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、芳基、 OR^8 、 NR^6R^8 、 SR^6 、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基，条件是所述环不包含两个相邻的 O 原子或两个相邻的 S 原子；



[0020] 其中当 $\text{R}^6=\text{H}$ 时，则 Z 另外包括

[0021]



[0022] 并且其中 Z 包括一个或多个 R^8 或 R^9 基团，其中所述 R^8 和 R^9 基团可结合于相同或不同的原子；

[0023] W 和 V 独立地选自： COR^7R^8 、 CR^8R^9 、 O 、 NR^6 、 S 、 SO 、和 SO_2 ；

[0024] Y 选自： S 、 SO 、 SO_2 、 CR^7CR^8 、和 CR^8R^9 ，条件是

[0025] 当 W 为 O 、 NR^6 、 S 、 SO 、或 SO_2 时，则 V 为 CR^8R^9 ，和

[0026] 当 V 为 O 、 NR^6 、 S 、 SO 、或 SO_2 时，则 W 和 Y 各自为 CR^8R^9 ；

[0027] R^4 为 H 或 C_{1-6} 烷基；

[0028] R^5 为三氟甲基、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、或部分不饱和的杂环基，其中所述烷基、环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、部分不饱和的杂环基、和杂环基烷基任意地被 1-5 个基团取代，所述基团独立地选自：氧代、卤素、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基烷基、氰基、硝基、 OR^6 、 NR^4R^6 、 SR^6 、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基；

[0029] R^6 、 R^8 和 R^9 独立地选自：氢、三氟甲基、 C_1 - C_{10} 烷基、 $(CH_2)_{0-4}C_3$ - C_{10} 环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、部分不饱和的杂环基和杂环基烷基，其中所述烷基、环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂环基、部分不饱和的杂环基、和杂环基烷基任意地被 1-5 个基团取代，所述基团独立地选自：氧代、卤素、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基烷基、氰基、硝基、 OR^6 、 NR^6R^8 、 SR^6 、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、部分不饱和的杂环基和杂环基烷基；

[0030] R^7 为氢、卤素、氰基、硝基、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、部分不饱和的杂环基、 $-NR^4SO_2R^5$ 、 $-SO_2NR^6R^4$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^4C(O)OR^5$ 、 $-NR^4C(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^4R^6$ 、 $-NR^4R^6$ 、 $-NR^4C(O)NR^4R^6$ 、 $-OR^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、或 SR^6 ，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、和部分不饱和的杂环基任意地被 1-5 个基团取代，所述基团独立地选自：氧代、卤素、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基烷基、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-NR^4SO_2R^5$ 、 $-SO_2NR^6R^4$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^4C(O)OR^5$ 、 $-NR^4C(O)CR^6$ 、 $-C(O)NR^4R^6$ 、 $-NR^4R^6$ 、 $-NR^4C(O)NR^4R^6$ 、 $-NR^4C(NCN)NR^4R^6$ 、 $-OR^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、部分不饱和的杂环基和杂环基烷基；

[0031] 或者 R^4 和 R^6 与它们连接的原子一起可独立地结合形成 3-10 元的环烷基环或杂环烷基环，该环任意地包含一个或多个选自以下的另外的杂原子：O、S、SO、 SO_2 和 NR^6 ，其中每个环碳任意地被 1-3 个基团取代，所述基团独立地选自：卤素、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基烷基、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、芳基、 OR^8 、 NR^6R^8 、 SR^6 、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、部分不饱和的杂环基和杂环基烷基，条件是所述环不包含两个相邻的 O 原子或两个相邻的 S 原子；

[0032] 或者 R^6 和 R^8 与它们连接的原子一起可独立地结合形成 3-10 元的环烷基环或杂环烷基环，该环任意地包含一个或多个选自以下的另外的杂原子：O、S、SO、 SO_2 和 NR^6 ，其中每个环碳任意地被 1-3 个基团取代，所述基团独立地选自：卤素、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基烷基、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、芳基、 OR^8 、 NR^6R^8 、 SR^6 、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、部分不饱和的杂环基和杂环基烷基，条件是所述环不包含两个相邻的 O 原子或两个相邻的 S 原子；

[0033] 或者 R^7 和 R^8 与它们连接的原子一起可独立地结合形成 3-10 元的环烷基环或杂环烷基环，该环任意地包含一个或多个选自以下的另外的杂原子：O、S、SO、 SO_2 和 NR^6 ，其中每个环碳任意地被 1-3 个基团取代，所述基团独立地选自：卤素、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基烷基、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、芳基、 OR^8 、 NR^6R^8 、 SR^6 、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、部分不饱和的杂环基和杂环基烷基；条件是所述环不包含两个相邻的 O 原子或两个相邻的 S 原子；

[0034] 或者 R^8 和 R^9 与它们连接的原子一起可独立地结合形成 3-10 元的环烷基环或杂环烷基环，该环任意地包含一个或多个选自以下的另外的杂原子：O、S、SO、 SO_2 和 NR^6 ，其中每个环碳任意地被 1-3 个基团取代，所述基团独立地选自：卤素、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基烷基、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、芳基、 OR^8 、 NR^6R^8 、 SR^6 、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、部分不饱和的杂环基和杂环基烷基；

基和杂环基烷基,条件是所述环不包含两个相邻的 O 原子或两个相邻的 S 原子;

[0035] 或者 R^6 和 R^{10} 与它们连接的原子一起可独立地结合形成 3-10 元的环烷基环或杂环烷基环,该环任意地包含一个或多个选自以下的另外的杂原子:O、S、SO、 SO_2 和 NR^6 ,其中每个环碳任意地被 1-3 个基团取代,所述基团独立地选自:卤素、 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_3-C_{10} 环烷基烷基、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、芳基、 OR^8 、 NR^6R^8 、 SR^6 、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、部分不饱和的杂环基和杂环基烷基,条件是所述环不包含两个相邻的 O 原子或两个相邻的 S 原子;

[0036] 或者 R^8 和 R^{10} 与它们连接的原子一起可独立地结合形成 3-10 元的环烷基环或杂环烷基环,该环任意地包含一个或多个选自以下的另外的杂原子:O、S、SO、 SO_2 和 NR^6 ,其中每个环碳任意地被 1-3 个基团取代,所述基团独立地选自:卤素、 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_3-C_{10} 环烷基烷基、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、芳基、 OR^8 、 NR^6R^8 、 SR^6 、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、部分不饱和的杂环基和杂环基烷基,条件是所述环不包含两个相邻的 O 原子或两个相邻的 S 原子。

[0037] 本发明还可涉及通式 I 所示化合物的可药用前药、药学活性代谢物、和可药用盐。还描述了制备式 I 所示化合物的方法。

[0038] 另一方面,本发明提供抑制 I 型受体酪氨酸激酶如 EGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4、VEGFR2、Flt3 和 FGFR 的活性的化合物,其包括式 I 所示化合物。

[0039] 另一方面,本发明提供治疗由 I 型受体酪氨酸激酶介导的疾病或医学状况的方法,包括对温血动物给药有效量的式 I 所示化合物、或其可药用盐或体内可裂的前药。

[0040] 另一方面,本发明提供抑制 I 型受体酪氨酸激酶的产生的方法,包括对温血动物给药有效量的式 I 所示化合物、或其可药用盐或体内可裂的前药。

[0041] 另一方面,本发明提供了提供 I 型受体酪氨酸激酶抑制作用的方法,包括对温血动物给药有效量的式 I 所示化合物、或其可药用盐或体内可裂的前药。

[0042] 另一方面,本发明提供治疗或预防由 I 型受体酪氨酸激酶介导的状况,包括对有需要的人或动物给予有效治疗或预防由所述 I 型受体酪氨酸激酶介导的状况的量的化合物、或包括所述化合物的药物组合物,其中所述化合物为式 I 所示化合物、或其可药用盐或体内可裂的前药。可根据本发明方法治疗的由 I 型受体激酶介导的状况包括过度增生性病症,如头颈癌、肺癌、乳腺癌、结肠癌、卵巢癌、膀胱癌、胃癌、肾癌、皮癌、胰腺癌、白血病、淋巴瘤、食道癌、子宫癌或前列腺癌,以及其它种类的过度增生性病症。

[0043] 可有利地将式 I 所示化合物与其它已知治疗剂组合使用。

[0044] 本发明还涉及包括有效量的药物的药物组合物,所述药物选自式 I 所示化合物,或其可药用前药、药学活性代谢物、或可药用盐。

[0045] 本发明另外的优点和新的特点在以下说明中进行部分阐述,其部分地对于研究了本发明的本领域技术人员来说是显而易见的,或者可通过本发明的实践了解。可通过权利要求中具体指出的手段、组合、组合物、和方法实现和完成本发明的优点。

[0046] 附图简要说明

[0047] 被并入本文并作为说明书的一部分的附图说明了本发明的非限制性实施方案,并与本发明的说明一起用于说明本发明的原理。

[0048] 在附图中:

[0049] 图 1 表示用于制备亚氨基脒的反应图解。

[0050] 图 2 表示用于制备亚氨基脒的另一个反应图解。

[0051] 图 3 表示用于制备亚氨基脒的另一个反应图解。

[0052] 图 4 表示用于制备亚氨基脒的另一个反应图解。

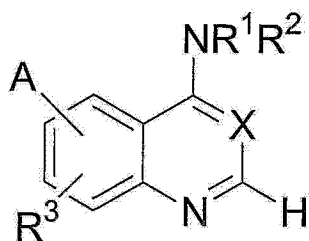
[0053] 图 5 表示用于制备噁唑啉的反应图解。

[0054] 图 6 表示用于制备噁唑啉的另一个反应图解。

[0055] 发明详述

[0056] 本发明的式 I 所示化合物可用于抑制 I 型受体酪氨酸激酶, 如 EGFR(HER1)、ErbB2(HER2)、ErbB3(HER3)、ErbB4(HER4)、VEGFR2、Flt3 和 FGFR。式 I 所示化合物也可用作丝氨酸、苏氨酸、和双重特异性激酶如 Raf、MEK、和 p38 的抑制剂。这种化合物可以用作可通过抑制 I 型受体酪氨酸激酶信号通道和丝氨酸、苏氨酸、和双重特异性激酶通道进行治疗的疾病的治疗剂。总的来说, 本发明涉及以下通式 I 表示的化合物:

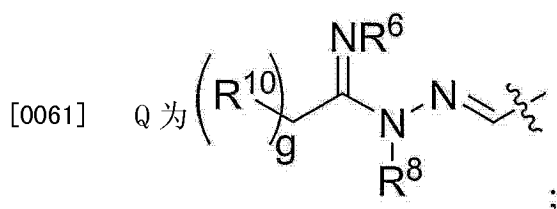
[0057]



[0058] 其中 A 与双环的 5、6、7 或 8 位碳原子的至少一个结合, 并且其中双环被零个、一个或两个独立的 R³基团取代;

[0059] X 为 N、CH、CF 或 C-CN;

[0060] A 为 Q 或 Z;



[0062] R¹为取代的或未取代的、单环的或双环的芳基或杂芳基部分;

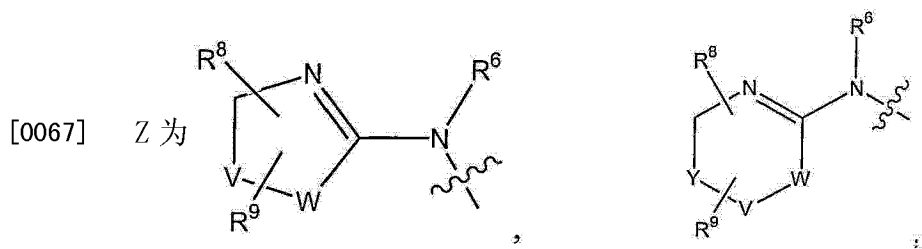
[0063] R²为 H、或取代的或未取代的 C₁₋₈烷基;

[0064] R³为氢、卤素、氰基、硝基、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₃-C₁₀环烷基、C₃-C₁₀环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、部分不饱和的杂环基、杂环基烷基、-NR⁴SO₂R⁵、-SO₂NR⁶R⁴、-C(O)R⁶、-C(O)OR⁶、-OC(O)R⁶、-NR⁴C(O)OR⁵、-NR⁴C(O)R⁶、-C(O)NR⁴R⁶、-NR⁴R⁶、-NR⁴C(O)NR⁴R⁶、-OR⁶、-S(O)R⁵、-SO₂R⁵、或 SR⁶, 其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、部分不饱和的杂环基、和杂环基烷基任意地被 1-5 个基团取代, 所述基团独立地选自: 氧代、卤素、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₃-C₁₀环烷基、C₃-C₁₀环烷基烷基、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、-NR⁴SO₂R⁵、-SO₂NR⁶R⁴、-C(O)R⁶、-C(O)OR⁶、-OC(O)R⁶、-NR⁴C(O)OR⁵、-NR⁴C(O)CR⁶、-C(O)NR⁴R⁶、-NR⁴R⁶、-NR⁴C(O)NR⁴R⁶、-NR⁴C(NCN)NR⁴R⁶、-OR⁶、-S(O)R⁵、-SO₂R⁵、芳基、芳基烷

基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基；

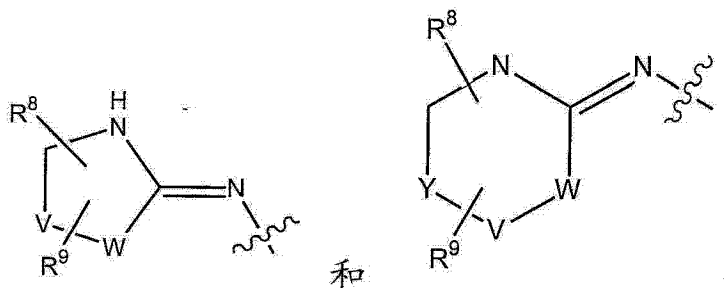
[0065] R^{10} 为氢、卤素、氰基、硝基、 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_3-C_{10} 环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、部分不饱和的杂环基、 $-NR^4SO_2R^5$ 、 $-SO_2NR^6R^4$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^4C(O)OR^5$ 、 $-NR^4C(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^4R^6$ 、 $-NR^4R^6$ 、 $-NR^4C(O)NR^4R^6$ 、 $-OR^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、或 SR^6 ，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、或部分不饱和的杂环基任意地被 1-5 个基团取代，所述基团独立地选自：氧代、卤素、 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_3-C_{10} 环烷基烷基、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-NR^4SO_2R^5$ 、 $-SO_2NR^6R^4$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^4C(O)OR^5$ 、 $-NR^4C(O)CR^6$ 、 $-C(O)NR^4R^6$ 、 $-NR^4R^6$ 、 $-NR^4C(O)NR^4R^6$ 、 $-NR^4C(NCN)NR^4R^6$ 、 $-OR^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基，其中 g 为 1 到 3，并且每个 R^{10} 可相同或不同；

[0066] 或者一个或多个的所述 R^{10} 基团可与它们连接的原子独立地结合在一起形成 3-10 元的环烷基环或杂环烷基环，该环任意地包含一个或多个选自以下的另外的杂原子：O、S、SO、 SO_2 和 NR^6 ，其中每个环碳任意地被 1-3 个基团取代，所述基团独立地选自：卤素、 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_3-C_{10} 环烷基烷基、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、芳基、 OR^8 、 NR^6R^8 、 SR^6 、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基，条件是所述环不包含两个相邻的 O 原子或两个相邻的 S 原子；



[0068] 其中当 $R^6=H$ 时，则 Z 另外包括

[0069]



[0070] 和其中 Z 包括一个或多个 R^8 或 R^9 基团，其中所述 R^8 和 R^9 基团可结合于相同或不同的原子；

[0071] W 和 V 独立地选自： CR^7R^8 、 CR^8R^9 、O、 NR^6 、S、SO、和 SO_2 ，Y 选自：S、SO、 SO_2 、 CR^7CR^8 、和 CR^8R^9 ，条件是

[0072] 当 W 为 O、 NR^6 、S、SO、或 SO_2 时，则 V 为 CR^8R^9 ，和

[0073] 当 V 为 O、 NR^6 、S、SO、或 SO_2 时，则 W 和 Y 各自为 CR^8R^9 ；

[0074] R^4 为 H 或 C_{1-6} 烷基；

[0075] R^5 为三氟甲基、 C_1-C_{10} 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂

环基、杂环基烷基、或部分不饱和的杂环，其中所述烷基、环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、部分不饱和的杂环基、和杂环基烷基任意地被 1-5 个基团取代，所述基团独立地选自：氧代、卤素、 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_3-C_{10} 环烷基烷基、氰基、硝基、 OR^6 、 NR^4R^6 、 SR^6 、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、和杂环基烷基；

[0076] R^6 、 R^8 和 R^9 独立地选自：氢、三氟甲基、 C_1-C_{10} 烷基、 $(CH_2)_{0-4}C_3-C_{10}$ 环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、部分不饱和的杂环基和杂环基烷基，其中所述烷基、环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂环基、部分不饱和的杂环基、和杂环基烷基任意地被 1-5 个基团取代，所述基团独立地选自：氧代、卤素、 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_3-C_{10} 环烷基烷基、氰基、硝基、 OR^6 、 NR^6R^8 、 SR^6 、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、部分不饱和的杂环基和杂环基烷基；

[0077] R^7 为氢、卤素、氰基、硝基、 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_3-C_{10} 环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、部分不饱和的杂环、 $-NR^4SO_2R^5$ 、 $-SO_2NR^6R^4$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^4C(O)OR^5$ 、 $-NR^4C(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^4R^6$ 、 $-NR^4R^6$ 、 $-NR^4C(O)NR^4R^6$ 、 $-OR^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、或 SR^6 ，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、和部分不饱和的杂环基任意地被 1-5 个基团取代，所述基团独立地选自：氧代、卤素、 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_3-C_{10} 环烷基烷基、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-NR^4SO_2R^5$ 、 $-SO_2NR^6R^4$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^4C(O)OR^5$ 、 $-NR^4C(O)CR^6$ 、 $-C(O)NR^4R^6$ 、 $-NR^4R^6$ 、 $-NR^4C(O)NR^4R^6$ 、 $-NR^4C(NCN)NR^4R^6$ 、 $-OR^6$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、部分不饱和的杂环基和杂环基烷基；

[0078] 或者 R^4 和 R^6 与它们连接的原子一起可独立地结合形成 3-10 元的环烷基环或杂环烷基环，该环任意地包含一个或多个选自以下的另外的杂原子：O、S、SO、 SO_2 和 NR^6 ，其中每个环碳任意地被 1-3 个基团取代，所述基团独立地选自：卤素、 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_3-C_{10} 环烷基烷基、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、芳基、 OR^8 、 NR^6R^8 、 SR^6 、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、部分不饱和的杂环基和杂环基烷基，条件是所述环不包含两个相邻的 O 原子或两个相邻的 S 原子；

[0079] 或者 R^6 和 R^8 与它们连接的原子一起可独立地结合形成 3-10 元的环烷基环或杂环烷基环，该环任意地包含一个或多个选自以下的另外的杂原子：O、S、SO、 SO_2 和 NR^6 ，其中每个环碳任意地被 1-3 个基团取代，所述基团独立地选自：卤素、 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_3-C_{10} 环烷基烷基、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、芳基、 OR^8 、 NR^6R^8 、 SR^6 、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、部分不饱和的杂环基和杂环基烷基，条件是所述环不包含两个相邻的 O 原子或两个相邻的 S 原子；

[0080] 或者 R^7 和 R^8 与它们连接的原子一起可独立地结合形成 3-10 元的环烷基环或杂环烷基环，该环任意地包含一个或多个选自以下的另外的杂原子：O、S、SO、 SO_2 和 NR^6 ，其中每个环碳任意地被 1-3 个基团取代，所述基团独立地选自：卤素、 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_3-C_{10} 环烷基烷基、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、芳基、 OR^8 、 NR^6R^8 、 SR^6 、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、部分不饱和的杂环基和杂环基烷基；条件是所述环不包含两个相邻的 O 原子或两个相邻的 S 原子；

[0081] 或者 R^8 和 R^9 与它们连接的原子一起可独立地结合形成 3-10 元的环烷基环或杂环烷基环, 该环任意地包含一个或多个选自以下的另外的杂原子: O、S、SO、 SO_2 和 NR^6 , 其中每个环碳可任意地被 1-3 个基团取代, 所述基团独立地选自: 卤素、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基烷基、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、芳基、 OR^8 、 NR^6R^8 、 SR^6 、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、部分不饱和的杂环基和杂环基烷基, 条件是所述环不包含两个相邻的 O 原子或两个相邻的 S 原子;

[0082] 或者 R^6 和 R^{10} 与它们连接的原子一起可独立地结合形成 3-10 元的环烷基环或杂环烷基环, 该环任意地包含一个或多个选自以下的另外的杂原子: O、S、SO、 SO_2 和 NR^6 , 其中每个环碳可任意地被 1-3 个基团取代, 所述基团独立地选自: 卤素、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基烷基、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、芳基、 OR^8 、 NR^6R^8 、 SR^6 、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、部分不饱和的杂环基和杂环基烷基, 条件是所述环不包含两个相邻的 O 原子或两个相邻的 S 原子;

[0083] 或者 R^8 和 R^{10} 与它们连接的原子一起可独立地结合形成 3-10 元的环烷基环或杂环烷基环, 该环任意地包含一个或多个选自以下的另外的杂原子: O、S、SO、 SO_2 和 NR^6 , 其中每个环碳可任意地被 1-3 个基团取代, 所述基团独立地选自: 卤素、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基烷基、氰基、硝基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、叠氮基、芳基、 OR^8 、 NR^6R^8 、 SR^6 、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、杂环基、部分不饱和的杂环基和杂环基烷基, 条件是所述环不包含两个相邻的 O 原子或两个相邻的 S 原子。

