

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2018年12月20日 (20.12.2018)



(10) 国际公布号
WO 2018/228475 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/4709 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/498 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2018/091269

(22) 国际申请日: 2018年6月14日 (14.06.2018)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201710448438.X 2017年6月14日 (14.06.2017) CN

(71) 申请人: 正大天晴药业集团股份有限公司 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。南京明德新药研发股份有限公司 (MEDSHINE DISCOVERY INC.) [CN/CN]; 中国江苏省南京市南京高新开发区高新路9号商务办公楼218室, Jiangsu 210032 (CN)。

(72) 发明人: 刘世岚 (LIU, Shilan); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。梁贵柏 (LIANG, Guibai); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。王宏健 (WANG, Hongjian); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。张明 (ZHANG, Ming); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。陈曙辉 (CHEN, Shuhui); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所 (SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路681号外经大厦21楼, Shanghai 200032 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,

GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

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

根据细则4.17的声明:

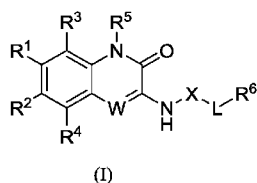
- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))
- 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: SYK INHIBITOR AND USE METHOD THEREFOR

(54) 发明名称: Syk抑制剂及其使用方法



(57) Abstract: Provided are a Syk inhibitor and a use method therefor, and in particular, disclosed are quinolinone represented by formula (I) or quinazoline derivatives or pharmaceutically acceptable salts thereof, a preparation method, a pharmaceutical composition, and uses in preparing a medicament for treatment of Syk receptor related diseases.

(57) 摘要: 提供Syk抑制剂及其使用方法, 具体公开了一种式(I)的喹啉酮或喹唑啉酮衍生物或其药学上可接受的盐, 以及制备方法、药物组合物和制备治疗Syk受体相关病症的药物中的用途。



WO 2018/228475 A1

Syk 抑制剂及其使用方法

相关申请的引用

本申请要求于 2017 年 06 月 14 日向中华人民共和国国家知识产权局提交的第 201710448438.X 号中国发明专利申请的权益，在此将其全部内容以援引的方式整体并入本文中。

技术领域

本申请属于医药技术领域，涉及一类 Syk 抑制剂或其药学上可接受的盐，其制备方法及其药物组合物。

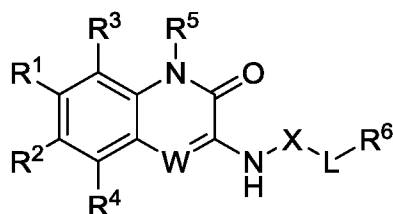
背景技术

脾酪氨酸激酶（Syk: spleen tyrosine kinase）是一种胞内酪氨酸蛋白激酶，属于 ZAP70 蛋白激酶家族中的成员。Syk 在 B 细胞早期发育、淋巴细胞个体发育、成熟 B 细胞发挥功能中起着关键作用。在此过程中它参与了多种信号转导途径，且无需通过 Src 激酶的磷酸化就能发挥作用。Syk 除了在造血干细胞中普遍表达外，在非造血细胞如上皮细胞、肝细胞、成纤维细胞、神经细胞和乳腺组织中均有表达并且具备多种功能。

在人类许多疾病中都存在 Syk PTK 的功能障碍，如过敏反应、哮喘、炎症及自身免疫性疾病，众多研究显示 Syk 是急性或慢性炎症中的一个重要介质。在几种常见的 B 细胞恶性肿瘤中都存在 Syk 的激活，比如在滤泡淋巴瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤和 B 细胞慢性淋巴细胞性白血病中都能检测到抗原非依赖性磷酸化的 Syk。研究者发现抑制滤泡淋巴瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤细胞中 Syk，能够降低下游信号传导分子磷酸化水平，从而抑制肿瘤细胞的增殖和存活。另外，在骨髓增生异常综合征和外周 T 细胞淋巴瘤中发现了 Syk 的易位，进一步表明该激酶可以充当原癌基因。因此，可以将 Syk 活性的抑制用于治疗包括 B 细胞淋巴瘤和白血病的特定类型的癌症。

发明内容

本申请提供式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐，



(I)

其中，

W 为 C(R⁷)或 N；

R¹、R² 独立地选自 H、卤素、氨基、羟基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3~10 元杂环烷基、6~12 元芳基或 5~12 元杂芳基，所述氨基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3~10 元杂环烷基、6~12 元芳基或 5~12 元杂芳基任选地被 R⁸ 取代；

R³、R⁴、R⁷ 独立地选自 H、卤素、氨基、羟基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3~6 元杂环烷基，所述氨基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3~6 元杂环烷基任选地被 R⁹ 取代；

R⁵ 选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3~6 元杂环烷基、C₁₋₆ 烷基 C(O)、C₃₋₆ 环烷基 C(O)、3~6 元杂环烷基 C(O)、苯基 C(O)、5~6 元杂芳基 C(O)、C₁₋₆ 烷基 SO₂、C₃₋₆ 环烷基 SO₂、3~6 元杂环烷基 SO₂、苯基 SO₂ 或 5~6 元杂芳基 SO₂，所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3~6 元杂环烷基、C₁₋₆ 烷基 C(O)、C₃₋₆ 环烷基 C(O)、3~6 元杂环烷基 C(O)、苯基 C(O)、5~6 元杂芳基 C(O)、C₁₋₆ 烷基 SO₂、C₃₋₆ 环烷基 SO₂、3~6 元杂环烷基 SO₂、苯基 SO₂ 或 5~6 元杂芳基 SO₂ 任选地被 R⁹ 取代；

X 选自任意两个位置失去 H 原子的 3~12 元环，所述环任选地被 R⁹ 取代；

L 选自键、NH、O、S、SO、SO₂、C(O)、OC(O)、C(O)O、C(O)NH、NHSO₂、SO₂NH、NHC(O)NH

或 NHSO_2NH ;

R^6 选自 H、卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基或 3~10 元杂环烷基，所述氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基或 3~10 元杂环烷基任选地被 R^{10} 取代；

R^8 、 R^9 独立地选自卤素、氨基、羟基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或 COOH ；

R^{10} 选自卤素、氨基、羟基、氰基、卤代 C_{1-3} 烷基、 COOH 、 $=\text{(O)}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基 SO_2 、 C_{3-6} 环烷基或 3~10 元杂环烷基；

且 R^1 和 R^2 中至少有一个选自 6~12 元芳基或 5~12 元杂芳基，所述 6~12 元芳基或 5~12 元杂芳基任选地被 R^8 取代。

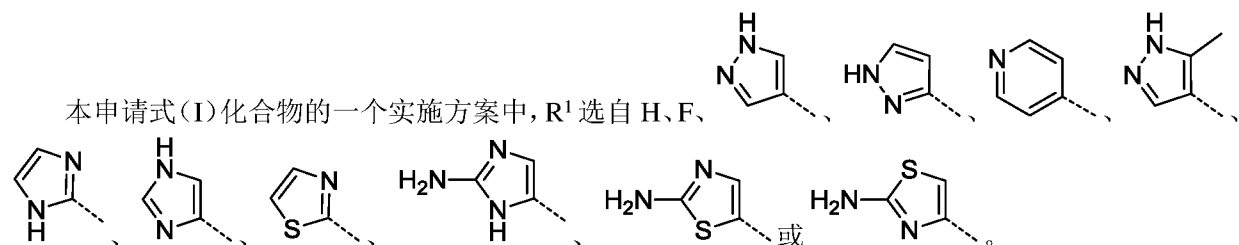
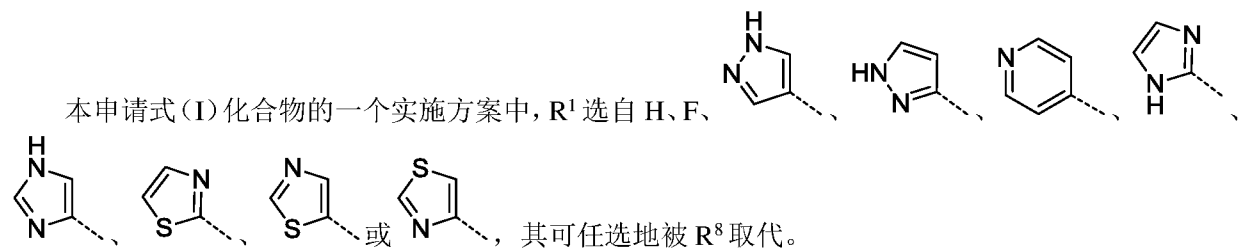
本申请式 (I) 化合物的一个实施方案中， R^1 、 R^2 独立地选自 H、卤素或 5~12 元杂芳基，所述 5~12 元杂芳基任选地被 R^8 取代。

本申请式 (I) 化合物的一个实施方案中， R^1 、 R^2 独立地选自 H、F、Cl、Br、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、四唑基或三嗪基，所述呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、四唑基或三嗪基任选地被 R^8 取代。

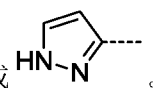
本申请式 (I) 化合物的一个实施方案中， R^1 、 R^2 独立地选自 H、F、Cl、噻唑基、吡啶基、咪唑基或吡啶基，所述噻唑基、吡啶基、咪唑基或吡啶基任选地被 R^8 取代。

本申请式 (I) 化合物的一个实施方案中， R^8 选自氨基、甲基、乙基、丙基或异丙基。

本申请式 (I) 化合物的一个实施方案中， R^8 选自氨基或甲基。



本申请式 (I) 化合物的一个实施方案中， R^2 选自 H、F、Cl 或

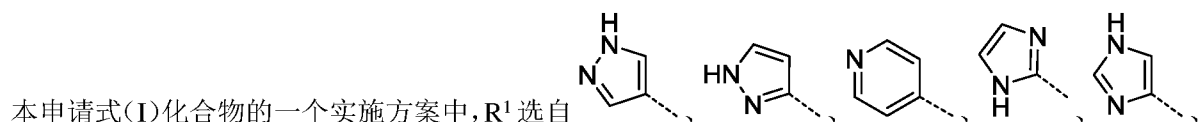


。

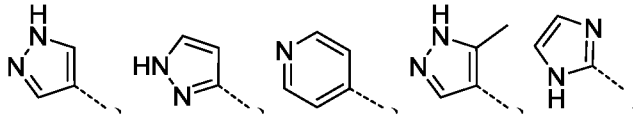
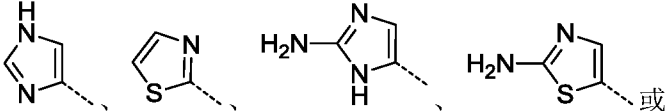
本申请式 (I) 化合物的一个实施方案中， R^1 选自 5~12 元杂芳基； R^2 选自 H 或卤素；其中， R^1 可任选地被 R^8 取代。

本申请式 (I) 化合物的一个实施方案中， R^1 选自呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、四唑基或三嗪基； R^2 选自 H、F、Cl 或 Br；其中， R^1 可任选地被 R^8 取代。

本申请式 (I) 化合物的一个实施方案中， R^1 选自噻唑基、吡啶基、咪唑基或吡啶基； R^2 选自 H、F 或 Cl；其中， R^1 可任选地被 R^8 取代。



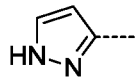
; R^2 选自 H、F 或 Cl; 其中, R^1 可任选地被 R^8 取代。

本申请式(I)化合物的一个实施方案中, R^1 选自 、; R^2 选自 H、F 或 Cl。

本申请式(I)化合物的一个实施方案中, R^1 选自 H 或卤素; R^2 选自 5~12 元杂芳基; 其中, R^2 可任选地被 R^8 取代。

本申请式(I)化合物的一个实施方案中, R^1 选自 H、F、Cl 或 Br; R^2 选自咪喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、四唑基或三嗪基; 其中, R^2 可任选地被 R^8 取代。

本申请式(I)化合物的一个实施方案中, R^1 选自 H 或 F; R^2 选自吡啶基; 其中, R^2 可任选地被 R^8 取代。

本申请式(I)化合物的一个实施方案中, R^1 选自 H 或 F; R^2 选自 。

本申请式(I)化合物的一个实施方案中, R^3 、 R^4 、 R^7 独立地选自 H、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基任选地被 R^9 取代。

本申请式(I)化合物的一个实施方案中, R^3 、 R^4 、 R^7 独立地选自 H 或卤素。

本申请式(I)化合物的一个实施方案中, R^3 、 R^4 、 R^7 独立地选自 H、F 或 Cl。

本申请式(I)化合物的一个实施方案中, W 为 C(R^7), R^7 为 H, R^3 、 R^4 独立地选自 H、F、或 Cl。

本申请式(I)化合物的一个实施方案中, W 为 N, R^3 、 R^4 独立地选自 H、F、或 Cl。

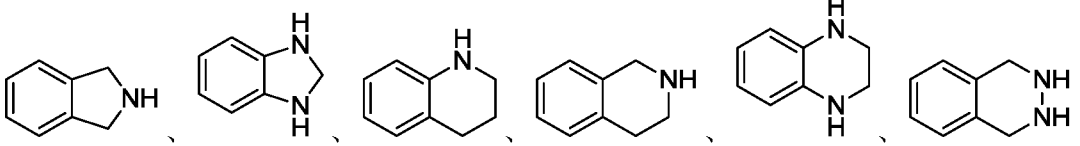
本申请式(I)化合物的一个实施方案中, R^5 选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基, 其中 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基任选地被 R^9 取代。

本申请式(I)化合物的一个实施方案中, R^5 选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基, 所述甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基任选地被 R^9 取代。

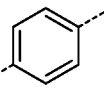
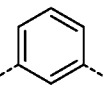
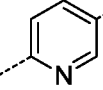
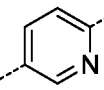
本申请式(I)化合物的一个实施方案中, R^5 选自甲基。

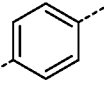
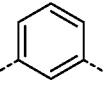
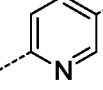
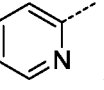
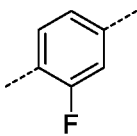
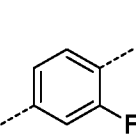
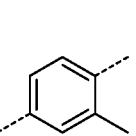
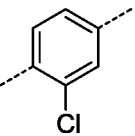
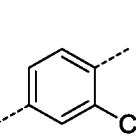
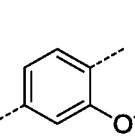
本申请式(I)化合物的一个实施方案中, X 选自任意两个位置失去 H 原子的苯环或 5~10 元杂芳环, 所述 X 可任选地被 R^9 取代。

本申请式(I)化合物的一个实施方案中, X 选自任意两个位置失去 H 原子的苯环、、

、咪喃环、噻吩环、吡咯环、吡啶环、咪唑环、吡啶环、嘧啶环、哒嗪环、吡嗪环、噻唑环、异噻唑环、噁唑环、异噁唑环、四唑环或三嗪环, 所述 X 可任选地被 R^9 取代。

本申请式(I)化合物的一个实施方案中, X 选自任意两个位置失去 H 原子的苯环或吡啶环, 所述 X 可任选地被 R^9 取代。

本申请式(I)化合物的一个实施方案中, X选自 、、、或 、
 所述 X 可任选地被 R⁹ 取代。

本申请式(I)化合物的一个实施方案中, X 选自 、、、、
、、、、或 。

本申请式 (I) 化合物的一个实施方案中, R⁹ 选自卤素、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基。




本申请式 (I) 化合物的一个实施方案中, R⁹ 选自 F、Cl、甲基或 OCH₃。






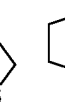
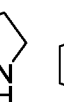
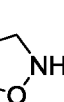
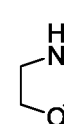
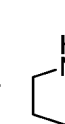
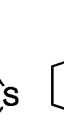
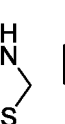
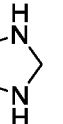
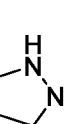
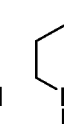
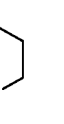
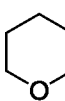
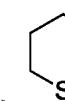
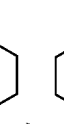
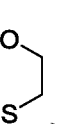
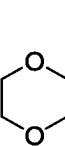
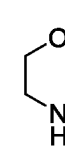
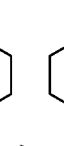
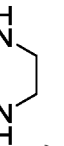
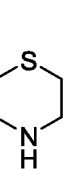
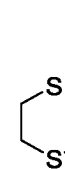
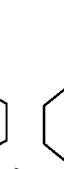
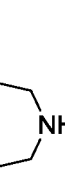

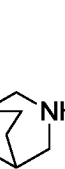
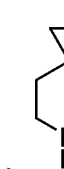
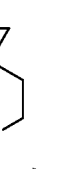
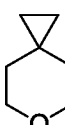
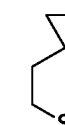
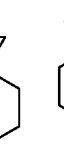
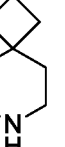
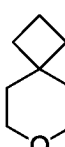
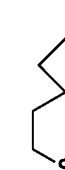
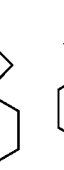
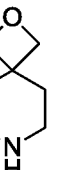


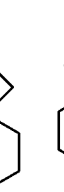
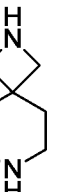

本申请式 (I) 化合物的一个实施方案中, L 选自键、NH、O、S、SO、SO₂、NHSO₂、SO₂NH 或 NHSO₂NH。






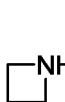
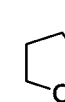
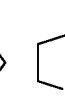
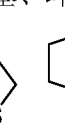
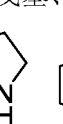
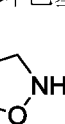
本申请式 (I) 化合物的一个实施方案中, L 选自键、NH、O、S、SO 或 SO₂。

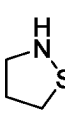
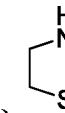
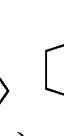
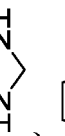
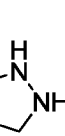
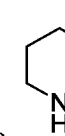
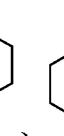
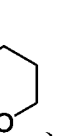
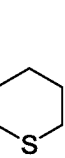
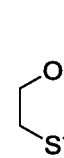
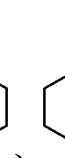
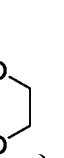
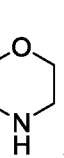
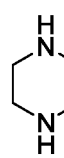
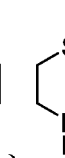
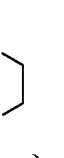
本申请式 (I) 化合物的一个实施方案中, L 选自键、NH 或 SO₂。

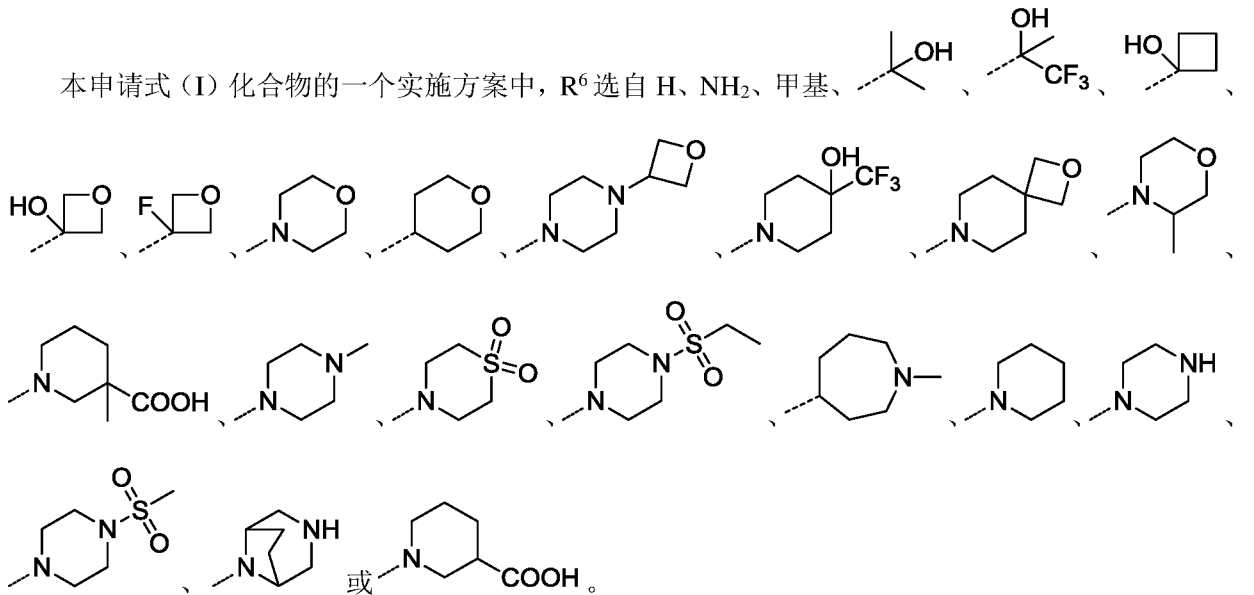
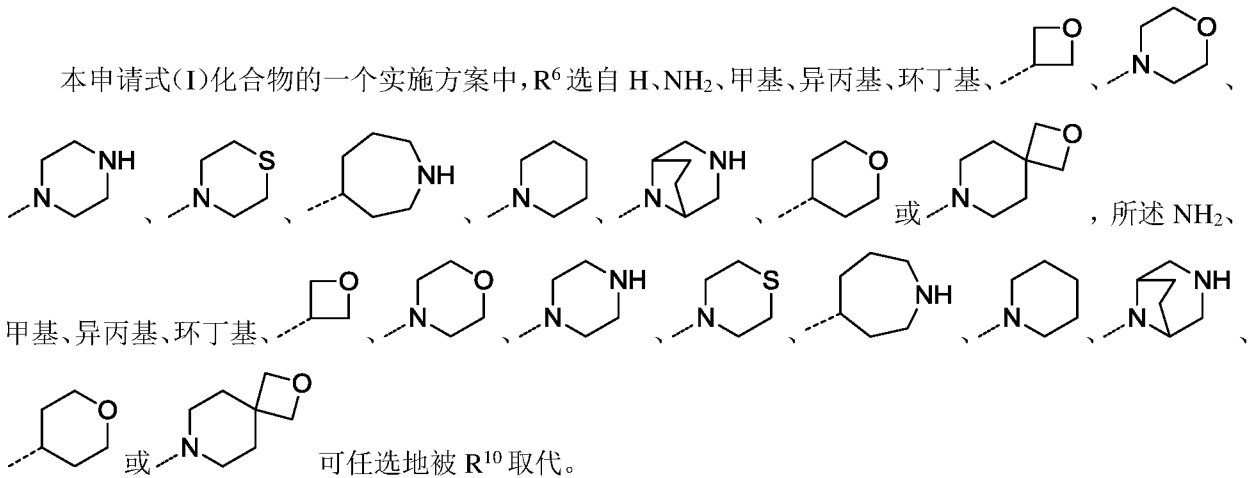
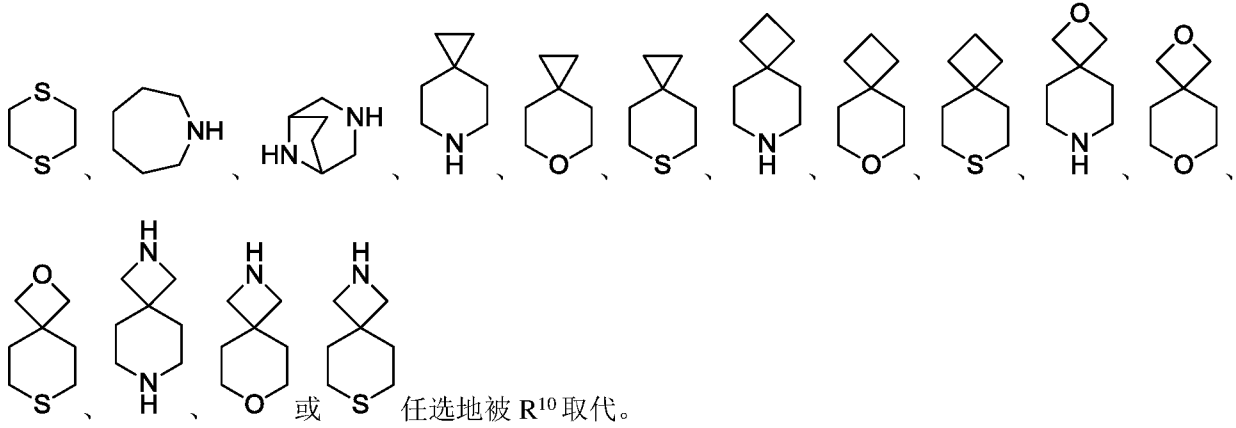
本申请式 (I) 化合物的一个实施方案中, R⁶ 选自 H、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3~10 元杂环烷基, 所述氨基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3~10 元杂环烷基可任选地被 R¹⁰ 取代。

本申请式 (I) 化合物的一个实施方案中, R⁶ 选自 H、氨基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、
 异丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、任意位置失去一个 H 原子的 、、、

、、、、、、、、、、、、、、、、
、、、、、、、、、、、、、、、、
、、、、、、、、、、、 或 、所述氨

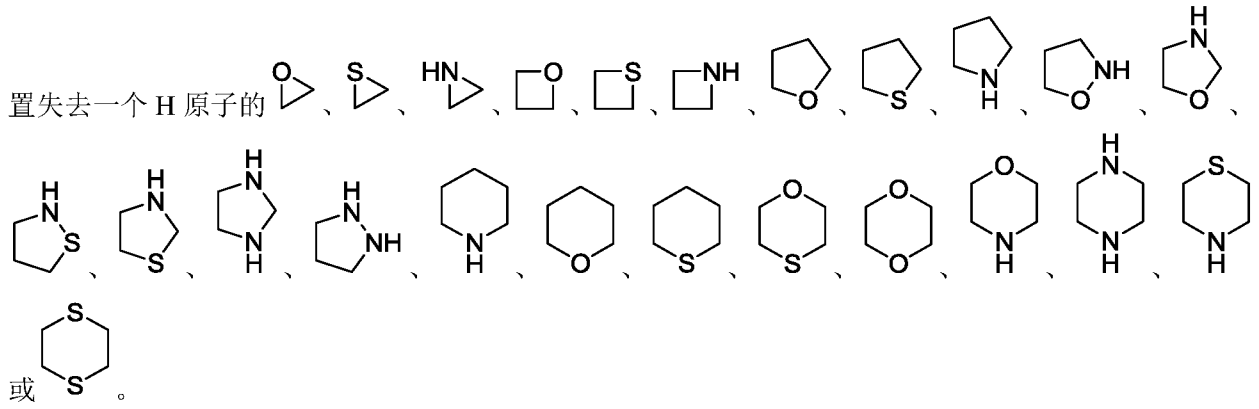
基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、任意位
 置失去一个 H 原子的 、、、、、、、、、、、

、、、、、、、、、、、、、、、、



本申请式(I)化合物的一个实施方案中, R¹⁰选自卤素、羟基、卤代 C₁₋₃ 烷基、COOH、= (O)、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基 SO₂ 或 3~10 元杂环烷基。

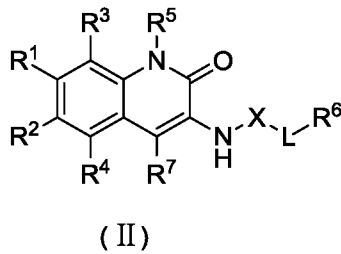
本申请式(I)化合物的一个实施方案中, R¹⁰选自 F、Cl、Br、OH、一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、一氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、四氟乙基、五氟乙基、一氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、COOH、= (O)、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、SO₂CH₃、SO₂CH₂CH₃、SO₂CH₂CH₂CH₃、SO₂CH(CH₃)CH₃、SO₂CH₂CH₂CH₂CH₃、SO₂CH(CH₃)CH₂CH₃、SO₂CH₂CH(CH₃)₂、SO₂C(CH₃)₃、任意位



本申请式 (I) 化合物的一个实施方案中, R¹⁰ 选自 F、OH、三氟甲基、COOH、= (O)、甲基、



本申请式 (I) 化合物的一个实施方案中, 所述式 (I) 化合物具有式 (II),

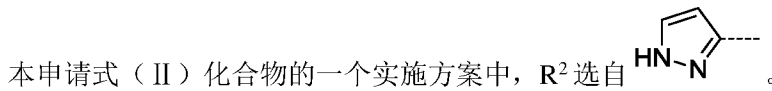


其中,

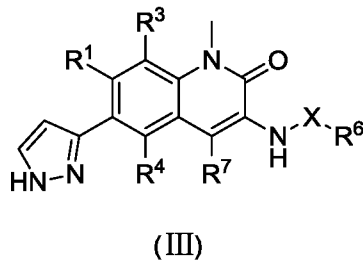
R² 选自 6~12 元芳基或 5~12 元杂芳基, 所述 6~12 元芳基或 5~12 元杂芳基任选地被 R⁸ 取代;

R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、X 和 L 如式 (I) 中所定义。

本申请式 (II) 化合物的一个实施方案中, R² 选自吡唑基, 其可任选地被 R⁸ 取代。

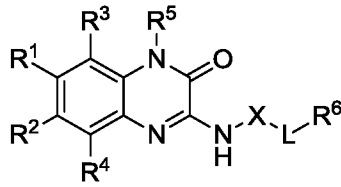


本申请式 (I) 化合物的一个实施方案中, 所述式 (I) 化合物具有式 (III),



其中, R¹、R³、R⁴、R⁶、R⁷ 和 X 如式 (I) 所定义。

本申请式 (I) 化合物的一个实施方案中, 所述式 (I) 化合物具有式 (IV),



(IV) ;

其中，

R¹ 选自 6~12 元芳基或 5~12 元杂芳基，所述 R¹ 可任选地被 R⁸ 取代；

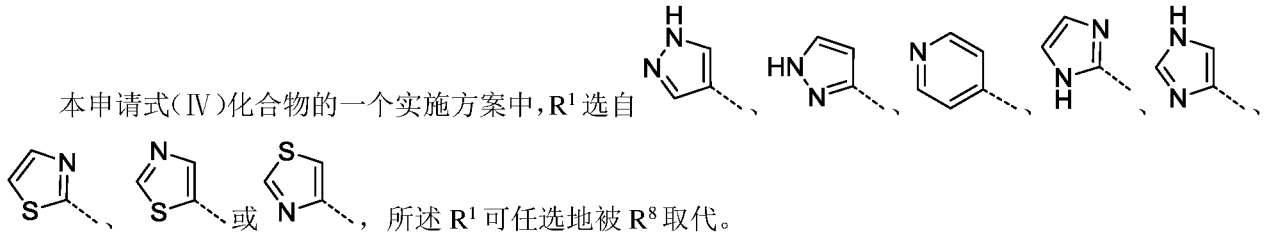
R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁸、X 和 L 如式 (I) 中所定义。

本申请式 (IV) 化合物的一个实施方案中，R¹ 选自 5~12 元杂芳基，所述 R¹ 可任选地被 R⁸ 取代。

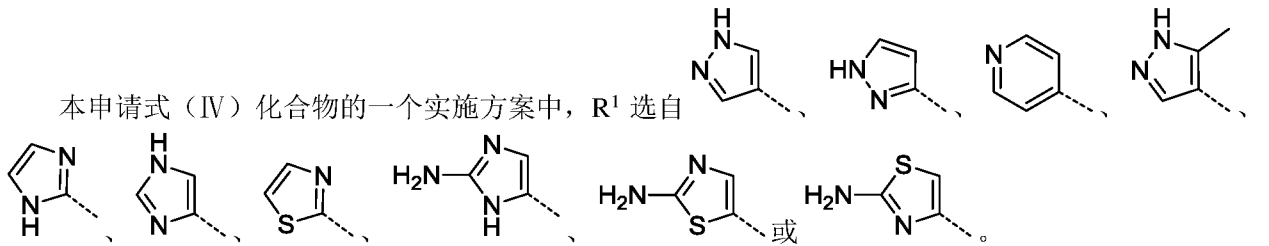
本申请式 (IV) 化合物的一个实施方案中，R¹ 选自咪唑基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、四唑基或三嗪基，所述 R¹ 可任选地被 R⁸ 取代。

本申请式 (IV) 化合物的一个实施方案中，R¹ 选自噻唑基、吡啶基、咪唑基或吡啶基，所述 R¹ 可任选地被 R⁸ 取代。

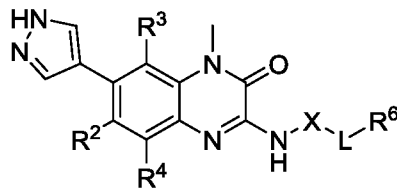
本申请式 (IV) 化合物的一个实施方案中，R¹ 选自



本申请式 (IV) 化合物的一个实施方案中，R¹ 选自



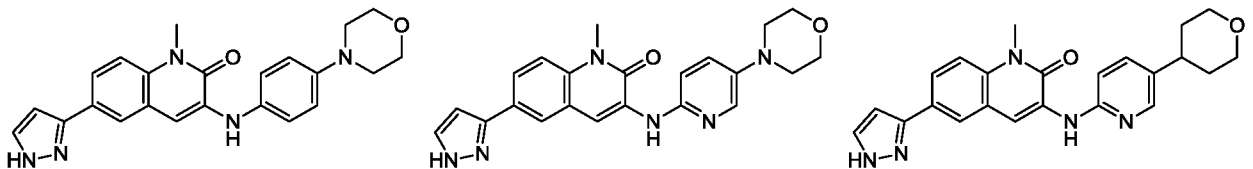
本申请式 (I) 化合物的一个实施方案中，所述式 (I) 化合物具有式 (V) 化合物，

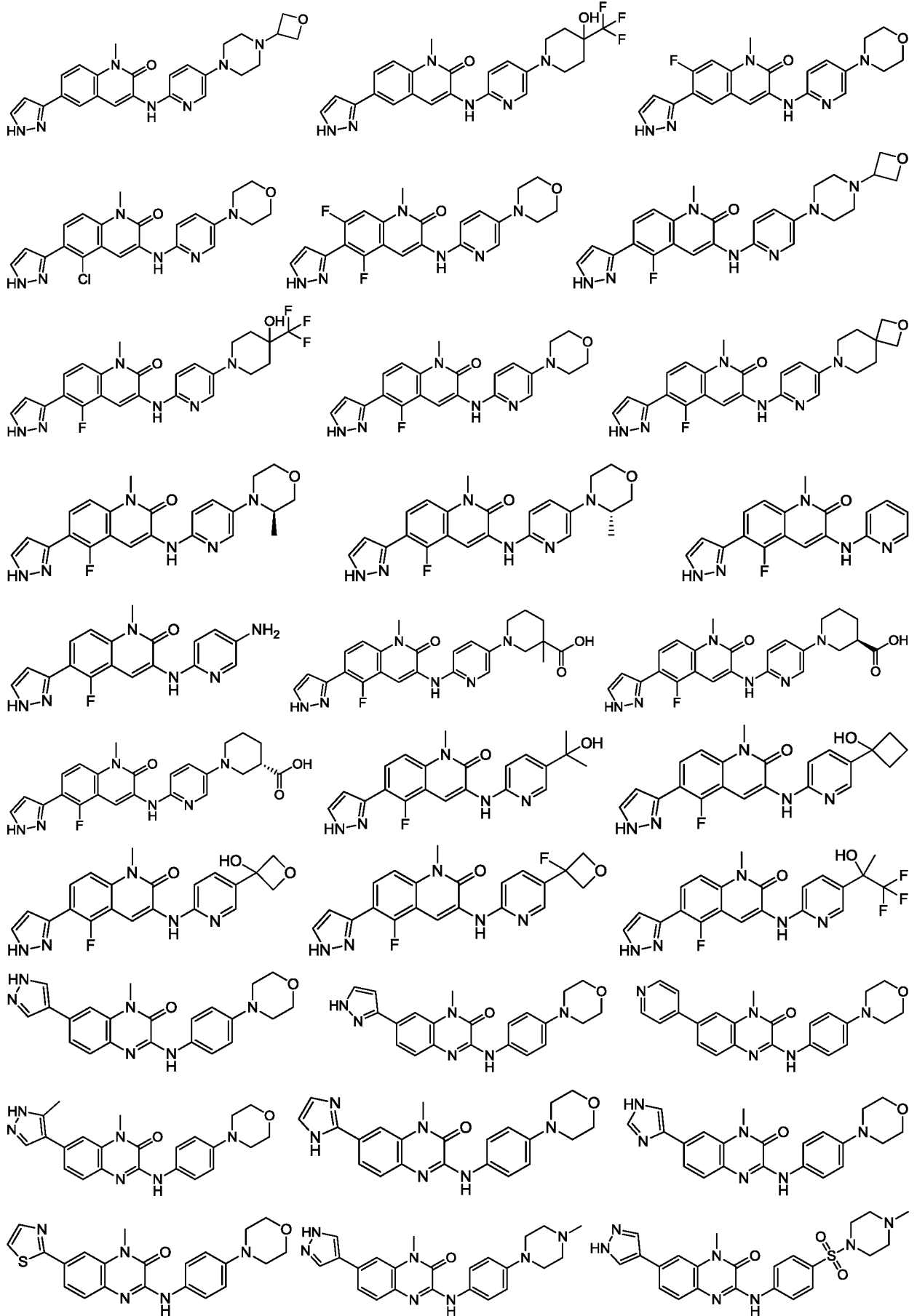


(V) ;

其中，R²、R³、R⁴、R⁶、X 和 L 如式 (I) 中所定义。

本申请式 (I) 化合物的一个实施方案中，所述式 (I) 化合物选自以下化合物：





对于口服给药,可以通过将活性化合物与本领域熟知的药学上可接受的辅料混合来配制该药物组合物。这些辅料能使本申请的化合物被配制成片剂、丸剂、锭剂、糖衣剂、胶囊剂、液体、凝胶剂、浆剂、悬浮剂等,用于对患者的口服给药。可以通过常规的混合、填充或压片方法来制备固体口服组合物。例如,可通过下述方法获得:将所述的活性化合物与固体辅料混合,任选地碾磨所得的混合物,如果需要则加入其它合适的辅料,然后将该混合物加工成颗粒,得到了片剂或糖衣剂的核心。适合的辅料包括但不限于:粘合剂、稀释剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、甜味剂或矫味剂等。

药物组合物还可适用于肠胃外给药,如合适的单位剂型的无菌溶液剂、混悬剂或冻干产品。能够使用适当的辅料,例如填充剂、缓冲剂或表面活性剂。

本文所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐可以通过任何适用的途径和方法给药,例如通过口服或肠胃外(例如,静脉内)给药。式(I)化合物的治疗有效量为从约0.0001到20mg/Kg体重/天,例如从0.001到10mg/Kg体重/天。

式(I)化合物的剂量频率由患者个体的需求决定,例如,每天1次或2次,或每天更多次。给药可以是间歇性的,例如,其中在若干天的期间内,患者接受式(I)化合物每日剂量,接着在若干天或更多天的期间,患者不接受式(I)化合物的每日剂量。

本申请的另一个目的在于提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐或上述药物组合物在制备治疗Syk受体相关病症的药物中的应用。

本申请的另一方面提供了一种治疗Syk受体相关病症的方法,所述方法包括给予治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或上述药物组合物。

