



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103102344 B

(45) 授权公告日 2015.10.14

(21) 申请号 201210455452.X

A61K 31/5365(2006.01)

(22) 申请日 2012.11.14

A61K 31/519(2006.01)

(66) 本国优先权数据

A61P 35/00(2006.01)

201110359739.8 2011.11.14 CN

A61P 35/04(2006.01)

(73) 专利权人 广东东阳光药业有限公司

A61P 9/10(2006.01)

地址 523000 广东省东莞市松山湖北部工业园工业北路 1 号

A61P 11/00(2006.01)

(72) 发明人 张健存 张英俊 章维红 刘兵
张吉泉 刘金雷 张路

(56) 对比文件

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

US 2002/0049197 A1, 2002.04.25, 说明书第 0002-0136, 0446-0447, 0471-0472 段, 权利要求 7-8.

代理人 李玉秋 郝鹏

CN 1735617 A, 2006.02.15, 说明书第 76-77 页表 1, 权利要求 1-22.

(51) Int. Cl.

CN 101619043 A, 2010.01.06, 说明书第 1 页 第 10 行至第 2 页第 13 行.

C07D 403/12(2006.01)
 C07D 487/04(2006.01)
 C07D 491/048(2006.01)
 C07D 491/052(2006.01)
 C07D 491/056(2006.01)
 C07D 498/04(2006.01)
 C07D 471/04(2006.01)
 C07D 513/04(2006.01)
 C07D 495/04(2006.01)
 C07D 401/12(2006.01)
 A61K 31/517(2006.01)
 A61K 31/5383(2006.01)

US 2002/0049197 A1, 2002.04.25, 说明书第 0002-0136, 0446-0447, 0471-0472 段, 权利要求 7-8.

CN 101367793 A, 2009.02.18, 全文.

审查员 杨志培

权利要求书7页 说明书127页 附图1页

(54) 发明名称

氨基喹唑啉类衍生物及其盐和使用方法

(57) 摘要

本发明涉及医药领域,公开了氨基喹唑啉类衍生物及其盐和它们的药物制剂,用于调节蛋白酪氨酸激酶的活性和细胞间或细胞内的信号响应。本发明也是关于药学上可接受的包含本发明化合物的药物组合物和使用其组合物治疗哺乳动物,尤其是人类高增殖性病症的方法。

CN

B 将受试化合物 (4 μL)、底物、激酶和 ATP (各 2 μL) 加入 384 孔板中
(对照孔中用含 2.5% DMSO 蛋白缓冲液代替化合物加入)

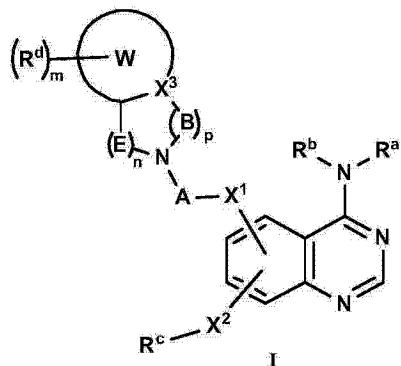
封板膜封板, 室温下孵育 40 min

加入 Sa-XL665 和 TK Ab-Cryptate (各 5 μL)

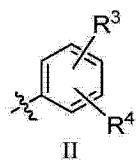
封板膜封板, 室温下孵育 50 min

320 nm 激发, 665nm、615nm 发射信号检测

1. 一种如式 (I) 所示的化合物：



或其立体异构体，互变异构体，药学上可接受的盐，其中，
其中，R^a为式 II 所示的结构式：



各 R³和 R⁴独立地为氢, 氟, 氯, 溴, 碘, C₂₋₆炔基；

R^b为氢或 C₁₋₆烷基；

R^c为氢, C₁₋₆烷基, 卤代 C₁₋₆烷基；

各 X¹和 X²独立地为 O；

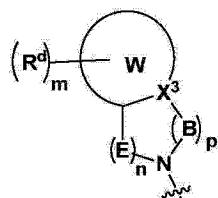
A 为 -(CH₂)_q-；

各 B 和 E 独立地为一个键或 CH₂；

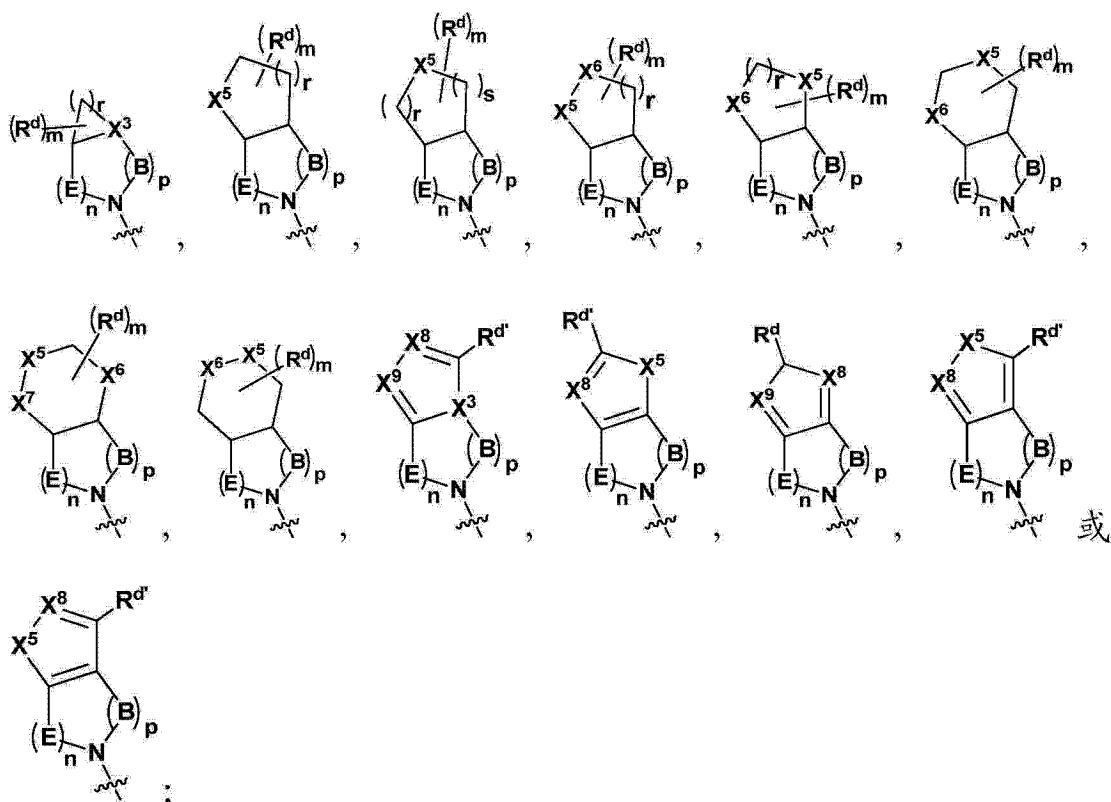
X³为 N, C, CH 或 CR^x；

R^x为羟基, 氨基, C₁₋₆烷基或 C₁₋₆烷氨基；

各 n, m, p 或 q 独立地为 1, 2, 3, 4 或 5；



结构单元选自以下子结构：



其中，各 X^5 、 X^6 和 X^7 独立地为 O 、 NH 、 NR^y 或 S ；

各 X^8 和 X^9 独立地为 N 或 CH ；

各 r 和 s 独立地为 $1, 2, 3, 4$ 或 5 ；

R^y 为 C_{1-6} 烷基，羟基取代的 C_{1-6} 烷基，卤代 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 杂烷基或 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基；

$R^{d'}$ 为氢， C_{1-6} 烷基，卤代 C_{1-6} 烷基或 C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基；

R^d 可以相同或不同，各自独立地为 $R^1-C(=O)-$ ，氢，羟基，巯基，氨基， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氨基，羟基取代的 C_{1-10} 烷基，卤代 C_{1-6} 烷基， C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基或 C_{1-9} 杂芳基 C_{1-6} 烷基；

各 R^1 独立地为氢， C_{1-6} 烷基， C_{3-8} 环烷基， C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基， C_{1-9} 杂芳基 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基。

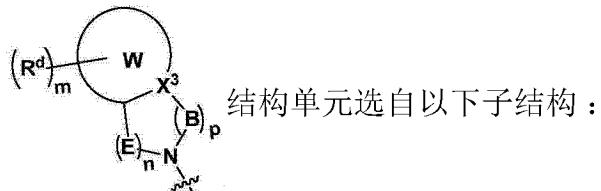
2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 X^3 为 N 、 C 或 CH 。

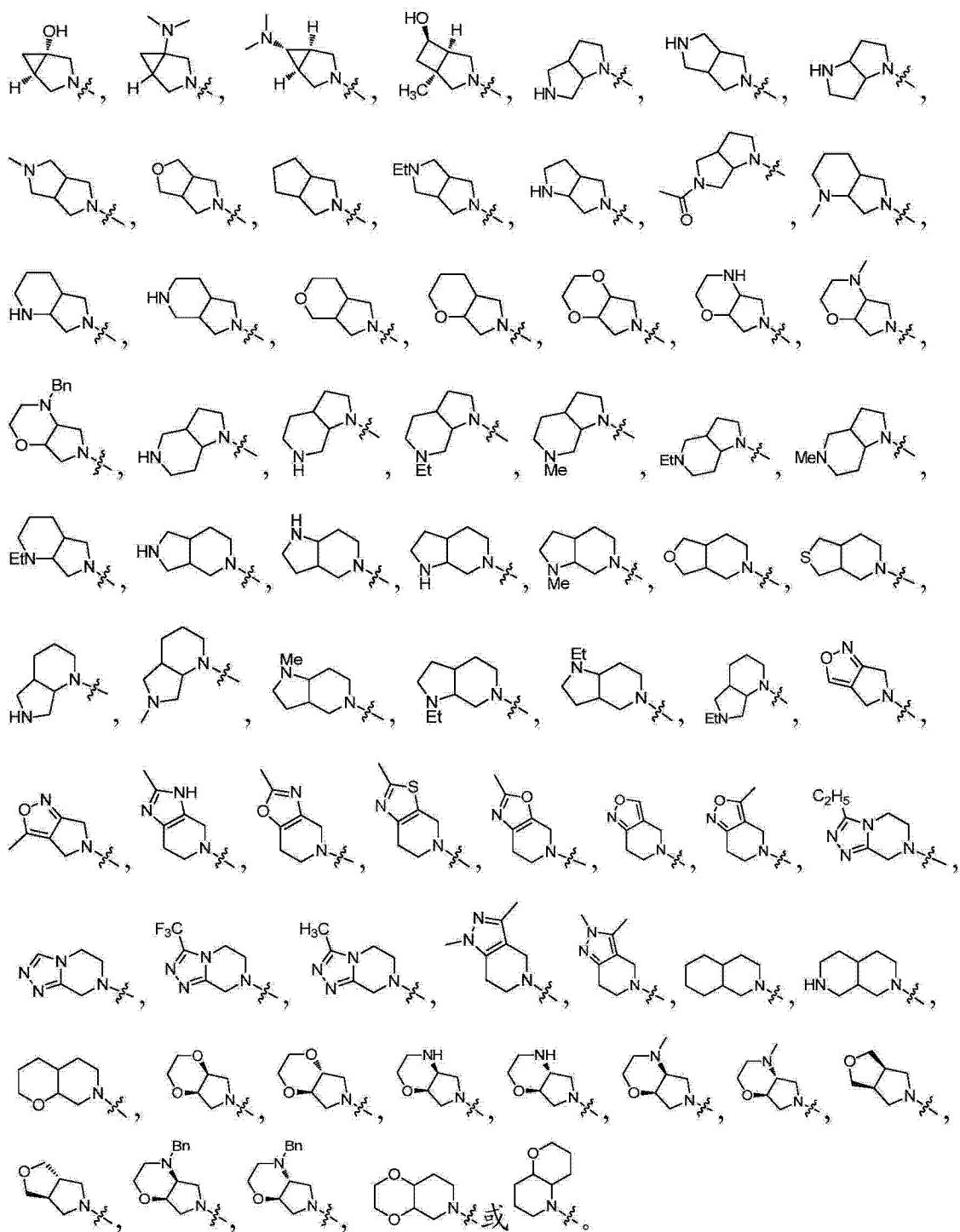
3. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中，

R^d 可以相同或不同，各自独立地为 $R^1-C(=O)-$ ，氢，羟基，甲基，乙基，丙基，丁基，异丙基，戊基， N,N -二甲基氨基， N,N -二乙基氨基，三氟甲基或苄基；和

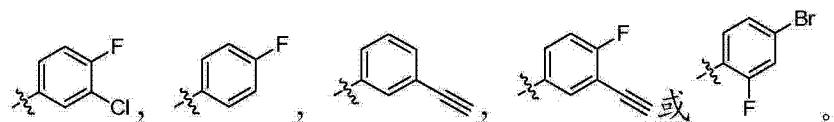
R^1 为氢，甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基或戊基。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中，



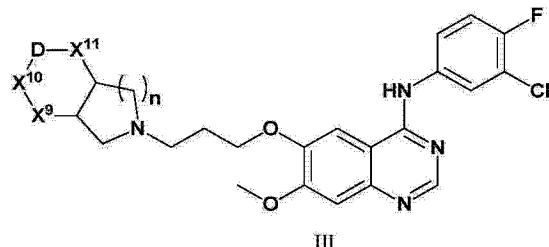


5. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中, R^a选自下列子结构式:



6. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中, R^c为氢, 甲基, 乙基, 丙基, 异丙基或三氟甲基。

7. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其具有如式 III 所示的化合物:

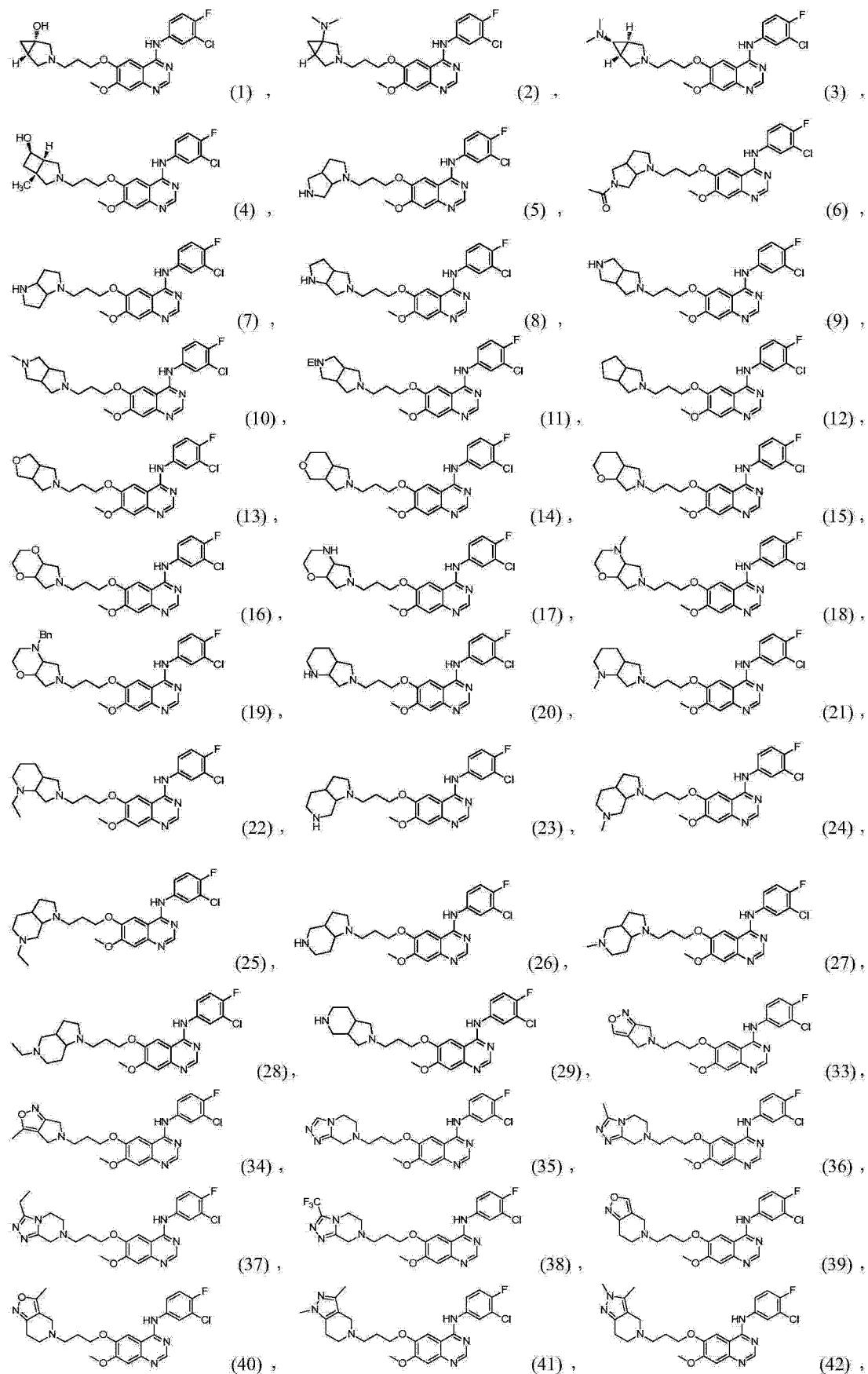


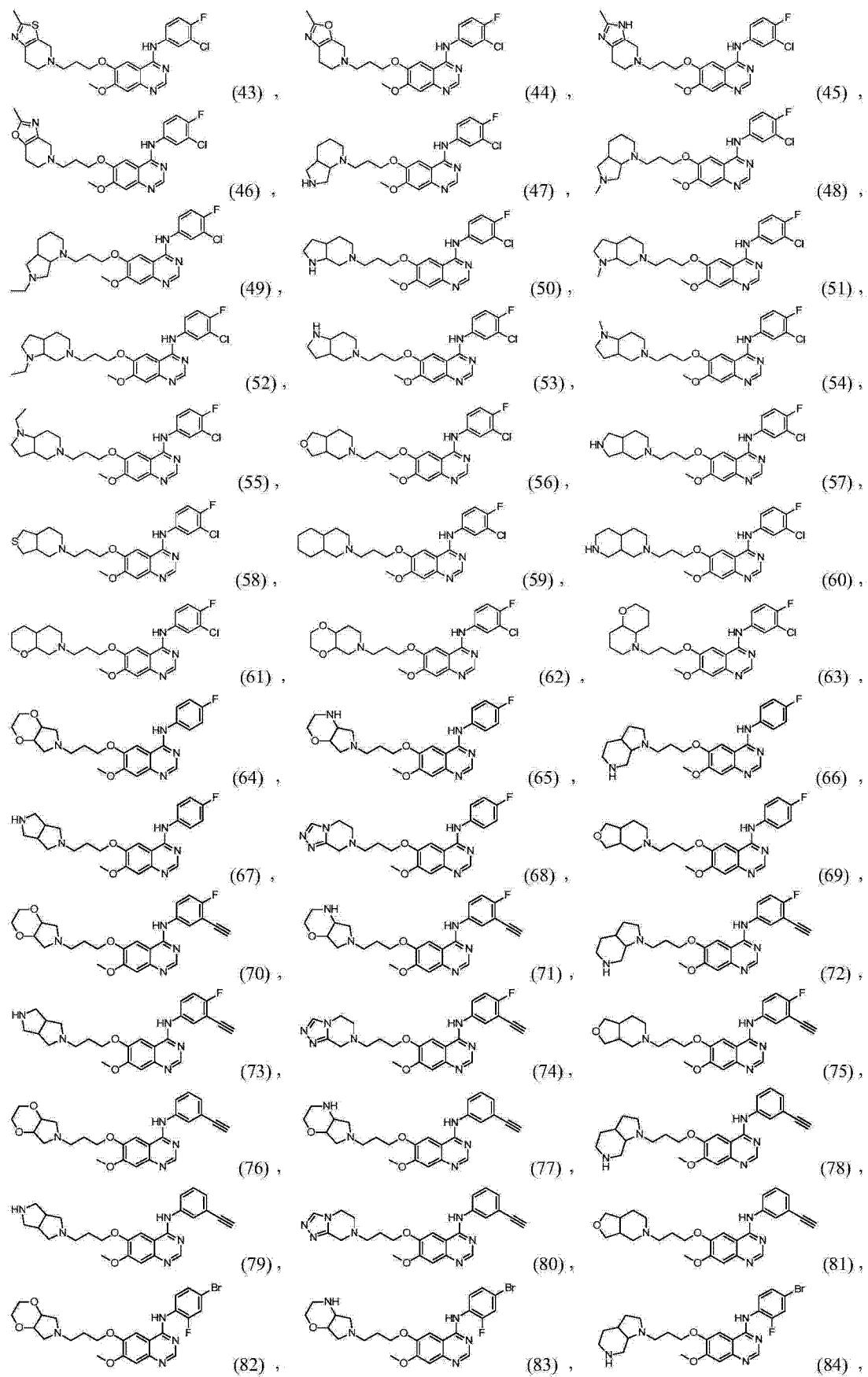
其中，各 X^9 、 X^{10} 和 X^{11} 独立地为 CR^eR^f 、 NR^e 、0 或 S，且 X^9 、 X^{10} 和 X^{11} 不同时为杂原子基团，其中杂原子基团为 NR^e 、0 或 S；

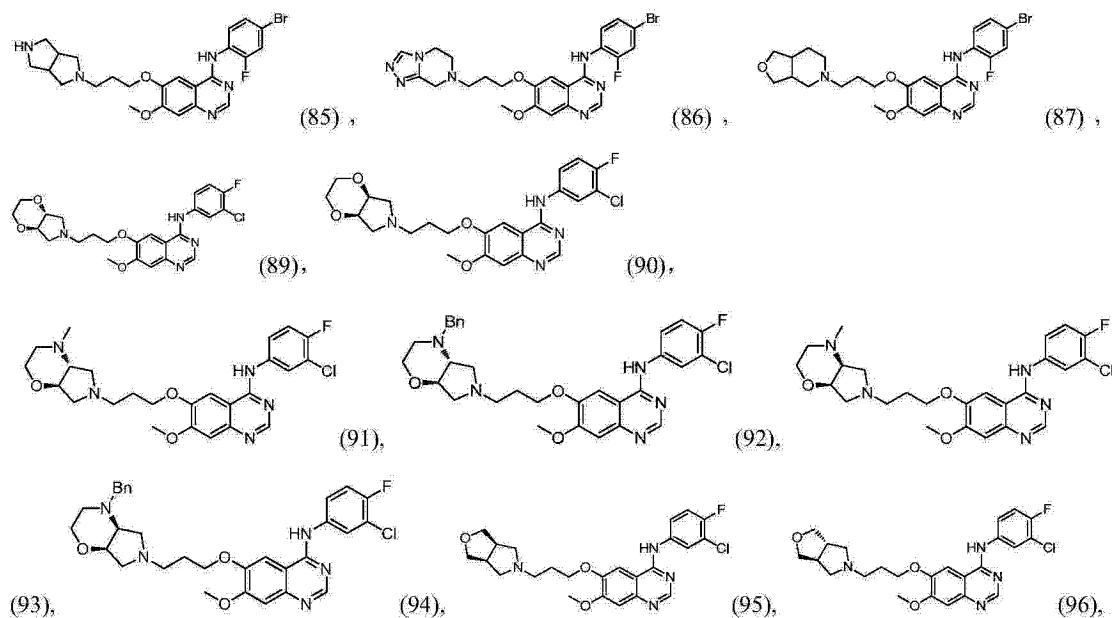
D 为一个键， CH_2 或 CH_2CH_2 ；

各 R^e 和 R^f 独立地为氢， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷基酰基， C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基；和 n 为 1 或 2。

8. 根据权利要求 1 所述的化合物，包含以下其中之一的结构：







或它的立体异构体,互变异构体,或药学上可接受的盐。

9. 一种药物组合物包含根据权利要求 1 所述的化合物,及其药学上可接受的辅剂,媒介物或它们的组合。

10. 根据权利要求 9 所述的药物组合物,其特征在于,所述辅剂为载体或赋形剂。

11. 根据权利要求 10 所述的药物组合物,其特征在于,所述赋形剂为稀释剂。

12. 根据权利要求 9~11 任一项所述的药物组合物,其更进一步地包含治疗剂,这些治疗剂选自化学治疗药物,抗增殖剂或它们的组合。

13. 根据权利要求 12 所述的药物组合物,其特征在于,所述抗增殖剂为用于治疗非小细胞肺癌及表皮癌的药物。

14. 根据权利要求 12 所述的药物组合物,其中所述的治疗剂是阿霉素 (Adriamycin),雷帕霉素 (Rapamycin), Temsirolimus, 依维莫司 (Everolimus), Ixabepilone, 吉西他滨 (Gemcitabine), 环磷酰胺 (Cyclophosphamide), 地塞米松 (Dexamethasone), 依托泊苷 (Etoposide), 氟尿嘧啶 (Fluorouracil), 甲磺酸伊马替尼 (Imatinibmesylate), 达沙替尼 (Dasatinib), 尼罗替尼 (Nilotinib), 埃罗替尼 (Erlotinib), 拉帕替尼 (Lapatinib), 易瑞沙 (Iressa), 索拉非尼 (Sorafenib), 舒尼替尼 (Sunitinib), 干扰素 (Interferon), 卡铂 (Carboplatin), 托泊替康 (Topotecan), 紫杉醇, 长春碱, 长春新碱, 替莫唑胺 (Temozolomide), 托西莫单抗 (Tositumomab), Trabedectin, 阿瓦斯汀 (Bevacizumab), 赫赛汀 (Trastuzumab), 西妥昔单抗 (Cetuximab), 帕尼单抗 (Panitumumab), 或它们的组合。

15. 一种使用权利要求 1~8 任意一项所述的化合物或权利要求 9~14 任意一项所述的药物组合物来生产用于防护、处理或治疗患者增殖性疾病,并减轻其严重程度的药品的用途。

16. 根据权利要求 15 所述的用途,其中所述的增殖性疾病是转移癌,表皮癌,结肠癌,胃腺癌,膀胱癌,乳癌,肾癌,肝癌,肺癌,甲状腺癌,脑瘤,颈癌,前列腺癌,胰腺癌,CNS(中枢神经系统)的癌症,恶性胶质瘤,骨髓增生病,动脉粥样硬化或肺纤维化。

氨基喹唑啉类衍生物及其盐和使用方法

发明领域

[0001] 本发明是关于新的氨基喹唑啉类衍生物及其盐,用于治疗高增殖性的疾病,如与哺乳动物有关的癌症。本发明尤其是关于抑制蛋白酪氨酸激酶活性的化合物,从而抑制细胞间或细胞内的信号响应。本发明同样是关于使用本发明的化合物或药学上包含本发明化合物的组合物来治疗哺乳动物,尤其是人类高增殖性疾病的方法。

[0002] 发明背景

[0003] 蛋白激酶代表了一大类在对细胞功能保持控制和各种细胞病变的调控中起重要作用的蛋白质。蛋白酪氨酸激酶可以归类于生长因子受体(如:VEGFR、EGFR、PDGFR、FGFR 和 erbB2)或非受体(如:c-src 和 bcr-abl)激酶。受体类型的酪氨酸激酶又可分为 20 种不同的亚科;而非受体类型的酪氨酸激酶有很多种亚科。受体酪氨酸激酶是一大类酵素,能使生长因子跨越细胞膜保持细胞外结合区域,跨膜区和细胞内部分作为具有激酶的功能,磷酸化作用于一个具体蛋白酪氨酸残基,从而影响细胞增殖。变体的或不恰当的蛋白激酶活性能导致病情的恶化。

[0004] 所述激酶部分列表包括 ab1、AATK、ALK、Akt、axl、bmx、bcr-abl、B1k、Brk、Btk、csk、c-kit、c-Met、c-src、c-fins、CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK8、CDK9、CDK10、cRaf1、CSF1R、CSK、DDR1、DDR2、EPHA、EPHB、EGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4、Erk、Fak、fes、FER、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FGFR5、Fgr、flt-1、Fps、Frk、Fyn、GSG2、GSK、Hck、ILK、INSRR、IRAK4、ITK、IGF-1R、INS-R、Jak、KSR1、KDR、LMTK2、LMTK3、LTK、Lck、Lyn、MATK、MERTK、MLTK、MST1R、MUSK、NPR1、NTRK、MEK、PLK4、PTK、p38、PDGFR、PIK、PKC、PYK2、RET、ROR1、ROR2、RYK、ros、Ron、SGK493、SRC、SRMS、STYK1、SYK、TEC、TEK、TEX14、TNK1、TNK2、TNNI3K、TXK、TYK2、TYR03、tie、tie2、TRK、Yes 和 Zap70。抑制所述激酶已成为重要的治疗目标。

[0005] 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是一种受体型酪氨酸激酶,在许多肿瘤中过表达和(或)发生突变,通过信号转导控制肿瘤生长,并与新生血管生成、肿瘤的侵袭和转移等有密切的关系。表皮生长因子受体是细胞生长、分化和存活的重要调节因子,其成员有:erbB-1(EGFR, HER1), erbB-2(EGFR, HER2), erbB-3(EGFR, HER3)及 erbB-4(EGFR, HER4)。它们结构相似,均由胞外配体结合区、单链跨膜区及高度保守的蛋白酪氨酸激酶区组成。这一结构具有受体的功能,又具有胞外信号直接转化为胞内效应的能力,是一种新颖的跨膜传递方式。一旦受体与特定配体结合,就能够通过相应的酪氨酸激酶的自身磷酸化而激活受体,从而激活细胞内的信号传导通路。这些信号传递通路包括:Ras 激酶蛋白和促细胞分裂激酶蛋白 MAPK 的活化,此二者的活化又激活细胞核内的多种蛋白,包括细胞周期增殖的关键循环蛋白 D1,从而导致 DNA 合成、细胞生长、分化。生长因子受体的过度激活导致细胞的增殖失控,从而产生各种类型的过度增生疾病,如非小细胞肺癌、乳腺癌、脑癌等。生长因子受体酪氨酸激酶的抑制被证实具有调节细胞复制失控的作用,因此成为新型抗肿瘤药物的靶标。

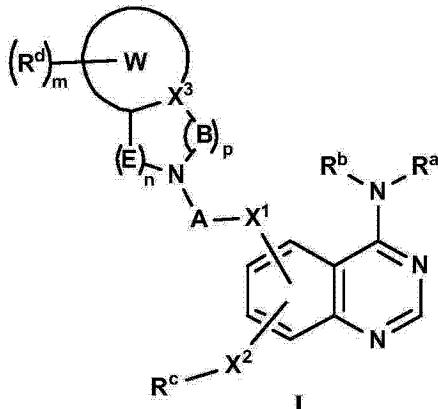
发明摘要

[0006] 本发明涉及到新的氨基喹唑啉类化合物和治疗细胞增殖性疾病的方法。本发明的化合物对蛋白酪氨酸激酶活性有抑制作用。更让人满意的是，本发明的化合物具有多重的抑制剂功能，可以抑制像 EGFR 信号响应。

[0007] 特别地，本发明所涉及的化合物，及其药学上可接受的组合物，都可以有效地作为 EGFR 抑制剂。

[0008] 一方面，本发明涉及一种如式 I 所示的化合物：

[0009]



[0010] 或它的消旋混合物，非对映异构体，对映异构体，几何异构体，互变异构体，氮氧化物，水合物，溶剂化物，代谢产物，或药学上可接受的盐，其中， R^a , R^b , R^c , R^d , A , B , E , X^1 , X^2 , X^3 , W , n , m 和 p 的定义如下所示。

[0011] 其中一些实施例是， R^a 为芳基，杂芳基或不饱和杂环；

[0012] R^b 为烷基或氢；

[0013] R^c 为氢，烷基，卤代烷基，醚烷基，杂烷基，环烷基，杂环基烷基，芳基，芳基烷基，杂芳基或杂芳基烷基；

[0014] 各 X^1 和 X^2 独立地为 S, O, CH_2 或 NH；

[0015] A 为 $-(CH_2)_q-X^4-(CH_2)_k-$ 或 $-(CH_2)_q-$ ；

[0016] 各 B 和 E 独立地为一个键或 CH_2 ；

[0017] X^3 为 N, C, CH 或 CR^x ；

[0018] 为碳环，杂环，芳环或者杂芳环；

[0019] X^4 为 O, S 或 NH；

[0020] R^d 可以相同或不同，各自独立地为 $-CH=CHC(=O)NR^1R^2$, $R^1-S(=O)_g-$, $R^1-S(=O)_g-$, $R^1-OS(=O)_g-$, $R^1-C(=O)-$, $R^1-C(=S)-$, $R^1O(CH_2)_i-O-(CH_2)_j-$, $-(CH_2)_i-NR^1R^2$, 氧代 ($=O$), 醚烷基, 氢, 氟, 氯, 溴, 碘, 羟基, 疏基, 氨基, 硝基, 羧基, 氰基, 烷基, 烷氨基, 羟基取代的烷基, 卤代烷基, 杂烷基, 烷氧基, 烯基, 炔基, 环烷基, 杂环基, 芳基, 杂芳基, 芳基烷基, 杂芳基烷基, 氨基磺酰基, 氨基甲酰基, 芳基氨基, 杂芳基氨基, 芳基烷氨基, 杂芳基烷氨基, 杂环基氨基, 杂环基烷氨基, 芳基氧基, 杂芳基氧基, 芳基烷氧基, 杂芳基烷氧基, 杂环基氧基或杂环基烷氧基；

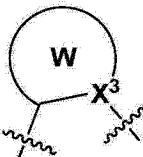
[0021] R^x 为 $-\text{CH}=\text{CHC}(=0)\text{NR}^1\text{R}^2$, $\text{R}^1-\text{S}(=0)_g-$, $\text{R}^1-\text{S}(=0)_g\text{O}-$, $\text{R}^1-\text{OS}(=0)_g-$, $\text{R}^1-\text{C}(=0)-$, $\text{R}^1-\text{C}(=S)-$, $\text{R}^1\text{O}(\text{CH}_2)_i-\text{O}-(\text{CH}_2)_j-$, $-(\text{CH}_2)_i-\text{NR}^1\text{R}^2$, 酰烷基, 氟, 氯, 溴, 碘, 羟基, 疏基, 氨基, 硝基, 羧基, 氰基, 烷基, 烷氨基, 羟基取代的烷基, 卤代烷基, 杂烷基, 烷氧基, 烯基, 炔基, 环烷基, 杂环基, 芳基, 杂芳基, 芳基烷基, 杂芳基烷基, 氨基磺酰基, 氨基甲酰基, 芳基氨基, 杂芳基氨基, 芳基烷氨基, 杂芳基烷氨基, 杂环基氨基, 杂环基烷氨基, 芳基氧基, 杂芳基氧基, 芳基烷氧基, 杂芳基烷氧基, 杂环基氧基或杂环基烷氧基;

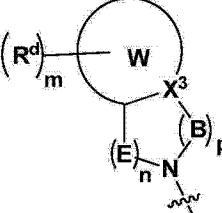
[0022] 各 n , m , i , j , k , p 或 q 独立地为 1, 2, 3, 4 或 5;

[0023] 各 g 独立地为 0, 1 或 2;

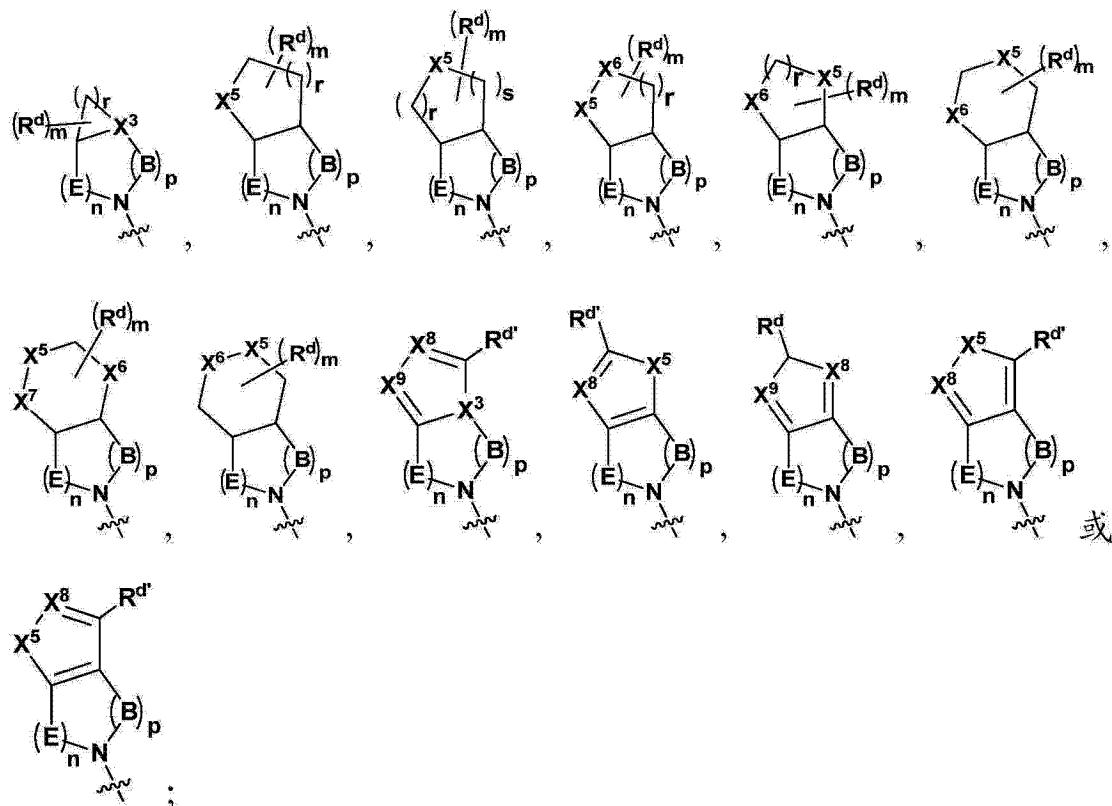
[0024] 各 R^1 和 R^2 独立地为氢, 烷基, 环烷基, 芳基烷基, 杂芳基烷基或卤代烷基; 和

[0025] 其中每一个基团 $-\text{CH}=\text{CHC}(=0)\text{NR}^1\text{R}^2$, $\text{R}^1-\text{S}(=0)_g-$, $\text{R}^1-\text{S}(=0)_g\text{O}-$, $\text{R}^1-\text{OS}(=0)_g-$, $\text{R}^1-\text{C}(=0)-$, $\text{R}^1-\text{C}(=S)-$, $\text{R}^1\text{O}(\text{CH}_2)_i-\text{O}-(\text{CH}_2)_j-$, $-(\text{CH}_2)_i-\text{NR}^1\text{R}^2$, 酰烷基, 不饱和杂环, 氨基, 羧基, 烷基, 烷氨基, 羟基取代的烷基, 卤代烷基, 杂烷基, 烷氧基, 烯基, 炔基, 环烷基, 杂环基, 芳基, 杂芳基, 芳基烷基, 杂芳基烷基, 氨基磺酰基, 氨基甲酰基, 芳基氨基, 杂芳基氨基, 芳基烷氨基, 杂芳基烷氨基, 杂环基氨基, 杂环基烷氨基, 芳基氧基, 杂芳基氧基, 芳基烷氧基, 杂芳基烷氧基, 杂环基氧基或杂环基烷氧基均可以是取代或非取代的基团, 其中所述的取代基是, 羟基, 羟基烷基, 氨基, 卤素, 氰基, 氧代 ($=0$), 芳基, 杂芳基, 烷氧基, 烷基, 卤代烷基, 氨基烷基, 烷基氨基, 烯基, 炔基, 杂环基, 疏基, 硝基, 芳基氨基或芳基烷基。

[0026] 其中一些实施例是,  为 C_{3-10} 碳环基或 C_{2-10} 杂环基。

[0027] 其中一些实施例是,  结构单元选自以下子结构:

[0028]



[0029] 其中,各 X^5 , X^6 和 X^7 独立地为 0, NH, NR^y或 S ;

[0030] 各 X^8 和 X^9 独立地为 N 或 CH ;

[0031] 各 n, m, p, r 和 s 独立地为 1, 2, 3, 4 或 5 ;

[0032] $R^{d'}$ 为 $-CH = CHC(=O)NR^1R^2$, $R^1-S(=O)_g-$, $R^1-S(=O)_gO-$, $R^1-OS(=O)_g-$, $R^1-C(=O)-$, $R^1-C(=S)-$, $R^1O(CH_2)_i-O-(CH_2)_j-$, $-(CH_2)_i-NR^1R^2$, 醚烷基, 氢, 氟, 氯, 溴, 碘, 羟基, 疏基, 氨基, 硝基, 羧基, 氰基, 烷基, 烷氨基, 羟基取代的烷基, 卤代烷基, 杂烷基, 烷氧基, 烯基, 炔基, 环烷基, 杂环基, 芳基, 杂芳基, 芳基烷基, 杂芳基烷基, 氨基磺酰基, 氨基甲酰基, 芳基氨基, 杂芳基氨基, 芳基烷氨基, 杂芳基烷氨基, 杂环基氨基, 杂环基烷氨基, 芳基氨基, 杂芳基氨基, 芳基烷氨基, 杂芳基烷氨基, 杂环基氨基或杂环基烷氨基 ;

[0033] R^y 为 $-CH = CHC(=O)NR^1R^2$, $R^1-C(=O)-$, $R^1-C(=S)-$, $R^1O(CH_2)_i-O-(CH_2)_j-$, $-(CH_2)_i-NR^1R^2$, 醚烷基, 氢, 氟, 氯, 溴, 碘, 羟基, 疏基, 硝基, 羧基, 氰基, 烷基, 羟基取代的烷基, 卤代烷基, 杂烷基, 烷氧基, 烯基, 炔基, 环烷基, 杂环基, 芳基, 杂芳基, 芳基烷基, 杂芳基氨基, 杂芳基氨基, 芳基烷氨基, 杂环基氨基或杂环基烷氨基 ;

[0034] R^d 可以相同或不同,各自独立地为 $-CH = CHC(=O)NR^1R^2$, $R^1-S(=O)_g-$, $R^1-S(=O)_gO-$, $R^1-OS(=O)_g-$, $R^1-C(=O)-$, $R^1-C(=S)-$, $R^1O(CH_2)_i-O-(CH_2)_j-$, $-(CH_2)_i-NR^1R^2$, 氧代 ($=O$), 醚烷基, 氢, 氟, 氯, 溴, 碘, 羟基, 疏基, 氨基, 硝基, 羧基, 氰基, 烷基, 烷氨基, 羟基取代的烷基, 卤代烷基, 杂烷基, 烷氧基, 烯基, 炔基, 环烷基, 杂环基, 芳基, 杂芳基, 芳基烷基或杂芳基烷基 ;和

[0035] 各 R^1 和 R^2 独立地为氢, 烷基, 环烷基, 芳基烷基, 杂芳基烷基或卤代烷基。

[0036] 另外一些实施例是, X^3 为 N, C 或 CH。

[0037] 另外一些实施例是, $R^{d'}$ 为 $-CH = CHC(=O)NR^1R^2$, $R^1O(CH_2)_i-O-(CH_2)_j-$, $-(CH_2)_i-NR^1R^2$, C_{2-10} 醚烷基, 氢, 氟, 氯, 溴, 碘, 羟基, 疏基, 氨基, 硝基, 羧基, 氰基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷

氨基, 羟基取代的 C₁₋₁₀ 烷基, 卤代 C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 杂烷基, C₁₋₆ 烷氧基, C₂₋₆ 烯基, C₃₋₈ 环烷基, C₂₋₁₀ 杂环基, C₆₋₁₀ 芳基, C₁₋₉ 杂芳基, C₆₋₁₀ 芳基 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₉ 杂芳基 C₁₋₆ 烷基;

[0038] 各 i 和 j 独立地为 1, 2, 3, 4 或 5; 和

[0039] 各 R¹ 和 R² 独立地为 氢, C₁₋₆ 烷基, C₃₋₈ 环烷基, C₆₋₁₀ 芳基 C₁₋₆ 烷基, C₁₋₉ 杂芳基 C₁₋₆ 烷基或 卤代 C₁₋₆ 烷基。

[0040] 另外一些实施例是, R^d 可以相同或不同, 各自独立地为 -CH = CHC(=O)NR¹R², R¹-S(=O)_g-, R¹-S(=O)_g0-, R¹-OS(=O)_g-, R¹-C(=O)-, R¹-C(=S)-, R¹O(CH₂)_i-O-(CH₂)_j-, -(CH₂)_i-NR¹R², 氧代 (=O), C₂₋₁₀ 醚烷基, 氢, 氟, 氯, 溴, 碘, 羟基, 疏基, 氨基, 硝基, 羧基, 氰基, C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 烷氨基, 羟基取代的 C₁₋₁₀ 烷基, 卤代 C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 杂烷基, C₁₋₆ 烷氧基, C₂₋₆ 烯基, C₂₋₆ 烯基, C₃₋₈ 环烷基, C₂₋₁₀ 杂环基, C₆₋₁₀ 芳基, C₁₋₉ 杂芳基, C₆₋₁₀ 芳基 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₉ 杂芳基 C₁₋₆ 烷基;

[0041] 各 i 和 j 独立地为 1, 2, 3, 4 或 5;

[0042] 各 g 独立地为 0, 1 或 2; 和

[0043] 各 R¹ 和 R² 独立地为 氢, C₁₋₆ 烷基, C₃₋₈ 环烷基, C₆₋₁₀ 芳基 C₁₋₆ 烷基, C₁₋₉ 杂芳基 C₁₋₆ 烷基或 卤代 C₁₋₆ 烷基。

[0044] 另外一些实施例是, R^d 可以相同或不同, 各自独立地为 R¹-C(=O)-, 氧代 (=O), 甲氧基甲基, 乙氧基甲基, 甲氧基乙氧基甲基, 氢, 羟基, 甲基, 乙基, 丙基, 丁基, 异丙基, 戊基, N, N- 二甲基氨基, N, N- 二乙基氨基, 三氟甲基或 苄基; 和

[0045] R¹ 为 氢, 甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基或 戊基。

[0046] 另外一些实施例是, R^y 为 -CH = CHC(=O)NR¹R², R¹O(CH₂)_i-O-(CH₂)_j-, -(CH₂)_i-NR¹R², C₂₋₁₀ 醚烷基, 氢, 氟, 氯, 溴, 碘, 羟基, 疏基, 硝基, 羧基, 氰基, C₁₋₆ 烷基, 羟基取代的 C₁₋₆ 烷基, 卤代 C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 杂烷基, C₂₋₆ 烯基, C₂₋₆ 烯基, C₃₋₈ 环烷基, C₂₋₁₀ 杂环基, C₆₋₁₀ 芳基, C₁₋₉ 杂芳基, C₆₋₁₀ 芳基 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₉ 杂芳基 C₁₋₆ 烷基;

[0047] 各 i 和 j 独立地为 1, 2, 3, 4 或 5; 和

[0048] 各 R¹ 和 R² 独立地为 氢, C₁₋₆ 烷基, C₃₋₈ 环烷基, C₆₋₁₀ 芳基 C₁₋₆ 烷基, C₁₋₉ 杂芳基 C₁₋₆ 烷基或 卤代 C₁₋₆ 烷基。

[0049] 其中一些实施例是, R^d 可以相同或不同, 各自独立地为 -CH = CHC(=O)NR¹R², R¹-S(=O)_g-, R¹-S(=O)_g0-, R¹-OS(=O)_g-, R¹-C(=O)-, R¹-C(=S)-, R¹O(CH₂)_i-O-(CH₂)_j-, -(CH₂)_i-NR¹R², 氧代 (=O), C₂₋₁₀ 醚烷基, 氢, 氟, 氯, 溴, 碘, 羟基, 疏基, 氨基, 硝基, 羧基, 氰基, C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 烷氨基, 羟基取代的 C₁₋₁₀ 烷基, 卤代 C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 杂烷基, C₁₋₆ 烷氧基, C₂₋₆ 烯基, C₂₋₆ 烯基, C₃₋₈ 环烷基, C₂₋₁₀ 杂环基, C₆₋₁₀ 芳基, C₁₋₉ 杂芳基, C₆₋₁₀ 芳基 C₁₋₆ 烷基, C₁₋₉ 杂芳基 C₁₋₆ 烷基, C₆₋₁₀ 芳基氨基, C₁₋₉ 杂芳基氨基, C₆₋₁₀ 芳基 C₁₋₆ 烷氨基, C₁₋₉ 杂芳基 C₁₋₆ 烷氨基, C₂₋₁₀ 杂环基氨基, C₂₋₁₀ 杂环基 C₁₋₆ 烷氨基, C₆₋₁₀ 芳基氧基, C₁₋₉ 杂芳基氧基, C₆₋₁₀ 芳基 C₁₋₆ 烷氧基, C₁₋₉ 杂芳基 C₁₋₆ 烷氧基, C₂₋₁₀ 杂环基氧基或 C₂₋₁₀ 杂环基 C₁₋₆ 烷氧基; 和

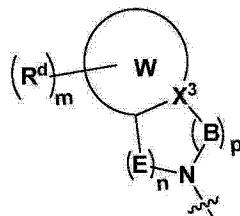
[0050] 各 R¹ 和 R² 独立地为 氢, C₁₋₆ 烷基, C₃₋₈ 环烷基, C₆₋₁₀ 芳基 C₁₋₆ 烷基, C₁₋₉ 杂芳基 C₁₋₆ 烷基或 卤代 C₁₋₆ 烷基。

[0051] 其中一些实施例是, R^x 为 -CH = CHC(=O)NR¹R², R¹O(CH₂)_i-O-(CH₂)_j-, -(CH₂)_i-NR¹R², C₂₋₁₀ 醚烷基, 氢, 氟, 氯, 溴, 碘, 羟基, 疏基, 氨基, 硝基, 羧基, 氰基, C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 烷氨基, 羟基取代的 C₁₋₁₀ 烷基, 卤代 C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 杂烷基, C₁₋₆ 烷氧基, C₂₋₆ 烯基, C₂₋₆ 烯基, C₃₋₈ 环烷基

基, C_{2-10} 杂环基, C_{6-10} 芳基, C_{1-9} 杂芳基, C_{6-10} 芳基氨基, C_{1-9} 杂芳基氨基, C_{2-10} 杂环基氨基, C_{6-10} 芳基氧基, C_{1-9} 杂芳基氧基或 C_{2-10} 杂环基氧基; 和

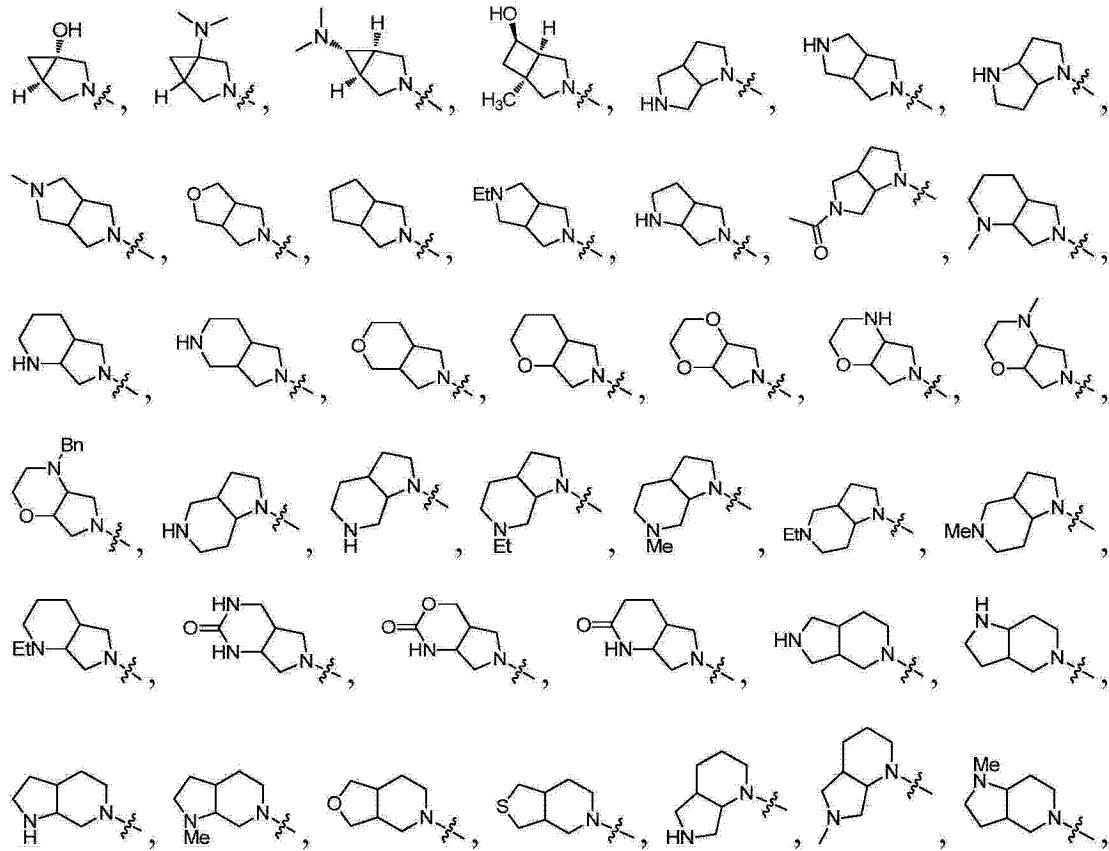
[0052] 各 R^1 和 R^2 独立地为氢, C_{1-6} 烷基, C_{3-8} 环烷基, C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基, C_{1-9} 杂芳基 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基。

[0053] 其中一些实施例是,

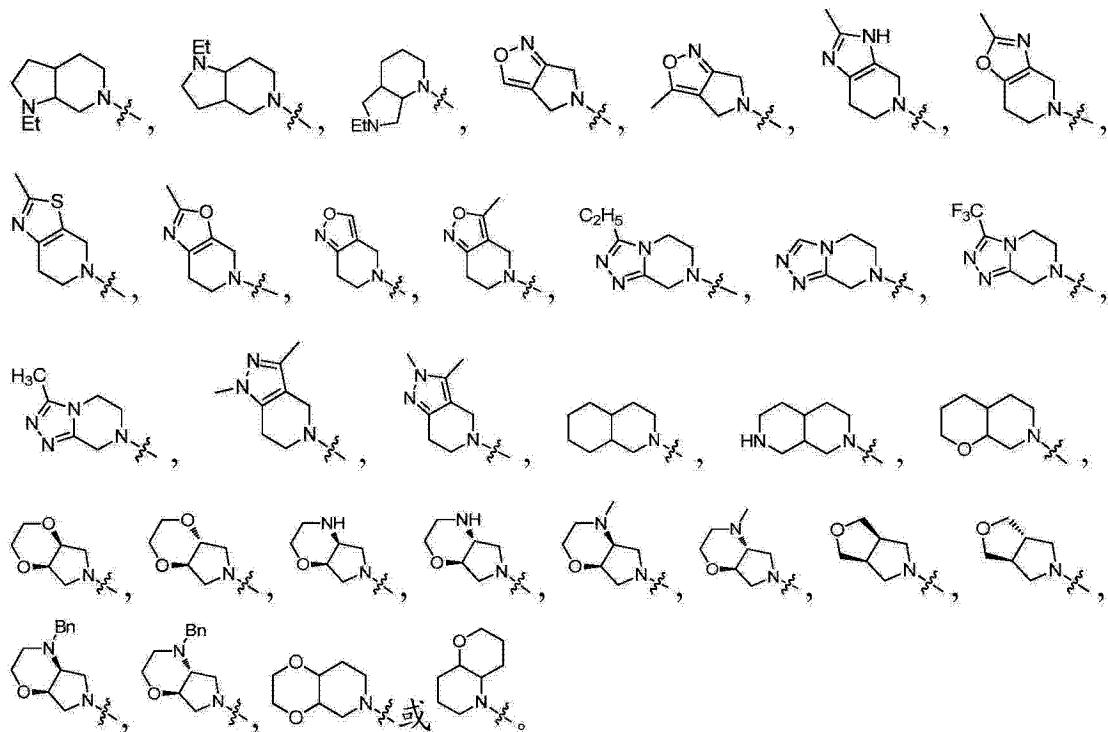


结构单元选自以下子结构:

[0054]

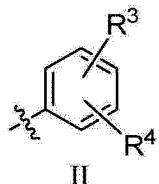


[0055]



[0056] 其中一些实施例是, R^a为式 II 所示的结构式 :

[0057]

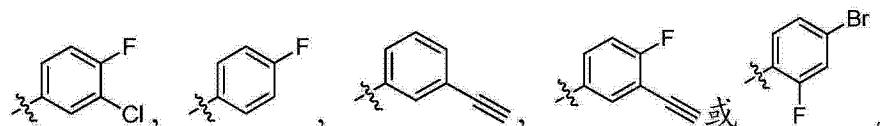


[0058] 其中, 各 R³和 R⁴独立地为氢, 氟, 氯, 溴, 碘, 烯基, 炔基, 烷基, 环烷基, 卤代烷基, 杂烷基, 烷氧基, 烷氨基, 杂环基, 羟基, 氨基, 硝基, 羧基, 氰基, 芳基, 杂芳基, 芳基烷基, 杂芳基烷基, 氨基磺酰基, 氨基甲酰基, 芳基氨基, 杂芳基氨基, 芳基烷氨基, 杂芳基烷氨基, 杂环基氨基, 杂环基烷氨基, 杂芳基氧基, 芳基烷氧基, 杂芳基烷氧基, 杂环基氧基或杂环基烷氧基。

[0059] 另外一些实施例是, 各 R³和 R⁴独立地为氢, 氟, 氯, 溴, 碘, C₂₋₆烯基, C₂₋₆炔基, C₁₋₆烷基, 卤代C₁₋₆烷基, 羟基, 氨基, 硝基, 羧基, 氰基, C₆₋₁₀芳基或C₁₋₉杂芳基。

[0060] 另外一些实施例是, R^a选自下列子结构式 :

[0061]



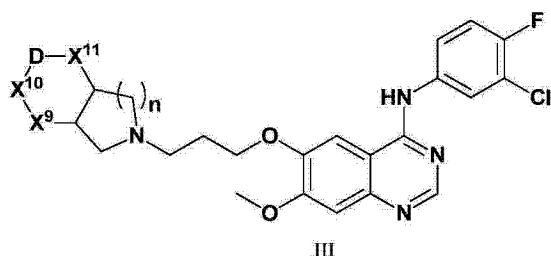
[0062] 其中一些实施例是, R^b为氢或C₁₋₆烷基。

[0063] 其中一些实施例是, R^c为氢, C₁₋₆烷基, 卤代C₁₋₆烷基, C₂₋₁₀醚烷基, C₁₋₆杂烷基, C₃₋₈环烷基, C₂₋₁₀杂环烷基, C₆₋₁₀芳基, C₆₋₁₀芳基C₁₋₆烷基, C₁₋₉杂芳基或C₁₋₉杂芳基C₁₋₆烷基。

[0064] 其中一些实施例是, R^c为氢, 甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 三氟甲基, 甲氧基乙基, 环丙基, 环戊基, 苯基或苯基甲基。

[0065] 其中一些实施例是，本发明具有如式 III 所示的化合物：

[0066]



[0067] 其中，各 X^9 、 X^{10} 和 X^{11} 独立地为 CR^eR^f ， NR^e ，O 或 S，且 X^9 、 X^{10} 和 X^{11} 不同时为杂原子基团，其中杂原子基团为 NR^e ，O 或 S；

[0068] D 为一个键， CH_2 或 CH_2CH_2 ；

[0069] 各 R^e 和 R^f 独立地为氢， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷基酰基， C_{3-8} 环烷基， C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基， C_{1-9} 杂芳基 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基；和

[0070] n 为 1 或 2。

[0071] 本发明一方面涉及药物组合物，包含本发明的化合物，或它们的立体异构体，几何异构体，互变异构体，氮氧化物，水合物，溶剂化物，代谢产物，药学上可接受的盐或它们的前药，或任选的药学上可接受的载体，赋形剂，稀释剂，辅剂，媒介物，或它们的组合。其中一些实施例是，这些化合物是蛋白酪氨酸激酶抑制剂，另外一些实施例是，这些化合物是 EGFR 信号响应的抑制剂。

[0072] 其中一些实施例是，本发明所述的药物组合物进一步地包含附加治疗剂，这些附加治疗剂优选为化学治疗药物，抗增殖剂，用于治疗非小细胞肺癌及表皮癌的药物，或它们的组合。