[0084] 本文中使用的术语“烷基”是指具有一个到十二个碳原子的饱和的直链或支链的一价烃基, 其中烷基可任意地被一个或多个如下所述的取代基独立地取代。烷基的例子包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、叔戊基、己基、异己基、等等。

[0085] “亚烷基”是指具有一个到十二个碳原子的直链或支链的饱和的二价烃基, 如, 亚甲基、亚乙基、亚丙基、2-甲基亚丙基、亚戊基等等。

[0086] 术语“烯基”是指具有两个到十二个碳原子、包含至少一个双键的直链或支链的一价烃基, 如乙烯基、丙烯基等等, 其中, 烯基可任意地被一个或多个本文所述的取代基独立地取代, 并且包括具有“顺式”和“反式”定向或为“E”和“Z”定向的基团。

[0087] 术语“亚烯基”是指具有两个到十二个碳并包含至少一个双键的直链或支链的二价烃基, 其中亚烯基可任意地被一个或多个本文所述的取代基独立地取代。其例子包括但不限于亚乙烯基、亚丙烯基等等。

[0088] 术语“炔基”是指具有两个到十二个碳原子、包含至少一个三键的直链或支链一价烃基。其例子包括但不限于乙炔基、丙炔基等等, 其中炔基可任意地被一个或多个取代基本文所述的取代基独立地取代。

[0089] 术语“亚炔基”是指具有两个到十二个碳并包含至少一个三键的直链或支链的二价烃基, 其中亚炔基可任意地被一个或多个本文所述的取代基独立地取代。

[0090] 术语“烯丙基”是指由式 $RC=CHCHR$ 表示的基团, 其中 R 为烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、或本文所述的任何取代基, 其中烯丙基可任意地被一个或多个本文所述的取代基独立地取代。

[0091] 术语“环烷基”是指具有三个到十二个碳原子的饱和或部分不饱和的环状烃基, 其

中环烷基可任意地被一个或多个本文所述的取代基独立地取代。术语“环烷基”另外包括二环和三环的环烷基结构,其中二环和三环结构可包括与饱和或部分不饱和的环烷基或杂环烷基环或芳基或杂芳基环稠合的饱和或部分不饱和的环烷基。环烷基的例子包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、金刚烷基、降冰片烷等等。

[0092] 术语“杂烷基”是指具有一个到十二个碳原子的饱和的直链或支链一价烃基,其中至少一个碳原子被替换为选自 N、O、或 S 的杂原子,并且其中该基团可为碳原子基团或杂原子基团(即,杂原子可出现在基团的中间或末端处)。杂烷基可任意地被一个或多个本文所述的取代基独立地取代。术语“杂烷基”包括烷氧基和杂烷氧基。

[0093] 术语“杂环烷基”是指具有 3 到 8 个环原子的饱和或部分不饱和的环状基团,其中至少一个环原子为选自氮、氧和硫的杂原子,其余的环原子为 C,其中一个或多个环原子可任意地被一个或多个如下所述的取代基独立地取代。该基团可为碳原子基团或杂原子基团。“杂环烷基”还包括其中杂环基团与芳香族或杂芳香族环稠合的基团。杂环烷基环的例子包括但不限于吡咯烷、哌啶、哌嗪、四氢吡喃基、吗啉、硫代吗啉、高哌嗪、邻苯二甲酰亚胺、及其衍生物。

[0094] 术语“杂烯基”是指具有三到十二个碳原子、包含至少一个双键的直链或支链的一价烃基,如乙烯基、丙烯基等,其中至少一个碳原子被替换为选自 N、O、或 S 的杂原子,并且其中该基团可为碳原子基团或杂原子基团(即,杂原子可出现在基团的中间或末端处)。杂烯基可任意地被一个或多个本文所述的取代基独立地取代,并且包括具有“顺式”和“反式”定向或为“E”和“Z”定向的基团。

[0095] 术语“杂炔基”是指具有三个到十二个碳原子、包含至少一个三键的直链或支链的一价烃基。其例子包括但不限于乙炔基、丙炔基,等等,其中至少一个碳原子被替换为选自 N、O、或 S 的杂原子,并且其中该基团可为碳原子基团或杂原子基团(即,杂原子可出现在基团的中间或末端处)。杂炔基可任意地被一个或多个本文所述的取代基独立地取代。

[0096] 术语“杂烯丙基”是指具有式 $RC=CHCH_2R$ 所示结构的基团,其中 R 为烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、或本文所述的任何取代基,其中至少一个碳原子被替换为选自 N、O、或 S 的杂原子,并且其中该基团可为碳原子基团或杂原子基团(即,杂原子可出现在基团的中间或末端处)。杂烯丙基可任意地被一个或多个本文所述的取代基独立地取代。

[0097] “芳基”是指具有 6 到 10 个环原子的单价芳香族单环基团、或多环芳香族烃,其任意地被一个或多个本文所述的取代基独立地取代。更具体地,术语芳基包括但不限于苯基、1-萘基、2-萘基、及其衍生物。

[0098] “杂芳基”是指具有 5 到 10 个环原子的单价的单环芳基、或多环芳基,其包含一个或多个选自 N、O、或 S 的环杂原子,其余的环原子为 C。芳基任意地被一个或多个本文所述的取代基独立地取代。杂芳基的例子包括但不限于呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、吡嗪基、咪唑基、吡嗪基、吡啶基、吡嗪基、吡啶基、吡嗪基、及其衍生物。

[0099] 术语“卤代”表示氟代、氯代、溴代或碘代。同样地,术语“卤素”是指氟、氯、溴、或碘取代基。

[0100] 总的来说,式 I 所示化合物的不同部分或官能团可任意地被一个或多个取代基取代。适合于本发明目的的取代基的例子包括但不限于卤代、烷基、烯丙基、烯基、炔基、杂烷

基、杂烯丙基、杂烯基、杂炔基、烷氧基、杂烷氧基、 G_n -环烷基、 G_n -杂环烷基、 G_n -OR、 G_n -NO₂、 G_n -CN、 G_n -CO₂R、 G_n -(C=O)R、 G_n -O(C=O)R、 G_n -O-烷基、 G_n -OAr、 G_n -SH、 G_n -SR、 G_n -SOR、 G_n -SO₂R、 G_n -S-Ar、 G_n -SOAr、 G_n -SO₂Ar、芳基、杂芳基、 G_n -Ar、 G_n -(C=O)NR²R³、 G_n -NR²R³、 G_n -NR(C=O)R、 G_n -SO₂NR²R³、PO₃H₂和 SO₃H₂，其中 G 为具有 1 到 4 个碳原子的亚烷基、或各自具有 2 到 4 个碳原子的亚烯基或亚炔基，其中所述亚烷基、亚烯基、或亚炔基可为取代的或未取代的；n 为 0 或 1；R¹、R²和 R³独立地为烷基、烯丙基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯丙基、杂烯基、杂炔基、烷氧基、杂烷氧基、 G_n -环烷基、或 G_n -杂环烷基；Ar 为芳基或杂芳基，其中所述烷基、烯丙基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯丙基、杂烯基、杂炔基、烷氧基、杂烷氧基、 G_n -环烷基、 G_n -杂环烷基、Ar、R¹、R²和 R³可被进一步取代或未被取代。

[0101] 本发明的化合物可具有一个或多个不对称中心，可以将这种化合物生产为单独的 (R)- 或 (S)- 立体异构体、或作为其混合物。除非另外说明，在说明书和权利要求中具体化合物的描述或命名意在包括其单独的对映体、及其外消旋或非外消旋的混合物。因此，本发明还包括式 I 所示化合物的消旋物、和拆分的对映体、和非对映体。用于立体化学测定和立体异构体分离的方法为本领域中公知的（参见“Advanced Organic Chemistry”第 4 版，J. March, John Wiley and Sons, New York, 1992, Chapter 4 中的讨论）。

[0102] 除了式 I 所示化合物之外，本发明还包括这种化合物的溶剂化物、可药用前药、药理学活性代谢物、和可药用盐。

[0103] 术语“溶剂化物”是指分子与一个或多个溶剂分子的集合。

[0104] “可药用前药”为可以在生理条件下转化为、或通过溶剂分解为具体化合物或这种化合物的可药用盐的化合物。

[0105] “药理学活性代谢物”为具体化合物或其盐通过在体内代谢产生的药理学活性产物。化合物的代谢物可使用本领域中已知的常规技术鉴定，并且使用例如本文所述的那些试验测定它们的活性。

[0106] 可使用本领域中已知的常规技术鉴定化合物的前药和活性代谢物。不同形式的前药为本领域中已知的。这种前药衍生物的例子参见例如 a) 由 H. Bundgaard 编著的 Design of Prodrugs, (Elsevier, 1985) 和 Methods in Enzymology, 第 42 卷, 第 309-396 页, 由 K. Widder 等人编著 (Academic Press, 1985) ; b) A Textbook of Drug Design and Development, 由 Krogsgaard-Larsen 和 H. Bundgaard 编著, 第 5 章“Design and Application of Prodrugs”, H. Bundgaard, 第 113-191 页 (1991) ; c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8:1-38 (1992) ; d) H. Bundgaard 等人, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77:285 (1988) ; 和 e) N. Kakeya 等人, Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984)。

[0107] “可药用盐”为保持具体化合物的游离的酸和碱的生物有效性并且不是生物学上或其它方面不合需要的盐。本发明的化合物可具有酸性足够的官能团、碱性足够的官能团、或两者都有，因此其与许多无机碱或有机碱、以及无机酸和有机酸反应，形成可药用盐。可药用盐的例子包括通过将本发明的化合物与无机酸或有机酸或无机碱反应制备的那些盐，这种盐包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐 (propiolates)、草酸盐、丙二酸盐、琥

珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯代苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、dinitromenzoates、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯基乙酸盐、苯基丙酸盐、苯基丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 γ -羟基丁酸盐、乙醇酸盐、酒石酸盐、甲烷磺酸盐、丙烷磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、甲苯磺酸盐、苯磺酸盐、乙酸盐和扁桃酸盐。

[0108] 如果本发明的化合物为碱,则所需的可药用盐可通过本领域中已知的任何适当的方法制备,例如,将游离碱用无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等等处理,或用有机酸如乙酸、马来酸、琥珀酸、扁桃酸、富马酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、羟基乙酸、水杨酸、吡喃葡萄糖苷酸 (pyranosidyl acid) 如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸、 α -羟基酸如柠檬酸或酒石酸、氨基酸如天冬氨酸或谷氨酸、芳香酸如苯甲酸或肉桂酸、磺酸如对甲苯磺酸或乙烷磺酸等等处理。

[0109] 如果本发明的化合物为酸,则所需的可药用盐可通过任何适当的方法制备,例如将游离酸用无机碱或有机碱如胺(伯胺、仲胺或叔胺)、碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物等等处理。适当的盐的说明性例子包括但不限于得自氨基酸如甘氨酸和精氨酸、氨、伯胺、仲胺、和叔胺、和环胺如哌啶、和哌嗪的有机盐,和得自钠、钙、钾、镁、锰、铁、铜、锌、铝和锂的无机盐。

[0110] 本发明的化合物可使用如下所述的反应路线和合成图解、采用本领域中已知的技术、使用可容易地得到的起始原料制备。

[0111] 本发明的治疗学方面

[0112] 治疗有效量的本发明的化合物可用于治疗由 I 型受体酪氨酸激酶和 / 或丝氨酸、苏氨酸、和 / 或双重特异性激酶的调节或调控而介导的疾病。“有效量”是指当对需要这种治疗的哺乳动物给药时,足以治疗由一种或多种 I 型受体酪氨酸激酶和 / 或丝氨酸、苏氨酸、和 / 或双重特异性激酶的活性介导的疾病的化合物的量。因此,例如,选自式 I 所示化合物或其盐、其活性代谢物或其前药的治疗有效量为足以调节、调控、或抑制一种或多种 I 型受体酪氨酸激酶和 / 或丝氨酸、苏氨酸、和 / 或双重特异性激酶的活性,使得由该活性介导的疾病状况减少或减轻的量。

[0113] 对应于上述有效量的给定药物的量取决于多种因素如特定化合物、疾病状况及其严重程度、需要治疗的哺乳动物的特性(如体重)的不同而不同,但是尽管如此,其可以由本领域技术人员进行常规确定。“治疗”是指至少在部分地被一种或多种 I 型受体酪氨酸激酶和 / 或丝氨酸、苏氨酸、和 / 或双重特异性激酶的活性影响的哺乳动物如人的疾病状况的至少缓解,其包括但不限于防止疾病状况在哺乳动物中发生,特别是当哺乳动物被预先处置患有该疾病状况但是还尚未诊断为患有该病时;调节和 / 或抑制疾病状况;和 / 或减轻疾病状况。

[0114] 为了将式 I 所示化合物或其可药用盐或体内可裂的前药用于哺乳动物包括人的治疗(包括预防性治疗),通常根据标准药理学实践将其配制为药物组合物。根据本发明的这一方面,提供了药物组合物,其包括与可药用稀释剂或载体结合的式 I 所示化合物、或其可药用盐或体内可裂的前药。

[0115] 本发明的组合物可为适用于口服使用的剂型(如作为片剂、锭剂、硬胶囊或软胶囊、水性或油性悬浮液、乳剂、可分散性粉剂或颗粒、糖浆或酏剂)、适合于局部使用的剂型

(如作为霜剂、膏剂、凝胶剂、或水性或油性溶液或悬浮液),适合于通过喷射给药的剂型(如作为细碎粉末或液体气雾剂),或适合于吹入给药的剂型(如细碎的粉末),或适合于肠胃外给药的剂型(如作为用于静脉内、皮下、或肌肉剂量给药的无菌的水性或油性溶液,或作为用于通过直肠剂量给药的栓剂)。例如,设计用于口服给药的组合物可包含一种或多种着色剂、甜味剂、调味剂和/或防腐剂。

[0116] 用于片剂制剂的适当的可药用赋形剂包括例如惰性稀释剂如乳糖、碳酸钠、磷酸钙、或碳酸钙,造粒剂和崩解剂如玉米淀粉或海藻酸;粘合剂如淀粉;润滑剂如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石;防腐剂如对羟基苯甲酸乙酯或丙酯;和氧化剂如抗坏血酸。片剂制剂可为无包衣的,或为有包衣的以改变它们的崩解和随后活性组分在胃肠道内的吸收或用于改善它们的稳定性和/或外观,在两种情况中都使用本领域中公知的常规包衣试剂和方法。

[0117] 用于口服使用的组合物可为其中活性组分与惰性固体稀释剂如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合的硬胶囊形式,或为其中活性组分与水或油如花生油、液体石蜡、或橄榄油混合的软胶囊形式。

[0118] 水性悬浮液通常包含细粉形式的活性组分,以及一种或多种助悬剂如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯基-吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯树胶;分散剂或润湿剂如卵磷脂或环氧乙烷与脂肪酸的缩合产物(例如聚氧化乙烯硬脂酸酯)、或环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物如十七甘醇十六烷醚、或环氧乙烷与得自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物如聚氧化乙烯山梨糖醇单油酸酯、或环氧乙烷与得自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物如聚乙烯山梨醇酐单油酸酯。水性悬浮液也可包含一种或多种防腐剂(例如对羟基苯甲酸乙酯或丙酯)、抗氧化剂(例如抗坏血酸)、着色剂、调味剂、和/或甜味剂(例如蔗糖、糖精或阿司帕坦(aspartame))。

[0119] 油性悬浮液可通过将活性组分悬浮在植物油(如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油)或矿物油(例如液体石蜡)中配制而成。油性悬浮液也可包含增稠剂如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。也可加入上述的甜味剂和调味剂以提供适口性的口服制剂。这些组合物可以通过加入抗氧化剂如抗坏血酸得以保存。

[0120] 适合于通过加入水而制备水性悬浮液的可分散性粉剂和颗粒通常包含活性组分以及分散剂或润湿剂、助悬剂、和一种或多种防腐剂。适当的分散剂或润湿剂和助悬剂由上述的那些举例说明。也可存在另外的赋形剂如甜味剂、调味剂和着色剂。

[0121] 本发明的药物组合物也可水包油型乳剂的形式。油相可为植物油如橄榄油或花生油,或为矿物油如液体石蜡,或为这些中任何的混合物。适当的乳化剂可为例如天然存在的树胶如阿拉伯树胶或黄蓍胶,天然存在的磷脂如大豆磷脂、卵磷脂,得自脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯(如山梨醇酐单油酸酯),和所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物如聚氧化乙烯山梨醇酐单油酸酯。乳剂也可包含甜味剂、调味剂和防腐剂。

[0122] 糖浆剂和酏剂可使用甜味剂如甘油、丙二醇、山梨糖醇、阿司帕坦或蔗糖配制而成,并且其也可包含缓和剂、防腐剂、调味剂和/或着色剂。

[0123] 药物组合物也可无菌的注射用水性或油性悬浮液的形式,其可以根据已知的方法使用一种或多种适当的如上所述的分散剂或润湿剂以及助悬剂配制而成。无菌注射用制剂也可在无毒的胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射用溶液或悬浮液,如在1,3-丁二醇中的溶液。

[0124] 栓剂可通过将活性组分与适当的无刺激性的赋形剂混合制备而成,所述赋形剂在普通温度下为固体但是在直肠温度下为液体,因此在直肠中融化以释放药物。适当的赋形剂包括例如可可脂和聚乙二醇。

[0125] 局部制剂如霜剂、膏剂、凝胶剂和水性或油性溶液或悬浮液通常可通过本领域中公知的常规方法将活性组分与常规的、局部可接受的介质或稀释剂配制得到。

[0126] 用于通过吹入给药的组合物可为包含平均直径为例如 30 μm 或小得多的粒子的细碎的粉末形式,其中粉末本身包括单独的活性组分、或包含用一种或多种生理学可接受的载体如乳糖稀释的活性组分。然后将用于吸入的粉末方便地保持在包含例如 1 到 50mg 活性组分的胶囊 (capsule) 中,用于与涡轮驱动的吸入装置一起使用,如用于吹入已知药物色甘酸二钠的装置。

[0127] 用于通过吸入给药的组合物可为布置为用于将活性组分作为包含细碎的固体或液滴的气雾剂进行配发的常规加压气雾剂的形式。可使用常规的气雾剂推进剂如挥发性的氟代烃或烃,并将装置方便地布置为用于配发计量量的活性组分。

[0128] 对于制剂的更详细信息,参见 Comprehensive Medicinal Chemistry,第五卷,第 25.2 章, (Corwin Hansch ;Chairman of Editorial Board), Pergamon Press, 1990。

[0129] 与一种或多种赋形剂组合以产生单个剂型的本发明化合物的量必须取决于治疗的主体或具体的给药途径的不同而不同。例如,设计用于人口服给药的制剂可包含例如与合理和方便量的赋形剂配合的 0.5mg 到 2g 的活性药物,该量可为总组合物的约 5 到约 98 重量%。剂量单元形式通常包含约 1mg 到约 500mg 的活性组分。对于给药途径和剂量给药方案的更详细信息,参见 Comprehensive Medicinal Chemistry,第五卷,第 25.3 章, (Corwin Hansch ;Chairman of Editorial Board), Pergamon Press, 1990。

[0130] 用于治疗或预防目的的式 I 所示化合物的剂量大小自然地根据状况的性质和严重程度、动物或患者的年龄和性别、和给药途径、根据公知的医学原则的不同而不同。

[0131] 虽然式 I 所示化合物作为用于恒温动物 (包括人) 的治疗剂而具有主要的价值,但是它们也可在要求控制 I 型受体酪氨酸激酶和 / 或丝氨酸、苏氨酸、和 / 或双重特异性激酶时有用。因此,它们可用作在开发新的生物试验和寻找新的药理学试剂时的药理学标准样品。

[0132] 可在体外、体内或细胞系中试验本发明的化合物对于 I 型受体酪氨酸激酶的抑制和 / 或对丝氨酸、苏氨酸、和 / 或双重特异性激酶的活性。体外试验对包括测定对激酶活性的抑制的试验。另一种体外试验定量表示抑制剂与激酶结合的能力,并且可通过在结合之前的放射性标记、分离抑制剂 / 激酶复合物和测定放射性标记结合的量、或通过运行其中将新的抑制剂与已知的放射性配体进行培养的竞争性实验测量。可用于体外和细胞培养物试验的这些和其它对于本领域技术人员来说是众所周知的。

[0133] 虽然已经在一定程度上细致描述和说明了本发明,但是应该理解,只是通过示例方式公开了本发明,本领域技术人员可对本发明部分的组合和布置进行各种改变而不脱离本发明要求保护的精神实质和范围。

[0134] 生物学实施例

[0135] EGFR/ErbB2 酶促试验

[0136] 通过用每孔 100 μL 的在 PBS (磷酸盐缓冲盐水) 中的 0.25mg/mL 聚

(Glu, Tyr)4:1 (PGT) (Sigma Chemical Co. St. Louis, MO) 将 Thermo LabSystems Immulon 4HBX 96 孔板进行涂板。通过吸出除去过量的 PGT, 并将板用洗涤缓冲液 (0.1% 的吐温 20 在 PBS 中) 洗涤三次。在包含 125mM 氯化钠、24mM 氯化镁、0.1mM 原钒酸钠、15 μ M ATP (腺苷三磷酸) 和 0.3 单位/mL EGFR (表皮生长因子受体) (BIOMOL Research Laboratories, Inc., Plymouth Meeting, PA) 的 100 μ L 的 50mM HEPES (pH7.3) 中进行激酶反应。加入在 DMSO (二甲基亚砜) 中的化合物到约 1% 的最终 DMSO 浓度。通过加入 ATP 引发磷酸化作用并在室温培养 30 分钟。通过吸出反应混合物并随后用洗涤缓冲液 (参见上面) 洗涤而终止激酶反应。通过与每孔 100 μ L 的在含 3%BSA 和 0.05% 吐温 20 的 PBS 中稀释到 0.2 μ g/mL 的结合 HRP 的 PY20 抗磷酸酪氨酸抗体 (Zymed Laboratories, Inc., South San Francisco, CA) 的 30 次培养检测磷酸化的 PGT。通过吸出除去抗体并将板用洗涤缓冲液洗。通过每孔加入 100 μ L TMB Microwell Peroxidase Substrate (Kirkegaard and Perry, Gaithersburg, MD) 形成比色信号, 并通过每孔加入 100 μ L 1M 磷酸终止。通过在 450nm 的吸光度测量磷酸酪氨酸。