在一些实施方案中,Syk受体相关病症选自癌症或炎性疾病。在一些实施方案中,Syk受体相关病症选自B细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、毛细胞白血病、多发性骨髓瘤、慢性粒细胞白血病、急性粒细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、类风湿性关节炎、过敏性鼻炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、过敏诱发的炎性疾病、多发性硬化、自身免疫性疾病、急性炎症反应、变应性紊乱或多囊性肾病。

定义和说明

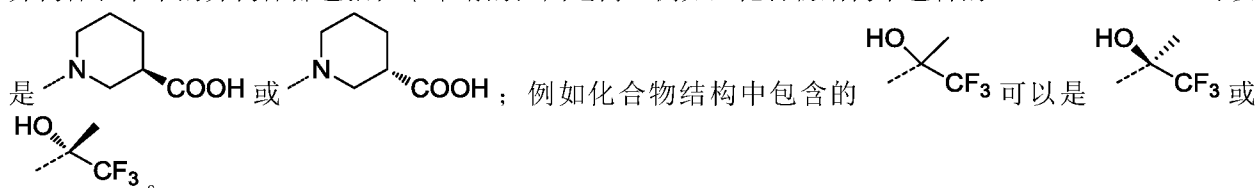
除非另有说明,本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的,而应该按照本领域普通的含义去理解。当本文中出現商品名时,意在指代其对应的商品或其活性成分。

术语“药学上可接受的”,是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言,它们在可靠的医学判断的范围之内,适用于与人类和动物的组织接触使用,而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症,与合理的利益/风险比相称。

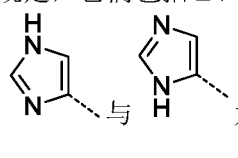
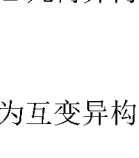
术语“药学上可接受的盐”是指本申请化合物的盐,由本申请发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本申请的化合物中含有相对酸性的功能团时,可以通过合适的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。当本申请的化合物中含有相对碱性的官能团时,可以通过合适的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。本申请的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团,从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

本申请的某些化合物可以具有不对称碳原子(光学中心)或双键。外消旋体、非对映异构体、几何

异构体和单个的异构体都包括在本申请的范围之内。例如,化合物结构中包含的



当本文所述化合物含有烯属双键或其它几何不对称中心,除非另有规定,它们包括E、Z几何异构

体。同样地,所有的互变异构形式均包括在本申请的范围之内,例如,  与  为互变异构形式。

本申请的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本申请设想所有的这类化合物,包括顺式和反式异构体、(-)和(+)对映体、(R)和(S)对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体,及

其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映体富集的混合物，所有这些混合物都属于本申请的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，均包括在本申请的范围之内。

可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及 D 和 L 异构体。如果想得到本申请某化合物的一种对映体，可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备，其中将所得非对映体混合物分离，并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者，当分子中含有碱性官能团（如氨基）或酸性官能团（如羧基）时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，然后回收得到纯的对映体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的，所述色谱法采用手性固定相，并任选地与化学衍生法相结合（例如由胺生成氨基甲酸盐）。

本申请的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氘 (^2H)，氚 (^3H)，碘-125 (^{125}I) 或 C-14 (^{14}C)。本申请的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本申请的范围之内。

术语“药学上可接受的辅料”是指对有机体无明显刺激作用，而且不会损害该活性化合物的生物活性及性能的那些辅料。合适的辅料是本领域技术人员熟知的，例如碳水化合物、蜡、水溶性和/或水可膨胀的聚合物、亲水性或疏水性材料、明胶、油、溶剂、水等。

术语“有效量”或“治疗有效量”是指能达到预期效果的药物或药剂的足够用量。有效量的确定因人而异，取决于受体的年龄和一般情况，也取决于具体的活性物质，个案中合适的有效量可以由本领域技术人员根据常规试验确定。

术语“活性成分”、“治疗剂”、“活性物质”或“活性剂”是指一种化学实体，它可以有效地治疗目标紊乱、疾病或病症。

术语“任选”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生，该描述包括发生所述事件或情况和不发生所述事件或情况。例如，乙基“任选”被卤素取代，指乙基可以是未被取代的(CH_2CH_3)、单取代的(如 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$)、多取代的(如 CHFCH_2F 、 CH_2CHF_2 等)或完全被取代的(CF_2CF_3)。本领域技术人员可理解，对于包含一个或多个取代基的任何基团，不会引入任何在空间上不可能存在和/或不能合成的取代或取代模式。

本文所用的 C_{m-n} 指该部分中具有 $m-n$ 个碳原子。例如，“ C_{3-10} 环烷基”指该环烷基具有 3-10 个碳原子。“ C_{0-6} 亚烷基”指该亚烷基具有 0-6 个碳原子，当亚烷基具有 0 个碳原子时，该基团为键。

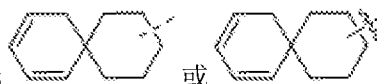
本文中的数字范围是指给定范围中的各个整数。例如“ C_{1-10} ”是指该基团可具有 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子、4 个碳原子、5 个碳原子、6 个碳原子、7 个碳原子、8 个碳原子、9 个碳原子或 10 个碳原子。

术语“被取代”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为酮基(即=O)(也称为氧代基)时，意味着两个氢原子被取代，酮取代不会发生在芳香基上。

当任何变量(例如 R)在化合物的组成或结构中出现一次以上时，其在每一种情况下的定义都是独立的。因此，例如，如果一个基团被 0-2 个 R 所取代，则所述基团可以任选地至多被两个 R 所取代，并且每种情况下的 R 都有独立的选项。此外，取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

当其中一个变量选自键时，表示其连接的两个基团直接相连，比如 A-L-Z 中 L 代表键时表示该结构实际上是 A-Z。

当一个取代基为空缺时，表示该取代基是不存在的，比如 A-X 中 X 为空缺时表示该结构实际上是 A。当一个取代基的键可以交叉连接到一个环上的两个原子时，这种取代基可以与这个环上的任意原子相键合。当所列举的取代基中没有指明其通过哪一个原子连接到化学结构式中包括但未具体提及的化合物时，这种取代基可以通过其任何原子相键合。取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。例如，结构单元



表示其可在环己基或者环己二烯上的任意一个位置发生取代。

除非另有规定，术语“卤代”或“卤素”本身或作为另一取代基的一部分表示氟、氯、溴或碘原子。此外，术语“卤代烷基”意在包括单卤代烷基和多卤代烷基；例如，术语“卤代 C_{1-3} 烷基”意在包括但不仅限

于三氟甲基、2, 2, 2-三氟乙基和 3-溴丙基等等。卤代烷基的实例包括但不限于：三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基和五氯乙基。

术语“羟基”指-OH。

术语“氰基”指-CN。

术语“氨基”是指-NH₂。

术语“烷基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的饱和脂肪烃基团，例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基等。所述特定烷基包括其所有同分异构体形式，例如丙基包括-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂，例如丁基包括-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)(CH₂CH₃)、-C(CH₃)₃、-CH₂CH(CH₃)₂。术语“C₁₋₈烷基”指具有 1-8 个碳原子的烷基。术语“C₁₋₆烷基”指具有 1-6 个碳原子的烷基。术语“C₁₋₄烷基”指具有 1-4 个碳原子的烷基。术语“C₁₋₃烷基”指具有 1-3 个碳原子的烷基。

术语“烷氧基”指-O-烷基。

术语“环烷基”是指仅由碳原子和氢原子组成的单环的饱和的脂肪烃基团，如 C₃₋₁₀ 环烷基，优选为 C₃₋₆ 环烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

除非另有规定，术语“杂”表示杂原子或杂原子团(即含有杂原子的原子团)，包括碳(C)和氢(H)以外的原子以及含有这些杂原子的原子团，例如包括氧(O)、氮(N)、硫(S)、硅(Si)、锗(Ge)、铝(Al)、硼(B)、-O-、-S-、=O、=S、-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)、-S(=O)₂-，以及-C(=O)N(H)-、-N(H)-、-C(=NH)-、-S(=O)₂N(H)-或-S(=O)N(H)-。

除非另有规定，“环”表示被取代或未被取代的环烷基、杂环烷基、环烯基、杂环烯基、环炔基、杂环炔基、芳基或杂芳基。所述的环包括单环、联环、螺环、并环或桥环。环上原子的数目通常被定义为环的元数，例如，“5~7 元环”是指环绕排列 5~7 个原子。除非另有规定，该环任选地包含 1~3 个杂原子。因此，“5~7 元环”包括例如苯基、吡啶和哌啶基。

术语“杂环烷基”是指完全饱和的并且可以以单环、双环或螺环存在的环状基团。除非另有指示，该杂环通常为含有 1 至 3 个独立地选自硫、氧和/或氮的杂原子（优选 1 或 2 个杂原子）的 3 至 10 元环。3 元杂环烷基的实例包括但不限于环氧乙烷基、环硫乙烷基、环氮乙烷基，4 元杂环烷基的非限制性实例包括但不限于吡啶基、噁丁环基、噻丁环基，5 元杂环烷基的实例包括但不限于四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、异噁唑烷基、噁唑烷基、异噻唑烷基、噻唑烷基、咪唑烷基、四氢吡唑基，6 元杂环烷基的实例包括但不限于哌啶基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、吗啉基、哌嗪基、1,4-噻噁烷基、1,4-二氧六环基、硫代吗啉基、1,3-二噻烷基、1,4-二噻烷基，7 元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基，8 元杂环烷基的实例包括但不限于 3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷基，9 元杂环烷基的实例包括但不限于 2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷基。

术语“芳基”是指具有共轭的 π 电子体系的全碳单环或稠合多环的芳香环基团。例如，芳基可以具有 6-20 个碳原子，6-14 个碳原子或 6-12 个碳原子。芳基的非限制性实例包括但不限于苯基、萘基、蒽基和 1,2,3,4-四氢化萘等。

术语“杂芳基”是指单环或稠合多环体系，其中含有至少一个选自 N、O、S 的环原子，优选含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 的环原子，其余环原子为 C，并且具有至少一个芳香环。优选的杂芳基具有单个 4 至 8 元环，尤其是 5 至 8 元环，或包含 6 至 14 个，尤其是 6 至 10 个环原子的多个稠合环。杂芳基的非限制性实例包括但不限于吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、四唑基、三唑基、三嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、异吲哚基等。

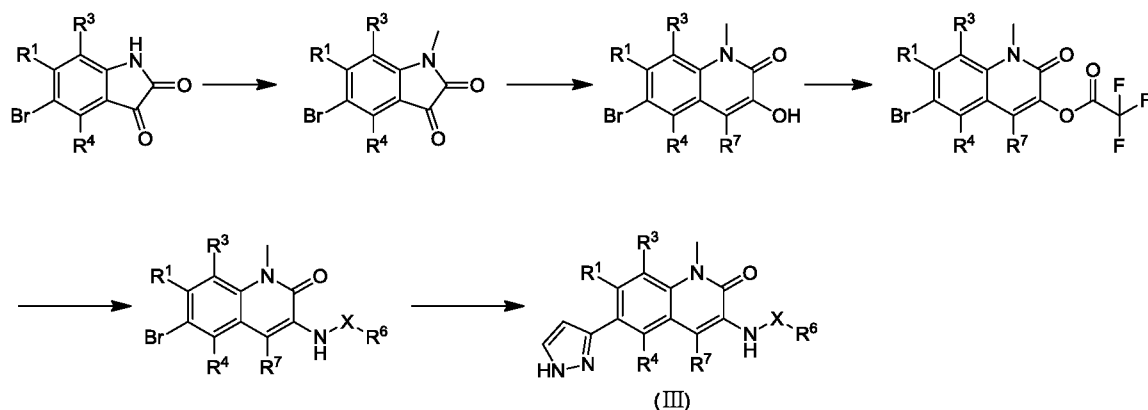
本申请的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术上人员所熟知的等同替换方式，优选的实施方式包括但不限于本申请的实施例。

本申请具体实施方式的化学反应是在合适的溶剂中完成的，所述的溶剂须适合于本申请的化学变化及其所需的试剂和物料。为了获得本申请的化合物，有时需要本领域技术人员在已有实施方式的基础上对合成步骤或者反应流程进行修改或选择。

本领域合成路线规划中的一个重要考量因素是为反应性官能团（如本申请中的氨基）选择合适的保护基，例如，可参考 Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4th Ed). Hoboken, New Jersey: John

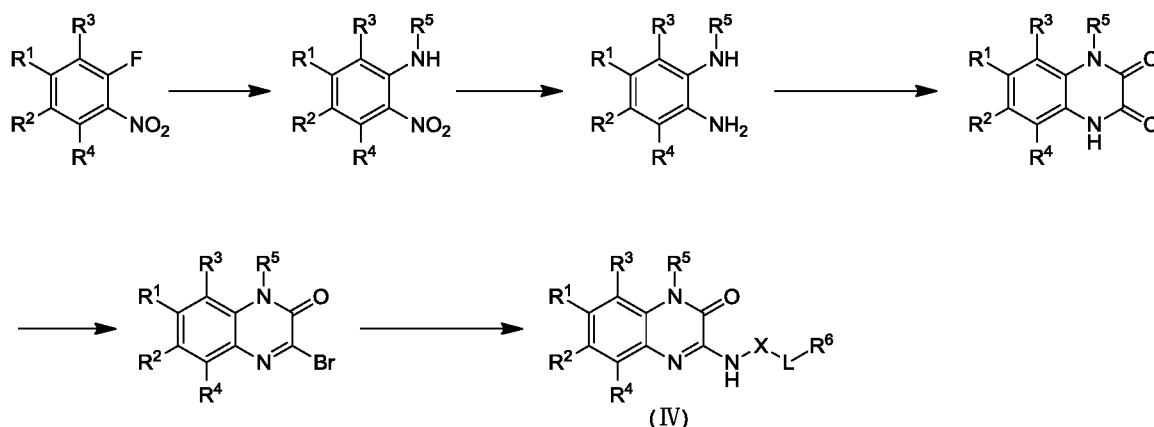
Wiley & Sons, Inc. 本申请引用的所有参考文献整体上并入本申请。

合成路线通式 A:



其中，基团定义如式III化合物所述。

合成路线通式 B:



其中，基团定义如式IV化合物所述。

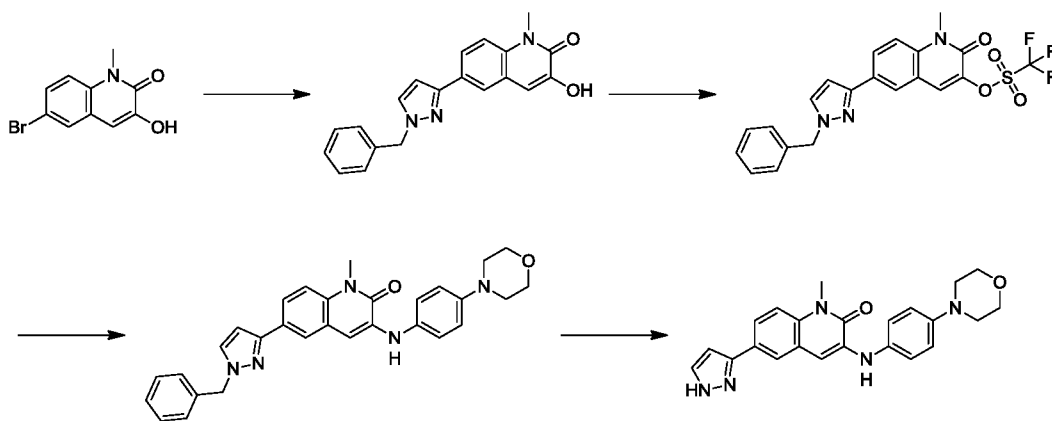
具体实施方式

下面的具体实施例，其目的是使本领域的技术人员能更清楚地理解和实施本申请。它们不应该被认为是对本申请范围的限制，而只是本申请的示例性说明和典型代表。本领域技术人员应该理解：还有形成本申请化合物的其它合成途径，下面提供的是非限制性的实施例。

除非另有说明，温度是摄氏温度。本申请所使用的溶剂可经市售获得。

本申请采用下述缩略词：TMSCHN₂代表三甲基硅烷化重氮甲烷；Tf₂O代表三氟甲磺酸酐；DMAP代表4-二甲氨基吡啶；Pd₂(dba)₃代表三(二亚苄基丙酮)二钯；Xantphos代表4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽；Pd(dppf)Cl₂代表[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯；NBS代表N-溴代丁二酰亚胺；DMF代表N,N-二甲基甲酰胺；DMSO代表二甲基亚砷；DIEA (DIPEA)代表N,N-二异丙基乙胺；Pd(OAc)₂代表醋酸钯；Brettphos代表2-(二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2'-4'-6'-三-1-丙基-11'-联苯；EDTA代表乙二胺四乙酸；DTT代表二硫苏糖醇；TFA代表三氟乙酸；DCM代表二氯甲烷；BINAP代表2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘；DAST代表二乙胺基三氟化硫；TLC代表薄层色谱法；LCMS代表液质联用；NCS代表N-氯代琥珀酰亚胺；t-Bu代表叔丁基；DME代表二甲醚。

实施例 1: 1-甲基-3-((4-吗啡啉苯基)氨基)-6-(1H-吡唑-3-基)喹啉-2(1H)-酮



步骤 A: 6-(1-苄基-1*H*-吡唑-3-基)-3-羟基-1-甲基-喹啉-2(1*H*)-酮

氮气保护下,向 6-溴-3-羟基-1-甲基-喹啉-2-酮 (0.6 g, 2.36 mmol), 1-苄基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)吡唑 (805.2 mg, 2.83 mmol) 和碳酸钾 (652.7mg, 4.72 mmol)的二氧六环 (4.00 mL)和水 (1.00 mL)的溶液中加入 Pd(dppf)Cl₂ (172.7mg, 0.236mmol)。反应液 80°C 搅拌 7 小时。反应液 40mL 水稀释, 40mL 二氯甲烷萃取两次, 有机相食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干后自动过柱机分离 (二氯甲烷/甲醇体系) 得到标题化合物。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.51 (s, 1H), 7.97 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.84 (dd, J=2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 6.78 (d, J=2.4 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.71 (s, 3H)。

步骤 B: [6-(1-苄基-1*H*-吡唑-3-基)-1-甲基-2-氧-1,2-二氢-喹啉-3-基]三氟甲磺酸酯

0°C 下, 6-(1-苄基-1*H*-吡唑-3-基)-3-羟基-1-甲基-喹啉-2(1*H*)-酮(340.00 mg, 1.03mmol)的二氯甲烷溶液中加入 DMAP (125.8mg, 1.03 mmol), Tf₂O (581.2mg, 2.06 mmol, 0.339 mL), 然后加入吡啶 (244.4mg, 3.09 mmol, 0.25 mL)。反应 15°C 下搅拌 16 小时。反应液 40mL 水稀释, 40mL 二氯甲烷萃取两次, 有机相食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干后自动过柱机分离 (石油醚/四氢呋喃=50/50) 得到标题化合物。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.48 (s, 1H), 8.32 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.16 (dd, J=2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.25 (m, 5H), 6.82 (d, J=2.3 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.74 (s, 3H)。

步骤 C: 6-(1-苄基-1*H*-吡唑-3-基)-1-甲基-3-((4-吗啡啉苯基)氨基)喹啉-2(1*H*)-酮

20°C 下, 往[6-(1-苄基-1*H*-吡唑-3-基)-1-甲基-2-氧-1,2-二氢-喹啉-3-基]三氟甲磺酸酯(150 mg, 323.67μmol)和 4-吗啡啉苯胺(86.53mg, 485.51μmol)的无水二氧六环 (3mL) 溶液中加入碳酸铯(158.19mg, 485.51μmol), Xantphos (37.46 mg, 64.73 μmol) 和 Pd₂(dba)₃ (29.64 mg, 32.37 μmol)。氮气保护下 100°C 搅拌 7 小时。反应液用 40mL 水稀释, 40mL 二氯甲烷萃取两次, 有机相食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干后自动过柱机分离 (石油醚/四氢呋喃=100%-60/40) 得到标题化合物。

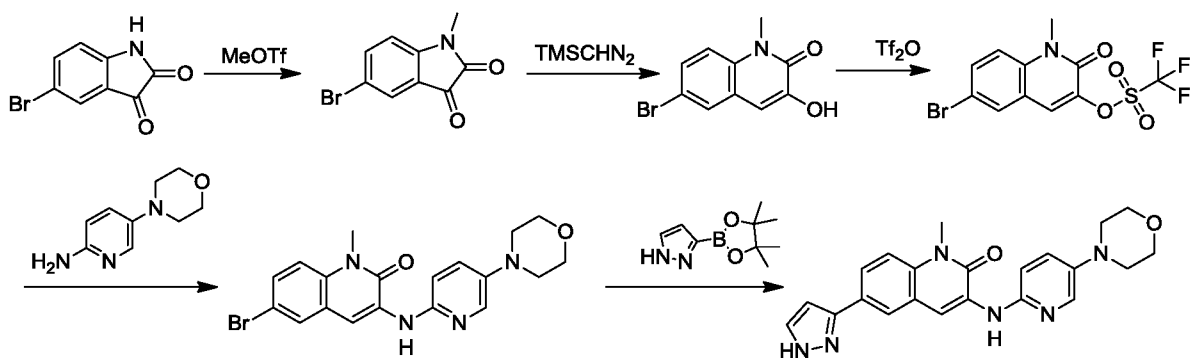
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 7.90 (dd, J=1.8, 13.2 Hz, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 1H), 7.46 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 5H), 7.21 (s, 1H), 6.97 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.77 (d, J=2.4 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.79 - 3.72 (m, 7H), 3.10 - 3.04 (m, 1H)。

步骤 D: 1-甲基-3-((4-吗啡啉苯基)氨基)-6-(1*H*-吡唑-3-基)喹啉-2(1*H*)-酮

往 6-(1-苄基-1*H*-吡唑-3-基)-1-甲基-3-((4-吗啡啉苯基)氨基)喹啉-2(1*H*)-酮(30.00mg, 61.03μmol)的甲醇加入 Pd(OH)₂ (30.00 mg), 50°C 下氢气氛围 (45 psi) 中搅拌 16 小时。反应液过滤后滤饼使用 30mL 甲醇洗涤。滤液旋干后通过制备型 HPLC 分离 (三氟乙酸体系) 得到标题化合物 1。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.93 (s, 1H), 7.78 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.17 (m, 3H), 7.03 (s, 2H), 6.72 (d, J=2.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 7H), 3.12 (s, 4H)。

MS-ESI (m/z):402.2 (M+H)⁺。

实施例 2: 1-甲基-3-((5-吗啡啉吡啶-2-基)氨基)-6-(1*H*-吡啶-3-基)喹啉-2(1*H*)-酮**步骤 A:** 5-溴-1-甲基吡啶-2,3-二酮

氮气保护下，向 5-溴吡啶-2,3-二酮 (50.00 g, 221.21mmol) 和碳酸铯 (144.15 g, 442.42mmol) 的乙腈 (700mL) 的溶液中，在 0℃ 下滴加三氟甲磺酸甲酯 (39.93 g, 243.33mmol)，并在 0℃ 下搅拌一小时。将反应液倒入 2 升水中，用 1mol/L 的盐酸调节 pH 值到 6。将析出的固体过滤并干燥，得到标题化合物。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 7.83 (dd, J=2.0, 8.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.11 (s, 3H)。

步骤 B: 6-溴-3-羟基-1-甲基喹啉-2(1*H*)-酮

氮气保护下，向 5-溴-1-甲基吡啶-2,3-二酮 (44.00 g, 183.30mmol) 和三乙胺 (37.10 g, 366.60mmol) 的乙醇 (1 L) 的溶液中，在 25℃ 下滴加 TMSCHN₂ (2 mol/L, 91.65 mL)，并在 25℃ 下搅拌 12 小时。将反应液浓缩至一半，过滤。滤饼用乙酸乙酯 (100 mL) 洗涤，干燥后得到标题化合物。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.78 (br s, 1H), 7.81 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=2.3, 8.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.68 (s, 3H)。

步骤 C: 6-溴-1-甲基-2-氧-1,2-二氢喹啉-3-基三氟甲磺酸酯

氮气保护下，在 0℃ 时三氟甲磺酸酐 (39.14 g, 138.73mmol) 滴加到 6-溴-3-羟基-1-甲基喹啉-2(1*H*)-酮 (23.50 g, 92.49mmol)，吡啶 (21.95 g, 277.47mmol) 和 DMAP (1.13 g, 9.25mmol) 的二氯甲烷 (400 mL) 中。在 25℃ 下搅拌 3 小时。1N 盐酸淬灭反应，调节 pH 至 6。有机相用饱和氯化钠 (500 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤并蒸发得到标题化合物。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.38 (s, 1H), 8.15 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.90 (dd, J=2.1, 9.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J=9.3 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H)。

步骤 D: 6-溴-1-甲基-3-((5-吗啡啉吡啶-2-基)氨基)喹啉-2(1*H*)-酮

氮气保护下，向四氢呋喃 (300 mL) 中，加入 6-溴-1-甲基-2-氧-1,2-二氢喹啉-3-基三氟甲磺酸酯 (28.00g, 81.95mmol)，5-吗啡啉吡啶-2-氨基 (16.15 g, 90.15mmol)，Pd₂(dba)₃ (3.75 g, 4.10mmol)，Xantphos (4.74 g, 8.20mmol) 和碳酸铯 (53.40 g, 163.90mmol)。在 25℃ 下搅拌 6 小时。反应液过滤，滤饼用乙酸乙酯 (50 mL) 和水 (200 mL) 洗涤。固体干燥后得到标题化合物。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.72 (d, J=11.0 Hz, 2H), 7.97 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.41 (ddd, J=2.6, 9.0, 16.9 Hz, 2H), 7.32 (d, J=9.0 Hz, 1H), 3.97 - 3.67 (m, 7H), 3.13 - 2.94 (m, 4H)。

步骤 E: 1-甲基-3-((5-吗啡啉吡啶-2-基)氨基)-6-(1*H*-吡啶-3-基)喹啉-2(1*H*)-酮

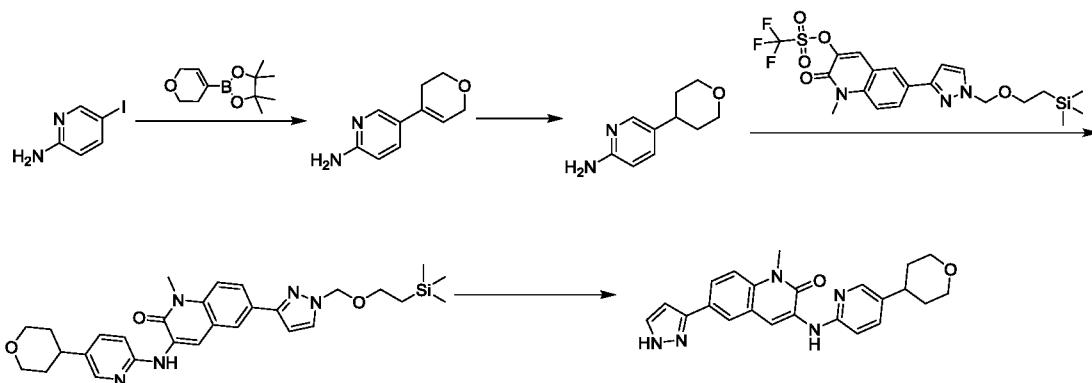
氮气保护下，向 1,4-二氧六环 (200 mL) 和水 (50 mL) 中，加入 6-溴-1-甲基-3-((5-吗啡啉吡啶-2-基)氨基)喹啉-2(1*H*)-酮 (10.00g, 24.08mmol)，碳酸钾 (8.32 g, 60.20mmol)，Pd(dppf)Cl₂ (7.16 g, 2.41mmol) 和 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂己硼烷-2-基)-1*H*-吡啶 (5.61 g, 28.90mmol)。在 110℃ 下搅拌 12 小时。反应液过滤，滤饼用乙酸乙酯 (200 mL) 洗涤。水相分离掉，有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩，过滤，干燥后得到标题化合物 2。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 13.60 - 12.56 (m, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.63 (br s, 1H), 8.00 (s, 2H), 8.13 - 7.93 (m, 1H), 7.92 - 7.68 (m, 1H), 7.53 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=3.0, 9.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J=9.0

Hz, 1H), 6.81 (br s, 1H), 3.85 - 3.70 (m, 7H), 3.18 - 2.98 (m, 4H)。

(ESI) m/z: 403 (M+1)

实施例 3: 1-甲基-6-(1*H*-吡唑-3-基)-((5-四氢-2*H*-吡喃-4-基)吡啶-2-基)氨基)喹啉-2(1*H*)-酮



步骤 A: 5-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)吡啶-2-胺

在氮气保护下, 将 2-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3-二氧杂环己烷环戊硼烷(2.29 g, 10.91 mmol), 碳酸钾(3.77g, 27.27mmol)和 Pd(dppf)Cl₂(332.56mg, 454.50μmol)加入到 5-碘吡啶-2-胺(2.00g, 9.09mmol)的二氧六环(32mL)和水(8mL)的溶液中, 在氮气保护, 80℃搅拌 3 小时。反应液冷却到室温, 向反应液中加入水(50mL), 用乙酸乙酯(50 mL)萃取两次。有机相用饱和食盐水(50 mL)洗两次, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干得到残余物, 通过柱层析得到标题化合物。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.12 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J*=2.3, 8.5 Hz, 1H), 6.49 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.01 - 5.94 (m, 1H), 4.58 - 4.37 (m, 2H), 4.31 (q, *J*=2.8 Hz, 2H), 3.93 (t, *J*=5.5 Hz, 2H), 2.51 - 2.42 (m, 2H)。

步骤 B: 5-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)吡啶-2-胺

向 5-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)吡啶-2-胺(1.29 g, 7.32 mmol)的乙酸乙酯(5mL)和水溶液中加入 10% 钯炭(0.12 g), 用氢气置换三次, 在室温搅拌 16 小时。用硅藻土过滤, 用乙酸乙酯(50 mL)淋洗三次, 滤液旋干得到标题化合物。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.94 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J*=2.3, 8.5 Hz, 1H), 6.49 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 4.35 (br s, 2H), 4.10 - 4.02 (m, 2H), 3.51 (dt, *J*=3.3, 11.2 Hz, 2H), 2.71 - 2.59 (m, 1H), 1.80 - 1.71 (m, 4H)。

步骤 C: 1-甲基-3((5-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)吡啶-2-基)氨基)-6-(1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑-3-基)喹啉-2(1*H*)-酮

将 5-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)吡啶-2-胺(63.71 mg, 357.44 μmol), 碳酸铯(145.58 mg, 446.81 μmol), Xantphos(34.47 mg, 59.57 μmol)和 Pd₂(dba)₃(27.28mg, 29.79μmol)加入到 1-甲基-2-氧代-6-(1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑-3-基)-1,2-二氢喹啉-3-基-三氟甲磺酸酯(150.00 mg, 297.87 μmol)的二氧六环(8mL)的溶液中, 在氮气保护, 100℃搅拌 16 小时。反应液冷却到室温, 向反应液中加入水(30mL), 用二氯甲烷(30 mL)萃取两次。有机相用饱和食盐水(20 mL)洗两次, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干得到残余物, 通过柱层析得到标题化合物。

MS-ESI (m/z):532 (M+H)⁺

步骤 D: 1-甲基-6-(1*H*-吡唑-3-基)-((5-四氢-2*H*-吡喃-4-基)吡啶-2-基)氨基)喹啉-2(1*H*)-酮

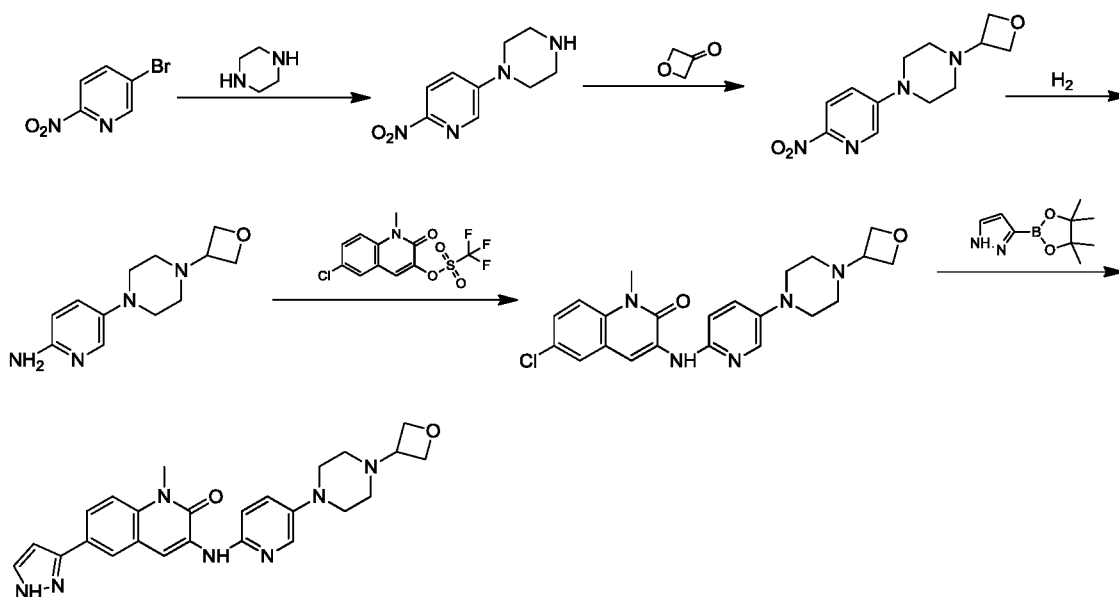
在室温下, 将 1-甲基-3((5-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)吡啶-2-基)氨基)-6-(1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-吡唑-3-基)喹啉-2(1*H*)-酮(100.00mg, 188.07 μmol)溶于三氟醋酸(4 mL)。在 95℃搅拌 3 小时。反应液冷却到室温, 旋干, 向反应液中加入水(15 mL), 用二氯甲烷(15 mL)萃取两次。有机相用饱和食盐水(20 mL)洗两次, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到的残余物通过

制备型 HPLC 分离（三氟乙酸）得到标题化合物 3。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ = 8.99 (br s, 1H), 8.83 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.91 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.66 (br d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 3.96 (br d, $J=10.8$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.81 - 2.73 (m, 1H), 1.75 - 1.67 (m, 4H), -0.01 - -0.01 (m, 1H).

MS-ESI (m/z): 402 (M+H)+.

实施例 4: 1-甲基-3-[[5-(4-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基]氨基]-6-(1H-吡唑-3-基)喹啉-2(1H)-酮



步骤 A: 1-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪

氮气保护下，向哌嗪（2.55g, 29.56mmol）和 5-溴-2-硝基-吡啶（5g, 24.63mmol）的乙腈（40mL）溶液中加入碳酸钾（5.11g, 36.95mmol）和四丁基碘化铵（636.83mg, 1.72mmol）在 100 °C 下搅拌 16 小时。趁热过滤，滤饼使用热的乙腈洗涤，滤液中会析出固体，再次过滤，滤饼用少量冷的乙腈洗涤，最后将滤饼旋干，得到标题化合物。

MS-ESI (m/z): 209(M+1).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ = 8.23 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J=3.0, 9.3$ Hz, 1H), 3.43 - 3.38 (m, 4H), 2.87 - 2.76 (m, 4H)

步骤 B: 1-(6-硝基吡啶-3-基)-4-(氧杂环丁-3-基)哌嗪

向氯化锌（1M, 9.90mL）和氧杂环丁-3-酮（712.92mg, 9.90mmol）的甲醇（20mL）溶液中加入实施例 4A（1.03g, 4.95mmol），在 30 °C 下搅拌 2 小时后，再缓慢分批加入氰基硼氢化钠（621.70mg, 9.90mmol），升温至 50 °C 反应 14 小时。趁热过滤，滤饼分别用滤液和甲醇（50mL）洗涤，然后将滤饼旋干，得到标题化合物。

MS-ESI (m/z): 265 (M+1).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ = 8.26 (br d, $J=3.0$ Hz, 1H), 8.20 - 8.13 (m, 1H), 7.49 (dd, $J=3.0, 9.3$ Hz, 1H), 4.60 - 4.53 (m, 2H), 4.47 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.54 - 3.49 (m, 4H), 3.16 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 2.43 - 2.38 (m, 4H)

步骤 C: 5-[4-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-1-基]吡啶-2-胺

实施例 4B（990mg, 3.75mmol）和钯碳（100mg, 10% 纯度）的甲醇（150mL）混合物在氢气（15psi），50 °C 下反应 16 小时。然后用硅藻土过滤，滤饼用甲醇（100mL）洗涤，滤液旋干，得到标题化合物。

MS-ESI (m/z): 235 (M+1).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ = 7.59 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.24 - 7.10 (m, 1H), 6.40 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.38 (s,

2H), 4.58 - 4.51 (m, 2H), 4.44 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.45 - 3.42 (m, 1H), 2.97 - 2.91 (m, 4H), 2.40 - 2.34 (m, 4H).

步骤 D: 6-氯-1-甲基-3-[[5-[4-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基]氨基]喹啉-2(1H)-酮

氮气保护下,向实施例 4C (100mg, 426.80 μ mol), (6-氯-1-甲基-2-氧杂-1,2-二氢喹啉-3-基)三氟甲磺酸酯 (145.83mg, 426.80 μ mol), 碳酸铯 (278.12mg, 853.60 μ mol) 的四氢呋喃 (5mL) 溶液中加入 Xantphos (49.39 mg, 85.36 μ mol), Pd₂(dba)₃ (39.08 mg, 42.68 μ mol)。在 80 °C 下搅拌 12 小时。冷却至室温,加入水 (50mL) 淬灭,水层用二氯甲烷 (50mL \times 3) 萃取,合并有机层用饱和食盐水 (100mL) 洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱层析分离纯化得到标题化合物。

MS-ESI (m/z): 426.1 (M+1).

