(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 101490060 B
(45)授权公告日 2012.04.11

(21)申请号 200780026483.0

(22)申请日 2007.07.12

(30)优先权数据
06117185.6 2006.07.13 EP

(85)PCT申请进入国家阶段日
2009.01.12

(86)PCT申请的申请数据
PCT/EP2007/057200 2007.07.12

(87)PCT申请的公布数据
WO2008/006884 EN 2008.01.17

(73)专利权人 詹森药业有限公司
地址 比利时比尔斯

(72)发明人 A·帕帕尼科斯 E·J·E·弗雷恩
P·滕霍尔特 M·威廉斯
W·C·J·恩布雷克茨
L·A·梅维莱克 P·-H·斯托克

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 刘冬 林森

(51)Int.Cl.
C07D 498/14(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

(56)对比文件
US 2005250797 A1,2005.11.10, 全文.
WO 2004105765 A1,2004.12.09, 全文.

审查员 付伟

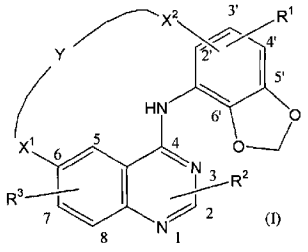
权利要求书 4 页 说明书 66 页

(54)发明名称

MTKI 喹唑啉衍生物

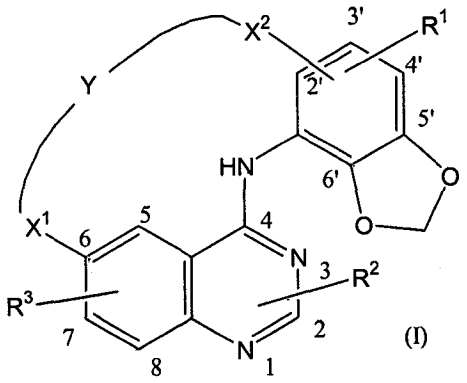
(57)摘要

本发明涉及式(I)化合物及其N-氧化物形式、药学上可接受的加成盐和立体化学异构形式，其中Y表示-C_{3-9}烷基-、-C_{1-5}烷基-NR^6-C_{1-5}烷基-或-C_{1-5}烷基-NR^7-CO-C_{1-5}烷基-；X^1表示-O-；X^2表示NR^5-C_{1-2}烷基-；R^1表示氢、卤代基或Het^3-O-；R^2表示氢；R^3表示羟基、C_{1-4}烷氧基-或被各自独立选自Het^4、羟基、C_{1-4}烷氧基-、C_{1-4}烷氧基-C_{1-4}烷氧基和NR^9R^{10}的一个或两个取代基取代的C_{1-4}烷氧基；R^5表示氢或C_{1-4}烷基；R^6表示氢或C_{1-4}烷基；R^7表示氢；R^9和R^{10}各自独立表示氢；C_{1-4}烷基-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基-C(=O)-；C_{1-4}烷基或被羟基取代的C_{1-4}烷基；Het^3表示任选被C_{1-4}烷基取代的吡啶基；Het^4表示吗啉基、哌啶基或哌嗪基，其中所述Het^4任选被羟基-C_{1-4}烷基或C_{1-4}烷基-S(=O)$_2$-C_{1-4}烷基-取代。



CN 101490060 B

1. 一种具有下式的化合物



(I)

其药学上可接受的加成盐和立体化学异构形式，其中

Y 表示 $-C_{3-9}$ 烷基 -、$-C_{1-5}$ 烷基 $-NR^6-C_{1-5}$ 烷基 - 或 $-C_{1-5}$ 烷基 $-NR^7-CO-C_{1-5}$ 烷基 - ；

X^1 表示 -O- ；

X^2 表示 $-NR^5-C_{1-2}$ 烷基 - ；并且 X^2 位于 2' 位 ；

R^1 表示氢或卤代基 ；并且 R^1 位于 4' 位 ；

R^2 表示氢 ；

R^3 表示羟基、C_{1-4} 烷氧基 - 或被各自独立选自 Het^4、羟基、C_{1-4} 烷氧基 -、C_{1-4} 烷氧基 $-C_{1-4}$ 烷氧基和 NR^9R^{10} 的一个或两个取代基取代的 C_{1-4} 烷氧基 ；并且 R^3 位于 7 位 ；

R^5 表示氢或 C_{1-4} 烷基 ；

R^6 表示氢或 C_{1-4} 烷基 ；

R^7 表示氢 ；

R^9 和 R^{10} 各自独立表示氢 ；C_{1-4} 烷基 $-S(=O)_2-C_{1-4}$ 烷基 $-C(=O)-$ ；C_{1-4} 烷基或被羟基取代的 C_{1-4} 烷基 ；

Het^3 表示任选被 C_{1-4} 烷基取代的吡啶基 ；

Het^4 表示吗啉基、哌啶基或哌嗪基，其中所述 Het^4 任选被 C_{1-4} 烷基、羟基 $-C_{1-4}$ 烷基或 C_{1-4} 烷基 $-S(=O)_2-C_{1-4}$ 烷基 - 取代。

2. 依据权利要求 1 的化合物，其中 ；

X^1 表示 -O- ；

X^2- 表示 $-NR^5-C_{1-2}$ 烷基 - ；

R^1 是氟代基、氯代基或溴代基 ；

R^2 是氰基 ；

R^3 在式 (I) 结构的 7 位。

3. 依据权利要求 2 的化合物，其中 X^2- 表示 $-N(CH_3)-C_{1-2}$ 烷基 -。

4. 依据权利要求 1 的化合物，其中 ；

R^3 表示被羟基和选自 NR^9R^{10} 或 Het^4- 的一个取代基取代的 C_{1-4} 烷氧基。

5. 依据权利要求 1 的化合物，其中 ；

R^3 表示被 C_{1-4} 烷氧基 $-C_{1-4}$ 烷氧基取代的 C_{1-4} 烷氧基。

6. 依据权利要求 1 的化合物，其中 ；

R^3 表示 C_{1-4} 烷氧基。

7. 依据权利要求 1-6 中任一项的化合物，其中 ；

R^9 是氢或甲基，和 R^{10} 表示 C_{1-4} 烷基 $-S(=O)_2-C_{1-4}$ 烷基 $-C(=O)-$、C_{1-4} 烷基或羟基 $-C_{1-4}$ 烷基。

8. 依据权利要求 1-6 中任一项的化合物，其中；

Het^4 表示哌啶基或哌嗪基，其中所述 Het^4 被甲基或羟乙基取代。

9. 权利要求 1 的化合物，其选自：

1-哌啶乙醇，α-[[(8,9,10,11,12,13,14,20-八氢-13-甲基-4,6-亚乙烯基[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-q]嘧啶并[4,5-b][6,1,12]苯并氧杂二氮杂环十五因-21-基)氧基]甲基]-，(αS)-
4,6-亚乙烯基[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-q]嘧啶并[4,5-b][6,1,12]苯并氧杂二氮杂环十五因，8,9,10,11,12,13,14,20-八氢-21-(2-甲氧基乙氧基)-13-甲基-

乙醇，2-[甲基[3-[(8,9,10,11,12,13,14,20-八氢-13-甲基-4,6-亚乙烯基[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-q]嘧啶并[4,5-b][6,1,12]苯并氧杂二氮杂环十五因-21-基)氧基]丙基]氨基]-
丙酰胺，3-(甲基磺酰基)-*N*-[3-[(8,9,10,11,12,13,14,20-八氢-13-甲基-4,6-亚乙烯基[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-q]嘧啶并[4,5-b][6,1,12]苯并氧杂二氮杂环十五因-21-基)氧基]丙基]-
5,7-亚乙烯基-*1H*-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-r]嘧啶并[4,5-b][6,1,10,13]苯并氧杂三氮杂环十六因，9,10,11,12,13,14,15,16-八氢-15-甲基-22-[3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙氧基]-
5,7-亚乙烯基-*1H*-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-r]嘧啶并[4,5-b][6,1,10,13]苯并氧杂三氮杂环十六因，9,10,11,12,13,14,15,16-八氢-22-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]-15-甲基-
乙醇，2-[甲基[3-[(9,10,11,12,13,14,15,16-八氢-15-甲基-5,7-亚乙烯基-*1H*-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-r]嘧啶并[4,5-b][6,1,10,13]苯并氧杂三氮杂环十六因-22-基)氧基]丙基]氨基]-
5,7-亚乙烯基-*13H*-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-r]嘧啶并[4,5-b][6,1,10,13]苯并氧杂三氮杂环十六因-13-酮，1,9,10,11,12,14,15,16-八氢-14,15-二甲基-22-[3-(4-吗啉基)丙氧基]-，(14S)-
4,6-亚乙烯基[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-q]嘧啶并[4,5-b][6,1,12]苯并氧杂二氮杂环十五因，8,9,10,11,12,13,14,20-八氢-21-甲氧基-16-[(6-甲基-3-吡啶基)氧基]-
5,7-亚乙烯基-*13H*-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-r]嘧啶并[4,5-b][6,1,10,13]苯并氧杂三氮杂环十六因-13-酮，1,9,10,11,12,14,15,16-八氢-22-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]-14,15-二甲基-，(14S)-
4,6-亚乙烯基[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-q]嘧啶并[4,5-b][6,1,12]苯并氧杂二氮杂环十五因，16-溴-8,9,10,11,12,13,14,20-八氢-21-甲氧基-

5,7-亚乙烯基-*1H*-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-r]嘧啶并[4,5-b][6,1,10,13]苯并氧杂三氮杂环十六因，9,10,11,12,13,14,15,16-八氢-22-甲氧基-12,15-二甲基-
5,7-亚乙烯基-*13H*-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-r]嘧啶并[4,5-b][6,1,10,13]苯并氧杂三氮杂环十六因-13-酮，1,9,10,11,12,14,15,16-八氢-22-甲氧基-14,15-二甲基-, (14S)-
5,7-亚乙烯基-*1H*-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-r]嘧啶并[4,5-b][6,1,10,13]苯并氧杂三氮杂环十六因-22-醇，9,10,11,12,13,14,15,16-八氢-15-甲基-
4,6-亚乙烯基[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-q]嘧啶并[4,5-b][6,1,12]苯并氧杂二氮杂环十五因，8,9,10,11,12,13,14,20-八氢-13-甲基-21-[3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙氧基]-
1-哌嗪乙醇，4-[3-[(8,9,10,11,12,13,14,20-八氢-13-甲基-4,6-亚乙烯基[1,3]间二氧杂环戊烯[4,5-q]嘧啶并[4,5-b][6,1,12]苯并氧杂二氮杂环十五因-21-基)氧基]丙基]-
5,7-亚乙烯基-*1H*-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-r]嘧啶并[4,5-b][6,1,10,13]苯并氧杂三氮杂环十六因，9,10,11,12,13,14,15,16-八氢-15-甲基-22-[3-[4-(甲基磺酰基)-1-哌啶基]丙氧基]-

10. 权利要求 1-9 中任一项要求的化合物在制备治疗细胞增殖性疾病的药物中的用途。

11. 权利要求 10 的用途，其中所述细胞增殖性疾病为动脉粥样硬化、再狭窄和癌症。

12. 权利要求 1-9 中任一项要求的化合物在制备治疗神经病性疼痛的药物中的用途。

13. 一种药用组合物，其包含药学上可接受的载体和作为活性成分的权利要求 1-9 中任一项所述的化合物。

MTKI 喹唑啉衍生物

[0001] 本发明涉及某些新的喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐，它们具有抗肿瘤活性，并因而用于治疗人或动物体的方法中。本发明还涉及所述喹唑啉衍生物、含有它们的药用组合物的制备方法，和它们在治疗方法中的用途，例如，在制备用于预防或治疗人或动物体的细胞增殖性疾病，例如动脉粥样硬化、再狭窄和癌症的药物中的用途。

[0002] 近年来，已经发现，由于它的一部分 DNA 转化为癌基因，即在活化时导致恶性肿瘤细胞形成的基因，细胞可变为癌细胞 (Bradshaw, Mutagenesis,1986,1,91)。几种这类癌基因引起生长因子的受体的肽产生。随后，生长因子受体络合物的活化导致细胞增殖的增加。已知，例如，几种癌基因编码酪氨酸激酶，和某些生长因子受体也是酪氨酸激酶 (Yarden 等，Ann. Rev. Biochem.，198857，443；Larsen 等，Ann. Reports in Med. Chem.，1989，13 章)。要鉴别的第一组酪氨酸激酶源自这类病毒癌基因，例如，pp60v-Src 酪氨酸激酶 (也称为 v-Src)，和正常细胞中的相应的酪氨酸激酶，例如 pp60c-Src 酪氨酸激酶 (也称为 c-Src)。

[0003] 受体酪氨酸激酶在启动细胞复制的生物化学信号的传送方面起重要作用。这些是跨细胞膜的大酶，并具有生长因子例如表皮生长因子 (EGF) 的细胞外结合域和起使蛋白中酪氨酸氨基酸磷酸化的激酶作用的细胞内部分，从而影响细胞增殖。根据结合到不同受体酪氨酸激酶的生长因子的家族，已知各类受体酪氨酸激酶 (Wilks, Advances inCancer Research,1993,60,43-73)。分类包括包含受体酪氨酸激酶的 EGF 家族，例如 EGFR(或 Her1 或 erbB1)、HER2(或 ErbB2)、HER3(或 ErbB3) 和 HER4(或 ErbB4) 的 I 类受体酪氨酸激酶。在这些 I 类受体中，HER3 不具有酪氨酸激酶活性，但保留配体 - 结合功能并胜任信号转导。分类进一步包括包含受体酪氨酸激酶的胰岛素家族，例如胰岛素和 IGFI 受体和与胰岛素相关的受体 (IRR) 的 II 类受体酪氨酸激酶，和包含受体酪氨酸激酶的血小板衍生的生长因子 (PDGF) 家族，例如 PDGF α 、PDGFB 和集落刺激因子 1(CSF1) 受体的 III 类受体酪氨酸激酶。

[0004] 已知，某些酪氨酸激酶属于非受体酪氨酸激酶类，它们位于细胞内，并涉及生物化学信号的传导，例如影响肿瘤细胞能动性、散布和侵袭力，随后涉及转移的肿瘤生长 (Ulkich 等，Cell,1990,61,203-212，Bolen 等，FASEB J.,1992,6,3403-3409，Brickell 等，Critical Reviews inOncogenesis,1992,3,401-406，Bohlen 等，Oncogene,1993,82025-2031，Courtneidge 等，Semin. Cancer Biol.,1994,5,239-246，Lauffenburger 等，Cell,1996,84,359-369，Hanks 等，BioEssays,1996,19,137-145，Parsons 等，Current Opinion in Cell Biology,1997,9,187-192,Brown 等，Biochimica et Biophysica Acta,1996,1287,121-149 和 Schlaepfer 等，Progress in Biophysics and Molecular Biology,1999,71,435-478)。已知各类非受体酪氨酸激酶，包括 Src- 家族，例如 Src、Lyn、Fyn 和 Yes 酪氨酸激酶，Abl 家族例如 Abl 和 Arg 和 Jak 家族，例如 Jak 1 和 Tyk2。

[0005] 已知，非受体酪氨酸激酶的 Src 家族在正常细胞中受到高度调节，并在无细胞外刺激的情况下，保持非活性形态。然而，某些 Src 家族成员，例如，c-Src 酪氨酸激酶往往在常见的人癌，例如胃肠癌、结肠癌、直肠癌、胃癌 (Cartwright 等，Proc. Natl. Acad. Sci；USA,1990,87,558-562 和 Mao 等，Oncogene,1997,15,3083-3090) 和乳癌 (Muthuswamy 等，

Oncognen,1995,11,1801-1810) 中被显著活化（当与正常细胞水平比较时）。已经在其它常见人癌，例如，包括肺的腺癌和鳞状细胞癌的非小细胞肺癌 (NSCLCS)(Mazurenko 等，EuropeanJournal of Cancer,1992,28,372-7)、膀胱癌 (Fanning 等，CancerResearch，1992,52,1457-62)、食管癌 (Jankowski 等，Gut,1992,33,1033-8)、前列腺癌、卵巢癌 (Wiener 等，Clin.CancerResearch,1999，A,2164-70) 和胰腺癌 (Lutz 等，Biochem.and Biophys.Res.Comm.,1998,243,503-8) 中鉴别出非受体酪氨酸激酶的 Src 家族。随着针对非受体酪氨酸激酶的 Src 家族进行更多的人肿瘤组织试验，希望确定普遍的患病数。

[0006] 进一步知道，c-Src 非受体酪氨酸激酶的主要作用是，通过大量细胞质蛋白包括，例如病灶粘连激酶和桩蛋白的相互作用调节病灶粘连复合体的装配。此外，c-Src 被偶合至调节促进细胞能动性的肌动蛋白的细胞骨架信号通道。同样，c-Src、c-Yes 和 c-Fyn 非受体酪氨酸激酶在整合素介导的信号发出和在破坏钙粘着蛋白依赖的细胞－细胞连接方面起重要作用 (Owens 等，Molecular Biology of the Cell,2000，LI,51-64 和 Klinghoffer 等，EMBO Journal,1999,18,2459-2471)。对于局部肿瘤通过扩散进入血流、侵入其它组织和启动转移肿瘤生长的各个步骤的发展，必然需要细胞能动性。例如，结肠肿瘤从局部到扩散、侵入转移的疾病的发展已经与 c-Src 非受体酪氨酸激酶活性相关 (Brunton 等，癌基因，1997,14,283-293,Fincham 等，EMBO J,1998,17,81-92 和 Verbeek 等，Exp.Cell Research，1999,248,531-537)。

[0007] 因此，已经认识到，这类非受体酪氨酸激酶的抑制剂应具有作为肿瘤细胞的能动性的选择性抑制剂的价值，和作为扩散和侵入哺乳动物癌细胞产生对转移的肿瘤生长抑制的选择性抑制剂的价值。尤其是，这类非受体酪氨酸激酶的抑制剂应该具有作为用于遏止和／或治疗实体肿瘤疾病的抗侵入剂的价值。靶向癌症药物的最初实例Herceptin®（曲妥单抗）和 Gleevec™（甲磺酸伊马替尼）的开发对这种观点提供了支持。Herceptin®（曲妥单抗）靶向 Her2/neu，一种在约 30％的侵入性乳癌患者中发现被增强高达 100 倍的受体酪氨酸激酶。在临床试验中，证实Herceptin®（曲妥单抗）具有针对乳癌的抗肿瘤活性 (L.K.Shawer 等的综述，“聪明的药物：癌症治疗中的酪氨酸激酶抑制剂”，2002，Cancer Cell 1 卷，117)，并因而提供靶向受体酪氨酸激酶的治疗原理的证据。第二个实例，针对 abelson 酪氨酸激酶 (Bcr-Abl)，事实上存在于所有慢性髓性白血病 (CML) 患者和 15％－30％的急性淋巴细胞白血病的成年患者的本质上活性的细胞质的酪氨酸激酶，开发出 Gleevec™（甲磺酸伊马替尼）。在临床试验中，Gleevec™（甲磺酸伊马替尼）表现出最小副作用的显著功效，在提交 3 个月内得到认可。这种药物通过临床试验和管制审查 (regulatory review) 的速度已经成为快速药物开发方面的案例研究 (Drucker B.J. 和 Lydon N.，“向慢性髓性白血病的 Abl 酪氨酸激酶抑制剂的开发学习的课程”，2000，J.Clin.Invest.,105,3)。

[0008] 现在，我们已经惊讶地发现，某些喹唑啉衍生物具有潜在的抗肿瘤活性。并不希望仅仅通过个别的生物学过程暗示公开于本发明的化合物具有药理学活性，相信所述化合物通过抑制一种或多种受体和非受体酪氨酸－特异性蛋白激酶提供抗肿瘤作用，这些激酶参与产生转移肿瘤细胞的侵入和迁移能力的信号转导步骤。尤其是，相信本发明化合物通过抑制非受体酪氨酸激酶的 Src 家族，例如，通过抑制一种或多种 c-Src、c-Yes 和 c-Fyn，提

供抗肿瘤作用。

[0009] 已知，c-Src 非受体酪氨酸激酶涉及对破骨细胞驱动的骨再吸收的控制 (Soriano 等，Cell 1991,64,693-702 ;Boyce 等，J.Clin.Invest.,1992,90,1622-1627 ;Yoneda 等，J.Clin.Invest.,1993,91,2791-2795 和 Missbach 等，Bone,1999,24,43749)。所以，在预防和治疗骨疾病，例如，骨质疏松症、佩吉特氏病 (Paget's disease)、骨转移疾病和肿瘤介导的血钙过多方面，c-Src 非受体酪氨酸激酶的抑制剂具有价值。

[0010] 已经表明，Fyn 激酶介导的 NMDA 受体 NR2B 亚单位的磷酸化对神经病性疼痛的持续是必须的 (Abe 等,Eur J Neurosci,2005,22,1445-1454)。因此,Fyn 激酶的抑制剂在治疗神经病性疼痛方面有价值。

[0011] 本发明化合物还用于抑制不受控制的细胞增殖，它们发生自各种非恶性疾病，例如炎性疾病（例如，类风湿性关节炎和炎症性肠病）、纤维变性疾病（例如，肝硬化和肺纤维化）、肾小球肾炎、多发性硬化、银屑病、皮肤超敏反应、血管疾病（例如，动脉粥样硬化和再狭窄）、变应性哮喘、胰岛素依赖性糖尿病、糖尿病性视网膜病变和糖尿病性肾病。

[0012] 一般说来，例如，通过抑制 c-Src 和 / 或 c-Yes，本发明化合物对非受体酪氨酸激酶的 Src 家族具有有效的抑制活性，同时对其它酪氨酸激酶，例如，受体酪氨酸激酶，例如，EGF 受体酪氨酸激酶和 / 或 VEGF 受体酪氨酸激酶，具有较少的有效抑制活性。此外，某些本发明化合物对非受体酪氨酸激酶的 Src 家族，例如，c-Src 和 / 或 c-Yes，比对 VEGF 受体酪氨酸激酶具有完全更好的效力。这类化合物对非受体酪氨酸激酶的 Src 家族，例如，c-Src 和 / 或 c-Yes 具有充分的效力，以致它们可以以足以抑制，例如，c-Src 和 / 或 c-Yes 的量使用，同时，对 VEGF 受体酪氨酸激酶只表现出很少的活性。

[0013] US 2005/0009867 中公开某些 4-(2,3- 亚甲基二氧苯胺基)-3- 氰基喹啉衍生物用于抑制 Src 依赖的细胞增殖。其中并未公开任何大环化 4-(2,3- 亚甲基二氧基苯胺基)-3- 喹唑啉衍生物。

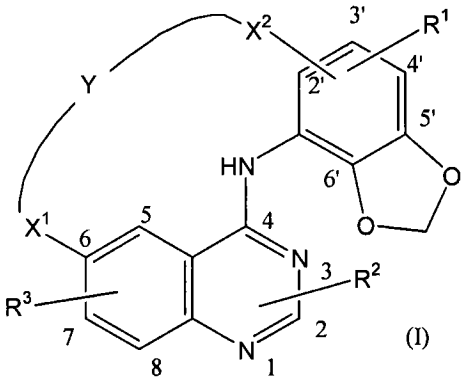
[0014] US 2005/0250797 中公开某些含有喹唑啉的 7- 炔基 -1,3- 苯并间二氧杂环戊烯 -4- 基或含有喹唑啉的 7- 链烯基 -1,3- 苯并间二氧基杂环戊烯 -4- 基用于治疗过度增殖性疾病，例如癌症。其中并未公开任何大环化 4-(2,3- 亚甲基二氧基苯胺基)-3- 喹唑啉衍生物。

[0015] 因此，本发明的一个目标是，提供用于制备治疗与细胞增殖相关疾病的药物的其它酪氨酸激酶抑制剂。

[0016] 本发明的又一个目标是，提供用于制备治疗神经病性疼痛的药物的 Fyn 激酶抑制剂。

[0017] 本发明涉及式 (I) 化合物

[0018]



(I)

[0019] 其 N- 氧化物形式、药学上可接受的加成盐和立体化学异构形式，其中

[0020] Y 表示 $-C_{3-9}$ 烷基 -、$-C_{1-5}$ 烷基 -O-C_{1-5} 烷基 -、$-C_{1-5}$ 烷基 $-NR^6-C_{1-5}$ 烷基 -、$-C_{1-5}$ 烷基 $-NR^7-CO-C_{1-5}$ 烷基 -、$-C_{1-6}$ 烷基 $-NR^7-CO-$、$-NR^7-CO-C_{1-6}$ 烷基 -、$-C_{1-3}$ 烷基 $-NR^7-CO-Het^1-$、$-C_{1-6}$ 烷基 $-NR^8-Het^2-$、C_{1-6} 烷基 $-CO-C_{1-6}$ 烷基 -、$-C_{1-6}$ 烷基 $-CO-NR^7-$ 或 $-CO-NR^7-C_{1-6}$ 烷基 -；

[0021] 尤其是，Y 表示 $-C_{3-9}$ 烷基 -、$-C_{1-5}$ 烷基 -O-C_{1-5} 烷基 -、$-C_{1-5}$ 烷基 $-NR^6-C_{1-5}$ 烷基 -、$-C_{1-5}$ 烷基 $-NR^7-CO-C_{1-5}$ 烷基 -、$-C_{1-6}$ 烷基 -NH-CO-、-NH-CO-C_{1-6} 烷基 -、$-C_{1-3}$ 烷基 -NH-CO-Het^1-、$-C_{1-6}$ 烷基 $-NR^8-Het^2-$、C_{1-6} 烷基 $-CO-C_{1-6}$ 烷基 -、$-C_{1-6}$ 烷基 -CO-NH- 或 -CO-NH-C_{1-6} 烷基 -；

[0022] X^1 表示 -O-、-O-C_{1-2} 烷基 - 或 $-NR^4-C_{1-2}$ 烷基 -；

[0023] X^2 表示直接键、$-C_{1-2}$ 烷基 -、-O-、-O-C_{1-2} 烷基 - 或 $-NR^5-C_{1-2}$ 烷基 -；

[0024] R^1 表示氢、氰基、卤代基、羟基、C_{1-4} 烷基、Het^3、Ar^1、Het^3-O- 或 Ar^1-O-；

[0025] R^2 表示氢、氰基、卤代基、C_{2-6} 链烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基或 C_{1-6} 烷基，其中所述 C_{2-6} 链烯基、C_{2-6} 炔基、C_{3-7} 环烷基或 C_{1-6} 烷基任选被选自羟基或卤代基的一个或在可能时的两个或更多个取代基取代；尤其是，R^2 表示氢、氰基、卤代基或任选被选自羟基或卤代基的一个或在可能时的两个或更多个取代基取代的 C_{1-6} 烷基；

[0026] R^3 表示羟基；C_{1-4} 烷氧基；或被各自独立选自 Het^4、羟基、C_{1-4} 烷氧基 -、卤代基、NR^9R^{10}、C_{1-4} 烷基 -O-C(=O)-O-、Ar^2、$NR^{11}R^{12}$- 羰基、Het^5- 羰基和环氧乙烷基的一个或在可能时的两个或更多个取代基取代的 C_{1-4} 烷氧基 -；

[0027] R^4 表示氢、Ar^3-S(=O)$_2$-、Ar^3-S(=O)-、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 链烯基、C_{3-7} 环烷基、C_{2-4} 炔基、C_{1-4} 烷基羰基或 C_{1-4} 烷氧基羰基 -，其中所述 C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 链烯基、C_{3-7} 环烷基、C_{2-4} 炔基、C_{1-4} 烷基羰基或 C_{1-4} 烷氧基羰基 - 任选被 C_{1-4} 烷氧基 -、Het^6 或苯基取代；尤其是，R^4 表示氢、C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基羰基 -，其中所述 C_{1-4} 烷氧基羰基 - 任选被苯基取代；

[0028] R^5 表示氢、Ar^3-S(=O)$_2$-、Ar^3-S(=O)-、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 链烯基、C_{3-7} 环烷基、C_{2-4} 炔基、C_{1-4} 烷基羰基或 C_{1-4} 烷氧基羰基 -，其中所述 C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 链烯基、C_{3-7} 环烷基、C_{2-4} 炔基、C_{1-4} 烷基羰基或 C_{1-4} 烷氧基羰基 - 任选被 C_{1-4} 烷氧基 -、Het^6 或苯基取代；尤其是，R^5 表示氢、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基羰基 -、Ar^3-S(=O)$_2$- 或 Het^6-C_{1-4} 烷基羰基，其中所述 C_{1-4} 烷氧基羰基 - 任选被苯基取代；

[0029] R^6 表示氢、Ar^4-S(=O)$_2$-、Ar^4-S(=O)-、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 链烯基、C_{3-7} 环烷基、C_{2-4} 炔基、C_{1-4} 烷基羰基或 C_{1-4} 烷氧基羰基 -，其中所述 C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 链烯基、C_{3-7} 环烷基、C_{2-4} 炔基、C_{1-4} 烷基羰基或 C_{1-4} 烷氧基羰基 - 任选被 C_{1-4} 烷氧基 -、Het^7 或苯基取代；尤其是，R^6 表

示氢、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基羰基 -、Ar^4-S(=O)$_2$- 或 Het^7-C_{1-4} 烷基羰基，其中所述 C_{1-4} 烷氧基羰基 - 任选被苯基取代；