[0073] 其中一些实施例是，本发明所述的附加治疗剂是阿霉素 (Adriamycin)，雷帕霉素 (Rapamycin)，Temsirolimus，依维莫司 (Everolimus)，Ixabepilone，吉西他滨 (Gemcitabine)，环磷酰胺 (Cyclophosphamide)，地塞米松 (Dexamethasone)，依托泊苷 (Etoposide)，氟尿嘧啶 (Fluorouracil)，甲磺酸伊马替尼 (Imatinib mesylate)，达沙替尼 (Dasatinib)，尼罗替尼 (Nilotinib)，埃罗替尼 (Erlotinib)，拉帕替尼 (Lapatinib)，易瑞沙 (Iressa)，索拉非尼 (Sorafenib)，舒尼替尼 (Sunitinib)，干扰素 (Interferon)，卡铂 (Carboplatin)，托泊替康 (Topotecan)，紫杉醇，长春碱，长春新碱，替莫唑胺 (Temozolomide)，托西莫单抗 (Tositumomab)，Trabedectin，阿瓦斯汀 (Bevacizumab)，赫赛汀 (Trastuzumab)，西妥昔单抗 (Cetuximab)，帕尼单抗 (Panitumumab)，或它们的组合。

[0074] 本发明另一方面涉及防护、处理、治疗或减轻患者增殖性病症的方法，所述方法包含使用本发明的化合物或含有本发明的化合物的药物组合物的药学上可接受的有效剂量对患者进行给药。

[0075] 本发明另一方面涉及使用一种本发明的化合物或包含本发明的化合物的药物组合物来生产用于防护、处理或治疗患者增殖性病症，并减轻其严重程度的药品的用途。

[0076] 其中一些实施例是，本发明的增殖性病症是转移癌。另外一些实施例是，本发明的增殖性病症是表皮癌，结肠癌，胃腺癌，膀胱癌，乳癌，肾癌，肝癌，肺癌，甲状腺癌，脑瘤，颈癌，前列腺癌，胰腺癌，CNS (中枢神经系统) 的癌症，恶性胶质瘤，或骨髓增生病。另外一些

实施例是，本发明的增殖性病症是动脉粥样硬化或肺纤维化。

[0077] 本发明另一方面涉及一种在生物标本内抑制或调整蛋白激酶活性的方法，所述方法包含使用本发明的化合物或包含本发明的化合物的药物组合物与所述的生物标本接触。

[0078] 其中一些实施例是，本发明所述的蛋白激酶是受体酪氨酸激酶，另外一些实施例是，所述受体酪氨酸激酶是EGFR。

[0079] 本发明另一方面涉及一种抑制蛋白酪氨酸激酶的方法，该方法包含激酶与本发明的化合物或组合物接触。本发明特别涉及到一种抑制EGFR信号响应的方法，该方法包含受体与本发明的化合物或组合物接触。抑制受体蛋白激酶活性，特别是EGFR响应，可以在单细胞或多细胞有机体中进行。如果存在于多细胞有机体，本发明所描述的方法包含使用本发明的化合物或组合物对有机体进行给药。其中一些实施例是，所述有机体是哺乳动物，另外一些实施例是，所述有机体是人类。另外一些实施例是，所述方法更进一步地包含激酶与附加治疗剂的接触。

[0080] 本发明另一方面涉及一种抑制细胞增生活性的方法，该方法包含细胞与本发明的化合物或组合物能有效抑制细胞增生的剂量接触。另外一些实施例是，所述方法更进一步地包含细胞与附加治疗剂的接触。

[0081] 本发明另一方面涉及对患者细胞增生性疾病的治疗方法，该方法包含患者需要有效治疗所需本发明的化合物或其组合物给药的剂量。另外一些实施例是，所述方法更进一步地包含附加治疗剂的给药。

[0082] 本发明另一方面涉及一种抑制患者肿瘤生长的方法，该方法包含患者需要有效治疗所需本发明的化合物或其组合物给药的剂量。另外一些实施例是，所述方法更进一步地包含附加治疗剂的给药。

[0083] 本发明另一方面涉及式(I)所包含的化合物的制备、分离和纯化的方法。

[0084] 前面所述内容只概述了本发明的某些方面，但并不限于这些方面。这些方面及其他方面的内容将在下面作更加具体完整的描述。

附图说明

[0085] 图1为实施例C中激酶试验过程

[0086] 本发明的详细说明书

[0087] 定义和一般术语

[0088] 本发明将会把确定的具体化的內容所对应的文献详细列出，实施例都伴随有结构式和化学式的图解。本发明有预期地涵盖所有的选择余地、变体和同等物，这些可能像权利要求所定义的那样包含在现有发明领域。所属领域的技术人员将识别许多类似或等同于在此所描述的方法和物质，这些可以应用于本发明的实践中去。本发明绝非限于方法和物质的描述。有很多文献和相似的物质与本发明申请相区别或抵触，其中包括但不限于术语的定义，术语的用法，描述的技术，或像本发明申请所控制的范围。

[0089] 本发明将应用以下定义除非其他方面表明。根据本发明的目的，化学元素根据元素周期表，CAS版本和化学药品手册，75, thEd, 1994来定义。另外，有机化学一般原理见"Organic Chemistry," Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito:1999, and "March's Advanced Organic Chemistry," by Michael B. Smith and Jerry March, John

Wiley&Sons, New York:2007,因此所有的内容都融合了参考文献。

[0090] 像本发明所描述的,本发明的化合物可以任选地被一个或多个取代基所取代,如本发明的通式化合物,或者像实施例里面特殊的例子,子类,和本发明所包含的一类化合物。应了解“任选取代的”这个术语与“取代或非取代的”这个术语可以交换使用。一般而言,术语“任选地”不论是否位于术语“取代的”之前,表示所给结构中的一个或多个氢原子被具体取代基所取代。除非其他方面表明,一个任选的取代基团可以有一个取代基在基团各个可取代的位置进行取代。当所给出的结构式中不只一个位置能被选自具体基团的一个或多个取代基所取代,那么取代基可以相同或不同地在各个位置取代。其中所述的取代基可以是,但并不限于,羟基,羟基烷基,卤代烷基,氨基烷基,氨基,卤素,氰基,氧代(=O),芳基,杂芳基,烷氧基,烷基,烯基,炔基,杂环基,巯基,硝基,芳基氨基,芳基烷基等等。

[0091] 本发明使用的术语“脂肪族的”或“脂肪族基团”,表示直链(即非支链)或支链,取代或非取代的完全饱和或含有一个或多个不饱和度的烃链。除非另外详细说明,脂肪族基团含有1-20个碳原子,其中一些实施例是,脂肪族基团含有1-10个碳原子,另外一些实施例是,脂肪族基团含有1-8个碳原子,另外一些实施例是,脂肪族基团含有1-6个碳原子,另外一些实施例是,脂肪族基团含有1-4个碳原子,另外一些实施例是,脂肪族基团含有1-3个碳原子。合适的脂肪族基团包括,但并不限于,直链或支链,取代或非取代的烷基,亚烷基,烯基或炔基基团,如甲基,乙基,丙基,乙烯基等。

[0092] 本发明使用的术语“烷基”包括1-20个碳原子饱和直链或支链的单价烃基,其中烷基可以独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。其中一些实施例是,烷基含有1-10个碳原子,另外一些实施例是,烷基含有1-8个碳原子,另外一些实施例是,烷基含有1-6个碳原子,另外一些实施例是,烷基含有1-4个碳原子,另外一些实施例是,烷基含有1-3个碳原子。烷基基团更进一步的实例包括,但并不限于,甲基(Me, -CH₃),乙基(Et, -CH₂CH₃),正丙基(n-Pr, -CH₂CH₂CH₃),异丙基(i-Pr, -CH(CH₃)₂),正丁基(n-Bu, -CH₂CH₂CH₂CH₃),异丁基(i-Bu, -CH₂CH(CH₃)₂),仲丁基(s-Bu, -CH(CH₃)CH₂CH₃),叔丁基(t-Bu, -C(CH₃)₃),正戊基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃),2-戊基(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃),3-戊基(-CH(CH₂CH₃)₂),2-甲基-2-丁基(-C(CH₃)₂CH₂CH₃),3-甲基-2-丁基(-CH(CH₃)CH(CH₃)₂),3-甲基-1-丁基(-CH₂CH₂CH(CH₃)₂),2-甲基-1-丁基(-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃),正己基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃),2-己基(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃),3-己基(-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)),2-甲基-2-戊基(-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃),3-甲基-2-戊基(-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃),4-甲基-2-戊基(-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂),3-甲基-3-戊基(-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂),2-甲基-3-戊基(-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂),2,3-二甲基-2-丁基(-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂),3,3-二甲基-2-丁基(-CH(CH₃)C(CH₃)₃),正庚基,正辛基,等等。术语“烷基”和其前缀“烷”在此处使用,都包含直链和支链的饱和碳链。

[0093] 本发明使用的术语“卤代烷基”表示烷基被一个或多个相同或不同的卤原子所取代,其中烷基具有如本发明所述的含义,卤原子即氟、氯、溴或碘,这样的实例包括,但并不限于三氟甲基,三氟乙基等。

[0094] 本发明使用的术语“羟基取代的烷基”表示烷基被一个或多个羟基基团所取代,其中烷基具有如本发明所述的含义,这样的实例包括,但并不限于,羟甲基,(R)-羟乙基,(S)-羟乙基,(R)-羟丙基,(S)-羟丙基,2-羟基丙基,2-羟基-2-丙基,3-羟基-3-戊基

等。

[0095] 本发明使用的术语“醚烷基”表示烷基中含有一个或多个 O 或 S，并由碳原子与其余分子相连，其中烷基具有如本发明所述的含义，这样的实例包括，但不限于，甲氧基甲基，乙氧基乙基，丙氧基丙基，乙氧基乙氧基乙基等。

[0096] 术语“烯基”表示 2-12 个碳原子直链或支链的一价烃基，其中至少一个位置为不饱和状态，即一个 C-C 为 sp^2 双键，其中链烯基的基团可以独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代，包括基团有“反”“正”或“E”“Z”的定位，其中具体的实例包括，但并不限于，乙烯基 (-CH = CH₂)，烯丙基 (-CH₂CH = CH₂)，丙烯基 (CH₃CH = CH-) 等等。

[0097] 术语“炔基”表示 2-12 个碳原子直链或支链的一价烃基，其中至少一个位置为不饱和状态，即一个 C-C 为 sp 三键，其中炔基基团可以独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代，具体的实例包括，但并不限于，乙炔基 (-C ≡ CH)，炔丙基 (-CH₂C ≡ CH)，等等。

[0098] 术语“碳环基”或“环烷基”是指一价或多价，非芳香族，饱和或部分不饱和环，包括 3-12 个碳原子的单环或 7-12 个碳原子的二环。具有 7-12 个原子的双碳环可以是二环 [4,5], [5,5], [5,6] 或 [6,6] 体系，同时具有 9 或 10 个原子的双碳环可以是二环 [5,6] 或 [6,6] 体系。合适的碳环基包括，但并不限于，环烷基，环烯基和环炔基。碳环基的实例进一步包括，但绝不限于，环丙基，环丁基，环戊基，1-环戊基-1-烯基，1-环戊基-2-烯基，1-环戊基-3-烯基，环己基，1-环己基-1-烯基，1-环己基-2-烯基，1-环己基-3-烯基，环己二烯基，环庚基，环辛基，环壬基，环癸基，环十一烷基，环十二烷基，等等。并且所述“碳环基”或“环烷基”可以是取代或非取代的，其中取代基可以是，但并不限于，羟基，氨基，卤素，氰基，芳基，杂芳基，烷氧基，烷基，烯基，炔基，杂环基，巯基，硝基，芳基氧基，芳基烷基等等。

[0099] 术语“环烷基氧基”或“碳环基氧基”包括任选取代的环烷基，如本发明所定义的，连接到氧原子上，并且由氧原子与其余分子相连，这样的实例包括，但并不限于环丙基氧基，环戊基氧基，环己基氧基，羟基取代的环丙基氧基等。

[0100] 术语“烷氧基”包括任选取代的烷基，如本发明所定义的，连接到氧原子上，并且由氧原子与其余分子相连，这样的实例包括，但并不限于甲氧基，乙氧基，丙氧基等。

[0101] 术语“烷氨基”包括“N- 烷基氨基”和“N,N- 二烷基氨基”，其中氨基基团分别独立地被一个或两个烷基基团所取代，其中烷基基团具有如本发明所述的含义。其中一些实施例是，烷基氨基是一个或两个 C₁₋₆ 烷基连接到氮原子上的较低级的烷基氨基基团。另外一些实施例是，烷基氨基是 C₁₋₃ 的较低级的烷基氨基基团。合适的烷基氨基基团可以是单烷基氨基或二烷基氨基，这样的实例包括，但并不限于，N- 甲氨基，N- 乙氨基，N,N- 二甲氨基，N,N- 二乙氨基等等。

[0102] 术语“杂烷基”表示为烷基上一个或多个原子可以独立地人选的被杂原子所取代，烷基如本发明所定义的，并且由碳原子与其余分子相连，其中一些实施例是，“杂烷基”是 1-10 个原子的支链或直链 (1-9 个碳原子和选自 N, O, P, S 的 1-3 个杂原子，在此 S 或 P 任选地被一个或多个氧原子所取代得到像 SO, SO₂, PO, PO₂ 的基团)，这样的实例包括，但并不限于氨基甲基，甲氧基乙基等。

[0103] 术语“杂环”或“杂环基”在此处可交换使用，都是指单环，双环，或三环体系，其中环上一个或多个原子可以独立任选地被杂原子所取代，环可以是完全饱和的或包含一个或

多个不饱和度,但绝不是芳香族类,有一个或多个连接点连接到其他分子上去。一个或多个环上的氢原子独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。其中一些实施例是,“杂环”或“杂环基”基团是3-7元环的单环(1-6个碳原子和选自N,O,P,S的1-3个杂原子,在此S或P任选地被一个或多个氧原子所取代得到像SO,SO₂,PO,PO₂的基团,当所述的环为三元环时,其中只有一个杂原子),或7-10元的双环(4-9个碳原子和选自N,O,P,S的1-3个杂原子,在此S或P任选地被一个或多个氧原子所取代得到像SO,SO₂,PO,PO₂的基团)。

[0104] 杂环基可以是碳基或杂原子基。“杂环基”同样也包括杂环基团与饱和或部分不饱和环或杂环稠合所形成的基团。杂环的实例包括,但并不限于,吡咯烷基,四氢呋喃基,二氢呋喃基,四氢噻吩基,四氢吡喃基,二氢吡喃基,四氢噻喃基,哌啶基,吗啉基,硫代吗啉基,噻噁烷基,哌嗪基,高哌嗪基,氮杂环丁基,氧杂环丁基,硫杂环丁基,高哌啶基,环氧丙基,氮杂环庚基,氧杂环庚基,硫杂环庚基,氧氮杂卓基,二氮杂卓基,硫氮杂卓基,2-吡咯啉基,3-吡咯啉基,二氢吲哚基,2H-吡喃基,4H-吡喃基,二氧杂环己基,1,3-二氧戊基,吡唑啉基,二噻烷基,二噻茂烷基,二氢噻吩基,吡唑烷基咪唑啉基,咪唑烷基,1,2,3,4-四氢异唑啉基,3-氮杂双环[3.1.0]己基,3-氮杂双环[4.1.0]庚基,氮杂双环[2.2.2]己基,3H-吲哚基哌嗪基和N-吡啶基尿素。杂环基团的实例还包括,1,1-二氧硫代吗啉基,和其中环上两个碳原子被氧原子所取代如嘧啶二酮基。并且所述杂环基可以是取代或非取代的,其中取代基可以是,但并不限于,羟基,氨基,卤素,氰基,芳基,杂芳基,烷氧基,烷基,烯基,炔基,杂环基,巯基,硝基,芳氧基等等。

[0105] 术语“不饱和杂环”表示的是杂环基包含一个或多个不饱和度,但绝不是芳香族类,有一个或多个连接点连接到其他分子上去;其中杂环基具有如本发明所述的含义,这样的实例包括,但并不限于,2H-吡喃基,4H-吡喃基等。

[0106] 术语“杂环基氨基”包括任选取代的杂环基,如本发明所定义的,连接到氧原子上,其中氧原子与分子其余部分相连,这样的实例包括,但并不限于吡咯-2-氨基,吡咯-3-氨基,哌啶-2-氨基,哌啶-3-氨基,哌嗪-2-氨基,哌啶-4-氨基等。

[0107] 术语“杂环基氨基”表示氨基基团被一个或两个杂环基基团所取代,其中氮原子与分子其余部分相连,并且杂环基具有如本发明所述的含义,这样的实例包括,但并不限于吡咯-2-氨基,吡咯-3-氨基,哌啶-2-氨基,哌啶-3-氨基,哌啶-4-氨基,哌嗪-2-氨基,二吡咯-2-氨基等。

[0108] 术语“杂环烷基”包括杂环基取代的烷基;术语“杂环基烷氧基”包括杂环基取代的烷氧基,其中氧原子与分子的其余部分相连;术语“杂环基烷氨基”包括杂环基取代的烷氨基,其中氮原子与分子的其余部分相连;其中杂环基、烷基、烷氧基和烷氨基基团具有如本发明所述的含义。这样的实例包括,但并不限于吡咯-2-甲基,吗啉-4-甲基,吡咯-2-甲氧基,哌啶-2-乙氧基,哌嗪-2-乙氨基,吗啉-4-丙氧基,吗啉-4-乙氨基等。

[0109] 术语“杂原子”表示一个或多个O,S,N,P和Si,包括N,S和P任何氧化态的形式;伯、仲、叔胺和季铵盐的形式;或者杂环中氮原子上的氢被取代的形式,例如,N(像3,4-二氢-2H-吡咯基中的N),NH(像吡咯烷基中的NH)或NR(像N-取代的吡咯烷基中的NR)。

[0110] 术语“卤素”是指F,Cl,Br或I。

[0111] 本发明所使用的术语“不饱和的”表示部分含有一个或多个不饱和度。

[0112] 术语“芳基”可以单独使用或作为“芳烷基”“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”的一大部分，表示共含有6-14元环的单环，双环，和三环的碳环体系，其中，至少一个环体系是芳香族的，其中每一个环体系包含3-7元环，且只有一个附着点与分子的其余部分相连。术语“芳基”可以和术语“芳香环”交换使用，如芳香环可以包括苯基，萘基和蒽。并且所述芳基可以是取代或非取代的，其中取代基可以是，但并不限于，羟基，氨基，卤素，氰基，芳基，杂芳基，烷氧基，烷基，烯基，炔基，杂环基，巯基，硝基，芳氧基等等。

[0113] 术语“芳基烷基”表示烷基被一个或多个芳基基团所取代，其中烷基和芳基基团具有如本发明所述的含义，这样的实例包括，但并不限于苯甲基，苯乙基，对甲苯乙基，苯乙烯基等。

[0114] 术语“芳基氨基”包括任选取代的芳基，如本发明所定义的，连接到氧原子上，并且由氧原子与分子其余部分相连，其中芳基基团具有如本发明所述的含义，这样的实例包括，但并不限于苯氧基，对甲苯氧基，对乙苯氧基等。

[0115] 术语“芳基氨基”表示氨基基团被一个或两个芳基基团所取代，其中芳基具有如本发明所述的含义，这样的实例包括，但并不限于苯基氨基，二苯基氨基，二甲苯基氨基等。

[0116] 术语“芳基烷氧基”包括烷氧基基团被一个或多个芳基基团所取代，其中芳基、烷氧基具有如本发明所述的含义，并且由氧原子与分子其余部分相连，这样的实例包括，但并不限于苯甲氧基，对甲苯乙氧基，对乙苯甲氧基等。

[0117] 术语“芳基烷氨基”表示烷氨基基团被一个或多个芳基基团所取代，其中芳基、烷氨基具有如本发明所述的含义，并且由氮原子与分子其余部分相连，这样的实例包括，但并不限于苯基甲氨基，二苯基乙氨基等。

[0118] 术语“杂芳基”可以单独使用或作为“杂芳基烷基”或“杂芳基烷氧基”的一大部分，表示共含有5-14元环的单环，双环，和三环体系，其中至少一个环体系是芳香族的，且至少一个环体系包含一个或多个杂原子，其中每一个环体系包含3-7元环，且只有一个附着点与分子其余部分相连。术语“杂芳基”可以与术语“芳杂环”或“杂芳族化合物”交换使用。并且所述杂芳基可以是取代或非取代的，其中取代基可以是，但并不限于，羟基，氨基，卤素，氰基，芳基，杂芳基，烷氧基，烷基，烯基，炔基，杂环基，巯基，硝基，芳氧基等。

[0119] 另外一些实施例是，芳杂环包括以下的单环，但并不限于这些单环：2-呋喃基，3-呋喃基，N-咪唑基，2-咪唑基，4-咪唑基，5-咪唑基，3-异噁唑基，4-异噁唑基，5-异噁唑基，2-噁唑基，4-噁唑基，5-噁唑基，N-吡咯基，2-吡咯基，3-吡咯基，2-吡啶基，3-吡啶基，4-吡啶基，2-嘧啶基，4-嘧啶基，5-嘧啶基，哒嗪基（如3-哒嗪基），2-噻唑基，4-噻唑基，5-噻唑基，四唑基（如5-四唑基），三唑基（如2-三唑基和5-三唑基），2-噁吩基，3-噁吩基，吡唑基（如2-吡唑基），异噁唑基，1,2,3-噁二唑基，1,2,5-噁二唑基，1,2,4-噁二唑基，1,2,3-三唑基，1,2,3-硫代二唑基，1,3,4-硫代二唑基，1,2,5-硫代二唑基，吡嗪基，1,3,5-三嗪基；也包括以下的双环，但绝不限于这些双环：苯并咪唑基，苯并呋喃基，苯并噁吩基，吲哚基（如2-吲哚基），嘌呤基，喹啉基（如2-喹啉基，3-喹啉基，4-喹啉基），异喹啉基（如1-异喹啉基，3-异喹啉基或4-异喹啉基）等。

[0120] 术语“杂芳基烷基”表示烷基基团被一个或多个杂芳基基团所取代，其中烷基基团和杂芳基基团具有如本发明所述的含义，这样的实例包括，但并不限于吡啶-2-乙基，噻唑-2-甲基，咪唑-2-乙基，嘧啶-2-丙基等。

[0121] 术语“杂芳基氧基”包括任选取代的杂芳基，如本发明所定义的，连接到氧原子上，并且由氧原子与分子其余部分相连，其中杂芳基基团具有如本发明所述的含义，这样的实例包括，但并不限于吡啶-2-氧基，噻唑-2-氧基，咪唑-2-氧基，嘧啶-2-氧基等。

[0122] 术语“杂芳基氨基”表示氨基基团被一个或两个杂芳基基团所取代，其中杂芳基具有如本发明所述的含义，这样的实例包括，但并不限于吡啶-2-氨基，噻唑-2-氨基，咪唑-2-氨基，嘧啶-2-氨基等。

[0123] 术语“杂芳基烷氧基”包括含有氧原子的杂芳基烷基基团通过氧原子与分子其余部分相连，其中杂芳基和烷氧基基团具有如本发明所述的含义。这样的实例包括，但并不限于吡啶基-2-甲氧基，吡啶基-4-乙氧基，噻唑基-2-乙氧基，咪唑-3-丙氧基等。

[0124] 术语“杂芳基烷氨基”表示烷氨基基团被一个或多个杂芳基基团所取代，其中杂芳基、烷氨基具有如本发明所述的含义，并且由氮原子与分子其余部分相连，这样的实例包括，但并不限于吡啶基-2-甲氨基，吡啶基-4-乙氨基，噻唑基-2-乙氨基，咪唑-3-丙氨基等。

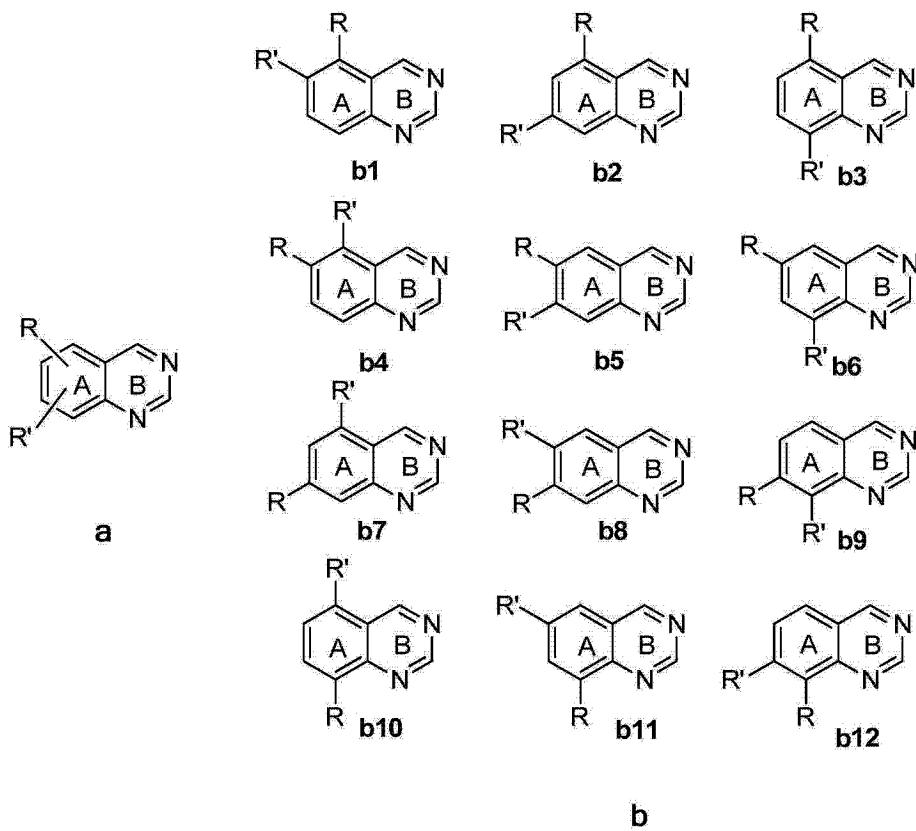
[0125] 术语“氨基磺酰基”表示氨基取代的磺酰基基团，形成氨磺酰基 ($-\text{SO}_2\text{NH}_2$)。

[0126] 术语“氨基甲酰基”表示氨基取代的甲酰基基团，形成氨甲酰基 ($-\text{CONH}_2$)。

[0127] 术语“羧基”，无论是单独使用还是和其他术语连用，如“羧烷基”，表示 $-\text{CO}_2\text{H}$ 。

[0128] 像本发明所描述的，取代基画两个键连接到中心的环上形成的环体系（如 a 和 b 所示）代表两个取代基在环上任何可取代的位置都可以取代。例如，a 代表 A 环上任何可能被取代的位置，如 b 中 b1-b12 所示。

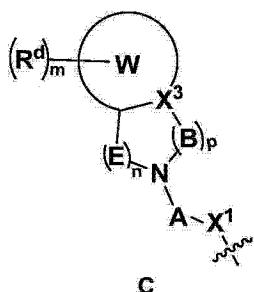
[0129]



[0130] 像本发明所描述的，取代基画一个键连接到中心的环上形成的环体系（如 c 所示）代表 R^d 可以在环上任何可取代的位置都可以取代。例如，c 代表 W 环上任何可能被取代的

位置均可被 R^d取代。

[0131]



[0132] 除非其他方面表明,本发明所描述的结构式包括所有的同分异构形式(如对映异构,非对映异构,和几何异构(或构象异构)):例如含有不对称中心的R、S构型,双键的(Z)、(E)异构体,和(Z)、(E)的构象异构体。因此,本发明的化合物的单个立体化学异构体或其对映异构体,非对映异构体,或几何异构体(或构象异构体)的混合物都属于本发明的范围。

[0133] 本发明所使用的术语“前药”,代表一个化合物在体内转化为式(I)所示的化合物。这样的转化受前体药物在血液中水解或在血液或组织中经酶转化为母体结构的影响。本发明前体药物类化合物可以是酯,在现有的发明中酯可以作为前体药物的有苯酯类,脂肪族(C₁₋₂₄)酯类,酰氨基甲基酯类,碳酸酯,氨基甲酸酯类和氨基酸酯类。例如本发明里的一个化合物包含羟基,即可以将其酰化得到前体药物形式的化合物。其他的前体药物形式包括磷酸酯,如这些磷酸酯类化合物是经母体上的羟基磷酸化得到的。关于前体药物完整的讨论可以参考以下文献:T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A. C. S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, J. Rautio et al, Prodrugs:Design and Clinical Applications, Nature Review Drug Discovery, 2008, 7, 255-270, and S. J. Hecker et al, Prodrugs of Phosphates and Phosphonates, Journal of Medicinal Chemistry, 2008, 51, 2328-2345。

[0134] 除非其他方面表明,本发明的化合物的所有互变异构形式都包含在本发明的范围之内。另外,除非其他方面表明,本发明所描述的化合物的结构式包括一个或多个不同的原子的富集同位素。

[0135] “代谢产物”是指具体的化合物或其盐在体内通过代谢作用所得到的产物。一个化合物的代谢产物可以通过所属领域公知的技术来进行鉴定,其活性可以通过如本发明所描述的那样采用试验的方法进行表征。这样的产物可以是通过给药化合物经过氧化,还原,水解,酰氨化,脱酰氨作用,酯化,脱脂作用,酶裂解等等方法得到。相应地,本发明包括化合物的代谢产物,包括将本发明的化合物与哺乳动物充分接触一段时间所产生的代谢产物。

[0136] 本发明中立体化学的定义和惯例的使用通常参考以下文献:S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; and Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley&Sons, Inc., New York, 1994. 本发明的化合物可以包含不对称中心或手性中心,因此存在不同的立体异构体。本发明的化合物所有的立体异构形式,包括但不限于,非对映体,对映异构体,阻转异构体,和它们的混合物,如外消旋混合物,组成了

本发明的一部分。很多有机化合物都以光学活性形式存在,即它们有能力旋转平面偏振光的平面。在描述光学活性化合物时,前缀 D、L 或 R、S 用来表示分子手性中心的绝对构型。前缀 d、l 或 (+)、(-) 用来命名化合物平面偏振光旋转的符号,(-) 或 l 是指化合物是左旋的,前缀 (+) 或 d 是指化合物是右旋的。这些立体异构体的化学结构是相同的,但是它们的立体结构不一样。特定的立体异构体可以是对映体,异构体的混合物通常称为对映异构体混合物。50 :50 的对映体混合物被称为外消旋混合物或外消旋体,这可能导致化学反应过程中没有立体选择性或立体定向性。术语“外消旋混合物”和“外消旋体”是指等摩尔的两个对映异构体的混合物,缺乏光学活性。

[0137] 术语“互变异构体”或“互变异构形式”表示不同能量的同分异构体可以通过较低的能量互相转化。这样的实例包括,但并不限于,质子互变异构体(即质子移变异构体)包括通过质子迁移的互变,例如酮式-烯醇式和亚胺-烯胺的异构化作用。原子价(化合价)互变异构体包括一些成键电子的重组互变。

[0138] 本发明所使用的“药学上可接受的盐”是指本发明的化合物的有机盐和无机盐。药学上可接受的盐在所属领域是为我们所熟知的,如文献:S. M. Berge et al., describe pharmaceutically acceptable salts in detail in J. Pharmaceutical Sciences, 66:1-19, 1977. 所记载的。药学上可接受的无毒的酸形成的盐包括,但并不限于,与氨基基团反应形成的无机酸盐有盐酸盐,氢溴酸盐,磷酸盐,硫酸盐,高氯酸盐,和有机酸盐如乙酸盐,草酸盐,马来酸盐,酒石酸盐,柠檬酸盐,琥珀酸盐,丙二酸盐,或通过书籍文献上所记载的其他方法如离子交换法来得到这些盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐,藻酸盐,抗坏血酸盐,天冬氨酸盐,苯磺酸盐,苯甲酸盐,重硫酸盐,硼酸盐,丁酸盐,樟脑酸盐,樟脑磺酸盐,环戊基丙酸盐,二葡萄糖酸盐,十二烷基硫酸盐,乙磺酸盐,甲酸盐,反丁烯二酸盐,葡庚糖酸盐,甘油磷酸盐,葡萄糖酸盐,半硫酸盐,庚酸盐,己酸盐,氢碘酸盐,2-羟基-乙磺酸盐,乳糖醛酸盐,乳酸盐,月桂酸盐,月桂基硫酸盐,苹果酸盐,甲磺酸盐,2-萘磺酸盐,烟酸盐,硝酸盐,油酸盐,棕榈酸盐,扑酸盐,果胶酸盐,过硫酸盐,3-苯基丙酸盐,苦味酸盐,特戊酸盐,丙酸盐,硬脂酸盐,硫氰酸盐,对甲苯磺酸盐,十一酸盐,戊酸盐,等等。通过适当的碱得到的盐包括碱金属,碱土金属,铵和 $N^+(C_{1-4} \text{ 烷基})_4$ 的盐。本发明也拟构思了任何所包含 N 的基团的化合物所形成的季铵盐。水溶性或油溶性或分散产物可以通过季铵化作用得到。碱金属或碱土金属盐包括钠,锂,钾,钙,镁,等等。药学上可接受的盐进一步包括适当的、无毒的铵,季铵盐和抗平衡离子形成的胺阳离子,如卤化物,氢氧化物,羧化物,硫酸化物,磷酸化物,硝酸化物, C_{1-8} 磺酸化物和芳香磺酸化物。

[0139] 本发明的“溶剂化物”是指一个或多个溶剂分子与本发明的化合物所形成的缔合物。形成溶剂化物的溶剂包括,但并不限于,水,异丙醇,乙醇,甲醇,二甲亚砜,乙酸乙酯,乙酸,氨基乙醇。术语“水合物”是指溶剂分子是水所形成的缔合物。

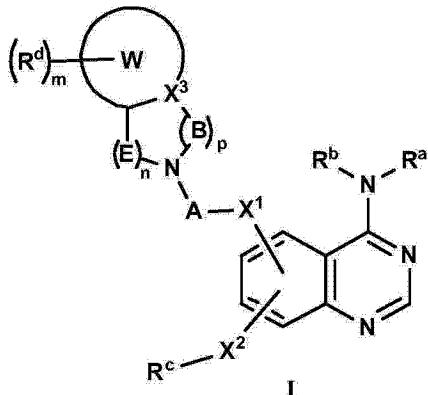
[0140] 术语“保护基团”或“Pg”是指一个取代基与别的官能团起反应的时候,通常用来阻断或保护特殊的功能性。例如,“氨基的保护基团”是指一个取代基与氨基基团相连来阻断或保护化合物中氨基的功能性,合适的氨基保护基团包括乙酰基,三氟乙酰基,叔丁氧羰基(BOC),苄氧羰基(CBZ) 和 9-芴亚甲氧羰基(Fmoc)。相似地,“羟基保护基团”是指羟基的取代基用来阻断或保护羟基的功能性,合适的保护基团包括乙酰基和甲硅烷基。“羧基保护基团”是指羧基的取代基用来阻断或保护羧基的功能性,一般的羧基保护

基包括 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$, 氰基乙基, 2-(三甲基硅烷基)乙基, 2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基, 2-(对甲苯磺酰基)乙基, 2-(对硝基苯磺酰基)乙基, 2-(二苯基膦基)乙基, 硝基乙基, 等等。对于保护基团一般的描述可参考文献:T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley&Sons, New York, 1991 ;and P. J. Kocienski, Protecting Groups, Thieme, Stuttgart, 2005.

[0141] 本发明化合物的描述

[0142] 本发明涉及的氨基喹唑啉类化合物及其药物制剂, 对酪氨酸激酶受体, 尤其是EGFR 调节的疾病或病症的治疗有潜在的用途。一方面, 本发明涉及一种如式(I)所示的化合物:

[0143]



[0144] 或它的消旋混合物, 非对映异构体, 对映异构体, 几何异构体, 互变异构体, 氮氧化物, 水合物, 溶剂化物, 代谢产物, 或药学上可接受的盐, 其中, R^{a} , R^{b} , R^{c} , R^{d} , A , B , E , X^{1} , X^{2} , X^{3} , W , n , m 和 p 的定义如下所示。

[0145] 其中一些实施例是, R^{a} 为芳基, 杂芳基或不饱和杂环;

[0146] R^{b} 为烷基或氢;

[0147] R^{c} 为氢, 烷基, 卤代烷基, 醚烷基, 杂烷基, 环烷基, 杂环基烷基, 芳基, 芳基烷基, 杂芳基或杂芳基烷基;

[0148] 各 X^{1} 和 X^{2} 独立地为 S, O, CH_2 或 NH;

[0149] A 为 $-(\text{CH}_2)_q-\text{X}^4-(\text{CH}_2)_k-$ 或 $-(\text{CH}_2)_q-$;

[0150] 各 B 和 E 独立地为一个键或 CH_2 ;

[0151] X^{3} 为 N, C, CH 或 CR^{x} ;

[0152]

[0153] X^4 为 O, S 或 NH;

[0154] R^{d} 可以相同或不同, 各自独立地为 $-\text{CH}=\text{CHC}(=\text{O})\text{NR}^{\text{1}}\text{R}^{\text{2}}$, $\text{R}^{\text{1}}-\text{S}(=\text{O})_g-$, $\text{R}^{\text{1}}-\text{S}(=\text{O})_g\text{O}-$, $\text{R}^{\text{1}}-\text{OS}(=\text{O})_g-$, $\text{R}^{\text{1}}-\text{C}(=\text{O})-$, $\text{R}^{\text{1}}-\text{C}(=\text{S})-$, $\text{R}^{\text{1}}\text{O}(\text{CH}_2)_i-\text{O}-$, $(\text{CH}_2)_j-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_i-\text{NR}^{\text{1}}\text{R}^{\text{2}}$, 氧代(=O), 醚烷基, 氢, 氟, 氯, 溴, 碘, 羟基, 疏基, 氨基, 硝基, 羧基, 氰基, 烷基, 烷氨基, 羟基取代的烷基, 卤代烷基, 杂烷基, 烷氧基, 烯基, 炔基, 环烷基, 杂环基, 芳基, 杂芳基, 芳基烷基, 杂芳基烷基, 氨基磺酰基, 氨基甲酰基, 芳基氨基, 杂芳基氨基, 芳基烷氨基, 杂芳基烷氨基,

杂环基氨基，杂环基烷氨基，芳基氧基，杂芳基氧基，芳基烷氧基，杂芳基烷氧基，杂环基氧基或杂环基烷氧基；

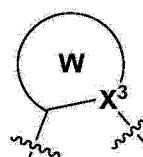
[0155] R^x 为 $-CH=CHC(=O)NR^1R^2$, $R^1-S(=O)_g-$, $R^1-S(=O)_gO-$, $R^1-OS(=O)_g-$, $R^1-C(=O)-$, $R^1-C(=S)-$, $R^1O(CH_2)_i-O-(CH_2)_j-$, $-(CH_2)_i-NR^1R^2$, 酰烷基, 氟, 氯, 溴, 碘, 羟基, 疏基, 氨基, 硝基, 羧基, 氰基, 烷基, 烷氨基, 羟基取代的烷基, 卤代烷基, 杂烷基, 烷氧基, 烯基, 炔基, 环烷基, 杂环基, 芳基, 杂芳基, 芳基烷基, 杂芳基烷基, 氨基磺酰基, 氨基甲酰基, 芳基氨基, 杂芳基氨基, 芳基烷氨基, 杂芳基烷氨基, 杂环基氨基, 杂环基烷氨基, 芳基氧基, 杂芳基氧基, 芳基烷氧基, 杂芳基烷氧基, 杂环基氧基或杂环基烷氧基；

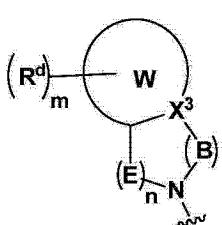
[0156] 各 n , m , i , j , k , p 或 q 独立地为 1, 2, 3, 4 或 5；

[0157] 各 g 独立地为 0, 1 或 2；

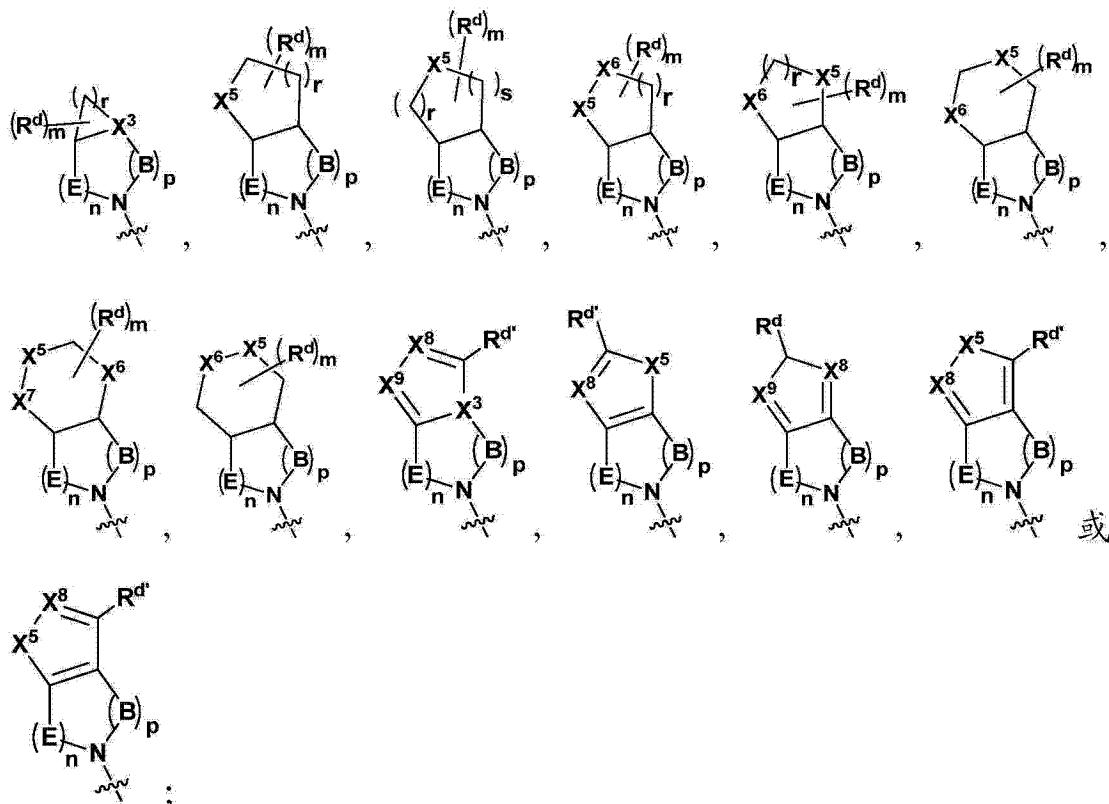
[0158] 各 R^1 和 R^2 独立地为氢, 烷基, 环烷基, 芳基烷基, 杂芳基烷基或卤代烷基；和

[0159] 其中每一个基团 $-CH=CHC(=O)NR^1R^2$, $R^1-S(=O)_g-$, $R^1-S(=O)_gO-$, $R^1-OS(=O)_g-$, $R^1-C(=O)-$, $R^1-C(=S)-$, $R^1O(CH_2)_i-O-(CH_2)_j-$, $-(CH_2)_i-NR^1R^2$, 酰烷基, 不饱和杂环, 氨基, 羧基, 烷基, 烷氨基, 羟基取代的烷基, 卤代烷基, 杂烷基, 烷氧基, 烯基, 炔基, 环烷基, 杂环基, 芳基, 杂芳基, 芳基烷基, 杂芳基烷基, 氨基磺酰基, 氨基甲酰基, 芳基氨基, 杂芳基氨基, 芳基烷氨基, 杂芳基烷氨基, 杂环基氨基, 杂环基烷氨基, 芳基氧基, 杂芳基氧基, 芳基烷氧基, 杂芳基烷氧基, 杂环基氧基或杂环基烷氧基均可以是取代或非取代的基团。其中所述的取代基是, 羟基, 羟基烷基, 氨基, 卤素, 氰基, 氧代 ($=O$), 芳基, 杂芳基, 烷氧基, 烷基, 卤代烷基, 氨基烷基, 烷基氨基, 烯基, 炔基, 杂环基, 疏基, 硝基, 芳基氧基或芳基烷基。

[0160] 其中一些实施例是,  为 C_{3-10} 碳环基或 C_{2-10} 杂环基。

[0161] 其中一些实施例是,  结构单元选自以下子结构：

[0162]



[0163] 其中,各X⁵,X⁶和X⁷独立地为0,NH,NR^y或S;

[0164] 各X⁸和X⁹独立地为N或CH;

[0165] 各n,m,p,r和s独立地为1,2,3,4或5;

[0166] R^{d'}为-CH=CHC(=O)NR¹R²,R¹-S(=O)_g-,R¹-S(=O)_gO-,R¹-OS(=O)_g-,R¹-C(=O)-,R¹-C(=S)-,R¹O(CH₂)_i-O-(CH₂)_j-,-(CH₂)_i-NR¹R²,醚烷基,氢,氟,氯,溴,碘,羟基,巯基,氨基,硝基,羧基,氰基,烷基,烷氨基,羟基取代的烷基,卤代烷基,杂烷基,烷氧基,烯基,炔基,环烷基,杂环基,芳基,杂芳基,芳基烷基,杂芳基烷基,氨基磺酰基,氨基甲酰基,芳基氨基,杂芳基氨基,芳基烷氨基,杂芳基烷氨基,杂环基氨基,杂环基烷氨基,芳基氧基,杂芳基氧基,芳基烷氧基,杂芳基烷氧基,杂环基氧基或杂环基烷氧基;

[0167] R^y为-CH=CHC(=O)NR¹R²,R¹-C(=O)-,R¹-C(=S)-,R¹O(CH₂)_i-O-(CH₂)_j-,-(CH₂)_i-NR¹R²,醚烷基,氢,氟,氯,溴,碘,羟基,巯基,硝基,羧基,氰基,烷基,羟基取代的烷基,卤代烷基,杂烷基,烷氧基,烯基,炔基,环烷基,杂环基,芳基,杂芳基,芳基烷基,杂芳基烷基,芳基氧基,杂芳基氧基,芳基烷氧基,杂芳基烷氧基,杂环基氧基或杂环基烷氧基;

[0168] R^d可以相同或不同,各自独立地为-CH=CHC(=O)NR¹R²,R¹-S(=O)_g-,R¹-S(=O)_gO-,R¹-OS(=O)_g-,R¹-C(=O)-,R¹-C(=S)-,R¹O(CH₂)_i-O-(CH₂)_j-,-(CH₂)_i-NR¹R²,氧化(=O),醚烷基,氢,氟,氯,溴,碘,羟基,巯基,氨基,硝基,羧基,氰基,烷基,烷氨基,羟基取代的烷基,卤代烷基,杂烷基,烷氧基,烯基,炔基,环烷基,杂环基,芳基,杂芳基,芳基烷基或杂芳基烷基;和

[0169] 各R¹和R²独立地为氢,烷基,环烷基,芳基烷基,杂芳基烷基或卤代烷基。

[0170] 另外一些实施例是,X³为N,C或CH。

[0171] 另外一些实施例是,R^{d'}为-CH=CHC(=O)NR¹R²,R¹O(CH₂)_i-O-(CH₂)_j-,-(CH₂)_i-NR¹R²,C₂₋₁₀醚烷基,氢,氟,氯,溴,碘,羟基,巯基,氨基,硝基,羧基,氰基,C₁₋₆烷基,C₁₋₆烷

氨基, 羟基取代的 C₁₋₁₀ 烷基, 卤代 C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 杂烷基, C₁₋₆ 烷氧基, C₂₋₆ 烯基, C₂₋₆ 炔基, C₃₋₈ 环烷基, C₂₋₁₀ 杂环基, C₆₋₁₀ 芳基, C₁₋₉ 杂芳基, C₆₋₁₀ 芳基 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₉ 杂芳基 C₁₋₆ 烷基;

[0172] 各 i 和 j 独立地为 1, 2, 3, 4 或 5; 和

[0173] 各 R¹ 和 R² 独立地为氢, C₁₋₆ 烷基, C₃₋₈ 环烷基, C₆₋₁₀ 芳基 C₁₋₆ 烷基, C₁₋₉ 杂芳基 C₁₋₆ 烷基或 卤代 C₁₋₆ 烷基。

[0174] 另外一些实施例是, R^d 可以相同或不同, 各自独立地为 -CH = CHC(=O)NR¹R², R¹-S(=O)_g-, R¹-S(=O)_gO-, R¹-OS(=O)_g-, R¹-C(=O)-, R¹-C(=S)-, R¹O(CH₂)_i-O-(CH₂)_j-, -(CH₂)_i-NR¹R², 氧代 (=O), C₂₋₁₀ 醚烷基, 氢, 氟, 氯, 溴, 碘, 羟基, 疏基, 氨基, 硝基, 羧基, 氰基, C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 烷氨基, 羟基取代的 C₁₋₁₀ 烷基, 卤代 C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 杂烷基, C₁₋₆ 烷氧基, C₂₋₆ 烯基, C₂₋₆ 炔基, C₃₋₈ 环烷基, C₂₋₁₀ 杂环基, C₆₋₁₀ 芳基, C₁₋₉ 杂芳基, C₆₋₁₀ 芳基 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₉ 杂芳基 C₁₋₆ 烷基;

[0175] 各 i 和 j 独立地为 1, 2, 3, 4 或 5;

[0176] 各 g 独立地为 0, 1 或 2; 和

[0177] 各 R¹ 和 R² 独立地为氢, C₁₋₆ 烷基, C₃₋₈ 环烷基, C₆₋₁₀ 芳基 C₁₋₆ 烷基, C₁₋₉ 杂芳基 C₁₋₆ 烷基或 卤代 C₁₋₆ 烷基。

[0178] 另外一些实施例是, R^d 可以相同或不同, 各自独立地为 R¹-C(=O)-, 氧代 (=O), 甲氧基甲基, 乙氧基甲基, 甲氧基乙氧基甲基, 氢, 羟基, 甲基, 乙基, 丙基, 丁基, 异丙基, 戊基, N, N- 二甲基氨基, N, N- 二乙基氨基, 三氟甲基或苄基; 和

[0179] R¹ 为氢, 甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基或戊基。

[0180] 另外一些实施例是, R^y 为 -CH = CHC(=O)NR¹R², R¹O(CH₂)_i-O-(CH₂)_j-, -(CH₂)_i-NR¹R², C₂₋₁₀ 醚烷基, 氢, 氟, 氯, 溴, 碘, 羟基, 疏基, 硝基, 羧基, 氰基, C₁₋₆ 烷基, 羟基取代的 C₁₋₆ 烷基, 卤代 C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 杂烷基, C₂₋₆ 烯基, C₂₋₆ 炔基, C₃₋₈ 环烷基, C₂₋₁₀ 杂环基, C₆₋₁₀ 芳基, C₁₋₉ 杂芳基, C₆₋₁₀ 芳基 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₉ 杂芳基 C₁₋₆ 烷基;

[0181] 各 i 和 j 独立地为 1, 2, 3, 4 或 5; 和

[0182] 各 R¹ 和 R² 独立地为氢, C₁₋₆ 烷基, C₃₋₈ 环烷基, C₆₋₁₀ 芳基 C₁₋₆ 烷基, C₁₋₉ 杂芳基 C₁₋₆ 烷基或 卤代 C₁₋₆ 烷基。

[0183] 其中一些实施例是, R^d 可以相同或不同, 各自独立地为 -CH = CHC(=O)NR¹R², R¹-S(=O)_g-, R¹-S(=O)_gO-, R¹-OS(=O)_g-, R¹-C(=O)-, R¹-C(=S)-, R¹O(CH₂)_i-O-(CH₂)_j-, -(CH₂)_i-NR¹R², 氧代 (=O), C₂₋₁₀ 醚烷基, 氢, 氟, 氯, 溴, 碘, 羟基, 疏基, 氨基, 硝基, 羧基, 氰基, C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 烷氨基, 羟基取代的 C₁₋₁₀ 烷基, 卤代 C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 杂烷基, C₁₋₆ 烷氧基, C₂₋₆ 烯基, C₂₋₆ 炔基, C₃₋₈ 环烷基, C₂₋₁₀ 杂环基, C₆₋₁₀ 芳基, C₁₋₉ 杂芳基, C₆₋₁₀ 芳基 C₁₋₆ 烷基, C₁₋₉ 杂芳基 C₁₋₆ 烷基, C₆₋₁₀ 芳基氨基, C₁₋₉ 杂芳基氨基, C₆₋₁₀ 芳基 C₁₋₆ 烷氨基, C₁₋₉ 杂芳基 C₁₋₆ 烷氨基, C₂₋₁₀ 杂环基氨基, C₂₋₁₀ 杂环基 C₁₋₆ 烷氨基, C₆₋₁₀ 芳基氧基, C₁₋₉ 杂芳基氧基, C₆₋₁₀ 芳基 C₁₋₆ 烷氧基, C₁₋₉ 杂芳基 C₁₋₆ 烷氧基, C₂₋₁₀ 杂环基氧基或 C₂₋₁₀ 杂环基 C₁₋₆ 烷氧基; 和

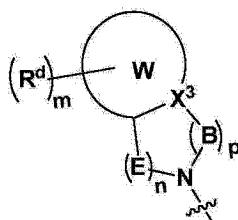
[0184] 各 R¹ 和 R² 独立地为氢, C₁₋₆ 烷基, C₃₋₈ 环烷基, C₆₋₁₀ 芳基 C₁₋₆ 烷基, C₁₋₉ 杂芳基 C₁₋₆ 烷基或 卤代 C₁₋₆ 烷基。

[0185] 其中一些实施例是, R^x 为 -CH = CHC(=O)NR¹R², R¹O(CH₂)_i-O-(CH₂)_j-, -(CH₂)_i-NR¹R², C₂₋₁₀ 醚烷基, 氟, 氯, 溴, 碘, 羟基, 疏基, 氨基, 硝基, 羧基, 氰基, C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 烷氨基, 羟基取代的 C₁₋₁₀ 烷基, 卤代 C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 杂烷基, C₁₋₆ 烷氧基, C₂₋₆ 烯基, C₂₋₆ 炔基, C₃₋₈ 环烷

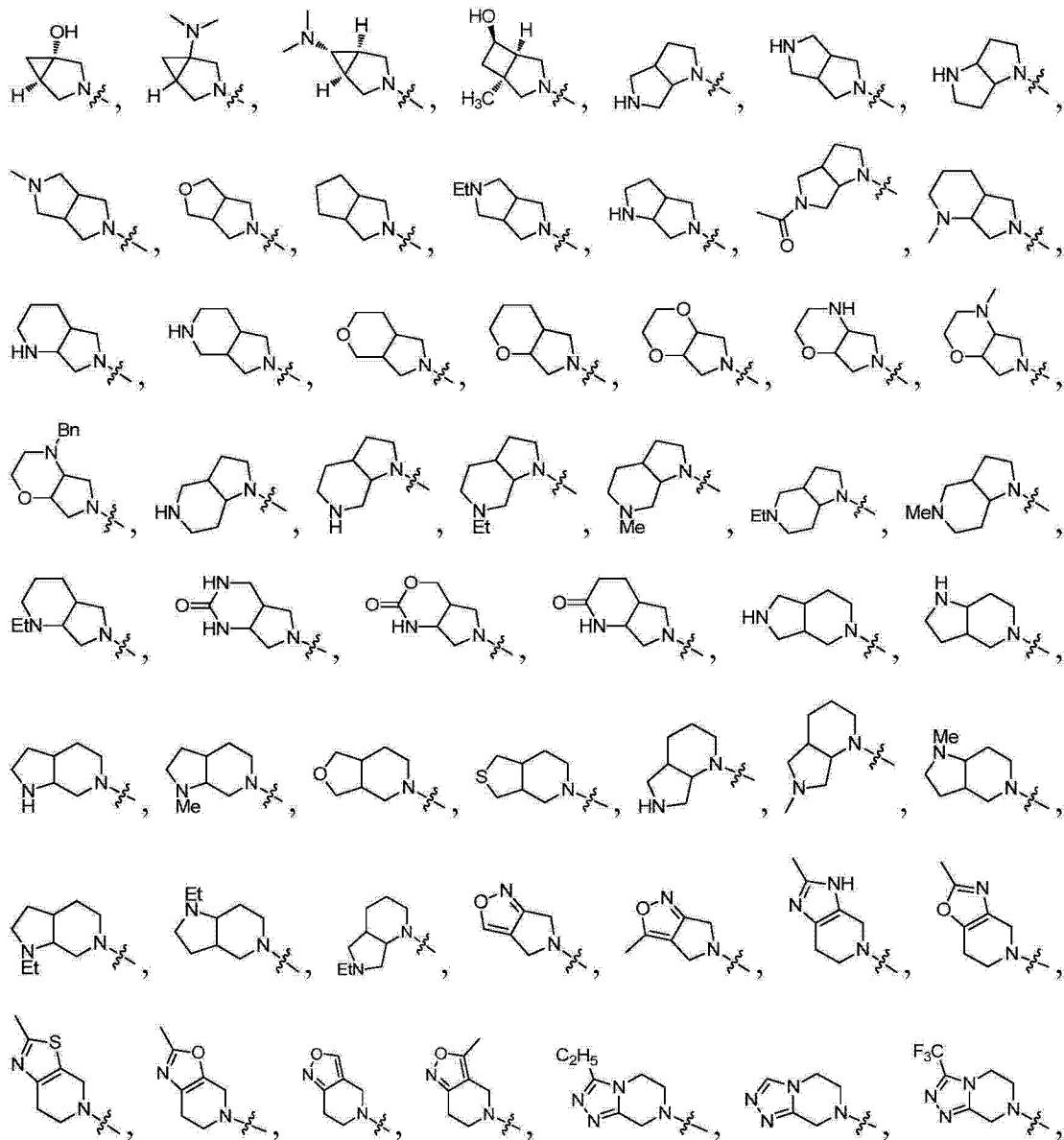
基, C_{2-10} 杂环基, C_{6-10} 芳基, C_{1-9} 杂芳基, C_{6-10} 芳基氨基, C_{1-9} 杂芳基氨基, C_{2-10} 杂环基氨基, C_{6-10} 芳基氧基, C_{1-9} 杂芳基氧基或 C_{2-10} 杂环基氧基; 和

[0186] 各 R^1 和 R^2 独立地为氢, C_{1-6} 烷基, C_{3-8} 环烷基, C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基, C_{1-9} 杂芳基 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基。

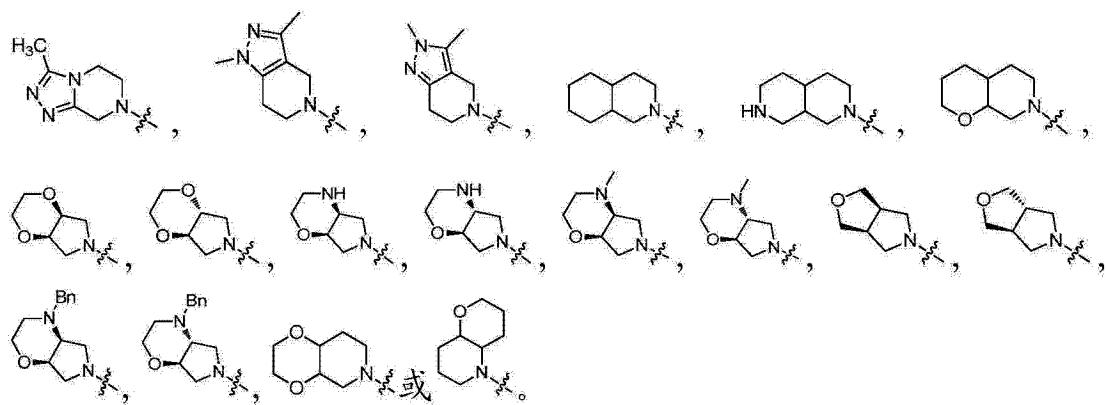
[0187] 其中一些实施例是, 结构单元选自以下子结构:



[0188]

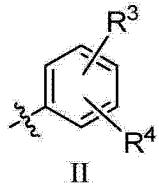


[0189]



[0190] 其中一些实施例是, R^a为式 II 所示的结构式 :

[0191]