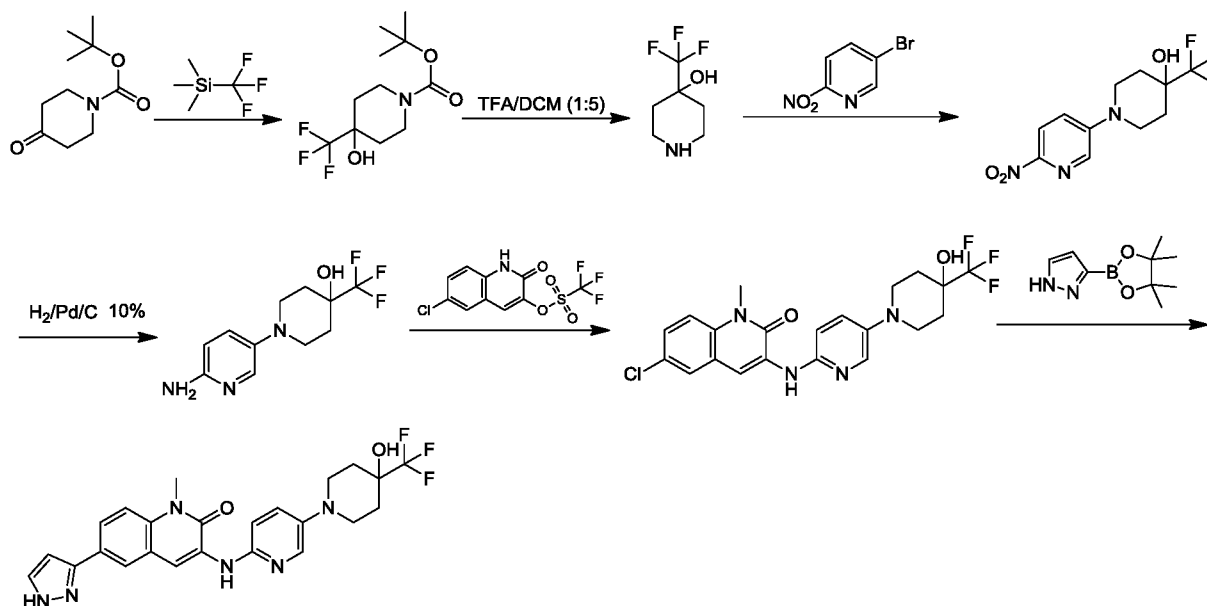
步骤 E: 1-甲基-3-[[5-[4-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-1-基]吡啶-2-基]氨基]-6-(1H-吡啶-3-基)喹啉-2(1H)-酮

氮气保护下,将实施例 4D (86mg, 201.92 μ mol), 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)-1H-吡啶 (78.36mg, 403.84 μ mol), 碳酸铯 (197.37mg, 605.76 μ mol) 溶于二氧六环 (8mL) 溶液,再加入 Brettphos-Pd (32.26mg, 40.38 μ mol), 在 110 °C 下搅拌 15 小时。冷却至室温,加入水 (50mL) 淬灭,水层用乙酸乙酯 (50mL \times 3) 萃取,合并有机层用饱和食盐水 (100mL) 洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过制备型 HPLC (三氟乙酸体系) 分离纯化得到标题化合物 4。

MS-ESI (m/z):457.5 (M+H)⁺.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.85 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.06 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (dd, $J=2.0, 8.7$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.36 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 4.82 - 4.75 (m, 4H), 4.55 - 4.43 (m, 1H), 3.88 - 3.83 (m, 9H), 3.31 (br s, 2H).

实施例 5: 3-((5-(4-羟基-4-(三氟甲基)哌啶-1-基)哌啶-2-基)氨基)-1-甲基-6-(1H-吡啶-3-基)喹啉-2(1H)-酮



步骤 A: 叔丁基 4-羟基-4-(三氟甲基)哌啶-1-甲酸酯

0 °C 氮气保护下,向叔丁基 4-羧基六氢吡啶-1-羧酸盐 (1.2g, 6.02mmol) 的 DMF (10mL) 溶液中逐滴加入三甲基(三氟甲基)硅烷 (3.85g, 27.10mmol), 在 25 °C 下搅拌 2 小时后,加入水 (100mL) 淬灭,水层用乙酸乙酯 (100mL \times 3) 萃取,将合并的有机层用饱和食盐水 (100mL \times 2) 洗,再用硫酸钠干燥,过滤并蒸发,得到标题化合物。

步骤 B: 4-(三氟甲基)哌啶-4-醇

氮气保护下,实施例 5A (1.6g, 5.94mmol) 的三氟乙酸 (2mL) 和二氯甲烷 (10mL) 在 25 °C 反应 12 小时。反应混合液被减压蒸发得到标题化合物。

步骤 C: 1-(6-硝基吡啶-3-基)-4-(三氟甲基)哌啶-4-醇

氮气保护下,实施例 5B (1.67g, 5.90mmol), 5-溴-2-硝基吡啶 (1.32g, 6.49mmol), 碳酸钾 (4.08g, 29.49mmol), 的 DMF (50 mL) 混合物在 100 °C 下搅拌 10 小时后,用水 (50mL) 稀释。水层用乙酸

乙酯 (50mL×3) 萃取。合并的有机层用盐水 (50mL×2) 洗涤后, 用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.29 (d, J=3.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=3.0, 9.3 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.10 - 4.03 (m, 2H), 3.29 - 3.19 (m, 2H), 1.80 - 1.72 (m, 4H)。

步骤 D: 1-(6-氨基吡啶-3-基)-4-(三氟甲基)哌啶-4-醇

氮气保护下, 向实施例 5C (810mg, 2.78mmol) 的 20mL 甲醇溶液中, 加 10% 的湿钯炭 (81mg)。然后用氢气置换 3 次, 在 25 °C, 氮气 (15psi) 氛围中搅拌 15 小时, 反应液通过硅藻土过滤并蒸发, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物。

MS-ESI (m/z): 262 (M+1)。

步骤 E: 6-氯-3-[[5-[4-羟基-4-(三氟甲基)哌啶-1-基]吡啶-2-基]氨基]-1-甲基-喹啉-2(1H)-酮

氮气保护下, 实施例 5D (275.24mg, 1.05mmol), (6-氯-1-甲基-2-氧基-3-喹啉基) 三氟甲磺酸酯 (300mg, 877.99μmol), Pd₂(dba)₃ (80.40 mg, 87.80 μmol), 碳酸铯 (572.13 mg, 1.76 mmol), Xantphos (76.20 mg, 131.70μmol) 的四氢呋喃 (10.00mL) 中, 混合物 25 °C 搅拌 4 小时。用水 (20mL) 稀释, 水层用二氯甲烷 (20mL×3) 萃取。合并的有机层用盐水 (20mL×2) 洗涤后, 用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物。

MS-ESI (m/z): 453 (M+1)。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.72 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.01 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.45 (dd, J=2.8, 9.0 Hz, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.29 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.53 (br d, J=11.8 Hz, 2H), 2.97 - 2.87 (m, 2H), 1.84 - 1.71 (m, 4H)。

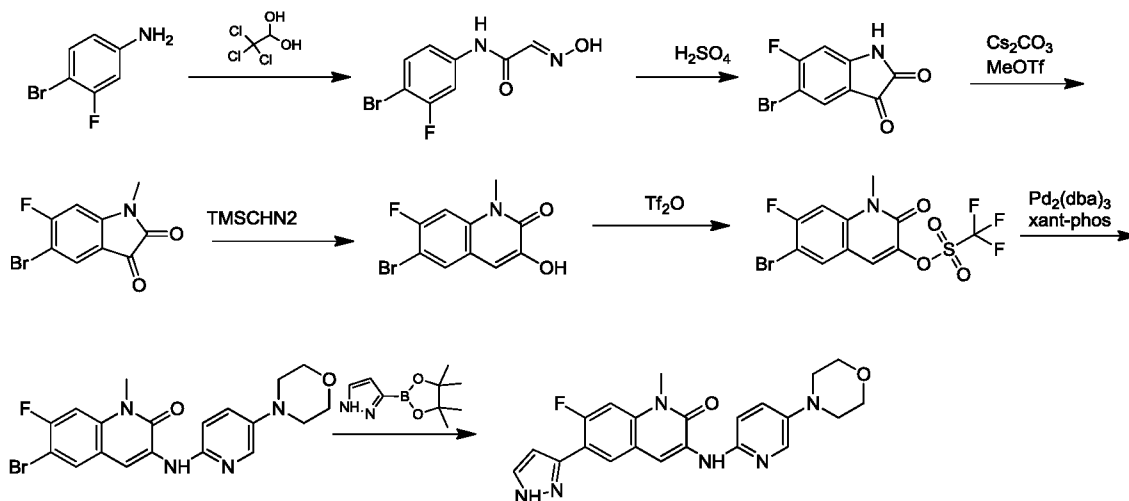
步骤 F: 3-((5-(4-羟基-4-(三氟甲基)哌啶-1-基)哌啶-2-基)氨基)-1-甲基-6-(1H-吡啶-3-基)喹啉-2(1H)-酮

氮气保护下, 实施例 5E (330mg, 728.70μmol), 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化杂己硼烷-2-基)-1H-吡啶 (212.10 mg, 1.09 mmol), [2-(2-氨基乙基)苯基]-氯-钯; 双环己基-[3,6-二甲氧基-2-(2,4,6-三异丙基苯)苯基]磷酸盐 (58.21 mg, 72.87 μmol), 碳酸铯 (712.28 mg, 2.19 mmol) 的二甲亚砷 (8mL) 和水 (2mL) 中, 混合物在 120 °C 下搅拌 10 小时。用水 (30mL) 稀释, 水层用二氯甲烷 (30mL×3) 萃取。合并的有机层用盐水 (30mL×2) 洗涤后, 用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物 5。

MS-ESI (m/z): 485 (M+1)。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 13.41 - 12.81 (m, 1H), 8.85 (br s, 1H), 8.62 (br s, 1H), 8.02 (br d, J=18.3 Hz, 2H), 7.92 - 7.74 (m, 1H), 7.62 - 7.41 (m, 2H), 7.30 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 6.80 (br s, 1H), 6.00 (br s, 1H), 3.79 (br s, 3H), 3.52 (br s, 2H), 2.93 (br t, J=11.2 Hz, 2H), 1.90 - 1.69 (m, 4H)。

实施例 6: 7-氟-1-甲基-3-((5-吗啡啉吡啶-2-基)氨基)-6-(1H-吡啶-3-基)喹啉-2(1H)-酮



步骤 A: (E)-N-(4-溴-3-氟苯基)-2-(脞基)乙酰胺

向 4-溴-3-氟-苯胺 (5.00 g, 26.31 mmol) 的水溶液 (150.00 mL) 中加入 2,2,2-三氯乙烷-1,1-二醇 (5.66

g, 34.20mmol), 硫酸钠 (8.22 g, 57.88mmol), 盐酸羟胺 (7.31 g, 105.24mmol)和盐酸 (2.50 mL). 将反应液升温到 100°C搅拌 16 小时. 过滤, 滤饼用水 (200 mL)洗涤. 固体干燥后得到标题化合物。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.30 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 7.83 (dd, J=2.4, 11.4 Hz, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 2H), 7.46 (dd, J=2.0, 8.8 Hz, 1H)

步骤 B: 5-溴-6-氟吡啶-2,3-二酮

将(E)-N-(4-溴-3-氟苯基)-2-(脞基)乙酰胺(2.00 g, 7.66 mmol)溶解在硫酸(10.00 mL)中, 反应液升温至 80°C 搅拌一小时。将反应液倒入水(50 mL)中。将析出的固体过滤并且干燥后得到标题化合物。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 11.30 (s, 1H), 7.99 - 7.75 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.8 Hz, 1H).

步骤 C: 5-溴-6-氟-1-甲基吡啶-2,3-二酮

氮气保护下在 0°C时, 向 5-溴-6-氟吡啶-2,3-二酮(800.00 mg, 3.28 mmol)的乙腈(20.00 mL)溶液中加入碳酸铯 (2.14 g, 6.56 mmol) 和三氟甲磺酸甲酯 (645.59 mg, 3.94 mmol)。在 0°C下, 搅拌 2 小时. 用水(100 mL)淬灭, 乙酸乙酯 (30 mL)萃取三次。有机相用饱和食盐水 (100 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤并蒸发, 得到标题化合物。

步骤 D: 6-溴-7-氟-3-羟基-1-甲基喹啉-2(1H)-酮

氮气保护下, 向 5-溴-6-氟-1-甲基吡啶-2,3-二酮(800mg, 3.10mmol)和三乙胺(627.44mg, 6.20mmol)的乙醇 (30mL) 的溶液中, 在 0°C下滴加 TMSCHN₂ (2 mol/L, 1.86 mL), 并在 25°C下搅拌 16 小时。将反应液浓缩后得到标题化合物。

MS-ESI (m/z):272 (M+H)⁺

步骤 E: 6-溴 7-氟-1-甲基-2-氧-1,2-二氢喹啉-3-基-三氟甲磺酸酯

氮气保护下, 在零度时将三氟甲磺酸酐 (1.87 g, 6.62mmol) 滴加到 6-溴-7-氟-3-羟基-1-甲基喹啉-2(1H)-酮 (1.2 g, 4.41mmol), 吡啶 (697.76 mg, 8.82mmol) 和 DMAP (538.85 mg, 4.41mmol) 的二氯甲烷 (20 mL) 中。在 25°C下搅拌 16 小时。1N 盐酸淬灭反应, 调节 pH 至 6。二氯甲烷 (50 mL) 萃取三次。合并有机相, 饱和氯化钠 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤并蒸发, 残余物通过硅胶柱色谱法纯化得到标题化合物得到标题化合物。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.85 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.19 (d, J=10.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H).

步骤 F: 6-溴-7-氟-1-甲基-3-((5-吗啡啉吡啶-2-基)氨基)喹啉-2(1H)-酮

氮气保护下, 向四氢呋喃 (10 mL) 中, 加入 6-溴 7-氟-1-甲基-2-氧-1,2-二氢喹啉-3-基-三氟甲磺酸酯(300mg, 0.742mmol), 5-吗啡啉吡啶-2-氨基(146.35mg, 816.57μmol), Pd₂(dba)₃ (67.98 mg, 74.23μmol), Xantphos (85.91 mg, 148.47μmol) 和碳酸铯 (483.74 mg, 1.48mmol)。在 25°C下搅拌 12 小时。反应液过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (20 mL), 水 (50 mL) 洗涤。干燥后得到标题化合物。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.72 (s, 1H), 8.03 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.30 (br d, J=3.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J=10.5 Hz, 1H), 6.83 (d, J=9.0 Hz, 1H), 3.97 - 3.87 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.22 - 3.07 (m, 4H)。

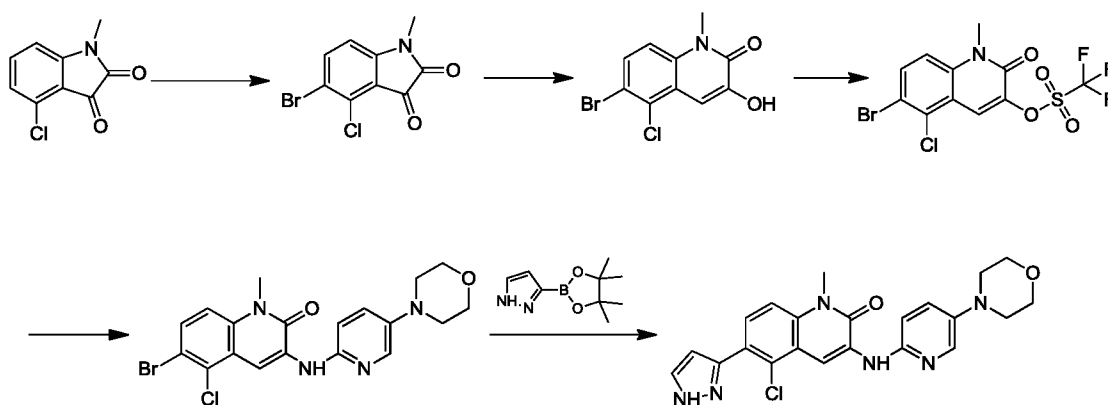
步骤 G: 7-氟-1-甲基-3-((5-吗啡啉吡啶-2-基)氨基)-6-(1H-吡啶-3-基)喹啉-2(1H)-酮

氮气保护下, 向 1,4-二氧六环 (4 mL) 和水 (1 mL) 中, 加入 6-溴-7-氟-1-甲基-3-((5-吗啡啉吡啶-2-基)氨基)喹啉-2(1H)-酮(50mg, 115.4μmol), 碳酸钾(31.9mg, 230.8μmol), Pd(dppf)Cl₂ (8.44 mg, 11.54μmol) 和 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂己硼烷-2-基)-1H-吡啶(33.59mg, 173.1μmol)。在 100°C下搅拌 8 小时。反应液过滤, 滤液浓缩, 残余物通过制备型 HPLC 分离得到标题化合物 6。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.80 (s, 1H), 8.71 (br s, 1H), 8.11 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 2H), 7.32 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.68 (dd, J=2.3, 3.5 Hz, 1H), 3.80 - 3.71 (m, 7H), 3.13 - 3.04 (m, 4H)。

(ESI) m/z: 421 (M+1)

实施例 7: 5-氟-1-甲基-3-((5-吗啡啉吡啶-2-基)氨基)-6-(1H-吡啶-3-基)喹啉-2(1H)-酮

**步骤 A:** 5-溴-4-氯-1-甲基吡啶-2,3-二酮

25℃下，将 NBS (181.54 mg, 1.02mmol) 加入到 4-氯-1-甲基吡啶-2,3-二酮 (200 mg, 1.02mmol) 的乙腈 (7 mL) 和水 (7 mL) 中。搅拌 12 小时，反应液过滤，滤饼干燥后得到标题化合物。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.02 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.14 (s, 3H)

步骤 B: 6-溴-5-氯-3-羟基-1-甲基喹啉-2(1H)-酮

氮气保护下，向 5-溴-4-氯-1-甲基吡啶-2,3-二酮 (500 mg, 1.82mmol) 和三乙胺 (368.63mg, 3.64mmol) 的乙醇 (15mL) 的溶液中，在 25℃ 下滴加 TMSCHN₂ (2 mol/L, 1.09 mL)，并在 25℃ 下搅拌 12 小时。将反应液浓缩后得到标题化合物粗品，直接用于下一步反应。

步骤 C: 6-溴-5-氯-1-甲基-2-氧-1,2-二氢喹啉-3-基-三氟甲磺酸酯

氮气保护下，在零度时将三氟甲磺酸酐 (1.03 g, 3.65mmol) 滴加到 6-溴-5-氯-3-羟基-1-甲基喹啉-2(1H)-酮 (700 mg, 2.43mmol)，吡啶 (576.64 mg, 7.29mmol) 和 DMAP (29.69 mg, 0.243mmol) 的二氯甲烷 (20 mL) 中。在 25℃ 下搅拌 3 小时。1N 盐酸淬灭反应，调节 pH 至 6。二氯甲烷 (100 mL) 萃取三次。合并有机相，饱和氯化钠 (150 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤并蒸发，残余物通过硅胶柱色谱法纯化得到标题化合物。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.46 (s, 1H), 8.09 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J=9.3 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H).

步骤 D: 6-溴-5-氯-1-甲基-3-((5-吗啡啉吡啶-2-基)氨基)喹啉-2(1H)-酮

氮气保护下，向四氢呋喃 (10 mL) 中，加入 6-溴-5-氯-1-甲基-2-氧-1,2-二氢喹啉-3-基-三氟甲磺酸酯 (250mg, 0.594mmol)，5-吗啡啉吡啶-2-氨基 (127.83mg, 713.28μmol)，Pd₂(dba)₃ (54.43 mg, 59.44μmol)，Xantphos (51.59 mg, 89.16μmol) 和碳酸铯 (387.33 mg, 1.19mmol)。在 25℃ 下搅拌 3 小时。反应液浓缩，用乙酸乙酯 (20 mL) 打浆。过滤，干燥后得到标题化合物。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.27 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.01 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.46 (br d, J=8.8 Hz, 2H), 7.42 - 7.33 (m, 1H), 3.80 - 3.72 (m, 7H), 3.10 (br s, 4H).

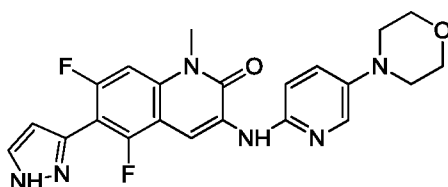
步骤 E: 5-氯-1-甲基-3-((5-吗啡啉吡啶-2-基)氨基)-6-(1H-吡啶-3-基)喹啉-2(1H)-酮

氮气保护下，向 1,4-二氧六环 (4 mL) 和水 (1 mL) 中，加入 6-溴-5-氯-1-甲基-3-((5-吗啡啉吡啶-2-基)氨基)喹啉-2(1H)-酮 (150mg, 333.53μmol)，碳酸钾 (138.29mg, 1.0mmol)，Pd(dppf)Cl₂ (24.4 mg, 33.35μmol) 和 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂己硼烷-2-基)-1H-吡啶 (97.08mg, 500.3μmol)。在 110℃ 下搅拌 8 小时。反应液过滤，滤饼用乙酸乙酯 (30 mL) 洗涤。滤液浓缩，残余物通过高效液相制备分离得到标题化合物 7。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.35 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.00 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=3.0, 9.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J=2.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.78 - 3.73 (m, 4H), 3.14 - 3.08 (m, 1H), 3.39 - 2.90 (m, 4H).

(ESI) m/z: 437 (M+1).

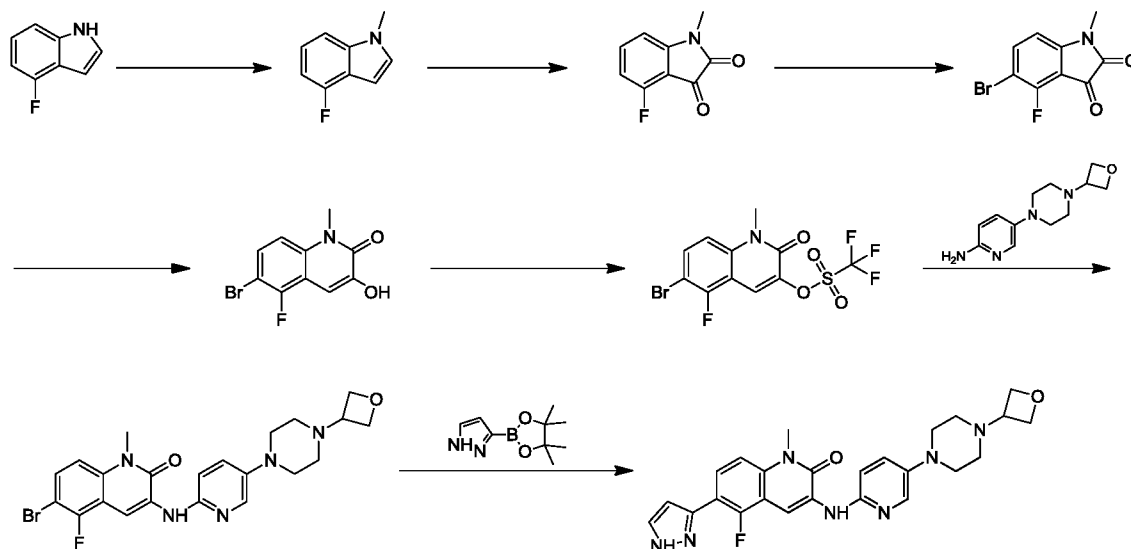
实施例 8: 5,7-二氟-1-甲基-3-((5-吗啡啉吡啶-2-基)氨基)-6-(1H-吡啶-3-基)喹啉-2(1H)-酮



实施例 8 的制备方法可参考实施例 6 的制备方法，用 4-溴-3,5-二氟苯胺制备可得。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.98 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.99 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 7.24 - 6.95 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (br d, J=5.5 Hz, 4H), 3.12 - 3.06 (m, 4H).

实施例 9: 5-氟-1-甲基-3-((5-(4-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-6-(1H-吡啶-3-基)喹啉-2(1H)-酮



步骤 A: 4-氟-1-甲基-1H-咪唑

氮气保护下，向 4-氟-1H-咪唑 (59.00 g, 436.59mmol) 的四氢呋喃 (600 mL) 的溶液中，在 0℃ 下加入钠氢 (19.24 g, 480.99mmol, 60%纯度)，搅拌三十分钟后加入三氟甲磺酸甲酯 (93.14g, 567.57mmol, 62.09 mL)。15℃ 下继续搅拌 2 小时。反应液用饱和氯化铵 (1 升) 淬灭，乙酸乙酯 (500 mL) 萃取三次。有机相用饱和食盐水 (1 升) 洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤浓缩后，残余物通过柱层析得到标题化合物。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.22 - 7.08 (m, 2H), 7.03 (br d, J=3.0 Hz, 1H), 6.86 - 6.73 (m, 1H), 6.58 (d, J=2.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H)。

步骤 B: 4-氟-1-甲基咪唑啉-2,3-二酮

氮气保护下，向 4-氟-1-甲基-1H-咪唑 (55.00 g, 368.72mmol) 的二甲基亚砜 (400mL) 溶液中，加入 NBS (65.63 g, 368.72 mmol)，并在 20℃ 下搅拌 1 小时。加入另一批 NBS (65.63 g, 368.72 mmol) 后，将反应液升温到 60℃ 并继续搅拌 10 小时。将反应液倒入水 (6 升) 中，过滤。滤饼溶解在丙酮 (2 升) 中，不溶物过滤，滤饼用丙酮 (500 mL) 洗涤。滤液浓缩后，残余物通过柱层析得到标题化合物。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 7.72 (dt, J=5.8, 8.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.93 (t, J=8.8 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H)。

步骤 C: 5-溴-4-氟-1-甲基咪唑啉-2,3-二酮

氮气保护下，4-氟-1-甲基咪唑啉-2,3-二酮 (31.0g, 173.04mmol) 的乙腈 (300 mL) 和水 (600 mL) 中加入 NBS (40.04g, 224.95mmol)。15 度下搅拌 16 小时。反应液过滤，滤饼用水 (300mL) 洗涤，干燥后得到标题化合物。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 7.99 (dd, J=7.3, 8.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.14 (s, 3H)。

步骤 D: 6-溴-5-氟-3-羟基-1-甲基喹啉-2(1H)-酮

氮气保护下，向 5-溴-4-氟-1-甲基吡啶-2,3-二酮（32.00 g, 124.01mmol）和三乙胺（25.1 g, 248.02mmol）的乙醇（300 mL）的溶液中，在 0°C 下滴加 TMSCHN₂（2 mol/L, 65.11 mL），并在 0-15°C 下搅拌 1 小时。将反应液浓缩，残余物用乙酸乙酯（500 mL）打浆。过滤，滤饼干燥后得到标题化合物。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 10.17 (br s, 1H), 7.65 (dd, J=7.5, 9.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.69 (s, 3H).

步骤 E: 6-溴-5-氟-1-甲基-2-氧-1,2-二氢喹啉-3-基三氟甲磺酸酯

氮气保护下，在零度时三氟甲磺酸酐（13.48 g, 47.78mmol）滴加到 6-溴-5-氟-3-羟基-1-甲基喹啉-2(1H)-酮（10.0 g, 36.76mmol），吡啶（8.72 g, 110.27mmol）和 DMAP（449.04 mg, 3.68mmol）的二氯甲烷（200 mL）中。在 15 度下搅拌 1 小时。反应液用水（300 mL）淬灭，1N 盐酸调节 pH 至 5。有机相用饱和氯化钠（250 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤并蒸发得到标题化合物。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.93 (s, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 1H), 7.11 (d, J=9.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H).

步骤 F: 6-溴-5-氟-1-甲基-3-((5-(4-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)喹啉-2(1H)-酮

氮气保护下，向四氢呋喃（200 mL）中，加入 6-溴-5-氟-1-甲基-2-氧-1,2-二氢喹啉-3-基三氟甲磺酸酯（10.00g, 24.74mmol），5-(4-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-氨基（6.38 g, 27.21mmol），Pd₂(dba)₃（2.27 g, 2.47mmol），Xantphos（2.15 g, 3.71mmol）和碳酸铯（16.12 g, 49.48mmol）。在 50°C 下搅拌 16 小时。反应液加入水（200 mL）中，过滤，滤饼用乙酸乙酯（100 mL）打浆。过滤，固体干燥后得到标题化合物。

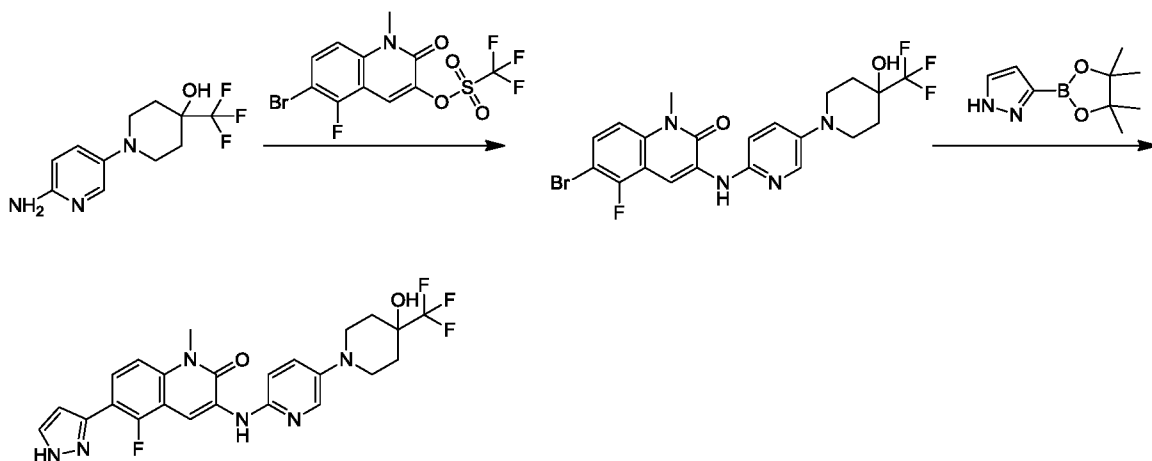
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.07 - 8.76 (m, 2H), 8.00 (br d, J=2.3 Hz, 1H), 7.68 - 7.40 (m, 2H), 7.32 (br dd, J=9.0, 13.3 Hz, 2H), 4.71 - 4.39 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.52 - 3.39 (m, 1H), 3.14 (br s, 4H), 2.42 (br s, 4H)

步骤 G: 5-氟-1-甲基-3-((5-(4-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-6-(1H-吡啶-3-基)喹啉-2(1H)-酮

氮气保护下，向 1,4-二氧六环（160 mL）和水（40 mL）中，加入 6-溴-5-氟-1-甲基-3-((5-(4-(氧杂环丁-3-基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)喹啉-2(1H)-酮（9.00g, 18.43mmol），碳酸钾（6.37 g, 46.07mmol），Pd(dppf)Cl₂（1.08 g, 1.47mmol）和 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂己硼烷-2-基)-1H-吡啶（5.36 g, 27.64mmol）。在 110°C 下搅拌 16 小时。反应液冷却后有固体析出，过滤。滤饼用水（200 mL）乙酸乙酯（100 mL）洗涤。滤饼干燥后得到标题化合物 9。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 13.08 (br s, 1H), 9.04 (br s, 1H), 8.78 (br s, 1H), 8.16 - 7.70 (m, 3H), 7.57 - 7.23 (m, 3H), 6.73 (br s, 1H), 4.74 - 4.37 (m, 4H), 3.79 (br s, 3H), 3.56 (br s, 2H), 3.14 (br s, 3H), 2.42 (br s, 4H).

实施例 10: 5-氟-3-[[5-[4-羟基-4-(三氟甲基)哌啶-1-基]吡啶-2-基]氨基]-1-甲基-6-(1H-吡啶-3-基)喹啉-2(1H)-酮



步骤 A: 6-溴-5-氟-3-[[5-[4-羟基-4-(三氟甲基)哌啶-1-基]吡啶-2-基]氨基]-1-甲基-喹啉-2(1H)-酮

氮气保护下,向(6-溴-5-氟-1-甲基-2-氧-3-喹啉基)三氟甲磺酸酯 (220mg, 544.38 μ mol), 1-(6-氨基-3-氮苯基)-4-(三氟甲基)哌啶-4-醇 (213.32mg, 544.38 μ mol), Pd2(dba)3 (49.85 mg, 54.44 μ mol), Xantphos (47.25mg, 81.66 μ mol)和碳酸铯 (354.74 mg, 1.09 mmol)的四氢呋喃 (10mL), 混合物在 25 $^{\circ}$ C 反应 2 小时, 加入水 (20mL) 淬灭, 水层用二氯甲烷 (20mL \times 2) 萃取, 将合并的有机层用饱和食盐水 (20mL \times 2) 洗, 再用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物。

LCMS (ESI) m/z: 515 (M+1).

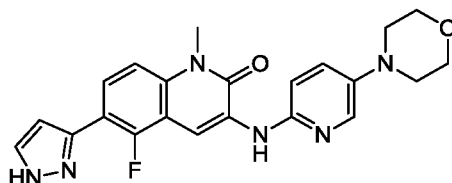
步骤 B: 5-氟-3-[[5-[4-羟基-4-(三氟甲基)哌啶-1-基]吡啶-2-基]氨基]-1-甲基-6-(1*H*-吡啶-3-基)喹啉-2(1*H*)-酮

氮气保护下, 实施例 10A (220mg, 426.94 μ mol), 5-(4,4,5,5-四甲基 1,3,2-二氧杂己硼烷-2-基)-1*H*-吡啶 (124.27mg, 640.41 μ mol), Pd(dppf)Cl₂ (31.24mg, 42.69 μ mol), 碳酸钾 (177.02mg, 1.28mmol) 的二氧六环 (8 mL) 和水 (2 mL) 混合物在 120 $^{\circ}$ C 反应 10 小时。冷却至室温后, 用水 (20mL) 稀释, 水层用二氯甲烷 (20mL \times 3) 萃取, 合并的有机层用盐水 (20mL \times 3) 洗涤后, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物 10。

LCMS (ESI) m/z: 503 (M+1)⁺

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 13.38 - 13.04 (m, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.86 - 8.72 (m, 1H), 8.06 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.96 (br t, J=8.3 Hz, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.46 (dd, J=2.8, 9.0 Hz, 1H), 7.40 (br d, J=9.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.73 (br s, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.63 - 3.50 (m, 4H), 2.93 (br t, J=11.2 Hz, 2H), 1.86 - 1.77 (m, 2H).

实施例 11: 5-氟-1-甲基-3-((5-吗啉代吡啶-2-基)氨基)-6-(1*H*-吡啶-3-基)喹啉-2(1*H*)-酮

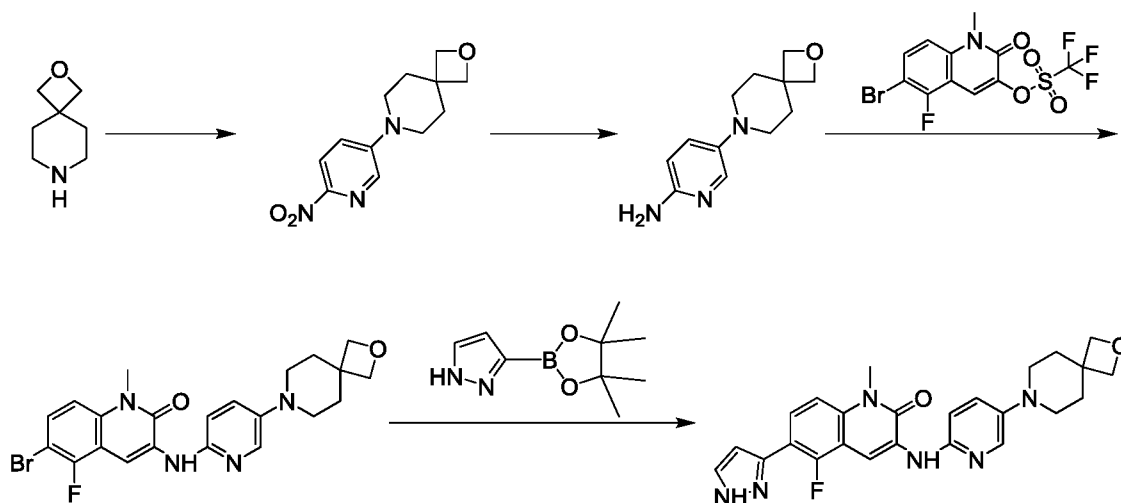


实施例 11 的制备方法可参考实施例 10 的制备方法得到。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.01 (s, 1H), 8.85 (br s, 1H), 8.01 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.93 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.47 (br d, J=9.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.73 (dd, J=2.3, 3.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.77 - 3.74 (m, 4H), 3.13 - 3.06 (m, 4H).

MS-ESI (m/z):421 (M+H)

实施例 12: 5-氟-1-甲基-3-[[5-(2-噁唑-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)吡啶-2-基]氨基]-6-(1*H*-吡啶-3-基)喹啉-2(1*H*)-酮



步骤 A: 7-(6-硝基-3-吡啶)-2-噁唑-7-氮杂螺[3.5]壬烷

向 2-噁唑-7-氮杂螺[3.5]壬烷草酸盐 (1.00g, 4.60mmol) 和碳酸钾 (1.91g, 13.80mmol) 的二甲亚

砷 (15mL) 溶液中加入 5-溴-2-硝基-吡啶 (1.12g, 5.52mmol), 使用氮气保护, 在 100 °C 下搅拌 14 小时后, 冷却至室温, 加入水 (50mL) 淬灭, 水层用二氯甲烷 (50mL×3) 萃取, 将合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物。

LCMS (ESI) m/z: 250 (M+1).

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ= 8.15 - 8.11 (m, 2H), 7.21 (dd, J=3.1, 9.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 4H), 3.44 - 3.38 (m, 4H), 2.06 - 2.00 (m, 4H).

步骤 B: 5-(2-噁唑-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)吡啶-2-胺

实施例 12A (1g, 4.01mmol) 和雷尼镍 (34.35mg, 401.00μmol) 的甲醇 (110mL) 混合物在氢气 (15psi), 30 °C 下反应 15 小时。然后用硅藻土过滤, 滤饼用甲醇 (200mL) 洗涤, 滤液旋干, 得到标题化合物。

LCMS (ESI) m/z: 219.9 (M+1).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ= 7.59 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, J=3.0, 8.8 Hz, 1H), 6.37 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.31 (s, 4H), 2.86 - 2.74 (m, 4H), 1.96 - 1.80 (m, 4H).

步骤 C: 6-溴-5-氟-1-甲基-3-[[5-(2-噁唑-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-2-吡啶]氨基]喹啉-2(1H)-酮

氮气保护下, 向实施例 12B (97.67mg, 445.40μmol), (6-溴-5-氟-1-甲基-2-氧杂-3-喹啉) 三氟甲磺酸酯 (150.00mg, 371.17μmol), 碳酸铯 (241.87mg, 742.34μmol) 的四氢呋喃 (5mL) 混合物中加入 Xantphos (42.95 mg, 74.23 μmol), Pd₂(dba)₃ (33.99 mg, 37.12μmol)。在 80 °C 下搅拌 4 小时后, 反应液用滤纸过滤, 滤饼用滤液洗涤三次, 最后将滤饼干燥得到标题化合物。

LCMS (ESI) m/z: 473/475 (M/M+2).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ= 8.91 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.99 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.59 (t, J=8.3 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=3.1, 9.2 Hz, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 4.34 (s, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.07 - 3.01 (m, 4H), 1.94 - 1.86 (m, 4H).

