



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111247152 B

(45) 授权公告日 2024.07.16

(21) 申请号 201880067947.0

(22) 申请日 2018.09.20

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 111247152 A

(43) 申请公布日 2020.06.05

(30) 优先权数据

62/561,142 2017.09.20 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2020.04.17

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/052047 2018.09.20

(87) PCT国际申请的公布数据

W02019/060611 EN 2019.03.28

(73) 专利权人 壤辰医药技术股份有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 陈晨

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100

专利代理人 张静 沙永生

(51) Int.CI.

C07D 487/14 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件

WO 2012118492 A1, 2012.09.07

CN 104703599 A, 2015.06.10

审查员 张楠

权利要求书12页 说明书90页

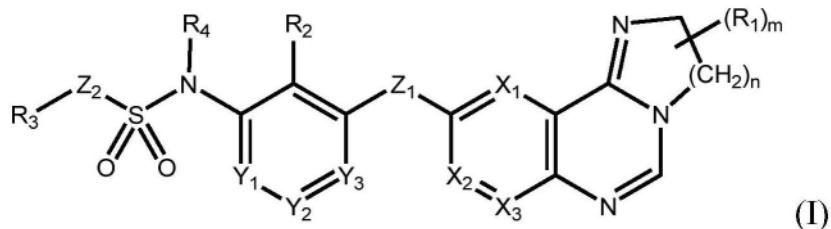
(54) 发明名称

作为激酶抑制剂的环状亚氨基嘧啶衍生物

(57) 摘要

本文提供了环状亚氨基嘧啶化合物及其双环衍生物,包含此类化合物的药物组合物,以及使用此类化合物或组合物的方法,例如治疗增殖性疾病(例如癌症或肿瘤)的方法,或在一些实施方案中与激酶(例如但不限于B-Raf V600E激酶)失调有关的疾病或病症。

1. 式(I)的化合物:



或其药学上可接受的盐或同位素衍生物,其中:

X_1 、 X_2 和 X_3 各自独立地是N或CH;

Y_1 、 Y_2 和 Y_3 各自独立地是N或CH;

Z_1 是O或NH;

Z_2 是键、NH或 $N(CH_3)_2$;

m 是0、1、2或3;

n 是1、2或3;

R_1 是H、甲基或 $-CH_2N(CH_3)_2$;

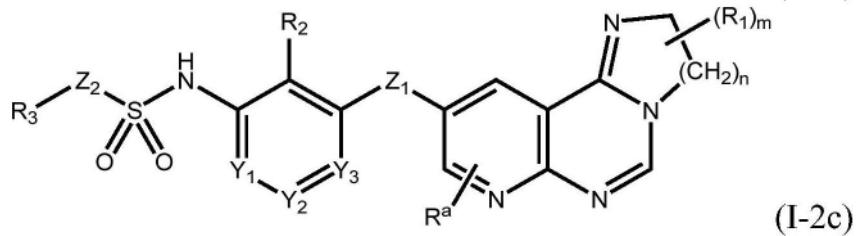
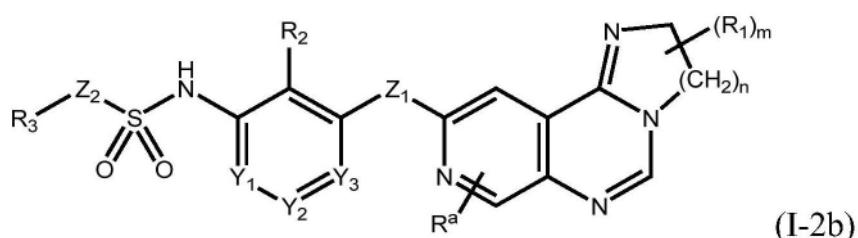
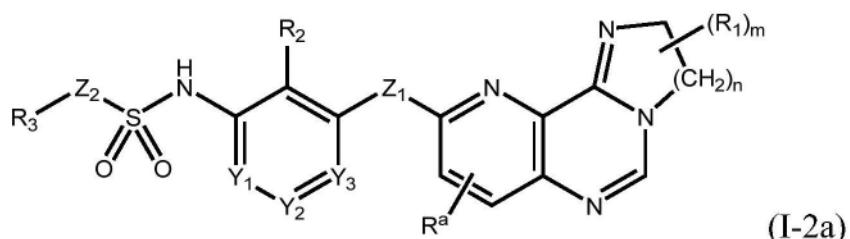
R_2 是 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、卤素、 $-NO_2$ 或 $-NH_2$;

R_3 是 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、羟丙基、氟苯基、噻吩基、吡咯烷基、氟吡咯烷基或卤素;

和

R_4 是氢或 C_1-C_6 烷基。

2. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或同位素衍生物,其中,所述化合物是式(I-2a)、(I-2b)或(I-2c):

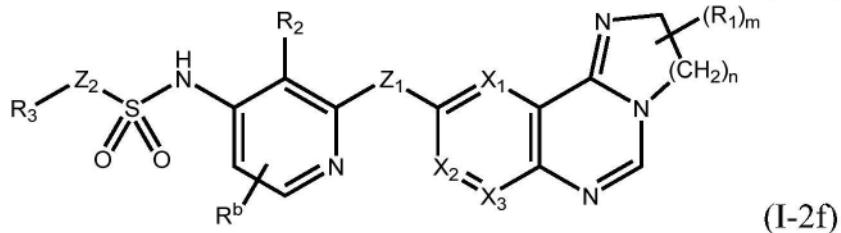
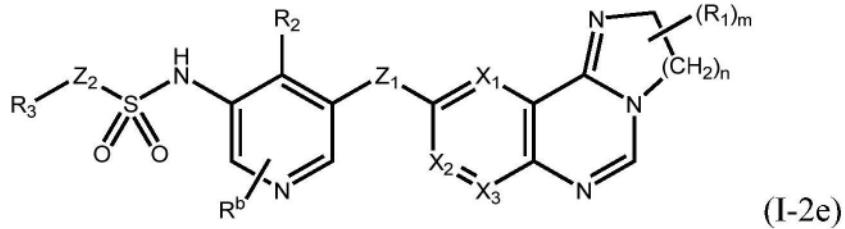
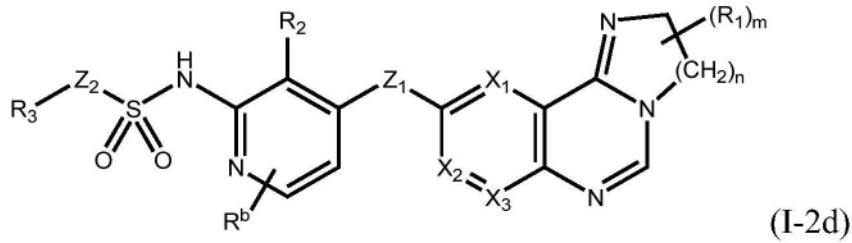


或其药学上可接受的盐或同位素衍生物,

其中 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Z_1 、 Z_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 m 、 n 和 R^a 如式(I)所定义。

3. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或同位素衍生物,其中,所述化合

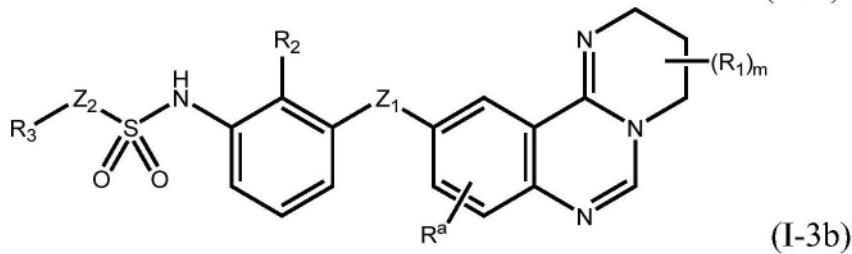
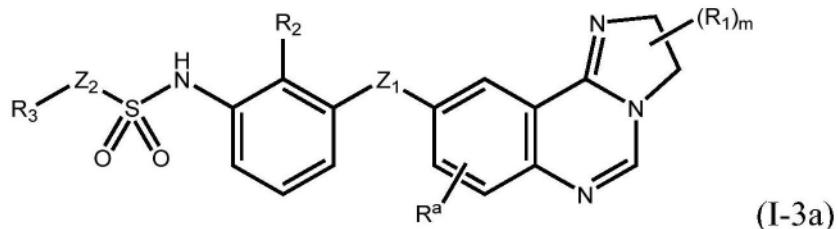
物是式(I-2d)、(I-2e)或(I-2f)：



或其药学上可接受的盐或同位素衍生物，

其中X₁、X₂、X₃、Z₁、Z₂、R₁、R₂、R₃、m、n和R^b如式(I)所定义。

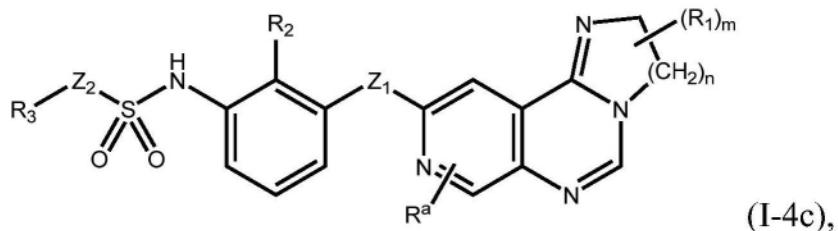
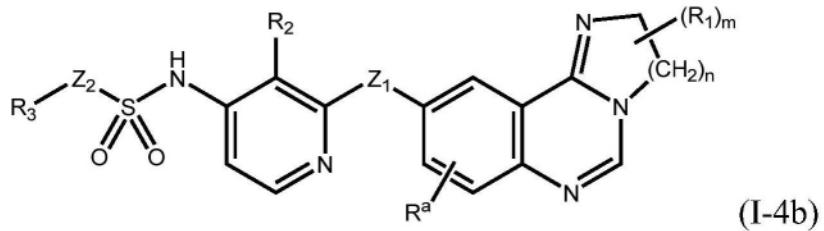
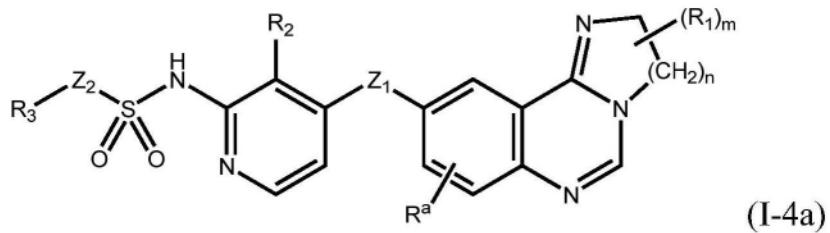
4. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或同位素衍生物，其中，所述化合物是式(I-3a)或(I-3b)：



或其药学上可接受的盐或同位素衍生物，

其中Z₁、Z₂、R₁、R₂、R₃、m和R^a如式(I)所定义。

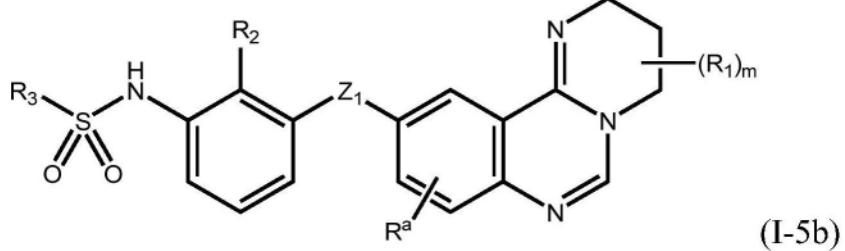
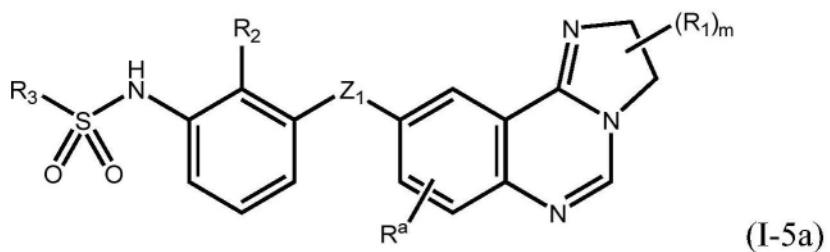
5. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或同位素衍生物，其中，所述化合物是式(I-4a)、(I-4b)或(I-4c)：



或其药学上可接受的盐或同位素衍生物，

其中Z₁、Z₂、R₁、R₂、R₃、m、n和R^a如式(I)所定义。

6. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或同位素衍生物，其中，所述化合物是式(I-5a)或(I-5b)：

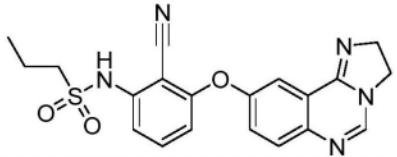
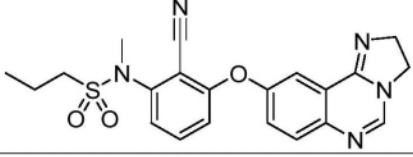
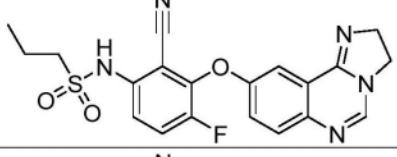
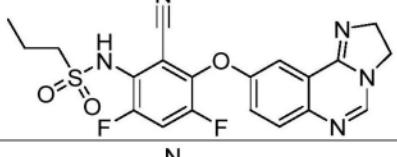
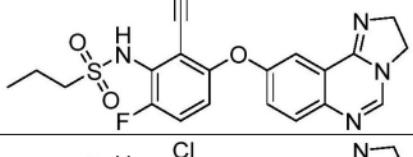
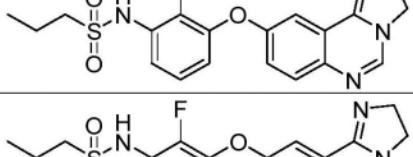
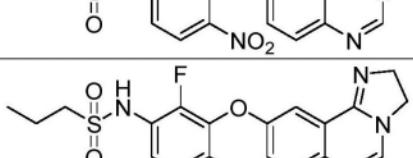
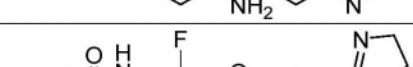
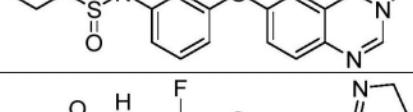
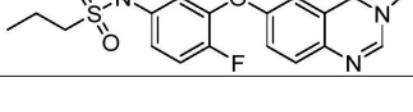


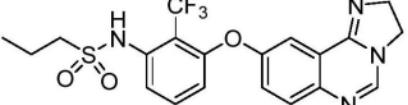
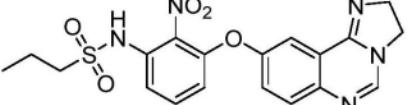
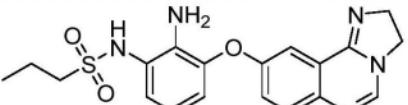
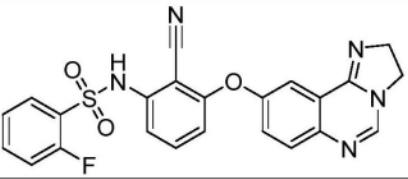
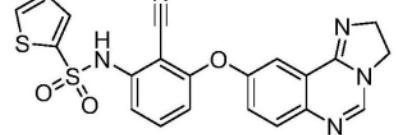
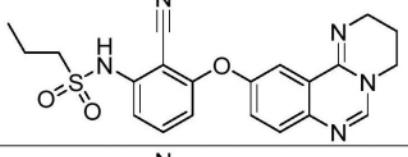
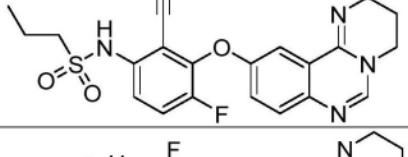
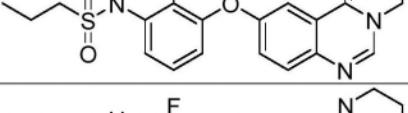
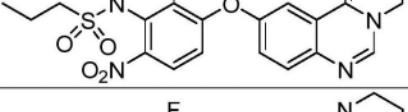
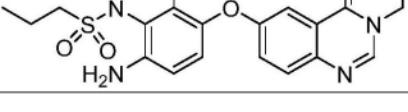
或其药学上可接受的盐或同位素衍生物，

其中Z₁、R₁、R₂、R₃、m和R^a如式(I)所定义。

7. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或同位素衍生物，其中Z₁是0。
8. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或同位素衍生物，其中Z₂是键。
9. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或同位素衍生物，其中n是1。
10. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或同位素衍生物，其中n是2。

11. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或同位素衍生物,其中m是1。
12. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或同位素衍生物,其中m是2。
13. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或同位素衍生物,其中m是0。
14. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或同位素衍生物,其中R₁是甲基。
15. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或同位素衍生物,其中R₁是-CH₂N(CH₃)₂。
16. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或同位素衍生物,其中R₁是氢。
17. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或同位素衍生物,其中R₂是-NO₂或-NH₂。
18. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或同位素衍生物,其中R₂是-CN。
19. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或同位素衍生物,其中R₂是C1。
20. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或同位素衍生物,其中R₂是-CF₃。
21. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或同位素衍生物,其中R₃是C₁-C₆烷基。
22. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或同位素衍生物,其中R₃是2-氟苯基。
23. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或同位素衍生物,其中R₃是吡咯烷基。
24. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或同位素衍生物,其中R₃是3-氟吡咯烷基。
25. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或同位素衍生物,其中R₃是丙基。
26. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或同位素衍生物,其中R₃是噻吩基。
27. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或同位素衍生物,其中R₃是C₁-C₆卤代烷基或羟丙基。
28. 如权利要求27所述的化合物或其药学上可接受的盐或同位素衍生物,其中R₃是3-氟丙基或3-羟丙基。
29. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或同位素衍生物,其中Z₂是N(CH₃)且R₃是C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基。
30. 如权利要求29所述所述的化合物或其药学上可接受的盐或同位素衍生物,其中-Z₂-R₃是-N(CH₃)CH₂CH₃、-N(CH₃)CH₂CH₂F或-N(CH₃)CH₃。
31. 一种化合物,选自表1的化合物:

化合物编号	结构	化学名称
1		<i>N</i> -(2-氰基-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)丙烷-1-磺酰胺
2		<i>N</i> -(2-氰基-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基丙烷-1-磺酰胺
3		<i>N</i> -(2-氰基-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-4-氟苯基)丙烷-1-磺酰胺
4		<i>N</i> -(2-氰基-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-4,6-二氟苯基)丙烷-1-磺酰胺
5		<i>N</i> -(2-氰基-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-6-氟苯基)丙烷-1-磺酰胺
6		<i>N</i> -(2-氯-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)丙烷-1-磺酰胺
7		<i>N</i> -(3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-2-氟-4-硝基苯基)丙烷-1-磺酰胺
8		<i>N</i> -(4-氨基-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-2-氟苯基)丙烷-1-磺酰胺
9		<i>N</i> -(3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-2-氟苯基)丙烷-1-磺酰胺
10		<i>N</i> -(3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-2,4-二氟苯基)丙烷-1-磺酰胺

化合物编号	结构	化学名称
11		<i>N</i> -(3-((2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-9-基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)丙烷-1-磺酰胺
12		<i>N</i> -(3-((2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-9-基)氧基)-2-硝基苯基)丙烷-1-磺酰胺
13		<i>N</i> -(2-氨基-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)丙烷-1-磺酰胺
14		<i>N</i> -(2-氟基-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)-2-氟苯磺酰胺
15		<i>N</i> -(2-氟基-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)噻吩-2-磺酰胺
16		<i>N</i> -(2-氟基-3-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -嘧啶并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)丙烷-1-磺酰胺
17		<i>N</i> -(2-氟基-3-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -嘧啶并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-10-基)氧基)-4-氟苯基)丙烷-1-磺酰胺
18		<i>N</i> -(3-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -嘧啶并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-10-基)氧基)-2-氟苯基)丙烷-1-磺酰胺
19		<i>N</i> -(3-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -嘧啶并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-10-基)氧基)-2-氟-6-硝基苯基)丙烷-1-磺酰胺
20		<i>N</i> -(6-氨基-3-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -嘧啶并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-10-基)氧基)-2-氟苯基)丙烷-1-磺酰胺

化合物编号	结构	化学名称
21		<i>N</i> -(2-氯-3-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -嘧啶并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)丙烷-1-磺酰胺
22		<i>N</i> -(2-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -嘧啶并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-10-基)氧基)-3-硝基吡啶-4-基)丙烷-1-磺酰胺
23		<i>N</i> -(4-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -嘧啶并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-10-基)氧基)-3-硝基吡啶-2-基)丙烷-1-磺酰胺
24		<i>N</i> -(3-氰基-4-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -嘧啶并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-10-基)氧基)吡啶-2-基)丙烷-1-磺酰胺
25		<i>N</i> -(3-氰基-2-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -嘧啶并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-10-基)氧基)吡啶-4-基)丙烷-1-磺酰胺
26		<i>N</i> -(3-氯-4-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -嘧啶并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-10-基)氧基)吡啶-2-基)丙烷-1-磺酰胺
27		<i>N</i> -(2-氰基-3-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -吡啶并[4,3- <i>e</i>]嘧啶并[1,2- <i>c</i>]嘧啶-10-基)氧基)苯基)丙烷-1-磺酰胺
28		<i>N</i> -(2-氰基-3-((2,3,4,5-四氢-[1,3]二氮杂䓬并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-11-基)氧基)苯基)丙烷-1-磺酰胺
37		<i>N</i> -(2-氯-3-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -嘧啶并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)乙磺酰胺
38		<i>N</i> -(2-氯-3-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -嘧啶并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)-3-氟丙烷-1-磺酰胺
39		<i>N</i> -(2-氯-3-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -嘧啶并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)-3-羟基丙烷-1-磺酰胺

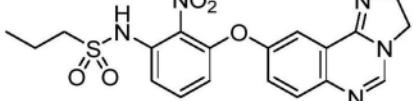
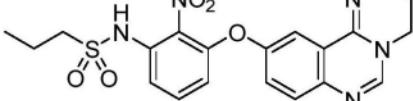
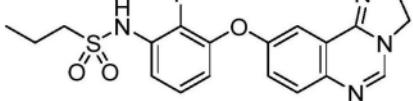
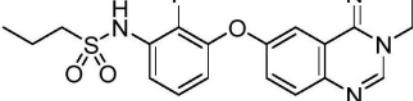
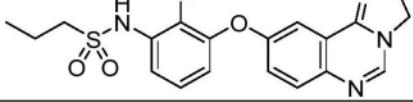
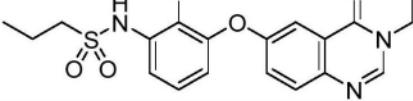
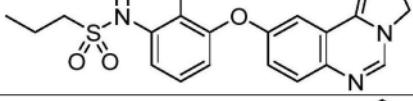
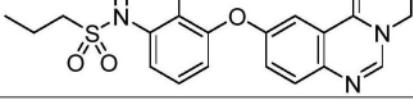
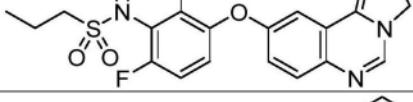
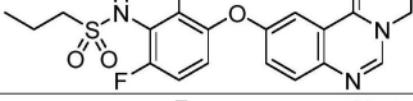
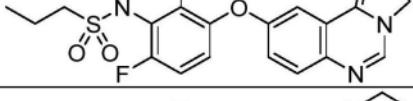
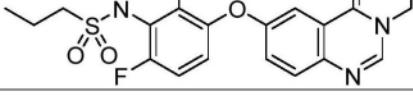
化合物编号	结构	化学名称
40		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-氯-3-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -嘧啶并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)-3-氟吡咯烷-1-磺酰胺
41		<i>N</i> -(2-氯-3-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -嘧啶并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)- <i>N</i> -乙基- <i>N</i> -甲基氨基-1-磺酰胺
42		<i>N</i> -(2-氰基-3-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -吡啶并[4,3- <i>e</i>]嘧啶并[1,2- <i>c</i>]嘧啶-10-基)(甲基)氨基)苯基)丙烷-1-磺酰胺
43		<i>N</i> -(2-氰基-3-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -吡啶并[4,3- <i>e</i>]嘧啶并[1,2- <i>c</i>]嘧啶-10-基)氨基)苯基)丙烷-1-磺酰胺
44		<i>N</i> -(2-氯-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)丙烷-2-磺酰胺
45		<i>N</i> -(2-氯-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)- <i>N</i> -乙基- <i>N</i> -甲基氨基-1-磺酰胺
46		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-氯-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)-3-氟吡咯烷-1-磺酰胺
47		<i>N</i> -(2-氯-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)-(2-氟乙基)(甲基)氨基-1-磺酰胺
48		<i>N</i> -(2-氯-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)吡咯烷-1-磺酰胺
49		<i>N</i> -(5-((2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-9-基)氧基)-2-氟苯基)吡咯烷-1-磺酰胺
50		<i>N</i> -(5-((2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-9-基)氧基)-2-氟苯基)- <i>N,N</i> -二甲基氨基-1-磺酰胺

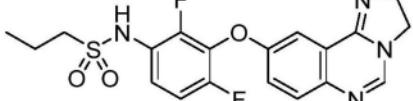
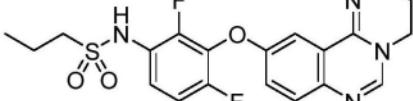
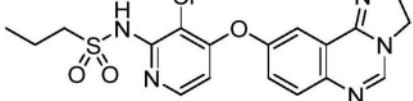
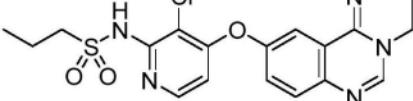
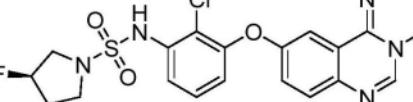
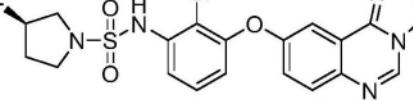
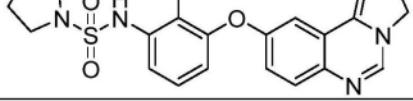
化合物编号	结构	化学名称
51		<i>N</i> -(5-((2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]咪唑-9-基)氧基)-2-氟苯基)丙烷-1-磺酰胺
52		<i>N</i> -(5-((2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]咪唑-9-基)氧基)-2-氟苯基)丙烷-2-磺酰胺
53		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-氯-3-((2,2-二甲基-2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]咪唑-9-基)氧基)苯基)-3-氟吡咯烷-1-磺酰胺
54		<i>N</i> -(2-氯-3-((2,2-二甲基-2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]咪唑-9-基)氧基)苯基)吡咯烷-1-磺酰胺
55		<i>N</i> -(2-氯-3-((2,2-二甲基-2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]咪唑-9-基)氧基)苯基)丙烷-1-磺酰胺
56		<i>N</i> -(2-氯-3-((3-((二甲基氨基)甲基)-2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]咪唑-9-基)氧基)苯基)丙烷-1-磺酰胺

或其药学上可接受的盐或同位素衍生物。

32. 一种化合物,选自表2的化合物:

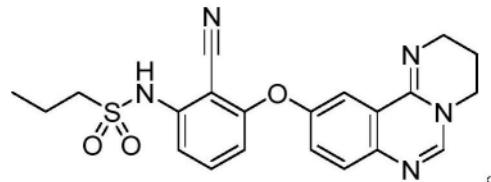
化合物编号	结构	化学名称
1		<i>N</i> -(2-氰基-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]咪唑-9-基)氧基)苯基)丙烷-1-磺酰胺
16		<i>N</i> -(2-氰基-3-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -嘧啶并[1,2- <i>c</i>]咪唑-10-基)氧基)苯基)丙烷-1-磺酰胺

12		<i>N</i> -(3-((2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-9-基)氧基)-2-硝基苯基)丙烷-1-磺酰胺
29		<i>N</i> -(3-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -嘧啶并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-10-基)氧基)-2-硝基苯基)丙烷-1-磺酰胺
9		<i>N</i> -(3-((2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-9-基)氧基)-2-氟苯基)丙烷-1-磺酰胺
18		<i>N</i> -(3-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -嘧啶并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-10-基)氧基)-2-氟苯基)丙烷-1-磺酰胺
6		<i>N</i> -(2-氯-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)丙烷-1-磺酰胺
21		<i>N</i> -(2-氯-3-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -嘧啶并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)丙烷-1-磺酰胺
11		<i>N</i> -(3-((2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-9-基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)丙烷-1-磺酰胺
30		<i>N</i> -(3-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -嘧啶并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-10-基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)丙烷-1-磺酰胺
31		<i>N</i> -(2-氯-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-9-基)氧基)-6-氟苯基)丙烷-1-磺酰胺
32		<i>N</i> -(2-氯-3-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -嘧啶并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-10-基)氧基)-6-氟苯基)丙烷-1-磺酰胺
33		<i>N</i> -(3-((2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-9-基)氧基)-2,6-二氟苯基)丙烷-1-磺酰胺
34		<i>N</i> -(3-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -嘧啶并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-10-基)氧基)-2,6-二氟苯基)丙烷-1-磺酰胺

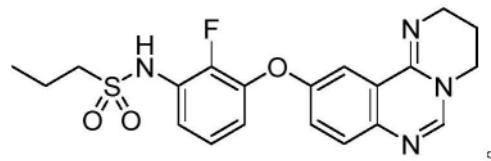
10		<i>N</i> -(3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-2,4-二氟苯基)丙烷-1-磺酰胺
35		<i>N</i> -(3-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氧基)-2,4-二氟苯基)丙烷-1-磺酰胺
36		<i>N</i> -(3-氯-4-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)吡啶-2-基)丙烷-1-磺酰胺
26		<i>N</i> -(3-氯-4-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氧基)吡啶-2-基)丙烷-1-磺酰胺
40		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-氯-3-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)-3-氟吡咯烷-1-磺酰胺
46		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-氯-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)-3-氟吡咯烷-1-磺酰胺
48		<i>N</i> -(2-氯-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)吡咯烷-1-磺酰胺

或其药学上可接受的盐或同位素衍生物。

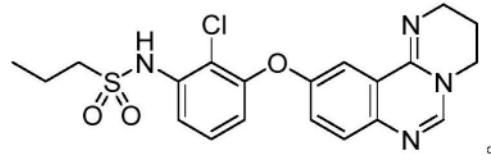
33. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是



34. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是



35. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是



36. 一种药物组合物,其包含如权利要求1-35中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或同位素衍生物,以及药学上可接受的稀释剂或载体。

37. 一种组合,其包含如权利要求1-35中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐

或同位素衍生物以及第二预防剂或治疗剂。

38. 如权利要求1-35中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或同位素衍生物在制备用于治疗和/或预防对象的增殖性疾病的药物中的应用。

39. 如权利要求38所述的应用,其中,所述增值性疾病是癌症或肿瘤。

40. 如权利要求39所述的应用,其中,所述增殖性疾病选自:肝,肾,膀胱,乳腺,胃,卵巢,结直肠,前列腺,胰腺,肺,外阴,甲状腺的恶性或良性肿瘤,肝癌,肉瘤,胶质母细胞瘤,头颈癌,黑色素瘤和其他增生性病症。

41. 如权利要求40所述的应用,其中,所述其他增生性病症包括皮肤的良性增生和前列腺的良性增生。

42. 权利要求1-35中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或同位素衍生物,如权利要求36所述的药物组合物,或如权利要求37所述的组合在制备用于在患有对B-Raf V600E激酶的抑制敏感的增殖性疾病、癌症或肿瘤的对象中产生抗增殖作用的药物中的应用。

43. 如权利要求1-35中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或同位素衍生物在制备用于治疗神经变性疾病的药物中的应用。

44. 如权利要求42所述的应用,其中,所述神经变性疾病选自:肌萎缩性侧索硬化,帕金森氏病,阿尔茨海默氏病和亨廷顿氏病。

作为激酶抑制剂的环状亚氨基嘧啶衍生物

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求2017年9月20日提交的美国临时申请序列号62/561,142的优先权，其全部内容通过引用纳入本文。

技术领域

[0003] 本文提供了环状亚氨基嘧啶衍生物，包含此类化合物的药物组合物以及使用此类化合物或组合物的方法，例如治疗增殖性疾病、癌症或肿瘤的方法，或在一些实施方案中与激酶（例如但不限于B-Raf V600E激酶）失调有关的疾病或病症。

背景技术

[0004] 本公开涉及用其中描述的新型环状亚氨基嘧啶及其双环化合物及其同位素衍生物以及含有此类化合物的药物组合物治疗哺乳动物尤其是人类的异常细胞生长，例如癌症，更具体地为脑癌。另外，本发明涉及制备此类化合物的方法。

[0005] 激酶是一种酶，可催化磷酸基团从高能、供磷酸分子转移到特定的底物上。此过程称为磷酸化，其中底物获得磷酸基团，而高能ATP分子提供磷酸基团。这种酯交换反应产生磷酸化的底物和ADP。

[0006] 激酶根据其作用的底物分为以下大类：蛋白激酶，脂质激酶，碳水化合物激酶。激酶存在于各种物种中，从细菌到霉菌再到蠕虫再到哺乳动物。在人体中已经鉴定出五百多种不同的激酶。

[0007] MAP激酶 (MAPK) 是丝氨酸/苏氨酸激酶家族，可响应多种细胞外生长信号。例如，生长激素，表皮生长因子，血小板衍生的生长因子和胰岛素都被认为可以参与MAPK途径的促有丝分裂刺激。在受体水平上该途径的激活引发信号级联，由此Ras GTPase将GDP交换为GTP。接下来，Ras激活Raf激酶（也称为MAPKKK），从而激活MEK (MAPKK)。MEK激活MAPK (也称为ERK)，后者可以继续调节转录和翻译。RAF和MAPK都是丝氨酸/苏氨酸激酶，而MAPKK是酪氨酸/苏氨酸激酶。

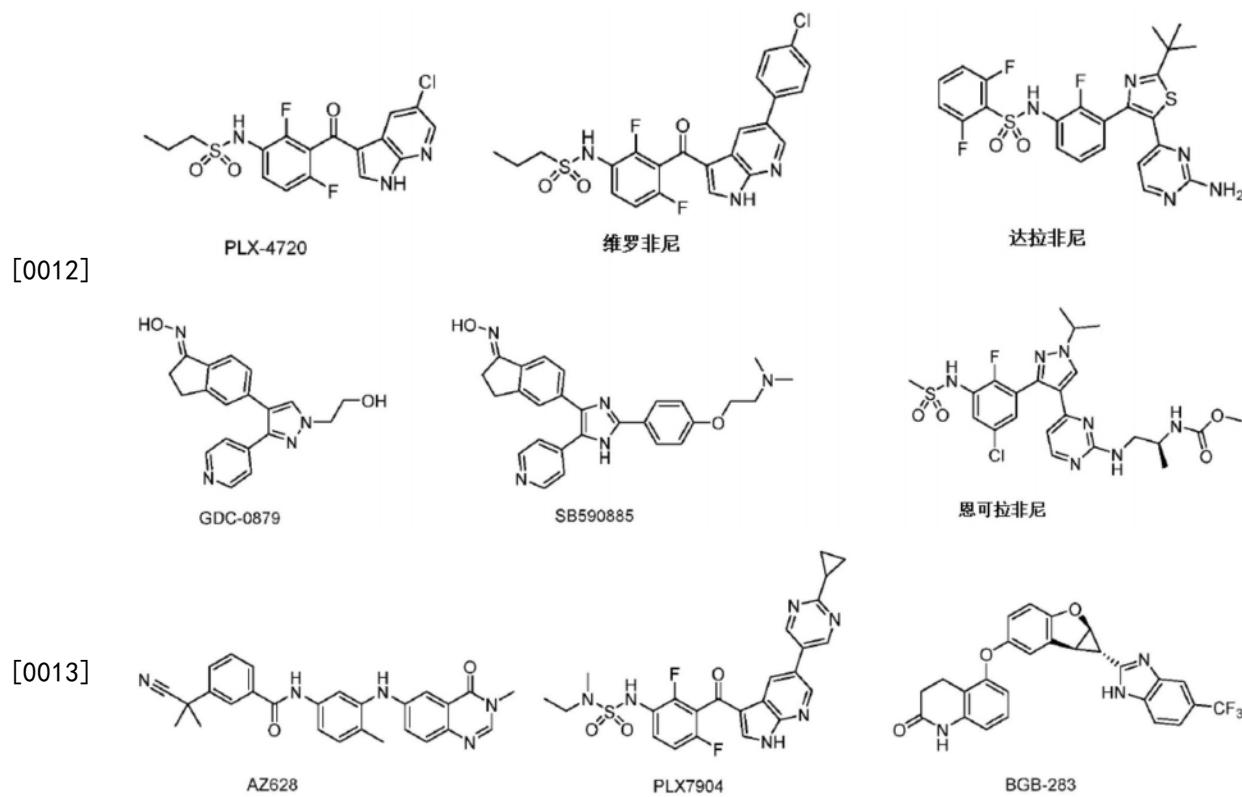
[0008] MAPK途径的致癌潜力使其在临幊上具有重要意义。它牵涉到可能导致不受控制的生长和随后的肿瘤形成的细胞过程。该途径中的突变改变了其对细胞分化，增殖，存活和凋亡的调节作用，所有这些都与多种形式的癌症有关。

[0009] 已知这类激酶经常在常见的人类癌症如黑色素瘤，结肠直肠癌，甲状腺癌，神经胶质瘤，乳腺癌和肺癌中异常表达。还已经表明，具有激酶活性的B-Raf在许多人类癌症如脑癌，肺癌，黑色素瘤，结肠直肠癌，卵巢癌和甲状腺乳头状癌中突变和/或过度活跃。

[0010] 激酶的抑制是用于破坏哺乳动物癌细胞的生长，因此用于治疗某些形式的癌症的有用方法。已显示各种化合物，例如吡咯并吡啶和噻唑衍生物具有激酶抑制特性。许多专利出版物涉及某些双环衍生物，特别是喹唑啉酮衍生物。

[0011] 几种具有多种化学结构的化合物已开发成为B-Raf V600E突变抑制剂，其中两种（维罗非尼 (Vemurafenib) 和达拉非尼 (Dabrafenib)）在临床应用中非常有效。例如，维罗非

尼和达拉非尼是通过靶向B-Raf V600E突变来治疗各种癌症的市售药物。其他化合物，例如恩可拉非尼(Encorafenib)，也能抑制B-Raf V600E突变激酶，目前正在临床开发中。

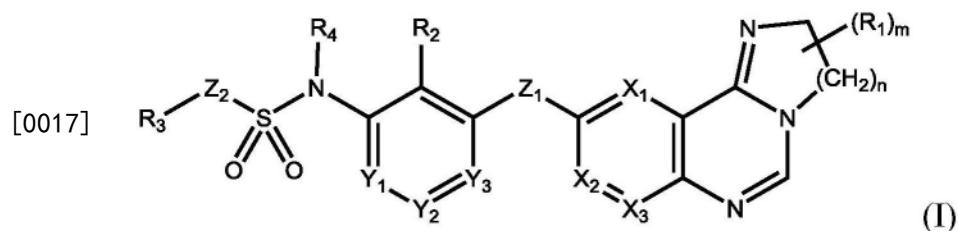


[0014] 但是,由于其结构特征,许多激酶抑制剂是诸如P-糖蛋白(P-gp)或乳腺癌抗性蛋白(BCRP)等活性转运蛋白的底物,并且具有极低的渗透进入细胞膜以及进入脑的趋势。因此,它们不适合用于治疗受血脑屏障(BBB)保护的脑部肿瘤或癌症。

[0015] 因此,作为某些激酶的选择性抑制剂的本公开的化合物可用于治疗异常细胞生长,特别是哺乳动物的癌症。另外,这些化合物具有良好的细胞膜渗透性,因此可用于治疗人的肿瘤或癌症,包括脑瘤。

发明内容

[0016] 一方面,提供了式(I)的化合物:



[0018] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或同位素衍生物,其中:

[0019] X_1 、 X_2 和 X_3 各自独立地是N或CR^a;

[0020] Y_1 、 Y_2 和 Y_3 各自独立地是N或CR^b;

[0021] Z_1 是O、S、NR^c或CR^dR^e;

[0022] Z_2 是键或NR^f;

[0023] m是0、1、2或3;

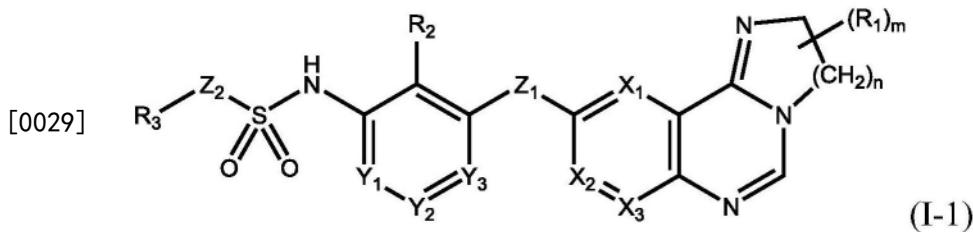
[0024] n是1、2或3；

[0025] R₁、R₂、R₃、R^a、R^b、R^d和R^e各自独立地选自：氢、卤素、-CN、-NO₂、或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₂-C₆烯基、取代或未取代的C₂-C₆炔基、-OR^g、-SR^g、-S(O)₂R^g、-NR^hRⁱ、-C(O)R^g、-OC(O)R^g、-C(O)OR^g、-C(O)NR^hRⁱ、-OC(O)NR^hRⁱ、-NR^gC(O)R^h、-NR^gC(O)OR^h、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基以及取代或未取代的杂环烷基；

[0026] R₄是氢或C₁-C₆烷基；和

[0027] R^c、R^f、R^g、R^h和Rⁱ各自独立地是H、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基。

[0028] 在其他方面提供式(I-1)的化合物：



[0030] 其中：

[0031] X₁、X₂和X₃各自独立地是N或CR^a；

[0032] Y₁、Y₂和Y₃各自独立地是N或CR^b；

[0033] Z₁是O、S、NR^c或CR^dR^e；

[0034] Z₂是键或NR^f；

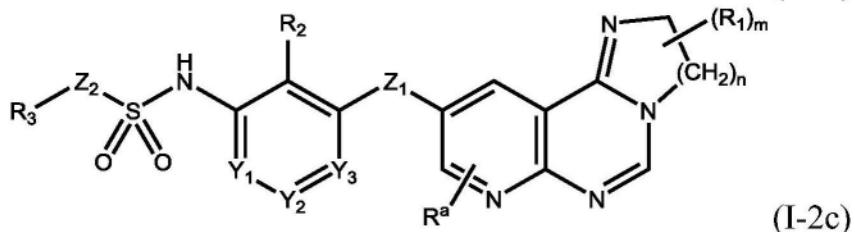
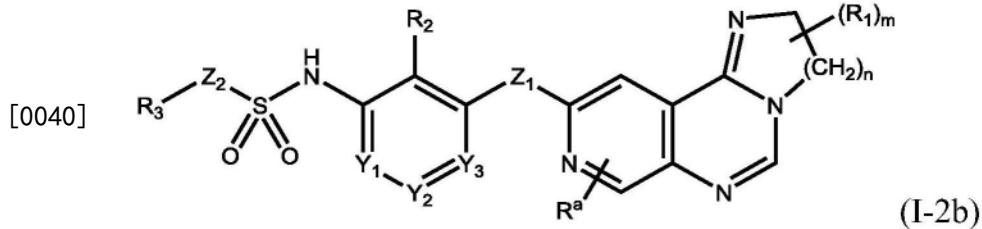
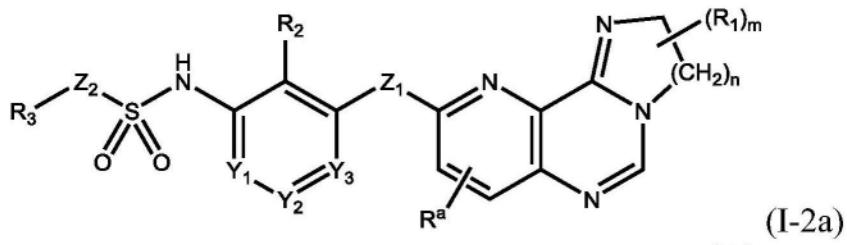
[0035] m是0、1、2或3；

[0036] n是1、2或3；

[0037] R₁、R₂、R₃、R^a、R^b、R^d和R^e各自独立地选自：氢、卤素、-CN、-NO₂、或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₂-C₆烯基、取代或未取代的C₂-C₆炔基、-OR^g、-SR^g、-S(O)₂R^g、-NR^hRⁱ、-C(O)R^g、-OC(O)R^g、-C(O)OR^g、-C(O)NR^hRⁱ、-OC(O)NR^hRⁱ、-NR^gC(O)R^h、-NR^gC(O)OR^h、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基以及取代或未取代的杂环烷基；以及

