



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101068794 B

(45) 授权公告日 2012. 12. 19

(21) 申请号 200580037496. 9

代理人 李华英

(22) 申请日 2005. 08. 31

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

60/607, 033 2004. 09. 02 US

60/607, 037 2004. 09. 02 US

60/607, 245 2004. 09. 02 US

60/607, 150 2004. 09. 02 US

60/607, 036 2004. 09. 02 US

C07D 239/94 (2006. 01)

C07D 401/04 (2006. 01)

C07D 401/12 (2006. 01)

C07D 401/14 (2006. 01)

C07D 403/04 (2006. 01)

C07D 403/12 (2006. 01)

C07D 403/14 (2006. 01)

C07D 405/12 (2006. 01)

C07D 405/14 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007. 04. 29

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2005/031146 2005. 08. 31

A61P 9/06 (2006. 01)

A61P 25/00 (2006. 01)

(87) PCT申请的公布数据

W02006/028904 EN 2006. 03. 16

A61K 31/498 (2006. 01)

(73) 专利权人 沃泰克斯药物股份有限公司

地址 美国马萨诸塞

(56) 对比文件

W0 2004078733 A1, 2004. 09. 16, 权利要求 1, 表 2.

W0 0132632 A2, 2001. 05. 10, 全文.

(72) 发明人 D·M·威尔森 A·P·特门

J·E·冈萨雷斯三世

L·T·D·范宁 T·D·纽伯特

P·克任尼特斯奇 P·乔什

D·J·赫雷 U·舍斯 J·S·博格

审查员 刘卫东

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

权利要求书 34 页 说明书 342 页

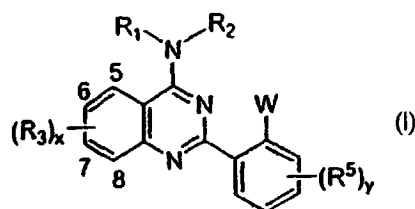
(54) 发明名称

可用作离子通道调控剂的喹唑啉

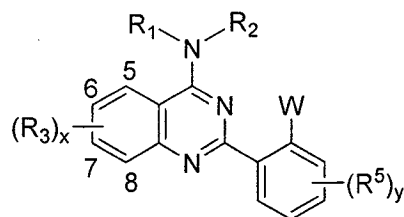
(57) 摘要

本发明涉及可用作电压-门控钠通道抑制剂的化合物。本发明也提供包含本发明化合物的药学上可接受的组合物和使用这些组合物治疗各种

疾患的方法。



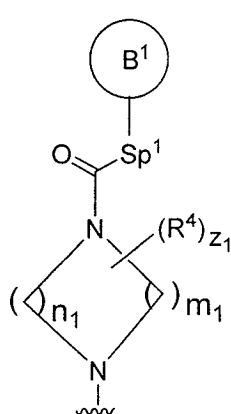
1. 式 I 化合物：



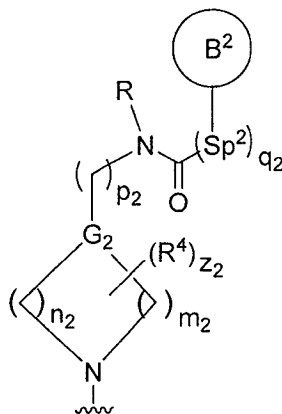
I;

或者其药学上可接受的盐,其中:

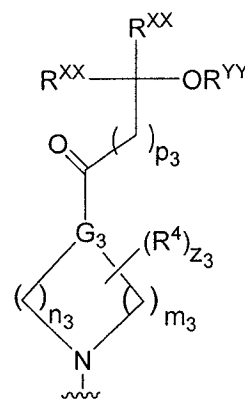
R^1 和 R^2 与氮原子一起构成取代的环,选自:



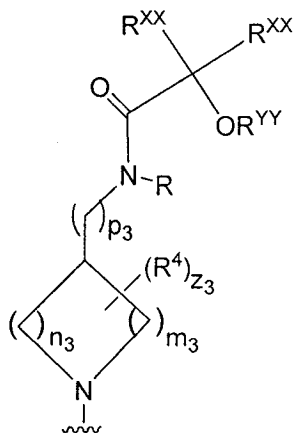
(A)



(B)

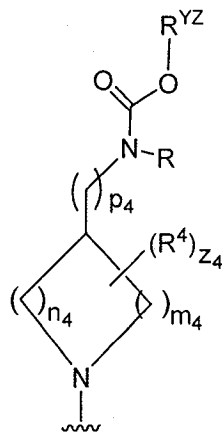


(C)



(D)

或



(E);

其中在环 (A) 中:

每个 m_1 和 n_1 独立地是 0-3, 其条件是 m_1+n_1 是 2-6;

z_1 是 0-4;

Sp^1 是价键、O 或 $-O-CH_2-$;

环 B^1 是四氢呋喃基、四氢-[2H]-吡喃基、吡啶基或苯基, 其中环 B^1 可选地被 w_1 次独立出现的 $-R^{11}$ 取代, 其中 w_1 是 0-4;

其中在环 (B) 中:

G_2 是 CH;

每个 m_2 和 n_2 独立地是 0-3, 其条件是 m_2+n_2 是 2-6;

p_2 是 0-2 ;

q_2 是 0 或 1 ;

z_2 是 0-4 ;

Sp^2 是价键或 C_1-C_6 亚烷基连接基团, 其中至多两个亚甲基单元可选地和独立地被 $-O-$ 或 $-CO-$ 代替 ;

环 B^2 是四氢呋喃基、四氢 $-[2H]-$ 吡喃基或吡啶基, 其中环 B^2 可选地被 w_2 次独立出现的 $-R^{12}$ 取代, 其中 w_2 是 0-4 ;

其中在环 (C) 或环 (D) 中 :

G_3 是 $-N-$ 、 $-CH-NH-$ 或 $-CH-CH_2-NH-$;

每个 m_3 和 n_3 独立地是 0-3, 其条件是 m_3+n_3 是 2-6 ;

p_3 是 0-2 ;

z_3 是 0-4 ;

每个 R^{xx} 是氢或 C_{1-6} 脂族基团 ; 其中 R^{xx} 可选地被 w_3 次独立出现的 $-R^{13}$ 取代, 其中 w_3 是 0-3 ;

其条件是两个 R^{xx} 不同时是氢 ;

R^{yy} 是氢 ;

其中在环 (E) 中 :

每个 m_4 和 n_4 独立地是 0-3, 其条件是 m_4+n_4 是 2-6 ;

p_4 是 1-2 ;

z_4 是 0-4 ;

R^{yz} 是 C_1-C_6 脂族基团, 可选地被 w_4 次独立出现的 $-R^{14}$ 取代, 其中 w_4 是 0-3 ;

x 和 y 各自独立地是 0-4 ;

W 是 OR^{xy} ; R^{xy} 是氢 ;

R_3 为 C_1-C_6 烷基、卤素、 $COOH$ 或 CN ;

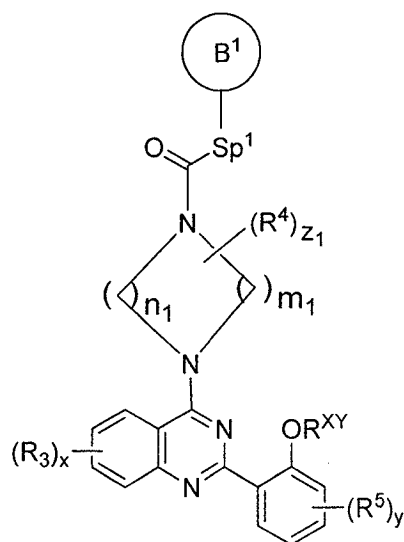
R_4 为 OH ;

R_5 为卤代基 ;

每次出现的 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 独立地是 $Q-R^x$; 其中 Q 是价键或者是 C_1-C_6 亚烷基链 ; 每次出现的 R^x 独立地选自 $-R'$ 、卤素、 $=O$ 、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-COR'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-OCOR'$ 、 $-CON(R')_2$; 而

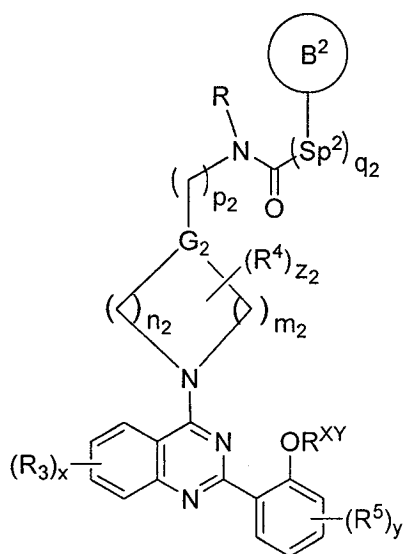
每次出现的 R 独立地是氢或者 C_{1-6} 脂族基团 ; 每次出现的 R' 独立地是氢或者 C_{1-6} 脂族基团。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 x 是 1, R^3 位于喹唑啉环的 6- 或 7- 位。
3. 根据权利要求 2 的化合物, 其中 R^3 选自 $-Cl$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-F$ 、或 $-CN$ 。
4. 根据权利要求 3 的化合物, 其中 x 是 1, R^3 位于喹唑啉环的 7- 位, 是 $-CH_3$ 。
5. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 y 是 0。
6. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 y 是 1。
7. 根据权利要求 6 的化合物, 其中 R^5 是 6- 位卤代基。
8. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 z_1 、 z_2 、 z_3 和 z_4 各自是 0。
9. 根据权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物具有式 I-A :



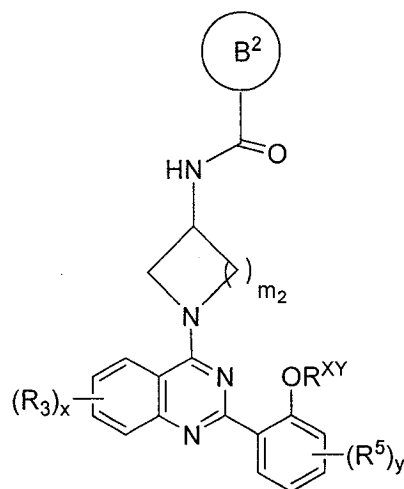
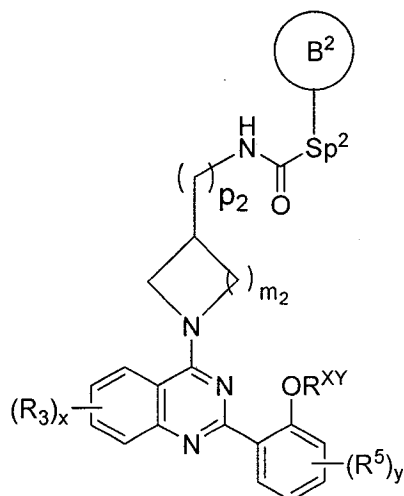
I-A。

10. 根据权利要求 9 的化合物, 其中 Sp^1 是 $-O-$ 。
11. 根据权利要求 9 的化合物, 其中每个 m_1 和 n_1 是 2。
12. 根据权利要求 9 的化合物, 其中 R 是氢; n_1 和 m_1 同时是 2。
13. 根据权利要求 9 的化合物, 其中:
 - n_1 和 m_1 各自是 2;
 - y 是 0 或 1, R^5 是氟;
 - x 是 1, R^3 是 7- 位 Me 或 6- 位氟;
 - z_1 是 0;
 - Sp^1 是 $-O-CH_2-$;
 - w_1 是 0; 而
- 环 B^1 是四氢呋喃 -3- 基、苯基、吡啶 -3- 基、吡啶 -4- 基或四氢 [2H]- 吡喃 -4- 基。
14. 根据权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物具有式 I-B:



I-B。

15. 根据权利要求 14 的化合物, 其中 G_2 是 CH, p_2 是 1 或 2。
16. 根据权利要求 14 的化合物, 其中 m_2 和 n_2 各自是 1 或 2。
17. 根据权利要求 14 的化合物, 其中 m_2 是 1 和 n_2 是 2。
18. 根据权利要求 14 的化合物, 其中 n_2 是 1, m_2 是 3。
19. 根据权利要求 14 的化合物, 其中 Sp^2 是 $-O-$ 或 $-O-CH_2-$ 。
20. 根据权利要求 14 的化合物, 其中环 B^2 是四氢呋喃基或四氢 [2H] 吡喃基。
21. 根据权利要求 14 的化合物, 其中
 p_2 是 1 ;
 R 是氢 ; 而
 n_2 是 1, m_2 是 2 或 3。
22. 根据权利要求 14 的化合物, 其中所述化合物具有式 I-B-i 或式 I-B-ii :



I-B-i 或 I-B-ii ;

其中 :

m_2 是 2 或 3 ; 而

Sp^2 是 $-O-$ 或 $-O-CH_2-$ 。

23. 根据权利要求 22 的式 I-B-i 化合物, 其中 :

p_2 是 1 ;

m_2 是 3 ;

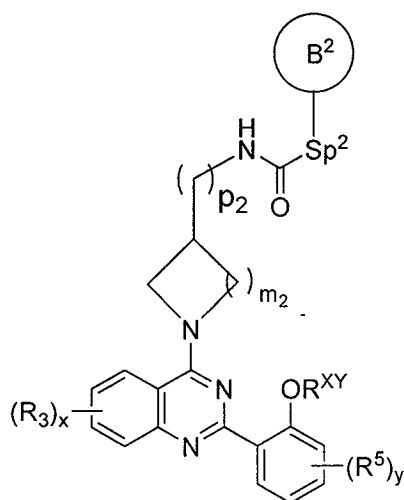
Sp^2 是 $-O-$;

y 是 0 或 1, R^5 是氟 ;

x 是 1, R^3 是 7-Me ; 而

环 B^2 是四氢呋喃基。

24. 式 I-B-i 化合物,



I-B-i

其中：

p_2 是 0 或 1；

m_2 是 2；

Sp^2 是 $-O-$ 或 $-O-CH_2-$ ；

y 是 0；

x 是 1，

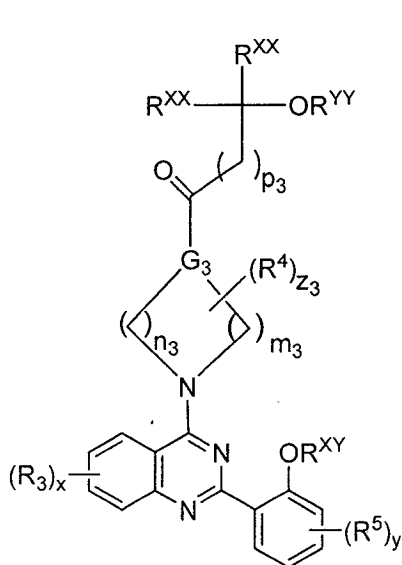
R^3 是 7-Me，

R^{XY} 是氢；

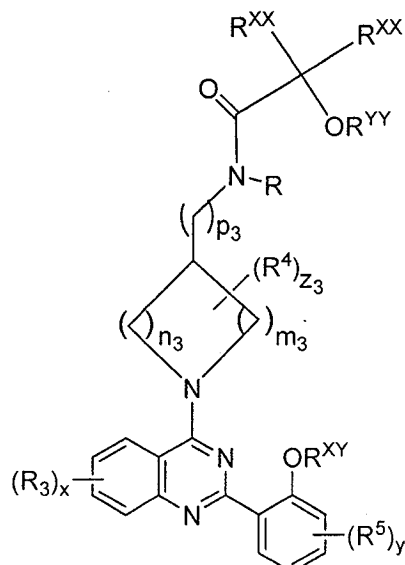
R^5 是氢；

B^2 是四氢呋喃基、四氢-[2H]-吡喃基，吡啶基或苯基。

25. 根据权利要求 1 的化合物，其中所述化合物具有式 I-C 或式 I-D：



I-C



I-D.

26. 根据权利要求 25 的化合物，其中一个 R^{XX} 是氢，另一个 R^{XX} 不是氢。

27. 根据权利要求 25 的化合物，其中一个 R^{XX} 是氢，另一个 R^{XX} 是可选被卤代基取代的

C₁-C₆ 烷基。

28. 根据权利要求 25 的化合物, 其中两个 R^{xx} 同时是 C₁-C₆ 烷基。

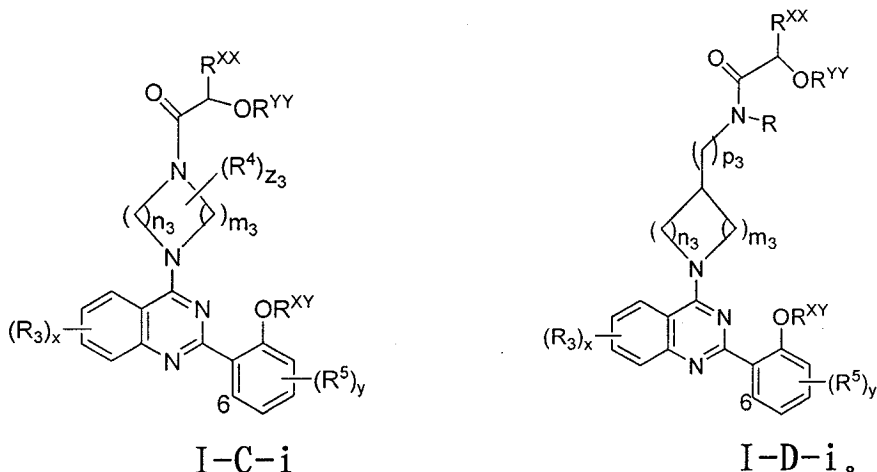
29. 根据权利要求 27 或 28 的化合物, 其中所述烷基选自甲基、乙基、异丙基、正丙基、正丁基、仲丁基或叔丁基。

30. 根据权利要求 25 的化合物, 其中 p₃ 是 0。

31. 根据权利要求 25 的化合物, 其中 m₃ 和 n₃ 各自是 2。

32. 根据权利要求 25 的化合物, 其中 R^{yy} 是氢。

33. 根据权利要求 25 的化合物, 其中所述化合物具有式 I-C-i 或式 I-D-i:



34. 根据权利要求 33 的化合物, 其中 R^{xx} 是 C₁-C₆ 烷基。

35. 根据权利要求 33 的化合物, 其中 x 是 1, R³ 是 7-位 C₁-C₄ 烷基。

36. 根据权利要求 33 的化合物, 其中 x 是 1, R³ 是 6-位 F、CN 或 CF₃。

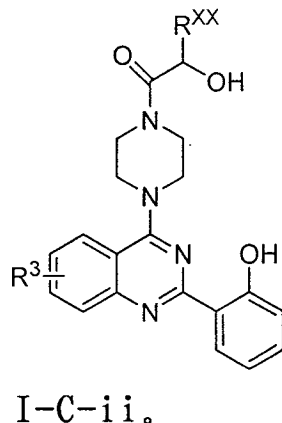
37. 根据权利要求 33 的化合物, 其中 R^{xx} 是甲基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基或叔丁基。

38. 根据权利要求 35 的化合物, 其中 R³ 是甲基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基或叔丁基。

39. 根据权利要求 33 的化合物, 其中 R^{xy} 是氢, y 是 0。

40. 根据权利要求 33 的化合物, 其中 R^{xy} 是氢, y 是 1 和 R⁵ 是 6-F。

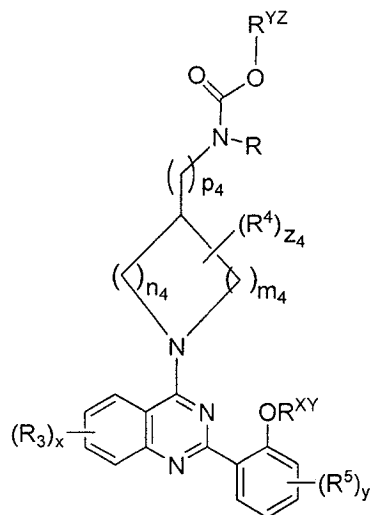
41. 根据权利要求 25 的化合物, 其中所述化合物具有式 I-C-ii:



42. 根据权利要求 41 的化合物, 其中 R³ 是喹唑啉环 7-位甲基。

43. 根据权利要求 41 的化合物, 其中 R^{xx} 是 CH₂C(O)OH 或 CH₂C(O)NH₂。

44. 根据权利要求 1 的化合物,其中所述化合物具有式 I-E:



I-E。

45. 根据权利要求 44 的化合物,其中 p_4 是 1。

46. 根据权利要求 44 的化合物,其中 m_4 和 n_4 各自是 2。

47. 根据权利要求 44 的化合物,其中 n_4 是 1, m_4 是 3, z_4 是 0, p_4 是 1, y 是 0 或 1, x 是 1。

48. 根据权利要求 44 的化合物,其中 n_4 是 1, m_4 是 2, z_4 是 0, p_4 是 1, y 是 0 或 1, x 是 1。

49. 根据权利要求 44 的化合物,其中 n_4 是 1, m_4 是 3, z_4 是 0, p_4 是 1, y 是 0 或 1, x 是 1, R 和 R^{XY} 都是氢。

50. 根据权利要求 44 的化合物,其中 n_4 是 1, m_4 是 2, z_4 是 0, p_4 是 1, y 是 0 或 1, x 是 1, R 和 R^{XY} 都是氢。

51. 根据权利要求 44 的化合物,其中 R^{YZ} 是 C_1 - C_4 烷基,可选地被 w_4 次独立出现的 $-R^{14}$ 取代,其中 w_4 是 0-3。

52. 根据权利要求 44 的化合物、其中:

n_4 是 1, m_4 是 3;

p_4 是 1;

z_4 是 0;

R^{YZ} 是 C_1 - C_6 烷基,其中的至多两个 $-CH_2-$ 基团可选地被 $-O-$ 代替;

y 是 0 或 1, R^5 是 6-氟;而

x 是 1, R^3 是 C_1 - C_4 烷基。

53. 根据权利要求 44 的化合物、其中:

n_4 是 1, m_4 是 2;

p_4 是 1;

z_4 是 0;

R^{YZ} 是 C_1 - C_6 烷基,其中的至多两个 $-CH_2-$ 基团可选地被 $-O-$ 代替;

y 是 0 或 1, R^5 是 6-氟;而

x 是 1, R^3 是 C_1 - C_4 烷基。

54. 根据权利要求 44 的化合物、其中：

n_4 是 1, m_4 是 3；

p_4 是 1；

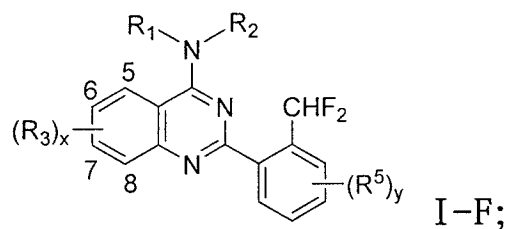
z_4 是 0；

R^{YZ} 是苄基；

y 是 0 或 1, R^5 是 6-氟；而

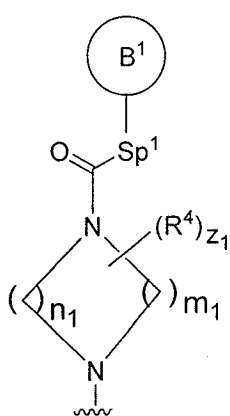
x 是 1, R^3 是 C_1 - C_4 烷基。

55. 根据式 I-F 的化合物：

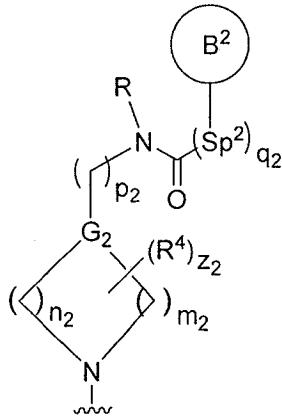


其中：

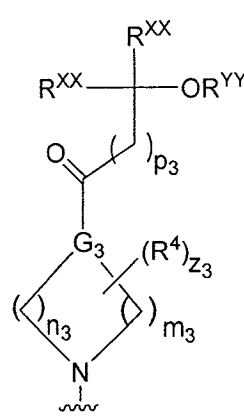
R^1 和 R^2 与氮原子一起构成取代的环，选自：



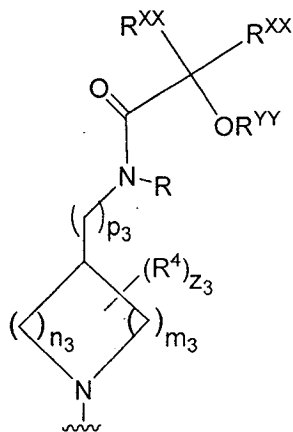
(A)



(B)

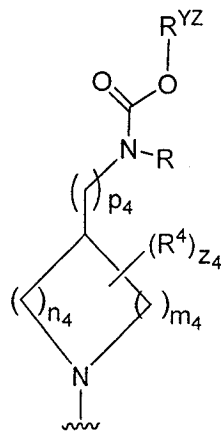


(C)



(D)

或



(E)；

其中在环 (A) 中：

每个 m_1 和 n_1 独立地是 0-3, 其条件是 m_1+n_1 是 2-6；

z_1 是 0-4；

Sp^1 是价键、O 或 $-\text{O}-\text{CH}_2-$;

环 B^1 是四氢呋喃基、四氢 $-[2\text{H}]-$ 吡喃基、吡啶基或苯基, 其中环 B^1 可选地被 w_1 次独立出现的 $-\text{R}^{11}$ 取代, 其中 w_1 是 0-4 ;

其中在环 (B) 中 :

G_2 是 CH ;

每个 m_2 和 n_2 独立地是 0-3, 其条件是 m_2+n_2 是 2-6 ;

p_2 是 0-2 ;

q_2 是 0 或 1 ;

z_2 是 0-4 ;

Sp^2 是价键或 C_1-C_6 亚烷基连接基团, 其中至多两个亚甲基单元可选地和独立地被 $-\text{O}-$ 或 $-\text{CO}-$ 代替 ;

环 B^2 是四氢呋喃基、四氢 $-[2\text{H}]-$ 吡喃基或吡啶基, 其中环 B^2 可选地被 w_2 次独立出现的 $-\text{R}^{12}$ 取代, 其中 w_2 是 0-4 ;

其中在环 (C) 或环 (D) 中 :

G_3 是 $-\text{N}-$ 、 $-\text{CH}-\text{NH}-$ 或 $-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-$;

每个 m_3 和 n_3 独立地是 0-3, 其条件是 m_3+n_3 是 2-6 ;

p_3 是 0-2 ;

z_3 是 0-4 ;

每个 R^{xx} 是氢或 C_{1-6} 脂族基团 ; 其中 R^{xx} 可选地被 w_3 次独立出现的 $-\text{R}^{13}$ 取代, 其中 w_3 是 0-3 ;

其条件是两个 R^{xx} 不同时是氢 ;

R^{yy} 是氢 ;

其中在环 (E) 中 :

每个 m_4 和 n_4 独立地是 0-3, 其条件是 m_4+n_4 是 2-6 ;

p_4 是 1-2 ;

z_4 是 0-4 ;

R^{yz} 是 C_1-C_6 脂族基团, 可选地被 w_4 次独立出现的 $-\text{R}^{14}$ 取代, 其中 w_4 是 0-3 ;

x 和 y 各自独立地是 0-4 ;

R_3 为 C_1-C_6 烷基、卤素、 COOH 或 CN ;

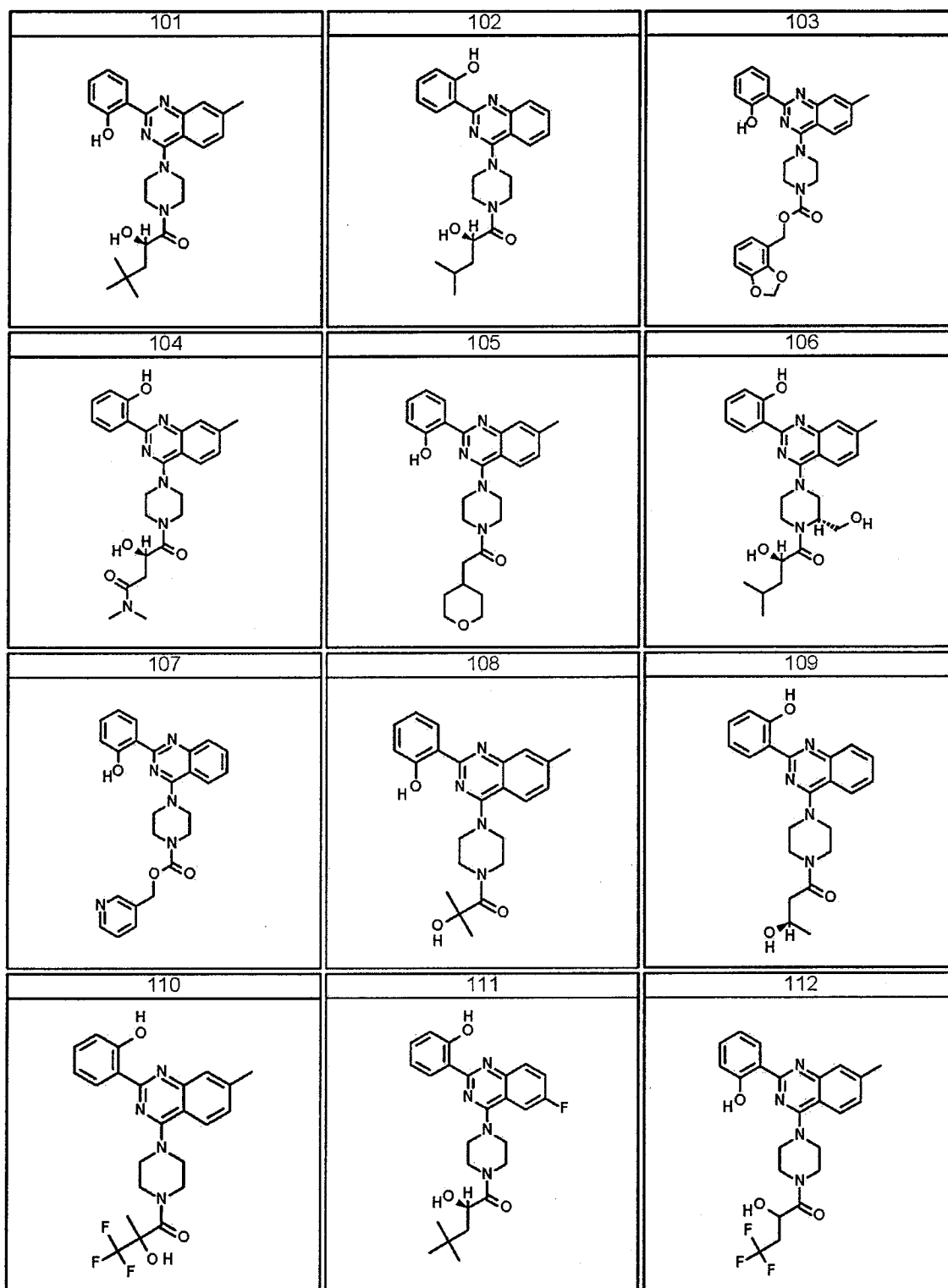
R_4 为 OH ;

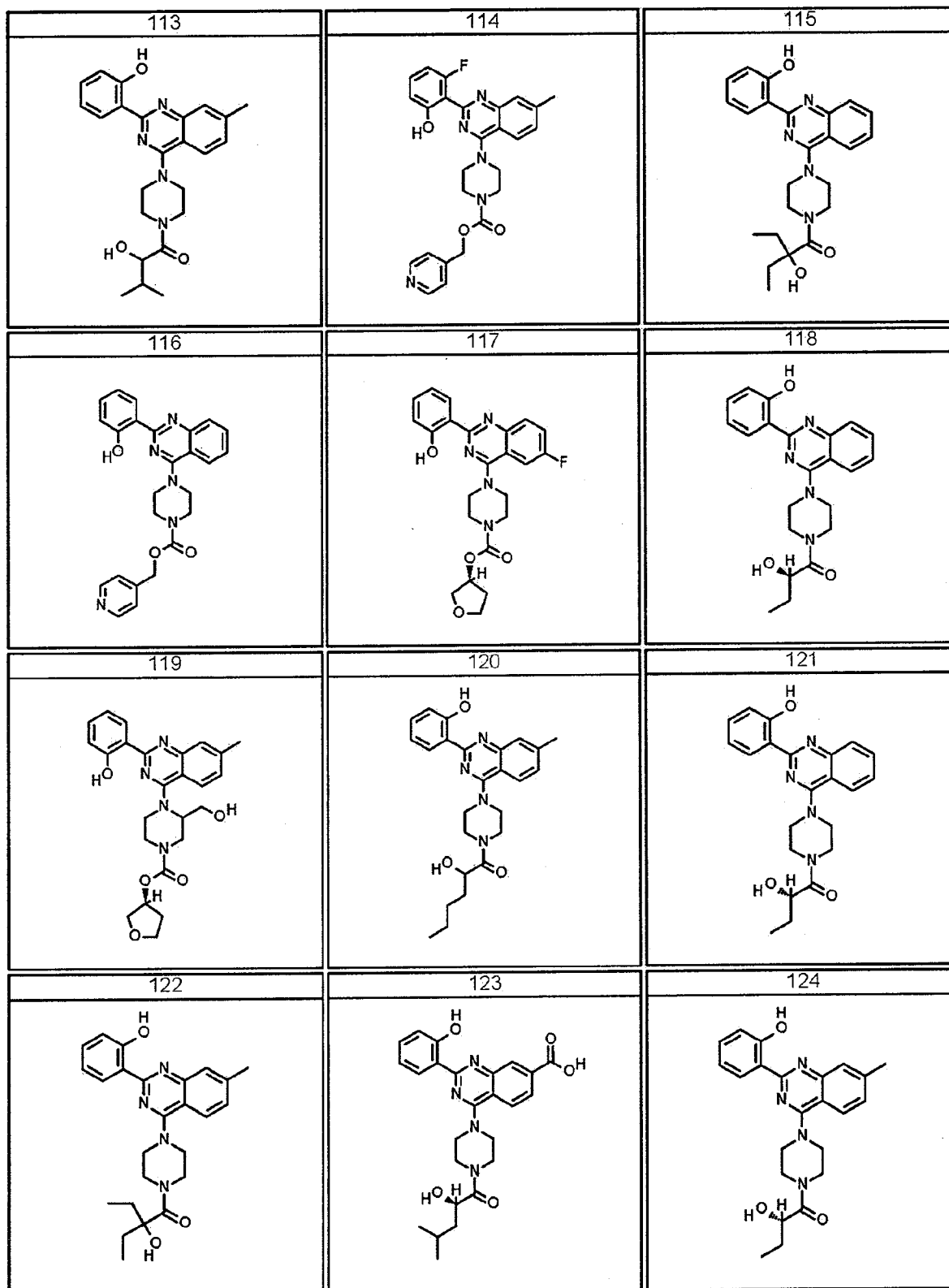
R_5 为卤代基 ;

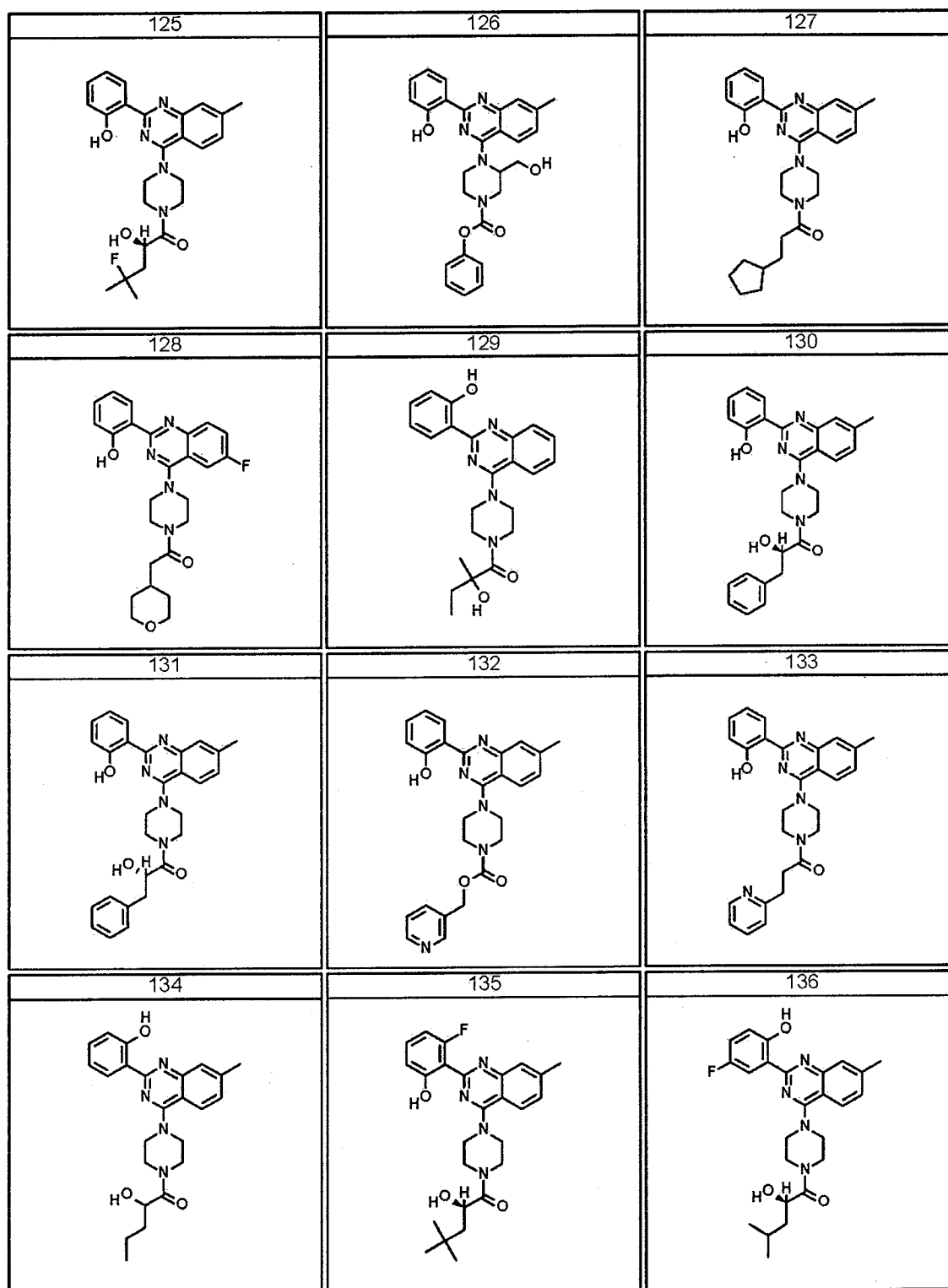
每次出现的 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 独立地是 $\text{Q}-\text{R}^{\text{x}}$; 其中 Q 是价键或者是 C_1-C_6 亚烷基链 ; 每次出现的 R^{x} 独立地选自 $-\text{R}'$ 、卤素、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{COR}'$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{OCOR}'$ 、 $-\text{CON}(\text{R}')_2$; 而

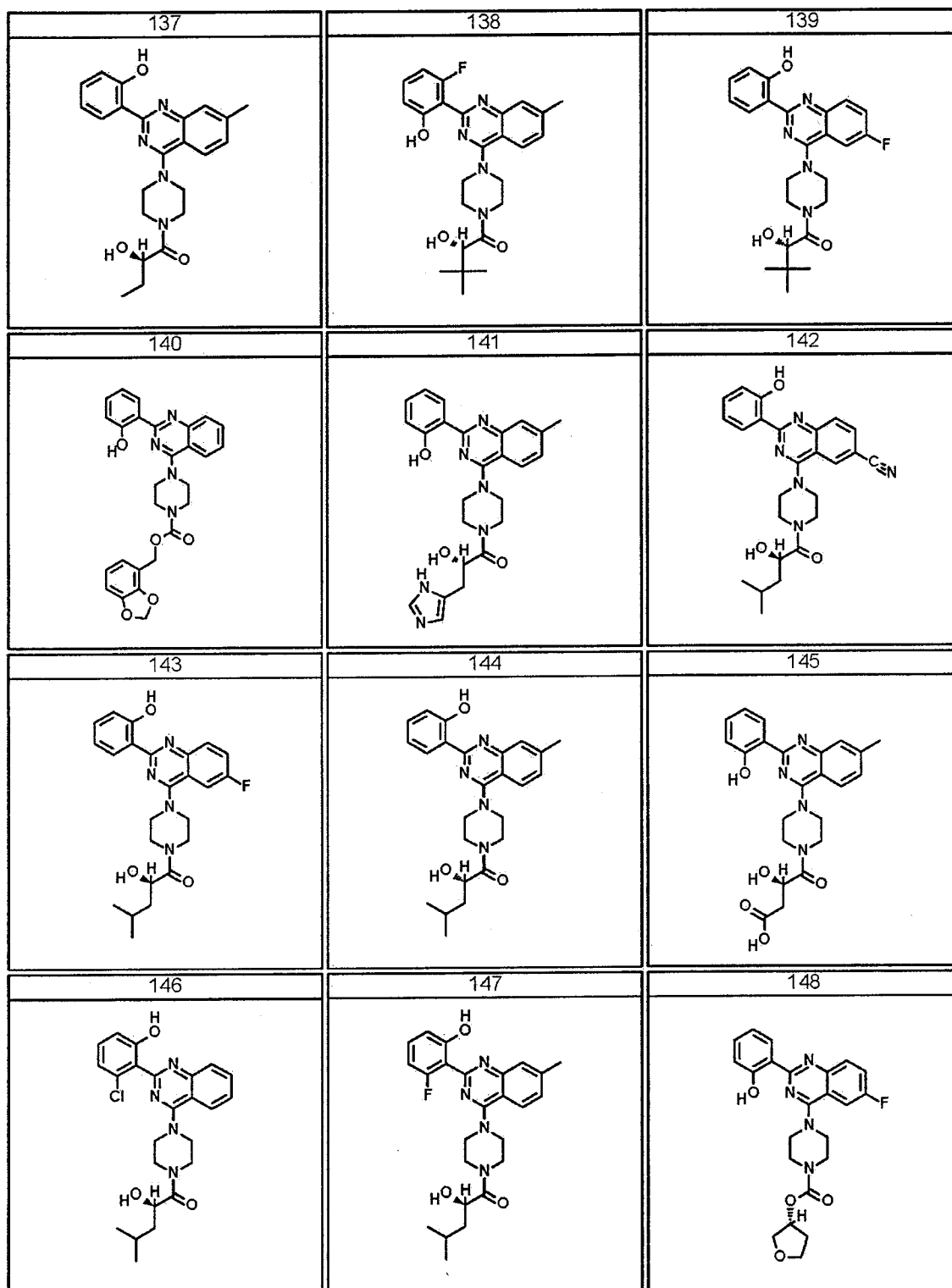
每次出现的 R 独立地是氢或者 C_{1-6} 脂族基团 ; 每次出现的 R' 独立地是氢或者 C_{1-6} 脂族基团。

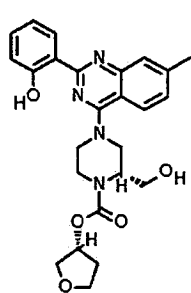
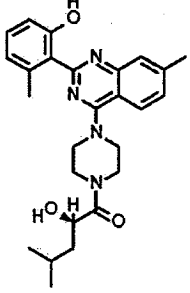
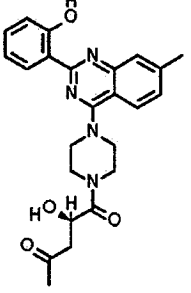
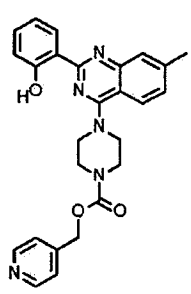
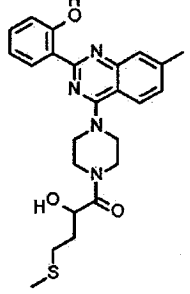
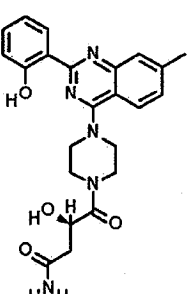
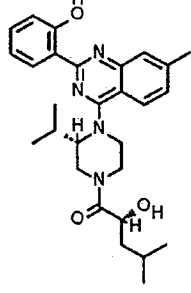
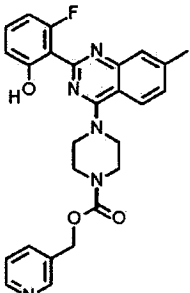
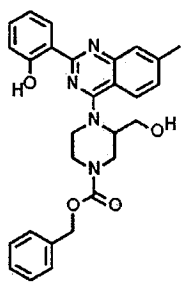
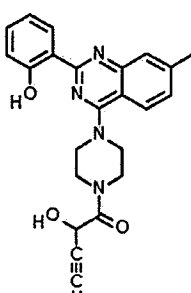
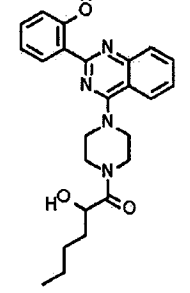
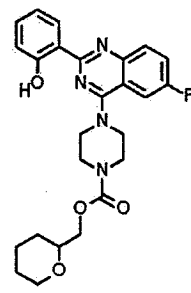
56. 选自下表的化合物 :

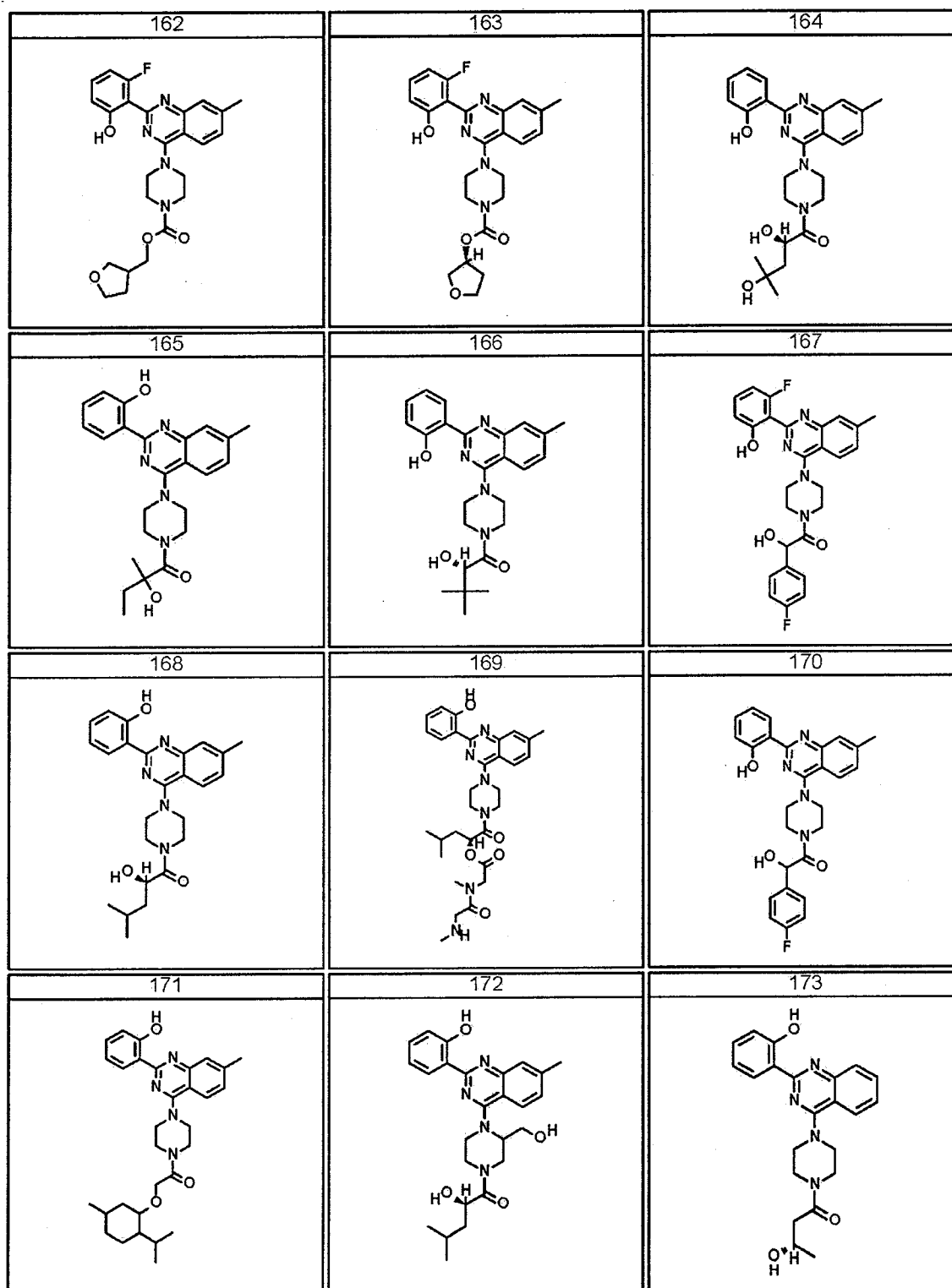


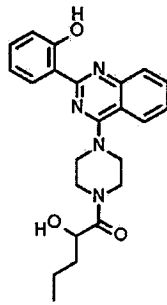
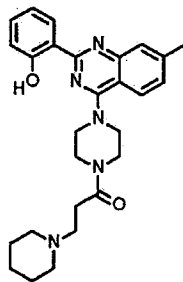
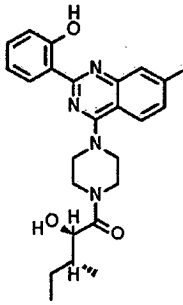
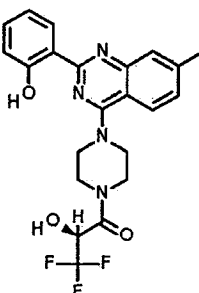
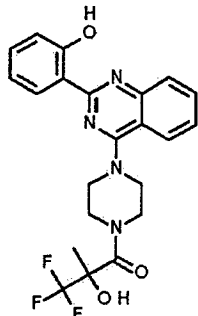
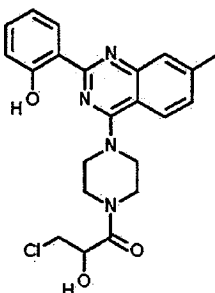
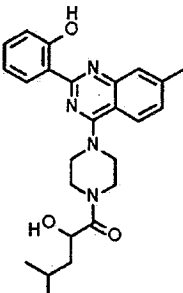
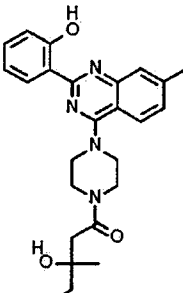
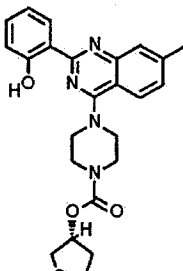
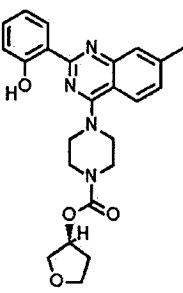
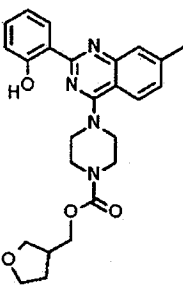
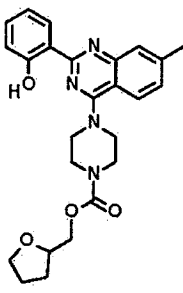


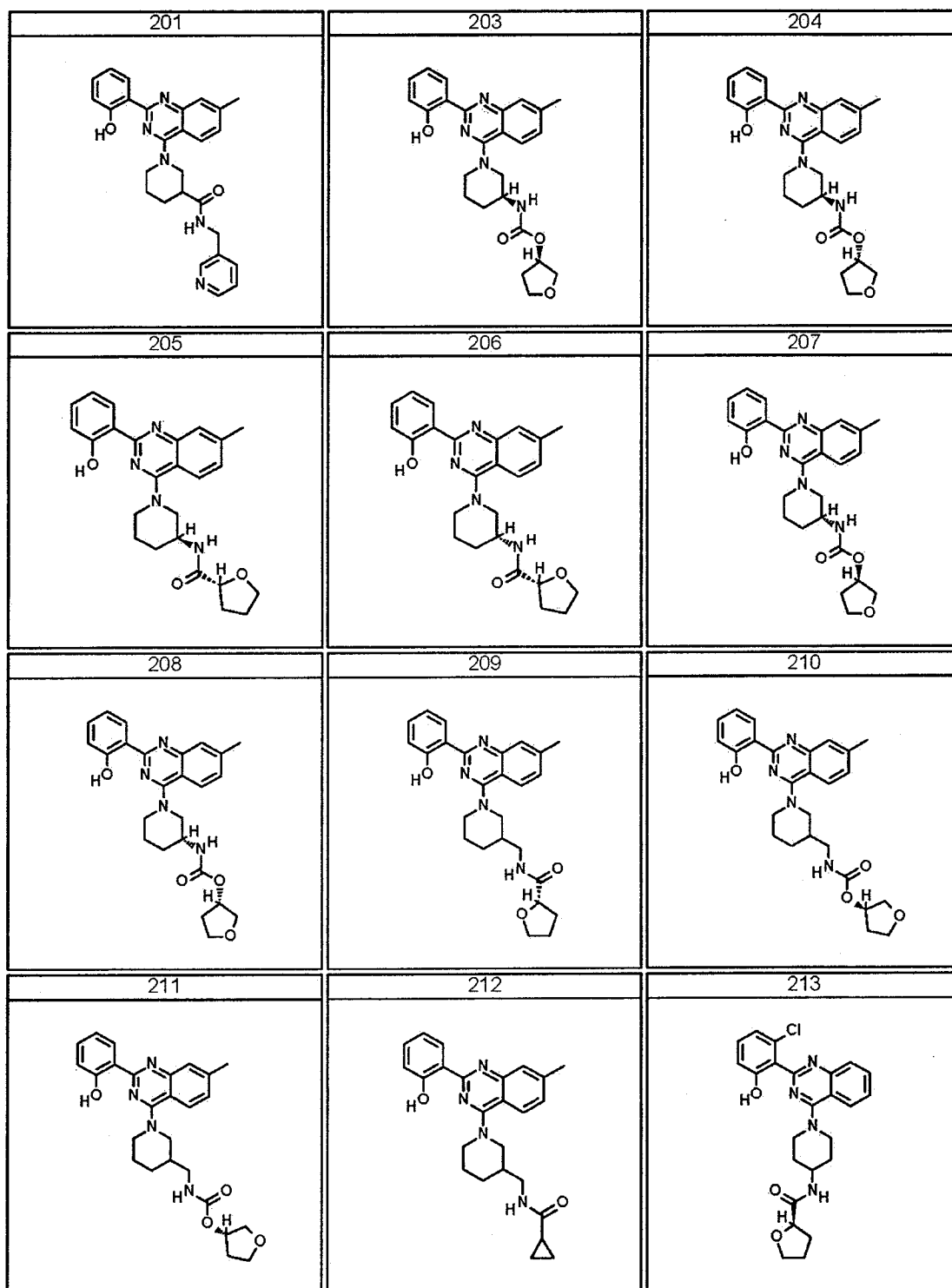


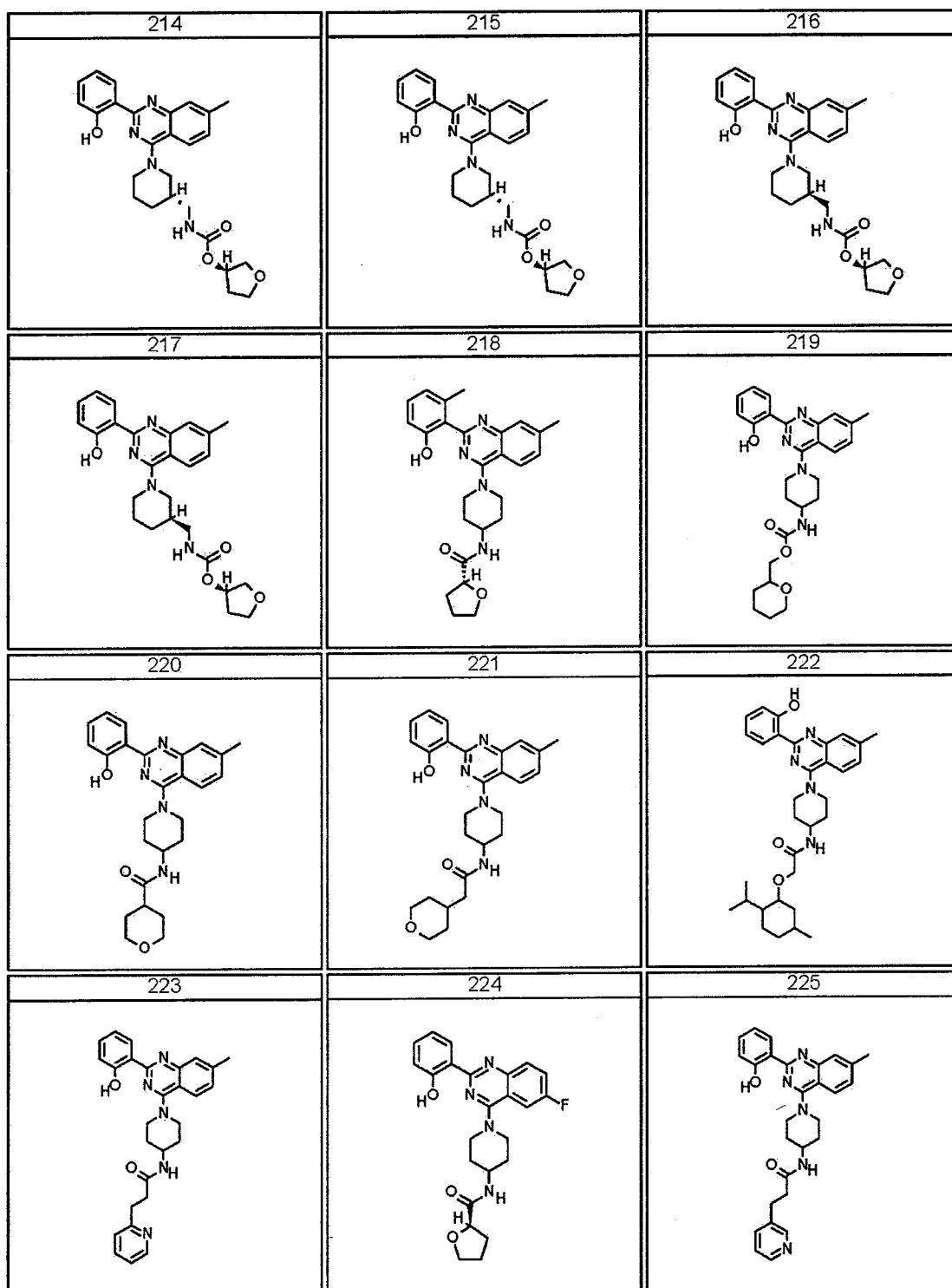


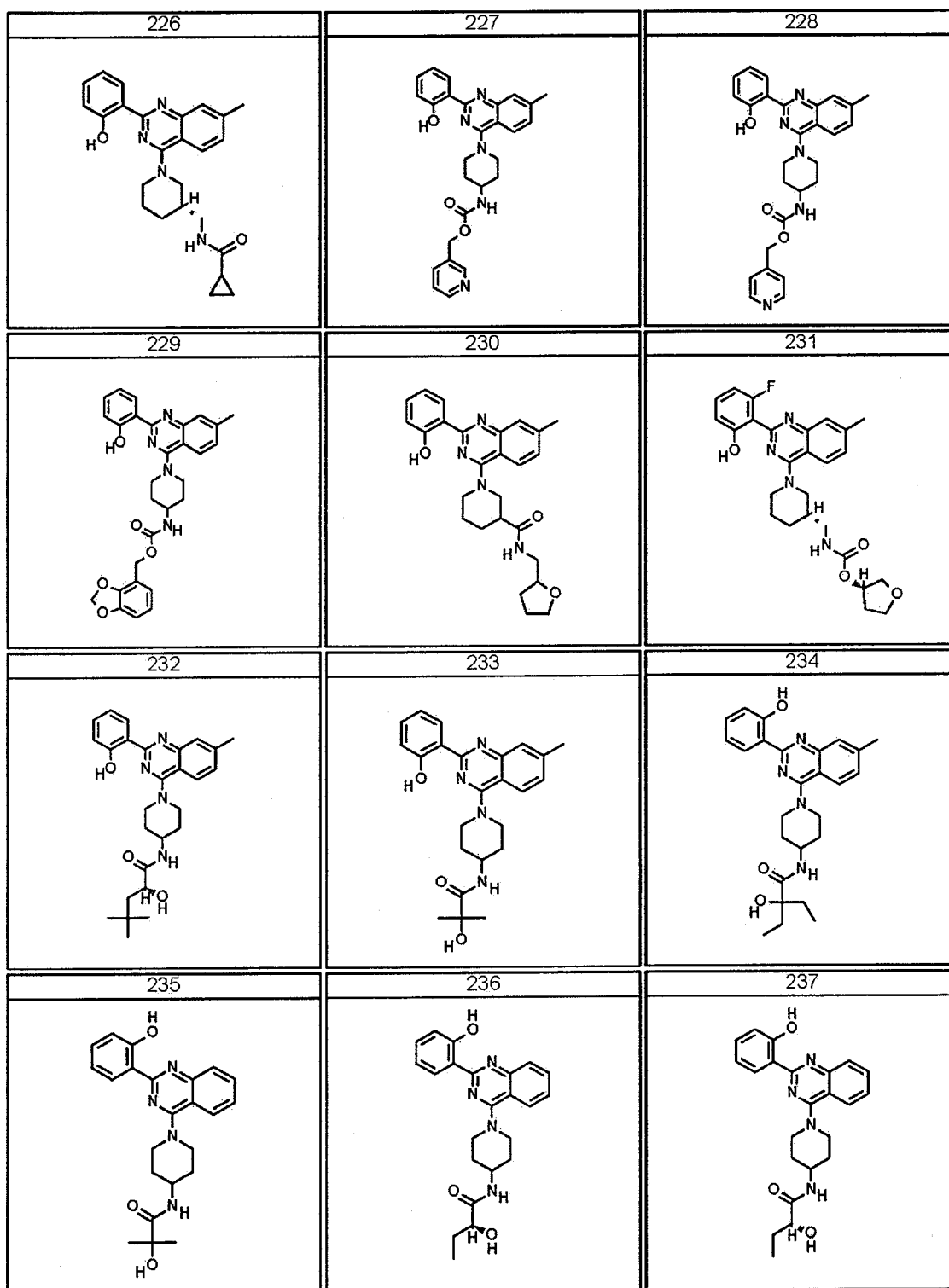
149	150	151
		
152	153	154
		
155	156	157
		
158	159	160
		

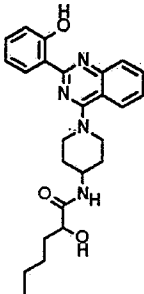
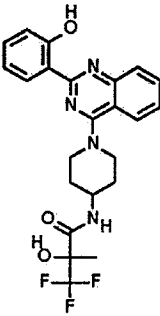
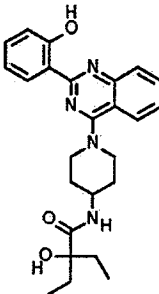
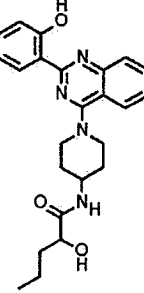
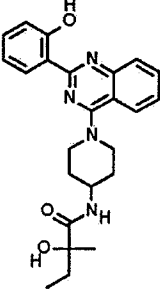
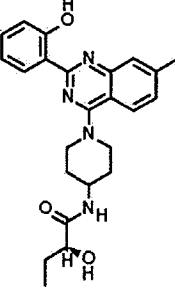
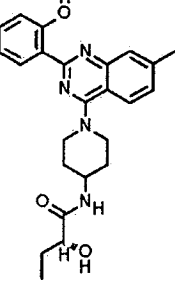
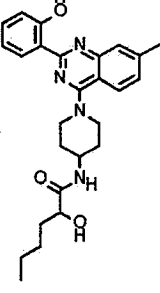
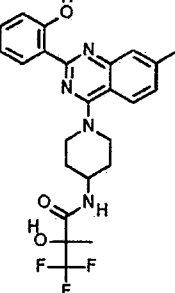
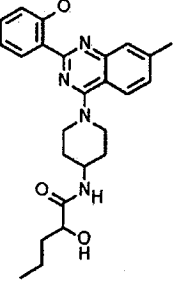
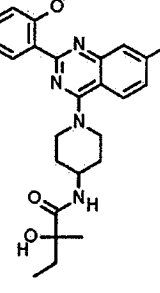
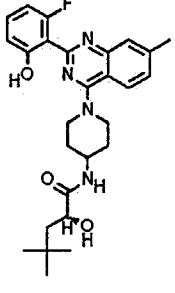


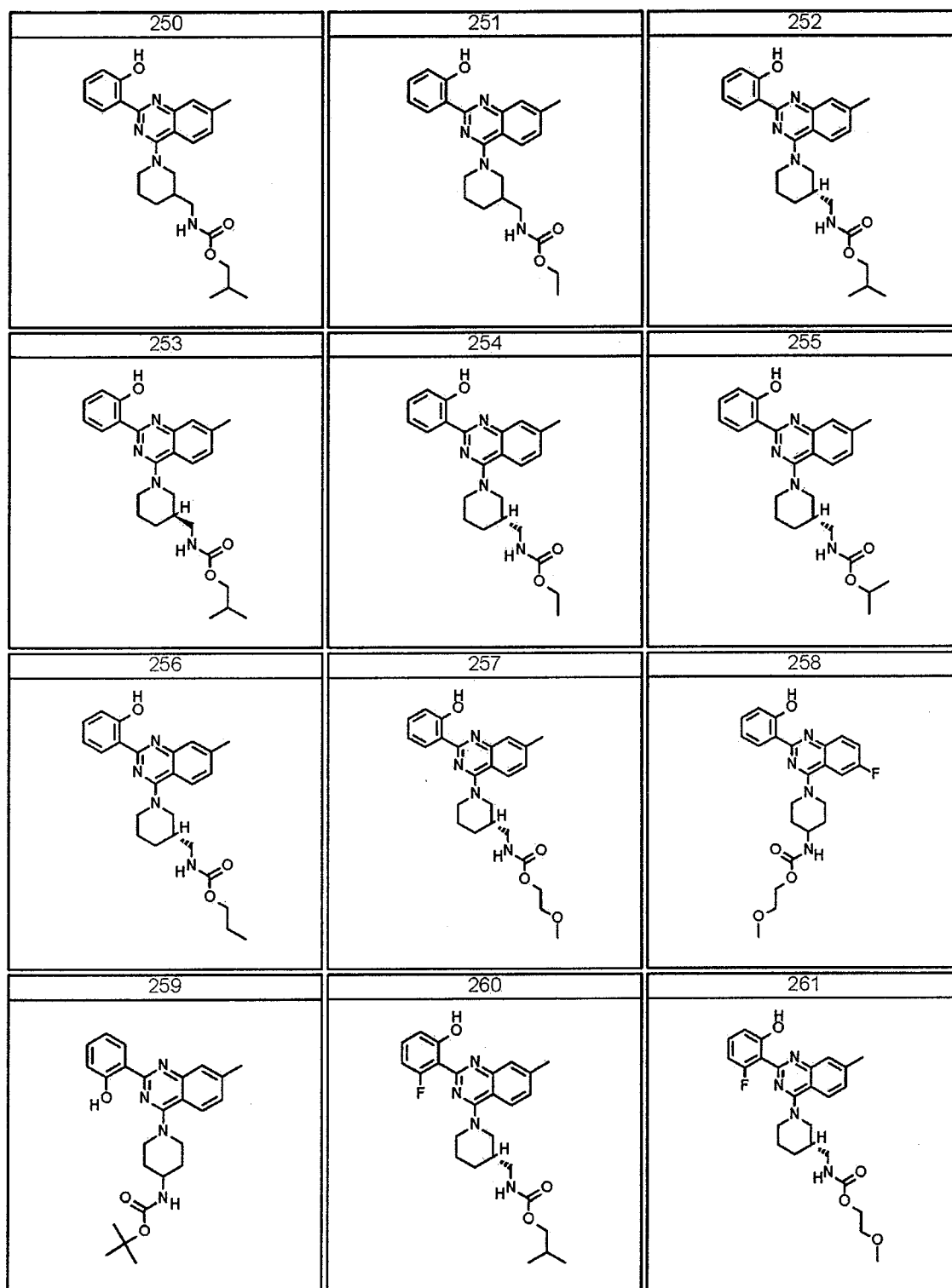
174	175	176
		
177	178	179
		
180	181	182
		
183	184	185
		

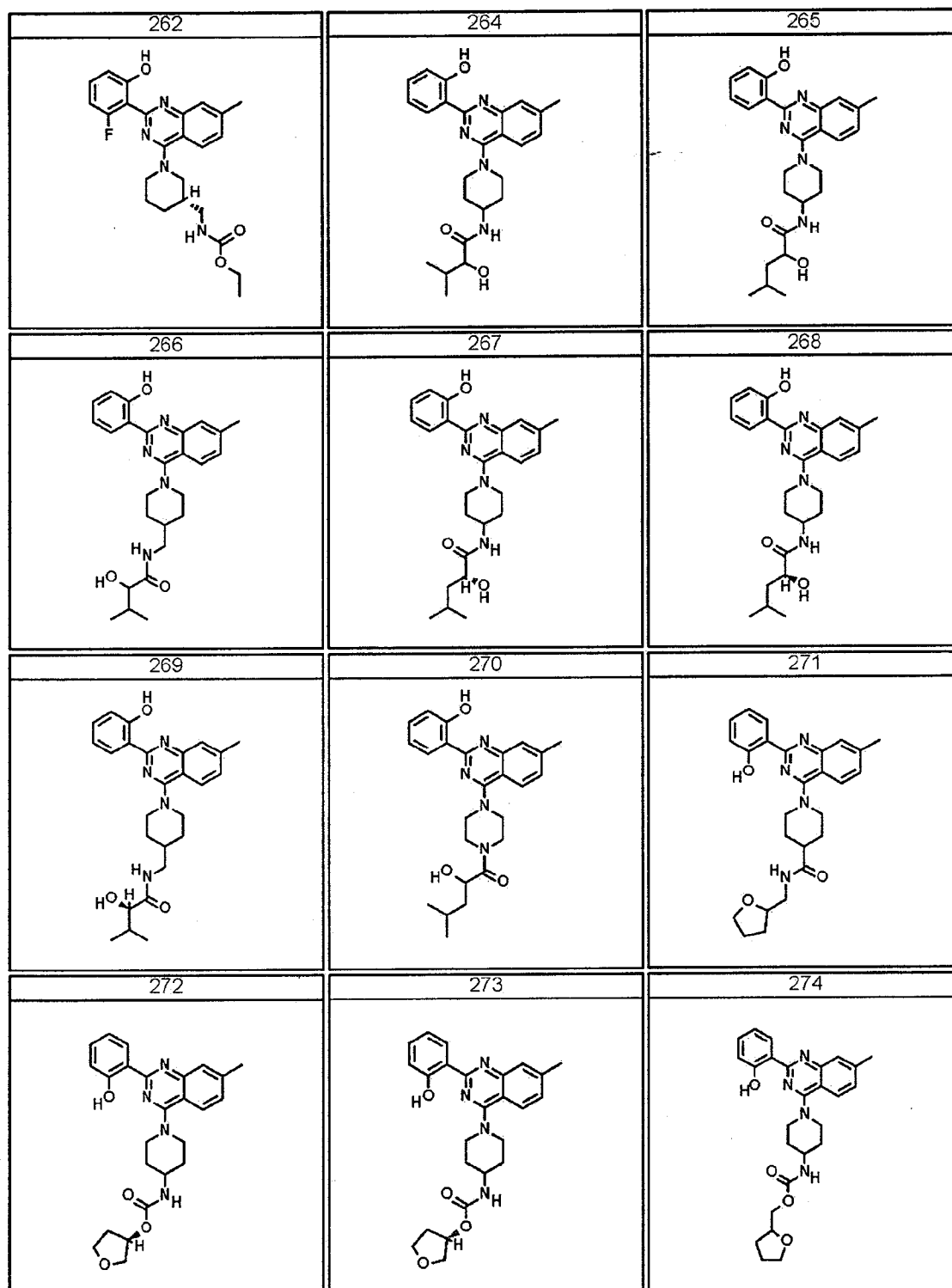


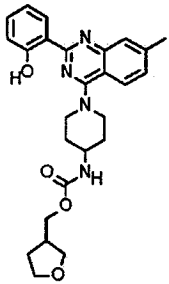
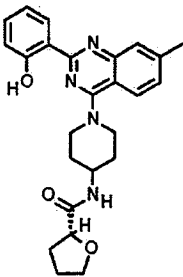
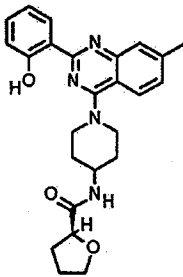
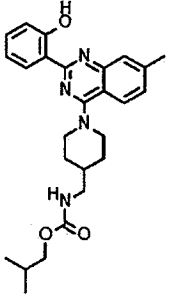
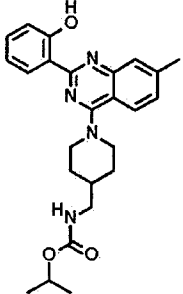
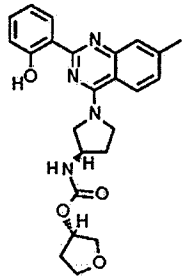
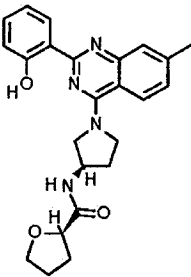
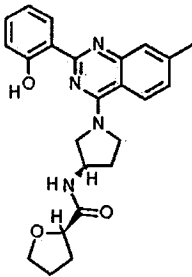
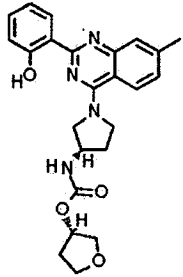
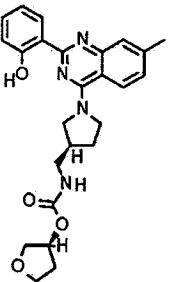
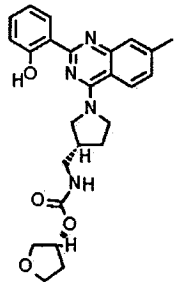
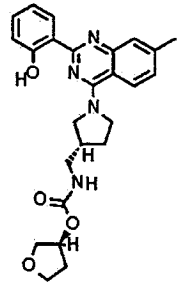


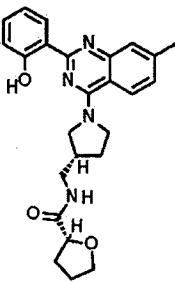
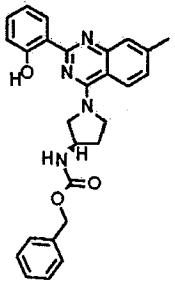
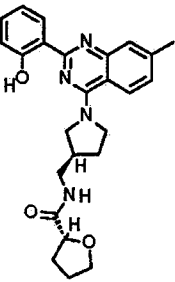
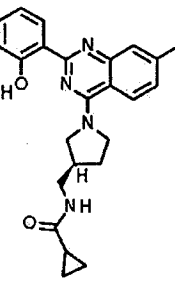
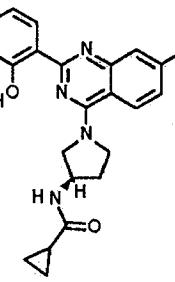
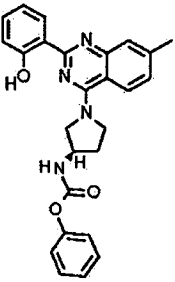
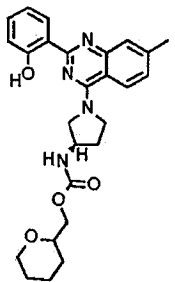
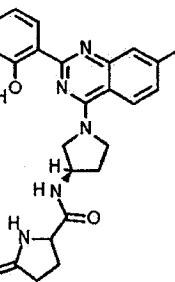
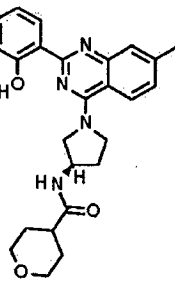
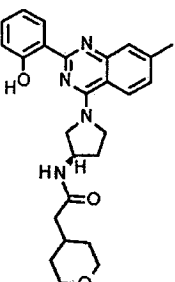
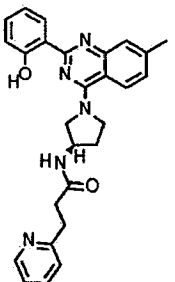
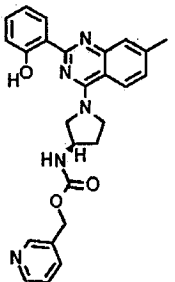


238 	239 	240 
241 	242 	243 
244 	245 	246 
247 	248 	249 

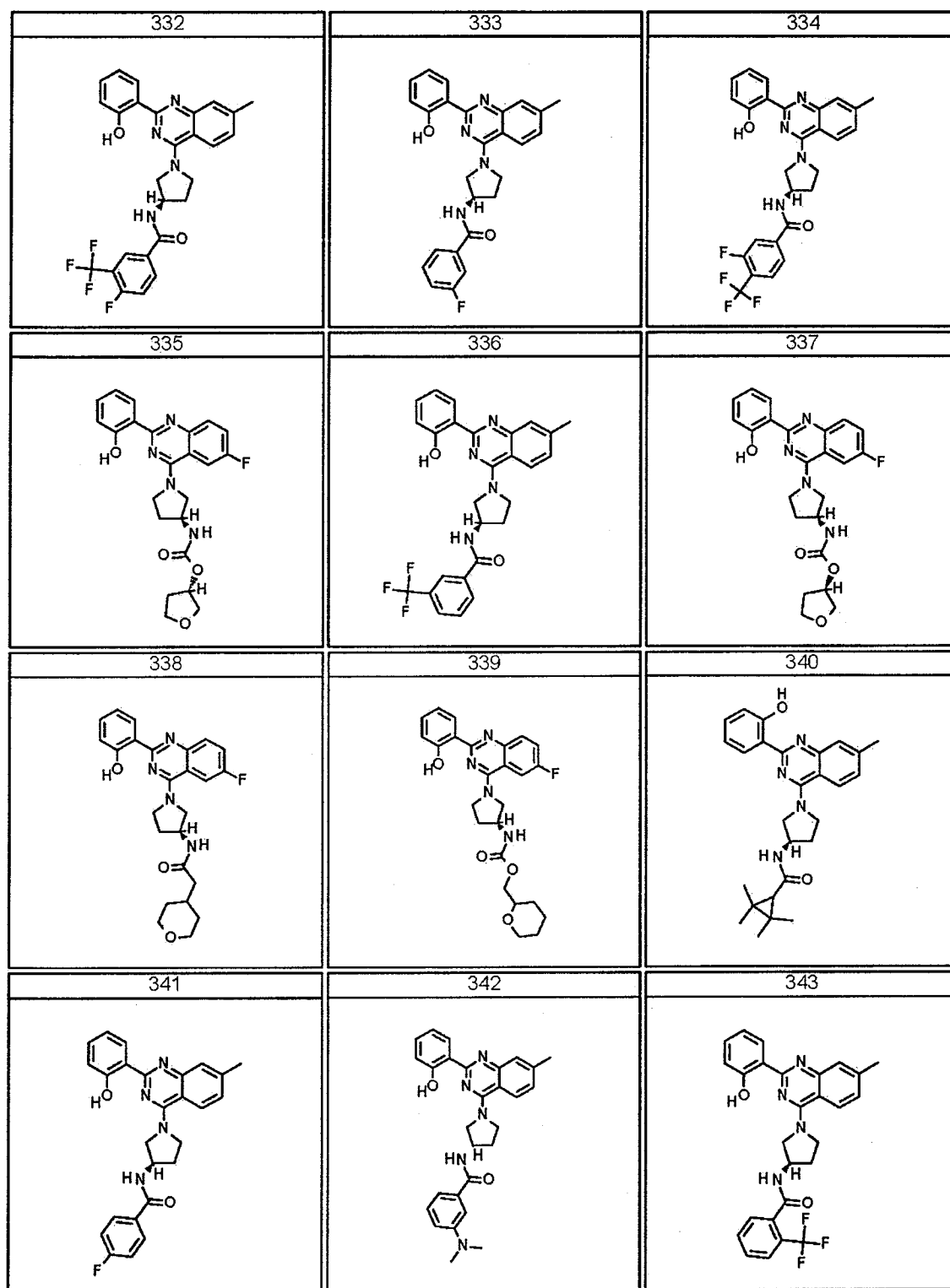


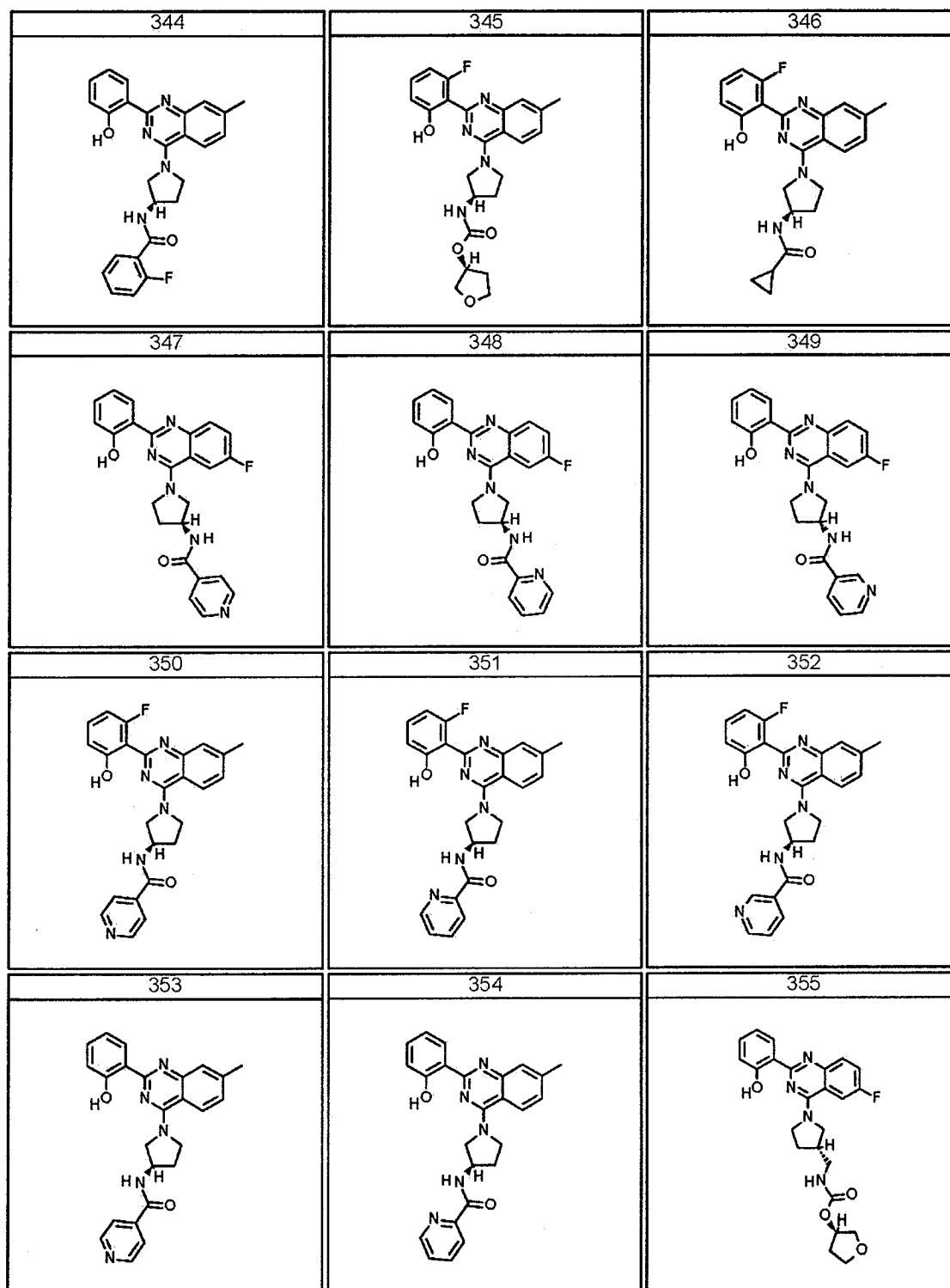


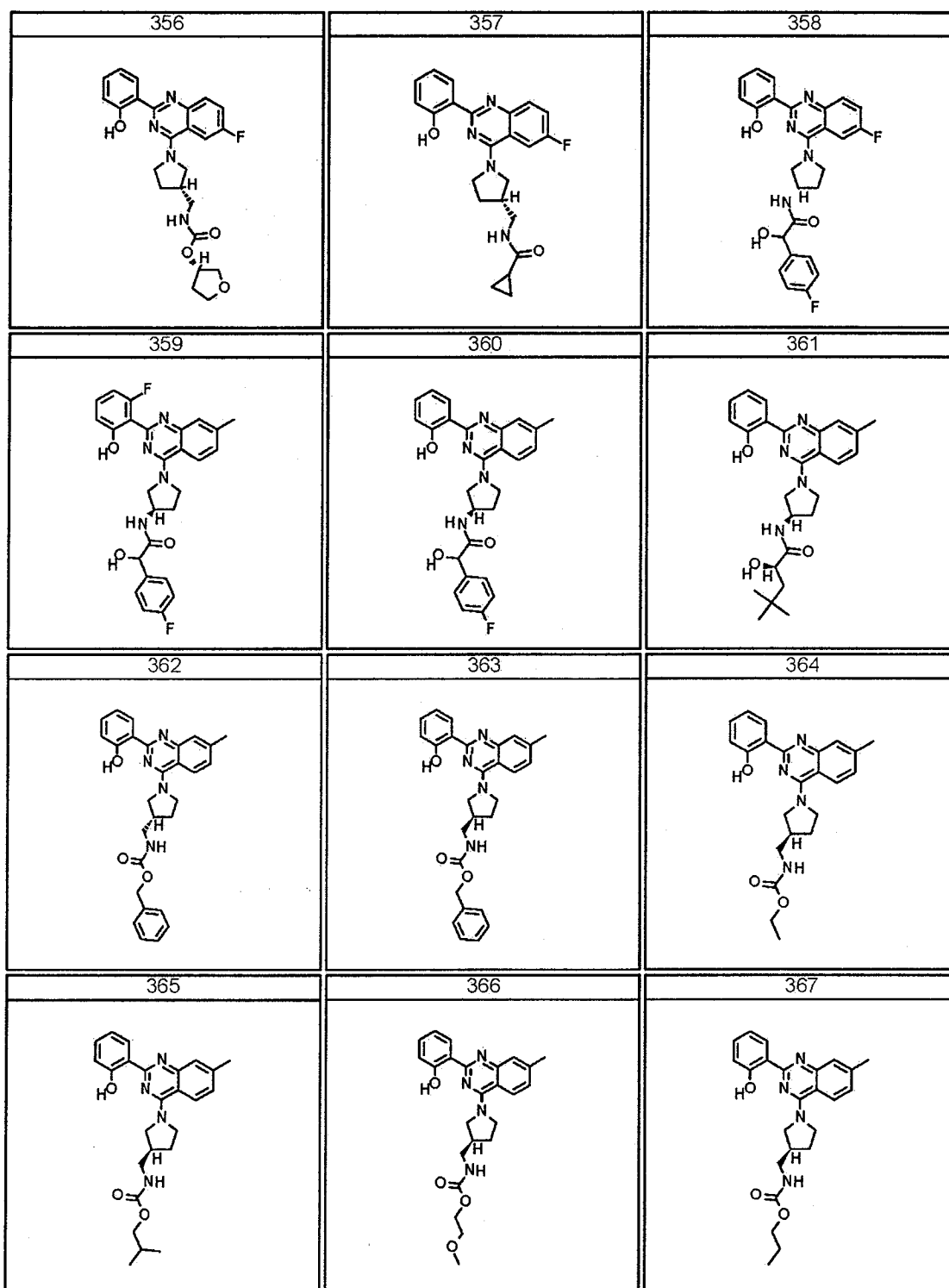
275 	276 	277 
278 	279 	301 
302 	303 	304 
305 	306 	307 