[0137] ErbB2 激酶如同上述, 使用 250ng/mL 的 erbB2 细胞内结构域代替 EGFR。ErbB2 酪氨酸激酶的细胞内结构域 (氨基酸 691-1255) 表达为在杆状病毒 (Baculovirus) 中的 his- 标记蛋白并且通过镍整合、离子交换、和空间排阻层析纯化。

[0138] 本发明的化合物的 IC_{50} 从小于 1nM 到 50mM。

[0139] 制备例

[0140] 制备本发明的化合物的说明如图 1-6 中所示。

[0141] 图 1 说明本发明的亚氨基脒化合物的合成。脒 (3) 可以通过醛 (1) 与肼 (2) 的缩合的标准方法制备。这可以在多种有机溶剂中完成。优选地, 缩合在 DCM 和 IPA 的混合溶剂系统中进行。形成亚氨基脒 (5) 的偶联可以通过在亚胺酯 (imide) (4) 的存在下在 THF 和 IPA 的溶剂混合物中在约 50°C 下加热脒 (3) 实现。

[0142] 图 2 说明本发明的亚氨基脒化合物的选择性的合成。在这个路线中, 将酰胺 (6) 在适当的有机溶剂如苯或 DCM 中用 $POCl_3$ 处理以形成亚胺酰氯 (imidoyl chloride) 中间体。然后向该混合物中加入脒 (3) 以生成所需的亚氨基脒 (5)。该偶联可能需要略高的温度 (45 到 90°C)。

[0143] 图 3 和 4 说明本发明的亚氨基脒化合物的合成, 其中制备亚氨基脒 (7), 然后与醛 (1) 缩合。在图 3 中, 亚氨基脒 (7) 可以通过将肼 (2) 与亚胺酯 (4) 在适当的有机溶剂中偶联制备得到。然后, 得到的亚氨基脒 (7) 可与醛 (1) 可在室温或略高的温度 (45 到 90°C) 下在适当的有机溶剂如 THF 和 IPA 或 EtOH 中缩合, 以得到所需的亚氨基脒 (5)。在图 4 中, 亚氨基脒 (7) 可以通过将肼 (2) 与硫代亚胺酯 (8) 在适当的有机溶剂中偶联制备得到。与图 3 中一样, 得到的亚氨基脒 (7) 然后可与醛 (1) 可在室温或略高的温度 (45 到 90°C) 下在适当的有机溶剂如 THF 和 IPA 或 EtOH 中缩合, 以得到所需的亚氨基脒 (5)。

[0144] 式 I 的噁唑啉化合物可以如图 5 中所示制备。可以将苯胺 (9) 与硫代 CDI 在适当的有机溶剂如 THF 和 DCE 的混合物中缩合。得到的中间体不经分离而是原地用氨基醇 (10) 处理。加成反应可以在室温下或在略高的温度 (45 到 90°C) 下完成。通常, 可以将得到的硫脲 (11) 进行分离并不经纯化用于下面反应。所需的噁唑啉 (12) 可以通过图 5 中说明的几种路线之一从硫脲 (11) 制备。可以将硫脲 (11) 在室温下在 THF 和水的混合物中用甲苯

磺酰氯和 NaOH 处理。或者,可以将硫脲 (11) 在室温或略高的温度 (45 到 90℃) 下在适当的有机溶剂如 THF、DMF、DCM 或 DCE 中用多种碳二亚胺酯 (carbodiimide) 如 EDCI、DCC、DCI 处理。

[0145] 图 6 说明得到本发明的噁唑啉化合物的选择性的方法。可以在有或没有碱如 NaH 或 Et₃N 的存在下在有机溶剂如 DMF、MeCN、二氧杂环己烷、吡啶、IPA 或 DCM 中在室温或高温 (45 到 120℃) 下将苯胺 (9) 与 N- 氰基碳亚胺二苯基酯 (13) 偶联,得到氰基异脲 (14)。优选地,氰基异脲 (14) 通过苯胺 (9) 和 N- 氰基碳亚胺二苯基酯在 80-90℃ 下在 THF/DCE/tBuOH 的混合物中偶联得到。噁唑啉 (12) 可以通过在多种有机溶剂包括 THF 和 IPA 中将氨基醇 (10) 和氰基异脲 (14) 偶联制备。优选地,(10) 和 (14) 的偶联在高温 (45 到 120℃) 下在 THF 和 IPA 的混合物中完成。

[0146] 为了说明本发明,提供了以下实施例。然而,应该理解,这些实施例不限制本发明,其只是用于说明实践本发明的方法。本领域技术人员应该认识到,所述的化学反应可容易地进行适应性改进,以用于制备本发明的多种其它噁唑啉类似物,制备本发明的化合物的选择性方法被认为处在本发明的范围内。例如,本发明未举例说明的化合物的合成可通过对于本领域技术人员来说显而易见的变体成功地进行,例如通过适当保护干扰性基团、通过使用除所述那些试剂之外的本领域中已知的其它适当试剂、和 / 或通过对反应条件进行常规的改变。

[0147] 或者,本文中公开的或本领域中已知的其它反应可用于制备本发明的其它化合物。

实施例

[0148] 在以下所述实施例中,除非另外说明,所有的温度表示为摄氏温度。除非另外说明,试剂购自商业的供应商如 Aldrich Chemical Company、Lancaster、TCI 或 Maybridge,并且不经进一步纯化直接使用。

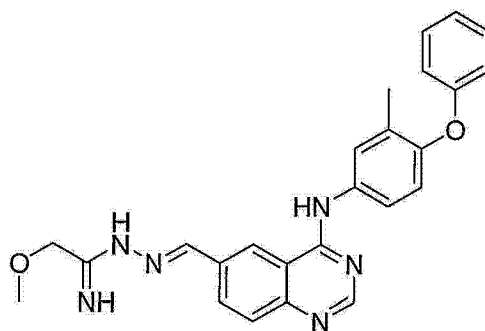
[0149] 以下所述反应通常在正压的氮气或氩气条件下或使用干燥管 (除非另有说明) 在无水溶剂中进行,反应烧瓶典型地配备有用于通过注射器引入底物和试剂的橡胶垫片。玻璃仪器经过烘干和 / 或加热干燥。

[0150] 柱色谱法在使用硅胶柱的 Biotage 系统 (制造商 :Dyax Corporation) 上或在使用二氧化硅 SepPak 柱体 (Waters) 上进行。

[0151] ¹H-NMR 光谱在 400MHz 条件下操作的 Varian 仪器上记录。使用 CDCl₃ 溶液得到 ¹H-NMR 光谱 (报告单位为 ppm),使用氯仿 (7.25ppm) 作为参考标准。根据需要使用其它 NMR 溶剂。当报告峰的多重性时,使用以下缩写 :s (单峰),d (双峰),t (三重峰),m (多重峰),br (宽峰),dd (双二重峰),dt (双三重峰)。

[0152] 实施例 1

[0153]



[0154] (E)-2-甲氧基-N-((4-(3-甲基-4-苯氧基苯基氨基)喹啉-6-基)甲叉基氨基)乙脒的制备

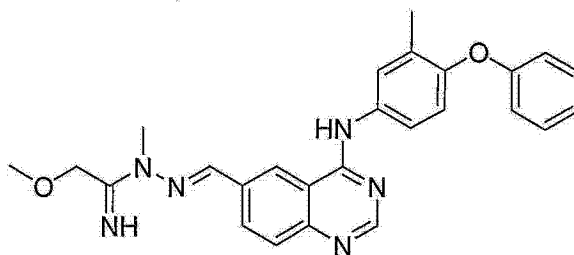
[0155] 步骤A:如下制备(6-亚肼基甲基喹啉-4-基)-(3-甲基-4-苯氧基苯基)胺。将肼(50mg, 1.00mmol)加入到4-(3-甲基-4-苯氧基苯基氨基)-喹啉-6-甲醛(250mg, 0.70mmol)在DCM:IPA的1:1混合物(6mL)中。在室温下搅拌4小时之后,减压除去过量的肼和溶剂,得到所需的胺,为褐色固体,其不经纯化用于随后反应。

[0156] 步骤B:如下制备(E)-2-甲氧基-N-((4-(3-甲基-4-苯氧基苯基氨基)喹啉-6-基)甲叉基氨基)乙脒。将(6-亚肼基甲基喹啉-4-基)-(3-甲基-4-苯氧基苯基)胺(30mg, 0.081mmol)加入到搅拌的Et₃N(20mg, 0.19mmol)和2-甲氧基乙酰亚氨酸甲酯(20mg, 0.20mmol)在DCM:IPA的1:1混合物(4mL)中的混合物中。在将反应混合物在50℃搅拌1小时之后,将其冷却到室温并搅拌16小时。浓缩并通过柱色谱法纯化(10:8:1EtOAc:己烷:MeOH),得到所需的产物(16mg, 45%)。MS ESI(+)m/z检测到441(M+1); ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.64(s, 1H), 8.49(s, 1H), 8.41(m, 2H), 7.76(d, 1H), 7.63(d, 1H), 7.55(dd, 1H), 7.32(m, 2H), 7.05(m, 1H), 6.93(m, 3H), 4.13(s, 2H), 3.45(s, 3H), 3.41(s, 1H), 2.24(s, 3H)。

[0157] 如实施例1中所述,使用适当的喹啉-6-醛、肼和亚胺酯制备以下化合物(实施例2-5)。

[0158] 实施例2

[0159]

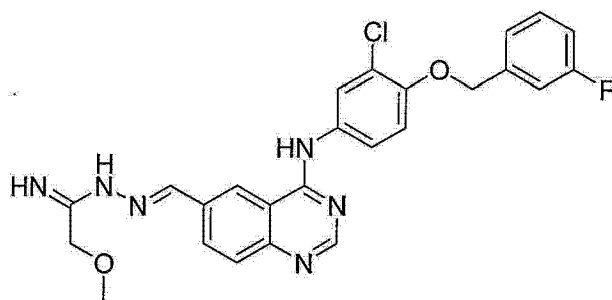


[0160] (E)-2-甲氧基-N-甲基-((4-(3-甲基-4-苯氧基苯基氨基)喹啉-6-基)甲叉基氨基)乙脒

[0161] MS APCI(+)m/z检测到455(M+1); ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.48(s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.26(d, 1H), 7.91(s, 1H), 7.77(d, 1H), 7.64(d, 1H), 7.54(dd, 1H), 7.32(m, 2H), 7.05(m, 1H), 6.94(m, 3H), 4.55(s, 2H), 3.72(m, 1H), 3.54(s, 3H), 2.25(s, 3H), 2.15(s, 3H)。

[0162] 实施例3

[0163]

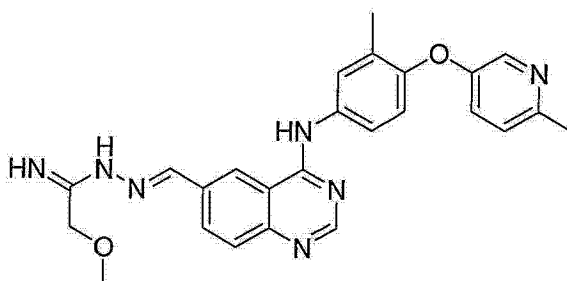


[0164] (E)-N-((4-(4-(3-氟苄氧基)-3-氯苯基氨基)喹啉-6-基)甲叉基氨基)-2-甲氧基乙脒

[0165] MS APCI(+)m/z 检测到 493, 495 (M+1, C1 模式); ^1H NMR (400MHz, DMSO- D_6) δ 8.75 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.19 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.34 (m, 4H)。

[0166] 实施例 4

[0167]

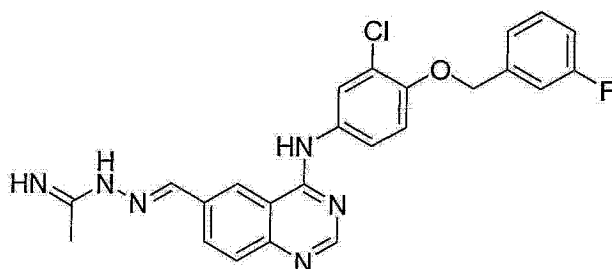


[0168] (E)-N-((4-(3-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-基氧基)苯基氨基)喹啉-6-基)甲叉基氨基)-2-甲氧基乙脒

[0169] MS ESI(+)m/z 检测到 456 (M+1); ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.63 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.41 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。

[0170] 实施例 5

[0171]

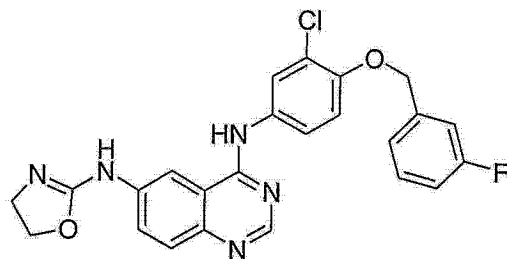


[0172] (E)-N-((4-(4-(3-氟苄氧基)-3-氯苯基氨基)-喹啉-6-基)-甲叉基氨基)-乙脒

[0173] MS ESI(+)m/z 检测到 463, 465 (M+1, C1 模式); ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.64 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.42 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 5.21 (s, 2H), 2.06 (s, 3H)。

[0174] 实施例 6

[0175]



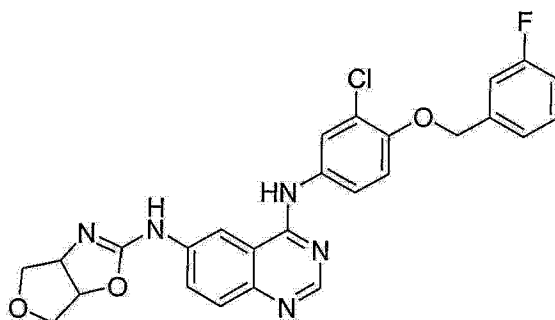
[0176] N4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-N6-(4,5-二氢噁唑-2-基)-喹唑啉4,6-二胺的制备

[0177] 步骤A:如下制备N-4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-N6-(2-苯基-N-氰基-异脲)-喹唑啉-4,6-二胺。将THF(20mL)、DCE(10mL)和t-BuOH(10mL)中的N-4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-喹唑啉-4,6-二胺(0.63g, 1.60mmol)和N-氰基碳二亚胺酸二苯基酯(1.0g, 4.20mmol)在室温下搅拌2小时,然后在80-90℃下搅拌3小时。再加入另外的0.40g的N-氰基碳二亚胺酸二苯基酯。在80-90℃搅拌3小时之后,将反应混合物冷却到室温并浓缩。加入DCM(100mL),并通过烧结玻璃漏斗过滤分离的固体并干燥,得到0.67g(77.6%)的黄褐色物质。

[0178] 步骤B:如下制备N4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-N6-(4,5-二氢噁唑-2-基)-喹唑啉-4,6-二胺。将2-氨基乙醇(10mg, 0.164mmol)加入到N-4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-N6-(2-苯基-N-氰基异脲)-喹唑啉-4,6-二胺(30mg, 0.056mmol)在1:1的THF:异丙醇(2mL)中的混合物中并加热到100℃,维持12小时。将反应混合物减压浓缩并通过柱色谱法纯化(5%MeOH在乙酸乙酯中),得到所需的产物,为白色固体(19mg, 74%)。MS ESI(+)m/z检测到464, 466(M+1, C1模式);¹H NMR(400MHz, 丙酮-d₆) δ 8.52(s, 1H), 8.43(bs, 1H), 8.17(d, 1H), 7.85(dd, 1H), 7.74(d, 1H), 7.70(d, 1H), 7.48(m, 1H), 7.38(d, 1H), 7.35(d, 1H), 7.21(d, 1H), 7.12(m, 1H), 5.29(s, 2H), 4.42(t, 2H), 3.93(t, 2H)。

[0179] 实施例7

[0180]



[0181] N4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-N6-(3a,4,6,6a-四氢咪喃并[3,4-d]噁唑-2-基)-喹唑啉-4,6-二胺的制备

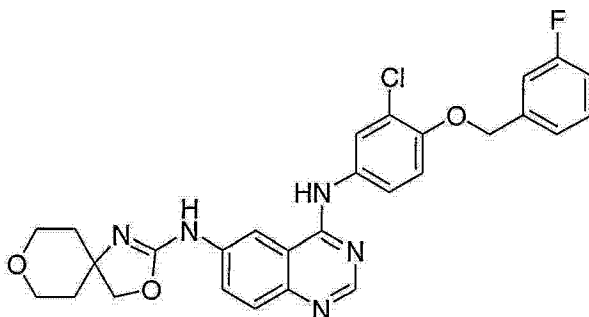
[0182] 如下制备N4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-N6-(3a,4,6,6a-四氢咪喃并[3,4-d]噁唑-2-基)-喹唑啉-4,6-二胺。将硫代CDI(27mg, 0.152mmol)加入到搅拌的N4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-喹唑啉-4,6-二胺(60mg, 0.152mmol)在

1:1THF:DCM(8mL) 中的溶液中。3 小时之后,加入 2-氨基环戊醇 (30mg, 0.30mmol) 并将反应混合物搅拌 4 小时。减压除去溶剂并将得到的硫脲与乙醚一起研磨。将粗品硫脲悬浮在 THF(10mL) 中并加入 1M 的 NaOH-水 (0.38mL),随后加入 1M 的 TsCl 的 THF 溶液 (0.17mL)。1 小时之后,将反应混合物用 EtOAc 和水稀释并分液。水相用 EtOAc 萃取并将合并的有机萃取液干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩。通过柱色谱法纯化 (10:5:1EtOAc: 己烷 :MeOH),得到所需的产物 (50mg, 65%)。MSAPCI(+)m/z 检测到 506, 508 (M+1, C1 模式); ¹H NMR(400mHz, CD₃CN) δ 8.49 (s, 1H), 8.23 (bs, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.19-7.10 (m, 3H), 5.23 (s, 2H), 5.18 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.11 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 3.56 (dd, 2H)。

[0183] 如实施例 7 中所述,使用适当的喹唑啉-6-苯胺、和氨基醇制备以下化合物(实施例 8-56)。

[0184] 实施例 8

[0185]

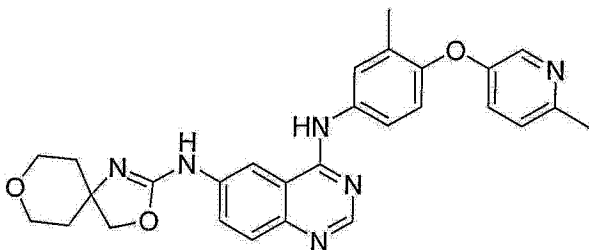


[0186] N4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-N6-(3,8-二氧杂-1-氮杂螺[4.5]癸-1-烯-2-基)-喹唑啉-4,6-二胺

[0187] MS APCI(+)m/z 检测到 534, 536 (M+1, C1 模式); ¹H NMR(400mHz, CD₃CN) δ 8.50 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.19 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 1.78 (m, 5H)。

[0188] 实施例 9

[0189]

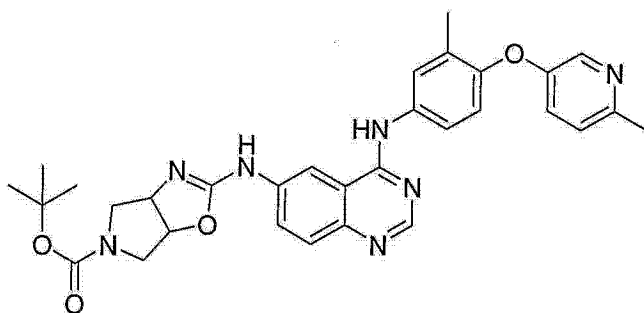


[0190] N6-(3,8-二氧杂-1-氮杂螺[4,5]癸-1-烯-2-基)-N4-[3-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-基氧基)-苯基]-喹唑啉-4,6-二胺

[0191] MS APCI(+)m/z 检测到 497 (M+1); ¹H NMR(400mHz, CD₃OD) δ 8.44 (s, 1H), 8.19 (bs, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.71 (m, 3H), 7.63 (dd, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.77 (m, 2H)。

[0192] 实施例 10

[0193]

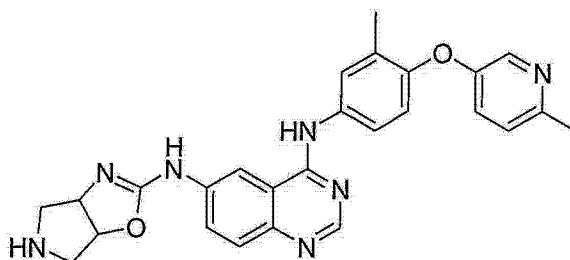


[0194] 2-{4-[3-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-基氧基)-苯基氨基]-喹唑啉-6-基氨基}-3a,4,6,6a-四氢吡咯并[3,4-d]噻唑-5-羧酸叔丁酯