[0038] R^c、R^f、R^g、R^h和Rⁱ各自独立地是H或C₁-C₆烷基。

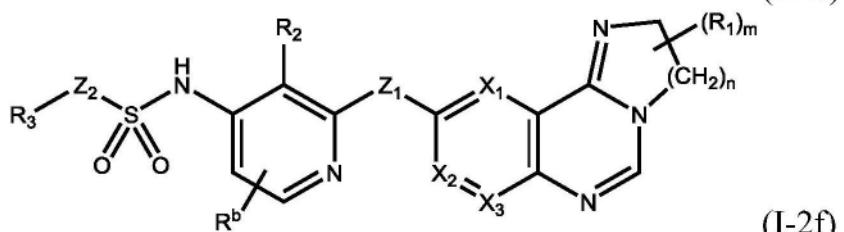
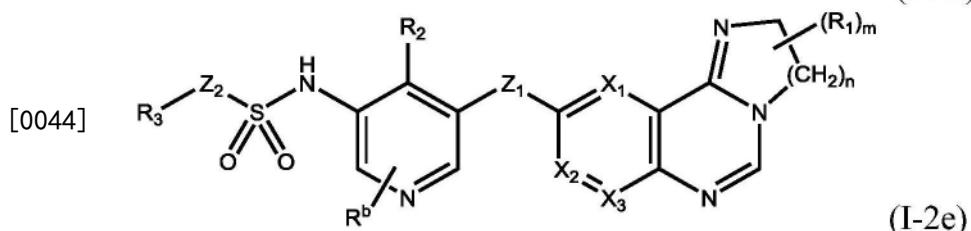
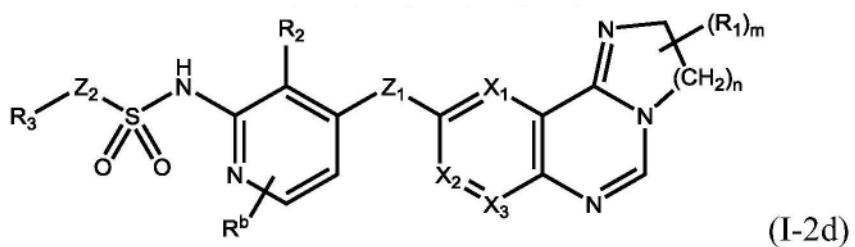
[0039] 在其他方面提供式(I-2a)、(I-2b)和(I-2c)的化合物：



[0041] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或同位素衍生物，其中：

[0042] 其中Y₁、Y₂、Y₃、Z₁、Z₂、R₁、R₂、R₃、m、n和R^a如式(I)所定义。

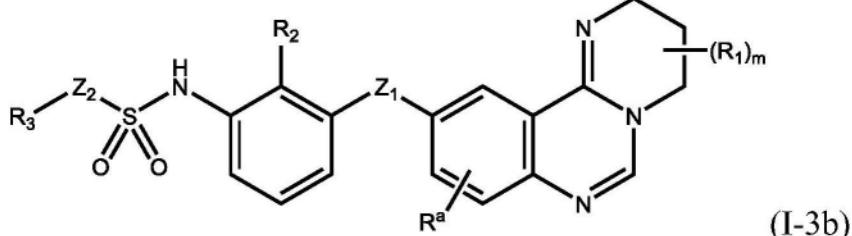
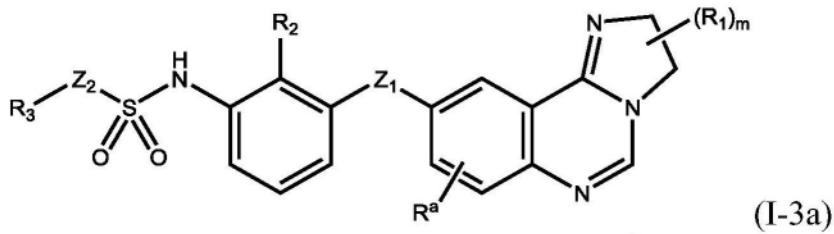
[0043] 在其他方面提供式(I-2d)、(I-2e)或(I-2f)的化合物：



[0045] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或同位素衍生物，其中：

[0046] 其中X₁、X₂、X₃、Z₁、Z₂、R₁、R₂、R₃、m、n和R^b如式(I)所定义。

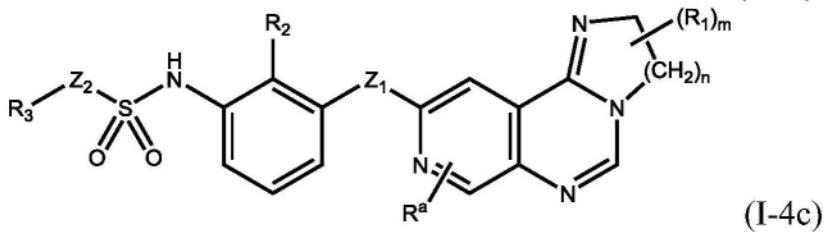
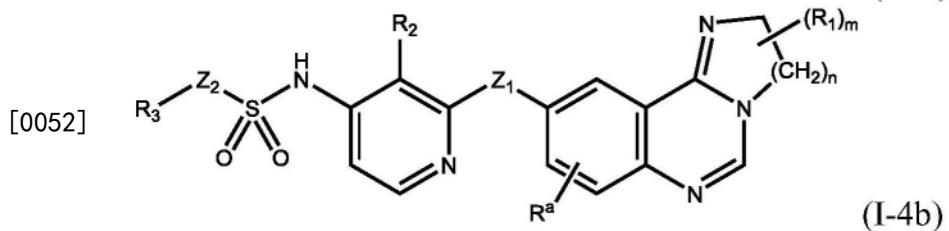
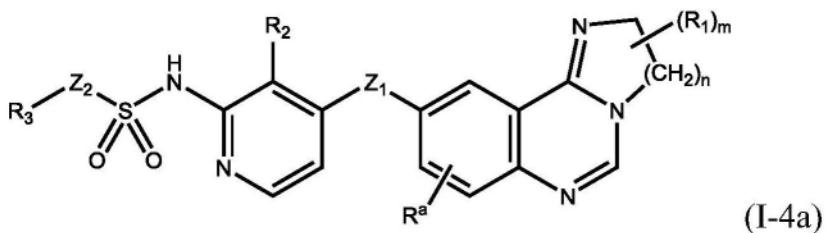
[0047] 在其他方面提供式(I-3a)或(I-3b)的化合物：



[0049] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或同位素衍生物,其中:

[0050] 其中Z₁、Z₂、R₁、R₂、R₃、m和R^a如式(I)所定义。

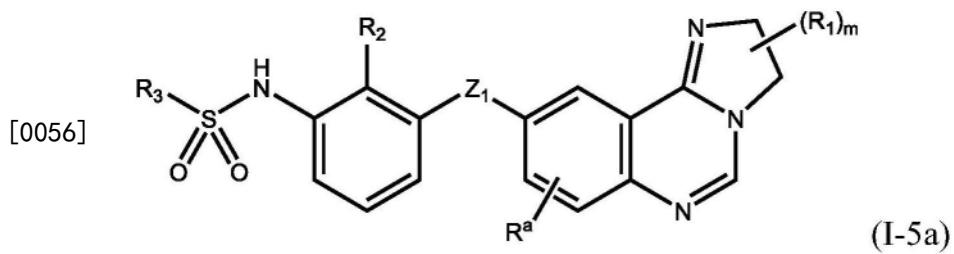
[0051] 在其他方面提供式(I-4a)、(I-4b)或(I-4c)的化合物:

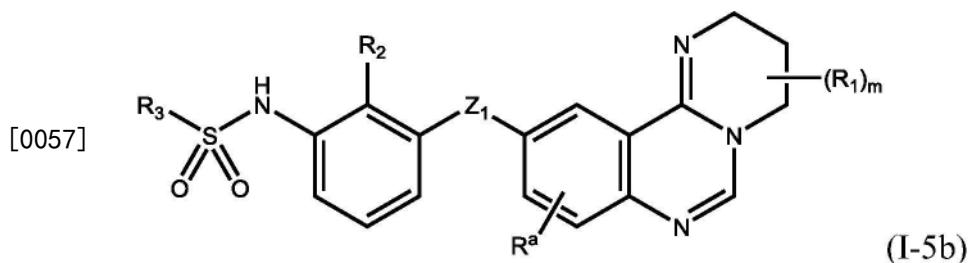


[0053] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或同位素衍生物,其中:

[0054] 其中Z₁、Z₂、R₁、R₂、R₃、m、n和R^a如式(I)所定义。

[0055] 在其他方面提供式(I-5a)或(I-5b)的化合物:





(I-5b)

[0058] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或同位素衍生物，其中：

[0059] 其中Z₁、R₁、R₂、R₃、m和R^a如式(I)所定义。

[0060] 在本文提供的任何式的一些实施方案中，例如式(I)、(I-1)、(I-2a)、(I-2b)、(I-2c)、(I-2d)、(I-2e)、(I-2f)、(I-3a)、(I-3b)、(I-4a)、(I-4b)、(I-4c)、(I-5a)或(I-5b)，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或同位素衍生物中，Z₁为0。在本文提供的任何式，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或同位素衍生物的一些实施方案中，Z₂为键。

[0061] 在本文提供的任何式，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或同位素衍生物的一些实施方案中，m为0。在一些实施方案中，m是1。在一些实施方案中，m是2。在本文提供的任何式，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或同位素衍生物的一些实施方案中，n为1。在一些实施方案中，n是2。

[0062] 在本文提供的任何式，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或同位素衍生物的一些实施方案中，每个R₁独立地是氢、-OH、-C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、或C₁-C₆二烷基氨基，其中C₁-C₆烷基任选地被卤素取代。C₁-C₆二烷基氨基（即，-NR^xR^y，其中R^x和R^y各自独立地是-C₁-C₆烷基）的例子包括但不限于：-N(CH₃)₂、-N(CH₂CH₃)₂、-N(CH₃)CH₂CH₃和-N(CH(CH₃)₂)₂。在一些实施方案中，每个R₁独立地是被卤素、-CN、-NO₂、氧化和-NR^{1a}R^{1b}取代的C₁-C₆烷基，其中R^{1a}和R^{1b}各自独立地是H或C₁-C₆烷基。在一些实施方案中，R₁是氢。在本文提供的任何式，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或同位素衍生物的一些实施方案中，R₂是氢、氟基、硝基、卤素、MeSO₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、或-NR^hRⁱ，其中C₁-C₆烷基任选地被一个或多个卤素取代，R^h和Rⁱ各自独立地是C₁-C₆烷基。在一些实施方案中，R₂是CN。在一些实施方案中，R₂是Cl。在一些实施方案中，R₂是CF₃。

[0063] 在本文提供的任何式，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或同位素衍生物的一些实施方案中，R₃是C₁-C₆烷基、芳基或杂芳基，其中芳基或杂芳基任选地被一个或多个选自卤素和C₁-C₆烷基的基团取代。在一些实施方案中，R₃是2-氟苯基。在一些实施方案中，R₃是吡咯烷基。在一些实施方案中，R₃是3-氟吡咯烷基。在一些实施方案中，R₃是丙基。在一些实施方案中，R₃是噻吩基。在一些实施方案中，R₃是被一个或多个选自以下的基团取代的C₁-C₆烷基：卤素、-CN、-NO₂、-OH、氧化和-NR^{3a}R^{3b}，其中R^{3a}和R^{3b}各自独立地是H或C₁-C₆烷基。在具体的实施方案中，R₃是3-氟丙基或3-羟丙基。在一些实施方案中，R₃是-NR^hRⁱ，R^h和Rⁱ独立地是H、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基。在一些实施方案中，R₃是-N(CH₃)CH₂CH₃、-N(CH₃)CH₂CH₂F或-N(CH₃)CH₃。

[0064] 在本文提供的任何式，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或同位素衍生物的一些实施方案中，R^a是H。在一些实施方案中，R^a是F。在本文提供的任何式，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或同位素衍生物的一些实施方案中，R^b是H。在一些实施方案中，R^b是F。

[0065] 在一些实施方案中提供表1的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或同位素

衍生物。还提供了表2的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物或同位素衍生物。

[0066] 在一些方面,提供了药物组合物,其包含本文所述的任何式的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物或同位素衍生物,以及药学上可接受的稀释剂或载体。

[0067] 在一些方面,提供了组合,所述组合包含至少一种式(I)、(I-1)、(I-2a)、(I-2b)、(I-2c)、(I-2d)、(I-2e)、(I-2f)、(I-3a)、(I-3b)、(I-4a)、(I-4b)、(I-4c)、(I-5a)、(I-5b)的化合物,或表1或2的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物或同位素衍生物,以及第二种预防或治疗剂。

[0068] 在一些方面,提供了式(I)的化合物,例如式(I-1)、(I-2a)、(I-2b)、(I-2c)、(I-2d)、(I-2e)、(I-2f)、(I-3a)、(I-3b)、(I-4a)、(I-4b)、(I-4c)、(I-5a)、(I-5b)的化合物,或表1或2的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物或同位素衍生物,用于治疗和/或预防对象的增殖性疾病,例如癌症或肿瘤。在一些实施方案中,增殖性疾病或癌症选自:肝,肾,膀胱,乳腺,胃,卵巢,结直肠,前列腺,胰腺,肺,外阴,甲状腺的恶性或良性肿瘤,肝癌,肉瘤,胶质母细胞瘤,头颈癌,黑色素瘤和其他增生性病症,例如皮肤的良性增生和前列腺的良性增生。

[0069] 在一些方面,提供了治疗和/或预防对象的增殖性疾病例如癌症或肿瘤的方法,其中所述方法包括向所述对象给予有效量的本文所呈现的任何式的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物或同位素衍生物,或包含本文公开的任何式的化合物的药物组合物,或包含本文公开的任何式的组合。在一些实施方案中,增殖性疾病或癌症选自:肝,肾,膀胱,乳腺,胃,卵巢,结直肠,前列腺,胰腺,肺,外阴,甲状腺的恶性或良性肿瘤,肝癌,肉瘤,胶质母细胞瘤,头颈癌,黑色素瘤和其他增生性病症,例如皮肤的良性增生和前列腺的良性增生。

[0070] 在一些方面,本公开内容提供了至少一种本文所述的任何式的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物或同位素衍生物在制备药物中的用途。

[0071] 在一些方面,本公开提供了一种在患有对B-Raf V600E激酶的抑制敏感的增殖性疾病、癌症或肿瘤的对象中产生抗增殖作用的方法,包括向该对象给予有效量的本文所呈现的任何式的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物或同位素衍生物,或包含本文所公开的任何式的化合物的药物组合物,或包含本文所公开的任何式的组合。

[0072] 在一些方面,提供了式(I)的化合物,例如式(I-1)、(I-2a)、(I-2b)、(I-2c)、(I-2d)、(I-2e)、(I-2f)、(I-3a)、(I-3b)、(I-4a)、(I-4b)、(I-4c)、(I-5a)、(I-5b)的化合物,或表1或2的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物或同位素衍生物,用于治疗神经变性疾病。在一些实施方案中,神经变性疾病选自:肌萎缩性侧索硬化,帕金森氏病,阿尔茨海默氏病和亨廷顿氏病。

[0073] 在一些方面,本公开提供了一种用于治疗对象的神经变性疾病的方法。在一些实施方案中,该方法包括向对象给予有效量的本文呈现的任何式的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物或同位素衍生物,或包含本文所公开的任何式的化合物的药物组合物,或包含本文所公开的任何式的组合。在一些实施方案中,神经变性疾病选自:肌萎缩性侧索硬化,帕金森氏病,阿尔茨海默氏病和亨廷顿氏病。

[0074] 在另一方面,提供了用于抑制细胞中B-Raf V600E激酶活性的方法,包括使细胞接触有效量的本文呈现的任何式的化合物,或药学上可接受的盐、溶剂化物或同位素衍生物,或包含本文所公开的任何式的化合物的药物组合物,或包含本文所公开的任何式的组合,

其中所述接触是体外、离体或体内的。

[0075] 发明详述

[0076] 定义

[0077] 除非另有说明,本文所用的所有科技术语与本发明所属领域普通技术人员所理解的通常含义相同。本文引用的所有专利,申请,公开的申请和其他出版物均通过引用以其整体并入本文。如果本节中提出的定义与通过引用并入本文的专利,申请或其他出版物中提出的定义相反或不一致,则本节中提出的定义优先于通过引用并入本文的定义。

[0078] 如本文所用,“一个”或“一种”是指“至少一个”或“一个或多个”。

[0079] 如本文所用,本文中“约”一个值或参数的引用包括(并描述)针对该值或参数本身的实施例。例如,提及约“X”的描述包括“X的描述。”

[0080] 除非另有明确说明,否则本文所用的“个体”或“对象”是指哺乳动物,包括但不限于人,牛,灵长类,马,犬,猫,猪和绵羊动物。因此,本文提供的组合物和方法可用于人类医学和兽医领域,包括用于农业动物和家养宠物。所述个体可以是已经被诊断出或怀疑患有本文所述疾病,例如癌症的人。该个体可以是表现出一种或多种与本文描述的病症例如癌症相关的症状的人。该个体可以是具有与本文描述的病症例如癌症相关的突变或异常基因的人。所述个体可以是在遗传上或以其他方式易患本文所述病症例如癌症的人。

[0081] 如本文所用,“治疗”或“处理”是用于获得包括临床结果的有益或期望结果的方法。为了本文提供的组合物和方法的目的,有益的或期望的临床结果包括但不限于以下一种或多种:减轻由病症引起的一种或多种症状,减轻病症的程度,稳定病症(例如,预防或延缓病情恶化),预防或延缓病症的扩散(例如转移),延缓或减缓病症的进展,改善疾病状态,提供疾病的缓解(无论是部分还是全部),减少治疗病症所需的一种或多种其他药物的剂量,增强用于治疗病症的另一种药物的效果,增加患有病症的个体的生活质量和/或延长生存期。治疗癌症的方法包括减少癌症的病理结果。本文所述的方法预期治疗的这些方面的任何一个或多个。

[0082] 如本文所用,“处于危险中”的个体是处于发展本文所述的疾病或病症例如癌症的风险中的个体。在本文所述的治疗方法之前,“处于危险中”的个体可能患有或可能没有可检测的疾病,并且可能患有或可能未显示出可检测的疾病。“处于危险中”表示个体具有一个或多个所谓的危险因素,其是与本文所述的疾病或病症例如癌症的发展相关的可测量参数。具有这些危险因素中的一个或多个的个体比没有这些危险因素的个体具有更高的患上该疾病或病症的可能性。

[0083] 如本文所用,“组合疗法”是指包括两种或更多种不同化合物的疗法。因此,一方面,提供了包含本文详述的化合物和另一种化合物的组合疗法。在一些变型中,组合疗法任选地包括一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂,非药学活性化合物和/或惰性物质。在各种实施方案中,与单独给予本文提供的单一化合物相比,组合疗法的治疗可产生累加或甚至协同的作用(例如,大于累加的结果)。在一些实施方案中,与通常用于个体治疗的量相比,将较少量的每种化合物用作组合疗法的一部分。优选地,与单独使用任何单个化合物相比,使用组合疗法可获得相同或更大的治疗益处。在一些实施方案中,与通常用于单个化合物或疗法的量相比,在组合疗法中使用较小量(例如,较低剂量或较低频率的给药方案)的化合物可获得相同或更大的治疗益处。优选地,少量化合物的使用导致与该化合物相关的

一种或多种副作用的数量,严重性,频率和/或持续时间的减少。

[0084] 如本文所用,术语“有效量”意指结合其功效和毒性参数在给定治疗形式中应有效的本文提供的化合物的量。如本领域中所理解的,有效量可以是一个或多个剂量,即,可能需要单剂量或多剂量才能达到期望的治疗终点。如果与一种或多种其他药剂联用时,能够实现预期的或有益的结果,则给予一种或多种治疗性药剂的情况下认为是有效量,并且可以认为以有效量给予单独的药剂。由于化合物的联合作用(例如,加和或协同作用),可以任选地减少任何共同给药的化合物的合适剂量。在各种实施方案中,有效量的组合物或疗法可以(i)减少癌细胞的数量;(ii)缩小肿瘤大小;(iii)在某种程度上抑制、延迟、减慢,并优选阻止癌细胞浸润到周围器官中;(iv)抑制(例如,在某种程度上减慢并且优选停止)肿瘤转移;(v)抑制肿瘤生长;(vi)预防或延迟肿瘤的发生和/或复发;和/或(vii)在某种程度上缓解与癌症有关的一种或多种症状。在各种实施方案中,该量足以缓解、减轻、减缓和/或延迟本文所述的疾病或病症例如癌症的一种或多种症状。

[0085] 如本领域中所理解的,“有效量”可以以一个或多个剂量,即,可能需要单剂量或多剂量来达到期望的治疗终点。如果与一种或多种其他药剂联用时,能够实现预期的或有益的结果,则给予一种或多种治疗性药剂的情况下认为是有效量,并且可以认为以有效量给予化合物或其药学上可接受的盐。

[0086] “治疗有效量”是指足以产生所需治疗结果(例如,降低本文所述疾病或病症(例如癌症)的严重程度或持续时间,稳定其严重程度或消除其一种或多种症状)的化合物或其盐的量。对于治疗用途,有益或期望的结果包括例如,降低由疾病(包括其并发症和在疾病或病症发展过程中出现的中间病理表型)引起的一种或多种症状(生化、组织学和/或行为学),提高患有该疾病或病症的人的生命质量,减少治疗该疾病或病症所需的其他药物的剂量,增强另一种药物的作用,延缓疾病或病症的进展和/或延长患者的生存期。

[0087] 可以理解,可以在辅助治疗环境中向个体给予有效量的化合物或其药学上可接受的盐,包括预防有效量,所述辅助治疗环境是指个体具有癌症病史,并且通常(但不一定)对治疗有反应的临床环境,包括但不限于手术(例如手术切除),放疗和化疗。但是,由于他们的癌症病史,这些人被认为有患癌症的风险。在“辅助治疗环境(adjuvant setting)”中的治疗或给药是指随后的治疗方式。

[0088] 如本文所用,术语“药学上可接受的”或“药理学上可接受的”表示并非生物学或其他方面不需要的物质,例如,该物质可以掺入给予患者的药物组合物中而不会引起任何明显的不希望的生物学效应或以有害方式与包含它的组合物的任何其他组分相互作用的物质。药学上可接受的载体或赋形剂优选满足毒理学和生产测试的要求标准,和/或包括在美国食品药品监督管理局编写的《非活性成分指南》中。

[0089] “药学上可接受的盐”是保留了游离(非盐)化合物的至少一些生物活性并且可以作为药物给予个体的那些盐。这些盐例如包括:(1)酸加成盐,其可以与无机酸如盐酸,氢溴酸,硫酸,硝酸,磷酸等形成;或与有机酸如乙酸,草酸,丙酸,琥珀酸,马来酸,酒石酸等形成;(2)当母体化合物中存在的酸性质子被金属离子例如碱金属离子,碱土离子或铝离子替代时形成的盐;或所述酸性质子与有机碱配位形成的盐。可接受的有机碱包括乙醇胺,二乙醇胺,三乙醇胺等。可接受的无机碱包括氢氧化铝,氢氧化钙,氢氧化钾,碳酸钠,氢氧化钠等。药学上可接受的盐可以在制造过程中原位制备,或通过将本文提供的纯化化合物以其

游离酸或碱形式分别与合适的有机或无机碱或酸分别反应，并在随后的纯化过程中分离由此形成的盐来制备。

[0090] 如本文所用，术语“赋形剂”是指可以用于药物（例如含有本文提供的化合物作为活性成分的片剂）生产的惰性或非反应性物质。赋形剂可以包括各种物质，包括但不限于用作粘合剂，崩解剂，包衣剂，压缩/包囊助剂，乳膏或洗剂，润滑剂，胃肠外给药溶液，用于咀嚼片的材料，甜味剂或调味剂，悬浮剂/胶凝剂，或湿法制粒剂的任何物质。粘合剂包括例如，卡波姆，聚维酮，黄原胶等；包衣包括例如，乙酸邻苯二甲酸纤维素，乙基纤维素，结冷胶，麦芽糊精，肠溶衣等；压缩/包囊助剂包括例如，碳酸钙，右旋糖，果糖dc（dc=“可直接压缩”），蜂蜜dc，乳糖（无水物或一水合物；任选地与阿斯巴甜，纤维素或微晶纤维素组合），淀粉dc，蔗糖等；崩解剂包括例如，交联羧甲基纤维素钠，结冷胶，羟乙酸淀粉钠等；乳霜或洗剂包括例如，麦芽糊精，角叉菜胶等；润滑剂包括例如，硬脂酸镁，硬脂酸，硬脂富马酸钠等；用于咀嚼片的材料包括例如，葡萄糖，果糖dc，乳糖（一水合物，任选地与阿斯巴甜或纤维素组合）等；悬浮/胶凝剂包括例如，角叉菜胶，淀粉羟乙酸钠，黄原胶等；甜味剂包括例如，阿斯巴甜，右旋糖，果糖dc，山梨糖醇，蔗糖dc等；湿法制粒剂包括例如，碳酸钙，麦芽糊精，微晶纤维素等。

[0091] “烷基”是指并包括直链或支链一价饱和烃结构及其组合。特定的烷基是具有1至20个碳原子的那些（“C₁-C₂₀烷基”）。更具体地，烷基是具有1至8个碳原子的烷基（“C₁-C₈烷基”）或1至6个碳原子的烷基（“C₁-C₆烷基”）。当命名具有特定碳数的烷基时，意图涵盖和描述具有该碳数的所有几何异构体；因此，例如，“丁基”是指包括正丁基，仲丁基，异丁基和叔丁基；“丙基”包括正丙基和异丙基。该术语的例子包括例如甲基，叔丁基，正庚基，辛基等。

[0092] “环烷基”是指并包括环状单价烃结构。环烷基可以由一个环（例如环己基）或多个环（例如金刚烷基）组成。包含多于一个环的环烷基可以是稠合、螺环或桥接的，或其组合。优选的环烷基是具有3至13个环状碳原子的饱和环状烃。更优选的环烷基是具有3至8个环状碳原子的饱和环状烃（“C₃-C₈环烷基”）。环烷基的实例包括金刚烷基，十氢萘基，环丙基，环丁基，环戊基，环己基等。

[0093] “烯基”是指具有至少一个烯键式不饱和位点（即，具有至少一个式C=C的部分）并且优选具有2至10个碳原子，更优选2至8个碳原子的不饱和烃基。烯基的实例包括但不限于-CH₂-CH=CH-CH₃和-CH=CH-CH=CH₂。

[0094] “环烯基”是指环烷基内具有至少一个烯键式不饱和位点（即，具有至少一个式C=C的部分）的不饱和烃基。环烯基可以由一个环（例如环己基）或多个环（例如降冰片烯基）组成。更优选的环烯基是具有3至8个环状碳原子的不饱和环状烃（“C₃-C₈环烯基”）。环烯基的实例包括环丙烯基，环丁烯基，环戊烯基，环己烯基等。

[0095] “炔基”是指具有至少一个炔属不饱和位点（即，具有至少一个式C≡C的部分）并且优选地具有2至10个碳原子，更优选地2至8个碳原子等的不饱和烃基。

[0096] 术语“烷氧基”是指-0烷基，其中0是与分子其余部分的连接点，并且烷基如上文所定义。

[0097] 卤代烷基”是指具有一个或多个卤素取代基，例如一个，两个或三个卤素取代基的烷基。卤代烷基的实例包括-CF₃，-(CH₂)F，-CHF₂，CH₂Br，-CH₂CF₃，-CH₂CHF₂，和-CH₂CH₂F。

[0098] “杂环”或“杂环基”是指具有单个环或多个稠合环并且具有1至10个环碳原子以及

1至4个环杂原子(例如,氮,硫或氧等)的饱和或不饱和非芳族基团。包含多于一个环的杂环可以是稠合的,螺环的或桥接的,或其任何组合。在稠环系统中,一个或多个环可以是芳基或杂芳基。具有多于一个环的杂环,其中至少一个环是芳族的,可以在非芳族环位置或在芳族环位置连接至母体结构。在一个变体中,具有多于一个环的杂环,其中至少一个环是芳族的,在非芳族环位置连接至母体结构。

[0099] “芳基”或“Ar”是指具有单个环(例如,苯基)或多个稠合环(例如,萘基或蒽基)的不饱和芳族碳环基团,所述稠合环可以是或可以不是芳族的。在一个变体中,芳基包含6至14个环碳原子。具有多于一个环的芳基,其中至少一个环为非芳族的,可以在芳族环位置或在非芳族环位置连接至母体结构。在一个变体中,具有多于一个环的芳基,其中至少一个环是非芳族的,在芳族环位置连接至母体结构。

[0100] “杂芳基”或“HetAr”是指具有1至10个环碳原子和至少一个环杂原子(包括但不限于诸如氮,氧和硫的杂原子)的不饱和芳族碳环基团。杂芳基可以具有单环(例如,吡啶基、呋喃基)或多个稠合的环(例如,吲哚嗪基、苯并噻吩基),该稠合的环可以是或可以不是芳族的。具有多于一个环的杂芳基,其中至少一个环为非芳族的,可以在芳族环位置或在非芳族环位置连接至母体结构。在一个变体中,具有多于一个环的杂芳基,其中至少一个环是非芳族的,在芳族环位置连接至母体结构。

[0101] 术语“卤素”是指氯、氟、溴或碘。术语“卤代”表示氯代、氟代、溴代、或碘代。

[0102] 术语“取代的”是指指定的基团或部分带有一个或多个取代基,包括但不限于诸如烷氧基,酰基,酰基氧基,羰基烷氧基,酰氨基,氨基,氨基酰基,氨基羰基氨基,氨基羰基氧基,环烷基,环烯基,芳基,杂芳基,芳氧基,氰基,叠氮基,卤代,羟基,硝基,羧基,巯基,硫代烷基,环烷基,环烯基,烷基,烯基,炔基,杂环基,芳烷基,氨基磺酰基,磺酰基氨基,磺酰基,氧化,羰基亚烷基烷氧基等。术语“未取代的”表示特定基团不带有取代基。术语“任选取代的”表示特定基团是未取代的或被一个或多个取代基取代。在术语“取代的”用于描述结构体系的情况下,取代往往发生在系统上的任何化合价允许位置。

[0103] “基本上纯的”化合物的组合物是指该组合物包含不超过15%,优选不超过10%,更优选不超过5%,甚至更优选不超过3%,最优选不超过小于1%的杂质,该杂质可以是不同立体化学形式的化合物。例如,基本上纯的(S)化合物的组合物是指该组合物包含不超过15%或不超过10%或不超过5%或不超过3%或不超过1%的(R)形式的化合物。

[0104] 本文给出的任何式旨在表示具有结构式所描绘的结构以及某些变体或形式的化合物。特别地,本文给出的任何式的化合物,例如式(I)、(I-1)、(I-2a)、(I-2b)、(I-2c)、(I-2d)、(I-2e)、(I-2f)、(I-3a)、(I-3b)、(I-4a)、(I-4b)、(I-4c)、(I-5a)或(I-5b)的化合物,可能具有不对称中心,因此以不同的对映体形式存在。可以通过本领域技术人员已知的方法,例如通过色谱法或分步结晶,根据它们的物理化学或光学差异将这些立体异构混合物分离为其单独的立体异构体。所有这些异构体,包括非对映异构体和对映异构体都被认为是本发明的一部分。通式化合物的所有旋光异构体和立体异构体,以及其任何比例的混合物都被认为在该通式的范围内。因此,本文给出的任何式旨在表示外消旋体,一种或多种对映体形式,一种或多种非对映体形式,一种或多种阻转异构体形式,以及其任何比例的混合物。此外,某些结构可以几何异构体(即,顺式和反式异构体)、互变异构体、或阻转异构体存在。另外,本文中给出的任何式也旨在指此类化合物的水合物,溶剂化物,无定形和多晶型

形式及其混合物中的任何一种,即使未明确列出这些形式。在一些实施方案中,溶剂是水,溶剂化物是水合物。

[0105] 本文给出的任何化学式也旨在代表化合物的未标记的形式以及同位素标记形式。同位素标记的化合物具有本文给定化学式所描述的结构,不同之处在于一个或多个原子被具有选择的原子质量或质量数的原子代替。可掺入本发明化合物的同位素的示例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟、氯和碘的同位素,分别例如²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl和¹²⁵I。用重同位素如氘(即²H)取代能提供因代谢稳定性较高(例如体内半衰期延长或剂量要求降低)而产生的某些治疗优势。本发明的同位素标记化合物及其前药通常可通过进行下面方案或实施例和制备中公开的方法来制备,所述方法是用易于获得的同位素标记试剂取代非同位素标记试剂。

[0106] 当提及本文给出的任何式时,从用于指定变量的可能种类的列表中选择特定部分并不旨在定义出现在别处的变量的种类的相同选择。换句话说,如果变量出现不止一次,则除非另有说明,否则从指定列表中选择种类与在式中其他位置选择相同变量的种类无关。

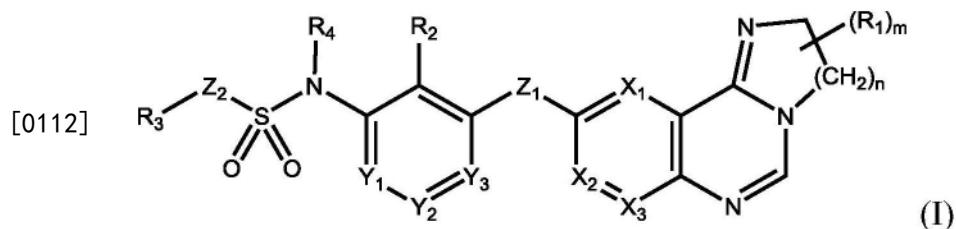
[0107] 根据前述对赋值和术语的解释性考虑,应当理解,本文中对组的明确引用意味着在化学上有意义的并且除非另有说明,否则独立引用该组的实施方案,并且引用明确引用的组的子集中的每个可能的实施方案。

[0108] 示例性化合物

[0109] 式I

[0110] 化合物及其盐(例如药学上可接受的盐)在本文中进行了详述,包括在发明内容部分和所附权利要求中。还提供了本文所述的所有化合物的用途,包括任何和所有立体异构体,包括几何异构体(顺/反),E/Z异构体,对映异构体,非对映异构体及其混合物的任何比例,包括外消旋混合物,本文所述化合物的盐和溶剂化物,以及制备这些化合物的方法。本文所述的任何化合物也可以称为药物。

[0111] 在一个方面,提供了式(I)的化合物:



[0113] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或同位素衍生物,其中:

[0114] X₁、X₂和X₃各自独立地是N或CR^a;

[0115] Y₁、Y₂和Y₃各自独立地是N或CR^b;

[0116] Z₁是O、S、NR^c或CR^dR^e;

[0117] Z₂是键或NR^f;

[0118] m是0、1、2或3;

[0119] n是1、2或3;

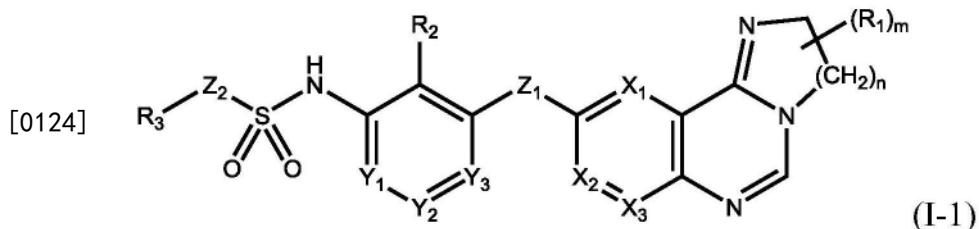
[0120] R₁、R₂、R₃、R^a、R^b、R^d和R^e各自独立地选自:氢、卤素、-CN、-NO₂、或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₂-C₆烯基、取代或未取代的C₂-C₆炔基、-OR^g、-SR^g、-S(O)₂R^g、-NR^hRⁱ、-C(O)R^g、-OC(O)R^g、-C(O)OR^g、-C(O)NR^hRⁱ、-OC(O)NR^hRⁱ、-NR^gC(O)R^h、-NR^gC(O)OR^h、取代或未取

代的环烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基以及取代或未取代的杂环烷基；

[0121] R_4 是氢或 C_1-C_6 烷基；和

[0122] R^c 、 R^f 、 R^g 、 R^h 和 R^i 各自独立地是H、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基。

[0123] 在一些实施方案中，式(I)的化合物是式(I-1)的化合物，



[0125] 其中：

[0126] X_1 、 X_2 和 X_3 各自独立地是N或 CR^a ；

[0127] Y_1 、 Y_2 和 Y_3 各自独立地是N或 CR^b ；

[0128] Z_1 是O、S、 NR^c 或 CR^dR^e ；

[0129] Z_2 是键或 NR^f ；

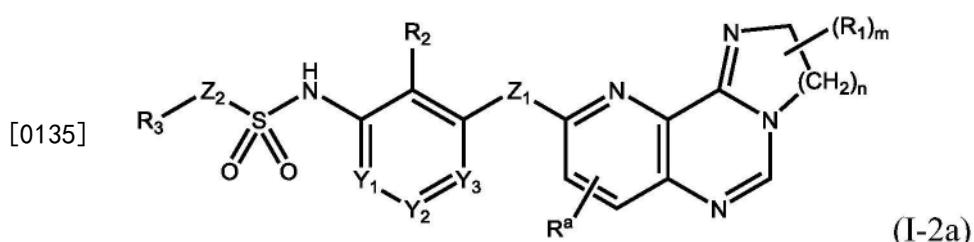
[0130] m 是0、1、2或3；

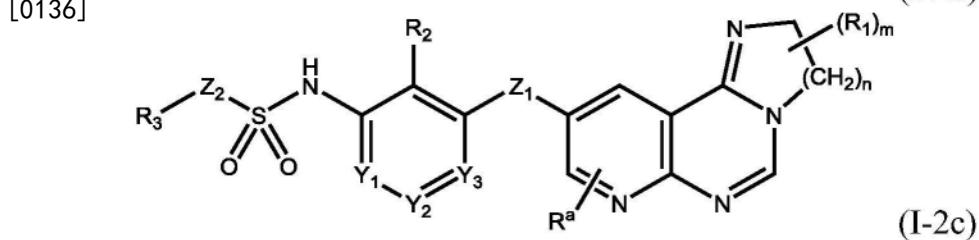
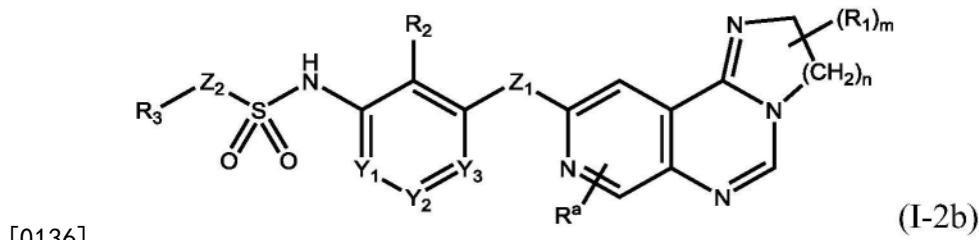
[0131] n 是1、2或3；

[0132] R_1 、 R_2 、 R_3 、 R^a 、 R^b 、 R^d 和 R^e 各自独立地选自：氢、卤素、-CN、-NO₂、或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_2-C_6 烯基、取代或未取代的 C_2-C_6 炔基、-OR^g、-SR^g、-S(O)₂R^g、-NR^hRⁱ、-C(O)R^g、-OC(O)R^g、-C(O)OR^g、-C(O)NR^hRⁱ、-OC(O)NR^hRⁱ、-NR^gC(O)R^h、-NR^gC(O)OR^h、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基以及取代或未取代的杂环烷基；以及

[0133] R^c 、 R^f 、 R^g 、 R^h 和 R^i 各自独立地是H或 C_1-C_6 烷基。

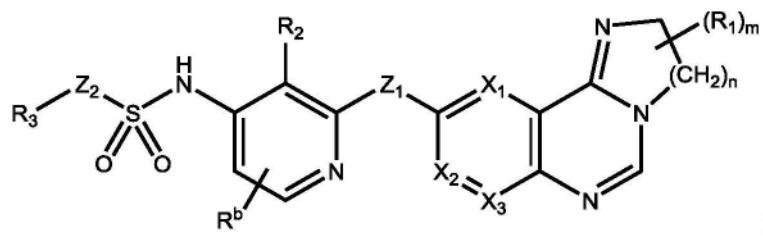
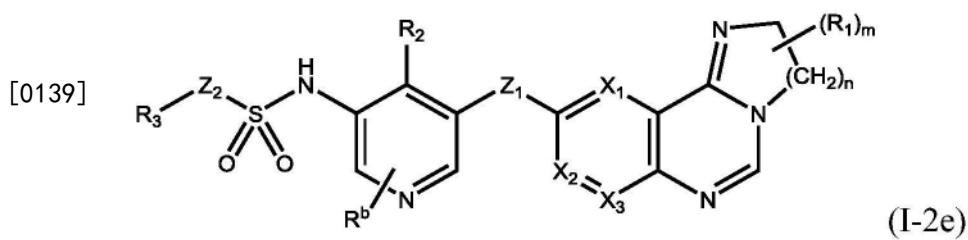
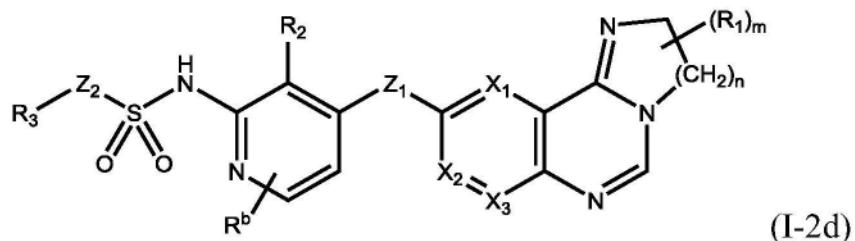
[0134] 在一些实施方案中，式(I)的化合物是式(I-2a)、(I-2b)，和(I-2c)的化合物：





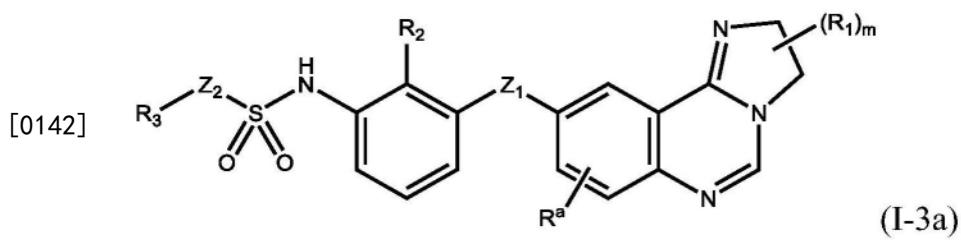
[0137] 其中Y₁、Y₂、Y₃、Z₁、Z₂、R₁、R₂、R₃、m、n和R^a如式(I)所定义。

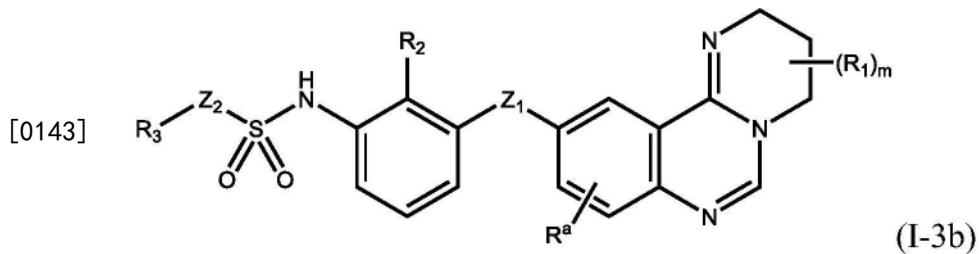
[0138] 在一些方面,提供式((I-2d)、(I-2e)和(I-2f)的化合物:



