

(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
2016 年 11 月 24 日 (24.11.2016)



(10) 国际公布号
WO 2016/184434 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01) A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2016/083011

(22) 国际申请日: 2016 年 5 月 23 日 (23.05.2016)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201510264585.2 2015 年 5 月 21 日 (21.05.2015) CN

(71) 申请人: 中国科学院上海药物研究所 (SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) [CN/CN]; 中国上海市浦东张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。

(72) 发明人: 龙亚秋 (LONG, Yaqiu); 中国上海市浦东张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。耿美玉 (GENG, Meiyu); 中国上海市浦东张江祖冲之路 555

号, Shanghai 201203 (CN)。许忠良 (XU, Zhongliang); 中国上海市浦东张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。艾菁 (AI, Jing); 中国上海市浦东张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。

(74) 代理人: 北京金信知识产权代理有限公司 (KING-SOUND & PARTNERS); 中国北京市海淀区紫竹院路 116 号嘉豪国际中心 B 座 11 层, Beijing 100097 (CN)。

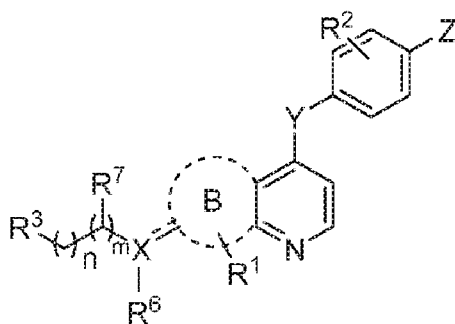
(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, 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,

[见续页]

(54) Title: PYRIDO-AZAHETERECYDIC COMPOUND AND PREPARATION METHOD AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种吡啶并氮杂环化合物及其制备方法和用途



I

(57) Abstract: Disclosed is a pyrido-azaheterocyclic compound as shown in the following formula I, an isomer and pharmaceutically acceptable salt or pharmaceutically acceptable solvate thereof, a preparation method thereof and compositions containing the compound, and the use thereof as multi-target protein kinase inhibitors in the preparation of drugs for treating neoplastic diseases, etc., and protein kinases, in particular for c-Met related diseases. The compound represented by formula (I) has a highly effective inhibiting activity on tumor cells in which c-Met kinase highly expressed, and can effectively target the signaling pathway mediated by c-Met, so that same can be used in the treatment of tumors and other related diseases induced by overexpression of c-Met.

(57) 摘要: 本发明公开了一种如下通式 I 所示的吡啶并氮杂环化合物、其异构体及药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂合物, 其制备方法以及包含所述化合物的组合物, 以及作为多靶点蛋白激酶抑制剂在制备用于治疗肿瘤疾病等与蛋白激酶特别是 c-Met 有关的疾病的药物中的用途。通式 I 表示的化合物对 c-Met 激酶高表达的肿瘤细胞有高效的抑制活性, 能够有效的靶向 c-Met 介导的信号通路, 能够用于与 c-Met 激酶过度表达引起的肿瘤等相关疾病的治疗。

WO 2016/184434 A1



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)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

一种吡啶并氮杂环化合物及其制备方法和用途

技术领域

本发明涉及药物化学领域，具体涉及一种吡啶并氮杂环化合物、其异构体及药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂合物，其制备方法以及包含所述化合物的组合物。本发明还涉及所述化合物、其异构体及药学上可接受的盐及药物组合物作为多靶点蛋白激酶抑制剂在制备用于治疗肿瘤疾病等与蛋白激酶特别是 c-Met 有关的疾病的药物中的用途。

背景技术

世界卫生组织（WHO）在《全球癌症报告 2014》称，2012 年全球癌症患者为 1400 万人，预计到 2025 年递增至 1900 万人，到 2035 年将达到 2400 万人。2012 年，中国新增 307 万癌症患者并造成约 220 万人死亡，分别占全球总量的 21.9% 和 26.8%。在中国，每五个死亡者中就有一个死于癌症。癌症成为仅次于心血管疾病的第二大杀手，严重威胁着人类的健康。近年随着人们对肿瘤生物学的深入研究，受体酪氨酸激酶由于在肿瘤发生、发展、耐药中发挥重要的作用，已成为一种抗肿瘤药物研发的靶点。

c-Met 是受体酪氨酸激酶家族的重要成员，在绝大部分的癌及部分肉瘤中具有高表达且和预后差紧密相关，如肺癌、乳腺癌、结肠癌、前列腺癌、胰癌、胃癌、肝癌、卵巢癌、肾癌、神经胶质瘤、黑色素瘤等。c-Met 通过与其配体 HGF/SF 相互作用或者通过其他途径激活胞内段的酪氨酸激酶，诱导细胞增殖、侵袭、迁移，抑制细胞凋亡，促进血管生成，在肿瘤的发生发展过程中发挥重要的作用。不同于其他激酶，c-Met 作为肿瘤信号网络通路中的关键节点，可以与细胞表面其他肿瘤相关分子相互作用，从而交联激活放大肿瘤相关效应，极大地促进了肿瘤的发生、发展和转移。研究表明，Met 基因扩增与 20% 的表皮生长因子抑制剂（EGFR-TKIs）获得性耐药密切相关；Met 抑制剂与 EGFR 抑制剂的联合用药能够延缓 EGFR-TKIs 获得性耐药的产生，延长其临床使用寿命。因此，靶向 c-Met/HGF 通路成为引人注目的肿瘤治疗新策略，基于 c-Met 信号通路的化学阻断特别是小分子 c-Met 激酶抑制剂的抗癌药物研究成为目前癌症治疗领域的研究热点。到目前为止，已有 17 个小分子 c-Met 抑制剂进入或正在进行临床试验，其中 PF-2341066（Crizotinib）作为高度选择性的 ALK /c-Met 双重激酶抑制剂，于 2011 年被美国 FDA 批准用于 ALK 融合基因阳性的非小细胞肺癌的治疗；XL184/BMS907351 作为 Met、VEGFR-2 和 RET 等多重激酶抑制剂，于 2012 年底获准用于甲状腺髓样癌的治疗。虽然激酶抑制剂在临床上表现出优良的靶向治疗效果，但肿瘤耐药性变异的发生大大降低了这类药物长期治疗的有效

性。化学结构的相似也使得激酶抑制剂的交叉耐药性问题日益严重。另一方面,虽然没有直接证据证明特异性激酶抑制剂优于多重激酶抑制剂,但激酶的选择性与脱靶效应密切相关。因此,新结构新机制先导化合物的发现是目前靶向 c-Met 激酶的抗肿瘤药物研发的重点方向。

发明内容

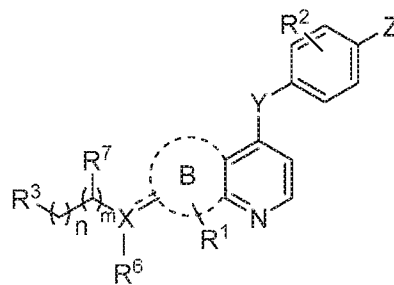
为了解决上述技术问题,本发明的一个目的是提供一种吡啶并氮杂环化合物、其异构体、药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂合物,以及包含该化合物的药物组合物。

本发明另一方面的目的是提供上述化合物的制备方法。

本发明又一方面的目的是提供上述化合物在制备用于抑制酪氨酸激酶 c-Met 活性的药物中的应用,在制备用于预防或治疗与生物体内的肝细胞生长因子及其受体(c-Met)相关的细胞异常增殖、形态变化以及运动功能亢进相关的疾病以及与血管新生或癌转移相关的疾病的药物中的应用,尤其是用于制备预防或治疗肿瘤生长与转移的药物中的应用。

为了实现上述发明目的,本发明采用如下的技术方案:

本发明一方面提供一种吡啶并氮杂环化合物、其异构体及药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂合物,其具有如下通式 I 所示的结构:



通式 I

其中,

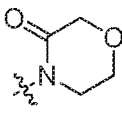
==表示单键或双键;

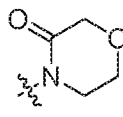
R¹ 和 R² 各自独立地选自氢和卤素;优选地, R¹ 和 R² 各自独立地选自氢、F、Cl 和 Br;更优选地, R¹ 选自氢、Cl 和 Br; R² 选自氢、F 和 Cl;进一步优选地, R¹ 为氢、Cl 或 Br; R₂ 为氢或 F;

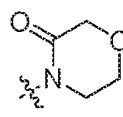
X 不存在(为直键),或者 X 和 Y 各自独立地为选自 C、N、O 和 S;优选地, X 不存在,或者 X 和 Y 各自独立地选自 C、N 和 O;

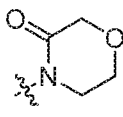
n 为 0、1、2 或 3;优选地, n 为 0、1 或 2; m 为 0 或 1;

R^3 不存在或者为氢、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基、取代或未取代的含有 1-2 个选自 N、O、S 中的杂原子的五元或六元饱和或不饱和杂环基团、取代或未取代的含有 1-2 个选自 N、O、S 中的杂原子的五元或六元饱和或不饱和杂环基

羰基、 或者取代或未取代的含有 1-2 个选自 N、O、S 中的杂原子的五元或六元杂芳环基团，其中，所述取代基可以为 1 或 2 个并各自独立地为选自卤素、-CN、-CF₃、-NO₂、羟基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基取代的胺基、 C_1 - C_6 烷氧基、苄基、卤素取代的 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基和未取代的或 C_1 - C_6 烷基取代的含有 1-2 个选自 N 和 O 中的杂原子的五元或六元饱和或不饱和杂环基或杂芳环基；更优选地， R^3 不存在或者为氢、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基、取代或未取代的含有 1-2 个选自 N、O、S 中的杂原子的五元或六元饱和或不饱和杂环基团、取代或未取代的含有 1-2 个

选自 N、O、S 中的杂原子的五元或六元饱和或不饱和杂环基羰基、 或者取代或未取代的含有 1-2 个选自 N 和 O 中的杂原子的五元或六元杂芳环基团，其中，所述取代基可以为 1 或 2 个并各自独立地选自卤素、-CN、苄基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基取代的胺基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基和未取代的或 C_1 - C_6 烷基取代的含有 1-2 个选自 N 和 O 中的杂原子的五元或六元饱和或不饱和杂环基团；进一步优选地， R^3 不存在或者为氢、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基、取代或未取代的含有 1-2 个选自 N、O、S 中的杂原子的五元或六元饱和或不饱和杂环基团、取代或未取代的含有 1-2 个选自 N、O、

S 中的杂原子的五元或六元饱和或不饱和杂环基羰基、 或者取代或未取代的含有 1-2 个选自 N 和 O 中的杂原子的五元或六元杂芳环基团，其中，所述取代基可以为 1 或 2 个并各自独立地选自卤素、苄基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷基取代的胺基、 C_1 - C_4 烷基磺酰基和未取代的或 C_1 - C_6 烷基取代的含有 1-2 个选自 N 和 O 中的杂原子的五元或六元饱和或不饱和杂环基团；最优选地， R^3 不存在或者为 C_1 - C_3 的烷基、取代或未取代的吡啶基、取

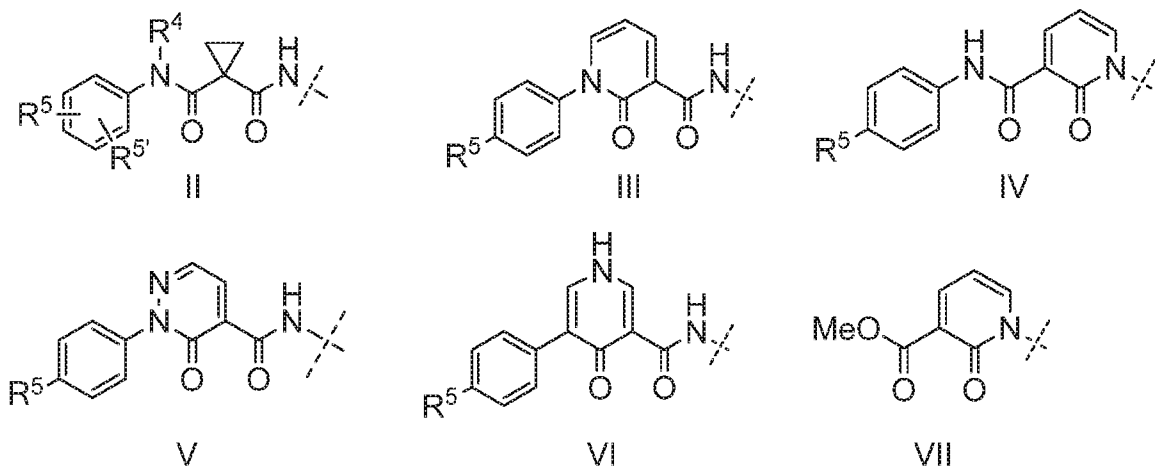
代或未取代的吗啉基、取代或未取代的吗啉基羰基、、代或未取代的哌啶基、取代或未取代的咪唑基、取代或未取代的哌嗪基、取代或未取代的恶唑基、取代或未取代的异恶唑基、取代或未取代的噻啶基、取代或未取代的噻唑基、取代或未取代的异噻唑基、

取代或未取代的苯基、或者取代或未取代的吡啶基,其中,所述取代基可以为1或2个并各自独立地选自F、Cl、Br、-NO₂、C₁-C₃烷基、苄基、C₁-C₃烷基磺酰基、C₁-C₃烷基取代的氨基、未取代的或C₁-C₆烷基取代的哌啶基和吗啉基;

R⁶不存在或者选自氢和C₁-C₆的烷基;优选不存在或者选自氢和C₁-C₄的烷基;更优选不存在或者选自氢和C₁-C₂的烷基;最优选不存在或者为氢或甲基;

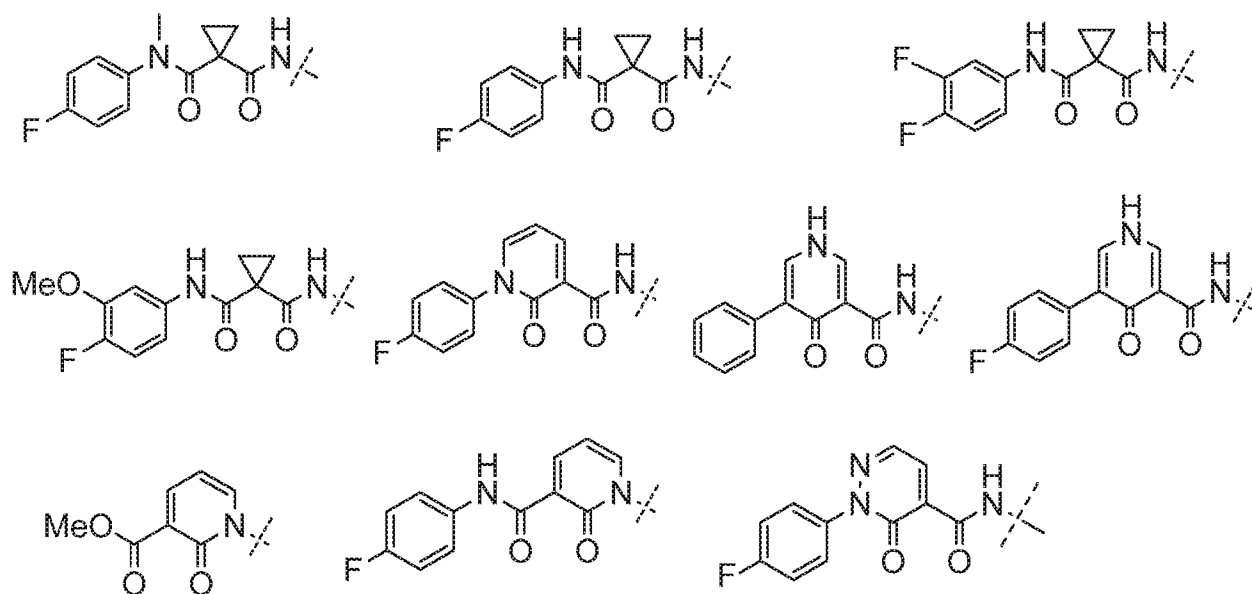
R⁷不存在或者选自氢和C₁-C₆的烷基;优选不存在或者为氢、甲基、乙基或丙基;最优选不存在或者为甲基;

Z为氨基、苯基乙酰胺基或以下任一结构:

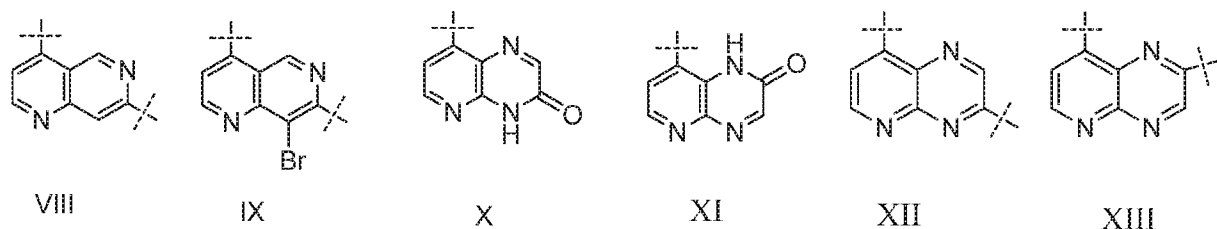


在上述通式II、III、IV、V中,R⁴选自氢、C₁-C₆烷基和C₅-C₁₀芳基或者杂芳基;优选地,R⁴选自氢和C₁-C₆烷基;更优选地,R⁴选自氢和C₁-C₃烷基;最优选地,R⁴为氢或甲基;R⁵和R^{5'}各自独立地选自氢、卤素和C₁-C₆烷氧基;优选地,R⁵和R^{5'}各自独立地选自氢、F、Cl、Br和C₁-C₄烷氧基;更优选地,R⁵和R^{5'}各自独立地选自氢、F和C₁-C₂烷氧基;

最优选地,Z为氨基、苯基乙酰胺基或以下任一结构:



环 B 为含有 1 或 2 个选自 N、O、S 中的杂原子的五元或六元饱和或不饱和杂环基团或者杂芳香基团；优选地，环 B 为含有 1 或 2 个选自 N 或 O 中的杂原子的五元或六元饱和或不饱和杂环基团或者杂芳香基团；更优选地，环 B 为含有 1 或 2 个 N 原子的五元或六元饱和或不饱和杂环基团或者杂芳香基团；最优选地，环 B 与吡啶或者连同 X 形成具有如下简式之一所示的结构：

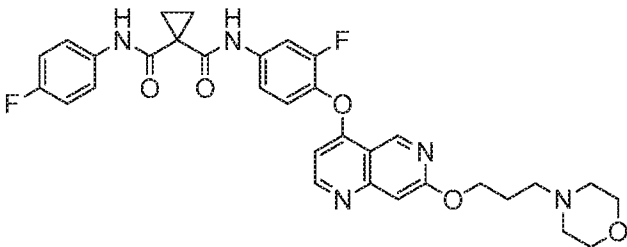
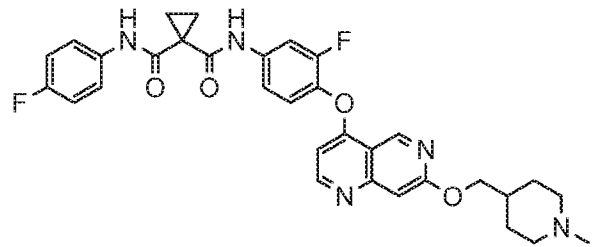
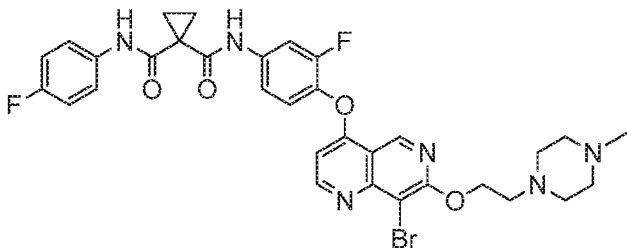
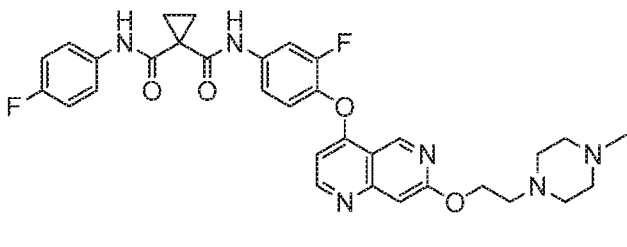
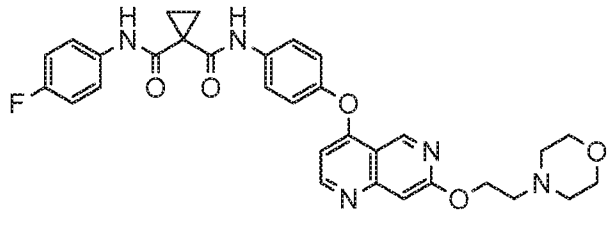


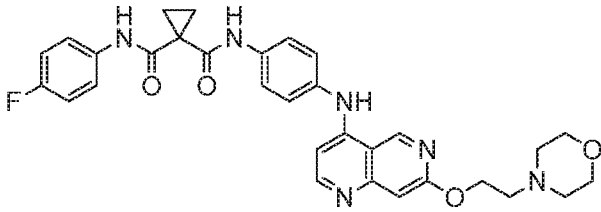
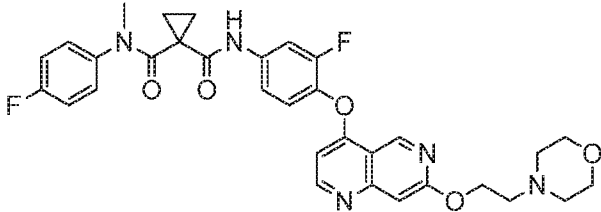
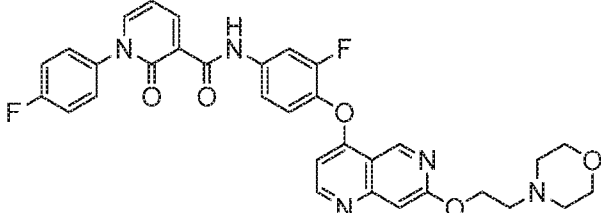
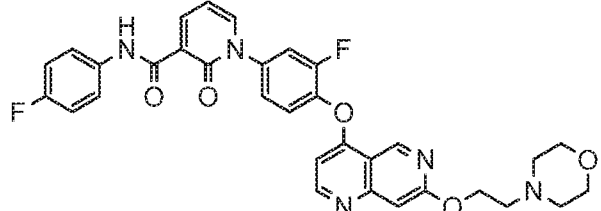
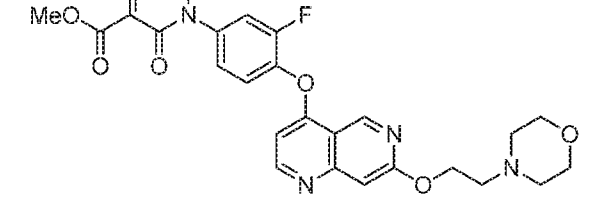
其中，卤素包括 F、Cl、Br、I；

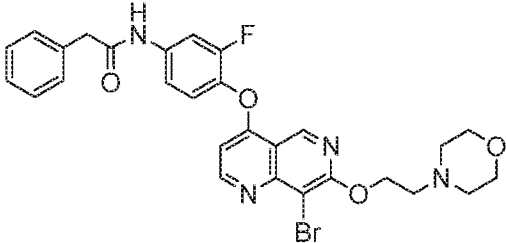
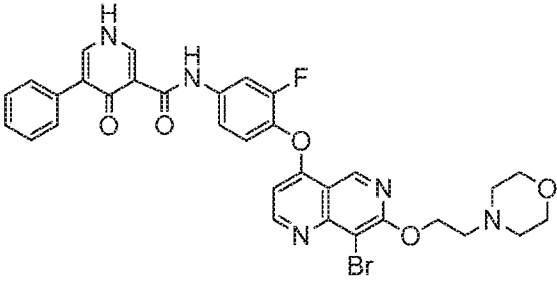
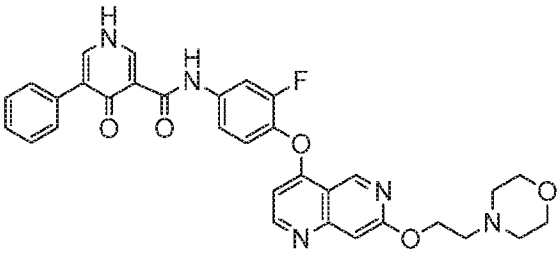
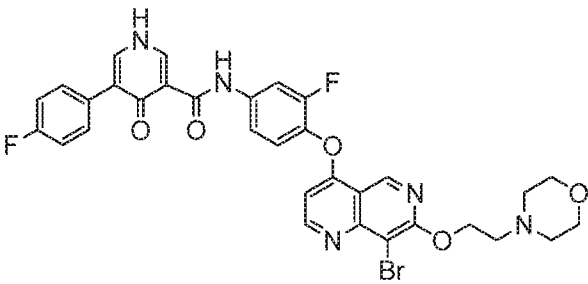
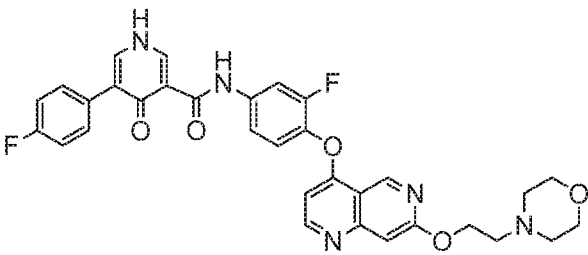
最优选地，所述化合物选自下述化合物中的一种化合物：

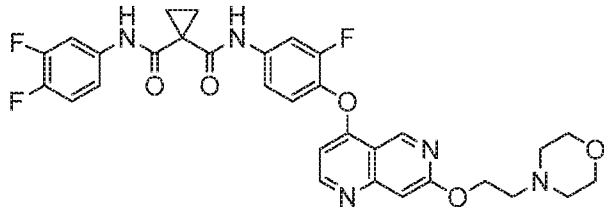
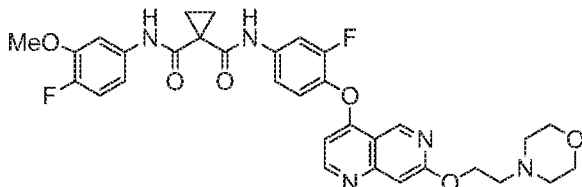
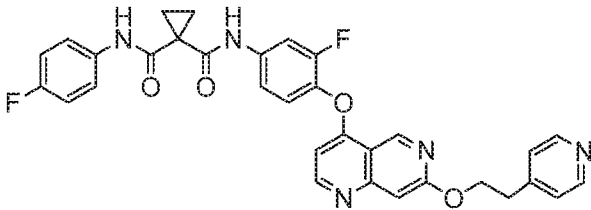
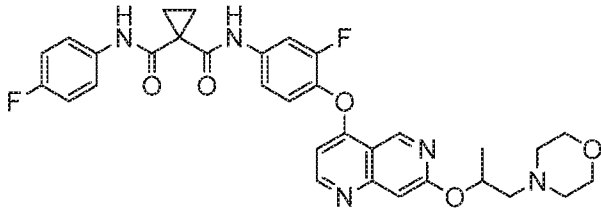
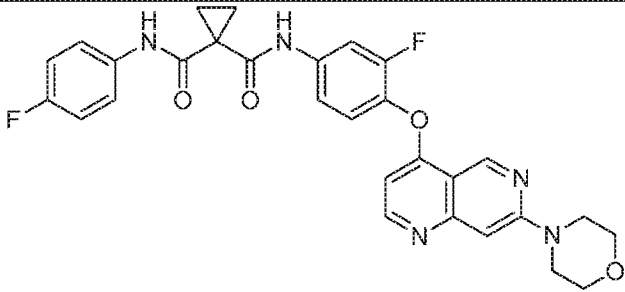
化合物	名称	结构式
1S	N-(4-((7-氯-1,6-二氮杂萘-4-基)氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	

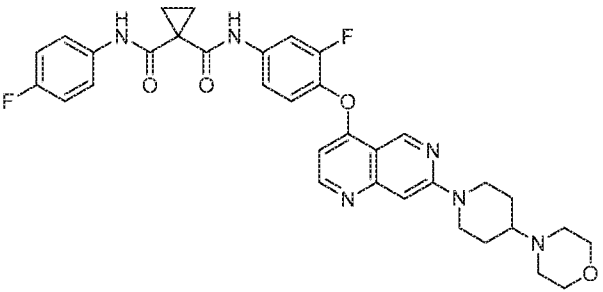
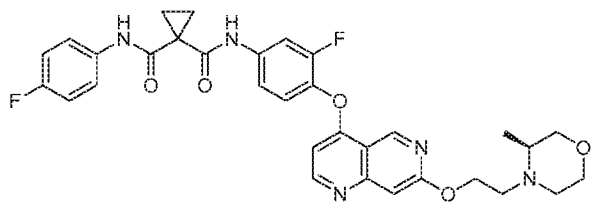
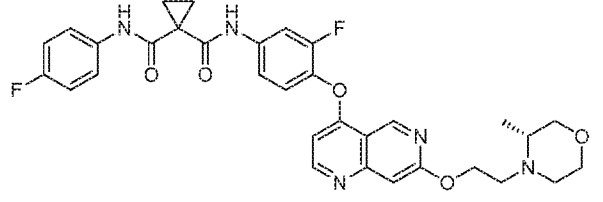
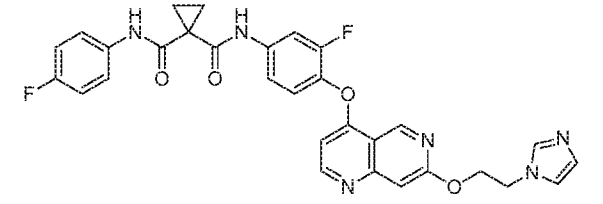
2S	N-(4-((7-二甲氨基-1,6-二氮杂萘-4-基)氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
3S	N-(4-((7-甲氧基-1,6-二氮杂萘-4-基)氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
4S	4-((8-溴-7-(2-吗啡啉乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-基)氧基)-3-氟苯胺	
5S	2-氟-N ¹ -(7-(2-吗啡啉乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-基)苯基-1,4-二胺	
6S	N-(4-((8-溴-7-(2-吗啡啉乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-基)氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
7S	N-(3-氟-4-((7-(2-吗啡啉乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	

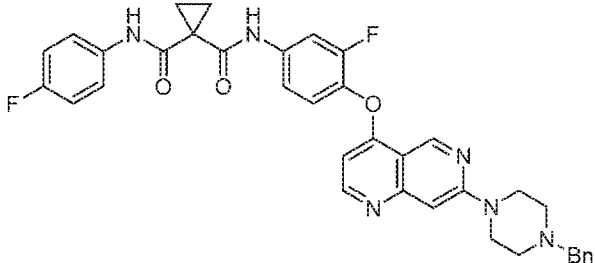
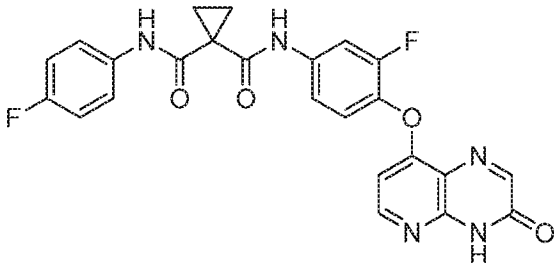
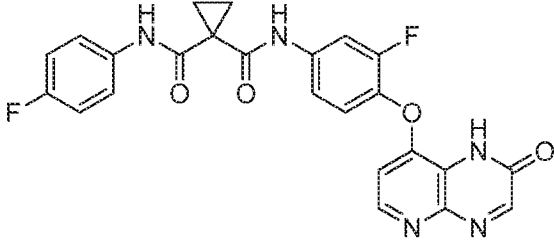
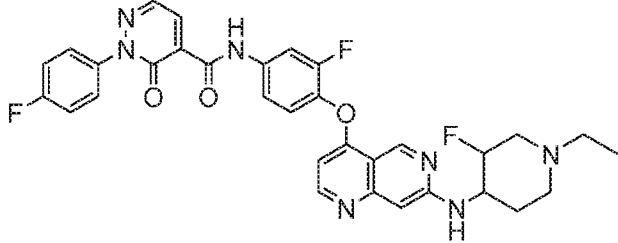
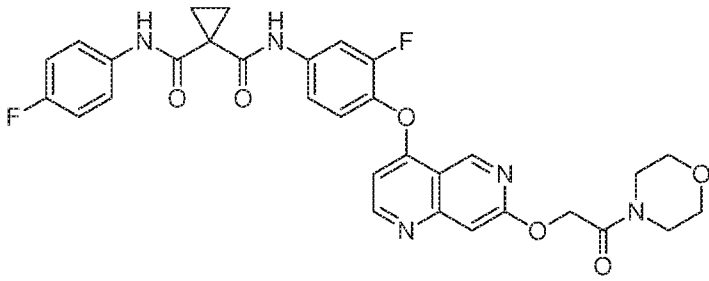
8S	N-(3-氟-4-((7-(2-吗啡 啉丙氧基)-1,6-二氮 杂萘-4-基)氧基)苯 基)-N-(4-氟苯基) 环 丙基-1,1-二酰胺	
9S	N-(3-氟-4-((7-((1-甲 基哌啶-4-烷基)甲氧 基)-1,6-二氮杂萘-4- 基)氧基)苯基)-N-(4- 氟苯基) 环丙基-1,1- 二酰胺	
10S	N-(4-((8-溴-7-(2-(4- 甲基哌嗪-1-基)乙氧 基)-1,6-二氮杂萘-4- 基)氧基)-3-氟苯 基)-N-(4-氟苯基) 环 丙基-1,1-二酰胺	
11S	N-(3-氟-4-((7-(2-(4- 甲基哌嗪-1-基)乙氧 基)-1,6-二氮杂萘-4- 基)氧基)苯基)-N-(4- 氟苯基) 环丙基-1,1- 二酰胺	
12S	N-(4-氟苯 基)-N-(4-((7-(2-吗啡 啉乙氧基)-1,6-二氮 杂萘-4-基)氧基)苯 基) 环丙基-1,1-二酰 胺	

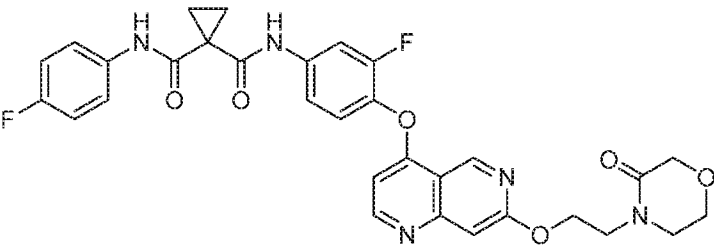
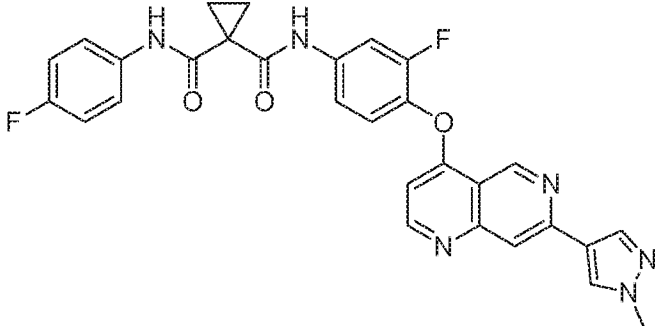
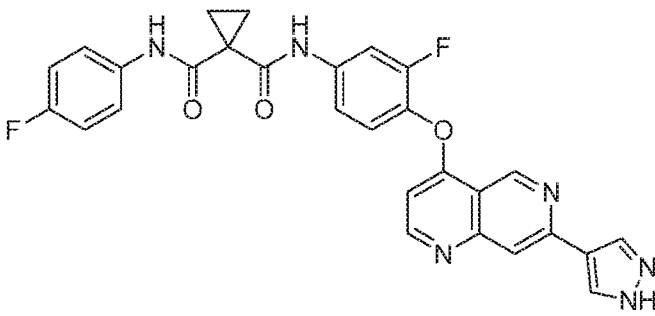
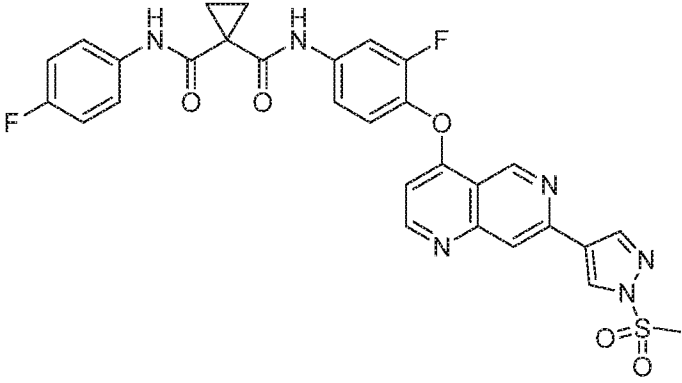
13S	N-(4-氟苯基)-N-(4-((7-(2-吗啡啉乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-基)氨基)苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
14S	N-(3-氟-4-((7-(2-吗啡啉乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)-N-甲基环丙基-1,1-二酰胺	
15S	N-(3-氟-4-((7-(2-吗啡啉乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-碳酰胺	
16S	1-(3-氟-4-((7-(2-吗啡啉乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-碳酰胺	
17S	1-(3-氟-4-((7-(2-吗啡啉乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-基)氧基)苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酸甲酯	

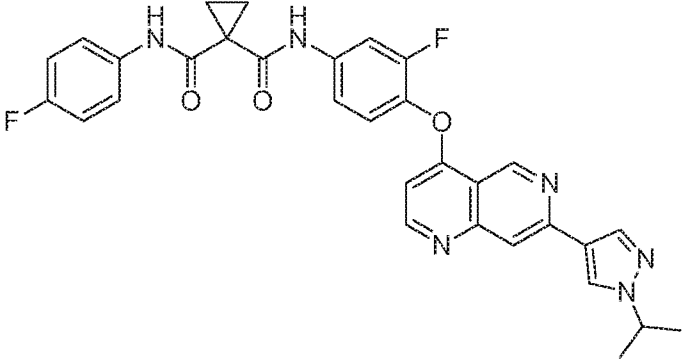
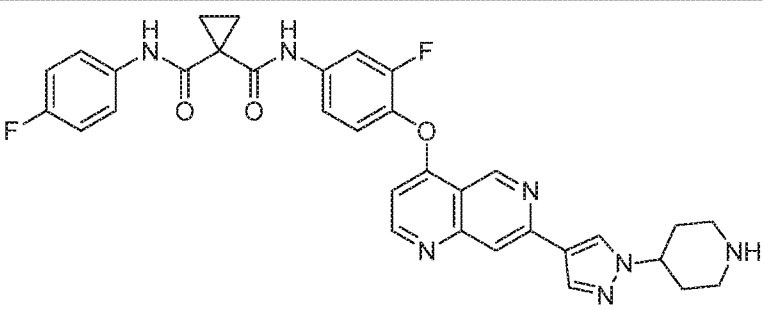
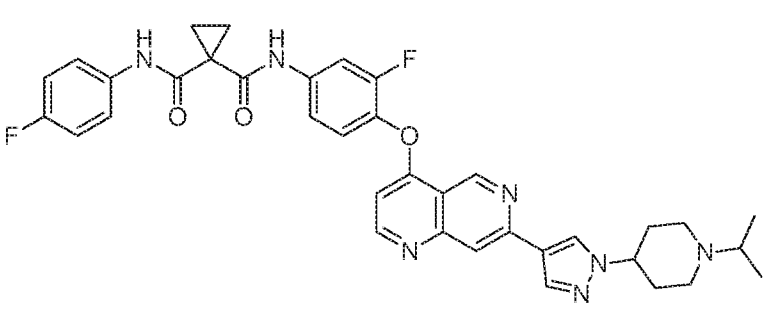
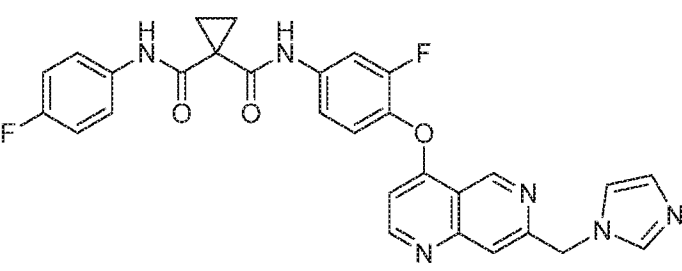
18S	N-(4-((8-溴-7-(2-吗啡 啉乙氧基)-1,6-二氮 杂萘-4-基)氧基)-3- 氟苯基)-2-苯乙酰胺	
19S	N-(4-((8-溴-7-(2-吗啡 啉乙氧基)-1,6-二氮 杂萘-4-基)氧基)-3-氟 苯基)-4-氧代-5-苯基 -1,4-二氢吡啶-3-碳 酰胺	
20S	N-(3-氟-4-((7-(2-吗啡 啉乙氧基)-1,6-二氮 杂萘-4-基)氧基)苯 基)-4-氧代-5-苯基 -1,4-二氢吡啶-3-碳 酰胺	
21S	N-(4-((8-溴-7-(2-吗啡 啉乙氧基)-1,6-二氮 杂萘-4-基)氧基)-3-氟 苯基)-5-(4-氟苯基)- 4-氧代-1,4-二氢吡啶 -3-碳酰胺	
22S	N-(3-氟-4-((7-(2-吗啡 啉乙氧基)-1,6-二氮 杂萘-4-基)氧基)苯 基)-5-(4-氟苯基)-4- 氧代-1,4-二氢吡啶 -3-碳酰胺	