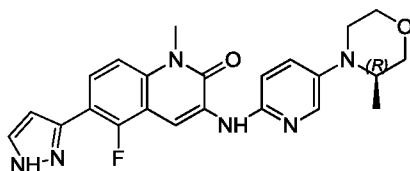
步骤 D: 5-氟-1-甲基-3-[[5-(2-噁唑-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)吡啶-2-基]氨基]-6-(1H-吡啶-3)喹啉-2(1H)-酮

氮气保护下, 将实施例 12C, 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)-1H-吡啶 (131.18mg, 676.04μmol), 碳酸钾 (140.15mg, 1.01mmol) 溶于二氧六环 (4mL) 和水 (1mL) 的溶液, 再加入 Pd(dppf)Cl₂ (24.73mg, 33.80μmol), 在 110 °C 下搅拌 12 小时。冷却至室温, 加入水 (50mL) 淬灭, 水层用乙酸乙酯 (50mL×4) 萃取, 合并有机层用饱和食盐水 (100mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物加入二甲基亚砷 (10mL) 和三氟乙酸 (0.15mL), 然后倒入搅拌中的水 (30mL), 过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (20mL) 洗涤, 最后滤饼用二氯甲烷 (20mL) 和甲醇 (20mL) 在 50°C 重结晶, 得到标题化合物 12。

MS-ESI (m/z):461(M+H)⁺

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.43 (br s, 1H), 9.08 - 8.98 (m, 1H), 8.84 - 8.70 (m, 1H), 8.26 - 8.11 (m, 1H), 8.05 - 7.92 (m, 2H), 7.58 - 7.50 (m, 1H), 7.41 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.84 (br s, 1H), 4.40 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.58 - 3.44 (m, 5H), 2.26 (br s, 3H), 1.96 - 1.83 (m, 1H).

实施例 13: (R) 5-氟-1-甲基-3-((5-(3-甲基吗啡啉)吡啶-2-基)氨基)-6-(1H-吡啶-3-基)喹啉-2(1H)-酮



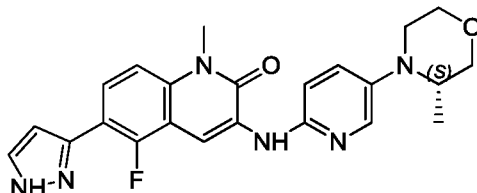
实施例 13 的制备方法可参考实施例 12 的制备方法, 用 (3R)-3-甲基吗啡啉制备可得。

MS-ESI (m/z):435 (M+H)⁺。

¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 8.20 (dd, J=2.6, 9.9 Hz, 1H), 7.97 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.88 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.78 (t,

J=2.6 Hz, 1H), 4.22 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 4.10 (dd, J=3.6, 11.4 Hz, 1H), 3.92 - 3.75 (m, 1H), 3.94 - 3.75 (m, 5H), 3.75 - 3.65 (m, 1H), 3.62 - 3.51 (m, 1H), 1.43 (d, J=6.8 Hz, 3H).

实施例 14: (S) 5-氟-1-甲基-3-((5-(3-甲基吗啡啉)吡啶-2-基)氨基)-6-(1H-吡啶-3-基)喹啉-2(1H)-酮

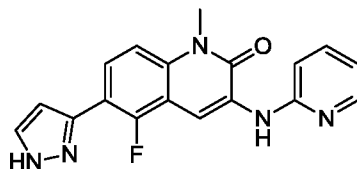


实施例 14 的制备方法可参考实施例 12 的制备方法, 用 (3S)-3-甲基吗啡啉制备可得。

¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 8.20 (dd, J=2.6, 9.9 Hz, 1H), 7.97 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.88 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.78 (t, J=2.6 Hz, 1H), 4.22 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 4.10 (dd, J=3.6, 11.4 Hz, 1H), 3.92 - 3.75 (m, 1H), 3.94 - 3.75 (m, 5H), 3.75 - 3.65 (m, 1H), 3.62 - 3.51 (m, 1H), 1.43 (d, J=6.8 Hz, 3H).

MS-ESI(m/z): 435 (M+H)⁺

实施例 15: 5-氟-1-甲基-6-(1H-吡啶-3-基)-3-(吡啶-2-胺)-喹啉-2(1H)-酮

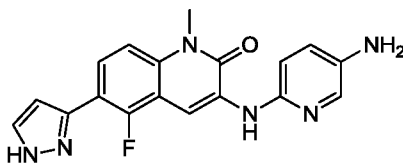


实施例 15 的制备方法可参考实施例 12 的制备方法制备得到。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 13.09 (br s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.98 (br s, 1H), 8.38 - 8.31 (m, 1H), 8.01 (br s, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.71 - 7.62 (m, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 2H), 6.95 - 6.88 (m, 1H), 6.75 (br d, J=2.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H).

MS-ESI (m/z): 336.0 (M+H)⁺。

实施例 16: 3-((5-氨基吡啶-2-基)氨基)-5-氟-1-甲基-6-(1H-吡啶-3-基)喹啉-2(1H)-酮

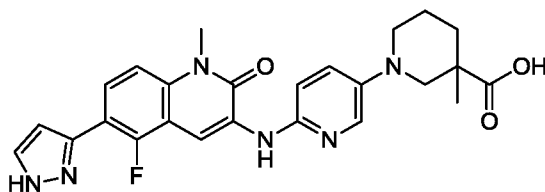


实施例 16 的制备方法可参考实施例 12 的制备方法制备得到。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.98 (d, J=7.5 Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.96 (t, J=8.5 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.44 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 6.74 (br s, 1H), 3.80 (s, 3H).

MS-ESI (m/z): 350.9 (M+H)⁺。

实施例 17: 1-(6-((5-氟-1-甲基-2-氧-6-(1H-吡啶-3-基)-1,2-二氢喹啉-3-基)胺)吡啶-3-基)-3-哌可啉-3-羧酸



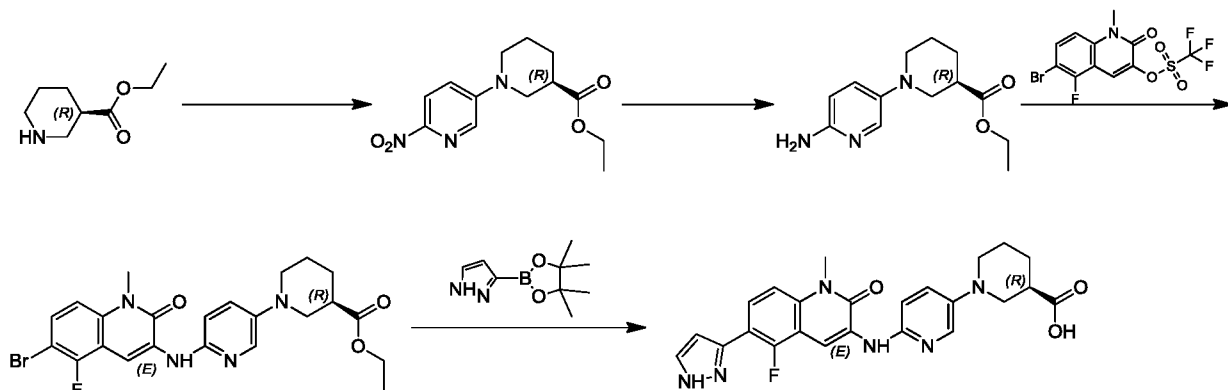
实施例 17 的制备方法可参考实施例 12 的制备方法制备得到。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.99 (s, 1H), 8.86 (br s, 1H), 7.99 (br s, 1H), 7.97 - 7.92 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.43 (br d, J=8.8 Hz, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 6.74 (br s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.71 - 3.70 (m, 1H), 3.31 (br d, J=11.8 Hz, 1H), 2.65 (br d, J=16.1 Hz, 1H), 2.05 (br d, J=13.1 Hz, 1H), 1.76 - 1.63 (m, 2H), 1.33 -

1.22 (m, 1H), 1.17 (s, 3H).

MS-ESI (m/z): 477.2 (M+H)+.

实施例 18: (3R)-1-[6-[[5-氟-1-甲基-2-氧杂-6-(1H-吡啶-3-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氨基]吡啶-3-基]哌啶-3-羧酸



步骤 A: (3R)-1-(6-硝基吡啶-3-基)哌啶-3-甲酸乙酯

向(3R)-哌啶-3-甲酸乙酯(1.00g, 6.36mmol)和碳酸钾(2.64g, 19.08mmol)的二甲亚砜(10mL)溶液中加入5-溴-2-硝基-吡啶(1.32g, 6.49mmol),在85℃下搅拌14小时后,冷却至室温,加入水(50mL)淬灭,水层用乙酸乙酯(50mL×5)萃取,将合并的有机层用饱和食盐水(100mL×2)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物。

LCMS (ESI) m/z: 280.1 (M+1).

¹H NMR(400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.17 - 8.13 (m, 2H), 7.24 (dd, J=3.0, 9.0 Hz, 1H), 4.18 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.88 (dd, J=3.8, 13.3 Hz, 1H), 3.74 - 3.66 (m, 1H), 3.48 (dd, J=9.0, 13.3 Hz, 1H), 3.23 (ddd, J=3.3, 9.8, 13.1 Hz, 1H), 2.72 - 2.61 (m, 1H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 1.94 - 1.83 (m, 2H), 1.76 - 1.67 (m, 1H), 1.29 - 1.25 (m, 3H)。

步骤 B: (3R)-1-(6-氨基吡啶-3-基)哌啶-3-甲酸乙酯

实施例 18A (1g, 3.58mmol)和雷尼镍(30.67mg)的甲醇(50mL)混合物在氢气(15psi),23℃下反应15小时。然后用硅藻土过滤,滤饼用甲醇(200mL)洗涤,滤液旋干,得到标题化合物。

LCMS (ESI) m/z: 250.1 (M+1).

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.79 (br s, 1H), 7.20 (dd, J=2.4, 8.7 Hz, 1H), 6.48 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.19 - 4.14 (m, 2H), 3.72 (s, 1H), 3.44 (br d, J=9.5 Hz, 1H), 3.22 (br d, J=11.5 Hz, 1H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.76 - 2.67 (m, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.69 - 1.58 (m, 2H), 1.28 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

步骤 C: (3R)-1-[6-溴-5-氟-1-甲基-2-氧杂-1,2-二氢喹啉-3-基]氨基吡啶-3-基]哌啶-3-甲酸乙酯

氮气保护下,向实施例 18B (200mg, 802.21μmol),(6-溴-5-氟-1-甲基-2-氧杂-3-喹啉)三氟甲磺酸酯(356.62mg, 882.43μmol),碳酸铯(392.07mg, 1.2mmol)的四氢呋喃(15mL)混合物中加入 Xantphos (69.63 mg, 120.33μmol), Pd₂(dba)₃ (73.46 mg, 80.22μmol),在15℃下搅拌16小时。加入水(50mL)淬灭,水层用乙酸乙酯(50mL×3)萃取,将合并的有机层用饱和食盐水(100mL)洗涤,蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物。

LCMS (ESI) m/z: 503/505.0 (M/M+2).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.90 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.98 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=7.7, 8.9 Hz, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 2H), 4.09 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.61 - 3.52 (m, 1H), 2.97 (dd, J=9.5, 11.8 Hz, 1H), 2.86 - 2.76 (m, 1H), 2.74 - 2.61 (m, 1H), 1.95 - 1.68 (m, 3H), 1.67 - 1.54 (m, 2H), 1.24 - 1.14 (m, 3H)。

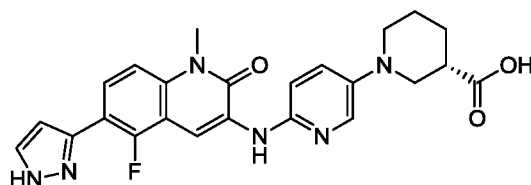
步骤 D: (3R)-1-[6-[[5-氟-1-甲基-2-氧杂-6-(1H-吡啶-3-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]氨基]吡啶-3-基]哌啶-3-羧酸

氮气保护下,将实施例 1C (350mg, 695.33 μ mol), 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)-1*H*-吡唑 (148.41mg, 764.86 μ mol), 碳酸铯 (453.10mg, 1.39mmol) 溶于二氧六环 (8mL) 和水 (2mL) 的溶液中, 再加入 Pd(dppf)Cl₂ (50.88mg, 69.53 μ mol), 在 110 °C 下搅拌 12 小时。冷却至室温, 把反应液旋干, 残余物通过柱色谱纯化, 最后通过手性拆分, 得到标题化合物 18, ee 值 98.06%。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.04 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.00 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.92 (br t, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 6.73 (dd, *J*=2.1, 3.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.57 (br d, *J*=8.8 Hz, 1H), 3.17 (d, *J*=4.3 Hz, 1H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 2.79 (br t, *J*=9.4 Hz, 1H), 2.56 (br d, *J*=9.5 Hz, 1H), 1.90 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 1.79 - 1.71 (m, 1H), 1.66 - 1.51 (m, 2H)。

MS-ESI (*m/z*): 463.1 (M+H)⁺。

实施例 19: (3*S*)-1-[6-[[5-氟-1-甲基-2-氧杂-6-(1*H*-吡唑-3-基)-1,2-二氢喹啉-3-基]胺]吡啶-3-基]哌啶-3-羧酸

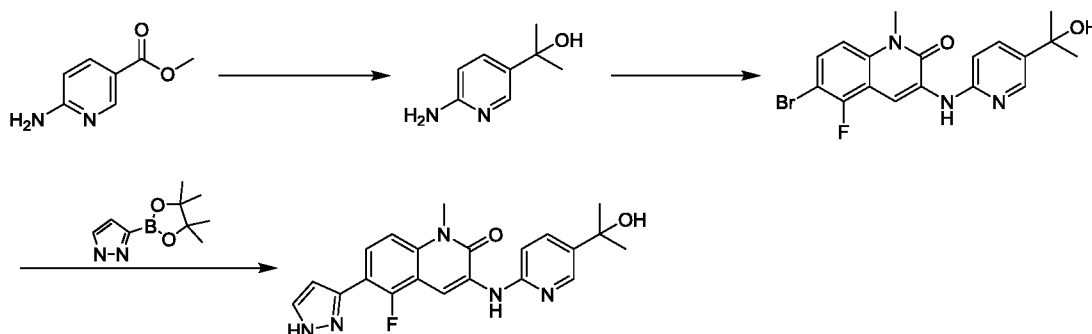


参考实施例 18 的方法制备, 原料为 (3*S*)-哌啶-3-羧酸盐。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.05 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.01 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.93 (br t, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.32 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 1H), 6.74 (dd, *J*=2.1, 3.8 Hz, 1H), 4.35 (br s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (br d, *J*=6.1 Hz, 1H), 3.57 (br d, *J*=11.2 Hz, 1H), 2.97 - 2.88 (m, 1H), 2.79 (br t, *J*=9.4 Hz, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 1.91 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 1.74 (br d, *J*=3.4 Hz, 1H), 1.67 - 1.51 (m, 2H)。

MS-ESI (*m/z*): 463.1 (M+H)⁺。

实施例 20: 5-氟-3-[[5-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基]氨基]-1-甲基-6-(1*H*-吡啶-3-基)喹啉-2(1*H*)-酮



步骤 A: 2-(6-氨基-3-吡啶)丙-2-醇

0 °C 氮气保护下,向甲基 6-氨基吡啶-3-甲酸甲酯 (3.2g, 21.03mmol) 的四氢呋喃 (300mL) 溶液中逐滴加入甲基氯化镁 (70.10mL, 3 mol), 在 25 °C 下搅拌 15 小时后, 加入水 (50mL) 淬灭, 水层用乙酸乙酯 (50mL \times 2) 萃取, 将合并的有机层用饱和食盐水 (50mL \times 2) 洗, 再用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 提供标题化合物。

LCMS (ESI) *m/z*: 153 (M+1)。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ = 7.96 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J*=2.5, 8.5 Hz, 1H), 6.39 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 5.74 (br s, 2H), 4.85 (s, 1H), 1.36 (s, 6H)。

步骤 B: 6-溴-5-氟-3-[[5-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基]氨基]-1-甲基-喹啉-2-酮

氮气保护下,实施例 20A (400mg, 2.63mmol), (6-溴-5-氟-1-甲基-2-氧-3-喹啉)三氟甲磺酸酯 (1.12g, 2.76mmol), Pd₂(dba)₃ (240.68mg, 0.263mmol), Xantphos (228.12mg, 0.3945mmol) 和碳酸铯 (1.71g, 5.26mmol) 的四氢呋喃 (40mL) 混合物在 25 °C 反应 15 小时。冷却至室温后, 用水 (30mL) 稀释, 水层用乙酸乙酯 (30mL \times 3) 萃取, 合并的有机层用盐水 (30mL \times 3) 洗涤后, 经硫酸钠干燥, 过滤

并蒸发，残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物。

LCMS (ESI) m/z: 406 (M+1)

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.05 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.41 (d, J =2.5 Hz, 1H), 7.74 (dd, J =2.4, 8.7 Hz, 1H), 7.63 (dd, J =7.5, 9.0 Hz, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 5.08 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.45 (s, 6H).

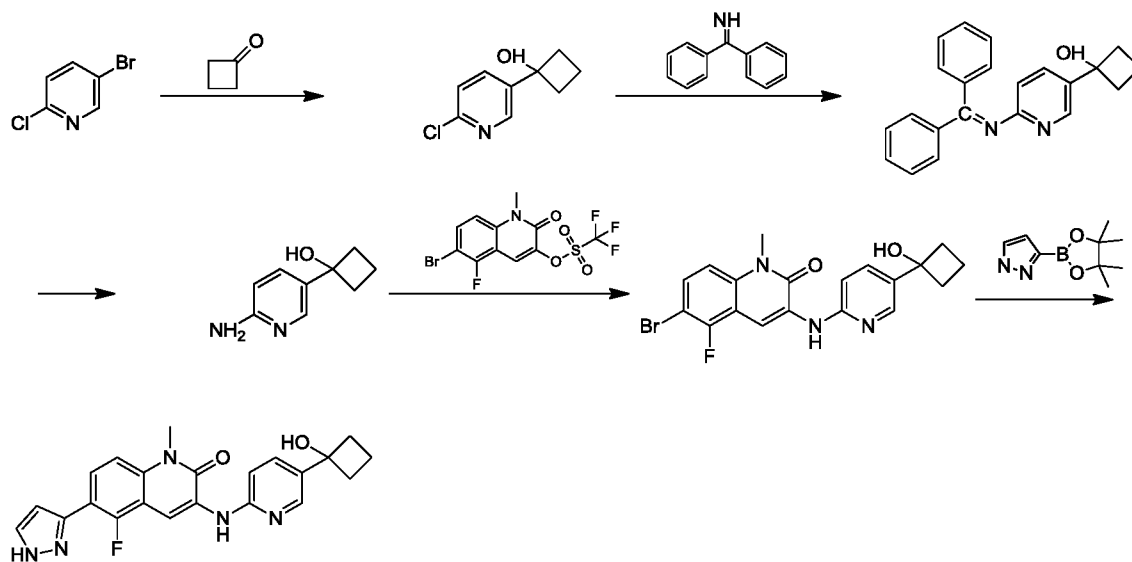
步骤 C: 5-氟-3-[[5-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基]氨基]-1-甲基-6-(1*H*-吡啶-3-基)喹啉-2(1*H*)-酮

氮气保护下，实施例 20B (100mg, 0.24615mmol)，3-(4,4,5,5-四甲基 1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)-1-氢-吡啶 (52.54mg, 0.27077mmol)，Pd(dppf)Cl₂ (18.01mg, 0.02462mmol)，碳酸钾 (102.06mg, 0.73845mmol) 的二氧六环 (2 mL) 和水 (0.5 mL) 混合物在 100℃ 下搅拌 15 小时后，用水 (20mL) 稀释水层用二氯甲烷 (20mL×3) 萃取。合并的有机层用盐水 (20mL×2) 洗涤后，用硫酸钠干燥，过滤并蒸发，残余物通过制备型 HPLC(三氟乙酸体系) 纯化得到标题化合物 20。

LCMS (ESI) m/z: 394 (M+1)

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) δ = 13.12 (br s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.42 (d, J =1.8 Hz, 1H), 7.96 (br t, J =8.4 Hz, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.74 (dd, J =2.3, 8.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J =9.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J =8.8 Hz, 1H), 6.74 (br s, 1H), 5.08 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.46 (s, 6H).

实施例 21: 5-氟-3-[[5-(1-羟基环丁基)吡啶-2-基]-1-甲基-6-(1*H*-吡啶-3-基)喹啉-2(1*H*)-酮



步骤 A: 1-(6-氯-3-吡啶)环丁醇

-10 °C 氮气保护下，向 5-溴-2-氯-吡啶 (10g, 51.96mmol) 的四氢呋喃 (100mL) 溶液中缓慢滴加异丙基氯化镁氯化锂复合物 (1.3M, 59.95mL)，在该温度下搅拌 1 小时，然后环丁酮 (4.01g, 57.16mmol) 在 -10-0 °C 下缓慢滴加，在此温度区间搅拌 2 小时，最后至 0 °C 下继续搅拌 2 小时。加入氯化铵的饱和溶液 (100mL) 淬灭，水层用乙酸乙酯 (50mL×4) 萃取，将合并的有机层用饱和食盐水 (100mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤并蒸发，残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物。

LCMS (ESI) m/z: 184.0 (M+1).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.51 (d, J =2.5 Hz, 1H), 7.80 (dd, J =2.6, 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J =8.3 Hz, 1H), 2.58 - 2.49 (m, 2H), 2.48 - 2.37 (m, 3H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 1.81 - 1.69 (m, 1H).

步骤 B: 1-(6-((二苯亚甲基)胺)吡啶-3-基)环丁醇

氮气保护下，向实施例 21A (1g, 5.45mmol)，二苯甲酮亚胺 (1.48g, 8.18mmol) 和碳酸铯 (3.55g, 10.90mmol) 的二氧六环 (25mL) 的溶液中加入 BINAP (339.36mg, 545 μ mol) 和 Pd₂(dba)₃ (249.53mg, 272.5 μ mol)，在 100 °C 搅拌 12 小时。冷却至室温后，用水 (50mL) 稀释，水层用乙酸乙酯 (50mL×4) 萃取，合并的有机层用饱和食盐水 (100mL) 洗涤后，经无水硫酸钠干燥，过滤并蒸发，残余物通过柱色谱分离纯化，得到标题化合物。

LCMS (ESI) m/z: 329.2 (M+1).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.46 (d, J =2.0 Hz, 1H), 7.80 (br d, J =7.5 Hz, 2H), 7.59 (dd,

$J=2.5, 8.3$ Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.27 (s, 3H), 7.18 (br d, $J=6.8$ Hz, 2H), 6.58 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 2.56 - 2.45 (m, 2H), 2.41 - 2.30 (m, 2H), 2.04 - 2.00 (m, 1H), 1.72 - 1.63 (m, 1H).

步骤 C: 1-(6-胺-3-吡啶)环丁醇

向实施例 21B (820mg, 2.5mmol) 和乙酸钾 (490.7mg, 5mmol) 的甲醇 (10mL) 溶液中加入盐酸羟胺 (347.45mg, 5mmol), 在 17 °C 下搅拌 1 小时后, 过滤, 滤饼用甲醇 (5mL) 洗涤, 将滤液蒸发, 残余物通过柱色谱分离纯化, 提供标题化合物。

LCMS (ESI) m/z : 164.9(M+1).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ = 7.99 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J=2.5, 8.5$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 5.28 (br s, 1H), 2.36 - 2.26 (m, 2H), 2.23 - 2.13 (m, 2H), 1.87 - 1.76 (m, 1H), 1.57 - 1.45 (m, 1H).

步骤 D: 6-溴-5-氟-3-((5-(1-羟基环丁基)吡啶-2-基)胺)-1-甲基喹啉-2(1H)-酮

氮气保护下, 向实施例 21C(250mg, 1.52mmol)和碳酸铯(990.49mg, 3.04mmol)的四氢呋喃(10mL)的溶液中加入 Xantphos (131.93mg, 228 μmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (139.19mg, 152 μmol), 在 15°C 搅拌 12 小时后, 过滤, 滤饼分别用甲醇 (20mL) 和二氯甲烷 (20mL) 洗涤, 将滤液蒸发, 残余物通过柱色谱分离纯化, 提供标题化合物。

LCMS (ESI) m/z : 418(M+1).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ = 9.06 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 8.44 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J=2.5, 8.5$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J=7.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.42 (dt, $J=4.3, 8.4$ Hz, 2H), 2.34 - 2.22 (m, 2H), 1.94 - 1.82 (m, 1H), 1.69 - 1.56 (m, 1H).

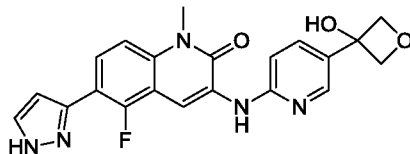
步骤 E: 5-氟-3-[[5-(1-羟基环丁基)吡啶-2-基]-1-甲基-6-(1H-吡啶-3-基)喹啉-2(1H)-酮

氮气保护下, 向实施例 21D (340mg, 812.89 μmol), 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)-1H-吡啶 (394.33mg, 2.03mmol), 碳酸钾 (337.04mg, 2.44mmol) 溶于二氧六环 (10mL) 和水 (2.5mL) 的溶液中, 再加入 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (59.48mg, 81.29 μmol), 在 110 °C 下搅拌 15 小时; 冷却至室温后, 再补加 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)-1-氢-吡啶 (394.33mg, 2.03mmol) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (59.48mg, 81.29 μmol), 继续在氮气保护下于 110 °C 搅拌 15 小时。冷却至室温后, 将反应液过滤, 用乙酸乙酯 (100mL) 洗涤滤饼, 滤液用水 (50mL) 稀释, 水层用乙酸乙酯 (50mL \times 5) 萃取, 合并的有机层用饱和食盐水 (100mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过制备型 HPLC 分离 (三氟乙酸体系), 提供标题化合物 21。

MS-ESI (m/z): 406 (M+H) $^+$

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ = 9.17 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.44 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.97 (br t, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.76 (dd, $J=2.3, 8.8$ Hz, 1H), 7.41 (br dd, $J=8.7, 20.0$ Hz, 2H), 6.74 (br s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.36 - 2.20 (m, 4H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.70 - 1.58 (m, 1H), 1.23 (br s, 1H), 1.30 - 1.18 (m, 1H).

实施例 22: 5-氟-3-[[5-(3-羟基氧杂环丁-3-基)吡啶-2-基]氨基]-1-甲基-6-(1H-吡啶-3-基)喹啉-2(1H)-酮

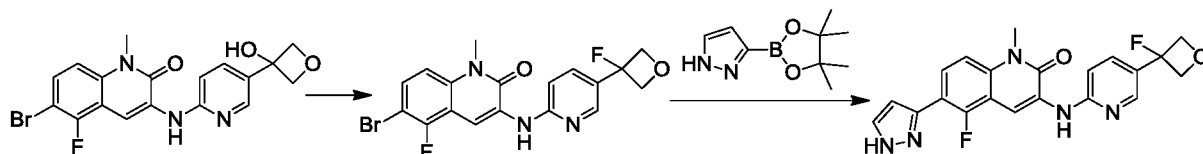


实施例 22 的制备方法可参考实施例 21 的制备方法, 用原料氧杂环丁酮制备可得。

LCMS (ESI) m/z : 408 (M+1).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ = 9.19 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.53 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.97 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.87 - 7.79 (m, 2H), 7.45 (dd, $J=3.5, 8.8$ Hz, 2H), 6.74 (br s, 1H), 4.76 (s, 4H), 3.81 (s, 3H).

实施例 23: 5-氟-3-[[5-(3-氟代氧杂环丁-3-基)吡啶-2-基]氨基]-1-甲基-6-(1H-吡啶-3-基)喹啉-2(1H)-酮



步骤 A: 6-溴-5-氟-3-[[5-(3-氟代氧杂环丁-3-基)吡啶-2-基]氨基]-1-甲基-喹啉-2(1H)-酮

-10°C 氮气保护下,向 6-溴-5-氟-3-[[5-(3-羟基氧杂环丁-3-基)-2-氮苯基]氨基]-1-甲基-喹啉-2-酮 (150mg, 356.95 μ mol) 的二氯甲烷 (5mL) 中,滴加 DAST (103.56mg, 642.50 μ mol), 混合物在 -50°C 反应 1 小时,加入水 (20mL) 淬灭,水层用二氯甲烷 (20mL \times 2) 萃取,将合并的有机层用饱和食盐水 (20mL \times 2) 洗,再用硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物 23A。

LCMS (ESI) m/z: 422 (M+1).

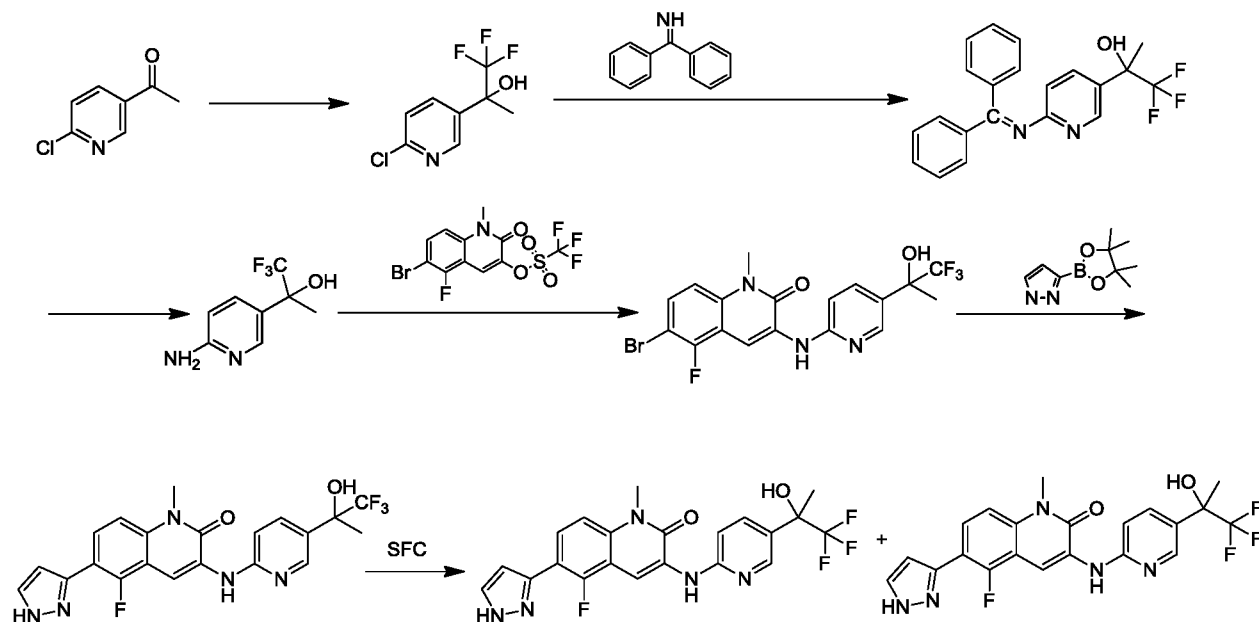
¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 9.10 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.74 (dd, J=2.3, 8.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, J=7.3, 9.0 Hz, 1H), 7.09 - 6.90 (m, 2H), 5.22 - 5.09 (m, 2H), 4.98 - 4.85 (m, 2H), 3.84 (s, 3H).

步骤 B: 5-氟-3-[[5-(3-氟代氧杂环丁-3-基)吡啶-2-基]氨基]-1-甲基-6-(1H-吡啶-3-基)喹啉-2(1H)-酮

氮气保护下,实施例 23A (130mg, 307.89 μ mol), 3-(4,4,5,5-四甲基 1,3,2-二氧杂己硼烷-2-基)-1-氢-吡啶 (89.61mg, 461.84 μ mol), Pd(dppf)Cl₂ (22.53mg, 30.79 μ mol), 氟化钾 (53.66mg, 926.68 μ mol) 的二氧六环 (4 mL) 混合物在 100°C 反应 15 小时。冷却至室温后,用水 (20mL) 淬灭,水层用二氯甲烷 (20mL \times 3) 萃取,合并的有机层用盐水 (20mL \times 3) 洗涤后,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过制备型 HPLC 纯化得到标题化合物 23。

LCMS (ESI) m/z: 410 (M+1)

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.30 - 9.10 (m, 2H), 8.59 - 8.47 (m, 1H), 7.98 (br t, J=8.4 Hz, 1H), 7.90 - 7.77 (m, 2H), 7.58 - 7.40 (m, 2H), 6.74 (br s, 1H), 5.08 - 4.91 (m, 2H), 4.76 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).

实施例 24, 25: 5-氟-1-甲基-6-(1H-吡啶-3-基)-3-((5-(1,1,1-三氟-2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基)氨基)喹啉-2(1H)-酮**步骤 A:** 2-(6-氯吡啶-3-基)-1,1,1-三氟甲基-丙-2-醇

在 0°C 下,向 2-(6-氯-3-氮苯基)-1,1,1-三氟甲基-丙-2-醇 (5g, 32.14mmol) 和碳酸铯 (12.57g, 38.56mmol), 的 DMF (80mL) 中滴加三氟甲基三甲基硅烷 (20.56g, 144.62mmol), 混合物在 16°C 反应 2 小时,加入水 (100mL) 淬灭,水层用乙酸乙酯 (100mL \times 2) 萃取,将合并的有机层用饱和食盐水 (100mL \times 2) 洗,再用硫酸钠干燥,过滤并蒸发,残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物。

¹H NMR(400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.49 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.84 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.3 Hz, 1H), 3.58 (s, 1H), 1.74 (s, 3H).

步骤 B: 2-[6-(二苯亚甲基氨基)吡啶-3-基]-1,1,1-三氟甲基-丙-2-醇

氮气保护下, 实施例 24A (5.5g, 24.38mmol), 二苯甲酮亚胺(6.63g, 36.57mmol), Pd2(dba)3 (2.23g, 2.44mmol), BINAP (2.28 g, 3.66 mmol)和碳酸铯 (15.89 g, 48.76mmol)的二氧六环 (100 mL), 混合物在 100°C 反应 16 小时。冷却至室温后, 用水 (100mL) 稀释, 水层用乙酸乙酯 (100mL×3) 萃取, 合并的有机层用盐水 (100mL×3) 洗涤后, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物。

步骤 C: 2-(6-氨基吡啶-3-基)-1,1,1-三氟甲基-丙-2-醇

氮气保护下, 24B (8g, 21.60mmol) 和醋酸钾 (4.24g, 43.20mmol), 盐酸羟胺 (3g, 43.20mmol) 的甲醇 (100mL), 混合物在 16°C 反应 2 小时, 反应液被过滤, 滤饼用甲醇 (100mL) 洗涤, 滤液蒸发, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物。

LCMS (ESI) m/z: 207 (M+1).

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.15 (s, 1H), 7.67 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 6.52 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.22 (br s, 1H), 4.13 (br d, J=7.5 Hz, 2H), 1.75 (s, 3H).

步骤 D: 6-溴-5-氟-1-甲基-3-((5-(1,1,1-三氟-2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基)氨基)喹啉-2(1H)-酮

氮气保护下, 向四氢呋喃 (100 mL) 中, 加入 6-溴-5-氟-1-甲基-2-氧-1,2-二氢喹啉-3-基-三氟甲磺酸酯 (3.0g, 7.42mmol), 2-(6-氨基吡啶-3-基)-1,1,1-三氟丙烷-2-醇 (1.53g, 7.42mmol), Pd2(dba)3 (679.77 mg, 742.33 μ mol), Xantphos (644.29 mg, 1.11mmol) 和碳酸铯 (4.84 g, 14.85mmol)。在 30°C 下搅拌 16 小时。反应液用水 (200 mL) 淬灭, 二氯甲烷 (100 mL) 萃取三次。有机相用食盐水 (200 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤浓缩后, 残余物用乙酸乙酯 (50mL) 打浆。过滤干燥后得到标题化合物。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 9.12 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.83 (br d, J=9.0 Hz, 1H), 7.67 - 7.44 (m, 1H), 7.06 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.42 (s, 1H), 1.85 (s, 3H)。

步骤 E: 5-氟-1-甲基-6-(1H-吡啶-3-基)-3-((5-(1,1,1-三氟-2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基)氨基)喹啉-2(1H)-酮

氮气保护下, 向 1,4-二氧六环 (40 mL) 和水 (10 mL) 中, 加入 6-溴-5-氟-1-甲基-3-((5-(1,1,1-三氟-2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基)氨基)喹啉-2(1H)-酮 (1.8g, 3.91mmol), 碳酸钾 (1.62g, 11.73mmol), Pd(dppf)Cl₂ (286.18 mg, 391 μ mol) 和 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂己硼烷-2-基)-1H-吡啶 (1.14g, 5.87mmol)。在 100°C 下搅拌 16 小时。反应液用水 (200mL) 和二氯甲烷 (150 mL) 淬灭。有机相分离后, 水相再用二氯甲烷 (150mL) 萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥。过滤浓缩, 残余物用二氯甲烷 (60 mL) 打浆。过滤干燥后得到标题化合物。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.21 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.52 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.99 (br t, J=8.5 Hz, 1H), 7.90 - 7.77 (m, 2H), 7.45 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.75 (br s, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.73 (s, 3H)。

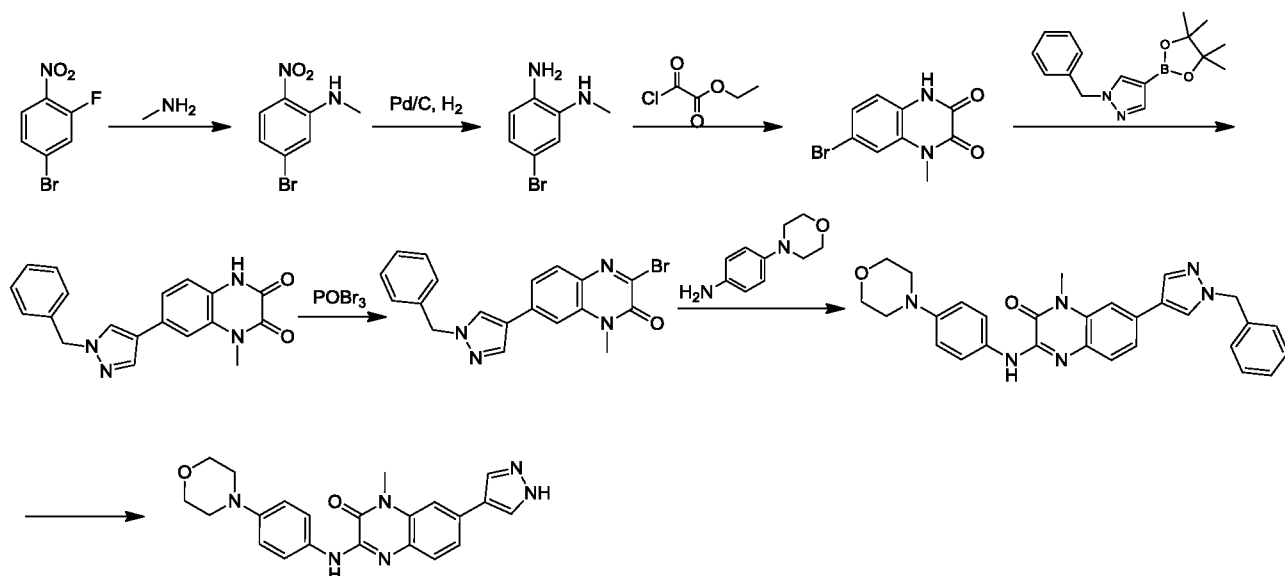
步骤 F: 5-氟-1-甲基-6-(1H-吡啶-3-基)-3-((5-(1,1,1-三氟-2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基)氨基)喹啉-2(1H)-酮

5-氟-1-甲基-6-(1H-吡啶-3-基)-3-((5-(1,1,1-三氟-2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基)氨基)喹啉-2(1H)-酮 (0.95 g, 2.12 mmol) 通过手性拆分 (柱子: Chiralpak AD-3 50*4.6mm I.D., 3 μ m 流动相: 40% 乙醇(0.05% 二乙醇胺) 在二氧化碳里流速: 4mL/分钟, 柱温:40°C) 得到了峰 1 (0.990 分钟, 99%ee) 为化合物 24, 峰 2 (1.601 分钟, 97%ee) 作为化合物 25。

化合物 24: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 13.56 - 12.88 (m, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.13 (br s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.94 - 7.80 (m, 2H), 7.45 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 6.75 (br s, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.73 (s, 3H)。化合物 25: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 13.10 (br s, 1H), 9.20 (d, J=4.3 Hz, 1H), 9.13 (br s, 1H), 8.52 (br s, 1H), 8.10 - 7.76 (m, 3H), 7.44 (br dd, J=4.5, 8.5 Hz, 2H), 6.74 (br s, 1H), 6.67 (d, J=4.3 Hz, 1H), 3.80 (d, J=4.3 Hz, 3H), 1.73 (br d, J=4.0 Hz, 3H)。

(ESI) m/z: 448.1 (M+1)。

实施例 26: 1-甲基-3-((4-吗啡啉苯基)氨基)-7-(1H-吡啶-4-基)喹啉-2(1H)-酮



步骤 A: 5-溴-N-甲基-2-硝基苯胺

氮气保护下, 向 4-溴-2-氟-1-硝基苯胺 (15.0g, 68.18mmol) 和碳酸钾 (11.31 g, 81.82mmol) 的 DMF (250mL) 的溶液中, 在 25°C 下滴加甲胺的四氢呋喃溶液 (2M, 68.18mL), 并在 25°C 下搅拌 18 小时。将反应液倒入 500mL 水中, 并搅拌 10 分钟。将析出的固体过滤并干燥, 得到标题化合物。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.03 (d, J=9.4 Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.77 (dd, J=1.8, 9.2 Hz, 1H), 3.02 (d, J=5.1 Hz, 3H).