[0140] 其中X₁、X₂、X₃、Z₁、Z₂、R₁、R₂、R₃、m、n和R^b如式(I)所定义。

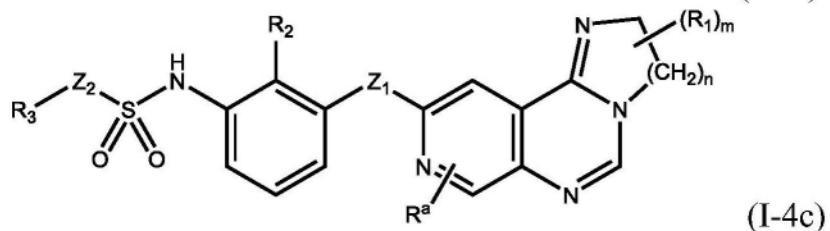
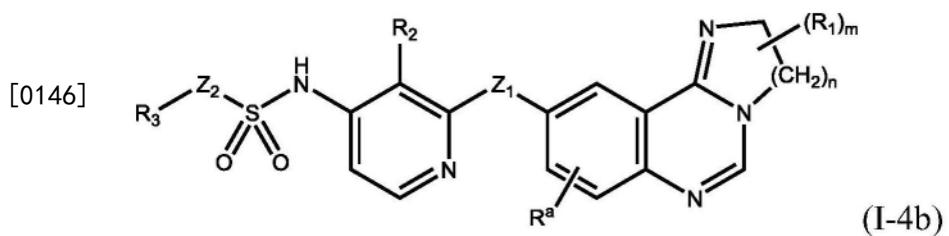
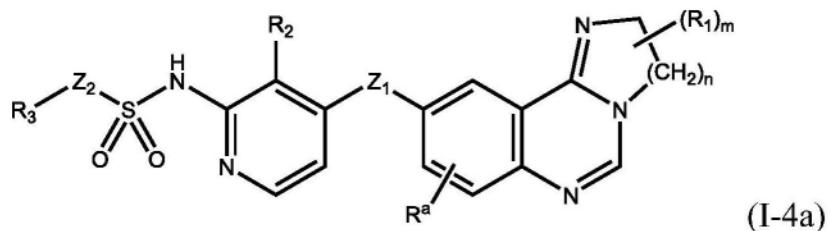
[0141] 在一些方面,提供式(I-3a)和(I-3b)的化合物:





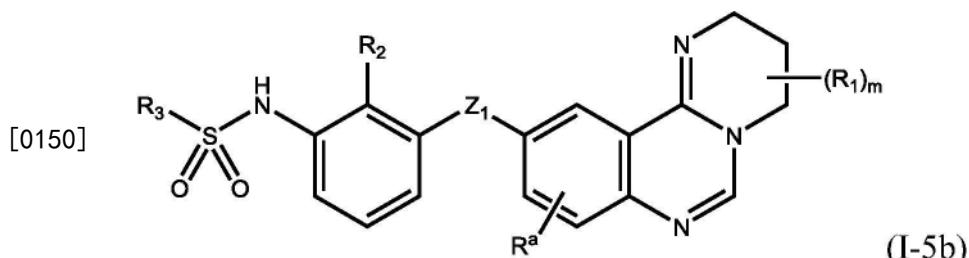
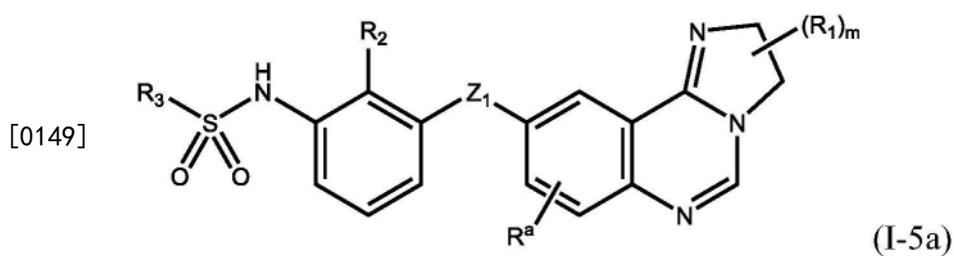
[0144] 其中 Z_1 、 Z_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 m 和 R^a 如式(I)所定义。

[0145] 在一些方面,提供式(I-4a)、(I-4b)和(I-4c)的化合物:



[0147] 其中 Z_1 、 Z_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 m 、 n 和 R^a 如式(I)所定义。

[0148] 在其他方面,提供式(I-5a)和(I-5b)的化合物:



[0151] 其中 Z_1 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 m 、 n 和 R^a 如式(I)所定义。

[0152] 在式(I)或其任何变体的一些实施方案中, X_1 、 X_2 和 X_3 各自独立地是N或CR^a, 其中 X_1 、 X_2 和 X_3 中至少一个是N。在一些实施方案中, X_1 、 X_2 和 X_3 各自是CR^a。在一些实施方案中, X_1 、 X_2 和 X_3 中的一个是N。在一些实施方案中, X_1 是N, X_2 是CR^a, X_3 是CR^a。在一些实施方案中, X_1 是CR^a, X_2 是N, X_3 是CR^a。在一些实施方案中, X_1 是CR^a, X_2 是CR^a, X_3 是N。在一些实施方案中, X_1 、 X_2 和 X_3 中的两个是N。在一些实施方案中, X_1 和 X_2 各自是N, X_3 是CR^a。在一些实施方案中, X_1 和 X_3 各自是N, X_2 是CR^a。在一些实施方案中, X_2 和 X_3 各自是N, X_1 是CR^a。在一些实施方案中, X_1 、 X_2 和 X_3 各自是N。在任何前述实施方案中, 每个R^a选自下组: 氢、卤素、-CN、-NO₂、或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₂-C₆烯基、取代或未取代的C₂-C₆炔基、-OR^g、-SR^g、-S(O)₂R^g、-NR^hRⁱ、-C(O)R^g、-OC(O)R^g、-C(O)NR^hRⁱ、-OC(O)NR^hRⁱ、-NR^gC(O)R^h、-NR^gC(O)OR^h、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基和取代或未取代的杂环烷基。在一些实施方案中, 每个R^a选自下组: 氢、卤素-CN、-NO₂、或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₂-C₆烯基、取代或未取代的C₂-C₆炔基、-OR^g、-SR^g、-S(O)₂R^g、-NR^hRⁱ、-C(O)R^g、-OC(O)R^g、-C(O)OR^g、-C(O)NR^hRⁱ、-OC(O)NR^hRⁱ、-NR^gC(O)R^h-NR^gC(O)OR^h, 其中每个R^g、R^h和Rⁱ各自独立地是H或C₁-C₆烷基。在一些实施方案中, 每个R^a选自下组: 氢、卤素、-CN、-NO₂、取代或未取代的C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基和-NR^hRⁱ, 其中R^h和Rⁱ各自是C₁-C₆烷基。在一些实施方案中, 每个R^a选自下组: 氢、卤素、-CN和-NO₂。在一些实施方案中, R^a是H。在一些实施方案中, R^a是卤素。在一些实施方案中, R^a是氟。在一些实施方案中, X₁、X₂和X₃各自是CH。

[0153] 在式(I)或其任何变体的一些实施方案中, Y_1 、 Y_2 和 Y_3 各自独立地是N或CR^b, 其中 Y_1 、 Y_2 和 Y_3 中至少一个是N。在一些实施方案中, Y_1 、 Y_2 和 Y_3 各自是CR^b。在一些实施方案中, Y_1 、 Y_2 和 Y_3 中的一个是N。在一些实施方案中, Y_1 是N, Y_2 是CR^b, Y_3 是CR^b。在一些实施方案中, Y_1 是CR^b, Y_2 是N, Y_3 是CR^b。在一些实施方案中, Y_1 是CR^b, Y_2 是CR^b, Y_3 是N。在一些实施方案中, Y_1 、 Y_2 和 Y_3 中的两个是N。在一些实施方案中, Y_1 和 Y_2 各自是N, Y_3 是CR^b。在一些实施方案中, Y_1 和 Y_3 各自是N, Y_2 是CR^b。在一些实施方案中, Y_2 和 Y_3 各自是N, Y_1 是CR^b。在一些实施方案中, Y_1 、 Y_2 和 Y_3 各自是N。在前述实施方式的任一项中, 每个R^b选自下组: 氢、卤素、-CN、-NO₂、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₂-C₆烯基、取代或未取代的C₂-C₆炔基、-OR^g、-SR^g、-S(O)₂R^g、-NR^hRⁱ、-C(O)R^g、-OC(O)R^g、-C(O)OR^g、-C(O)NR^hRⁱ、-OC(O)NR^hRⁱ、-NR^gC(O)R^h、-NR^gC(O)OR^h、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烯基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基和取代或未取代的杂环烷基。在一些实施方案中, 每个R^b选自下组: 氢、卤素、-CN、-NO₂、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₂-C₆烯基、取代或未取代的C₂-C₆炔基、-OR^g、-SR^g、-S(O)₂R^g、-NR^hRⁱ、-C(O)R^g、-OC(O)R^g、-C(O)OR^g、-C(O)NR^hRⁱ、-OC(O)NR^hRⁱ、-NR^gC(O)R^h和-NR^gC(O)OR^h, 其中每个R^g、R^h和Rⁱ各自独立地是H或C₁-C₆烷基。在一些实施方案中, 每个R^b选自下组: 氢、卤素、-CN、-NO₂、取代或未取代的C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基和-NR^hRⁱ, 其中R^h和Rⁱ各自是C₁-C₆烷基。在一些实施方案中, 每个R^b选自下组: 氢、卤素、-CN和-NO₂。在一些实施方案中, R^b是H。在一些实施方案中, R^b是卤素。在一些实施方案中, R^b是氟。在一些实施方案中, R^b是氯。在一些实施方案中, R^b是C₁-C₆烷基, 被卤素取代。在一些实施方案中, R^b是C₁-C₆烷基, 被-CF₃取代。在一些实施方案中, R^b是-CN。在一些实施方案中, R^b是-NO₂。在一些实施方案中, R^b是-NH₂。在一些实施方案中, Y₁、Y₂和Y₃各自是CH。

[0154] 在式(I)或其任何变体的一些实施方案中, X_1 、 X_2 和 X_3 各自是CR^a, Y_1 、 Y_2 和 Y_3 各自是CR^b。在式(I)或其任何变体的一些实施方案中, R^a和R^b各自独立地选自下组: 氢、卤素、-CN、-

NH_2 和 $-\text{NO}_2$ 在一些实施方案中,每个 R^a 选自下组:氢、卤素、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{NO}_2$ 。在一些实施方案中,每个 R^a 是H或卤素。在一些实施方案中,每个 R^a 是H。在一些实施方案中, X_1 、 X_2 和 X_3 中的一个CR^a,其中R^a选自:卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 和 $-\text{NO}_2$; X_1 、 X_2 和 X_3 中的其他两个各自独立地是N或CH。在一些实施方案中, X_1 、 X_2 和 X_3 中的两个是CR^a,其中每个R^a独立地选自:卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 和 $-\text{NO}_2$; X_1 、 X_2 和 X_3 中剩下的一个N或CH。在其他实施方案中,三个 X_1 、 X_2 和 X_3 是CR^a,每个R^a独立地选自:卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 和 $-\text{NO}_2$ 。在一些实施方案中,一个或多个R^a是卤素。在一些实施方案中,R^a是F。在一些实施方案中, Y_1 、 Y_2 和 Y_3 中的一个是CR^b,其中R^b选自:卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 和 $-\text{NO}_2$; Y_1 、 Y_2 和 Y_3 中的其余两个各自独立地是N或CH。在一些实施方案中, Y_1 、 Y_2 和 Y_3 中的两个是CR^b,其中每个R^b独立地选自:卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 和 $-\text{NO}_2$, X_1 、 X_2 和 X_3 中剩下的一个是N或CH。在其他实施方案中,三个 Y_1 、 Y_2 和 Y_3 是R^b,其中每个R^b独立地选自:卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 和 $-\text{NO}_2$ 。在一些实施方案中,每个R^b选自下组:氢、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 和 $-\text{NO}_2$ 。在一些实施方案中,每个R^b是H或卤素。在一些实施方案中,每个R^b是H。在一些实施方案中,一个或多个R^b是卤素。在一些实施方案中,R^b是F。在一些实施方案中,R^b是 NH_2 。在一些实施方案中,R^a和R^b都是H。

[0155] 在式(I)或其任何变体的一些实施方案中, Z_1 是0。在一些实施方案中, Z_1 是S。在一些实施方案中, Z_1 是NR^c或CR^dR^e。在一些实施方案中, Z_2 是键。在一些实施方案中, Z_2 是NR^f,其中R^f是H或C₁-C₆烷基。在一些实施方案中, Z_1 是0, Z_2 是NR^f。在一些实施方案中, Z_1 是0, Z_2 是NH。在一些实施方案中, Z_1 是0, Z_2 是N(CH₃)。

[0156] 在式(I)或其任何变体的一些实施方案中,每个R₁独立地选自下组:氢、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₂-C₆烯基、取代或未取代的C₂-C₆炔基、-OR^g、-SR^g、-S(O)₂R^g、-NR^hRⁱ、-C(O)R^g、-OC(O)R^g、-C(O)OR^g、-C(O)NR^hRⁱ、-OC(O)NR^hRⁱ、-NR^gC(O)R^h和-NR^gC(O)OR^h,其中每个R^g、R^h和Rⁱ各自独立地是H或C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,每个R₁独立地选自下组:氢、C₁-C₆烷基、-OR^g和-NR^hRⁱ,其中C₁-C₆烷基任选地被一个或多个卤素取代,R^g、R^h和Rⁱ各自独立地是H或C₁-C₆烷基。在式(I)或其任何变体的一些实施方案中,m是0。在一些实施方案中,m是1。在一些实施方案中,m是2。在一些实施方案中,m是3。应理解,当m是0时,在带有-(R₁)_m的环上除氢以外没有其他取代基。在一些实施方案中,R₁是氢。在一些实施方案中,R₁是未取代的C₁-C₆烷基。在其他实施方案中,R₁是被卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、-OH、氧代和-NR^{1a}R^{1b}取代的C₁-C₆烷基,其中R^{1a}和R^{1b}各自独立地是H或C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₁是被-NR^{1a}R^{1b}取代的C₁-C₆烷基,其中R^{1a}和R^{1b}各自独立地是H或C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,m是1,每个R₁独立地选自下组:卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₂-C₆烯基和取代或未取代的C₂-C₆炔基。在一些实施方案中,m是1,R₁是被-N(CH₃)₂取代的甲基。在一些实施方案中,m是1或2;R₁是C₁-C₆烷基,未取代或者被-NR^{1a}R^{1b}取代,其中R^{1a}和R^{1b}各自独立地是H或C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,m是2,每个R₁独立地选自下组:卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₂-C₆烯基和取代或未取代的C₂-C₆炔基。在一些实施方案中,m是2,每个R₁独立地是C₁-C₆烷基。在某些实施方案中,m是2,每个R₁是甲基。

[0157] 在式(I)或其任何变体的一些实施方案中,R₂选自下组:氢、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₂-C₆烯基、取代或未取代的C₂-C₆炔基、-OR^g、-SR^g、-S(O)₂R^g、-NR^hRⁱ、-C(O)R^g、-OC(O)R^g、-C(O)OR^g、-C(O)NR^hRⁱ、-OC(O)NR^hRⁱ、-NR^gC(O)R^h和-NR^gC(O)OR^h,其中每个R^g、R^h和Rⁱ各自独立地是H或C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₂选自下组:

氢、氰基、硝基、卤素、 MeSO_2 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基和 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 二烷基氨基，其中 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基任选地被一个或多个卤素取代。 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 二烷基氨基（即 $-\text{NR}^x\text{R}^y$ ，其中 R^x 和 R^y 各自独立地是 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基）的例子包括但不限于： $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 和 $-\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$ 。在一些实施方案中， R_2 是氢。在一些实施方案中， R_2 是 $-\text{CN}$ 。在一些实施方案中， R_2 是 $-\text{NO}_2$ 。在一些实施方案中， R_2 是卤素。在一些实施方案中， R_2 是 Cl 。在一些实施方案中， R_2 是 F 。在一些实施方案中， R_2 是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基，任选地被一个或多个卤素取代。在一些实施方案中， R_2 是 $-\text{CF}_3$ 。

[0158] 在式(I)或其任何变体的一些实施方案中， R_3 选自下组：氢、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、取代或未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、取代或未取代的 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、取代或未取代的 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $-\text{OR}^g$ 、 $-\text{SR}^g$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^h\text{R}^i$ 、 $-\text{C(O)}\text{R}^g$ 、 $-\text{OC(O)}\text{R}^g$ 、 $-\text{C(O)}\text{OR}^g$ 、 $-\text{C(O)}\text{NR}^h\text{R}^i$ 、 $-\text{OC(O)}\text{NR}^h\text{R}^i$ 、 $-\text{NR}^g\text{C(O)}\text{R}^h$ 和 $-\text{NR}^g\text{C(O)}\text{OR}^h$ ，其中每个 R^g 、 R^h 和 R^i 各自独立地是H或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。在一些实施方案中， R_3 是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、芳基或杂芳基，其中芳基或杂芳基任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素和 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。在一些实施方案中， R_3 是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。在一些实施方案中， R_3 是被一个或多个选自以下的基团取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基：卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、氧化和 $-\text{NR}^{3a}\text{R}^{3b}$ ，其中 R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地是H或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。在一些实施方案中， R_3 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，被卤素或 $-\text{OH}$ 取代。在一些实施方案中， R_3 是甲基。在一些实施方案中， R_3 是乙基。在一些实施方案中， R_3 是丙基。在一些实施方案中， R_3 是正丙基或异丙基。在一些实施方案中， R_3 是被卤素或 $-\text{OH}$ 取代的正丙基或异丙基。在一些实施方案中， R_3 是3-氟丙基或3-羟丙基。在一些实施方案中， R_3 是 $-\text{NR}^h\text{R}^i$ ，其中 R^h 和 R^i 各自独立地是H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基。在一些实施方案中， R_3 是 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。在一些实施方案中， R_3 是 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 。在其他实施方案中， R_3 是 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ 。在一些实施方案中， R_3 是芳基或杂芳基，各自任选地被一个或多个选自卤素和 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基的基团取代。在一些实施方案中， R_3 是苯基。在一些实施方案中， R_3 是苯基，被一个或多个选自卤素和 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基的基团取代。在一些实施方案中， R_3 是2-氟苯基。在一些实施方案中， R_3 是吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、1,3-二氧戊环基、四氢噻吩基、氧杂噻烷基、环丁砜基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、二噁烷基、噻烷基、二噻烷基、三噻烷基、吗啉基、硫代吗啉基，各自任选地被一个或多个选自卤素和 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基的基团取代。在一些实施方案中， R_3 是未取代的吡咯烷基。在其他实施方案中， R_3 是吡咯烷基，被一个或多个选自卤素和 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基的基团取代。在一些实施方案中， R_3 是3-氟吡咯烷基。在某些实施方案中， R_3 是(R)-3-氟吡咯烷基。在一些实施方案中， R_3 是噻吩基。

[0159] 在式(I)或其任何变体的一些实施方案中， R_4 是氢。在其他实施方案中， R_4 是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基，包括但不限于：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。在某些实施方案中， R_4 是甲基。

[0160] 在一些实施方案中，n是1。在一些实施方案中，n是2。在一些实施方案中，n是3。

[0161] 在适用的情况下，本文关于式(I)详述的任何实施方案均等同地适用于式(I-1)、(I-2a)、(I-2b)、(I-2c)、(I-2d)、(I-2e)、(I-2f)、(I-3a)、(I-3b)、(I-4a)、(I-4b)、(I-4c)、(I-5a)和(I-5b)。还应理解，对式(I)、(I-1)、(I-2a)、(I-2b)、(I-2c)、(I-2d)、(I-2e)、(I-2f)、(I-3a)、(I-3b)、(I-4a)、(I-4b)、(I-5a)或(I-5b)的任何变量的描述，在适用的情况下，可以将其与任何其他变量的一个或多个描述结合在一起，就好像变量的每种组合都被专门列出并单独列出一样。例如， R_2 的每种描述都可以与 R_1 、 R_3 、 Z_1 、 Z_2 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 m 和 n 的每种描述组合在一起，就好像每个组合都是特定且单独的一样列出。类似地，

R_3 的每种描述都可以与 R_1 、 R_2 、 Z_1 、 Z_2 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 m 和 n 的每个描述组合在一起,就好像每个描述都被专门列出并单独列出一样。

[0162] 在一个变体中,本文提供的式的化合物包含一个或多个以下结构特征:(i) Z_1 选自:0、NH和N(CH₃) ;(ii) Z_2 选自:键、N(CH₃) 和N(CH₂CH₃) ;(iii) m 是0, m 是1且 R_1 是-CH₂N(CH₃) ₂,或者 m 是2且每个 R_1 是-CH₃;(iv) R_2 选自:氢、-CN、-NO₂、-NH₂、-F、-Cl和CF₃;(v) R_3 选自:正丙基、异丙基、2-氟苯基、噻吩基、3-氟丙基、3-羟丙基、吡咯烷基、3-氟吡咯烷基、-N(CH₃) CH₂CH₃、-N(CH₃) CH₂CH₂F和-N(CH₃) CH₃;(vi) n 是1或2;以及(vii) R_4 是氢或-CH₃。

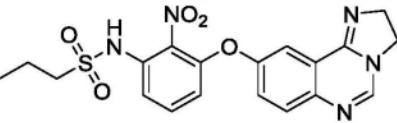
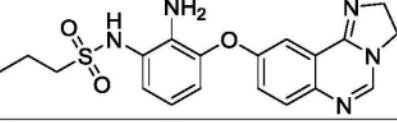
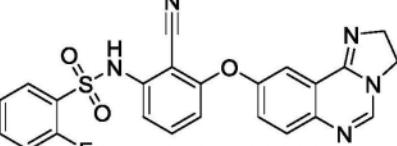
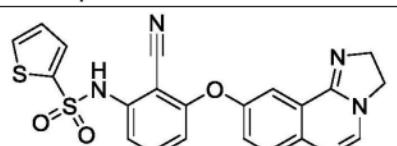
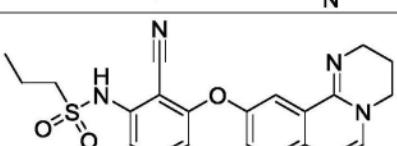
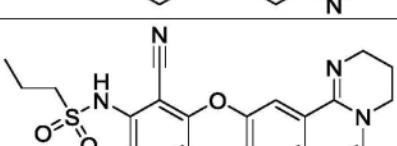
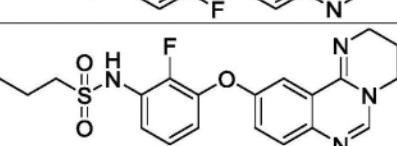
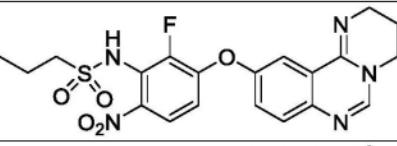
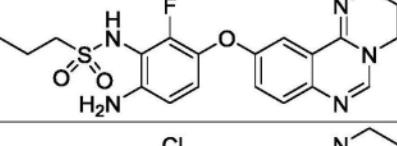
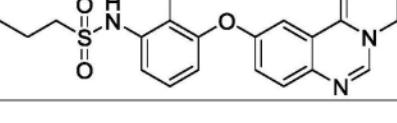
[0163] 在一些实施方案中,本文提供式(I)、(I-1)、(I-2a)、(I-2b)、(I-2c)、(I-2d)、(I-2e)、(I-2f)、(I-3a)、(I-3b)、(I-4a)、(I-4b)、(I-4c)、(I-5a)和(I-5b)的化合物,或其药学上可接受的盐。

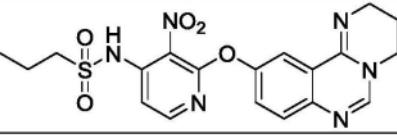
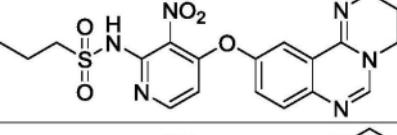
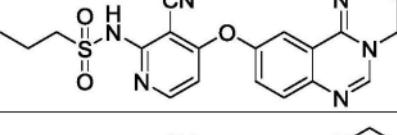
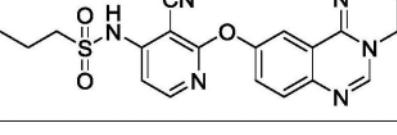
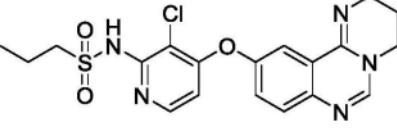
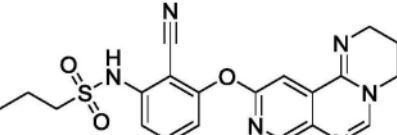
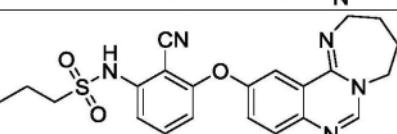
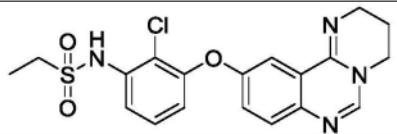
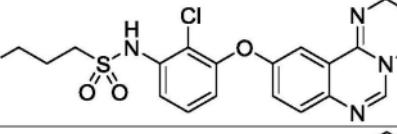
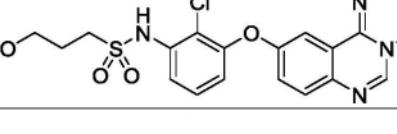
[0164] 在一些实施方案中,本文提供表1中所述的化合物及其盐,以及它们的用途。

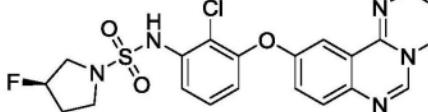
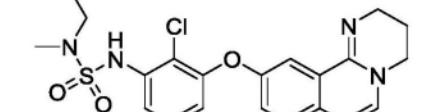
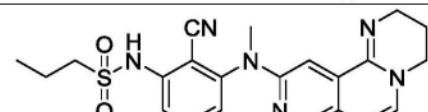
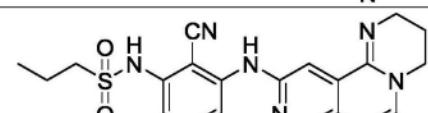
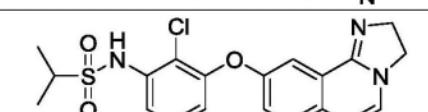
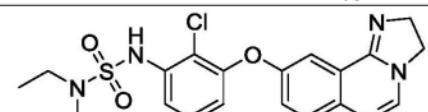
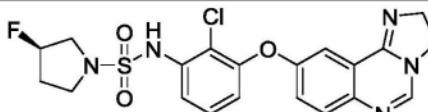
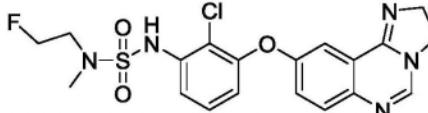
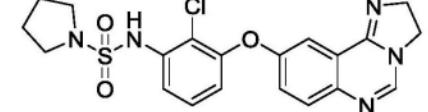
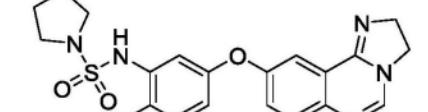
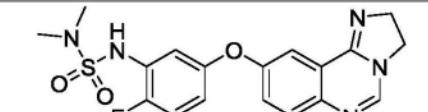
[0165] 表1

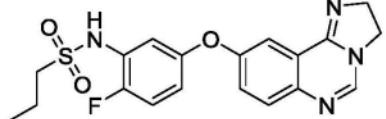
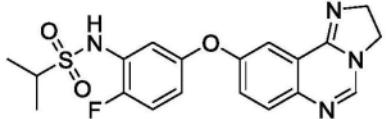
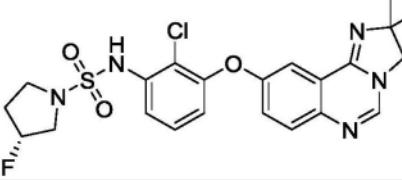
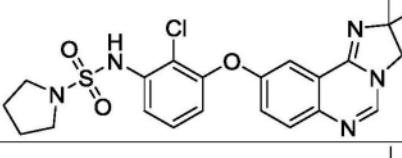
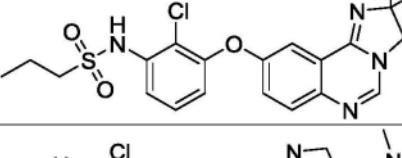
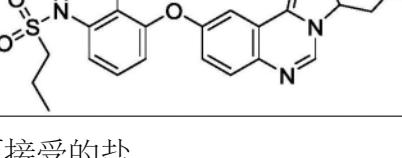
化合物编 号	结构	化学名称
[0166]		<i>N</i> -(2-氰基-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]咪唑-9-基)氧基)苯基)丙烷-1-磺酰胺

化合物编号	结构	化学名称
2		<i>N</i> -(2-氰基-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)- <i>N</i> -甲基丙烷-1-磺酰胺
3		<i>N</i> -(2-氰基-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-4-氟苯基)丙烷-1-磺酰胺
4		<i>N</i> -(2-氰基-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-4,6-二氟苯基)丙烷-1-磺酰胺
5		<i>N</i> -(2-氰基-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-6-氟苯基)丙烷-1-磺酰胺
[0167]		<i>N</i> -(2-氯-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)丙烷-1-磺酰胺
		<i>N</i> -(3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-2-氟-4-硝基苯基)丙烷-1-磺酰胺
		<i>N</i> -(4-氨基-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-2-氟苯基)丙烷-1-磺酰胺
		<i>N</i> -(3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-2-氟苯基)丙烷-1-磺酰胺
		<i>N</i> -(3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-2,4-二氟苯基)丙烷-1-磺酰胺
		<i>N</i> -(3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)丙烷-1-磺酰胺

化合物编号	结构	化学名称	
12		<i>N</i> -(3-((2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-9-基)氧基)-2-硝基苯基)丙烷-1-磺酰胺	
13		<i>N</i> -(2-氨基-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)丙烷-1-磺酰胺	
14		<i>N</i> -(2-氰基-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)-2-氟苯磺酰胺	
15		<i>N</i> -(2-氰基-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)噻吩-2-磺酰胺	
[0168]	16		<i>N</i> -(2-氰基-3-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -嘧啶并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)丙烷-1-磺酰胺
	17		<i>N</i> -(2-氰基-3-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -嘧啶并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-10-基)氧基)-4-氟苯基)丙烷-1-磺酰胺
	18		<i>N</i> -(3-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -嘧啶并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-10-基)氧基)-2-氟苯基)丙烷-1-磺酰胺
	19		<i>N</i> -(3-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -嘧啶并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-10-基)氧基)-2-氟-6-硝基苯基)丙烷-1-磺酰胺
	20		<i>N</i> -(6-氨基-3-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -嘧啶并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-10-基)氧基)-2-氟苯基)丙烷-1-磺酰胺
	21		<i>N</i> -(2-氯-3-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -嘧啶并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)丙烷-1-磺酰胺

化合物编号	结构	化学名称	
22		<i>N</i> -(2-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -嘧啶并[1,2- <i>c</i>]噁唑啉-10-基)氧基)-3-硝基吡啶-4-基)丙烷-1-磺酰胺	
23		<i>N</i> -(4-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -嘧啶并[1,2- <i>c</i>]噁唑啉-10-基)氧基)-3-硝基吡啶-2-基)丙烷-1-磺酰胺	
24		<i>N</i> -(3-氰基-4-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -嘧啶并[1,2- <i>c</i>]噁唑啉-10-基)氧基)吡啶-2-基)丙烷-1-磺酰胺	
25		<i>N</i> -(3-氰基-2-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -嘧啶并[1,2- <i>c</i>]噁唑啉-10-基)氧基)吡啶-4-基)丙烷-1-磺酰胺	
[0169]	26		<i>N</i> -(3-氯-4-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -嘧啶并[1,2- <i>c</i>]噁唑啉-10-基)氧基)吡啶-2-基)丙烷-1-磺酰胺
	27		<i>N</i> -(2-氰基-3-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -吡啶并[4,3- <i>e</i>]嘧啶并[1,2- <i>c</i>]嘧啶-10-基)氧基)苯基)丙烷-1-磺酰胺
	28		<i>N</i> -(2-氰基-3-((2,3,4,5-四氢-[1,3]二氮杂草并[1,2- <i>c</i>]噁唑啉-11-基)氧基)苯基)丙烷-1-磺酰胺
	37		<i>N</i> -(2-氯-3-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -嘧啶并[1,2- <i>c</i>]噁唑啉-10-基)氧基)苯基)乙磺酰胺
	38		<i>N</i> -(2-氯-3-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -嘧啶并[1,2- <i>c</i>]噁唑啉-10-基)氧基)苯基)-3-氟丙烷-1-磺酰胺
	39		<i>N</i> -(2-氯-3-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -嘧啶并[1,2- <i>c</i>]噁唑啉-10-基)氧基)苯基)-3-羟基丙烷-1-磺酰胺

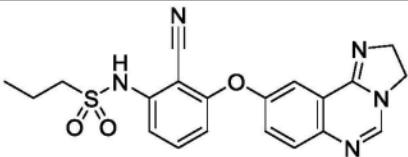
化合物编号	结构	化学名称	
40		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-氯-3-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -嘧啶并[1,2- <i>c</i>]噁唑啉-10-基)氧基)苯基)-3-氟吡咯烷-1-磺酰胺	
41		<i>N</i> -(2-氯-3-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -嘧啶并[1,2- <i>c</i>]噁唑啉-10-基)氧基)苯基)- <i>N</i> -乙基- <i>N</i> -甲基氨基-1-磺酰胺	
42		<i>N</i> -(2-氰基-3-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -吡啶并[4,3- <i>e</i>]嘧啶并[1,2- <i>c</i>]嘧啶-10-基)(甲基)氨基)苯基)丙烷-1-磺酰胺	
43		<i>N</i> -(2-氰基-3-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -吡啶并[4,3- <i>e</i>]嘧啶并[1,2- <i>c</i>]嘧啶-10-基)氨基)苯基)丙烷-1-磺酰胺	
[0170]	44		<i>N</i> -(2-氯-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]噁唑啉-9-基)氧基)苯基)丙烷-2-磺酰胺
	45		<i>N</i> -(2-氯-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]噁唑啉-9-基)氧基)苯基)- <i>N</i> -乙基- <i>N</i> -甲基氨基-1-磺酰胺
	46		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-氯-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]噁唑啉-9-基)氧基)苯基)-3-氟吡咯烷-1-磺酰胺
	47		<i>N</i> -(2-氯-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]噁唑啉-9-基)氧基)苯基)-(2-氟乙基)(甲基)氨基-1-磺酰胺
	48		<i>N</i> -(2-氯-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]噁唑啉-9-基)氧基)苯基)吡咯烷-1-磺酰胺
	49		<i>N</i> -(5-((2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]噁唑啉-9-基)氧基)-2-氟苯基)吡咯烷-1-磺酰胺
	50		<i>N</i> -(5-((2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]噁唑啉-9-基)氧基)-2-氟苯基)- <i>N,N</i> -二甲基氨基-1-磺酰胺

化合物编号	结构	化学名称
51		<i>N</i> -(5-((2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]咪唑-9-基)氧基)-2-氟苯基)丙烷-1-磺酰胺
52		<i>N</i> -(5-((2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]咪唑-9-基)氧基)-2-氟苯基)丙烷-2-磺酰胺
[0171]		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-氯-3-((2,2-二甲基-2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]咪唑-9-基)氧基)苯基)-3-氟吡咯烷-1-磺酰胺
54		<i>N</i> -(2-氯-3-((2,2-二甲基-2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]咪唑-9-基)氧基)苯基)吡咯烷-1-磺酰胺
55		<i>N</i> -(2-氯-3-((2,2-二甲基-2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]咪唑-9-基)氧基)苯基)丙烷-1-磺酰胺
56		<i>N</i> -(2-氯-3-((3-((二甲基氨基)甲基)-2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]咪唑-9-基)氧基)苯基)丙烷-1-磺酰胺

[0172] 及其药学上可接受的盐。

[0173] 在一些实施方案中,本文提供表2中所述的化合物及其盐,以及它们的用途。

[0174] 表2

化合物编号	结构	化学名称
[0175]		<i>N</i> -(2-氰基-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]咪唑-9-基)氧基)苯基)丙烷-1-磺酰胺

	16		<i>N</i> -(2-氯基-3-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -嘧啶并[1,2- <i>c</i>]噁唑啉-10-基)氧基)苯基)丙烷-1-磺酰胺
	12		<i>N</i> -(3-((2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]噁唑啉-9-基)氧基)-2-硝基苯基)丙烷-1-磺酰胺
	29		<i>N</i> -(3-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -嘧啶并[1,2- <i>c</i>]噁唑啉-10-基)氧基)-2-硝基苯基)丙烷-1-磺酰胺
	9		<i>N</i> -(3-((2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]噁唑啉-9-基)氧基)-2-氟苯基)丙烷-1-磺酰胺
	18		<i>N</i> -(3-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -嘧啶并[1,2- <i>c</i>]噁唑啉-10-基)氧基)-2-氟苯基)丙烷-1-磺酰胺
[0176]	6		<i>N</i> -(2-氯-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]噁唑啉-9-基)氧基)苯基)丙烷-1-磺酰胺
	21		<i>N</i> -(2-氯-3-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -嘧啶并[1,2- <i>c</i>]噁唑啉-10-基)氧基)苯基)丙烷-1-磺酰胺
	11		<i>N</i> -(3-((2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]噁唑啉-9-基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)丙烷-1-磺酰胺
	30		<i>N</i> -(3-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -嘧啶并[1,2- <i>c</i>]噁唑啉-10-基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)丙烷-1-磺酰胺
	31		<i>N</i> -(2-氯-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]噁唑啉-9-基)氧基)-6-氟苯基)丙烷-1-磺酰胺
	32		<i>N</i> -(2-氯-3-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -嘧啶并[1,2- <i>c</i>]噁唑啉-10-基)氧基)-6-氟苯基)丙烷-1-磺酰胺

	33		<i>N</i> -(3-((2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-9-基)氧基)-2,6-二氟苯基)丙烷-1-磺酰胺
	34		<i>N</i> -(3-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-10-基)氧基)-2,6-二氟苯基)丙烷-1-磺酰胺
	10		<i>N</i> -(3-((2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-9-基)氧基)-2,4-二氟苯基)丙烷-1-磺酰胺
	35		<i>N</i> -(3-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-10-基)氧基)-2,4-二氟苯基)丙烷-1-磺酰胺
[0177]	36		<i>N</i> -(3-氯-4-((2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-9-基)氧基)吡啶-2-基)丙烷-1-磺酰胺
	26		<i>N</i> -(3-氯-4-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-10-基)氧基)吡啶-2-基)丙烷-1-磺酰胺
	40		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-氯-3-((3,4-二氢-2 <i>H</i> -咪唑并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)-3-氟丙基磺酰胺
	46		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-氯-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)-3-氟丙基磺酰胺
	48		<i>N</i> -(2-氯-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2- <i>c</i>]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)丙基磺酰胺

[0178] 及其药学上可接受的盐。

[0179] 本文给出的任何式或化合物,例如式(I)、(I-1)、(I-2a)、(I-2b)、(I-2c)、(I-2d)、(I-2e)、(I-2f)、(I-3a)、(I-3b)、(I-4a)、(I-4b)、(I-4c)、(I-5a)或(I-5b),或表1或2的化合物旨在表示具有结构式所描绘的结构以及某些变化形式或形式的化合物。具体说,本文给出的任何式的化合物可以具有不对称中心,因此以不同的对映体或非对映体形式存在。通式化合物的所有旋光异构体和立体异构体,以及其任何比例的混合物都被认为在该通式的范围内。因此,本文给出的任何式旨在表示外消旋体,一种或多种对映体形式,一种或多种非对映体形式,一种或多种阻转异构体形式,以及其任何比例的混合物。当表1或表2的化合物被描述为具有特定的立体化学构型时,本文还提供了该化合物的任何替代的立体化学构型,以及该化合物的任何比例的立体异构体的混合物。例如,当表1或表2的化合物具有处于“S”立体化学构型的立体中心时,本文还提供了该化合物的对映异构体,其中该立体中心处于“R”立体化学构型。同样,当表1或表2的化合物具有呈“R”构型的立体中心时,本文还提供了呈“S”立体化学构型的化合物的对映异构体。还提供了具有“S”和“R”立体化学构型的

化合物的混合物。另外,如果表1或表2的化合物具有两个或多个立体中心,则还提供该化合物的任何对映异构体或非对映异构体。此外,某些结构可能以几何异构体(即顺式和反式异构体),互变异构体或阻转异构体的形式存在。另外,表1或表2的任何化合物意在代表外消旋体,一种或多种对映体形式,一种或多种非对映体形式,一种或多种阻转异构体形式及其任何比例的混合物。此外,某些结构可能以几何异构体(即顺式和反式异构体),互变异构体或阻转异构体的形式存在。另外,本文给出的任何式,例如式(I)、(I-1)、(I-2a)、(I-2b)、(I-2c)、(I-2d)、(I-2e)、(I-2f)、(I-3a)、(I-3b)、(I-4a)、(I-4b)、(I-4c)、(I-5a)或(I-5b)旨在表示这些化合物的水合物、溶剂化物和无定形形式,以及它们的混合物,即使未明确列出这些形式。在一些实施方案中,溶剂是水,溶剂化物是水合物。

[0180] 即使没有描述盐,本文描述的化合物也可以盐的形式存在,并且应当理解,本文提供的组合物和方法涵盖了本文描述的化合物的所有盐和溶剂化物,以及化合物的非盐和非溶剂化物形式,如本领域技术人员所熟知的那样。在一些实施方案中,本文提供的化合物的盐是药学上可接受的盐。

[0181] 在一个变体中,本文的化合物是制备用于个体给药的合成化合物。在另一个变体中,提供了包含基本上纯的形式的化合物的组合物。在另一个变体中,提供了包含本文详述的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。在另一个变体中,提供了给予化合物的方法。纯的形式,药物组合物以及化合物的给予方法适用于本文详述的任何化合物或其形式。

[0182] 本文提供的 X_1 、 X_2 、 X_3 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Z_1 、 Z_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 m 和 n 的任何变体或实施方案可以与 X_1 、 X_2 、 X_3 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Z_1 、 Z_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 m 和 n 的每种其他变体或实施方案组合,如同每个组合都已经被单独地进行了具体描述。

[0183] 组合物

[0184] 还提供了组合物,例如药物组合物,其包含本文公开和/或描述的化合物以及一种或多种其他药物,药剂,辅助试剂,载体,赋形剂等。合适的药物和药剂包括本文所述的那些。在一些实施方案中,药物组合物包含药学上可接受的赋形剂或辅助试剂和至少一种本文所述的化学实体。药学上可接受的赋形剂的实例包括但不限于:甘露醇,乳糖,淀粉,硬脂酸镁,糖精钠,滑石粉,纤维素,羧甲基纤维素钠,葡萄糖,明胶,蔗糖和碳酸镁。在一些实施方案中,本公司提供了一种药物组合物,其包含与至少一种药学上可接受的载体或赋形剂混合的上述化合物。在一些实施方案中,提供了包含一种或多种本文所述化合物或其药学上可接受的盐的组合物,例如药物组合物。

[0185] 在一些实施方案中,提供了包含式(I)、(I-1)、(I-2a)、(I-2b)、(I-2c)、(I-2d)、(I-2e)、(I-2f)、(I-3a)、(I-3b)、(I-4a)、(I-4b)、(I-4c)、(I-5a)、(I-5b)的化合物,或表1或2的化合物,或其药学上可接受的盐的药学上可接受的组合物。在一些方面,组合物可包含可用于本文所述化合物制备的合成中间体。本文所述的组合物可包含任何其他合适的活性或非活性剂。

[0186] 本文所述的任何组合物可以是无菌的或包含无菌的组分。可以通过本领域已知的方法实现灭菌。本文所述的任何组合物可包含一种或多种基本上纯的化合物。

[0187] 还提供了包装的药物组合物,其包含本文所述的药物组合物和使用该组合物治疗患有本文所述的疾病或病症的患者的说明书。

[0188] 药物制剂

[0189] 本公开内容还提供了与药学上可接受的载体一起配制的包含一种或多种本文所述的化合物的组合物，例如药物组合物。本发明的药物组合物也可以以联合治疗给予，即与其他药剂联合给予。例如，联合治疗可以包括与至少一种其他活性剂组合的本文所述的化合物。

[0190] 药学上可接受的载体可以包括生理相容的任何和所有载体，赋形剂，稳定剂，溶剂，分散介质，包衣，抗菌和抗真菌剂，等渗剂和吸收延迟剂等。优选地，载体适合于静脉内，肌内，皮下，胃肠外，脊柱或表皮给药(例如，通过注射或输注)。取决于给药途径，可以将活性化合物，即本文所述的化合物包衣在材料中，以保护该化合物免受酸和可能使该化合物失活的其他自然条件的作用。

[0191] 可接受的载体、赋形剂或稳定剂在接受给药的标准剂量和浓度下对接受者无毒，包括：缓冲剂，例如磷酸盐、柠檬酸盐和其他有机酸；抗氧化剂，包括抗坏血酸和甲硫氨酸；防腐剂(例如十八烷基二甲基苄基氯化铵；氯化六烃季铵；苯扎氯铵，苄索氯铵；苯酚，丁醇或苄醇；对羟基苯甲酸烷基酯，例如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯；邻苯二酚；间苯二酚；环己醇；3-戊醇；和间甲酚)；低分子量(少于约10个残基)多肽；蛋白质，例如血清白蛋白，明胶或免疫球蛋白；亲水聚合物，例如聚乙烯吡咯烷酮；氨基酸，例如甘氨酸，谷氨酰胺，天冬酰胺，组氨酸，精氨酸或赖氨酸；单糖，二糖和其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合剂，如EDTA；糖，例如蔗糖，甘露醇，海藻糖或山梨糖醇；成盐的抗衡离子，例如钠；金属络合物(例如Zn-蛋白质络合物)；和/或非离子表面活性剂，例如TWEENTM或聚乙二醇(PEG)。