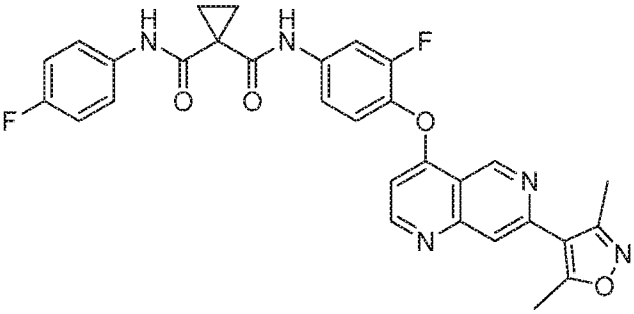
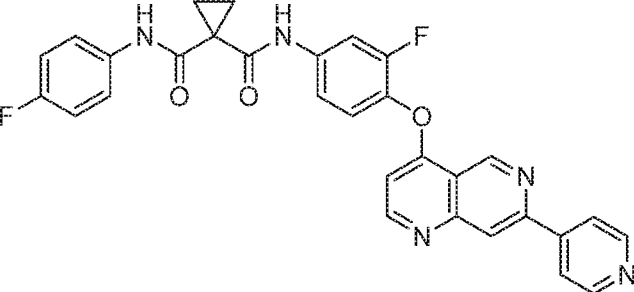
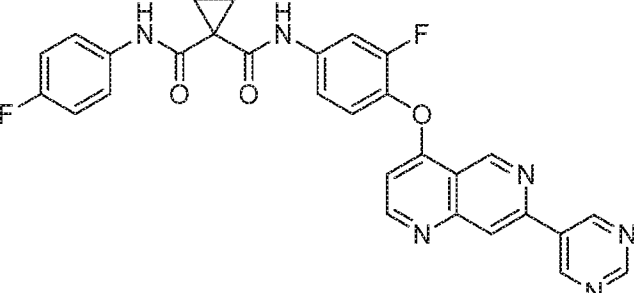
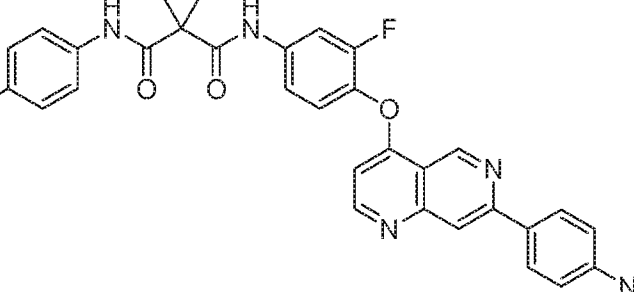
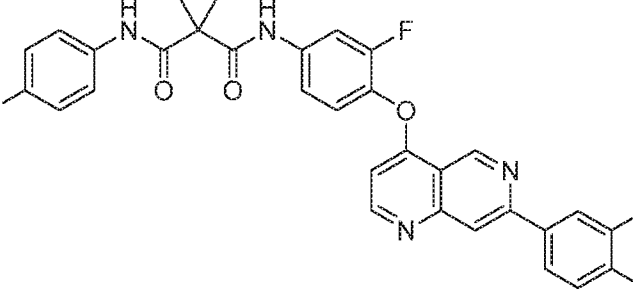
23S	N-(3,4-二氟苯基)-N-(3-氟-4-((7-(2-吗啡啉乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-基)氧基)苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
24S	N-(4-氟-3-甲氧基)-N-(3-氟-4-((7-(2-吗啡啉乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-基)氧基)苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
25S	N-(3-氟-4-((7-(2-(吡啶-4-基)乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
26S	N-(3-氟-4-((7-((1-吗啡啉丙基-2-基)氧基)-1,6-二氮杂萘-4-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
27S	N-(3-氟-4-((7-吗啡啉-1,6-二氮杂萘-4-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	

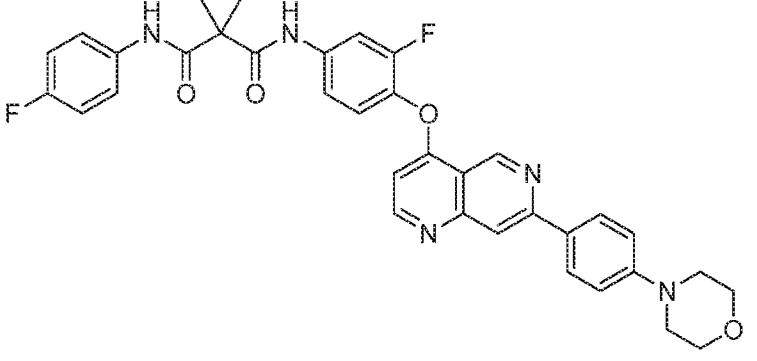
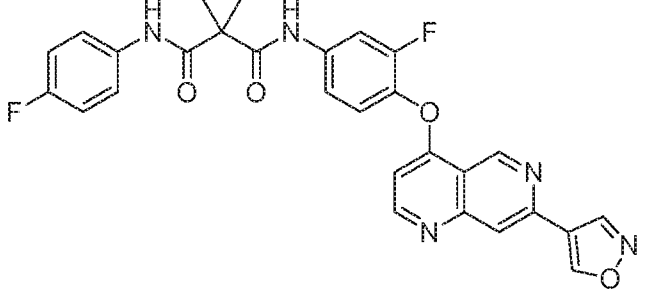
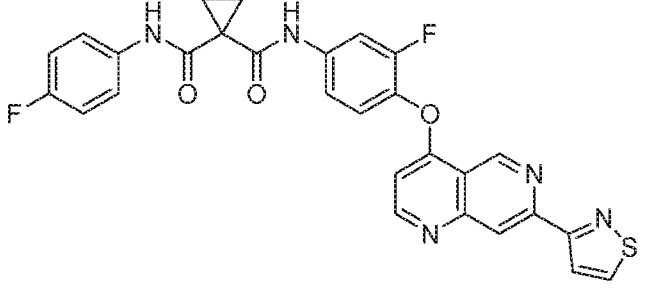
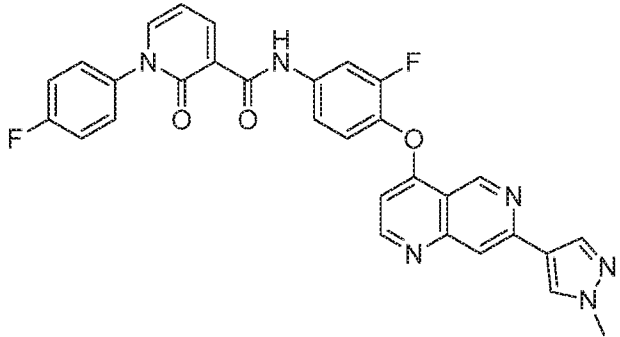
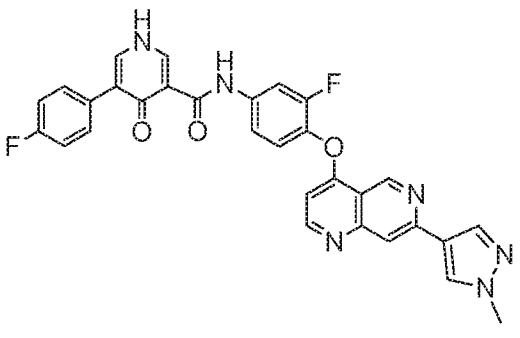
28S	N-(3-氟-4-((7-(4-吗啡 啉哌啶-1-基)-二氮 杂萘-4-烷基) 氧 基)-3-氟苯基)-N-(4- 氟苯基)环丙基-1,1- 二酰胺	
29S	(S)-N-(3-氟 -4-((7-(2-(3-甲基吗啡 啉)乙氧基)-二氮杂 萘-4-烷基) 氧基)-3- 氟苯基)-N-(4-氟苯 基)环丙基-1,1-二酰 胺	
30S	(R)-N-(3-氟 -4-((7-(2-(3-甲基吗啡 啉) 乙氧基)-二氮杂 萘-4-烷基) 氧基)-3- 氟苯基)-N-(4-氟苯 基)环丙基-1,1-二酰 胺	
31S	N-(4-((7-(2-(1H-咪唑 -1-基)乙氧基)-二氮 杂萘-4-烷基) 氧 基)-3-氟苯基)-N-(4- 氟苯基)环丙基-1,1- 二酰胺	

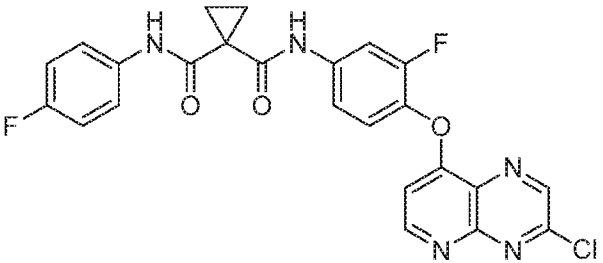
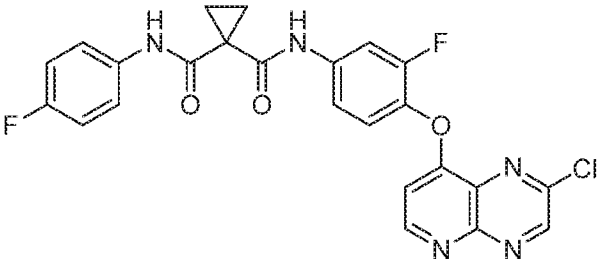
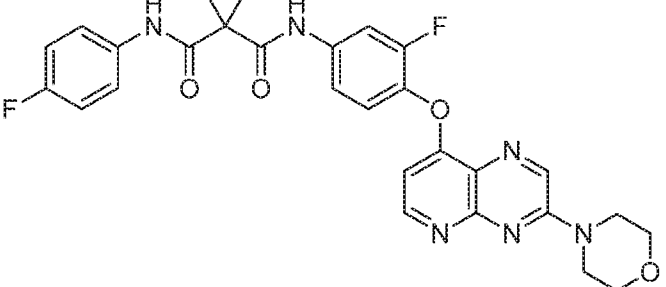
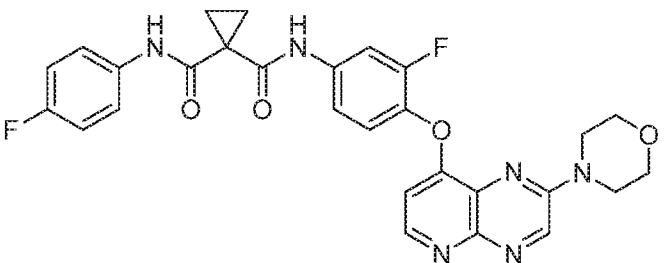
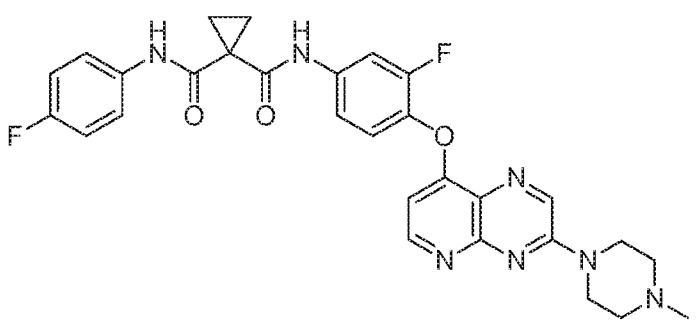
32S	N-(4-((7-(4-苄基哌嗪基-1-基)-二氮杂萘-4-烷基)氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
33S	N-(3-氟-4-((3-氧代-3,4-二氢吡啶酮[2,3-b]二氮杂苯-8-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
34S	N-(3-氟-4-((2-氧代-1,2-二氢吡啶酮[2,3-b]二氮杂苯-8-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
35S	N-(4-((7-((1-乙基-3-氟哌啶-4-基)氨基)-1,6-萘啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧-2,3-二氢吡嗪-4-碳酰胺	
36S	N-(3-氟-4-((7-(2-吗啡啉-2-乙酰氧基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)-苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	

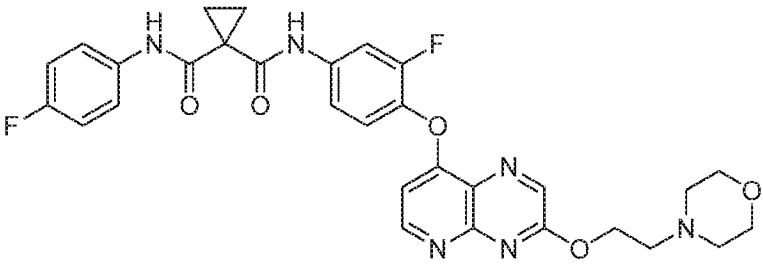
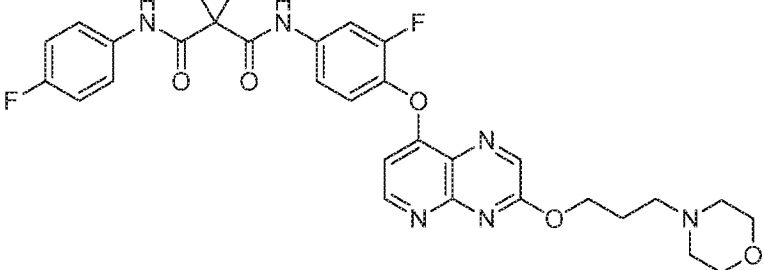
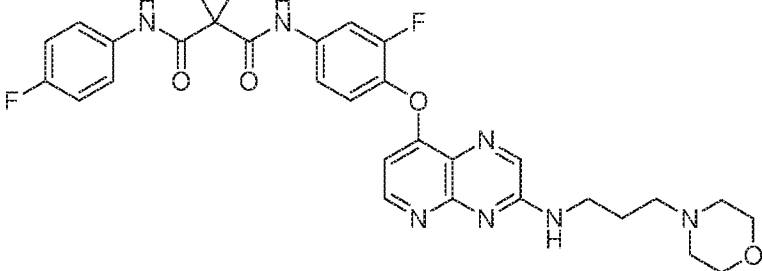
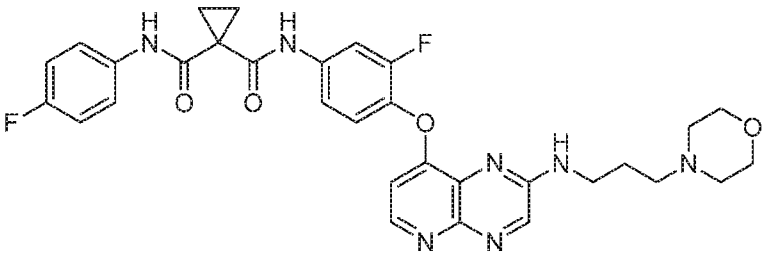
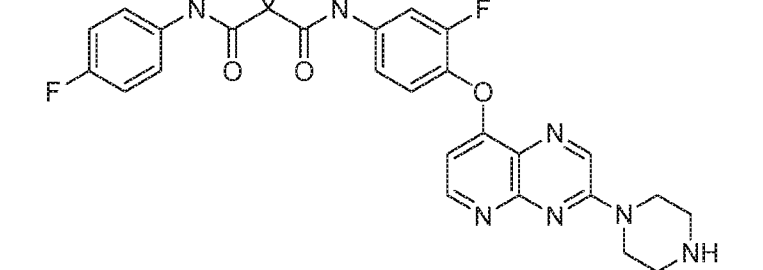
37S	N-(3-氟-4-((7-(2-(3-氧代吗啡啉)乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)-苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
38S	N-(3-氟-4-((7-(1-甲基-1H-吡唑-4-烷基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)-苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
39S	N-(4-((7-(1H-吡唑-4-烷基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
40S	N-(3-氟-4-((7-(1-(甲磺酰基)-1H-吡唑-4-烷基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)-苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	

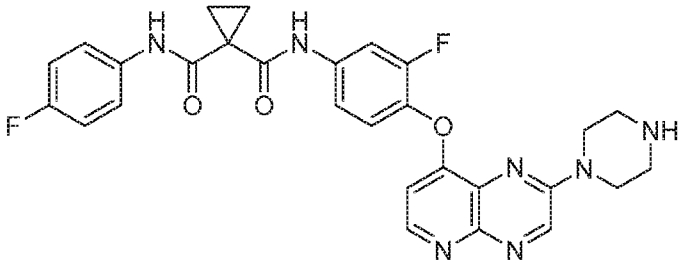
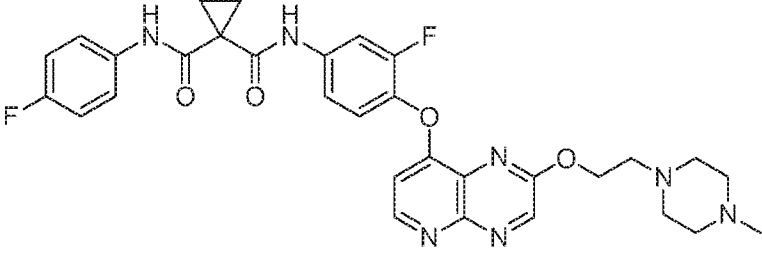
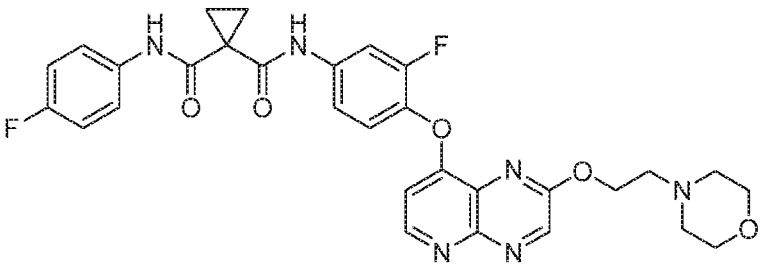
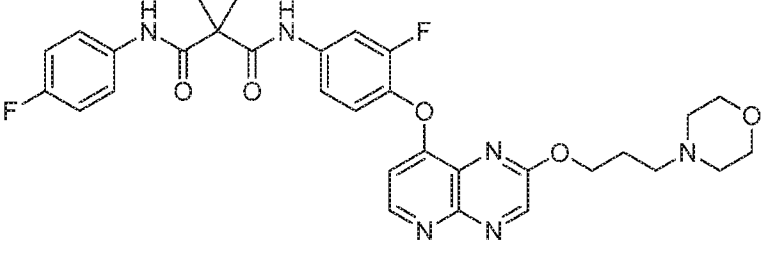
41S	N-(3-氟-4-((7-(1-(异丙基)-1 氢-吡唑-4-烷基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基) 氧基)-苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
42S	N-(3-氟-4-((7-(1-(哌啶-4-烷基)-1 氢-吡唑-4-烷基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基) 氧基)-苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
43S	N-(3-氟-4-((7-(1-(1-异丙基哌啶-4-烷基)-1 氢-吡唑-4-烷基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基) 氧基)-苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
44S	N-(4-((7-((1 氢-咪唑-1-烷基)甲基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基) 氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	

45S	N-(4-((7-(3,5-二甲基 异恶唑-4-烷基)-1,6- 二氮杂萘-4-烷基) 氧 基)-3-氟苯基)-N-(4- 氟苯基)环丙基-1,1- 二酰胺	
46S	N-(3-氟-4-((7-(吡啶 -4-烷基)-1,6-二氮杂 萘-4-烷基) 氧基)-苯 基)-N-(4-氟苯基)环 丙基-1,1-二酰胺	
47S	N-(3-氟-4-((7-(嘧啶 -5-烷基)-1,6-二氮杂 萘-4-烷基) 氧基)-苯 基)-N-(4-氟苯基)环 丙基-1,1-二酰胺	
48S	N-(3-氟-4-((7-(4-硝基 苯基)-1,6-二氮杂萘 -4-烷基) 氧基)-苯 基)-N-(4-氟苯基)环 丙基-1,1-二酰胺	
49S	N-(3-氟-4-((7-(3, 4- 二氟苯基)-1,6-二氮 杂萘-4-烷基) 氧基)- 苯基)-N-(4-氟苯基) 环丙基-1,1-二酰胺	

50S	N-(3-氟-4-((7-(4-吗啡 啉苯基)-1,6-二氮杂 萘-4-烷基) 氧基)-苯 基)-N-(4-氟苯基)环 丙基-1,1-二酰胺	
51S	N-(4-((7-(异恶唑-4- 烷基)-1,6-二氮杂萘 -4-烷基) 氧基)-3-氟 苯基)-N-(4-氟苯基) 环丙基-1,1-二酰胺	
52S	N-(4-((7-(异噻唑-3- 烷基)-1,6-二氮杂萘 -4-烷基) 氧基)-3-氟 苯基)-N-(4-氟苯基) 环丙基-1,1-二酰胺	
53S	N-(3-氟-4-((7-(1-甲基 -1 氢-吡唑-4-烷 基)-1,6-二氮杂萘-4- 烷基)氧基)苯 基)-1-(4-氟苯基)-2- 氧代-1,2-二氢吡啶 -3-甲酰胺	
54S	N-(3-氟-4-((7-(1-甲基 -1 氢-吡唑-4-烷 基)-1,6-二氮杂萘-4- 基)氧基)苯基)-5-(4- 氟苯基)-4-氧代-1,4- 二氢吡啶-3-碳酰胺	

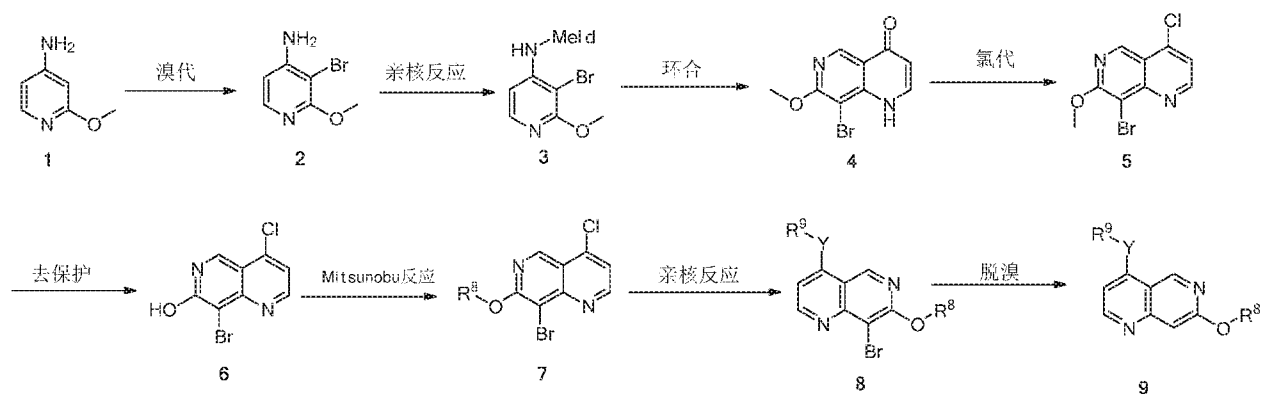
55S	N-(4-((3-氯吡啶 [2,3-b]吡嗪-8-烷基) 氧基)-3-氟苯 基)-N-(4-氟苯基)环 丙基-1,1-二酰胺	
56S	N-(4-((2-氯吡啶 [2,3-b]吡嗪-8-烷基) 氧基)-3-氟苯 基)-N-(4-氟苯基)环 丙基-1,1-二酰胺	
57S	N-(4-((3-吗啡啉基吡 啶[2,3-b]吡嗪-8-烷 基)氧基)-3-氟苯 基)-N-(4-氟苯基)环 丙基-1,1-二酰胺	
58S	N-(4-((2-吗啡啉基吡 啶[2,3-b]吡嗪-8-烷 基)氧基)-3-氟苯 基)-N-(4-氟苯基)环 丙基-1,1-二酰胺	
59S	N-(3-氟-4-((3-(4-甲基 哌嗪-1-烷基)吡啶 [2,3-b]吡嗪-8-烷基) 氧基)苯基)-N-(4-氟 苯基)环丙基-1,1-二 酰胺	

60S	N-(3-氟-4-((3-(2-吗啡 啉乙氧基基)吡啶 [2,3-b]吡嗪-8-烷基) 氧基)苯基)-N-(4-氟 苯基)环丙基-1,1-二 酰胺	
61S	N-(3-氟-4-((3-(3-吗啡 啉丙氧基基)吡啶 [2,3-b]吡嗪-8-烷基) 氧基)苯基)-N-(4-氟 苯基)环丙基-1,1-二 酰胺	
62S	N-(3-氟-4-((3-((3-吗 啡啉丙基)氨基) 吡 啶[2,3-b]吡嗪-8-烷 基)氧基)苯基)-N-(4- 氟苯基)环丙基-1,1- 二酰胺	
63S	N-(3-氟-4-((2-((3-吗 啡啉丙基)氨基) 吡 啶[2,3-b]吡嗪-8-烷 基)氧基)苯基)-N-(4- 氟苯基)环丙基-1,1- 二酰胺	
64S	N-(4-((2-哌嗪基吡啶 [2,3-b]吡嗪-8-烷基) 氧基)-3-氟苯 基)-N-(4-氟苯基)环 丙基-1,1-二酰胺	

65S	N-(4-((2-哌嗪基吡啶[2,3-b]吡嗪-8-烷基)氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
66S	N-(3-氟-4-((2-(2-(4-甲基哌嗪-1-烷基)乙氧基)吡啶[2,3-b]吡嗪-8-烷基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
67S	N-(3-氟-4-((2-(2-吗啡啉乙氧基)吡啶[2,3-b]吡嗪-8-烷基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
68S	N-(3-氟-4-((2-(3-吗啡啉丙氧基)吡啶[2,3-b]吡嗪-8-烷基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	

本发明另一方面提供一种上述通式 I 所示吡啶并氮杂环化合物、其异构体、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的溶剂合物的制备方法，该方法如以下反应方案之一所示：

反应方案一：



其中, R^8 为 $\text{---}(\text{---})_n\text{---}$, R^9 为 $\text{---}(\text{---})_m\text{---}$, Y 、 R^2 、 R^3 、 R^7 、 Z 、 m 和 n 的定义与

上述通式 I 中的定义相同;

(1) 化合物 **5** 由化合物 **4** 经氯代反应得到, 氯代试剂为氯化亚砷 (SOCl_2) / N,N -二甲基甲酸铵 (DMF)、三氯氧磷 (POCl_3) / DMF 或 POCl_3 / N,N -二异丙基乙胺 (DIEA) / 乙腈 (MeCN) 等, 优选为 POCl_3 / DMF。

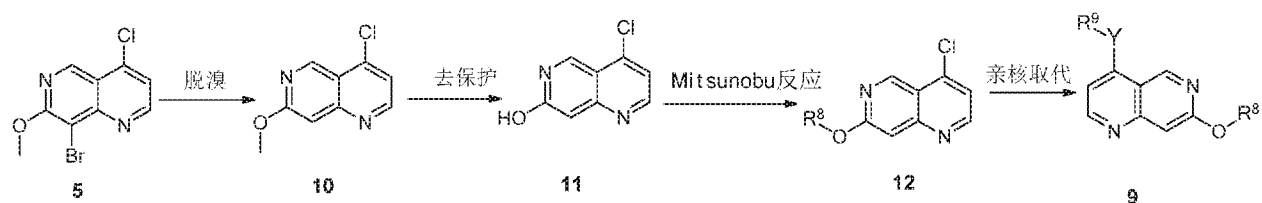
(2) 化合物 **6** 由化合物 **5** 去保护得到。去保护试剂为: 三溴化硼 (BBr_3) / 二氯甲烷 (DCM)、40% 溴化氢 (HBr) 水溶液、吡啶盐酸盐、盐酸或硫酸、盐酸-氯化铝、氯化铝-乙硫醇、三甲基氯硅烷 (TMSCl) / 碘化钠 (NaI)、三氟甲磺酸。优选为三氟甲磺酸。

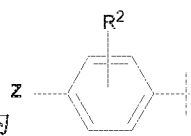
(3) 化合物 **6** 经 Mitsunobu 反应生成化合物 **7**, 所选试剂为偶氮二甲酸二乙酯 (DEAD) / 三苯基膦 (PPh_3)、 N,N' -四异丙基偶氮二羧酰胺 (TIPA) - 三丁基膦 TBP、1,1'-(偶氮二羧酸) 二哌啶 (ADDP) - TBP、四甲基偶氮二甲酸铵 (TMAD) - TBP、4,7-二甲基-3,4,5,6,7,8-六氢-1,2,4,7-四氮杂辛因-3,8-二酮 (DHTD) - TBP、氰基亚甲基三正丁基膦 (CMBP) 或氰基亚甲基三甲基膦 (CMMP)。优选为 DEAD / PPh_3 。

(4) 化合物 **7** 经亲核取代反应生成化合物 **8**, 所选试剂为常用的有机碱或无机碱, 例如无水碳酸钾、碳酸铯、三乙胺 (TEA)、DIEA、叔丁醇钾、氢化钠、甲醇钠、乙醇钠; 优选为无水碳酸钾、碳酸铯、TEA、DIEA、叔丁醇钾。

(5) 化合物 **8** 经脱溴得到化合物 **9**, 优选反应条件为: 钯碳 Pd/C-甲酸铵、Pd/C-乙酰胺, Pd/C-氢气; 优选为 Pd/C-甲酸铵。

反应方案二:



其中, R^8 为 $\text{---}(\text{---}R^3\text{---})_n\text{---}(\text{---}R^7\text{---})_m\text{---}$, R^9 为 $\text{---}Z\text{---}$ , Y 、 R^2 、 R^3 、 R^7 、 Z 、 m 和 n 的定义与上述通式 I 中的定义相同;

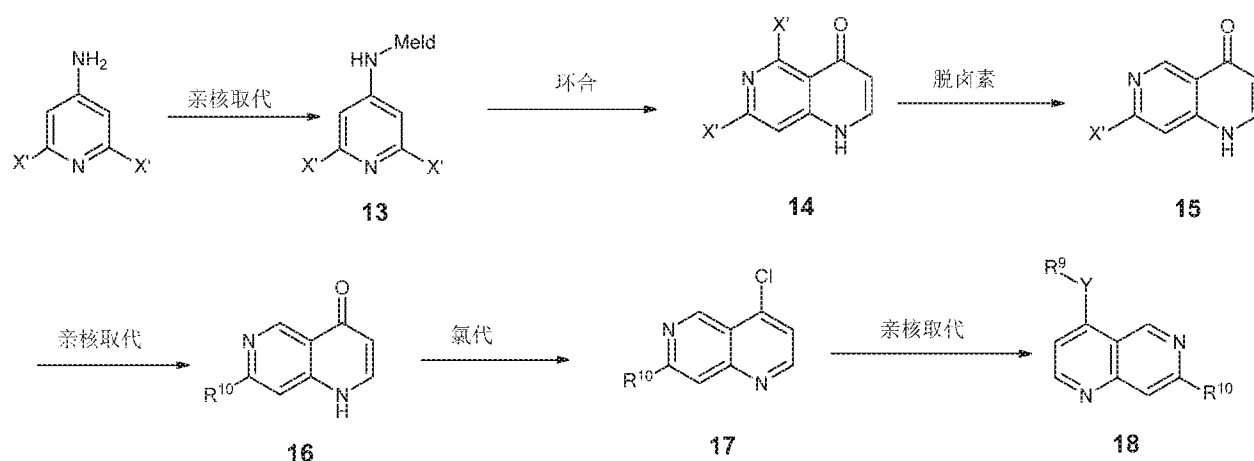
(1) 化合物 5 脱溴得到化合物 10, 优选反应条件为: Pd/C-甲酸铵、Pd/C-乙酰胺, Pd/C-氢气; 优选为 Pd/C-甲酸铵。

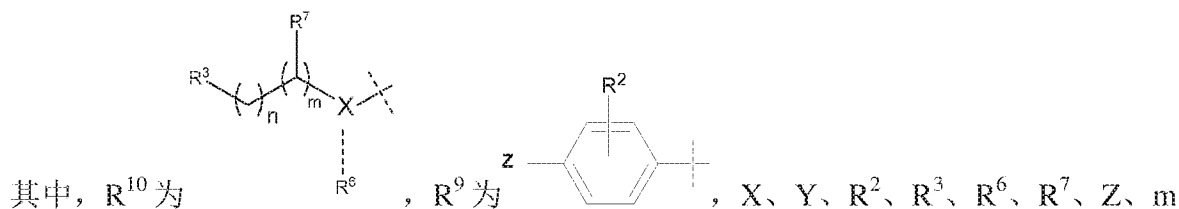
(2) 化合物 11 由化合物 10 去保护得到。去保护试剂为: BBR_3/DCM 、40% HBr 水溶液、吡啶盐酸盐、盐酸或硫酸、盐酸-氯化铝、氯化铝-乙硫醇、TMSCl/NaI、三氟甲磺酸。优选为三氟甲磺酸。

(3) 化合物 11 经 Mitsunobu 反应生成化合物 12, 所选试剂为 DEAD/ PPh_3 、TIPA-TBP、ADDP-TBP、TMAD-TBP、DHTD-TBP、CMBP 或 CMMP。优选为 DEAD/ PPh_3 。

(4) 化合物 12 经亲核取代反应生成化合物 9, 所选试剂为常用的有机碱或无机碱, 例如无水碳酸钾、碳酸铯、TEA、DIEA、叔丁醇钾、氢化钠、甲醇钠、乙醇钠; 优选为无水碳酸钾、碳酸铯、TEA、DIEA、叔丁醇钾。

反应方案三:



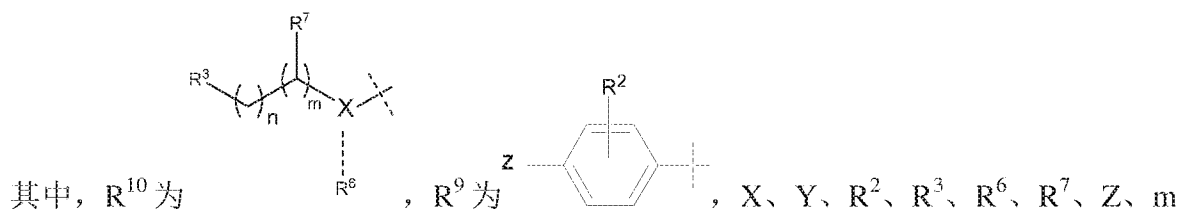
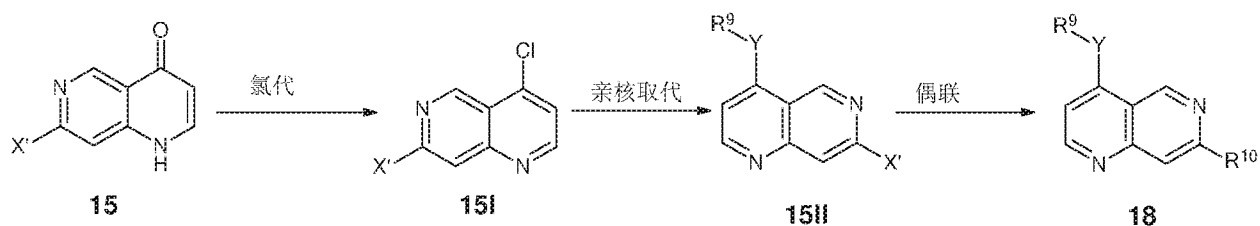


(1) 化合物 **14** 经脱氯得到化合物 **15**, 反应试剂为锌 (Zn)/醋酸 (MeCOOH);

(2) 化合物 **16** 经氯代反应得到化合物 **17**, 氯代试剂为 $SOCl_2$ /DMF、 $POCl_3$ /DMF、 $POCl_3$ /DIEA/MeCN 等, 优选为 $POCl_3$ /DIEA/MeCN;

(3) 化合物 **17** 经亲核取代反应生成化合物 **18**, 所选试剂为常用的有机碱或无机碱, 例如无水碳酸钾、碳酸铯、TEA、DIEA、叔丁醇钾、氢化钠、甲醇钠、乙醇钠; 优选为无水碳酸钾、碳酸铯、TEA、DIEA、叔丁醇钾;

反应方案四:

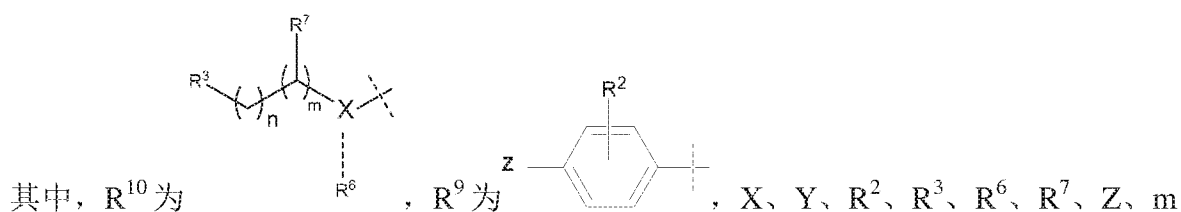
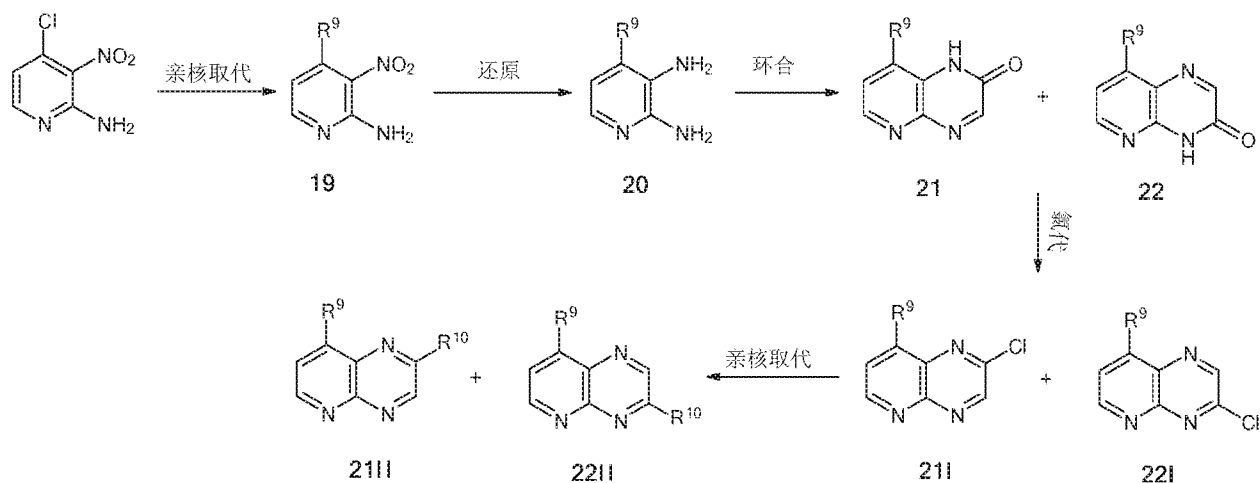


(1) 化合物 **15** 经氯代反应得到化合物 **15I**, 氯代试剂为 $SOCl_2$ /DMF、 $POCl_3$ /DMF、 $POCl_3$ /DIEA/MeCN 等, 优选为 $POCl_3$ /DIEA/MeCN;

(2) 化合物 **15I** 经亲核取代反应生成化合物 **15II**, 所选试剂为常用的有机碱或无机碱, 例如无水碳酸钾、碳酸铯、TEA、DIEA、叔丁醇钾、氢化钠、甲醇钠、乙醇钠; 优选为无水碳酸钾、碳酸铯、TEA、DIEA、叔丁醇钾;

(3) 化合物 **15II** 经 Suzuki 偶联反应生成化合物 **18**, 所用的碱为醋酸钾、磷酸钾或碳酸钾; 所用溶剂为二甲基亚砜, DMF, 二氧六环或者甲苯, 加入适量的水; 所用的催化剂为四三苯基膦钯, 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯 $PdCl_2(dppf)$;

反应方案五:



和 n 的定义分别与权利要求 1-5 相同;

(1) 取代反应生成化合物 **19**, 所选试剂为常用的有机碱或无机碱, 例如无水碳酸钾、碳酸铯、TEA、DIEA、叔丁醇钾、氢化钠、甲醇钠、乙醇钠; 优选为无水碳酸钾、碳酸铯、TEA、DIEA、叔丁醇钾;

(2) 化合物 **19** 经还原得到化合物 **20**, 所用的还原试剂为氯化镍 (NiCl_2) / 硼氢化钠 (NaBH_4)、 Zn/AcOH 、 $\text{Pd}/\text{C}-\text{H}_2$ 、 $\text{Fe}/\text{氯化氢}$ (HCl)、硫化钠 (Na_2S) / 乙醇 (EtOH)、硫氢化铵 (NH_4HS)、氢化铝锂 (LiAlH_4); 优选为 $\text{NiCl}_2/\text{NaBH}_4$ 、 $\text{Pd}/\text{C}-\text{H}_2$;

(3) 化合物 **20** 经环合得到化合物 **21** 及 **22**, 环合条件为醛基乙酸乙酯, 溶剂为各种常规溶剂, 例如甲醇 (MeOH)、 EtOH 、乙腈 (MeCN)、二氧六环等;

(4) 氯代反应, 其氯代试剂为 SOCl_2/DMF 、 POCl_3/DMF 、 $\text{POCl}_3/\text{DIEA}/\text{MeCN}$ 等, 优选为 $\text{POCl}_3/\text{DIEA}/\text{MeCN}$;

(5) 亲核取代反应, 所选试剂为常用的有机碱或无机碱, 例如无水碳酸钾、碳酸铯、TEA、DIEA、叔丁醇钾、氢化钠、甲醇钠、乙醇钠; 优选为无水碳酸钾、碳酸铯、TEA、DIEA、叔丁醇钾。

本发明另一方面还提供一种包含治疗有效量的选自一种或多种通式 I 所示化合物、其异构体、药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂合物的组合物。

本发明另一方面还提供通式 I 所示化合物、其异构体、药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂合物及其组合物在制备作为多靶点蛋白激酶抑制剂的药物中的应用, 在制备用

于抑制酪氨酸激酶 c-Met 活性的药物中的应用,在制备用于预防或治疗与生物体内的肝细胞生长因子受体(c-Met)相关的细胞异常增殖、形态变化以及运动功能亢进相关的疾病以及与血管新生或肿瘤转移相关的疾病的药物中的应用,尤其是在制备预防或治疗肿瘤生长与转移的药物中的应用。

所述激酶包括 c-Met、Flt-1、PDGFR- α 、PDGFR- β 、RET、c-Src、EPH-A2、FGFR、Abl、Lck、KDR、IGF-1 α 和 ALK。

所述药物用于治疗 and/or 预防与蛋白激酶特别是 c-Met 有关的疾病,如肿瘤。

在本发明中,所述肿瘤为肺癌、甲状腺髓样瘤、恶性胶质瘤、胃癌、肾细胞癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌或结直肠癌。

本发明有如下有益效果:

通过对 c-Met 激酶活性筛选,发明人发现:上述通式 I 表示的化合物在 10nM 下对 c-Met 激酶有高效的抑制活性;在 100nM 下对 c-Met 激酶高表达的肿瘤细胞有高效的抑制活性。代表性化合物 **7S** 表现出良好的药代性质:生物利用度 $F = 51.8\%$, 平均滞留时间 $MRT = 2.6$ h, 半衰期 $t_{1/2} = 1.66$ h, 药时面积 $AUC = 16652$ h*ng/ml。而且,该小分子抑制剂动物体内疗效良好:每天口服给药一次,100mg/kg 组连续给药 21 天,对人肺癌 EBC-1 裸小鼠皮下移植瘤相对肿瘤增殖率 T/C 为 9.5%,肿瘤体积增长抑制率 GI 为 96.5%,瘤重抑制率为 86.9%,有效剂量内安全无毒。因此,通式 I 表示的化合物能够有效的靶向 c-Met 介导的信号通路,能够用于与 c-Met 激酶过度表达引起的肿瘤等相关疾病的治疗。制剂学上允许的含有通式 I 表示的化合物的药物组合物同样能起到有效的靶向 c-Met 介导的信号通路,能够用于与 c-Met 激酶过度表达引起的肿瘤等相关疾病的治疗。

附图说明

图 1 显示了化合物 **7S** 对人肺癌 EBC-1 裸小鼠移植瘤的实验治疗作用。

具体实施方式

实施例:

下面结合实施例对本发明作进一步描述,但不限制本发明的保护范围。

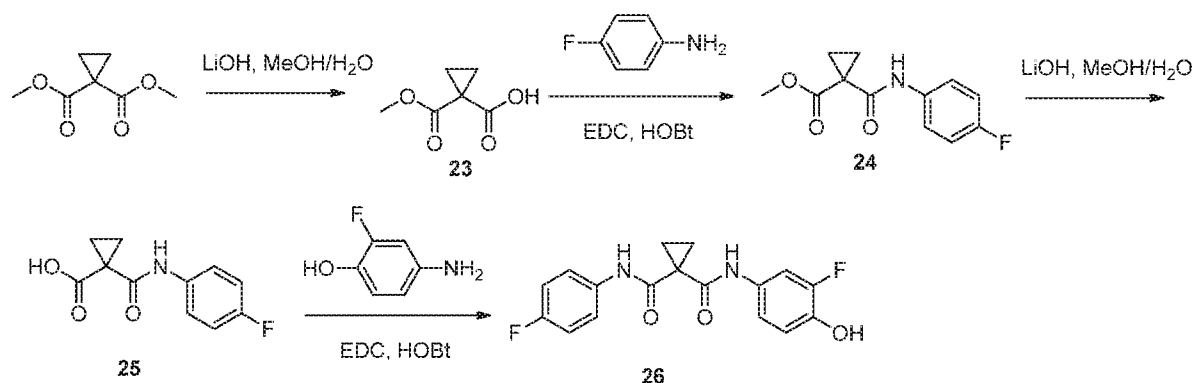
化合物的 $^1\text{H-NMR}$ 光谱数据测量使用 Varian Mercury-300 MHz 或 Varian Mercury-400 MHz 核磁共振,质谱 EI-MS 用 Finnigan MAT 95 质谱仪,ESI-MS 使用 Finnigan LCQ Deca 质谱仪测定。快速柱层析在硅胶 H(10-40 μM)上进行。试剂纯化参照 Purification of laboratory Chemicals; D.D.Perrin; W.L.F.Armarego and D.R.Perrin Eds.,

Pergamon Press: Oxford, 1980.