步骤 B: 5-溴-N¹-甲基苯-1,2-二胺

氮气保护下, 向 5-溴-N-甲基-2-硝基苯胺 (9.0 g, 38.95mmol) 的四氢呋喃 (300mL) 溶液中, 加入雷尼镍 (1.67 g)。该反应液用氢气置换数次后, 在 50Psi, 25°C 下反应 5 小时。反应液过滤, 滤液浓缩后得到标题化合物。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 6.79 (dd, J=2.1, 8.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.59 (d, J=8.0 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H).

步骤 C: 7-溴-1-甲基喹啉-2,3(1H,4H)-二酮

氮气保护下, 在 0°C 时向 5-溴-N-1-甲基苯-1,2-二胺 (7.7 g, 38.3mmol) 和三乙胺 (9.69 g, 95.75mmol) 的 1,2-二氯乙烷 (80 mL) 中加入草酰氯单乙酯 (6.27g, 45.96mmol)。在 25°C 下搅拌 2 小时。升温至 60°C, 搅拌 3 小时。将反应液过滤, 滤饼用水 (20 mL) 洗涤 2 次。滤饼干燥后得到标题化合物。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.07 (br. s., 1H), 7.51 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.33 (dd, J=1.6, 8.2 Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H).

步骤 D: 7-(1-苄基-1H-吡啶-4-基)-1-甲基喹啉-2,3(1H,4H)-二酮

氮气保护下, 向 DMF (10 mL), 二氧六环 (10mL) 和水 (5mL) 中, 加入 7-溴-1-甲基喹啉-2,3(1H,4H)-二酮 (1.00g, 3.92mmol), 1-苄基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂己硼烷-2-基)吡啶 (1.23 g, 4.31mmol), 碳酸钾 (1.08 g, 7.84mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (286.86 mg, 392.05 μ mol)。在 100°C 下搅拌 5 小时。反应液用水 (100mL) 淬灭, 析出的固体过滤。滤饼通过柱层析得到标题化合物。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.01 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 - 7.24 (m, 6H), 7.14 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.57 (s, 3H).

步骤 E: 7-(1-苄基-1H-吡啶-4-基)-3-溴-1-甲基喹啉-2(1H)-酮

氮气保护下, 在 0°C 时向 7-(1-苄基-1H-吡啶-4-基)-1-甲基喹啉-2,3(1H,4H)-二酮 (500mg, 1.5mmol) 和三乙胺 (152.23 mg, 1.50mmol) 的 1,2-二氯乙烷中加入三溴氧磷 (1.29g, 4.5mmol)。在 80°C 下搅拌 5 小时。反应液用饱和碳酸氢钠 (100mL) 淬灭, 二氯甲烷 (100 mL) 萃取 2 次。有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩后的残余物通过柱层析得到标题化合物。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.55 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 2H), 7.62 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.43 - 7.08 (m, 5H), 5.35 (s, 2H), 3.69 (s, 3H).

步骤 F: 7-(1-苄基-1*H*-吡唑-4-基)-1-甲基-3-((4-吗啡啉苯基)氨基)喹喔啉-2(1*H*)-酮

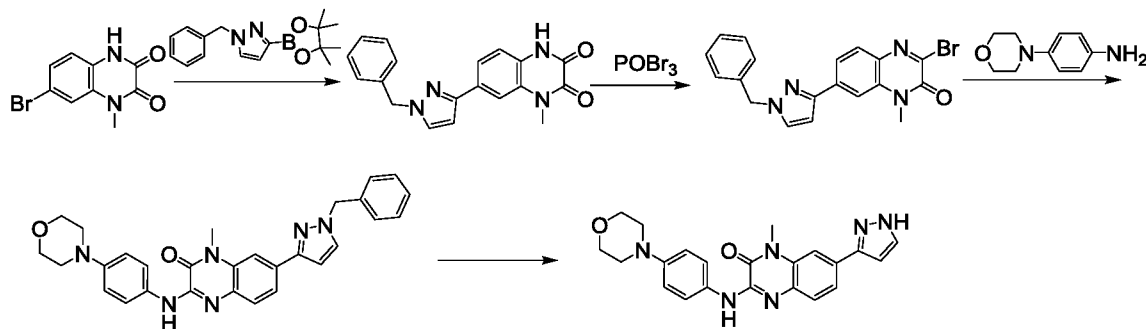
氮气保护下, 向 1,4-二氧六环 (10mL) 中加入 7-(1-苄基-1*H*-吡唑-4-基)-3-溴-1-甲基喹喔啉-2(1*H*)-酮 (220.0mg, 556.61 μ mol), 4-吗啡啉苯胺 (128.97mg, 723.59 μ mol), 碳酸铯 (362.71 mg, 1.50mmol) 和 [2-(2-胺乙基)苯基]-氯-钨;二叔丁基-[2-(2,4,6-三异丙基苯基)苯基]磷酸盐 (38.22mg, 55.66 μ mol)。在 70°C 下搅拌 3 小时。反应液用水 (40mL) 淬灭, 二氯甲烷 (50 mL) 萃取 2 次。有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩后的残余物通过高效液相色谱仪制备分离得到标题化合物。

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.25 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 7.38 - 7.23 (m, 4H), 6.93 (d, J=9.0 Hz, 2H), 5.34 (s, 2H), 3.72 (br. s., 7H), 3.06 (br. s., 4H).

步骤 G: 1-甲基-3-((4-吗啡啉苯基)氨基)-7-(1*H*-吡唑-4-基) 喹喔啉-2(1*H*)-酮

向 7-(1-苄基-1 氢-吡唑-4-基)-1-甲基-3-((4-吗啡啉苯基)氨基)喹喔啉-2(1 氢)-酮 (40.0mg, 81.21 μ mol) 的 DMSO (2mL) 溶液中加入叔丁醇钾 (63.79mg, 568.45 μ mol)。在 25°C 下搅拌 18 小时。反应液直接通过高效液相色谱仪制备分离 (三氟乙酸添加剂) 得到标题化合物 26。

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.31 (br. s., 1H), 8.17 (s, 2H), 7.99 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 1H), 7.45 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.2 Hz, 2H), 3.73 (br. s., 8H), 3.09 (br. s., 3H).

实施例 27: 1-甲基-3-((4-吗啡啉苯基)氨基)-7-(1*H*-吡唑-3-基) 喹喔啉-2(1*H*)-酮**步骤 A:** 7-(1-苄基-1*H*-吡唑-3-基)-1-甲基喹喔啉-2,3(1*H*,4*H*)-二酮

氮气保护下, 向 DMF (10 mL), 二氧六环 (10mL) 和水 (5mL) 中, 加入 7-溴-1-甲基喹喔啉-2,3(1 氢,4 氢)-二酮 (1.00g, 3.92mmol), 1-苄基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂己硼烷-2-基)吡唑 (1.45 g, 5.10mmol), 碳酸钾 (1.08 g, 7.84mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (286.86 mg, 392.0 μ mol)。在 100°C 下搅拌 5 小时。反应液用水 (100mL) 淬灭, 析出的固体过滤。滤饼通过柱层析得到标题化合物。

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.05 (br. s., 1H), 7.87 (br. s., 1H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.35 - 7.11 (m, 6H), 6.81 (br. s., 1H), 5.36 (s, 2H), 3.54 (s, 3H).

步骤 B: 7-(1-苄基-1*H*-吡唑-3-基)-3-溴-1-甲基喹喔啉-2(1*H*)-酮

氮气保护下, 在 0°C 时向 7-(1-苄基-1*H*-吡唑-3-基)-1-甲基喹喔啉-2,3(1*H*,4*H*)-二酮 (700mg, 2.11mmol) 和三乙胺 (213.51 mg, 2.11mmol) 的 1,2-二氯乙烷 (20mL) 中加入三溴氧磷 (1.81g, 6.33mmol)。在 80°C 下搅拌 5 小时。反应液用饱和碳酸氢钠 (100mL) 淬灭, 二氯甲烷 (100 mL) 萃取 2 次。有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩后的残余物通过柱层析得到标题化合物。

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.94 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.87 - 7.79 (m, 2H), 7.78 - 7.74 (m, 1H), 7.38 - 7.21 (m, 5H), 7.02 (d, J=2.3 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.70 (s, 3H).

步骤 C: 7-(1-苄基-1*H*-吡唑-3-基)-1-甲基-3-((4-吗啡啉苯基)氨基)喹喔啉-2(1*H*)-酮

氮气保护下, 向 1,4-二氧六环 (10mL) 中加入 7-(1-苄基-1*H*-吡唑-3-基)-3-溴-1-甲基喹喔啉-2(1*H*)-酮 (300.0mg, 759.01 μ mol) 4-吗啡啉苯胺 (175.86mg, 986.71 μ mol), 碳酸铯 (494.60 mg, 1.52mmol) 和 [2-(2-胺乙基)苯基]-氯-钨;二叔丁基-[2-(2,4,6-三异丙基苯基)苯基]磷酸盐 (52.12mg, 75.9 μ mol)。在 70°C 下搅拌 3 小时。反应液用水 (40mL) 淬灭, 二氯甲烷 (50 mL) 萃取 2 次。有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩后的残余物通过柱层析得到标题化合物。

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.36 (s, 1H), 8.01 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.93 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 2H), 7.50 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.40 - 7.26 (m, 5H), 6.97 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.90 (d, J=2.3 Hz, 1H), 5.42

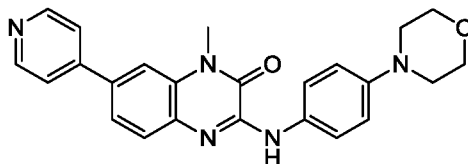
(s, 2H), 3.80 - 3.71 (m, 7H), 3.12 - 3.06 (m, 4H).

步骤 D: 1-甲基-3-((4-吗啡啉苯基)氨基)-7-(1*H*-吡唑-3-基) 喹喔啉-2(1*H*)-酮

向 7-(1-苄基-1*H*-吡唑-3-基)-1-甲基-3-((4-吗啡啉苯基)氨基)喹喔啉-2(1*H*)-酮(100.0mg, 203.02 μ mol) 的 DMSO (5mL) 溶液中加入叔丁醇钾 (159.47mg, 1.42mmol)。在 25 $^{\circ}$ C 下搅拌 18 小时。反应液浓缩后, 残余物通过高效液相色谱仪制备分离 (三氟乙酸添加剂) 得到标题化合物 27。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ = 3.13 (br. s., 4 H), 3.48 - 3.64 (m, 7 H), 6.82 (br. s., 1 H), 7.03 (br. s., 2 H), 7.50 (br. s., 1 H), 7.61 - 7.85 (m, 3 H), 8.00 (d, $J=7.83$ Hz, 2 H), 9.45 (br. s., 1 H)。

实施例 28: 1-甲基-3-((4-吗啡啉苯基)氨基)-7-(吡啶-4-基)喹喔啉-2(1*H*)-酮

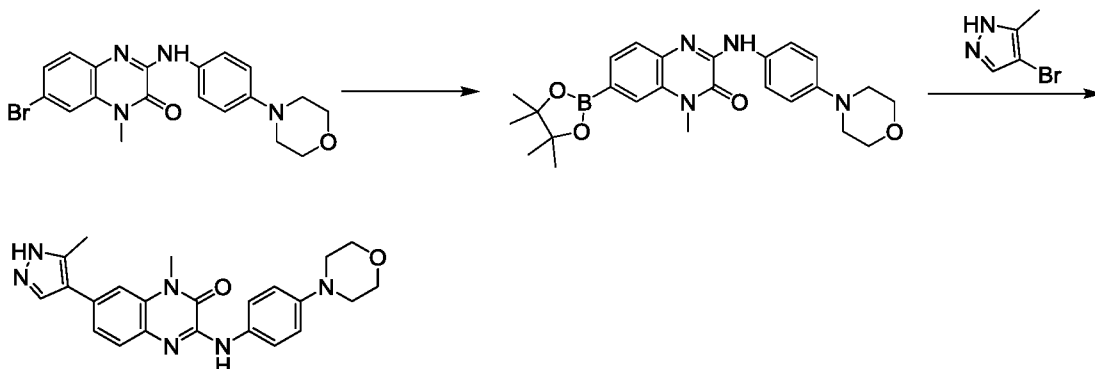


实施例 28 的制备可参考实施例 27 的制备方法制备得到。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 8.93 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.09 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 8.00 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.87 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.25 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 4.05 - 4.00 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.38 - 3.32 (m, 4H)。

MS-ESI (m/z):414 (M+H) $^+$ 。

实施例 29: 1-甲基-7-(5-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3-((4-吗啡啉苯基)氨基)喹喔啉-2(1*H*)-酮



步骤 A: 1-甲基-3-((4-吗啡啉苯基)氨基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂己硼烷-2-基)喹喔啉-2(1*H*)-酮

氮气保护下, 向 7-溴-1-甲基-3-((4-吗啡啉苯基)氨基)喹喔啉-2(1*H*)-酮 (2.00g, 4.82mmol) 的 DMF (30 mL) 中加入双联频哪醇硼酸酯 (1.84 g, 7.23mmol), 乙酸钠 (1.19 g, 14.46mmol) 和 Pd(dppf)Cl $_2$ (352.68 mg, 482 μ mol)。在 100 $^{\circ}$ C 下搅拌 5 小时。反应液用水 (100mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (30mL) 萃取三次。合并有机相, 饱和食盐水 (100mL) 洗涤。过滤, 浓缩后残余物通过柱层析得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 8.41 (s, 1H), 7.86 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 1H), 6.95 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 3.92 - 3.85 (m, 4H), 3.83 - 3.79 (m, 3H), 3.18 - 3.10 (m, 4H), 1.40 - 1.33 (m, 12H)。

步骤 B: 1-甲基-7-(5-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3-((4-吗啡啉苯基)氨基)喹喔啉-2(1*H*)-酮

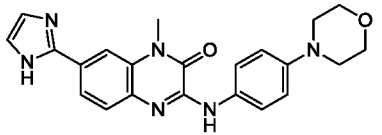
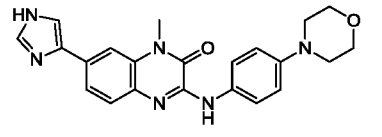
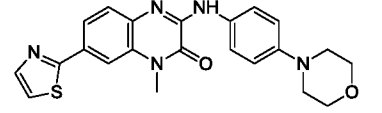
氮气保护下, 1-甲基-3-((4-吗啡啉苯基)氨基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂己硼烷-2-基)喹喔啉-2(1*H*)-酮、5-甲基-1*H*-吡唑 (41.79 mg, 259.55 μ mol), 碳酸钾 (89.68 mg, 648.87mmol) 和 Pd(dppf)Cl $_2$ (15.83 mg, 21.63 μ mol)。在 80 $^{\circ}$ C 下搅拌 5 小时。反应液过滤, 滤液浓缩后残余物通过高效液相制备分离得到标题化合物 29。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ = 9.43 (br. s., 1H), 8.17 - 7.86 (m, 3H), 7.62 - 7.31 (m, 3H), 7.05 (br. s., 2H), 3.90 - 3.63 (m, 7H), 3.15 (br. s., 4H), 2.44 (br. s., 3H)。

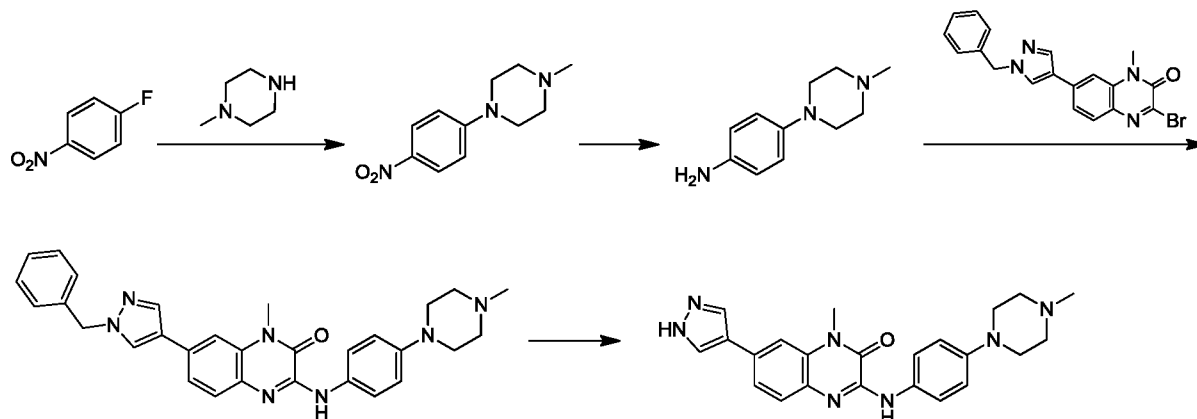
MS-ESI (m/z):417 (M+H) $^+$ 。

实施例 30-32 的制备可参考实施例 29 的制备方法制备得到:

标题化合物	化合物	名称
-------	-----	----

实施例 30		7-(1 <i>H</i> -咪唑-2-基)-1-甲基-3-((4-吗啡啉苯基)氨基)喹啉-2(1 <i>H</i>)-酮
	1H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.66 (br. s., 1H), 8.14 (br. s., 1H), 8.00 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.91 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.79 (br. s., 2H), 7.63 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J=7.5 Hz, 2H), 3.74 (br. s., 7H), 3.09 (br. s., 4H). MS-ESI (m/z):403 (M+H) ⁺	
实施例 31		7-(1 <i>H</i> -咪唑-4-基)-1-甲基-3-((4-吗啡啉苯基)氨基)喹啉-2(1 <i>H</i>)-酮
	1H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ = 9.52 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.00 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.04 - 6.91 (m, 2H), 3.82 - 3.68 (m, 6H), 3.09 (br. s., 4H). MS-ESI (m/z):403 (M+H) ⁺	
实施例 32		1-甲基-3-((4-吗啡啉苯基)氨基)-7-(噻唑-2-基)喹啉-2(1 <i>H</i>)-酮
	1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.45 (br. s., 1H), 7.89 (dd, J=7.5, 15.9 Hz, 4H), 7.74 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.32 (br. s., 1H), 7.13 (d, J=7.8 Hz, 2H), 3.92 (br. s., 4H), 3.79 (br. s., 3H), 3.23 (br. s., 4H).	

实施例 33: 1-甲基-3-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-(1*H*-吡唑-4-基)喹啉-2(1*H*)-酮



步骤 A: 1-甲基-4-(4-硝基苯基)哌嗪

将碳酸钾(10.77g, 77.96mmol)加入到 1-氟-4-硝基苯 (10.00g, 70.87mmol)的二甲亚砜 (25mL) 的溶液中, 在室温搅拌半小时。再向反应液中滴加 1-甲基哌嗪(7.17g, 71.58mmol), 在室温搅拌 16 小时。向反应液中加入水 (300mL), 有固体析出, 过滤, 旋干得到标题化合物。

1H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 8.04 (d, J=9.3 Hz, 2H), 7.02 (d, J=9.3 Hz, 2H), 3.46 - 3.41 (m, 4H), 2.44 - 2.39 (m, 4H), 2.21 (s, 3H).

步骤 B: 4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺

向 1-甲基-4-(4-硝基苯基)哌嗪(5.00 g, 22.60 mmol)的乙酸乙酯 (80mL) 溶液中加入 10% 钯炭 (2.00 g), 用氢气球置换三次, 在室温搅拌 16 小时。用硅藻土过滤, 用二氯甲烷和甲醇(200 mL)淋洗五次, 旋干得到标题化合物。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 6.67 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.48 (d, J=8.6 Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 2.93 - 2.80 (m, 4H), 2.46 - 2.36 (m, 4H), 2.19 (s, 3H).

步骤 C: 7-(1-苯基-1*H*-吡唑-4-基)-1-甲基-3-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹喔啉-2(1*H*)-酮
将 4-(4-甲基哌嗪-1-基)胺(48.39 mg, 253.00 μmol) 和 DIEA (98.09mg, 759.00μmol)加入到 7-(1-苯基吡唑-4-基)-3-溴-1-甲基-喹喔啉-2-酮(100.00 mg, 253.00 μmol)的异丙醇(3mL)的溶液中,在氮气保护,115°C搅拌 16 小时。反应液冷却到室温,有固体析出,过滤,滤饼用乙醇(5mL)淋洗,旋干得到标题化合物。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.26 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.97 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 5H), 6.94 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.10 (br. s., 4H), 2.46 (br. s., 4H), 2.22 (s, 3H).

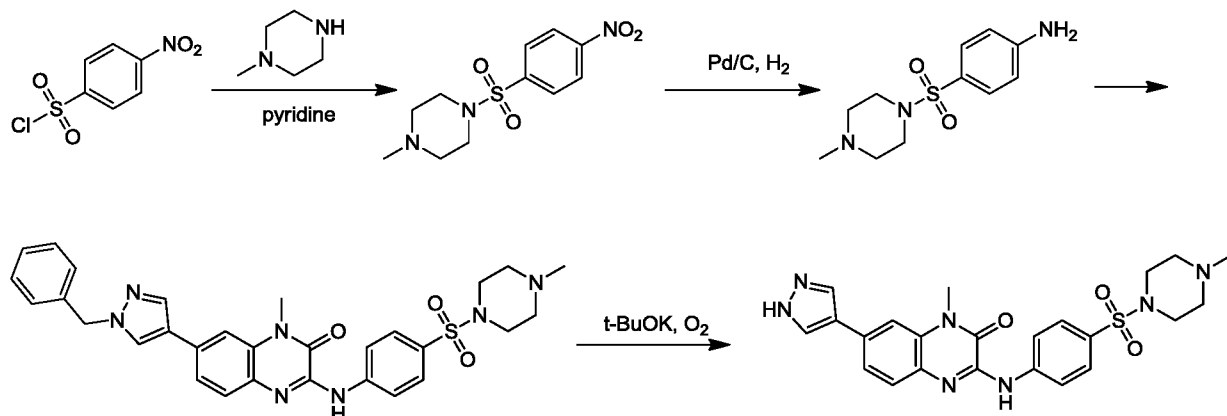
步骤 D: 1-甲基-3-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-(1*H*-吡唑-4-基)喹喔啉-2(1*H*)-酮

在室温下,将叔丁醇钾的四氢呋喃溶液(1M, 71.02mg, 632.88 μmol)加入到 7-(1-苯基-1*H*-吡唑-4-基)-1-甲基-3-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹喔啉-2(1*H*)-酮(40.00mg, 79.11 μmol)的二甲亚砜(3 mL)溶液中。在室温下,用氧气球置换三次,再搅拌 16 小时。向反应液中加入水(15 mL),用乙酸乙酯(15 mL)萃取两次。有机相用饱和食盐水(20 mL)洗两次,用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到的残余物通过制备分离(三氟乙酸)得到标题化合物 33。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.35 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 8.04 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 7.45 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.8 Hz, 2H), 3.81 (d, J=13.2 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.53 (d, J=11.7 Hz, 2H), 3.18 (d, J=10.8 Hz, 2H), 2.97 - 2.86 (m, 5H).

MS-ESI (m/z):416 (M+H)⁺.

实施例 34: 1-甲基-3-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)苯基)氨基)-7-(1*H*-吡唑-4-基)喹喔啉-2(1*H*)-酮



步骤 A: 1-甲基-4-((4-硝基苯)磺酰基)哌嗪

0°C下,向 1-甲基哌嗪(4.52 g, 45.12 mmol)的吡啶(40mL)中加入 4-硝基苯磺酰氯(10.00 g, 45.12mmol)的吡啶溶液(20 mL)。反应液在 0-20°C下搅拌 2 小时。水(200 mL)淬灭,析出的固体过滤。滤饼用二氯甲烷/甲醇(22 mL, 10/1)重结晶后得到标题化合物。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 8.44 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.00 (d, J=8.8 Hz, 2H), 2.96 (br. s, 4H), 2.36 (t, J=4.4 Hz, 4H), 2.13 (s, 3H).

步骤 B: 4-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)苯胺

向 1-甲基-4-((4-硝基苯)磺酰基)哌嗪(3.70 g, 12.97 mmol)的甲醇(50.00 mL)溶液中加入 Pd/C(800 mg)。反应液在氢气球(15Psi)、15°C下搅拌 2 小时。反应液过滤,滤液浓缩后得到标题化合物。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 7.33 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.64 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.08 (s, 2H), 2.78 (br. s., 4H), 2.34 (br. s., 4H), 2.13 (s, 3H).

步骤 C: 7-(1-苯基-1*H*-吡唑-4-基)-1-甲基-3-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)苯基)氨基)喹喔啉-2(1*H*)-酮

实施例 34 步骤 C 的制备可参考实施例 33 步骤 C 的制备方法。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.95 (s, 1H), 8.51 - 8.42 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 3H),

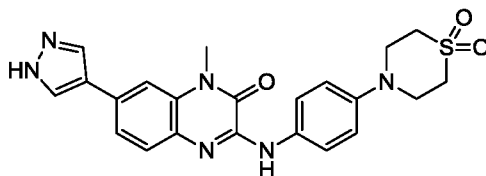
7.59 (d, J=2.6 Hz, 2H), 7.42 - 7.24 (m, 5H), 5.38 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.88 (br. s., 4H), 2.36 (br. s., 4H), 2.13 (s, 3H).

步骤 D: 1-甲基-3-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)苯基)氨基)-7-(1H-吡唑-4-基)喹喔啉-2(1H)-酮
 实施例 34 步骤 D 的制备可参考实施例 33 步骤 D 的制备方法。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 10.02 (s, 1H), 9.45 - 9.34 (m, 1H), 8.51 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.24 (br. s., 2H), 7.76 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 3.79 (s, 5H), 3.16 (br. s., 6H), 2.79 (s, 3H).

MS-ESI (m/z): 480.2 (M+H)⁺.

实施例 35: 3-((4-(1,1-二氧硫代吗啡啉)苯基)氨基)-1-甲基-7-(1H-吡唑-4-基)喹喔啉-2(1H)-酮

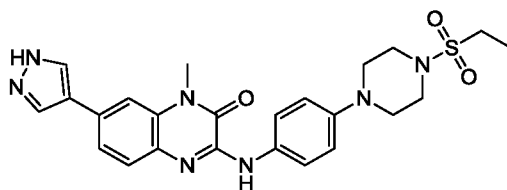


实施例 35 的制备可参考实施例 33 的制备方法得到。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.97 (br s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.04 (br d, J=9.0 Hz, 3H), 7.61 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.05 (d, J=9.3 Hz, 2H), 3.75 (s, 7H), 3.14 (br s, 4H).

LCMS (ESI) m/z: 451 (M+1).

实施例 36: 3-((4-(4-(乙磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1-甲基-7-(1H-吡唑-4-基)喹喔啉-2(1H)-酮

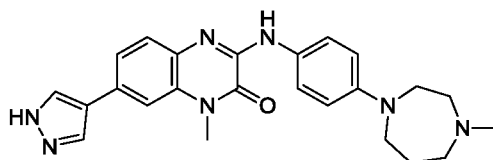


实施例 36 的制备可参考实施例 33 的制备方法得到。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.35 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 8.01 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.33 (br s, 4H), 3.19 (br s, 4H), 3.10~3.22 (m, 2H), 1.22~1.26 (m, 3H).

LCMS (ESI) m/z: 494.1(M+1).

实施例 37: 1-甲基-3-((4-(4-甲基-1,4-二氮杂庚烷-1-基)苯基)氨基)-7-(1H-吡唑-4-基)喹喔啉-2(1H)-酮

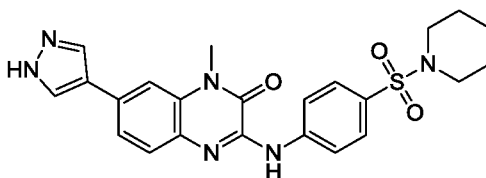


实施例 37 的制备可参考实施例 33 的制备方法得到。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.35 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 8.04 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 7.45 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.8 Hz, 2H), 3.80 (br, 5H), 3.52~3.65 (m, 4H), 3.32~3.39 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.25 - 2.29 (m, 2H).

MS-ESI (m/z): 429 (M+H)⁺.

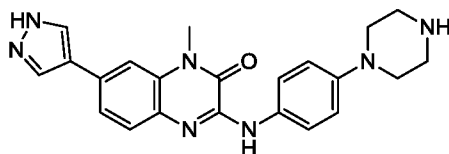
实施例 38: 1-甲基-3-((4-(哌啶-1-基磺酰基)苯基)氨基)-7-(1H-吡唑-4-基)喹喔啉-2(1H)-酮



实施例 38 的制备可参考实施例 34 的制备方法得到。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.93 (s, 2H), 8.45 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.24 (br. s., 1H), 7.74 - 7.53 (m, 5H), 3.78 (s, 3H), 2.87 (br. s., 4H), 1.54 (br. s., 4H), 1.35 (br. s., 2H)。

实施例 39: 1-甲基-3-((4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-(1H-吡唑-4-基)喹喔啉-2(1H)-酮

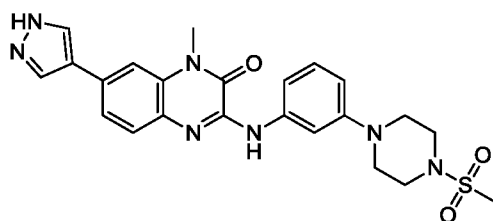


实施例 39 的制备可参考实施例 33 的制备方法得到。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.35 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.20 (s, 2H), 8.03 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.54(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.8 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.28 (d, J=16.0 Hz, 8H).

LCMS (ESI) m/z: 402.1(M+1).

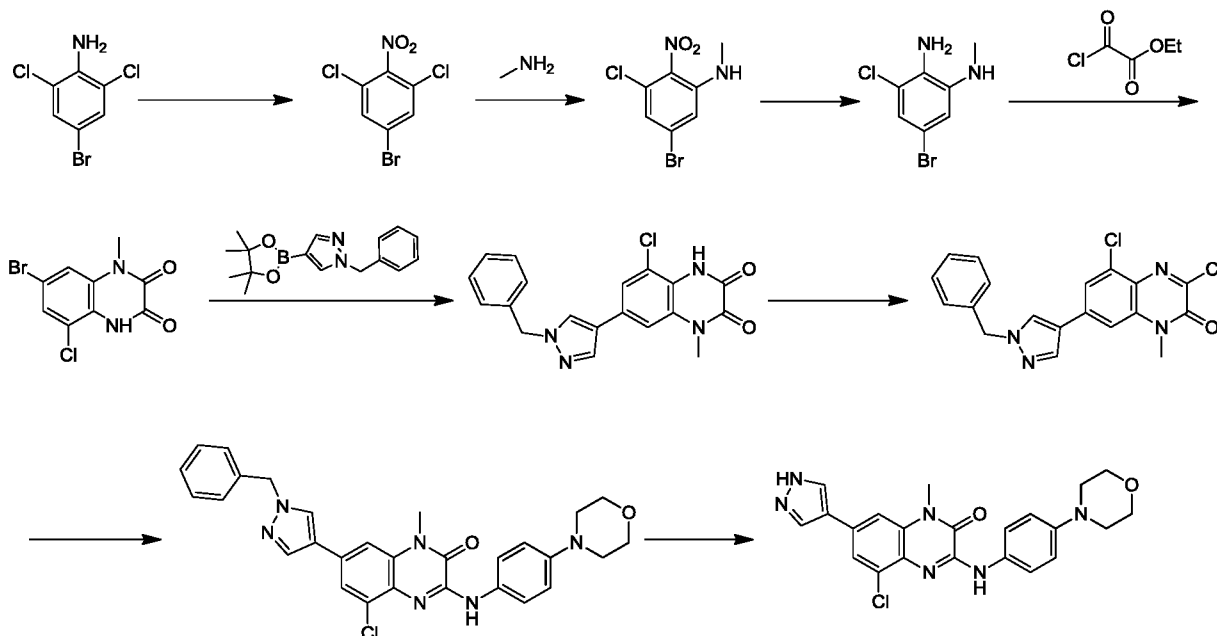
实施例 40: 1-甲基-3-((3-(4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-(1H-吡唑-4-基)喹喔啉-2(1H)-酮



实施例 40 的制备可参考实施例 33 的制备方法得到。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.99 (br. s., 1H), 9.28 (br. s., 1H), 8.34 (br. s., 1H), 8.07 (br. s., 1H), 7.87 (br. s., 1H), 7.70 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.64 (br. s., 1H), 7.54 (br. s., 2H), 7.21 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J=7.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.33 (s, 8H), 2.94 (s, 3H).

实施例 41: 5-氯-1-甲基-3-((4-吗啡啉苯基)氨基)-7-(1H-吡唑-4-基)喹喔啉-2(1H)-酮



步骤 A: 5-溴-1,3-二氯-2-硝基苯

20°C 下, 向 4-溴-2,6-二氯-苯胺(10g, 41.51 mmol)的二氯乙烷 (250mL) 溶液中分批加入 80%间氯过氧苯甲酸(35.82 g, 166 mmol), 室温搅拌一小时后加热至 70°C 反应 8 小时。TLC 显示原料反应完全。降温, 向反应液中缓慢加入饱和硫代硫酸钠水溶液 (350mL) 淬灭后, 加入二氯甲烷 280mL 萃取。有机相用 2M 氢氧化钠水溶液 (150mL) 和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干后得到目标化合物 5-溴-1,3-二氯-2-硝基苯。

步骤 B: 5-溴-3-氯-N-甲基-2-硝基苯

0°C 下, 向 5-溴-1,3-二氯-2-硝基苯(6g, 22.15 mmol)的 DMF (150mL) 溶液中分别加入三乙胺 (3.07mL, 22.15 mmol)和甲胺溶液 (2M, 22.15 mL, 44.3 mmol), 室温搅拌一小时后加热至 50°C 反应 6 小时。TLC 显示原料反应完全。降温, 向反应液中加入水 (100mL) 和乙酸乙酯萃取 (150mL)。有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干后得到目标化合物 5-溴-3-氯-N-甲基-2-硝基苯。

步骤 C: 5-溴-3-氯-N1-甲苯-1,2-二胺

向 5-溴-3-氯-N-甲基-2-硝基苯(2.5g, 22.15 mmol)的乙醇 (50mL) 和水 (50mL) 的溶液中分批加入铁粉(3.16g, 56.5 mmol)和乙酸 (0.56g, 9.42mmol), 室温搅拌一小时后加热至 60°C 反应 4 小时。TLC 显示原料反应完全。降温, 过滤, 向滤液中加入乙酸乙酯 (150mL) 萃取三次。有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干后得到目标化合物 5-溴-3-氯-N1-甲苯-1,2-二胺。

步骤 D: 7-溴-5-氯-1-甲基喹啉-2,3(1H,4H)-二酮

0°C 下, 往 5-溴-3-氯-N1-甲苯-1,2-二胺(1.2 g, 5.1mmol)的 1,2-二氯乙烷 (130.00 mL)溶液中加入三乙胺(0.52g, 5.1mmol)和乙基-2-氯-2-氧代乙酸酯(1.04g, 7.65mmol)。15°C 搅拌 12 小时后 TLC 显示原料反应完全。反应液浓缩后使用 20mL 乙酸乙酯洗涤两次得到 7-溴-5-氯-1-甲基喹啉-2,3(1H,4H)-二酮。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): d = 11.56 (br. s., 1H), 7.55 (dd, J=12.3, 1.8 Hz, 2H), 3.50 ppm (s, 3H).

步骤 E: 7-(1-苄基-1H-吡啶-4-基)-5-氯-1-甲基喹啉-2,3(1H,4H)-二酮

7-溴-5-氯-1-甲基喹啉-2,3(1H,4H)-二酮(3.50g, 12.09mmol)和 1-苄基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶(3.78g, 13.3mmol)的 DMF(20mL), 二氧六环(20.00mL) 和水(10.00 mL)溶液中加入 Pd(dppf)Cl₂ (0.88mg, 1.21mmol)和碳酸钾(5.01g, 36.27mmol)。100°C 搅拌 2 小时后 TLC 显示原料反应完全。反应液浓缩后加入二氯甲烷 (100 mL)和水(50mL)。水相使用 100 mL 二氯甲烷萃取三次。有机相饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干后硅胶柱层析得到 7-(1-苄基-1H-吡啶-4-基)-5-氯-1-甲基喹啉-2,3(1H,4H)-二酮。

¹H NMR (CHLOROFORM-d, 400MHz): d = 9.12 (br. s., 1H), 7.82 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.34-7.44 (m, 4H), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.18 (d, J=1.5 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.71 ppm (s, 3H).