[0192] 本发明的药物组合物可以包含一种或多种药学上可接受的盐。药学上可接受的盐保留了母体化合物所需的生物学活性，并且不会产生任何不良的毒理作用。这种盐的实例包括酸加成盐和碱加成盐。酸加成盐包括衍生自无毒无机酸的那些，例如盐酸，硝酸，磷酸，硫酸，氢溴酸，氢碘酸，亚磷酸等，以及衍生自无毒有机酸的那些，例如脂族一元和二元羧酸，苯基取代的链烷酸，羟基链烷酸，芳族酸，脂族和芳族磺酸等。碱加成盐包括衍生自碱土金属的盐，例如钠，钾，镁，钙等，以及衍生自无毒有机胺的盐，例如N,N'二苄基乙二胺，N-甲基葡萄糖胺，氯普鲁卡因，胆碱，二乙醇胺，乙二胺，普鲁卡因等。

[0193] 本发明的药物组合物还可包含药学上可接受的抗氧化剂。药学上可接受的抗氧化剂的实例包括：(1)水溶性抗氧化剂，例如抗坏血酸，盐酸半胱氨酸，硫酸氢钠，偏亚硫酸氢钠，亚硫酸钠等；(2)油溶性抗氧化剂，例如棕榈酸抗坏血酸酯，丁基羟基茴香醚(BHA)，丁基羟基甲苯(BHT)，卵磷脂，没食子酸丙酯， α -生育酚等；以及(3)金属螯合剂，例如柠檬酸，乙二胺四乙酸(EDTA)，山梨糖醇，酒石酸，磷酸等。可以在本发明的药物组合物中使用的合适的水性和非水性载体的实例包括水，乙醇，多元醇(例如甘油，丙二醇，聚乙二醇等)及其合适的混合物，植物油，例如橄榄油和可注射的有机酯，例如油酸乙酯。例如，通过使用包衣材料，例如卵磷脂，在分散液的情况下，通过保持所需的粒径，以及通过使用表面活性剂，可以保持适当的流动性。

[0194] 可以制备本文所述化合物的任何合适的制剂。通常参见，《雷明顿药物科学》(Remington's Pharmaceutical Sciences)，(2000年)，Hoover, J.E.编，第20版，利平科特·威廉姆斯和威尔金斯出版公司(Lippincott Williams and Wilkins Publishing Company)，宾夕法尼亚州伊斯顿，第780-857页。选择适合于适当给药途径的制剂。在化合物

具有足够的碱性或酸性以形成稳定的无毒酸或碱式盐的情况下,以盐的形式给予化合物可能是适当的。药学上可接受的盐的实例是与形成生理上可接受的阴离子的酸形成的有机酸加成盐,例如甲苯磺酸盐,甲磺酸盐,乙酸盐,柠檬酸盐,丙二酸盐,酒石酸盐,琥珀酸盐,苯甲酸盐,抗坏血酸盐, α -酮戊二酸和 α -甘油磷酸。也可以形成合适的无机盐,包括盐酸盐,硫酸盐,硝酸盐,碳酸氢盐和碳酸盐。药学上可接受的盐是使用本领域公知的标准方法获得的,例如,通过足够碱性的化合物例如胺与合适的酸,从而获得生理上可接受的阴离子。还制备了羧酸的碱金属(例如钠,钾或锂)或碱土金属(例如钙)盐。

[0195] 当预期的化合物以药理学组合物的形式给药时,可以预期将这些化合物与药学上可接受的赋形剂和/或载体混合配制。例如,预期的化合物可以作为中性化合物或作为药学上可接受的盐口服给予,或在生理盐水溶液中静脉内给予。常规的缓冲剂例如磷酸盐,碳酸氢盐或柠檬酸盐可用于此目的。当然,本领域普通技术人员可以在说明书的教导内修改制剂,以提供用于特定给药途径的多种制剂。特别地,可以对所考虑的化合物进行修饰以使其更易溶于水或其他媒介物中,例如,可以通过本领域普通技术人员所熟知的较小修饰(盐制剂,酯化等)来容易地实现。改变特定化合物的给药途径和剂量方案以控制本发明化合物的药代动力学以在患者中获得最大的有益效果,这也在本领域普通技术人员的能力范围内。

[0196] 如本文所述的具有式I-III的化合物通常可溶于有机溶剂,例如氯仿,二氯甲烷,乙酸乙酯,乙醇,甲醇,异丙醇,乙腈,甘油,N,N-二甲基甲酰胺,N,N-二甲基乙酰胺,二甲基亚砜等。在一个实施方案中,本发明提供了通过将具有式I-III的化合物与药学上可接受的载体混合而制备的制剂。一方面,可以使用以下方法制备制剂:a) 将所述化合物溶解在水溶性有机溶剂,非离子溶剂,水溶性脂质,环糊精,维生素如生育酚,脂肪酸,脂肪酸酯,磷脂或其组合中,以提供溶液;b) 加入盐水或含有1-10%碳水化合物溶液的缓冲液。在一个实例中,碳水化合物包括葡萄糖。使用本发明方法获得的药物组合物是稳定的,并且可用于动物和临床应用。

[0197] 用于本发明方法的水溶性有机溶剂的示例性实例包括但不限于:聚乙二醇(PEG),醇,乙腈,N-甲基-2-吡咯烷酮,N,N-二甲基甲酰胺,N,N-二甲基乙酰胺,二甲基亚砜或其组合。醇的实例包括但不限于甲醇,乙醇,异丙醇,甘油或丙二醇。

[0198] 用于本发明方法的水溶性非离子表面活性剂的示例性实例包括但不限于:CREMOPHOR[®]EL,聚乙二醇改性的CREMOPHOR[®](聚氧乙烯甘油三蓖麻油酸酯35),氢化的CREMOPHOR[®]RH40,氢化的CREMOPHOR[®]RH60,PEG-琥珀酸酯,聚山梨酯20,聚山梨酯80,SOLUTOL[®]HS(聚乙二醇660 12-羟基硬脂酸酯),脱水山梨糖醇单油酸酯,泊洛沙姆,LABRAFIL[®](乙氧基过氧化物油),LABRASOL[®](辛基-己酰基聚乙二醇-8-甘油酯),GELUCIRE[®](甘油酯),SOFTIGEN[®](PEG 6辛酸甘油酯),甘油,乙二醇-聚山梨酯,或它们的组合。

[0199] 用于本发明方法的水溶性脂质的示例性实例包括但不限于:蔬果油,甘油三酯,植物油或其组合。脂质油的实例包括但不限于:蓖麻油,聚氧蓖麻油,玉米油,橄榄油,棉籽油,花生油,薄荷油,红花油,芝麻油,大豆油,氢化植物油,氢化大豆油,椰子油的甘油三酯,棕榈籽油,以及它们的氢化形式,或它们的组合。

[0200] 用于本发明方法的脂肪酸和脂肪酸酯的示例性实例包括但不限于:油酸,甘油单

酯,甘油二酯,PEG的单脂肪酸酯或二脂肪酸酯,或它们的组合。

[0201] 用于本发明方法的环糊精的示例性实例包括但不限于: α -环糊精, β -环糊精,羟丙基- β -环糊精或磺丁基醚- β -环糊精。

[0202] 用于本发明方法的磷脂的示例性实例包括但不限于:大豆磷脂酰胆碱,或二硬脂酰磷脂酰甘油,以及它们的氢化形式,或它们的组合。

[0203] 本领域普通技术人员可以在说明书的教导内修改制剂,以提供用于特定给药途径的多种制剂。特别地,可以对化合物进行修饰以使其更易溶于水或其他媒介物中。改变特定化合物的给药途径和剂量方案以控制本发明化合物的药代动力学以在患者中获得最大的有益效果,这也在本领域普通技术人员的能力范围内。

[0204] 药物组合

[0205] 实施方案的方法包括给予有效量的至少一种本发明的示例性化合物;任选地,化合物可以与一种或多种另外的治疗剂组合给予。在一些实施方案中,已知另外的治疗剂可用于治疗对象的增殖性疾病,例如癌症或肿瘤。在一些实施方案中,已知另外的治疗剂可用于治疗神经变性疾病。

[0206] 可以在与本公开的至少一种示例性化合物分开的药物组合物中给予另外的活性成分,或者可以在单一药物组合物中与本公开的至少一种示例性化合物一起包含另外的活性成分。可以在给予至少一种本公开的示例性化合物的同时,之前或之后给予另外的活性成分。

[0207] 剂量和剂型

[0208] 为了预防或治疗疾病,本文所述化合物的合适剂量将取决于要治疗的疾病类型,疾病的严重程度和病程,是否出于预防或治疗目的给予化合物,递送方式,过去的治疗,以及对象的临床病史。本文所述的化合物适合一次或通过一系列治疗给予对象。根据疾病的类型和严重程度,典型的日剂量可能在约0.0001mg/kg至100mg/kg或更高的范围内,具体取决于上述因素。对于数天或更长时间的重复给药,可根据所述病症重复治疗直至疾病症状得到所需阻遏。

[0209] 例如,剂量可为0.3mg/kg体重,1mg/kg体重,3mg/kg体重,5mg/kg体重,10mg/kg体重或在1-10mg/kg范围内。治疗方案可包括每周一次,每两周一次,每三周一次,每四周一次,每月一次,每月一次,每三个月一次,或每三到六个月一次。在其他实施方案中,给予缓释制剂,与非缓释制剂相比,这将实现较低的给药频率。

[0210] 可与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量通常将是产生治疗效果而不对对象有毒的组合物的量。通常,所述量为约0.01%至约99%,优选为约0.1%至约70%,最优选为约1%至约30%的活性成分,与药学上可接受的载体组合。

[0211] 给药

[0212] 本文所述的组合物可以使用本领域已知的多种方法中的一种或多种通过一种或多种给药途径进行给药。本领域熟练技术人员应当理解,给药的途径和/或方式根据所需结果而有所不同。本文所述的化合物和组合物的给药途径包括:口服,舌下,颊,鼻内,局部,直肠,静脉内,肌内,真皮内,腹膜内,皮下,脊髓或其他胃肠外给药途径,例如通过注射或输注。本文所用术语“胃肠外给药”表示除肠道和局部给药外的给药形式,通常通过注射,例如但不限于静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、囊内、眼内、心脏内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表

皮下、关节内、囊下(subcapsular)、蛛网膜下、脊柱内、硬膜外和胸骨内注射和输注给药。

[0213] 治疗方法

[0214] 本发明的化合物和药物组合物可用于任何合适的目的。例如，本发明化合物可用于治疗和/或测试。

[0215] 本发明的化合物和药物组合物可用于治疗和/或预防个体中的增殖性疾病，例如癌症或肿瘤。在一些实施方案中，提供了治疗或预防个体中的增殖性疾病例如癌症或肿瘤的方法，该方法包括向需要的个体给予式(I-1)、(I-2a)、(I-2b)、(I-2c)、(I-2d)、(I-2e)、(I-2f)、(I-3a)、(I-3b)、(I-4a)、(I-4b)、(I-4c)、(I-5a)、(I-5b)的化合物，或表1或2的化合物，或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，提供了在需要的对象中治疗或预防增殖性疾病例如癌症或肿瘤的方法，所述方法包括向所述对象给予治疗有效量的至少一种本文所述的化学实体。

[0216] 在一些实施方案中，式(I-1)、(I-2a)、(I-2b)、(I-2c)、(I-2d)、(I-2e)、(I-2f)、(I-3a)、(I-3b)、(I-4a)、(I-4b)、(I-4c)、(I-5a)、(I-5b)的化合物，或表1或2的化合物，或其药学上可接受的盐，是致癌蛋白酪氨酸激酶的MAPK家族的抑制剂，例如B-Raf，特别是B-Raf V600E突变体，因此均适合作为哺乳动物(尤其是人)中的抗增殖剂(例如，抗癌剂)用于治疗。特别地，本发明的化合物可用于预防和治疗多种人类过度增殖性疾病，例如肝，肾，膀胱，乳房，胃，卵巢，结肠直肠，前列腺，胰腺，肺，外阴，甲状腺的恶性和良性肿瘤，肝癌，肉瘤，胶质细胞瘤，头颈癌，黑色素瘤和其他增生性疾病，例如皮肤的良性增生(例如银屑病)和前列腺的良性增生(例如BPH)。另外，预期本发明的化合物可具有针对源自这些疾病的脑转移的活性。

[0217] 在一些实施方案中，式(I)、(I-1)、(I-2a)、(I-2b)、(I-2c)、(I-2d)、(I-2e)、(I-2f)、(I-3a)、(I-3b)、(I-4a)、(I-4b)、(I-4c)、(I-5a)、(I-5b)的化合物，或表1或2的化合物，或其药学上可接受的盐，也可以用于治疗涉及与各种蛋白酪氨酸激酶有关的异常表达配体/受体相互作用或活化或信号传导事件的其他疾病。此类疾病可能包括神经元，神经胶质，星形细胞，下丘脑，以及其他腺体，巨噬细胞，上皮，基质和囊胚性的疾病，其中涉及酪氨酸激酶的异常功能、表达、激活或信号传导。

[0218] 本文还提供了式(I)、(I-1)、(I-2a)、(I-2b)、(I-2c)、(I-2d)、(I-2e)、(I-2f)、(I-3a)、(I-3b)、(I-4a)、(I-4b)、(I-4c)、(I-5a)、(I-5b)的化合物，或表1或2的化合物，或其药学上可接受的盐，在制备用于治疗对象的增殖性疾病如癌症或肿瘤的药物中的用途。

[0219] 在一些实施方案中，增殖性疾病或癌症选自：肝，肾，膀胱，乳腺，胃，卵巢，结直肠，前列腺，胰腺，肺，外阴，甲状腺的恶性和良性肿瘤，肝癌，肉瘤，胶质母细胞瘤，头颈癌，黑色素瘤和其他增生性病症，例如皮肤的良性增生(例如，银屑病)和前列腺的良性增生(例如，BPH)。在一些实施方案中，式(I)、(I-1)、(I-2a)、(I-2b)、(I-2c)、(I-2d)、(I-2e)、(I-2f)、(I-3a)、(I-3b)、(I-4a)、(I-4b)、(I-4c)、(I-5a)、(I-5b)的化合物，或表1或2的化合物，或其药学上可接受的盐，可具有对抗源自这些疾病的脑转移的活性。

[0220] 还提供了抑制B-Raf V600E激酶活性的方法，该方法包括向有需要的个体给予治疗有效量的至少一种本文所述的化学实体。在一些实施方案中，提供了抑制细胞中B-Raf V600E激酶的方法，其包括使细胞接触至少一种本文所述的化学实体，例如式(I-1)、(I-2a)、(I-2b)、(I-2c)、(I-2d)、(I-2e)、(I-2f)、(I-3a)、(I-3b)、(I-4a)、(I-4b)、(I-4c)、(I-

5a)、(I-5b)的化合物,或表1或2的化合物,或其药学上可接受的盐。本文另外提供了至少一种本文所述的化学实体,例如式(I-1)、(I-2a)、(I-2b)、(I-2c)、(I-2d)、(I-2e)、(I-2f)、(I-3a)、(I-3b)、(I-4a)、(I-4b)、(I-4c)、(I-5a)、(I-5b)的化合物,或表1或2的化合物,或其药学上可接受的盐,在制备用于抑制个体B-Raf V600E激酶活性的药物中的用途。

[0221] 还提供了用于治疗和/或预防对象的增殖性疾病例如癌症或肿瘤的方法,该方法包括向需要的个体给予治疗有效量的至少一种本文所述的化学实体,例如式(I-1)、(I-2a)、(I-2b)、(I-2c)、(I-2d)、(I-2e)、(I-2f)、(I-3a)、(I-3b)、(I-4a)、(I-4b)、(I-4c)、(I-5a)、(I-5b)的化合物,或表1或2的化合物,或其药学上可接受的盐。本文另外提供了至少一种本文所述的化学实体,例如式(I-1)、(I-2a)、(I-2b)、(I-2c)、(I-2d)、(I-2e)、(I-2f)、(I-3a)、(I-3b)、(I-4a)、(I-4b)、(I-4c)、(I-5a)、(I-5b)的化合物,或表1或2的化合物,或其药学上可接受的盐,在制备用于治疗和/或预防对象的增殖性疾病、癌症或肿瘤的药物中的用途。

[0222] 在一个实施方案中,需要治疗或预防的疾病或病症是异常细胞增殖,例如癌症。术语“癌症”是指癌前病症,非恶性,低度,高度和恶性癌症。预期任何组织类型的癌症都可以通过本文公开的化合物进行治疗或预防。癌症的示例性类型包括:癌,淋巴瘤,母细胞瘤,肉瘤,白血病和淋巴样恶性肿瘤。更具体地,在某些实施方案中,癌症是鳞状细胞癌(例如上皮鳞状细胞癌),肺癌,包括小细胞肺癌,非小细胞肺癌,肺腺癌和肺鳞状癌,腹膜癌,肝细胞癌,胃癌,包括胃肠道癌,胰腺癌,胶质母细胞瘤,宫颈癌,卵巢癌,肝癌,膀胱癌,肝癌,乳腺癌,结肠癌,直肠癌,结直肠癌,子宫内膜癌或子宫癌,唾液腺癌,肾癌,前列腺癌,外阴癌,甲状腺癌,肝癌,肛门癌,阴茎癌以及头颈癌。

[0223] 本文提供了通过向个体给予治疗有效量的本文所述的化合物或组合物来治疗有需要的个体的癌症的方法。本文还提供了本文所述的化合物或组合物在制备用于治疗有需要的个体中的癌症的药物中的用途。本文还提供了本文所述的化合物或组合物在需要的个体中治疗癌症的用途。本文还提供了本文所述的化合物或组合物,其用于治疗需要的个体的癌症。

[0224] 在另一个实施方案中,需要治疗或预防的疾病或病症是神经变性疾病。神经变性疾病的示例性类型包括但不限于:肌萎缩性侧索硬化,帕金森氏病,阿尔茨海默氏病和因神经变性过程而发生的亨廷顿氏病。

[0225] 在一些实施方案中,提供了治疗或预防神经变性疾病例如肌萎缩性侧索硬化症,帕金森氏病,阿尔茨海默氏病和亨廷顿氏病的方法,该方法包括向需要的个体给予式(I-1)、(I-2a)、(I-2b)、(I-2c)、(I-2d)、(I-2e)、(I-2f)、(I-3a)、(I-3b)、(I-4a)、(I-4b)、(I-4c)、(I-5a)、(I-5b)的化合物,或表1或2的化合物,或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,提供了治疗或预防神经变性疾病如肌萎缩性侧索硬化症,帕金森氏病,阿尔茨海默氏病和亨廷顿氏病的方法,包括向对象给予治疗有效量的至少一种本文所述的化学实体。

[0226] 本文提供了通过向个体给予治疗有效量的本文所述的化合物或组合物来治疗有需要的个体的神经变性疾病的方法。本文还提供了本文所述的化合物或组合物在制备用于治疗有需要的个体中的神经变性疾病的药物中的用途。本文还提供了本文所述的化合物或组合物在需要的个体中治疗神经变性疾病的用途。本文还提供了本文所述的化合物或组合物,其用于治疗需要的个体的神经变性疾病。

[0227] 一方面,本文提供了包含本文描述的化合物或组合物和使用说明书的试剂盒。在一些实施方案中,试剂盒可包含用于在需要的个体中治疗癌症的说明书。在其他实施方案中,试剂盒可包含用于在需要的个体中治疗神经变性疾病的说明书。试剂盒可另外包含可用于化合物或组合物给药的任何材料或设备,例如小瓶,注射器或静脉输液袋。试剂盒还可包含无菌包装。

[0228] 一般合成方法

[0229] 现在将参考以下用于其一般制备的说明性合成方案和随后的具体实施例来描述式(I)的化合物。本领域技术人员应认识到,为获得本文中的多种化合物,可对起始材料进行适当选择,从而通过适当地带有或不带有保护的反应方案使用最终所需的取代基以生成所需的产物。或者,可能需要或想要在最终所需的取代基位置上采用可通过反应方案携带并在适当时可被所需取代基替代的合适基团。另外,本领域技术人员将认识到,保护基团可用于保护某些官能团(氨基,羧基或侧链基团)免受反应条件的影响,并且适当时在标准条件下将这些基团除去。除非另有说明,否则变量如上文参考式(I)所定义。

[0230] 当需要获得化合物的特定对映异构体时,可以使用任何合适的常规方法分离或拆分对映异构体,从相应的对映异构体混合物中实现。因此,例如,非对映异构体衍生物可以通过对映异构体的混合物(例如,外消旋体)与合适的手性化合物的反应来制备。然后可以通过任何方便的方法,例如通过结晶分离非对映异构体,并回收所需的对映异构体。在另一种拆分方法中,可以使用手性高效液相色谱法分离外消旋体。或者,如果需要,可以通过在所述方法之一中使用适当的手性中间体来获得特定的对映异构体。

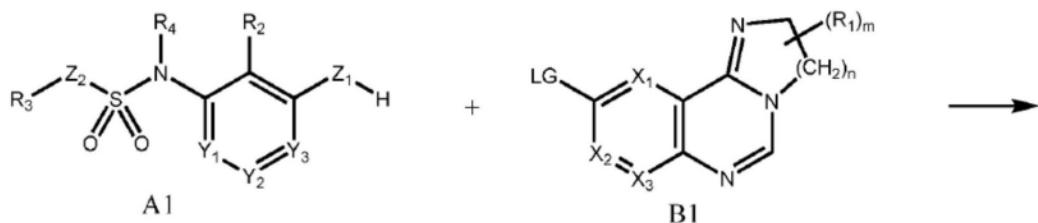
[0231] 在需要获得化合物的特定异构体或以其他方式纯化反应产物的情况下,也可以对中间体或最终产物使用色谱、重结晶和其他常规分离方法。

[0232] 下文示例性方法描述了制备本文所述化合物的一般方法。本文提供的方案中的可变基团如式(I-1)、(I-2a)、(I-2b)、(I-2c)、(I-2d)、(I-2e)、(I-2f)、(I-3a)、(I-3b)、(I-4a)、(I-4b)、(I-4c)、(I-5a)、(I-5b),或其任何变体的定义。本文所述的其他化合物可以通过类似的方法制备。

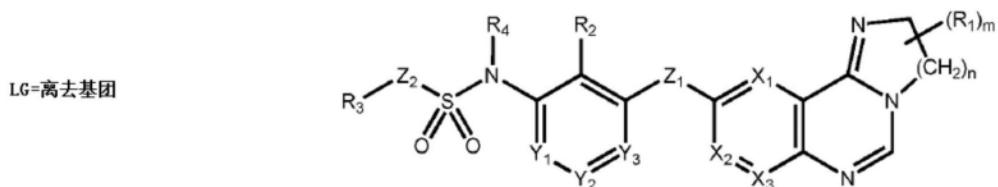
[0233] Claudi F.等人,J.Org.Chem.1974,39,p.3508中提供了可用于制备本发明化合物如B1的一般合成方法。可以根据本领域技术人员熟悉的方法制备某些起始原料,并且可以根据本领域技术人员熟悉的方法进行某些合成修饰。Bartra Sanmarti,M.等人,WO 2011/076813中提供了制备2-烷基-1-亚氨基喹唑啉的标准方法。

[0234] 在一些实施方案中,如方案A所示,通过苯酚或苯胺A1与喹唑啉亚胺B1的反应合成式(I)的化合物。

[0235] 方案A



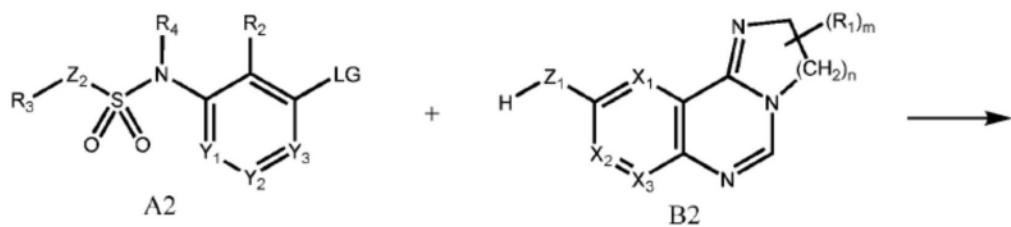
[0236]



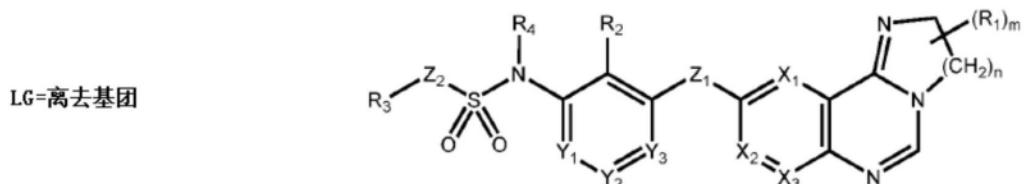
[0237] 其中, X_1 、 X_2 、 X_3 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Z_1 、 Z_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 m 和 n 如式(I)所定义, 或其在本文中详述的任何变化形式,LG是离去基团。具体实施例在下面的实施例部分中提供。

[0238] 在一些实施方案中, 如方案B所示, 通过苯基或杂芳基化合物A2与喹唑啉亚胺B2的反应合成式(I)的化合物。

[0239] 方案B



[0240]

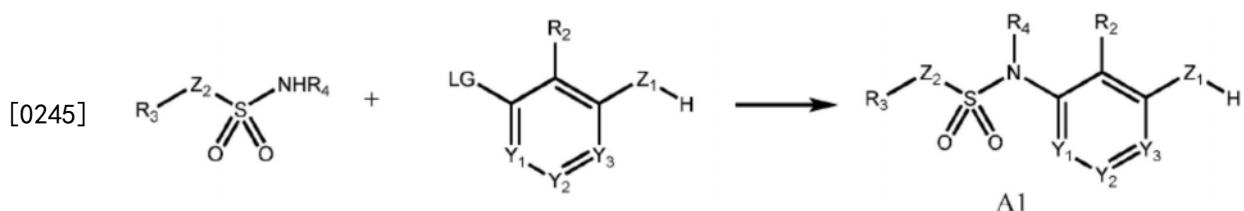


[0241] 其中, X_1 、 X_2 、 X_3 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Z_1 、 Z_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 m 和 n 如式(I)所定义, 或其在本文中详述的任何变化形式,LG是离去基团。具体实施例在下面的实施例部分中提供。

[0242] 上面没有具体描述其合成的起始原料是可商购的, 或者可以使用本领域技术人员众所周知的方法制备。

[0243] 在一些实施方案中, 根据方案C中概述的合成制备式A1的化合物。

[0244] 方案C



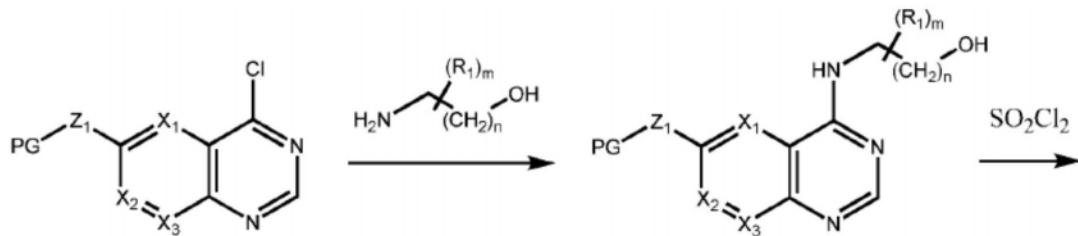
[0246] $\text{LG}=\text{离去基团}$

[0247] 其中, Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Z_1 、 Z_2 、 R_2 、 R_3 和 R_4 如式(I)所定义, 或其在本文中详述的任何变化形

式,LG是离去基团。

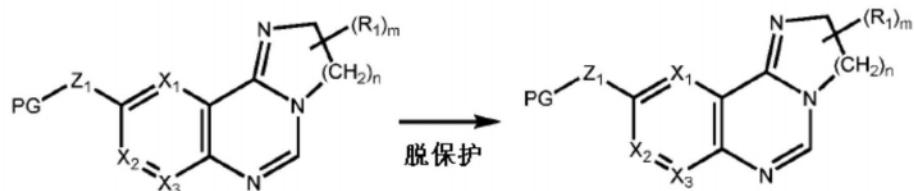
[0248] 在一些实施方案中,根据方案D中概述的合成制备式B1的化合物。

[0249] 方案D



[0250]

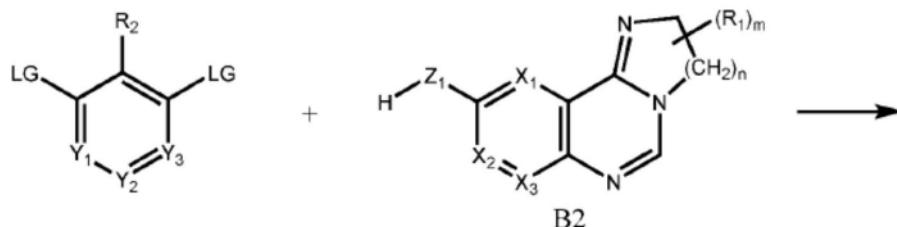
PG=保护基团



[0251] 其中,X₁、X₂、X₃、Z₁、R₁、m和n如式(I)所定义,或其在本文中详述的任何变化形式,PG是保护基团。

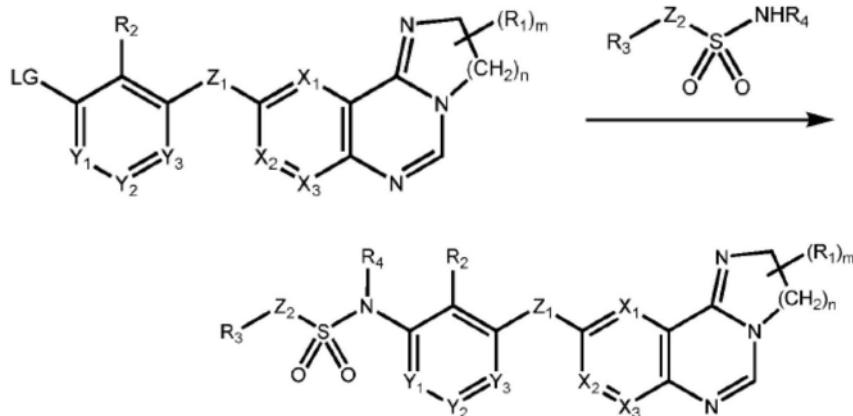
[0252] 在一些实施方案中,根据方案E中概述的合成制备式(I)的化合物。

[0253] 方案E



LG=离去基团

[0254]



[0255] 其中,X₁、X₂、X₃、Y₁、Y₂、Y₃、Z₁、Z₂、R₁、R₂、R₃、R₄、m和n如式(I)所定义,或其在本文中详述的任何变化形式,LG是离去基团。下面的实施例部分提供了具体的实施例。

实施例

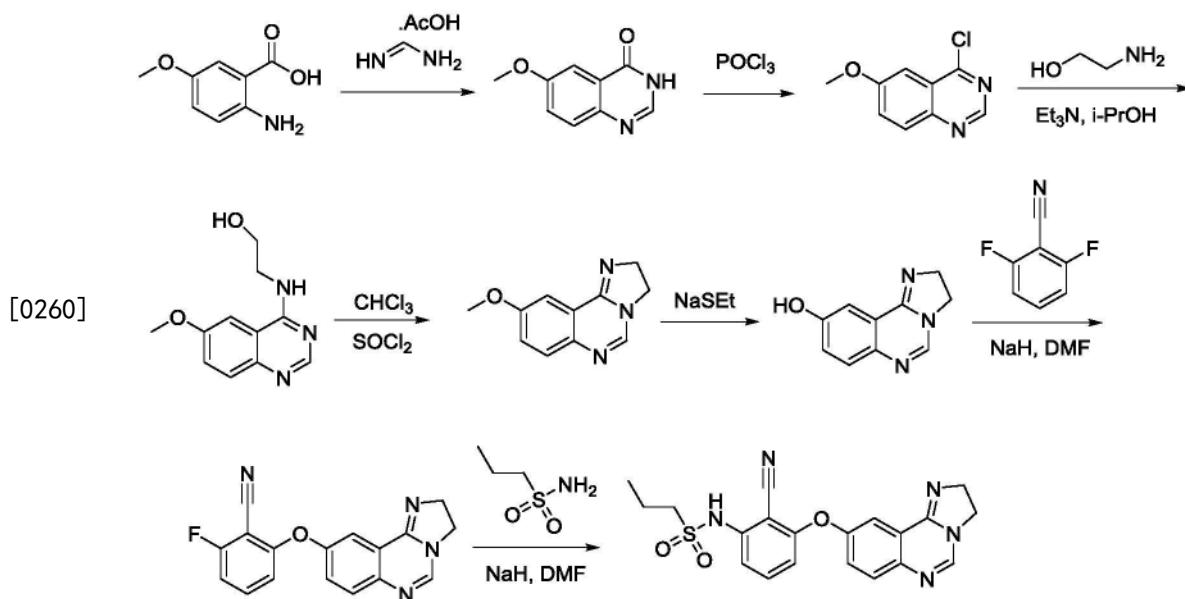
[0256] 提供以下实施例以说明但不限制本文提供的组合物、用途和方法。本领域技术人员

员将认识到,可以通过选择合适的原料和试剂来修饰以下合成反应和方案,以便获得式(I)、(I-1)、(I-2a)、(I-2b)、(I-2c)、(I-2d)、(I-2e)、(I-2f)、(I-3a)、(I-3b)、(I-4a)、(I-4b)、(I-4c)、(I-5a)或(I-5b)的其他化合物,或其盐。这些化合物采用上述一般方法进行制备。

[0257] 在整个实施例中使用以下化学缩写:ACN(乙腈),DCM(二氯甲烷),DIEA(N,N-二异丙基乙胺),DMF(二甲基甲酰胺),DMAP(4-二甲基氨基吡啶),DMSO(二甲基亚砜),Et₃N(三乙胺),EtOAc(乙酸乙酯),¹H NMR(质子核磁共振),HPLC(高效液相色谱),i-PrOH(异丙醇),LCMS(液相色谱-质谱),MeI(甲基碘),MeOH(甲醇),NMP(N-甲基-2-吡咯烷酮),PE(石油醚),SEMC1(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯化物),THF(四氢呋喃)和TFA(三氟乙酸)。

[0258] 实施例1:制备N-(2-氰基-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)丙烷-1-磺酰胺(化合物1)

[0259] 方案1



[0261] 步骤1:合成6-甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮

[0262] 将2-氨基-5-甲氧基苯甲酸(10.0g,59.9mmol)、乙酸甲脒(12.3g,119mmol)在80mL2-甲氧基乙醇中的混合物在125℃加热18小时。冷却至室温后,通过过滤收集沉淀,用2-甲氧基乙醇洗涤两次,并在真空中干燥以提供6-甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮(9.1g,87%产率)。

[0263] 步骤2:合成4-氯-6-甲氧基喹唑啉

[0264] 将6-甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮(3.0g,17.0mmol)的POCl₃(30mL)溶液在120℃搅拌过夜。然后将混合物冷却至室温,并蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱进行纯化(PE/EtOAc从10:1至5:1,v/v),得到4-氯-6-甲氧基喹唑啉(3.0g,91%产率)。

[0265] 步骤3:合成2-((6-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)乙-1-醇

[0266] 向4-氯-6-甲氧基喹唑啉(2.5g,12.9mmol)的i-PrOH(30mL)溶液中加入2-氨基乙醇(5.0mL)和Et₃N(5.0mL)。将混合物在80℃搅拌20分钟,然后冷却并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱进行纯化(DCM/MeOH从50:1至20:1,v/v),得到2-((6-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)乙-1-醇(2.0g,71%产率)。

[0267] 步骤4:合成9-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉

[0268] 向2-((6-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)乙-1-醇(2.0g, 9.13mmol)的CHCl₃(30mL)混合物中加入SOC1₂(10.0mL), 用N₂进行脱气, 并在70℃搅拌过夜。将所得混合物冷却至室温, 真空浓缩。残余物溶解在NaHCO₃水溶液(50.0mL)中并用DCM(200mL × 3)萃取。将合并的有机层用Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 得到9-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉(1.5g, 82%产率), 为棕色固体。

[0269] 步骤5:合成2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-醇

[0270] 向9-甲氧基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉(200mg, 1.0mmol)的DMF(10.0mL)溶液中加入NaSEt(200mg, 2.0mmol)。将反应混合物用N₂脱气并在130℃搅拌过夜, 然后冷却至室温。将所得混合物蒸发, 并将残余物通过硅胶柱色谱进行纯化(DCM/MeOH从50:1至20:1, v/v), 得到2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-醇(150mg, 80%产率)。

[0271] 步骤6:合成2-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氨基)-6-氟苄腈

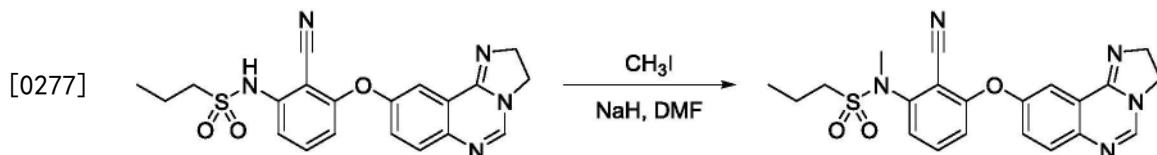
[0272] 0℃, 将NaH(60%在矿物油中, 30mg, 0.73mmol)缓慢加入2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-醇(105mg, 0.56mmol)的DMF(10.0mL)溶液中。将反应混合物用N₂脱气并在室温下搅拌15分钟。然后加入2,6-二氟苄腈(78mg, 0.56mmol), 并将混合物在80℃搅拌1小时。将所得混合物蒸发, 并将残余物通过硅胶柱色谱进行纯化(DCM/MeOH从100:1至30:1, v/v), 得到2-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氨基)-6-氟苄腈(120mg, 70%产率)。

[0273] 步骤7:合成N-(2-氰基-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氨基)苯基)丙烷-1-磺酰胺

[0274] 在0℃, 将NaH(60%在矿物油中, 17.0mg, 0.43mmol)缓慢加入丙烷-1-磺酰胺(48.0mg, 0.39mmol)的DMF(15.0mL)溶液中。将反应混合物用N₂脱气, 并在室温下搅拌30分钟。然后加入2-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氨基)-6-氟苄腈(100mg, 0.33mmol), 并将混合物在氮气下于100℃搅拌过夜。将所得混合物进行蒸发, 残余物通过快速柱色谱进行纯化(ACN/H₂O), 得到N-(2-氰基-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氨基)苯基)丙烷-1-磺酰胺(20mg, 15%产率), 为白色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 88.73 (s, 1H), 8.06-7.96 (m, 3H), 7.75 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.74-4.69 (m, 2H), 4.19-4.15 (m, 2H), 3.25 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.85-1.79 (m, 2H), 1.02 (t, J=7.2Hz, 3H). LCMS(M+H⁺) m/z: 410.7。

[0275] 实施例2:制备N-(2-氰基-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氨基)苯基)-N-甲基丙烷-1-磺酰胺(化合物2)

[0276] 方案2



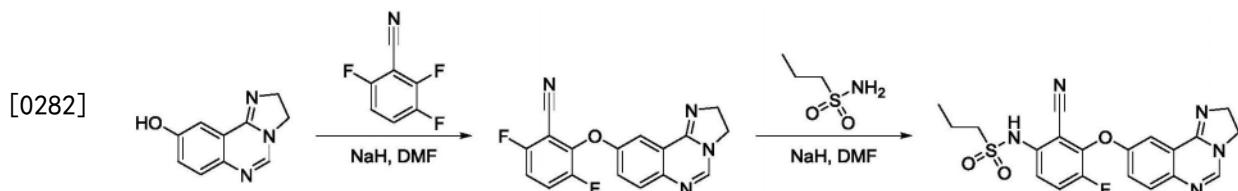
[0278] 合成N-(2-氰基-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氨基)苯基)-N-甲基丙烷-1-磺酰胺

[0279] 0℃, 将NaH(60%在矿物油中, 16.0mg, 0.39mmol)缓慢加入N-(2-氰基-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氨基)苯基)丙烷-1-磺酰胺(80mg, 0.20mmol)的DMF(10.0mL)溶液中。将反应混合物用N₂脱气并在室温下搅拌60分钟。然后加入碘甲烷(43mg,

0.30mmol), 并将混合物在氮气下于室温搅拌过夜。蒸发得到的混合物, 残余物通过快速柱色谱进行纯化 (ACN/H₂O), 得到N-(2-氰基-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基) 氧基) 苯基)-N-甲基丙烷-1-磺酰胺 (30mg, 35%产率), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 7.98 (s, 1H), 7.72 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.54-7.44 (m, 4H), 7.07 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.12 (t, J=9.6Hz, 2H), 3.92 (t, J=9.6Hz, 2H), 3.34-3.30 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 1.81-1.75 (m, 2H), 1.02 (t, J=7.2Hz, 3H). LCMS (M+H⁺) m/z: 424.2 [M+1]。

[0280] 实施例3: 制备N-(2-氰基-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基) 氧基)-4-氟苯基) 丙烷-1-磺酰胺 (化合物3)

[0281] 方案3



[0283] 步骤1: 合成2-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基) 氧基)-3,6-二氟苄腈

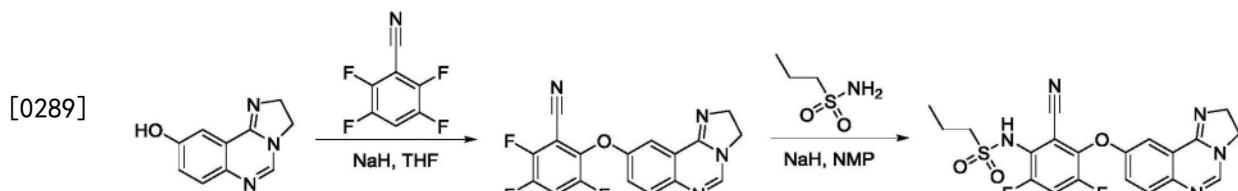
[0284] 0℃, 将NaH (60% 在矿物油中, 111mg, 2.78mmol) 缓慢加入2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-醇 (400mg, 2.14mmol) 的DMF (20mL) 溶液中。将反应混合物用N₂脱气并在室温下搅拌60分钟。然后加入2,3,6-三氟苄腈 (37.0mg, 2.35mmol), 将混合物在80℃搅拌1小时。将所得混合物进行蒸发, 残余物通过硅胶柱色谱进行纯化 (DCM/MeOH从100:1至30:1, v/v), 得到2-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基) 氧基)-3,6-二氟苄腈 (200mg, 29%产率)。

[0285] 步骤2: 合成N-(2-氰基-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基) 氧基)-4-氟苯基) 丙烷-1-磺酰胺

[0286] 0℃, 将NaH (60% 在矿物油中, 32mg, 0.81mmol) 缓慢加入丙烷-1-磺酰胺 (84mg, 0.68mmol) 的DMF (20mL) 溶液中。将反应混合物用N₂脱气, 并在室温下搅拌60分钟。然后加入2-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基) 氧基)-3,6-二氟苄腈 (200mg, 0.62mmol), 将混合物在氮气下于100℃搅拌过夜。蒸发得到的混合物, 残余物通过快速柱色谱进行纯化 (ACN/H₂O), 得到N-(2-氰基-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基) 氧基)-4-氟苯基) 丙烷-1-磺酰胺 (30mg, 10%产率), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ 7.91 (s, 1H), 7.50 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.43-7.34 (m, 3H), 7.25 (t, J=9.6Hz, 1H), 4.19 (t, J=9.6Hz, 2H), 4.00 (t, J=9.6Hz, 2H), 2.98-2.94 (m, 2H), 1.88-1.83 (m, 2H), 1.02 (t, J=7.2Hz, 3H). LCMS (M+H⁺) m/z: 428.7.