[0030] R^7 表示氢、Ar^4-S(=O)$_2$-、Ar^4-S(=O)-、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 链烯基、C_{3-7} 环烷基、C_{2-4} 炔基、C_{1-4} 烷基羰基或 C_{1-4} 烷氧基羰基 -，其中所述 C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 链烯基、C_{3-7} 环烷基、C_{2-4} 炔基、C_{1-4} 烷基羰基或 C_{1-4} 烷氧基羰基 - 任选被 C_{1-4} 烷氧基 -、Het^8 或苯基取代；尤其是，R^7 表示氢、C_{1-4} 烷基、Het^8-C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基；

[0031] R^8 表示氢、Ar^5-S(=O)$_2$-、Ar^5-S(=O)-、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 链烯基、C_{3-7} 环烷基、C_{2-4} 炔基、C_{1-4} 烷基羰基或 C_{1-4} 烷氧基羰基 -，其中所述 C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 链烯基、C_{3-7} 环烷基、C_{2-4} 炔基、C_{1-4} 烷基羰基或 C_{1-4} 烷氧基羰基 - 任选被 C_{1-4} 烷氧基 -、Het^8 或苯基取代；尤其是，R^8 表示氢、C_{1-4} 烷基、Ar^5-S(=O)$_2$-、Ar^5-S(=O)-、C_{1-4} 烷氧基羰基或 Het^8-C_{1-4} 烷氧基羰基；

[0032] R^9 和 R^{10} 各自独立表示氢；Het^9；Het^{11}-S(=O)$_2$；Het^{11}-S(=O)-；C_{1-4} 烷基或被选自羟基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷基 -S(=O)$_2$、卤代基、Het^{10}、C_{1-4} 烷基 -C(=O)-NR^{13}-、C_{1-4} 烷基 -S(=O)$_2$-NR^{14}-、C_{1-4} 烷基 -S(=O)-NR^{14}-、氨基 -C(=O)-NR^{15}、一 - 或二 (C_{1-4} 烷基) 氨基 -C(=O)-NR^{16}-、氨基羰基、氨基羰基氧基、一 - 或二 (C_{1-4} 烷基) 氨基羰基、一 - 或二 (C_{1-4} 烷基) 氨基羰基氧基、Het^{12}- 氧基羰基、C_{1-4} 烷氧基 -C_{1-4} 烷氧基 -、Het^{13}- 羰基的一个或在可能时的两个或更多个取代基取代的 C_{1-4} 烷基；C_{1-4} 烷基 -S(=O)-C_{1-4} 烷基 -NR^{17}-C(=O)-；或 C_{1-4} 烷基 -S(=O)$_2$-C_{1-4} 烷基 -NR^{17}-C(=O)-；

[0033] R^{11} 和 R^{12} 各自独立表示氢；C_{1-4} 烷基或被选自羟基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷基 -S(=O)- 或 C_{1-4} 烷基 -S(=O)$_2$- 的一个或在可能时的两个或更多个取代基取代的 C_{1-4} 烷基；

[0034] R^{13} 表示氢或 C_{1-4} 烷基；

[0035] R^{14} 表示氢或 C_{1-4} 烷基；

[0036] R^{15}、R^{16} 和 R^{17} 各自独立表示氢或 C_{1-4} 烷基；

[0037] R^{18} 和 R^{19} 各自独立表示氢；C_{1-4} 烷基或被选自羟基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷基 -S(=O)- 或 C_{1-4} 烷基 -S(=O)$_2$- 的一个或在可能时的两个或更多个取代基取代的 C_{1-4} 烷基；

[0038] Het^1 表示吡咯烷基、2- 吡咯烷酮基或哌啶基，其中所述 Het^1 任选被选自羟基、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 烷氧基羰基的一个或在可能时的两个或更多个取代基取代；

[0039] Het^2 表示吡咯烷基、2- 吡咯烷酮基或哌啶基，其中所述 Het^2 任选被选自羟基、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 烷氧基羰基的一个或在可能时的两个或更多个取代基取代；

[0040] Het^3 表示吗啉基、哌嗪基、哌啶基、呋喃基、吡唑基、二氧戊环基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡啶基或吡咯烷基，其中所述 Het^3 任选被选自羟基、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基 - 或 C_{1-4} 烷基磺酰基的一个或在可能时的两个或更多个取代基取代；

[0041] Het^4 表示吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、1,1- 二氧代硫代吗啉基、哌嗪基、呋喃基、硫代吗啉基、咪唑基或吡唑烷基，其中所述 Het^4 任选被选自以下的一个或在可能时的两个或更多个取代基取代：羟基；C_{1-4} 烷基；氨基；一 - 或二 (C_{1-4} 烷基) 氨基；C_{1-4} 烷基 -S(=O)$_2$-；C_{1-4} 烷基 -S(=O)-；被选自羟基、C_{1-4} 烷基 -C(=O)-NH-、C_{1-4} 烷基 -S(=O)$_2$-、C_{1-4} 烷基 -S(=O)-、氨基、一 - 或二 (C_{1-4} 烷基) 氨基羰基、$NR^{18}R^{19}$、氨基羰基、C_{1-4} 烷氧基和一 - 或二 (C_{1-4} 烷基) 氨基羰基的一个或在可能时的两个或更多个取代基取代的 C_{1-4} 烷基；任选被选自羟基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷基硫氧基 (sulfoxy) 和 C_{1-4} 烷基磺酰基的一个或在可能时的两个或更多个取代基取代的 C_{1-4} 烷基 -C(=O)-；或被任选被选自羟基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷

基硫氧基和 C_{1-4} 烷基磺酰基的一个或在可能时的两个或更多个取代基取代的 C_{1-4} 烷氧基羰基取代；

[0042] Het^5 表示吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、1,1-二氧代硫代吗啉基、哌嗪基或硫代吗啉基，其中所述 Het^5 任选被选自以下的一个或在可能时的两个或更多个取代基取代：C_{1-4} 烷基；羟基；氨基；一-或二（C_{1-4} 烷基）氨基；C_{1-4} 烷基-S(=O)$_2$；C_{1-4} 烷基-S(=O)和被选自羟基、C_{1-4} 烷基-C(=O)-NH-、C_{1-4} 烷基-S(=O)$_2$-和 C_{1-4} 烷基-S(=O)的一个或在可能时的两个或更多个取代基取代的 C_{1-4} 烷基；

[0043] Het^6、Het^7 和 Het^8 各自独立表示吗啉基、哌嗪基、哌啶基或吡咯烷基，其中所述 Het^6、Het^7 和 Het^8 任选被选自羟基、氨基、C_{1-4} 烷基和被选自羟基、卤代基和 C_{1-4} 烷氧基-的一个或在可能时的两个或更多个取代基取代的 C_{1-4} 烷基的一个或多个取代基取代；

[0044] Het^9 和 Het^{10} 各自独立表示吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、1,1-二氧代硫代吗啉基、哌嗪基或硫代吗啉基，其中所述 Het^9 和 Het^{10} 任选被选自以下的一个或在可能时的两个或更多个取代基取代：C_{1-4} 烷基；羟基；氨基；一-或二（C_{1-4} 烷基）氨基；C_{1-4} 烷基-S(=O)$_2$；和被选自羟基、C_{1-4} 烷基-C(=O)-NH-、C_{1-4} 烷基-S(=O)$_2$-和 C_{1-4} 烷基-S(=O)的一个或在可能时的两个或更多个取代基取代的 C_{1-4} 烷基；

[0045] Het^{11}、Het^{12} 和 Het^{13} 各自独立表示吗啉基、哌嗪基、哌啶基或吡咯烷基，其中所述 Het^{11}、Het^{12} 和 Het^{13} 任选被选自羟基、氨基、C_{1-4} 烷基和被选自羟基、卤代基和 C_{1-4} 烷氧基-的一个或在可能时的两个或更多个取代基取代的 C_{1-4} 烷基的一个或多个取代基取代；

[0046] Ar^1 和 Ar^2 各自独立表示任选被硝基、氰基、羟基、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基-或氨基取代的苯基；

[0047] Ar^3、Ar^4 和 Ar^5 各自独立表示任选被硝基、氰基、羟基、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基-或氨基取代的苯基。

[0048] 如同用于前述定义和下文那样，

[0049] -C_{1-2} 烷基指甲基或乙基；

[0050] -C_{1-4} 烷基指，例如具有 1-4 个碳原子的直链和支链饱和烃基，例如，甲基、乙基、丙基、丁基、1-甲基乙基、2-甲基丙基、2,2-二甲基乙基等；

[0051] -C_{1-5} 烷基指，例如具有 1-5 个碳原子的直链和支链饱和烃基，例如，甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、1-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、2,2-二甲基乙基等；

[0052] -C_{1-6} 烷基打算包括，例如，具有 6 个碳原子的 C_{1-5} 烷基及其高级同系物，例如，己基、1,2-二甲基丁基、2-甲基戊基等；

[0053] -C_{1-7} 烷基打算包括，例如，具有 7 个碳原子的 C_{1-6} 烷基及其高级同系物，例如，1,2,3-二甲基丁基、1,2-甲基戊基等；

[0054] -C_{3-9} 烷基指具有 3-9 个碳原子的直链和支链饱和烃基，例如丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基等；

[0055] -C_{1-4} 烷氧基指直链或支链饱和烃基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、1-甲基乙氧基、2-甲基丙氧基等；

[0056] -C_{1-6} 烷氧基打算包括 C_{1-4} 烷氧基和高级同系物，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、1-甲基乙氧基、2-甲基丙氧基等；

[0057] 如同前文中所用的那样，术语（=O），当连接于碳原子时，形成羰基部分，当连接

于硫原子时，形成亚砜，和当两个所述术语连接于硫原子时，形成磺酰基部分。

[0058] 术语卤代基指氟代基、氯代基、溴代基和碘代基。如同前述和下文所用的那样，多卤代 C_{1-6} 烷基作为基团或部分基团被定义为单 - 或多个卤代基取代的 C_{1-6} 烷基，例如，带一个或多个氟原子的甲基，例如，二氟甲基或三氟甲基、1，1- 二氟 - 乙基等。假如不止一个卤原子连接于烷基，在多卤代 C_{1-4} 烷基或多卤代 C_{1-6} 烷基的定义中，它们可相同或不同。

[0059] 如同以上定义和下文中所述的那样，杂环打算包括其所有可能的异构形式，例如，吡咯基也包括 2H- 吡咯基；三唑基包括 1，2，4- 三唑基和 1，3，4- 三唑基；噁二唑基包括 1，2，3- 噁二唑基、1，2，4- 噁二唑基、1，2，5- 噁二唑基和 1，3，4- 噁二唑基；噻二唑基包括 1，2，3- 噻二唑基、1，2，4- 噻二唑基、1，2，5- 噻二唑基和 1，3，4- 噻二唑基；吡喃基包括 2H- 吡喃基和 4H- 吡喃基。

[0060] 进 - 步地，如同以上定义和下文中所述的那样，适当时，杂环可通过任何环碳或杂原子连接于式 (I) 分子的残基。因此，例如，当杂环是咪唑基时，它可能是 1- 咪唑基、2- 咪唑基、3- 咪唑基、4- 咪唑基和 5- 咪唑基；当它是噻唑基时，它可能是 2- 噻唑基、4- 噻唑基和 5- 噻唑基；当它是三唑基时，它可能是 1，2，4- 三唑 -1- 基、1，2，4- 三唑 -3- 基、1，2，4- 三唑 -5- 基、1，3，4- 三唑 -1- 基和 1，3，4- 三唑 -2- 基；当它是苯并噻唑基时，它可能是 2- 苯并噻唑基、4- 苯并噻唑基、5- 苯并噻唑基、6- 苯并噻唑基和 7- 苯并噻唑基。

[0061] 如同上文所述，药学上可接受的加成盐打算包括治疗活性的式 (I) 化合物能够形成的无毒性酸加成盐形式。可便利地通过用这类适当的酸处理碱形式得到后者。适当的酸包括，例如，无机酸例如氢卤酸，例如，氢氯酸或氢溴酸；硫酸；硝酸；磷酸等酸；或例如有机酸，例如，乙酸、丙酸、羟基乙酸、乳酸、丙酮酸、草酸、丙二酸、琥珀酸 (即，丁二酸)、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、环己烷氨基磺酸、水杨酸、p- 氨基水杨酸、扑酸等酸。

[0062] 如同上文所述，药学上可接受的加成盐打算包括治疗活性的式 (I) 化合物能够形成的无毒碱加成盐形式。这类碱加成盐形式的实例有，例如，钠、钾、钙盐，还有，例如，与药学上可接受的胺，例如，氨、烷基胺、苄星、氨丁三醇、N- 甲基 -D- 葡糖胺、海巴明、氨基酸，例如，精氨酸、赖氨酸所成的盐。

[0063] 反过来说，可通过用适当的碱或酸处理，将盐形式转化为游离酸或碱形式。

[0064] 如前文所用的那样，术语加成盐还包括式 (I) 化合物及其盐能够形成的溶剂合物。这类溶剂合物有，例如，水合物、醇化物等。

[0065] 如上文所用的那样，术语立体化学异构形式，指式 (I) 化合物可能具有的可能不同的异构形式及构象形式。除非另外介绍或表明，化合物的化学名称指所有可能的立体化学和构象异构形式的混合物，所述混合物含具有基本分子结构的所有非对映异构体、对映异构体和 / 或构象异构体。单纯或相互混合状态的式 (I) 化合物的所有立体化学异构形式，都打算包含在本发明范围内。

[0066] 某些式 (I) 化合物也可以其互变异构形式存在。尽管未明确在上式中指出，但这类形式仍打算包含在本发明范围内。

[0067] 式 (I) 化合物的 N- 氧化物形式打算包括其中一种或几种氮原子被氧化成所谓的 N- 氧化物的那些式 (I) 化合物。

[0068] 根据化学文摘局 (CAS) 决定的命名规则，产生本发明的大环化合物的化学名称。

在互变异构体的情况下，就产生具有该结构的所述互变异构体的名称。然而，对于本发明应该明确，其它未表述出的互变异构形式也意欲包括在本发明的范围内。

[0069] 根据本发明的第一组化合物由其中适用一个或多个以下限定的那些式 (I) 化合物组成：

[0070] Y 表示 $-C_{3-9}$ 烷基 -、$-C_{1-5}$ 烷基 $-NR^6-C_{1-5}$ 烷基 -、$-C_{1-5}$ 烷基 $-NR^7-CO-C_{1-5}$ 烷基 -、$-C_{1-6}$ 烷基 -NH-CO-、$-C_{1-3}$ 烷基 -NH-CO-Het^1-、$-C_{1-6}$ 烷基 $-NR^8-Het^2-$；

[0071] $-X^1-$ 表示 -O- 或 $-O-C_{1-2}$ 烷基 -；尤其是，X^1 表示 -O-；

[0072] $-X^2-$ 表示直接键、$-C_{1-2}$ 烷基 - 或 NR^5-C_{1-2} 烷基 -；

[0073] R^1 表示氢、氰基、卤代基，羟基、C_{1-4} 烷基、Het^3、Het^3-O- 或 Ar^1-O-；尤其是，R^1 表示氢、氰基、卤代基或 Het^3-O-；

[0074] R^2 表示氢；

[0075] R^3 表示羟基；C_{1-4} 烷氧基；或被各自独立选自 Het^4、羟基、C_{1-4} 烷氧基 -、卤代基、NR^9R^{10}、C_{1-4} 烷基 -O-C(=O)-O- 和环氧乙烷基的一个或在可能时的两个或更多个取代基取代的 C_{1-4} 烷氧基 -；

[0076] R^5 表示氢、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基羰基 -、Ar^3-S(=O)- 或 Ar^3-S(=O)$_2$-，其中所述 C_{1-4} 烷氧基羰基 - 任选被苯基取代；

[0077] R^6 表示氢、C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基羰基 -，其中所述 C_{1-4} 烷氧基羰基 - 任选被苯基取代；

[0078] R^7 表示氢或 C_{1-4} 烷基；

[0079] R^8 表示氢、C_{1-4} 烷基、Ar^5-S(=O)-、Ar^5-S(=O)$_2$- 或 C_{1-4} 烷氧基羰基；尤其是，R^8 表示氢、C_{1-4} 烷基或 Ar^5-S(=O)$_2$-；

[0080] R^9 和 R^{10} 各自独立表示氢；C_{1-4} 烷基或被选自羟基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷基 -S(=O)、C_{1-4} 烷基 -S(=O)$_2$、卤代基或 C_{1-4} 烷氧基 $-C_{1-4}$ 烷氧基 - 的一个或在可能时的两个或更多个取代基取代的 C_{1-4} 烷基；尤其是，R^9 和 R^{10} 各自独立表示氢；C_{1-4} 烷基或被选自羟基、C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 烷基 -S(=O)$_2$ 的一个或在可能时的两个或更多个取代基取代的 C_{1-4} 烷基；

[0081] Het^1 表示吡咯烷基或哌啶基，其中所述 Het^1 任选被选自羟基或 C_{1-4} 烷基的一个或在可能时的两个或更多个取代基取代；尤其是 Het^1 表示任选被羟基或 C_{1-4} 烷基取代的吡咯烷基；

[0082] Het^2 表示吡咯烷基或哌啶基，其中所述 Het^2 任选被选自羟基或 C_{1-4} 烷基的一个或在可能时的两个或更多个取代基取代；尤其是 Het^2 表示任选被羟基或 C_{1-4} 烷基取代的吡咯烷基；

[0083] Het^3 表示吗啉基、哌啶基、哌嗪基或吡咯烷基，其中所述 Het^3 任选被选自羟基或 C_{1-4} 烷基的一个或在可能时的两个或更多个取代基取代；尤其是 Het^3 表示任选被羟基或 C_{1-4} 烷基取代的哌啶基；

[0084] Het^4 表示吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、1,1- 二氧代硫代吗啉基或哌嗪基，其中所述 Het^4 任选被选自以下的一个或在可能时的两个或更多个取代基取代：羟基；C_{1-4} 烷基；氨基；C_{1-4} 烷基 -S(=O)-；C_{1-4} 烷基 -S(=O)$_2$-；被选自羟基和 C_{1-4} 烷基 -C(=O)-NH- 的 - 个或在可能时的两个或更多个取代基取代的 C_{1-4} 烷基；或被任选被选自羟基、C_{1-4} 烷氧基和 C_{1-4} 烷基磺酰基的一个或在可能时的两个或更多个取代基取代的 C_{1-4} 烷基 -C(=O)- 取代；尤

其是，Het^4 表示吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、1,1-二氧代硫代吗啉基或哌嗪基，其中所述 Het^4 任选被选自以下的一个或在可能时的两个或更多个取代基取代：羟基；C_{1-4} 烷基；氨基；C_{1-4} 烷基 -S(=O)-；C_{1-4} 烷基 -S(=O)$_2$-；被选自羟基和 C_{1-4} 烷基 -C(=O)-NH- 的一个或在可能时的两个或更多个取代基取代的 C_{1-4} 烷基；或被任选被 C_{1-4} 烷基磺酰基取代的 C_{1-4} 烷基 -C(=O)- 取代；

[0085] Ar^3 和 Ar^5 各自独立表示任选被硝基、氰基、羟基或 C_{1-4} 烷氧基 - 取代的苯基；尤其是 Ar^3 和 Ar^5 各自独立表示任选被硝基取代的苯基。

[0086] 根据本发明的另一组化合物，由其中适用以下限定的那些式 (I) 化合物组成：

[0087] R^3 表示羟基；C_{1-4} 烷氧基；或被各自独立选自 Het^4、羟基、C_{1-4} 烷氧基 -、卤代基、NR^9R^{10}、C_{1-4} 烷基 -O-C(=O)-O-、Ar^2、$NR^{11}R^{12}$- 羰基和 Het^5- 羰基的一个或在可能时的两个或更多个取代基取代的

[0088] C_{1-4} 烷氧基 -；

[0089] 根据本发明的另一组化合物，由其中适用以下限定的那些第一组化合物组成：

[0090] R^3 表示羟基；C_{1-4} 烷氧基；或被各自独立选自 Het^4、羟基、C_{1-4} 烷氧基 -、卤代基、NR^9R^{10} 和 C_{1-4} 烷基 -O-C(=O)-O- 的一个或在可能时的两个或更多个取代基取代的 C_{1-4} 烷氧基 -；

[0091] 根据本发明的另一组化合物，由其中适用一个或多个以下限定的那些式 (I) 化合物组成：

[0092] Y 表示 $-C_{3-9}$ 烷基 -、$-C_{1-5}$ 烷基 $-NR^6-C_{1-5}$ 烷基 - 或 $-C_{1-5}$ 烷基 $-NR^7-CO-C_{1-5}$ 烷基 -；

[0093] X^1 表示 -O-；

[0094] X^2 表示 NR^5-C_{1-2} 烷基 -；

[0095] R^1 表示氢、卤代基或 Het^3-O-；

[0096] R^2 表示氢；

[0097] R^3 表示羟基、C_{1-4} 烷氧基 - 或被分别独立选自 Het^4，羟基、C_{1-4} 烷氧基 -、C_{1-4} 烷氧基 $-C_{1-4}$ 烷氧基和 NR^9R^{10} 的一个或两个取代基取代的 C_{1-4} 烷氧基；

[0098] R^5 表示氢或 C_{1-4} 烷基；尤其是，R^5 表示氢或甲基；

[0099] R^6 表示氢或 C_{1-4} 烷基；尤其是，R^6 表示氢或甲基；

[0100] R^7 表示氢；

[0101] R^9 和 R^{10} 各自独立表示氢；C_{1-4} 烷基 $-S(=O)-C_{1-4}$ 烷基 -C(=O)-；C_{1-4} 烷基 $-S(=O)_2-C_{1-4}$ 烷基 -C(=O)-；C_{1-4} 烷基或被羟基取代的 C_{1-4} 烷基；

[0102] Het^3 表示任选被 C_{1-4} 烷基取代的吡啶基；尤其是，Het^3 表示任选被甲基取代的吡啶基；

[0103] Het^4 表示吗啉基、哌啶基或哌嗪基，其中所述 Het^4 任选被羟基 $-C_{1-4}$ 烷基或 C_{1-4} 烷基 $-S(=O)_2-C_{1-4}$ 烷基 - 取代；

[0104] 感兴趣的其它组化合物由选自以下的那些式 (I) 化合物组成：

[0105]

1- 哌啶乙醇，α -[[(8,9,10,11,12,13,14,20- 八氢 -13- 甲基 -4,6- 亚乙烯基 (etheno)[1,3] 间二氧杂环戊烯并 [4,5-q] 嘧啶并 [4,5-b][6,1,12] 苯并氧杂二氮杂环十五因 -21- 基) 氧基] 甲基]-，(α S)-
4,6- 亚乙烯基 [1,3] 间二氧杂环戊烯并 [4,5-q] 嘧啶并 [4,5-b][6,1,12] 苯并氧杂二氮杂环十五因 (cyclopentadecine),8,9,10,11,12,13,14,20- 八氢 -21-(2- 甲氧基乙氧基)-13- 甲基 -
乙醇,2-[甲基 [3-[(8,9,10,11,12,13,14,20- 八氢 -13- 甲基 -4,6- 亚乙烯基 [1,3] 间二氧杂环戊烯并 [4,5-q] 嘧啶并 [4,5-b][6,1,12] 苯并氧杂二氮杂环十五因 -21- 基) 氧基] 丙基] 氨基]-
丙酰胺,3-(甲基磺酰基)-N-[3-[(8,9,10,11,12,13,14,20- 八氢 -13- 甲基 -4,6- 亚乙烯基 [1,3] 间二氧杂环戊烯并 [4,5-q] 嘧啶并 [4,5-b][6,1,12] 苯并氧杂二氮杂环十五因 -21- 基) 氧基] 丙基]-
5,7- 亚乙烯基 -1H-[1,3] 间二氧杂环戊烯并 [4,5-r] 嘧啶并 [4,5b] [6,1,10,13] 苯并氧杂三氮杂环十六因 (cyclohexadecine), 9,10,11,12,13,14,15,16- 八氢 -15- 甲基 -22-[3-(4- 甲基 -1- 哌嗪基) 丙氧基]-
5,7- 亚乙烯基 -1H-[1,3] 间二氧杂环戊烯并 [4,5-r] 嘧啶并 [4,5-b] [6,1,10,13] 苯并氧杂三氮杂环十六因,9,10,11,12,13,14,15,16- 八氢 -22-[2-(2- 甲氧基乙氧基) 乙氧基]-15- 甲基 -
乙醇,2-[甲基 [3-[(9,10,11,12,13,14,15,16- 八氢 -15- 甲基 -5,7- 亚乙烯基 -1H-[1,3] 间二氧杂环戊烯并 [4,5-r] 嘧啶并 [4,5-b][6,1,10,13] 苯并氧杂三氮杂环十六因 -22- 基) 氧基] 丙基] 氨基]-
5,7- 亚乙烯基 -13H-[1,3] 间二氧杂环戊烯并 [4,5-r] 嘧啶并 [4,5b] [6,1,10,13] 苯并氧杂三氮杂环十六因 -13- 酮,1,9,10,11,12,14,15,16- 八氢 -14,15- 二甲基 -22-[3-(4- 吗啉基) 丙氧基]-，(14S)-
4,6- 亚乙烯基 [1,3] 间二氧杂环戊烯并 [4,5-q] 嘧啶并 [4,5-b][6,1,12] 苯并氧杂二氮杂环十五因,8,9,10,11,12,13,14,20- 八氢 -21- 甲氧基 -16-[(6- 甲基 -3- 吡啶基) 氧基]-
5,7- 亚乙烯基 -13H-[1,3] 间二氧杂环戊烯并 [4,5-r] 嘧啶并 [4,5-b] [6,1,10,13] 苯并氧杂三氮杂环十六因 -13- 酮,1,9,10,11,12,14,15,16- 八氢 -22-[2-(2- 甲氧基乙氧基) 乙氧基]-14,15- 二甲基 -，(14S)-
4,6- 亚乙烯基 [1,3] 间二氧杂环戊烯并 [4,5-q] 嘧啶并 [4,5-b][6,1,12] 苯并氧杂二氮杂环十五因,16- 溴 -8,9,10,11,12,13,14,20- 八氢 -21- 甲氧基 -

5,7- 亚乙烯基 -1H-[1,3] 间二氧杂环戊烯并 [4,5-r] 嘧啶并 [4,5-b][6,1,10,13] 苯并氧杂三氮杂环十六因,9,10,11,12,13,14,15,16- 八氢 -22- 甲氧基 -12,15- 二甲基 -
5,7- 亚乙烯基 -13H-[1,3] 间二氧杂环戊烯并 [4,5-r] 嘧啶并 [4,5-b][6,1,10,13] 苯并氧杂三氮杂环十六因 -13- 酮, 1,9,10,11,12,14,15,16- 八氢 -22- 甲氧基 -14,15- 二甲基 -,(14S)-
5,7- 亚乙烯基 -1H-[1,3] 间二氧杂环戊烯并 [4,5-r] 嘧啶并 [4,5-b][6,1,10,13] 苯并氧杂三氮杂环十六因 -22- 醇, 9,10,11,12,13,14,15,16- 八氢 -15- 甲基 -
4,6- 亚乙烯基 [1,3] 间二氧杂环戊烯并 [4,5-q] 嘧啶并 [4,5-b][6,1,12] 苯并氧杂二氮杂环十五因,8,9,10,11,12,13,14,20- 八氢 -13- 甲基 -21-[3-(4- 甲基 -1- 哌嗪基) 丙氧基]-
1- 哌嗪乙醇,4-[3-[(8,9,10,11,12,13,14,20- 八氢 -13- 甲基 -4,6- 亚乙烯基 [1,3] 间二氧杂环戊烯并 [4,5-q] 嘧啶并 [4,5-b][6,1,12] 苯并氧杂二氮杂环十五因 -21- 基) 氧基] 丙基]-
5,7- 亚乙烯基 -1H-[1,3] 间二氧杂环戊烯并 [4,5-r] 嘧啶并 [4,5-b][6,1,10,13] 苯并氧杂三氮杂环十六因,9,10,11,12,13,14,15,16- 八氢 -15- 甲基 -22-[3-[4-(甲基磺酰基)-1- 哌啶基] 丙氧基]-

[0106] 其它特定组的化合物有：

[0107] - 其中 $-X^1-$ 表示 -O- 的那些式 (I) 化合物；

[0108] - 其中 $-X^2-$ 表示 $-NR^5-C_{1-2}$ 烷基，尤其是 $-N(CH_3)-C_{1-2}$ 烷基 - 的那些式 (I) 化合物；

[0109] - 其中 R^1 是氟代基、氯代基或溴代基的那些式 (I) 化合物；

[0110] - 其中 R^2 是氰基的那些式 (I) 化合物；

[0111] - 其中 R^3 在式 (I) 结构的 7 位的那些式 (I) 化合物；

[0112] - 其中 R^3 表示被羟基和选自 NR^9R^{10} 或 Het^4- 的一个取代基取代的 C_{1-4} 烷氧基的那些式 (I) 化合物；

[0113] - 其中 R^3 表示被 C_{1-4} 烷氧基 $-C_{1-4}$ 烷氧基取代的 C_{1-4} 烷氧基的那些式 (I) 化合物；

[0114] - 其中 R^3 表示 C_{1-4} 烷氧基，更尤其是甲氧基的那些式 (I) 化合物；

[0115] - 其中 R^9 是氢或甲基和 R^{10} 表示 C_{1-4} 烷基 $-S(=O)_2-C_{1-4}$ 烷基 $-C(=O)-$、C_{1-4} 烷基或羟基 $-C_{1-4}$ 烷基的那些式 (I) 化合物；尤其是，其中 R^9 是氢或甲基和 R^{10} 表示甲基 $-S(=O)_2-(CH_2)_2-C(=O)-$ 或羟基 $-C_{1-4}$ 烷基 - 的那些式 (I) 化合物；更尤其是，其中 R^9 表示氢或甲基和 R^{10} 表示甲基 $-S(=O)_2-(CH_2)_2-C(=O)-$ 或羟基 - 乙基 - 的那些式 (I) 化合物；