[0195] MS APCI(+)m/z 检测到 568(M+1)。

[0196] 实施例 11

[0197]

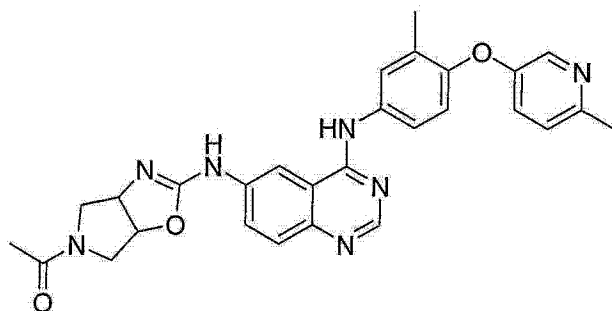


[0198] N4-[3-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-基氧基)-苯基]-N6-(4,5,6,6a-四氢-3aH-吡咯并[3,4-d]噻唑-2-基)-喹唑啉-4,6-二胺

[0199] 通过标准的 BOC 脱保护方法,使用二氯甲烷中的 TFA 从 2-{4-[3-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-基氧基)-苯基氨基]-喹唑啉-6-基氨基}-3a,4,6,6a-四氢吡咯并[3,4-d]噻唑-5-羧酸叔丁酯制备 N4-[3-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-基氧基)-苯基]-N6-(4,5,6,6a-四氢-3aH-吡咯并[3,4-d]噻唑-2-基)-喹唑啉-4,6-二胺。MS APCI(+)m/z 检测到 468(M+1); ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.42(s, 1H), 8.21(bs, 1H), 8.13(d, 1H), 7.68(m, 2H), 7.60(m, 2H), 7.28(m, 2H), 6.98(d, 1H), 5.18(m, 1H), 4.74(m, 1H), 3.34(d, 1H), 3.16(d, 1H), 2.86(m, 2H), 2.50(s, 3H), 2.26(s, 3H)。

[0200] 实施例 12

[0201]

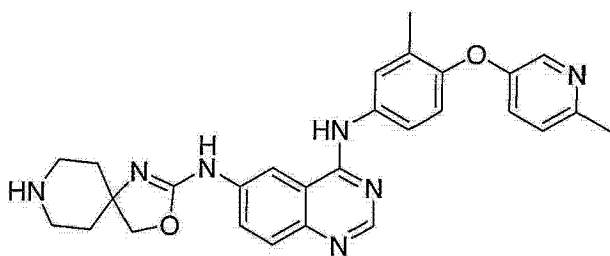


[0202] 1-(2-{4-[3-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-基氧基)-苯基氨基]-喹唑啉-6-基氨基}-3a,4,6,6a-四氢吡咯并[3,4-d]噻唑-5-基)-乙酮

[0203] 通过标准的乙酰化方法,使用在吡啶和二氯乙烷的混合物中的乙酸酐从 N4-[3-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-基氧基)-苯基]-N6-(4,5,6,6a-四氢-3aH-吡咯并[3,4-d]噻唑-2-基)-喹唑啉-4,6-二胺制备 1-(2-{4-[3-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-基氧基)-苯基氨基]-喹唑啉-6-基氨基}-3a,4,6,6a-四氢吡咯并[3,4-d]噻唑-5-基)-乙酮。MSAPCI(+)m/z 检测到 510(M+1);¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.44(s, 1H), 8.26(d, 1H), 8.13(d, 1H), 7.71(m, 2H), 7.63(m, 2H), 7.28(m, 2H), 7.00(d, 1H), 5.28(m, 1H), 4.89(m, 1H), 4.15(d, 0.5H), 4.03(m, 1H), 3.84(d, 0.5H), 3.75(m, 1H), 3.47(m, 1H), 2.50(s, 3H), 2.27(s, 3H), 2.09(d, 3H)。

[0204] 实施例 13

[0205]

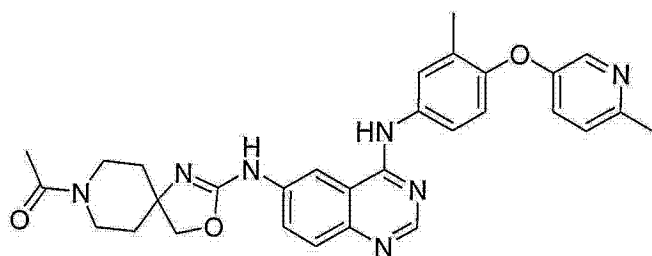


[0206] N4-[3-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-基氧基)-苯基]-N6-(3-氧杂-1,8-二氮杂螺[4.5]癸-1-烯-2-基)-喹唑啉-4,6-二胺

[0207] 通过标准的 BOC 脱保护方法,使用在二氯甲烷中的 TFA 从 2-{4-[3-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-基氧基)-苯基氨基]-喹唑啉-6-基氨基}-3-氧杂-1,8-二氮杂螺[4.5]癸-1-烯-8-羧酸叔丁酯制备 N4-[3-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-基氧基)-苯基]-N6-(3-氧杂-1,8-二氮杂螺[4.5]癸-1-烯-2-基)-喹唑啉-4,6-二胺。MS ESI(+)m/z 检测到 496(M+1);¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.43(s, 1H), 8.39(s, 1H), 8.12(d, 1H), 7.70(m, 3H), 7.61(dd, 1H), 7.28(m, 2H), 6.98(d, 1H), 3.45(m, 2H), 3.32(m, 2H), 3.25(m, 2H), 2.50(s, 3H), 2.32(m, 2H), 2.25(s, 3H), 2.01(m, 2H)。

[0208] 实施例 14

[0209]

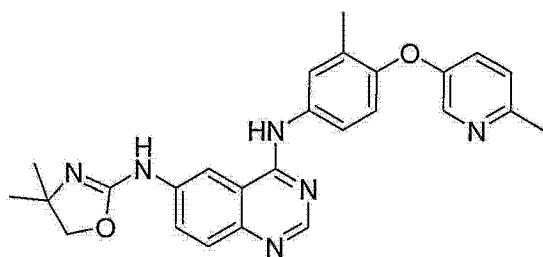


[0210] 1-(2-{4-[3-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-基氧基)-苯基氨基]-喹唑啉-6-基氨基}-3-氧杂-1,8-二氮杂螺[4.5]癸-1-烯-8-基)-乙酮

[0211] 通过标准的乙酰化方法,使用在吡啶和二氯乙烷的混合物中的乙酸酐从 N4-[3-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-基氧基)-苯基]-N6-(3-氧杂-1,8-二氮杂螺[4.5]癸-1-烯-2-基)-喹唑啉-4,6-二胺制备 1-(2-{4-[3-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-基氧基)-苯基氨基]-喹唑啉-6-基氨基}-3-氧杂-1,8-二氮杂螺[4.5]癸-1-烯-8-基)-乙酮。

[0212] 实施例 15

[0213]

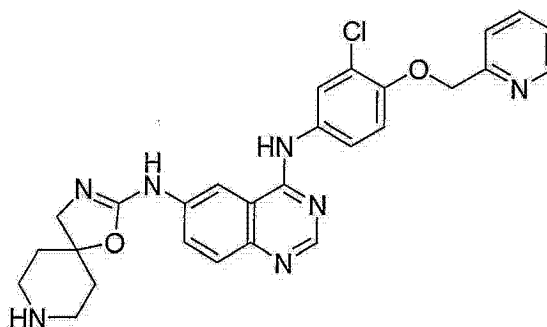


[0214] N6-(4,4-二甲基-4,5-二氢-噁唑-2-基)-N4-[3-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-基氧基)-苯基]-喹唑啉-4,6-二胺

[0215] MS APCI(+)m/z 检测到 455(M+1); ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.42(s, 1H), 8.12(d, 1H), 7.70(m, 4H), 7.60(m, 3H), 7.28(m, 2H), 6.99(d, 1H), 4.13(s, 2H), 2.50(s, 3H), 2.26(s, 3H), 1.40(s, 6H)。

[0216] 实施例 16

[0217]

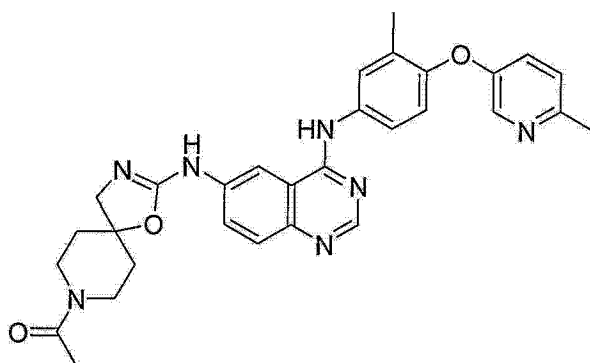


[0218] N4-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-N6-(1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯-2-基)-喹唑啉-4,6-二胺

[0219] 通过标准的 BOC 脱保护方法,使用在二氯甲烷中的 TFA 从 2-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯基氨基]-喹唑啉-6-基氨基}-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸叔丁酯制备 N4-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-N6-(1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯-2-基)-喹唑啉-4,6-二胺。MS ESI(+)m/z 检测到 516, 518(M+1, C1 模式); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.61(s, 1H), 8.58(d, 1H), 8.22(bs, 1H), 7.97(d, 1H), 7.70(m, 2H), 7.67(d, 1H), 7.64(dd, 1H), 7.35(d, 1H), 7.26(m, 1H), 7.02(d, 1H), 5.31(s, 2H), 3.73(s, 2H), 3.05(m, 2H), 2.96(m, 2H), 1.97(m, 2H), 1.80(m, 2H)。

[0220] 实施例 17

[0221]

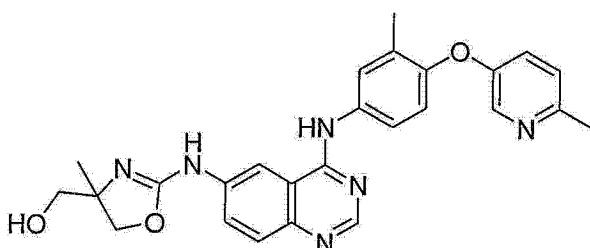


[0222] 1-(2-{4-[3-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-基氧基)-苯基氨基]-喹唑啉-6-基氨基}-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-基)-乙酮

[0223] 通过标准的 BOC 脱保护方法,使用在二氯甲烷中的 TFA,随后通过标准的乙酰化方法,使用在吡啶和二氯乙烷中的乙酸酐从 2-{4-[3-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-基氧基)-苯基氨基]-喹唑啉-6-基氨基}-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-羧酸叔丁酯制备 1-(2-{4-[3-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-基氧基)-苯基氨基]-喹唑啉-6-基氨基}-1-氧杂-3,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-烯-8-基)-乙酮。MS ESI(+)m/z 检测到 538(M+1);¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.68(s, 1H), 8.28(d, 1H), 7.83(d, 1H), 7.64(s, 1H), 7.52(d, 2H), 7.48(d, 2H), 7.12(m, 3H), 6.93(d, 1H), 3.69(m, 2H), 2.53(s, 3H), 2.29(s, 3H), 2.14(s, 3H), 2.02(m, 2H), 1.78(m, 2H), 1.30(m, 2H), 0.87(m, 2H)。

[0224] 实施例 18

[0225]

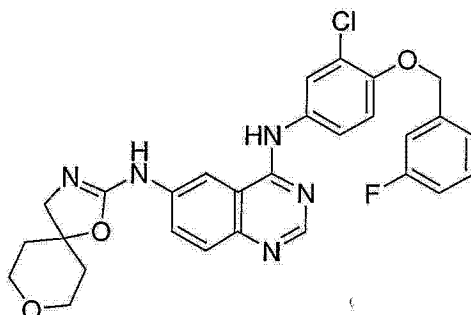


[0226] (4-甲基-2-{4-[3-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-基氧基)-苯基氨基]-喹唑啉-6-基氨基}-4,5-二氢噁唑-4-基)-甲醇

[0227] MS ESI(+)m/z 检测到 471(M+1);¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.54(s, 1H), 8.19(d, 1H), 8.16(bs, 1H), 7.72(m, 2H), 7.58(dd, 1H), 7.48(dd, 1H), 7.19(dd, 1H), 7.13(d, 1H), 6.95(d, 1H), 4.39(d, 1H), 4.01(d, 1H), 3.42(s, 2H), 2.52(s, 3H), 2.29(s, 3H), 1.39(s, 3H)。

[0228] 实施例 19

[0229]

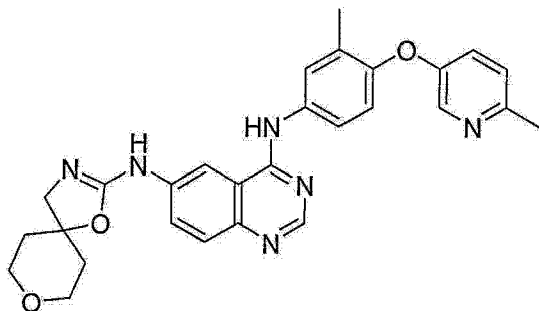


[0230] N4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-N6-(1,8-二氧杂-3-氮杂螺[4,5]癸-2-烯-2-基)-喹唑啉-4,6-二胺

[0231] MS ESI(+)m/z 检测到 534(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.64(s, 1H), 8.25(bs, 1H), 7.78(m, 2H), 7.60(bs, 1H), 7.49(d, 1H), 7.44(d, 1H), 7.35(m, 2H), 7.23(m, 2H), 7.02(m, 1H), 6.94(d, 1H), 5.15(s, 2H), 3.81(m, 4H), 3.69(m, 2H), 1.94(m, 2H), 1.87(m, 2H)。

[0232] 实施例 20

[0233]

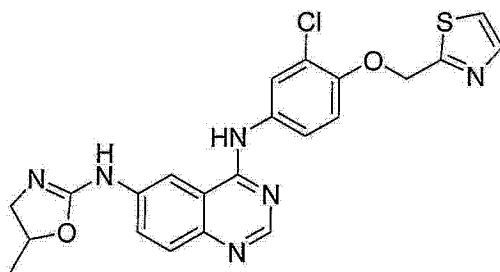


[0234] N6-(1,8-二氧杂-3-氮杂螺[4,5]癸-2-烯-2-基)-N4-[3-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-基氧基)-苯基]-喹唑啉-4,6-二胺

[0235] MS ESI(+)m/z 检测到 497(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.67(s, 1H), 8.27(d, 1H), 7.82(d, 1H), 7.69(s, 1H), 7.63(s, 1H), 7.50(m, 2H), 7.12(m, 4H), 6.92(d, 1H), 3.82(m, 4H), 3.67(m, 2H), 2.53(s, 3H), 2.29(s, 3H), 1.95(m, 2H), 1.88(m, 2H)。

[0236] 实施例 21

[0237]

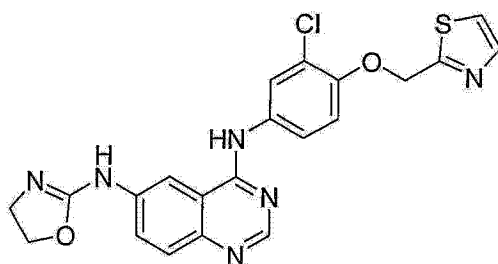


[0238] N4-[3-氯-4-(噻唑-2-基甲氧基)-苯基]-N6-(5-甲基-4,5-二氢噻唑-2-基)-喹唑啉-4,6-二胺

[0239] MS ESI(+)m/z 检测到 467, 469(M+1, C1 模式); ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.60(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.20(bs, 1H), 8.13(s, 1H), 7.93(d, 1H), 7.87(d, 1H), 7.82(d, 1H), 7.71(d, 2H), 7.38(d, 1H), 5.60(s, 2H), 4.82(m, 1H), 3.80(m, 1H), 3.26(m, 1H), 2.56(s, 3H)。

[0240] 实施例 22

[0241]

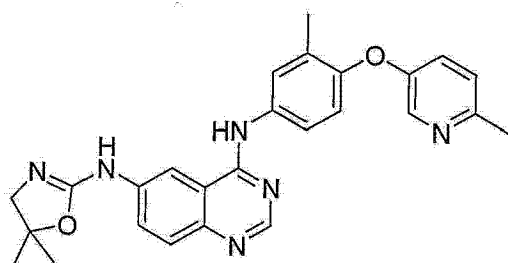


[0242] N4-[3-氯-4-(噻唑-2-基甲氧基)-苯基]-N6-(4,5-二氢-噻唑-2-基)-喹唑啉-4,6-二胺

[0243] MS ESI(+)m/z 检测到 453, 455(M+1, C1 模式); ^1H NMR(400MHz, DMSO- D_6) δ 9.54(s, 1H), 8.47(s, 1H), 8.07(bs, 1H), 7.86(d, 1H), 7.80(d, 1H), 7.76(d, 1H), 7.66(m, 2H), 7.32(d, 1H), 5.55(s, 2H), 4.38(m, 2H), 3.62(m, 1H), 3.18(m, 1H)。

[0244] 实施例 23

[0245]

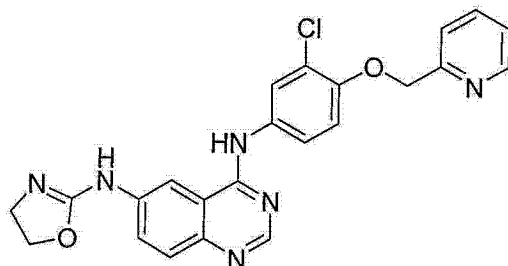


[0246] N6-(5,5-二甲基-4,5-二氢噻唑-2-基)-N4-[3-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-基氧基)-苯基]-喹唑啉-4,6-二胺

[0247] MS APCI(+)m/z 检测到 455(M+1); ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.42(s, 1H), 8.17(bs, 1H), 8.12(d, 1H), 7.70(d, 1H), 7.69(s, 1H), 7.61(dd, 1H), 7.57(dd, 1H), 7.28(m, 2H), 6.98(d, 1H), 3.64(s, 2H), 2.50(s, 3H), 2.26(s, 3H), 1.51(s, 6H)。

[0248] 实施例 24

[0249]

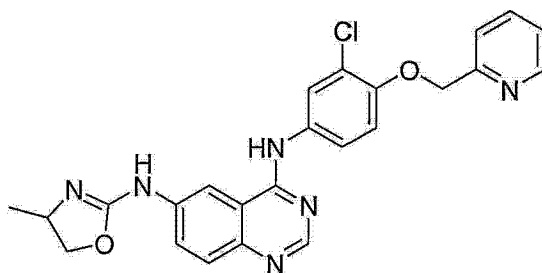


[0250] N4-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-N6-(4,5-二氢噻唑-2-基)-喹唑啉-4,6-二胺

[0251] MS ESI(+)m/z 检测到 447, 449(M+1, C1 模式); ^1H NMR(400MHz, DMSO- D_6) δ 9.53(bs, 1H), 8.59(d, 1H), 8.45(s, 1H), 8.05(bs, 1H), 7.89(m, 2H), 7.74(d, 1H), 7.65(d, 1H), 7.58(d, 1H), 7.38(dd, 1H), 7.25(d, 1H), 5.29(s, 2H), 4.38(m, 2H), 3.62(m, 2H)。

[0252] 实施例 25

[0253]

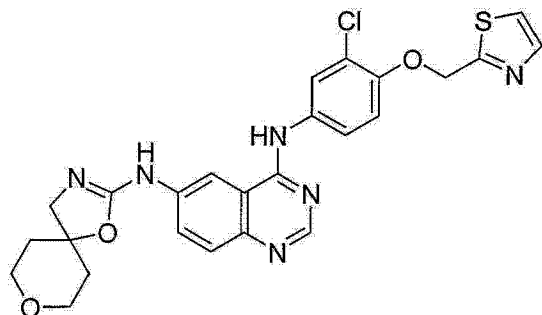


[0254] N4-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-N6-(4-甲基-4,5-二氢噁唑-2-基)-喹唑啉-4,6-二胺

[0255] MS ESI(+)m/z 检测到 461, 463(M+1, C1 模式); ^1H NMR(400MHz, DMSO- D_6) δ 9.51(b s, 1H), 8.58(d, 1H), 8.44(s, 1H), 8.04(bs, 1H), 7.86(m, 1H), 7.72(d, 1H), 7.58(m, 3H), 7.34(m, 1H), 7.22(d, 1H), 5.27(s, 2H), 4.74(m, 1H), 3.72(m, 1H), 3.15(m, 1H), 1.32(s, 3H)。

[0256] 实施例 26

[0257]

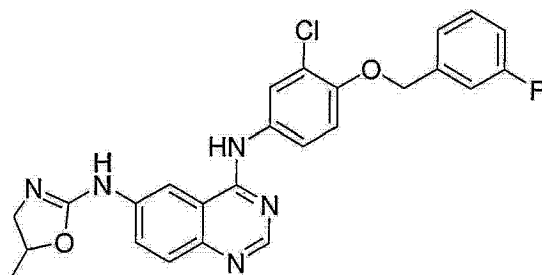


[0258] N4-[3-氯-4-(噻唑-2-基甲氧基)-苯基]-N6-(1,8-二氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-2-基)-喹唑啉-4,6-二胺

[0259] MS ESI(+)m/z 检测到 523, 525(M+1, C1 模式); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.64(s, 1H), 7.78(m, 2H), 7.60(bs, 1H), 7.50(d, 1H), 7.43(d, 1H), 7.35(m, 1H), 7.23(m, 2H), 7.02(m, 1H), 6.95(d, 1H), 5.15(s, 2H), 3.81(m, 4H), 3.69(m, 2H), 1.94(m, 2H), 1.87(m, 2H)。