[0287] 实施例4: 制备N-(2-氰基-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基) 氧基)-4,6-二氟苯基) 丙烷-1-磺酰胺 (化合物4)

[0288] 方案4



[0290] 步骤1: 合成2-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基) 氧基)-3,5,6-三氟苄腈

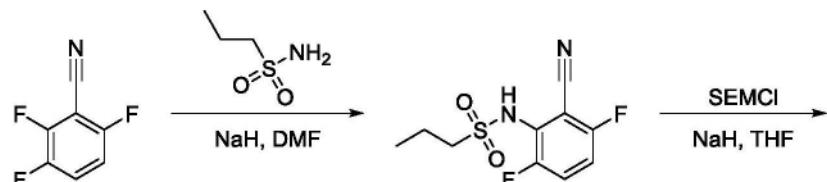
[0291] 0℃, 将NaH(60%在矿物油中, 128mg, 3.2mmol)缓慢加入2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-醇(300mg, 1.6mmol)的THF(10mL)溶液中。将反应混合物用N₂脱气, 并在0℃搅拌30分钟。然后加入2,3,5,6-四氟苄腈(308mg, 1.8mmol), 将混合物在室温下搅拌18小时。将反应混合物通过在0℃下用MeOH(5mL)淬灭。将所得混合物蒸发并将残余物在硅胶柱快速色谱上进行纯化(DCM/MeOH从60:1至10:1, v/v), 得到2-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氨基)-3,5,6-三氟苄腈(200mg, 36%产率), 为黄色固体。

[0292] 步骤2: 合成N-(2-氰基-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氨基)-4,6-二氟苯基)丙烷-1-磺酰胺

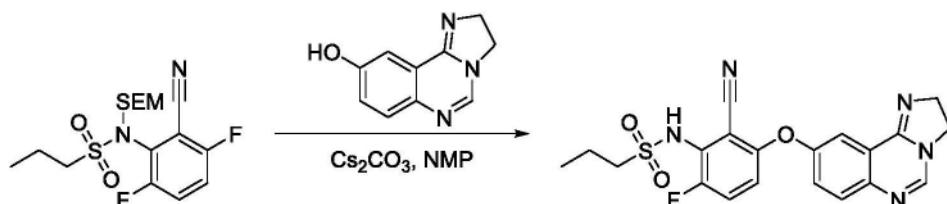
[0293] 0℃, 将NaH(60%在矿物油中, 48mg, 1.2mmol)缓慢加入丙烷-1-磺酰胺(86mg, 0.7mmol)的NMP(10mL)溶液将反应混合物用N₂脱气, 并在0℃下搅拌30分钟。然后加入2-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氨基)-3,5,6-三氟苄腈(200mg, 0.6mmol)并将混合物在氮气下于80℃搅拌过夜。然后冷却至室温。所得混合物蒸发并将残余物在硅胶柱快速色谱上进行纯化(DCM/MeOH从60:1至10:1, v/v), 得到粗产物, 将其通过Perp-TL进行C纯化(DCM/MeOH=10:1, v/v), 得到N-(2-氰基-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氨基)-4,6-二氟苯基)丙烷-1-磺酰胺(16mg, 6%产率), 为黄色固体。¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ 8.11(s, 1H), 7.71-7.66(m, 2H), 7.56(dd, J=8.8, 2.8Hz, 1H), 7.48(d, J=2.4Hz, 1H), 4.37(t, J=10.0Hz, 2H), 4.08(t, J=10.0Hz, 2H), 3.19(t, J=7.6Hz, 2H), 1.97-1.91(m, 2H), 1.07(t, J=7.6Hz, 3H). LCMS(M+H⁺) m/z: 446.2。

[0294] 实施例5: 制备N-(2-氰基-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氨基)-6-氟苯基)丙烷-1-磺酰胺(化合物5)

[0295] 方案5



[0296]



[0297] 步骤1: 合成N-(2-氰基-3,6-二氟苯基)丙烷-1-磺酰胺

[0298] 0℃, 将NaH(60%在矿物油中, 320mg, 8.0mmol)缓慢加入丙烷-1-磺酰胺(590mg, 4.8mmol)的DMF(10mL)溶液中。将反应混合物用N₂脱气, 并在0℃下搅拌30分钟。然后加入2,3,6-三氟苄腈(628mg, 4.0mmol)并将混合物在室温搅拌18小时。将反应混合物在0℃下用H₂O(5mL)淬灭。将所得混合物蒸发并将残余物在硅胶柱快速色谱上进行纯化(PE/EtOAc从10:1至4:1, v/v), 得到N-(2-氰基-3,6-二氟苯基)丙烷-1-磺酰胺(920mg, 88%产率), 为白色固体。

[0299] 步骤2: 合成N-(2-氰基-3,6-二氟苯基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)

丙烷-1-磺酰胺

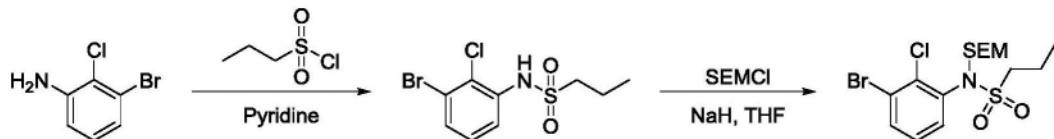
[0300] 0℃, 将NaH(60%在矿物油中, 212mg, 5.3mmol)缓慢加入N-(2-氰基-3,6-二氟苯基)丙烷-1-磺酰胺(920mg, 3.5mmol)的THF(40mL)溶液中。将反应混合物用N₂脱气, 并在0℃下搅拌30分钟。然后加入(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基硅烷(709mg, 4.3mmol), 并将混合物在氮气下于室温搅拌过夜。将反应混合物在0℃下用MeOH(5mL)淬灭。将所得混合物蒸发并将残余物在硅胶柱快速色谱上进行纯化(PE/EtOAc从10:1至4:1, v/v), 得到N-(2-氰基-3,6-二氟苯基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)丙烷-1-磺酰胺(800mg, 58%产率), 为黄色油。

[0301] 步骤3:合成N-(2-氰基-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-6-氟苯基)丙烷-1-磺酰胺

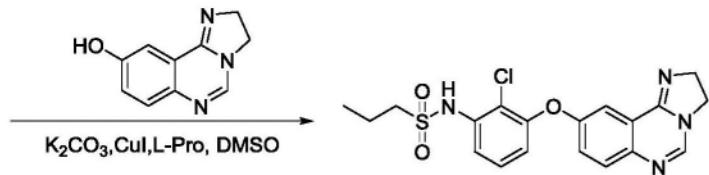
[0302] 在50mL圆底烧瓶中装入N-(2-氰基-3,6-二氟苯基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)丙烷-1-磺酰胺(580mg, 1.5mmol)、2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-醇(277mg, 1.5mmol)、Cs₂CO₃(724mg, 2.2mmol)和20mL NMP。将所得溶液在100℃加热18小时。冷却至室温后, 将所得混合物蒸发并将残余物在硅胶柱快速色谱上进行纯化(DCM/MeOH从40:1至10:1, v/v), 得到N-(2-氰基-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-6-氟苯基)丙烷-1-磺酰胺(80mg, 13%产率), 为白色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 10.48(br, 1H), 8.13(s, 1H), 7.63-7.52(m, 3H), 7.45(d, J=2.4Hz, 1H), 6.99-6.96(m, 1H), 4.24(t, J=10.0Hz, 2H), 3.96(t, J=10.0Hz, 2H), 3.12(t, J=7.6Hz, 2H), 1.85-1.79(m, 2H), 1.00(t, J=7.2Hz, 3H). LCMS (M+H⁺) m/z: 428.2.

[0303] 实施例6:制备N-(2-氯-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)丙烷-1-磺酰胺(化合物6)

[0304] 方案6



[0305]



[0306] 步骤1:合成N-(3-溴-2-氯苯基)丙烷-1-磺酰胺

[0307] 向3-溴-2-氯苯胺(3.0g, 12.7mmol)的吡啶(30mL)溶液中加入丙烷-1-磺酰氯(5.4g, 38.1mmol), 将反应液在氮气下于室温搅拌过夜, 反应完全后, 除去溶剂。将残余物在硅胶柱色谱上进行纯化(PE/EtOAc=10/1), 得到N-(3-溴-2-氯苯基)丙烷-1-磺酰胺(700mg, 18%产率), 为黄色油。

[0308] 步骤2:合成N-(3-溴-2-氯苯基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)丙烷-1-磺酰胺

[0309] 0℃的, 向N-(3-溴-2-氯苯基)丙烷-1-磺酰胺(700mg, 2.2mmol)的THF(30mL)溶液中分批加入NaH(60%在矿物油中, 176mg, 4.4mmol)。将混合物在0℃搅拌1小时, 然后在0℃

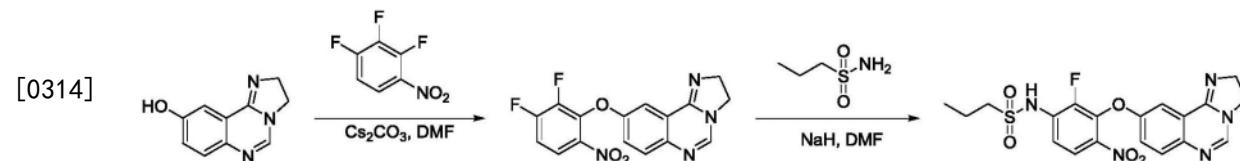
逐滴加入SEMC1 (730mg, 4.4mmol)。将所得混合物在室温搅拌3小时。反应完成后,将其在0℃下用水(5mL)淬灭。除去溶剂。将残余物在硅胶柱色谱上进行纯化(PE/EtOAc=10/1),得到N-(3-溴-2-氯苯基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)丙烷-1-磺酰胺(700mg, 72%产率),为黄色油。

[0310] 步骤3:合成N-(2-氯-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)丙烷-1-磺酰胺

[0311] 将N-(3-溴-2-氯苯基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)丙烷-1-磺酰胺(700mg, 1.58mmol)、2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-醇(319mg, 1.70mmol)、K₂CO₃(650mg, 4.74mmol)、CuI(120mg, 0.63mmol)和L-Pro(60mg, 0.63mmol)在DMSO(20mL)中的混合物在氮气下于150℃搅拌16小时,反应完成后,将混合物过滤并浓缩。残余物通过制备型HPLC进行纯化,得到N-(2-氯-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)丙烷-1-磺酰胺(5mg, 1%产率),为白色固体。¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ 8.03(s, 1H), 7.58(d, J=8.4Hz, 1H), 7.51(d, J=7.6Hz, 1H), 7.43-7.33(m, 3H), 7.02(d, J=7.2Hz, 1H), 4.29(t, J=10.0Hz, 2H), 4.04(t, J=10.0Hz, 2H), 3.15(t, J=7.6Hz, 2H), 1.88-1.82(m, 2H), 1.03(t, J=7.6Hz, 3H). LCMS (M+H⁺) m/z: 419.1.

[0312] 实施例7:制备N-(3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-2-氟-4-硝基苯基)丙烷-1-磺酰胺(化合物7)

[0313] 方案7



[0315] 步骤1:合成9-(2,3-二氟-6-硝基苯氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉

[0316] 将2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-醇(300mg, 1.6mmol)、1,2,3-三氟-4-硝基苯(852mg, 4.8mmol)和Cs₂CO₃(783.6mg, 2.4mmol)在DMF(15mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物蒸发,残余物通过硅胶柱色谱进行纯化(DCM/MeOH/NH₃H₂O从100:1:1至10:1:0.1, v/v/v),得到9-(2,3-二氟-6-硝基苯氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉(410mg, 74%产率),为黄色固体。

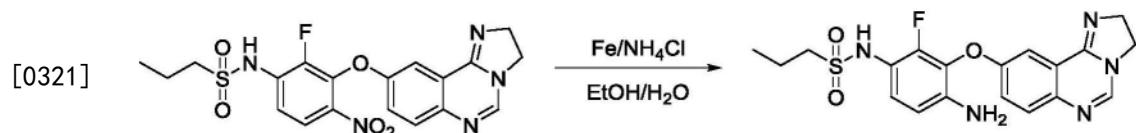
[0317] 步骤2:合成N-(3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-2-氟-4-硝基苯基)丙烷-1-磺酰胺

[0318] 0℃,向丙烷-1-磺酰胺(161mg, 1.31mmol)的DMF(10mL)溶液中加入NaH(60%在矿物油中,119mg, 2.98mmol)。将反应混合物在0℃搅拌30分钟,然后将9-(2,3-二氟-6-硝基苯氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉(410mg, 1.19mmol)的DMF(2mL)溶液逐滴加入该搅拌的混合物中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。向混合物中加入水(10mL),蒸发溶剂,残余物通过制备型HPLC进行纯化,得到N-(3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-2-氟-4-硝基苯基)丙烷-1-磺酰胺(221mg, 38%产率),为黄色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 11.19(br s, 1H), 8.46(s, 1H), 7.93(d, J=9.6Hz, 1H), 7.85(d, J=9.2Hz, 1H), 7.78(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 7.50(s, 1H), 7.38(t, J=8.8Hz, 1H), 4.51(t, J=10.0Hz, 2H), 4.05(t, J=10.0Hz, 2H), 2.93(t, J=7.6Hz, 2H), 1.73-1.68(m, 2H), 0.95(t, J=7.6Hz, 3H). LCMS (M+H)

⁺) m/z: 448.1。

[0319] 实施例8: 制备N- (4-氨基-3- ((2,3-二氢咪唑并[1,2-c] 噻唑啉-9-基) 氧基)-2-氟苯基) 丙烷-1-磺酰胺(化合物8)

[0320] 方案8



[0322] 合成N- (4-氨基-3- ((2,3-二氢咪唑并[1,2-c] 噻唑啉-9-基) 氧基)-2-氟苯基) 丙烷-1-磺酰胺

[0323] 将N- (3- ((2,3-二氢咪唑并[1,2-c] 噻唑啉-9-基) 氧基)-2-氟-4-硝基苯基) 丙烷-1-磺酰胺(160mg, 0.35mmol)、Fe(100mg, 1.78mmol) 和NH₄Cl(144mg, 2.68mmol) 在EtOH/H₂O(10mL/1mL) 中的混合物在95℃搅拌2小时。将反应混合物蒸发, 残余物通过硅胶柱色谱进行纯化(DCM/MeOH/NH₃H₂O从100:1:1至10:1:0.1, v/v/v), 得到N- (4-氨基-3- ((2,3-二氢咪唑并[1,2-c] 噻唑啉-9-基) 氧基)-2-氟苯基) 丙烷-1-磺酰胺(100mg, 68%产率), 为白色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 11.46(br, 1H), 9.15(s, 1H), 8.65(s, 1H), 7.97(d, J=9.2Hz, 1H), 7.79(dd, J=9.2, 2.4Hz, 1H), 7.64(s, 1H), 7.05(t, J=8.8Hz, 1H), 6.66(d, J=8.4Hz, 1H), 4.68(t, J=10.0Hz, 2H), 4.12(t, J=10.0Hz, 2H), 2.97(t, J=7.6Hz, 2H), 1.73-1.67(m, 2H), 0.92(t, J=7.6Hz, 3H). LCMS(M+H⁺) m/z: 418.2.

[0324] 实施例9: 制备N- (3- ((2,3-二氢咪唑并[1,2-c] 噻唑啉-9-基) 氧基)-2-氟苯基) 丙烷-1-磺酰胺(化合物9)

[0325] 方案9

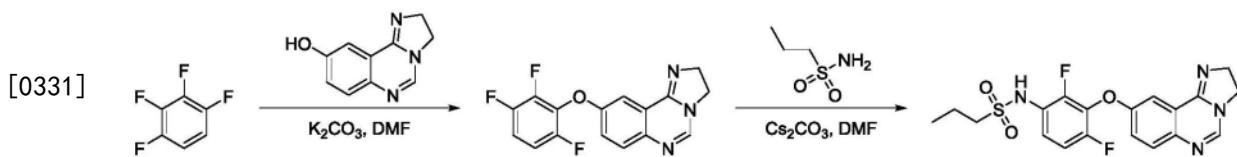


[0327] 合成N- (3- ((2,3-二氢咪唑并[1,2-c] 噻唑啉-9-基) 氧基)-2-氟苯基) 丙烷-1-磺酰胺

[0328] 将N- (4-氨基-3- ((2,3-二氢咪唑并[1,2-c] 噻唑啉-9-基) 氧基)-2-氟苯基) 丙烷-1-磺酰胺(70mg, 0.16mmol) 和亚硝酸异戊酯(196mg, 1.67mmol) 在THF(10mL) 中的混合物在75℃搅拌2小时。反应完成后, 蒸发溶剂, 残余物通过制备型HPLC纯化, 得到N- (3- ((2,3-二氢咪唑并[1,2-c] 噻唑啉-9-基) 氧基)-2-氟苯基) 丙烷-1-磺酰胺(TFA盐, 20.1mg, 23%产率), 为褐色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 11.62(br, 1H), 9.92(s, 1H), 8.67(s, 1H), 7.98(d, J=9.2Hz, 1H), 7.86(dd, J=9.2, 2.4Hz, 1H), 7.78(s, 1H), 7.40-7.38(m, 1H), 7.30(t, J=8.8Hz, 1H), 7.22-7.19(m, 1H), 4.68(t, J=10.0Hz, 2H), 4.13(t, J=10.0Hz, 2H), 3.15(t, J=8.0Hz, 2H), 1.76-1.71(m, 2H), 0.96(t, J=7.6Hz, 3H). LCMS(M+H⁺) m/z: 403.2.

[0329] 实施例10: 制备N- (3- ((2,3-二氢咪唑并[1,2-c] 噻唑啉-9-基) 氧基)-2,4-二氟苯基) 丙烷-1-磺酰胺(化合物10)

[0330] 方案10



[0332] 步骤1:合成9-(2,3,6-三氟苯氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉

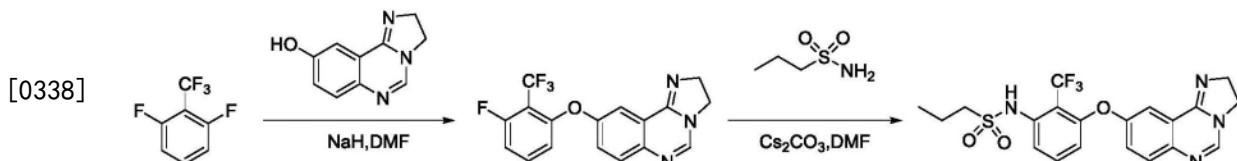
[0333] 向1,2,3,4-四氟苯(300mg,2.0mmol)和2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-醇(374mg,2.0mmol)的DMF(10mL)溶液中加入K₂CO₃(552mg,4.0mmol)。将反应混合物在120℃搅拌18小时。冷却至室温后,蒸发得到的混合物,残余物通过硅胶快速柱色谱进行纯化(DCM/MeOH从60:1至10:1,v/v),得到9-(2,3,6-三氟苯氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉(477mg,75%产率),为褐色固体。

[0334] 步骤2:合成N-(3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-2,4-二氟苯基)丙烷-1-磺酰胺

[0335] 在50mL圆底烧瓶中装入9-(2,3,6-三氟苯氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉(427mg,1.35mmol)、丙烷-1-磺酰胺(332mg,2.70mmol)、Cs₂CO₃(880mg,2.70mmol)和10mL DMF。将所得溶液120℃加热18小时。冷却至室温后,蒸发得到的混合物,残余物通过硅胶快速柱色谱进行纯化(DCM/MeOH从40:1至10:1,v/v),得到N-(3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-2,4-二氟苯基)丙烷-1-磺酰胺(28.1mg,5%产率),为白色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ9.61(br,1H),7.99(s,1H),7.52-7.45(m,2H),7.38-7.35(m,2H),7.18(s,1H),4.14(t,J=9.6Hz,2H),3.91(t,J=9.6Hz,2H),3.07(t,J=7.6Hz,2H),1.73-1.67(m,2H),0.89(t,J=7.6Hz,3H).LCMS m/z:421.1[M+1]⁺

[0336] 实施例11:制备N-(3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)丙烷-1-磺酰胺(化合物11)

[0337] 方案11



[0339] 步骤1:合成9-(3-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉

[0340] 室温下,向1,3-二氟-2-(三氟甲基)苯(182mg,1.0mmol)的DMF(5mL)溶液中加入NaH(60%在矿物油中,48mg,1.2mmol),将混合物在室温下搅拌30分钟,然后加入2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-醇(187mg,1.0mmol),将反应液在室温下搅拌过夜。反应完成后,加入水以淬灭反应,除去溶剂,残余物在硅胶柱色谱上纯化(DCM/MeOH=30/1+5%NH₃·H₂O),得到9-(3-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉(130mg,37%产率),为白色固体。

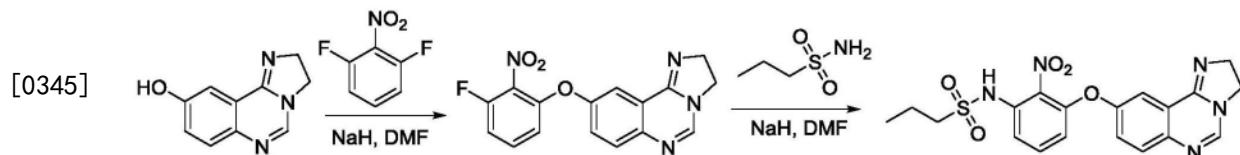
[0341] 步骤2:合成N-(3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)丙烷-1-磺酰胺

[0342] 氮气下,将9-(3-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉(130mg,0.37mmol)、丙烷-1-磺酰胺(136mg,1.11mmol)和Cs₂CO₃(241mg,0.74mmol)在DMF(5mL)中的混合物于120℃搅拌16小时,反应完成后,除去溶剂。将残余物通过制备型HPLC纯化,得到N-(3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)丙烷-1-

磺酰胺(TFA盐,26mg,12%产率),为黄色固体。 ^1H NMR (400MHz,DMSO-d₆) : δ 11.54 (br, 1H) , 9.70 (s, 1H) , 8.69 (s, 1H) , 8.00 (d, J=8.8Hz, 1H) , 7.87-7.84 (m, 2H) , 7.73 (t, J=8.0Hz, 1H) , 7.40 (d, J=8.0Hz, 1H) , 7.19 (d, J=8.0Hz, 1H) , 4.70 (t, J=10.0Hz, 2H) , 4.15 (t, J=10.0Hz, 2H) , 3.18 (t, J=7.6Hz, 2H) , 1.82-1.76 (m, 2H) , 1.02 (t, J=7.6Hz, 3H) .LCMS (M+H⁺) m/z:453.1。

[0343] 实施例12:制备N- (3- ((2,3-二氢咪唑并[1,2-c] 嘧唑啉-9-基) 氧基) -2-硝基苯基) 丙烷-1-磺酰胺(化合物12)

[0344] 方案12



[0346] 步骤1:合成9- (3-氟-2-硝基苯氧基) -2,3-二氢咪唑并[1,2-c] 嘙唑啉

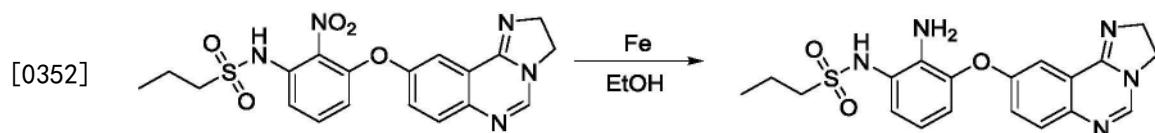
[0347] 将2,3-二氢咪唑并[1,2-c] 嘙唑啉-9-醇(500mg,2.67mmol)的DMF(20mL)溶液冷却至0℃,然后将NaH(60%在矿物油中,138mg,3.47mmol)加入混合物中。加入后,将反应混合物在0℃搅拌30分钟。加入1,3-二氟-2-硝基苯(510mg,3.2mmol),然后在室温下搅拌3小时。蒸发得到的混合物,残余物通过快速柱色谱进行纯化(ACN/H₂O),得到9- (3-氟-2-硝基苯氧基) -2,3-二氢咪唑并[1,2-c] 嘙唑啉(600mg,69%产率),为黄色固体。

[0348] 步骤2:合成N- (3- ((2,3-二氢咪唑并[1,2-c] 嘙唑啉-9-基) 氧基) -2-硝基苯基) 丙烷-1-磺酰胺

[0349] 0℃,将NaH(60%在矿物油中,80mg,1.99mmol)缓慢加入丙烷-1-磺酰胺(226mg,1.84mmol)的DMF(20.0mL)溶液中。将反应混合物用N₂脱气并在室温下搅拌60分钟。然后加入9- (3-氟-2-硝基苯氧基) -2,3-二氢咪唑并[1,2-c] 嘙唑啉(500mg,1.53mmol),将混合物在氮气下于80℃搅拌过夜。蒸发得到的混合物,残余物通过快速柱色谱进行纯化(ACN/H₂O),得到N- (3- ((2,3-二氢咪唑并[1,2-c] 嘙唑啉-9-基) 氧基) -2-硝基苯基) 丙烷-1-磺酰胺(240mg,37%产率),为黄色固体。 ^1H NMR (400MHz,DMSO-d₆) : δ 8.24 (s, 1H) , 7.67 (d, J=8.8Hz, 1H) , 7.57-7.51 (m, 2H) , 7.39-7.32 (m, 2H) , 6.68 (d, J=7.2Hz, 1H) , 4.34 (t, J=10.0Hz, 2H) , 4.00 (t, J=10.0Hz, 2H) , 2.96 (t, J=7.6Hz, 2H) , 1.72-1.66 (m, 2H) , 0.96 (t, J=7.6Hz, 3H) .LCMS (M+H⁺) m/z:430.1。

[0350] 实施例13:制备N- (2-氨基-3- ((2,3-二氢咪唑并[1,2-c] 嘙唑啉-9-基) 氧基) 苯基) 丙烷-1-磺酰胺(化合物13)

[0351] 方案13



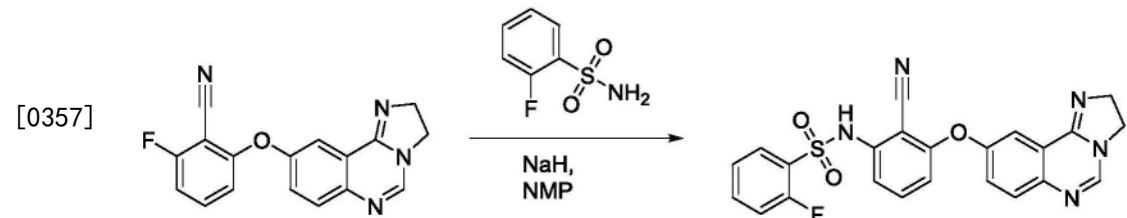
[0353] 合成N- (2-氨基-3- ((2,3-二氢咪唑并[1,2-c] 嘙唑啉-9-基) 氧基) 苯基) 丙烷-1-磺酰胺

[0354] 将N- (3- ((2,3-二氢咪唑并[1,2-c] 嘙唑啉-9-基) 氧基) -2-硝基苯基) 丙烷-1-磺酰胺(200mg,0.47mmol)、Fe(130mg,2.33mmol)和NH₄Cl(15mg,0.28mmol)在EtOH/H₂O(20mL/

3mL) 中的混合物在氮气下于 60℃ 搅拌 2 小时, 反应完成后, 除去溶剂。残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (DCM/MeOH = 25/1+5% NH₃·H₂O), 得到 N-(2-氨基-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基) 氧基) 苯基) 丙烷-1-磺酰胺 (60mg, 32% 产率), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 8.94 (br s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.8, 2.8Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.8Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.62 (t, J = 7.6Hz, 1H), 5.00 (br s, 2H), 4.07 (t, J = 10.0Hz, 2H), 3.86 (t, J = 10.0Hz, 2H), 3.02 (t, J = 7.6Hz, 2H), 1.77-1.68 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.6Hz, 3H). LCMS (M+H⁺) m/z: 400.1。

[0355] 实施例14:制备N- (2-氰基-3- ((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基) 氧基) 苯基) -2-氟苯磺酰胺(化合物14)

[0356] 方案14

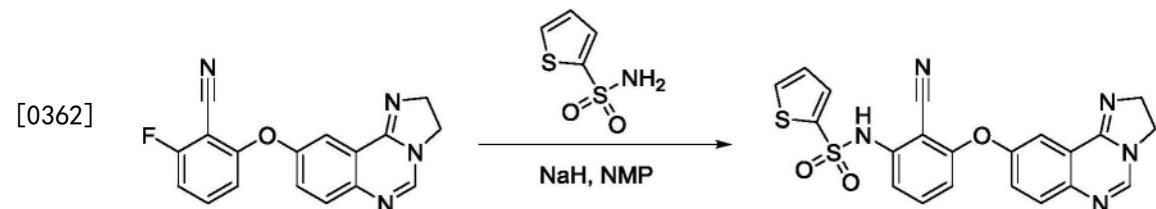


[0358] 合成N- (2-氰基-3- ((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基) 氧基) 苯基) -2-氟苯磺酰胺

[0359] 0℃, 将NaH(60%在矿物油中, 25mg, 0.64mmol)缓慢加入2-氟苯磺酰胺(103mg, 0.58mmol)的NMP(10.0mL)溶液中。将反应混合物用N₂脱气并在室温下搅拌60分钟。然后加入2-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氨基)-6-氟苄腈(150mg, 0.49mmol)并将混合物在氮气下于80℃搅拌过夜。蒸发得到的混合物, 残余物通过快速柱色谱进行纯化(ACN/H₂O), 得到N-(2-氨基-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氨基)苯基)-2-氟苯磺酰胺(90mg, 40%产率), 为白色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ7.92(s, 1H), 7.82-7.76(m, 1H), 7.69-7.64(m, 1H), 7.45-7.30(m, 3H), 7.25-7.17(m, 3H), 7.07(t, J=8.4Hz, 1H), 6.95(d, J=8.8Hz, 1H), 6.08(d, J=7.6Hz, 1H), 4.09(t, J=9.6Hz, 2H), 3.90(t, J=9.6Hz, 2H). LCMS (M+H⁺) m/z: 462.2。

[0360] 实施例15:制备N- (2-氰基-3- ((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基) 氧基) 苯基) 嘻吩-2-磺酰胺(化合物15)

[0361] 方案15



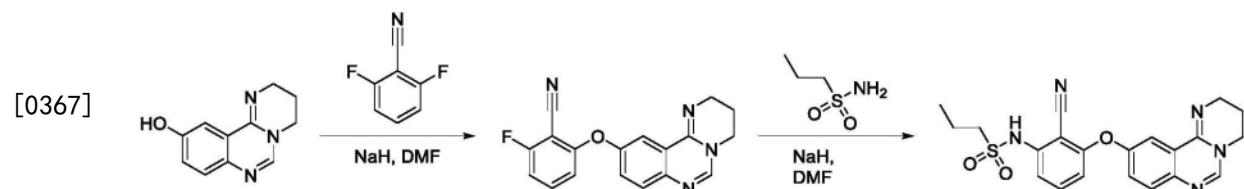
[0363] 合成N- (2-氰基-3- ((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基) 氧基) 苯基) 嘧吩-2-磺酰胺

[0364] 0℃, 将NaH(60%在矿物油中, 33.0mg, 0.85mmol)缓慢加入噻吩-2-磺酰胺(130mg, 0.78mmol)的NMP(10.0mL)溶液中。将反应混合物用N₂脱气并在室温下搅拌60分钟。然后加入2-((2,3-二氯咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氨基)-6-氟苄腈(200mg, 0.65mmol)并将混合

物在氮气下于80℃搅拌过夜。蒸发得到的混合物，残余物通过快速柱色谱进行纯化(ACN/H₂O)，得到N-(2-氰基-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)噻吩-2-磺酰胺(100mg,34%产率)，为白色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)：δ7.92(s,1H),7.54(d,J=3.6Hz,1H),7.44(d,J=8.8Hz,1H),7.33-7.30(m,2H),7.24(d,J=2.8Hz,1H),7.14-7.06(m,2H),6.96(dd,J=4.8,3.6Hz,1H),6.10(d,J=7.6Hz,1H),4.09(t,J=9.6Hz,2H),3.90(t,J=9.6Hz,2H).LCMS(M+H⁺)m/z:450.1。

[0365] 实施例16：制备N-(2-氰基-3-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)丙烷-1-磺酰胺(化合物16)

[0366] 方案16



[0368] 步骤1：合成2-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氧基)-6-氟苄腈

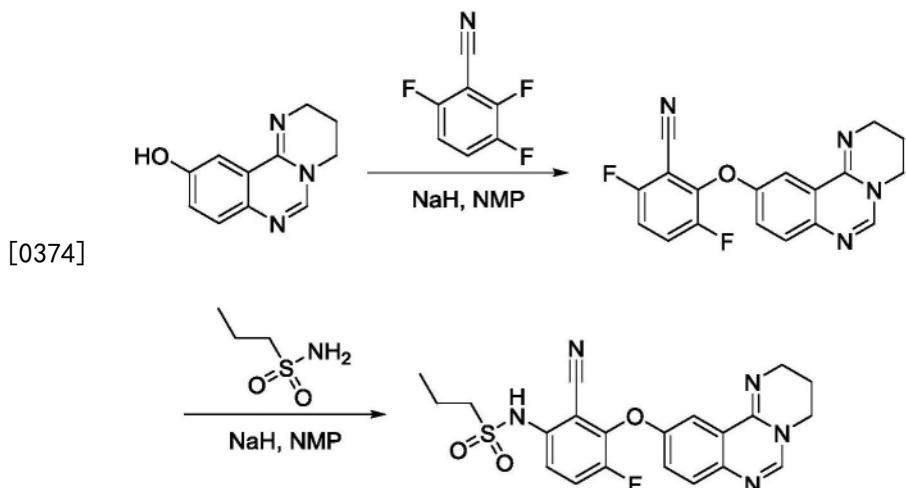
[0369] 0℃,将NaH(60%在矿物油中,150mg,3.72mmol)缓慢加入3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-醇(500mg,2.48mmol)的DMF(20.0mL)溶液中。将反应混合物用N₂脱气并在室温下搅拌60分钟。然后加入2,6-二氟苄腈(344.0mg,2.48mmol)并将混合物在80℃搅拌1小时。将所得混合物蒸发,残余物通过硅胶柱色谱进行纯化(DCM/MeOH从100:1至30:1,v/v),得到2-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氧基)-6-氟苄腈(200mg,25%产率)。

[0370] 步骤2：合成N-(2-氰基-3-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)丙烷-1-磺酰胺

[0371] 0℃,将NaH(60%在矿物油中,50mg,0.84mmol)缓慢加入丙烷-1-磺酰胺(70mg,0.56mmol)的DMF(20.0mL)溶液中。将反应混合物用N₂脱气并在室温下搅拌60分钟。然后加入2-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氧基)-6-氟苄腈(180mg,0.56mmol)并将混合物在氮气下于100℃搅拌过夜。蒸发得到的混合物,残余物通过快速柱色谱进行纯化(ACN/H₂O),得到N-(2-氰基-3-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)丙烷-1-磺酰胺(50mg,21%产率),为白色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)：δ8.21(s,1H),7.88(d,J=2.4Hz,1H),7.78(d,J=8.8Hz,1H),7.65(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),7.28(t,J=8.4Hz,1H),7.18(d,J=8.4Hz,1H),6.26(d,J=8.0Hz,1H),4.17(t,J=5.2Hz,2H),3.56(t,J=5.2Hz,2H),2.86(t,J=7.6Hz,2H),2.10-2.06(m,2H),1.75-1.69(m,2H),0.96(t,J=7.6Hz,3H).LCMS(M+H⁺)m/z:424.2。

[0372] 实施例17：制备N-(2-氰基-3-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氧基)-4-氟苯基)丙烷-1-磺酰胺(化合物17)

[0373] 方案17



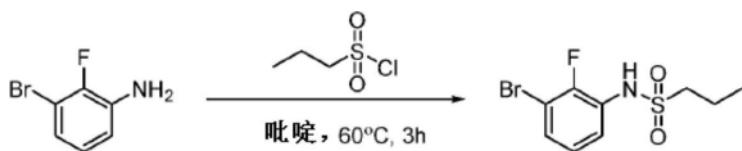
[0376] 0℃,向3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-醇(200mg,1.0mmol)的NMP(10mL)溶液中分批加入NaH(60%在矿物油中,60mg,1.5mmol)。将混合物在0℃搅拌1小时,然后加入2,3,6-三氟苯腈(188mg,1.2mmol)并将混合物在0℃搅拌过夜。将所得混合物蒸发,残余物通过硅胶柱色谱进行纯化(DCM/MeOH从100:1至30:1,v/v),得到2-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氨基)-3,6-二氟苯腈(100mg,30%产率),为黄色油。

[0377] 步骤2:合成N-(2-氰基-3-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氨基)-4-氟苯基)丙烷-1-磺酰胺

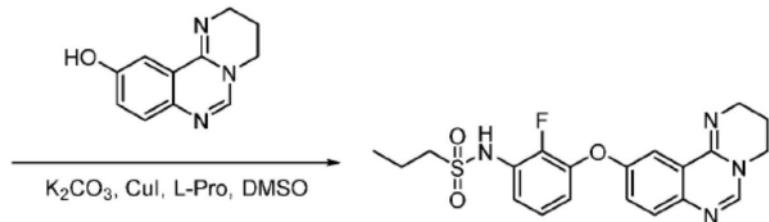
[0378] 0℃,将NaH(60%在矿物油中,48mg,1.2mmol)缓慢加入丙烷-1-磺酰胺(100mg,0.80mmol)的NMP(20.0mL)溶液中。将反应混合物用N₂脱气并在室温下搅拌60分钟。然后加入2-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氨基)-3,6-二氟苯腈(188mg,0.56mmol),并将混合物在氮气下于80℃搅拌过夜。蒸发得到的混合物,残余物通过快速柱色谱进行纯化(ACN/H₂O),得到N-(2-氰基-3-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氨基)-4-氟苯基)丙烷-1-磺酰胺(40mg,16%产率),为白色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ10.65(br s,1H),8.27(s,1H),7.83-7.78(m,2H),7.71(d,J=8.8Hz,1H),7.38(t,J=9.6Hz,1H),7.28(dd,J=9.6,4.4Hz,1H),4.18(t,J=5.6Hz,2H),3.56(t,J=5.6Hz,2H),2.82(t,J=7.6Hz,2H),2.12-2.08(m,2H),1.73-1.67(m,2H),0.95(t,J=7.6Hz,3H).LCMS(M+H⁺)m/z:442.4。

[0379] 实施例18:合成N-(3-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氨基)-2-氟苯基)丙烷-1-磺酰胺(化合物18)

[0380] 方案18



[0381]



[0382] 步骤1:合成N- (3-溴-2-氟苯基)丙烷-1-磺酰胺

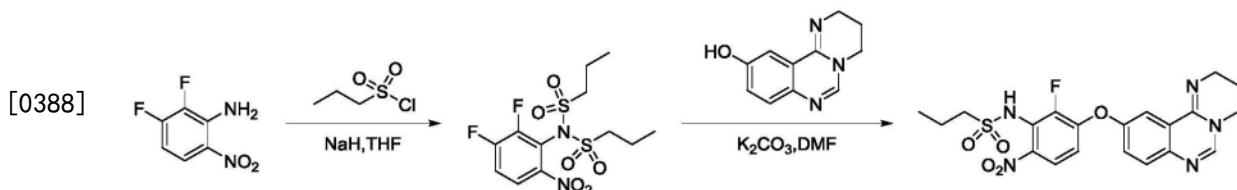
[0383] 室温下,向3-溴-2-氟苯胺(0.5g, 2.63mmol)的吡啶(20mL)溶液中加入丙烷-1-磺酰氯(3.75g, 26.3mmol),将反应液在氮气下于60℃搅拌3小时,反应完成后,将溶剂除去。将残余物在硅胶柱色谱上纯化(PE/EtOAc=10/1),得到N- (3-溴-2-氟苯基)丙烷-1-磺酰胺(364mg, 47%产率),为黄色固体。(产物没有MS)。

[0384] 步骤2:合成N- (3- ((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c] 嘧唑啉-10-基) 氧基) -2-氟苯基)丙烷-1-磺酰胺

[0385] 将N- (3-溴-2-氟苯基)丙烷-1-磺酰胺(95mg, 0.32mmol)、3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c] 嘙唑啉-10-醇(129mg, 0.64mmol)、K₂CO₃(132mg, 0.96mmol)、CuI(61mg, 0.32mmol)和L-Pro(30mg, 0.32mmol)在DMSO(5mL)在获得混合物在氮气下于150℃搅拌16小时,反应完成后,将混合物过滤并浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物,得到N- (3- ((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c] 嘙唑啉-10-基) 氧基) -2-氟苯基)丙烷-1-磺酰胺(TFA盐, 17mg, 10%产率),为白色固体。¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ 8.30(s, 1H), 7.93(d, J=8.8Hz, 1H), 7.79(s, 1H), 7.74(d, J=8.8Hz, 1H), 7.46(t, J=7.6Hz, 1H), 7.25(t, J=8.0Hz, 1H), 7.09(t, J=7.6Hz, 1H), 4.37(m, 2H), 3.69(t, J=4.8Hz, 2H), 3.15(t, J=7.2Hz, 2H), 2.30(m, 2H), 1.88-1.82(m, 2H), 1.04(t, J=7.2Hz, 3H). LCMS(M+H⁺) m/z: 417.3。

[0386] 实施例19:制备N- (3- ((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c] 嘙唑啉-10-基) 氧基) -2-氟-6-硝基苯基)丙烷-1-磺酰胺(化合物19)

[0387] 方案19



[0389] 步骤1:合成N- (2,3-二氟-6-硝基苯基) -N- (丙基磺酰基) 丙烷-1-磺酰胺

[0390] 室温下,2,3-二氟-6-硝基苯胺(870mg, 5.0mmol)的THF(10mL)溶液中加入NaH(60%在矿物油中, 900mg, 22.5mmol),将混合物在室温下搅拌30分钟,然后加入丙烷-1-磺酰氯(3.56g, 25mmol),将反应液在室温搅拌过夜。反应完成后,加水以淬灭反应,混合物用EtOAc萃取,有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩,残余物通过硅胶柱色谱法纯化(PE/EtOAc=4/1),得到N- (2,3-二氟-6-硝基苯基) -N- (丙基磺酰基) 丙烷-1-磺酰胺(1.9g, 98%产率),为黄色

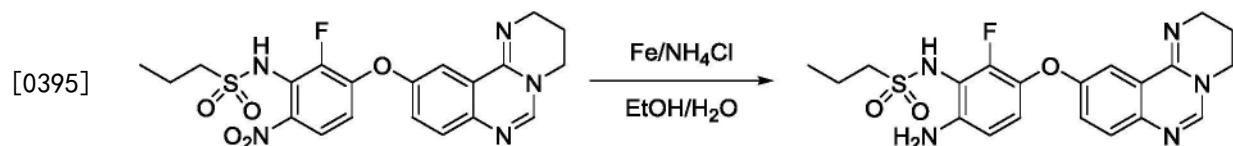
固体。

[0391] 步骤2:合成N- (3- ((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基) 氧基) -2-氟-6-硝基苯基) 丙烷-1-磺酰胺

[0392] 将N- (2,3-二氟-6-硝基苯基) -N- (丙基磺酰基) 丙烷-1-磺酰胺 (1.22g, 3.16mmol)、3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-醇 (635mg, 3.16mmol) 和K₂CO₃ (872mg, 6.32mmol) 在DMF (20mL) 中的混合物在氮气下于120℃搅拌16小时, 反应完成后, 除去溶剂。残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (DCM/MeOH=30/1), 得到N- (3- ((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基) 氧基) -2-氟-6-硝基苯基) 丙烷-1-磺酰胺 (390mg, 27%产率), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.36 (br, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.78 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.71-7.61 (m, 3H), 6.88 (t, J=8.0Hz, 1H), 4.08 (t, J=4.8Hz, 2H), 3.53 (t, J=5.2Hz, 2H), 2.92 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.03-2.00 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 0.93 (t, J=7.6Hz, 3H). LCMS (M+H⁺) m/z: 462.1.