步骤 F: 7-(1-苄基-1H-吡啶-4-基)-3,5-二氯-1-甲基喹啉-2(1H)-酮

0°C 下 7-(1-苄基-1H-吡啶-4-基)-5-氯-1-甲基喹啉-2,3(1H,4H)-二酮(1.2 g, 3.27mmol) 的甲苯 (35.00 mL)溶液中加入 N,N-二甲基乙二胺(0.43g, 3.27mmol)和三氯氧磷 (1g, 6.54mmol)。100°C 下搅拌 3 小时后, TLC 显示原料反应完全。降温至 0°C, 向反应液中缓慢加入饱和碳酸氢钠水溶液 (200mL) 淬灭后, 加入二氯甲烷 120mL 萃取。有机相饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干后得到目标化合物 7-(1-苄基-1H-吡啶-4-基)-3,5-二氯-1-甲基喹啉-2(1H)-酮。

¹H NMR (CHLOROFORM-d, 400MHz): d = 7.90 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.55 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.34-7.44 (m, 3H), 7.30 (d, J=6.5 Hz, 2H), 7.23 (d, J=1.3 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.79 ppm (s, 3H).

步骤 G: 7-(1-苄基-1H-吡啶-4-基)-5-氯-1-甲基-3-((4-吗啡啉苯基)氨基)喹啉-2(1H)-酮

20°C 下, 7-(1-苄基-1H-吡啶-4-基)-3,5-二氯-1-甲基喹啉-2(1H)-酮(700.00 mg, 1.82 mmol)和 4-吗啡啉苯胺 (647 mg, 3.63mmol)的乙腈(5.00 mL)溶液中搅拌。反应液在 100°C 下搅拌 4 小时。反应液浓缩后分别加入 1M 盐酸 (50 mL)和二氯甲烷 DCM (50 mL)萃取三次。有机相饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干后得到目标化合物得到 7-(1-苄基-1H-吡啶-4-基)-5-氯-1-甲基-3-((4-吗啡啉苯基)氨基)喹啉-2(1H)-酮。

MS-ESI (m/z):527.0 (M+H).

步骤 H: 5-氯-1-甲基-3-((4-吗啡啉苯基)氨基)-7-(1H-吡啶-4-基) 喹啉-2(1H)-酮

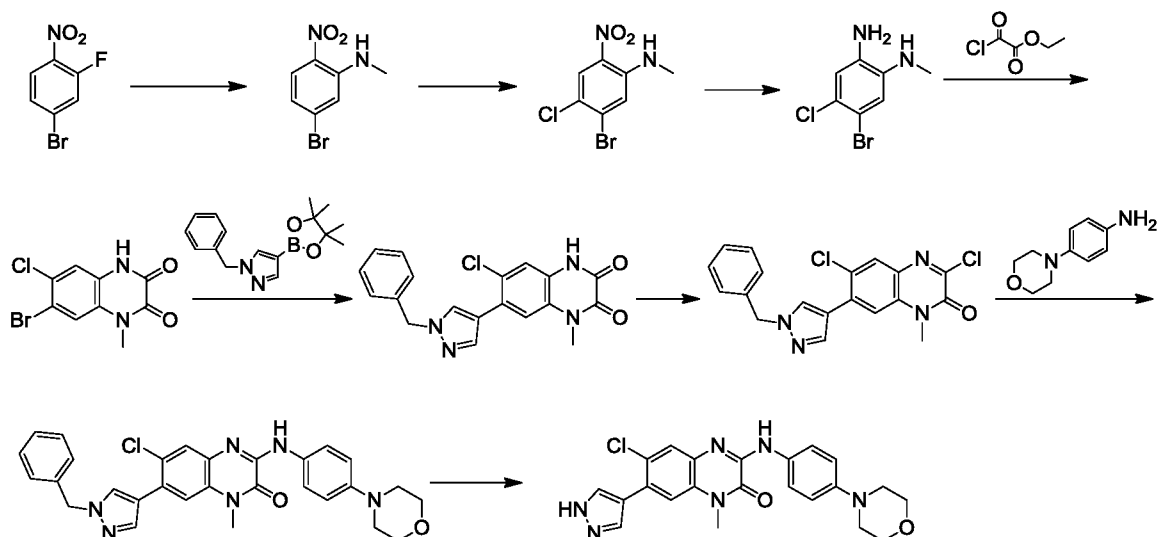
20°C 下, 7-(1-苄基-1H-吡啶-4-基)-5-氯-1-甲基-3-((4-吗啡啉苯基)氨基)喹啉-2(1H)-酮(100.00 mg, 189.75 μmol)的 DMSO (5.00 mL)溶液中加入叔丁醇钾的四氢呋喃溶液 (127.75 mg, 1.14 mmol) 在氧气气氛中搅拌一小时。LCMS 显示原料反应完全。反应液浓缩后倒入 10mL 水中, 15mL 乙酸乙酯萃取 3 次。有机相饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 旋干后制备分离(三氟乙酸体系)得到 5-氯-1-甲基-3-((4-吗啡啉苯基)氨基)-7-(1H-吡啶-4-基) 喹啉-2(1H)-酮 (化合物 41)。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): d = 9.89 (br. s., 1H), 8.44 (d, J=8.0 Hz, 2H), 8.33 (s, 2H), 7.80 (s, 1H),

7.63 (br. s., 3H), 4.02 (br. s., 4H), 3.76 (s, 3H), 3.48 ppm (br. s., 4H).

MS-E SI (m/z):437.1 (M+H).

实施例 42: 6-氯-1-甲基-3-((4-吗啡啉苯基)氨基)-7-(1*H*-吡唑-4-基)喹喔啉-2(1*H*)-酮



步骤 A: 5-溴-N-甲基-2-硝基苯胺

0 °C 氮气保护下,向 5-溴-N-甲基-2-硝基苯胺 (30g, 136.36mmol), 碳酸钾 (28.27g, 204.54mmol) 的 DMF (500mL) 溶液中滴加甲胺的四氢呋喃溶液 (2M, 81.82mL) 在 25 °C 下搅拌 2 小时后, 反应液倒入冰水 (1000mL) 中, 搅拌 10 分钟, 过滤, 滤饼用水 (50mL×2) 洗涤, 提供标题化合物。

¹H NMR(400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.03 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.01 (d, J=1.3 Hz, 1H), 6.77 (dd, J=1.7, 9.2 Hz, 1H), 3.02 (d, J=5.1 Hz, 3H).

步骤 B: 5-溴-4-氯-N-甲基-2-硝基苯胺

25 °C 下, 向实施例 42A (20g, 86.56mmol), NCS (11.79g, 88.29mmol) 的 DMF (300mL) 在 40 °C 反应 18 小时, 用水 (500mL) 稀释水层用乙酸乙酯 (500mL×2) 萃取。合并的有机层用盐水 (1000mL) 洗涤后, 用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物。

¹H NMR(400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.94 (br. s., 1H), 7.26 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 3.02 (d, J=5.1 Hz, 3H).

步骤 C: 5-溴-4-氯-N1-甲基苯-1,2-联氨

25 °C 氮气保护下, 实施例 42B (4g, 15.07mmol) 的乙醇 (80mL) 溶液中加入锌粉 (4.93g, 75.33mmol) 和甲酸胺 (4.75g, 75.33mmol), 在 50 °C 下搅拌 2 小时后, 反应液被过滤, 滤饼用二氯甲烷 (100mL) 洗涤, 滤液被水 (50mL) 洗, 有机层用饱和食盐水 (100mL) 洗, 再用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 提供标题化合物。

¹H NMR(400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 6.78 (s, 2H), 3.40 - 3.30 (m, 2H), 2.83 (s, 3H).

步骤 D: 7-溴-6-氯-1-甲基喹喔啉-2,3(1*H*,4*H*)-二酮

0 °C 下, 向实施例 42C (3.4g, 14.44mmol), 三乙胺 (3.65g, 36.10mmol) 的 1,2-二氯乙烷 (60mL) 中滴加乙基 2-氯-2-氧-醋酸盐 (2.37g, 17.33mmol), 在 25 °C 反应 2 小时, 等有白色固体形成后, 在 60 °C 反应 3 小时, 反应液被过滤, 滤饼用水 (50×2mL) 洗涤, 滤饼被减压蒸发得到标题化合物。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.08 (br. s., 1H), 7.66 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 3.46 (s, 3H).

步骤 E: 7-(1-苄基-1*H*-吡唑-4-基)-6-氯-1-甲基喹喔啉-2,3(1*H*,4*H*)-二酮

氮气保护下, 实施例 42D (1g, 3.45mmol), 1-苄基-4-(4,4,5,5-四甲基 1,3,2-二氧杂己硼烷-2-基)吡唑 (1.08g, 3.8mmol), Pd(dppf)Cl₂ (282.08 mg, 345.41 μmol), 碳酸钾 (954.79 mg, 6.91 mmol) 的 DMF (15.00mL) 二氧六环 (15.00mL) 和水 (5.00mL) 中, 混合物 100 °C 搅拌 5 小时。冷却至室温, 用水 (100mL) 稀释, 过滤。滤饼通过柱色谱纯化得到标题化合物。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.06 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.38 - 7.26 (m, 5H), 7.22 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.53 (s, 3H).

步骤 F: 7-(1-苄基-1*H*-吡唑-4-基)-3,6-二氯-1-甲基喹啉-2(1*H*)-酮

0℃氮气保护下, 实施例 42E (900mg, 2.45mmol) 和 DIEA (265.98mg, 2.06mmol) 的甲苯 (9mL) 溶液中加入三氯氧磷 (589.78g, 3.85mmol), 在 110℃ 下搅拌 2 小时后, 反应液缓慢倒入碳酸氢钠水溶液 (50 mL) 中, 搅拌 10 分钟, 二氯甲烷 (50mL×2) 萃取, 有机层用饱和食盐水 (100mL) 洗, 再用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 通过柱色谱纯化得到标题化合物。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.56 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 3H), 5.41 (s, 2H), 3.69 (s, 3H).

步骤 G: 7-(1-苄基-1*H*-吡唑-4-基)-6-氯-1-甲基-3-((4-吗啡啉苯基)氨基)喹啉-2(1*H*)-酮

氮气保护下, 向实施例 42F (100mg, 259.57μmol), 4-吗啡啉苯胺 (92.53mg, 519.14μmol) 的乙腈 (2mL), 该混合物在 80℃ 反应 18 小时, 反应液被减压蒸发, 残渣通过柱色谱纯化得到标题化合物。

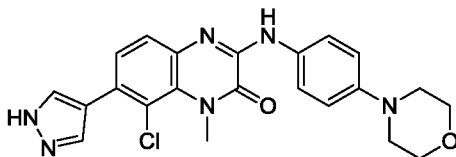
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.47 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.03 - 7.91 (m, 3H), 7.53 (d, J=11.2 Hz, 2H), 7.41 - 7.22 (m, 5H), 6.94 (d, J=9.0 Hz, 2H), 5.40 (s, 2H), 3.79 - 3.66 (m, 7H), 3.11 - 3.02 (m, 4H).

步骤 H: 6-氯-1-甲基-3-((4-吗啡啉苯基)氨基)-7-(1*H*-吡唑-4-基)喹啉-2(1*H*)-酮

氧气保护下, 实施例 42G (80mg, 151.80μmol), t-BuOK (1M, 1.06mL), DMSO (1.00mL), 混合物 25℃ 搅拌 4 小时。反应液倒入冰水 (10mL) 稀释, 搅拌 10 分钟, 用 1M 盐酸调节 pH 为 8。用二氯甲烷 (10 mL×2) 萃取, 有机层用饱和食盐水 (20mL) 洗, 再用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过制备型 HPLC 纯化得到标题化合物 42。

LCMS (ESI) m/z: 437.1 (M+1).

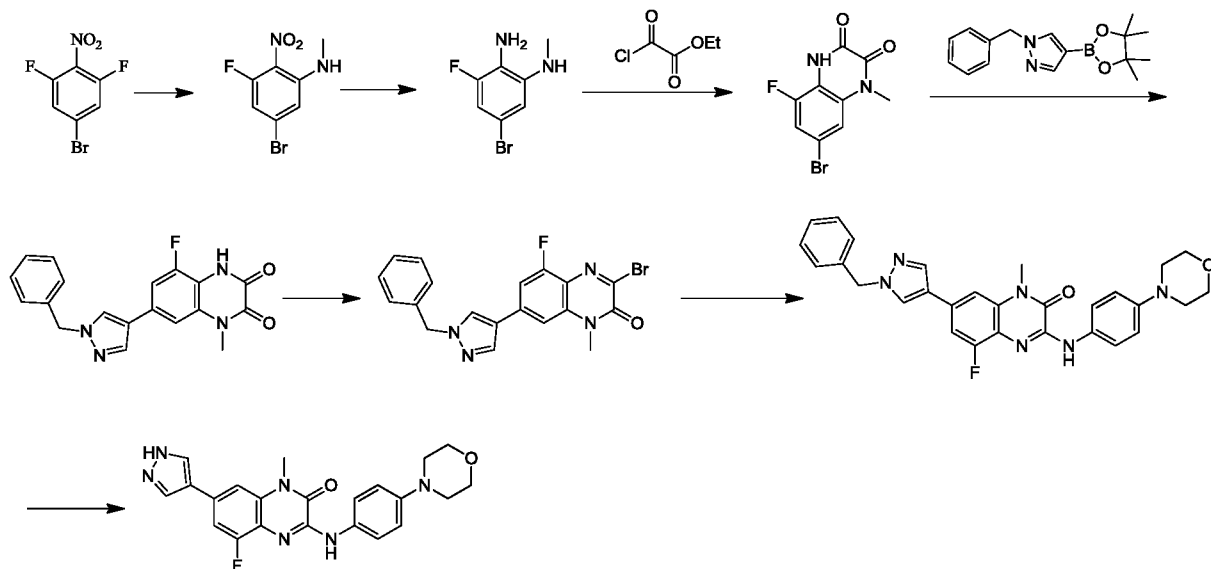
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.48 (s, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.98 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.51 (d, J=13.5 Hz, 2H), 6.96 (d, J=8.8 Hz, 2H), 3.73 (br. s., 4H), 3.69 (s, 3H), 3.08 (br. s., 4H).

实施例 43: 8-氯-1-甲基-3-((4-吗啡啉苯基)氨基)-7-(1*H*-吡唑-4-基)喹啉-2(1*H*)-酮

实施例 43 的制备可参考实施例 42 的制备方法得到。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.53 (s, 1H), 8.06 - 7.94 (m, 4H), 7.43 (s, 2H), 7.01 (d, J=9.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.76 (d, J=4.8 Hz, 4H), 3.15 - 3.10 (m, 4H).

LCMS (ESI) m/z: 437.1 (M+1).

实施例 44: 5-氟-1-甲基-3-((4-吗啡啉苯基)氨基)-7-(1*H*-吡唑-4-基)喹啉-2(1*H*)-酮**步骤 A:** 5-溴-3-氟-N-甲基-2-硝基苯

在 0℃ 下, 将甲胺 (21.01 mL, 2.0 mol/L) 加入到 5-溴-1, 3-二氟-2-硝基苯 (10.00 g, 42.02mmol)

的 DMF (100.00mL) 溶液中。反应液在 0°C 到室温下搅拌 16 小时。将反应液倒入水 (500.00mL) 中, 用乙酸乙酯 (500.00mL) 萃取两次。有机相用饱和食盐水 (500 mL) 洗两次, 用无水硫酸钠干燥, 减压旋干得到残余物用柱色谱分离得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) δ = 7.56 (d, J=4.3 Hz, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 2.86 (d, J=5.0 Hz, 3H).

步骤 B: 5-溴-3-氟-N1-甲基苯-1, 2-二氨

将铁粉 (11.17 g, 199.98 mmol) 和醋酸 (2.00 g, 33.33 mmol) 加入到 5-溴-3-氟-N-甲基-2-硝基苯 (8.30 g, 33.33 mmol) 的乙醇 (80 mL) 和水 (80 mL) 的溶液中, 在 60°C 下搅拌 3 小时。反应液过滤, 将滤液浓缩, 用乙酸乙酯 (80.00mL) 萃取三次。有机相用饱和食盐水 (80 mL) 洗两次, 用无水硫酸钠干燥, 有固体析出, 过滤, 旋干固体得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) δ = 6.69 - 6.47 (m, 1H), 6.36 - 6.18 (m, 1H), 5.27 (br. s., 1H), 4.54 (br. s., 2H), 2.78 - 2.61 (m, 3H).

步骤 C: 7-溴-5-氟-1-甲基喹啉-2, 3 (1H,4H) -二酮

在 0°C, 氮气保护下, 将草酰氯单乙酯 (4.36g, 31.96 mmol) 滴加到 5-溴-3-氟-N1-甲基苯-1, 2 二氨 (7.00g, 31.96mmol) 和三乙胺 (8.08g, 79.89mmol) 的 1,2-二氯乙烷 (70.00 mL) 溶液中, 在室温下反应 2 小时, 有白色固体析出, 再将其加热到 60°C 搅拌 3 小时。将反应液冷却到室温, 过滤, 滤饼用水 (40 mL) 洗两次, 将其滤饼旋干得到的残余物用乙酸乙酯打浆得到标题化合物。

步骤 D: 7-(1-苄基-1H-吡啶-4-基)-5-氟-1-甲基喹啉-2, 3 (1H,4H) -二酮

在氮气保护, 室温下, 将 1-苄基-4-噁那醇硼酸酯吡啶 (1.04g, 3.66 mmol), 碳酸钾 (1.01g, 7.32 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (267.96mg, 366.22 mmol, 1.01 mL) 加入到 7-溴-5-氟-1-甲基喹啉-2, 3 (1H,4H) -二酮 (1.00g, 3.66 mmol) 的二氧六环 (30 mL) 和水 (6 mL) 溶液中, 在氮气保护下, 100°C 搅拌 4 小时。反应液冷却到室温, 向反应液中加入水 (100 mL), 用二氯甲烷 (100 mL) 萃取两次。有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗两次, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干。用乙酸乙酯打浆得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.30 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.38 - 7.25 (m, 5H), 7.19 - 7.10 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.61 - 3.52 (m, 3H).

步骤 E: 7-(1-苄基-1H-吡啶-4-基)-3-溴-5-氟-1-甲基喹啉-2 (1H) -酮

在 0°C 下, 将三溴氧磷 (368.23mg, 1.28 mmol) 滴加到 7-(1-苄基-1H-吡啶-4-基)-5-氟-1-甲基喹啉-2, 3 (1H,4H) -二酮 (300.00mg, 856.29 μmol) 和 DIEA (88.53 mg, 685.03 μmol) 的甲苯 (8 mL) 溶液中, 在氮气保护下, 110°C 搅拌 1.5 小时。反应液用硅藻土过滤, 向滤液中加入水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (10 mL) 萃取三次。有机相用饱和食盐水 (15 mL) 洗两次, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.62 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.62 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 5H), 5.42 - 5.33 (m, 2H), 3.70 (s, 3H).

步骤 F: 7-(1-苄基-1H-吡啶-4-基)-5-氟-1-甲基-3-((4-吗啡啉苯基)氨基)喹啉-2(1H)-酮

在室温下, 将 7-(1-苄基-1H-吡啶-4-基)-3-溴-5-氟-1-甲基喹啉-2 (1H) -酮 (100 mg, 241.99 μmol) 溶于甲苯 (5 mL), 再在氮气保护下, 向其加入 4-吗啡啉苯胺 (51.76mg, 290.39 μmol), 碳酸铯 (236.54 mg, 725.97 μmol), Xphos (23.07 mg, 48.40 μmol) 和 Pd₂(dba)₃ (22.16 mg, 24.20 μmol)。在氮气保护下, 100°C 搅拌 4 小时。反应液冷却到室温, 向反应液中加入水 (15 mL), 用二氯乙烷 (15 mL) 萃取两次。有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗两次, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到的残余物通过柱分离得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.48 (d, J=6.8 Hz, 1H), 8.47 (d, J=6.8 Hz, 1H), 8.12 - 8.03 (m, 3H), 7.48 - 7.27 (m, 6H), 6.96 (br. s., 2H), 5.36 (d, J=6.0 Hz, 2H), 3.73 (d, J=6.5 Hz, 7H), 3.08 (br. s., 4H).

步骤 G: 5-氟-1-甲基-3-((4-吗啡啉苯基)氨基)-7-(1H-吡啶-4-基)喹啉-2 (1H) -酮

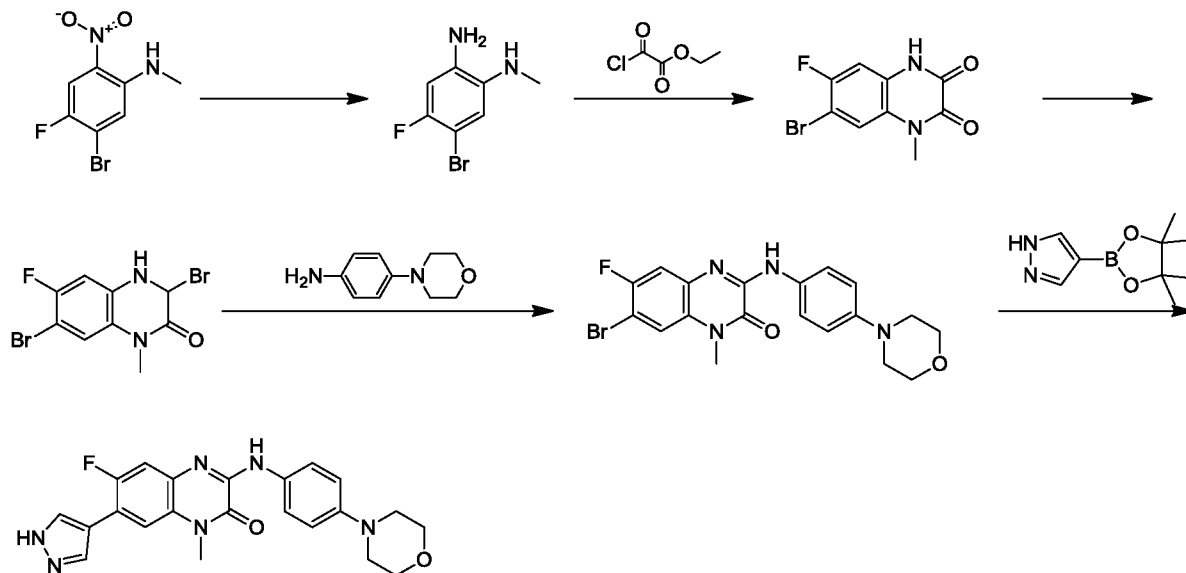
在室温下, 将 7-(1-苄基-1H-吡啶-4-基)-5-氟-1-甲基-3-((4-吗啡啉苯基)氨基)喹啉-2(1H)-酮 (30 mg, 58.76 μmol) 溶于二甲亚砜 (3 mL), 再在氮气保护下, 向其加入叔丁醇钾 (2 mol, 235.04 μL)。再用氧气球置换三次。在氧气保护下, 35°C 搅拌 3 小时。反应液慢慢滴加到水 (15 mL) 中, 用乙酸乙酯 (15 mL) 萃取两次。有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗两次, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到的残

余物通过制备分离（三氟乙酸）得到标题化合物 44。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.49 (br. s., 1H), 8.24 (s, 2H), 8.08 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.10 - 6.92 (m, 2H), 3.74 (br. s., 7H), 3.12 (br. s., 4H).

MS-ESI (m/z): 421 (M+H)⁺.

实施例 45: 6-氟-1-甲基-3-((4-吗啡啉苯基)氨基)-7-(1*H*-吡唑-4-基)喹喔啉-2(1*H*)-酮



步骤 A: 5-溴-4-氟-N1-甲基-苯-1,2-联氨

0 °C 氮气保护下,向 4-溴-5-氟-N2-甲基-苯-1,2-联氨 (6g, 24.09mmol) 的乙醇 (120mL) 溶液中加入锌粉 (7.88g, 120.45mmol) 和甲酸胺 (7.6g, 120.45mmol), 在 50 °C 下搅拌 2 小时后, 反应液被过滤, 滤饼用二氯甲烷 (500mL) 洗涤, 滤液被水 (200mL) 洗, 有机层用饱和食盐水 (500mL) 洗, 再用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 提供标题化合物。

步骤 B: 7-溴-6-氟-1-甲基喹喔啉-2,3(1*H*,4*H*)-二酮

0 °C 下,向实施例 45A (4.65g, 21.23mmol), 三乙胺(5.37g, 53.08mmol)的 1,2-二氯乙烷(120mL) 中滴加乙基 2-氯-2-氧-醋酸盐 (3.48g, 25.48mmol), 在 25 °C 反应 2 小时, 等有白色固体形成后, 在 60 °C 反应 2 小时, 反应液被过滤, 滤饼用水 (50×2mL) 洗涤, 滤饼被减压蒸发得到标题化合物。

LCMS (ESI) m/z: 273 (M+1).

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.14 (s, 1H), 7.65 (d, J=6.3 Hz, 1H), 7.06 (d, J=9.0 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H).

步骤 C: 3,7-二溴-6-氟-1-甲基-3,4-二氢喹喔啉-2(1*H*)-酮

氮气保护下, 实施例 45B (2.4g, 8.79mmol), 三乙胺 (1.33g, 13.18mmol), 三溴氧磷 (7.56g, 26.37mmol), 的 1,2-二氯乙烷 (50 mL) 混合物在 90 °C 下搅拌 6 小时后, 反应液缓慢的倒入冷的碳酸氢钠 (300mL) 中, 搅拌 10 分钟, 混合物被过滤, 滤饼减压旋干得到标题化合物。

LCMS (ESI) m/z: 337(M+1).

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.01 (d, J=6.3 Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H).

步骤 D: 7-溴-6-氟-1-甲基-3-((4-吗啡啉苯基)氨基)喹喔啉-2(1*H*)-酮

氮气保护下, 向实施例 45C (1.95g, 5.80mmol), 醋酸钠 (1.43g, 17.41mmol), 4-吗啡啉苯胺 (1.24g, 6.97mmol) 的异丙醇 (30mL) 溶液中, 混合物在 100 °C 反应 12 小时, 混合物冷却至室温, 过滤得到标题化合物。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.56 (s, 1H), 7.96 (br d, J=8.8 Hz, 2H), 7.73 (br d, J=6.0 Hz, 1H), 7.41 (br d, J=9.8 Hz, 1H), 6.94 (br d, J=8.8 Hz, 2H), 3.74 (br s, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.08 (br s, 4H).

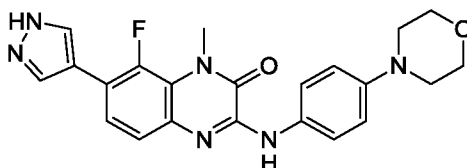
步骤 E: 6-氟-1-甲基-3-((4-吗啡啉苯基)氨基)-7-(1*H*-吡唑-4-基)喹喔啉-2(1*H*)-酮

氮气保护下, 实施例 45D (2.3g, 5.31mmol), 4-(4,4,5,5-四甲基 1,3,2-二氧杂己硼烷-2-基)-1*H*-吡唑 (1.55g, 7.96mmol), Pd(dppf)Cl₂(388.43 mg, 530.85μmol), 碳酸钾 (2.2 mg, 15.93 mmol) 的二氧六环

(40.00mL)和水(10.00mL)中, 混合物 120 °C 搅拌 10 小时。冷却至室温, 用水 (100mL) 稀释水层用二氯甲烷 (100mL×3) 萃取。合并的有机层用盐水 (100mL×2) 洗涤后, 用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 残余物通过柱色谱纯化得到标题化合物 45。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 13.12 (br s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.27 (br s, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.97 (br d, J=9.0 Hz, 2H), 7.65 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J=12.0 Hz, 1H), 6.95 (br d, J=8.8 Hz, 2H), 3.75 (s, 7H), 3.10 - 3.06 (m, 4H)。LCMS (ESI) m/z: 421 (M+1)。

实施例 46: 8-氟-1-甲基-3-((4-吗啡啉苯基)氨基)-7-(1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-2(1H)-酮

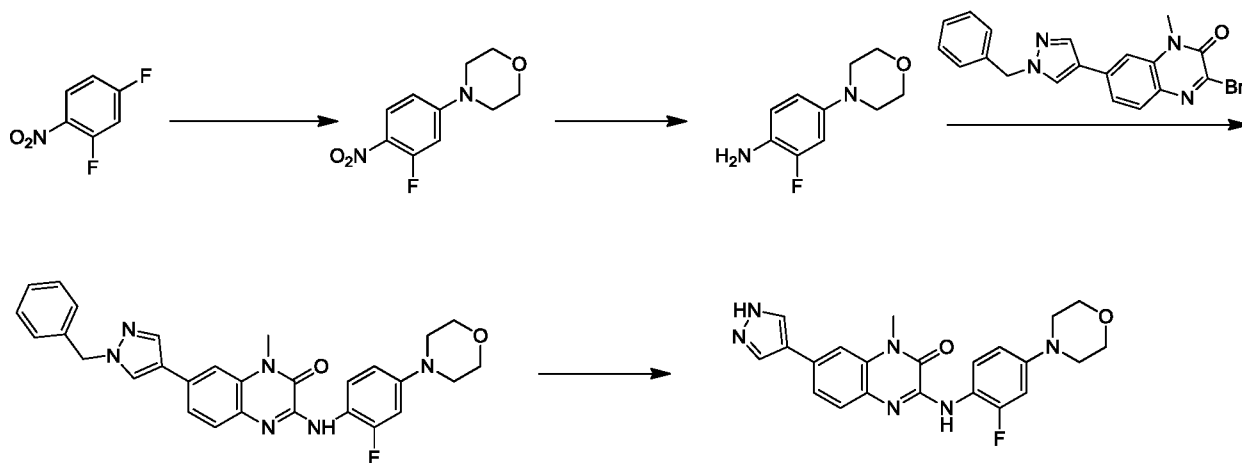


实施例 46 的制备可参考实施例 44 的制备方法得到。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.48 (br. s., 1H), 8.08 (br. s., 2H), 8.00 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.58 (br. s., 1H), 7.30 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.90 (d, J=7.6 Hz, 7H), 3.13 (br. s., 4H)。

MS-ESI (m/z):421 (M+H)+。

实施例 47: 3-((2-氟-4-吗啡啉苯基)氨基)-1-甲基-7-(1H-吡唑-4-基) 喹喔啉-2(1H)-酮



步骤 A: 4-(3-氟-4-硝基苯基)吗啡啉

将碳酸钾 (9.87g, 71.43mmol) 和吗啡啉 (2.49g, 28.57mmol) 加入到 2,4-二氟-1-硝基-苯 (5.00g, 31.43mmol) 的 DMF (50mL) 的溶液中, 在 80°C 搅拌 2.5 小时。再向反应液中滴加 1-甲基哌嗪 (7.17g, 71.58mmol), 在室温搅拌 16 小时。反应液用乙酸乙酯 (200mL) 稀释, 用饱和食盐水 (150mL) 洗涤三次, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干得到残余物, 通过柱分离得到标题化合物。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.02 (t, J=9.3 Hz, 1H), 6.96 (dd, J=2.5, 16.1 Hz, 1H), 6.87 (dd, J=2.5, 9.5 Hz, 1H), 3.76 - 3.68 (m, 4H), 3.48 - 3.41 (m, 4H)。

步骤 B: 2-氟-4-吗啡啉苯胺

向 4-(3-氟-4-硝基苯基)吗啡啉 (1.00 g, 4.42 mmol) 的甲醇 (20mL) 溶液中加入钯炭 (517.41mg, 486.20μmol), 用氢气球置换三次, 在室温搅拌 3 小时。用硅藻土过滤, 旋干得到标题化合物。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 6.73 - 6.63 (m, 2H), 6.54 (dd, J=1.9, 8.4 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.74 - 3.65 (m, 4H), 2.97 - 2.85 (m, 4H)。

步骤 C: 7-(1-苯基-1H-吡唑-4-基)-3-((2-氟-4-吗啡啉苯基)氨基)-1-甲基喹喔啉-2(1H)-酮

在氮气保护下, 将 2-氟-4-吗啡啉-苯胺 (99.29 mg, 506.00 μmol), 碳酸铯 (247.30 mg, 759.00 μmol), Xantphos (14.64mg, 25.30μmol) 和 Pd(OAc)₂ (11.36mg, 50.60μmol) 加入到 7-(1-苯基吡唑-4-基)-3-溴-1-甲基-喹喔啉-2-酮 (100.00 mg, 253.00 μmol) 的二氧六环 (3mL) 的溶液中, 在氮气保护, 110°C 搅拌 16 小时。反应液冷却到室温, 用硅藻土过滤, 旋干得到残余物。残余物用通过柱分离得到标题化合物。

ES-ESI (m/z): 511 (M+H)⁺

步骤 D: 3-((2-氟-4-吗啡啉苯基)氨基)-1-甲基-7-(1H-吡唑-4-基)喹喔啉-2(1H)-酮

在室温下,将叔丁醇钾(1mol, 1.65mL)加入到7-(1-苯基-1H-吡唑-4-基)-3-((2-氟-4-吗啡啉苯基)氨基)-1-甲基喹喔啉-2(1H)-酮(120.00mg, 235.04 μmol)的二甲亚砜(3 mL)溶液中。在35°C下,用氧气球置换三次,再搅拌16小时。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液(50 mL),用二氯甲烷比异丙醇(10:1)(50 mL)萃取四次。减压浓缩得到的残余物通过制备分离(三氟乙酸)得到标题化合物47。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ= 8.75 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 8.11 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.55 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.95 (dd, J=2.0, 14.1 Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.77 - 3.74 (m, 7H), 3.17 - 3.13 (m, 4H).

MS-ESI (m/z): 421.1 (M+H).

实施例 48: 3-((3-氟-4-吗啡啉苯基)氨基)-1-甲基-7-(1H-吡唑-4-基)喹喔啉-2(1H)-酮

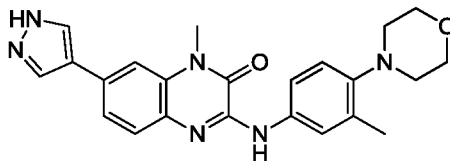


实施例48的制备可参考实施47的制备方法得到。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.52 (br. s., 1H), 8.18 (br. s., 2H), 8.09 (d, J=15.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.60 (br. s., 1H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.00 (t, J=9.3 Hz, 2H), 3.72 (br. s., 7H), 2.94 (br. s., 4H).

MS-ESI (m/z): 421.2 (M+H).

实施例 49: 1-甲基-3-((3-氟-4-吗啡啉苯基)氨基)-7-(1H-吡唑-4-基)喹喔啉-2(1H)-酮

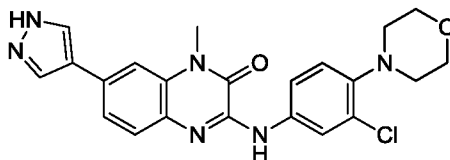


实施例49的制备可参考实施例47的制备方法得到。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.25 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.95 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.88 (br. s., 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.03 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 7H), 2.82 (br. s., 4H), 2.28 (s, 3H).

MS-ESI (m/z): 417.1 (M+H)⁺.

实施例 50: 3-((3-氯-4-吗啡啉苯基)氨基)-1-甲基-7-(1H-吡唑-4-基)喹喔啉-2(1H)-酮

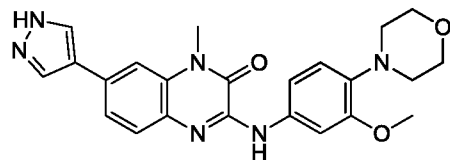


实施例50的制备可参考实施例47的制备方法得到。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ= 9.77 - 9.42 (m, 1H), 8.54 - 7.93 (m, 4H), 7.78 - 7.40 (m, 3H), 7.21 (br. s., 1H), 3.79 (br. s., 7H), 2.98 (br. s., 4H).

MS-ESI (m/z): 437.0 (M+H)⁺.

实施例 51: 3-((3-甲氧基-4-吗啡啉苯基)氨基)-1-甲基-7-(1H-吡唑-4-基)喹喔啉-2(1H)-酮

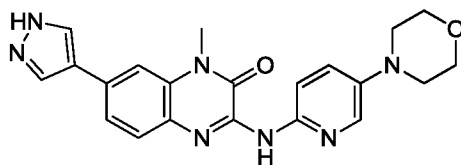


实施例51的制备可参考实施例47的制备方法得到。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ= 13.03 (br. s., 1H), 9.36 (br. s., 1H), 8.46 - 7.45 (m, 7H), 6.90 (br. s., 1H), 4.04 - 3.63 (m, 10H), 2.97 (br. s., 4H).

MS-ESI (m/z):433.1 (M+H)+.

实施例 52: 1-甲基-3-((5-吗啡啉吡啶-2-基)氨基)-7-(1*H*-吡啶-4-基)喹喔啉-2(1*H*)酮

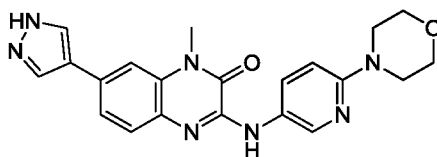


实施例 52 的制备可参考实施例 47 的制备方法得到。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 10.93 (br. s., 1H), 8.27 (s, 2H), 8.16 - 8.12 (m, 1H), 8.06 - 8.02 (m, 2H), 7.87 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 2H), 7.32 - 7.01 (m, 1H), 3.81 - 3.76 (m, 7H), 3.19 (br. s., 4H).

MS-ESI (m/z):404.1 (M+H)+.

实施例 53: 1-甲基-3-((6-吗啡啉吡啶-3-基)氨基)-7-(1*H*-吡啶-4-基)喹喔啉-2(1*H*)酮

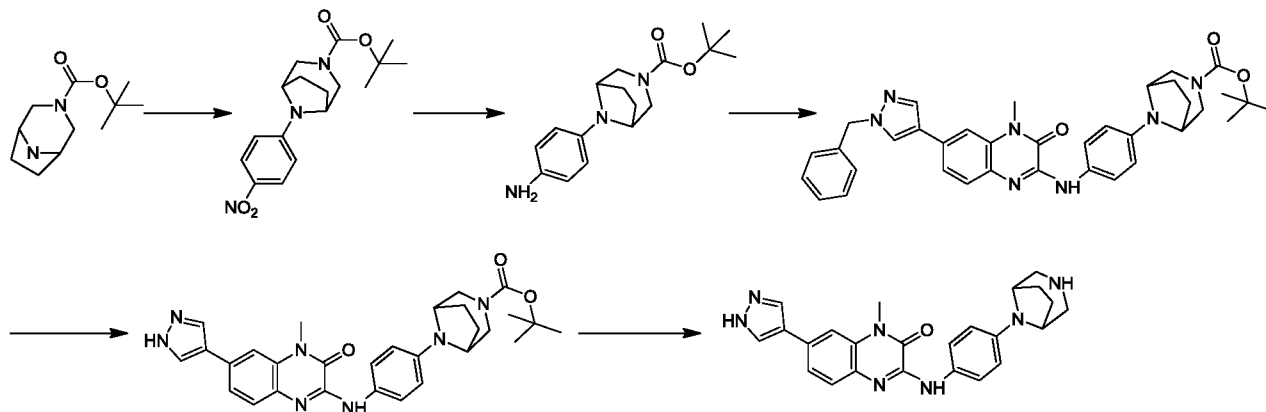


实施例 53 的制备可参考实施例 47 的制备方法，使用不同的胺得到。

¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 9.43 - 9.35 (m, 1H), 8.32 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.10 (br. s., 2H), 7.59 - 7.49 (m, 3H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 3.91 - 3.85 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.63 (d, J=4.5 Hz, 4H).

