



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110028491 B

(45) 授权公告日 2022.02.11

(21) 申请号 201910274804.3

(51) Int.CI.

(22) 申请日 2014.10.23

C07D 401/04 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

C07D 239/84 (2006.01)

申请公布号 CN 110028491 A

C07D 405/12 (2006.01)

(43) 申请公布日 2019.07.19

C07D 401/12 (2006.01)

(30) 优先权数据

C07D 471/04 (2006.01)

61/895,472 2013.10.25 US

C07D 403/12 (2006.01)

61/927,782 2014.01.15 US

C07D 475/00 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

C07D 409/12 (2006.01)

201480058647.8 2014.10.23

A61K 31/517 (2006.01)

(73) 专利权人 缆图药品公司

A61K 31/519 (2006.01)

地址 美国马萨诸塞州

A61K 31/4375 (2006.01)

(72) 发明人 小尼尔·比富尔科

A61P 3/06 (2006.01)

L·V·迪比特罗 B·L·霍道斯

A61P 35/00 (2006.01)

C·V·米杜图鲁

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

(56) 对比文件

11256

WO 2014144737 A1, 2014.09.18

代理人 陈文平

WO 2014011900 A2, 2014.01.16

WO 2006039718 A2, 2006.04.13

审查员 唐凯翔

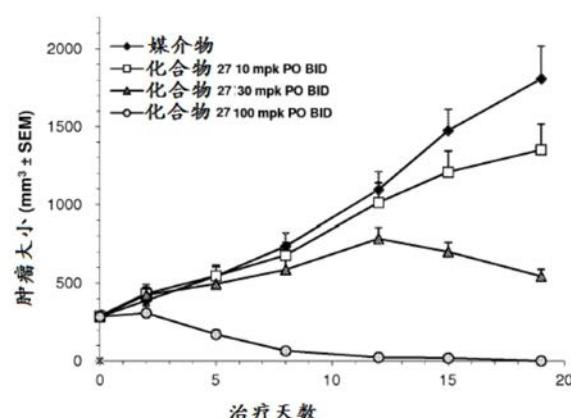
权利要求书1页 说明书127页 附图1页

(54) 发明名称

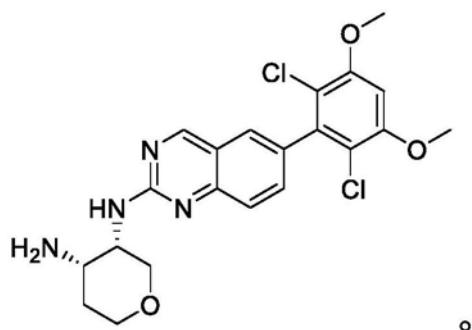
纤维母细胞生长因子受体抑制剂

(57) 摘要

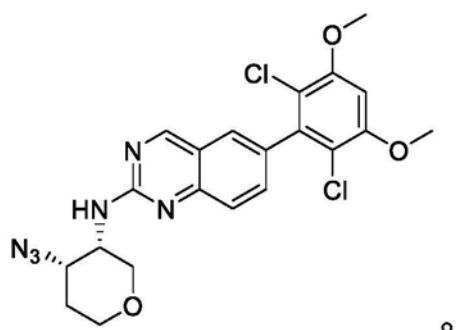
本文描述的是纤维母细胞生长因子受体(FGFR)抑制剂,特别是FGFR-4抑制剂、包含此类化合物的药物组合物以及使用此类化合物和组合物的方法。



1. 一种化合物, 其具有如下结构:



2. 一种化合物, 其具有如下结构:



## 纤维母细胞生长因子受体抑制剂

[0001] 本申请是2014年10月23日递交的申请号为201480058647.8,发明名称为“纤维母细胞生长因子受体抑制剂”的分案申请。

[0002] 优先权声明

[0003] 本申请要求2013年10月25日提交的U.S.S.N.61/895,472和2014年1月15日提交的U.S.S.N.61/927,782的优先权,所述专利据此通过引用整体并入。

[0004] 发明背景

[0005] 纤维母细胞生长因子受体4 (FGFR-4) 是人体内由FGFR-4基因编码的蛋白质。此种蛋白质是纤维母细胞生长因子受体家族成员,其中在整个进化过程中各成员间的氨基酸序列高度保守。FGFR家族成员1-4彼此有不同的配体亲和力和组织分布。全长代表性蛋白质的组成为由三个球蛋白样结构域组成的胞外区域、单个疏水性跨膜区段和细胞质酪氨酸激酶结构域。蛋白质的胞外部分与纤维母细胞生长因子相互作用,引发下游信号级联,最终影响有丝分裂和分化。FGFR-4基因的基因组组织包括18个外显子。尽管已观察到选择性剪接,但没有证据表明此种蛋白质C端的一半IgIII结构域在另三种形式(所指为FGFR 1-3)之间不同。

[0006] 在经FGFR-1抑制剂治疗的大鼠中已观察到异位矿化,其特征在于在软组织中不适当的钙-磷沉积(Brown, AP等人(2005), Toxicol. Pathol., 第449-455页)。此表明,为了避免某些毒性,选择性抑制FGFR-4而不抑制FGFR的其它同种型(包括FGFR-1)可能是合意的。FGFR-4优先结合纤维母细胞生长因子19 (FGF19) 且最近已与某些肉瘤、肾细胞癌、乳腺癌和肝癌的进展相关联。

[0007] 附图简述

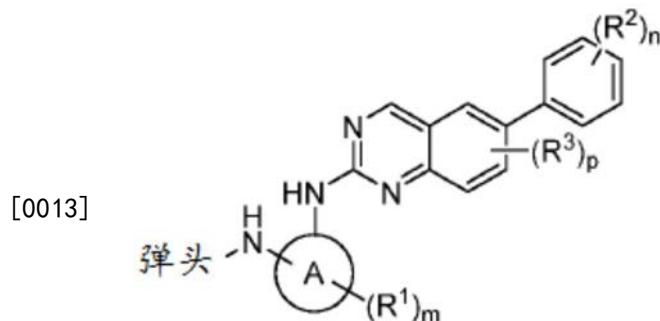
[0008] 图1是绘示经化合物27治疗的组对抗裸小鼠中Hep3B异种移植肿瘤的生长抑制的图形。

[0009] 图2是绘示在研究期期间内荷Hep3B裸小鼠的体重变化(%)的图形。

[0010] 发明概述

[0011] 本发明描述了FGFR-4抑制剂。本发明还描述了包含FGFR-4抑制剂的药物制剂。

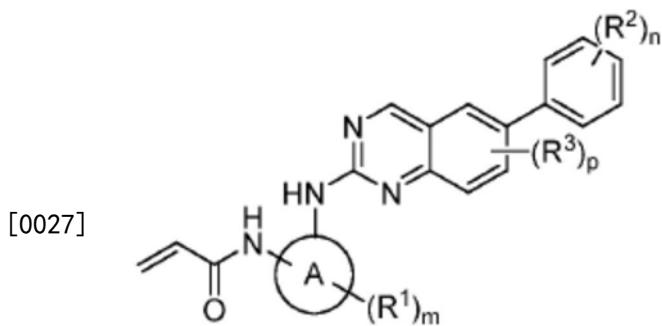
[0012] 在一方面,本发明特征在于式I化合物或其药学上可接受的盐:



式 I

[0014] 其中

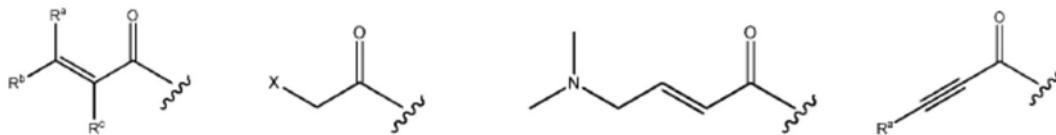
- [0015] 弹头 (warhead) 是能够与亲核剂形成共价键的部分；
- [0016] A是3-8元单环或双环环烷基、或杂环基；
- [0017] R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>各自独立地是卤基、氰基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、羟基、氧代、氨基、酰胺基、磺酰基、磺酰胺基、酯、烷基脲、C<sub>1-6</sub>烷基、-C(0)O-、-C(0)-C<sub>1-6</sub>烷基、-C(0)-C<sub>1-6</sub>烷基氨基、C<sub>1-6</sub>杂烷基、杂环基或杂环基烷基，其中C<sub>1-6</sub>烷氧基、氨基、酰胺基、磺酰胺基、酯、烷基脲、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>杂烷基、杂环基或杂环基烷基各自独立地经0至5次出现的R<sup>4</sup>取代；
- [0018] R<sup>3</sup>是卤基；
- [0019] 各R<sup>4</sup>独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤基、羟基、氧代、氨基、氰基、环烷基和杂环基；
- [0020] m为0-3；
- [0021] n为0-4；且
- [0022] p为0-2。
- [0023] 在一些实施方案中，环A是单环环烷基。在一些实施方案中，环A是环丁基、环戊基或环己基。在一些实施方案中，R<sup>3</sup>独立地是卤基。
- [0024] 在一些实施方案中，环A是双环环烷基。
- [0025] 在一些实施方案中，环A是杂环基。在一些实施方案中，环A是吡咯烷基、哌啶基、四氢呋喃基或四氢吡喃基。在一些实施方案中，R<sup>3</sup>独立地是卤基。
- [0026] 在另一方面，本发明特征在于式II化合物或其药学上可接受的盐：



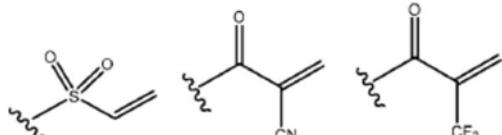
## 式 II

- [0028] 其中
- [0029] 环A是3-6元环烷基或杂环基；
- [0030] R<sup>1</sup>独立地是卤基、氰基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、羟基、氧代、氨基、酰胺基、磺酰基、磺酰胺基、酯、烷基脲、C<sub>1-6</sub>烷基、-C(0)O-、-C(0)-C<sub>1-6</sub>烷基、-C(0)-C<sub>1-6</sub>烷基氨基或C<sub>1-6</sub>杂烷基；
- [0031] R<sup>2</sup>是卤基或C<sub>1-6</sub>烷氧基；
- [0032] R<sup>3</sup>是卤基；且
- [0033] m为0-1；n为0-4；且p为0-1。
- [0034] 在一些实施方案中，环A是环烷基。
- [0035] 在一些实施方案中，环A是杂环基。在一些实施方案中，R<sup>3</sup>独立地是卤基。
- [0036] 在一些实施方案中，A是环丁基、环戊基、环己基、吡咯烷基、哌啶基、四氢呋喃基或四氢吡喃基。

[0037] 在本文所公开化合物中,弹头是与亲核剂具有反应性(例如,能够与亲核剂形成共价键)的部分。弹头的实例包括不限于烷基卤化物、烷基磺酸盐、杂芳基卤化物、环氧化物、卤代乙酰胺、马来酰亚胺、磺酸酯、 $\alpha$ - $\beta$ 不饱和酮、 $\alpha$ - $\beta$ 不饱和酯、乙烯基砜、炔丙基酰胺、丙烯酰胺。在一些此类情况中,例如,丙烯酰胺和炔丙基酰胺,弹头的N为上文所示式中的相邻N。下文显示例示性弹头的结构:



[0038]

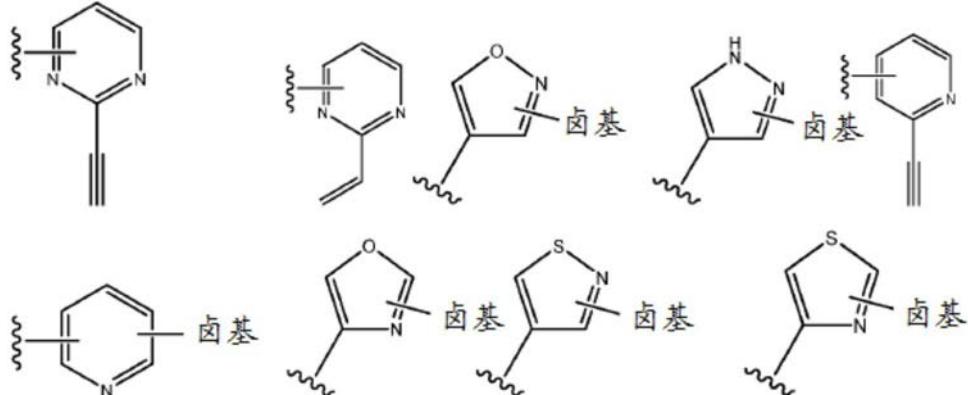


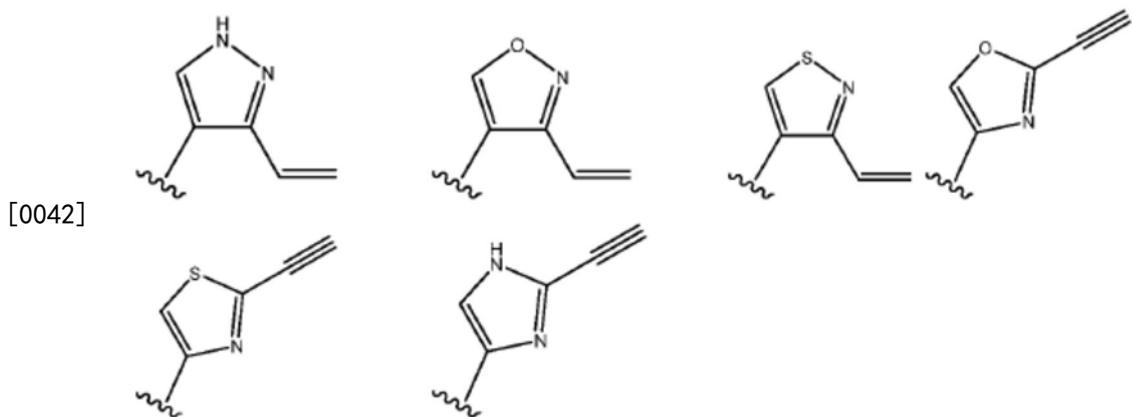
[0039] 其中X是离去基(诸如卤基)或活化羟基部分(例如,三氟甲磺酸酯);且R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>和R<sup>c</sup>各自独立地是H、经取代或未经取代的C<sub>1-4</sub>烷基、经取代或未经取代的C<sub>1-4</sub>环烷基、或氰基。

[0040] 在上文所示式中,弹头通常连接至抑制剂的N原子。在其它实施方案中,弹头或者可连接至除N以外的原子。例示性弹头的实例包括不限于,



[0041]





[0043] 弹头的其它实例可参见例如WO 2010/028236和WO 2011/034907。

[0044] 在某些实施方案中,本发明FGFR-4抑制剂抑制FGFR-4活性比其抑制FGFR-1活性更有效。例如,本发明FGFR-4抑制剂可抑制FGFR-4活性比其抑制FGFR-1活性更有效至少10倍、至少50倍、至少100倍、至少200倍或至少500倍。

[0045] 在一方面,通过在相同类型测定中比较由本发明化合物引起的FGFR-1和FGFR-4的抑制来测量选择性。在一个实施方案中,用于测量FGFR-1和FGFR-4的抑制的测定是任一本文所述测定。通常,以 $IC_{50}$ (抑制50%酶活性的抑制剂浓度)表示抑制且因此由以下公式测量倍数选择性:  $(IC_{50}\text{FGFR-1}) / (IC_{50}\text{FGFR-4})$ 。还可使用同样的测量法和计算法来测量高于FGFR-2和FGFR-3的选择性。

[0046] 可利用FGFR活性的任何其它测定来测定本发明化合物对FGFR-1和FGFR-4的相对抑制,只要此类测定利用被本领域技术人员视为在测量FGFR活性中相同参数者即可。

[0047] 在另一方面,本发明特征在于包含药学上可接受的载体和本文所公开化合物的药物组合物。

[0048] 在另一方面,本发明特征在于治疗由FGFR-4介导的病状、以FGFR-4过表达为特征的病状、以FGFR4扩增为特征的病状、由FGF19介导的病状、以扩增的FGF-19为特征的病状或以FGF19过表达为特征的病状的方法,这些方法中的任一种皆包括向个体施用治疗有效量的本文所公开化合物。

[0049] 在另一方面,本发明特征在于通过向个体施用治疗有效量的本文所公开化合物治疗以下任一病状的方法:肝细胞癌、乳腺癌、卵巢癌、肺癌、肝癌、肉瘤或高脂血症。

[0050] 本发明包括上文和下文所述实施方案的所有可能组合。

[0051] 发明详述

[0052] 下文所公开化合物可与FGFR4蛋白形成共价键;例如,所述化合物可与FGFR4的半胱氨酸残基(例如,残基552处的半胱氨酸)形成共价键。FGFR 1-3不含该半胱氨酸。因此,所述化合物与FGFR4之间形成共价键的能力是本文所公开化合物对FGFR4的选择性的重要因素。

[0053] 在以下描述中所述和或在图式中所说明的组分的构建和布置的细节并非意欲具有限制性。明确地包括实践本发明的其它实施方案和不同方式。此外,本文所用措辞和术语是出于描述目的,而不应视为限制性。在本文中使用的“包括(including, includes, include)”、“包含”或“具有”、“含有”、“包括(involving)”及其变化形式意欲涵盖下文所列示的物项及其等效物以及其它物项。

[0054] 定义

[0055] 如本文所用的“脂族基团”是指直链、支链或环状烃基且包括饱和与不饱和基团，诸如烷基、烯基和炔基。

[0056] 如本文所用的“烯基”是指含有至少一个双键的脂族基团。

[0057] 如本文所用的“烷氧基(alkoxy1或alkoxy)”是指连接有氧基团的烷基代表性烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、叔丁氧基等。

[0058] “烷基”是指饱和直链或支链烃的单价基团，诸如1-12个、1-10个或1-6个碳原子的直链或支链基团，在本文中分别称为C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。例示性烷基包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、庚基、辛基等。

[0059] “亚烷基”是指烷基的二价基团，例如，-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-和CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-。

[0060] “炔基”是指含有2-12个碳原子的直链或支链烃链且特征在于具有一个或多个三键。炔基的实例包括但不限于乙炔基、炔丙基和3-己炔基。三键碳中的一个可任选为炔基取代基的连接点。

[0061] “亚炔基”是指具有两个连接点的炔基。例如，“亚乙炔基”表示基团-C≡C-。亚炔基还可呈未经取代形式或具有一个或多个取代基的经取代形式。

[0062] 如本文所用的“烷硫基”是指连接有硫基团的烃基。在一些实施方案中，“烷硫基”部分由-S-烷基、-S-烯基或-S-炔基中的一者表示。代表性烷硫基包括甲硫基、乙硫基等。

[0063] 如本文所用的“酰胺基”是指-C(=O)-N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)或-N(R<sup>1</sup>)-C(=O)-R<sup>2</sup>，其中R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>各自是H、烷基、环烷基、烷氧基或羟基。

[0064] 如本文所用的“氨基”是指-NH<sub>2</sub>、-NH(烷基)或-N(烷基)(烷基)。

[0065] 如本文所用的“扩增”意指在癌细胞中产生可能赋予生长或存活优势的基因或染色体片段的额外拷贝。

[0066] 如本文所用的“芳基烷基”或“芳烷基”是指经芳基(例如，芳族或杂芳族基团)取代的烷基。芳烷基包括一个以上氢原子由芳基替代的基团。“芳基烷基”或“芳烷基”的实例包括苄基、2-苯基乙基、3-苯基丙基、9-芴基、二苯甲基和三苯甲基。

[0067] 如本文所用的“芳基”是指可包括0至4个杂原子的5-、6-和7-元单环芳族基团，例如，苯基、吡咯基、呋喃基、苯硫基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、三唑基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基和嘧啶基等。在环结构中具有杂原子的那些芳基还可称为“芳基杂环”或“杂芳族基团”。芳族环可在一个或多个环位置处经诸如上文所述取代基(例如，卤素、叠氮基、烷基、芳烷基、烯基、炔基、环烷基、多环基、羟基、烷氧基、氨基、硝基、巯基、亚氨基、酰胺基、磷酸酯基、膦酸酯基、亚膦酸酯基、羧基、甲硅烷基、醚、烷硫基、磺酰基、磺酰胺基、酮、醛、酯、杂环基、芳族或杂芳族部分、-CF<sub>3</sub>、-CN或类似基团)取代。术语“芳基”还包括具有两个或两个以上环状环的多环环系统，其中两个相邻环共用两个或两个以上碳(环是“稠环”)，其中所述环中至少一个为芳族的，例如，其它环状环可为环烷基、环烯基、环炔基、芳基和/或杂环基。各环可含有(例如)5-7个成员。

[0068] 如本文所用的“碳环环系统”是指单环、双环或多环烃环系统，其中各环是完全饱

和的或含有一个或多个不饱和单元,但其中没有环是芳族的。

[0069] 如本文所用的“碳环基”是指碳环环系统的单价基团。代表性碳环基包括环烷基(例如,环戊基、环丁基、环戊基、环己基等)和环烯基(例如,环戊烯基、环己烯基、环戊二烯基等)。

[0070] 如本文所用的“环烷基”是指具有3个至12个碳的环状、双环、三环或多环非芳族烃基。任一可取代的环原子皆可经取代(例如,经一个或多个取代基取代)。环烷基可含有稠环或螺环。稠环是具有共用碳原子的环。环烷基部分的实例包括但不限于环丙基、环己基、甲基环己基、金刚烷基和降莰基。

[0071] 如本文所用的“环烷基烷基”是指-(环烷基)-烷基,其中环烷基和烷基是如本文所公开。“环烷基烷基”是经由环烷基键合至母体分子结构。

[0072] 如本文所用的“氰基”是指-CN。

[0073] 如本文所用的“共价抑制剂”意指可与蛋白质形成共价键的抑制剂。

[0074] 如本文所用的“酯”是指-C(=O)-O(R<sup>1</sup>)或-O-C(=O)-R<sup>1</sup>,其中R<sup>1</sup>是H或烷基。

[0075] “FGFR-4”或“FGFR-4蛋白”是指任何形式的FGFR-4蛋白,包括野生型和所有变体形式(包括不限于突变体形式和剪接变体)。FGFR-4蛋白是FGFR-4基因的产物,且因此FGFR-4蛋白包括由任何形式的FGFR-4基因(包括所有畸变,例如,点突变、插入/缺失、易位融合和局灶性扩增)编码的任何蛋白质。

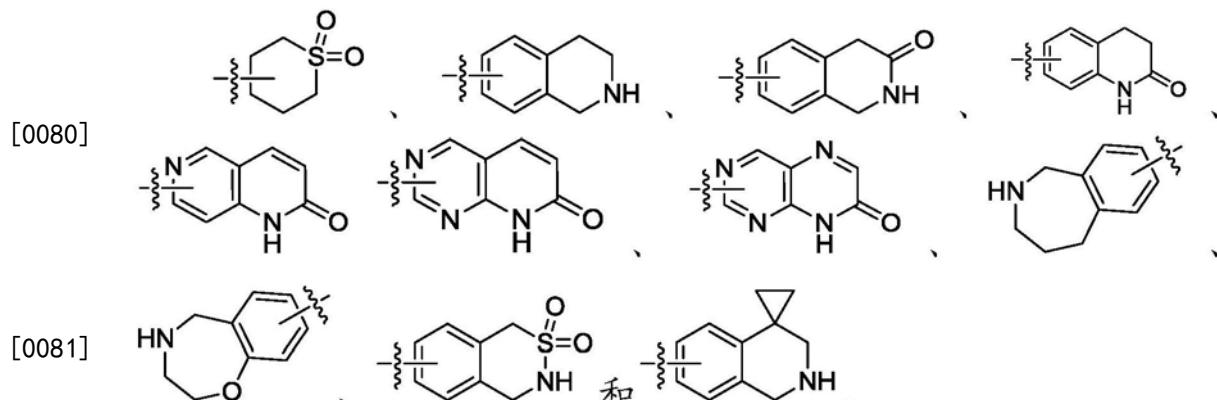
[0076] “杂芳族环系统”为本领域熟识且是指单环、双环或多环环系统,其中至少一个环即为芳族并且包含至少一个杂原子(例如,N、O或S);且其中没有其它环为杂环基(如下文所定义)。在某些情况下,为芳族且包含杂原子的环在该环中含有1个、2个、3个或4个环杂原子。

[0077] “杂芳基”是指杂芳族环系统的单价基团。代表性杂芳基包括环系统,其中(i)各环包含杂原子且为芳族,例如,咪唑基、噁唑基、噻唑基、三唑基、吡咯基、呋喃基、苯硫基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、吲哚基、嘌呤基、萘啶基、吡啶并[2,3-d]嘧啶和蝶啶基;(ii)各环为芳族或碳环基,至少一个芳族环包含杂原子且至少一个其它环为烃环或例如,吲哚基、异吲哚基、苯并噁唑基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、咔唑基、吖啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、吡啶并[2,3-b]-1,4-噁嗪-3-(4H)-酮、5,6,7,8-四氢喹啉基和5,6,7,8-四氢异喹啉基;且(iii)各环为芳族或碳环基且至少一个芳族环与另一芳族环共用桥头杂原子,例如,4H-喹嗪基。

[0078] “杂环环系统”是指其中至少一个环是饱和或部分不饱和的(但不为芳族)且包含至少一个杂原子的单环、双环和多环环系统。杂环环系统可在任何产生稳定结构的杂原子或碳原子处连接至其侧基且环原子中的任一者皆可任选经取代。

[0079] “杂环基”是指杂环环系统的单价基团。代表性杂环基包括环系统,其中(i)每个环为非芳族且至少一个环包含杂原子,例如,四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、吡喃基、噻烷基、吡咯烷酮基、哌啶基、吡咯啉基、十氢喹啉基、噁唑烷基、哌嗪基、二氧杂环己基、二氧戊环基、二氮杂环庚三烯基、氧杂氮杂环庚三烯基、硫杂氮杂环庚三烯基、吗啉基和奎宁环基;(ii)至少一个环为非芳族且包含杂原子并且至少一个其它环为芳族碳环,例如,1,2,3,4-四氢喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基;且(iii)至少一个环为非芳族且包含

杂原子并且至少一个其它环为芳族且包含杂原子,例如,3,4-二氢-1H-吡喃并[4,3-c]吡啶和1,2,3,4-四氢-2,6-萘啶。在一些实施方案中,杂环基可包括:



[0082] 如本文所用的“杂环基烷基”是指经杂环基取代的烷基。

[0083] 如本文所用的“杂芳基烷基”是指经杂芳基取代的烷基。

[0084] 如本文所用的“羟基(hydroxy或hydroxyl)”是指-OH。

[0085] 如本文所用的“抑制剂”是指抑制酶而使(例如)在生物化学测定中可观察到酶活性降低的化合物。在某些实施方案中,抑制剂具有小于约1μM、小于约500nM、小于约250nM、小于约100nM、小于约50nM或小于约10nM的IC<sub>50</sub>。FGFR-4抑制剂是指抑制FGFR-4的化合物。

[0086] 如本文所用的“硝基”是指 $-NO_2$ 。

[0087] 如本文所用的“亲核剂”是指向亲电体供给电子对以在反应中形成化学键的物质。在一些实施方案中，亲核剂可为氧亲核剂，例如，水或羟基；氮亲核剂，例如，胺；或硫亲核剂，例如，硫氢基，诸如，例如，半胱氨酸残基侧链中的硫氢基。

[0088] 如本文所用的“过表达”意指样品中基因产物的产量显著高于在对照样品群体(例如正常组织)中所观察到的产量。

[0089] “选择性”是指化合物抑制靶蛋白(例如,FGFR-4)的活性比其抑制其它蛋白质的活性更有效。在该情况中,同种型FGFR-1、FGFR-2、FGFR-3和FGFR-4全部被视为不同的蛋白质。在一些实施方案中,化合物可抑制靶蛋白(例如,FGFR-4)的活性比其抑制非靶蛋白的活性更有效至少1.5倍、至少2倍、至少5倍、至少10倍、至少20倍、至少30倍、至少40倍、至少50倍、至少60倍、至少70倍、至少80倍、至少90倍、至少100倍、至少200倍、至少500倍、或至少1000倍或更多倍。

[0090] 无论前面是否冠以术语“任选”，“经取代”在本文中是指主链一个或多个碳上的氢由取代基替代的部分。应理解“取代”或“经……取代”包括隐含的条件为，此类取代是按照经取代原子和取代基的允许化合价，且取代产生稳定化合物，例如，其不自发进行转变，诸如通过重排、环化、消除等。如本文所用，预计术语“经取代”包括有机化合物所有可允许的取代基。在一个广泛方面，可允许的取代基包括有机化合物的非环状和环状、支链和无支链、碳环和杂环、芳族和非芳族取代基。对于适当有机化合物，可允许的取代基可为一个或多个且为相同的或不同的。出于本发明的目的，杂原子诸如氮可具有氢取代基和/或本文所述的有机化合物任何可允许的取代基，其满足杂原子的化合价。取代基可包括本文所述任何取代基，例如，卤素、羟基、羰基（诸如羧基、烷氧基羰基、甲酰基或酰基）、硫羰基（诸如硫

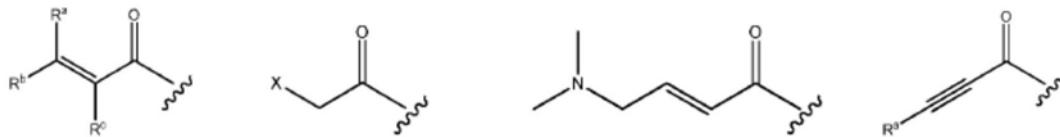
酯基、硫代乙酸酯基或硫代甲酸酯基)、烷氧基、磷酰基、磷酸酯基、膦酸酯基、亚膦酸酯基、氨基、酰胺基、脒基、亚氨基、氰基、硝基、叠氮基、巯基、烷硫基、硫酸酯基、磺酸酯基、氨磺酰基、磺酰胺基、磺酰基、杂环基、芳烷基或芳族或杂芳族部分。本领域技术人员应理解,在烃链上经取代的部分自身可视需要经取代。例如,经取代烷基的取代基可包括经取代和未经取代形式的氨基、叠氮基、亚氨基、酰胺基、磷酰基(包括膦酸酯基和亚膦酸酯基)、磺酰基(包括硫酸酯基、磺酰胺基、氨磺酰基和磺酸酯基)和甲硅烷基、以及醚、烷硫基、羰基类(包括酮、醛、羧化物和酯)、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 等。下文描述例示性经取代烷基。环烷基可进一步经烷基、烯基、烷氧基、烷硫基、氨基烷基、经羰基取代的烷基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 等取代。烯基和炔基可进行类似取代而产生(例如)氨基烯基、氨基炔基、酰胺基烯基、酰胺基炔基、亚氨基烯基、亚氨基炔基、硫烯基、硫炔基、经羰基取代的烯基或炔基。

[0091] 如本文所用,各表达(例如,烷基、m、n等)的定义在任何结构中出现不止一次时,意欲独立于其在同一结构中别处的定义。

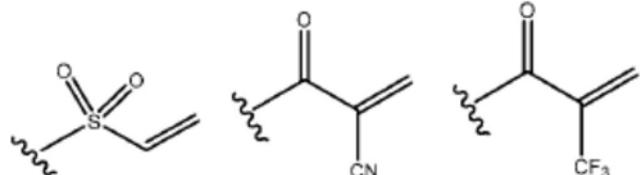
[0092] 如本文所用的“磺酰基”是指 $-\text{SO}_2-$ 。

[0093] 如本文所用的“磺酰胺基”是指 $-\overset{2}{S}(=O)-N(R^1)(R^2)$ 或 $-N(R^1)-S(=O)-R^2$ , 其中 $R^1$ 和 $R^2$ 各自独立地为H或烷基。

[0094] “弹头部分”或“弹头”是指抑制剂中可逆地或不可逆地参与供体(例如,蛋白质)与底物的反应的部分。弹头可(例如)与蛋白质形成共价键,或可生成稳定过渡态,或是可逆或不可逆烷基化剂。例如,弹头部分可为抑制剂上可参与键形成反应的官能基,其中在弹头的一部分与供体(例如蛋白质的氨基酸残基)之间形成新的共价键。弹头是亲电体且“供体”是亲核剂,诸如半胱氨酸残基侧链。适宜弹头的实例包括不限于下文所示基团:



[0095]



[0096] 其中X是离去基(诸如卤基)或活化羟基部分(例如,三氟甲磺酸酯);且R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>和R<sup>c</sup>各自独立地是H、经取代或未经取代的C<sub>1-4</sub>烷基、经取代或未经取代的C<sub>1-4</sub>环烷基、或氰基。

[0097] 本文所述化合物可在一个或多个构成此类化合物的原子处含有非天然比例的原子同位素。例如，化合物可用放射性同位素(诸如例如氚( $^3\text{H}$ )或碳-14( $^{14}\text{C}$ ))进行放射性标记。本文所公开化合物的所有同位素变化形式(无论是否具放射性)均意欲涵盖在本发明的范围内。例如，氘化化合物或含有 $^{13}\text{C}$ 的化合物意欲涵盖在本发明的范围内。

[0098] 某些化合物可以不同互变异构形式存在,且所有本文所述化合物的所有可能的互变异构形式均意欲涵盖在本发明的范围内。

[0099] 组合物的“对映异构过量”或“对映异构过量%”可使用下文所示公式计算。在下文所示实施例中,组合物含有90%一种对映异构体(例如,S-对映异构体)和10%另一种对映

异构体(即,R-对映异构体)。

[0100]  $ee = (90-10) / 100 = 80\%$ 。

[0101] 因此,含有90%一种对映异构体和10%另一种对映异构体的组合物称为具有80%对映异构过量。一些本文所述组合物含有对映异构过量为至少50%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%的化合物1(S-对映异构体)。换句话说,所述组合物含有相比于R-对映异构体对映异构过量的S-对映异构体。

[0102] 除非另有说明,否则本文所绘示结构还意欲包括该结构的所有异构(例如,对映异构、非对映异构和几何(或构象)形式;例如,R和S构型(针对每个不对称中心而言)、Z和E双键异构体以及Z和E构象异构体。因此,本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映异构、非对映异构和几何(或构象)混合物在本发明的范围内。除非另有说明,否则本发明化合物的所有互变异构形式均在本发明的范围内。

[0103] 本文所述化合物可作为游离碱或作为盐使用。代表性盐包括氢溴酸盐、盐酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、硝酸盐、乙酸盐、戊酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、磷酸盐、甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、蔡甲酸盐、甲磺酸盐、葡萄糖酸盐、乳糖酸盐和月桂基磺酸盐等。(参见,例如,Berge等人(1977)“Pharmaceutical Salts”,J.Pharm.Sci.66:1-19.)

[0104] 本文所公开的某些化合物可以非溶剂化形式以及溶剂化形式(包括水合形式)存在。一般来说,溶剂化形式等效于非溶剂化形式且涵盖于本发明的范围内。本文所公开的某些化合物可以多重结晶或非晶形形式存在。一般来说,所有实体形式对于本发明所涵盖的用途均是等效的且意欲在本发明的范围内。

[0105] 药物组合物

[0106] 尽管本文所公开的合物能够单独施用,但所述化合物优选作为药物制剂施用,其中所述化合物与一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体组合。本文所公开化合物可经配制而以任何便利方式施用以用于人类或兽医医学。在某些实施方案中,药物制剂中所包括的化合物自身可具活性,或可为例如能够在生理环境中转化成活性化合物的前药。在某些实施方案中,本文所提供的化合物包括其水合物。

[0107] 本文所用词组“药学上可接受”是指在合理医学判断范围内适合用于接触人类和动物的组织而无过度毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症,与合理的益处/风险比相当的那些化合物、物质、组合物和/或剂型。

[0108] 本文所述化合物的药学上可接受的盐的实例包括从药学上可接受的无机和有机酸和碱衍生的那些。适宜酸式盐的实例包括乙酸盐、己二酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、丁酸盐、柠檬酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、甲酸盐、富马酸盐、羟乙酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、乳酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-蔡磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、棕榈酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐和十一烷酸盐。从适当碱衍生的盐包括碱金属(例如钠)盐、碱土金属(例如镁)盐、铵盐和N-(烷基)<sub>4</sub><sup>+</sup>盐。本发明还构思本文所述化合物的任何碱性含氮基团的季铵化。可通过此种季铵化获得水或油溶性或可分散产物。

[0109] 药学上可接受的载体的实例包括:(1)糖类,诸如乳糖、葡萄糖和蔗糖;(2)淀粉类,诸如玉米淀粉和马铃薯淀粉;(3)纤维素及其衍生物,诸如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和

乙酸纤维素；(4) 粉状黄蓍胶；(5) 麦芽；(6) 明胶；(7) 滑石；(8) 赋形剂，诸如可可脂和栓剂蜡；(9) 油类，诸如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油；(10) 二醇类，诸如丙二醇；(11) 多元醇，诸如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇；(12) 酯类，诸如油酸乙酯和月桂酸乙酯；(13) 琼脂；(14) 缓冲剂，诸如氢氧化镁和氢氧化铝；(15) 藻酸；(16) 无热原水；(17) 等渗盐水；(18) 林格氏溶液 (Ringer's solution)；(19) 乙醇；(20) 磷酸盐缓冲溶液；(21) 环糊精，诸如 Captisol®；连接于纳米粒子的靶向配体，诸如 Accurins™；和(22) 用于药物制剂中的其它无毒相容物质，诸如基于聚合物的组合物。

[0110] 药学上可接受的抗氧化剂的实例包括：(1) 水溶性抗氧化剂，诸如抗坏血酸、半胱氨酸盐酸盐、硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠、亚硫酸钠等；(2) 油溶性抗氧化剂，诸如抗坏血酸棕榈酸酯、丁基化羟基苯甲醚 (BHA)、丁基化羟甲苯 (BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、 $\alpha$ -生育酚等；和(3) 金属螯合剂，诸如柠檬酸、乙二胺四乙酸 (EDTA)、山梨醇、酒石酸、磷酸等。固体剂型(例如，胶囊、片剂、丸剂、糖衣丸、散剂、颗粒剂等)可包括一种或多种药学上可接受的载体，诸如柠檬酸钠或磷酸二钙，和/或以下中的任一者：(1) 填充剂或增量剂，诸如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和/或硅酸；(2) 粘合剂，诸如，例如，羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶；(3) 保湿剂，诸如甘油；(4) 崩解剂，诸如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠；(5) 溶液阻滞剂，诸如石蜡；(6) 吸收促进剂，诸如季铵化合物；(7) 润湿剂，诸如，例如，鲸蜡醇和甘油单硬脂酸酯；(8) 吸附剂，诸如高岭土和膨润土；(9) 润滑剂，例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物；和(10) 着色剂。液体剂型可包括药学上可接受的乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。除活性成分以外，液体剂型可含有本领域常用惰性稀释剂(诸如，例如，水或其它溶剂)、增溶剂和乳化剂(诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油类(具体来说，棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢呋喃甲醇、聚乙二醇和脱水山梨醇的脂肪酸酯、以及其混合物)。

[0111] 除活性化合物以外，悬浮液可含有悬浮剂，如例如乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂和黄蓍胶、以及其混合物。

[0112] 除活性化合物以外，软膏剂、糊剂、乳霜和凝胶可含有赋形剂，诸如动物和植物脂肪、油类、蜡、石蜡、淀粉、黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌、或其混合物。

[0113] 除活性化合物以外，散剂和喷雾剂可含有赋形剂，诸如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末、或这些物质的混合物。喷雾剂另外可含有常规推进剂(诸如氯氟烃)和挥发性未经取代的烃(诸如丁烷和丙烷)。

[0114] 所述制剂可方便地以单位剂型呈递且可通过药剂学领域熟知的任何方法来制备。可与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将依据待治疗宿主、具体施用模式而变。可与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将通常为所述化合物产生疗效的量。

[0115] 用于局部或经皮施用的本发明化合物的剂型包括散剂、喷雾剂、软膏剂、糊剂、乳霜、洗剂、凝胶剂、溶液剂、贴剂和吸入剂。所述活性化合物可在无菌条件下与药学上可接受的载体并且与可能需要的任何防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。

[0116] 当本文所公开化合物作为药物施用给人类和动物时，其可本身或作为含有(例如)

0.1%至99.5% (更优选地,0.5%至90%) 的活性成分与药学上可接受的载体的组合的药物组合物给予。

[0117] 所述制剂可局部、经口、经皮、直肠、阴道、肠胃外 (parentally)、鼻内、肺内、眼内、静脉内、肌内、动脉内、鞘内、囊内、皮内、腹膜内、皮下、表皮下或通过吸入而施用。

[0118] 适应症

[0119] FGFR-4在肝细胞癌 (HCC) 进展期间调控增殖、存活和 $\alpha$ -胎蛋白分泌;FGFR-4抑制剂因此是用于此未满足医疗需要的有希望的潜在治疗剂 (Ho等人, Journal of Hepatology, 2009, 50:118-27)。HCC每年折磨全世界超过550,000人且是任何癌症类型中1年存活率最差者之一。

[0120] 经由FGF19 (纤维母细胞生长因子 (FGF) 家族成员,其由激素组成) 参与调控血糖、血脂和能量稳态显示了FGFR-4与HCC间的联系的其它证据。已在FGF19基因转殖小鼠中观察到增加的肝细胞增殖和肝肿瘤形成。FGF19活化FGFR-4 (其在肝中的主要受体),且认为FGFR-4活化是FGF19能够增加肝细胞增殖并诱导肝细胞癌形成的机制 (Wu等人, J Biol Chem (2010) 285 (8) :5165-5170)。FGF19还已被他人识别为HCC中的驱动基因 (Sawey等人, Cancer Cell (2011) 19:347-358)。因此,认为本文所公开化合物 (其是FGFR-4的潜在和选择性抑制剂) 可用于治疗HCC和其它肝癌。

[0121] 肿瘤基因组筛查已在人类乳腺癌细胞系MDA-MB-453中鉴定出活化纤维母细胞生长因子受体4 (FGFR-4) Y367C突变。因此,其已表明FGFR-4可能为乳腺癌中肿瘤生长的驱动物 (Roidl等人, Oncogene (2010) 29 (10) :1543-1552)。因此,认为本文所公开化合物 (其为FGFR-4的强效选择性抑制剂) 可用于治疗FGFR-4调节的乳腺癌。

[0122] FGFR-4上游基因的分子变化 (例如,易位) 会导致FGFR-4活化/过表达。例如,PAX3-FKHR易位/基因融合会导致FGFR-4过表达。因此机制所致的FGFR-4过表达与横纹肌肉瘤 (RMS) 相关联 (Cao等人, Cancer Res (2010) 70 (16) :6497-6508)。FGFR-4自身中的突变 (例如,激酶结构域突变) 会导致蛋白质过活化;此机制已与RMS亚族群相关 (Taylor等人, J Clin Invest (2009) 119:3395-3407)。因此,认为本文所公开化合物 (其为FGFR-4的强效选择性抑制剂) 可用于治疗FGFR-4调节的RMS和其它肉瘤。

[0123] 其它疾病与FGFR-4上游基因的变化或与FGFR-4自身中的突变相关联。例如,FGFR-4的激酶结构域中的突变导致过活化,其与肺腺癌相关 (Ding等人, Nature (2008) 455 (7216) :1069-1075)。FGFR-4的扩增与诸如肾细胞癌的病状相关 (TCGA暂行资料)。另外,使FGFR4沉默且抑制配体-受体结合显著减慢卵巢肿瘤生长,从而表明FGFR4的抑制剂可用于治疗卵巢癌。(Zaid等人,Clin.Cancer Res. (2013) 809)。

[0124] 胆汁酸水平的致病性升高与FGF19水平变化相关 (Vergnes等人, Cell Metabolism (2013) 17, 916-28)。因此,FGF19的水平降低在促进胆汁酸的合成中且因此在高脂血症的治疗中可具有益处。

[0125] 剂量水平

[0126] 可改变本发明药物组合物中活性成分的实际剂量水平以获得有效达成具体患者的预期治疗反应、组成和施用模式且对患者无毒的活性成分的量。

[0127] 所选剂量水平将取决于多种因素,包括所用本文所公开具体化合物或其酯、盐或酰胺的活性、施用途径、施用时间、所用具体化合物的排泄速率、治疗持续时间、与所用具体

化合物组合使用的其它药物、化合物和/或物质、待治疗患者的年龄、性别、体重、病状、一般健康状况和既往病史以及医学领域中熟知的类似因素。

[0128] 本领域中的普通医师或兽医可容易地确定并开出所需药物组合物的有效量。例如,医师或兽医可以低于所需剂量的水平开始用于药物组合物中的本发明化合物的给药以达成预期疗效并逐渐增加剂量直至达成期望效果。

[0129] 一般来说,本发明化合物的适宜日剂量将为化合物有效产生疗效的最低剂量的量。此有效剂量将通常取决于上文所述因素。通常,用于患者的本发明化合物的剂量将在每天每千克体重约0.0001mg至约100mg。例如,剂量可每天介于10mg与2000mg之间。或者,剂量可介于每天100mg与1000mg之间,或介于每天200mg与600mg之间。如果需要,活性化合物的有效日剂量可按一个、两个、三个、四个或四个以上单独施用的亚剂量在全天中以适当间隔施用,任选以单位剂量型施用。

[0130] 组合和靶向疗法

[0131] 本文所公开的FGFR-4抑制剂可与其它癌症治疗组合施用。例如,所述抑制剂可与手术治疗、放射或其它治疗剂(诸如抗体)、其它选择性激酶抑制剂或化学治疗剂组合施用。所述抑制剂还可与RNAi疗法或反义疗法组合施用。本文所述FGFR-4抑制剂可与一种、两种或两种以上其它治疗剂组合。在下文所概述的实施例中,应理解,“第二治疗剂”还包括一种以上除FGFR-4抑制剂以外的治疗剂。例如,本文所公开化合物可与诸如索拉非尼等药剂组合。本文所述FGFR-4抑制剂可与一种、两种或两种以上其它治疗剂一起施用。

[0132] 本文所述FGFR-4抑制剂和第二治疗剂不必于同一药物组合物中施用,且由于不同的物理和化学特性可通过不同途径施用。例如,FGFR-4抑制剂可经口施用,而第二治疗剂为静脉内施用。施用模式和施用合理性的确定(如果可能,以同一药物组合物)完全在熟练临床医师的知识范围内。可根据本领域已知所建立方案进行初始施用,且然后熟练临床医师可基于所观察到的效果改变剂量、施用模式和施用时间。

[0133] FGFR-4抑制剂和第二治疗剂可同时施用(例如,同时,基本上同时或在同一治疗方案内)或相继(即,一个接着另一个,以其间的任意时间间隔),此取决于增殖性疾病的性质、患者病状和实际选择的待施用的第二治疗剂。

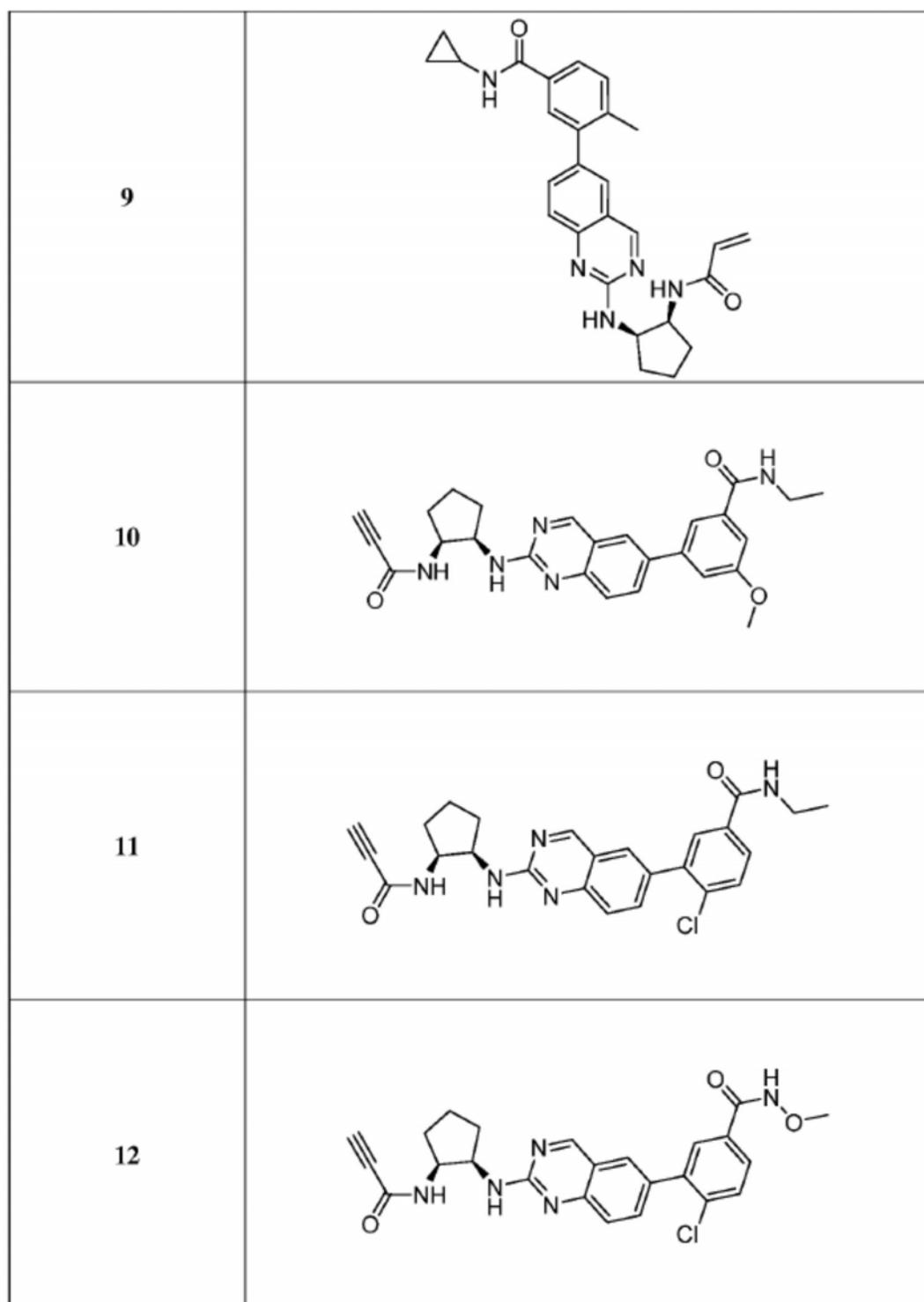
[0134] 另外,本文所公开FGFR-4抑制剂可作为抗体-药物缀合物的一部分施用,其中FGFR-4抑制剂是缀合物的“有效载荷”部分。

[0135] 化合物

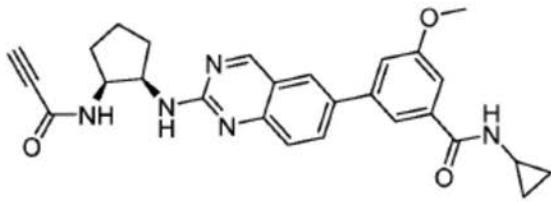
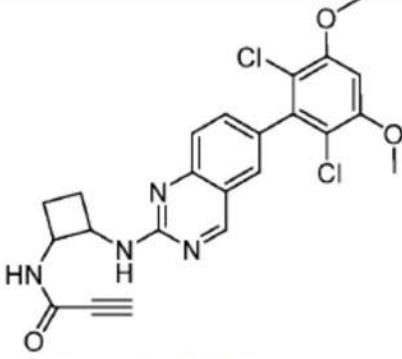
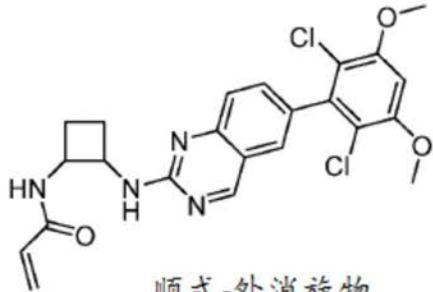
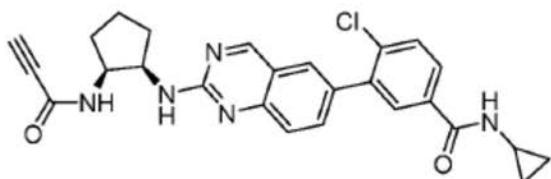
[0136] 下表显示本文所述化合物的结构。

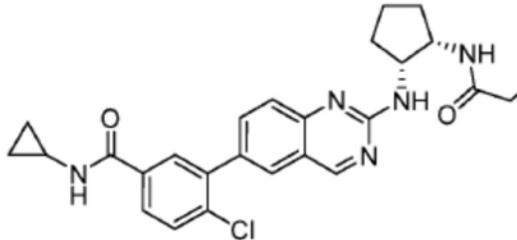
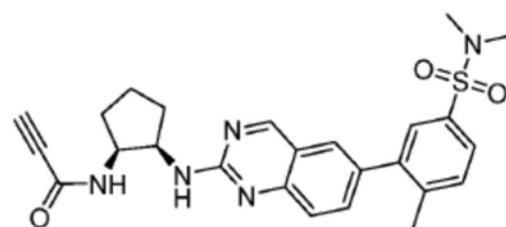
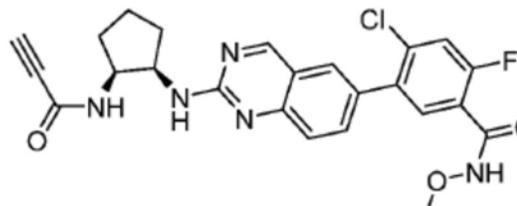
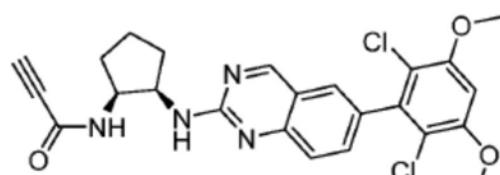
化合物 编号	结构
1	
2 [0137]	
3	
4	

	<b>5</b>	
[0138]	<b>6</b>	
	<b>7</b>	
	<b>8</b>	

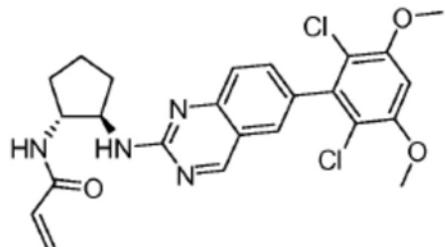
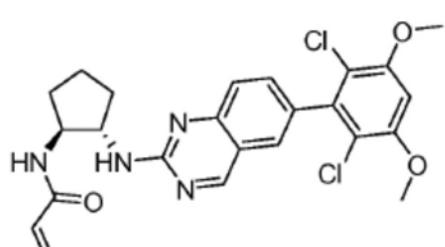
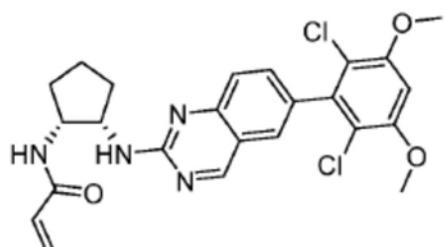
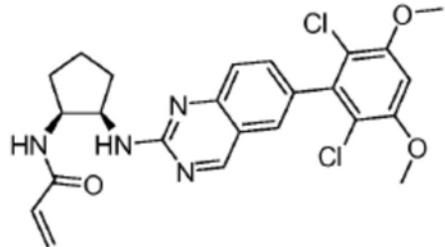


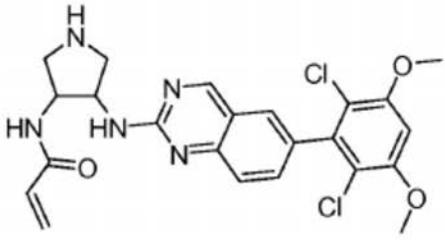
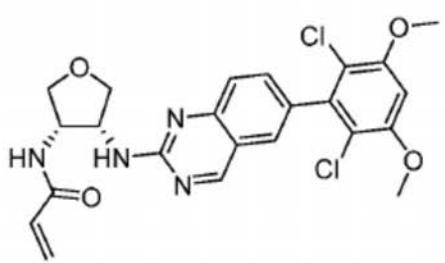
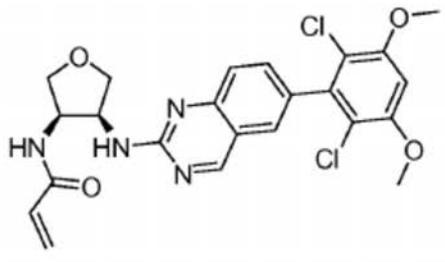
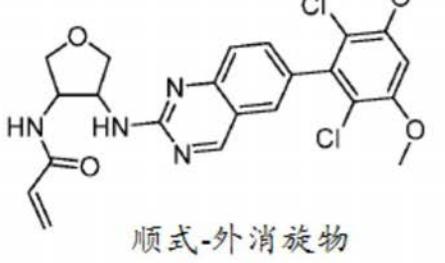
[0140]