[0116] - 其中 Het^4 表示哌啶基或哌嗪基，其中所述 Het^4 被甲基或羟乙基取代的那些式 (I) 化合物。

[0117] - 选自以下的那些式 (I) 化合物

[0118]

4,6- 联亚甲基 (ethanediylidene)[1,3] 间二氧杂环戊烯并 [4,5-q] 嘧啶并 [4,5-b][6,1,12] 苯并氧杂二氮杂环十五因,8,9,10,11,12,13,14,20- 八氢 -13- 甲基 -21-[(2S)- 环氧乙烷基甲氧基]-
5,7- 联亚甲基 -13H-[1,3] 间二氧杂环戊烯并 [4,5-r] 嘧啶并 [4,5-b] [6,1,10,13] 苯并氧杂三氮杂环十六因 -13- 酮,1,9,10,11,12,14,15,16- 八氢 -14,15- 二甲基 -22[(2S)- 环氧乙烷基甲氧基]-,(14S)-

[0119] 在本发明的又一个实施方案中，X^2 取代基在式 (I) 结构的 2' 位，R^1 取代基表示氢或卤代基并在 4' 位，R^2 取代基在 2 位，R^3 取代基在 7 位。作为选择，X^2 取代基在式 (I) 结构的 3' 位，R^1 取代基表示氢或卤代基并在 4' 位，R^2 取代基在 2 位，R^3 取代基在 7 位。

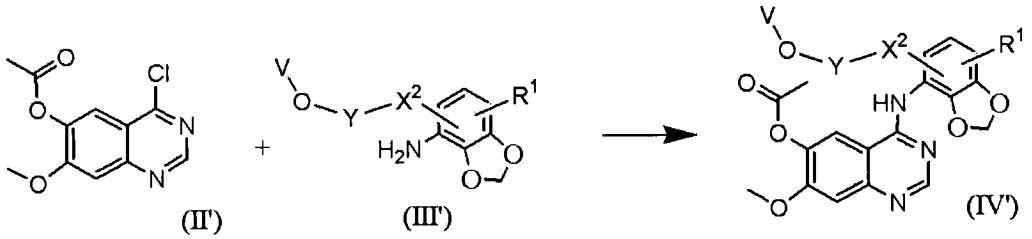
[0120] 可通过有机化学领域的那些技术人员常用的和描述于例如以下文献“杂环化合物”-24 卷 (4 部分)261-304 页稠合嘧啶，Wiley-Interscience ;Chem. Pharm. Bull.，41 卷 (2),362-368(1993) ;J. Chem. Soc.,Perkin Trans. 1,2001,130-137 的任何几种标准合成工艺，制备本发明化合物。

[0121] 随着下文实验部分的进一步举例，特定组的化合物是其中 $-X^1-$ 表示 -O- 的那些式 (I) 化合物，下文称为式 (3) 化合物。一般从已知的 6- 乙酰氧基 -4- 氯 -7- 甲氧基喹唑啉 (II') 开始制备所述化合物，它可分别从商业途径得到的藜芦酸和 4- 羟基 -3- 甲氧基苯甲酸制备。

[0122] 在标准条件下，例如，在介于 40-100℃的升高的温度下，于 2- 丙醇搅拌 3-12h，使后者与适当取代的苯并间二氧杂环戊烯 - 胺 (III') 偶合，得到中间体化合物 (IV')(流程 1)。

[0123] 流程 1 :

[0124]

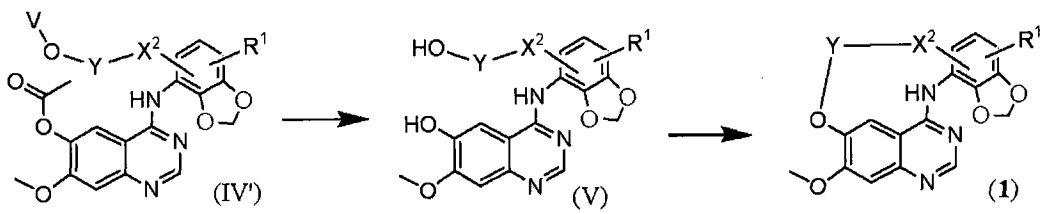


[0125] V = 氢或保护基，例如，甲基羰基、叔丁基、甲基、乙基、苄基或三烷基甲硅烷基 X^2、Y、R^1 和 R^2 如对式 (I) 化合物所定义。

[0126] 如于 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts. 有机合成中的保护基，3 版，1998 中所述，对式 (IV') 中间体去保护，随后，在 Mitsunobu 条件下闭环，得到本发明 (I) 的大环化合物 (1)，其中 R^3 表示甲氧基 (流程 2)。

[0127] 流程 2 :

[0128]



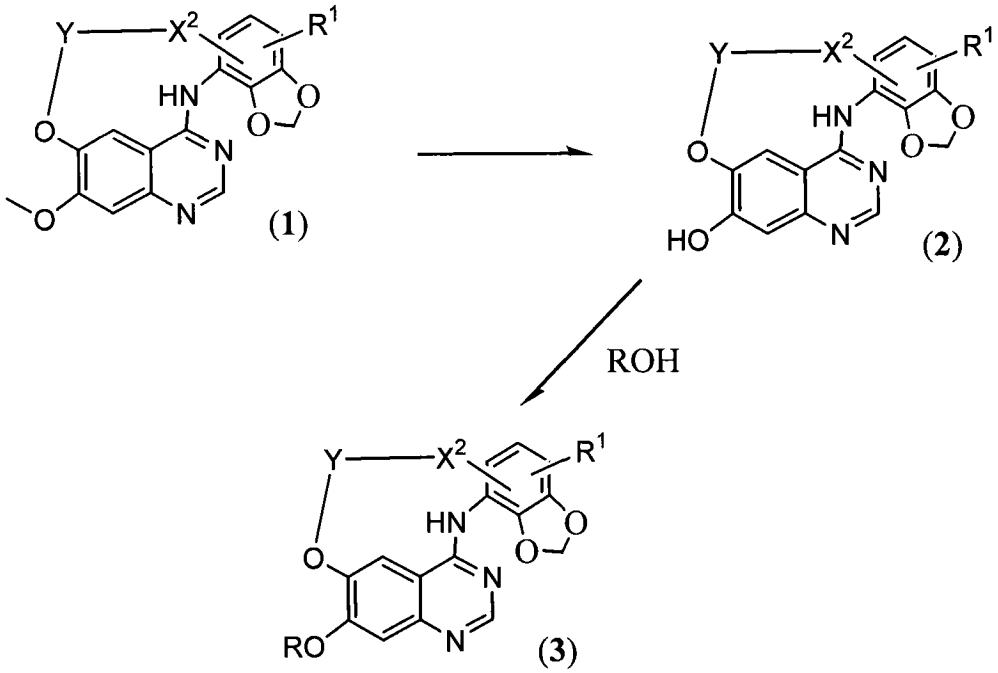
V =

氢或保护基，例如，甲基羰基、叔丁基、甲基、乙基、苄基或三烷基甲硅烷基 X^2、Y、R^1 和 R^2 如对式 (I) 化合物所定义

[0129] 所述甲氧基的进一步修饰提供本发明化合物 (I)，其中 R^3 不是甲氧基（流程 3）。简言之，例如用本领域已知的条件，例如通过加热用浓 HI 或 HBr 使所述式 (1) 的大环化合物去甲基。下文实施例 A1k) ;A2i) 和 A5i) 提供这种去甲基反应的特定实例。随后在本领域已知的条件下用适当醇烷基化，提供其中 R 不是甲基 (3) 的本发明化合物。例如，典型地在例如下文实施例 A1l) ;A2k) 和 A5j) 中提供的 Mitsunobu 条件下进行烷基化。

[0130] 流程 3：

[0131]

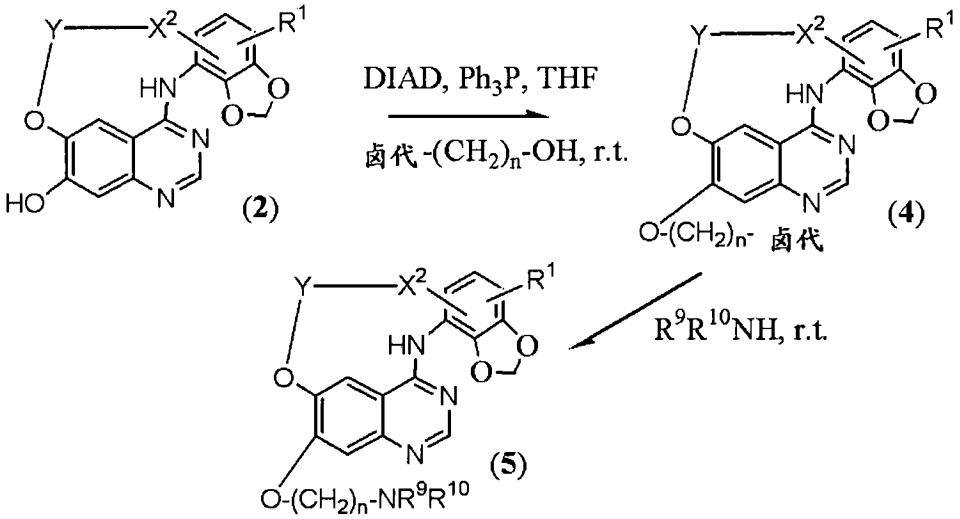


[0132] 其中 R 表示 C_{1-4} 烷基 - 或 R 表示被选自 Het^4、羟基、C_{1-4} 烷氧基 -、卤代基、NR^9R^{10}、C_{1-4} 烷基 -O-C(=O)-O-、Ar^2、$NR^{11}R^{12}$- 羰基和 Het^5- 羰基的一个或在可能时的两个或更多个取代基取代的 C_{1-4} 烷基。Ar^2、Het^4、Het^5、Y、X^2、R^1、R^9、R^{10}、R^{11} 和 R^{12} 如对上文式 (I) 化合物所定义。

[0133] 如下文举例的那样，特定组的化合物是其中 R 表示被 NR^9R^{10} 或 Het^4 取代的 C_{1-4} 烷基的那些式 (3) 化合物，其中所述 Het^4 经氮原子连接于分子的残基。一般根据合成流程 4，由通式 (2) 的化合物制备所述通式 (5) 的化合物。

[0134] 流程 4

[0135]



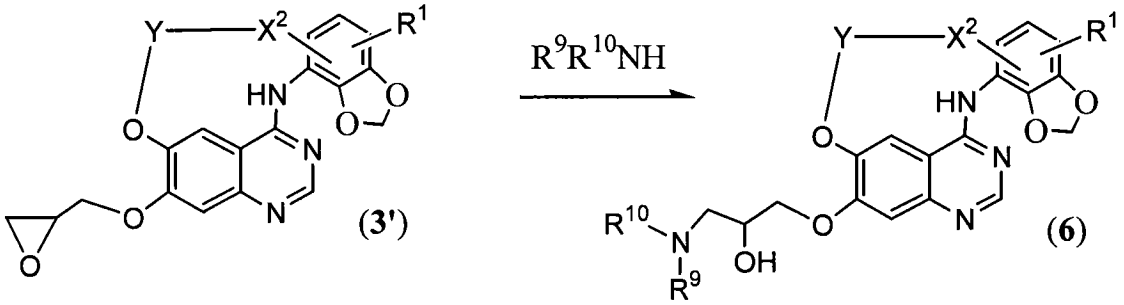
[0136] 其中 n = 1、2、3 或 4 ;Y ;X^2 ;R^1 ;R^9 和 R^{10} 如对式 (I) 化合物所定义，或 R^7 和 R^8 与它们所连的氮原子一起形成杂环，其中所述杂环被定义为上文式 (I) 化合物中的 Het^4。

[0137] 此外，在第一步中，在 Mitsunobu 条件下，醇 (2) 被合适的卤代烷基醇烷基化，随后在本领域已知条件下被胺化。

[0138] 作为对以上，尤其是对其中 C_{1-4} 烷基部分被羟基 - 进一步取代的那些式 (5) 化合物的选择，采用亲核加成反应，从环氧乙烷类似物 3'，制备所述化合物 (流程 5)。

[0139] 流程 5

[0140]



[0141] 其中 Y ;X^2 ;R^1 ;R^9 和 R^{10} 如对式 (I) 化合物所定义，或 R^9 和 R^{10} 与它们所连的氮原子一起形成杂环，其中所述杂环被定义为上文式 (I) 化合物中的 Het^4。

[0142] 例如，采用例如下文实施例 B1 中提供的本领域已知的条件进行该反应。

[0143] 特别针对其中 X^1 表示 -O- ;X^2 表示 NR^5-C_{1-2} 烷基 - ;和 -Y- 表示 -C_{3-9} 烷基 - 的那些式 (I) 化合物 (下文称为式 (7) 化合物)，采用如上文流程 2 中提供的 Mitsunobu 环闭合。对于所述化合物，从已知的 4- 羟基 -3- 甲氧基 -2- 硝基苯甲醛 (8)，其中 X^3 是氢或卤素 (流程 6)，制备取代的苯并间二氧杂环戊烯胺 (12)。采用例如，下文实施例 A7a) 中提供的本领域已知的条件，即，在 $AlCl_3$(无水) 存在下，采用适用溶剂，如吡啶 /CH_2Cl_2 的混合物脱去甲基，得到二醇 (9)(流程 6a)，用适当的烷基卤，例如二氯 - 或二碘 - 甲烷将其烷基化后，得到通式 (10) 的苯并间二氧杂环戊烯衍生物 (流程 6b)。这种烷基化反应，也称为 Williamson 反应，包括用芳醇盐 (aroxide) 离子处理卤化物，通过用，例如，DMF 中的 K_2CO_3 ;Me_2SO 中的固体 KOH ;CH_2Cl_2 中的 HgO 和 HBF_4 或叔烷醇铜 (I) 盐，从醇中除去质子制备芳醇盐离子。下文实施例 A7b) 和 A12b) 中提供更具体的实例。

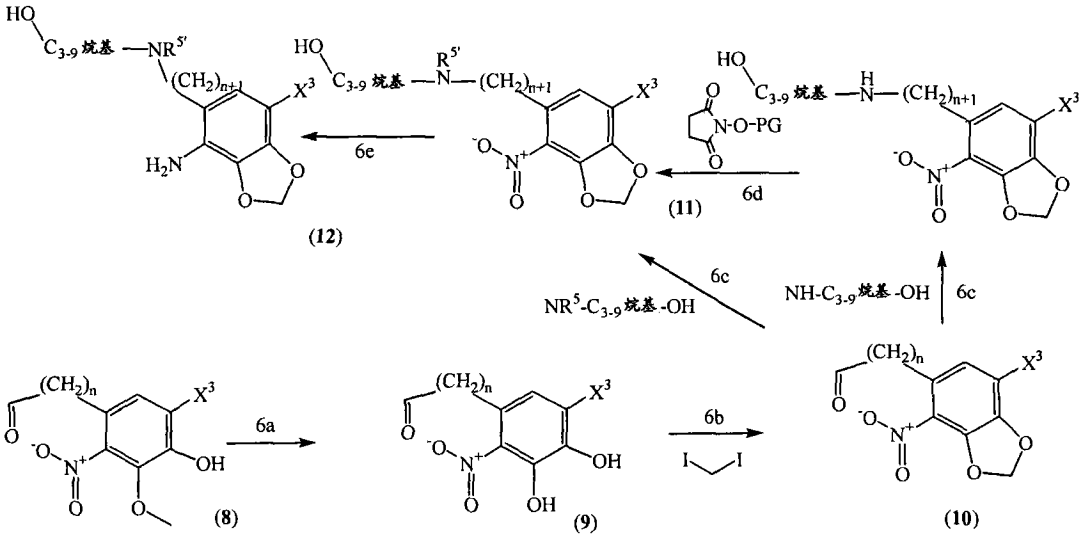
[0144] 为将 C_{3-9} 烷基乙烯连键引入分子，在任选保护的游离胺 (如果已经采用伯胺)(流

程 6d) 后进行还原性胺化，产生通式 (11) 的硝基苯并间二氧杂环戊烯衍生物 (流程 6c)。采用本领域已知的条件，其中在合适的溶剂例如乙醇或二氯乙烷中，在氢和氢化催化剂的存在下，或采用其它还原剂，例如硼氢化钠、五羰铁、$NaBH(OAc)_3$ 和甲酸，用适当的伯胺或叔胺处理醛，进行还原性胺化反应。在下文实施例 A7c) 和 A12e) 中，提供更具体的还原性胺化实例。例如，可采用适用的保护基，如于 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts 的有机合成中的保护基，3 版，1998 中所述的叔丁基氧基羰基或苄氧基羰基，进行任选的胺的保护。

[0145] 硝基苯并间二氧杂环戊烯衍生物 (11) 的还原 (流程 6e) 最后产生式 (12) 的苯并间二氧杂环戊烯胺 (benzodioxolo amines)。采用标准条件，例如，采用氢解 (H_2、Pt/C、噻吩、MeOH) 或氯化锡 (II) ($SnCl_2$、H_2、EtOH)，进行该还原。

[0146] 流程 6

[0147]



[0148] 其中 n = 0 或 1；X_1 表示氢或卤代基；R^5 如对上文式 (I) 化合物所定义，和 $R^{5'}$ 包括对如上文式 (I) 化合物定义的 R^5 的定义和保护基，例如叔丁氧基羰基或苄氧羰基。

[0149] 对于那些式 (I) 化合物，其中；

[0150] $-X^1YX^2-$ 连键包括二胺或酰胺，尤其是，对于其中 X^1 表示 -O-；X^2 表示 NR^5-C_{1-2} 烷基 - 和 Y 表示 C_{1-5} 烷基 $-NR^6-C_{1-5}$ 烷基 -、C_{1-5} 烷基 $-NR^7-CO-C_{1-5}$ 烷基 -、C_{1-6} 烷基 -NH-CO-、NH-CO-C_{1-6} 烷基 -、C_{1-3} 烷基 -NH-CO-Het^1-、C_{1-6} 烷基 $-NR^8-Het^2$-、C_{1-6} 烷基 -CO-NH 或 CO-NH-C_{1-6} 烷基的那些化合物；下文称为式 (Ia) 化合物，已经采用供 Mitsunobu 闭环选择的合成流程 (流程 7)。

[0151] 如上文所述得到式 (V) 中间体。在标准条件下，即采用 Williamson 反应，其中用芳醇盐离子处理卤化物，通过用例如，DMF 中的 K_2CO_3；Me_2SO 中的固体 KOH；CH_2Cl_2 中的 HgO 和用 F_4 或叔烷醇铜 (I) 盐从醇中除去质子，制备芳醇盐离子，用适当的胺化卤代烷基形成相应的醚 (13a)。在下文实施例 A5e) 中提供更具体的实施例。闭环后去保护得到目标式 (Ia) 化合物。例如，在例如描述于 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts. 有机合成中的保护基，3 版，1998 的标准条件下去保护。闭环是典型的酰胺形成或胺置换羟基。

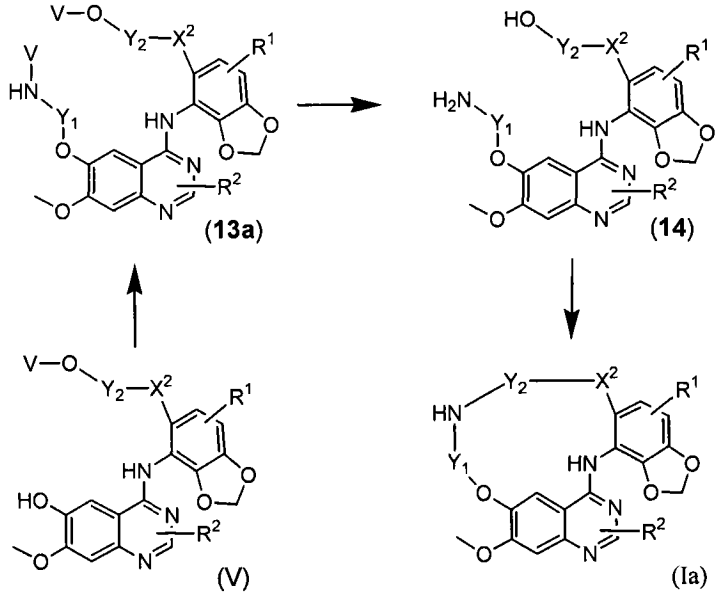
[0152] 例如，在本领域已知的条件下，例如，在室温或略高的温度下采用带来良好得率的偶合剂，形成酰胺。例如，偶合剂是通常用于肽合成的那些，例如，二环己基碳二亚胺；N, N' - 羰基二咪唑、$POCl_3$、氯代磺酰基异氰酸酯、Bu_3P 和 PhCNO 的混合物和 DIPEA 和用 TU 的

混合物。

[0153] 例如，在本领域已知的条件下，例如，在三乙胺的存在下，用二溴三苯膦处理，或在双（1- 甲基乙基）- 二氮烯 - 二羧酸酯的存在下，用三苯膦处理，用胺置换羟基，即，将醇转化为胺。

[0154] 流程 7

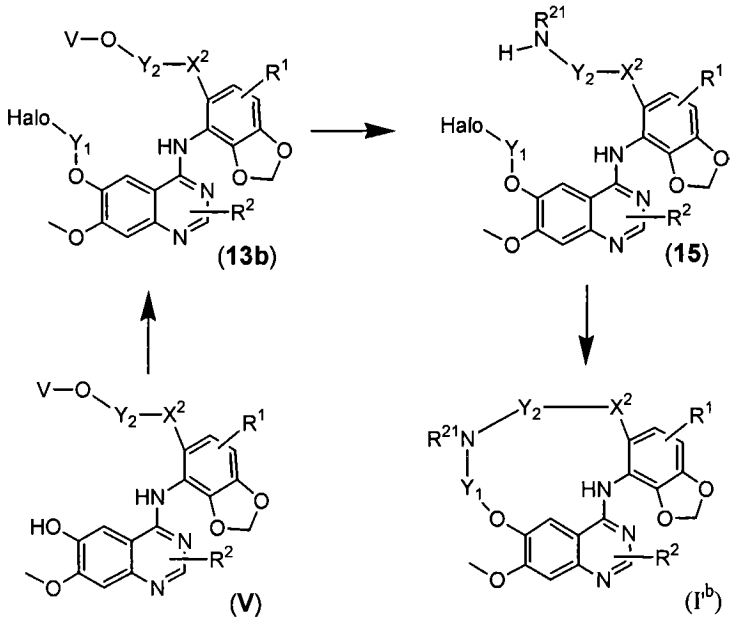
[0155]



[0156] 对于其中 $-X^1YX^2-$ 连键包含二胺的那些式（I）化合物，尤其是，对于其中 X^1 表示 -O- ；X^2 表示 NR^5-C_{1-2} 烷基 - 和 Y 表示 C_{1-5} 烷基 $-NR^6-C_{1-5}$ 烷基或 C_{1-6} 烷基 $-NR^8-Het^2-$ 的那些式（I）化合物，作为对流程 7 的备选方案，可在如同描述于上文流程 7 那样的类似条件下，即，采用用二卤代烷基代替的 Williamson 反应，使中间体（V）烷基化。在这样得到的中间体（15）中，首先用类似于描述于上文流程 7 的反应条件，使去保护的醇转化为仲胺，随后，立即进行包括仲胺与存在于喹唑啉部分的烷基卤的烷基化反应的最终闭环。此外，例如，在标准条件下，例如，在碘化四丁基铵和 Cs_2CO_3 存在下，在合适的溶剂如 CH_3CN 中，进行该烷基化反应。在下文各实施例中，更加详细地提供这种和其它反应条件。

[0157] 流程 8

[0158]



[0159] 如果需要或希望，可以任何顺序进行任何一个或多个以下的进一步的步骤：

[0160] (i) 除去任何残留的保护基；

[0161] (ii) 将式 (I) 化合物或其受保护的形式转化为另外的式 (I) 化合物或其受保护的形式；

[0162] (iii) 将式 (I) 化合物或其受保护的形式转化为式 (I) 化合物的 N- 氧化物、盐、季铵或溶剂合物或其受保护的形式；

[0163] (iv) 将式 (I) 化合物的 N- 氧化物、盐、季胺或溶剂合物或其受保护的形式转化为式 (I) 化合物或其受保护的形式；

[0164] (v) 将式 (I) 化合物的 N- 氧化物、盐、季胺或溶剂合物或其受保护的形式转化为式 (I) 化合物的另一种 N- 氧化物、药学上可接受的加成盐、季胺或溶剂合物或其受保护的形式；

[0165] (vi) 如果所得到的式 (I) 化合物呈 (R) 和 (S) 对映异构体的混合物，必须拆分该混合物，以得到所需要的对映异构体。

[0166] 可采用本领域已知的程序，将式 (I) 化合物、其 N- 氧化物、加成盐、季胺和立体化学异构形式转化为另外的根据本发明的化合物。

[0167] 本领域技术人员会理解，在上述各工艺步骤中，用于下一反应步骤的中间体和大环化合物的官能团可能需要用保护基保护。

[0168] 希望保护的官能团包括羟基、氨基和羧酸。羟基的适用保护基包括三烷基甲硅烷基（例如，叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二基甲硅烷基或三甲基甲硅烷基）、苄基和四氢吡喃基。氨基的适用保护基包括叔丁氧基羰基或苄氧羰基。羧酸的适用保护基包括 $C_{(1-6)}$ 烷基或苄基酯。

[0169] 官能团的保护和去保护可发生在反应步骤之前或之后。

[0170] 此外，可经本领域已知的方法，例如，在合适的溶剂，例如，2- 丙酮、四氢呋喃或二甲基甲酰胺中，采用 CH_3-I，使式 (I) 化合物中的 N- 原子甲基化。

[0171] 也可按照本领域已知的官能团转化方法（下文介绍了其中的某些实例实施例）使式 (I) 化合物相互转化。

[0172] 也可根据将三价氮转化为它的N-氧化物形式的本领域已知方法，将式(I)化合物转化为相应的N-氧化物形式。一般可使式(I)原料与3-苯基-2-(苯基磺酰基)-氧氮杂环丙烷(oxaziridine)或与适当的有机或无机过氧化物反应，进行所述N-氧化反应。适当的无机过氧化物包括，例如，过氧化氢、碱金属或碱土金属过氧化物，例如，过氧化钠、过氧化钾；例如，适当的有机过氧化物可包括过氧酸，例如，过氧苯甲酸或卤代基取代的过氧苯甲酸，例如，3-氯过氧苯甲酸、过氧链烷酸，例如，过乙酸、烷基氢过氧化物，例如，叔丁基氢过氧化物。合适的溶剂有，例如，水，低级烷醇，例如，乙醇等烃，例如，甲苯，酮，2-丁酮，卤代烃，例如，二氯甲烷和这类溶剂的混合物。

[0173] 可采用本领域已知的方法，得到式(I)化合物的纯立体化学异构形式。可经物理方法，例如分级结晶和层析技术，例如，反流分布法、液相层析法等，分离非对映异构体。

[0174] 本发明中的某些式(I)化合物和某些中间体可包含不对称碳原子。可采用本领域已知的方法得到所述化合物和所述中间体的纯立体化学异构形式。例如，可通过物理方法，例如分级结晶或层析技术，例如，反流分布法、液相层析法等方法，分离非对映异构体。例如，首先用适用的拆解试剂，例如，手性酸，将所述外消旋混合物转化为非对映异构体盐或化合物的混合物；再通过，例如，分级结晶或层析技术，例如，液相层析法等方法，物理分离非对映异构体盐或化合物的所述混合物；最终，将所述分离的非对映异构体盐或化合物转化为相应的对映异构体，从外消旋混合物得到对映异构体。也可从适当中间体和原料的纯立体化学异构形式，得到纯立体化学异构形式，前提是，立体有择地发生干预反应。

[0175] 分离式(I)化合物和中间体的对映异构形式的备选方法包括液相层析法，尤其是使用手性固定相的液相层析法。

[0176] 用于上述反应流程的某些中间体和原料是已知的化合物，并可通过商业途径得到，或可根据本领域已知的方法制备。

[0177] 如下文实验部分中所述，本化合物的生长抑制作用和抗肿瘤活性已经被体外，例如，在对受体酪氨酸激酶，例如，EGFR、Abl、Fyn、Flt1、Hck或例如，Src激酶家族，例如，Lyn、Yes和c-Src的酶实验中证实。在供选择的实验中，采用本领域已知的细胞毒性实验，例如MTT，对尤其是在卵巢癌细胞系SKOV3和鳞状细胞癌细胞系A431中的多种癌细胞系，测试化合物的生长抑制作用。

[0178] 因此，本发明提供用于治疗的式(I)化合物及其药学上可接受的N-氧化物、加成盐、季胺和立体化学异构形式。更特别地在治疗或预防细胞增殖介导的疾病方面。下文可能将式(I)化合物及其药学上可接受的N-氧化物、加成盐、季胺和立体化学异构形式称为根据本发明的化合物。