MS-ESI (m/z):404.1 (M+H)+.

实施例 54: 3-[4-(3,8-二氮双环[3.2.1]辛烷-8-基)苯胺]-1-甲基-7-(1*H*-吡啶-4-基)喹喔啉-2(1*H*)酮



步骤 A: 叔丁基-8-(4-硝基苯)-3,8-二氮双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸酯

往叔丁基-3,8-二氮双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸酯(399.0mg, 1.88 mmol)的 DMF 溶液(4.00 mL)中加入碳酸钾(742.19mg, 5.37 毫摩)和 1-氟-4-硝基苯 (252.57 mg, 1.79mmol)。80℃下搅拌 36 小时。反应冷却后加入 20mL 水，固体析出后过滤得到标题化合物。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.14 (d, J=9.2 Hz, 2H), 6.71 (d, J=9.2 Hz, 2H), 4.33 (d, J=19.2 Hz, 2H), 3.92 - 3.62 (m, 2H), 3.30 - 3.05 (m, 2H), 2.08 (br. s., 2H), 1.93 (dd, J=7.2, 14.2 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H).

步骤 B: 叔丁基-8-(4-氨基苯基)-3,8-二氮双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸酯

叔丁基-8-(4-硝基苯)-3,8-二氮双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸酯(400.00mg, 1.20mmol)的甲醇 (50.00 mL)溶液中加入 Pd/C(200.00 mg, 1.20 mmol)。氢气氛 (15 psi) 中搅拌一小时。反应后过滤除掉催化剂，母液浓缩得到标题化合物。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 6.72 - 6.61 (m, 4H), 4.14 - 3.96 (m, 2H), 3.72 (d, J=12.0 Hz, 1H), 3.58 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.44 - 3.15 (m, 4H), 2.07 - 1.91 (m, 2H), 1.88 - 1.68 (m, 2H), 1.50 - 1.38 (m, 9H).

步骤 C: 叔丁基-8-[4-[[6-(1-苄基-1*H*-吡啶-4-基)-4-甲基-3-氧代-3,4-二氢喹喔啉-2-基]氨基]苯基]-3,8-二氮

双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸酯

往叔丁基-8-(4-氨基苯基)-3,8-二氮双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸酯(340.00mg, 1.12mmol)的异丙醇溶液中加入 7-(1-苄基吡唑-4-基)-3-溴-1-甲基-喹喔啉-2-酮 (486.95 mg, 1.23 mmol)和 DIPEA (217.12 mg, 1.68 mmol), 100°C 下搅拌 12 小时。TLC 显示原料反应完全。反应液浓缩后硅胶柱分离(石油醚/乙酸乙酯=10/1-1/1) 得到标题化合物。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.28 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.83 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 4H), 7.32 - 7.28 (m, 3H), 6.93 - 6.80 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.24 - 4.11 (m, 2H), 3.81 - 3.78 (m, 3H), 3.75 (d, J=12.4 Hz, 1H), 3.61 (d, J=12.4 Hz, 1H), 3.42 - 3.17 (m, 2H), 1.85 (dd, J=7.2, 14.8 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H).

步骤 D: 叔丁基-8-[4-[[4-甲基-3-氧代-6-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹喔啉-2-基]胺基]苯基]-3,8-二氮双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸酯

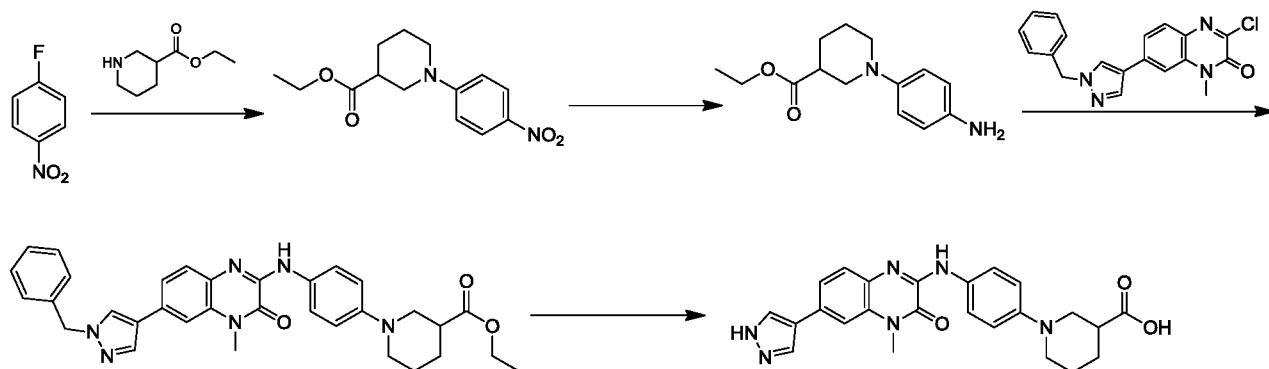
往叔丁基-8-[4-[[6-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)-4-甲基-3-氧代-3,4-二氢喹喔啉-2-基]氨基]苯基]-3,8-二氮双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸酯(380.00mg, 615.15 μ mol)的 DMSO (10.00mL)溶液中加入叔丁醇钾 (345.13mg, 3.08mmol), 然后 20°C 下反应液在 O₂ (15 psi)氛中搅拌一小。TLC 小时原料反应完全。反应液倒入 10 mL 冰水中, 20mL 乙酸乙酯萃取三次。有机相使用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后得到标题化合物。

步骤 E: 3-[4-(3,8-二氮双环[3.2.1]辛烷-8-基)苯胺]-1-甲基-7-(1H-吡唑-4-基)喹喔啉-2(1H)-酮

叔丁基-8-[4-[[4-甲基-3-氧代-6-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹喔啉-2-基]胺基]苯基]-3,8-二氮双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸酯 (300.00mg, 568.59 μ mol)的 4M HCl 甲醇溶液 (10.00 mL) 20°C 搅拌 0.5 小时。LCMS 显示原料反应完全。反应液浓缩, 制备分离(甲酸体系) 得到标题化合物 54。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.24 (s, 1H), 8.32 - 8.13 (m, 3H), 7.99 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 1H), 7.44 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.24 (br. s., 2H), 3.75 (s, 4H), 3.05 (d, J=12.4 Hz, 2H), 2.75 - 2.63 (m, 2H), 1.98 (br. s., 3H).

MS-ESI (m/z):428.2 (M+H)+.

实施例 55: 1-(4-((4-甲基-3-氧代-6-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹喔啉-2-基)氨基)苯基)哌啶-3-羧酸**步骤 A:** 1-(4-硝基苯基)哌啶-3-甲酸乙酯

将三乙胺(7.17g, 70.88mmol)和哌啶-3-甲酸乙酯(5.57g, 35.44mmol)加入到 1-氟-4-硝基苯(5.00g,35.44mmol)的四氢呋喃(100mL)的溶液中, 在 80°C 搅拌 16 小时。将反应液旋干, 用乙酸乙酯(100mL)稀释, 用饱和食盐水(100 mL)洗两次, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到的残余物, 通过柱分离得到标题化合物。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.10 (d, J=9.2 Hz, 2H), 6.83 (d, J=9.2 Hz, 2H), 4.23 - 4.04 (m, 2H), 3.97 - 3.84 (m, 1H), 3.77 - 3.63 (m, 1H), 3.35 (dd, J=9.6, 13.3 Hz, 1H), 3.20 - 3.04 (m, 1H), 2.68 - 2.51 (m, 1H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 1.88 - 1.75 (m, 2H), 1.70 - 1.57 (m, 1H), 1.26 (t, J=7.1 Hz, 3H).

步骤 B: 1-(4-氨基苯基)哌啶-3-甲酸乙酯

向 1-(4-硝基苯基)哌啶-3-甲酸乙酯 (2.00 g, 7.19 mmol)的甲醇(30mL)溶液中加入 10%钯炭(0.2 g), 用氢气球置换三次, 在室温搅拌 16 小时。用硅藻土过滤, 用二氯甲烷和甲醇(15 mL)淋洗三次, 将

滤液旋干得到标题化合物。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 6.84 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.70 - 6.58 (m, 2H), 4.17 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.51 (d, J=10.4 Hz, 1H), 3.44 (br. s., 2H), 3.29 (d, J=11.7 Hz, 1H), 2.92 - 2.80 (m, 1H), 2.73 - 2.56 (m, 2H), 2.05 - 1.93 (m, 1H), 1.87 - 1.78 (m, 1H), 1.75 - 1.57 (m, 2H), 1.28 (t, J=7.2 Hz, 3H).

步骤 C: 1-(4-((6-(1-苯基-1H-吡啶-4-基)-4-甲基-3-氧代-3,4-二氢喹啉-2-基)氨基)苯基)哌啶-3-甲酸乙酯

将 1-(4-氨基苯基)哌啶-3-甲酸乙酯 (169.89 mg, 684.16 μ mol) 和 DIEA (221.05mg, 1.17mmol) 加入到 7-(1-苯基吡啶-4-基)-3-氯-1-甲基-喹啉-2-酮 (200.00 mg, 570.13 μ mol) 的异丙醇 (6mL) 的溶液中, 在 100°C 搅拌 32 小时。反应液冷却到室温, 有固体析出, 过滤, 旋干得到标题化合物。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.27 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.97 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 4H), 6.94 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.38 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.10 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.73 (d, J=5.3 Hz, 3H), 3.58 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.06 - 2.93 (m, 2H), 2.78 (d, J=9.7 Hz, 2H), 1.89 (br. s., 1H), 1.72 (br. s., 1H), 1.60 (t, J=9.3 Hz, 2H), 1.27 - 1.15 (m, 3H).

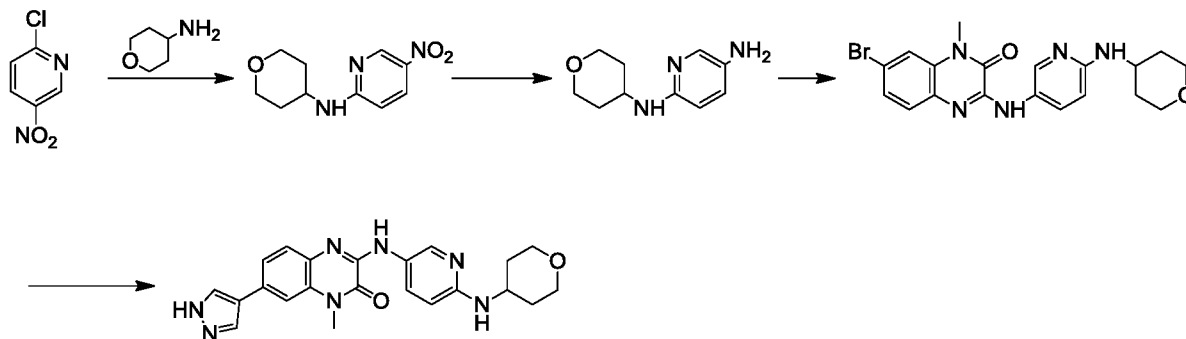
步骤 D: 1-(4-((4-甲基-3-氧代-6-(1H-吡啶-4-基)-3,4-二氢喹啉-2-基)氨基)苯基)哌啶-3-羧酸

在室温下, 将叔丁醇钾 (159.54mg, 1.42 mmol) 加入到 1-(4-((6-(1-苯基-1H-吡啶-4-基)-4-甲基-3-氧代-3,4-二氢喹啉-2-基)胺)苯基)哌啶-3-甲酸乙酯 (100.00mg, 177.73 μ mol) 的二甲亚砜 (3 mL) 溶液中。在室温下, 用氧气球置换三次, 再在 40°C 搅拌 3 小时。向反应液中加入水 (15 mL), 用乙酸乙酯 (15 mL) 萃取两次。有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗两次, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到的残余物通过制备分离 (三氟乙酸) 得到标题化合物 55。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.53 (br. s., 1H), 8.21 (s, 2H), 8.13 (d, J=5.5 Hz, 2H), 7.64 (br. s., 1H), 7.59 - 7.53 (m, 1H), 7.51 (br. s., 1H), 7.36 - 7.22 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.70 - 3.57 (m, 2H), 3.48 (br. s., 1H), 3.30 - 3.03 (m, 2H), 2.76 (br. s., 1H), 2.04 - 1.57 (m, 3H).

MS-ESI (m/z): 445 (M+H)⁺.

实施例 56: 1-甲基-7-(1H-吡啶-4-基)-3-((6-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹啉-2(1H)-酮



步骤 A: 5-硝基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-胺

将三乙胺 (5.11g, 50.46mmol) 和四氢吡喃-4-胺 (2.55g, 25.23mmol) 加入到 2-氯-5-硝基-吡啶 (4.00g, 25.23mmol) 的 DME (100mL) 的溶液中, 在 80°C 搅拌 16 小时。将反应液旋干, 用乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 用饱和食盐水 (100 mL) 洗两次, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到的残余物, 通过柱分离得到标题化合物。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.91 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.19 - 8.00 (m, 2H), 6.56 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.13 (br. s., 1H), 3.87 (d, J=11.2 Hz, 2H), 3.41 (t, J=10.8 Hz, 2H), 1.86 (d, J=12.1 Hz, 2H), 1.57 - 1.39 (m, 2H).

步骤 B: N²-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2,5-二胺

向 5-硝基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-胺 (800.00 mg, 3.58 mmol) 的甲醇 (20mL) 溶液中加入 10% 钯炭 (0.2 g), 用氢气置换三次, 在室温搅拌 3 小时。用硅藻土过滤, 将滤液旋干得到标题化合物。

¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.68 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.94 (dd, J=2.6, 8.6 Hz, 1H), 6.31 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.98 (d, J=11.5 Hz, 3H), 3.81 - 3.68 (m, 1H), 3.52 (dt, J=1.5, 11.5 Hz, 2H), 3.21 (br. s., 2H), 2.02 (d, J=12.6 Hz, 2H), 1.55 - 1.39 (m, 2H).

步骤 C: 7-溴-1-甲基-3-((6-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹喔啉-2(1H)-酮

将 N²-((四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2,5-二胺(494.59 mg, 2.56 mmol)和 DIEA (992.30mg, 7.68mmol)加入到 7-溴-3-氯-1-甲基喹喔啉-2(1H)-酮(700.00 mg, 2.56mmol)的异丙醇(15mL)的溶液中, 在 100°C 搅拌 24 小时。反应液冷却到室温, 有固体析出, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯(5mL)淋洗三次。旋干得到标题化合物。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.39 (br. s., 1H), 8.63 (br. s., 1H), 7.98 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.59 (br. s., 1H), 7.37 (br. s., 2H), 6.55 - 6.27 (m, 2H), 3.87 (d, J=9.3 Hz, 2H), 3.65 (br. s., 3H), 1.88 (d, J=11.8 Hz, 2H), 1.41 (d, J=9.5 Hz, 2H), 1.03 (d, J=5.8 Hz, 3H).

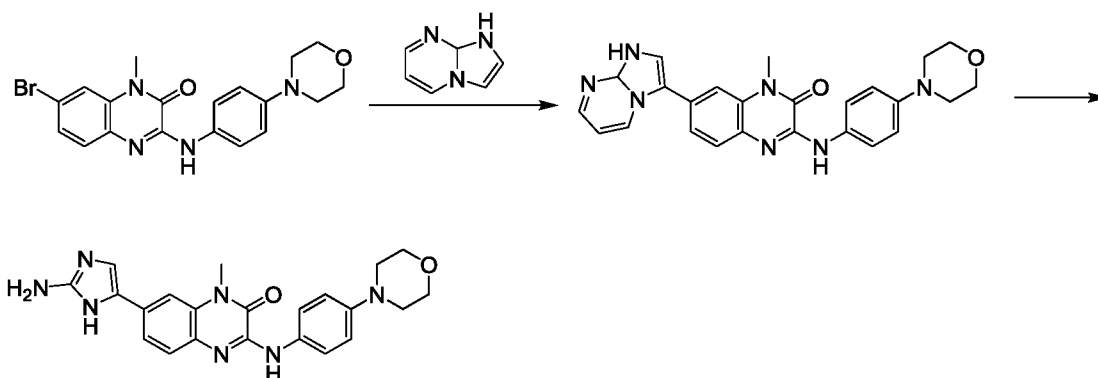
步骤 D: 1-甲基-7-(1H-吡啶-4-基)-3-((6-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹喔啉-2(1H)-酮

在氮气保护下, 将碳酸钾 (192.72 mg, 1.39 mmol), 叔丁基 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷(246.00 mg, 836.46 μ mol)和 Pd(dppf)Cl₂ (51.01mg, 69.72 μ mol)加入到 7-溴-1-甲基-3-((6-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹喔啉-2(1H)-酮(300.00 mg, 697.19 μ mol)的二氧六环(8mL)和水(2mL)的混合溶液中, 在 100°C 搅拌 4 小时。反应液冷却到室温, 浓缩, 向反应液中加入水(20 mL), 过滤得到残余物, 通过制备分离(三氟乙酸)得到标题化合物 56。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.78 (s, 1H), 9.11 (br. s., 1H), 8.35 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.62 - 7.53 (m, 2H), 7.45 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.03 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.97 - 3.81 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.41 (t, J=11.2 Hz, 2H), 1.92 (d, J=11.5 Hz, 2H), 1.58 - 1.39 (m, 2H).

MS-ESI (m/z):418 (M+H)⁺.

实施例 57: 7-(2-氨基-1H-咪唑-5-基)-1-甲基-3-((4-吗啡啉苯基)氨基)喹喔啉-2(1H)-酮



步骤 A: 7-咪唑[1,2-a]嘧啶-3-基-1-甲基-3-((4-吗啡啉苯基)氨基)喹喔啉-2(1H)-酮

向 7-溴-1-甲基-3-((4-吗啡啉苯基)氨基)喹喔啉-2(1H)-酮 (100.00mg, 240.80 μ mol)和咪唑[1,2-a]嘧啶(57.80mg, 288.96 μ mol, 氢溴酸盐)的二氧六环(2.00mL)中加入三苯基磷(12.63mg, 48.16 μ mol), 醋酸钯(5.41mg, 24.08 μ mol)以及碳酸铯(235.37mg, 722.40 μ mol)。反应液在氮气保护下加热搅拌 17 小时。LCMS 显示反应完成。反应液硅藻土过滤二氯甲烷洗涤滤饼。母液旋干, 硅胶柱层析(甲醇二氯甲烷=0~10%)得到标题化合物。

MS-ESI (m/z):456 (M+H)⁺

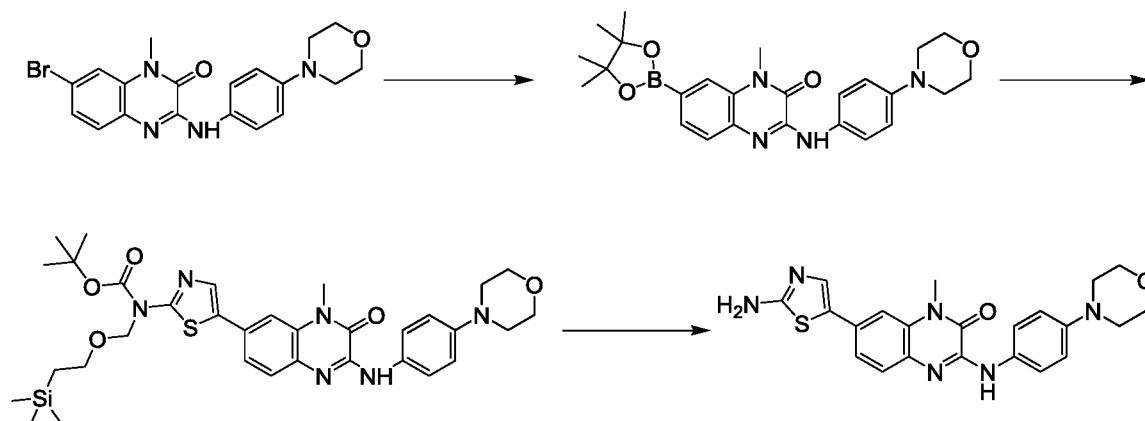
步骤 B: 7-(2-氨基-1H-咪唑-5-基)-1-甲基-3-((4-吗啡啉苯基)氨基)喹喔啉-2(1H)-酮

7-咪唑[1,2-a]嘧啶-3-基-1-甲基-3-((4-吗啡啉苯基)氨基)喹喔啉-2(1H)-酮(40.00mg, 88.20 μ mol)和水合肼(1.78g, 55.54mmol)的乙醇(3.00mL)溶液闷罐加热(105°C) 16 小时。LCMS 显示原料反应完全。将反应液旋干, 制备分离(三氟乙酸体系)得到 7-(2-氨基-1H-咪唑-5-基)-1-甲基-3-((4-吗啡啉苯基)氨基)喹喔啉-2(1H)-酮(化合物 57)。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.83 (br. s., 1H), 12.13 (br. s., 1H), 9.45 (s, 1H), 8.01 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.60 (br. s., 2H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 6.97 (d, J=9.0 Hz, 2H), 3.78 - 3.72 (m, 7H), 3.13 - 3.06

(m, 4H)。

MS-ESI (m/z): 418.2 (M+H)+.

实施例 58: 7-(2-氨基噻唑-5-基)-1-甲基-3-((4-吗啡啉苯基)氨基)喹喔啉-2(1H)-酮**步骤 A:** 1-甲基-3-((4-吗啡啉苯基)氨基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)喹喔啉-2(1H)-酮

7-溴-1-甲基-3-((4-吗啡啉苯基)氨基)喹喔啉-2(1H)-酮 (500.00mg, 1.20mmol), 4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼烷(335.20mg, 1.32mmol), Pd(dppf)Cl₂ (70.24mg, 96.00μmol)和醋酸钾 (353.30 mg, 3.60mmol)的二氧六环溶液(50.00mL)脱气并用氮气置换, 氮气氛中 110°C 回流 1.5 小时冷却二氯甲烷(100mL)稀释,饱和食盐水洗涤(50mL 三次), 无水硫酸钠干燥, 浓缩后硅胶柱层析(12 g, 四氢呋喃/二氯甲烷=0~5%)得到标题化合物。

MS-ESI (m/z): 463 (M+H)+.

步骤 B: 叔丁基 (5-(4-甲基-2-((4-吗啡啉苯基)氨基)-3-氧杂-3,4-二氢喹喔啉-6-基)噻唑-2-基)((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)甲酸酯

叔丁基 N-(5-溴噻唑-2-基)-N-(2-三甲基硅基乙氧基甲基)甲酸酯(102.28mg, 249.81 μmol)和 1-甲基-3-((4-吗啡啉苯基)氨基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)喹喔啉-2(1H)-酮(100.00mg, 166.54μmol)的 DMF(2.00mL)溶液中加入 Brettphos 钯前催化剂 (26.61mg, 33.31μmol)和碳酸铯(108.52mg, 333.08μmol). 混合物在氮气氛中 90°C 加热搅拌 5 小时。100°C 搅拌 16 小时。LCMS 显示原料反应完全。混合物冷却后使用 150mL 二氯甲烷稀释, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 硅胶柱层析 (四氢呋喃/二氯甲烷=0~30%)得到标题化合物。

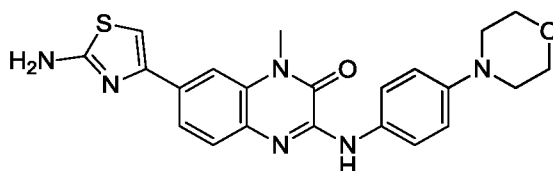
MS-ESI (m/z): 665.5 (M+H)+.

步骤 C: 7-(2-氨基噻唑-5-基)-1-甲基-3-((4-吗啡啉苯基)氨基)喹喔啉-2(1H)-酮

叔丁基 (5-(4-甲基-2-((4-吗啡啉苯基)氨基)-3-氧杂-3,4-二氢喹喔啉-6-基)噻唑-2-基)((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)甲酸酯(133.33mg, 150.40μmol)的二氯甲烷 (20.00 mL)溶液中加入三氟乙酸(6.12g, 53.67mmol)混合物 20°C 搅拌一小时, 35°C 搅拌四小时。LCMS 显示原料反应完全。二氯甲烷旋干后制备分离 (三氟乙酸体系)得到标题化合物 58。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.41 (s, 1H), 8.33 - 8.14 (m, 1H), 8.00 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.47 (d, J=4.0 Hz, 2H), 7.36 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J=9.0 Hz, 2H), 3.78 - 3.73 (m, 7H), 3.13 - 3.08 (m, 4H).

MS-ESI (m/z): 435.0 (M+H)+ .

实施例 59: 7-(2-氨基噻唑-4-基)-1-甲基-3-((4-吗啡啉苯基)氨基)喹喔啉-2(1H)-酮

实施例 59 的制备可参考实施例 58 的制备方法得到。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 9.43 (br. s., 1H), 8.02 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.79 (br. s., 1H), 7.71 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.21 (br. s., 1H), 7.00 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.75 (d, J=13.1 Hz, 9H), 3.12 (br. s., 4H). MS-ESI (m/z): 435.1 (M+H)⁺.

实验例 1: 实施例化合物对 SYK 激酶抑制作用体外测试

1.1 实验目的: 通过均相时间分辨荧光技术 (HTRF) 检测底物和酶的相互作用, 以化合物的半数细胞抑制浓度 (IC₅₀) 值为指标, 来评价化合物对酪氨酸 (SYK) 激酶的抑制作用。

1.2 实验材料:

酪氨酸激酶 (Invitrogen, PV3857)
二硫代苏糖醇 (DTT) (Sigma#43815)
三磷酸腺苷 (ATP) (Sigma#A7699)
氯化镁 (MgCl₂) (Sigma#63020)
氯化锰 (MnCl₂) (Sigma#M1787)
乙二胺四乙酸 (EDTA) (Invitrogen#15575-020)
4-羟乙基哌嗪乙磺酸缓冲液 (HEPES Buffer) (Invitrogen#15630-080)
HTRF® KinEASE™酪氨酸激酶试剂盒 (Cisbio#62TK0PEC, 20000 tests)
低容量, 384 孔, 白色聚苯乙烯板 (Greiner#784075)
384 微孔板 (Greiner#781946)
离心机 (Eppendorf #5810R)
移液器 (Eppendorf)
移液管 (Greiner)
移液枪 (Eppendorf)
Multidrop 自动分液器
POD 810 Plate Assembler 全自动微孔板预处理系统
Envision Reader 多功能酶标仪

1.3 实验步骤和方法:

a) 化合物稀释与打板

1) 化合物粉末称重, 溶解于一定量二甲基亚砜中, 初始浓度为 10mM。

2) 将化合物浓度稀释到 0.74mM, 使用全自动微孔板预处理系统进行打板, 每孔 135nL, 化合物起始浓度为 10uM, 11 个浓度点, 3 倍递减梯度稀释。

b) 酶与底物反应阶段

1) 实验缓冲液稀释准备, 将试剂盒内 5×HTRF 缓冲液稀释至 1×, 加入指定量的二硫代苏糖醇和氯化镁溶液备用。

2) 用 1×HTRF 缓冲液配制酪氨酸激酶反应溶液, 使酪氨酸激酶最终反应浓度为 0.0156ng/μL。

3) 配制酪氨酸激酶-底物-生物素/三磷酸腺苷混合液, 使最终底物浓度控制在 0.2uM。三磷酸腺苷浓度控制在 2uM。

4) 使用 Multidrop 自动分液器加样, 酪氨酸激酶溶液和酪氨酸激酶-底物-生物素/三磷酸腺苷混合液每孔各加 5ul, 23℃孵育 1 小时。

c) 检测阶段:

1) 向试剂盒检测缓冲液 (Detection Buffer) 中加入 13.33mL 乙二胺四乙酸溶液, 加入指定量铕 (Eu) 标记的抗体和链霉亲和素 XL-665, 配置好检测液。

2) 使用 Multidrop 自动分液器加样, 每孔 10uL 检测液, 23℃孵育 1 小时。使其终止酶和底物混合液的反应。

3) 离心后在多功能酶标仪上进行读值。

d) 分析数据: 用 XL-Fit 来分析数据, 计算化合物的 IC₅₀ 值。

实验例 2: 实施例化合物对 AKT 磷酸化抑制作用的体外测试

2.1 实验目的: 通过酶联免疫吸附测定 (ELISA) 实验检测细胞内蛋白激酶 AKT 磷酸化作用, 以化合物

的半数细胞抑制浓度 (IC₅₀) 值为指标, 来评价化合物对蛋白激酶 AKT 磷酸化的抑制作用。

2.2 实验材料:

细胞系: Ramos 细胞系

细胞培养基 (RPMI1640, Invitrogen#22400-105; 10% 血清 Gibco#10099-141; 左旋谷酰胺 1×, Gibco#25030-081)

实验用培养基(不含血清, RPMI 1640, Invitrogen#22400-105; 左旋谷酰胺 1×, Gibco#25030)

裂解缓冲液 (三羟甲基氨基甲烷盐酸盐, Invitrogen15567-1000ml; 氯化钠, 国产; 脱氧胆酸钠, Sigma30970-25G; 聚乙二醇辛基苯基醚, SigmaT9284-100ml; 十二烷基磺酸钠, SigmaL3771; 乙二胺四乙酸, Invitrogen15575-038-100ml; 超纯水, MilliQ)

蛋白酶抑制剂 (Roche, 4693159001-30/BOX)

磷酸酶抑制剂混合物 2 (Sigma, P5726-5ML)

磷酸酶抑制剂混合物 3 (Sigma, P0044-5ML)

羊抗人免疫球蛋白 M (F(ab')₂ Goat Anti-Human IgM) (JacksonImmuno Research-109-006-129)

磷酸化 AKT 检测试剂盒 (Phospho-AKT 1/2/3(ser473)) (TGR Bioscience ,EKT002)

10×平衡盐溶液 (10×Hank's Balanced Salt Solution) (Gibco#14065-056)

96 孔细胞板(Greiner # 655090)

化合物 V 孔稀释板 (Axygen#WITP02280)

CO₂ 培养箱 (Thermo#371)

离心机 (Eppendorf #5810R)

Vi-cell 细胞计数仪 (Beckman Coulter)

移液器 (Eppendorf)

移液管 (Greiner)

移液枪 (Eppendorf)

多功能酶标仪 (Envision Reader)

2.3 实验步骤和方法:

a) 细胞接种 (Ramos 细胞)

1) 37°C 水浴预热培养基。吸取悬浮细胞及其培养液, 1000rpm 离心 5 分钟;

2) 吸掉细胞培养基, 加入 10mL 预热过的培养基于离心管中, 吹散重悬细胞, 吸取 1mL 细胞重悬液, 用 Vi-cell 计数;

3) 用培养基稀释 Ramos 细胞, 使其密度达到 5×10⁶/mL, 用排枪将稀释好的细胞加入到 96 孔细胞培养板 (100 μL/孔)。将细胞板放置于 37°C、5% CO₂ 培养箱过夜。

b) 细胞饥饿:

1) 接种细胞培养过夜后, 第二天 1000rpm 离心 5 分钟, 用排枪吸走原来的培养基, 加入无血清的实验用培养基, 将细胞板放置于 37°C、5% CO₂ 培养箱, 饥饿过夜。

c) 化合物准备和加药:

1) 用二甲基亚砜稀释化合物, 使其初始浓度为 5mM。使用化合物 V 孔稀释板三倍梯度稀释, 做 10 个浓度点。

2) 另取一块新的化合物 V 孔稀释板, 每孔加入 198ul 的无血清的实验用培养基, 之后每孔中加入 2ul 上步稀释好的化合物, 用排枪将其混匀。此时化合物被稀释 100 倍, 初始浓度为 50uM。

3) 向细胞培养板中加入配制好的化合物, 每孔 25uL (细胞培养基为 100uL), 化合物被稀释 5 倍, 最终初始反应浓度为 10uM, 三倍梯度, 10 个浓度点)。

4) 加好药后, 1000rpm 离心 1 分钟, 将细胞板放置于 37°C、5% CO₂ 培养箱, 使化合物作用 1 小时。

d) 刺激因子刺激:

1) 配制两管 1×平衡盐溶液, 将 10×平衡盐溶液用双蒸水稀释至 1×平衡盐溶液, 分别置于 37°C

恒温箱和 4℃ 冰箱备用。

2) 配制一管裂解混合液，置于 4℃ 冰箱备用。配方如下：1 片蛋白酶抑制剂片剂+100ul 磷酸酶抑制剂混合 2+100ul 磷酸酶抑制剂混合 3+10ml 裂解液。

3) 将羊抗人免疫球蛋白 M (F(ab')₂ Goat Anti-Human IgM) (1.2mg/ml) 用 37℃ 预热的 1× 平衡盐溶液稀释到 60ug/ml。

4) 待化合物处理细胞一个小时后，每孔加入 25ul 稀释过的羊抗人免疫球蛋白 M (F(ab')₂ Goat Anti-Human IgM)，此时 IgM 的作用浓度为 10ug/ml。

5) IgM 刺激细胞 10 分钟，4000rpm 离心 5 分钟，使悬浮细胞沉积在 96 孔板底部，轻轻倒掉 96 孔板中液体，用擦手纸吸去剩余液体。注意：尽量不要把悬浮细胞弄掉。

6) 每孔加入 250ul 预冷的 (4℃) 1× 平衡盐溶液，4000rpm 离心 5 分钟，终止刺激因子对细胞的刺激。

e) 制备细胞裂解液：

1) 轻轻倒掉 96 孔板中液体，用擦手纸吸去剩余液体。每孔加入 100ul 裂解混合液，4℃ 摇床摇晃 1 小时，使细胞裂解。

2) 细胞裂解 1 小时后，4℃，4000rpm 离心 5 分钟，轻轻吸取上清，得到细胞裂解液。

f) 酶联免疫吸附测定 (Elisa) 实验：

1) 取出磷酸化 AKT 检测试剂盒中 96 孔 Elisa 板，平衡至室温，每孔加入 50ul 细胞裂解液。

2) 将试剂盒中捕获抗体试剂 (Capture Antibody Reagent) 和检测抗体试剂 (Detection Antibody Reagent) 1: 1 混匀，然后每孔 50ul 加入 96 孔 Elisa 板。细胞裂解液与抗体混合液室温摇床摇晃 1 小时。

3) 试剂盒中洗涤液 (10×) 用双蒸水稀释至 1×，将 Elisa 板中液体倒掉，在吸水纸上拍干，每孔加入 200ul 1× 洗涤液，洗板后拍干，重复 4 次。

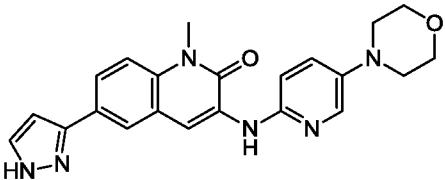
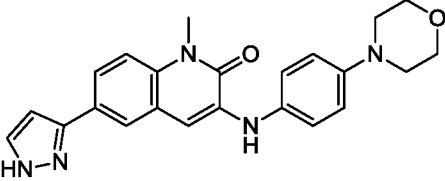
4) 将 10-乙酰基-3,7-二羟基吩嗪 (ADHP) (100×) 底物用 ADHP 稀释液稀释至 1×，每孔 100ul 加入 96 孔 Elisa 板中，室温摇床摇晃 10 分钟。

5) 每孔加入 10ul 终止液，瞬时离心。室温摇床摇晃 5 分钟。Envision Reader 多功能酶标仪进行读值。

g) 分析数据：用 XL-Fit 来分析数据，计算化合物的 IC₅₀ 值。

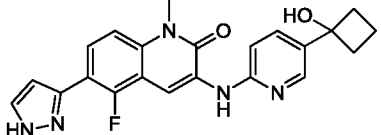
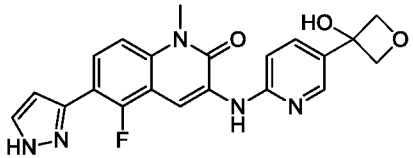
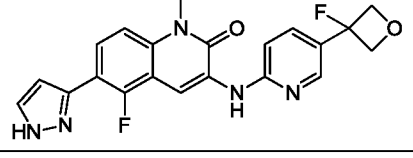
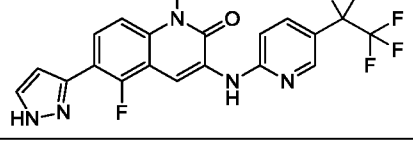
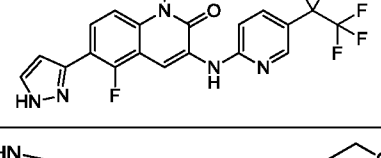
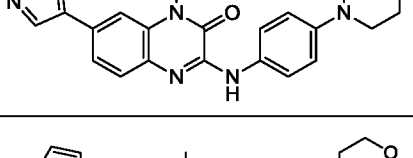
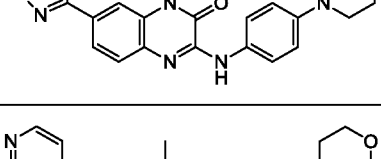
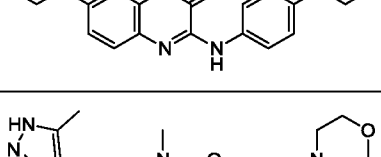
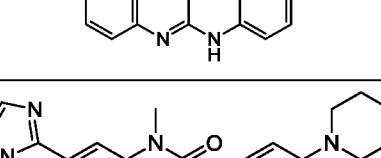
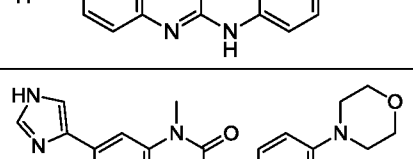
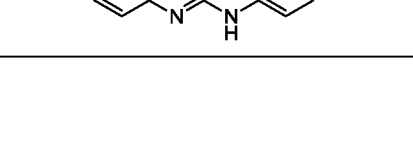
试验例 1 和试验例 2 的结果见表 1：

表1

供试样品 (标题化合物)	结构	SYK	
		抑制 SYK 激酶 IC ₅₀ (nM)	抑制 AKT 磷酸化 IC ₅₀ (nM)
实施例 1		33.8	248
实施例 2		203.6	750

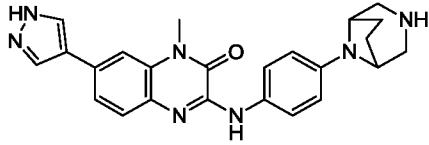
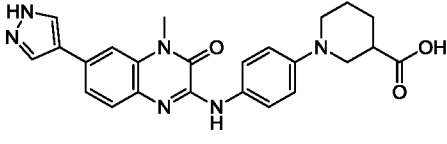
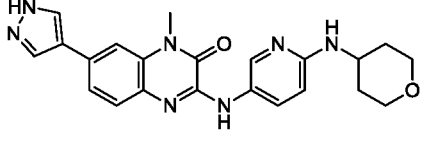
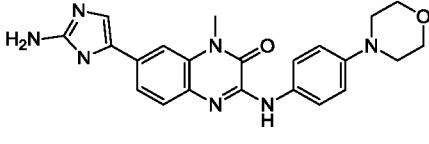
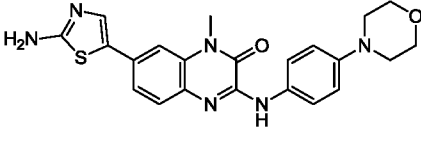
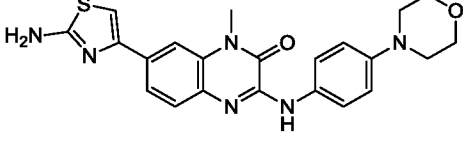
实施例 3		40.7	323
实施例 4		34.3	585
实施例 5		58.4	--
实施例 6		21.1	446
实施例 7		10.3	211
实施例 8		54.6	188
实施例 9		12	170
实施例 10		30	343
实施例 11		15	230