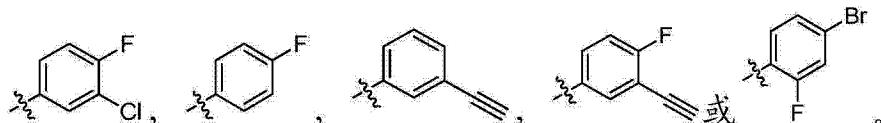


[0192] 其中,各 R³和 R⁴独立地为氢,氟,氯,溴,碘,烯基,炔基,烷基,环烷基,卤代烷基,杂烷基,烷氧基,烷氨基,杂环基,羟基,氨基,硝基,羧基,氰基,芳基,杂芳基,芳基烷基,杂芳基烷基,氨基磺酰基,氨基甲酰基,芳基氨基,杂芳基氨基,芳基烷氨基,杂芳基烷氨基,杂环基氨基,杂环基烷氨基,杂芳基氧基,芳基烷氧基,杂芳基烷氧基,杂环基氧基或杂环基烷氧基。

[0193] 另外一些实施例是,各 R³和 R⁴独立地为氢,氟,氯,溴,碘, C₂₋₆ 烯基, C₂₋₆ 炔基, C₁₋₆ 烷基, 卤代 C₁₋₆ 烷基, 羟基, 氨基, 硝基, 羧基, 氰基, C₆₋₁₀ 芳基或 C₁₋₉ 杂芳基。

[0194] 另外一些实施例是, R^a选自下列子结构式 :

[0195]



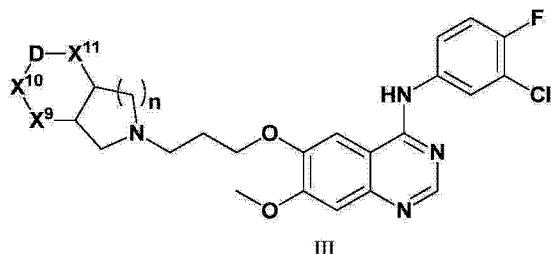
[0196] 其中一些实施例是, R^b为氢或 C₁₋₆ 烷基。

[0197] 其中一些实施例是, R^c为氢, C₁₋₆ 烷基, 卤代 C₁₋₆ 烷基, C₂₋₁₀ 醚烷基, C₁₋₆ 杂烷基, C₃₋₈ 环烷基, C₂₋₁₀ 杂环烷基, C₆₋₁₀ 芳基, C₆₋₁₀ 芳基 C₁₋₆ 烷基, C₁₋₉ 杂芳基或 C₁₋₉ 杂芳基 C₁₋₆ 烷基。

[0198] 其中一些实施例是, R^c为氢, 甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 三氟甲基, 甲氧基乙基, 环丙基, 环戊基, 苯基或苯基甲基。

[0199] 其中一些实施例是,本发明具有如式 III 所示的化合物 :

[0200]



[0201] 其中,各 X^9 , X^{10} 和 X^{11} 独立地为 CR^eR^f , NR^e , 0 或 S, 且 X^9 , X^{10} 和 X^{11} 不同时为杂原子基团,其中杂原子基团为 NR^e , 0 或 S;

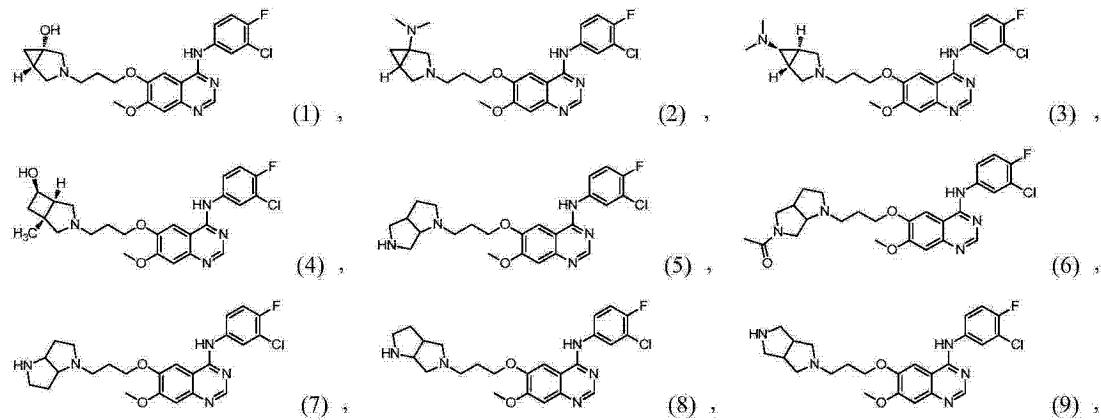
[0202] D 为一个键, CH_2 或 CH_2CH_2 ;

[0203] 各 R^e 和 R^f 独立地为氢, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷基酰基, C_{3-8} 环烷基, C_{6-10} 芳基 C_{1-6} 烷基, C_{1-9} 杂芳基 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基;和

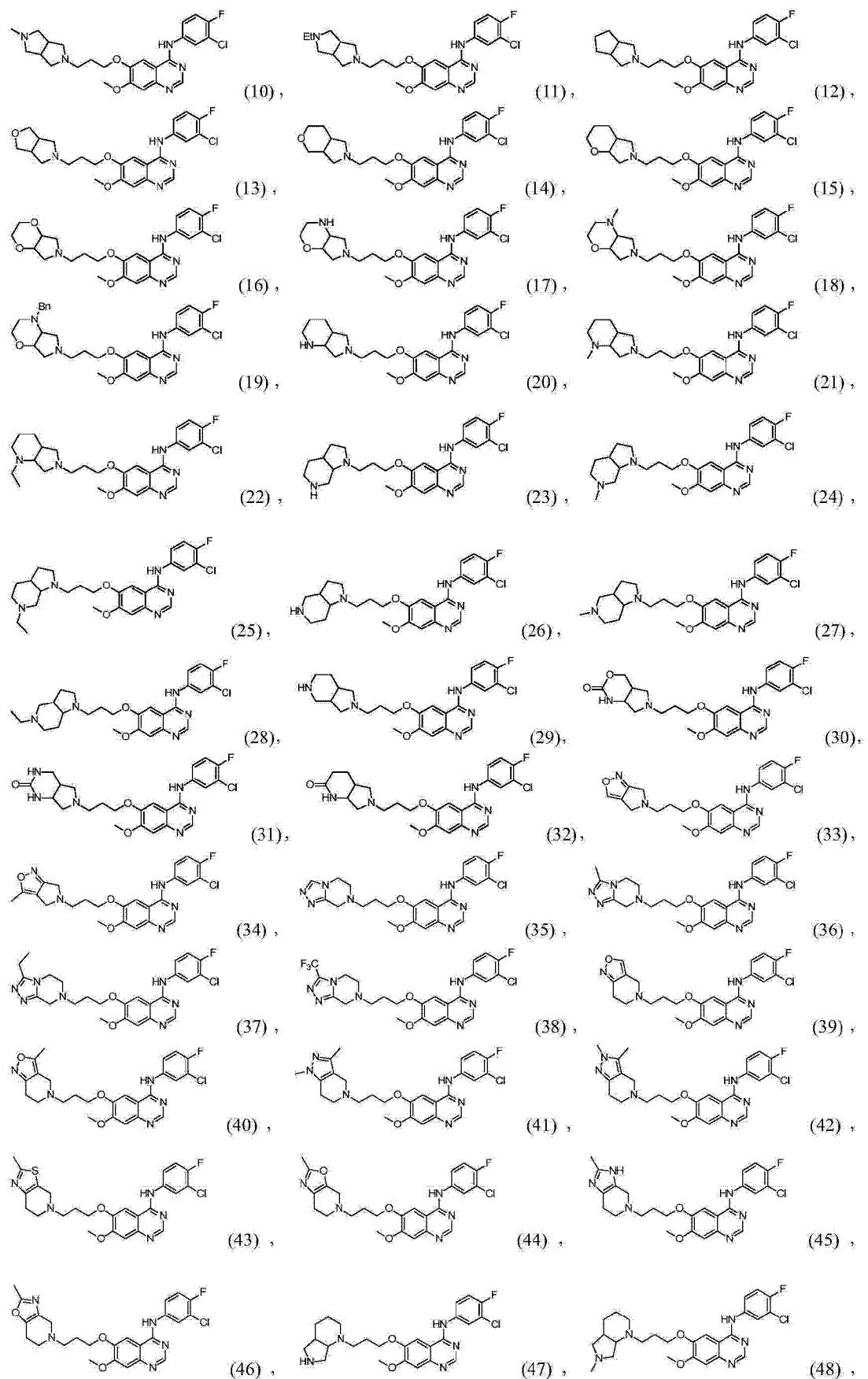
[0204] n 为 1 或 2。

[0205] 在另外一些实施例,本发明涉及到以下其中之一的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物,但绝不限于这些化合物:

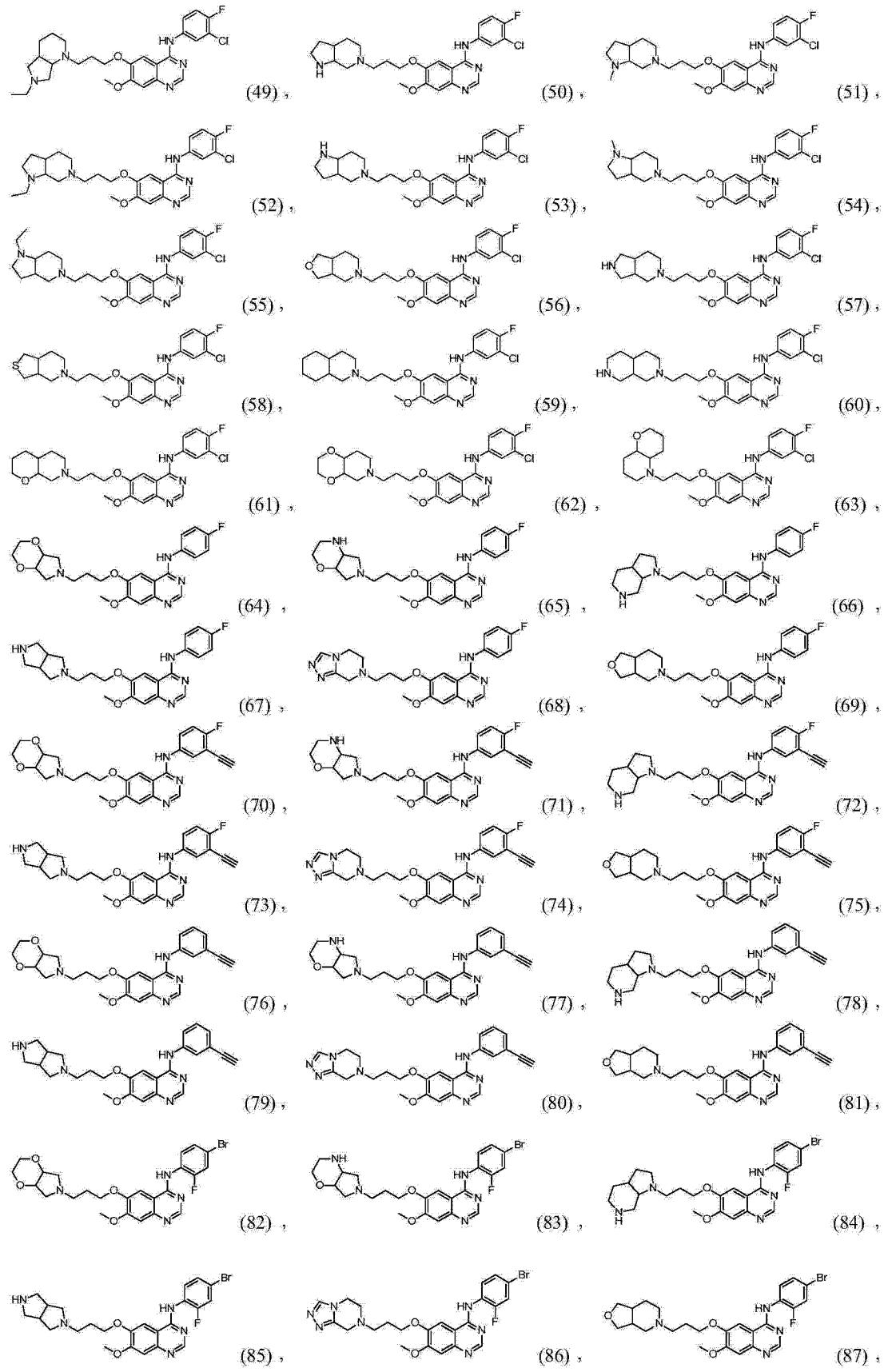
[0206]



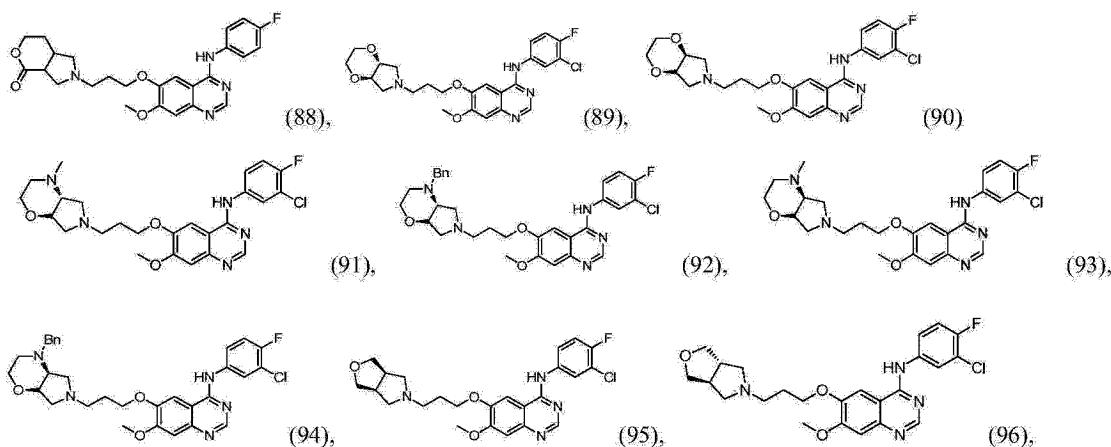
[0207]



[0208]



[0209]



[0210] 本发明还包含本发明的化合物及其药学上可接受的盐的应用,用于生产医药产品治疗急慢性血管发生介导的疾病,包括那些本发明所描述的。本发明的化合物在生产抗癌药物中的应用。本发明的化合物同样用于生产一种医药品用来减轻,阻止,控制或治疗由EGFR所介导的病症。本发明包含药物组合物,该药物组合物包括式(I)所代表的化合物与至少一个药学上可接受的载体,辅剂或稀释剂的结合所需的有效治疗用量。

[0211] 本发明同样包含治疗患者血管发生介导的疾病,或对此病症敏感的方法,该方法包含使用式(I)所代表化合物的治疗有效量对患者进行治疗。

[0212] 除非其他方面表明,本发明的化合物所有的立体异构体,几何异构体,互变异构体,氮氧化物,水合物,溶剂化物,代谢产物,盐和药学上可接受的前药都属于本发明的范围。

[0213] 具体地说,盐是药学上可接受的盐。术语“药学上可接受的”包括物质或组合物必须是适合化学或毒理学地,与组成制剂的其他组分和用于治疗的哺乳动物有关。

[0214] 本发明的化合物的盐还包括用于制备或纯化式(I)所示化合物的中间体或式(I)所示化合物分离的对映异构体的盐,但不一定是药学上可接受的盐。

[0215] 如果本发明的化合物是碱性的,则想得到的盐可以通过文献上提供的任何合适的方法制备得到,例如,使用无机酸,如盐酸,氢溴酸,硫酸,硝酸和磷酸等等。或者使用有机酸,如乙酸,马来酸,琥珀酸,扁桃酸,富马酸,丙二酸,丙酮酸,草酸,羟乙酸和水杨酸;吡喃糖酸,如葡萄糖醛酸和半乳糖醛酸; α -羟酸,如柠檬酸和酒石酸;氨基酸,如天门冬氨酸和谷氨酸;芳香族酸,如苯甲酸和肉桂酸;磺酸,如对甲苯磺酸,乙磺酸,等等。

[0216] 如果本发明的化合物是酸性的,则想得到的盐可以通过合适的方法制备得到,如,使用无机碱或有机碱,如氨(伯氨,仲氨,叔氨),碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物,等等。合适的盐包括,但并不限于,从氨基酸得到的有机盐,如甘氨酸和精氨酸,氨,如伯氨、仲氨和叔氨,和环状氨,如哌啶,吗啉和哌嗪等,和从钠,钙,钾,镁,锰,铁,铜,锌,铝和锂得到无机盐。

[0217] 本发明的化合物的组合物,制剂和给药

[0218] 根据另一方面,本发明的药物组合物的特点包括式(I)的化合物,本发明所列出的化合物,或实施例1-53的化合物,和药学上可接受的载体,辅剂,或赋形剂。本发明的组合物中化合物的量能有效地可探测地抑制生物标本或患者体内的蛋白激酶。

[0219] 本发明的化合物存在自由形态,或合适的、作为药学上可接受的衍生物。根据本发

明,药学上可接受的衍生物包括,但并不限于,药学上可接受的前药,盐,酯,酯类的盐,或能直接或间接地根据患者的需求给药的其他任何加合物或衍生物,本发明其他方面所描述的化合物,其代谢产物或他的残留物。

[0220] 像本发明所描述的,本发明药学上可接受的组合物进一步包含药学上可接受的载体,辅剂,或赋形剂,这些像本发明所应用的,包括任何溶剂,稀释剂,或其他液体赋形剂,分散剂或悬浮剂,表面活性剂,等渗剂,增稠剂,乳化剂,防腐剂,固体粘合剂或润滑剂,等等,适合于特有的目标剂型。如以下文献所描述的:In Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, ed. D. B. Troy, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988–1999, Marcel Dekker, New York, 综合此处文献的内容,表明不同的载体可应用于药学上可接受的组合物的制剂和它们公知的制备方法。除了任何常规的载体媒介与本发明的化合物不相容的范围,例如所产生的任何不良的生物效应或与药学上可接受的组合物的任何其他组分以有害的方式产生的相互作用,它们的用途也是本发明所考虑的范围。

[0221] 可作为药学上可接受载体的物质包括,但并不限于,离子交换剂,铝,硬脂酸铝,卵磷脂,血清蛋白,如人血清蛋白,缓冲物质如磷酸盐,甘氨酸,山梨酸,山梨酸钾,饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物,水,盐或电解质,如硫酸鱼精蛋白,磷酸氢二钠,磷酸氢钾,氯化钠,锌盐,胶体硅,三硅酸镁,聚乙烯吡咯烷酮,聚丙烯酸脂,蜡,聚乙烯-聚氧丙烯-阻断聚合体,羊毛脂,糖,如乳糖,葡萄糖和蔗糖;淀粉如玉米淀粉和土豆淀粉;纤维素和它的衍生物如羧甲基纤维素钠,乙基纤维素和乙酸纤维素;树胶粉;麦芽;明胶;滑石粉;辅料如可可豆脂和栓剂蜡状物;油如花生油,棉子油,红花油,麻油,橄榄油,玉米油和豆油;二醇类化合物,如丙二醇和聚乙二醇;酯类如乙基油酸酯和乙基月桂酸酯;琼脂;缓冲剂如氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;无热原的水;等渗盐;林格(氏)溶液;乙醇,磷酸缓冲溶液,和其他无毒的合适的润滑剂如月桂硫酸钠和硬脂酸镁,着色剂,释放剂,包衣衣料,甜味剂,调味剂和香料,防腐剂和抗氧化剂。

[0222] 本发明的组合物可以是口服给药,注射给药,喷雾吸入法,局部给药,经直肠给药,经鼻给药,含服给药,阴道给药或通过植入性药盒给药。此处所使用的术语“经注射的”包括皮下的,静脉的,肌内的,关节内的,滑膜(腔)内的,胸骨内的,膜内的,眼内的,肝内的,病灶内的,和颅内的注射或输注技术。优选的组合物为口服给药,向腹膜内给药或静脉注射。本发明的组合物无菌的注射方式可以是水的或油脂性的悬浮液。这些悬浮液可以根据公知技术采用合适的分散剂、湿润剂和悬浮剂按配方制造。无菌注射剂可以是无菌注射液或悬浮液,是注射无毒的可接受的稀释剂或溶剂,如1,3-丁二醇溶液。这些可接受的赋形剂和溶剂可以是水,林格溶液和等渗氯化钠溶液。更进一步地,无菌的非挥发性的油按照惯例可以作为溶剂或悬浮介质。

[0223] 以此为目的,任何温和的非挥发性的油可以是合成的单或二葡萄糖基二酯。脂肪酸,如油酸和它的甘油酯衍生物可用于血管注射剂的制备,作为天然的药学上可接受的油脂,如橄榄油或蓖麻油,特别是它们的聚氧乙烯衍生物。这些油溶液或悬浮液可以包含长链醇稀释剂或分散剂,如羧甲基纤维素或相似分散剂,一般用于药学上可接受剂型的药物制剂包括乳化液和悬浮液。其他常用的表面活性剂,如吐温类,司盘类和其他乳化剂或生物药

效率的强化剂，一般用于药学上可接受的固体，液体，或其他剂型，并可以应用于目标药物制剂的制备。

[0224] 本发明药学上可接受的组合物可以是以任何可接受的口服剂型进行口服给药，其中包括，但并不限于，胶囊，片剂，水制悬浮液或溶液。关于片剂口服使用，载体一般包括乳糖和玉米淀粉。润滑剂，如硬脂酸镁，都典型地被添加。对于胶囊口服给药，合适的稀释剂包括乳糖和干的玉米淀粉。当口服给药为水制悬浮液时，其有效成分由乳化剂和悬浮剂组成。如果想得到这些剂型，某些甜味剂、调味剂或着色剂也可以被添加。

[0225] 另外，本发明药学上可接受的组合物可以以栓剂的形式直肠给药。这些可以通过将试剂与合适的非灌注辅药混合制备而成，这种辅药在室温下为固体但在直肠的温度下则为液体，从而在直肠中熔化并释放药物。这样的物质包括可可豆脂，蜂蜡，和聚乙二醇类。本发明药学上可接受的组合物可以是局部给药，特别是局部用药时，涉及到区域或器官的治疗目标容易达到，如眼、皮肤或下肠道的疾病。合适的局部用药制剂可以制备得到并应用于这些领域或器官。

[0226] 直肠栓剂（见以上内容）或合适的灌肠剂可以应用于下部肠道的局部用药。局部皮肤斑也可以这样用药。对于局部用药，药学上可接受的组合物可以按制剂方法制备成合适的软膏，该软膏包含活性成分悬浮于或溶解于一个或多个载体。本发明局部给药的载体化合物包括，但并不限于矿物油，液体石蜡，白凡士林，丙二醇，聚氧乙烯，聚氧丙烯化合物，乳化蜡和水。另外，药学上可接受的组合物可以制备成合适的洗剂或乳剂，该洗剂或乳剂包含活性成分悬浮于或溶于一个或多个药学上可接受的载体。合适的载体包括，但并不限于，矿物油，司盘-60（脱水山梨醇单硬脂酸酯），吐温60（聚山梨酯60），十六烷基酯蜡，棕榈醇，2-辛基十二烷醇，苯甲醇和水。

[0227] 对于眼用的、药学上可接受的组合物可以制备成制剂，如等渗的微粒化悬浮液，pH调节的无菌盐水或其他水溶液，优选地，等渗溶液和pH调节的无菌盐水或其他水溶液，可以添加消毒防腐剂如苯扎氯铵。另外，对于眼用的，药学上可接受的组合物可以按制剂配方制备成软膏如凡士林油。本发明药学上可接受的组合物可以通过鼻的气溶剂或吸入剂进行给药。这样的组合物可以根据制剂配方的公知技术制备得到，或可以制备成盐溶液，使用苯甲醇或其他合适的防腐剂、吸收促进剂、碳氟化合物或其他常规增溶剂或分散剂来提高生物利用度。

[0228] 口服给药的液体剂型包括，但并不限于，药学上可接受的乳剂，微乳剂，溶液，悬浮液，糖浆剂和酏剂。除活性化合物外，液体剂型可以包含公知的一般的惰性稀释剂，例如，水或其他溶剂，增溶剂和乳化剂，如乙醇，异丙醇，碳酸乙酯，乙酸乙酯，苯甲醇，苯甲酸苄酯，丙二醇，1,3-丁二醇，二甲基甲酰胺，油脂（特别是棉籽，落花生，玉米，微生物，橄榄，蓖麻和麻油），甘油，2-四氢呋喃甲醇，聚乙二醇，去水山梨糖醇脂肪酸酯，以及它们的混合物。除惰性的稀释剂之外，口服组合物也可以包含辅剂如湿润剂，乳化剂或悬浮剂，甜味剂，调味剂和芳香剂。

[0229] 注射剂，如无菌注射液或油脂性的悬浮液可以根据公知技术采用合适的分散剂、湿润剂和悬浮剂按制剂配方制备得到。无菌注射剂可以是无毒的经注射地可接受的稀释剂或溶剂制成的无菌注射液、悬浮液或乳液，例如，1,3-丁二醇溶液。可接受的赋形剂和溶剂可以是水，林格（氏）溶液，U.S.P. 和等渗氯化钠溶液。另外，无菌的非挥发性的油按照惯

例作为溶剂或悬浮介质。以此为目的任何温和的非挥发性的油可以包括合成的单或二葡萄糖基甘油二酯。另外，脂肪酸如油酸可以应用于注射剂。

[0230] 注射剂可以是无菌的，如通过细菌防卫过滤器过滤，或以无菌固体组合物的形式掺入灭菌剂，在使用前灭菌剂可以溶解于或分散于消毒水或其他无菌注射介质中。为了延长本发明的化合物的效果，通常需要通过皮下注射或肌内注射来减缓化合物的吸收。这样可以实现利用液体悬浮液解决晶体或非晶体物质水溶性差的问题。化合物的吸收率取决于它的溶出度，依次取决于晶粒大小和晶体形状。另外，可以通过化合物在油类赋形剂中溶解或分散来完成化合物注射给药的延迟吸收。

[0231] 注射剂储藏形式是通过可生物降解的聚合物，如多乳酸-聚乙醇酸交酯形成化合物的微胶囊基质完成的。化合物的控释比例取决于化合物形成聚合物的比例和特殊聚合物的性质。其他可生物降解聚合物包括聚（正酯类）和聚（酸酐）。注射剂储藏形式也可以通过化合物嵌入与身体组织相容的脂质体或微乳剂制备得到。

[0232] 其中一些实施例是，直肠或阴道给药的组合物为栓剂，栓剂可以通过将本发明的化合物与合适的非灌注的辅料或载体混合来制备得到，如可可豆脂，聚乙二醇，或栓剂蜡状物，它们在室温为固体但在体温下则为液体，因此在阴道或鞘膜腔内便熔化释放活性化合物。

[0233] 口服给药的固体剂型包括胶囊，片剂，丸剂，粉剂和粒剂。在这些剂型中，活性化合物与至少一种药学上可接受的惰性赋形剂或载体混合，如柠檬酸钠或磷酸钙或充填剂或 a) 填充剂如淀粉，乳糖，蔗糖，葡萄糖，甘露醇和硅酸，b) 粘合剂如羧甲基纤维素，藻酸盐，明胶，聚乙烯吡咯酮，蔗糖和阿拉伯胶，c) 保湿剂如甘油，d) 崩解剂如琼脂，碳酸钙，土豆淀粉或木薯淀粉，海藻酸，某些硅酸盐和碳酸钠，e) 阻滞剂溶液如石蜡，f) 吸收促进剂如季胺类化合物，g) 湿润剂如十六醇和单硬脂酸甘油酯，h) 吸收剂如白陶土和皂土，i) 润滑剂如滑石粉，硬脂酸钙，硬脂酸镁，固体聚乙二醇，月桂硫酸钠，及它们的混合物。至于胶囊，片剂和丸剂，这些剂型可以包含缓冲剂。

[0234] 相似类型的固体组合物可以是填充剂充满于软的或硬的胶囊，所使用的辅料有乳糖和高分子的聚乙二醇等等。固体剂型像片剂，锭剂，胶囊，丸剂和粒剂可以通过包衣、加壳如肠溶包衣和其他药物制剂上公知的包衣方法制备得到。它们可以任选地包含遮光剂，或优选地，在肠道的某一部分，任意地，以延迟的方法释放组合物中的唯一活性成分。如植入组合物可以包含多聚体物质和蜡状物。

[0235] 活性化合物可以与本发明所描述的一个或多个赋形剂一起形成微胶囊剂型。固体剂型像片剂、锭剂、胶囊、丸剂和粒剂可以通过包衣或加壳，如肠溶包衣、控释包衣和其他公知的药物制剂方法。在这些固体剂型中，活性化合物可以与至少一种惰性稀释剂混合，如蔗糖，乳糖或淀粉。这样的剂型作为一般的应用也可以包含除惰性稀释剂之外的添加物质，如压片润滑剂和其他压片助剂如硬脂酸镁和微晶纤维素。至于胶囊，片剂和丸剂，这些剂型可以包含缓冲剂。它们可以任选地包含镇静剂，或优选地，在肠道的某一部分，以任意延迟的方法释放组合物中的唯一活性成分。可应用的植入组合物可以包括，但并不限于，多聚体和蜡状物。

[0236] 本发明的化合物通过局部的或经皮肤给药的剂型包括软膏，糊剂，乳剂，洗剂，凝胶剂，粉剂，溶液，喷雾剂，吸入剂，贴片。活性成分在无菌的条件下与药学上可接受的载体

和任何必需的防腐剂或必需的缓冲剂相混合。眼科的药物制剂，滴耳剂和滴眼剂都是本发明考虑的范围。另外，本发明还考虑透皮贴剂的应用，它在控制化合物传递到体内方面有着更多的优点，这样的剂型可以通过溶解或分散化合物到合适的介质中来制备得到。吸收促进剂可以增加化合物穿过皮肤的流量，通过速率控制薄膜或将化合物分散于聚合体基质或明胶来控制其速率。

[0237] 本发明的化合物优选地按制剂配方制备成剂量单位型以减轻给药量和剂量的均匀性。术语“剂量单位型”在此处是指患者得到适当治疗所需药物的物理分散单位。然而，应了解本发明的化合物或组合物每日总的用法将通过主治医生根据可靠的医学范围判断来确定。具体的有效剂量水平对于任何一个特殊的患者或有机体将取决于许多因素包括被治疗的病症和病症的严重性，具体化合物的活性，所用的具体组合物，患者的年龄、体重、健康状况、性别和饮食习惯，给药时间，给药途径和所用具体化合物的排泄速率，治疗的持续时间，药物应用于联合用药或与有特效的化合物联用，以及其他一些药学领域公知的因素。

[0238] 可以结合载体物质产生单个剂型组合物的本发明的化合物的用量的改变取决于主治和特殊的给药模式。其中一些实施例是，组合物可以按制剂方法制备成剂量在 0.01–200mg/kg 体重 / 天的抑制剂，通过患者接受组合物的量来进行给药。

[0239] 本发明的化合物可以以仅有的药学试剂或结合一个或多个其他附加治疗（药学的）剂来给药，其中联合用药引起可接受的不良反应，这对于高增生性疾病如癌症的治疗具有特殊的意义。在这种情况下，本发明的化合物可以结合已知的细胞毒素剂，单个转导抑制剂或其他抗癌试剂，以及它们的混合物和组合。像本发明所使用的，附加治疗剂正常给药治疗特殊的疾病，就是已知的“合适地治疗疾病”。本发明所使用的“附加治疗剂”包括化学治疗药物或其他抗增殖的药物可以结合本发明的化合物治疗增殖性疾病或癌症。

[0240] 化学治疗药物或其他抗增殖药物包括组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 抑制剂，包括但并不限于，SAHA, MS-275, MG013，以及那些以下专利所描述的化合物 : WO 2006/010264, WO 03/024448, WO2004/069823, US 2006/0058298, US 2005/0288282, WO 00/71703, WO01/38322, WO 01/70675, WO 03/006652, WO 2004/035525, WO2005/030705, WO 2005/092899，和脱甲基化试剂包括，但并不限于，5- 杂氮 -2' - 脱氧胞昔 (5-aza-dC)、阿扎胞昔 (Vidaza)、地西他滨 (Decitabine) 和以下文献所描述的化合物 : US 6, 268137, US 5, 578, 716, US5, 919, 772, US 6, 054, 439, US 6, 184, 211, US 6, 020, 318, US6, 066, 625, US 6, 506, 735, US 6, 221, 849, US 6, 953, 783, US 11/393, 380。

[0241] 另外一些实施例是，化学治疗药物或其他抗增殖药物可以结合本发明的化合物治疗增殖性疾病和癌症。已知的化学治疗药物包括，但并不限于，其他疗法或抗癌剂可以联合本发明的抗癌剂与包括外科，放射疗法（少许例子如 γ 辐射，中子束放射疗法，电子束放射疗法，质子疗法，近距离放射疗法和系统放射性同位素疗法），内分泌疗法，紫杉烷类（紫杉醇，多西紫杉醇等等），铂的衍生物，生物反应调节剂（干扰素，白细胞介素，肿瘤坏死因子 (TNF)，TRAIL 受体靶向作用和媒介物），过热和冷冻疗法，稀释任何不良反应的试剂（如止吐药），和其他认可的化学治疗药物，包括但并不限于，烷化药物（氮芥，苯丁酸氮芥，环磷酰胺，苯丙氨酸氮芥，异环磷酰胺），抗代谢物（甲氨蝶呤，培美曲塞 (Pemetrexed) 等等），嘌呤拮抗剂和嘧啶拮抗剂 (6- 硫嘌呤 (6-Mercaptopurine), 5- 氟尿嘧啶，Cytarabine, 吉西他滨 (Gemcitabine))，纺锤体抑制剂（长春碱，长春新碱，长春瑞

滨,紫杉醇),鬼臼毒素(依托泊昔,伊立替康(Irinotecan),托泊替康(Topotecan)),抗生素(多柔比星(Doxorubicin),博来霉素(Bleomycin),丝裂霉素(Mitomycin)),亚硝基脲(卡莫司汀(Carmustine),洛莫司汀(Lomustine)),无机离子(顺铂,卡铂),细胞分裂周期抑制剂(KSP通过有丝分裂驱动蛋白抑制剂,CENP-E和CDK抑制剂),酵素(天门冬酰胺酶),荷尔蒙(它莫昔芬(Tamoxifen),亮丙瑞林(Leuprolide),氟他胺(Flutamide),甲地孕酮(Megestrol)),格列卫(Gleevec),阿霉素(Adriamycin),地塞米松(Dexamethasone),和环磷酰胺。抗血管生成因子(阿瓦斯丁(Avastin)及其他),激酶抑制剂(伊马替尼(Imatinib),舒尼替尼(Sutent),索拉非尼(Nexavar),西妥昔单抗(Erbtux),赫赛汀(Herceptin),它赛瓦(Tarceva),易瑞沙(Iressa)及其他)。药物抑制或激活癌症的途径如mTOR,HIF(缺氧诱导因子)途径及其他。癌症治疗较广泛的论坛见<http://www.nci.nih.gov/>,FAD认可的肿瘤学药物清单见<http://www.fda.gov/cder/cancer/druglist-frame.htm>,和默克手册,第十八版.2006,所有的内容都是结合了参考文献。

[0242] 另外一些实施例是,本发明的化合物可以结合细胞毒素抗癌剂。这样的抗癌剂可以在第十三版默克索引(2001)里找到。这些抗癌剂包括,但不限于,门冬酰胺酶(Asparaginase),博来霉素(Bleomycin),卡铂,卡莫司汀(Carmustine),苯丁酸氮芥(Chlorambucil),顺铂,L-天冬酰胺酶(Colaspase),环磷酰胺,阿糖胞苷(Cytarabine),达卡巴嗪(Dacarbazine),放线菌素D(Dactinomycin),柔红霉素(Daunorubicin),阿霉素(多柔比星),表柔比星(Epirubicin),依托泊昔(Etoposide),5-氟尿嘧啶,六甲基三聚氰胺,羟基脲,异环磷酰胺,伊立替康,亚叶酸,环己亚硝脲,氮芥,6-巯基嘌呤,美司钠(Mesna),甲氨蝶呤(Methotrexate),丝裂霉素C(Mitomycin C),米托蒽醌(Mitoxantrone),泼尼松龙(Prednisolone),泼尼松(Prednisone),丙卡巴肼(Procarbazine),雷洛昔芬(Raloxifene),链孢霉素(Streptozocin),他莫昔芬(Tamoxifen),硫鸟嘌呤(Thioguanine),托泊替康,长春碱,长春新碱,长春地辛。

[0243] 与本发明的化合物联合用药的其他合适的细胞毒类药物包括,但并不限于,这些公认地应用于肿瘤性疾病治疗的化合物,如以下文献中所描述的:Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics(Ninth Edition, 1996, McGraw-Hill.) ;这些抗癌剂包括,但不限于,氨鲁米特(Aminoglutethimide),L-门冬酰胺酶,硫唑嘌呤,5-氮杂胞苷,克拉屈滨(Cladribine),白消安(Busulfan),己烯雌酚,2',2'-二氟去氧胞二磷胆碱,多西紫杉醇,赤羟基壬烷基腺嘌呤(Erythrohydroxynonyladenine),乙炔雌二醇,5-氟尿嘧啶脱氧核苷,5-氟脱氧尿苷单磷酸,磷酸氟达拉滨(Fludarabine phosphate),氟甲睾酮(Fluoxymesterone),氟他胺(Flutamide),己酸羟孕酮,伊达比星(Idarubicin),干扰素,醋酸甲羟孕酮,醋酸甲地孕酮,美法仑(Melphalan),米托坦(Mitotane),紫杉醇,喷司他丁(Pentostatin),N-磷酸乙酰基-L-天冬氨酸(PALA),普卡霉素(Plicamycin),甲基环己亚硝脲(Semustine),替尼泊昔(Teniposide),丙酸睾丸酮,塞替派(Thiotepa),三甲基三聚氰胺,尿核苷和长春瑞滨。

[0244] 其他合适的与本发明的化合物联合应用的细胞毒素类抗癌剂包括新发现的细胞毒素物质,其中包括,但并不限于,奥沙利铂(Oxaliplatin),吉西他滨(Gemcitabine),卡培他滨(Capecitabine),大环内酯类抗肿瘤药及其天然或合成的衍生物,替莫唑胺(Temozolomide)(Quinn et al., J. Clin. Oncology, 2003, 21(4), 646-651),托西莫单抗

(Bexxar), Trabedectin(Vidal et al., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology, 2004, 23, abstract 3181), 和驱动蛋白纺锤体蛋白抑制剂 Eg5(Wood et al., Curr. Opin. Pharmacol. 2001, 1, 370–377)。

[0245] 另外一些实施例是，本发明的化合物可以结合其他信号转导抑制剂。有趣的是信号转导抑制剂把 EGFR 家族作为目标，如 EGFR, HER-2 和 HER-4(Raymond et al., Drugs, 2000, 60(Suppl. 1), 15–23; Harari et al., Oncogene, 2000, 19(53), 6102–6114) 和它们各自的配体。这样的试剂包括，但绝不限于，抗体疗法如赫赛汀(曲妥单抗)，西妥昔单抗(Erbitux)，和帕妥珠单抗(Pertuzumab)。这样的疗法也包括，但绝不限于，小分子激酶抑制剂如易瑞沙(Gefitinib)，它赛瓦(Erlotinib)，Tykerb(Lapatinib)，CANERTINIB(CI1033)，AEE788(Traxler et al., Cancer Research, 2004, 64, 4931–4941)。

[0246] 另外一些实施例是，本发明的化合物结合其他信号转导抑制剂靶向作用于分裂激酶领域家族的受体激酶(VEGFR, FGFR, PDGFR, flt-3, c-kit, c-fins, 等等)，和它们各自的配体。这样的试剂包括，但并不限于，抗体如贝伐单抗(Avastin)。这样的试剂包括，但绝不限于，小分子抑制剂如 Gleevec/Imatinib, Sprycel(Dasatinib), Tasigna/Nilotinib, Nexavar(Vandetanib), Vatalanib(PTK787/ZK222584) (Wood et al., Cancer Res. 2000, 60(8), 2178–2189), Telatinib/BAY-57-9352, BMS-690514, BMS-540215, Axitinib/AG-013736, Motesanib/AMG706, Sutent/Sunitinib/SU-11248, ZD-6474(Hennequin et al., 92nd AACR Meeting, New Orleans, Mar. 24–28, 2001, abstract 3152), KRN-951(Taguchi et al., 95th AACR Meeting, Orlando, FL, 2004, abstract 2575), CP-547, 632(Beebe et al., Cancer Res. 2003, 63, 7301–7309), CP-673, 451(Roberts et al., Proceedings of the American Association of Cancer Research, 2004, 45, abstract 3989), CHIR-258(Lee et al., Proceedings of the American Association of Cancer Research, 2004, 45, abstract 2130), MLN-518(Shen et al., Blood, 2003, 102, 11, abstract 476)。

[0247] 另外一些实施例是，本发明的化合物可以结合组蛋白脱乙酰基酶抑制剂。这样的试剂包括，但绝不限于，辛二酰苯胺氧肟酸(SAHA), LAQ-824(Ottmann et al., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology, 2004, 23, abstract 3024), LBH-589(Beck et al., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology, 2004, 23, abstract 3025), MS-275(Ryan et al., Proceedings of the American Association of Cancer Research, 2004, 45, abstract 2452), FR-901228(Piekorz et al., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology, 2004, 23, abstract 3028) 和 MGCD01 03(US 6,897,220)。

[0248] 另外一些实施例是，本发明的化合物可以结合其他抗癌剂如蛋白酶体抑制剂和 m-TOR 抑制剂。这些包括，但绝不限于，硼替佐米(Bortezomib)(Mackay et al., Proceedings of the American Society for Clinical Oncology, 2004, 23, Abstract 3109), 和 CCI-779(Wu et al., Proceedings of the American Association of Cancer Research, 2004, 45, abstract 3849)。本发明的化合物还可以结合其他抗癌剂如拓扑异构酶抑制剂，包括但绝不限于喜树碱。

[0249] 那些附加治疗剂可以与包含本发明的化合物的组合物分开放药,作为多给药方案的一部分。或者,那些治疗剂可以是单剂型的一部分,与本发明的化合物混合在一起形成单个组合物。如果给药作为多给药方案的一部分,两个活性剂可以同时连续地或在一段时间内互相传递,从而得到目标试剂活性。

[0250] 可以结合载体物质产生单剂型的化合物和附加治疗剂的用量(那些包含一个附加治疗剂的组合物像本发明所描述的)的改变取决于主治和特殊给药模式。正常地,本发明的组合物附加治疗剂的量将不超过组合物包含治疗剂作为唯一的活性剂的正常给药的量。另一方面,现公开的组合物附加治疗剂的量的范围大约是现有组合物正常量的50% -100%,包含的试剂作为唯一活性治疗剂。在那些包含附加治疗剂的组合物中,附加治疗剂将与本发明的化合物起协同作用。

[0251] 本发明的化合物和组合物的用途

[0252] 本发明的药物组合物的特征包括式(I)所示的化合物或本发明所列出的化合物,以及药学上可接受的载体,辅剂或赋形剂。本发明的组合物中化合物的量可以有效地可探测地抑制蛋白激酶如EGFR活性。本发明的化合物将应用于作为抗肿瘤药物的治疗或减小EGFR有害作用。

[0253] 本发明的化合物将应用于,但不限于,使用本发明的化合物或组合物的有效量对患者给药来预防或治疗患者增殖性疾病。这样的疾病包括癌症,尤其是转移癌,非小细胞肺癌及表皮癌。

[0254] 本发明的化合物将应用于瘤的治疗包括癌症和转移癌,进一步包括但不限于,癌症如表皮癌,膀胱癌,乳腺癌,结肠癌,肾癌,肝癌,肺癌(包括小细胞肺癌),食道癌,胆囊癌,卵巢癌,胰腺癌,胃癌,宫颈癌,甲状腺癌,前列腺癌,和皮肤癌(包括鳞状细胞癌);淋巴系统造血肿瘤(包括白血病,急性淋巴囊肿性白血病,急性成淋巴细胞性白血病,B细胞淋巴瘤,T细胞淋巴瘤,何杰金(氏)淋巴瘤,非何杰金(氏)淋巴瘤,多毛细胞白血病和伯基特淋巴瘤);骨髓系统造血肿瘤(包括急慢性骨髓性粒细胞性白血病,骨髓增生异常综合症,和前髓细胞白血病);间充质细胞起源的肿瘤(包括纤维肉瘤和横纹肌肉瘤,和其他肉瘤,如软组织和软骨);中枢末梢神经系统瘤(包括星形细胞瘤,成神经细胞瘤,神经胶质瘤,和神经鞘瘤);和其他肿瘤(包括黑素瘤,精原细胞瘤,畸胎癌,骨肉瘤,xenoderma pigmentosum,keratoctanthoma,甲状腺滤泡瘤和卡波济(氏)肉瘤)。

[0255] 本发明的化合物还可用于治疗眼科病症例如角膜移植排斥,眼的新生血管形成,视网膜新生血管形成包括损伤或感染后的新生血管形成;糖尿病性视网膜病;晶状体后纤维组织增生症,和新生血管性青光眼;视网膜缺血;玻璃体出血;溃疡性疾病如胃溃疡;病理学的但非恶性状况如血管瘤,包括婴儿血管内皮细胞瘤,鼻咽和无血管性骨坏死的血管纤维瘤;雌性生殖系统紊乱如子宫内膜异位。这些化合物同样也用于治疗水肿和脉管通透性过高的状况。

[0256] 本发明的化合物可以用于处理与糖尿病相关的情况如糖尿病性视网膜病和微血管病。本发明的化合物同样用于癌症患者血流量减少的情况。本发明的化合物对患者肿瘤转移减少也有有益效果。

[0257] 本发明的化合物除了对人类治疗有益以外,还可应用于兽医治疗宠物、引进品种的动物和农场的动物,包括哺乳动物,啮齿类动物等等。另外一些动物的实例包括马、狗和

猫。在此,本发明的化合物包括其药学上可接受的衍生物。

[0258] 在将复数形式应用于化合物,盐等的情况下,其也意指单一的化合物,盐等。

[0259] 包含本发明的化合物或组合物给药的治疗方法,进一步包括对患者附加治疗剂(联合治疗)的给药,其中附加治疗剂选自:化学疗法、抗增殖剂或抗炎剂,其中附加治疗剂适用于所治疗的疾病,且附加治疗剂可以和本发明的化合物或组合物联合给药,本发明的化合物或组合物作为单个剂型,或分开的化合物或组合物作为多剂型的一部分。附加治疗剂可以与本发明的化合物同时给药或不同时给药。

[0260] 本发明同样包含对表达EGFR的细胞生长抑制的方法,此方法包括本发明的化合物或组合物与细胞接触,从而抑制细胞生长。能被抑制生长的细胞包括:表皮癌细胞,乳腺癌细胞,结肠直肠癌细胞,肺癌细胞,乳头状癌细胞,前列腺癌细胞,淋巴瘤细胞,结肠癌细胞,胰腺癌细胞,卵巢癌细胞,子宫颈癌细胞,中枢神经系统癌细胞,成骨肉瘤细胞,肾癌细胞,肝细胞癌细胞,膀胱癌细胞,胃癌细胞,头或颈鳞癌细胞,黑色素瘤细胞和白血病细胞。

[0261] 本发明提供了在生物标本内抑制EGFR激酶活性的方法,此方法包括将本发明的化合物或组合物与生物标本接触。本发明所使用的术语“生物标本”是指活体外部的标本,包括但不限于,细胞培养或细胞提取;从哺乳动物或其提取物得到的活组织检查物质;血液,唾液,尿液,粪便,精液,眼泪,或其他活组织液体物质及其提取物。抑制生物标本中激酶活性,特别是EGFR激酶活性,可用于所属领域技术人员公知的多种用途。这样的用途包括,但绝不限于,输血法,器官移植,生物标本储藏和生物鉴定。

[0262] 本发明的化合物或药学上可接受的组合物的“有效量”或“有效剂量”是指处理或减轻一个或多个本发明所提到病症的严重度的有效量。根据本发明的方法,化合物和组合物可以是任何给药量和任何给药途径来有效地用于处理或减轻疾病的严重程度。必需的准确的量将根据患者的情况而改变,这取决于种族,年龄,患者的一般条件,感染的严重程度,特殊的因素,给药方式,等等。化合物或组合物可以和一个或多个其他治疗剂联合给药,如本发明所讨论的。

[0263] 本发明的化合物或其药物组合物可以应用于可植入的内科装置的包衣,如假体,人工瓣膜,人造血管,茎和导尿管。例如,脉管茎,已经被用于克服再狭窄(损伤后血管壁的再收缩)。然而,患者使用茎或其他可植入装置将会有血块形成或血小板激活的风险。这些不利的作用可以通过使用包含本发明的化合物的药学上可接受的组合物预涂渍装置来阻止或减轻。

[0264] 合适的包衣和可植入装置的包衣的一般制备方法在文献US 6,099,562;US 5,886,026;和US 5,304,121中有所描述,包衣是有代表性地生物相容的多聚体材料如水凝胶聚合体,聚甲基二硅醚,聚己酸内酯,聚乙二醇,聚乳酸,乙烯-乙酸乙烯酯,及其混合物。包衣可以任选地更进一步地被合适的包衣所覆盖,如氟代二甲硅油,多糖酶,聚乙二醇,磷脂类,或它们的组合,来表现组合物控制释放的特征。本发明的另一方面包括使用本发明的化合物涂敷的可植入装置。本发明的化合物也可以涂敷在可植入体内的医疗用具上,如珠状物,或与聚合物或其他分子混合来提供“药物储藏所”,因此与药物水溶液给药方式比较,允许药物释放有更长的时间期限。

[0265] 一般合成方法

[0266] 一般地,本发明的化合物可以通过本发明所描述的方法制备得到,除非有进一步

的说明，其中取代基的定义如式(I)所示。下面的反应方案和实施例用于进一步举例说明本发明的内容。

[0267] 所属领域的技术人员将认识到：本发明所描述的化学反应可以用来合适地制备许多本发明的其他化合物，且用于制备本发明的化合物的其它方法都被认为是在本发明的范围之内。例如，根据本发明那些非例证的化合物的合成可以成功地被所属领域的技术人员通过修饰方法完成，如适当的保护干扰基团，通过利用其他已知的试剂除了本发明所描述的，或将反应条件做一些常规的修改。另外，本发明所公开的反应或已知的反应条件也公认地适用于本发明其他化合物的制备。

[0268] 下面所描述的实施例，除非其他方面表明所有的温度定为摄氏度。试剂购买于商品供应商如 Aldrich Chemical Company, Arco Chemical Company and Alfa Chemical Company，使用时都没有经过进一步纯化，除非其他方面表明。一般的试剂从汕头西陇化工厂，广东光华化学试剂厂，广州化学试剂厂，天津好寓宇化学品有限公司，青岛腾龙化学试剂有限公司，和青岛海洋化工厂购买得到。

[0269] 无水四氢呋喃，二氯六环，甲苯，乙醚是经过金属钠回流干燥得到。无水二氯甲烷和氯仿是经过氯化钙回流干燥得到。乙酸乙酯，石油醚，正己烷，N,N-二甲基乙酰胺和N,N-二甲基甲酰胺是经无水硫酸钠事先干燥使用。

[0270] 以下反应一般是在氮气或氩气正压下或在无水溶剂上套一干燥管（除非其他方面表明），反应瓶都塞上合适的橡皮塞，底物通过注射器打入。玻璃器皿都是干燥过的。

[0271] 色谱柱是使用硅胶柱。硅胶(300-400目)购于青岛海洋化工厂。核磁共振光谱以 CDCl₃, d⁶-DMSO, CD₃OD 或 d⁶-丙酮为溶剂（报导以 ppm 为单位），用 TMS(0ppm) 或氯仿(7.25ppm)作为参照标准。当出现多重峰的时候，将使用下面的缩写：s(singlet, 单峰)，d(doublet, 双峰)，t(triplet, 三重峰)，m(multiplet, 多重峰)，br(broadened, 宽峰)，dd(doublet of doublets, 四重峰)，dt(doublet of triplets, 双三重峰)。偶合常数，用赫兹(Hz)表示。

[0272] 低分辨率质谱(MS)数据通过配备 G1312A 二元泵和 a G1316A TCC(柱温保持在 30°C) 的 Agilent 6320 系列 LC-MS 的光谱仪来测定的，G1329A 自动采样器和 G1315B DAD 检测器应用于分析，ESI 源应用于 LC-MS 光谱仪。

[0273] 低分辨率质谱(MS)数据通过配备 G1311A 四元泵和 G1316A TCC(柱温保持在 30°C) 的 Agilent 6120 系列 LC-MS 的光谱仪来测定的，G1329A 自动采样器和 G1315D DAD 检测器应用于分析，ESI 源应用于 LC-MS 光谱仪。

[0274] 以上两种光谱仪都配备了 Agilent Zorbax SB-C18 柱，规格为 2.1×30mm, 5 μm。注射体积是通过样品浓度来确定；流速为 0.6mL/min；HPLC 的峰值是通过在 210nm 和 254nm 处的 UV-Vis 波长来记录读取的。流动相为 0.1% 的甲酸乙腈溶液(相 A) 和 0.1% 的甲酸超纯水溶液(相 B)。梯度洗脱条件如表 1 所示：

[0275] 表 1

[0276]

时间(min)	A (CH ₃ CN, 0.1% HCOOH)	B (H ₂ O, 0.1% HCOOH)
0 - 3	5 - 100	95 - 0
3 - 6	100	0
6 - 6.1	100 - 5	0 - 95
6.1 - 8	5	95

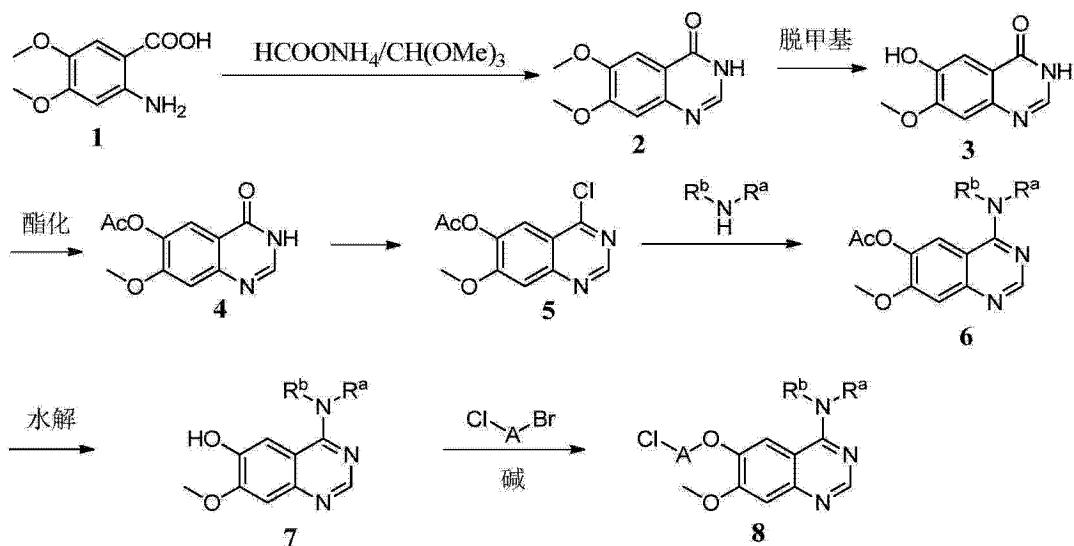
[0277] 化合物纯化是通过 Agilent 1100 系列高效液相色谱 (HPLC) 来评价的, 其中 UV 检测在 210nm 和 254nm 处, Zorbax SB-C18 柱, 规格为 $2.1 \times 30\text{mm}$, $4 \mu\text{m}$, 10 分钟, 流速为 0.6mL/min , 5–95% 的 (0.1% 甲酸乙腈溶液) 的 (0.1% 甲酸水溶液), 柱温保持在 40°C 。

[0278] 下面简写词的使用贯穿本发明：

- [0279] HCOONH₄ 甲酸铵
- [0280] CH(OMe)₃ 原甲酸三甲酯
- [0281] MeOH, CH₃OH 甲醇
- [0282] L-methionine L- 蛋氨酸
- [0283] CH₃SO₃H 甲磺酸
- [0284] Ac₂O 乙酸酐
- [0285] SOCl₂ 二氯亚砜
- [0286] i-PrOH 异丙醇
- [0287] NaOH 氢氧化钠
- [0288] K₂CO₃ 碳酸钾
- [0289] KI 碘化钾
- [0290] DMFN, N- 二甲基甲酰胺
- [0291] H₂NNH₂-H₂O 水合肼
- [0292] PPA 多聚磷酸
- [0293] H₂ 氢气
- [0294] Pd/C 钯碳
- [0295] EtOH, ethanol 乙醇
- [0296] PhCHO 苯甲醛
- [0297] DCM, CH₂Cl₂ 二氯甲烷
- [0298] NaBH₄ 硼氢化钠
- [0299] KOH 氢氧化钾
- [0300] c-C₅H₁₁MgCl 环戊基氯化镁
- [0301] ClTi(OⁱPr)₃ 三异丙氧基氯化钛
- [0302] Pd(OH)₂ 氢氧化钯

- [0303] Acetone 丙酮
- [0304] OsO₄ 四氧化锇
- [0305] NMO N- 甲基 -N- 氧化吗啉
- [0306] ClCH₂CH₂Cl 1, 2- 二氯乙烷
- [0307] TBAB 四丁基溴化铵
- [0308] HCO₂H 甲酸
- [0309] TFA 三氟乙酸
- [0310] (CF₃CO)₂O 三氟乙酸酐
- [0311] LiAlH₄ 氢化铝锂
- [0312] THF 四氢呋喃
- [0313] (Boc)₂O 二碳酸二叔丁酯
- [0314] Et₃N, TEA, NEt₃ 三乙胺
- [0315] NBSN- 溴代丁二酰亚胺
- [0316] TsCl 对甲苯磺酰氯
- [0317] DMAP4- 二甲氨基吡啶
- [0318] HCHO 甲醛
- [0319] NaB(OCOCH₃)₃H 三乙酰氧基硼氢化钠
- [0320] HCl 氯化氢
- [0321] i-PrMgBr 异丙基溴化镁
- [0322] Me₃Al 三甲基铝
- [0323] NHMe₂ 二甲胺
- [0324] Ag₂CO₃ 碳酸银
- [0325] CH₃CN, MeCN 乙腈
- [0326] PtO₂ 二氧化铂
- [0327] AcOH, CH₃COOH 乙酸
- [0328] MsCl 甲基磺酰氯
- [0329] PCC 氯铬酸吡啶盐
- [0330] DBU1, 8- 二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳 -7- 烯
- [0331] Ac 乙酰基
- [0332] Boc 叔丁基氧酰基
- [0333] Ts 对甲苯磺酰基
- [0334] Bn 苄基
- [0335] Et 乙基
- [0336] Ms 甲磺酰基
- [0337] Toluene 甲苯
- [0338] LiBH₄ 硼氢化锂
- [0339] Na₂CO₃ 碳酸钠
- [0340] Dess-Martin 戴斯 - 马丁氧化剂
- [0341] LDA 二异丙基氨基锂