[0179] 特别地，根据本发明的化合物用作肿瘤细胞能动性的选择性抑制剂，和用作导致转移肿瘤生长的抑制的哺乳动物癌细胞的扩散和入侵的选择性抑制剂。因此，已经认识到，在治疗普通人癌，例如胃肠癌，如结肠癌、直肠癌和胃癌；乳癌；非小细胞肺癌，例如肺的腺癌和鳞状细胞癌症；膀胱癌；食管癌；前列腺癌；卵巢癌；和胰腺癌方面，这类非受体酪氨酸激酶的抑制剂应该具有价值。非受体酪氨酸激酶的抑制剂也会用于预防和治疗不受控制的细胞增殖，它们发生于各种非恶性疾病，例如骨病(例如，骨硬化病、佩吉特氏病、骨转移病和肿瘤介导的血钙过多)、炎性疾病(例如，类风湿性关节炎和炎症性肠病)、纤维变性疾病(例如，肝硬化和肺纤维化)、肾小球性肾炎(glumerulonephritis)、多发性硬化、银屑病、

皮肤超敏反应、血管疾病（例如，动脉粥样硬化和再狭窄）、变应性哮喘、胰岛素依赖性糖尿病、糖尿病性视网膜病变和糖尿病性肾病。

[0180] 考虑到根据本发明的化合物的效用，提供治疗细胞增殖性疾病，例如，动脉粥样硬化、再狭窄和癌症的方法，该方法包括给予需要这类治疗的动物，例如，患有细胞增殖性疾病的哺乳动物包括人治疗有效量的根据本发明的化合物。

[0181] 所述方法包括全身或局部给予动物包括人有效量的根据本发明的化合物。本领域的技术人员会理解，本发明的 Src 家族的非受体酪氨酸激酶抑制剂的治疗有效量是足以诱导生长抑制作用的量，该量尤其随着瘤形成的大小与类型、治疗剂中的化合物的浓度和患者的状况而变化。一般说来，作为治疗细胞增殖性疾病，例如，动脉粥样硬化、再狭窄和癌症的治疗剂的 Src 抑制剂要给予的量将由主治医师根据病例与病例的不同来确定。

[0182] 一般说来，适用的剂量是这样的量，它在治疗部位所产生的 Src 抑制剂浓度介于 0.5nM-200μM，更通常为 5nM-10μM 范围内。为得到这些治疗浓度，需要治疗的患者极可能被给予介于 0.01mg/kg-300mg/kg 体重，尤其是 10mg/kg-100mg/kg 体重的剂量。如上所述，以上量可随病例与病例的不同而变化。在这些治疗方法中，优先在给予前配制根据本发明的化合物。如下文所述的那样，采用熟知和易于得到的成分，经已知工艺制备适用的药用制剂。

[0183] 由于它们作为 Src 抑制剂的高度选择性，如上定义的式 (I) 化合物也用来标记或鉴别受体酪氨酸激酶受体内的激酶域。为此，尤其是可通过分子中的一个或多个原子被它们的放射性同位素部分或全部置换，来标记本发明化合物。重要的标记化合物的实例是，具有碘、溴或氟的放射性同位素的至少一个卤代基的那些化合物；或具有至少一个 ^{11}C- 原子或氚原子的那些化合物。

[0184] 一组特定的化合物由其中 R^1 是放射性卤原子的那些式 (I) 化合物组成。原则上，含有卤原子的任何式 (I) 化合物都易于通过用合适的同位素置换卤素原子进行放射性标记。适用于此目的的卤素放射性同位素有放射性碘，例如，^{122}I、^{123}I、^{125}I、^{131}I；放射性溴，例如，^{75}Br、^{76}Br、^{77}Br 和 ^{82}Br 和放射性氟，例如，^{18}F。可通过适用的交换反应或采用如上文所述的制备式 (I) 的卤素衍生物的任何一种流程，引入放射性卤原子。

[0185] 放射性标记的另一种重要形式是用 ^{11}C- 原子取代碳原子或用氚原子取代氢原子。

[0186] 因此，所述放射性标记的式 (I) 化合物可用于明确标记生物材料中的受体位置的方法中。所述方法包括步骤 (a) 放射性标记式 (I) 化合物，(b) 给予生物材料该经放射标记的化合物和随后 (c) 检测来自经放射标记的化合物的发射。

[0187] 作为选择，用稳定的同位素标记化合物。在这种形式的标记中，氢、碳和氮的天然丰富的同位素 (^1H,^{12}C 和 ^{14}N) 被这些元素的稳定的同位素（各为 ^2H[氘]、^{13}C 和 ^{15}N) 替代。用稳定同位素标记用于两种主要目的：

[0188] - 将稳定的同位素结合进蛋白、碳水化合物和核酸，促成其在原子水平上的结构确认。

[0189] - 采用用稳定的同位素标记的增加质量的化合物进行代谢研究

[0190] 术语生物材料意欲包括具有生物来源的每种材料。更尤其是，该术语指组织样品、血浆或体液，而且指动物，尤其是温血动物或动物的部分，例如器官。

[0191] 当用于体内试验时，给予动物呈适当组合物的经放射标记的化合物，病用成像技

术，例如单光子发射计算机断层扫描（SPECT）或正电子发射计算机断层扫描（PET）等检测所述经放射标记的化合物的位置。在该方法中，可通过上述成像技术，检测全身特定受体部位的分布和显现含有所述受体部位的器官。通过给予经放射性标记的式（I）化合物使器官成像和检测来自放射性化合物的发射的这一方法也构成本发明的一部分。

[0192] 在又一个方面，本发明提供根据本发明的化合物在制备治疗上述任何细胞增殖性疾病或适应证的药物方面的用途。

[0193] 当然，实现治疗效果所需要的根据本发明的化合物（本文也称为活性成分）的量，将随特定化合物、给药途径、接受者的年龄和状况，以及要治疗的具体病症或疾病而变化。适用的日剂量介于0.01mg/kg-300mg/kg体重，尤其是介于10mg/kg-100mg/kg体重之间。治疗方法也可包括按照剂量方案每天给予活性成分1-4次。

[0194] 活性成分尽管可能被单独给予，但它优选作为药用组合物呈现。因此，本发明进一步提供包含与药学上可接受的载体或稀释剂在一起的根据本发明的化合物的药用组合物。就与组合物的其它成分的相容性而言，载体或稀释剂必须是“可接受的”，并对其接受者无害。

[0195] 可通过制药领域熟知的任何方法，例如，采用诸如描述于Gennaro等Remington制药科学（18th出版，Mack Publishing Company，1990，尤其参见第8部分：药物制剂及其制备）的那些方法，制备本发明的药用组合物。作为活性成分的呈碱形式或加成盐形式的治疗有效量的特定化合物与药学上可接受的载体密切混合而合并，载体可根据给药所希望的制剂形式采用很多种形式。希望这些药用组合物呈单一剂型，优选适于全身给药，例如口服、经皮或胃肠外给药；或，例如经吸入剂、鼻喷雾剂、眼滴剂或经霜剂、凝胶剂、洗发剂等的局部给药的单一剂型。例如，在制备呈口服剂型的组合物中，例如，在口服液体制剂例如混悬剂、糖浆剂、酏剂和溶液剂的情况下，可采用任何常用的药物介质，例如，水、二醇类、油、醇等；或在散剂、丸剂、胶囊剂和片剂的情况下，可采用固体载体，例如淀粉、糖、白陶土、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。由于易于给药，片剂和胶囊剂代表最有利的口服剂量单位形式，其中，明显采用固体药用载体。例如，对于胃肠外给药的组合物，载体通常包含至少大量无菌水，以帮助溶解，尽管也可包含其它成分。例如，可制备注射溶液剂，其中载体包含盐水溶液、葡萄糖溶液或盐水和葡萄糖溶液的混合物。也可制备注射混悬剂，其中可采用适当的液体载体、助悬剂等。在适于经皮给药的组合物中，载体任选包含任选与较小比例的具有任何性质的适用添加剂合并的渗透促进剂和/或适用的湿润剂，这种添加剂不会对皮肤产生任何显著的有害作用。所述添加剂可促进对皮肤的给药和/或可有助于制备所需的组合物。可以各种方式，例如，作为透皮贴剂，作为临时涂抹剂（spot-on）或作为软膏剂，给予这些组合物。

[0196] 将上述药用组合物配制成给药方便和剂量均匀的剂量单位形式是特别有利的。用于本说明书和权利要求书的剂量单位形式指适用作单一剂量的物理上不连续的单位，各单位含有与所需药物载体组合的经计算的预定量活性成分，以产生所需治疗效果。这类剂量单位形式的实例有片剂（包括划痕片或包衣片）、胶囊剂、丸剂、散剂包、糯米纸囊剂、注射溶液剂或混悬剂、茶匙剂（teaspoonfuls）、汤匙剂（tablespoonfuls）等，及其可分离的复合基（multipies）。

[0197] 实验部分

[0198] 下文中，术语

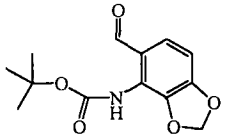
[0199] ‘THF’指四氢呋喃，‘DMF’指N，N-二甲基甲酰胺，‘EtOAc’指乙酸乙酯，‘$MgSO_4$’指硫酸镁，‘$NaBH(OAc)_3$’指三乙酰氧基硼氢化钠，‘CH_2Cl_2’指二氯甲烷，‘Na_2SO_4’指硫酸钠，‘CH_3OH’指甲醇，‘DMA’指二甲基乙酰胺，‘$NaBH_4$’指四氢硼酸钠(1-)，‘$NaHCO_3$’指碳酸氢钠盐，‘DIAD’指双(1-甲基乙基)酯二氮烯二羧酸，‘Et_3N’指三乙胺，‘DIPEA’指N-乙基-N-(1-甲基乙基)-2-丙胺，‘K_2CO_3’指碳酸钾，‘DIPE’指二异丙基醚，‘EtOH’指乙醇，‘HBTU’指1-[二(二甲基氨基)亚甲基]-1H-苯并三唑六氟磷酸盐(1-)3-氧化物，‘HCTU”指1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-5-氯-1H-苯并苯并三唑六氟磷酸盐(1-)3-氧化物，‘Cs_2CO_3’指碳酸铯，‘Et_2O’指乙醚，‘$CHCl_3$’指氯仿，‘$AlCl_3$’指氯化铝，‘$NaOCH_3$’指甲醇钠盐，‘NaH_2PO_4’指磷酸氢钠盐，‘HCl’指一盐酸盐。

[0200] A. 本发明化合物及其中间体的制备

[0201] 实施例A1

[0202] a)化合物A1的制备

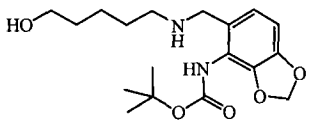
[0203]



[0204] -78℃，N_2气流下，将甲基锂(0.0389mol)逐滴加至氨基甲酸(5-溴-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基)-1,1-二甲基乙基酯(0.0389mol)的THF(150ml)溶液中。搅拌混合物15分钟。逐滴加入丁基锂(0.0778mol)。搅拌混合物30分钟。-78℃下，加入DMF(0.389mol)的THF(50ml)溶液。搅拌混合物1小时，-78℃下倾在冰上，并用EtOAc萃取。分离有机层，干燥($MgSO_4$)，过滤，蒸发溶剂，生成16g化合物A1。

[0205] b)化合物A2的制备

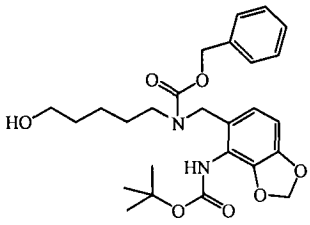
[0206]



[0207] 将化合物A1(37.7mmol)和5-氨基-1-戊醇(75.6mmol)溶解于1,2-二氯乙烷(160ml)，并于室温下搅拌45分钟。冷却混合物至0℃，并在5分钟内加入乙酸(4.35ml)。分批加入$NaBH(OAc)_3$(75.5mmol)，0℃下继续搅拌30分钟。室温下搅拌混合物17小时，倾入饱和$NaHCO_3$水溶液，用CH_2Cl_2萃取两次。合并的有机层经干燥(Na_2SO_4)，过滤，蒸发溶剂，生成15g(浅色油)化合物A2，无须纯化用于下一步骤。

[0208] c)化合物A3的制备

[0209]



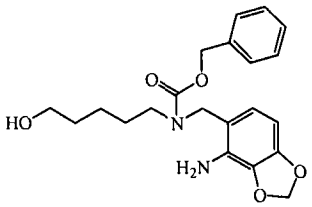
[0210] 冷却粗化合物A2(2.26mmol)的无水CH_2Cl_2(10ml)溶液至0℃。分批加入1-[[(苯

基甲氧基）羰基］氧基］-2,5- 吡咯烷二酮 (2.49mmol)。0℃下，搅拌混合物 30 分钟，再于室温下搅拌 1 小时。将反应混合物分配于 CH_2Cl_2 和水之间。分离的有机层经干燥 (Na_2SO_4)，过滤，蒸发溶剂。残余物经硅胶快速柱层析法纯化（洗脱液 :EtOAc/ 己烷 1 ： 1-2 ： 1)。收集产物流分，和蒸发溶剂，生成 0.900g(81.8％，无色泡沫）的化合物 A3。

[0211] 分析 HPLC :方法 2（参见‘化合物鉴别’部分，方法 2)，Rt ＝ 4.68(89％).APCI-MS : 487([M+H]$^+$)，387([M+H-Boc]$^+$)，150(100)

[0212] d) 化合物 A4 的制备

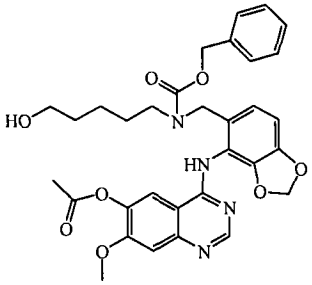
[0213]



[0214] 0℃下，用 HCl 溶液 (4M，二氧杂环己烷中）(37ml) 处理化合物 A3(3.90mmol) 的 CH_2Cl_2(7.5ml) 溶液。加热混合物至室温，搅拌约 2 小时，再倾至冰和水的混合物中。用 EtOAc 萃取该混合物。有机相经分离，干燥 ($MgSO_4$)，过滤，浓缩，生成 1.68g 化合物 A4，无须任何纯化用于下一步骤。

[0215] e) 化合物 A5 的制备

[0216]

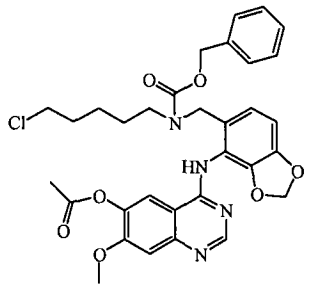


[0217] 用 4- 氯 -7- 甲氧基 -6- 喹唑啉醇 (quinazolinol) 乙酸酯（酯）(26.2mmol) 处理粗化合物 A4(26.2mmol) 的乙腈 (130ml) 溶液。经 1.5 小时加热混合物至 85℃。冷却混合物至室温。蒸发溶剂，残余物经真空干燥 (18g 绿色油和泡沫）再经硅胶快速柱层析法纯化（洗脱液 :CH_2Cl_2/CH_3OH100 ： 0-95 ： 5)。收集产物流分，蒸发溶剂，生成 14.0g(89％) 化合物 A5。

[0218] 分析 HPLC :方法 2，Rt ＝ 3.71(98％).APCI-MS :603(100，[M+H]$^+$)

[0219] f) 化合物 A6 的制备

[0220]



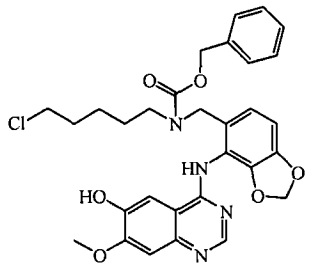
[0221] 用甲烷磺酰基氯 (0.83mmol) 处理化合物 A5(0.166mmol) 的无水 DMA(1ml) 溶液，

于 90-95℃加热 3 小时。将残余物分配于 EtOAc 和饱和 $NaHCO_3$ 溶液之间。分离有机层，先后经水、饱和 NaCl 水溶液洗涤，干燥 (Na_2SO_4)，过滤，蒸发溶剂。残余物经硅胶快速柱层析法纯化（洗脱液 :EtOAc)。收集产物流分，蒸发溶剂，生成 0.041g(40％，无色泡沫）化合物 A6。

[0222] APCI-MS :621(100，$[M+H]^+$)（根据来自‘化合物鉴别’部分的通用流程 C 中所述的 MS 方法测定）

[0223] g) 化合物 A7 的制备

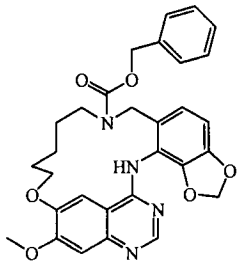
[0224]



[0225] 用浓 HCl 水溶液 (0.21ml) 处理粗化合物 A6(0.83mmol) 的 CH_3OH(5ml) 溶液，经 6 小时加热反应混合物至 60℃。蒸发溶剂。将残余物分配于 EtOAc 和饱和 $NaHCO_3$ 水溶液之间。分离有机层，用水和饱和 NaCl 水溶液洗涤，再干燥 (Na_2SO_4)，过滤，蒸发溶剂，生成 0.440g(94％）化合物 A7。

[0226] h) 化合物 A8 的制备

[0227]

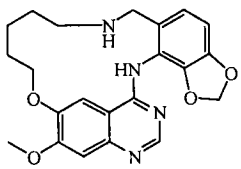


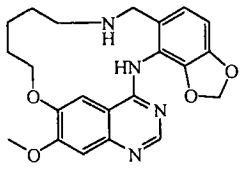
[0228] 65℃下，6 小时内，将化合物 A7(0.35mmol) 的 DMA(10ml) 溶液加至 DMA(4ml) 中的 Cs_2CO_3(0.00107mmol) 混合物中。将反应混合物分配于 EtOAc 和冰 / 水之间。分离有机层，用饱和 NaCl 水溶液洗涤，干燥 (Na_2SO_4)，过滤，蒸发溶剂。残余物经硅胶快速柱层析法纯化 (SI-60(230-400MESH ;洗脱液 :己烷 /EtOAc 100 ： 0-0 ： 100，然后 CH_2Cl_2/CH_3OH 100 ： 0-96 ： 4))。收集产物流分，蒸发溶剂，生成 0.167g 化合物 A8。

[0229] 分析 HPLC :方法 11，Rt ＝ 3.66(98％).APCI-MS :543(100，$[M+H]^+$).

[0230] i) 化合物 A9 和化合物 A10 的制备

[0231]





.2HBr

[0232] 化合物 A9 化合物 A10

[0233] 80℃下，搅拌化合物 A8(0.21mmol) 和 48％ HBr 水溶液 (2ml) 的混合物 15 分钟。

在加入 2- 丙醇 (1ml) 后，于 80℃下继续搅拌 20 分钟。蒸发溶剂。将残余物分配于 EtOAc 和饱和 $NaHCO_3$ 水溶液之间。分离有机层，用饱和 NaCl 水溶液洗涤，干燥 (Na_2SO_4)，过滤，蒸发溶剂。残余物经硅胶快速柱层析法纯化 (洗脱液 :CH_2Cl_2/CH_3OH100 ： 0-95 ： 5)。收集产物流分，蒸发溶剂，生成 0.042g(48％，浅色粉末) 化合物 A9。

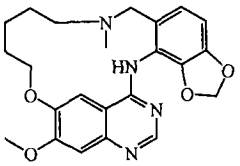
[0234] 分析 HPLC :方法 1，Rt ＝ 2.94(97％).APCI-MS :409(100，$[M+H]^+$).

[0235] 用 48％ HBr 水溶液 (0.2ml) 处理 2- 丙醇 (2ml) 中的化合物 A9(0.05mmol) 悬液，并蒸发。使残余物从 2- 丙醇中共蒸发两次。再悬浮于 2- 丙醇 /Et_2O 1 ： 1 中，过滤，真空干燥，生成作为氢溴酸盐 (.2HBr) 的 0.027g(42％全部 ;浅色粉末) 化合物 A10。

[0236] 分析 HPLC :方法 2，Rt ＝ 2.70(99％).APCI-MS :409(100，$[M+H]^+$).

[0237] j) 化合物 A11 的制备

[0238]

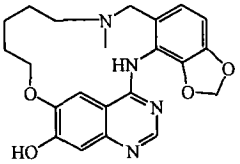


[0239] 用 CH_3OH(4ml) 和 THF(2ml) 处理化合物 A9(0.50mmol)、甲醛 (0.030g，1.0mmol) 和 $NaOCH_3$(0.135g，2.5mmol) 的混合物。室温下，搅拌溶液 24 小时。加入 $NaBH_4$(0.038g，1.0mmol)，继续搅拌 5 小时。将混合物分配于 CH_2Cl_2 和饱和 $NaHCO_3$ 水溶液之间。分离有机层，干燥 (Na_2SO_4)，过滤，蒸发溶剂，生成 0.215g(数量得率) 化合物 A11。

[0240] M.P. ＞ 230℃，dec. 分析 HPLC :方法 1，Rt ＝ 3.04(95％).APCI-MS :423(100，$[M+H]^+$).^{1}H-NMR(DMSO-d6) :9.44(s，NH)，8.42(s，1H)，7.22(s，1H)，7.14(s，1H)，6.77(s，2H)，6.03(s，2H)，4.42(br.t，OCH2)，3.93(s，OCH3)，3.41(br.s，2H)，ca.2.5(2H)，1.97(s，NCH3)，1.77(br.m，4H)，1.48(br.m，2H).

[0241] k) 化合物 A12 的制备

[0242]

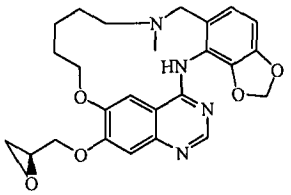


[0243] 在微波装置中加热 DMF(5ml) 中的化合物 A11(0.62mmol)、氯化锂 (6.16mmol)、硫化钠 (Na_2S) 一水合物 (6.16mmol) 的混合物 2.5 小时至 150℃。将反应混合物分配于 CH_2Cl_2 和饱和 $NaHCO_3$ 水溶液和水之间。分离的有机层经干燥 (Na_2SO_4)，过滤，蒸发溶剂。残余物经硅胶快速柱层析法纯化 (CH_2Cl_2/CH_3OH 100 ： 0-92 ： 8)。收集产物流分，蒸发溶剂。将残余物 (0.116g 黄色粉末) 悬浮于 Et_2O，声处理 (例如，在超声浴中)10 分钟，过滤，和真空干燥。得到黄色粉末 (0.090g)，经硅胶快速柱层析法纯化 (洗脱液 :CH_2Cl_2/CH_3OH 100 ： 0-92 ： 8)。收集产物流分，蒸发溶剂，生成 0.074g(29.4％，黄色固体) 化合物 A12。

[0244] M.P. ＞ 230℃，dec. 分析 HPLC :方法 1，Rt ＝ 1.22(99％).APCI-MS :409(100，$[M+H]^+$).^{1}H-NMR(DMSO-d6) :10.30(br.s，OH)，9.39(s，NH)，8.35(s，1H)，7.11(s，1H)，7.08(s，1H)，6.76(s，2H)，6.02(s，2H)，4.42(br.t，OCH2)，3.41(br.s，2H)，ca.2.5(2H)，1.97(s，NCH3)，1.79(br.m，4H)，1.49(br.m，2H).

[0245] 1) 化合物 A13 的制备

[0246]

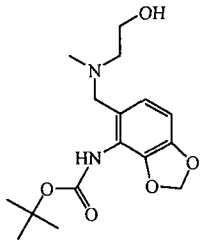


[0247] 干燥（真空）化合物 A12(0.16mmol) 和三苯膦 (0.24mmol) 的混合物，并用 THF(2ml) 处理。加入 (2R)- 环氧乙烷甲醇 (0.17mmol)。缓慢加入二氮烯二羧酸二 (1- 甲基乙基）酯 (0.17mmol) 的 THF(1.3ml) 溶液。室温下搅拌混合物 $1^1/_2$ 小时，再加入额外的三苯膦 (0.24mmol)、(2R)- 环氧乙烷甲醇 (0.00017mol) 和二氮烯二羧酸二 (1- 甲基乙基）酯 (0.17mol)。继续搅拌 $1^1/_2$ 小时并蒸发溶剂。残余物经硅胶快速柱层析法纯化（洗脱液：CH_2Cl_2/CH_3OH 从 100 ： 0-95 ： 5)。收集产物流分，蒸发溶剂，生成 0.094g 化合物 A13(S- 构型）。

[0248] 实施例 A2

[0249] a) 化合物 A14 的制备

[0250]

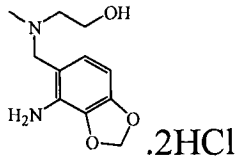


[0251] 向溶解于 1,2- 二氯乙烷 (160ml) 的化合物 A1(37.7mmol) 中加入 2-（甲基氨基）乙醇 (75.4mmol) 和乙酸 (17.5mmol)。室温下，搅拌溶液 1 小时，再冷却至 0℃。分批加入 $NaBH(OAc)_3$(75.5mmol)，加热反应混合物至室温，并继续搅拌 18 小时。将混合物分配于 CH_2Cl_2 和饱和 $NaHCO_3$ 水溶液之间。干燥 (Na_2SO_4) 有机层，真空浓缩溶剂。这样得到白色固体，经真空干燥，生成 12.07g(99％）化合物 A14。

[0252] 分析 HPLC：方法 1，Rt ＝ 3.00(100％）. APCI-MS：325(100，$[M+H]^+$).

[0253] b) 化合物 A15 的制备

[0254]

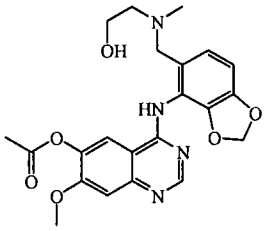


[0255] 0℃下，将 HCl 溶液 (4M 二氧杂环己烷中）(7.5ml) 加至化合物 A14(1.54mmol) 的无水 CH_2Cl_2(5ml) 溶液中。0℃下，搅拌混合物 1 小时，再于室温下搅拌 1 小时。蒸发溶剂，用 Et_2O(10ml) 处理残余物，声处理 10 分钟，搅拌 30 分钟，过滤。固体经真空干燥，生成作为盐酸盐 (.2HCl) 的 460mg（定量，白色粉末）化合物 A15。

[0256] 分析 HPLC：方法 1，Rt ＝ 1.72(96％）. APCI-MS：225($[M+H]^+$)，150(100).

[0257] c) 化合物 A16 的制备

[0258]

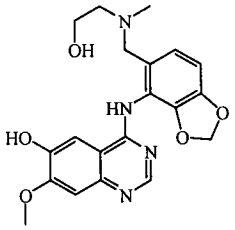


[0259] 在惰性气氛下，使化合物 A15(21.9mmol) 和 4- 氯 -7- 甲氧基 -6- 喹唑啉醇乙酸酯（酯）(22.0mmol) 悬浮于无水乙腈 (170ml) 中，并加热回流 90 分钟 (60 分钟后，出现透明、橙色溶液）。冷却溶液，并倾至 CH_2Cl_2 和饱和 $NaHCO_3$ 水溶液的混合物中。分离有机相，含水相经 CH_2Cl_2 萃取。有机相经洗涤（饱和 NaCl 水溶液），干燥 (Na_2SO_4)，过滤和浓缩。粗产物自 CH_2Cl_2 中蒸发，并用 Et_2O/ 己烷 1 ： 1(100ml) 处理，声处理并搅拌，得到细固体，过滤并真空干燥，生成 9.6g(99％）化合物 A16。

[0260] 分析 HPLC：方法 1，Rt ＝ 2.76(92％）. APCI-MS：441(100，$[M+H]^+$).

[0261] d) 化合物 A17 的制备

[0262]

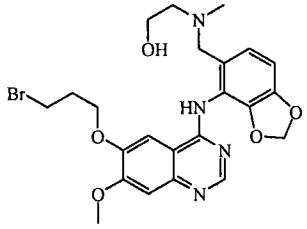


[0263] 将 32％ HCl 水溶液 (3ml) 缓慢加至 CH_3OH(30ml) 中的化合物 A16(4.54mmol) 的悬液中。65℃下，搅拌所生成的棕色溶液 2.5 小时。将混合物分配于 CH_2Cl_2 和饱和 $NaHCO_3$ 水溶液之间。有机层经干燥 (Na_2SO_4)，真空浓缩溶剂，生成 1.62g(89.5％，无色粉末）化合物 A17。

[0264] 分析 HPLC：方法 1，Rt ＝ 2.56(95％）. APCI-MS：399(100，$[M+H]^+$).

[0265] e) 化合物 A18 的制备

[0266]

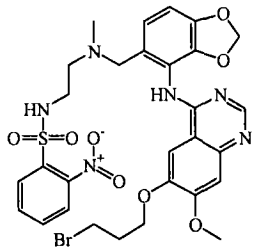


[0267] 真空干燥化合物 A17(4.84mmol) 和 K_2CO_3(9.69mmol) 的混合物 1 小时，然后溶解于无水 DMF(37ml)，室温下搅拌 1 小时。5 分钟内逐滴加入 1,3- 二溴丙烷 (9.69mmol)，继续搅拌混合物 15 小时。将混合物分配于 EtOAc 和半饱和 $NaHCO_3$ 水溶液之间。干燥 (Na_2SO_4) 有机层，真空浓缩溶剂。将所得到的残余物分配于水和饱和 NaCl 水溶液之间。有机层经干燥 (Na_2SO_4)，溶剂经真空浓缩，随后经硅胶 Si-60 的快速柱层析法纯化 (230-400 目）（洗脱液：CH_2Cl_2/CH_3OH 97 ： 3，然后，含 0.5％饱和 NH_3 水溶液的 CH_2Cl_2/CH_3OH 97 ： 3 至含 0.5％饱和 NH_3 水溶液的 CH_2Cl_2/CH_3OH 95 ： 5)，生成 1.12g(44.4％，黄色泡沫）化合物 A18。

[0268] 分析 HPLC：方法 2，Rt ＝ 2.91(86％）. APCI-MS：519/521(100，$[M+H]^+$).