[0393] 实施例20:制备N- (6-氨基-3- ((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基) 氧基) -2-氟苯基) 丙烷-1-磺酰胺 (化合物20)

[0394] 方案20

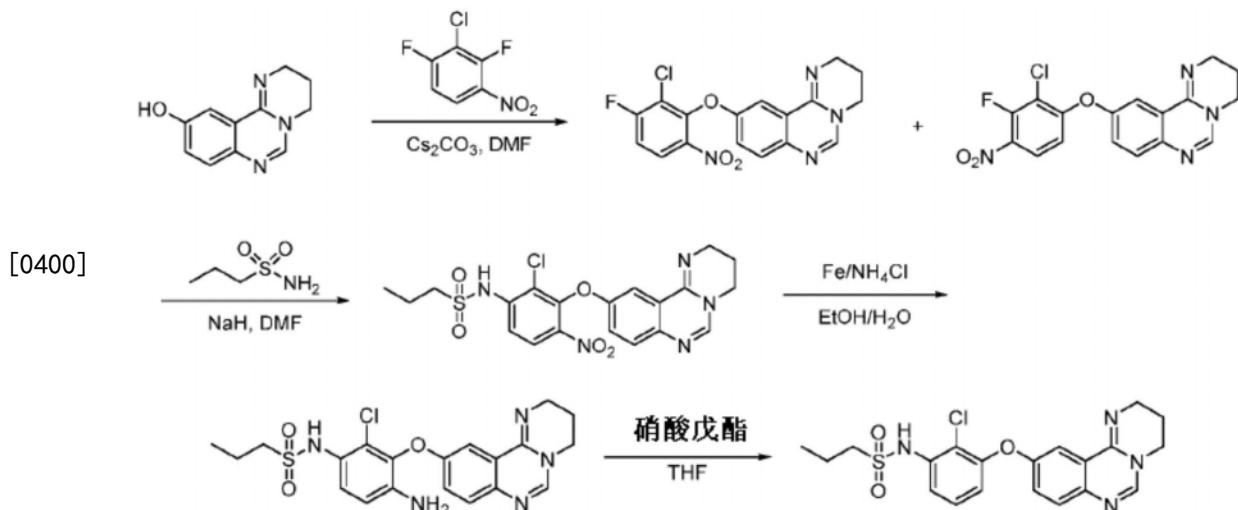


[0396] 合成N- (6-氨基-3- ((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基) 氧基) -2-氟苯基) 丙烷-1-磺酰胺

[0397] 将N- (3- ((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基) 氧基) -2-氟-6-硝基苯基) 丙烷-1-磺酰胺 (330mg, 0.72mmol)、Fe (200mg, 3.58mmol) 和NH₄Cl (287mg, 5.37mmol) 在EtOH/H₂O (30mL/3mL) 中的混合物在氮气下于90℃搅拌1小时, 反应完成后, 除去溶剂。残余物通过硅胶柱色谱进行纯化 (DCM/MeOH=25/1+5%NH₃·H₂O), 得到N- (6-氨基-3- ((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基) 氧基) -2-氟苯基) 丙烷-1-磺酰胺 (280mg, 90%产率), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.00 (br s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.35 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.28 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.23 (dd, J=8.8, 2.8Hz, 1H), 7.00 (t, J=8.8Hz, 1H), 6.60 (d, J=8.8Hz, 1H), 5.33 (br s, 2H), 3.84 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.42 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.06 (t, J=7.6Hz, 2H), 1.84-1.79 (m, 2H), 1.77-1.69 (m, 2H), 0.93 (t, J=7.2Hz, 3H). LCMS (M+H⁺) m/z: 432.1.

[0398] 实施例21:制备N- (2-氯-3- ((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基) 氧基) 苯基) 丙烷-1-磺酰胺 (化合物21)

[0399] 方案21



[0401] 步骤1:合成10- (2-氯-3-氟-6-硝基苯氧基) -3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c] 噻唑啉和10- (2-氯-3-氟-4-硝基苯氧基) -3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c] 噻唑啉

[0402] 向3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c] 噻唑啉-10-醇(30g, 146mmol) 和2-氯-1,3-二氟-4-硝基苯(56g, 292mmol) 的DMF(300mL) 溶液中加入Cs₂CO₃(95g, 292mmol)。将反应混合物用N₂脱气并在室温下搅拌2小时。将所得混合物蒸发, 残余物通过硅胶柱色谱进行纯化(DCM/MeOH从100:1至30:1, v/v), 得到10- (2-氯-3-氟-6-硝基苯氧基) -3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c] 噻唑啉和10- (2-氯-3-氟-4-硝基苯氧基) -3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c] 噻唑啉的混合物(43g, 80%产率), 为黄色固体。

[0403] 步骤2:合成N- (2-氯-3- ((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c] 噻唑啉-10-基) 氧基) -4-硝基苯基) 丙烷-1-磺酰胺

[0404] 0℃, 将NaH(60%在矿物油中, 8.0g, 200mmol) 缓慢加入丙烷-1-磺酰胺(19g, 152mmol) 的DMF(200mL) 溶液中。将反应混合物用N₂脱气并在室温下搅拌60分钟。然后加入10- (2-氯-3-氟-6-硝基苯氧基) -3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c] 噻唑啉和10- (2-氯-3-氟-4-硝基苯氧基) -3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c] 噻唑啉的混合物(38g, 101mmol), 并将混合物在氮气下于室温搅拌过夜。将所得混合物蒸发, 残余物通过硅胶柱色谱进行纯化(DCM/MeOH从100:1至50:1, v/v), 得到N- (2-氯-3- ((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c] 噻唑啉-10-基) 氧基) -4-硝基苯基) 丙烷-1-磺酰胺(18g, 37%产率), 为黄色固体。

[0405] 步骤3:合成N- (4-氨基-2-氯-3- ((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c] 噻唑啉-10-基) 氧基) 苯基) 丙烷-1-磺酰胺

[0406] 将N- (2-氯-3- ((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c] 噻唑啉-10-基) 氧基) -4-硝基苯基) 丙烷-1-磺酰胺(18g, 37.7mmol) 、Fe(21g, 377mmol) 和NH₄Cl(1.2g, 22.6mmol) 在EtOH/H₂O(200mL/40mL) 中的混合物在氮气下于80℃搅拌2小时, 反应完成后, 除去溶剂。残余物通过硅胶柱色谱进行纯化(DCM/MeOH=25/1+5%NH₃·H₂O), 得到N- (4-氨基-2-氯-3- ((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c] 噻唑啉-10-基) 氧基) 苯基) 丙烷-1-磺酰胺(11g, 65%产率), 为白色固体。

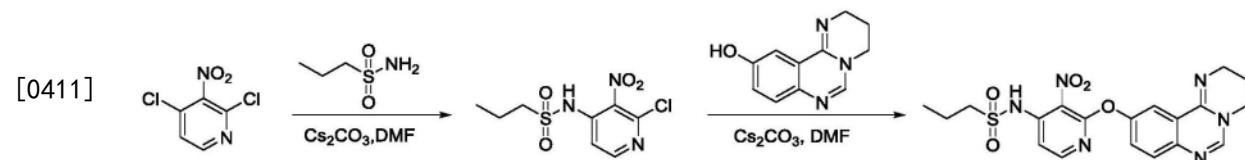
[0407] 步骤4:合成N- (2-氯-3- ((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c] 噻唑啉-10-基) 氧基) 苯基) 丙烷-1-磺酰胺

[0408] 向N- (4-氨基-2-氯-3- ((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c] 噻唑啉-10-基) 氧基) 苯基)

丙烷-1-磺酰胺(11.0g, 24.6mmol)的THF(200mL)溶液中加入硝酸戊酯(32.8g, 246mmol)。将反应混合物用N₂脱气并在回流下搅拌过夜。蒸发得到的混合物，并通过硅胶柱色谱进行纯化(DCM/MeOH从100:1至50:1, v/v)，得到N-(2-氯-3-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)丙烷-1-磺酰胺(4.0g, 38%产率)，为灰白色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)：δ9.55(br, 1H), 7.63(s, 1H), 7.42(d, J=8.4Hz, 1H), 7.36-7.28(m, 4H), 6.96-6.94(m, 1H), 3.86(t, J=5.2Hz, 2H), 3.43(t, J=5.2Hz, 2H), 3.09(t, J=7.6Hz, 2H), 1.86-1.83(m, 2H), 1.77-1.71(m, 2H), 0.97(t, J=7.6Hz, 3H). LC-MS: 433.1[M+1]⁺。

[0409] 实施例22:制备N-(2-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氧基)-3-硝基吡啶-4-基)丙烷-1-磺酰胺(化合物22)

[0410] 方案22



[0412] 步骤1:合成N-(2-氯-3-硝基吡啶-4-基)丙烷-1-磺酰胺

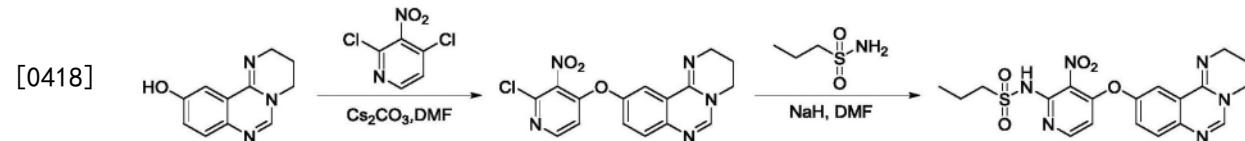
[0413] 向2,4-二氯-3-硝基吡啶(1.0g, 5.21mmol)和丙烷-1-磺酰胺(320mg, 2.61mmol)的DMF(10.0mL)溶液中加入Cs₂CO₃(1.28g, 3.92mmol)。将反应混合物用N₂脱气并在60℃搅拌3小时。蒸发得到的混合物，残余物通过硅胶柱色谱进行纯化(DCM/MeOH从100:1至30:1, v/v)，得到N-(2-氯-3-硝基吡啶-4-基)丙烷-1-磺酰胺(0.6g, 82%产率)，为黄色固体。

[0414] 步骤2:合成N-(2-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氧基)-3-硝基吡啶-4-基)丙烷-1-磺酰胺

[0415] 向N-(2-氯-3-硝基吡啶-4-基)丙烷-1-磺酰胺(138mg, 0.50mmol)和3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-醇(100mg, 0.50mmol)的DMF(10mL)溶液中加入Cs₂CO₃(326mg, 1.02mmol)。将反应混合物用N₂脱气并在140℃搅拌过夜。蒸发得到的混合物，残余物通过硅胶柱色谱进行纯化(DCM/MeOH从100:1至10:1, v/v)，得到N-(2-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氧基)-3-硝基吡啶-4-基)丙烷-1-磺酰胺(50mg, 22%产率)，为白色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)：δ10.94(br, 1H), 8.41(s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.84(d, J=8.8Hz, 1H), 7.75(d, J=8.8Hz, 1H), 7.55(d, J=6.0Hz, 1H), 7.11(d, J=6.0Hz, 1H), 4.30-4.25(m, 2H), 3.60-3.58(m, 2H), 2.77-2.73(m, 2H), 2.20-2.16(m, 2H), 1.68-1.62(m, 2H), 0.93(t, J=7.2Hz, 3H); LC-MS: 445.2[M+1]⁺。

[0416] 实施例23:制备N-(4-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氧基)-3-硝基吡啶-2-基)丙烷-1-磺酰胺(化合物23)

[0417] 方案23



[0419] 步骤1:合成10-((2-氯-3-硝基吡啶-4-基)氧基)-3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉

[0420] 向2,4-二氯-3-硝基吡啶(710mg, 3.72mmol)和3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑

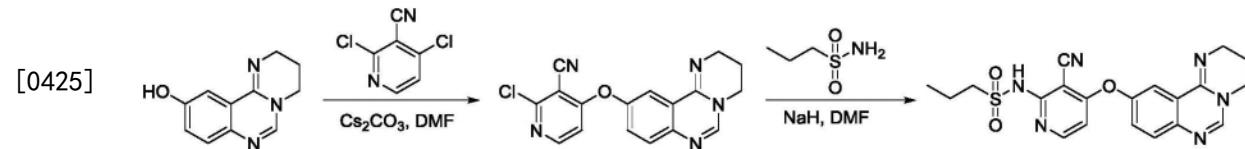
啉-10-醇(500mg, 2.48mmol)的DMF(10mL)溶液中加入 Cs_2CO_3 (1.6g, 4.96mmol)。反应混合物用 N_2 脱气并在60℃搅拌2小时。蒸发得到的混合物, 残余物通过硅胶柱色谱进行纯化(DCM/MeOH从100:1至20:1, v/v), 得到10-((2-氯-3-硝基吡啶-4-基)氧基)-3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉(600mg, 68%产率), 为黄色固体。

[0421] 步骤2:合成N-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氧基)-3-硝基吡啶-2-基)丙烷-1-磺酰胺

[0422] 0℃, 将NaH(60%在矿物油中, 42mg, 1.06mmol)缓慢加入丙烷-1-磺酰胺(100mg, 0.81mmol)的DMF(10.0mL)溶液。将反应混合物用 N_2 脱气并在室温下搅拌60分钟。然后加入10-((2-氯-3-硝基吡啶-4-基)氧基)-3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉(180mg, 0.50mmol)并将混合物在氮气下于100℃搅拌过夜。蒸发得到的混合物, 残余物通过硅胶柱色谱进行纯化(DCM/MeOH从100:1至10:1, v/v), 得到N-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氧基)-3-硝基吡啶-2-基)丙烷-1-磺酰胺(35mg, 16%产率), 为灰白色固体。 ^1H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 10.67(br, 1H), 8.46(s, 1H), 8.17(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.90(d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.82(dd, $J=9.2, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.55(d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.12(d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 4.28(t, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 3.60(t, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 2.78-2.73(m, 2H), 2.20-2.16(m, 2H), 1.68-1.63(m, 2H), 0.93(t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H); LC-MS: 445.2 [M+1]⁺。

[0423] 实施例24:制备N-(3-氰基-4-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氧基)吡啶-2-基)丙烷-1-磺酰胺(化合物24)

[0424] 方案24



[0426] 步骤1:合成2-氯-4-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氧基)烟腈

[0427] 向3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-醇(500mg, 2.49mmol)和2,4-二氯烟腈(646mg, 3.73mmol)的DMF(10.0mL)溶液中加入 Cs_2CO_3 (1.6g, 4.96mmol)。反应混合物用 N_2 脱气并在60℃搅拌2小时。蒸发得到的混合物, 残余物通过硅胶柱色谱进行纯化(DCM/MeOH从100:1至20:1, v/v), 得到2-氯-4-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氧基)烟腈(400mg, 48%产率), 为灰白色固体。

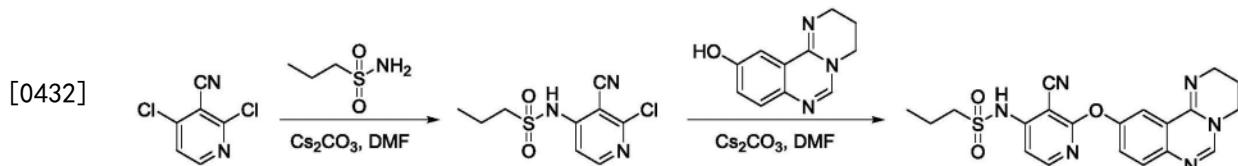
[0428] 步骤2:合成N-(3-氰基-4-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氧基)吡啶-2-基)丙烷-1-磺酰胺

[0429] 0℃, 将NaH(60%在矿物油中, 23mg, 0.58mmol)缓慢加入丙烷-1-磺酰胺(55mg, 0.45mmol)的DMF(6.0mL)溶液中。将反应混合物用 N_2 脱气并在室温下搅拌60分钟。然后加入2-氯-4-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氧基)烟腈(100mg, 0.30mmol), 并将混合物在氮气下于100℃搅拌过夜。蒸发得到的混合物, 残余物通过硅胶柱色谱进行纯化(DCM/MeOH从100:1至20:1, v/v), 得到N-(3-氰基-4-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氧基)吡啶-2-基)丙烷-1-磺酰胺(40mg, 31%产率), 为灰白色固体。 ^1H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 10.67(br, 1H), 8.35(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.85-7.80(m, 2H), 7.54(d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 6.98(d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 4.29-4.22(m, 2H), 3.61-3.58(m, 2H), 2.81-2.77(m,

2H), 2.20-2.16(m, 2H), 1.73-1.68(m, 2H), 0.96(t, J=7.2Hz, 3H); LC-MS: 425.3[M+1]⁺。

[0430] 实施例25:合成N-(3-氰基-2-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氧基)吡啶-4-基)丙烷-1-磺酰胺(化合物25)

[0431] 方案25



[0433] 步骤1:合成N-(2-氯-3-氰基吡啶-4-基)丙烷-1-磺酰胺

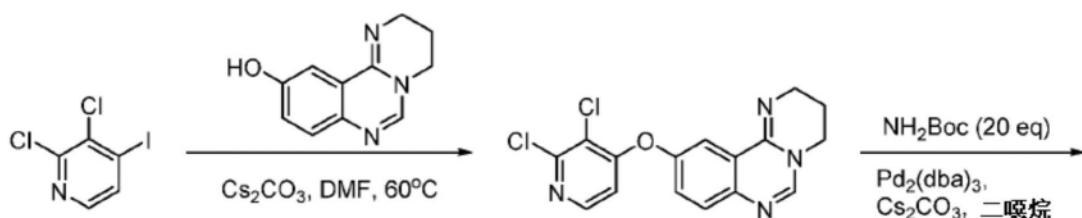
[0434] 向2,4-二氯烟腈(630mg, 3.66mmol)和丙烷-1-磺酰胺(300mg, 2.44mmol)的DMF(20mL)溶液中加入Cs₂CO₃(1.20g, 3.66mmol)。反应混合物用N₂脱气并在60℃搅拌3小时。蒸发得到的混合物,残余物通过硅胶柱色谱进行纯化(DCM/MeOH从100:1至20:1, v/v),得到N-(2-氯-3-氰基吡啶-4-基)丙烷-1-磺酰胺(200mg, 31%产率),为黄色固体。

[0435] 步骤2:合成N-(3-氰基-2-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氧基)吡啶-4-基)丙烷-1-磺酰胺

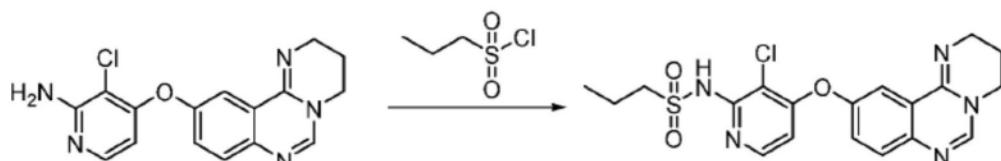
[0436] 向N-(2-氯-3-氰基吡啶-4-基)丙烷-1-磺酰胺(155mg, 0.60mmol)和3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-醇(100mg, 0.50mmol)的DMF(10.0mL)溶液中加入Cs₂CO₃(326mg, 1.02mmol)。反应混合物用N₂脱气并在130℃搅拌过夜。蒸发得到的混合物,残余物通过硅胶柱色谱进行纯化(DCM/MeOH从100:1至10:1, v/v),得到N-(3-氰基-2-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氧基)吡啶-4-基)丙烷-1-磺酰胺(50mg, 24%产率),为灰白色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 10.60(br, 1H), 8.47(s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.92-7.86(m, 2H), 7.54(d, J=6.0Hz, 1H), 6.99(d, J=6.0Hz, 1H), 4.29(t, J=5.2Hz, 2H), 3.61(t, J=5.2Hz, 2H), 2.80(t, J=7.6Hz, 2H), 2.20-2.16(m, 2H), 1.74-1.68(m, 2H), 0.96(t, J=7.6Hz, 3H); LC-MS: 425.3[M+1]⁺。

[0437] 实施例26:制备N-(3-氯-4-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氧基)吡啶-2-基)丙烷-1-磺酰胺(化合物26)

[0438] 方案26



[0439]



[0440] 步骤1:合成10-((2,3-二氯吡啶-4-基)氨基)-3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉

琳

[0441] 向2,3-二氯-4-碘吡啶(1.2g, 4.4mmol)和3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-醇(0.8g, 4.0mmol)的DMF(30mL)溶液中加入 Cs_2CO_3 (14.7g, 5.0mmol)。反应混合物用 N_2 脱气并在60℃搅拌3小时。蒸发得到的混合物,残余物通过硅胶柱色谱进行纯化(DCM/MeOH从100:1至30:1,v/v),得到10-((2,3-二氯吡啶-4-基)氧基)-3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉(0.6g, 44%产率),为白色固体。

[0442] 步骤2:合成3-氯-4-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氧基)吡啶-2-胺

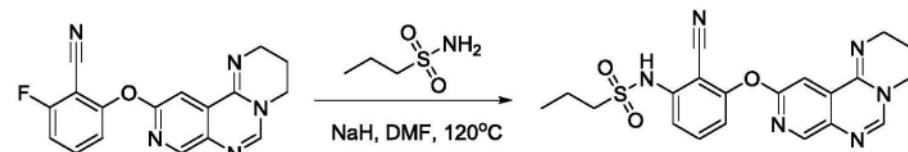
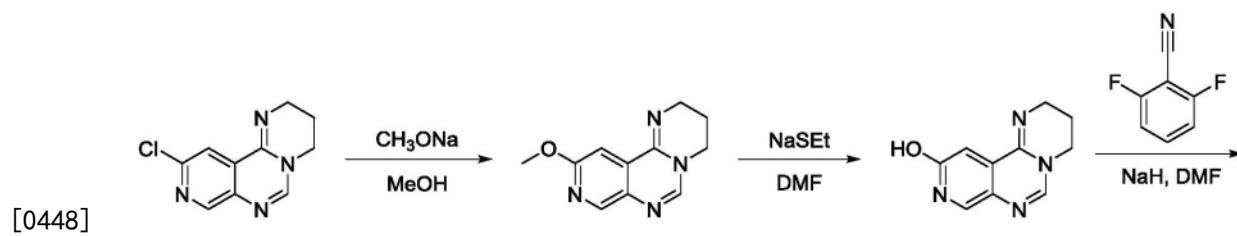
[0443] 在10-((2,3-二氯吡啶-4-基)氧基)-3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉(1.0g, 2.89mmol)和氨基甲酸叔丁酯(3.4g, 28.9mmol)的二噁烷(30mL)溶液中加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.53g, 0.58mmol)、Xantphos(0.67g, 1.16mmol)、 Cs_2CO_3 (2.0g, 4.3mmol)。反应混合物用 N_2 脱气并在100℃搅拌过夜。蒸发得到的混合物,残余物通过硅胶柱色谱进行纯化(DCM/MeOH从100:1至20:1,v/v),得到3-氯-4-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氧基)吡啶-2-胺(0.5g, 53%产率),为灰白色固体。

[0444] 步骤3:合成N-(3-氯-4-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氧基)吡啶-2-基)丙烷-1-磺酰胺

[0445] 0℃,将NaH(60%在矿物油中,8mg,0.20mmol)缓慢加入3-氯-4-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氧基)吡啶-2-胺(50mg,0.15mmol)的DMF(20mL)溶液中。将反应混合物用 N_2 脱气并在室温下搅拌30分钟。然后加入丙烷-1-磺酰氯(26mg,0.20mmol)并将混合物在氮气下于130℃搅拌过夜。蒸发得到的混合物,残余物通过快速柱色谱进行纯化(ACN/H₂O),得到N-(3-氯-4-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氧基)吡啶-2-基)丙烷-1-磺酰胺(20mg,31%产率),为白色固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.03(d, J=5.6Hz, 1H), 7.94(s, 1H), 7.55(d, J=8.8Hz, 1H), 7.48(s, 1H), 7.30(dd, J=8.8, 2.8Hz, 1H), 6.43(d, J=5.6Hz, 1H), 3.93(t, J=5.6Hz, 2H), 3.69-3.63(m, 4H), 2.10-2.04(m, 2H), 1.98-1.92(m, 2H), 1.10(t, J=7.2Hz, 3H). LC-MS: 434.2[M+1]⁺。

[0446] 实施例27:制备N-(2-氰基-3-((3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-e]嘧啶并[1,2-c]嘧啶-10-基)氧基)苯基)丙烷-1-磺酰胺(化合物27)

[0447] 方案27



[0449] 步骤1:合成10-甲氧基-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-e]嘧啶并[1,2-c]嘧啶

[0450] 向10-氯-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-e]嘧啶并[1,2-c]嘧啶(1.0g, 4.54mmol)的

MeOH(5.0mL)溶液中加入CH₃ONa(水溶液)(25mL)。反应混合物用N₂脱气并在80℃搅拌过夜。蒸发得到的混合物,残余物通过硅胶柱色谱进行纯化(DCM/MeOH从100:1至20:1,v/v),得到10-甲氧基-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-e]嘧啶并[1,2-c]嘧啶(0.8g,82%产率),为白色固体。

[0451] 步骤2:合成3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-e]嘧啶并[1,2-c]嘧啶-10-醇

[0452] 向10-甲氧基-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-e]嘧啶并[1,2-c]嘧啶(0.8g,3.7mmol)的DMF(15.0mL)溶液中加入NaSEt(940mg,11.2mmol)。反应混合物用N₂脱气并在130℃搅拌过夜。反应混合物冷却至室温后,蒸发得到的混合物,残余物通过硅胶柱色谱进行纯化(DCM/MeOH从50:1至20:1,v/v),得到3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-e]嘧啶并[1,2-c]嘧啶-10-醇(400mg,54%产率),为黄色固体。

[0453] 步骤3:合成2-((3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-e]嘧啶并[1,2-c]嘧啶-10-基)-6-氟苄腈

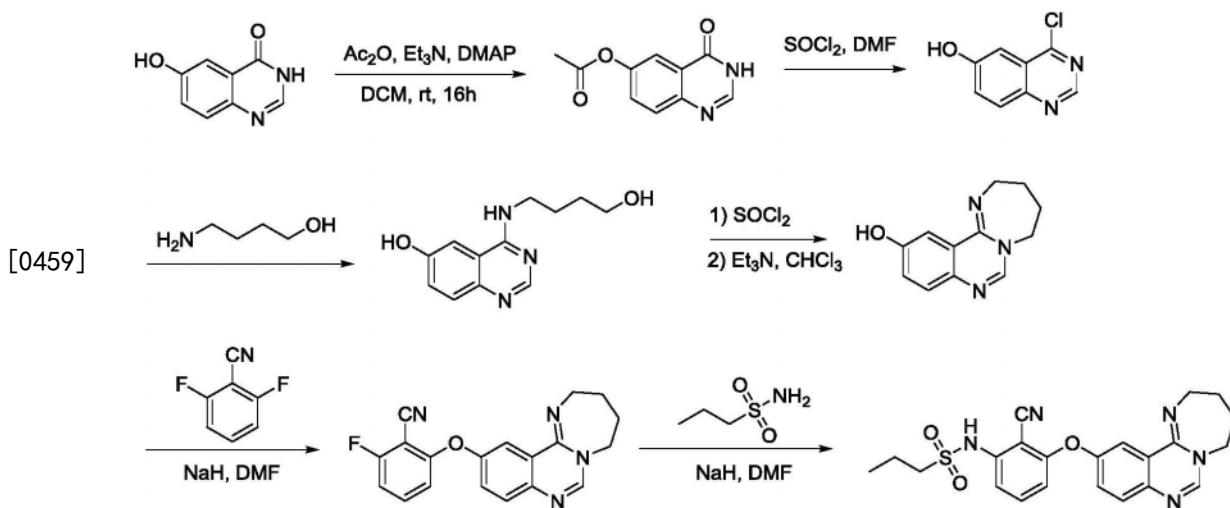
[0454] 0℃,将NaH(60%在矿物油中,40mg,1.0mmol)缓慢加入3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-e]嘧啶并[1,2-c]嘧啶-10-醇(100mg,0.50mmol)的DMF(15mL)溶液中。将反应混合物用N₂脱气并在室温下搅拌15分钟。然后加入2,6-二氟苄腈(137mg,1.0mmol)并将混合物在60℃搅拌过夜。蒸发得到的混合物,残余物通过硅胶柱色谱进行纯化(DCM/MeOH从100:1至30:1,v/v),得到2-((3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-e]嘧啶并[1,2-c]嘧啶-10-基)氧基)-6-氟苄腈(60mg,38%产率)。

[0455] 步骤4:合成N-(2-氰基-3-((3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-e]嘧啶并[1,2-c]嘧啶-10-基)氧基)苯基)丙烷-1-磺酰胺

[0456] 0℃,将NaH(60%在矿物油中,65mg,1.60mmol)缓慢加入丙烷-1-磺酰胺(100mg,0.56mmol)的DMF(10.0mL)溶液中。将反应混合物用N₂脱气并在室温下搅拌30分钟。然后加入2-((3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-e]嘧啶并[1,2-c]嘧啶-10-基)氧基)-6-氟苄腈(60mg,0.18mmol)并将混合物在氮气下于120℃搅拌过夜。蒸发得到的混合物,残余物通过快速柱色谱进行纯化(ACN/H₂O),得到N-(2-氰基-3-((3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-e]嘧啶并[1,2-c]嘧啶-10-基)氧基)苯基)丙烷-1-磺酰胺(15mg,20%产率),为白色固体。¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δ8.38(s,1H),7.68(s,1H),7.54(s,1H),7.44-7.39(m,2H),6.68(dd,J=7.6,1.2Hz,1H),4.00(t,J=5.6Hz,2H),3.65(t,J=5.6Hz,2H),2.07-2.04(m,2H),1.92-1.81(m,2H),1.38-1.29(m,2H),1.08(t,J=7.2Hz,3H).LC-MS:425.3[M+1]⁺。

[0457] 实施例28:制备N-(2-氰基-3-((2,3,4,5-四氢-[1,3]二氮杂卓并[1,2-c]喹唑啉-11-基)氧基)苯基)丙烷-1-磺酰胺(化合物28)

[0458] 方案28



[0460] 步骤1: 合成4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基乙酸酯

[0461] 向6-羟基喹唑啉-4(3H)-酮(5.0g, 30.8mmol)的DCM(50.0mL)溶液中加入DMAP(0.75g, 6.20mmol)、Ac₂O(6.30g, 6.20mmol)和Et₃N(6.20g, 61.6mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。蒸发得到的混合物, 残余物中加入H₂O(50mL)并在室温下搅拌20分钟。过滤固体并真空干燥, 得到棕色固体状的4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基乙酸酯(5.3g, 85%产率)。

[0462] 步骤2: 合成4-氯喹唑啉-6-醇

[0463] 向4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基乙酸酯(5.0g, 24.4mmol)的SOCl₂(50mL)溶液中加入DMF(1mL)。将反应混合物回流搅拌过夜。蒸发得到的混合物, 向残余物中加入甲苯(30mL)并在室温下搅拌20分钟。将固体过滤并真空干燥, 得到棕色固体状的4-氯喹唑啉-6-醇(3.0g, 68%产率)。

[0464] 步骤3: 合成4-((4-羟基丁基)氨基)喹唑啉-6-醇

[0465] 在冰水上, 向4-氯喹唑啉-6-醇(1.0g, 5.56mmol)和4-氨基丁-1-醇(1.0g, 11.1mmol)的异丙醇(20mL)溶液中加入Et₃N(1.7g, 16.8mmol)。反应混合物回流搅拌1小时。蒸发得到的混合物, 残余物通过硅胶柱色谱进行纯化(DCM/MeOH从100:1至20:1, v/v), 得到4-((4-羟基丁基)氨基)喹唑啉-6-醇(0.8g, 62%产率), 为白色固体。

[0466] 步骤4: 合成2,3,4,5-四氢-[1,3]二氮杂卓并[1,2-c]喹唑啉-11-醇

[0467] 将4-((4-羟基丁基)氨基)喹唑啉-6-醇(800mg, 3.43mmol)的SOCl₂(10mL)溶液回流搅拌2小时。混合物浓缩, 向残余物中加入Et₃N(6mL)和CHCl₃(30mL)。反应混合物回流搅拌3天。蒸发得到的混合物, 残余物通过硅胶柱色谱进行纯化(DCM/MeOH从100:1至30:1, v/v), 得到2,3,4,5-四氢-[1,3]二氮杂卓并[1,2-c]喹唑啉-11-醇(300mg, 41%产率), 为白色固体。

[0468] 步骤5: 合成2-氟-6-((2,3,4,5-四氢-[1,3]二氮杂卓并[1,2-c]喹唑啉-11-基)氧基)苄腈

[0469] 0℃, 将60%NaH(40%在矿物油中, 45mg, 1.12mmol)缓慢加入2,3,4,5-四氢-[1,3]二氮杂卓并[1,2-c]喹唑啉-11-醇(200mg, 0.93mmol)的DMF(20mL)溶液中。将反应混合物用N₂脱气并在室温下搅拌30分钟。然后加入2,6-二氟苄腈(130mg, 0.93mmol)并将混合物在氮气下于室温搅拌2小时。蒸发得到的混合物, 残余物通过硅胶柱色谱进行纯化(DCM/MeOH从

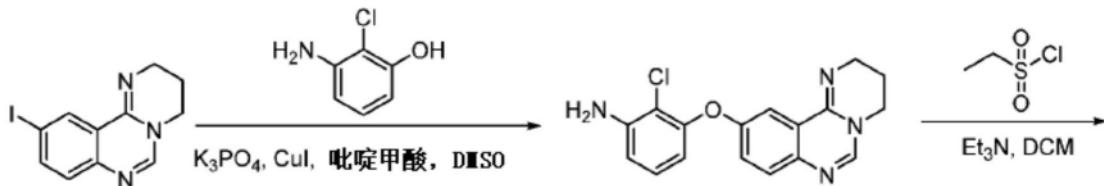
100:1至20:1,v/v),得到2-氟-6-((2,3,4,5-四氢-[1,3]二氮杂卓并[1,2-c]喹唑啉-11-基)氧基)苄腈(100mg,32%产率),为白色固体。

[0470] 步骤6:合成N-(2-氨基-3-((2,3,4,5-四氢-[1,3]二氮杂卓并[1,2-c]喹唑啉-11-基)氧基)苯基)丙烷-1-磺酰胺

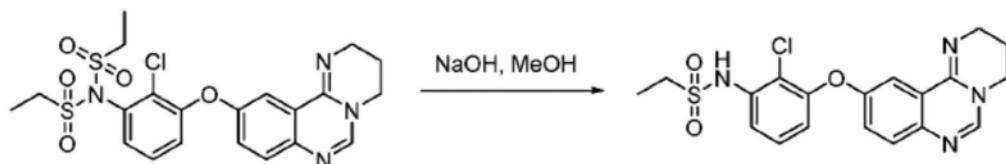
[0471] 0℃,将60%NaH(40%在矿物油中,16mg,0.40mmol)缓慢加入丙烷-1-磺酰胺(44mg,0.36mmol)的DMF(10mL)溶液中。将反应混合物用N₂脱气并在室温下搅拌30分钟。然后加入2-氟-6-((2,3,4,5-四氢-[1,3]二氮杂卓并[1,2-c]喹唑啉-11-基)氧基)苄腈(60mg,0.18mmol)并将混合物在氮气下于100℃搅拌过夜。蒸发得到的混合物,残余物通过快速柱色谱进行纯化(ACN/H₂O),得到N-(2-氨基-3-((2,3,4,5-四氢-[1,3]二氮杂卓并[1,2-c]喹唑啉-11-基)氧基)苯基)丙烷-1-磺酰胺(18mg,23%产率),为白色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ10.35(br,1H),8.45(s,1H),7.90(s,1H),7.79(d,J=8.8Hz,1H),7.61(dd,J=9.2,2.0Hz,1H),7.45-7.41(m,1H),7.18(d,J=8.0Hz,1H),6.55-6.52(m,1H),3.81-3.79(m,4H),3.07(t,J=7.2Hz,2H),1.94-1.92(m,4H),1.80-1.74(m,2H),0.99(t,J=7.2Hz,3H).LC-MS:438.2[M+1]⁺

[0472] 实施例29:制备N-(2-氯-3-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)乙磺酰胺(化合物37)

[0473] 方案29



[0474]



[0475] 步骤1:合成2-氯-3-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氧基)苯胺

[0476] 将10-碘-3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉(2.0g,6.43mmol)、3-氨基-2-氯苯酚(1.85g,12.86mmol)、K₃PO₄(4.1g,19.3mmol)、CuI(366mg,1.93mmol)和吡啶甲酸(79mg,0.64mmol)的DMSO(20mL)溶液在氮气下于90℃搅拌16小时。反应完成后,加入EtOAc,将混合物过滤,滤饼用EtOAc洗涤,将滤液加入水(50mL)中,并用EtOAc(100mL × 3)萃取,合并的有机层用盐水洗涤,干燥并浓缩,得到2-氯-3-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氧基)苯胺(800mg,38%产率),为绿色固体。

[0477] 步骤2:合成N-(2-氯-3-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)-N-(乙基磺酰基)乙磺酰胺

[0478] 0℃,向2-氯-3-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氧基)苯胺(1.0g,3.1mmol)和Et₃N(3.7g,36.6mmol)的DCM(50mL)溶液中加入乙磺酰氯(3.9g,30.4mmol),然后将反应液在室温下搅拌16小时,LCMS显示76%的N-(2-氯-3-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,

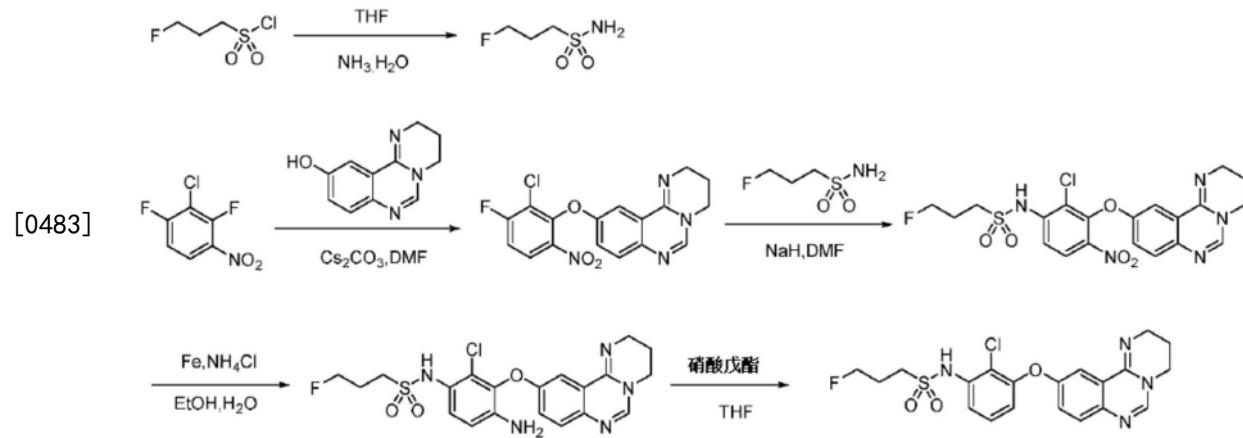
2-c] 噻唑啉-10-基) 氧基) 苯基) -N- (乙基磺酰基) 乙磺酰胺和8%的2-氯-3-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]噻唑啉-10-基) 氧基) 苯胺,除去溶剂,残余物不经纯化用于下一步。

[0479] 步骤3:合成N- (2-氯-3-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]噻唑啉-10-基) 氧基) 苯基) 乙磺酰胺

[0480] 向N- (2-氯-3-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]噻唑啉-10-基) 氧基) 苯基) -N- (乙基磺酰基) 乙磺酰胺(1.56g, 3.07mmol) 的MeOH(20mL) 溶液中加入NaOH(245mg, 6.13mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时, LCMS显示反应未完成, 加入NaOH(1.0g, 25mmol), 2小时后, LCMS显示反应已完成。加入浓HCl直至pH=6~7, 将混合物用DCM(200mL x 3) 萃取, 合并的有机层干燥并浓缩, 残余物通过硅胶柱色谱进行纯化(DCM/MeOH=150/1+0.5%NH₃.H₂O), 得到N- (2-氯-3-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]噻唑啉-10-基) 氧基) 苯基) 乙磺酰胺(660mg, 52%产率), 为黄色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 89.81(br s, 1H), 7.76(s, 1H), 7.50(d, J=8.8Hz, 1H), 7.45(d, J=2.0Hz, 1H), 7.38-7.35(m, 3H), 7.03(t, J=4.8Hz, 1H), 3.93(t, J=5.6Hz, 2H), 3.45(t, J=5.6Hz, 2H), 3.17(q, J=7.2Hz, 2H), 1.92-1.87(m, 2H), 1.27(t, J=7.2Hz, 3H). LCMS(M+H⁺) m/z: 419.2。

[0481] 实施例30:制备N- (2-氯-3-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]噻唑啉-10-基) 氧基) 苯基) -3-氟丙烷-1-磺酰胺(化合物38)

[0482] 方案30



[0484] 步骤1:合成3-氟丙烷-1-磺酰胺

[0485] 0℃, 将3-氟丙烷-1-磺酰氯(700mg, 4.36mmol) 的THF(3mL) 溶液缓慢加入NH₃.H₂O(20mL) 中。将反应混合物在室温搅拌2小时。过滤反应混合物, 浓缩滤液, 得到白色固体状的3-氟丙烷-1-磺酰胺(560mg, 91%产率)。

[0486] 步骤2:合成10- (2-氯-3-氟-6-硝基苯氧基) -3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]噻唑啉

[0487] 将2-氯-1,3-二氟-4-硝基苯(3.84g, 20mmol)、3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]噻唑啉-10-醇(2.0g, 10mmol) 和Cs₂CO₃(6.48g, 20mmol) 在DMF(40mL) 中的混合物在室温下搅拌2小时。蒸发反应混合物, 残余物通过硅胶柱色谱进行纯化(DCM/MeOH从100:1至30:1, v/v), 得到10- (2-氯-3-氟-6-硝基苯氧基) -3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]噻唑啉(2.49g, 66%产率), 为黄色固体。

[0488] 步骤3:合成N- (2-氯-3-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]噻唑啉-10-基) 氧基) -4-硝基苯基) -3-氟丙烷-1-磺酰胺

[0489] 0℃下,向3-氟丙烷-1-磺酰胺(300mg,2.12mmol)的DMF(10mL)溶液中加入NaH(94mg,2.34mmol,60%在矿物油中)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟,然后加入10-(2-氯-3-氟-6-硝基苯氧基)-3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉(717mg,1.91mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,并用MeOH(2mL)淬灭。浓缩反应混合物,残余物通过硅胶柱色谱进行纯化(DCM/MeOH从50:1至10:1,v/v),得到N-(2-氯-3-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氨基)-4-硝基苯基)-3-氟丙烷-1-磺酰胺(570mg,54%产率),为褐色固体。

[0490] 步骤4:合成N-(4-氨基-2-氯-3-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氨基)苯基)-3-氟丙烷-1-磺酰胺

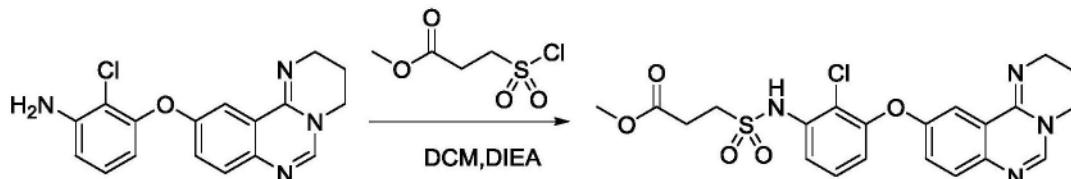
[0491] 将N-(2-氯-3-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氨基)-4-硝基苯基)-3-氟丙烷-1-磺酰胺(570mg,1.15mmol)、Fe(330mg,5.75mmol)和NH₄Cl(432mg,8.06mmol)在EtOH(15mL)和H₂O(5mL)中的混合物在80℃搅拌过夜。将反应混合物蒸发,残余物通过硅胶柱色谱进行纯化(DCM/MeOH从50:1至10:1,v/v),得到N-(4-氨基-2-氯-3-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氨基)苯基)-3-氟丙烷-1-磺酰胺(480mg,89%产率),为褐色固体。

[0492] 步骤5:合成N-(2-氯-3-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氨基)苯基)-3-氟丙烷-1-磺酰胺

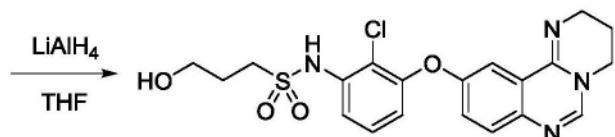
[0493] 将N-(4-氨基-2-氯-3-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氨基)苯基)-3-氟丙烷-1-磺酰胺(480mg,1.03mmol)和硝酸戊酯(1.21g,10.3mmol)在THF(15mL)中的混合物在氮气下于70℃搅拌过夜。除去大部分挥发物后,将残余物通过制备型HPLC纯化,得到N-(2-氯-3-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氨基)苯基)-3-氟丙烷-1-磺酰胺(17mg,3.6%产率),为白色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ7.72(s,1H),7.48(d,J=8.4Hz,1H),7.40(d,J=2.8Hz,1H),7.36-7.30(m,3H),6.93(dd,J=7.6,2.4Hz,1H),4.57(dt,J=47.2,6.0Hz,2H),3.91(t,J=5.6Hz,2H),3.44(t,J=5.6Hz,2H),3.22-3.17(m,2H),2.17-2.07(m,2H),1.89-1.87(m,2H).LCMS(M+H⁺)m/z:451.3。

[0494] 实施例31:制备N-(2-氯-3-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氨基)苯基)-3-羟基丙烷-1-磺酰胺(化合物39)

[0495] 方案31



[0496]



[0497] 步骤1:合成3-(N-(2-氯-3-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氨基)苯基)氨磺酰基)丙酸甲酯

[0498] 将2-氯-3-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氨基)苯胺(100mg,

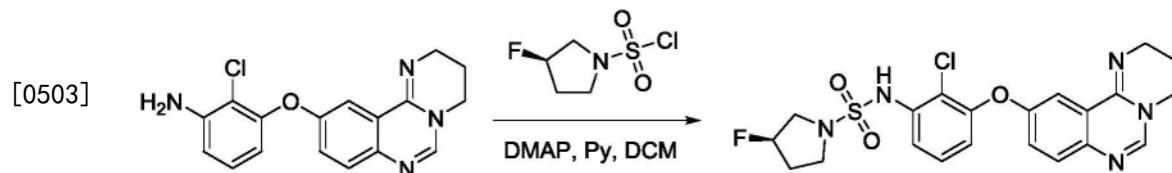
0.31mmol)、3-(氯磺酰基)丙酸甲酯(86mg, 0.46mmol)和DIEA(80mg, 0.61mmol)在DCM(10mL)中的混合物在室温下搅拌4小时。浓缩混合物, 残余物通过硅胶柱色谱进行纯化(DCM/MeOH从50:1至30:1, v/v), 得到3-(N-(2-氯-3-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)氨磺酰基)丙酸甲酯(100mg, 68%产率), 为褐色油。