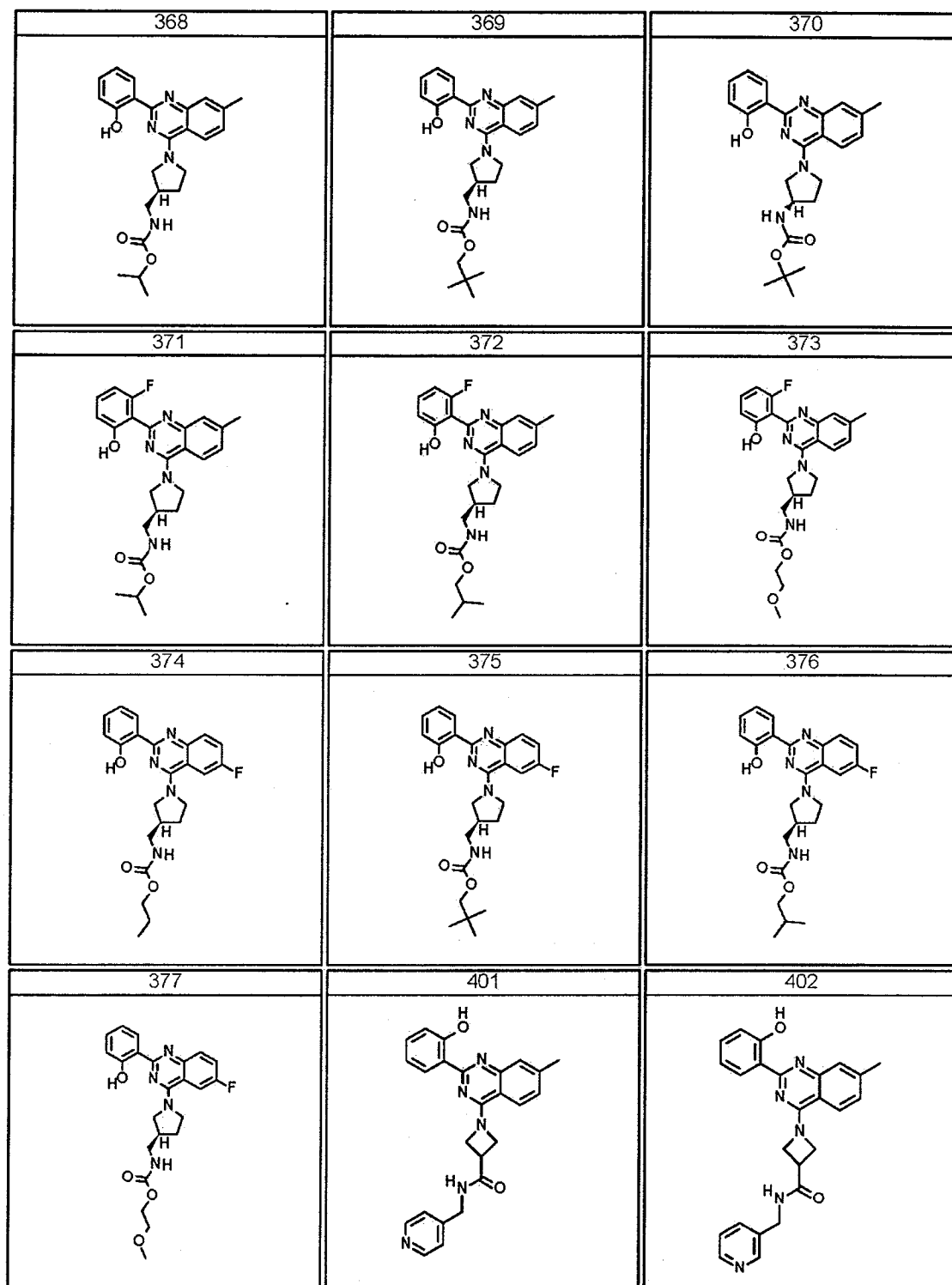
308	309	310
		
311	312	313
		
314	315	316
		
317	318	319
		

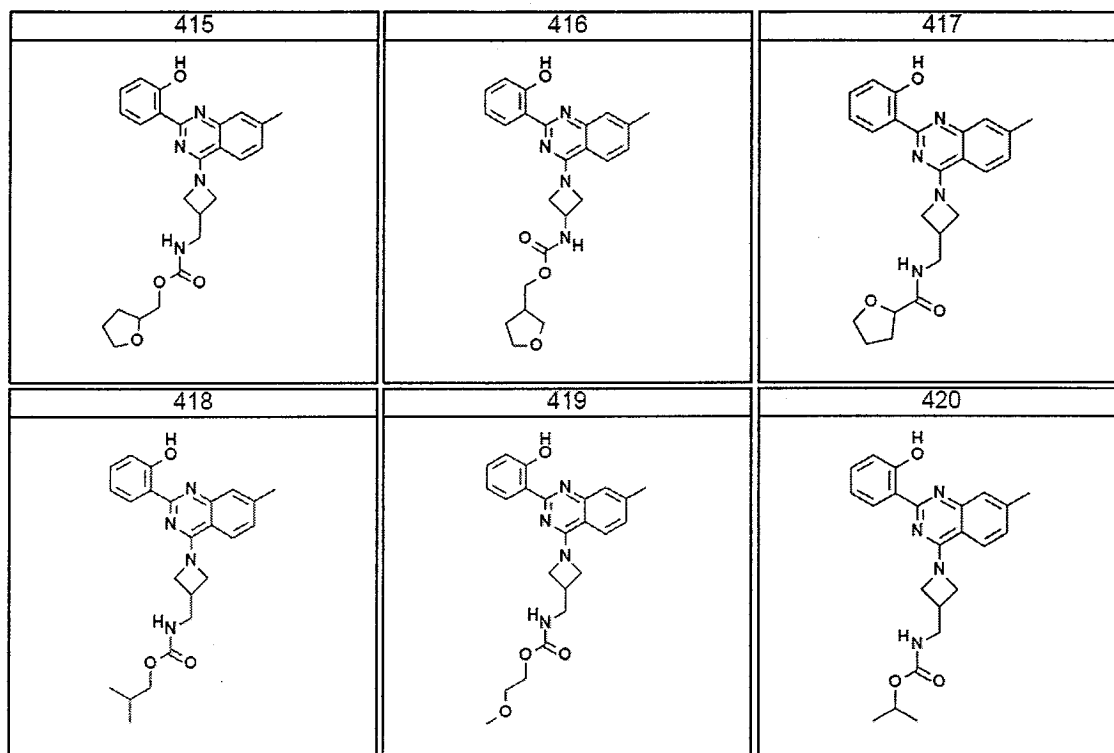
320	321	322
323	324	325
326	327	328
329	330	331

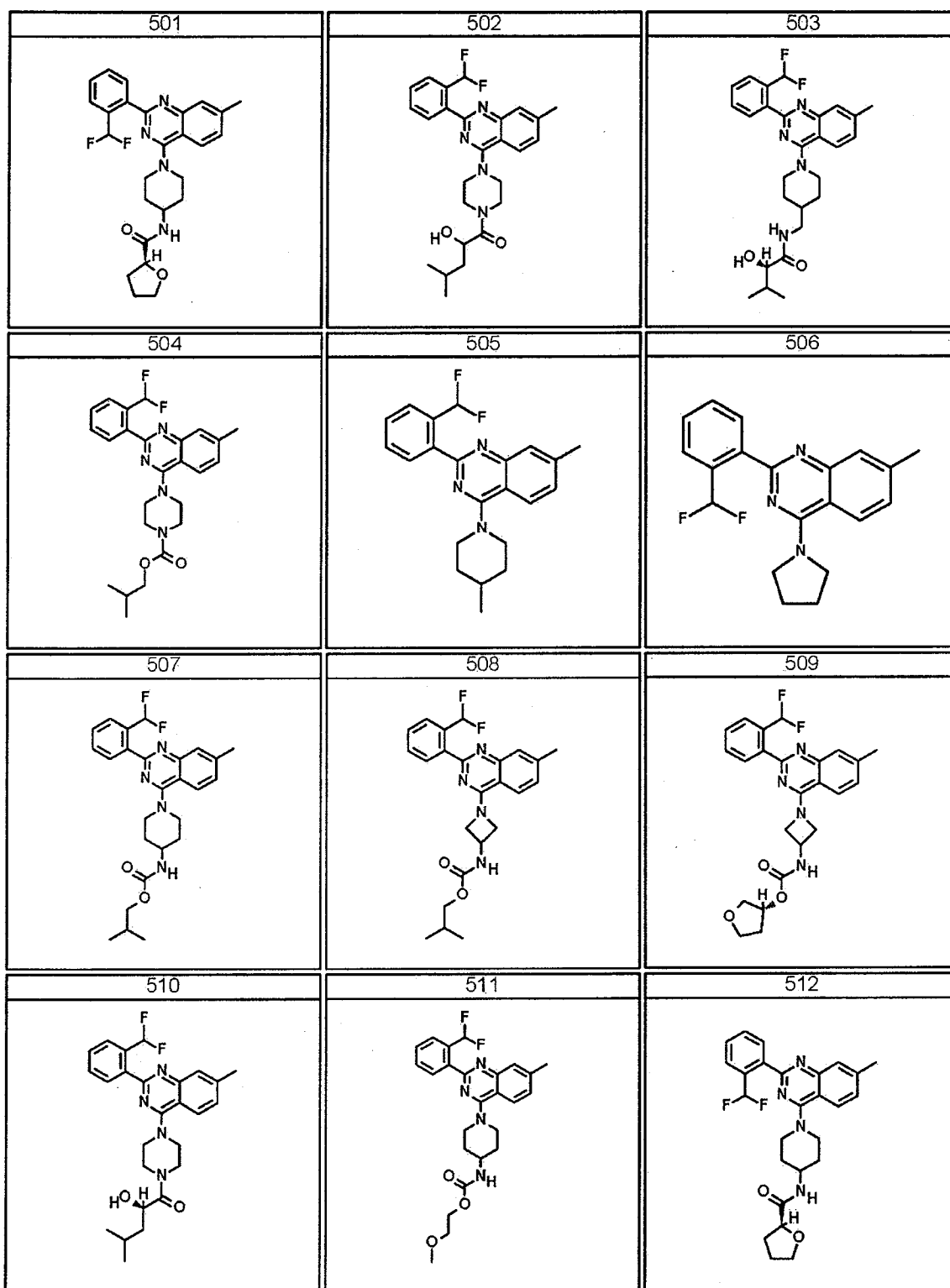


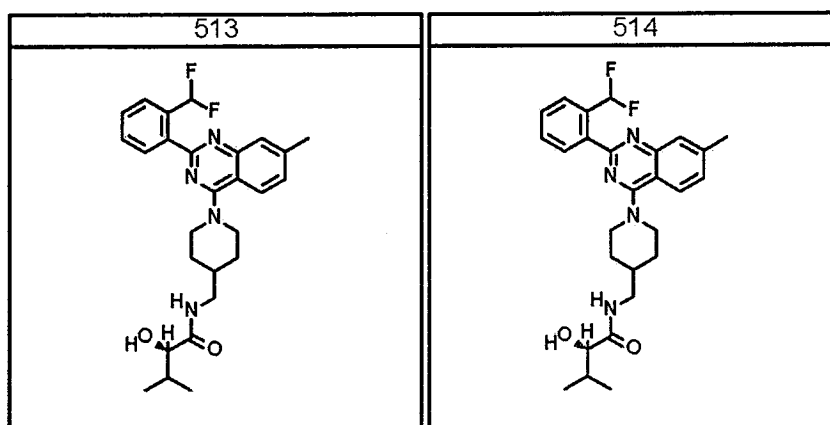












57. 药物组合物, 包含根据权利要求 1-56 任一项的化合物。

58. 根据权利要求 1-56 任一项的化合物在制备用于治疗选自如下的疾病、疾患或病症或减轻其严重性的药物中的用途: 急性、慢性、神经病性或炎性疼痛、关节炎、偏头痛、簇性头痛、三叉神经痛、疱疹性神经痛、广泛性神经痛、癫痫或癫痫症、神经变性疾患、精神病学疾患、肌强直、心律失常、运动疾患、神经内分泌疾患、共济失调、多发性硬化、肠易激综合征、失禁、内脏疼痛、骨关节炎疼痛、疱疹后神经痛、糖尿病性神经病、神经根疼痛、坐骨神经痛、背部疼痛、头部或颈部疼痛、严重的或顽固性疼痛、伤害感受性疼痛、突破性疼痛、手术后疼痛或者癌症疼痛。

59. 根据权利要求 58 的用途, 其中该疾病、病症或疾患在电压-门控钠通道的活化或活性过高中有牵连。

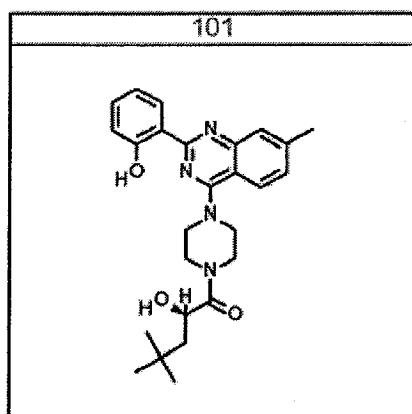
60. 根据权利要求 58 的用途, 其中该疾病、病症或疾患是急性、慢性、神经病性或炎性疼痛。

61. 根据权利要求 58 的用途, 其中该疾病、病症或疾患是神经根疼痛、坐骨神经痛、背部疼痛、头部疼痛或颈部疼痛。

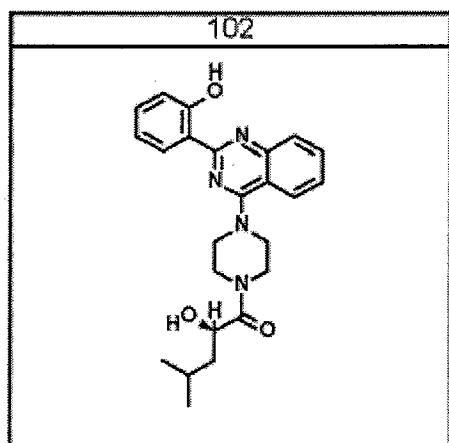
62. 根据权利要求 58 的用途, 其中该疾病、病症或疾患是严重的或顽固性疼痛、急性疼痛、手术后疼痛、背部疼痛或癌症疼痛。

63. 根据权利要求 58 的用途, 其中所述疾病选自股骨癌症疼痛; 非恶性慢性骨疼痛; 类风湿性关节炎; 骨关节炎; 脊柱狭窄; 神经病性下背部疼痛; 肌筋膜疼痛综合征; 纤维肌痛; 颞下颌关节疼痛; 慢性内脏疼痛; 慢性头痛; 偏头痛; 紧张性头痛; 慢性神经病性疼痛; 糖尿病性神经病; 与 HIV 有关的神经病; 三叉神经痛; Charcot-Marie 牙神经病; 遗传性感觉神经病; 外周神经损伤; 疼痛性神经瘤; 异位近侧与远侧溢液; 神经根病; 化疗诱发的神经病性疼痛; 放射疗法诱发的神经病性疼痛; 乳房切除术后疼痛; 中枢性疼痛; 脊髓损伤性疼痛; 中风后疼痛; 丘脑疼痛; 复合区域疼痛综合征; 幻觉疼痛; 顽固性疼痛; 急性疼痛、急性术后疼痛; 急性肌肉骨骼疼痛; 关节疼痛; 机械性下背部疼痛; 颈部疼痛; 腱炎; 损伤/运动性疼痛; 急性内脏疼痛; 胸部疼痛; 骨盆疼痛; 肾绞痛; 急性产科疼痛; 剖腹产疼痛; 急性炎性、灼伤与创伤疼痛; 急性间歇性疼痛; 急性带状疱疹疼痛; 镰状细胞性贫血; 急性胰腺炎; 突破性疼痛; 口面疼痛; 多发性硬化疼痛; 抑郁中的疼痛; 麻风疼痛; 贝切特氏病疼痛; 肥胖症疼痛; 静脉炎疼痛; 格巴二氏疼痛; 疼痛性腿与移动性趾; 黑格隆德氏综合征; 红斑性肢痛症疼痛; 法布里氏病疼痛; 膀胱与泌尿生殖疾病。

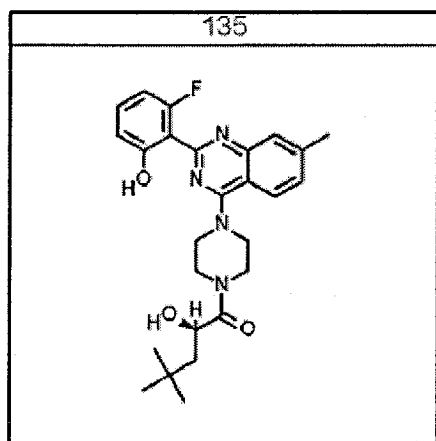
64. 根据权利要求 58 的用途,其中所述精神病学疾患选自焦虑和抑郁。
65. 根据权利要求 63 的用途,其中所述慢性内脏疼痛选自腹部疼痛、胰腺疼痛、IBS 疼痛。
66. 根据权利要求 63 的用途,其中所述紧张性头痛为簇性头痛。
67. 根据权利要求 63 的用途,其中所述慢性神经病性疼痛为疱疹后神经痛。
68. 根据权利要求 63 的用途,其中所述急性内脏疼痛为腹部疼痛,肾盂肾炎;阑尾炎;胆囊炎;肠梗阻或疝。
69. 根据权利要求 63 的用途,其中所述胸部疼痛为心脏疼痛。
70. 根据权利要求 63 的用途,其中所述急性产科疼痛为分娩疼痛。
71. 根据权利要求 63 的用途,其中所述急性间歇性疼痛为子宫内膜异位。
72. 根据权利要求 63 的用途,其中所述口面疼痛为鼻窦炎疼痛。
73. 根据权利要求 63 的用途,其中所述膀胱与泌尿生殖疾病选自:尿失禁、活动过度性膀胱、疼痛性膀胱综合征、间质性膀胱炎和前列腺炎。
74. 根据权利要求 56 的化合物,其为化合物 101:



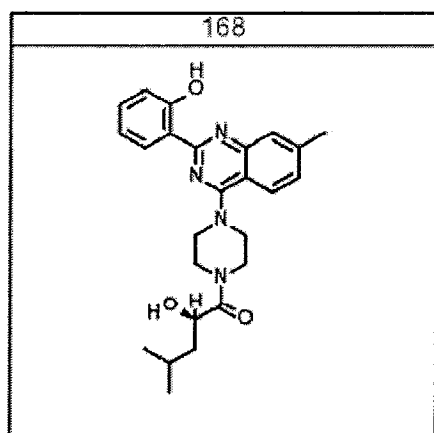
75. 根据权利要求 56 的化合物,其为化合物 102:



76. 根据权利要求 56 的化合物,其为化合物 135:



77. 根据权利要求 56 的化合物, 其为化合物 168 :



可用作离子通道调控剂的喹唑啉

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请根据 35U. S. C. § 119 要求保护 2004 年 9 月 2 日提交的美国临时申请流水号 60/607, 150、2004 年 9 月 2 日提交的美国临时申请流水号 60/607, 037、2004 年 9 月 2 日提交的美国临时申请流水号 60/607, 033、2004 年 9 月 2 日提交的美国临时申请流水号 60/607, 036、2004 年 9 月 2 日提交的美国临时申请流水号 60/607, 245 的权益, 每一上述申请的完整内容引用在此作为参考。

技术领域

[0003] 本发明涉及可用作离子通道抑制剂的化合物。本发明也提供包含本发明化合物的药学上可接受的组合物和使用这些组合物治疗各种疾患的方法。

背景技术

[0004] Na 通道是所有可兴奋细胞产生作用电位的核心, 例如神经元和肌细胞。它们在可兴奋组织中起重要作用, 包括脑、胃肠道平滑肌、骨骼肌、外周神经系统、脊髓和气管。因此, 它们在多种疾病状态中起重要作用, 例如癫痫 (参见, Moulard, B. and D. Bertrand(2002) " Epilepsy and sodium channel blockers " Expert Opin. Ther. Patents 12(1) :85-91)、疼痛 (参见, Waxman, S. G. , S. Dib-Hajj, et al. (1999) " Sodium channels and pain " Proc Natl Acad Sci USA 96(14) :7635-9 and Waxman, S. G. , T. R. Cummins, et al. (2000) " Voltage-gated sodium channels and the molecular pathogenesis of pain: a review " J Rehabil Res Dev 37(5) :517-28)、肌强直 (参见, Meola, G. and V. Sansone(2000) " Therapy in myotonic disorders and in muscle channelopathies " Neurol Sci 21(5) :S953-61 and Mankodi, A. and C. A. Thornton(2002) " Myotonic syndromes " Curr Opin Neurol 15(5) :545-52)、共济失调 (参见, Meisler, M. H. , J. A. Kearney, et al. (2002) " Mutations of voltage-gated sodium channels in movement disorders and epilepsy " Novartis Found Symp 241 :72-81)、多发性硬化 (参见, Black, J. A. , S. Dib-Hajj, et al. (2000) " Sensory neuron-specific sodium channel SNS is abnormally expressed in the brains of mice with experimental allergic encephalomyelitis and humans with multiple sclerosis " Proc Natl Acad Sci USA 97(21) :11598-602, and Renganathan, M. , M. Gelderblom, et al. (2003) " Expression of Na(v)1.8 sodium channels perturbs the firing patterns of cerebellar purkinje cells " Brain Res 959(2) :235-42)、肠易激 (参见, Su, X. , R. E. Wachtel, et al. (1999) " Capsaicin sensitivity and voltage-gated sodium currents in colon sensory neurons from rat dorsal root ganglia " Am J Physiol 277(6Pt1) :G1180-8, and Laird, J. M. , V. Souslova, et al. (2002) " Deficits in visceral pain and referred hyperalgesia in Nav1.8(SNS/PN3)-null mice " J Neurosci 22(19) :8352-6)、尿失禁和内脏疼痛 (参见, Yoshimura, N. , S. Seki, et al. (2001) " The

involvement of the tetrodotoxin-resistant sodium channel Na(v)1.8(PN3/SNS) in a rat model of visceral pain" *J Neurosci* 21(21):8690-6), 以及一系列精神病学功能障碍, 例如焦虑和抑郁 (参见, Hurley, S. C. (2002) " Lamotrigine update and its use in mood disorders" *Ann Pharmacother* 36(5):860-73)。

[0005] 电压-门控 Na 通道包含由 9 种不同的亚型组成的基因家族 (NaV1.1- NaV1.9)。这些亚型显示组织特异性定位作用和功能差异 (参见, Goldin, A. L. (2001) " Resurgence of sodium channel research" *Annu Rev Physiol* 63:871-94)。该基因家族有三种成员 (NaV1.8, 1.9, 1.5) 耐受于被熟知的 Na 通道阻滞剂 TTX 所阻滞, 证明在这种基因家族内存在亚型特异性。突变分析已经鉴别谷氨酸 387 是 TTX 结合的决定性残基 (参见, Noda, M., H. Suzuki, et al. (1989) " A single point mutation confers tetrodotoxin and saxitoxin insensitivity on the sodium channel II" *FEBS Lett* 259(1):213-6)。

[0006] 一般而言, 电压-门控钠通道 (NaV) 负责引发神经系统可兴奋组织作用电位的迅速提升, 这传递编写和编码正常与异常疼痛感觉的电信号。NaV 通道的拮抗剂能够减弱这些疼痛信号, 可用于治疗多种疼痛病症, 包括但不限于急性、慢性、炎性和神经病性疼痛。已知的 NaV 拮抗剂、例如 TTX、利多卡因 (参见, Mao, J. and L. L. Chen (2000) " Systemic lidocaine for neuropathic pain relief" *Pain* 87(1):7-17)、布比卡因、苯妥英 (参见, Jensen, T. S. (2002) " Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence" *Eur J Pain* 6(Suppl A):61-8)、拉莫三嗪 (参见, Rozen, T. D. (2001) " Antiepileptic drugs in the management of cluster headache and trigeminal neuralgia" *Headache* 41 Suppl 1:S25-32 and Jensen, T. S. (2002) " Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence" *Eur J Pain* 6(Suppl A):61-8) 和 卡马西平 (参见, Backonja, M. M. (2002) " Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain" *Neurology* 59(5 Suppl 2):S14-7), 已经显示可用于减弱人和动物模型的疼痛。

[0007] 在组织损伤或炎症的存在下形成的痛觉过敏 (对一定的疼痛极度敏感) 至少在部分程度上反映了支配损伤部位的高阈值主要传入神经元的兴奋性增加。电压敏感性钠通道活化对神经元作用电位的产生和传播而言是决定性的。越来越多的证据表明, NaV 电流的调控是用于控制神经元兴奋性的内在机理 (参见, Goldin, A. L. (2001) " Resurgence of sodium channel research" *Annu Rev Physiol* 63:871-94)。在背根神经节 (DRG) 神经元中发现有若干动力学与药理学不同的电压-门控钠通道。TTX-耐受性电流对微摩尔浓度的河豚毒素不敏感, 并且与其他电压-门控钠通道相比, 表现缓慢的活化与失活动力学和更高的去极化活化阈。TTX-耐受性钠电流主要受到可能涉及伤害感受的感觉神经元亚群的限制。具体而言, TTX-耐受性钠电流几乎仅在细胞体直径小的神经元中被表达; 引起小直径的、慢传导的轴突, 并且对辣椒碱有应答。大量实验证据证明, TTX-耐受性钠通道在 C-纤维上被表达, 在感受脊髓伤害的信息传递中发挥重要作用。

[0008] 靶向于 TTX-耐受性钠通道独特区域 (NaV1.8) 的反义寡-脱氧核苷酸的鞘内给药导致 PGE₂-诱导的痛觉过敏的显著减少 (参见, Khasar, S. G., M. S. Gold, et al. (1998) " A tetrodotoxin-resistant sodium current mediates inflammatory pain in the

rat" Neurosci Lett256(1):17-20)。最近, Wood 和同事创建了一种剔除小鼠系,它缺乏功能性 NaV1.8。在评估动物对致炎剂角叉菜胶的应答的试验中,该突变具有痛觉缺失效应(参见, Akopian, A. N., V. Souslova, et al. (1999) "The tetrodotoxin-resistant sodium channel SNS has a specialized function in pain pathways" Nat Neurosci2(6):541-8)。另外,在这些动物中观察到机械与温度感受的缺陷。由 NaV1.8 剔除突变体所显示的痛觉缺失与关于 TTX- 耐受性电流在伤害感受中的角色的观察结果是一致的。

[0009] 免疫组织化学、就地杂交和体外电生理学实验都已显示,钠通道 NaV1.8 选择性地定位于背根神经节和三叉神经节的小感觉神经元(参见, Akopian, A. N., L. Sivilotti, et al. (1996) "A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons" Nature379(6562):257-62)。这些神经元的主要角色是感受伤害刺激的检测和传递。反义与免疫组织化学证据也支持了 NaV1.8 在神经病性疼痛中的角色(参见, Lai, J., M. S. Gold, et al. (2002) "Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, NaV1.8" Pain95(1-2):143-52, and Lai, J., J. C. Hunter, et al. (2000) "Blockade of neuropathic pain by antisense targeting of tetrodotoxin-resistant sodium channels in sensory neurons" Methods Enzymol314:201-13)。NaV1.8 蛋白沿着与神经损伤相邻的未损伤 C-纤维被增量调节。反义处理预防 NaV1.8 沿着神经的再分布,逆转神经病性疼痛。综合基因-剔除和反义数据,支持了 NaV1.8 在炎性与神经病性疼痛的检测和传递中的角色。

[0010] 目前有若干种 Na 通道阻滞剂被用于或者临床试用于癫痫(参见, Moulard, B. and D. Bertrand (2002) "Epilepsy and sodium channel blockers" Expert Opin. Ther. Patents12(1):85-91); 急性(参见, Wiffen, P., S. Collins, et al. (2000) "Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain" Cochrane Database Syst Rev3)、慢性(参见, Wiffen, P., S. Collins, et al. (2000) "Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain" Cochrane Database Syst Rev3, and Guay, D. R. (2001) "Adjunctive agents in the management of chronic pain" Pharmacotherapy21(9):1070-81)、炎性(参见, Gold, M. S. (1999) "Tetrodotoxin-resistant Na⁺ currents and inflammatory hyperalgesia." Proc Natl Acad Sci USA96(14):7645-9)与神经病性疼痛(参见, Strichartz, G. R., Z. Zhou, et al. (2002) "Therapeutic concentrations of local anaesthetics unveil the potential role of sodium channels in neuropathic pain" Novartis Found Symp241:189-201, and Sandner-Kiesling, A., G. Rumpold Seitlinger, et al. (2002) "Lamotrigine monotherapy for control of neuralgia after nerve section" Acta Anaesthesiol Scand46(10):1261-4); 心律失常(参见, An, R. H., R. Bangalore, et al. (1996) "Lidocaine block of LQT-3 mutant human Na⁺ channels" Circ Res79(1):103-8, and Wang, D. W., K. Yazawa, et al. (1997) "Pharmacological targeting of long QT mutant sodium channels" J Clin Invest99(7):1714-20); 神经保护(参见, Taylor, C. P. and L. S. Narasimhan (1997) "Sodium channels and therapy of central nervous system diseases" Adv Pharmacol39:47-98)和用作麻醉剂(参见, Strichartz, G. R., Z. Zhou, et al. (2002) "Therapeutic concentrations of local anaesthetics unveil the

potential role of sodium channels in neuropathic pain." Novartis Found Symp241: 189-201)。

[0011] 已经开发了各种具有临床意义的动物模型,用于大量不同疼痛适应症的钠通道调控剂研究。例如,恶性慢性疼痛(参见, Kohase, H., et al., *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48(3):382-3);股骨癌症疼痛(参见, Kohase, H., et al., *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48(3):382-3);非恶性慢性骨疼痛(参见, Ciocon, J. O. et al., *J Am Geriatr Soc.* 1994;42(6):593-6);类风湿性关节炎(参见, Calvino, B. et al., *Behav Brain Res.* 1987;24(1):11-29);骨关节炎(参见, Guzman, R. E., et al., *Toxicol Pathol.* 2003;31(6):619-24);脊柱狭窄(参见, Takenobu, Y. et al., *J Neurosci Methods.* 2001;104(2):191-8);神经病性下背部疼痛(参见, Hines, R., et al., *Pain Med.* 2002;3(4):361-5;Massie, J. B., et al., *J Neurosci Methods.* 2004;137(2):283-9);肌筋膜疼痛综合征(参见, Dalpiaz & Dodds, *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2002;16(1):99-104;Sluka KA et al., *Muscle Nerve.* 2001;24(1):37-46);纤维肌痛(参见, Bennet & Tai, *Int J Clin Pharmacol Res.* 1995;15(3):115-9);颞下颌关节疼痛(参见, Ime H, Ren K, *Brain Res Mol Brain Res.* 1999;67(1):87-97);慢性内脏疼痛,包括腹部(参见, Al-Chaer, E. D., et al., *Gastroenterology.* 2000;119(5):1276-85)、骨盆/会阴(参见, Wesselmann et al., *Neurosci Lett.* 1998;246(2):73-6)、胰腺(参见, Vera-Portocarrero, L. B., et al., *Anesthesiology.* 2003;98(2):474-84);IBS疼痛(参见, Verne, G. N., et al., *Pain.* 2003;105(1-2):223-30;La JH et al., *World Gastroenterol.* 2003;9(12):2791-5);慢性头痛(参见, Willimas & Stark, *Cephalalgia.* 2003;23(10):963-71);偏头痛(参见, Yamamura, H., et al., *J Neurophysiol.* 1999;81(2):479-93);紧张性头痛,包括簇性头痛(参见, Costa, A., et al., *Cephalalgia.* 2000;20(2):85-91);慢性神经病性疼痛,包括疱疹后神经痛(参见, Attal, N., et al., *Neurology.* 2004;62(2):218-95;Kim & Chung1992, *Pain*50:355);糖尿病性神经病(参见, Beidoun A et al., *Clin J Pain.* 2004;20(3):174-8;Courteix, C., et al., *Pain.* 1993;53(1):81-8);与HIV有关的神经病(参见, Portegies & Rosenberg, *NedTijdschr Geneesk.* 2001;145(15):731-5;Joseph EK et al., *Pain.* 2004;107(1-2):147-58;Oh, S. B., et al., *J Neurosci.* 2001;21(14):5027-35);三叉神经痛(参见, Sato, J., et al., *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004;97(1):18-22;Imamura Yet al., *Exp Brain Res.* 1997;116(1):97-103);Charcot-Marie牙神经病(参见, Sereda, M. et al., *Neuron.* 1996;16(5):1049-60);遗传性感觉神经病(参见, Lee, M. J., et al., *Hum Mol Genet.* 2003;12(15):1917-25);外周神经损伤(参见, Attal, N., et al., *Neurology.* 2004;62(2):218-25;Kim & Chung1992, *Pain*50:355;Bennett & Xie, 1988, *Pain*33:87;Decostered, I. & Woolf, C. J., 2000, *Pain*87:149;Shir, Y. & Seltzer, Z. 1990; *Neurosci Lett* 115:62);疼痛性神经瘤(参见, Nahabedian & Johnson, *Ann Plast Surg.* 2001;46(1):15-22;Devor & Raber, *Behav Neural Biol.* 1983;37(2):276-83);异位近侧与远侧溢液(参见, Liu, X. et al., *Brain Res.* 2001;900(1):119-27);神经根病(参见, Devers & Galer, *Clin J Pain.* 2000;16(3):205-8;Hayashi N et al., *Spine.* 1998;23(8):877-85);化疗诱发的神经病性疼痛(参见, Aley, K. O., et al.,

Neuroscience. 1996 ;73(1) :259-65) ;放射疗法诱发的神经病性疼痛 ;乳房切除术后疼痛 (参见, Devers & Galer, Clin J Pain. 2000 ;16(3) :205-8) ;中枢性疼痛 (Cahana, A., et al., Anesth Analg. 2004 ;98(6) :1581-4)、脊髓损伤性疼痛 (参见, Hains, B. C., et al., Exp Neurol. 2000 ;164(2) :426-37) ;中风后疼痛 ;丘脑疼痛 (参见, LaBuda, C. J., et al., Neurosci Lett. 2000 ;290(1) :79-83) ;复合区域疼痛综合征 (参见, Wallace, M. S., et al., Anesthesiology. 2000 ;92(1) :75-83; Xantos D et al., J Pain. 2004 ;5(3Suppl2) :S1) ;幻觉疼痛 (参见, Weber, W. E., Ned Tijdschr Geneesk. 2001 ;145(17) :813-7; Levitt & Heyback, Pain. 1981 ;10(1) :67-73) ;顽固性疼痛 (参见, Yokoyama, M., et al., Can J Anaesth. 2002 ;49(8) :810-3) ;急性疼痛、急性术后疼痛 (参见, Koppert, W., et al., Anesth Analg. 2004 ;98(4) :1050-5; Brennan, T. J., et al., Pain. 1996 ;64(3) :493-501) ;急性肌肉骨骼疼痛 ;关节疼痛 (参见, Gotoh, S., et al., Ann Rheum Dis. 1993 ;52(11) :817-22) ;机械性下背部疼痛 (参见, Kehl, L. J., et al., Pain. 2000 ;85(3) :333-43) ;颈部疼痛 ;腱炎 ;损伤 / 运动性疼痛 (参见, Sesay, M., et al., Can J Anaesth. 2002 ;49(2) :137-43) ;急性内脏疼痛, 包括腹部疼痛、肾盂肾炎、阑尾炎、胆囊炎、肠梗阻、疝等 (参见, Giambernardino, M. A., et al., Pain. 1995 ;61(3) :459-69) ;胸部疼痛, 包括心脏疼痛 (参见, Vergona, R. A., et al., Life Sci. 1984 ;35(18) :1877-84) ;骨盆疼痛 ;肾绞痛 ;急性产科疼痛, 包括分娩疼痛 (参见, Segal, S., et al., Anesth Analg. 1998 ;87(4) :864-9) ;剖腹产疼痛 ;急性炎性、灼伤与创伤疼痛 ;急性间歇性疼痛, 包括子宫内膜异位 (参见, Cason, A. M., et al., Horm Behav. 2003 ;44(2) :123-31) ;急性带状疱疹疼痛 ;镰状细胞性贫血 ;急性胰腺炎 (参见, Toma, H; Gastroenterology. 2000 ;119(5) :1373-81) ;突破性疼痛 ;口面疼痛, 包括窦炎疼痛、牙痛 (参见, Nusstein, J., et al., J Endod. 1998 ;24(7) :487-91; Chidiac, J. J., et al., Eur J Pain. 2002 ;6(1) :55-67) ;多发性硬化 (MS) 疼痛 (参见, Sakurai & Kanazawa, J Neurol Sci. 1999 ;162(2) :162-8) ;抑郁中的疼痛 (参见, Greene B, Curr Med Res Opin. 2003 ;19(4) :272-7) ;麻风疼痛 ;贝切特氏病疼痛 ;肥胖症疼痛 (参见, Devillers & Oranje, Clin Exp Dermatol. 1999 ;24(3) :240-1) ;静脉炎疼痛 ;格 - 巴二氏疼痛 ;疼痛性腿与移动性趾 ;黑格隆德氏综合征 ;红斑性肢痛症疼痛 (参见, Legroux-Crespe l, E., et al., Ann Dermatol Venereol. 2003 ;130(4) :429-33) ;法布里氏病疼痛 (参见, Germain, D. P., J Soc Biol. 2002 ;196(2) :183-90) ;膀胱与泌尿生殖疾病, 包括尿失禁 (参见, Berggren, T., et al., J Urol. 1993 ;150(5Pt1) :1540-3)、活动过度性膀胱 (参见, Chuang, Y. C., et al., Urology. 2003 ;61(3) :664-70)、疼痛性膀胱综合征 (参见, Yoshimura, N., et al., J Neurosci. 2001 ;21(21) :8690-6)、间质性睫状体炎 (IC) (参见, Giannakopoulos & Campilomatos, Arch Ital Urol Nefrol Androl. 1992 ;64(4) :337-9; Boucher, M., et al., J Urol. 2000 ;164(1) :203-8) 和前列腺炎 (参见, Mayersak, J. S., Int Surg. 1998 ;83(4) :347-9; Keith, I. M., et al., J Urol. 2001 ;166(1) :323-8)。

[0012] 不幸地, 如上所述, 目前用于上述疾病状态的钠通道阻滞剂和钙通道阻滞剂的功效在很大程度上受到大量副作用的限制。这些副作用包括各种 CNS 紊乱, 例如视力模糊、头晕、恶心和镇静, 以及更多潜在威胁 生命的心律失常和心衰。这类不可取的副作用可以通过使用在其 Na 通道亚型活性上表现一定程度选择性的 Na 通道阻滞剂加以避免。不过, 目前上市的 Na 通道阻滞剂缺乏这样的选择性。也许因为缺乏这种分子选择性, 目前上市的药

物表现用途 – 依赖性阻滞作用,一般在去极化电位下显示较高的亲和性,导致优先靶向主动燃放的神元,据信这是现有 Na 通道阻滞药的治疗窗中的关键因素。尽管每种药物都具有其自己独特的治疗行为,不过目前的 Na 通道阻滞剂一般都与中枢神经系统 (CNS) 和心血管 (CV) 副作用有关,包括血压改变,这经常是剂量 – 限制性的因素。头晕、镇静、恶心、共济失调和精神混乱是一些关于苯妥英™、美西律™和利多卡因™所观察到的具体副作用。

[0013] 也需要开发具有微小或没有 hERG 通道抑制活性的 Na 通道阻滞剂。hERG (人 ether a-go-go 相关基因) 编码参与心脏再极化的钾离子通道 (hERG 通道)。例如参见 Pearlstein, R., R. Vaz, et al. (2003). "Understanding the Structure-Activity Relationship of the Human Ether-a-go-go-Related Gene Cardiac K(+) Channel. A Model for Bad Behavior." *J. Med. Chem.* 46(11):2017-22。与 hERG 通道的相互作用是一种潜在心脏毒性的指标。hERG- 阻滞增加心脏 QT- 间隔延长和分散。一小组延长 QT 间隔的化合物能够导致室性纤颤和心力衰竭。Belardinelli, L., C. Antzelevitch and M. A. Vos (2003). "Assessing predictors of drug-induced torsade de pointes". *Trends Pharmacol. Sci.* 24(12):619-25; Al-Khatib, S. M., N. M. LaPointe, et al. (2003). "What clinicians should know about the QT interval." *Jama* 289(16):2120-7 :<http://www.fenichel.net/pages/site-map.htm>。

[0014] 也需要开发具有微小或没有细胞色素 P450 酶家族抑制活性的 Na 通道阻滞剂。在这种家族内, CYP3A4 同工型据信是存在于肝脏和小肠中的主要同工型。其他关键的同工型包括 CYP 2D6、CYP 2C9 和 CYP 1A2。例如参见美国专利 6,514,687, 其公开内容引用在此作为参考。抑制一种或多种同工型的 Na 通道阻滞剂能够导致不可取的副作用, 或者在与另一种作用于该同工型的药物一起给药时能够导致不可取的药物 – 药物相互作用。例如参见 Davit, B., et al. (1999), "FDA Evaluations Using In Vitro Metabolism to Predict and Interpret In Vivo Metabolic Drug-Drug Interactions: Impact on Labeling," *J. Clin. Pharmacol.*, 39:899-910; "Drug Metabolism/Drug Interaction Studies in the Drug Development Process: Studies In Vitro, Dept. of Health and Human Services, U. S. F. D. A (<http://www.fda.gov/cder/guidance.htm>)。

[0015] 也需要开发表现某些 Na 通道亚型选择性的 Na 通道阻滞剂。特别有用的是具有低得可取的 NaV1.2 活性的化合物。

[0016] 也需要开发具有低得可取的 L- 型钙通道 1.2 活性的 Na 通道阻滞剂。CaV1.2 钙通道在平滑肌和纹状肌中被大量表达, 尤其在心脏、脑和内分泌细胞中。阻滞这些通道可能在治疗上是有用的, 但是也可能导致显著的副作用。最显著的担心是心收缩性减退 (也就是负变力效应) 和心脏起搏区电传导延缓。例如参见 Kizer, J. R., et al., "Epidemiologic Review of the Calcium Channel Blocker Drugs," *Arch. Intern. Med.* 2001;161:1145-1158。

[0017] 也需要具有低得可取的钾通道 1.5 ("Kv1.5", 也称 KCNA5) 活性的 Na 通道阻滞剂。Kv1.5 主要见于人心房细胞, 但是也见于脑。例如参见 Gutman, G. A., et al., "Compendium of Voltage-Gated Ion Channels: Potassium Channels," *Pharmacol. Rev.*, 55:583-585 (2003)。所不希望的 Kv1.5 阻滞可能产生惊厥或共济失调。

[0018] 也需要开发具有提高了的药动学和 / 或药效学性质的 Na 通道阻滞剂, 因此更适

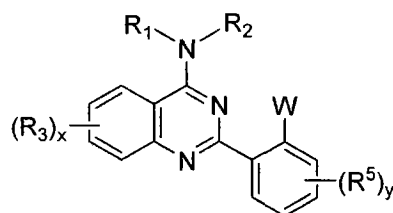
合于治疗目的的体内给药。这类性质包括水溶性、生物利用度、廓清动力学等。例如参见 Shargel, L., Yu, A., Ed' s " Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics ", 4th Ed., McGraw-Hill, New York, 1999; Yacobi, A., Skelly, J. P., Shah, V. P., Benet, L. Z., Ed' s. " Integration of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Toxicokinetics in Rational Drug Development ", Plenum Press, New York, 1993; Lee, J. S., Obach, R. S., Fisher, M. B., Ed' s. " Drug Metabolizing Enzymes Cytochrome P450 and Other Enzymes in Drug Discovery and Development ", Marcel Dekker, New York, 2003; Birkett, D. J. " Pharmacokinetics Made Easy ", McGraw-Hill Australia, Roseville, Australia, 2002; Katzung, B. G. " Basic & Clinical Pharmacology ", McGraw-Hill, New York, 2001; Welling, P. G., Tse, F. L. S., Ed' s. " Pharmacokinetics ", Marcel Dekker, New York, 1988; Thomas, G. " Medicinal Chemistry An Introduction ", Wiley & Sons, New York, 2000; and Gennaro, A. R., et al., " Remington: The Science and Practice of Pharmacy, " 20th Ed., Lippincott, Williams, & Wilkins (2003)。

[0019] 满足一种或多种上述尚未满足的需要的 Na 通道阻滞剂将是目前上市的 Na 通道阻滞剂的非常可取的进步,并将大大有益于需要这种疗法的患者。

发明内容

[0020] 本发明提供了式 I 化合物:

[0021]



I;

[0022] 或者其药学上可接受的盐或衍生物。

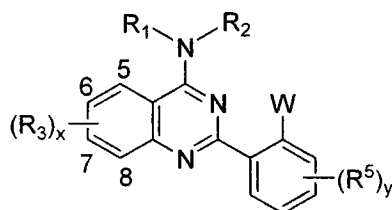
[0023] 这些化合物和药学上可接受的组合物可用于治疗多种疾病、疾患或病症或者减轻其严重性,包括但不限于急性、慢性、神经病性或炎性疼痛、关节炎、偏头痛、簇性头痛、三叉神经痛、疱疹性神经痛、广泛性神经痛、癫痫或癫痫症、神经变性疾患、精神病学疾患(例如焦虑和抑郁)、肌强直、心律失常、运动疾患、神经内分泌疾患、共济失调、多发性硬化、肠易激综合征、失禁、内脏疼痛、骨关节炎疼痛、疱疹后神经痛、糖尿病性神经病、神经根疼痛、坐骨神经痛、背部疼痛、头部或颈部疼痛、严重的或顽固性疼痛、伤害感受性疼痛、突破性疼痛、手术后疼痛或者癌症疼痛。

[0024] 发明详细内容

[0025] I. 本发明化合物的一般说明:

[0026] 本发明提供式 I 化合物:

[0027]

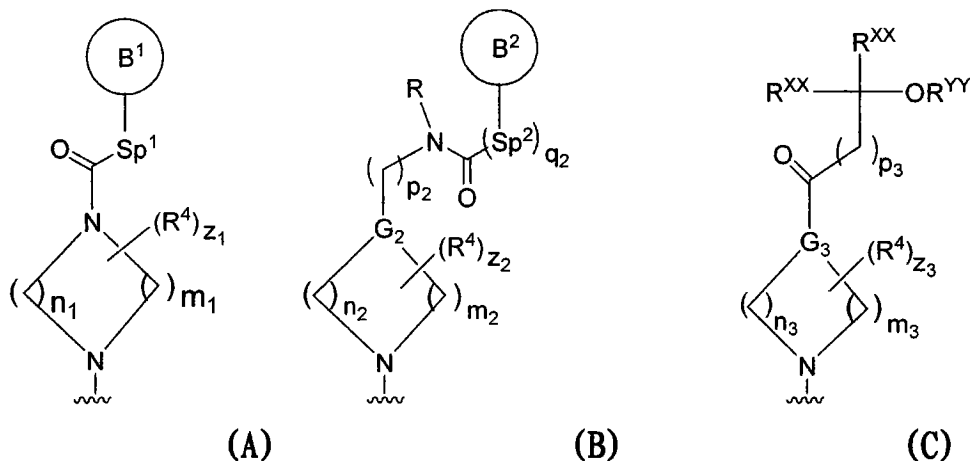


I;

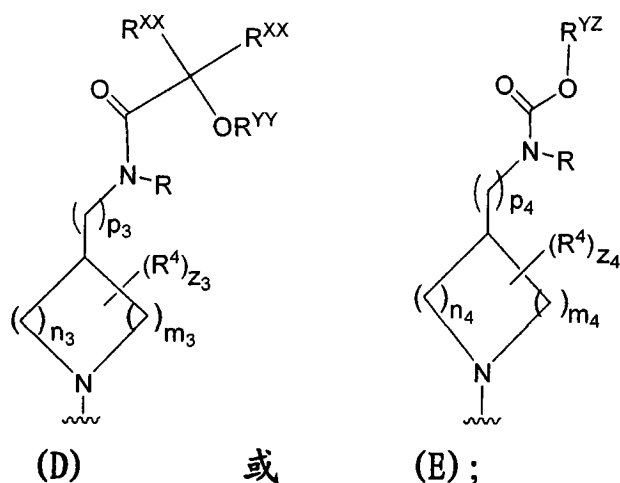
[0028] 或者其药学上可接受的盐或衍生物,其中:

[0029] R^1 和 R^2 与氮原子一起构成取代的环,选自:

[0030]



[0031]



[0032] 其中在环 (A) 中:

[0033] 每个 m_1 和 n_1 独立地是 0-3, 其条件是 m_1+n_1 是 2-6;

[0034] z_1 是 0-4;

[0035] Sp^1 是 -O-、-S-、-NR' - 或 C_1-C_6 亚烷基连接基团, 其中至多两个亚甲基单元可选地和独立地被 -O-、-S-、-CO-、-CS-、-COCO-、-CONR' -、-CONR' NR' -、-CO₂-、-OCO-、-NR' CO₂-、-NR' CONR' -、-OCONR' -、-NR' NR' -、-NR' NR' CO-、-NR' CO-、-SO-、-SO₂-、-NR' -、-SO₂NR' -、NR' SO₂- 或 -NR' SO₂NR' - 代替, 其条件是 Sp^1 通过除碳以外的原子与羰基连接;

[0036] 环 B^1 是 4-8 元饱和、部分不饱和或芳族的单环杂环, 所述环具有 1-4 个选自 O、S 或 N 的杂原子, 其中环 B^1 可选地被 w_1 次独立出现的 $-R^{11}$ 取代, 其中 w_1 是 0-4;

[0037] 其中在环 (B) 中:

[0038] G_2 是 $-N-$ 或 CH ;

[0039] 每个 m_2 和 n_2 独立地是 0-3, 其条件是 m_2+n_2 是 2-6 ;

[0040] p_2 是 0-2 ; 其条件是若 G_2 是 N , 则 p_2 不是 0 ;

[0041] q_2 是 0 或 1 ;

[0042] z_2 是 0-4 ;

[0043] Sp^2 是价键或 C_1-C_6 亚烷基连接基团, 其中至多两个亚甲基单元可选地和独立地被 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-COCO-$ 、 $-CONR'-$ 、 $-CONR'NR'-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR'CO_2-$ 、 $-NR'CONR'-$ 、 $-OCONR'-$ 、 $-NR'NR'-$ 、 $-NR'NR'CO-$ 、 $-NR'CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR'-$ 、 $-SO_2NR'-$ 、 $-NR'SO_2-$ 或 $-NR'SO_2NR'-$ 代替 ;

[0044] 环 B^2 是 4-8 元饱和、部分不饱和或芳族的单环杂环, 所述环具有 1-4 个选自 O 、 S 或 N 的杂原子, 其中环 B 可选地被 w_2 次独立出现的 $-R^{12}++$ 取代, 其中 w_2 是 0-4 ;

[0045] 其中在环 (C) 或环 (D) 中 :

[0046] G_3 是 $-N-$ 、 $-CH-NH-$ 或 $-CH-CH_2-NH-$;

[0047] 每个 m_3 和 n_3 独立地是 0-3, 其条件是 m_3+n_3 是 2-6 ;

[0048] p_3 是 0-2 ;

[0049] z_3 是 0-4 ;

[0050] 每个 R^{xx} 是氢、 C_{1-6} 脂族基团、具有 0-3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3-8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环或者具有 0-5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 8-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的二环环系 ; 其中 R^{xx} 可选地被 w_3 次独立出现的 $-R^{13}$ 取代, 其中 w_3 是 0-3 ;

[0051] 其条件是两个 R^{xx} 不同时是氢 ;

[0052] R^{yy} 是氢、 $-COR'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CON(R')_2$ 、 $-SOR'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-COCOR'$ 、 $-COCH_2COR'$ 、 $-P(O)(OR')_2$ 、 $-P(O)_2OR'$ 或 $-PO(R')$;

[0053] 其中在环 (E) 中 :

[0054] 每个 m_4 和 n_4 独立地是 0-3, 其条件是 m_4+n_4 是 2-6 ;

[0055] p_4 是 1-2 ;

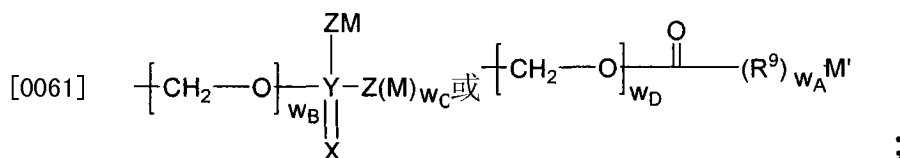
[0056] z_4 是 0-4 ;

[0057] R^{yz} 是 C_1-C_6 脂族基团, 可选地被 w_4 次独立出现的 $-R^{14}$ 取代, 其中 w_4 是 0-3 ;

[0058] x 和 y 各自独立地是 0-4 ;

[0059] W 是 OR^{xy} ;

[0060] R^{xy} 是氢或者选自如下的基团 :



[0062] 其中 :

[0063] 每个 w_A 、 w_B 、 w_C 和 w_D 独立地是 0 或 1 ;

[0064] 每个 M 独立地选自氢、 Li 、 Na 、 K 、 Mg 、 Ca 、 Ba 、 $-N(R^7)_4$ 、 C_1-C_{12} -烷基、 C_2-C_{12} -烯基或 $-R^6$; 其中烷基或烯基的 1 至 4 个 $-CH_2$ 原子团、除了与 Z 键合的 $-CH_2$ 以外, 可选地被选自如下的杂原子基团代替 : O 、 S 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 或 $N(R^7)$; 其中所述烷基、烯基

或 R^6 的任意氢可选地被选自如下的取代基代替: 氧代基、 $-OR^7$ 、 $-R^7$ 、 $N(R^7)_2$ 、 $N(R^7)_3$ 、 R^7OH 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-C(O)-N(R^7)_2$ 、 $S(O)_2-N(R^7)_2$ 、 $N(R^7)-C(O)-R^7$ 、 $C(O)R^7$ 、 $-S(O)_n-R^7$ 、 OCF_3 、 $-S(O)_n-R^6$ 、 $N(R^7)-S(O)_2(R^7)$ 、卤代基、 $-CF_3$ 或 $-NO_2$;

[0065] n 是 0-2;

[0066] M' 是 H 、 C_1-C_{12} -烷基、 C_2-C_{12} -烯基或 $-R^6$; 其中烷基或烯基的 1 至 4 个 $-CH_2$ 原子团可选地被选自如下的杂原子基团代替: O 、 S 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 或 $N(R^7)$; 其中所述烷基、烯基或 R^6 的任意氢可选地被选自如下的取代基代替: 氧代基、 $-OR^7$ 、 $-R^7$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $N(R^7)_3$ 、 $-R^7OH$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-C(O)-N(R^7)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)-C(O)-R^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-S(O)_n-R^7$ 、 $-OCF_3$ 、 $-S(O)_n-R^6$ 、 $-N(R^7)-S(O)_2(R^7)$ 、卤代基、 $-CF_3$ 或 $-NO_2$;

[0067] Z 是 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^7)_2-$; 或者,

[0068] 若 M 不存在, 则 Z 是氢、 $=O$ 或 $=S$;

[0069] Y 是 P 或 S , 其中若 Y 是 S , 则 Z 不是 S ;

[0070] X 是 O 或 S ;

[0071] 每个 R^7 独立地选自氢, 或者 C_1-C_4 脂族基, 可选地被至多两个 Q_1 取代;

[0072] 每个 Q_1 独立地选自 3-7 元饱和、部分饱和或不饱和的碳环环系; 或者 5-7 元饱和、部分饱和或不饱和的杂环, 含有一个或多个选自如下的杂原子或杂原子基团: O 、 N 、 NH 、 S 、 SO 或 SO_2 ; 其中 Q_1 可选地被至多三个选自如下的取代基取代: 氧代基、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_4 \text{ 脂族基})$ 、 $-C_1-C_4 \text{ 脂族基}$ 、 $-NH_2$ 、 $NH(C_1-C_4 \text{ 脂族基})$ 、 $-N(C_1-C_4 \text{ 脂族基})_2$ 、 $-N(C_1-C_4 \text{ 脂族基})-C(O)-C_1-C_4 \text{ 脂族基}$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ 脂族基})-OH$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1-C_4 \text{ 脂族基})$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1-C_4 \text{ 脂族基})$ 、 $-C(O)-N(C_1-C_4 \text{ 脂族基})_2$ 、卤代基或 $-CF_3$;

[0073] R^6 是 5-6 元饱和、部分饱和或不饱和的碳环或杂环环系, 或者 8-10 元饱和、部分饱和或不饱和的二环环系; 其中任意所述杂环环系含有一个或多个选自如下的杂原子: O 、 N 、 S 、 $S(O)_n$ 或 $N(R^7)$; 并且其中任意所述环系可选地含有 1 至 4 个独立选自如下的取代基: OH 、 C_1-C_4 烷基、 $O-C_1-C_4$ 烷基或 $O-C(O)-C_1-C_4$ 烷基;

[0074] R^9 是 $C(R^7)_2$ 、 O 或 $N(R^7)$;

[0075] 每次出现的 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^3 、 R^4 和 R^5 独立地是 $Q-R^x$; 其中 Q 是价键或者是 C_1-C_6 亚烷基链, 其中 Q 的至多两个不相邻的亚甲基单元可选地和独立地被 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-CS-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-CO-$ 、 $-COCO-$ 、 $-CONR-$ 、 $-NRCO-$ 、 $-NRCO_2-$ 、 $-SO_2NR-$ 、 $-NRSO_2-$ 、 $-CONRNR-$ 、 $-NRCONR-$ 、 $-OCORNR-$ 、 $-NRNR-$ 、 $-NRSO_2NR-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-PO-$ 、 $-PO_2-$ 、 $-OP(O)(OR)-$ 或 $-POR-$ 代替; 每次出现的 R^x 独立地选自 $-R'$ 、卤素、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-N(R')$ 、 $-NR'COR'$ 、 $-NR'CON(R')$ 、 $-NR'CO_2R'$ 、 $-COR'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-OCOR'$ 、 $-CON(R')$ 、 $-OCON(R')$ 、 $-SOR'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R')$ 、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-NR'SO_2N(R')$ 、 $-COCOR'$ 、 $-COCH_2COR'$ 、 $-OP(O)(OR')$ 、 $-P(O)(OR')$ 、 $-OP(O)_2OR'$ 、 $-P(O)_2OR'$ 、 $PO(R')$ 或 $-OPO(R')$; 而

[0076] 每次出现的 R 独立地是氢或者具有至多三个取代基的 C_{1-6} 脂族基团; 每次出现的 R' 独立地是氢或者 C_{1-6} 脂族基团、具有 0-3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3-8 元饱和、部分饱和或完全不饱和的单环或者具有 0-5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 8-12 元饱和、部分饱和或完全不饱和的二环环系, 其中 R' 具有至多四个取代基; 或者 R 和 R' 、两次出现的 R 或者两次出现的 R' 与它们所键合的原子一起构成可选被取代的 3-12 元饱和、部分饱和或完全不饱和的单环或二环, 所述环具有 0-4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子。

[0077] 2. 化合物和定义：

[0078] 本发明化合物包括如上一般描述的那些，并且由本文公开的种类、小类和品种作进一步阐述。本文所用的下列定义应当适用，另有指示除外。出于本发明的目的，化学元素的鉴别按照 the Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. 另外，有机化学的一般原理参见“Organic Chemistry”，Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito:1999 和“March's Advanced Organic Chemistry”，5th Ed., Ed.: Smith, M. B. and March, J., John Wiley & Sons, New York:2001, 其完整内容引用在此作为参考。

[0079] 如本文所述，本发明化合物可以可选地被一个或多个取代基取代，例如上文的一般阐述，或者例如本发明的确切种类、小类和品种所述。将理解的是，措辞“可选被取代的”可与措辞“取代或未取代的”互换使用。一般而言，术语“取代”无论前面有无术语“可选”都表示给定结构中的氢原子团被指定取代基的原子团代替。除非另有指示，可选被取代的基团可以在该基团每一可取代的位置具有取代基，当任意给定结构中一个以上位置可以被一个以上选自指定基团的取代基取代时，取代基在每一位置可以是相同或不同的。由本发明所涵盖的取代基组合优选地是导致稳定的或化学上可行的化合物生成的那些。本文所用的术语“稳定的”表示当出于本文公开的一种或多种目的而受到允许它们的生产、检测、优选回收、纯化和使用的条件处理时基本上不改变的化合物。在有些实施方式中，稳定的化合物或化学上可行的化合物是当在没有水分的存在或其他化学反应性条件下、在 40℃ 或以下的温度下保持至少一周时基本上没有改变的化合物。

[0080] 本文所用的术语“脂族基”或“脂族基团”表示直链（即未分支）或支链的取代或未取代的烃链，它是完全饱和的或者含有一个或多个不饱和单元，或者表示单环烃或二环烃，它是完全饱和的或者含有一个或多个不饱和单元，但是不是芳族的（本文也称之为“碳环”、“环脂族”或“环烷基”），它具有单一的与分子其余部分连接的点。除非另有指定，脂族基团含有 1-20 个脂族碳原子。在有些实施方式中，脂族基团含有 1-10 个脂族碳原子。在其他实施方式中，脂族基团含有 1-8 个脂族碳原子。在其他实施方式中，脂族基团含有 1-6 个脂族碳原子，在其他实施方式中，脂族基团含有 1-4 个脂族碳原子。在有些实施方式中，“环脂族”（或者“碳环”或“环烷基”）表示单环 C₃₋₈ 烃或二环 C₈₋₁₂ 烃，它是完全饱和的或者含有一个或多个不饱和单元，但是不是芳族的，它具有单一的与分子其余部分连接的点，其中所述二环环系中任意单一环是 3-7 元环。适合的脂族基团包括但不限于直链或支链的取代或未取代的烷基、烯基、炔基及其杂合物，例如（环烷基）烷基、（环烯基）烷基或（环烷基）烯基。

[0081] 本文所用的术语“杂脂族基”表示脂族基团，其中一个或两个碳原子独立地被一个或多个氧、硫、氮、磷或硅代替。杂脂族基团可以是取代或未取代的，分支或未分支的，环状或无环的，包括“杂环”、“杂环基”、“杂环脂族”或“杂环的”基团。

[0082] 本文所用的术语“杂环”、“杂环基”、“杂环脂族”或“杂环的”表示非芳族的、单环、二环或三环环系，其中一个或多个环成员是独立选择的杂原子。在有些实施方式中，“杂环”、“杂环基”、“杂环脂族”或“杂环的”基团具有三至十四个环成员，其中一个或多个环成员是独立选自氧、硫、氮或磷的杂原子，该系统中每个环含有 3 至 7 个环成员。

[0083] 术语“杂原子”表示一个或多个氧、硫、氮、磷或硅（包括氮、硫、磷或硅的任意氧

化形式；任意碱性氮或杂环可取代氮的季铵化形式，例如 N(如在 3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或 NR⁺(如在 N-取代的吡咯烷基中))。

[0084] 本文所用的术语“不饱和的”意味着该部分具有一个或多个不饱和单元。

[0085] 本文所用的术语“烷氧基”或“硫代烷基”表示如前文所定义的烷基，通过氧(“烷氧基”)或硫(“硫代烷基”)原子与主体碳链连接。

[0086] 术语“卤代烷基”、“卤代烯基”和“卤代烷氧基”表示被一个或多个卤原子取代的烷基、烯基或烷氧基，视情况而定。术语“卤素”表示 F、Cl、Br 或 I。

[0087] 单独或者作为更大部分“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”的一部分使用的术语“芳基”表示具有总计五至十四个环成员的单环、二环和三环环系，其中该系统中至少一个环是芳族的，并且其中该系统中每个环含有 3 至 7 个环成员。术语“芳基”可以与术语“芳基环”互换使用。术语“芳基”也表示如下所定义的杂芳基环系。

[0088] 单独或者作为更大部分“杂芳烷基”或“杂芳基烷氧基”的一部分使用的术语“杂芳基”表示具有总计五至十四个环成员的单环、二环和三环环系，其中该系统中至少一个环是芳族的，该系统中至少一个环含有一个或多个杂原子，并且其中该系统中每个环含有 3 至 7 个环成员。术语“杂芳基”可以与术语“杂芳基环”或术语“杂芳族”互换使用。

[0089] 芳基(包括芳烷基、芳烷氧基、芳氧基烷基等)或杂芳基(包括杂芳烷基和杂芳烷氧基等)可以含有一个或多个取代基，因而可以是“可选被取代的”。除非上文和本文另有定义，芳基或杂芳基的不饱和碳原子上适合的取代基一般选自卤素、-R^o、-OR^o、-SR^o、可选被 R^o 取代的苯基(Ph)、可选被 R^o 取代的 -O(Ph)、可选被 R^o 取代的 -(CH₂)₁₋₂(Ph)、可选被 R^o 取代的 -CH=CH(Ph)、-NO₂、-CN、-N(R^o)₂、-NR^oC(O)R^o、-NR^oC(S)R^o、-NR^oC(O)N(R^o)₂、-NR^oC(S)N(R^o)₂、-NR^oCO₂R^o、-NR^oNR^oC(O)R^o、-NR^oNR^o(O)N(R^o)₂、-NR^oNR^oCO₂R^o、-C(O)C(O)R^o、-C(O)CH₂C(O)R^o、-CO₂R^o、-C(O)R^o、-C(S)R^o、-C(O)N(R^o)₂、-C(S)N(R^o)₂、-OC(O)N(R^o)₂、-OC(O)R^o、-C(O)N(OR^o)R^o、-C(NOR^o)R^o、-S(O)₂R^o、-S(O)₃R^o、-SO₂N(R^o)₂、-S(O)R^o、-NR^oSO₂N(R^o)₂、-NR^oSO₂R^o、-N(OR^o)R^o、-C(=NH)-N(R^o)₂、-P(O)₂R^o、-PO(R^o)₂、-OPO(R^o)₂、-(CH₂)₀₋₂NHC(O)R^o、可选被 R^o 取代的苯基(Ph)、可选被 R^o 取代的 -O(Ph)、可选被 R^o 取代的 -(CH₂)₁₋₂(Ph)、或者可选被 R^o 取代的 -CH=CH(Ph)；其中每次独立出现的 R^o 选自氢、可选被取代的 C₁₋₆ 脂族基、未取代的 5-6 元杂芳基或杂环、苯基、-O(Ph) 或 -CH₂(Ph)，或者尽管有如上定义，在相同取代基或不同取代基上的两次独立出现的 R^o 与每个 R^o 基团所键合的原子一起构成可选被取代的 3-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环或二环，所述环具有 0-4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子。

[0090] R^o 的脂族基团上可选的取代基选自 NH₂、NH(C₁₋₄ 脂族基团)、N(C₁₋₄ 脂族基团)₂、卤素、C₁₋₄ 脂族基团、OH、O(C₁₋₄ 脂族基团)、NO₂、CN、CO₂H、CO₂(C₁₋₄ 脂族基团)、O(卤代 C₁₋₄ 脂族基团)或卤代 C₁₋₄ 脂族基团，其中 R^o 的每个上述 C₁₋₄ 脂族基团是未取代的。

[0091] 脂族或杂脂族基团或者非芳族杂环可以含有一个或多个取代基，因而可以是“可选被取代的”。除非上文和本文另有定义，脂族或杂脂族基团或者非芳族杂环的饱和碳原子上适合的取代基选自上面关于芳基或杂芳基不饱和碳所列举的那些，并且另外包括下列基团：=O、=S、=NNHR^{*}、=NN(R^{*})₂、=NNHC(O)R^{*}、=NNHCO₂(烷基)、=NNHSO₂(烷基)或=NR^{*}，其中每个 R^{*} 独立地选自氢或者可选被取代的 C₁₋₆ 脂族基团。

[0092] 除非上文和本文另有定义，非芳族杂环氮上可选的取代基选自 -R⁺、-N(R⁺)₂、-C(O)

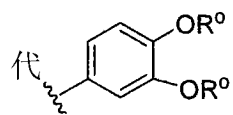
R^+ 、 $-CO_2R^+$ 、 $-C(O)C(O)R^+$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^+$ 、 $-SO_2R^+$ 、 $-SO_2N(R^+)_2$ 、 $-C(=S)N(R^+)_2$ 、 $-C(=NH)-N(R^+)_2$ 或 $-NR^+SO_2R^+$ ；其中 R^+ 是氢、可选被取代的 C_{1-6} 脂族基团、可选被取代的苯基、可选被取代的 $-O(Ph)$ 、可选被取代的 $-CH_2(Ph)$ 、可选被取代的 $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$ 、可选被取代的 $-CH=CH(Ph)$ 、或者具有一至四个独立选自氧、氮或硫的杂原子的未取代的 5-6 元杂芳基或杂环，或者尽管有如上定义，在相同取代基或不同取代基上的两次独立出现的 R^+ 与每个 R^+ 基团所键合的原子一起构成可选被取代的 3-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环或二环，所述环具有 0-4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子。

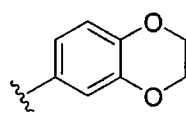
[0093] R^+ 的脂族基团或苯基环上可选的取代基选自 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ 脂族基团)、 $-N(C_{1-4}$ 脂族基团) $_2$ 、卤素、 C_{1-4} 脂族基团、 $-OH$ 、 $-O(C_{1-4}$ 脂族基团)、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-4}$ 脂族基团)、 $-O($ 卤代 C_{1-4} 脂族基团) 或卤代 (C_{1-4} 脂族基团)，其中 R^+ 的每个上述 C_{1-4} 脂族基团是未取代的。

[0094] 术语“亚烷基链”表示直链或支链碳链，它可以是完全饱和的或者具有一个或多个不饱和单元，并且具有两个与分子其余部分连接的点。

[0095] 如上所述，在有些实施方式中，两次独立出现的 R^0 （或者 R^+ 、 R 、 R' 或本文相似定义的任意其他变量）与它们所键合的原子一起构成可选被取代的 3-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环或二环，所述环具有 0-4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子。

[0096] 两次独立出现的 R^0 （或者 R^+ 、 R 、 R' 或本文相似定义的任意其他变量）与每一可变因素所键合的原子一起所构成的示范性环包括但不限于下列：a) 两个独立出现的 R^0 （或者 R^+ 、 R 、 R' 或本文相似定义的任意其他变量）键合于同一原子，并且与该原子一起构成一个环，例如 $N(R^0)_2$ ，其中出现的两个 R^0 与氮原子一起构成哌啶 -1- 基、哌嗪 -1- 基或吗啉 -4- 基；和 b) 两个独立出现的 R^0 （或者 R^+ 、 R 、 R' 或本文相似定义的任意其他变量）键合于不同原子，并且与这些原子一起构成一个环，例如其中苯基被两次出现的 OR^0 取

代  这两次出现的 R^0 与它们所键合的氧原子一起构成稠合的 6- 元含氧环：

 将被领会的是，两次独立出现的 R^0 （或者 R^+ 、 R 、 R' 或本文相似定义的任意其

他变量）与每一变量所键合的原子一起可以构成多种其他环，上述详细实例不打算为限制性的。

[0097] 除非另有规定，本文所描绘的结构也意味着包括该结构的所有异构（例如对映异构、非对映异构和几何异构（或构象异构））形式；例如每一不对称中心的 R 与 S 构型，(Z) 与 (E) 双键异构体，和 (Z) 与 (E) 构象异构体。因此，这些化合物的单一立体化学异构体以及对映异构、非对映异构和几何异构（或构象异构）混合物都属于本发明的范围。除非有相反规定，本发明化合物的所有互变异构形式都属于本发明的范围。另外，除非有相反规定，本文所描绘的结构也意味着包括仅在一个或多个同位素富集原子的存在上有所不同的化合物。例如，除了氢被氘或氚代替或者碳被 ^{13}C - 或 ^{14}C - 富集的碳代替以外具有本发明结构的化合物都属于本发明的范围。这类化合物例如可用作生物学测定法中的分析工具或探针。

[0098] 3. 示范性化合物的说明：

[0099] 在一种实施方式中, R 是氢。或者, R 是 C₁-C₆ 脂族基。示范性 R 包括 C₁-C₆ 烷基, 例如甲基、乙基、丙基或丁基。

[0100] 在一种实施方式中, R' 是氢。

[0101] 在一种实施方式中, R' 是 C₁-C₈ 脂族基团, 可选地被至多 3 个选自如下的取代基取代: 卤代基、CN、CF₃、CHF₂、OCF₃ 或 OCHF₂, 其中所述 C₁-C₈ 脂族基的至多两个亚甲基单元可选地被 -CO-、-CONH(C₁-C₄ 烷基)-、-CO₂-、-OCO-、-N(C₁-C₄ 烷基)CO₂-、-O-、-N(C₁-C₄ 烷基)CON(C₁-C₄ 烷基)-、-OCON(C₁-C₄ 烷基)-、-N(C₁-C₄ 烷基)CO-、-S-、-N(C₁-C₄ 烷基)-、-SO₂N(C₁-C₄ 烷基)-、N(C₁-C₄ 烷基)SO₂- 或 -N(C₁-C₄ 烷基)SO₂N(C₁-C₄ 烷基)- 代替。

[0102] 在一种实施方式中, R' 是具有 0-3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3-8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环, 其中 R' 可选地被至多 3 个选自如下的取代基取代: 卤代基、CN、CF₃、CHF₂、OCF₃、OCHF₂ 或 C₁-C₆ 烷基, 其中所述 C₁-C₆ 烷基的至多两个亚甲基单元可选地被 -CO-、-CONH(C₁-C₄ 烷基)-、-CO₂-、-OCO-、-N(C₁-C₄ 烷基)CO₂-、-O-、-N(C₁-C₄ 烷基)CON(C₁-C₄ 烷基)-、-OCON(C₁-C₄ 烷基)-、-N(C₁-C₄ 烷基)CO-、-S-、-N(C₁-C₄ 烷基)-、-SO₂N(C₁-C₄ 烷基)-、N(C₁-C₄ 烷基)SO₂- 或 -N(C₁-C₄ 烷基)SO₂N(C₁-C₄ 烷基)- 代替。

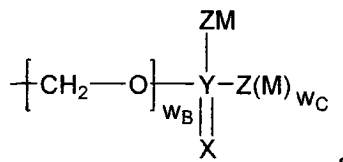
[0103] 在一种实施方式中, R' 是具有 0-5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 8-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的二环环系; 其中 R' 可选地被至多 3 个选自如下的取代基取代: 卤代基、CN、CF₃、CHF₂、OCF₃、OCHF₂ 或 C₁-C₆ 烷基, 其中所述 C₁-C₆ 烷基的至多两个亚甲基单元可选地被 -CO-、-CONH(C₁-C₄ 烷基)-、-CO₂-、-OCO-、-N(C₁-C₄ 烷基)CO₂-、-O-、-N(C₁-C₄ 烷基)CON(C₁-C₄ 烷基)-、-OCON(C₁-C₄ 烷基)-、-N(C₁-C₄ 烷基)CO-、-S-、-N(C₁-C₄ 烷基)-、-SO₂N(C₁-C₄ 烷基)-、N(C₁-C₄ 烷基)SO₂- 或 -N(C₁-C₄ 烷基)SO₂N(C₁-C₄ 烷基)- 代替。

[0104] 在一种实施方式中, 两次出现的 R' 与它们所键合的原子一起构成可选被取代的 3-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环或二环, 所述环具有 0-4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子, 其中 R' 可选地被至多 3 个选自如下的取代基取代: 卤代基、CN、CF₃、CHF₂、OCF₃、OCHF₂ 或 C₁-C₆ 烷基, 其中所述 C₁-C₆ 烷基的至多两个亚甲基单元可选地被 -CO-、-CONH(C₁-C₄ 烷基)-、-CO₂-、-OCO-、-N(C₁-C₄ 烷基)CO₂-、-O-、-N(C₁-C₄ 烷基)CON(C₁-C₄ 烷基)-、-OCON(C₁-C₄ 烷基)-、-N(C₁-C₄ 烷基)CO-、-S-、-N(C₁-C₄ 烷基)-、-SO₂N(C₁-C₄ 烷基)-、N(C₁-C₄ 烷基)SO₂- 或 -N(C₁-C₄ 烷基)SO₂N(C₁-C₄ 烷基)- 代替。

[0105] 在另一种实施方式中, W 是 OH。

[0106] 在另外一种实施方式中, R^{xy} 是:

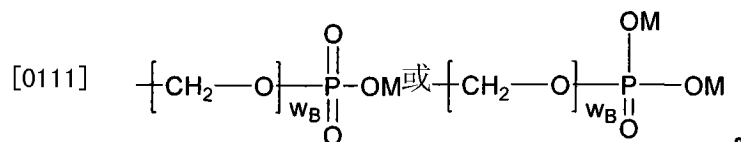
[0107]



[0108] 在某些实施方式中, Y 是 P, 且 X 是 O。

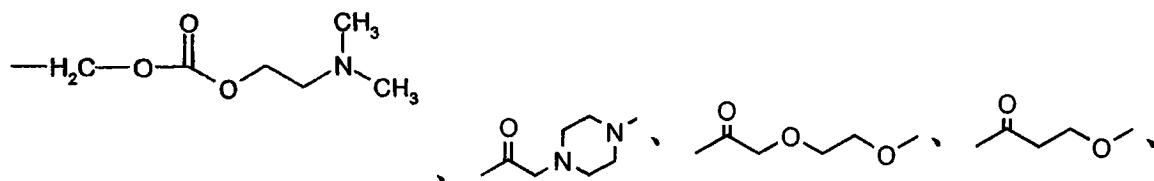
[0109] 在另一种实施方式中, 每个 Z 是 -O-。

[0110] 在另外一种实施方式中, R^{xy} 选自:

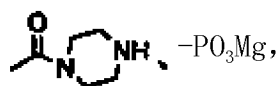


[0112] 在另外一种实施方式中, R^{xy} 选自:

[0113]



[0114] (L)-赖氨酸、 $-PO_3Na_2$ 、1-(2-(dimethylamino)ethyl)pyrrolidin-4-one、1-(2-(dimethoxyethyl)ethyl)pyrrolidin-4-one、-(L)-酪氨酸、

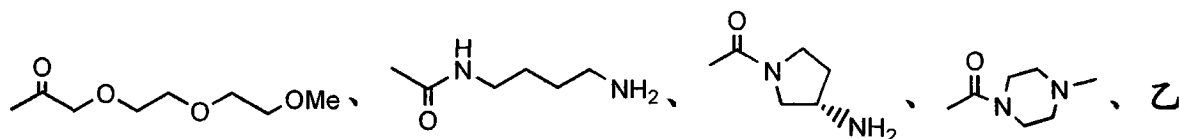


[0115] $-PO_3(NH_4)_2$ 、 $-CH_2-OP_3Na_2$ 、1-(2-(dimethylamino)ethyl)pyrrolidin-4-one、-(L)-丝氨酸、

[0116] $-SO_3Na_2$ 、1-(2-(dimethylamino)ethyl)pyrrolidin-4-one、 $-SO_3Mg$ 、 $-SO_3(NH_4)_2$ 、

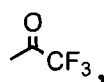
[0117] $-CH_2-OSO_3Na_2$ 、 $-CH_2-OSO_3(NH_4)_2$ 、1-(2-(dimethylamino)ethyl)pyrrolidin-4-one、1-(2-(dimethylamino)ethyl)pyrrolidin-4-one、

[0118]

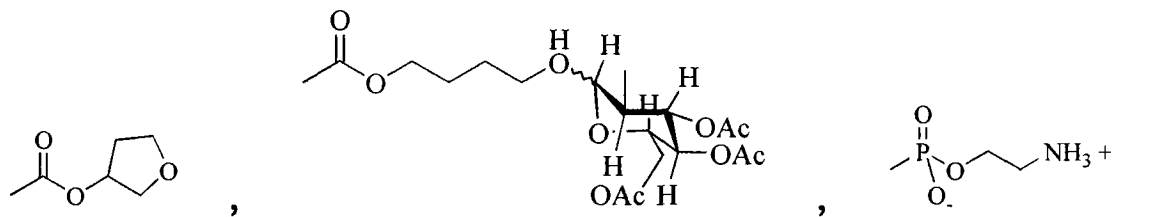


[0119] 酰基、1-(2-(dimethylamino)ethyl)pyrrolidin-4-one、1-(2-(dimethylamino)ethyl)pyrrolidin-4-one、-(L)-缬氨酸、-(L)-谷氨酸、-(L)-天冬氨酸、

-(L)- γ -叔丁基-天冬氨酸、1-(2-(dimethylamino)ethyl)pyrrolidin-4-one、-(L)-3-吡啶基丙氨酸、-(L)-组氨酸、 $-CHO$ 、



[0120]

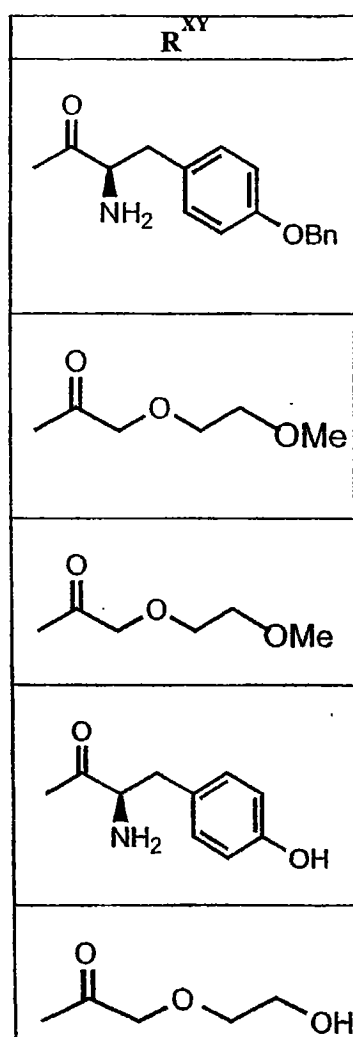
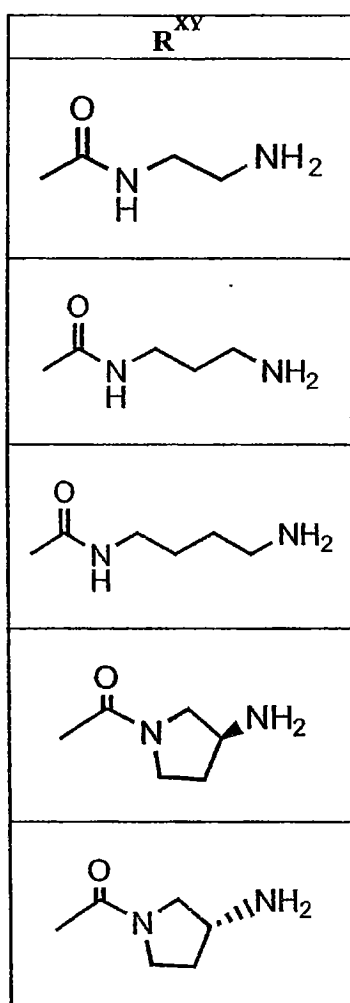
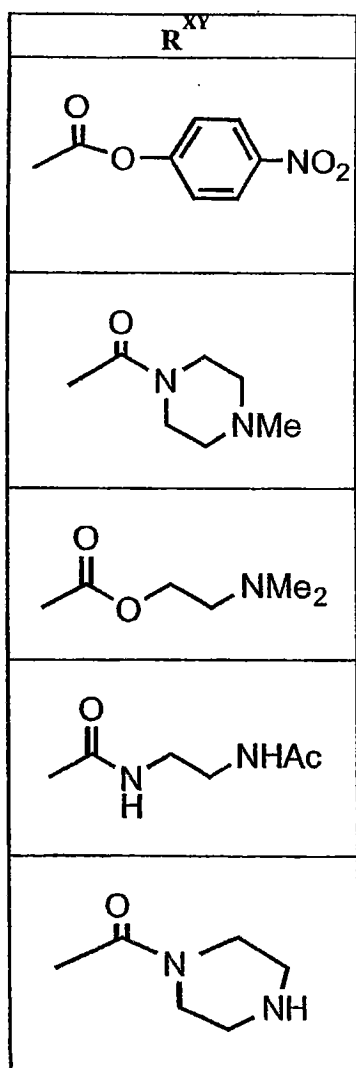


[0121] 1-(2-(dimethylamino)ethyl)pyrrolidin-4-one + 1-(2-(dimethylamino)ethyl)pyrrolidin-4-one、1-(2-(dimethylamino)ethyl)pyrrolidin-4-one、 PO_3K_2 、 PO_3Ca 、 PO_3 -精胺、 PO_3 -(精胺)₂ 或

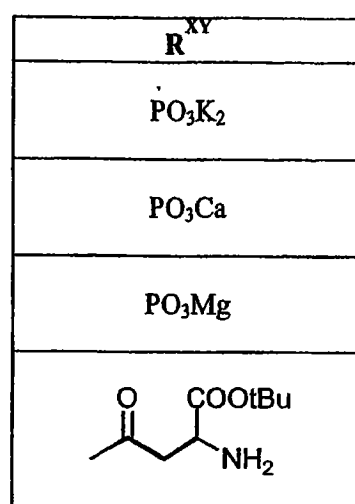
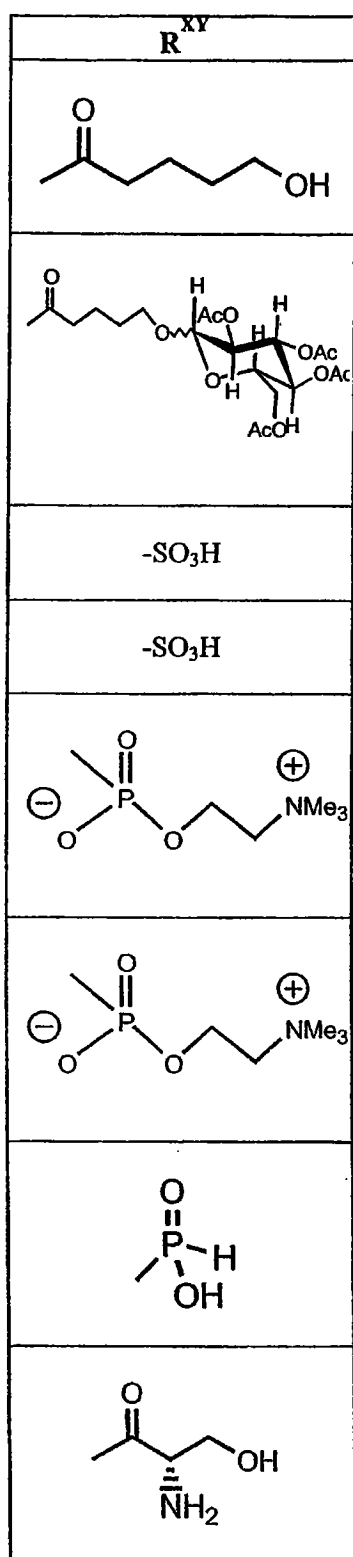
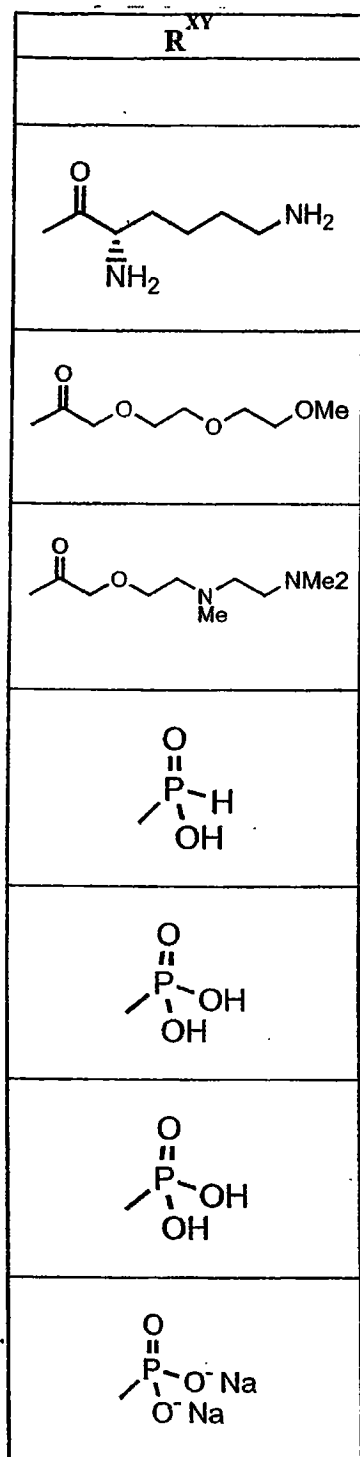
PO_3 -(meglamine)₂。

[0122] 在另外一种实施方式中, R^{xy} 选自:

[0123]



[0124]



[0125] 在一种实施方式中, x 是 0-2。或者, x 是 1 或 2。或者, x 是 1。

[0126] 在一种实施方式中, R^3 位于喹唑啉环的 6- 或 7- 位。

[0127] 在另一种实施方式中, R^3 选自卤代基、 CN 、 NO_2 、 $-N(R')_2$ 、 $-CH_2N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CH_2OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-CH_2SR'$ 、 $-COOR'$ 、 $-NRCOR'$ 、 $-CON(R')_2$ 、 $-OCON(R')_2$ 、 COR' 、 $-NHCOOR'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R')_2$

或者选自如下的可选被取代的基团： C_1-C_6 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1-C_6 烷基、杂芳基 C_1-C_6 烷基、环脂族基 C_1-C_6 烷基或杂环脂族基 C_1-C_6 烷基。

[0128] 在一种实施方式中， R^3 独立地是 Cl、Br、F、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、Me、Et、CN、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(Et)_2$ 、 $-N(iPr)_2$ 、 $-O(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-COOCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NHCOCH(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-CONH$ (环丙基)、 $-CONHCH_3$ 、 $-CONHCH_2CH_3$ 或者选自如下的可选被取代的基团： $-$ 哌啶基、哌嗪基、吗啉代基、苯基、苯氧基、苄基或苄氧基。

[0129] 在另一种实施方式中，每个 R^3 基团独立地是卤素、CN、可选被取代的 C_1-C_6 烷基、 OR' 、 $N(R')$ 、 $CON(R')$ 或 $NRCOR'$ 。

[0130] 在一种实施方式中， x 是 1 或 2，每个 R^3 基团是 $-Cl$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-F$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-CONHCH_2CH_3$ 、 $-CONH$ (环丙基)、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $-CN$ 。

[0131] 在另外一种实施方式中， x 是 1， R^3 位于喹唑啉环的 6- 位，选自 $-Cl$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-F$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-CONHCH_2CH_3$ 、 $-CONH$ (环丙基)、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $-CN$ 。

[0132] 在另外一种实施方式中， x 是 1， R^3 位于喹唑啉环的 6- 位，是 $-Cl$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-F$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_3$ 或 $-OCH_2CH_3$ 。

[0133] 在一种实施方式中， R^3 位于喹唑啉环的 6- 位，是 $-CON(R')$ 或 $NRCOR'$ 。

[0134] 在另一种实施方式中， x 是 1， R^3 位于喹唑啉环的 7- 位，选自 $-Cl$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-F$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-CONHCH_2CH_3$ 、 $-CONH$ (环丙基)、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $-CN$ 。

[0135] 在另外一种实施方式中， x 是 1， R^3 位于喹唑啉环的 7- 位，是 $-Cl$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-F$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_3$ 或 $-OCH_2CH_3$ 。或者， x 是 1， R^3 位于喹唑啉环的 7- 位，是 $-CON(R')$ 或 $NRCOR'$ 。

[0136] 在一种实施方式中， y 是 0-4， R^5 独立地是卤素、CN、 NO_2 、 $-N(R')$ 、 $-CH_2N(R')$ 、 $-OR'$ 、 $-CH_2OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-CH_2SR'$ 、 $-NRCOR'$ 、 $-CON(R')$ 、 $-S(O)_2N(R')$ 、 $-OCOR'$ 、 $-COR'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-OCON(R')$ 、 $-NR$ 、 SO_2R' 、 $-OP(O)(OR')$ 、 $-P(O)(OR')$ 、 $-OP(O)_2OR'$ 、 $-P(O)_2OR'$ 、 $-PO(R')$ 、 $-OPO(R')$ 或者选自如下的可选被取代的基团： C_1-C_6 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1-C_6 烷基、杂芳基 C_1-C_6 烷基、环脂族基 C_1-C_6 烷基或杂环脂族基 C_1-C_6 烷基。

[0137] 在另一种实施方式中， R^5 独立地是 Cl、Br、F、 CF_3 、Me、Et、CN、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(Et)_2$ 、 $-N(iPr)_2$ 、 $-O(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-COOCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHC(CH_3)_2$ 、 $-OCOC(CH_3)_3$ 、 $-OCOCH_2C(CH_3)_3$ 、 $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 、4- CH_3 -哌嗪-1-基、 $OCOCH(CH_3)_2$ 、 OCO (环戊基)、 $-COCH_3$ 、可选被取代的苯氧基或可选被取代的苄氧基。