实施例 12		114	750
实施例 13		923	--
实施例 14		237	--
实施例 15		100.7	425
实施例 16		47.9	197
实施例 17		24.9	255
实施例 18		26	844
实施例 19		14.3	388
实施例 20		12.7	63

实施例 21		22	200
实施例 22		38.5	--
实施例 23		26.9	169
实施例 24		12.3	175
实施例 25		8.9	121
实施例 26		4.2	50
实施例 27		78	--
实施例 28		230	--
实施例 29		61	233
实施例 30		461	--
实施例 31		81	132

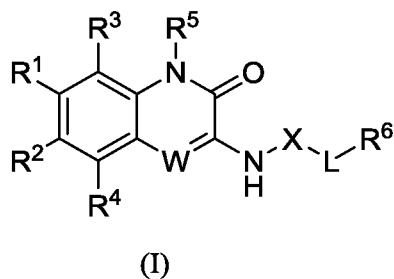
实施例 32		212	--
实施例 33		3.2	226
实施例 34		26.0	--
实施例 35		5.1	52.2
实施例 36		6.4	--
实施例 37		10.1	261
实施例 38		40	343
实施例 39		3.6	60.1
实施例 40		163	--
实施例 41		4.8	98.8
实施例 42		30	--

实施例 43		116	--
实施例 44		4.4	97
实施例 45		20.2	83.3
实施例 46		9.5	114
实施例 47		242	--
实施例 48		10.5	114
实施例 49		22.5	--
实施例 50		49	--
实施例 51		12.9	--
实施例 52		29.7	--
实施例 53		39.3	--

实施例 54		5.0	69
实施例 55		4.1	116
实施例 56		29.2	--
实施例 57		62.9	--
实施例 58		197.3	--
实施例 59		46	248

权利要求

1. 式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

W 为 C(R⁷)或 N;

R¹、R² 独立地选自 H、卤素、氨基、羟基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3~10 元杂环烷基、6~12 元芳基或 5~12 元杂芳基, 所述氨基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3~10 元杂环烷基、6~12 元芳基或 5~12 元杂芳基任选地被 R⁸ 取代;

R³、R⁴、R⁷ 独立地选自 H、卤素、氨基、羟基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3~6 元杂环烷基, 所述氨基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3~6 元杂环烷基任选地被 R⁹ 取代;

R⁵ 选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3~6 元杂环烷基、C₁₋₆ 烷基 C(O)、C₃₋₆ 环烷基 C(O)、3~6 元杂环烷基 C(O)、苯基 C(O)、5~6 元杂芳基 C(O)、C₁₋₆ 烷基 SO₂、C₃₋₆ 环烷基 SO₂、3~6 元杂环烷基 SO₂、苯基 SO₂ 或 5~6 元杂芳基 SO₂, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3~6 元杂环烷基、C₁₋₆ 烷基 C(O)、C₃₋₆ 环烷基 C(O)、3~6 元杂环烷基 C(O)、苯基 C(O)、5~6 元杂芳基 C(O)、C₁₋₆ 烷基 SO₂、C₃₋₆ 环烷基 SO₂、3~6 元杂环烷基 SO₂、苯基 SO₂ 或 5~6 元杂芳基 SO₂ 任选地被 R⁹ 取代;

X 选自任意两个位置失去 H 原子的 3~12 元环, 所述环任选地被 R⁹ 取代;

L 选自键、NH、O、S、SO、SO₂、C(O)、OC(O)、C(O)O、C(O)NH、NHSO₂、SO₂NH、NHC(O)NH 或 NHSO₂NH;

R⁶ 选自 H、卤素、氨基、羟基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基或 3~10 元杂环烷基, 所述氨基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基或 3~10 元杂环烷基任选地被 R¹⁰ 取代;

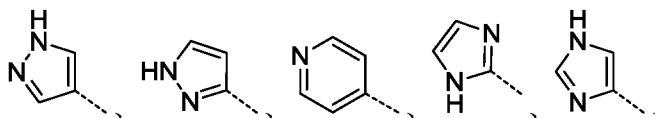
R⁸、R⁹ 独立地选自卤素、氨基、羟基、氰基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基或 COOH;

R¹⁰ 选自卤素、氨基、羟基、氰基、卤代 C₁₋₃ 烷基、COOH、= (O)、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基 SO₂、C₃₋₆ 环烷基或 3~10 元杂环烷基;

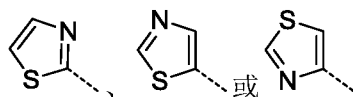
且 R¹ 和 R² 中至少有一个选自 6~12 元芳基或 5~12 元杂芳基, 所述 6~12 元芳基或 5~12 元杂芳基任选地被 R⁸ 取代。

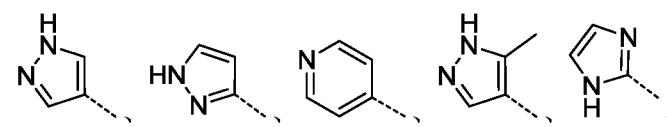
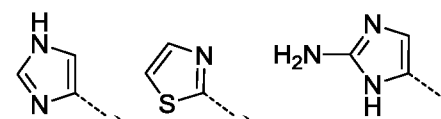
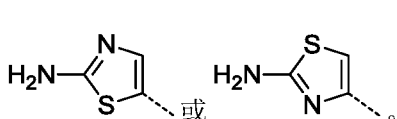
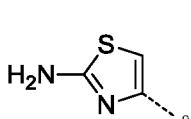
2. 权利要求 1 的化合物, 其中 R¹、R² 独立地选自 H、卤素或 5~12 元杂芳基, 所述 5~12 元杂芳基任选地被 R⁸ 取代。

3. 权利要求 2 的化合物, 其中 R¹、R² 独立地选自 H、F、Cl、Br、咪唑基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、四唑基或三嗪基, 所述咪唑基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、四唑基或三嗪基任选地被 R⁸ 取代。



4. 权利要求 3 的化合物, 其中 R¹ 选自 H、F、

，其可任选地被 R⁸ 取代。

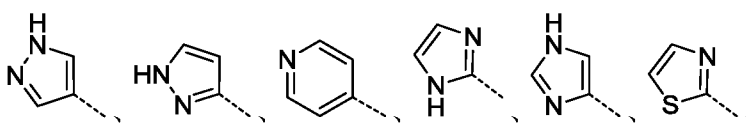
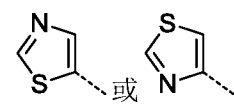
5. 权利要求 4 的化合物，其中 R¹ 选自 H、F、、、 或 。

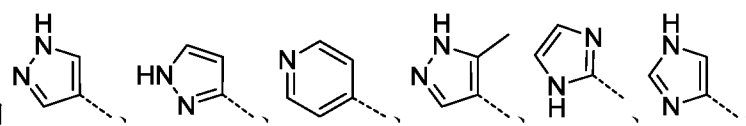
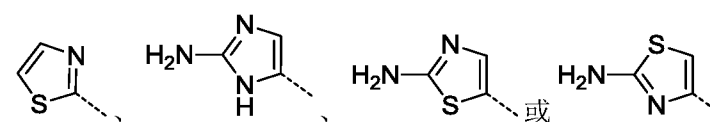
6. 权利要求 3 的化合物，其中 R² 选自 H、F、Cl 或 。

7. 权利要求 1 的化合物，其中 R⁸ 选自氨基、甲基、乙基、丙基或异丙基。

8. 权利要求 1 的化合物，其中 R¹ 选自 5~12 元杂芳基；R² 选自 H 或卤素；其中，R¹ 可任选地被 R⁸ 取代。

9. 权利要求 8 的化合物，其中 R¹ 选自咪唑基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、四唑基或三嗪基；R² 选自 H、F、Cl 或 Br；其中，R¹ 可任选地被 R⁸ 取代。

10. 权利要求 9 的化合物，其中 R¹ 选自 、；R² 选自 H、F 或 Cl；其中，R¹ 可任选地被 R⁸ 取代。

11. 权利要求 10 的化合物，其中 R¹ 选自 、；R² 选自 H、F 或 Cl。

12. 权利要求 1 的化合物，其中 R¹ 选自 H 或卤素；R² 选自 5~12 元杂芳基；其中，R² 可任选地被 R⁸ 取代。

13. 权利要求 12 的化合物，其中 R¹ 选自 H、F、Cl 或 Br；R² 选自咪唑基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、四唑基或三嗪基；其中，R² 可任选地被 R⁸ 取代。

14. 权利要求 13 的化合物，其中 R¹ 选自 H 或 F；R² 选自 。

15. 权利要求 1 的化合物，其中 R³、R⁴、R⁷ 独立地选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基，所述 C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基任选地被 R⁹ 取代。

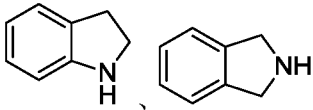
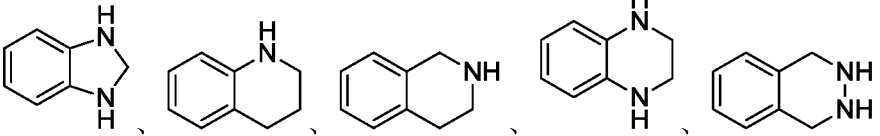
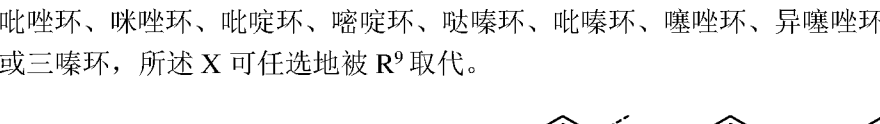
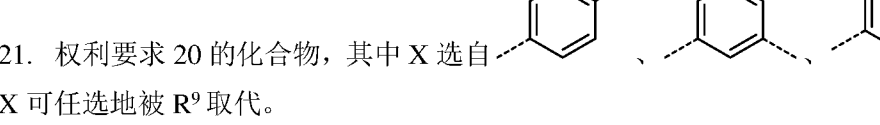

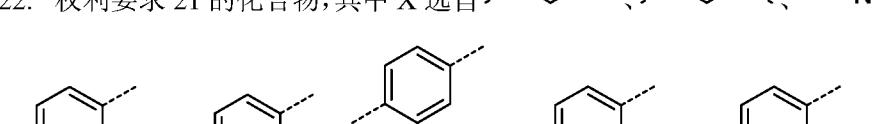
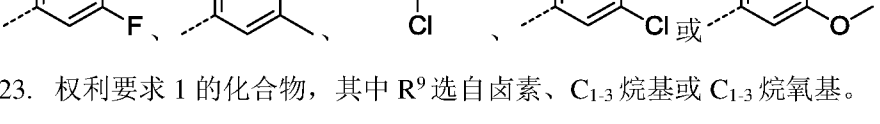
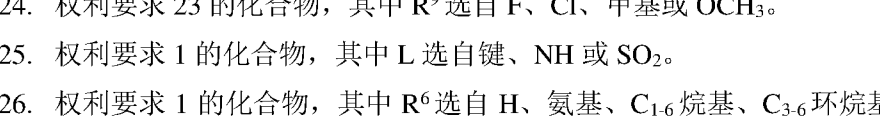
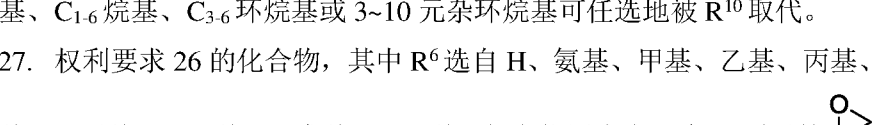
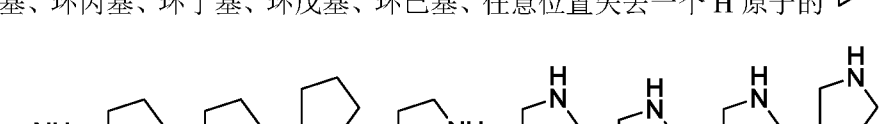
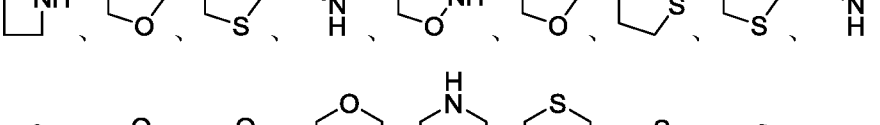
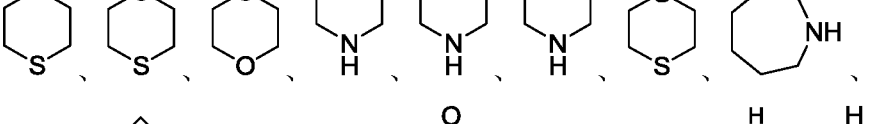
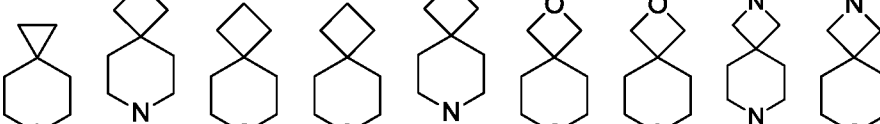


16. 权利要求 15 的化合物，其中 R³、R⁴、R⁷ 独立地选自 H 或卤素。

17. 权利要求 1 的化合物，其中 R⁵ 选自 H、C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基，其中 C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基任选地被 R⁹ 取代。

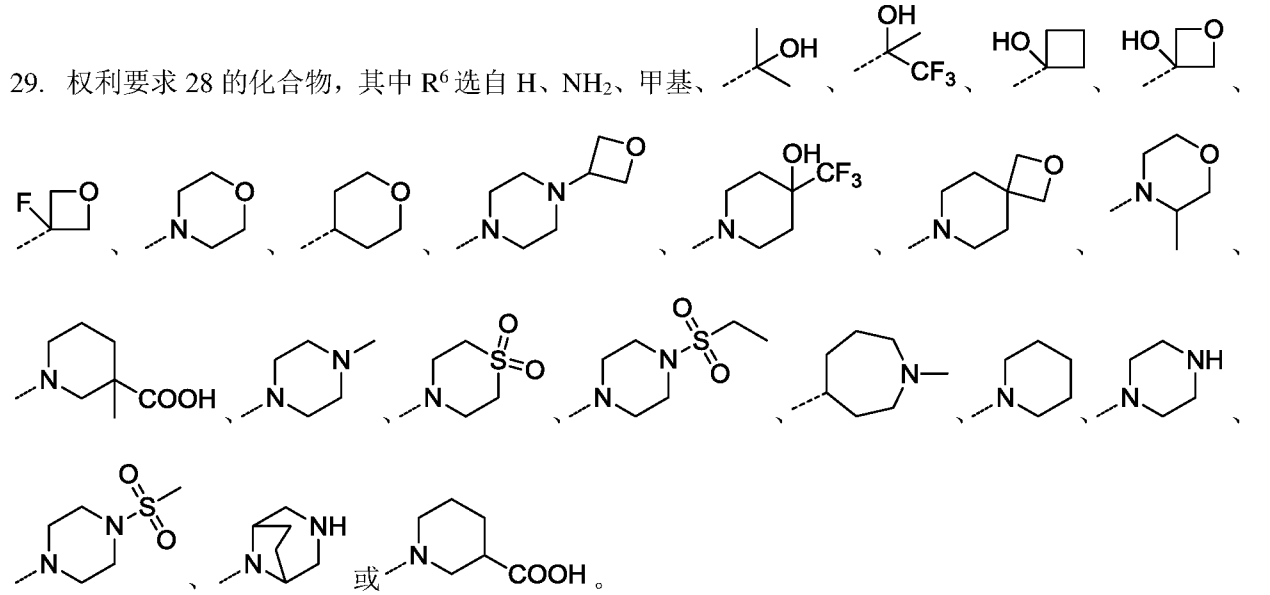
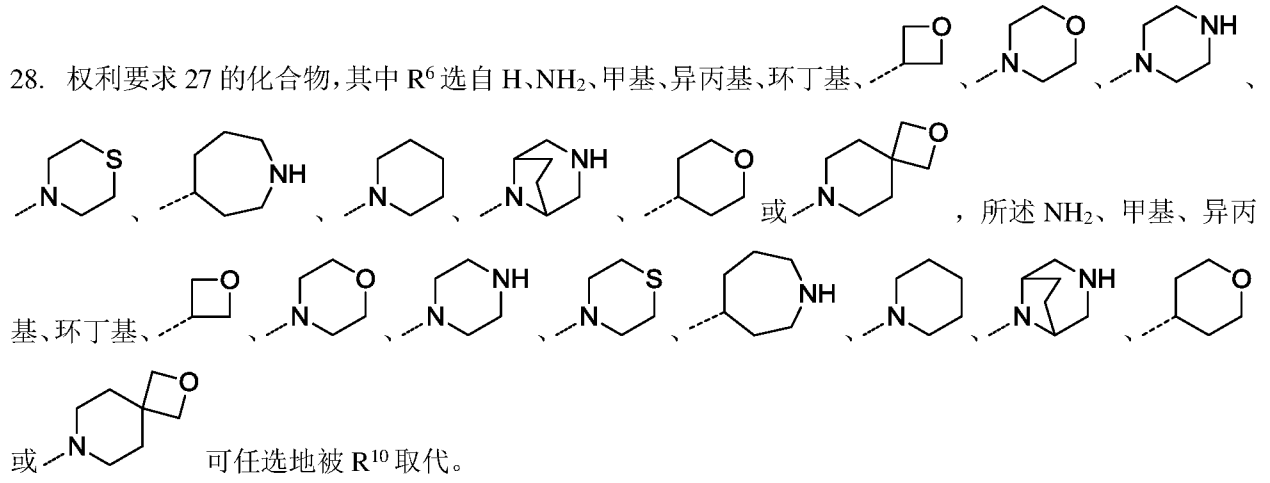
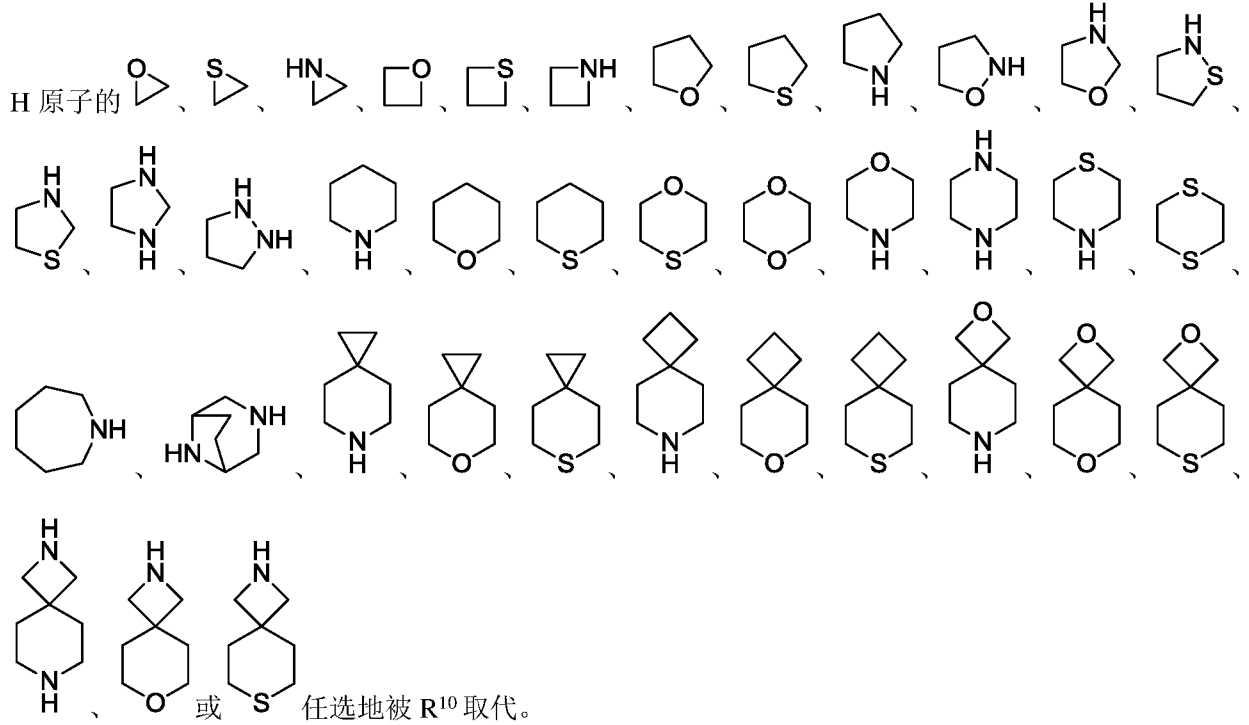
18. 权利要求 17 的化合物，其中 R⁵ 选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基，所述甲

基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基任选地被 R⁹ 取代。

19. 权利要求 1 的化合物，其中 X 选自任意两个位置失去 H 原子的苯环或 5~10 元杂芳环，所述 X 可任选地被 R⁹ 取代。

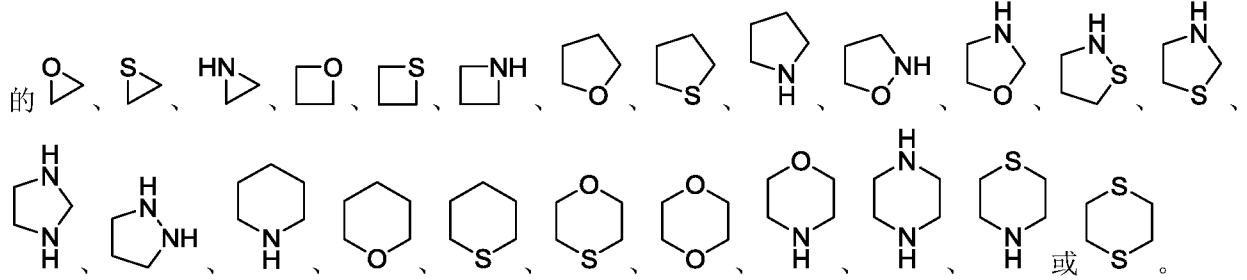
20. 权利要求 19 的化合物，其中 X 选自任意两个位置失去 H 原子的苯环、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、

乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、任意位置失去一个

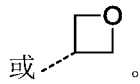


30. 权利要求 1 的化合物, 其中 R¹⁰ 选自卤素、羟基、卤代 C₁₋₃ 烷基、COOH、= (O)、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基 SO₂ 或 3~10 元杂环烷基。

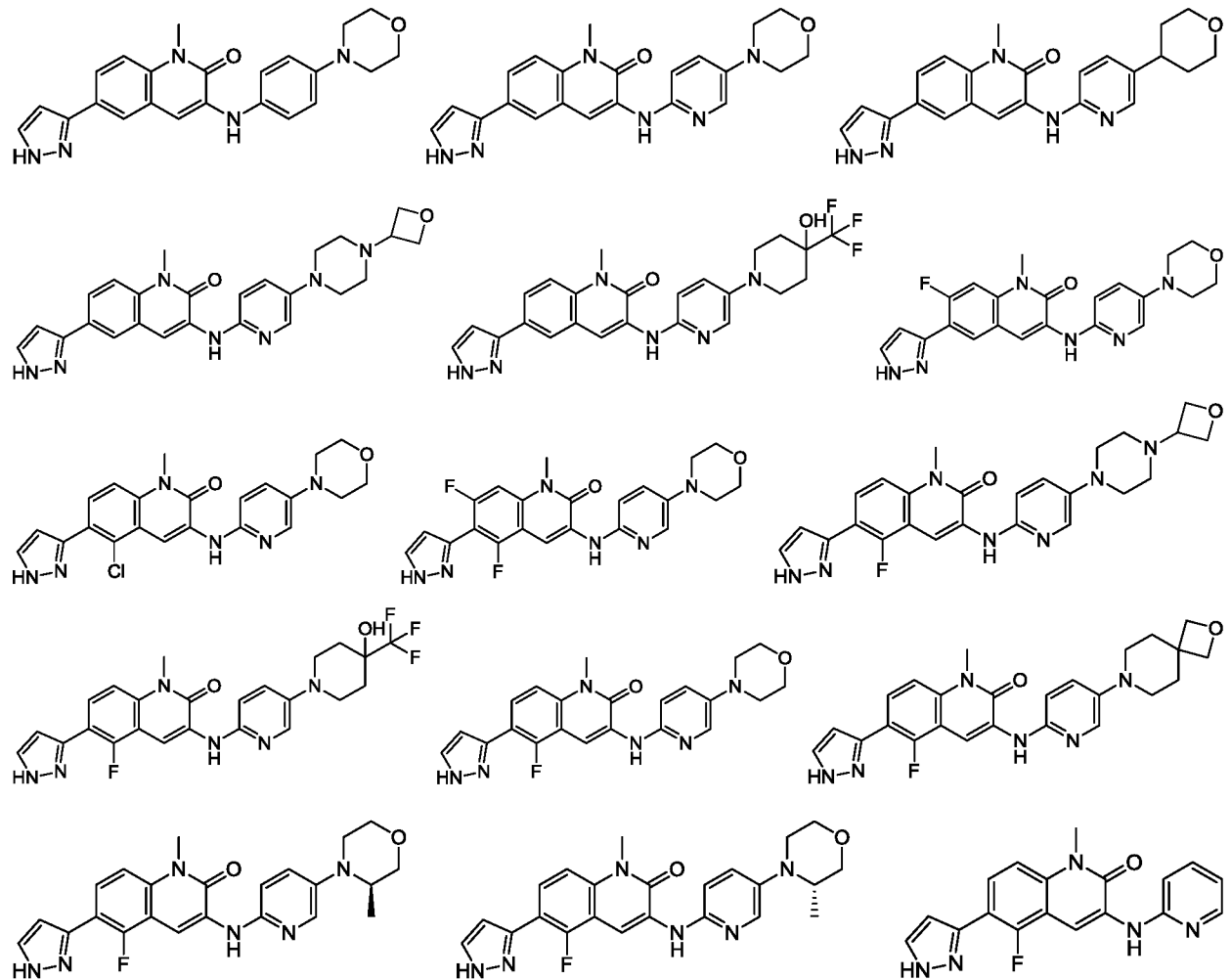
31. 权利要求 30 的化合物, 其中 R¹⁰ 选自 F、Cl、Br、OH、一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、一氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、四氟乙基、五氟乙基、一氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、COOH、= (O)、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、SO₂CH₃、SO₂CH₂CH₃、SO₂CH₂CH₂CH₃、SO₂CH(CH₃)CH₃、SO₂CH₂CH₂CH₂CH₃、SO₂CH(CH₃)CH₂CH₃、SO₂CH₂CH(CH₃)₂、SO₂C(CH₃)₃、任意位置失去一个 H 原子

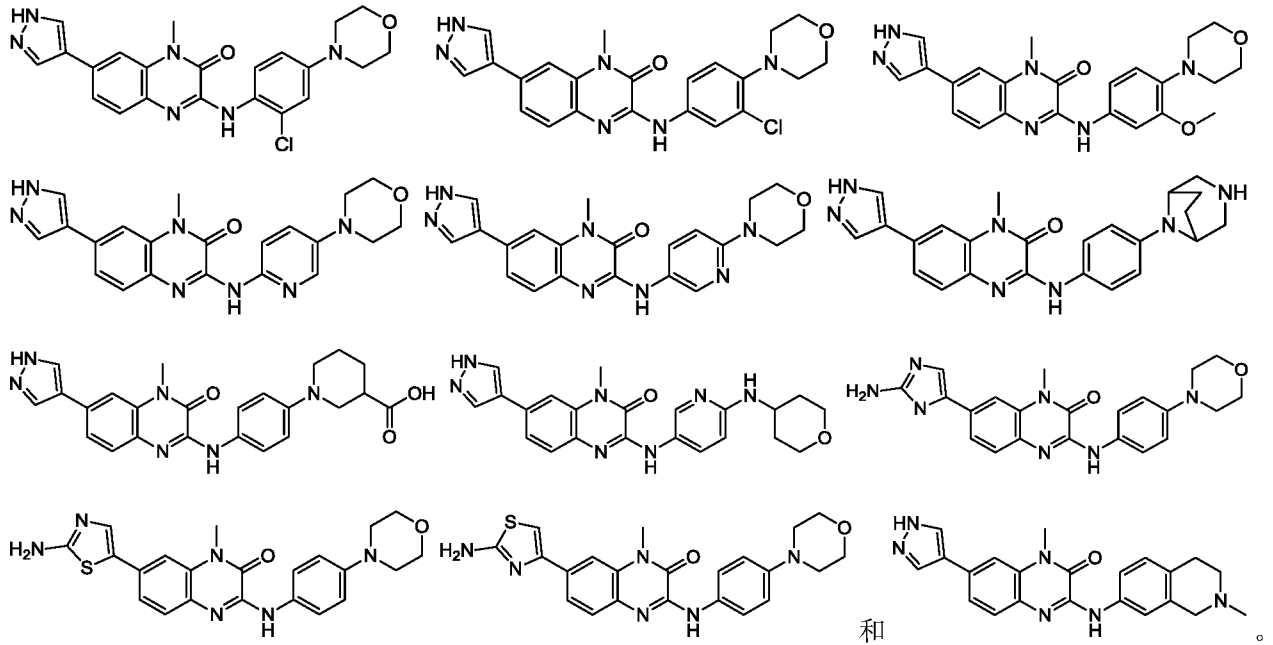


32. 权利要求 31 的化合物, 其中 R¹⁰ 选自 F、OH、三氟甲基、COOH、= (O)、甲基、SO₂CH₃、SO₂CH₂CH₃



33. 权利要求 1 的化合物, 其中式 (I) 化合物选自以下化合物:





34. 一种药物组合物，其包含治疗有效量的权利要求 1-33 任一项所述的化合物和一种或多种药学上可接受的辅料。
35. 权利要求 1-33 任一项所述的化合物、或权利要求 34 所述的药物组合物在制备治疗 Syk 受体相关病症的药物中的应用。
36. 一种治疗 Syk 受体相关病症的方法，包括给予治疗有效量的权利要求 1-33 任一项所述的化合物、或权利要求 34 所述的药物组合物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/091269

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 401/14(2006.01)i; C07D 401/04(2006.01)i; A61K 31/498(2006.01)i; A61K 31/4709(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D, A61K, A61P

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

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

WPI, EPODOC, CNKI, CNPAT, CNTXT, CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), 正大天晴药业, 刘世岚, 喹啉酮, 喹喔啉酮, 吡唑, 脾酪氨酸激酶, 抑制剂, 癌, 肿瘤, 炎症, CTPM, quinolinone, quinoxalinone, pyrazole, spleen tyrosine kinase, Syk, inhibitor, cancer, tumor, inflammation,

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	O'BRIEN, N.J. et al. "Synthesis and Biological Evaluation of Substituted 3-anilino-quinolin-2(1H)-ones as PDK1 Inhibitors" <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry</i> , Vol. 22, No. (14), 09 May 2014 (2014-05-09), pages 3781-3790	1-7, 12-36
A	O'BRIEN, N.J. et al. "Synthesis and Biological Evaluation of Substituted 3-anilino-quinolin-2(1H)-ones as PDK1 Inhibitors" <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry</i> , Vol. 22, No. (14), 09 May 2014 (2014-05-09), pages 3781-3790	8-11
A	CN 1784229 A (SCHERING CORPORATION) 07 June 2006 (2006-06-07) description page 2, paragraph 2 to page 100, paragraph 1	1-36
A	WO 2017/001733 A1 (ORION CORPORATION) 05 January 2017 (2017-01-05) claims 1 and 31-34	1-36
A	WO 2015/080707 A1 (GILEAD SCIENCES, INC.) 04 June 2015 (2015-06-04) description, paragraphs 0004-0015	1-36

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 August 2018

Date of mailing of the international search report

12 September 2018

Name and mailing address of the ISA/CN

State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China

Authorized officer

Facsimile No. (86-10)62019451

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/091269

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: **36**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
 - [1] Claim 36 relates to a disease treatment method, and does not comply with PCT Rule 39.1. The search is made based on the use of a compound in preparation of medications for treating corresponding diseases.

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2018/091269

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	1784229	A	07 June 2006	EP	1601357	A1	07 December 2005
				MX	PA05009722	A	09 March 2006
				JP	2006519846	A	31 August 2006
				CA	2518398	A1	23 September 2004
				EP	1601357	A4	03 October 2007
				WO	2004080463	A1	23 September 2004
WO	2017/001733	A1	05 January 2017	CN	107810185	A	16 March 2018
				CA	2989265	A1	05 January 2017
				AU	2016288534	A1	04 January 2018
				EP	3317266	A1	09 May 2018
				KR	20180022992	A	06 March 2018
WO	2015/080707	A1	04 June 2015	NZ	719465	A	31 March 2017
				JP	6262363	B2	17 January 2018
				AU	2013406206	B2	20 July 2017
				CA	2931677	A1	04 June 2015
				AU	2013406206	A1	19 May 2016
				JP	2017501215	A	12 January 2017
				EP	3074389	A1	05 October 2016

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2018/091269

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 401/14(2006.01)i; C07D 401/04(2006.01)i; A61K 31/498(2006.01)i; A61K 31/4709(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																				
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D, A61K, A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>WPI, EPODOC, CNKI, CNPAT, CNTXT, CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), 正大天晴药业, 刘世岚, 喹啉酮, 喹啉酮, 吡唑, 脾酪氨酸激酶, 抑制剂, 癌, 肿瘤, 炎症, CTPM, quinolinone, quinoxalinone, pyrazole, spleen tyrosine kinase, Syk, inhibitor, cancer, tumor, inflammation,</p>																				
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>O' BRIEN Nathan J. 等. "Synthesis and biological evaluation of substituted 3-anilino-quinolin-2(1H)-ones as PDK1 inhibitors" Bioorganic & Medicinal Chemistry, 第22卷, 第14期, 2014年 5月 9日 (2014 - 05 - 09), 第3781-3790页</td> <td>1-7, 12-36</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>O' BRIEN Nathan J. 等. "Synthesis and biological evaluation of substituted 3-anilino-quinolin-2(1H)-ones as PDK1 inhibitors" Bioorganic & Medicinal Chemistry, 第22卷, 第14期, 2014年 5月 9日 (2014 - 05 - 09), 第3781-3790页</td> <td>8-11</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 1784229 A (先灵公司) 2006年 6月 7日 (2006 - 06 - 07) 说明书第2页第2段至第100页第1段</td> <td>1-36</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2017/001733 A1 (ORION CORPORATION) 2017年 1月 5日 (2017 - 01 - 05) 权利要求1, 31-34</td> <td>1-36</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2015/080707 A1 (GILEAD SCIENCES, INC.) 2015年 6月 4日 (2015 - 06 - 04) 说明书第0004-0015段</td> <td>1-36</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	O' BRIEN Nathan J. 等. "Synthesis and biological evaluation of substituted 3-anilino-quinolin-2(1H)-ones as PDK1 inhibitors" Bioorganic & Medicinal Chemistry, 第22卷, 第14期, 2014年 5月 9日 (2014 - 05 - 09), 第3781-3790页	1-7, 12-36	A	O' BRIEN Nathan J. 等. "Synthesis and biological evaluation of substituted 3-anilino-quinolin-2(1H)-ones as PDK1 inhibitors" Bioorganic & Medicinal Chemistry, 第22卷, 第14期, 2014年 5月 9日 (2014 - 05 - 09), 第3781-3790页	8-11	A	CN 1784229 A (先灵公司) 2006年 6月 7日 (2006 - 06 - 07) 说明书第2页第2段至第100页第1段	1-36	A	WO 2017/001733 A1 (ORION CORPORATION) 2017年 1月 5日 (2017 - 01 - 05) 权利要求1, 31-34	1-36	A	WO 2015/080707 A1 (GILEAD SCIENCES, INC.) 2015年 6月 4日 (2015 - 06 - 04) 说明书第0004-0015段	1-36
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
X	O' BRIEN Nathan J. 等. "Synthesis and biological evaluation of substituted 3-anilino-quinolin-2(1H)-ones as PDK1 inhibitors" Bioorganic & Medicinal Chemistry, 第22卷, 第14期, 2014年 5月 9日 (2014 - 05 - 09), 第3781-3790页	1-7, 12-36																		
A	O' BRIEN Nathan J. 等. "Synthesis and biological evaluation of substituted 3-anilino-quinolin-2(1H)-ones as PDK1 inhibitors" Bioorganic & Medicinal Chemistry, 第22卷, 第14期, 2014年 5月 9日 (2014 - 05 - 09), 第3781-3790页	8-11																		
A	CN 1784229 A (先灵公司) 2006年 6月 7日 (2006 - 06 - 07) 说明书第2页第2段至第100页第1段	1-36																		
A	WO 2017/001733 A1 (ORION CORPORATION) 2017年 1月 5日 (2017 - 01 - 05) 权利要求1, 31-34	1-36																		
A	WO 2015/080707 A1 (GILEAD SCIENCES, INC.) 2015年 6月 4日 (2015 - 06 - 04) 说明书第0004-0015段	1-36																		
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																				
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 (如具体说明的)</p> <p>"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>"T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>"X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>"Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>"&" 同族专利的文件</p>																				
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2018年 8月 30日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2018年 9月 12日</p>																		
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中华人民共和国国家知识产权局 (ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>受权官员</p> <p>杨志培</p> <p>电话号码 86-(10)-53960218</p>																		

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. 权利要求： 36
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求36涉及疾病的治疗方法，不符合PCT细则39.1的规定，检索是基于化合物用于制备治疗相应疾病的药物的用途作出的。
2. 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
3. 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/091269

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	1784229	A	2006年 6月 7日	EP	1601357	A1	2005年 12月 7日
				MX	PA05009722	A	2006年 3月 9日
				JP	2006519846	A	2006年 8月 31日
				CA	2518398	A1	2004年 9月 23日
				EP	1601357	A4	2007年 10月 3日
				WO	2004080463	A1	2004年 9月 23日
WO	2017/001733	A1	2017年 1月 5日	CN	107810185	A	2018年 3月 16日
				CA	2989265	A1	2017年 1月 5日
				AU	2016288534	A1	2018年 1月 4日
				EP	3317266	A1	2018年 5月 9日
				KR	20180022992	A	2018年 3月 6日
WO	2015/080707	A1	2015年 6月 4日	NZ	719465	A	2017年 3月 31日
				JP	6262363	B2	2018年 1月 17日
				AU	2013406206	B2	2017年 7月 20日
				CA	2931677	A1	2015年 6月 4日
				AU	2013406206	A1	2016年 5月 19日
				JP	2017501215	A	2017年 1月 12日
				EP	3074389	A1	2016年 10月 5日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)