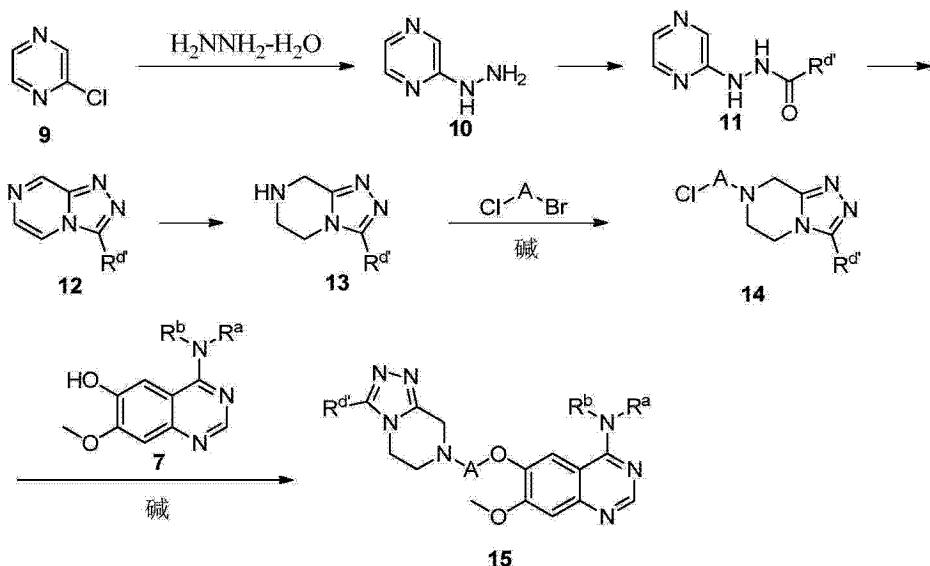
- [0342] NH₂OH·HCl 盐酸羟胺
- [0343] Glycol monomethyl ether 乙二醇一甲醚
- [0344] r. t, RT 室温
- [0345] BnBr 苄溴
- [0346] MnO₂ 二氧化锰
- [0347] CHCl₃ 氯仿,三氯甲烷
- [0348] LiBr 溴化锂
- [0349] HBr 溴化氢
- [0350] Na₂SO₄ 硫酸钠
- [0351] H₂O 水
- [0352] N₂ 氮气
- [0353] CDCl₃ 氯代氯仿
- [0354] PE 石油醚
- [0355] DMSO 二甲基亚砜
- [0356] mL, ml 毫升
- [0357] g 克
- [0358] mg 毫克
- [0359] h 小时
- [0360] eq 电化当量
- [0361] mmol 毫摩尔
- [0362] NH₃H₂O 氨水
- [0363] EA, EtOAc 乙酸乙酯
- [0364] HPLC 高效液相色谱
- [0365] Mpa 兆帕
- [0366] ATP 三磷酸腺苷
- [0367] NADPH 还原型辅酶II
- [0368] PBS 磷酸盐缓冲液
- [0369] 合成方法 1
- [0370]



[0371] 化合物 8 可以通过合成方法 1 来制备得到, 其中 A, R^a 和 R^b 具有如本发明所述的含义。化合物 1 通过与羧酸铵如甲酸铵和原甲酸三甲(乙)酯在极性溶剂中在适当的温度下如 50–100℃ 反应得到化合物 2。然后脱甲基得到化合物 3。再通过酯化反应得到化合物 4。化合物 4 上的羧基通过氯化剂如 SOC₂ 在加热的条件下转化为氯原子得到氯代喹唑啉类化合物 5。化合物 5 与合适的胺类衍生物发生亲核取代反应得到取代的化合物 6。然后通过水解得化合物 7。化合物 7 与卤代烷烃类通过碱催化在适当的温度如 30–60℃ 下得到化合物 8。

[0372] 合成方法 2

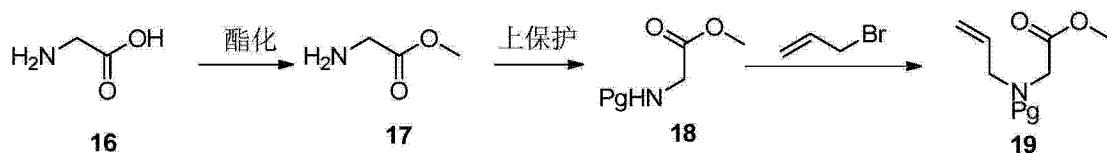
[0373]



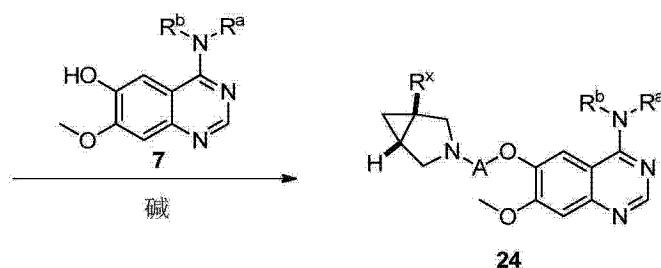
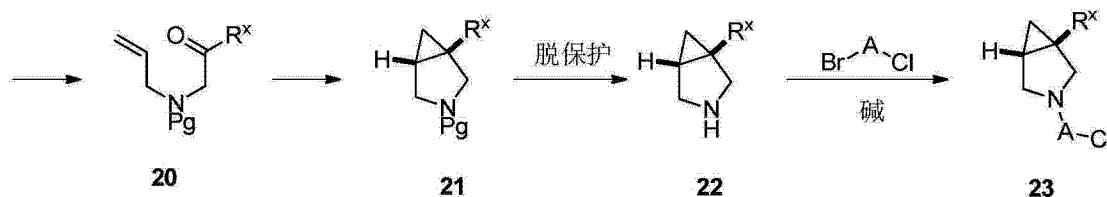
[0374] 化合物 15 可以通过合成方法 2 来制备得到, 其中 A, R^{d'}, R^a 和 R^b 具有如本发明所述的含义。化合物 9 与水合肼加热反应得到化合物 10, 再与酰化剂反应得酰胺类化合物 11 后在缩合剂的作用下缩合成环得化合物 12。化合物 12 的吡嗪环在还原试剂如 Pd/C 催化加氢的条件下被还原为哌嗪类化合物 13。化合物 13 与卤代烷烃类化合物在碱性环境下反应得到化合物 14。化合物 14 和化合物 7 在碱催化下反应得到化合物 15。

[0375] 合成方法 3

[0376]



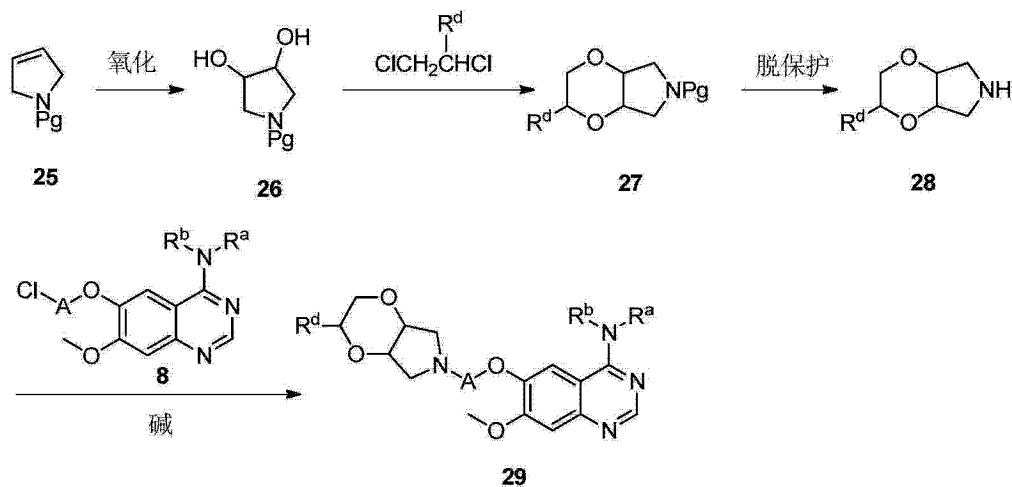
[0377]



[0378] 化合物 24 可以通过合成方法 3 来制备得到。其中 A, R^x, R^a和 R^b具有如本发明所述的含义。化合物 16 通过酯化得到化合物 17。对化合物 17 的氨基进行保护得到化合物 18。然后与烯丙基卤化物在碱催化下得到化合物 19。当 R^x为非羟基取代基,化合物 19 先转化为化合物 20,然后化合物 20 在三异丙氧基氯化钛和格式试剂如异丙基溴化镁的催化下反应得到化合物 21。当 R^x为羟基取代基,化合物 19 直接在三异丙氧基氯化钛和格式试剂如异丙基溴化镁的催化下反应得到化合物 21。然后通过脱保护后与卤代烷烃类在碱的催化下反应得到化合物 23。化合物 23 和化合物 7 在碱催化下反应得到化合物 24。

[0379] 合成方法 4

[0380]

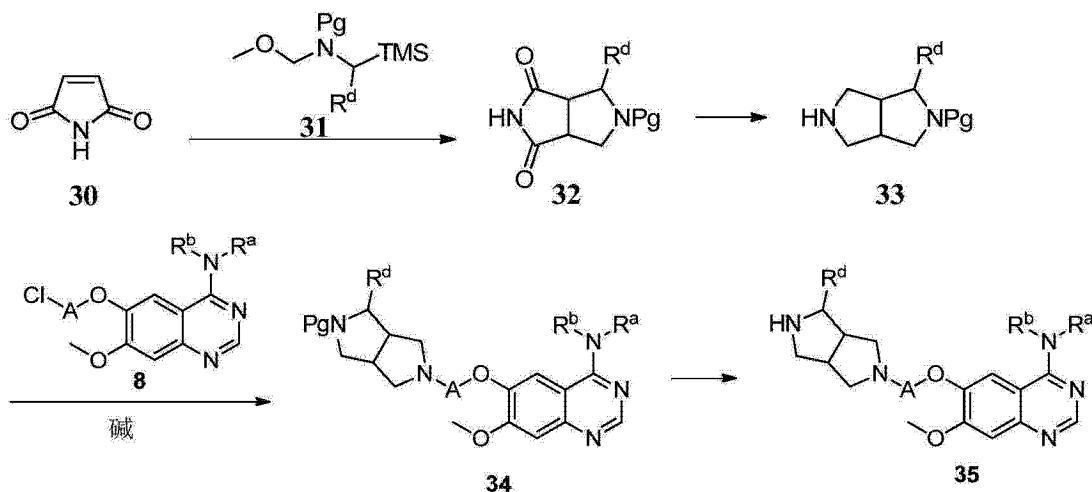


[0381] 化合物 29 可以通过合成方法 4 来制备得到。其中 A, R^d, R^a和 R^b具有如本发明所述的含义。化合物 25 在氧化剂如四氧化锇氧化得化合物 26。然后在碱催化作用下与二卤

代烷在适当的温度下如 30–80℃下得到化合物 27。化合物 27 通过脱保护的到化合物 28。化合物 28 和化合物 8 在碱催化下反应得到化合物 29。

[0382] 合成方法 5

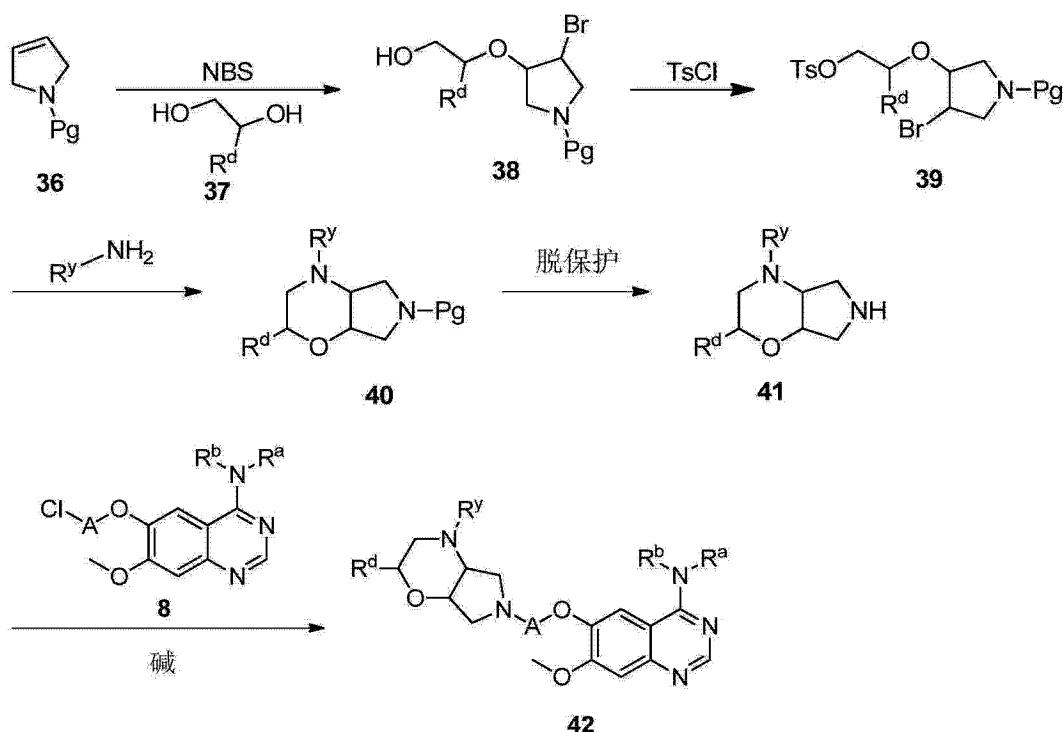
[0383]



[0384] 化合物 35 可以通过合成方法 5 来制备得到。其中 A, R^d, R^a和 R^b具有如本发明所述的含义。化合物 30 和化合物 31 在酸如三氟乙酸反应得到化合物 32。化合物 32 的羰基在还原剂作用下在极性溶剂中在适当的温度下如 50–100℃被还原得到化合物 33。化合物 33 和化合物 8 在碱催化下反应得到化合 34。化合物 34 通过脱保护得到化合物 35。

[0385] 合成方法 6

[0386]

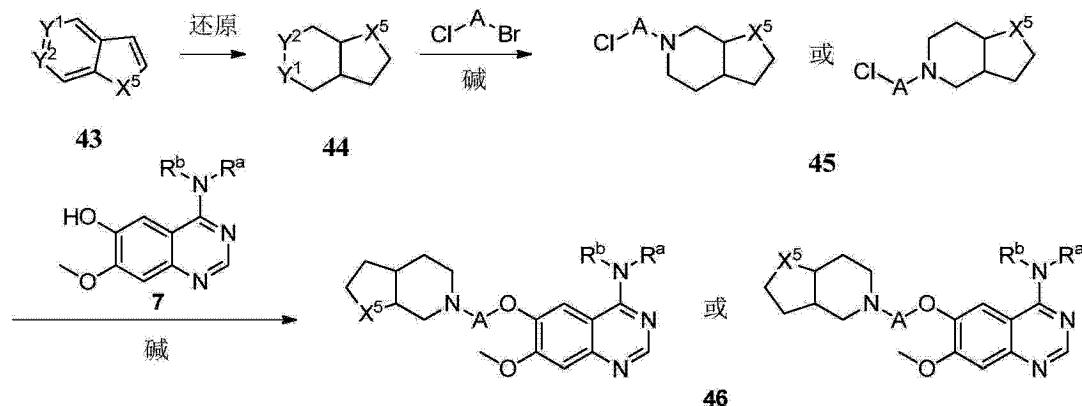


[0387] 化合物 42 可以通过合成方法 6 来制备得到。其中 A, R^d, R^y, R^a和 R^b具有如本发明所述的含义。化合物 36 通过自由基反应得到化合物 38。化合物 38 与对甲苯磺酰氯反应得到化合物 39。化合物 39 与伯胺类化合物得到化合物 40。化合物 38 脱保护基团后得到化

合物 41。化合物 41 和化合物 8 在碱催化下反应得到化合物 42。

[0388] 合成方法 7

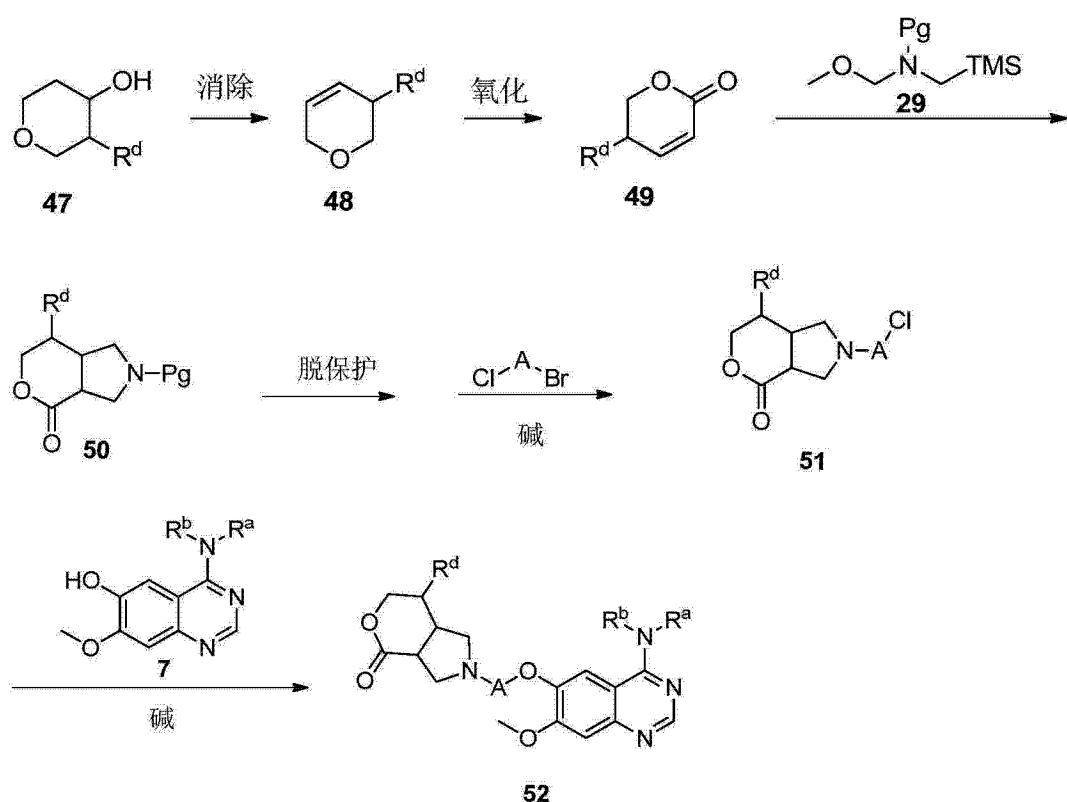
[0389]



[0390] 化合物 46 可以通过合成方法 7 来制备得到。其中 A, X⁵, R^a和 R^b具有如本发明所述的含义 ;Y¹和 Y²各自独立地为 N 或 CH, 且 Y¹和 Y²不相同。化合物 43 通过在还原剂如二氧化铂催化加氢的条件下被还原得到化合物 44。化合物 44 与卤代烷烃类在碱的催化下, 在极性非质子性溶剂和适当的温度如 40–100℃下得到化合物 45。化合物 45 和化合物 7 在碱催化下反应得到化合物 46。

[0391] 合成方法 8

[0392]

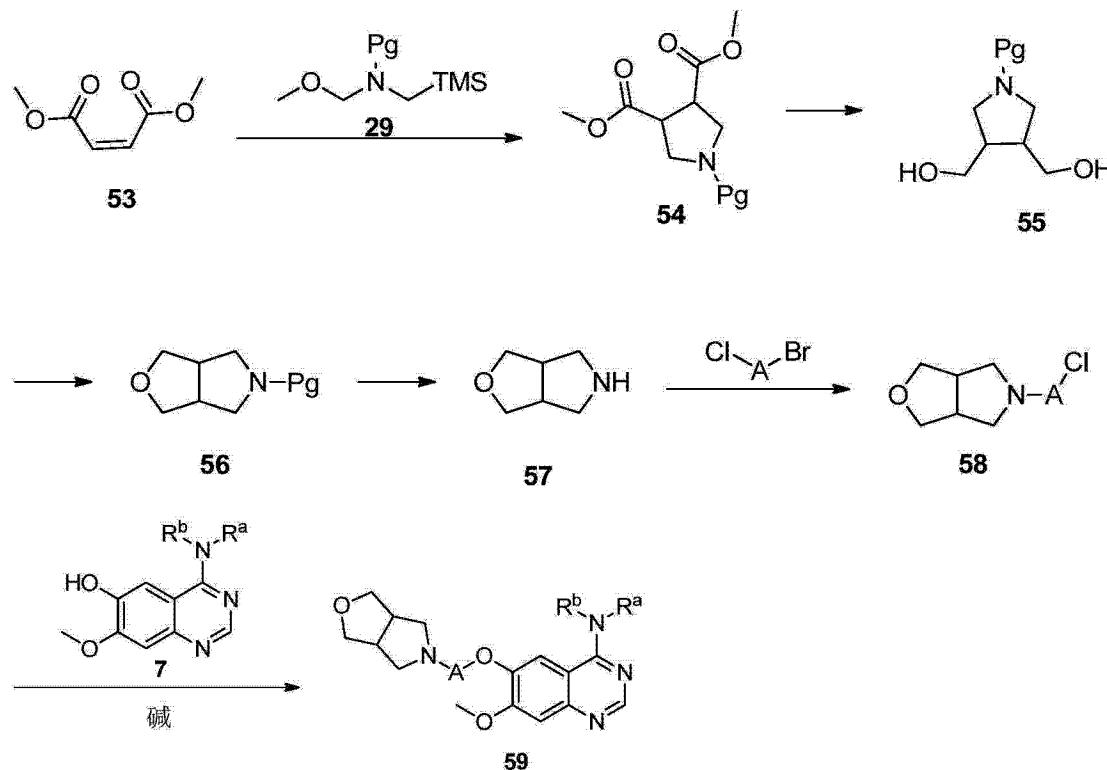


[0393] 化合物 52 可以通过合成方法 8 来制备得到。其中 A, R^d, R^a和 R^b具有如本发明所述的含义。化合物 47 在碱如 DBU 的催化下发生消除反应得到化合物 48。然后被氧化剂氧化得到化合物 49。化合物 49 和化合物 29 在酸如三氟乙酸中反应得到化合物 50。化合物

50 脱保护后在碱和极性溶剂中与卤代烷烃类在适当的温度 50–100℃下得到化合物 51。化合物 51 和化合物 7 在碱催化下反应得到化合物 52。

[0394] 合成方法 9

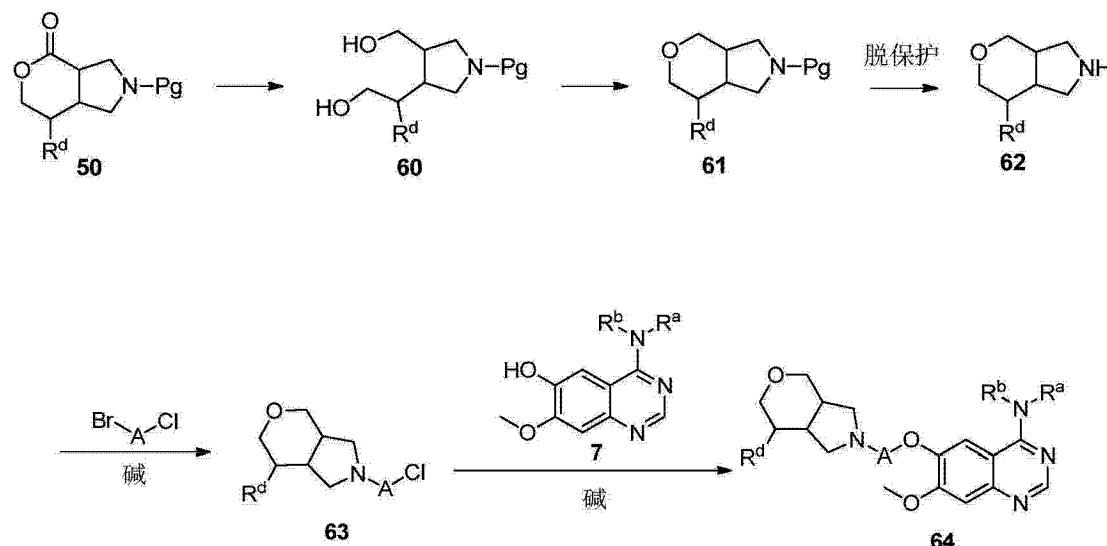
[0395]



[0396] 化合物 59 可以通过合成方法 9 来制备得到。其中 A, R^a 和 R^b 具有如本发明所述的含义。化合物 53 和化合物 29 在酸如三氟乙酸和极性溶剂如二氯甲烷在适当的温度下反应得到化合物 54。化合物 54 被还原剂在极性非质子性溶剂中还原得到化合物 55。然后通过耦合环合得到化合物 56。化合物 56 脱保护后得到化合物 57。然后与卤代烷在碱反应得到化合物 58。化合物 58 和化合物 7 在碱催化下反应得到化合物 59。

[0397] 合成方法 10

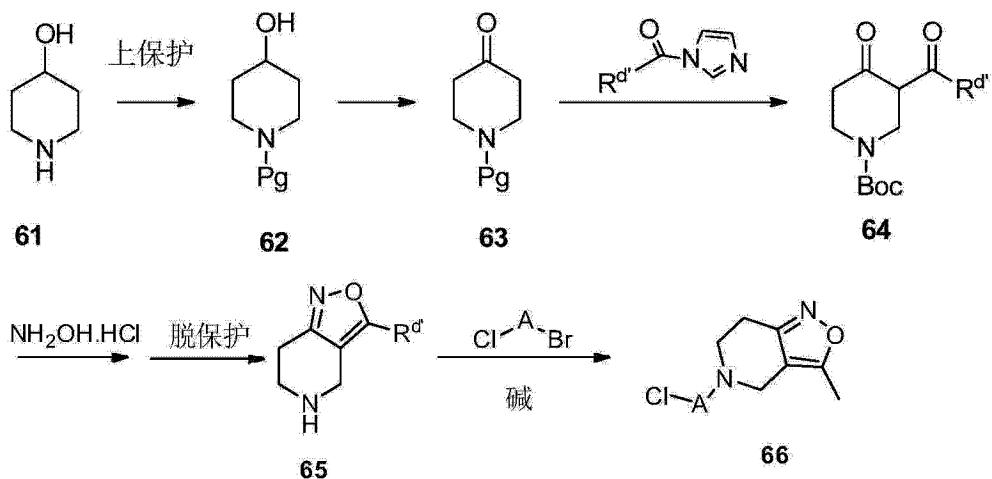
[0398]



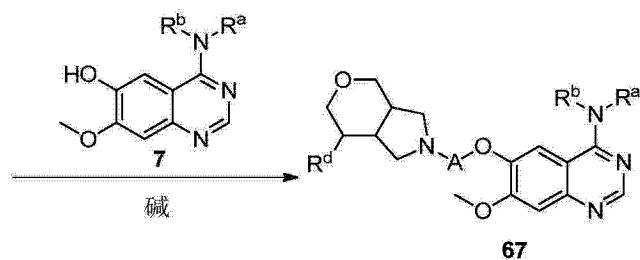
[0399] 化合物 64 可以通过合成方法 10 来制备得到。其中 A, R^d, R^a 和 R^b 具有如本发明所述的含义。化合物 50 被还原剂还原成化合物 60。然后通过上保护基如对甲苯磺酰氯后在适当的温度下环合得到化合物 61。化合物 61 脱保护后得到化合物 62。然后与卤代烷在碱反应得到化合物 63。化合物 63 和化合物 7 在碱催化下反应得到化合物 64。

[0400] 合成方法 11

[0401]



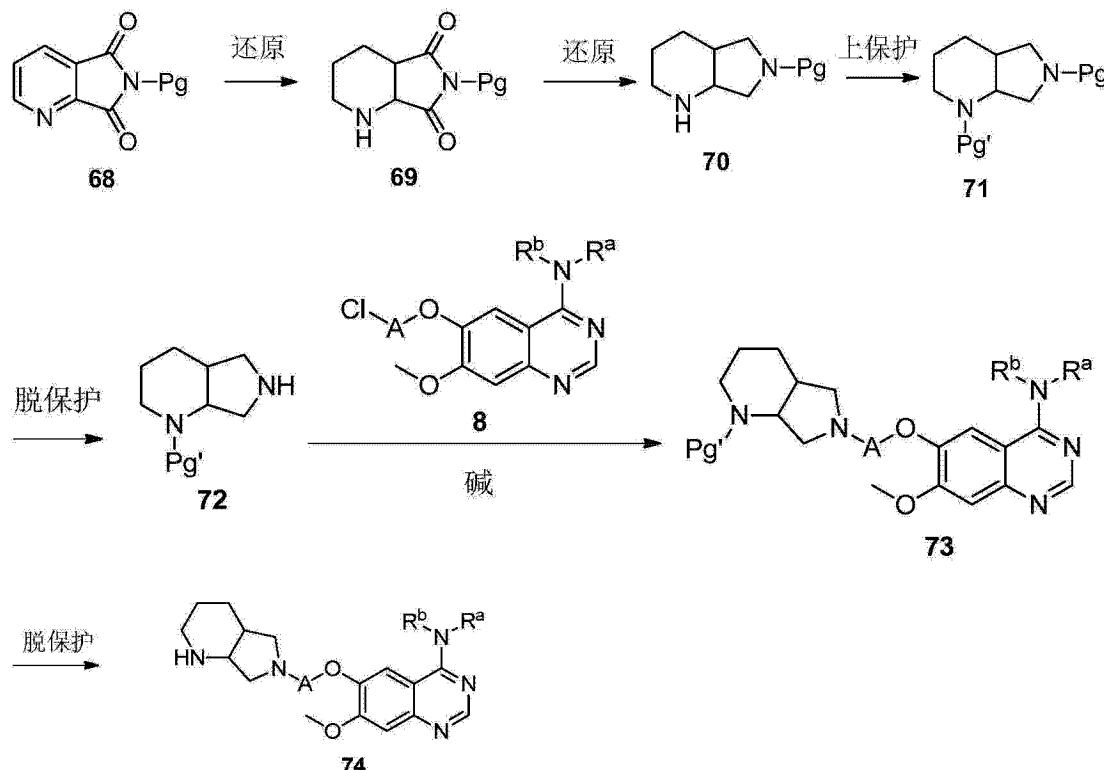
[0402]



[0403] 化合物 67 可以通过合成方法 11 来制备得到。其中 A, R^d, R^a 和 R^b 具有如本发明所述的含义。化合物 61 上保护基团后通过氧化剂如 Dess-Martin 氧化得到化合物 63。化合物 63 与酰化剂在碱如 LDA 和极性溶剂如四氢呋喃中反应得到化合物 64。化合物 64 与盐酸羟胺在极性溶剂如乙醇中在适当的温度下如 50–100°C 环合后脱保护得到化合物 65。然后与卤代烷在碱反应得到化合物 66。化合物 66 和化合物 7 在碱催化下反应得到化合物 67。

[0404] 合成方法 12

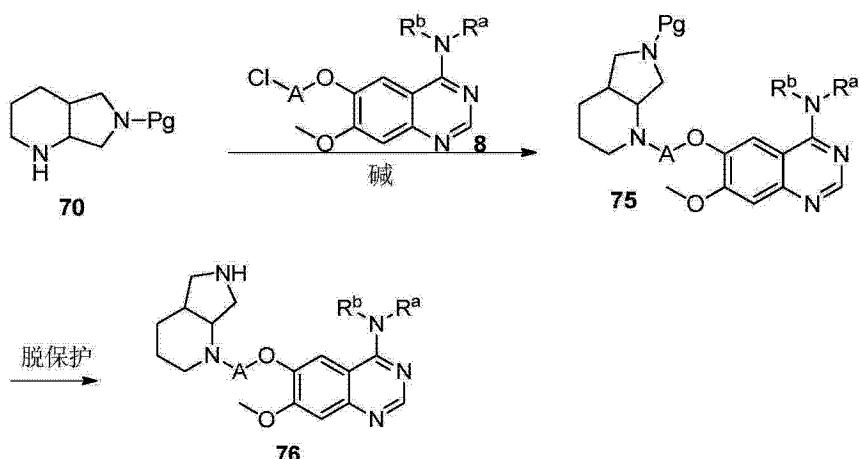
[0405]



[0406] 化合物 74 可以通过合成方法 12 来制备得到。其中 A, R^a和 R^b具有如本发明所述的含义。化合物 68 被还原剂如钯碳和溶剂如乙二醇一甲醚在适当温度如 60–110℃下催化加氢得到化合物 69。化合物 69 的羰基被还原剂如氢化铝锂和极性溶剂如四氢呋喃在适当的温度如 40–80℃还原得到化合物 70。然后再通过一系列的上保护脱保护得到化合物 72。化合物 72 和化合物 8 在碱催化下反应得到化合 73。化合物 73 脱保护后得到化合物 74。

[0407] 合成方法 13

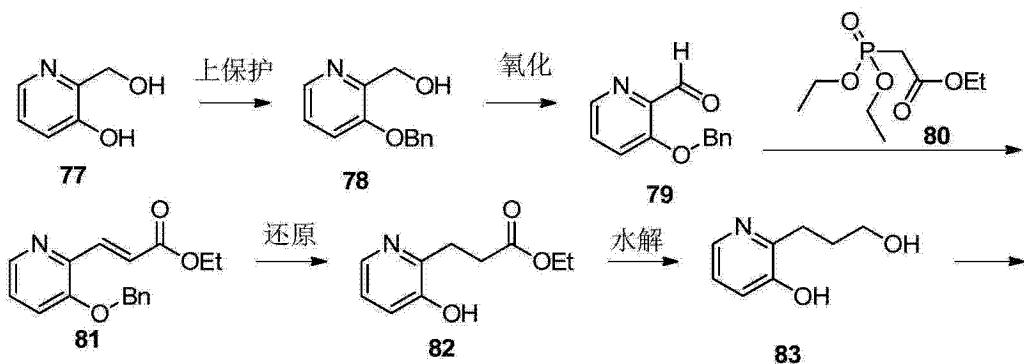
[0408]



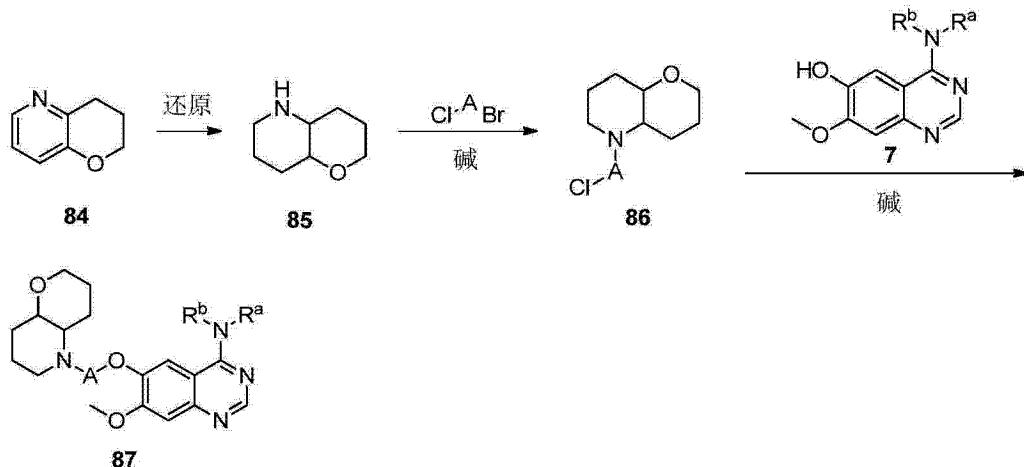
[0409] 化合物 76 可以通过合成方法 13 来制备得到。其中 A, R^a和 R^b具有如本发明所述的含义。化合物 70 和化合物 8 在碱催化下反应得到化合 75。化合物 75 脱保护后得到化合 76。

[0410] 合成方法 14

[0411]



[0412]



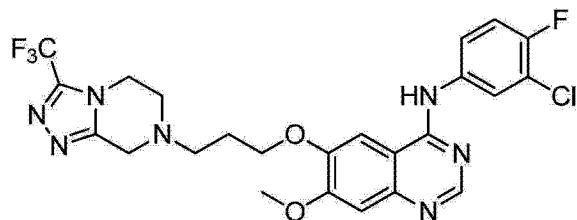
[0413] 化合物 87 可以通过合成方法 14 来制备得到。其中 A, R^a和 R^b具有如本发明所述的含义。化合物 77 通过上保护基团后得到化合物 78。然后被氧化剂如二氧化锰在极性溶剂如三氯甲烷中在适当的温度下如 50–100℃ 反应得到化合物 79。化合物 79 与三乙基磷酰乙酸酯在溴化锂和三乙胺的作用下在极性溶剂如乙腈中发生加成反应得到化合物 81。化合物 81 通过还原反应得到化合物 82。然后水解的到化合物 83。化合物 83 在氢卤酸如氢溴酸作用和在适当的温度下如 110–170℃ 关环成醚得到化合物 84。化合物 84 在还原剂如钯碳催化下加氢得到化合物 85。然后与卤代烷在碱催化下反应得到化合物 86。化合物 86 和化合物 7 在碱催化下反应得到化合物 87。

实施例

[0414] 实施例 1

[0415] 4-((3-氯-4-氟-苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(3-三氟甲基-[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]哌嗪-7-基)-丙氧基)喹唑啉

[0416]



[0417] 步骤 1) 6,7-二甲氧基-4-氧代-3-氢-喹唑啉

[0418]



[0419] 悬浊液 2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酸 (23.40g)、原甲酸三甲酯 (52mL)、甲酸铵 (30.00g) 和甲醇 (400mL) 70℃条件下加热回流 4h, 冷却至室温后, 加入 160mL 水, 过滤得到 22.70g 黄色固体, 收率: 93.00%。

[0420] ¹H NMR (400MHz, d⁶-DMSO) δ : 3.87 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 7.13 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.98 (s, 1H).

[0421] 步骤 2) 6-羟基-7-甲氧基-4-氧代-3-H-喹唑啉

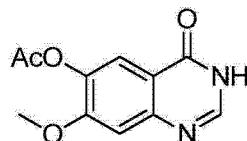
[0422]



[0423] 悬浊液 6,7-二甲氧基-4-氧代-3-H-喹唑啉 (6.18g)、蛋氨酸 (4.70g) 和甲磺酸 (40mL) 在 130℃ 条件下加热 3h, 将反应体系倒入冰水中, 加入 40% 氢氧化钠调节 pH 为 7, 抽滤得到产物 (7.10g)。

[0424] 步骤 3) 6-乙酰氧基-7-甲氧基-4-氧代-3-H-喹唑啉

[0425]

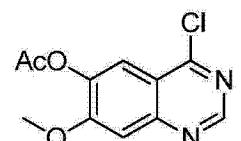


[0426] 室温下, 悬浊液 6-羟基-7-甲氧基-4-氧代-3-H-喹唑啉 (0.57g) 和吡啶 (4mL) 的混合液中加入乙酸酐 (10mL), 继续 100℃ 加热 3h, 将反应体系倒入冰水中, 抽滤得到 0.40g 产物, 收率 53.00%。

[0427] ¹H NMR (400MHz, d⁶-DMSO) δ : 2.30 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.08 (s, 1H).

[0428] 步骤 4) 4-氯-7-甲氧基-6-乙酰氧基-喹唑啉

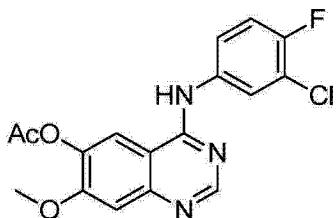
[0429]



[0430] 悬浊液 6-乙酰氧基-7-甲氧基-4-氧代-3-H-喹唑啉 (2.00g)、DMF (0.20mL) 和二氯亚砜 (30mL) 70℃ 加热 3h, 浓缩后直接用于下一步反应。

[0431] 步骤 5) 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-乙酰氧基-喹唑啉

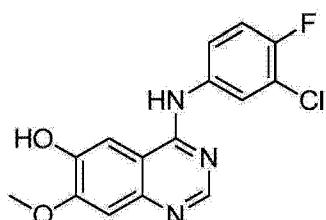
[0432]



[0433] 悬浊液 4-氯-7-甲氧基-6-乙酰氨基-2H-吡唑啉 (2.52g)、3-氯-4-氟苯胺 (1.49g) 和异丙醇 (60mL) 88℃加热 5h, 冷却至室温后, 抽滤收集产物, 得到 2.51g 固体, 两步收率 : 81.00%。

[0434] 步骤 6) 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-2H-吡唑啉

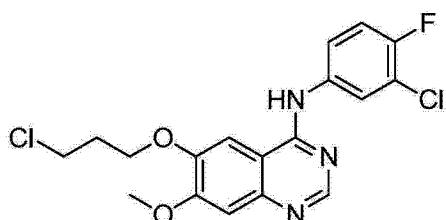
[0435]



[0436] 室温下, 悬浊液 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-乙酰氨基-2H-吡唑啉 (2.51g) 和甲醇 (50mL) 中加入 5mol/L NaOH (5.00mL), 室温搅拌 6h, 用 0.1N HCl (aq) 调节 pH 为 5, 抽滤, 收集滤渣, 得到 1.99g 固体, 收率 : 90.00%。

[0437] 步骤 7) 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-氯-丙氧基)-2H-吡唑啉

[0438]



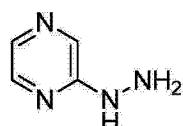
[0439] 悬浊液 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-羟基-2H-吡唑啉 (20.00g)、碳酸钾 (10.37g)、碘化钾 (1.04g)、氯溴丙烷 (7.50mL) 和 DMF (150mL) 40℃加热搅拌 6h, 将反应体系倒入水中, 过滤, 滤渣进行柱分离, (展开剂 : 10DCM:1MeOH, 淋洗剂 : EA) 得到 22.05g 浅黄色液体, 收率 : 89.00%。

[0440] MS (ESI, pos. ion) m/z: 396.1 (M+1) ;

[0441] ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.01 (m, 2H), 3.68 (t, J = 4.2Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.10 (t, J = 4.2Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.64 (s, 1H) ppm.

[0442] 步骤 8) 2-肼基吡嗪

[0443]



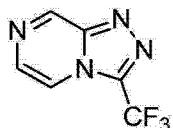
[0444] 110℃条件下, 2-氯吡嗪 (4.00g) 和水合肼加热 1h, 冷却至室温后, 抽滤得到固体

产物 2. 30g, 收率 :60. 00%。

[0445] MS (ESI, pos. ion) m/z:111. 0 (M+1).

[0446] 步骤 9) 3- 三氟甲基 -[1, 2, 4] 三氮唑并 [4, 3-a] 吡嗪

[0447]



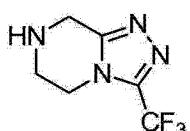
[0448] 室温下,2- 肽基吡嗪 (1. 10g) 的三氟乙酸酐 (10mL) 溶液搅拌 4h 后, 加入 PPA (12mL) 继续 80℃加热 15h, 冷却室温后得到 0. 94g 白色固体, 收率 :50. 00%。

[0449] MS (ESI, pos. ion) m/z:189. 0 (M+1) ;

[0450] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :8. 64 (s, 3H).

[0451] 步骤 10) 3- 三氟甲基 -[1, 2, 4] 三氮唑并 [4, 3-a] 味嗪

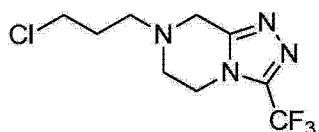
[0452]



[0453] 室温下,3- 三氟甲基 -[1, 2, 4] 三氮唑并 [4, 3-a] 吡嗪 (1. 60g) 溶解在 20mL 甲醇中, 在催化量的钯碳作用下, 氢气还原 5h 后, 过滤, 滤液浓缩后直接用于下一步反应。

[0454] 步骤 11) 7-(3- 氯丙基)-3- 三氟甲基 -[1, 2, 4] 三氮唑并 [4, 3-a] 味嗪

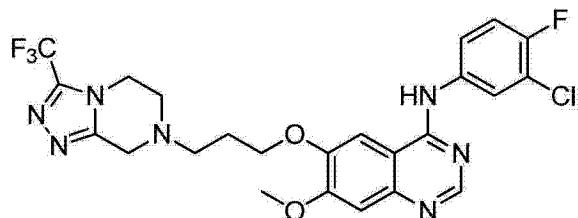
[0455]



[0456] 室温下, 固体 K_2CO_3 (2. 35g) 加入到 3- 三氟甲基 -[1, 2, 4] 三氮唑并 [4, 3-a] 味嗪 (1. 90g) 的 DMF(10mL) 中, 加入 1- 溴 -3- 氯丙烷 (1. 70mL), 80℃ 加热 3h, 加入水稀释后, 乙酸乙酯萃取, 合并有几层, 用无水 Na_2SO_4 干燥 1h, 过滤, 滤液浓缩后柱分离, (展开剂 : 10DCM:1MeOH, 淋洗剂 :30DCM:1MeOH) 得到 0. 68g 透明液体, 收率 :30. 00%。

[0457] 步骤 12) 4-((3- 氯 -4- 氟 - 苯基) 氨基)-7- 甲氧基 -6-(3-(3- 三氟甲基 -[1, 2, 4] 三氮唑并 [4, 3-a] 味嗪 -7- 基)- 丙氧基) 喹唑啉

[0458]



[0459] 室温下,7-(3- 氯丙基)-3- 三氟甲基 -[1, 2, 4] 三氮唑并 [4, 3-a] 味嗪 (0. 68g) 加入到 4-((3- 氯 -4- 氟 - 苯基) 氨基)-7- 甲氧基 -6- 羟基 - 喹唑啉 (0. 62g)、 K_2CO_3 (0. 35g) 的 DMF(10mL) 的体系中, 继续 80℃ 加热 6h, 反应液用水稀释, 二氯甲烷萃取, 合并有机层用无水 Na_2SO_4 干燥 1h, 过滤, 滤液浓缩后柱分离, (展开剂 :10DCM:1MeOH, 淋洗剂 :

30DCM:1MeOH), 得到 0.43g 白色固体, 收率 :40.00%, HPLC 纯度 :95.00%。

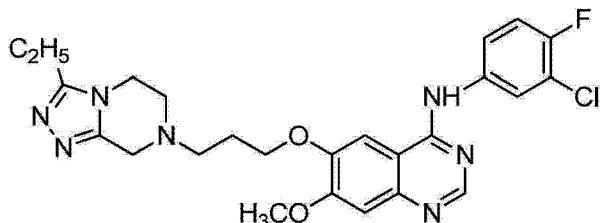
[0460] MS (ESI, pos. ion) m/z:552.2 (M+1) ;

[0461] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :1.80 (m, 2H), 2.46 (t, J = 4.2Hz, 2H), 2.78 (t, J = 3.6Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.10 (t, J = 4.2Hz, 2H), 4.15 (t, J = 3.6Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 8.64 (s, 1H) ppm.

[0462] 实施例 2

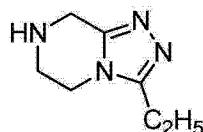
[0463] 4-((3-氯-4-氟-苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(3-乙基-[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]哌嗪-7-基)-丙氧基)喹唑啉

[0464]



[0465] 步骤 1) 3-乙基-[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]哌嗪

[0466]

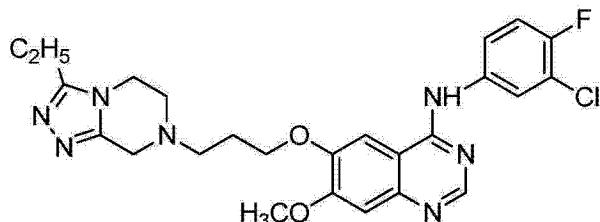


[0467] 8-氯-3-乙基-[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]吡嗪 (2.24g) 溶于甲醇 (150mL) 中, 室温下加入二氧化铂 (1.36g) 及 10% 钯炭 (0.63g), 在氢气体系中于室温搅拌反应 16h。过滤, 滤液减压蒸去溶剂后, 柱层析分离得到 0.71g 产品, 收率 :31.17%。

[0468] MS (ESI, pos. ion) m/z:153.2 (M+1).

[0469] 步骤 2) 4-((3-氯-4-氟-苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(3-乙基-[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]哌嗪-7-基)-丙氧基)喹唑啉

[0470]



[0471] 3-乙基-[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]哌嗪 (0.12g) 溶于 DMF (5mL) 中, 加入碳酸银 (0.73g, 5eq), 室温搅拌下加入 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-氯丙氧基)-喹唑啉 (0.21g) 的 DMF (2mL) 中, 氮气保护下加热升温到 80℃ 反应 40h。停止加热, 降至室温后向体系中加入二氯甲烷 (100mL), 然后饱和食盐水洗 (100mL×3), 有机层用无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩后柱层析分离 (淋洗剂: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 20/1$) 得到产品 63.00mg, 收率 :15.56%。纯度 :90.54%。

[0472] MS (ESI, pos. ion) m/z:512.1 (M+1) ;

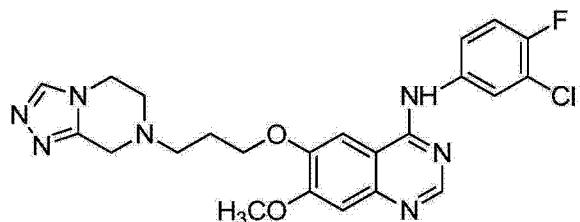
[0473] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :1.29 (t, J = 12.80Hz, 3H), 2.61-2.69 (m, 2H), 2.70 (t,

$J = 13.60\text{Hz}$, 2H), 2.86(t, $J = 11.20\text{Hz}$, 3H), 3.49(s, 2H), 3.65(s, 2H), 3.81(t, $J = 13.60\text{Hz}$, 2H), 3.91(s, 1H), 4.08(t, $J = 12.40\text{Hz}$, 2H), 7.09(m, 1H), 7.23–7.27(m, 1H), 7.55–7.59(m, 2H), 7.76–7.78(m, 1H), 8.64(s, 1H), 8.76(s, 1H) ppm.

[0474] 实施例 3

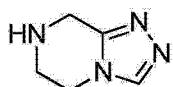
[0475] 4-((3-氯-4-氟-苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-([1,2,4]三氮唑[4,3-a]并哌嗪-7-基)-丙氧基)喹唑啉

[0476]



[0477] 步骤 1) [1,2,4] 三氮唑并 [4,3-a] 哌嗪

[0478]

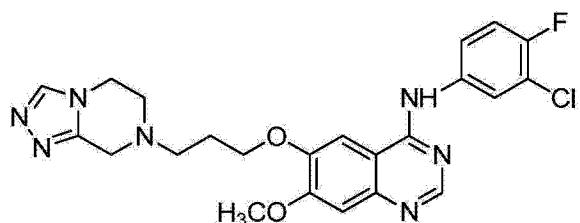


[0479] [1,2,4] 三氮唑并 [4,3-a] 吡嗪 (1.50g) 溶于甲醇 (150mL) 中, 室温下加入二氧化铂 (1.10g) 及 10% 钯炭 (0.46g), 在氢气体系中于室温搅拌反应 16h。过滤, 滤液浓缩后柱层析分离得到 0.18g 产品, 收率: 11.54%。

[0480] MS(ESI, pos. ion) m/z: 125.1 (M+1).

[0481] 步骤 2) 4-((3-氯-4-氟-苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-([1,2,4]三氮唑[4,3-a]并哌嗪-7-基)-丙氧基)喹唑啉

[0482]



[0483] [1,2,4] 三氮唑并 [4,3-a] 哌嗪 (0.18g) 溶于 DMF (8mL) 中, 加入碳酸银 (1.12g, 5eq), 室温搅拌下加入 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-氯丙氧基)-喹唑啉 (0.21g) 的 DMF (2mL) 中, 氮气保护下加热升温到 80°C 反应 36h。停止加热, 降至室温后向体系中加入二氯甲烷 (100mL), 饱和食盐水洗 (100mL × 3), 有机层用无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩后柱层析分离 (淋洗剂: CH₂Cl₂/CH₃OH = 20/1) 得到产品 80.00mg, 收率: 17.62%, 纯度: 88.57%。

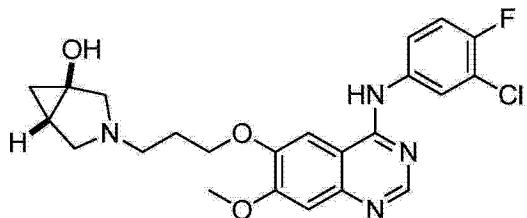
[0484] MS(ESI, pos. ion) m/z: 484.2 (M+1) ;

[0485] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 22.02–2.08(m, 2H), 2.75(t, $J = 13.20\text{Hz}$, 2H), 2.89(t, $J = 10.80\text{Hz}$, 2H), 3.73(s, 2H), 3.94(s, 3H), 4.01(t, $J = 10.80\text{Hz}$, 2H), 4.12(t, $J = 12.40\text{Hz}$, 2H), 7.10(m, 1H), 7.24(s, 1H), 7.27(t, $J = 6.00\text{Hz}$, 1H), 7.43(s, 1H), 7.54–7.58(m, 1H), 7.82–7.84(m, 1H), 8.05(s, 1H), 8.44(s, 1H), 8.64(s, 1H) ppm.

[0486] 实施例 4

[0487] 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-((1R,5S)-1-羟基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-丙氧基)-喹唑啉

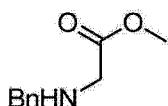
[0488]



[0489] 步骤 1) 2-氨基-乙酸甲酯

[0490] 冰水浴, 向甘氨酸 (15.00g, 1.0eq) 的无水甲醇 (200mL) 溶液中缓慢滴加二氯亚砜 (17.4mL, 1.2eq), 加完 15 分钟后, 65℃加热回流 4 小时。减压浓缩得到目标化合物为白色固体 (17.80g, 100%)。步骤 2) 2-苄氨基-乙酸甲酯

[0491]

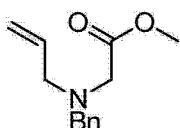


[0492] 室温下, 向甘氨酸甲酯盐酸盐 2-氨基-乙酸甲酯 (15.00g, 116.00mmol, 1.0eq) 的二氯甲烷 (150mL) 溶液中依次加入三乙胺 (20mL, 143.3mmol, 1.2eq), 苯甲醛 (14.6mL, 143.3mmol, 1.2eq), 搅拌过夜。减压蒸馏掉溶剂后的残留物加入乙酸乙酯稀释后过滤, 滤液浓缩之后得到粗产物 2-苄亚甲基氨基-乙酸甲酯无须纯化, 直接进行下一步反应。

[0493] 向 2-苄亚甲基氨基-乙酸甲酯中加入甲醇 (200mL), 冷却至 -5℃, 缓慢加入硼氢化钠 (2.80g, 72.8mmol, 0.55eq), 然后在此温度下搅拌 2 小时之后加入 H₂O 泡灭反应。加入乙酸乙酯萃取 (100mL×3), 合并有机相后, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥。减压浓缩残留物经柱层析分离 (20:1(v/v) 石油醚 / 乙酸乙酯) 纯化得到目标产物为无色油状物 (21.30g, 99%)。

[0494] 步骤 3) 2-(N-丙烯基-N-苄基氨基)-乙酸甲酯

[0495]



[0496] 室温下, 向 2-苄氨基-乙酸甲酯 (21.30g, 119.2mmol, 1.0eq) 的 DMF (150mL) 溶液中依次加入无水碳酸钾 (8.02g, 143.02mmol, 1.2eq), 烯丙基溴 (12.37mL, 143.02mmol, 1.2eq)。4 小时后, 向反应体系中加入水, 加入乙酸乙酯萃取 (100mL×3), 合并有机相后, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥。减压浓缩残留物经柱层析分离 (20:1(v/v) 石油醚 / 乙酸乙酯) 纯化得到目标产物为无色油状物 (18.30g, 70%)。

[0497] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 3.27 (2H, d, J = 6.4Hz), 3.32 (2H, s), 3.68 (3H, s), 3.78 (2H, s), 5.19 (2H, m), 5.88 (1H, m), 7.23-7.35 (5H, m) ppm.

[0498] 步骤 4) (1R,5S)-3-苄基-3-氮杂双环 [3.1.0] 己烷-1-醇

[0499]



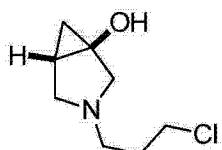
[0500] 20 °C 氮气保护下, 向 2-(N-丙烯基-N-苄基-氨基)-乙酸甲酯 (0.76g, 3.5mmol, 1.0eq) 的无水 THF(50mL) 溶液中加入三异丙氧基氯化钛 (3.50mL, 3.50mmol, 1.0eq), 然后使用注射泵缓慢加入环戊基氯化镁 (7.80mL, 15.6mmol, 4.5eq), 4 小时加完。向反应体系中加入少量水淬灭反应, 加入乙酸乙酯萃取 (20mL×3), 合并有机相后, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥。减压浓缩残留物经柱层析分离 (1:1(v/v) 石油醚 / 乙酸乙酯) 纯化得到目标产物为无色油状物 (0.48g, 73%)。

[0501] MS (ESI, pos. ion) m/z: 190.2 (M+1); C₁₂H₁₅NO 的计算精确质量 : 189.12;

[0502] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 0.83 (2H, m), 1.09 (1H, t, J = 4.8Hz), 1.36 (1H, m), 2.57 (2H, m), 2.72 (1H, d, J = 8.8Hz), 3.05 (1H, d, J = 8.4Hz), 3.60 (2H, s), 7.25 (5H, m) ppm.

[0503] 步骤 5) (1R, 5S)-3-(3-氯-丙基)-3-氮杂双环 [3.1.0] 己烷-1-醇

[0504]



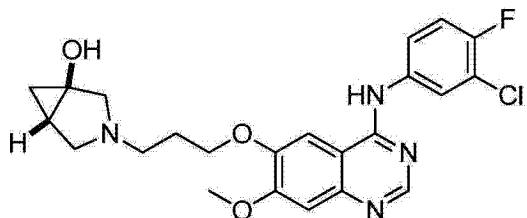
[0505] 室温下, 向 (1R, 5S)-3-苄基-3-氮杂双环 [3.1.0] 己烷-1-醇 (0.48g, 2.54mmol) 的甲醇 (50mL) 溶液中加入 20% Pd(OH)₂ (50mg), 常压催化加氢。搅拌过夜, 反应结束, 滤去固体, 滤液浓缩之后得到粗产物 (1R, 5S)-3-氮杂双环 [3.1.0] 己烷-1-醇, 无需纯化, 直接进行下一步反应。

[0506] 室温下, 向上述残留物中加入丙酮 (5mL), 然后依次加入无水碳酸钾 (0.70g, 5.08mmol, 2.0eq), 1-溴-3-氯丙烷 (0.37mL, 3.8mmol, 1.5eq), 然后反应体系在 65°C 下加热 4 小时。将上述体系冷却后, 加入 10mL H₂O, 乙酸乙酯萃取 (10mL×3), 合并有机相后, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥。减压浓缩残留物经柱层析分离 (30:1(v/v) 二氯甲烷 / 甲醇) 纯化得到目标产物为无色油状物 (116mg, 25%)。

[0507] MS (ESI, pos. ion) m/z: 175.9 (M+1); C₈H₁₄ClNO 的计算精确质量 : 175.08.

[0508] 步骤 6) 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-((1R, 5S)-1-羟基-3-氮杂双环 [3.1.0] 己烷-3-基)-丙氧基)-喹唑啉

[0509]



[0510] 室温下, 向 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-羟基-2H-吡嗪 (116mg, 0.32mmol) 中加入 (1R, 5S)-3-(3-氯丙基)-3-氮杂双环 [3.1.0] 己烷-1-醇 (100mg, 0.48mmol), 乙酸乙酯 (10mL), 搅拌过夜, 反应结束, 滤去固体, 滤液浓缩之后得到粗产物 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-((1R, 5S)-1-羟基-3-氮杂双环 [3.1.0] 己烷-3-基)-丙氧基)-2H-吡嗪, 无需纯化, 直接进行下一步反应。

(136mg, 0.42mmol, 1.0eq), 无水碳酸钾 (290mg, 2.10mmol, 5.0eq) 的 DMF (3mL) 混合体系中加入 (1R, 5S)-3-(3-氯 -丙基)-3-氮杂双环 [3.1.0] 己烷-1-醇 (92mg, 0.52mmol, 1.2eq) 的 DMF (2mL) 溶液, 然后加热至 80℃。7 小时之后, 反应体系冷却至室温, 加入 H₂O (10mL) 淬灭反应, 加入乙酸乙酯 (20mL) 稀释, 分离出有机相, 水相用乙酸乙酯 (5mL×3) 萃取, 合并有机相后, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩残留物经柱层析分离 (10:1(v/v) 二氯甲烷 / 甲醇) 纯化得到粗产物, 再在二氯甲烷 / 石油醚体系中重结晶得到目标产物为淡黄色固体 (90mg, 46.70%), 纯度为 91.67%。

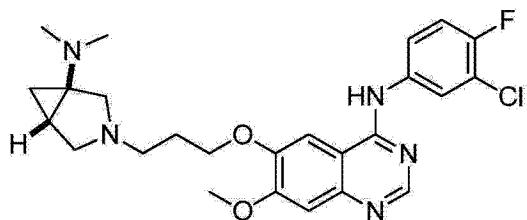
[0511] MS (ESI, pos. ion) m/z: 459.2 (M+1); C₂₃H₂₄ClFN₄O₃ 的计算精确质量 : 458.15;

[0512] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 0.83 (2H, m), 1.09 (1H, t, J = 4.8Hz), 1.36 (1H, m), 2.57 (2H, m), 2.72 (1H, d, J = 8.8Hz), 3.05 (1H, d, J = 8.4Hz), 3.56 (2H, m), 3.80 (2H, m), 3.99 (3H, s), 4.12 (2H, t, J = 6.8Hz), 7.14 (1H, t, J = 8.8Hz), 7.23 (1H, s), 7.29 (1H, d, J = 15.8Hz), 7.60 (1H, m), 7.89 (1H, dd, J = 2.5, 6.5Hz), 8.63 (1H, s) ppm.