[0138] 在某些实施方式中，每个 z_1 、 z_2 、 z_3 或 z_4 独立地是 0-2。在其他实施方式中，每个 z_1 、 z_2 、 z_3 或 z_4 是 0，该环是未取代的。优选的 R^4 基团在存在时各自独立地是卤素、CN、 NO_2 、 $-N(R')$ 、 $-CH_2N(R')$ 、 $-OR'$ 、 $-CH_2OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-CH_2SR'$ 、 $-COOR'$ 、 $-NRCOR'$ 、 $-CON(R')$ 、 $-OCON(R')$ 、 COR' 、 $-NHCOOR'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R')$ 或者选自如下的可选被取代的基团： C_1-C_6 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1-C_6 烷基、杂芳基 C_1-C_6 烷基、环脂族基 C_1-C_6 烷基或杂环脂族基 C_1-C_6 烷基。其他示范性 R^4 基团是 Cl、Br、F、 CF_3 、 CH_3 、 $-CH_2CH_3$ 、CN、 $-COOH$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(Et)_2$ 、 $-N(iPr)_2$ 、 $-O(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-COOCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-NHCOC(CH_3)_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2(CH_2)_3CH_3$ 、 $-SO_2CH(CH_2)_2$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NHCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-NHCOOCH_3$ 、 $-C(O)C(CH_3)_3$ 、 $-COO(CH_2)_2CH_3$ 、 $-C(O)NHCH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CH_2CH_3$ 或者选自如下的可选被取代的基团：哌啶基、哌嗪基、吗啉代基、 C_1-C_4 烷氧基、苯基、苯氧基、苄

基、苄氧基、 $-\text{CH}_2$ 环己基、吡啶基、 $-\text{CH}_2$ 吡啶基或 $-\text{CH}_2$ 噻唑基。

[0139] 在某些实施方式中, x 是 0-2。在其他实施方式中, x 是 1 或 2。在其他实施方式中, x 是 1, R^3 被取代在喹唑啉环的 6- 或 7- 位。当喹唑啉环被取代时 (x 是 1-4), R^3 基团是卤素、 CN 、 NO_2 、 $-\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}'$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{CH}_2\text{SR}'$ 、 $-\text{COOR}'$ 、 $-\text{NRCOR}'$ 、 $-\text{CON}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{OCON}(\text{R}')_2$ 、 COR' 、 $-\text{NHCOR}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$ 或者选自如下的可选被取代的基团: C_1 - C_6 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1 - C_6 烷基、杂芳基 C_1 - C_6 烷基、环脂族基 C_1 - C_6 烷基或杂环脂族基 C_1 - C_6 烷基。在其他实施方式中, 每次出现的 R^3 独立地是 Cl 、 Br 、 F 、 CF_3 、 $-\text{OCF}_3$ 、 Me 、 Et 、 CN 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{Et})_2$ 、 $-\text{N}(\text{iPr})_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{COOCH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NHCCH}_3$ 、 $-\text{NHCCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CONH}(\text{环丙基})$ 、 $-\text{CONHCH}_3$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$ 或者选自如下的可选被取代的基团: 哌啶基、哌嗪基、吗啉代基、苯基、苯氧基、苄基或苄氧基。在其他实施方式中, x 是 1 或 2, 每个 R^3 基团独立地是卤素、 CN 、可选被取代的 C_1 - C_6 烷基、 OR' 、 $\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $\text{CON}(\text{R}')_2$ 或 NRCOR' 。在其他实施方式中, x 是 1 或 2, 每个 R^3 基团是 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CONHCH}_3$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CONH}(\text{环丙基})$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CN}$ 。在其他实施方式中, x 是 1, R^3 位于喹唑啉环的 6- 位, 是 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CONHCH}_3$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CONH}(\text{环丙基})$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CN}$ 。在其他实施方式中, x 是 1, R^3 位于喹唑啉环的 7- 位, 是 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CONHCH}_3$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CONH}(\text{环丙基})$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CN}$ 。在其他实施方式中, x 是 1, R^3 位于喹唑啉环的 6- 位, 是 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 或 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 。在其他实施方式中, x 是 1, R^3 位于喹唑啉环的 7- 位, 是 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 或 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 。在其他实施方式中, x 是 1, R^3 位于喹唑啉环的 6- 位, 是 $-\text{CON}(\text{R}')_2$ 或 NRCOR' 。在其他实施方式中, x 是 1, R^3 位于喹唑啉环的 7- 位, 是 $-\text{CON}(\text{R}')_2$ 或 NRCOR' 。

[0140] 在有些实施方式中, y 是 0-4, R^5 基团在存在时各自独立地是卤素、 CN 、 NO_2 、 $-\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}'$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{CH}_2\text{SR}'$ 、 $-\text{NRCOR}'$ 、 $-\text{CON}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{OCOR}'$ 、 $-\text{COR}'$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{OCON}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}')_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})_2\text{OR}'$ 、 $-\text{P}(\text{O})_2\text{OR}'$ 、 $-\text{PO}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{R}')_2$ 或者选自如下的可选被取代的基团: C_1 - C_6 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1 - C_6 烷基、杂芳基 C_1 - C_6 烷基、环脂族基 C_1 - C_6 烷基或杂环脂族基 C_1 - C_6 烷基。

[0141] 在其他实施方式中, y 是 0-4, 每次出现的 R^5 独立地是 Cl 、 Br 、 F 、 CF_3 、 Me 、 Et 、 CN 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{Et})_2$ 、 $-\text{N}(\text{iPr})_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{COOCH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NHCCH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHC}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{OCOCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、4- CH_3 -哌嗪-1-基、 $\text{OCOCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{OCO}(\text{环戊基})$ 、 $-\text{COCH}_3$ 、可选被取代的苯氧基或可选被取代的苄氧基。

[0142] 在另外一种实施方式中, 每个 z_1 、 z_2 、 z_3 或 z_4 是 0-4, R^4 基团在存在时各自独立地是卤素、 CN 、 NO_2 、 $-\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}'$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{CH}_2\text{SR}'$ 、 $-\text{COOR}'$ 、 $-\text{NRCOR}'$ 、 $-\text{CON}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{OCON}(\text{R}')_2$ 、 COR' 、 $-\text{NHCOR}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$ 或者选自如下的可选被取代的基团: C_1 - C_6 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1 - C_6 烷基、杂芳基 C_1 - C_6 烷基、环脂族基 C_1 - C_6 烷基或杂环脂族基 C_1 - C_6 烷基。

[0143] 在其他实施方式中, 每个 z_1 、 z_2 、 z_3 或 z_4 是 0-4, R^4 基团各自独立地是 Cl 、 Br 、 F 、 CF_3 、 CH_3 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 CN 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{Et})_2$ 、 $-\text{N}(\text{iPr})_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{COOCH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NHCCH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、-

$C(O)OCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NHCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-NHCOOCH_3$ 、 $-C(O)C(CH_3)_3$ 、 $-COO(CH_2)_2CH_3$ 、 $-C(O)NHCH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CH_2CH_3$ 或者选自如下的可选被取代的基团：- 哌啶基、哌嗪基、吗啉代基、 C_1-4 烷氧基、苯基、苯氧基、苄基、苄氧基、 $-CH_2$ 环己基、吡啶基、 $-CH_2$ 吡啶基或 $-CH_2$ 噻唑基。

[0144] 就刚才所述化合物而言，在有些实施方式中， x 是 0-4， R^3 基团在存在时各自独立地是卤素、CN、 NO_2 、 $-N(R')_2$ 、 $-CH_2N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CH_2OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-CH_2SR'$ 、 $-COOR'$ 、 $-NRCOR'$ 、 $-CON(R')_2$ 、 $-OCON(R')_2$ 、 COR' 、 $-NHCOR'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 或者选自如下的可选被取代的基团： C_1-C_6 脂族基、芳基、杂芳基、环脂族基、杂环脂族基、芳基 C_1-C_6 烷基、杂芳基 C_1-C_6 烷基、环脂族基 C_1-C_6 烷基或杂环脂族基 C_1-C_6 烷基。

[0145] 在其他实施方式中， x 是 1 或 2，每次出现的 R^3 独立地是 Cl、Br、F、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、Me、Et、CN、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(Et)_2$ 、 $-N(iPr)_2$ 、 $-O(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-COOCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NHCOCH(CH_3)_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-CONH$ (环丙基)、 $-CONHCH_3$ 、 $-CONHCH_2CH_3$ 或者选自如下的可选被取代的基团：- 哌啶基、哌嗪基、吗啉代基、苯基、苯氧基、苄基或苄氧基。

[0146] 在其他实施方式中， x 是 1 或 2，每个 R^3 基团独立地是卤素、CN、可选被取代的 C_1-C_6 烷基、 OR' 、 $N(R')_2$ 、 $CON(R')_2$ 或 $NRCOR'$ 。

[0147] 在其他实施方式中， x 是 1 或 2，每个 R^3 基团是 $-Cl$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-F$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-CONHCH_2CH_3$ 、 $-CONH$ (环丙基)、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $-CN$ 。

[0148] 在其他实施方式中， x 是 1， R^3 位于喹唑啉环的 6- 位，是 $-Cl$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-F$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CONHCH_2$ 、 $-CONHCH_2CH_3$ 、 $-CONH$ (环丙基)、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $-CN$ 。

[0149] 在其他实施方式中， x 是 1， R^3 位于喹唑啉环的 7- 位，是 $-Cl$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-F$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-CONHCH_2CH_3$ 、 $-CONH$ (环丙基)、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $-CN$ 。

[0150] 在其他实施方式中， x 是 1， R^3 位于喹唑啉环的 6- 位，是 $-Cl$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-F$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_3$ 或 $-OCH_2CH_3$ 。

[0151] 在其他实施方式中， x 是 1， R^3 位于喹唑啉环的 7- 位，是 $-Cl$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-F$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCR_3$ 或 $-OCH_2CH_3$ 。

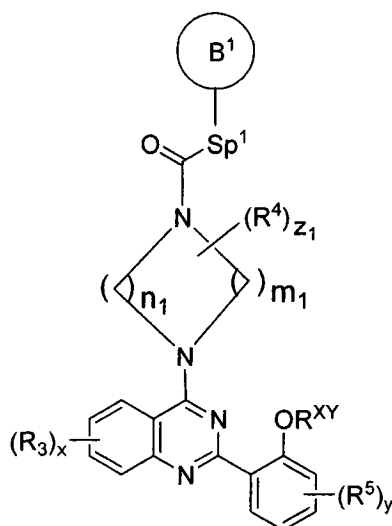
[0152] 在其他实施方式中， x 是 1， R^3 位于喹唑啉环的 6- 位，是 $-CON(R')_2$ 或 $NRCOR'$ 。

[0153] 在其他实施方式中， x 是 1， R^3 位于喹唑啉环的 7- 位，是 $-Cl$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-F$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_3$ 或 $-OCH_2CH_3$ 。

[0154] 在刚才所述化合物的其他实施方式中， x 是 1， R^3 位于喹唑啉环的 6- 位，是 $-Cl$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-F$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-CONHCH_2CH_3$ 、 $-CONH$ (环丙基)、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $-CN$ 。在其他实施方式中， x 是 1， R^3 位于喹唑啉环的 7- 位，是 $-Cl$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-F$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-CONHCH_2CH_3$ 、 $-CONH$ (环丙基)、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $-CN$ 。在其他实施方式中， x 是 1， R^3 位于喹唑啉环的 6- 位，是 $-Cl$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-F$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_3$ 或 $-OCH_2CH_3$ 。在其他实施方式中， x 是 1， R^3 位于喹唑啉环的 7- 位，是 $-Cl$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-F$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_3$ 或 $-OCH_2CH_3$ 。在其他实施方式中， x 是 1， R^3 位于喹唑啉环的 6- 位，是 $-CON(R')_2$ 或 $NRCOR'$ 。在其他实施方式中， x 是 1， R^3 位于喹唑啉环的 7- 位，是 $-CON(R')_2$ 或 $NRCOR'$ 。

[0155] 在一种实施方式中，本发明提供式 I-A 化合物：

[0156]



[0157] I-A ;

[0158] 其中 x 、 y 、 n_1 、 m_1 、 z_1 、 R^{xy} 、 R^4 、 R^5 、 Sp^1 和环 B^1 是如上所定义的。

[0159] 在一种实施方式中, Sp^1 选自 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR'-$ 。或者, Sp^1 是 $-O-$ 。或者, Sp^1 是 $-O-CH_2-$ 。在另一种实施方式中, Sp^1 是 $-NR'-$ 。或者, Sp^1 是 $-NH-$ 。或者, Sp^1 是 $-NH-CH_2-$ 。

[0160] 在一种实施方式中, 每个 m_1 和 n_1 是 1。在另一种实施方式中, 每个 m_1 和 n_1 是 2。

[0161] 在一种实施方式中, 环 B^1 是 4-8 元饱和、部分不饱和或芳族的单环杂环, 所述环具有 1-4 个选自 O、S 或 N 的杂原子, 其中环 B^1 可选地被 w_1 次独立出现的 $-R^{11}$ 取代, 其中 w_1 是 0-4。

[0162] 在另一种实施方式中, 环 B^1 是 4-8 元饱和单环杂环, 所述环具有 1-4 个选自 O、S 或 N 的杂原子, 其中环 B^1 可选地被 w_1 次独立出现的 $-R^{11}$ 取代, 其中 w_1 是 0-4。

[0163] 在另外一种实施方式中, 环 B^1 是 5-6 元饱和单环杂环, 所述环具有 1-2 个选自 O、S 或 N 的杂原子, 其中环 B^1 可选地被 w_1 次独立出现的 $-R^{11}$ 取代, 其中 w_1 是 0-4。

[0164] 在一种实施方式中, w_1 是 0。

[0165] 在另一种实施方式中, 环 B^1 是四氢呋喃基。

[0166] 在另外一种实施方式中, Sp^1 是价键、O 或 $-O-CH_2-$; R 是氢; n_1 和 m_1 同时都是 1 或 2。

[0167] 在一种实施方式中, R 是氢。或者, R 是 C_1-C_6 烷基。优选的 R 包括甲基、乙基、丙基或丁基。

[0168] 在另一种实施方式中, z_1 是 0。

[0169] 按照另一种实施方式, 环 B^1 是四氢呋喃基、四氢 $-[2H]-$ 吡喃基、吡啶基或苯基。

[0170] 按照另外一种实施方式, Sp^1 是价键、 $-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 或 $-NH-CH_2-$ 。

[0171] 在一种实施方式中:

[0172] n_1 和 m_1 各自是 2;

[0173] R^{xy} 是氢;

[0174] y 是 0 或 1, R^5 是氟;

[0175] x 是 1, R^3 是 7-位 Me 或 6-位氟;

[0176] z_1 是 0;

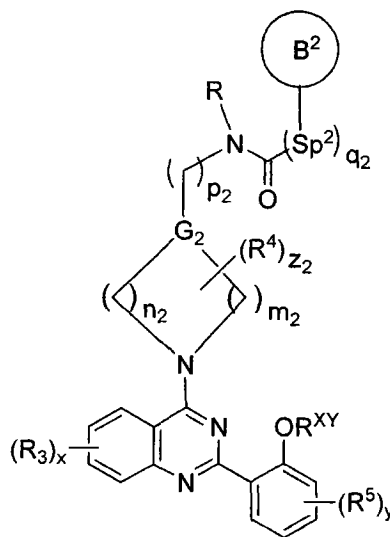
[0177] Sp^1 是 $-O-CH_2-$;

[0178] w_1 是 0 ;和

[0179] 环 B^1 是四氢呋喃-3-基、苯基、吡啶-3-基、吡啶-4-基或四氢[2H]-吡喃-4-基。

[0180] 按照另一种实施方式,本发明提供式 I-B 化合物:

[0181]



[0182] I-B ;

[0183] 其中 x 、 y 、 n_2 、 m_2 、 z_2 、 q_2 、 R 、 Sp^2 、环 B^2 、 R^{XY} 、 R^3 、 R^4 和 R^5 是如上所定义的。

[0184] 在一种实施方式中, G_2 是 N。或者, G_2 是 CH。

[0185] 在一种实施方式中, p_2 是 0。或者, p_2 是 1。或者, p_2 是 2。

[0186] 在另一种实施方式中, q_2 是 0。或者, q_2 是 1。

[0187] 在一种实施方式中, p_2 是 1, q_2 是 1。

[0188] 在另一种实施方式中, G_2 是 CH, p_2 是 0, q_2 是 1。

[0189] 在一种实施方式中, m_2 和 n_2 各自是 1。或者, m_2 和 n_2 各自是 2。或者, n_2 是 1, m_2 是 2。或者, n_2 是 1, m_2 是 3。

[0190] 在另一种实施方式中, Sp^2 选自 -O-、-S- 或 -NR' -。在一种实施方式中, Sp^2 是 -O-。或者, Sp^2 是 -NR' -。或者, Sp^2 是 -NH-。

[0191] 在一种实施方式中, 环 B^2 是 4-8 元饱和、部分不饱和或芳族的单环杂环, 所述环具有 1-4 个选自 O、S 或 N 的杂原子, 其中环 B 可选地被 w 次独立出现的一 R^{12} 取代, 其中 w_2 是 0-4。

[0192] 在另一种实施方式中, 环 B^2 是 4-8 元饱和单环杂环, 所述环具有 1-4 个选自 O、S 或 N 的杂原子, 其中环 B^2 可选地被 w 次独立出现的 - R^{12} 取代, 其中 w_2 是 0-4。

[0193] 在另外一种实施方式中, 环 B^2 是 5-6 元饱和单环杂环, 所述环具有 1-2 个选自 O、S 或 N 的杂原子, 其中环 B^2 可选地被 w 次独立出现的 - R^{12} 取代, 其中 w_2 是 0-4。

[0194] 在一种实施方式中, w_2 是 0。

[0195] 按照另外一种实施方式, Sp^2 是价键、-O- 或 -O-CH₂-。

[0196] 在另一种实施方式中, 环 B^2 是四氢呋喃基、四氢[2H]吡喃基或吡啶基。

[0197] 在另外一种实施方式中,

[0198] i) Sp^2 是价键、O 或 -O-CH₂-;

[0199] ii) p_2 是 1;

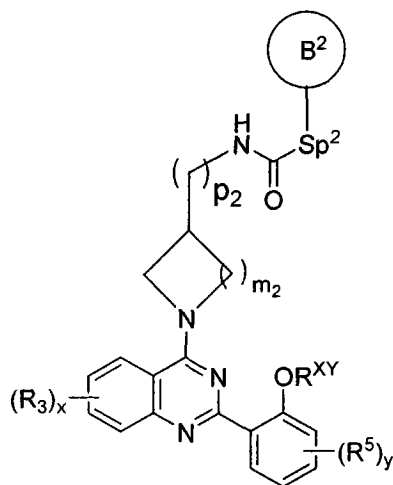
[0200] iii) R 是氢 ; 和

[0201] iv) n_2 是 1, m_2 是 2 或 3。

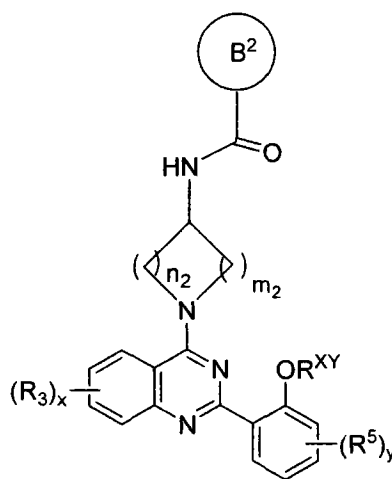
[0202] 在一种实施方式中, R 是氢。或者, R 是 C_1-C_6 烷基。优选的 R 包括甲基、乙基、丙基或丁基。

[0203] 在一种实施方式中, 式 I-B 化合物具有式 I-B-i 或式 I-B-ii :

[0204]



I-B-i



I-B-ii.

[0205] 在式 I-B-i 的一种实施方式中 :

[0206] p_2 是 1 ;

[0207] m_2 是 3 ;

[0208] Sp^2 是 -O- ;

[0209] y 是 0 或 1, R^5 是氟 ;

[0210] x 是 1, R^3 是 7-Me ; 和

[0211] 环 B^2 是四氢呋喃基。

[0212] 在式 I-B-i 的另一种实施方式中 :

[0213] p_2 是 0 或 1 ;

[0214] m_2 是 1 或 2, 优选 2 ;

[0215] Sp^2 是 -O- 或 -O-CH₂- ;

[0216] y 是 0 ;

[0217] x 是 1, R^3 是 7-Me ; 和

[0218] 环 B^2 是四氢呋喃基、四氢 [2H] 吡喃基、吡啶基或苯基。

[0219] 在式 I-B-ii 的一种实施方式中 :

[0220] n_2 是 1, m_2 是 1 或 2, 优选 2 ;

[0221] y 是 0 或 1, R^5 是氟 ;

[0222] x 是 1, R^3 是 7-Me 或 6-F ; 和

[0223] 环 B^2 是可选被 C_1-C_4 烷基或吡啶基取代的环丙基。

[0224] 在式 I-B-ii 的另一种实施方式中 :

[0225] n_2 和 m_2 都是 2 ;

[0226] y 是 0 ;

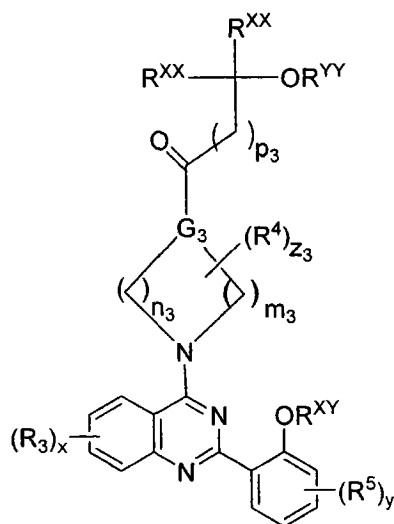
[0227] x 是 1, R^3 是 7-位 C_1-C_4 烷基 ;和

[0228] 环 B^2 是可选被取代的四氢呋喃基。

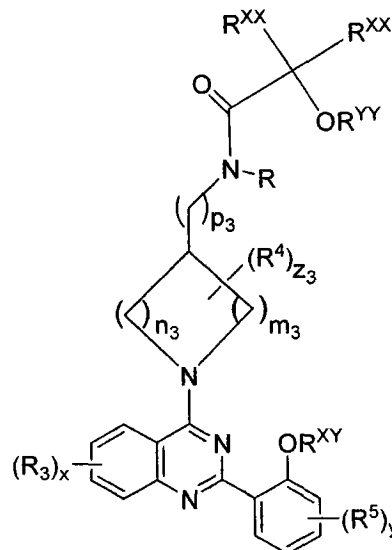
[0229] 在式 I-B-i 或式 I-B-ii 的一种实施方式中, R^{xy} 是氢。

[0230] 按照一种实施方式, 本发明提供式 I-C 或式 I-D 化合物 :

[0231]



I-C



I-D;

[0232] 其中 x、y、 n_3 、 m_3 、 z_3 、 p_3 、 R^{xx} 、 R^{yy} 、 R^{xy} 、 R^3 、 R^4 和 R^5 是如上所定义的。

[0233] 在本发明的一种实施方式中, 一个 R^{xx} 是氢, 另一个 R^{xx} 不是氢。

[0234] 在本发明的另一种实施方式中, 两个 R^{xx} 都不是氢。

[0235] 在另一种实施方式中, 一个 R^{xx} 是氢, 另一个 R^{xx} 是可选被卤代基取代的 C_1-C_6 烷基。或者, 两个 R^{xx} 同时是 C_1-C_6 烷基。示范性烷基包括甲基、乙基、异丙基、正丙基、正丁基、仲丁基或叔丁基。

[0236] 在本发明的一种实施方式中, p_3 是 0。或者, p_3 是 1。或者, p_3 是 2。

[0237] 在本发明的一种实施方式中, m_3 和 n_3 各自是 1。或者, m_3 和 n_3 各自是 2。或者, m_3 和 n_3 各自是 3。

[0238] 在本发明的一种实施方式中, R^{xx} 是 C_1-C_6 脂族基团, 其中 R^{xx} 可选地被 w 次独立出现的 $-R^{13}$ 取代, 其中 w_3 是 0-3。或者, R^{xx} 是 C_1-C_6 烷基, 可选地被 w_3 次独立出现的 $-R^{13}$ 取代, 其中 w_3 是 0-3。

[0239] 在本发明的一种实施方式中, R^{xx} 是 C_1-C_6 烷基。

[0240] 在本发明的另一种实施方式中, R^{xx} 是具有 0-3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3-8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环, 或者具有 0-5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 8-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的二环环系, 其中 R^{xx} 可选地被 w_3 次独立出现的 $-R^{13}$ 取代, 其中 w_3 是 0-3。

[0241] 在另一种实施方式中, R^{xx} 是具有 0-3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3-8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环, 其中 R^{xx} 可选地被 w 次独立出现的 $-R^{13}$ 取代, 其中 w_3 是 0-3。

[0242] 在另一种实施方式中, R^{xx} 是具有 0-5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 8-12 元饱

和、部分不饱和或完全不饱和的二环环系,其中 RXX 可选地被 w_3 次独立出现的 $-R^{13}$ 取代,其中 w_3 是 0-3。

[0243] 在另一种实施方式中, R^{YY} 是氢、 $-\text{COR}'$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{CON}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{SOR}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{COCOR}'$ 、 $-\text{COCH}_2\text{COR}'$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})_2\text{OR}'$ 或 $-\text{PO}(\text{R}')$ 。

[0244] 或者, R^{YY} 是氢。

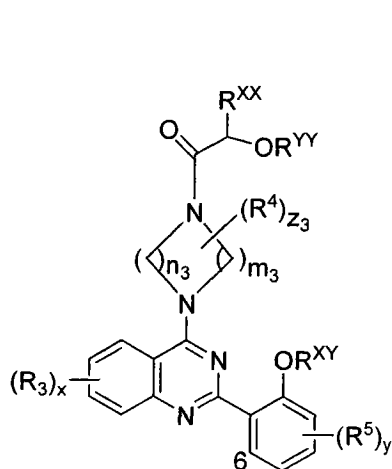
[0245] 在另一种实施方式中, R^{YY} 是 $-\text{COR}'$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{CON}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{SOR}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{COCOR}'$ 、 $-\text{COCH}_2\text{COR}'$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})_2\text{OR}'$ 或 $-\text{PO}(\text{R}')$ 。

[0246] 在另一种实施方式中, R^{YY} 是 R^{XY} 。

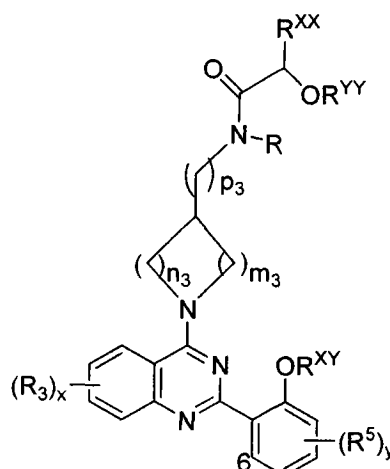
[0247] 在一种实施方式中, R 是氢。或者, R 是 C_1 - C_6 烷基。优选的 R 包括甲基、乙基、丙基或丁基。

[0248] 在一种实施方式中,本发明提供式 I-C-i 或式 I-D-i 化合物:

[0249]



I-C-i



I-D-i;

[0250] 其中 x 、 y 、 n_3 、 m_3 、 z_3 、 p_3 、 R^{XX} 、 R^{YY} 、 R^{XY} 、 R^3 、 R^4 和 R^5 是如上所定义的。

[0251] 在 I-C-i 或 I-D-i 的一种实施方式中, R^{XX} 是 C_1 - C_6 烷基。在另一种实施方式中, x 是 1, R^3 是 7-位 C_1 - C_4 烷基。或者, x 是 1, R^3 是 6-位 F、CN 或 CF_3 。

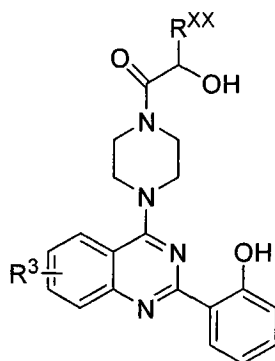
[0252] 在一种实施方式中, R^{XX} 是甲基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基或叔丁基。

[0253] 在一种实施方式中, R^3 是 C_1 - C_6 烷基。或者, R^3 是甲基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基或叔丁基。

[0254] 在 I-C-i 或 I-D-i 的一种实施方式中, R^{XY} 是氢, y 是 0。或者, R^{XY} 是氢, y 是 1, R^5 是 6-F。

[0255] 在另一种实施方式中,本发明提供式 I-C-ii 化合物:

[0256]

**I-C-ii;**

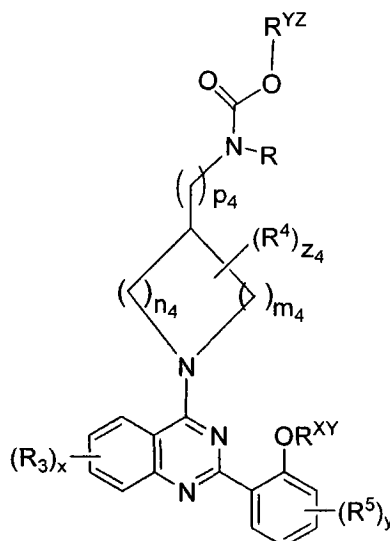
[0257] 其中 R^3 和 R^{XX} 是如上所定义的。

[0258] 在另一种实施方式中, R^3 位于喹唑啉环 6- 或 7- 位的甲基。

[0259] 在式 I-C-ii 的另一种实施方式中, R^{XX} 是 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 或 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 。

[0260] 按照一种实施方式, 本发明提供式 I-E 化合物:

[0261]

**I-E;**

[0262] 其中 x 、 y 、 n_4 、 m_4 、 z_4 、 p_4 、 R^{YZ} 、 R^{XY} 、 R^3 、 R^4 和 R^5 是如上所定义的。

[0263] 在一种实施方式中, p_4 是 1。或者, p_4 是 2。

[0264] 在一种实施方式中, m_4 和 n_4 各自是 1。或者, m_4 和 n_4 各自是 2。或者, m_4 和 n_4 各自是 3。在一种实施方式中, n_4 是 1, m_4 是 3。在另一种实施方式中, n_4 是 1, m_4 是 2。

[0265] 在一种实施方式中, n_4 是 1, m_4 是 3, z_4 是 0, p_4 是 1, y 是 0 或 1, x 是 1。

[0266] 在另一种实施方式中, n_4 是 1, m_4 是 2, z_4 是 0, p_4 是 1, y 是 0 或 1, x 是 1。

[0267] 在一种实施方式中, n_4 是 1, m_4 是 3, z_4 是 0, p_4 是 1, y 是 0 或 1, x 是 1, R 和 R^{XY} 都是氢。

[0268] 在另一种实施方式中, n_4 是 1, m_4 是 2, z_4 是 0, p_4 是 1, y 是 0 或 1, x 是 1, R 和 R^{XY} 都是氢。

[0269] 在一种实施方式中, R^{YZ} 是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基, 可选地被 w_4 次独立出现的 $-\text{R}^{14}$ 取代, 其中 w_4 是 0-3。在另一种实施方式中, R^{YZ} 是 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基, 可选地被 w_4 次独立出现的 $-\text{R}^{14}$ 取代, 其中 w_4 是 0-3。或者, R^Y 是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。

[0270] 在一种实施方式中, R 是氢。或者, R 是 C_1-C_6 烷基。优选的 R 包括甲基、乙基、丙基或丁基。

[0271] 在另一种实施方式中:

[0272] (i) n_4 是 1, m_4 是 3;

[0273] (ii) p_4 是 1;

[0274] (iii) z_4 是 0;

[0275] (iv) R^{YZ} 是 C_1-C_6 烷基, 其中的至多两个 $-CH_2-$ 基团可选地被 $-O-$ 代替;

[0276] (v) y 是 0 或 1, R^5 是 6-氟; 和

[0277] (vi) x 是 1, R^3 是 C_1-C_4 烷基。

[0278] 在另一种实施方式中:

[0279] (i) n_4 是 1, m_4 是 2;

[0280] (ii) p_4 是 1;

[0281] (iii) z_4 是 0;

[0282] (iv) R_{YZ} 是 C_1-C_6 烷基, 其中的至多两个 $-CH_2-$ 基团可选地被 $-O-$ 代替;

[0283] (v) y 是 0 或 1, R^5 是 6-氟; 和

[0284] (vi) x 是 1, R^3 是 C_1-C_4 烷基。

[0285] 在另一种实施方式中:

[0286] (i) n_4 是 1, m_4 是 3;

[0287] (ii) p_4 是 1;

[0288] (iii) z_4 是 0;

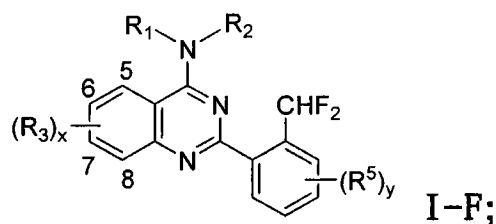
[0289] (iv) R^{YZ} 是苄基;

[0290] (v) y 是 0 或 1, R^5 是 6-氟; 和

[0291] (vi) x 是 1, R^3 是 C_1-C_4 烷基。

[0292] 在另一种实施方式中, 本发明提供式 I-F 化合物:

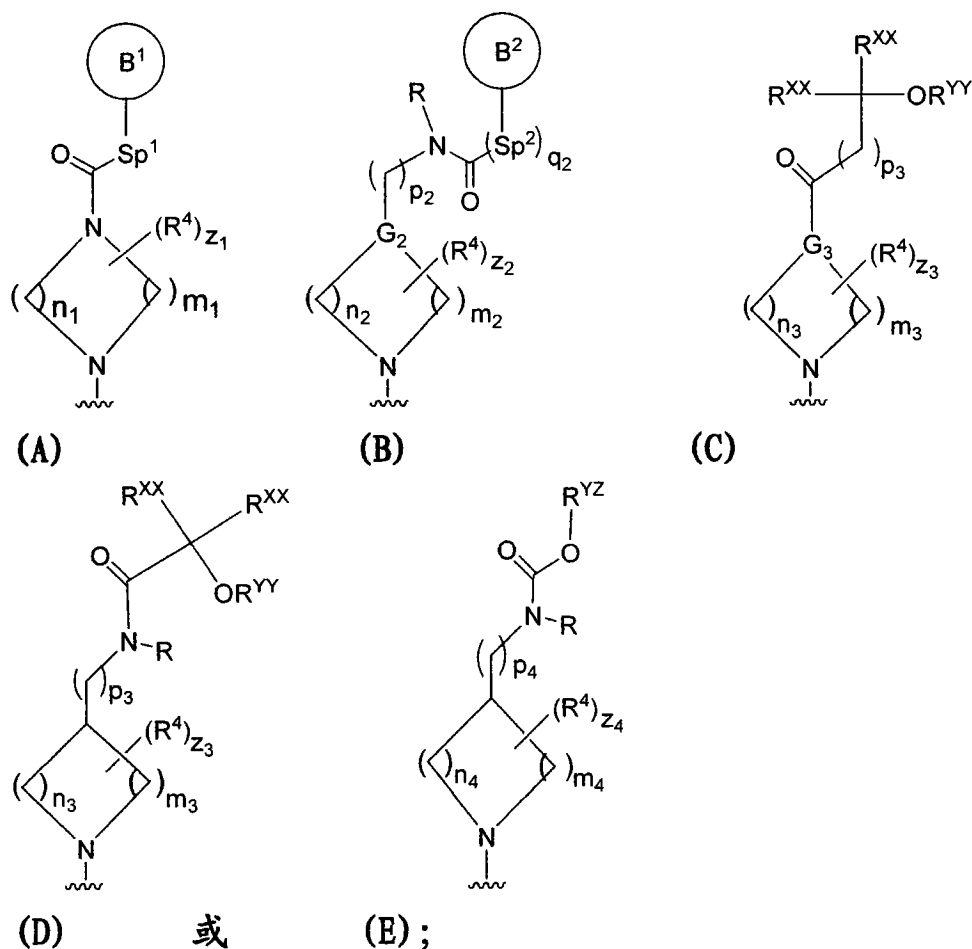
[0293]



[0294] 其中:

[0295] R^1 和 R^2 与氮原子一起构成取代的环, 选自:

[0296]



[0297] 其中在环 (A) 中：

[0298] 每个 m_1 和 n_1 独立地是 0-3, 其条件是 m_1+n_1 是 2-6；

[0299] z_1 是 0-4；

[0300] Sp^1 是 -O-、-S-、-NR' 或 C_1 - C_6 亚烷基连接基团, 其中至多两个亚甲基单元可选地和独立地被 -O-、-S-、-CO-、-CS-、-COCO-、-CONR'、-、-CONR' NR' -、-CO₂-、-OCO-、-NR' CO₂-、-NR' CONR' -、-OCONR' -、-NR' NR' -、-NR' NR' CO-、-NR' CO-、-SO-、-SO₂-、-NR' -、-SO₂NR' -、NR' SO₂- 或 -NR' SO₂NR' - 代替, 其条件是 Sp^1 通过除碳以外的原子与羰基连接；

[0301] 环 B^1 是 4-8 元饱和、部分不饱和或芳族的单环杂环, 所述环具有 1-4 个选自 O、S 或 N 的杂原子, 其中环 B^1 可选地被 w_1 次独立出现的 -R¹¹ 取代, 其中 w_1 是 0-4；

[0302] 其中在环 (B) 中：

[0303] G_2 是 -N- 或 CH；

[0304] 每个 m_2 和 n_2 独立地是 0-3, 其条件是 m_2+n_2 是 2-6；

[0305] p_2 是 0-2；其条件是若 G_2 是 N, 则 p_2 不是 0；

[0306] q_2 是 0 或 1；

[0307] z_2 是 0-4；

[0308] Sp^2 是价键或 C_1 - C_6 亚烷基连接基团, 其中至多两个亚甲基单元可选地和独立地被 -O-、-S-、-CO-、-CS-、-COCO-、-CONR'、-CONR' NR' -、-CO₂-、-OCO-、-NR' CO₂-、-NR' CONR' -、-OCONR' -、-NR' NR' -、-NR' NR' CO-、-NR' CO-、-SO-、-SO₂-、-NR' -、-SO₂NR' -、NR' SO₂- 或 -NR' SO₂NR' -；

[0309] 环 B^2 是 4-8 元饱和、部分不饱和或芳族的单环杂环, 所述环具有 1-4 个选自 O、S 或

N 的杂原子,其中环 B 可选地被 w 次独立出现的 $-R^{12}$ 取代,其中 w_2 是 0-4;

[0310] 其中在环 (C) 或环 (D) 中:

[0311] G_3 是 $-N-$ 、 $-CH-NH-$ 或 $-CH-CH_2-NH-$;

[0312] 每个 m_3 和 n_3 独立地是 0-3,其条件是 m_3+n_3 是 2-6;

[0313] p_3 是 0-2;

[0314] z_3 是 0-4;

[0315] 每个 R^{xx} 是氢、 C_{1-6} 脂族基团、具有 0-3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3-8 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的单环或者具有 0-5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 8-12 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的二环环系;其中 R^{xx} 可选地被 w_3 次独立出现的 $-R^{13}$ 取代,其中 w_3 是 0-3;

[0316] 其条件是两个 R^{xx} 不同时是氢;

[0317] R^{yy} 是氢、 $-COR'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CON(R')_2$ 、 $-SOR'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-COCOR'$ 、 $-COCH_2COR'$ 、 $-P(O)(OR')_2$ 、 $-P(O)_2OR'$ 或 $-PO(R')$;

[0318] 其中在环 (E) 中:

[0319] 每个 m_4 和 n_4 独立地是 0-3,其条件是 m_4+n_4 是 2-6;

[0320] p_4 是 1-2;

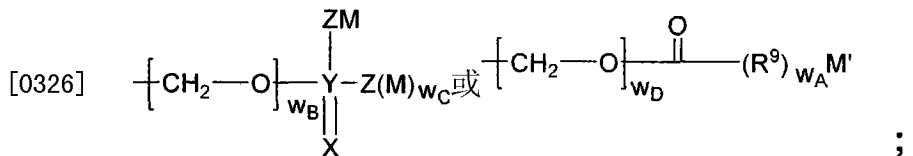
[0321] z_4 是 0-4;

[0322] R^{yz} 是 C_1-C_6 脂族基团,可选地被 w_4 次独立出现的 $-R^{14}$ 取代,其中 w_4 是 0-3;

[0323] x 和 y 各自独立地是 0-4;

[0324] W 是 OR^{xy} ;

[0325] R^{xy} 是氢或者选自如下的基团:



[0327] 其中:

[0328] 每个 w_A 、 w_B 、 w_C 和 w_D 独立地是 0 或 1;

[0329] 每个 M 独立地选自氢、Li、Na、K、Mg、Ca、Ba、 $-N(R^7)_4$ 、 C_1-C_{12} -烷基、 C_2-C_{12} -烯基或 $-R^6$;其中烷基或烯基的 1 至 4 个 $-CH_2$ 原子团、除了与 Z 键合的 $-CH_2$ 以外,可选地被选自如下的杂原子基团代替:O、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 或 $N(R^7)$;其中所述烷基、烯基或 R^6 的任意氢可选地被选自如下的取代基代替:氧代基、 $-OR^7$ 、 $-R^7$ 、 $N(R^7)_2$ 、 $N(R^7)_3$ 、 R^7OH 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-C(O)-N(R^7)_2$ 、 $S(O)_2-N(R^7)_2$ 、 $N(R^7)-C(O)-R^7$ 、 $C(O)R^7$ 、 $-S(O)_n-R^7$ 、 OCF_3 、 $-S(O)_n-R^6$ 、 $N(R^7)-S(O)_2(R^7)$ 、卤代基、 $-CF_3$ 或 $-NO_2$;

[0330] n 是 0-2;

[0331] M' 是 H、 C_1-C_{12} -烷基、 C_2-C_{12} -烯基或 $-R^6$;其中烷基或烯基的 1 至 4 个 $-CH_2$ 原子团可选地被选自如下的杂原子基团代替:O、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 或 $N(R^7)$;其中所述烷基、烯基或 R^6 的任意氢可选地被选自如下的取代基代替:氧代基、 $-OR^7$ 、 $-R^7$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $N(R^7)_3$ 、 $-R^7OH$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-C(O)-N(R^7)_2$ 、 $-S(O)_2-N(R^7)_2$ 、 $-N(R^7)-C(O)-R^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-S(O)_n-R^7$ 、 $-OCF_3$ 、 $-S(O)_n-R^6$ 、 $-N(R^7)-S(O)_2(R^7)$ 、卤代基、 $-CF_3$ 或 $-NO_2$;

[0332] Z 是 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^7)_2-$ 或者,

[0333] 若 M 不存在,则 Z 是氢、= O 或 = S ;

[0334] Y 是 P 或 S,其中若 Y 是 S,则 Z 不是 S ;

[0335] X 是 O 或 S ;

[0336] 每个 R^7 独立地选自氢,或者 C_1-C_4 脂族基,可选地被至多两个 Q_1 取代 ;

[0337] 每个 Q_1 独立地选自 3-7 元饱和、部分饱和或不饱和的碳环环系 ;或者 5-7 元饱和、部分饱和或不饱和的杂环,含有一个或多个选自如下的杂原子或杂原子基团 :O、N、NH、S、SO 或 SO_2 ;其中 Q_1 可选地被至多三个选自如下的取代基取代 :氧代基、-OH、-O(C_1-C_4 脂族基)、- C_1-C_4 脂族基、- NH_2 、NH(C_1-C_4 脂族基)、-N(C_1-C_4 脂族基)₂、-N(C_1-C_4 脂族基)-C(O)- C_1-C_4 脂族基、-(C_1-C_4 脂族基)-OH、-CN、- CO_2H 、- CO_2 (C_1-C_4 脂族基)、-C(O)- NH_2 、-C(O)-NH(C_1-C_4 脂族基)、-C(O)-N(C_1-C_4 脂族基)₂、卤代基或 - CF_3 ;

[0338] R^6 是 5-6 元饱和、部分饱和或不饱和的碳环或杂环环系,或者 8-10 元饱和、部分饱和或不饱和的二环环系 ;其中任意所述杂环环系含有一个或多个选自如下的杂原子 :O、N、S、S(O)_n 或 N(R^7) ;并且其中任意所述环系可选地含有 1 至 4 个独立选自如下的取代基 :OH、 C_1-C_4 烷基、O- C_1-C_4 烷基或 O-C(O)- C_1-C_4 烷基 ;

[0339] R^9 是 C(R^7)₂、O 或 N(R^7) ;

[0340] 每次出现的 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^3 、 R^4 和 R^5 独立地是 Q- R^X ;其中 Q 是价键或者是 C_1-C_6 亚烷基链,其中 Q 的至多两个不相邻的亚甲基单元可选地和独立地被 -NR-、-S-、-O-、-CS-、- CO_2 -、-OCO-、-CO-、-COCO-、-CONR-、-NRCO-、-NRCO₂-、- SO_2NR -、-NRSO₂-、-CONRNR-、-NRCONR-、-OCO NR-、-NRNR-、-NRSO₂NR-、-SO-、- SO_2 -、-PO-、-PO₂-、-OP(O)(OR)- 或 -POR- 代替 ;每次出现的 R^X 独立地选自 -R'、卤素、= O、= NR'、-NO₂、-CN、-OR'、-SR'、-N(R')₂、-NR'COR'、-NR'CON(R')₂、-NR'CO₂R'、-COR'、-CO₂R'、-OCOR'、-CON(R')₂、-OCON(R')₂、-SOR'、-SO₂R'、-SO₂N(R')₂、-NR'SO₂R'、-NR'SO₂N(R')₂、-COCOR'、-COCH₂COR'、-OP(O)(OR')₂、-P(O)(OR')₂、-OP(O)₂OR'、-P(O)₂OR'、-PO(R')₂ 或 -OPO(R')₂ ;和

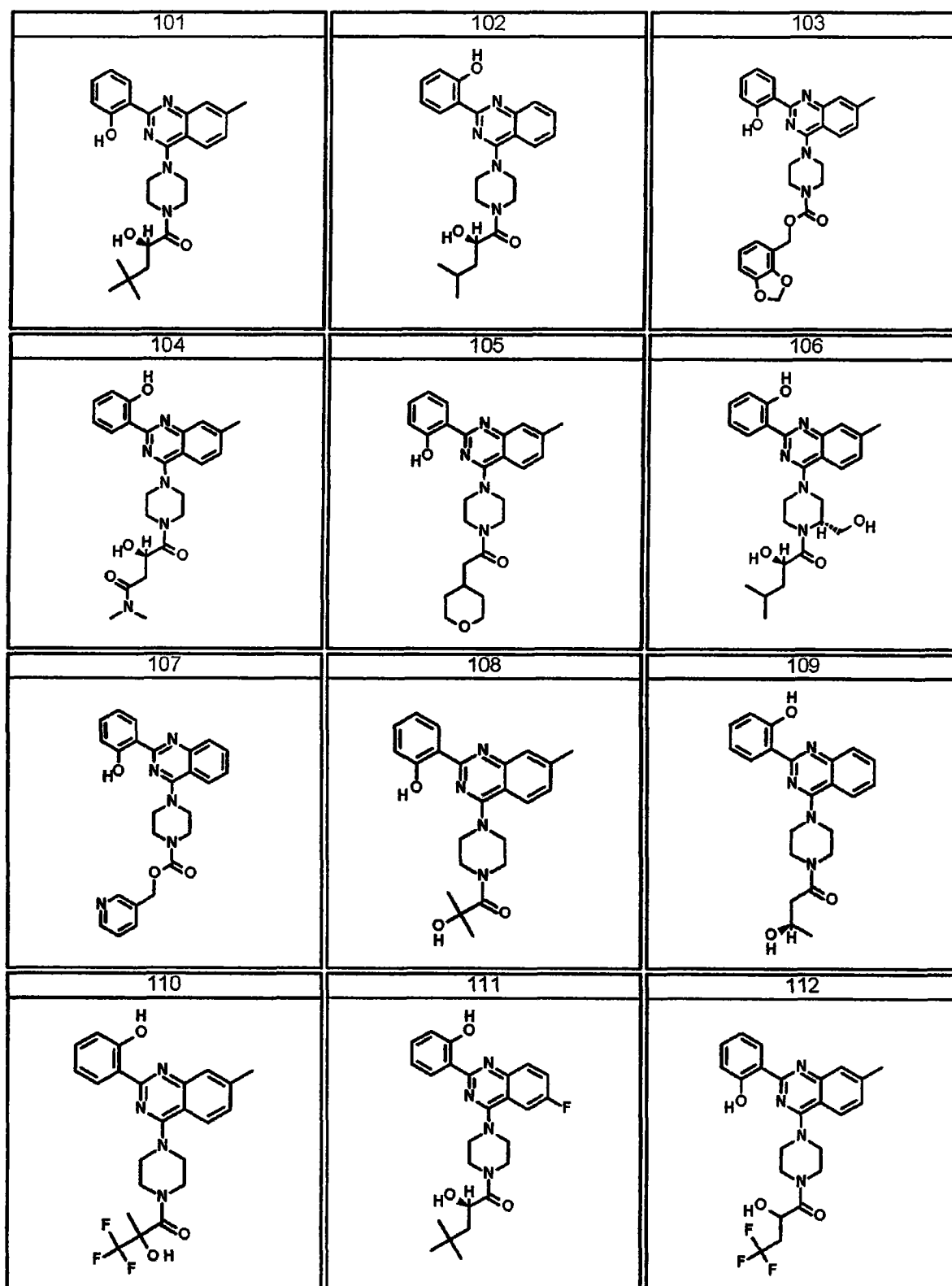
[0341] 每次出现的 R 独立地是氢或者 C_{1-6} 具有至多三个取代基的脂族基团 ;每次出现的 R' 独立地是氢或者 C_{1-6} 脂族基团、具有 0-3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3-8 元饱和、部分饱和或完全不饱和的单环或者具有 0-5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 8-12 元饱和、部分饱和或完全不饱和的二环环系,其中 R' 具有至多四个取代基 ;或者 R 和 R'、两次出现的 R 或者两次出现的 R' 与它们所键合的原子一起构成可选被取代的 3-12 元饱和、部分饱和或完全不饱和的单环或二环,所述环具有 0-4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子。

[0342] 在式 I-F 化合物中, n_1 、 m_1 、 n_2 、 m_2 、 n_3 、 m_3 、 n_4 、 m_4 、x、y、 z_1 、 z_2 、 z_3 、 z_4 、 q_2 、 p_3 、 p_4 、 R^{XY} 、 R^{XX} 、 R^{YY} 、 R^{YZ} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、R、 Sp^1 、 Sp^2 、环 B¹、环 B² 等的示范性实施方式是如上式 I-A 至式 I-E 化合物所定义的。

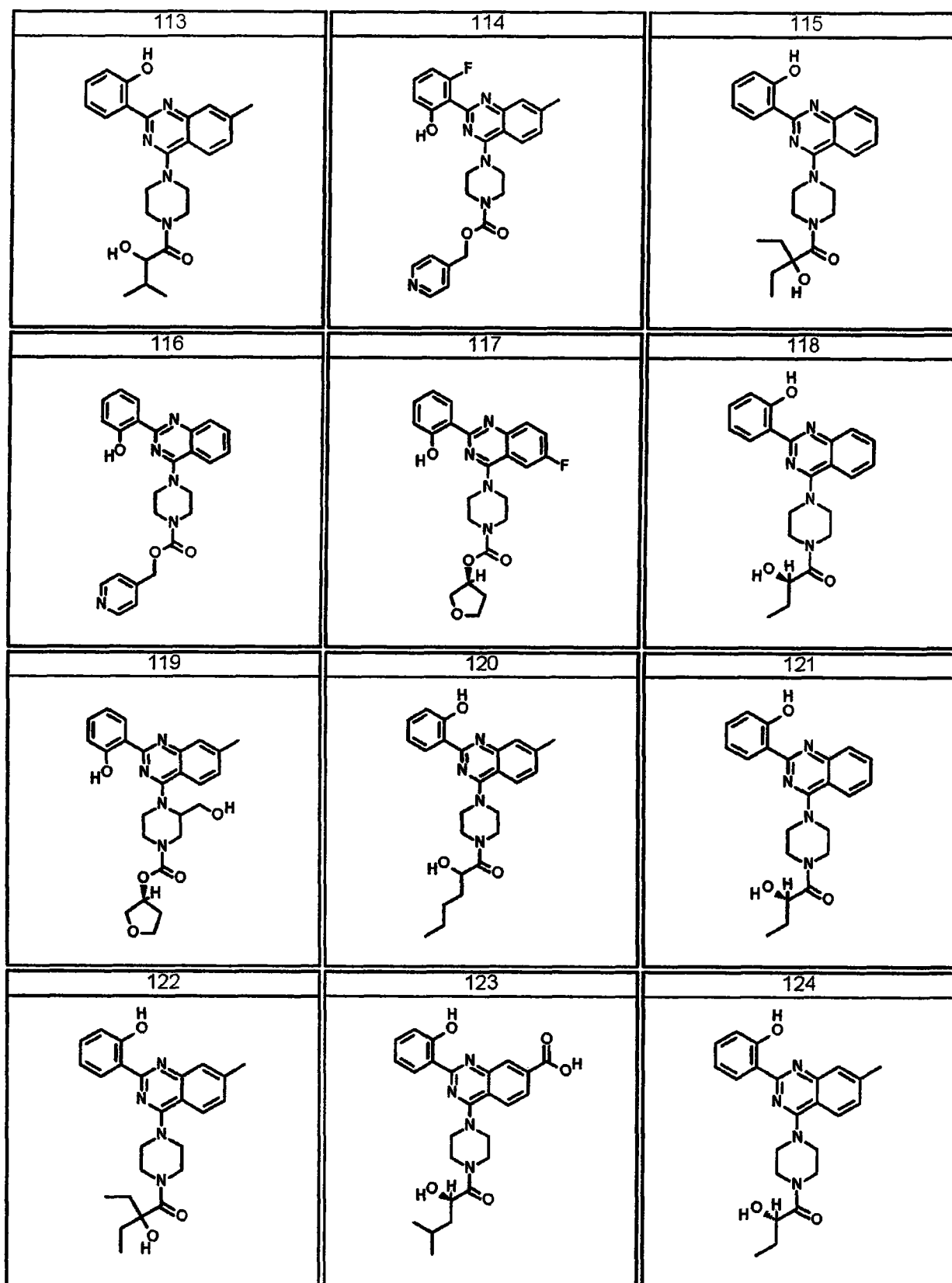
[0343] 在一种实施方式中,本发明提供下表 2 所示化合物。

[0344] 表 2

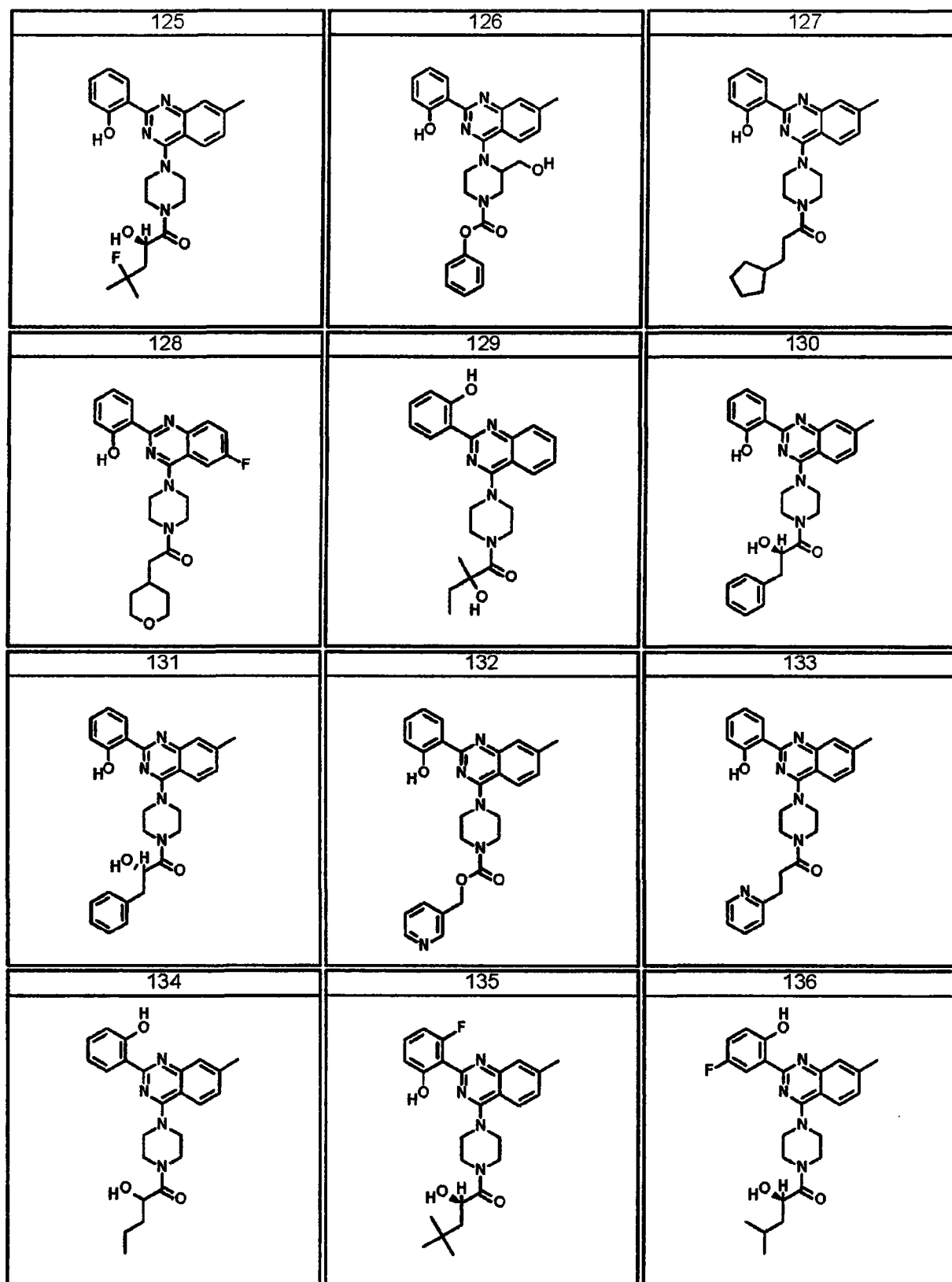
[0345]



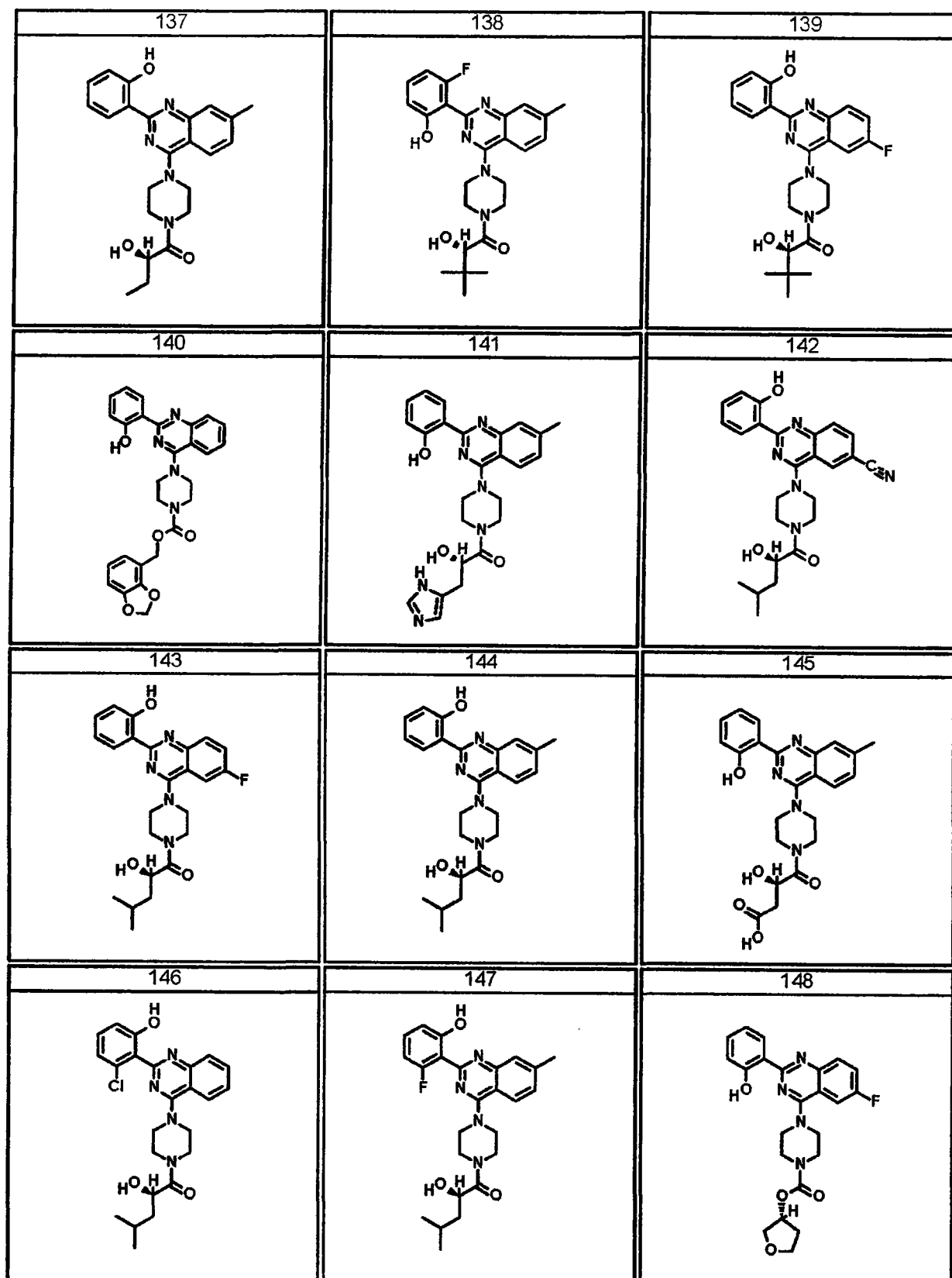
[0346]



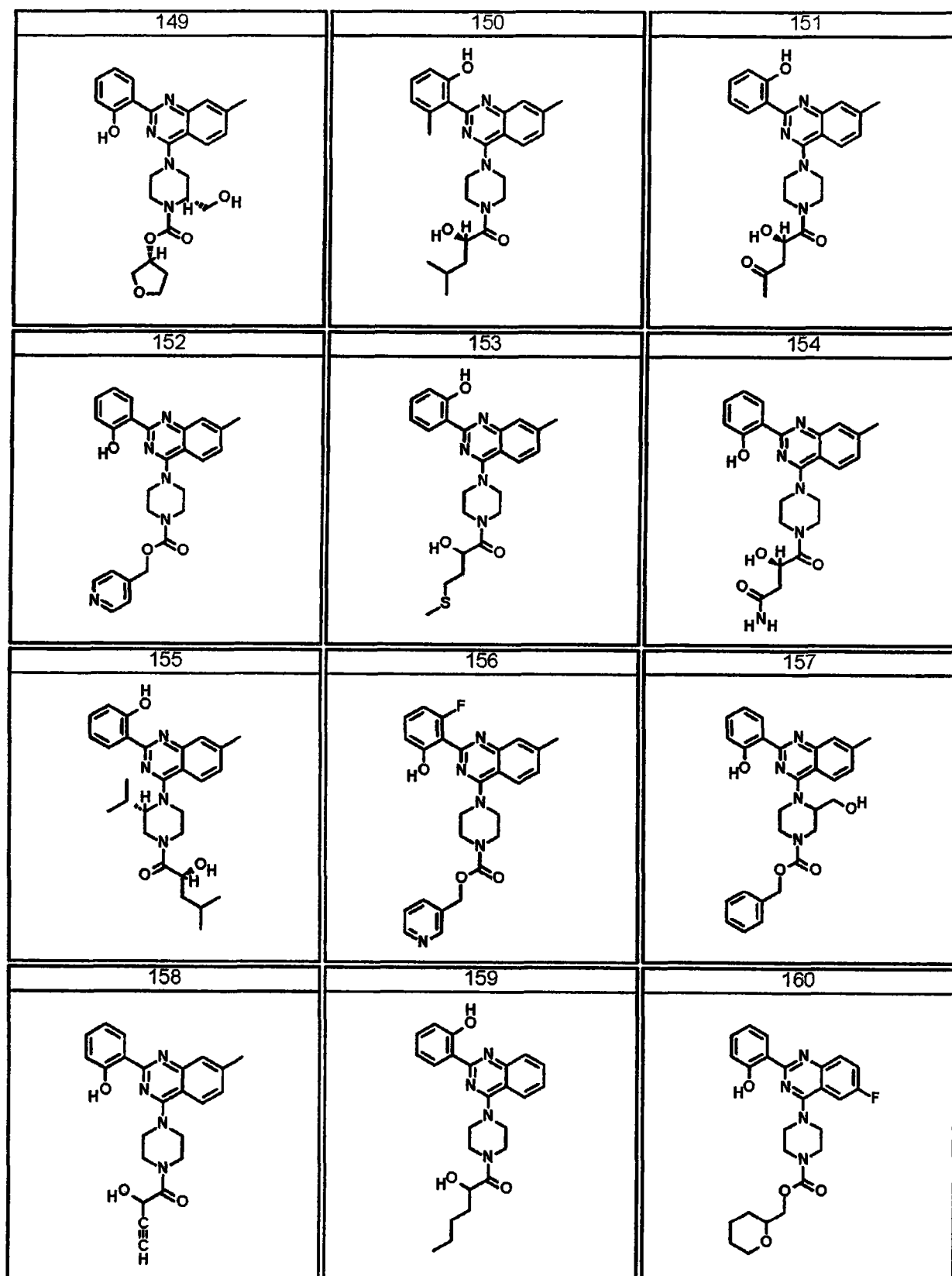
[0347]



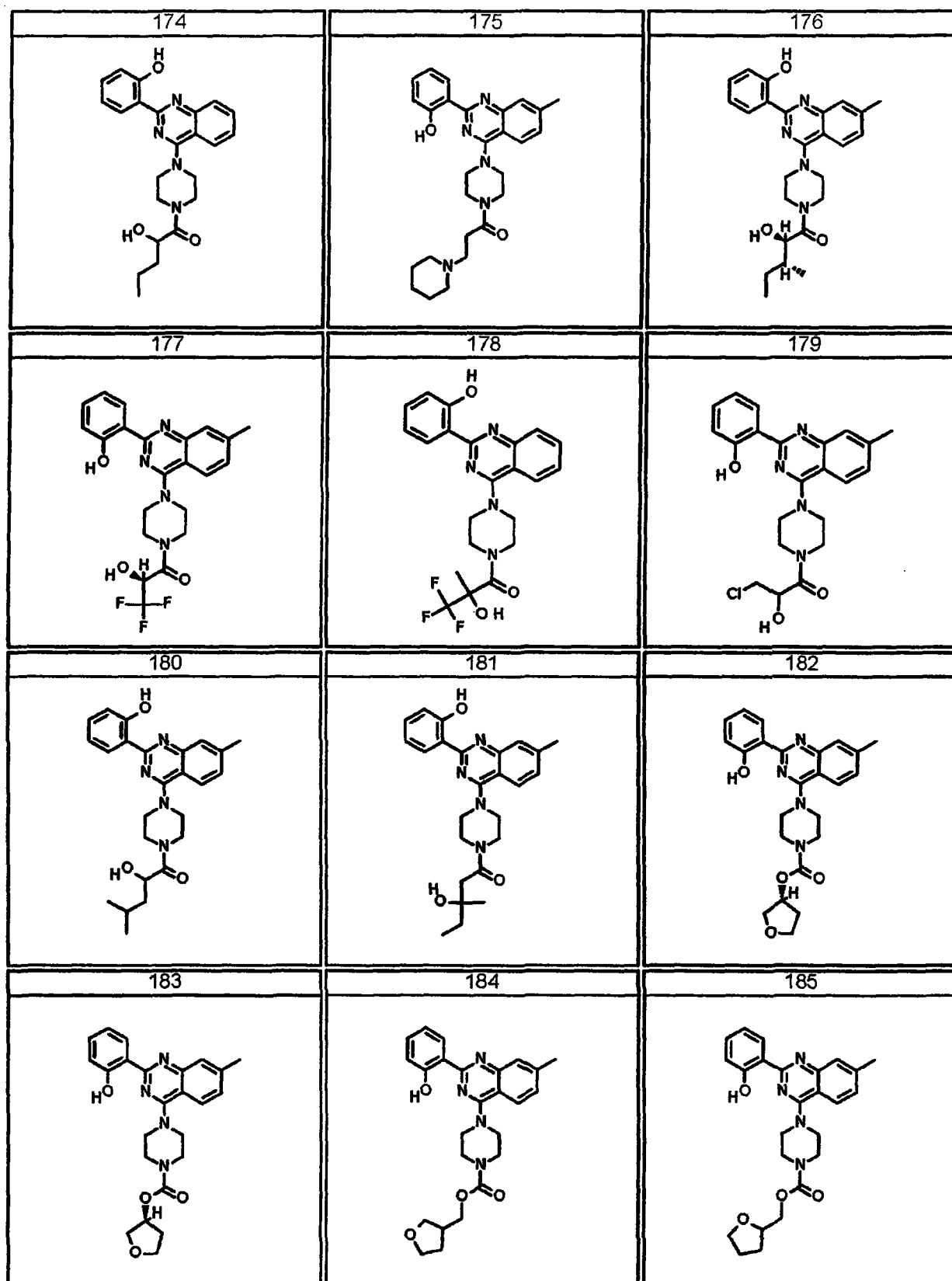
[0348]



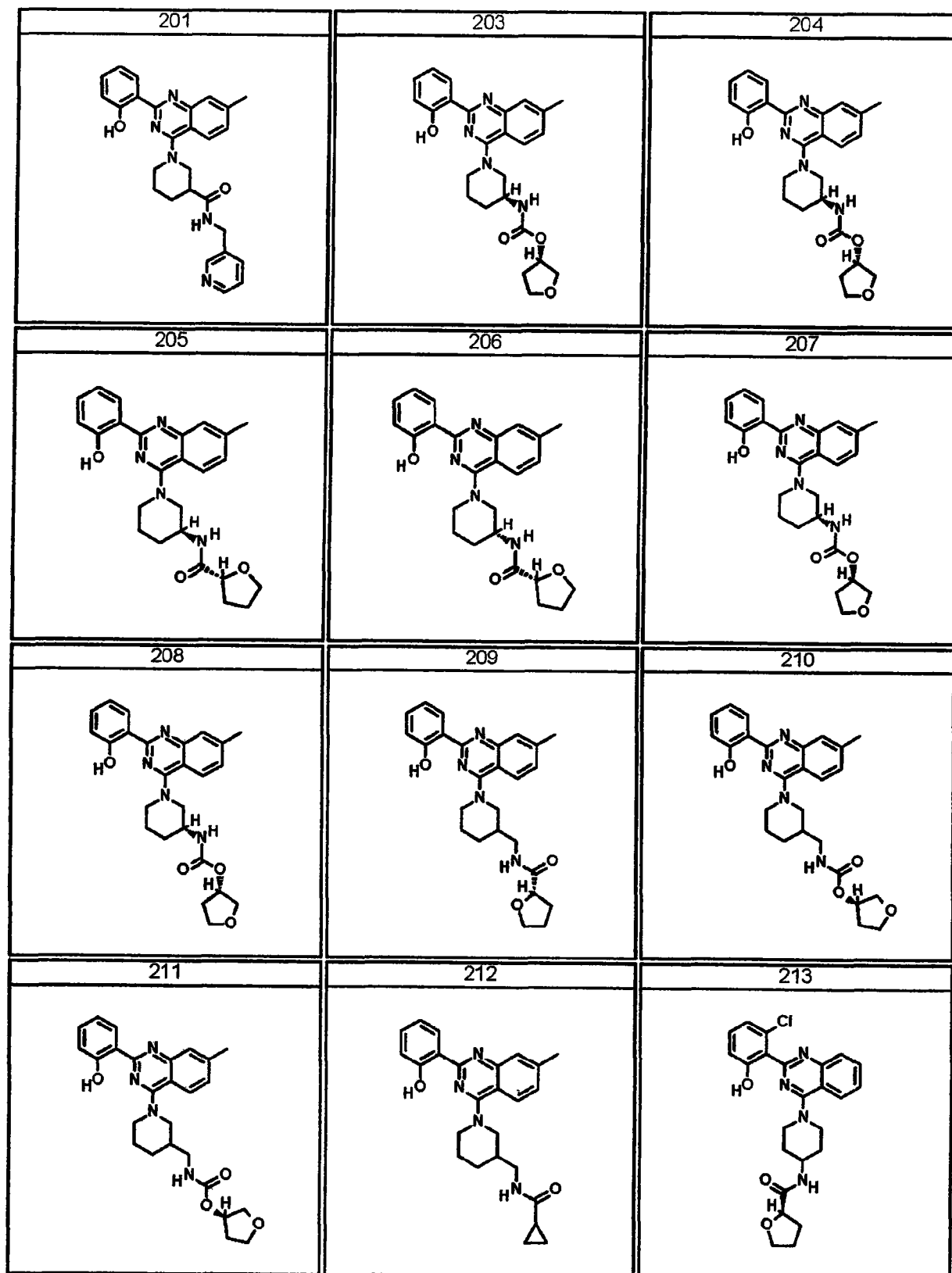
[0349]



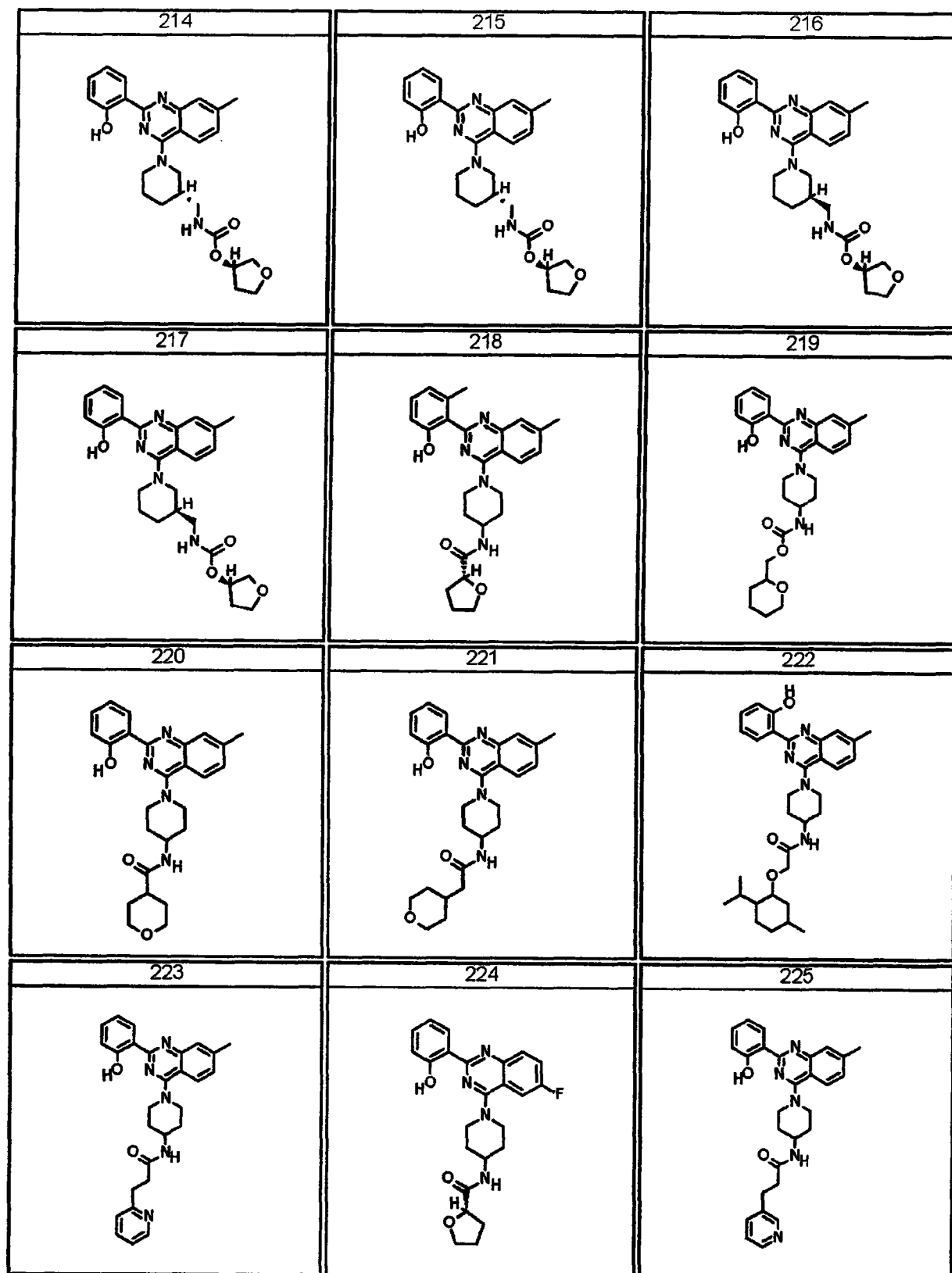
[0350]



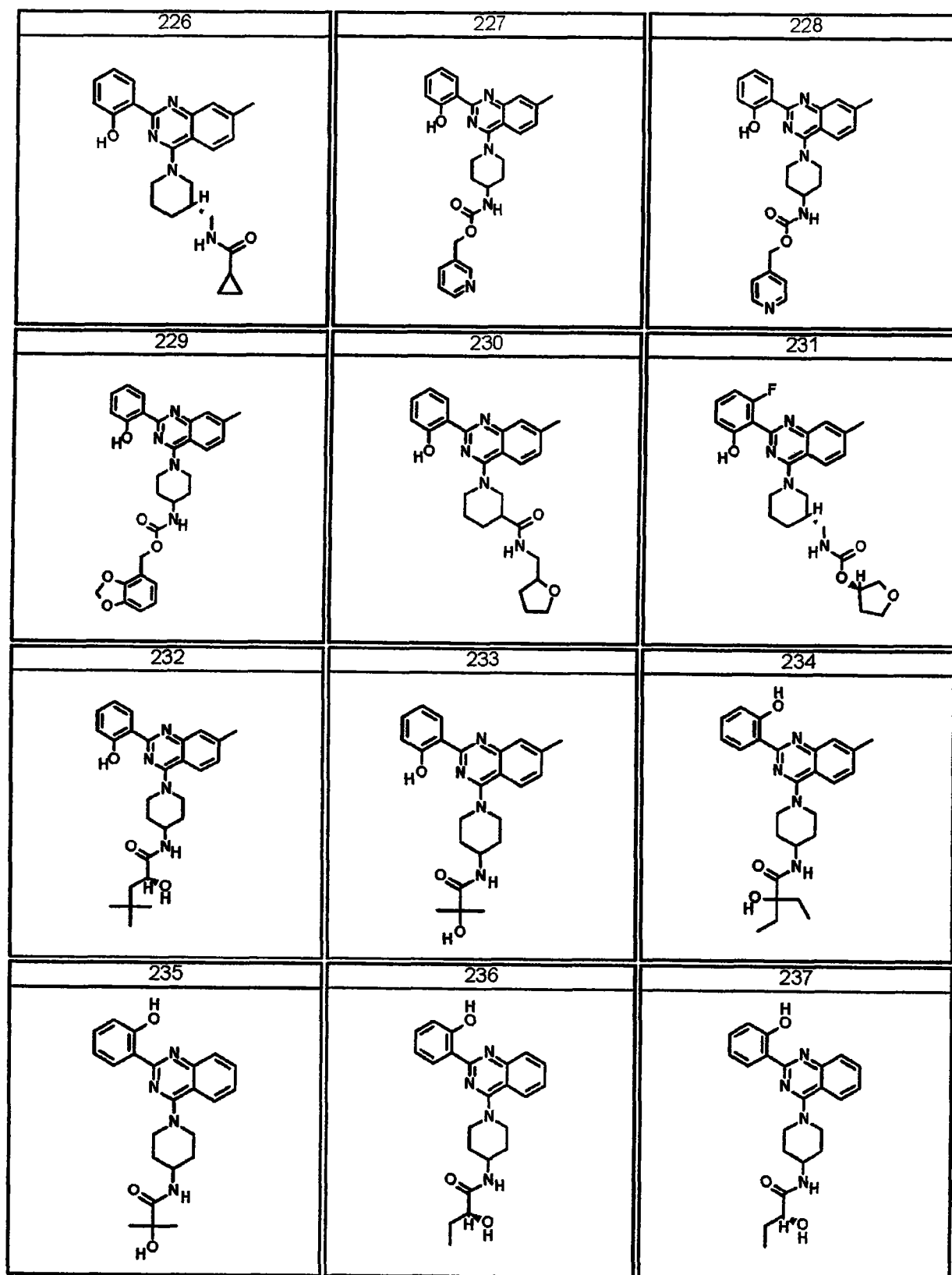
[0352]



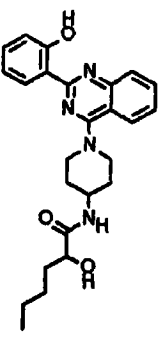
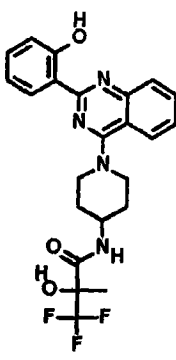
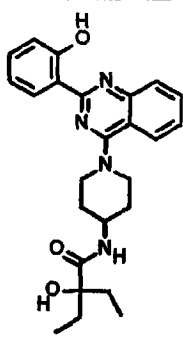
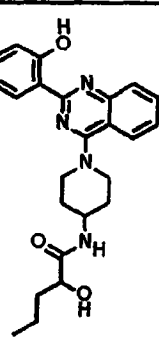
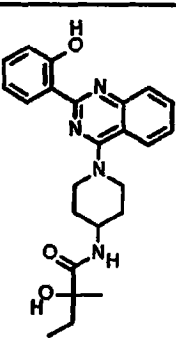
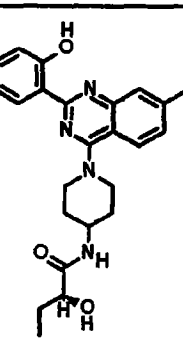
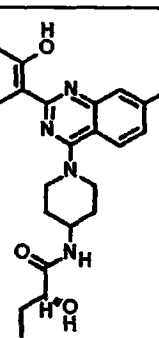
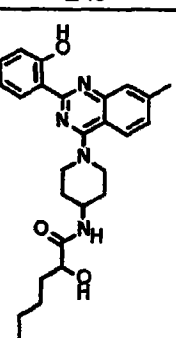
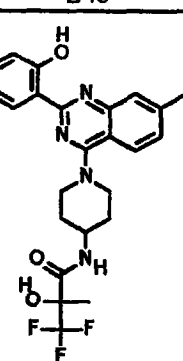
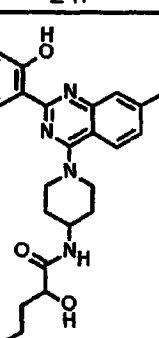
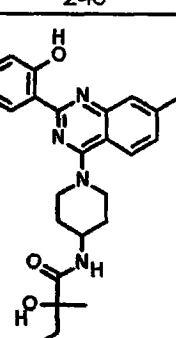
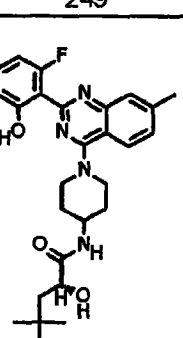
[0353]



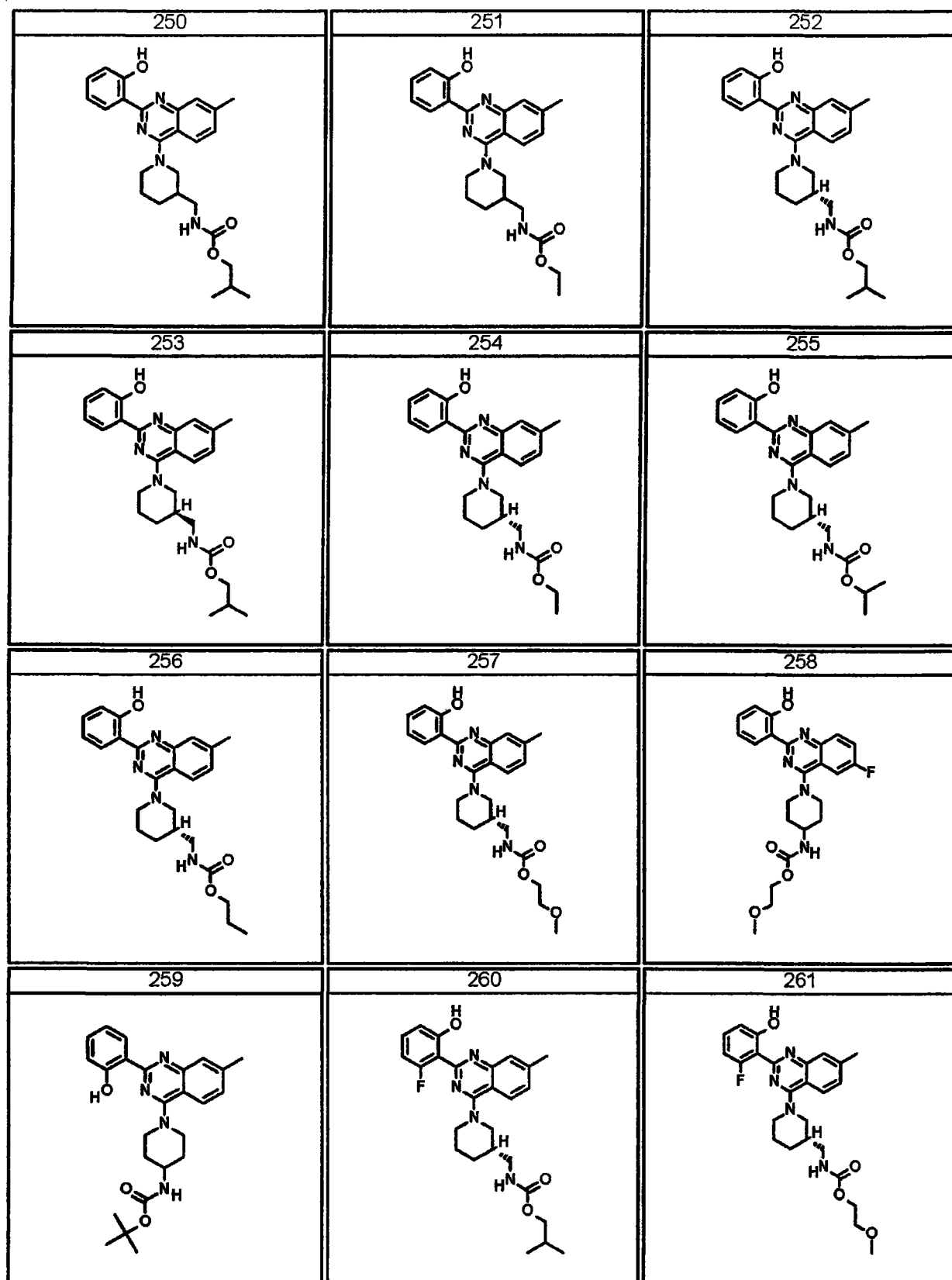
[0354]



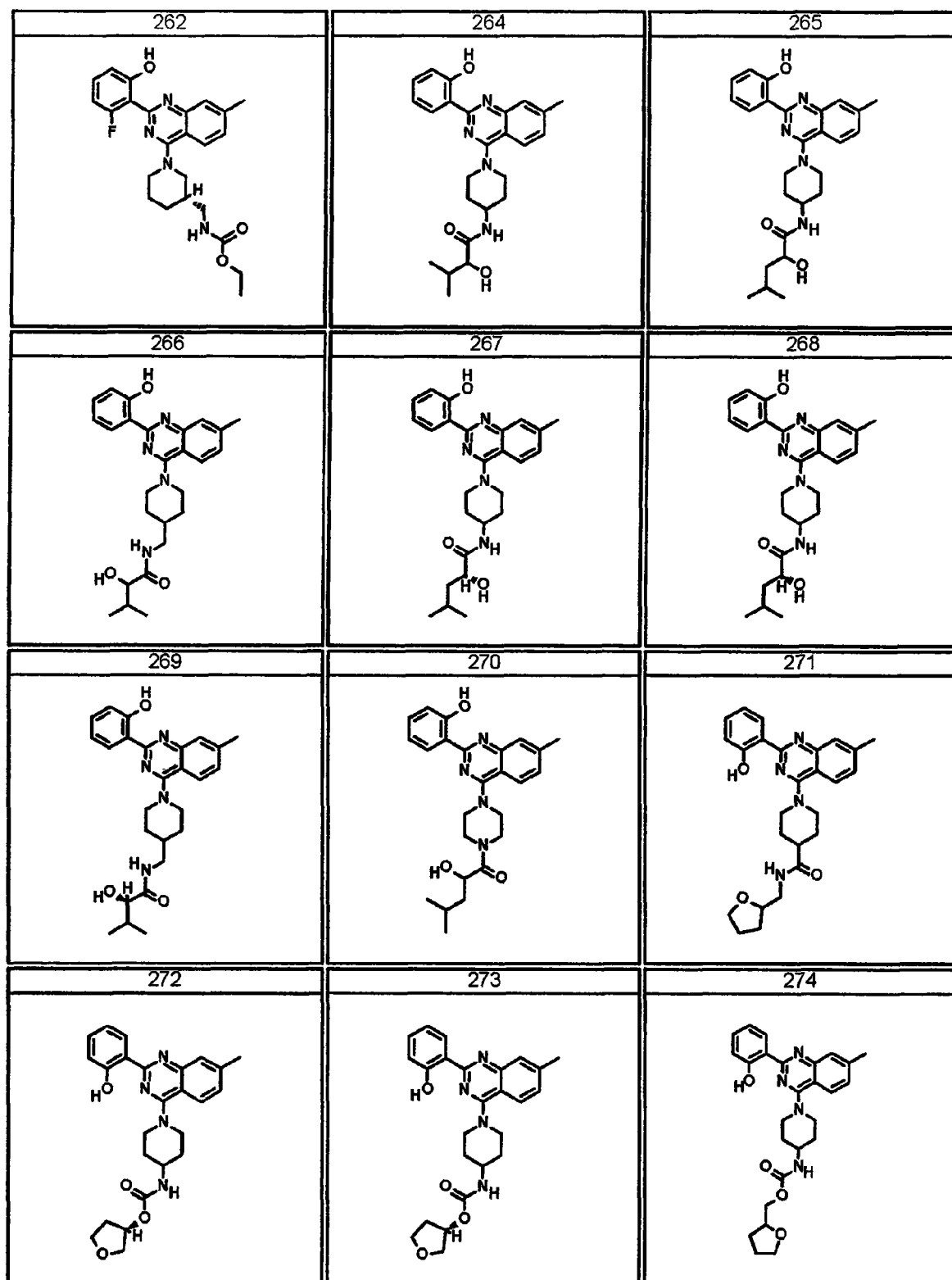
[0355]