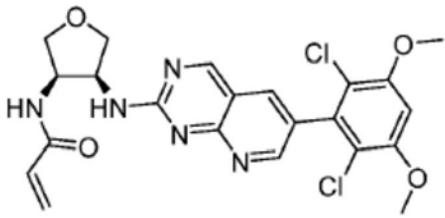
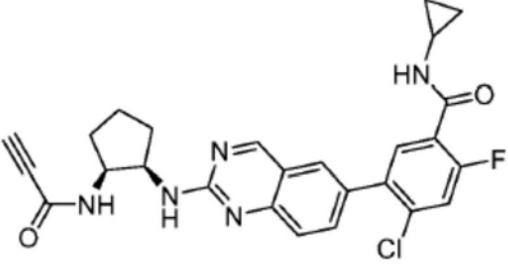
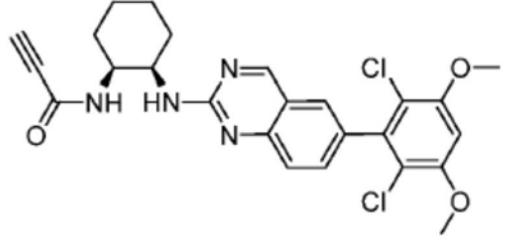
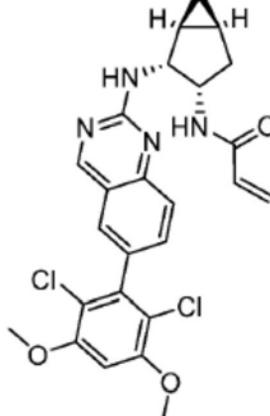
13	
14	 <p>顺式-外消旋物</p>
15	 <p>顺式-外消旋物</p>
16	

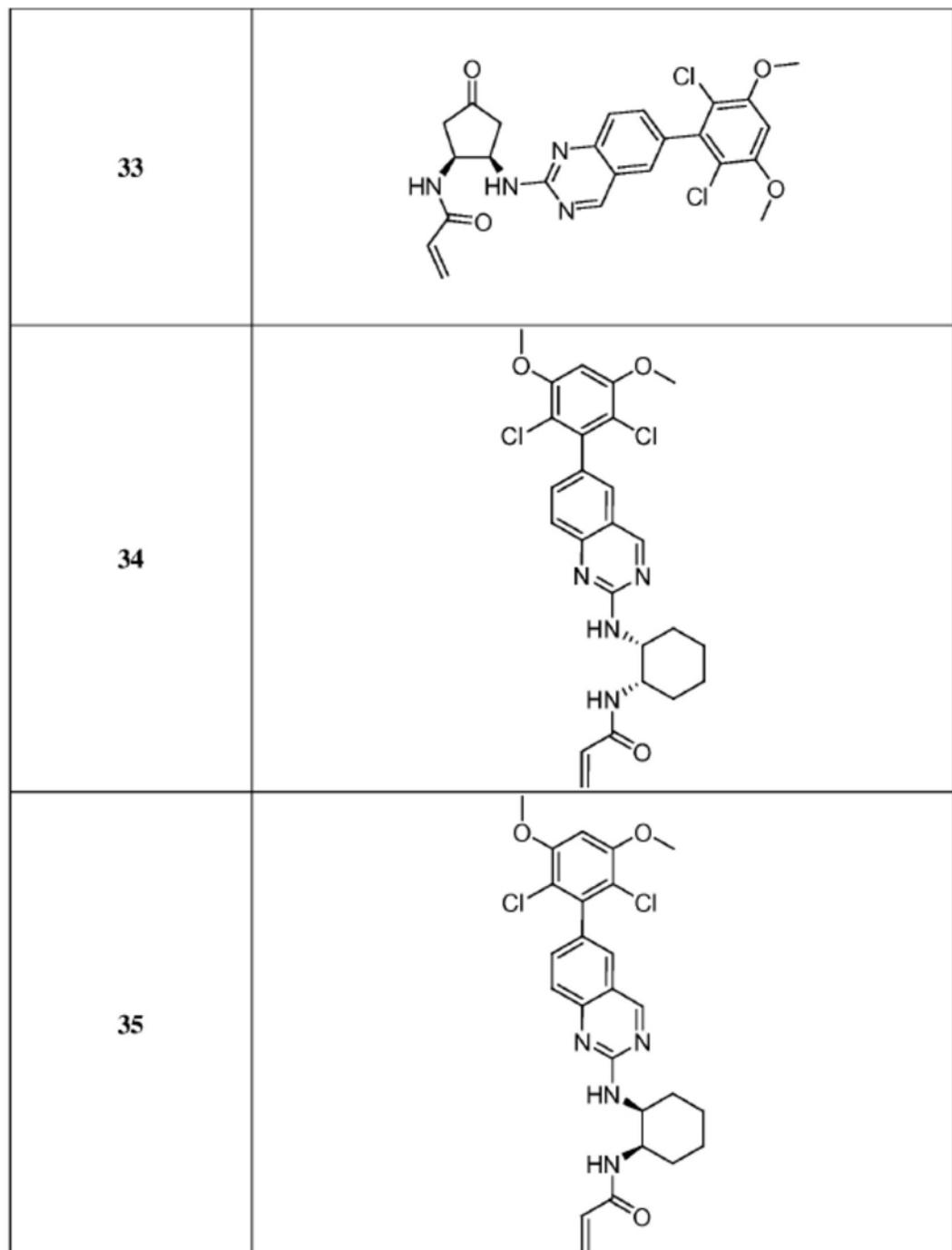
17	
18	
19	
20	

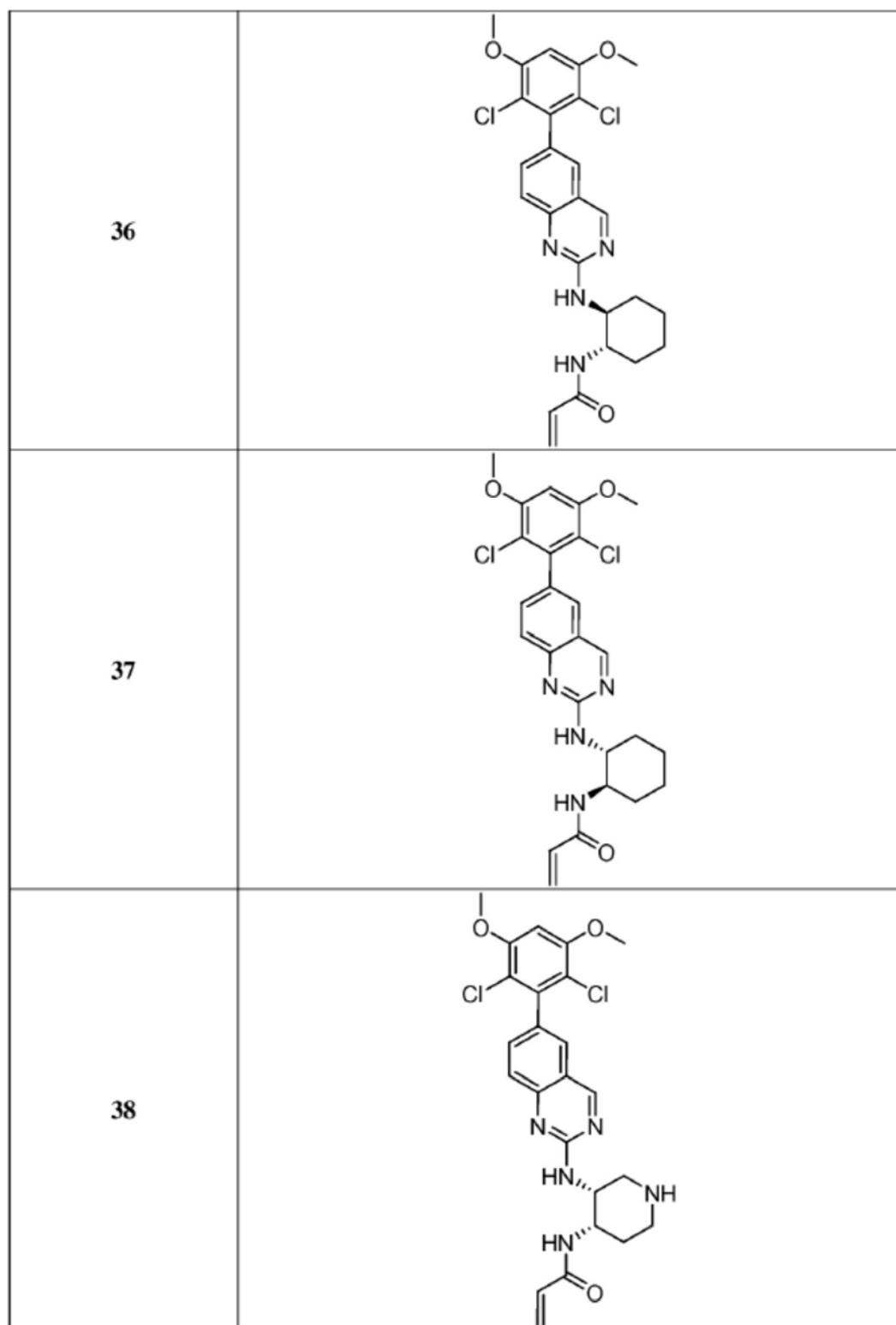
[0142]

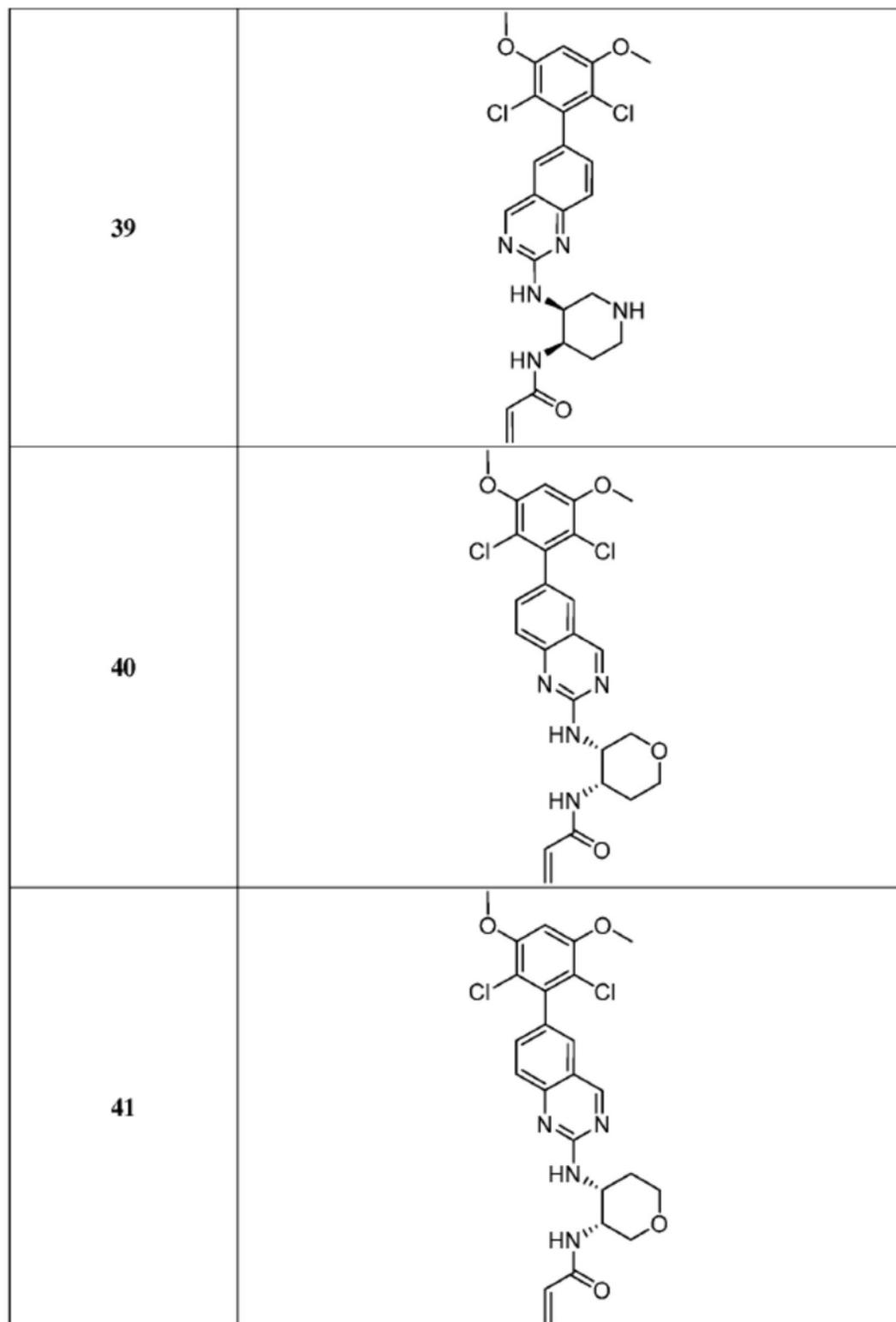
21	
22	
23	
24	

25	 <p>顺式-外消旋物</p>
26	
[0143]	
28	 <p>顺式-外消旋物</p>

29	
30	
[0144] 31	
32	

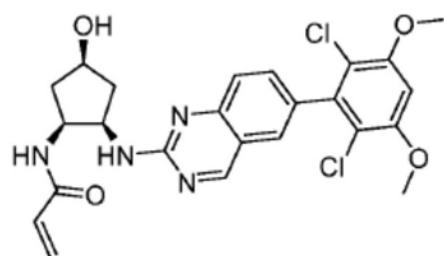




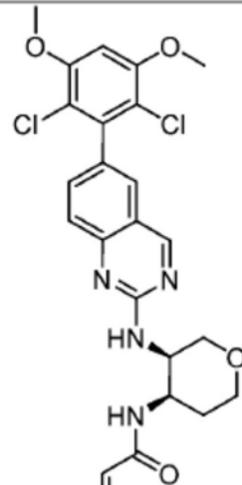


[0148]

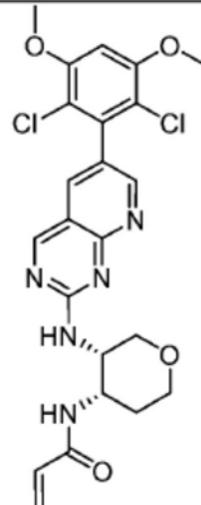
42



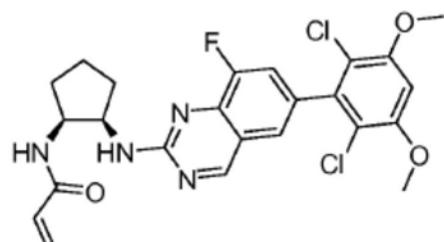
43



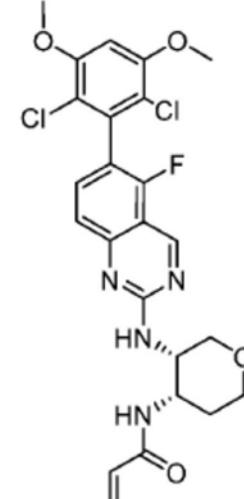
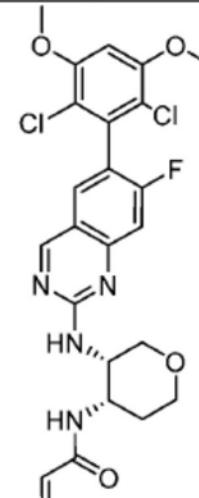
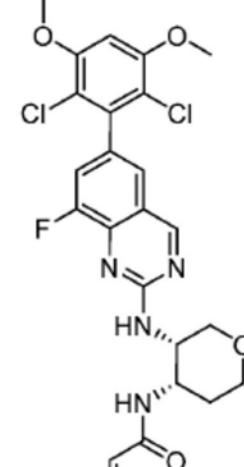
44



45

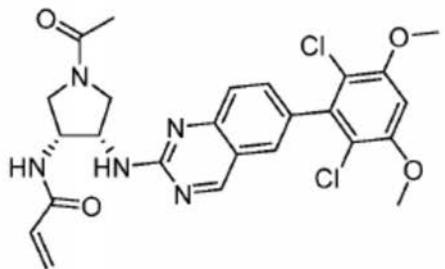
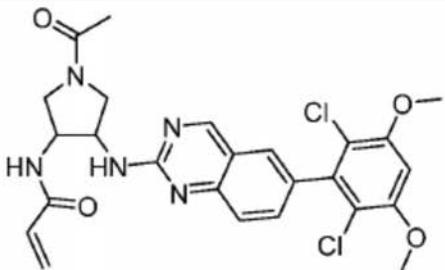
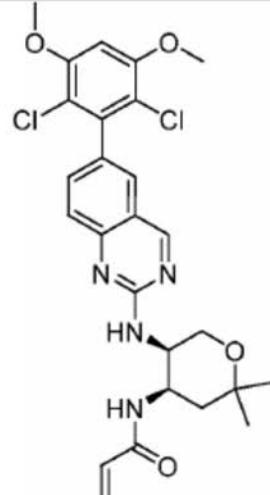
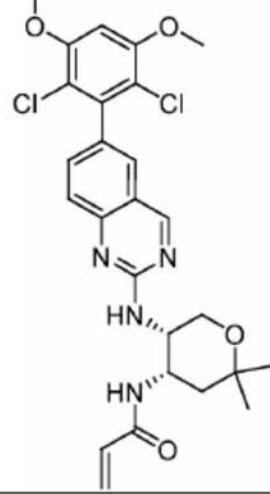


46	
47	
[0149]	
49	

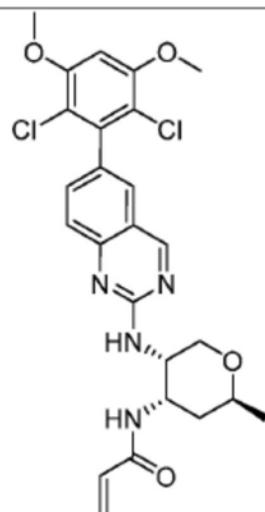
50	
[0150]	
52	

[0151]

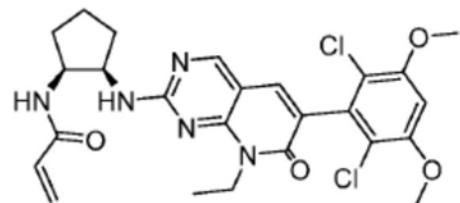
53	
54	
55	
56	

	57	
	58	
[0152]		顺式-外消旋物
	59	
	60	

61

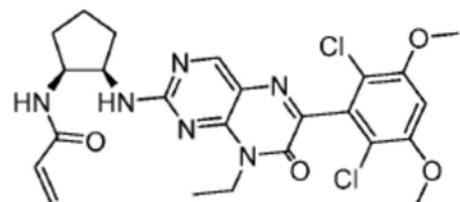


62

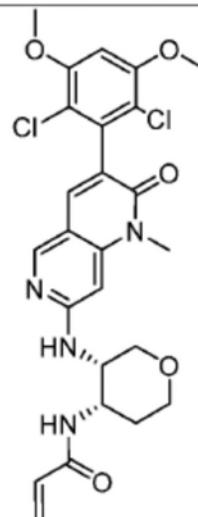


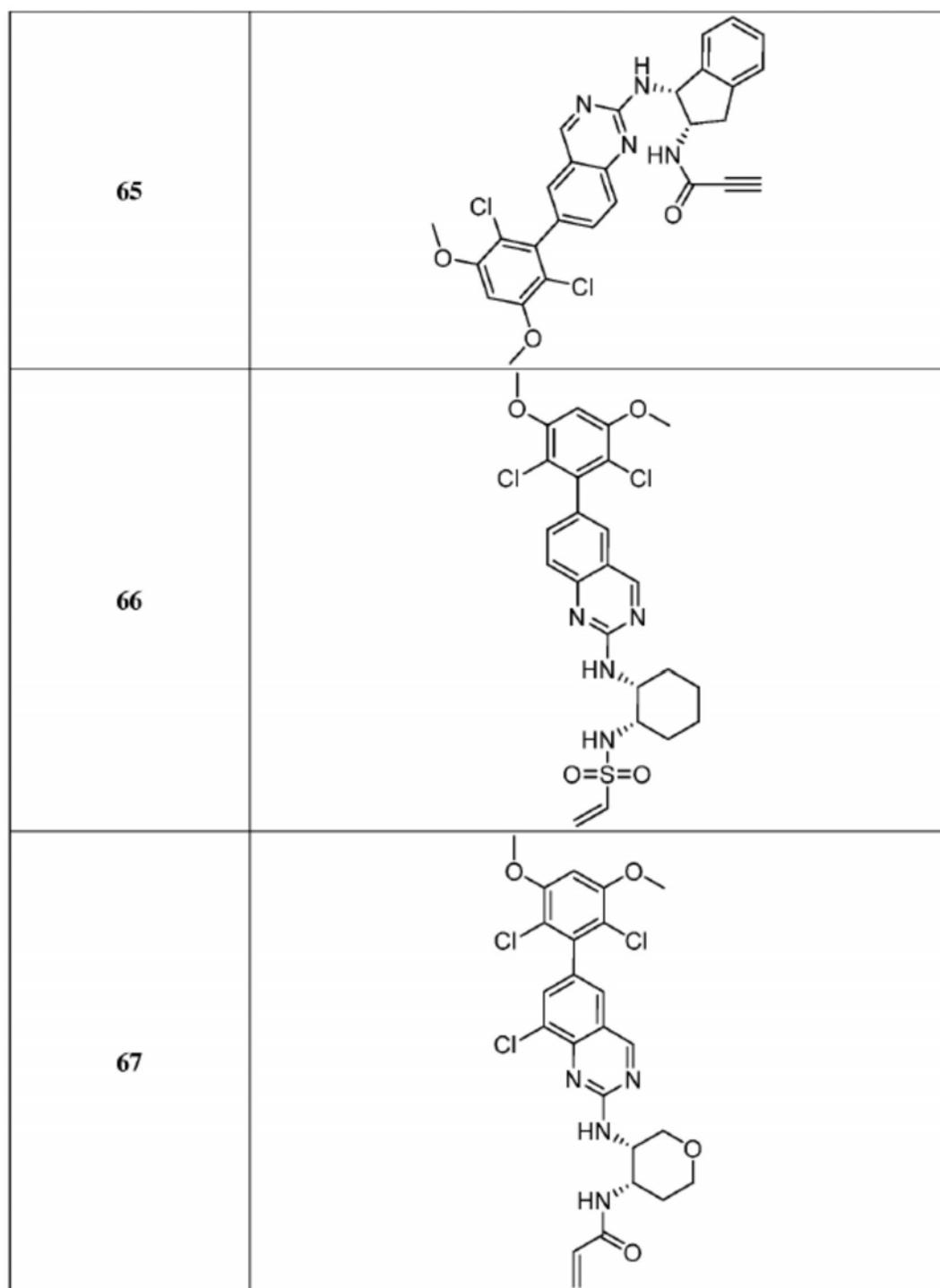
[0153]

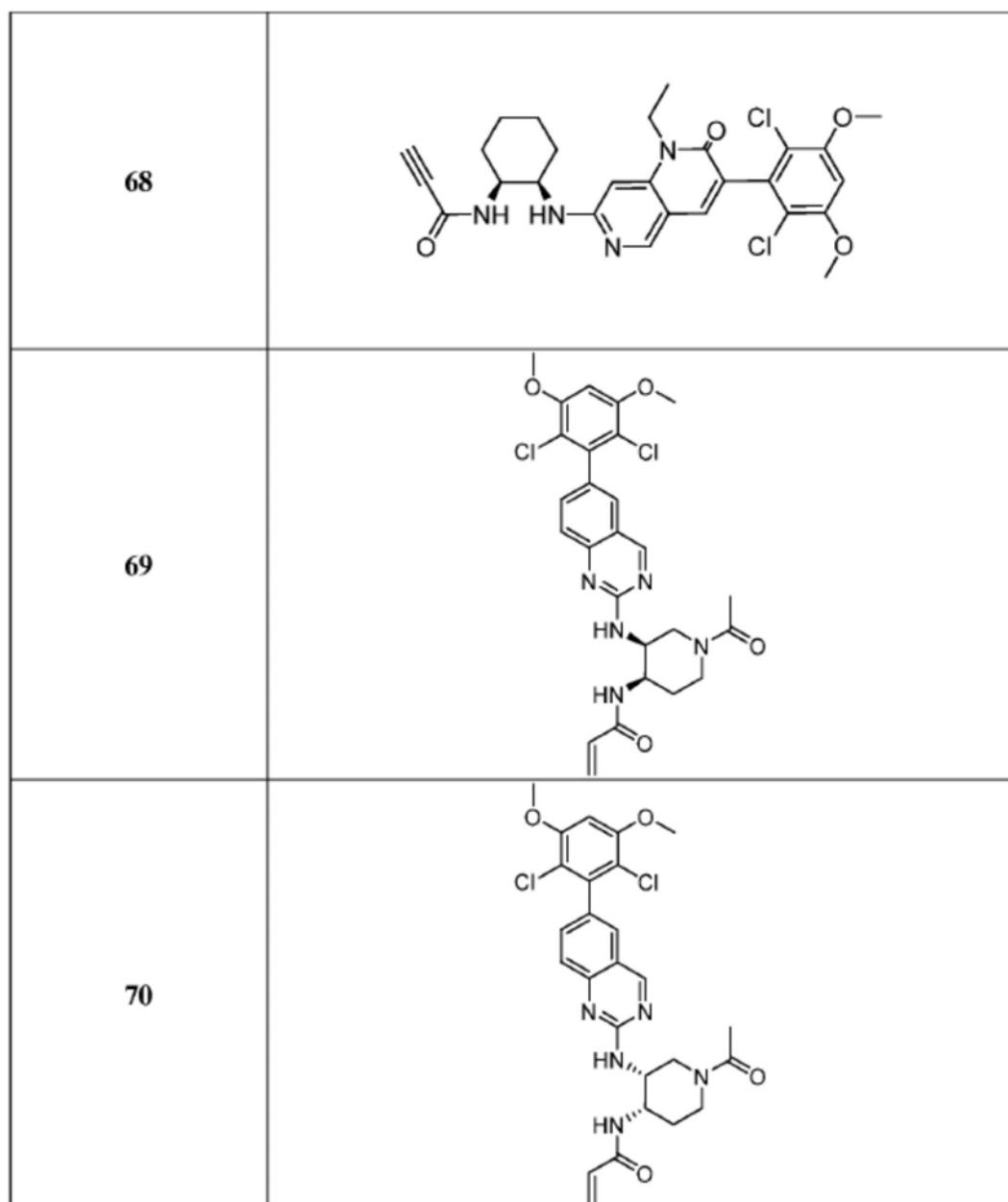
63

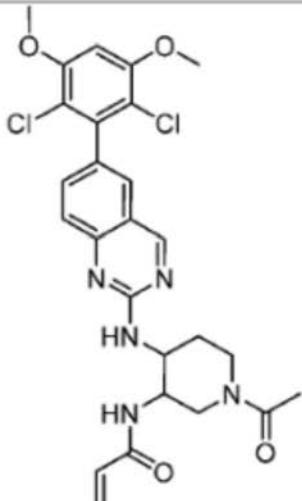
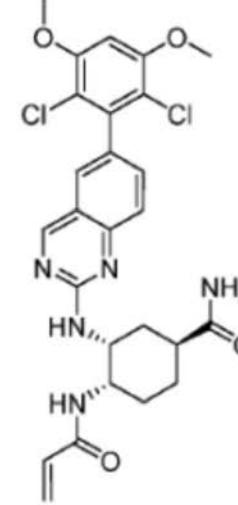
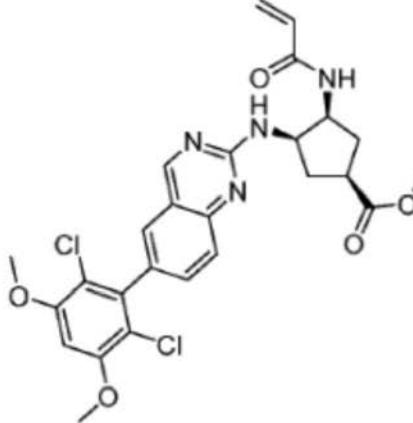


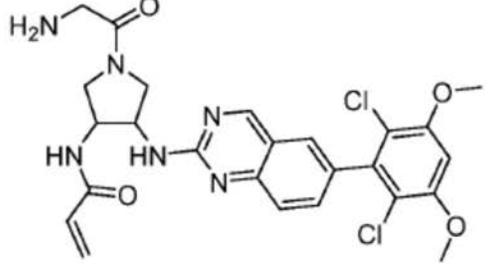
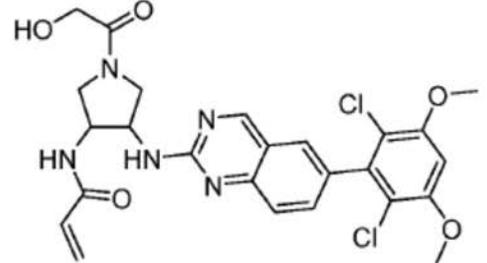
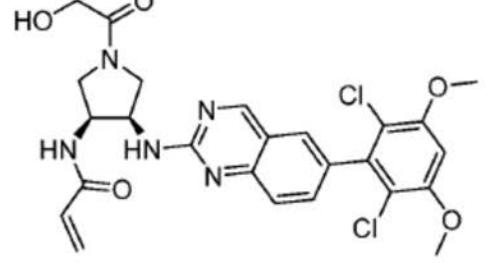
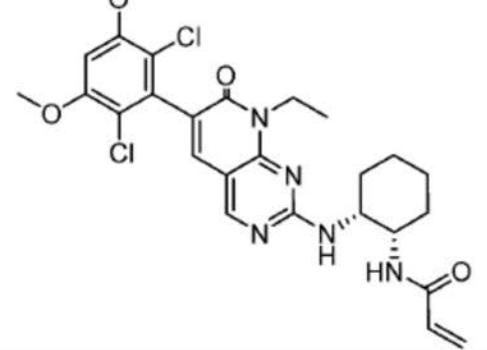
64

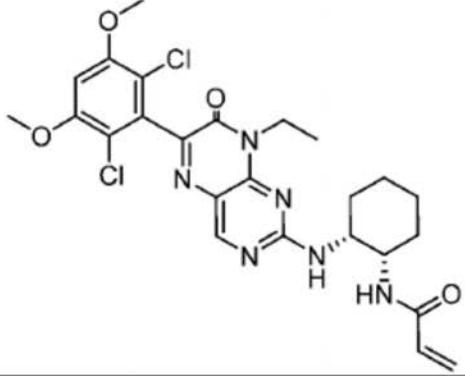
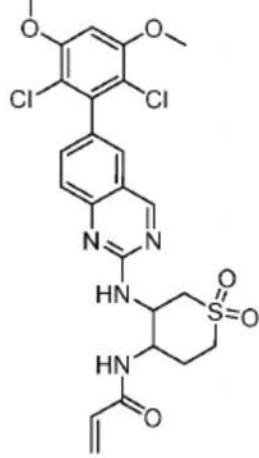
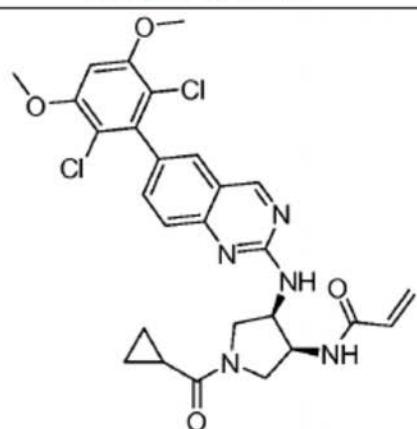
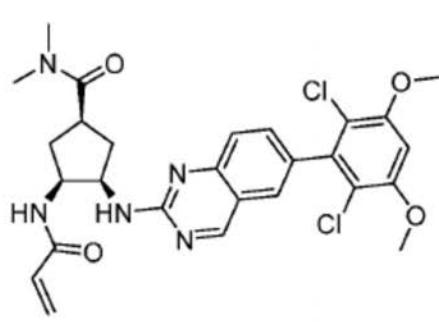


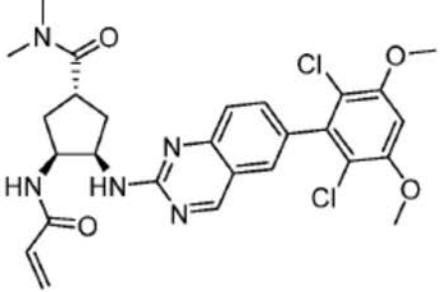
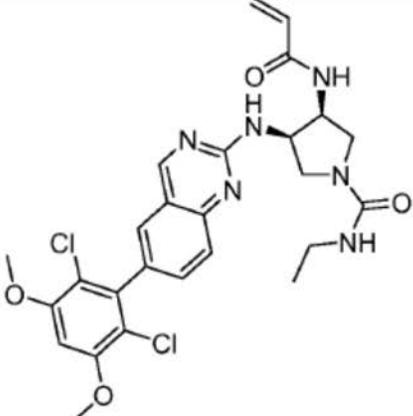
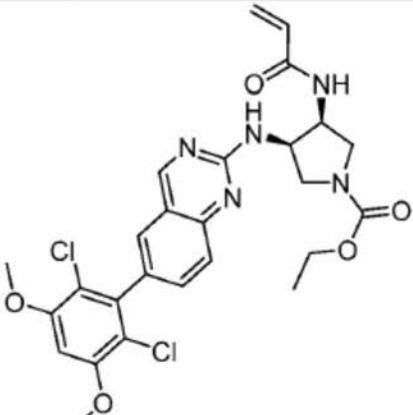
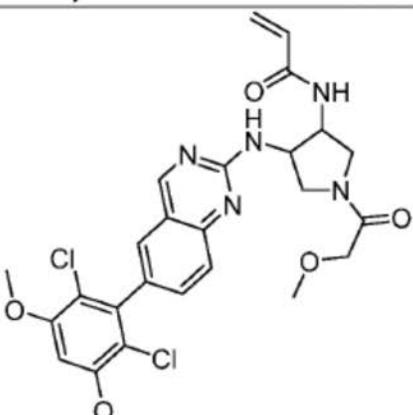




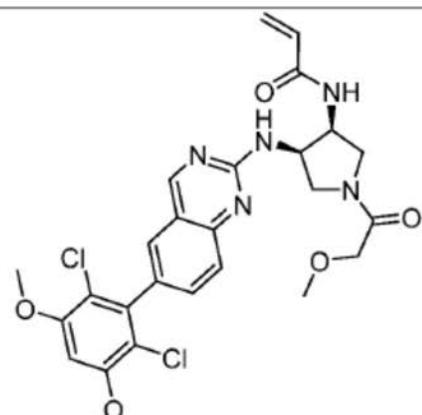
71	 <p>顺式-外消旋物</p>
[0156] 72	 <p>外消旋物</p>
73	

74	 <p>顺式-外消旋物</p>
75	
[0157]	
77	

78	
79 [0158]	
80	
81	

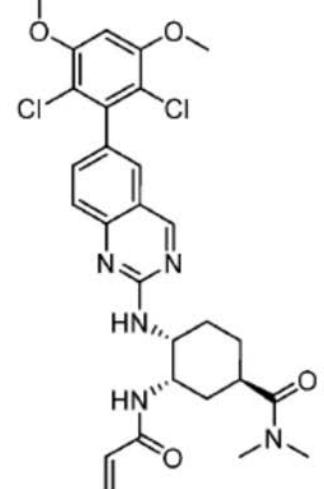
	82	
	83	
[0159]	84	
	85	 <p>顺式-外消旋物</p>

86



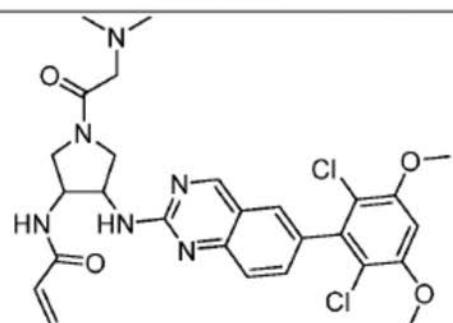
[0160]

87

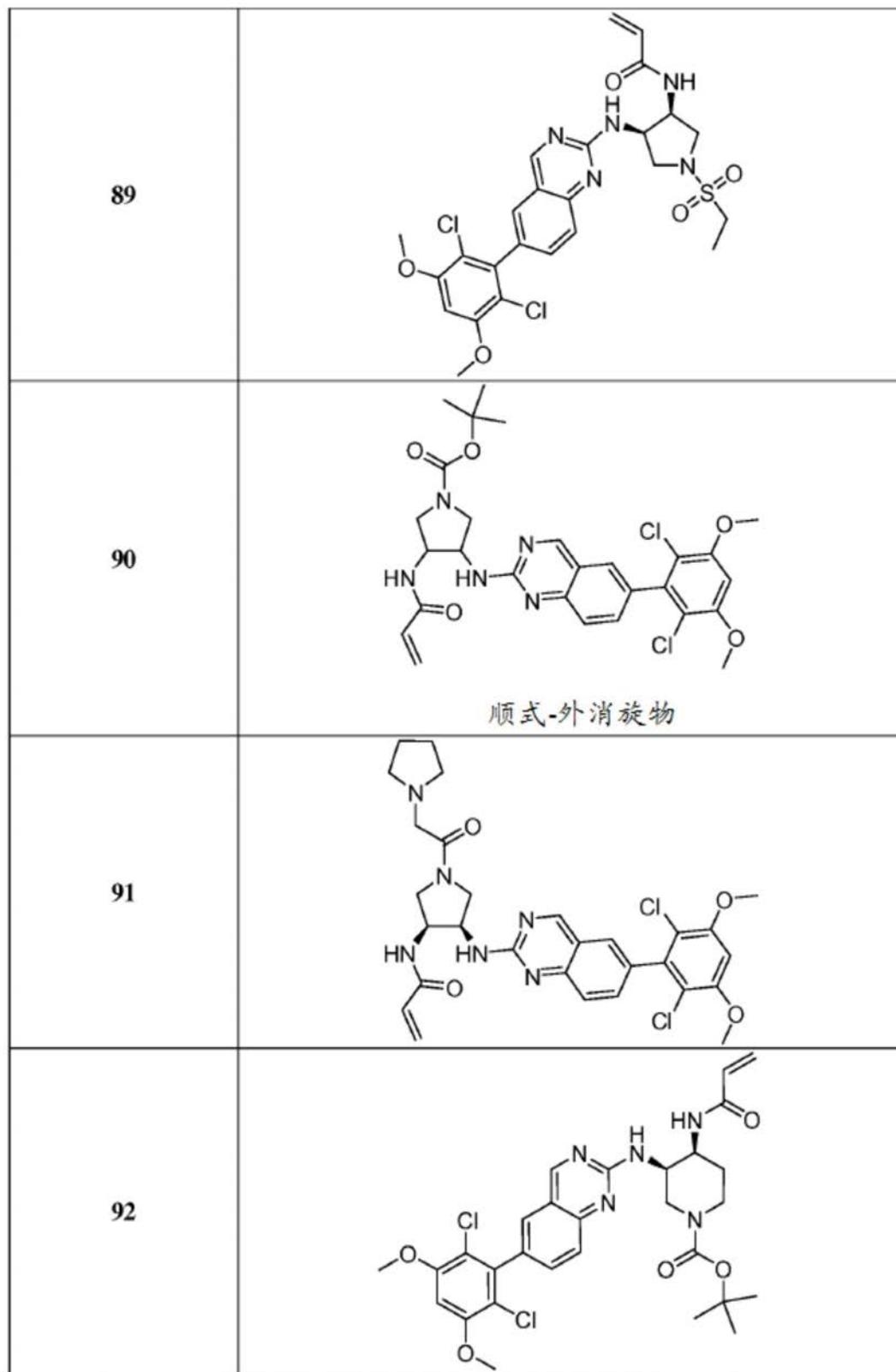


外消旋物

88



顺式-外消旋物



[0162] 合成

[0163] 本发明化合物(包括其盐和N-氧化物)可使用已知有机合成技术来制备,且可按照多种可能合成途径中的任一种(诸如下文方案中的那些)来合成。用于制备本发明化合物的反应可在合适的溶剂中进行,有机合成领域的技术人员可容易地选择溶剂。合适的溶剂可在进行反应的温度(例如,在溶剂结冻温度至溶剂沸点温度范围内的温度)下与起始物质

(反应物)、中间体或产物实质上不反应。既定反应可在一种溶剂或一种以上溶剂的混合物中进行。技术人员可依据具体反应步骤来选择适用于具体反应步骤的溶剂。

[0164] 本发明化合物的制备可涉及不同化学基团的保护和去除保护。本领域技术人员可容易地判定是否需要保护和去除保护以及适当保护基的选择。保护基的化学性质可参见例如Wuts和Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第4版, John Wiley&Sons: New Jersey, (2006), 其通过引用整体并入本文中。

[0165] 可按照本领域已知任何合适的方法来监测反应。例如, 可通过光谱手段(诸如核磁共振(NMR)光谱法(例如<sup>1</sup>H或<sup>13</sup>C)、红外(IR)光谱法、分光光度法(例如, UV-可见光)、质谱(MS))或通过色谱方法(诸如高效液相色谱法(HPLC)或薄层色谱法(TLC))来监测产物形成。用于化合物表征的分析仪器和方法:

[0166] LC-MS:除非另有说明,否则所有液相色谱-质谱法(LC-MS)资料(所测定样品的纯度和身份)均是利用Agilent 1260型LC系统在22.4摄氏度下获得,该系统使用Agilent 6120型质谱仪利用ES-API电离并配备有Agilent Poroshel 120 (EC-C18, 粒径为2.7μm, 尺寸为3.0×50mm)反相柱。流动相由溶剂含0.1%甲酸的水和含0.1%甲酸的乙腈的混合物组成。利用在4分钟期间内从95%水性流动相/5%有机流动相至5%水性流动相/95%有机流动相的恒定梯度。流速恒定在1mL/min。

[0167] Prep LC-MS:制备型HPLC是在配备有Luna 5u C18 (2) 100A, 经AXIA装填, 250×21.2mm反相柱的Shimadzu Discovery VP®制备型系统上在22.4摄氏度下进行。流动相由溶剂含0.1%甲酸的水和含0.1%甲酸的乙腈的混合物组成。利用在25分钟期间内从95%水性流动相/5%有机流动相至5%水性流动相/95%有机流动相的恒定梯度。流速恒定在20mL/min。在微波炉中进行的反应如此在Biotage Initiator微波单元中进行。

[0168] 硅胶色谱法:硅胶色谱法是在Teledyne Isco CombiFlash® Rf单元或Biotage® Isolera Four单元上进行。

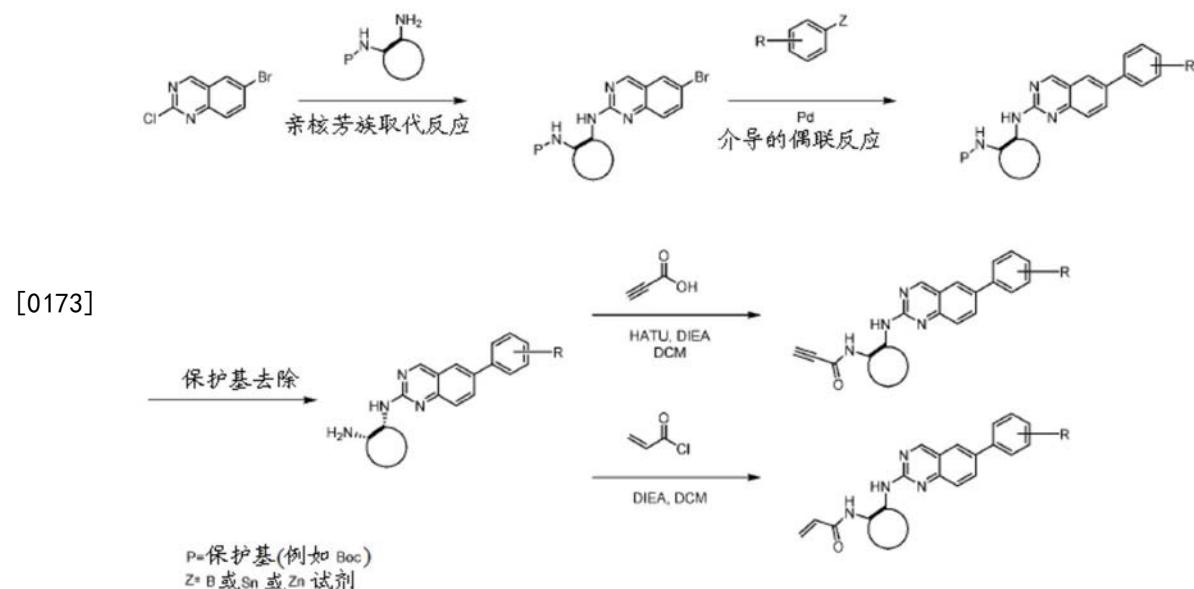
[0169] 质子NMR:除非另有说明,所有<sup>1</sup>H NMR光谱均是利用Varian400MHz Unity Inova 400MHz NMR仪器(采集时间=3.5秒且有1秒延迟;16次至64次扫描)获得。表征时,所有质子均是在DMSO-d6溶剂中按相对于残留DMSO (2.50ppm) 的每百万份数(ppm) 报告。

## 实施例

[0170] 以下实例意欲为说明性的,且并非意谓以任何方式进行限制。

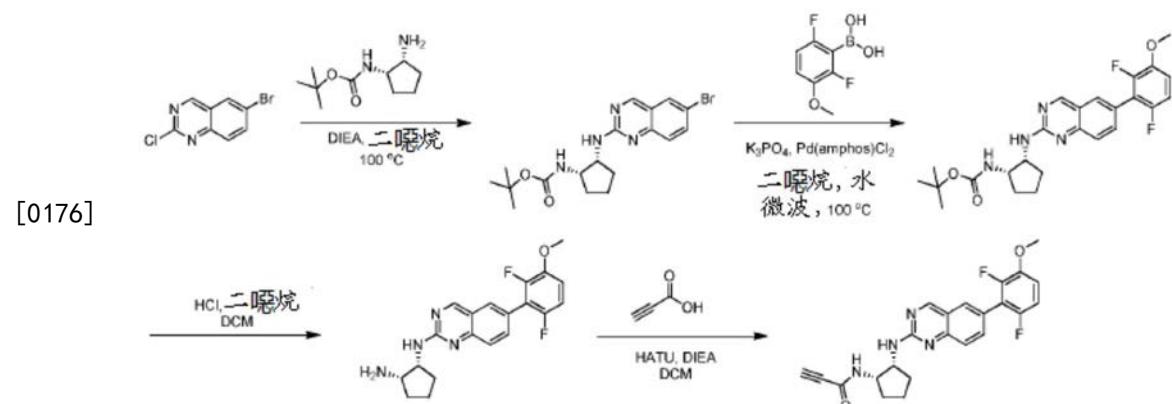
[0171] 下文方案意欲结合制备本发明化合物来提供一般指导。本领域技术人员应理解,可使用有机化学的一般常识对方案中所示制备加以修改或优化来制备本发明各化合物。

[0172] 合成方案1

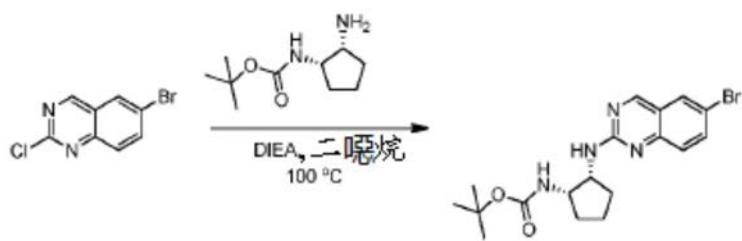


[0174] 可在亲核芳族取代反应条件下使用碱诸如二异丙基乙胺 (DIPEA) 或三乙胺 (TEA) 在极性溶剂诸如二噁烷中用1,2-单保护的环烷基二胺取代6-溴-2-氯喹唑啉以提供经二胺取代的喹唑啉。可经由钯介导的偶联反应 (例如, 铃木 (Suzuki)、斯蒂尔 (Stille)、根岸 (Negishi) 偶联) 使6-溴喹唑啉与硼、锡或锌的芳基、杂芳基试剂偶联, 以提供中间体, 随后对其去除保护以暴露胺。可使用酰胺偶联反应条件使环烷烃上的胺与丙炔酸反应或与丙烯酰氯反应以制备丙烯酰胺。如下文所示, 使用合成方案1来制备化合物2和6。

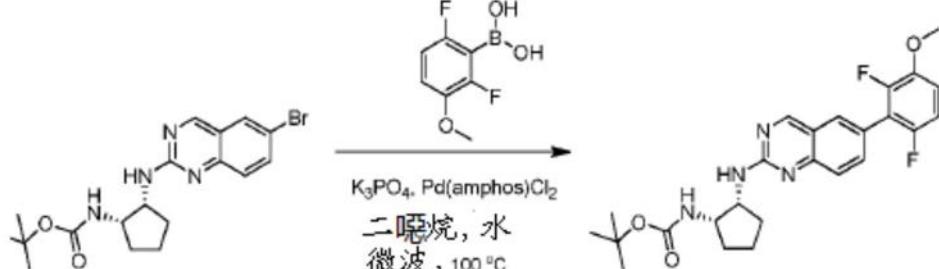
[0175] 实施例1: N-((1S,1R)-2-((6-(2,6,-二氟-3-甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)环戊基)丙炔酰胺(化合物2)的合成



[0177] 步骤1: ((1S,2R)-2-((6-溴喹唑啉-2-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯的合成

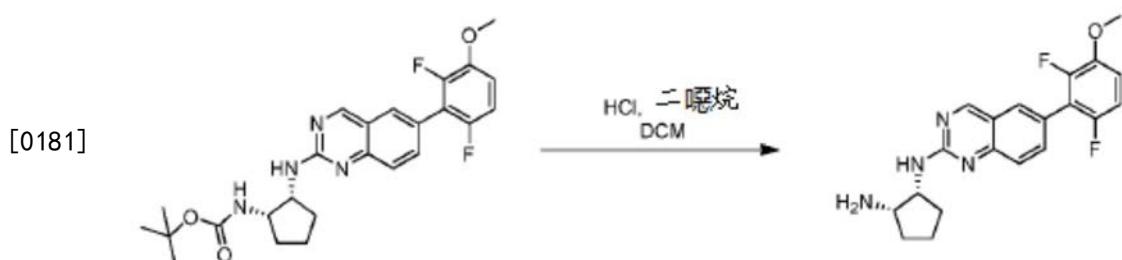


[0178]



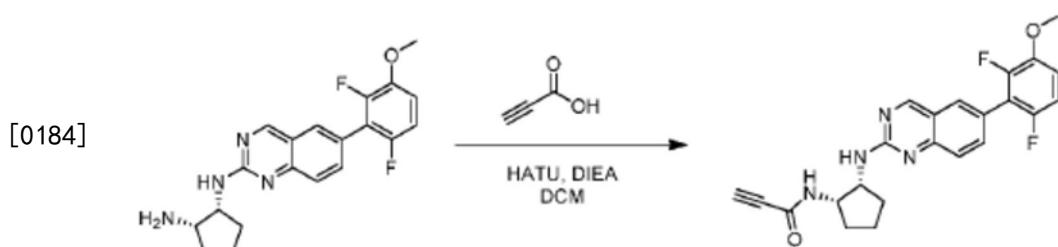
[0179] 将  $(1S,2R)$ -2-((6-溴喹唑啉-2-基)氨基)环戊基氨基甲酸叔丁酯 (25mg, 0.06mmol)、(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)硼酸 (24mg, 0.12mmol)、双(二-叔丁基(4-二甲氨基苯基)膦)二氯钯(II) (3mg, 0.003mmol) 和磷酸钾 (40mg, 0.19mmol) 于 1,4-二噁烷/水 (1mL/0.2mL) 中的混合物用氮气脱气 5min 且在 100°C 和微波下搅拌 30min。将反应混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯稀释, 用饱和氯化铵溶液洗涤且用硫酸钠干燥。通过硅胶柱色谱法来纯化残余物以提供  $(1S,2R)$ -2-((6-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)环戊基氨基甲酸叔丁酯 (21mg, 37%)。MS (ES+)  $C_{26}H_{30}N_4O_5$  要求值: 470, 实测值: 471  $[M+H]^+$ 。

[0180] 步骤3:  $(1R,2S)$ -N1-(6-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)环戊烷-1,2-二胺的合成



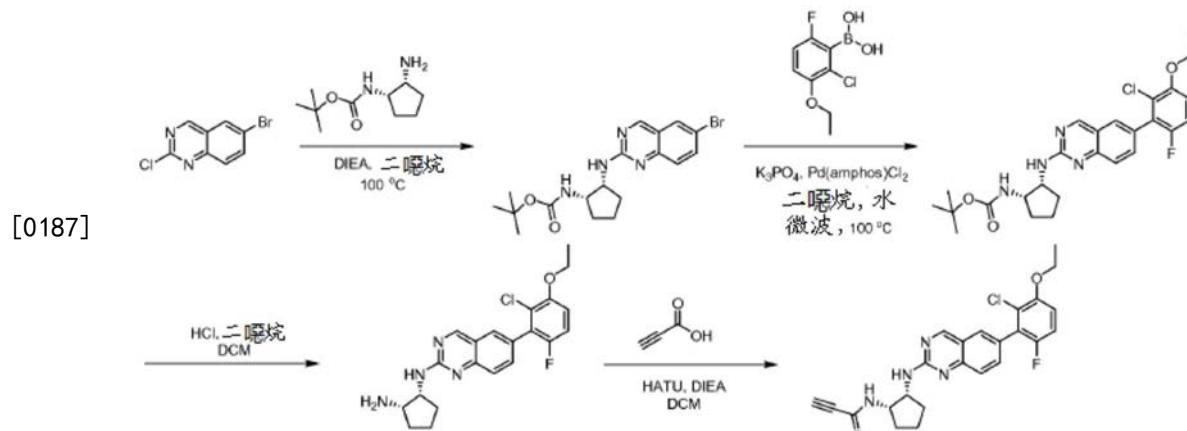
[0182] 将  $(1S,2R)$ -2-((6-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)环戊基氨基甲酸叔丁酯 (21mg, 0.045mmol) 和含 4M HCl 的二噁烷 (0.5mL) 于二氯甲烷 (1mL) 中的混合物在室温下搅拌 16h。LC-MS 指示起始物质完全耗尽。浓缩反应混合物且未经进一步纯化即用于下一步骤。

[0183] 步骤4:N-((1S,2R)-2-((6-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)环戊基)丙炔酰胺的合成

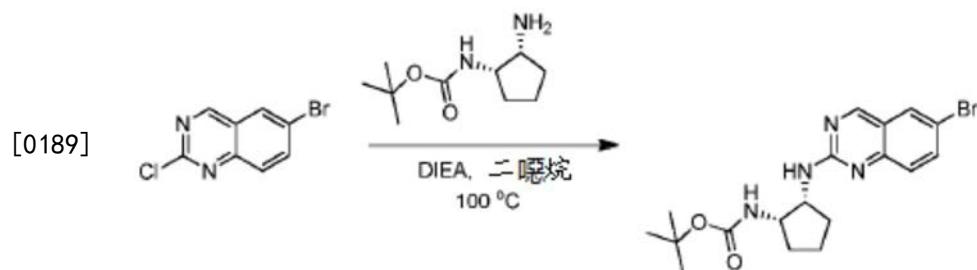


[0185] 将 (1R,2S)-N1-(6-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基) 噻唑啉-2-基) 环戊烷-1,2-二胺 (0.045mmol)、丙炔酸 (0.004mL, 0.067mmol)、HATU (25mg, 0.067mmol) 和 DIEA (0.023mL, 0.135mmol) 于二氯甲烷 (1mL) 中的混合物在室温下搅拌60分钟。LC-MS指示起始物质完全耗尽。通过硅胶色谱法来纯化反应混合物以得到 N-((1S,2R)-2-((6-(2,6-二氟-3-甲氧基苯基) 噻唑啉-2-基) 氨基) 环戊基) 丙炔酰胺 (化合物2) (13mg, 68%)。MS (ES+)  $C_{27}H_{27}N_5O_3$  要求值: 422, 实测值: 423  $[M+H]^+$ 。

[0186] 实施例2:N-((1S,2R)-2-((6-(2-氯-3-乙氧基-6-氟苯基) 噻唑啉-2-基) 氨基) 环戊基) 丙炔酰胺 (化合物6) 的合成

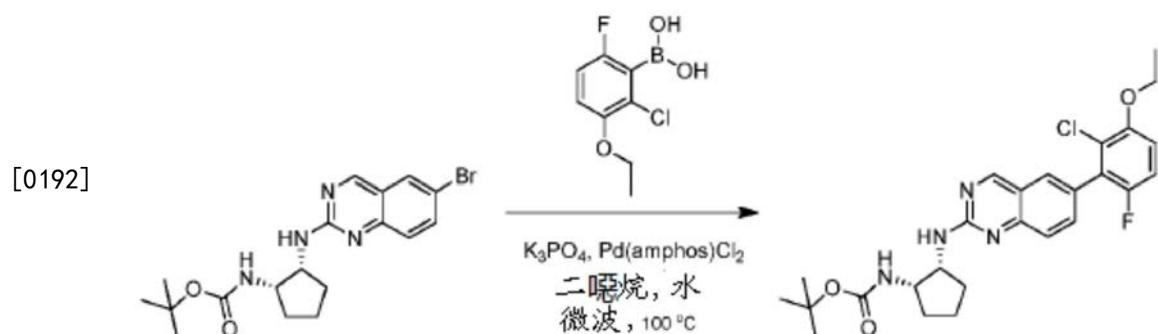


[0188] 步骤1: ((1S,2R)-2-((6-溴噻唑啉-2-基) 氨基) 环戊基) 氨基甲酸叔丁酯的合成



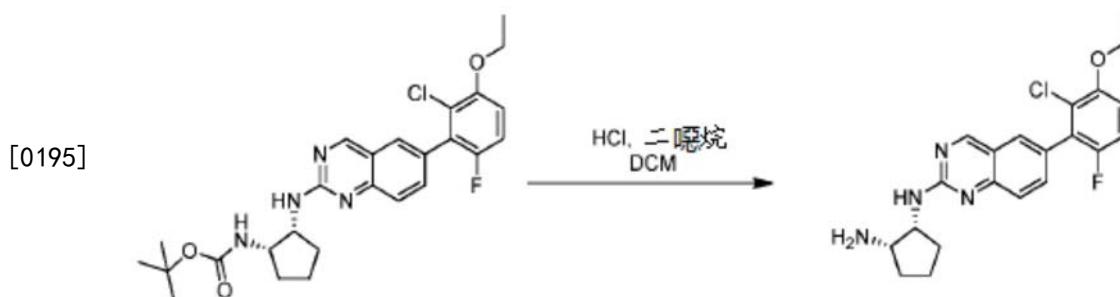
[0190] 将6-溴-2-氯噻唑啉 (1g, 4.14mmol) 和 ((1S,2R)-2-氨基环戊基) 氨基甲酸叔丁酯 (0.826g, 4.14mmol) 的混合物在100°C下在二噁烷 (10mL) 中搅拌48h。将反应混合物冷却至室温, 浓缩且通过硅胶柱色谱法来纯化残余物以提供 ((1S,2R)-2-((6-溴噻唑啉-2-基) 氨基) 环戊基) 氨基甲酸叔丁酯 (1g, 59%)。MS (ES+)  $C_{18}H_{23}BrN_4O_2$  要求值: 406, 实测值: 407  $[M+H]^+$ 。