[0499] 步骤2: 合成N-(2-氯-3-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)-3-羟基丙烷-1-磺酰胺

[0500] 0℃, 向3-(N-(2-氯-3-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)氨磺酰基)丙酸甲酯(100mg, 0.21mmol)的THF(10mL)混合物中加入LiAlH₄(40mg, 1.1mmol), 将反应混合物在室温下搅拌2小时。加入MeOH和EtOAc, 将反应混合物在室温搅拌30分钟, 过滤混合物, 蒸发滤液, 将残余物通过制备型HPLC纯化, 得到N-(2-氯-3-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)-3-羟基丙烷-1-磺酰胺(TFA盐, 17mg, 14%产率), 为白色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 10.73(br s, 1H), 9.69(s, 1H), 8.47(s, 1H), 7.95-7.92(m, 2H), 7.76-7.73(m, 1H), 7.46-7.44(m, 2H), 7.15-7.13(m, 1H), 4.29(t, J=5.6Hz, 2H), 3.64-3.56(m, 4H), 3.24-3.20(m, 2H), 2.19-2.16(m, 2H), 1.90-1.86(m, 2H). LCMS(M+H⁺) m/z: 449.3。

[0501] 实施例32: 制备(R)-N-(2-氯-3-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)-3-氟吡咯烷-1-磺酰胺(化合物40)

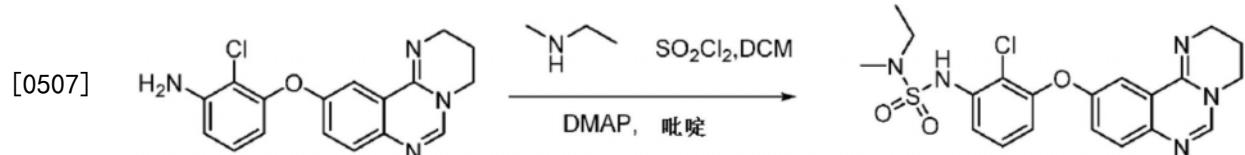
[0502] 方案32



[0504] 0℃, 向2-氯-3-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氧基)苯胺(120mg, 0.37mmol)、DMAP(2.2mg)和吡啶(2mL)的DCM(5mL)溶液中加入(R)-3-氟吡咯烷-1-磺酰氯(630mg, 3.3mmol)。将反应液在0℃搅拌2小时。将混合物用MeOH(2mL)淬灭并浓缩。残余物通过制备型HPLC进行纯化, 得到(R)-N-(2-氯-3-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)-3-氟吡咯烷-1-磺酰胺(8.0mg, 4.5%产率), 为黄色固体。¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ 88.25(s, 1H), 7.88(d, J=9.2Hz, 1H), 7.71(d, J=2.4Hz, 1H), 7.64-7.61(m, 2H), 7.38(t, J=8.4Hz, 1H), 7.04(dd, J=8.4, 1.2Hz, 1H), 5.24(dt, J=52.8, 3.6Hz, 1H), 4.33(t, J=5.6Hz, 2H), 3.67(t, J=5.6Hz, 2H), 3.61-3.30(m, 4H), 2.29-1.97(m, 4H). LCMS(M+H⁺) m/z: 478.1。

[0505] 实施例33: 制备N-(2-氯-3-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)-N-乙基-N-甲基氨基-1-磺酰胺(化合物41)

[0506] 方案33

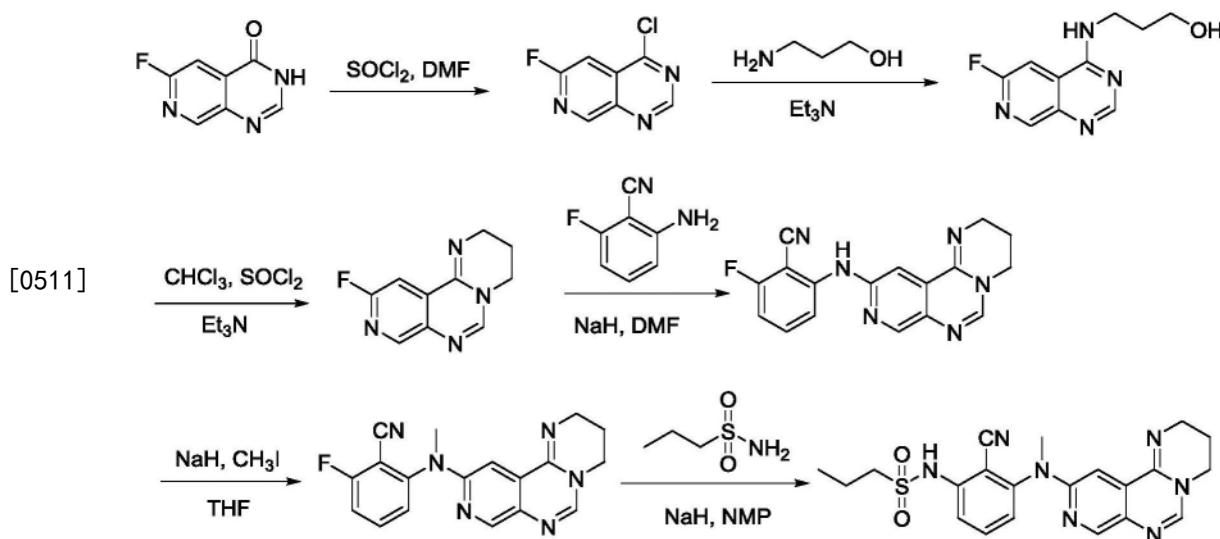


[0508] 0℃, 向SO₂Cl₂(1.14g, 8.47mmol)的DCM(10mL)混合物中缓慢加入N-甲基乙胺

(500mg, 8.47mmol), 将混合物在氮气下于0℃搅拌30分钟。将该混合物逐滴加入2-氯-3-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氧基)苯胺(100mg, 0.31mmol)和DMAP(2mg, 0.01mmol)的吡啶(5mL)溶液中, 将混合物在室温下搅拌30分钟。反应完成后, 将混合物蒸发, 将残余物通过制备型HPLC纯化, 得到N-(2-氯-3-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)-N-乙基-N-甲基氨基-1-磺酰胺(TFA盐, 2.7mg, 1.5%产率), 为褐色固体。¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ 88.26(s, 1H), 7.90(d, J=9.2Hz, 1H), 7.72(d, J=2.8Hz, 1H), 7.65(dd, J=9.2, 2.8Hz, 1H), 7.56(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.38(t, J=8.4Hz, 1H), 7.03(dd, J=8.4, 1.2Hz, 1H), 4.34(t, J=5.6Hz, 2H), 3.68(t, J=5.6Hz, 2H), 3.25(q, J=7.2Hz, 2H), 2.85(s, 3H), 2.31-2.25(m, 2H), 1.11(t, J=7.2Hz, 3H). LCMS (M+H⁺) m/z: 448.1。

[0509] 实施例34: 制备N-(2-氰基-3-((3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-e]嘧啶并[1,2-c]嘧啶-10-基)(甲基)氨基)苯基)丙烷-1-磺酰胺(化合物42)

[0510] 方案34



[0512] 步骤1: 合成4-氯-6-氟吡啶并[3,4-d]嘧啶

[0513] 氮气下, 向6-氟吡啶并[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮(1.0g, 6.1mmol)的SOCl₂(20mL)溶液中加入DMF(3滴)。将所得混合物在90℃下搅拌48小时。蒸发混合物, 得到4-氯-6-氟吡啶并[3,4-d]嘧啶(1.1g, 100%产率)。

[0514] 步骤2: 合成3-((6-氟吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)丙-1-醇

[0515] 向4-氯-6-氟吡啶并[3,4-d]嘧啶(1.1g, 6.01mmol)的3-氨基丙-1-醇(20mL)溶液中加入Et₃N(1.8g, 18.03mmol)。将所得混合物在室温搅拌20分钟。将混合物蒸发并将残余物通过硅胶柱快速色谱进行纯化(PE/EtOAc从5:1至DCM/MeOH 20:1, v/v), 得到3-((6-氟吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)丙-1-醇(1.33g, 100%产率)。

[0516] 步骤3: 合成10-氟-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-e]嘧啶并[1,2-c]嘧啶

[0517] 氮气下, 向3-((6-氟吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)丙-1-醇(1.33g, 6.1mmol)的CHCl₃(15mL)溶液中加入SOCl₂(3mL)。将所得混合物在80℃下搅拌过夜。将混合物在真空下蒸发至干。向残余物中加入CHCl₃(15mL)、Et₃N(2.46g, 24.4mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。将混合物蒸发并将残余物通过硅胶柱快速色谱进行纯化(PE/EtOAc从5:1至DCM/MeOH 20:1, v/v), 得到10-氟-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-e]嘧啶并[1,2-c]嘧啶(2.0g, 粗品)。

[0518] 步骤4:合成2-((3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-e]嘧啶并[1,2-c]嘧啶-10-基)氨基)-6-氟苄腈

[0519] 氮气下,向10-氟-3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-e]嘧啶并[1,2-c]嘧啶(400mg,2.0mmol)的DMF(10mL)溶液中加入NaH(360mg,9.0mmol,60%在矿物油中)。将混合物在氮气下于室温搅拌15分钟。然后将2-氨基-6-氟苄腈(272mg,2.0mmol)加入反应混合物中。将所得混合物在氮气下于60℃搅拌48小时。将混合物蒸发并将残余物通过硅胶快速色谱纯化(PE/EtOAc从2:1至DCM/MeOH 20:1,v/v),得到2-((3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-e]嘧啶并[1,2-c]嘧啶-10-基)氨基)-6-氟苄腈(140mg,22%产率)。

[0520] 步骤5:合成2-((3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-e]嘧啶并[1,2-c]嘧啶-10-基)(甲基)氨基)-6-氟苄腈

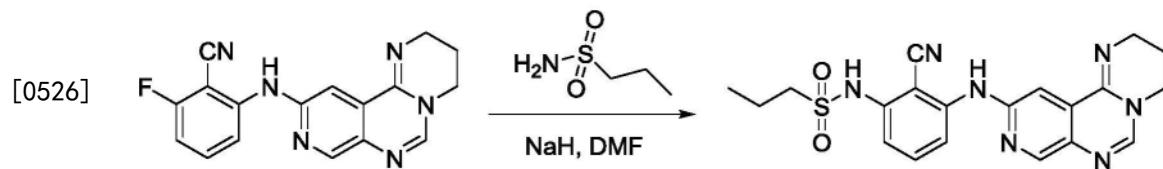
[0521] 氮气下,向2-((3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-e]嘧啶并[1,2-c]嘧啶-10-基)氨基)-6-氟苄腈(200mg,0.64mmol)的无水THF(12mL)溶液中加入NaH(33mg,0.83mmol,60%在矿物油中)。将混合物在氮气下于0℃搅拌30分钟。然后将CH₃I(90mg,0.64mmol)加入反应混合物中。将得到的混合物在N₂下于室温搅拌2小时。蒸发混合物,残余物通过硅胶柱色谱进行纯化(PE/EtOAc从2:1至DCM/MeOH 20:1,v/v),得到2-((3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-e]嘧啶并[1,2-c]嘧啶-10-基)(甲基)氨基)-6-氟苄腈(100mg,48%产率)。

[0522] 步骤6:合成N-(2-氰基-3-((3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-e]嘧啶并[1,2-c]嘧啶-10-基)(甲基)氨基)苯基)丙烷-1-磺酰胺

[0523] 氮气下,向2-((3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-e]嘧啶并[1,2-c]嘧啶-10-基)(甲基)氨基)-6-氟苄腈(100mg,0.3mmol)的NMP(6mL)溶液中加入NaH(120mg,3.0mmol,60%在矿物油中)。将混合物在N₂下于0℃搅拌15分钟。然后将丙烷-1-磺酰胺(369mg,3.0mmol)加入反应混合物中。将所得物在氮气下于100℃搅拌过夜。蒸发混合物,并通过制备型HPLC纯化残余物,得到N-(2-氰基-3-((3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-e]嘧啶并[1,2-c]嘧啶-10-基)(甲基)氨基)苯基)丙烷-1-磺酰胺(10.0mg,5%产率),为白色固体。¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δ 8.52(s,1H),7.71(s,1H),7.62(t,J=8.4Hz,1H),7.52(dd,J=8.4,0.8Hz,1H),7.14(dd,J=8.0,0.8Hz,1H),7.09(s,1H),4.06(t,J=5.6Hz,2H),3.60(t,J=5.6Hz,2H),3.52(s,3H),3.17-3.13(m,2H),2.11-2.08(m,2H),1.92-1.87(m,2H),1.05(t,J=7.2Hz,3H).LCMS(M+H⁺)m/z:438.1。

[0524] 实施例35:制备N-(2-氰基-3-((3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-e]嘧啶并[1,2-c]嘧啶-10-基)氨基)苯基)丙烷-1-磺酰胺(化合物43)

[0525] 方案35

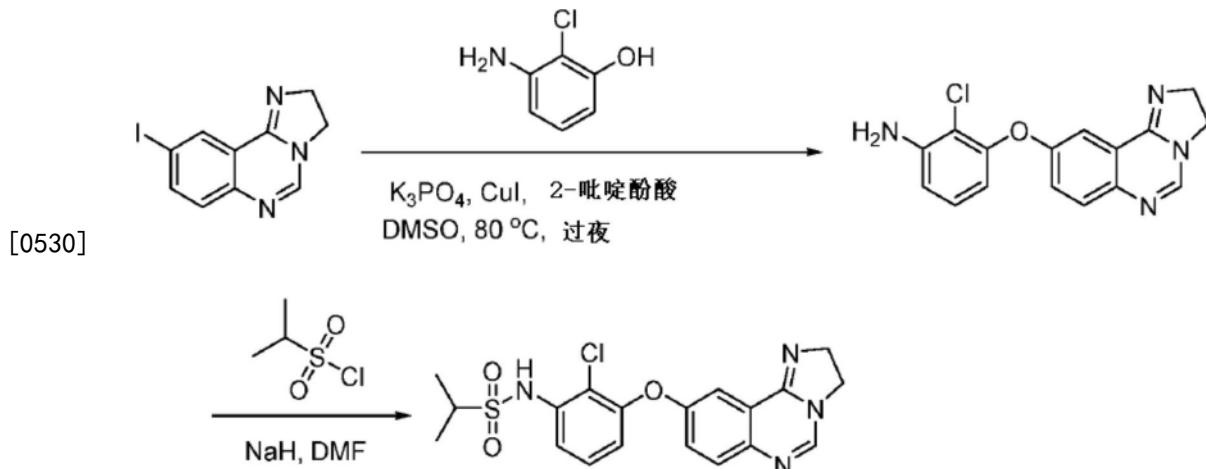


[0527] 向2-((3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-e]嘧啶并[1,2-c]嘧啶-10-基)氨基)-6-氟苄腈(120mg,0.37mmol)和丙烷-1-磺酰胺(54mg,0.44mol)的DMF(5.0mL)溶液中加入NaH(22mg,0.55mmol,60%在矿物油中)。将反应混合物在120℃下搅拌过夜。通过制备型HPLC纯化残余物,得到N-(2-氰基-3-((3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-e]嘧啶并[1,2-c]嘧啶-10-基)氨基)苯基)丙烷-1-磺酰胺(化合物43)(10.0mg,5%产率)。

基)丙烷-1-磺酰胺(7.0mg,5%产率),为黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 10.19 (br s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.54-7.53 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.12 (dd, J=6.8, 2.4Hz, 1H), 3.94 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.55 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.15-3.12 (m, 2H), 1.96-1.93 (m, 2H), 1.82-1.76 (m, 2H), 0.99 (t, J=7.6Hz, 3H). LCMS (M+H⁺) m/z: 424.2。

[0528] 实施例36:制备N- (2-氯-3- ((2,3-二氢咪唑并[1,2-c] 噻唑啉-9-基) 氧基) 苯基) 丙烷-2-磺酰胺(化合物44)

[0529] 方案36



[0531] 步骤1:合成2-氯-3- ((2,3-二氢咪唑并[1,2-c] 噻唑啉-9-基) 氧基) 苯胺

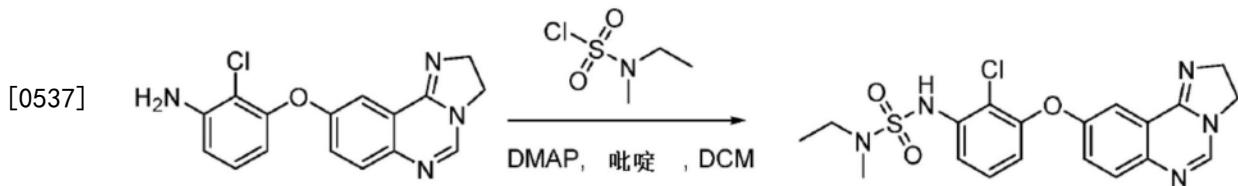
[0532] 向9-碘-2,3-二氢咪唑并[1,2-c] 噻唑啉(1.0g, 3.36mmol) 和3-氨基-2-氯苯酚(0.96g, 6.73mmol) 的DMSO(20.0mL) 溶液中加入CuI(64mg, 0.34mmol)、K₃P0₄(1.40g, 6.60mmol) 和2-吡啶酚酸(pyridinecarboxylic acid)(41mg, 0.34mmol)。将混合物在氮气下于80°C搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温，并用DCM(100mL × 3)从水(30.0mL)萃取，将有机层用盐水洗涤(50mL × 2)，用Na₂S0₄干燥，过滤，真空浓缩。蒸发得到的混合物，并通过硅胶柱色谱进行纯化(DCM/MeOH从100:1至50:1,v/v)，得到2-氯-3- ((2,3-二氢咪唑并[1,2-c] 噻唑啉-9-基) 氧基) 苯胺(0.6g, 60%产率)，为棕色固体。

[0533] 步骤2:合成N- (2-氯-3- ((2,3-二氢咪唑并[1,2-c] 噻唑啉-9-基) 氧基) 苯基) 丙烷-2-磺酰胺

[0534] 氮气下,0°C,向2-氯-3- ((2,3-二氢咪唑并[1,2-c] 噻唑啉-9-基) 氧基) 苯胺(200mg, 0.64mmol) 的DMF(5mL) 溶液中加入NaH(256mg, 6.4mmol, 60%在矿物油中)，将混合物在0°C下搅拌0.5小时。将丙烷-2-磺酰氯(454mg, 3.2mmol) 加入到混合物中。将反应混合物在60°C下搅拌过夜。将混合物用MeOH(1.0mL)淬灭并浓缩以除去溶剂。残余物通过制备型HPLC进行纯化，得到N- (2-氯-3- ((2,3-二氢咪唑并[1,2-c] 噻唑啉-9-基) 氧基) 苯基) 丙烷-2-磺酰胺(TFA盐, 4.5mg, 1.3%产率)，为黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 89.72 (br, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.45-7.37 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.08 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.22 (t, J=10.0Hz, 2H), 3.94 (t, J=10.0Hz, 2H), 3.38-3.31 (m, 1H), 1.30 (d, J=6.8Hz, 6H). LCMS (M+H⁺) m/z: 419.2。

[0535] 实施例37:制备N- (2-氯-3- ((2,3-二氢咪唑并[1,2-c] 噻唑啉-9-基) 氧基) 苯基) -N-乙基-N-甲基氨基-1-磺酰胺(化合物45)

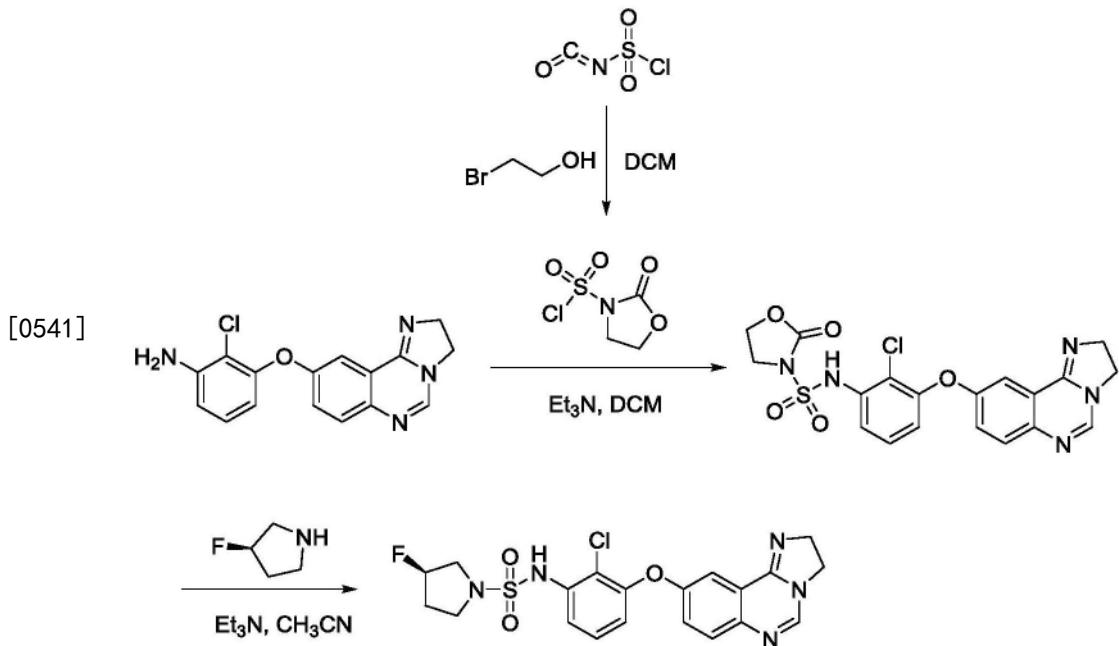
[0536] 方案37



[0538] 室温下,向2-氯-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)苯胺(150mg,0.48mmol)的DCM(20mL)溶液中加入DMAP(3.0mg,0.05mmol)、乙基(甲基)氨磺酰氯(136mg,1.44mmol)和吡啶(75mg,0.96mmol)。将反应液在60℃搅拌4天。浓缩混合物以除去溶剂。残余物通过制备型HPLC纯化,得到N-(2-氯-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)-N-乙基-N-甲基氨基-1-磺酰胺(TFA盐,18.0mg,7%产率),为黄色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ11.45(br,1H),9.55(s,1H),8.66(s,1H),7.98(d,J=8.8Hz,1H),7.81(d,J=8.4Hz,1H),7.68(s,1H),7.48-7.46(m,2H),7.15(d,J=6.4Hz,1H),4.66(t,J=10.0Hz,2H),4.12(t,J=10.0Hz,2H),3.17-3.12(m,2H),2.76(s,3H),1.03(t,J=7.2Hz,3H).LCMS(M+H⁺)m/z:434.3。

[0539] 实施例38:制备(R)-N-(2-氯-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)-3-氟吡咯烷-1-磺酰胺(化合物46)

[0540] 方案38



[0542] 步骤1:合成N-(2-氯-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)-2-氧化噁唑烷-3-磺酰胺

[0543] 氮气下,-5℃,向氯磺酰基异氰酸酯(9.07g,64mmol)的DCM(50mL)溶液中加入2-溴乙-1-醇(7.93g,64mmol)。将混合物在-5-0℃下搅拌2小时。氮气下,0℃,将2-氯-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)苯胺(1.0g,3.2mmol)和Et₃N(8.74mL,64mmol)的DCM(100mL)溶液加入上述溶液中。将混合物在10℃下搅拌4小时。浓缩混合物,残余物通过硅胶柱色谱进行纯化(DCM/MeOH=10/1,v/v),得到N-(2-氯-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)-2-氧化噁唑烷-3-磺酰胺(800mg,54%产率),为白色固体。

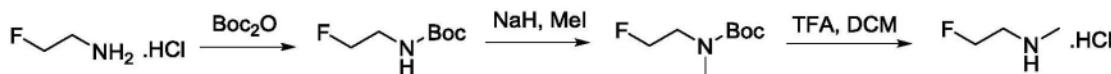
[0544] 步骤2:合成(R)-N-(2-氯-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)苯

基)-3-氟吡咯烷-1-磺酰胺

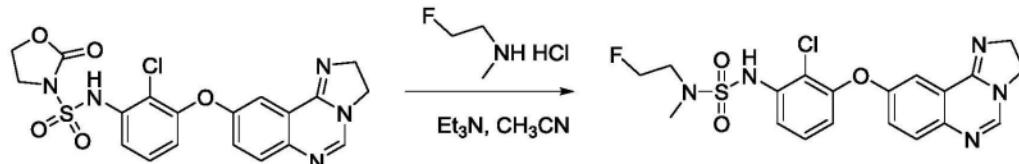
[0545] 向N-(2-氯-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)-2-氧化噁唑烷-3-磺酰胺(120mg, 0.26mmol)和(R)-3-氟吡咯烷(231mg, 2.6mmol)的乙腈(5mL)溶液中加入Et₃N(78mg, 0.78mmol)。将混合物在微波下于120℃搅拌40分钟。浓缩混合物，残余物通过制备型HPLC纯化，得到(R)-N-(2-氯-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)-3-氟吡咯烷-1-磺酰胺(TFA盐，43.5mg, 29%产率)，为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 11.39 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.98 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.81 (t, J=9.2, 2.8Hz, 1H), 7.67 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.54-7.44 (m, 2H), 7.17 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.31 (d, J=54Hz, 1H), 4.67 (t, J=10.0Hz, 2H), 4.12 (t, J=10.0Hz, 2H), 3.34-3.30 (m, 4H), 2.14-1.97 (m, 2H). LCMS (M+H⁺) m/z: 464.2。

[0546] 实施例39:制备N-(2-氯-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)-(2-氟乙基)(甲基)氨基-1-磺酰胺(化合物47)

[0547] 方案39



[0548]



[0549] 步骤1:合成(2-氟乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0550] 0℃,向2-氟乙-1-胺盐酸盐(5.0g, 0.05mol)的THF/H₂O(80mL/80mL)溶液中加入NaHCO₃(16.8g, 0.2mol)。5分钟后,加入Boc₂O(12.4mL, 0.05mol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将溶液浓缩,用H₂O(100mL)稀释,用DCM(100mL×3)萃取,合并的有机层用H₂O(100mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥。浓缩得到(2-氟乙基)氨基甲酸叔丁酯(7.8g, 96%)，为无色油。

[0551] 步骤2:合成(2-氟乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0552] 氮气下,0℃,向(2-氟乙基)氨基甲酸叔丁酯(7.8g, 47.8mmol)的无水THF(100mL)溶液中加入NaH(2.25g, 71.7mmol, 60%在矿物油中)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。将MeI(10.1g, 71.7mmol)加入反应液中。将反应混合物在室温搅拌过夜。将混合物用H₂O(2mL)淬灭并浓缩。将残余物在DCM和水之间分配。有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩,得到油状的(2-氟乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(粗品, 9.2g, 100%)。

[0553] 步骤3:合成2-氟-N-甲基乙-1-胺盐酸盐

[0554] 0℃,向(2-氟乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(8.8g, 49.7mmol)的DCM(20mL)溶液中加入TFA(20mL)。将混合物在室温搅拌过夜。浓缩反应混合物,并将残余物溶于HCl/MeOH(2M, 20mL)。浓缩混合物,残余物用Et₂O(50mL×2)洗涤。将该固体在真空下干燥,得到2-氟-N-甲基乙-1-胺盐酸盐(5.0g, 89%)，为白色固体。

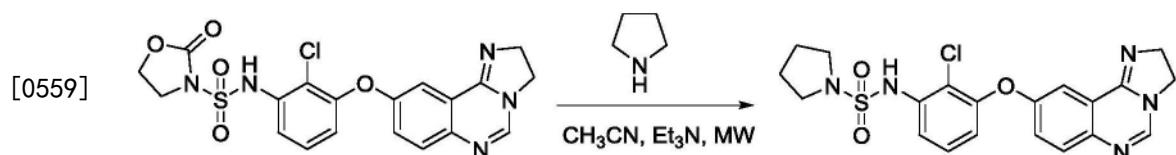
[0555] 步骤4:合成N-(2-氯-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)-(2-氟乙基)(甲基)氨基-1-磺酰胺

[0556] 室温下,向N-(2-氯-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)-2-氧

代噁唑烷-3-磺酰胺(100mg, 0.22mmol)和2-氟-N-甲基乙-1-胺盐酸盐(237mg, 2.1mmol)在CH₃CN(4mL)的混合物中加入Et₃N(212mg, 2.1mmol)。将混合物在微波下于120℃搅拌40分钟。除去溶剂后, 将残余物通过制备型HPLC纯化, 得到N-(2-氯-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)-2-氟乙基)(甲基)氨基-1-磺酰胺(TFA盐, 6.7mg, 5%产率), 为白色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ11.61(br s, 1H), 9.68(s, 1H), 8.67(s, 1H), 7.97(d, J=8.8Hz, 1H), 7.79(dd, J=8.8, 2.8Hz, 1H), 7.75(d, J=2.8Hz, 1H), 7.49-7.43(m, 2H), 7.17(dd, J=7.2, 2.4Hz, 1H), 4.70-4.65(m, 2H), 4.51(dt, J=47.2, 4.8Hz, 1H), 4.15-4.10(m, 2H), 3.41(dt, J=26.8, 4.8Hz, 1H), 3.38(t, J=4.8Hz, 1H), 2.84(s, 3H). LCMS (M+H⁺) m/z: 452.2。

[0557] 实施例40: 制备N-(2-氯-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)吡咯烷-1-磺酰胺(化合物48)

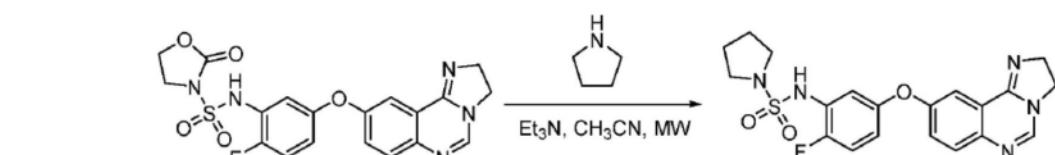
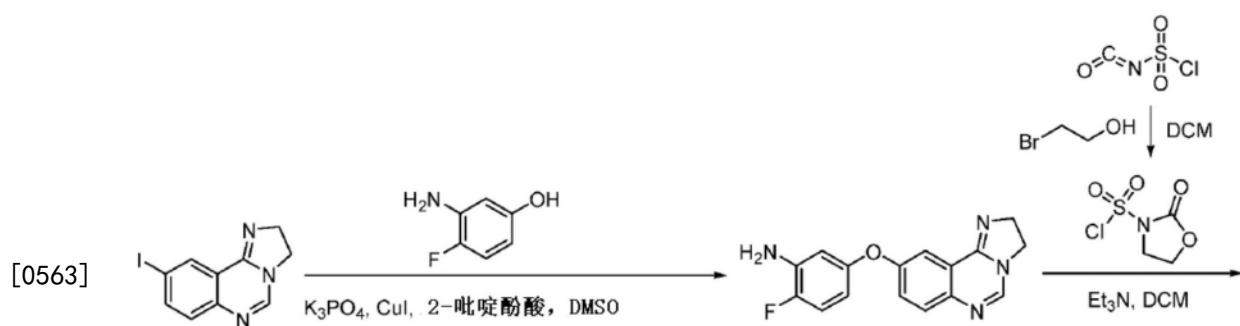
[0558] 方案40



[0560] 将N-(2-氯-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)-2-氧代噁唑烷-3-磺酰胺(50mg, 0.11mmol)、吡咯烷(16mg, 0.22mmol)和Et₃N(34mg, 0.33mmol)在CH₃CN(5mL)中的混合物在微波下于120℃加热1小时。蒸发混合物, 并通过制备型HPLC纯化残余物, 得到N-(2-氯-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)吡咯烷-1-磺酰胺(10mg, 20%产率), 为褐色固体。¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ88.03(s, 1H), 7.60-7.56(m, 2H), 7.42-7.39(m, 2H), 7.33(t, J=8.0Hz, 1H), 6.98(d, J=8.0Hz, 1H), 4.30(t, J=10.0Hz, 2H), 4.04(t, J=10.0Hz, 2H), 3.31-3.28(m, 4H), 1.86-1.83(m, 4H). LCMS (M+H⁺) m/z: 446.1。

[0561] 实施例41: 制备N-(5-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-2-氟苯基)吡咯烷-1-磺酰胺(化合物49)

[0562] 方案41



[0564] 步骤1: 合成5-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-2-氟苯胺

[0565] 向9-碘-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉(1.0g, 3.37mmol)和3-氨基-4-氟苯酚

(0.85g, 6.73mmol) 的DMSO溶液中加入CuI (64mg, 0.34mmol)、K₃PO₄ (2.14g, 10.11mmol)、2-吡啶酚酸 (41mg, 0.34mmol)。将混合物在氮气下于80℃搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温，并在DCM和水之间分配。将有机层用盐水 (50mL × 2) 洗涤，用Na₂SO₄干燥。将得到的混合物浓缩，残余物通过硅胶柱色谱进行纯化 (DCM/MeOH从100:1至50:1, v/v)，得到5-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-2-氟苯胺 (0.6g, 60%产率)，为棕色固体。

[0566] 步骤2:合成N- (5- ((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-2-氟苯基)-2-氧化噁唑烷-3-磺酰胺

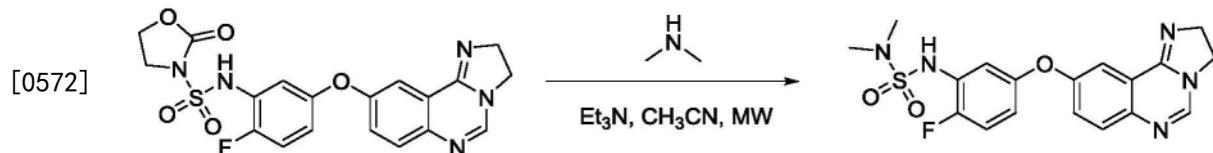
[0567] -5℃, 向氯磺酰基异氰酸酯 (104mg, 0.74mmol) 的DCM (20mL) 溶液中加入2-溴乙-1-醇 (92mg, 0.74mmol)。将混合物在-5-0℃下搅拌2小时。氮气下, 0℃, 将5- ((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-2-氟苯胺 (200mg, 0.67mmol) 和Et₃N (135mg, 1.34mmol) 的DCM (10mL) 溶液加入上述溶液中。将混合物在10℃搅拌4小时。将混合物浓缩，残余物通过硅胶柱色谱进行纯化 (DCM/MeOH=30/1, v/v)，得到N- (5- ((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-2-氟苯基)-2-氧化噁唑烷-3-磺酰胺 (50mg, 17%产率)，为白色固体。

[0568] 步骤3:合成N- (5- ((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-2-氟苯基) 吡咯烷-1-磺酰胺

[0569] 向N- (5- ((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-2-氟苯基)-2-氧化噁唑烷-3-磺酰胺 (50mg, 0.11mmol) 和吡咯烷 (80mg, 1.12mmol) 的乙腈 (5mL) 溶液中加入Et₃N (33mg, 0.33mmol)。将混合物在微波下于150℃搅拌1小时。浓缩混合物以除去溶剂。通过制备型HPLC纯化残余物，得到N- (5- ((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-2-氟苯基) 吡咯烷-1-磺酰胺 (TFA盐, 16%产率)，为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 11.43 (br, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.98 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.82 (dd, J=8.8, 2.8Hz, 1H), 7.77 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.39 (t, J=9.2Hz, 1H), 7.20 (dd, J=6.8, 2.8Hz, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 4.69 (t, J=10.0Hz, 2H), 4.14 (t, J=10.0Hz, 2H), 3.17-3.13 (m, 4H), 1.77-1.73 (m, 4H). LCMS (M+H⁺) m/z: 430.3.

[0570] 实施例42:制备N- (5- ((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-2-氟苯基)-N,N-二甲基氨基-1-磺酰胺(化合物50)

[0571] 方案42

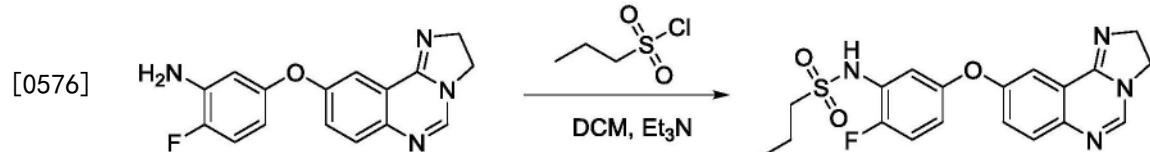


[0573] 向N- (5- ((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-2-氟苯基)-2-氧化噁唑烷-3-磺酰胺 (50mg, 0.11mmol) 和二甲基胺/THF (0.5mL) 的乙腈 (5mL) 溶液中加入Et₃N (34mg, 0.33mmol)。将该混合物在微波下于150℃搅拌60分钟。浓缩混合物以除去溶剂。通过制备型HPLC纯化残余物，得到N- (5- ((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-2-氟苯基)-N,N-二甲基氨基-1-磺酰胺 (TFA盐, 12mg, 21%产率)，为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 11.41 (br, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.98 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.82 (dd, J=9.2, 2.8Hz, 1H), 7.76 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.39 (t, J=9.6Hz, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 4.68 (t, J=10.0Hz, 2H), 4.14 (t, J=10.0Hz, 2H), 2.70 (s, 6H). LCMS (M+H⁺) m/z:

z:404.2。

[0574] 实施例43:制备N-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-2-氟苯基丙烷-1-磺酰胺(化合物51)

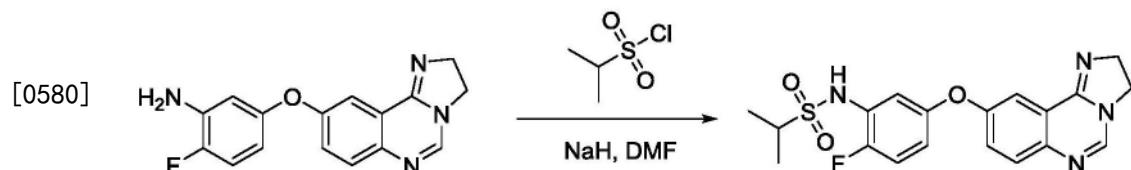
[0575] 方案43



[0577] 将5-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-2-氟苯胺(100mg,0.33mmol)、丙烷-1-磺酰氯(433.6mg,3.04mmol)和Et₃N(411mg,4.05mmol)在DCM(10mL)中的混合物在30℃搅拌过夜。将混合物浓缩,将MeOH(10mL)和NaOH水溶液(10mL,2N)加入残余物中。将反应混合物在室温搅拌4小时。反应完成后,将浓HCl加入混合物中直至pH=6~7。除去挥发物后,将残余物用DCM/MeOH(10/1)萃取,用Na₂SO₄干燥。浓缩得到粗产物,将其通过制备型HPLC纯化,得到N-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-2-氟苯基丙烷-1-磺酰胺(TFA盐,62.8mg,37%产率),为白色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ11.49(br,1H),9.96(s,1H),8.68(s,1H),7.98(d,J=9.2Hz,1H),7.84(dd,J=9.2,2.8Hz,1H),7.76(d,J=2.4Hz,1H),7.42(t,J=9.2Hz,1H),7.23-7.21(m,1H),7.06-7.03(m,1H),4.69(t,J=10.0Hz,2H),4.14(t,J=10.0Hz,2H),3.14(t,J=7.2Hz,2H),1.75-1.70(m,2H),0.96(t,J=7.2Hz,3H).LCMS(M+H⁺)m/z:403.2。

[0578] 实施例44:制备N-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-2-氟苯基丙烷-2-磺酰胺(化合物52)

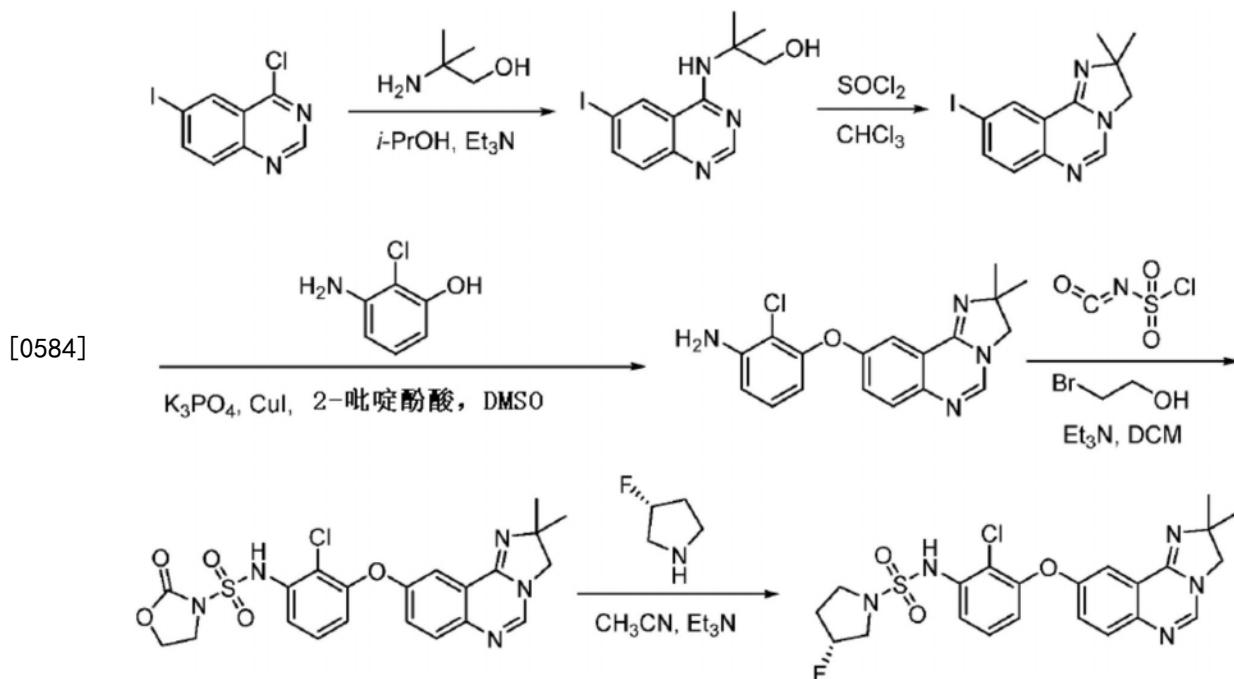
[0579] 方案44



[0581] 氮气下,0℃,向5-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-2-氟苯胺(100mg,0.33mmol)的DMF(5mL)溶液中加入NaH(60%在矿物油中,270mg,6.7mmol,60%在矿物油中)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。将丙烷-2-磺酰氯(430mg,3.0mmol)加入混合物中。将反应混合物在80℃下搅拌过夜。将混合物用MeOH(1.0mL)淬灭并浓缩以除去溶剂。将残余物在DCM和水之间分配。浓缩有机层,并通过制备型HPLC纯化,得到N-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-2-氟苯基丙烷-2-磺酰胺(TFA盐,4.6mg,3%产率),为黄色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ9.83(br,1H),7.95(s,1H),7.47(d,J=8.8Hz,1H),7.35-7.30(m,2H),7.25(d,J=2.4Hz,1H),7.16-7.14(m,1H),6.94-6.92(m,1H),4.11(t,J=9.6Hz,2H),3.90(t,J=10.0Hz,2H),3.32-3.30(m,1H),1.25(d,J=6.8Hz,6H).LCMS(M+H⁺)m/z:403.2。

[0582] 实施例45:制备(R)-N-((2-氯-3-((2,2-二甲基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)-3-氟吡咯烷-1-磺酰胺(化合物53)

[0583] 方案45



[0585] 步骤1:合成2-((6-碘嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基丙-1-醇

[0586] 向4-氯-6-碘嘧啶(3.0g, 10.3mmol)和2-氨基-2-甲基丙-1-醇(1.8g, 20.6mmol)的*i*-PrOH(30.0mL)溶液加入Et₃N(2.1g, 20.6mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌16小时。将得到的混合物冷却至室温，并将固体过滤，得到2-((6-碘嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基丙-1-醇(3.5g, 100%产率)，为白色固体。

[0587] 步骤2:合成9-碘-2,2-二甲基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]嘧啶

[0588] 向2-((6-碘嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基丙-1-醇(3.5g, 10.2mmol)的CHCl₃(10.0mL)溶液中加入SOCl₂(20.0mL)。将反应混合物在回流下搅拌过夜。浓缩所得混合物，向残余物中加入MeOH和DCM。将反应混合物在室温搅拌10分钟。过滤固体，得到灰白色固体状的9-碘-2,2-二甲基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]嘧啶(3.3g, 100%产率)。