[0513] 实施例 5

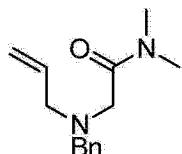
[0514] 4-((3-氯 -4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-((1R, 5S)-1-N,N-二甲基氨基-3-氮杂双环 [3.1.0] 己烷-3-基)-丙氧基)-喹唑啉

[0515]



[0516] 步骤 1) 2-(N-丙烯基-N-苄基-氨基)-N,N-二甲基-乙酰氨基

[0517]

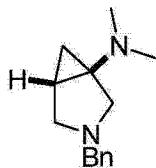


[0518] 5℃氮气保护下, 向二甲胺盐酸盐 (2.08g, 25.5mmol, 8.0eq) 的无水甲苯 (10mL) 溶液中缓慢滴入三甲基铝 (1.0M in toluene, 25.5mL, 25.5mmol, 8.0eq) 1小时加完, 然后升温至 20℃, 继续搅拌 2 小时。然后将上述体系转移至已经预冷至 5℃的 2-(N-丙烯基-N-苄基-氨基)-乙酸甲酯 (0.70g, 3.19mmol, 1.0eq) 的无水甲苯 (50mL) 和无水 THF (15mL) 的混合溶液中。在完全加完之后, 反应混合物加热至 70℃继续反应 48 小时。待反应完成后, 将反应体系用冰水浴冷却, 加入少量水淬灭反应, 分离出有机相, 水相加入乙酸乙酯萃取 (10mL×3), 合并有机相后, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩后柱层析分离 (50:1(v/v) 二氯甲烷 / 甲醇) 纯化得到目标产物为无色油状物 (0.62g, 77%)。

[0519] MS (ESI, pos. ion) m/z: 233.3 (M+1); C₁₄H₂₀N₂O 的计算精确质量 : 232.16;

[0520] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 2.86 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.16 (2H, d, J = 6.8Hz), 3.24 (2H, s), 5.16 (2H, m), 5.86 (1H, m), 7.18-7.27 (5H, m) ppm. 步骤 2) (1R, 5S)-3-苄基-3-氮杂双环 [3.1.0] 己烷-1-N,N-二甲基氨基

[0521]

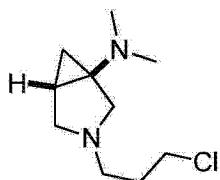


[0522] 室温, 氮气保护下, 向 2-(N-丙烯基-N-苄基-氨基)-N,N-二甲基-乙酰氨基 (0.57g, 2.45mmol, 1.0eq) 的无水 THF(25mL) 溶液中加入三异丙氧基氯化钛 (2.45mL, 2.45mmol, 1.0eq), 然后使用注射泵缓慢加入异丙基溴化镁 (1.0M in ether, 11.0mL, 11.0mmol, 4.5eq), 1 小时加完, 继续搅拌 2 小时。向反应体系中加入少量水淬灭反应, 加入乙酸乙酯萃取 (20mL×3), 合并有机相后, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩后经柱层析分离 (30:1(v/v) 二氯甲烷 / 甲醇) 纯化得到目标产物为无色油状物 (0.33g, 63%)。

[0523] MS (ESI, pos. ion) m/z: 217.35 (M+1); C₁₄H₂₀N₂ 的计算精确质量 : 216.16。

[0524] 步骤 3) (1R, 5S)-3-(3-氯-丙基)-3-氮杂双环 [3.1.0] 己烷-1-N,N-二甲基氨基

[0525]



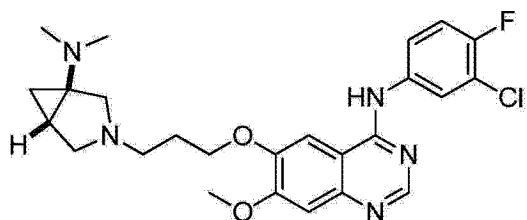
[0526] 室温下, 向 (1R, 5S)-3-苄基-3-氮杂双环 [3.1.0] 己烷-1-N,N-二甲基氨基 (0.28g, 1.29mmol) 的甲醇 (20mL) 溶液中加入 20 % Pd(OH)₂ (30mg), 常压催化加氢。搅拌过夜, 反应结束, 滤去固体, 滤液浓缩之后得到粗产物 (1R, 5S)-3-氮杂双环 [3.1.0] 己烷-1-N,N-二甲基氨基 0.16g, 无需纯化, 直接进行下一步反应。

[0527] 室温下, 向上述残留物中加入丙酮 (5mL), 然后依次加入无水碳酸钾 (0.35g, 2.54mmol, 2.0eq), 1-溴-3-氯丙烷 (0.20mL, 1.91mmol, 1.5eq), 然后反应体系在 65℃ 下加热 4 小时。将上述体系冷却后, 加入 5mL H₂O, 乙酸乙酯萃取 (10mL×3), 合并有机相后, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩后经柱层析分离 (30:1(v/v) 二氯甲烷 / 甲醇) 纯化得到目标产物为无色油状物 (103mg, 40%)。

[0528] MS (ESI, pos. ion) m/z: 203.2 (M+1); C₁₀H₁₉C1N₂ 的计算精确质量 : 202.12。

[0529] 步骤 4) 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-((1R, 5S)-1-N,N-二甲基氨基-3-氮杂双环 [3.1.0] 己烷-3-基)-丙氧基)-喹唑啉

[0530]



[0531] 室温下, 向 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-羟基-喹唑啉 (136mg, 0.42mmol, 1.0eq), 无水碳酸钾 (290mg, 2.10mmol, 5.0eq) 的 DMF (3mL) 混合体

系中加入 (1R, 5S)-3-(3-氯 -丙基)-3- 氮杂双环 [3. 1. 0] 己烷 -1-N,N- 二甲基氨基 (103mg, 0. 52mmol, 1. 2eq) 的 DMF(2mL) 溶液, 然后加热至 80℃。11 小时之后, 反应体系冷却至室温, 加入 5mL H₂O淬灭反应, 加入 10mL 乙酸乙酯稀释, 分离出有机相, 水相用乙酸乙酯 (5mL×3) 萃取, 合并有机相后, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩后柱层析分离 (10:1(v/v) 二氯甲烷 / 甲醇) 纯化得到粗产物, 再在二氯甲烷 / 石油醚体系中重结晶得到目标产物为黄色固体 (138mg, 67. 7%), 纯度为 96. 5%。

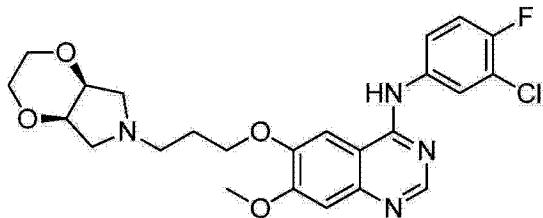
[0532] MS (ESI, pos. ion) m/z: 486. 2 (M+1) ; C₂₅H₂₉ClFN₅O₂的计算精确质量 :485. 20 ;

[0533] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ :0. 81 (1H, m), 1. 11 (1H, m), 1. 26 (1H, brs), 1. 52 (1H, m), 2. 38 (6H, s), 2. 65–2. 81 (3H, m), 3. 11 (2H, m), 3. 42 (1H, br s), 3. 98 (3H, s), 4. 18 (2H, t, J = 6. 8Hz), 7. 14 (1H, t, J = 8. 8Hz), 7. 25 (1H, d, J = 14. 4Hz), 7. 41 (1H, s), 7. 66 (1H, m), 7. 98 (1H, dd, J = 5. 2, 6. 8Hz), 8. 64 (1H, s) ppm.

[0534] 实施例 6

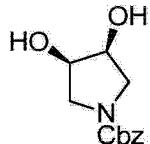
[0535] 4-((3-氯 -4- 氟苯基) 氨基)-7- 甲氧基 -6-((1R, 6S)-2, 5- 二氧 -8- 氮杂双环 [4. 3. 0] 壬烷 -8- 基) 丙氧基)- 噻唑啉

[0536]



[0537] 步骤 1) (3R, 4S)-N- 苄氧酰基 -3, 4- 二羟基 - 四氢吡咯

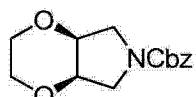
[0538]



[0539] 室温, 向 N- 苄氧酰基 -3- 吡咯啉 (1. 00g, 4. 92mmol, 1. 0eq) 的丙酮 (20mL) 溶液中加入 NMO (1. 0g, 7. 38mmol, 1. 5eq), 随后加入催化剂四氧化锇 (cat. 10mg in 1mL ¹PrOH)。3 小时之后, 加入 5mL 饱和亚硫酸氢钠水溶液至反应体系中, 继续搅拌 0. 5 小时, 分出有机相, 水相用乙酸乙酯 (20mL×3) 萃取, 合并有机相后用无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩后经柱层析分离 (乙酸乙酯) 纯化得到无色油状化合物 1. 16g, 产率 100%。

[0540] 步骤 2) (1R, 6S)-N- 苄氧酰基 -2, 5- 二氧 -8- 氮杂双环 [4. 3. 0] 壬烷

[0541]

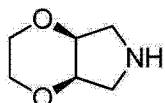


[0542] 氢氧化钠水溶液 (35w/w % , 21mL, aq.), 1, 2- 二氯乙烷 (21mL), (3R, 4S)-N- 苄氧酰基 -3, 4- 二羟基 - 四氢吡咯 (1. 16g, 4. 9mmol, 1. 0eq) 和四正丁基溴化铵 (0. 31g, 0. 98mmol, 0. 2eq) 的混合物在圆底烧瓶中 55℃ 加热 48 小时。反应混合物冷却至室温, 然后倒入 50mL 水中, 并加入乙酸乙酯 50mL, 分出有机相, 水相用乙酸乙酯 (20mL×3) 萃

取,合并有机相后无水硫酸钠干燥。过滤,滤液减压浓缩后经柱层析分离 (1:1 (v/v) 石油醚 / 乙酸乙酯) 纯化得到产物为无色油状物 (0.50g, 39%)。

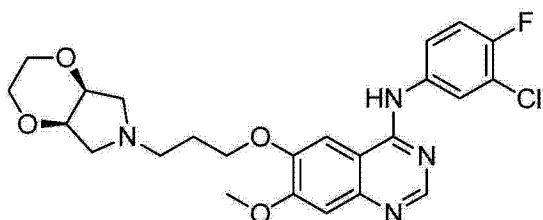
[0543] 步骤 3) (1R, 6S)-2, 5- 二氧 -8- 氮杂双环 [4. 3. 0] 壬烷

[0544]



[0545] 室温,向 (1R, 6S)-N- 苄 氧 酰 基 -2, 5- 二 氧 -8- 氮 杂 双 环 [4. 3. 0] 壬 烷 (0.46g, 1.94mmol) 的甲醇 (20mL) 溶液中加入 2 滴甲酸,然后在 20% Pd(OH)₂ (50mg) 作用下常压催化加氢。4 小时后,反应结束,滤去固体,浓缩之后得到粗产物,无需纯化,直接进行下一步反应。步骤 4) 4-((3- 氯 -4- 氟苯基) 氨基)-7- 甲 氧 基 -6-(3-((1R, 6S)-2, 5- 二 氧 -8- 氮 杂 双 环 [4. 3. 0] 壬 烷 -8- 基) 丙 氧 基)- 喹 啡 啉

[0546]



[0547] 将 (1R, 6S)-2, 5- 二 氧 -8- 氮 杂 双 环 [4. 3. 0] 壬 烷 (1.0eq), 4-((3- 氯 -4- 氟苯基) 氨基)-7- 甲 氧 基 -6-(3- 氯 -丙 氧 基)- 喹 啡 啉 (710mg, 1.8mmol, 0.95eq), 碳酸钾 (524mg, 3.8mmol, 2.0eq), 碘化钾 (16mg, 0.095mmol, 0.05eq) 在 DMF (12mL) 的混合体系加热至 60°C。3 小时之后,反应体系冷却至室温,加入 H₂O (10mL) 泽灭反应,加入乙酸乙酯 (20mL) 稀释,分离出有机相,水相用乙酸乙酯 (20mL × 3) 萃取,合并有机相后,用无水硫酸钠干燥,减压浓缩残留物经柱层析分离 (20:1 (v/v) 二氯甲烷 / 甲醇) 纯化得到粗产物,再在二氯甲烷 / 石油醚体系中重结晶得到目标产物为灰白色固体 (230mg, 25.00%), 纯度为 99.11%。

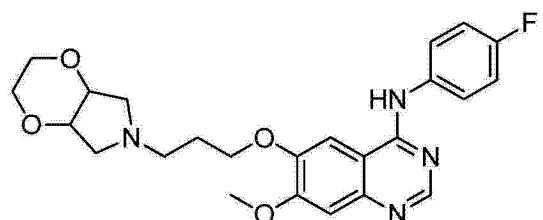
[0548] MS (ESI, pos. ion) m/z: 489.9 (M+1) ;

[0549] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 2.09 (2H, m), 2.74 (4H, m), 2.99 (2H, dd, J = 3.3, 10.4Hz), 3.56 (2H, m), 3.80 (2H, m), 3.99 (3H, s), 4.12 (2H, t, J = 3.5Hz), 4.22 (2H, t, J = 6.8Hz), 7.14 (1H, t, J = 8.8Hz), 7.23 (1H, s), 7.29 (1H, d, J = 15.8Hz), 7.60 (1H, m), 7.89 (1H, dd, J = 2.5, 6.5Hz), 8.63 (1H, s) ppm.

[0550] 实施例 7

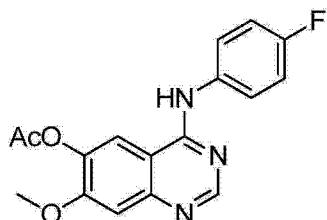
[0551] 4-((4- 氟苯基) 氨基)-7- 甲 氧 基 -6-(3-(1, 5- 二 氧 -8- 氮 杂 双 环 [4. 3. 0] 壬 烷 -8- 基) 丙 氧 基)- 喹 啡 啉

[0552]



[0553] 步骤 1) 4-((4- 氟苯基) 氨基)-7- 甲 氧 基 -6- 乙 酰 氧 基 喹 啡 啉

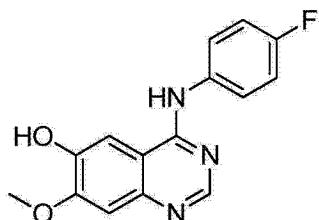
[0554]



[0555] 悬浊液 4-氯 -7- 甲氧基 -6- 乙酰氨基 - 喹唑啉 (2.17g)、对氟苯胺 (1.00mL) 和异丙醇 (40mL) 83℃条件下加热回流隔夜，降至室温后，固体产物用异丙醇 (100mL) 洗涤，得到 2.42g 白色固体，收率 85.90%。

[0556] 步骤 2) 4-((4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-羟基-喹唑啉

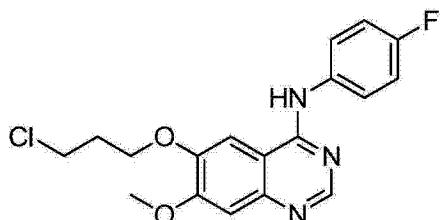
[0557]



[0558] 室温下，5mol/L NaOH (5.00mL) 加入到化合物 4-((4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-乙酰氨基喹唑啉 (2.42g) 和甲醇 (30mL) 的混合体系中，4h 后，用 1N HCl 调节 pH = 7，过滤收集得到 1.83g 白色固体，收率 86.90%。

[0559] 步骤 3) 4-((4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-氯-丙氧基)-喹唑啉

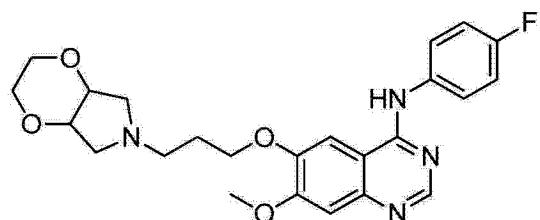
[0560]



[0561] 室温下，氯溴丙烷 (1.90mL) 加入到化合物 4-((4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-羟基-喹唑啉 (1.83g)、K₂CO₃ (2.21g) 的 DMF (20mL) 的体系中，继续 40℃ 加热隔夜，将反应体系倒入水中有大量固体析出，进行柱分离，(展开剂：3PE:1EA, 淋洗剂：3PE:1EA)，得到 2.11g 白色固体，收率：91.02%。

[0562] 步骤 4) 4-((4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(1,5-二氧-8-氮杂双环 [4.3.0]壬烷-8-基)-丙氧基)-喹唑啉

[0563]



[0564] 将 1,5-二氧-8-氮杂双环 [4.3.0] 壬烷 (0.39g, 3.0mmol, 1.0eq), 4-((4-氟苯

基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-氯-丙氧基)-喹唑啉(868mg, 2.40mmol, 0.80eq), 无水碳酸钾(2.07g, 15.0mmol, 5.0eq), 四正丁基碘化铵(55mg, 0.15mmol, 0.05eq)在DMF(10mL)的混合体系加热至70℃。11小时之后, 反应体系冷却至室温, 加入H₂O(10mL)淬灭反应, 加入乙酸乙酯(20mL)稀释, 分离出有机相, 水相用乙酸乙酯(20mL×3)萃取, 合并有机相后, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩残留物经柱层析分离(20:1(v/v)二氯甲烷/甲醇)纯化得到粗产物, 再在二氯甲烷/石油醚体系中重结晶得到目标产物为淡黄色固体(196mg, 22.00%), 纯度为96.21%。

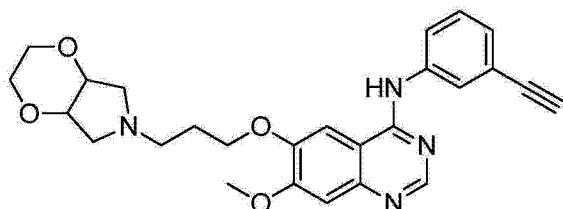
[0565] MS(ESI, pos. ion)m/z: 455.2(M+1); C₂₄H₂₇FN₄O₄的计算精确质量: 454.20;

[0566] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 2.00(2H, m), 2.63(2H, m), 2.72(2H, m), 2.90(2H, dd, J = 2.8, 6.1Hz), 3.28(1H, br s), 3.52(2H, m), 3.76(2H, m), 3.91(3H, s), 4.05(4H, d, J = 4.4Hz), 7.03(1H, t, J = 8.4Hz), 7.18(1H, s), 7.29(1H, s), 7.63(1H, dd, J = 4.8, 8.4Hz), 8.42(1H, br s), 8.60(1H, s) ppm.

[0567] 实施例8

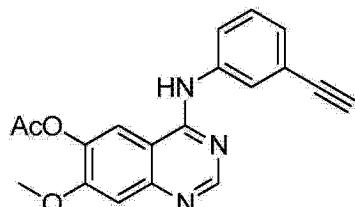
[0568] 4-((3-乙炔基苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(1,5-二氧-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷-8-基)-丙氧基)-喹唑啉

[0569]



[0570] 步骤1: 4-((3-乙炔基苯基)氨基)-7-甲氧基-6-乙酰氧基喹唑啉

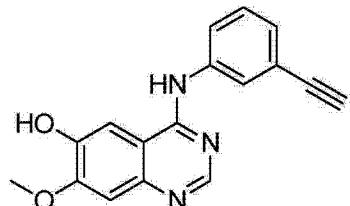
[0571]



[0572] 悬浊液4-氯-7-甲氧基-6-乙酰氧基-喹唑啉(4.31g)、间氨基苯乙炔(3.00g)和异丙醇(65.00mL)83℃条件下加热回流隔夜, 降至室温后, 固体产物用异丙醇(100mL)洗涤, 过滤收集得到4.89g固体产物, 收率85.90%。

[0573] 步骤2: 4-((3-乙炔基苯基)氨基)-7-甲氧基-6-羟基-喹唑啉

[0574]

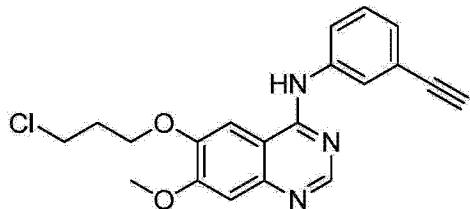


[0575] 室温下, 5mol/L NaOH(10.00mL)水溶液滴加到化合物4-((3-乙炔基苯基)氨基)-7-甲氧基-6-乙酰氧基喹唑啉(4.54g)的甲醇(30mL)体系中, 继续搅拌5h, 用1mol/L

L HCl 水溶液调节 pH = 7, 过滤收集得到 3.30g 白色固体, 收率 86.90%。

[0576] 步骤 3 :4-((3-乙炔基苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-氯-丙氧基)-喹唑啉

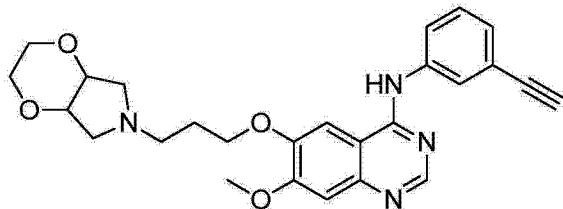
[0577]



[0578] 室温下, 氯溴丙烷 (6.06mL) 加入到化合物 4-((3-乙炔基苯基)氨基)-7-甲氧基-6-羟基-喹唑啉 (5.95g)、K₂CO₃ (7.06g) 的 DMF (60mL) 的体系中, 继续 40℃加热 6h, 将反应体系倒入水中有大量固体析出, 进行柱分离, (展开剂:3PE:1EA, 淋洗剂:3PE:1EA), 得到 5.80g 白色固体, 收率:77.00%。

[0579] 步骤 4 :4-((3-乙炔基苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(1,5-二氧-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷-8-基)-丙氧基)-喹唑啉

[0580]



[0581] 将 1,5-二氧-8-氮杂双环 [4.3.0] 壬烷 (0.31g, 2.40mmol, 1.20eq), 4-((3-乙炔基苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-氯-丙氧基)-喹唑啉 (0.74g, 2.00mmol, 1.00eq), 无水碳酸钾 (1.00g, 7.20mmol, 3.60eq), 四正丁基碘化铵 (37mg, 0.10mmol, 0.05eq) 在 DMF (8mL) 的混合体系加热至 70℃。11h 之后, 反应体系冷却至室温, 加入 H₂O (10mL) 泼灭反应后, 加入乙酸乙酯 (20mL) 稀释, 分离出有机相, 水相用乙酸乙酯 (20mL×3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩残留物经柱层析分离 (20:1(v/v) 二氯甲烷 / 甲醇) 纯化得到粗产物, 再在二氯甲烷 / 石油醚体系中重结晶得到目标产物为淡黄色固体 (0.46g, 50.00%), 纯度为 96.10%。

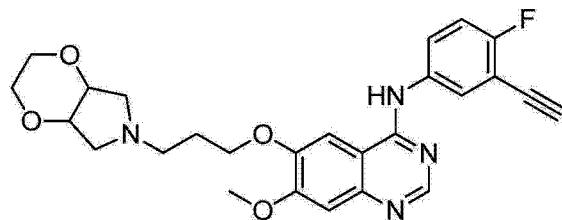
[0582] MS(ESI, pos. ion) m/z: 461.2 (M+1) ;

[0583] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.98 (3H, s), 2.09 (2H, m), 2.73 (2H, m), 2.78 (2H, m), 2.97 (2H, dd, J = 4.4, 10.4Hz), 3.09 (1H, s), 3.55 (2H, m), 3.79 (2H, m), 3.99 (3H, s), 4.11 (2H, m), 4.22 (2H, t, J = 6.8Hz), 7.24 (2H, m), 7.25-7.28 (1H, m), 7.35 (1H, t, J = 8.0Hz), 7.67 (1H, br s), 7.80 (1H, m), 786 (1H, m) ppm.

[0584] 实施例 9

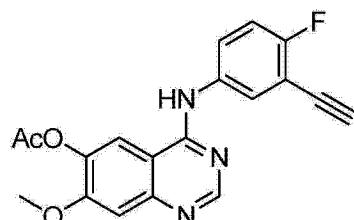
[0585] 4-((3-乙炔基-4-氟-苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(1,5-二氧-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷-8-基)-丙氧基)-喹唑啉

[0586]



[0587] 步骤 1 :4-((3-乙炔基-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-乙酰氧基喹唑啉

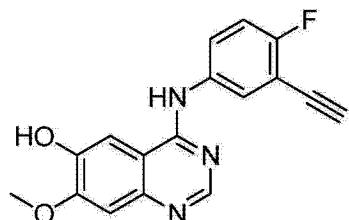
[0588]



[0589] 悬浊液 4-氯-7-甲氧基-6-乙酰氧基-喹唑啉 (4.31g)、4-氟-3-乙炔苯胺 (2.77g) 和异丙醇 (65.00mL) 83℃条件下加热回流隔夜，降至室温后，固体产物用异丙醇 (100mL) 洗涤，过滤得到 5.29g 固体产物，产率 88.30%。

[0590] 步骤 2 :4-((3-乙炔基-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-羟基-喹唑啉

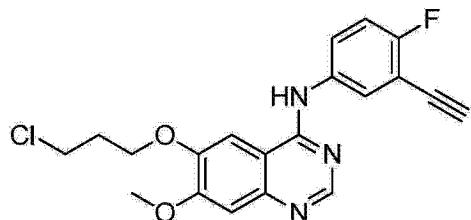
[0591]



[0592] 室温下，5mol/L NaOH(10.00mL) 加入到化合物 4-((3-乙炔基-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-乙酰氧基喹唑啉 (5.29g) 和甲醇 (30mL) 的混合体系中，4h 后，用 1N HCl 调节 pH = 7，过滤收集得到 3.90g 白色固体，收率 83.69%。

[0593] 步骤 3 :4-((3-乙炔基-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-氯-丙氧基)-喹唑啉

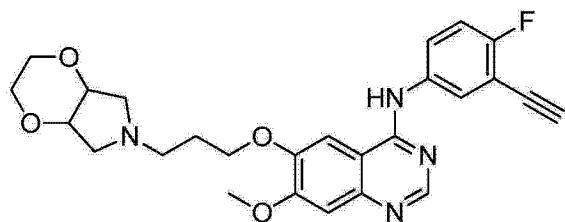
[0594]



[0595] 室温下，氯溴丙烷 (3.80mL) 加入到化合物 4-((3-乙炔基-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-羟基-喹唑啉 (3.90g)、K₂CO₃ (4.36g) 的 DMF (30mL) 的体系中，继续 40℃ 加热隔夜，降反应体系倒入水中有大量固体析出，进行柱分离，(展开剂：3PE:1EA，淋洗剂：3PE:1EA)，得到 3.30g 白色固体，收率：68.00%。

[0596] 步骤 4 :4-((3-乙炔基-4-氟-苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(1,5-二氧-8-氮杂双环 [4.3.0] 壬烷-8-基)-丙氧基)-喹唑啉

[0597]



[0598] 将 1, 5- 二氧 -8- 氮杂双环 [4. 3. 0] 壬烷 (0. 40g, 3. 01mmol, 1. 0eq), 4-((3- 乙炔基-4- 氟苯基) 氨基)-7- 甲氧基-6-(3- 氯-丙氧基)- 喹唑啉 (0. 87g, 2. 25mmol, 0. 75eq), 无水 碳酸钾 (1. 24g, 9. 0mmol, 3. 0eq), 四 正 丁 基 碘 化 铵 (55mg, 0. 15mmol, 0. 05eq) 在 DMF (10mL) 的混合体系加热至 70℃。11 小时之后, 反应体系冷却至室温, 加入 H₂O (10mL) 淬灭反应, 加入乙酸乙酯 (20mL) 稀释, 分离出有机相, 水相用乙酸乙酯 (20mL×3) 萃取, 合并有机相后, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩后经柱层析分离 (20:1(v/v) 二氯甲烷 / 甲醇) 纯化得到粗产物, 再在二氯甲烷 / 石油醚体系中重结晶得到目标产物为淡黄色固体 (0. 47g, 44. 00%), 纯度为 96. 10%。

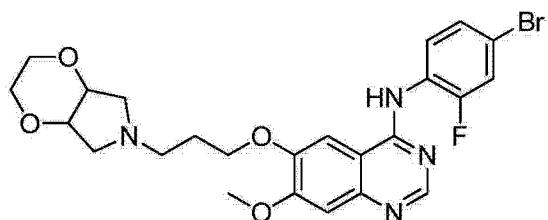
[0599] MS (ESI, pos. ion) m/z: 480. 1 (M+1); C₂₆H₂₇FN₄O₄的计算精确质量 :478. 52;

[0600] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 2. 05 (2H, m), 2. 68 (2H, m), 2. 72 (2H, m), 2. 95 (2H, dd, J = 3. 6, 10. 0Hz), 3. 06 (1H, br s), 3. 56 (2H, m), 3. 76 (2H, m), 3. 95 (3H, s), 4. 08 (2H, m), 4. 15 (2H, t, J = 8. 4Hz), 7. 20 (1H, t, J = 8. 8Hz), 8. 07-8. 15 (2H, m), 8. 43 (1H, s), 8. 64 (1H, s) ppm.

[0601] 实施例 10

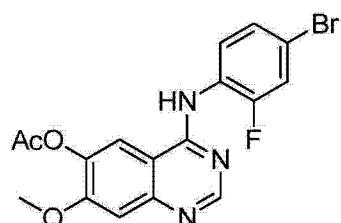
[0602] 4-((2- 氟-4- 溴-苯基) 氨基)-7- 甲氧基-6-(3-(1, 5- 二氧-8- 氮杂双环 [4. 3. 0] 壬烷-8- 基)- 丙氧基)- 喹唑啉

[0603]



[0604] 步骤 1 :4-((2- 氟-4- 溴苯基) 氨基)-7- 甲氧基-6- 乙酰氧基喹唑啉

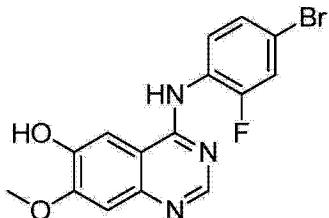
[0605]



[0606] 悬浊液 4- 氯 -7- 甲 氧 基 -6- 乙 酰 氧 基 - 喹 咪 啉 (2. 05g)、2- 氟 -4- 溴 苯 胺 (2. 11g, 1. 30eq) 和 异 丙 醇 (40mL) 83℃ 条件下 加 热 回 流 隔 夜, 降 至 室 温 后, 固 体 产 物 用 异 丙 醇 (100mL) 洗 涤, 得 到 2. 78g 白 色 固 体, 收 率 84. 50%。

[0607] 步骤 2 :4-((2- 氟-4- 溴苯基) 氨基)-7- 甲氧基-6- 羟 基 - 喹 咪 啉

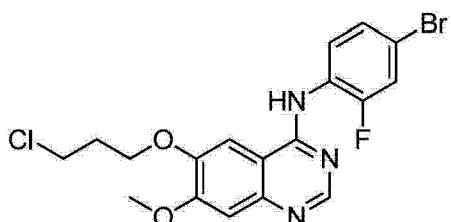
[0608]



[0609] 室温下,5mol/L NaOH(5.00mL)加入到化合物4-((2-氟-4-溴苯基)氨基)-7-甲氧基-6-乙酰氧基喹唑啉(2.78g)和甲醇(30mL)的混合体系中,4h后,用1N HCl调节pH=7,过滤收集得到2.17g白色固体,收率87.15%。

[0610] 步骤3:4-((2-氟-4-溴苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-氯-丙氧基)-喹唑啉

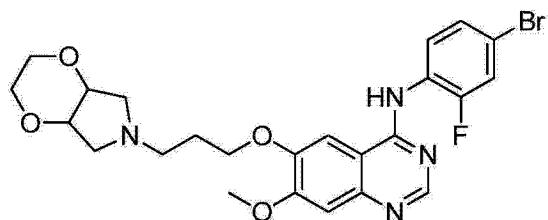
[0611]



[0612] 室温下,氯溴丙烷(0.71mL)加入到化合物4-((2-氟-4-溴苯基)氨基)-7-甲氧基-6-羟基-喹唑啉(2.17g)、K₂CO₃(0.99g)的DMF(20mL)的体系中,继续40℃加热隔夜,将反应体系倒入水中有大量固体析出,进行柱分离,(展开剂:3PE:1EA,淋洗剂:3PE:1EA),得到2.18g白色固体,收率:82.89%。

[0613] 步骤4:4-((2-氟-4-溴-苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(1,5-二氧-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷-8-基)-丙氧基)-喹唑啉

[0614]



[0615] 将1,5-二氧-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷(0.21g,1.61mmol,1.2eq),化合物4-((2-氟-4-溴苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-氯-丙氧基)-喹唑啉(0.59g,1.35mmol,1.0eq),无水碳酸钾(0.56g,4.05mmol,3.0eq),四正丁基碘化铵(25mg,0.06mmol,0.05eq)在DMF(8mL)的混合体系加热至80℃。11小时之后,反应体系冷却至室温,加入H₂O(10mL)淬灭反应,加入乙酸乙酯(20mL)稀释,分离出有机相,水相用乙酸乙酯(20mL×3)萃取,合并有机相后,用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩残留物经柱层析分离(20:1(v/v)二氯甲烷/甲醇)纯化得到粗产物,再在二氯甲烷/石油醚体系中重结晶得到目标产物为淡黄色固体(0.39g,53.90%),纯度为96.20%。

[0616] MS(ESI, pos. ion)m/z:535.1(M+1);C₂₄H₂₆BrFN₄O₄的计算精确质量:532.11;

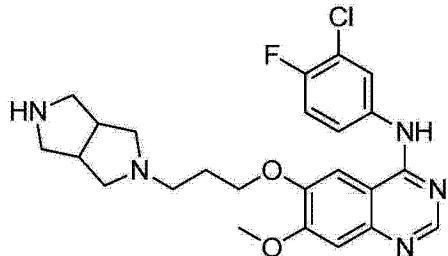
[0617] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ:2.13(2H, m), 2.77(2H, t, J = 7.2Hz), 2.84(2H, dd, J = 6.4, 10.4Hz), 2.95(2H, dd, J = 4.0, 10.4Hz), 3.56(2H, m), 3.80(2H, m), 4.02(3H, s), 4.10(2H, m), 4.25(2H, t, J = 6.4Hz), 7.13(1H, s), 7.26-7.37(3H, m), 8.38(1H, t, J =

8.4Hz), 8.67 (1H, s) ppm.

[0618] 实施例 11

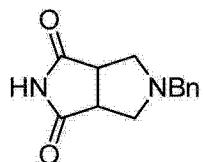
[0619] 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(3,7-二氮杂双环[3.3.0]辛烷-7-基)-丙氧基)-喹唑啉

[0620]



[0621] 步骤 1) 2,4-二氧化代-N-苄基-3,7-二氮杂双环[3.3.0]辛烷

[0622]



[0623] -5℃条件下,N-甲氧甲基-N-(三甲基硅甲基)苄胺(29.99g)的二氯甲烷(20mL)溶液缓慢滴加到三氟乙酸(1.02g)和顺丁烯二酰亚胺(10.22g)的二氯甲烷(250mL)悬浊液中,滴加1h,继续室温搅拌5h,直接旋干溶剂,残留物用3EA:7PE混合溶剂-10℃低温搅拌1h,抽滤得到10.18g白色固体,产率:42.00%。

[0624] 步骤 2) N-苄基-3,7-二氮杂双环[3.3.0]辛烷

[0625]



[0626] -5℃条件下,固体四氢铝锂(1.92g)缓慢加入到化合物2,4-二氧化代-N-苄基-3,7-二氮杂双环[3.3.0]辛烷(3.88g)的四氢呋喃(80mL)悬浊液中,加完后加热回流4h,水淬灭,乙酸乙酯萃取,有机层用无水Na₂SO₄干燥1h,过滤,滤液浓缩后柱层析分离,(展开剂:200DCM:30MeOH:1NH₃H₂O,淋洗剂:200DCM:30MeOH:1NH₃H₂O),得到2.07g油状物,收率:61.00%。

[0627] 步骤 3) 化合物N-叔丁基氧酰基-N-苄基-3,7-二氮杂双环[3.3.0]辛烷

[0628] 冰浴条件下,二碳酸二叔丁酯(5.15g)缓慢滴加到化合物N-苄基-3,7-二氮杂双环[3.3.0]辛烷(3.41g)的二氯甲烷(50mL)中,继续室温搅拌过夜后,反应液水洗,水层二氯甲烷萃取,有机层用无水Na₂SO₄干燥1h,过滤,滤液浓缩后柱层析分离,(展开剂:50EA:1MeOH,淋洗剂:50EA:1MeOH),得到2.50g油状物,收率:49.00%。

[0629] 步骤 4) N-叔丁基氧酰基-3,7-二氮杂双环[3.3.0]辛烷

[0630]

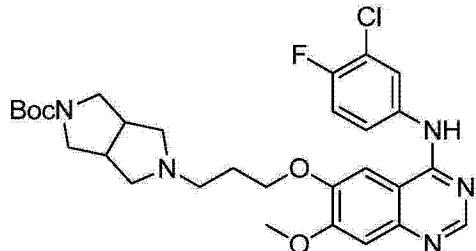


[0631] 室温下,N-叔丁基氧酰基-N-苄基-3,7-二氮杂双环[3.3.0]辛烷(2.50g)的甲

醇 (100mL) 溶液中加入催化量的氢氧化钯, 氢气还原过夜, 过滤, 滤液浓缩后柱层析分离, (展开剂 : 7DCM:1MeOH, 淋洗剂 : 7DCM:1MeOH), 得到 1.60g 油状物, 收率 : 90.00%。

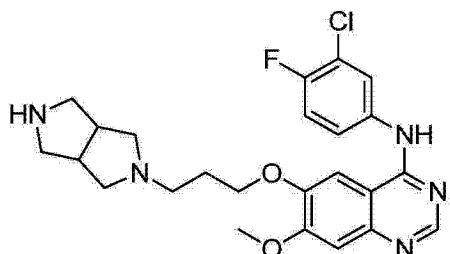
[0632] 步骤5) 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(N-叔丁基氧酰基-3,7-二氮杂双环 [3.3.0] 辛烷-7-基)-丙氧基)-喹唑啉

[0633]



[0634] 室温下, N-叔丁基氧酰基-3,7-二氮杂双环 [3.3.0] 辛烷 (1.58g) 加入到 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-氯-丙氧基)-喹唑啉 (2.1g)、K₂CO₃ (1.46g) 和催化量的 KI 的 DMF (20mL) 的体系中, 继续 80℃加热 8h, 加入水稀释后, 二氯甲烷萃取, 有机层用无水 Na₂SO₄ 干燥 1h, 过滤, 滤液浓缩后柱层析分离, (展开剂 : 10DCM:1MeOH, 淋洗剂 : 30DCM:1MeOH), 得到 1.70g 白色固体, 收率 : 56.00%。步骤6) 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(3,7-二氮杂双环 [3.3.0] 辛烷-7-基)-丙氧基)-喹唑啉

[0635]



[0636] 室温下, 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(N-叔丁基氧酰基-3,7-二氮杂双环 [3.3.0] 辛烷-7-基)-丙氧基)-喹唑啉 (1.70g) 的 DCM (30mL) 的溶液中加入氯化氢的乙酸乙酯溶液, 继续室温搅拌 6h, 过滤得到粗产品, 用 MeOH/EA 混合溶液进行重结晶, 得到 1.30g 白色固体, 收率 : 80.00%, HPLC 纯度 : 85.68%.

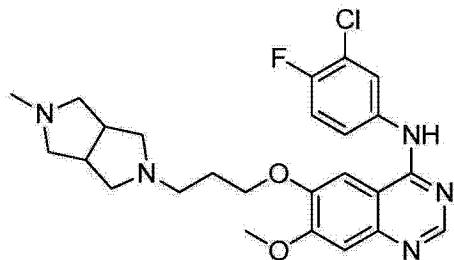
[0637] MS (ESI, pos. ion) m/z: 472.2 (M+1) ;

[0638] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.81–1.88 (m, 4H), 2.35–2.43 (m, 6H), 2.68–2.74 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 4.13 (t, J = 7.2Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.57–7.62 (m, 1H), 7.91–7.93 (m, 1H), 8.64 (s, 1H) ppm.

[0639] 实施例 12

[0640] 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(3-甲基-3,7-二氮杂双环 [3.3.0] 辛烷-7-基)-丙氧基)-喹唑啉

[0641]



[0642] 室温下,37 % HCHO(0.10mL),乙酸(0.15mL)和固体NaB(O₂CCH₃)₃H(0.26g)依次加入到4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(3,7-二氮杂双环[3.3.0]辛烷-7-基)-丙氧基)-喹唑啉(0.20g)的二氯甲烷和甲醇溶液中,1.5h后,水稀释,二氯甲烷萃取,有机层用无水Na₂SO₄干燥1h,过滤,滤液减压悬去溶剂所得固体用氯化氢的乙酸乙酯溶液(10mL)成盐,过滤得到0.13g固体产物,收率:68.00%,HPLC纯度:98.69%。

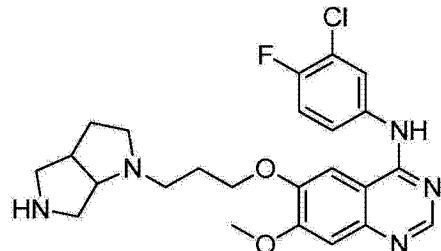
[0643] MS(ESI, pos. ion)m/z:486.2(M+1) ;

[0644] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ:1.81–1.92(m, 4H), 2.10–2.15(m, 4H), 2.30(s, 3H), 2.35–2.41(m, 4H), 2.44(t, J = 8.2Hz, 2H), 4.03(s, 3H), 4.10(t, J = 7.8Hz, 2H), 7.16(s, 1H), 7.26(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.57–7.62(m, 1H), 7.91–7.93(m, 1H), 8.64(s, 1H) ppm.

[0645] 实施例 13

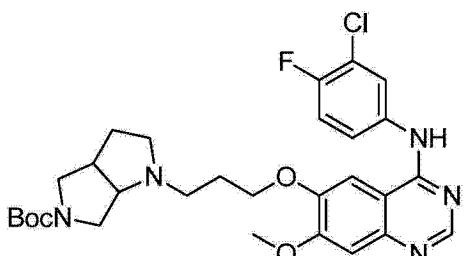
[0646] 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(2,7-二氮杂双环[3.3.0]辛烷-2-基)-丙氧基)-喹唑啉

[0647]



[0648] 步骤1)4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(7-叔丁基氧酰基-2,7-二氮杂双环[3.3.0]辛烷-2-基)-丙氧基)-喹唑啉

[0649]

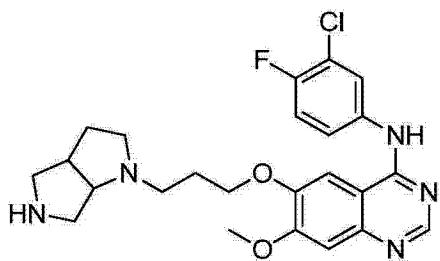


[0650] 室温下,7-叔丁基氧酰基-2,7-二氮杂双环[3.3.0]辛烷(0.64g)加入到4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-氯-丙氧基)-喹唑啉(1.00g)、K₂CO₃(0.49g)的DMF(15mL)的体系中,继续80℃加热6h,水洗,二氯甲烷萃取,用无水Na₂SO₄干燥1h,过滤,滤液浓缩后柱分离,(展开剂:10DCM:1MeOH,淋洗剂:30DCM:1MeOH),得到0.58g白色固体,收率:40.00%。

[0651] 步骤2)4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(2,7-二氮杂双环[3.3.0]

辛烷 -2- 基)- 丙氧基)- 噻唑啉

[0652]



[0653] 室温下, 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (10mL) 加入到 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(7-叔丁基氧酰基-2,7-二氮杂双环 [3.3.0] 辛烷-2-基)-丙氧基)-噻唑啉 (0.50g) 的溶液中, 继续室温搅拌 2h, 过滤得到 0.28g 固体产物, 收率 : 64.00%, HPLC 纯度 : 98.79%。

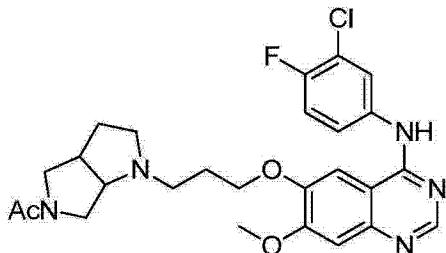
[0654] MS (ESI, pos. ion) m/z: 472.2 (M+1) ;

[0655] ^1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.55-1.58 (m, 2H), 1.83-1.88 (m, 3H), 2.25 (t, J = 5.7Hz, 2H), 2.40-2.45 (m, 3H), 2.70-2.73 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 4.08 (t, J = 5.4Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.57-7.60 (m, 1H), 7.91-7.95 (m, 1H), 8.64 (s, 1H) ppm.

[0656] 实施例 14

[0657] 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(7-乙酰基-2,7-二氮杂双环 [3.3.0] 辛烷-2-基)-丙氧基)-噻唑啉

[0658]



[0659] 冰浴下, 乙酰氯 (0.019g) 滴加到化合物 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(2,7-二氮杂双环 [3.3.0] 辛烷-2-基)-丙氧基)-噻唑啉 (0.10g) 和三乙胺 (0.072g) 的混合体系中, 继续冰浴下搅拌 2h, 水稀释后, 乙酸乙酯萃取, 有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液除去溶剂, 得到的固体用 DCM/PE 进行重结晶得到 0.04g 产物, 收率 : 40.00%, HPLC 纯度 : 96.24%。

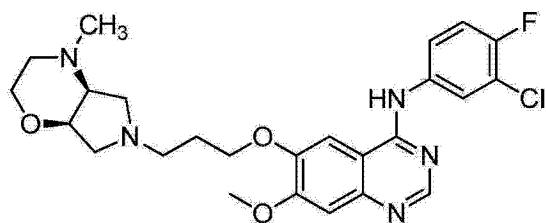
[0660] MS (ESI, pos. ion) m/z: 514.2 (M+1) ;

[0661] ^1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.50-1.53 (m, 2H), 1.83-1.87 (m, 2H), 2.25-2.29 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.44 (t, J = 4.2Hz, 2H), 2.90-2.93 (m, 1H), 3.50-3.61 (m, 4H), 4.03 (s, 3H), 4.08 (t, J = 4.8Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.57-7.60 (m, 1H), 7.91-7.95 (m, 1H), 8.64 (s, 1H) ppm.

[0662] 实施例 15

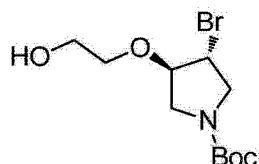
[0663] 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-((1S,6R)-2-甲基-2,8-二氮-5-氧杂双环 [4.3.0]壬烷-8-基)-丙氧基)-噻唑啉

[0664]



[0665] 步骤 1) (3R, 4R)-N- 叔丁基氧酰基 -3- 溴 -4-(2- 羟基 - 乙氧基)- 四氢吡咯

[0666]

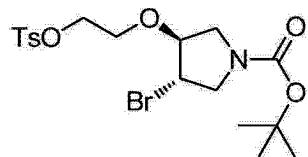


[0667] N- 叔丁基氧酰基 - 吡咯啉 (10.00g) 溶于乙二醇中 (40.00g)。搅拌下, 分五批加入 N- 溴代丁二酰亚胺 (10.90g, 1.04eq), 氮气保护下室温搅拌反应 12h。将反应液倾倒入水 (100mL) 中, 乙酸乙酯萃取 (100mL×2)。合并有机相, 用饱和亚硫酸钠溶液洗一次, 饱和食盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩后柱层析分离 (淋洗剂 :Petroleum ether/EtOAc = 2/1) 得到 15.33g 产品, 收率 :83.63%。MS(ESI, pos. ion)m/z:334.2 (M+23) ;

[0668] ^1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.45 (s, 9H), 2.11 (s, 1H), 3.41 (s, 1H), 3.44–3.47 (m, 2H), 3.72 (t, J = 9.32Hz, 2H), 3.77–3.80 (m, 1H), 3.82–3.85 (m, 1H), 4.10–4.14 (m, 1H), 4.28 (s, 1H) ppm.

[0669] 步骤 2) (3R, 4R)-N- 叔丁基氧酰基 -3- 溴 -4-(2- 对甲苯磺酰氧基 - 乙氧基)- 四氢吡咯

[0670]



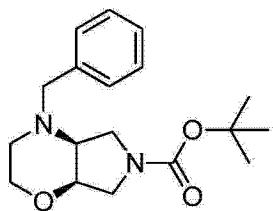
[0671] 将 (3R, 4R)-N- 叔丁基氧酰基 -3- 溴 -4-(2- 羟基乙氧基)- 四氢吡咯 (10.00g, 1eq) 溶于甲苯 (150mL) 中, 加入三乙胺 (1.3eq) 和 4- 二甲氨基嘧啶 (0.035eq), 然后缓慢滴加入对甲苯磺酰氯 (1.3eq) 的甲苯溶液 (50mL), 室温搅拌反应 24h。反应液用水洗两次, 饱和食盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩后柱层析分离 (淋洗剂 :Petroleum ether/EtOAc = 4/1) 得到 11.34g 无色油状物, 收率 :75.70%。

[0672] MS(ESI, pos. ion)m/z:487.4 (M+23) ;

[0673] ^1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.47 (s, 9H), 2.46 (s, 3H), 3.36 (m, 1H), 3.68–3.71 (m, 3H), 3.85 (m, 1H), 4.06–4.15 (m, 3H), 7.35–7.37 (d, J = 8.08Hz, 2H), 7.78–7.80 (d, J = 8.32Hz, 2H) ppm.

[0674] 步骤 3) (1S, 6R)-2- 苄基 -8- 叔丁基氧酰基 -2,8- 二氮 -5- 氧杂双环 [4.3.0] 王烷

[0675]

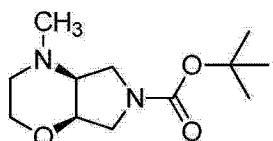


[0676] 将 (3R, 4R)-N-叔丁基氧酰基 -3- 溴 -4-(2- 对甲苯磺酰氧基 - 乙氧基)- 四氢吡咯 (7.00g) 溶于二甲苯 (180mL) 中, 加入苯胺 (3eq), 然后加热回流反应 12h。将反应液倒入水中 (100mL), 乙酸乙酯萃取 (100mL×3)。合并有机相, 饱和食盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩后柱层析分离 (淋洗剂 :Petroleum ether/EtOAc = 4/1) 得到 3.14g 产品, 收率 :76.21%。

[0677] MS(ESI, pos. ion) m/z: 319.4 (M+1), 341.4 (M+23).

[0678] 步骤 4) (1S, 6R)-2- 甲基 -8- 叔丁基氧酰基 -2, 8- 二氮 -5- 氧杂双环 [4.3.0] 壬烷

[0679]

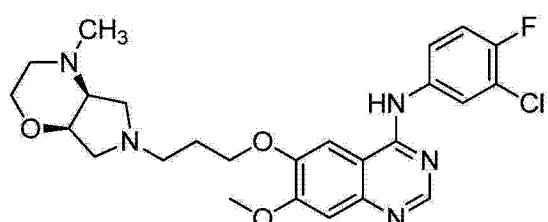


[0680] 向 (1S, 6R)-2- 苄基 -8- 叔丁基氧酰基 -2, 8- 二氮 -5- 氧杂双环 [4.3.0] 壬烷 (1.00g) 的乙醇 (20mL) 体系中, 加入 20% Pd(OH)₂/C (0.30g), 加热回流 8h。过滤, 滤液蒸干。残留物溶于乙腈 (30mL) 中, 加入甲醛的水溶液 (15eq) 及三乙酰氧基硼氢化钠 (2.5eq), 氮气保护下室温搅拌 6h。除去溶剂, 浓缩液进行柱层析分离得到 0.33g 产品, 收率 :43.42%。

[0681] MS(ESI, pos. ion) m/z: 243.3 (M+1).

[0682] 步骤 5) 4-((3-氯 -4- 氟苯基) 氨基)-7- 甲氧基 -6-((1S, 6R)-2- 甲基 -2, 8- 二氮 -5- 氧杂双环 [4.3.0] 壬烷 -8- 基)-丙氧基)- 喹唑啉

[0683]



[0684] (1S, 6R)-2- 甲基 -8- 叔丁基氧酰基 -2, 8- 二氮 -5- 氧杂双环 [4.3.0] 壬烷 (0.70g) 溶解于甲醇 / 氯化氢 (10mL) 中, 室温搅拌反应 1h。减压蒸去溶剂, 得到残留物。将残留物溶于 DMF (10mL) 中, 加入碳酸钾 (2.00g), 4-((3- 氯 -4- 氟苯基) 氨基)-7- 甲氧基 -6-((3- 氯 - 丙氧基)- 喹唑啉 (0.95g), 四丁基碘化铵 (30mg), 加热至 90℃ 反应 20h。二氯甲烷 (50mL) 加入到体系中, 然后水洗多次, 饱和食盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩后柱层析分离 (淋洗剂 :CH₂Cl₂/CH₃OH = 20/1) 得到产品 367mg, 收率 :30.19%。纯度 :93.68%。

[0685] MS(ESI, pos. ion) m/z: 503.0 (M+1).

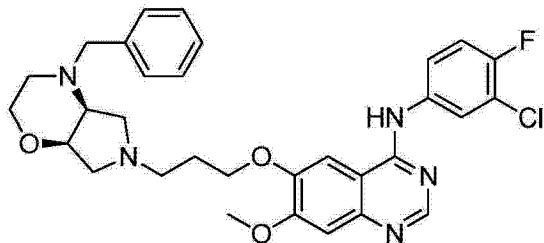
[0686] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 2.11-2.14 (m, 2H), 2.17-2.20 (m, 3H), 2.20 (s, 1H), 2.35

-2.39 (m, 1H), 2.75-2.77 (m, 1H), 2.80-2.86 (m, 3H), 3.00-3.07 (m, 1H), 3.19-3.21 (m, 2H), 3.61-3.85 (m, 2H), 3.80-3.89 (s, 1H), 4.00 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 4.26-4.28 (m, 2H), 7.16 (t, J = 8.76Hz, 1H), 7.25 (d, J = 9.12Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.63 (t, J = 4.08Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.95 (m, 3H), 8.64 (s, 1H) ppm.

[0687] 实施例 16

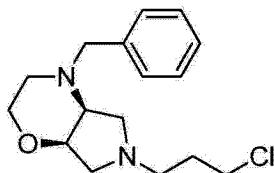
[0688] 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-((1S,6R)-2-苄基-2,8-二氮-5-氧杂双环[4.3.0]壬烷-8-基)-丙氧基)-喹唑啉

[0689]



[0690] 步骤 1) (1S,6R)-2-苄基-8-(3-氯-丙基)-2,8-二氮-5-氧杂双环[4.3.0]壬烷

[0691]



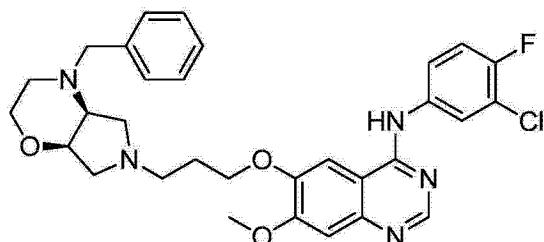
[0692] 向 (1S,6R)-2-苄基-8-叔丁基氧酰基-2,8-二氮-5-氧杂双环[4.3.0]壬烷 (6.05g) 溶于甲醇的氯化氢饱和溶液 (60mL) 中, 室温搅拌反应 1.5h 后, 减压蒸去溶剂, 向所得残留物中加入丙酮 (150mL), 加入碳酸钾 (26.22g), 然后加入 1-溴-3-氯丙烷 (5.93g), 加热至回流反应 20h。过滤, 滤液减压蒸去, 残留物重新用乙酸乙酯 (100mL) 溶解, 水洗两次, 饱和食盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥后, 过滤。滤液浓缩后柱层析分离得到产品 1.82g (淋洗剂 :EA/CH₃OH = 20/1), 收率 :32.56%。

[0693] MS (ESI, pos. ion) m/z: 295.8 (M+1) ;

[0694] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.93 (m, 2H), 2.36-2.39 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.63-2.64 (m, 3H), 2.93-2.97 (m, 1H), 3.00-3.04 (m, 1H), 3.24 (s, 1H), 3.58 (m, 3H), 3.61-3.64 (m, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.97 (t, J = 8.20Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.29 (t, J = 6.28Hz, 5H) ppm.

[0695] 步骤2) 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-((1S,6R)-2-苄基-2,8-二氮-5-氧杂双环[4.3.0]壬烷-8-基)-丙氧基)-喹唑啉

[0696]



[0697] (1S, 6R)-2-苄基-8-(3-氯-丙基)-2, 8-二氮-5-氧杂双环[4.3.0]壬烷(0.30g)溶解于DMF(5mL)中, 加入碳酸钾(0.59g), 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-羟基-喹唑啉(0.27g)及四丁基碘化铵(20mg), 加热至90℃反应18h。冷却至室温, 二氯甲烷(100mL)加入到体系中, 然后水洗多次, 饱和食盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩后柱层析分离(淋洗剂:CH₂Cl₂/CH₃OH = 20/1)得到产品390mg, 收率:79.59%。

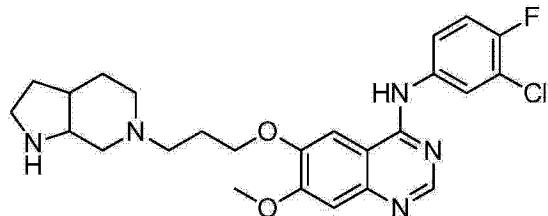
[0698] MS(ESI, pos. ion)m/z:579.1(M+1);

[0699] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 2.07–2.09(t, J = 13.36Hz, 2H), 2.09–2.10(m, 1H), 2.40–2.43(m, 1H), 2.66–2.68(m, 2H), 2.70–2.78(m, 2H), 3.00–3.02(m, 1H), 3.08–3.13(m, 1H), 3.65(s, 3H), 3.77(s, 1H), 3.99(s, 3H), 4.02–4.04(m, 1H), 4.20–4.22(m, 2H), 5.30(s, 1H), 7.13(m, 1H), 7.26(d, J = 2.04Hz, 1H), 7.30–7.31(m, 1H), 7.56(d, J = 1.20Hz, 5H), 7.81(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.92(d, J = 2.60Hz, 1H), 8.64(s, 1H) ppm.

[0700] 实施例 17

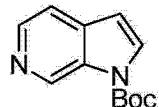
[0701] 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(3,9-二氮杂双环[4.3.0]壬烷-3-基)-丙氧基)-喹唑啉

[0702]



[0703] 步骤 1) N-叔丁基氧酰基-6-氮杂吲哚

[0704]

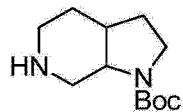


[0705] 冰浴下, 二碳酸二叔丁酯(16.50mL)缓慢滴加到6-氮杂吲哚(6.02g)和三乙胺(14mL)的混合溶液中, 继续室温反应3h, 水洗, 乙酸乙酯萃取, 用无水Na₂SO₄干燥1h, 除去溶剂, 浓缩液进行柱分离,(展开剂:3PE:1EA, 淋洗剂:3PE:1EA)得到11.10g透明液体, 收率:100.00%。

[0706] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 1.70(s, 9H), 6.59(d, J = 3.6Hz, 1H), 7.49(d, J = 5.3Hz, 1H), 7.75(d, J = 3.5Hz, 1H), 8.40(d, J = 5.3Hz, 1H), 9.39(s, 1H) ppm.