[0191] 步骤2: ((1S,2R)-2-((6-(2-氯-3-乙氧基-6-氟苯基) 噻唑啉-2-基) 氨基) 环戊基) 氨基甲酸叔丁酯的合成



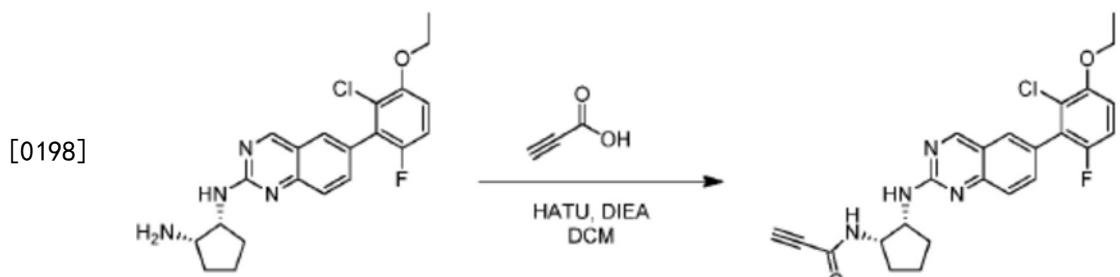
[0193] 将 ((1S,2R)-2-((6-溴喹唑啉-2-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯 (50mg, 0.12mmol)、(2-氯-3-乙氧基-6-氟苯基)硼酸 (40mg, 0.18mmol)、双(二-叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯钯 (II) (4mg, 0.005mmol) 和磷酸钾 (78mg, 0.37mmol) 于 1,4-二噁烷/水 (1.15mL/0.15mL) 中的混合物用氮气脱气 5min 且在 100℃ 和微波下搅拌 30min。将反应混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯稀释, 用饱和氯化铵溶液洗涤且用硫酸钠干燥。通过硅胶柱色谱法来纯化残余物以提供 ((1S,2R)-2-((6-(2-氯-3-乙氧基-6-氟苯基)喹唑啉-2-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯 (51mg, 83%)。MS (ES+)  $C_{26}H_{30}ClFN_4O_3$  要求值: 500, 实测值: 501 [M+H]<sup>+</sup>。

[0194] 步骤3: (1R,2S)-N1-(6-(2-氯-3-乙氧基-6-氟苯基)喹唑啉-2-基)环戊烷-1,2-二胺的合成



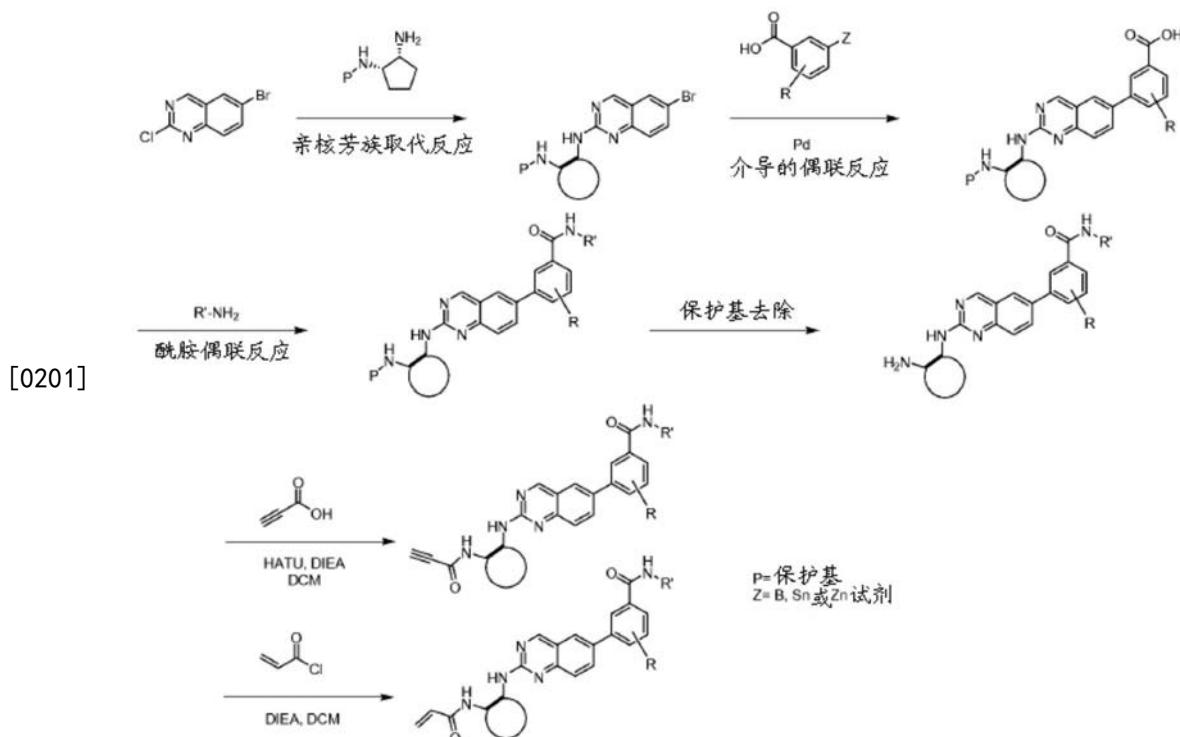
[0196] 将 ((1S,2R)-2-((6-(2-氯-3-乙氧基-6-氟苯基)喹唑啉-2-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯 (51mg, 0.1mmol) 和含 4M HCl 的二噁烷 (0.5mL) 于二氯甲烷 (1mL) 中的混合物在室温下搅拌 2h。LC-MS 指示起始物质完全耗尽。浓缩反应混合物且未经进一步纯化即用于下一步骤。

[0197] 步骤4:N-((1S,2R)-2-((6-(2-氯-3-乙氧基-6-氟苯基)喹唑啉-2-基)氨基)环戊基)丙炔酰胺的合成



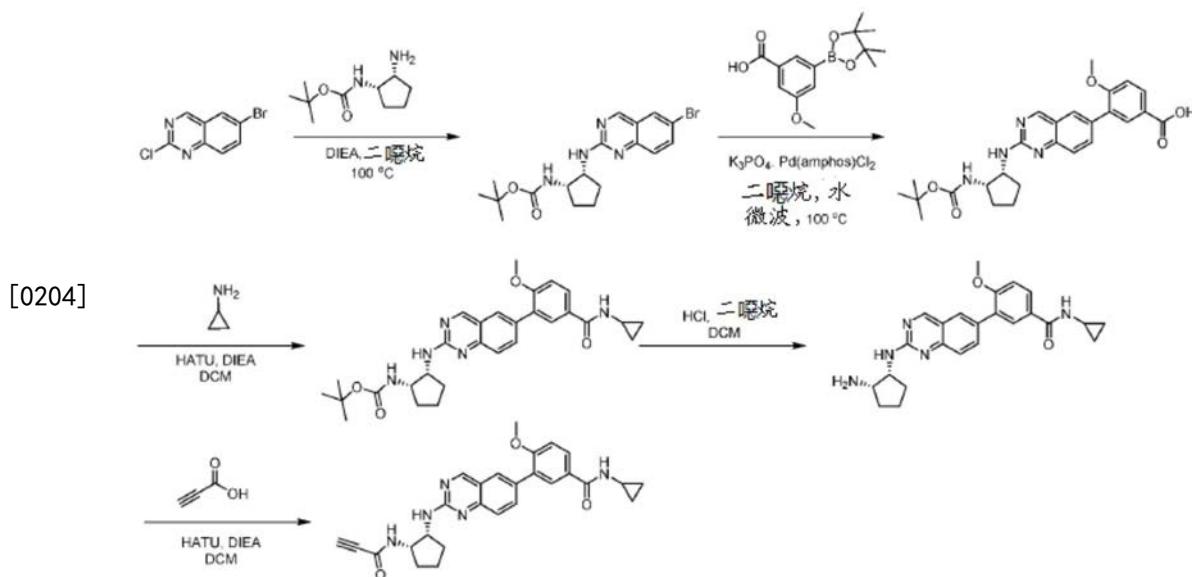
[0199] 将 (1R,2S)-N1-(6-(2-氯-3-乙氧基-6-氟苯基)喹唑啉-2-基)环戊烷-1,2-二胺 (0.1mmol)、丙炔酸 (0.007mL, 0.12mmol)、HATU (57mg, 0.15mmol) 和 DIEA (0.052mL, 0.3mmol) 于二氯甲烷 (1mL) 中的混合物在室温下搅拌 40 分钟。LC-MS 指示起始物质完全耗尽。通过硅胶色谱法来纯化反应混合物以得到 N-((1S,2R)-2-((6-(2-氯-3-乙氧基-6-氟苯基)喹唑啉-2-基)氨基)环戊基)丙炔酰胺 (化合物 6) (35mg, 76%)。MS (ES+)  $C_{24}H_{22}ClFN_4O_2$  要求值: 452, 实测值: 453 [M+H]<sup>+</sup>。

[0200] 合成方案2

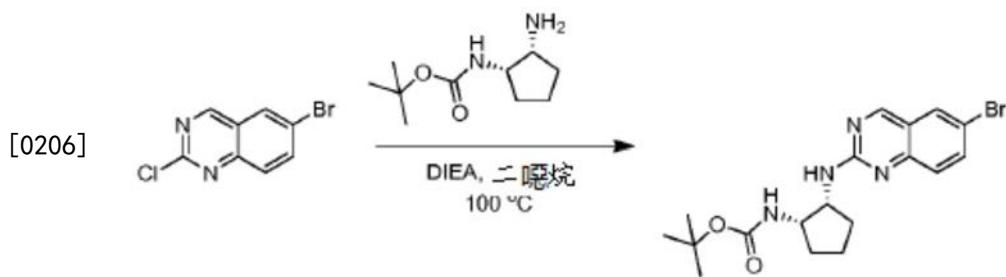


[0202] 可在亲核芳族取代反应条件下使用碱诸如二异丙基乙胺 (DIPEA) 或三乙胺 (TEA) 在极性溶剂诸如二噁烷中用1,2-单保护的环烷基二胺取代6-溴-2-氯喹唑啉以提供经二胺取代的喹唑啉。可经由钯介导的偶联反应 (例如, 铃木、斯蒂尔、根岸偶联) 使6-溴喹唑啉与硼、锡或锌的芳基、杂芳基羧酸或酯试剂偶联。然后可使用酰胺偶联反应条件 (诸如HATU和二异丙基乙胺) 使该羧酸与胺反应以提供中间体, 随后对其去除保护以暴露环烷烃上的胺。可使用酰胺偶联反应条件使该胺与丙炔酸反应或使该胺与丙烯酰氯反应来制备丙烯酰胺。如下文所示, 使用合成方案2来制备化合物13。

### [0203] 化合物13

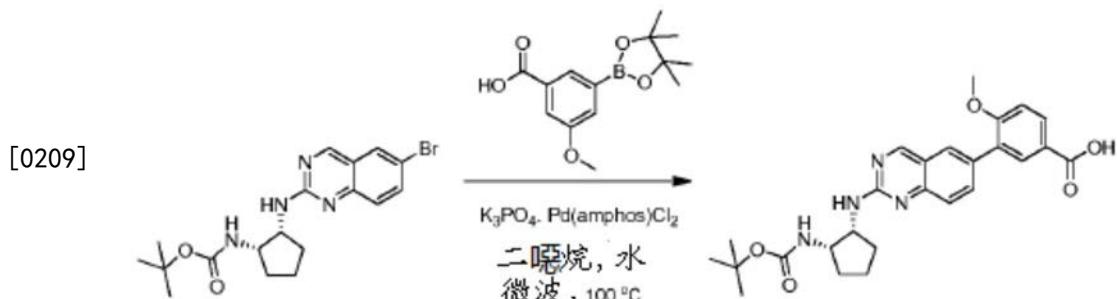


[0205] 步骤1: ((1S,2R)-2-((6-溴喹唑啉-2-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯的合成



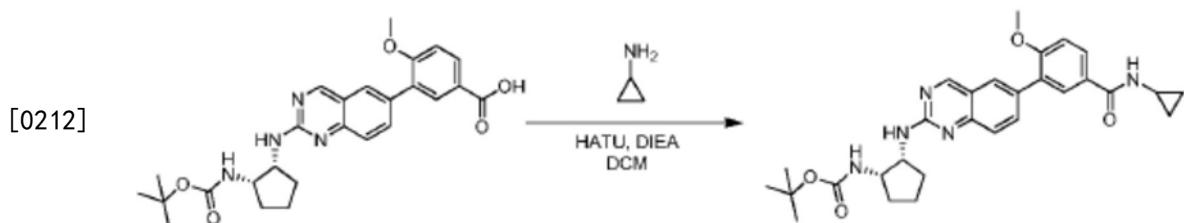
[0207] 将6-溴-2-氯喹唑啉(1g, 4.14mmol)和((1S,2R)-2-氨基环戊基)氨基甲酸叔丁酯(0.826g, 4.14mmol)的混合物在100°C下在二噁烷(10mL)中搅拌48h。将反应混合物冷却至室温,浓缩且通过硅胶柱色谱法来纯化残余物以提供((1S,2R)-2-((6-溴喹唑啉-2-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯(1g, 59%)。MS (ES+) C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>要求值: 406, 实测值: 407 [M+H]<sup>+</sup>。

[0208] 步骤2:4-((1R,2S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)环戊基)氨基)喹唑啉-6-基)-3-甲氧基苯甲酸的合成



[0210] 将((1S,2R)-2-((6-溴喹唑啉-2-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯(100mg, 0.25mmol)、3-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊环硼烷-2-基)苯甲酸(82mg, 0.29mmol)、双(二-叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯钯(II)(9mg, 0.01mmol)和磷酸钾(157mg, 0.74mmol)于1,4-二噁烷/水(2.5mL/0.25mL)中的混合物用氮气脱气5min且在100°C和微波下搅拌30min。将反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯稀释,用饱和氯化铵溶液洗涤且用硫酸钠干燥。通过硅胶柱色谱法来纯化残余物以提供甲基4-((1R,2S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)环戊基)氨基)喹唑啉-6-基)-3-甲氧基苯甲酸(114mg, 96%)。MS (ES+) C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>要求值: 478, 实测值: 479 [M+H]<sup>+</sup>。

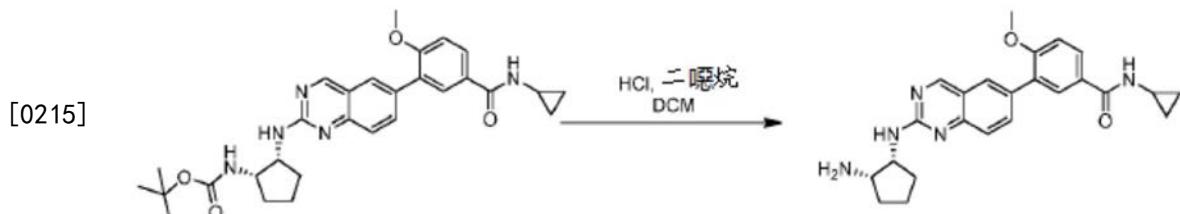
[0211] 步骤3:((1S,2R)-2-((6-(4-(环丙基氨基甲酰基)-2-甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯的合成



[0213] 将4-((1R,2S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)环戊基)氨基)喹唑啉-6-基)-3-甲氧基苯甲酸(57mg, 0.12mmol)、环丙胺(0.012mL, 0.18mmol)、HATU(68mg, 0.18mmol)和DIEA(0.052mL, 0.30mmol)于二氯甲烷(1.5mL)中的混合物在室温下搅拌30分钟。LC-MS指示起始物质完全耗尽。通过硅胶色谱法来纯化反应混合物以得到((1S,2R)-2-((6-(4-(环丙基氨基)甲酰基)苯基)氨基)喹唑啉-6-基)-3-甲氧基苯甲酸(50mg, 83%)。

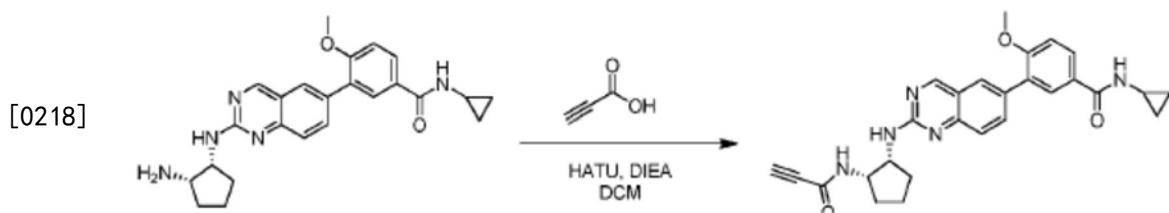
基甲酰基)-2-甲氧基苯基)唑啉-2-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯(58mg,93%)。MS (ES+)  $C_{29}H_{35}N_5O_4$  要求值:517, 实测值:518 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>。

[0214] 步骤4:4-((1R,2S)-2-((1R,2S)-2-氨基环戊基)氨基)唑啉-6-基)-N-环丙基-3-甲氧基苯甲酰胺的合成



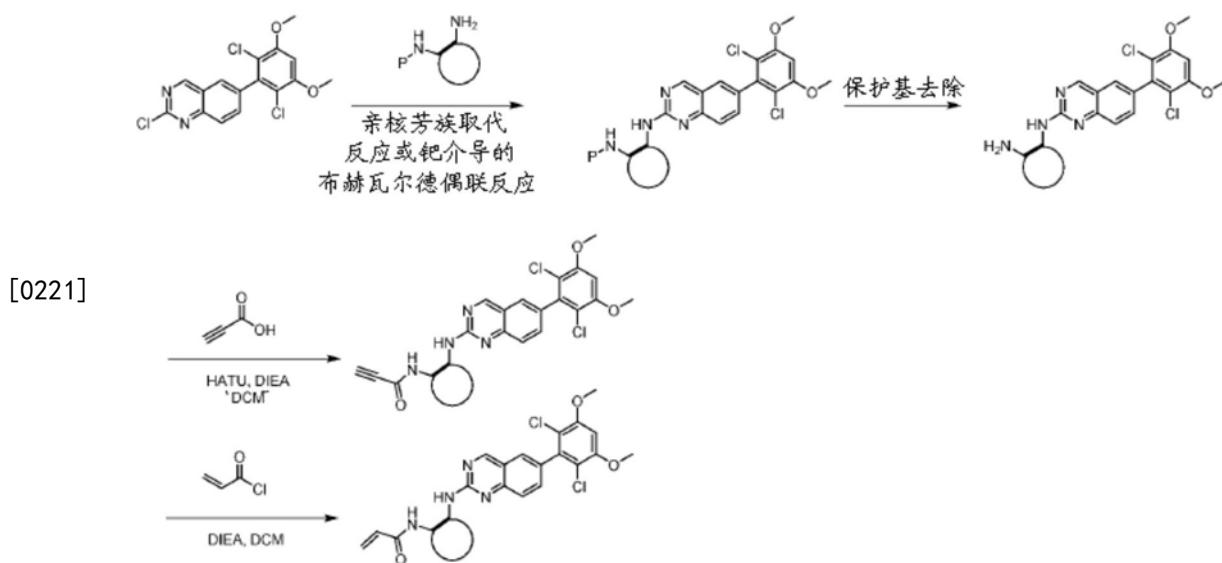
[0216] 将((1S,2R)-2-((6-(4-(环丙基氨基甲酰基)-2-甲氧基苯基)唑啉-2-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯(58mg,0.11mmol)和含4M HCl的二噁烷(0.8mL)于二氯甲烷(1.5mL)中的混合物在室温下搅拌120分钟。LC-MS指示起始物质完全耗尽。浓缩反应混合物且未经进一步纯化即用于下一步骤。

[0217] 步骤5:N-环丙基-3-甲氧基-4-((1R,2S)-2-丙炔酰胺基环戊基)氨基)唑啉-6-基)苯甲酰胺的合成



[0219] 将4-((1R,2S)-2-氨基环戊基)氨基)唑啉-6-基)-N-环丙基-3-甲氧基苯甲酰胺(0.11mmol)、丙炔酸(0.010mL,0.17mmol)、HATU(64mg,0.17mmol)和DIEA(0.06mL,0.34mmol)于二氯甲烷(1.5mL)中的混合物在室温下搅拌45分钟。LC-MS指示起始物质完全耗尽。通过硅胶色谱法来纯化反应混合物以得到N-环丙基-3-甲氧基-4-((1R,2S)-2-丙炔酰胺基环戊基)氨基)唑啉-6-基)苯甲酰胺(化合物13)(35mg,69%)。MS (ES+)  $C_{27}H_{27}N_5O_3$  要求值:469, 实测值:470 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>。

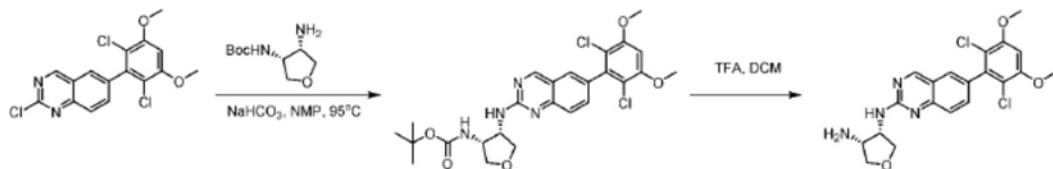
[0220] 合成方案3



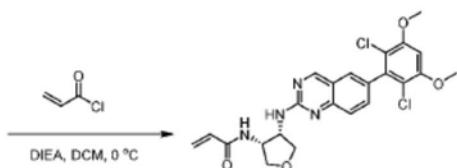
[0222] 可在各种亲核芳族取代反应条件下使用碱(诸如二异丙基乙胺(DIPEA)、DBU或NaHCO<sub>3</sub>)在极性溶剂(诸如二噁烷、CH<sub>3</sub>CN或NMP)中或经由钯介导的Buchwald偶联反应用1,2-单保护的环烷基二胺取代2-氯-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉(描述于WO 2014011900中)以提供二胺取代的喹唑啉。去除胺上的保护基以暴露环烷烃上的胺。可使用酰胺偶联反应条件使该胺与丙炔酸反应或使该胺与丙烯酰氯反应来制备丙烯酰胺。如下文所示,使用合成方案3来制备化合物27、32、34、36和40。

[0223] 化合物27

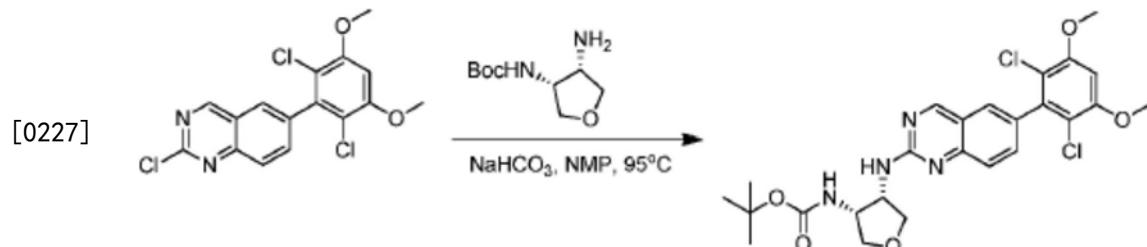
[0224] N-[(3R,4S)-4-{(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)氨基}氧杂环戊烷-3-基]丙-2-烯酰胺的合成



[0225]



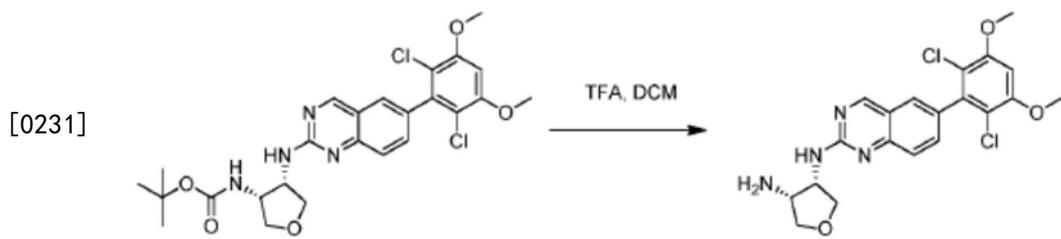
[0226] 步骤1:浅黄色泡沫状((3R,4S)-4-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)四氢呋喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯的合成



[0228] 将2-氯-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉(1.02g,2.76mmol)、((3R,4S)-4-氨基四氢呋喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯(0.85g,4.20mmol)和碳酸氢钠(0.58g,6.90mmol)的混合物在NMP(5.5mL,0.5M)中在95°C下搅拌12小时。

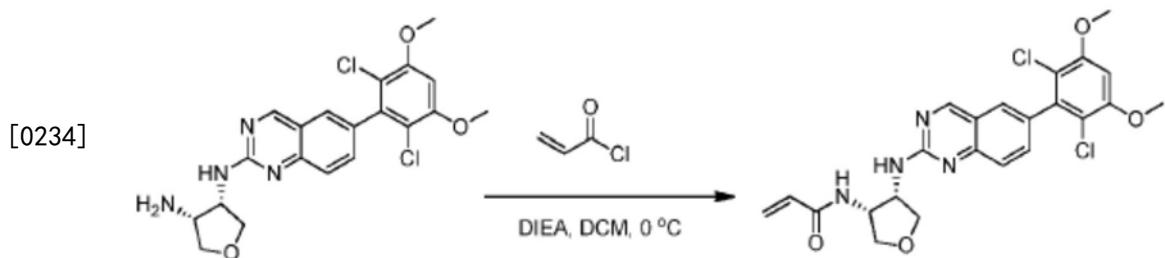
[0229] 将反应物从油浴中取出并同时冷却至室温,将其用约90mL水处理且然后进行超声波处理并搅拌20分钟。通过过滤分离出橙黄色固体,用少量水冲洗数次,并在真空中干燥近乎1小时以得到3.35g粗物,通过硅胶色谱法将其纯化以得到1.10g(产率74.5%)浅黄色泡沫状((3R,4S)-4-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)四氢呋喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯。MS (ES+) C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>要求值:534,实测值:535 [M+H]<sup>+</sup>。

[0230] 步骤2: (3S,4R)-N3-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)四氢呋喃-3,4-二胺的合成



[0232] 将((3R,4S)-4-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基) 嘧唑啉-2-基) 氨基) 四氢呋喃-3-基) 氨基甲酸叔丁酯(1.097g, 2.049mmol)于DCM(15mL, 0.137M)和TFA(11.7g, 102mmol)中的溶液在室温下搅拌约40分钟。在减压下去除过量溶剂。将黄色油状物溶解于DCM(~60mL)中并用1N NaOH水溶液(~30mL)洗涤。然后用盐水(~15mL)稀释水层并用新鲜DCM(3x 30mL)萃取。经硫酸钠干燥合并的有机层,过滤,浓缩且干燥以得到极浅黄色泡沫(3S,4R)-N3-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基) 嘙唑啉-2-基) 四氢呋喃-3,4-二胺(0.879g, 99%)。

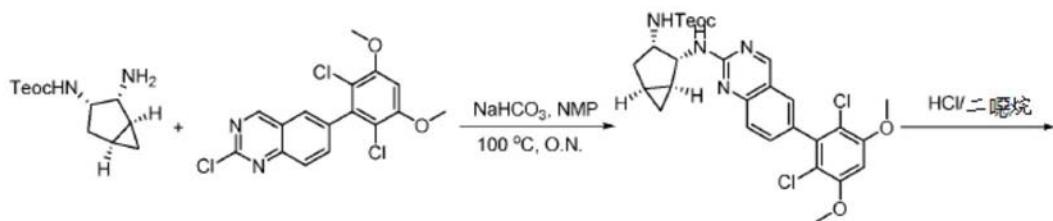
[0233] 步骤3:N-[(3R,4S)-4-{{[6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基) 嘙唑啉-2-基]氨基} 氧杂环戊烷-3-基]丙-2-烯酰胺的合成



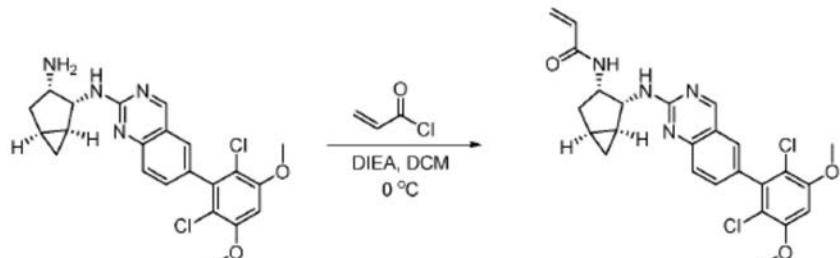
[0235] 在0°C下向(3S,4R)-N3-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基) 嘙唑啉-2-基) 四氢呋喃-3,4-二胺(0.94g, 2.1mmol)于二氯甲烷(25mL)中的溶液中添加DIEA(0.37mL, 2.1mmol)和丙烯酰氯(0.17mL, 2.1mmol)并将反应搅拌3h。LC-MS指示起始物质完全耗尽。通过硅胶色谱法来纯化反应混合物以得到N-((1S,2R)-2-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基) 嘙唑啉-2-基) 氨基) 环己基) 丙烯酰胺(化合物27)(0.8g, 76%)。MS (ES+) C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>C1<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>要求值:488, 实测值:489

[0236] 化合物32

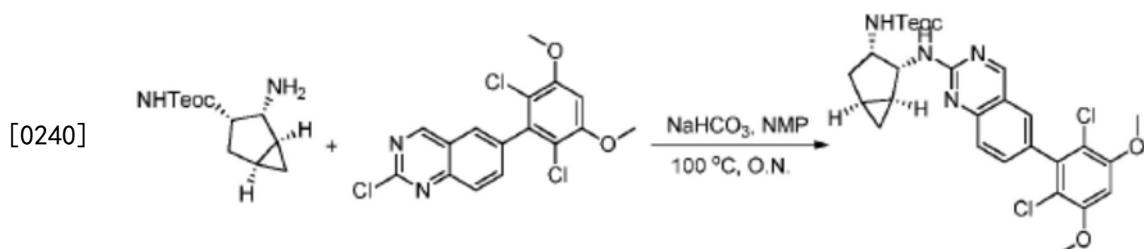
[0237] N-((1S,2R,3S,5S)-2-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基) 嘙唑啉-2-基) 氨基) 双环[3.1.0]己-3-基) 丙烯酰胺的合成



[0238]

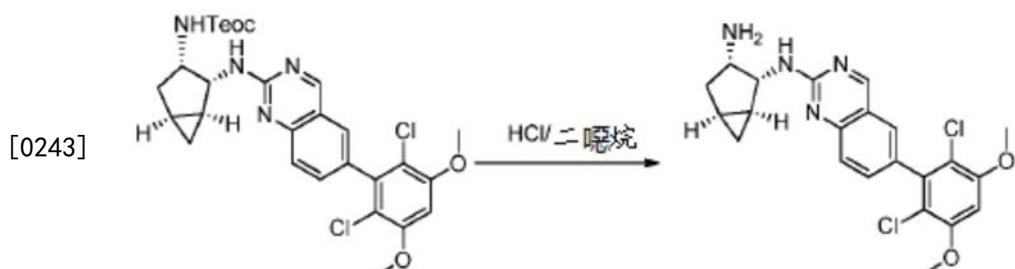


[0239] 步骤1: (1S,2R,3S,5S)-2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基) 噻唑啉-2-基氨基) 双环[3.1.0]己-3-基氨基甲酸2-(三甲基甲硅烷基) 乙酯的合成



[0241] 将 (1S,2R,3S,5S)-2-氨基双环[3.1.0]己-3-基氨基甲酸2-(三甲基甲硅烷基) 乙酯 (250mg, 0.977mmol)、2-氯-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基) 噻唑啉 (300mg, 0.814mmol) 和碳酸氢钠 (205mg, 2.442mmol) 于N-甲基-2-吡咯烷酮 (10mL) 中的溶液在100°C下搅拌过夜。将反应溶液冷却至室温, 用乙酸乙酯 (100mL) 稀释并用水 (八次) 和盐水 (50mL) 洗涤。经硫酸钠干燥有机层, 过滤并浓缩以提供粗产物, 通过硅胶柱层析 (乙酸乙酯:石油醚=4:2) 将其纯化以提供黄色固体状标题化合物 (300mg, 52%)。MS (ES+) C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>C1<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Si 要求值: 588, 590, 实测值: 589, 591 [M+H]<sup>+</sup>。

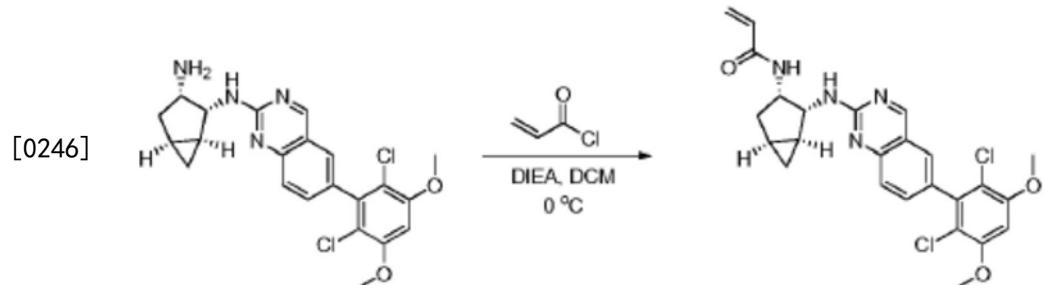
[0242] 步骤2: (1S,2R,3S,5S)-N<sup>2</sup>-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基) 噻唑啉-2-基) 双环[3.1.0]己烷-2,3-二胺的合成



[0244] 在室温下向 (1S,2R,3S,5S)-2-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基) 噻唑啉-2-基氨基) 双环[3.1.0]己-3-基氨基甲酸2-(三甲基甲硅烷基) 乙酯 (200mg, 340mmol) 于二噁烷 (10mL) 中的溶液中添加12M浓HCl (1mL)。将所得混合物搅拌过夜, 然后用水 (50mL) 淬灭, 并用饱和碳酸钠溶液使溶液的pH达到pH=8-9。用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取溶液混合物, 并用盐水 (50mL) 洗涤合并的层, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过薄层色谱法 (制备型TLC) (二氯

甲烷:甲醇=15:1)来纯化残余物,且然后通过硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇=20:1)进一步纯化以提供白色固体状标题化合物(70mg,46%)。MS (ES+)  $C_{22}H_{22}Cl_2N_4O_2$  要求值:444,446,实测值:445,447  $[M+H]^+$ 。

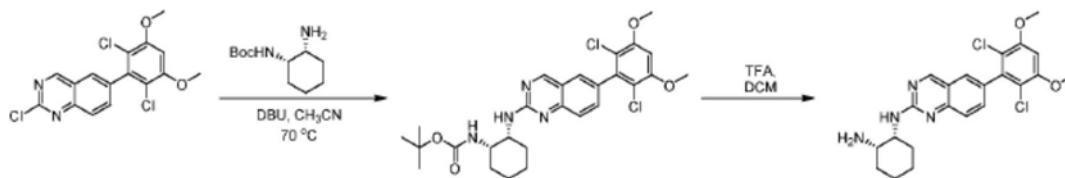
[0245] 步骤3:N-((1S,2R,3S,5S)-2-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)双环[3.1.0]己-3-基)丙烯酰胺的合成



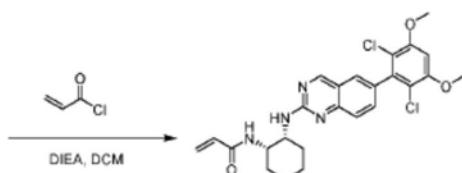
[0247] 在0°C下向(1S,2R,3S,5S)-N<sup>2</sup>-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)双环[3.1.0]己-2,3-二胺(42mg,0.094mmol)于二氯甲烷(1.9mL)中的溶液中添加DIEA(0.025mL,0.14mmol)和丙烯酰氯(0.009mL,0.11mmol)并将反应搅拌1h。LC-MS指示起始物质完全耗尽。通过硅胶色谱法来纯化反应混合物以得到浅黄色固体状N-((1S,2R,3S,5S)-2-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)双环[3.1.0]己-3-基)丙烯酰胺(36mg,76%)。MS (ES+)  $C_{25}H_{24}Cl_2N_4O_3$  要求值:498,实测值:499

[0248] 化合物34

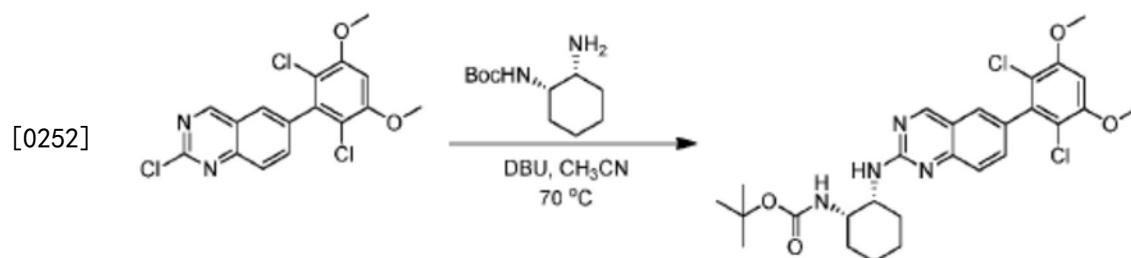
[0249] N-((1S,2R)-2-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)环己基)丙烯酰胺的合成



[0250]



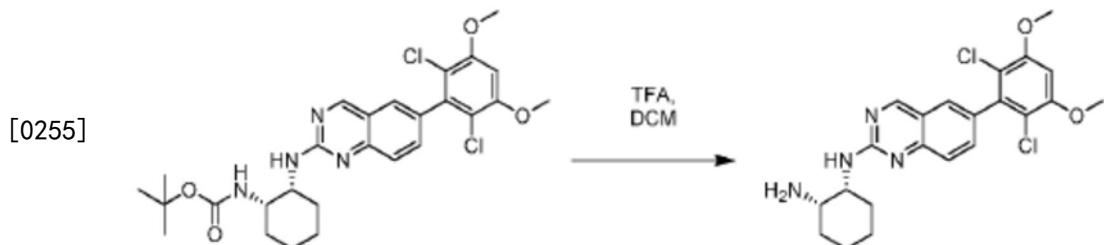
[0251] 步骤1:((1S,2R)-2-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯的合成:



[0253] 用N<sub>2</sub>使2-氯-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉(0.95g,2.6mmol)、((1S,

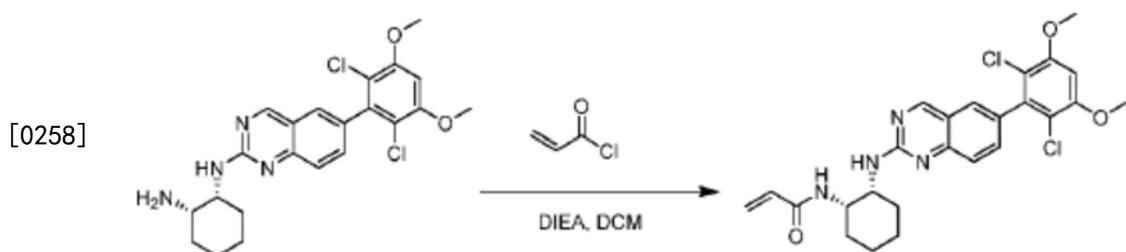
2R)-2-氨基环己基)氨基甲酸叔丁酯(1.1g, 5.14mmol)和DBU(0.77mL, 5.14mmol)于乙腈(9mL)中的混合物脱气5min并在70℃下加热16h。将混合物冷却至室温,浓缩并通过硅胶柱层析将残余物纯化以提供((1S,2R)-2-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(1.1g, 81%)。MS (ES+) C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>要求值:546, 实测值:547 [M+H]<sup>+</sup>。

[0254] 步骤2: (1R,2S)-N1-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)环己烷-1,2-二胺的合成



[0256] 将((1S,2R)-2-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(1.14g, 2.1mmol)和4N HCl二噁烷溶液(5.2mL)于二氯甲烷(10mL)中的混合物在室温下搅拌30分钟。LC-MS指示起始物质完全耗尽。将反应混合物浓缩以得到(1R,2S)-N1-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)环己烷-1,2-二胺(0.94g, 100%), 其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

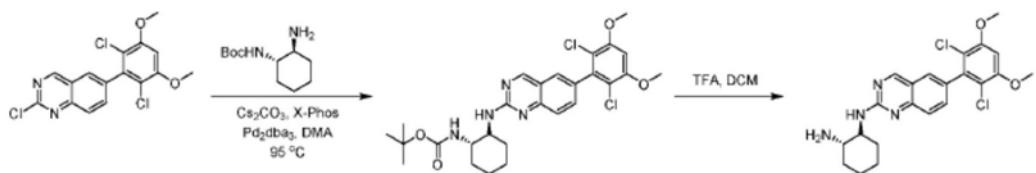
[0257] 步骤3:N-((1S,2R)-2-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)环己基)丙烯酰胺的合成



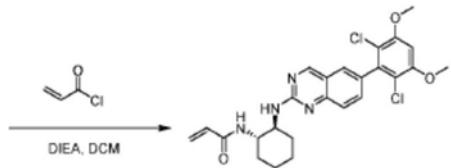
[0259] 在0℃下向(1R,2S)-N1-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)环己烷-1,2-二胺(0.94g, 2.1mmol)于二氯甲烷(25mL)中的溶液中添加DIEA(0.37mL, 2.1mmol)和丙烯酰氯(0.17mL, 2.1mmol)并将反应搅拌3h。LC-MS指示起始物质完全耗尽。通过硅胶色谱法来纯化反应混合物以得到N-((1S,2R)-2-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)环己基)丙烯酰胺(0.8g, 76%)。MS (ES+) C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>要求值:500, 实测值:501。

[0260] 化合物36

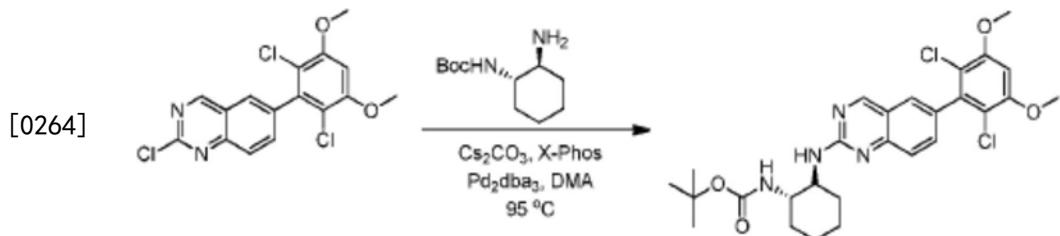
[0261] N-((1S,2S)-2-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)环己基)丙烯酰胺的合成



[0262]

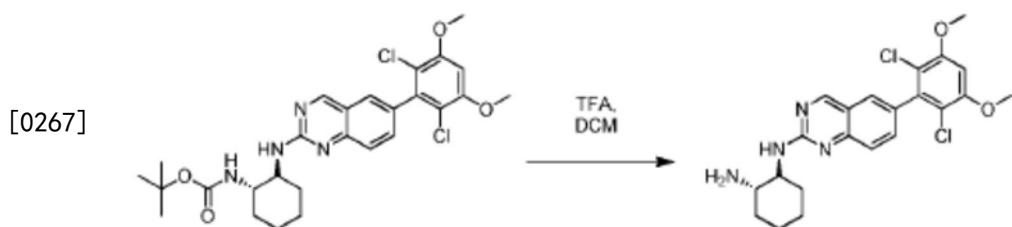


[0263] 步骤1: ((1S,2R)-2-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯的合成



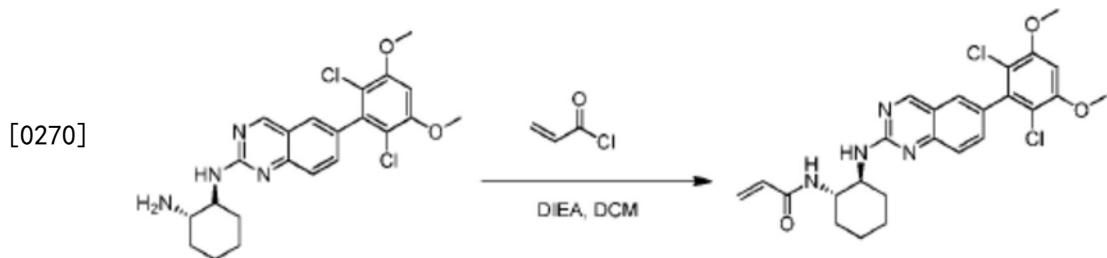
[0265] 将2-氯-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉(0.1g, 0.27mmol)、((1S,2S)-2-氨基环己基)氨基甲酸叔丁酯(75mg, 0.35mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (176mg, 0.54mmol)、X-Phos(13mg, 0.027mmol)和Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>(12.5mg, 0.013mmol)于DMA(1.8mL)中的混合物用N<sub>2</sub>脱气5min并在微波反应器中在125°C下加热30min。将混合物冷却至室温, 经由硅藻土过滤并依次用水、饱和盐水溶液洗涤。通过硅胶柱层析将残余物纯化以提供((1S,2R)-2-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(67mg, 45%)。MS (ES+) C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>要求值: 546, 实测值: 547 [M+H]<sup>+</sup>。

[0266] 步骤2: (1R,2S)-N1-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)环己烷-1,2-二胺的合成



[0268] 将((1S,2R)-2-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(67mg, 0.12mmol)和TFA(0.6mL)于二氯甲烷(0.6mL)中的混合物在室温下搅拌60分钟。LC-MS指示起始物质完全耗尽。将反应混合物用饱和NaHCO<sub>3</sub>稀释且然后用二氯甲烷萃取。通过Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥合并的有机层, 过滤, 浓缩以得到(1R,2S)-N1-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)环己烷-1,2-二胺, 其未经进一步纯化即用于下一步骤。

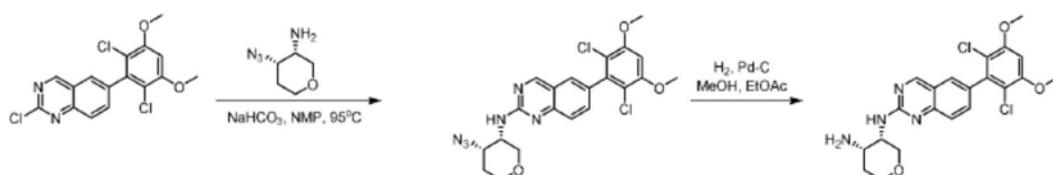
[0269] 步骤3:N-((1S,2S)-2-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)环己基)丙烯酰胺的合成



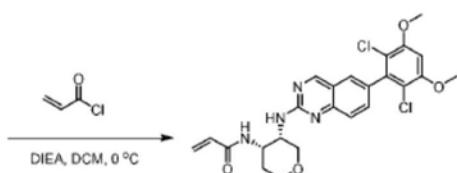
[0271] 在0℃下向(1R,2S)-N1-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基) 嘧唑啉-2-基) 环己烷-1,2-二胺(0.12mmol)于二氯甲烷(1.3mL)中的溶液中添加DIEA(0.004mL,0.02mmol)和丙烯酰氯(0.012mL,0.15mmol)并将反应搅拌1h。LC-MS指示起始物质完全耗尽。通过硅胶色谱法来纯化反应混合物以得到N-((1S,2S)-2-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基) 嘧唑啉-2-基)氨基) 环己基) 丙烯酰胺(35mg,58%)。MS (ES+) C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>要求值:500, 实测值:501。

[0272] 化合物40

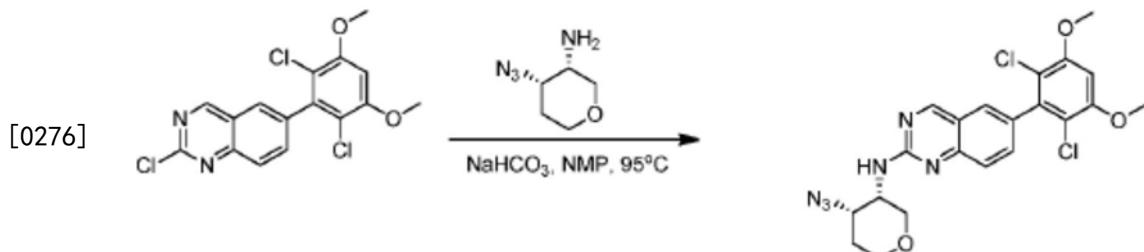
[0273] N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基) 嘧唑啉-2-基) 氨基) 四氢-2H-吡喃-4-基) 丙烯酰胺的合成



[0274]

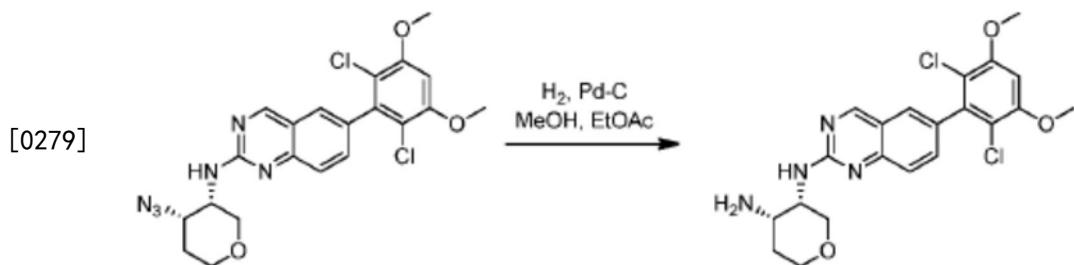


[0275] 步骤1:N-((3S,4S)-4-叠氮基四氢-2H-吡喃-3-基)-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基) 嘧唑啉-2-胺的合成



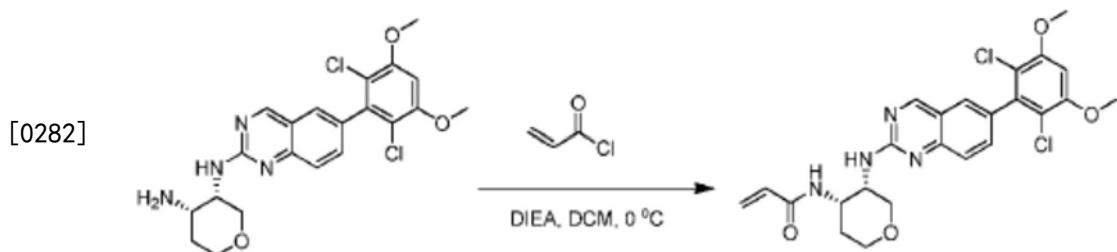
[0277] 将(3S,4S)-4-叠氮基四氢-2H-吡喃-3-胺盐酸盐(0.200g,1.120mmol)和2-氯-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基) 嘧唑啉(0.318g,0.861mmol)吸收于NMP(2mL)中并添加碳酸钠(0.217g,2.58mmol)。将反应加热至100℃,过夜。在冷却至环境温度后,将反应物倾倒至5mL水中并搅拌30min。滤出固体层并用水洗涤并在高真空下进一步干燥以得到N-((3S,4S)-4-叠氮基四氢-2H-吡喃-3-基)-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基) 嘧唑啉-2-胺(0.300g,0.631mmol,产率73.3%)。MS (ES+) C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>要求值:474, 实测值:475 [M+H]<sup>+</sup>。

[0278] 步骤2:(3S,4S)-N3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基) 嘧唑啉-2-基) 四氢-2H-吡喃-3,4-二胺的合成



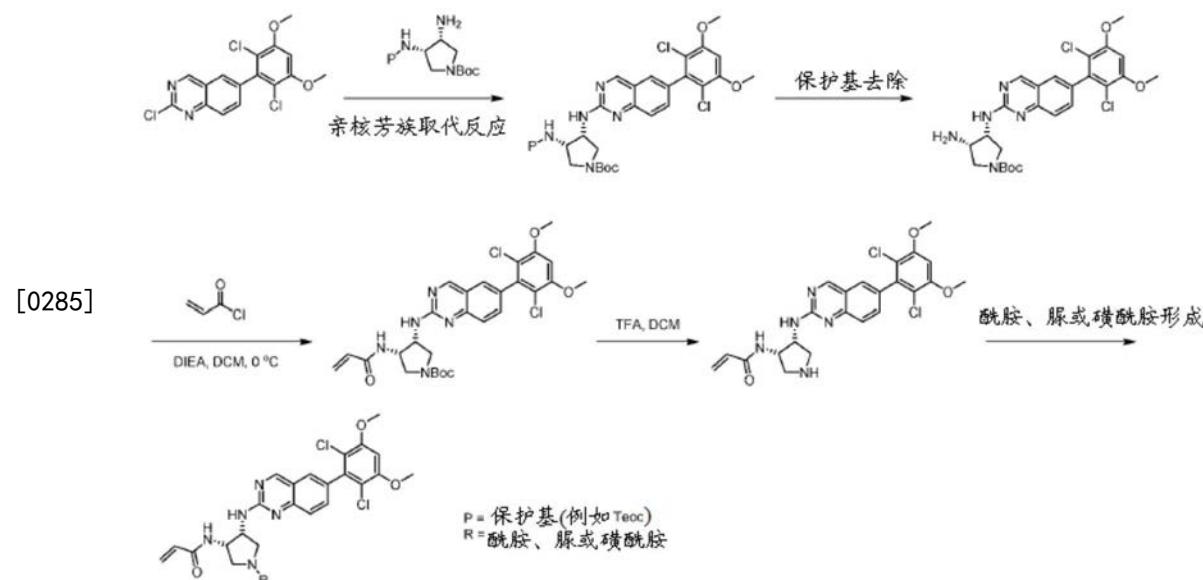
[0280] 将N-((3S,4S)-4-叠氮基四氢-2H-吡喃-3-基)-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-胺(0.063g, 0.133mmol)吸收于甲醇(7ml)和EtOAc(7.00ml)中,添加Pd-C(0.014g, 0.133mmol)并在H<sub>2</sub>气球下搅拌1小时。在反应完成后,经由硅藻土将其过滤并去除溶剂。经回收得到黄色黄体状(3S,4S)-N3-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)四氢-2H-吡喃-3,4-二胺(0.060g, 0.134mmol, 产率101%),其未进行进一步纯化。MS (ES+) C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>要求值:448, 实测值:449 [M+H]<sup>+</sup>。

[0281] 步骤3:N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-基)丙烯酰胺的合成



[0283] 将(3S,4S)-N3-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)四氢-2H-吡喃-3,4-二胺(0.060g, 0.134mmol)吸收于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2ml)中并冷却至0°C,随后依次缓慢添加DIEA(0.023ml, 0.134mmol)和丙烯酰氯(0.012ml, 0.147mmol)。将反应在0°C下搅拌30分钟,然后将混合物装载至二氧化硅上并通过快速色谱法使用0-10%CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH纯化。经回收得到灰白色固体N-((3S,4S)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-基)丙烯酰胺(0.041g, 0.081mmol, 产率61%)。MS (ES+) C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>要求值:502, 实测值:503 [M+H]<sup>+</sup>。