[0260] 实施例 27

[0261]

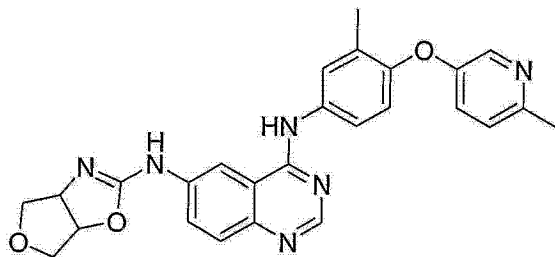


[0262] N4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-N6-(5-甲基-4,5-二氢噁唑-2-基)-喹唑啉-4,6-二胺

[0263] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.50(s, 1H), 8.12(bs, 1H), 8.02(d, 1H), 7.97(d, 1H), 7.60(dd, 1H), 7.44(m, 2H), 7.34(d, 1H), 7.29(d, 1H), 7.14(d, 1H), 7.10(d, 1H), 5.22(s, 2H), 4.79(m, 1H), 3.87(m, 1H), 3.36(m, 1H), 1.40(d, 3H)。

[0264] 实施例 28

[0265]

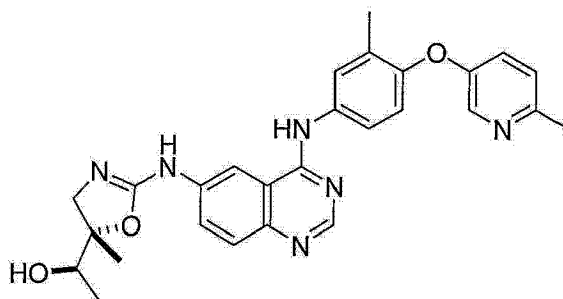


[0266] N4-[3-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-基氧基)-苯基]-N6-(3a,4,6,6a-四氢呋喃并[3,4-d]噻唑-2-基)-喹唑啉-4,6-二胺

[0267] MS APCI(+)m/z 检测到 469(M+1); ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.43(s, 1H), 8.26(bs, 1H), 8.13(d, 1H), 7.70(m, 3H), 7.62(m, 2H), 7.29(m, 2H), 7.08(s, 1H), 7.00(d, 1H), 5.25(m, 1H), 4.82(m, 1H), 4.17(d, 1H), 4.02(d, 1H), 3.64(m, 2H), 2.50(s, 3H), 2.27(s, 3H)。

[0268] 实施例 29

[0269]

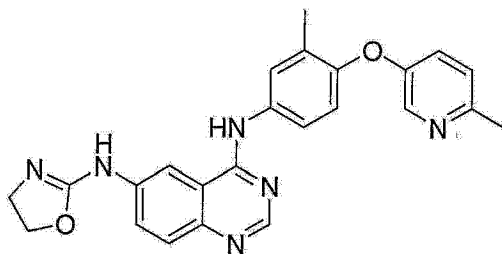


[0270] (1RS,5SR)-1-(5-甲基-2-(4-(3-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-基氧基)-苯基氨基)-喹唑啉-6-基氨基)-4,5-二氢噻唑-5-基)乙醇

[0271] MS ESI(+)m/z 检测到 485(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.58(s, 1H), 8.22(d, 1H), 8.17(bs, 1H), 7.74(d, 1H), 7.71(d, 1H), 7.60(dd, 1H), 7.36(d, 1H), 7.16(dd, 1H), 7.10(d, 1H), 6.94(d, 1H), 4.02(d, 1H), 3.92(m, 1H), 3.55(d, 1H), 2.52(s, 3H), 2.28(s, 3H), 1.45(s, 3H), 1.22(m, 4H)。

[0272] 实施例 30

[0273]

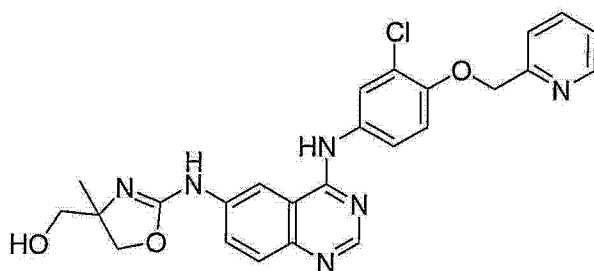


[0274] N6-(4,5-二氢噻唑-2-基)-N4-[3-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-基氧基)-苯基]-喹唑啉-4,6-二胺

[0275] MS ESI(+)m/z 检测到 427(M+1); ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.53(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.18(d, 1H), 7.80(s, 1H), 7.72(d, 1H), 7.65(d, 1H), 7.21(m, 3H), 6.96(d, 1H), 4.38(m, 2H), 3.64(m, 2H), 2.51(s, 3H), 2.20(s, 3H)。

[0276] 实施例 31

[0277]

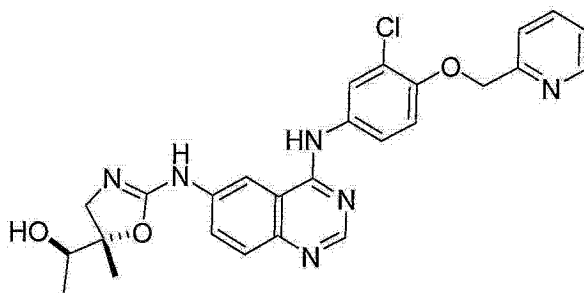


[0278] (2-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯基氨基]-喹唑啉-6-基氨基}-4-甲基-4,5-二氢-噁唑-4-基)-甲醇

[0279] MS ESI(+)m/z 检测到 491, 493(M+1, C1 模式); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.57(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.13(bs, 1H), 7.97(d, 1H), 7.81(m, 1H), 7.73(m, 2H), 7.61(dd, 1H), 7.44(dd, 1H), 7.29(m, 1H), 7.04(d, 1H), 5.30(s, 2H), 3.64(d, 1H), 3.52(d, 1H), 3.43(s, 2H), 1.26(s, 3H)。

[0280] 实施例 32

[0281]

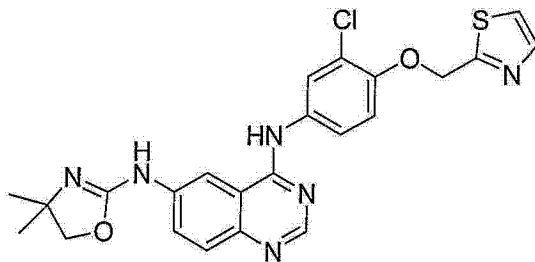


[0282] (1RS, 5SR)-1-(2-(4-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯基氨基)-喹唑啉-6-基氨基)-5-甲基-4,5-二氢噁唑-5-基)乙醇

[0283] MS ESI(+)m/z 检测到 505, 507(M+1, C1 模式); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.60(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.12(bs, 1H), 7.95(d, 1H), 7.77(m, 1H), 7.72(d, 1H), 7.69(d, 1H), 7.63(dd, 1H), 7.25(m, 2H), 7.02(d, 1H), 5.30(s, 2H), 4.07(d, 1H), 3.98(q, 1H), 3.56(d, 1H), 1.45(s, 3H), 1.22(d, 3H)。

[0284] 实施例 33

[0285]



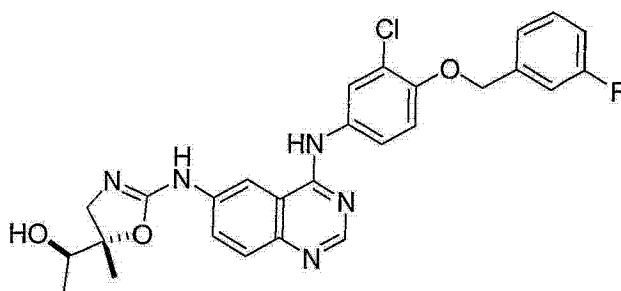
[0286] N4-[3-氯-4-(噻唑-2-基甲氧基)-苯基]-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氢噁唑-2-基)-喹唑啉-4,6-二胺

[0287] MS APCI(+)m/z 检测到 481, 483(M+1, C1 模式); ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.52(

s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.96 (bs, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.17 (d, 2H), 1.28 (s, 6H)。

[0288] 实施例 34

[0289]

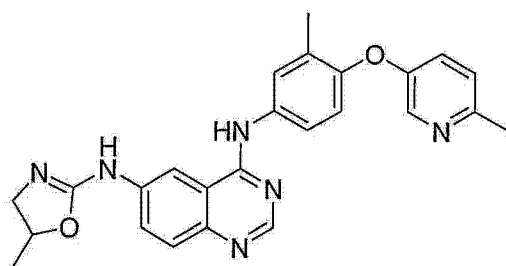


[0290] (1RS, 5SR)-1-(2-(4-(4-(3-氟苄氧基)-3-氯苯基氨基)喹唑啉-6-基氨基)-5-甲基-4,5-二氢噻唑-5-基)乙醇

[0291] MS ESI(+)m/z 检测到 522, 524(M+1, Cl 模式); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.57 (s, 1H), 8.10 (bs, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.05 (d, 1H), 3.95 (q, 1H), 3.55 (d, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.21 (d, 3H)。

[0292] 实施例 35

[0293]

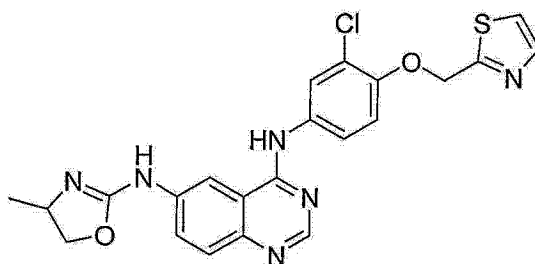


[0294] N6-(5-甲基-4,5-二氢噻唑-2-基)-N4-[3-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-基氧基)-苯基]-喹唑啉-4,6-二胺

[0295] MS APCI(+)mHz 检测到 441 (M+1); ¹H NMR(400MHz, DMSO-D₆) δ 9.51 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.69 (m, 3H), 7.23 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.36 (d, 3H)。

[0296] 实施例 36

[0297]

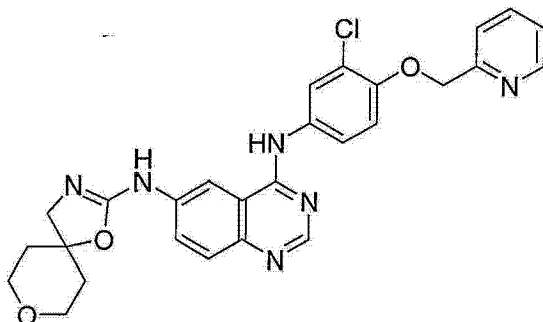


[0298] N4-[3-氯-4-(噻唑-2-基氧基)-苯基]-N6-(4-甲基-4,5-二氢噻唑-2-基)-喹唑啉-4,6-二胺

[0299] MS APCI(+)m/z 检测到 467, 469(M+1, C1 模式); ^1H NMR(400MHz, DMSO- D_6) δ 9.53(s, 1H), 8.47(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.86(d, 1H), 7.81(d, 1H), 7.77(d, 1H), 7.69(m, 3H), 7.32(d, 1H), 7.02(s, 1H), 5.54(s, 2H), 4.47(m, 1H), 3.99(m, 1H), 3.90(m, 1H), 1.18(d, 3H)。

[0300] 实施例 37

[0301]

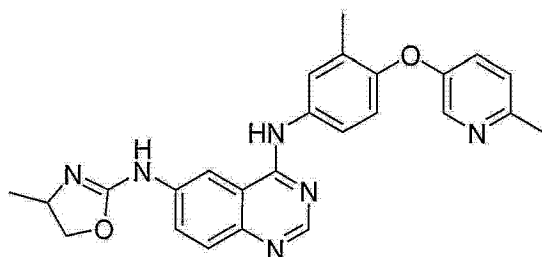


[0302] N4-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-N6-(1,8-二氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-2-基)-喹唑啉-4,6-二胺

[0303] MS APCI(+)m/z 检测到 517, 519(M+1, C1 模式); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.66(s, 1H), 8.60(d, 1H), 7.87(s, 1H), 7.81(d, 1H), 7.76(m, 1H), 7.66(d, 1H), 7.51(m, 2H), 7.44(d, 1H), 7.25(m, 1H), 7.01(d, 1H), 5.30(s, 2H), 3.82(m, 4H), 3.75(m, 1H), 3.69(m, 1H), 1.95(m, 2H), 1.87(m, 2H)。

[0304] 实施例 38

[0305]

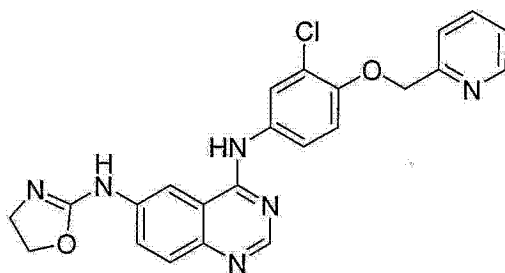


[0306] N6-(4-甲基-4,5-二氢噁唑-2-基)-N4-[3-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-基氧基)-苯基]-喹唑啉-4,6-二胺

[0307] MS APCI(+)m/z 检测到 441(M+1); ^1H NMR(400MHz, DMSO- D_6) δ 9.51(s, 1H), 8.44(s, 1H), 8.15(d, 1H), 8.05(bs, 1H), 7.79(s, 1H), 7.71(d, 1H), 7.62(m, 2H), 7.20(m, 2H), 6.99(s, 1H), 6.93(d, 1H), 4.45(m, 1H), 4.02(m, 1H), 3.87(m, 1H), 2.41(s, 3H), 2.18(s, 3H), 1.17(d, 3H)。

[0308] 实施例 39

[0309]

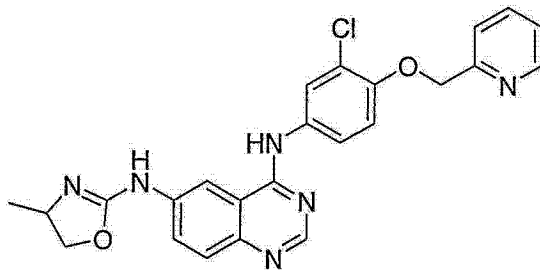


[0310] N4-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-N6-(4,5-二氢噁唑-2-基)-喹唑啉-4,6-二胺

[0311] MS ESI(+)m/z 检测到 447, 449(M+1, C1 模式); ^1H NMR(400MHz, DMSO- D_6) δ 9.53(b s, 1H), 8.59(d, 1H), 8.45(s, 1H), 8.05(bs, 1H), 7.89(m, 2H), 7.74(d, 1H), 7.65(d, 1H), 7.58(d, 1H), 7.38(dd, 1H), 7.25(d, 1H), 5.29(s, 2H), 4.38(m, 2H), 3.62(m, 2H)。

[0312] 实施例 40

[0313]

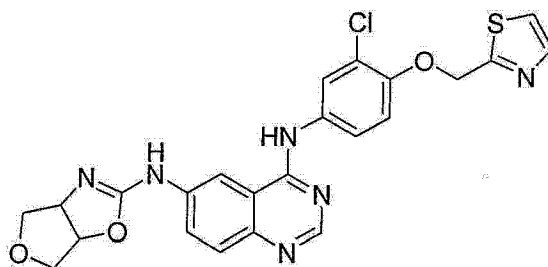


[0314] N4-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-N6-(4-甲基-4,5-二氢噁唑-2-基)-喹唑啉-4,6-二胺

[0315] MS ESI(+)m/z 检测到 461, 463(M+1, C1 模式); ^1H NMR(400MHz, DMSO- D_6) δ 9.51(b s, 1H), 8.58(d, 1H), 8.44(s, 1H), 8.04(bs, 1H), 7.86(m, 1H), 7.72(d, 1H), 7.58(m, 3H), 7.34(m, 1H), 7.22(d, 1H), 5.27(s, 2H), 4.74(m, 1H), 3.72(m, 1H), 3.15(m, 1H), 1.32(s, 3H)。

[0316] 实施例 41

[0317]

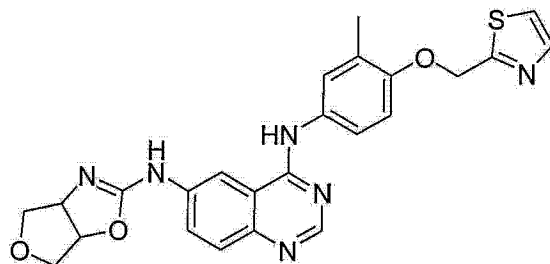


[0318] N4-[3-氯-4-(噻唑-2-基甲氧基)-苯基]-N6-(3a,4,6,6a-四氢呋喃并[3,4-d]噁唑-2-基)-喹唑啉-4,6-二胺

[0319] MS APCI(+)m/z 检测到 495, 497(M+1, C1 模式); ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.47(s, 1H), 8.23(br. s, 1H), 7.95(d, 1H), 7.83(d, 1H), 7.71(d, 1H), 7.66(dd, 1H), 7.63(d, 1H), 7.59(dd, 1H), 7.21(d, 1H), 5.50(s, 2H), 4.19(d, 1H), 4.05(d, 1H), 3.65(m, 2H), 3.19(m, 2H)。

[0320] 实施例 42

[0321]

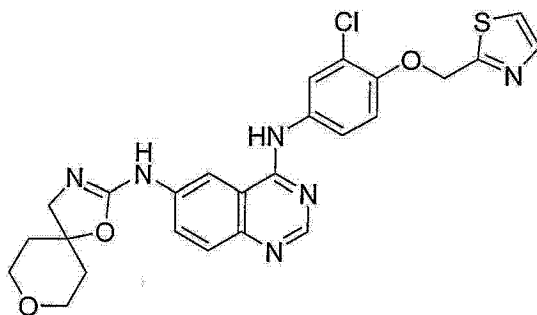


[0322] N4-[3-甲基-4-(噻唑-2-基甲氧基)-苯基]-N6-(3a,4,6,6a-四氢呋喃并[3,4-d]噻唑-2-基)-喹唑啉-4,6-二胺

[0323] MS ESI(+)m/z 检测到 475 (M+1); ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.37 (s, 1H), 8.25 (br s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.17 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.64 (m, 2H), 2.34 (m, 5H)。

[0324] 实施例 43

[0325]

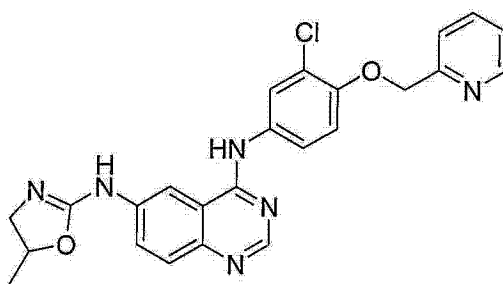


[0326] N4-[3-氯-4-(噻唑-2-基甲氧基)-苯基]-N6-(1,8-二氧杂-3-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-2-基)-喹唑啉-4,6-二胺

[0327] MS ESI(+)m/z 检测到 523, 525 (M+1, C1 模式); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.64 (s, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.60 (bs, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.81 (m, 4H), 3.69 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.87 (m, 2H)。

[0328] 实施例 44

[0329]

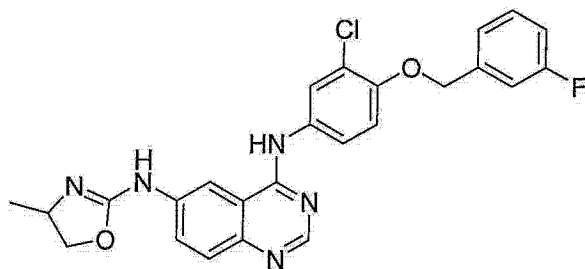


[0330] N4-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-N6-(5-甲基-4,5-二氢噻唑-2-基)-喹唑啉-4,6-二胺

[0331] MS ESI(+)m/z 检测到 461, 463 (M+1, C1 模式); ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.51 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.86 (m, 1H), 7.63 (m, 4H), 7.34 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.74 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 1.34 (d, 3H)。

[0332] 实施例 45

[0333]

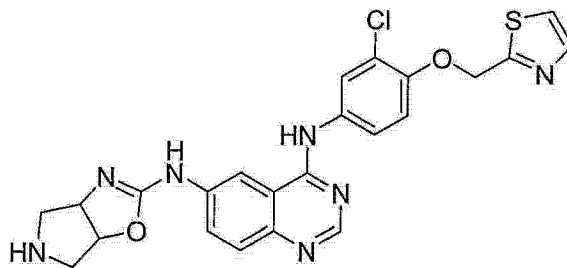


[0334] N4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-N6-(4-甲基-4,5-二氢噁唑-2-基)-喹唑啉-4,6-二胺

[0335] MS ESI(+) m/z 检测到 478 (M+1); ^1H NMR (400MHz, DMSO- D_6) δ 9.51 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.18 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.47 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 1.19 (d, 3H)。

[0336] 实施例 46

[0337]

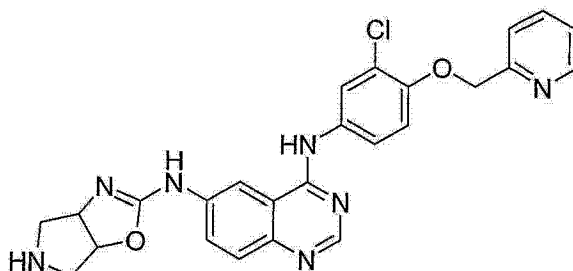


[0338] N4-[3-氯-4-(噻唑-2-基甲氧基)-苯基]-N6-(4,5,6,6a-四氢-3aH-吡咯并[3,4-d]噻唑-2-基)-喹唑啉-4,6-二胺