如未作特别说明, 本发明所采用的试剂和方法等为本领域熟知的试剂和方法。

实施例 1 片段 II 系列的合成

本片段合成参考 WO 2011/137342 A1



1-(甲氧基羰基)环丙烷单羧酸 (23)

将环丙烷二羧酸二甲酯(10.12 g, 63.99 mmol)溶解在 100 mL (1:1 V:V) $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ 中, 室温下搅拌, 称取(2.68 g, 63.99 mmol)氢氧化锂溶于 20ml H_2O 中, 室温下分三次慢慢加入上述溶液中, 加完后继续搅拌反应 1h, 反应完成后用稀盐酸调节 pH 值到 3, DCM 萃取, 无水硫酸钠干燥, 不经纯化继续下一步反应。

1-((4-氟苯基)氨基甲酰)环丙烷单羧酸(25)

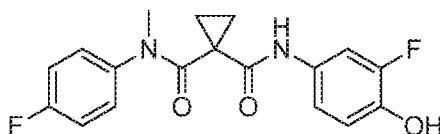
将(9.21 g, 63.99mmol)化合物 23、(12.15ml, 127.98mmol)对氟苯胺溶于 150ml DCM 中, 室温下加入(12.97g, 95.98mmol) HOBt (羟基苯并三唑)、(14.90g, 95.98mmol) 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(EDC), 室温搅拌, TLC 跟踪反应, 反应完成后蒸去大部分的 DCM, 加入 EA 萃取, 饱和 NaHCO_3 洗, pH=3 的水洗, 饱和盐水洗涤, 加无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩得到化合物 24 粗品。将得到的粗品直接溶于 100 mL (1:1 V:V) $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 中, 室温下搅拌, 后加入(3.06 g, 127.98 mmol)氢氧化锂, 加完后继续搅拌反应 1h, TLC 跟踪反应, 反应完成后用稀盐酸调节 pH 值到 3, 即析出大量固体, 过滤, 干燥得灰白色固体 10.56g, 两步产率 74.1%。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.57-7.53 (m, 2H), 7.05-7.00(m, 2H), 1.46-1.43 (m, 2H), 1.40-1.37(m, 2H)。

N-(3-氟-4-羟基苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二酰胺 (26)

将(2.00 g, 8.97mmol)化合物 25、(1.14g, 8.97mmol) 4-氨基-2-氟苯酚溶于 10ml DCM 中, 室温下加入(1.21g, 13.46mmol) HOBt, (1.77g, 13.46mmol) EDC, 室温搅拌, TLC 跟踪反应, 反应完成后蒸去大部分的 DCM, 加入 EA 萃取, 饱和 NaHCO_3 洗, pH=3 的水

洗, 饱和盐水洗涤, 加无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩得到粗品, 甲醇结晶得黄褐色固体 63%。
 ^1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 10.51 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 7.66 – 7.61 (m, 2H), 7.41 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.44 (m, 2H).

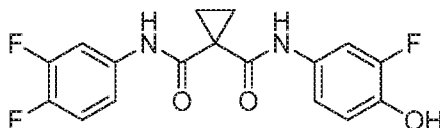
N-(3-氟-4-羟基苯基)-N-(4-氟苯基)-N-甲基环丙烷-1,1-二酰胺 (27)



27

化合物 **27** 的制备同化合物 **26**, 初始原料为对氟-N-甲基苯胺; ^1H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 9.56 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 7.35 – 7.23 (m, 2H), 7.19 – 7.03 (m, 2H), 6.97 – 6.87 (m, 1H), 6.85 – 6.75 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 1.38 – 1.10 (m, 4H).

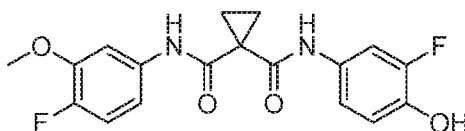
N-(3,4-二氟苯基)-N-(3-氟-4-羟基苯基) 环丙烷-1,1-二酰胺 (28)



28

化合物 **28** 的制备同化合物 **26**, 初始原料为 3,4-二氟苯胺; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 10.64 (s, 1H), 7.72 – 7.58 (m, 1H), 7.13 – 7.00 (m, 2H), 6.83 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.52 – 6.34 (m, 2H), 1.97 (m, 2H).

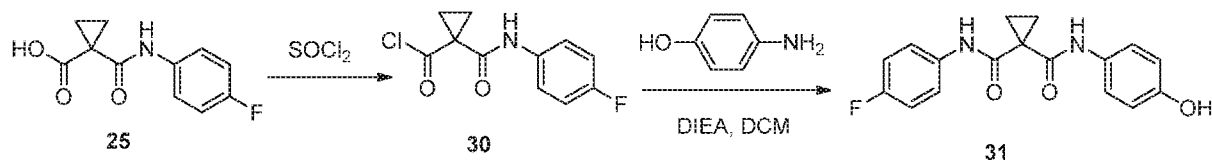
N-(4-氟-3-甲氧基)-N-(3-氟-4-羟基苯基) 环丙烷-1,1-二酰胺 (29)



29

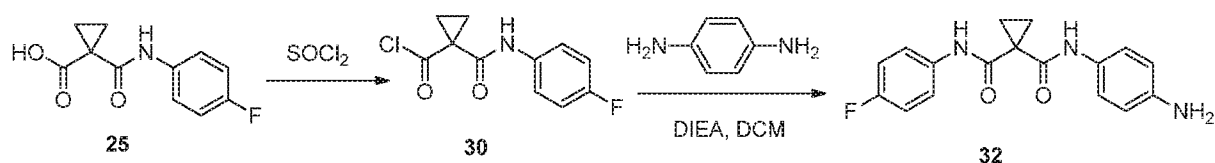
化合物 **29** 的制备同化合物 **26**, 初始原料为 4-氟-3-甲氧基苯胺; ^1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 10.08 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 2H), 7.21 – 7.11 (m, 3H), 6.87 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.50 – 1.37 (m, 4H).

N-(4-氟苯基)-N-(4-羟基苯基) 环丙烷-1,1-二酰胺 (31)



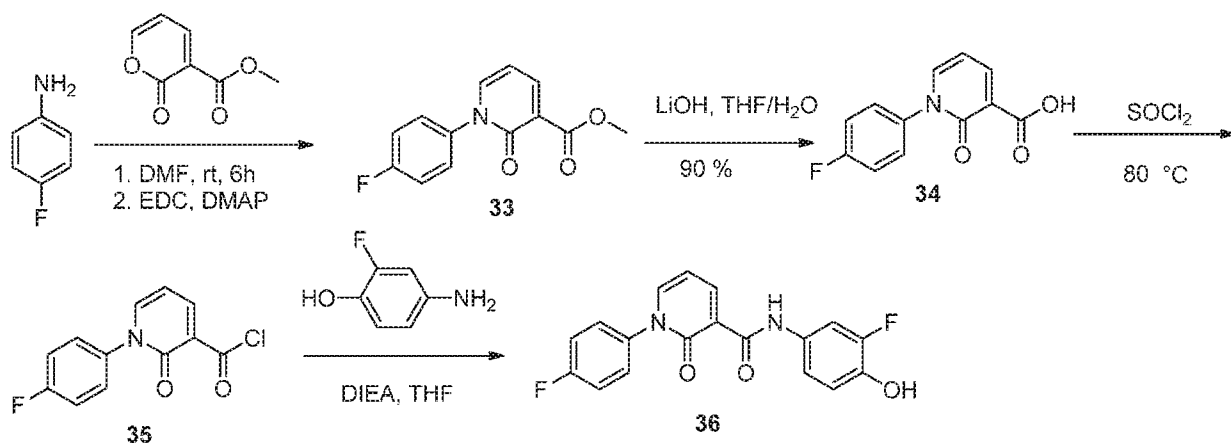
将(0.50 g, 2.24mmol)化合物 **25** 加入圆底烧瓶中, 加入 2ml SOCl_2 , 80°C 反应 2h, 后浓缩得化合物 **30** 粗品, 将浓缩物用 5ml DCM 稀释; 称取 (366 mg, 3.36mmol) 对羟基苯胺溶于 30ml DCM 中, 加入 (386 mg, 3.36mmol) DIEA, 冰浴下将化合物 **30** 慢慢滴加到反应液中, 滴加完毕后移至室温继续搅拌反应 1h, 反应完成后加入 EA 萃取, 饱和 NaHCO_3 洗, pH=3 的水洗, 饱和盐水洗涤, 加无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩得到粗品, 柱层析得土黄色固体化合物 **31**, 两步产率 63%。 ^1H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 10.18 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 7.63 (dd, $J = 8.1, 5.2$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.15 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.70 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 1.47 – 1.41 (m, 2H), 1.14 – 1.06 (m, 2H).

N-(4-氨基苯基)-N-(4-羟基苯基) 环丙烷-1,1-二酰胺 (**32**)



化合物 **32** 的制备同化合物 **31**, 初始原料为对 1,4-苯二胺, 两步产率 56%。 ^1H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 10.25 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 2H), 7.30 – 7.10 (m, 4H), 6.51 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.96 (s, 2H), 1.53 – 1.37 (m, 4H).

实施例 2 片段 III 的合成



1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酸 (**34**)

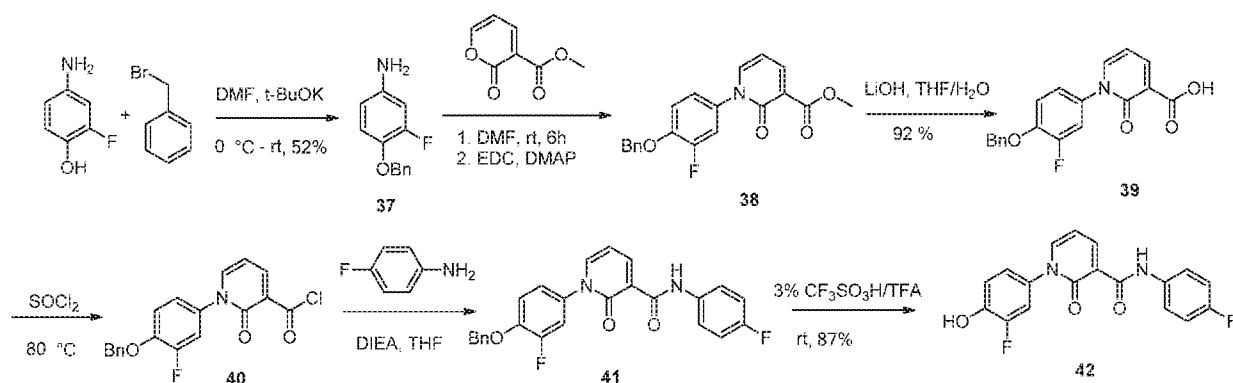
将(300 mg, 1.95mmol) 2-氧代-2H-吡喃-3-甲酸甲酯、(0.19ml, 1.96mmol) 对氟苯胺溶于 5ml DMF 中, 室温下搅拌反应 6 h 后, 后向反应液中加入 (0.49g, 2.54mmol) EDC、(60 mg, 0.49mmol) DMAP (二甲基氨基吡啶), 室温下搅拌反应过夜, 反应完成后, 加入 EA 萃取, 饱和 NaHCO_3 洗, 饱和盐水洗涤, 加无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩得到粗品。将得到的粗品直接溶于 20 mL 2N 的 NaOH 的 THF/ H_2O (1:1 V:V) 中, 65°C 搅拌反应 2h, 反应完成后用稀盐酸调节 pH 值到 1, 即析出大量固体, 过滤, 干燥得土黄色固体化合物 **34**。 ^1H NMR

(DMSO, 300 MHz): δ 8.47 (dd, $J = 7.1, 2.2$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J = 6.6, 2.2$ Hz, 1H), 7.59-7.63 (m, 2H), 7.39-7.44 (m, 2H), 6.78 (dd, $J = 6.6, 7.1$ Hz, 1H).

N-(3-氟-4-羟基苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-碳酰胺 (36)

将(0.52 g, 2.24mmol)化合物 **34** 加入圆底烧瓶中, 加入 2ml SOCl_2 , 80°C 反应 2h, 后浓缩得化合物 **35**, 将浓缩物用 5ml DCM 稀释; 称取 (427 mg, 3.36mmol) 对羟基-3 氟-苯胺溶于 30ml DCM 中, 加入 (386 mg, 3.36mmol) DIEA, 冰浴下将化合物 **35** 慢慢滴加到反应液中, 滴加完毕后移至室温继续搅拌反应 1h, 反应完成后加入 EA 萃取, 饱和 NaHCO_3 洗, 饱和盐水洗涤, 加无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩得到粗品, 柱层析得土黄色固体化合物 **36**, 两步产率 52%。 ^1H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 11.79 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J = 13.6, 6.3$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 7.59 (dt, $J = 13.0, 6.5$ Hz, 2H), 7.41 (dd, $J = 16.3, 7.6$ Hz, 2H), 7.20 – 7.09 (m, 1H), 6.92 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J = 14.6, 7.3$ Hz, 1H).

实施例 3 片段 IV 的合成



4-(苄氧基)-3-氟苯胺 (37)

将对羟基-3-氟苯胺(1.0 g, 7.87 mmol)溶解在 10mL 无水 DMF 中, 冷却到 0°C , 加入 (0.88 g, 7.87 mmol) 叔丁醇钾, 搅拌 10min 后, 加入(1.35 g, 7.87 mmol)苄溴, TLC 跟踪, 反应完成后加入 EA 萃取, 饱和 NaHCO_3 洗, 饱和盐水洗涤, 加无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩得到化合物 **37** 粗品, 柱层析得无色液体, 产率 52%。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.41-7.28 (m, 5H), 6.91 (dd, 1H), 6.46 (dd, 1H), 6.32 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.98 (s, 2H).

1-(4-(苄基氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-碳酰胺 (41)

化合物 **41** 的合成同 **36**, 初始原料为 4-(苄氧基)-3-氟苯胺 (**37**)。 ^1H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 11.93 (s, 1H), 8.56 (dd, $J = 7.2, 1.9$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J = 6.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.79 – 7.70 (m, 2H), 7.65 – 7.37 (m, 7H), 7.37 – 7.27 (m, 1H), 7.20 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.70 (t, $J = 7.0$

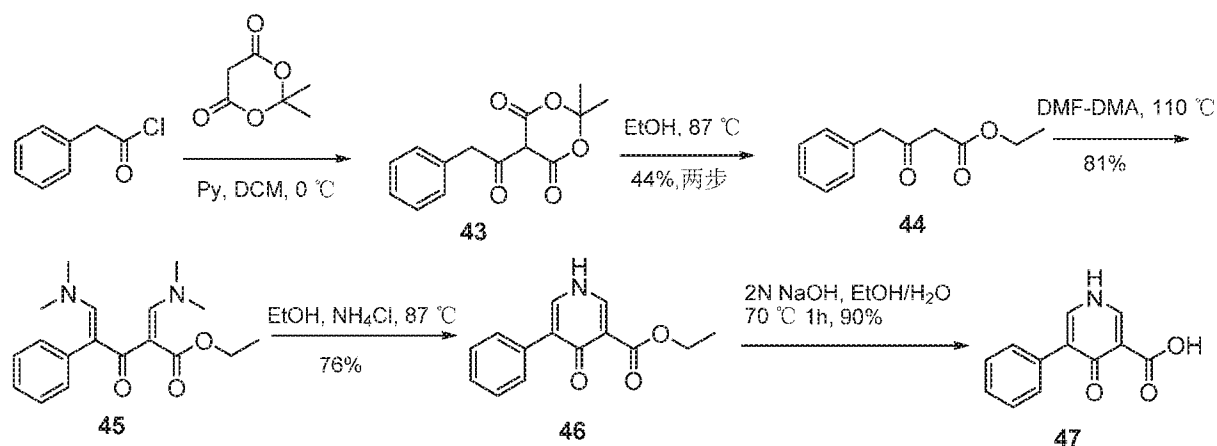
Hz, 1H), 5.30 (s, 2H).

1-(3-氟-4-羟基苯基)-N-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-碳酰胺 (42)

将上述(432 mg, 1 mmol)化合物 **41** 溶于 3ml 三氟乙酸中, 后滴入 100 μ l 三氟甲磺酸, 搅拌反应, TLC 跟踪, 反应完成后加入 EA 冲稀, 用 2N 的 NaOH 调节 pH=6, EA 萃取, 饱和盐水洗涤, 加无水 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩得到化合物 **42** 粗品, 柱层析得淡黄色固体, 产率 87%。¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 11.96 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.55 (dd, J = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 6.6, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.9, 5.0 Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 11.8, 2.3 Hz, 1H), 7.26 – 7.03 (m, 4H), 6.69 (t, J = 6.9 Hz, 1H).

实施例 4 片段 V 的合成

本片段合成参考 *J Med Chem*, 2008, 51, 5330-5341



3-氧代-4-苯丁酸乙酯 (44)

称取(2 g, 13.9 mmol)丙二酸环(亚)异丙酯溶于 40ml 二氯甲烷中, 加入(1.65 g, 20.9 mmol)吡啶, 冷却到 0 °C, 后慢慢滴加(2.14 g, 13.9 mmol) 苯乙酰氯, 0 °C 下继续搅拌反应 3h, 完成后加入 100ml DCM 冲稀, 加入 50ml 1N 的 HCl, 搅拌, 分离有机相, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩得到粗品。将粗品直接加入 50ml EtOH 中, 回流过夜, 浓缩后柱层析得浅黄色油状物, 两步反应产率 44%。¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz): δ 7.42 – 7.14 (m, 5H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

4-(二甲氨基)-2-((二甲氨基)亚甲基)-3-氧代-4-苯丁酸乙酯 (45)

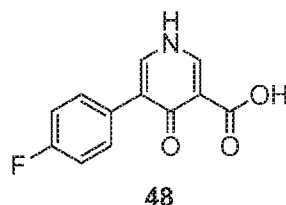
将上述液体加入 DMF-DMA 中, 110 °C 下搅拌反应 3h, 反应完成后浓缩, 加入 EA 搅拌得白色固体, 产率 81%。¹H NMR(DMSO, 300 MHz): δ 7.37 – 7.14 (m, 5H), 7.06 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.07 – 3.87 (m, 2H), 2.92 (s, 6H), 2.65 (s, 6H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

4-氧代-5-苯基-1,4-二氢吡啶-3-甲酸乙酯 (46)

将上述固体溶于 EtOH 中, 加入 3eq 的 NH_4Cl , 回流 2h, 后冷却到室温, 过滤干燥得淡黄色固体, 产率 76%。 ^1H NMR(DMSO, 300 MHz): δ 8.22 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.64 – 7.56 (m, 2H), 7.47 – 7.25 (m, 3H), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

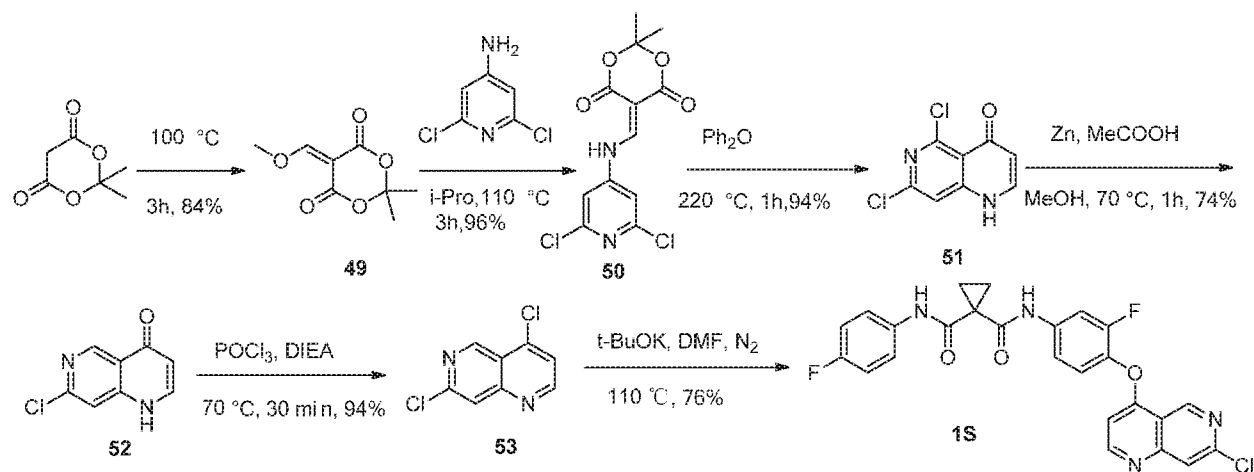
4-氧代-5-苯基-1,4-二氢吡啶-3-甲酸 (47)

将上述固体溶于乙醇中, 加入 2N 的 NaOH, 70℃ 搅拌反应 2h, 完成后冷却, 加入 1.5N 的 HCl, 得固体, 过滤干燥, 产率 90%。 ^1H NMR(DMSO, 300 MHz): δ 13.21 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.75 – 7.62 (m, 2H), 7.53 – 7.36 (m, 3H).

5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-甲酸 (48)

化合物 48 的合成同 47, 初始原料为对氟苯乙酰氯。 ^1H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 13.21 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.73 (dd, $J = 8.7, 5.7$ Hz, 2H), 7.29 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H).

实施例 5 N-(4-((7-氯-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺 (1S) 的合成

**5-(甲氧基亚甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧六环-4,6-二酮 (49)**

将 10g 米氏酸加入 40ml 原碳酸三甲酯中, 100℃ 搅拌反应 3h, 反应完成后冷却, 加入石油醚超声得大量沉淀, 过滤, PE 冲洗得产物, 无需纯化直接用于下一步。

5,7-二氯-1,6-萘啶-4(1H)-酮 (51)

将 1g, 6.13mmol 的 2,6-二氯-4-氨基吡啶溶于异丙醇中, 后加入 2eq 化合物 49, 后升

温至 110 °C 搅拌反应 1h 后析出大量固体, 继续搅拌反应 2h, 后冷却到室温, 用异丙醇洗, 乙醚洗得产物, 产率 96%;

将上述得到的化合物悬浮于二苯醚中 10ml/g, 升温至 220 °C 搅拌反应 1h 后析出大量固体, 冷却到室温, 加入大量 PE 洗涤, 过滤得产物, 产率 94%。¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.11 (s, 1H), 7.93 (dd, $J = 7.7, 5.5$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.17 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H).

7-氯-1,6-萘啶-4(1H)-酮 (52)

锌的处理: 称取一定量的锌粉加入稀盐酸, 加入稀盐酸的量为使锌粉缓慢冒出气泡, 室温下搅拌 30min, 以除去锌表面的氧化层, 后将水倒掉, 再用水洗两次, 丙酮洗两次, 乙醚洗两次, 减压抽干备用。

将 1eq 的化合物 51 溶于干燥的 MeOH 溶液中, 后加入 4 eq 的锌粉, 室温下搅拌加入 10eq 的醋酸, 后迅速升温至 70 °C, TLC 跟踪, 反应完成后过滤, 浓缩后加入水超声的固体, 过滤, 1:1 的 EtOH/Et₂O 洗涤得目标化合物, 产率 74%; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.99 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.17 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H).

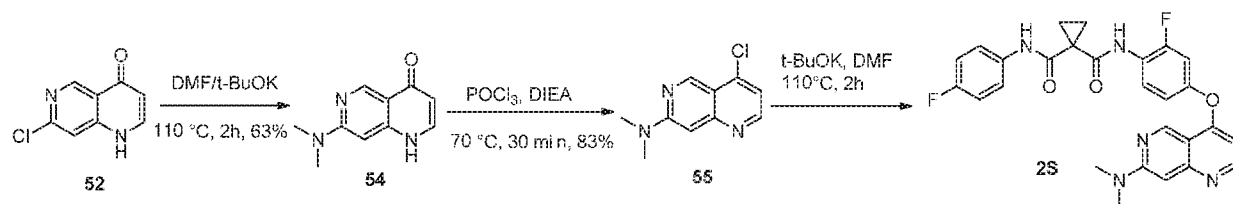
4,7-二氯-1,6-萘啶 (53)

将 (340mg, 1.89 mmol) 的化合物 52 溶于 1,2-二氯乙烷中, 加入 (653 μ l, 3.95 mmol) DIEA, 搅拌下滴入 (345 μ l, 3.78 mmol) 三氯氧磷, 70 °C 搅拌反应 30 min, 冷却到室温, 后倒入冰水中, 用 2N 的 NaOH 调节 pH 到 8, EA 萃取, 饱和的 NH₄Cl 溶液洗涤, 饱和 NaCl 洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩, 柱层析得目标化合物, 产率 94%; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.47 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 9.10 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H).

N-(4-((7-氯-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺 (1S)

将 (0.2 g, 1 mmol) 的化合物 53 溶于无水 DMF 中, 加入 1.1eq 的酚, 后加入 1.1 eq 叔丁醇钾, 用 N₂ 置换三次, 110 °C 搅拌反应, TLC 跟踪, 反应完成后加入 EA 冲稀, 用饱和的 NH₄Cl 溶液洗涤, 饱和 NaCl 洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩, 柱层析得目标化合物, 产率 76%; ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.77 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 9.57 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 8.95 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.23 – 8.04 (m, 2H), 7.62 (dd, $J = 9.2, 5.1$ Hz, 2H), 7.51 (dd, $J = 11.2, 2.6$ Hz, 1H), 7.36 – 7.13 (m, 3H), 6.82 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 1.68 – 1.52 (m, 4H).

实施例 6 N-(4-((7-二甲氨基-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺 (2S) 的合成



7-(二甲氨基)-1,6-萘啶-4(1H)-酮 (54)

将 1eq 的化合物 **52** 溶于干燥的 DMF 溶液中，后加入 2 eq 的叔丁醇钾 (t-BuOK)，升温至 110 °C 搅拌反应，TLC 跟踪，反应完成后加入 EA 冲稀，用饱和的 NH_4Cl 溶液洗涤，饱和 NaCl 洗涤，无水 Na_2SO_4 干燥，减压浓缩，柱层析得目标化合物； ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.28 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.70 (dd, $J = 7.5, 5.8$ Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.82 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.08 (s, 6H).

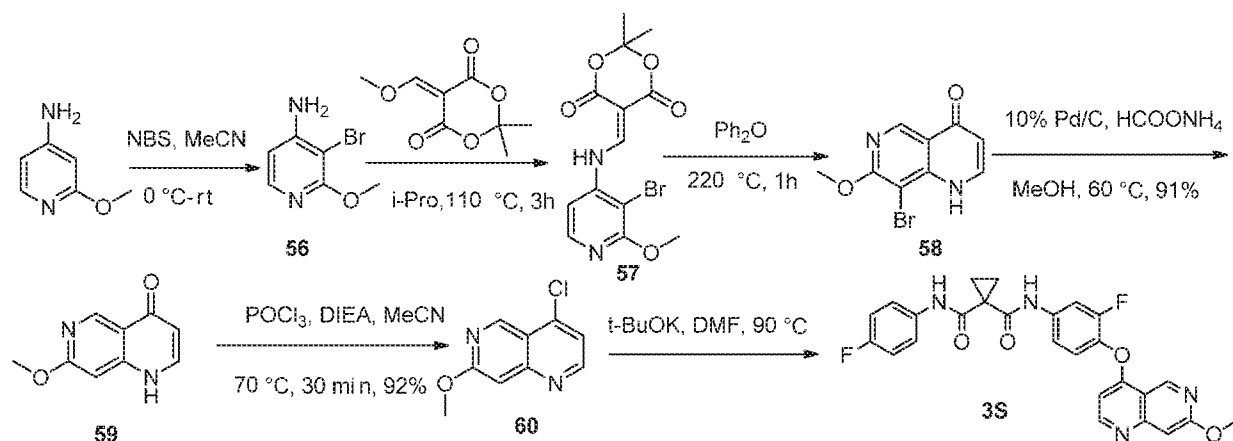
4-氯-1,6-萘啶-7-二甲胺 (55)

将 1eq 的化合物 **54** 溶于 1,2-二氯乙烷溶液中，后加入 3 eq 的 DIEA, 2eq 的三氯氧磷，升温至 70 °C 搅拌反应，TLC 跟踪，反应完成后加入 EA 冲稀，用饱和的 NH_4Cl 溶液洗涤，饱和 NaCl 洗涤，无水 Na_2SO_4 干燥，减压浓缩，柱层析得目标化合物； ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.23 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.20 (d, $J = 0.9$ Hz, 6H).

N-(4-((7-二甲氨基-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺 (2S)

将 (0.2 g, 0.97 mmol) 的化合物 **55** 溶于无水 DMF 中，加入 1.1eq 的酚，后加入 1.1 eq 叔丁醇钾，用 N_2 置换三次，110 °C 搅拌反应，TLC 跟踪，反应完成后加入 EA 冲稀，用饱和的 NH_4Cl 溶液洗涤，饱和 NaCl 洗涤，无水 Na_2SO_4 干燥，减压浓缩，柱层析得目标化合物，产率 81%。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.74 – 7.61 (m, 1H), 7.43 – 7.29 (m, 2H), 7.14 – 7.05 (m, 1H), 7.05 – 6.95 (m, 1H), 6.95 – 6.82 (m, 2H), 6.72 – 6.64 (m, 1H), 6.63 – 6.53 (m, 1H), 6.38 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 3.25 (s, 6H), 1.49 (m, 4H); EI MS m/z 503 $[\text{M}]^+$.

实施例 7 N-(4-((7-甲氧基-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺 (3S) 的合成



3-溴-2-甲氧基-4-氨基吡啶 (56)

将 (5 g, 40.3 mmol) 的 2-甲氧基-4-氨基吡啶溶于 MeCN 中, 0 °C 下分批加入 (7.18 g, 40.3 mmol) 的 NBS, 后慢慢回到室温搅拌反应, TLC 跟踪, 反应完成后加入 EA 冲稀, 用饱和的 NH₄Cl 溶液洗涤, 保险粉洗涤, 饱和 NaCl 洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩, 柱层析得目标化合物, 产率 77 %。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.20 (s, 2H), 3.7 (s, 3H).

7-甲氧基-1,6-萘啶-4(1H)-酮 (59)

将 1eq 的 3-溴-2-甲氧基-4-氨基吡啶溶于异丙醇中, 后加入 2eq 化合物 49, 后升温至 110 °C 搅拌反应 1h 后析出大量固体, 2h 后冷却到室温, 用异丙醇洗, 乙醚洗得产物化合物 57, 产率 92%;

将上述得到的化合物悬浮于二苯醚中 10ml/g, 升温至 220 °C 搅拌反应 1h 后析出大量固体, 冷却到室温, 加入大量石油醚洗涤, 过滤得产物化合物 58, 产率 96%。

将上述固体溶于甲醇中, 加入 2eq 的甲酸铵, 后加入 10% 重量的 10% Pd/C, 60 °C 下搅拌反应, TLC 跟踪, 反应完成后, 冷却过滤, 滤液浓缩, 后用 EA 萃取, 饱和 NaCl 洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩得化合物 59。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.89 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H).

4-氯-7-甲氧基-1,6-萘啶 (60)

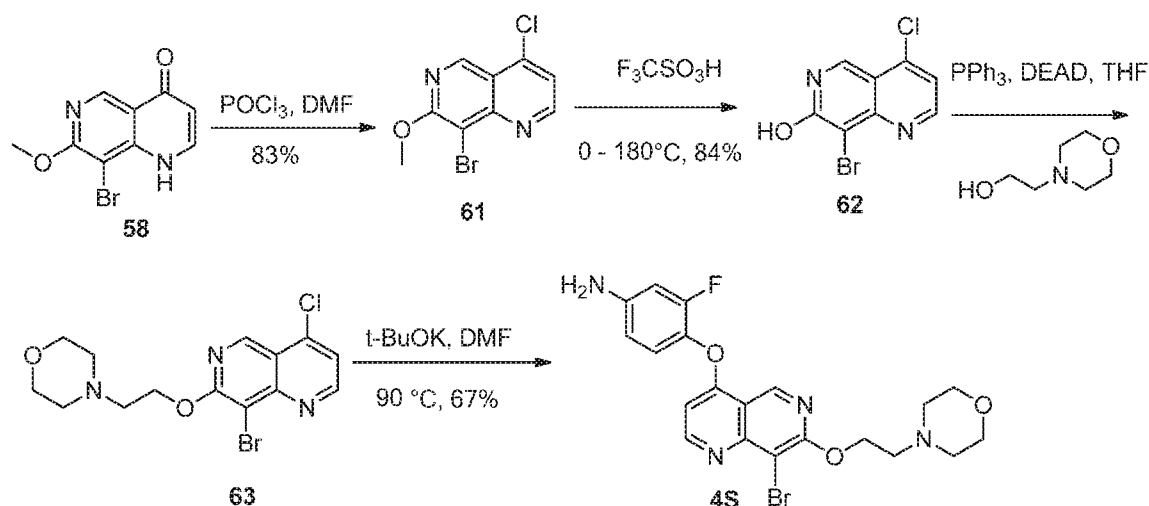
将 (332mg, 1.89 mmol) 的化合物 59 溶于 20ml 乙腈中, 加入 (653 μ l, 3.95 mmol) DIEA, 搅拌下滴入 (345 μ l, 3.78 mmol) 三氯氧磷, 70 °C 搅拌反应 30 min, 冷却到室温, 后倒入冰水中, 用 2N 的 NaOH 调节 pH 到 8, EA 萃取, 饱和的 NH₄Cl 溶液洗涤, 饱和 NaCl 洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩, 柱层析得目标化合物, 产率 92%; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 9.33 (s, 1H), 8.85 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H),

4.10 (s, 3H).

N-(4-((7-甲氧基-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺 (3S)

合成路线同 **2S**, 初始原料为化合物 **60**. $^1\text{H NMR}$ (DMSO, 300 MHz): δ 10.43 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.79 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 9.2, 5.1$ Hz, 2H), 7.58 – 7.46 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.17 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.49 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 1.55 – 1.36 (m, 4H).

实施例 8 4-((8-溴-7-(2-吗啡啉乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)-3-氟苯胺 (4S)
的合成



8-溴-4-氯-7-甲氧基-1,6-萘啶 (61)

将(482mg, 1.89 mmol)的化合物 **58** 溶于 10ml DMF 中, 搅拌下滴入(345 μl , 3.78 mmol)三氯氧磷, 室温搅拌反应 30 min, TLC 跟踪, 反应完成后倒入冰水中, 用 2N 的 NaOH 调节 pH 到 8, EA 萃取, 饱和的 NH_4Cl 溶液洗涤, 饱和 NaCl 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩, 柱层析得目标化合物, 产率 83%; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.25 (s, 1H), 8.94 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.18 (s, 3H).

8-溴-4-氯-7-羟基-1,6-萘啶 (62)

取 3ml 三氟甲磺酸于圆底烧瓶中, 冰浴下分批加入(516mg, 1.89 mmol)的化合物 **61**, 搅拌溶解后移入 180°C 油浴搅拌反应 10 min, TLC 跟踪, 反应完成后冷却到室温, 加入少量 EA 冲稀, 加入大量的 DCM, 静置得到大量固体, 过滤。滤饼用 MeCN 溶解, 用 2N 的 NaOH 调节 pH 到 8, 得到大量黄色固体。过滤, 滤饼干燥后快速柱得目标化合物, 黄色固体, 产率 84%; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 8.86 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.00

(d, $J = 4.8$ Hz, 1H).

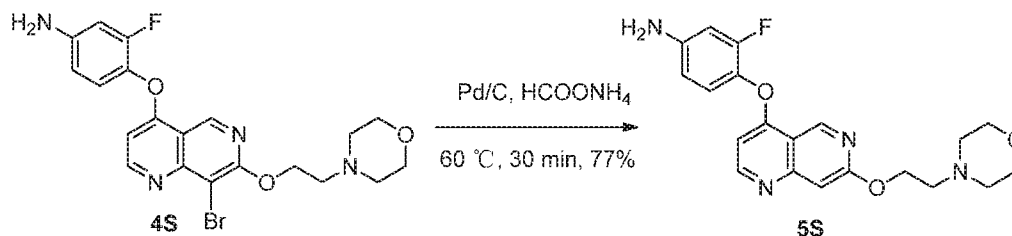
7-(4-吗啡啉乙氧基)-8-溴-4-氯-1,6-萘啶 (63)

将 (1.5 g, 5.79 mmol) 的化合物 **62** 溶于 40ml THF 中, 搅拌下加入 (1.14 g, 8.69 mmol) 4-羟乙基吗啉, (1.58 g, 8.69 mmol) 无水硫酸镁, 室温搅拌 10 min, 后加入 (2.28 g, 8.69 mmol) 三苯基磷, 慢慢滴加 (1.7 ml, 8.69 mmol) DEAD, 室温搅拌 6h, TLC 跟踪, 反应完成后 EA 萃取, 饱和 NaHCO_3 洗涤两次取有机相, 有机相用 pH 等于 3 的稀 HCl 洗涤两次, 取无机相, 用 2N 的 NaOH 调节 pH 等于 8, EA 萃取, 饱和 NaCl 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩, 柱层析得目标化合物, 产率 73%; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.23 (s, 1H), 8.95 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.72 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.77 – 3.62 (m, 4H), 2.89 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.70 – 2.56 (m, 4H).