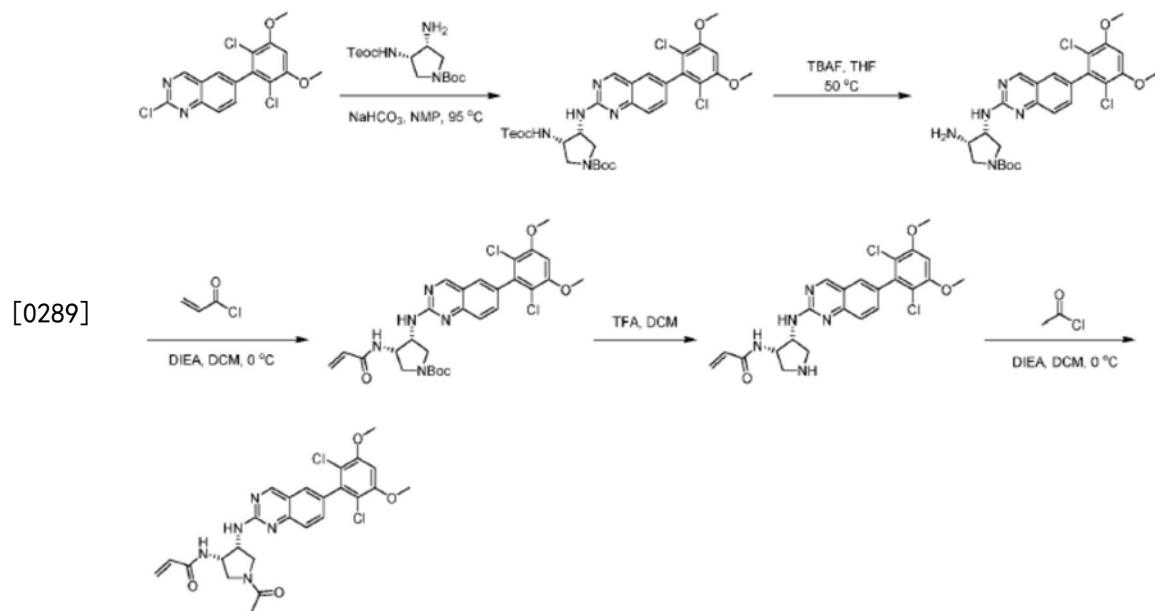
[0284] 合成方案4



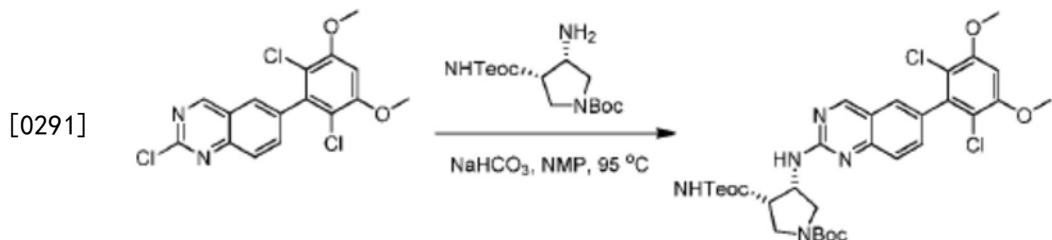
[0286] 可在亲核芳族取代反应条件下使用碱(诸如 $\text{NaHCO}_3$ )在极性溶剂(诸如NMP)中用1,2-单保护的吡咯烷二胺取代2-氯-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉(描述于WO 2014011900中)以提供经二胺取代的喹唑啉。在适当条件下去除胺上的保护基以暴露吡咯烷上的胺。可使该胺与丙烯酰氯反应来制备丙烯酰胺。如下文所示,使用合成方案4来制备化合物56和83。

[0287] 化合物56

[0288]  $\text{N}-((3S,4R)-1-\text{乙酰基}-4-((6-(2,6-\text{二氯}-3,5-\text{二甲氧基苯基})\text{喹唑啉}-2-\text{基})\text{氨基})\text{吡咯烷}-3-\text{基})\text{丙烯酰胺}$ 的合成

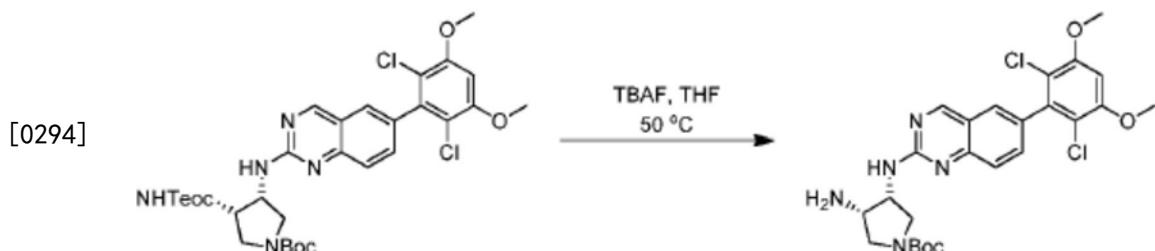


[0290] 步骤1:  $(3R,4S)-3-((6-(2,6-\text{二氯}-3,5-\text{二甲氧基苯基})\text{喹唑啉}-2-\text{基})\text{氨基})-4-((2-(\text{三甲基甲硅烷基})\text{乙氧基})\text{羰基})\text{氨基}\text{吡咯烷}-1-\text{甲酸叔丁酯}$ 的合成



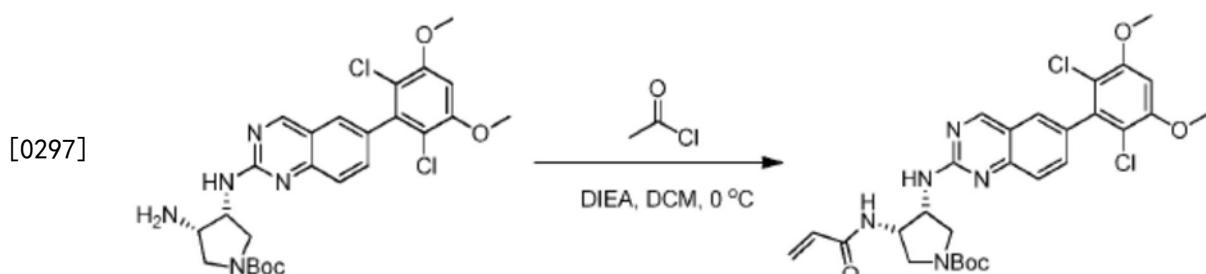
[0292] 将2-氯-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基) 噻唑啉(2.65g, 7.17mmol)、(3R,4S)-3-氨基-4-((2,2,2-三氯乙氧基) 羰基) 氨基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.97g, 8.6mmol) 和碳酸氢钠(2.41g, 28.7mmol) 的混合物在NMP(40mL) 中在95°C下搅拌16小时。从油浴取走反应物，冷却至室温且添加至300mL水中。通过过滤分离得到黄橙色固体，用少量水冲洗数次，且在真空下干燥以得到5g粗产物，通过硅胶色谱法将其纯化以得到2.82g (产率58%) (3R,4S)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基) 噻唑啉-2-基) 氨基)-4-((2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基) 羰基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。MS (ES+)  $C_{31}H_{41}Cl_2N_5O_6Si$  要求值: 677, 实测值: 678  $[M+H]^+$ 。

[0293] 步骤2: (3S,4R)-3-氨基-4-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基) 噻唑啉-2-基) 氨基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成



[0295] 将(3R,4S)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基) 噻唑啉-2-基) 氨基)-4-((2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基) 羰基) 氨基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.77g, 4.1mmol) 和含1M TBAF的THF(6.1mL, 6.1mmol) 于THF(27mL) 中的混合物在50°C下搅拌4h且然后在室温下搅拌16h。用含10%甲醇的二氯甲烷(100mL) 稀释反应混合物且用水(50mL) 洗涤。然后用新鲜二氯甲烷(3×20mL) 萃取水层。用饱和盐水溶液洗涤合并的有机层，经硫酸钠干燥，过滤，浓缩，且干燥以得到黄色固体状(3S,4R)-3-氨基-4-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基) 噻唑啉-2-基) 氨基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.1g, 94%)。

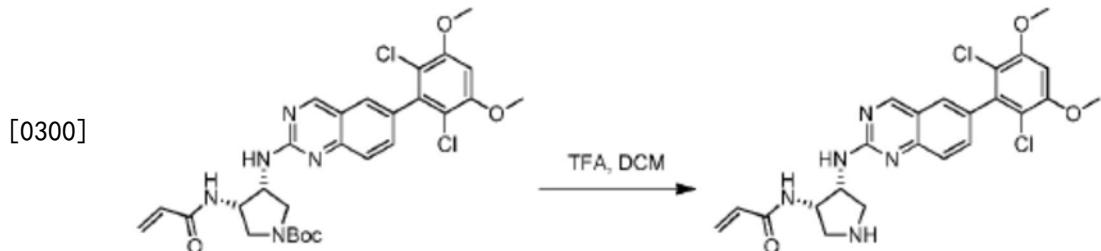
[0296] 步骤3: (3S,4R)-3-丙烯酰胺基-4-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基) 噻唑啉-2-基) 氨基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成



[0298] 在0°C下向(3S,4R)-3-氨基-4-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基) 噻唑啉-2-基) 氨基) 吡咯烷-1-甲酸酯(2.1g, 4.1mmol) 于二氯甲烷(82mL) 中的溶液中添加DIEA(1.07mL, 6.1mmol) 和丙烯酰氯(0.36mL, 4.5mmol) 且将反应搅拌30分钟。LC-MS指示起始物质完全耗

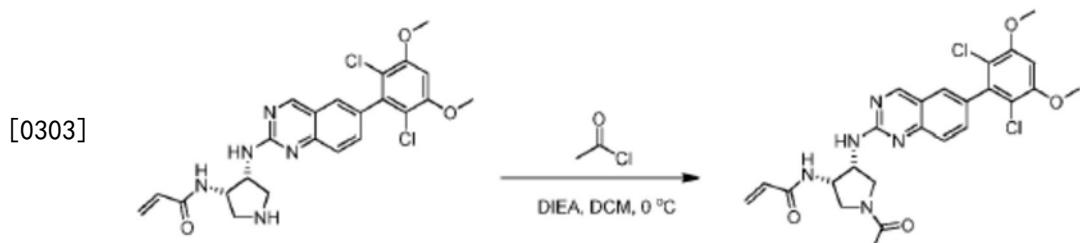
尽。通过硅胶色谱法来纯化反应混合物以得到(3S,4R)-3-丙烯酰胺基-4-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.26g,52%)。MS (ES+) C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> 要求值:587, 实测值:588。

[0299] 步骤4:N-((3S,4R)-4-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)吡咯烷-3-基)丙烯酰胺的合成



[0301] 将(3S,4R)-3-丙烯酰胺基-4-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.26g,2.14mmol)于DCM(8mL)和TFA(3mL,39mmol)中的溶液在室温下搅拌3h。在减压下去除过量溶剂。将黄色油状物溶于DCM(~100mL)中且用饱和碳酸氢钠水溶液(~50mL)洗涤。然后用新鲜DCM(3×30mL)萃取水层。经硫酸钠干燥合并的有机层,过滤,浓缩,且干燥以得到N-((3S,4R)-4-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)吡咯烷-3-基)丙烯酰胺,其未经进一步纯化即用于下一步骤。

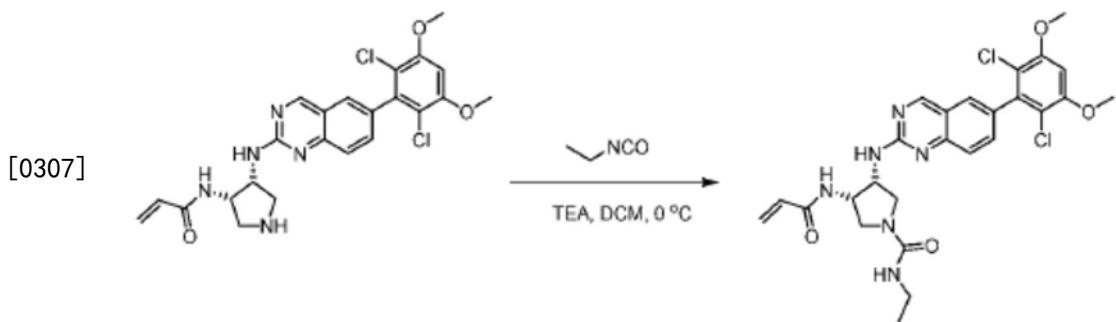
[0302] 步骤5:N-((3S,4R)-1-乙酰基-4-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)吡咯烷-3-基)丙烯酰胺的合成



[0304] 在0°C下向N-((3S,4R)-4-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)吡咯烷-3-基)丙烯酰胺(0.37g,0.76mmol)于二氯甲烷(15mL)中的溶液中添加DIEA(0.16mL,0.92mmol)和乙酰氯(0.054mL,0.76mmol)且将反应搅拌60分钟。LC-MS指示起始物质完全耗尽。通过硅胶色谱法来纯化反应混合物以得到N-((3S,4R)-1-乙酰基-4-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)吡咯烷-3-基)丙烯酰胺(0.207g,51%)。MS (ES+) C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> 要求值:529, 实测值:530。

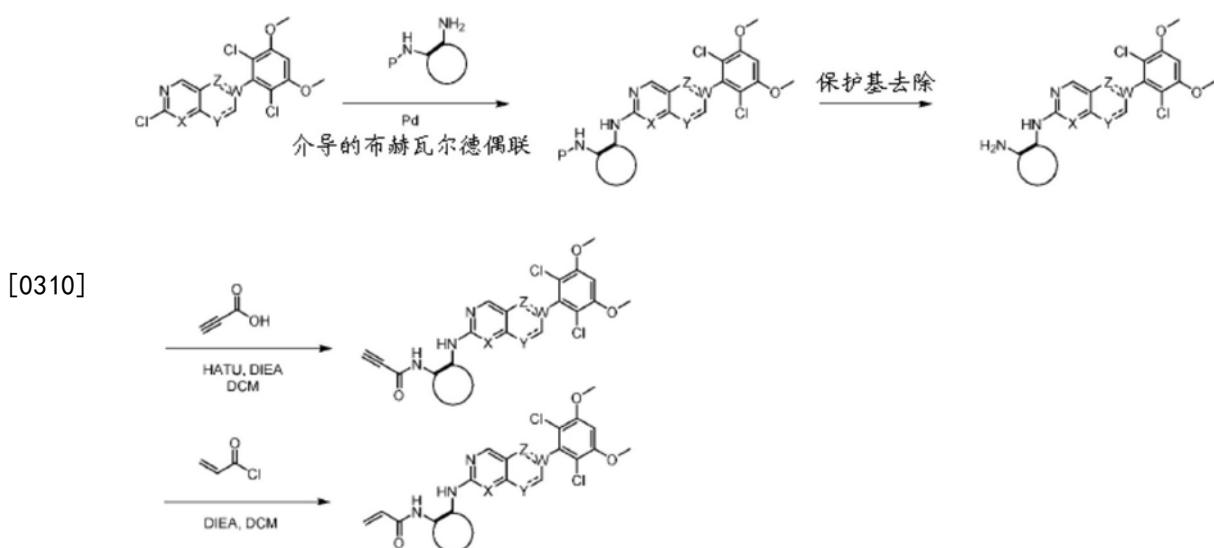
[0305] 化合物83

[0306] (3S,4R)-3-丙烯酰胺基-4-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)-N-乙基吡咯烷-1-甲酰胺的合成



[0308] 在0℃下向N-((3S,4R)-4-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)吡咯烷-3-基)丙烯酰胺(0.040g,0.082mmol)于二氯甲烷(1.5mL)中的溶液中添加TEA(0.014mL,0.098mmol)和异氰酸乙酯(0.008mL,0.098mmol)且将反应搅拌45分钟。LC-MS指示起始物质完全耗尽。通过硅胶色谱法来纯化反应混合物以得到(3S,4R)-3-丙烯酰胺基-4-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)-N-乙基吡咯烷-1-甲酰胺(0.035g,76%)。MS (ES+) C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>要求值:558, 实测值:559。

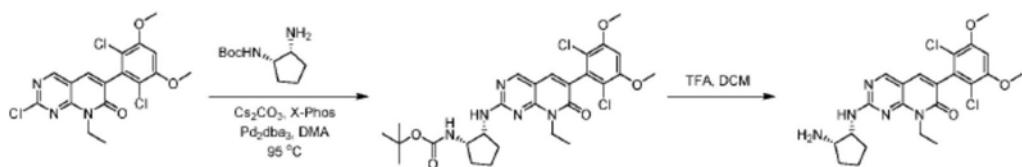
[0309] 合成方案5



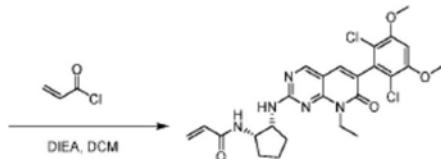
[0311] 可经由钯介导的布赫瓦尔德偶联反应用1,2-单保护的二胺取代2-C1杂环(描述于WO 2014/011900中)以提供经二胺取代的杂环。然后去除胺上的保护基以暴露环烷烃上的胺。可使用酰胺偶联反应条件使该胺与丙炔酸反应以提供炔丙基酰胺,或使该胺与丙烯酰氯反应以提供丙烯酰胺。如下文所示,使用合成方案5来制备化合物62。

[0312] 化合物62

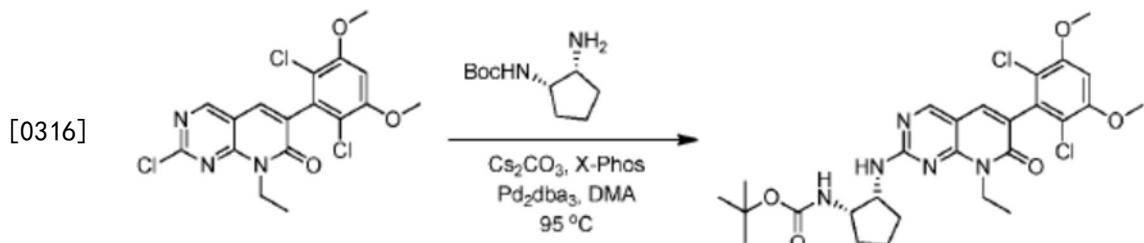
[0313] N-((1S,2R)-2-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-乙基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)环戊基)丙烯酰胺的合成



[0314]

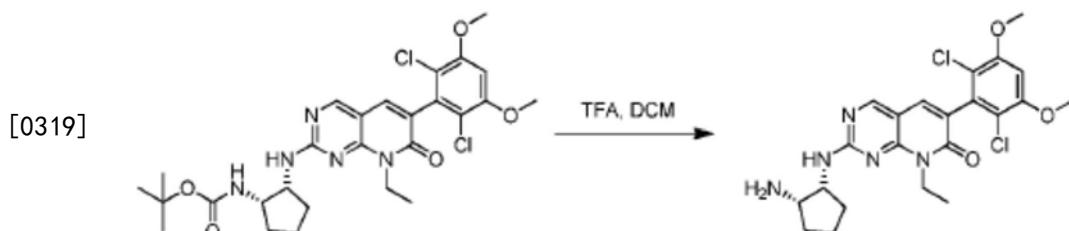


[0315] 步骤1: ((1*S*,2*R*)-2-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-乙基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯的合成



[0317] 将2-氯-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-乙基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8H)-酮(0.2g, 0.48mmol)、((1*S*,2*R*)-2-氨基环戊基)氨基甲酸叔丁酯(145mg, 0.72mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(393mg, 1.21mmol)、X-Phos(23mg, 0.048mmol)和Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>(22mg, 0.024mmol)于DMA(3.2mL)中的混合物用N<sub>2</sub>脱气5分钟且在微波反应器中在115 °C下加热60分钟。将混合物冷却至室温,用EtOAc稀释,经由硅藻土过滤且依次用水(4×)、饱和盐水溶液洗涤。通过硅胶柱色谱法来纯化残余物以提供((1*S*,2*R*)-2-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-乙基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯(60mg, 22%)。MS (ES+) C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>要求值:577, 实测值:578 [M+H]<sup>+</sup>。

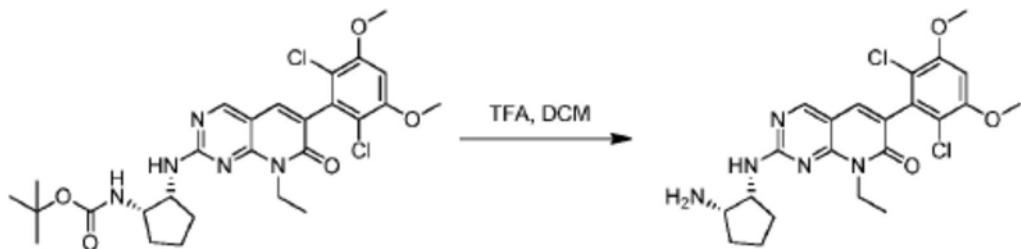
[0318] 步骤2:2-(((1*R*,2*S*)-2-氨基环戊基)氨基)-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-乙基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8H)-酮的合成



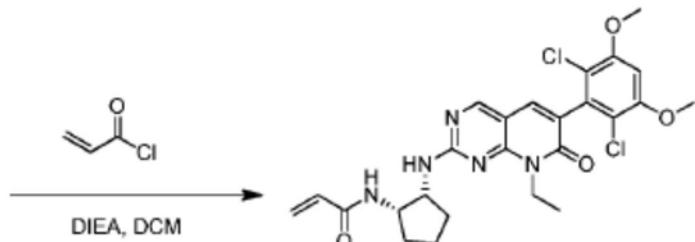
[0320] 将叔丁基((1*S*,2*R*)-2-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-乙基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯(60mg, 0.105mmol)和TFA(0.5mL)于二氯甲烷(2mL)中的混合物在室温下搅拌90分钟。LC-MS指示起始物质完全耗尽。用饱和NaHCO<sub>3</sub>稀释反应混合物且然后用二氯甲烷萃取。通过Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥合并的有机层,过滤,浓缩以得到2-(((1*R*,2*S*)-2-氨基环戊基)氨基)-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-乙基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8H)-酮,其未经进一步纯化即用于下一步骤。

[0321] 步骤3:N-((1*S*,2*R*)-2-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-乙基-7-氧代-7,8-

## 二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)环戊基)丙烯酰胺的合成

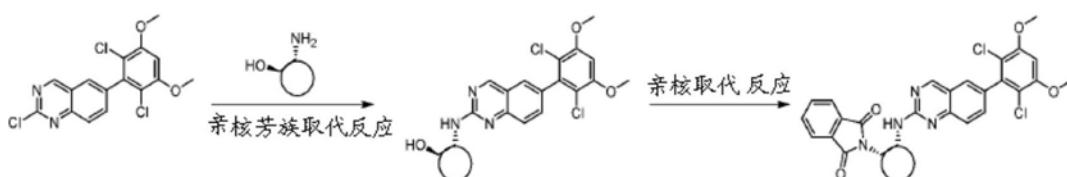


[0322]

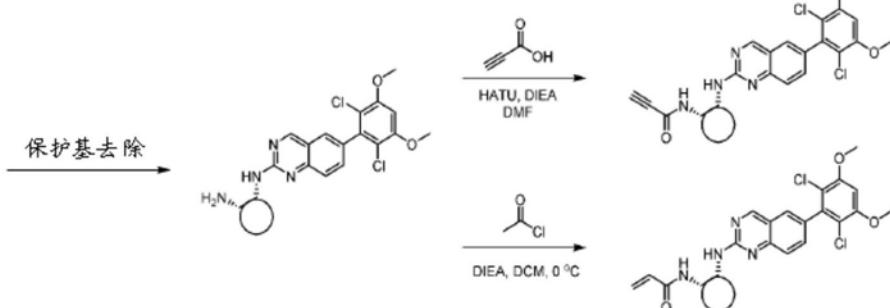


[0323] 在-20℃下向2-(((1R,2S)-2-氨基环戊基)氨基)-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-乙基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(0.105mmol)于二氯甲烷(2.1mL)中的溶液中添加DIEA(0.018mL,0.105mmol)和丙烯酰氯(0.008mL,0.105mmol)且将反应搅拌1h。LC-MS指示起始物质完全耗尽。通过硅胶色谱法来纯化反应混合物以得到N-((1S,2R)-2-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-乙基-7-氧化-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)环戊基)丙烯酰胺(36mg,65%)。MS (ES+)  $C_{25}H_{27}Cl_2N_3O$  要求值:531, 实测值:532。

[0324] 合成方案6



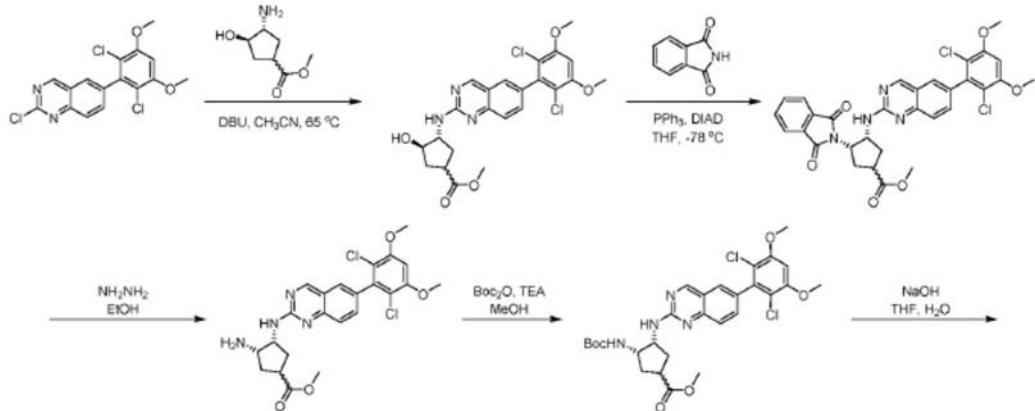
[0325]



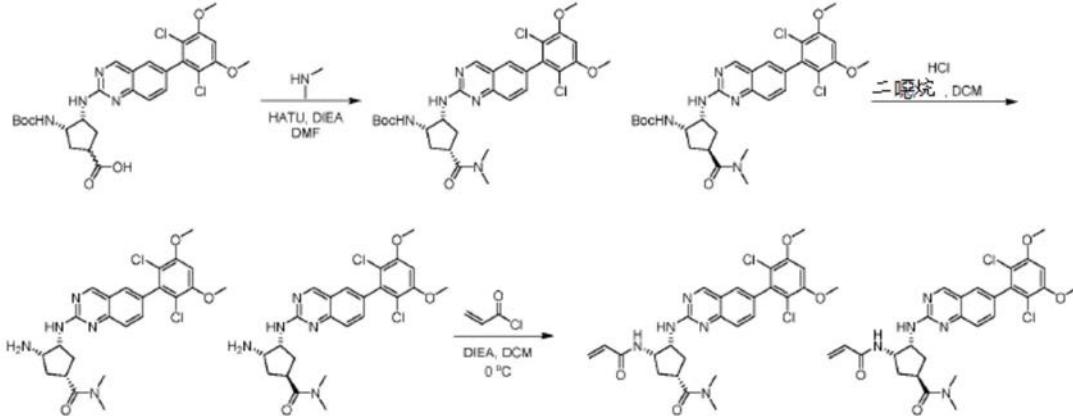
[0326] 可经由各种亲核芳族取代反应条件使用碱(诸如二异丙基乙胺(DIPEA)、DBU或NaHCO<sub>3</sub>)在极性溶剂(诸如二噁烷、CH<sub>3</sub>CN或NMP)中或经由钯介导的布赫瓦尔德偶联反应用1,2-反式-氨基醇取代2-C1杂环以提供经取代喹唑啉。使环烷烃上的醇在亲核取代反应条件下(诸如光延(Mitusnobu)反应)反应以提供经保护的胺。去除该胺上的保护基(诸如肼的邻苯二甲酰亚胺保护基)以提供环烷烃上的胺。可使该胺与丙炔酸(使用酰胺偶联条件诸如HATU、DIPEA)反应或与丙烯酰氯反应来制备最终化合物。如下文所示,使用合成方案6来制备化合物81和82。

[0327] 化合物81和82

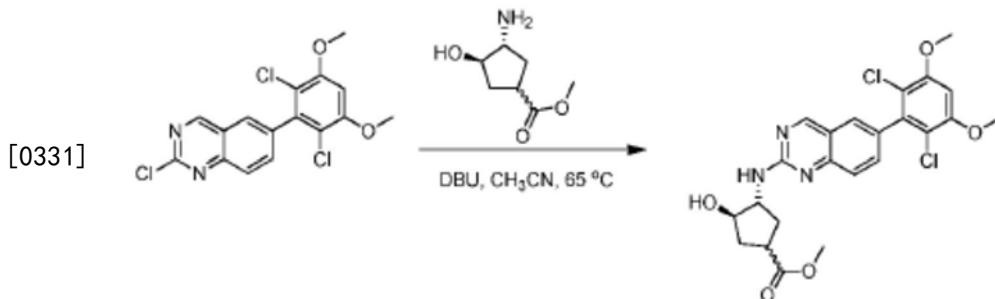
[0328] (1S,3S,4R)-3-丙烯酰胺基-4-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)唑啉-2-基)氨基)-N,N-二甲基环戊烷甲酰胺和(1R,3S,4R)-3-丙烯酰胺基-4-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)唑啉-2-基)氨基)-N,N-二甲基环戊烷-1-甲酰胺的合成



[0329]

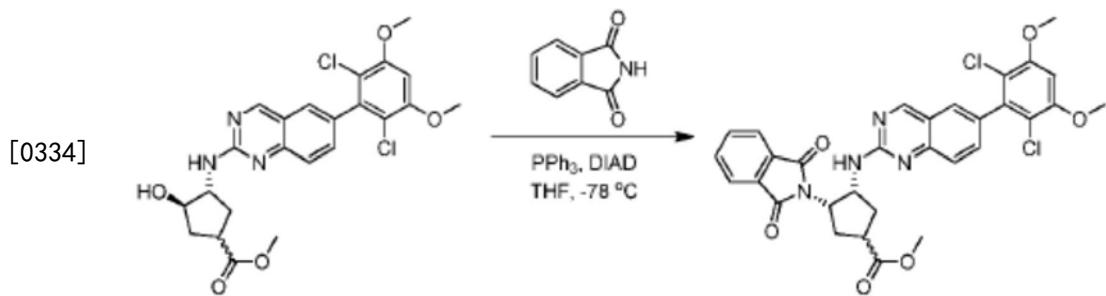


[0330] 步骤1: 外消旋(3R,4R)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)唑啉-2-基)氨基)-4-羟基环戊烷-1-甲酸甲酯的合成



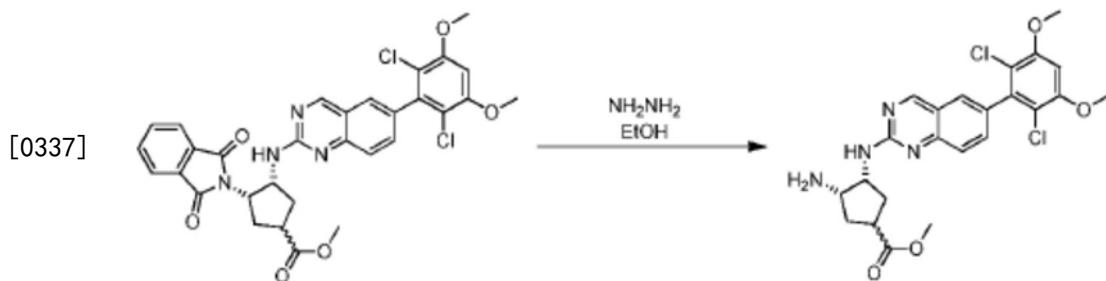
[0332] 将2-氯-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)唑啉(0.576g, 1.558mmol)、(3R,4R)-3-氨基-4-羟基环戊烷-1-甲酸甲酯(0.372g, 2.337mmol)吸收于乙腈(3ml)中且添加DBU(0.470ml, 3.12mmol)。将反应用N<sub>2</sub>吹扫5分钟,然后加热至65°C,过夜。冷却至室温后,在减压下去除溶剂。经由快速色谱法(0-100% Hex/EtOAc; 12g柱)来纯化残余物并回收(1S,3R,4R)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)唑啉-2-基)氨基)-4-羟基环戊烷甲酸甲酯(0.520g, 1.056mmol, 产率67.8%)。MS (ES+) C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>要求值: 492, 实测值: 493 [M+H]<sup>+</sup>。

[0333] 步骤2: 外消旋(3R,4S)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)唑啉-2-基)氨基)-4-(1,3-二氧化异吲哚啉-2-基)环戊烷-1-甲酸甲酯的合成



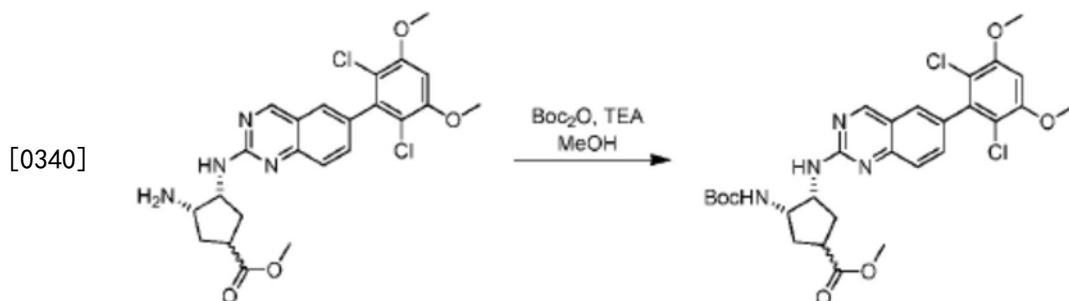
[0335] 将  $\text{Ph}_3\text{P}$  (0.213g, 0.812mmol) 吸收于 THF (6ml) 中且在  $\text{N}_2$  下冷却至 -78 °C。添加 DIAD (0.126ml, 0.650mmol), 随后添加邻苯二甲酰亚胺 (0.105g, 0.711mmol) 并在 -78 °C 下搅拌 1 小时, 随后在 -78 °C 下添加 4ml THF 中的 (1S, 3R, 4R)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基) 噻唑啉-2-基) 氨基)-4-羟基环戊烷甲酸甲酯 (0.100g, 0.203mmol)。将反应搅拌过夜, 同时升温至室温, 此后在减压下去除溶剂。经由快速色谱法 (0-100% Hex/EtOAc; 12g 柱) 来纯化残余物以提供 (3R, 4S)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基) 噻唑啉-2-基) 氨基)-4-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基) 环戊烷-1-甲酸甲酯 (0.126g, 0.203mmol)。MS (ES+)  $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6$  要求值: 621, 实测值: 622 [M+H]<sup>+</sup>。

[0336] 步骤3: 外消旋 (3S, 4R)-3-氨基-4-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基) 噻唑啉-2-基) 氨基) 环戊烷-1-甲酸甲酯的合成



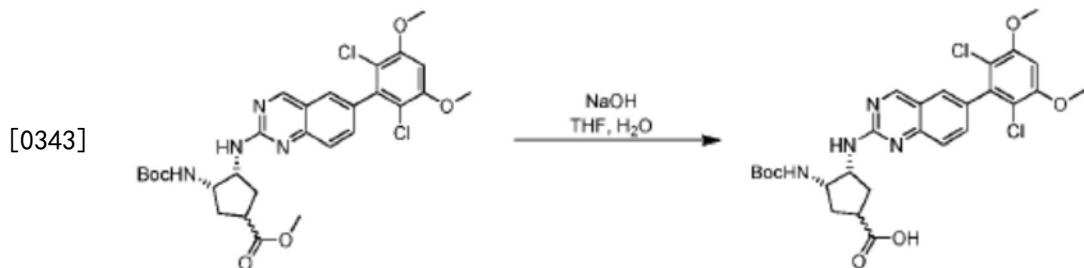
[0338] 将 (1S, 3R, 4S)-3-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基) 噻唑啉-2-基) 氨基)-4-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基) 环戊烷甲酸甲酯 (0.500g, 0.805mmol) 吸收于 EtOH (20ml) 中并添加肼单水合物 (0.079ml, 1.61mmol)。将反应在室温下搅拌过夜。滤除白色沉淀物且在减压下去除溶剂。将沉淀物用乙醚研磨, 随后在减压下去除溶剂以得到定量产率的 (3S, 4R)-3-氨基-4-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基) 噻唑啉-2-基) 氨基) 环戊烷-1-甲酸甲酯 (0.395g, 0.805mmol), 其未经进一步纯化便继续使用。MS (ES+)  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$  要求值: 491, 实测值: 492 [M+H]<sup>+</sup>。

[0339] 步骤4: 外消旋 (3S, 4R)-3-((叔丁氧基羰基) 氨基)-4-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基) 噻唑啉-2-基) 氨基) 环戊烷-1-甲酸甲酯的合成



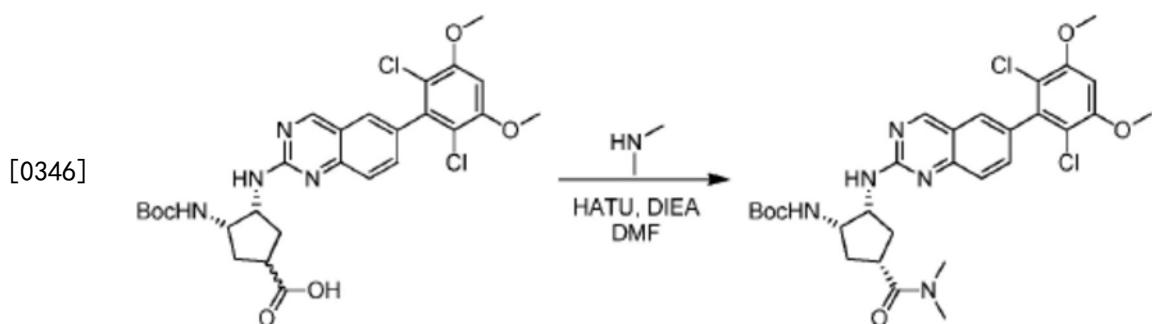
[0341] 将 (3S,4R)-3-氨基-4-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)环戊烷-1-甲酸酯 (0.550g, 1.119mmol) 吸收于甲醇 (10ml) 中, 随后添加  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.156ml, 1.119mmol) 和 BOC-酸酐 (0.286ml, 1.231mmol)。将反应在环境温度下搅拌过夜。在真空下去除溶剂后, 将残余物吸收于 DCM 中且用水 (2×) 洗涤, 经硫酸钠干燥且在减压下去除溶剂以得到 (3S,4R)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)环戊烷-1-甲酸甲酯 (0.662g, 1.119mmol), 其未经进一步纯化便继续使用。MS (ES+)  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6$  要求值: 591, 实测值: 592 [M+H]<sup>+</sup>。

[0342] 步骤5: 外消旋 (3S,4R)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)环戊烷-1-甲酸的合成



[0344] 将 (3S,4R)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)环戊烷-1-甲酸甲酯 (0.662g, 1.119mmol) 吸收于甲醇 (10ml)、THF (4ml) 中且用 10ml 1N NaOH 处理。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。在减压下去除有机溶剂, 然后用 1N HCl 将水层酸化至 pH~2。用 EtOAc × 3 萃取水层。合并有机层, 经硫酸钠干燥, 且去除溶剂以得到粗 (3S,4R)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)环戊烷-1-甲酸 (0.580g, 1.00mmol, 产率 91%), 其未经进一步纯化便继续使用。MS (ES+)  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6$  要求值: 577, 实测值: 578 [M+H]<sup>+</sup>。

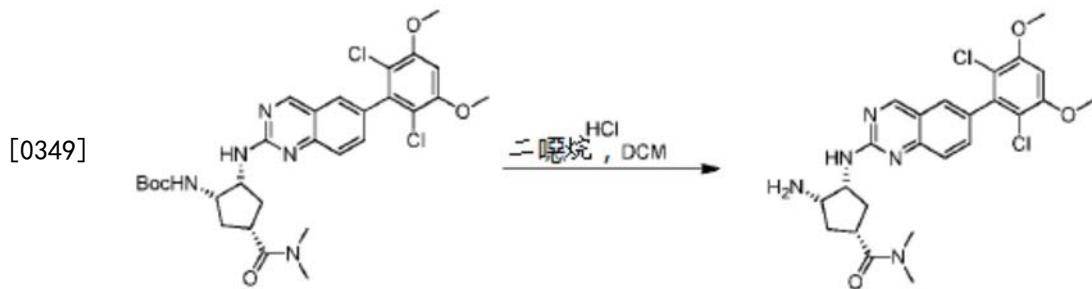
[0345] 步骤6: ((1S,2R,4S)-2-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)-4-(二甲基氨基甲酰基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯和 ((1S,2R,4R)-2-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)-4-(二甲基氨基甲酰基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯的合成



[0347] 将 (3S,4R)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)环戊烷-1-甲酸 (0.270g, 0.468mmol) 吸收于 DMF (3ml) 中, 添加 HATU (0.267g, 0.701mmol)、含 2M 二甲胺的 THF (0.250ml, 0.500mmol) 和 DIEA (0.245ml, 1.403mmol) 且在环境温度下搅拌 30 分钟。通过 LCMS 监测后反应完成。其显示含有正确质量的两个峰。经由反相色谱法 (5-60% 乙腈/水 + 0.01% 甲酸; 12g 柱) 来纯化反应物。峰 A: ((1S,2R,4R)-2-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)-4-(二甲基氨基甲酰基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯 (0.086g, 0.142mmol) MS (ES+)  $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_5$  要求值: 604, 实测

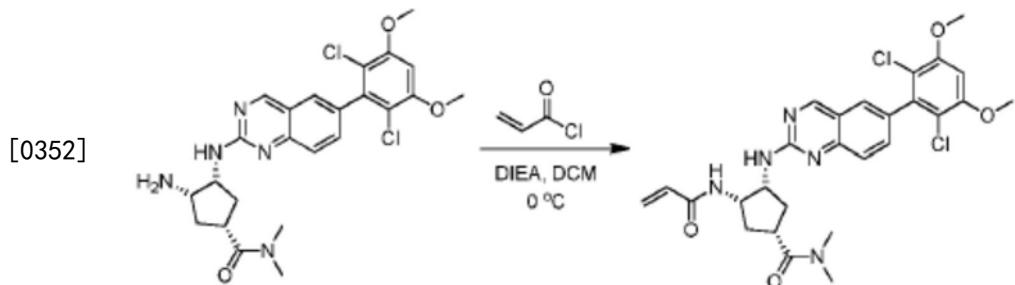
值:605 [M+H]<sup>+</sup>,滞留时间3.039。峰B: ((1S,2R,4S)-2-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基) 噻唑啉-2-基) 氨基)-4-(二甲基氨基甲酰基) 环戊基) 氨基甲酸叔丁酯(0.062g,0.103mmol) MS (ES+) C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> 要求值:604,实测值:605 [M+H]<sup>+</sup>,滞留时间2.879。注意:绝对构型是任意指定的。

[0348] 步骤7a: (1S,3S,4R)-3-氨基-4-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基) 噻唑啉-2-基) 氨基)-N,N-二甲基环戊烷-1-甲酰胺的合成



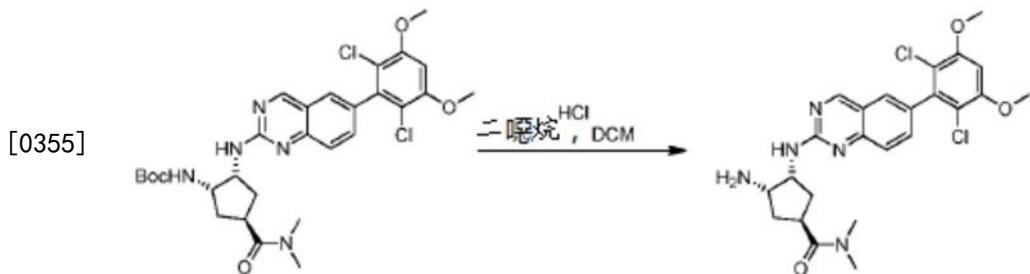
[0350] 将 ((1S,2R,4R)-2-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基) 噻唑啉-2-基) 氨基)-4-(二甲基氨基甲酰基) 环戊基) 氨基甲酸叔丁酯(0.086g,0.142mmol) 吸收于DCM(2ml) 中且用含4M HCl的二噁烷(3ml) 处理且搅拌3小时。去除溶剂以得到粗 (1S,3S,4R)-3-氨基-4-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基) 噻唑啉-2-基) 氨基)-N,N-二甲基环戊烷-1-甲酰胺,定量产率。MS (ES+) C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 要求值:504,实测值:505 [M+H]<sup>+</sup>。

[0351] 步骤8a: (1R,3S,4R)-3-丙烯酰胺基-4-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基) 噻唑啉-2-基) 氨基)-N,N-二甲基环戊烷-1-甲酰胺的合成



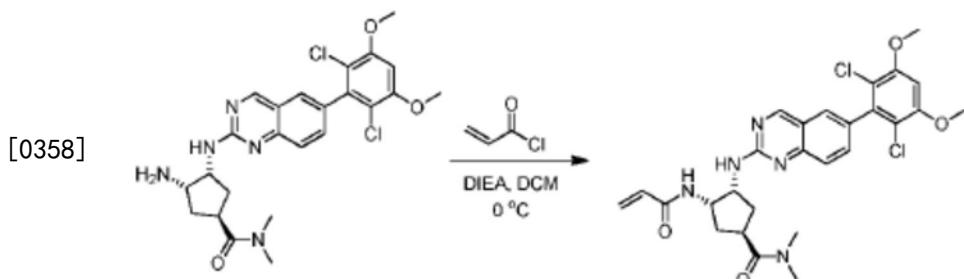
[0353] 将 (1S,3S,4R)-3-氨基-4-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基) 噻唑啉-2-基) 氨基)-N,N-二甲基环戊烷甲酰胺(0.050g,0.099mmol) 吸收于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(25ml) 中且冷却至0℃,随后添加DIEA(0.017ml,0.099mmol),然后缓慢添加丙烯酰氯(8.86μl,0.109mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌30分钟。完成反应后,将反应混合物直接装载至二氧化硅上且经由快速色谱法(0-10%CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH;12g柱) 纯化以提供 (1R,3S,4R)-3-丙烯酰胺基-4-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基) 噻唑啉-2-基) 氨基)-N,N-二甲基环戊烷甲酰胺(0.043g,0.077mmol,产率78%)。MS (ES+) C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> 要求值:558,实测值:559 [M+H]<sup>+</sup>。

[0354] 步骤7b: (1R,3S,4R)-3-氨基-4-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基) 噻唑啉-2-基) 氨基)-N,N-二甲基环戊烷-1-甲酰胺的合成



[0356] 将 ((1S,2R,4S)-2-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基) 喹唑啉-2-基) 氨基)-4-(二甲基氨基甲酰基) 环戊基) 氨基甲酸叔丁酯 (0.062g, 0.103mmol) 吸收于 DCM (2ml) 中且用含 4M HCl 的二噁烷 (3ml) 处理且搅拌 3 小时。去除溶剂以得到粗 (1S,3S,4R)-3-氨基-4-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基) 喹唑啉-2-基) 氨基)-N,N-二甲基环戊烷-1-甲酰胺, 定量产率。MS (ES+)  $C_{24}H_{27}Cl_2N_5O_3$  要求值: 504, 实测值: 505 [M+H]<sup>+</sup>。

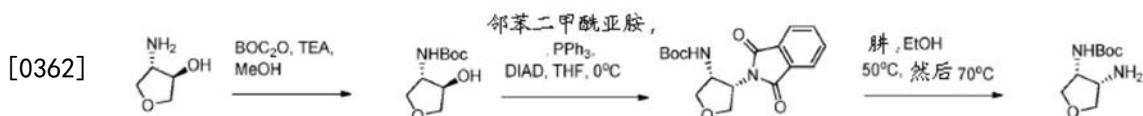
[0357] 步骤 8b: (1S,3S,4R)-3-丙烯酰胺基-4-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基) 喹唑啉-2-基) 氨基)-N,N-二甲基环戊烷-1-甲酰胺的合成



[0359] 将 (1R,3S,4R)-3-氨基-4-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基) 喹唑啉-2-基) 氨基)-N,N-二甲基环戊烷甲酰胺 (0.050g, 0.099mmol) 吸收于  $CH_2Cl_2$  (25ml) 中且冷却至 0°C, 随后添加 DIEA (0.017ml, 0.099mmol), 然后缓慢添加丙烯酰氯 (8.86μl, 0.109mmol)。将反应混合物在 0°C 下搅拌 30 分钟。完成反应后, 将其直接装载至二氧化硅上且经由快速色谱法 (0-10%  $CH_2Cl_2/MeOH$ ; 12g 柱) 纯化以提供 (1S,3S,4R)-3-丙烯酰胺基-4-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基) 喹唑啉-2-基) 氨基)-N,N-二甲基环戊烷甲酰胺 (0.029g, 0.052mmol, 产率 52.4%)。MS (ES+)  $C_{27}H_{29}Cl_2N_5O_4$  要求值: 558, 实测值: 559 [M+H]<sup>+</sup>。

#### [0360] 共用中间体的制备

#### [0361] ((3R,4S)-4-氨基四氢呋喃-3-基) 氨基甲酸叔丁酯的合成



[0363] 步骤 1: ((3S,4R)-4-羟基四氢呋喃-3-基) 氨基甲酸叔丁酯的合成

[0364] 中间体 (3R,4S)-4-氨基四氢呋喃-3-醇是如在 WO 01/29013 (PCT/US00/28815; 第 44-45 页; 实施例 1) 中制备。将 (3R,4S)-4-氨基四氢呋喃-3-醇 (10.6g, 103mmol)、三乙胺 (26g, 257mmol) 和 BOC 酸酐 (24.7g, 113mmol) 于甲醇 (206mL, 0.5M) 中的溶液在室温下搅拌超过 45 小时。然后在减压下去除溶剂。用水 (约 120mL) 处理米黄色固体。通过过滤分离得到白色结晶固体且在真空下干燥过夜以得到白色固体状 ((3S,4R)-4-羟基四氢呋喃-3-基) 氨基甲酸叔丁酯 (17.08g, 82%)。

[0365] 步骤 2: ((3R,4S)-4-((1,3-二氧化代异吲哚啉-2-基) 四氢呋喃-3-基) 氨基甲酸叔丁

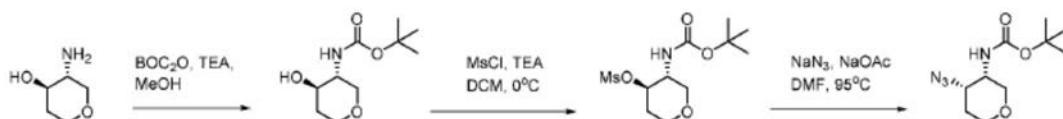
## 酯的合成

[0366] 将((3S,4R)-4-羟基四氢呋喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯(15.36g,76mmol)、邻苯二甲酰亚胺(13.34g,91mmol)和三苯基膦(23.8g,91mmol)的混合物在THF(378mL,0.2M)中在0℃下搅拌10分钟,然后在20分钟内滴加DIAD(18.34g,91mmol)。将反应在0℃下搅拌约40分钟。在减压下去除溶剂,且用少于50mL乙醚处理粗油状物并进行超声波处理。形成白色沉淀物。通过过滤分离得到固体,用少量乙醚洗涤,且干燥以得到10.62g白色固体。将经冷却的滤液再次过滤以得到额外2.54g白色固体,((3R,4S)-4-(1,3-二氧化代异吲哚啉-2-基)四氢呋喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯的总产量为13.16g。

[0367] 步骤3:((3R,4S)-4-氨基四氢呋喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0368] 将((3R,4S)-4-(1,3-二氧化代异吲哚啉-2-基)四氢呋喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯(13.08g,39.4mmol)溶于乙醇(98mL,0.4M)中。添加肼单水合物(1.97g,39.4mmol),且将反应在50℃下搅拌30分钟且然后在75℃下搅拌2小时。然后将反应冷却至室温并通过过滤去除白色固体。浓缩滤液且干燥,然后用乙醇(约15mL)处理。通过过滤去除额外白色固体,然后浓缩滤液且干燥以得到浓稠透明油状((3R,4S)-4-氨基四氢呋喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯(在90%纯度下为8.724g;99%)。

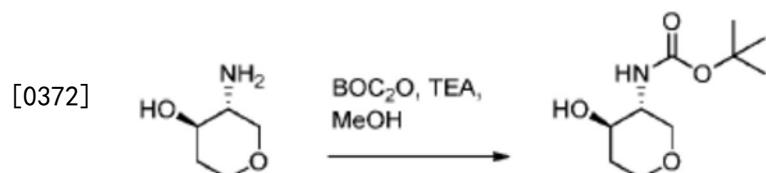
[0369] (3S,4S)-4-叠氮基四氢-2H-吡喃-3-胺的合成



[0370]

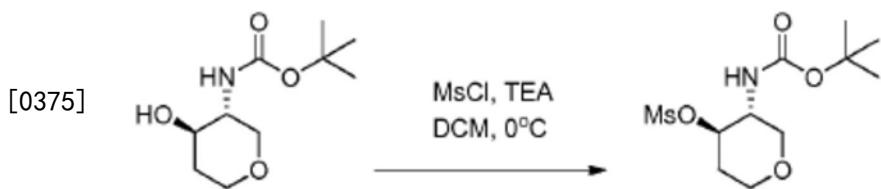


[0371] 步骤1:((3R,4R)-4-羟基四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸酯的合成



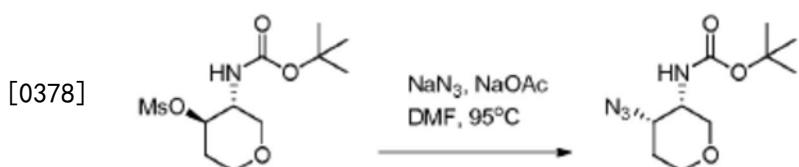
[0373] 将(3R,4R)-3-(((S)-1-苯基乙基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-醇(2.0g,9.04mmol)吸收于甲醇(10mL)中,随后添加Et<sub>3</sub>N(1.260mL,9.04mmol)和BOC-酸酐(2.308mL,9.94mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后在真空中去除溶剂并将残余物吸收于DCM(10mL)和己烷(20mL)中且加热至80℃直至溶剂量减少一半。将反应混合物移离热源且冷却至室温,同时搅拌,然后添加5mL乙醚且将反应在室温下搅拌2小时。过滤反应混合物以去除固体,用乙醚洗涤且干燥以提供白色固体状((3R,4R)-4-羟基四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯(1.6g,7.36mmol,产率81%)。

[0374] 步骤2:((3R,4R)-甲磺酸3-((叔丁氧基羰基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-基酯的合成



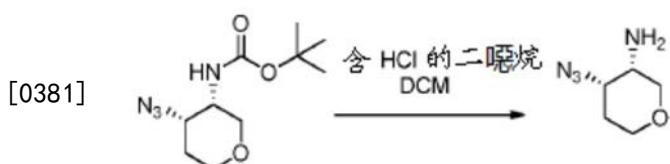
[0376] 将 ((3R,4R)-4-羟基四氢-2H-吡喃-3-基) 氨基甲酸叔丁酯 (1.6g, 7.36mmol) 吸收于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20ml) 中且冷却至 0°C, 随后添加  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.232ml, 8.84mmol)。5 分钟后, 滴加 DCM (5ml) 中的甲磺酰氯 (0.631ml, 8.10mmol)。将反应混合物在 0°C 下搅拌 30 分钟且使其升温至环境温度, 同时搅拌 2 小时。用水和 DCM 稀释反应混合物, 且分离各层。合并有机层且用水洗涤两次, 经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥且在真空中去除溶剂。将干燥残余物在高真空下过夜以提供经回收的白色固体状 (3R,4R)-甲磺酸 3-((叔丁氧基羰基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-基酯 (2.2g, 7.45mmol, 产率 100%)。

[0377] 步骤3: ((3S,4S)-4-叠氮基四氢-2H-吡喃-3-基) 氨基甲酸叔丁酯的合成



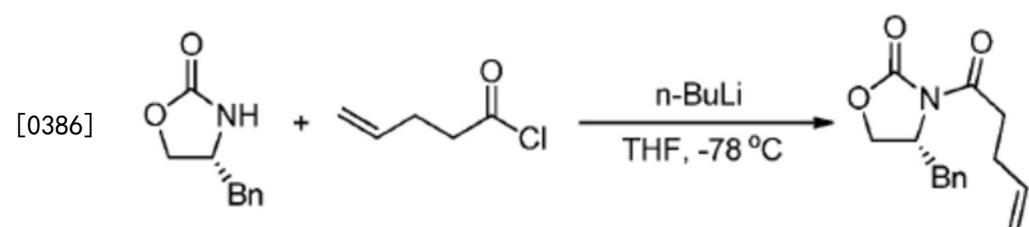
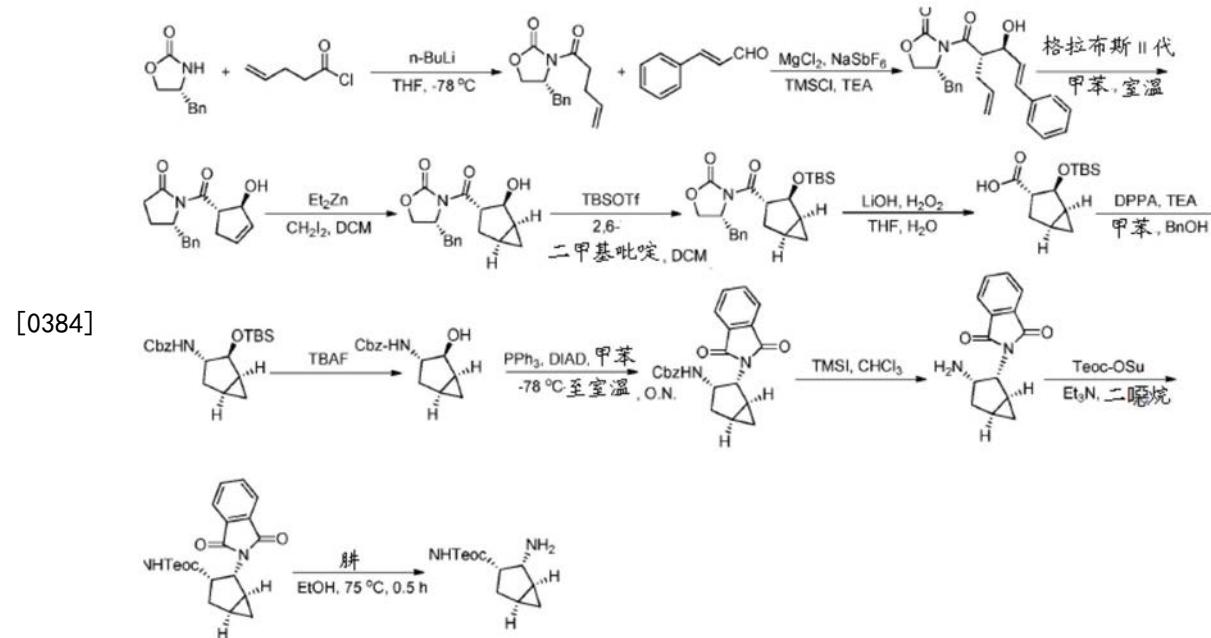
[0379] 将 (3R,4R)-甲磺酸 3-((叔丁氧基羰基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-基酯 (2.2g, 7.45mmol)、叠氮化钠 (0.968g, 14.90mmol) 和乙酸钠 (1.222g, 14.90mmol) 吸收于 DMF (15ml) 中。将反应混合物在 95°C 下加热过夜。将反应混合物移离热源且添加 20ml 水且搅拌, 同时冷却。用  $\text{EtOAc}$  萃取反应混合物。合并有机层且用水洗涤。干燥有机物且去除溶剂以得到黄色油状 ((3S,4S)-4-叠氮基四氢-2H-吡喃-3-基) 氨基甲酸叔丁酯 (1.8g, 7.43mmol, 产率 100%)。MS (ES+)  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$  要求值: 242, 实测值: 265 [M+Na]<sup>+</sup>。