238 	239 	240 
241 	242 	243 
244 	245 	246 
247 	248 	249 

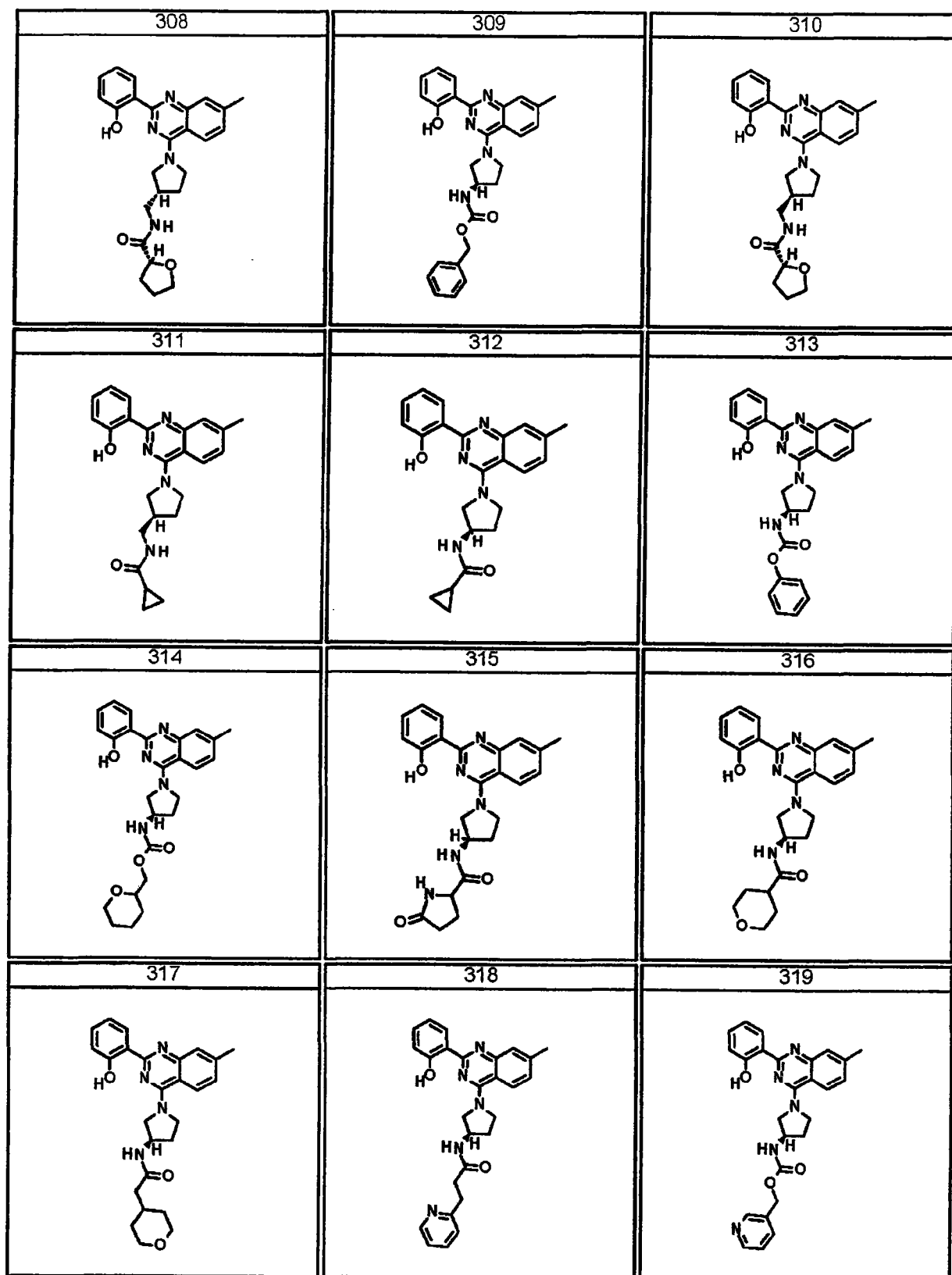
[0356]



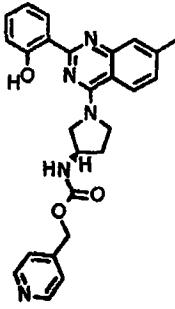
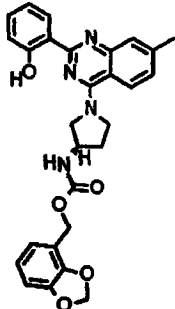
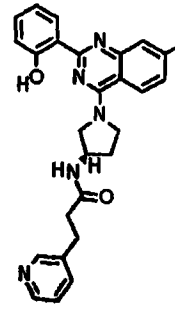
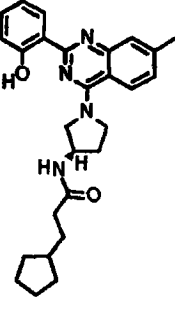
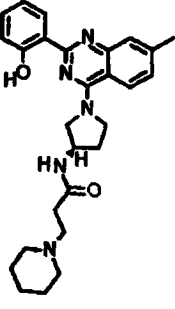
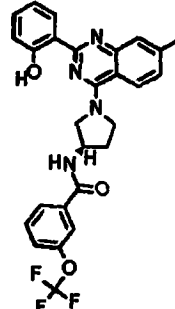
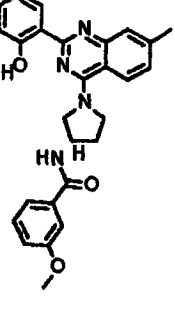
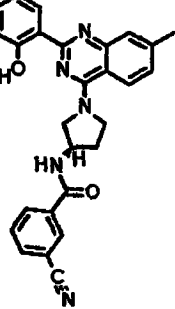
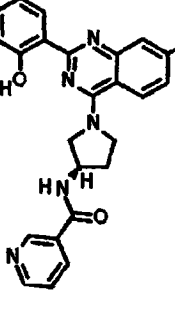
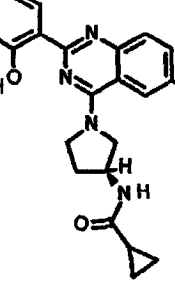
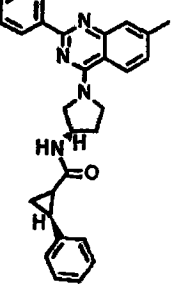
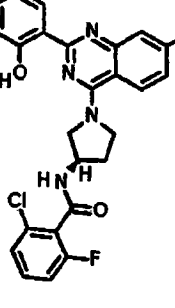
[0357]



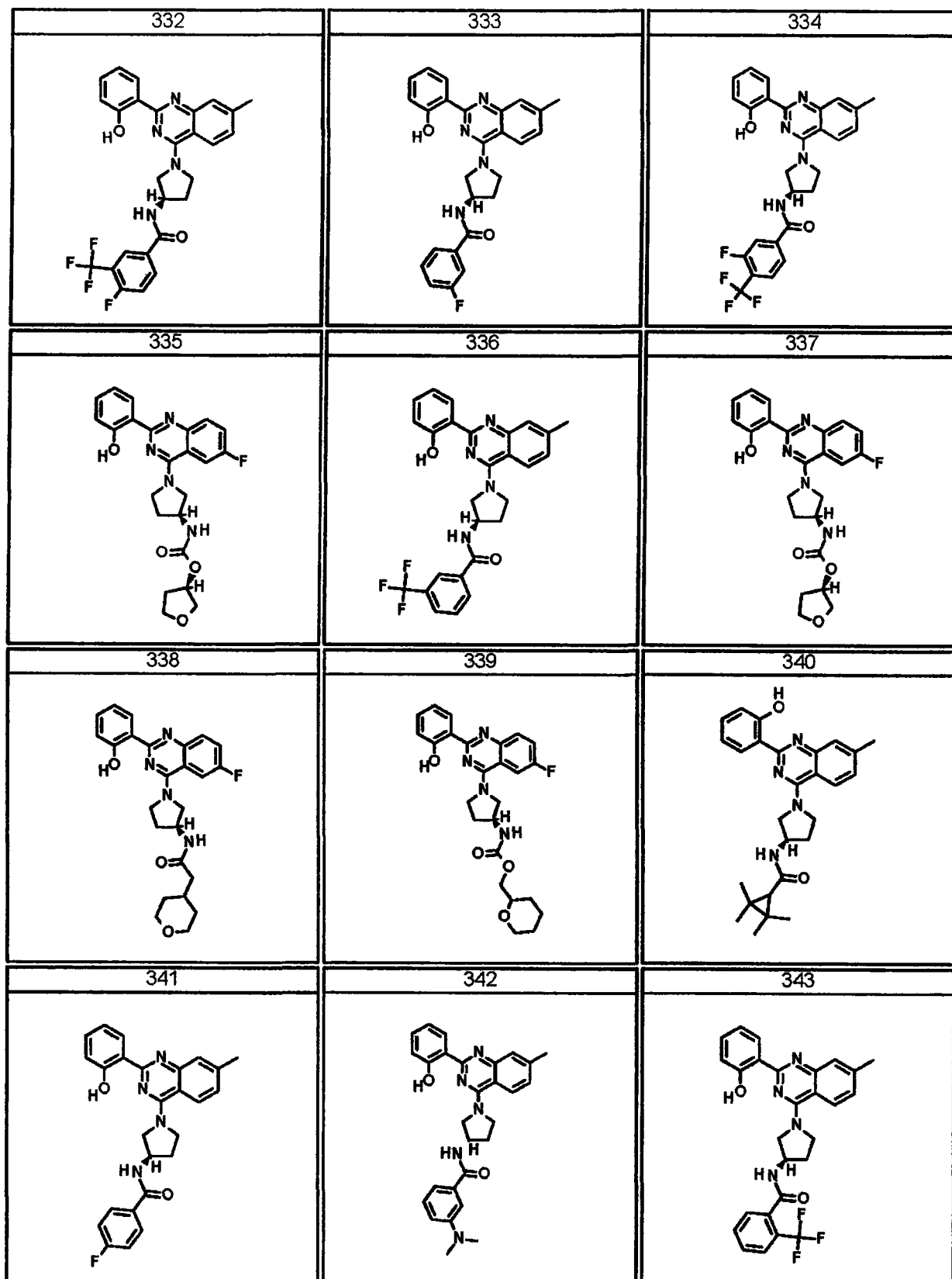
[0358]



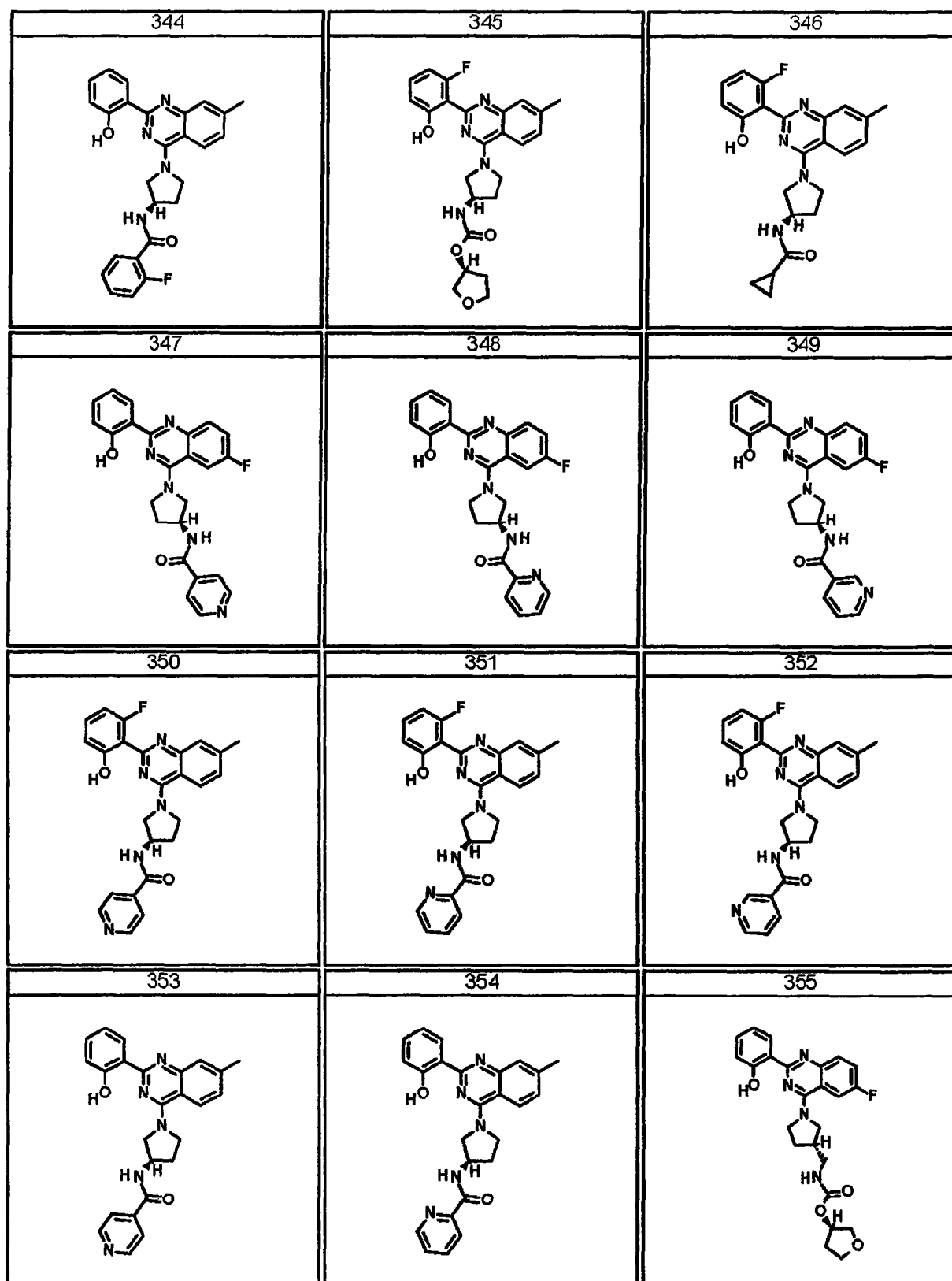
[0360]

320 	321 	322 
323 	324 	325 
326 	327 	328 
329 	330 	331 

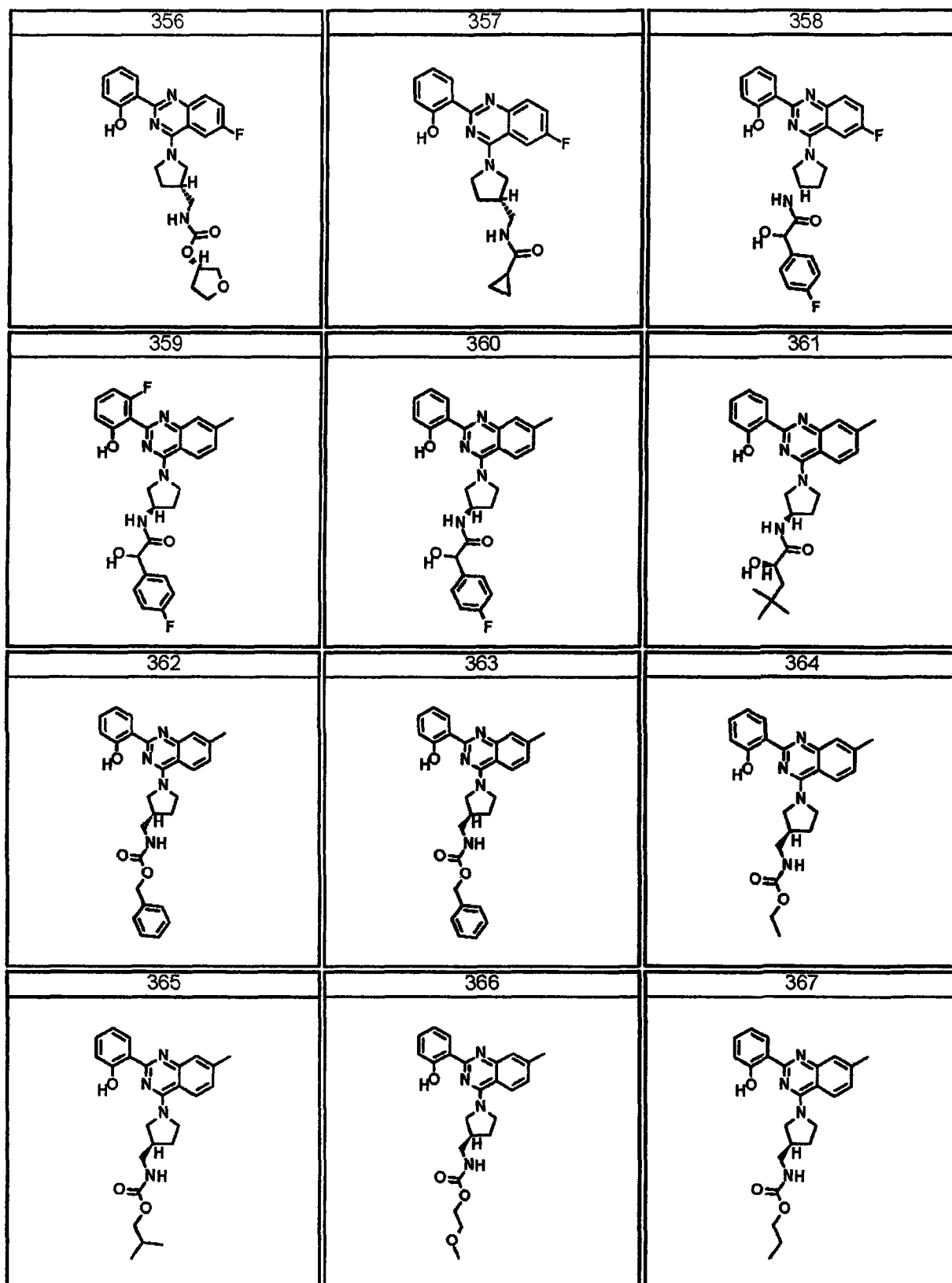
[0361]



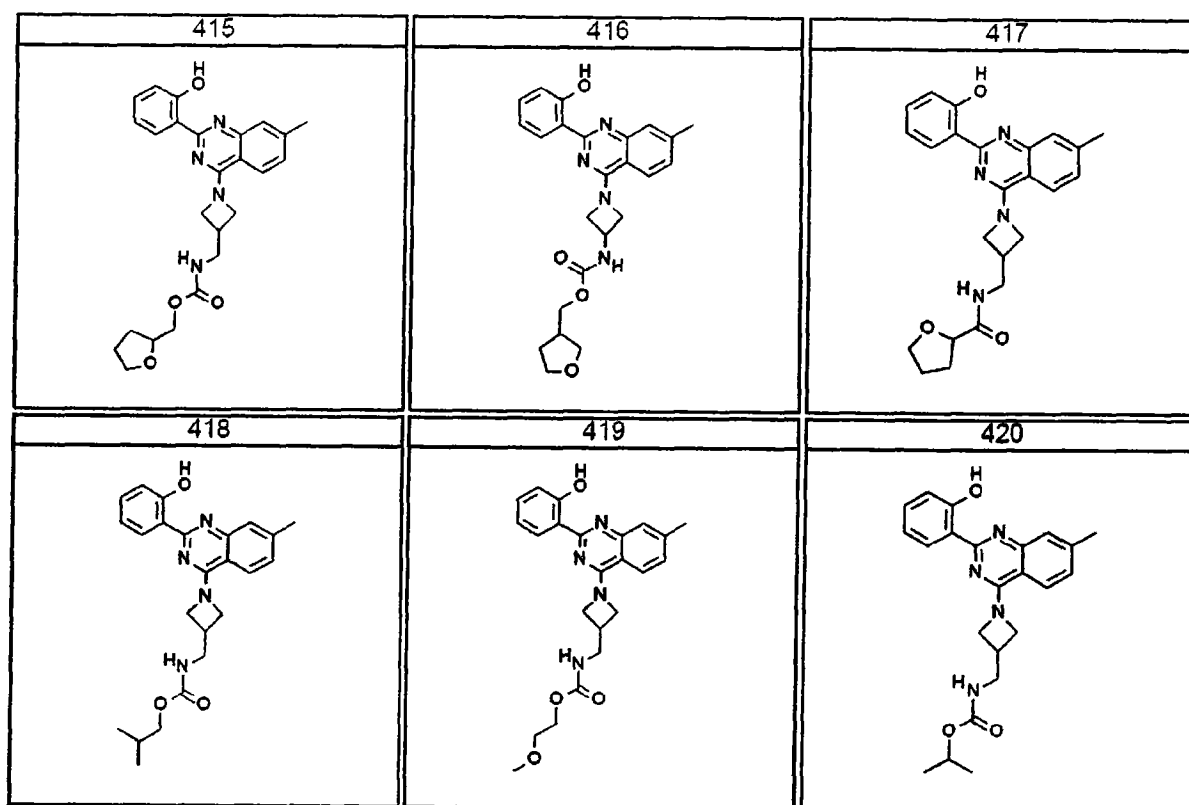
[0362]



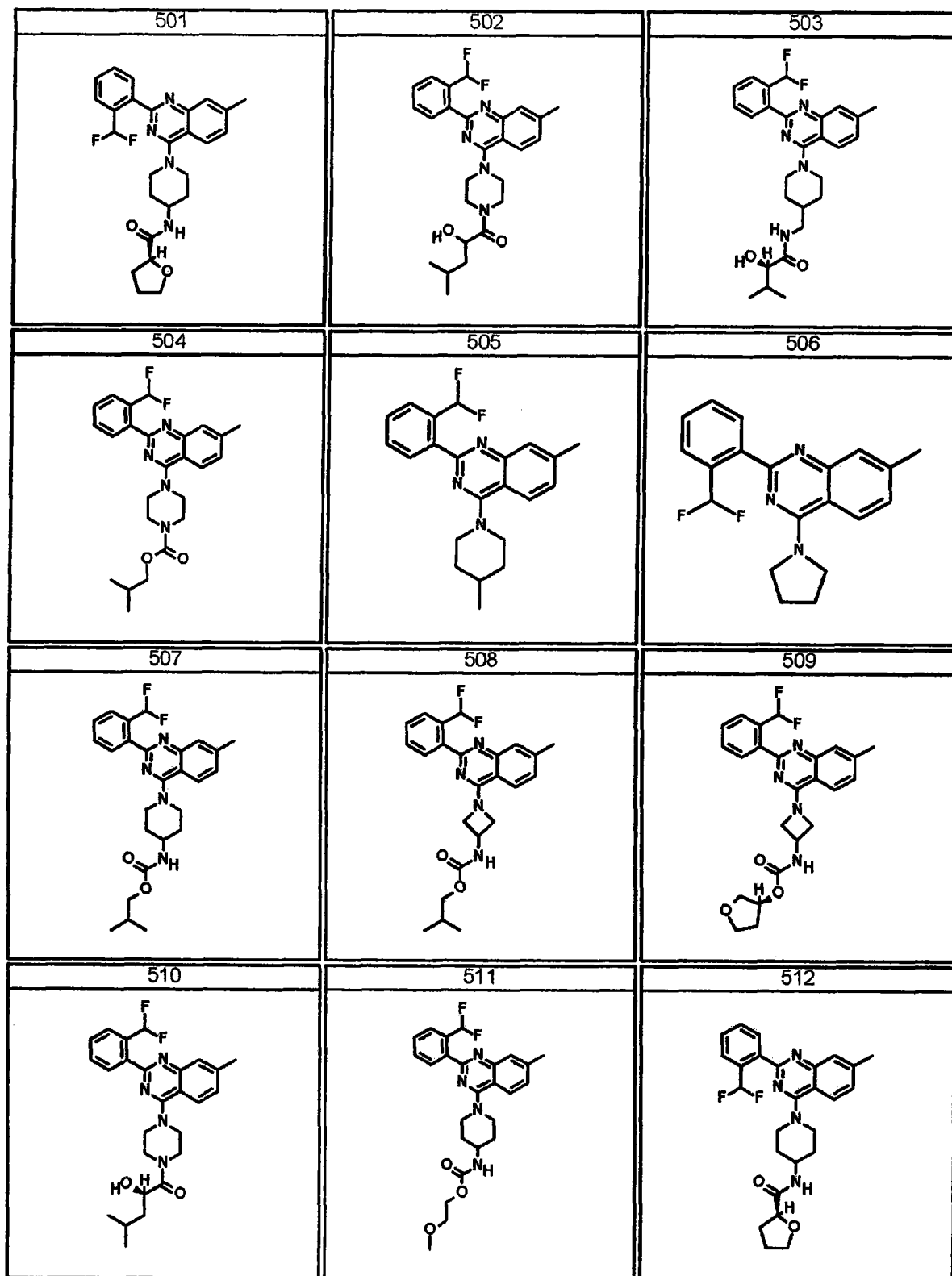
[0363]



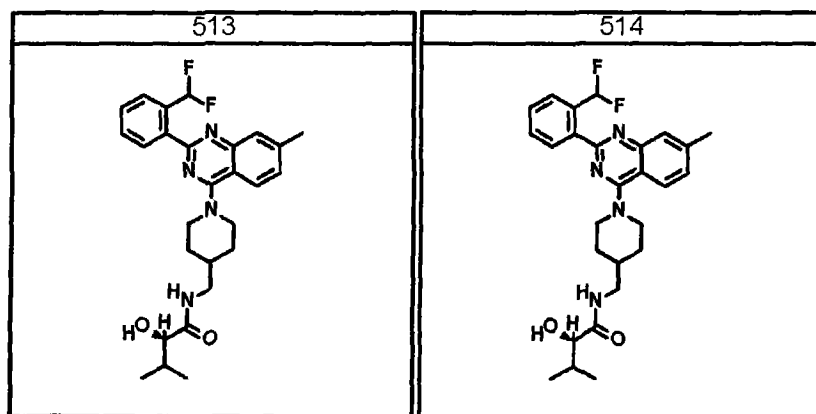
[0364]



[0366]



[0367]

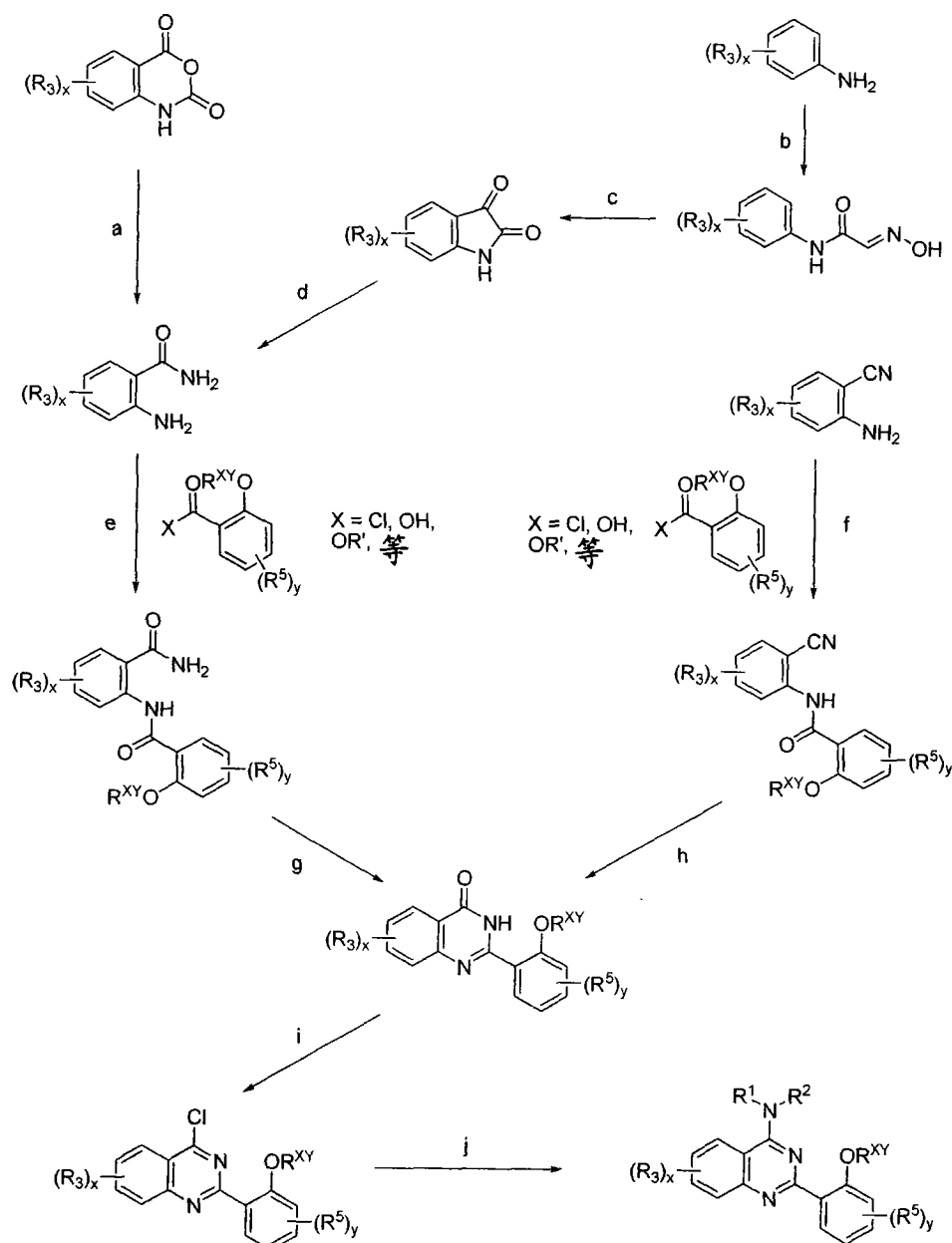


[0368] 4. 一般合成方法：

[0369] 本发明化合物一般可以借助本领域技术人员已知用于类似化合物的方法加以制备，如下面的通用流程和制备实施例所述。

[0370] 流程 A：经由 4-氯喹唑啉的一般制备

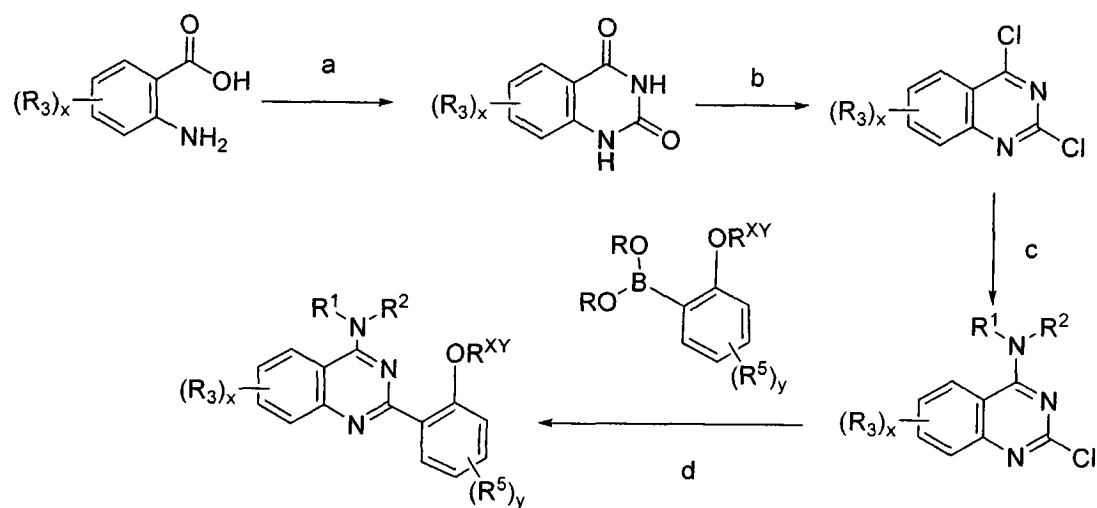
[0371]



[0372] 条件 :a) aq. NH_4OH ;b) 水合氯醛, HCl , Na_2SO_4 , $\text{HONH}_2 \cdot \text{HCl}$ c) H_2SO_4 ;d) 乙酸, H_2SO_4 , aq. H_2O_2 ;e) Et_3N , THF ;f) Et_3N , DMAP , CH_2Cl_2 ;g) aq. NaOH ;h) aq. NaOH , aq. H_2O_2 i) POCl_3 , N, N-二甲基苯胺 , 苯 ;j) $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$, Et_3N , CH_2Cl_2

[0373] 流程 B :经由 2,4-二氯喹唑啉的一般制备

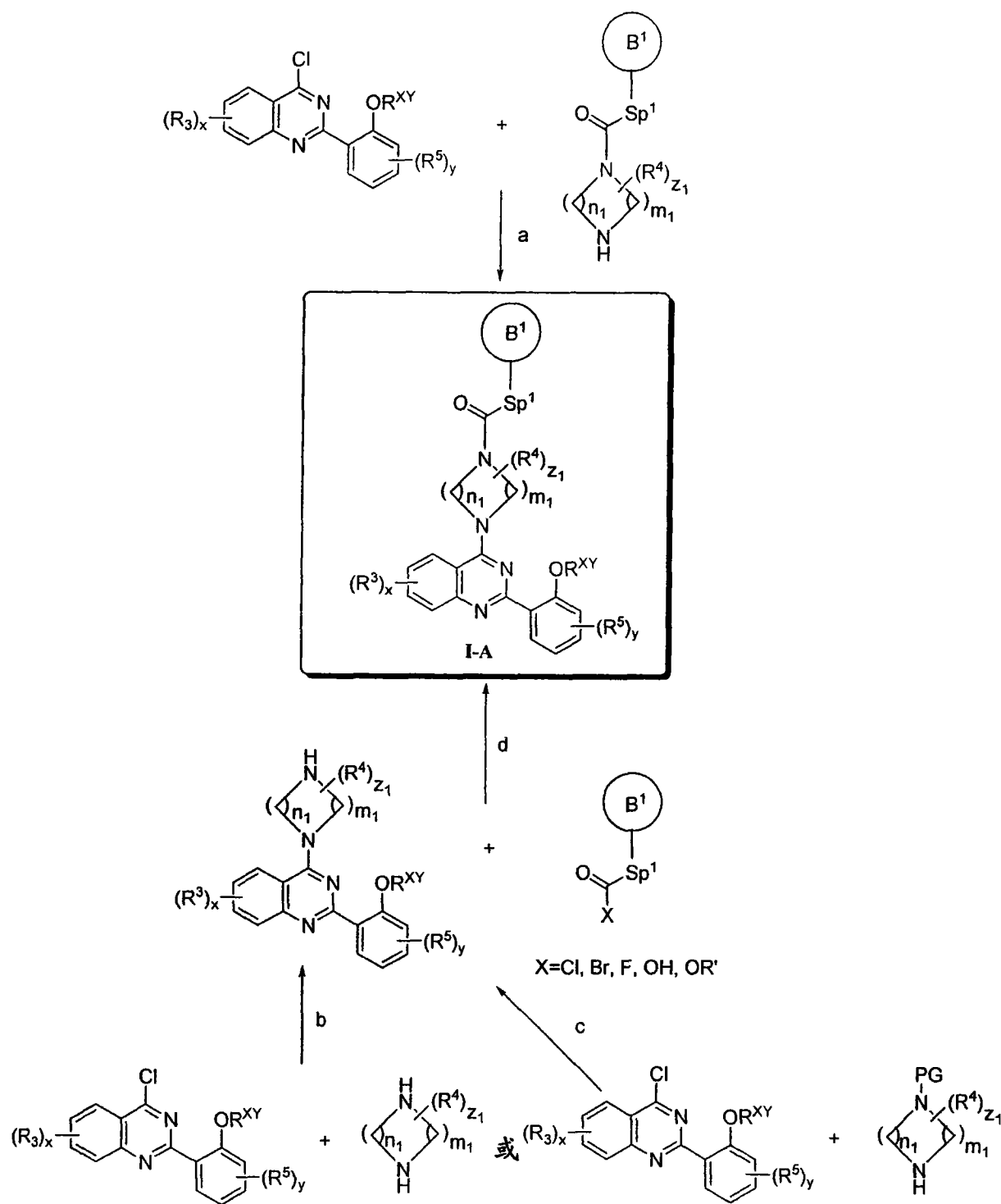
[0374]



[0375] 条件 :a) AcOH, KOCN ;b) POCl_3 ;c) Et_3N , DCM, $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$;d) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_2 , CH_3CN , H_2O

[0376] 式 I-A 的流程 I-A :

[0377]

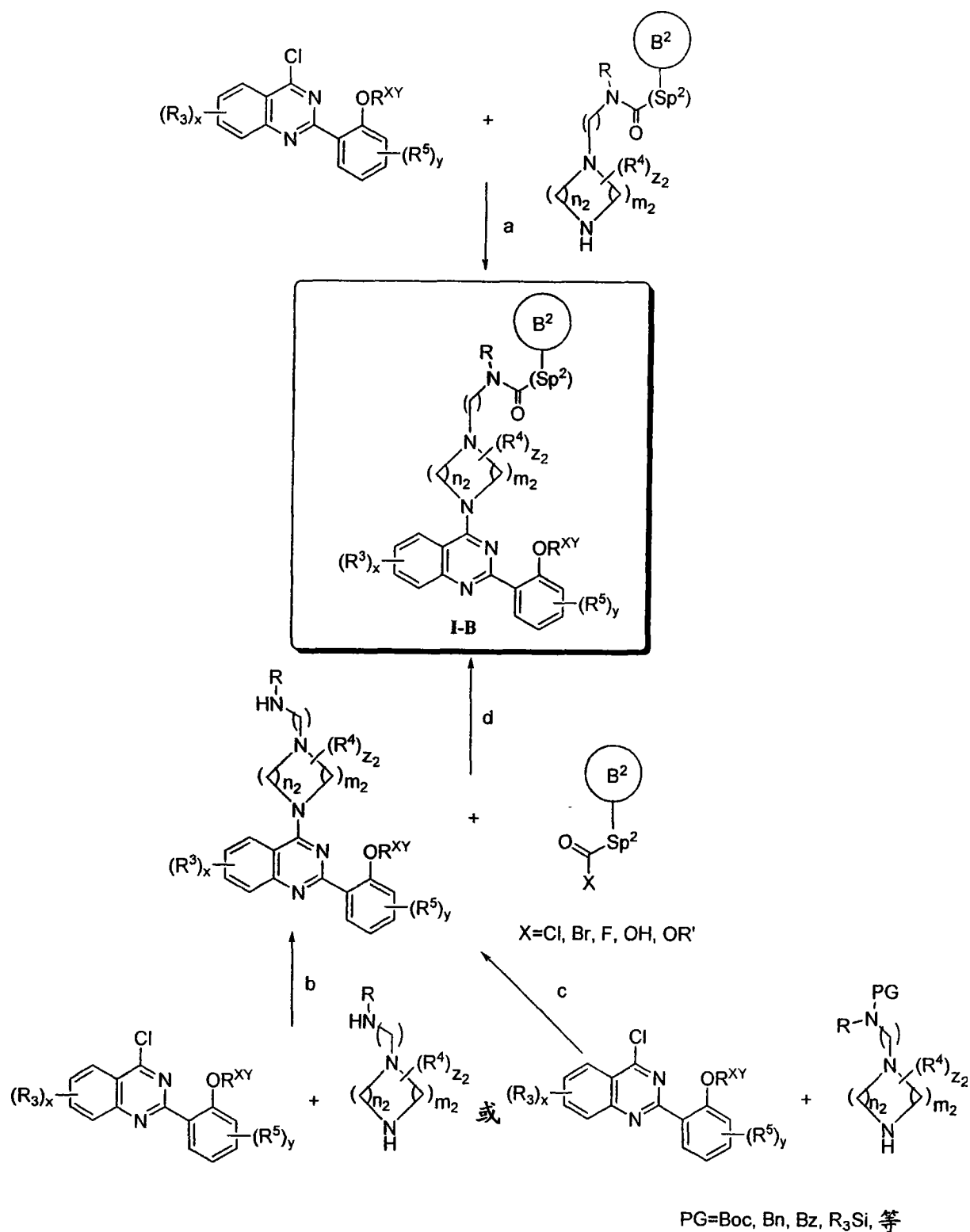


$PG = Boc, Bn, Bz, R_3Si, \text{等}$

[0378] 条件 :a) DCM 或 THF, 三乙胺, $0^\circ C$ 至室温 ;b) DCM 或 THF, 三乙胺, $0^\circ C$ 至室温 ;c) i. DCM 或 THF, 三乙胺, $0^\circ C$ 至室温, ii. 去保护 :1) TFA/DCM, rt, 用于 Boc ; H_2 , Pd/C 用于 Bn ; NaOH 用于 Bz, TBAF 用于 R_3Si , 等等 ;d) 就酰卤而言, DCM 或 THF, 三乙胺 ;就羧酸而言, EDC, HOBT, 三乙胺, DMF ;对于 $X = OR'$, THF 或 DMF, 加热。

[0379] 式 I-B 的流程 I-B :

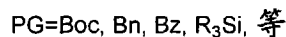
[0380]



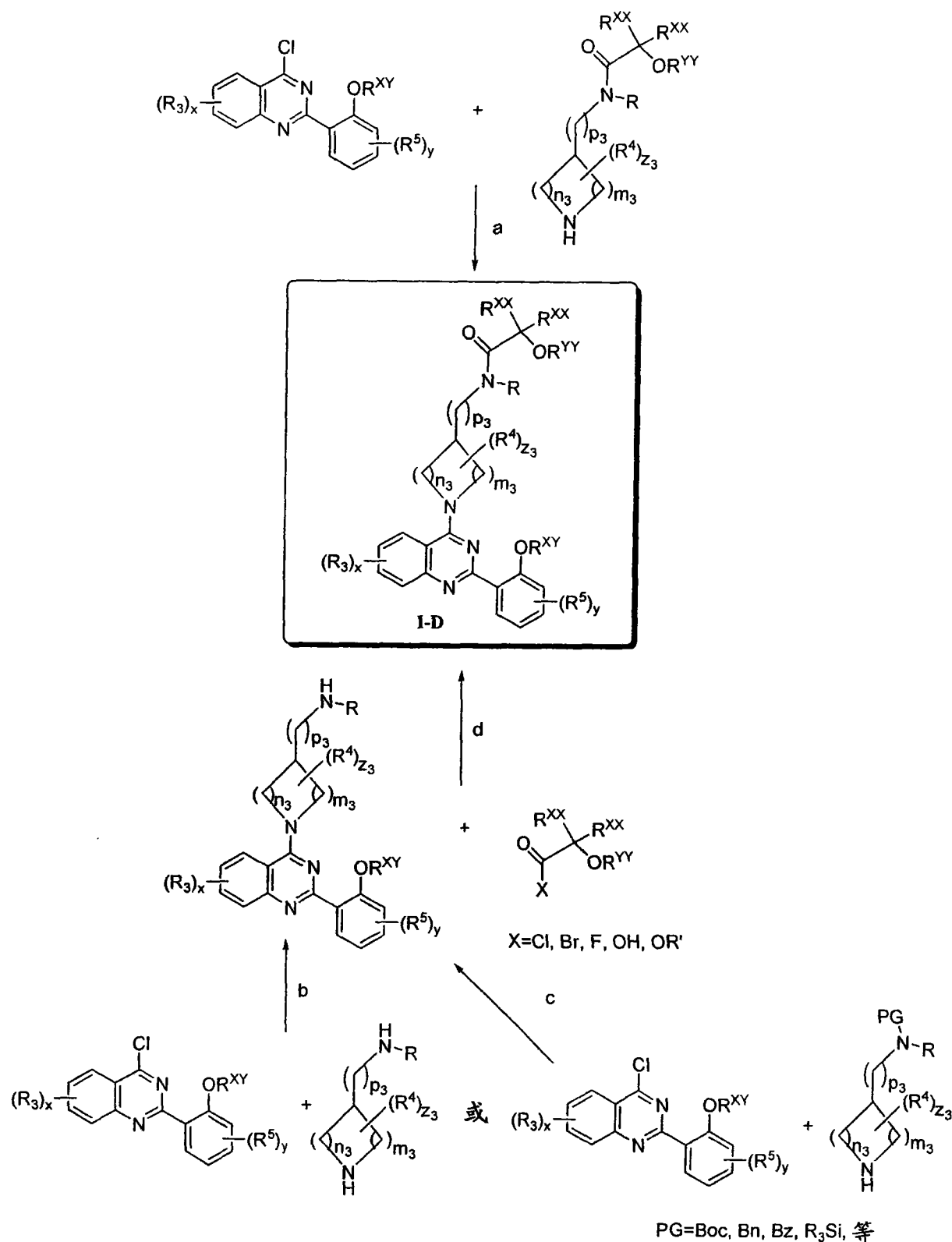
[0381] 条件:a) DCM 或 THF, 三乙胺, 0℃至室温;b) DCM 或 THF, 三乙胺, 0℃至室温;c) i. DCM 或 THF, 三乙胺, 0℃至室温, ii. 去保护: 1:1 TFA/DCM, rt, 用于 Boc; H_2 , Pd/C 用于 Bn; NaOH 用于 Bz, TBAF 用于 R_3Si , 等等;d) 就酰卤而言, DCM 或 THF, 三乙胺;就羧酸而言, EDC, HOBT, 三乙胺, DMF;对于 $\text{X} = \text{OR}'$, THF 或 DMF, 加热。

[0382] 式 I-C 的流程 I-C:

[0383]



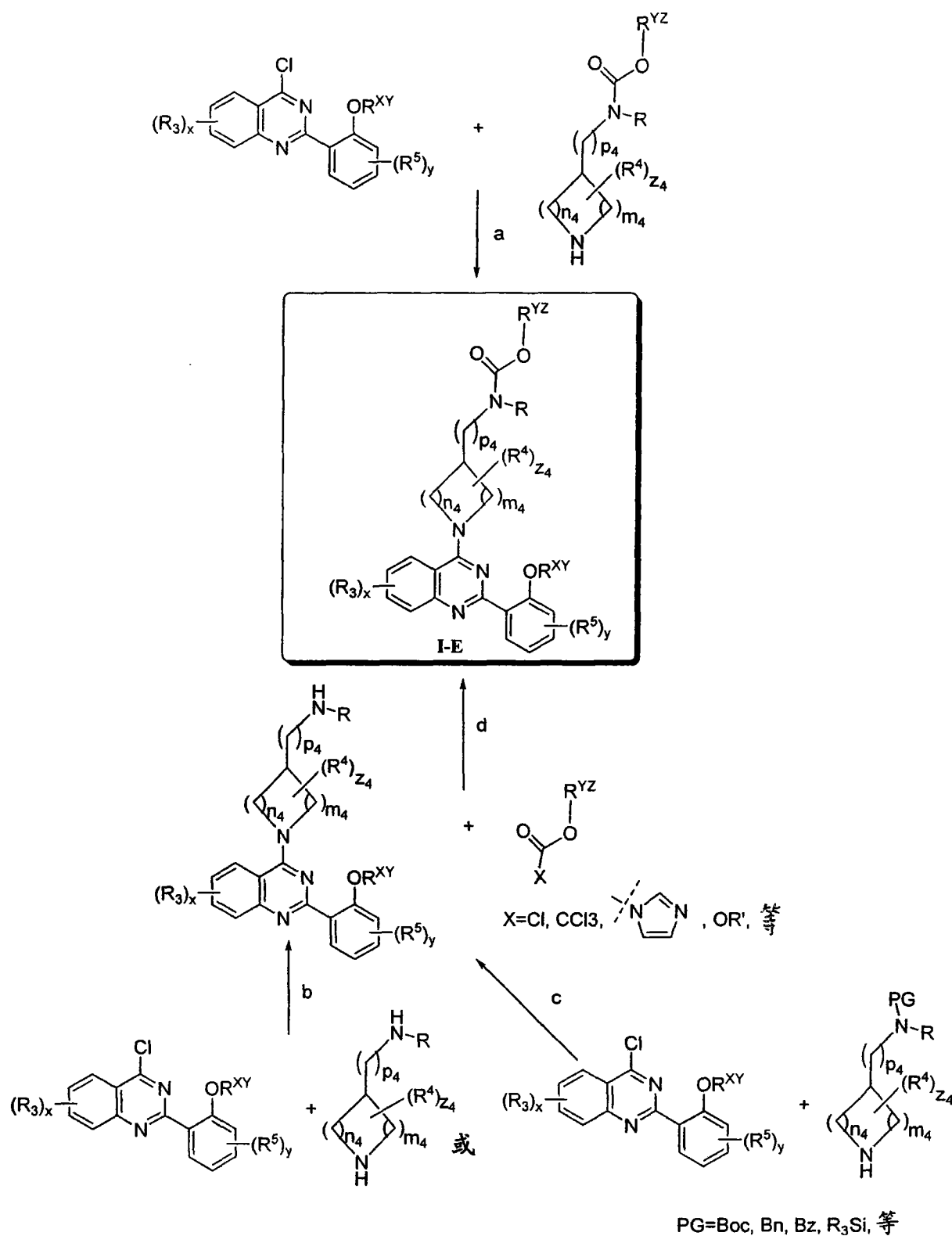
[0386]



[0387] 条件 :a) DCM 或 THF, 三乙胺, $0^{\circ}C$ 至室温 ;b) DCM 或 THF, 三乙胺, $0^{\circ}C$ 至室温 ;c) i. DCM 或 THF, 三乙胺, $0^{\circ}C$ 至室温, ii. 去保护 :1:1TFA/DCM, rt, 用于 Boc ; H_2 , Pd/C 用于 Bn ; NaOH 用于 Bz, TBAF 用于 R_3Si , 等等 ;d) 就酰卤而言, DCM 或 THF, 三乙胺 ;就羧酸而言, EDC, HOBT, 三乙胺, DMF ;对于 $X = OR'$, THF 或 DMF, 加热。

[0388] 式 I-E 的流程 I-E :

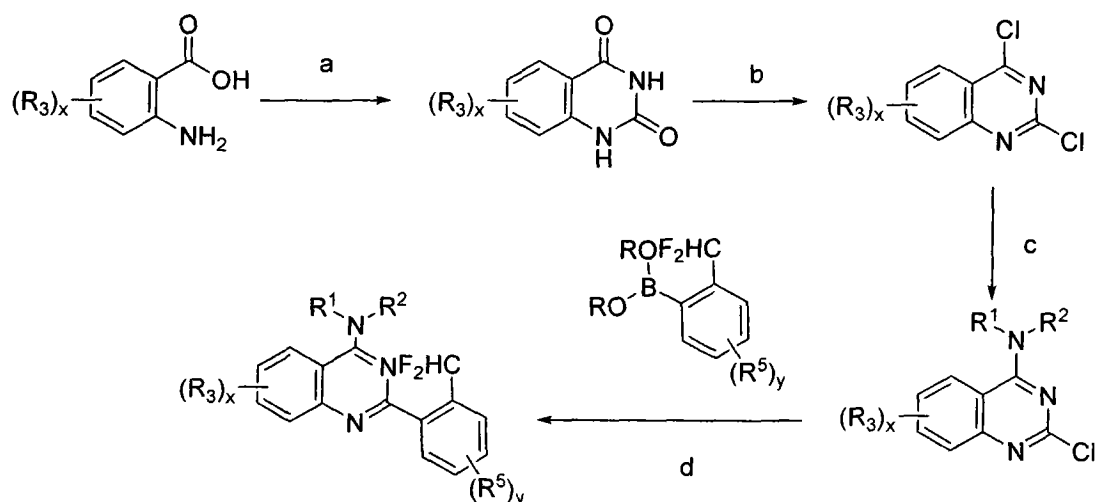
[0389]



[0390] 条件:a)DCM 或 THF, 三乙胺, 0℃至室温;b)DCM 或 THF, 三乙胺, 0℃至室温;c)
i. DCM 或 THF, 三乙胺, 0℃至室温, ii. 去保护: 1:1TFA/DCM, rt, 用于 Boc; H_2 , Pd/C 用于 Bn;
NaOH 用于 Bz, TBAF 用于 R_3Si , 等等;d) 对于 $\text{X} = \text{Cl, CCl}_3$, 咪唑基, OR' , etc., DCM 或 THF,
三乙胺, rt 或加热。

[0391] 制备式 I-F 化合物的流程 I-F:

[0392]



[0393] 条件 :a) AcOH, KOCN ;b) POCl₃ ;c) Et₃N, DCM, R¹R²NH ;d) Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, CH₃CN, H₂O。

[0394] 5. 用途、制剂和给药：

[0395] W02004/078733 公开了一类涵盖本发明化合物的钠通道阻滞剂。不过，本发明化合物表现下述意外的性质，这赋予它们在治疗上更加有用。

[0396] 在一种实施方式中，某些本发明化合物可用作改进了的钠通道抑制剂。

[0397] 在另一种实施方式中，某些本发明化合物在抑制一种钠通道、例如 NaV1.8 上具备提高了的优于一种或多种其他钠通道的选择性。特别有用的是具有低得可取的 NaV1.2 或 NaV1.5 活性的化合物。

[0398] 在另一种实施方式中，某些本发明化合物是改进了的 NaV1.8 抑制剂。

[0399] 在另一种实施方式中，某些本发明化合物具有提高了的水溶性，例如在生理学相关的 pH 下。

[0400] 在另外一种实施方式中，某些本发明化合物具有提高了的药动学和 / 或药效学性质，因此更适于治疗目的的体内给药。这类性质包括口服生物利用度、廓清动力学、功效等。

[0401] 在另一种实施方式中，某些本发明化合物具有低得可取的 hERG 通道活性。

[0402] 在另一种实施方式中，某些本发明化合物具有低得可取的细胞色素 P450 酶家族关键同工型活性，包括同工酶 CYP3A4、CYP2C9、CYP1A2、CYP2C19 或 CYP2D6。

[0403] 在另一种实施方式中，某些本发明化合物具有低得可取的 CaV1.2 通道和 / 或 Kv 1.5 活性。

[0404] 因而在本发明的一种实施方式中，这些化合物具有一种或多种下列意外的和治疗上有益的特性：有力的 NaV 1.8 通道抑制作用，一种钠通道、例如 NaV 1.8 优于一种或多种其他钠通道的选择性，提高了的水溶性，提高了的药动学和 / 或药效学性质，低得可取的 hERG 通道活性，低得可取的细胞色素 P450 酶家族关键同工型活性，或者低得可取的 L-型 CaV 1.2 和 / 或 Kv 1.5 活性。这类特性无论单独还是联合存在，都赋予这些化合物更适于对人类给药，治疗下述各种疾病。

[0405] 本文所用的措辞“低得可取的活性”表示在评价所述化合物对人类给药的适合性时，化合物对于靶 / 酶的活性水平是足够低的，从而所述活性将被视为有利的（例如缓和危险因素）。

[0406] 这些化合物可用于治疗疾病、疾患和病症,包括但不限于急性、慢性、神经病性或炎性疼痛、关节炎、偏头痛、簇性头痛、三叉神经痛、疱疹性神经痛、广泛性神经痛、癫痫或癫痫症、神经变性疾患、精神病学疾患(例如焦虑和抑郁)、肌强直、心律失常、运动疾患、神经内分泌疾患、共济失调、多发性硬化、肠易激综合征和失禁。因此在本发明的另一方面,提供药学上可接受的组合物,其中这些组合物包含任意上述化合物,并且可选地包含药学上可接受的载体、助剂或媒介物。在某些实施方式中,这些组合物可选地进一步包含一种或多种另外的治疗剂。

[0407] 按照一种实施方式,本发明化合物可用于治疗选自如下的疾病:股骨癌症疼痛;非恶性慢性骨疼痛;类风湿性关节炎;骨关节炎;脊柱狭窄;神经病性下背部疼痛;肌筋膜疼痛综合征;纤维肌痛;颞下颌关节疼痛;慢性内脏疼痛,包括腹部、胰腺;IBS 疼痛;慢性头痛;偏头痛;紧张性头痛,包括簇性头痛;慢性神经病性疼痛,包括疱疹后神经痛;糖尿病性神经病;与 HIV 有关的神经病;三叉神经痛;Charcot-Marie 牙神经病;遗传性感觉神经病;外周神经损伤;疼痛性神经瘤;异位近侧与远侧溢液;神经根病;化疗诱发的神经病性疼痛;放射疗法诱发的神经病性疼痛;乳房切除术后疼痛;中枢性疼痛;脊髓损伤性疼痛;中风后疼痛;丘脑疼痛;复合区域疼痛综合征;幻觉疼痛;顽固性疼痛;急性疼痛、急性术后疼痛;急性肌肉骨骼疼痛;关节疼痛;机械性下背部疼痛;颈部疼痛;腱炎;损伤/运动性疼痛;急性内脏疼痛,包括腹部疼痛、肾盂肾炎、阑尾炎、胆囊炎、肠梗阻、疝等;胸部疼痛,包括心脏疼痛;骨盆疼痛;肾绞痛;急性产科疼痛,包括分娩疼痛;剖腹产疼痛;急性炎性、灼伤与创伤疼痛;急性间歇性疼痛,包括子宫内膜异位;急性带状疱疹疼痛;镰状细胞性贫血;急性胰腺炎;突破性疼痛;口面疼痛,包括窦炎疼痛、牙痛;多发性硬化(MS)疼痛;抑郁中的疼痛;麻风疼痛;贝切特氏病疼痛;肥胖症疼痛;静脉炎疼痛;格巴二氏疼痛;疼痛性腿与移动性趾;黑格隆德氏综合征;红斑性肢痛症疼痛;法布里氏病疼痛;膀胱与泌尿生殖疾病,包括尿失禁、活动过度性膀胱、疼痛性膀胱综合征、间质性膀胱炎(IC)和前列腺炎。

[0408] 在另一种实施方式中,本发明化合物可用于治疗下部尿道疾患。例如参见国际专利公报 No. WO 2004/066990,其内容引用在此作为参考。

[0409] 也将被领会到,某些本发明化合物能够以游离形式存在供治疗,或者酌情为其药学上可接受的衍生物。按照本发明,药学上可接受的衍生物包括但不限于药学上可接受的盐、酯、这类酯的盐、或者任意其他加合物或衍生物,一旦对需要的患者给药即能够直接或间接提供如本文所述的化合物或者其代谢产物或残余物。

[0410] 本文所用的术语“药学上可接受的盐”表示这样的盐,在合理的医学判断范围内,它们适合用于与人体和低等动物组织接触,没有不适当的毒性、刺激性、变态反应等,与合理的利益/风险比相称。“药学上可接受的盐”表示本发明化合物的任意无毒性盐或酯盐,一旦对接受者给药,即能够直接或间接提供本发明化合物或者其抑制活性代谢产物或残余物。本文所用的术语“其抑制活性代谢产物或残余物”意味着其代谢产物或残余物也是靶向通道的抑制剂。

[0411] 药学上可接受的盐是本领域熟知的。例如, S. M. Berge 等在 J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19 中详细描述了药学上可接受的盐,引用在此作为参考。本发明化合物的药学上可接受的盐包括从适合的无机与有机酸与碱衍生的那些。药学上可接受的无毒性酸加成盐的实例是与无机酸或有机酸生成的氨基盐,无机酸例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫

酸和高氯酸,有机酸例如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸,或者利用本领域所用的其他方法,例如离子交换形成的盐。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、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚酸盐、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、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对-甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。从适当的碱衍生的盐包括碱金属、碱土金属、铵和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 盐。本发明也涵盖如本文所公开的化合物的任意碱性含氮基团的季铵化作用。借助这类季铵化作用可以得到可溶于水或油或可分散在水或油中的产物。代表性碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。当适当的时候,其他药学上可接受的盐包括无毒的铵盐、季铵盐和胺阳离子盐,利用抗衡离子生成,例如卤化物、氢氧化物、羧酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、低级烷基磺酸盐和芳基磺酸盐。

[0412] 如上所述,本发明的药学上可接受的组合物另外包含药学上可接受的载体、助剂或赋形剂,如本发明中所述,它们包括适合于所需的特定剂型的任意和所有溶剂、稀释剂或其他液体赋形剂、分散或悬浮助剂、表面活性剂、等渗剂、增稠或乳化剂、防腐剂、固体粘合剂、润滑剂等。Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E.W.Martin(Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)公开了用于配制药学上可接受的组合物的各种载体和用于其制备的已知技术。除了任何常规载体介质与本发明化合物不相容以外,例如产生任何不可取的生物学效应或者以有害方式相互作用于药学上可接受的组合物的任何其他组分,它的使用涵盖在本发明的范围内。能够充当药学上可接受的载体的材料的一些实例包括但不限于离子交换剂;氧化铝;硬脂酸铝;卵磷脂;血清蛋白质,例如血清白蛋白;缓冲物质,例如磷酸盐;甘氨酸;山梨酸或山梨酸钾;饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物;水;盐或电解质,例如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐;胶体二氧化硅;三硅酸镁;聚乙烯吡咯烷酮;聚丙烯酸酯;蜡类;聚乙烯-聚氧化丙烯-嵌段聚合物;羊毛脂;糖类,例如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,例如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素;粉碎的黄蓍胶;麦芽;明胶;滑石;赋形剂,例如可可脂和栓剂用蜡;油类,例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇,例如丙二醇或聚乙二醇;酯类,例如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,例如氢氧化镁和氢氧化铝;藻酸;无热原的水;等渗盐水;林格氏溶液;乙醇;磷酸盐缓冲溶液;以及其他无毒的可相容的润滑剂,例如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁;根据制剂人员的判断,在组合物中也可以存在着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和香料、防腐剂和抗氧化剂。

[0413] 化合物和药学上可接受的组合物的用途

[0414] 另一方面,提供治疗急性、慢性、神经病性或炎性疼痛、关节炎、偏头痛、簇性头痛、三叉神经痛、疱疹性神经痛、广泛性神经痛、癫痫或癫痫症、神经变性疾患、精神病学疾患(例如焦虑和抑郁)、肌强直、心律失常、运动疾患、神经内分泌疾患、共济失调、多发性硬化、肠易激综合征、失禁、内脏疼痛、骨关节炎疼痛、疱疹后神经痛、糖尿病性神经病、神经根

疼痛、坐骨神经痛、背部疼痛、头部或颈部疼痛、严重的或顽固性疼痛、伤害感受性疼痛、突破性疼痛、手术后疼痛或癌症疼痛或者减轻其严重性的方法,包括对有需要的受治疗者给予有效量的化合物或者包含化合物的药学上可接受的组合物。在某些实施方式中,提供治疗急性、慢性、神经病性或炎性疼痛或者减轻其严重性的方法,包括对有需要的受治疗者给予有效量的化合物或者包含化合物的药学上可接受的组合物。在其他实施方式中,提供治疗神经根疼痛、坐骨神经痛、背部疼痛、头部疼痛或颈部疼痛或者减轻其严重性的方法,包括对有需要的受治疗者给予有效量的化合物或者包含化合物的药学上可接受的组合物。在其他实施方式中,提供治疗严重的或顽固性疼痛、急性疼痛、手术后疼痛、背部疼痛或癌症疼痛或者减轻其严重性的方法,包括对有需要的受治疗者给予有效量的化合物或者包含化合物的药学上可接受的组合物。

[0415] 在本发明的某些实施方式中,化合物或药学上可接受的组合物的“有效量”是就治疗一种或多种急性、慢性、神经病性或炎性疼痛、关节炎、偏头痛、簇性头痛、三叉神经痛、疱疹性神经痛、广泛性神经痛、癫痫或癫痫症、神经变性疾患、精神病学疾患(例如焦虑和抑郁)、肌强直、心律失常、运动疾患、神经内分泌疾患、共济失调、多发性硬化、肠易激综合征、失禁、内脏疼痛、骨关节炎疼痛、疱疹后神经痛、糖尿病性神经病、神经根疼痛、坐骨神经痛、背部疼痛、头部或颈部疼痛、严重的或顽固性疼痛、伤害感受性疼痛、突破性疼痛、手术后疼痛或癌症疼痛或者减轻其严重性而言有效的量。

[0416] 根据本发明方法的化合物和组合物可以利用就治疗一种或多种急性、慢性、神经病性或炎性疼痛、关节炎、偏头痛、簇性头痛、三叉神经痛、疱疹性神经痛、广泛性神经痛、癫痫或癫痫症、神经变性疾患、精神病学疾患(例如焦虑和抑郁)、肌强直、心律失常、运动疾患、神经内分泌疾患、共济失调、多发性硬化、肠易激综合征、失禁、内脏疼痛、骨关节炎疼痛、疱疹后神经痛、糖尿病性神经病、神经根疼痛、坐骨神经痛、背部疼痛、头部或颈部疼痛、严重的或顽固性疼痛、伤害感受性疼痛、突破性疼痛、手术后疼痛或癌症疼痛或者减轻其严重性而言有效的任意量和任意给药途径加以给药。所需确切的量将因受治疗者而异,依赖于受治疗者的种类、年龄与一般状态、感染的严重性、特定药物、其给药的方式等。本发明化合物优选地被配制成剂量单元形式,有易于给药和剂量的一致性。本文所用的表达方式“剂量单元形式”表示物理上离散的药物单元,对所治疗的患者而言是适当的。不过将被理解的是,本发明化合物和组合物的总每日用量将由主治医师在合理的医学判断范围内决定。任意特定患者或生物体的具体有效剂量水平将依赖于多种因素,包括所治疗的病症和病症的严重性;所采用的具体化合物的活性;所采用的具体组合物;患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;给药的时间、给药的途径和所采用的具体化合物的排泄速率;治疗的持续时间;与所采用的具体化合物联合或同时使用的药物;和医药领域熟知的其他因素。本文所用的术语“患者”表示动物,优选哺乳动物,最优选人。

[0417] 本发明的药学上可接受的组合物可以对人和其他动物口服、直肠、肠胃外、脑池内、阴道内、腹膜内、局部(以粉剂、软膏剂或滴剂)、颊、以口用或鼻用喷雾剂等方式给药,这依赖于所治疗感染的严重性。在某些实施方式中,本发明化合物可以被口服或肠胃外给药,剂量水平为每天约 0.01mg/kg 至约 50mg/kg、优选约 1mg/kg 至约 25mg/kg 受治疗者体重,一天一次或多次,以获得所需的治疗效果。

[0418] 口服给药的液体剂型包括但不限于药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、悬液、糖

浆剂和酞剂。除了活性化合物以外,液体剂型可以含有本领域常用的惰性稀释剂,例如水或其他溶剂,增溶剂和乳化剂,例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苜醇、苯甲酸苜基酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(特别是棉籽油、花生油、玉米油、麦胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨醇的脂肪酸酯,和它们的混合物。除了惰性稀释剂以外,口服组合物也可以包括助剂,例如湿润剂、乳化与悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。

[0419] 使用适合的分散或湿润剂和悬浮剂,可以按照已知技术配制可注射制备物,例如无菌可注射的水性或油性悬液。无菌可注射制备物也可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、悬液或乳液,例如在 1,3-丁二醇中的溶液。可以采用的可接受的载体和溶剂有水、林格氏溶液、U. S. P. 和等渗氯化钠溶液。另外,常规上采用无菌的不挥发油作为溶剂或悬浮介质。为此,可以采用任何温和的固定油,包括合成的单-或二-甘油酯。另外,在注射剂的制备中也可以使用脂肪酸,例如油酸。

[0420] 可注射制剂可以这样进行灭菌,例如通过细菌截留性滤器过滤,或者掺入无菌固体组合物形式的灭菌剂,可以在使用前将其溶解或分散在无菌的水或其他无菌可注射介质中。

[0421] 为了延长本发明化合物的作用,经常需要延缓化合物在皮下或肌肉注射后的吸收。这可以利用水溶性差的结晶性或无定形物质的液体悬液来实现。化合物的吸收速率取决于它的溶解速率,后者反过来又可能取决于晶体大小和晶型。作为替代选择,将化合物溶解或悬浮在油类载体中,实现肠胃外给药化合物形式的延迟吸收。可注射的储库形式是这样制备的,在生物可降解的聚合物中,例如聚交酯-聚乙醇酸交酯,生成化合物的微囊包封基质。根据化合物与聚合物的比例和所采用特定聚合物的属性,可以控制化合物的释放速率。其他生物可降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。储库型可注射制剂也可以将化合物包合在与机体组织相容的脂质体或微乳中来制备。

[0422] 直肠或阴道给药组合物优选地是栓剂,它们可以这样制备,将本发明化合物与适合的无刺激性赋形剂或载体混合,例如可可脂、聚乙二醇或栓剂用蜡,它们在环境温度下是固体,但是在体温下是液体,因此在直肠或阴道腔中融化,释放出活性化合物。

[0423] 口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在这类固体剂型中,将活性化合物与至少一种惰性的药学上可接受的赋形剂或载体混合,例如柠檬酸钠或磷酸二钙,和/或 a) 填充剂或增容剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅酸, b) 粘合剂,例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶, c) 润湿剂,例如甘油, d) 崩解剂,例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠, e) 溶解延迟剂,例如石蜡, f) 吸收促进剂,例如季铵化合物, g) 湿润剂,例如鲸蜡醇和甘油单硬脂酸酯, h) 吸收剂,例如高岭土和膨润土,和 i) 润滑剂,例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下,所述剂型也可以包含缓冲剂。

[0424] 也可以采用相似类型的固体组合物作为软或硬的填充的明胶胶囊剂中的填充剂,胶囊所用赋形剂例如乳糖或奶糖以及高分子聚乙二醇等。片剂、锭剂、胶囊剂、丸剂和颗粒剂等固体剂型可以带有包衣和外壳,例如肠溶衣和药物配制领域熟知的其他包衣。它们可以可选地含有遮光剂,也可以是仅仅或优先在肠道某一部分释放活性成分的组合物,可选

地为延迟的方式。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡类。也可以采用相似类型的固体组合物作为软与硬的填充的明胶胶囊剂中的填充剂,胶囊所用赋形剂例如乳糖或奶糖以及高分子聚乙二醇等。

[0425] 活性化合物也可以是微囊包封的形式,其中含有一种或多种上述赋形剂。片剂、锭剂、胶囊剂、丸剂和颗粒剂等固体剂型可以带有包衣和外壳,例如肠溶衣、释放控制性包衣和药物配制领域熟知的其他包衣。在这类固体剂型中,可以将活性化合物与至少一种惰性稀释剂混合,例如蔗糖、乳糖或淀粉。在正常情况下,这类剂型也可以包含除惰性稀释剂以外的其他物质,例如压片润滑剂和其他压片助剂,例如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下,剂型也可以包含缓冲剂。它们可以可选地含有遮光剂,也可以是仅仅或优先在肠道某一部分释放活性成分的组合,可选地为延迟的方式。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡类。

[0426] 本发明化合物的局部或透皮给药剂型包括软膏剂、糊剂、霜剂、洗剂、凝胶剂、粉剂、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴剂。将活性组分在无菌条件下与药学上可接受的载体和任何必需的防腐剂或缓冲剂混合,根据需要而定。眼科制剂、滴耳剂和滴眼剂也被涵盖在本发明的范围内。另外,本发明涵盖透皮贴剂的使用,它们具有控制化合物向机体递送的附加优点。这类剂型可以通过将化合物溶解或分散在恰当的介质中来制备。也可以使用吸收增强剂以增加化合物穿过皮肤的通量。可以通过提供速率控制膜或者将化合物分散在聚合物基质或凝胶中来控制速率。

[0427] 也将被领会到,本发明的化合物和药学上可接受的组合物可以用在联合疗法中,也就是说,化合物和药学上可接受的组合物可以在一种或多种其他所需治疗剂或医药程序同时、之前或随后给药。用在联合方案中的特定疗法组合(治疗剂或程序)将考虑所需治疗剂和/或程序与所要达到的所需治疗效果的可相容性。也将被领会到,所用疗法可以对同一病症达到所需效果(例如,本发明化合物可以与另一种用于治疗同一病症的药物同时给药),或者它们可以达到不同的效果(例如控制任何副作用)。如本文所用的,在正常情况下给药以治疗或预防特定疾病或病症的其他治疗剂被称为“就所治疗的疾病或病症而言是适当的”。例如,示范性另外的治疗剂包括但不限于:非类阿片止痛剂(吲哚类,例如依托度酸、消炎痛、舒林酸、托美丁;萘基烷酮类,例如萘丁美酮;昔康类,例如吡罗昔康;对-氨基酚衍生物,例如对乙酰氨基酚;丙酸类,例如非诺洛芬、氟比洛芬、布洛芬、酮洛芬、萘普生、萘普生钠、奥沙普秦;水杨酸类,例如阿司匹林、胆碱镁三水杨酸盐、二氟尼柳;芬那酸类,例如甲氯芬那酸、甲芬那酸;和吡唑类,例如保泰松);或类阿片激动剂(麻醉剂)(例如可待因、芬太尼、氢吗啡酮、左吗啡、哌替啶、美沙酮、吗啡、羟考酮、羟吗啡酮、丙氧芬、丁丙诺啡、布托啡诺、地佐辛、纳布啡和喷他佐辛)。另外,可以利用无药止痛方法与一种或多种本发明化合物的给药相结合。例如,还可以利用麻醉学(脊柱内输注、神经阻滞)、神经外科学(CNS途径的神经松解术)、神经刺激性(经皮电神经刺激、脊柱刺激)、物理性(物理疗法、矫正装置、透热法)或心理学(认知方法-催眠、生物反馈或行为方法)方法。另外适当的治疗剂或方法一般描述在The Merck Manual, Seventeenth Edition, Ed. Mark H. Beers and Robert Berkow, Merck Research Laboratories, 1999和the Food and Drug Administration 网址 www.fda.gov 中,其全部内容引用在此作为参考。

[0428] 另外的治疗剂在本发明组合物中的含量将不超过在包含该治疗剂作为唯一活性

成分的组合物中通常的给药量。优选地,另外的治疗剂在目前所公开的组合物中的量将是通常的包含该药物作为唯一治疗活性成分的组合物中的含量的约 50% 至 100%。

[0429] 本发明化合物或其药学上可接受的组合物也可以引入到涂覆可植入医药装置的组合物中,例如假肢、人工瓣膜、脉管移植物、支架和导管。因此,本发明在另一方面包括涂覆可植入装置的组合物,其包含如上一般性描述和在本文的大类与小类中所述的本发明化合物,和适合于涂覆所述可植入装置的载体。在另一方面,本发明包括涂有组合物的可植入装置,所述组合物包含如上一般性描述和在本文大类与小类中所述的本发明化合物,和适合于涂覆所述可植入装置的载体。适合的涂料和涂覆可植入装置的一般制备方法描述在美国专利 6,099,562、5,886,026 和 5,304,121 中。涂料通常是生物可相容的聚合材料,例如水凝胶聚合物、聚甲基二硅氧烷、聚己内酯、聚乙二醇、聚乳酸、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物和它们的混合物。涂料可以可选地进一步被适合的氟硅酮、多糖、聚乙二醇、磷脂或其组合的表层所覆盖,以赋予组合物的控释特征。

[0430] 本发明的另一方面涉及在生物样品或患者中抑制 NaV1.8 活性,该方法包含对患者给予或者使所述生物样品接触式 I 化合物或包含所述化合物的组合物。本文所用的术语“生物样品”非限制性地包括细胞培养物及其提取物;从哺乳动物或其提取物获得的活组织检查材料;和血液、唾液、尿、粪便、精液、泪液或其他体液或者其提取物。

[0431] 在生物样品中抑制 NaV1.8 活性可用于本领域技术人员已知的多种目的。这类目的的实例包括但不限于钠离子通道在生物学与病理学现象中的研究;和新型钠离子通道抑制剂的对比评价。

[0432] 为了可以更充分地理解本文所述发明,提供下列实施例。应当理解,这些实施例仅供阐述目的,不被解释为以任意方式限制本发明。

[0433] 实施例

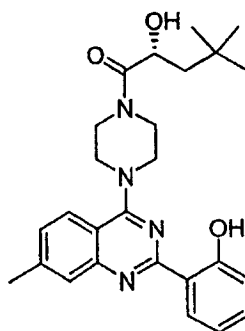
[0434] 一般 LC/MS 方法

[0435] 利用 PESCiex API-150-EX LC/MS, Shimadzu LC-8A 泵, Gilson215 自动进样器, Gilson819 注射模块, 3.0ml/min 流速, 10-99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA) 梯度, Phenomenex Luna 5u C18 柱 (50x4.60mm), Shimadzu SPD-10A UV/Vis 检测器, Cedex 75ELSD 检测器获取 LC/MS 数据。

[0436] 实施例 101

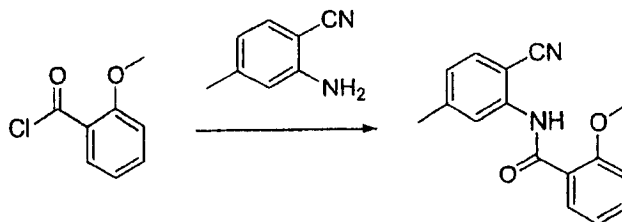
[0437] (R)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-4,4-二甲基戊烷-1-酮

[0438]



[0439] N-(2-氰基-5-甲基-苯基)-2-甲氧基-苯甲酰胺

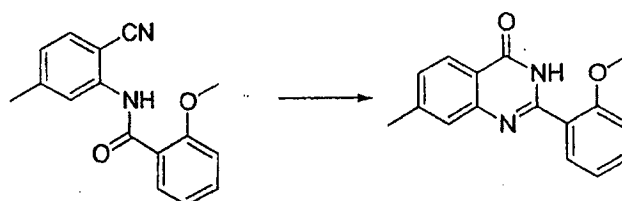
[0440]



[0441] 向搅拌着的 4-甲基-2-氨基苄腈 (100g, 0.75mol) 的 800ml CH_2Cl_2 溶液加入三乙胺 (77.4g, 0.76mol) 和二甲氨基吡啶 (4.62g, 0.037mol)。将溶液冷却至 0-5℃, 历经 1h 加入邻-茴香酰氯 (129g, 0.75mol), 同时维持反应温度在 0-5℃。然后将反应在 30-40℃ 下搅拌 3h。加入水 (400ml), 将混合物搅拌 15 分钟。分离有机层, 水溶液用 CH_2Cl_2 (600ml) 萃取。合并有机层, 经硫酸钠干燥, 过滤, 在真空中浓缩, 得到固体残余物, 向其中加入 800ml 己烷。将浆液搅拌, 过滤, 得到 N-(2-氰基-5-甲基-苯基)-2-甲氧基-苯甲酰胺, 为黄色粉末 (180g, 90%)。mp 147-149℃。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 2.429(s, 3H), 4.2(s, 3H), 6.8-7.2(m, 3H), 7.4-7.6(m, 2H), 8.2-8.4(d, 1H), 8.6(s, 1H), 10.8(bs, 1H);

[0442] 2-(2-甲氧基苯基)-7-甲基-3H-喹唑啉-4-酮

[0443]



[0444] 在 N_2 气氛下, 向机械搅拌着的 N-(2-氰基-5-甲基苯基)-2-甲氧基苯甲酰胺 (180g, 0.67mol) 的 1.8L 乙醇悬液加入 6N 氢氧化钠溶液 (310g, 1.25L 水)。向上述混合物缓慢加入 30% 过氧化氢 (350ml, 3.64mol)。然后将溶液缓慢加热至 80℃, 维持在该温度达 4h。在减压下浓缩反应混合物以除去乙醇, 得到悬液, 用冰冷的水 (1.8L) 淬灭, 用乙酸酸化至 pH5-6, 得到固体残余物。将固体过滤, 用水洗涤, 然后溶于 5.5L CH_2Cl_2 , 用水洗涤 (2x 18L)。水层经硫酸钠干燥, 在减压下除去溶剂, 得到浅黄色固体 (100g, 54%)。mp 165-170℃。

[0445] 4-氯-2-(2-甲氧基-苯基)-7-甲基-喹唑啉

[0446]

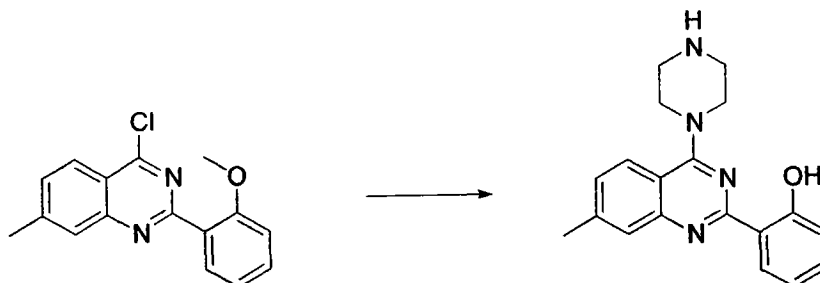


[0447] 向机械搅拌着的 2-(2-甲氧基苯基)-7-甲基-3H-喹唑啉-4-酮 (100g, 0.37mol) 的 1L 甲苯悬液加入二异丙基乙胺 (100ml), 继之以磷酰氯 (69g, 0.45mol)。然后将反应加热至 80℃ 达 4h。在减压下蒸馏反应混合物以除去甲苯, 将所得残余物溶于 2.2L CH_2Cl_2 。加入冰水, 用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至 8-9, 同时维持温度低于 20℃。分离所得有机层, 水溶液用 CH_2Cl_2 萃取, 然后合并有机层, 经硫酸钠干燥, 在减压下蒸馏。将粗产物溶于 2:1 CH_2Cl_2 /己烷, 使溶液穿过硅胶 (2.5kg, 60-120 目), 继之以用 2:1 CH_2Cl_2 /己烷洗涤二氧化硅床, 直至洗脱产物。收集纯的级分, 合并, 在减压下除去溶剂。加入己烷 (500ml), 将

混合物搅拌,过滤,得到 4-氯-2-(2-甲氧基-苯基)-7-甲基-喹唑啉,为白色至灰白色固体(77g,72%)。mp161-164℃。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 2.6(s,3H),3.9(s,3H),6.9-7.2(m,2H),7.4-7.6(m,2H),7.7-8(d,2H),8.2(d,1H); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 22.23,56.06,112.2,120.26,120.69,125.34,127.94,130.45,131.08,131.08。 M/z (obs., $[\text{m}+\text{H}]^+$) = 285.

[0448] 2-(7-甲基-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-2-基)-苯酚

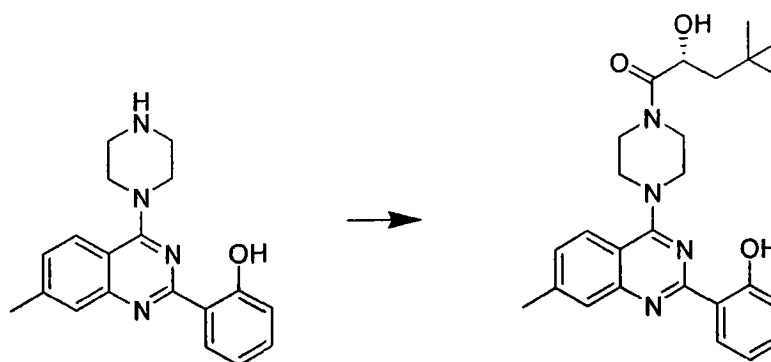
[0449]



[0450] 在 N_2 气氛下,将 4-氯-2-(2-甲氧基苯基)-7-甲基喹唑啉(91g,320mmol)的 CH_2Cl_2 (2.0L) 溶液冷却至 -30°C 。在 -30 至 -40°C 下历经 30 分钟滴加三溴化硼(957ml,957mmol,1.0M CH_2Cl_2 溶液)。除去冷却浴,使混合物升温至 25°C 。将混合物小心地倒入搅拌着的饱和 NaHCO_3 水溶液(4.0L)中。分离有机部分,经 MgSO_4 干燥,蒸发至干。在 N_2 气氛下将所得固体悬浮在 CH_2Cl_2 (400ml)中,继之以加入三乙胺(64.8g,640mmol)。将溶液冷却至 -10°C 。一次性加入哌嗪(55.0g,640mmol)的 CH_2Cl_2 (400ml)溶液,将溶液在环境温度下搅拌 1 小时。加入哌嗪后的溶液温度上升至 23°C 。使溶液在 CH_2Cl_2 与 H_2O 之间分配。将有机部分经 MgSO_4 干燥,蒸发至干。残余物经由硅胶色谱纯化,用 5% MeOH 的 CH_2Cl_2 溶液洗脱,得到黄褐色固体。所得固体用 1:1 Et_2O /己烷研制,得到黄色固体,真空干燥,得到 2-(7-甲基-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-2-基)-苯酚,为浅黄色固体(93.0g,290mmol,91%)。LC/MS: m/z 321.1($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 于 2.34min(10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

[0451] (R)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-4,4-二甲基戊烷-1-酮

[0452]



[0453] 方法 A

[0454] 将 2-(7-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚(50mg,0.16mmol)放置在带有搅拌杆的试管中,继之以 (R)-2-羟基-4,4-二甲基戊酸的 1mLDMF 溶液和三乙胺(31.57mg,0.312mmol),将反应冷却至 0°C 。然后加入 HATU(71mg,0.187mmol),将反应在 0°C 下搅拌 10 分钟,然后升温至室温。40 分钟后反应完全,过滤,经过反相 HPLC 纯化,得到 (R)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-4,4-二甲基

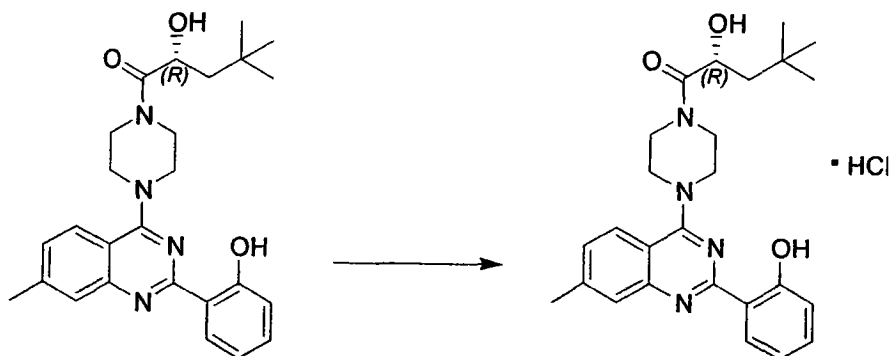
戊烷-1-酮的TFA盐。LC/MS :m/z449.3 (M+H)⁺ 于 2.75min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA))。

[0455] 方法B

[0456] 将 2-(7-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚 (250mg, 0.74mmol) 悬浮在无水 DMF (5ml) 中, 冷却至 0℃ 内部温度。在 N₂ 气氛下, 加入 (R)-2-羟基-4,4-二甲基戊酸 (125.4mg, 0.858mmol), 继之以三乙胺 (0.218ml, 1.56mmol)。向这种搅拌着的溶液加入 HATU (356mg, 0.936mmol)。完全加入 HATU 后, 使混合物升温至 10℃。45min 后反应完全, 用等量冰水淬灭。有黄色沉淀生成, 真空过滤收集, 溶于 CH₂Cl₂。将该溶液用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 得到粘性黄色-橙色的油。粗产物经由硅胶色谱纯化, 用 88% CH₂Cl₂-己烷 (1:1) 和 12% EtOAc 洗脱, 得到 (R)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-4,4-二甲基戊烷-1-酮, 为微黄色泡沫 (265mg, 76%)。LC/MS :m/z449.3 (M+H)⁺ 于 2.75min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA))。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.46 (dd, J = 8.2, 1.8Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 6.97-6.93 (m, 2H), 4.89 (d, J = 7.2Hz, 1H), 4.49-4.44 (m, 1H), 4.06-3.67 (m, 8), 2.52 (s, 3H), 1.56 (dd, J = 14.3, 3.0Hz, 1H), 1.42 (dd, J = 14.3, 8.8Hz, 1H), 0.97 (s, 9H)

[0457] (R)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-4,4-二甲基戊烷-1-酮盐酸盐

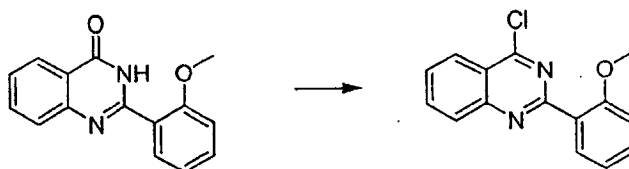
[0458]



[0459] 在 N₂ 气氛下, 将 (R)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-4,4-二甲基戊烷-1-酮 (265mg, 0.367mmol) 溶于无水 CH₂Cl₂ (3ml), 继之以加入 Et₂O (6ml)。历经 1 分钟加入 2.0M HCl 的 Et₂O 溶液 (0.296ml, 0.591mmol)。反应溶液从澄清黄色溶液变为奶油状灰白色浆液。完全加入 HCL 溶液后, 将反应搅拌另外 10 分钟。真空过滤收集产物, 用 3ml Et₂O 洗涤, 在真空下干燥, 得到 (R)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-4,4-二甲基戊烷-1-酮盐酸盐, 为白色固体 (261mg, 91%)。LC/MS :m/z449.3 (M+H)⁺ 于 2.79min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA))。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 (d, J = 7.6Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.04-6.98 (m, 2H), 4.47-4.44 (m, 1H), 4.13-4.04 (m, 4H), 3.91-3.68 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 1.57 (dd, J = 14.3, 3.1Hz, 1H), 1.42 (dd, J = 14.3, 8.8Hz, 1H), 0.97 (s, 9H)。

[0460] 实施例 102

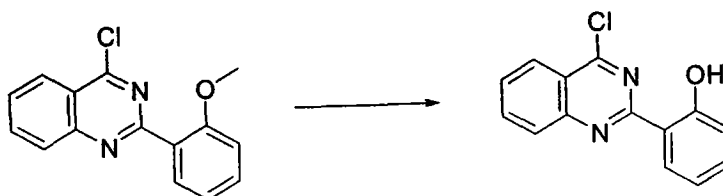
[0461] (R)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊烷-1-酮



[0471] 将 2-(2-甲氧基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮 (567g, 2.1mol) 的磷酸氯 (2L, 21mol) 悬液和催化量的 N,N-二甲基苯胺加热至回流。在加入 N,N-二甲基苯胺后立即开始反应, 伴有气体 (HCl) 的放出。气体的产生停止后, 将混合物冷却至室温。蒸发过量的 POCl₃。将所得深色溶液冷却至室温, 缓慢倒在冰水上, 同时维持温度低于 5℃。棱的悬液用二氯甲烷萃取。将萃取液经硫酸钠干燥, 过滤, 在真空中除去溶剂。粗产物经过柱色谱纯化 (硅胶, CH₂Cl₂)。收率: 189g (33%) 4-氯-2-(2-甲氧基苯基)喹唑啉。¹H-NMR (300MHz, Me₂SO-d₆): δ 3.85 (s, 3H), 7.15 (t, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.60 (t, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.9 (t, 1H), 8.2 (d, 1H)。

[0472] 2-(4-氯喹唑啉-2-基)苯酚

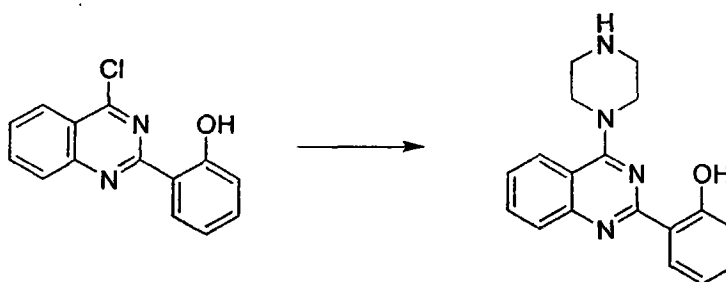
[0473]



[0474] 在 -78℃ 下, 向 4-氯-2-(2-甲氧基苯基)喹唑啉 (1.0g, 3.7mmol) 的 40ml CH₂Cl₂ 溶液滴加 5 当量 1M BBr₃。完全加入后除去冷却浴, 90 分钟后用 NaHCO₃ 淬灭反应。家逆光产物用 CH₂Cl₂ 萃取两次, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。经由硅胶色谱纯化, 用 60:40CH₂Cl₂: 己烷洗脱, 得到 2-(4-氯喹唑啉-2-基)苯酚 (700mg, 74%)。LC/MS :m/z 257.1 (M+H)⁺ 于 3.75min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA))。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.44 (m, 1H), 8.24 (m, 3H), 7.89 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.05 (m, 2H)。

[0475] 2-(4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚

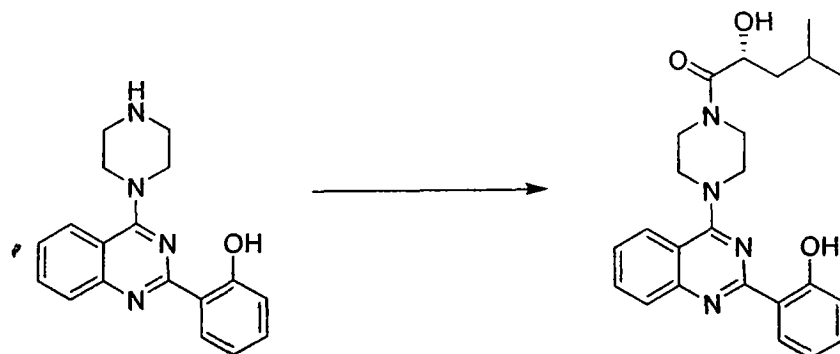
[0476]



[0477] 在 0℃ 下, 向 2-(4-氯喹唑啉-2-基)苯酚 (2.0g, 7.8mmol) 的 CH₂Cl₂ 溶液迅速加入哌嗪 (2.01g, 23.4mmol) 与三乙胺 (2.17ml, 15.6mmol) 的 10ml CH₂Cl₂ 溶液。将反应升温至室温, 搅拌 5 小时。将反应用 25ml 水淬灭, 用 3x15ml CH₂Cl₂ 萃取。将有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 得到 2-(4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚 (1.98g, 83%)。LC/MS :m/z 307.3 (M+H)⁺ 于 1.47min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA))。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 (d, J = 10.1Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 3.85 (t, J = 4.8Hz, 4H), 2.94 (t, J = 4.8Hz, 4H)。

[0478] (R)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊烷-1-酮

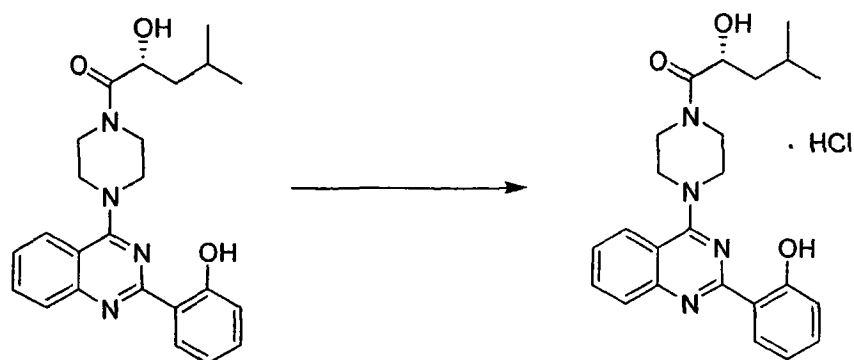
[0479]



[0480] 向 2-(4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚 (250mg, 0.82mmol) 的 CH_2Cl_2 (6ml) 溶液加入三乙胺 (227 μL , 1.63mmol), 继之以加入 (R)-2-羟基-4-甲基戊酸 (140mg, 1.06mmol) 和 HATU (403mg, 1.06mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 3h, 然后用 H_2O 淬灭。将水层用 CH_2Cl_2 萃取两次, 经 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩。经由硅胶色谱纯化, 用 0-10% EtOAc 的 50:50 CH_2Cl_2 : 己烷溶液洗脱, 得到 (R)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊烷-1-酮 (265mg, 77%)。LC/MS: m/z 421.30 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.57min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)). ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.47 (dd, $J = 8.3, 1.7\text{Hz}$, 1H), 8.12 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 4.92 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.95 (m, 4H), 3.76 (m, 4H), 1.80 (m, 1H), 1.43 (m, 2H), 0.92 (q, $J = 3.8\text{Hz}$, 6H).