4-((8-溴-7-(2-吗啡啉乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)-3-氟苯胺 (4S)

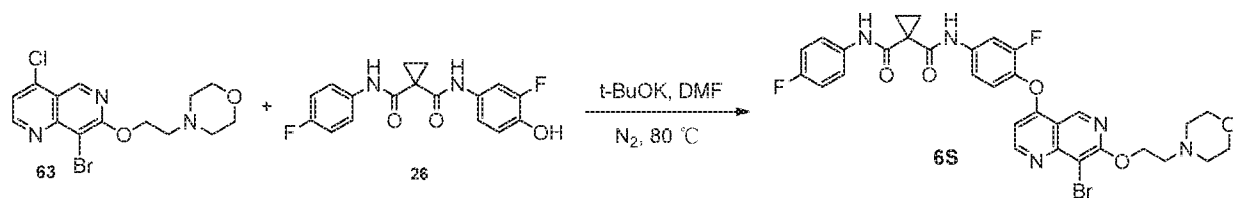
合成路线同 **2S**, 初始原料为 **63** 和对羟基-3-氟苯胺。 ^1H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 9.40 (s, 1H), 8.87 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.63 – 6.53 (m, 2H), 6.50 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.67 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.63 – 3.52 (m, 4H), 2.89 – 2.75 (m, 2H), 2.63 – 2.53 (m, 4H).

实施例 9 2-氟- N^1 -(7-(2-吗啡啉乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基)苯基-1,4-二胺 (5S) 的合成



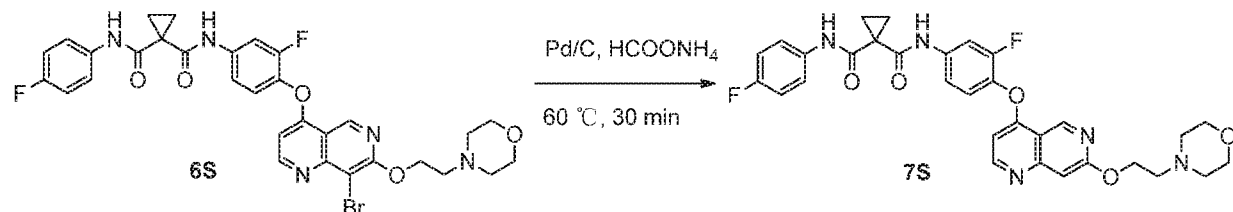
将 (0.93 g, 2 mmol) 的化合物 **4S** 溶于 40ml 甲醇中, 加入 (0.18 g, 4 mmol) 的甲酸铵, 后加入 20 mg 的 10% Pd/C, 60°C 下反应 30min, TLC 跟踪, 反应完成后, 冷却过滤, 滤液浓缩, 后用 EA 萃取, 饱和和 NaCl 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩柱层析得产物。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.15 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 1H), 7.29 – 7.17 (m, 1H), 6.44 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.74 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.74 (d, $J = 5.2$ Hz, 4H), 2.91 (t, $J = 9.8$ Hz, 2H), 2.76 – 2.62 (m, 4H)。

实施例 10 N-(4-((8-溴-7-(2-吗啡啉乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺 (6S) 的合成



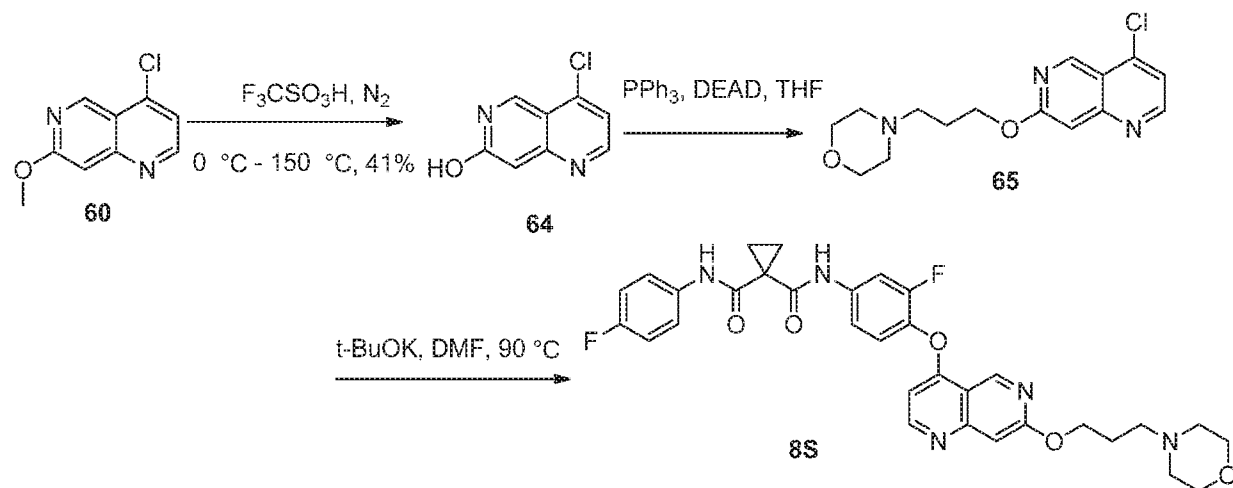
合成路线同 **2S**，初始原料为化合物 **63** 和化合物 **26**。 ^1H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 10.43 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.77 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 7.68 – 7.59 (m, 2H), 7.57 – 7.47 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.18 – 7.12 (m, 1H), 6.47 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.49 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.75 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.57 – 2.51 (m, 4H), 2.41 – 2.26 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.55 – 1.43 (m, 4H).

实施例 11 N-(3-氟-4-((7-(2-吗啡啉乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基) 环丙基-1,1'-二酰胺 (**7S**) 的合成



合成路线同 **5S**，初始原料为 **6S**。 ^1H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 10.43 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.78 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 8.7, 5.1$ Hz, 2H), 7.60 – 7.45 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.17 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.48 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.52 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.65 – 3.53 (m, 4H), 2.77 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.56 – 2.50 (m, 4H), 1.54 – 1.40 (m, 4H).

实施例 12 N-(3-氟-4-((7-(2-吗啡啉丙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基) 环丙基-1,1'-二酰胺 (**8S**) 的合成



4-氯-7-羟基-1,6-萘啶 (**64**)

取 3ml 三氟甲磺酸于圆底烧瓶中, 冰浴下分批加入 (367 mg, 1.89 mmol) 的 **60**, 搅拌溶解后移入 150℃ 油浴搅拌反应 2h, TLC 跟踪, 反应完成后冷却到室温, 后倒入冰中, 用 2N 的 NaOH 调节 pH 到 8, EA 多次萃取, 浓缩。快速柱得目标化合物, 黄色固体, 由于化合物不稳定, 产率不稳定, 产率 41%; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 11.57 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.83 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H).

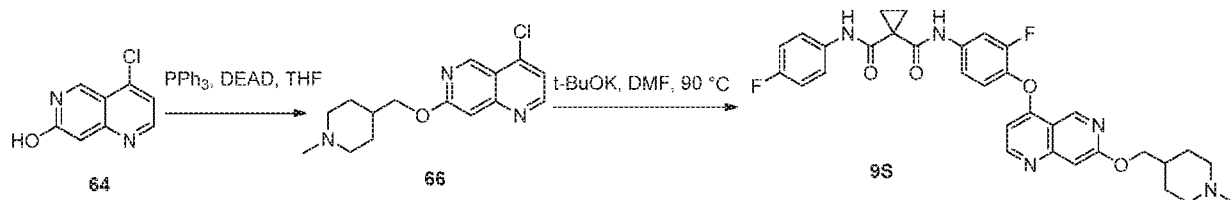
4-(3-((4-氯-1,6-萘啶-7-烷基)氧基)丙基)吗啉 (65)

合成路线同化合物 **63**, 初始原料为 N-(3-羟丙基)吗啉。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9.31 (s, 1H), 8.80 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.45 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.73 – 3.65 (m, 4H), 2.60 – 2.53 (m, 2H), 2.52 – 2.43 (m, 4H), 2.05 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H).

N-(3-氟-4-((7-(2-吗啡啉丙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基) 环丙基-1,1-二酰胺 (8S)

合成路线同化合物 **2S**, 初始原料为化合物 **65** 和化合物 **26**。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO, 300 MHz): δ 10.43 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.77 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 7.73 – 7.61 (m, 2H), 7.60 – 7.44 (m, 2H), 7.27 – 7.11 (m, 3H), 6.48 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.43 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.72 – 3.54 (m, 4H), 2.49 – 2.21 (m, 5H), 2.04 – 1.90 (m, 2H), 1.55 – 1.36 (m, 4H).

实施例 13 N-(3-氟-4-((7-((1-甲基哌啶-4-烷基)甲氧基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基) 环丙基-1,1-二酰胺 (9S) 的合成



4-氯-7-((1-甲基哌啶-4-烷基)甲氧基)-1,6-萘啶 (66)

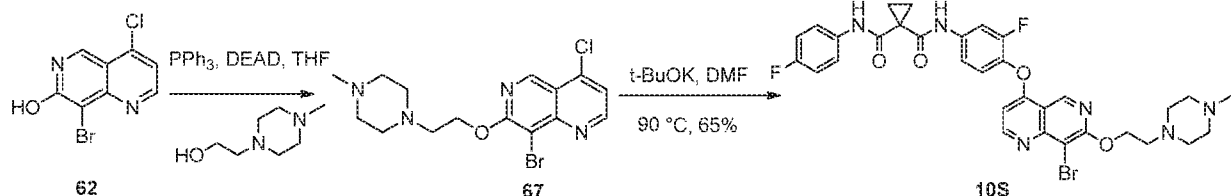
化合物 **66** 的合成同化合物 **63**, 初始原料为 4-哌啶甲醇, 产率 63%。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.27 (s, 1H), 8.77 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.21 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.87 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 2.33 – 2.21 (s, 3H), 1.95 – 1.82 (m, 4H), 1.54 – 1.34 (m, 2H), 1.33 – 1.16 (m, 1H).

N-(3-氟-4-((7-((1-甲基哌啶-4-烷基)甲氧基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基) 环丙基-1,1-二酰胺 (9S)

合成路线同化合物 **2S**, 初始原料为化合物 **66** 和化合物 **26**。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO, 300 MHz):

δ 10.48 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.78 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 7.72 – 7.61 (m, 2H), 7.61 – 7.43 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.16 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.49 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.01 – 2.79 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.19 – 1.87 (m, 3H), 1.77 – 1.57 (m, 2H), 1.56 – 1.32 (m, 4H).

实施例 14 N-(4-((8-溴-7-(2-(4-甲基哌嗪-1-烷基)乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺 (10S) 的合成



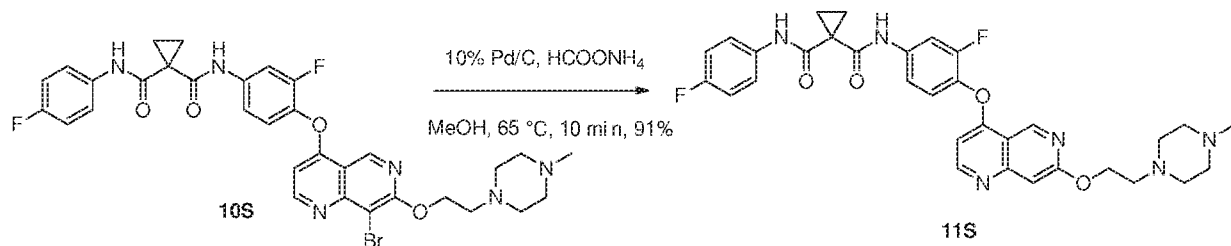
8-溴-4-氯-7-(2-(4-甲基哌嗪-1-烷基)乙氧基)-1,6-萘啶 (67)

合成路线同 **63**, 初始原料为化合物 **62** 和 1-(2-羟乙基)-4-甲基哌嗪。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9.20 (s, 1H), 8.92 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.69 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.89 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.79 – 2.61 (m, 4H), 2.54 – 2.34 (m, 4H), 2.26 (s, 3H).

N-(4-((8-溴-7-(2-(4-甲基哌嗪-1-烷基)乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺 (10S)

合成路线同化合物 **2S**, 初始原料为化合物 **67** 和化合物 **26**。 ^1H NMR (DMSO , 300 MHz): δ 10.47 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.89 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 7.77 – 7.44 (m, 3H), 7.17 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.62 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.66 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.41 – 3.24 (m, 4H), 2.85 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.78 – 2.57 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.56 – 1.32 (m, 4H).

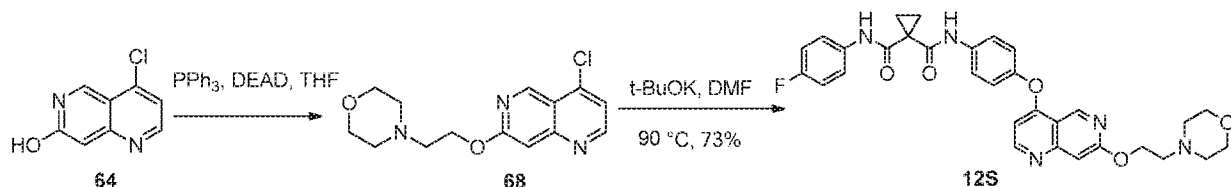
实施例 15 N-(3-氟-4-((7-(2-(4-甲基哌嗪-1-烷基)乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺 (11S) 的合成



合成路线同化合物 **5S**, 初始原料为化合物 **10S**。 ^1H NMR (DMSO , 300 MHz): δ 10.43 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.77 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 7.68 – 7.59 (m, 2H), 7.57 – 7.47 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.18 – 7.12 (m, 1H), 6.47 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H),

4.49 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.75 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.57 – 2.51 (m, 4H), 2.41 – 2.26 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.55 – 1.43 (m, 4H).

实施例 16 N-(4-氟苯基)-N-(4-((7-(2-吗啡啉乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)苯基)环丙基-1,1-二酰胺 (12S) 的合成



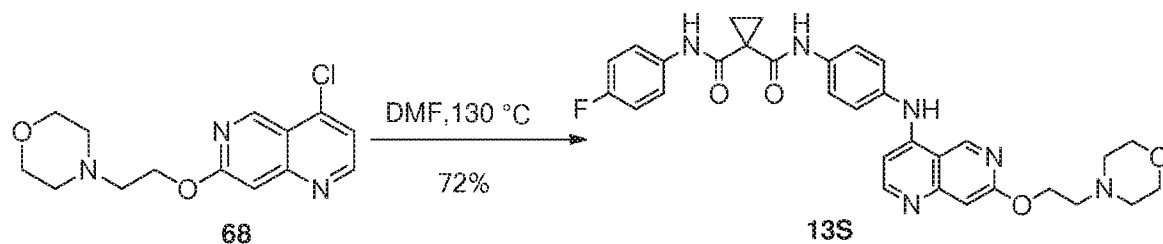
4-(2-((4-氯-1,6-萘啶-7-烷基)氧基)乙基)吗啉 (68)

合成路线同化合物 63, 初始原料为化合物 64 和 4-羟乙基吗啉。¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 9.27 (s, 1H), 8.77 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.54 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.72 – 3.66 (m, 4H), 2.83 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.61 – 2.53 (m, 4H).

N-(4-氟苯基)-N-(4-((7-(2-吗啡啉乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)苯基)环丙基-1,1-二酰胺 (12S)

合成路线同化合物 2S, 初始原料为化合物 68 和化合物 31。¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 10.24 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.75 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.71 – 7.57 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.23 – 7.10 (m, 3H), 6.43 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.52 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.58 (d, $J = 4.9$ Hz, 4H), 2.77 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.52 (m, 4H), 1.63 – 1.38 (m, 2H).

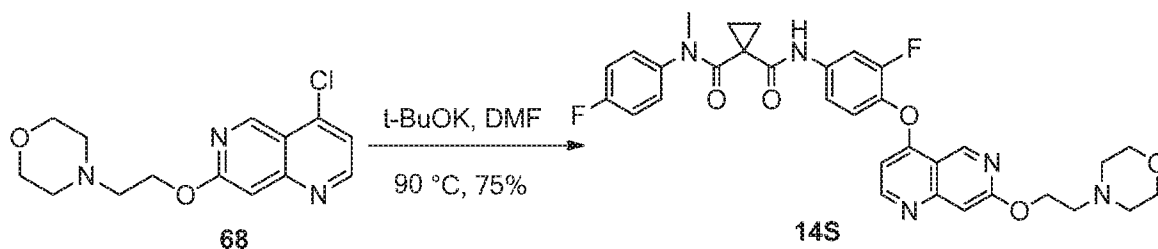
实施例 17 N-(4-氟苯基)-N-(4-((7-(2-吗啡啉乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氨基)苯基)环丙基-1,1-二酰胺 (13S) 的合成



将 1eq 的化合物 68 溶于干燥的 DMF 溶液中, 后加入 1.2 eq 的 68, 升温至 130 °C 搅拌反应, TLC 跟踪, 反应完成后加入 EA 冲稀, 用饱和的 NH_4Cl 溶液洗涤, 饱和 NaCl 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩, 柱层析得目标化合物; 产率 72%。¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 10.16 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.84 – 7.59 (m, 5H), 7.33 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.17 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.61 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.47 (t, $J =$

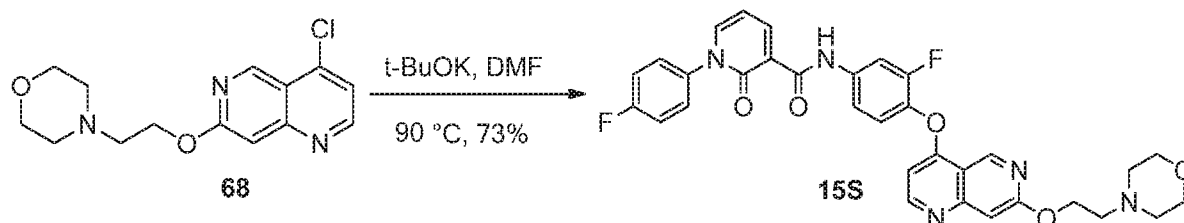
5.9 Hz, 2H), 3.66 – 3.55 (m, 4H), 2.76 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.51 – 2.48 (m, 4H), 1.55 – 1.39 (m, 4H).

实施例 18 N-(3-氟-4-((7-(2-吗啡啉乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)-N-甲基环丙基-1,1-二酰胺 (14S) 的合成



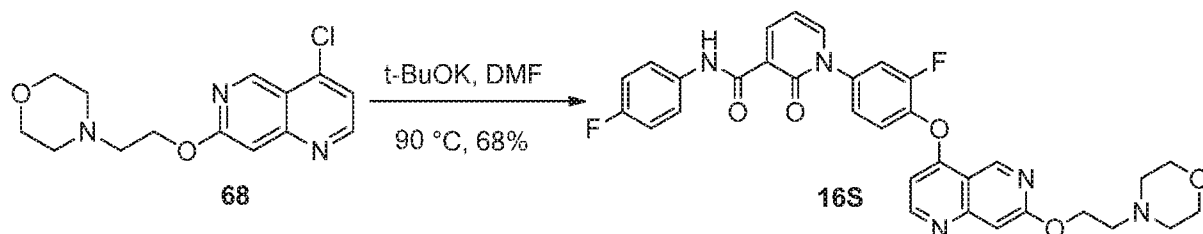
合成路线同化合物 2S, 初始原料为化合物 68 和化合物 27. ^1H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 10.00 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.79 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.60 – 7.39 (m, 3H), 7.37 – 7.27 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.21 – 7.05 (m, 2H), 6.46 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.52 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.66 – 3.51 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 2.77 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.56 – 2.49 (m, 4H), 1.51 – 1.38 (m, 2H), 1.30 – 1.20 (m, 2H).

实施例 22 N-(3-氟-4-((7-(2-吗啡啉乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-碳酰胺 (15S) 的合成



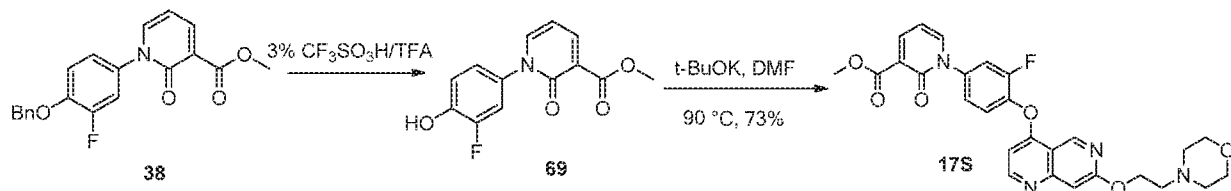
合成路线同化合物 2S, 初始原料为化合物 68 和化合物 36. ^1H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 12.18 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.83 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.22 – 8.06 (m, 2H), 7.71 – 7.47 (m, 4H), 7.53 – 7.23 (m, 3H), 6.76 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.90 – 4.75 (m, 2H), 4.02 – 3.76 (m, 4H), 3.69 – 3.60 (m, 2H), 2.53 – 2.43 (m, 4H).

实施例 23 1-(3-氟-4-((7-(2-吗啡啉乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-碳酰胺 (16S) 的合成



合成路线同化合物 **2S**, 初始原料为化合物 **68** 和化合物 **42**。 ^1H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 11.65 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.74 – 7.60 (m, 3H), 7.56 – 7.40 (m, 2H), 7.38 – 7.30 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.02 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.65 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.58 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.82 – 3.66 (m, 4H), 2.88 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.71 – 2.54 (m, 4H)。

实施例 24 1-(3-氟-4-((7-(2-吗啡啉乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酸甲酯 (**17S**) 的合成



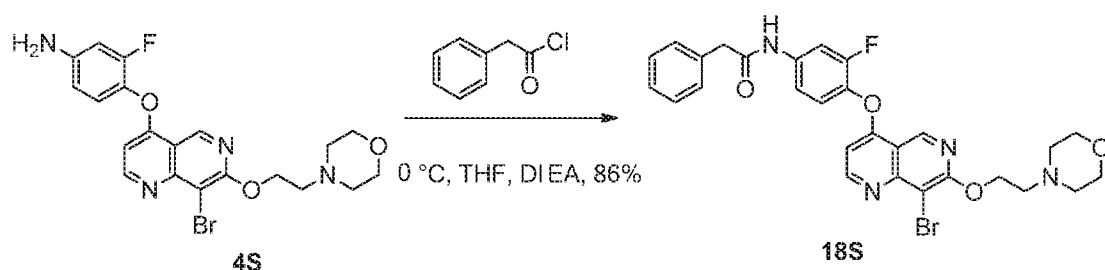
1-(3-氟-4-羟基苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酸甲酯 (**69**) 的合成

将 (400 mg, 1.13 mmol) **25** 溶液 3ml 的 TFA 中, 加入 3% 的三氟甲磺酸, 室温搅拌反应, TLC 跟踪, 反应完成后加入 EA 冲稀, 用饱和的 NH_4Cl 溶液洗涤, 饱和 NaCl 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩, 柱层析得目标化合物。 ^1H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 10.31 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 6.39 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H)。

1-(3-氟-4-((7-(2-吗啡啉乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酸甲酯 (**17S**) 的合成

合成路线同化合物 **2S**, 初始原料为化合物 **68** 和化合物 **69**。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9.45 (s, 1H), 8.72 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H), 7.49 – 7.37 (m, 2H), 7.29 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.47 – 6.32 (m, 2H), 4.57 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.79 – 3.65 (m, 4H), 2.88 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.71 – 2.56 (m, 4H)。

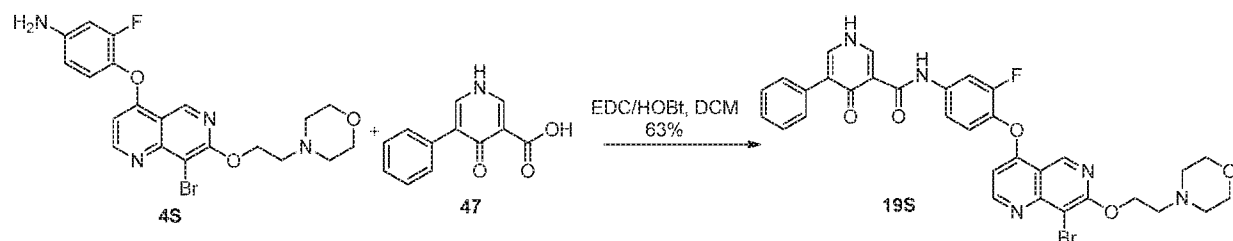
实施例 25 N-(4-((8-溴-7-(2-吗啡啉乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)-3-氟苯基)-2-苯乙酰胺 (**18S**) 的合成



将 (100 mg, 0.22 mmol) **4S** 溶于 10 ml THF 中, 加入 3eq 的 DIEA, 冷却到 0 °C。将 1.5 eq 苯乙酰胺慢慢加入, 继续保持温度搅拌反应 1 h。反应完全后, 加入 EA 冲稀, 用

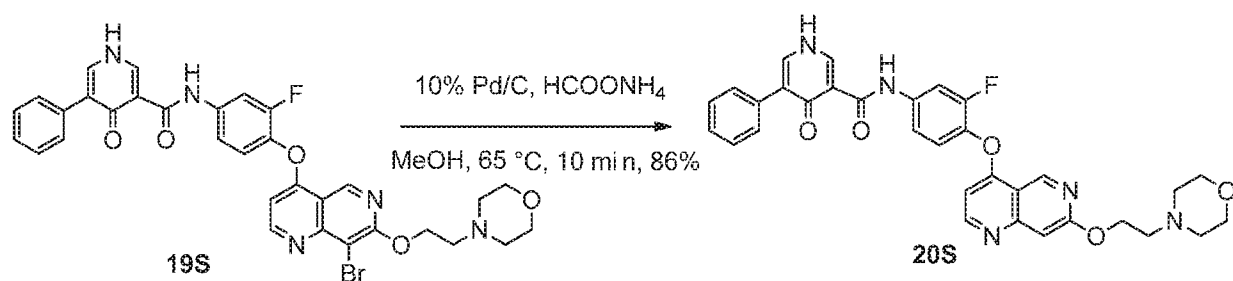
饱和的 NH_4Cl 溶液洗涤, 饱和 NaCl 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩, 柱层析得目标化合物。产率 86%。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 10.58 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.87 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 7.64 – 7.20 (m, 6H), 6.64 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.67 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.63 – 3.49 (m, 4H), 2.82 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.60 – 2.50 (m, 4H)。

实施例 26 N-(4-((8-溴-7-(2-吗啡啉乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)-3-氟苯基)-4-氧代-5-苯基-1,4-二氢吡啶-3-碳酰胺 (19S) 的合成



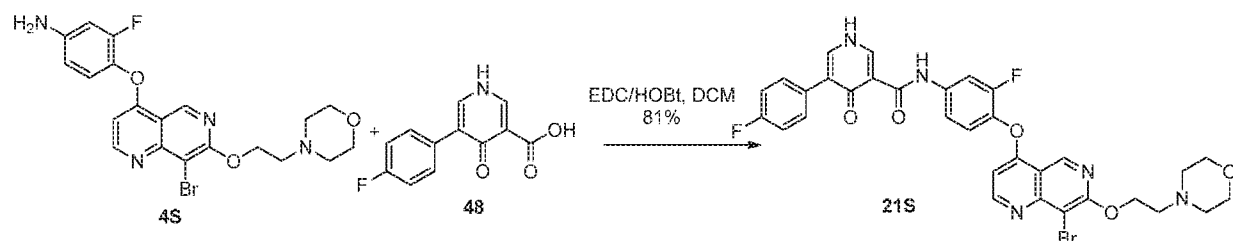
将 (100 mg, 0.22 mmol) 化合物 4S、(71 mg, 0.33 mmol) 化合物 47 溶于 10 ml DCM 中, 室温下加入 (130 mg, 0.66 mmol) HOBt、(89 mg, 0.66 mmol) EDC, 室温搅拌, TLC 跟踪反应, 反应完成后蒸去大部分的 DCM, 加入 EA 萃取, 饱和 NaHCO_3 洗, pH=3 的水洗, 饱和盐水洗涤, 加无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩得到粗品, 柱层析得目标化合物。产率 63%。 ^1H NMR (DMSO , 300 MHz): δ 13.60 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.26 – 8.04 (m, 2H), 7.74 – 7.63 (m, 2H), 7.63 – 7.30 (m, 5H), 6.69 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.68 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.64 – 3.53 (m, 4H), 2.81 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.60 – 2.52 (m, 4H)。

实施例 27 N-(3-氟-4-((7-(2-吗啡啉乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)苯基)-4-氧代-5-苯基-1,4-二氢吡啶-3-碳酰胺 (20S) 的合成



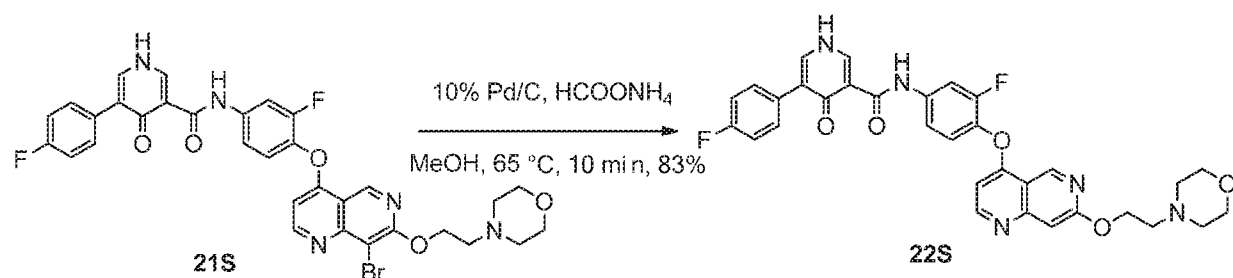
合成路线同化合物 5S, 初始原料为化合物 19S。 ^1H NMR (DMSO , 300 MHz): δ 13.31 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.78 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.17 – 8.04 (m, 2H), 7.67 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.61 – 7.53 (m, 2H), 7.50 – 7.32 (m, 4H), 7.25 (s, 1H), 6.56 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.54 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.65 – 3.54 (m, 4H), 2.81 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.58 – 2.52 (m, 4H)。

实施例 28 N-(4-((8-溴-7-(2-吗啡啉乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-碳酰胺 (21S) 的合成



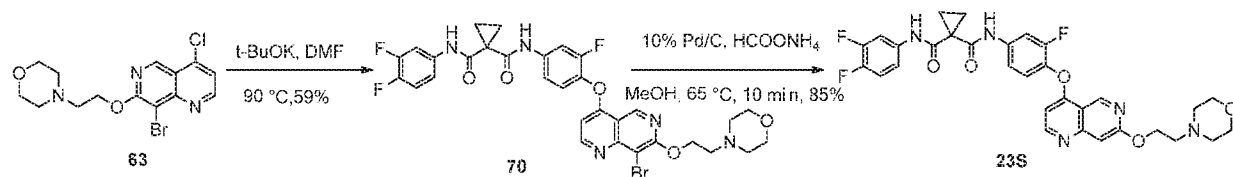
合成路线同化合物 **19S**，初始原料为化合物 **4S** 和化合物 **48**。¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 13.39 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.89 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.18 – 8.03 (m, 2H), 7.81 – 7.65 (m, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.34 – 7.20 (m, 2H), 6.68 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 4.68 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.61 – 3.54 (m, 4H), 2.81 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.61 – 2.53 (m, 4H).

实施例 29 N-(3-氟-4-((7-(2-吗啡啉乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-碳酰胺 (**22S**) 的合成



合成路线同化合物 **5S**，初始原料为化合物 **21S**。¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 13.26 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.78 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.16 – 8.07 (m, 2H), 7.76 – 7.67 (m, 3H), 7.55 – 7.48 (m, 2H), 7.30 – 7.24 (m, 3H), 6.55 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.54 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.63 – 3.57 (m, 4H), 2.82 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.61 – 2.52 (m, 4H).

实施例 30 N-(3,4-二氟苯基)-N-(3-氟-4-((7-(2-吗啡啉乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)苯基)环丙基-1,1-二酰胺 (**23S**) 的合成



N-(4-((8-溴-7-(2-吗啡啉乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)-3-氟苯基)-N-(3,4-二氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺 (**70**)

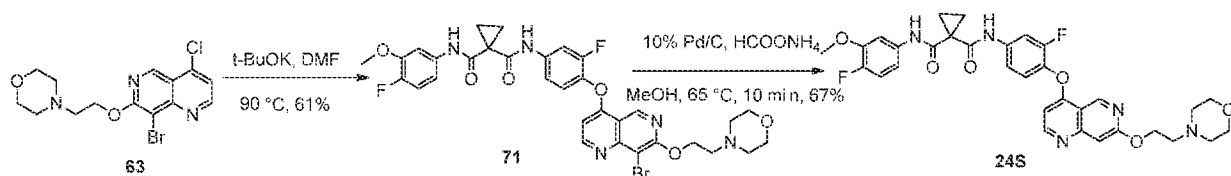
合成路线同化合物 **2S**，初始原料为化合物 **63** 和化合物 **28**。¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 10.40 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.89 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 7.89 – 7.75 (m, 1H), 7.64 – 7.48 (m, 2H), 7.46 – 7.32 (m, 2H), 6.62 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H),

4.68 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.67 – 3.52 (m, 4H), 2.83 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.68 – 2.54 (m, 4H), 1.57 – 1.41 (m, 4H).

N-(3,4-二氟苯基)-N-(3-氟-4-((7-(2-吗啡啉乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)苯基)环丙基-1,1-二酰胺 (23S)

合成路线同化合物 **5S**, 初始原料为化合物 **70**。 ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 9.48 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 8.71 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 11.7, 6.3$ Hz, 1H), 7.46 – 7.36 (m, 2H), 7.28 – 7.15 (m, 3H), 6.52 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.70 – 4.64 (m, 2H), 3.80 – 3.71 (m, 4H), 3.08 – 3.01 (m, 2H), 2.85 – 2.75 (m, 4H), 1.64 (m, 4H).

实施例 31 N-(4-氟-3-甲氧基)-N-(3-氟-4-((7-(2-吗啡啉乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)苯基)环丙基-1,1-二酰胺(24S)的合成



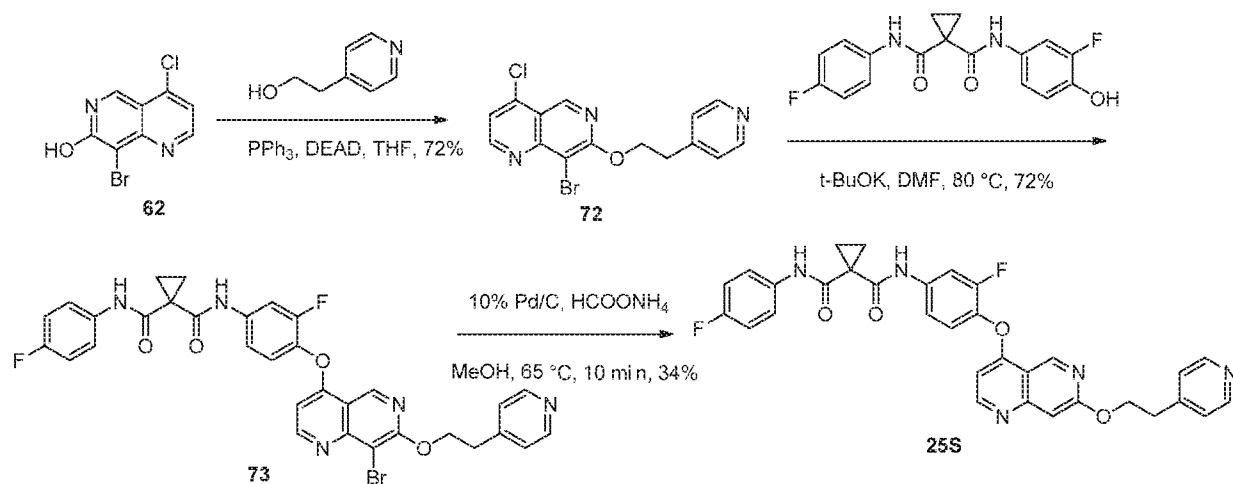
N-(4-((8-溴-7-(2-吗啡啉乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)-3-氟苯基)-N-(3-甲氧基-4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺 (71)

合成路线同化合物 **2S**, 初始原料为化合物 **63** 和化合物 **29**。 ^1H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 10.40 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.88 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 7.64 – 7.50 (m, 3H), 7.25 – 7.14 (m, 2H), 6.60 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.66 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.64 – 3.55 (m, 4H), 2.80 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.65 – 2.55 (m, 4H), 1.54 – 1.44 (m, 4H).

N-(4-氟-3-甲氧基)-N-(3-氟-4-((7-(2-吗啡啉乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)苯基)环丙基-1,1-二酰胺(24S)

合成路线同化合物 **5S**, 初始原料为化合物 **71**。 ^1H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 9.97 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.80 (t, $J = 12.8$ Hz, 1H), 7.45 – 7.29 (m, 2H), 7.23 – 7.19 (m, 1H), 7.06 – 6.83 (m, 2H), 6.32 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.56 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.79 – 3.69 (m, 4H), 2.88 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.68 – 2.57 (m, 4H), 1.83 – 1.75 (m, 2H), 1.68 – 1.57 (m, 2H).

实施例 32 N-(3-氟-4-((7-(2-(吡啶-4-烷基)乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺 (25S) 的合成



8-溴-4-氯-7-(2-(吡啶-4-烷基)乙氧基)-1,6-二氮杂萘 (72)

合成路线同化合物 63，初始原料为化合物 62 和 1-(2-羟乙基)吡啶。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 9.21 (s, 1H), 8.94 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.77 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.18 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H).

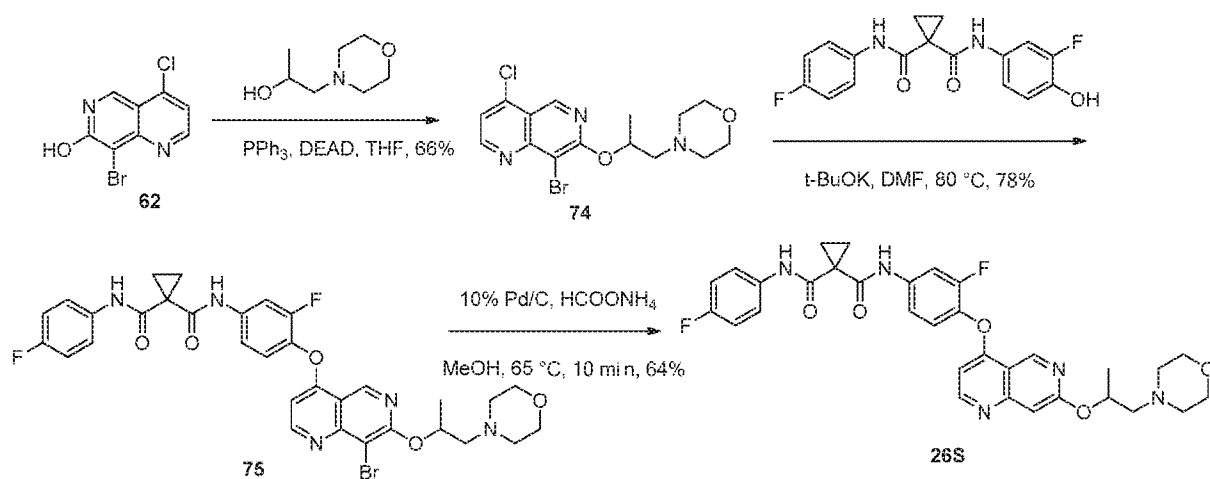
N-(4-((8-溴-7-(2-(吡啶-4-烷基)乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺 (73)

合成路线同化合物 2S，初始原料为化合物 72 和化合物 26。¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 10.44 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.89 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 7.69 – 7.62 (m, 2H), 7.58 – 7.48 (m, 2H), 7.49 – 7.37 (m, 2H), 7.17 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.62 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.80 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.16 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.54 – 1.43 (m, 4H).

N-(3-氟-4-((7-(2-(吡啶-4-烷基)乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺 (25S)

合成路线同化合物 5S，初始原料为化合物 73。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 10.19 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.78 (dd, $J = 12.1, 2.3$ Hz, 1H), 7.48 – 7.38 (m, 2H), 7.29 – 7.25 (m, 3H), 7.21 (m, 2H), 7.10 – 6.99 (m, 2H), 6.33 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.67 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.17 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.86 – 1.76 (m, 2H), 1.61 – 1.57 (m, 2H).