[0380] 步骤4: (3S,4S)-4-叠氮基四氢-2H-吡喃-3-胺的合成



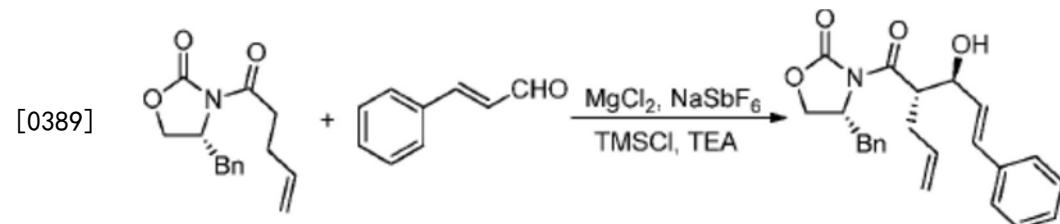
[0382] 将 ((3S,4S)-4-叠氮基四氢-2H-吡喃-3-基) 氨基甲酸叔丁酯 (1.5g, 6.19mmol) 吸收于 DCM (5ml) 中且添加 4N HCl 二噁烷 (4.64ml, 18.57mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。去除溶剂以得到呈 HCl 盐形式的 (3S,4S)-4-叠氮基四氢-2H-吡喃-3-胺 (1.1g, 6.16mmol, 产率 99%)。MS (ES+)  $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$  要求值: 142, 实测值: 143 [M+H]<sup>+</sup>。

[0383] (1S,2R,3S,5S)-2-氨基双环[3.1.0]己-3-基氨基甲酸2-(三甲基甲硅烷基)乙酯的合成



[0387] 在氮气和-78℃下向(4R)-4-(苯基甲基)-1,3-噁唑烷-2-酮(50g, 282mmol)于THF(300mL)中的溶液中滴加含n-BuLi的THF(2.4M, 176mL, 423mmol),且将所得混合物在-78℃下搅拌1小时。然后滴加4-戊烯酰氯(49mL, 423mmol)。在-78℃下再搅拌1小时后,使反应混合物升温至室温且搅拌过夜。用水稀释后,用乙酸乙酯(2×400mL)萃取混合物。用盐水洗涤合并的乙酸乙酯萃取物,经硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯:石油醚=1:10)来纯化粗残余物以提供浅黄色油状标题化合物(68g, 93%)。MS (ES+) C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>要求值:259, 实测值:260 [M+H]<sup>+</sup>。

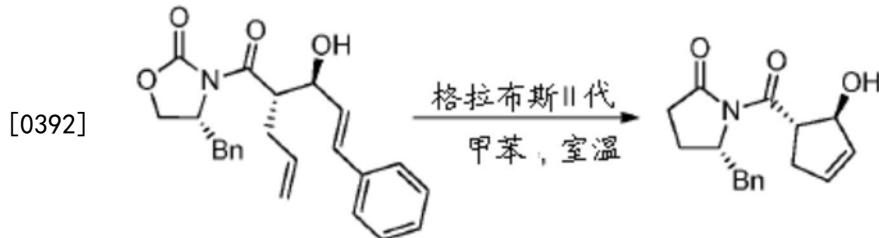
[0388] 步骤2: (R)-3-((2S,3S,E)-2-烯丙基-3-羟基-5-苯基戊-4-烯酰基)-4-苯基噁唑烷-2-酮的合成



[0390] 将(R)-4-苯基-3-戊-4-烯酰基噁唑烷-2-酮(50g, 193mmol)、氯化镁(18.3g, 193mmol)、六氟锑酸钠(V)(14.9g, 58mmol)、三乙胺(80mL, 579mmol)、(反式)-肉桂醛(30.6g, 232mmol)和氯三甲硅烷(37.2mL, 290mmol)于乙酸乙酯(500mL)中的混合物在室温下搅拌17小时。用乙酸乙酯稀释混合物且过滤以去除固体。将滤液浓缩至较小体积,且然后用甲醇(500mL)和少量乙酸乙酯稀释。用三氟乙酸(3mL)处理后,将所得溶液在室温下搅拌

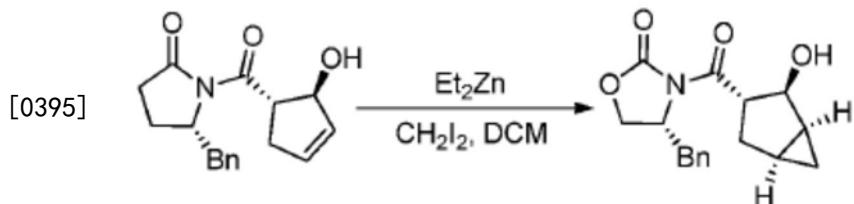
1h,且然后在减压下浓缩至干燥。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯:石油醚=1:10)来纯化残余物以提供黄色半固体状标题化合物(60g,80%)。MS (ES+)  $C_{24}H_{25}NO_4$  要求值:391,实测值:374  $[M+H-H_2O]^+$ 。

[0391] 步骤3: (S)-5-苄基-1-((1S,2S)-2-羟基环戊-3-烯羰基)吡咯烷-2-酮的合成



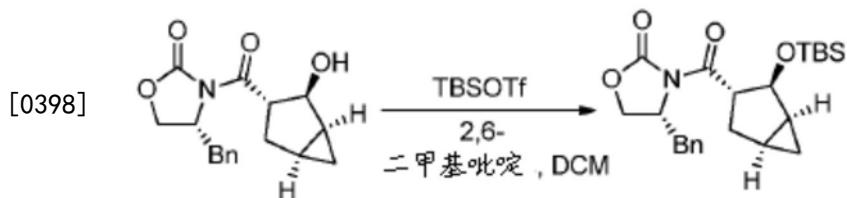
[0393] 将(R)-3-((2S,3S,E)-2-烯丙基-3-羟基-5-苯基戊-4-烯酰基)-4-苄基噁唑烷-2-酮(50g,128mmol)和格拉布斯(Grubbs)第2代催化剂(5.4g,6.4mmol)于甲苯(300mL)中的溶液用氮气脱气三次,且在室温下搅拌过夜。然后将反应混合物在减压下浓缩至干燥,且通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯:石油醚=1:4)来纯化残余物以提供深褐色油状标题化合物(32g,87%),其在静置时固化。MS (ES+)  $C_{17}H_{19}NO_3$  要求值:285,实测值:270  $[M+H-H_2O]^+$ 。

[0394] 步骤4: (R)-4-苄基-3-((1S,2S,3S,5S)-2-羟基双环[3.1.0]己烷-3-羰基)噁唑烷-2-酮的合成



[0396] 将(S)-5-苄基-1-((1S,2S)-2-羟基环戊-3-烯羰基)吡咯烷-2-酮(25g,87.1mmol)于二氯甲烷(300mL)中的溶液在冰浴中冷却,且通过滴加含1M二乙基锌的己烷(435mL,435mmol)进行处理。在0℃搅拌下20分钟后,滴加二碘甲烷(69.6mL,871mmol)。将所得浑浊溶液在0℃下再搅拌20分钟,且然后使其升温至室温。在室温下搅拌6小时后,用饱和氯化铵水溶液淬灭反应混合物且用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤合并的有机萃取物,经硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩至干燥。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯:石油醚=1:4)来纯化粗物质以提供浅褐色粘稠油状标题化合物(308mg,89%)。MS (ES+)  $C_{17}H_{19}NO_4$  要求值:301,实测值:284  $[M+H-H_2O]^+$ 。

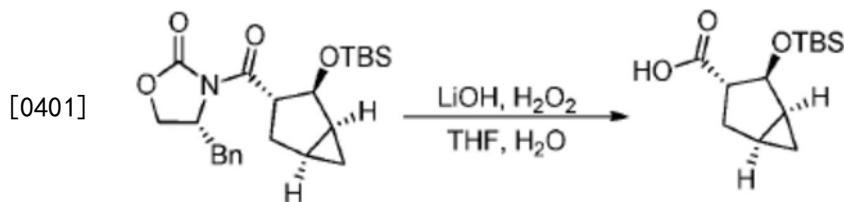
[0397] 步骤5: (R)-4-苄基-3-((1S,2S,3S,5S)-2-(叔丁基二甲基硅氧基)-双环[3.1.0]己烷-3-羰基)噁唑烷-2-酮的合成



[0399] 在0℃和氮气下向(R)-4-苄基-3-((1S,2S,3S,5S)-2-羟基双环[3.1.0]己烷-3-羰基)噁唑烷-2-酮(25g,83mmol)和2,6-二甲基吡啶(38.2mL,332mmol)于二氯甲烷(300mL)中的经搅拌溶液中添加三氟甲磺酸叔丁基二甲基硅酯(47.6mL,207.5mmol)。所得混合物将在

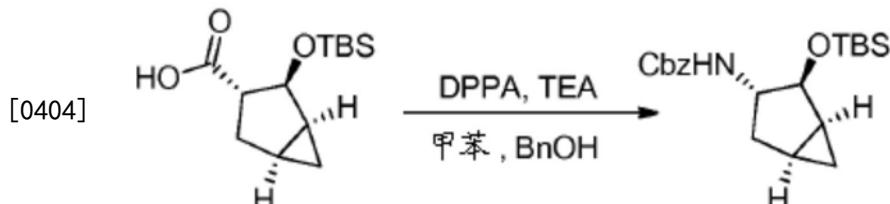
0°C下搅拌30分钟且然后在室温下搅拌1小时。用甲醇(25mL)稀释后,将混合物倒入水中且用乙醚(2×400mL)萃取。用盐水洗涤合并的乙醚萃取物,经硫酸钠干燥,过滤,浓缩且通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯:石油醚=1:8)纯化以提供无色油状标题化合物(29g,86%)。MS (ES+)  $C_{23}H_{33}NO_4Si$  要求值:415,实测值:416 [ $M+H-H_2O$ ]<sup>+</sup>。

[0400] 步骤6: (1S,2S,3S,5S)-2-(叔丁基二甲基硅基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酸的合成



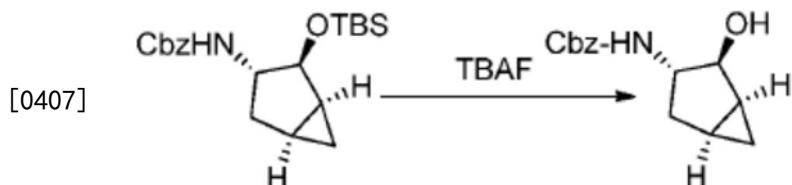
[0402] 在0°C下向(R)-4-苄基-3-((1S,2S,3S,5S)-2-(叔丁基二甲基硅基)双环[3.1.0]己烷-3-羰基)噁唑烷-2-酮(40g,96.4mmol)于THF(200mL)和水(50mL)中的溶液中滴加30%过氧化氢水溶液(88mL,771mmol),随后添加氢氧化锂单水合物(16g,386mmol)于水(100mL)中的溶液。在0°C下搅拌1小时后,反应混合物在室温下搅拌过夜。通过添加饱和硫酸氢钠水溶液使过量的过氧化氢完全耗尽。然后将混合物用1NNaOH调整至pH=14且用乙醚(400mL)洗涤。然后用1M硫酸氢钾水溶液将水层酸化至pH=3,且用乙酸乙酯(3×400mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机萃取物,经硫酸钠干燥,过滤且浓缩以提供无色油状标题化合物(22g,88%)。

[0403] 步骤7: (1S,2S,3S,5S)-2-(叔丁基二甲基硅基)双环[3.1.0]己-3-基氨基甲酸苄酯的合成



[0405] 在室温下向(1S,2S,3S,5S)-2-(叔丁基二甲基硅基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酸(4g,15.625mmol)、三乙胺(22mL,156mmol)和苄醇(17mL,156mmol)于甲苯(50mL)中的溶液中滴加叠氮磷酸二苯酯(33.7mL,156mmol),且将所得混合物在100°C下搅拌过夜。将反应溶液冷却至室温,用乙酸乙酯(100mL)稀释,且用水(3×50mL)和盐水(50mL)洗涤。经硫酸钠干燥有机层,过滤且浓缩以提供粗产物,通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯:石油醚=1:8)将其纯化以提供白色固体状标题化合物(3.0g,54%)。MS (ES+)  $C_{20}H_{31}NO_3Si$  要求值:361,实测值:362 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>。

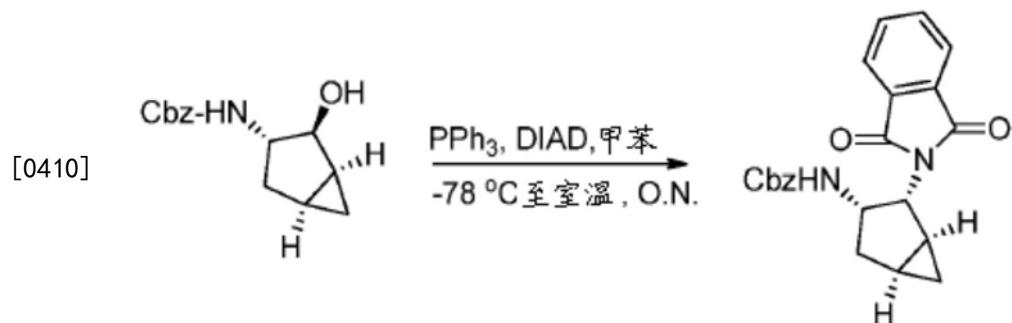
[0406] 步骤8: (1S,2S,3S,5S)-2-羟基双环[3.1.0]己-3-基氨基甲酸苄酯的合成



[0408] 在室温下向(1S,2S,3S,5S)-2-(叔丁基二甲基硅基)双环[3.1.0]己-3-基氨基

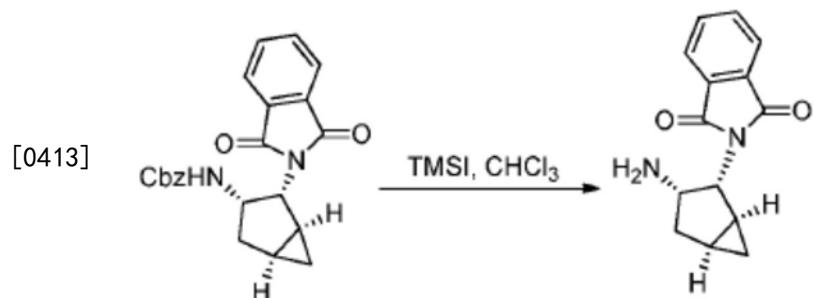
甲酸苄酯 (2.0g, 5.540mmol) 于 THF (20) 中的溶液中添加含 1M 四丁基氟化铵的 THF (55mL, 55.4mmol), 且将混合物在室温下搅拌过夜。用乙酸乙酯 (100mL) 稀释反应溶液, 且用水 (3×50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤。经硫酸钠干燥有机层, 过滤且浓缩以提供白色固体状标题化合物 (1.2g, 92%)。MS (ES+)  $C_{14}H_{17}NO_3$  要求值: 247, 实测值: 230  $[M+H-H_2O]^+$ 。

[0409] 步骤9: (1S,2R,3S,5S)-2-(1,3-二氧化代异吲哚啉-2-基) 双环[3.1.0]己-3-基氨基甲酸苄酯的合成



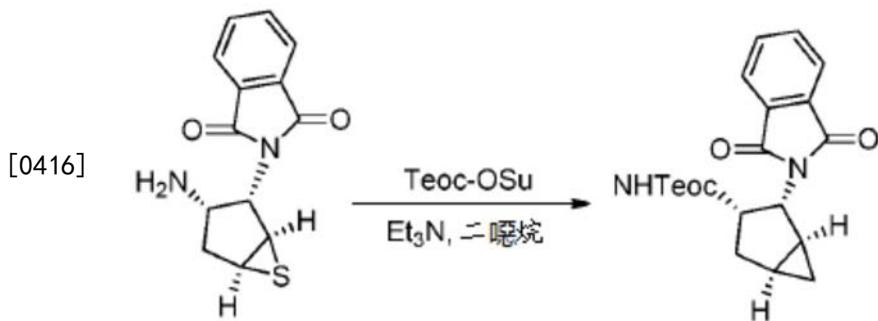
[0411] 将三苯基膦 (6.4g, 24.292mmol)、邻苯二甲酰亚胺 (6.2g, 42.511mmol) 和 (1S,2S,3S,5S)-2-羟基双环[3.1.0]己-3-基氨基甲酸苄酯 (3.0g, 12.146mmol) 于甲苯 (250mL) 中的溶液在 -78°C 和氮气保护下搅拌 30 分钟, 随后滴加偶氮二异丁腈 (8.6mL, 42.511mmol)。将所得混合物在 -78°C 下再搅拌 1 小时且然后在室温下搅拌过夜。用 10mL 甲醇处理反应混合物, 且在减压下去除溶剂。通过硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯:石油醚 = 1:2) 来纯化粗物质以提供浅黄色油状标题化合物 (3.0g, 65%)。MS (ES+)  $C_{22}H_{20}N_2O_4$  要求值: 376, 实测值: 399  $[M+23]^+$ 。

[0412] 步骤10: 2-((1S,2R,3S,5S)-3-氨基双环[3.1.0]己-2-基) 异吲哚啉-1,3-二酮的合成



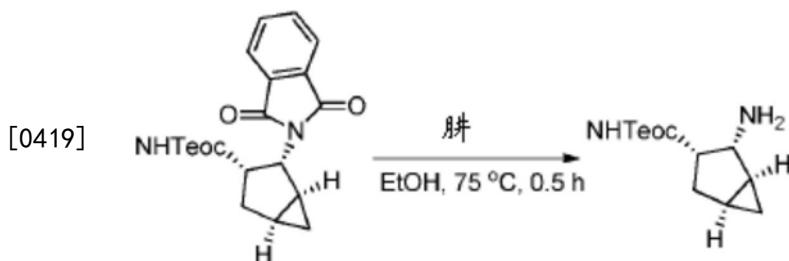
[0414] 在室温下向 (1S,2R,3S,5S)-2-(1,3-二氧化代异吲哚啉-2-基) 双环[3.1.0]己-3-基氨基甲酸苄酯 (4.0g, 10.638mmol) 于氯仿 (30mL) 中的溶液中滴加三甲基碘硅烷 (14.6mL, 106.380mmol), 且将所得混合物在室温下搅拌 1 小时。用甲醇 (5mL) 泼灭反应, 用乙酸乙酯 (150mL) 稀释, 且用水 (3×50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤。经硫酸钠干燥有机层, 过滤且浓缩以提供粗化合物, 其未经进一步纯化即直接用于下一反应。MS (ES+)  $C_{14}H_{14}N_2O_2$  要求值: 242, 实测值: 243  $[M+H]^+$ 。

[0415] 步骤11: (1S,2R,3S,5S)-2-(1,3-二氧化代异吲哚啉-2-基) 双环[3.1.0]己-3-基氨基甲酸2-(三甲基甲硅烷基)乙酯的合成



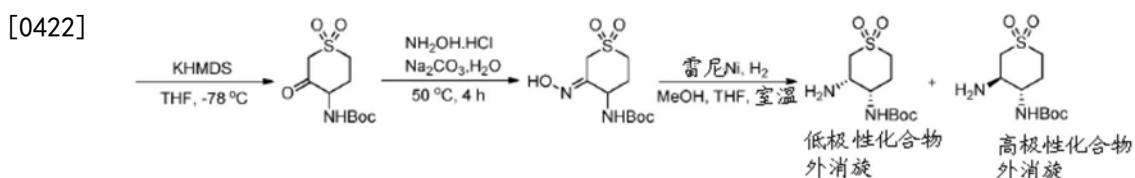
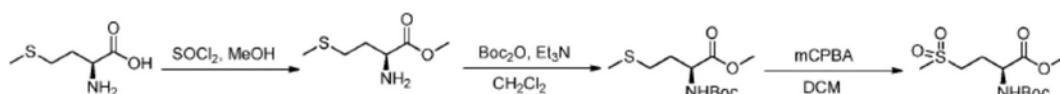
[0417] 将2-((1S,2R,3S,5S)-3-氨基双环[3.1.0]己-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮(2.0g, 8.264mmol)、碳酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯2-(三甲基甲硅烷基)乙酯(3.2g, 12.396mmol)和三乙胺(3.4mL, 24.792mmol)于二噁烷/水(100mL, v/v=1/1)中的溶液在室温下搅拌1.5小时。然后用乙酸乙酯(100mL)稀释反应混合物,通过1M盐酸(2×50mL)、饱和碳酸氢钠溶液(2×50mL)和盐水(50mL)洗涤。在减压下浓缩有机层,且通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯:石油醚=1:4)来纯化残余物以提供黄色油状标题化合物(2.5g, 78%)。MS (ES+)  $C_{20}H_{26}N_2O_4Si$  要求值:386, 实测值:410 [M+23]<sup>+</sup>。

[0418] 步骤12: (1S,2R,3S,5S)-2-氨基双环[3.1.0]己-3-基氨基甲酸2-(三甲基甲硅烷基)乙酯的合成

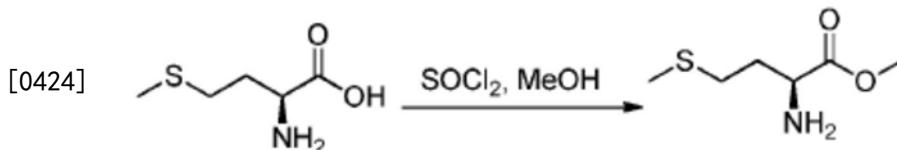


[0420] 在室温下向(1S,2R,3S,5S)-2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)双环[3.1.0]己-3-基氨基甲酸2-(三甲基甲硅烷基)乙酯(1.5g, 3.886mmol)于乙醇(20mL)中的溶液中添加肼(1.9mL, 38.860mmol),且将所得混合物在75 °C下搅拌2小时。浓缩反应溶液,且通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯:石油醚=1:4)来纯化残余物以提供浅黄色半固体状标题化合物(800mg, 80%)。

[0421] 顺式-3-羟基-1,1-二氧代六氢-1-噻喃-4-基氨基甲酸叔丁酯的合成

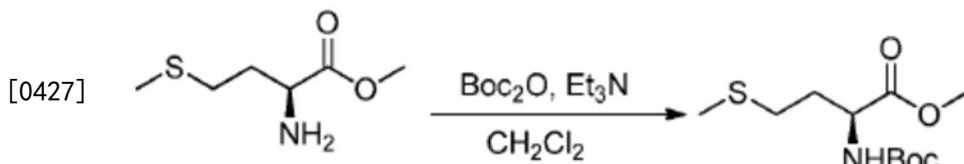


[0423] 步骤1: (S)-2-氨基-4-(甲硫基)丁酸甲酯的合成



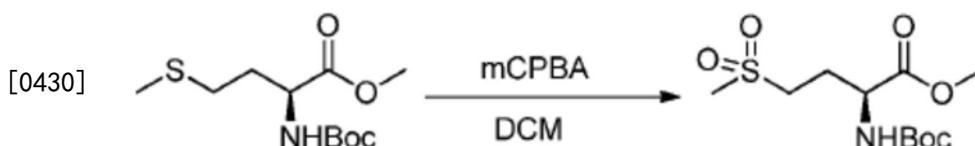
[0425] 在氮气下向经火焰干燥的烧瓶中添加甲醇 (60mL)。将经搅拌溶液冷却至0℃,然后滴加亚硫酰氯 (7.32mL, 100.34mmol)。将溶液在0℃下搅拌10min,然后一次性添加甲硫氨酸 (10g, 33.8mmol)。将反应在室温下搅拌过夜,此后在减压下去除挥发物以得到浅黄色固体状标题化合物。

[0426] 步骤2: (S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-(甲硫基)丁酸甲酯的合成



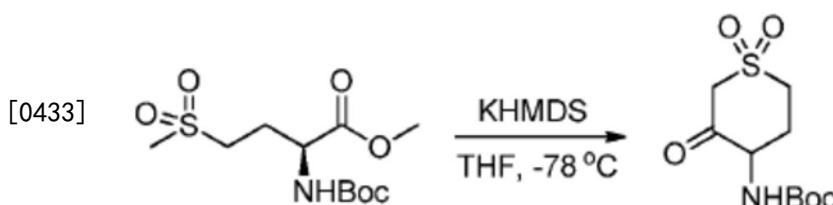
[0428] 在0℃下向 (S)-2-氨基-4-(甲硫基)丁酸甲酯于二氯甲烷 (300mL) 中的溶液中添加三乙胺 (35mL), 随后添加二碳酸二-叔丁酯 (26.98g, 125mmol)。在室温下搅拌3h后, 用二氯甲烷 (200mL) 稀释反应混合物且用水 (2\*150mL) 洗涤。干燥合并的有机层 (硫酸镁), 过滤且在减压下浓缩。通过快速柱色谱法来纯化产物 ( $R_f = 0.5$ , 乙酸乙酯:石油醚, 1:4) 以提供透明油状标题化合物 (15g, 产率85%)。

[0429] 步骤3: (S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-(甲基磺酰基)丁酸甲酯的合成



[0431] 将N-(叔丁氧基羰基)-L-甲硫氨酸甲酯 (8.76g, 33.3mmol) 添加至1000mL圆底烧瓶中且溶解于二氯甲烷 (150mL) 中。将经搅拌溶液冷却至0℃, 随后在5min时间段内添加30mL二氯甲烷中的3-氯过氧苯甲酸 (70%, 18.0g, 7.32mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1.5小时, 此时用二氯甲烷 (200mL) 和碳酸氢钠 (300mL饱和水溶液) 将其稀释。分离有机层, 相继用碳酸氢钠 (2\*300mL饱和水溶液) 洗涤, 干燥 (硫酸镁), 过滤且在减压下浓缩。通过快速柱色谱法 (乙酸乙酯:石油醚, 6:4) 来纯化产物以提供黄色固体状标题化合物 (5g, 产率51%)。

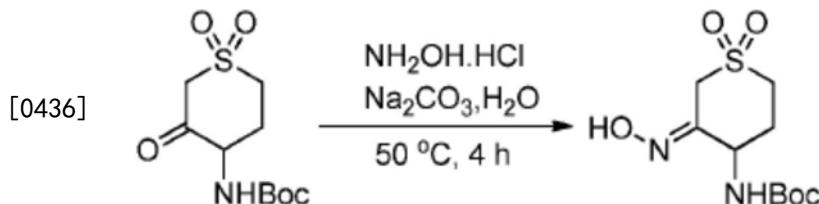
[0432] 步骤4: (1,1-二氧化-3-氧化四氢-2H-噻喃-4-基)氨基甲酸叔丁酯的合成



[0434] 将 (S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-(甲基磺酰基)丁酸甲酯 (2g, 6.78mmol) 于四氢呋喃 (50mL) 中的溶液冷却至-78℃, 向其中滴加双(三甲基甲硅烷基)氨基钾 (1.0M, 甲苯溶液, 15mL), 且将混合物在-78℃下搅拌2小时且在室温下再搅拌2小时。添加氯化铵水溶液 (1M), 且搅拌混合物。对反应混合物进行分液。然后用水和盐水洗涤所得有机层, 且经无水硫酸镁干燥。在减压下去除溶剂, 且通过过滤来收集所形成固体以获得目标化合物。将先前

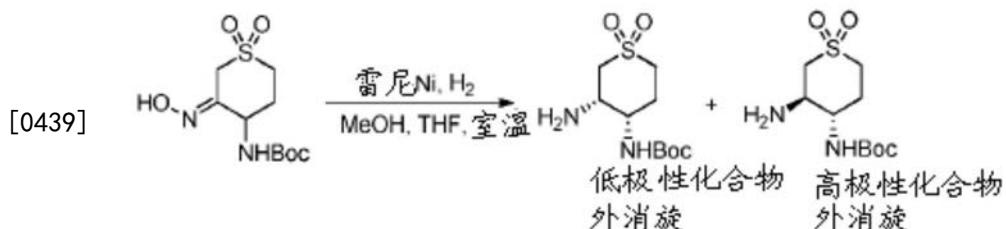
分离的水层用乙酸乙酯萃取两次。合并所得有机层,用水和盐水洗涤,且经无水硫酸镁干燥。合并乙酸乙酯萃取物,干燥且然后在减压下浓缩以获得目标化合物。通过快速柱色谱法(乙酸乙酯:石油醚,3:1)来纯化合并的产物以提供黄色固体状标题化合物(55mg,产率22%)。

[0435] 步骤5: (Z) - (3- (羟基亚氨基) -1,1-二氧化代四氢-2H-噻喃-4-基) 氨基甲酸叔丁酯的合成



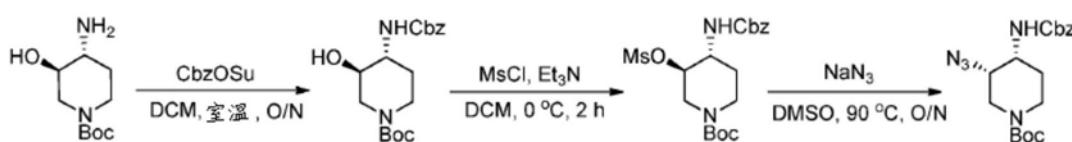
[0437] 将羟胺盐酸盐(26mg,0.379mmol)添加至化合物5(50mg,0.189mmol)和碳酸钠(64mg,0.757mmol)于水(5mL)中的混合物中。在50°C下搅拌4h后,将反应混合物冷却至室温且过滤以得到白色固体状标题化合物(50mg,产率95%)。MS (ES+) C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S要求值:278,实测值:179[M+H-100]<sup>+</sup>,223[M+H-56]<sup>+</sup>。

[0438] 步骤6:顺式-3-羟基-1,1-二氧化代六氢-1-噻喃-4-基氨基甲酸叔丁酯的合成



[0440] 将化合物(Z) - (3- (羟基亚氨基) -1,1-二氧化代四氢-2H-噻喃-4-基) 氨基甲酸叔丁酯(2.5g,7.6mmol)和雷尼镍(Raney-Nickel)(过量)于甲醇(200mL)和THF(200mL)中的混合物在室温和氢气球下搅拌24小时。过滤混合物,且浓缩滤液。通过快速柱色谱法(甲醇:二氯甲烷,1:2)来纯化残余物以提供低极性化合物外消旋混合物(400mg,产率16%)和高极性化合物(600mg,产率25%)。

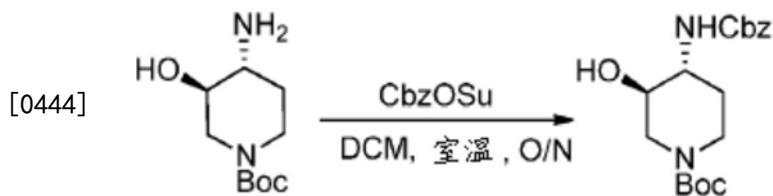
[0441] 步骤7: (3R,4S) -3-氨基-4- (苄氧基羰基氨基) 呓啶-1-甲酸叔丁酯和(3S,4R) -3-氨基-4- (苄氧基羰基氨基) 呓啶-1-甲酸叔丁酯的合成



[0442]

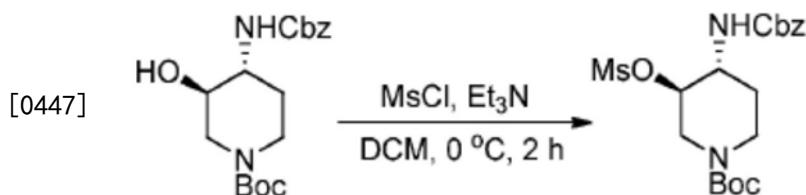
该反应展示了重氮盐的进一步转化。在PPh<sub>3</sub>作用下,重氮盐被还原为相应的氨基化合物。最后,通过手性-HPLC分离,得到了(3R,4S) -3-氨基-4- (苄氧基羰基氨基) 呓啶-1-甲酸叔丁酯和(3S,4R) -3-氨基-4- (苄氧基羰基氨基) 呓啶-1-甲酸叔丁酯的纯化产物。

[0443] 步骤8:反式-4- (苄氧基羰基氨基) -3-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成



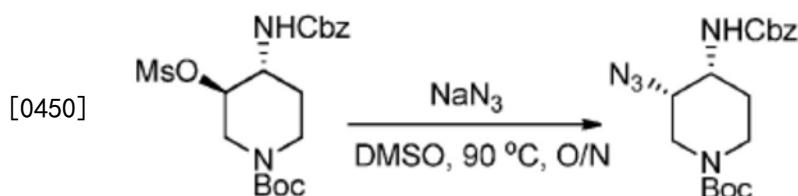
[0445] 在0℃下向反式-4-氨基-3-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.05g, 4.86mmol)于80mL二氯甲烷中的经搅拌混合物中添加三乙胺(5.89g, 5.83mmol), 随后添加N-(苄氧基羰基)琥珀酰亚胺(1.27g, 5.10mmol)。将反应在室温下搅拌16小时且然后用100mL二氯甲烷稀释。用5%柠檬酸溶液(2×100mL)、5%碳酸钾溶液(2×100mL)和盐水(200mL)洗涤溶液混合物。经无水硫酸钠干燥有机层且过滤, 随后在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯:石油醚=1:4~1:2)来纯化所得油性物质以提供无色油状标题化合物(1.7g, ~100%, 粗物)。MS (ES+)  $C_{18}H_{26}N_2O_5$  要求值: 350, 实测值: 251 [M+H-100]<sup>+</sup>。

[0446] 步骤9: 反式-4-(苄氧基羰基氨基)-3-(甲基磺酰氧基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成



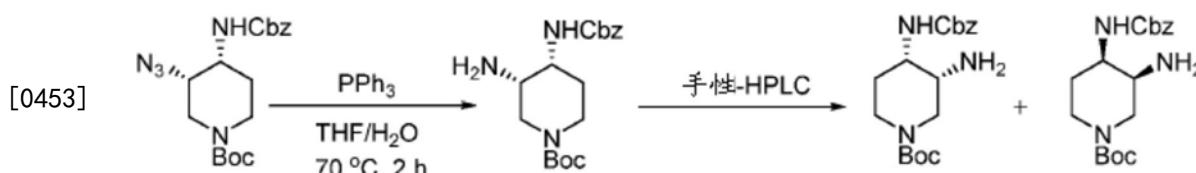
[0448] 在0℃下向反式-4-(苄氧基羰基氨基)-3-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(5.0g, 14.3mmol)和三乙胺(4.5g, 43.0mmol)于二氯甲烷(100mL)中的溶液中添加甲磺酰氯(4.9g, 43.0mmol), 且将混合物在0℃下搅拌2小时。用水(150mL×3)和盐水洗涤溶液, 经无水硫酸钠干燥且过滤, 随后在减压下浓缩以得到黄色油状标题化合物(6.0g, 粗物)。MS (ES+)  $C_{19}H_{28}N_2O_7S$  要求值: 428, 实测值: 329 [M+H-100]<sup>+</sup>。

[0449] 步骤10: 反式-3-叠氮基-4-(苄氧基羰基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成



[0451] 向反式-4-(苄氧基羰基氨基)-3-(甲基磺酰氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(6.0g, 14mmol)于二甲亚砜(40mL)中的溶液中添加叠氮化钠(9.11g, 140mmol), 且将反应混合物在90℃和N<sub>2</sub>下搅拌过夜。将溶液混合物冷却至~30℃, 用乙酸乙酯(~300mL)稀释, 且用水(700mL×3)和盐水洗涤。经无水硫酸钠干燥有机层, 过滤且浓缩成黄色油状标题化合物(3.8g, 72%)。MS (ES+)  $C_{18}H_{25}N_5O_4$  要求值: 375, 实测值: 276 [M+H-100]<sup>+</sup>, 373 [M+Na]<sup>+</sup>。

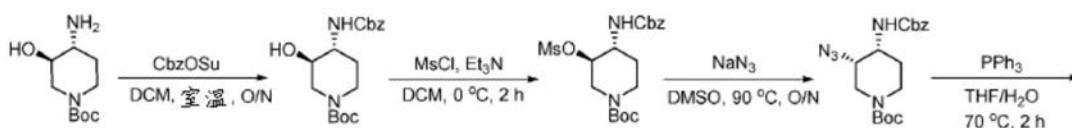
[0452] 步骤11: (3R,4S)-3-氨基-4-(苄氧基羰基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯和(3S,4R)-3-氨基-4-(苄氧基羰基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成



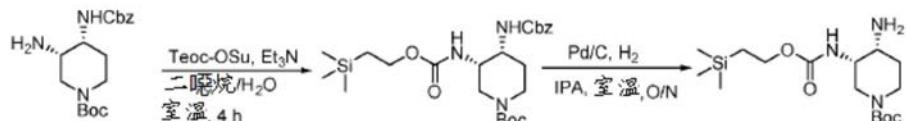
[0454] 将粗反式-3-叠氮基-4-(苄氧基羰基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(12g,~32mmol)和三苯基膦(41.9g,160mmol)于THF(100mL)和水(5mL)中的混合物在70℃下搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温且用乙酸乙酯(500mL)稀释。用盐水(50mL)洗涤有机层且在减压下直接蒸发。通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=4/1~1:1)来纯化残余物以提供黄色油状反式-3-氨基-4-(苄氧基羰基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(5.0g,44%)。MS (ES+)  $C_{18}H_{27}N_3O_4$  要求值:349,实测值:350 [ $M+H^+$ ]<sup>+</sup>。

[0455] 通过手性-HPLC分离得到2g上述外消旋样品以提供(3R,4S)-3-氨基-4-(苄氧基羰基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(550mg,手性-HPLC中的峰1)和(3S,4R)-3-氨基-4-(苄氧基羰基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(620mg,手性-HPLC中的峰2)。

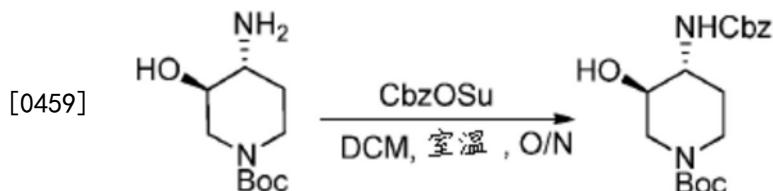
[0456] 顺式-4-氨基-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)羰基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成



[0457]

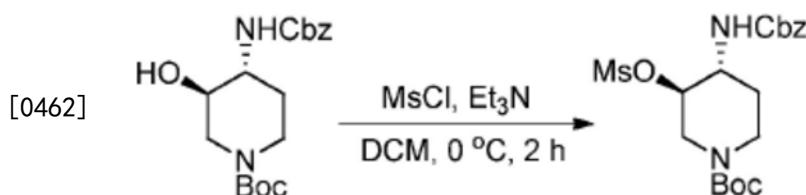


[0458] 步骤1:反式-4-(苄氧基羰基氨基)-3-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成



[0459] 在0℃下向反式-4-氨基-3-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.05g,4.86mmol)于80mL二氯甲烷中的经搅拌混合物中添加三乙胺(5.89g,5.83mmol),随后添加N-(苄氧基羰基氨基)琥珀酰亚胺(1.27g,5.10mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时且然后用100mL二氯甲烷稀释。用5%柠檬酸溶液(2×100mL)、5%碳酸钾溶液(2×100mL)和盐水(200mL)洗涤溶液混合物。经无水硫酸钠干燥有机层且过滤,随后在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯:石油醚=1:4~1:2)来纯化所得油性物质以提供无色油状标题化合物(1.7g,~100%,粗物)。MS (ES+)  $C_{18}H_{26}N_2O_5$  要求值:350,实测值:251 [ $M+H-100$ ]<sup>+</sup>。

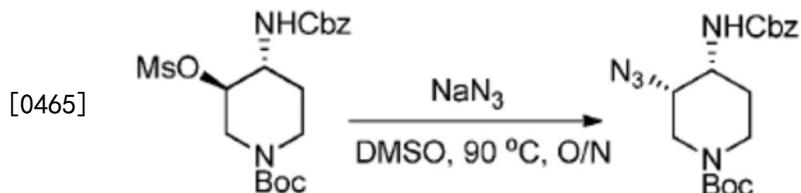
[0460] 步骤2:反式-4-(苄氧基羰基氨基)-3-(甲磺酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成



[0461] 在0℃下向反式-4-(苄氧基羰基氨基)-3-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(5.0g,14.3mmol)和三乙胺(4.5g,43.0mmol)于二氯甲烷(100mL)中的溶液中添加甲磺酰氯(4.9g,43.0mmol),且将混合物在0℃下搅拌2小时。用水(150mL×3)和盐水洗涤溶液,经无水硫酸

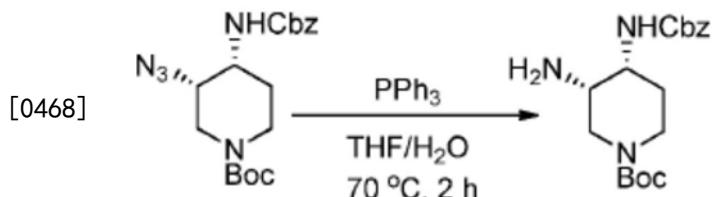
钠干燥且过滤,随后在减压下浓缩以得到黄色油状标题化合物(6.0g,粗物)。MS (ES+)  $C_{19}H_{28}N_2O_7S$  要求值:428,实测值:329 [ $M+H-100$ ]<sup>+</sup>。

[0464] 步骤3:顺式-3-叠氮基-4-(苄氧基羰基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成



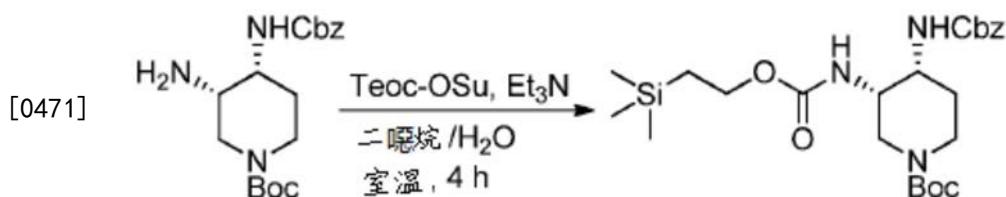
[0466] 向反式-4-(苄氧基羰基氨基)-3-(甲基磺酰氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(6.0g,14mmol)于二甲亚砜(40mL)中的溶液中添加叠氮化钠(9.11g,140mmol),且将反应混合物在90°C和N<sub>2</sub>下搅拌过夜。将溶液混合物冷却至~30°C,用乙酸乙酯(~300mL)稀释,且用水(700mL×3)和盐水洗涤。经无水硫酸钠干燥有机层,过滤且浓缩成黄色油状标题化合物(3.8g,72%)。MS (ES+)  $C_{18}H_{25}N_5O_4$  要求值:375,实测值:276 [ $M+H-100$ ]<sup>+</sup>,373 [ $M+Na$ ]<sup>+</sup>。

[0467] 步骤4:顺式-3-氨基-4-(苄氧基羰基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯和(3S,4R)-3-氨基-4-(苄氧基羰基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成



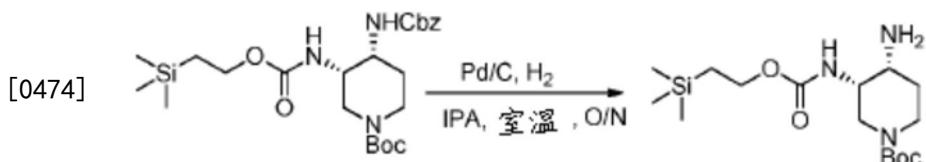
[0469] 将粗顺式-3-叠氮基-4-(苄氧基羰基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(12g,~32mmol)和三苯基膦(41.9g,160mmol)于THF(100mL)和水(5mL)中的混合物在70°C下搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温且用乙酸乙酯(500mL)稀释。用盐水(50mL)洗涤有机层且在减压下直接蒸发。通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=4/1~1:1)来纯化残余物以提供黄色油状标题化合物(外消旋物,5.0g,44%)。MS (ES+)  $C_{18}H_{27}N_3O_4$  要求值:349,实测值:350 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>。

[0470] 步骤5:顺式-4-(苄氧基羰基氨基)-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)-羰基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成



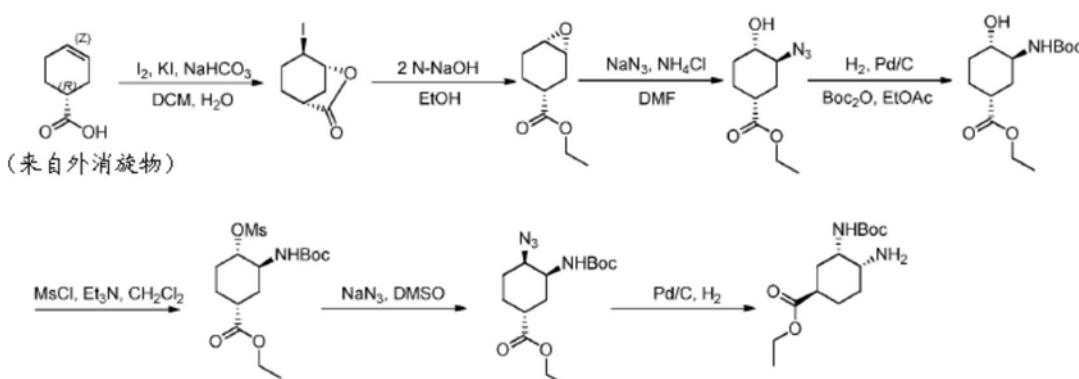
[0472] 将顺式-3-氨基-4-(苄氧基羰基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.0g,8.6mmol)、碳酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯2-(三甲基甲硅烷基)乙酯(2.5g,9.5mmol)和三乙胺于二噁烷/水(40mL,v/v=1/1)中的溶液在室温下搅拌4小时。此后,用乙酸乙酯(200mL)稀释溶液,且通过1M盐酸(50mL)、饱和碳酸氢钠溶液(50mL)和盐水(50mL)洗涤。经硫酸钠干燥有机层,过滤且浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=4/1)来纯化残余物以提供白色固体状标题化合物(3.5g,83%)。MS (ES+)  $C_{24}H_{39}N_3O_6Si$  要求值:493,实测值:516 [ $M+23$ ]<sup>+</sup>。

[0473] 步骤6:顺式-4-氨基-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)-羰基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成



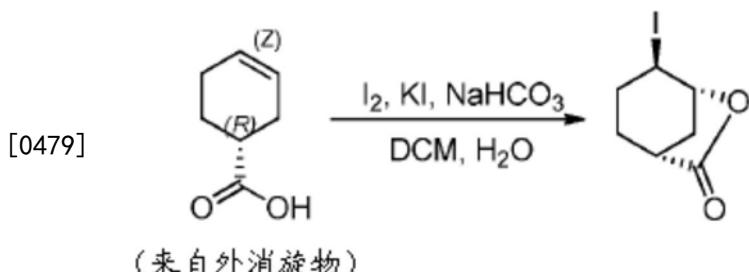
[0475] 将顺式-4- (苄氧基羰基氨基) -3- ((2- (三甲基甲硅烷基) 乙氧基) 羰基氨基) 呓啶-1-甲酸叔丁酯 (1.8g, 3.6mmol) 和10% 钯碳 (180mg) 于异丙醇 (60mL) 中的混合物在1atm氢气气氛 (氢气球) 和室温下搅拌3小时。此后, 经由硅藻土垫过滤混合物。浓缩滤液且通过硅胶柱色谱法 (甲醇/二氯甲烷=1/30至1/10) 纯化以提供黄色油状标题化合物 (800mg, 61%)。MS (ES+)  $C_{16}H_{33}N_3O_4Si$  要求值: 359, 实测值:  $360 [M+H]^+$ 。

[0476] 外消旋物-4-氨基-3- (叔丁氧基羰基氨基) 环己烷甲酸乙酯的合成



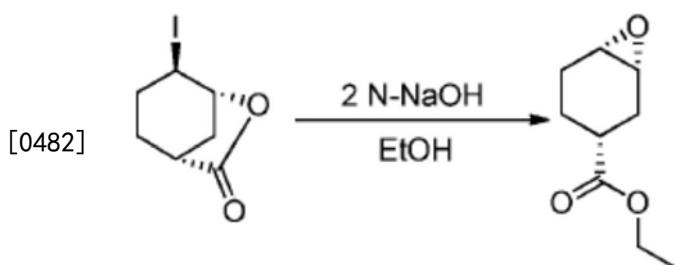
[0477]

[0478] 步骤1: 外消旋物-4-碘-6-氧杂-双环[3.2.1]辛-7-酮的合成



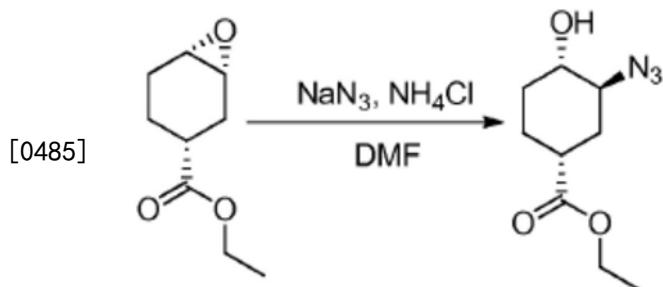
[0480] 在5 °C的内部温度下向环己-3-烯甲酸 (外消旋物, 42.0g, 333mmol)、碘化钾 (72.0g, 433mmol) 和碳酸氢钠 (36.4g, 433mmol) 于二氯甲烷 (750mL) 和水 (750mL) 中的混合物中添加碘 (110.0g, 433mmol), 且将反应混合物在室温下搅拌3小时。用1N硫代硫酸钠水溶液 (1500mL) 泽灭后, 用二氯甲烷 (1000mL × 2) 萃取所得混合物。用碳酸氢钠水溶液 (1000mL)、水 (2000mL) 和盐水 (1000mL) 洗涤合并的有机层, 经无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩。通过过滤来收集所沉淀的晶体且用己烷洗涤, 随后干燥, 以由此得到白色固体状标题化合物 (80.2g, 95%)。

[0481] 步骤2: 外消旋物-7-氧杂-双环[4.1.0]庚烷-3-甲酸乙酯的合成



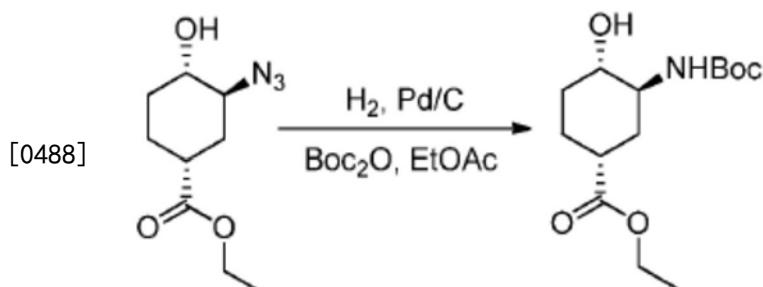
[0483] 在室温下向外消旋物-4-碘-6-氧杂-双环[3.2.1]辛-7-酮(45.0g, 180mmol)于乙醇(400mL)中的悬浮液中添加2N碳酸氢钠水溶液(110mL, 220mmol)并同时搅拌,且将所得混合物搅拌3小时。在35℃的温度和减压下在浴中浓缩反应混合物。将水(500mL)添加至所得油性物质中,且用乙酸乙酯(500mL)萃取所得混合物。用水(500mL)洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤且随后在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯:石油醚=1:10~1:5)来纯化所得油性物质,以由此得到浅黄色油状标题化合物(15.9g, 52%)。

[0484] 步骤3:外消旋物-3-叠氮基-4-羟基环己烷甲酸乙酯的合成



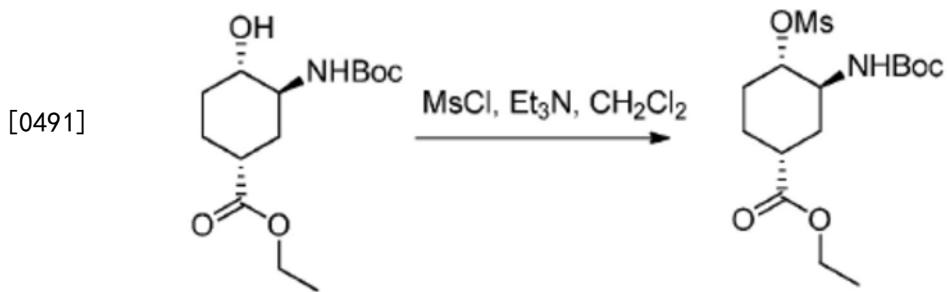
[0486] 将外消旋物-7-氧杂-双环[4.1.0]庚烷-3-甲酸乙酯(24.0g, 140mmol)、氯化铵(13.6g, 210mmol)和叠氮化钠(13.7g, 210mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(120mL)中的混合物在76℃下搅拌13小时。通过过滤收集任何不溶物质后,在减压下浓缩滤液,同时不允许溶剂蒸发至干燥。将残余物与通过先前过滤而收集的固体物质合并,且将由此获得的混合物溶于水(500mL)中。用乙酸乙酯(500mL)萃取溶液。用水(500mL×5)和饱和盐水洗涤萃取物,经无水硫酸钠干燥,过滤且浓缩以提供黄色油状标题化合物(28g,粗物)。MS (ES+) C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>要求值:213, 实测值:214 [M+H]<sup>+</sup>, 236 [M+Na]<sup>+</sup>。

[0487] 步骤4:外消旋物-3-(叔丁氧基羰基氨基)-4-羟基环己烷甲酸乙酯的合成



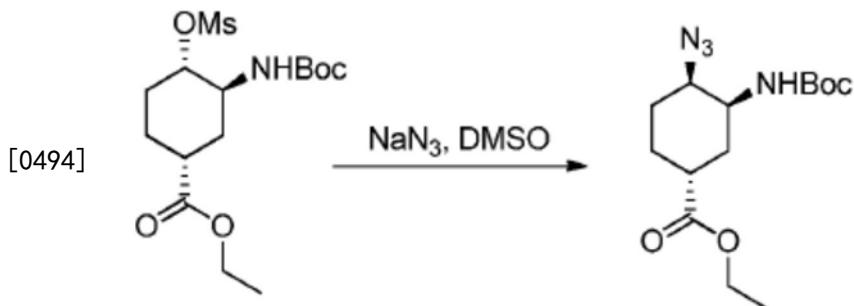
[0489] 将外消旋物-3-叠氮基-4-羟基环己烷甲酸乙酯(14.0g, 66mmol)、二碳酸二-叔丁酯(18.5g, 85mmol)和5%钯碳(湿度50%, 2.5g)于乙酸乙酯(300mL)中的混合物在室温和~1atm氢气压力下搅拌过夜。过滤反应混合物后,浓缩滤液,且通过硅胶柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯=4:1-3:1)来纯化由此获得的油性物质。使由此获得的化合物自己烷重结晶由此得到白色固体状标题化合物(12.0g, 62%)。MS (ES+) C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>要求值:287, 实测值:188 [M+H-100]<sup>+</sup>。

[0490] 步骤5:外消旋物-3-(叔丁氧基羰基氨基)-4-(甲基磺酰氧基)环己烷甲酸乙酯的合成



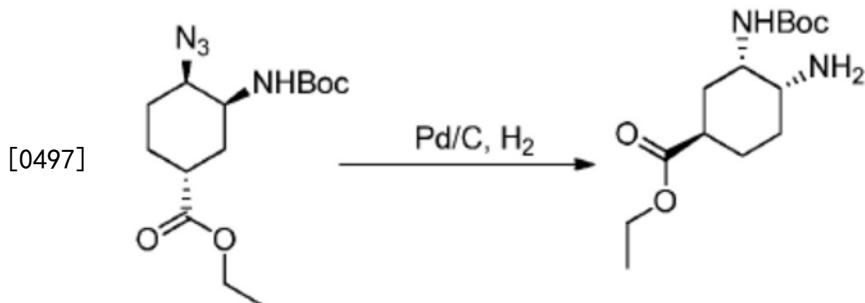
[0492] 在0℃下向外消旋物-3- (叔丁氧基羰基氨基) -4-羟基环己烷甲酸乙酯 (12.0g, 42mmol) 和三乙胺 (12.7g, 126mmol) 于二氯甲烷 (150mL) 中的溶液中滴加甲磺酰氯 (9.5g, 84mmol) , 且将混合物在0℃下搅拌3小时。用水 (100mL×3) 和盐水洗涤溶液, 经无水硫酸钠干燥, 过滤且浓缩以提供黄色油状标题化合物 (15g, 粗物) 。MS (ES+) C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>7</sub>S要求值:365, 实测值:266 [M+H-100]<sup>+</sup>。