[0339] 通过标准的 BOC 脱保护方法,使用在二氯甲烷中的 TFA 从 2-{4-[3-氯-4-(噻唑-2-基甲氧基)-苯基氨基]-喹唑啉-6-基氨基}-3a,4,6,6a-四氢-吡咯并[3,4-d]噻唑-5-羧酸叔丁酯制备 N4-[3-氯-4-(噻唑-2-基甲氧基)-苯基]-N6-(4,5,6,6a-四氢-3aH-吡咯并[3,4-d]噻唑-2-基)-喹唑啉-4,6-二胺。MS APCI(+) m/z 检测到 494, 496 (M+1, C1 模式); ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.44 (s, 1H), 8.19 (br. s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.67 (m, 3H), 7.58 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.17 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 3.32 (d, 1H), 3.16 (d, 1H), 2.85 (m, 2H)。

[0340] 实施例 47

[0341]



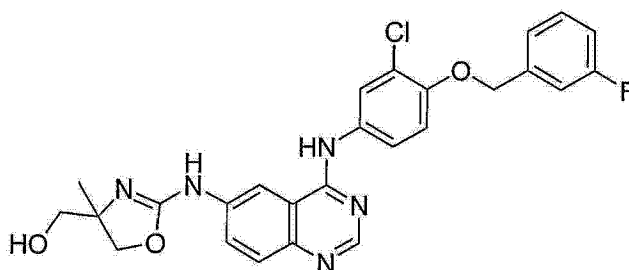
[0342] N4-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-N6-(4,5,6,6a-四氢-3aH-吡咯并

[3,4-d] 噁唑-2-基)-喹唑啉-4,6-二胺

[0343] 通过标准的 BOC 脱保护方法,使用在二氯甲烷中的 TFA 从 2-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯基氨基]-喹唑啉-6-基氨基}-3a,4,6,6a-四氢-吡咯并[3,4-d]噁唑-5-羧酸叔丁酯制备 N4-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-N6-(4,5,6,6a-四氢-3aH-吡咯并[3,4-d]噁唑-2-基)-喹唑啉-4,6-二胺。MS APCI(+)m/z 检测到 488,490(M+1,C1 模式);¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 8.56(d,1H),8.44(s,1H),8.21(br.s,1H),7.91(m,2H),7.70(m,2H),7.63(d,1H),7.57(d,1H),7.39(m,1H),7.16(d,1H),5.28(s,2H),5.17(m,1H),4.78(m,1H),3.34(d,1H),3.16(d,1H),2.84(m,2H)。

[0344] 实施例 48

[0345]

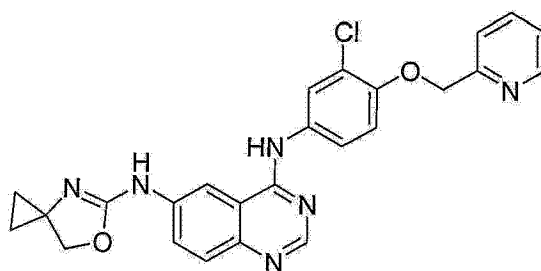


[0346] (2-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基氨基]-喹唑啉-6-基氨基}-4-甲基-4,5-二氢-噁唑-4-基)-甲醇

[0347] MS ESI(+)m/z 检测到 508,510(M+1,C1 模式);¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.57(s,1H),8.14(s,1H),7.93(d,1H),7.74(d,1H),7.63(dd,1H),7.37(m,2H),7.25(m,2H),7.01(m,2H),5.17(s,2H),4.38(d,1H),4.00(d,1H),3.65(d,1H),3.48(d,1H),1.38(s,3H)。

[0348] 实施例 49

[0349]

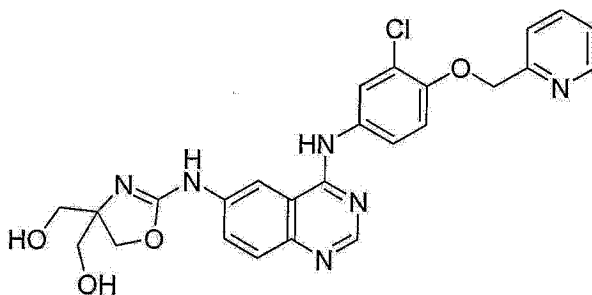


[0350] N4-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-N6-(6-氧杂-4-氮杂螺[2.4]庚-4-烯-5-基)-喹唑啉-4,6-二胺

[0351] MS APCI(+)m/z 检测到 473,475(M+1,C1 模式);¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 8.56(d,1H),8.45(s,1H),8.21(s,1H),7.98(d,1H),7.92(m,1H),7.72(m,2H),7.63(m,2H),7.40(m,1H),7.18(d,1H),5.28(s,2H),4.36(s,2H),1.12(m,2H),0.81(m,2H)。

[0352] 实施例 50

[0353]

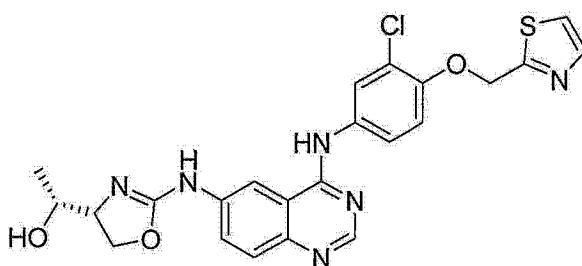


[0354] (2-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯基氨基]-喹唑啉-6-基氨基}-4-羟甲基-4,5-二氢-噁唑-4-基)-甲醇

[0355] MS ESI(+)m/z 检测到 507, 509(M+1, C1 模式); ^1H NMR(400MHz, DMSO- D_6) δ 9.47(s, 1H), 8.60(d, 1H), 8.46(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.89(m, 1H), 7.71(m, 2H), 7.58(d, 1H), 7.37(m, 1H), 7.25(d, 1H), 5.29(s, 2H), 4.34(m, 2H), 3.29(s, 4H)。

[0356] 实施例 51

[0357]

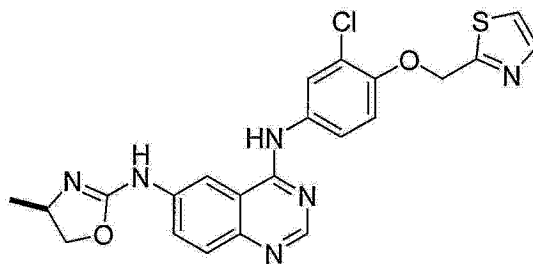


[0358] (R)-1-((S)-2-(4-(3-氯-4-(噻唑-2-基甲氧基)-苯基氨基)-喹唑啉-6-基氨基)-4,5-二氢噁唑-4-基)乙醇

[0359] 通过标准的脱保护方法,使用在二氯甲烷中的 TFA 从 (1R,4S)-N6-[4-(1-叔丁氧基乙基)-4,5-二氢噁唑-2-基]-N4-[3-氯-4-(噻唑-2-基甲氧基)-苯基]-喹唑啉-4,6-二胺制备 (R)-1-((S)-2-(4-(3-氯-4-(噻唑-2-基甲氧基)-苯基氨基)-喹唑啉-6-基氨基)-4,5-二氢噁唑-4-基)乙醇。MS ESI(+)m/z 检测到 497, 499(M+1, C1 模式); ^1H NMR(400MHz, DMSO- D_6) δ 9.53(s, 1H), 8.47(s, 1H), 8.08(d, 1H), 7.87(d, 1H), 7.80(d, 1H), 7.76(dd, 1H), 7.66(m, 2H), 7.33(d, 1H), 5.55(s, 2H), 4.81(m, 1H), 4.37(m, 1H), 4.20(m, 1H), 3.83(m, 1H), 3.63(m, 1H), 1.06(d, 3H)。

[0360] 实施例 52

[0361]



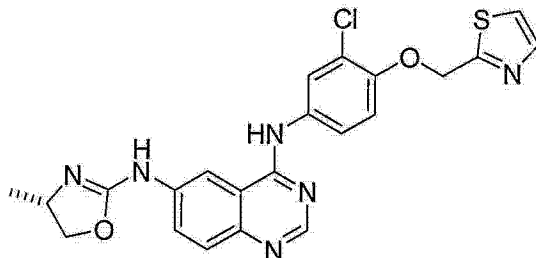
[0362] (R)-N4-[3-氯-4-(噻唑-2-基甲氧基)-苯基]-N6-(4-甲基-4,5-二氢-噁唑-2-基)-喹唑啉-4,6-二胺

[0363] 使用 (R)-2-氨基丙烷-1-醇制备。MS APCI(+)m/z 检测到 467, 469(M+1, C1 模

式) ;¹H NMR(400mHz, DMSO-D₆) δ 9.53(s, 1H), 8.47(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.86(d, 1H), 7.81(d, 1H), 7.77(d, 1H), 7.69(m, 3H), 7.32(d, 1H), 7.02(s, 1H), 5.54(s, 2H), 4.47(m, 1H), 3.99(m, 1H), 3.90(m, 1H), 1.18(d, 3H)。

[0364] 实施例 53

[0365]

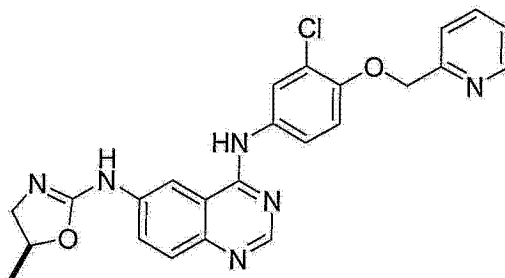


[0366] (S)-N4-[3-氯-4-(噻唑-2-基甲氧基)-苯基]-N6-(4-甲基-4,5-二氢-噻唑-2-基)-喹唑啉-4,6-二胺

[0367] 使用 (S)-2-氨基-丙烷-1-醇制备。MS APCI(+)m/z 检测到 467, 469(M+1, Cl 模式) ;¹H NMR(400mHz, DMSO-D₆) δ 9.53(s, 1H), 8.47(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.86(d, 1H), 7.81(d, 1H), 7.77(d, 1H), 7.69(m, 3H), 7.32(d, 1H), 7.02(s, 1H), 5.54(s, 2H), 4.47(m, 1H), 3.99(m, 1H), 3.90(m, 1H), 1.18(d, 3H)。

[0368] 实施例 54

[0369]

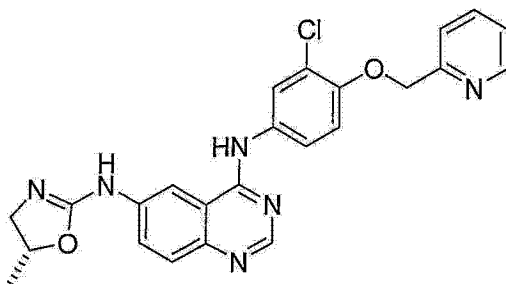


[0370] (S)-N4-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-N6-(5-甲基-4,5-二氢-噻唑-2-基)-喹唑啉-4,6-二胺

[0371] 使用 (S)-1-氨基-丙烷-2-醇制备。MS ESI(+)m/z 检测到 461, 463(M+1, Cl 模式) ;¹H NMR(400mHz, DMSO-D₆) δ 9.51(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.44(s, 1H), 8.04(m, 2H), 7.86(m, 1H), 7.63(m, 4H), 7.34(m, 1H), 7.22(d, 1H), 5.27(s, 2H), 4.74(m, 1H), 3.72(m, 1H), 3.15(m, 1H), 1.34(d, 3H)。

[0372] 实施例 55

[0373]

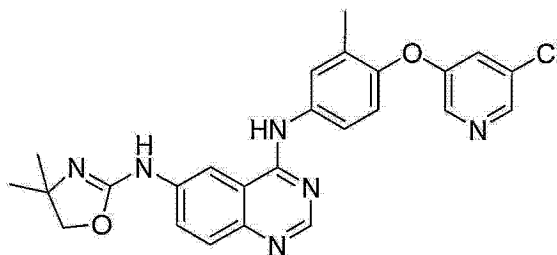


[0374] (R)-N4-[3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯基]-N6-(5-甲基-4,5-二氢-咪唑-2-基)-喹唑啉-4,6-二胺

[0375] 使用 (R)-1-氨基-丙烷-2-醇制备。MS ESI(+)m/z 检测到 461, 463 (M+1, C1 模式) ; ^1H NMR(400MHz, DMSO- D_6) δ 9.51 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.86 (m, 1H), 7.63 (m, 4H), 7.34 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.74 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 1.34 (d, 3H)。

[0376] 实施例 56

[0377]

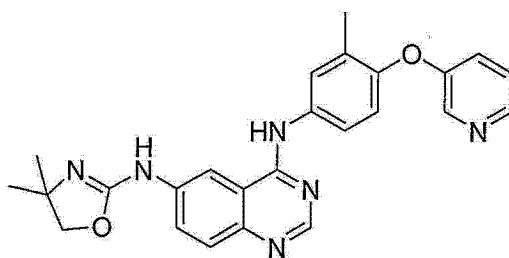


[0378] N4-[4-(5-氯吡啶-3-基氧基)-3-甲基-苯基]-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氢咪唑-2-基)-喹唑啉-4,6-二胺

[0379] MS ESI(+)m/z 检测到 475, 477 (m+1, C1 模式) ; ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) 9.62 (bs, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.05 (bs, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 4.11 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.29 (s, 6H)。

[0380] 实施例 57

[0381]

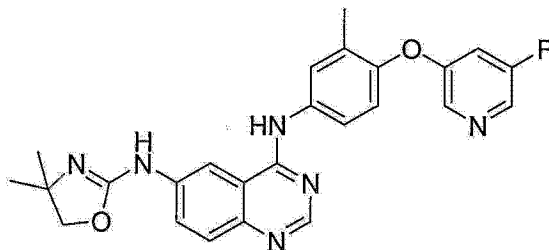


[0382] N6-(4,4-二甲基-4,5-二氢-咪唑-2-基)-N4-[3-甲基-4-(吡啶-3-基氧基)-苯基]-喹唑啉-4,6-二胺

[0383] MS ESI(+)m/z 检测到 441 (m+1) ; ^1H NMR(400MHz, DMSO d_6) δ 9.54 (bs, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.00 (bs, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.07 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.28 (s, 6H)。

[0384] 实施例 58

[0385]



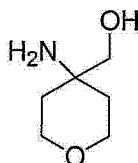
[0386] N6-(4,4-二甲基-4,5-二氢-噁唑-2-基)-N4-[4-(5-氟-吡啶-3-基氧基)-3-甲基-苯基]-噁唑啉-4,6-二胺

[0387] MS ESI(+) m/z 检测到 459($m+1$); ^1H NMR(400MHz, DMSO d_6) δ 9.70(bs, 1H), 8.51(s, 1H), 8.43(d, 1H), 8.20(d, 1H), 8.11(bs, 1H), 7.86(s, 1H), 7.80(d, 1H), 7.69(m2H), 7.29(d, 1H), 7.11(d, 1H), 4.61(s, 2H), 2.20(s, 3H), 1.30(s, 6H)。

[0388] 用于上述实施例中的氨基醇为已知的化合物或者可通过以下所述制备。

[0389] 实施例 59

[0390]

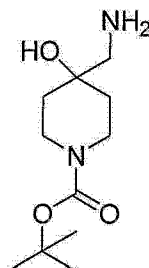


[0391] (4-氨基四氢吡喃-4-基)-甲醇的制备

[0392] 如下制备 (4-氨基-四氢吡喃-4-基)-甲醇。将 LAH(99%, 1.2g) 滴加到在 0℃ 下搅拌的 4-氨基四氢吡喃-4-羧酸盐 (2.0g, 11.0mmol) 在 THF(30mL) 中的混合物中。加入完成后, 将反应混合物回温到室温并搅拌 1 小时。将反应混合物冷却到 0℃ 并通过分批加入 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (4g) 小心地淬灭。反应混合物用乙酸乙酯稀释, 回温到室温并通过 Celite 过滤, 得到所需的产物。

[0393] 实施例 60

[0394]

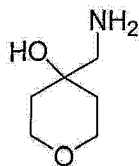


[0395] 4-氨基甲基-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备

[0396] 从 1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-羧酸叔丁酯 (Bourrain 等人, Bioorg. Med. Chern. Lett., 9(23):3369-3374(1999)) 制备 4-氨基甲基-4-羟基-哌啶-1-羧酸叔丁酯。在 0℃ 下将浓的 NH_4OH 水溶液 (6mL) 加入到 1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-羧酸叔丁酯 (0.50g, 2.3mmol) 的 MeOH(4mL) 溶液中。将反应混合物从冷却中取出并使其回温到室温。7 小时之后, 将反应混合物减压浓缩, 得到所需的产物, 为白色固体。

[0397] 实施例 61

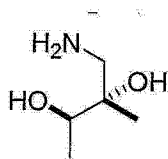
[0398]

[0399] 4-氨基甲基四氢吡喃-4-醇的制备

[0400] 从 1,6-二氧杂-螺[2.5]辛烷制备 4-氨基甲基-四氢-吡喃-4-醇。在 0℃ 下将 1,6-二氧杂-螺[2.5]辛烷 (0.19g, 1.7mmol) 的 MeOH 溶液加入到浓的 NH₄OH 水溶液 (4.3mL) 中。将反应混合物回温到室温并搅拌 16 小时。将反应混合物减压浓缩并通过柱色谱法纯化 (10%MeOH, 2%Et₃N-DCM), 得到 90mg (41%) 所需的产物, 为白色固体。

[0401] 实施例 62

[0402]

[0403] (2RS, 3SR)-1-氨基-2-甲基丁烷-2,3-二醇的制备

[0404] 从乙酸 1,2-二甲基-烯丙基酯制备 (2RS, 3SR)-1-氨基-2-甲基丁烷-2,3-二醇。将 mCPBA (17g, 69mmol) 缓慢加入到搅拌的乙酸 1,2-二甲基烯丙基酯 (6.80g, 53.1mmol) 的二氯甲烷 (500mL) 溶液中。4 小时之后, 反应用饱和 NaHCO₃、水和盐水洗。将有机层干燥 (Na₂SO₄) 并减压浓缩。通过柱色谱法纯化 (20% 乙醚-戊烷; 循环), 得到 (1-RS, 2-SR)-乙酸 1-(-2-甲基环氧乙烷基)-乙酯 (3.45g, 45%)。将少量的 (1-RS, 2-SR)-乙酸 1-(-2-甲基环氧乙烷基)-乙酯转化为 (2RS, 3SR)-3,4-环氧-3-甲基-2-丁醇 (JACS (1990) 112(13):5285), 通过用在 MeOH 中的 K₂CO₃ 处理以证实这些外消旋物质的相对的立体化学。将 K₂CO₃ (1.54g, 11.1mmol) 加入到搅拌的乙酸 (R*)-1-((S*)-2-甲基-环氧乙烷基)-乙酯 (1.70g, 11.8mmol) 的 MeOH (12mL) 溶液中。1 小时之后, 将反应混合物通过 Celite 过滤。将滤液通过加料漏斗缓慢地加入到 20mL 的浓 NH₄OH 水溶液中。搅拌 16 小时之后, 将反应混合物减压浓缩并通过柱色谱法纯化 (20%MeOH, 2%Et₃N-DCM), 得到 0.97g (69%) 所需的产物, 为浅黄色油状物。

[0405] 实施例 63

[0406] N⁴-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯基]-N⁶-(4,5-二氢-噁唑-2-基)-N⁶-甲基喹唑啉-4,6-二胺的制备

[0407] 步骤 A: 在密封管中将在 t-BuOH:DCE (1:1) 中的 N⁴-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-喹唑啉-4,6-二胺 (1.09g, 2.76mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (2.0g, 3.3 当量) 在 90-95℃ 下加热 20 分钟, 然后冷却到室温。减压除去挥发物并将产物通过硅胶色谱法纯化 (60%EtOAc/己烷), 得到黄色固体 (670mg, 49%)。