[0589] 步骤3:合成2-氯-3-((2,2-二甲基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]嘧啶-9-基)氧基)苯胺

[0590] 向9-碘-2,2-二甲基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]嘧啶(1.0g, 3.07mmol) and 3-氨基-2-氯苯酚(0.88g, 6.15mmol)的DMSO(20.0mL)溶液中加入CuI(176mg, 0.92mmol)、K₃PO₄(2.94g, 13.8mmol)、2-吡啶酚酸(114mg, 0.92mmol)。将混合物在N₂下于80℃搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温，并用DCM(100mL x 3)从水(40.0mL)萃取，有机层用盐水(60mL x 2)洗涤，用Na₂SO₄干燥，过滤，真空浓缩。蒸发得到的混合物，通过硅胶上的柱色谱纯化(DCM/MeOH从100:1至20:1, v/v)，得到2-氯-3-((2,2-二甲基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]嘧啶-9-基)氧基)苯胺(0.43g, 41%产率)，为棕色固体。

[0591] 步骤4:合成N-(2-氯-3-((2,2-二甲基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]嘧啶-9-基)氧基)苯基)-2-溴乙-1-醇

[0592] 0℃，向氯磺酰基异氰酸酯(333mg, 2.35mmol)的DCM(20mL)溶液中缓慢加入2-溴乙-1-醇(295mg, 2.35mmol)的DCM(5mL)溶液。将混合物在0℃下搅拌1小时，然后将混合物滴加到搅拌的2-氯-3-((2,2-二甲基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]嘧啶-9-基)氧基)苯胺

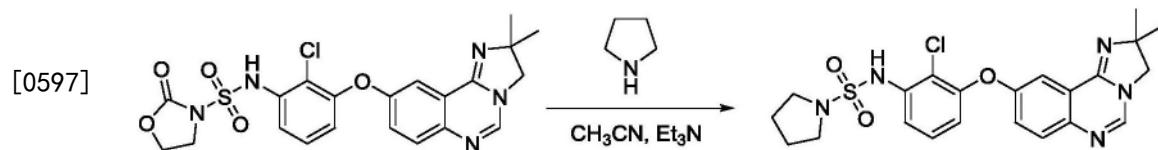
(200mg, 0.59mmol) 和 Et_3N (238mg, 2.35mmol) 的 DCM (15mL) 溶液中, 将混合物在室温搅拌过夜。浓缩得到粗产物, 将其通过硅胶柱色谱进行纯化 (DCM/MeOH 从 50:1 至 10:1, v/v), 得到 N-(2-氯-3-((2,2-二甲基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基) 氧基) 苯基)-2-氧代噁唑烷-3-磺酰胺 (100mg, 35% 产率), 为褐色固体。

[0593] 步骤5: 合成 (R)-N-(2-氯-3-((2,2-二甲基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基) 氧基) 苯基)-3-氟吡咯烷-1-磺酰胺

[0594] 将 N-(2-氯-3-((2,2-二甲基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基) 氧基) 苯基)-2-氧代噁唑烷-3-磺酰胺 (30mg, 0.06mmol)、(R)-3-氟吡咯烷 (7mg, 0.07mmol) 和 Et_3N (8mg, 0.07mmol) 在 CH_3CN (2mL) 中的混合物在微波下于 120°C 搅拌 1 小时。浓缩混合物, 残余物通过制备型 HPLC 纯化, 得到 (R)-N-(2-氯-3-((2,2-二甲基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基) 氧基) 苯基)-3-氟吡咯烷-1-磺酰胺 (TFA 盐, 4mg, 11% 产率), 为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) : δ 88.47 (s, 1H), 8.00 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.81 (dd, $J=8.8, 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.66 (dd, $J=8.4, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.13-7.09 (m, 1H), 5.25 (dt, $J=50.4, 3.6\text{Hz}$, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.61-3.41 (m, 4H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.58 (s, 6H). LCMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z: 492.2。

[0595] 实施例46: 制备 N-(2-氯-3-((2,2-二甲基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基) 氧基) 苯基) 吡咯烷-1-磺酰胺 (化合物54)

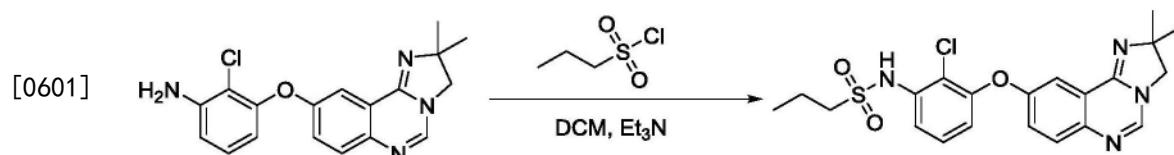
[0596] 方案46



[0598] 将 N-(2-氯-3-((2,2-二甲基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基) 氧基) 苯基)-2-氧代噁唑烷-3-磺酰胺 (70mg, 0.14mmol)、吡咯烷 (13mg, 0.17mmol) 和 Et_3N (18mg, 0.17mmol) 在 CH_3CN (2mL) 中的混合物在微波下于 120°C 搅拌 1 小时。浓缩混合物, 残余物通过制备型 HPLC 纯化, 得到 N-(2-氯-3-((2,2-二甲基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基) 氧基) 苯基) 吡咯烷-1-磺酰胺 (TFA 盐, 6mg, 7% 产率), 为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) : δ 7.95 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 3H), 6.99 (dd, $J=8.0, 1.2\text{Hz}$, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.34-3.28 (m, 4H), 1.86-1.83 (m, 4H), 1.36 (s, 6H). LCMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z: 474.4。

[0599] 实施例47: 制备 N-(2-氯-3-((2,2-二甲基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基) 氧基) 苯基) 丙烷-1-磺酰胺 (化合物55)

[0600] 方案47

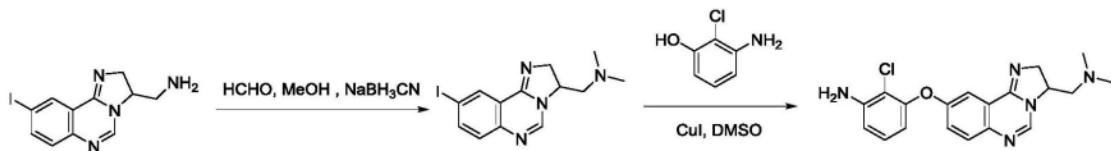


[0602] 将 2-氯-3-((2,2-二甲基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基) 氧基) 苯胺 (100mg, 0.29mmol)、丙烷-1-磺酰氯 (378mg, 2.64mmol) 和 Et_3N (357mg, 3.53mmol) 在 DCM (10mL) 中的混合物在 30°C 下搅拌过夜。将混合物浓缩, 将 MeOH (10mL) 和 NaOH 水溶液 (10mL, 2N) 加入残余物中, 将反应混合物在室温搅拌 4 小时。向其中加入浓盐酸直至 pH=6~7。蒸发

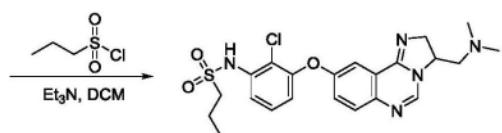
混合物,残余物用DCM/MeOH(10/1)萃取,经 Na_2SO_4 干燥。浓缩得到粗产物,将其通过制备型HPLC纯化,得到N-(2-氯-3-((2,2-二甲基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)丙烷-1-磺酰胺(TFA盐,37mg,22%产率),为褐色固体。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ 11.57(br s,1H),9.70(s,1H),8.64(s,1H),8.00(d,J=8.8Hz,1H),7.86(dd,J=9.2,2.8Hz,1H),7.59(d,J=2.8Hz,1H),7.50-7.48(m,2H),7.23(t,J=4.8Hz,1H),4.44(s,2H),3.19-3.15(m,2H),1.80-1.72(m,2H),1.52(s,6H),0.97(t,J=7.2Hz,3H).LCMS(M+H $^+$)m/z:447.2。

[0603] 实施例48:制备N-(2-氯-3-((3-((二甲基氨基)甲基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)丙烷-1-磺酰胺(化合物56)

[0604] 方案48



[0605]



[0606] 步骤1:合成1-(9-碘-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-3-基)-N,N-二甲基甲胺

[0607] 将(9-碘-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-3-基)甲胺(100mg,0.31mmol)、甲醛(5滴)、 NaBH_3CN (40mg,0.62mmol)的MeOH(5mL)溶液在室温下搅拌过夜。加入水,将所得混合物用EtOAc(20mL x 3)萃取。合并的有机层用盐(20mL x 2)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥。浓缩得到粗产物,将其通过硅胶柱色谱进行纯化(DCM/MeOH从100:1至20:1,v/v),得到1-(9-碘-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-3-基)-N,N-二甲基甲胺(43mg,40%产率),为白色固体。

[0608] 步骤2:合成2-氯-3-((3-((二甲基氨基)甲基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)苯胺

[0609] 将1-(9-碘-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-3-基)-N,N-二甲基甲胺(43mg,0.12mmol)、3-氨基-2-氯苯酚(34mg,0.24mmol)、CuI(3mg,0.012mmol)的DMSO(5mL)溶液在90°C搅拌过夜。残余物通过制备型HPLC进行纯化,得到2-氯-3-((3-((二甲基氨基)甲基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)苯胺(15mg,33%产率),为白色固体。

[0610] 步骤3:合成N-(2-氯-3-((3-((二甲基氨基)甲基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)丙烷-1-磺酰胺

[0611] 向2-氯-3-((3-((二甲基氨基)甲基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)苯胺(15mg,0.04mmol)和 Et_3N (10mg,0.08mmol)的DCM(1mL)溶液中加入丙烷-1-磺酰氯(5mg,0.04mmol)。将混合物在室温搅拌2小时。加入NaOH水溶液(1mL,1mmol/mL),将混合物在室温下再搅拌2小时。浓缩得到粗产物,将其通过制备型HPLC纯化,得到N-(2-氯-3-((3-((二甲基氨基)甲基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)丙烷-1-磺酰胺(10.0mg,50%产率),为白色固体。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD): δ 87.97(s,1H),7.55(d,J=8.8Hz,1H),7.50(d,J=8.0Hz,1H),7.42-7.36(m,2H),7.33(t,J=8.0Hz,1H),7.00(d,J=8.0Hz,1H),4.50-4.46(m,1H),4.37-4.33(m,1H),4.04-3.99(m,1H),3.15(t,J=7.6Hz,2H),2.71-2.68(m,2H),2.45(s,6H),1.88-1.83(m,2H),1.03(t,J=7.6Hz,3H).LCMS(M+H $^+$)m/z:

476.2.

[0612] 虽然本文所述的化合物、用途和方法的前述书面描述使本领域普通技术人员能够制造和使用本文所述的化合物、用途和方法,但本领域普通技术人员将理解并意识到存在特定实施方案、方法和实施例的各种变化,组合和等效物。因此,本文提供的化合物、用途和方法不应受到上述实施方案、方法或实施例的限制,而是涵盖本文提供的化合物、用途和方法的范围和精神内的所有实施方案和方法。

[0613] 本文公开的所有参考文献通过引用整体并入本文。

[0614] 使用以下方法测定式(I)化合物的体外和体内活性。

[0615] 生物学实施例B1

[0616] 抗增殖测定

[0617] 在来自CellTiter Glo[®]的A375细胞系中测试化合物的体外抗增殖研究。通常将细胞在相应的培养基中于37℃、空气中5%的CO₂下单层培养。

[0618] 通过胰蛋白酶-EDTA消化收获指数生长细胞。将细胞沉淀重新悬浮在新鲜的培养基中,并调节至所需的浓度(每孔的细胞密度以下列形式列出)。通过台盼蓝染色测定,细胞活力超过98%。根据平板图将细胞接种到96孔板中(90μL/孔)。将板在37℃和5%CO₂下孵育过夜。第二天,根据平板图准备含10x化合物的培养基。将10μL含10x化合物的培养基转移到测定板的每个孔中(DMSO的最终浓度为0.5%)。轻轻混合培养基,然后在37℃和5%CO₂下孵育72小时或144小时。

[0619] 根据制造商的说明制备试剂。在每个孔中添加50μL CellTiter-Glo反应试剂。在轨道振荡器上混合2分钟,以诱导细胞裂解。让板在室温下孵育10分钟以稳定发光信号。将每个孔的100μL反应内容物从透明板转移到白色壁/白色不透明96孔板中。在Envision上记录发光。

[0620] 使用发光度测量[时间零(T0),对照生长(C)和存在六种浓度水平的药物的情况下测试生长(Ti)],计算每种药物浓度水平下的生长百分比。

[0621] 生长抑制百分百(GI)计算如下:对于Ti>=T0的浓度,GI (%) = [(Ti-T0)/(C-T0)] × 100,对于Ti<T0的浓度,GI (%) = [(T0-Ti)/T0] × 100。使用XLFit(Excel)工具分析数据,将其拟合为4-参数方程以生成浓度响应曲线。采用方程f(x)=205[fit=(A+((B-A)/(1+(C/x)^D)))进行非线性回归,当y=50%DMSO处理对照空的净生长时,反插入(back-interpolated)抑制50%对照细胞生长的化合物的浓度(GI50),其中A是最小响应(Y_{最小}),B是最大响应(Y_{最大}),C是曲线的拐点(Re GI50),D是Hill系数。在曲线上50%生长抑制下计算出50%的生长抑制(GI 50)。指标值是每种测试化合物浓度下的抑制率(IR)的总和。表A显示了合成的化合物在A375黑素瘤细胞和HT-29结肠癌细胞中的抗增殖效果。

[0622] 表A

[0623]

化 合 物 编 号	化 合 物	MS (MH ⁺)	1H NMR	A375	Ht-29
1	N-(2-氰基-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]噁唑啉-9-基)氧基)苯基)-丙烷-1-磺酰胺	410.70	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.73 (s, 1H), 8.06-7.96 (m, 3H), 7.75 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.74-4.69 (m, 2H), 4.19-4.15 (m, 2H), 3.25 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.85-1.79 (m, 2H), 1.02 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	+++	+++
2	N-(2-氰基-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]噁唑啉-9-基)氧基)苯基)-N-甲基丙烷-1-磺酰胺	424.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.98 (s, 1H), 7.72 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54-7.44 (m, 4H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 3.92 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 3.34-3.30 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 1.81-1.75 (m, 2H), 1.02 (t, J = 7.2	+	ND

化 合 物 编 号	化 合 物	MS (MH ⁺)	1H NMR	A375	Ht-29
			Hz, 3H).		
3	N-(2-氰基-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-4-氟苯基)丙烷-1-磺酰胺	428.70	1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 7.91 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.43-7.34 (m, 3H), 7.25 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 4.00 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 2.98-2.94 (m, 2H), 1.88-1.83 (m, 2H), 1.02 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	+++	ND
4	N-(2-氰基-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-4,6-二氟苯基)丙烷-1-磺酰胺	446.2	1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.11 (s, 1H), 7.71-7.66 (m, 2H), 7.56 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.37 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 4.08 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.97-1.91 (m, 2H), 1.07 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	++	ND
5	N-(2-氰基-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-6-氟苯基)丙烷-1-磺酰胺	428.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.48 (br, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.63-7.52 (m, 3H), 7.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 4.24 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.85-1.79 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	++	ND
6	N-(2-氯-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)丙烷-1-磺酰胺	419.1	1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.03 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43-7.33 (m, 3H), 7.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 4.04 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.88-1.82 (m, 2H), 1.03 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	+++	++

[0624]

说 明 书

75/90 页

CN 111247152 B

化合物编号	化合物	MS (MH ⁺)	1H NMR	A375	Ht-29
7	N-(3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-2-氟-4-硝基苯基)丙烷-1-磺酰胺	448.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.19 (br s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.93 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.38 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 4.05 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.73-1.68 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	+	ND
8	N-(4-氨基-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-2-氟苯基)丙烷-1-磺酰胺	418.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.46 (br, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.05 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.68 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 4.12 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.73-1.67 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	+	ND
[0625]					
9	N-(3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-2-氟苯基)丙烷-1-磺酰胺	403.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.62 (br, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.30 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 4.68 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.76-1.71 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	++	ND
10	N-(3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-2,4-二氟苯基)丙烷-1-磺酰胺	421.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.61 (br, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 4.14 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 3.91 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.73-1.67 (m, 2H), 0.89 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	+	ND

化 合 物 编 号	化 合 物	MS (MH ⁺)	1H NMR	A375	Ht-29
11	N-(3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)丙烷-1-磺酰胺	453.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.54 (br, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87-7.84 (m, 2H), 7.73 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.82-1.76 (m, 2H), 1.02 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	++	ND
12	N-(3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-2-硝基苯基)丙烷-1-磺酰胺	430.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.24 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 2H), 6.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.34 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 4.00 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.72-1.66 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	+++	ND
[0626]					
13	N-(2-氨基-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)丙烷-1-磺酰胺	400.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.94 (br s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.62 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.00 (br s, 2H), 4.07 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.77-1.68 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	+	ND
14	N-(2-氨基-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)-2-氟苯磺酰胺	462.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7.92 (s, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.45-7.30 (m, 3H), 7.25-7.17 (m, 3H), 7.07 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 3.90 (t, J = 9.6 Hz, 2H).	+++	ND

[0627]

化合物编号	化合物	MS (MH ⁺)	1H NMR	A375	Ht-29
15	N-(2-氰基-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]噻唑啉-9-基)氧基)苯基)-噻吩-2-磺酰胺	450.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7.92 (s, 1H), 7.54 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.24 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.14-7.06 (m, 2H), 6.96 (dd, J = 4.8, 3.6 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 3.90 (t, J = 9.6 Hz, 2H).	++	ND
16	N-(2-氰基-3-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]噻唑啉-10-基)氧基)苯基)丙烷-1-磺酰胺	424.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.21 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.10-2.06 (m, 2H), 1.75-1.69 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	+++	+++
17	N-(2-氰基-3-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]噻唑啉-10-基)氧基)-4-氟苯基)丙烷-1-磺酰胺	442.4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.65 (br s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.83-7.78 (m, 2H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 9.6, 4.4 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.12-2.08 (m, 2H), 1.73-1.67 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	+++	ND
18	N-(3-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]噻唑啉-10-基)氧基)-2-氟苯基)丙烷-1-磺酰胺	417.3	1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.30 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.37 (m, 2H), 3.69 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.88-1.82 (m, 2H), 1.04 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	+++	++

[0628]

化合物编号	化合物	MS (MH ⁺)	1H NMR	A375	Ht-29
19	N-(3-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]唑啉-10-基)氧基)-2-氟-6-硝基苯基)丙烷-1-磺酰胺	462.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.36 (br, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.71-7.61 (m, 3H), 6.88 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.53 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.03-2.00 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	+	ND
20	N-(6-氨基-3-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]唑啉-10-基)氧基)-2-氟苯基)丙烷-1-磺酰胺	432.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.00 (br s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.33 (br s, 2H), 3.84 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.84-1.79 (m, 2H), 1.77-1.69 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	+	ND
21	N-(2-氯-3-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]唑啉-10-基)氧基)苯基)丙烷-1-磺酰胺	433.1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.55 (br, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 4H), 6.96-6.94 (m, 1H), 3.86 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.77-1.71 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	+++	+++
22	N-(2-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]唑啉-10-基)氧基)-3-硝基吡啶-4-基)丙烷-1-磺酰胺	445.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.94 (br, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.30-4.25 (m, 2H), 3.60-3.58 (m, 2H), 2.77-2.73 (m, 2H), 2.20-2.16 (m, 2H), 1.68-1.62 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	+	ND
23	N-(4-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]唑啉-10-基)氧基)-3-硝基	445.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.67 (br, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H),	+	+

化合物编号	化合物	MS (MH ⁺)	1H NMR	A375	Ht-29
	吡啶-2-基)丙烷-1-磺酰胺		7.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.78-2.73 (m, 2H), 2.20-2.16 (m, 2H), 1.68-1.63 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.6 Hz, 3H).		
24	N-(3-氰基-4-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氧基)吡啶-2-基)丙烷-1-磺酰胺	425.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.67 (br, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.85-7.80 (m, 2H), 7.54 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.29-4.22 (m, 2H), 3.61-3.58 (m, 2H), 2.81-2.77 (m, 2H), 2.20-2.16 (m, 2H), 1.73-1.68 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	+	ND
25	N-(3-氰基-2-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氧基)吡啶-4-基)丙烷-1-磺酰胺	425.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.60 (br, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.92-7.86 (m, 2H), 7.54 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.20-2.16 (m, 2H), 1.74-1.68 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	+	ND
26	N-(3-氯-4-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氧基)吡啶-2-基)丙烷-1-磺酰胺	434.2	1H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 0.83 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.30 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.93 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.69-3.63 (m, 4H), 2.10-2.04 (m, 2H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.10 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	+++	+++
27	N-(2-氰基-3-((3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-e]嘧啶并[1,2-c]嘧啶-10-基)氧基)苯基)丙烷-1-磺酰胺	425.3	1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.38 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 6.68 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.07-2.04 (m, 2H),	++	ND

[0629]

化 合 物 编 号	化 合 物	MS (MH ⁺)	1H NMR	A375	Ht-29
			1.92-1.81 (m, 2H), 1.38-1.29 (m, 2H), 1.08 (t, J = 7.2 Hz, 3H).		
28	N-(2-氯基-3-((2,3,4,5-四氢-[1,3]二氮杂草并[1,2-c]喹唑啉-11-基)氧基)苯基)丙烷-1-磺酰胺	438.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.35 (br, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.55-6.52 (m, 1H), 3.81-3.79 (m, 4H), 3.07 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.94-1.92 (m, 4H), 1.80-1.74 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	+	ND
37	N-(2-氯-3-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)乙磺酰胺	419.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.81 (br s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38-7.35 (m, 3H), 7.03 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.93 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.17 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	ND	ND
[0630]					
38	N-(2-氯-3-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)-3-氟丙烷-1-磺酰胺	451.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7.72 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 3H), 6.93 (dd, J = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 4.57 (dt, J = 47.2, 6.0 Hz, 2H), 3.91 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.44 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.22-3.17 (m, 2H), 2.17-2.07 (m, 2H), 1.89-1.87 (m, 2H).	+++	ND
39	N-(2-氯-3-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)-3-羟基丙烷-1-磺酰胺	449.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.73 (br s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.95-7.92 (m, 2H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.46-7.44 (m, 2H), 7.15-7.13 (m, 1H), 4.29 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.64-3.56 (m, 4H), 3.24-3.20 (m, 2H), 2.19-2.16 (m, 2H), 1.90-1.86 (m, 2H).	++	ND

化 合 物 编 号	化 合 物	MS (MH ⁺)	1H NMR	A375	Ht-29
40	(R)-N-(2-氯-3-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]噻唑啉-10-基)氧基)苯基)-3-氟吡咯烷-1-磺酰胺	478.1	1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.25 (s, 1H), 7.88 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.64 - 7.61 (m, 2H), 7.38 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 5.24 (dt, J = 52.8, 3.6 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.67 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.61-3.30 (m, 4H), 2.29-1.97 (m, 4H).	+++	ND
41	N-(2-氯-3-((3,4-二氢-2H-嘧啶并[1,2-c]噻唑啉-10-基)氧基)苯基)-N-乙基-N-甲基氨基-1-磺酰胺	448.1	1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.26 (s, 1H), 7.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 4.34 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.25 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.31-2.25 (m, 2H), 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	+++	ND
[0631]					
42	N-(2-氰基-3-((3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-e]嘧啶并[1,2-c]噻唑-10-基)(甲基氨基)苯基)丙烷-1-磺酰胺	438.1	1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.52 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.06 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.17-3.13 (m, 2H), 2.11-2.08 (m, 2H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.05 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	+	ND
43	N-(2-氰基-3-((3,4-二氢-2H-吡啶并[4,3-e]嘧啶并[1,2-c]噻唑-10-基)氨基)苯基)丙烷-1-磺酰胺	424.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) : δ 10.19 (br s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.54-7.53 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.12 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 3.94 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.15-3.12 (m, 2H), 1.96-1.93 (m, 2H), 1.82-1.76 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	++	ND

化 合 物 编 号	化 合 物	MS (MH ⁺)	1H NMR	A375	Ht-29	
	44	N-(2-氯-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)丙烷-2-磺酰胺	419.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.72 (br, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45-7.37 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.94 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.38-3.31 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 6H).	+++	ND
[0632]	45	N-(2-氯-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)-N-乙基-N-甲基氨基-1-磺酰胺	434.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.45 (br, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (s 1H), 7.48-7.46 (m, 2H), 7.15 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 4.12 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.17-3.12 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	+	ND
	46	(R)-N-(2-氯-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)-3-氟吡咯烷-1-磺酰胺	464.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.39 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.54-7.44 (m, 2H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 54 Hz, 1H), 4.67 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 4.12 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.34-3.30 (m, 4H), 2.14-1.97 (m, 2H).	+++	ND
	47	N-(2-氯-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)-(2-氟乙基)(甲基)氨基-1-磺酰胺	452.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.61 (br s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 4.70-4.65 (m, 2H), 4.51 (dt, J = 47.2, 4.8 Hz, 1H), 4.15-4.10 (m, 2H), 3.41 (dt, J = 26.8, 4.8 Hz, 1H), 3.38 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H).	+++	ND

[0633]

化合物编号	化合物	MS (MH ⁺)	1H NMR	A375	Ht-29
48	N-(2-氯-3-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)吡咯烷-1-磺酰胺	446.1	1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.03 (s, 1H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.33 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 4.04 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.31-3.28 (m, 4H), 1.86-1.83 (m, 4H).	+++	ND
49	N-(5-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-2-氟苯基)吡咯烷-1-磺酰胺	430.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.43 (br, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 6.8, 2.8 Hz, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 4.69 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 4.14 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.17-3.13 (m, 4H), 1.77-1.73 (m, 4H).	+	ND
50	N-(5-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-2-氟苯基)-N,N-二甲基氨基-1-磺酰胺	404.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.41 (br, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 4.68 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 4.14 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 2.70 (s, 6H).	ND	ND
51	N-(5-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-2-氟苯基)丙烷-1-磺酰胺	403.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.49 (br, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 4.69 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 4.14 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.75-1.70 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	+	ND

[0634]

化合物编号	化合物	MS (MH ⁺)	1H NMR	A375	Ht-29
52	N-(5-((2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)-2-氟苯基)丙烷-2-磺酰胺	403.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.83 (br, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.16-7.14 (m, 1H), 6.94-6.92 (m, 1H), 4.11 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 3.90 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.32-3.30 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 6H).	ND	ND
53	(R)-N-(2-氯-3-((2,2-二甲基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)-3-氟吡咯烷-1-磺酰胺	492.2	1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.47 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.13-7.09 (m, 1H), 5.25 (dt, J = 50.4, 3.6 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.61-3.41 (m, 4H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.58 (s, 6H).	+++	ND
54	N-(2-氯-3-((2,2-二甲基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)吡咯烷-1-磺酰胺	474.4	1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7.95 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 3H), 6.99 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.34-3.28 (m, 4H), 1.86-1.83 (m, 4H), 1.36 (s, 6H).	+++	ND
55	N-(2-氯-3-((2,2-二甲基-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)丙烷-1-磺酰胺	447.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.57 (br s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.23 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.19-3.15 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.52 (s, 6H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	+++	ND

化 合 物 编 号	化 合 物	MS (MH ⁺)	1H NMR	A375	Ht-29
[0635]	56 N-(2-氯-3-((3-((二甲基氨基)甲基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-9-基)氧基)苯基)丙烷-1-磺酰胺	476.2	1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 7.97 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.33 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.50-4.46 (m, 1H), 4.37-4.33 (m, 1H), 4.04-3.99 (m, 1H), 3.15 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.71-2.68 (m, 2H), 2.45 (s, 6H), 1.88-1.83 (m, 2H), 1.03 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	ND	ND

[0636] +++:<100nM;++:100-1000nM;+:>1000nM;ND:未测定

[0637] 生物学实施例B2

[0638] MDCK-MDR1渗透性测定

[0639] MDCK-MDR1细胞源自用MDR1基因(编码外排蛋白P-糖蛋白的基因)转染Madin Darby犬肾(MDCK)细胞。该细胞系是鉴定含有或不含抑制剂的P-gp底物的理想选择。实验前,将细胞接种在MultiscreenTM平板上并在4天内形成汇合的单层。在第4天,将测试化合物(浓度为1-30μM)添加到膜的顶端,并在120分钟的时间内检测化合物跨单层的转运。为了研究药物外排,还必须研究化合物从基底外侧腔室到顶端腔室的转运并计算外排率。

[0640] 渗透系数(P_{app})由以下公式计算:

$$P_{app} = [(dQ/dt)/C_0] \times A$$

[0642] 其中dQ/dt是药物跨细胞渗透率,C₀是时间零时的供体室浓度,A是细胞单层的面积。

[0643] 通过平均顶端至基底外侧(A-B) P_{app} 数据和基底外侧至顶端(B-A) P_{app} 数据计算外排率。

$$\text{外排率} = P_{app}(B-A) / P_{app}(A-B)$$

[0645] 表B总结了所选化合物在MDCK-MDR1测定中的渗透性。

[0646] 表B

化合物编号	Papp(a至b)	Papp(b至a)	外排率
1	3.65	23.83	6.53
2	19.01	50.01	2.63
3	2.15	21.18	9.85
5	1.21	2.19	1.82
6	26.30	37.25	1.42
9	17.59	43.36	2.47
11	34.64	42.34	1.22
12	6.60	28.37	4.30

14	3.03	8.29	2.73
15	3.10	5.36	1.73
16	1.01	8.89	8.79
17	0.70	9.28	13.21
21	24.10	40.54	1.68
26	3.95	19.63	4.98
46	20.79	57.91	2.79

[0648] 生物学实施例B3

[0649] Caco-2渗透性测定

[0650] Caco-2细胞被广泛用作体外测定以测量药物化合物的渗透性。Caco-2细胞系源自人类大肠癌,培养后,细胞自发分化为极化肠上皮细胞单层。Caco-2细胞表达P-糖蛋白和乳腺癌抗性蛋白,这是影响药物化合物进入细胞的渗透性和血脑屏障的两种最相关的细胞膜活性转运蛋白。

[0651] 实验前,将细胞接种在Millipore MilliCell平板上,并在20天内形成汇合的单层。在第20天,将测试化合物(浓度为1-30 μ M)添加到膜的顶端,并在120分钟的时间内检测化合物跨单层的转运。为了研究药物外排,还必须研究化合物从基底外侧腔室到顶端腔室的转运。

[0652] 渗透系数(P_{app})由以下公式计算:

$$P_{app} = [(dQ/dt)/C_0 \times A]$$

[0654] 其中 dQ/dt 是药物跨细胞渗透率, C_0 是时间零时的供体室浓度,A是细胞单层的面积。 C_0 是在开始实验时通过分析定量溶液获得的。

[0655] 在表C中总结了Caco-2分析中所选化合物的渗透性。

[0656] 表C

[0657]	化合物编号	Papp (a至b)	Papp (b至a)	外排率
	1	6.42	18.71	2.92
	3	9.24	13.71	1.48
	6	43.49	13.51	0.31
	14	6.37	17.66	2.77
	15	5.08	14.93	2.94
	18	11.32	24.85	2.20
	21	52.89	19.24	0.36

[0658] 生物学实施例B4

[0659] 小鼠药代动力学研究

[0660] 采用标准方案,通过静脉内和口服给予研究所选化合物的药代动力学特性。将测试制品在20%羟丙基-β-环糊精中配制为透明溶液或细悬浮液。表D显示了通过在小鼠中静脉内注射所选化合物的药代动力学特征。

[0661] 表D.

化合物编号	IV 剂量 (mg/kg)	t _{1/2} (h)	Cl _p (ml/min.kg)	V _d (L/kg)
[0662]	1	2.5	1.47 ± 0.19	2.77 ± 0.52
	6	2.5	0.467 ± 0.012	30.3 ± 4.64
	21	2.5	1.21 ± 0.10	9.03 ± 1.31

[0663] 表E显示了在小鼠中通过口服给予选定化合物的血浆暴露。

[0664] 表E

化合物编 号	PO 剂量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC (ng/mL.h)	F (%)
[0665]	1	30	37267 ± 6243	206509 ± 25861	112 ± 14
	6	25	4217 ± 1351	8221 ± 3003	58.9 ± 21.5
	21	25	11720 ± 2378	53845 ± 5207	113 ± 11.1

[0666] 生物学实施例B5

[0667] 体内药效学研究

[0668] 式(I)的化合物在体内的活性可以通过测试化合物相对于对照对肿瘤生长的抑制量来确定。根据Corbett T.H.等人,“小鼠可移植结肠癌化学疗法发展中的肿瘤诱导关系,并附有致癌物结构的注释”(Tumor Induction Relationships in Development of Transplantable Cancers of the Colon in Mice for Chemotherapy Assays,with a Note on Carcinogen Structure),Cancer Res.,35,2434-2439(1975)和Corbett T.H.等人,“实验治疗的小鼠结肠肿瘤模型”(A Mouse Colon-tumor Model for Experimental Therapy),Cancer Chemother.Rep.(第2部分),5,169-186(1975)的方法并稍作改进,测定各种化合物对肿瘤的生长抑制作用。通过在左侧腹中皮下注射悬浮于0.1ml RPMI 1640培养基中的1-5百万对数期培养的肿瘤细胞(人A375黑色素瘤或HT-29结肠直肠癌细胞),诱发肿瘤。经过足够的时间使肿瘤变得可触及(大小为100-150mm³,直径为5-6mm)后,对测试动物(BALB/c裸雌鼠)每天一次或两次,通过口服途径给予测试化合物(浓度为10至15mg/ml在20%羟丙基-β-环糊精中配置)。为了测定抗肿瘤作用,根据Geran,R.I.等人,“筛选针对动物肿瘤和其他生物系统的化学制剂和天然产物的方法”(Protocols for Screening Chemical Agents and Natural Products Against Animal Tumors and Other Biological Systems),Third Edition,Cancer Chemother.Rep.,3,1-104(1972)的方法,用游标卡尺跨两个直径以毫米为单位测定肿瘤,采用以下公式计算肿瘤尺寸(mm³):肿瘤尺寸(mm³)=(长度×宽度²)/2。结果根据公式表示为抑制百分比:抑制(%)=(TuW_{对照}-TuW_{测试})/TuW_{对照}×100%。肿瘤植入的侧腹部位可为多种化学治疗剂提供可重现的剂量/效应,并且测量方法(肿瘤直径)是评估肿瘤生长速率的可靠方法。

[0669] 本发明化合物(以下称为“一种或多种活性化合物”)的给药可以通过任何能够将化合物递送至作用部位的方法来进行。这些方法包括口服途径,十二指肠内途径,胃肠外注射(包括静脉内,皮下,肌内,血管内或输注),局部和直肠给药。

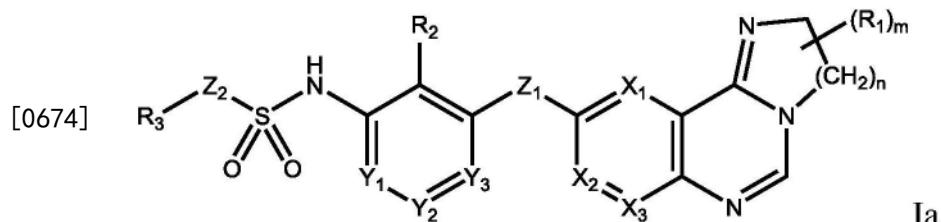
[0670] 例如,药物组合物可以是适于口服给药的形式,如片剂,胶囊剂,丸剂,粉末剂,缓

释制剂,溶液剂,混悬剂,适于胃肠外注射的形式,例如无菌溶液剂,混悬剂或乳剂,适于局部给药的形式,例如软膏或乳膏,或适于直肠给药的形式,例如栓剂。药物组合物可以是适合单次给予精确剂量的单位剂型。药物组合物将包含常规的药物载体或赋形剂以及根据本发明的化合物作为活性成分。此外,它可以包括其他药物或药剂,载体,辅助试剂等。

[0671] 以下提供的实施例和制备方法进一步阐述和举例说明了本发明的化合物以及制备此类化合物的方法。应当理解,本发明的范围不受以下实施例和制备范围的任何限制。在以下实施例中,除非另有说明,否则具有单个手性中心的分子以外消旋混合物形式存在。除非另有说明,否则具有两个或更多个手性中心的那些分子以非对映异构体的外消旋混合物形式存在。单一对映异构体/非对映异构体可以通过本领域技术人员已知的方法获得。

[0672] 示例性实施方案

[0673] 1. 式Ia的环状亚氨基嘧啶衍生物:



[0675] 及其药学上可接受的盐和溶剂化物的同位素衍生物,其中:

[0676] X₁、X₂和X₃各自独立地是N或CR^a;

[0677] Y₁、Y₂和Y₃各自独立地是N或CR^b;

[0678] Z₁是O、S、NR^c或CR^dR^e;

[0679] Z₂是键或NR^f;

[0680] m=0、1、2或3;

[0681] n=1、2或3;

[0682] R₁是氢,C₁-C₆烷基,任选地被卤素、OH、C₁-C₆烷氧基或C₁-C₆二烷基氨基取代;

[0683] R₂是氢、氰基、硝基、卤素、CF₃、MeSO₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、或C₁-C₆二烷基氨基;

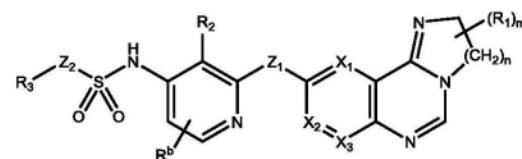
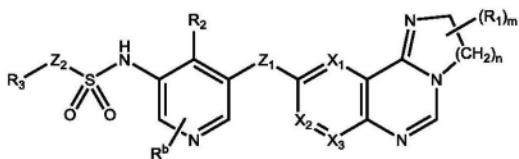
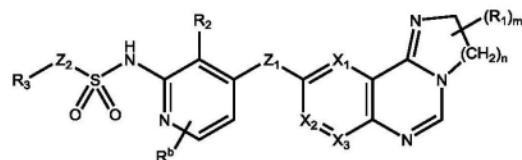
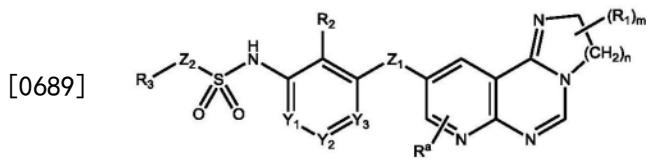
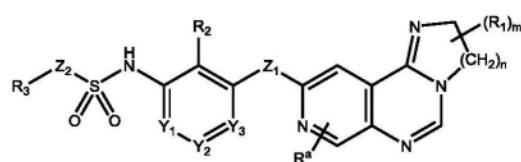
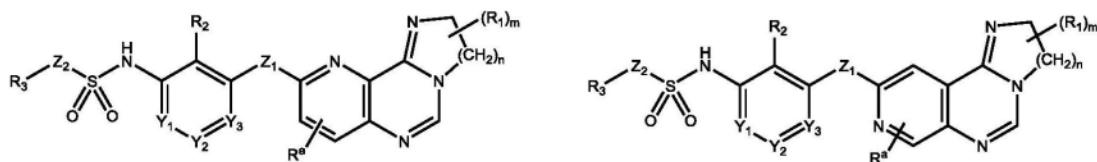
[0684] R₃是C₁-C₆烷基、芳基或杂芳基,各自任选地被1-3个卤素或C₁-C₆烷基取代;

[0685] R^a和R^b独立地选自:氢、卤素、氰基、硝基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、和C₁-C₆二烷基氨基;

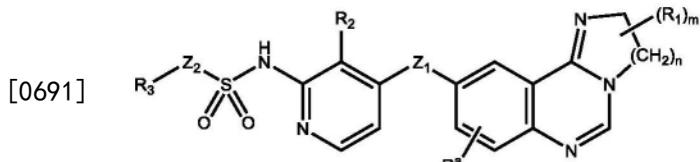
[0686] R^c是氢或C₁-C₆烷基;

[0687] 每个R^d、R^e和R^f独立地选自氢和C₁-C₆烷基。

[0688] 2. 如实施方案1所述的式Ia的环状亚氨基嘧啶衍生物,其选自以下结构:

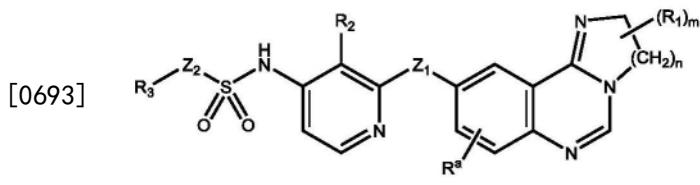


[0690] 3. 如实施方案1所述的式Ia的环状亚氨基嘧啶衍生物,其选自以下结构:



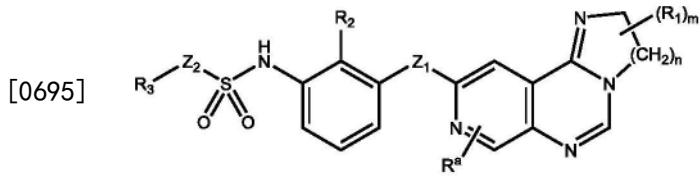
○

[0692] 4. 如实施方案1所述的式Ia的环状亚氨基嘧啶衍生物,其选自以下结构:



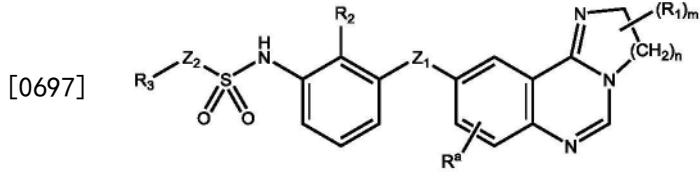
○

[0694] 5. 如实施方案1所述的式Ia的环状亚氨基嘧啶衍生物,其选自以下结构:



○

[0696] 6. 如实施方案1所述的式Ia的环状亚氨基嘧啶衍生物,其选自以下结构:



○

[0698] 7. 式Ia化合物的其他具体实施方案包括其中Z₁为0的那些实施方案。

[0699] 8. 式Ia化合物的其他具体实施方案包括其中Z₂是键的那些实施方案。

[0700] 9. 式Ia化合物的其他具体实施方案包括其中m=0的那些实施方案。

[0701] 10. 式Ia化合物的其他具体实施方案包括其中n=1的那些实施方案。

[0702] 11. 式Ia化合物的其他具体实施方案包括其中n=2的那些实施方案。

[0703] 12. 式Ia化合物的其他具体实施方案包括其中R₁=H的那些实施方案。

- [0704] 13. 式Ia化合物的其他具体实施方案包括其中R₂是CN的那些实施方案。
- [0705] 14. 式Ia化合物的其他具体实施方案包括其中R₂是C1的那些实施方案。
- [0706] 15. 式Ia化合物的其他具体实施方案包括其中R₂是2-FPh的那些实施方案。
- [0707] 16. 式Ia化合物的其他具体实施方案包括其中R₃是丙基的那些实施方案。
- [0708] 17. 式Ia化合物的其他具体实施方案包括其中R₃是噻吩基的那些实施方案。
- [0709] 18. 式Ia化合物的其他具体实施方案包括其中R^a为H的那些实施方案。式Ia化合物的其他具体实施方案包括其中R^b为H的那些实施方案。
- [0710] 19. 式Ia化合物的其他具体实施方案包括其中R^a为F的那些实施方案。式Ia化合物的其他具体实施方案包括其中R^b为F的那些实施方案。
- [0711] 20. 一种在哺乳动物中产生针对B-Raf V600E激酶的抑制作用的方法,该方法包括向所述动物给予有效量的如实施方案1-19中任一项所述的式Ia的环状亚氨基嘧啶衍生物或其药学上可接受的盐。
- [0712] 21. 一种药物组合物,其包含如实施方案1至19中任一项所述的式Ia的环状亚氨基嘧啶衍生物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的稀释剂或载体。
- [0713] 22. 一种在需要治疗的哺乳动物中产生抗癌作用的方法,其包括向所述哺乳动物给予有效量的如实施方案1至19中任一项所述的式Ia的环状亚氨基嘧啶衍生物或其药学上可接受的盐。
- [0714] 23. 一种在需要治疗的哺乳动物中产生抗神经变性作用的方法,其包括向所述哺乳动物给予有效量的如实施方案1至19中任一项所述的式Ia的环状亚氨基嘧啶衍生物或其药学上可接受的盐。
- [0715] 24. 一种用于在患有对B-Raf V600E激酶的抑制敏感的癌症的哺乳动物中产生抗增殖作用的方法,该方法包括向所述动物给予有效量的如实施方案1至19中任一项所述的式Ia的环状亚氨基嘧啶衍生物或其药学上可接受的盐。