[0493] 步骤6: 外消旋物-4-叠氮基-3- (叔丁氧基羰基氨基) -环己烷甲酸乙酯的合成



[0495] 向外消旋物-3- (叔丁氧基羰基氨基) -4- (甲基磺酰氧基) 环己烷甲酸乙酯 (11.0g, 30mmol) 于二甲亚砜 (110mL) 中的溶液中添加叠氮化钠 (20g, 300mmol) , 且将混合物在90℃和N<sub>2</sub>下搅拌过夜。将溶液冷却至~30℃, 溶于乙酸乙酯 (~500mL) 中, 用水 (500mL×5) 和盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤且浓缩。通过硅胶柱色谱法 (石油醚:乙酸乙酯=4:1~2:1) 来纯化残余物, 以由此得到无色油状标题化合物 (4.1g, 44%) 。MS (ES+) C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>要求值: 312, 实测值: 213 [M+H-100]<sup>+</sup>。

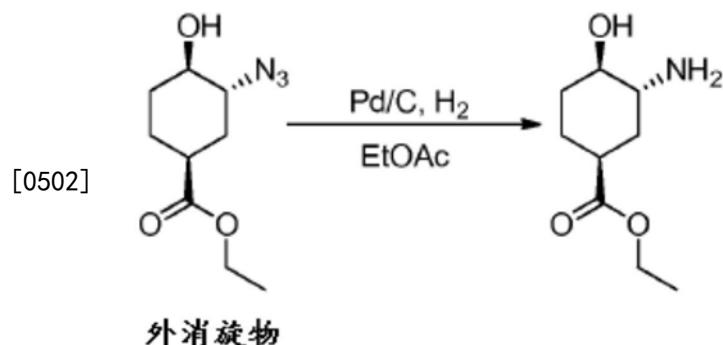
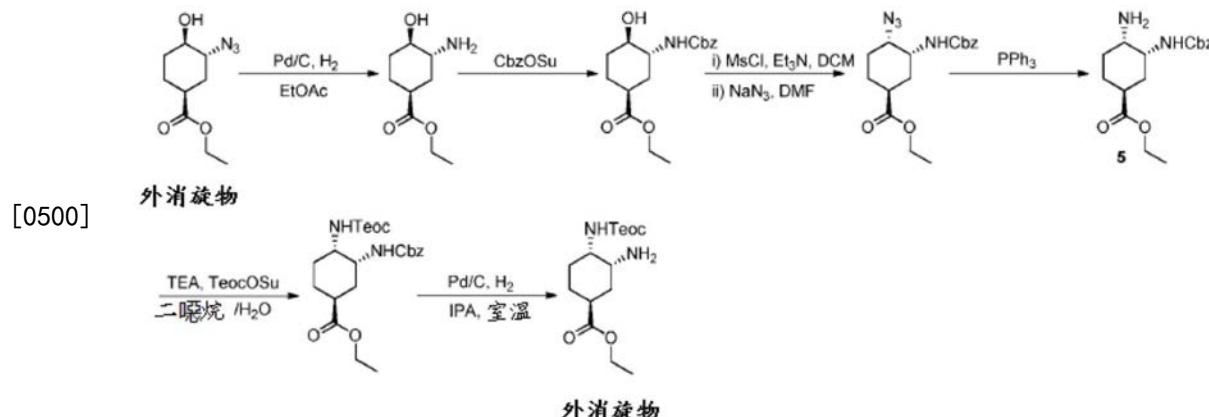
[0496] 步骤7: 外消旋物-4-氨基-3- (叔丁氧基羰基氨基) -环己烷甲酸乙酯的合成



[0498] 将外消旋物-4-叠氮基-3- (叔丁氧基羰基氨基) 环己烷甲酸乙酯 (14.0g, 66mmol) 和5%钯碳 (湿度50%, 1.0g) 于乙酸乙酯 (100mL) 中的混合物在室温和~1atm氢气压力下搅拌过夜。过滤反应混合物后, 浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法 (石油醚:乙酸乙酯=4:1~1:1) 来纯化所得油性残余物, 以由此得到黄色固体状标题化合物 (2.0g, 59%) 。

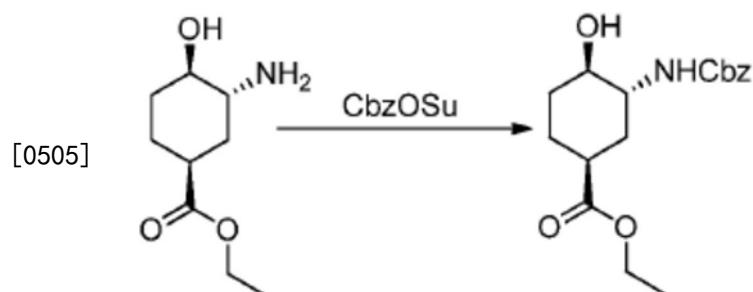
[0499] 外消旋物-4-氨基-3- (6- (2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基) 喹唑啉-2-基氨基) 环己

## 烷甲酰胺的合成



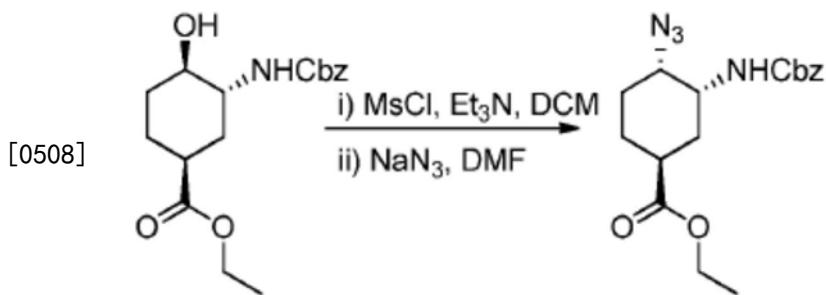
[0503] 将外消旋物-3-叠氮基-4-羟基环己烷甲酸乙酯(8.0g, 37.5mmol)和5%钯碳(湿度50%, 2.0g)于乙酸乙酯(250mL)中的悬浮液混合物在氢气气氛( $\sim 1\text{ atm}$ )和室温下搅拌过夜。过滤反应混合物后,浓缩滤液,以由此得到黄色固体状标题化合物(5.8g, 83%)。MS (ES+)  $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_3$  要求值: 187, 实测值: 188  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0504] 步骤2: 外消旋物-3-(苄氧基羰基氨基)-4-羟基环己烷甲酸乙酯的合成



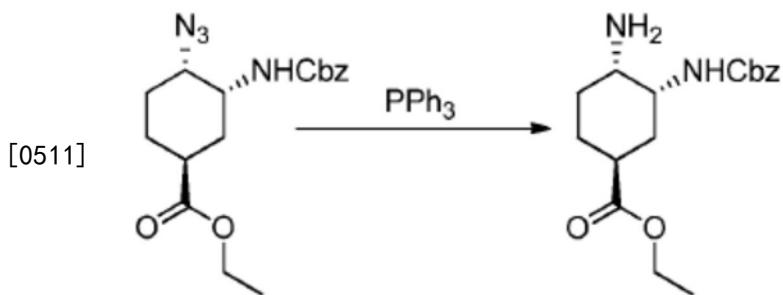
[0506] 在0℃下向外消旋物-3-氨基-4-羟基环己烷甲酸乙酯(4.7g, 25mmol)于120mL二氯甲烷中的经搅拌混合物中添加三乙胺(3.03g, 30mmol),随后添加N-(苄氧基羰基氨基)琥珀酰亚胺(6.55g, 26.3mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时且然后用200mL二氯甲烷稀释。用5%柠檬酸溶液( $2 \times 150\text{mL}$ )、5%碳酸钾溶液( $2 \times 150\text{mL}$ )和盐水(200mL)洗涤溶液。分离有机层,经无水硫酸钠干燥且过滤,随后在减压下浓缩。通过硅胶色谱法(乙酸乙酯:石油醚=1:4~2:5)来纯化所得油性物质,以由此得到黄色油状标题化合物(7.0g, 87%)。MS (ES+)  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_5$  要求值: 321, 实测值: 322  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0507] 步骤3: 外消旋物-4-叠氮基-3-(苄氧基羰基氨基)-环己烷甲酸乙酯的合成



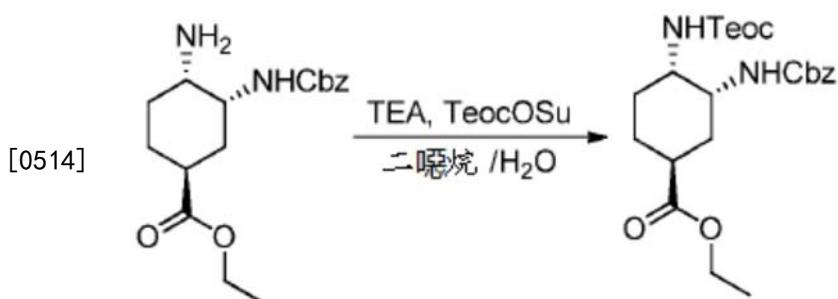
[0509] 在0℃下向外消旋物-3- (苄氧基羰基氨基) -4- 羟基环己烷甲酸乙酯(7.0g, 22mmol)和三乙胺(6.7g, 66mmol)于二氯甲烷(100mL)中的溶液中滴加甲磺酰氯(5.1g, 44mmol), 且将混合物在此温度下搅拌2小时。用水(200mL×3)和盐水洗涤反应混合物。经无水硫酸钠干燥有机层, 过滤且浓缩, 以由此得到黄色油状粗产物(8.0g, 粗物)。将上述残余物(8.0g, 20mmol)和叠氮化钠(7.8g, 120mmol)于二甲亚砜(50mL)中的混合物在100℃下搅拌18小时。将反应混合物冷却至~30℃, 溶于水(~300mL)中且用乙酸乙酯(200mL×2)萃取。用盐水(~200mL)洗涤合并的有机层, 经无水硫酸钠干燥, 过滤且浓缩以得到无色油状标题化合物(3.5g, 两步总产率为46%)。MS (ES+) C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>要求值:346, 实测值:347[M+H]<sup>+</sup>, 369[M+Na]<sup>+</sup>。

[0510] 步骤4: 外消旋物-3- (叔丁氧基羰基氨基) -4- 羟基环己烷甲酸乙酯的合成



[0512] 将外消旋物-4-叠氮基-3- (苄氧基羰基氨基) 环己烷甲酸乙酯(3.5g, 10mmol)和三苯基膦(10.4g, 40mmol)于THF(200mL)和水(10mL)中的混合物在65℃下搅拌18小时。将反应混合物冷却至室温, 然后用乙酸乙酯(200mL)稀释, 用盐水(200mL)洗涤且在真空中蒸发。通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=2/1~二氯甲烷/甲醇=10:1)来纯化残余物以提供黄色油状标题化合物(2.4g, 75%)。MS (ES+) C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>要求值:320, 实测值:321[M+H]<sup>+</sup>。

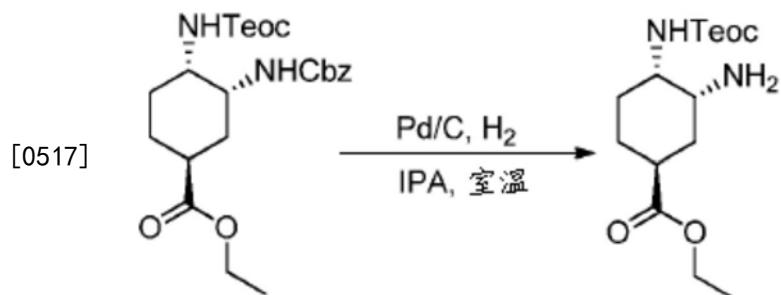
[0513] 步骤5: 外消旋物-3- (苄氧基羰基氨基) -4- ((2- (三甲基甲硅烷基) 乙氧基) 羰基氨基) 环己烷甲酸乙酯的合成



[0515] 将外消旋物-3- (叔丁氧基羰基氨基) -4- 羟基环己烷甲酸乙酯(1.6g, 5.0mmol)、碳酸1,3-二氧杂异吲哚啉-2-基酯2- (三甲基甲硅烷基) 乙酯(1.42g, 5.5mmol)和三乙胺

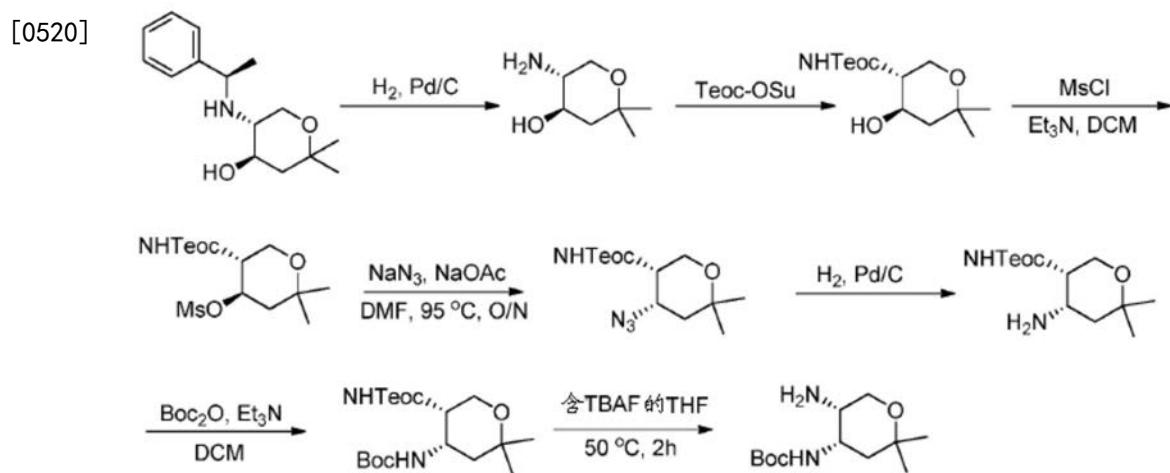
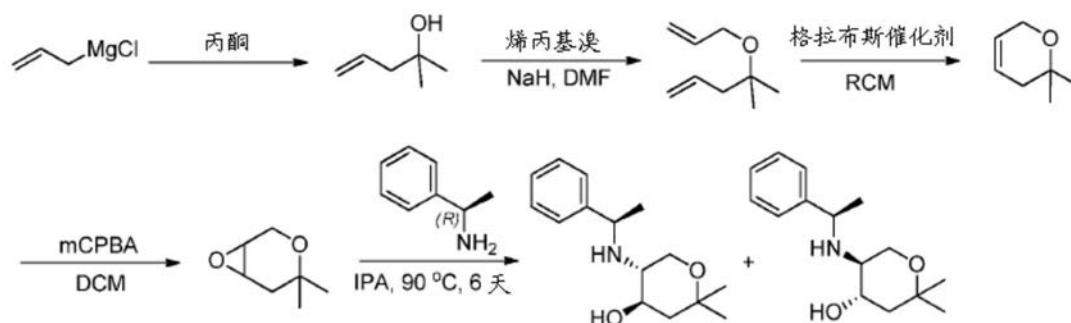
(760mg, 7.5mmol) 于二噁烷/水(25/25mL) 中的溶液在室温下搅拌3小时。用乙酸乙酯(200mL)稀释反应混合物,且通过1M盐酸(100mL)、饱和碳酸氢钠溶液(100mL)和盐水(100mL)洗涤。浓缩有机层且通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=4/1)纯化以提供白色固体状标题化合物(2.3g, 99%)。MS (ES+)  $C_{23}H_{36}N_2O_6Si$  要求值:464, 实测值:487  $[M+Na]^+$ 。

[0516] 步骤6:外消旋物-3-氨基-4-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)羰基氨基)环己烷甲酸乙酯的合成



[0518] 将外消旋物-3-(苄氧基羰基氨基)-4-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)羰基氨基)环己烷甲酸乙酯(1.7g, 3.7mmol)和5%钯碳(湿度50%, 300mg)于异丙醇(35mL)中的混合物在1atm氢气气氛和室温下搅拌18小时。经由硅藻土垫过滤混合物。浓缩滤液且通过硅胶色谱法(甲醇/二氯甲烷=1/30至1/10)纯化以提供黄色油状标题化合物(1.0g, 89%)。MS (ES+)  $C_{15}H_{30}N_2O_4Si$  要求值:330, 实测值:331  $[M+H]^+$ 。

[0519] (4S, 5S)-5-氨基-2,2-二甲基-四氢-2H-吡喃-4-基氨基甲酸叔丁酯和(4R, 5R)-5-氨基-2,2-二甲基-四氢-2H-吡喃-4-基氨基甲酸叔丁酯的合成

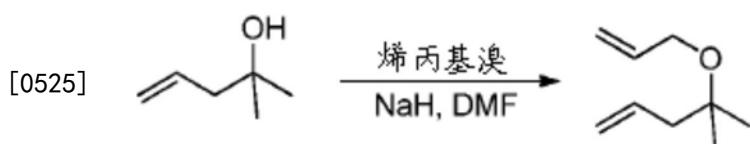


## [0521] 步骤1:2-甲基戊-4-烯-2-醇的合成



[0523] 在0℃下向烯丙基氯化镁于无水THF (1.7M, 200mL, 340mmol) 中的溶液中缓慢添加丙酮 (13.2g, 227mmol)。在0℃下搅拌15min后, 将反应混合物在室温下再搅拌2小时。用氯化铵水溶液淬灭反应且用叔丁基甲基醚萃取。用水和盐水洗涤合并的有机层, 经硫酸钠干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过在减压下 (~10-15巴, 沸点50℃) 蒸馏来纯化残余物以得到无色油状标题化合物 (15g, 66%)。

## [0524] 步骤2:4- (烯丙氧基) -4-甲基戊-1-烯的合成



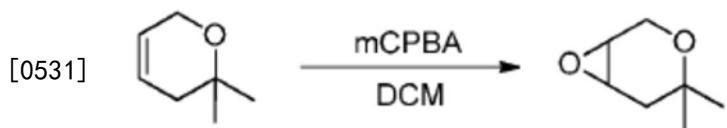
[0526] 在0℃下向氢化钠 (60%, 24g, 60mmol) 于N,N-二甲基甲酰胺 (150mL) 中的悬浮液中缓慢添加2-甲基戊-4-烯-2-醇 (20.0g, 200mmol)。在0℃下1小时后, 在0~5℃下缓慢添加烯丙基溴 (48.0g 400mmol), 且将反应混合物在0℃下再搅拌1小时。用氯化铵水溶液淬灭反应且用叔丁基甲基醚萃取。用水和盐水洗涤合并的有机层, 经硫酸钠干燥, 过滤且在减压下浓缩以得到黄色油状标题化合物 (44g, 粗物), 其未经进一步纯化即直接用于下一步骤。

## [0527] 步骤3:2,2-二甲基-3,6-二氢-2H-吡喃的合成



[0529] 将格拉布斯II代催化剂 (1.20g, 1.43mmol) 添加至4- (烯丙氧基) -4-甲基戊-1-烯 (10.0g, 71.4mmol) 于二氯甲烷 (300mL) 中的溶液中并将反应混合物回流过夜。蒸除溶剂后, 将残余物在减压下蒸馏以得到无色油状标题化合物 (4.0g, 50%)。

## [0530] 步骤4:4,4-二甲基-3,7-二氧杂-双环[4.1.0]庚烷的合成



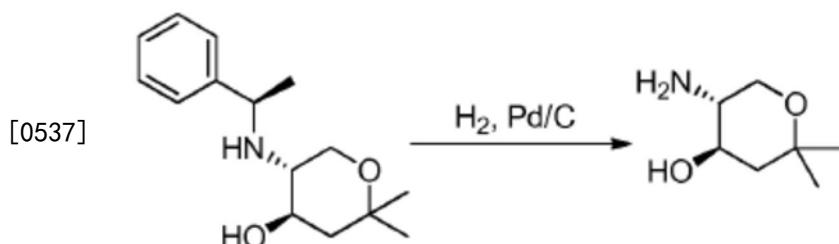
[0532] 向2,2-二甲基-3,6-二氢-2H-吡喃 (4.0g, 36mmol) 于二氯甲烷 (20mL) 中的溶液中添加3-氯过氧苯甲酸 (18.4g, 107mmol), 且将混合物在室温下搅拌过夜。然后用二氯甲烷稀释反应混合物, 且用饱和亚硫酸钠水溶液和盐水洗涤。经硫酸钠干燥有机层, 过滤且在减压下浓缩以得到黄色油状标题化合物 (5.0g, 粗物), 其未经进一步纯化即直接用于下一步骤。

[0533] 步骤5: (4R,5R) -2,2-二甲基-5- ((R) -1-苯基乙基氨基) -四氢-2H-吡喃-4-醇 (6a) 和 (4S,5S) -2,2-二甲基-5- ((R) -1-苯基乙基氨基) -四氢-2H-吡喃-4-醇 (6b) 的合成



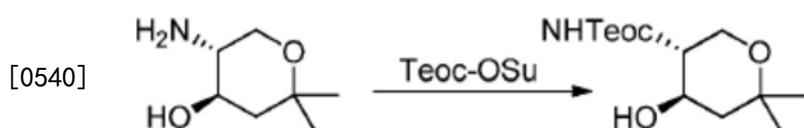
[0535] 将4,4-二甲基-3,7-二氧杂-双环[4.1.0]庚烷(7.0g,54mmol)和(R)-1-苯基乙胺(9.9g,82mmol)于异丙醇(50mL)中的混合物在80℃下搅拌6天。将反应混合物冷却至室温且在减压下浓缩。通过硅胶色谱法(洗脱剂:石油醚:含有1%氨-甲醇(7M)的二氯甲烷(10:1)至含有1%氨/甲醇(7M)的二氯甲烷来纯化残余物以提供黄色油状(4R,5R)-2,2-二甲基-5-((R)-1-苯基乙基氨基)-四氢-2H-吡喃-4-醇(6a)(较大极性的级分,1.5g)和(4S,5S)-2,2-二甲基-5-((R)-1-苯基乙基氨基)-四氢-2H-吡喃-4-醇(6b)(较小极性的级分,1.7g)。注意:产物的绝对构型为随机指派。MS (ES+)  $C_{15}H_{23}NO_2$  要求值:249, 实测值:250  $[M+H]^+$ 。TLC的流动相:乙酸乙酯/二氯甲烷=2/1。

[0536] 步骤6: (4R,5R)-5-氨基-2,2-二甲基-四氢-2H-吡喃-4-醇的合成



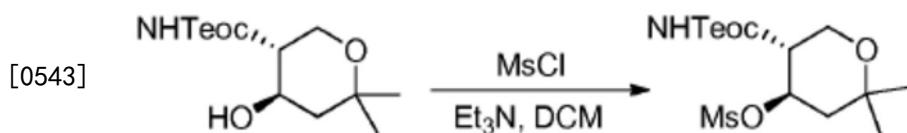
[0538] 将(4R,5R)-2,2-二甲基-5-((R)-1-苯基乙基氨基)-四氢-2H-吡喃-4-醇(600mg,2.40mmol)和10%钯碳(100mg)于甲醇(50mL)中的混合物在室温和氢化作用下搅拌过夜。此后,经由硅藻土垫过滤混合物,且浓缩滤液以获得黄色油状标题化合物(550mg,粗物),其未经进一步纯化即直接用于下一步骤。

[0539] 步骤7: (3R,4R)-4-羟基-6,6-二甲基-四氢-2H-吡喃-3-基氨基甲酸2-(三甲基甲硅烷基)乙酯的合成



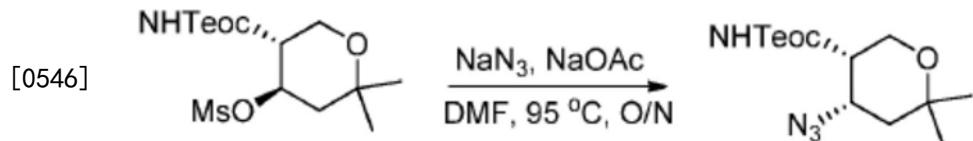
[0541] 在室温下向(4R,5R)-5-氨基-2,2-二甲基-四氢-2H-吡喃-4-醇(550mg,2.40mmol)和三乙胺(484mg,4.80mmol)于二噁烷(5mL)和水(5mL)中的溶液中添加2,5-二氧代吡咯烷-1-甲酸2-(三甲基甲硅烷基)乙酯(750mg,2.90mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4小时。此后,用乙酸乙酯稀释溶液且用盐水洗涤。浓缩有机层,且通过硅胶柱用石油醚/乙酸乙酯=4/1至1/1来纯化残余物以提供灰色固体状标题化合物(360mg,2步为52%)。

[0542] 步骤8: (4R,5R)-甲磺酸2,2-二甲基-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)羰基氨基)-四氢-2H-吡喃-4-基酯的合成



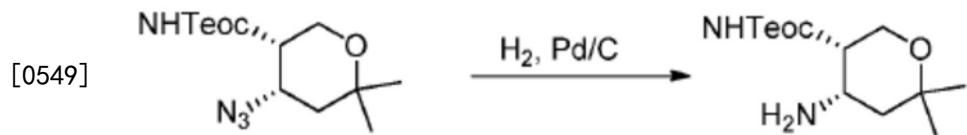
[0544] 在0℃下向(3R,4R)-4-羟基-6,6-二甲基-四氢-2H-吡喃-3-基氨基甲酸2-(三甲基甲硅烷基)乙酯(360mg,1.25mmol)和三乙胺(378mg,3.75mmol)于二氯甲烷(5mL)中的溶液中滴加甲磺酰氯(213mg,1.87mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4h,且然后用二氯甲烷(100mL)稀释。用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤有机层,经硫酸钠干燥,过滤且浓缩以提供黄色油状标题化合物(550mg,粗物),其未经进一步纯化即直接用于下一步骤。

[0545] 步骤9:(3S,4S)-4-叠氮基-6,6-二甲基-四氢-2H-吡喃-3-基氨基甲酸2-(三甲基甲硅烷基)乙酯的合成



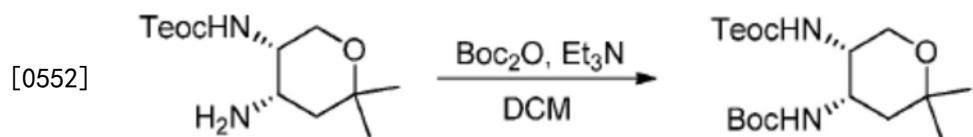
[0547] 在室温下向(4R,5R)-甲磺酸2,2-二甲基-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)羧基氨基)-四氢-2H-吡喃-4-基酯(550mg,1.25mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液中添加叠氮化钠(812mg,12.5mmol)和乙酸钠(1.05mg,12.5mmol)。将所得混合物在95℃下搅拌2天。此后,将混合物冷却至室温且用乙酸乙酯(100mL)稀释。用水(100mL×8)和盐水(50mL)洗涤有机相,经硫酸钠干燥,过滤且浓缩以提供黄色油状标题化合物(510mg,粗物),其未经进一步纯化即直接用于下一步骤。

[0548] 步骤10:(3S,4S)-4-氨基-6,6-二甲基-四氢-2H-吡喃-3-基氨基甲酸2-(三甲基甲硅烷基)乙酯的合成



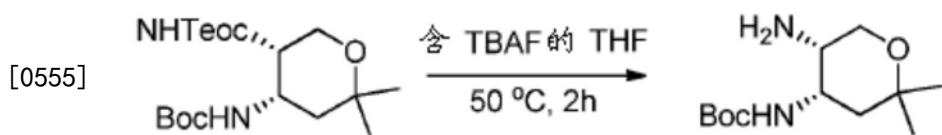
[0550] 将(3S,4S)-4-叠氮基-6,6-二甲基-四氢-2H-吡喃-3-基氨基甲酸2-(三甲基甲硅烷基)乙酯(510mg,1.25mmol)、10%钯碳(50mg)于甲醇(10mL)中的混合物在室温和1atm氢气气氛(氢气球)下搅拌过夜。此后,经由硅藻土垫过滤混合物。浓缩滤液以得到褐色油状标题化合物(450mg,粗物),其未经进一步纯化即直接用于下一步骤。

[0551] 步骤11:(3S,4S)-(4-叔丁氧基羧基氨基)-6,6-二甲基-四氢-2H-吡喃-3-基氨基甲酸2-(三甲基甲硅烷基)乙酯的合成

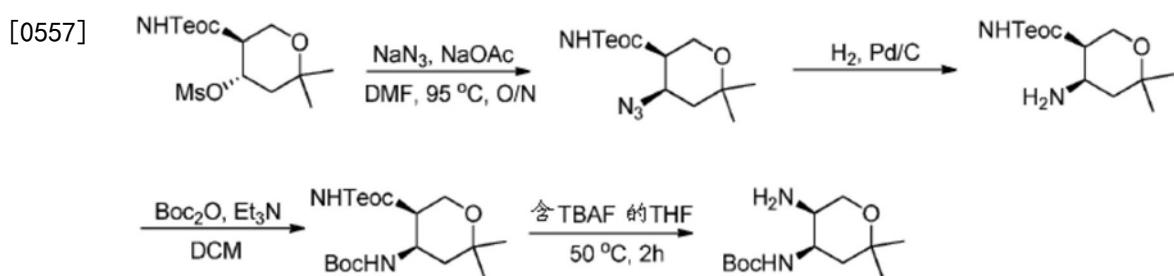
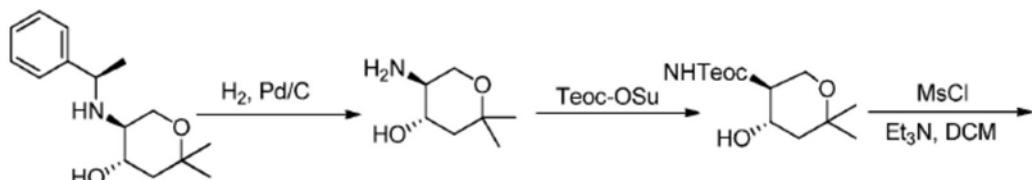


[0553] 在室温下向(3S,4S)-4-氨基-6,6-二甲基-四氢-2H-吡喃-3-基氨基甲酸2-(三甲基甲硅烷基)乙酯(450mg,1.25mmol)和三乙胺(379mg,3.75mmol)于二氯甲烷(10mL)中的溶液中添加二碳酸二-叔丁酯(410mg,1.88mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。此后,浓缩溶液,且通过硅胶色谱法使用石油醚/乙酸乙酯=4/1作为洗脱剂来纯化残余物以提供黄色固体状标题化合物(160mg,4步为33%)。

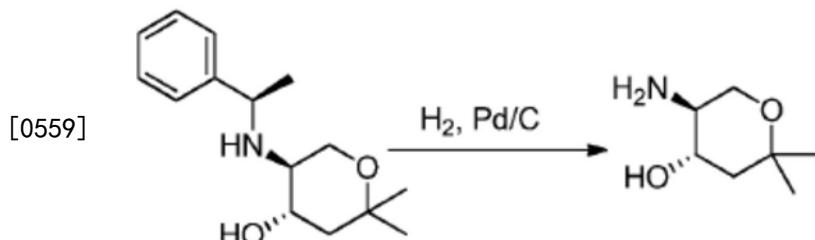
[0554] 步骤12:(4S,5S)-5-氨基-2,2-二甲基-四氢-2H-吡喃-4-基氨基甲酸叔丁酯的合成



[0556] 在室温下向 (3S,4S) - (4-叔丁氧基羰基氨基) -6,6-二甲基-四氢-2H-吡喃-3-基氨基甲酸2- (三甲基甲硅烷基) 乙酯 (160mg, 0.41mmol) 于四氢呋喃 (2mL) 中的溶液中添加含四丁基氟化铵的四氢呋喃 (1M, 1.23mL, 1.23mmol)。将反应混合物在50°C下搅拌2小时。此后,浓缩溶液,且通过硅胶色谱法以乙酸乙酯作为洗脱剂来纯化残余物以提供黄色油状标题化合物 (110mg,粗物)。

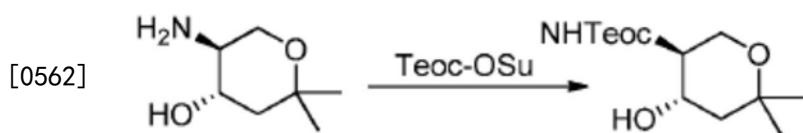


[0558] 步骤1: (4S,5S) -5-氨基-2,2-二甲基-四氢-2H-吡喃-4-醇的合成



[0560] 将 (4S,5S) -2,2-二甲基-5- ((R) -1-苯基乙基氨基) -四氢-2H-吡喃-4-醇 (1.0g, 4.0mmol) 和10%钯碳 (200mg) 于甲醇 (20mL) 中的悬浮液混合物在室温和1atm氢气气氛 (氢气球) 下搅拌过夜。此后,经由硅藻土垫过滤混合物,且浓缩滤液以获得黄色油状标题化合物 (1.1g,粗物) ,其未经进一步纯化即直接用于下一步骤。

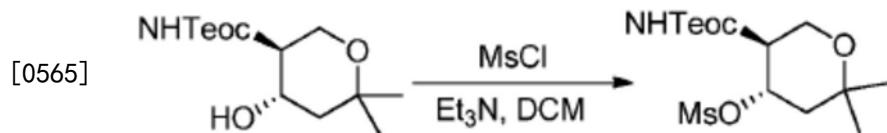
[0561] 步骤2: (3S,4S) -4-羟基-6,6-二甲基-四氢-2H-吡喃-3-基氨基甲酸2- (三甲基甲硅烷基) 乙酯的合成



[0563] 在室温下向 (4S,5S) -5-氨基-2,2-二甲基-四氢-2H-吡喃-4-醇 (1.1g, 4.0mmol) 和三乙胺 (1.1mL, 8.0mmol) 于二噁烷 (5mL) 与水 (5mL) 的混合溶剂中的溶液中添加2,5-二氧代吡咯烷-1-甲酸2- (三甲基甲硅烷基) 乙酯 (1.2g, 4.8mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4小时。此后,用乙酸乙酯稀释溶液且用盐水洗涤。分离有机层且浓缩。通过硅胶色谱法使用石

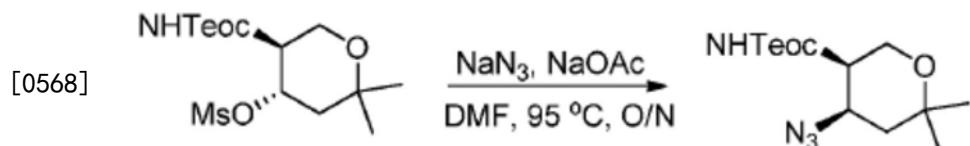
油醚/乙酸乙酯=4/1至1/1作为洗脱剂来纯化所得残余物以提供黄色油状标题化合物(1.0g,2步为86%)。

[0564] 步骤3: (4S,5S)-甲磺酸2,2-二甲基-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)羰基氨基)-四氢-2H-吡喃-4-基酯的合成



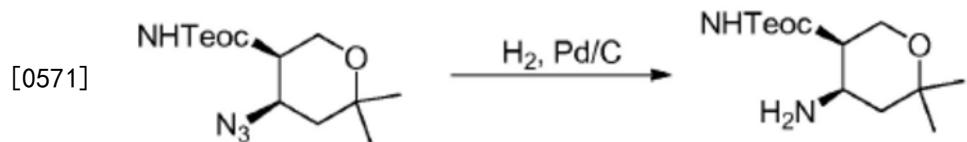
[0566] 在0℃下向(3S,4S)-4-羟基-6,6-二甲基-四氢-2H-吡喃-3-基氨基甲酸2-(三甲基甲硅烷基)乙酯(1.0g,3.5mmol)和三乙胺(1.4mL,10mmol)于二氯甲烷(10mL)中的溶液中滴加甲磺酰氯(600mg,5.20mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4小时且然后用二氯甲烷(100mL)稀释。用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤有机层,经硫酸钠干燥,过滤且浓缩以提供黄色油状标题化合物(1.6g,粗物),其未经进一步纯化即直接用于下一步骤。

[0567] 步骤4: (3R,4R)-4-叠氮基-6,6-二甲基-四氢-2H-吡喃-3-基氨基甲酸2-(三甲基甲硅烷基)乙酯的合成



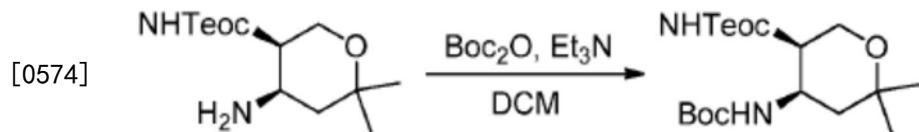
[0569] 在室温下向(4S,5S)-甲磺酸2,2-二甲基-5-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)羰基氨基)-四氢-2H-吡喃-4-基酯(1.6g,3.5mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液中添加叠氮化钠(2.3g,35mmol)和乙酸钠(2.8g,35mmol)。将所得混合物在95℃下搅拌2天。此后,将混合物冷却至室温且用乙酸乙酯(100mL)稀释。通过水(100mL×8)和盐水(50mL)洗涤有机层,经硫酸钠干燥,过滤且浓缩以提供黄色油状标题化合物(1.3g,粗物),其未经进一步纯化即直接用于下一步骤。

[0570] 步骤5: (3R,4R)-4-氨基-6,6-二甲基-四氢-2H-吡喃-3-基氨基甲酸2-(三甲基甲硅烷基)乙酯的合成



[0572] 将(3R,4R)-4-叠氮基-6,6-二甲基-四氢-2H-吡喃-3-基氨基甲酸2-(三甲基甲硅烷基)乙酯(1.3g,3.5mmol)和10%钯碳(200mg)于甲醇(10mL)中的混合物在室温和1atm氢气气氛(氢气球)下搅拌过夜。此后,经由硅藻土垫过滤混合物。浓缩滤液以得到黄色油状标题化合物(1.2g,粗物),其未经进一步纯化即直接用于下一步骤。

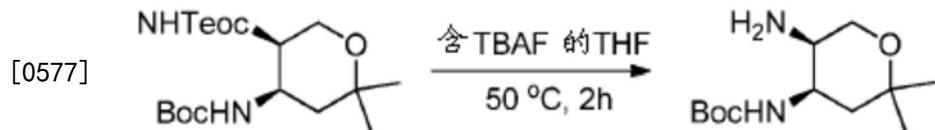
[0573] 步骤6: (3R,4R)-(4-叔丁氧基羰基氨基)-6,6-二甲基-四氢-2H-吡喃-3-基氨基甲酸2-(三甲基甲硅烷基)乙酯的合成



[0575] 在室温下向(3R,4R)-4-氨基-6,6-二甲基-四氢-2H-吡喃-3-基氨基甲酸2-(三甲

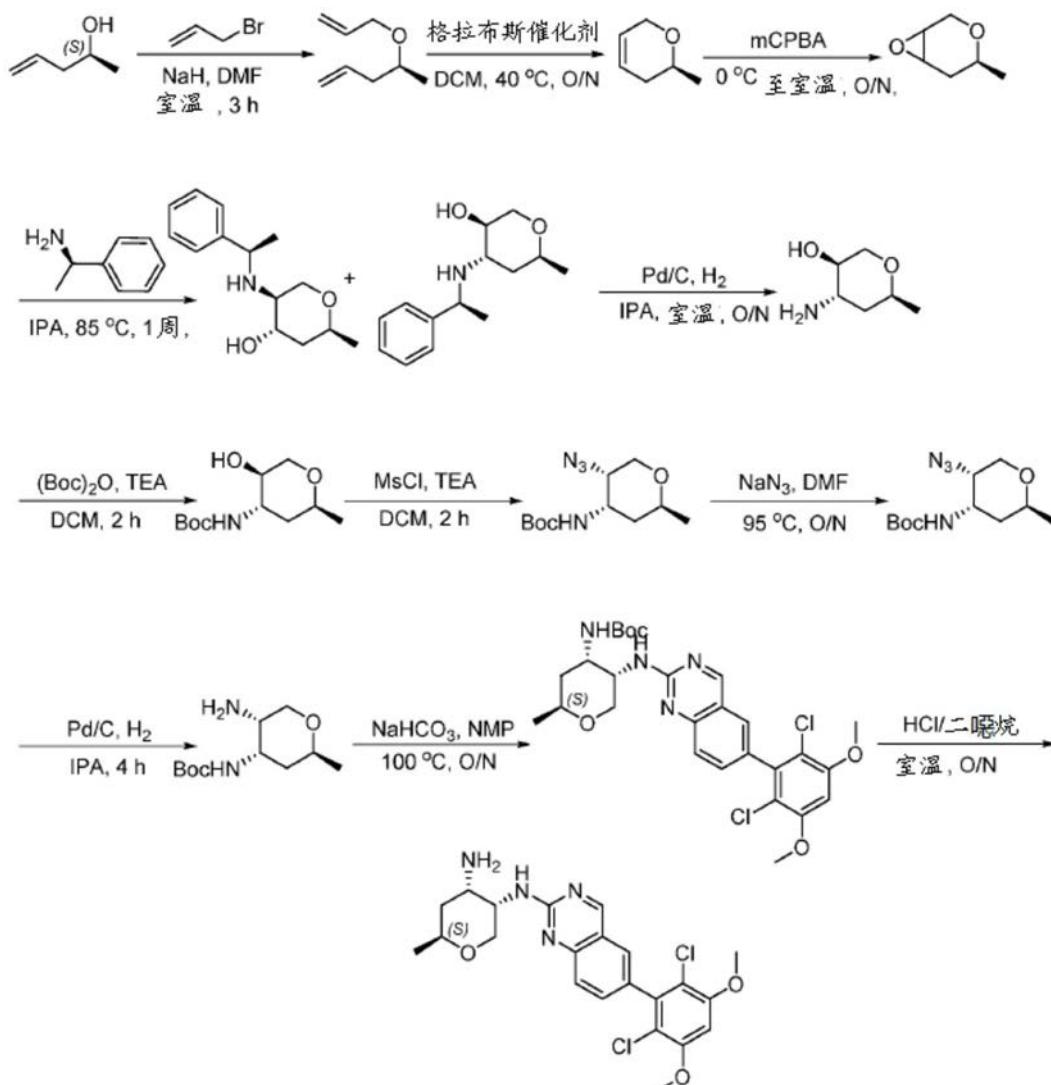
基甲硅烷基)乙酯(1.2g,3.5mmol)和三乙胺(1.4mL,10.5mmol)于二氯甲烷(10mL)中的溶液中添加二碳酸二-叔丁酯(1.1g,5.2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。此后,直接浓缩混合物且通过硅胶色谱法使用石油醚/乙酸乙酯=4/1作为洗脱剂进行纯化以提供灰色固体状标题化合物(440mg,4步为32%)。

[0576] 步骤7: (4R,5R)-5-氨基-2,2-二甲基-四氢-2H-吡喃-4-基氨基甲酸叔丁酯的合成

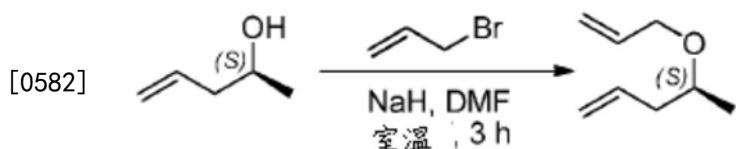


[0578] 在室温下向(3R,4R)-(4-叔丁氧基羰基氨基)-6,6-二甲基-四氢-2H-吡喃-3-基氨基甲酸2-(三甲基甲硅烷基)乙酯(440mg,1.13mmol)于四氢呋喃(2mL)中的溶液中添加含四丁基氟化铵的四氢呋喃(1M,3.4mL,3.4mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌2小时。此后,将溶液冷却至室温,浓缩且通过硅胶色谱法使用乙酸乙酯作为洗脱剂进行纯化以提供黄色油状标题化合物(80mg,29%)。

[0579] (2S,4S,5S)-5-氨基-2-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基甲酸叔丁酯的合成

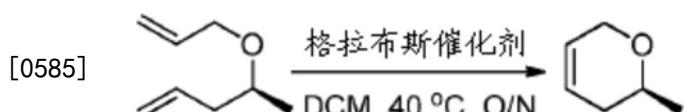


[0581] 步骤1: (S)-4-(烯丙氧基)戊-1-烯的合成



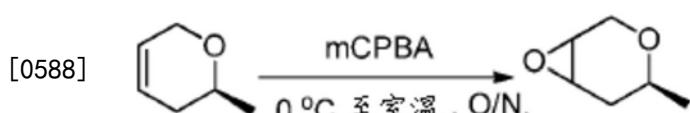
[0583] 在0℃下向氢化钠(21g,34mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(100mL)中的悬浮液中滴加(S)-戊-4-烯-2-醇(10g,116mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌1小时。此后,在0℃下将烯丙基溴(14.0g,116.2mmol)滴加至混合物中。将所得混合物在0℃下再搅拌3h,并通过饱和氯化铵溶液(500mL)淬灭混合物。用叔丁基甲基醚(200mL×3)萃取水层,并用水(100mL×3)和盐水(100mL)洗涤合并的有机层,经硫酸钠干燥,过滤且浓缩以提供(S)-4-(烯丙氧基)戊-1-烯(～20mL叔丁基甲基醚溶液),其未经进一步纯化即用于下一步骤。

[0584] 步骤2: (S)-2-甲基-3,6-二氢-2H-吡喃的合成



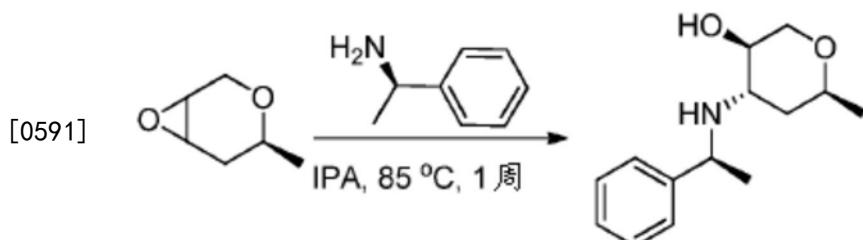
[0586] 将(S)-4-(烯丙氧基)戊-1-烯(～20mL溶液,116mmol)(第2代格拉布斯催化剂)(1.8g)于二氯甲烷(500mL)中的混合物在40℃下搅拌过夜。此后,将溶液冷却至室温,且通过真空蒸馏获得标题化合物(～3.5g,2步为31%)。

[0587] 步骤3: (4S)-4-甲基-3,7-二氧杂双环[4.1.0]庚烷的合成



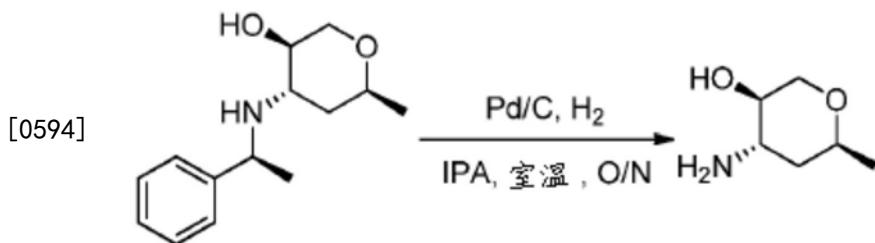
[0589] 在0℃下向(S)-2-甲基-3,6-二氢-2H-吡喃(～1g,10mmol)于二氯甲烷(20mL)中的溶液中添加3-氯过氧苯甲酸(1.8g,20mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。此后,通过饱和亚硫酸钠溶液(15mL)、碳酸钠(15mL)和盐水(15mL)洗涤混合物。经硫酸钠干燥有机层且浓缩以获得标题化合物(～3mL二氯甲烷溶液),其未经进一步纯化即直接用于下一步骤。

[0590] 步骤4: (3R,4S,6S)-6-甲基-4-((S)-1-苯基乙基氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇的合成



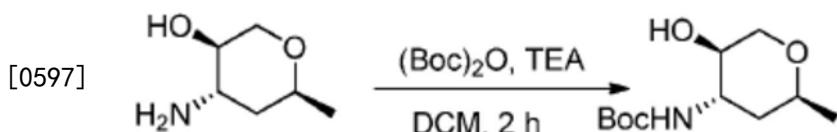
[0592] 将(4S)-4-甲基-3,7-二氧杂双环[4.1.0]庚烷(～3mL二氯甲烷溶液,10mmol)和(R)-1-苯基乙胺(2.4g,20mmol)于异丙醇(20mL)中的混合物在85℃下搅拌1周。此后,将溶液冷却至室温且通过制备型HPLC纯化以获得黄色固体状标题化合物(较大极性,120mg,2步为10%)和白色固体状副产物(较小极性,400mg,2步为32%)。MS (ES+) C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>要求值:235,实测值:236 [M+H]<sup>+</sup>。

[0593] 步骤5: (3R,4S,6S)-4-氨基-6-甲基四氢-2H-吡喃-3-醇的合成



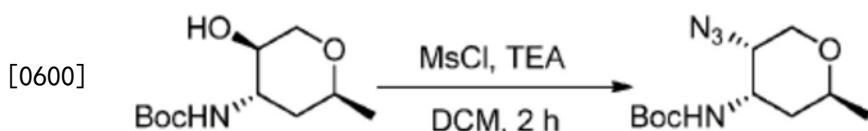
[0595] 将 (3S,4R) - 叔丁基 - (2S,4S,5R) -5- 羟基 -2- 甲基四氢 -2H- 吡喃 -4- 基氨基甲酸叔丁酯 (200mg, 0.85mmol) 和 10% 钯碳 (50mg) 于异丙醇 (10mL) 中的混合物在室温和氢化作用下搅拌过夜。此后, 经由硅藻土垫过滤混合物并浓缩以获得黄色油状标题化合物 (150mg, 粗物), 其未经进一步纯化即直接用于下一步骤。

[0596] 步骤6: (2S,4S,5R) -5- 羟基 -2- 甲基四氢 -2H- 吡喃 -4- 基氨基甲酸叔丁酯的合成



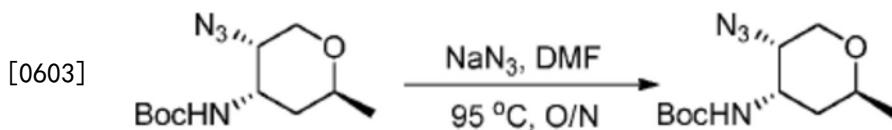
[0598] 在 0℃ 下向 (3R,4S,6S) -4- 氨基 -6- 甲基四氢 -2H- 吡喃 -3- 醇 (150mg, 1.1mmol) 和 三乙胺 (333mg, 3.3mmol) 于二氯甲烷 (80mL) 中的溶液中滴加二碳酸二 - 叔丁酯 (475mg, 2.2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 4 小时。此后, 浓缩溶液且通过硅胶柱用甲醇 / 二氯甲烷 = 1/30 至 1/15 作为洗脱剂进行纯化以提供黄色油状标题化合物 (130mg, 2 步为 51%)。

[0599] 步骤7: (2S,4S,5S) -5- 叠氮基 -2- 甲基四氢 -2H- 吡喃 -4- 基氨基甲酸叔丁酯的合成



[0601] 在 0℃ 下向 (2S,4S,5R) -5- 羟基 -2- 甲基四氢 -2H- 吡喃 -4- 基氨基甲酸叔丁酯 (130mg, 0.6mmol) 和 三乙胺 (202mg, 2.0mmol) 于二氯甲烷 (10mL) 中的溶液中滴加甲磺酰氯 (194mg, 1.7mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 4 小时且然后用二氯甲烷 (100mL) 稀释。用水 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 过滤且浓缩以提供黄色油状标题化合物 (190mg, 粗物) (4.0g, 98%), 其未经进一步纯化即直接用于下一步骤。

[0602] 步骤8: (2S,4S,5S) -5- 叠氮基 -2- 甲基四氢 -2H- 吡喃 -4- 基氨基甲酸叔丁酯的合成



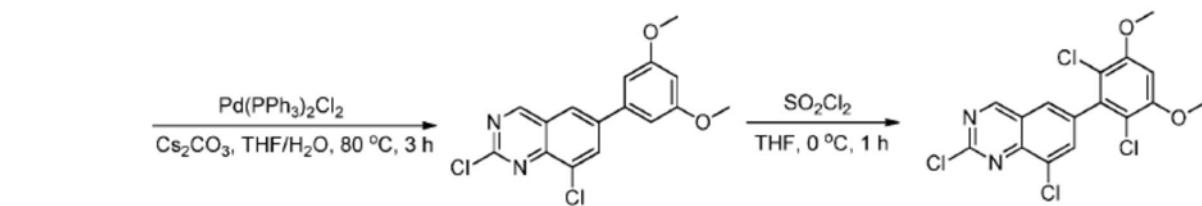
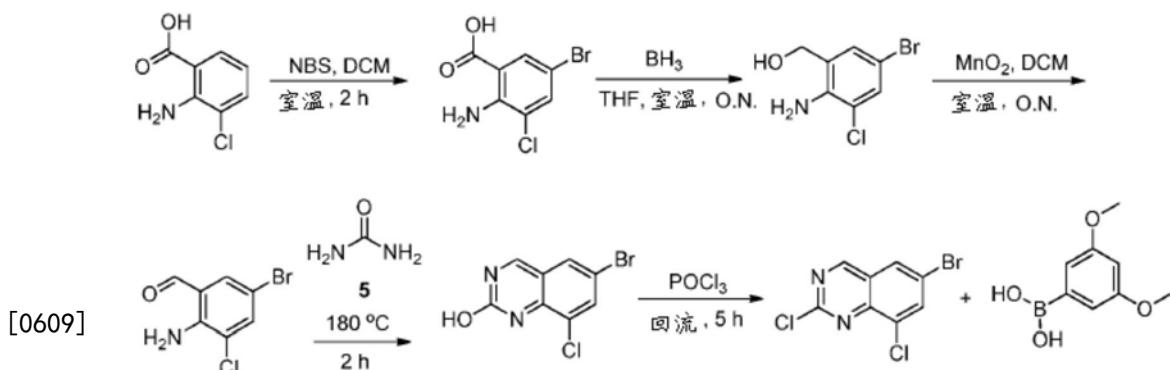
[0604] 在室温下向 (2S,4S,5S) -5- 叠氮基 -2- 甲基四氢 -2H- 吡喃 -4- 基氨基甲酸叔丁酯 (190mg, 0.6mmol) 于 N,N- 二甲基甲酰胺 (10mL) 中的溶液中添加叠氮化钠 (375mg, 5.6mmol) 和乙酸钠 (459mg, 5.6mmol)。将所得混合物在 95℃ 下搅拌 2 天。此后, 用乙酸乙酯 (100mL) 稀释混合物, 通过水 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤且浓缩以提供黄色油状标题化合物 (180mg, 粗物) (4.0g, 98%), 其未经进一步纯化即直接用于下一步骤。

[0605] 步骤9: (2S,4S,5S) -5- 氨基 -2- 甲基四氢 -2H- 吡喃 -4- 基氨基甲酸叔丁酯的合成

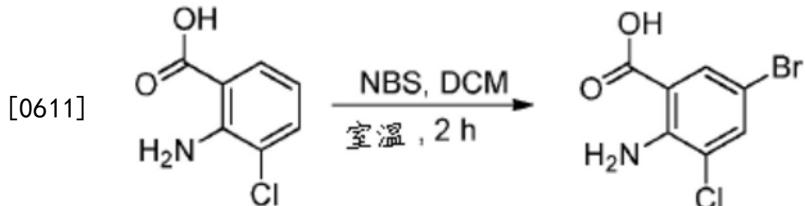


[0607] 将 (2S,4S,5S)-5-叠氮基-2-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基甲酸叔丁酯 (1.8g, 3.6mmol) 和10%钯碳 (50mg) 于异丙醇 (10mL) 中的混合物在室温和氢化作用下搅拌过夜。此后, 经由硅藻土垫过滤混合物。浓缩以获得黄色油状标题化合物 (150mg, 粗物), 其未经进一步纯化即直接用于下一步骤。

[0608] 2,8-二氯-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基) 喹唑啉的合成

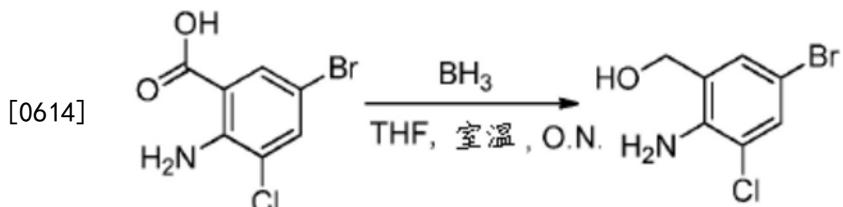


[0610] 步骤1: 2-氨基-5-溴-3-氯苯甲酸的合成



[0612] 向2-氨基-3-氟苯甲酸 (10.0 g, 58.5 mmol) 于二氯甲烷 (150 mL) 中的溶液中添加 N-溴琥珀酰亚胺 (10.4 g, 58.5 mmol), 且将混合物在室温下搅拌2小时。LCMS显示反应完成。过滤固体且用二氯甲烷 (100mL×3) 洗涤以得到白色固体状标题化合物 (13.0 g, 89%), 其未经进一步纯化即直接用于下一步骤。MS (ES+) C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>BrClNO<sub>2</sub>要求值: 249, 251, 实测值: 250, 252 [M+H]<sup>+</sup>。