实施例 33 N-(3-氟-4-((7-((1-吗啡啉丙基-2-烷基)氧基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺(26S) 的合成



4-(2-((8-溴-4-氯-1,6-二氮杂萸-7-烷基)氧代)丙基)吗啡啉 (74)

合成路线同化合物 63，初始原料为化合物 62 和 *N*-(2-羟丙基)吗啡啉。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 9.21 (s, 1H), 8.93 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 5.68 – 5.57 (m, 1H), 3.57 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 2.65 – 2.50 (m, 4H), 1.81 – 1.66 (m, 2H), 1.43 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

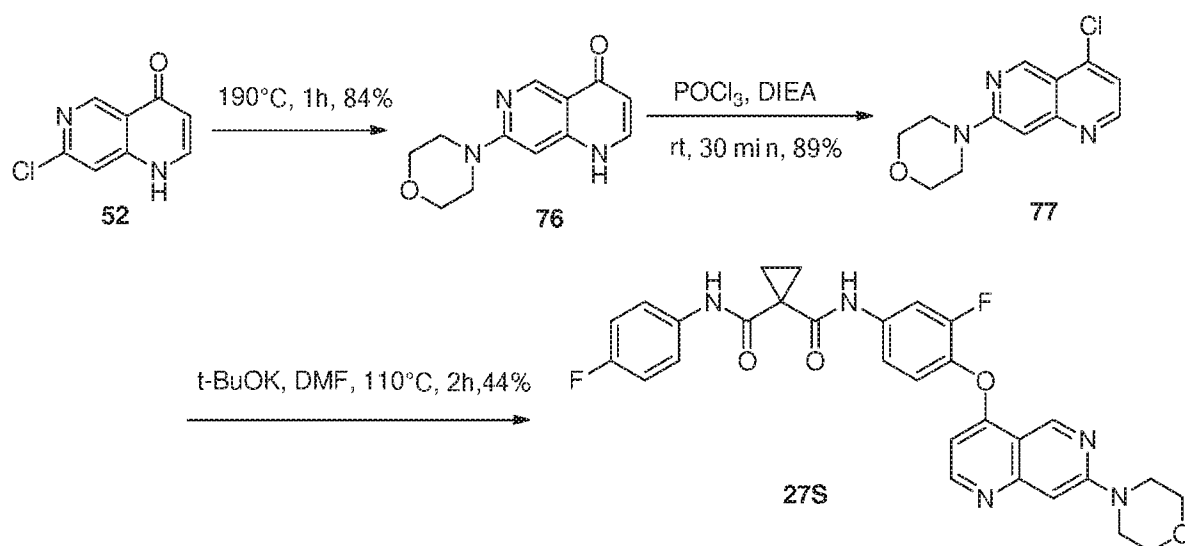
N-(4-((8-溴-7-((1-吗啡啉丙基-2-烷基)氧基)-1,6-二氮杂萸-4-烷基)氧基)-3-氟苯基)-*N*-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺 (75)

合成路线同化合物 2S，初始原料为化合物 74 和化合物 26。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 110.20 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.81 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 7.48 – 7.38 (m, 2H), 7.28 – 7.25 (m), 7.06 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.40 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.72 – 5.59 (m, 1H), 3.60 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H), 2.63 – 2.53 (m, 4H), 1.86 – 1.78 (m, 2H), 1.63 – 1.58 (m, 4H), 1.45 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H).

N-(3-氟-4-((7-((1-吗啡啉丙基-2-烷基)氧基)-1,6-二氮杂萸-4-烷基)氧基)苯基)-*N*-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺(26S)

合成路线同化合物 5S，初始原料为化合物 75。¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 10.43 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.75 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 13.1, 2.3$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 9.1, 5.0$ Hz, 2H), 7.59 – 7.45 (m, 2H), 7.22 – 7.10 (m, 3H), 6.46 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.58 – 5.46 (m, 1H), 3.55 – 3.48 (m, 4H), 2.78 – 2.56 (m, 2H), 2.50 – 2.43 (m, 4H), 1.52 – 1.44 (m, 4H), 1.34 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

实施例 34 *N*-(3-氟-4-((7-吗啡啉-1,6-二氮杂萸-4-烷基)氧基)苯基)-*N*-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺(27S) 的合成



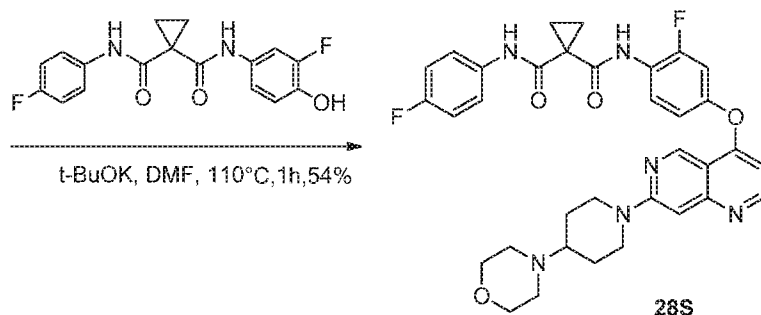
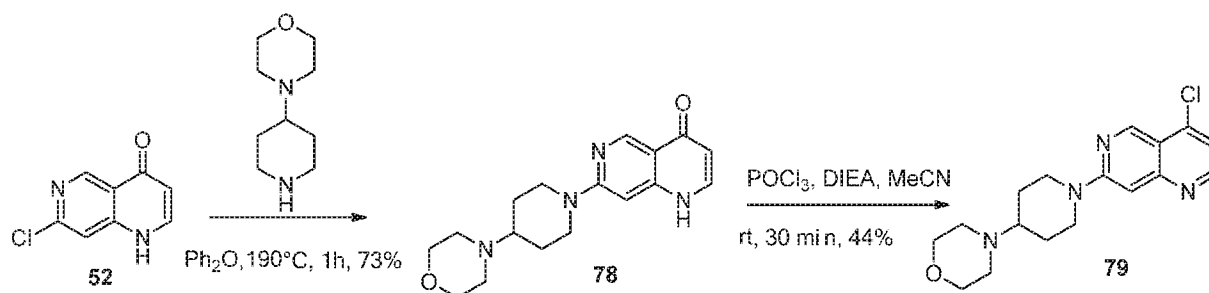
7-吗啡啉-1,6-二氮杂蔡-4(1H)-酮 (76)

将 (340mg, 1.89 mmol) 的化合物 **52** 溶于吗啡啉中, 190°C 下反应 1 h, TLC 跟踪, 反应完成后冷却到室温, 加入乙醚沉淀, 过滤, 乙醚洗得粗品。¹H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 8.83 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.87 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.75 – 3.65 (m, 4H), 3.54 – 3.45 (m, 4H).

N-(3-氟-4-((7-吗啡啉-1,6-二氮杂蔡-4-烷基) 氧基) 苯基)-N-(4-氟苯基) 环丙基-1,1-二酰胺(27S)

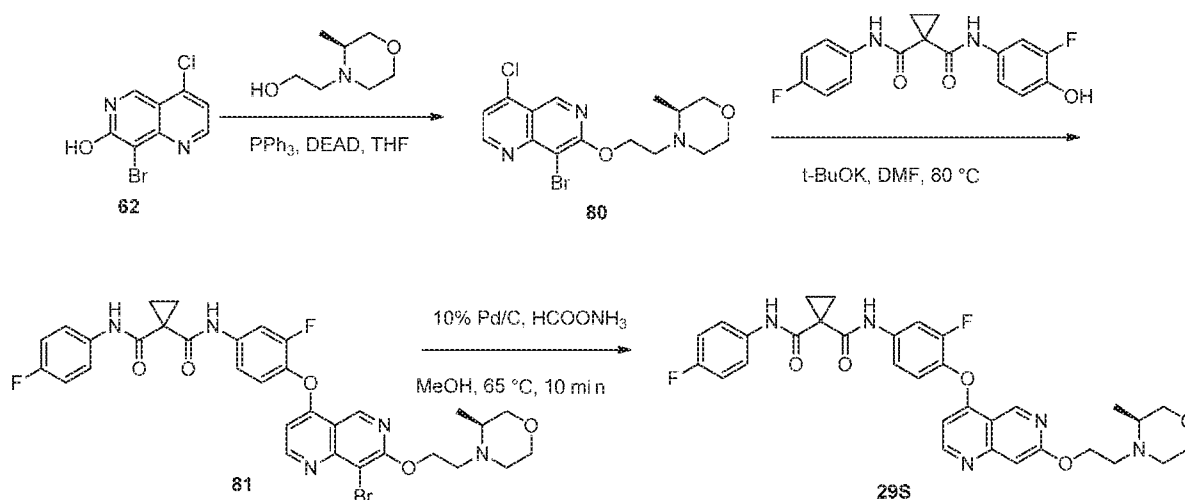
合成路线同化合物 **2S**, 初始原料为化合物 **76**。¹H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 10.54 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 7.72 – 7.62 (m, 2H), 7.62 – 7.51 (m, 2H), 7.17 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.63 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.84 – 3.76 (m, 4H), 3.75 – 3.69 (m, 4H), 1.57 – 1.43 (m, 4H).

实施例 35 N-(3-氟-4-((7-(4-吗啡啉哌啶-1-基) -二氮杂蔡-4-烷基) 氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基) 环丙基-1,1-二酰胺(28S) 的合成



合成路线同化合物 **27S**，初始原料为 4-(4-哌啶基)吗啉。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 10.05 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 9.3, 4.4$ Hz, 2H), 7.23 – 7.16 (m, 1H), 7.05 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.17 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 3.84 – 3.63 (m, 4H), 3.04 – 2.85 (m, 2H), 2.67 – 2.54 (m, 4H), 2.52 – 2.41 (m, 1H), 2.04 – 1.92 (m, 2H), 1.87 – 1.75 (m, 2H), 1.69 – 1.54 (m, 4H).

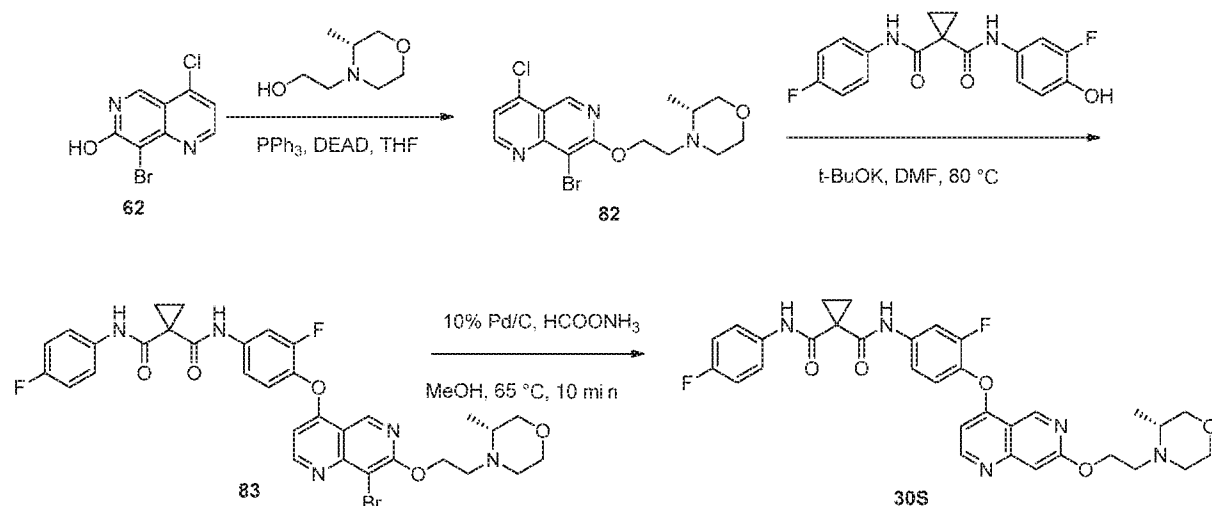
实施例 36 (S)-N-(3-氟-4-((7-(2-(3-甲基吗啡啉)乙氧基)-二氮杂萘-4-烷基)氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺(29S) 的合成



合成路线同化合物 **26S**，初始原料为化合物 **62** 和(S)-2-(3-甲基吗啡啉)乙醇。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 10.17 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 9.0, 4.8$ Hz, 2H), 7.30 – 7.22 (m, 3H), 7.05 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.32 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.53 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.80 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.72 – 3.60 (m, 2H),

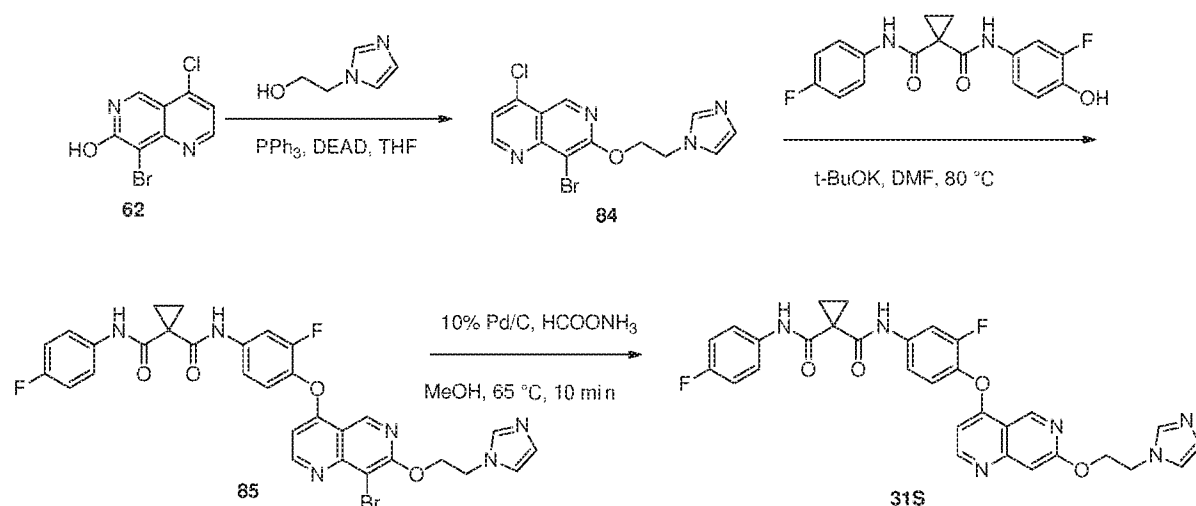
3.31 – 3.15 (m, 2H), 2.95 – 2.74 (m, 2H), 2.65 – 2.51 (m, 2H), 1.85 – 1.77 (m, 2H), 1.63 – 1.56 (m, 2H), 1.04 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H).

实施例 37 (R)-N-(3-氟-4-((7-(2-(3-甲基吗啡啉)乙氧基)-二氮杂萘-4-烷基)氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺(30S) 的合成



合成路线同化合物 26S, 初始原料为化合物 62 和(R)-2-(3-甲基吗啡啉)乙醇。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 10.19 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 7.55 – 7.35 (m, 2H), 7.27 – 7.19 (m, 2H), 7.05 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.33 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.55 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H), 3.86 – 3.74 (m, 1H), 3.75 – 3.60 (m, 2H), 3.37 – 3.14 (m, 2H), 3.01 – 2.76 (m, 2H), 2.70 – 2.51 (m, 2H), 1.87 – 1.74 (m, 2H), 1.68 – 1.53 (m, 2H), 1.05 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H).

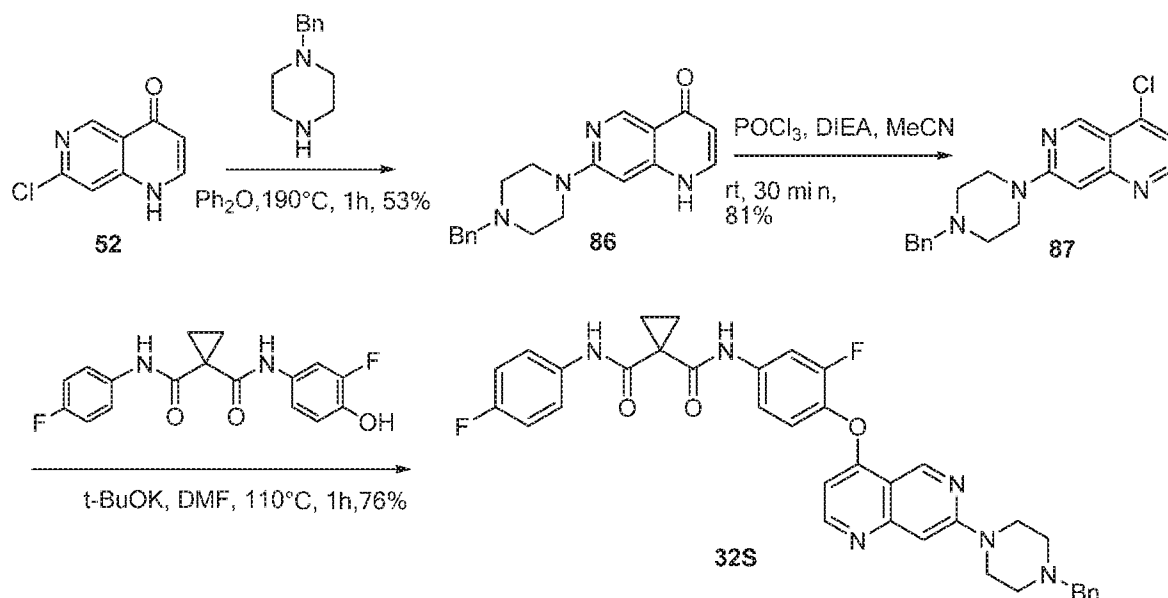
实施例 38 N-(4-((7-(2-(1H-咪唑-1-基)乙氧基)-二氮杂萘-4-烷基)氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺(31S) 的合成



合成路线同化合物 26S, 初始原料为化合物 62 和 2-(1H-咪唑-1-基)乙醇。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 10.40 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.43 (dd, $J = 9.0, 4.7$ Hz, 2H), 7.33 – 7.26 (m, 1H), 7.24 – 7.15

(m, 2H), 7.11 – 6.97 (m, 4H), 6.34 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.72 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 4.41 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 1.86 – 1.75 (m, 2H), 1.67 – 1.55 (m, 2H).

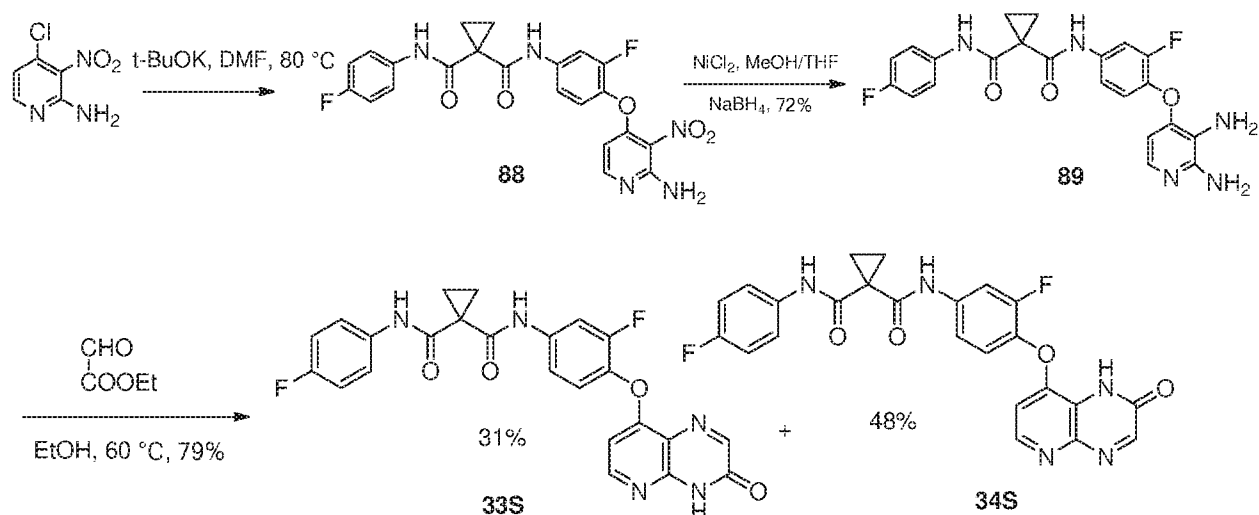
实施例 39 N-(4-((7-(4-苄基哌嗪基-1-基)-二氮杂萘-4-烷基)氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺(32S)的合成



合成路线同化合物 **27S**，初始原料为 4-苄基吗啉。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 10.03 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 7.49 – 7.39 (m, 2H), 7.39 – 7.26 (m, 5H), 7.23 – 7.15 (m, 1H), 7.05 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.18 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.74 – 3.63 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 2.69 – 2.54 (m, 4H), 1.84 – 1.75 (m, 2H), 1.61 – 1.54 (m, 2H).

实施例40 N-(3-氟-4-((3-氧代-3,4-二氢吡啶酮[2,3-b] 二氮杂苯-8-烷基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺(33S)的合成

N-(3-氟-4-((2-氧代-1,2-二氢吡啶酮[2,3-b]二氮杂苯-8-烷基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺(34S)的合成



N-(4-((2-氨基-3-硝基吡啶-4-烷基)氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺 (88)

将 (1g, 5.8 mmol) 的 2-氨基-3-硝基-4-氯吡啶溶于无水 DMF 中, 加入 1.1eq 的 26, 后加入 1.1 eq 叔丁醇钾, 用 N_2 置换三次, 80°C 搅拌反应 1h, TLC 跟踪, 反应完成后加入 EA 冲稀, 用饱和的 NH_4Cl 溶液洗涤, 饱和 NaCl 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩, 柱层析得目标化合物, 81%。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.64 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.97 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 9.0, 5.0$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.18 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.06 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 1.58 (t, $J = 10.6$ Hz, 4H).

N-(4-((2,3-二氨基吡啶-4-烷基)氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺 (89)

将 1eq 的化合物 88 溶于 20ml THF/MeOH(V:V = 1:1)溶液中, 后加入 4 eq 的 $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 0°C 下搅拌下分批加入 2eq 的 NaBH_4 , 继续搅拌反应 10min, TLC 跟踪, 反应完成后加入 EA 冲稀, 用饱和的 NH_4Cl 溶液洗涤, 饱和 NaCl 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩, 柱层析得目标化合物。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.02 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 13.2, 2.3$ Hz, 1H), 7.68 – 7.58 (m, 2H), 7.48 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.20 – 7.07 (m, 2H), 5.97 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 1.52 – 1.40 (m, 4H).

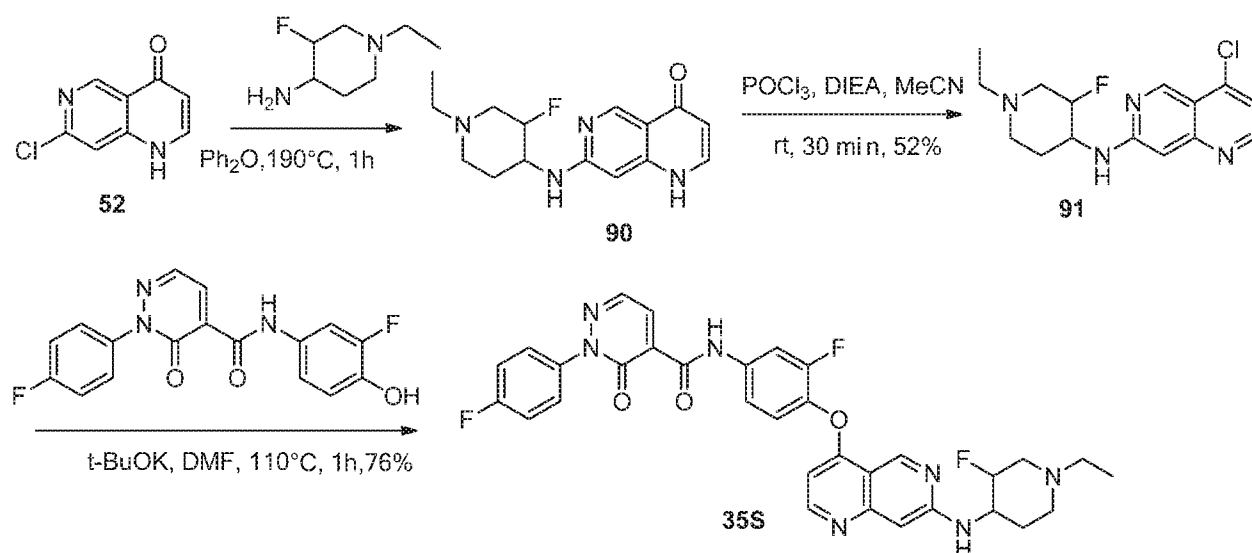
N-(3-氟-4-((3-氧代-3,4-二氢吡啶酮[2,3-b] 二氮杂苯-8-烷基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺(33S)的合成

N-(3-氟-4-((2-氧代-1,2-二氢吡啶酮[2,3-b]二氮杂苯-8-烷基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺(34S)的合成

将 (100 mg, 0.23 mmol) 化合物 89 溶于乙醇中, 60°C 搅拌下, 加入 2eq 的醛基乙酸乙酯的甲苯溶液, 继续搅拌反应 3h, TLC 跟踪, 反应完成后加入 EA 冲稀, 用饱和的 NH_4Cl 溶液洗涤, 饱和 NaCl 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩, 柱层析得目标化合物。产率:

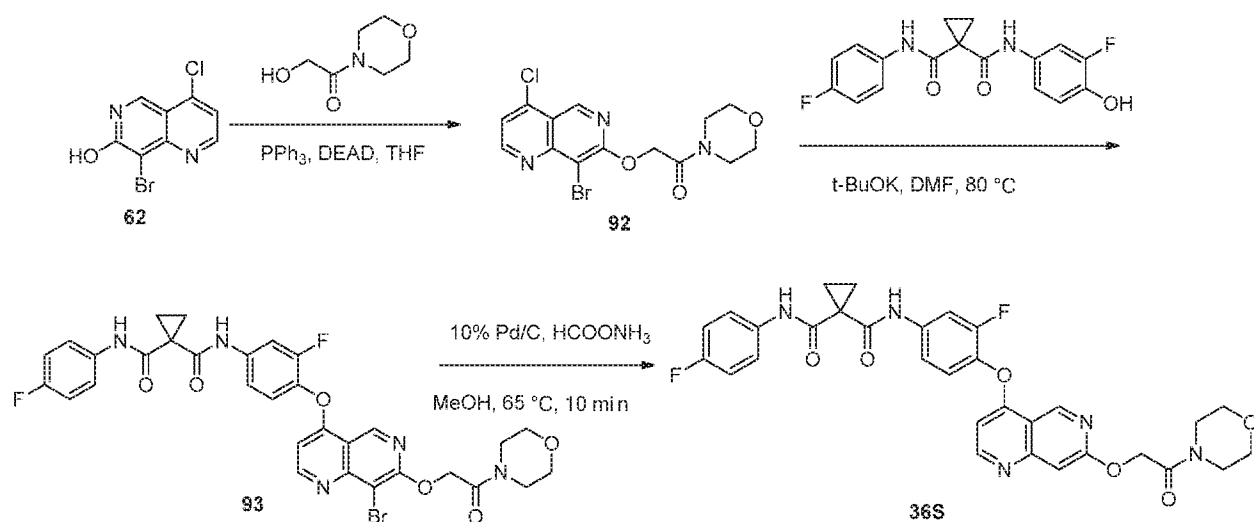
33S: 31%, **34S**: 48%。 **33S**: ^1H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 12.96 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 9.1, 5.1$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.56 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 1.58 – 1.36 (m, 4H)。 **34S**: ^1H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 12.67 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 8.7, 5.0$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 1.49 – 1.44 (m, 4H)。

实施例41 N-(4-((7-((1-乙基-3-氟哌啶-4-基)氨基)-1,6-萘啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧-2,3-二氢吡嗪-4-碳酰胺 (**35S**)的合成



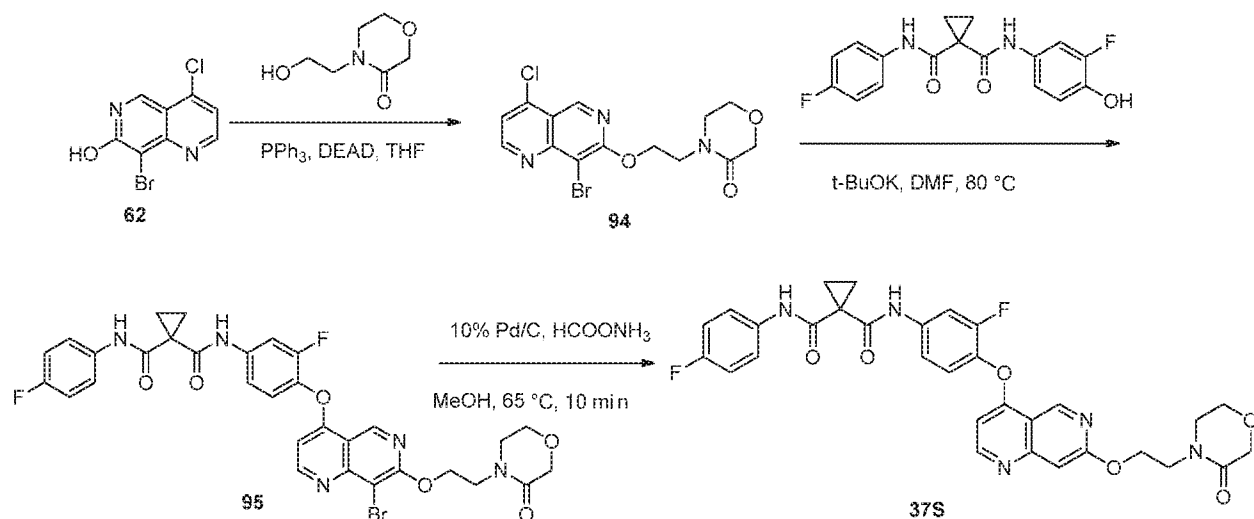
合成路线同 **27S**, 初始原料为 *N*-乙基-4-氨基-3-氟哌啶。 ^1H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 9.06 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.82 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 16.0, 3.0$ Hz, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 2H), 7.41 – 7.31 (m, 2H), 7.25 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.12 (dd, $J = 14.9, 3.0$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 14.9, 10.0$ Hz, 1H), 5.23 – 4.91 (m, 1H), 4.06 – 3.80 (m, 1H), 3.23 – 2.98 (m, 1H), 2.83 – 2.69 (m, 1H), 2.57 – 2.28 (m, 4H), 2.19 – 2.02 (m, 1H), 1.86 – 1.68 (m, 1H), 1.09 (t, $J = 12.6$ Hz, 3H)。

实施例42 N-(3-氟-4-((7-(2-吗啡啉-2-乙酰氧基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)-苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺(**36S**)的合成



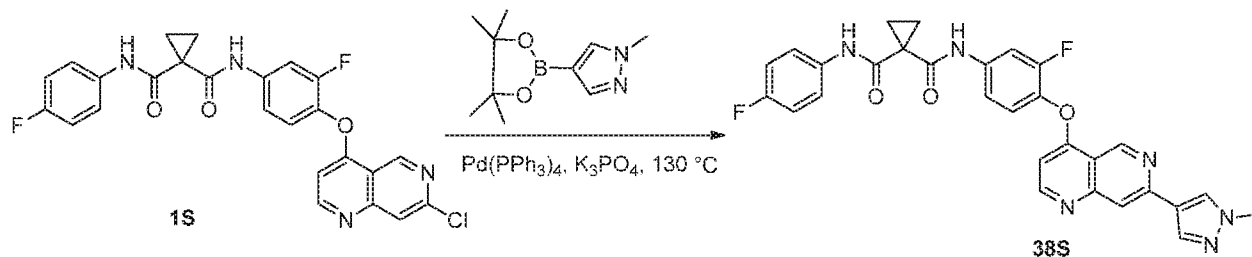
合成路线同化合物 **26S**，初始原料为化合物 **62** 和 2-羟基-1-吗啡啉乙酰胺。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 10.07 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.21 – 7.14 (m, 1H), 7.13 – 7.07 (m, 1H), 7.07 – 7.00 (m, 2H), 6.24 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.79 – 3.68 (m, 4H), 3.68 – 3.56 (m, 4H), 1.80 – 1.72 (m, 2H), 1.62 – 1.57 (m, 2H).

实施例 43 N-(3-氟-4-((7-(2-(3-氧代吗啡啉)乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)-苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺(37S)的合成



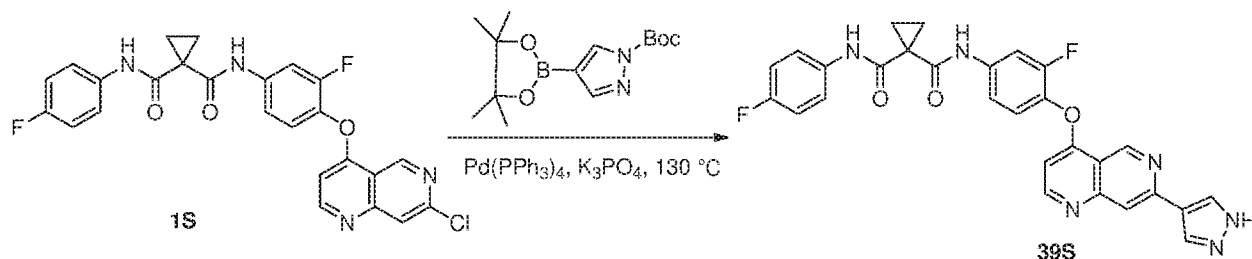
合成路线同化合物 **26S**，初始原料为化合物 **62** 和 2-羟基乙基-2-吗啡啉酮。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 10.23 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.9, 4.7$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.24 – 7.17 (m, 2H), 7.05 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.34 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.63 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.93 – 3.81 (m, 4H), 3.67 – 3.55 (m, 2H), 1.86 – 1.75 (m, 2H), 1.65 – 1.54 (m, 2H).

实施例 44 N-(3-氟-4-((7-(1-甲基-1 氢-吡唑-4-烷基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基) 氧基)-苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺(38S)的合成



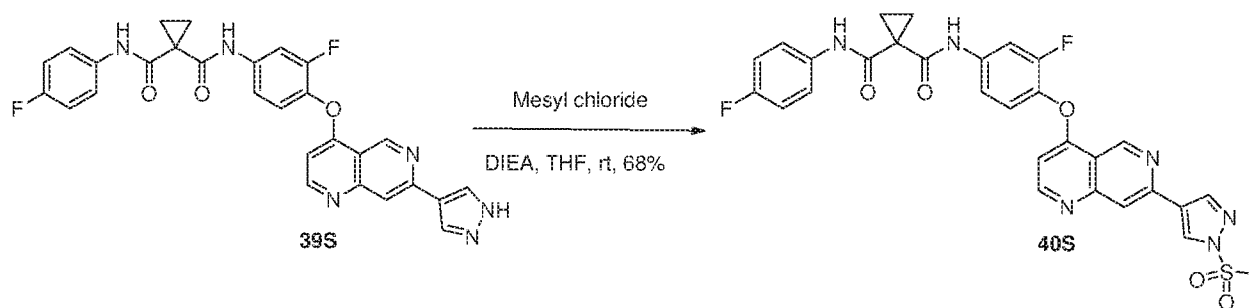
将 (50 mg, 0.10mmol) 化合物 **1S** 溶于的二氧六环水中(v:v = 3:2) 中, 后加入 2eq 的磷酸钾, 2eq 的 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-吡唑, N_2 保护下 130°C 下搅拌反应 3h, TLC 跟踪, 反应完成后加入 EA 冲稀, 用饱和的 NH_4Cl 溶液洗涤, 饱和 NaCl 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩, 柱层析得目标化合物, 产率 81%。 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 10.20 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.73 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.50 – 7.35 (m, 2H), 7.30 – 7.26 (m, 1H), 7.04 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.46 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.84 – 1.78 (m, 2H), 1.63 – 1.57 (m, 2H).

实施例 45 N-(4-((7-(1 氢-吡唑-4-烷基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基) 氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺(39S)的合成



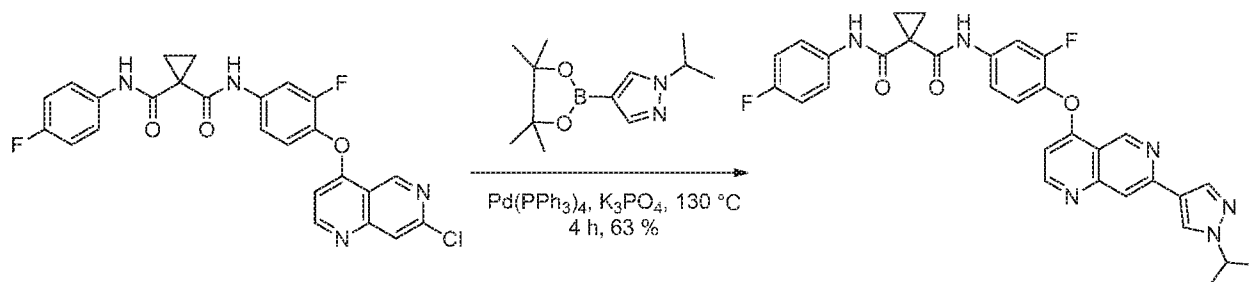
合成路线同化合物 **38S**, 初始原料为化合物 **1S** 和 1-叔丁氧基甲酰-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-吡唑。 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 9.61 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.41 – 7.31 (m, 2H), 7.31 – 7.20 (m, 2H), 7.20 – 7.06 (m, 1H), 6.91 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.46 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 1.69 – 1.49 (m, 4H).

实施例 46 N-(3-氟-4-((7-(1-(甲磺酰基)-1 氢-吡唑-4-烷基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基) 氧基)-苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺(40S)的合成



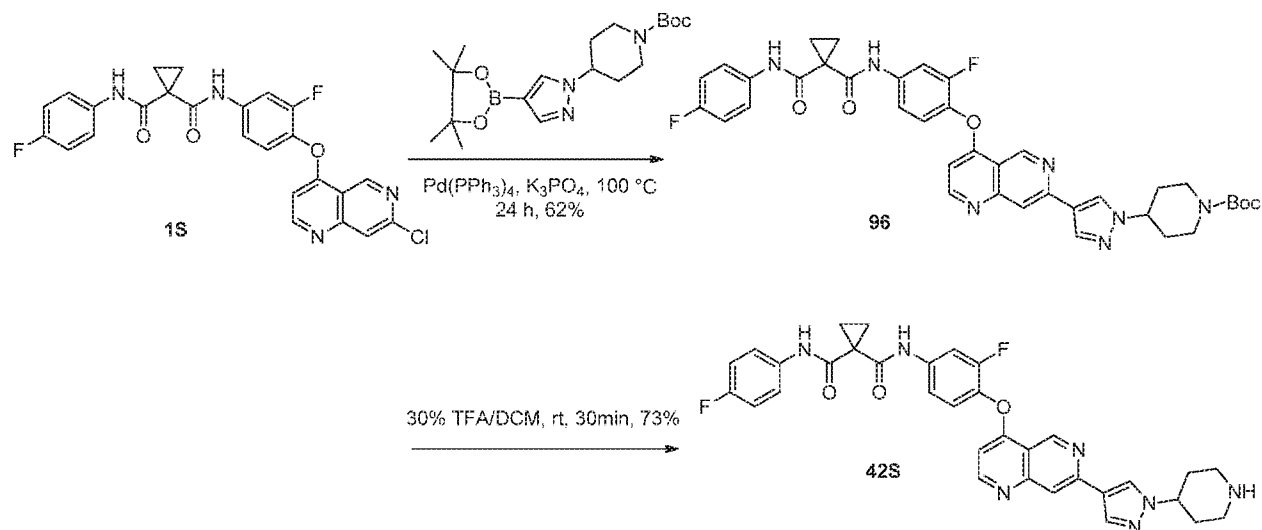
将化合物 39S 溶于四氢呋喃中，室温搅拌下加入 2eq 的 DIEA，后慢慢滴加 1.1eq 的甲基磺酰氯，继续室温下搅拌反应 30min，TLC 跟踪，反应完成后加入 EA 冲稀，用饱和的 Na_2CO_3 溶液洗涤，饱和 NaCl 洗涤，无水 Na_2SO_4 干燥，减压浓缩，柱层析得目标化合物，产率 68%。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 10.25 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.93 – 8.86 (m, 1H), 8.80 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 7.45 – 7.41 (m, 2H), 7.32 – 7.28 (m, 1H), 7.09 – 7.00 (m, 2H), 6.55 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 1.85 – 1.80 (m, 2H), 1.59 – 1.57 (m, 2H).

实施例 47 N-(3-氟-4-((7-(1-(异丙基)-1 氢-吡唑-4-烷基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基) 氧基)-苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺(**41S**)的合成



合成路线同化合物 **38S**，初始原料为化合物 **1S** 和 1-异丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-吡唑。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 10.22 (s, 1H), 9.75 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 12.1, 2.2$ Hz, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.33 – 7.31 (m, 1H), 7.30 – 7.29 (m, 1H), 7.14 – 7.05 (m, 2H), 6.50 (dd, $J = 5.3, 1.2$ Hz, 1H), 4.61 (dt, $J = 13.4, 6.7$ Hz, 1H), 1.85 (dd, $J = 7.9, 4.8$ Hz, 2H), 1.65 – 1.60 (m, 8H).

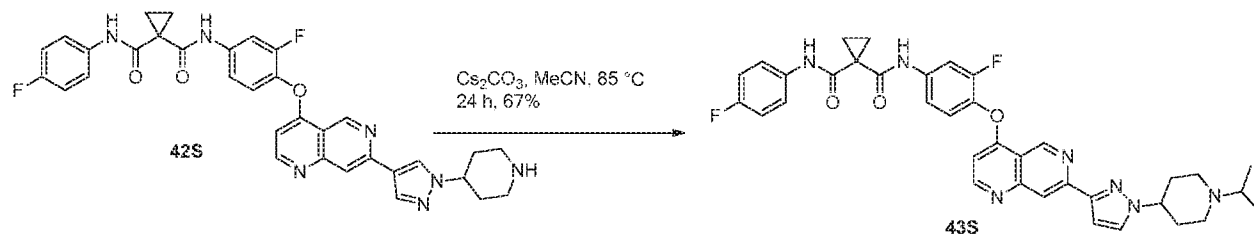
实施例 48 N-(3-氟-4-((7-(1-(哌啶-4-烷基)-1 氢-吡唑-4-烷基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基) 氧基)-苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺(**42S**)的合成



化合物 **96** 的合成同化合物 **38S**，初始原料为化合物 **1S** 和 4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 10.21 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.74 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.27 – 8.07 (m, 3H), 7.97 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 9.0, 4.8$ Hz, 2H), 7.35 – 7.26 (m, 2H), 7.05 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.46 – 4.18 (m, 3H), 3.03 – 2.82 (m, 2H), 2.30 – 2.12 (m, 2H), 2.07 – 1.89 (m, 2H), 1.88 – 1.76 (m, 2H), 1.66 – 1.55 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

将化合物 **96** 溶于 DCM 中，加入 5% 的 TFA，室温下搅拌反应 30min，TLC 跟踪反应，反应完成后浓缩，柱层析得产物 **42S**。 ^1H NMR (DMSO , 300 MHz): δ 9.72 (s, 1H), 8.82 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 9.1, 4.8$ Hz, 2H), 7.51 – 7.35 (m, 2H), 7.07 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.69 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.73 – 4.60 (m, 1H), 3.68 – 3.50 (m, 2H), 3.27 – 3.18 (m, 2H), 2.48 – 2.22 (m, 4H), 1.69 – 1.54 (m, 4H).