[0481] (R)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊烷-1-酮盐酸盐

[0482]

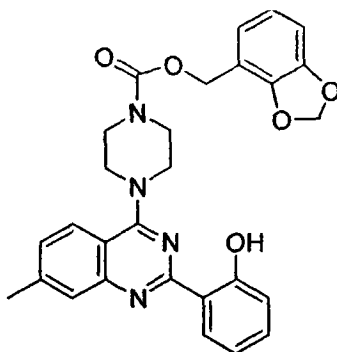


[0483] 在惰性气氛下, 向 (R)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊烷-1-酮 (265mg, 0.63mmol) 的 CH_2Cl_2 (3ml) 溶液加入 10ml 醚, 继之以滴加 2M HCl (0.315ml, 0.63mmol)。将反应搅拌 30min, 然后过滤所生成的沉淀, 得到 (R)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊烷-1-酮盐酸盐 (261mg, 91%)。LC/MS: m/z 421.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.60min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)). ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.28 (dd, $J = 7.9, 1.6\text{Hz}$, 1H), 8.19 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J = 3.9\text{Hz}$, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.10 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 1.77 (m, 1H), 1.41 (m, 2H), 0.91 (dd, $J = 6.6, 3.1\text{Hz}$, 6H).

[0484] 实施例 103

[0485] (苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-7-基)甲基 4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-羧酸酯

[0486]



[0487] (苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-7-基)甲基 1H-咪唑-1-羧酸酯

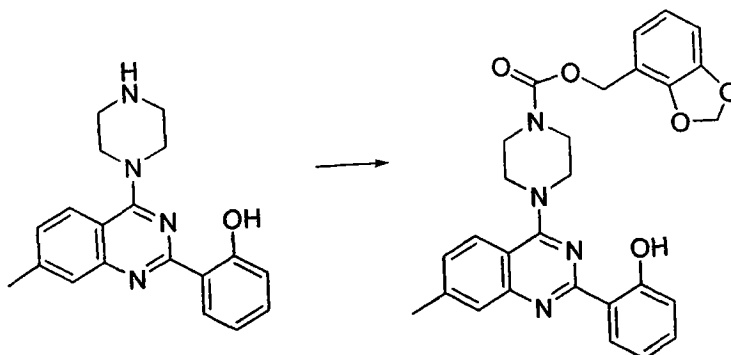
[0488]



[0489] 将(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-7-基)甲醇(2g, 13.14mmol)与二(1H-咪唑-1-基)甲酮(4.26g, 26.28mmol)的20ml CH_2Cl_2 溶液在 50°C 下加热过夜。将反应用水淬灭,用 CH_2Cl_2 萃取,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩。经由硅胶色谱纯化,用 10-70% EtOAc 的 CH_2Cl_2 溶液洗脱,得到(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-7-基)甲基 1H-咪唑-1-羧酸酯(2.8g, 86%)。

[0490] (苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-7-基)甲基 4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-羧酸酯

[0491]

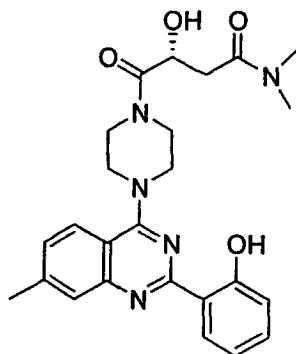


[0492] 将 2-(7-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚(50mg, 0.16mmol)、(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-7-基)甲基 1H-咪唑-1-羧酸酯(78mg, 0.32mmol)与三乙胺(44.6 μL , 0.32mmol)的 DMSO(500 μL) 溶液在 200°C 微波合成仪中加热 10 分钟。利用反相 HPLC 纯化(10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)),得到(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-7-基)甲基 4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-羧酸酯,为 TFA 盐。LC/MS :m/z499.3($\text{M}+\text{H}^+$)于 2.97min(10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

[0493] 实施例 104

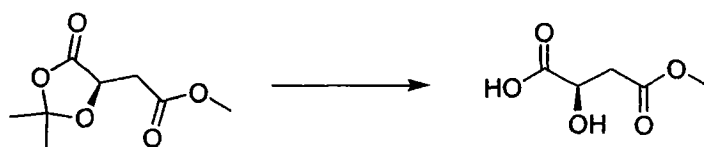
[0494] (R)-3-羟基-4-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-N,N-二甲基-4-氧代丁酰胺

[0495]



[0496] (R)-3-(甲氧羰基)-2-羟基丙酸

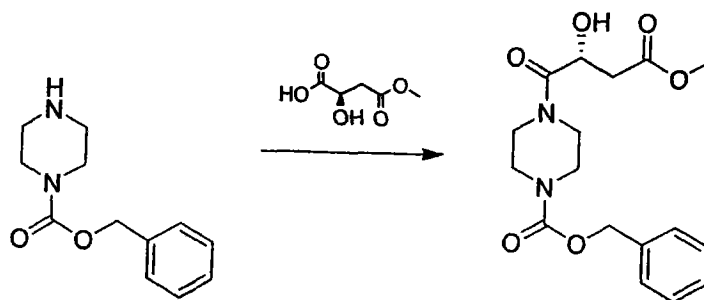
[0497]



[0498] 将甲基 2-((R)-2,2-二甲基-5-氧代-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)乙酸酯 (17.1g, 90.9mmol) 在 1:1THF:1M HCl (200ml) 中的混合物在室温下搅拌 1h。加入 NaCl 至几乎饱和和水层后,将混合物用 EtOAc 萃取,萃取液经 Na₂SO₄ 干燥,浓缩,得到 (R)-3-(甲氧羰基)-2-羟基丙酸,为油。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.58-4.55 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.98-2.84 (m, 2H)。

[0499] 4-((R)-2-羟基-3-甲氧羰基-丙酰基)-哌嗪-1-羧酸苄基酯

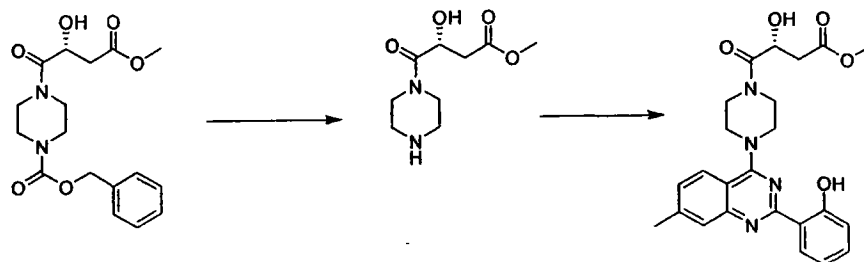
[0500]



[0501] 将 EDCI (3.6g, 19mmol) 加入到 (R)-3-(甲氧羰基)-2-羟基丙酸 (2.8g, 19mmol) 与 HOBt (2.6g, 19mmol) 的 DMF (200ml) 溶液中。搅拌该混合物达 5min 后,加入苄基哌嗪-1-羧酸酯 (4.2g, 3.6ml, 19mmol) 和三乙胺 (2.6ml, 19mmol),在室温下搅拌 3 天。将反应混合物倒入水中,用 EtOAc 萃取。将有机层用盐水和水洗涤后,经 Na₂SO₄ 干燥,浓缩,经由硅胶色谱纯化,用 0-10% MeOH/CH₂Cl₂ 洗脱,得到 4-((R)-2-羟基-3-甲氧羰基-丙酰基)-哌嗪-1-羧酸苄基酯,为油 (2.19g, 33%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.31 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 4.79-4.74 (m, 1H), 3.95 (d, J = 8.0Hz, 1H), 3.79-3.74 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.71-3.44 (m, 7H), 2.62 (d, J = 5.8Hz, 2H)。

[0502] (R)-甲基 3-羟基-4-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁酸酯

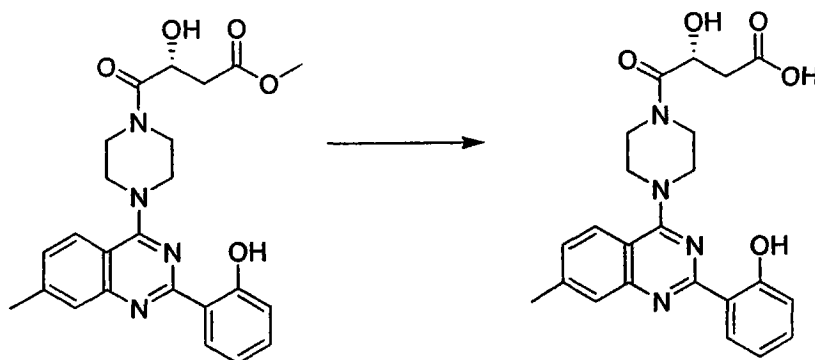
[0503]



[0504] 将 4-((R)-2-羟基-3-甲氧羰基-丙酰基)-哌嗪-1-羧酸苄基酯 (0.52g, 1.5mmol) 和 MeOH (15ml) 与 10% Pd/C 在 H_2 气氛和环境压力下搅拌过夜。过滤和蒸发溶剂后,将残余物溶于 CH_2Cl_2 , 加入 2-(4-氯-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (0.40g, 1.50mmol) 加三乙胺 (0.41ml, 3.00mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,用水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,浓缩。经由硅胶色谱纯化,用 0-10% MeOH/ CH_2Cl_2 洗脱,得到 (R)-甲基 3-羟基-4-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)-哌嗪-1-基)-4-氧代丁酸酯 (0.38g, 57%)。LC/MS :m/z 451.1 (M+H)⁺ 于 2.18min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[0505] (R)-3-羟基-4-{4-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌嗪-1-基}-4-氧代-丁酸

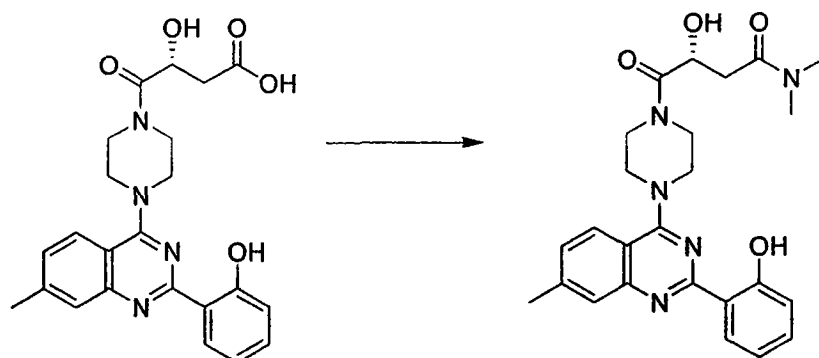
[0506]



[0507] 将 $LiOH \cdot H_2O$ (19.8mg, 0.47mmol) 加入到 (R)-3-羟基-4-{4-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌嗪-1-基}-4-氧代-丁酸甲基酯 (71mg, 0.16mmol) 的 2ml THF: H_2O (1:1) 溶液中,在室温下搅拌 3h。将反应混合物用 1M HCl 酸化,然后用 EtOAc 萃取。有机层经 Na_2SO_4 干燥后,浓缩,然后经由硅胶色谱纯化,用 0-15% MeOH/ CH_2Cl_2 洗脱,得到 (R)-3-羟基-4-{4-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌嗪-1-基}-4-氧代-丁酸 (52mg, 75%)。LC/MS :m/z 437.3 (M+H)⁺ 于 2.04min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[0508] (R)-3-羟基-4-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-N,N-二甲基-4-氧代丁酰胺

[0509]

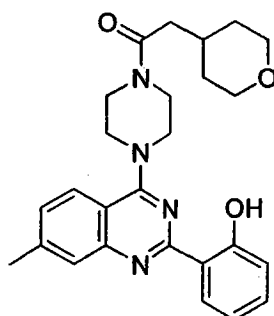


[0510] 将(R)-3-羟基-4-{4-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌嗪-1-基}-4-氧代-丁酸(17mg,0.039mmol)和HATU(16mg,0.043mmol)在DMF(0.5ml)中加入。加入二甲胺(2M THF溶液,0.10ml,0.19mmol)后,将反应混合物在室温下搅拌5h。经由制备型反相HPLC纯化(10%-99%CH₃CN(0.035%TFA)/H₂O(0.05%TFA)),得到(R)-3-羟基-4-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-N,N-二甲基-4-氧代丁酰胺,为TFA盐。LC/MS:m/z436.3(M+H)⁺于1.94min(10%-99%CH₃CN(0.035%TFA)/H₂O(0.05%TFA))。

[0511] 实施例 105

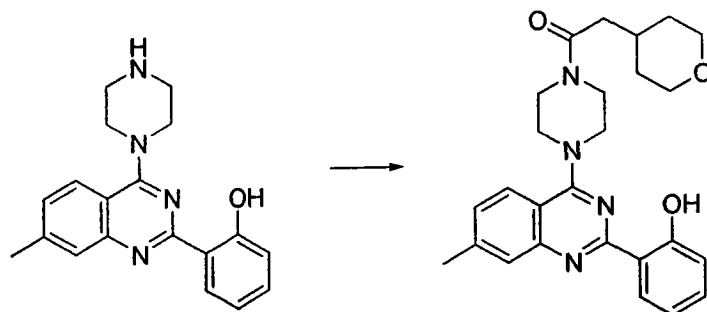
[0512] (2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)乙酮

[0513]



[0514] (2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)乙酮

[0515]



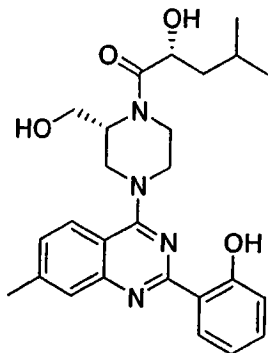
[0516] 在室温下,向2-(7-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚(30mg,0.09mmol)的DMF(1ml)溶液加入2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酸(13.5mg,0.09mmol),继之以加入三乙胺(25μL),然后是HATU(44mg)。将反应搅拌过夜。利用反相HPLC纯化(10%-99%CH₃CN(0.035%TFA)/H₂O(0.05%TFA)),得到(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1-(4-(2-(2-羟基

基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)乙酮,为TFA盐。LC/MS :m/z447.10 (M+H)⁺ 于2.32min(10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA))。

[0517] 实施例106

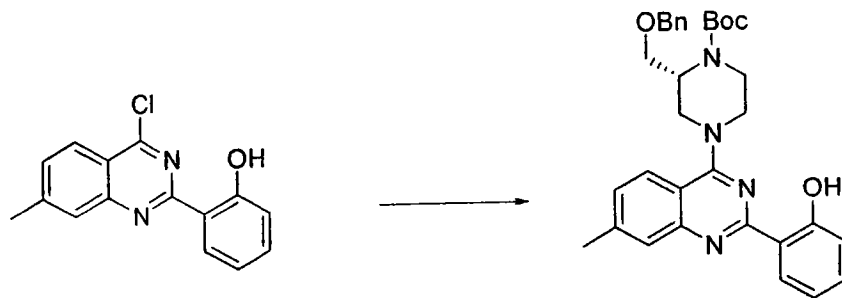
[0518] (R)-2-羟基-1-((R)-2-(羟甲基)-4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊烷-1-酮

[0519]



[0520] (R)-叔丁基 2-((苄氧基)甲基)-4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-羧酸酯

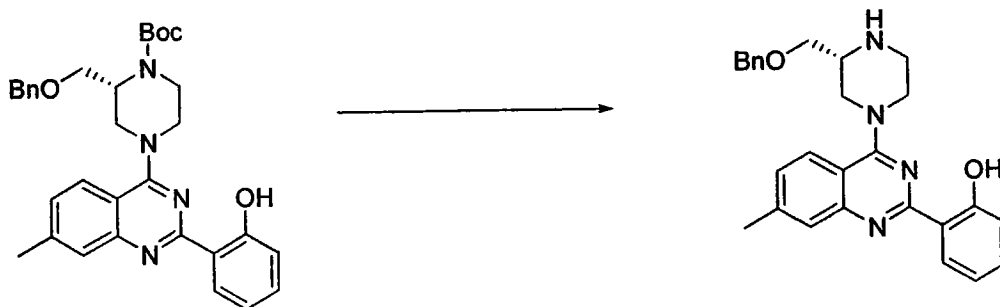
[0521]



[0522] 向2-(4-氯-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚(450mg,1.66mmol)的10mLDMF溶液加入(R)-叔丁基 2-((苄氧基)甲基)哌嗪-1-羧酸酯(610mg,1.99mmol)的DMF溶液和三乙胺(0.46mL)。然后将反应混合物在85℃下回流30分钟,用水淬灭,用CH₂Cl₂萃取,经Na₂SO₄干燥,浓缩,得到(R)-叔丁基 2-((苄氧基)甲基)-4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-羧酸酯(760mg,85%)。该产物无需进一步纯化即可用于下一步。LC/MS :m/z541.5 (M+H)⁺ 于3.37min(10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA))。

[0523] 2-(4-((R)-3-((苄氧基)甲基)哌嗪-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚

[0524]

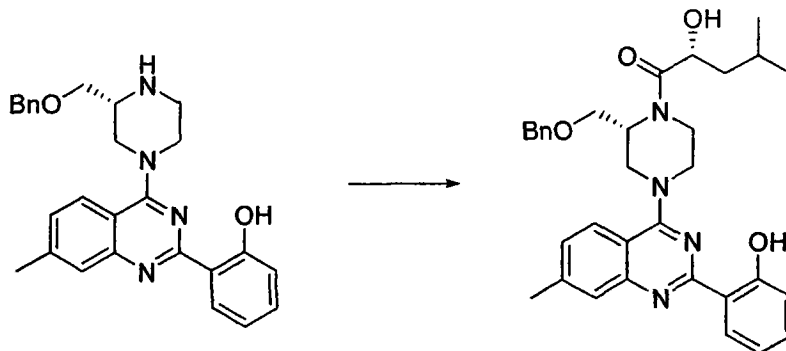


[0525] 向(R)-叔丁基 2-((苄氧基)甲基)-4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-羧酸酯(760mg,1.72mmol)的15mL CH₂Cl₂溶液加入10mLTFA。将反应搅拌1小

时。在真空下除去 TFA, 用 1M NaOH 溶液中中和反应。将水层用 CH_2Cl_2 萃取两次, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 得到 2-(4-((R)-3-((苄氧基)甲基)哌嗪-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (570mg, 92%)。该产物无需进一步纯化即可用于下一步。LC/MS :m/z 441.5 (M+H)⁺ 于 2.44min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[0526] (R)-1-((R)-2-((苄氧基)甲基)-4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-羟基-4-甲基戊烷-1-酮

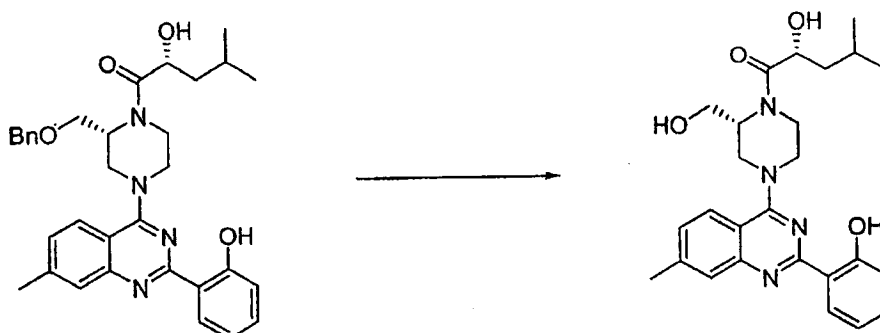
[0527]



[0528] 在室温下, 向 2-(4-((R)-3-((苄氧基)甲基)哌嗪-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (100mg, 0.22mmol) 的 DMF (1ml) 溶液加入 (R)-2-羟基-4-甲基戊酸 (30mg, 0.22mmol), 继之以加入三乙胺 (61 μL), 然后是 HATU (109mg)。将反应搅拌过夜。利用反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 (R)-1-((R)-2-((苄氧基)甲基)-4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-羟基-4-甲基戊烷-1-酮, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z 555.7 (M+H)⁺ 于 3.13min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[0529] (R)-2-羟基-1-((R)-2-(羟甲基)-4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊烷-1-酮

[0530]

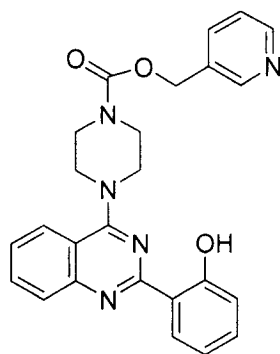


[0531] 向 (R)-1-((R)-2-((苄氧基)甲基)-4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-羟基-4-甲基戊烷-1-酮 TFA 盐 (29.6mg, 0.053mmol) 的乙醇溶液加入 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (188mg), 在 H_2 气氛和环境压力下将反应在 50℃ 下加热。过滤反应, 利用反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 (R)-2-羟基-1-((R)-2-(羟甲基)-4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊烷-1-酮, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z 465.50 (M+H)⁺ 于 2.47min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[0532] 实施例 107

[0533] (吡啶-3-基)甲基 4-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-羧酸酯

[0534]



[0535] (吡啶-3-基)甲基 1H-咪唑-1-羧酸酯

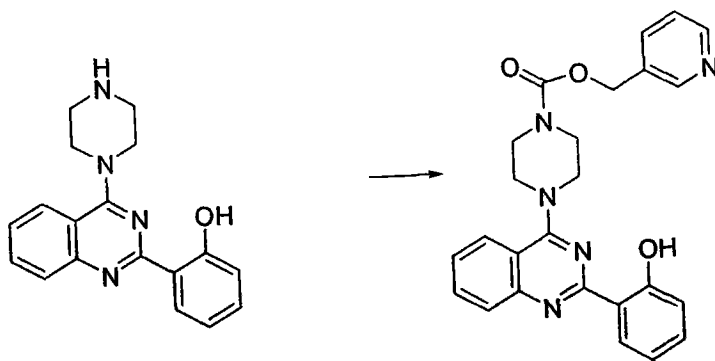
[0536]



[0537] 将(吡啶-3-基)甲醇(2g, 18.32mmol)与二(1H-咪唑-1-基)甲酮(5.94g, 36.65mmol)的20ml CH_2Cl_2 溶液在50℃下加热过夜。将反应用水淬灭,用 CH_2Cl_2 萃取两次,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩。经由硅胶色谱纯化,用10-70% EtOAc 的 CH_2Cl_2 溶液洗脱,得到(吡啶-3-基)甲基 1H-咪唑-1-羧酸酯(3.1g, 84%)。LC/MS: m/z 204.1 (M+H)⁺ 于0.39min(10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)). ¹H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.74(d, J = 1.9Hz, 1H), 8.68(dd, J = 4.8, 1.4Hz, 1H), 8.16(s, 1H), 7.81(m, 1H), 7.44(s, 1H), 7.38(m, 1H), 7.09(s, 1H), 5.46(s, 2H).

[0538] (吡啶-3-基)甲基 4-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-羧酸酯

[0539]



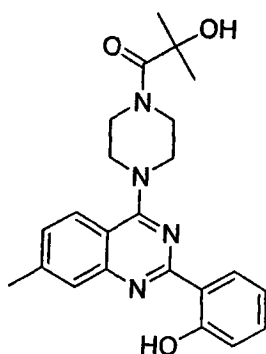
[0540] 将2-(4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚(50mg, 0.16mmol)、(吡啶-3-基)甲基 1H-咪唑-1-羧酸酯(67mg, 0.32mmol)与三乙胺(44.6 μL , 0.32mmol)的DMSO(500 μL)溶液在200℃微波合成仪中加热10分钟。利用反相HPLC纯化(10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)),得到(吡啶-3-基)甲基 4-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-羧酸酯,为TFA盐。LC/MS: m/z 442.50 (M+H)⁺ 于1.97min(10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)).

[0541] 实施例 108

[0542] 2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-甲基

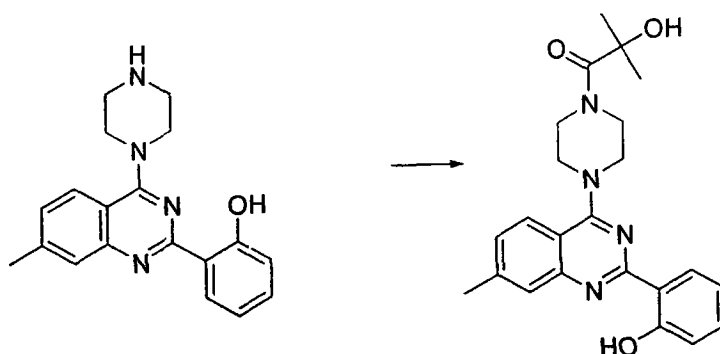
丙烷-1-酮

[0543]



[0544] 2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙烷-1-酮

[0545]

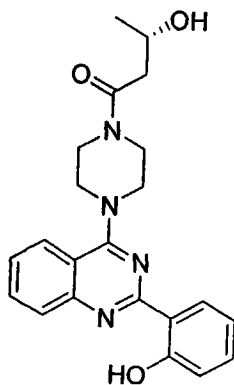


[0546] 在室温下,将2-(7-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚(70mg,0.22mmol)的DMF(0.5ml)溶液加入到2-羟基-2-甲基丙酸(29.6mg,0.284mmol)中,继之以加入三乙胺(61 μ L),然后是HATU(108mg)的0.5mlDMF溶液。将过夜。利用反相HPLC纯化(10%-99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)),得到2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙烷-1-酮,为TFA盐。LC/MS :m/z407.50 ($\text{M}+\text{H}$)⁺于2.21min(10%-99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

[0547] 实施例 109

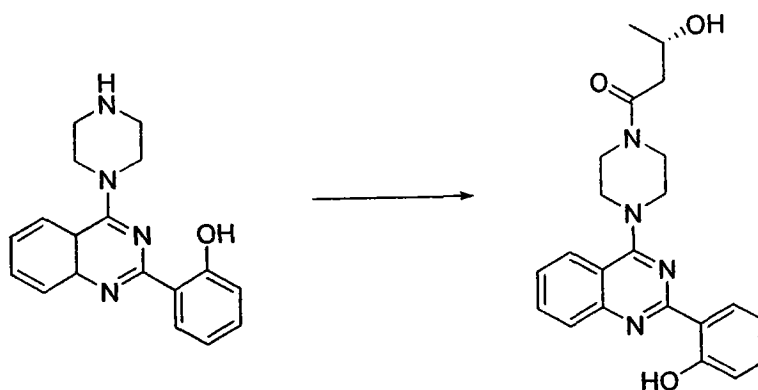
[0548] (S)-3-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丁烷-1-酮

[0549]



[0550] (S)-3-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丁烷-1-酮

[0551]

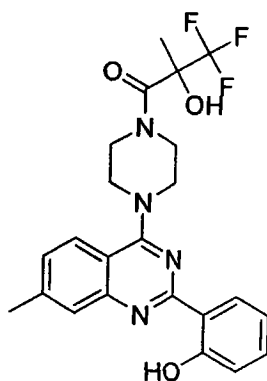


[0552] 在室温下,将 2-(4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚 (70mg, 0.23mmol) 的 DMF (0.5ml) 溶液加入到 (S)-3-羟基丁酸 (31.0mg, 0.297mmol) 中,继之以加入三乙胺 (63 μ L), 然后是 HATU (113mg) 的 0.5ml DMF 溶液。将反应搅拌过夜。利用反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 (S)-3-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丁烷-1-酮, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z 393.1 (M+H)⁺ 于 2.04min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[0553] 实施例 110

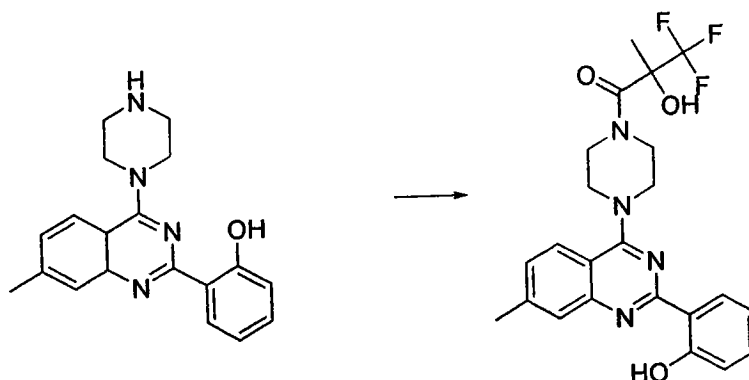
[0554] 2-(三氟甲基)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙烷-1-酮

[0555]



[0556] 2-(三氟甲基)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙烷-1-酮

[0557]



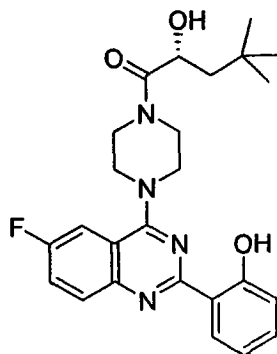
[0558] 在室温下,将 2-(7-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚 (70mg, 0.22mmol) 的 DMF (0.5ml) 溶液加入到 2-(三氟甲基)-2-羟基丙酸 (45mg, 0.284mmol) 中,继之以加

入三乙胺 (61 μ L), 然后是 HATU (108mg) 的 0.5ml DMF 溶液。将反应搅拌过夜。利用反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 2-(三氟甲基)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙烷-1-酮, 为 TFA 盐。LC/MS : m/z 461.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.56min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[0559] 实施例 111

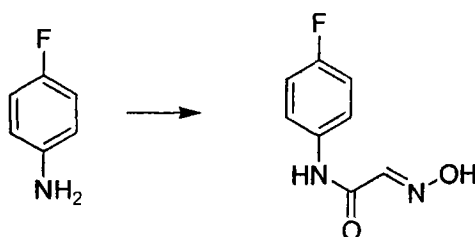
[0560] (R)-1-(4-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-羟基-4,4-二甲基戊烷-1-酮

[0561]



[0562] (E)-N-(4-氟苯基)-2-(肟基)乙酰胺

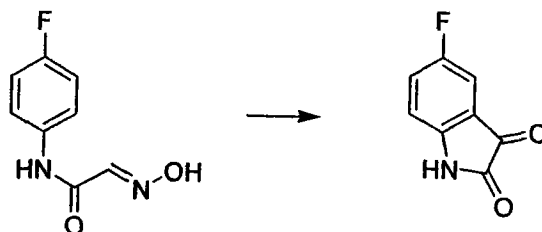
[0563]



[0564] 将 4-氟苯胺 (58.2g, 0.50mol) 缓慢加入到 10% HCl 水溶液中。将该悬液加入到水合氯醛 (95g, 0.55mol) 与硫酸钠 (0.5kg) 在 750ml 水中的混合物中, 同时机械搅拌。加入盐酸羟胺 (116g, 1.63mol) 的水 (250ml) 溶液, 将所得浆液在 100℃ 下加热。达到该温度后, 立即除去加热套, 冷却溶液至室温。过滤收集所生成的沉淀, 用水洗涤 (2x300ml), 在 60℃ 真空烘箱中干燥。收率: 78.2g N-(4-氟苯基)-2-肟基乙酰胺, 为灰白色固体。

[0565] 5-氟二氢吡咯-2,3-二酮

[0566]

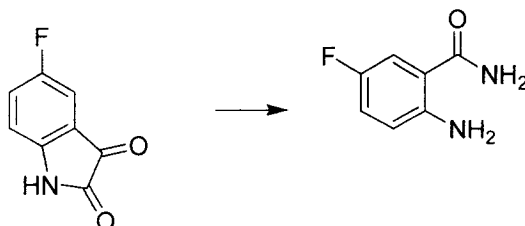


[0567] 将浓硫酸 (200ml) 在 50℃ 下加热, 缓慢加入 N-(4-氟苯基)-2-肟基乙酰胺。将黑色溶液小心地在 90℃ 下加热。在该温度下, 略加冷却是必要的, 以保持温度在 90℃。当不再有热量形成时, 将反应混合物在 90℃ 下加热另外半小时。将深红色溶液冷却至室温, 倒在 3L 冰水和 1L 乙酸乙酯上, 同时剧烈搅拌。分离各层, 水层用乙酸乙酯萃取 (1x 1L, 1x 0.5L)。合并有机萃取液, 经硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发至干。收率: 35.3g (52%) 深红色固体,

5- 氟 -1H- 吡啶 -2,3- 二酮。

[0568] 2- 氨基 -5- 氟苯甲酰胺

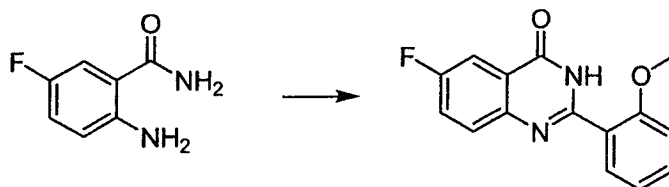
[0569]



[0570] 将 5- 氟 -1H- 吡啶 -2,3- 二酮 (35.3g, 213mmol) 在乙酸 (300ml)、1ml 浓硫酸和 22ml 35% aq. 过氧化氢中、在 70℃ 下加热。保持溶液在该温度下达一个半小时, 在此期间反应混合物中有固体生成。冷却至室温后, 过滤收集该固体, 用水洗涤三次。将湿的固体悬浮在 150ml 水中, 加入 40ml 25% 氨水溶液。将该混合物在室温下搅拌 3 天。过滤收集所生成的固体, 用水洗涤两次。使固体与甲苯共沸蒸馏进行干燥 (3x 100ml), 得到 2- 氨基 -5- 氟苯甲酰胺 (9.5g)。合并滤液, 用乙酸乙酯萃取 (2x100ml)。合并萃取液, 经硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发至干, 得到 2- 氨基 -5- 氟苯甲酰胺 (3.5g), 为灰白色固体。合并两个级分, 用于下一反应步骤。

[0571] 6- 氟 -2-(2- 甲氧基苯基)-3H- 喹唑啉 -4- 酮

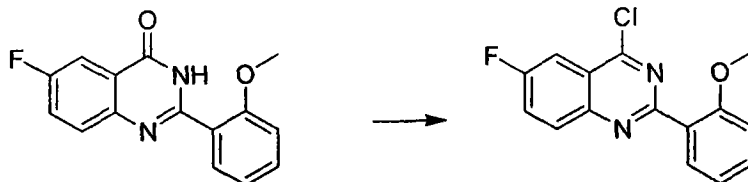
[0572]



[0573] 将邻 - 茴香酰氯 (15.7g, 92mmol) 滴加到在冰浴中冷却的、2- 氨基 -5- 氟苯甲酰胺 (13.0g, 84mmol) 与三乙胺 (16ml, 110mmol) 的四氢呋喃 (100ml) 溶液中。立即有沉淀开始生成。继续在室温下搅拌溶液达 5 小时。过滤收集所生成的沉淀, 用二乙醚洗涤两次, 在 50℃ 真空中干燥。将经过干燥的固体悬浮在 2N 氢氧化钠水溶液 (250ml) 中, 在回流下加热, 直至得到澄清的溶液 (3 小时)。将反应混合物冷却至室温, 过滤。用浓 HCl 水溶液酸化滤液至 pH<1。过滤收集所生成的沉淀, 用水洗涤两次, 用甲醇洗涤两次, 用二乙醚洗涤两次。在 45℃ 烘箱中干燥固体, 得到 6- 氟 -2-(2- 甲氧基苯基)-3H- 喹唑啉 -4- 酮 (18.2g, 80%), 为白色固体。

[0574] 4- 氯 -6- 氟 -2-(2- 甲氧基苯基) 喹唑啉

[0575]

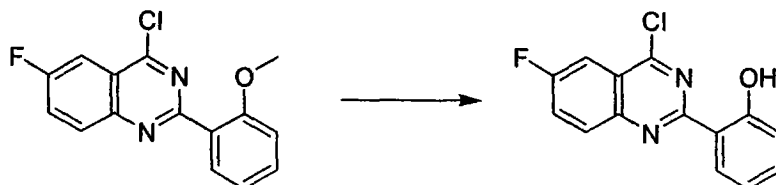


[0576] 将 6- 氟 -2-(2- 甲氧基苯基)-3H- 喹唑啉 -4- 酮 (14.0g, 52mmol)、N,N- 二甲基苯胺 (6.6ml, 52mmol) 与磷酸氯 (4.8ml, 52mmol) 的苯 (100ml) 悬液在回流下加热, 直至得到澄清的深色溶液 (1 小时)。将反应混合物冷却至室温, 在减压下缩小体积。将黑色油性残

余物倒在 300g 冰上。加入二氯甲烷 (600ml), 同时剧烈搅拌, 全程保持温度低于 5℃。监测 pH, 加入 1N 氢氧化钠水溶液, 直至 pH 为 10-11。将混合物在低于 5℃ 的温度下搅拌一小时, 加入 1N 氢氧化钠水溶液保持 pH 在 10-11 之间。分离各层, 有机层用冰冷的 1N 氢氧化钠水溶液洗涤 (2x200ml)。向有机层加入庚烷 (300ml)。将该混合物通过短硅胶塞过滤, 用二氯甲烷 / 庚烷 (2:1) 洗脱。合并所有含有产物的级分, 蒸发至干。将残余物用庚烷研制, 得到 4-氯-6-氟-2-(2-甲氧基苯基)-喹唑啉 (11.5g, 76%), 为白色固体。

[0577] 2-(4-氯-6-氟喹唑啉-2-基)苯酚

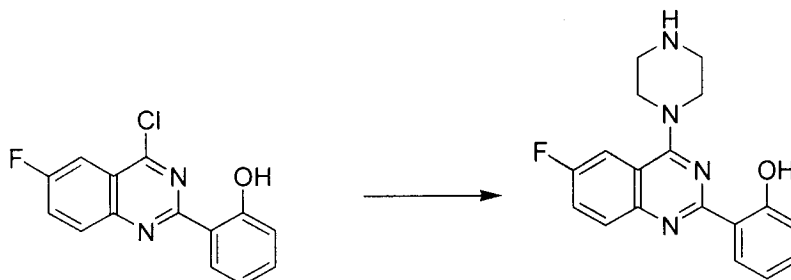
[0578]



[0579] 将 4-氯-6-氟-2-(2-甲氧基苯基)喹唑啉 (3.0g, 10.3mmol) 的 CH_2Cl_2 (15ml) 溶液冷却至 -78℃。然后滴加 1M BBr_3 (51.95ml, 59.95mmol)。将反应升温至室温, 用 NaHCO_3 淬灭, 用 CH_2Cl_2 萃取两次。将有机层经 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩。经由硅胶色谱纯化, 用 5-20% CH_2Cl_2 的己烷溶液洗脱, 得到 2-(4-氯-6-氟喹唑啉-2-基)苯酚 (1.61g, 57%)。LC/MS: m/z 275.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 3.8min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[0580] 2-(6-氟-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚

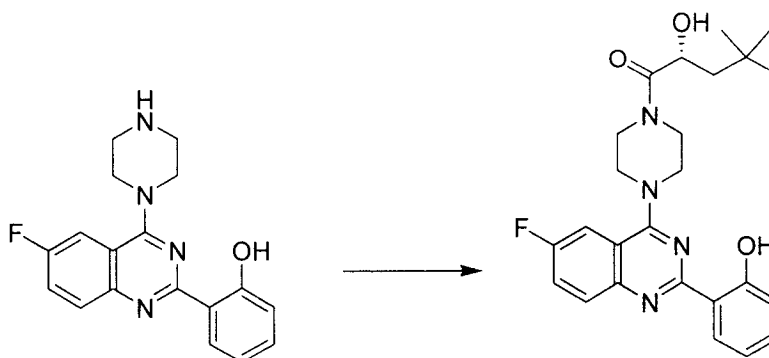
[0581]



[0582] 在 0℃ 和 N_2 气氛下, 向搅拌着的 2-(4-氯-6-氟喹唑啉-2-基)苯酚 (500mg, 1.82mmol) 的 CH_2Cl_2 (20ml) 溶液迅速加入哌嗪 (0.263g, 7.28mmol) 与三乙胺 (0.35ml, 2.55mmol) 的 CH_2Cl_2 溶液。将混合物搅拌 1h, 然后用 H_2O 淬灭, 用 CH_2Cl_2 萃取两次, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩。经由硅胶色谱纯化, 用 0-5% MeOH 的 CH_2Cl_2 溶液洗脱, 得到 2-(6-氟-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚 (400mg, 68%)。LC/MS: m/z 325.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.12min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。¹HNMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.42 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 3.83 (t, $J = 4.9\text{Hz}$, 4H), 2.92 (t, $J = 4.9\text{Hz}$, 4H)。

[0583] (R)-1-(4-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-羟基-4,4-二甲基戊烷-1-酮

[0584]



[0585] 方法 A

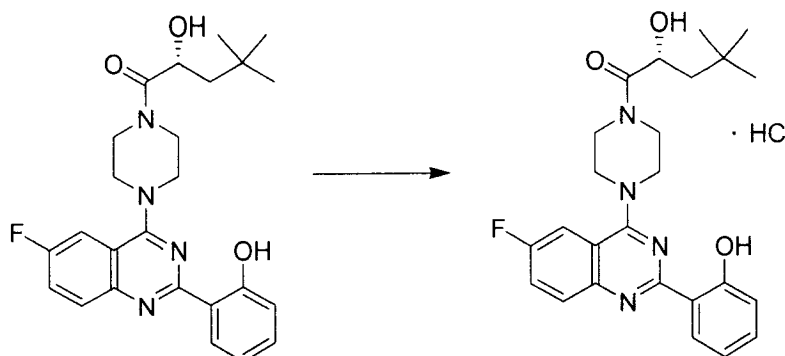
[0586] 在室温下,向 2-(6-氟-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚 (25mg, 0.08mmol) 的 DMF (1ml) 溶液加入 (R)-2-羟基-4,4-二甲基戊酸 (20.28mg, 0.14mmol), 继之以加入三乙胺 (25 μ L), 然后是 HATU (44mg)。将反应搅拌过夜。利用反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA) - H_2O), 得到 (R)-1-(4-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-羟基-4,4-二甲基戊烷-1-酮, 为 TFA 盐。LC/MS: m/z 453.52 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 3.21min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[0587] 方法 B

[0588] 向 2-(6-氟-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚 (200mg, 0.61mmol) 的 CH_2Cl_2 (5ml) 溶液加入三乙胺 (170 μ L, 1.22mmol), 继之以加入 (R)-2-羟基-4,4-二甲基戊酸 (116mg, 0.79mmol), 然后是 HATU (301mg, 0.79mmol)。加入另外 3ml CH_2Cl_2 , 将反应搅拌 3h。用水淬灭后, 混合物用 CH_2Cl_2 萃取两次。将有机相经 MgSO_4 干燥, 浓缩。经由硅胶色谱纯化, 用 0-10% EtOAc 的 50 : 50 CH_2Cl_2 : 己烷溶液洗脱, 得到 (R)-1-(4-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-羟基-4,4-二甲基戊烷-1-酮 (240mg, 86%)。 m/z : $\text{M}+1$ obs = 453.5; t_R = 3.19 minutes ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.46 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 4.89 (d, J = 7.1Hz, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.97 (m, 4H), 3.76 (m, 4H), 1.56 (m, 1H), 1.42 (m, 1H), 0.97 (s, 9H)。

[0589] (R)-1-(4-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-羟基-4,4-二甲基戊烷-1-酮盐酸盐

[0590]



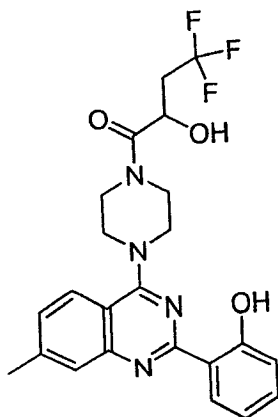
[0591] 在惰性气氛下,向 (R)-1-(4-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-羟基-4,4-二甲基戊烷-1-酮 (230mg, 0.51mmol) 的 CH_2Cl_2 (3ml) 溶液滴加 2M HCl 醚溶液 (0.255ml, 0.51mmol)。然后向其中加入醚 (15ml), 导致沉淀的生成, 搅拌一小时。真空过滤收集产物, 干燥, 得到 (R)-1-(4-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌

嗪-1-基)-2-羟基-4,4-二甲基戊烷-1-酮盐酸盐(230mg, 92%)。LCMS :m/z 453.5 (M+H)⁺ 于 3.19min (10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA))。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.40(dd, J = 7.8, 1.4Hz, 1H), 8.04(m, 1H), 7.88(m, 2H), 7.43(m, 1H), 6.99(m, 2H), 4.45(dd, J = 8.8, 3.0Hz, 1H), 4.02(m, 4H), 3.79(m, 4H), 1.56(m, 1H), 1.42(m, 1H), 0.97(s, 9H)。

[0592] 实施例 112

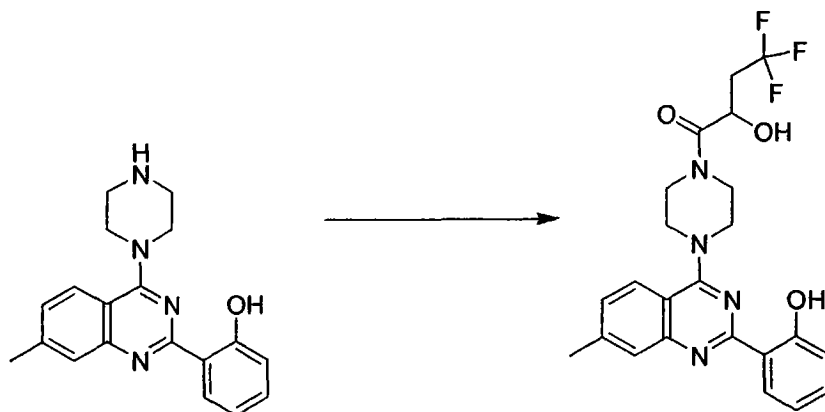
[0593] 4,4,4-三氟-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丁烷-1-酮

[0594]



[0595] 4,4,4-三氟-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丁烷-1-酮

[0596]

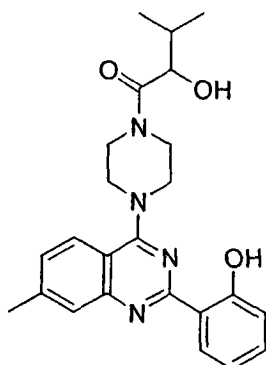


[0597] 在室温下,将2-(7-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚(87mg, 0.27mmol)、4,4,4-三氟-2-羟基丁酸(43mg, 0.27mmol)、HATU(0.12g, 0.33mmol)和三乙胺(45 μL, 0.33mmol)在DMF(3ml)中搅拌过夜。将混合物用水稀释,用EtOAc萃取。合并有机层,用盐水和水洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩。经由硅胶色谱纯化,用0-20% EtOAc的1:1CH₂Cl₂:己烷溶液洗脱,得到4,4,4-三氟-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丁烷-1-酮,为灰白色固体(86mg, 66%)。 ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.46(dd, J = 8.0, 1.7Hz, 1H), 7.77(d, J = 8.5Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 7.41-7.37(m, 1H), 7.31(dd, J = 8.5, 1.5Hz, 1H), 7.05-7.03(m, 1H), 6.97-6.93(m, 1H), 4.80-4.75(m, 1H), 4.07-3.68(m, 9H), 2.56(s, 3H), 2.50-2.39(m, 2H); LC/MS :m/z 461.3 (M+H)⁺ 于 2.49min (10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA))。

[0598] 实施例 113

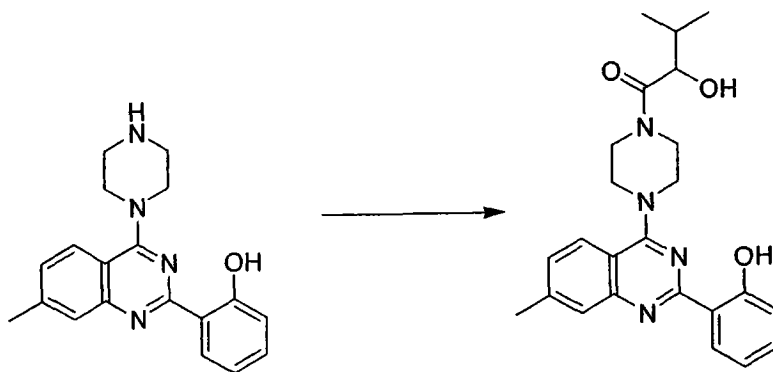
[0599] 2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁烷-1-酮

[0600]



[0601] 2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁烷-1-酮

[0602]



[0603] 方法 A

[0604] 在 N_2 气氛下, 将 2-(7-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚 (25mg, 0.08mmol)、2-羟基-3-甲基丁酸 (9mg, 0.08mmol)、BOP (35mg, 0.08mmol)、三乙胺 (22 μ L, 0.16mmol) 与 DMF (0.2ml) 的混合物在室温下搅拌 1 小时。反应混合物然后经由制备型反相 HPLC 纯化, 用 10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA) 洗脱, 得到 2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁烷-1-酮, 为 TFA 盐。LC/MS: m/z 421.10 ($M+H$)⁺ 于 2.76min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

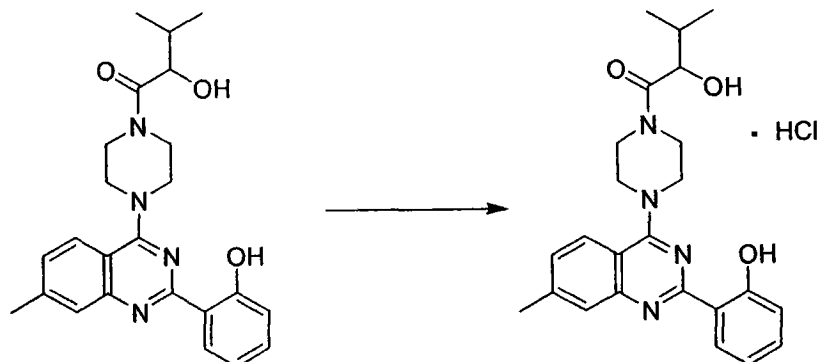
[0605] 方法 B

[0606] 向 2-(7-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚 (250mg, 0.78mmol) 的 CH_2Cl_2 (6ml) 溶液加入三乙胺 (217 μ L, 1.56mmol), 继之以加入 2-羟基-3-甲基丁酸 (120mg, 1.0mmol) 和 HATU (380mg, 1.00mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 3h, 然后用 H_2O 淬灭。将水层用 CH_2Cl_2 萃取, 经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 浓缩。经由硅胶色谱纯化, 用 0-10% EtOAc 的 50:50 CH_2Cl_2 : 己烷溶液洗脱, 得到 2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁烷-1-酮 (230mg, 70%)。LC/MS: m/z 421.3 ($M+H$)⁺ 于 2.43min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。¹HNMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.45 (m, 1H), 8.01 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.39 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 4.79 (d, J =

7.2Hz, 1H), 4.11 (dd, $J = 7.0, 5.9$ Hz, 1H), 3.87 (m, 8H), 2.52 (s, 3H), 1.91 (m, 1H), 0.88 (dd, $J = 22.8, 6.7$ Hz, 6H).

[0607] 2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁烷-1-酮盐酸盐

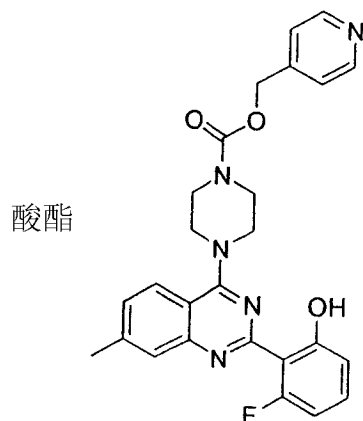
[0608]



[0609] 在惰性气氛下,向 2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁烷-1-酮 (230mg, 0.54mmol) 的 CH_2Cl_2 (3ml) 溶液加入醚 (12ml), 继之以滴加 2M HCl 醚溶液 (0.27ml, 0.54mmol), 导致沉淀的生成, 搅拌一小时, 然后真空过滤收集, 干燥, 得到 2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-3-甲基丁烷-1-酮盐酸盐 (205mg, 83 %). LC/MS: m/z 421.3 ($\text{M}+\text{H}^+$) 于 2.48min (10 % -99 % CH_3CN (0.035 % TFA) / H_2O (0.05 % TFA)). ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.25 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.48 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 7.04 (m, 2H), 4.10 (m, 5H), 3.79 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 1.90 (m, 1H), 0.87 (dd, $J = 16.3, 6.7$ Hz, 6H)

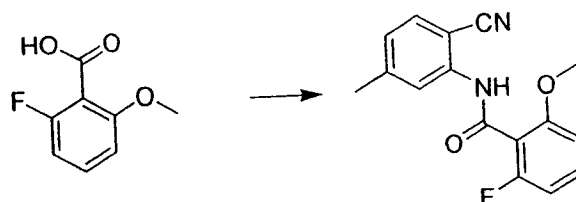
[0610] 实施例 114

[0611] (吡啶-4-基) 甲基 4-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-羧



[0612] N-(2-氰基-5-甲基-苯基)-2-氟-6-甲氧基-苯甲酰胺

[0613]

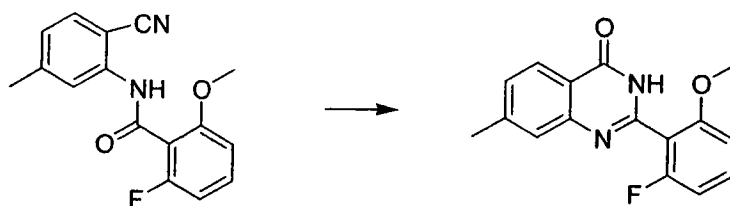


[0614] 将 6-氟-2-茴香酸 (110g, 0.70mol) 历经 15 分钟逐份加入到亚硫酸氯 (230ml,

3.2mol)、甲苯(200ml)与DMF(1ml)的混合物中。将所得混合物在室温下搅拌过夜。将溶液蒸发至干,滴加到冰浴冷却的2-氨基-4-甲基苯甲腈(92.5g,0.70mol)的吡啶(200ml)溶液中。加液漏斗用少量乙腈洗涤。将所得混合物在室温氮气氛围下搅拌过夜,随后倒入2L冰水中。将所得浆液剧烈搅拌1小时。过滤收集所生成的固体,用水洗涤两次。将滤饼溶于2L二氯甲烷,该溶液用1N aq. HCl(400ml)和饱和aq. NaCl(400ml)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,蒸发至干,得到N-(2-氰基-5-甲基苯基)-2-氟-6-甲氧基苯甲酰胺(186g,93%),为褐色固体。¹H-NMR(CDCl₃,200MHz): δ 9.09(s,1H),8.58(s,1H),7.59-7.42(m,2H),7.09-7.02(m,1H),6.94-6.83(m,2H),4.11(s,3H),2.57(s,3H)ppm.

[0615] 2-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-7-甲基-3H-喹唑啉-4-酮

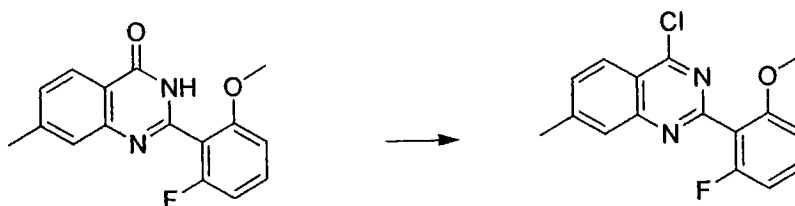
[0616]



[0617] 向N-(2-氰基-5-甲基苯基)-2-氟-6-甲氧基苯甲酰胺(31.5g,111mmol)的乙醇(626ml)悬液加入6M NaOH水溶液(205ml)。10分钟后加入30% H₂O₂水溶液(60ml),形成浆液。将反应加热至回流达18h,冷却至室温。加入NaOH(22.2g,0.56mol)和30% H₂O₂水溶液(26ml),将反应加热至回流达6小时。将反应冷却至室温,加入30% H₂O₂水溶液(45ml),将反应加热至回流达18h。将反应冷却至室温,加入NaOH(10g,0.25mol)和30% H₂O₂水溶液(70ml),将反应加热至回流达6小时。将反应冷却至室温,倒在冰(800ml)上。加入浓HCl)溶液调节pH至3-4,过滤所沉淀的灰白色固体,用水洗涤(3x40ml)。在真空下干燥固体,得到2-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-7-甲基-3H-喹唑啉-4-酮(28g,89%)。

[0618] 4-氯-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)-7-甲基喹唑啉

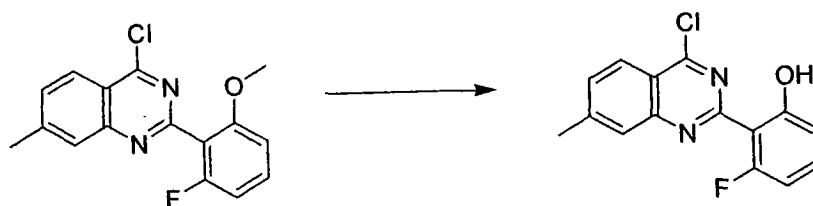
[0619]



[0620] 在N₂气氛下,将2-(2-氟-6-甲氧基苯基)-7-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(20g,70.35mmol)悬浮在苯(300ml)中,继之以加入N,N-二甲基苯胺(26.8ml,211.05mmol),然后是POCl₃(13.11ml,140.7mmol)。将反应在回流下加热,1.5h后观察到产物生成的完成。冷却至室温后,将混合物缓慢倒在1升冰上。然后将溶液用CH₂Cl₂稀释,用饱和NaHCO₃水溶液调节pH至7。分配各层,分离,用CH₂Cl₂萃取。合并所有有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩至深色的油。粗产物经过硅胶色谱纯化,用75% CH₂Cl₂/25% 己烷洗脱,得到4-氯-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)-7-甲基喹唑啉,为黄色固体(18.82g,88%)。LC/MS:m/z302.9(M+H)⁺于3.28min(10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA)).¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.22(d,J=8.5Hz,1H),7.95(s,1H),7.60(dd,J=8.6,1.5Hz,1H),7.42-7.40(m,1H),6.86-6.84(m,2H),3.81(s,3H),2.64(s,3H)

[0621] 2-(4-氯-7-甲基喹唑啉-2-基)-3-氟苯酚

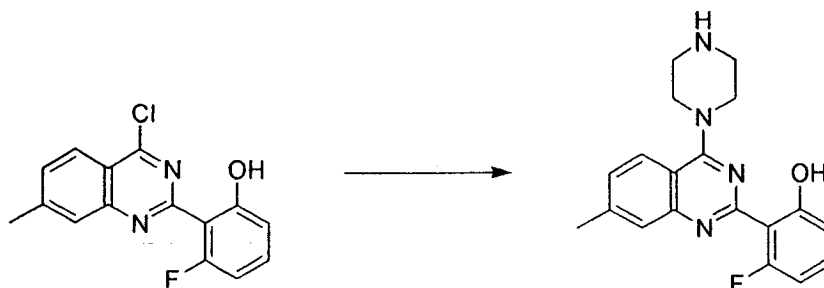
[0622]



[0623] 在 N_2 气氛下, 将 4-氯-2-(2-氟-6-甲氧基苯基)-7-甲基喹唑啉 (7.0g, 23.12mmol) 溶于 CH_2Cl_2 (110ml), 利用干冰/丙酮浴冷却至 $-50^\circ C$ 内部温度。经由加液漏斗滴加 1.0M BBr_3 的 CH_2Cl_2 溶液 (115.6ml, 115.6mmol), 同时维持内部温度在 $-50^\circ C$ 。使反应混合物升温至 $0^\circ C$, 1.5h 后反应完全。然后缓慢用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液淬灭至 pH7。在 CH_2Cl_2 与 H_2O 之间分配后, 分离混合物, 水层用 CH_2Cl_2 萃取两次。合并有机层, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩至褐色固体。经由硅胶色谱纯化, 用 75% CH_2Cl_2 /25% 己烷溶液洗脱, 得到 2-(4-氯-7-甲基喹唑啉-2-基)-3-氟苯酚, 为黄色固体 (4.37g, 66%)。LC/MS :m/z 289.1 (M+H)⁺ 于 3.71min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)). 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 8.6, 1.5Hz, 1H), 7.42-7.36 (m, 1H), 6.86-6.82 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.64 (s, 3H)

[0624] 3-氟-2-(7-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚

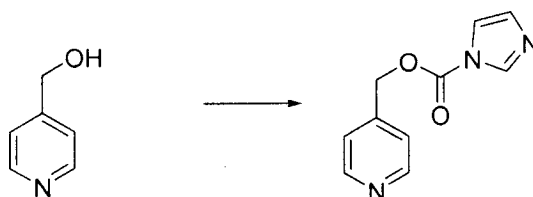
[0625]



[0626] 在 N_2 气氛下, 将 2-(4-氯-7-甲基喹唑啉-2-基)-3-氟苯酚 (4.37g, 15.14mmol) 悬浮在 CH_2Cl_2 (65ml) 中, 置于冰水浴中。向该溶液一次性加入哌嗪 (4.00g, 45.42mmol) 与三乙胺 (4.2ml, 30.28mmol) 的 CH_2Cl_2 (15ml) 溶液。搅拌反应达 30 分钟后, 在 CH_2Cl_2 与 H_2O 之间分配, 分离, 水层再用 CH_2Cl_2 萃取两次。将有机相经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩至浅黄色固体, 经由硅胶色谱纯化, 用 95% /5% CH_2Cl_2 /MeOH 混合物洗脱, 得到 3-氟-2-(7-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚 (4.32g, 85%), 为浅黄色固体。LC/MS :m/z 339.3 (M+H)⁺ 于 1.80min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)).

[0627] (吡啶-4-基)甲基 1H-咪唑-1-羧酸酯

[0628]

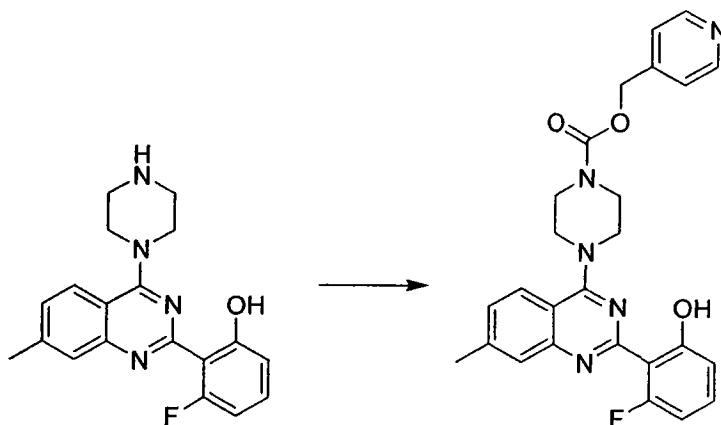


[0629] 将 (吡啶-4-基)甲醇 (2.0g, 18.3mmol) 与二(1H-咪唑-1-基)甲酮 (5.94g,

36.6mmol) 的 20ml CH_2Cl_2 溶液在 50℃ 下加热过夜。将反应用水淬灭, 用 CH_2Cl_2 萃取, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩。经由硅胶色谱纯化, 用 10-70% EtOAc 的 CH_2Cl_2 溶液洗脱, 得到 (吡啶-4-基) 甲基 1H-咪唑-1-羧酸酯 (3g, 81%)。LC/MS :m/z 204.3 (M+H)⁺ 于 0.38min (v). ¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.69 (dd, J = 4.4, 1.6Hz, 2H), 8.20 (t, J = 0.9Hz, 1H), 7.47 (t, J = 1.5Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 4.4, 1.6Hz, 2H), 7.11 (dd, J = 1.6, 0.8Hz, 1H), 5.45 (s, 2H).

[0630] (吡啶-4-基) 甲基 4-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基) 哌嗪-1-羧酸酯

[0631]

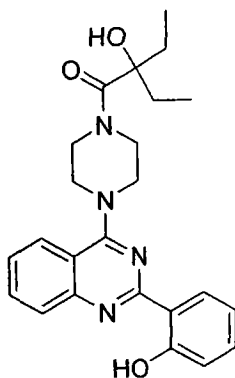


[0632] 将 3-氟-2-(7-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚 (50mg, 0.15mmol)、(吡啶-4-基) 甲基 1H-咪唑-1-羧酸酯 (53mg, 0.26mmol) 和三乙胺 (30.4mg, 0.3mmol) 加入到试管中, 继之以加入 DMSO (1ml)。将混合物在室温下搅拌 18h, 然后过滤, 经由制备型反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 (吡啶-4-基) 甲基 4-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基) 哌嗪-1-羧酸酯。LC/MS :m/z 474.30 (M+H)⁺ 于 1.19min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)).

[0633] 实施例 115

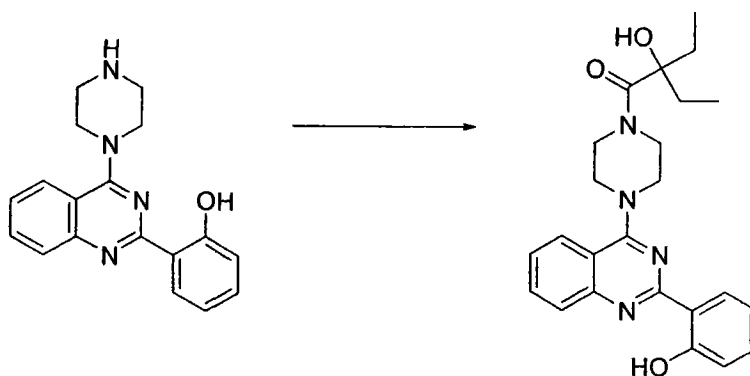
[0634] 2-乙基-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丁烷-1-酮

[0635]



[0636] 2-乙基-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丁烷-1-酮

[0637]

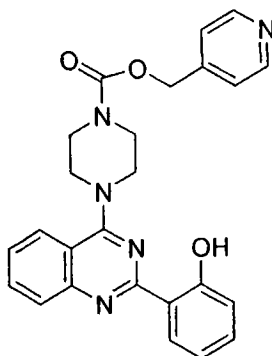


[0638] 在室温下,向 2-(4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚(70mg,0.23mmol)的 DMF(0.5ml)溶液加入 2-乙基-2-羟基丁酸(39.30mg,0.297mmol)。继之以加入三乙胺(63 μ L),然后是 HATU(113mg)的 0.5mlDMF 溶液。将反应搅拌过夜。利用反相 HPLC 纯化(10%–99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)),得到 2-乙基-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丁烷-1-酮,为 TFA 盐。LC/MS :m/z421.3(M+H)⁺ 于 2.51min(10%–99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

[0639] 实施例 116

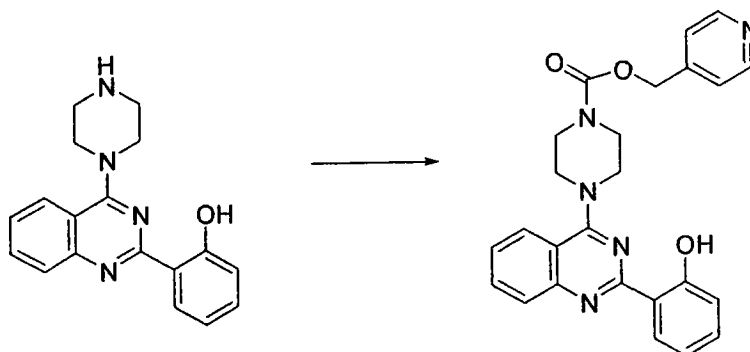
[0640] (吡啶-4-基)甲基 4-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-羧酸酯

[0641]



[0642] (吡啶-4-基)甲基 4-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-羧酸酯

[0643]



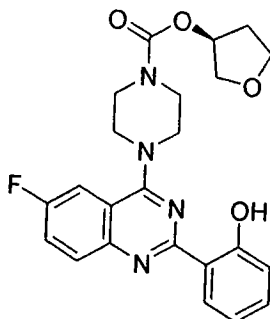
[0644] 将 2-(4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚(50mg,0.16mmol)、(吡啶-4-基)甲基 1H-咪唑-1-羧酸酯(67mg,0.32mmol)与三乙胺(45 μ L,0.32mmol)的 DMSO(500 μ L)溶液在 200℃微波合成仪中加热 10 分钟。利用反相 HPLC 纯化(10%–99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)),得到(吡啶-4-基)甲基 4-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-羧酸酯,为 TFA 盐。LC/MS :m/z442.50(M+H)⁺ 于 1.96min(10%–99% CH_3CN (0.035%

TFA)/H₂O(0.05% TFA)).

[0645] 实施例 117

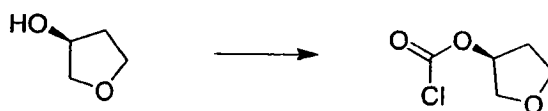
[0646] (S)-四氢呋喃-3-基-4-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-羧酸酯

[0647]



[0648] (S)-四氢呋喃-3-基氯甲酸酯

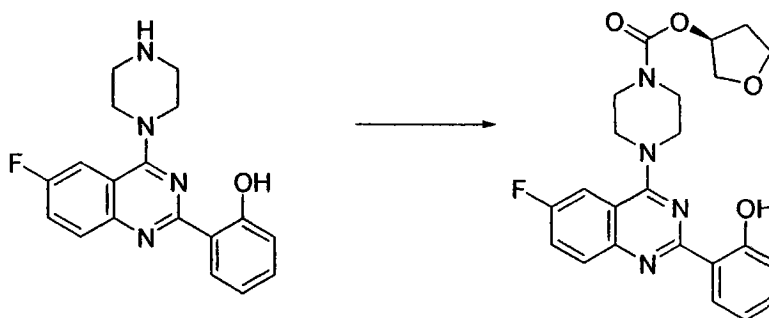
[0649]



[0650] 在 N₂ 气氛下, 将搅拌着的 (S)-四氢呋喃-3-醇 (7.9g, 90mmol) 的无水 CH₂Cl₂ (50ml) 溶液在冰浴中冷却, 缓慢加入 20% 光气的甲苯溶液 (134ml, 270mmol)。使反应升温至室温过夜, 在真空下除去溶剂, 得到 (S)-四氢呋喃-3-基氯甲酸酯 (12.1g, 85%), 为澄清液体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.42-5.39 (m, 1H), 4.01-3.84 (m, 4H), 2.31-2.13 (m, 2H)。

[0651] (S)-四氢呋喃-3-基-4-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-羧酸酯

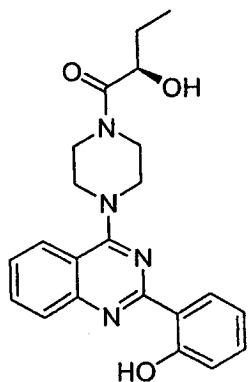
[0652]



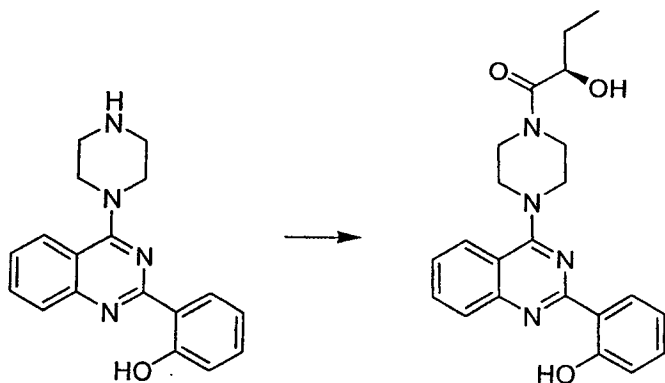
[0653] 在 0℃ 下, 向 2-(6-氟-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚 (25mg, 0.08mmol) 的 DMF (1ml) 溶液加入三乙胺 (22 μL, 0.16mmol), 继之以滴加 (S)-四氢呋喃-3-基氯甲酸酯 (12mg, 0.08mmol)。在加入氯甲酸酯后反应立即完成。利用反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA)), 得到 (S)-四氢呋喃-3-基-4-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-羧酸酯, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z 439.5 (M+H)⁺ 于 2.79min (10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA))。

[0654] 实施例 118

[0655] (R)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丁烷-1-酮



[0656] (R)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丁烷-1-酮



[0657] 方法A

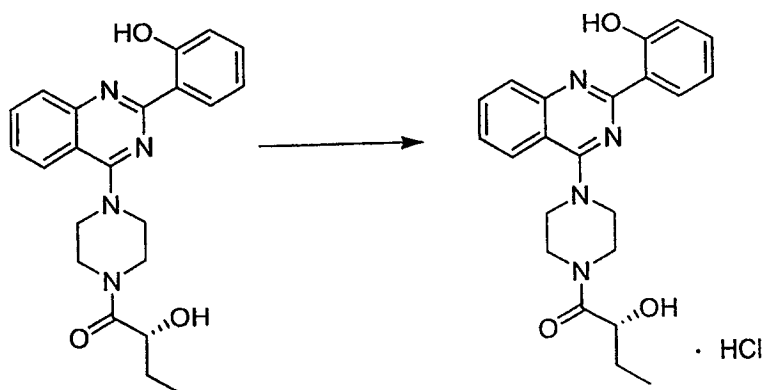
[0658] 在室温下,将2-(4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚(70mg,0.23mmol)的DMF(0.5ml)溶液加入到(R)-2-羟基丁酸(31mg,0.297mmol)中,继之以加入三乙胺(63 μ L),然后是HATU(113mg)的0.5ml DMF溶液。将反应搅拌过夜。利用反相HPLC纯化(10%–99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)),得到(R)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丁烷-1-酮,为TFA盐。LC/MS :m/z 393.30 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于2.22min(10%–99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

[0659] 方法B

[0660] 向2-(4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚(250mg,0.82mmol)的 CH_2Cl_2 (6ml)溶液加入三乙胺(227 μ L,1.63mmol),继之以加入(R)-2-羟基丁酸(110mg,1.06mmol)和HATU(380mg,1.00mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3h,然后用 H_2O 淬灭。将水层用 CH_2Cl_2 萃取两次,经 MgSO_4 干燥,过滤,浓缩。经由硅胶色谱纯化,用0–10% EtOAc的50 : 50 CH_2Cl_2 : 己烷溶液洗脱,得到(R)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丁烷-1-酮(280mg,88%)。LC/MS :m/z 393.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于2.17min(10%–99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。¹H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.47(m,1H),8.12(d, J = 8.3Hz,1H),7.89(m,2H),7.57(m,1H),7.40(m,1H),6.96(m,2H),4.92(d, J = 7.1Hz,1H),3.88(m,8H),1.67(m,1H),1.51(m,1H),0.91(t, J = 7.4Hz,3H)。

[0661] (R)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丁烷-1-酮
盐酸盐

[0662]

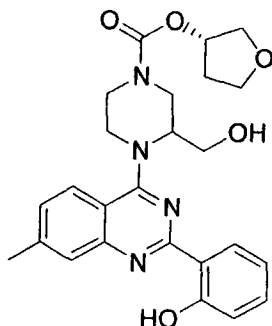


[0663] 在 N_2 气氛下, 向 (R)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丁烷-1-酮 (280mg, 0.71mmol) 的 CH_2Cl_2 溶液加入 2M HCl 醚溶液 (0.355ml, 0.71mmol), 继之以加入醚, 导致沉淀的生成, 搅拌一小时, 然后过滤, 干燥, 得到 (R)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丁烷-1-酮盐酸盐 (272mg, 90%)。LC/MS: m/z 393.1 ($M+H$)⁺ 于 2.23min (10%–99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)). ¹H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.27 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 4.26 (dd, $J = 7.7, 4.8$ Hz, 1H), 4.03 (m, 4H), 3.79 (m, 5H), 1.65 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

[0664] 实施例 119

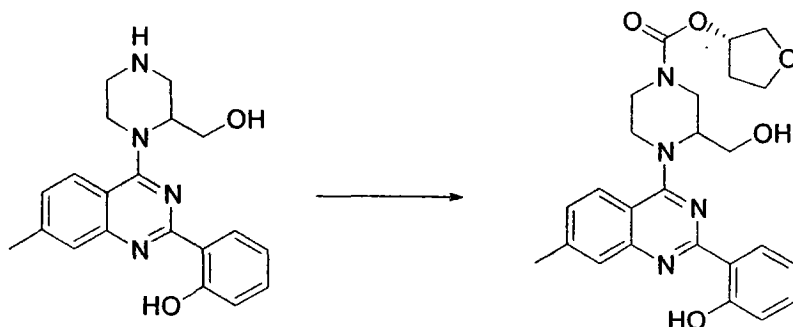
[0665] (S)-3-羟甲基-4-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌嗪-1-羧酸四氢-呋喃-3-基酯

[0666]



[0667] (S)-3-羟甲基-4-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌嗪-1-羧酸四氢-呋喃-3-基酯

[0668]



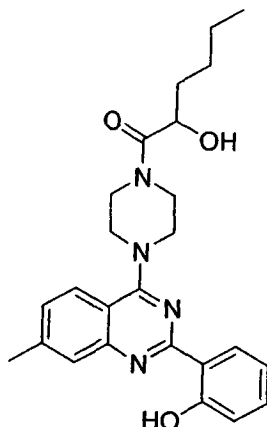
[0669] 在 0℃ 下, 向 2-[4-(2-羟甲基-哌嗪-1-基)-7-甲基-喹唑啉-2-基]-苯酚 (69.2mg, 0.19mmol) 的 650 μ LCH_2Cl_2 溶液加入 (S)-四氢-呋喃-3-醇-氯甲酸酯 (26.8mg,

0.17mmol)、继之以三乙胺 (30 μ L, 0.22mmol)。将反应混合物搅拌一小时, 然后用 5ml CH_2Cl_2 和 5ml 水稀释, 分离有机层, 经 Na_2SO_4 干燥。在减压下除去溶剂, 对残余物进行纯化, 用 30-100% EtOAc-己烷洗脱, 得到所需产物。LC/MS :m/z465.2 (M+H)⁺ 于 2.5min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

[0670] 实施例 120

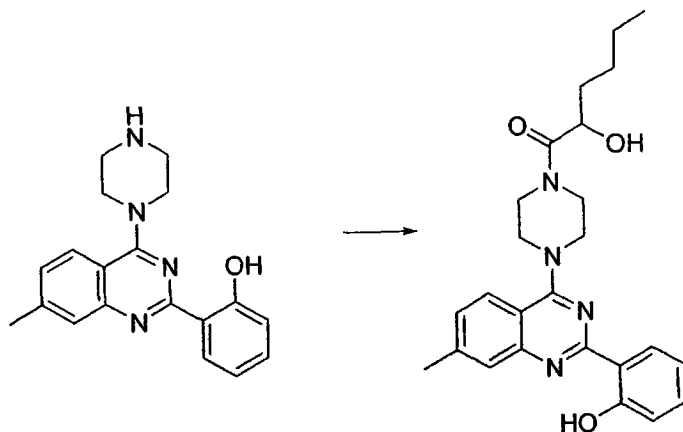
[0671] 2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)己烷-1-酮

[0672]



[0673] 2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)己烷-1-酮。

[0674]

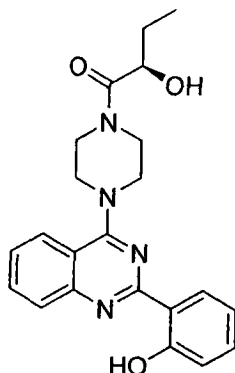


[0675] 将 2-(7-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚 (70mg, 0.22mmol) 的 DMF (0.5ml) 溶液加入到 2-羟基己酸 (37.5mg, 0.284mmol) 中。继之以在室温下加入三乙胺 (61 μ L), 然后是 HATU (108mg) 的 0.5ml DMF 溶液。将反应搅拌过夜。利用反相 HPLC 纯化 (10-99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)), 得到 2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)己烷-1-酮, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z435.3 (M+H)⁺ 于 2.65min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

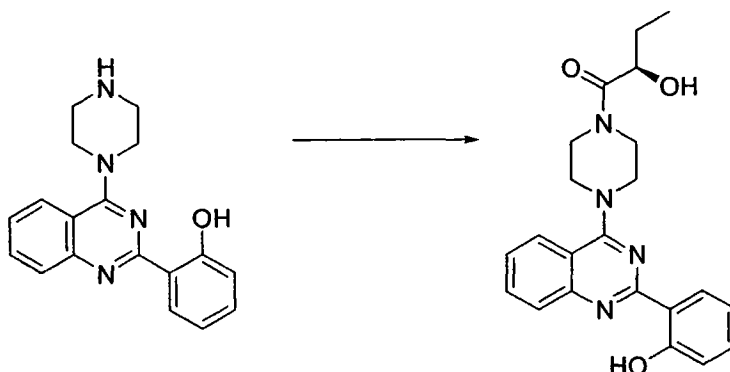
[0676] 实施例 121

[0677] (R)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丁烷-1-酮

[0678]



[0679] (R)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丁烷-1-酮
[0680]

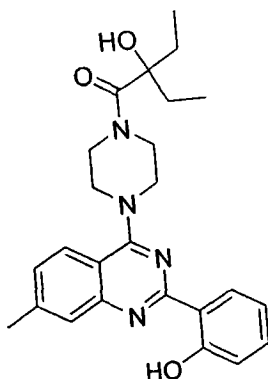


[0681] 将 2-(4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚 (70mg, 0.23mmol) 的 DMF (0.5ml) 溶液加入到 (R)-2-羟基丁酸 (31mg, 0.297mmol) 中。继之以在室温下加入三乙胺 (63 μ L), 然后是 HATU (113mg) 的 0.5ml DMF 溶液。将反应搅拌过夜。利用反相 HPLC 纯化 (10-99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 (R)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丁烷-1-酮, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z 393.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.21min (10-99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)).