[0707] 步骤 2) 9-叔丁基氧酰基-3,9-二氮杂双环[4.3.0]壬烷

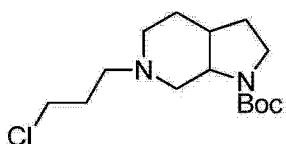
[0708]



[0709] 化合物N-叔丁基氧酰基-6-氮杂吲哚(1.85g)的乙醇(10mL)和乙酸(10mL)的混合溶液在催化量的二氧化铂作用下氢气(2.0MPa)加热还原隔夜, 滤掉钯碳后浓缩液进行柱分离,(展开剂:Dichloromethane/Methanol = 10/1, 淋洗剂:Dichloromethane/Methanol = 10/1)得到2.18g粘稠液体, 收率:100.00%。

[0710] 步骤 3) 3-(3-氯 -丙基)-9-叔丁基氧酰基 -3,9-二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷

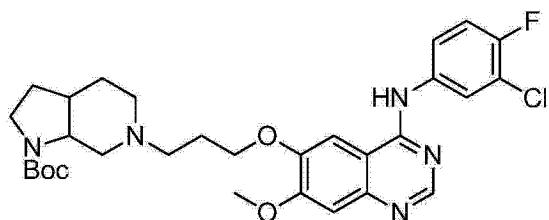
[0711]



[0712] 室温下, 固体 K_2CO_3 (3.00g) 加入到 9-叔丁基氧酰基 -3,9-二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷 (1.21g) 的丙酮 (15mL) 中, 加入 1-溴 -3-氯丙烷 (1.6mL), 加热回流 7h, 水稀释后, 乙酸乙酯萃取, 有机层用无水 Na_2SO_4 干燥 1h, 过滤, 滤液浓缩后柱分离, (展开剂 : Dichloromethane/Methanol = 10/1, 淋洗剂 : Dichloromethane/Methanol = 30/1) 得到 1.20g 浅黄色液体, 收率 : 75.00%。

[0713] 步骤 4) 4-((3-氯 -4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(9-叔丁基氧酰基 -3,9-二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷 -3-基)-丙氧基)-喹唑啉

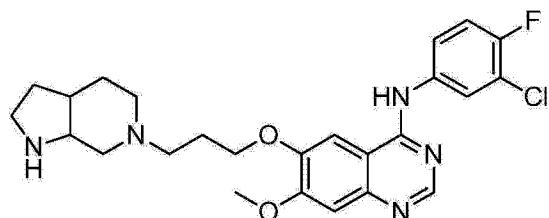
[0714]



[0715] 室温下, 3-(3-氯 -丙基)-9-叔丁基氧酰基 -3,9-二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷 (1.16g) 加入到 4-((3-氯 -4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-羟基 -喹唑啉 (0.94g)、 K_2CO_3 (0.81g) 的 DMF (10mL) 的体系中, 继续 80℃ 加热 6h, 水稀释后, 二氯甲烷萃取, 有机层用无水 Na_2SO_4 干燥 1h, 过滤, 滤液浓缩后柱分离, (展开剂 : Dichloromethane/Methanol = 10:1, 淋洗剂 : Dichloromethane/Methanol = 10:1), 得到 1.16g 白色固体, 收率 : 67.00%。

[0716] 步骤 5) 4-((3-氯 -4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(3,9-二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷 -3-基)-丙氧基)-喹唑啉

[0717]



[0718] 室温下, 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (30mL) 加入到 4-((3-氯 -4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(9-叔丁基氧酰基 -3,9-二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷 -3-基)-丙氧基)-喹唑啉 (1.16g) 的二氯甲烷和甲醇溶液中, 继续室温搅拌 4h, 过滤得到 1.20g 固体产物, 收率 : 100%, HPLC 纯度 : 99.69%。

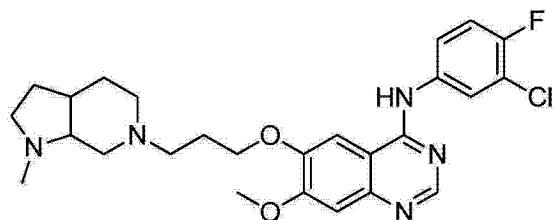
[0719] MS (ESI, pos. ion) m/z : 486.2 ($M+1$) ;

[0720] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 1.45 (m, 2H), 1.78 (m, 3H), 1.80 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 2.42 (m, 5H), 2.82 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.10 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 8.54 (s, 1H) ppm.

[0721] 实施例 18

[0722] 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基6-(3-(9-甲基-3,9-二氮杂双环[4.3.0]壬烷-3-基)-丙氧基)-喹唑啉

[0723]



[0724] 室温下,37% HCHO(0.10mL),乙酸(0.15mL)和固体NaB(O₂CCH₃)₃H(0.26g)依次加入到4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(9-叔丁基氧酰基-3,9-二氮杂双环[4.3.0]壬烷-3-基)-丙氧基)-喹唑啉(0.20g)的二氯甲烷和甲醇溶液中,1.5h后,加入水稀释,二氯甲烷萃取,有机层用无水Na₂SO₄干燥1h,过滤,滤液除去溶剂所得固体用氯化氢的乙酸乙酯溶液(10mL)成盐,过滤得到0.13g固体产物,收率:68.00%,HPLC纯度:98.22%。

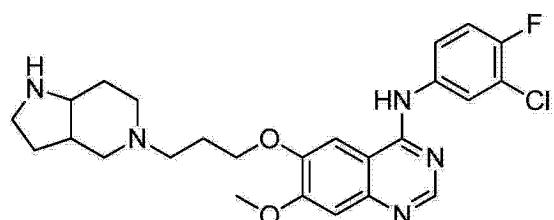
[0725] MS (ESI, pos. ion) m/z: 500.2 (M+1) ;

[0726] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.45 (m, 2H), 1.68 (m, 3H), 1.80 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 2.22 (m, 5H), 2.25 (s, 3H), 2.42 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.10 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 8.54 (s, 1H) ppm.

[0727] 实施例 19

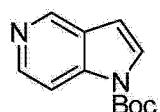
[0728] 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基6-(3-(3,7-二氮杂双环[4.3.0]壬烷-3-基)-丙氧基)-喹唑啉

[0729]



[0730] 步骤 1)N-叔丁基氧酰基-5-氮杂吲哚

[0731]

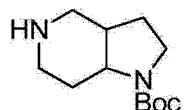


[0732] 冰浴下,二碳酸二叔丁酯(14mL)缓慢滴加到5-氮杂吲哚(5.00g)和三乙胺(12mL)的混合溶液中,继续室温反应6h,加入水稀释后,乙酸乙酯萃取,有机层用无水Na₂SO₄干燥1h,过滤,滤液浓缩后柱分离,(展开剂:3PE:1EA,淋洗剂:3PE:1EA)得到9.00g透明液体,收率:97.00%。

[0733] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.65 (s, 9H), 6.62 (d, J = 3.6Hz, 1H), 7.25 (d, J = 5.3Hz, 1H), 7.50 (d, J = 3.5Hz, 1H), 8.42 (d, J = 5.3Hz, 1H), 9.43 (s, 1H) ppm.

[0734] 步骤 2) 7-叔丁基氧酰基-3,7-二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷

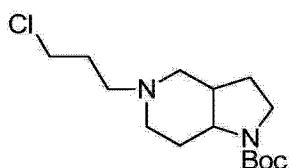
[0735]



[0736] 化合物 N-叔丁基氧酰基-5-氮杂吲哚 (2.55g) 的乙二醇单甲醚 (40mL) 和乙酸 (1mL) 的混合溶液在催化量的氢氧化钯碳作用下, 氢气 (2.0MPa) 70 °C 加热还原 24h, 过滤, 滤液浓缩后柱分离, (展开剂:Dichloromethane/Methanol = 10/1, 淋洗剂:Dichloromethane/Methanol = 10/1) 得到 2.64g 粘稠液体, 收率: 100.00%。

[0737] 步骤 3) 3-(3-氯-丙基)-7-叔丁基氧酰基-3,7-二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷

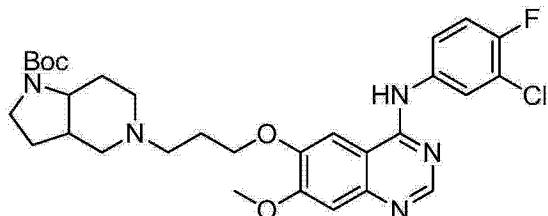
[0738]



[0739] 室温下, 固体 K₂CO₃ (1.54g) 加入到 7-叔丁基氧酰基-3,7-二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷 (0.63g) 的丙酮 (15mL) 中, 加入 1-溴-3-氯丙烷 (1.45mL), 加热回流过夜, 水稀释后, 乙酸乙酯萃取, 有机层用无水 Na₂SO₄ 干燥 1h, 过滤, 滤液浓缩后柱分离, (展开剂:Dichloromethane/Methanol = 10/1, 淋洗剂:Dichloromethane/Methanol = 30/1) 得到 0.65g 浅黄色液体, 收率: 77.00%。

[0740] 步骤 4) 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(7-叔丁基氧酰基-3,7-二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷-3-基)-丙氧基)-喹唑啉

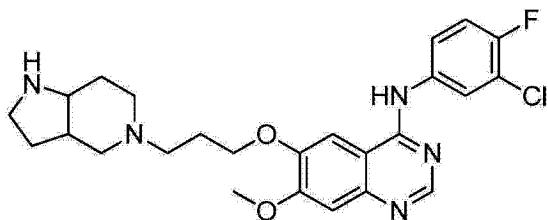
[0741]



[0742] 室温下, 3-(3-氯-丙基)-7-叔丁基氧酰基-3,7-二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷 (0.65g) 加入到 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-羟基-喹唑啉 (0.52g)、K₂CO₃ (0.52g) 和催化量的 KI 的 DMF (15mL) 的体系中, 继续 80 °C 加热 6h, 水洗, 二氯甲烷萃取, 用无水 Na₂SO₄ 干燥 1h, 除去溶剂, 浓缩液进行柱分离, (展开剂:Dichloromethane/Methanol = 10:1, 淋洗剂:Dichloromethane/Methanol = 10:1), 得到 0.64g 白色固体, 收率: 67.00%。

[0743] 步骤 5) 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(3,7-二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷-3-基)-丙氧基)-喹唑啉

[0744]



[0745] 室温下, 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (30mL) 加入到 4-((3-氯 -4-氟苯基)氨基)-7- 甲氧基 -6-(3-(7- 叔丁基氧酰基 -3,7- 二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷 -3- 基)-丙氧基)- 喹唑啉 (0.64g) 的二氯甲烷和甲醇溶液中, 继续室温搅拌 4h, 过滤得到 0.33g 固体产物, 收率 :62.00%, HPLC 纯度 :98.69%。

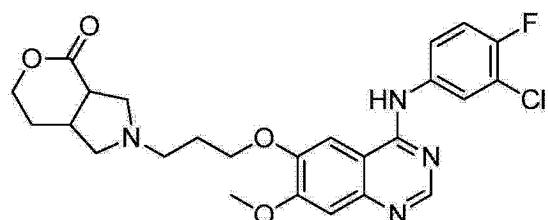
[0746] MS (ESI, pos. ion) m/z :486.2 (M+1) ;

[0747] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :1.45 (m, 2H), 1.78 (m, 3H), 1.80 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 2.42 (m, 5H), 2.72 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.10 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 8.54 (s, 1H) ppm.

[0748] 实施例 20

[0749] 4-((3-氯 -4-氟苯基)氨基)-7- 甲氧基 -6-(3-(2- 氧代 -3- 氧 -8- 氮杂双环 [4.3.0] 壬烷 -8- 基)-丙氧基)- 喹唑啉

[0750]



[0751] 步骤 1) 3,6- 二氢 -2H- 吡喃

[0752]



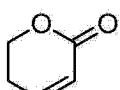
[0753] 四氢吡喃 -4- 醇 (30.00g) 溶于二氯甲烷 (250mL) 中, 加入三乙胺 (35.68g), 冷却至 0℃, 氮气保护下缓慢滴加甲磺酰氯 (36.84g), 维持该温度搅拌反应 1h, 然后升温到室温搅拌 12h。向反应液中缓慢加入水淬灭反应, 然后水洗, 饱和食盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压蒸去溶剂得到粗品。

[0754] 向上述残留物中加入 DBU(50mL), 加热至 100℃ 反应 3h。然后常压蒸馏取 150-160℃ 馏分, 即产品 17.40g, 收率 70.44%。

[0755] MS (ESI, pos. ion) m/z :85.1 (M+1).

[0756] 步骤 2) 2- 氧代 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃

[0757]



[0758] 将 3,6- 二氢 -2H- 吡喃 (4.00g, 1eq) 溶于二氯甲烷 (150mL) 中, 加入 PCC(1.2eq),

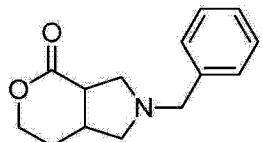
加热至回流反应 4h, 补加 PCC (0.6eq), 继续回流反应 4h。过滤, 滤液减压浓缩后柱层析分离 (淋洗剂 :PE/EA = 2/1) 得到 0.77g 无色油状物, 收率 :16.52%。

[0759] MS (ESI, pos. ion) m/z: 99 (M+1) ;

[0760] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 2.44–2.49 (m, 2H), 4.42–4.45 (m, 2H), 6.02–6.05 (m, 1H), 6.93–6.97 (m, 1H) ppm.

[0761] 步骤 3) 2- 氧代 -8- 苄基 -3- 氧 -8- 氮杂双环 [4.3.0] 壬烷

[0762]

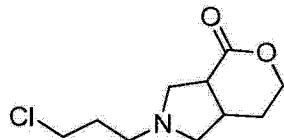


[0763] 将 2- 氧代 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 (1.00g, 1eq) 溶于二氯甲烷 (150mL) 中, 加入 N-(甲氧甲基)-N-(三甲基硅甲基) 苄胺 (1.2eq), 冷却至 0°C, 然后缓慢滴加 1M TFA 的二氯甲烷溶液 (0.1eq), 缓慢升温到室温搅拌反应 6h。反应液用水洗一次, 饱和食盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩后柱层析分离 (淋洗剂 :PE/EA = 2/1) 得到 1.95g 无色油状物, 收率 :82.87%。

[0764] MS (ESI, pos. ion) m/z: 232.3 (M+1).

[0765] 步骤 4) 2- 氧代 -8-(3- 氯 - 丙基)-3- 氧 -8- 氮杂双环 [4.3.0] 壬烷

[0766]



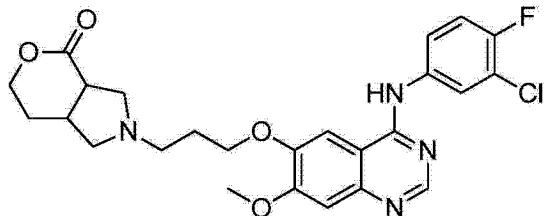
[0767] 向 2- 氧代 -8- 苄基 -3- 氧 -8- 氮杂双环 [4.3.0] 壬烷 (0.50g) 溶于乙醇中 (20mL), 加入 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (0.30g), 在氢气体系中加热回流 8h。过滤, 滤液浓缩, 得到 0.32g 产品。

[0768] 残留物溶于丙酮 (30mL) 中, 加入碳酸钾 (0.94g), 然后加入 1- 溴 -3- 氯丙烷 (0.71g), 加热回流反应 12h。过滤, 滤液浓缩后柱层析分离 (淋洗剂 :Petroleum ether/EtOAc = 1/1) 得到 0.19g 无色油状物, 收率 :40.00%。

[0769] MS (ESI, pos. ion) m/z: 218.7 (M+1) ;

[0770] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 1.24–1.28 (m, 1H), 1.93–1.96 (m, 1H), 2.03–2.06 (m, 2H), 2.17–2.18 (m, 1H), 2.33–2.37 (m, 1H), 2.55–2.58 (m, 2H), 2.81–2.84 (m, 1H), 2.91–2.95 (m, 2H), 3.07–3.09 (m, 1H), 3.59 (t, $J = 13.00\text{Hz}$, 2H), 4.20–4.26 (m, 1H), 4.38–4.40 (t, $J = 5.36\text{Hz}$, 1H) ppm. 步骤 5) 4-((3- 氯 -4- 氟苯基) 氨基)-7- 甲氧基 -6-(3-(2- 氧代 -3- 氧 -8- 氮杂双环 [4.3.0] 壬烷 -8- 基)-丙氧基)- 喹唑啉

[0771]



[0772] 2- 氧代 -8-(3- 氯 - 丙基)-3- 氧 -8- 氮杂双环 [4.3.0] 壬烷 (0.19g) 溶于 DMF (8mL) 中, 加入碳酸钾 (3.0eq), 4-((3- 氯 -4- 氟苯基) 氨基)-7- 甲氧基 -6- 羟基 - 喹唑啉 (0.25g), 四丁基碘化铵 (0.1eq), 加热至 90°C 反应 20h。二氯甲烷 (100mL) 加入到体系中, 然后水洗多次, 饱和食盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩后柱层析分离 (淋洗剂 : $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 20/1$) 得到产品 113mg, 收率 :19.62%。纯度 :95.64%。

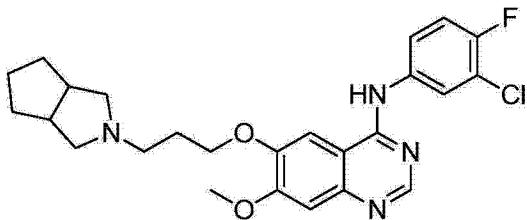
[0773] MS (ESI, pos. ion) m/z :502.0 (M+1) ;

[0774] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :2.06–2.12 (m, 4H), 2.35 (d, $J = 2.92\text{Hz}$, 1H), 2.51–2.58 (m, 3H), 2.76–2.79 (m, 2H), 2.97–3.02 (m, 1H), 3.49–3.50 (m, 1H), 3.52 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 4.18 (d, $J = 1.80\text{Hz}$, 1H), 4.21–4.24 (m, 1H), 4.35–4.40 (m, 1H), 7.13 (t, $J = 8.80\text{Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J = 9.48\text{Hz}$, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.95–7.98 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.63 (s, 1H) ppm.

[0775] 实施例 21

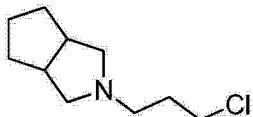
[0776] 4-((3- 氯 -4- 氟苯基) 氨基)-7- 甲氧基 6-(3-(3- 氮杂双环 [3.3.0] 辛烷 -3- 基)- 丙氧基)- 喹唑啉

[0777]



[0778] 步骤 1) $\text{N}-(3-\text{氯}-\text{丙基})-\text{八氢环戊烷} [\text{c}]$ 吡咯烷

[0779]



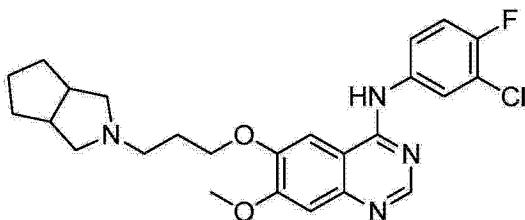
[0780] 八氢环戊烷 [c] 吡咯烷盐酸盐 (5.00g, 33.86mmol) 混悬于丙酮 (150mL) 中, 依次加入碳酸钾 (35.68g, 101.59mmol), 1- 氯 -3- 溴丙烷 (10.56g, 67.72mmol) 后, 氮气保护下加热回流反应 12h。减压蒸去溶剂得到残留物, 加入乙酸乙酯 (200mL), 然后水洗两次, 饱和食盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩后柱层析分离 (淋洗剂 : $\text{Petroleum ether/EtOAc} = 1/1$) 得到 3.06g 产品, 收率 :56.63%。

[0781] MS (ESI, pos. ion) m/z :188.7 (M+1) ;

[0782] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :1.24–1.28 (m, 1H), 1.38–1.40 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 2.46–2.50 (m, 2H), 2.56–2.57 (m, 3H), 2.63–2.68 (m, 2H), 2.70 (d, $J = 2.24\text{Hz}$, 2H), 2.71–2.73 (m, 2H), 3.60 (m, 2H) ppm.

[0783] 步骤 2) 4-((3- 氯 -4- 氟苯基) 氨基)-7- 甲氧基 6-(3-(3- 氮杂双环 [3.3.0] 辛烷 -3- 基)- 丙氧基)- 喹唑啉

[0784]



[0785] N -(3-氯 -丙基)- 八氢环戊烷 [c] 吡咯烷 (2.00g, 1.2eq) 溶于 DMF(15mL) 中, 加入碳酸钾 (2.46g, 2.0eq), 4-((3-氯 -4- 氟苯基) 氨基)-7- 甲氧基 6- 羟基 - 噻唑啉 (2.84g, 1.0eq), 四丁基碘化铵 (0.1eq), 氮气保护下加热至 90℃ 反应 12h。二氯甲烷 (100mL) 加入到体系中, 然后水洗多次, 饱和食盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩后柱层析分离 (淋洗剂 : $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 20/1$) 得到产品 2.23g, 收率 :75.59%。纯度 :94.23%。

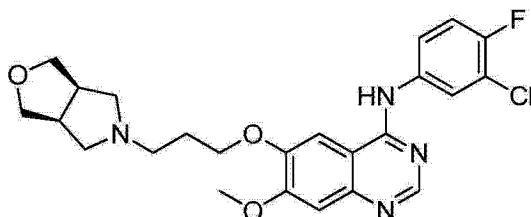
[0786] MS (ESI, pos. ion) m/z : 472.0 ($M+1$) ;

[0787] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 1.40–1.43 (m, 2H), 1.58–1.65 (m, 4H), 2.01 (t, $J = 8.92\text{Hz}$, 2H), 2.10 (t, $J = 13.48\text{Hz}$, 2H), 2.57–2.60 (m, 4H), 2.90 (t, $J = 16.32\text{Hz}$, 2H), 3.49 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.21 (t, $J = 12.00\text{Hz}$, 2H), 7.13–7.20 (m, 2H), 7.57 (d, $J = 1.28\text{Hz}$, 2H), 7.59–7.60 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 8.65 (s, 1H) ppm.

[0788] 实施例 22

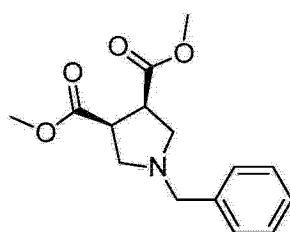
[0789] 4-((3-氯 -4- 氟苯基) 氨基)-7- 甲氧基 6-(3-((1S, 5R)-3- 氮 -7 氧杂双环 [3.3.0] 辛烷 -3- 基)- 丙氧基)- 噻唑啉

[0790]



[0791] 步骤 1) (3R, 4S)-N- 苄基 -3, 4- 二甲基氧酰基 - 四氢吡咯

[0792]



[0793] 顺丁烯二甲酯 (4.00g) 溶于二氯甲烷 (100mL) 中, 氮气保护下冷却至 0℃, 加入 N - (甲氧甲基)- N - (三甲基硅甲基) 苄胺 (1.2eq), 然后缓慢滴加三氟乙酸的二氯甲烷溶液 (0.1eq, 1M), 加完后升室温, 搅拌反应 6h。反应体系用水洗一次, 饱和食盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩后柱层析分离 (淋洗剂 : $\text{PE/EA} = 3/1$) 得到产品 6.62g, 收率 :86.02%。

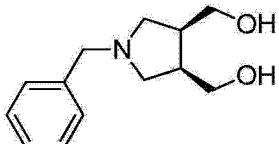
[0794] MS (ESI, pos. ion) m/z : 278 ($M+1$) ;

[0795] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 2.70–2.75 (m, 2H), 3.12–3.17 (m, 1H), 3.30–3.33 (m, 2H)

, 3. 66 (s, 6H), 7. 24–7. 31 (m, 5H).

[0796] 步骤 2) (3R, 4S)-N- 苄基 -3, 4- 二羟甲基 - 四氢吡咯

[0797]

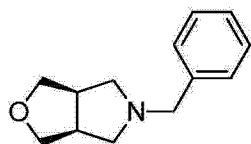


[0798] (3R, 4S)-N- 苄基 -3, 4- 二甲基氧酰基 - 四氢吡咯 (0. 50g) 溶于四氢呋喃 (20mL) 中, 氮气保护下冷却至 0℃, 加入四氢锂铝 (3. 0eq), 升温到室温搅拌反应 24h。反应体系依次用水、10% 氢氧化钠、水淬灭反应, 过滤, 滤液减压蒸去溶剂后柱层析分离 (淋洗剂 : CH₂Cl₂/CH₃OH = 10/1) 得到产品 0. 31g, 收率 :63. 79%。

[0799] MS (ESI, pos. ion) m/z: 222. 3 (M+1).

[0800] 步骤 3) (3R, 4S)-3- 苄基 -3- 氮 -7- 氧杂双环 [3. 3. 0] 辛烷

[0801]



[0802] (3R, 4S)-N- 苄基 -3, 4- 二羟甲基 - 四氢吡咯 (1. 44g) 溶于甲苯 (60mL) 中, 加入三乙胺 (1. 72mL), 对甲苯磺酰氯 (1. 75g) 及 DMAP (40mg), 氮气保护下室温搅拌反应 12h。反应体系水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压蒸去溶剂后直接用于下步反应。

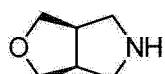
[0803] 将前一步产物溶解于甲苯 (20mL) 中, 加入三乙胺 (0. 85mL), 然后加热回流 4h。冷却至室温, 水洗一次, 饱和食盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后柱层析分离 (淋洗剂 : CH₂Cl₂/CH₃OH = 20/1) 得到产品 0. 51g, 收率 :62. 30%。

[0804] MS (ESI, pos. ion) m/z: 204. 3 (M+1) ;

[0805] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 2. 31–2. 35 (m, 2H), 2. 71 (m, 2H), 2. 79–2. 81 (m, 2H), 3. 57–3. 60 (m, 4H), 3. 76–3. 80 (m, 2H), 7. 24–7. 34 (m, 5H) ppm.

[0806] 步骤 4) (3R, 4S)-3- 氮 -7- 氧杂双环 [3. 3. 0] 辛烷

[0807]

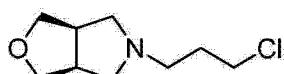


[0808] (3R, 4S)-3- 苄基 -3- 氮 -7- 氧杂双环 [3. 3. 0] 辛烷 (0. 45g) 溶于乙醇 (30mL) 中, 加入 20% 氢氧化钯 (0. 30g), 在氢气体系中室温搅拌反应 12h。过滤, 滤液减压蒸去溶剂得到产品 0. 15g。

[0809] MS (ESI, pos. ion) m/z: 114. 2 (M+1).

[0810] 步骤 5) 3-(3- 氯 - 丙基)-(3R, 4S)-3- 氮 -7- 氧杂双环 [3. 3. 0] 辛烷

[0811]



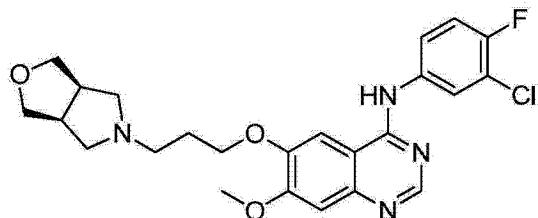
[0812] (3R, 4S)-3- 氮 -7- 氧杂双环 [3. 3. 0] 辛烷 (0. 15g) 溶于丙酮 (50mL), 加入碳酸钾

(0.46g), 然后再加入 1- 氯 -3- 溴丙烷 (0.42g, 2.0eq), 然后加热回流 12h。过滤, 滤液浓缩后用乙酸乙酯 (100mL) 溶解, 水洗两次, 饱和食盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩后柱层析分离 (淋洗剂 : $\text{CH}_3\text{OH}/\text{EA} = 1/20$) 得到产物 0.13g, 收率 :50.04%。

[0813] MS (ESI, pos. ion) m/z : 190.7 (M+1).

[0814] 步骤 6) 4-((3- 氯 -4- 氟苯基) 氨基)-7- 甲氧基 -6-(3-((3R, 4S)-3- 氮 -7- 氧杂双环 [3.3.0] 辛烷 -3- 基)-丙氧基)- 喹唑啉

[0815]



[0816] 4-((3- 氯 -4- 氟苯基) 氨基)-7- 甲氧基 -6- 羟基 - 喹唑啉 (0.19g) 溶解于 DMF(6mL) 中, 加入碳酸钾 (0.42g), 四丁基碘化铵 (20mg), 室温搅拌 10min 后加入 3-((3- 氯 - 丙基)-(3R, 4S)-3- 氮 -7- 氧杂双环 [3.3.0] 辛烷 (0.13g) 的 DMF(2mL) 溶液, 氮气保护下升温到 80℃ 反应 14h。二氯甲烷 (100mL) 加入到体系中, 然后水洗多次, 饱和食盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩后柱层析分离 (淋洗剂 : $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 20/1$) 得到产品 180mg, 收率 :60.04%。纯度 :95.78%。

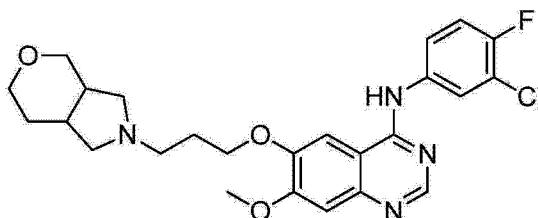
[0817] MS (ESI, pos. ion) m/z : 474.0 (M+1) ;

[0818] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 2.12 (t, $J = 13.28\text{Hz}$, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.72 (t, $J = 13.32\text{Hz}$, 2H), 2.83 (d, $J = 9.00\text{Hz}$, 2H), 2.90 (s, 2H), 3.73 (t, $J = 5.36\text{Hz}$, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.28 (t, $J = 13.24\text{Hz}$, 2H), 7.15 (t, $J = 17.60\text{Hz}$, 1H), 7.25 (d, $J = 7.32\text{Hz}$, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.93-7.96 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.64 (s, 1H) ppm.

[0819] 实施例 23

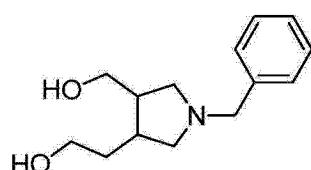
[0820] 4-((3- 氯 -4- 氟苯基) 氨基)-7- 甲氧基 -6-(3-((3- 氧 -8- 氮杂双环 [4.3.0]壬烷 -8- 基)-丙氧基)- 喹唑啉

[0821]



[0822] 步骤 1) N- 苄基 -3- 羟甲基 -4-(2- 羟基 - 乙基)- 四氢吡咯

[0823]

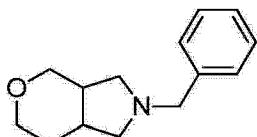


[0824] 2- 氧代 -8- 苄基 -3- 氧 -8- 氮杂双环 [4. 3. 0] 壬烷 (2. 82g) 溶于四氢呋喃 (70mL) 中, 氮气保护下冷却至 0℃, 加入硼氢化锂 (0. 40g), 室温搅拌反应 7h。减压蒸去溶剂, 残留物溶于甲醇 (50mL) 中, 然后加热回流反应 16h。减压蒸去溶剂, 残留物溶于乙酸乙酯 (100mL) 中, 反水洗一次, 饱和食盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩得到 2. 31g 粗品, 收率 :80. 62%。

[0825] MS (ESI, pos. ion) m/z:236. 3 (M+1).

[0826] 步骤 2) N- 苄基 -3- 氧 -8- 氮杂双环 [4. 3. 0] 壬烷

[0827]



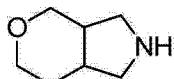
[0828] N- 苄基 -3- 羟甲基 -4-(2- 羟基 - 乙基) - 四氢吡咯 (0. 50g) 溶于甲苯 (30mL) 中, 加入三乙胺 (0. 8mL), 对甲苯磺酰氯 (0. 75g) 及 DMAP (10mg), 氮气保护下室温搅拌反应 12h。反应体系水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后直接用于下步反应。

[0829] 将前一步产物溶解于甲苯 (20mL) 中, 加入三乙胺 (0. 85mL), 然后加热回流 4h。冷却至室温, 水洗一次, 饱和食盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后柱层析分离 (淋洗剂 :CH₂Cl₂/CH₃OH = 10/1) 得到产品 0. 18g, 收率 :13. 61%。

[0830] MS (ESI, pos. ion) m/z:218. 3 (M+1).

[0831] 步骤 3) 3- 氧 -8- 氮杂双环 [4. 3. 0] 壬烷

[0832]

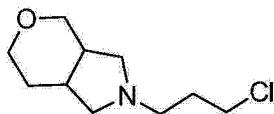


[0833] N- 苄基 -3- 氧 -8- 氮杂双环 [4. 3. 0] 壬烷 (0. 45g) 溶于乙醇 (30mL) 中, 加入 20% 氢氧化钯 (0. 30g), 在氢气体系中室温搅拌反应 12h。过滤, 减压蒸去溶剂得到产品 0. 14g。

[0834] MS (ESI, pos. ion) m/z:128. 3 (M+1).

[0835] 步骤 4) N-(3- 氯 - 丙基)-3- 氧 -8- 氮杂双环 [4. 3. 0] 壬烷

[0836]

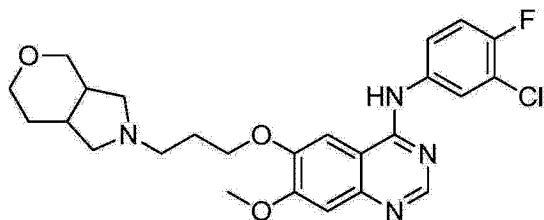


[0837] 3- 氧 -8- 氮杂双环 [4. 3. 0] 壬烷 (0. 14g) 溶于丙酮 (30mL), 碳酸钾 (0. 76g), 然后再加入 1- 氯 -3- 溴丙烷 (0. 57g, 2. 0eq), 然后加热回流 12h。过滤并减压蒸去溶剂, 残留物用乙酸乙酯 (100mL) 溶解, 水洗两次, 饱和食盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩后柱层析分离 (淋洗剂 :CH₃OH/EA = 1/20) 得到 38mg 产品, 收率 :16. 96%。

[0838] MS (ESI, pos. ion) m/z:204. 7 (M+1).

[0839] 步骤 5) 4-((3- 氯 -4- 氟 苯基) 氨基)-7- 甲氧基 -6-(3- 氧 -8- 氮杂双环 [4. 3. 0] 壬烷 -8- 基)-丙氧基)- 喹唑啉

[0840]



[0841] 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-羟基-2H-吡唑啉(60mg)溶解于DMF(6mL)中,加入碳酸钾(66mg),四丁基碘化铵(5mg),室温搅拌10min,然后加入N-(3-氯-丙基)-3-氧-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷(38mg)的DMF(1mL)溶液,然后在氮气保护下升温到90℃反应12h。二氯甲烷(100mL)加入到体系中,然后水洗多次,饱和食盐水洗一次,无水硫酸钠干燥。过滤,滤液浓缩后柱层析分离(淋洗剂:CH₂Cl₂/CH₃OH=20/1)得到产品40mg,收率:43.95%,纯度:98.50%。

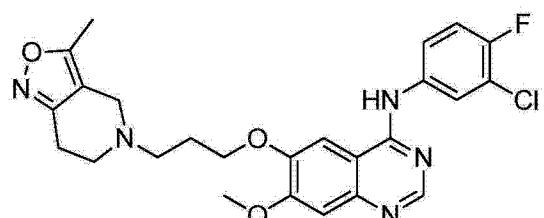
[0842] MS(ESI, pos. ion)m/z:488.0(M+1);

[0843] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ:1.26-1.29(m, 2H), 1.37(s, 3H), 2.33-2.37(m, 3H), 2.59(s, 1H), 3.03(s, 1H), 3.44-3.47(m, 1H), 3.50(s, 1H), 3.72(d, J=3.28Hz, 1H), 3.78(d, J=1.76Hz, 1H), 3.81(s, 1H), 3.87-3.89(m, 1H), 3.99(s, 3H), 4.50-4.55(m, 2H), 7.11(t, J=17.68Hz, 1H), 7.25(d, J=15.28Hz, 1H), 7.35(m, 1H), 7.82-7.86(m, 1H), 8.13(s, 1H), 8.22-8.25(m, 1H), 8.63(s, 1H), 8.92(s, 1H) ppm.

[0844] 实施例24

[0845] 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(3-甲基-异恶唑并[4,3-c]哌啶-1-基)-丙氧基)-2H-吡唑啉

[0846]



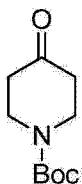
[0847] 步骤1)N-叔丁基氧酰基-4-羟基哌啶

[0848] 在冰浴下,将(Boc)₂O(85mL)缓慢滴加到化合物4-羟基哌啶(30.00g)的THF(300mL)与Na₂CO₃(60.60g)溶解在300mL水中)混合溶液中,滴加完毕,室温搅拌过夜,再用二氯甲烷萃取(200mL×3),合并有机相后,用无水Na₂SO₄干燥,过滤,滤液浓缩后柱分离(展开剂:PE/EA=1/1,淋洗剂:PE/EA=2/1)得到53.10g白色的固体,收率:90.00%,纯度:95.00%。

[0849] MS(ESI, pos. ion)m/z:202.2(M+1);

[0850] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ:1.38(s, 9H), 1.52-1.77(m, J=7.8Hz, 4H), 3.23(m, J=7.8Hz, 1H), 3.29(t, J=7.8Hz, 4H), 3.53(s, 1H) ppm. 步骤2)N-叔丁基氧酰基-4-氧化-哌啶

[0851]



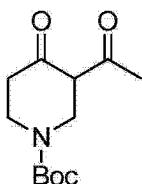
[0852] 在冰浴条件下, 将 Dess-Martin(174.10g) 分批加到 N-叔丁基氧酰基 -4- 羟基哌啶 (58.50g) 的二氯甲烷溶液中, 室温搅拌 2h, 加水淬灭反应, 再用二氯甲烷萃取 (200mL×3), 合并有机相后, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液浓缩后柱分离 (展开剂 :PE/EA = 2/1, 淋洗剂 :PE/EA = 3/1) 得到 52.00g 白色的固体, 收率 :90.00%, 纯度 :97.50%。

[0853] MS (ESI, pos. ion) m/z : 200.5 ($M+1$) ;

[0854] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 2.42 (s, 9H), 2.78 (m, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 3.56 (t, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 4.28 (t, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 4.50 (s, 2H) ppm.

[0855] 步骤 3) N-叔丁基氧酰基 -3- 乙酰基 -4- 氧代 - 哌啶

[0856]



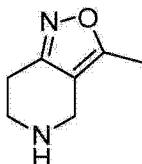
[0857] 化合物 N-叔丁基氧酰基 -4- 氧代 - 哌啶 (6.00g) 溶解在 THF 中, 冷却至 -78°C, 缓慢将 LDA (16mL, 1M) 滴入, 保持此温度反应 2h, 再将 N-乙酰咪唑 (3.50g) 溶解在 THF 中的溶液加入, 继续在此温度反应 7h, 加 10mL 冰水淬灭反应后, 再用二氯甲烷萃取 (50mL×3), 合并有机相后, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液浓缩后柱分离 (展开剂 :PE/EA = 3/1, 淋洗剂 :PE/EA = 5/1) 得到 2.98g 黄色的油状物, 收率 :41.00%, 纯度 :89.00%。

[0858] MS (ESI, pos. ion) m/z : 242.4 ($M+1$) ;

[0859] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (s, 9H), 2.13 (s, 3H), 2.28 (s, 1H), 2.44 (t, $J = 4.0\text{Hz}$, 2H), 3.58 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 3.97 (s, 2H) ppm.

[0860] 步骤 4) 3- 甲基 - 异恶唑并 [4, 3-c] 哌啶

[0861]



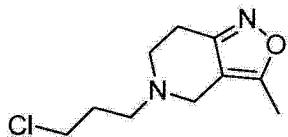
[0862] N-叔丁基氧酰基 -3- 乙酰基 -4- 氧代 - 哌啶 (1.50g) 和盐酸羟胺 (0.50g) 在无水乙醇中加热回流 0.5h, 冷却, 将反应液倒入 20mL 水中, 再用二氯甲烷萃取 (20mL×3), 合并有机相后, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 除去溶剂, 浓缩液进行柱分离 (展开剂 :DCM/MeOH = 7/1, 淋洗剂 :DCM/MeOH = 10/1) 得到 0.45g 黄色的油状物, 收率 :52.00%, 纯度 :90.00%。

[0863] MS (ESI, pos. ion) m/z : 139.3 ($M+1$) ;

[0864] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 2.31 (s, 3H), 2.86 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 3.15 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 3.92 (s, 2H) ppm.

[0865] 步骤 5) N-(3-氯 - 丙基)-3- 甲基 - 异恶唑并 [4, 3-c] 哌啶

[0866]

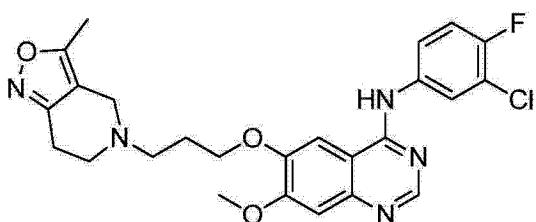


[0867] 3-甲基 - 异恶唑并 [4, 3-c] 呓啶 (1.60g)、1-溴 -3- 氯丙烷 (3.50mL) 和碳酸铯在丙酮中加热回流 24h, 冷却, 过滤, 滤液浓缩后柱分离 (展开剂 : DCM/MeOH = 10/1, 淋洗剂 : DCM/MeOH = 20/1) 得到 0.97g 黄色的油状物, 收率 : 39.00%, 纯度 : 85.00%。

[0868] MS (ESI, pos. ion) m/z: 215.2 (M+1). 6

[0869] 步骤6) 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基6-(3-(3-甲基-异恶唑并[4, 3-c]哌啶-1-基)-丙氧基)-喹唑啉

[0870]



[0871] 分别将 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基6-羟基-喹唑啉 (1.20g)、碳酸钾 (2.60g) 和 N-(3-氯-丙基)-3-甲基-异恶唑并[4, 3-c]哌啶 (0.97g) 加入到含 10mLDMF 的 50mL 的圆底烧瓶内, 80℃反应 7h 后加入 250mL 的冰水, 再用二氯甲烷萃取 (50mL×2), 合并有机相后, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 滤液浓缩后柱分离 (展开剂 : DCM/MeOH = 10/1, 淋洗剂 : DCM/MeOH = 20/1) 得到 0.80g 浅黄色的固体, 收率 : 45.00%, 纯度 : 95.00%。

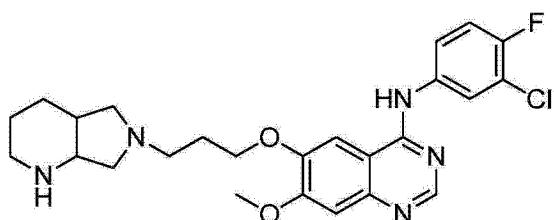
[0872] MS (ESI, pos. ion) m/z: 498.1 (M+1) ;

[0873] ¹H NMR (400MHz, d⁶-DMSO) δ : 2.08 (m, J = 4.0Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.70 (m, J = 4.0 Hz, 6H), 2.37 (m, J = 4.0 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.20 (m, J = 8.0Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.42 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 8.11 (t, J = 4.0Hz, 1H), 8.50 (s, 1H) ppm.

[0874] 实施例 25

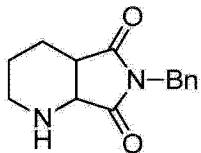
[0875] 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷-8-基)-丙氧基)-喹唑啉

[0876]



[0877] 步骤 1) 6-苄基-6H-吡咯并[3, 4-b]哌啶-5, 7-二酮

[0878]



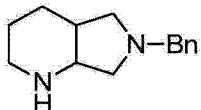
[0879] 将 6- 苄基 -6H- 吡咯并 [3, 4-b] 吡啶 -5, 7- 二酮 (5.00g) 溶解在乙二醇单甲醚中, 加入催化量的 10% 钯碳, 置换氢气三次, 在氢气体系中升温至 90℃ 反应 6h, 冷却后倒入 100mL 水中, 再用二氯甲烷萃取 (50mL×3), 合并有机相后, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液浓缩后柱分离 (展开剂 :PE/EA = 1/5, 淋洗剂 :PE/EA = 1/2) 得到 3.00g 无色油状物, 收率 : 60.00%, 纯度 : 95.00%。

[0880] MS (ESI, pos. ion) m/z : 245.1 (M+1) ;

[0881] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 1.47–1.53 (m, 4H), 2.12 (s, 1H), 2.63–2.69 (m, 1H), 2.76–2.88 (m, 2H), 3.83 (d, J = 8.2Hz, 2H), 4.64 (s, 1H), 7.25–7.36 (m, 5H) ppm.

[0882] 步骤 2) 8- 苄基 -2, 8- 二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷

[0883]



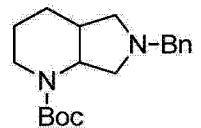
[0884] 在冰浴下, 将 6- 苄基 -6H- 吡咯并 [3, 4-b] 吡啶 -5, 7- 二酮 (3.00g) 缓慢加入含四氢锂铝 (1.20g) 的 THF 溶液, 加完后氮气保护下回流 6h, 冷却, 在冰浴中淬灭反应, 过滤, 滤液浓缩后柱分离 (展开剂 : $\text{MeOH}/\text{EA} = 1/7$, 淋洗剂 : $\text{MeOH}/\text{EA} = 1/10$) 得到 1.50g 黄色油状物, 收率 : 47.00%, 纯度 : 90.00%。

[0885] MS (ESI, pos. ion) m/z : 217.1 (M+1) ;

[0886] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 1.49–1.50 (m, 2H), 1.63–1.66 (m, 2H), 2.76–2.88 (m, 2H), 1.90 (s, 1H), 2.17–2.19 (m, 1H), 2.52–2.63 (m, 4H), 2.74 (t, J = 10.4Hz, 1H), 2.81–2.84 (m, 1H), 2.95–2.98 (m, 1H), 3.21–3.22 (m, J = 4.0Hz), 3.66 (q, J = 12.6Hz, 1H), 7.22–7.34 (m, 5H) ppm.

[0887] 步骤 3) 2- 叔丁基氧酰基 -8- 苄基 -2, 8- 二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷

[0888]



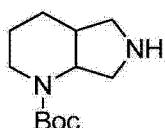
[0889] 在冰浴下, 将 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (3.00mL) 缓慢滴加到 8- 苄基 -2, 8- 二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷 (1.66g) 的 THF (25mL) 与 Na_2CO_3 (2.30g) 溶解在 25mL 水中) 的混合溶液中, 滴加完毕, 室温搅拌过夜, 再用二氯甲烷萃取 (20mL×3), 合并有机相后, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液浓缩后柱分离 (展开剂 :PE/EA = 5/1, 淋洗剂 :PE/EA = 10/1) 得到 1.70g 白色的固体, 收率 : 74.00%, 纯度 : 95.00%。

[0890] MS (ESI, pos. ion) m/z : 317.3 (M+1) ;

[0891] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (s, 9H), 1.66 (m, 4H), 2.76–2.88 (m, 2H), 1.90 (s, 1H), 2.19 (m, 5H), 2.76 (t, J = 8.0Hz, 1H), 2.84 (m, J = 4.0Hz, 1H), 2.95–2.98 (m, J = 4.0Hz, 1H), 3.21–3.22 (m, 2H), 3.56 (q, J = 12.0Hz, 1H), 7.22–7.34 (m, 5H) ppm.

[0892] 步骤 4) 2-叔丁基氧酰基-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷

[0893]

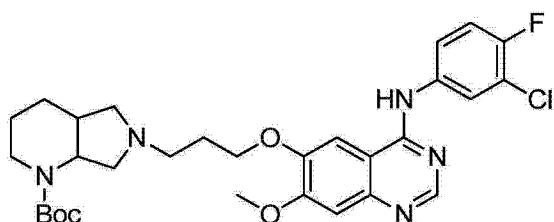


[0894] 将 2-叔丁基氧酰基-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷(2.00g)溶解在甲醇中,加入催化量的20%氢氧化钯碳,在氢气体系中室温反应2h,过滤除去催化剂,母液浓缩后未经纯化直接投入下一步,收率:80.00%。

[0895] MS(ESI, pos. ion) m/z :227.6(M+1).

[0896] 步骤5)4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(2-叔丁基氧酰基-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷-8-基)-丙氧基)-喹唑啉

[0897]



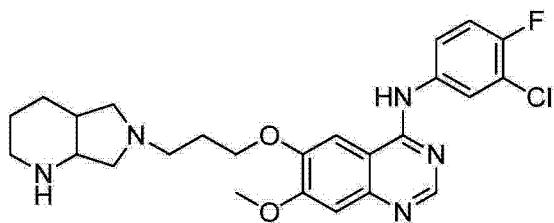
[0898] 分别将4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-氯-丙氧基)-喹唑啉(2.00g)、碳酸钾(5.00g)和化合物2-叔丁基氧酰基-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷(1.20g)加入到含20mLDMF的50mL的圆底烧瓶内,80℃反应7h后倒入50mL的冰水中,再用二氯甲烷萃取(50mL×2),合并有机相后,用无水Na₂SO₄干燥,过滤,滤液浓缩后柱分离(展开剂:DCM/MeOH=10/1,淋洗剂:DCM/MeOH=20/1)得到1.10g浅黄色的固体,收率:45.00%,纯度:92.00%。

[0899] MS(ESI, pos. ion) m/z :586.2(M+1);

[0900] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ :1.38(s, 9H), 1.34-1.82(m, 6H), 2.09-2.43(m, 7H), 3.29(m, 2H), 3.68(m, 1H), 3.83(s, 3H), 4.06(m, 2H), 6.93(s, 1H), 7.06(s, 1H), 7.30(s, 1H), 7.44(d, J=4.0Hz, 1H), 7.87(d, J=4.0Hz, 1H), 8.54(s, 1H) ppm.

[0901] 步骤6)4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷-8-基)-丙氧基)-喹唑啉

[0902]



[0903] 将4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(2-叔丁基氧酰基-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷-8-基)-丙氧基)-喹唑啉(0.60g)溶解在二氯甲烷中,室温下将饱和的氯化氢甲醇溶液加入,室温反应2h,析出白色固体,过滤,干燥滤渣得到0.70g浅黄色固体,收率:80.00%,纯度:96.00%。

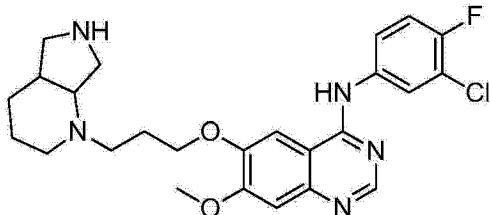
[0904] MS (ESI, pos. ion) m/z: 486.3 (M+1) ;

[0905] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 1.13–1.96 (m, 6H), 2.09–2.43 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.68–3.70 (m, 6H), 3.83 (s, 3H), 4.06 (m, 2H), 6.93 (t, J = 8.2Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.44 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.87 (d, J = 4.2Hz, 1H), 8.45 (s, 1H) ppm.

[0906] 实施例 26

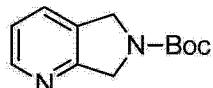
[0907] 4–((3–氯–4–氟苯基)氨基)–7–甲氧基–6–(3–(2,8–二氮杂双环[4.3.0]壬烷–2–基)–丙氧基)–喹唑啉

[0908]



[0909] 步骤 1) N–叔丁基氧酰基–6,7–二氢–5H–吡咯并[3,4–b]吡啶

[0910]



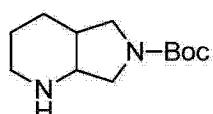
[0911] 将 6,7–二氢–5H–吡咯并[3,4–b]吡啶 (2.00g) 和三乙胺 (8.00mL) 溶解在二氯甲烷中, 冰浴下将 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (7.00mL) 缓慢滴入, 升至室温, 搅拌过夜, 将反应液倒入水中, 再用二氯甲烷萃取 (50mL×3), 合并有机相后, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液浓缩后柱分离 (展开剂: PE/EA = 1/2, 淋洗剂: PE/EA = 2/1) 得到 1.65g 浅黄色的油状物, 收率: 45.00%, 纯度: 92.00%。

[0912] MS (ESI, pos. ion) m/z: 221.2 (M+1) ;

[0913] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 1.52 (s, 9H), 4.67–4.71 (m, 4H), 7.18 (t, J = 8.4Hz, 1H), 7.58 (q, J = 8.2Hz, 1H), 8.46 (d, J = 4.2Hz, 1H) ppm.

[0914] 步骤 2) 8–叔丁基氧酰基–2,8–二氮杂双环[4.3.0]壬烷

[0915]

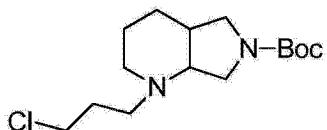


[0916] 将 N–叔丁基氧酰基–6,7–二氢–5H–吡咯并[3,4–b]吡啶 (1.50g) 溶解在乙二醇单甲醚中, 加入催化量的 10% 钯碳, 置换氢气三次, 在氢气体系中升温至 70°C 反应 6h, 冷却后倒入 100mL 水中, 再用二氯甲烷萃取 (50mL×3), 合并有机相后, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液浓缩后得到 0.95g 黄色油状物, 产率 65.00%, 无需纯化直接投入下一步。

[0917] MS (ESI, pos. ion) m/z: 227.2 (M+1).

[0918] 步骤 3) 2–(3–氯–丙基)–8–叔丁基氧酰基–2,8–二氮杂双环[4.3.0]壬烷

[0919]

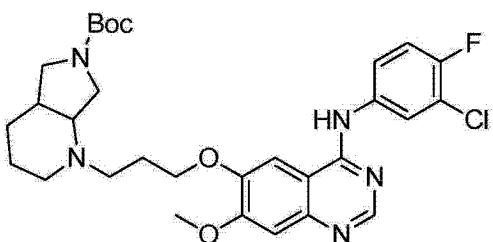


[0920] 8-叔丁基氧酰基-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷(1.60g)、1-溴-3-氯丙烷(1.50mL)和碳酸钾(3.00g)在丙酮中加热回流9h,冷却,过滤,滤液浓缩后进行柱分离(展开剂:PE/EA=1/2,淋洗剂:PE/EA=1/1)得到0.53g黄色的油状物,收率:65.00%,纯度:89.00%。

[0921] MS(ESI, pos. ion) m/z: 303.2 (M+1).

[0922] 步骤4)4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(8-叔丁基氧酰基-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷-2-基)-丙氧基)-喹唑啉

[0923]



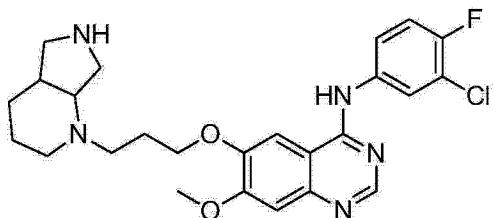
[0924] 分别将4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-羟基-喹唑啉(0.90g)、碳酸钾(2.90g)和2-(3-氯-丙基)-8-叔丁基氧酰基-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷(1.00g)加入到含20mL DMF的50mL的圆底烧瓶内,80℃反应7h后倒入100mL的冰水中,再用二氯甲烷萃取(50mL×3),合并有机相后,用无水Na₂SO₄干燥,过滤,滤液浓缩后柱分离(展开剂:DCM/MeOH=10/1,淋洗剂:DCM/MeOH=20/1)得到0.60g浅黄色的固体,收率:45.00%,纯度:95.00%。

[0925] MS(ESI, pos. ion) m/z: 586.2 (M+1) ;

[0926] ¹H NMR(400MHz, d⁶-DMSO) δ: 1.72(s, 9H), 1.29(m, 2H), 1.56(m, 2H), 1.94-1.98(m, 2H), 2.19(d, J = 4.4Hz, 1H), 2.49-2.54(m, 2H), 2.85-2.87(m, 2H), 2.91-2.95(m, 1H), 3.37(s, 3H), 4.05-4.10(m, 3H), 4.13-4.14(m, 1H), 4.15-4.16(m, 2H), 7.18(d, J = 4.8Hz, 1H), 7.43(t, J = 8.6Hz, 1H), 7.76-7.81(m, 2H), 8.12-8.13(m, 1H), 8.49(s, 1H) ppm.

[0927] 步骤5)4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷-2-基)-丙氧基)-喹唑啉

[0928]



[0929] 将4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(8-叔丁基氧酰基-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷-2-基)-丙氧基)-喹唑啉(0.60g)溶解在二氯甲烷中,室温下将3M氯化氢乙酸乙酯溶液加入,室温反应2.0h,析出固体,过滤,干燥滤渣得到浅黄色固体(0.50g),收率:80.00%,纯度:96.00%。

[0930] MS (ESI, pos. ion) m/z: 486.3 (M+1) ;

[0931] ^1H NMR (400MHz, d⁶-DMSO) δ : 1.99 (m, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.94–1.98 (m, 2H), 2.19 (d, J = 4.8Hz, 1H), 2.50–2.53 (m, 2H), 2.85–2.87 (m, 2H), 2.91–2.95 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 4.05–4.07 (m, 3H), 4.13–4.14 (m, 1H), 4.15–4.17 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.50 (t, J = 4.4Hz, 1H), 7.83–7.88 (m, 1H), 8.07–8.09 (m, 1H), 8.99–9.02 (m, 1H), 9.15 (s, 1H) ppm.

[0932] 实施例 27

[0933] 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(8-甲基-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷-2-基)-丙氧基)-喹唑啉

[0934]



[0935] 将 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷-2-基)-丙氧基)-喹唑啉 (0.45g) 溶解在甲醇 / 二氯甲烷 (1:1) 溶液中, 将 37% 的甲醛 (1.00mL) 和冰醋酸 (0.50mL) 滴入, 室温反应 30min 后, 将 1.50g 三乙酰氧基硼氢化钠分批加入, 室温反应 2h, 将反应液倒入水中, 再用二氯甲烷萃取 (50mL×3), 合并有机相后, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 滤液浓缩后柱分离 (展开剂: DCM/MeOH = 10/1, 淋洗剂: DCM/MeOH = 20/1) 得到 0.60g 浅黄色的固体, 收率: 70.00%, 纯度: 98.00%。

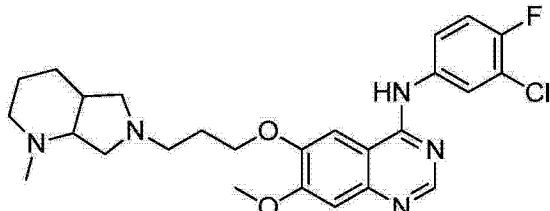
[0936] MS (ESI, pos. ion) m/z: 500.1 (M+1) ;

[0937] ^1H NMR (400MHz, d⁶-DMSO) δ : 1.82 (m, 1H), 2.33 (m, 4H), 1.94 (m, 1H), 2.19–2.20 (m, 2H), 2.50–2.52 (m, 1H), 2.67–2.70 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 4.01–4.02 (m, 2H), 4.03–4.04 (m, 5H), 4.05–4.07 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.50 (t, J = 4.8Hz, 1H), 7.83–7.88 (m, 1H), 8.07–8.08 (m, 1H), 8.89–8.91 (m, 1H), 9.05 (s, 1H) ppm.

[0938] 实施例 28

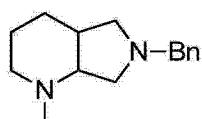
[0939] 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(2-甲基-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷-8-基)-丙氧基)-喹唑啉

[0940]



[0941] 步骤 1) 2-甲基-8-苄基-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷

[0942]

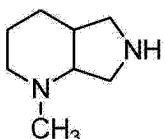


[0943] 8- 苄基 -2,8- 二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷 (2.00g) 和 37% 的甲醛 (6.0mL) 溶解在甲酸中, 升温至 90℃ 反应 4h, 冷却, 将反应液倒入冰水中, 2M 氢氧化钠溶液调 PH 至 10, 再用二氯甲烷萃取 (70mL×3), 合并有机相后, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液浓缩后柱分离 (展开剂 : DCM/MeOH = 10/1, 淋洗剂 : DCM/MeOH = 20/1) 得到 0.95g 浅黄色的油状物, 收率 : 45.00%, 纯度 : 85.00%。

[0944] MS (ESI, pos. ion) m/z: 231.2 (M+1).