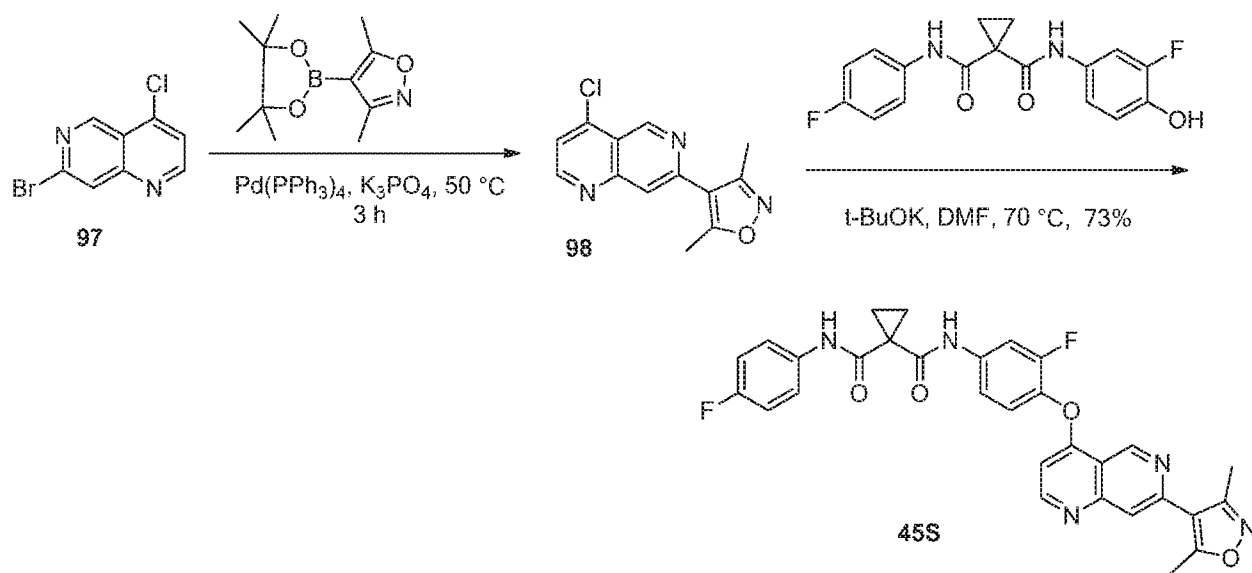
实施例 48 N-(3-氟-4-((7-(1-(1-异丙基哌啶-4-烷基)-1-氢-吡唑-4-烷基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)-苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺(**43S**)的合成



将化合物 **42S** 溶于乙腈中，室温搅拌下加入 2eq 的碳酸铯，后滴加 2 eq 的 2-碘代丙烷，升温至 85°C 下搅拌反应，TLC 跟踪，反应完成后加入 EA 冲稀，用饱和的 Na_2CO_3 溶液洗涤，饱和 NaCl 洗涤，无水 Na_2SO_4 干燥，减压浓缩，柱层析得目标化合物，产率

67%。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 9.64 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.44 – 7.36 (m, 2H), 7.18 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.03 – 6.96 (m, 1H), 6.89 – 6.81 (m, 2H), 6.25 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.29 – 5.19 (m, 1H), 4.73 – 4.59 (m, 1H), 3.67 – 3.56 (m, 4H), 2.46 – 2.41 (m, 4H), 1.49 (m, 2H), 1.42 – 1.39 (m, 8H).

实施例 49 N-(4-((7-(3,5-二甲基异恶唑-4-烷基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基) 氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺(45S)的合成



7-溴-4-氯-1,6-二氮杂萘 (97)

化合物 97 的合成同 53, 起始原料为 2,6-二溴-4-氨基吡啶。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.40 (s, 1H), 8.93 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H).

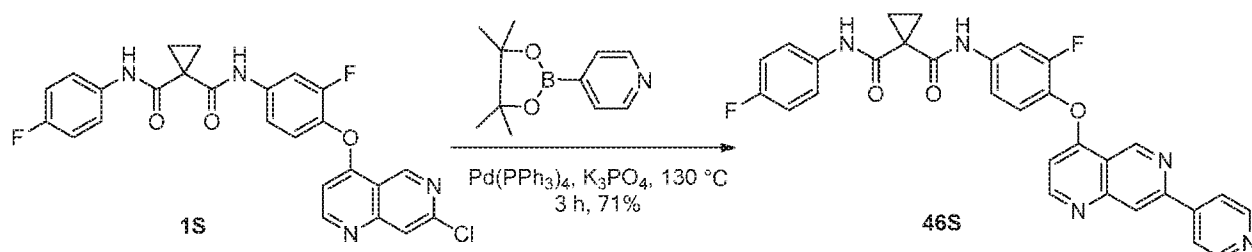
4-(4-氯-1,6-二氮杂萘-7-烷基)-3,5-二甲基异恶唑 (98)

化合物 97 的合成同 38S, 起始原料为 3,5-二甲基异恶唑-4-硼酸频哪醇酯, 反应温度为 50°C。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.68 (s, 1H), 9.09 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).

N-(4-((7-(3,5-二甲基异恶唑-4-烷基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基) 氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺(45S)

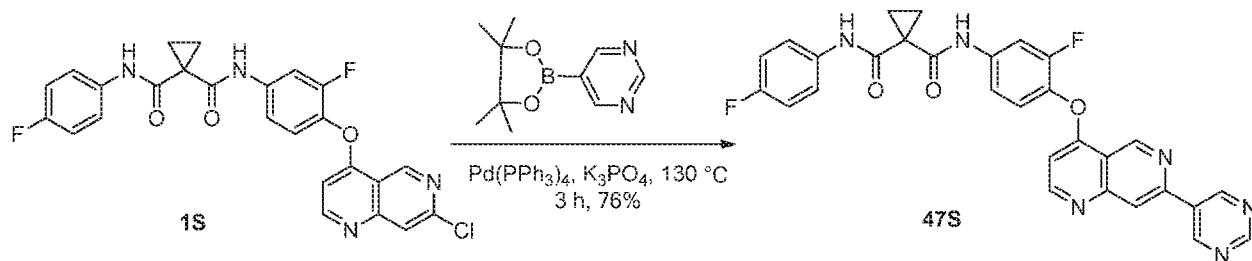
化合物 45S 的合成同 1S, 起始原料为 98 和 26。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.28 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.81 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 7.53 – 7.37 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.06 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.56 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.83 (m, 2H), 1.60 (m, 2H).

实施例 50 N-(3-氟-4-((7-(吡啶-4-烷基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基) 氧基)-苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺(46S)的合成



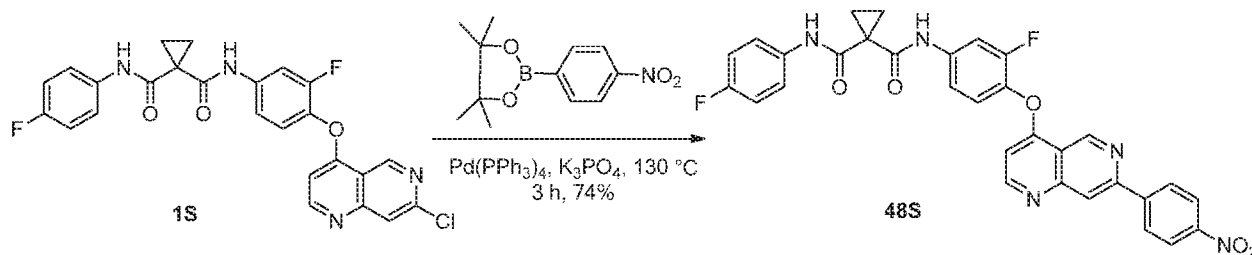
化合物 **46S** 的合成同化合物 **38S**，初始原料为化合物 **1S** 和 4-吡啶硼酸频哪醇酯。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.39 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.89 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 7.86 (dd, $J = 12.1, 2.2$ Hz, 1H), 7.54 – 7.43 (m, 2H), 7.39 – 7.30 (m, 2H), 7.17 – 7.04 (m, 2H), 6.65 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 1.93 – 1.87 (m, 2H), 1.70 – 1.60 (m, 2H).

实施例 **51** N-(3-氟-4-((7-(嘧啶-5-烷基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基) 氧基)-苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺(**47S**)的合成



化合物 **47S** 的合成同化合物 **38S**，初始原料为化合物 **1S** 和嘧啶-5-硼酸频哪醇酯。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.46 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 9.67 (s, 2H), 9.32 (s, 1H), 8.97 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 9.1, 5.1$ Hz, 2H), 7.61 – 7.51 (m, 2H), 7.17 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 1.53 – 1.44 (m, 4H).

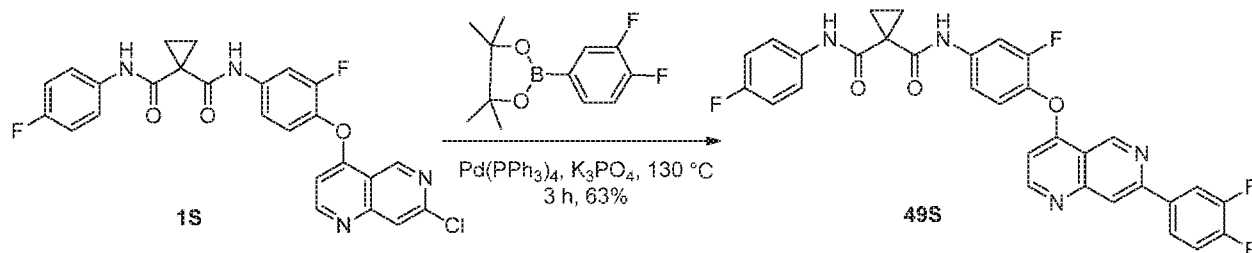
实施例 **52** N-(3-氟-4-((7-(4-硝基苯基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基) 氧基)-苯基)-N'-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺(**48S**)的合成



化合物 **48S** 的合成同化合物 **38S**，初始原料为化合物 **1S** 和 4-硝基苯硼酸频哪醇酯。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.47 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.97 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H),

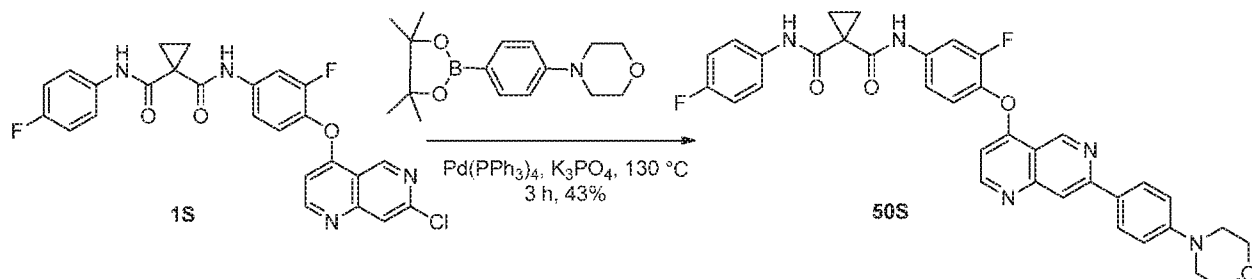
7.65 (dd, $J = 9.1, 5.1$ Hz, 2H), 7.59 – 7.54 (m, 2H), 7.17 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 1.53 – 1.44 (m, 4H).

实施例 52 N-(3-氟-4-((7-(3,4-二氟苯基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)-苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺(**49S**)的合成



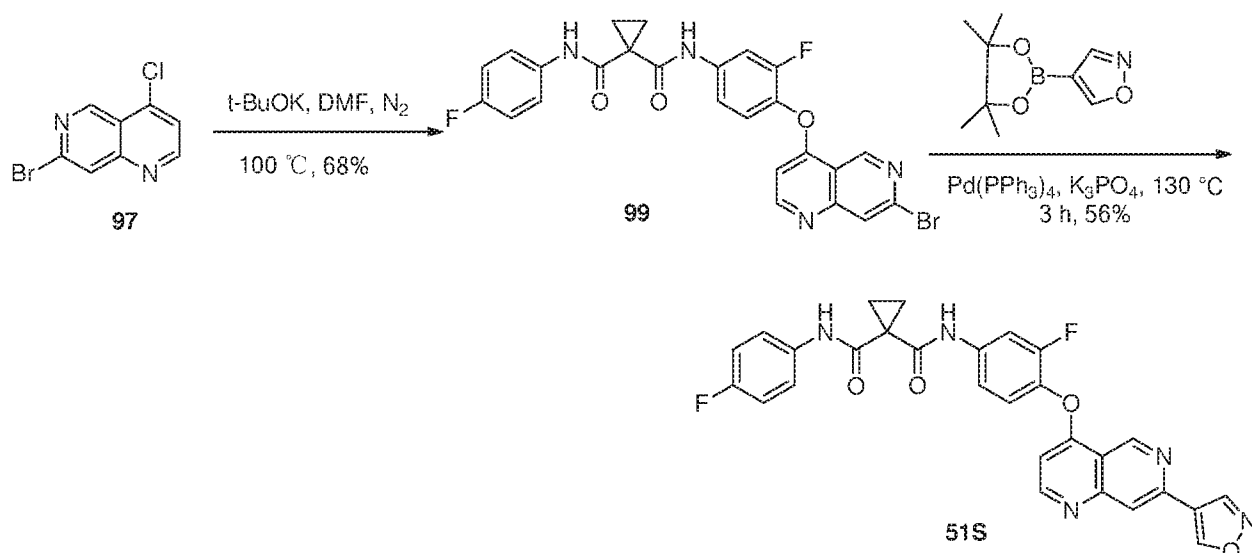
化合物 **49S** 的合成同化合物 **38S**, 初始原料为化合物 **1S** 和 3,4-二氟苯硼酸频哪醇酯。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.46 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.93 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.44 – 8.34 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 7.73 – 7.60 (m, 5H), 7.60 – 7.48 (m, 3H), 7.17 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.74 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.55 – 1.41 (m, 4H).

实施例 53 N-(3-氟-4-((7-(4-吗啡啉苯基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)-苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺(**50S**)的合成



化合物 **50S** 的合成同化合物 **38S**, 初始原料为化合物 **1S** 和 4-吗啡啉苯硼酸频哪醇酯。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.45 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.86 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.95 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 9.0, 5.0$ Hz, 2H), 7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.16 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.64 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 3.86 – 3.72 (m, 4H), 3.31 – 3.19 (m, 4H), 1.54 – 1.42 (m, 4H).

实施例 54 N-(4-((7-(异恶唑-4-烷基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺(**51S**)的合成



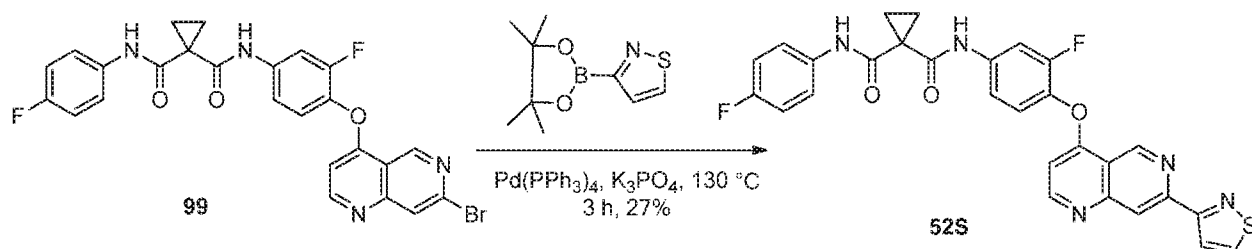
N-(4-((7-溴-1,6-二氮杂萸-4-烷基)氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺 (99)

化合物 99 的合成同 1S, 所需原料为 4-氯-7-溴-1,6-二氮杂萸。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 10.32 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.81 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.82 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.54 – 7.39 (m, 2H), 7.35 – 7.27 (m, 1H), 7.07 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.58 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 1.91 – 1.79 (m, 2H), 1.35 – 1.17 (m, 2H).

N-(4-((7-(异恶唑-4-烷基)-1,6-二氮杂萸-4-烷基)氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺(51S)

化合物 51S 的合成同化合物 38S, 初始原料为化合物 99 和 4-异恶唑硼酸频哪醇酯。¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 10.43 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 9.74 (s, 2H), 9.42 (s, 1H), 8.89 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.93 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 7.65 – 7.59 (m, 2H), 7.58 – 7.49 (m, 2H), 7.14 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 1.50 – 1.41 (m, 4H).

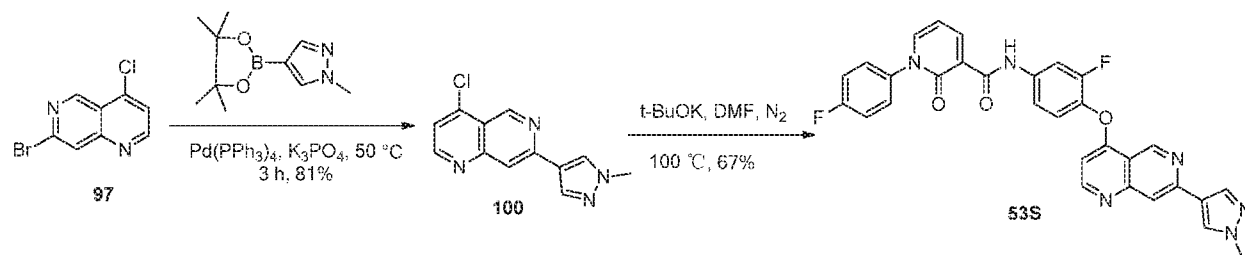
实施例 55 N-(4-((7-(异噻唑-3-烷基)-1,6-二氮杂萸-4-烷基)氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺(52S)的合成



化合物 52S 的合成同化合物 38S, 初始原料为化合物 99 和 3-异噻唑硼酸频哪醇酯。¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ 10.46 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.95 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.32 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 13.7 Hz, 1H),

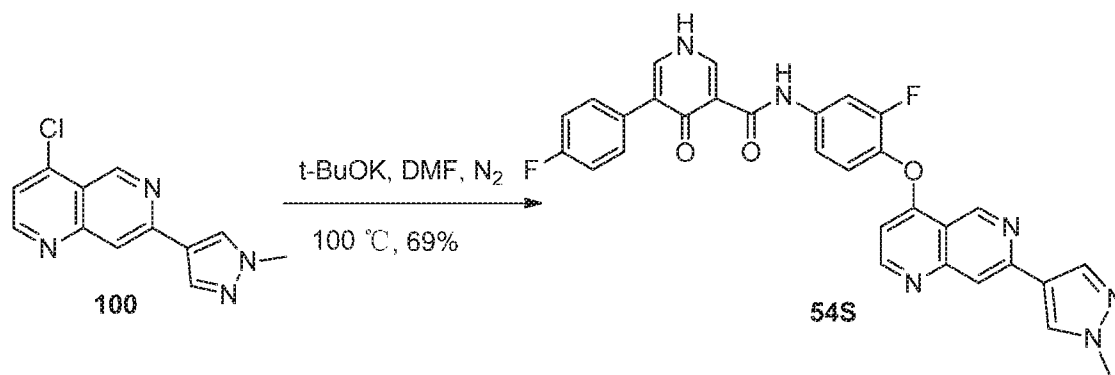
7.66 – 7.62 (m, 2H), 7.58 – 7.52 (m, 2H), 7.17 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 1.48 (d, J = 3.9 Hz, 4H).

实施例 56 N-(3-氟-4-((7-(1-甲基-1 氢-吡唑-4-烷基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(53S)的合成



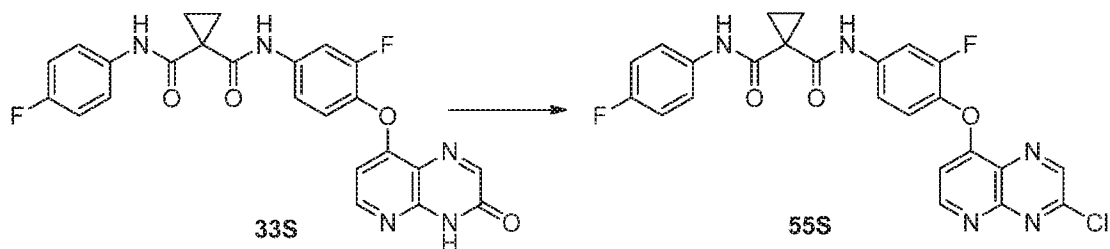
化合物 53S 的合成同 45S, 所需原料为 4-氯-7-溴-1,6-二氮杂萘。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.64 (s, 1H), 9.10 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 21.8 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.61 – 7.57 (m, 1H), 7.58 – 7.55 (m, 1H), 7.56 – 7.52 (m, 1H), 7.45 – 7.36 (m, 2H), 7.25 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 15.0, 3.0 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 15.0, 10.1 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 21.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H).

实施 57 N-(3-氟-4-((7-(1-甲基-1 氢-吡唑-4-烷基)-1,6-二氮杂萘-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-碳酰胺(54S)的合成



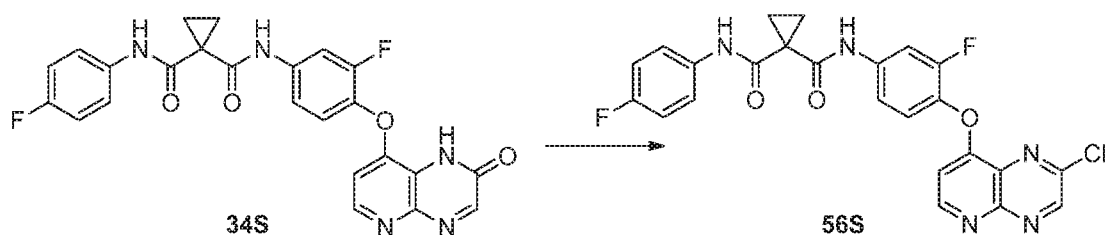
化合物 53S 的合成同 45S, 所需原料为 4-氯-7-溴-1,6-二氮杂萘。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.64 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.10 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.96 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.71 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 16.0, 3.0 Hz, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 3H), 7.23 (s, 2H), 7.15 (dd, J = 15.0, 3.0 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 15.0, 10.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H).

实施例 58 N-(4-((3-氯吡啶[2,3-b]吡嗪-8-烷基)氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺(55S)的合成



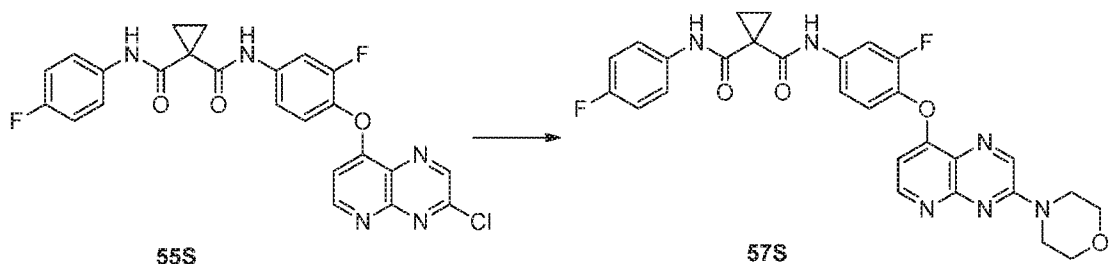
将 200mg 的 33S 溶于乙腈中，加入 2eq 的 DIEA，室温下滴入三氯氧磷 0.5ml，搅拌反应，TLC 跟踪，反应完成后用乙酸乙酯萃取，依次用碳酸氢钠，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，浓缩上柱最终得到产物 55S，产率 80%。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.43 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.96 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 8.8, 5.1$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 1.58–1.40 (m, 4H);

实施 59 N-(4-((2-氯吡啶[2,3-b]吡嗪-8-烷基)氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺(56S)的合成



反应操作同 55S，原料为 34S，产率 83%。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.44 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.96 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 13.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 9.1, 5.1$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 1.51–1.45 (m, 4H);

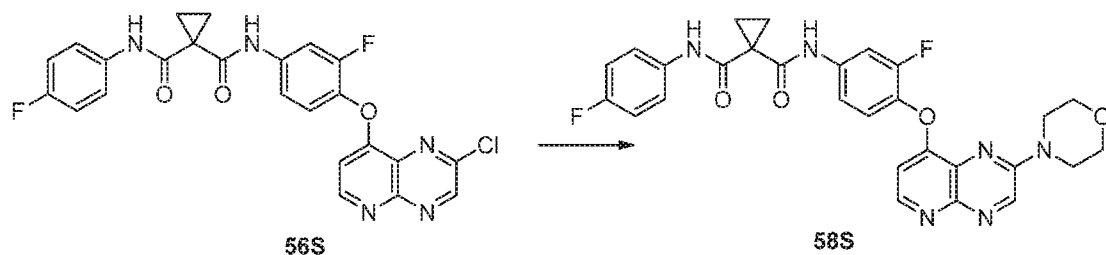
实施 60 N-(4-((3-吗啡啉基吡啶[2,3-b]吡嗪-8-烷基)氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺(57S)的合成



室温下将 20mg 的 55S 溶于四氢呋喃中，加入吗啉 0.5mL，室温下搅拌反应，TLC 跟踪，反应完成后，乙酸乙酯萃取，碳酸氢钠，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，浓缩过柱得目标化合物。微黄色固体产物，产率 68%。¹H NMR(400 MHz, DMSO): δ 10.38 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 9.0$,

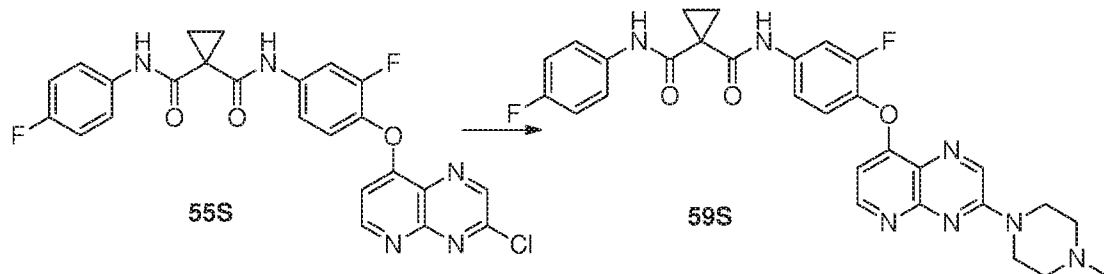
5.0 Hz, 2H), 7.49(d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.55 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J = 4.5$ Hz, 4H), 3.77 (d, $J = 4.6$ Hz, 4H), 1.47 (m, $J = 3.4$ Hz, 4H);

实施 61 N-(4-((2-吗啡啉基吡啶[2,3-b]吡嗪-8-烷基)氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺(58S)的合成



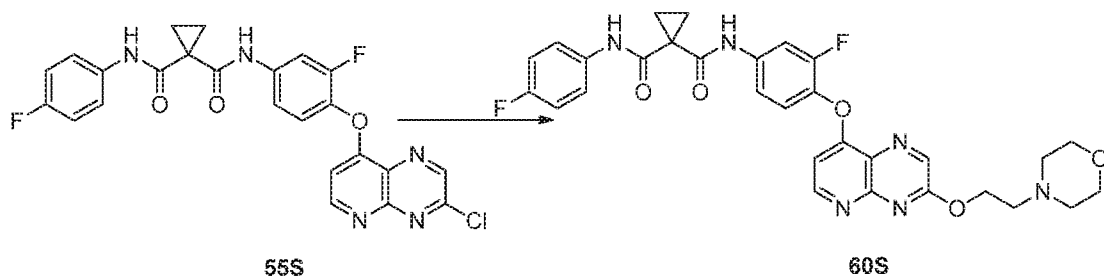
反应操作同 57S, 原料为 56S, 产率 74%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.34 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 13.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 9.1, 5.0$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.22–7.11 (m, 2H), 6.86 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.8–3.63 (m, 8H), 1.52–1.42 (m, 4H);

实施 62 N-(3-氟-4-((3-(4-甲基哌嗪-1-烷基)吡啶[2,3-b]吡嗪-8-烷基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺(59S)的合成



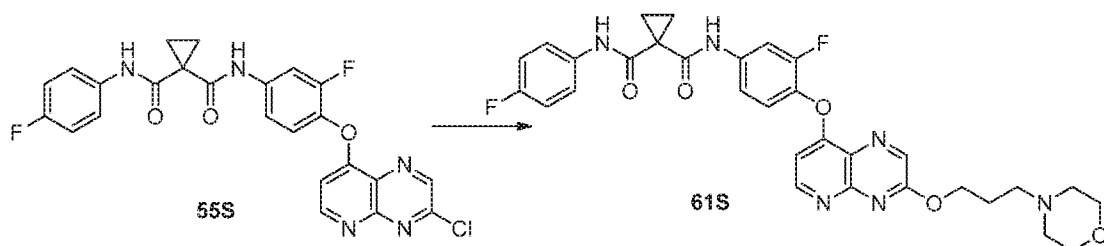
反应操作同 57S, 原料为 55S 及 N-甲基哌嗪, 产率 44%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.39 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.58 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 7.73–7.57 (m, 2H), 7.49 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.53 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.90–3.83 (m, 4H), 2.50–2.43 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.51–1.44 (m, 4H);

实施 63 N-(3-氟-4-((3-(2-吗啡啉乙氧基基)吡啶[2,3-b]吡嗪-8-烷基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺(60S)的合成



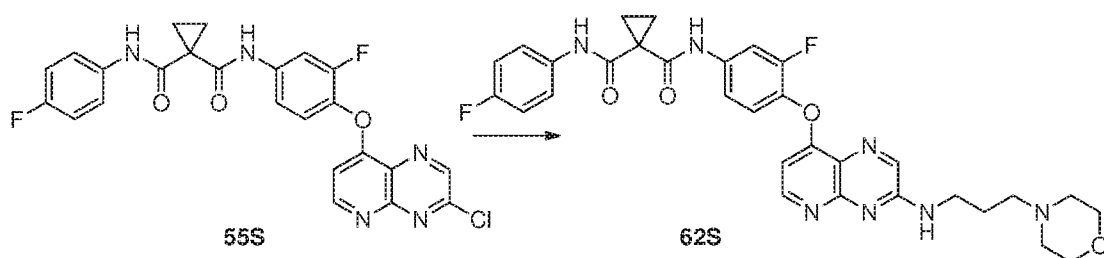
室温下将 4eq 的 2-吗啉乙醇加入到四氢呋喃溶液，后加入 1.5 二氢的叔丁醇钾，搅拌反应 10min 后，加入 1eq 的 55S，继续搅拌反应，TLC 跟踪，反应完成后，EA 萃取，饱和碳酸氢钠洗，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，柱层析得产物。微黄色固体，产率 62%。
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.41 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.76 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 8.8, 5.0$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.63 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.68–3.49 (m, 4H), 2.81 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.56–2.51 (m, 4H), 1.56–1.39 (m, 4H);

实施 64 N-(3-氟-4-((3-(3-吗啡啉丙氧基)吡啶[2,3-b]吡嗪-8-烷基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1'-二酰胺(61S)的合成



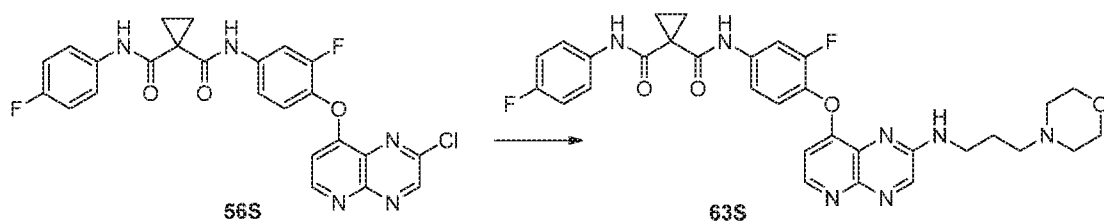
反应操作同 57S，原料为 55S 及 3-吗啡啉丙醇，产率 42%。 ^1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 10.42 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.75 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 7.69–7.61 (m, 2H), 7.54 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.58 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.66–3.57 (m, 4H), 2.70–2.53 (m, 4H), 2.49–2.42 (m, 2H), 2.11–1.97 (m, 2H), 1.54–1.41 (m, 4H).

实施 65 N-(3-氟-4-((3-(3-吗啡啉丙基)氨基)吡啶[2,3-b]吡嗪-8-烷基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1'-二酰胺(62S)的合成



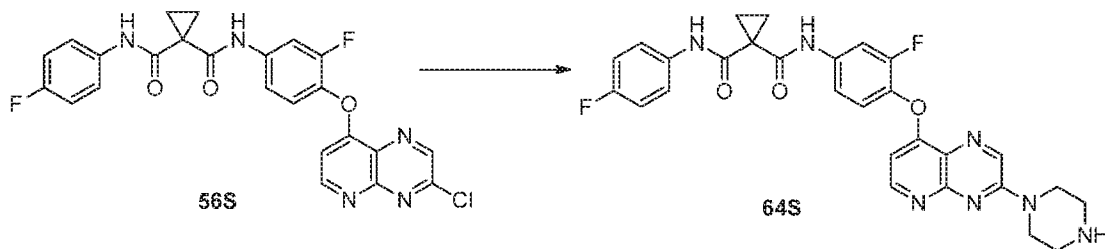
将 20mg 的 **55S** 和 N-(3-氨基丙基)吗啉 100 μ L 溶于四氢呋喃溶液, 油浴 60°C 下搅拌反应, TLC 跟踪, 反应完成后, EA 萃取, 饱和碳酸氢钠洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 柱层析得产物。白色固体, 产率 62%。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.37 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.11 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 9.0, 5.0$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.46 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.68–3.54 (m, 4H), 3.47–3.42 (m, 2H), 2.44–2.30 (m, 6H), 1.84–1.72 (m, 2H), 1.52–1.39 (m, 4H);

实施 66 N-(3-氟-4-((2-((3-吗啡啉丙基)氨基)吡啶[2,3-b]吡嗪-8-烷基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺(**63S**)的合成



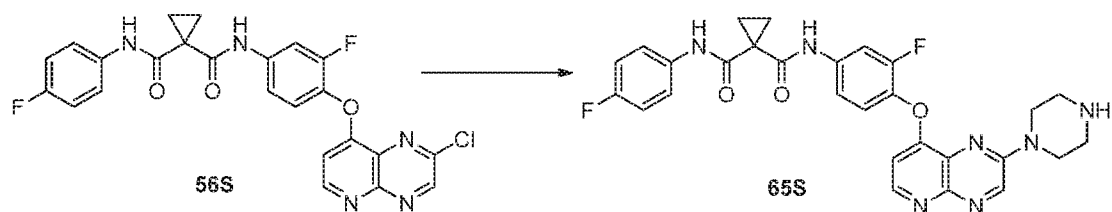
反应操作同 **62S**, 原料为 **56S** 及 N-(3-氨基丙基)吗啉, 产率 66%。¹H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 10.34 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.98 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 7.68–7.58 (m, 2H), 7.44 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.55–3.47 (m, 6H), 2.44–2.25 (m, 6H), 1.76–1.63 (m, 2H), 1.54–1.42 (m, 4H);

实施 67 N-(4-((2-哌嗪基吡啶[2,3-b]吡嗪-8-烷基)氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺(**64S**)的合成



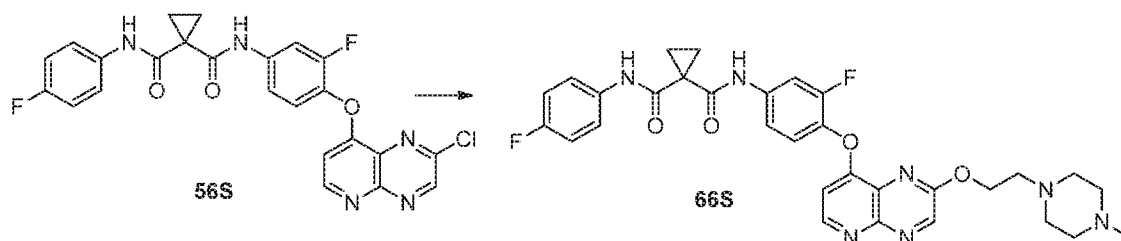
反应操作同 **62S**, 原料为 **56S** 及哌嗪, 产率 45%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.61 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 7.49–7.43 (m, 2H), 7.27–7.21 (m, 2H), 7.05–7.00 (m, 2H), 6.46 (d, $J = 3.4$ Hz, 2H), 3.95–3.89 (m, 4H), 3.11–2.95 (m, 4H), 1.71–1.62 (m, 4H);

实施 68 N-(4-((2-哌嗪基吡啶[2,3-b]吡嗪-8-烷基)氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺(**65S**)的合成



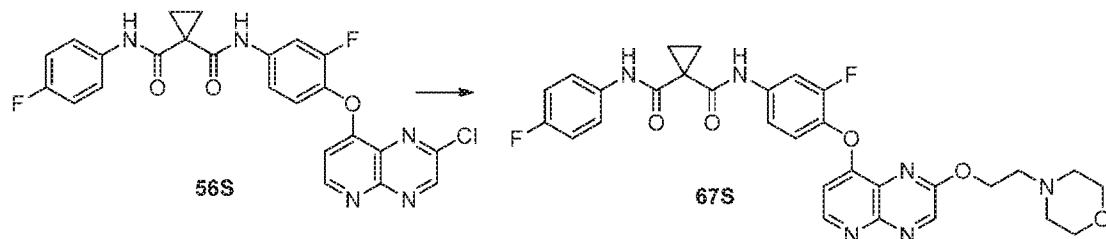
反应操作同 62S, 原料为 56S 及哌嗪, 产率 48%。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.33 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 9.1, 5.1$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.73–3.63 (m, 4H), 2.86–2.77 (m, 4H), 1.50–1.44 (m, 4H);

实施 69 N-(3-氟-4-((2-(2-(4-甲基哌嗪-1-烷基)乙氧基)吡啶[2,3-b]吡嗪-8-烷基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1'-二酰胺(66S)的合成



反应操作同 57S, 原料为 56S 及 1-羟乙基-4-甲基哌嗪, 产率 63%。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.73 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.06 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 8.03–7.92 (m, 2H), 7.87–7.79 (m, 1H), 7.69 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.84 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.67 (s, 4H), 3.05 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.90–2.76 (m, 7H), 1.90–1.72 (m, 4H).

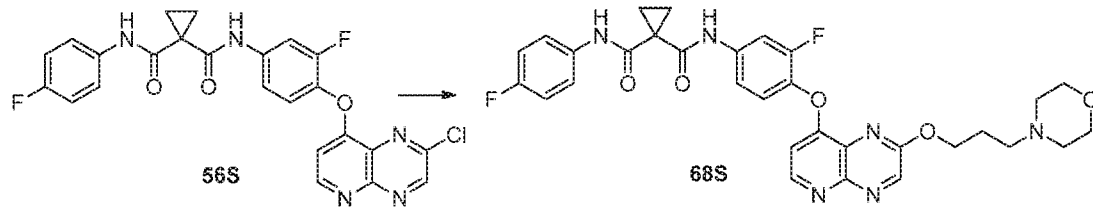
实施 70 N-(3-氟-4-((2-(2-吗啡啉乙氧基)吡啶[2,3-b]吡嗪-8-烷基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1'-二酰胺(67S)的合成



反应操作同 57S, 原料为 56S 及 2-吗啡啉乙醇, 产率 68%。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.40 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.75 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 7.73–7.60 (m, 2H), 7.50 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 9.5$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 4.64–4.46 (m, 2H), 3.68–3.46 (m, 4H), 2.84–2.66 (m, 2H), 2.60–2.33

(m, 4H), 1.60–1.41 (m, 4H);

实施 71 N-(3-氟-4-((2-(3-吗啡啉丙氧基) 吡啶[2,3-b]吡嗪-8-烷基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺(68S)的合成



反应操作同 57S, 原料为 56S 及 3-吗啡啉丙醇, 产率 64%。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.40 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.76–8.64 (m, 1H), 7.91 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 7.72–7.56 (m, 2H), 7.51 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.48 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.64–3.46 (m, 4H), 2.50–2.26 (m, 6H), 1.98 (t, $J = 9.1$ Hz, 2H), 1.59–1.40 (m, 4H).