[0682] 实施例 122

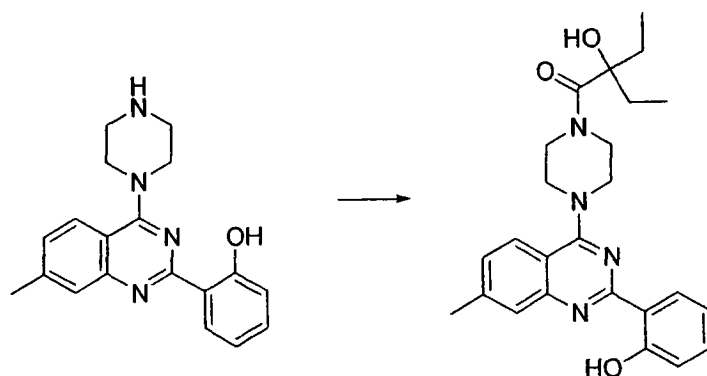
[0683] 2-乙基-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丁烷-1-酮

[0684]



[0685] 2-乙基-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丁烷-1-酮

[0686]

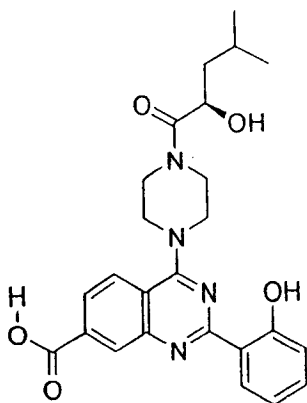


[0687] 将 2-(7-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚 (70mg, 0.22mmol) 的 DMF (0.5ml) 溶液加入到 2-乙基-2-羟基丁酸 (37.5mg, 0.284mmol) 中。继之以在室温下加入三乙胺 (61 μ L), 然后是 HATU (108mg) 的 0.5ml DMF 溶液。将反应搅拌过夜。利用反相 HPLC 纯化 (10-99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 2-乙基-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丁烷-1-酮, 为 TFA 盐。LC/MS : m/z 435.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.56min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[0688] 实施例 123

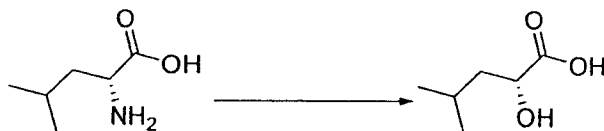
[0689] 4-[4-((R)-2-羟基-4-甲基-戊酰基)-哌嗪-1-基]-2-(2-羟基-苯基)-喹唑啉-7-羧酸

[0690]



[0691] (R)- α -羟基异己酸

[0692]



[0693] 向冷却 (0-5 $^{\circ}\text{C}$) 的 D-亮氨酸 (200g, 1.5mol) 的硫酸 (3L, 1M) 溶液滴加亚硝酸钠 (240g, 3.5mol) 的水 (1L) 溶液, 同时维持温度在 0-5 $^{\circ}\text{C}$ 之间。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将溶液用氯化钠饱和, 用叔丁基甲基醚萃取 (3x)。合并有机层, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 在真空中除去溶剂。分离 (R)- α -羟基异己酸, 为白色固体, 收率 67% (132g)。

[0694] (R)-1-(4-苄基-哌嗪-1-基)-2-羟基-4-甲基-戊烷-1-酮

[0695]



[0696] 向冷却 ($0-5^{\circ}\text{C}$) 的 (R)- α -羟基异己酸 (64.5g, 0.5mol)、1-苄基哌嗪 (88g, 0.5mol) 与三乙胺 (71ml, 0.5mol) 的 CH_2Cl_2 (850ml) 溶液逐份加入 HOBt (68g, 0.5mol) 和 EDCI $\cdot$ HCl (96g, 0.5mol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将有机层用水洗涤 (3x), 用盐水洗涤一次, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 在真空中除去溶剂。粗的 (R)-1-(4-苄基-哌嗪-1-基)-2-羟基-4-甲基-戊烷-1-酮 (132g, 91%) 无需进一步纯化即可用于下一步。

[0697] (R)-2-羟基-4-甲基-1-哌嗪-1-基-戊烷-1-酮

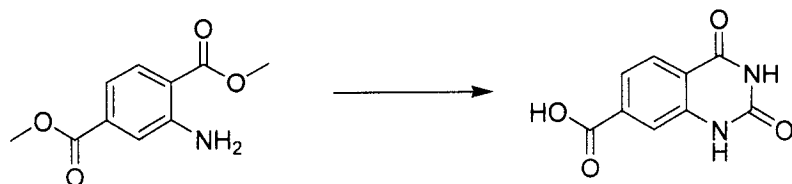
[0698]



[0699] 向 1-(4-苄基-哌嗪-1-基)-2-羟基-4-甲基-戊烷-1-酮 (132g) 的甲醇 (1L) 溶液加入 Pd/C (20g, 10 重量% 披钨碳)。将反应混合物在室温氢气气氛下搅拌过夜。通过 C 盐过滤反应混合物, 在真空中除去溶剂。得到 (R)-2-羟基-4-甲基-1-哌嗪-1-基-戊烷-1-酮, 为油 (68g, 74%)。

[0700] 1,2,3,4-四氢-2,4-二氧化喹唑啉-7-羧酸

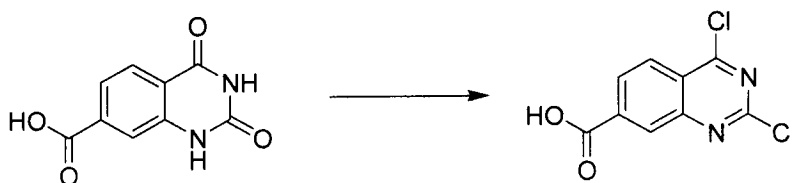
[0701]



[0702] 向搅拌着的二甲基 2-氨基苯-1,4-二酸酯 (10.5g, 50mmol) 与 AcOH (3.4ml, 60mmol) 在 H_2O (200ml) 中的混合物加入 KOCN (8.1g, 100mmol)。将反应混合物在 100°C 下加热 3h。在冰浴中冷却后, 向混合物缓慢加入 NaOH (24g, 600mmol), 在室温下搅拌另外 3h。用浓 HCl 酸化, 导致黄色固体的生成, 过滤, 用水洗涤, 在真空中干燥 (8.3g)。NMR 数据显示该固体由所需 1,2,3,4-四氢-2,4-二氧化喹唑啉-7-羧酸与副产物的 3:1 混合物组成。该混合物无需进一步纯化即可用于下一步。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.98 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.67 (dd, $J = 8.2, 1.4\text{Hz}$, 1H)。

[0703] 2,4-二氯喹唑啉-7-羧酸

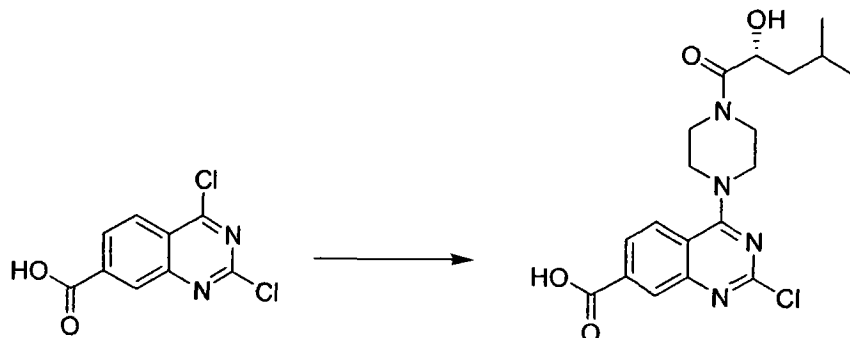
[0704]



[0705] 将 1,2,3,4-四氢-2,4-二氧化喹唑啉-7-羧酸 (1.0g, 4.9mmol)、 POCl_3 (10ml) 与二甲基苯胺 (0.5ml, 3.94mmol) 的混合物在 90°C 下加热 3h。将反应混合物冷却, 倒在

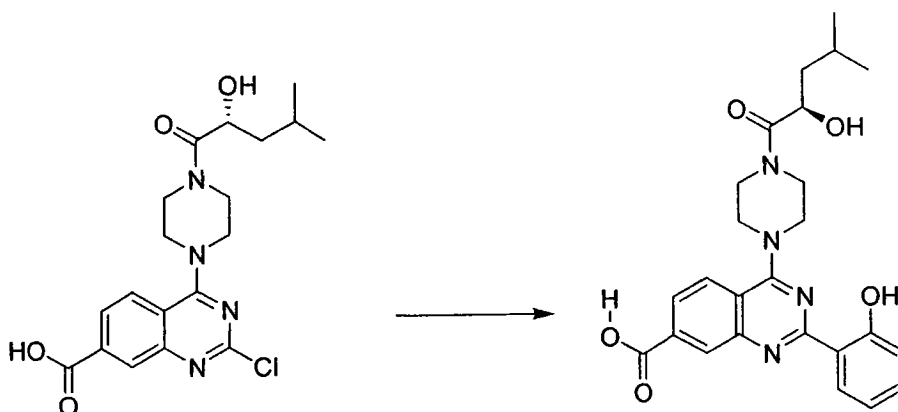
冰上,用 EtOAc 萃取。合并萃取液,用水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,浓缩。经由硅胶色谱纯化,用 0-10% MeOH/ CH_2Cl_2 洗脱,得到 2,4-二氯喹唑啉-7-羧酸,为黄色固体 (0.45g, 38%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.46 (d, $J = 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.42 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H), 8.30 (dd, $J = 8.6, 1.5\text{Hz}$, 1H); LC/MS :m/z 243.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 于 2.49min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

[0706] 2-氯-4-[4-((R)-2-羟基-4-甲基-戊酰基)-哌嗪-1-基]-喹唑啉-7-羧酸
[0707]



[0708] 向 2,4-二氯喹唑啉-7-羧酸 (0.45g, 1.9mmol) 的 CH_2Cl_2 (20ml) 溶液加入 (R)-2-羟基-4-甲基-1-哌嗪-1-基-戊烷-1-酮 (0.37g, 1.9mmol) 和三乙胺 (0.52ml, 3.7mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后经由硅胶色谱纯化,用 0-10% MeOH/ CH_2Cl_2 洗脱,得到 2-氯-4-[4-((R)-2-羟基-4-甲基-戊酰基)-哌嗪-1-基]-喹唑啉-7-羧酸 (0.58g, 77%)。LC/MS :m/z 407.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 于 2.44min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

[0709] 4-[4-((R)-2-羟基-4-甲基-戊酰基)-哌嗪-1-基]-2-(2-羟基-苯基)-喹唑啉-7-羧酸
[0710]



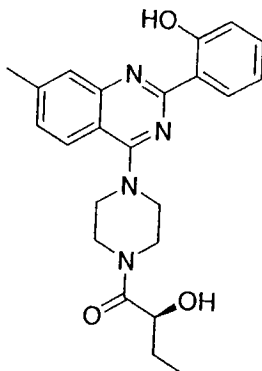
[0711] 在密封的微波小瓶中,将 2-氯-4-[4-((R)-2-羟基-4-甲基-戊酰基)-哌嗪-1-基]-喹唑啉-7-羧酸 (114mg, 0.28mmol)、2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯酚 (88 μL , 0.42mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (14mg, 0.017mmol) 与 K_2CO_3 (155mg, 1.1mmol) 在 DMF (4ml) 和 H_2O (1ml) 中的混合物在 170 $^{\circ}\text{C}$ 下加热 6 分钟。过滤,蒸发溶剂,混合物用制备型 HPLC 纯化 (10-99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)), 得到 4-[4-((R)-2-羟基-4-甲基-戊酰基)-哌嗪-1-基]-2-(2-羟基-苯基)-喹唑啉-7-羧酸, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z 465.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 于 2.50min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

TFA)).

[0712] 实施例 124

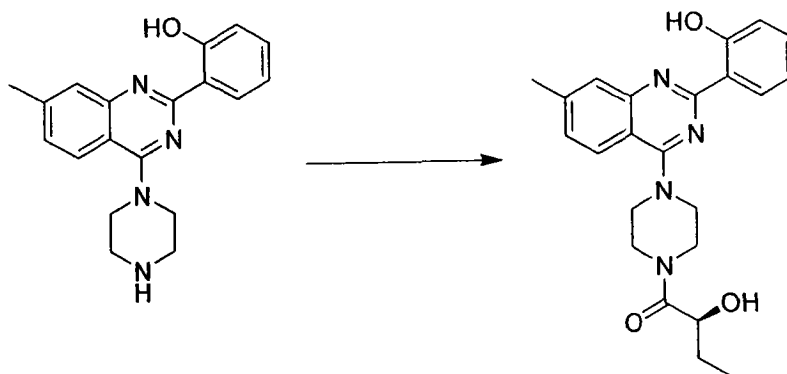
[0713] (S)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丁烷-1-酮

[0714]



[0715] (S)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丁烷-1-酮

[0716]



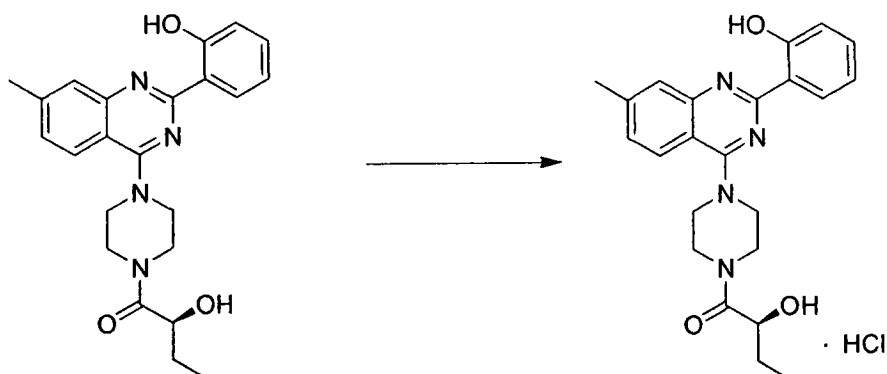
[0717] 方法 A: 将 2-(7-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚 (70mg, 0.22mmol) 的 DMF (0.5ml) 溶液加入到 (S)-2-羟基丁酸 (31mg, 0.297mmol) 中。继之以在室温下加入三乙胺 (63 μ L), 然后是 HATU (113mg) 的 0.5ml DMF 溶液。将反应搅拌过夜。利用反相 HPLC 纯化 (10-99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 (S)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丁烷-1-酮, 为 TFA 盐。LC/MS: m/z 407.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.31min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[0718] 方法 B: 向 2-(7-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚 (250mg, 0.78mmol) 的 CH_2Cl_2 (6ml) 溶液加入三乙胺 (217 μ L, 1.56mmol), 继之以加入 (S)-2-羟基丁酸 (105mg, 1.0mmol) 和 HATU (380mg, 1.00mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 3h, 然后用 H_2O 淬灭。将水层用 CH_2Cl_2 萃取两次, 经 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩。经由硅胶色谱纯化, 用 0-10% EtOAc 的 50:50 CH_2Cl_2 : 己烷溶液洗脱, 得到 (S)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丁烷-1-酮 (300mg, 95%)。LC/MS: m/z 407.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.31min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.45 (m, 1H), 8.01 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.39 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 4.92 (d, J = 7.0Hz, 1H), 4.28 (q, J = 6.5Hz, 1H), 3.89 (m, 8H), 2.52 (s, 3H), 1.67 (m, 1H), 1.51 (m, 1H),

0.91(t, J = 7.4Hz, 3H)

[0719] (S)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丁烷-1-酮盐酸盐

[0720]

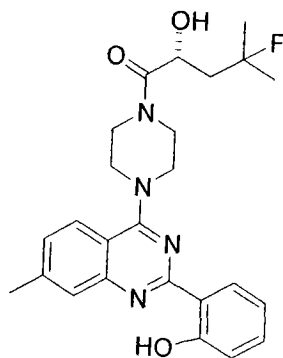


[0721] 向(S)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丁烷-1-酮(300mg, 0.73mmol)的CH₂Cl₂溶液加入2M HCl醚溶液(0.365ml, 0.73mmol), 继之以加入醚, 直至盐沉淀出来, 搅拌一小时, 真空过滤收集, 干燥, 得到(S)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丁烷-1-酮盐酸盐(270mg, 84%)。LC/MS:m/z407.5(M+H)⁺于2.31min(10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA))。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.26(dd, J = 7.9, 1.6Hz, 1H), 8.07(d, J = 8.6Hz, 1H), 7.73(s, 1H), 7.47(m, 2H), 7.03(m, 2H), 4.26(dd, J = 7.7, 4.8Hz, 1H), 4.08(m, 4H), 3.79(m, 4H), 2.53(s, 3H), 1.65(m, 1H), 1.50(m, 1H), 0.89(t, J = 7.4Hz, 3H)。

[0722] 实施例 125

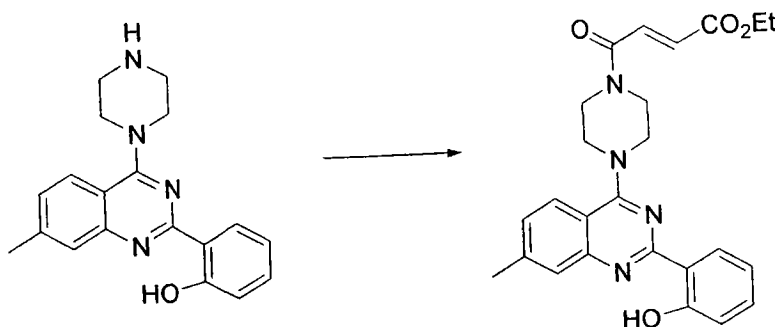
[0723] (R)-4-氟-2-羟基-1-{4-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌嗪-1-基}-4-甲基-戊烷-1-酮

[0724]



[0725] 4-{4-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌嗪-1-基}-4-氧代-丁-2-烯酸乙基酯

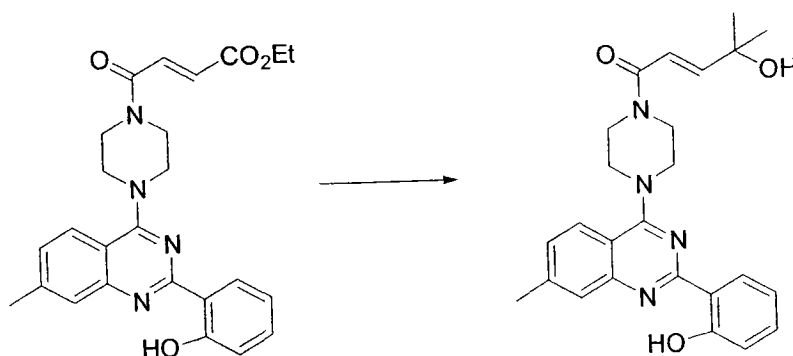
[0726]



[0727] 在室温下,向 2-(7-甲基-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-2-基)-苯酚 (787mg, 2.46mmol) 的 8ml CH_2Cl_2 溶液先后加入丁-2-烯二酸一乙基酯 (531mg, 3.69mmol)、三乙胺 (686 μL , 4.92mmol)、BOP (1.63g, 3.69mmol)。将反应混合物搅拌 20min,用水和 CH_2Cl_2 稀释。分离有机层,经 Na_2SO_4 干燥,在减压下除去溶剂,得到油。残余物经过正相 LC 纯化,用 10-100% EtOAc-己烷洗脱,得到 4-{4-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌嗪-1-基}-4-氧代-丁-2-烯酸乙基酯 (1.00g, 91% 收率)。LC/MS :m/z 447.3 (M+H)⁺ 于 2.93min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

[0728] 4-羟基-1-{4-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌嗪-1-基}-4-甲基-戊-2-烯-1-酮

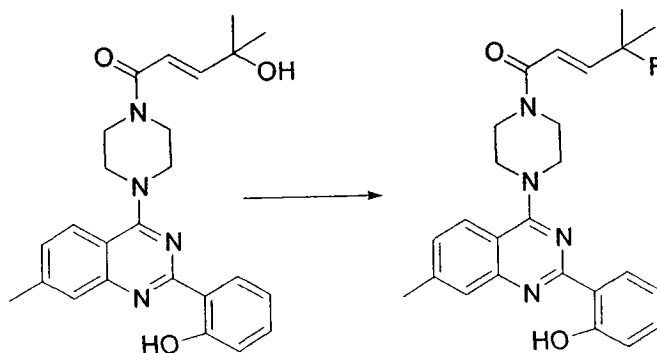
[0729]



[0730] 在 -20°C 下,向 4-{4-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌嗪-1-基}-4-氧代-丁-2-烯酸乙基酯 (655mg, 1.47mmol) 的 2ml 二乙醚溶液加入溴化甲基镁 (8.4ml, 11.7mmol, 1.4M THF/甲苯溶液),使反应混合物历经 15 分钟升温至 0°C 。混合物用 10ml 水和 15ml CH_2Cl_2 稀释。过滤所得乳液,分离有机层,经 Na_2SO_4 干燥。在减压下除去溶剂,得到醇。LC/MS :m/z 433.5 (M+H)⁺ 于 2.56min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

[0731] 4-氟-1-{4-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌嗪-1-基}-4-甲基-戊-2-烯-1-酮

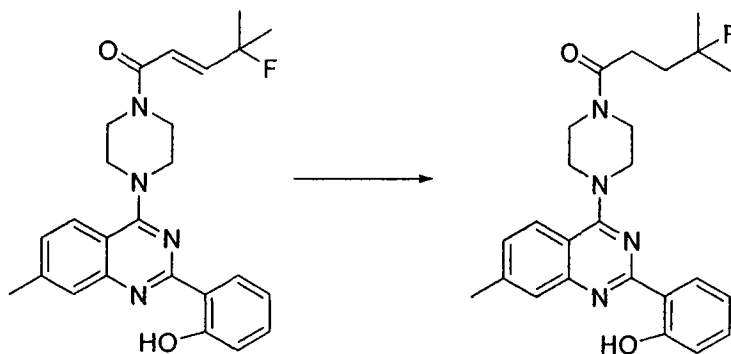
[0732]



[0733] 在 -78°C 下, 向 4-羟基-1-{4-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌嗪-1-基}-4-甲基-戊-2-烯-1-酮 (330mg, 0.76mmol) 的 3ml CH_2Cl_2 溶液加入三氟化(二乙氨基)硫 (185mg, 1.15mmol)。将反应混合物在 -78°C 下搅拌 2.5h。反应混合物用 10ml 水和 10ml CH_2Cl_2 稀释。分离有机层, 经 Na_2SO_4 干燥, 在减压下除去溶剂, 得到油。残余物经过正相 LC 纯化, 用 10-100% EtOAc-己烷洗脱, 得到 4-氟-1-{4-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌嗪-1-基}-4-甲基-戊-2-烯-1-酮 (133mg, 40% 收率)。LC/MS :m/z 435. 4. 3(M+H)⁺ 于 2.92min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

[0734] 4-氟-1-{4-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌嗪-1-基}-4-甲基-戊烷-1-酮

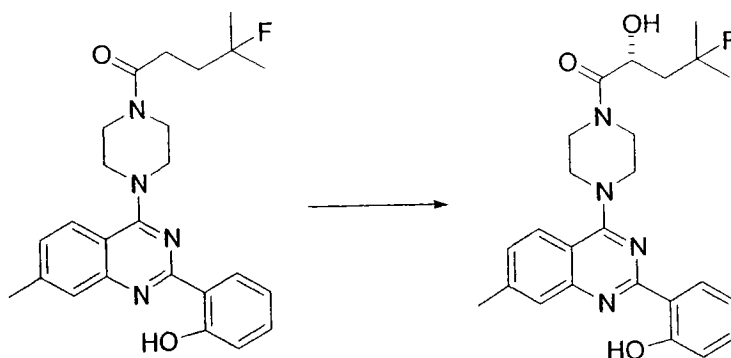
[0735]



[0736] 向 4-氟-1-{4-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌嗪-1-基}-4-甲基-戊-2-烯-1-酮 (228mg) 的 1.5ml 甲醇溶液加入 Pd/C (34mg, 10 重量% 披钯碳), 反应混合物用氢气氢化 1h。通过 C 盐过滤所得混合物, 除去溶剂, 得到 4-氟-1-{4-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌嗪-1-基}-4-甲基-戊烷-1-酮。LC/MS :m/z 437. 4(M+H)⁺ 于 2.86min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

[0737] (R)-4-氟-2-羟基-1-{4-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌嗪-1-基}-4-甲基-戊烷-1-酮

[0738]

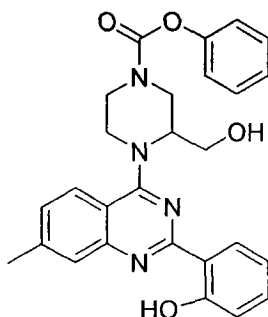


[0739] 在 -78°C 下,向4-氟-1-[4-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌嗪-1-基]-4-甲基-戊烷-1-酮(225mg,0.53mmol)的500 μL THF溶液加入2.7M LDA溶液(0.8ml,2.1mmol)。将所得溶液在 -78°C 下搅拌25min,然后缓慢加入(1R)-(-)-(10-樟脑磺酰基)氧氮杂环丙烷(361mg,1.6mmol)的1.5ml THF溶液。使反应混合物历经30min升温至 -45°C ,然后用水和 CH_2Cl_2 稀释。分离有机层,经 Na_2SO_4 干燥,在减压下除去溶剂。残余物经过制备型反相HPLC纯化,用10-99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA),得到(R)-4-氟-2-羟基-1-[4-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌嗪-1-基]-4-甲基-戊烷-1-酮,为TFA盐。LC/MS: m/z 453.4($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$ 于2.79min(10%-99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

[0740] 实施例 126

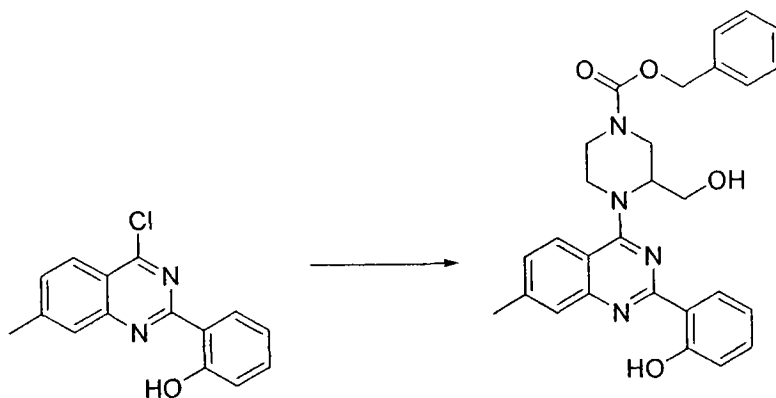
[0741] 3-羟甲基-4-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌嗪-1-羧酸苄基酯

[0742]



[0743] 3-羟甲基-4-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌嗪-1-羧酸苄基酯

[0744]

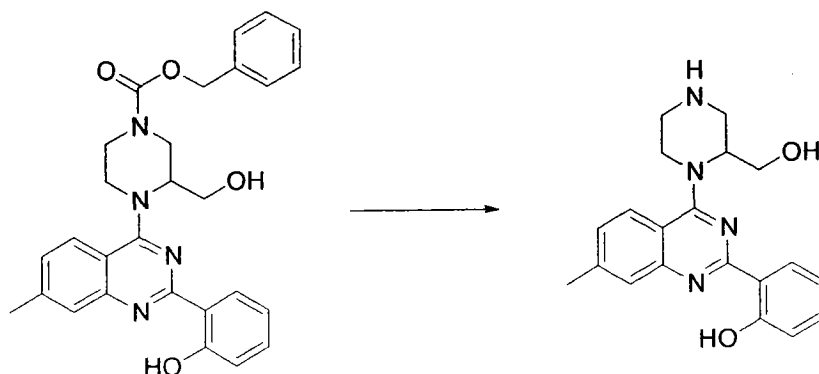


[0745] 向2-(4-氯-7-甲基-喹唑啉-2-基)-苯酚(245mg,0.91mmol)的3.0ml CH_2Cl_2 溶

液加入 3-羟甲基-哌嗪-1-羧酸苄基酯 (226mg, 0.58mmol) 和三乙胺 (190 μ L, 1.37mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 12 小时, 加入另外的 3-羟甲基-哌嗪-1-羧酸苄基酯 (100mg, 0.4mmol) 和三乙胺 (200 μ L, 1.4mmol), 将反应混合物在 40 $^{\circ}$ C 下加热 6h。将反应混合物冷却, 用 5ml CH_2Cl_2 和 5ml 水稀释, 分离有机层, 经 Na_2SO_4 干燥。在减压下除去溶剂, 残余物经过硅胶色谱纯化, 用 20-85% EtOAc/己烷洗脱, 得到 3-羟甲基-4-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌嗪-1-羧酸苄基酯 (216mg, 65%)。LCMS :m/z485 (M+H) $^{+}$ 于 3.03min (10% -99% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$)。

[0746] 2-[4-(2-羟甲基-哌嗪-1-基)-7-甲基-喹唑啉-2-基]-苯酚

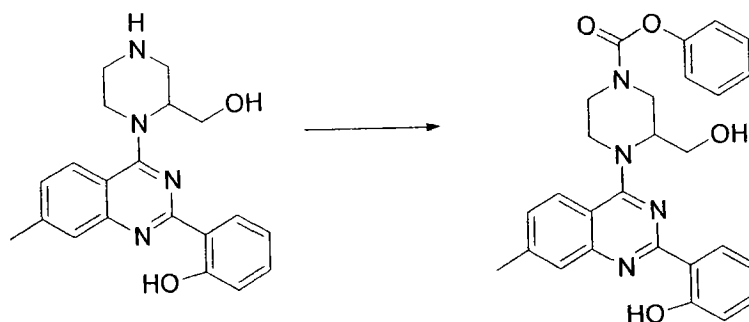
[0747]



[0748] 向 3-羟甲基-4-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌嗪-1-羧酸苄基酯 (200mg, 0.41mmol) 的 1.7ml 甲醇溶液加入 39mg Pd/C (10% wt 披钯碳)。将反应混合物在氢气氛下搅拌 3h。通过 C 盐过滤混合物, 除去溶剂, 得到 2-[4-(2-羟甲基-哌嗪-1-基)-7-甲基-喹唑啉-2-基]-苯酚。LCMS :m/z351.2 (M+H) $^{+}$ 于 2.11min (10% -99% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$)。

[0749] 3-羟甲基-4-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌嗪-1-羧酸苄基酯

[0750]

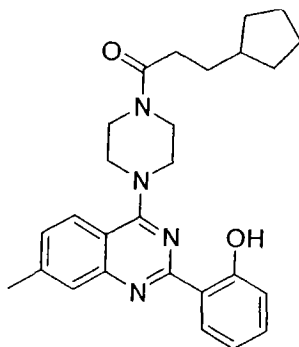


[0751] 在 0 $^{\circ}$ C 下, 向 2-[4-(2-羟甲基-哌嗪-1-基)-7-甲基-喹唑啉-2-基]-苯酚 (31.9mg, 0.091mmol) 的 300 μ LCH_2Cl_2 溶液先后加入三乙胺 (13.9 μ L) 和苯基氯甲酸酯 (14.3mg, 0.091mmol)。将反应混合物搅拌 30min, 升温至室温, 搅拌另外 40 分钟。此阶段结束后, 除去溶剂, 将残余物溶于 DMSO, 经过制备型反相 HPLC 纯化, 使用 10-99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA) 作为洗脱剂, 得到 3-羟甲基-4-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌嗪-1-羧酸苄基酯, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z471.2 (M+H) $^{+}$ 于 2.93min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

[0752] 实施例 127

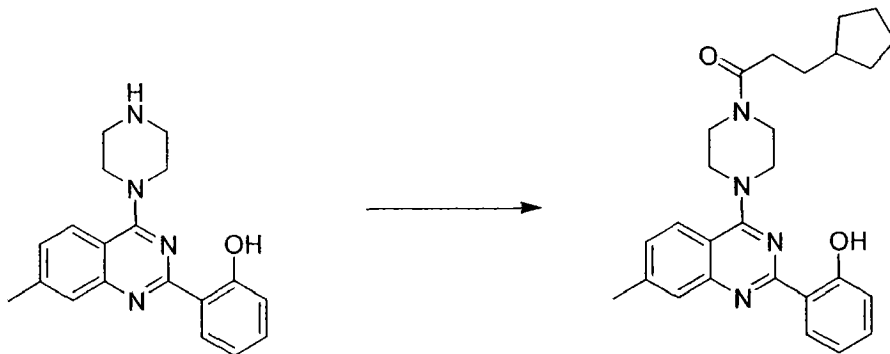
[0753] 3-环戊基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙烷-1-酮

[0754]



[0755] 3-环戊基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙烷-1-酮

[0756]



[0757] 方法A

[0758] 向 2-(7-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚 (53mg, 0.17mmol) 先后加入 3-环戊基丙酰氯 (29mg, 0.19mmol) 的 550 μ LCH₂Cl₂ 溶液和三乙胺 (28 μ L, 0.2mmol)。将混合物在 0℃ 下搅拌 20 分钟。加入 H₂O 和 CH₂Cl₂ 后, 分离各相, 有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 在真空中浓缩。利用制备型反相 HPLC 纯化 (10-99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA)), 得到 3-环戊基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙烷-1-酮, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z445.5(M+H)⁺ 于 2.32min(10%-99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA))。

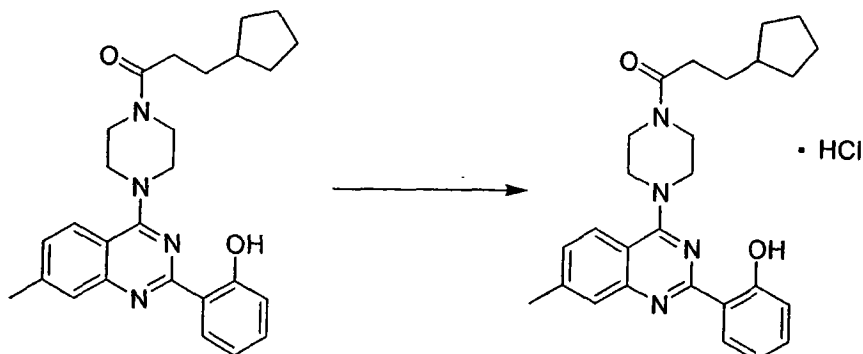
[0759] 方法B

[0760] 在 N₂ 气氛下搅拌 2-(7-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚 (200mg, 0.62mmol) 的 CH₂Cl₂ (6.0ml) 溶液。然后加入三乙胺 (170 μ L, 1.24mmol), 将反应冷却至 -10 至 -20℃。加入 3-环戊基丙酰氯 (96 μ L 在 600 μ LTHF 中的溶液, 0.62mmol) 后, 将反应混合物搅拌 30 分钟。加入 CH₂Cl₂, 将有机相用 H₂O 洗涤 2x, 经 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩。经由硅胶色谱纯化, 用 0-10% EtOAc 的 50:50CH₂Cl₂: 己烷溶液洗脱, 得到 3-环戊基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙烷-1-酮 (240mg, 86%)。LC/MS :m/z445.50(M+H)⁺ 于 3.07min(10%-99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA))。 ¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.45(dd, J = 8.2, 1.8Hz, 1H), 8.00(d, J = 8.5Hz, 1H), 7.69(s, 1H), 7.39(m, 2H), 6.95(m, 2H), 3.95(dd, J = 19.9, 5.6Hz, 4H), 3.74(m, 4H),

2.52(s, 3H), 2.38(t, J = 7.8Hz, 2H), 1.76(m, 3H), 1.55(m, 6H), 1.16(m, 2H).

[0761] 3-环戊基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙烷-1-酮盐酸盐

[0762]

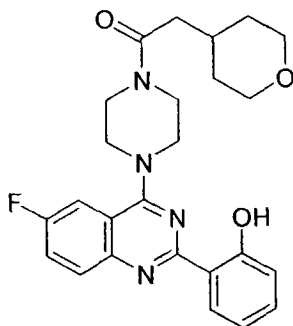


[0763] 在 N_2 气氛下, 将 1M HCl 的二乙醚溶液 (0.54ml, 0.54mmol) 滴加到搅拌着的 3-环戊基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙烷-1-酮 (240mg, 0.54mmol) 的 CH_2Cl_2 (20ml) 溶液中。10min 后加入醚, 直至生成沉淀。过滤收集固体, 在真空下干燥, 得到 3-环戊基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙烷-1-酮盐酸盐 (230mg, 88%)。LC/MS: m/z 445.30 ($M+H$)⁺ 于 3.08min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)). ¹H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.26(d, J = 8.0Hz, 1H), 8.09(d, J = 8.5Hz, 1H), 7.78(s, 1H), 7.50-7.46(m, 2H), 7.09(d, J = 8.1Hz, 1H), 7.04-7.00(m, 1H), 4.15-4.11(m, 4H), 3.79-3.74(m, 4H), 2.54(s, 3H), 2.37(t, J = 7.7Hz, 2H), 1.82-1.74(m, 3H), 1.60-1.45(m, 6H), 1.12-1.08(m, 2H)。

[0764] 实施例 128

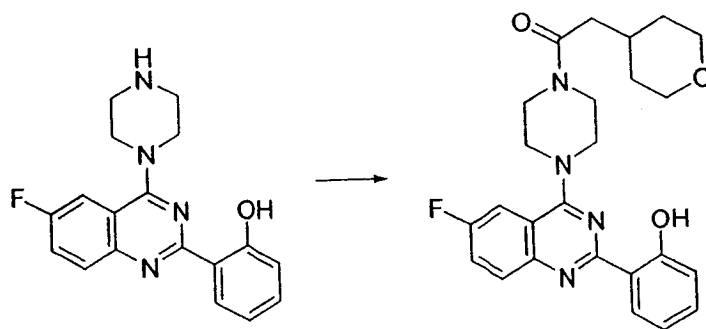
[0765] 1-(4-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酮

[0766]



[0767] 1-(4-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酮

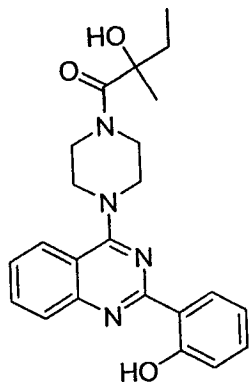
[0768]



[0769] 将 2-(6-氟-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚 (25mg, 0.077mmol)、2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酸 (14.3mg, 0.10mmol)、三乙胺 (22 μ L, 0.154mmol) 和 HATU (38mg, 0.10mmol) 在 DMF (1ml) 中搅拌过夜。经由反相 HPLC 纯化 (10–99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 1-(4-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酮 TFA 盐。LC/MS: m/z 451.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.60min (10%–99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

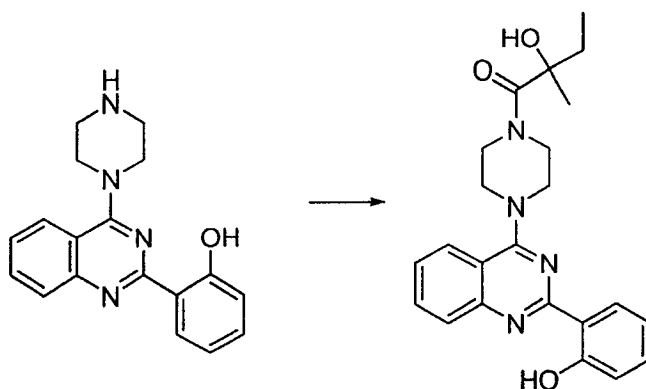
[0770] 实施例 129

[0771] 2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁烷-1-酮



[0772] 2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁烷-1-酮

[0773]



[0774] 将 2-(4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚 (70mg, 0.23mmol) 的 DMF (0.5ml) 溶液加入到 2-羟基-2-甲基丁酸 (39.3mg, 0.297mmol) 中。继之以在室温下加入三乙胺 (63 μ L) 和 HATU (113mg) 的 0.5ml DMF 溶液。

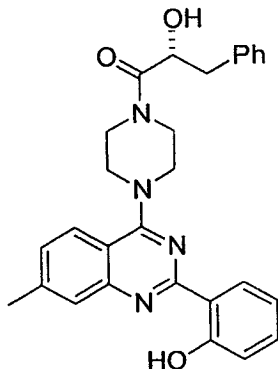
[0775] 将反应搅拌过夜。利用反相 HPLC 纯化 (10–99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁烷-1-酮, 为 TFA 盐。LC/MS: m/z 407.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.31min (10%–99% CH_3CN (0.035% TFA) /

H₂O(0.05% TFA)).

[0776] 实施例 130

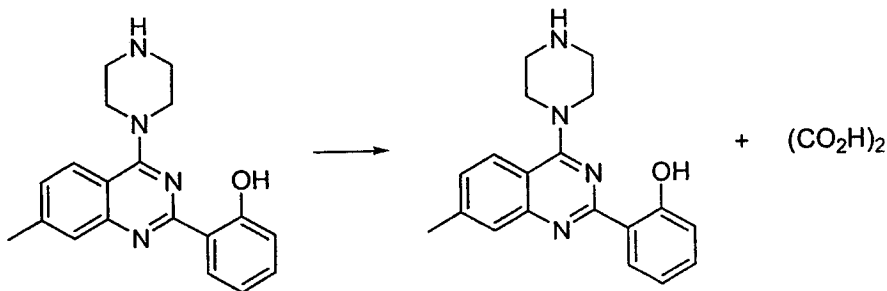
[0777] (R)-2-羟基-1-{4-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌嗪-1-基}-3-苯基-丙烷-1-酮

[0778]



[0779] 2-(7-甲基-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-2-基)-苯酚, 草酸盐

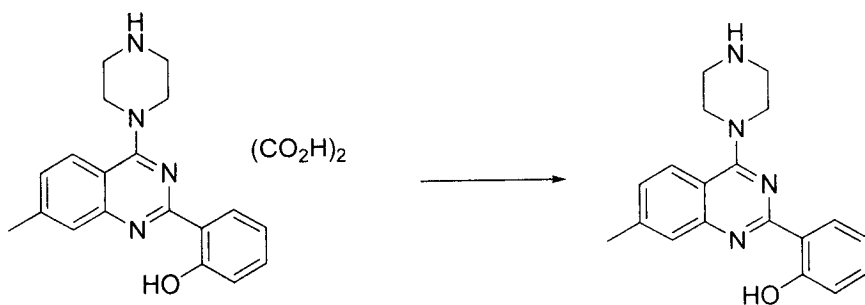
[0780]



[0781] 向 2-(7-甲基-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-2-基)-苯酚 (30.6g, 95.4mmol) 的 900ml CH₂Cl₂ 溶液加入草酸 (9.45g, 105mmol, 1.1eq.) 的 36ml 甲醇溶液。将所得浑浊溶液搅拌 3h, 过滤所得固体, 用己烷洗涤, 干燥, 得到 29.3g (75%) 2-(7-甲基-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-2-基)-苯酚的草酸盐。LC/MS :m/z 321.2 (M+H)⁺ 于 2.36min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA)).

[0782] 2-(7-甲基-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-2-基)-苯酚

[0783]

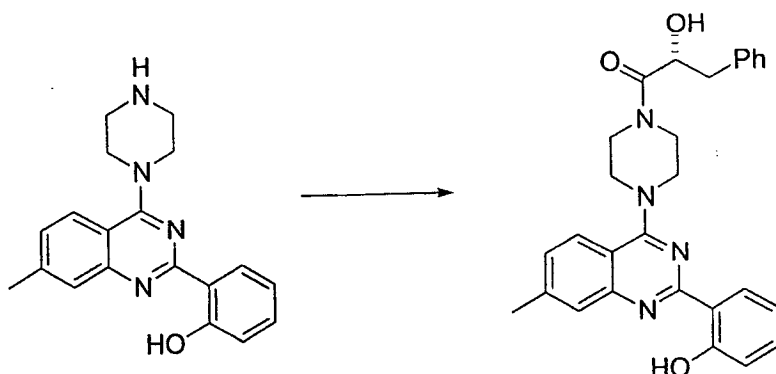


[0784] 在室温下, 向 2-(7-甲基-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-2-基)-苯酚的草酸盐 (1.32g, 3.2mmol) 的 10ml CH₂Cl₂ 溶液加入三乙胺 (2.2ml, 16.0mmol)。将所得混合物在室温下搅拌 30 分钟。将反应混合物用 10mL 水稀释, 分离有机层, 经 Na₂SO₄ 干燥。在减压下除去溶剂, 得到 2-(7-甲基-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-2-基)-苯酚, 为油, 无需进一步纯化即可使用。

[0785] (R)-2-羟基-1-{4-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌

嗪-1-基}-3-苯基丙烷-1-酮

[0786]

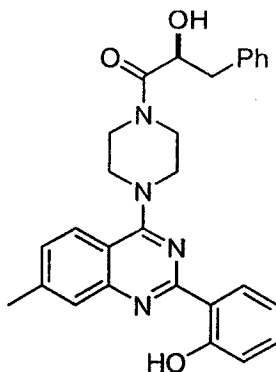


[0787] 在室温下,向 2-(7-甲基-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-2-基)-苯酚 (64mg, 0.19mmol) 的 600 μ L CH_2Cl_2 溶液先后加入 3-(R)-苯基乳酸 (35mg, 0.21mmol)、BOP (93mg, 0.21mmol) 和三乙胺 (27.7 μ L, 0.2mmol)。将反应混合物搅拌 1.5h, 用 10mL 亚甲基氯稀释, 用水洗涤 (2x 10ml)。在减压下除去溶剂, 得到油, 经过正相 LC 纯化 (35% -100% EtOAc/ 己烷), 得到 (R)-2-羟基-1-{4-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌嗪-1-基}-3-苯基丙烷-1-酮。LC/MS :m/z469.3 (M+H)⁺ 于 2.87min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

[0788] 实施例 131

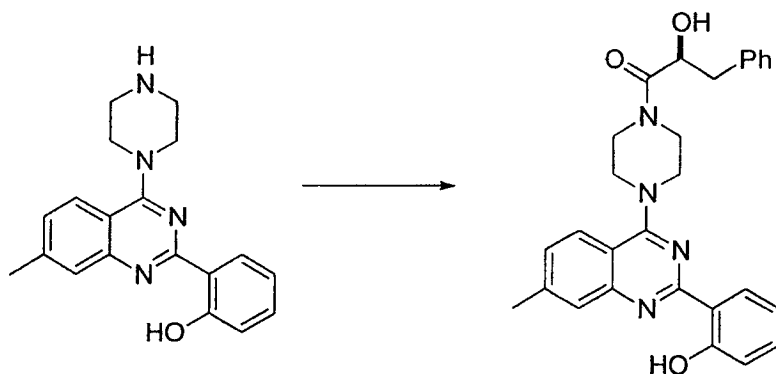
[0789] (S)-2-羟基-1-{4-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌

嗪-1-基}-3-苯基丙烷-1-酮



[0790] (S)-2-羟基-1-{4-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌嗪-1-基}-3-苯基丙烷-1-酮

[0791]

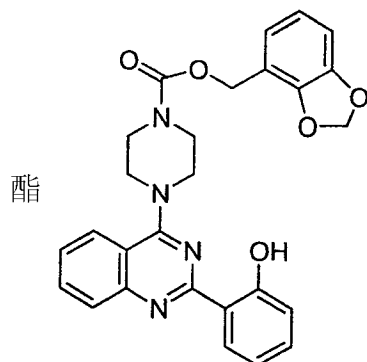


[0792] 在室温下,向 2-(7-甲基-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-2-基)-苯酚 (79.9mg,

0.25mmol) 的 800 μ L CH_2Cl_2 溶液先后加入 3-(S)-苯基乳酸 (41.4mg, 0.25mmol)、BOP (110mg, 0.25mmol)、三乙胺 (34.7 μ L, 0.25mmol)。将反应混合物搅拌 1.5h, 用 10mL 亚甲基氯稀释, 用水洗涤 (2x 10mL)。在减压下除去溶剂, 得到油, 经过正相 LC 纯化 (35% -100% EtOAc/己烷), 得到 (S)-2-羟基-1-{4-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌嗪-1-基}-3-苯基丙烷-1-酮。LC/MS :m/z 469.4 (M+H)⁺ 于 2.88min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

[0793] 实施例 132

[0794] (吡啶-3-基)甲基 4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-羧酸



[0795] (吡啶-3-基)甲基 1H-咪唑-1-羧酸酯

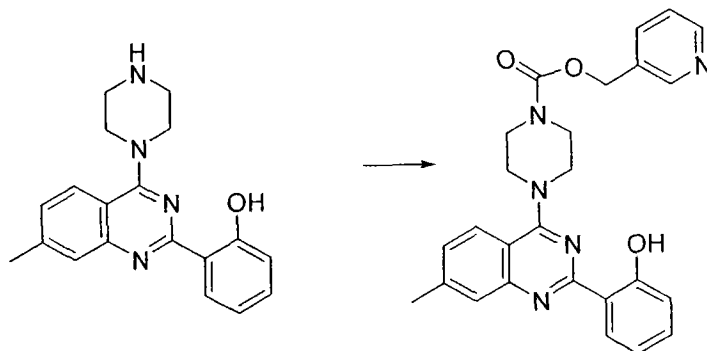
[0796]



[0797] 将 (吡啶-3-基) 甲醇 (2g, 18.32mmol) 与二 (1H-咪唑-1-基) 甲酮 (5.94g, 36.65mmol) 的 20mL CH_2Cl_2 溶液在 50℃ 下加热过夜。将反应用水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩。经由硅胶色谱纯化, 用 10-70% EtOAc 的 CH_2Cl_2 溶液洗脱, 得到 (吡啶-3-基) 甲基 1H-咪唑-1-羧酸酯 (3g, 81%)。LC/MS :m/z 204.1 (M+H)⁺ 于 0.39min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.74 (d, J = 1.9Hz, 1H), 8.68 (dd, J = 4.8, 1.4Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.46 (s, 2H)。

[0798] (吡啶-3-基)甲基 4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-羧酸酯

[0799]



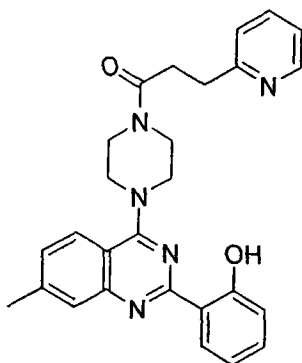
[0800] 将 2-(7-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚 (50mg, 0.16mmol)、(吡

啉-3-基)甲基 1H-咪唑-1-羧酸酯(67mg, 0.32mmol)与三乙胺(44.6 μ L, 0.32mmol)的 DMSO(500 μ L)溶液在 200℃微波合成仪中加热 10 分钟。利用反相 HPLC 纯化(10-99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)), 得到(吡啉-3-基)甲基 4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-羧酸酯, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z456.5(M+H)⁺ 于 2.04min(10%-99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

[0801] 实施例 133

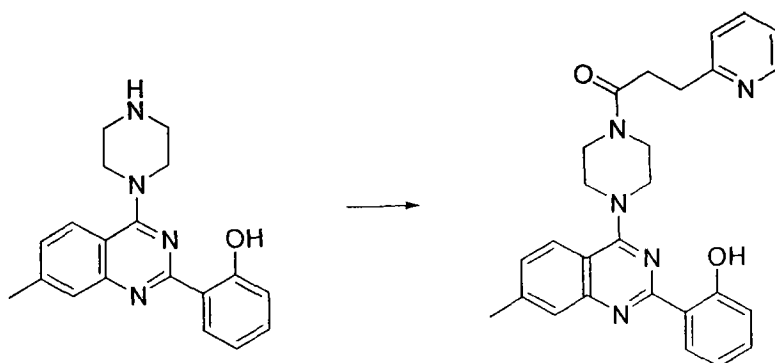
[0802] 1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-3-(吡啉-2-基)丙烷-1-酮

[0803]



[0804] 1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-3-(吡啉-2-基)丙烷-1-酮

[0805]

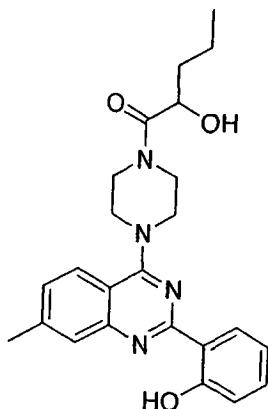


[0806] 将 2-(7-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚(30mg, 0.09mmol)的 DMF(0.5ml)溶液加入到 3-(吡啉-2-基)丙酸(21.23mg, 0.14mmol)中。在室温下加入三乙胺(25 μ L), 继之以加入 HATU(45mg)的 0.5ml DMF 溶液。将反应搅拌过夜。利用反相 HPLC 纯化(10-99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)), 得到 1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-3-(吡啉-2-基)丙烷-1-酮, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z454.3(M+H)⁺ 于 1.94min(10%-99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

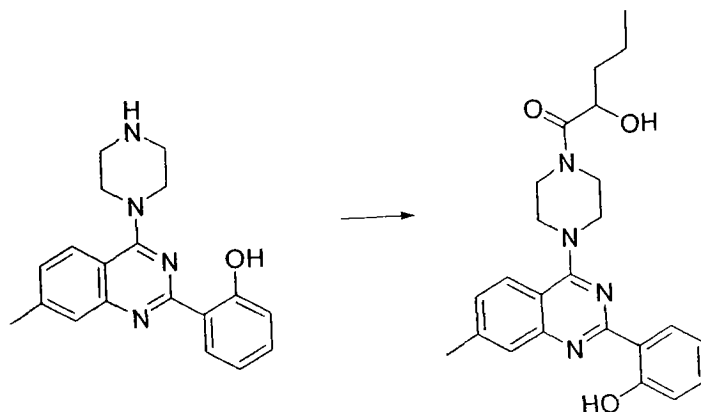
[0807] 实施例 134

[0808] 2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)戊烷-1-酮

[0809]



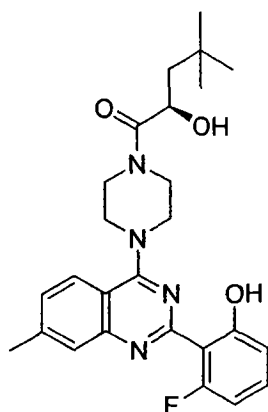
[0810] 2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)戊烷-1-酮
[0811]



[0812] 将 2-(7-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚 (70mg, 0.22mmol) 的 DMF (0.5ml) 溶液加入到 2-羟基戊酸 (33.6mg, 0.28mmol) 中。继之以在室温下加入三乙胺 (61 μ L) 和 HATU (108mg) 的 0.5ml DMF 溶液。将反应搅拌过夜。利用反相 HPLC 纯化 (10-99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)戊烷-1-酮, 为 TFA 盐。LC/MS: m/z 421.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.46min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[0813] 实施例 135

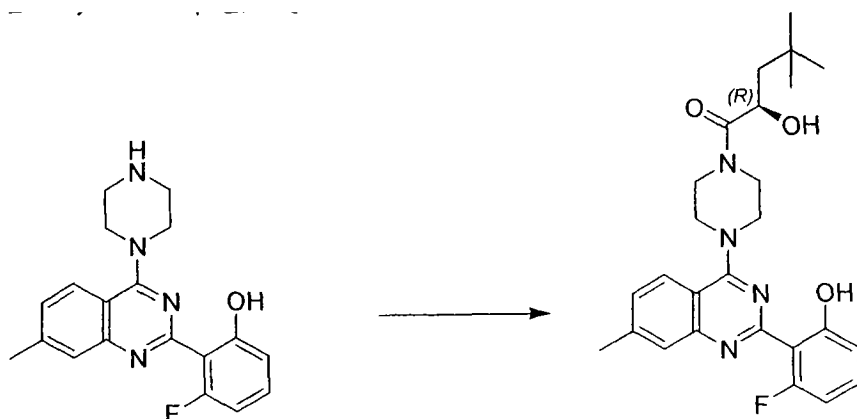
[0814] (R)-1-(4-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-羟基-4,4-二甲基戊烷-1-酮
[0815]



[0816] (R)-1-(4-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-羟

基-4,4-二甲基戊烷-1-酮

[0817]



[0818] 方法A

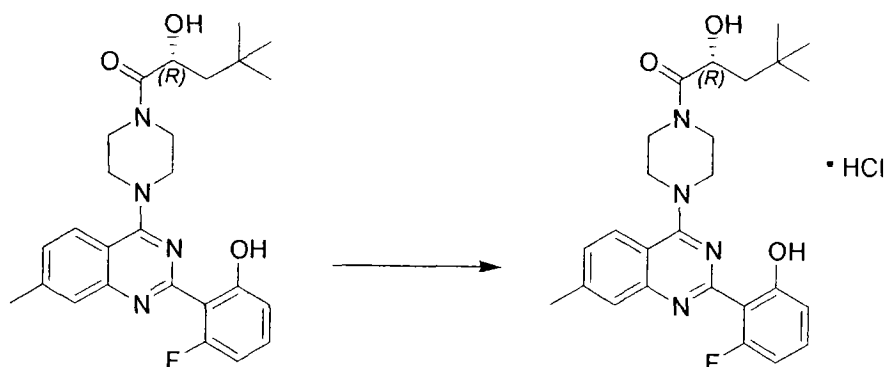
[0819] 将3-氟-2-(7-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚(50mg, 0.15mmol)置于装有搅拌杆、(R)-2-羟基-4,4-二甲基戊酸(26mg, 0.18mmol)的1ml DMF溶液和三乙胺(30mg, 41 μ L, 0.29mmol)的试管中, 将试管冷却至0℃。加入HATU(68mg, 0.18mmol), 将反应在0℃下搅拌10分钟, 然后升温至室温。40分钟后过滤反应, 经过反相HPLC纯化, 得到(R)-1-(4-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-羟基-4,4-二甲基戊烷-1-酮的TFA盐。LC/MS: m/z 467.1 (M+H)⁺ 于2.59min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA))。

[0820] 方法B

[0821] 将3-氟-2-(7-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚(250mg, 0.74mmol)悬浮在无水DMF(5ml)中, 冷却至0℃(内部温度)。在N₂气氛下, 加入(R)-2-羟基-4,4-二甲基戊酸(118.4mg, 0.81mmol)、继之以三乙胺(0.207ml, 1.48mmol)。向该搅拌着的溶液加入HATU(337mg, 0.888mmol)。HATU加入完全后, 使混合物升温至10℃。45min后反应完全, 用等量冰水淬灭。有黄色沉淀生成, 真空过滤收集, 溶于CH₂Cl₂, 将CH₂Cl₂溶液用Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩至粘性黄色-橙色的油。粗产物经由硅胶色谱纯化, 用70% CH₂Cl₂/己烷(1:1)和30% EtOAc洗脱, 得到(R)-1-(4-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-羟基-4,4-二甲基戊烷-1-酮, 为黄色固体(171mg, 50%)。LC/MS: m/z 467.1 (M+H)⁺ 于2.63min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA))。 ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.02(d, J = 8.6Hz, 1H), 7.69(s, 1H), 7.43(dd, J = 8.6, 1.5Hz, 1H), 7.37-7.32(m, 1H), 6.80(d, J = 8.3Hz, 1H), 6.76-6.71(m, 1H), 4.87(d, J = 7.2Hz, 1H), 4.47-4.43(m, 1H), 4.01-3.75(m, 8H), 2.52(s, 3H), 1.55(dd, J = 14.3, 3.0Hz, 1H), 1.40(dd, J = 14.3, 8.8Hz, 1H), 0.96(s, 9H)。

[0822] (R)-1-(4-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-羟基-4,4-二甲基戊烷-1-酮盐酸盐

[0823]

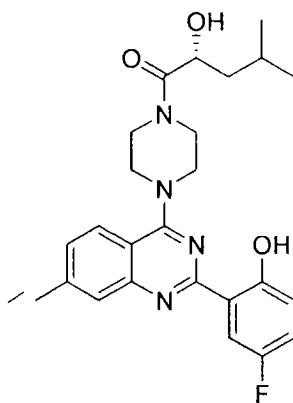


[0824] 在 N_2 气氛下, 将 (R)-1-(4-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-羟基-4,4-二甲基戊烷-1-酮 (171mg, 0.367mmol) 溶于无水 CH_2Cl_2 (2ml), 继之以加入 Et_2O (6ml)。历经 1 分钟加入 2.0M HCl 的 Et_2O 溶液 (0.184ml, 0.367mmol)。反应溶液从澄清黄色溶液变为乳状白色浆液。HCl 溶液的加入完全后, 将反应搅拌另外 10 分钟。真空过滤收集产物, 在真空下干燥, 得到 (R)-1-(4-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-羟基-4,4-二甲基戊烷-1-酮盐酸盐, 为浅黄色固体 (170mg, 92%)。LC/MS: m/z 467.3 ($M+H$)⁺ 于 2.60min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。¹H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.17 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 6.92-6.83 (m, 2H), 4.44-4.41 (m, 1H), 3.87-3.68 (m, 8H), 2.56 (s, 3H), 1.55 (dd, J = 14.3, 3.0Hz, 1H), 1.41 (dd, J = 14.3, 8.8Hz, 1H), 0.96 (s, 9H)。

[0825] 实施例 136

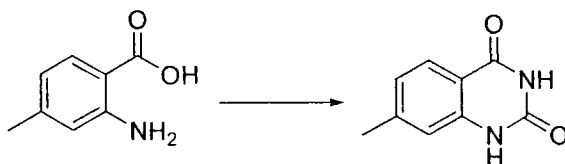
[0826] (R)-1-(4-(2-(5-氟-2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-羟基-4-甲基戊烷-1-酮

[0827]



[0828] 7-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

[0829]



[0830] 向 2-氨基-4-甲基苯甲酸 (58.9g, 390mmol) 的水 (1.5L) 与冰乙酸 (50ml) 溶液滴加氰酸钾 (80.5g, 993mmol) 的水 (300ml) 溶液。加入完全后, 在室温下搅拌半小时, 以这样一种速率加入氢氧化钠颗粒 (500g), 以便温度保持低于 50℃ (用冰冷却)。在加入期

间,混合物短时间变为澄清溶液,继续加入氢氧化钠后开始生成奶油状沉淀。将悬液冷却至 0 -5℃,过滤收集沉淀,用水 (150ml) 洗涤两次。将固体倒在水 (1L) 中,用浓 HCl 水溶液 (30%, 150ml) 酸化。过滤收集固体,用水 (150ml) 洗涤,在 45℃ 真空下干燥后得到 7- 甲基喹唑啉 -2,4(1H,3H)- 二酮 (57.0g, 83%)。

[0831] 2,4- 二氯 -7- 甲基 - 喹唑啉

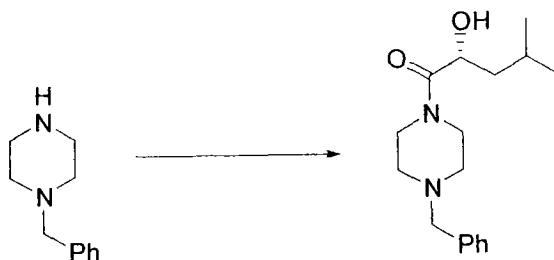
[0832]



[0833] 在装有氯化钙护管的烧瓶中,使 7- 甲基喹唑啉 -2,4(1H,3H)- 二酮 (57.0g, 324mmol) 在磷酸氯 (250ml) 中回流过夜。将澄清的深色溶液在冰浴中冷却,缓慢倒入 2L 冰水中。过滤收集巧克力色固体,用冷水 (150ml) 洗涤。将固体溶于二氯甲烷 (500ml),过滤。将滤液用饱和 NaCl 溶液洗涤,经 Na₂SO₄ 干燥,过滤,蒸发至干,得到 43.0g 粗的 2,4- 二氯 -7- 甲基 - 喹唑啉。将该产物溶于热的庚烷 (0.5L),趁热过滤,冷却至室温后,过滤收集所沉淀的固体,用戊烷 (100ml) 洗涤。固体经过硅胶色谱纯化,用二氯甲烷作为洗脱剂,得到 2,4- 二氯 -7- 甲基 - 喹唑啉 (28.5g, 41%), 为灰白色固体。

[0834] 1-(4- 苄基 - 哌嗪 -1- 基) -2-(R)- 羟基 -4- 甲基 - 戊烷 -1- 酮

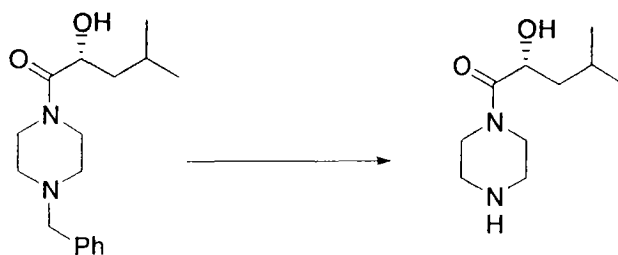
[0835]



[0836] 将 (R)- α - 羟基异己酸 (52.1g, 0.394mol) 加入到 1- 苄基哌嗪 (69.46g, 0.394mol) 的 CH₂Cl₂ (500ml) 溶液中。将混合物在冰中冷却,加入 Et₃N (57ml, 0.5mol), 继之以 HOBt (53.25g, 0.394mol) 和 EDCI·HCl (76.0g, 0.396mol)。使反应混合物升温至室温过夜。有机层用水洗涤 (3 x 200ml)。合并水层,用 CH₂Cl₂ 反萃取 (3x25ml)。合并有机层,用水洗涤 (3x20ml), 经 Na₂SO₄ 干燥,浓缩,得到 1-(4- 苄基 - 哌嗪 -1- 基) -2-(R)- 羟基 -4- 甲基 - 戊烷 -1- 酮, 为褐色的油 (109g, 0.375mol, 95%)。 ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 7.35-7.24 (m, 5H) ; 4.35 (dd, J = 10Hz, 2Hz, 1H) ; 3.77-3.55 (m, 4H) ; 3.52 (s, 2H) ; 3.36 (m, 2H) ; 4.45 (m, 4H) ; 1.97 (m, 1H) ; 1.47-1.38 (m, 1H) ; 1.29-1.21 (m, 1H) ; 0.96 (d, J = 6Hz, 3H) ; 0.94 (d, J = 6Hz, 3H)。

[0837] 2-(R)- 羟基 -4- 甲基 -1- 哌嗪 -1- 基 - 戊烷 -1- 酮

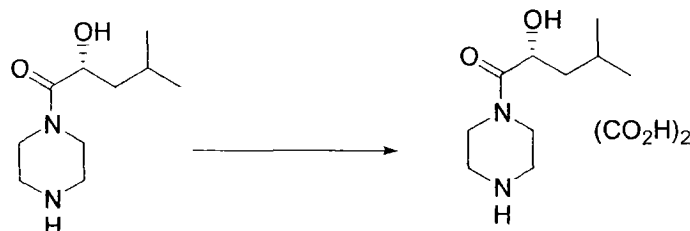
[0838]



[0839] 将1-(4-苄基-哌嗪-1-基)-2-(R)-羟基-4-甲基-戊烷-1-酮(109g, 0.375mol)溶于MeOH(0.5L)。加入10% Pd/C(16克)后生成晶体。使混合物在1-4巴氢压下氢化2天。滤出催化剂, 浓缩滤液, 得到2-(R)-羟基-4-甲基-1-哌嗪-1-基-戊烷-1-酮, 为褐色的油(72.7g, 0.363mol, 97%)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 4.36(dd, J = 10Hz, 2Hz, 1H); 3.76-3.66(m, 1H); 3.62-3.52(m, 1H); 3.37(m, 2H); 2.99(br. s, 2H); 2.89(br. m, 4H); 1.96(m, 1H); 1.48-1.38(m, 1H); 1.29-1.21(m, 1H); 0.96(d, J = 9Hz, 3H); 0.94(d, J = 9Hz, 3H)。

[0840] 2-(R)-羟基-4-甲基-1-哌嗪-1-基-戊烷-1-酮草酸盐

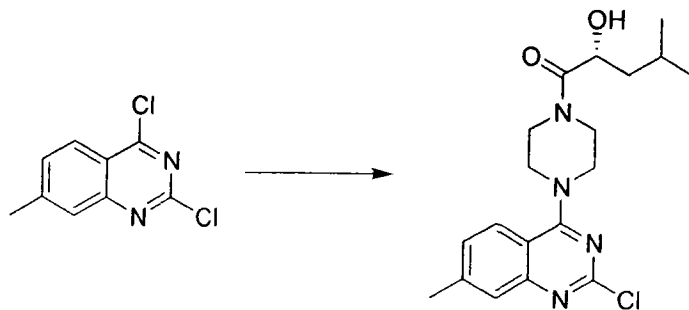
[0841]



[0842] 将上述产物溶于乙醇(250ml)。加入草酸二水合物(45.76g, 0.363mol)。将浓稠的浆液用乙醇(250ml)稀释, 在室温下搅拌3小时。滤出盐, 用乙醇洗涤(2x100ml), 在真空中用干燥珠干燥。收率: 89.0克(0.307mol, 84%) 2-(R)-羟基-4-甲基-1-哌嗪-1-基-戊烷-1-酮草酸盐, 为白色固体。¹H NMR(300MHz, D₂O): δ 4.68(dd, J = 3.3, 9.9Hz, 1H); 3.95(m, 4H); 3.35(m, 4H); 1.80(m, 1H); 1.59(m, 1H); 1.41(m, 1H); 0.96(d, J = 6.5Hz, 3H); 0.95(d, J = 6.5Hz, 3H)。

[0843] (R)-1-(4-(2-氯-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-羟基-4-甲基戊烷-1-酮

[0844]

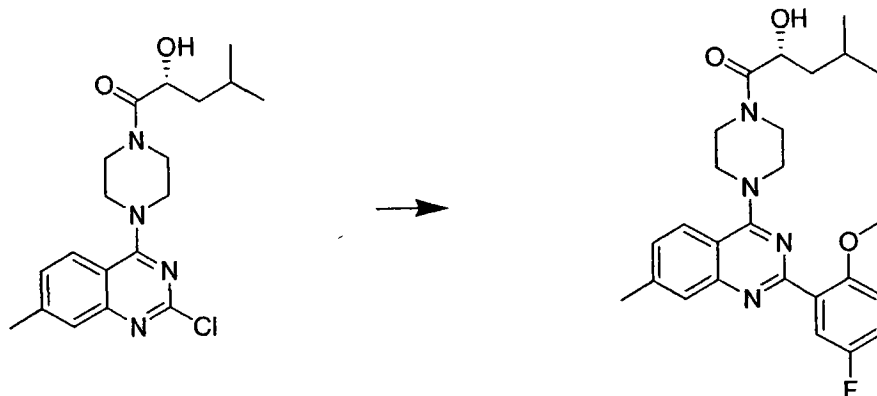


[0845] 在0℃下, 向2,4-二氯-7-甲基喹唑啉(2.09g, 9.83mmol)的CH₂Cl₂(10ml)溶液加入三乙胺(2.74ml, 19.66mmol), 继之以加入(R)-2-羟基-4-甲基-1-(哌嗪-1-基)戊烷-1-酮(1.97g, 9.83mmol)。将反应混合物升温至室温, 搅拌过夜。然后将混合物用水淬灭, 用CH₂Cl₂萃取两次。合并有机萃取液, 经MgSO₄干燥, 过滤, 浓缩, 得到

(R)-1-(4-(2-氯-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-羟基-4-甲基戊烷-1-酮 (6.78g, 95%)。LC/MS :m/z377.5 (M+H)⁺ 于 2.61min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) /H₂O (0.05% TFA))。

[0846] (R)-1-(4-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-羟基-4-甲基戊烷-1-酮

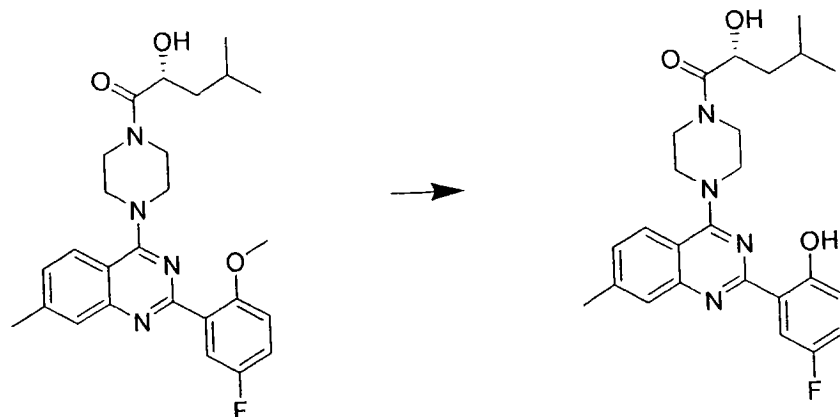
[0847]



[0848] 将 (R)-1-(4-(2-氯-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-羟基-4-甲基戊烷-1-酮 (50mg, 0.13mmol)、5-氟-2-甲氧基苯基代硼酸 (27mg, 0.16mmol)、Pd(Ph₃P)₄ (9.2mg, 0.008mmol) 和 K₂CO₃ (37mg, 0.27mmol) 置于带有搅拌杆的微波试管中。加入乙腈 (2ml) 和 H₂O (400 μL), 将容器密封, 在 160℃ 微波反应器中加热 12 分钟。使反应在 EtOAc 与 H₂O 之间分配, 分离各层, 水层再用 EtOAc 萃取一次。合并有机萃取液, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩至橙色凝胶。反应经过硅胶色谱纯化, 用 10% -30% EtOAc 的 CH₂Cl₂/己烷 (2:1) 溶液洗脱, 得到 (R)-1-(4-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-羟基-4-甲基戊烷-1-酮, 为白色泡沫 (70%)。LC/MS :m/z467.30 (M+H)⁺ 于 2.38min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) /H₂O (0.05% TFA))。

[0849] (R)-1-(4-(2-(5-氟-2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-羟基-4-甲基戊烷-1-酮

[0850]



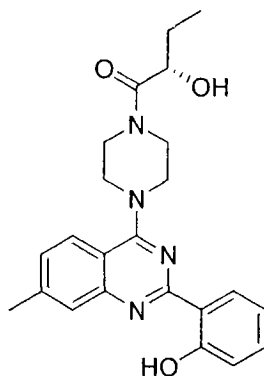
[0851] 将 (R)-1-(4-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-羟基-4-甲基戊烷-1-酮 (30mg, 0.064mmol) 溶于 1.5ml 无水 CH₂Cl₂。将烧瓶用隔片密封, 置于 N₂ 气氛下, 冷却至 -78℃, 历经 2 分钟加入 0.32ml 1M BBr₃ 的 CH₂Cl₂ 溶液。使反应升温至室温。5 小时后, 将反应用饱和 NaHCO₃ 水溶液淬灭, 在 CH₂Cl₂ 与水之间分配,

分离各层。将有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩至红色的油。反应经过反相 HPLC 纯化,得到 (R)-1-(4-(2-(5-氟-2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-羟基-4-甲基戊烷-1-酮,为 TFA 盐。LC/MS :m/z453.30 (M+H)⁺ 于 3.02min(10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

[0852] 实施例 137

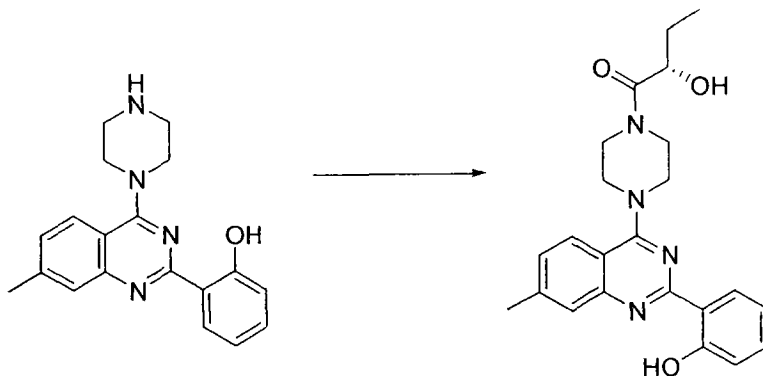
[0853] (S)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丁烷-1-酮

[0854]



[0855] (S)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丁烷-1-酮

[0856]

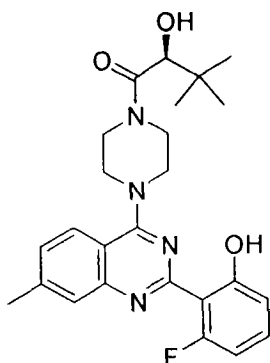


[0857] 将 2-(7-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚(70mg,0.22mmol) 的 DMF(0.5ml) 溶液加入到 (S)-2-羟基丁酸(29.6mg,0.284mmol) 中。继之以在室温下加入三乙胺(61 μL) 和 HATU(108mg) 的 0.5ml 溶液。将反应搅拌过夜。利用反相 HPLC 纯化(10-99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)),得到 (S)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丁烷-1-酮,为 TFA 盐。LC/MS :m/z407.3 (M+H)⁺ 于 2.28min(10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

[0858] 实施例 138

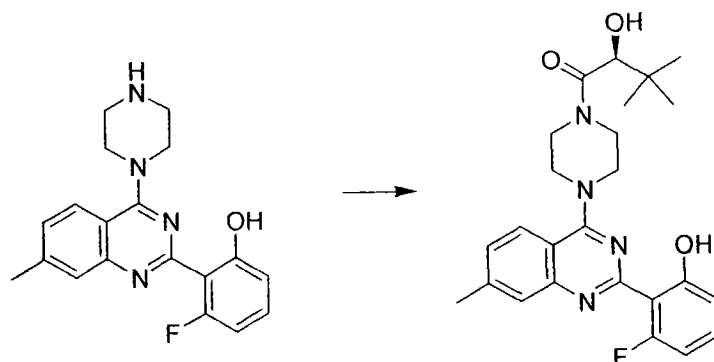
[0859] (S)-1-(4-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-羟基-3,3-二甲基丁烷-1-酮

[0860]



[0861] (S)-1-(4-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-羟基-3,3-二甲基丁烷-1-酮

[0862]

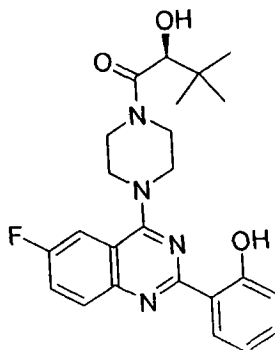


[0863] 将 3-氟-2-(7-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚 (30mg, 0.09mmol)、(S)-2-羟基-3,3-二甲基丁酸 (15.24mg, 0.12mmol)、三乙胺 (25 μ L, 0.18mmol) 和 HATU (45.6mg, 0.12mmol) 在 DMF (1ml) 中搅拌过夜。经由反相 HPLC 纯化 (10-99 % CH_3CN (0.035 % TFA) / H_2O (0.05 % TFA)), 得到 (S)-1-(4-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-羟基-3,3-二甲基丁烷-1-酮, 为 TFA 盐。LC/MS : m/z 453.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.43min (10% -99% CH_3CN (0.035 % TFA) / H_2O (0.05 % TFA))。

[0864] 实施例 139

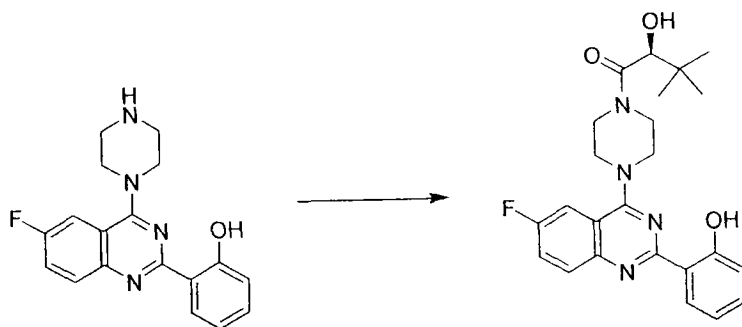
[0865] (S)-1-(4-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-羟基-3,3-二甲基丁烷-1-酮

[0866]



[0867] (S)-1-(4-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-羟基-3,3-二甲基丁烷-1-酮

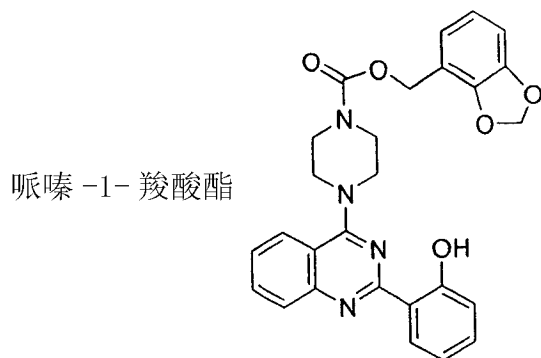
[0868]



[0869] 将 2-(6-氟-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚 (30mg, 0.09mmol)、(S)-2-羟基-3,3-二甲基丁酸 (16mg, 0.12mmol)、三乙胺 (25ml, 0.18mmol) 和 HATU (45.6mg, 0.12mmol) 在 DMF (1ml) 中搅拌过夜。经由反相 HPLC 纯化 (10-99 % CH₃CN (0.035 % TFA)/H₂O (0.05 % TFA)), 得到 (S)-1-(4-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-羟基-3,3-二甲基丁烷-1-酮, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z 439.5 (M+H)⁺ 于 2.95min (10% -99% CH₃CN (0.035 % TFA)/H₂O (0.05 % TFA))。

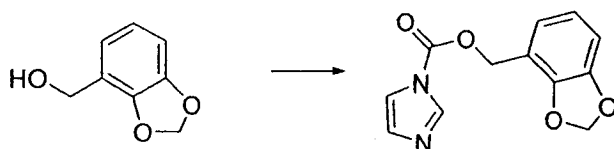
[0870] 实施例 140

[0871] (苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-7-基)甲基 4-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)



[0872] (苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-7-基)甲基 1H-咪唑-1-羧酸酯

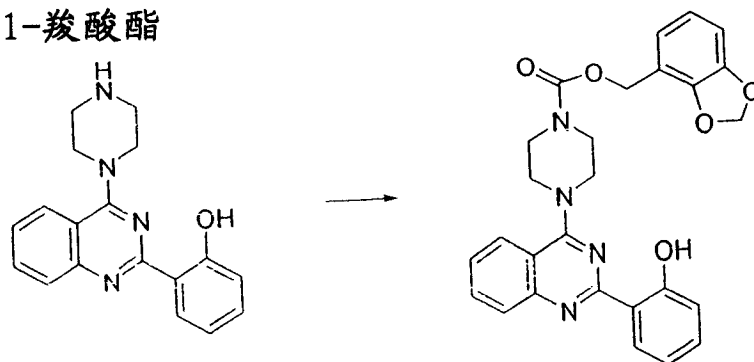
[0873]



[0874] 将 (苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-7-基)甲醇 (2.0g, 13.1mmol) 与二(1H-咪唑-1-基)甲酮 (4.26g, 26.2mmol) 的 20ml CH₂Cl₂ 溶液在 50℃ 下加热过夜。将反应用水淬灭, 用 CH₂Cl₂ 萃取, 合并有机层, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。经由硅胶色谱纯化, 用 10-70 % EtOAc 的 CH₂Cl₂ gave (苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-7-基)甲基 1H-咪唑-1-羧酸酯 (2.8g, 86 %)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.15 (t, J = 0.9Hz, 1H), 7.44 (t, J = 1.4Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 1.6, 0.8Hz, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.84 (m, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.33 (s, 2H)。

[0875] (苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-7-基)甲基 4-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉

啉-4-基)哌嗪-1-羧酸酯

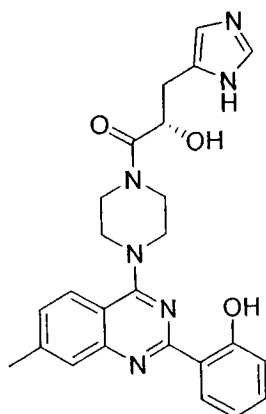


[0876] 将 2-(4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚 (50mg, 0.16mmol)、(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-7-基)甲基 1H-咪唑-1-羧酸酯 (78mg, 0.32mmol) 与三乙胺 (44.6 μ L, 0.32mmol) 的 DMSO (500 μ L) 溶液在 200℃微波合成仪中加热 10 分钟。利用反相 HPLC 纯化 (10-99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 (苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-7-基)甲基 4-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-羧酸酯, 为 TFA 盐。LC/MS: m/z 485.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.94min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[0877] 实施例 141

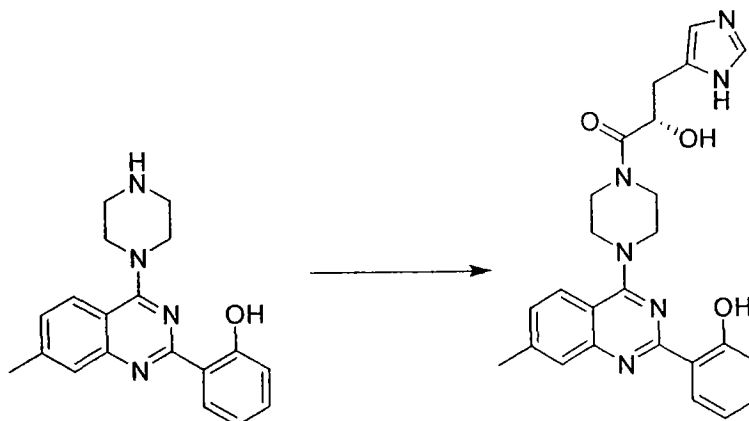
[0878] (S)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-3-(1H-咪唑-5-基)丙烷-1-酮

[0879]



[0880] (S)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-3-(1H-咪唑-5-基)丙烷-1-酮

[0881]



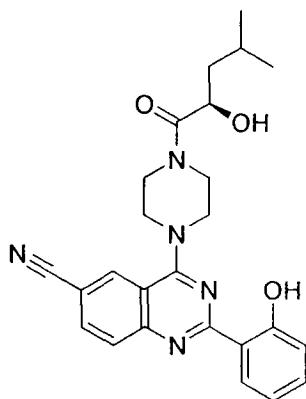
[0882] 将 2-(7-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚 (87mg, 0.27mmol)、

(S)-2-羟基-3-(1H-咪唑-5-基)丙酸(64mg, 0.41mmol)、三乙胺(76 μ L, 0.54mmol)和BOP(180mg, 0.41mmol)的1mL CH_2Cl_2 溶液在室温下搅拌1.5h。反应混合物用 H_2O 和 CH_2Cl_2 稀释。将有机层经 Na_2SO_4 干燥,浓缩。使用1-15% MeOH的 CH_2Cl_2 溶液纯化,得到(S)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-3-(1H-咪唑-5-基)丙烷-1-酮。LC/MS :m/z 459.3(M+H)⁺于2.13min(10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

[0883] 实施例 142

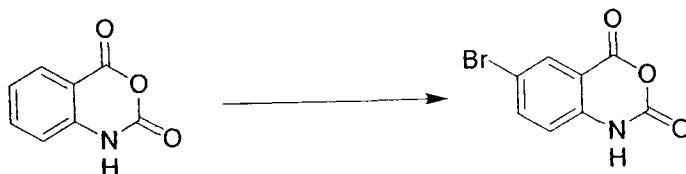
[0884] 4-[4-((R)-2-羟基-4-甲基-戊酰基)-哌嗪-1-基]-2-(2-羟基-苯基)-喹唑啉-6-甲腈

[0885]



[0886] 6-溴-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮

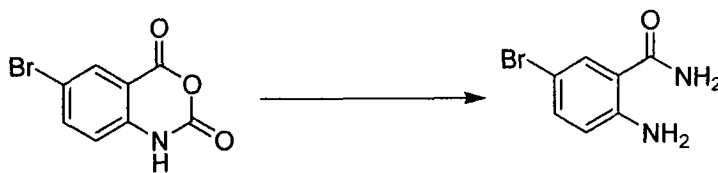
[0887]



[0888] 在50℃下,将溴(35ml, 660mmol)滴加到衣托酸酐(100g, 610mmol)的1.6L水溶液中。维持该温度达另外2小时。冷却溶液至室温后,过滤固体,用水洗涤两次,用丙酮洗涤两次,得到125.6g(85%) 6-溴-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮,为粉红色固体。

[0889] 2-氨基-5-溴-苯甲酰胺

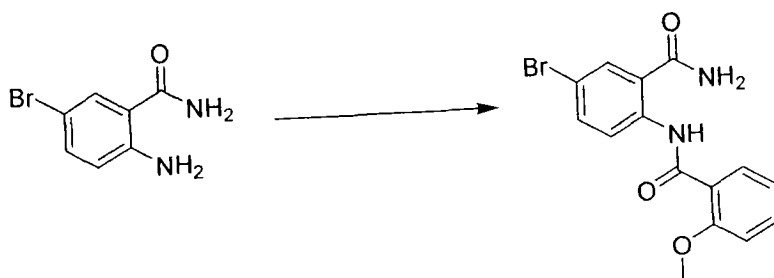
[0890]



[0891] 将6-溴-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮(56.0g, 230mmol)悬浮在1N aq. NH_4OH (600ml, 2.6当量)中,将悬液在室温下搅拌3天。过滤后,收集固体,用水洗涤,随后溶于四氢呋喃。将该溶液过滤,蒸发至干,反复与甲苯共沸蒸馏进行干燥。将固体悬浮在 CH_2Cl_2 中,过滤,用 CH_2Cl_2 洗涤一次,得到35.4g(71.2%) 2-氨基-5-溴-苯甲酰胺。

[0892] 2-(邻-茴香酰基)-氨基-5-溴-苯甲酰胺

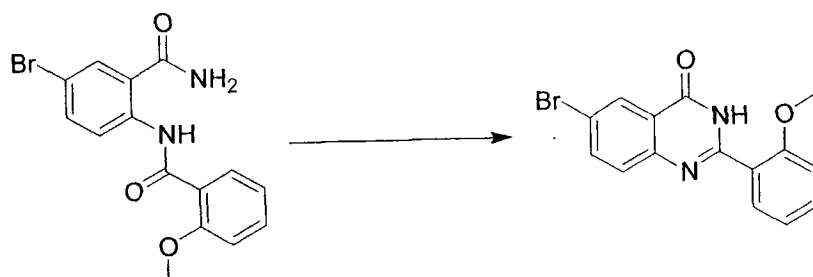
[0893]



[0894] 向 2-氨基-5-溴-苯甲酰胺 (29.2g, 136mmol) 与三乙胺 (25.0ml, 173mmol) 的 THF (500ml) 溶液滴加邻-茴香酰氯 (24.0g, 140mmol)。继续在室温下搅拌 3h, 然后过滤所生成的沉淀, 用 THF 洗涤一次, 用二氯甲烷洗涤两次, 得到 2-(邻-茴香酰基)-氨基-5-溴-苯甲酰胺 (51.4g, 84%) 和 1 当量三乙胺盐酸盐。

[0895] 6-溴-2-(2-甲氧基-苯基)-3H-喹唑啉-4-酮

[0896]



[0897] 将 2-(o-茴香酰基)-氨基-5-溴-苯甲酰胺 (50.8g, 105mmol) 悬浮在 2N aq. NaOH (500ml) 中, 加热至回流, 直至得到澄清的溶液 (1.5h)。将溶液冷却至室温, 过滤。将滤液用浓 aq. HCl 酸化, 过滤所生成的沉淀, 用 1N aq. HCl 洗涤两次, 用水洗涤两次。使固体与甲苯反复共沸蒸馏进行干燥, 得到 6-溴-2-(2-甲氧基-苯基)-3H-喹唑啉-4-酮 (31.3g, 91%)。

[0898] 6-溴-4-氯-2-(2-甲氧基苯基)喹唑啉

[0899]



[0900] 方法 A

[0901] 将 6-溴-2-(2-甲氧基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮 (674mg, 2.0mmol)、POCl₃ (624mg, 4mmol) 和 N,N-二甲基苯胺 (740mg, 6.1mmol) 溶于苯 (12ml), 回流 3h。将反应混合物用 EtOAc 稀释, 有机相用饱和 NaHCO₃ 水溶液 (1x) 和 H₂O (2x) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩。经由硅胶色谱纯化, 用 0-5% EtOAc 的 CH₂Cl₂/己烷 (1:1) 溶液洗脱, 得到 6-溴-4-氯-2-(2-甲氧基苯基)喹唑啉。LC/MS :m/z 348.9 (M+H)⁺ 于 3.66min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA))。

[0902] 方法 B

[0903] 使 6-溴-2-(2-甲氧基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮 (0.31g, 0.94mmol)、POCl₃ (86 μL, 0.94mmol) 和 N,N-二甲基苯胺 (180 μL, 1.4mmol) 在无水甲苯中回流 3h。加入另外的

POCl_3 (0.94mmol), 使反应回流另外一小时。反应混合物用 EtOAc 和水稀释。水层用碳酸氢钠调至碱性, 分离各层。将有机相用水洗涤后, 经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 经由硅胶色谱纯化, 用 0-50% EtOAc 的 1:1 己烷: CH_2Cl_2 溶液洗脱, 得到 6-溴-4-氯-2-(2-甲氧基苯基) 喹唑啉, 为黄色固体 (144mg, 44%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.45-8.45 (m, 1H), 8.04-7.99 (m, 2H), 7.82 (dd, $J = 7.6, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 7.06 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 3.90 (s, 3H); LC/MS: m/z 350.9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 于 3.56min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[0904] 2-(6-溴-4-氯喹唑啉-2-基) 苯酚

[0905]



[0906] 方法 A

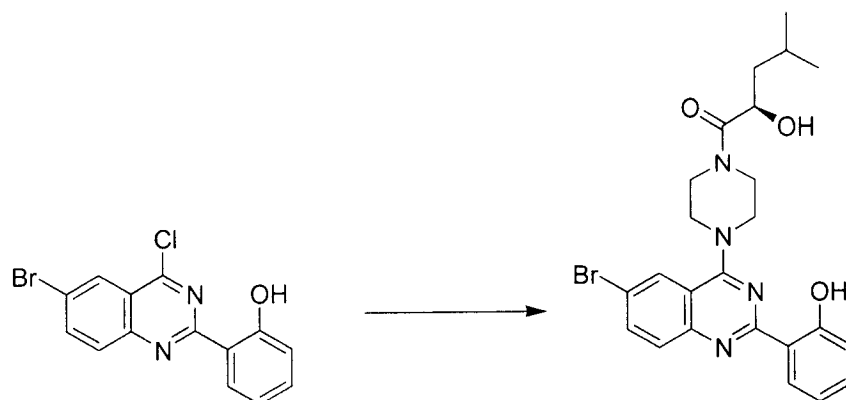
[0907] 将 6-溴-4-氯-2-(2-甲氧基苯基) 喹唑啉 (393mg, 1.12mmol) 溶于 CH_2Cl_2 (3ml), 用 N_2 冲洗烧瓶。冷却反应混合物至 -78°C 后, 滴加 1M BBr_3 的 CH_2Cl_2 溶液 (3.37ml, 3.37mmol), 然后将反应缓慢升温至室温, 搅拌 2h。用饱和 NaHCO_3 水溶液淬灭 (1x) 混合物后, 转移至含有 CH_2Cl_2 的分液漏斗。将有机层用 H_2O 洗涤 (2x), 经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩。经由硅胶色谱纯化, 用 0-5% EtOAc 和 CH_2Cl_2 : 己烷 (1:1) 洗脱, 得到 2-(6-溴-4-氯喹唑啉-2-基) 苯酚 (229mg, 61%)。LC/MS: m/z 335.30 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 于 4.18min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[0908] 方法 B

[0909] 将 6-溴-4-氯-2-(2-甲氧基苯基) 喹唑啉 (0.14g, 0.4mmol) 的 CH_2Cl_2 (mL) 溶液在干冰 / 丙酮浴中冷却。缓慢加入 1.0M BBr_3 的 CH_2Cl_2 溶液 (1.2ml, 1.2mmol)。除去冷却浴, 将反应在室温下搅拌 2h。将反应用 CH_2Cl_2 稀释, 用饱和 NaHCO_3 溶液调至碱性。分离有机层, 用水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 蒸发, 得到 6-溴-4-氯-2-(2-羟基苯基) 喹唑啉 (0.15g)。

[0910] (R)-1-(4-(6-溴-2-(2-羟基苯基) 喹唑啉-4-基) 哌嗪-1-基)-2-羟基-4-甲基戊烷-1-酮

[0911]



[0912] 方法 A

[0913] 向 2-(6-溴-4-氯喹唑啉-2-基) 苯酚 (228mg, 0.68mmol)、三乙胺 (129 μL ,

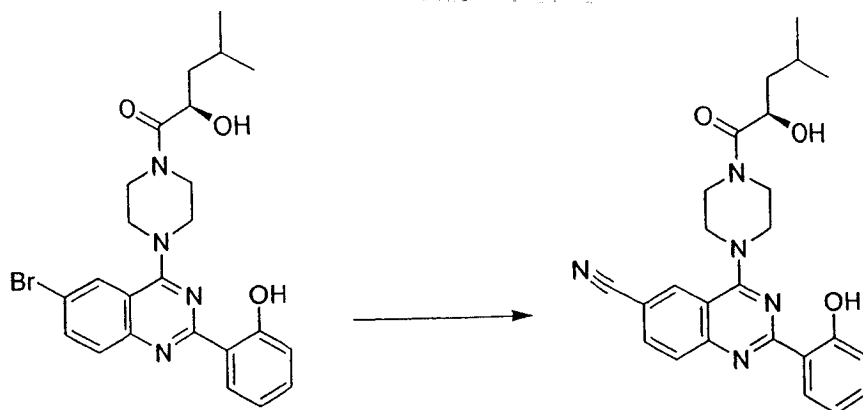
0.92mmol) 与 CH_2Cl_2 (6ml) 的溶液加入 (R)-2-羟基-4-甲基-1-(哌嗪-1-基)戊烷-1-酮 (185mg, 0.92mmol) 的 CH_2Cl_2 (3ml) 溶液。用 N_2 冲洗烧瓶, 搅拌 3 小时。然后将反应混合物转移至含有 CH_2Cl_2 的分液漏斗, 有机相用 H_2O 洗涤 (2x), 经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩。经由硅胶色谱纯化, 用 0 至 20% EtOAc 和 CH_2Cl_2 : 己烷 (1 : 1) 洗脱, 得到 (R)-1-(4-(6-溴-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-羟基-4-甲基戊烷-1-酮 (285mg, 84%)。LC/MS : m/z 500.30 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 3.29min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[0914] 方法 B

[0915] 将 6-溴-4-氯-2-(2-羟基苯基)喹唑啉 (75mg, 0.22mmol)、(R)-2-羟基-4-甲基-1-哌嗪-1-基-戊烷-1-酮 (60mg, 0.3mmol)、三乙胺 (42 μL , 0.3mmol) 与 CH_2Cl_2 (2ml) 的溶液在室温下搅拌过夜。用 CH_2Cl_2 稀释后, 将反应混合物用 H_2O 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩。粗产物经过硅胶色谱纯化, 用 0-10% MeOH/ CH_2Cl_2 洗脱, 得到 (R)-1-{4-[6-溴-2-(2-羟基苯基)-喹唑啉-4-基]-哌嗪-1-基}-2-羟基-4-甲基-戊烷-1-酮 (40mg, 36%)。

[0916] 4-[4-((R)-2-羟基-4-甲基-戊酰基)-哌嗪-1-基]-2-(2-羟基-苯基)-喹唑啉-6-甲腈

[0917]



[0918] 方法 A

[0919] 将 (R)-1-{4-[6-溴-2-(2-羟基-苯基)-喹唑啉-4-基]-哌嗪-1-基}-2-羟基-4-甲基-戊烷-1-酮 (20mg, 0.04mmol)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (4.7mg, 0.04mmol) 与 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.4mg, 1.4 μmol) 在 DMF (0.5ml) 中的混合物在 200℃微波合成仪中加热 15 分钟。经由制备型 HPLC 纯化, 得到 4-[4-((R)-2-羟基-4-甲基-戊酰基)-哌嗪-1-基]-2-(2-羟基-苯基)-喹唑啉-6-甲腈, 为 TFA 盐。LC/MS : m/z 446.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 3.17min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

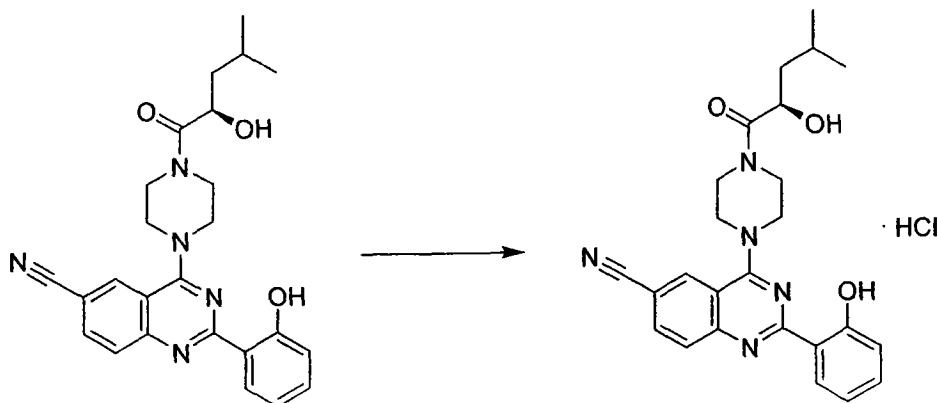
[0920] 方法 B

[0921] 将 (R)-1-(4-(6-溴-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-羟基-4-甲基戊烷-1-酮 (188mg, 0.38mmol)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (44mg, 0.38mmol) 和 $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ (6.5mg, 0.0112mmol) 溶于 DMF (4ml), 将反应混合物在 200℃微波合成仪中加热 15 分钟。加入 EtOAc (50ml), 混合物用 H_2O 洗涤两次。将有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩。经由硅胶色谱纯化, 用 0-40% EtOAc 的 CH_2Cl_2 : 己烷 (1 : 1) 溶液洗脱, 得到 4-[4-((R)-2-羟基-4-甲基-戊酰基)-哌嗪-1-基]-2-(2-羟基-苯基)-喹唑啉-6-甲腈 (127mg, 75%)。LC/MS : m/z 446 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 3.24min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。 ¹H

NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.46 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 8.15 (dd, $J = 8.7, 1.7$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 6.99-6.95 (m, 2H), 4.94 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.39-4.36 (m, 1H), 4.14-4.04 (m, 4H), 3.89-3.67 (m, 4H), 1.82-1.76 (m, 1H), 1.47-1.37 (m, 2H), 0.93-0.91 (m, 6H).