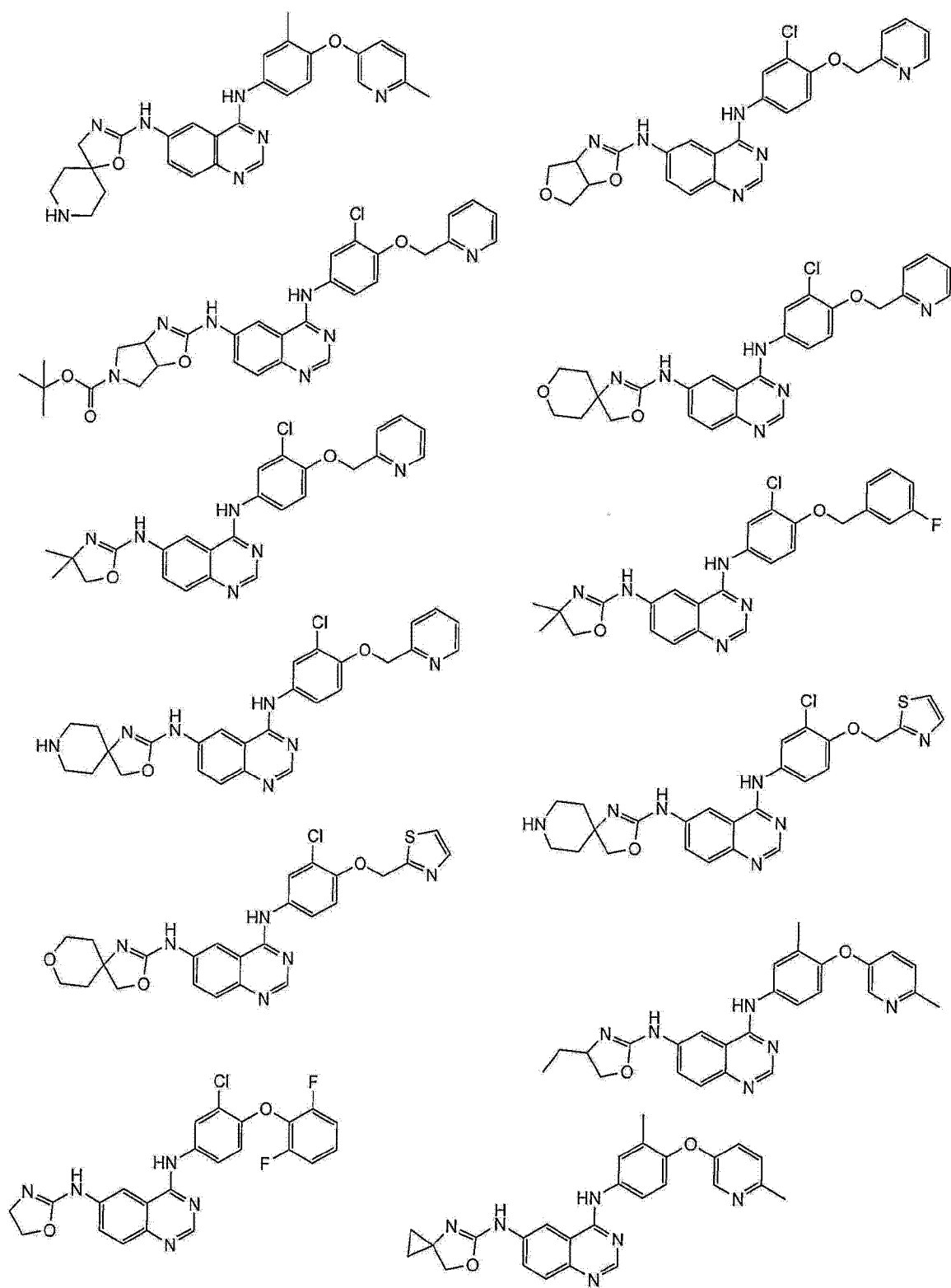
[0408] 步骤 B: 将得自步骤 A 的纯化的物质在 0℃ 下溶解在 THF (5-10mL) 中并加入 LAH (1.0M 的 THF 溶液, 1 当量)。将溶液回流 1 小时, 然后冷却到室温。将反应用 THF 稀释并通过分批加入过量的十水硫酸钠淬灭。将反应过滤并将产物通过硅胶色谱法纯化 (100%EtOAc), 得到黄色固体。

[0409] 步骤 C :将得自步骤 B 的纯化的物质 (63mg, 0.15mmol) 溶解在 THF (3mL) 中并加入异氰酸-2-氯乙基酯 (32 μ L, 2.4 当量)。将反应在 50°C 加热直到形成深色的沉淀物。通过真空过滤得到产物,为嫩黄色固体 (26mg, 33%)。

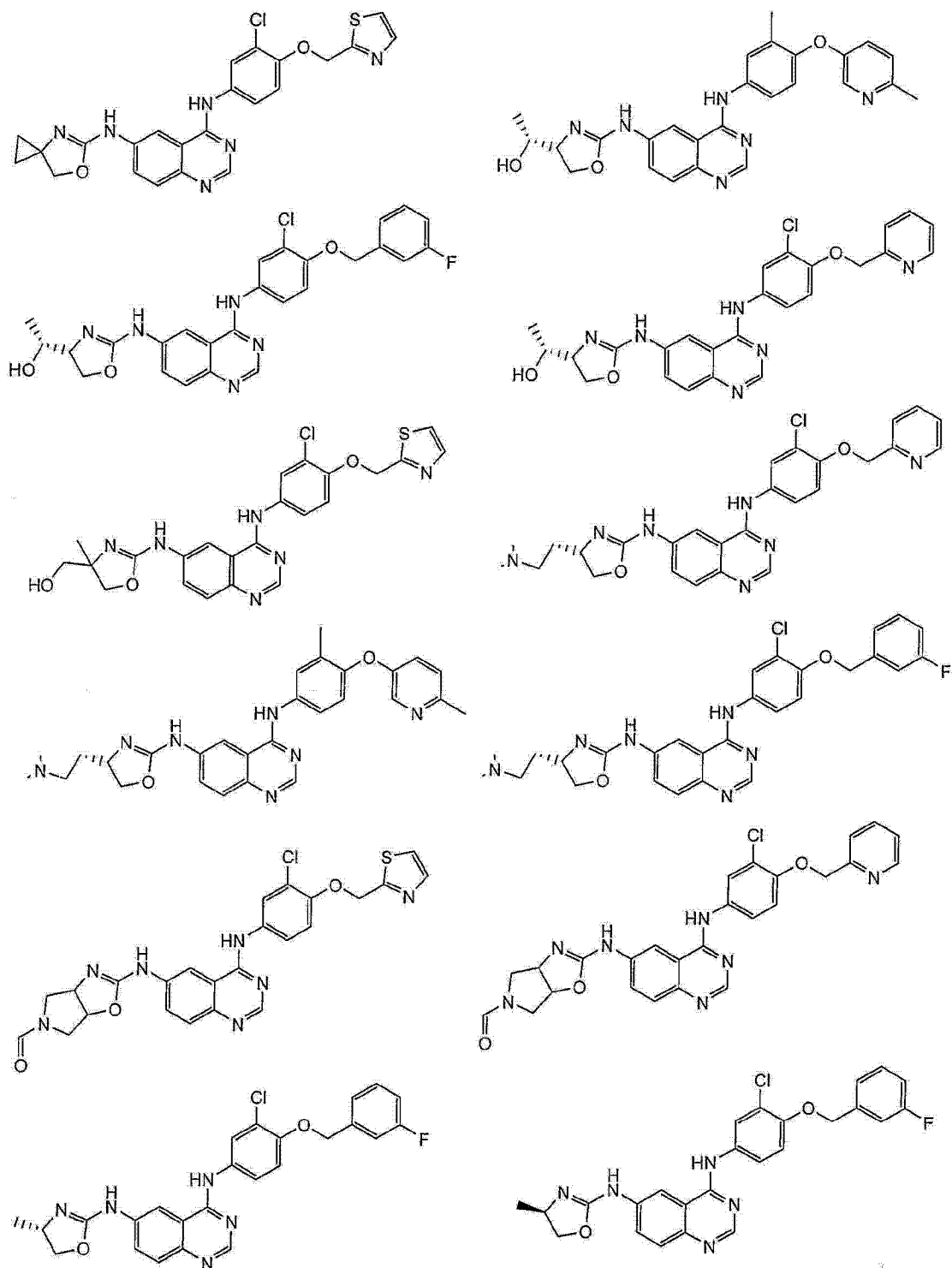
[0410] 步骤 D :将得自步骤 C 的物质溶解在 MeCN (2mL) 中并加入 40%KF-氧化铝 (130mg, 18 当量)。将混合物回流 12 小时,用 MeCN 稀释并通过 Celite 过滤。通过硅胶色谱法纯化,得到 N⁴-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-N⁶-(4,5-二氢-噁唑-2-基)-N⁶-甲基-喹唑啉-4,6-二胺 (6mg, 25%)。

[0411] 本发明另外的化合物包括:

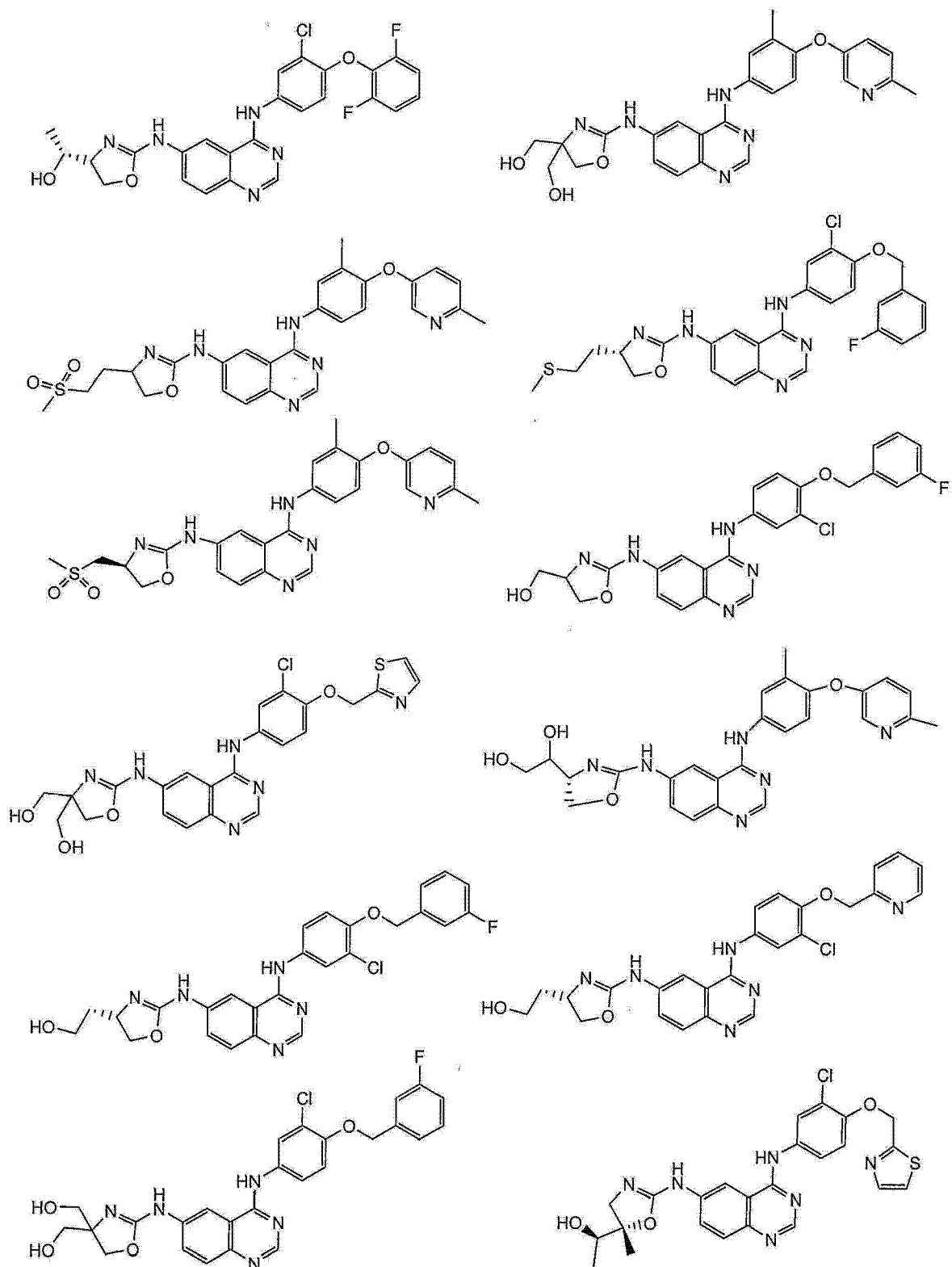
[0412]



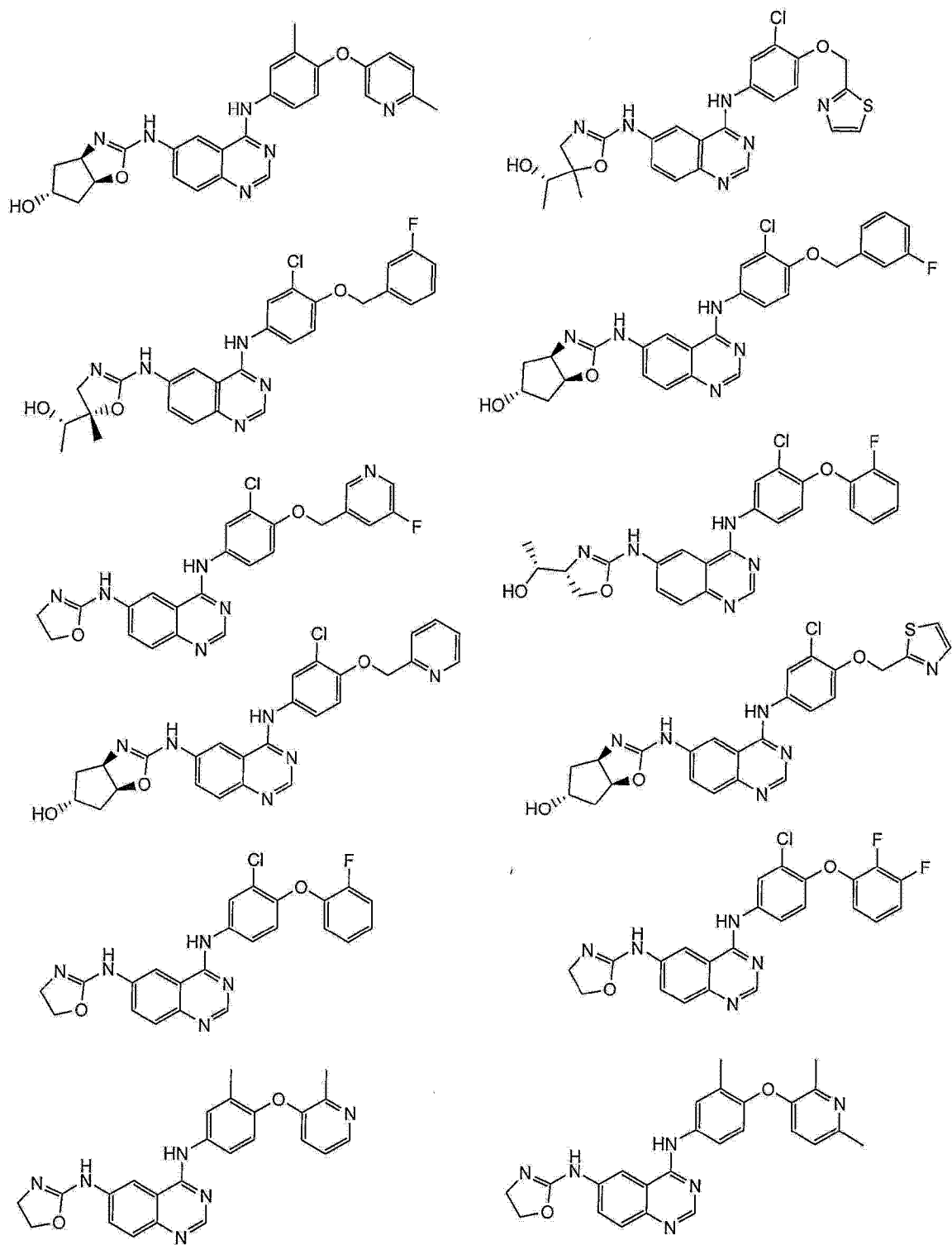
[0413]



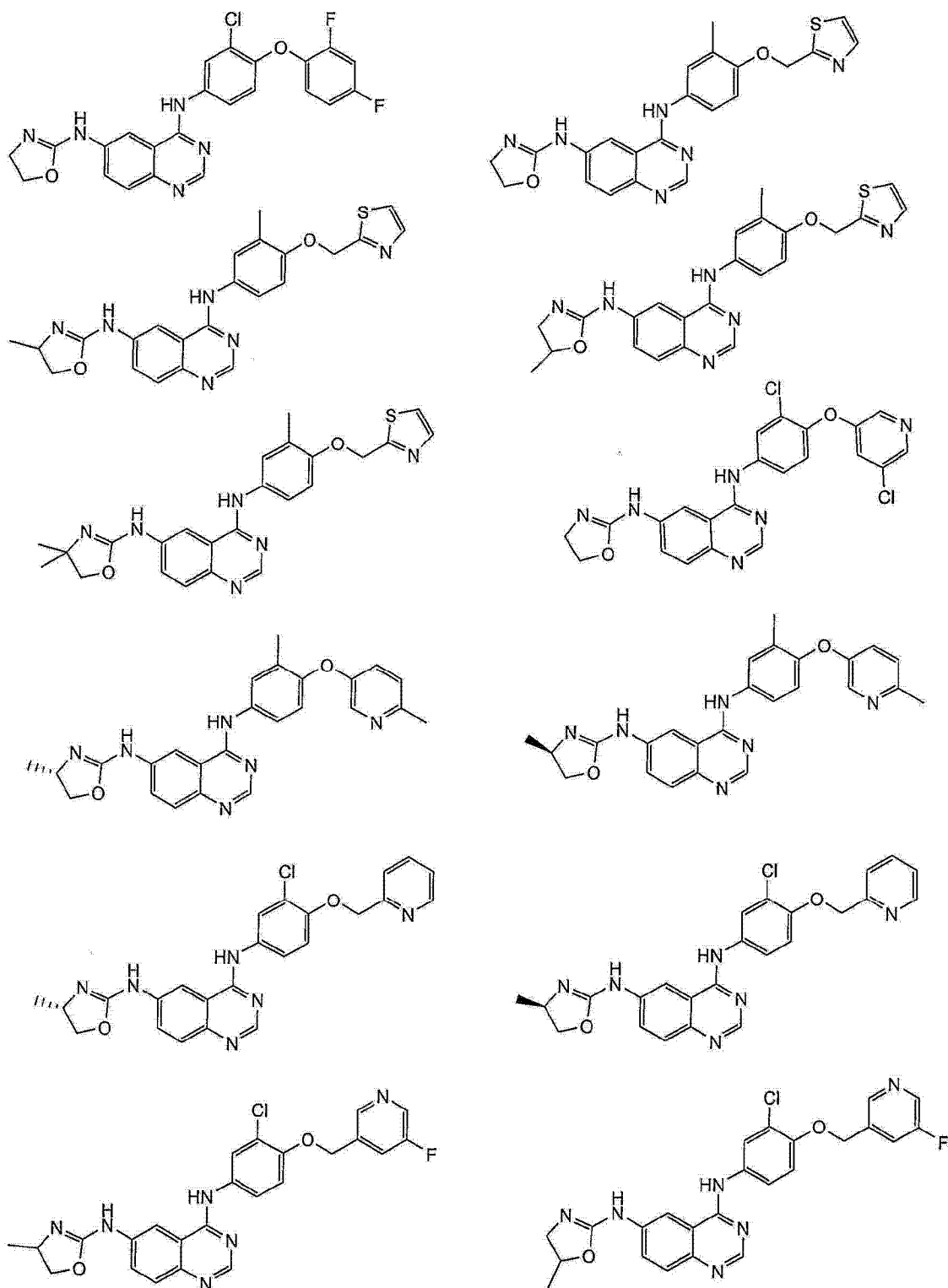
[0414]

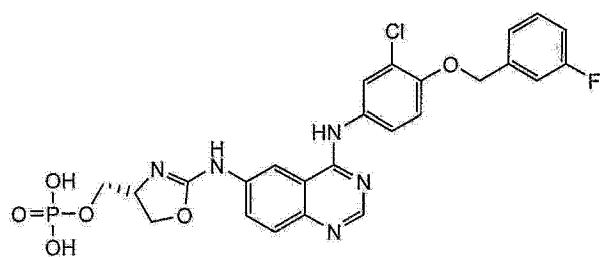
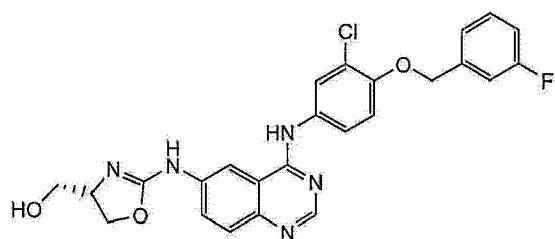
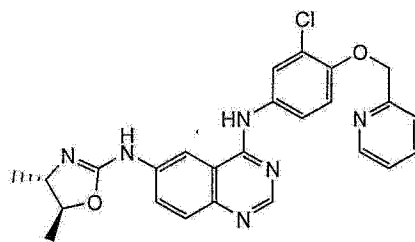
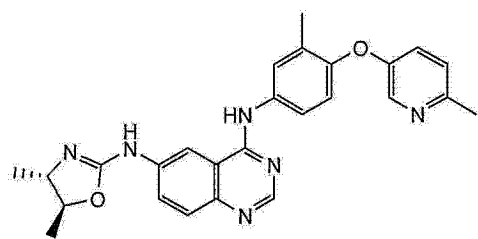
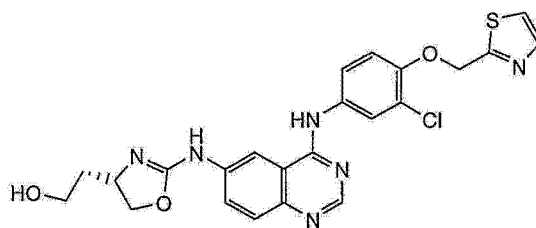
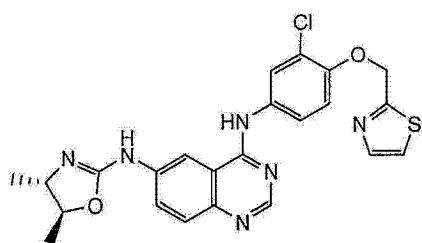
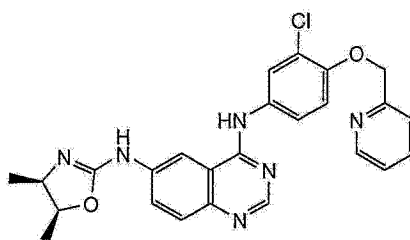
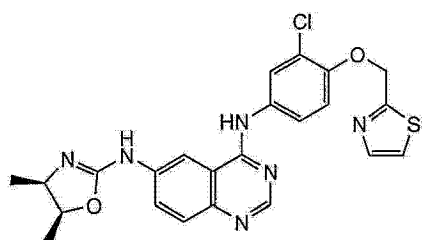
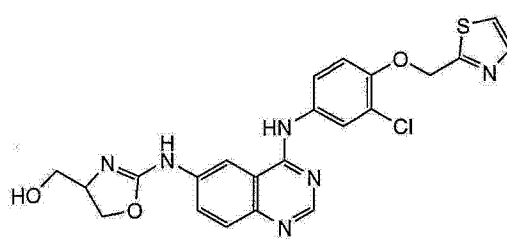
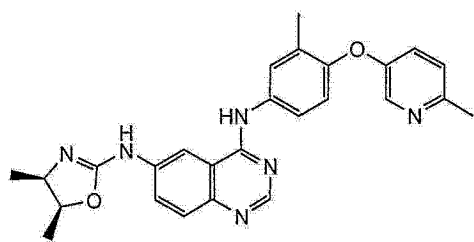