实验实施例

实验实施例 1: 吡啶并氮杂环化合物对 c-Met 激酶的抑制作用

受体酪氨酸激酶 c-Met 分子水平酶活抑制初步评价实验

1、试验方法

将酶反应底物 Poly(Glu,Tyr)_{4:1} 用无钾离子的 PBS (10 mM 磷酸钠缓冲液, 150 mM NaCl, pH7.2-7.4) 稀释成 20 μ g/ml, 125 μ L/孔包被酶标板, 置 37 $^{\circ}$ C 反应 12-16 小时。弃去孔中液体后洗板, 用 200 μ L/孔的 T-PBS(含 0.1% Tween-20 的 PBS) 洗板三次, 每次 5 分钟。于 37 $^{\circ}$ C 烘箱中干燥酶标板 1-2 小时。

每孔加入用反应缓冲液(50 mM 4-羟乙基哌嗪乙磺酸(HEPES) pH 7.4, 50 mM MgCl₂, 0.5 mM MnCl₂, 0.2 mM Na₃VO₄, 1 mM 二硫苏糖醇(DTT))稀释的三磷酸腺苷(ATP)溶液 50 μ L, 终浓度 5 μ M。化合物用二甲基亚砜(DMSO)稀释成合适的浓度, 1 μ L/孔 或者含相应浓度的 DMSO (阴性对照孔), 再加入用 49 μ L 反应缓冲液稀释的 c-Met 激酶域重组蛋白启动反应, 每次实验需设无 ATP 对照孔两孔。置 37 $^{\circ}$ C 摇床(100rpm)反应 1 小时。T-PBS 洗板三次。加入一抗 PY99 稀释液 100 μ L/孔, 37 $^{\circ}$ C 摇床反应 0.5 小时。T-PBS 洗板三次。加入二抗辣根过氧化物酶标记羊抗鼠的 IgG 稀释液 100 μ L/孔, 37 $^{\circ}$ C 摇床反应 0.5 小时。T-PBS 洗板三次。加入 2 mg/ml 的邻苯二胺(OPD)显色液 100 μ L/孔(用含有 0.03% H₂O₂ 的 0.1 M 柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液(pH=5.4)稀释), 25 $^{\circ}$ C 避光反应 1-10 分钟。(OPD 溶解时需用超声, 显色液需现配现用)。加入 2 M H₂SO₄ 50 μ L/孔中止反应, 用可调

波长式微孔板酶标仪 SPECTRA MAX 190 读数, 波长为 490 nm。

样品的抑制率通过下列公式求得:

$$\text{抑制率}(\%) = \left(1 - \frac{\text{化合物OD值} - \text{无ATP对照孔OD值}}{\text{阴性对照OD值} - \text{无ATP对照孔OD值}}\right) \times 100\%$$

将上述筛选得到的具有有效抑制 c-Met 激酶活性的化合物(化合物在 10^{-5}M 对受体酪氨酸激酶 c-Met 的抑制率 $>50\%$) 配成梯度浓度, 进行 IC_{50} 评价。用四参数法计算各化合物分子水平抑制蛋白酪氨酸激酶的 IC_{50} 值, 按照其浓度范围将所得结果分类列入下表 1 中:

表 1 本发明的化合物对 c-Met 激酶的抑制活性及其对 c-Met 介导的 EBC-1 细胞增殖的抑制活性

化合物 编号	IC_{50}		化合物 编号	IC_{50}	
	c-Met 激酶	EBC-1 细胞		c-Met 激酶	EBC-1 细胞
1S	D	C	2S	A	B
3S	A	C	4S	D	ND
5S	C	ND	6S	B	ND
7S	A	B	8S	A	B
9S	A	B	10S	B	ND
11S	A	C	12S	A	C
13S	A	C	14S	C	ND
15S	A	B	16S	B	ND
17S	A	ND	18S	C	ND
19S	B	ND	20S	A	B
21S	B	ND	22S	A	B
23S	A	C	24S	A	C
25S	A	C	26S	B	C

化合物 编号	IC ₅₀		化合物 编号	IC ₅₀	
	c-Met 激酶	EBC-1 细胞		c-Met 激酶	EBC-1 细胞
27S	B	ND	28S	B	ND
29S	B	ND	30S	B	ND
31S	B	ND	32S	B	ND
33S	C	ND	34S	C	ND
35S	B	ND	36S	B	ND
37S	A	B	38S	A	A
39S	A	A	40S	A	B
41S	A	A	42S	A	A
43S	A	C	44S	B	C
45S	C	D	46S	A	C
47S	A	B	48S	B	ND
49S	A	B	50S	B	ND
51S	A	ND	52S	C	ND
53S	B	ND	54S	A	B
55S	B	D	56S	C	D
57S	B	D	58S	C	D

化合物 编号	IC ₅₀		化合物 编号	IC ₅₀	
	c-Met 激酶	EBC-1 细胞		c-Met 激酶	EBC-1 细胞
59S	A	C	60S	B	D
61S	B	ND	62S	B	D
63S	A	D	64S	A	D
65S	D	D	66S	D	D
67S	D	D	68S	D	D

^a 被测化合物抑制 c-Met 激酶活性。A: $1 \text{ nM} < \text{IC}_{50} < 10 \text{ nM}$; B: $10 \text{ nM} < \text{IC}_{50} < 100 \text{ nM}$; C: $100 \text{ nM} < \text{IC}_{50} < 1 \mu\text{M}$; D: $1 \mu\text{M} < \text{IC}_{50} < 10 \mu\text{M}$; ND: 未测试。

结果：研究发现多个本发明化合物对 c-Met 激酶有不同程度的抑制活性，部分化合物在 10 nM 浓度下对 c-Met 激酶具有非常强的抑制作用，其半抑制浓度为 $1 \text{ nM} < \text{IC}_{50} < 10 \text{ nM}$ 。提示本发明的化合物具有高效作用于 c-Met 激酶，是结构新颖的 c-Met 激酶抑制剂。

实验实施例 2： 本发明化合物对 c-Met 介导的细胞株增殖能力的影响

化合物对非小细胞癌细胞 EBC-1 细胞(MET 基因扩增导致 Met 持续活化细胞株，为 Met 依赖性肿瘤细胞株)的生长抑制检测采用磺酰罗单明 B (sulforhodamine B, SRB) 染色法。接种一定数量处于对数生长期的 EBC-1 细胞于 96 孔培养板中，每孔 $90 \mu\text{L}$ ，培养过夜后分别加入 $10 \mu\text{L}$ 不同浓度的化合物或者溶剂对照，每个浓度 3 复孔。化合物作用 72 小时后，作用结束后，贴壁细胞去培养液，加入 10% (w/v)三氯乙酸($100 \mu\text{L}/\text{孔}$)于 4°C 固定 1 hr，随后用蒸馏水冲洗五次，待在室温下干燥后，每孔加入 SRB 溶液(4 mg/mL ，溶于 1%冰乙酸) $100 \mu\text{L}$ ，室温下孵育染色 15 min 后，用 1%冰乙酸冲洗五次洗去未结合的 SRB，室温下干燥后，每孔加入 10 mM Tris 溶液 $100 \mu\text{L}$ ，VERSMAX 酶标仪测定 515 nm 波长下的光密度(OD 值)。按以下列公式计算化合物对肿瘤细胞生长的抑制率：抑制率(%) = $(\text{OD}_{\text{对照孔}} - \text{OD}_{\text{给药孔}}) / \text{OD}_{\text{对照孔}} \times 100\%$ 。实验重复两次。IC₅₀ 数据根据初筛设置浓度的测试结果推算出范围。

结果：本发明的多个化合物对 c-Met 激酶高表达的 EBC-1 细胞增殖有明显的抑制作

用，表明该化合物能够抑制由 c-Met 活化介导的细胞增殖活性。具体数据见上表 1，表中 ND 表示未进行相关测试，无相关数据。

实验实施例 3：化合物 7S 对多个蛋白激酶的抑制作用

实验方法同实验实施例 1，实验结果如表 2 所示。

表 2. 化合物 7S 对酪氨酸激酶活性的抑制率 (%)

化合物编号 (1μM)	抑制率 (%)												
	c-Met	ALK	FGFR1	Flt-1	PDGFR-α	PDGFR-β	RET	EGFR	ErbB4	c-Src	ABL	EPH-A2	IGF1R
7S	100	21.7	36.3	70.3	55.6	48.7	78.2	8.6	6.6	55.9	23.3	87.9	18.1
PF2341066	81.6	98.2	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
AZD4547	/	/	100	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Su11248	/	/	/	77.4	54.8	55.6	80.6	/	/	/	/	/	/
BIBW2992	/	/	/	/	/	/	/	77.4	71.1	/	/	/	/
Dasatinib	/	/	/	/	/	/	/	/	/	78.9	92.4	91.6	/
AEW541	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	70.9

由上表可以看出，本发明的化合物 7S 表现出对 c-Met、Flt-1、PDGFR-α、PDGFR-β、RET、c-Src、EPH-A2 等多种激酶的抑制活性，是一个新结构的多重激酶抑制剂。

实验实施例 4：化合物 7S 和 8S 对大鼠药代药动力学试验

1.给药方案

SD 大鼠 14 只，雄性，体重 200-220 g，随机分成 4 组，每组 4/3 只，分别灌胃和静脉给予 7S 和 8S，化合物溶于 5%的 DMSO 的生理盐水中，加入 5%的 tween-80（吐温 80）助溶，最终样品浓度为 1mg/ml。具体安排见下表 3：

表 3 化合物 7S 和 8S 大鼠药代药动力学试验给药方案

组别	动物数	化合物	给药途径	给药剂量 (mg/kg)	给药体积 (ml/kg)
1	4	7S	灌胃	10	10
2	3	7S	静脉	5	5
3	4	8S	灌胃	10	10
4	3	8S	静脉	5	5

试验前禁食 12 h, 自由饮水。给药后 2 h 统一进食。

2.采血时间点及样品处理:

灌胃给药: 给药后 0.25、0.5、1.0、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0 和 24h;

静脉给药: 给药后 5 min、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0 和 24h;

在以上设定时间点经大鼠眼球后静脉丛取静脉血 0.3 ml, 置肝素化试管中, 11000 rpm 离心 5 min, 分离血浆, 于 -20℃ 冰箱中冷冻。

3.样品测试和数据分析

采用 LC/MS/MS 法测定大鼠血浆中化合物的浓度。

采用 Phoenix 1.3 软件 (美国 Pharsight 公司) 的非房室模型计算给药后的药代动力学参数。

达峰浓度 C_{max} 和达峰时间 T_{max} 为实测值;

药时曲线下面积 AUC_{0-t} 值: 采用梯形法计算; $AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + C_t/k_e$, C_t 为最后一个可测得时间点的血药浓度, k_e 为消除速率常数;

消除半衰期 $t_{1/2} = 0.693 / k_e$;

平均滞留时间 $MRT = AUMC / AUC$ 。

清除率 $CL = D/AUC_{0-\infty}$;

稳态分布容积 $V_{ss} = CL \times MRT$

绝对生物利用度 $F = (AUC_{灌胃} \times D_{静脉}) / (AUC_{静脉} \times D_{灌胃}) \times 100\%$

实验数据详见表 4 和表 5。

表 4、大鼠静脉注射 5 mg/kg 化合物 7S 和 8S 的药动力学参数

处理组	ID	AUC_{0-t} (h*ng/ml)	$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/ml)	MRT (h)	$t_{1/2}$ (h)	Cl (l/h/kg)	V_{ss} (l/kg)
7S	平均值	15938	15971	1.106	1.002	0.314	0.346
	SD	1263	1262	0.094	0.124	0.026	0.006
	CV%	7.9	7.9	8.5	12.4	8.2	1.8
8S	平均值	8772	8806	1.165	1.151	0.575	0.667
	SD	1233	1246	0.057	0.181	0.076	0.067
	CV%	14.1	14.1	4.9	15.7	13.2	10

表 5、大鼠灌胃 10 mg/kg 化合物 7S 和 8S 的药动学参数

处理组	ID	T _{max} (h)	C _{max} (ng/ml)	AUC _{0-t} (h*ng/ml)	AUC _{0-∞} (h*ng/ml)	MRT (h)	t _{1/2} (h)	F %
7S	平均值	1.75	5446.3	16501	16652	2.653	1.66	51.8
	SD	0.5	1009.7	2892	2691	0.412	0.535	
	CV%	28.6	18.5	17.5	16.2	15.5	32.2	
8S	平均值	1.25	2060.5	6779	6871	2.705	1.488	38.6
	SD	0.5	349.8	2068	2003	0.501	0.408	
	CV%	40	17	30.5	29.1	18.5	27.5	

结果显示, 化合物 7S 表现出良好的药代性质: 生物利用度 F = 51.8 %, 平均滞留时间 MRT = 2.6 h, 半衰期 t_{1/2} = 1.66 h, 药时面积 AUC = 16652 h*ng/ml。

实验实施例 5: 化合物 7S 对人肺癌 EBC-1 裸小鼠皮下移植瘤的生长抑制作用

实验方法

EBC-1 细胞按 5×10^6 /只分别皮下接种于裸小鼠右侧腋窝, 形成移植瘤后再在裸小鼠体内传三代后使用。取生长旺盛期的肿瘤组织, 无菌条件下剪切成 1.5 mm^3 左右, 接种于裸小鼠右侧腋窝皮下。用游标卡尺测定移植瘤直径, 裸小鼠皮下移植瘤用游标卡尺测量移植瘤直径, 待肿瘤平均体积生长至 $120\text{-}130 \text{ mm}^3$ 左右将动物随机分组。7S, 100mg/kg 和 10mg/kg 组, 每天口服给药一次, 连续给药 21 天 (qd/21, po)。阳性对照药物 PF2341066 50mg/kg, 每天口服给药一次, 连续给药 21 天。溶剂对照给等量溶剂。整个实验过程中, 每周 2 次测量移植瘤直径, 同时称量小鼠体重。肿瘤体积(tumor volume, TV)的计算公式为: $TV = 1/2 \times a \times b^2$, 其中 a、b 分别表示长、宽。根据测量的结果计算出相对肿瘤体积 (relative tumor volume, RTV), 计算公式为: $RTV = V_t/V_0$ 。其中 V_0 为分笼给药时(即 d_0)测量所得肿瘤体积, V_t 为每一次测量时的肿瘤体积。抗肿瘤活性的评价指标为 1) 相对肿瘤增殖率 T/C(%), 计算公式如下: $T/C(\%) = (T_{RTV} / C_{RTV}) \times 100 \%$, T_{RTV} : 治疗组 RTV ; C_{RTV} : 阴性对照组 RTV ; 2) 肿瘤体积增长抑制率 GI%, 计算公式如下: $GI\% = [1 - (TV_t - TV_0) / (CV_t - CV_0)] \times 100\%$, TV_t 为治疗组每次测量的瘤体积; TV_0 为治疗组分笼给药时所得瘤体积; CV_t 为对照组每次测量的瘤体积; CV_0 为对照组分笼给药时所得瘤体积; 3) 瘤重抑制率, 计算公式如下: 瘤重抑制率 $\% = (W_c - W_T) / W_c \times 100\%$, W_c : 对照组瘤重, W_T : 治疗组瘤重。

实验结果：如图 1 和表 6 所示，化合物 7S 100mg/kg 组，每天口服给药一次，连续给药 21 天，对人肺癌 EBC-1 裸小鼠皮下移植瘤的生长有极其显著的抑制作用，在第 21 天所得 T/C 百分数为 9.58%。化合物 7S 10mg/kg 组，每天口服给药一次，连续给药 21 天，对人肺癌 EBC-1 裸小鼠皮下移植瘤的生长有一定的抑制作用，在第 21 天所得 T/C 百分数为 46.24%。阳性对照药物 PF2341066 50mg/kg 组，每天口服给药一次，连续给药 21 天，对 EBC-1 裸小鼠皮下移植瘤有极其显著的抑制作用，第 21 天所有小鼠肿瘤均完全消退，所得 T/C 百分数为 0.00%。给药期间各给药组小鼠状态均良好，无小鼠死亡。

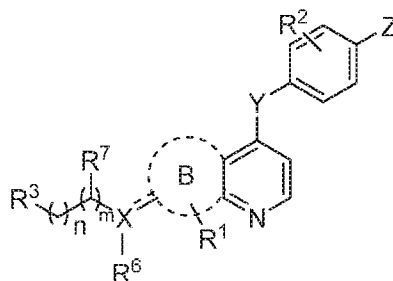
表 6. 7S 对人肺癌 EBC-1 裸小鼠皮下移植瘤的实验治疗作用

组别	剂量、给药方式		动物数		体重(g)		TV (mm ³ , 平均值 ±SD)		RTV (平均值 ±SD)	T/C
										(%)
			d ₀	d ₂₁	d ₀	d ₂₁	d ₀	d ₂₁		
溶剂对照	0.2ml/只 qd/21	po	12	12	17.9	22.8	126±31	1606±362	13.18±3.39	
PF2341066	50mg/kg qd/21	po	6	6	17.2	19.6	123±25	0±0(6)	0.00±0.00*	0.00
7S	100mg/kg qd/21	po	6	6	17.4	20.7	128±39	181±156	1.26±0.85*	9.58
	10mg/kg qd/21	po	6	6	18.2	22.0	128±34	764±258	6.09±2.17*	46.24

*p<0.001, “()”内为肿瘤消退小鼠数

权 利 要 求

1、一种具有如下通式 I 所示的结构吡啶并氮杂环化合物、其异构体及药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂合物，



通式 I

5 其中，

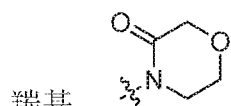
—表示单键或双键；

R¹ 和 R² 各自独立地选自氢和卤素；

X 不存在，或者 X 和 Y 各自独立地为选自 C、N、O 和 S；

n 为 0、1、2 或 3；m 为 0 或 1；

10 R³ 不存在或者为氢、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₆-C₁₀ 芳基、取代或未取代的含有 1-2 个选自 N、O、S 中的杂原子的五元或六元饱和或不饱和杂环基团、取代或未取代的含有 1-2 个选自 N、O、S 中的杂原子的五元或六元饱和或不饱和杂环基



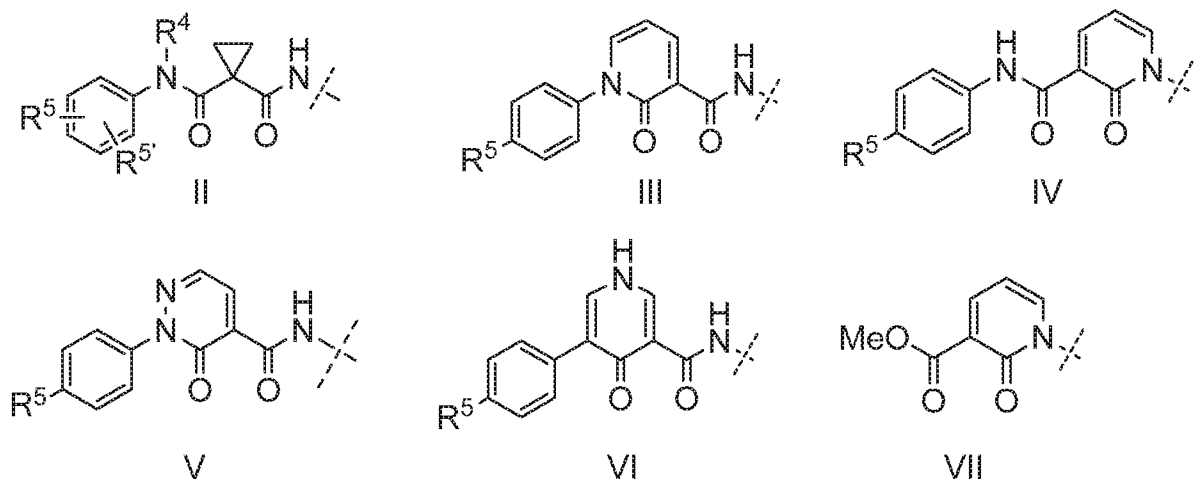
羰基、或者取代或未取代的含有 1-2 个选自 N、O、S 中的杂原子的五元或六元杂芳环基团，其中，所述取代基可以为 1 或 2 个并各自独立地为选自卤素、-CN、-CF₃、

15 -NO₂、羟基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基取代的氨基、C₁-C₆ 烷氧基、苄基、卤素取代的 C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷基磺酰基和未取代的或 C₁-C₆ 烷基取代的含有 1-2 个选自 N 和 O 中的杂原子的五元或六元饱和或不饱和杂环基或杂芳环基；

R⁶ 不存在或者选自氢和 C₁-C₆ 的烷基；

R⁷ 不存在或者选自氢和 C₁-C₆ 的烷基；

20 Z 为氨基、苯基乙酰胺基或以下任一结构：



在上述通式 II、III、IV、V 中， R^4 选自氢、 C_1 - C_6 烷基和 C_5 - C_{10} 芳基或者杂芳基； R^5 和 $R^{5'}$ 各自独立地选自氢、卤素和 C_1 - C_6 烷氧基；

环 B 为含有 1 或 2 个选自 N、O、S 中的杂原子的五元或六元饱和或不饱和杂环基团或者杂芳香基团。

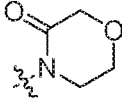
2、根据权利要求 1 所述的化合物、其异构体及药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂合物，其中，

R^1 和 R^2 各自独立地选自氢、F、Cl 和 Br；

X 不存在，或者 X 和 Y 各自独立地选自 C、N 和 O；

n 为 0、1 或 2；m 为 0 或 1；

R^3 不存在或者为氢、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基、取代或未取代的含有 1-2 个选自 N、O、S 中的杂原子的五元或六元饱和或不饱和杂环基团、取代或未取代的含有 1-2 个选自 N、O、S 中的杂原子的五元或六元饱和或不饱和杂环基

羰基、 或者取代或未取代的含有 1-2 个选自 N 和 O 中的杂原子的五元或六元杂芳环基团，其中，所述取代基可以为 1 或 2 个并各自独立地选自卤素、-CN、苄基、-NO₂、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基取代的胺基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基和未取代的或 C_1 - C_6 烷基取代的含有 1-2 个选自 N 和 O 中的杂原子的五元或六元饱和或不饱和杂环基团；

R^6 不存在或者选自氢和 C_1 - C_4 的烷基；

R^7 不存在或者选自氢、甲基、乙基和丙基；

R^4 选自氢和 C_1 - C_6 烷基； R^5 和 $R^{5'}$ 各自独立地选自氢、F、Cl、Br 和 C_1 - C_4 烷氧基；

环 B 为含有 1 或 2 个选自 N 或 O 中的杂原子的五元或六元饱和或不饱和杂环基团或者杂芳香基团。

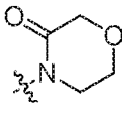
3、根据权利要求 1 或 2 所述的化合物、其异构体及药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂合物，其中，

R^1 选自氢、Cl 和 Br； R^2 选自氢、F 和 Cl；

X 不存在，或者 X 和 Y 各自独立地选自 C、N 和 O；

5 n 为 0、1 或 2；m 为 0 或 1；

R^3 不存在或者为氢、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基、取代或未取代的含有 1-2 个选自 N、O、S 中的杂原子的五元或六元饱和或不饱和杂环基团、取代或未取代的含有 1-2 个选自 N、O、S 中的杂原子的五元或六元饱和或不饱和杂环基

10 羰基、 或者取代或未取代的含有 1-2 个选自 N 和 O 中的杂原子的五元或六元杂芳环基团，其中，所述取代基可以为 1 或 2 个并各自独立地选自卤素、-NO₂、苄基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷基取代的胺基、 C_1 - C_4 烷基磺酰基和未取代的或 C_1 - C_6 烷基取代的含有 1-2 个选自 N 和 O 中的杂原子的五元或六元饱和或不饱和杂环基团；

R^6 不存在或者选自氢和 C_1 - C_2 的烷基；

R^7 不存在或者为甲基；

15 R^4 选自氢和 C_1 - C_3 烷基；优选地， R^4 为氢或甲基；

R^5 和 $R^{5'}$ 各自独立地选自氢、F 和 C_1 - C_2 烷氧基；；

环 B 为含有 1 或 2 个 N 原子的五元或六元饱和或不饱和杂环基团或者杂芳香基团。

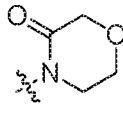
4、根据权利要求 1-3 所述的化合物、其异构体及药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂合物，其中，

20 R^1 为氢、Cl 或 Br； R_2 为氢或 F；

X 不存在，或者 X 和 Y 各自独立地选自 C、N 和 O；

n 为 0、1 或 2；m 为 0 或 1；

R^3 不存在或者为 C_1 - C_3 的烷基、取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的吗啉基、取

25 代或未取代的吗啉基羰基、、取代或未取代的哌啶基、取代或未取代的咪唑基、取代或未取代的哌嗪基、取代或未取代的恶唑基、取代或未取代的异恶唑基、取代或未取代的嘧啶基、取代或未取代的噻唑基、取代或未取代的异噻唑基、取代或未取代的苯基、或者取代或未取代的吡唑基，其中，所述取代基可以为 1 或 2 个并各自独立地选自 F、Cl、Br、-NO₂、苄基、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷基取代的胺基、 C_1 - C_3 烷基磺酰基、未取代的或

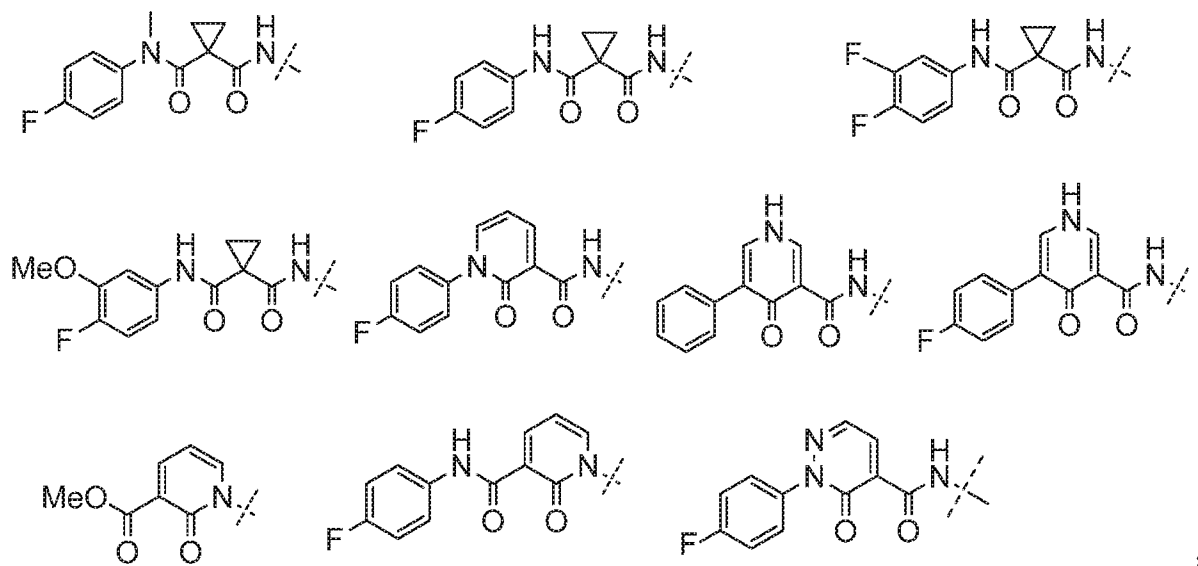
C₁-C₆ 烷基取代的哌啶基和吗啉基；

R⁶ 不存在或者为氢或甲基；

R⁷ 不存在或者为甲基；

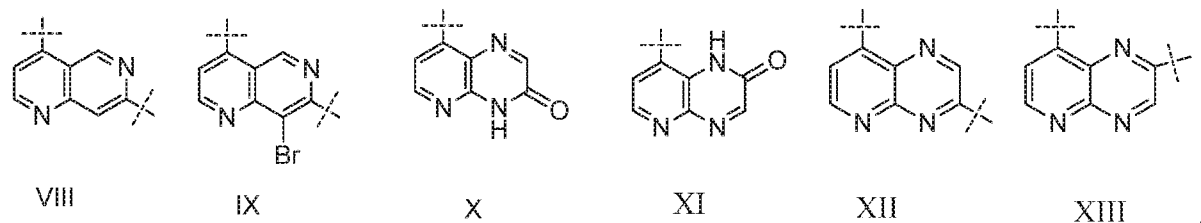
Z 为氨基、苯基乙酰胺基或以下任一结构：

5



;

环 B 与吡啶或者连同 X 形成具有如下简式之一所示的结构：



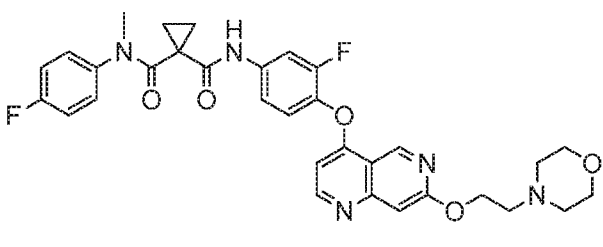
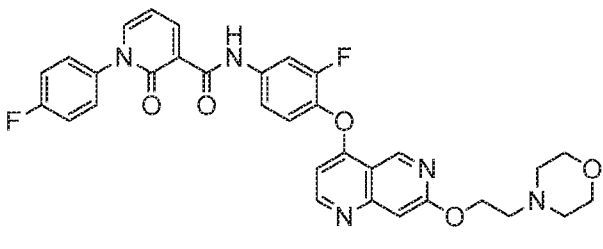
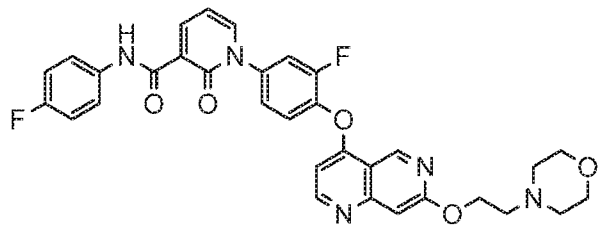
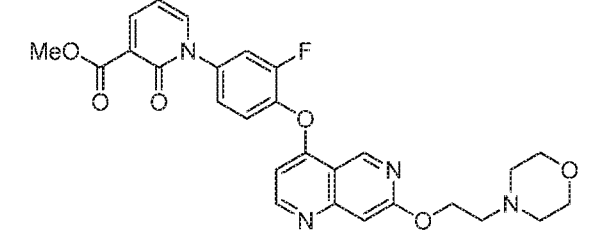
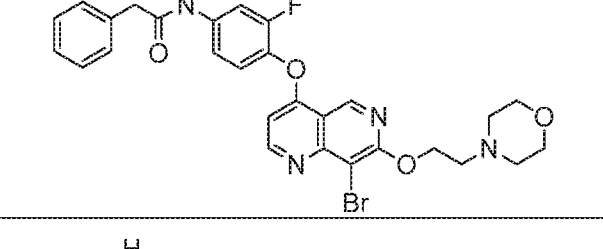
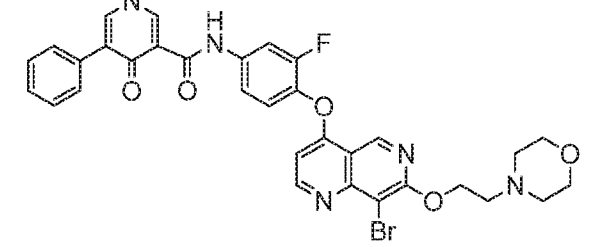
5、根据权利要求 1-4 中任一项所述的化合物、其异构体及药学上可接受的盐或药学

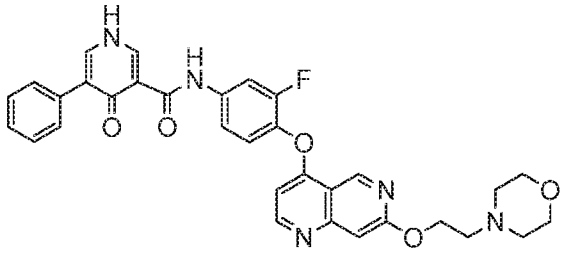
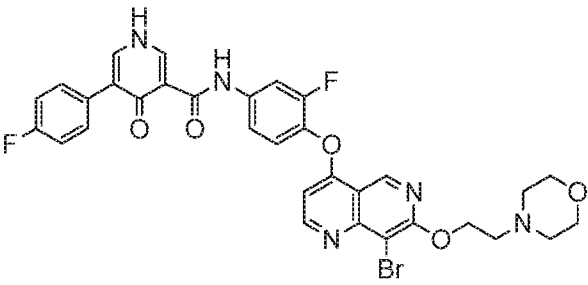
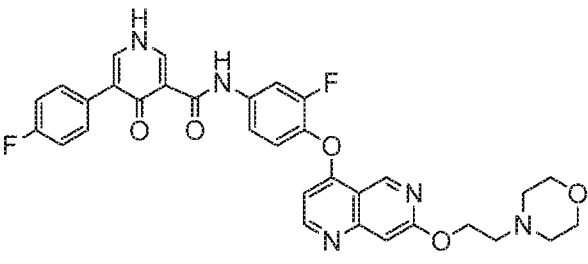
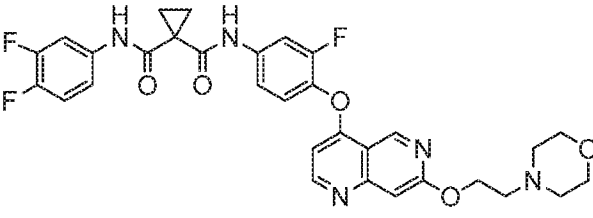
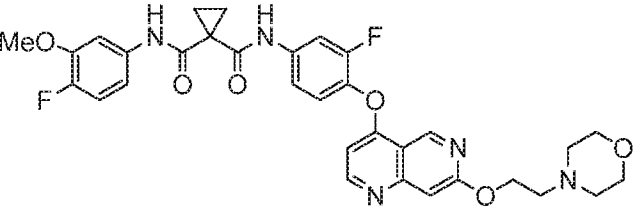
10 上可接受的溶剂合物，其中，所述化合物选自下述化合物中的一种化合物：

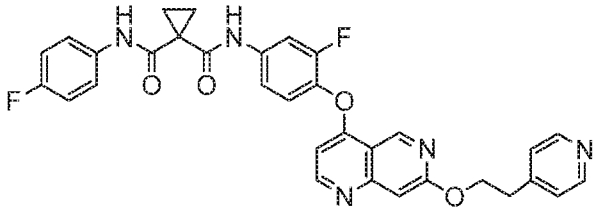
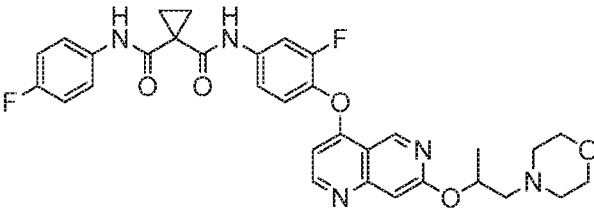
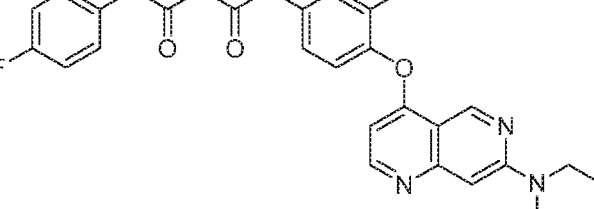
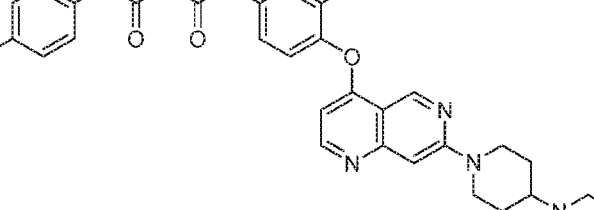
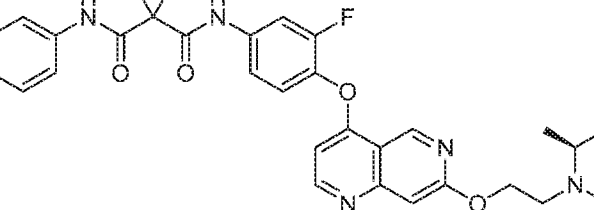
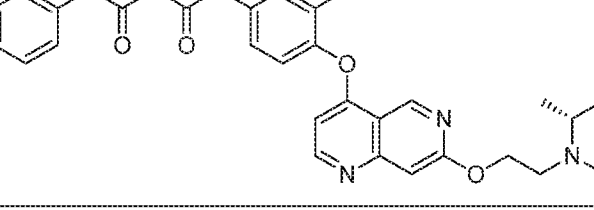
化合物	名称	结构式
1S	N-(4-((7-氯-1,6-二氮杂 萘-4-基)氧基)-3-氟苯 基)-N-(4-氟苯基)环丙基 -1,1-二酰胺	

2S	N-(4-((7-二甲氨基-1,6-二氮杂萘-4-基)氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
3S	N-(4-((7-甲氧基-1,6-二氮杂萘-4-基)氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
4S	4-((8-溴-7-(2-吗啡啉乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-基)氧基)-3-氟苯胺	
5S	2-氟-N ¹ -(7-(2-吗啡啉乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-基)苯基-1,4-二胺	
6S	N-(4-((8-溴-7-(2-吗啡啉乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-基)氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
7S	N-(3-氟-4-((7-(2-吗啡啉乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
8S	N-(3-氟-4-((7-(2-吗啡啉丙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	

	酰胺	
9S	N-(3-氟-4-((7-((1-甲基哌啶-4-烷基)甲氧基)-1,6-二氮杂萘-4-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
10S	N-(4-((8-溴-7-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-基)氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
11S	N-(3-氟-4-((7-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
12S	N-(4-氟苯基)-N-(4-((7-(2-吗啡啉乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-基)氧基)苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
13S	N-(4-氟苯基)-N-(4-((7-(2-吗啡啉乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-基)氨基)苯基)环丙基-1,1-二酰胺	

14S	N-(3-氟-4-((7-(2-吗啡啉乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)-N-甲基环丙基-1,1-二酰胺	
15S	N-(3-氟-4-((7-(2-吗啡啉乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-碳酰胺	
16S	1-(3-氟-4-((7-(2-吗啡啉乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-碳酰胺	
17S	1-(3-氟-4-((7-(2-吗啡啉乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-基)氧基)苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酸甲酯	
18S	N-(4-((8-溴-7-(2-吗啡啉乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-基)氧基)-3-氟苯基)-2-苯乙酰胺	
19S	N-(4-((8-溴-7-(2-吗啡啉乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-基)氧基)-3-氟苯基)-4-氧代-5-苯基-1,4-二氢吡啶-3-碳酰胺	

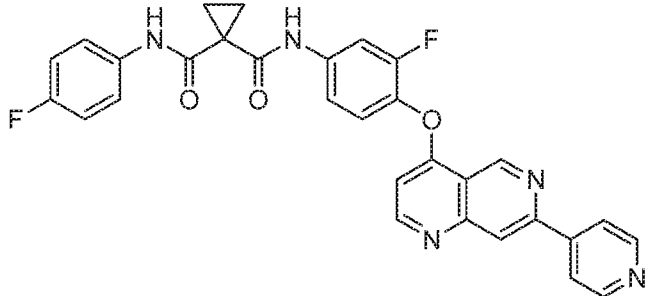
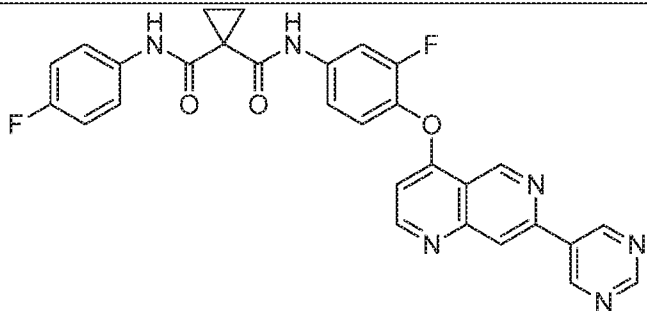
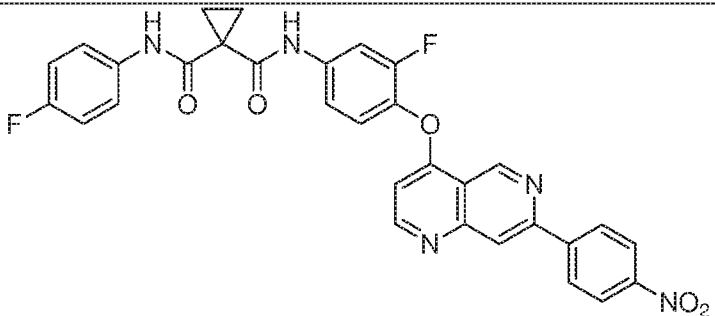
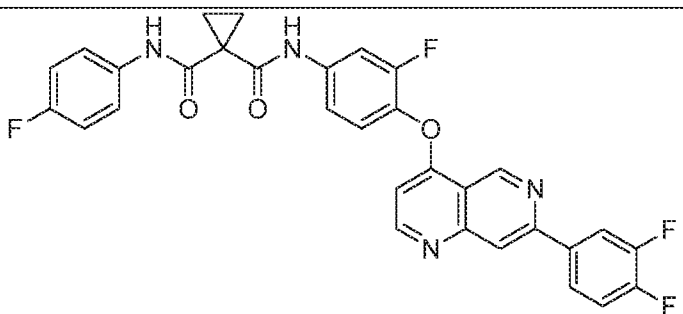
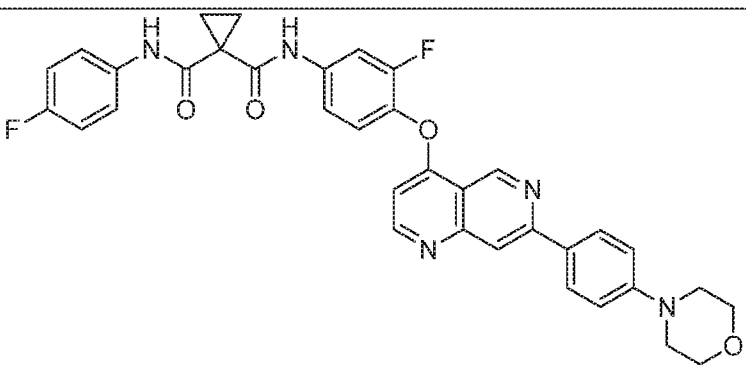
20S	N-(3-氟-4-((7-(2-吗啡啉乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-基)氧基)苯基)-4-氧代-5-苯基-1,4-二氢吡啶-3-碳酰胺	
21S	N-(4-((8-溴-7-(2-吗啡啉乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-基)氧基)-3-氟苯基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-碳酰胺	
22S	N-(3-氟-4-((7-(2-吗啡啉乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-碳酰胺	
23S	N-(3,4-二氟苯基)-N-(3-氟-4-((7-(2-吗啡啉乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-基)氧基)苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
24S	N-(4-氟-3-甲氧基)-N-(3-氟-4-((7-(2-吗啡啉乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-基)氧基)苯基)环丙基-1,1-二酰胺	