[0922] 4-[4-((R)-2-羟基-4-甲基-戊酰基)-哌嗪-1-基]-2-(2-羟基-苯基)-喹唑啉-6-甲腈盐酸盐

[0923]

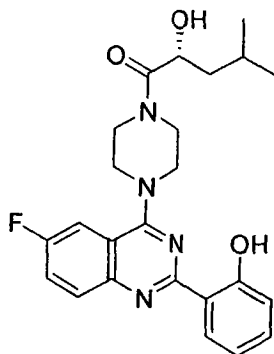


[0924] 将 4-[4-((R)-2-羟基-4-甲基-戊酰基)-哌嗪-1-基]-2-(2-羟基-苯基)-喹唑啉-6-甲腈 (137mg, 0.31mmol) 溶于少量 CH₂Cl₂。在 N₂ 气氛下搅拌溶液达 30 分钟后, 向溶液滴加 1M HCl 醚溶液 (0.31ml, 0.31mmol), 搅拌 10 分钟。加入醚以沉淀出 4-[4-((R)-2-羟基-4-甲基-戊酰基)-哌嗪-1-基]-2-(2-羟基-苯基)-喹唑啉-6-甲腈的盐酸盐, 过滤, 干燥, 得到 136mg 固体 (91%)。LC/MS: m/z 446 (M+H)⁺ 于 3.21min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA))。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.62 (s, 1H), 8.43-8.41 (m, 1H), 8.17 (dd, $J = 8.7, 1.5$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.00-6.96 (m, 2H), 4.39-4.36 (m, 1H), 4.18-4.00 (m, 4H), 3.91-3.68 (m, 4H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.51-1.35 (m, 2H), 0.94-0.91 (m, 6H); ¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 172.5, 161.7, 160.6, 135.1, 133.6, 132.4, 129.7, 126.9, 118.8, 118.4, 118.2, 117.4, 113.3, 107.3, 66.9, 48.7, 48.1, 43.5, 42.8, 41.1, 24.0, 23.4, 21.6.

[0925] 实施例 143

[0926] (R)-1-(4-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-羟基-4-甲基戊烷-1-酮

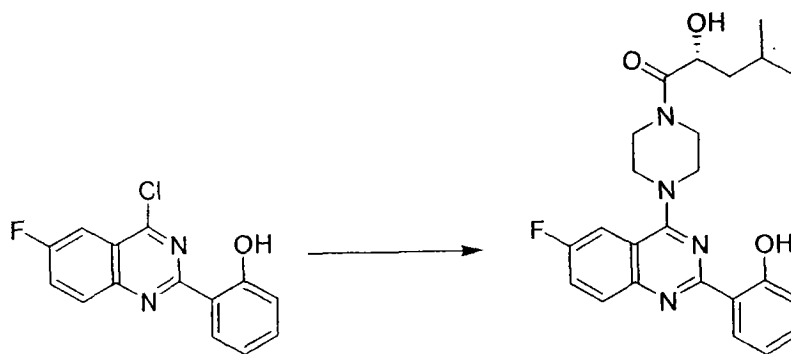
[0927]



[0928] (R)-1-(4-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-羟基-4-甲

基戊烷-1-酮

[0929]



[0930] 方法A

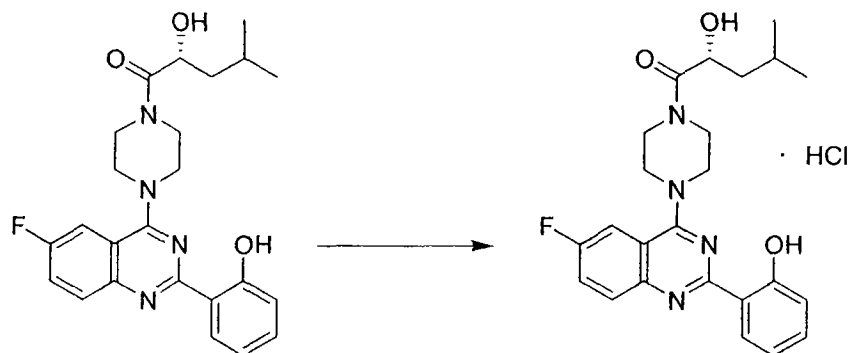
[0931] 在 0℃ 下, 向 2-(4-氯-6-氟喹唑啉-2-基)苯酚 (25mg, 0.09mmol) 的 DMF (1ml) 溶液加入三乙胺 (25 μL, 0.18mmol), 继之以加入 (R)-2-羟基-4-甲基-1-(吡嗪-1-基)戊烷-1-酮草酸盐 (52mg, 0.18mmol)。将反应搅拌 2 小时, 利用反相 HPLC 纯化 (10-99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA)), 得到 (R)-1-(4-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)-2-羟基-4-甲基戊烷-1-酮, 为 TFA 盐。LC/MS: m/z 439.5 (M+H)⁺ 于 2.99min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA))。

[0932] 方法B

[0933] 向 2-(4-氯-6-氟喹唑啉-2-基)苯酚 (200mg, 0.72mmol) 与 CH₂Cl₂ (7ml) 的混合物加入 (R)-2-羟基-4-甲基-1-(吡嗪-1-基)戊烷-1-酮草酸盐 (275mg, 0.95mmol)。2 小时反应完全。经由硅胶色谱纯化, 用 0-10% EtOAc 的 50:50 CH₂Cl₂: 己烷溶液洗脱, 得到 (R)-1-(4-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)-2-羟基-4-甲基戊烷-1-酮 (289mg, 91%)。LC/MS: m/z 439.30 (M+H)⁺ 于 3.00min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA))。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.46 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 6.97 (m, 2H), 4.92 (d, J = 7.2Hz, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.98 (m, 4H), 3.76 (m, 4H), 1.80 (m, 1H), 1.42 (m, 2H), 0.92 (q, J = 3.8Hz, 6H)。

[0934] (R)-1-(4-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)-2-羟基-4-甲基戊烷-1-酮盐酸盐

[0935]



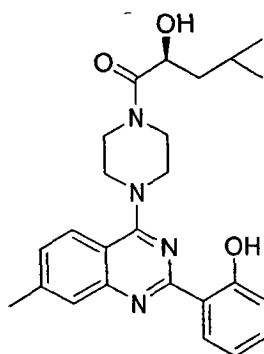
[0936] 在 N₂ 气氛下, 向 (R)-1-(4-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡嗪-1-基)-2-羟基-4-甲基戊烷-1-酮 (285mg, 0.65mmol) 的 CH₂Cl₂ (2ml) 溶液加入醚 (10ml), 继之以滴加 2M HCl 醚溶液 (0.325ml, 0.65mmol)。有沉淀生成, 搅拌 30min,

真空收集, 过滤, 干燥, 得到 (R)-1-(4-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-羟基-4-甲基戊烷-1-酮盐酸盐 (284mg, 92%)。LC/MS: m/z 439.30 ($M+H$)⁺ 于 3.00min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA))。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.92 (dd, $J = 9.7, 2.7$ Hz, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.01 (m, 2H), 4.37 (dd, $J = 9.2, 4.1$ Hz, 1H), 4.04 (m, 4H), 3.83 (m, 4H), 1.76 (m, 1H), 1.41 (m, 2H), 0.90 (dd, $J = 6.6, 3.7$ Hz, 6H)。

[0937] 实施例 144

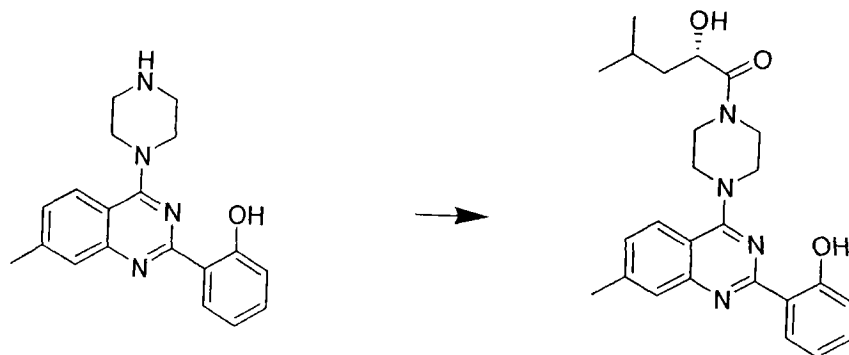
[0938] (S)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊烷-1-酮

[0939]



[0940] (S)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊烷-1-酮

[0941]

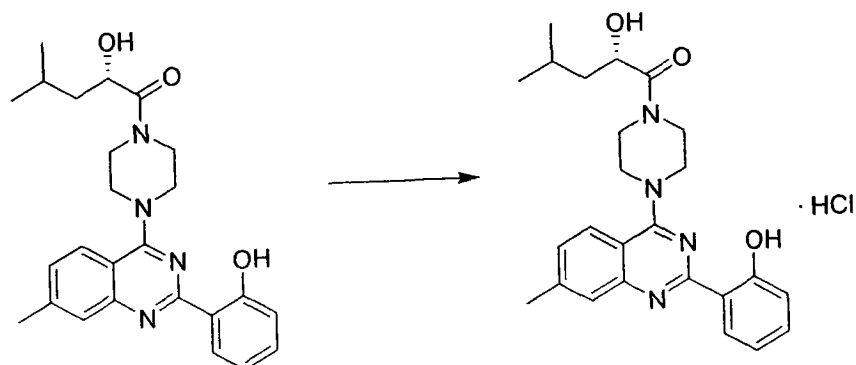


[0942] 在 N₂ 气氛下, 将 BOP (137mg, 0.31mmol) 一次性加入到搅拌着的 2-(7-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚 (100mg, 0.31mmol)、(S)-2-羟基-4-甲基戊酸 (41mg, 0.31mmol) 与三乙胺 (43 μ L, 0.31mmol) 的 DMF (0.5ml) 溶液中。在室温下搅拌混合物达 1h 后, 在 H₂O 与醚之间分配。将有机相用 H₂O 洗涤 (3x20ml), 经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。经由硅胶色谱纯化, 用 1:1 乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到 (S)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊烷-1-酮, 为白色固体。LC/MS: m/z 435.3 ($M+H$)⁺ 于 2.62min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA))。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.44 (dd, $J = 8.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 6.96-6.93 (m, 2H), 4.92 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.41-4.36 (m, 1H), 4.06-3.67 (m, 8H), 2.51 (s, 3H), 1.85-1.73 (m, 1H), 1.49-1.35 (m, 2H), 0.93-0.91 (m, 6H)。

[0943] (S)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-4-甲

基戊烷-1-酮盐酸盐

[0944]

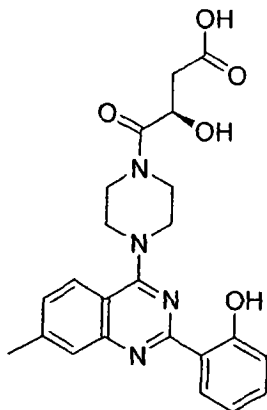


[0945] 将 (S)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊烷-1-酮 (90mg, 0.20mmol) 溶于 1ml CH_2Cl_2 , 用 1 当量 2.0M HCl 醚溶液 (100 μL , 0.20mmol) 处理。过滤所生成的沉淀, 真空干燥, 得到 (S)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊烷-1-酮盐酸盐。LC/MS : m/z 435.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.62min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)). ¹H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.27 (d, J = 6.8Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.09 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 4.39-4.35 (m, 1H), 4.16-3.68 (m, 8H), 2.54 (s, 3H), 1.84-1.72 (m, 1H), 1.49-1.35 (m, 2H), 0.93 (d, J = 2.8Hz, 6H).

[0946] 实施例 145

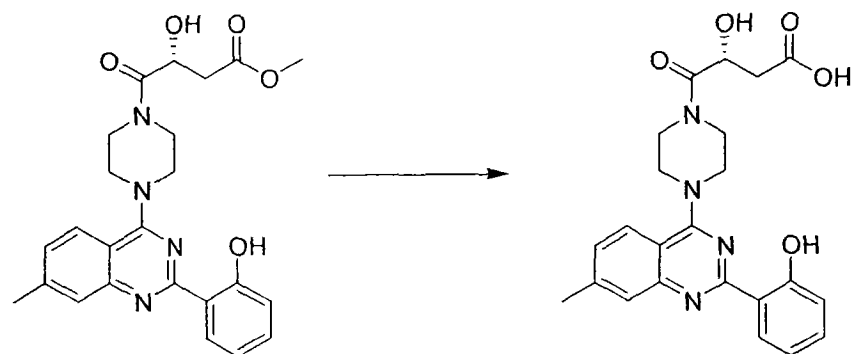
[0947] (R)-3-羟基-4-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁酸

[0948]



[0949] (R)-3-羟基-4-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁酸

[0950]

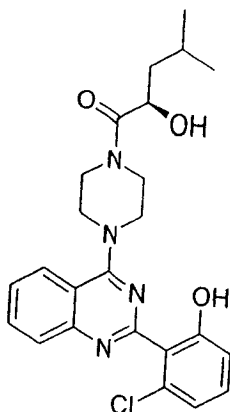


[0951] 将(R)-甲基 3-羟基-4-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁酸酯(88mg, 0.20mmol) 和 LiOH·H₂O(33mg, 0.78mmol) 在 THF:H₂O1:1 中、在室温下搅拌 3h。用 1M HCl 酸化和用 EtOAc 萃取后, 将有机萃取液用水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩。粗产物然后经由硅胶色谱纯化, 用 0-10% MeOH/CH₂Cl₂ 洗脱, 得到 (R)-3-羟基-4-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁酸(75mg, 88%)。LC/MS :m/z437.3(M+H)⁺ 于 2.04min(10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA))。

[0952] 实施例 146

[0953] (R)-1-(4-(2-(2-氯-6-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-羟基-4-甲基戊烷-1-酮

[0954]



[0955] 2-氨基-苯甲酰胺

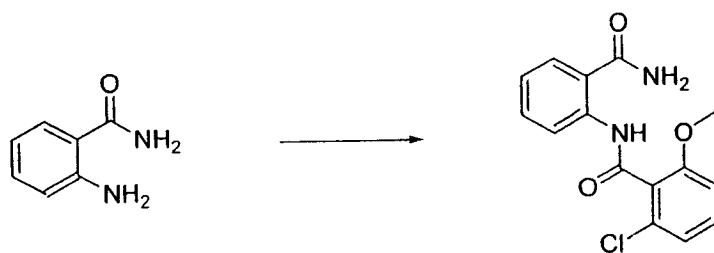
[0956]



[0957] 将衣托酸酐(40g, 245mmol) 悬浮在 650ml 1N NH₄OH(2.5equiv) 中, 在室温下搅拌 3 天。过滤沉淀, 用水洗涤。然后将产物溶于 THF, 过滤, 浓缩至干。使产物与甲苯共沸蒸馏进行干燥, 用 CH₂Cl₂ 洗涤, 得到 10.9g(32.7%) 2-氨基-苯甲酰胺。

[0958] N-(2-氨基甲酰基苯基)-2-氯-6-甲氧基苯甲酰胺

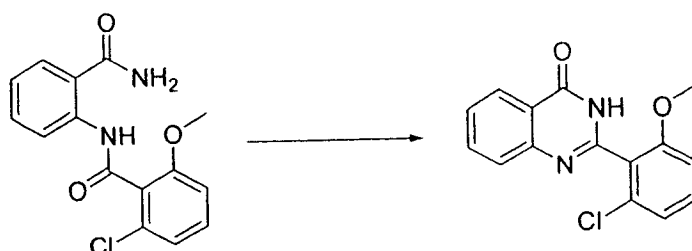
[0959]



[0960] 将 2-氨基-苯甲酰胺 (6.9g, 50.8mmol) 溶于 50ml 吡啶, 冷却至 0℃。向溶液滴加 2-氯-6-甲氧基-苯甲酰氯。完全加入后, 将反应在室温下搅拌 3 天, 导致褐色浑浊溶液的形成。然后将反应混合物倒入 150ml 冰水中。过滤沉淀, 用水洗涤两次, 用 THF 洗涤两次, 最后用 CH_2Cl_2 洗涤两次, 得到 N-(2-氨基甲酰基苯基)-2-氯-6-甲氧基苯甲酰胺 (13.3g, 43.7mmol, 86%)。

[0961] 2-(2-氯-6-甲氧基-苯基)-3H-喹唑啉-4-酮

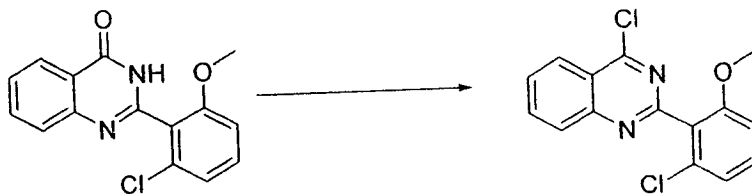
[0962]



[0963] 将 N-(2-氨基甲酰基苯基)-2-氯-6-甲氧基-苯甲酰胺 (13g, 42.7mmol) 悬浮在 100ml 2N NaOH 溶液中, 加热至回流。回流 3 小时后, 加入另外 25ml 2N NaOH 溶液, 使反应回流另外一小时。将混合物冷却至室温, 用乙酸酸化至 pH 5。过滤收集所生成的沉淀。产物经过氧化铝纯化, 使用 EtOAc 作为洗脱剂, 得到 1.7g (5.9mmol, 14%) 2-(2-氯-6-甲氧基-苯基)-3H-喹唑啉-4-酮。

[0964] 4-氯-2-(2-氯-6-甲氧基-苯基)-喹唑啉

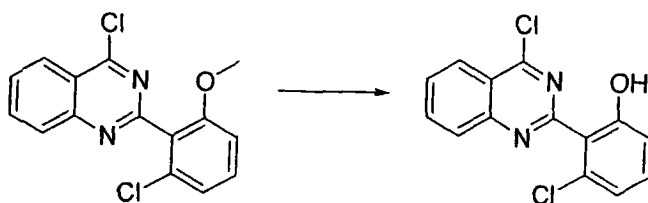
[0965]



[0966] 将 2-(2-氯-6-甲氧基-苯基)-3H-喹唑啉-4-酮 (1.7g, 5.9mmol) 溶于 25ml 苯。然后加入 N,N-二甲基苯胺 (1.15ml, 9mmol) 和 POCl_3 (1.65ml, 17.7mmol)。使反应混合物回流 3 小时, 在此期间黄色悬液变为深红色。将混合物冷却, 用 50ml 甲苯稀释。将溶液倒在冰上。加入饱和 aq. NaHCO_3 , 同时搅拌和冷却混合物, 直至 pH 保持恒定在 7。分离各层, 水层用 100ml 甲苯萃取。合并甲苯层, 用 100ml 饱和 NaCl 水溶液、150ml 0.5N HCl、150ml 5% aq. NaHCO_3 和饱和 NaCl 水溶液洗涤。将甲苯层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩至干, 得到 1.87g 不纯的产物。产物经过硅胶纯化, 用庚烷/ CH_2Cl_2 (2 : 1) 作为洗脱剂, 得到 4-氯-2-(2-氯-6-甲氧基-苯基)-喹唑啉 (1.22g, 64%)。

[0967] 3-氯-2-(4-氯喹唑啉-2-基)苯酚

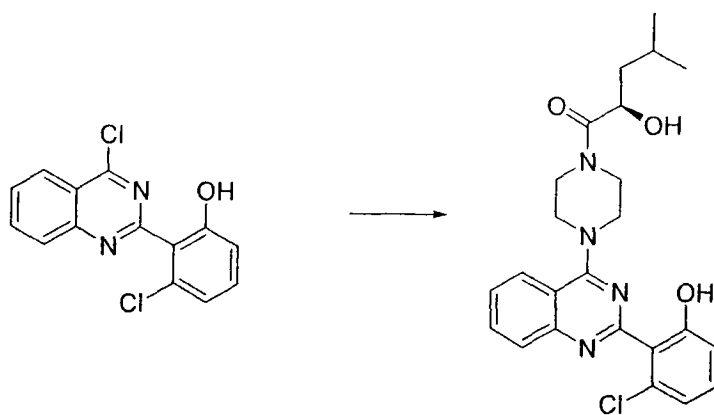
[0968]



[0969] 在 -78°C 下,向4-氯-2-(2-氯-6-甲氧基苯基)喹唑啉(300mg,0.98mmol)的10ml CH_2Cl_2 溶液滴加5当量1M BBr_3 的 CH_2Cl_2 溶液。使反应升温至室温,在30分钟内完全。用饱和 NaHCO_3 水溶液淬灭反应至pH7。水层用 CH_2Cl_2 萃取,合并萃取液,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩,得到3-氯-2-(4-氯喹唑啉-2-基)苯酚。LC/MS :m/z291.3(M+H)⁺于3.16min(10%-99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

[0970] (R)-1-(4-(2-(2-氯-6-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-羟基-4-甲基戊烷-1-酮

[0971]

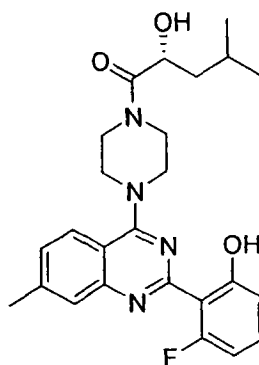


[0972] 向3-氯-2-(4-氯喹唑啉-2-基)苯酚(42mg,0.14mmol)的2ml CH_2Cl_2 溶液加入三乙胺(40 μL),继之以加入(R)-2-羟基-4-甲基-1-(哌嗪-1-基)戊烷-1-酮(37.5mg,0.187mmol)。1小时后反应完全。利用反相HPLC纯化(10-99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)),得到(R)-1-(4-(2-(2-氯-6-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-羟基-4-甲基戊烷-1-酮,为TFA盐。LC/MS :m/z455.5(M+H)⁺于2.45min(10%-99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

[0973] 实施例147

[0974] (R)-1-(4-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-羟基-4-甲基戊烷-1-酮

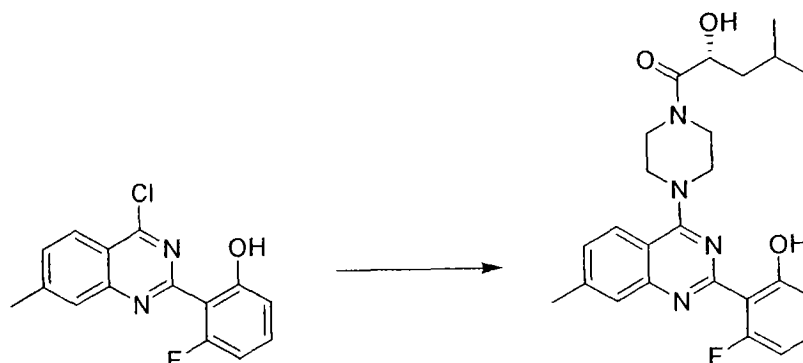
[0975]



[0976] (R)-1-(4-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-羟基-4-甲基戊烷-1-酮

基-4-甲基戊烷-1-酮

[0977]



[0978] 方法A

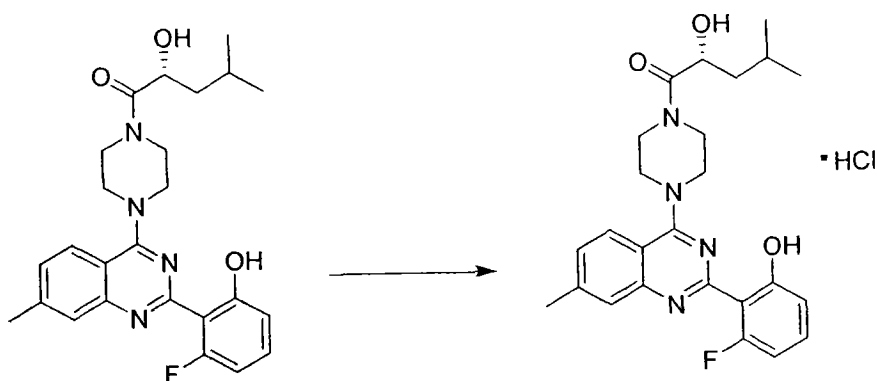
[0979] 向 2-(4-氯-7-甲基喹唑啉-2-基)-3-氟苯酚 (50mg, 0.174mmol) 的 1ml DMF 溶液加入三乙胺 (35.2mg, 0.348mmol), 继之以加入 (R)-2-羟基-4-甲基-1-(哌嗪-1-基)戊烷-1-酮 (42.1mg, 0.21mmol)。搅拌反应达 1 小时后, 过滤, 经由制备型反相 HPLC 纯化 (10-99 % CH₃CN(0.035 % TFA)/H₂O(0.05 % TFA)), 得到 (R)-1-(4-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-羟基-4-甲基戊烷-1-酮, 为 TFA 盐。LC/MS : m/z453.3(M+H)⁺ 于 2.40min(10 % -99 % CH₃CN(0.035 % TFA)/H₂O(0.05 % TFA))。

[0980] 方法B

[0981] 将 2-(4-氯-7-甲基喹唑啉-2-基)-3-氟苯酚 (300mg, 1.04mmol) 的 CH₂Cl₂ (5ml) 溶液用冰水浴冷却。向该搅拌着的溶液加入 (R)-2-羟基-4-甲基-1-(哌嗪-1-基)戊烷-1-酮 (312mg, 1.56mmol)、继之以三乙胺 (210mg, 291 μL, 2.08mmol)。使反应升温至室温后, 搅拌过夜。使混合物在水与 CH₂Cl₂ 之间分配, 分离, 水层用 CH₂Cl₂ 萃取。合并有机层, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩至粘性黄色的油。经由硅胶色谱纯化, 用 0-30 % EtOAc 的 CH₂Cl₂/己烷 (2:1) 溶液洗脱, 得到 (R)-1-(4-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-羟基-4-甲基戊烷-1-酮, 为浅黄色泡沫/固体 (413mg, 88 %)。LC/MS : m/z453.1(M+H)⁺ 于 2.44min(10 % -99 % CH₃CN(0.035 % TFA)/H₂O(0.05 % TFA))。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.01 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 6.80 (d, J = 8.3Hz, 1H), 6.76-6.71 (m, 1H), 4.91 (d, J = 7.2Hz, 1H), 4.40-4.35 (m, 1H), 4.02-3.65 (m, 8H), 2.52 (s, 3H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.47-1.34 (m, 2H), 0.91 (dd, J = 6.5, 4.1Hz, 6H)。

[0982] (R)-1-(4-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-羟基-4-甲基戊烷-1-酮盐酸盐

[0983]

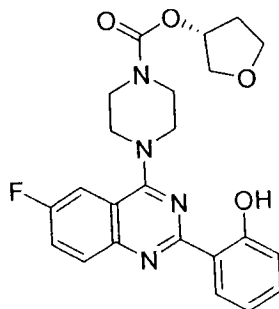


[0984] 在 N_2 气氛下, 将 (R)-1-(4-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-羟基-4-甲基戊烷-1-酮 (406mg, 0.898mmol) 溶于无水 CH_2Cl_2 (3ml), 继之以加入 Et_2O (6ml)。历经 2 分钟加入 2.0M HCl 的 Et_2O 溶液 (0.449ml, 0.898mmol)。反应溶液从澄清黄色溶液变为浑浊白色浆液。完全加入 HCl 溶液后, 将反应搅拌另外 15 分钟。真空过滤收集产物, 在真空下干燥, 得到 (R)-1-(4-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-羟基-4-甲基戊烷-1-酮盐酸盐, 为白色固体 (403mg, 92%)。LC/MS: m/z 453.5 ($M+H$)⁺ 于 2.44min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.60-7.60 (m, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 6.99 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.87 (t, J = 9.1Hz, 1H), 4.36-4.33 (m, 1H), 4.25-3.67 (m, 8H), 2.57 (s, 3H), 1.83-1.71 (m, 1H), 1.49-1.35 (m, 2H), 0.91 (d, J = 6.7Hz, 6H)。

[0985] 实施例 148

[0986] (R)-四氢呋喃-3-基 4-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-羧酸酯

[0987]



[0988] (R)-四氢呋喃-3-基氯甲酸酯

[0989]

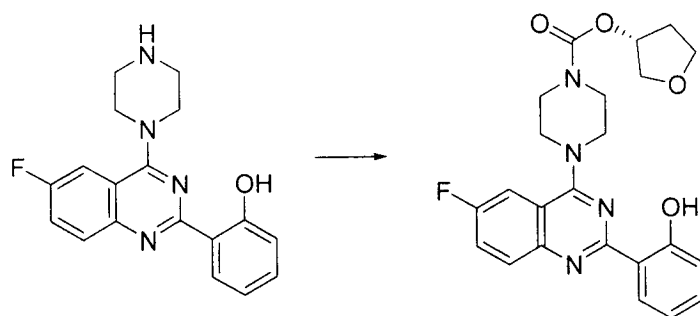


[0990] 在 N_2 气氛下, 将搅拌着的 (R)-四氢呋喃-3-醇 (7.9g, 90mmol) 的无水 CH_2Cl_2 (50ml) 溶液在冰浴中冷却, 缓慢加入 20% 光气的甲苯溶液 (134ml, 270mmol)。使反应升温至室温过夜, 在真空下除去溶剂, 得到 (R)-四氢呋喃-3-基氯甲酸酯 (12.1g, 85%), 为澄清液体。

[0991] (R)-四氢呋喃-3-基 4-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-羧酸

酯

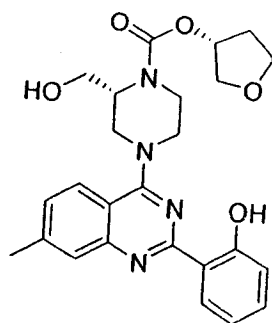
[0992]



[0993] 将 2-(6-氟-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚 (25mg, 0.08mmol)、(R)-四氢呋喃-3-基氯甲酸酯 (12mg, 0.08mmol)、三乙胺 (22 μ L, 0.154mmol) 在 DMF (1ml) 中搅拌过夜。经由反相 HPLC 纯化 (10-99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 (R)-四氢呋喃-3-基 4-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-羧酸酯, 为 TFA 盐。LC/MS: m/z 439.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.80min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

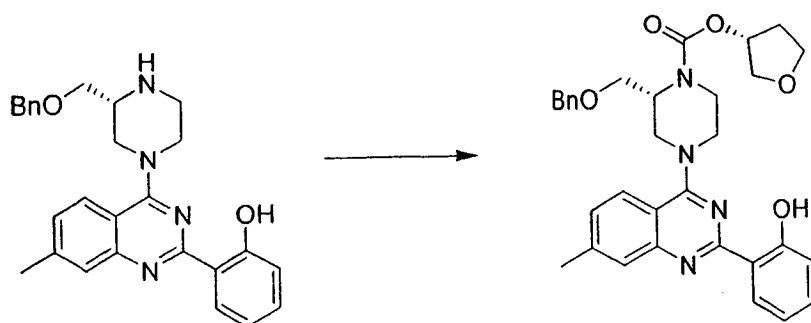
[0994] 实施例 149

[0995] (2R)-(R)-四氢呋喃-3-基 2-(羟甲基)-4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-羧酸酯



[0996] (2R)-(R)-四氢呋喃-3-基 2-((苄氧基)甲基)-4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-羧酸酯

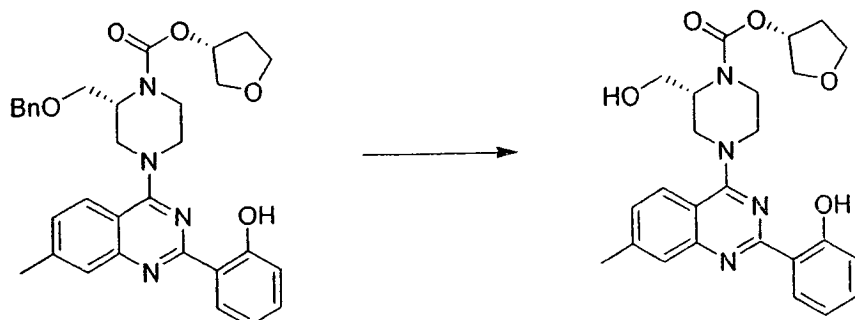
[0997]



[0998] 在 0°C 下, 向 2-(4-((R)-3-((苄氧基)甲基)哌嗪-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (75mg, 0.17mmol) 的 DMF (1ml) 溶液加入三乙胺 (47 μ L), 继之以滴加 (R)-四氢呋喃-3-基氯甲酸酯 (25mg, 0.17mmol)。将反应升温至室温, 搅拌 10 分钟。利用反相 HPLC 纯化 (10-99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 (2R)-(R)-四氢呋喃-3-基 2-((苄氧基)甲基)-4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-羧酸酯, 为 TFA 盐。

[0999] (2R)-(R)-四氢呋喃-3-基 2-(羟甲基)-4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-羧酸酯

[1000]

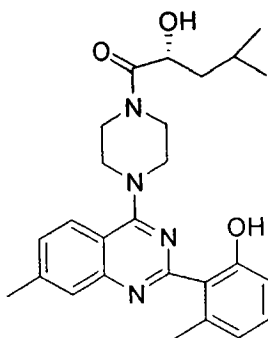


[1001] 向 (2R)-(R)-四氢呋喃-3-基-2-((苄氧基)甲基)-4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-羧酸酯 TFA 盐 (94mg, 0.17mmol) 的乙醇溶液加入 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (78mg), 在 50℃ 和环境压力 H_2 气氛下加热反应。过滤反应, 利用反相 HPLC 纯化 (10-99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 (2R)-(R)-四氢呋喃-3-基-2-(羟甲基)-4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-羧酸酯三氟乙酸盐。LC/MS: m/z 465.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.23min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[1002] 实施例 150

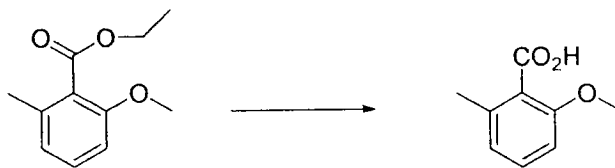
[1003] (R)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基-6-甲基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊烷-1-酮

[1004]



[1005] 2-甲氧基-6-甲基-苯甲酸

[1006]



[1007] 将乙基-2-甲氧基-6-甲基苯甲酸酯 (30.4g, 0.157mol) 加入到 100ml 3.2M NaOH (2equiv) 和 150ml 热 EtOH 中。使混合物回流过夜, 然后在真空中除去 EtOH。水性混合物用 5M HCl 酸化至 pH3。加入 CH_2Cl_2 (200ml), 分离各层。水层用 200ml CH_2Cl_2 萃取两次, 合并有机层, 经 Na_2SO_4 干燥。过滤 Na_2SO_4 , 浓缩 CH_2Cl_2 至干, 得到 21.4g (0.129mol, 82.3%) 2-甲氧基-6-甲基-苯甲酸。

[1008] 2-甲氧基-6-甲基-苯甲酰氯

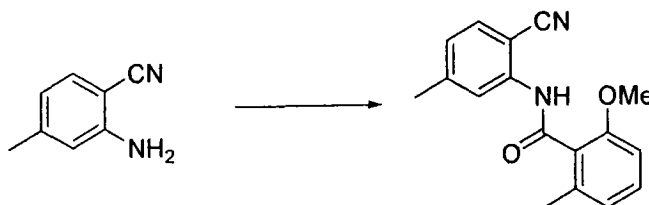
[1009]



[1010] 使 2-甲氧基-6-甲基-苯甲酸 (21.4g, 0.129mol) 在 230ml 亚硫酰氯中回流 3 小时。在减压下除去过量亚硫酰氯。使残余物与甲苯共蒸发, 得到 23.8g 2-甲氧基-6-甲基-苯甲酰氯。

[1011] N-(2-氰基-5-甲基-苯基)-2-甲氧基-6-甲基-苯甲酰胺

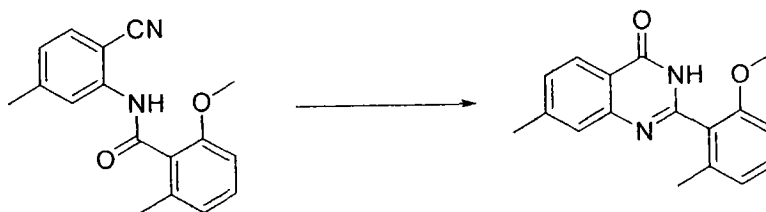
[1012]



[1013] 将 2-氨基-4-甲基-苄腈 (15.4g, 0.117mol) 溶于 100ml 吡啶, 冷却至 0℃。向该混合物滴加 2-甲氧基-6-甲基苯甲酰氯 (24g, 0.13mol, 1.1equiv)。在加入期间, 温度没有超过 2℃。将反应在室温下搅拌 48 小时。将混合物倒入 400ml 冰水中, 过滤收集沉淀, 用水洗涤。将粗产物溶于 600ml CH_2Cl_2 , 该溶液用 500ml 1N HCl 溶液洗涤两次, 用 400ml 饱和 aq. NaCl 溶液洗涤一次。将 CH_2Cl_2 层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩至干, 得到 25.44g (0.09mol, 77.6%) N-(2-氰基-5-甲基-苯基)-2-甲氧基-6-甲基-苯甲酰胺。

[1014] 2-(2-甲氧基-6-甲基-苯基)-7-甲基-3H-喹唑啉-4-酮

[1015]



[1016] 将 N-(2-氰基-5-甲基-苯基)-2-甲氧基-6-甲基-苯甲酰胺 (25g, 0.09mol) 悬浮在 500ml EtOH 中, 加入 121.3g 33% aq. NaOH (1mol, 11equiv)。向其中加入 35% H_2O_2 溶液 (50ml, 0.58mol), 将反应加热至回流。滴加另外的 H_2O_2 溶液, 直至反应混合物变得澄清。在减压下除去 EtOH, 过滤除去所生成的沉淀。将溶液用乙酸酸化至 pH5, 过滤收集所生成的沉淀。沉淀用水洗涤两次, 用二乙醚洗涤一次。产物经过氧化铝纯化, 使用 EtOAc/庚烷 (1:1) 作为洗脱剂。进行另一次硅胶纯化, 洗脱剂相同, 得到 2-(2-甲氧基-6-甲基-苯基)-7-甲基-3H-喹唑啉-4-酮 (1.61g)。

[1017] 4-氯-2-(2-甲氧基-6-甲基-苯基)-7-甲基-喹唑啉

[1018]

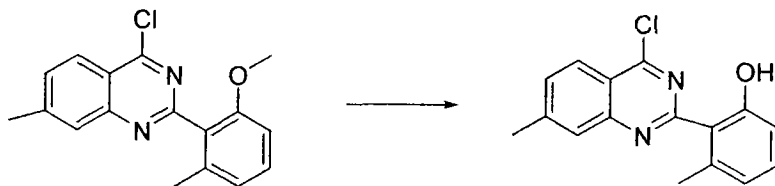


[1019] 将 2-(2-甲氧基-6-甲基-苯基)-7-甲基-3H-喹唑啉-4-酮 (1.61g, 5.74mmol)

悬浮在苯中, 然后加入加入 N, N-二甲基苯胺 (1.1ml, 8.62mmol) 和 POCl_3 (1.61ml, 17.27mmol)。使反应混合物回流 3 小时, 在此期间颜色从黄色变为深红色。将反应混合物冷却至室温, 用 40ml 甲苯稀释, 倒在冰上。小心地加入饱和 aq. NaHCO_3 , 直至 pH 保持恒定在 7 和不再有气体生成。分离各层, 水层用甲苯萃取。合并有机层, 分别用 50ml 饱和 aq. NaCl 、60ml 0.5N HCl 、40ml 5% NaHCO_3 和 50ml 饱和 aq. NaCl 洗涤。将溶液经 Na_2SO_4 干燥, 蒸发至干, 得到 1.7g 不纯产物。通过硅胶过滤产物, 用 CH_2Cl_2 : 庚烷 (2:1) 洗涤, 得到 4-氯-2-(2-甲氧基-6-甲基-苯基)-7-甲基-喹唑啉 (1.22g, 71%)。

[1020] 2-(4-氯-7-甲基喹唑啉-2-基)-3-甲基苯酚

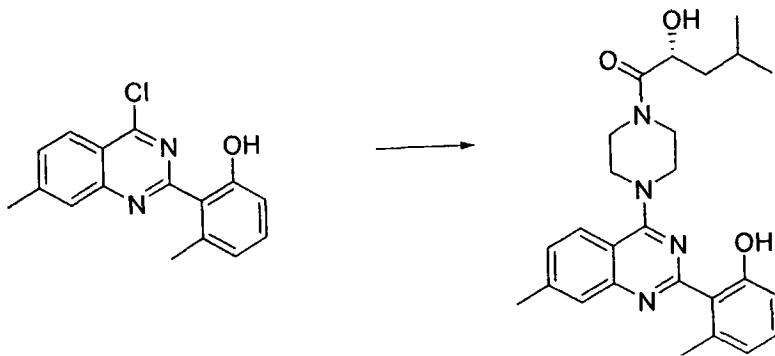
[1021]



[1022] 在 -78°C 下, 向 4-氯-2-(2-甲氧基-6-甲基苯基)-7-甲基喹唑啉 (669mg, 2.24mmol) 的 7ml CH_2Cl_2 溶液滴加 5 当量 1M BBr_3 的 CH_2Cl_2 溶液。使反应升温至室温, 在 30 分钟内完全。用饱和 NaHCO_3 水溶液淬灭反应, 直至 pH 为中性。将水层用 CH_2Cl_2 萃取, 经 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 得到 2-(4-氯-7-甲基喹唑啉-2-基)-3-甲基苯酚。LC/MS: m/z 285.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 于 3.94min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[1023] (R)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基-6-甲基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊烷-1-酮

[1024]

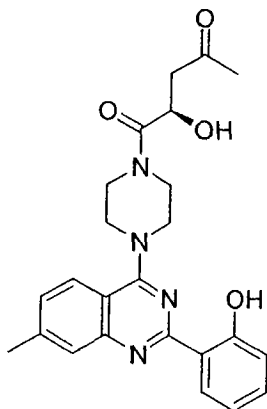


[1025] 向 2-(4-氯-7-甲基喹唑啉-2-基)-3-甲基苯酚 (60mg, 2.1mmol) 的 2ml CH_2Cl_2 溶液加入三乙胺, 继之以加入 (R)-2-羟基-4-甲基-1-(哌嗪-1-基)戊烷-1-酮 (54.8mg, 2.73mmol)。1 小时后反应完全。利用反相 HPLC 纯化 (10-99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 (R)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基-6-甲基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊烷-1-酮, 为 TFA 盐。LC/MS: m/z 449.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 于 2.22min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[1026] 实施例 151

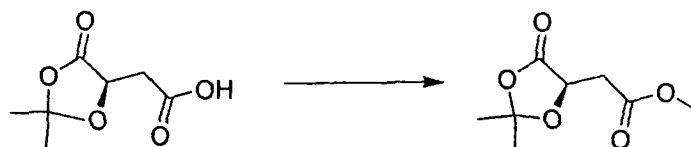
[1027] (R)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)戊烷-1,4-二酮

[1028]



[1029] 甲基 2-((R)-2,2-二甲基-5-氧代-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)乙酸酯

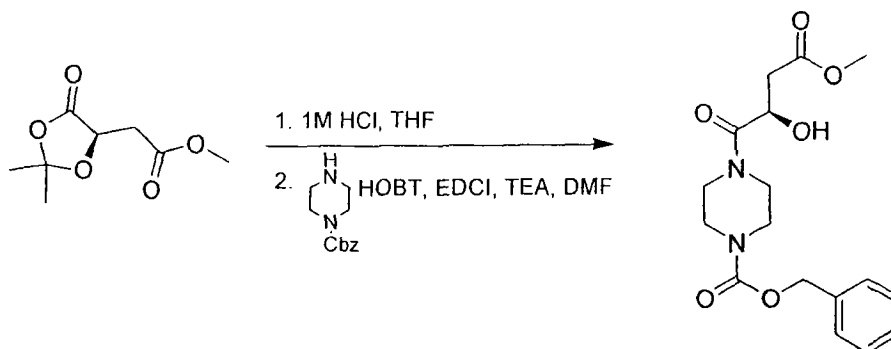
[1030]



[1031] 将 2-((R)-2,2-二甲基-5-氧代-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)乙酸 (15.8g, 90.9mmol) 在 3:1THF:MeOH 混合物 (100ml) 中的溶液在冰浴中冷却。加入 2.0M TMSCHN₂ (50ml, 100mmol) 后, 除去冷却浴, 将混合物在室温下搅拌 3h。蒸发溶剂, 粗产物经由硅胶色谱纯化, 用 0-50% EtOAc/己烷洗脱, 得到甲基 2-((R)-2,2-二甲基-5-氧代-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)乙酸酯 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.73 (dd, J = 6.6, 3.8Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.95 (dd, J = 17.0, 3.9Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 17.0, 6.6Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.57 (s, 3H)。

[1032] 4-((R)-2-羟基-3-甲氧羰基-丙酰基)-哌嗪-1-羧酸苄基酯

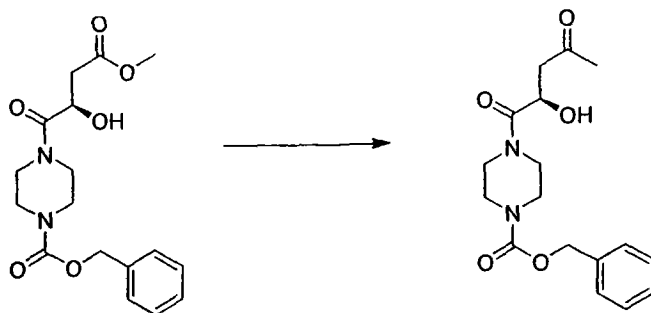
[1033]



[1034] 在室温下, 将甲基 2-((R)-2,2-二甲基-5-氧代-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)乙酸酯 (17.1g, 90.9mmol) 在 1:1THF:1M HCl 混合物 (200ml) 中搅拌 1h。加入 NaCl 至几乎饱和水层后, 将混合物用 EtOAc 萃取, 萃取液经 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩。向所得油的无水 DMF (500ml) 溶液加入 HOBt (13.5g, 100mmol) 和 EDCI (19.2g, 100mmol)。搅拌 5min 后, 向反应混合物加入苄基哌嗪-1-羧酸酯 (19.3ml, 100mmol) 和三乙胺 (13.9ml, 100mmol), 在室温下搅拌过夜。经由硅胶色谱纯化, 用 0-10% MeOH/CH₂Cl₂ 洗脱, 得到无色的油 4-((R)-2-羟基-3-甲氧羰基-丙酰基)-哌嗪-1-羧酸苄基酯 (6.71g, 21%)。LC/MS :m/z 351.5 (M+H)⁺ 于 2.67min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) /H₂O (0.05% TFA))。

[1035] 4-((R)-2-羟基-4-氧代-戊酰基)-哌嗪-1-羧酸苄基酯

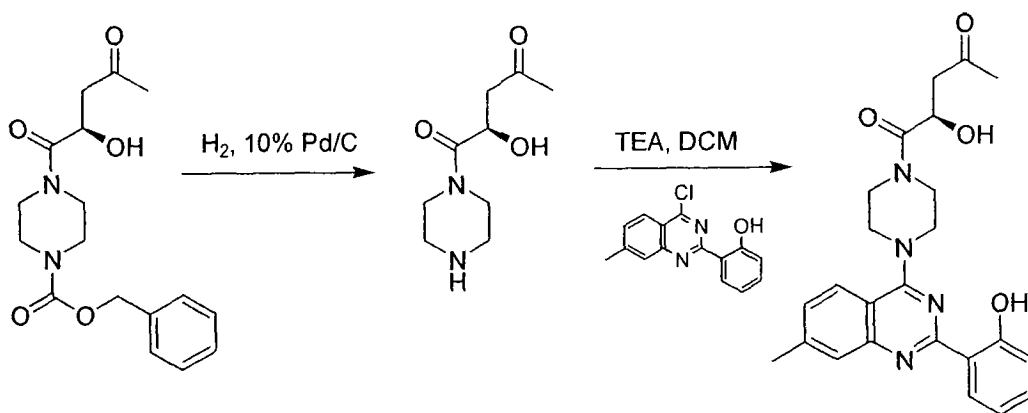
[1036]



[1037] 向在干冰/丙酮浴中冷却的4-((R)-2-羟基-3-甲氧羰基-丙酰基)-哌嗪-1-羧酸苄基酯 (8.5g, 24.0mmol) 的 THF (240ml) 溶液加入 1.4M MeMgBr (61ml, 85mmol)。使反应缓慢升温至室温过夜。将混合物用饱和 NH_4Cl 淬灭和用 EtOAc 萃取后, 合并有机萃取液, 用水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩。经由硅胶色谱纯化, 用 0-10% MeOH/ CH_2Cl_2 洗脱, 得到 4-((R)-2-羟基-4-氧代-戊酰基)-哌嗪-1-羧酸苄基酯, 为无色的油 (0.9g, 11%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.31 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 4.79-4.74 (m, 1H), 4.00 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 3.75-3.45 (m, 8H), 2.85 (dd, $J = 16.6, 7.3\text{Hz}$, 1H), 2.63 (dd, $J = 16.6, 3.4\text{Hz}$, 1H), 2.26 (s, 3H); LC/MS :m/z 335.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 于 2.17min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

[1038] (R)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)戊烷-1,4-二酮

[1039]

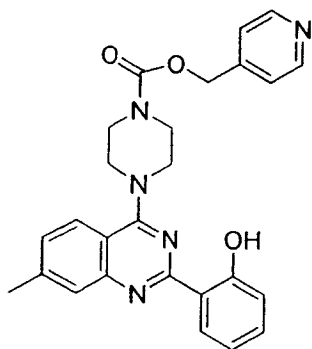


[1040] 将 4-((R)-2-羟基-4-氧代-戊酰基)-哌嗪-1-羧酸苄基酯 (0.13g, 0.39mmol) 与 MeOH (4ml) 的混合物与 10mg Pd/C (10% wt 披钨碳) 在环境压力 H_2 气氛下搅拌过夜。过滤和蒸发溶剂后, 将残余物溶于 CH_2Cl_2 , 加入 2-(4-氯-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (0.11g, 0.39mmol) 和三乙胺 (0.11ml, 0.78mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 用水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩。经由硅胶色谱纯化, 用 0-10% MeOH/ CH_2Cl_2 洗脱, 得到 (R)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)戊烷-1,4-二酮, 为黄色固体 (91mg, 54%)。LC/MS :m/z 435.5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 于 2.13min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

[1041] 实施例 152

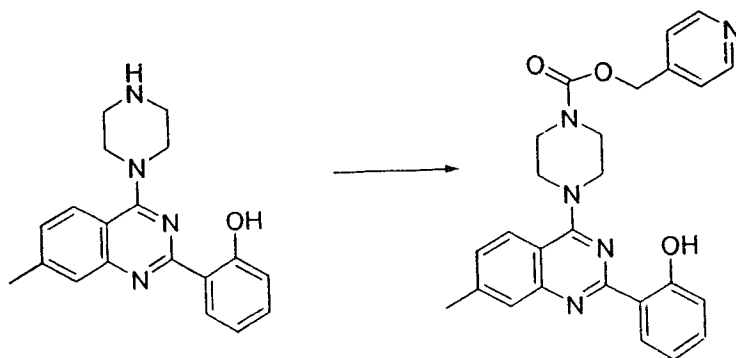
[1042] (吡啶-4-基)甲基 4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-羧酸

酯



[1043] (吡啶-4-基)甲基4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-羧酸酯.

[1044]

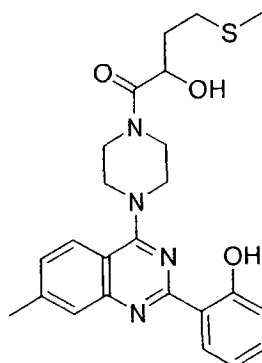


[1045] 将2-(7-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚(50mg, 0.16mmol)、(吡啶-4-基)甲基1H-咪唑-1-羧酸酯(67mg, 0.32mmol)与三乙胺(44.6 μ L, 0.32mmol)的DMSO(500 μ L)溶液在200℃微波合成仪中加热10分钟。利用反相HPLC纯化(10-99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)),得到(吡啶-4-基)甲基4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-羧酸酯,为TFA盐。LC/MS :m/z456.5(M+H)⁺于2.02min(10%-99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)).

[1046] 实施例 153

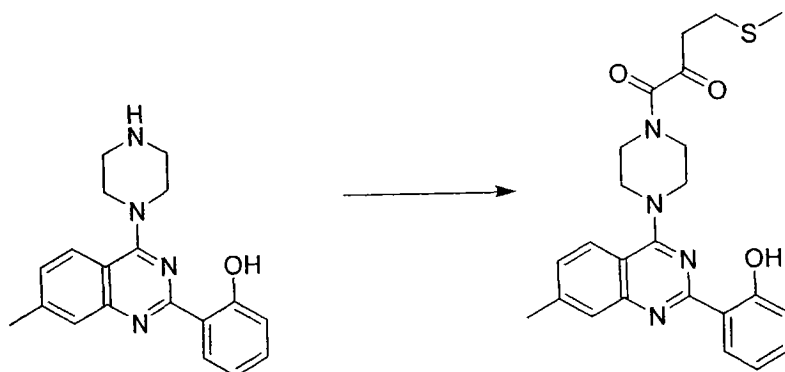
[1047] 2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-4-(甲硫基)丁烷-1,2-二酮

[1048]



[1049] 1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-4-(甲硫基)丁烷-1,2-二酮

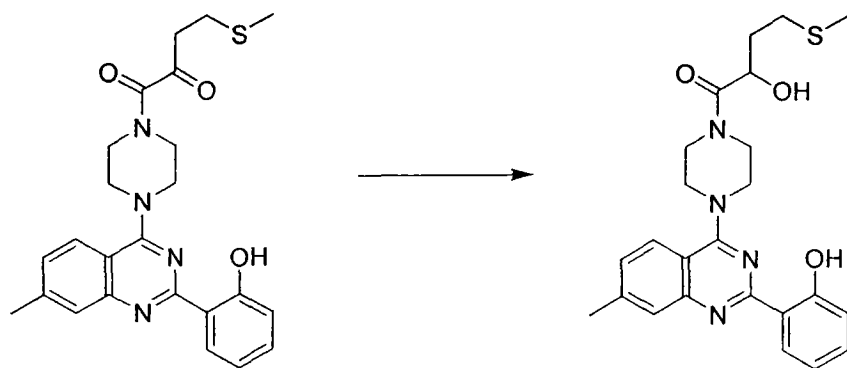
[1050]



[1051] 将 2-(7-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚 (200mg, 0.63mmol)、4-甲基硫基-2-氧代-丁酸钠 (160mg, 0.94mmol)、BOP (414mg, 0.94mmol) 与三乙胺 (348 μ L, 2.5mmol) 在 2.1ml CH_2Cl_2 中的混合物在室温下搅拌 1h。加入饱和 NaHCO_3 溶液后, 混合物用 CH_2Cl_2 萃取。将有机萃取液经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 得到 1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-4-(甲硫基)丁烷-1,2-二酮。LC/MS :m/z451.2(M+H)⁺ 于 3.10min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

[1052] 2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-4-(甲硫基)丁烷-1-酮

[1053]

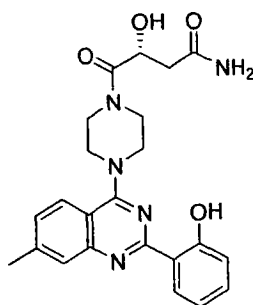


[1054] 将 NaBH_4 (34mg, 0.88mmol) 加入到 1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-4-(甲硫基)丁烷-1,2-二酮 (200mg, 0.44mmol) 的 1.5ml MeOH 溶液中, 将反应混合物在 0℃ 下搅拌 20 分钟。使反应混合物升温至室温, 加入饱和 NaHCO_3 , 水层用 CH_2Cl_2 萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩。利用制备型反相 HPLC 纯化, 用 10-99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA) 洗脱, 得到 2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-4-(甲硫基)丁烷-1-酮, 为 TFA 盐。(LC/MS :m/z453.4(M+H)⁺ 于 2.73min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

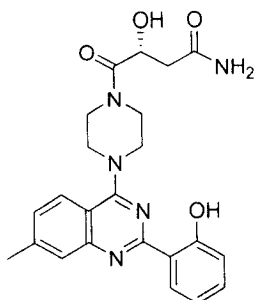
[1055] 实施例 154

[1056] (R)-3-羟基-4-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁酰胺

[1057]

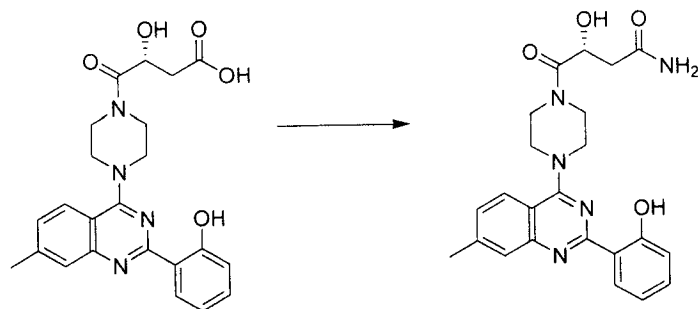


[1058]



[1059] (R)-3-羟基-4-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁酰胺

[1060]

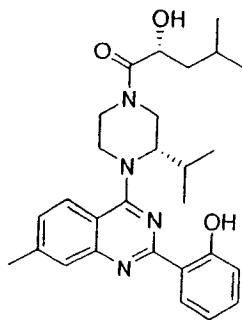


[1061] 在 DMF (0.5ml) 中搅拌 (R)-3-羟基-4-{4-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌嗪-1-基}-4-氧代-丁酸 (17mg, 0.039mmol) 和 HATU (16mg, 0.043mmol)。加入 0.5M NH_3 的二烷溶液 (0.38ml, 0.19mmol) 后, 将反应混合物在室温下搅拌 5h。经由制备型反相 HPLC 纯化 (10-99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 (R)-3-羟基-4-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS : m/z 436.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 1.94min (10%-99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

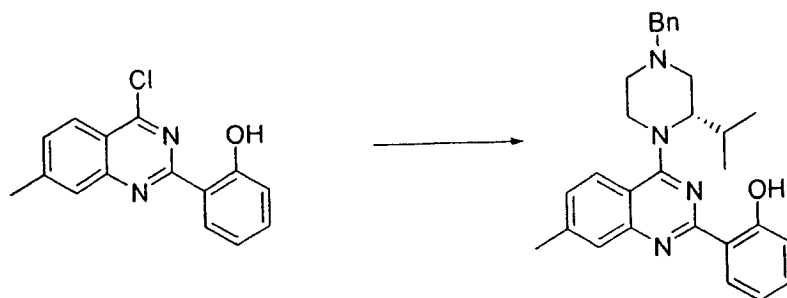
[1062] 实施例 155

[1063] (R)-2-羟基-1-((S)-4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)-3-异丙基哌嗪-1-基)-4-甲基戊烷-1-酮

[1064]



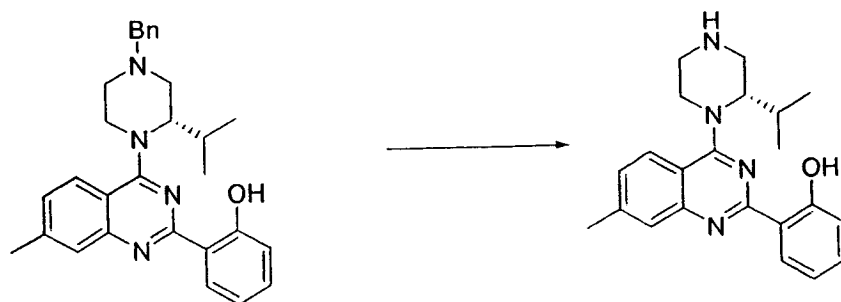
[1065]



[1066] 向 2-(4-氯-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (200mg, 0.74mmol) 的 10ml DMF 溶液加入 (S)-1-苄基-3-异丙基哌嗪, 继之以加入三乙胺 (206 μ L)。将反应在 85°C 下加热 2 小时。冷却至室温后, 用水淬灭反应。将水层用 CH_2Cl_2 萃取两次, 合并萃取液, 经 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩。反应经由硅胶色谱纯化, 用 1 : 1 己烷 : CH_2Cl_2 溶剂系统洗脱, 得到 2-(4-((S)-4-苄基-2-异丙基哌嗪-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (230mg, 64%)。LC/MS : m/z 453.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.61min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[1067] 2-(4-((S)-2-异丙基哌嗪-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚

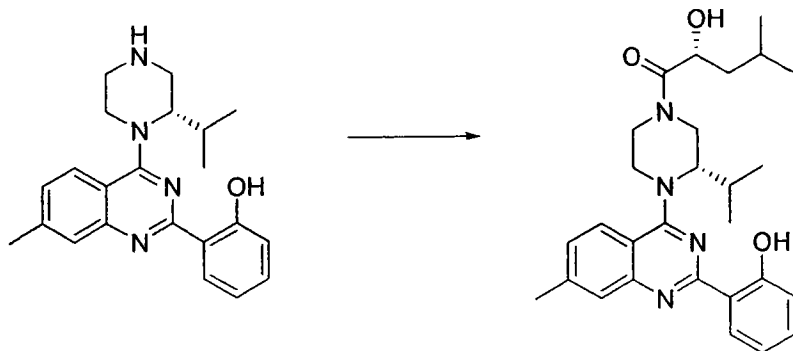
[1068]



[1069] 将 20mg Pd/C 加入到圆底烧瓶中, 用氮冲洗烧瓶, 继之以在真空下排空大气。然后向烧瓶加入 2-(4-((S)-4-苄基-2-异丙基哌嗪-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (200mg, 0.44mmol) 的甲醇溶液, 继之以加入甲酸铵 (32mg, 0.88mmol)。使反应回流过夜。通过 C 盐垫过滤反应以除去催化剂。蒸发溶剂, 得到 2-(4-((S)-2-异丙基哌嗪-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (126mg)。LC/MS : m/z 363.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.13min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[1070] (R)-2-羟基-1-((S)-4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)-3-异丙基哌嗪-1-基)-4-甲基戊烷-1-酮

[1071]

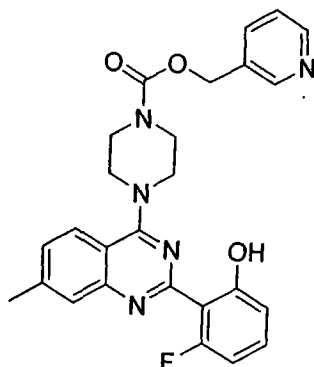


[1072] 向 2-(4-((S)-2-异丙基哌嗪-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (70mg, 0.19mmol) 的 DMF (0.5ml) 溶液加入 (R)-2-羟基-4-甲基戊酸 (32.6mg, 0.247mmol)。继之以在室温下加入三乙胺 (52 μ L) 和 HATU (94mg) 的 0.5ml DMF 溶液。在一小时内反应完全。利用反相 HPLC 纯化 (10-99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 (R)-2-羟基-1-((S)-4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)-3-异丙基哌嗪-1-基)-4-甲基戊烷-1-酮, 为 TFA 盐。LC/MS : m/z 477.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.96min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[1073] 实施例 156

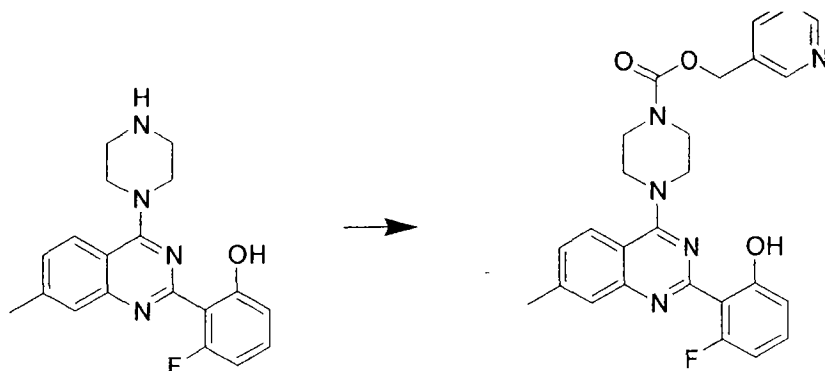
[1074] (吡啶-3-基)甲基 4-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-羧酸酯

[1075]



[1076] (吡啶-3-基)甲基 4-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-羧酸酯

[1077]



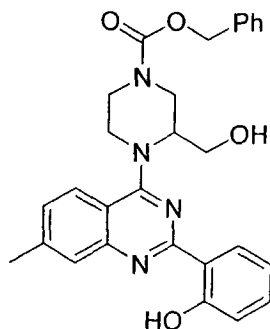
[1078] 将 3-氟-2-(7-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚 (50mg, 0.15mmol)、(吡啶-3-基)甲基 1H-咪唑-1-羧酸酯 (53mg, 0.26mmol)、三乙胺 (30.4mg, 0.3mmol) 和

DMSO(1ml) 在室温下搅拌 18 小时。反应经过制备型反相 HPLC 纯化,得到 (吡啶-3-基) 甲基 4-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基) 哌嗪-1-羧酸酯,为 TFA 盐。LC/MS : m/z 474.30 ($M+H$)⁺ 于 1.19min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) /H₂O (0.05% TFA))。

[1079] 实施例 157

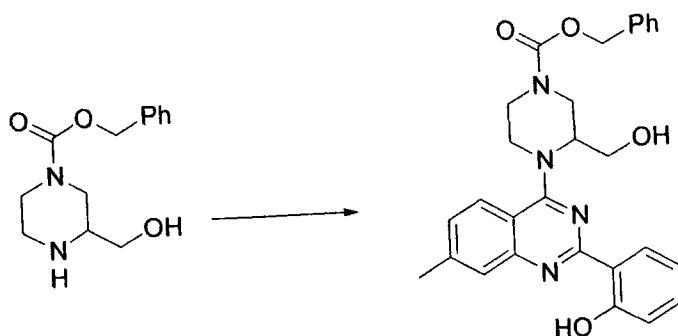
[1080] 3-羟甲基-4-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌嗪-1-羧酸苄基酯

[1081]



[1082] 3-羟甲基-4-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌嗪-1-羧酸苄基酯

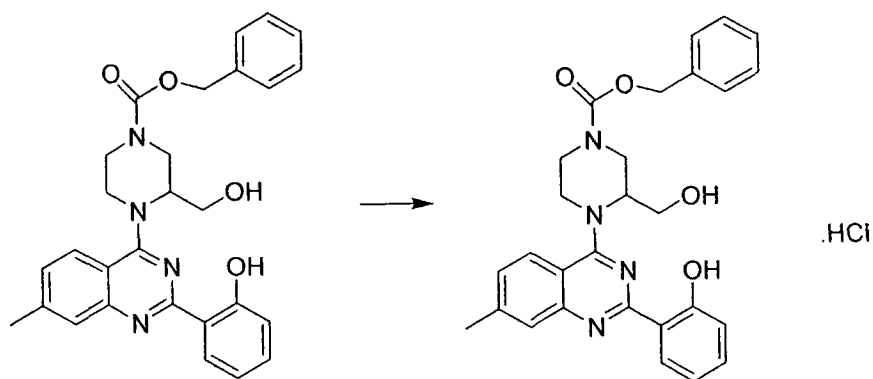
[1083]



[1084] 向 2-(4-氯-7-甲基-喹唑啉-2-基)-苯酚 (245mg, 0.91mmol) 的 3.0ml CH₂Cl₂ 溶液先后加入 3-羟甲基-哌嗪-1-羧酸苄基酯 (336.3mg, 1.34mmol) 和三乙胺 (190ml, 1.37mmol), 将反应混合物在 40℃ 下加热 6h。将反应混合物冷却, 用水萃取 (2x10ml), 分离有机层, 经 Na₂SO₄ 干燥。在减压下除去溶剂, 得到油。残余物经过正相 LC 纯化 (20-85% EtOAc-己烷), 得到 3-羟甲基-4-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌嗪-1-羧酸苄基酯 (216mg, 64% 收率)。LC/MS : m/z 485.4 ($M+H$)⁺ 于 3.02min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) /H₂O (0.05% TFA))。

[1085] 苄基 3-(羟甲基)-4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基) 哌嗪-1-羧酸酯盐酸盐

[1086]

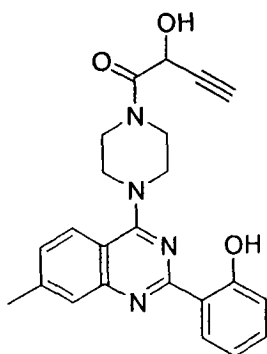


[1087] 在室温下,将2.0M HCl的Et₂O溶液(212 μL,0.42mmol)缓慢加入到搅拌着的3-羟甲基-4-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌嗪-1-羧酸苄基酯(206mg,0.42mmol)的500 μLCH₂Cl₂溶液中。将反应搅拌1小时。在减压下除去溶剂,将残余物用乙醚研制,过滤,得到苄基3-(羟甲基)-4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-羧酸酯盐酸盐。LC/MS:m/z485.5(M+H)⁺于3.07min(10%-99%CH₃CN(0.035%TFA)/H₂O(0.05%TFA))

[1088] 实施例158

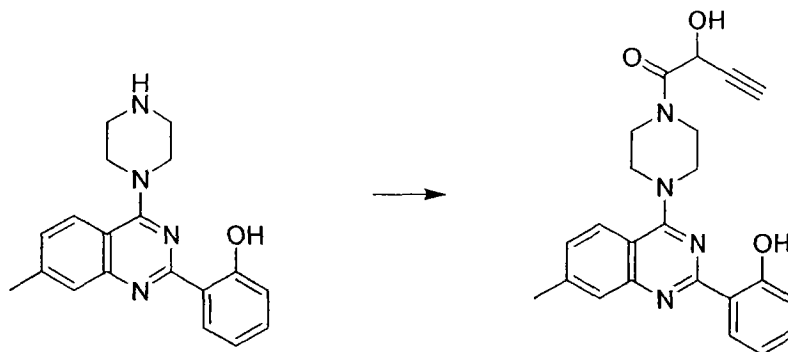
[1089] 2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丁-3-炔-1-酮

[1090]



[1091] 2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丁-3-炔-1-酮

[1092]



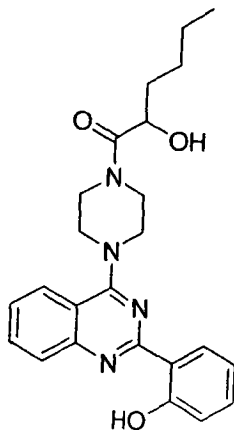
[1093] 向2-(7-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚(75mg,0.23mmol)在0.78mlCH₂Cl₂中的混合物连续加入2-羟基丁-3-炔酸(30mg,0.30mmol)、BOP(134mg,0.30mmol)和三乙胺(36mg,49 μL,0.35mmol)。将混合物在0℃下搅拌30分钟。经由硅胶色谱纯化,

用 0-100% 乙酸乙酯 / 己烷溶液洗脱, 得到 2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丁-3-炔-1-酮。(LC/MS :m/z403.5 (M+H)⁺ 于 2.34min (10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA))。

[1094] 实施例 159

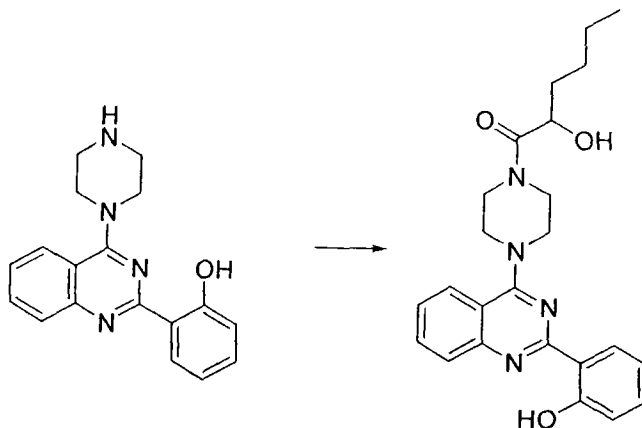
[1095] 2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)己烷-1-酮

[1096]



[1097] 2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)己烷-1-酮

[1098]

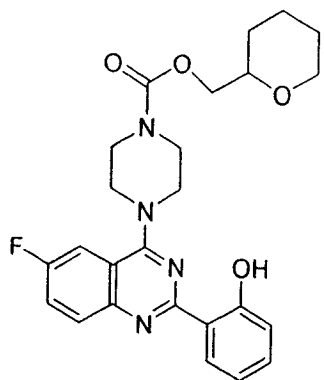


[1099] 将 2-(4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚 (70mg, 0.23mmol) 的 DMF (0.5ml) 溶液加入到 2-羟基己酸 (39.3mg, 0.297mmol) 中。在室温下加入三乙胺 (63 μL), 然后是 HATU (113mg) 的 0.5ml DMF 溶液。将反应搅拌过夜。利用反相 HPLC 纯化 (10-99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA)), 得到 2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁烷-1-酮。LC/MS :m/z421.3 (M+H)⁺ 于 2.60min (10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA))。

[1100] 实施例 160

[1101] (四氢-2H-吡喃-2-基)甲基 4-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌

嗪-1-羧酸酯



[1102] (四氢-2H-吡喃-2-基)甲基 1H-咪唑-1-羧酸酯

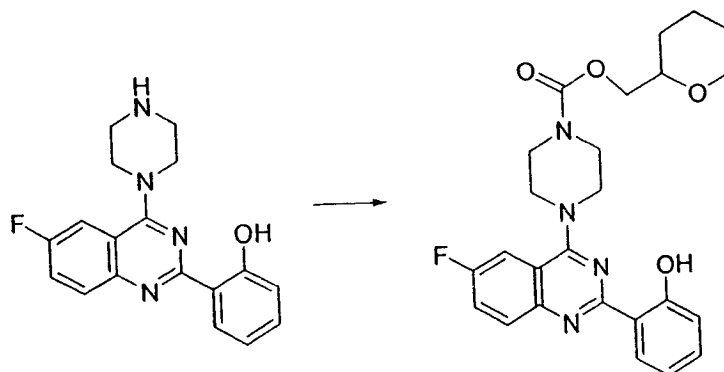
[1103]



[1104] 将(四氢-2H-吡喃-2-基)甲醇(1g, 8.60mmol)与二(1H-咪唑-1-基)甲酮(2.8g, 17.2mmol)的17ml CH_2Cl_2 溶液在50℃下加热过夜。将反应用水淬灭,用 CH_2Cl_2 萃取,经 MgSO_4 干燥,过滤,浓缩。

[1105] (四氢-2H-吡喃-2-基)甲基 4-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-羧酸酯

[1106]

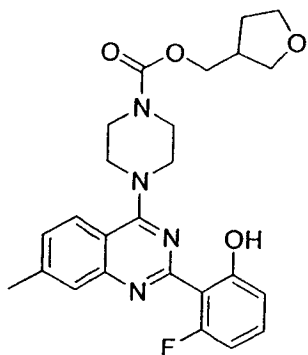


[1107] 将2-(6-氟-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚(25mg, 0.077mmol)、(四氢-2H-吡喃-2-基)甲基 1H-咪唑-1-羧酸酯(48.5mg, 0.23mmol)、三乙胺(22 μL , 0.154mmol)在DMF(1ml)中搅拌过夜。经由反相HPLC纯化(10-99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)),得到(四氢-2H-吡喃-2-基)甲基 4-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-羧酸酯,为TFA盐。LC/MS: m/z 467.3($\text{M}+\text{H}$)⁺于3.13min(10%-99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

[1108] 实施例 162

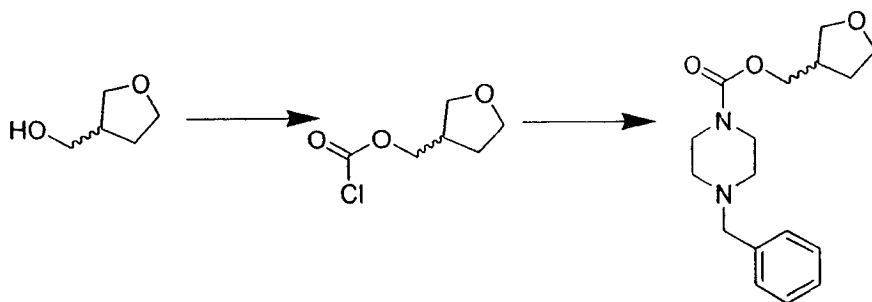
[1109] (四氢呋喃-3-基)甲基 4-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌

哌嗪-1-羧酸酯



[1110] 4-苄基-哌嗪-1-羧酸四氢-呋喃-3-基甲基酯

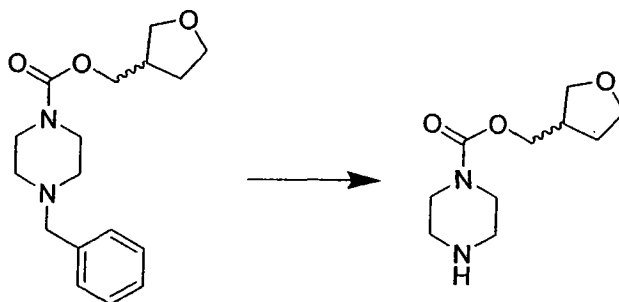
[1111]



[1112] 在氮气氛下,向冷却(0℃)的三光气(5.0g,17mmol)的50ml二氯甲烷溶液滴加四氢-3-呋喃甲醇(5.4g,53mmol)的10ml二氯甲烷溶液。滴加吡啶(4.3ml,53mmol),使溶液升温至室温。在室温下2小时后,滴加三乙胺(7.5ml,52mmol)与N-苄基哌嗪(9.5ml,54mmol)的混合物,同时冷却。使所得混合物回流1小时。将溶液在室温和氮气氛下搅拌过夜。混合物用碳酸氢钠水溶液(5%,2x 50ml)和饱和NaCl水溶液(50ml)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤,蒸发至干。使残余物与甲苯(50ml)共蒸发三次,得到4-苄基-哌嗪-1-羧酸四氢-呋喃-3-基甲基酯(13.0g,81%),为褐色的油。

[1113] 哌嗪-1-羧酸四氢-呋喃-3-基甲基酯。

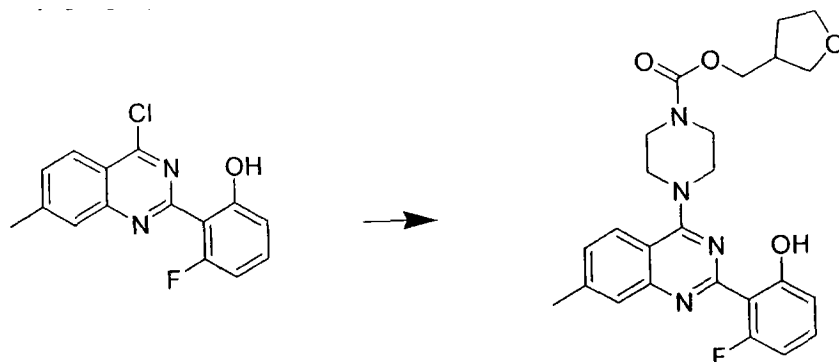
[1114]



[1115] 将4-苄基-哌嗪-1-羧酸四氢-呋喃-3-基甲基酯(11.0g)溶于100ml乙醇。加入披钨碳(10% Pd/C,0.5g),在室温下施加氢气氛过夜。通过C盐过滤溶液以除去催化剂,C盐滤饼用50ml乙醇冲洗。合并滤液,蒸发至干,得到哌嗪-1-羧酸四氢-呋喃-3-基甲基酯(8.0g),为无色的油。

[1116] (四氢呋喃-3-基)甲基4-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-羧酸酯

[1117]

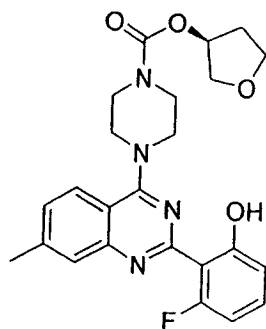


[1118] 将 2-(4-氯-7-甲基喹啉-2-基)-3-氟苯酚 (50mg, 0.174mmol) 溶于 1ml DMF, 继之以加入三乙胺 (35.2mg, 0.348mmol)。然后加入 (四氢呋喃-3-基) 甲基哌嗪-1-羧酸酯 (45mg, 0.21mmol)。在室温下 1 小时后, 反应完全。过滤, 经过反相制备型 HPLC 纯化, 得到 (四氢呋喃-3-基) 甲基 4-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹啉-4-基) 哌嗪-1-羧酸酯, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z 467.3 (M+H)⁺ 于 2.33min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA))。

[1119] 实施例 163

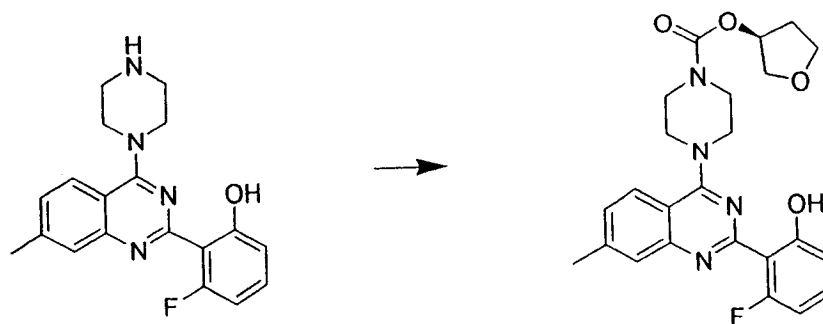
[1120] (S)-四氢呋喃-3-基 4-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹啉-4-基) 哌

嗪-1-羧酸酯



[1121] (S)-四氢呋喃-3-基 4-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹啉-4-基) 哌嗪-1-羧酸酯

[1122]

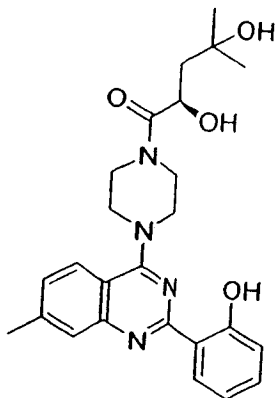


[1123] 在 N₂ 气氛下, 将 3-氟-2-(7-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹啉-2-基)苯酚 (70mg, 0.21mmol) 溶于 1ml 无水 DMF, 冷却至 0℃。将 (S)-四氢呋喃-3-基氯甲酸酯 (34.3mg, 0.228mmol) 溶于 150 μL 无水 DMF, 滴加到反应中, 继之以三乙胺 (42mg, 0.41mmol)。1 小时后反应完全, 过滤, 经过反相 HPLC 纯化, 得到 (S)-四氢呋喃-3-基 4-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹啉-4-基) 哌嗪-1-羧酸酯, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z 453.3 (M+H)⁺ 于 2.25min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA))。