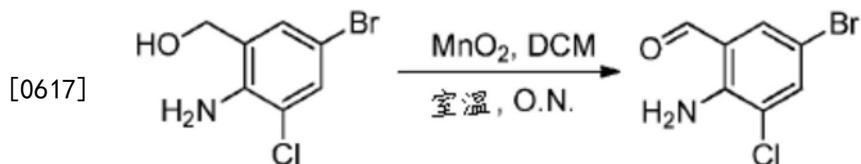
[0613] 步骤2: (2-氨基-5-溴-3-氯苯基) 甲醇的合成



[0615] 在冰/水浴中向2-氨基-5-溴-3-氯苯甲酸 (13.0g, 52.0mmol) 于THF (200mL) 中的溶

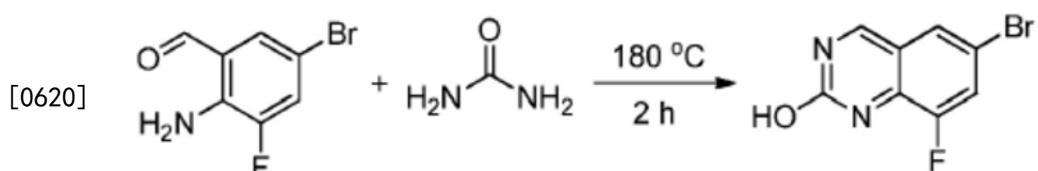
液中添加含硼氢化物的THF (300mL, 1N), 且将反应混合物在室温下搅拌过夜。用甲醇 (100mL) 泽灭混合物且浓缩至50mL体积。用碳酸氢钠水溶液 (400mL) 稀释残余物且用乙酸乙酯 (200mL×3) 萃取。分离有机层, 合并, 通过盐水 (100mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤且浓缩以提供标题产物 (10.0g, 82%)。MS (ES+)  $C_7H_7BrClNO$  要求值: 234, 236, 实测值: 236, 238  $[M+H]^+$ 。

[0616] 步骤3: 2-氨基-5-溴-3-氯苯甲醛的合成



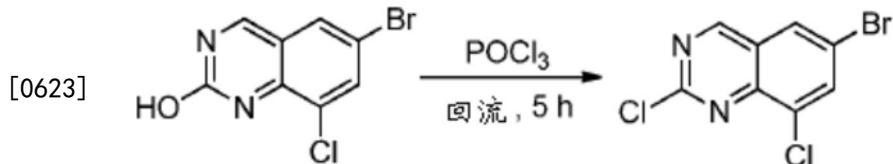
[0618] 将 (2-氨基-5-溴-3-氯苯基) 甲醇 (10.0g, 42.5mmol) 和氧化锰 (21.9g, 255mmol) 于二氯甲烷 (400mL) 中的混合物在室温下搅拌过夜。滤除固体, 且浓缩滤液以得到浅黄色固体状标题化合物 (9.0g, 91%), 其未经进一步纯化即直接用于下一步骤。

[0619] 步骤4: 6-溴-8-氯喹唑啉-2-醇的合成



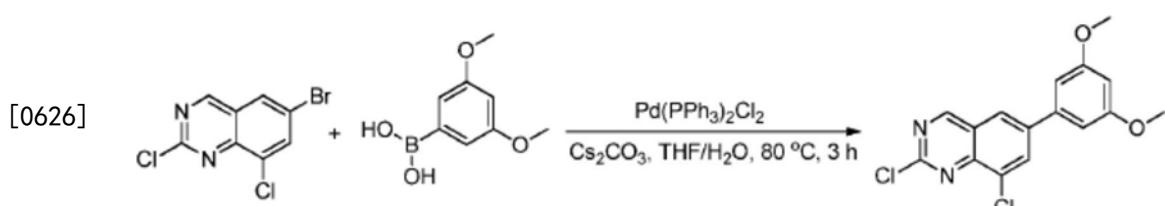
[0621] 将2-氨基-5-溴-3-氯苯甲醛 (9.0g, 38.6mmol) 和尿素 (34.7g, 579mmol) 的混合物加热至180°C且搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温, 且用水 (1L) 稀释所得沉淀物且搅拌2小时。滤出所得沉淀物, 且通过与甲苯共蒸发三次来完全去除所截留的水分。获得黄色固体状标题化合物 (9.0g, 90%)。MS (ES+)  $C_8H_4BrClN_2O$  要求值: 257, 259, 实测值: 258, 260  $[M+H]^+$ 。

[0622] 步骤5: 6-溴-2,8-二氯喹唑啉的合成



[0624] 将6-溴-8-氯喹唑啉-2-醇 (9.0g, 35mmol) 于磷酰氯 (100mL) 中的溶液回流5小时。在减压下去除大部分磷酰氯, 且将残余物添加至搅拌中的冰水 (500mL) 中。经由过滤收集所得沉淀物且然后在THF中回流。滤除固体, 且浓缩滤液以得到黄色固体标题化合物 (7.0g, 78%)。MS (ES+)  $C_8H_4BrClN_2O$  要求值: 275, 277, 实测值: 276, 278  $[M+H]^+$ 。

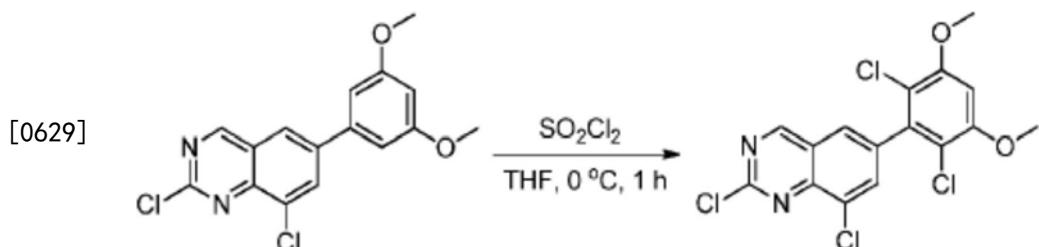
[0625] 步骤6: 2,8-二氯-6-(3,5-二甲氧基苯基) 喹唑啉的合成



[0627] 将6-溴-2,8-二氯喹唑啉 (4.0g, 14.5mmol)、3,5-二甲氧基苯基硼酸 (4.23g, 16.0mmol)、碳酸铯 (9.42g, 29.0mmol) 和  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  (220mg, 0.70mmol) 于THF (200mL) 和水

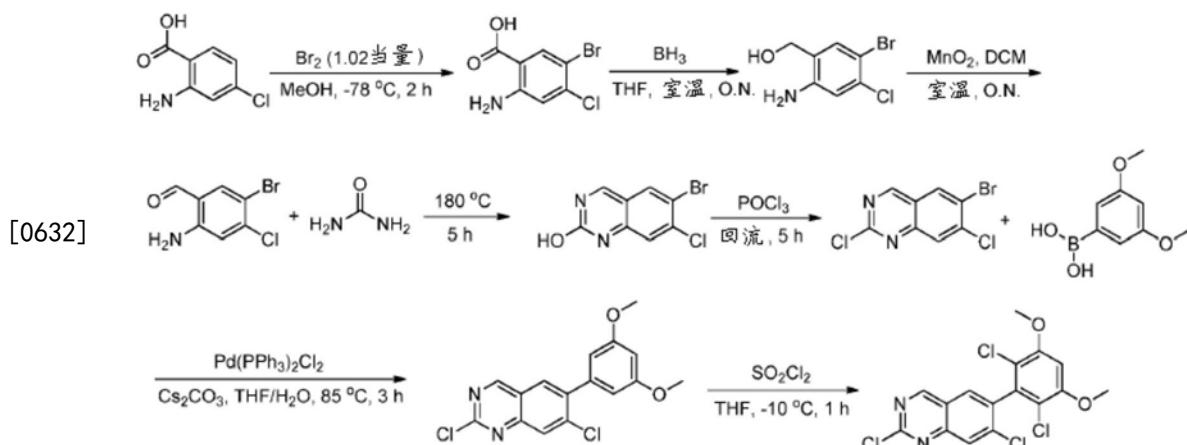
(10mL) 中的混合物用氮气脱气三次,且在80℃下搅拌5小时。将反应混合物冷却至室温,直接浓缩且通过硅胶色谱法(石油醚:二氯甲烷=2:1~1:1)纯化以获得黄色固体状标题化合物(2.0g,41%)。MS (ES+)  $C_{16}H_{12}Cl_2N_2O_2$  要求值:334,336,实测值:335,337  $[M+H]^+$ 。

[0628] 步骤7:2,8-二氯-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉的合成

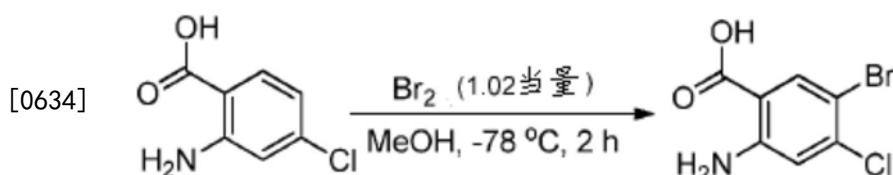


[0630] 在0℃下向2,8-二氯-6-(3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉(2.0g,6.0mmol)于无水THF(40mL)中的溶液中滴加磺酰氯(1.59g,1.75mmol),且将混合物在0℃下搅拌30min。用水(1mL)淬灭反应,且经由过滤收集沉淀物以得到黄色固体状标题化合物(1.3g,54%)。MS (ES+)  $C_{16}H_{10}Cl_4N_2O_2$  要求值:402,404,实测值:403,405  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 9.36 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.01 (s, 6H)。

[0631] 2,7-二氯-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉的合成

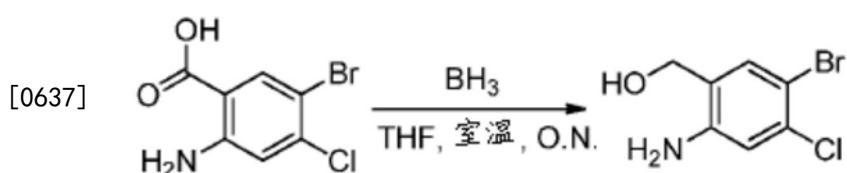


[0633] 步骤1:2-氨基-5-溴-4-氯苯甲酸的合成



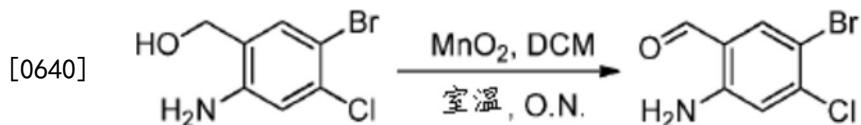
[0635] 在-78℃下向2-氨基-4-氯苯甲酸(10.0g,58.5mmol)于甲醇(150mL)中的溶液中添加溴(15.7mL),且将反应混合物在-78℃下搅拌2小时。用冰水(100mL)和硫代硫酸钠水溶液淬灭反应混合物,且用乙酸乙酯(150mL×3)萃取。分离有机层,合并,用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且浓缩以提供标题化合物(9g,62%)。

[0636] 步骤2:(2-氨基-5-溴-4-氯苯基)甲醇的合成



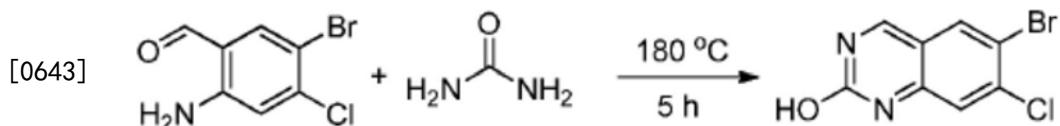
[0638] 在室温下向2-氨基-5-溴-4-氯苯甲酸(9.0g, 36.0mmol)于THF(150mL)中的溶液中添加含硼氢化物的THF(144mL, 1M), 且将反应混合物搅拌过夜。用甲醇(50mL)淬灭反应混合物, 且浓缩至50mL体积。用水(100mL)稀释残余物且用乙酸乙酯(150mL×3)萃取。分离有机层, 合并, 用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤且浓缩以提供标题化合物(粗物, 6g, 71%)。

[0639] 步骤3:2-氨基-5-溴-4-氯苯甲醛的合成



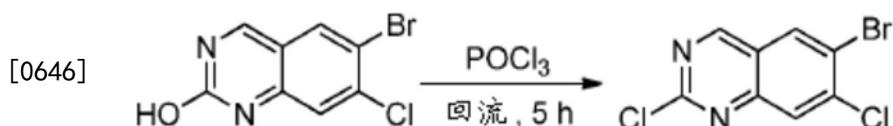
[0641] 将(2-氨基-5-溴-4-氯苯基)甲醇(6g, 25.5mmol)和氧化锰(IV)(15.5g, 0.178mol)于二氯甲烷(100mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。滤除固体, 且浓缩滤液以得到浅黄色固体状标题化合物(5g, 81%)。MS (ES+) C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>BrClNO要求值: 233, 235, 实测值: 234, 236 [M+H]<sup>+</sup>。

[0642] 步骤4:6-溴-7-氯喹唑啉-2-醇的合成



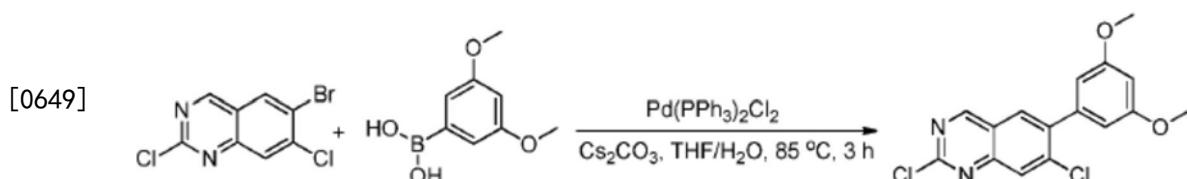
[0644] 将2-氨基-5-溴-4-氯苯甲醛(5g, 21.46mmol)和尿素(18g, 300.0mmol)的混合物在180℃下搅拌5小时。LCMS监测反应完成。将混合物冷却至室温, 用水(100mL×3)洗涤且过滤。干燥滤饼以得到黄色固体状标题化合物(6g(粗物, 100%)。MS (ES+) C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>BrClN<sub>2</sub>O要求值: 258, 260, 实测值: 259, 261 [M+H]<sup>+</sup>。

[0645] 步骤5:6-溴-2,7-二氯喹唑啉的合成



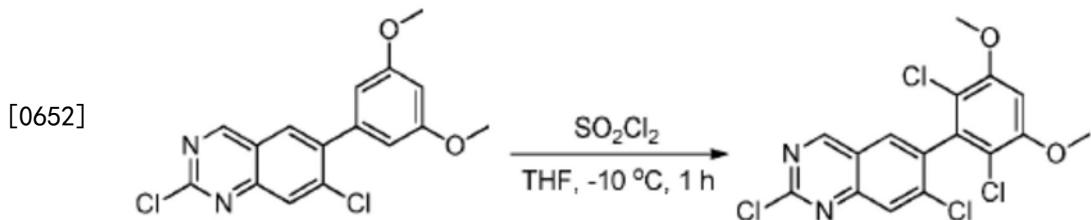
[0647] 将6-溴-7-氯喹唑啉-2-醇(6.0g, 23mmol)于磷酰氯(50mL)中的溶液回流5小时。将反应冷却至室温, 且在减压下去除大部分磷酰氯。将残余物滴加至冰水(500mL)中, 且通过过滤来收集所得沉淀物以得到黄色固体状标题化合物(3g, 48%)。

[0648] 步骤6:2,7-二氯-6-(3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉的合成



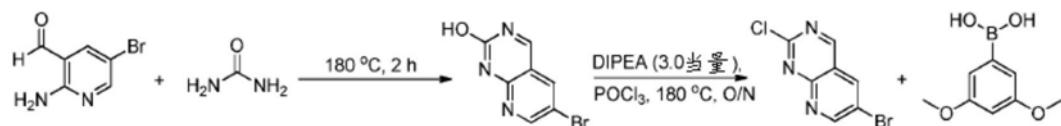
[0650] 将6-溴-2,7-二氯喹唑啉(3g, 10.8mmol)、3,5-二甲氧基苯基硼酸(2.2g, 11.9mmol)、碳酸铯(1.06g, 32.4mmol)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(702mg, 1.08mmol)于THF(50mL)和水(10mL)中的混合物用氮气脱气三次, 且将反应混合物在85℃下搅拌3小时。将反应混合物冷却至室温且直接浓缩。通过硅胶色谱法(石油醚:乙酸乙酯=10:1~4:1)来纯化残余物以得到浅黄色固体状标题化合物(2.0g, 产率: 55%)。MS (ES+) 要求值: 334, 336, C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 实测值: 335, 337 [M+H]<sup>+</sup>。

[0651] 步骤7:2,7-二氯-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉的合成

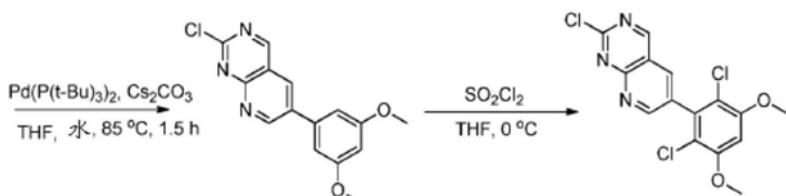


[0653] 在-10℃下向2,7-二氯-6-(3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉(2.0g,6.0mmol)于THF(30mL)中的溶液中添加磺酰氯(1.77g,13.2mmol),且将混合物在-10℃下搅拌1小时。用水(1mL)淬灭溶液且在减压下浓缩。通过硅胶色谱法(石油醚:乙酸乙酯=10:1~4:1)将残余物纯化成白色固体状标题化合物(1.2g,50%)。MS (ES+)  $C_{16}H_{10}Cl_4N_2O_2$  要求值:402,404,实测值:403,405  $[M+H]^+$ 。

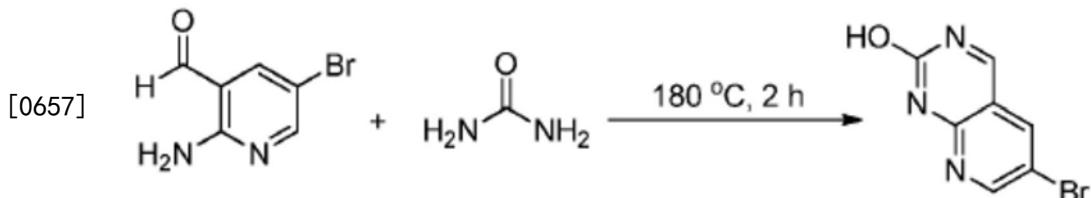
[0654] 步骤8:2-氯-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶的合成



[0655]

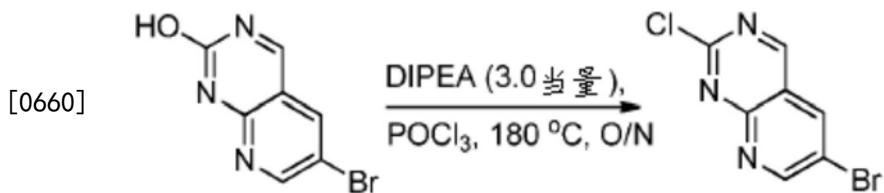


[0656] 步骤9:6-溴吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-醇的合成



[0658] 将2-氨基-5-溴烟碱醛(2.0g,10.0mmol)和尿素(9.0g,150.0mmol)的混合物在180℃下加热且剧烈搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温并收集所得沉淀物,用水(3×100mL)洗涤且与甲苯共蒸发三次以完全去除所截留的水分。获得黄色固体状标题化合物(2.1g,93%)。MS (ES+)  $C_8H_5BrN_2O$  要求值:225,227,实测值:226,228  $[M+H]^+$ 。

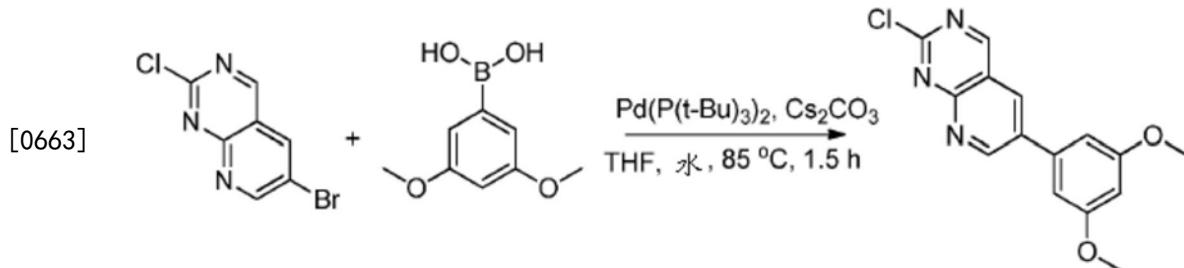
[0659] 步骤10:6-溴-2-氯吡啶并[2,3-d]嘧啶的合成



[0661] 在室温下向6-溴吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-醇(1.1g,4.9mmol)于30mL三氯氧磷中的经搅拌混合物中添加二异丙基乙胺(1.6g,12.2mmol),且然后将反应混合物在120℃下搅拌12小时。在减压下去除大多数三氯氧磷。用乙酸乙酯(200mL)稀释残余物且在0℃下添加至饱和碳酸氢钠溶液(300mL)中。用乙酸乙酯(200mL×3)萃取混合物。经无水硫酸钠干燥合并

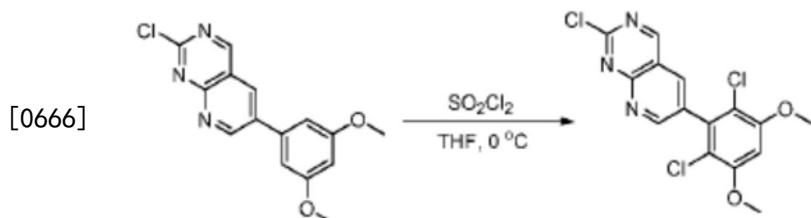
的有机层,过滤且浓缩以提供黄色固体状标题化合物(800mg,67%)。MS (ES+)  $C_7H_3BrClN_3$  要求值:243,245,实测值:244,246 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>。

[0662] 步骤11:2-氯-6-(3,5-二甲氧基苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶的合成:



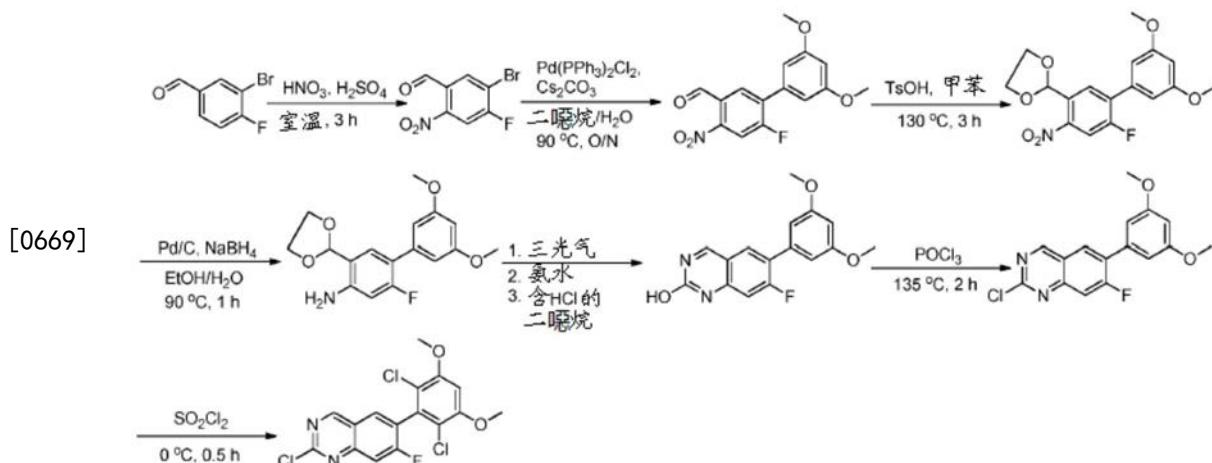
[0664] 将6-溴-2-氯吡啶并[2,3-d]嘧啶(800mg,3.3mmol)、3,5-二甲氧基苯基硼酸(655mg,3.6mmol)、双(三-叔丁基膦)钯(83mg,0.16mmol)和碳酸铯(1.06g,3.3mmol)于THF(30mL)和水(6mL)中的混合物用氮气脱气三次且然后在85°C下加热0.5小时。将混合物冷却至室温且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(二氯甲烷/乙酸乙酯=3/1)来纯化残余物以获得黄色固体状标题产物(460mg,47%)。MS (ES+)  $C_{15}H_{12}ClN_3O_2$  要求值:301,302,实测值:302,304 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>。

[0665] 步骤12:2-氯-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶的合成

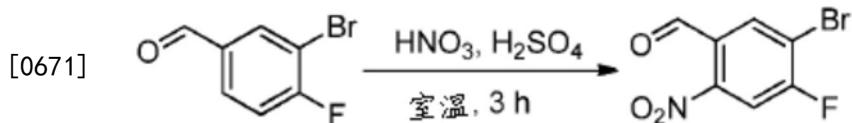


[0667] 在0°C下向2-氯-6-(3,5-二甲氧基苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶(300mg,1.0mmol)于THF(30mL)中的溶液中滴加碘酰氯(337mg,2.5mmol),且将混合物在0°C下搅拌20min。用水(50mL)淬灭反应且用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。用盐水(100mL)洗涤合并的有机层,经硫酸钠干燥,过滤且浓缩。通过硅胶色谱法(二氯甲烷/乙酸乙酯=5/1)来纯化残余物以获得黄褐色固体状标题产物(240mg,65%)。MS (ES+)  $C_{15}H_{10}Cl_3N_3O_2$  要求值:369,实测值:370,372 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>。

[0668] 2-氯-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-氟喹唑啉的合成

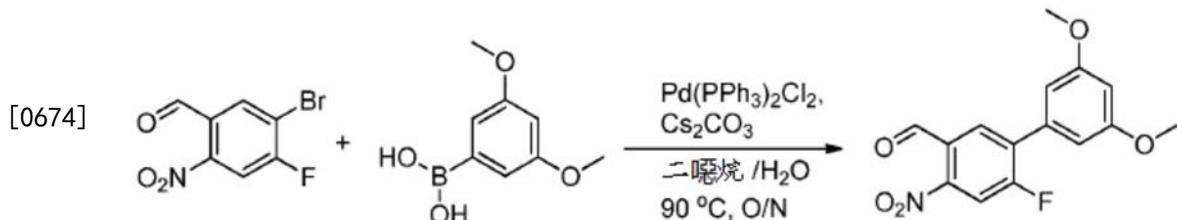


[0670] 步骤1:5-溴-4-氟-2-硝基苯甲醛的合成



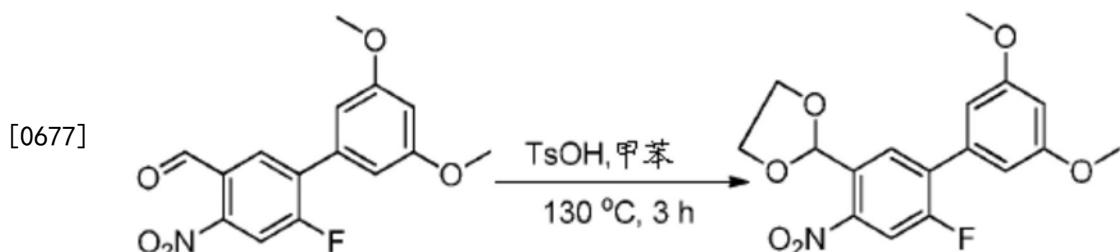
[0672] 在0℃下向浓硝酸(6.8mL, 101.0mmol)于浓硫酸(60mL)中的经搅拌溶液中缓慢添加3-溴-4-氟苯甲醛(10g, 49.5mmol)。完成添加后, 移除冰浴, 且使反应升温至室温且搅拌3小时。将混合物倒入冰水中且用乙酸乙酯(200mL)萃取。浓缩有机层以得到黄色固体状标题化合物(粗物, 12g, 100%), 其未经进一步纯化即直接用于下一步骤。

[0673] 步骤2:6-氟-3',5'-二甲氧基-4-硝基联苯-3-甲醛的合成



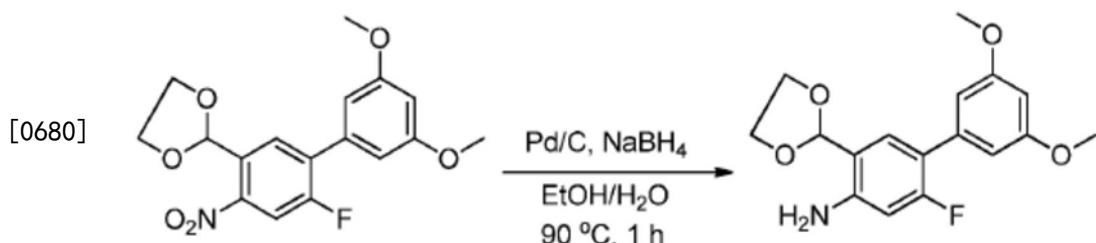
[0675] 将5-溴-4-氟-2-硝基苯甲醛(10.0g, 40.0mmol)、3,5-二甲氧基苯基硼酸(7.3g, 40.0mmol)、双(三苯基膦基)氯化钯(II)(1.4g, 2.0mmol)和碳酸铯(32.6g, 100.0mmol)于二噁烷/水(550mL, v/v=10/1)中的混合物用氮气脱气三次且在90℃下加热3小时。将混合物冷却至室温, 浓缩, 用乙酸乙酯(1000mL)稀释, 且通过水(500mL)和盐水(500mL)洗涤。干燥有机层, 浓缩, 且通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=8/1至5/1)来纯化残余物以提供黄色固体状标题化合物(9g, 61%)。MS (ES+) C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>要求值: 305, 实测值: 306 [M+H]<sup>+</sup>。

[0676] 步骤3:2-(6-氟-3',5'-二甲氧基-4-硝基联苯-3-基)-1,3-二氧戊环的合成



[0678] 将6-氟-3',5'-二甲氧基-4-硝基联苯-3-甲醛(1.7g, 5.6mmol)和4-甲苯磺酸(95.8mg, 0.6mmol)于1,2-乙二醇(4.3mL)和甲苯(60mL)中的混合物在130℃下加热3小时。此后, 将反应混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯(100mL)稀释, 且通过水(100mL\*3)和盐水(100mL)洗涤。经硫酸钠干燥合并的有机层, 过滤且浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=8/1至5/1)来纯化残余物以提供黄色固体状标题化合物(1.8g, 89%)。MS (ES+) C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>要求值: 349, 实测值: 350 [M+H]<sup>+</sup>。

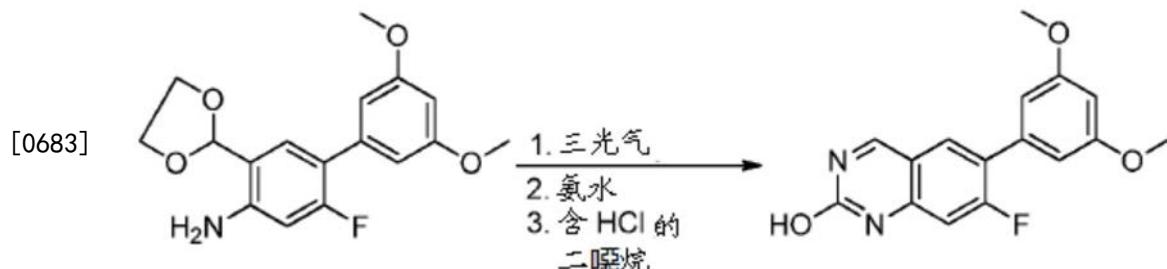
[0679] 步骤4:5-(1,3-二氧戊环-2-基)-2-氟-3',5'-二甲氧基联苯-4-胺的合成



[0681] 将2-(6-氟-3',5'-二甲氧基-4-硝基联苯-3-基)-1,3-二氧戊环(1.8g, 5.2mmol)、

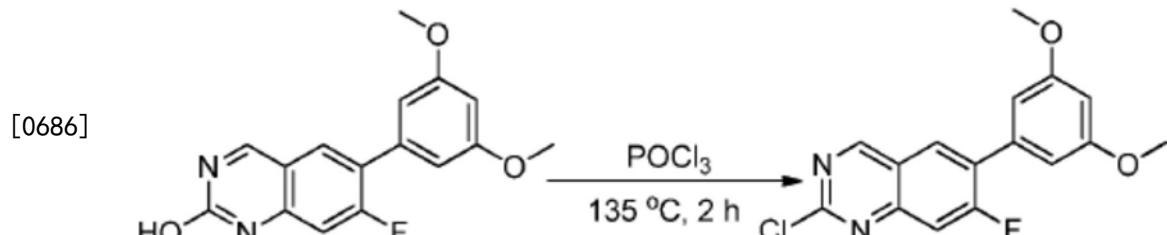
硼氢化钠(587.9mg, 15.5mmol)和10%钯碳(0.2g)于乙醇/水(33mL, v/v=10/1)中的混合物在90℃下加热1小时。此后,用乙酸乙酯(150mL)稀释混合物,且通过水(50mL)和盐水(50mL)洗涤。经钠干燥合并的有机层,过滤且浓缩。通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=5/1至4/1)来纯化残余物以提供黄色固体状标题化合物(1.4g, 88%)。MS (ES+)  $C_{17}H_{18}FN_4O_4$  要求值: 319, 实测值: 320  $[M+H]^+$ 。

[0682] 步骤5: 6- (3,5-二甲氧基苯基) -7-氟喹唑啉-2-醇的合成



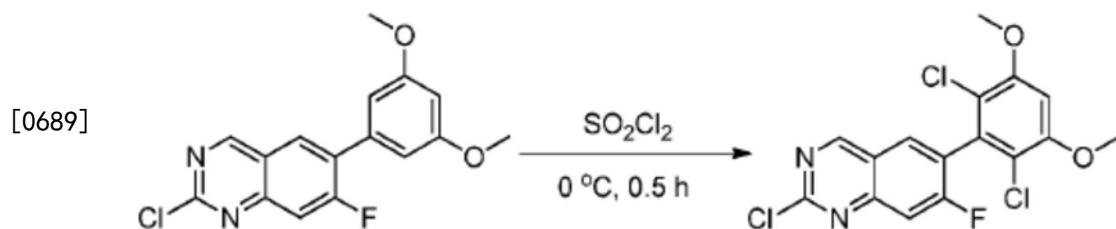
[0684] 在0℃下向5- (1,3-二氧戊环-2-基) -2-氟-3',5'-二甲氧基联苯-4-胺(1.9g, 6.0mmol)和三乙胺(3.0mL, 21.4mmol)于THF(20mL)中的溶液中添加三光气(0.6g, 2.0mmol),且在0℃下搅拌0.5小时。此后,添加氨的甲醇溶液(3mL, 21mmol, 7mol/L)。将反应在0℃下搅拌30分钟且迅速升温至环境温度。在室温下再搅拌30分钟后,用含4mol/LHCl的二噁烷(8.2mL)将反应混合物酸化至pH 2且然后在室温下搅拌1小时。然后浓缩所得溶液且通过硅胶柱色谱法(二氯甲烷/甲醇=50/1至10/1)纯化以提供黄色固体状标题化合物(2.0g, 99%)。MS (ES+)  $C_{16}H_{13}FN_2O_3$  要求值: 300, 实测值: 301  $[M+H]^+$ 。

[0685] 步骤6: 2-氯-6- (3,5-二甲氧基苯基) -7-氟喹唑啉的合成



[0687] 将6- (3,5-二甲氧基苯基) -7-氟喹唑啉-2-醇(2.0g, 6.7mmol)于POCl<sub>3</sub>(30mL)中的溶液在135℃下加热2小时。此后,将反应溶液冷却至室温且在0℃下滴加至饱和碳酸氢钠溶液(800mL)中。用乙酸乙酯(200mL\*3)萃取混合物。经无水硫酸钠干燥合并的有机层,过滤且浓缩以提供浅黄色固体状标题化合物(1.1g, 52%)。MS (ES+)  $C_{16}H_{12}ClFN_2O_2$  要求值: 318, 实测值: 319  $[M+H]^+$ 。

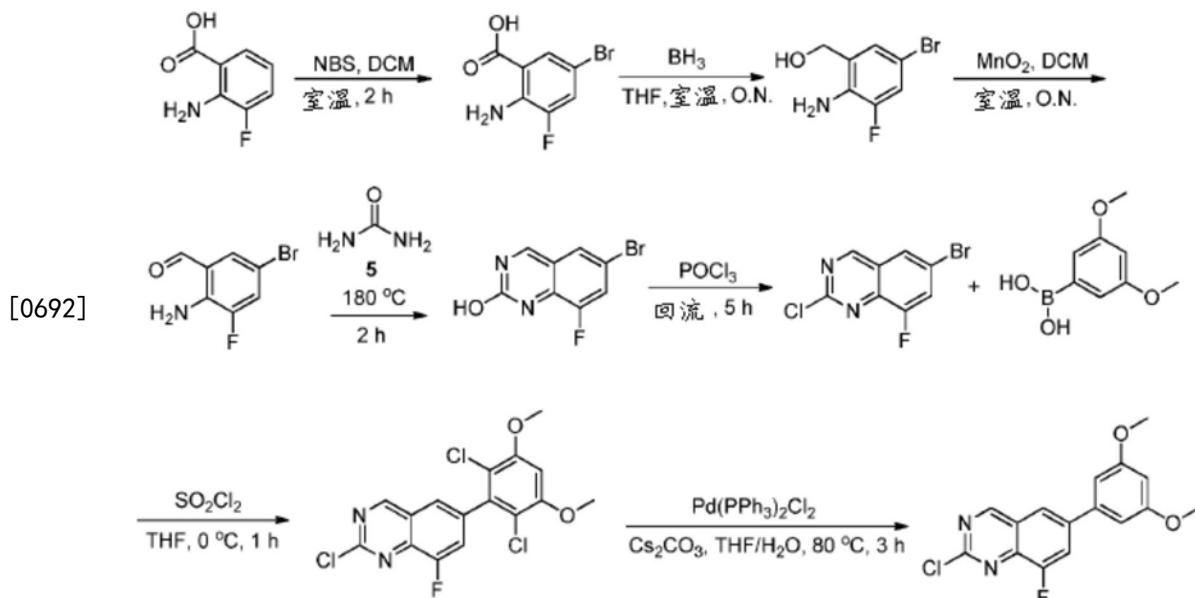
[0688] 步骤7: 2-氯-6- (2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基) -7-氟喹唑啉的合成



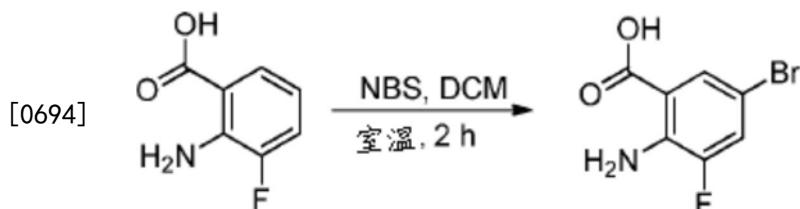
[0690] 在0℃下向2-氯-6- (3,5-二甲氧基苯基) -7-氟喹唑啉(1.2g, 3.8mmol)于乙腈/四氢呋喃(200mL, v/v=1/1)中的溶液中添加磺酰氯(1.7mL, 18.9mmol)。将所得溶液在0℃下

搅拌0.5小时。此后,浓缩溶液且用乙酸乙酯(500mL)稀释。通过饱和碳酸氢钠溶液(200mL)和盐水(200mL)洗涤有机相,经无水硫酸钠干燥,过滤且浓缩以提供黄色固体状标题化合物(946mg,65%)。MS (ES+)  $C_{16}H_{10}Cl_3FN_2O_2$  要求值:386,实测值:387  $[M+H]^+$ 。

[0691] 步骤8:2-氯-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-氟喹唑啉的合成

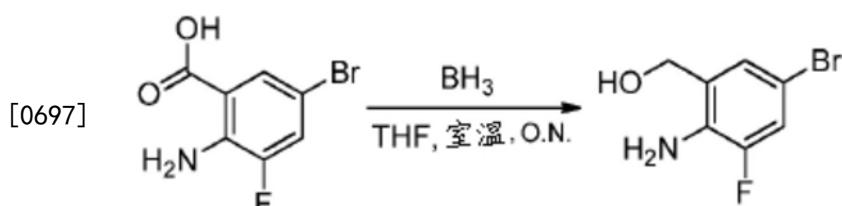


[0693] 步骤9:2-氨基-5-溴-3-氟苯甲酸的合成



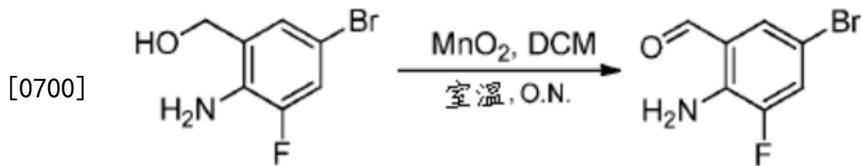
[0695] 向2-氨基-3-氟苯甲酸(10.85g,70mmol)于二氯甲烷(175mL)中的溶液中添加N-溴琥珀酰亚胺(12.46g,70mmol),且将混合物在室温下搅拌2小时。滤出沉淀物且用二氯甲烷(100mL\*3)洗涤以得到灰色固体状标题化合物(12.7g,78%),其未经进一步纯化即直接用于下一步骤。MS (ES+)  $C_7H_5BrFN_2O_2$  要求值:233,235,实测值:232,234  $[M+H]^+$ 。

[0696] 步骤10:(2-氨基-5-溴-3-氟苯基)甲醇的合成



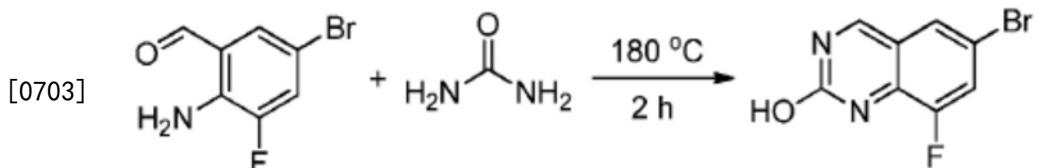
[0698] 在0°C下向2-氨基-5-溴-3-氟苯甲酸(14.5g,62.2mmol)于THF(150mL)中的溶液中添加含硼氢化物的THF(1M,310mL),且将反应混合物在室温下搅拌过夜。用甲醇(150mL)淬灭反应,在真空中浓缩,用碳酸氢钠水溶液(400mL)稀释且用乙酸乙酯(200mL\*3)萃取。分离出有机层,合并,用水(200mL)和盐水(200mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且浓缩以提供标题化合物(13.0g,粗物),其未经进一步纯化即直接用于下一步骤。MS (ES+)  $C_7H_7BrFN_2O$  要求值:219,221,实测值:220,222  $[M+H]^+$ 。

[0699] 步骤11:2-氨基-5-溴-3-氟苯甲醛的合成



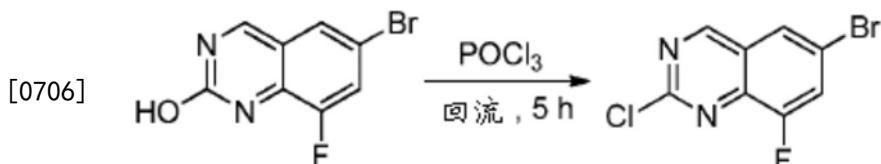
[0701] 将(2-氨基-5-溴-3-氟苯基)甲醇(13g, 59.4mmol)和氧化锰(31g, 356.4mmol)于二氯甲烷(400mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。滤除固体,且浓缩滤液以得到浅黄色固体状标题化合物(11g, 85%),其未经进一步纯化即直接用于下一步骤。

[0702] 步骤12:6-溴-8-氟喹唑啉-2-醇的合成



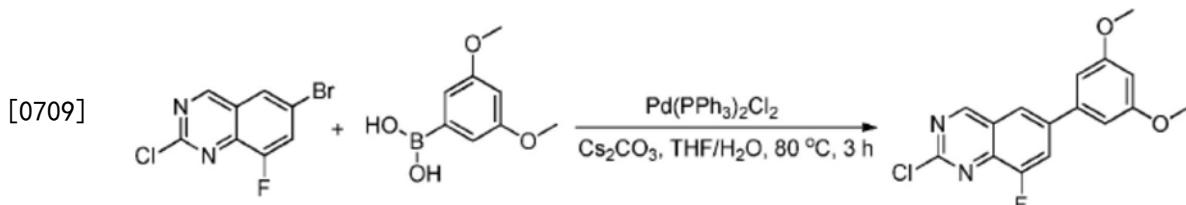
[0704] 将2-氨基-5-溴-3-氟苯甲醛(2.17g, 10mmol)和尿素(9g, 150mmol)的经搅拌混合物在180°C下加热2小时。将反应混合物冷却至室温,且滤出所得沉淀物且用水(500mL\*3)洗涤。通过与甲苯共蒸发三次来完全去除所截留的水分。获得黄色固体状标题化合物(2g, 83%)。MS (ES+)  $C_8H_4BrFN_2O$  要求值: 242, 244, 实测值: 243, 245  $[M+H]^+$ 。

[0705] 步骤13:6-溴-2-氯喹唑啉的合成



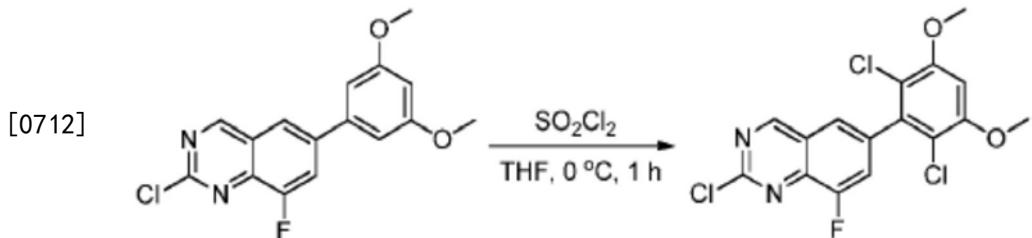
[0707] 将6-溴喹唑啉-2-醇(9.72g, 40mmol)于磷酰氯(100mL)中的溶液回流5小时。将反应冷却至室温,且在减压下去除大部分磷酰氯。将残余物滴加至冰水(500mL)中,且通过过滤来收集所得沉淀物以得到黄色固体状标题化合物(9g, 87%)。MS (ES+)  $C_8H_3BrClFN_2$  要求值: 260, 262, 实测值: 261, 263  $[M+H]^+$ 。

[0708] 步骤14:2-氯-6-(3,5-二甲氧基苯基)-8-氟喹唑啉的合成



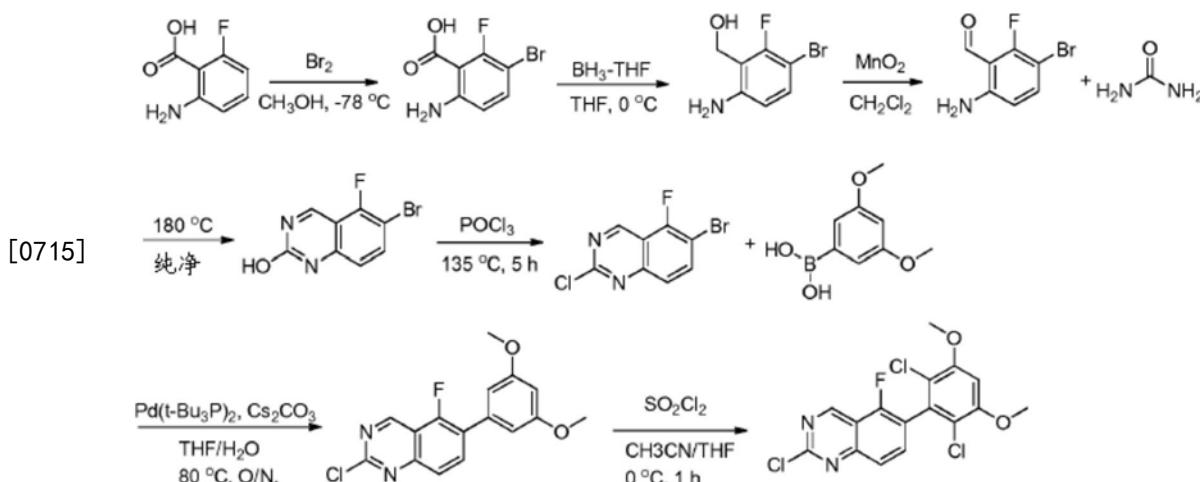
[0710] 将6-溴-2-氯-8-氟喹唑啉(4.0g, 15.4mmol)、3,5-二甲氧基苯基硼酸(4.47g, 16.9mmol)、碳酸铯(10.0g, 30.8mmol)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(236mg, 0.77mmol)于THF(200mL)和水(10mL)中的混合物用氮气脱气三次,且在80°C下搅拌3小时。将反应混合物冷却至室温且直接浓缩。通过硅胶色谱法(石油醚:二氯甲烷=2:1至1:1)来纯化残余物以提供黄色固体状标题化合物(2.5g, 51%)。MS (ES+)  $C_{16}H_{12}ClFN_2O_2$  要求值: 318/320, 实测值: 319/321  $[M+H]^+$ 。

[0711] 步骤15:2-氯-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-氟喹唑啉的合成

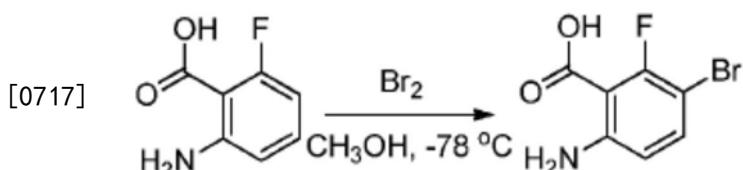


[0713] 在0℃下向2-氯-6-(3,5-二甲氧基苯基)-8-氟喹唑啉(1.5g,4.7mmol)于无水THF(40mL)中的溶液中滴加磺酰氯(1.59g,1.75mmol),且将混合物搅拌1小时。用水(1mL)淬灭反应,且在减压下去除溶剂。用乙腈洗涤残余物且干燥以得到白色固体状标题化合物(700mg,38%)。(MS (ES+)  $C_{16}H_{10}Cl_3FN_2O_2$ 要求值:386,388,实测值:387,389  $[M+H]^+$  )。

[0714] 2-氯-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5-氟喹唑啉的合成

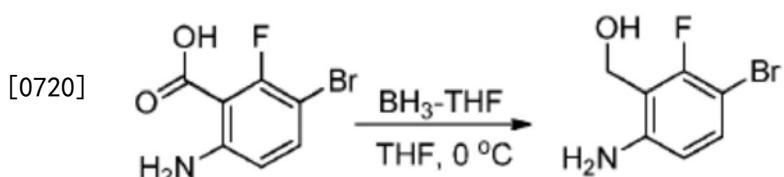


[0716] 步骤1:6-氨基-3-溴-2-氟苯甲酸的合成



[0718] 在-78℃下向2-氨基-6-氟苯甲酸(12.0g,77.35mmol)于甲醇(150mL)中的溶液中添加溴(15.7mL),且将混合物在-78℃下搅拌2小时。用冰水(100mL)和硫代硫酸钠水溶液淬灭反应混合物,且用乙酸乙酯(150mL×3)萃取。分离有机层,合并,用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且浓缩以提供标题粗产物(9.0g,50%)。MS (ES+)  $C_7H_5BrFN_2O_2$ 要求值:232,实测值:233,235  $[M+H]^+$  )。

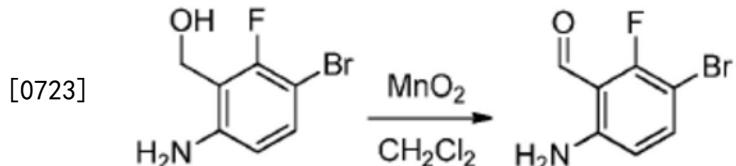
[0719] 步骤2: (6-氨基-3-溴-2-氟苯基)甲醇的合成



[0721] 在0℃下向6-氨基-3-溴-2-氟苯甲酸(9.0g,38.46mmol)于THF(150mL)中的溶液中添加BH3-THF(1M,193mL),且将混合物在室温下搅拌过夜。用甲醇(50mL)缓慢淬灭反应,且

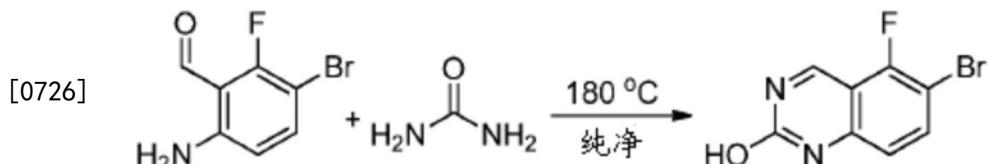
在减压下去除溶剂。用200mL乙酸乙酯稀释残余物,用水(200mL)和盐水(200mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且浓缩以提供标题产物(8.3g,98%),其未经进一步纯化即直接用于下一步骤。MS (ES+)  $C_7H_7BrFN_0$ 要求值:219,实测值:220,222 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>。

[0722] 步骤3:6-氨基-3-溴-2-氟苯甲醛的合成



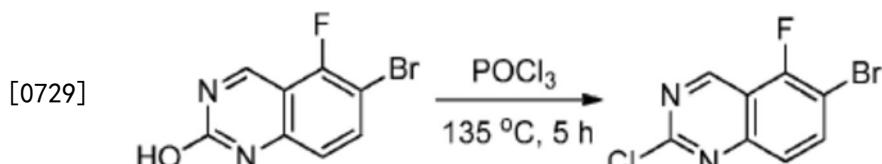
[0724] 将(6-氨基-3-溴-2-氟苯基)甲醇(8.3g,37.72mmol)和氧化锰(IV)(19.68g,226.32mmol)于二氯甲烷(400mL)中的悬浮液混合物在室温下搅拌过夜。滤除固体,且浓缩滤液以得到浅黄色固体状标题产物(6.0g,73%),其未经进一步纯化即直接用于下一步骤。MS (ES+)  $C_7H_5BrFN_0$ 要求值:217,实测值:218,220 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>。

[0725] 步骤4:6-溴-5-氟喹唑啉-2-醇的合成



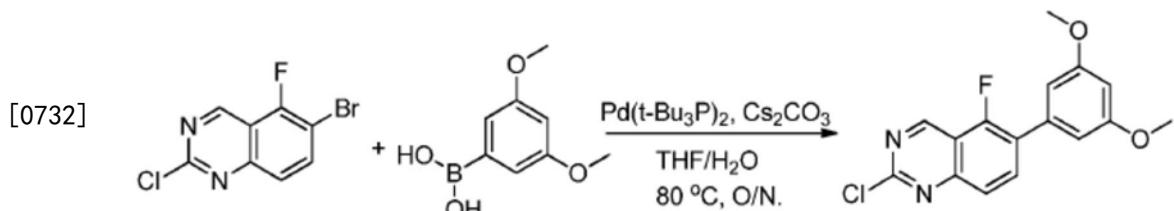
[0727] 将6-氨基-3-溴-2-氟苯甲醛(3.0g,13.76mmol)和尿素(12.40g,206.40mmol)的混合物加热至180 °C且搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温。收集所得沉淀物,用水(3×100mL)洗涤且与甲苯共蒸发三次以完全去除所截留的水分。获得黄色固体状标题化合物(3.3g,99%)。MS (ES+)  $C_8H_4BrFN_2O$ 要求值:242,实测值:243,245 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>。

[0728] 步骤5:6-溴-2-氯-5-氟喹唑啉的合成



[0730] 将6-溴-5-氟喹唑啉-2-醇(3.0g,12.34mmol)于三氯氧磷(10mL)中的溶液在135 °C下回流5小时。在减压下去除大部分三氯氧磷,且将残余物滴加至冰水(200mL)中。经由过滤收集所得沉淀物,为黄色固体(3.1g,96%)。MS (ES+)  $C_8H_3BrClFN_2$ 要求值:260,实测值:261,263 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>。

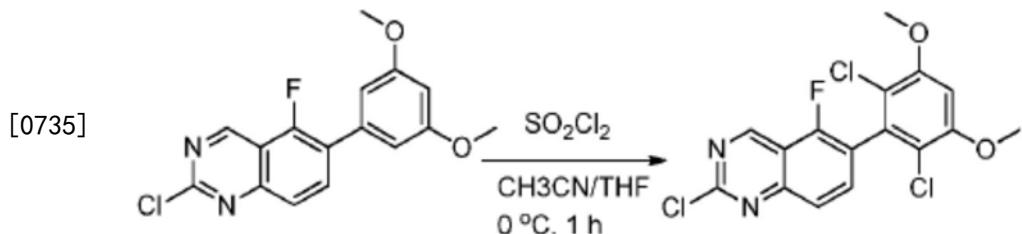
[0731] 步骤6:2-氯-6-(3,5-二甲氧基苯基)-5-氟喹唑啉的合成



[0733] 将6-溴-2-氯-5-氟喹唑啉(1.5g,5.74mmol)、3,5-二甲氧基苯基硼酸(1.15g,6.31mmol)、碳酸铈(1.87g,5.74mmol)和双(三-叔丁基膦)钯(148mg,0.29mmol)于THF(30mL)和水(3mL)中的混合物用氮气脱气三次且在80 °C下搅拌过夜。将混合物冷却至室温