[0269] f) 化合物 A19 的制备

[0270]

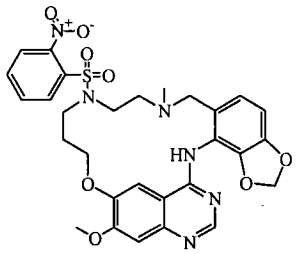


[0271] 真空干燥化合物 A18(2.0mmol)、2- 硝基苯磺酰胺 (6.0mmol) 和三苯膦 (6.2mmol) 的混合物 15 分钟，在惰性气氛下溶解于无水 THF(20ml)。逐滴加入 DIAD(6.0mmol)。室温下搅拌溶液 2 小时。形成沉淀。蒸发溶剂，残余物经硅胶快速柱层析法纯化 (Si-60(230-400 目)(洗脱液 :EtOAc，CH_2Cl_2/CH_3OH 100 ： 0-96 ： 4))。收集产物流分，蒸发溶剂，生成 1.02g(72.6%，黄色泡沫) 化合物 A19。

[0272] 分析 HPLC :方法 2，Rt = 3.33(79%).APCI-MS :703/705(100，$[M+H]^+$).

[0273] g) 化合物 A20 的制备

[0274]

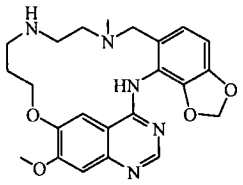


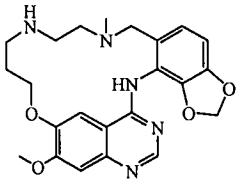
[0275] 真空干燥 Cs_2CO_3(6.8mmol) 和碘化四丁基铵 (2.8mmol) 的混合物 15 分钟，并在惰性气氛下用无水乙腈 (105ml) 处理。经 10 分钟逐滴加入化合物 A19(1.4mmol) 的乙腈 (20ml) 溶液。搅拌混合物 15 小时并浓缩。将浓缩液分配于 EtOAc 和水之间。有机层经干燥 (Na_2SO_4)，真空浓缩溶剂。粗产物经硅胶快速柱层析法纯化 (Si-60(230-400 目)(洗脱液 :CH_2Cl_2/CH_3OH 100 ： 0-95 ： 5))，得到被一些碘化四丁基铵污染的产物。将原料溶解于 EtOAc，并用水洗涤两次，生成 0.62g(72.7%，浅色粉末) 化合物 A20。

[0276] 分析 HPLC :方法 2，Rt = 3.32(93%).APCI-MS :623(100，$[M+H]^+$).

[0277] h) 化合物 A21 和 A22 的制备

[0278]





.3HCl

[0279] 化合物 A21 化合物 A22

[0280] 用无水 DMF(35ml) 处理 Cs_2CO_3(2.7mmol) 和化合物 A20(0.9mmol) 的混合物。加入苯硫酚 (1.1mmol)，室温下搅拌混合物 15 小时。将浓缩液分配至 EtOAc 和水之间。分离有机层，干燥 (Na_2SO_4)，过滤，浓缩。经硅胶快速柱层析法纯化 (Si-60(230-400 目)(洗脱液 :CH_2Cl_2/CH_3OH 100 ： 0-95 ： 5))，生成 365mg(91.7%) 化合物 A21。

[0281] 分 析 HPLC : 方 法 2，Rt = 2.67(99 %).APCI-MS :438(100，

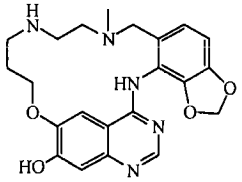
[M+H]$^+$). ^{1}H-NMR(DMSO-d6) :10.52(br. s, NH),8.43(s,1H),8.17(s,1H),7.18(s,1H),6.75(d,J = 7.9,1H),6.69(d,J = 7.8,1H),5.96(s,2H),4.45(br. t,OCH2),3.92(s,OCH3),3.58(br. s,2H),2.69(br. s,2H),2.52(br. s,2H),2.39(br. s,2H),2.25(s, NCH3),1.80(br. m,3H).

[0282] 将化合物A21样品(0.16mmol)溶解于经约0.2ml 32% HCl水溶液处理过的2-丙醇(3ml),并蒸发溶剂。重复该处理两次。残余物再从2-丙醇(2ml)和Et_2O(2ml)共蒸发两次。然后使其悬浮于Et_2O,并过滤。固体经洗涤(Et_2O/己烷1 : 1),干燥i.v,得到作为盐酸盐的75mg(86.2%)化合物A22(.3HCl)。

[0283] 分析HPLC:方法2,Rt = 2.69(100%).APCI-MS:438(100,[M+H]$^+$).

[0284] i)化合物A23的制备

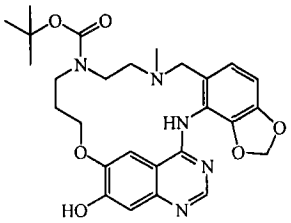
[0285]

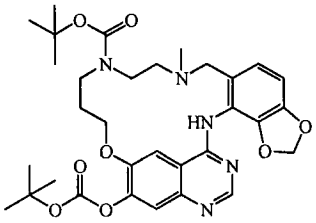


[0286] 化合物A21(0.571mmol),氯化锂(5.71mmol)和硫化钠(Na_2S)一水合物(5.7mmol)的混合物经DMF(5ml)处理,并在微波装置中加热15分钟至150℃。将残余物分配于EtOAc、CH_2Cl_2和饱和$NaHCO_3$水溶液之间。经分离的有机层经干燥(Na_2SO_4),过滤,蒸发溶剂。残余物经硅胶快速柱层析法纯化(洗脱液:100 : 0-90 : 10的CH_2Cl_2/CH_3OH,然后90 : 10的含1%浓NH_3水溶液的CH_2Cl_2/CH_3OH)。收集产物流分,蒸发溶剂,生成0.142g(58%,黄色固体)的化合物A23。

[0287] j)化合物A24和A25的制备

[0288]





[0289] 化合物A24 化合物A25

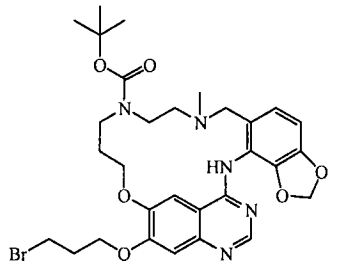
[0290] 用Et_3N(1.58mmol)处理化合物A23(1.44mmol)的无水THF(17ml)溶液。生成沉淀。加入额外的无水THF(5ml)。0℃下,逐滴加入Boc-酐(1.58mmol)的无水THF(8ml)溶液。0℃下搅拌混合物30分钟,再于室温下搅拌1小时。加入额外的Boc-酐(63mg),并继续搅拌1小时。将浓缩液分配至EtOAc和饱和$NaHCO_3$水溶液之间。有机层经干燥(Na_2SO_4),真空浓缩溶剂。经硅胶快速柱层析法纯化(Si-60(230-400目)(洗脱液:CH_2Cl_2/CH_3OH 100 : 0-95 : 5)),生成498mg(66%;黄色泡沫)化合物A24和144mg(16%;黄色粉末)化合物A25。

[0291] 化合物A24:分析HPLC:方法2,Rt = 2.98(99%).APCI-MS:524(100,[M+H]$^+$).

[0292] 化合物A25:分析HPLC:方法2,Rt = 3.93(100%).APCI-MS:624(100,[M+H]$^+$).

[0293] k)化合物A26的制备

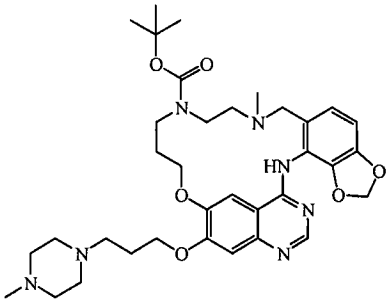
[0294]



[0295] 真空干燥化合物 A24(0.15mmol) 和三苯膦 (0.31mmol) 的混合物 30 分钟。在惰性气氛下,加入无水 THF(3ml) 和 3- 溴 -1- 丙醇 (0.24mmol)。逐滴加入 DIAD(0.24mmol) 的 THF(1ml) 溶液。室温下搅拌溶液 2 小时,蒸发溶剂,生成化合物 A26。

[0296] 1) 化合物 A27 的制备

[0297]

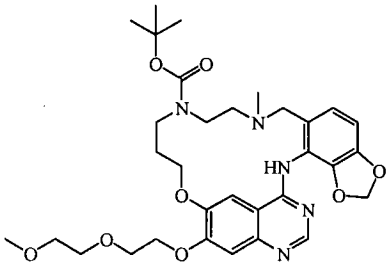


[0298] 使化合物 A26(0.124mmol) 溶解于无水乙腈 (4ml)。加入 1- 甲基哌嗪 (4.47mmol),环境温度下,彻夜搅拌反应混合物。混合物经饱和 $NaHCO_3$ 水溶液处理两次,再经 $CHCl_3$ 萃取两次。有机层经饱和 $NaHCO_3$ 水溶液洗涤,干燥 (Na_2SO_4),过滤,蒸发溶剂。残余物经硅胶的柱层析法纯化 (洗脱液 :CH_2Cl_2/CH_3OH 由 100/0-90/10 至 $CH_2Cl_2/(CH_3OH/1\%\ NH_3)$90/10)。收集产物流分,蒸发溶剂,生成 0.075g(黄色泡沫 ;经两个步骤得率为 91.5%) 化合物 A27。

[0299] 实施例 A3

[0300] a) 化合物 A28 的制备

[0301]

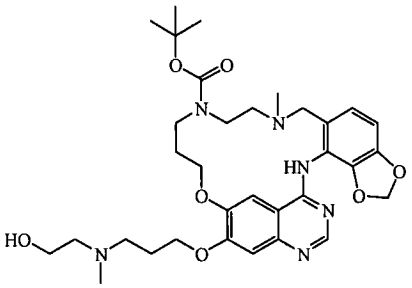


[0302] 合并化合物 A24(0.115mmol) 和三苯膦 (0.241mmol),并用真空泵干燥 30 分钟。先后加入无水 THF(2ml)、2-(2- 甲氧基乙氧基) 乙醇 (0.183mmol)。逐滴加入 DIAD(0.183mmol) 的无水 THF(1ml) 溶液。室温下,搅拌所生成的反应溶液 2 小时。蒸发溶剂。残余物经硅胶柱层析法纯化 (洗脱液 :CH_2Cl_2/CH_3OH 从 100/0 至 96/4),生成 0.062g(86%,米色泡沫) 化合物 A28。

[0303] 实施例 A4

[0304] a) 化合物 A29 的制备

[0305]

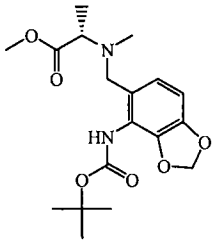


[0306] 将化合物 A26(0.124mmol),2-(甲基氨基)乙醇 (4.47mmol) 和无水乙腈 (4ml) 引入密封管中。加热反应混合物至 60℃,再于 60℃下彻夜搅拌。冷却反应混合物,然后溶解于 $CHCl_3$,用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液洗涤两次。干燥 (Na_2SO_4) 分离的有机层,过滤和蒸发溶剂。残余物经硅胶柱层析法纯化(洗脱液:CH_2Cl_2/CH_3OH 从 100/0-90/10 至 $CH_2Cl_2/(CH_3OH/1\%\ NH_3)$90/10),生成 0.069g 化合物 A29。

[0307] 实施例 A5

[0308] a) 化合物 A30 的制备

[0309]

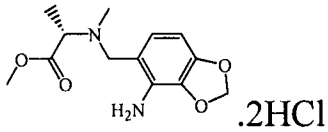


[0310] 向 THF(240ml) 中的 N-甲基-L-丙胺酸甲基酯 (45.2mmol) 悬液分批加入 DIPEA(90.5mmol)、化合物 A1(30.1mmol) 和 $NaBH(OAc)_3$(60.3mmol)。室温下彻夜搅拌反应混合物,用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液稀释,并用 EtOAc 萃取。用盐水洗涤经合并的有机萃取物,干燥 (Na_2SO_4),过滤,减压浓缩。残余物经硅胶层析法纯化(洗脱液:己烷 /EtOAc 2 : 1),生成 9.5g(86%) 呈白色固体的化合物 A30(S-构型)。

[0311] 分析 HPLC:方法 1,Rt = 3.47(100%).APCI-MS:367(100,$[M+H]^+$).

[0312] b) 化合物 A31 的制备

[0313]

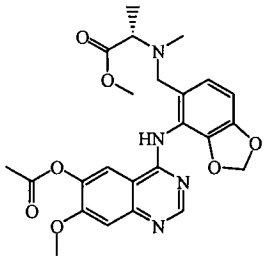


[0314] 0℃下,向化合物 A30(8.22mmol) 的无水 CH_2Cl_2(30ml) 溶液加入 HCl 溶液 (4M 二氧杂环己烷中)(48ml)。1.5 小时后,减压浓缩反应混合物。使残余物溶解于 Et_2O,过滤,经 Et_2O 洗涤。再收集固体,真空干燥,生成 3.62g(定量的,含二氧杂环己烷)呈氢氯化物盐 (.2HCl) 的化合物 A31(S-构型,浅色粉末)。

[0315] 分析 HPLC:方法 1,Rt = 3.02(98%).

[0316] c) 化合物 A32 的制备

[0317]

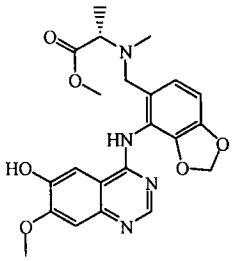


[0318] 真空干燥化合物 A31(1.36mmol) 和 6- 乙酰氧基 -4- 氯 -7- 甲氧基喹唑啉 (1.36mmol)15 分钟。加入乙腈 (15ml)。回流加热反应混合物 40 分钟，再冷却至室温，经饱和 $NaHCO_3$ 水溶液稀释，经 EtOAc 萃取。干燥 (Na_2SO_4) 合并的有机萃取物，过滤，减压浓缩和经硅胶层析法纯化 (洗脱液 :EtOAc)。收集产物流分，蒸发溶剂，生成 0.498g(61％;白色泡沫 ;S- 构型) 化合物 A32。

[0319] 分析 HPLC :方法 1，Rt ＝ 3.02(95％).APCI-MS :483(100，$[M+H]^+$).

[0320] d) 化合物 A33 的制备

[0321]

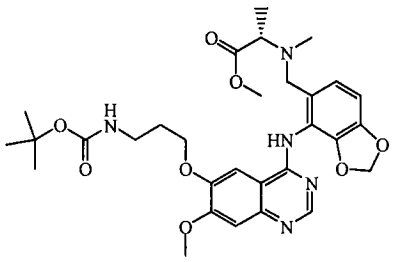


[0322] 向化合物 A32(11.0mmol) 的 CH_3OH(55ml) 溶液中加入 32％ HCl 溶液 (10.4ml)。于 50℃搅拌反应混合物 3 小时，再减压浓缩。用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液吸收残余物，并经 EtOAc 萃取。合并的有机萃取物经水、盐水洗涤，干燥 (Na_2SO_4)，过滤，减压浓缩，生成 5.04g(定量产率 ;S- 构型) 呈浅色泡沫的化合物 A33，无需进一步纯化使用。

[0323] 分析 HPLC :方法 1，Rt ＝ 2.79(99％).APCI-MS :441(100，$[M+H]^+$).

[0324] e) 化合物 A34 的制备

[0325]

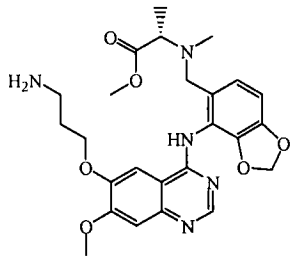


[0326] 向化合物 A33(10.4mmol) 的无水 DMF(95ml) 溶液中加入无水 K_2CO_3(15.5mmol)。室温下搅拌反应混合物 15 分钟。再加入 (3- 溴代丙基) 氨基甲酸叔丁酯 (11.4mmol)。再于 50℃搅拌反应混合物。6 小时后，加入额外的 (3- 溴代丙基) 氨基甲酸叔丁酯 (0.5g，2.10mmol)。5 小时后，过滤混合物。残余物经 EtOAc 漂洗。滤液经水、盐水洗涤，经 Na_2SO_4 干燥，过滤，减压浓缩，残余物经硅胶层析法纯化 (洗脱液 :CH_2Cl_2/CH_3OH 100 ： 0-95 ： 5)，生成 4.549g(80％ ;S- 构型) 呈无色泡沫的化合物 A34。

[0327] 分析 HPLC :方法 1，Rt ＝ 3.41(100％).APCI-MS :599(100，$[M+H]^+$).

[0328] f) 化合物 A35 的制备

[0329]

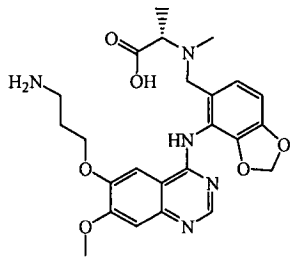


[0330] 0℃下，向化合物 A34(300mg，0.50mmol) 的无水 CH_2Cl_2(10ml) 溶液加入三氟乙酸(10ml，0.13mol)。1 小时，减压浓缩反应混合物。通过与 CH_2Cl_2 共蒸发除去残余的三氟乙酸。使残余物溶解于水，加入饱和 $NaHCO_3$ 水溶液使碱性至 pH 8-9，先后经 EtOAc、CH_2Cl_2 萃取数次。合并的有机萃取物经干燥 (Na_2SO_4)，过滤，减压浓缩，生成 0.293g(定量产量；S-构型；无需纯化，用于下一反应步骤) 化合物 A35。

[0331] 分析 HPLC：方法 1，Rt = 2.69(97％)．APCI-MS：498(100，$[M+H]^+$)．

[0332] g) 化合物 A36 的制备

[0333]

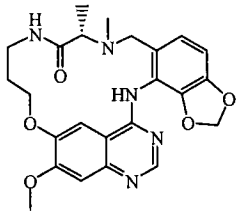


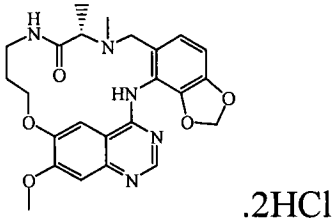
[0334] 使作为三氟乙酸盐的化合物 A35(1.67mmol) 溶解于 CH_3OH(15ml) 和水 (1.5ml) 的的混合物中。冷却溶液至 0℃。加入氢氧化锂水溶液 (1.0M)(17mmol)，边搅拌边加热混合物至室温。搅拌反应混合物 26 小时，再浓缩至其最初体积的一半，加入几滴 NaH_3PO_4 直到 pH = 8。分离各层。含水相经 CH_2Cl_2/CH_3OH 95/5(16×100ml) 萃取。合并的有机层经干燥 (Na_2SO_4)，过滤，蒸发溶剂，生成 0.950g(定量产率；S-构型；无需纯化，用于下一反应步骤) 化合物 A36。

[0335] 分析 HPLC：方法 1，Rt = 2.64(100％)．APCI-MS：484(100，$[M+H]^+$)．

[0336] h) 化合物 A37 和 A38 的制备

[0337]





.2HCl

[0338] 化合物 A37 化合物 A38

[0339] 经 5.5 小时时间，经注射泵向粗化合物 A36(0.21mmol) 的无水 DMF(20ml) 溶液加入 HBTU(0.62mmol) 和 DIPEA(1.05mmol) 的无水 DMF(20ml) 溶液。再进一步搅拌反应混合物 10 小时，减压浓缩。使残余物溶解于 CH_3OH，并过滤。滤液经减压浓缩和经硅胶层析法纯化 ($CHCl_3/CH_3OH$ 100 ： 0-99 ： 1)，生成 47mg(49％；S-构型) 化合物 A37。

[0340] 分 析 HPLC： 方 法 1，Rt = 2.90(100 ％)．APCI-MS：466(100，

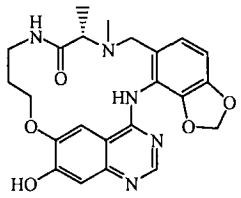
[M+H]$^+$).^{1}H-NMR(CDCl3) :d 8.58(s,1H),7.17(s,1H),7.14(br.s,1H),6.78(br.s,1H),6.69(d,J = 7.8,1H),6.61(d,J = 7.8,1H),5.97(d,J = 3.3,2H),4.33(br.s,2H),3.94(s,OCH3),3.67(br.s,2H),3.47(br.s,3H),2.18(s,NCH3),2.09(m,2H),1.25(d,J = 6.6,3H).

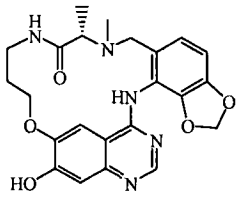
[0341] 通过用 2- 丙醇 (8ml) 和浓 HCl 水溶液 (0.1ml) 处理,使化合物 A37 转化为 HCl 盐,生成 36mg 为盐酸盐 (.2HCl) 的化合物 A38(S- 构型)。

[0342] 分析 HPLC :方法 1,Rt = 2.87(100%).APCI-MS :466(100,[M+H]$^+$).

[0343] i) 化合物 A39 和 A40 的制备

[0344]





.2HCl

[0345] 化合物 A39 化合物 A40

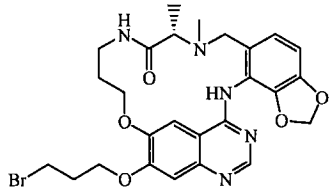
[0346] 将硫化钠 (Na_2S) 一水合物 (2.68mmol)、化合物 A37(0.27mmol)、氯化锂 (2.67mmol) 和无水 DMF(2.2ml) 引入小瓶。再密封小瓶,放入微波装置中,150℃下搅拌 15 分钟。冷却至室温后,用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液稀释反应混合物,并用 EtOAc 萃取。合并的有机萃取物经干燥 (Na_2SO_4),过滤,减压浓缩和经硅胶层析法纯化 (洗脱液 :$CHCl_3$/ 己烷 /CH_3OH 5 : 5 : 0-5 : 5 : 1),生成 40mg(33%,S- 构型) 化合物 A39。

[0347] 用 2- 丙醇和浓 HCl 水溶液 (0.1ml) 处理,使化合物 A39(35mg) 转化为 HCl 盐,生成 33mg(S- 构型) 作为盐酸盐 (.2HCl) 的化合物 A40。

[0348] 分析 HPLC :方法 1,Rt = 2.78(100%).APCI-MS :452(100,[M+H]$^+$).

[0349] j) 化合物 A41 的制备

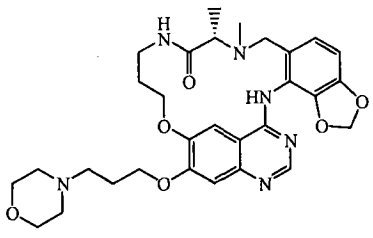
[0350]



[0351] 真空干燥化合物 A39(0.22mmol) 和三苯膦 (0.46mmol) 的混合物 30 分钟,并溶解于无水 THF(2ml)。加入 3- 溴 -1- 丙醇 (31ml,0.35mmol)。缓慢加入 DIPEA(0.35mmol) 的 THF(2ml) 溶液。室温下搅拌混合物 2 小时,蒸发溶剂。残余物经硅胶过滤 (洗脱液 :CH_2Cl_2/CH_3OH100 : 0-93 : 7)。收集产物流分,蒸发溶剂,生成作为不纯化合物的化合物 A41(S- 构型),无须任何进一步纯化而使用。

[0352] k) 化合物 A42 的制备

[0353]



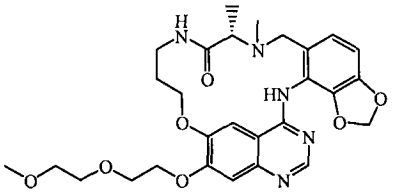
[0354] 向无水、干燥的乙腈(7ml)中的粗化合物A41(0.22mmol)悬液加入吗啉(7.29mmol)。室温搅拌反应混合物89小时,再用饱和$NaHCO_3$水溶液稀释,和用EtOAc萃取。合并的有机萃取物经干燥(Na_2SO_4),过滤,减压浓缩。残余物经硅胶层析法纯化(CH_2Cl_2/CH_3OH 10 : 0-9 : 1)。收集产物流分,蒸发溶剂,生成0.115g(90%经两个步骤;S-构型;浅白色泡沫)化合物A42。

[0355] 分析HPLC:方法1,Rt = 2.60(96%).APCI-MS:579(100,$[M+H]^+$).

[0356] 实施例A6

[0357] a)化合物A43的制备

[0358]

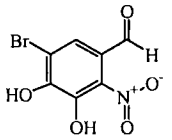


[0359] 合并化合物A39(0.177mmol)和三苯膦(0.372mmol),再用真空泵干燥。在惰性气氛下,加入无水THF(2ml)。搅拌悬液。加入2-(2-甲氧基乙氧基)乙醇(0.283mmol)。逐滴加入DIPEA(0.283mmol)的无水THF(1ml)溶液。室温下搅拌所生成的反应溶液2.5小时。蒸发溶剂,再真空干燥1小时。经硅胶快速柱层析法纯化残余物(0.300g)(洗脱液:CH_2Cl_2/CH_3OH从100 : 0,经过99 : 1、98 : 2、97 : 3至95 : 5)。收集产物流分,蒸发溶剂,生成0.074g(76%;S-构型)化合物A43。

[0360] 实施例A7

[0361] a)化合物A44的制备

[0362]

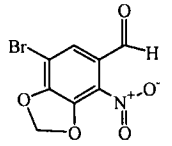


[0363] 向无水、干燥的CH_2Cl_2(5ml)中的无水$AlCl_3$(9.45mmol)的悬液分批加入5-溴-4-羟基-3-甲氧基-2-硝基苯甲醛(3.62mmol)。使反应混合物冷却至0℃,逐滴加入吡啶(15.9mmol)。再加热反应混合物至室温,彻夜搅拌,倾入水(50ml)和浓HCl水溶液(3.9ml)的混合物中,55℃下搅拌1小时,再次冷却至0℃。沉淀经过滤,经水洗涤,收集,真空干燥,生成0.755g(79%,as a黄色粉末)化合物A44。

[0364] 分析HPLC:方法2,Rt = 3.56(98%).^{1}H-NMR(DMSO-d6):约10.0(很宽的s,OH),9.68(s,CHO),7.80(s,1H).

[0365] b)化合物A45的制备

[0366]



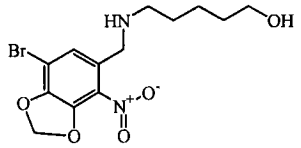
[0367] 向化合物A44的无水DMF(10ml)溶液加入二碘甲烷(3.81mmol)。分批加入氢化钠(矿物油中55%,4.0mmol)。加热反应混合物至80℃,彻夜搅拌。冷却至室温后,用1M HCl

水溶液稀释反应混合物，用 EtOAc 萃取。合并的有机萃取物经干燥 (Na_2SO_4)，过滤，减压浓缩。残余物经硅胶层析法纯化（洗脱液 :EtOAc/ 己烷 0 ： 100-30 ： 70)。收集产物流分，蒸发溶剂，生成 0.097g(19%，呈橙色粉末）化合物 A45。

[0368] 分 析 HPLC： 方 法 10，Rt ＝ 3.35(90 %).APCI-MS 273/275(100，$[M+H]^+$).^{1}H-NMR(DMSO-d6) :9.98(s，CHO)，7.79(s，1H)，6.54(s，2H).