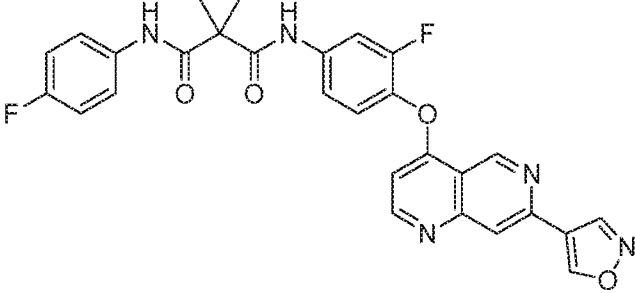
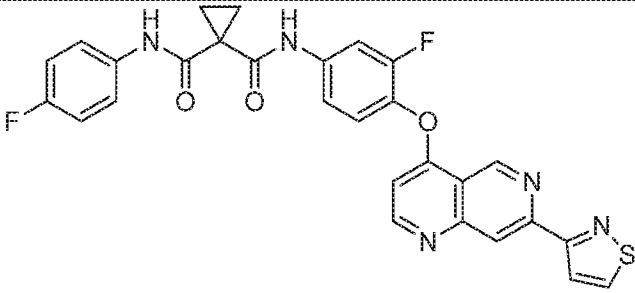
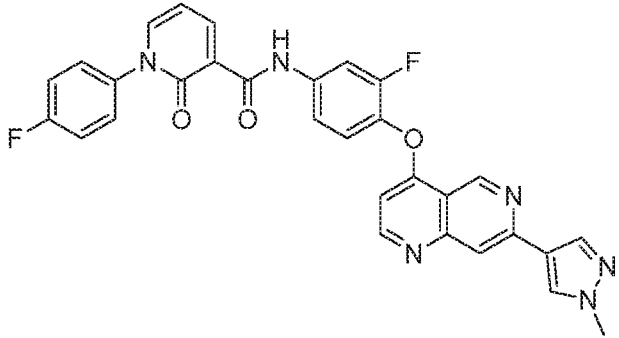
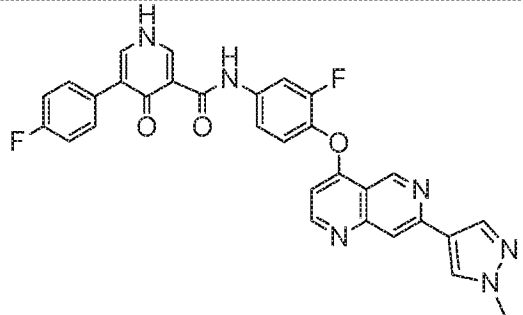
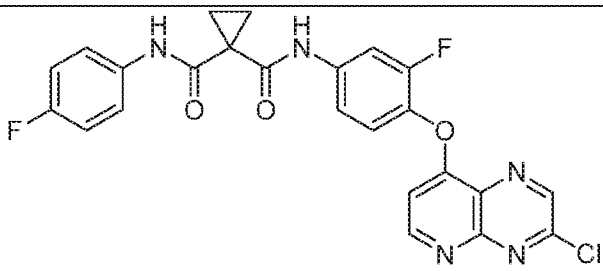
25S	N-(3-氟-4-((7-(2-(吡啶-4-基)乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
26S	N-(3-氟-4-((7-((1-吗啡啉丙基-2-基)氧基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
27S	N-(3-氟-4-((7-吗啡啉-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
28S	N-(3-氟-4-((7-(4-吗啡啉哌啶-1-基)-二氮杂萘-4-烷基)氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
29S	(S)-N-(3-氟-4-((7-(2-(3-甲基吗啡啉)乙氧基)-二氮杂萘-4-烷基)氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
30S	(R)-N-(3-氟-4-((7-(2-(3-甲基吗啡啉)乙氧基)-二氮杂萘-4-烷基)氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟	

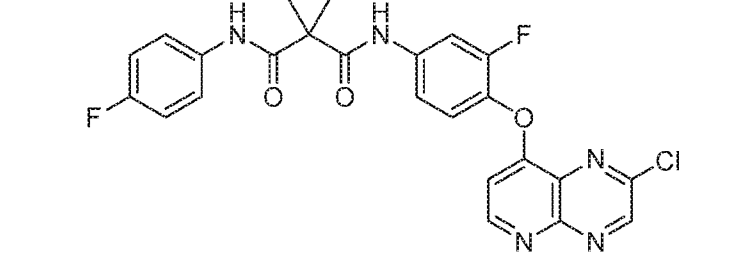
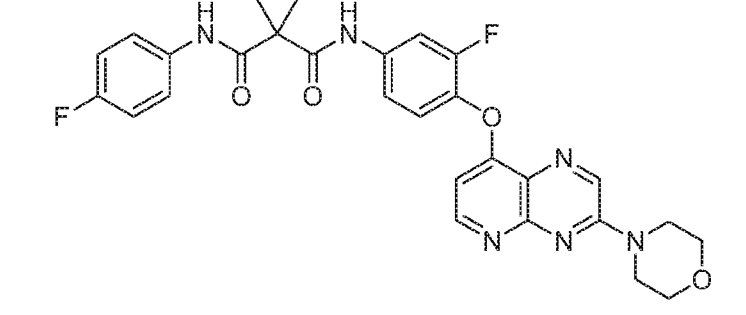
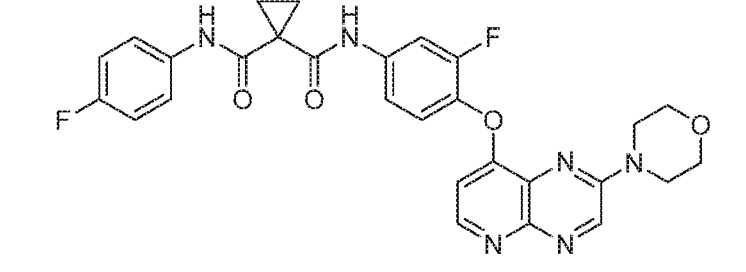
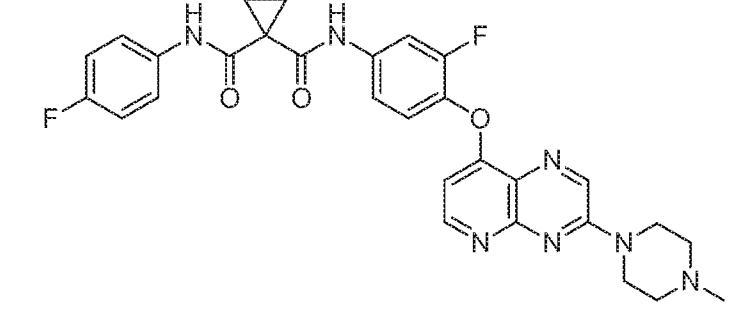
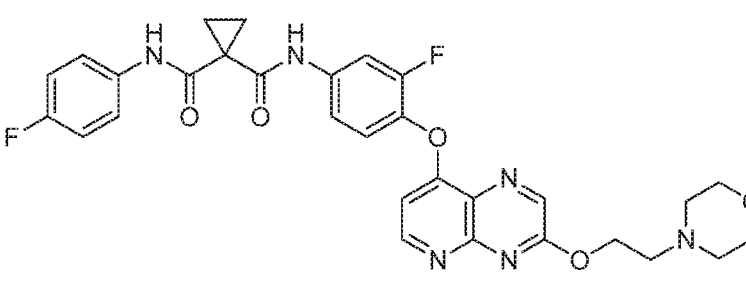
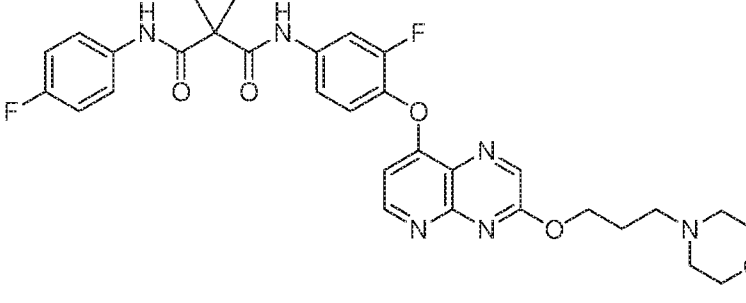
	苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
31S	N-(4-((7-(2-(1-氢-咪唑-1-基)乙氧基)-二氮杂萘-4-烷基)氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
32S	N-(4-((7-(4-苄基哌嗪基)-1-基)-二氮杂萘-4-烷基)氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
33S	N-(3-氟-4-((3-氧代-3,4-二氢吡啶酮[2,3-b]二氮杂苯-8-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
34S	N-(3-氟-4-((2-氧代-1,2-二氢吡啶酮[2,3-b]二氮杂苯-8-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
35S	N-(4-((7-((1-乙基-3-氟哌啶-4-基)氨基)-1,6-萘啶-4-基)氧基)-3-氟苯基)-2-(4-氟苯基)-3-氧-2,3-二氢哒嗪-4-碳酰胺	

36S	N-(3-氟-4-((7-(2-吗啡啉-2-乙酰氧基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基) 氧基)-苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
37S	N-(3-氟-4-((7-(2-(3-氧代吗啡啉)乙氧基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基) 氧基)-苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
38S	N-(3-氟-4-((7-(1-甲基-1H-吡唑-4-烷基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基) 氧基)-苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
39S	N-(4-((7-(1-氢-吡唑-4-烷基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基) 氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
40S	N-(3-氟-4-((7-(1-(甲磺酰基)-1H-吡唑-4-烷基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基) 氧基)-苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	

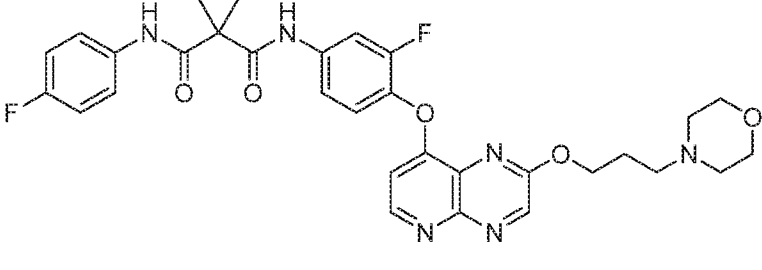
41S	N-(3-氟-4-((7-(1-(异丙基)-1 氢-吡唑-4-烷基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基) 氧基)-苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
42S	N-(3-氟-4-((7-(1-(哌啶-4-烷基)-1 氢-吡唑-4-烷基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基) 氧基)-苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
43S	N-(3-氟-4-((7-(1-(1-异丙基哌啶-4 烷基)-1 氢-吡唑-4-烷基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基) 氧基)-苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
44S	N-(4-((7-((1 氢-咪唑-1-烷基)甲基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基) 氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
45S	N-(4-((7-(3,5-二甲基异恶唑-4-烷基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基) 氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	

46S	N-(3-氟-4-((7-(吡啶-4-烷基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基) 氧基)-苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
47S	N-(3-氟-4-((7-(嘧啶-5-烷基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基) 氧基)-苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
48S	N-(3-氟-4-((7-(4-硝基苯基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基) 氧基)-苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
49S	N-(3-氟-4-((7-(3,4-二氟苯基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基) 氧基)-苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
50S	N-(3-氟-4-((7-(4-吗啡啉苯基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基) 氧基)-苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	

51S	N-(4-((7-(异恶唑-4-烷基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
52S	N-(4-((7-(异噻唑-3-烷基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
53S	N-(3-氟-4-((7-(1-甲基-1-氢-吡唑-4-烷基)-1,6-二氮杂萘-4-烷基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺	
54S	N-(3-氟-4-((7-(1-甲基-1-氢-吡唑-4-烷基)-1,6-二氮杂萘-4-基)氧基)苯基)-5-(4-氟苯基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-碳酰胺	
55S	N-(4-((3-氯吡啶[2,3-b]吡嗪-8-烷基)氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	

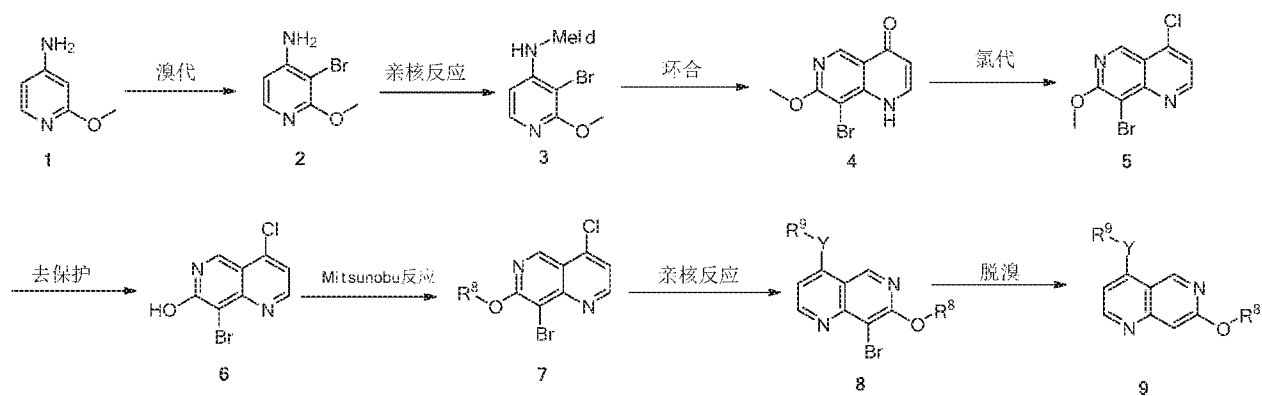
56S	N-(4-((2-氯吡啶[2,3-b]吡嗪-8-烷基)氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
57S	N-(4-((3-吗啡啉基吡啶[2,3-b]吡嗪-8-烷基)氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
58S	N-(4-((2-吗啡啉基吡啶[2,3-b]吡嗪-8-烷基)氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
59S	N-(3-氟-4-((3-(4-甲基哌嗪-1-烷基)吡啶[2,3-b]吡嗪-8-烷基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
60S	N-(3-氟-4-((3-(2-吗啡啉乙氧基基)吡啶[2,3-b]吡嗪-8-烷基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
61S	N-(3-氟-4-((3-(3-吗啡啉丙氧基基)吡啶[2,3-b]吡嗪-8-烷基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	

62S	N-(3-氟-4-((3-((3-吗啡 啉丙基)氨基) 吡啶 [2,3-b]吡嗪-8-烷基)氧 基)苯基)-N-(4-氟苯基) 环丙基-1,1-二酰胺	
63S	N-(3-氟-4-((2-((3-吗啡 啉丙基)氨基) 吡啶 [2,3-b]吡嗪-8-烷基)氧 基)苯基)-N-(4-氟苯基) 环丙基-1,1-二酰胺	
64S	N-(4-((2-哌嗪基吡啶 [2,3-b]吡嗪-8-烷基)氧 基)-3-氟苯基)-N-(4-氟 苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
65S	N-(4-((2-哌嗪基吡啶 [2,3-b]吡嗪-8-烷基)氧 基)-3-氟苯基)-N-(4-氟 苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
66S	N-(3-氟-4-((2-(2-(4-甲基 哌嗪-1-烷基)乙氧基) 吡啶[2,3-b]吡嗪-8-烷基) 氧基)苯基)-N-(4-氟苯 基)环丙基-1,1-二酰胺	
67S	N-(3-氟-4-((2-(2-吗啡 啉乙氧基) 吡啶[2,3-b]吡 嗪-8-烷基)氧基)苯 基)-N-(4-氟苯基)环丙基 -1,1-二酰胺	

68S	N-(3-氟-4-((2-(3-吗啡啉丙氧基)吡啶[2,3-b]吡嗪-8-烷基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二酰胺	
-----	---	--

6、根据权利要求 1-5 任一项所述的化合物、其异构体、其药学上可接受的盐或其药学上可接受的溶剂合物的制备方法，该方法如以下反应方案之一所示：

反应方案一：



其中， R^8 为 $\text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---}$ ， R^9 为 $\text{---}Z\text{---}$ ， Y 、 R^2 、 R^3 、 R^7 、 Z 、 m 和 n 的定义与

权利要求 1-5 中相同；

(1) 化合物 5 由化合物 4 经氯代反应得到，氯代试剂为氯化亚砷 (SOCl_2) / N,N -二甲基甲酸铵 (DMF)、三氯氧磷 (POCl_3) / DMF 或 POCl_3 / N,N -二异丙基乙胺 (DIEA) / 乙腈 (MeCN) 等，优选为 POCl_3 / DMF；

(2) 化合物 6 由化合物 5 去保护得到，去保护试剂为：三溴化硼 (BBr_3) / 二氯甲烷 (DCM)、40% 溴化氢 (HBr) 水溶液、吡啶盐酸盐、盐酸或硫酸、盐酸-氯化铝、氯化铝-乙硫醇、三甲基氯硅烷 (TMSCl) / 碘化钠 (NaI)、三氟甲磺酸，优选为三氟甲磺酸；

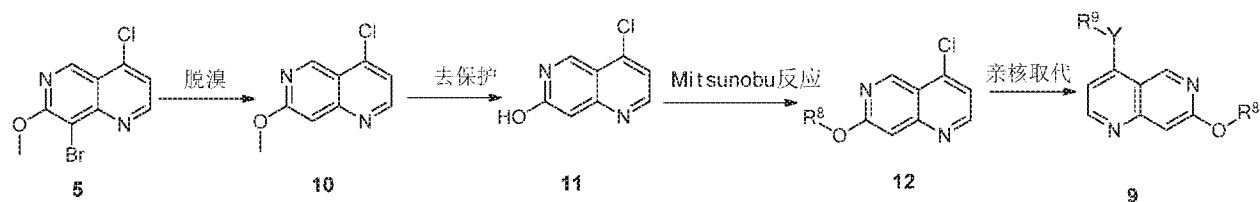
(3) 化合物 6 经 Mitsunobu 反应生成化合物 7，所选试剂为偶氮二甲酸二乙酯 (DEAD) / 三苯基膦 (PPh_3)、 N,N' -四异丙基偶氮二羧酰胺 (TIPA) - 三丁基膦 TBP、1,1'-(偶氮二羧酸)二哌啶 (ADDP) - TBP、四甲基偶氮二甲酸铵 (TMAD) - TBP、4,7-二甲基-3,4,5,6,7,8-六氢-1,2,4,7-四氮杂辛因-3,8-二酮 (DHTD) - TBP、氰基亚甲基三正丁基膦 (CMBP) 或 氰基亚甲

基三甲基磷(CMMP), 优选为 DEAD/PPh₃;

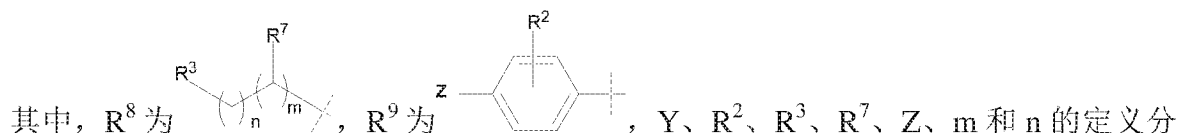
(4) 化合物 **7** 经亲核取代反应生成化合物 **8**, 所选试剂为常用的有机碱或无机碱, 例如无水碳酸钾、碳酸铯、三乙胺 (TEA)、DIEA、叔丁醇钾、氢化钠、甲醇钠、乙醇钠; 优选为无水碳酸钾、碳酸铯、TEA、DIEA、叔丁醇钾;

5 (5) 化合物 **8** 经脱溴得到化合物 **9**, 优选反应条件为: 钯碳 (Pd/C)-甲酸铵、Pd/C-乙酰胺, Pd/C-氢气; 优选为 Pd/C-甲酸铵;

反应方案二:



10



其中, R⁸为 $\text{---}(\text{CH}_2\text{---CH(R}^3\text{)---CH}_2\text{---CH(R}^7\text{)})_m\text{---}$, R⁹为 $\text{---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---Z---C}_6\text{H}_4\text{---R}^2\text{---}$, Y、R²、R³、R⁷、Z、m 和 n 的定义分别与权利要求 1-5 相同;

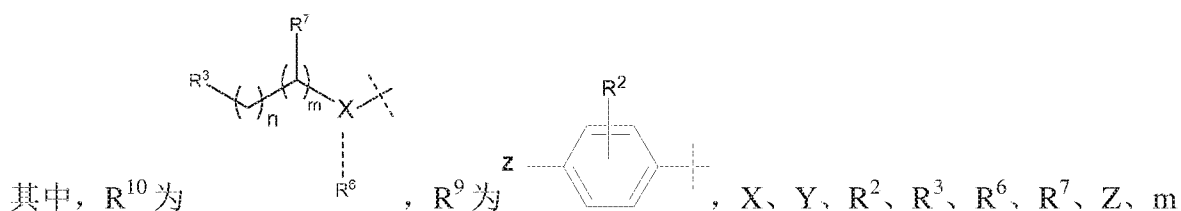
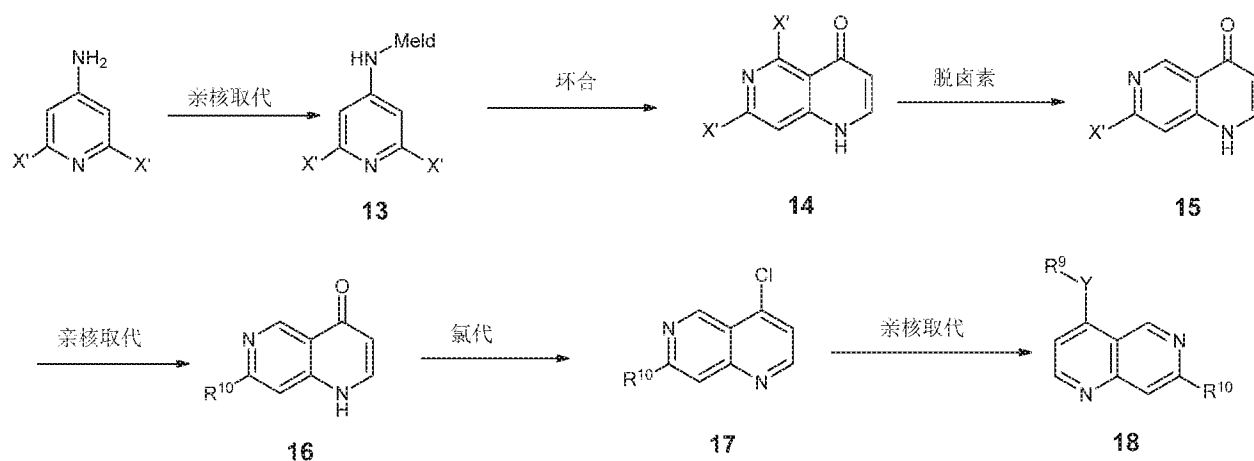
(1) 化合物 **5** 脱溴得到化合物 **10**, 优选反应条件为: Pd/C-甲酸铵、Pd/C-乙酰胺, Pd/C-氢气; 优选为 Pd/C-甲酸铵;

15 (2) 化合物 **11** 由化合物 **10** 去保护得到; 去保护试剂为: BBr₃/DCM、40% HBr 水溶液、吡啶盐酸盐、盐酸或硫酸、盐酸-氯化铝、氯化铝-乙硫醇、TMSCl/NaI、三氟甲磺酸, 优选为三氟甲磺酸;

(3) 化合物 **11** 经 Mitsunobu 反应生成化合物 **12**, 所选试剂为 DEAD/PPh₃、TIPA-TBP、ADDP-TBP、TMAD-TBP、DHTD-TBP、CMBP 或 CMMP; 优选为 DEAD/PPh₃;

20 (4) 化合物 **12** 经亲核取代反应生成化合物 **9**, 所选试剂为常用的有机碱或无机碱, 例如无水碳酸钾、碳酸铯、TEA、DIEA、叔丁醇钾、氢化钠、甲醇钠、乙醇钠; 优选为无水碳酸钾、碳酸铯、TEA、DIEA、叔丁醇钾;

反应方案三:



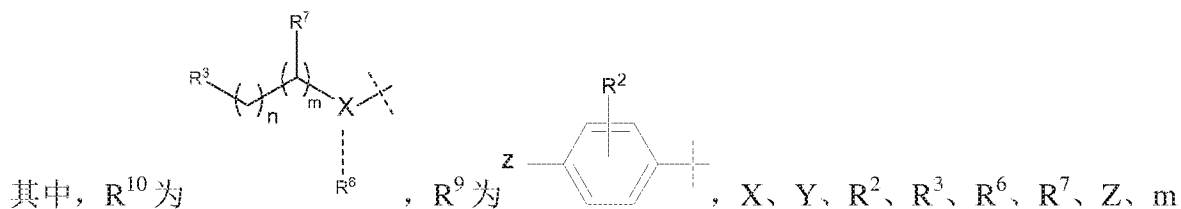
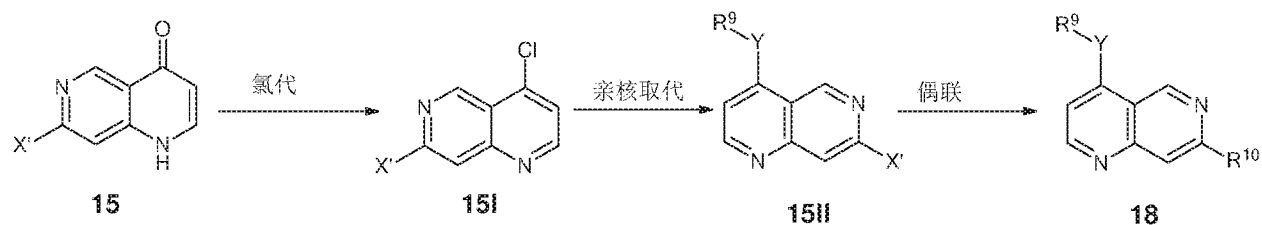
和 n 的定义分别与权利要求 1-5 相同; X' 为 Cl 或者 Br;

5 (1) 化合物 14 经脱氯得到化合物 15, 反应试剂为锌 (Zn)/醋酸 (MeCOOH);

(2) 化合物 16 经氯代反应得到化合物 17, 氯代试剂为 SOCl₂/DMF、POCl₃/DMF、POCl₃/DIEA/MeCN 等, 优选为 POCl₃/DIEA/MeCN;

(3) 化合物 17 经亲核取代反应生成化合物 18, 所选试剂为常用的有机碱或无机碱, 例如无水碳酸钾、碳酸铯、TEA、DIEA、叔丁醇钾、氢化钠、甲醇钠、乙醇钠; 优选为
10 无水碳酸钾、碳酸铯、TEA、DIEA、叔丁醇钾;

反应方案四:



15 和 n 的定义分别与权利要求 1-5 相同; X' 为 Cl 或者 Br;

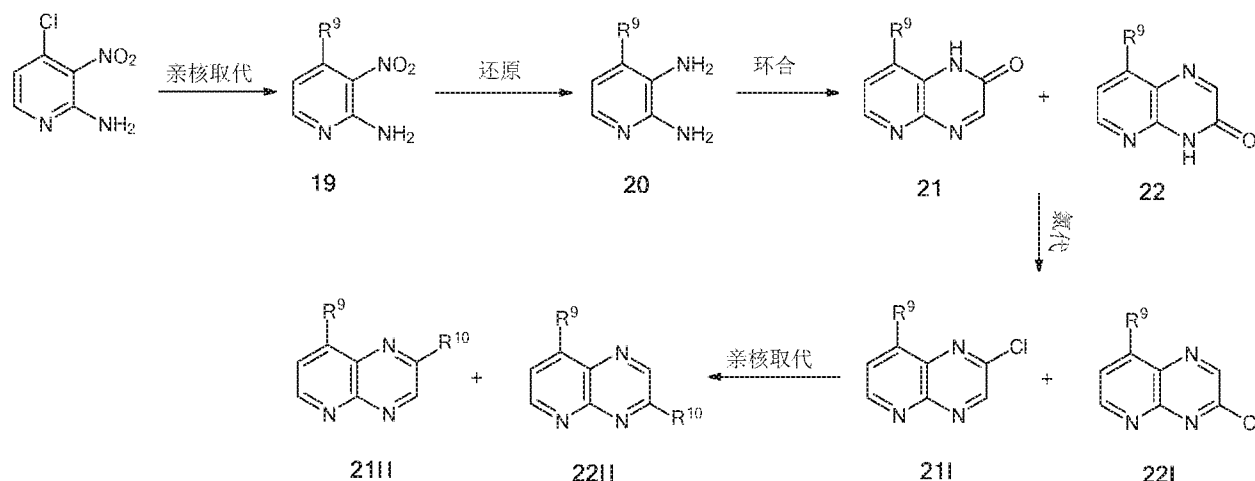
(1) 化合物 15 经氯代反应得到化合物 15I, 氯代试剂为 SOCl₂/DMF、POCl₃/DMF、

$\text{POCl}_3/\text{DIEA}/\text{MeCN}$ 等, 优选为 $\text{POCl}_3/\text{DIEA}/\text{MeCN}$;

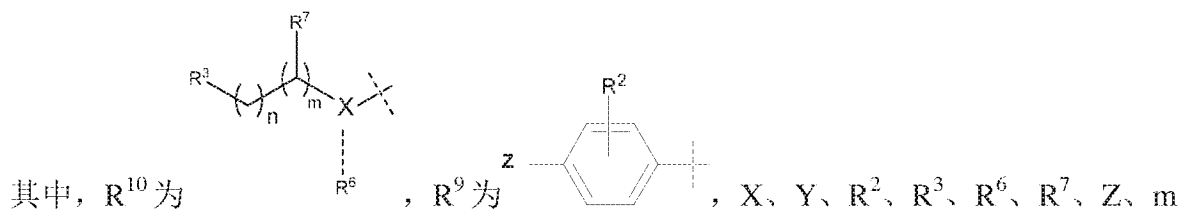
(2) 化合物 **15I** 经亲核取代反应生成化合物 **15II**, 所选试剂为常用的有机碱或无机碱, 例如无水碳酸钾、碳酸铯、TEA、DIEA、叔丁醇钾、氢化钠、甲醇钠、乙醇钠; 优选为无水碳酸钾、碳酸铯、TEA、DIEA、叔丁醇钾;

5 (3) 化合物 **15II** 经 Suzuki 偶联反应生成化合物 **18**, 所用的碱为醋酸钾、磷酸钾或碳酸钾; 所用溶剂为二甲基亚砜, DMF, 二氧六环或者甲苯, 加入适量的水; 所用的催化剂为四三苯基膦钯, 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$;

反应方案五:



10



(1) 取代反应生成化合物 **19**, 所选试剂为常用的有机碱或无机碱, 例如无水碳酸钾、碳酸铯、TEA、DIEA、叔丁醇钾、氢化钠、甲醇钠、乙醇钠; 优选为无水碳酸钾、碳酸铯、TEA、DIEA、叔丁醇钾;

15

(2) 化合物 **19** 经还原得到化合物 **20**, 所用的还原试剂为氯化镍 (NiCl_2) / 硼氢化钠 (NaBH_4)、 Zn/AcOH 、 $\text{Pd}/\text{C}-\text{H}_2$ 、 $\text{Fe}/\text{氯化氢}(\text{HCl})$ 、硫化钠 (Na_2S) / 乙醇 (EtOH)、硫氢化铵 (NH_4HS)、氢化铝锂 (LiAlH_4); 优选为 $\text{NiCl}_2/\text{NaBH}_4$ 、 $\text{Pd}/\text{C}-\text{H}_2$;

(3) 化合物 **20** 经环合得到化合物 **21** 及 **22**, 环合条件为醛基乙酸乙酯, 溶剂为各种常规溶剂, 例如甲醇 (MeOH)、 EtOH 、乙腈 (MeCN)、二氧六环等;

20

(4) 氯代反应, 其氯代试剂为 SOCl_2/DMF 、 POCl_3/DMF 、 $\text{POCl}_3/\text{DIEA}/\text{MeCN}$ 等,

优选为 POCl₃/DIEA/McCN;

(5) 亲核取代反应, 所选试剂为常用的有机碱或无机碱, 例如无水碳酸钾、碳酸铯、TEA、DIEA、叔丁醇钾、氢化钠、甲醇钠、乙醇钠; 优选为无水碳酸钾、碳酸铯、TEA、DIEA、叔丁醇钾。

5 7、包含治疗有效量的选自权利要求 1-5 中任一项所述化合物中的一种或多种化合物、其异构体、药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂合物的组合物。

8、权利要求 1-5 中任一项所述化合物、其异构体、药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂合物及其权利要求 7 所述组合物在制备作为多靶点蛋白激酶抑制剂的药物中的应用; 在制备用于抑制酪氨酸激酶 c-Met 活性的药物中的应用; 在制备用于预防或治疗与
10 生物体内的肝细胞生长因子受体(c-Met)相关的细胞异常增殖、形态变化以及运动功能亢进相关的疾病以及与血管新生或肿瘤转移相关的疾病的药物中的应用; 在制备预防或治疗肿瘤生长与转移的药物中的应用;

其中, 所述激酶包括 c-Met、Flt-1、PDGFR- α 、PDGFR- β 、RET、c-Src、EPH-A2、FGFR、Abl、Lck、KDR、IGF-1 α 和 ALK。

15 9、根据权利要求 8 所述的应用, 其中, 所述肿瘤为肺癌、甲状腺髓样瘤、恶性胶质瘤、胃癌、肾细胞癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌或结直肠癌。

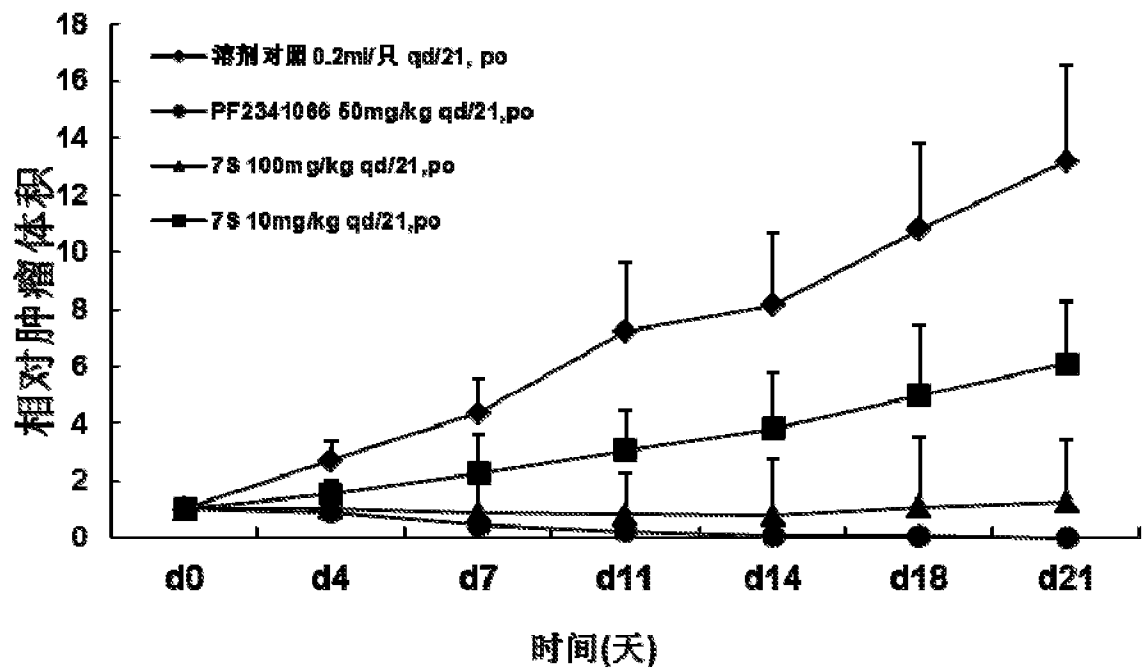


图 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2016/083011

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 471/04 (2006.01) i; A61K 31/4375 (2006.01) i; A61K 31/5377 (2006.01) i; A61K 31/4545 (2006.01) i; A61K 31/444 (2006.01) i;
A61K 31/496 (2006.01) i; A61K 31/4985 (2006.01) i; A61K 31/501 (2006.01) i; A61P 35/00 (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)

VEN, CNABS, CPRSABS, CNKI, CAPLUS: pyridin+, prazin+, amino, amide, kinase, c-met, cancer, tumor

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 104507930 A (BETTA PHARMACEUTICALS CO., LTD.), 08 April 2015 (08.04.2015), claims 1-71, and embodiments 1-73	1-5, 7-9
X	CN 102827186 A (SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES), 19 December 2012 (19.12.2012), claims 1-10, description, pages 5-8, and compounds 1-20	1-5, 7-9
X	CN 101437820 A (ARRAY BIOPHARMA, INC. et al.), 20 May 2009 (20.05.2009), claims 1-72, and embodiments 1-160	1-5, 7-9
X	CN 101945869 A (CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED. et al.), 12 January 2011 (12.01.2011), claims 1-155, and syntheses 1-69A	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 18 August 2016 (18.08.2016)	Date of mailing of the international search report 26 August 2016 (26.08.2016)
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 Facsimile No.: (86-10) 62019451	Authorized officer HAN, Yating Telephone No.: (86-10) 62086315

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2016/083011

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 104507930 A	08 April 2015	None	
CN 102827186 A	19 December 2012	None	
CN 101437820 A	20 May 2009	None	
CN 101945869 A	12 January 2011	BR PI0821227 A2	16 June 2015
		JP 5511680 B2	04 June 2014
		AU 2008337286 A1	25 June 2009
		NZ 586418 A	28 September 2012
		WO 2009077766 A1	25 June 2009
		CN 101945869 B	18 June 2014
		UA 105763 C2	25 June 2014
		US 9155737 B2	13 October 2015
		US 8546387 B2	01 October 2013
		EA 201070667 A1	28 February 2011
		EP 2229391 B1	06 August 2014
		DK 2229391 T3	13 October 2014
		CA 2709257 A1	25 June 2009
		JP 2011506591 A	03 March 2011
		ES 2520940 T3	12 November 2014
		AU 2008337286 B2	07 August 2014
		EA 019974 B1	30 July 2014
		IL 206330 A	30 June 2015
		US 2016002230 A1	07 January 2016
		US 2015182526 A1	02 July 2015
		HK 1148521 A1	26 February 2016
		KR 20100096234 A	01 September 2010
		IL 206330 D0	30 December 2010
		US 2010298320 A1	25 November 2010
		EP 2229391 A1	22 September 2010
		US 2014121212 A1	01 May 2014
		US 8198279 B2	12 June 2012
		MX 2010006739 A	08 October 2010
		US 2012238568 A1	20 September 2012
		US 8912191 B2	16 December 2014

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2016/083011

A. 主题的分类

C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/4375(2006.01)i; A61K 31/5377(2006.01)i; A61K 31/4545(2006.01)i; A61K 31/444(2006.01)i; A61K 31/496(2006.01)i; A61K 31/4985(2006.01)i; A61K 31/501(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

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

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D; A61K; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

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))

VEN, CNABS, CPRSABS, CNKI, CAPLUS, 吡啶, 吡嗪, 氮, 酰胺, 激酶, 癌, 肿瘤, pyridin+, prazin+, amino, amide, kinase, c-met, cancer, tumor

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 104507930 A (贝达药业股份有限公司) 2015年 4月 8日 (2015 - 04 - 08) 权利要求1-71, 实施例1-73	1-5, 7-9
X	CN 102827186 A (中国科学院上海药物研究所) 2012年 12月 19日 (2012 - 12 - 19) 权利要求1-10, 说明书第5-8页化合物1-20	1-5, 7-9
X	CN 101437820 A (阿雷生物药品公司等) 2009年 5月 20日 (2009 - 05 - 20) 权利要求1-72, 实施例1-160	1-5, 7-9
X	CN 101945869 A (癌症研究技术有限公司等) 2011年 1月 12日 (2011 - 01 - 12) 权利要求1-155, 合成1-69A	1-9

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“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)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“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

“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

“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

“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

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2016年 8月 18日

国际检索报告邮寄日期

2016年 8月 26日

ISA/CN的名称和邮寄地址

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

传真号 (86-10) 62019451

授权官员

韩雅婷

电话号码 (86-10) 62086315

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/083011

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	104507930	A	2015年 4月 8日	无			
CN	102827186	A	2012年 12月 19日	无			
CN	101437820	A	2009年 5月 20日	无			
CN	101945869	A	2011年 1月 12日	BR	PI0821227	A2	2015年 6月 16日
				JP	5511680	B2	2014年 6月 4日
				AU	2008337286	A1	2009年 6月 25日
				NZ	586418	A	2012年 9月 28日
				WO	2009077766	A1	2009年 6月 25日
				CN	101945869	B	2014年 6月 18日
				UA	105763	C2	2014年 6月 25日
				US	9155737	B2	2015年 10月 13日
				US	8546387	B2	2013年 10月 1日
				EA	201070667	A1	2011年 2月 28日
				EP	2229391	B1	2014年 8月 6日
				DK	2229391	T3	2014年 10月 13日
				CA	2709257	A1	2009年 6月 25日
				JP	2011506591	A	2011年 3月 3日
				ES	2520940	T3	2014年 11月 12日
				AU	2008337286	B2	2014年 8月 7日
				EA	019974	B1	2014年 7月 30日
				IL	206330	A	2015年 6月 30日
				US	2016002230	A1	2016年 1月 7日
				US	2015182526	A1	2015年 7月 2日
				HK	1148521	A1	2016年 2月 26日
				KR	20100096234	A	2010年 9月 1日
				IL	206330	D0	2010年 12月 30日
				US	2010298320	A1	2010年 11月 25日
				EP	2229391	A1	2010年 9月 22日
				US	2014121212	A1	2014年 5月 1日
				US	8198279	B2	2012年 6月 12日
				MX	2010006739	A	2010年 10月 8日
				US	2012238568	A1	2012年 9月 20日
				US	8912191	B2	2014年 12月 16日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)