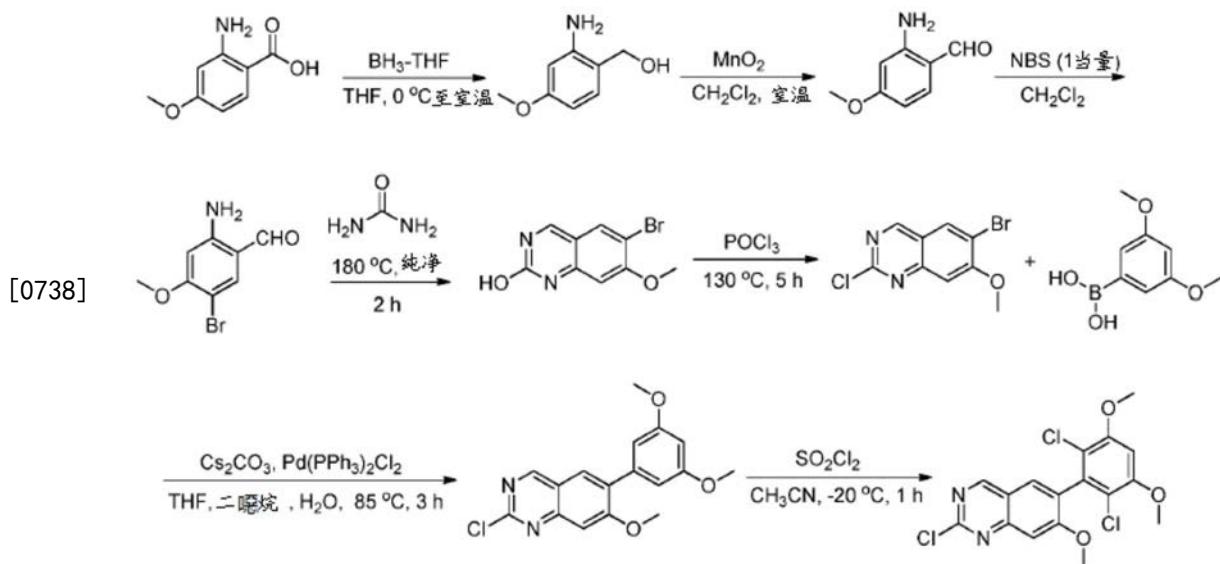
且用乙酸乙酯( $3 \times 200\text{mL}$ )萃取。用水和盐水洗涤合并的有机层,经硫酸钠干燥,过滤且浓缩。通过硅胶色谱法(石油醚:乙酸乙酯=8:1)来纯化残余物以获得白色固体状标题产物(1.3g,70%)。MS (ES+)  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClFN}_2\text{O}_2$  要求值:318,实测值:319,321 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0734] 步骤7:2-氯-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5-氟喹唑啉的合成

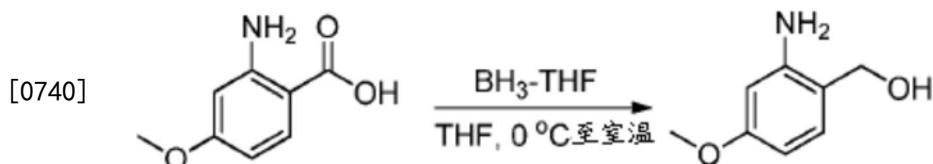


[0736] 在-20°C下向2-氯-6-(3,5-二甲氧基苯基)-5-氟喹唑啉(1.25g,3.92mmol)于无水乙腈/THF(20mL/10mL)中的溶液中滴加碘酰氯(1.32g,9.80mmol),且将混合物搅拌1小时。用水(1mL)淬灭反应,且在减压下去除溶剂。用乙腈洗涤沉淀物且干燥以得到白色固体状标题产物(886.5mg,56%)。MS (ES+)  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{FN}_2\text{O}_2$  要求值:386,实测值:387,389 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0737] 2-氯-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-甲氧基喹唑啉的合成

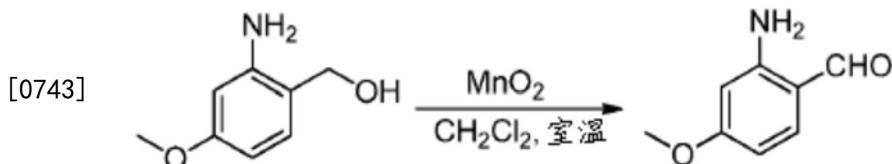


[0739] 步骤1:(2-氨基-4-甲氧基苯基)甲醇的合成



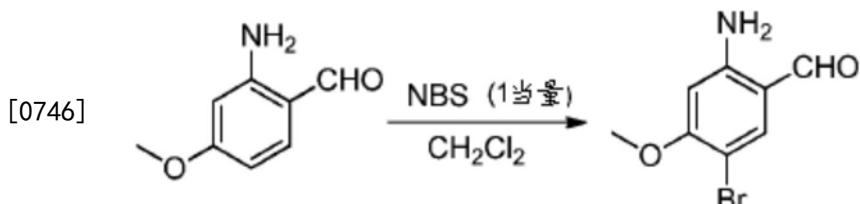
[0741] 在0°C下向2-氨基-4-甲氧基苯甲酸(15.0g,89.8mmol)于THF(300mL)中的溶液中添加含硼氢化物的THF(450mL,450mmol),且将反应混合物在室温下搅拌过夜。用水(150mL)淬灭反应且用乙酸乙酯(500mL×3)萃取。分离有机层,合并,用水(200mL)和盐水(200mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且浓缩以提供标题化合物。MS (ES+)  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_2$  要求值:153,实测值:154 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0742] 步骤2:2-氨基-4-甲氧基苯甲醛的合成



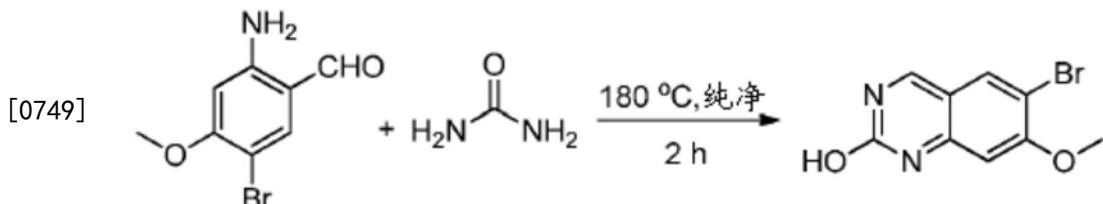
[0744] 将(2-氨基-4-甲氧基苯基)甲醇(20g, 131.0mmol)和氧化锰(68g, 786.0mmol)于二氯甲烷(300mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。滤除固体,且浓缩滤液。通过硅胶色谱法(石油醚:乙酸乙酯=6:1)来纯化残余物以得到黄色固体状标题化合物(7g, 35%)。MS (ES+)  $C_8H_9NO_2$ 要求值:151, 实测值:152  $[M+H]^+$ 。

[0745] 步骤3:2-氨基-5-溴-4-甲氧基苯甲醛的合成



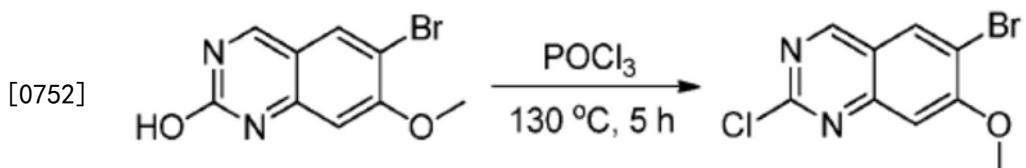
[0747] 向2-氨基-4-甲氧基苯甲醛(6g, 39.7mmol)于二氯甲烷(100mL)中的经搅拌溶液中添加N-溴琥珀酰亚胺(7g, 39.7mmol)。用二氯甲烷和水稀释反应混合物。经硫酸钠干燥所分离有机层,过滤且浓缩以得到黄色固体状标题化合物(5g, 56%)。MS (ES+)  $C_8H_8BrNO_2$ 要求值:229, 231, 实测值:230, 232  $[M+H]^+$ 。

[0748] 步骤4:6-溴-7-甲氧基喹唑啉-2-醇的合成



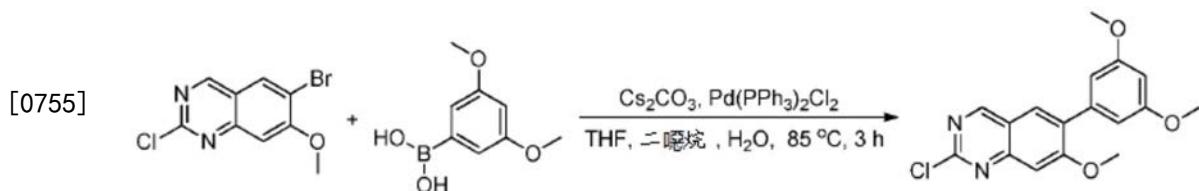
[0750] 将2-氨基-5-溴-4-甲氧基苯甲醛(3g, 13.1mmol)和尿素(12g, 196.5mmol)的混合物在180°C下搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温且用水(3×100mL)洗涤。收集沉淀物且干燥以得到黄色固体状标题化合物(3g, 粗物)。MS (ES+)  $C_8H_7BrN_2O_2$ 要求值:254, 256, 实测值:255, 257  $[M+H]^+$ 。

[0751] 步骤5:6-溴-2-氯-7-甲氧基喹唑啉的合成



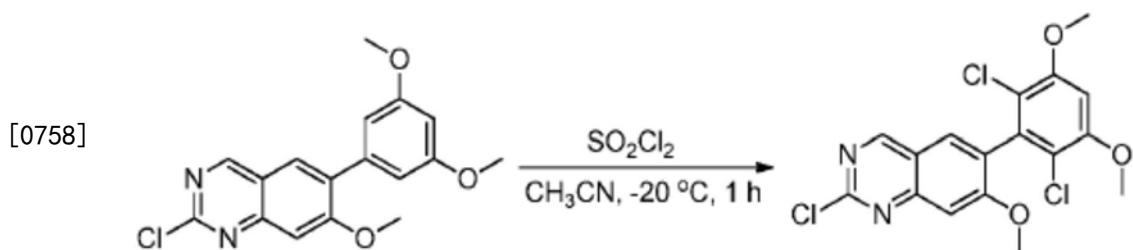
[0753] 在130°C下对6-溴-7-甲氧基喹唑啉-2-醇(3.0g, 11.8mmol)于三氯氧磷(30mL)中的溶液中回流5小时。将反应冷却至室温,且蒸除大部分三氯氧磷。将残余物滴加至冰水(100mL)中,且经由过滤收集所得沉淀物以得到黄色固体状标题化合物(2.4g, 75%)。MS (ES+)  $C_9H_6BrClN_2O$ 要求值:272, 274, 实测值:273, 275  $[M+H]^+$ 。

[0754] 步骤6:2-氯-6-(3,5-二甲氧基苯基)-7-甲氧基喹唑啉的合成



[0756] 将6-溴-2-氯-7-甲氧基喹唑啉(2.4g, 8.82mmol)、3,5-二甲氧基苯基硼酸(1.6g, 8.82mmol)、碳酸铈(8.6g, 26.46mmol)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.4g, 2.1mmol)于THF(10mL)、二噁烷(10mL)和水(2mL)中的混合物用氮气脱气三次且在85°C下搅拌3小时。将混合物冷却至室温且用二氯甲烷(3×50mL)萃取。分离有机层,合并,用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且浓缩。通过硅胶色谱法(石油醚:乙酸乙酯=1:4)来纯化残余物以得到白色固体状标题化合物(1.1g, 38%)。MS (ES+) C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>要求值:330,332,实测值:331,333 [M+H]<sup>+</sup>。

[0757] 步骤7:2-氯-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-甲氧基喹唑啉的合成



[0759] 向2-氯-6-(3,5-二甲氧基苯基)-7-甲氧基喹唑啉(200mg, 0.61mmol)于乙腈(5mL)中的溶液中添加磺酰氯(205mg, 1.52mmol),且将混合物在-20°C下搅拌1小时。用水(1mL)淬灭反应且在减压下浓缩。通过乙腈洗涤沉淀物且干燥以得到白色固体状标题化合物(120mg, 50%)。MS (ES+) C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>要求值:398,实测值:399,401 [M+H]<sup>+</sup>。

[0760] 某些化合物的NMR和LC-MS数据显示于下表中。还指明了用于制备化合物的合成方案。

[0761]

化 合 物 编 号	合 成 方 案	<sup>1</sup> H NMR	LC-MS (M+1)
1	1		358
2	1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.19 (s, 1H), 8.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.96 – 7.84 (m, 2H), 7.82 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.62 – 7.45 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 1.97 (dd, J = 17.7, 9.8 Hz, 3H), 1.81 – 1.62 (m, 3H), 1.56 (s, 1H)。	423
3	2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.19 (s, 1H), 8.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.96 – 7.84 (m, 2H), 7.82 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.62 – 7.45 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 1.97 (dd, J = 17.7, 9.8 Hz, 3H), 1.81 – 1.62 (m, 3H), 1.56 (s, 1H)。	434
4	1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.11 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.0 Hz,	439

		1H), 7.77 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 9.0, 1.8$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.91 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.51 (s, 1H)。		
5	1		439	
6	1	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.11 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.64 – 7.43 (m, 2H), 7.26 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 9.3, 5.0$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.11 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.03 (s, 1H), 1.89 (m, 2H), 1.67 (m, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.32 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。	453	
[0762]	7	2	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.17 (s, 1H), 8.44 (dd, $J = 20.1, 6.1$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.78 – 7.71 (m, 3H), 7.54 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.51 – 4.40 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 2.85 (tq, $J = 7.9, 4.1$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.84 – 1.62 (m, 3H), 1.55 (m, 1H), 0.67 (m, 2H), 0.56 (m, 2H)。	454
	8	3	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.17 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.21 (dd, $J = 17.1, 10.2$ Hz, 1H), 6.00 (dd, $J = 17.1, 2.2$ Hz, 1H), 5.54 (dd, $J = 10.2, 2.2$ Hz, 1H), 4.78 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.65 (dt, $J = 12.8, 6.1$ Hz, 1H), 4.09 (dd, $J = 8.6, 6.9$ Hz, 1H), 4.04 – 3.98 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.68 (ddd, $J = 14.0, 8.8, 5.7$ Hz, 2H)。	455
9	2	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.14 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.78 – 7.69 (m,	456	

		<p>3H), 7.52 (d, <math>J = 8.6</math> Hz, 1H), 7.40 (d, <math>J = 8.5</math> Hz, 1H), 7.00 (d, <math>J = 7.8</math> Hz, 1H), 6.20 (dd, <math>J = 17.1, 10.1</math> Hz, 1H), 6.00 (dd, <math>J = 17.1, 2.3</math> Hz, 1H), 5.52 (dd, <math>J = 10.2, 2.3</math> Hz, 1H), 4.50 – 4.43 (m, 1H), 4.38 (q, <math>J = 6.6</math> Hz, 1H), 2.85 (td, <math>J = 7.3, 3.7</math> Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.06 – 1.97 (m, 1H), 1.93 (dd, <math>J = 12.4, 6.4</math> Hz, 1H), 1.76 (d, <math>J = 5.9</math> Hz, 1H), 1.75 – 1.55 (m, 3H), 0.73 – 0.63 (m, 2H), 0.60 – 0.51 (m, 2H)。</p>	
[0763]	10	<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 9.14 (s, 1H), 8.54 (t, <math>J = 5.7</math> Hz, 1H), 8.42 (d, <math>J = 7.9</math> Hz, 1H), 8.15 (d, <math>J = 2.2</math> Hz, 1H), 8.07 (dd, <math>J = 8.8, 2.2</math> Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.51 (d, <math>J = 8.8</math> Hz, 1H), 7.41 – 7.30 (m, 2H), 7.02 (d, <math>J = 8.1</math> Hz, 1H), 4.44 – 4.36 (m, 1H), 4.31 – 4.22 (m, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.89 (dq, <math>J = 15.6, 7.7, 6.3</math> Hz, 2H), 1.77 – 1.57 (m, 3H), 1.50 (dd, <math>J = 9.4, 5.1</math> Hz, 1H), 1.20 (d, <math>J = 6.6</math> Hz, 1H), 1.10 (t, <math>J = 7.2</math> Hz, 3H)。</p>	458
	11	<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 9.18 (s, 1H), 8.61 (t, <math>J = 5.6</math> Hz, 1H), 8.46 (d, <math>J = 8.0</math> Hz, 1H), 7.94 (dd, <math>J = 13.2, 2.1</math> Hz, 2H), 7.83 (ddd, <math>J = 21.0, 8.5, 2.2</math> Hz, 2H), 7.68 (d, <math>J = 8.4</math> Hz, 1H), 7.55 (t, <math>J = 8.3</math> Hz, 1H), 7.10 (d, <math>J = 8.1</math> Hz, 1H), 6.76 (d, <math>J = 7.9</math> Hz, 1H), 4.51 – 4.39 (m, 1H), 4.33 (s, 1H), 2.95 (s, 2H), 2.05 – 1.82 (m, 1H), 1.82 – 1.63 (m, 3H), 1.54 (d, <math>J = 7.9</math> Hz, 1H), 1.29 – 1.20 (m, 3H), 0.91 – 0.77 (m, 1H)。</p>	462
	12	<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> 11.93 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.48 (d, <math>J = 7.9</math> Hz, 1H), 7.94 (d, <math>J = 2.1</math> Hz, 1H), 7.87 (d, <math>J = 2.1</math> Hz, 1H), 7.81 (td, <math>J = 8.8, 2.1</math> Hz, 2H), 7.72 (d, <math>J = 8.4</math> Hz, 1H), 7.56 (d, <math>J = 8.9</math> Hz, 1H), 7.14 (d, <math>J = 7.9</math> Hz, 1H), 4.39 (d, <math>J = 46.7</math> Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.03 – 1.85 (m, 1H), 1.83 – 1.64 (m, 2H), 1.61 – 1.50 (m, 1H), 1.41 (ddd, <math>J = 17.0, 11.1, 6.3</math> Hz, 1H)</p>	464

		Hz, 1H), 0.88 – 0.78 (m, 1H)。	
13	2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.18 (s, 1H), 8.53 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.49 – 4.40 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.87 (dd, J = 7.4, 3.8 Hz, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.81 – 1.60 (m, 3H), 1.55 (m, 1H), 0.71 (dt, J = 6.8, 3.3 Hz, 2H), 0.59 (p, J = 4.5 Hz, 2H)。	470
14	3		471
[0764]	15	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.13 (s, 1H), 8.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.54 – 7.44 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.28 – 6.12 (m, 1H), 6.04 (dd, J = 17.1, 2.3 Hz, 1H), 5.56 (dd, J = 10.1, 2.3 Hz, 1H), 4.66 – 4.51 (m, 1H), 4.51 – 4.32 (m, 1H), 3.97 (s, 6H), 2.22 – 1.93 (m, 2H), 1.77 – 1.47 (m, 2H)。	473
	16	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.19 (s, 1H), 8.57 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 2H), 7.83 (ddd, J = 20.7, 8.5, 2.2 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.61 (dd, J = 18.4, 11.5 Hz, 1H), 3.15 (dd, J = 7.3, 4.4 Hz, 2H), 2.86 (td, J = 7.3, 3.7 Hz, 2H), 1.95 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 1.87 – 1.61 (m, 3H), 1.56 (s, 1H)。	474
	17	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.18 (s, 1H), 8.57 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 2H), 7.83 (ddd, J = 19.8, 8.6, 2.2 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 21.6, 8.4 Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 4.47 – 4.38 (m, 1H), 4.36 – 4.20 (m, 1H), 2.86 (td, J = 7.3, 3.7 Hz, 1H), 2.01 (qd, J = 7.5, 2.7 Hz,	478

		3H), 1.88 (dd, $J = 12.1, 6.9$ Hz, 1H), 1.82 – 1.50 (m, 3H), 1.25 (q, $J = 7.1, 6.6$ Hz, 1H), 1.14 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 0.88 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 0.69 (dt, $J = 6.9, 3.3$ Hz, 2H), 0.61 – 0.51 (m, 2H).	
18	1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9.18 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 2H), 7.83 (ddd, $J = 19.8, 8.6, 2.2$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 21.6, 8.4$ Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 4.47 – 4.38 (m, 1H), 4.36 – 4.20 (m, 1H), 2.86 (td, $J = 7.3, 3.7$ Hz, 1H), 2.01 (qd, $J = 7.5, 2.7$ Hz, 3H), 1.88 (dd, $J = 12.1, 6.9$ Hz, 1H), 1.82 – 1.50 (m, 3H), 1.25 (q, $J = 7.1, 6.6$ Hz, 1H), 1.14 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 0.88 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 0.69 (dt, $J = 6.9, 3.3$ Hz, 2H), 0.61 – 0.51 (m, 2H).	478
[0765]	19	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 11.72 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80 – 7.64 (m, 2H), 7.53 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.94 (s, 2H), 1.71 (d, $J = 33.6$ Hz, 3H), 1.55 (s, 1H), 1.24 (q, $J = 7.0, 6.5$ Hz, 2H).	482
	20	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9.15 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.59 – 7.45 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.97 (s, 6H), 2.05 – 1.85 (m, 2H), 1.72 (d, $J = 30.6$ Hz, 3H), 1.55 (s, 1H).	486
21	3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9.36 (br s, 1H), 8.65 (br s, 1H), 7.87-7.60 (m, 4H), 7.04 (s, 1H), 6.28 (dd, $J = 17.0, 10.2$ Hz, 1H), 6.22 (dd, $J = 17.0, 2.3$ Hz, 1H), 5.70 (dd, $J = 10.2, 2.3$ Hz, 1H), 4.23 (m, 2H), 3.97 (s, 6H), 2.14 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.81-1.65 (m, 2H).	487
22	3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9.49 (br s, 1H), 8.95 (br s, 1H), 7.99-7.86 (m, 4H), 7.05 (s, 1H),	487

		6.34 (dd, $J = 17.0, 10.2$ Hz, 1H), 6.25 (dd, $J = 17.0, 2.3$ Hz, 1H), 5.76 (dd, $J = 10.2, 2.3$ Hz, 1H), 4.24 (m, 2H), 3.99 (s, 6H), 2.13 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.87-1.74 (m, 2H).	
23	3	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.3 (s, 1H), 8.01-7.72 (m, 5H), 7.04 (s, 1H), 6.21 (dd, $J = 17.0, 10.2$ Hz, 1H), 5.94 (dd, $J = 17.0, 2.3$ Hz, 1H), 5.50 (dd, $J = 10.2, 2.3$ Hz, 1H), 4.49 (m, 2H), 3.96 (s, 6H), 2.04 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.69-1.61 (m, 2H)	487
24	3	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.13 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57 – 7.38 (m, 2H), 7.09 – 6.92 (m, 2H), 6.21 (dd, $J = 17.1, 10.2$ Hz, 1H), 6.00 (dd, $J =$ 17.1, 2.2 Hz, 1H), 5.52 (dd, $J =$ 10.2, 2.2 Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 31.7$ Hz, 2H), 3.97 (s, 6H), 2.11 – 1.88 (m, 1H), 1.84 – 1.52 (m, 3H), 1.25 (m, $J = 10.0$ Hz, 1H).	488
25	3		488
[0766]	3	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.16 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.73 – 7.64 (m, 1H), 7.61 – 7.46 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.22 (dd, $J = 17.0,$ 10.2 Hz, 1H), 6.01 (dd, $J = 17.0, 2.2$ Hz, 1H), 5.54 (dd, $J = 10.2, 2.2$ Hz, 1H), 4.79–4.75 (m, 1H), 4.69–4.64 (m, 1H), 4.17–4.05 (m, 1H), 4.04– 3.99 (m, 1H), 3.96 (s, 6H), 3.75– 3.69 (m, 2H).	489
26	3		489
27	3	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.16 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.71 – 7.65 (m, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.22 (dd, $J = 17.1,$ 10.2 Hz, 1H), 6.01 (dd, $J = 17.1, 2.2$ Hz, 1H), 5.54 (dd, $J = 10.2, 2.2$ Hz, 1H), 4.79–4.75 (m, 1H), 4.69–4.64 (m, 1H), 4.17–4.05 (m, 1H), 4.04– 3.99 (m, 1H), 3.96 (s, 6H), 3.73– 3.66 (m, 2H).	489
28	3		489
29	3		490
30	2	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.17 (s, 1H), 8.49 (dd, $J = 20.3, 6.2$	492

		Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 8.7, 2.2$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 20.4, 8.7$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 2.83 (td, $J = 7.3, 3.7$ Hz, 1H), 2.04 – 1.88 (m, 2H), 1.84 – 1.64 (m, 3H), 1.55 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 0.70 (td, $J = 7.0, 4.7$ Hz, 2H), 0.59 – 0.48 (m, 2H).	
31	3	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.16 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.57 – 7.45 (m, 2H), 7.04 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.97 (s, 6H), 1.89 (s, 1H), 1.79 (m, 2H), 1.62 (s, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.39 (s, 2H).	499
[0767]	32	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.13 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.66 – 7.60 (m, 1H), 7.55 – 7.42 (m, 2H), 7.05 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.09 (dd, $J = 17.1, 10.1$ Hz, 1H), 5.95 (dd, $J = 17.0, 2.3$ Hz, 1H), 5.44 (dd, $J = 10.0, 2.3$ Hz, 1H), 4.52 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.18 – 4.07 (m, 1H), 3.96 (s, 6H), 2.00 (td, $J = 11.8, 4.4$ Hz, 1H), 1.89 (dd, $J = 12.3, 7.5$ Hz, 1H), 1.44 (s, 1H), 1.40 – 1.32 (m, 1H), 0.48 (m, 1H), 0.45 – 0.39 (m, 1H).	499
	33	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.22 (br s, 2H), 7.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.34 (dd, $J = 17.0, 10.2$ Hz, 1H), 6.03 (dd, $J = 17.0, 2.3$ Hz, 1H), 5.55 (dd, $J = 10.2, 2.3$ Hz, 1H), 4.31 (m, 2H), 3.97 (s, 6H), 1.76 (m, 4H), 1.61 (m, 2H), 1.42 (m, 2H)	501
34	3	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.21 (br s, 2H), 7.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.34 (dd, $J = 17.0, 10.2$ Hz, 1H), 6.03 (dd, $J = 17.0, 2.3$ Hz, 1H), 5.55 (dd, $J = 10.2, 2.3$ Hz, 1H), 4.27 (m, 2H), 3.97 (s, 6H), 1.75 (m, 4H), 1.60 (m, 2H), 1.43 (m, 2H).	501
35	3	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.10 (br s, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.64	501

		(br s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.12 (br s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.11 (dd, $J = 17.0, 10.0$ Hz, 1H), 6.02 (dd, $J = 17.0, 2.3$ Hz, 1H), 5.48 (dd, $J = 10.0, 2.3$ Hz, 1H), 3.97 (s, 6H), 3.85 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.71 (m, 2H), 1.33 (m, 4H).		
37	3		501	
38	3		502	
39	3		502	
40	3	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9.17 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.58 – 7.45 (m, 2H), 6.99 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 6.25 (dd, $J = 17.1, 10.2$ Hz, 1H), 6.07 (dd, $J = 17.0, 2.3$ Hz, 1H), 5.55 (dd, $J = 10.2, 2.3$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 3.97 (s, 6H), 3.84 (dd, $J = 10.8, 5.8$ Hz, 2H), 3.65 (dd, $J = 11.7, 2.6$ Hz, 1H), 3.54 (ddd, $J = 11.9, 8.8, 3.2$ Hz, 1H), 1.96 (dq, $J = 10.9, 7.0, 5.4$ Hz, 1H), 1.76 – 1.62 (m, 1H).	503	
[0768]	41	3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9.14 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.51 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.44 (dd, $J = 17.0, 10.2$ Hz, 1H), 6.03 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.56 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.96 (s, 7H), 3.78 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.68 – 3.50 (m, 1H), 1.96 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 1.80 (s, 1H), 1.23 (s, 1H), 0.84 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H).	503
	42	4		503
	43	3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9.16 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 1H), 7.59 – 7.39 (m, 2H), 6.97 (d, $J = 16.3$ Hz, 2H), 6.23 (dd, $J = 17.1, 10.1$ Hz, 1H), 6.05 (dd, $J = 17.1, 2.2$ Hz, 1H), 5.54 (dd, $J = 10.1, 2.3$ Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.96 (s, 6H), 3.88 – 3.80 (m, 2H), 3.64 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 2.04 – 1.90 (m, 1H), 1.69 (s, 1H).	503
	44	3		504

[0769]

45	3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.17 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.19 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.0 Hz, 1H), 5.98 (d, <i>J</i> = 17.0 Hz, 1H), 5.50 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H), 4.53 – 4.33 (m, 3H), 3.96 (s, 6H), 2.11 – 1.89 (m, 2H), 1.81 – 1.43 (m, 3H).	505
46	3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.22 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.51 – 7.40 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.22 (dd, <i>J</i> = 17.1, 10.2 Hz, 1H), 6.05 – 5.97 (m, 1H), 5.58 – 5.49 (m, 1H), 4.79 (dt, <i>J</i> = 16.9, 9.3 Hz, 1H), 4.72 – 4.59 (m, 1H), 4.16 – 4.06 (m, 1H), 4.06 – 3.99 (m, 1H), 3.96 (s, 6H), 3.70 (ddd, <i>J</i> = 15.5, 8.6, 5.7 Hz, 2H).	507
47	3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.16 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.57 – 7.45 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 4.21 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.97 (s, 6H), 1.91 (s, 3H), 1.77 (m, 2H), 1.67 – 1.49 (m, 4H), 1.38 (m, 2H).	513
48	3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.12 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.97 (s, 6H), 3.86 (s, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.75 (s, 5H).	515
49	5		515
50	3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.32 (s, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.23 (dd, <i>J</i> = 17.1, 10.1 Hz, 1H), 6.05 (dd, <i>J</i> = 17.1, 2.3 Hz, 1H), 5.53 (dd, <i>J</i> = 10.1, 2.3 Hz, 1H), 4.32 (m, 2H), 3.97 (s, 6H), 3.89 – 3.80 (m, 2H), 3.68 – 3.60 (m, 1H), 3.59 – 3.49 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.67 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H).	521
51	3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.14 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.24 (dd, <i>J</i> = 17.1, 10.1	521

[0770]

		Hz, 1H), 6.10 – 6.00 (m, 1H), 5.54 (dd, $J = 10.1, 2.3$ Hz, 1H), 4.32 (m, 2H), 3.97 (s, 6H), 3.84 (m, 2H), 3.63 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.53 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.67 (m, 1H).	
52	3	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.23 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 11.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.24 (dd, $J = 17.0, 10.1$ Hz, 1H), 6.05 (dd, $J = 17.1, 2.3$ Hz, 1H), 5.54 (dd, $J = 10.1, 2.3$ Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.96 (s, 6H), 3.90 – 3.79 (m, 2H), 3.64 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.53 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.68 (s, 1H).	521
53	3	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.17 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.68 (dd, $J = 16.3, 1.9$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.20 (dd, $J = 17.0, 10.2$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 5.51 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.96 (s, 6H), 2.00 (m, 2H), 1.87 – 1.46 (m, 4H).	521
54	3	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.22 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.53 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.24 (dd, $J = 17.1, 10.2$ Hz, 1H), 6.02 (m, 1H), 5.55 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.75 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.96 (s, 6H), 3.80 – 3.65 (m, 2H).	523
55	3	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.16 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.21 (dd, $J = 17.1, 10.2$ Hz, 1H), 6.00 (dd, $J = 17.1, 2.2$ Hz, 1H), 5.53 (dd, $J = 10.2, 2.2$ Hz, 1H), 4.71 (m, 2H), 4.09 (m, 1H), 4.05 – 3.99 (m, 1H), 3.97 (s, 6H), 3.69 (m, 2H).	523
56	4	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9.17 (s, 1H), 8.17 (dd, $J = 14.3, 7.6$ Hz, 1H), 7.73 – 7.67 (m, 1H), 7.61 – 7.48 (m, 2H), 7.43 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.23 (dtd, $J = 18.7, 9.2, 8.5, 1.5$ Hz, 1H),	530

		6.04 (dt, $J = 17.1, 1.9$ Hz, 1H), 5.56 (dt, $J = 10.1, 1.9$ Hz, 1H), 4.82 – 4.59 (m, 2H), 3.96 (s, 6H), 3.93 – 3.77 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.55 – 3.37 (m, 2H), 1.94 (dd, $J = 3.6, 1.4$ Hz, 3H).		
57	4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9.17 (s, 1H), 8.18 (dd, $J = 13.2, 7.5$ Hz, 1H), 7.69 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.59 – 7.48 (m, 2H), 7.44 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.23 (ddd, $J = 16.7, 10.1, 8.6$ Hz, 1H), 6.04 (dd, $J = 17.1, 2.2$ Hz, 1H), 5.56 (dd, $J = 10.1, 2.2$ Hz, 1H), 4.83 – 4.59 (m, 3H), 3.96 (s, 6H), 3.93 – 3.79 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.55 – 3.46 (m, 1H), 3.45 – 3.37 (m, 2H), 1.94 (d, $J = 3.4$ Hz, 3H).	530	
58	4		530	
[0771]	59	3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9.16 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.67 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.49 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.15 (dd, $J = 17.0, 10.0$ Hz, 1H), 6.03 (dd, $J = 17.1, 2.4$ Hz, 1H), 5.50 (dd, $J = 10.0, 2.5$ Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.80 (m, 2H), 1.87 (t, $J = 13.0$ Hz, 1H), 1.51 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.23 (s, 3H).	531
	60	3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.16 (s, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.48 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.15 (dd, $J = 17.0, 10.0$ Hz, 1H), 6.03 (dd, $J = 17.0, 2.5$ Hz, 1H), 5.50 (dd, $J = 10.0, 2.5$ Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.96 (s, 6H), 3.78 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 1.87 (t, $J = 13.0$ Hz, 1H), 1.51 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.23 (s, 3H).	531
61	3		531	
62		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9.17 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.19 (dd, $J = 17.0, 10.0$ Hz, 1H), 5.98 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.50 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.53 – 4.33 (m, 3H), 3.96 (s, 6H), 2.11 – 1.89 (m, 2H), 1.81 – 1.43 (m, 3H).	532	

63	5	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.73 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 8.05 – 7.73 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.13 (dd, J = 17.0, 10.0 Hz, 1H), 5.99 – 5.85 (m, 1H), 5.52 – 5.38 (m, 1H), 4.37 (dd, J = 26.9, 6.6 Hz, 2H), 4.32 – 4.15 (m, 1H), 3.97 (s, 6H), 1.83 (d, J = 19.8 Hz, 4H), 1.61 (d, J = 27.5 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.96 – 0.77 (m, 1H).	533
64	5		533
65	3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.18 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.73 – 7.60 (m, 2H), 7.43 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.95 – 5.82 (m, 1H), 5.14 – 4.95 (m, 1H), 3.99 (s, 7H), 3.42 – 3.32 (m, 0H), 3.24 – 3.10 (m, 1H), 2.68 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 0.93 – 0.78 (m, 3H).	533
[0772]	66	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.18 (s, 1H), 7.68 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.58 – 7.46 (m, 2H), 7.18 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 16.5, 9.9 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.38 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.62 (m, 3H), 1.38 (m, 1H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 1.09 (t, J = 7.0 Hz, 1H).	537
	67	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.22 (s, 1H), 8.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.44 – 7.29 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.24 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.05 (dd, J = 17.1, 2.2 Hz, 1H), 5.55 (dd, J = 10.2, 2.2 Hz, 1H), 4.35 (m, 2H), 3.96 (s, 6H), 3.85 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.68 (m, 1H).	537
68	5	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.15 – 4.06 (m, 3H), 3.95 (s, 6H), 2.69 (s, 1H), 1.73 (m, 3H), 1.59 (m, 3H), 1.38 (m, 2H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H).	543

[0773]	69	4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.17 (d, <i>J</i> = 23.3 Hz, 1H), 8.01 (dd, <i>J</i> = 22.5, 7.8 Hz, 1H), 7.73 – 7.63 (m, 1H), 7.61 – 7.44 (m, 2H), 7.16 (dd, <i>J</i> = 19.0, 7.3 Hz, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 6.26 (ddd, <i>J</i> = 16.9, 10.1, 6.6 Hz, 1H), 6.12 – 6.01 (m, 1H), 5.56 (ddd, <i>J</i> = 23.8, 10.1, 2.2 Hz, 1H), 4.26 (m, 2H), 4.16 – 3.99 (m, 1H), 3.96 (s, 6H), 3.90 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 1.99 – 1.85 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.66 (m, 1H).	544
	70	4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.17 (d, <i>J</i> = 23.3 Hz, 1H), 8.01 (dd, <i>J</i> = 22.4, 7.8 Hz, 1H), 7.74 – 7.63 (m, 1H), 7.61 – 7.45 (m, 2H), 7.22 – 7.10 (m, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 6.26 (ddd, <i>J</i> = 17.0, 10.2, 6.7 Hz, 1H), 6.12 – 6.01 (m, 1H), 5.56 (ddd, <i>J</i> = 23.8, 10.2, 2.2 Hz, 1H), 4.26 (d, <i>J</i> = 46.4 Hz, 2H), 4.16 – 4.04 (m, 1H), 3.96 (s, 6H), 3.63 (dd, <i>J</i> = 56.7, 14.0 Hz, 1H), 3.14 (s, 1H), 1.85 (d, <i>J</i> = 36.3 Hz, 3H), 1.66 (s, 1H).	544
	71	4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.16 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.61 – 7.45 (m, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.39 (dd, <i>J</i> = 17.1, 10.2 Hz, 1H), 6.05 (dd, <i>J</i> = 17.1, 2.2 Hz, 1H), 5.58 (dd, <i>J</i> = 10.1, 2.3 Hz, 1H), 4.33 (m, 3H), 3.96 (s, 6H), 3.83 – 3.73 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.78 (m, 2H).	544
	72	3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.15 (s, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.55 – 7.42 (m, 2H), 7.19 – 7.11 (m, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.17 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.02 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.3 Hz, 1H), 5.50 (dd, <i>J</i> = 10.1, 2.3 Hz, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.96 (s, 6H), 2.49 (m, 1H), 2.13 (s, 1H), 1.81 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.51 (m, 1H).	544
73	6	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ	545	

		9.13 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.50 (q, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.15 (dd, $J = 17.1, 10.1$ Hz, 1H), 5.98 (d, $J = 15.1$ Hz, 0H), 5.60 – 5.47 (m, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.97 (d, $J = 10.8$ Hz, 6H), 3.61 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.03 – 2.87 (m, 1H), 2.29 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 2.10 – 1.90 (m, 2H), 1.25 – 1.08 (m, 1H), 0.88 (dd, $J = 41.1, 7.4$ Hz, 1H).		
74	4		545	
75	4	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.17 (s, 1H), 8.16 (dd, $J = 12.1, 7.6$ Hz, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.60 – 7.47 (m, 2H), 7.44 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.21 (ddd, $J = 16.8, 10.2, 6.5$ Hz, 1H), 6.08 – 6.00 (m, 1H), 5.56 (dt, $J = 10.2, 2.1$ Hz, 1H), 4.84 – 4.54 (m, 3H), 4.00 (m, 2H), 3.96 (s, 6H), 3.86 – 3.71 (m, 2H), 3.52 – 3.37 (m, 2H).	546	
[0774]	76	4	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.17 (s, 1H), 8.17 (dd, $J = 12.3, 7.7$ Hz, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.61 – 7.47 (m, 2H), 7.45 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.21 (ddd, $J = 16.9, 10.1, 6.6$ Hz, 1H), 6.08 – 5.99 (m, 1H), 5.56 (dt, $J = 10.1, 2.1$ Hz, 1H), 4.84 – 4.62 (m, 3H), 4.00 (m, 2H), 3.96 (s, 6H), 3.86 – 3.62 (m, 2H), 3.52 – 3.38 (m, 2H).	546
	77	5	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.63 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.63 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.31 (m, 1H), 6.00 (m, 1H), 5.51 (m, 1H), 4.40 – 4.13 (m, 4H), 3.94 (s, 6H), 1.85 – 1.49 (m, 6H), 1.40 (s, 2H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).	546
78	5	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.72 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.42 – 6.22 (m, 1H), 5.99 (m, 1H), 5.52 (m, 1H), 4.26 (m, 4H), 3.96 (s, 6H), 1.63 (m, 6H), 1.40 (m, 2H), 1.22 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).	547	

		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.18 (s, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64 – 7.41 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 6.28 (dd, <i>J</i> = 17.1, 10.2 Hz, 1H), 6.06 (dd, <i>J</i> = 17.1, 2.2 Hz, 1H), 5.60 (dd, <i>J</i> = 10.2, 2.2 Hz, 1H), 4.69 (m, 2H), 3.96 (s, 6H), 3.45 (m, 3H), 3.15 (m, 1H), 2.12 (s, 2H).	551	
	80	4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.18 (s, 1H), 8.27 – 8.14 (m, 1H), 7.69 (dq, <i>J</i> = 2.4, 1.2 Hz, 1H), 7.62 – 7.48 (m, 2H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 10.7, 7.1 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.32 – 6.18 (m, 1H), 6.05 (dq, <i>J</i> = 17.1, 1.7 Hz, 1H), 5.62 – 5.52 (m, 1H), 4.73 (m, 2H), 4.16 – 4.07 (m, 1H), 3.96 (s, 6H), 3.79 – 3.58 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 0.80 – 0.66 (m, 4H).	556
[0775]	81	6	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.12 (s, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.50 (q, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.17 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.18 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.00 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.3 Hz, 1H), 5.51 (dd, <i>J</i> = 10.1, 2.3 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.95 (s, 6H), 3.28 – 3.14 (m, 3H), 2.99 (s, 2H), 2.84 (s, 2H), 2.18 – 1.81 (m, 3H), 1.27 – 1.15 (m, 1H).	558
	82	6	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.10 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 2H), 7.13 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.08 (dd, <i>J</i> = 17.1, 10.0 Hz, 1H), 5.96 (dd, <i>J</i> = 17.1, 2.4 Hz, 1H), 5.47 (dd, <i>J</i> = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 4.65 – 4.47 (m, 1H), 4.46 – 4.24 (m, 1H), 3.95 (s, 6H), 3.61 (td, <i>J</i> = 6.6, 3.9 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.23 (s, 2H), 1.82 (ddt, <i>J</i> = 33.1, 14.2, 7.2 Hz, 2H).	558
	83	4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.18 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 – 7.47 (m, 2H), 7.31 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.26 (dd, <i>J</i> = 17.1, 10.2 Hz,	559

		1H), 6.17 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.05 (dd, $J = 17.1, 2.2$ Hz, 1H), 5.58 (dd, $J = 10.1, 2.2$ Hz, 1H), 4.75 – 4.55 (m, 2H), 3.96 (s, 6H), 3.69 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J = 10.8, 6.1$ Hz, 1H), 3.41 – 3.32 (m, 2H), 3.03 (p, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.00 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).	
84	4		560
85	4	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.17 (s, 1H), 8.16 (dd, $J = 11.6, 7.7$ Hz, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.59 – 7.48 (m, 2H), 7.44 (dd, $J = 7.7, 3.1$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.22 (ddd, $J = 16.9, 10.2, 6.7$ Hz, 1H), 6.04 (dt, $J = 17.1, 2.2$ Hz, 1H), 5.56 (dt, $J = 10.1, 2.5$ Hz, 1H), 4.82 – 4.59 (m, 2H), 4.04 – 3.98 (m, 2H), 3.96 (s, 6H), 3.87 – 3.62 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.31 (s, 3H).	560
[0776]	86	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9.17 (s, 1H), 8.16 (dd, $J = 11.8, 7.6$ Hz, 1H), 7.72 – 7.66 (m, 1H), 7.61 – 7.49 (m, 2H), 7.44 (dd, $J = 7.5, 3.1$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.22 (ddd, $J = 16.9, 10.2, 6.7$ Hz, 1H), 6.04 (dt, $J = 17.2, 2.2$ Hz, 1H), 5.56 (dt, $J = 10.2, 2.5$ Hz, 1H), 4.81 – 4.58 (m, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.96 (s, 6H), 3.88 – 3.71 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.51 – 3.41 (m, 2H), 3.30 (s, 3H).	560
87	3	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.10 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.60 – 7.43 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.40 (dd, $J = 17.1, 10.2$ Hz, 1H), 6.03 (dd, $J = 17.1, 2.3$ Hz, 1H), 5.58 (dd, $J = 10.2, 2.3$ Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.96 (s, 6H), 3.04 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 1.86 – 1.62 (m, 5H), 1.51 (m, 1H).	572
88	4	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.17 (s, 1H), 8.15 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.72 – 7.66 (m, 1H), 7.59 – 7.47 (m, 2H), 7.41 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.22 (ddd, $J = 17.1, 10.1, 4.3$ Hz, 1H), 6.04 (dt, $J = 17.1, 2.1$ Hz, 1H), 5.56 (dt, $J = 10.1,$	573

		2.8 Hz, 1H), 4.82 – 4.56 (m, 2H), 3.96 (s, 6H), 3.86 (m, 1H), 3.79 – 3.65 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.10 – 2.94 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)		
[0777]	89	4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.20 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.61 – 7.49 (m, 2H), 7.39 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.26 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.05 (dd, J = 17.1, 2.1 Hz, 1H), 5.59 (dd, J = 10.2, 2.1 Hz, 1H), 4.72 (m, 2H), 3.96 (s, 6H), 3.73 (m, 2H), 3.39 (ddd, J = 21.7, 10.1, 5.6 Hz, 2H), 3.15 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。	580
	90	3		588
	91	4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.18 (s, 1H), 8.15 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.60 – 7.47 (m, 2H), 7.43 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.22 (ddd, J = 17.2, 10.2, 7.1 Hz, 1H), 6.05 (ddd, J = 17.1, 3.8, 2.2 Hz, 1H), 5.57 (ddd, J = 10.2, 4.9, 2.2 Hz, 1H), 4.68 (m, 2H), 3.96 (s, 6H), 3.92 – 3.70 (m, 2H), 3.69 – 3.51 (m, 2H), 3.45 (m, 3H), 2.67 (m, 3H), 1.71 (m, 4H)。	599
	92	3		602

[0778] 生物化学活性评估

[0779] 为了评估化合物对抗目标相关激酶的活性,利用Caliper LifeSciences电泳迁移率变动技术平台。将经荧光标记的底物肽在给药水平的化合物、一组浓度的激酶和ATP存在下孵育,以使反映比例的肽磷酸化。在反应结束时,使磷酸化肽(产物)与未磷酸化肽(底物)的混合物在所施加电势差下通过Caliper LabChip® EZ Reader II的微流体系统。产物肽上磷酸基团的存在提供了产物肽与底物肽之间质量和电荷的差,从而使样品中的底物汇集物与产物汇集物分离。当汇集物经过仪器内的LED时,这些汇集物被检测到且被解析为单独的峰。因此,这些峰间的比率反映在那些条件下在该槽中的该浓度下化学物质的活性。

[0780] 在K<sub>m</sub>下的FGFR-4野生型测定:在384孔板的每个孔中,在存在或不存在一系列给药浓度的化合物(DMSO最终浓度为1%)时将0.5ng/u1野生型FGFR-4 (Carna Biosciences, Inc.)在总计12.5u1含1uMCSKtide (5-FAM-KKKKEEIYFFFG-NH<sub>2</sub>) 和400uM ATP的缓冲液(100mM HEPES pH 7.5, 0.015% Brij 35, 10mM MgCl<sub>2</sub>, 1mM DTT) 中在25C下孵育90分钟。通过添加70u1停止缓冲液(100mM HEPES pH 7.5、0.015% Brij 35、35mM EDTA和0.2% Coating Reagent 3 (Caliper Lifesciences))使反应停止。然后在Caliper LabChip® EZ Reader II上读取板(方案设定:-1.9psi, 上游电压-700, 下游电压-3000, 采样后吸入时间

35s)。

[0781] 使用Alpha Elisa检测pMAPK (Thr202/Tyr204)

[0782] 将MDA-MB453或DMS 114细胞分别以1x105个细胞或3x104个细胞的密度平铺于96孔细胞培养板中。使细胞贴壁并将生长培养基用无血清培养基更换。以指示浓度添加化合物。在化合物存在下孵育1小时后,收集细胞。对于DMS 114细胞,添加100ng/mL FGF2,历时10min,之后收集细胞。制备细胞裂解物并按照制造商说明书进行处理 (AlphaScreen® SureFire™ Phospho-ERK 1/2Kit (Perkin Elmer) )。

[0783] 下表概述化合物1-92的生物化学数据。在下表中,对于FGFR4和pERK $\alpha$ LISA: “A”意谓IC<sub>50</sub>小于10nM; “B”意谓IC<sub>50</sub>大于或等于10且小于100nM; “C”意谓IC<sub>50</sub>大于或等于100且小于1000nM; “D”意谓IC<sub>50</sub>大于1000nM。

[0784]

化合物编号	INH-FG FR4	pERK $\alpha$ LISA
1	D	
2	B	
3	C	
4	B	

5	B	
6	C	
7	B	
8	B	
9	C	
10	D	
11	B	
12	A	
13	C	
14	B	
15	C	
16	B	
17	D	
18	D	
19	B	
20	A	
21	D	
22	C	
23	C	
24	B	B
25	B	
26	B	C
27	A	A
28	A	B
29	B	A
30	B	
31	A	
32	A	A
33	B	
34	B	B
35	D	

[0785]

36	D	
37	D	
38	C	
39	D	
40	A	A
41	B	C
42	B	
43	C	
44	B	B
45	B	B
46	A	A
47	D	
48	A	
49	A	
50	B	
51	A	A
52	A	A
53	B	
54	A	A
55	A	A
56	A	A
57	C	
58	A	B
59	C	
60	D	
61	C	
62	A	B
63	B	C
64	A	A
65	C	
66	B	

[0786]

67	A	
68	A	
69	C	
70	C	
71	B	
72	C	
73	B	
74	B	C
75	A	B
76	A	B
77	B	B
78	C	
79	B	
80	A	A
81	B	
82	D	
83	A	A
84	A	B
85	A	B
86	A	A
87	C	
88	A	B
89	A	B
90	B	C
91	A	B
92	D	

[0787]

[0788] 体内模型的功效

[0789] 在Hep3B肝癌细胞皮下异种移植模型中利用不同剂量研究了化合物27对肿瘤生长抑制的影响。

[0790] 使用6至8周龄的雌性裸小鼠(小家鼠(Mus Musculus))。肿瘤细胞培养和接种:用补充有10%FBS(Gibco,Australia)的EMEM培养基(Invitrogen,USA)培养Hep3B细胞。在90%汇合时收获细胞,且活力不低于90%。在研究开始时向小鼠右侧腹内皮下(s.c.)植入200 $\mu$ L含 $10 \times 10^6$ 个Hep3B细胞的50%Matrigel。

[0791] 动物分组和给药排程:细胞植入后十天,当肿瘤达到 $284\text{mm}^3$ 的平均体积时,基于肿

瘤体积挑选36只小鼠且随机分配成5个治疗组 (n=9)。随机化当天记为第0天且从此开始治疗。

[0792] 肿瘤体积和体重测量: 使用卡尺以二个尺寸每周两次测量肿瘤大小,且使用下式以 $\text{mm}^3$ 表示体积:  $V=0.5a \times b^2$ , 其中a和b分别为肿瘤的长径和短径。每周测量体重至少两次。

[0793] 荷Hep3B裸小鼠的肿瘤体积: 图1是绘示经化合物27治疗的组对抗裸小鼠中Hep3B异种移植肿瘤的生长抑制的线形图。与媒介物组相比,在30mg/kg PO BID和100mg/kg PO BID功效组中观察到肿瘤体积统计上显著减小。增加化合物27的剂量增强肿瘤抑制效力。在经化合物27治疗 (100mg/kg PO BID) 的组中肿瘤消退。

[0794] 荷Hep3B裸小鼠的体重变化 (%): 图2是绘示在整个研究期期间体重变化 (%) 的线形图。除经化合物27治疗 (100mg/kg PO BID) 的组中的小鼠以外的所有小鼠均显示明显的体重损失。因肿瘤的负担,截至第10天,媒介物组中的小鼠的体重降低约15%。此结果表明,化合物27在当前剂量和给药排程下在裸小鼠中耐受良好,且化合物27可通过抑制肿瘤生长而减轻体重损失。

[0795] 在整个研究期期间,以化合物27治疗的小鼠与媒介物组相比展示肿瘤体积显著减小。化合物27的剂量从10mg/kg增加至100mg/kg增强了肿瘤抑制效力。经化合物27治疗 (100mg/kg PO BID) 的组中的小鼠的肿瘤消退且几乎消失。除经化合物27治疗 (100mg/kg PO BID) 的组中的小鼠以外的所有小鼠均有体重损失。因肿瘤的负担,截至第10天,媒介物组中的小鼠的体重降低约15%。这些结果表明,化合物27在当前剂量和给药排程下在裸小鼠中耐受良好,且化合物27可通过抑制肿瘤生长而减轻体重损失。

[0796] 参考文献的并入

[0797] 本文所提及的所有出版物和专利据此通过引用整体并入,如同每个个别的出版物或专利被具体地且单独地表明以引用方式并入。

[0798] 等效物

[0799] 本领域技术人员仅使用常规实验便可识别或能够确定本文所述本发明的特定实施方案的许多等效物。此类等效物意欲为以下权利要求书所涵盖。

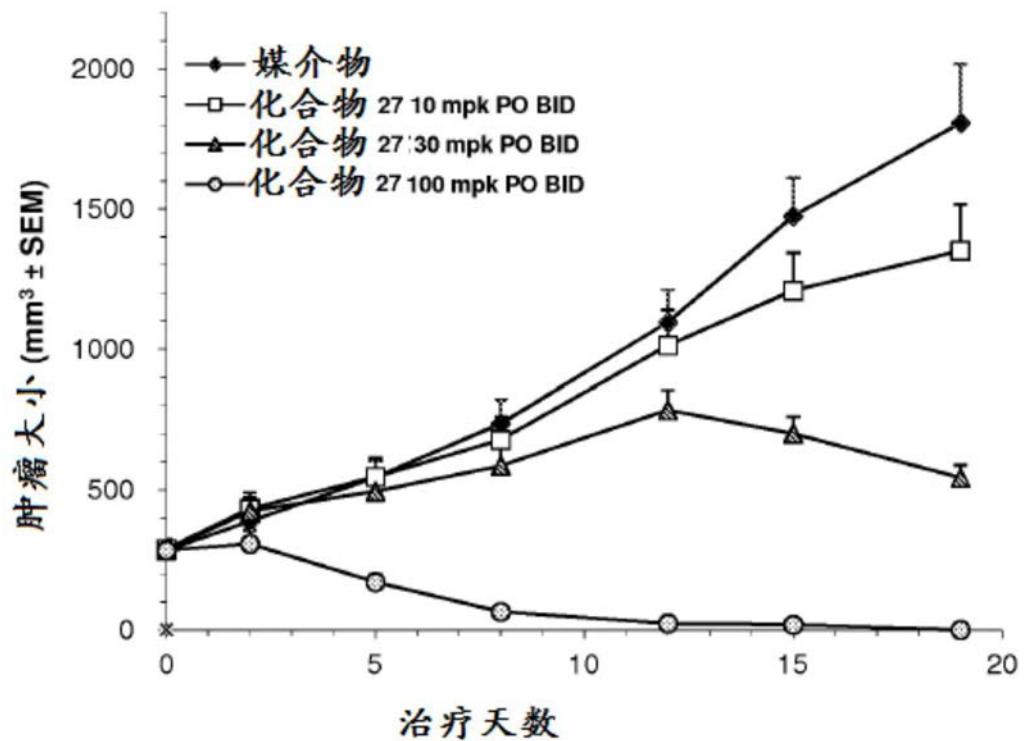


图1

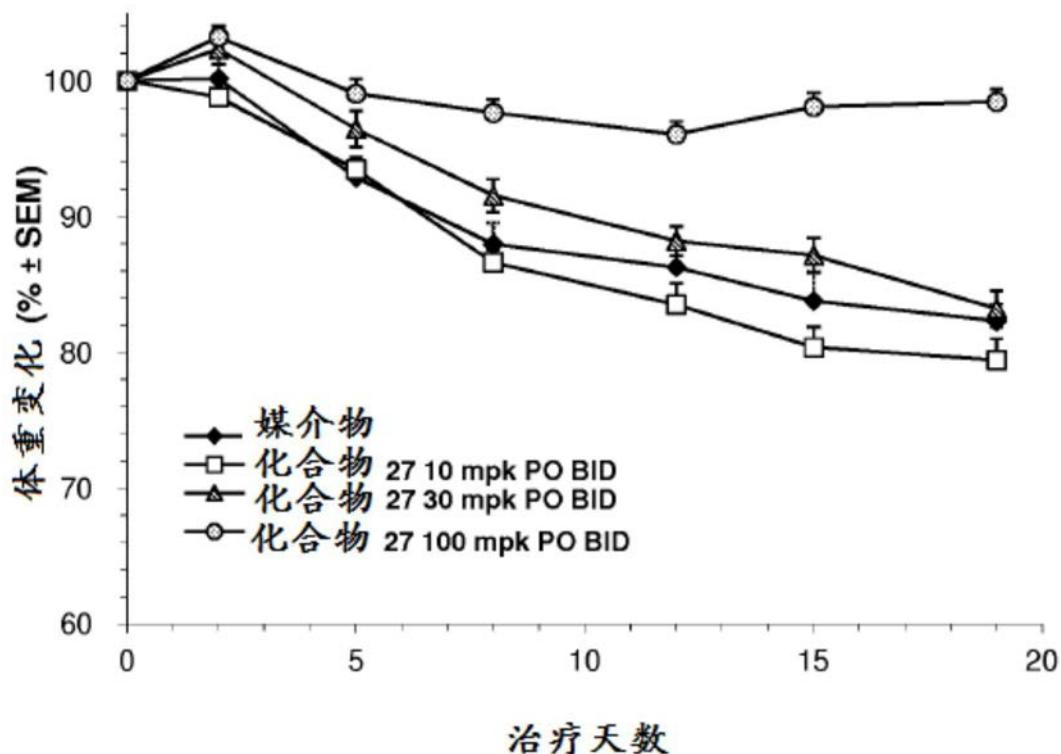


图2