[0369] c) 化合物 A46 的制备

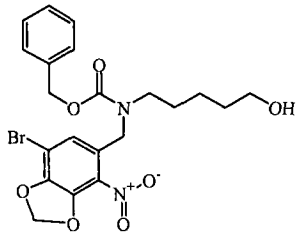
[0370]



[0371] 将 5- 氨基 -1- 戊醇 (2.81mmol) 加至化合物 A45(1.36mmol) 的 1，2- 二氯乙烷 (14.4ml) 溶液中。搅拌混合物 15 分钟，并冷却至 0℃。一次性加入冰乙酸 (2.8mmol)，分批加入 $NaBH(OAc)_3$(2.73mmol)。室温下搅拌混合物 6 小时。将残余物分配于 CH_2Cl_2 和饱和 $NaHCO_3$ 水溶液之间。分离有机层，经饱和 $NaHCO_3$ 水溶液洗涤，干燥 (Na_2SO_4)，过滤，减压蒸发溶剂，生成 0.490g（定量产率 ;无需进一步纯化，用于下一反应步骤）化合物 A46。

[0372] d) 化合物 A47 的制备

[0373]

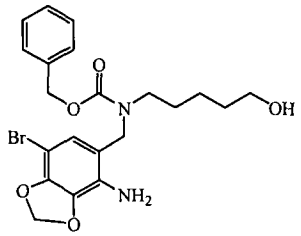


[0374] 0℃下，向粗胺化合物 A46(1.36mmol) 的无水 CH_2Cl_2(19ml) 溶液分批加入 1-[[（苯基甲氧基）羰基] 氧基]-2,5- 吡咯烷二酮 (1.88mmol)。加热反应混合物至室温，搅拌 4 小时，经 CH_2Cl_2 稀释，经水洗涤，干燥 (Na_2SO_4)，过滤和减压浓缩。粗产物经硅胶层析法纯化（洗脱液 :EtOAc/ 己烷 1 ： 1，然后 6 ： 4)。收集产物流分，蒸发溶剂，生成 0.500g(74%）化合物 A47。

[0375] 分析 HPLC :方法 10，Rt ＝ 4.49(96%).APCI-MS 495/497(100，$[M+H]^+$)

[0376] e) 化合物 A48 的制备

[0377]

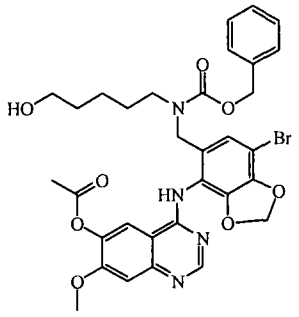


[0378] 在噻吩 (4% DIPE 中，0.050ml)、氧化钒 (V)(5.7mg) 和 Pt/C(5%)(50mg) 溶液的存在下，氢化化合物 A47(0.1mmol) 的 THF(1.4ml，含 0.1mol 当量 Et_3N) 溶液 2 小时。然后经硅藻土过滤反应混合物。滤器残余物经 CH_2Cl_2 漂洗。减压浓缩滤液，生成 0.045g(97%，直接采用无需任何进一步纯化）化合物 A48。

[0379] APCI-MS 465/467(100，[M+H]$^+$)(根据来自‘化合物鉴别’部分的通用流程 C 中所述的 MS 方法测定)

[0380] f) 化合物 A49 的制备

[0381]

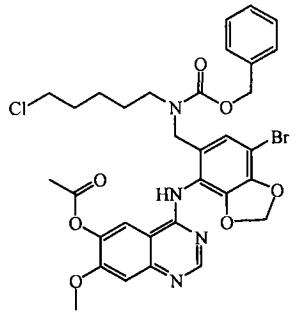


[0382] 向化合物 A48(1.05mmol) 的 2- 丙醇 (10.7ml) 溶液加入 4- 氯 -7- 甲氧基 -6- 喹唑啉醇乙酸酯 (酯)(1.26mmol)。回流加热反应混合物。在 3 和 4 小时后，加入额外的 4- 氯 -7- 甲氧基 -6- 喹唑啉醇乙酸酯 (酯)(53mg 和 80mg，分别)。5 小时后，冷却混合物至室温，减压浓缩。粗产物经硅胶层析法纯化 (洗脱液 :CH_2Cl_2/CH_3OH 100 ： 0-98 ： 2)。收集产物流分，蒸发溶剂，生成 0.492g(69％) 化合物 A49。

[0383] 分析 HPLC :方法 10，Rt ＝ 3.56(92％).APCI-MS 681/683(100，[M+H]$^+$).

[0384] g) 化合物 A50 的制备

[0385]

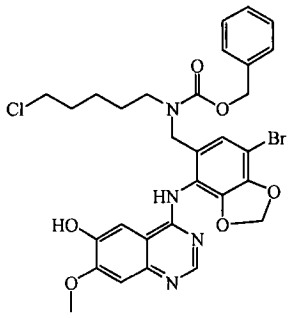


[0386] 向化合物 A49(0.44mmol) 的无水 DMA(4ml) 溶液加入甲烷磺酰氯 (2.46mmol)。将反应混合物放入 95℃预热油浴中，并搅拌 3.5 小时。在冷却至环境温度后，用 EtOAc 稀释反应混合物，经饱和 $NaHCO_3$ 水溶液、水、盐水洗涤，干燥 (Na_2SO_4)，过滤，减压浓缩，生成 0.319g(定量产率，直接用于下一步骤) 化合物 A50。

[0387] APCI-MS 699/701/703(100，[M+H]$^+$)(根据来自‘化合物鉴别’部分的通用流程 C 中所述的 MS 方法测定)

[0388] h) 化合物 A51 的制备

[0389]

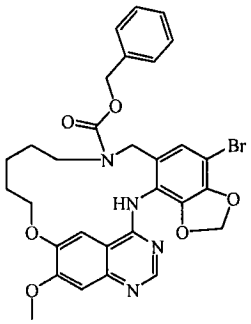


[0390] 向粗化合物 A50(0.44mmol) 的 CH_3OH(2ml) 溶液加入 32％ HCl 溶夜 (0.84mmol ; 0.083ml)。50℃下,搅拌反应混合物 6.5 小时,室温下彻夜搅拌。减压蒸发溶剂。残余物经饱和 $NaHCO_3$ 水溶液吸收,并经 EtOAc 萃取。合并的有机萃取物经水和盐水洗涤,再经 Na_2SO_4 干燥,过滤,和减压浓缩,生成 0.283g(98％得率,直接用于下一步骤) 化合物 A51.

[0391] 分析 HPLC :方法 1,Rt ＝ 4.48(93％).APCI-MS :657/659/661(100,$[M+H]^+$).

[0392] i) 化合物 A52 的制备

[0393]



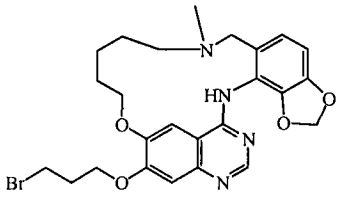
[0394] 于 65℃下,向无水 DMA(10.6ml) 中的 Cs_2CO_3(2.57mmol) 悬液缓慢加入 (经 3.25 小时,采用注射泵) 化合物 A51(0.343mmol) 的无水 DMA(4.2ml) 溶液。再于 65℃下,进一步搅拌反应混合物 12 小时,冷却至室温,倾入冰 - 水的混合物中并经 EtOAc 萃取。合并的有机萃取物经水、盐水洗涤数次,干燥 (Na_2SO_4),过滤,和减压浓缩。粗产物经硅胶层析法纯化 (洗脱液 :CH_2Cl_2/CH_3OH 100 ： 0-97 ： 3)。收集产物流分,蒸发溶剂,生成 0.107g(50％,呈浅黄色粉末) 化合物 A52。

[0395] APCI-MS 621/623(100,$[M+H]^+$)(根据来自‘化合物鉴别’部分的通用流程 C 中所述的 MS 方法测定)

[0396] 实施例 A8

[0397] a) 化合物 A53 的制备

[0398]



[0399] 真空下干燥化合物 A12(0.73mmol) 和三苯膦 (1.54mmol) 的混合物 10 分钟,并用无水 THF(14ml) 处理。加入 3- 溴 -1- 丙醇 (1.17mmol)。逐滴加入 DIPEA(1.17mmol) 的无水 THF(6ml) 溶液。室温下搅拌混合物 2 小时。加入额外的溴 -1- 丙醇 (0.59mmol)、三苯膦

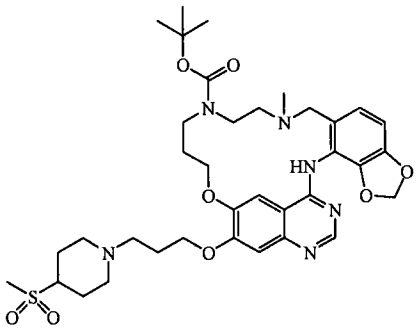
(0.77mmol) 和 DIPEA(0.59mmol)。继续搅拌 1.75 小时。蒸发溶剂。残余物经硅胶快速柱层析法纯化 (洗脱液 :CH_2Cl_2/CH_3OH 100 : 0-97 : 3)。收集产物流分,蒸发溶剂。使固体残余物悬浮于 $CH_2Cl_2/EtOAc$ 中,并过滤。真空干燥固体,生成 0.230g(59.2%) 化合物 A53。

[0400] APCI-MS :528/530(100, $[M+H]^+$)(根据来自 '化合物鉴别' 部分的通用流程 C 中所述的 MS 方法测定)。

[0401] 实施例 A9

[0402] a) 化合物 A54 的制备

[0403]

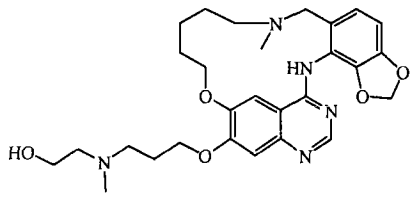


[0404] 50℃下,在密封管中,彻夜搅拌乙腈 (4ml) 中的化合物 A26(0.124mmol)、4-(甲基磺酰基) 哌啶盐酸盐 (0.298mmol) 和 N- 乙基 -N-(1- 甲基乙基)-2- 丙胺 (0.372mmol) 混合物。加入更多的 4-(甲基磺酰基) 哌啶盐酸盐 (0.298mmol) 和 N- 乙基 -N-(1- 甲基乙基)-2- 丙胺 (0.372mmol),50℃下彻夜搅拌反应混合物。将该混合物分配至饱和 $NaHCO_3$ 水溶液和 $CHCl_3$(2x) 之间。分离有机层,干燥 (Na_2SO_4),过滤,蒸发溶剂。残余物经硅胶柱层析法纯化 (洗脱液 :CH_2Cl_2/CH_3OH 100 : 0-95 : 5)。收集产物流分,蒸发溶剂,生成 0.052g(71%,黄色泡沫) 化合物 A54。

[0405] 实施例 A10

[0406] a) 化合物 A55 的制备

[0407]

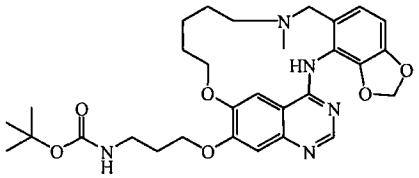


[0408] 将大过量的 2-(甲基氨基) 乙醇 (8.575mmol) 加至无水乙腈 (8ml) 中的化合物 A53(0.245mmol) 的混合物中。室温下彻夜搅拌反应混合物。再加热混合物至 75℃,再次彻夜搅拌之。用 $CHCl_3$ 萃取混合物。分离的有机层经饱和 $NaHCO_3$ 溶液洗涤,干燥 (Na_2SO_4),过滤,蒸发溶剂。残余物经硅胶快速柱层析法纯化 (洗脱液 :CH_2Cl_2, $CH_2Cl_2/(CH_3OH/NH_3)$。收集产物流分,蒸发溶剂,生成 0.120g(93.5%) 化合物 A55。

[0409] 实施例 A11

[0410] a) 化合物 A56 的制备

[0411]

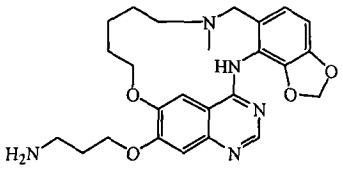


[0412] 干燥 i.v. 化合物 A12(100mg,0.25mmol) 和三苯膦 (135mg,0.52mmol) 的混合物 10 分钟,再用无水 THF(5ml) 处理。加入氨基甲酸 (3- 羟基丙基)-1,1- 二甲基乙基酯 (69mg,0.39mmol)。缓慢加入 DIAD(0.076ml,0.39mmol) 的无水 THF(2ml) 溶液。室温下搅拌混合物 16 小时。蒸发溶剂,残余物经干燥 i.v.,并经制备型高效液相层析法纯化 (洗脱液 :己烷 /EtOAc/CH_3OH 梯度)。收集产物流分,蒸发溶剂,生成 0.105g(76%) 化合物 A56。

[0413] M.P. :210-213 ℃ . 分析 HPLC: 方法 2, Rt = 3.40(97 %).APCI-MS : 566(100$[M+H]^+$).

[0414] b) 化合物 A57 的制备

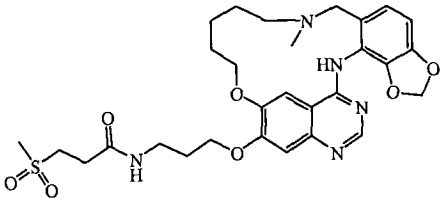
[0415]



[0416] 用 TFA(3ml) 处理无水 CH_2Cl_2(3ml) 中的化合物 A56(90mg,0.16mmol) 悬液,并于室温下搅拌 3 小时。将残余物分配于 $CHCl_3$ 和饱和含水 $NaHCO_3$ 之间。分离有机层,干燥 (Na_2SO_4),过滤,蒸发溶剂,生成 0.074g(定量的) 化合物 A57。M.P. :dec > 190℃ . 分析 HPLC :方法 1, Rt = 2.77(98%).APCI-MS :466(100$[M+H]^+$).

[0417] c) 化合物 A58 的制备

[0418]

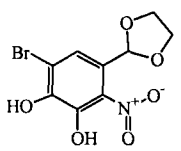


[0419] 将 DIPEA(0.000560mol) 加至无水 DMF(1ml) 中的化合物 A57(0.000140mol)、3-(甲基磺酰基) 丙酸 (0.154mmol)、6- 氯 -1- 羟基 -1H- 苯并三唑 (0.168mmol) 和 HCTU(0.168mmol) 的悬液中。彻夜搅拌反应混合物,再用乙酸乙酯萃取。分离的有机层经 $NaHCO_3$ 溶液 (半饱和)、H_2O 和盐水洗涤。有机层再经干燥 (Na_2SO_4),过滤,蒸发溶剂。残余物经硅胶快速柱层析法纯化 (洗脱液 :CH_2Cl_2/CH_3OH),生成 0.051g(61%) 化合物 A58。

[0420] 实施例 A12

[0421] a) 化合物 A59 的制备

[0422]

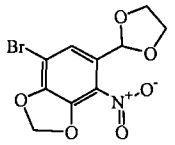


[0423] 室温下,搅拌甲苯 (870ml) 中的化合物 A44(0.08350mol) 和 Dowex® 树脂

(21.3g) 混合物。加入 1,2- 乙二醇 (0.83495mol),搅拌反应混合物,并在氩气氛围下彻夜回流。过滤反应混合物。用甲醇洗涤残余物。蒸发滤液。用 EtOAc 萃取棕色油状残余物。干燥分离的有机层,用水洗涤 (2x),用盐水洗涤一次,再干燥 (Na_2SO_4),过滤,蒸发溶剂,生成 25.9g 化合物 A59。

[0424] b) 化合物 A60 的制备

[0425]

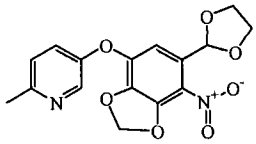


[0426] 向儿茶酚化合物 A59(25.9g,84.6mmol) 和氧化铜 (II)(2.42g,30.5mmol) 的无水 DMF(660ml) 溶液加入二碘甲烷 (34ml,0.43mol)。分批加入氢化钠 (60%,矿物油中,8.5g,0.19mol)。再于 80℃下搅拌反应混合物 13 小时,冷却至环境温度,倾入水,并用 EtOAc 萃取。合并的有机萃取物经盐水洗涤,干燥 (Na_2SO_4),过滤,减压浓缩,经硅胶层析法纯化 (EtOAc/己烷 0 ： 100-40 ： 60),得到 13.1g(49% 经两个步骤) 呈黄色粉末的化合物 A60。

[0427] $C_{10}H_8BrNO_6$(318.1). ^{1}H-NMR(DMSO-d6) :7.27(s,1H),6.38(s,2H),6.21(s,1H),3.92(m,4H).

[0428] c) 化合物 A61 的制备

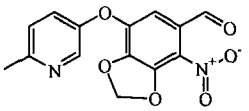
[0429]



[0430] 于 90℃下搅拌无水 DMF(50ml) 中的化合物 A60(9.43mmol)、6- 甲基 -3- 吡啶酚 (18.86mmol)、铜粉 (9.43mmol) 和 Cs_2CO_3(14.13mmol) 混合物 5 小时。停止加热,用 EtOAc 萃取混合物。分离的有机层经半饱和 NaCl 水溶液洗涤,用盐水洗涤一次,干燥 (Na_2SO_4),过滤,蒸发溶剂。残余物 (棕色油) 经硅胶柱层析法纯化 (洗脱液 :己烷 /EtOAc7/3-1/1)。收集产物流分,蒸发溶剂,生成 1.78g(27%) 化合物 A61。

[0431] d) 化合物 A62 的制备

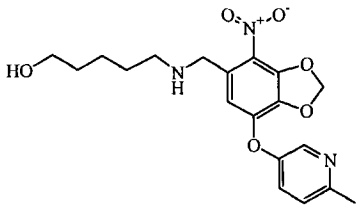
[0432]



[0433] 搅拌 CH_2Cl_2(90ml) 和 H_2O(30ml) 中的化合物 A61(6.7mmol) 混合物。加入 TFA(30ml)。40℃下,搅拌反应混合物过周末。蒸发溶剂。将含水浓缩液分配于 EtOAc(500ml) 和 10% K_2CO_3 水溶液 (400ml) 之间。剧烈搅拌两相混合物。分批加入 K_2CO_3 粉末直到呈碱性。分离有机层,经 10% K_2CO_3 水溶液洗涤,干燥 (Na_2SO_4),过滤,蒸发溶剂,再与 Et_2O 共蒸发,生成 1.92g(94.5%) 化合物 A62。

[0434] e) 化合物 A63 的制备

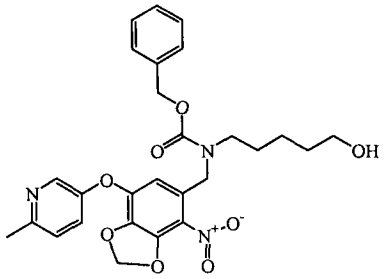
[0435]



[0436] 使化合物 A62(7.18mmol) 溶解于 1,2- 二氯乙烷 (87ml)。加入 5- 氨基 -1- 戊醇 (14.36mmol),室温下,搅拌混合物 15 分钟。再冷却混合物至 0℃,加入乙酸 (14.36mmol)。分批加入 $NaBH(OAc)_3$(14.36mmol),0℃下搅拌所生成的反应混合物 15 分钟。加热混合物至室温,彻夜继续搅拌。将反应混合物分配于 (2x)CH_2Cl_2 和饱和 $NaHCO_3$ 水溶液之间。分离有机层,干燥 (Na_2SO_4),过滤,蒸发溶剂,生成 2.85g(黄色油 ;无需纯化,用于下一反应步骤) 化合物 A63。

[0437] f) 化合物 A64 的制备

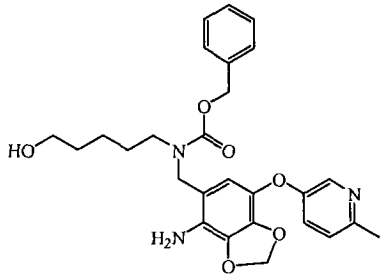
[0438]



[0439] 使化合物 A63(7.18mmol) 溶解于无水 CH_2Cl_2(87ml)。使溶液在冰浴中冷却。分批加入 1-[[(苯基甲氧基) 羰基] 氧基]-2,5- 吡咯烷二酮 (7.90mmol)。于 0℃搅拌反应混合物 30 分钟,再于室温下搅拌 3 小时。用 CH_2Cl_2 萃取反应混合物两次,经水洗涤,干燥 (Na_2SO_4),过滤,蒸发溶剂,生成残余物,再经硅胶柱层析法纯化 (洗脱液 :己烷 /EtOAc70/30-100/0)。收集产物流分,蒸发溶剂,生成 4.85g 化合物 A64。

[0440] g) 化合物 A65 的制备

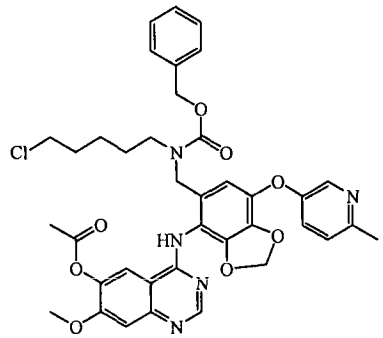
[0441]



[0442] 用 Pt/C(5%)(0.3g) 作为催化剂,氢化化合物 A64(3.820mmol) 的 CH_3OH(80ml) 溶液 4 小时。吸收 H_2(3 当量) 后,经 Na_2SO_4 和硅藻土滤去催化剂,蒸发滤液,生成 1.97g(棕色油,无需进一步纯化,用于下一反应步骤) 化合物 A65。

[0443] h) 化合物 A66 的制备

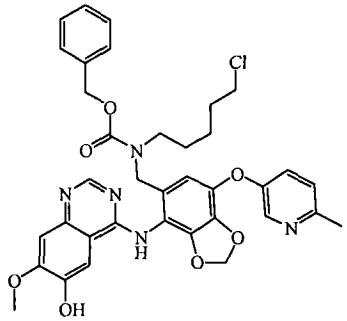
[0444]



[0445] 使化合物A65(2.818mmol)溶解于DMA(26ml)。加入甲烷磺酰氯(15.78mmol)。95℃下,搅拌反应混合物4小时。震摇与EtOAc(700ml)和饱和$NaHCO_3$水溶液(150ml)混合物在一起的反应混合物。分离有机层,并经额外的150ml饱和$NaHCO_3$水溶液(150ml)洗涤。经分离的有机层经水(5×100ml)洗涤,经盐水(100ml)洗涤一次,再干燥(Na_2SO_4),过滤,蒸发溶剂,生成2.01g(无需进一步纯化,用于下一反应步骤)化合物A66。

[0446] i)化合物A67的制备

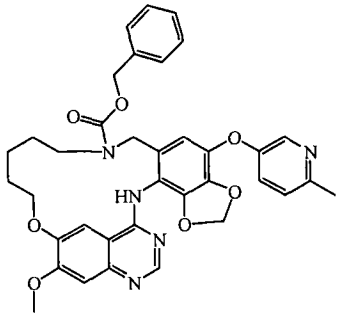
[0447]



[0448] 使化合物A66(2.8mmol)溶解于CH_3OH(16ml),再加入32%HCl溶液(0.66ml)。加热反应混合物至50℃,彻夜搅拌。蒸发溶剂,残余物经EtOAc(3x)萃取,并经饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤。分离的有机层经H_2O和盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,蒸发溶剂,生成1.9g(无需进一步纯化,用于下一反应步骤)化合物A67。

[0449] j)化合物A68的制备

[0450]



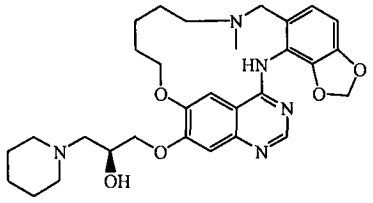
[0451] 使Cs_2CO_3(21.42mmol)悬浮于硫代二甲烷(85ml)中,在惰性气氛下加热悬液至60℃。用注射器经3.5小时时间,逐滴加入化合物A67(2.818mmol)的硫代二甲烷(40ml)溶液。60℃下,彻夜搅拌反应混合物。将反应混合物倾入冰-水(1L)中。用EtOAc(3×400ml)萃取该混合物。分离的有机层经水(4×200ml)、盐水(1×200ml)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,蒸发溶剂。残余物经硅胶柱层析法纯化(洗脱液:CH_2Cl_2/CH_3OH 100/0-96/4)。收集产

物流分，蒸发溶剂，生成 1.09g(60％) 化合物 A68。

[0452] 实施例 B1

[0453] 化合物 B1 的制备

[0454]



.3HCl

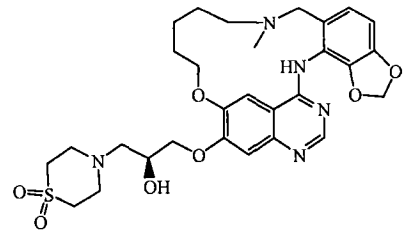
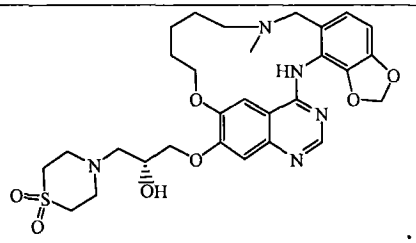
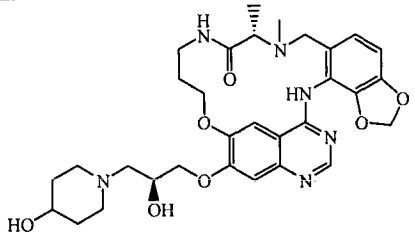
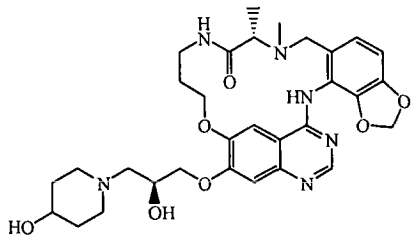
[0455] 用哌啶 (1.6mmol) 处理化合物 A13(0.16mmol) 的 CH_2Cl_2(1ml) 和 2- 丙醇 (5ml) 溶液。加热混合物 18 小时至 70℃。蒸发溶剂。残余物经硅胶快速柱层析法纯化 (洗脱液 : CH_2Cl_2/CH_3OH 100 ： 0-95 ： 5)。收集产物流分，蒸发溶剂。一份 (0.06mmol) 这种残余物经 2- 丙醇 (3ml)/ 浓 HCl 水溶液 (0.1ml) 处理，滤出并干燥，生成 0.038g(93％) 呈盐酸盐的化合物 B1(S- 构型 ;.3HCl)。

[0456] 分析 HPLC :方法 1，Rt ＝ 2.80(98％).APCI-MS :550(100[M+H]$^+$)

[0457] 经类似于化合物 B1 的方法，制备以下化合物。

[0458] 表 F-1

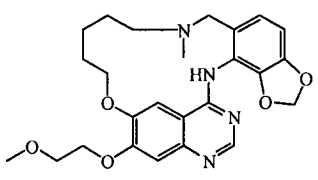
[0459]

 .3HCl	 3HCl
化合物号 B24; .3HCl; S-构型	化合物号 B25; .3HCl; R-构型
 .3HCl	
化合物号 B 62; .3HCl; S,S-构型	化合物号 B 63; S,S-构型

[0460] 实施例 B2

[0461] 化合物 B2 的制备

[0462]



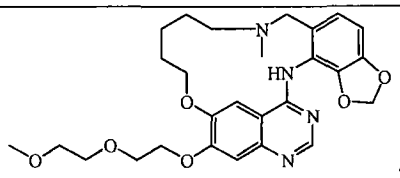
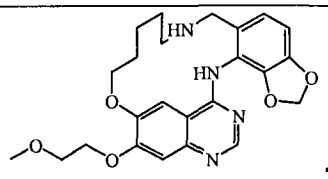
.2HCl

[0463] 化合物 A12(0.10mmol) 和三苯膦 (0.14mmol) 的混合物经 THF(2ml) 和经 2- 甲氧基乙醇 (0.68mmol) 处理。缓慢加入二氮烯二羧酸二 (1- 甲基乙基) 酯 (0.11mmol) 的 THF(0.5ml) 溶液。室温下,搅拌混合物超过 3 小时,再加入额外的三苯膦 (19mg,0.07mmol) 和二氮烯二羧酸二 (1- 甲基乙基) 酯 (0.06mmol),并继续搅拌 3 小时。将残余物分配于水和 CH_2Cl_2 之间。分离的有机层经干燥 (Na_2SO_4),过滤,蒸发溶剂。残余物 (棕色油,154mg) 经硅胶快速柱层析法纯化 (洗脱液 :CH_3Cl/EtOH99 ： 1-95 ： 5)。收集产物流分,蒸发溶剂,生成 0.027g(60.5%,浅色粉末) 作为盐酸盐 (.2HCl) 的化合物 B2。

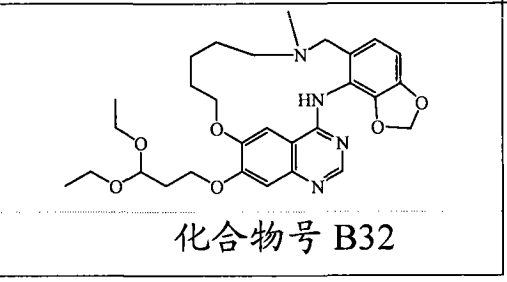
[0464] 分析 HPLC :方法 1,Rt ＝ 1.52(98%).APCI-MS :467(100[M+H]$^+$)

[0465] 经类似于化合物 B2 的方法,制备以下化合物。

[0466] 表 F-2

 .2HCl 化合物号 B31; .2HCl	 .2HCl 化合物号 B 33; .2HCl

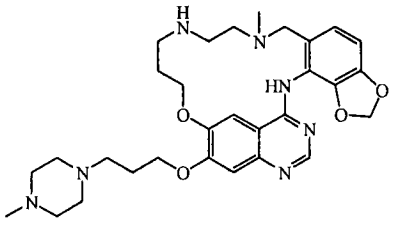
[0467]


化合物号 B32

[0468] 实施例 B3

[0469] 化合物 B3 的制备

[0470]

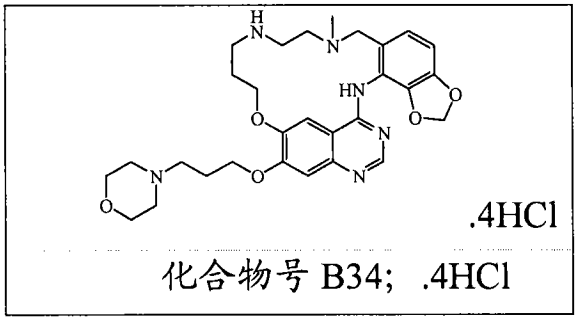

.5HCl

[0471] 在 N_2 氛围下,搅拌化合物 A27(0.104mmol) 在 Et_2O(q.s.) 中的混合物,并在冰浴中冷却至 0℃。加入 HCl(4N,二氧杂环己烷中)(3ml),搅拌冰浴中的混合物 15 分钟,再于室温下搅拌 2 小时。蒸发溶剂。加入 Et_2O。室温下搅拌混合物 30 分钟。滤出沉淀,用 Et_2O 洗涤,干燥,生成 0.073g(93.6%) 作为盐酸盐 (.5HCl) 的化合物 B3。