[0945] 步骤 2) 2- 甲基 -2,8- 二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷

[0946]

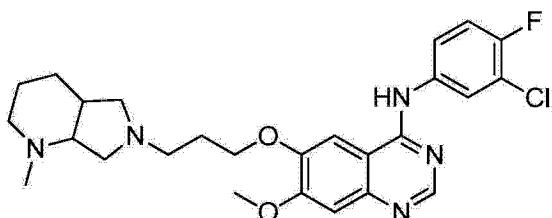


[0947] 将 2- 甲基 -8- 苄基 -2,8- 二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷 (2.00g) 溶解在甲醇乙酸乙酯中, 加入催化量的 20% 氢氧化钯碳, 置换氢气三次, 在氢气体系中室温反应 2h, 过滤除去催化剂, 滤液浓缩后无需纯化直接投入下一步, 收率 : 80.00%。

[0948] MS (ESI, pos. ion) m/z: 141.2 (M+1).

[0949] 步骤 3) 4-((3- 氯 -4- 氟苯基) 氨基)-7- 甲氧基 -6-(3-(2- 甲基 -2,8- 二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷 -8- 基)-丙氧基)- 喹唑啉

[0950]



[0951] 分别将 4-((3- 氯 -4- 氟苯基) 氨基)-7- 甲氧基 -6-(3- 氯 - 丙氧基)- 喹唑啉 (1.50g)、碳酸钾 (5.00g) 和 2- 甲基 -2,8- 二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷 (0.90g) 加入到含 25mL DMF 的 50mL 的圆底烧瓶内, 80℃ 反应 7h, 冷却后倒入 50mL 的冰水中, 再用二氯甲烷萃取 (50mL×3), 合并有机相后, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液浓缩后柱分离 (展开剂 : DCM/MeOH = 10/1, 淋洗剂 : DCM/MeOH = 20/1) 得到 0.60g 浅黄色的固体, 收率 : 35.00%, 纯度 : 95.00%。

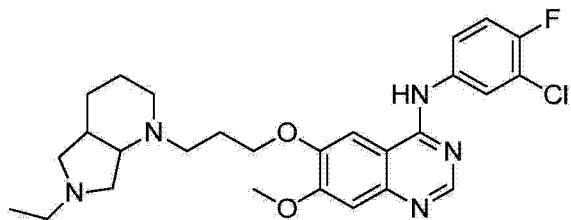
[0952] MS (ESI, pos. ion) m/z: 501.1 (M+1) ;

[0953] ^1H NMR (400MHz, d⁶-DMSO) δ : 1.52–1.62 (m, 4H), 1.97–2.00 (m, 3H), 2.07–2.09 (m, 2H), 2.08–2.11 (m, 4H), 2.51–2.56 (m, 1H), 2.57–2.61 (m, 2H), 2.88–2.92 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.18 (t, J = 8.6Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.44 (t, J = 10.4Hz, 1H), 7.82 (s, 2H), 8.13 (t, J = 6.8Hz, 1H), 8.50 (s, 1H) ppm.

[0954] 实施例 29

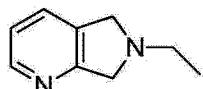
[0955] 4-((3- 氯 -4- 氟苯基) 氨基)-7- 甲氧基 -6-(3-(8- 乙基 -2,8- 二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷 -2- 基)-丙氧基)- 喹唑啉

[0956]



[0957] 步骤 1) N- 乙基 -6, 7- 二氢 -5H- 吡咯并 [3, 4-b] 吡啶

[0958]



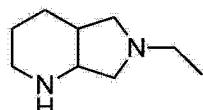
[0959] 6, 7- 二氢 -5H- 吡咯并 [3, 4-b] 吡啶 (5.00g) 溶解在 THF 中, 室温下将 80% 钠氢 (3.00g) 加入, 搅拌 30min 后, 缓慢将 5.3mL 碘乙烷滴入, 继续搅拌 5h, 加冰水淬灭反应, 再用二氯甲烷萃取 (70mL×5), 合并有机相后, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液浓缩后柱分离 (展开剂 : DCM/MeOH = 20/1, 淋洗剂 : DCM/MeOH = 30/1) 得到 2.80g 浅黄色的固体, 收率 : 45.00%, 纯度 : 90.00%。

[0960] MS (ESI, pos. ion) m/z : 149.3 (M+1) ;

[0961] ^1H NMR (400MHz, d^6 -DMSO) δ : 1.02 (t, J = 4.8Hz, 3H), 2.64 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 7.11-7.83 (m, 3H) ppm.

[0962] 步骤 2) 8- 乙基 -2, 8- 二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷

[0963]

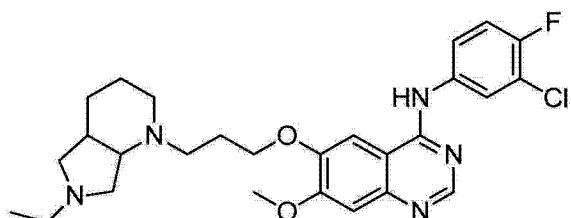


[0964] 将 N- 乙基 -6, 7- 二氢 -5H- 吡咯并 [3, 4-b] 吡啶 (2.00g) 溶解在乙二醇单甲醚中, 加入催化量的 10% 铑碳, 在氢气体系中 (2MPa) 升温至 70℃ 反应 6h, 冷却后倒入 100mL 水中, 再用二氯甲烷萃取 (50mL×3), 合并有机相后, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液浓缩后得到 1.50g 黄色油状物, 无需纯化直接投入下一步, 产率 70.00%。

[0965] MS (ESI, pos. ion) m/z : 155.0 (M+1).

[0966] 步骤 3) 4-((3- 氯 -4- 氟苯基) 氨基)-7- 甲氧基 -6-(3-(8- 乙基 -2, 8- 二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷 -2- 基)-丙氧基)- 噻唑啉

[0967]



[0968] 分别将 4-((3- 氯 -4- 氟苯基) 氨基)-7- 甲氧基 -6-(3- 氯 -丙氧基)- 噻唑啉 (0.80g)、碳酸钾 (3.00g) 和 8- 乙基 -2, 8- 二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷 (0.40g) 加入到含 25mL DMF 的 50mL 的圆底烧瓶内, 80℃ 反应 7h, 冷却后倒入 50mL 的冰水中, 再用二氯甲烷萃取 (50mL×3), 合并有机相后, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液浓缩后柱分离 (展开剂 : DCM/

MeOH = 10/1, 淋洗剂 : DCM/MeOH = 20/1) 得到 0.36g 浅黄色的固体, 收率 : 35.00%, 纯度 : 95.00%。

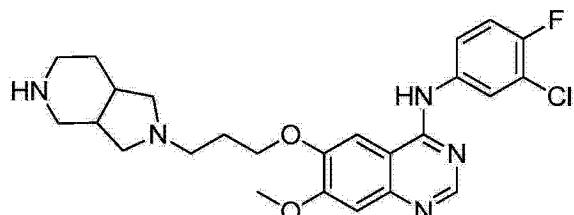
[0969] MS (ESI, pos. ion) m/z: 515.4 (M+1) ;

[0970] ^1H NMR (400MHz, d⁶-DMSO) δ : 1.93 (t, J = 4.6Hz, 3H), 2.21–2.33 (m, 4H), 2.43–2.50 (m, 5H), 2.54–2.60 (m, 2H), 2.98–3.02 (m, 2H), 3.17–3.20 (m, 3H), 3.35–3.41 (m, 1H), 3.48–3.52 (m, 1H), 4.29 (s, 3H), 4.34 (t, J = 8.6Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.41 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.91 (t, J = 4.2Hz, 1H), 8.47 (s, 1H) ppm.

[0971] 实施例 30

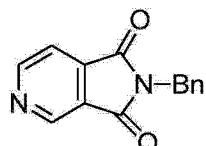
[0972] 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(3,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷-8-基)-丙氧基)-喹唑啉

[0973]



[0974] 步骤 1) 6-苄基-6H-吡咯[3,4-b]吡啶-5,7-二酮

[0975]



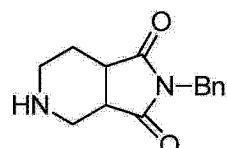
[0976] 将 6H-吡咯[3,4-b]吡啶-5,7-二酮 (5.00g) 和二异丙基乙胺 (20.00mL) 溶解在丙酮中, 室温下将溴化苄 (5.0mL) 加入, 加热回流 5h, 冷却, 过滤, 将滤液倒入水中, 再用二氯甲烷萃取 (50mL×3), 合并有机相后, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液浓缩后柱分离 (展开剂 : PE/EA = 1/1, 淋洗剂 : PE/EA = 2/1) 得到 4.00g 棕色的固体, 收率 : 50.00%, 纯度 : 92.00%。

[0977] MS (ESI, pos. ion) m/z: 239.2 (M+1) ;

[0978] ^1H NMR (400MHz, d⁶-DMSO) δ : 4.92 (s, 2H), 7.26–7.34 (m, 3H), 7.45 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 8.14 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.96 (d, J = 10.4Hz, 1H) ppm.

[0979] 步骤 2) 6-苄基-6H-吡咯[3,4-b]派啶-5,7-二酮

[0980]

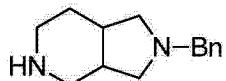


[0981] 将 6-苄基-6H-吡咯[3,4-b]吡啶-5,7-二酮 (3.50g) 溶解在乙二醇单甲醚中, 加入催化量的 10% 钯碳, 在氢气体系中升温至 35℃ 反应 6h, 冷却后倒入 100mL 水中, 再用二氯甲烷萃取 (70mL×3), 合并有机相后, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液浓缩后得到 2.20g 黄色油状物, 收率 : 60%, 无需纯化直接投入下一步。

[0982] MS (ESI, pos. ion) m/z: 245.2 (M+1).

[0983] 步骤 3) 8- 苄基 -3,8- 二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷

[0984]

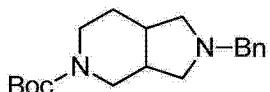


[0985] 在冰浴下, 将 6- 苄基 -6H- 吡咯 [3,4-b] 派啶 -5,7- 二酮 (2.00g) 缓慢加入含四氢锂铝 (1.00g) 的 THF 溶液, 氮气保护回流反应 6h, 冷却, 在冰浴中淬灭反应, 过滤, 滤液浓缩得到 0.45g 黄色油状物, 收率 :25%, 无需纯化直接投入下一步。

[0986] MS (ESI, pos. ion) m/z: 217.2 (M+1).

[0987] 步骤 4) 3- 叔丁基氧酰基 -8- 苄基 -3,8- 二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷

[0988]



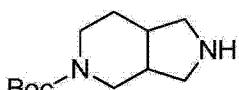
[0989] 在冰浴条件下, 将 (Boc)₂O (1.30mL) 缓慢滴加到 8- 苄基 -3,8- 二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷 (0.85g) 的 THF 和 Na₂CO₃ (0.85g) 溶于水的混合溶液中, 滴加完毕, 室温搅拌过夜, 再用二氯甲烷萃取 (20mL×3), 合并有机相后, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 滤液浓缩后柱分离 (展开剂 :PE/EA = 1/1, 淋洗剂 :PE/EA = 2/1) 得到 1.00g 无色油状物, 收率 :80.00%, 纯度 :95.00%。

[0990] MS (ESI, pos. ion) m/z: 317.7 (M+1) ;

[0991] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.45 (s, 9H), 2.27–2.34 (m, 2H), 2.71–2.79 (m, 4H), 3.14–3.18 (m, 2H), 3.15–3.22 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 7.21–7.23 (m, 5H) ppm.

[0992] 步骤 5) 3- 叔丁基氧酰基 -3,8- 二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷

[0993]

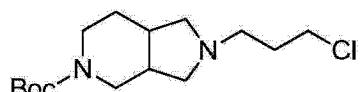


[0994] 将 3- 叔丁基氧酰基 -8- 苄基 -3,8- 二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷 (1.60g) 溶解在乙酸乙酯中, 加入催化量的 20% 氢氧化钯碳, 在氢气体系中室温反应 3h, 过滤除去催化剂, 滤液浓缩后得到 0.68g 无色油状物, 无需纯化直接投入下一步, 收率 :60.00%。

[0995] MS (ESI, pos. ion) m/z: 227.4 (M+1).

[0996] 步骤 6) 3- 叔丁基氧酰基 -8-(3- 氯 -丙基)-3,8- 二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷

[0997]

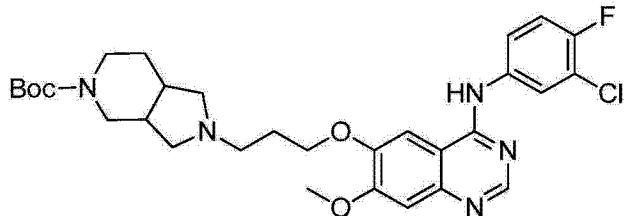


[0998] 3- 叔丁基氧酰基 -3,8- 二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷 (1.70g)、1- 溴 -3- 氯丙烷 (1.70mL) 和碳酸钾 (3.30g) 在丙酮中加热回流 10h, 冷却, 过滤, 滤液浓缩后进行柱分离 (展开剂 :DCM/MeOH = 10/1, 淋洗剂 :DCM/MeOH = 20/1) 得到 0.79g 黄色的油状物, 收率 :35.00%, 纯度 :80.00%。

[0999] MS (ESI, pos. ion) m/z: 303.2 (M+1).

[1000] 步骤7)4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(3-叔丁基氧酰基-3,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷-8-基)-丙氧基)-喹唑啉

[1001]



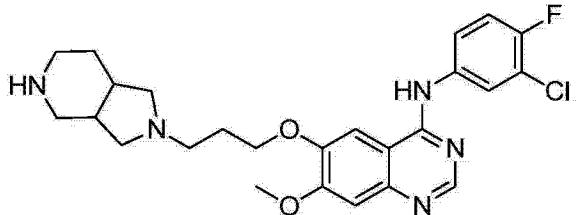
[1002] 分别将4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-喹唑啉(0.70g)、碳酸钾(0.61g)和3-叔丁基氧酰基-8-(3-氯-丙基)-3,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷(0.80g)加入到含30mLDMF的50mL的圆底烧瓶内,80℃反应7h后倒入50mL的冰水中,再用二氯甲烷萃取(50mL×3),合并有机相后,用无水Na₂SO₄干燥,过滤,滤液浓缩后柱分离(展开剂:DCM/MeOH=10/1,淋洗剂:DCM/MeOH=30/1)得到0.48g浅黄色的固体,收率:35.00%,纯度:95.00%。

[1003] MS(ESI, pos. ion)m/z:587.2(M+1) ;

[1004] ¹H NMR(400MHz, d₆-DMSO) δ: 1.45(s, 9H), 1.99-2.06(m, 4H), 2.32-2.38(m, 2H), 2.46-2.50(m, 4H), 2.67-2.71(m, 2H), 3.40-3.45(m, 2H), 4.17-4.19(m, 2H), 4.19(s, 3H), 4.20-2.26(m, 2H), 7.21(s, 1H), 7.42(t, J = 8.0Hz, 1H), 7.44(s, 2H), 7.78(t, J = 4.4Hz, 1H), 8.50(s, 1H) ppm.

[1005] 步骤8)4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(3,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷-8-基)-丙氧基)-喹唑啉

[1006]



[1007] 将4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(3-叔丁基氧酰基-3,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷-8-基)-丙氧基)-喹唑啉(0.40g)溶解在二氯甲烷中,室温下将10mL的3M氯化氢乙酸乙酯溶液加入,室温反应2h,析出白色固体,过滤,干燥滤渣得到0.30g浅黄色固体,收率:80.00%,纯度:99.00%。

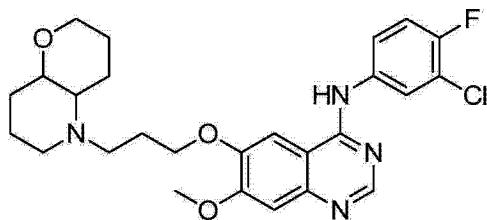
[1008] MS(ESI, pos. ion)m/z:486.2(M+1) ;

[1009] ¹H NMR(400MHz, D₂O) δ: 1.97-2.03(m, 4H), 2.68-2.71(m, 2H), 2.80-2.86(m, 4H), 2.87-2.91(m, 2H), 3.40-3.45(m, 2H), 4.07-4.11(m, 2H), 4.19(s, 3H), 4.39-4.43(m, 2H), 7.441(s, 1H), 7.50(t, J = 8.6Hz, 1H), 7.84(s, 2H), 8.68(t, J = 4.6Hz, 1H), 8.89(s, 1H) ppm.

[1010] 实施例 31

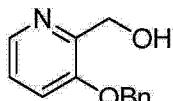
[1011] 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(2-氧-7-氮杂双环[4.4.0]癸烷-7-基)-丙氧基)-喹唑啉

[1012]



[1013] 步骤 1) 3- 苄氧基 -2- 羟甲基吡啶

[1014]



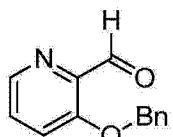
[1015] 3- 羟基 -2- 羟甲基吡啶 (10.00g) 和氢氧化钾 (7.00g) 溶解在无水乙醇中, 室温搅拌下将溴化苄 (7.30mL) 加入, 升温回流 24h, 冷却, 过滤, 滤液浓缩后柱分离 (展开剂 :DCM/MeOH = 10/1, 淋洗剂 :DCM/MeOH = 20/1) 得到 7.50g 浅黄色的固体, 收率 :65.00%, 纯度 :95.00%。

[1016] MS (ESI, pos. ion) m/z : 216.4 ($M+1$) ;

[1017] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 4.39 (br s, 1H), 4.82 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.16–7.17 (m, 2H), 7.34–7.40 (m, 5H), 8.15–8.17 (m, 1H) ppm.

[1018] 步骤 2) 3- 苄氧基 -2- 甲酰基吡啶

[1019]



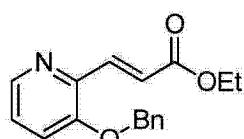
[1020] 3- 苄氧基 -2- 羟甲基吡啶 (7.50g) 和二氧化锰 (30.00g) 在氯仿中, 加热回流 90min, 冷却, 过滤, 滤液浓缩后柱分离 (展开剂 :PE/EA = 1/1, 淋洗剂 :PE/EA = 2/1) 得到 5.40g 浅黄色的固体, 收率 :73.00%, 纯度 :93.00%。

[1021] MS (ESI, pos. ion) m/z : 214.6 ($M+1$) ;

[1022] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 5.26 (s, 2H), 7.34–7.47 (m, 7H), 8.41 (t, J = 2.5Hz, 1H), 10.40 (s, 1H) ppm.

[1023] 步骤 3) (E)-3-(3- 苄氧基吡啶 -2- 基)- 丙烯酸乙酯

[1024]



[1025] 溴化锂 (2.08g) 溶解在干燥乙腈中, 分别将三乙胺 (3.00mL)、磷酸酯 (2.48g) 和 3- 苄氧基 -2- 甲酰基吡啶 (4.26g) 加入, 室温反应 72h, 加水淬灭反应, 再用二氯甲烷萃取 (50mL × 3), 合并有机相后, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液浓缩后柱分离 (展开剂 :PE/EA = 2/1, 淋洗剂 :PE/EA = 4/1) 得到 3.69g 浅黄色的油状物, 收率 :65.00%, 纯度 :92.00%。

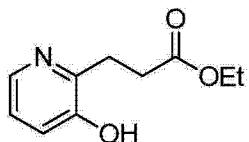
[1026] MS (ESI, pos. ion) m/z : 197.1 ($M+1$) ;

[1027] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 1.32 (t, J = 7.4Hz, 3H), 4.26 (q, J =

7. 6Hz, 2H), 5. 15(s, 2H), 7. 04(d, $J = 15. 8$ Hz, 1H), 7. 15–7. 45(m, 7H), 8. 16(dd, $J = 15. 8, 4. 4$ Hz, 1H), 8. 22(d, $J = 4. 4$ Hz, 1H) ppm.

[1028] 步骤 4) 3-(3- 苄氧基吡啶 -2- 基)-丙酸乙酯

[1029]



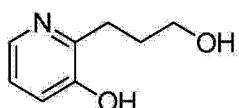
[1030] 将 (E)-3-(3- 苄氧基吡啶 -2- 基)-丙烯酸乙酯 (3. 00g) 溶解在甲醇中, 加入催化量的 10% 钯碳, 在氢气体系中室温反应 2h, 过滤除去催化剂, 滤液浓缩后得到 1. 34g 黄色固体, 无需纯化直接投入下一步, 收率 :65. 00%。

[1031] MS(ESI, pos. ion) m/z :196. 1(M+1) ;

[1032] 1 H NMR(400MHz, CDCl₃) δ :9. 41(bs, 1H), 8. 15–8. 21(m, 1H), 7. 3–7. 0(m, 2H), 4. 15–4. 05(m, 2H), 3. 15(t, $J = 4. 2$ Hz, 2H), 2. 85(t, $J = 8. 0$ Hz, 2H), 1. 2(t, $J = 4. 2$ Hz, 2H) ppm.

[1033] 步骤 5) 3- 羟基 -2-(3- 羟基丙基)- 吡啶

[1034]

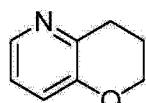


[1035] 在冰浴下, 将 3-(3- 苄氧基吡啶 -2- 基)-丙酸乙酯 (2. 40g) 缓慢加入含四氢锂铝 (0. 94g) 的 THF 溶液, 氮气保护下室温反应 5h, 冷却, 在冰浴中加水淬灭反应, 过滤, 滤液浓缩得到 0. 95g 黄色油状物, 收率 :50%, 无需纯化直接投入下一步。

[1036] MS(ESI, pos. ion) m/z :154. 7(M+1).

[1037] 步骤 6) 3, 4- 二氢 -2H- 吡喃并 [3, 2-b] 吡啶

[1038]

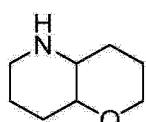


[1039] 3- 羟基 -2-(3- 羟基丙基)- 吡啶 (0. 90g) 溶解在 48% 氢溴酸 (20mL) 溶液中, 在封管中加热至 150℃ 反应 5h, 冷却, 浓缩后倒入 1M 的氢氧化钠甲醇溶液中, 浓缩液进行柱分离 (展开剂 :PE/EA = 1/1, 淋洗剂 :PE/EA = 2/1) 得到 0. 24g 浅黄色的油状物, 收率 :30. 00%, 纯度 :92. 00%。

[1040] MS(ESI, pos. ion) m/z :136. 3(M+1) ;

[1041] 1 H NMR(400MHz, CDCl₃) δ :7. 99–7. 98(m, 1H), 7. 19–7. 11(m, 2H), 4. 19(t, $J = 7. 8$ Hz, 2H), 2. 91(t, $J = 7. 8$ Hz, 2H), 2. 12–2. 07(m, 2H) ppm. 步骤 7) 2- 氧 -7- 氮 杂双环 [4. 4. 0] 烷

[1042]



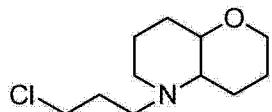
[1043] 将 3, 4- 二氢 -2H- 吡喃并 [3, 2-b] 吡啶 (0. 60g) 溶解在乙二醇一甲醚中, 加入催

化量的 10% 钯碳, 在氢气体系 (2MPa) 中 70℃ 反应 3h, 过滤除去催化剂, 滤液浓缩后得到 0.56g 无色油状物, 无需纯化直接投入下一步, 收率: 90.00%。

[1044] MS (ESI, pos. ion) m/z: 142.2 (M+1).

[1045] 步骤 8) 7-(3-氯-丙基)-2-氧-7-氮杂双环 [4.4.0] 烷

[1046]

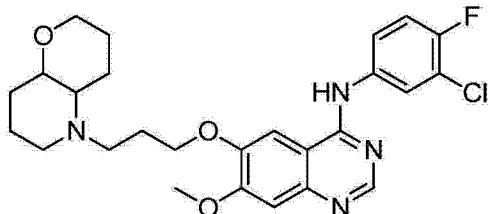


[1047] 2-氧-7-氮杂双环 [4.4.0] 烷 (0.50g)、1-溴-3-氯丙烷 (0.90mL) 和碳酸钾 (0.70g) 在丙酮中加热回流 10h, 冷却, 过滤, 滤液浓缩后柱分离 (展开剂: DCM/MeOH = 15/1, 淋洗剂: DCM/MeOH = 25/1) 得到 0.23g 黄色的油状物, 收率: 30.00%, 纯度: 80.00%。

[1048] MS (ESI, pos. ion) m/z: 218.5 (M+1).

[1049] 步骤 9) 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(2-氧-7-氮杂双环 [4.4.0] 烷-7-基)-丙氧基)-喹唑啉

[1050]



[1051] 分别将 7-(3-氯-丙基)-2-氧-7-氮杂双环 [4.4.0] 烷 (0.23g)、碳酸钾 (0.26g) 和 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-羟基-喹唑啉 (0.30g) 加入到含 20mLDMF 的 50mL 的圆底烧瓶内, 80℃ 反应 7h, 冷却, 加入 50mL 的冰水, 再用二氯甲烷萃取 (50mL×3), 合并有机相后, 用无水 Na2SO4 干燥, 过滤, 滤液浓缩后柱分离 (展开剂: DCM/MeOH = 10/1, 淋洗剂: DCM/MeOH = 20/1) 得到 0.11g 浅黄色的固体, 收率: 25.00%, 纯度: 96.00%。

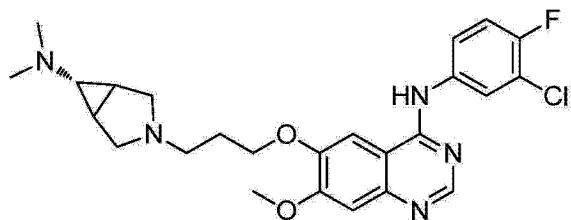
[1052] MS (ESI, pos. ion) m/z: 501.3 (M+1) ;

[1053] ¹H NMR (400MHz, d⁶-DMSO) δ: 9.54 (s, 1H), 7.78 (d, J = 4.0Hz, 1H), 7.70 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.24 (d, J = 4.2Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.0Hz, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.33-3.30 (m, 2H), 2.51-2.49 (m, 4H), 2.14-1.93 (m, 6H), 1.74-1.71 (m, 3H), 1.36-1.23 (m, 3H) ppm.

[1054] 实施例 32

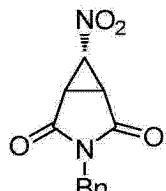
[1055] 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(6-(N,N-二甲基氨基)-3-氮杂双环 [3.1.0] 己烷-3-基)-丙氧基)-喹唑啉

[1056]



[1057] 步骤 1) 3- 苯基 -6- 硝基 -3- 氮杂双环 [3. 1. 0] 己烷 -2, 4- 二酮

[1058]



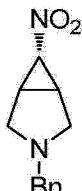
[1059] N- 苯基马来酰亚胺 (7. 40g) 和碳酸钾 (5. 50g) 投入含 500mL 乙腈的反应瓶中, 室温下将溴代硝基甲烷 (5. 60g) 缓慢滴入, 室温搅拌反应 24h, 过滤, 滤液浓缩后柱分离 (展开剂 :PE/EA = 2/1, 淋洗剂 :PE/EA = 4/1) 得到 3. 90g 浅黄色的固体, 收率 :40. 00%, 纯度 :93. 00%。

[1060] MS (ESI, pos. ion) m/z:247. 1 (M+1) ;

[1061] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :3. 34 (d, J = 1. 8Hz, 2H), 4. 51 (t, J = 1. 6Hz, 1H), 4. 53 (s, 2H), 7. 22-7. 42 (m, 5H) ppm.

[1062] 步骤 2) 3- 苯基 -6- 硝基 -3- 氮杂双环 [3. 1. 0] 己烷

[1063]



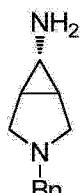
[1064] 3- 苯基 -6- 硝基 -3- 氮杂双环 [3. 1. 0] 己烷 -2, 4- 二酮 (6. 00g) 溶解在 THF 中, 室温下, 缓慢将 1M 的硼烷 -THF (100mL) 溶液滴入后回流 1h, 冷却, 加甲醇淬灭反应, 浓缩后柱分离 (展开剂 :PE/EA = 1/1, 淋洗剂 :PE/EA = 2/1) 得到 4. 30g 浅黄色的油状物, 收率 :80. 00%, 纯度 :94. 00%。

[1065] MS (ESI, pos. ion) m/z:219. 2 (M+1) ;

[1066] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :2. 51 (m, 2H), 3. 14 (d, J = 1. 8Hz, 2H), 3. 60 (s, 2H), 4. 63 (s, 1H), 7. 3 (m, 5H) ppm.

[1067] 步骤 3) 3- 苯基 -6- 氨基 -3- 氮杂双环 [3. 1. 0] 己烷

[1068]



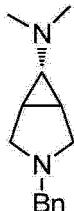
[1069] 3- 苯基 -6- 硝基 -3- 氮杂双环 [3. 1. 0] 己烷 (4. 00g) 和催化量的雷尼镍溶解在甲

醇中, 室温下, 将 98% 水合肼 70mL 缓慢加入, 室温反应 5h, 过滤, 滤液浓缩后得到 3.60g 棕色油状物, 无需纯化直接投入下一步。

[1070] MS (ESI, pos. ion) m/z : 204.3 ($M+1$) .

[1071] 步骤 4) 3- 苄基 -6-(N,N- 二甲基氨基)-3- 氮杂双环 [3.1.0] 己烷

[1072]



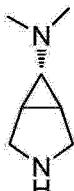
[1073] 将 3- 苄基 -6- 氨基 -3- 氮杂双环 [3.1.0] 己烷 (3.60g) 溶解在甲醇中, 室温下分别将 37% 的甲醛 (7mL) 和冰醋酸 (17mL) 加入, 室温反应 30min, 分批将 20.00g 三乙酰氧基硼氢化钠加入, 继续室温反应 7h, 冰浴下加水淬灭反应, 过滤, 滤液浓缩后倒入水中, 再用二氯甲烷萃取 (50mL × 4), 合并有机相后, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液浓缩后柱分离两次 (展开剂 : $\text{DCM}/\text{MeOH} = 20/1$, 淋洗剂 : $\text{DCM}/\text{MeOH} = 40/1$) 得到 1.8g 黄色的油状物, 收率 : 45.00%, 纯度 : 91.00%。

[1074] MS (ESI, pos. ion) m/z : 218.5 ($M+1$) ;

[1075] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 2.26 (s, 6H), 2.41–2.38 (m, 2H), 3.04 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 2H), 3.61 (s, 2H), 4.53 (s, 1H), 7.3–7.25 (m, 5H) ppm.

[1076] 步骤 5) 6-(N,N- 二甲基氨基)-3- 氮杂双环 [3.1.0] 己烷

[1077]



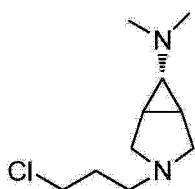
[1078] 将 3- 苄基 -6-(N,N- 二甲基氨基)-3- 氮杂双环 [3.1.0] 己烷 (1.80g) 溶解在甲醇中, 加入催化量的 20% 氢氧化钯碳, 置换氢气三次, 在氢气体系中室温反应 3h, 过滤除去催化剂, 浓缩液进行柱分离 (展开剂 : $\text{DCM}/\text{MeOH} = 10/1$, 淋洗剂 : $\text{DCM}/\text{MeOH} = 20/1$) 得到 0.74g 棕色油状物, 收率 : 70.00%, 纯度 90.00%。

[1079] MS (ESI, pos. ion) m/z : 127.5 ($M+1$) ;

[1080] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 1.25–1.28 (m, 3H), 1.72–1.76 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 3.19–3.29 (m, 2H) ppm.

[1081] 步骤 6) 3-(3- 氯 - 丙基)-6-(N,N- 二甲基氨基)-3- 氮杂双环 [3.1.0] 己烷

[1082]

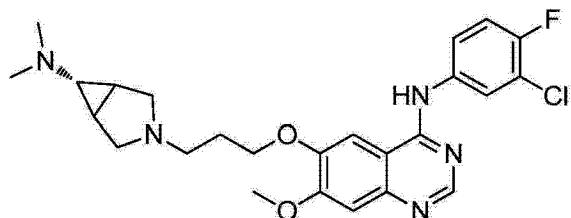


[1083] 6-(N,N-二甲基氨基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷(1.45g)、1-溴-3-氯丙烷(4.05mL)和碳酸铯(11.20g)在丙酮中加热回流7h,冷却,过滤,母液浓缩后进行柱分离(展开剂:DCM/MeOH=20/1,淋洗剂:DCM/MeOH=35/1)得到0.93g黄色的油状物,收率:40.00%,纯度:80.00%。

[1084] MS(ESI, pos. ion) m/z: 203.7 (M+1).

[1085] 步骤7)4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基6-(3-(6-(N,N-二甲基氨基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-丙氧基)-喹唑啉

[1086]



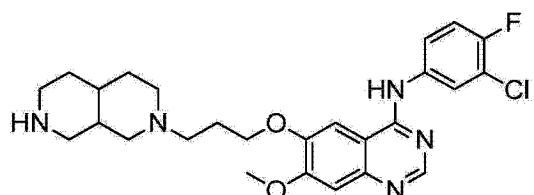
[1087] 分别将3-(3-氯-丙基)-6-(N,N-二甲基氨基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷(0.70g)、碳酸钾(0.78g)和4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-羟基-喹唑啉(0.70g)加入到含30mLDMF的50mL的圆底烧瓶内,80℃反应7h,冷却,加入50mL的冰水,再用二氯甲烷萃取(50mL×3),合并有机相后,用无水Na₂SO₄干燥,过滤,滤液浓缩后柱分离(展开剂:DCM/MeOH=10/1,淋洗剂:DCM/MeOH=20/1)得到0.47g浅黄色的固体,收率:35.00%,纯度:96.00%。MS(ESI, pos. ion) m/z: 486.1 (M+1) ;

[1088] ¹H NMR (400MHz, d⁶-DMSO) δ : 9.45 (s, 1H), 7.80 (d, J = 4.0Hz, 1H), 7.70 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.12 (d, J = 4.2Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8.0Hz, 1H), 4.19–4.12 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.45–3.30 (m, 6H), 2.51 (s, 6H), 2.14–1.93 (m, 6H), 1.33 (m, 1H) ppm.

[1089] 实施例 33

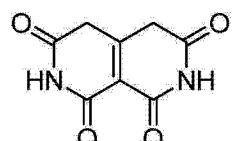
[1090] 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(2,7-二氮杂十氢萘-2-基)-丙氧基)-喹唑啉

[1091]



[1092] 步骤1)2,7-二氮杂萘-1,3,6,8(2H,4H,5H,7H)-四酮

[1093]

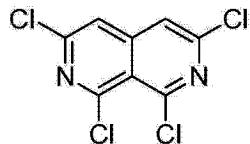


[1094] 向化合物1,3-丙酮二羧酸二乙酯(272mg,1.35mmol,1eq),丙二腈(100mg,1.52mmol,1.1eq)的无水乙醇(5mL)溶液中滴加一滴乙基胺,室温搅拌48小时后,减压除去溶剂,向残留物中加入70%硫酸(0.2mL),加热至100℃反应10分钟,冷却至室温,倒入冰水

中,抽滤收集得到黄色固体产物 (236mg, 90%)。

[1095] 步骤 2) 1, 3, 6, 8- 四氯 -2, 7- 二氮杂萘

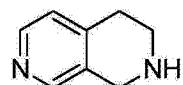
[1096]



[1097] 将 2, 7- 二氮杂萘 -1, 3, 6, 8 (2H, 4H, 5H, 7H)- 四酮 (3.00g, 1.50mmol) 与三氯氧磷 (25mL) 加入到 125mL 封管内, 加热到 180℃ 反应 24 小时。反应结束后, 倒入 500mL 冰水中, 然后用饱和碳酸钾水溶液调 pH 至 10 左右, 乙酸乙酯萃取 (50mL×3), 有机层无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干溶剂得到黄色固体产物 (1.80g, 44%)。

[1098] 步骤 3) 1, 2, 3, 4- 四氢 -2, 7- 二氮杂萘

[1099]



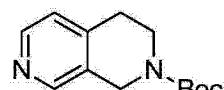
[1100] 将 1, 3, 6, 8- 四氯 -2, 7- 二氮杂萘 (1.00g, 2.67mmol, 1eq), 钯碳 (200mg, 0.2eq), 醋酸钾 (6.00g, 61mmol, 16eq) 在 500mL 圆底烧瓶加入 300mL 甲醇, 氢气体系下室温反应 24 小时。反应结束后, 用硅藻土过滤, 滤液浓缩后加入 100mL 饱和碳酸钠水溶液, 二氯甲烷萃取 (50mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到浅黄色油状物 (450mg, 90%)。

[1101] MS (ESI, pos. ion) m/z: 135.2 (M+1) ;

[1102] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 2.95 (2H, m), 3.38 (2H, m), 3.83 (2H, s), 7.08 (1H, m), 8.14 (1H, m), 8.28 (1H, m) ppm.

[1103] 步骤 4) 1, 2, 3, 4- 四氢 -2- 叔丁基氧酰基 -2, 7- 二氮杂萘

[1104]

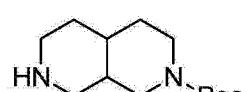


[1105] 冰浴条件下, 将 Boc 酸酐 (2.68g, 12.30mmol, 1.5eq) 滴加到 1, 2, 3, 4- 四氢 -2, 7- 二氮杂萘 (1.10g, 8.20mmol, 1eq) 与 DMAP (200mg, 1.60mmol, 10%) 的乙腈 (30mL) 溶液中, 滴加完毕后, 升至室温反应过夜。减压除去溶剂, 加入 50mL 水, 二氯甲烷萃取 (20mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后得到黄色油状物 (550mg, 46%)。

[1106] MS (ESI, pos. ion) m/z: 235.2 (M+1).

[1107] 步骤 5) 2- 叔丁基氧酰基 -2, 7- 二氮杂十氢萘

[1108]



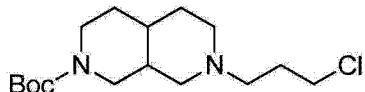
[1109] 将 1, 2, 3, 4- 四氢 -2- 叔丁基氧酰基 -2, 7- 二氮杂萘 (1.00g, 4.27mmol, 1eq) 与氢氧化钯 (400mg, 0.1eq) 加入到 150mL 冰乙酸中, 氢气氛围下加热至 80℃ 反应过夜。反应冷却至室温后, 过滤除去氢氧化钯, 减压蒸除溶剂, 加入 100mL 水, 氨水调节 pH 值至 7-8, 二氯甲烷萃取 (50mL×3), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩残留物经柱层析分离 (10:1 (v/v) 乙酸乙酯 /

甲醇) 纯化得到目标产物为淡黄色油状物 (700mg, 69%)。

[1110] MS (ESI, pos. ion) m/z : 241.1 (M+1).

[1111] 步骤 6) 2-叔丁基氧酰基-7-(3-氯-丙基)-2,7-二氮杂十氢萘

[1112]

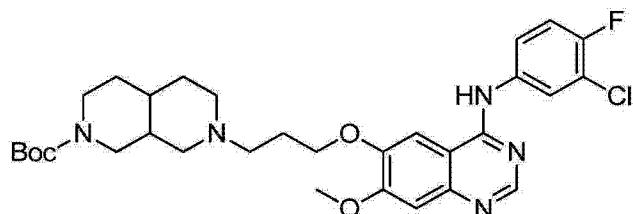


[1113] 将 2-叔丁基氧酰基-2,7-二氮杂十氢萘 (320mg, 1.33mmol, 1eq), 氯溴丙烷 (530mg, 3.33mmol, 2.5eq), 碳酸钾 (736mg, 5.33mmol, 4eq), 在丙酮 (25mL) 体系中加热至回流反应过夜。冷却至室温, 过滤除去碳酸钾, 滤液浓缩后经柱层析分离 (20:1 (v/v) 二氯甲烷 / 甲醇) 纯化得到目标产物为淡黄色油状物 (190mg, 47%)。

[1114] MS (ESI, pos. ion) m/z : 317.2 (M+1).

[1115] 步骤 7) 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(2-叔丁基氧酰基-2,7-二氮杂十氢萘-7-基)-丙氧基)-喹唑啉

[1116]

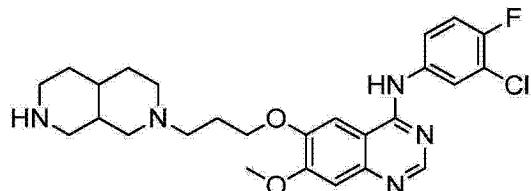


[1117] 氮气保护下, 将 2-叔丁基氧酰基-7-(3-氯-丙基)-2,7-二氮杂十氢萘 (200mg, 0.63mmol, 1eq), 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-羟基-喹唑啉 (200mg, 0.63mmol, 1eq), 碳酸钾 (175mg, 1.27mmol, 2eq) 在 DMF (10mL) 体系中加热至 80 °C 反应过夜。反应结束后, 冷去至室温, 加入 50mL 二氯甲烷, 分别用饱和食盐水 (20mL × 3), 水洗 (20mL × 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后经柱层析分离 (20:1 (v/v) 二氯甲烷 / 甲醇) 纯化得到目标产物为黄色固体 (120mg, 32%)。

[1118] MS (ESI, pos. ion) m/z : 600.2 (M+1).

[1119] 步骤 8) 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(2,7-二氮杂十氢萘-2-基)-丙氧基)-喹唑啉

[1120]



[1121] 将 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(2-叔丁基氧酰基-2,7-二氮杂十氢萘-7-基)-丙氧基)-喹唑啉 (300mg, 0.50mmol) 加入到装有 10mL 盐酸乙酸乙酯的 25mL 圆底烧瓶中, 室温反应 1 小时, 反应结束后, 浓缩得到黄色固体 (153mg, 58%, 纯度 92%)。MS (ESI, pos. ion) m/z : 500.0 (M+1) ;

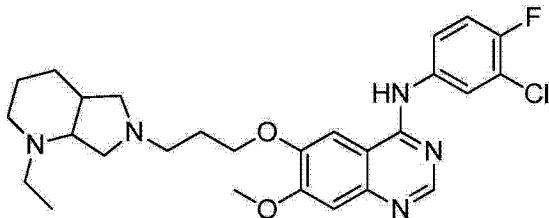
[1122] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 1.69–2.00 (4H, m), 2.03–2.08 (3H, m), 2.53 (1H, m), 2.9

0-3.08 (2H, m), 3.22-3.26 (4H, m), 3.30-3.22 (1H, m), 3.40-3.22 (2H, m), 3.52-3.53 (1H, m), 3.97 (3H, s), 4.24 (2H, m), 7.05-7.09 (2H, m), 7.35-7.37 (1H, m), 7.53-7.58 (2H, m), 8.50 (1H, s) ppm.

[1123] 实施例 34

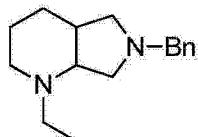
[1124] 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(2-乙基-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷-8-基)-丙氧基)-喹唑啉

[1125]



[1126] 步骤 1) 2-乙基-8-苄基-2,8-二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷

[1127]

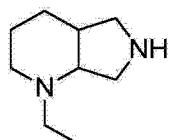


[1128] 8-苄基-2,8-二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷 (5.00g) 溶解在 THF 中, 室温下将 80% 氢化钠 (3.00g) 加入, 搅拌 30min 后, 缓慢将 5.3mL 碘乙烷滴入, 继续搅拌 5h, 加冰水淬灭反应, 再用二氯甲烷萃取 (70mL×5), 合并有机相后, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 滤液浓缩后柱分离 (展开剂 : DCM/MeOH = 20/1, 淋洗剂 : DCM/MeOH = 30/1) 得到 2.58g 浅黄色的固体, 收率 : 45.60%。

[1129] MS (ESI, pos. ion) m/z: 245.2 (M+1).

[1130] 步骤 2) 2-乙基-2,8-二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷

[1131]

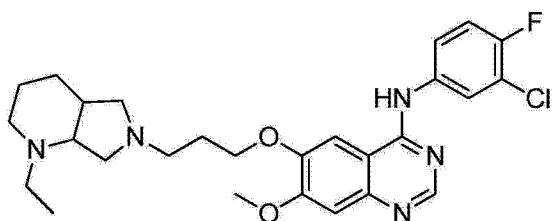


[1132] 将 2-乙基-8-苄基-2,8-二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷 (2.58g) 溶解在甲醇乙酸乙酯中, 加入催化量的 20% 氢氧化钯碳, 置换氢气三次, 在氢气体系中室温反应 2h, 过滤除去催化剂, 滤液浓缩后无需纯化直接投入下一步, 收率 : 85.50%。

[1133] MS (ESI, pos. ion) m/z: 155.2 (M+1).

[1134] 步骤 3) 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(2-乙基-2,8-二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷-8-基)-丙氧基)-喹唑啉

[1135]



[1136] 分别将 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-氯-丙氧基)-唑啉 (1.50g)、碳酸钾 (5.00g) 和 2-乙基-2,8-二氮杂双环 [4.3.0] 壬烷 (0.90g) 加入到含 25mLDMF 的 50mL 的圆底烧瓶内, 80℃反应 7h, 冷却后倒入 50mL 的冰水中, 再用二氯甲烷萃取 (50mL×3), 合并有机相后, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 滤液浓缩后柱分离 (展开剂: DCM/MeOH = 10/1, 淋洗剂: DCM/MeOH = 20/1) 得到 0.75g 浅黄色的固体, 收率: 38.60%, 纯度: 98.30%。

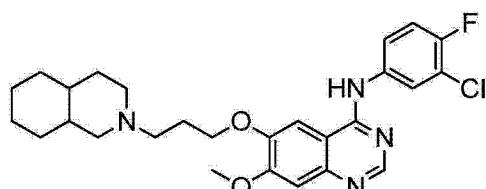
[1137] MS (ESI, pos. ion) m/z: 514.1 (M+1) ;

[1138] ¹H NMR (400MHz, d⁶-DMSO) δ : 1.03 (t, J = 4.6Hz, 3H), 1.52-1.62 (m, 2H), 1.97-2.00 (m, 3H), 2.07-2.09 (m, 2H), 2.08-2.11 (m, 4H), 2.40 (q, J = 4.6Hz, 2H), 2.51-2.56 (m, 1H), 2.57-2.61 (m, 2H), 2.88-2.92 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.18 (t, J = 8.6Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.44 (t, J = 10.4Hz, 1H), 7.82 (s, 2H), 8.13 (t, J = 6.8Hz, 1H), 8.50 (s, 1H) ppm.

[1139] 实施例 35

[1140] 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(十氢异唑啉-2-基)-丙氧基)-唑啉

[1141]



[1142] 氮气保护下, 将十氢异唑啉 (200mg, 1.44mmol, 1eq), 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-氯-丙氧基)-唑啉 (570mg, 1.44mmol, 1eq), 碳酸钾 (238mg, 1.70mmol, 1.2eq) 在 DMF (15mL) 体系中加热至 80℃ 反应过夜。反应结束后, 冷去至室温, 加入 100mL 二氯甲烷, 分别用饱和食盐水 (20mL×3) 和水 (20mL×2) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后经柱层析分离 (20:1(v/v) 二氯甲烷 / 甲醇) 纯化得到目标产物为黄色固体 (350mg, 49.00%, 纯度 90.00%)

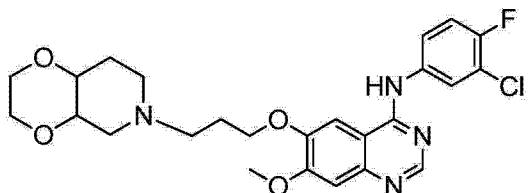
[1143] MS (ESI, pos. ion) m/z: 499.2 (M+1) ;

[1144] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.27-1.59 (12H, m), 1.80-1.82 (2H, m), 2.07-2.33 (2H, m), 2.40-2.51 (2H, m), 3.22-3.26 (2H, m), 4.22-4.24 (2H, m), 7.14-7.16 (1H, m), 7.23 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.65-7.69 (1H, m), 8.00-8.02 (1H, m), 8.64 (1H, s) ppm.

[1145] 实施例 36

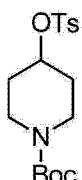
[1146] 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(1,5-二氧-9-氮杂 [4.4.0] 双环-9-基)-丙氧基)-唑啉

[1147]



[1148] 步骤 1) 1-叔丁基氧酰基 -4- 对甲苯磺酰基 - 呲啶

[1149]

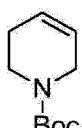


[1150] 将 1-叔丁基氧酰基 -4- 羟基 - 呲啶 (5.00g, 24.80mmol, 1eq), 对甲苯磺酰氯 (5.70g, 29.80mmol, 1.2eq), 三乙胺 (10.7mL, 74.40mmol, 3eq) 在 100mL 干燥二氯甲烷中室温下反应 8 小时, 反应结束后, 分别用饱和食盐水 (30mL), 水 (30mL) 洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后经柱层析分离 (5:1(v/v) 石油醚 / 乙酸乙酯) 纯化得到目标产物为白色固体 (5.50g, 68.00%)。

[1151] MS(ESI, pos. ion) m/z : 356.2 (M+1).

[1152] 步骤 2) 1-叔丁基氧酰基 -1, 2, 3, 6- 四氢吡啶

[1153]

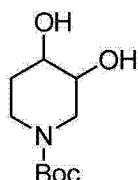


[1154] 将 1-叔丁基氧酰基 -4- 对甲苯磺酰基 - 呲啶 (5.50g, 15.40mmol, 1eq), DBU (5.70g, 31.00mmol, 2eq) 在 DMF (100mL) 体系中加热至 150℃ 反应过夜。冷却至室温, 加入 100mL 二氯甲烷, 分别用饱和食盐水 (20mL × 3), 水 (30mL × 2) 洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后经柱层析分离 (10:1(v/v) 石油醚 / 乙酸乙酯) 纯化得到目标产物为浅黄色油状物 (2.40g, 85.00%)。

[1155] MS(ESI, pos. ion) m/z : 184.1 (M+1).

[1156] 步骤 3) 1-叔丁基氧酰基 -3, 4- 二羟基 - 呲啶

[1157]

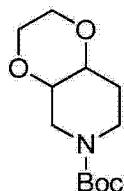


[1158] 将催化量四氧化锇 (20mg) 溶于 5mL 异丙醇中, 加入到 1-叔丁基氧酰基 -1, 2, 3, 6- 四氢吡啶 (2.40g, 13.10mmol, 1eq), NMO (2.65g, 19.60mmol, 1.5eq) 在丙酮 (60mL) 体系中, 室温下反应过夜。10mL 饱和亚硫酸氢钠水溶液滴加到反应中, 室温搅拌半小时, 减压除去溶剂, 稀盐酸调 pH 值至 5-6, 二氯甲烷 (50mL × 2) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到目标产物为无色油状物 (2.60g, 92.00%)

[1159] MS (ESI, pos. ion) m/z: 218.2 (M+1).

[1160] 步骤 4) 9-叔丁基氧酰基 -1,5- 二氧 -9- 氮杂双环 [4.4.0] 呁烷

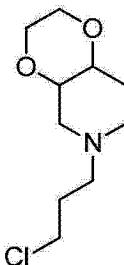
[1161]



[1162] 将 1-叔丁基氧酰基 -3,4- 二羟基 - 呕啶 (300mg, 1.38mmol, 1eq), 1,2- 二氯乙烷 (6mL), 四丁基溴化铵 (90mg, 0.28mmol, 0.2eq) 在 35% 氢氧化钠 (10mL) 水溶液混合体系加热至 55℃ 左右反应 72 小时。冷却至室温, 二氯甲烷 (100mL) 萃取, 有机相用水洗 (30mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后经柱层析分离 (20:1(v/v) 二氯甲烷 / 甲醇) 纯化得到目标产物为浅黄色油状物 (250mg, 75.00%) MS (ESI, pos. ion) m/z: 244.2 (M+1).

[1163] 步骤 5) 9-(3-氯 -丙基)-1,5- 二氧 -9- 氮杂双环 [4.4.0] 呁烷

[1164]

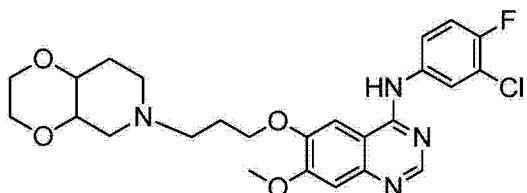


[1165] 将 9-叔丁基氧酰基 -1,5- 二氧 -9- 氮杂双环 [4.4.0] 呁烷 (800mg, 4.47mmol, 1eq) 溶 15mL 盐酸甲醇溶液中, 室温反应一小时, 减压除去溶剂得到 1,5- 二氧 -9- 氮杂双环 [4.4.0] 呁烷, 加入氯溴丙烷 (2.84g, 8.17mmol, 4eq), 碳酸钾 (2.46mg, 17.80mmol, 4eq), 在丙酮 (60mL) 体系中加热至回流反应过夜。冷却至室温, 过滤除去碳酸钾, 滤液浓缩, 残留物经柱层析分离 (20:1(v/v) 二氯甲烷 / 甲醇) 纯化得到目标产物为淡黄色油状物 (500mg, 45.00%)。

[1166] MS (ESI, pos. ion) m/z: 220.1 (M+1).

[1167] 步骤 6) 4-((3-氯 -4- 氟苯基) 氨基)-7- 甲氧基 -6-(3-(1,5- 二氧 -9- 氮杂 [4.4.0] 双环 -9- 基)-丙氧基)- 喹唑啉

[1168]



[1169] 氮气保护下, 将 9-(3-氯 -丙基)-1,5- 二氧 -9- 氮杂双环 [4.4.0] 呁烷 (100mg, 0.46mmol, 1eq), 4-((3-氯 -4- 氟苯基) 氨基)-7- 甲氧基 -6- 羟基 - 喹唑啉 (145mg, 0.46mmol, 1eq), 碳酸钾 (128mg, 0.92mmol, 2eq) 在 DMF (10mL) 体系中加热至 80℃ 反应过夜。反应结束后, 冷却至室温, 加入 100mL 二氯甲烷, 分别用饱和食盐水 (20mL × 3), 水洗

(20mL×2),无水硫酸钠干燥,过滤,滤液浓缩,残留物经柱层析分离(20:1(v/v)二氯甲烷/甲醇)纯化得到目标产物为黄色固体(60mg,28.00%,纯度95.00%)。

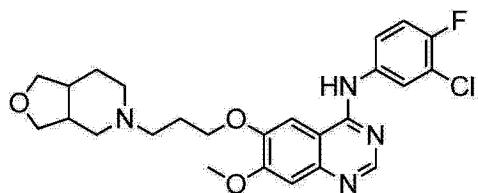
[1170] MS(ESI, pos. ion) m/z :503.1(M+1) ;

[1171] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :2.04–2.10(2H, m), 2.21–2.48(3H, m), 2.60–2.63(2H, m), 2.92–3.08(2H, m), 3.56–3.62(2H, m), 3.67–3.72(1H, m), 3.76–3.82(2H, m), 3.52–3.53(1H, m), 3.97(2H, s), 4.08–4.15(2H, m), 7.10–7.15(1H, m), 7.21(1H, s), 7.31(1H, s), 7.62–7.65(1H, m), 7.93–7.94(1H, m), 8.62(1H, s) ppm.

[1172] 实施例 37

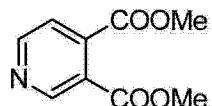
[1173] 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(3-氮-8-氧杂双环[4.3.0]壬烷-3基)-丙氧基)-喹唑啉

[1174]



[1175] 步骤 1) 3,4-二甲酸甲酯 - 吡啶

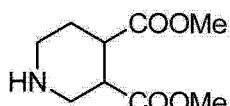
[1176]



[1177] 冰浴条件下,将氯化亚砜(21.4mL,300.00mmol,5eq)滴加到3,4-二甲酸-吡啶(10.00g,60.00mmol,1eq),催化量DMAP(50mg)在300mL无水甲醇体系中,滴加完毕,加热回流反应48小时。冷却至室温,减压移除溶剂,粗产物用饱和碳酸钾水溶液调pH值至8,二氯甲烷(200mL)萃取,有机相用水洗(50mL),无水硫酸钠干燥,过滤,滤液浓缩后得到目标产物为浅黄色油状物(8.00g,68.00%)。MS(ESI, pos. ion) m/z :196.05(M+1).

[1178] 步骤 2) 3,4-二甲酸甲酯 - 呓啶

[1179]

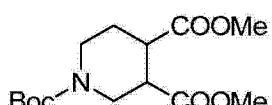


[1180] 将3,4-二甲酸甲酯-吡啶(1.00g,5.10mmol,1eq)与氢氧化钯(20mg,0.2eq)加入到20mL冰乙酸中,氢气体系下加热至80℃反应过夜。反应冷却至室温后,过滤除去氢氧化钯,减压浓缩后,加入100mL水,氨水调节pH值至7-8,二氯甲烷萃取(50mL×3),有机层用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液浓缩后得到目标产物为淡黄色油状物(600mg,57.00%)。

[1181] MS(ESI, pos. ion) m/z :201.15(M+1).

[1182] 步骤 3) 1-叔丁基氧酰基-3,4-二甲酸甲酯 - 呓啶

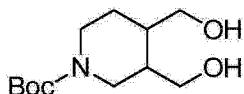
[1183]



[1184] 冰浴条件下, 将 Boc 酸酐 (6.50g, 29.80mmol, 1.2eq) 滴加到 3,4-二甲酸甲酯 - 呲啶 (5.00g, 24.80mmol, 1eq) 与 DMAP (50mg, 催化量) 的乙腈 (100mL) 溶液中, 滴加完毕后, 升至室温反应过夜。减压除去溶剂, 加入 50mL 水, 二氯甲烷萃取 (20mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后得到黄色油状物 (6.20g, 82.00%)。

[1185] 步骤 4) 1-叔丁基氧酰基-3,4-羟甲基-哌啶

[1186]

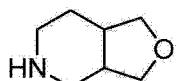


[1187] 冰浴条件下, 将硼氢化钠 (1.26g, 33.20mmol, 2.5eq) 分批加入至化合物 1-叔丁基氧酰基-3,4-二甲酸甲酯-哌啶 (4.00g, 13.30mmol, 1eq) 在 50mL 无水乙醇体系中, 加完后升至室温反应过夜。反应结束后, 除去溶剂后经柱层析分离 (5:1(v/v) 二氯甲烷 / 甲醇) 纯化得到目标产物为白色固体 (3.00g, 92.00%)。

[1188] MS(ESI, pos. ion) m/z: 246.2 (M+1).

[1189] 步骤 5) 3-氮-8-氧杂双环 [4.3.0] 壬烷

[1190]

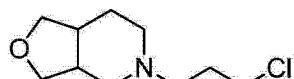


[1191] 将 1-叔丁基氧酰基-3,4-羟甲基-哌啶 (1.00g, 4mmol), 8mL 浓盐酸在 50mL 封管中加热至 95℃ 反应过夜。冷却至室温, 减压除去溶剂, 氢氧化钠调 pH 值至 8, 二氯甲烷 (30mL×2) 萃取, 有机相用水洗 (30mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到黄色油状物粗产物 (300mg, 52.00%)。

[1192] MS(ESI, pos. ion) m/z: 128.2 (M+1).

[1193] 步骤 6) 3-(3-氯-丙基)-3-氮-8-氧杂双环 [4.3.0] 壬烷

[1194]

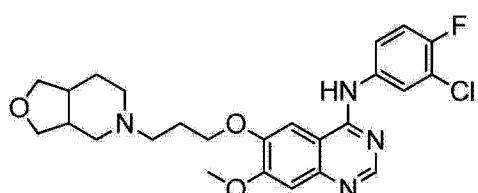


[1195] 将 3-氮-8-氧杂双环 [4.3.0] 壬烷 (300mg, 2.40mmol, 1eq), 氯溴丙烷 (760mg, 4.80mmol, 2eq), 碳酸钾 (736mg, 9.60mmol, 4eq), 在丙酮 (30mL) 体系中加热至回流反应过夜。冷却至室温, 过滤, 滤液浓缩浓缩后经柱层析分离 (20:1(v/v) 二氯甲烷 / 甲醇) 纯化得到目标产物为淡黄色油状物 (223mg, 46.5%)。

[1196] MS(ESI, pos. ion) m/z: 248.05 (M+1).