[0415]

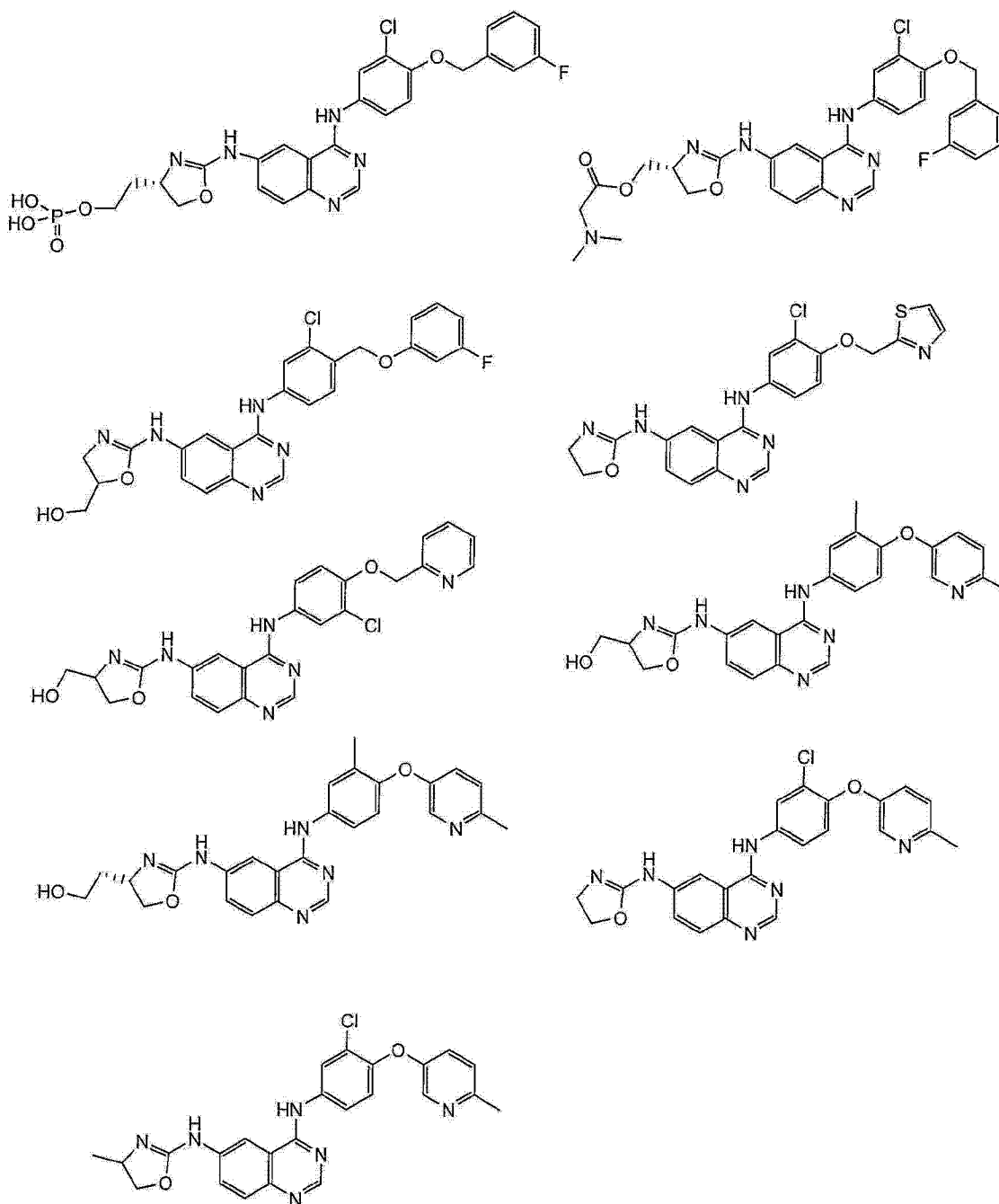


[0416]





[0418]



[0419] 在用于本说明书和权利要求中时,单词“包括”、“包含”、“含有”是指所述特点、整数、成分、或步骤的存在,但是它们不排除一种或多种其它特点、整数、成分、步骤或组的存在或补充。

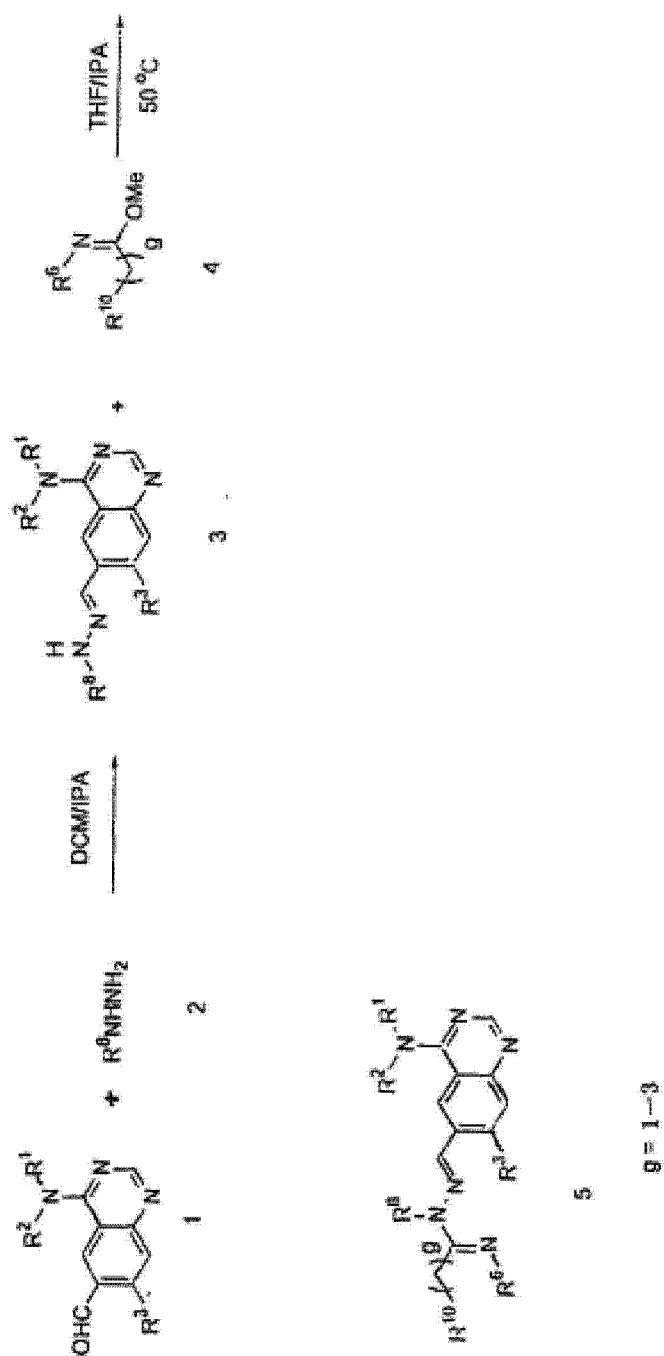


图 1

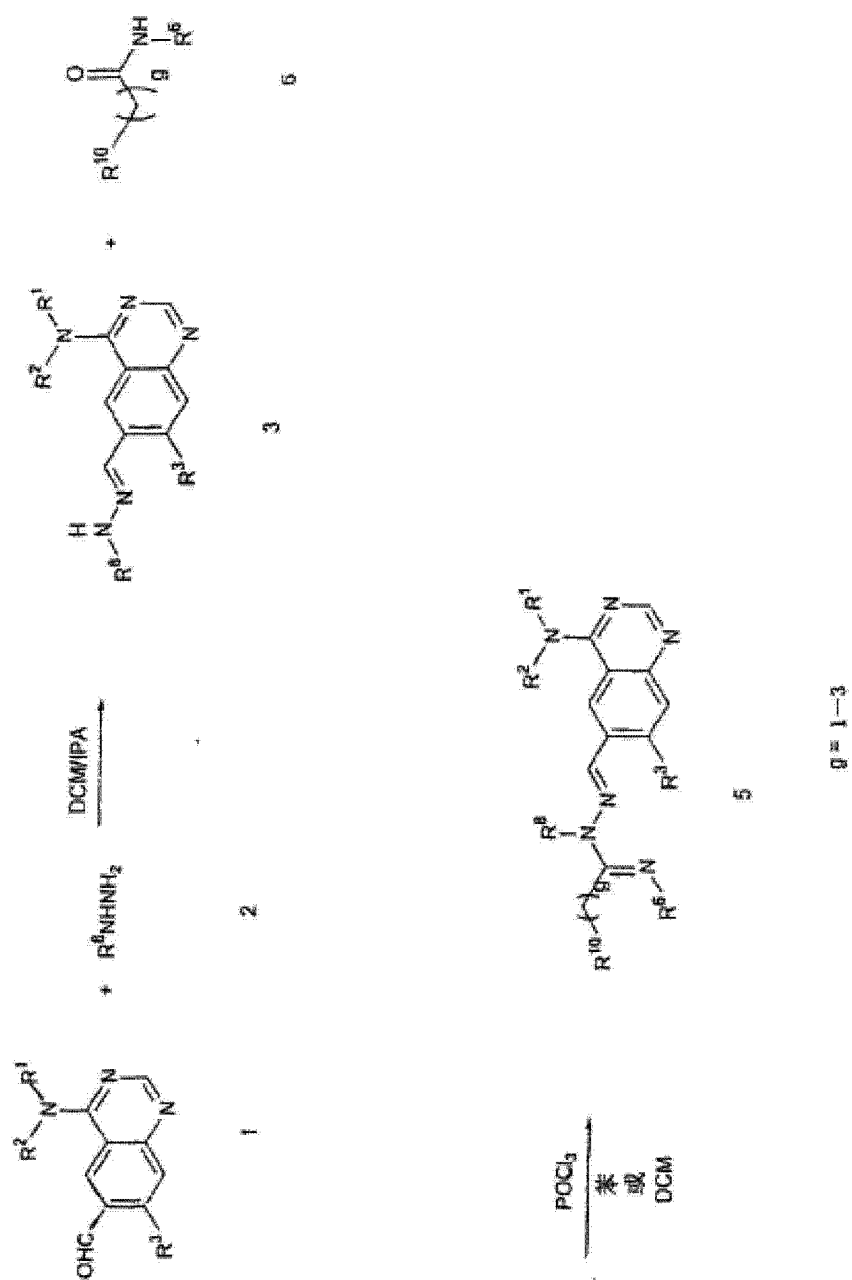


图 2

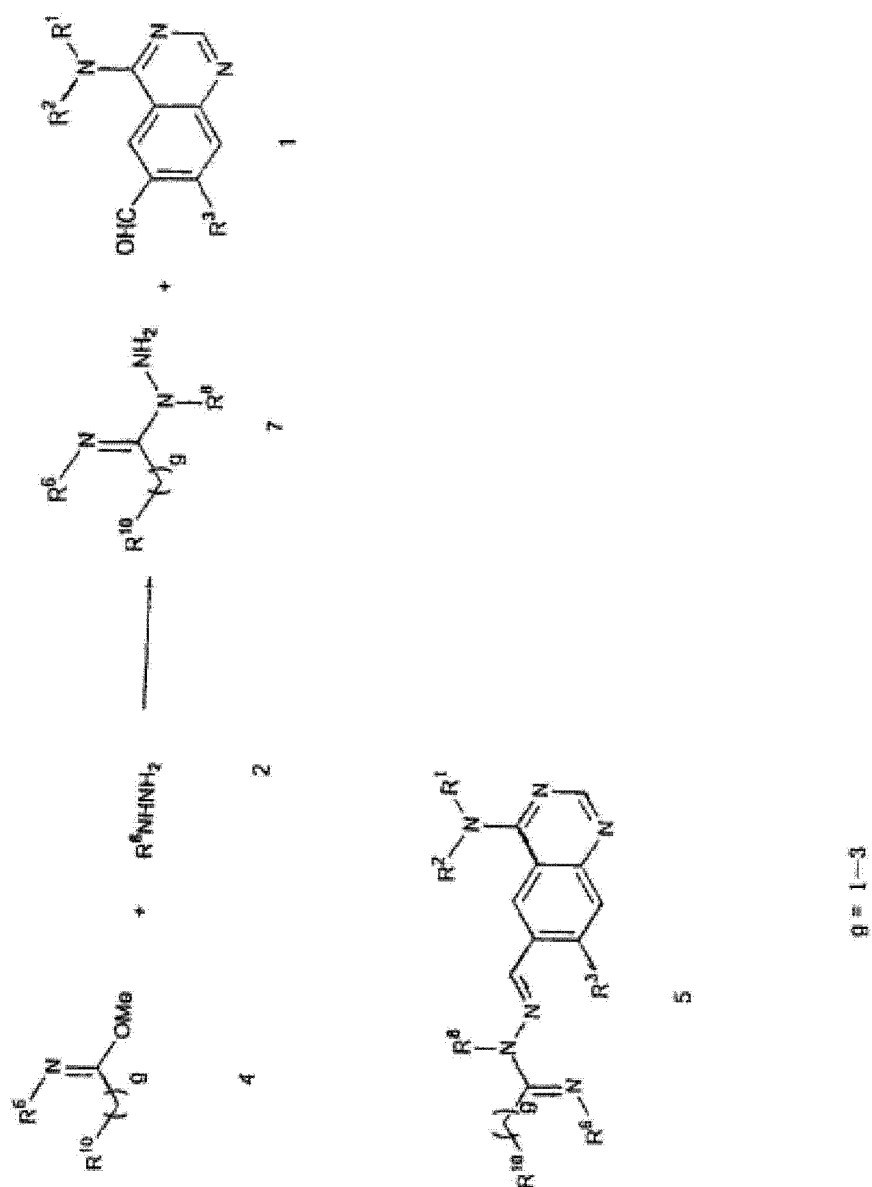


图 3

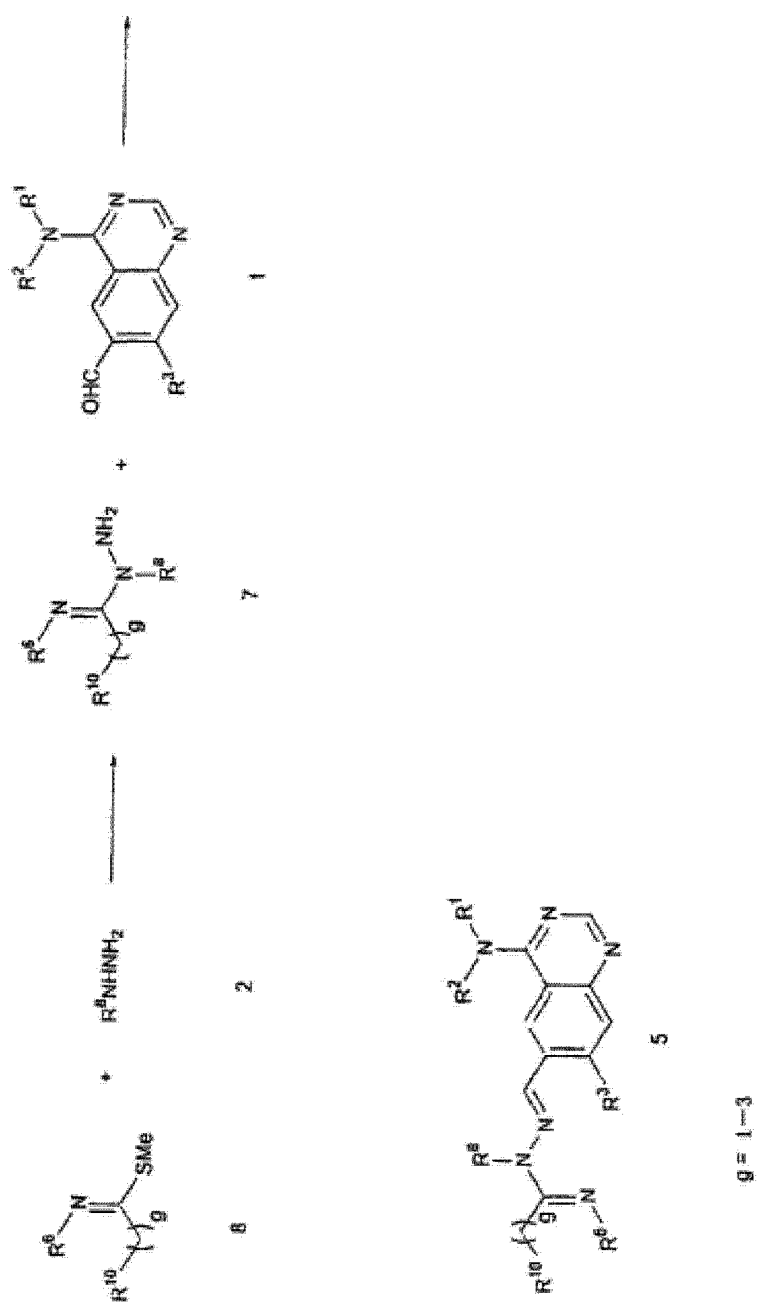


图 4

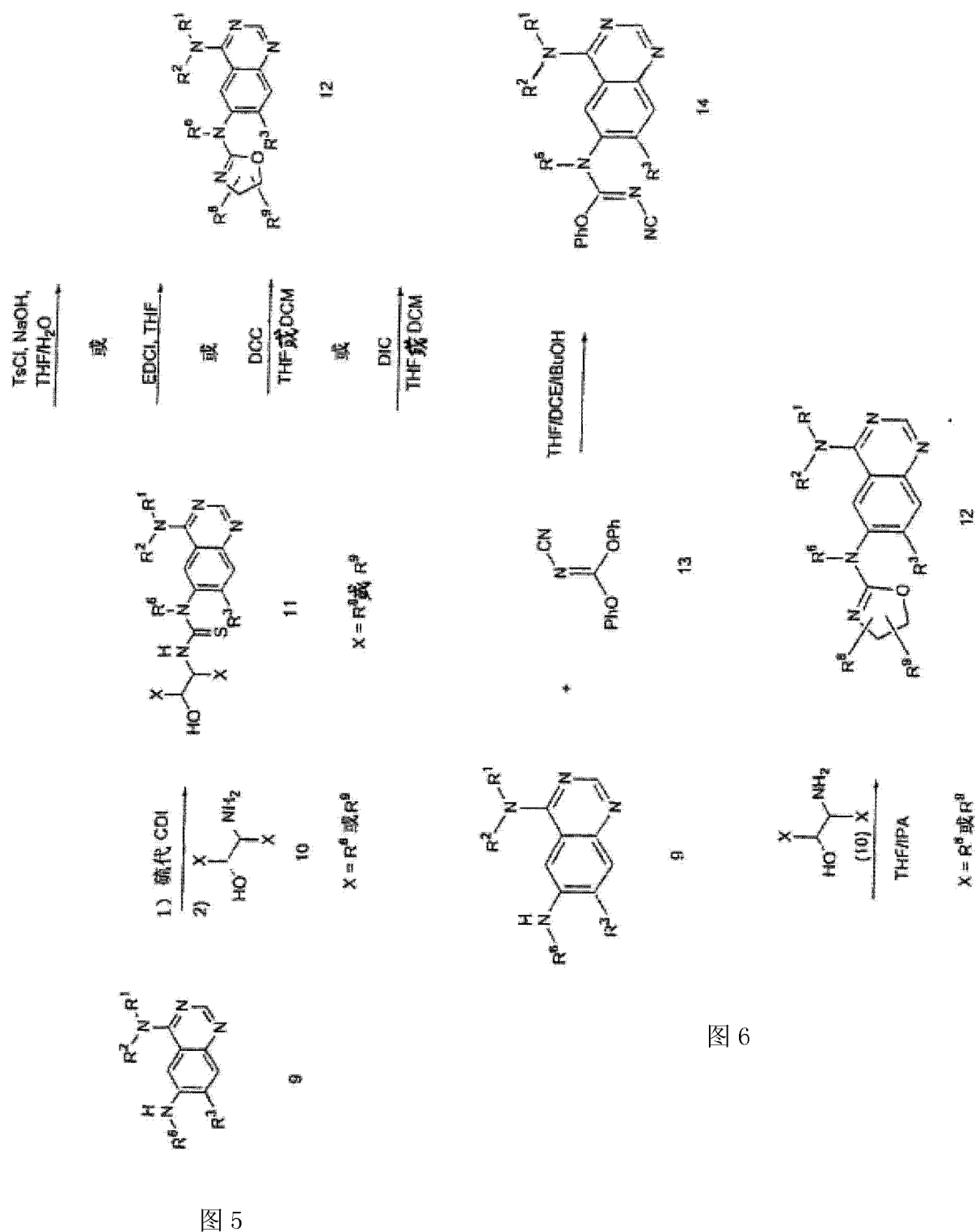


图 6