[0472] 类似于化合物 B3,制备以下化合物。

[0473] 表 F-3

[0474]

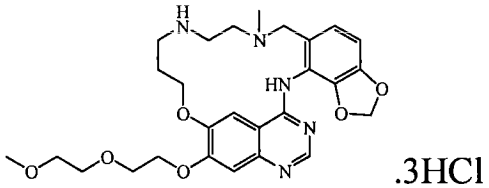


化合物号 B34; .4HCl

[0475] 实施例 B4

[0476] 化合物 B4 的制备

[0477]

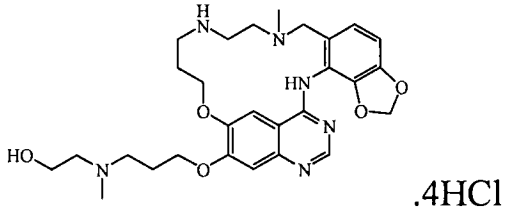


[0478] 在 N_2 氛围下，搅拌化合物 A28(0.089mmol) 在 Et_2O(q.s.) 中的混合物，并在冰浴中冷却。加入 HCl(4N，二氧杂环己烷中)(3ml)，0℃下搅拌混合物 15 分钟，再于室温下搅拌 30 分钟。蒸发溶剂。加入 Et_2O，室温下，搅拌混合物另外 30 分钟。滤出沉淀，用 Et_2O 洗涤，干燥，生成 0.042g(73.7%) 呈盐酸盐 (.3HCl) 的化合物 B4。

[0479] 实施例 B5

[0480] 化合物 B5 的制备

[0481]

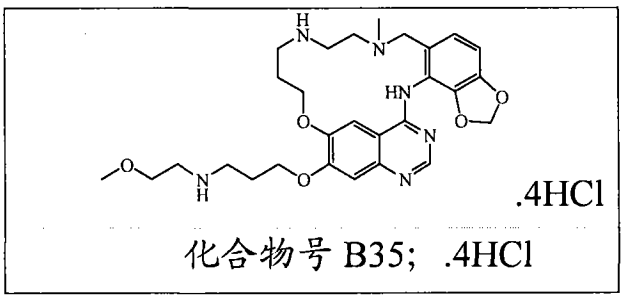


[0482] 在 N_2 氛围下，搅拌化合物 A29(0.000097mol) 在 Et_2O 中的混合物 (q.s.)，并在冰浴上冷却。加入 HCl(4N 二氧杂环己烷中)(3ml)，并在冰浴上搅拌混合物 15 分钟，再于室温下搅拌 2 小时。蒸发溶剂。加入 Et_2O，室温下另外搅拌混合物 30 分钟。滤出沉淀，用 Et_2O 洗涤，干燥，生成 0.072g(定量产率；无需进一步纯化，用于下一反应步骤) 作为盐酸盐 (.4HCl) 的化合物 B5。

[0483] 经类似于化合物 B5 的方法，制备以下化合物。

[0484] 表 F-4

[0485]

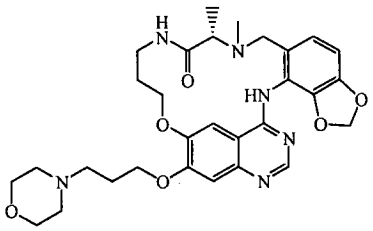


化合物号 B35; .4HCl

[0486] 实施例 B6

[0487] 化合物 B6 的制备

[0488]



.3HCl

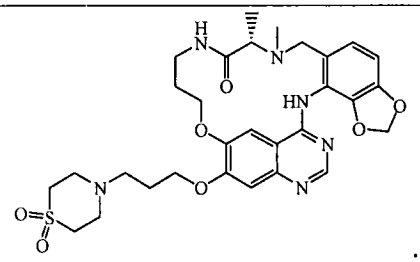
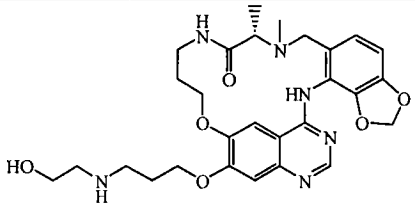
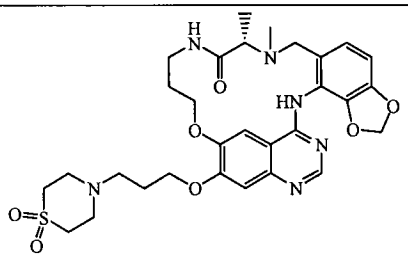
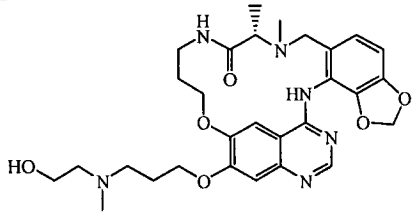
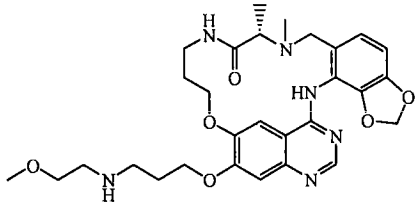
[0489] 向 2- 丙醇 (3ml) 中的化合物 A42(0.16mmol) 悬液加入 32% HCl 水溶液 (0.1ml)。再于减压下浓缩混合物至干，再溶解于 2- 丙醇 /32% HCl 水溶液 (3 ： 0.1ml) 的混合物，再浓缩。与 2- 丙醇 (x3) 和 Et_2O(x1) 共蒸发除去残余量的含水 HCl。使残余物溶解于 Et_2O，过滤，用 Et_2O 洗涤。再收集固体，并干燥，生成 0.098g(91%，呈浅色粉末）作为盐酸盐 (.3HCl ；S- 构型）的化合物 B6。

[0490] M.P. :dec. ＞ 198℃ . 分析 HPLC :方法 1, Rt ＝ 2.71(96%). APCI-MS :579(100, $[M+H]^+$)

[0491] 用类似于化合物 B6 的方法，制备表 F-5 中的 HCl 盐。用类似于化合物 A42（化合物 A42 是化合物 B6 的游离碱）的方法，制备表 F-5 中游离碱。

[0492] 表 F-5

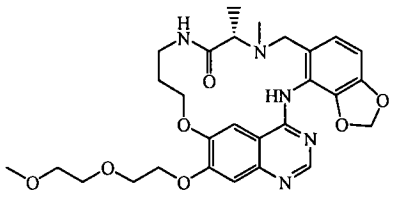
[0493]

 .3HCl 化合物号 B36; .3HCl; S-构型	 .3HCl 化合物号 B39; .3HCl; S-构型
 化合物号 B37; S-构型	 .3HCl 化合物号 B40; .3HCl; S-构型
 .3HCl 化合物号 B38; .3HCl; S-构型	

[0494] 实施例 B7

[0495] 化合物 B7 的制备

[0496]



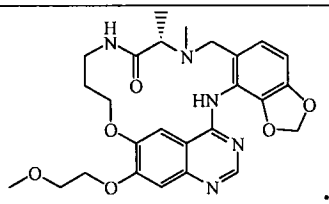
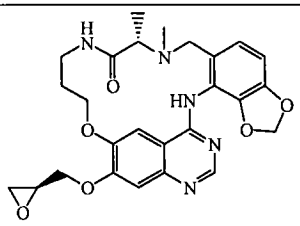
.2HCl

[0497] 向 2- 丙醇 (3ml) 中的化合物 A43(0.126mmol) 悬液加入 32％浓 HCl 水溶液 (20 滴)。再于减压下浓缩混合物至干，再溶解于 2- 丙醇 /32％ HCl 水溶液 (3 ： 0.1ml) 的混合物，并再浓缩。与 2- 丙醇 (x3) 和 Et_2O(x1) 共蒸发除去残余量的含水 HCl。使残余物溶解于 Et_2O，过滤，用 Et_2O 洗涤。再收集固体，并干燥，生成 0.070g(89％，呈浅色粉末) 作为盐酸盐 (.2HCl ;S- 构型) 的化合物 B7。

[0498] 用类似于化合物 B7 的方法，制备表 F-6 中的 HCl 盐。用类似于化合物 A43(化合物 A43 是化合物 B7 的游离碱) 的方法，制备表 F-6 中的游离碱。

[0499] 表 F-6

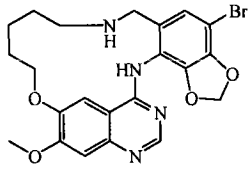
[0500]

 .2HCl	
化合物号 B41； .2HCl； S-构型	化合物号 B42； S,S-构型

[0501] 实施例 B8

[0502] 化合物 B8 的制备

[0503]



.2HCl

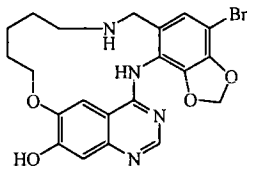
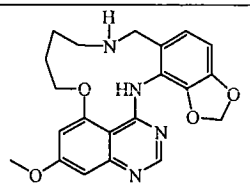
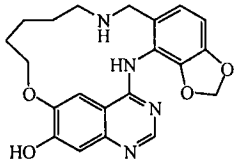
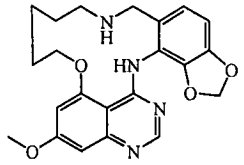
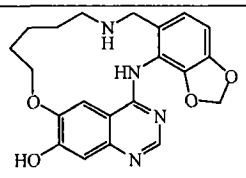
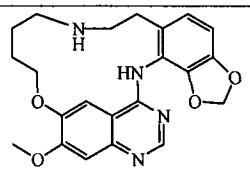
[0504] 将 48％ HBr 溶液 (0.0142mol) 加至化合物 A52(0.171mmol) 中，使化合物 A52 去苄基。80℃下搅拌反应混合物 25 分钟，然后使混合物冷却至室温，并蒸发溶剂。加入 2- 丙醇以共蒸发 HBr。用 EtOAc 稀释残余物，再用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液 (x2)、盐水 (x1) 洗涤，干燥 (Na_2SO_4)，过滤，蒸发溶剂。残余物 (61mg) 经硅胶柱层析法纯化 (洗脱液 :CH_2Cl_2/CH_3OH 100/0、99/1、98/2、97/3 和 95/5)。收集最纯的产物流分，并蒸发溶剂。

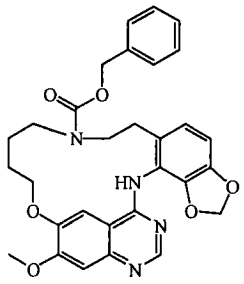
[0505] 随后，使残余物 (0.028g) 悬浮于 2- 丙醇 (6ml) 中，形成盐，用 32％ HCl 水溶液 (10 滴) 将其转化成盐酸盐 (.2HCl)。减压蒸发溶剂。使所生成的粉末再悬浮于 2- 丙醇，再次用 32％ HCl 溶液 (10 滴) 处理。减压蒸发溶剂。在 Et_2O 下研磨残余物。蒸发溶剂。在 Et_2O 下研磨残余物，滤出，用 Et_2O 洗涤三次，滤出并干燥，生成作为盐酸盐 (.2HCl) 的 0.0285g 化合物 B8。

[0506] 经类似于化合物 B8 的方法，制备以下化合物。

[0507] 表 F-7

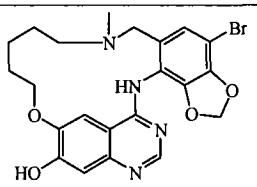
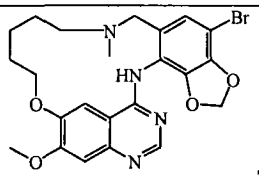
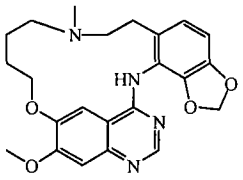
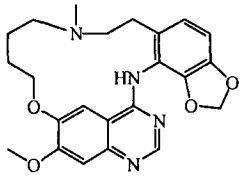
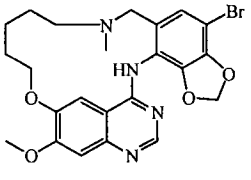
[0508]

 化合物号 B44	 化合物号 B49
 化合物号 B45	 化合物号 B47
 .2HCl 化合物号 B46; .2HCl	 化合物号 B51

[0509] 类似于化合物 A52，制备化合物 B50 。

[0510] 但对于去苄基反应，经类似于化合物 B8 的方法，制备以下化合物。

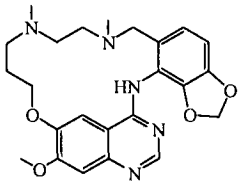
[0511]

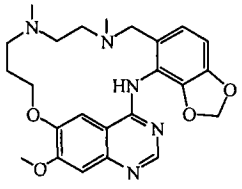
 化合物号 B48	 .2HCl 化合物号 B43; .2HCl
 化合物号 B52	 .2HCl 化合物号 B53; .2HCl
 化合物号 B82	

[0512] 实施例 B9

[0513] 化合物 B9 和 B10 的制备

[0514]



 .3HCl

[0515] 化合物 B9 化合物 B10

[0516] 使化合物 A21(0.23mmol) 和低聚甲醛 (4.6mmol) 的混合物溶解于 CH_3OH(16ml) 和乙酸 (2651,0.46mmol)。在 N_2 下,加入 Pt/C(5%)(94mg),室温,正常压力下,氢化混合物 15 小时。经硅藻土垫和 Na_2SO_4 过滤混合物。洗涤 (CH_3OH,然后 $CH_3OH/CH_2Cl_2$1 : 1) 残余物。浓缩滤液,对残余物继续后处理 (使残余物分配于有机溶剂和含水溶液之间,如所述的那样 :CH_2Cl_2,饱和 $NaHCO_3$ 水溶液)。有机层经干燥 (Na_2SO_4),蒸发溶剂,生成悬浮于 Et_2O/ 己烷 1 : 1 中的白色粉末 (94mg)。滤出产物,洗涤 (Et_2O/ 己烷 1 : 1),真空干燥,生成 86mg(83%) 化合物 B9。

[0517] 分 析 HPLC : 方 法 2, Rt = 2.62(99 %). APCI-MS :452(100, $[M+H]^+$). ^{1}H-NMR(DMSO-d6) :11.2(br. s,NH),8.50(s,1H),7.99(s,1H),7.26(s,1H),6.82(d, J = 7.9,1H),6.74(d, J = 7.8,1H),6.03(s,2H),4.45(br. t, OCH2),3.98(s, OCH3), 3.68(br. s,2H),2.65(br. s,2H),2.44(s, NCH3),2.44-2.41(br. m,4H),2.00(s, NCH3), 1.84(br. m,2H).

[0518] 使化合物 B9(0.16mmol) 样品溶解于用 0.2ml 32% HCl 水溶液处理过的 2- 丙醇 (3ml),并蒸发。重复这种处理两次。再从 2- 丙醇 (2ml) 和 Et_2O(2ml) 中共蒸发残余物两

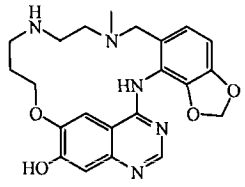
次。使残余物悬浮于 Et_2O，并过滤。洗涤 (Et_2O) 固体，真空干燥，生成 85mg(79％) 作为盐酸盐 (.3HCl) 的化合物 B10。

[0519] 分析 HPLC：方法 2，Rt ＝ 2.61(100％).APCI-MS：452(100，$[M+H]^+$)

[0520] 实施例 B10

[0521] 化合物 B11 的制备

[0522]



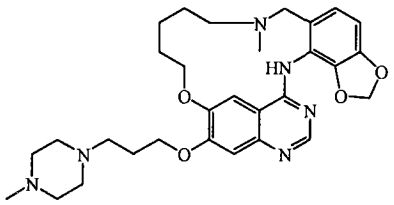
.3HCl

[0523] 使化合物 A23(0.142mmol) 悬浮于 2- 丙醇 (3ml) 中。室温下，逐滴加入 32％ HCl 溶液 (10 滴)。真空蒸发溶剂。使残余物再悬浮于 2- 丙醇 (3ml) 中。加入 32％ HCl 溶液 (10 滴)。蒸发溶剂。加入 2- 丙醇，共蒸发 (2x)。加入 Et_2O，共蒸发 (2x)。过滤浓缩物，用 Et_2O 洗涤滤器残余物，再干燥，生成 0.068g(90.6％，黄色粉末) 为盐酸盐 (.3HCl) 的化合物 B11。

[0524] 实施例 B11

[0525] 化合物 B12 的制备

[0526]



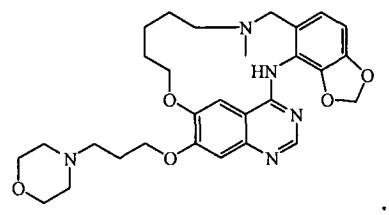
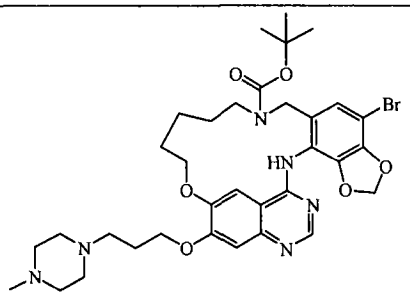
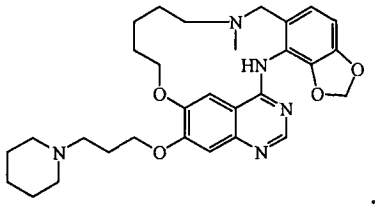
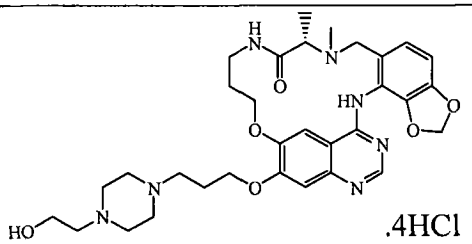
.4HCl

[0527] 使化合物 A53(0.245mmol) 悬浮于乙腈 (10ml) 中。加入 1- 甲基哌嗪 (9.01mmol)，室温下搅拌反应混合物 18 小时。加入 $NaHCO_3$ 水溶液。用 $CHCl_3$(3x) 萃取该混合物。干燥 (Na_2SO_4) 合并的有机层，过滤，蒸发溶剂。残余物经硅胶快速柱层析法纯化 (洗脱液：CH_2Cl_2/CH_3OH 从 100/0 经 95/5，经 CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH 94/5/1 至 90/9/1)。收集产物流分，蒸发溶剂。用 Et_2O 洗涤残余物，滤出并干燥。使该流分 (0.080g) 溶解于 2- 丙醇，与 HCl/2- 丙醇共蒸发成盐酸盐 (.4HCl)。在用 2- 丙醇和 Et_2O 处理后，共蒸发，使残余物悬浮于 Et_2O 中，滤出，用 Et_2O 洗涤，再真空干燥，生成 0.095g 作为盐酸盐 (.4HCl) 的化合物 B12。

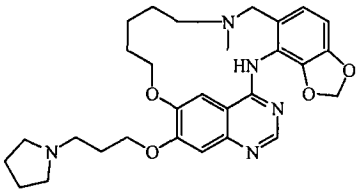
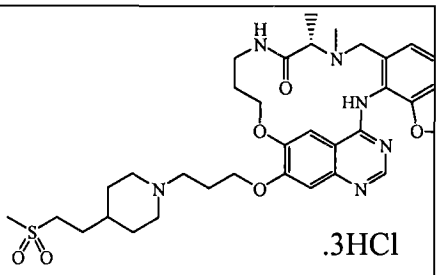
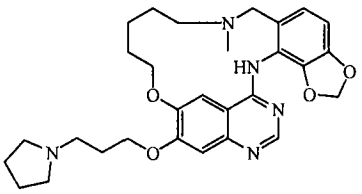
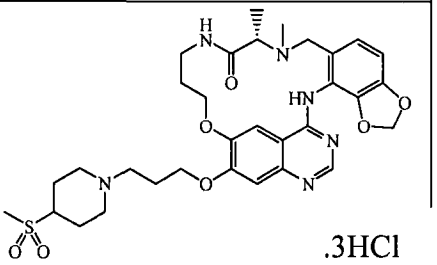
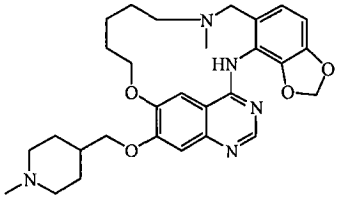
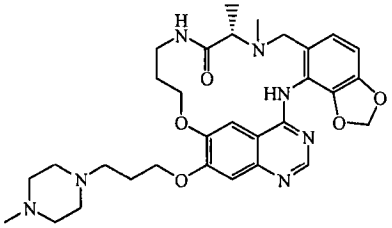
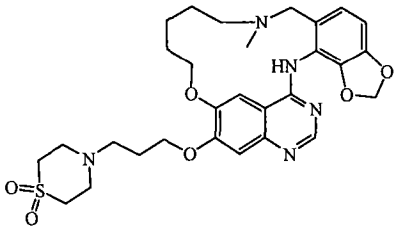
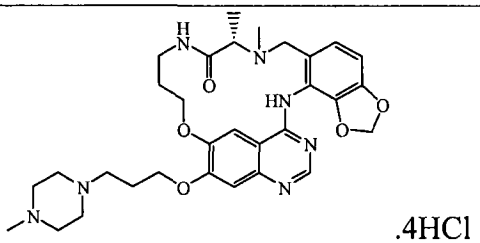
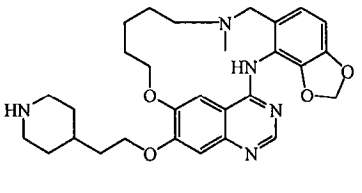
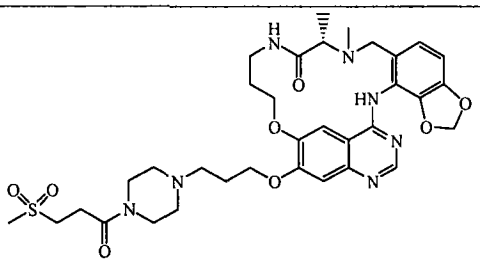
[0528] 经类似于化合物 B12 的方法，制备以下化合物。

[0529] 表 F-8

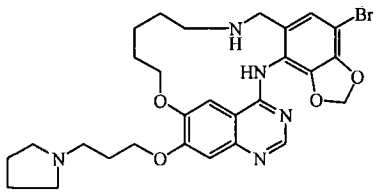
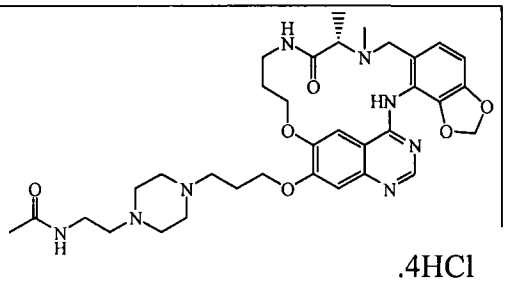
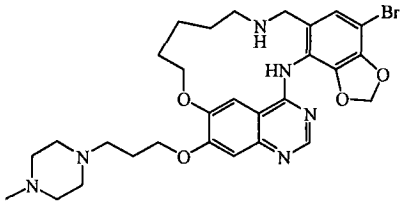
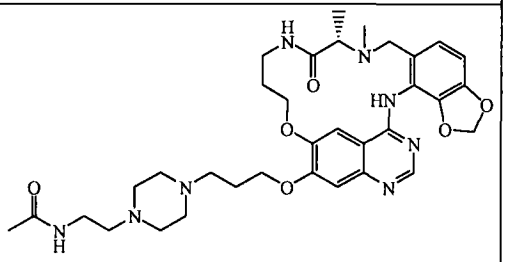
[0530]

 .3HCl	
化合物号 B18; .3HCl	化合物号 B29
 .3HCl	 .4HCl
化合物号 B19; .3HCl	化合物号 B54; .4HCl; S-构型

[0531]

 .3HCl	 .3HCl
化合物号 B20；.3HCl	化合物号 B55；.3HCl；S-构型
	 .3HCl
化合物号 B21	化合物号 B56；.3HCl；S-构型
 .3HCl	
化合物号 B22；.3HCl	化合物号 B57；S-构型
 .3HCl	 .4HCl
化合物号 B23；.3HCl	化合物号 B58；.4HCl；S-构型
	
化合物号 B26	化合物号 B59；S-构型

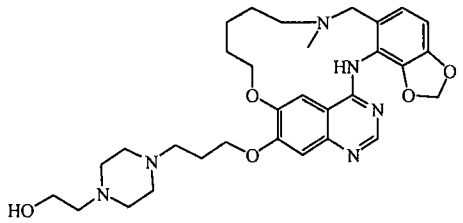
[0532]

 .3HCl	 .4HCl
化合物号 B27；.3HCl	化合物号 B60；.4HCl；S-构型
 .4HCl	
化合物号 B28；.4HCl	化合物号 B61；S-构型

[0533] 实施例 B12

[0534] 化合物 B13 的制备

[0535]



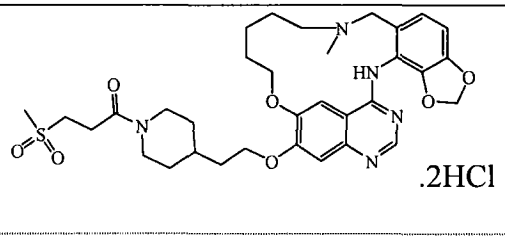
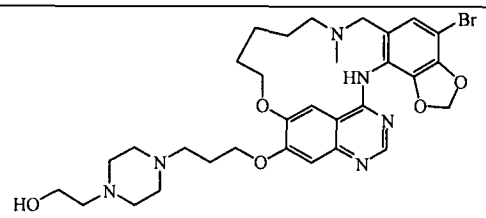
[0536] 将 1- 哌嗪乙醇 (0.98mmol) 加至化合物 A53(0.15mmol) 的无水乙腈 (8ml) 溶液中。室温下搅拌溶液 15 小时。加入额外的 1- 哌嗪乙醇 (128mg,0.98mmol) 和乙腈 (4ml)，继续搅拌 24 小时。用 CH_2Cl_2 处理混合物，并过滤。蒸发滤液。将残余物分配于 $CHCl_3$ 和饱和 $NaHCO_3$ 水溶液之间。分离有机层，经饱和 NaCl 水溶液洗涤，干燥 (Na_2SO_4)，过滤，蒸发溶剂。残余物 (0.350g) 经硅胶快速柱层析法纯化 (洗脱液 :$CH_2Cl_2/CH_3OH/$ 浓 NH_3 水溶液 10 ： 1 ： 0.1)。收集产物流分，蒸发溶剂，生成 0.070g(84.3％) 化合物 B13。

[0537] 分析 HPLC : 方法 1，Rt ＝ 2.78(90％). APCI-MS :579([M+H]$^+$)，153(100)。

[0538] 经类似于化合物 B13 的方法，制备以下化合物。

[0539] 表 F-9

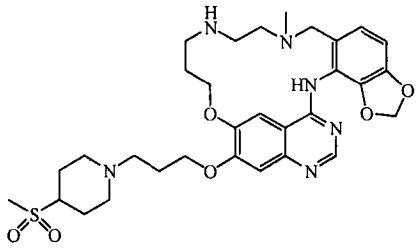
[0540]

 .2HCl	
化合物号 B65; .2HCl	化合物号 B66

[0541] 实施例 B13

[0542] 化合物 B14 的制备

[0543]



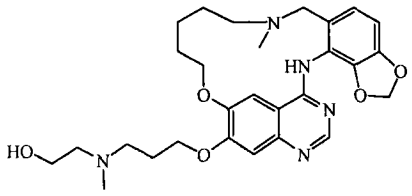
.4HCl

[0544] 搅拌 Et_2O 中的化合物 A54(0.063mmol) 混合物，并在冰浴上冷却。加入 HCl 溶液 (4M 的二氧杂环己烷溶液)(3ml)，将该反应混合物搅拌 30 分钟，同时维持温度于 0℃。然后于室温下搅拌反应混合物 2 小时。蒸发溶剂。在 Et_2O 下研磨残留物，滤出，用 Et_2O 洗涤，然后干燥，得到 0.066g(定量产率 ；无需进一步纯化，用于下一反应步骤) 为盐酸盐 (.4HCl) 的化合物 B14，

[0545] 实施例 B14

[0546] 化合物 B15 的制备

[0547]