[1197] 步骤 7) 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-氮-8-氧杂双环 [4.3.0] 壬烷-3-基)-丙氧基-喹唑啉

[1198]



[1199] 氮气保护下, 将 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-羟基-喹唑啉(140mg, 0.44mmol, 1eq), 3-(3-氯-丙基)-3-氮-8-氧杂双环[4.3.0]壬烷(90mg, 0.44mmol, 1eq), 碳酸钾(135mg, 0.98mmol, 2eq)在DMF(10mL)体系中加热至80℃反应过夜。反应结束后, 冷却至室温, 加入50mL二氯甲烷, 分别用饱和食盐水(20mL×3)和水(20mL×2)洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后经柱层析分离(20:1(v/v)二氯甲烷/甲醇)纯化得到目标产物为黄色固体(50mg, 25.00%, 纯度96.00%)。

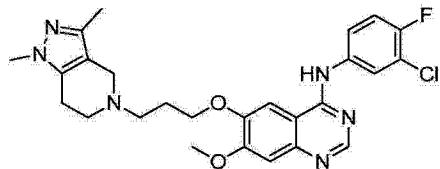
[1200] MS(ESI, pos. ion) m/z: 487.1 (M+1) ;

[1201] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 1.76–1.77(1H, m), 2.24–2.48(3H, m), 2.50–2.64(2H, m), 2.68–2.71(2H, m), 2.73–2.75(2H, m), 2.96–3.03(3H, m), 3.07–3.12(1H, m), 3.61–3.90(2H, m), 4.24–4.27(2H, m), 7.06–7.10(1H, m), 7.16(1H, s), 7.76–7.82(1H, m), 7.82(1H, s), 8.09–8.11(1H, m), 8.59(1H, s) ppm.

[1202] 实施例 38

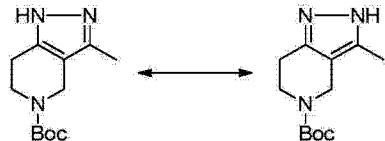
[1203] N-(3-氯-4-氟苯基)-6-(3-(1,3-二甲基-6-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶5(4H)-基)丙氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-胺

[1204]



[1205] 步骤 1) 叔丁基-3-甲基-6-1,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-C]吡啶-5(4H)-甲酸叔丁酯

[1206]

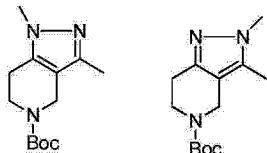


[1207] 叔丁基-3-乙酰基-4-氧化哌啶-1-甲酸叔丁酯(10.00g, 41.44mmol, 1.0eq), 溶解在乙醇中, 室温下将98%水合肼(3.11ml, 62.16mmol, 1.5eq)升温至90℃, 回流反应2.0h, 浓缩反应液, 得到7.5g黄色油状物(得到的是两个互变异构体), 产率76.5%, 未经纯化直接投入下一步。

[1208] MS(ESI, pos. ion) m/z: 238.31 (M+1) ;

[1209] 步骤 2) 1,3-二甲基-6-叔丁基-1,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5(4H)-甲酸叔丁酯和2,3-二甲基-6-叔丁基-1,7-二氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5(4H)-甲酸叔丁酯

[1210]



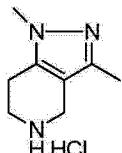
[1211] 叔丁基-3-甲基-6-1,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-C]吡啶-5(4H)-甲酸叔丁

酯 (7.50g, 29.84mmol, 1.0eq) 溶解在丙酮中, 室温下将碳酸钾 (13.00g, 3.0eq) 和碘甲烷 (2.20ml, 1.2eq) 加入, 升温至回流反 1.5h, 浓缩反应液, 剩余物柱分离 (洗脱剂 : 90DCM:1MeOH), 得到 1,3-二甲基-6-叔丁基-1,7-二氢-1H-吡唑并 [4,3-c] 吡啶-5(4H)-甲酸叔丁酯 3.0g, 产率 37.97%; 2,3-二甲基-6-叔丁基-1,7-二氢-2H-吡唑并 [4,3-c] 吡啶-5(4H)-甲酸叔丁酯 3.5g, 产率 44.30%。

[1212] MS (ESI, pos. ion) m/z: 252.32 (M+1);

[1213] 步骤 3) 1,3-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并 [4,3-C] 吡啶盐酸盐

[1214]

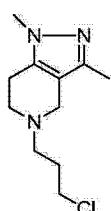


[1215] 1,3-二甲基-6-叔丁基-1,7-二氢-1H-吡唑并 [4,3-c] 吡啶-5(4H)-甲酸叔丁酯 3.00g, 溶解在甲醇中, 室温下将 3.0M 的氯化氢乙酸乙酯溶解加入, 搅拌反应 3.0h, 有白色固体析出, 过滤, 干燥得到 2.00g 白色固体, 产率 90.90%。

[1216] MS (ESI, pos. ion) m/z: 152.21 (M+1);

[1217] 步骤 4) 5-(3-氯丙基)-1,3-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并 [4,3-c] 吡啶

[1218]

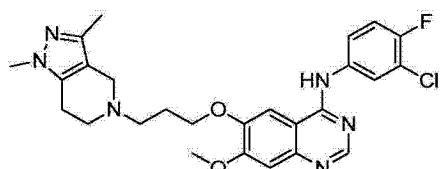


[1219] 1,3-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并 [4,3-C] 吡啶盐酸盐 (2.00g, 13.22mmol, 1.0eq) 和碳酸钾 (5.47g, 39.66mmol, 3.0eq) 溶解在 40ml 丙酮中, 室温下将氯溴丙烷 (4.16g, 26.44mmol, 2.0eq) 加入, 升温至回流反应 5.0h, 过滤, 母液浓缩柱分离纯化 (洗脱剂 : 100DCM:1MeOH), 得到 1.50g 黄色油状物, 产率 51.02%。

[1220] MS (ESI, pos. ion) m/z: 228.73 (M+1);

[1221] 步骤 5) N-(3-氯-4-氟苯基)-6-(3-(1,3-二甲基-6-6,7-二氢-1H-吡唑并 [4,3-c] 吡啶 5(4H)-基)丙氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-胺

[1222]



[1223] 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-醇 (0.50g, 0.16mmol, 1.0eq) 和碳酸钾 (0.05g, 0.32mmol, 2.0eq) 溶解在 20ml DMF 中, 室温下将 5-(3-氯丙基)-1,3-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并 [4,3-c] 吡啶 (0.05g, 0.19mmol, 1.2eq) 加入, 升温至 80°C 反应 8.0h, 加压蒸出 DMF, 剩余物倒入 100ml 水和 150ml 二氯甲烷的混合物液中, 分出有机层, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 剩余物柱分离纯化 (洗脱剂 : 30DCM:1MeOH), 得到 0.20g 黄色固体,

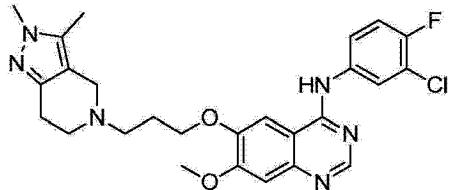
纯度 95.21%，产率 24.98%。¹H NMR(400MHz, d⁶-DMSO) δ : 1.91–2.08 (m, J = 4.0Hz 2H), 2.51 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.79–2.89 (m, 6H), 2.90–2.96 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.19 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.12Hz, 1H), 7.54 (s, 2H), 8.11 (t, J = 5.16Hz, 1H), 8.50 (s, 1H) ppm.

[1224] MS (ESI, pos. ion) m/z: 513.02 (M+1) ;

[1225] 实施例 39

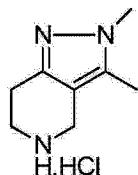
[1226] N-(3-氯-4-氟苯基)-6-(3-(2,3-二甲基-6-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶5(4H)-基)丙氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-胺

[1227]



[1228] 步骤 1) 2,3-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-C]吡啶盐酸盐

[1229]

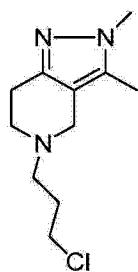


[1230] 2,3-二甲基-6-叔丁基-1,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5(4H)-甲酸叔丁酯 3.0g, 溶解在甲醇中, 室温下将 3.0M 的氯化氢乙酸乙酯溶解加入, 搅拌反应 3.0h, 有白色固体析出, 过滤, 干燥得到 2.10g 白色固体, 产率 91.90%。

[1231] MS (ESI, pos. ion) m/z: 152.21 (M+1) ;

[1232] 步骤 2) 5-(3-氯丙基)-2,3-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶

[1233]

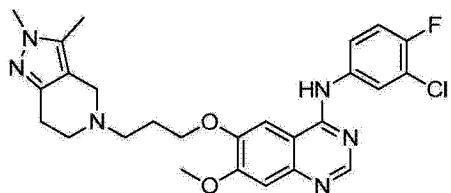


[1234] 2,3-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-C]吡啶盐酸盐 (2.0g, 13.22mmol, 1.0eq) 和碳酸钾 (5.47g, 39.66mmol, 3.0eq) 溶解在 40ml 丙酮中, 室温下将氯溴丙烷 (4.16g, 26.44mmol, 2.0eq) 加入, 升温至回流反应 5.0h, 过滤, 母液浓缩柱分离纯化 (洗脱剂: 100DCM: 1MeOH), 得到 1.3g 黄色油状物, 产率 44.21%。

[1235] MS (ESI, pos. ion) m/z: 228.73 (M+1) ;

[1236] 步骤 3) N-(3-氯-4-氟苯基)-6-(3-(2,3-二甲基-6-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶5(4H)-基)丙氧基)-7-甲氧基喹唑啉-4-胺

[1237]



[1238] 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-醇 (0.50g, 0.16mmol, 1.0eq) 和碳酸钾 (0.05g, 0.32mmol, 2.0eq) 溶解在 20ml DMF 中, 室温下将 5-(3-氯丙基)-2,3-二甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并 [4,3-c] 吡啶 (0.05g, 0.19mmol, 1.2eq) 加入, 升温至 80℃ 反应 8.0h, 加压蒸出 DMF, 剩余物倒入 100ml 水和 150ml 二氯甲烷的混合物液中, 分出有机层, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 剩余物柱分离纯化 (洗脱剂 :30DCM:1MeOH), 得到 0.17g 黄色固体, 纯度 96.27%, 产率 21.23%。

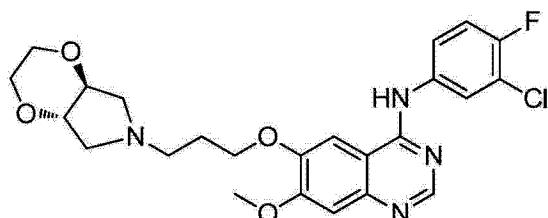
[1239] ¹H NMR (400MHz, d⁶-DMSO) δ : 1.93–2.18 (m, J = 4.0Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.90–2.95 (m, 6H), 2.97–3.01 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.19–4.25 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.42Hz, 1H), 7.57–7.61 (m, 2H), 8.17 (t, J = 5.66Hz, 1H), 8.61 (s, 1H) ppm.

[1240] MS (ESI, pos. ion) m/z: 513.02 (M+1) ;

[1241] 实施例 40

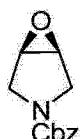
[1242] 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-((1R, 5R)-2,5-二氧-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷-8-基)丙氧基)-喹唑啉

[1243]



[1244] 步骤 1 :(3S, 4R)-3, 4-环氧丙烷并吡咯烷-1-甲酸苄酯

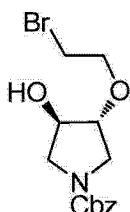
[1245]



[1246] 在低温 0℃ 下, 间氯过氧苯甲酸 (3.00g, 14.80mmol) 缓慢加到 2,5-二氢吡咯烷-1-甲酸苄酯 (2.00g, 9.80mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 中, 室温反应 13h 后, 饱和硫代硫酸钠溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 除去溶剂, 浓缩液进行柱分离, (展开剂 : Petroleum ether/EtOAc = 5/1, 淋洗剂 : Petroleum ether/EtOAc = 6/1) 得到 1.75g 无色油状物, 收率 : 81.02%。

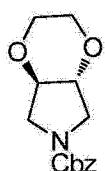
[1247] 步骤 2 :(3R, 4R)-3-羟基-4-(2-溴乙氧基)吡咯烷-1-甲酸苄酯

[1248]



[1249] 在 0℃ 下, 三氟化硼乙醚 (11.0uL, 0.091mmol) 加入到 (3S,4R)-3,4-环氧丙烷并吡咯烷-1-甲酸苄酯 (0.20mg, 0.91mmol) 的含有乙二醇 (0.30mL, 5.45mmol) 二氯甲烷 (10mL) 溶液中, 逐渐升到室温搅拌 6h, 加入水淬灭, 二氯甲烷萃取, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 除去溶剂, 浓缩液进行柱分离, (展开剂 :Petroleum ether/EtOAc = 5/1, 淋洗剂 :Petroleum ether/EtOAc = 6/1) 得到 0.12g 无色油状物, 收率 :38.71%。步骤 3) (1R,5R)-N-苄氧酰基-2,5-二氧-8-氮杂双环 [4.3.0] 壬烷

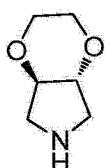
[1250]



[1251] 在 室温下, 向 (3R,4R)-3-羟基-4-(2-溴乙氧基)吡咯烷-1-甲酸苄酯 (0.20g, 0.58mmol) 的乙醇溶液 (5mL) 中加入氢氧化钾 (32.0mg, 0.58mmol) 的乙醇溶液 (5mL), 置于 85℃ 的油浴中反应 0.5h, 加入水淬灭, 二氯甲烷萃取, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 除去溶剂, 浓缩液进行柱分离, (展开剂 :Petroleum ether/EtOAc = 3/1, 淋洗剂 :Petroleum ether/EtOAc = 5/1) 得到 0.11g 无色油状物, 收率 :73.33%。

[1252] 步骤 4) (1R,5R)-2,5-二氧-8-氮杂双环 [4.3.0] 壬烷

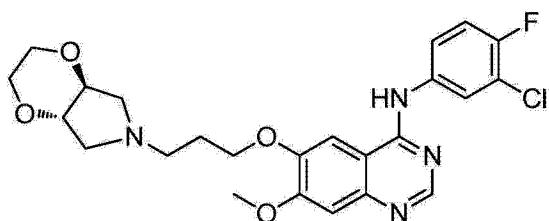
[1253]



[1254] 将含有 (1R,5R)-N-苄氧酰基-2,5-二氧-8-氮杂双环 [4.3.0] 壬烷 (140.0mg, 0.53mmol)、10% Pd/C (0.56mg, 0.053mmol) 的四氢呋喃溶液 (6mL) 置于 50℃ 油浴中反应 5.0h, 检测原料反应完毕, 过滤, 浓缩, 直接进行下一步反应。

[1255] 步骤 5) 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-((1R,5R)-2,5-二氧-8-氮杂双环 [4.3.0] 壬烷-8-基)丙氧基)-喹唑啉

[1256]



[1257] 分别将 (1R,5R)-2,5-二氧-8-氮杂双环 [4.3.0] 壬烷 (129.0mg, 1.0mmol)、碳

酸钾 (217.0mg, 1.56mmol)、四丁基碘化铵 (44.0mg, 0.12mmol) 和化合物 4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-氯-丙氧基)-喹唑啉 (475.0mg, 1.20mmol) 加入到含 DMF (15mL) 的 50mL 的圆底烧瓶内, 60℃反应 9h, 倒入 10mL 的冰水中, 二氯甲烷萃取, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 除去溶剂, 浓缩液进行柱分离, (展开剂: DCM/MeOH = 10/1, 淋洗剂: DCM/MeOH = 30/1) 得到 120mg 浅黄色固体, 收率: 24.50%, 纯度: 94.43%。

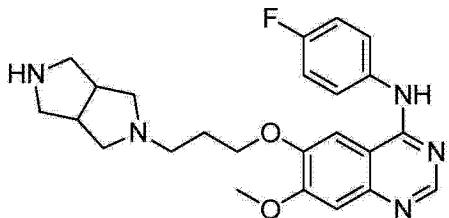
[1258] MS (ESI, pos. ion) m/z: 489.9 (M+1) ;

[1259] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 2.04 (m, 2H), 2.6 (br, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 3.64 (t, J = 6.08Hz, 2H), 3.80 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 4.16 (t, J = 6.48Hz, 2H), 7.14 (t, J = 8.76Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.90 (dd, J₁ = 6.48Hz, J₂ = 2.56Hz, 1H), 8.65 (s, 1H) ppm.

[1260] 实施例 41

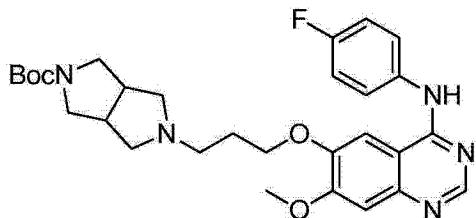
[1261] 4-(4-氟苯基氨基)-7-甲氧基-6-(3-(3,7-二氮杂双环[3.3.0]辛烷-7-基)-丙氧基)-喹唑啉

[1262]



[1263] 步骤 1) 4-(4-氟苯基氨基)-7-甲氧基-6-(3-(N-叔丁基氧酰基-3,7-二氮杂双环[3.3.0]辛烷-7-基)-丙氧基)-喹唑啉

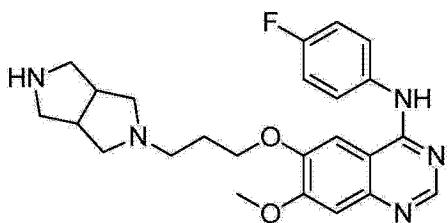
[1264]



[1265] 室温下, N-叔丁基氧酰基-3,7-二氮杂双环[3.3.0]辛烷 (0.94g) 加入到 4-(4-氟苯基氨基)-7-甲氧基-6-(3-氯-丙氧基)-喹唑啉 (1.23g)、K₂CO₃ (1.79g) 和催化量的 KI 的 DMF (20mL) 的体系中, 继续 80℃加热 8h, 加入水稀释后, 二氯甲烷萃取, 有机层用无水 Na₂SO₄ 干燥 1h, 过滤, 滤液浓缩后柱层析分离, (展开剂: 10DCM:1MeOH, 淋洗剂: 30DCM:1MeOH), 得到 1.14g 白色固体, 收率: 62.30%。

[1266] 步骤 2) 4-(4-氟苯基氨基)-7-甲氧基-6-(3-(3,7-二氮杂双环[3.3.0]辛烷-7-基)-丙氧基)-喹唑啉

[1267]



[1268] 室温下,4-(4-氟苯基氨基)-7-甲氧基-6-(3-(N-叔丁基氨基酰基)-3,7-二氮杂双环[3.3.0]辛烷-7-基)-丙氧基)-喹唑啉(1.14g)的DCM(30mL)的溶液中加入氯化氢的乙酸乙酯溶液,继续室温搅拌6h,过滤得到粗产品,用MeOH/EA混合溶液进行重结晶,得到0.83g白色固体,收率:89.50%,HPLC纯度:95.23%.

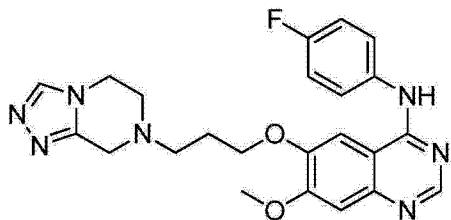
[1269] MS(ESI, pos. ion)m/z:438.2(M+1);

[1270] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ:1.83–1.88(m, 4H), 2.32–2.45(m, 6H), 2.66–2.76(m, 4H), 4.03(s, 3H), 4.15(t, J = 7.2Hz, 2H), 7.15(s, 1H), 7.23(s, 1H), 7.40(s, 1H), 7.53–7.60(m, 2H), 7.90–7.93(m, 1H), 8.66(s, 1H) ppm.

[1271] 实施例42

[1272] 4-(4-氟-苯基氨基)-7-甲氧基-6-(3-[1,2,4]三氮唑[4,3-a]并哌嗪-7-基)-丙氧基)喹唑啉

[1273]



[1274] [1,2,4]三氮唑并[4,3-a]哌嗪(0.16g)溶于DMF(8mL)中,加入碳酸银(0.98g),室温搅拌下加入4-(4-氟苯基氨基)-7-甲氧基-6-(3-氯丙氧基)-喹唑啉(0.32g)的DMF(2mL)中,氮气保护下加热升温到80℃反应36h。停止加热,降至室温后向体系中加入二氯甲烷(100mL),饱和食盐水洗(100mL×3),有机层用无水硫酸钠干燥。过滤,滤液浓缩后柱层析分离(淋洗剂:CH₂Cl₂/CH₃OH = 20/1)得到产品87.70mg,收率:20.41%,纯度:90.53%。

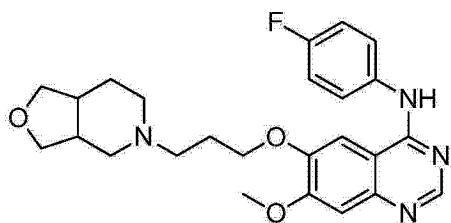
[1275] MS(ESI, pos. ion)m/z:450.2(M+1);

[1276] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ:2.02–2.10(m, 2H), 2.68(t, J = 13.20Hz, 2H), 3.03(t, J = 10.80Hz, 2H), 3.75(s, 2H), 3.89(s, 3H), 4.03(t, J = 10.80Hz, 2H), 4.08(t, J = 12.40Hz, 2H), 7.12(m, 1H), 7.26(s, 1H), 7.29(t, J = 6.00Hz, 1H), 7.38(s, 1H), 7.54–7.58(m, 2H), 7.81–7.84(m, 1H), 8.07(s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.70(s, 1H) ppm.

[1277] 实施例43

[1278] 4-(4-氟苯基氨基)-7-甲氧基-6-(3-(3-氮-8-氧杂双环[4.3.0]壬烷-3基)-丙氧基)-喹唑啉

[1279]



[1280] 氮气保护下, 将 4-(4-氟苯基氨基)-7-甲氧基-6-羟基-2H-吡唑啉(140mg, 0.44mmol, 1eq), 3-(3-氯-丙基)-3-氮-8-氧杂双环[4.3.0]壬烷(90mg, 0.44mmol, 1eq), 碳酸钾(135mg, 0.98mmol, 2eq)在DMF(10mL)体系中加热至80℃反应过夜。反应结束后, 冷却至室温, 加入50mL二氯甲烷, 分别用饱和食盐水(20mL×3)和水(20mL×2)洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后经柱层析分离(20:1(v/v)二氯甲烷/甲醇)纯化得到目标产物为黄色固体(50mg, 25.00%, 纯度96.56%)。

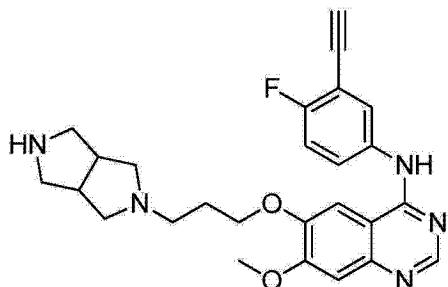
[1281] MS(ESI, pos. ion) m/z : 453.2(M+1) ;

[1282] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ : 1.76–1.77(2H, m), 2.24–2.48(3H, m), 2.50–2.64(3H, m), 2.68–2.71(2H, m), 2.73–2.75(2H, m), 2.96–3.03(3H, m), 3.07–3.12(2H, m), 3.61–3.90(2H, m), 4.24–4.27(2H, m), 7.02(1H, s), 7.06–7.10(1H, m), 7.16(1H, s), 7.76–7.82(1H, m), 7.82(1H, s), 8.09–8.11(1H, m), 8.59(1H, s) ppm.

[1283] 实施例 44

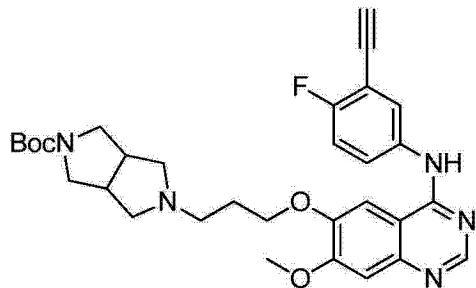
[1284] 4-((3-乙炔基-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(3,7-二氮杂双环[3.3.0]辛烷-7-基)-丙氧基)-2H-吡唑啉

[1285]



[1286] 步骤 1) 4-((3-乙炔基-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(N-叔丁基氧酰基)-3,7-二氮杂双环[3.3.0]辛烷-7-基)-丙氧基)-2H-吡唑啉

[1287]

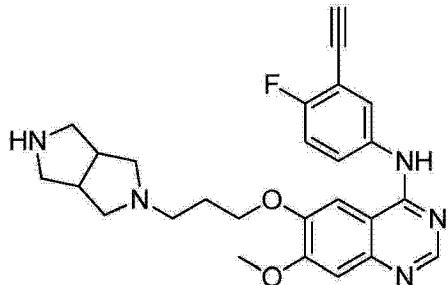


[1288] 室温下, N-叔丁基氧酰基-3,7-二氮杂双环[3.3.0]辛烷(0.78g)加入到4-((3-乙炔基-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-氯-丙氧基)-2H-吡唑啉(1.09g)、 K_2CO_3 (0.59g)和催化量的KI的DMF(20mL)的体系中, 继续80℃加热8h, 加入水稀释后,

二氯甲烷萃取,有机层用无水 Na_2SO_4 干燥 1h,过滤,滤液浓缩后柱层析分离,(展开剂:10DCM:1MeOH,淋洗剂:30DCM:1MeOH),得到 1.03g 白色固体,收率:65.50%。

[1289] 步骤 2)4-((3-乙炔基-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(3,7-二氮杂双环[3.3.0]辛烷-7-基)-丙氧基)-喹唑啉

[1290]



[1291] 室温下,4-((3-乙炔基-4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(N-叔丁基氧酰基-3,7-二氮杂双环[3.3.0]辛烷-7-基)-丙氧基)-喹唑啉(1.03g)的DCM(30mL)的溶液中加入氯化氢的乙酸乙酯溶液,继续室温搅拌6h,过滤得到粗产品,用MeOH/EA混合溶液进行重结晶,得到0.78g白色固体,收率:92.60%,HPLC纯度:95.04%.

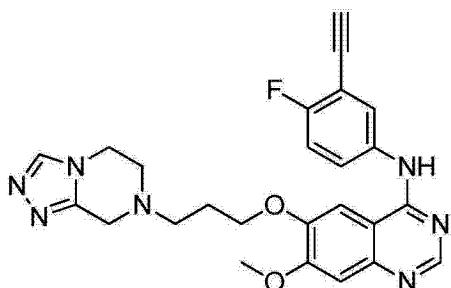
[1292] MS(ESI, pos. ion) m/z: 462.2 (M+1) ;

[1293] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1.83-1.88(m, 4H), 2.32-2.45(m, 6H), 2.66-2.76(m, 4H), 4.03(s, 3H), 4.06(s, 1H), 4.15(t, J = 7.2Hz, 2H), 7.15(s, 1H), 7.23(s, 1H), 7.40(s, 1H), 7.53-7.60(m, 1H), 7.90-7.93(m, 1H), 8.66(s, 1H) ppm.

[1294] 实施例 45

[1295] 4-((3-乙炔基-4-氟-苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-[1,2,4]三氮唑[4,3-a]并哌嗪-7-基)-丙氧基)-喹唑啉

[1296]



[1297] [1,2,4]三氮唑并[4,3-a]哌嗪(0.15g)溶于DMF(8mL)中,加入碳酸银(1.02g),室温搅拌下加入4-(4-氟苯基氨基)-7-甲氧基-6-(3-氯丙氧基)-喹唑啉(0.36g)的DMF(2mL)中,氮气保护下加热升温到80℃反应36h。停止加热,降至室温后向体系中加入二氯甲烷(100mL),饱和食盐水洗(100mL×3),有机层用无水硫酸钠干燥。过滤,滤液浓缩后柱层析分离(淋洗剂: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 20/1$)得到产品92.70mg,收率:21.31%,纯度:91.45%。

[1298] MS(ESI, pos. ion) m/z: 474.2 (M+1) ;

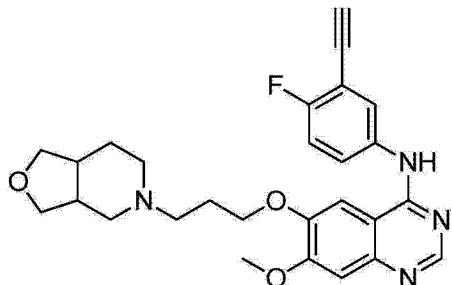
[1299] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 2.03-2.10(m, 2H), 2.68(t, J = 13.20Hz, 2H), 3.03(t, J = 10.80Hz, 2H), 3.75(s, 2H), 3.89(s, 3H), 3.99(s, 1H), 4.03(t, J =

10.80Hz, 2H), 4.08(t, $J = 12.40\text{Hz}$, 2H), 7.03(m, 1H), 7.24(s, 1H), 7.32(m, 1H), 7.38(s, 1H), 7.81–7.84(m, 1H), 8.46(s, 1H), 8.70(s, 1H) ppm.

[1300] 实施例 46

[1301] 4–((3–乙炔基–4–氟苯基)氨基)–7–甲氧基–6–(3–(3–氮–8–氧杂双环[4.3.0]壬烷–3基)–丙氧基)–喹唑啉

[1302]



[1303] 氮气保护下, 将 4–((3–乙炔基–4–氟苯基)氨基)–7–甲氧基–6–羟基–喹唑啉 (220mg, 0.71mmol, 1eq), 3–(3–氯–丙基)–3–氮–8–氧杂双环[4.3.0]壬烷 (174mg, 0.44mmol, 1.2eq), 碳酸钾 (197mg, 1.42mmol, 2eq) 在 DMF(10mL) 体系中加热至 80℃ 反应过夜。反应结束后, 冷却至室温, 加入 50mL 二氯甲烷, 分别用饱和食盐水 (20mL×3) 和水 (20mL×2) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后经柱层析分离 (20:1(v/v) 二氯甲烷 / 甲醇) 纯化得到目标产物为黄色固体 (110mg, 32.50%, 纯度 97.45%)。

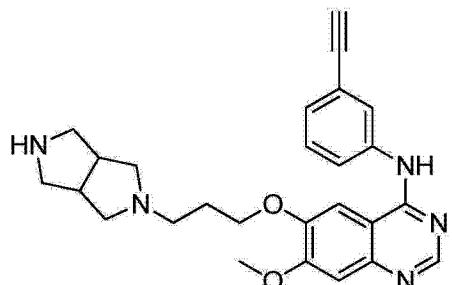
[1304] MS(ESI, pos. ion) m/z: 477.2(M+1) ;

[1305] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.76–1.77(2H, m), 2.24–2.48(3H, m), 2.50–2.64(2H, m), 2.68–2.71(3H, m), 2.73–2.75(2H, m), 2.96–3.03(3H, m), 3.07–3.12(2H, m), 3.61–3.90(2H, m), 4.07(1H, s), 4.24–4.27(2H, m), 7.06–7.10(1H, m), 7.16(1H, s), 7.76–7.82(1H, m), 7.82(1H, s), 8.09–8.11(1H, m), 8.59(1H, s) ppm.

[1306] 实施例 47

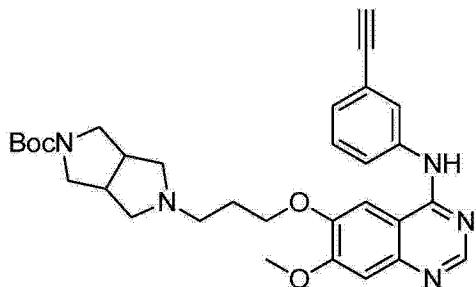
[1307] 4–((3–乙炔基苯基)氨基)–7–甲氧基–6–(3–(3,7–二氮杂双环[3.3.0]辛烷–7–基)–丙氧基)–喹唑啉

[1308]



[1309] 步骤 1) 4–((3–乙炔基苯基)氨基)–7–甲氧基–6–(3–(N–叔丁基氧酰基–3,7–二氮杂双环[3.3.0]辛烷–7–基)–丙氧基)–喹唑啉

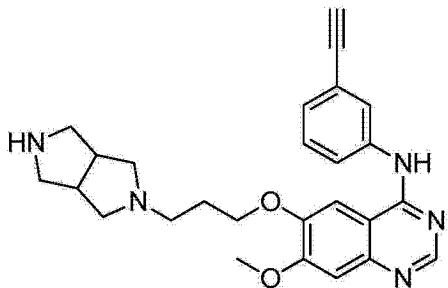
[1310]



[1311] 室温下, N-叔丁基氧酰基 -3, 7- 二氮杂双环 [3. 3. 0] 辛烷 (0. 85g) 加入到 4-((3- 乙炔基苯基) 氨基)-7- 甲氧基-6-(3- 氯- 丙氧基)- 喹唑啉 (1. 20g)、K₂CO₃ (0. 45g) 和催化量的 KI 的 DMF (20mL) 的体系中, 继续 80℃ 加热 8h, 加入水稀释后, 二氯甲烷萃取, 有机层用无水 Na₂SO₄ 干燥 1h, 过滤, 滤液浓缩后柱层析分离, (展开剂 :10DCM:1MeOH, 淋洗剂 :30DCM:1MeOH), 得到 1. 22g 白色固体, 收率 :68. 70%。

[1312] 步骤 2) 4-((3- 乙炔基苯基) 氨基)-7- 甲氧基 -6-(3-(3, 7- 二氮杂双环 [3. 3. 0] 辛烷 -7- 基)- 丙氧基)- 喹唑啉

[1313]



[1314] 室温下, 4-((3- 乙炔基苯基) 氨基)-7- 甲氧基 -6-(3-(N- 叔丁基氧酰基 -3, 7- 二氮杂双环 [3. 3. 0] 辛烷 -7- 基)- 丙氧基)- 喹唑啉 (1. 22g) 的 DCM (30mL) 的溶液中加入 氯化氢的乙酸乙酯溶液, 继续室温搅拌 6h, 过滤得到粗产品, 用 MeOH/EA 混合溶液进行重结晶, 得到 0. 91g 白色固体, 收率 :90. 50%, HPLC 纯度 :94. 65% .

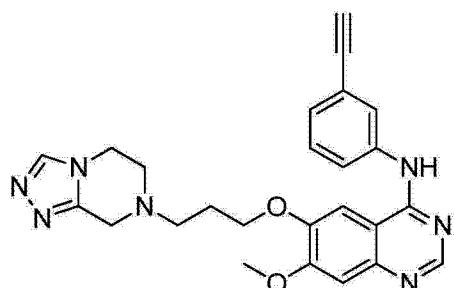
[1315] MS (ESI, pos. ion) m/z: 444. 2 (M+1) ;

[1316] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ :1. 84-1. 89 (m, 4H), 2. 38-2. 44 (m, 6H), 2. 69-2. 76 (m, 4H), 3. 95 (s, 3H), 4. 03 (s, 1H), 4. 14 (t, J = 7. 2Hz, 2H), 7. 13 (s, 1H), 7. 25 (s, 1H), 7. 43 (s, 1H), 7. 55-7. 60 (m, 1H), 7. 90-7. 93 (m, 1H), 8. 68 (s, 1H) ppm.

[1317] 实施例 48

[1318] 4-((3- 乙炔基苯基) 氨基)-7- 甲氧基 -6-(3-([1, 2, 4] 三氮唑 [4, 3-a] 并哌嗪 -7- 基)- 丙氧基)- 喹唑啉

[1319]



[1320] [1, 2, 4] 三氮唑并 [4, 3-a] 哌嗪 (0.17g) 溶于 DMF (8mL) 中, 加入碳酸银 (1.29g), 室温搅拌下加入 4-((3-乙炔基苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-氯丙氧基)-唑啉 (0.45g) 的 DMF (2mL) 中, 氮气保护下加热升温到 80℃ 反应 36h。停止加热, 降至室温后向体系中加入二氯甲烷 (100mL), 饱和食盐水洗 (100mL×3), 有机层用无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩后柱层析分离 (淋洗剂 :CH₂Cl₂/CH₃OH = 20/1) 得到产品 114mg, 收率 :20.50%, 纯度 :90.63%。

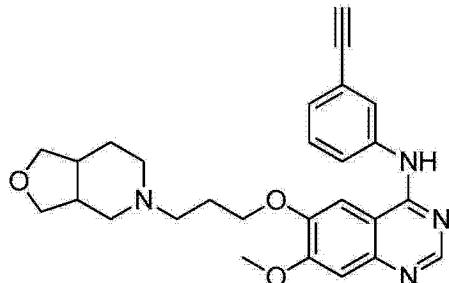
[1321] MS (ESI, pos. ion) m/z: 456.2 (M+1) ;

[1322] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 2.03–2.10 (m, 2H), 2.68 (t, J = 13.20Hz, 2H), 3.03 (t, J = 10.80Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.99 (s, 1H), 4.03 (t, J = 10.80Hz, 2H), 4.08 (t, J = 12.40Hz, 2H), 7.03 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.81–7.84 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.70 (s, 1H) ppm.

[1323] 实施例 49

[1324] 4-((3-乙炔基苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(3-氮-8-氧杂双环[4.3.0]壬烷-3基)-丙氧基)-唑啉

[1325]



[1326] 氮气保护下, 将 4-((3-乙炔基苯基)氨基)-7-甲氧基-6-羟基-唑啉 (250mg, 0.68mmol, 1eq), 3-(3-氯-丙基)-3-氮-8-氧杂双环[4.3.0]壬烷 (280mg, 0.82mmol, 1.2eq), 碳酸钾 (188mg, 1.36mmol, 2eq) 在 DMF (10mL) 体系中加热至 80℃ 反应过夜。反应结束后, 冷却至室温, 加入 50mL 二氯甲烷, 分别用饱和食盐水 (20mL×3) 和水 (20mL×2) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后经柱层析分离 (20:1 (v/v) 二氯甲烷 / 甲醇) 纯化得到目标产物为黄色固体 (140mg, 45.50%, 纯度 98.47%)。

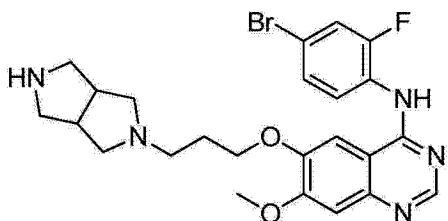
[1327] MS (ESI, pos. ion) m/z: 459.2 (M+1) ;

[1328] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.73–1.75 (2H, m), 2.35–2.46 (3H, m), 2.54–2.68 (2H, m), 2.65–2.70 (3H, m), 2.72–2.76 (2H, m), 2.96–3.03 (3H, m), 3.05–3.10 (2H, m), 3.71–3.90 (2H, m), 4.03 (1H, s), 4.22–4.27 (2H, m), 7.06–7.12 (1H, m), 7.13 (1H, s), 7.76–7.82 (2H, m), 7.85 (1H, s), 8.06–8.11 (1H, m), 8.55 (1H, s) ppm.

[1329] 实施例 50

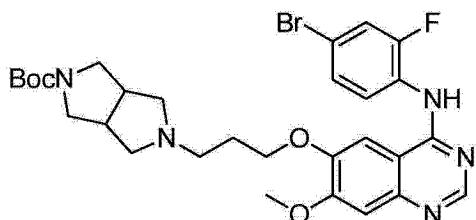
[1330] 4-((2-氟-4-溴苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(3,7-二氮杂双环[3.3.0]辛烷-7-基)-丙氧基)-唑啉

[1331]



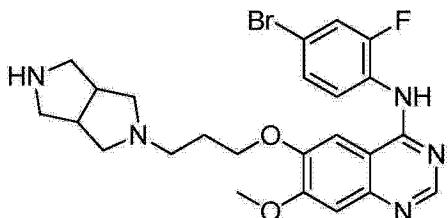
[1332] 步骤1)4-((2-氟-4-溴苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(N-叔丁基氧酰基-3,7-二氮杂双环 [3.3.0] 辛烷-7-基)-丙氧基)- 噻唑啉

[1333]



[1334] 室温下, N-叔丁基氧酰基-3,7-二氮杂双环 [3.3.0] 辛烷 (0.78g) 加入到 4-((2-氟-4-溴苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-氯-丙氧基)- 噻唑啉 (1.25g)、K₂CO₃ (0.78g) 和催化量的 KI 的 DMF (20mL) 的体系中, 继续 80 °C 加热 8h, 加入水稀释后, 二氯甲烷萃取, 有机层用无水 Na₂SO₄ 干燥 1h, 过滤, 滤液浓缩后柱层析分离, (展开剂 : 10DCM:1MeOH, 淋洗剂 : 30DCM:1MeOH), 得到 1.16g 白色固体, 收率 : 66.50 %。步骤2)4-((2-氟-4-溴苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(3,7-二氮杂双环 [3.3.0] 辛烷-7-基)-丙氧基)- 噻唑啉

[1335]



[1336] 室温下, 4-((2-氟-4-溴苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(N-叔丁基氧酰基-3,7-二氮杂双环 [3.3.0] 辛烷-7-基)-丙氧基)- 噻唑啉 (1.16g) 的 DCM (30mL) 的溶液中加入氯化氢的乙酸乙酯溶液, 继续室温搅拌 6h, 过滤得到粗产品, 用 MeOH/EA 混合溶液进行重结晶, 得到 0.90g 白色固体, 收率 : 92.60 %, HPLC 纯度 : 95.57 % .

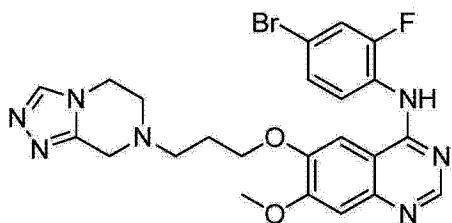
[1337] MS (ESI, pos. ion) m/z: 516.1 (M+1) ;

[1338] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.80–1.85 (m, 4H), 2.40–2.44 (m, 5H), 2.70–2.76 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 4.03 (s, 1H), 4.14 (t, J = 7.2Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.55–7.60 (m, 1H), 7.90–7.93 (m, 1H), 8.68 (s, 1H) ppm.

[1339] 实施例 51

[1340] 4-((2-氟-4-溴苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-([1,2,4] 三氮唑 [4,3-a] 并哌嗪-7-基)-丙氧基)- 噻唑啉

[1341]



[1342] [1, 2, 4] 三氮唑并 [4, 3-a] 哌嗪 (0.15g) 溶于 DMF (8mL) 中, 加入碳酸银 (1.00g), 室温搅拌下加入 4-((2-氟-4-溴苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-氯丙氧基)-2-咪唑啉 (0.40g) 的 DMF (2mL) 中, 氮气保护下加热升温到 80℃ 反应 36h。停止加热, 降至室温后向体系中加入二氯甲烷 (100mL), 饱和食盐水洗 (100mL×3), 有机层用无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩后柱层析分离 (淋洗剂 :CH₂Cl₂/CH₃OH = 20/1) 得到产品 89mg, 收率 :18.50%, 纯度 :91.13%。

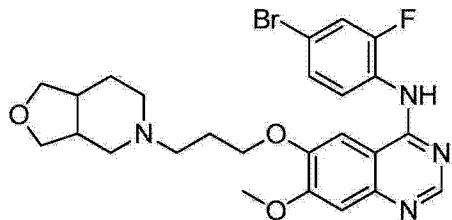
[1343] MS (ESI, pos. ion) m/z: 528.1 (M+1) ;

[1344] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 2.03–2.10 (m, 2H), 2.68 (t, J = 13.20Hz, 2H), 3.03 (t, J = 10.80Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.03 (t, J = 10.80Hz, 2H), 4.08 (t, J = 12.40Hz, 2H), 7.03 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.81–7.84 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.70 (s, 1H) ppm.

[1345] 实施例 52

[1346] 4-((2-氟-4-溴苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(3-氮-8-氧杂双环[4.3.0]壬烷-3基)-丙氧基)-2-咪唑啉

[1347]



[1348] 氮气保护下, 将 4-((2-氟-4-溴苯基)氨基)-7-甲氧基-6-羟基-2-咪唑啉 (225mg, 0.62mmol, 1eq), 3-(3-氯-丙基)-3-氮-8-氧杂双环[4.3.0]壬烷 (151mg, 0.74mmol, 1.2eq), 碳酸钾 (171mg, 1.24mmol, 2eq) 在 DMF (10mL) 体系中加热至 80℃ 反应过夜。反应结束后, 冷却至室温, 加入 50mL 二氯甲烷, 分别用饱和食盐水 (20mL×3) 和水 (20mL×2) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后经柱层析分离 (20:1(v/v) 二氯甲烷 / 甲醇) 纯化得到目标产物为黄色固体 (199mg, 60.50%, 纯度 98.32%)。

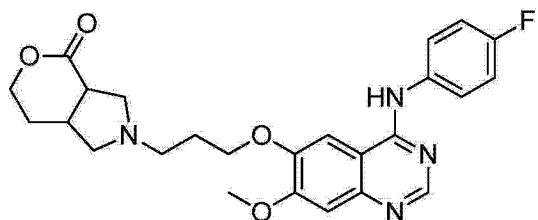
[1349] MS (ESI, pos. ion) m/z: 531.1 (M+1) ;

[1350] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.69–1.73 (2H, m), 2.41–2.46 (3H, m), 2.64–2.66 (2H, m), 2.68–2.70 (3H, m), 2.75–2.82 (2H, m), 3.00–3.03 (3H, m), 3.06–3.10 (2H, m), 3.81–3.85 (2H, m), 4.23–4.27 (2H, m), 7.06–7.12 (1H, m), 7.21 (1H, s), 7.68–7.79 (2H, m), 7.87 (1H, s), 8.06–8.11 (1H, m), 8.65 (1H, s) ppm.

[1351] 实施例 53

[1352] 4-((4-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(3-(2-氧代-3-氧-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷-8-基)-丙氧基)-2-咪唑啉

[1353]



[1354] 2- 氧代 -8-(3- 氯 - 丙基)-3- 氧 -8- 氮杂双环 [4.3.0] 壬烷 (0.25g) 溶于 DMF(8mL) 中, 加入碳酸钾 (3.0eq), 4-((4- 氟苯基) 氨基)-7- 甲氧基 -6- 羟基 - 喹唑啉 (0.38g), 四丁基碘化铵 (0.1eq), 加热至 90°C 反应 10h。二氯甲烷 (100mL) 加入到体系中, 然后水洗多次, 饱和食盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩后柱层析分离 (淋洗剂 :CH₂Cl₂/CH₃OH = 20/1) 得到产品 0.20g, 收率 :32.50% 。纯度 :97.35% 。

[1355] MS (ESI, pos. ion) m/z: 467.2 (M+1) ;

[1356] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 2.06–2.12 (m, 4H), 2.35 (d, J = 2.92Hz, 1H), 2.51–2.58 (m, 3H), 2.76–2.79 (m, 2H), 2.97–3.02 (m, 1H), 3.49–3.50 (m, 1H), 3.52 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 4.18 (d, J = 1.80Hz, 1H), 4.21–4.24 (m, 1H), 4.35–4.40 (m, 1H), 7.13 (t, J = 8.80Hz, 1H), 7.24 (d, J = 9.48Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.95–7.98 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.63 (s, 1H) ppm.

[1357] 实施例 A

[1358] 人肝微粒体稳定性测试

[1359] LC/MS/MS 一般分析方法

[1360] Agilent 6430 系列 LC/MS/MS 质谱仪配备 G4220A 二元注射泵、G1367D 自动采样器和 G1315C UV 检测器;采用 ESI 源、正离子 MRM 模式检测待分析物。在分析期间使用 XBrageTM-C18 柱, 规格为 :2.1×50mm I. D., 3.5 μM(Waters, USA)。流动相是 2mM 甲酸铵, 0.1% 甲酸水溶液 (A); 2mM 甲酸铵, 0.1% 甲酸甲醇溶液 (B); 梯度洗脱, 流速为 0.4mL/min; 柱温保持在 40°C; 进样量为 5 μL。其梯度条件如表 1 所示:

[1361] 表 1 化合物肝微粒体样品分析流动相条件

[1362]

时间 (min)	A 相 (%)	B 相 (%)
0.5	90	10
1.2	10	90
2.5	10	90
2.6	90	10
4	90	10

[1363] 人肝微粒体稳定性测试方法

[1364] 将人肝微粒体置于聚丙烯试管中孵化, 并引导其复制。典型的孵化混合液包

括人肝微粒体 (0.75mg/mL, 蛋白浓度), 目标化合物 (1.5 μM) 和总体积为 200 μL 的 NADPH(6.0mM) 磷酸钾缓冲液 (PBS, 100mM, pH 值为 7.4), 将化合物溶解在 DMSO 中, 并使用 PBS 将其稀释, 使其最终的 DMSO 溶液的浓度为 0.05%。并在 37°C 下与空气相通的水浴中进行孵育, 预孵育 10min 后向混合液中加入蛋白并开始反应。在不同的时间点 (0, 15 和 30min), 加入同体积冰冷乙腈终止反应。样品于 -80°C 下保存直到进行 LC/MS/MS 分析。

[1365] 化合物在人肝微粒体孵化混合物中的浓度是通过 LC/MS/MS 的方法来测定的。

[1366] 通过使用变性的微粒体进行孵育作为阴性对照, 在 37°C 下孵化, 反应在不同的时间点 (0, 15 和 30min) 终止。

[1367] Ketanserin (酮舍林, 1.5 μM) 作为阳性对照, 在 37°C 下孵化, 反应在不同的时间点 (0, 15 和 30min) 终止。每一种测定方法中都包括阳性和阴性对照样品, 以保证微粒体孵化体系的稳定性和完整性。

[1368] 数据分析

[1369] 通过测定不同孵育时间的样品浓度, 以 “Log[药物浓度]” 对 “孵育时间” 作图获得速率常数, 求算出药物半衰期与内在清除率, 以药物半衰期与内在清除率值来评价药物在肝微粒体中的稳定性 CLint (ref. : Naritomi Y, Terashita S, Kimura S, Suzuki A, Kagayama A, Sugiyama Y. Prediction of human hepatic clearance from in vivo animal experiments and in vitro metabolic studies with liver microsomes from animals and humans. Drug Metabolism and Disposition 2001, 29:1316–1324.) 本发明的化合物在人肝微粒体中表现为较高的肝清除率值 (CLint>58.95mL/min/kg)。

[1370] 实施例 B

[1371] 临床前药代动力学评价

[1372] 本发明对本发明化合物在小鼠、大鼠、犬或猴子体内的药代动力学研究进行了评估。本发明化合物以 5% DMSO+5% solutol-15 的水溶液形式进行给药。对于静脉注射给药: 大鼠、犬、猴给予 2mg/kg 的剂量, 小鼠给予 10mg/kg 的剂量。对于口服剂量 (p. o.): 小鼠是 40mg/kg, 大鼠、犬和猴子是 5mg/kg。在时间点为 0.083、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0 和 24 小时取血 (0.3mL), 并在 3,000rpm 下离心 10 分钟。收集血浆溶液, 并于 -20°C 下保存直到进行上述的 LC/MS/MS 分析。

[1373] 口服给药后, 本发明化合物在小鼠和大鼠普遍表现出较高的生物利用度, 在犬和猴体内生物利用度中等。

[1374] 生物活性

[1375] 下述代表性的测定方法, 但并不限于这些方法, 将用于评价本发明化合物的生物活性。

[1376] 实施例 C

[1377] EGFR 抑制活性测试

[1378] 初步研究表明, 本发明所筛选出的化合物都可以抑制 EGFR 的活性。Cisbio 研究产品 HTRF kinEASE STK S1 激酶测定 / 抑制剂筛选 Kit 可以检测磷酸化底物的生成。在一定的缓冲溶液中加入激酶、生物素化的底物、ATP, 酶学反应生成磷酸化的生物素化底物。然后, 加入铕标记的抗磷酸化位点特异性的抗体和 XL665 标记的亲和素。抗体与抗原特异性结合, 生物素与亲和素特异性结合, 使得铕与 XL665 相互拉近, 发生能量共振转移, 可以检

测到 620nm 和 665nm 两个波长的信号,通过这两个信号的比值大小来反应激酶活性的高低。具体试验步骤如图 1 所示:

[1379] 所有的样品和标准品均采用复孔检测,所检测的大部分化合物对 EGFR 均有很高的抑制活性。(具体数据见表 2)

[1380] 表 2 本发明实施例对 EGFR 激酶的抑制活性

[1381]

实施例	IC ₅₀ (nM)						
1	C	12	B	23	C	35	A
2	D	13	A	24	A	36	C
3	B	14	C	25	A	37	C
4	A	15	B	26	A	38	B
5	B	16	C	27	A	39	C
6	A	17	A	28	A	40	A
7	C	18	A	29	A	41	A
8	A	19	A	31	A	42	C
9	C	20	A	32	C	43	B
10	D	21	A	33	A	44	B
11	A	22	A	34	A	45	B

[1382] IC₅₀范 围 如 下 :A = 0.001nM-0.100nM ;B = 0.101nM-1.000nM ;C = 1.001nM-10.000nM ;

[1383] D>10nM。

[1384] 实施例 D

[1385] 人癌异种移植瘤药效试验

[1386] 人非小细胞肺癌 A549 异种移植肿瘤模型

[1387] 初步研究中,本发明化合物的功效是通过裸小鼠皮下异种移植瘤模型来进行评价的。选用 6-7 周龄的雌性裸小鼠 (BALB/cAnu/nu, 上海斯莱克实验动物有限公司), 皮下接种人非小细胞肺癌细胞 A549 (购自 ATCC)。当肿瘤体积达到 100-250mm³时, 动物随机地分为溶剂对照组 (0.362g 柠檬酸 +30ml 丙二醇 +70ml 水 +6.6ml 聚氧乙烯 35 蔗麻油溶液) 和化合物组。后续采用包含本发明化合物对动物进行灌胃给药 (40mg/kg, 溶解在 0.362g 柠檬酸 +30ml 丙二醇 +70ml 水 +6.6ml 聚氧乙烯 35 蔗麻油溶液), 连续给药 3 周, 每周测 2 - 3 次瘤体积, 称鼠重, 记录数据。

[1388] 人非小细胞肺癌 Calu-3 异种移植肿瘤模型

[1389] 选用 6-7 周龄的雌性裸小鼠 (BALB/cAnu/nu, 上海斯莱克实验动物有限公司), 皮下接种人非小细胞肺癌细胞 Calu-3 (购自 ATCC)。当肿瘤体积达到 100-250mm³时, 动物随机地分为溶剂对照组 (0.362g 柠檬酸 +30ml 丙二醇 +70ml 水 +6.6ml 聚氧乙烯 35 蔗麻油溶液) 和化合物组。后续采用包含本发明化合物对动物进行灌胃给药 (40mg/kg, 溶解在 0.362g 柠檬酸 +30ml 丙二醇 +70ml 水 +6.6ml 聚氧乙烯 35 蔗麻油溶液), 连续给药 3 周, 每周测 2-3 次瘤体积, 称鼠重, 记录数据。

[1390] 人乳腺癌 BT474 异种移植肿瘤模型

[1391] 选用 6-7 周龄的雌性裸小鼠 (BALB/cAnu/nu, 上海斯莱克实验动物有限公司), 皮下接种人乳腺癌细胞 BT474 (购自 ATCC)。当肿瘤体积达到 100-250mm³, 动物可随机地分为溶剂对照组 (0.362g 柠檬酸 +30ml 丙二醇 +70ml 水 +6.6ml 聚氧乙烯 35 蔗麻油溶液) 和化合物组。后续采用包含本发明化合物对动物进行灌胃给药 (40mg/kg, 溶解在 0.362g 柠檬酸 +30ml 丙二醇 +70ml 水 +6.6ml 聚氧乙烯 35 蔗麻油溶液), 连续给药 3 周, 每周测 2-3 次瘤体积, 称鼠重, 记录数据。人乳腺癌 MDA-MB-231 异种移植肿瘤模型

[1392] 选用 6-7 周龄的雌性裸小鼠 (BALB/cAnu/nu, 上海斯莱克实验动物有限公司), 皮下接种人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 (购自 ATCC)。当肿瘤体积达到 100-250mm³, 动物可随机地分为溶剂对照组 (0.362g 柠檬酸 +30ml 丙二醇 +70ml 水 +6.6ml 聚氧乙烯 35 蔗麻油溶液) 和化合物组。后续采用包含本发明化合物对动物进行灌胃给药 (40mg/kg, 溶解在 0.362g 柠檬酸 +30ml 丙二醇 +70ml 水 +6.6ml 聚氧乙烯 35 蔗麻油溶液), 连续给药 3 周, 每周测 2-3 次瘤体积, 称鼠重, 记录数据。

[1393] 人胰腺癌 BxPC-3 异种移植肿瘤模型

[1394] 选用 6-7 周龄的雌性裸小鼠 (BALB/cAnu/nu, 上海斯莱克实验动物有限公司), 皮下接种人胰腺癌细胞 BxPC-3 (购自 ATCC)。当肿瘤体积达到 100-250mm³, 动物可随机地分为溶剂对照组 (0.362g 柠檬酸 +30ml 丙二醇 +70ml 水 +6.6ml 聚氧乙烯 35 蔗麻油溶液) 和化合物组。后续采用包含本发明化合物对动物进行灌胃给药 (40mg/kg, 溶解在 0.362g 柠檬酸 +30ml 丙二醇 +70ml 水 +6.6ml 聚氧乙烯 35 蔗麻油溶液), 连续给药 3 周, 每周测 2-3 次瘤体积, 称鼠重, 记录数据。

[1395] 人 A431 表皮癌异种移植肿瘤模型

[1396] 异种移植同样可以由人表皮癌细胞 (A431 细胞, ATCC) 产生, 作为皮下肿瘤生长于 6-7 周龄的雌性裸小鼠体内 (BALB/cAnu/nu, 上海斯莱克实验动物有限公司) (对于溶剂组 n = 8, 对于每一个剂量组 n = 6)。当肿瘤体积达到 100-200mm³, 动物可随机地分为溶剂对照组 (0.362g 柠檬酸 +30ml 丙二醇 +70ml 水 +6.6ml 聚氧乙烯 35 蔗麻油溶液) 和化合物组。后续采用包含本发明化合物对动物进行灌胃给药 (2.5, 5 和 10mg/kg, 溶解在 0.362g 柠檬酸 +30ml 丙二醇 +70ml 水 +6.6ml 聚氧乙烯 35 蔗麻油溶液), 连续给药 3 周, 每周测 2-3 次瘤体积, 称鼠重, 记录数据。

[1397] 肿瘤生长抑制 (TGI) 分析

[1398] 肿瘤的演化生长是通过肿瘤体积大小与时间的关系来进行评价的。皮下肿瘤的长轴 (L) 和短轴 (S) 通过测径器每周测定两次, 肿瘤的体积 (TV) 通过公式 $(L \times W^2)/2$ 进行计算。TGI 由溶剂组小鼠肿瘤体积的中值和药物组小鼠肿瘤体积中值的差别来进行计算, 以

溶剂对照组肿瘤体积中值的百分比来表示,通过下述公式进行计算:

[1399]

$$\% \text{TGI} = \left(\frac{\text{肿瘤体积中值(对照)} - \text{肿瘤体积中值(药物给药)}}{\text{肿瘤体积中值(对照)}} \right) \times 100$$

[1400] 采用 Student's t 进行统计分析, P 值指与溶媒对照组比。

[1401] 异种移植瘤疗效试验结果表明,本发明的实施例化合物能抑制多种人癌细胞裸小鼠皮下异种移植瘤模型的生长,包括人非小细胞肺癌 A549 和 Calu-3, 人乳腺癌 BT474 和 MDA-MB-231, 人胰腺癌 BxPC-3, 人表皮癌 A431, 起效剂量范围为 5mg/kg ~ 40mg/kg, 给药过程中动物耐受良好; 在一定的剂量范围内对小鼠的人表皮细胞癌 A431 和人胰腺癌 BxPC-3 的抑瘤率大于 60%, 明显优于 Iressa 的抑制活性, 另外可以改善小鼠的一般生存状况, 提高其生存质量。

[1402] 最后需要记录实现本发明的两种方式。相应地,本发明的实施例是将作为例证进行说明,但并不限于本发明所描述的内容,还可能是在本发明范围内所作的修改或在权利要求中所添加的等同内容。本发明所引用的所有出版物或专利都作为本发明的参考文献。

将受试化合物（4 μL ）、底物、激酶和 ATP（各 2 μL ）加入 384 孔板中
(对照空中用含 2.5% DMSO 激酶缓冲液代替化合物加入)



封板膜封板，室温下孵育 40 min



加入 Sa-XL665 和 TK Ab-Cryptate（各 5 μL ）



封板膜封板，室温下孵育 60 min



320 nm 激发，665nm、615nm 发射信号检测

图 1