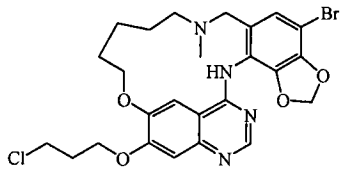
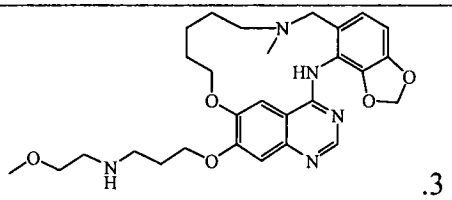
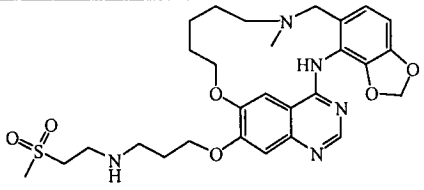
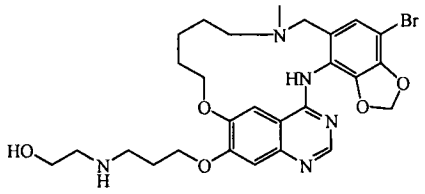
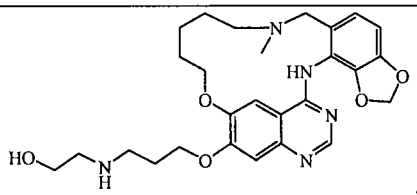
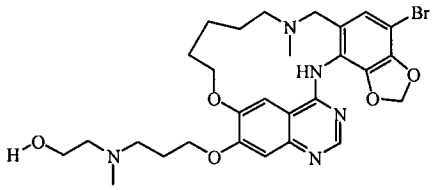
.3HCl

[0548] 在 10ml 圆底烧瓶中，用 32％ HCl 溶液 (10 滴) 处理化合物 A55(0.187mmol) 的 2- 丙醇 (3ml) 溶液。蒸发溶剂。使残余物溶解于 2- 丙醇 (3ml)，再次经 32％ HCl 溶液 (10 滴) 处理。蒸发溶剂。使残余物溶解于 2- 丙醇 (3ml)，蒸发溶剂。使残余物悬浮于 Et_2O(3ml) 中，经多孔玻璃滤器滤出，用 Et_2O(3ml) 洗，再干燥，生成 0.107g(90％) 呈盐酸盐 (.3HCl) 的化合物 B15。

[0549] 用类似于化合物 B15 的方法，制备表 F-10 中的 HCl 盐。用类似于化合物 A55(化合物 A55 是化合物 B15 的游离碱) 的方法，制备表 F-10 中的游离碱。

[0550] 表 F-10

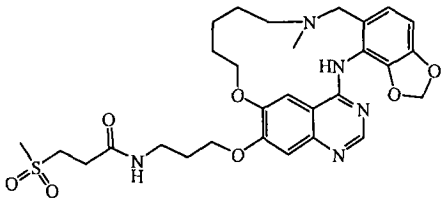
[0551]

	 .3 HCl
化合物号 B67	化合物号 B70; .3HCl
 .3H Cl	
化合物号 B68; .3HCl	化合物号 B71
 .3HC l	
化合物号 B69; .3HCl	化合物号 B72

[0552] 实施例 B15

[0553] 化合物 B16 的制备

[0554]



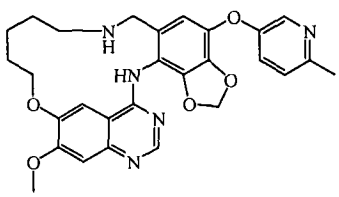
.2HCl

[0555] 在 10ml 圆底烧瓶中，用 32％ HCl 溶液（10 滴）处理化合物 A58(0.080mmol) 的 2- 丙醇 (3ml) 溶液。蒸发溶剂。使残余物溶解于 2- 丙醇 (3ml)，再次用 32％ HCl 溶液 (10 滴）处理。蒸发溶剂。使残余物悬浮于 Et_2O(3ml) 中，经多孔玻璃滤器过滤，用 Et_2O(3ml) 洗涤，然后干燥，生成 0.046g(85％）为盐酸盐 (.2HCl) 的化合物 B16。

[0556] 实施例 B16

[0557] 化合物 B17 的制备

[0558]



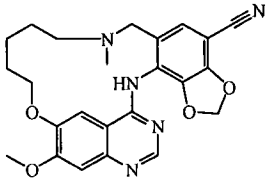
.3HCl

[0559] 用 10％ Pd/C(0.190g) 作为催化剂，氢化 CH_3OH(11.2ml) 和 CH_2Cl_2(1.6ml) 中的化合物 A68(0.32mmol) 混合物。在摄取 H_2(1 当量）后，经 Na_2SO_4 和硅藻土填过滤催化剂，并在减压下蒸发滤液。残余物经硅胶短柱层析法纯化（洗脱液 :CH_2Cl_2/CH_3OH 从 100/0，经 99/1、98/2 和 97/3 至 95/5)。收集产物流分，蒸发溶剂。使残余物 (0.074g) 悬浮于 2- 丙醇 (15ml) 中。加入 10 滴 32％ HCl 溶液，以得到均匀溶液。蒸发溶剂。使固体再次悬浮于 2- 丙醇中，用 32％ HCl 溶液处理悬液。减压蒸发溶剂。加入 Et_2O，使混合物经受超声处理条件。蒸发溶剂。使残余物溶解于 Et_2O，再经滤出，再悬浮于 Et_2O(x3) 中，滤出，在降压下彻夜干燥，生成作为盐酸盐 (.3HCl) 的 0.0785g 化合物 B17。

[0560] 实施例 B17

[0561] 化合物 B30 的制备

[0562]

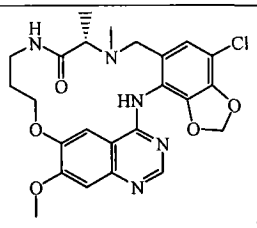
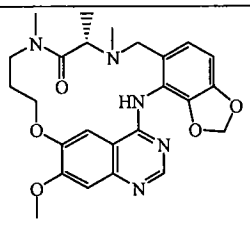
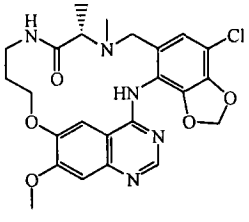
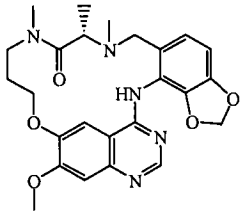


[0563] 真空干燥化合物 B82(0.080g，0.00016mol)、氰化锌 ($Zn(CN)_2$)(0.017g，0.000145mol)、Zn(0.002g，粉末）、DPPF(1,1′ －二（二苯膦基）二茂铁）(0.017g，0.000031mol) 和三（二亚苄基丙酮）二钯 ($Pd_2(dba)_3$)(0.017g，0.000016mol) 的混合物 5 分钟，氩气下，用干燥、除过气的 DMA (2.5ml ；无水的）处理。搅拌反应混合物 1 分钟，再于微波装置中加热混合物 30 分钟至 150℃。将残余物分配于 EtOAc 和半饱和 $NaHCO_3$ 水溶液之间。分离有机层，用 H_2O 和盐水洗涤，干燥 (Na_2SO_4)，过滤，蒸发溶剂。使残余物（棕色粉末 ；0.098g) 悬浮于 CH_3OH/Et_2O 1/1(2ml) 中，并过滤。先后用 CH_3OH/Et_2O 和 Et_2O 洗涤固体，然后真空干燥。生成 ：0.055g 化合物 B30(77％）。

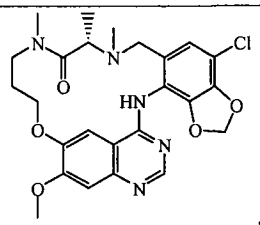
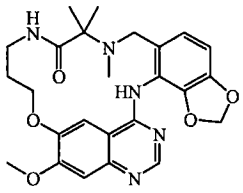
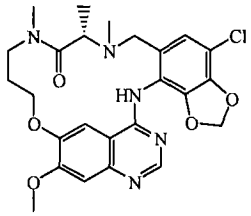
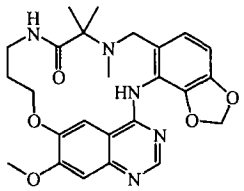
[0564] 经类似于实施例 A5h) 中所描述的方法，制备以下化合物。

[0565] 表 F-11

[0566]

 .2HCl	 .2HCl
化合物号 B74；.2HCl；S-构型	化合物号 B78；.2HCl；S-构型
	
化合物号 B75；S-构型	化合物号 B79；S-构型

[0567]

 .2HCl 化合物号 B76; .2HCl; S-构型	 .2HCl 化合物号 B80; .2HCl
 化合物号 B77; S-构型	 化合物号 B81

[0568] B. 化合物鉴别

[0569] LCMS- 方法：

[0570] 通用程序 A：

[0571] 采用包括带脱气器、自动取样器、柱加热炉（设于 40℃，除非另有说明）、二极管阵列检测器 (DAD) 和如于以下各方法指明的柱的四元泵的 Alliance HT 2790(Waters) 系统，进行 HPLC 测定。来自柱的流体被分流进入 MS 分光计。MS 检测器配有电喷雾电离源。通过采用 0.1 秒停留时间以 1 秒扫描 100-1000 次，获得质谱。毛细管电压为 3kV 和源温度维持在 140℃。氮被用作喷雾器气体。用 Waters-MicromassMassLynx-Openlynx 数据系统获得数据。

[0572] 通用程序 B：

[0573] 采用包括带脱气器、自动取样器、二极管阵列检测器 (DAD) 和如于以下各方法指明的柱的四元泵的 Alliance HT 2795(Waters) 系统，进行 HPLC 测定。来自柱的流体被分流进入 MS 分光计。MS 检测器配有电喷雾电离源。用 LCT（来自 Waters 的 Time of Flight Zspray™ 质谱仪 - 对于方法 6 和 7）的毛细管电压为 3kV，源温度维持在 100℃，而用 ZQ™（来自 Waters 的样品四极 Zspray™ 质谱仪 - 对于方法 8）的为 3.15kV，110℃。氮被用作喷雾器气体。用 Waters-MicromassMassLynx-Openlynx 数据系统获得数据。

[0574] 通用程序 C：

[0575] 采用包括 Dionex P580LPG 四元梯度泵、TSP(Thermo Separation)- 或 Gilson ASPEC 自动取样器、Dionex UVD340S 二极管阵列检测器 (DAD) 或 TSP 双波长 UV- 检测器和如于以下各方法中指明的柱的系统，进行 HPLC 测定。柱温为室温。层析数据系统是 Chromeleon Vs.6.60 或更高级的。

[0576] 通过用 Thermo Finnigan AQA™ 或 Thermo Finnigan MSQ™ 加质谱仪的流体注入分析 (FIA)（例如，MeOH，0.2％甲酸），进行质量检测。电离为 APCI+（大气压化学电离）。典型地，同时在 3-4 个锥体电压下进行测定。在测定期间以短时间间隔轮流在约 0.3 秒内，修饰锥体电压，例如，对于 Thermo Finnigan AQA™ 为 5、15 和 30V 和例如对于 Thermo Finnigan

MSQ™+ 为 40、50 和 70V。APCI 探测器温度为 350℃。通过以 2.5 秒从 100 扫描至 800 获得质谱。氮被用作喷雾器气体。

[0577] 通用程序 D：

[0578] 采用包括带脱气器、自动取样器、柱加热炉、UV 检测器和如以下各方法中所述的柱的二元泵的 Agilent 1100 系列液相层析系统，进行 HPLC 测定。来自柱的流体被分流进入 MS 分光计。MS 检测器配有电喷雾电离源。毛细管电压是 3kV，四极温度保持在 100℃和去溶剂化温度为 300℃。氮被用作喷雾器气体。用 Agilent Chemstation 数据系统获得数据。

[0579] 通用程序 E：

[0580] 采用包括二元泵、样品组织器、柱加热炉（设定为 55℃）、二极管阵列检测器 (DAD) 和如以下各方法中所述的柱的 Acquity UPLC(Waters) 系统，进行 LC 测定。来自柱的流体被分流进入 MS 分光计。MS 检测器配有电喷雾电离源。采用 0.02 秒停留时间以 0.18 秒从 100 扫描至 1000，得到质谱。毛细管电压为 3.5kV，源温度维持在 140℃。氮被用作喷雾器气体。用 Waters-Micromass MassLynx-Openlynx 数据系统获得数据。

[0581] 方法 1：

[0582] 除通用程序 C 之外：用 1.5ml/min 流速的 Develosil RPAq 柱 (4.6×50mm) 进行反相 HPLC。于 220nm 和 254nm 进行 UV 检测。所采用的线性梯度为 5 分钟内从 5％乙腈和 95％水 (0.1％ TFA；TFA 称为三氟乙酸）至 100％乙腈再保持 1 分钟。

[0583] 方法 2：

[0584] 除通用程序 C 之外：用 1.5ml/min 流速的 Develosil RPAq 柱 (4.6×50mm) 进行反相 HPLC。于 220nm 和 254nm 进行 UV 检测。所采用的线性梯度为 5 分钟内从 10％乙腈和 90％水 (0.1％ TFA) 至 100％乙腈并保持 1 分钟。

[0585] 方法 3：

[0586] 除通用程序 C 之外：用 1.5ml/min 流速的 Develosil RPAq 柱 (4.6×50mm) 进行反相 HPLC。于 220nm 和 254nm 进行 UV 检测。所采用的线性梯度为 5 分钟内从 40％乙腈和 60％水 (0.1％ TFA) 至 100％乙腈并保持 1 分钟。

[0587] 方法 4：

[0588] 除通用程序 D 之外：用 2.6ml/min 流速的 YMC-Pack ODS-AQ C18 柱 (4.6×50mm) 进行反相 HPLC。所采用的梯度为 4.80 分钟内从 95％水和 5％乙腈至 95％乙腈并保持 1.20 分钟。从 100-1400 扫描，得到质谱。注入体积为 10μl。柱温度为 35℃。

[0589] 方法 5：

[0590] 除通用程序 D 之外：用 2.6ml/min 流速的 YMC-Pack ODS-AQ C 18 柱 (4.6×50mm) 进行反相 HPLC。所采用的梯度为 3.40 分钟内从 88％水和 12％乙腈至 88％乙腈并保持 1.20 分钟。从 110-1000 扫描，得到质谱。注射体积为 10μl。柱温度为 35℃。

[0591] 方法 6：

[0592] 除通用程序 B 之外：于 30℃温度，用 1.0ml/min 流速的 Xterra-RPC18 柱 (5μm，3.9×150mm) 进行反相 HPLC。两个流动相（流动相 A：100％ 7mM 醋酸铵；流动相 B：100％乙腈）用来在 5 分钟内产生从 85％ A、15％ B（保持 3 分钟）至 20％ A、80％ B 的梯度条件，保持在 20％ A 和 80％ B 6 分钟并与最初条件再平衡 3 分钟。采用 20μl 注入体积。正电离模式的锥体电压为 20V，负电离模式的为 20V。采用 0.08 秒的内扫描延迟，以 0.8 秒从

100-900 扫描，得到质谱。

[0593] 方法 7：

[0594] 除通用程序 B 之外：于 30℃温度，用 1.0ml/min 流速的 Xterra-RPC18 柱 (5μm，3.9×150mm) 进行反相 HPLC。两个流动相（流动相 A：100％ 7mM 醋酸铵；流动相 B：100％乙腈）用来在 5 分钟内产生从 85％ A、15％ B（保持 3 分钟）至 20％ A、80％ B 的梯度条件，保持在 20％ A 和 80％ B 6 分钟，并与最初条件再平衡 3 分钟。采用 20μl 的注入体积。正电离模式的锥体电压为 5V。采用 0.08 秒的内扫描延迟以 0.8 秒从 100-900 扫描，得到质谱。

[0595] 方法 8：

[0596] 除通用程序 B 之外：于 30℃温度，用 1.0ml/min 流速的 Xterra-RPC18 柱 (5μm，3.9×150mm) 进行反相 HPLC。两个流动相（流动相 A：100％ 7mM 醋酸铵；流动相 B：100％乙腈）用来在 5 分钟内产生从 85％ A、15％ B（保持 3 分钟）至 20％ A、80％ B 的梯度条件，保持在 20％ A 和 80％ B 6 分钟并与最初条件再平衡 3 分钟。采用 20μl 的注入体积。正和负电离模式的锥体电压为 20V。采用 0.3 秒的内扫描延迟以 0.4 秒从 100-1000 扫描，得到质谱。

[0597] 方法 9：

[0598] 除通用程序 A 之外：用 3ml/min 流速的 Chromolith(4.6×25mm) 进行反相 HPLC。三个流动相（流动相 A：95％ 25mM 醋酸铵 +5％乙腈；流动相 B：乙腈；流动相 C：甲醇）用来产生在 0.9 分钟内从 96％ A、2％ B 和 2％ C 至 49％ B 和 49％ C，0.3 分钟内至 100％ B 并保持 0.2 分钟的梯度条件。采用 2μl 的注入体积。正电离模式的锥体电压为 10V，而负电离模式的为 20V。

[0599] 方法 10：

[0600] 除通用程序 C 之外：用 1.5ml/min 流速的 Develosil RPAq 柱 (4.6×50mm) 进行反相 HPLC。于 220nm 和 254nm 进行 UV 检测。采用 5 分钟内从 20％乙腈和 80％水 (0.1％ TFA) 至 100％乙腈并保持 1 分钟的线性梯度。

[0601] 方法 11：

[0602] 除通用程序 C 之外：用 1.5ml/min 流速的 Develosil RPAq 柱 (4.6×50mm) 进行反相 HPLC。于 220nm 和 254nm 进行 UV 检测。采用 5 分钟内从 15％乙腈和 85％水 (0.1％ TFA) 至 100％乙腈并保持 1 分钟的线性梯度。

[0603] 方法 12：

[0604] 除通用程序 E 之外：用 0.8ml/min 的流速的桥连乙硅氧烷 / 二氧化硅 (BEH)C18 柱 (1.7μm，2.1×50mm) 进行反相 UPLC（超效液相层析）。两个流动相（流动相 A：在 H_2O/ 甲醇 95/5 中的 0.1％甲酸；流动相 B：甲醇）用来产生在 1.3 分钟内从 95％ A 和 5％ B 至 5％ A 和 95％ B 的梯度条件并保持 0.2 分钟。采用 0.5μl 注入体积。正电离模式的锥体电压为 10V，而负电离模式的为 20V。

[0605] 方法 13：

[0606] 除通用程序 A 之外：用 1.6ml/min 流速的 Xterra MS C18 柱 (3.5μm，4.6×100mm) 进行反相 HPLC。三个流动相（流动相 A：95％ 25mM 醋酸铵 +5％乙腈；流动相 B：乙腈；流动相 C：甲醇）用来产生 6.5 分钟内从 100％ A 至 1％ A、49％ B 和 50％ C 至 1 分钟内 1％ A 和 99％ B 的梯度条件，并保持这些条件 1 分钟和与 100％ A 再平衡 1.5 分钟。采用 10μl 注入

体积。正电离模式的锥体电压为 10V，而负电离模式的为 20V。

[0607] 熔点：

[0608] 对于许多化合物，用由带线性温度梯度、滑行指示器和摄氏温度刻度的加热片组成的 Kofler 热工作台得到熔点。所得到的具有实验不确定性的各值通常与该分析方法有关。

[0609] 对于许多化合物，用 Büchi 熔点装置 B-540 或 B-545（在开放毛细管中）得到熔点。加热介质是金属块。通过放大透镜和大光反差从视觉上观察样品的熔点。用 3 或 10℃ / 分钟的温度梯度测量熔点。最高温度为 300℃。所得到的具有实验不确定性的各值通常与该分析方法有关。

[0610] 表：保留时间（Rt 以分钟计）、MH+ 峰、熔点和立体化学数据。

[0611]

化合物号	Rt	MW(MH+)	LC/GC/MS 方法	熔点(° C)	立体化学
A10	0.87	409	9		
	2.70	409	2		
A11	1.01	423	9		
	3.04	423	1		
A12	0.95	409	9		
	1.22	409	1		
B31	1.01	511	9		
B1	2.80	550	1		S
B2	1.52	467	1		
	1.01	467	9		
B18	1.04	536	9		
B19	1.01	534	9		
B20	2.94	520	1		
	0.57	520	12		
B12	1.05	549	9		
B22	1.05	520	9		
B13	0.96	579	9		
	2.78	579	1		
B68	0.95	572	9		
B16	0.94	600	9		
B69	0.89	510	9		
B15	0.94	524	9		
B70	0.96	524	9		
B23	0.99	584	9		
B65	1.01	654	9		
B24	0.93	600	9		S
B25	0.94	600	9		R

[0612]

化合物号	Rt	MW(MH+)	LC/GC/MS 方法	熔点(° C)	立体化学
A57	2.77	466	1		
B17	0.94	516	9		
B43	1.08	501	9		
B8	3.23	487	1		
	0.80	487	12		
A22	2.69	438	2		
	0.57	438	12		
B9	2.62	452	2		
B10	2.61	452	2		
	0.84	452	12		
A38	2.87	466	1		S
	0.61	466	12		
B30	3.25	448	1		
A8	2.05	543	5		
	3.66	543	11		
	1.16	543	12		
B44	8.44	473	6		
B45	0.84	395	9		
B46	1.17	395	4		
A23	2.57	424	2		
B11	2.58	424	2		
	0.49	424	12		
A20	3.32	623	2		
	0.93	623	12		
B34	2.85	551	1		
	5.09	551	13		
A24	2.98	524	2		
	0.89	524	12		
A40	2.78	452	1		S
	0.54	452	12		
A27	3.99	664	1		
A29	4.09	639	1		
	0.74	639	12		
A28	3.48	626	3		
B5	2.44	539	2		

[0613]

化合物号	Rt	MW(MH+)	LC/GC/MS 方法	熔点(° C)	立体化学
	4.08	539	13		
B3	2.41	564	2		
	0.46	564	12		
B35	2.54	539	2		
	0.48	539	12		
B4	2.79	526	2		
	0.66	526	12		
A54	3.02	727	2		
B14	2.92	627	1		
	4.83	627	13		
A42	0.79	579	9		
	2.60	579	1		
	0.47	579	12		
B6	2.71	579	1		
	0.47	579	12		
B32	3.33	539	2		
	0.98	539	12		
A68	0.98	650	9		
B54	2.53	622	1		S
	0.47	622	12		
B55	2.69	683	1		S
	0.51	683	12		
B38	2.64	567	1		S
	0.51	567	12		
B39	3.96	553	2		S
B40	2.70	567	1		S
	0.46	567	12		
B56	2.66	655	1		S
	0.48	655	12		
B41	2.80	510	1		S
	0.66	510	12		
A43	2.97	554	1		S
B7	2.86	554	1		S
B42	2.90	508	1		S,S
	0.62	508	12		

[0614]

化合物号	Rt	MW(MH+)	LC/GC/MS 方法	熔点(° C)	立体化学
B27	8.03	584	6	224	
B47	7.16	409	6	250	
B48	9.17	487	6		
B71	8.10	588	6	241	
B58	2.52	592	1		S
	0.48	592	12		
B57	2.68	592	1		S
B59	2.63	712	1		S
	0.47	712	12		
B61	2.58	663	1		S
B60	2.57	663	1		S
B37	2.76	627	1		S
B36	2.63	627	1		S
	0.61	627	12		
B63	2.61	609	1		S,S
B62	2.51	609	1		S,S
	0.45	609	12		
B74	3.05	500	1		S
	0.80	500	12		
B77	3.03	514	1		S
B76	0.89	514	9		S
B33	1.18	453	5		
B66	8.24	657	6		
B28	7.86	613	6	244	
B72	8.19	602	6		
B49	8.80	395	6		
B78	0.82	480	9		S
B79	2.90	480	1		S
B81	n.d.	480	n.d.		
B80	2.74	480	1		
B50	3.72	543	2		
	1.11	543	12		
B51	2.80	409	1		
B52	2.66	423	1		
	0.47	423	12		

[0615]

化合物号	Rt	MW(MH+)	LC/GC/MS 方法	熔点(° C)	立体化学
B53	0.76	423	9		

[0616] n.d. :未经确认

[0617] C. 药理学实施例

[0618] 采用如 Davies, S.P. 等, Biochem J. (2000), 351 ;95-105 页中所述的玻璃纤维滤器技术,评价 c-Src 激酶的体外抑制作用。

[0619] 在玻璃纤维滤器技术中,在 (^{33}P) 放射性标记的 ATP 的存在下,采用用前述激酶蛋白孵化的适当底物,测量激酶活性。随后,将底物的 (^{33}P) 磷酸化测量为玻璃纤维滤器上的放射性限度。

[0620] C1 :c-Src 滤器试验

[0621] 在作为选择的基于滤器试验中,采用磷酸贮存筛选代替闪烁计数评价最终的激酶活性。

[0622] 在该试验中,25℃下,在 96- 孔微量滴定皿中进行 Src 激酶反应 10 分钟。25μl 反应体积含有 8mM MOPS pH 7.0、20mM 醋酸镁、0.2mM Na_2EDTA、0.5mM $MnCl_2$、1.0μM 未标记的 ATP、0.2μCi $AT^{33}P$、20ng 聚 (Glu, Tyr)4 ： 1 和 5ng 人 Src。

[0623] 加入 5μl 3%磷酸溶液终止反应。再将 5μl 反应混合物点样于 Filtermat A 滤器 (Wallac) 上,在干燥和用磷酸贮存筛选的 Typhoon(Amersham) 量化前,用 75mM 磷酸洗涤 3 次共 5 分钟,用甲醇洗涤 1 次 5 分钟。

[0624] C2 :Fyn 激酶试验

[0625] 在该试验中,25℃下,在 96- 孔微量滴定皿中进行 Fyn 激酶反应 10 分钟。25μl 反应体积含有 8mM MOPS pH 7.0、20mM 醋酸镁、0.2mM Na_2EDTA、0.5mM $MnCl_2$、1.0μM 未标记 ATP、0.2μCi $AT^{33}P$、20ng 聚 (Glu, Tyr)4 ： 1 和 5ng 人 Fyn。

[0626] 加入 5μl 3%磷酸溶液终止反应。再将 5μl 反应混合物点样于 Filtermat A 滤器 (Wallac) 上并在干燥和闪烁计数前用 75mM 磷酸洗涤 3 次共 5min 和用甲醇洗涤 1 次 5min。

[0627] 下表提供根据本发明的化合物的 pIC50 值。

[0628]

化合物号	C1:c-SRC 滤器 pIC50	C2:Fyn 激酶 pIC50
A9	5.64	>6
A10	5.59	>6
A11	n.d.	7.74
A12	<5	7.46
B31	5.58	>9
B18	6.33	>9
B19	6.21	8.91
B21	6.24	10.24
B1	6.27	>9
B12	6.58	9.56
B2	5.96	8.11
B22	5.89	<6
B73	<5	7.55
B13	6.53	8.44
B68	6.16	>6
B16	5.64	>6
B69	6.32	8.21
B15	6.25	9.76
B70	6.11	8.30
B23	6.15	>6
B65	5.74	8.24
B24	6.17	>6
B25	5.85	8.28
A56	<5	>6
A57	6.03	7.74
B17	<5	7.39
B43	<5	7.71
B8	5.19	7.78
A22	5.49	7.40
B10	5.72	7.66
A38	5.48	6.61
A8	n.d.	6.69
B44	n.d.	6.68
A23	<5	<6
B11	<5	<6
A20	6.73	8.16
B34	6.37	>6
A24	<5	<6
A40	<5	<6
A27	5.65	7.65
A29	5.58	7.36
A28	<5	>6

化合物号	C1:c-SRC 滤器 pIC50	C2:Fyn 激酶 pIC50
B5	6.30	7.68
B3	6.35	7.93
B35	6.20	7.53
B4	5.83	7.63
A54	n.d.	7.16
B14	n.d.	7.71
A25	n.d.	<6
A42	n.d.	7.19
B6	n.d.	7.42
B32	n.d.	7.42
A68	n.d.	<6
B54	n.d.	7.29
B55	n.d.	6.94
B38	n.d.	6.86
B39	n.d.	6.89
B40	n.d.	6.67
B56	n.d.	7.07
B41	n.d.	7.09
B7	n.d.	7.04
B42	n.d.	6.55
B27	n.d.	>6
B47	n.d.	6.92
B48	n.d.	7.05
B57	n.d.	7.58
B58	n.d.	7.48
B59	n.d.	7.37
B60	n.d.	7.43
B36	n.d.	7.42
B62	n.d.	6.70
B74	n.d.	7.16
B76	n.d.	6.50
B33	n.d.	7.88
B66	n.d.	>6
B28	n.d.	>6
B72	n.d.	>6
B78	n.d.	<6
B50	n.d.	<6
B52	n.d.	6.89
B53	n.d.	6.96

[0629] n.d. :未确认

[0630] D. 组合物实施例

[0631] 举出以下制剂为例说明适于全身给予动物和人患者的根据本发明的典型药用组合物。

[0632] 用于所有这些实施例的"活性成分"(A.I.)与式(I)化合物或其药学上可接受的加成盐有关。

[0633] 实施例D.1:薄膜包衣片剂

[0634]

片芯的制备

[0635] 充分混合A.I.(100g)、乳糖(570g)和淀粉(200g)的混合物,随后用十二烷基硫酸钠(5g)和聚乙烯吡咯烷酮(10g)的约200ml水溶液湿润。筛选湿粉末混合物,干燥并再次筛选。然后加入微晶纤维素(100g)和氢化植物油(15g)。全部充分混合并压成片剂,得到10,000片,每片含有10mg活性成分。

[0636]

包衣

[0637] 向甲基纤维素(10g)的变性乙醇(75ml)溶液加入乙基纤维素(5g)的DCM(150ml)溶液。再加入DCM(75ml)和1,2,3-丙三醇(2.5ml)。使聚乙二醇(10g)融化并溶于二氯甲烷(75ml)。将后一溶液加至前者中,再加入硬脂酸镁(2.5g)、聚乙烯吡咯烷酮(5g)和浓缩的有色悬液(30ml),将全体匀化。用这样得到的混合物在包衣装置中对片芯包衣。