[1124] 实施例 164

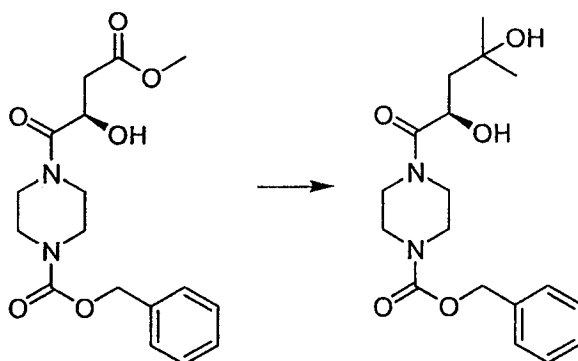
[1125] (R)-2,4-二羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊烷-1-酮

[1126]



[1127] (R)-苄基-4-(2-羟基-4-甲氧基-4-氧代丁酰基)-哌嗪-1-羧酸酯

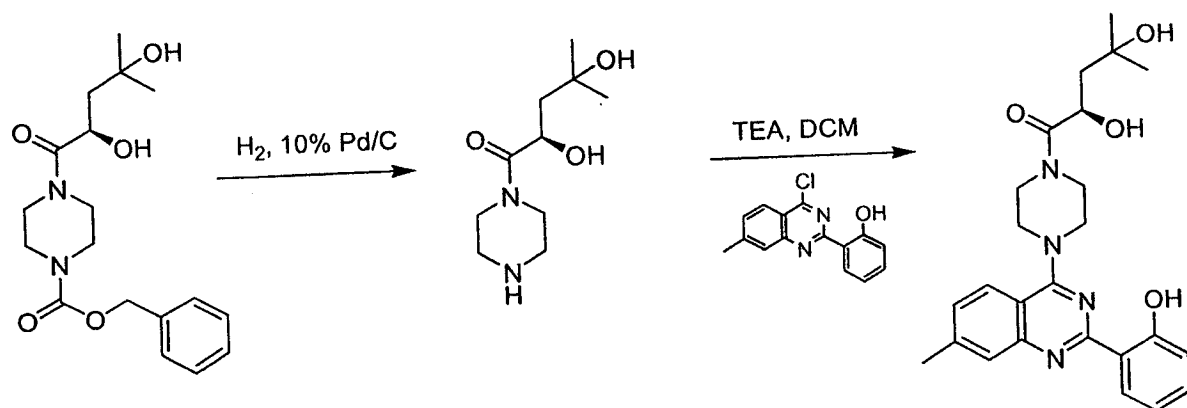
[1128]



[1129] 向在干冰/丙酮浴中冷却的 4-((R)-2-羟基-3-甲氧羰基-丙酰基)-哌嗪-1-羧酸苄基酯 (5.26g, 15.0mmol) 的 THF (150ml) 溶液加入 1.4M MeMgBr (32ml, 45mmol)。使反应缓慢升温至室温过夜。将混合物用饱和 NH_4Cl 淬灭和用 EtOAc 萃取后, 合并有机萃取液, 用水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩。经由硅胶色谱纯化, 用 0-10% MeOH/ CH_2Cl_2 洗脱, 得到 (R)-苄基-4-(2-羟基-4-甲氧基-4-氧代丁酰基)-哌嗪-1-羧酸酯, 为无色的油 (0.79g, 15%)。
 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.31 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 4.71-4.68 (m, 1H), 4.05 (d, J = 6.8Hz, 1H), 3.80-3.73 (m, 1H), 3.62-3.42 (m, 6H), 3.31-3.23 (m, 1H), 1.72-1.61 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.30 (s, 3H); LC/MS: m/z 351.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 于 2.22min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

[1130] (R)-2,4-二羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊烷-1-酮

[1131]

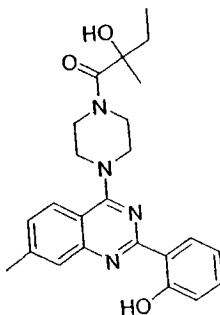


[1132] 将(R)-苄基-4-(2-羟基-4-甲氧基-4-氧代丁酰基)-哌嗪-1-羧酸酯(0.79g, 2.20mmol)与MeOH(25ml)的混合物和40mg Pd/C(10% wt 披钯碳)在环境压力 H_2 气氛下搅拌过夜。过滤和蒸发溶剂后,将残余物溶于 CH_2Cl_2 ,加入2-(4-氯-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚(0.61g, 2.20mmol)和三乙胺(0.63ml, 4.50mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后用 CH_2Cl_2 稀释,用水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤。经由硅胶色谱纯化,用0-10% MeOH/ CH_2Cl_2 洗脱,得到(R)-2,4-二羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊烷-1-酮,为黄色固体(372mg, 37%)。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 8.45(dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.75(d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.67(s, 1H), 7.40-7.36(m, 1H), 7.29(dd, $J = 8.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.03(d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.96-6.92(m, 1H), 4.81-4.76(m, 1H), 4.09(d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.03-3.77(m, 6H), 3.75-3.67(m, 2H), 3.28(s, 1H), 2.55(s, 3H), 1.78-1.69(m, 2H), 1.40(s, 3H), 1.33(s, 3H); ^{13}C NMR(100MHz, $CDCl_3$) δ 173.1, 164.0, 161.3, 160.5, 150.1, 144.5, 132.7, 129.2, 127.7, 126.8, 124.4, 119.3, 118.5, 117.7, 112.7, 70.6, 66.4, 49.9, 49.0, 46.1, 44.5, 42.4, 30.6, 29.2, 21.9; LC/MS: m/z 451.1 ($M+H$) $^+$ 于 2.12min(10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

[1133] 实施例 165

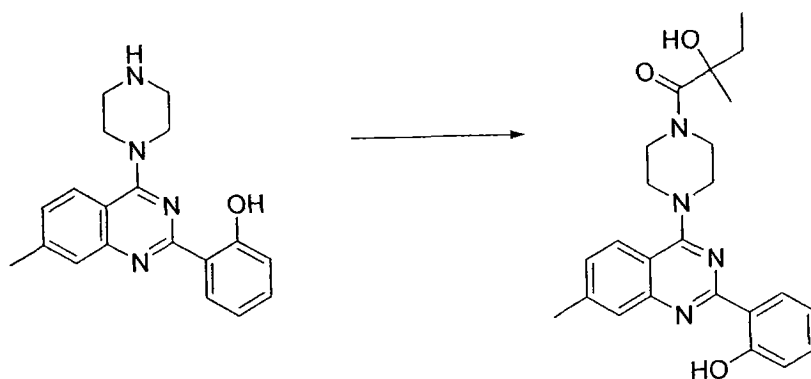
[1134] 2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁烷-1-酮

[1135]



[1136] 2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁烷-1-酮

[1137]

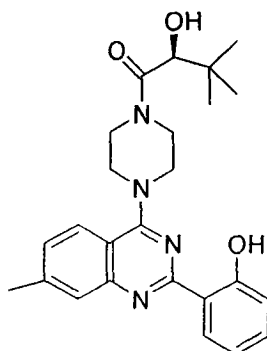


[1138] 将 2-(7-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚 (70mg, 0.22mmol) 的 DMF (0.5ml) 溶液加入到 2-羟基-2-甲基丁酸 (33.6mg, 0.284mmol) 中。在室温下加入三乙胺 (61 μ L)、继之以 HATU (108mg) 的 0.5ml DMF 溶液。将反应搅拌过夜。利用反相 HPLC 纯化 (10-99 % CH_3CN (0.035 % TFA) / H_2O (0.05 % TFA)), 得到 2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁烷-1-酮, 为 TFA 盐。LC/MS : m/z 421.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.40min (10% -99 % CH_3CN (0.035 % TFA) / H_2O (0.05 % TFA))。

[1139] 实施例 166

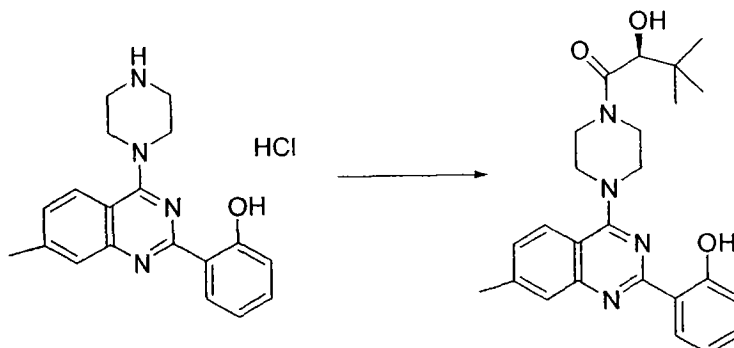
[1140] (S)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-3,3-二甲基丁烷-1-酮

[1141]



[1142] (S)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-3,3-二甲基丁烷-1-酮

[1143]



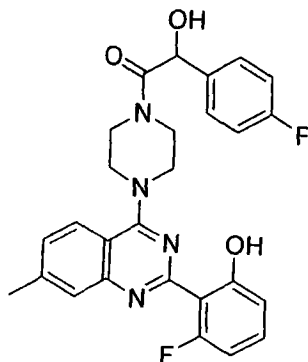
[1144] 将 2-(7-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚盐酸盐 (30mg, 0.09mmol)、(S)-2-羟基-3,3-二甲基丁酸 (16mg, 0.12mmol)、三乙胺 (37.5 μ L, 0.27mmol) 和 HATU (45.6mg, 0.12mmol) 在 DMF (1ml) 中搅拌过夜。经由反相 HPLC 纯化 (10-99 %

CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA)), 得到 (S)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-3,3-二甲基丁烷-1-酮, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z434.53 (M+H)⁺ 于 2.61min (10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA))。

[1145] 实施例 167

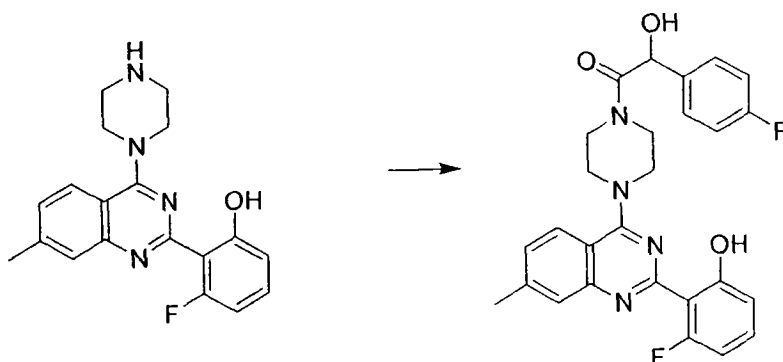
[1146] 1-(4-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-(4-氟苯基)-2-羟基乙酮

[1147]



[1148] 1-(4-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-(4-氟苯基)-2-羟基乙酮

[1149]

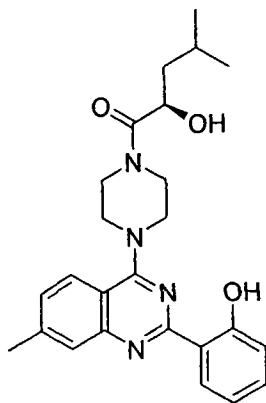


[1150] 将 3-氟-2-(7-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚 (30mg, 0.09mmol)、2-(4-氟苯基)-2-羟基乙酸 (19.62mg, 0.12mmol)、三乙胺 (25 μL, 0.18mmol) 和 HATU (45.6mg, 0.12mmol) 在 DMF (1ml) 中搅拌过夜。经由反相 HPLC 纯化 (10-99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA)), 得到 1-(4-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-(4-氟苯基)-2-羟基乙酮, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z491.3 (M+H)⁺ 于 2.46min (10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA))。

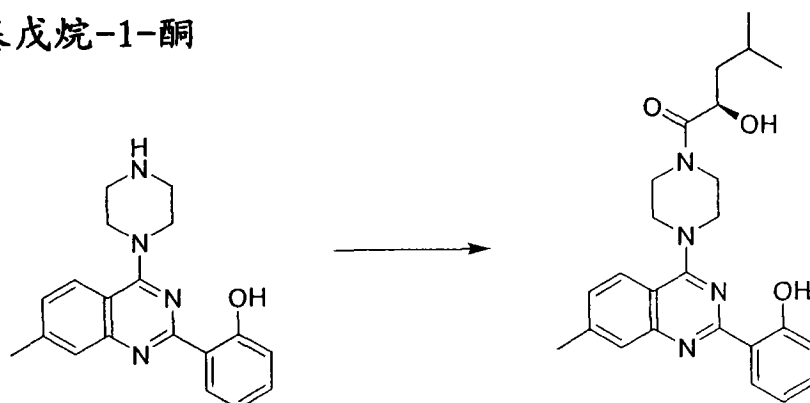
[1151] 实施例 168

[1152] (R)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊烷-1-酮

[1153]



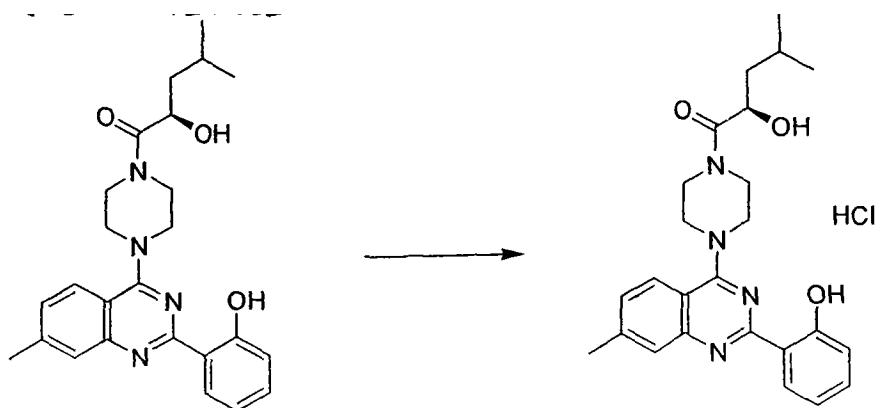
[1154] (R)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊烷-1-酮



[1155] 在 N_2 气氛下,将BOP(138mg,0.31mmol)一次性加入到搅拌着的2-(7-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚(100mg,0.31mmol)、(R)-2-羟基-4-甲基戊酸(41mg,0.31mmol)与三乙胺(43 μ L,0.31mmol)的DMF(0.5ml)溶液中。在室温下搅拌混合物达1h后,在 H_2O 与醚之间分配。将有机相用 H_2O 洗涤(3x20ml),经 $MgSO_4$ 干燥,过滤,浓缩。经由硅胶色谱纯化,用20% EtOAc和80% CH_2Cl_2 洗脱,得到(R)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊烷-1-酮,为浅黄色固体(89mg,60%)。LC/MS: m/z 435.1(M+H) $^+$ 于2.93min(10%-99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)). 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 8.46(dd, J = 7.9, 1.7Hz, 1H), 7.76(d, J = 8.5Hz, 1H), 7.66(s, 1H), 7.41-7.37(m, 1H), 7.30(dd, J = 8.5, 1.5Hz, 1H), 7.06-7.04(m, 1H), 6.98-6.94(m, 1H), 4.51-4.45(m, 1H), 4.04-3.80(m, 6H), 3.72-3.62(m, 3H), 2.56(s, 3H), 2.12-1.99(m, 1H), 1.57-1.49(m, 1H), 1.38-1.32(m, 1H), 1.05(d, J = 6.6Hz, 3H), 1.00(d, J = 6.7Hz, 3H)。

[1156] (R)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊烷-1-酮盐酸盐

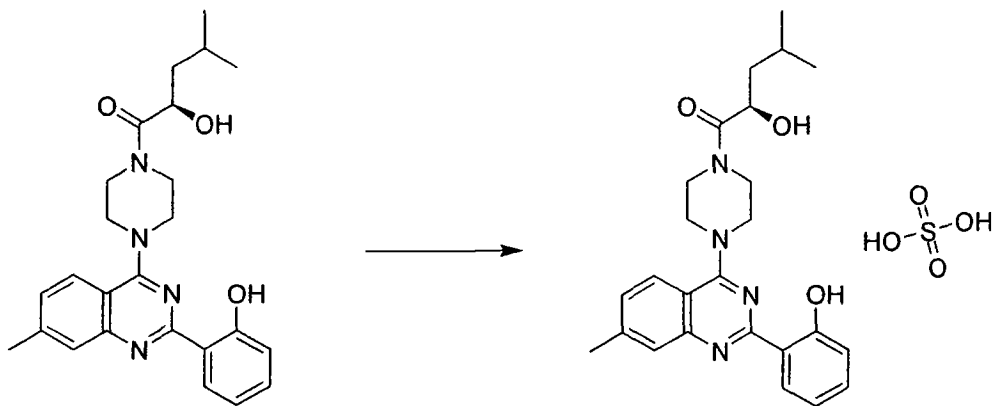
[1157]



[1158] 将(R)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊烷-1-酮(90mg,0.20mmol)溶于1ml CH_2Cl_2 ,用1当量2.0M HCl 醚溶液(100 μL ,0.20mmol)处理。过滤所生成的沉淀,真空干燥,得到(R)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊烷-1-酮盐酸盐。LC/MS : m/z 435.1(M+H) $^{+}$ 于2.84min(10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)). ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.39-8.37(m,1H),8.18(d, J = 8.6Hz,1H),7.78(s,1H),7.61-7.55(m,2H),7.15-7.11(m,2H),4.57(dd, J = 9.5,3.5Hz,1H),4.49-4.32(m,4H),4.07-3.79(m,4H),2.62(s,3H),1.97-1.87(m,1H),1.65-1.58(m,1H),1.53-1.47(m,1H),1.03-1.00(m,6H).

[1159] (R)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊烷-1-酮硫酸盐

[1160]

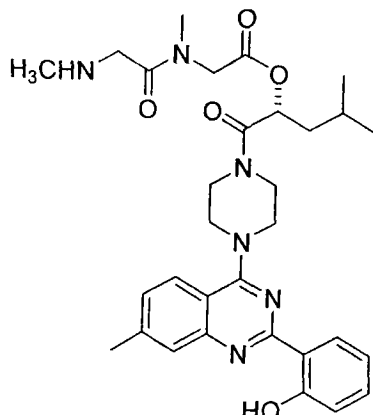


[1161] 在 N_2 气氛下,向搅拌着的黄色的(R)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊烷-1-酮(200mg,0.46mmol)与THF(0.9ml)溶液一次性加入浓 H_2SO_4 溶液(95.9%)(26 μL ,0.46mmol)和 CH_3CN (0.75ml)。历经1h缓慢生成白色沉淀。过滤固体,真空干燥,得到(R)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-4-甲基戊烷-1-酮硫酸盐,为白色固体(229mg,94%)。LC/MS : m/z 435.3(M+H) $^{+}$ 于2.81min(10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)). ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.20(dd, J = 7.9,1.5Hz,1H),8.12(d, J = 8.6Hz,1H),7.77(s,1H),7.53-7.49(m,2H),7.10-7.03(m,2H),4.39-4.35(m,1H),4.30-4.04(m,4H),3.93-3.69(m,4H),2.55(s,3H),1.86-1.73(m,1H),1.52-1.33(m,2H),0.93-0.91(m,6H).

[1162] 实施例 169

[1163] (R)-[甲基-(2-甲基氨基-乙酰基)-氨基]-乙酸 1-{4-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌嗪-1-羰基}-3-甲基-丁基酯

[1164]



[1165] {[2-(叔丁氧基羰基-甲基-氨基)-乙酰基]-甲基-氨基}-乙酸

[1166]

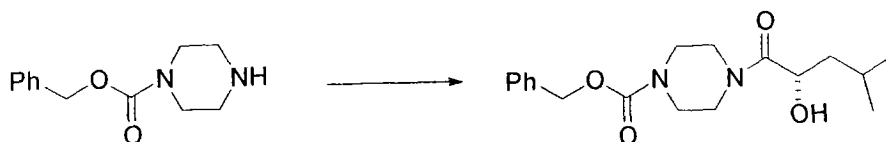


[1167] 向(叔丁氧基羰基-甲基-氨基)-乙酸(2.73g, 14.4mmol)的70ml THF溶液先后加入二异丙基乙胺(7.5ml, 14.4mmol)和HBTU(5.47g, 14.4mmol),将反应混合物在室温下搅拌一小时。向该反应混合物一次性加入甲氨基-乙酸乙基酯(2.22g, 14.4mmol),将反应混合物在65℃下加热12h。将反应混合物冷却,用饱和NaHCO₃溶液稀释,用EtOAc萃取。分离有机层,经Na₂SO₄干燥,在减压下除去溶剂,得到{[2-(叔丁氧基羰基-甲基-氨基)-乙酰基]-甲基-氨基}-乙酸乙基酯。

[1168] 将该酯溶于49ml甲醇,向该溶液加入1M NaOH溶液(25.1ml, 25mmol)。将反应混合物在65℃下加热3h。将反应混合物冷却,在减压下除去甲醇。将残余物用50ml水稀释,用冰乙酸酸化直至pH为5。该溶液用EtOAc(50ml)萃取,分离有机层,经Na₂SO₄干燥,在减压下除去溶剂,得到{[2-(叔丁氧基羰基-甲基-氨基)-乙酰基]-甲基-氨基}-乙酸,为油。

[1169] 4-(2(R)-羟基-4-甲基-戊酰基)-哌嗪-1-羧酸苄基酯

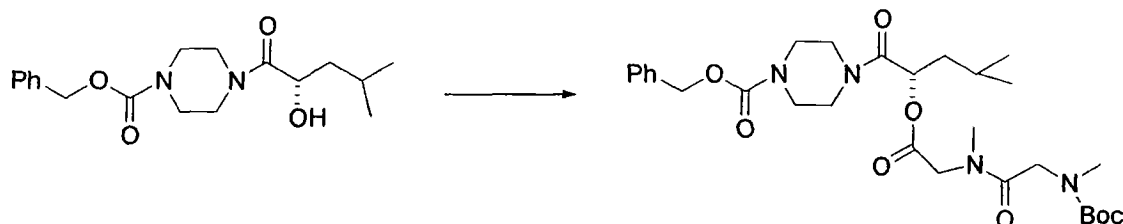
[1170]



[1171] 在室温下,向(R)-2-羟基-4-甲基-戊酸(1.71g, 12.9mmol)的48ml DMF溶液先后加入三乙胺(4.9ml, 35mmol)、HOBt(1.75g, 12.9mmol)、EDCI·HCl(2.48g, 12.9mmol)和哌嗪-1-羧酸苄基酯(2.59g, 11.8mmol)。将反应混合物搅拌4h,然后用EtOAc(50ml)稀释,用50ml水萃取。分离有机层,经Na₂SO₄干燥,在减压下除去溶剂,得到油。残余物经过正相LC纯化,用40-85% EtOAc-己烷洗脱,得到(1.92g, 49%收率)4-(2(R)-羟基-4-甲基-戊酰基)-哌嗪-1-羧酸苄基酯所需产物。LC/MS: m/z 335.4 (M+H)⁺ 于 2.96min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA))。

[1172] 4-[2-(2-{[2-(叔丁氧基羰基-甲基-氨基)-乙酰基]-甲基-氨基}-乙酰氧基)-4-甲基-戊酰基]-哌嗪-1-羧酸苄基酯

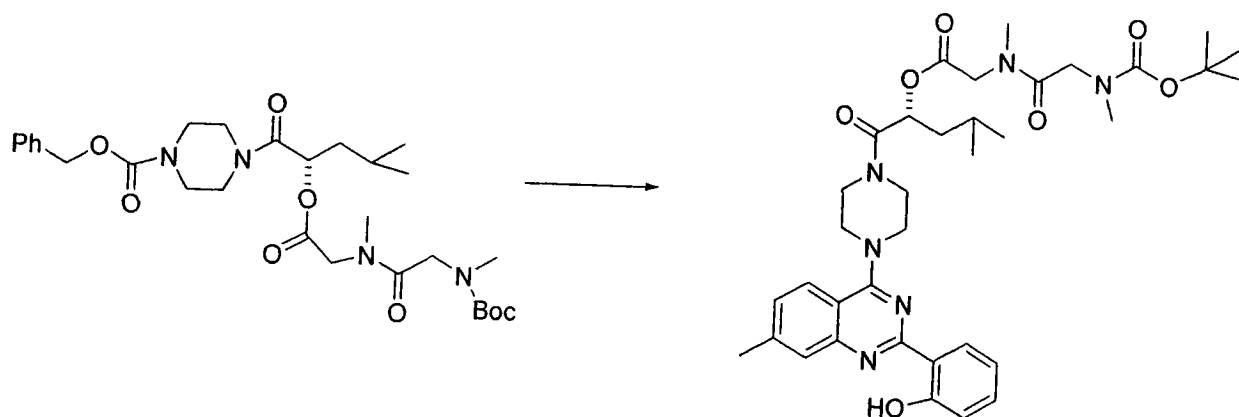
[1173]



[1174] 在室温下,向 {[2-(叔丁氧基羰基-甲基-氨基)-乙酰基]-甲基-氨基}-乙酸 (427mg, 1.57mmol) 的 2ml THF 溶液先后加入 HBTU (624mg, 1.2mmol)、二异丙基乙胺 (860 μ L, 4.71mmol)。5min 后向反应混合物加入 4-(2-羟基-4-甲基-戊酰基)-哌嗪-1-羧酸苄基酯 (403mg, 1.2mmol) 的 2ml THF 溶液,将溶液在 65℃ 下加热 12h。将反应混合物冷却,用 20ml CH_2Cl_2 和 10ml 水稀释。分离有机层,经 Na_2SO_4 干燥,在减压下除去溶剂,得到油。残余物经过正相 LC 纯化,用 30-100% EtOAc-己烷洗脱,得到 4-[2-(2-{[2-(叔丁氧基羰基-甲基-氨基)-乙酰基]-甲基-氨基}-乙酰氧基)-4-甲基-戊酰基]-哌嗪-1-羧酸苄基酯 (283mg, 41% 收率)。LC/MS :m/z 577 (M+H)⁺ 于 3.43min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[1175] {[2-(叔丁氧基羰基-甲基-氨基)-乙酰基]-甲基-氨基}-乙酸 1-{4-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌嗪-1-羰基}-3-甲基-丁基酯。

[1176]



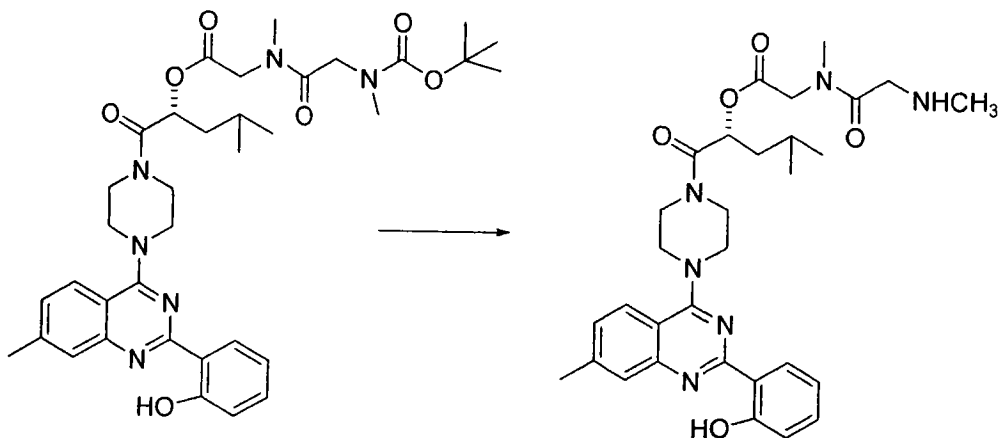
[1177] 向 4-[2-(2-{[2-(叔丁氧基羰基-甲基-氨基)-乙酰基]-甲基-氨基}-乙酰氧基)-4-甲基-戊酰基]-哌嗪-1-羧酸苄基酯 (208mg, 0.49mmol) 的 1.6ml 甲醇溶液加入 70mg Pd/C (10% wt 披钨碳)。将反应混合物在室温下用 H_2 气囊氢化 4h。然后通过 C 盐过滤混合物,除去溶剂,得到 {[2-(叔丁氧基羰基-甲基-氨基)-乙酰基]-甲基-氨基}-乙酸 3-甲基-1-(哌嗪-1-羰基)-丁基酯。

[1178] 将该胺溶于 1ml CH_2Cl_2 , 用 2-(4-氯-7-甲基-喹唑啉-2-基)-苯酚 (53mg, 0.19mmol) 和 49 μ L 三乙胺处理,在室温下搅拌 3h。反应混合物用 10ml CH_2Cl_2 和 10ml 水稀释。分离有机层,经 Na_2SO_4 干燥,在减压下除去溶剂,得到 {[2-(叔丁氧基羰基-甲基-氨基)-乙酰基]-甲基-氨基}-乙酸 1-{4-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌嗪-1-羰基}-3-甲基-丁基酯。LC/MS :m/z 677.4 (M+H)⁺ 于 3.25min (10% -99%

$$\text{CH}_3\text{CN}(0.035\% \text{ TFA})/\text{H}_2\text{O}(0.05\% \text{ TFA}).$$

[1179] [甲基-(2-甲基氨基-乙酰基)-氨基]-乙酸 1-{4-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌嗪-1-羰基}-3-甲基-丁基酯.

[1180]

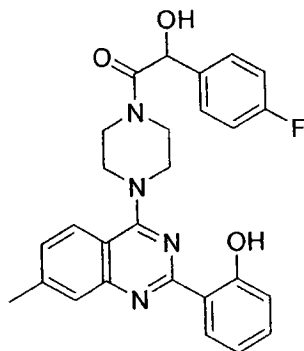


[1181] 在室温下,向{[2-(叔丁氧基羰基-甲基-氨基)-乙酰基]-甲基-氨基}-乙酸 1-{4-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌嗪-1-羰基}-3-甲基-丁基酯 (42mg, 0.062mmol) 加入 300 μ L 1.25M HCl 的甲醇溶液,将反应混合物搅拌 12h。除去溶剂,残余物用反相 LC 纯化,使用 10-99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA) 作为洗脱剂,得到 [甲基-(2-甲基氨基-乙酰基)-氨基]-乙酸 1-{4-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌嗪-1-羰基}-3-甲基-丁基酯,为 TFA 盐。LC/MS :m/z577.4(M+H)⁺ 于 2.50min (10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA)).

[1182] 实施例 170

[1183] 2-(4- 氟苯基)-2- 羟基-1-(4-(2-(2- 羟基苯基)-7- 甲基喹唑啉-4- 基) 哌嗪-1- 基) 乙酮

[1184]



[1185] 2-(4-氟苯基)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)乙酮

[1186]

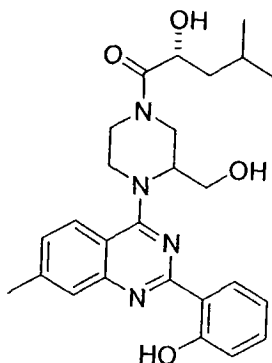


[1193] 在 0℃ 下, 向 2-(7-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚 (30mg, 0.09mmol) 的 DMF (1ml) 溶液加入三乙胺 (25 μ L), 继之以滴加 2-(2-异丙基-5-甲基环己氧基)乙酰氯 (21 μ L, 0.09mmol)。使反应升温至室温, 利用反相 HPLC 纯化 (10-99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA)), 得到 2-(2-异丙基-5-甲基环己氧基)-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)乙酮, 为 TFA 盐。LC/MS: m/z 517.5 (M+H)⁺ 于 3.49min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA))。

[1194] 实施例 172

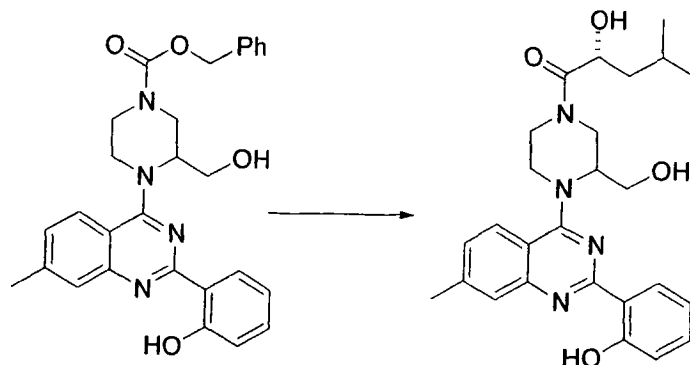
[1195] (R)-2-羟基-1-{3-羟甲基-4-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌嗪-1-基}-4-甲基-戊烷-1-酮

[1196]



[1197] (R)-2-羟基-1-{3-羟甲基-4-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌嗪-1-基}-4-甲基-戊烷-1-酮

[1198]

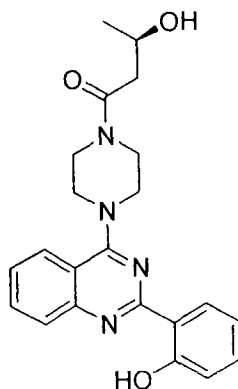


[1199] 向 3-羟甲基-4-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-1-哌嗪-1-羧酸苄基酯 (200mg, 0.41mmol) 的 1.7ml 甲醇溶液加入 39mg Pd/C (10 重量% 披钯碳)。将反应混合物用 H₂ 气囊氢化 3h。通过 C 盐过滤反应混合物, 除去溶剂, 得到 2-[4-(2-羟甲基-哌嗪-1-基)-7-甲基-喹唑啉-2-基]-苯酚。在室温下将该胺用 (R)-2-羟基-4-甲基-戊酸 (60mg, 0.45mmol)、BOP (200mg, 0.45mmol) 与 115 μ L 三乙胺的 1.6ml DMF 溶液处理 12h。将反应混合物用 20ml CH₂Cl₂ 和 20ml 水稀释, 分离有机层, 经 Na₂SO₄ 干燥。在减压下除去溶剂, 残余物经过纯化, 用 60-100% EtOAc-己烷洗脱, 得到 (R)-2-羟基-1-{3-羟甲基-4-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌嗪-1-基}-4-甲基-戊烷-1-酮。LC/MS: m/z 465 (M+H)⁺ 于 2.77min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA))。

[1200] 实施例 173

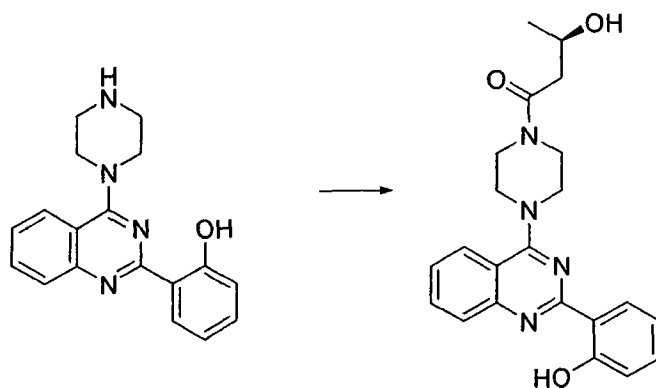
[1201] (R)-3-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丁烷-1-酮

[1202]



[1203] (R)-3-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丁烷-1-酮

[1204]

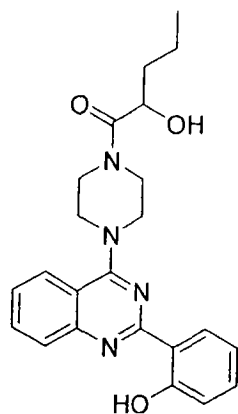


[1205] 将 2-(4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚 (70mg, 0.23mmol) 的 DMF (0.5ml) 溶液加入到 (R)-3-羟基丁酸 (31mg, 0.30mmol) 中。然后在室温下加入三乙胺 (63 μ L)、继之以 HATU (113mg) 的 0.5ml DMF 溶液。将反应搅拌过夜。利用反相 HPLC 纯化 (10-99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 (R)-3-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丁烷-1-酮, 为 TFA 盐。LC/MS : m/z 393.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.03min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)).

[1206] 实施例 174

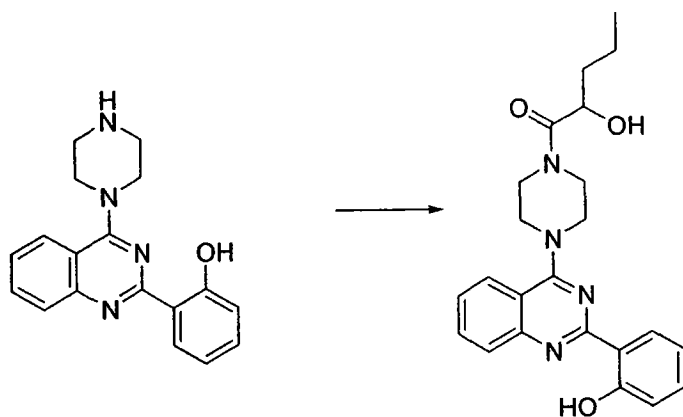
[1207] 2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)戊烷-1-酮

[1208]



[1209] 2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)戊烷-1-酮

[1210]

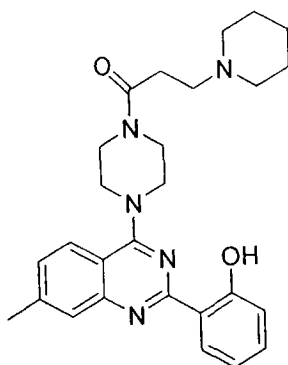


[1211] 将 2-(4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚 (70mg, 0.23mmol) 的 DMF (0.5ml) 溶液加入到 2-羟基戊酸 (35mg, 0.30mmol) 中。继之以在室温下加入三乙胺 (63 μ L) 和 HATU (113mg) 的 0.5ml DMF 溶液。将反应搅拌过夜。利用反相 HPLC 纯化 (10-99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-甲基丁烷-1-酮, 为 TFA 盐。LC/MS : m/z 407.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.41min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[1212] 实施例 175

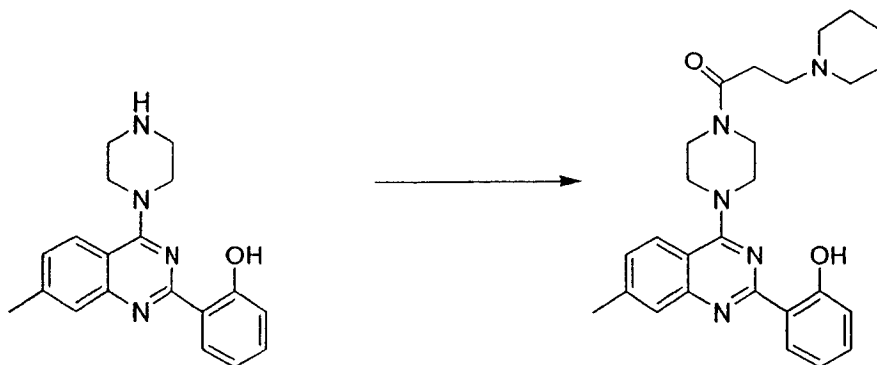
[1213] 1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-3-(哌啶-1-基)丙烷-1-酮

[1214]



[1215] 1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-3-(哌啶-1-基)丙烷-1-酮

[1216]



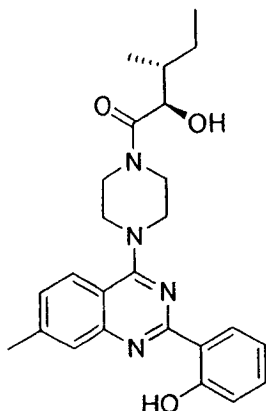
[1217] 向 2-(7-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚 (53mg, 0.17mmol) 溶液先后加入 3-(哌啶-1-基)丙酰氯 (33mg, 0.19mmol) 的 28 μ L CH_2Cl_2 溶液和三乙胺 (28 μ L,

0.2mmol)。将混合物在 0℃ 下搅拌 20 分钟。加入 H₂O 和 CH₂Cl₂ 后,分离各相,将有机层经 Na₂SO₄ 干燥,在真空下浓缩。利用制备型反相 HPLC 纯化,用 10-99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA) 洗脱,得到 1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-3-(哌啶-1-基)丙烷-1-酮,为双 TFA 盐。LC/MS :m/z460.5(M+H)⁺ 于 2.33min(10%-99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA))。

[1218] 实施例 176

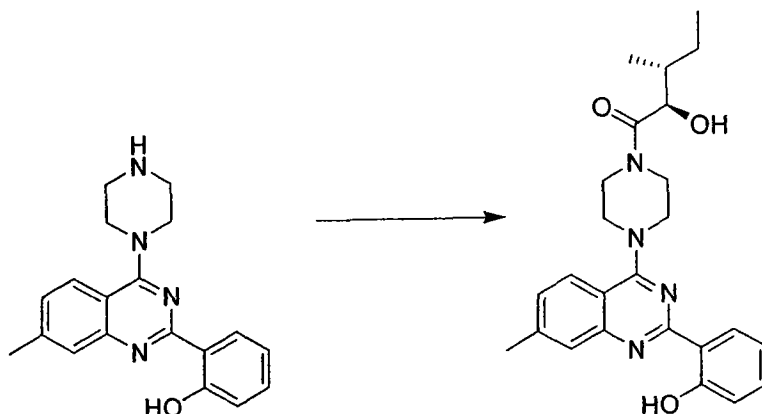
[1219] (2R,3R)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌

嗪-1-基)-3-甲基戊烷-1-酮



[1220] (2R,3R)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-3-甲基戊烷-1-酮

[1221]

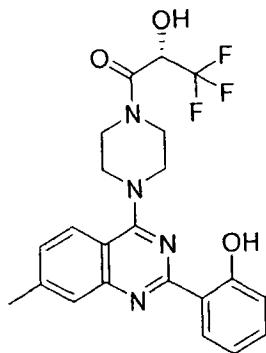


[1222] 向 2-(7-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚(80mg,0.25mmol) 的 800 μL CH₂Cl₂ 溶液加入 (2R,3R)-2-羟基-3-甲基-戊酸钠(50mg,0.33mmol)、BOP(144mg,0.33mmol) 和三乙胺(52 μL,0.38mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 2h。加入 H₂O 和 CH₂Cl₂ 后,分离各层,将有机层经 Na₂SO₄ 干燥,浓缩。经由制备型反相 HPLC 纯化,用 10-99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA) 洗脱,得到 (2R,3R)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-3-甲基戊烷-1-酮,为 TFA 盐。LC/MS :m/z435.5(M+H)⁺ 于 2.62min(10%-99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA))。

[1223] 实施例 177

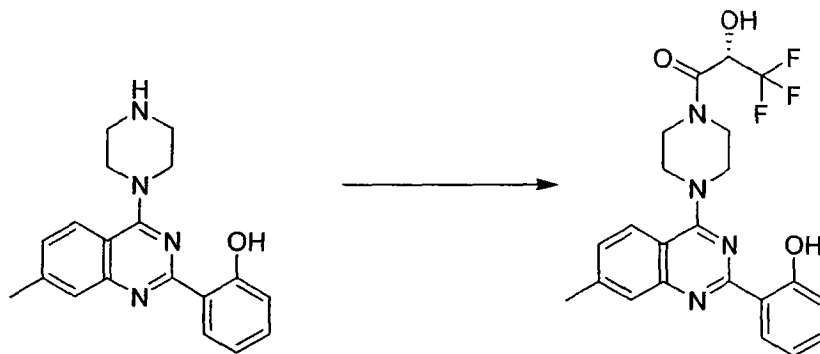
[1224] (S)-3,3,3-三氟-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙烷-1-酮

[1225]



[1226] (S)-3,3,3-三氟-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙烷-1-酮

[1227]

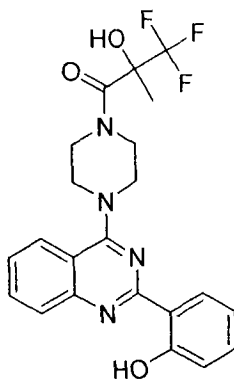


[1228] 将 2-(7-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚 (64mg, 0.2mmol)、(S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙酸 (29mg, 0.2mmol)、HATU (76mg, 0.2mmol) 与三乙胺 (28 μ L, 0.2mmol) 在 DMF (1ml) 中的混合物在室温下搅拌过夜。经由制备型 HPLC 纯化 (10-99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)), 得到 (S)-3,3,3-三氟-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙烷-1-酮, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z 447.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.53min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)).

[1229] 实施例 178

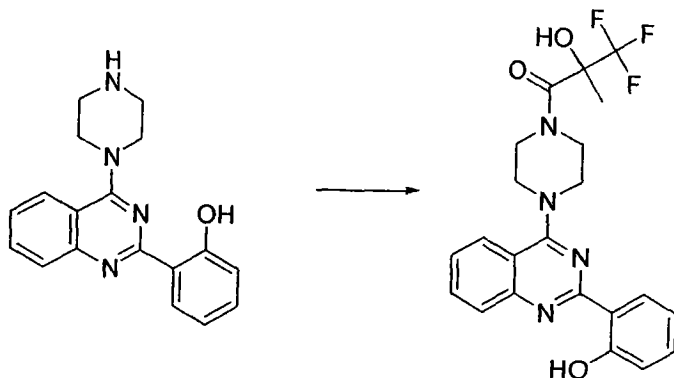
[1230] 2-(三氟甲基)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙烷-1-酮

[1231]



[1232] 2-(三氟甲基)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙烷-1-酮

[1233]

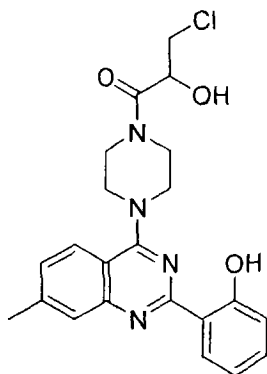


[1234] 将 2-(4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚(70mg, 0.23mmol) 的 DMF(0.5ml) 溶液加入到 2-(三氟甲基)-2-羟基丙酸(47.0mg, 0.297mmol) 中。然后在室温下加入三乙胺(63 μ L)、继之以 HATU(113mg) 的 0.5ml DMF 溶液。将反应搅拌过夜。利用反相 HPLC 纯化(10-99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)), 得到 2-(三氟甲基)-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙烷-1-酮, 为 TFA 盐。LC/MS: m/z 447.3($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 于 2.50min(10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)).

[1235] 实施例 179

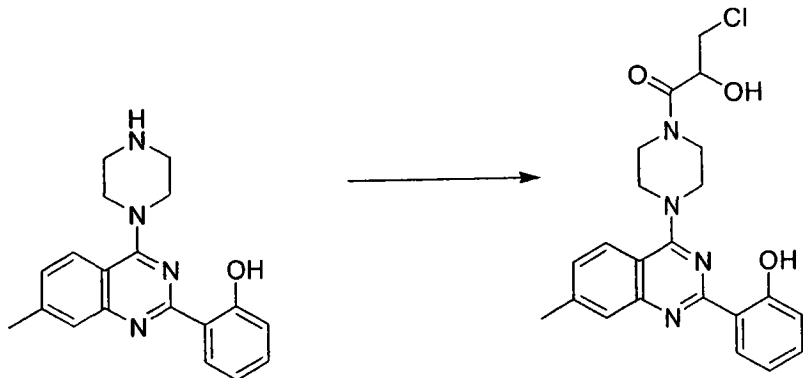
[1236] 3-氯-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙烷-1-酮

[1237]



[1238] 3-氯-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙烷-1-酮

[1239]



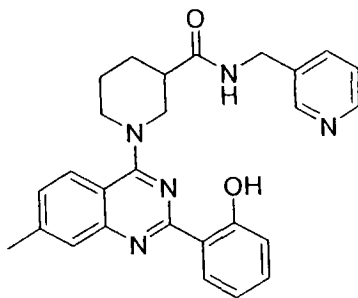
[1240] 将 2-(7-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚 (121mg, 0.38mmol)、3-氯-2-羟基丙酸 (61mg, 0.49mmol)、BOP (217mg, 0.49mmol) 与三乙胺 (79 μ L, 0.56mmol)

在 1.2ml CH_2Cl_2 中的混合物在室温下搅拌 1h。将反应用水洗涤,有机层经 Na_2SO_4 干燥,浓缩。经由制备型反相 HPLC 纯化,用 10-99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA) 洗脱,得到 3-氯-2-羟基-1-(4-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)丙烷-1-酮,为 TFA 盐。LC/MS :m/z427.2 (M+H)⁺ 于 2.59min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[1241] 实施例 201

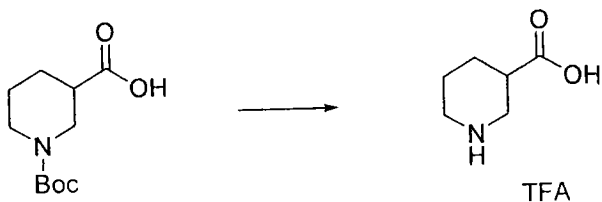
[1242] 1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)-N-((吡啶-3-基)甲基)哌啶-3-酰胺

[1243]



[1244] 哌啶-3-羧酸

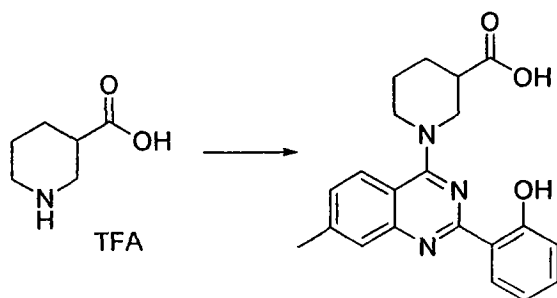
[1245]



[1246] 向 1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-羧酸 (500mg, 2.18mmol) 的 CH_2Cl_2 (10ml) 溶液加入 TFA (5ml)。将反应混合物搅拌一小时。在减压下除去过量 TFA, 哌啶-3-羧酸无需中和即可用于下一步。LC/MS :m/z 1303 (M+H)⁺ 于 0.35min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[1247] 1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-羧酸

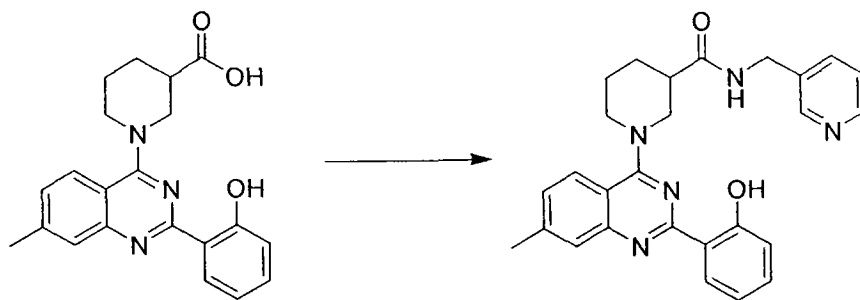
[1248]



[1249] 向 2-(4-氯-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (0.449mg, 1.66mmol) 的 CH_2Cl_2 溶液加入 5 当量三乙胺, 继之以加入哌啶-3-羧酸的 TFA 盐。将反应搅拌 2 小时, 用水淬灭。分离各层, 将有机萃取液经 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 得到 1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-羧酸, 无需进一步纯化即可使用。LC/MS: m/z 364.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.22min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)).

[1250] 1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)-N-((吡啶-3-基)甲基)哌啶-3-酰胺

[1251]

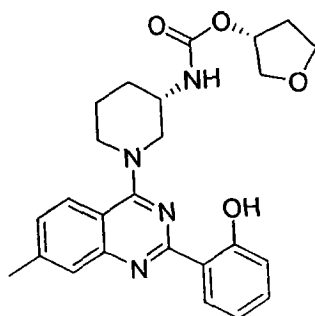


[1252] 将 1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-羧酸 (45mg, 0.12mmol)、(吡啶-3-基)甲胺 (14 μ L, 0.136mmol) 与三乙胺 (25mg, 35 μ L, 0.25mmol) 的 500 μ L DMF 溶液冷却至 0℃, 加入 HATU (57mg, 0.15mmol)。将反应升温至室温, 搅拌过夜, 经过反相 HPLC 纯化 (10-99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)), 得到 1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)-N-((吡啶-3-基)甲基)哌啶-3-酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS: m/z 454.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 1.87min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

[1253] 实施例 203

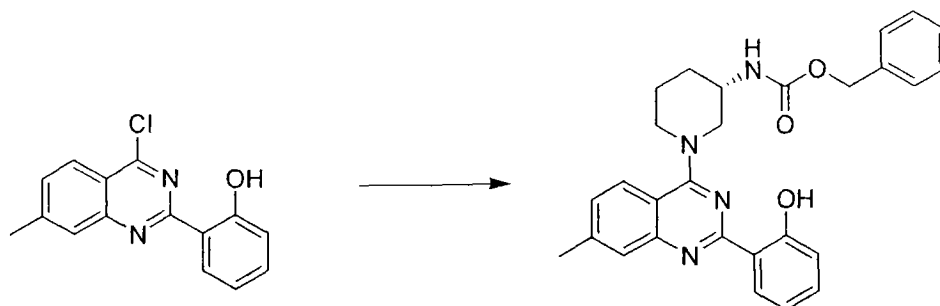
[1254] (R)-四氢呋喃-3-基 (S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸酯

[1255]



[1256] 苄基 (S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸酯

[1257]

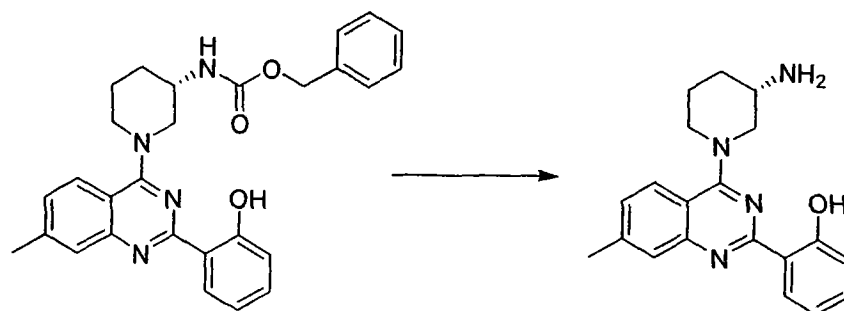


[1258] 在 0℃ 惰性气氛下, 向 2-(4-氯-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (1.15g, 4.26mmol) 的 CH_2Cl_2 (25ml) 溶液缓慢加入苄基 (S)-哌啶-3-基氨基甲酸酯 (1.0g, 4.26mmol) 与三乙胺 (1.18ml, 8.52mmol) 的 CH_2Cl_2 (10ml) 溶液。使反应升温至室温, 然后用水淬灭。将混合物用 CH_2Cl_2 萃取, 合并有机层, 经 MgSO_4 干燥, 浓缩, 得到苄基 (S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸酯 (2.03g)。该产物无需进一步纯化即可使用。LC/

MS :m/z469.1 (M+H)⁺ 于 2.86min(10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA))

[1259] 2-(4-((S)-3-氨基哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚

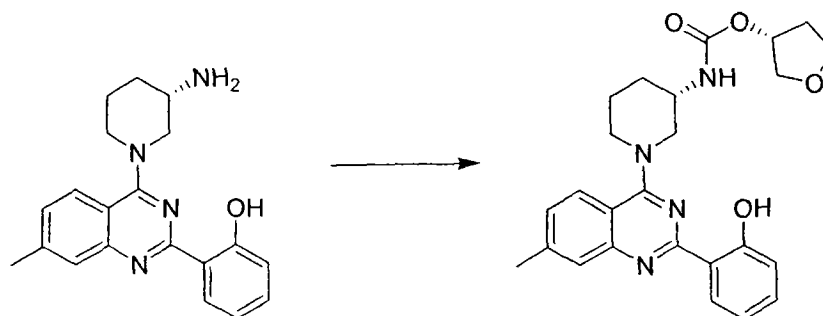
[1260]



[1261] 将 Pd/C(175mg, 10 重量% 披钯碳) 溶液加入到圆底烧瓶中, 用 N₂ 冲洗烧瓶。然后向该烧瓶加入 MeOH(10ml)。再次用 N₂ 净化烧瓶后, 加入 (S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸酯 (1.75g, 3.74mmol) 的 EtOAc(60ml) 与 MeOH(50ml) 溶液。用 N₂ 冲洗烧瓶 3 次和在真空下排空后, 使 H₂ 穿过剧烈搅拌着的混合物达 4h, 直至氢化完全。通过 C 盐垫过滤混合物。浓缩滤液, 得到 2-(4-((S)-3-氨基哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (0.62g, 50%)。LC/MS :m/z335.5 (M+H)⁺ 于 1.50min(10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA))。

[1262] (R)-四氢呋喃-3-基 (S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸酯

[1263]

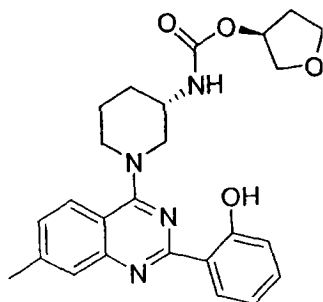


[1264] 在 0℃ 下, 在 DMF(1ml) 中搅拌 2-(4-((S)-3-氨基哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (50mg, 0.15mmol)、(R)-四氢呋喃-3-基氯甲酸酯 (22.6mg, 0.15mmol) 和三乙胺 (30mg, 0.3mmol)。使反应升温至室温后, 经由反相 HPLC 纯化 (10-99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA)), 得到 (R)-四氢呋喃-3-基 (S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸酯, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z449.3.5 (M+H)⁺ 于 1.52min(10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA))。

[1265] 实施例 204

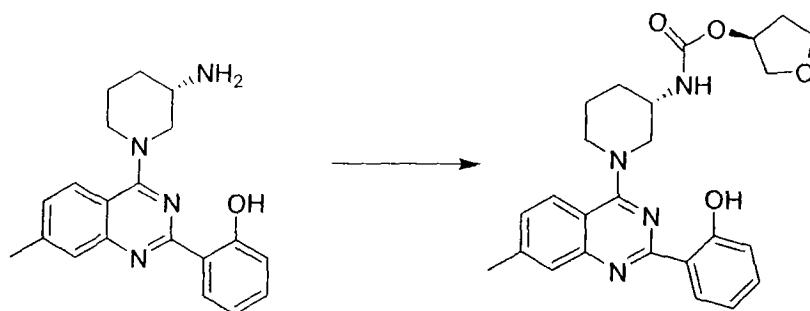
[1266] (S)-四氢呋喃-3-基 (S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸酯

[1267]



[1268] (S)-四氢呋喃-3-基 (S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸酯

[1269]

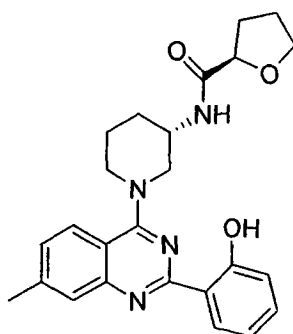


[1270] 在 0℃ 下, 在 DMF (1ml) 中搅拌 2-(4-((S)-3-氨基哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (50mg, 0.15mmol)、(S)-四氢呋喃-3-基氯甲酸酯 (22.6mg, 0.15mmol) 和三乙胺 (30mg, 0.3mmol)。使反应升温至室温后, 经由反相 HPLC 纯化 (10-99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA)), 得到 (S)-四氢呋喃-3-基 (S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸酯, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z 449.3 (M+H)⁺ 于 2.33min (10%-99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA))

[1271] 实施例 205

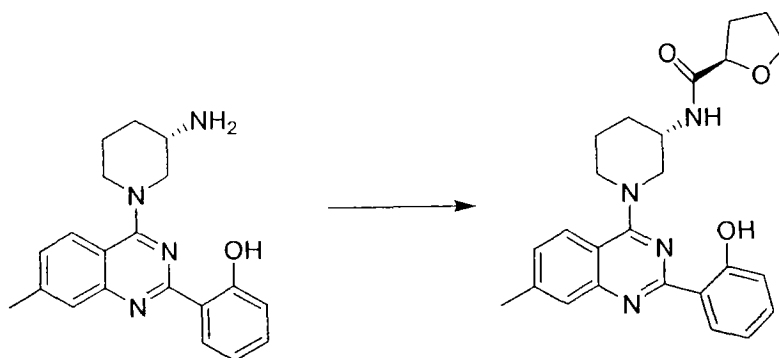
[1272] (2R)-四氢-N-((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)呋喃-2-酰胺

[1273]



[1274] (2R)-四氢-N-((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)呋喃-2-酰胺

[1275]

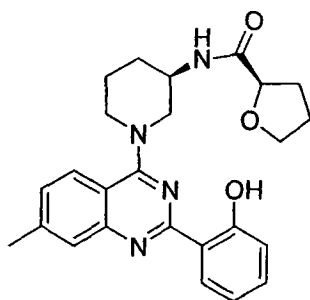


[1276] 在室温下,将 2-(4-((S)-3-氨基哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (50mg, 0.15mmol)、(R)-四氢呋喃-2-羧酸 (22.6mg, 0.195mmol)、三乙胺 (30mg, 0.3mmol) 和 HATU (74.14mg, 0.195mmol) 在 DMF 中搅拌 1h。经由反相 HPLC 纯化 (10-99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 (2R)-四氢-N-((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)呋喃-2-酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z 433.3 (M+H)⁺ 于 2.33min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))

[1277] 实施例 206

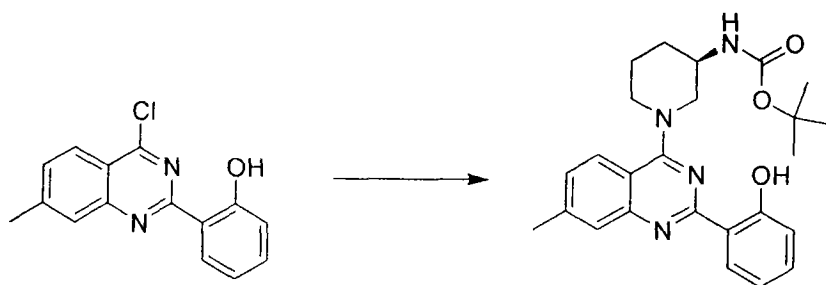
[1278] (2R)-四氢-N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)呋喃-2-酰胺

[1279]



[1280] 叔丁基 (R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸酯

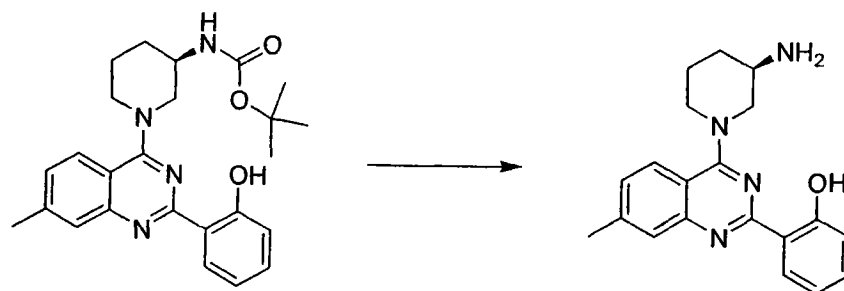
[1281]



[1282] 在 0℃ 下,向 2-(4-氯-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (0.5g, 1.84mmol) 的 CH_2Cl_2 (10ml) 溶液滴加叔丁基 (R)-哌啶-3-基氨基甲酸酯 (0.37g, 1.84mmol) 的 CH_2Cl_2 (5ml) 溶液,然后是三乙胺 (0.51ml, 3.68mmol)。使混合物升温至室温,搅拌 3h。用水淬灭后,用 CH_2Cl_2 萃取。合并有机层,经 MgSO_4 干燥,浓缩。经由硅胶色谱纯化,用 5:1 CH_2Cl_2 : 己烷溶液洗脱,得到叔丁基 (R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸酯 (0.54g, 68%)。LC/MS :m/z 435.5 (M+H)⁺ 于 2.80min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[1283] 2-(4-((R)-3-氨基哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚.

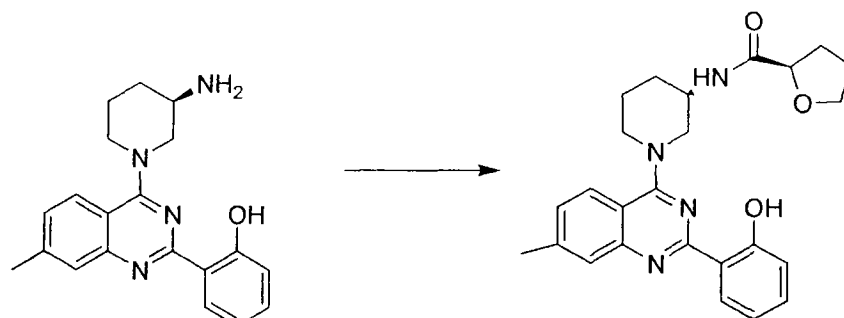
[1284]



[1285] 将叔丁基 (R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸酯 (0.54g, 1.24mmol) 溶于 CH_2Cl_2 (15ml), 继之以加入 TFA (8ml)。将混合物搅拌 1.5h, 蒸发溶剂至油性液体, 用 CH_2Cl_2 稀释, 用 1M NaOH 水溶液中和。分离有机层, 水层用 CH_2Cl_2 洗涤两次。合并有机相, 经 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 得到 2-(4-((R)-3-氨基哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚, 为固体 (0.354g, 85%)。LC/MS :m/z 335.7 (M+H)⁺ 于 1.42min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))

[1286] (2R)-四氢-N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)呋喃-2-酰胺

[1287]

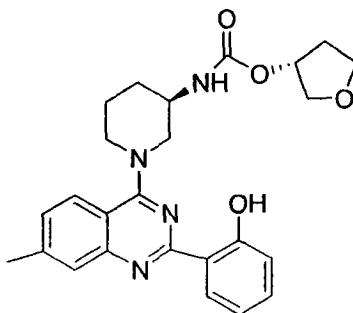


[1288] 在室温下, 将 2-(4-((R)-3-氨基哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (50mg, 0.15mmol)、(R)-四氢呋喃-2-羧酸 (22.6mg, 0.15mmol)、三乙胺 (30mg, 0.3mmol) 和 HATU (74.14mg, 0.195mmol) 在 DMF 中搅拌 1h。经由反相 HPLC 纯化 (10-99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 (2R)-四氢-N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)呋喃-2-酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z 433.3 (M+H)⁺ 于 2.34min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[1289] 实施例 207

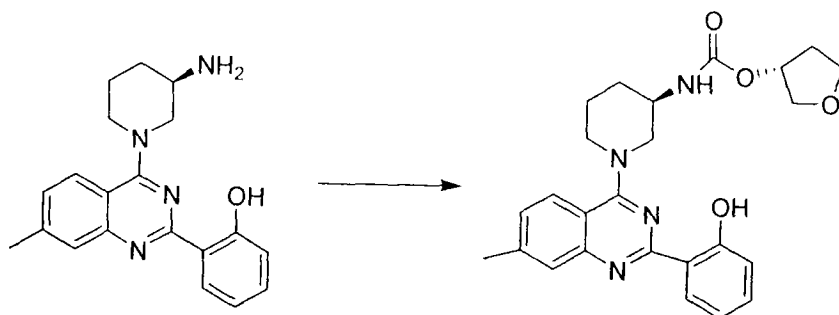
[1290] (R)-四氢呋喃-3-基 (R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸酯

[1291]



[1292] (R)-四氢呋喃-3-基(R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸酯

[1293]

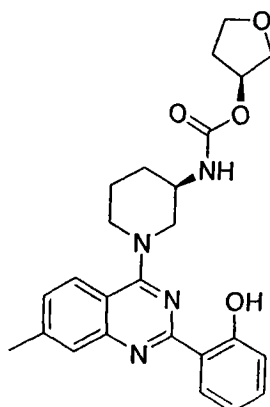


[1294] 将2-(4-((R)-3-氨基哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚(50mg, 0.15mmol)的DMF(0.5ml)溶液冷却至0℃。然后滴加三乙胺(30mg, 0.3mmol)与(R)-四氢呋喃-3-基氯甲酸酯(22.6mg, 0.15mmol)的DMF(0.5ml)溶液。使混合物历经30min升温至室温, 然后利用反相HPLC纯化HPLC(10-99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA)), 得到(R)-四氢呋喃-3-基(R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸酯, 为TFA盐。LC/MS :m/z449.5(M+H)⁺于2.34min(10%-99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA))

[1295] 实施例 208

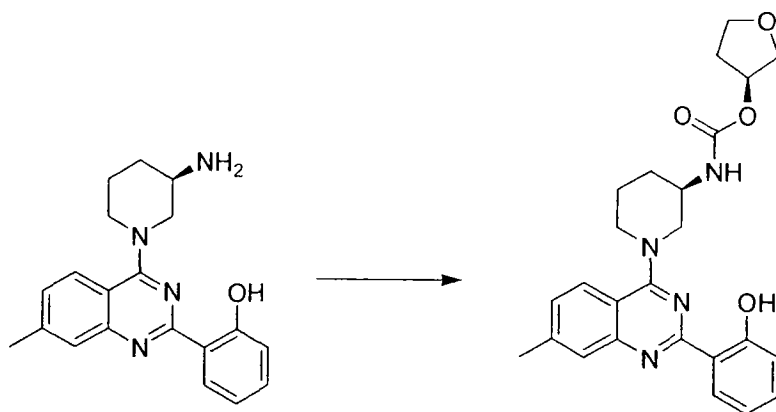
[1296] (S)-四氢呋喃-3-基(R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸酯

[1297]



[1298] (S)-四氢呋喃-3-基(R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸酯

[1299]

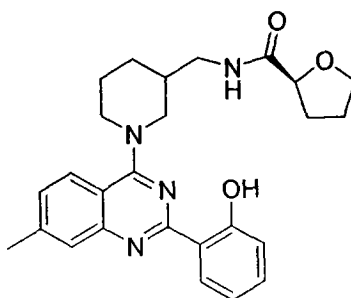


[1300] 将2-(4-((R)-3-氨基哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚(50mg, 0.15mmol)的DMF(0.5ml)溶液冷却至0℃。然后加入(S)-四氢呋喃-3-基氯甲酸酯(22.6mg, 0.15mmol)的DMF(0.5ml)溶液、继之以三乙胺(30mg, 0.3mmol)。使混合物历经30min升温至室温, 然后利用反相HPLC纯化(10-99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA)), 得到(S)-四氢呋喃-3-基(R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸酯, 为TFA盐。LC/MS :m/z449.5(M+H)⁺于2.33min(10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA))

[1301] 实施例 209

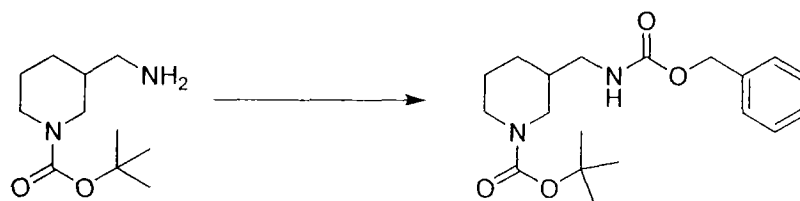
[1302] (2S)-四氢-N-((1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基)呋喃-2-酰胺

[1303]



[1304] 3-(苄氧羰基氨基-甲基)-哌啶-1-羧酸叔丁基酯

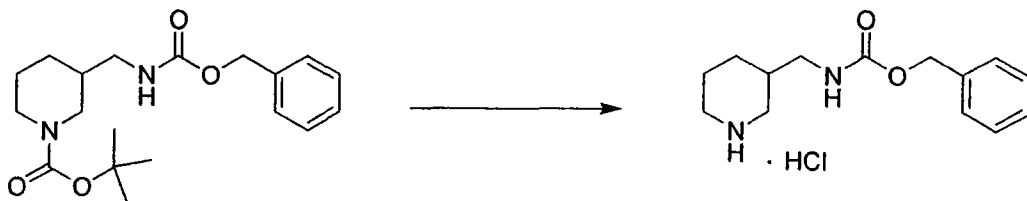
[1305]



[1306] 在N₂气氛下, 将3-氨基甲基-哌啶-1-羧酸叔丁基酯(3.6g, 16.8mmol)溶于42ml无水CH₂Cl₂, 在冰水浴中冷却。加入三乙胺(4.7ml, 33.6mmol), 继之以滴加苄基氯甲酸酯(3.55ml, 25.2mmol)。16小时, 使反应混合物在CH₂Cl₂/H₂O之间分配, 分离, 水层用CH₂Cl₂萃取两次。合并所有有机萃取液, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩至浅黄色油。经过硅胶色谱纯化, 用97% CH₂Cl₂/3% MeOH洗脱, 得到产物, 为澄清无色的油(55%)。LC/MS :m/z349.3(M+H)⁺于3.22min(10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA))。

[1307] 苄基(哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯盐酸盐

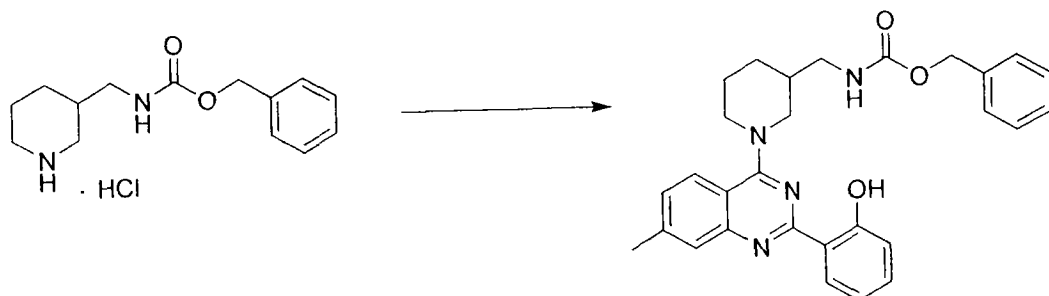
[1308]



[1309] 将苄基 (1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-基) 甲基氨基甲酸酯 (3.22g, 9.25mmol) 用 4.0M HCl 的二噁烷溶液 (11.3ml, 46.25mmol) 处理。观察到有白色沉淀生成。3h 后反应完全。在减压下除去溶剂和过量 HCl, 得到苄基 (哌啶-3-基) 甲基氨基甲酸酯盐酸盐, 为白色固体。LC/MS : m/z 249.3 (M+H)⁺ 于 1.28min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA))。

[1310] 苄基 (1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基) 甲基氨基甲酸酯

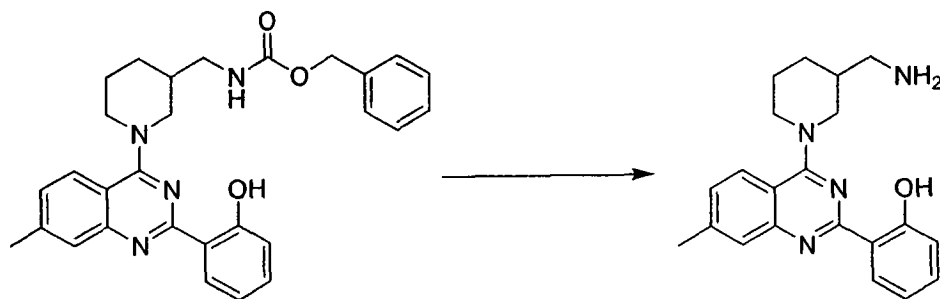
[1311]



[1312] 在 N₂ 气氛下, 将 2-(4-氯-7-甲基喹唑啉-2-基) 苯酚 (1.5g, 5.54mmol) 悬浮在无水 CH₂Cl₂ (15ml) 中, 冷却至 0℃。滴加苄基 (哌啶-3-基) 甲基氨基甲酸酯盐酸盐 (1.73g, 6.09mmol) 在 CH₂Cl₂ (20ml) 和三乙胺 (23ml, 16.67mmol) 中的混合物。使反应混合物冷却至室温, 一小时后反应完全。然后在 CH₂Cl₂/H₂O 之间分配, 分离, 将有机相经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩至橙色固体。经过硅胶色谱纯化, 用 98% CH₂Cl₂/2% EtOAc 洗脱, 得到苄基 (1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基) 甲基氨基甲酸酯, 为浅黄色固体 (1.75g, 66%)。LC/MS : m/z 483.5 (M+H)⁺ 于 2.81min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA))。

[1313] 2-(4-(3-(氨基甲基)哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基) 苯酚

[1314]

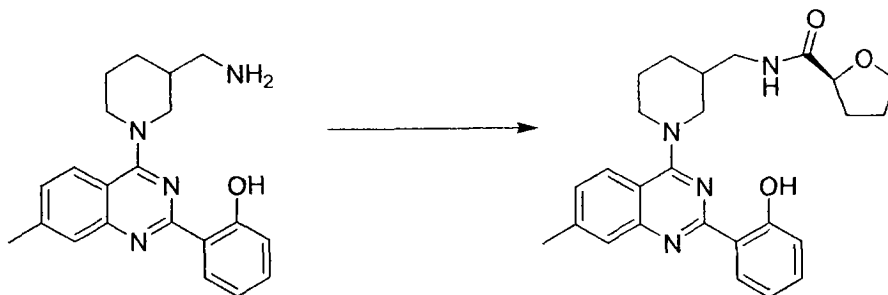


[1315] 加热苄基 (1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基) 甲基氨基甲酸酯 (1.75g, 3.63mmol) 与 EtOH/EtOAc (50ml/20ml) 的混合物, 得到均匀的溶液。冷却至室温后, 加入 Pd/C (175mg, 10% wt 披钯碳), 用隔片密封烧瓶。向同一烧瓶充以 N₂ 和在真空下

排空 3 次。然后将混合物在环境压力 H_2 气氛下搅拌 1h。通过 C 盐塞过滤收集产物,用 MeOH 洗脱。浓缩滤液至黄色固体 (1.26g),得到 2-(4-(3-(氨基甲基)哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚。LC/MS :m/z349.3(M+H)⁺ 于 1.80min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

[1316] (2S)-四氢-N-((1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基)呋喃-2-酰胺

[1317]

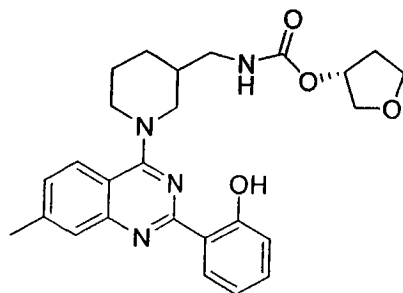


[1318] 将 2-(4-(3-(氨基甲基)哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (60mg, 0.17mmol) 溶于无水 DMF (1ml), 在冰水浴中冷却。向其中加入 (S)-四氢呋喃-2-羧酸 (24.0mg, 19.8 μ L, 0.2mmol) 和三乙胺 (50 μ L, 0.34mmol)。5 分钟后, 一次性加入 HATU (78.3mg, 0.2mmol), 使反应升温至室温过夜。经过反相 HPLC 纯化 (10-99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)), 得到 (2S)-四氢-N-((1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基)呋喃-2-酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z447.5(M+H)⁺ 于 2.27min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))

[1319] 实施例 210

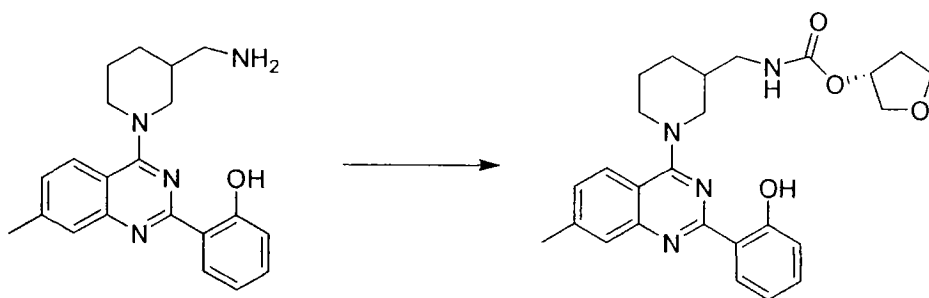
[1320] (R)-四氢呋喃-3-基(1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯

[1321]



[1322] (R)-四氢呋喃-3-基(1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯

[1323]

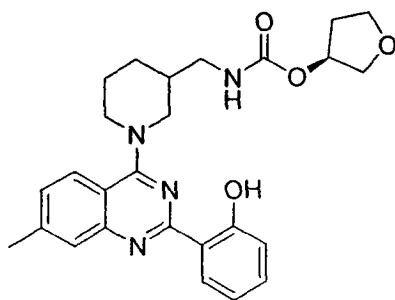


[1324] 将 2-(4-(3-(氨基甲基)哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (60mg, 0.17mmol) 溶于 DMF (0.5ml), 置于冰水浴中。滴加 (R)-四氢呋喃-3-基氯甲酸酯 (31mg, 0.2mmol) 的 DMF (0.1ml) 溶液, 继之以加入三乙胺 (50 μ L, 0.34mmol)。使反应升温至室温, 搅拌过夜。利用反相 HPLC 纯化 (10-99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 (R)-四氢呋喃-3-基 (1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯, 为 TFA 盐。LC/MS : m/z 463.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.34min (10%-99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[1325] 实施例 211

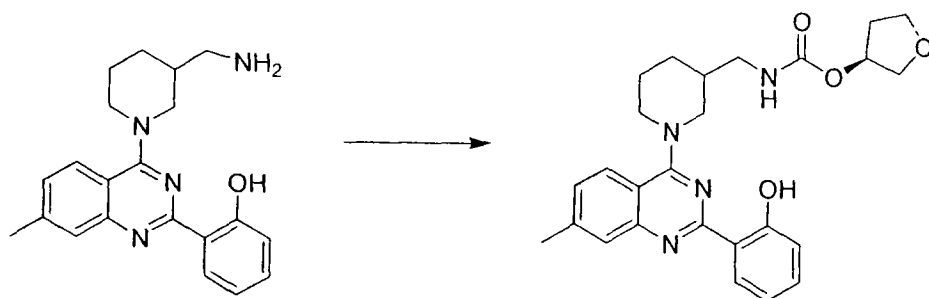
[1326] (S)-四氢呋喃-3-基 (1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯

[1327]



[1328] (S)-四氢呋喃-3-基 (1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯

[1329]



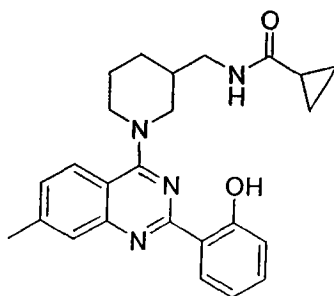
[1330] 将 2-(4-(3-(氨基甲基)哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (60mg, 0.17mmol) 的 DMF (0.5ml) 溶液冷却至 0 $^{\circ}\text{C}$ 。向反应混合物滴加 (S)-四氢呋喃-3-基氯甲酸酯 (31mg, 0.2mmol) 的 DMF (0.1ml) 溶液, 继之以加入三乙胺 (50 μ L, 0.34mmol)。使反应升温至室温, 搅拌过夜。反应经过反相 HPLC 纯化 (10-99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 (S)-四氢呋喃-3-基 (1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯。

哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯,为TFA盐。LC/MS :m/z463.5 (M+H)⁺ 于2.34min (10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA))。

[1331] 实施例 212

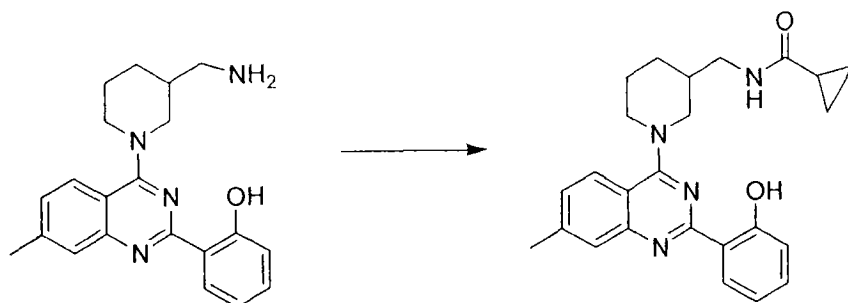
[1332] N-((1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基)环丙烷酰胺

[1333]



[1334] N-((1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基)环丙烷酰胺

[1335]

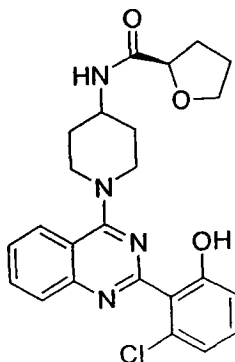


[1336] 将2-(4-(3-(氨基甲基)哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚(60mg, 0.17mmol)溶于DMF(0.5ml),冷却至0℃。滴加环丙烷碳酰氯(15.7mg,0.2mmol)的DMF(0.1ml)溶液,继之以加入三乙胺(50μL,0.34mmol)。使反应升温至室温,搅拌过夜。利用反相HPLC纯化(10-99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA)),得到N-((1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基)环丙烷酰胺,为TFA盐。LC/MS :m/z417.0 (M+H)⁺ 于2.30min (10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA))。

[1337] 实施例 213

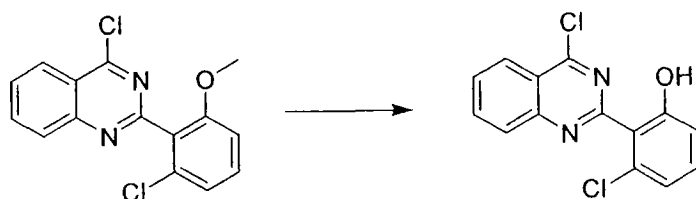
[1338] (2R)-N-(1-(2-(2-氯-6-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)-四氢呋喃-2-酰胺

[1339]



[1340] 3-氯-2-(4-氯喹唑啉-2-基)苯酚

[1341]

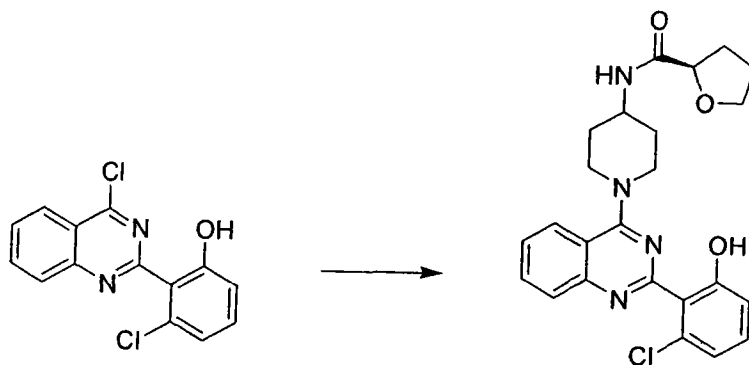


[1342] 在 -78°C 下, 向 4-氯-2-(2-氯-6-甲氧基苯基)喹唑啉 (0.3g, 0.98mmol) 的 CH_2Cl_2 溶液加入 5 当量 1M BBr_3 的 CH_2Cl_2 溶液 (4.9ml, 4.9mmol)。30 分钟后反应完全。升温至室温后, 反应混合物用 NaHCO_3 水溶液淬灭至 pH7, 分离各层, 水层用 CH_2Cl_2 萃取。合并有机萃取液, 经 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩。经由硅胶色谱纯化, 用 2:1 CH_2Cl_2 : 己烷洗脱, 得到 3-氯-2-(4-氯喹唑啉-2-基)苯酚 (0.17g, 60%)。LC/MS: m/z 291.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 3.16

[1343] min(10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))

[1344] (2R)-N-(1-(2-(2-氯-6-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)-四氢呋喃-2-酰胺

[1345]

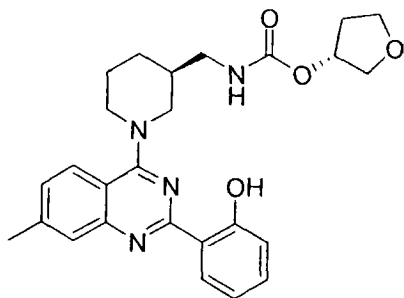


[1346] 在 0°C 下, 向 3-氯-2-(4-氯喹唑啉-2-基)苯酚 (42mg, 0.144mmol) 的 CH_2Cl_2 溶液加入三乙胺 (80 μL , 0.58mmol), 继之以加入 (R)-四氢-N-(哌啶-4-基)呋喃-2-酰胺草酸盐。使反应升温至室温后, 经由反相 HPLC 纯化 (10-99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 (2R)-N-(1-(2-(2-氯-6-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)-四氢呋喃-2-酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS: m/z 453.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 1.98min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))

[1347] 实施例 214

[1348] (R)-四氢呋喃-3-基((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯

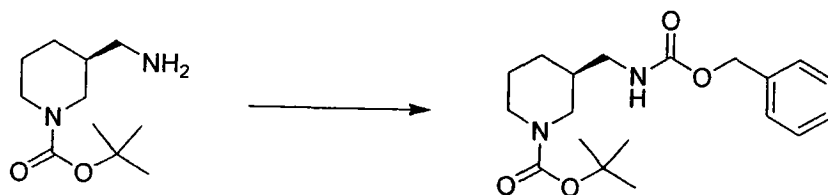
[1349]



[1350] 方法 1

[1351] 苄基 ((S)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯

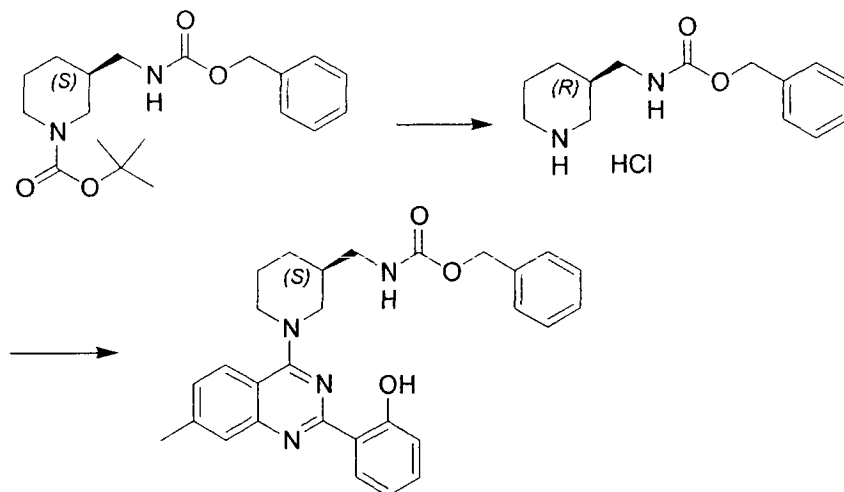
[1352]



[1353] 在 N_2 气氛下,将(S)-叔丁基 3-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸酯(1.00g,4.67mmol)溶于14ml无水 CH_2Cl_2 ,冷却至 $0^\circ C$ 。加入三乙胺(1.30ml,945mg,9.34mmol),继之以滴加苄基氯甲酸酯(0.99ml,1.20g,7.00mmol)。16h后,使反应混合物在 H_2O 与 CH_2Cl_2 之间分配,分离,水层用 CH_2Cl_2 萃取两次。合并有机层,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩至浅黄色油。经由硅胶色谱纯化,用97% CH_2Cl_2 /3% MeOH洗脱,得到苄基((S)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯,为澄清无色的油(895mg,55%)。LC/MS: m/z 349.5($M+H$) $^+$ 于3.21min(10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

[1354] 苄基((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯

[1355]

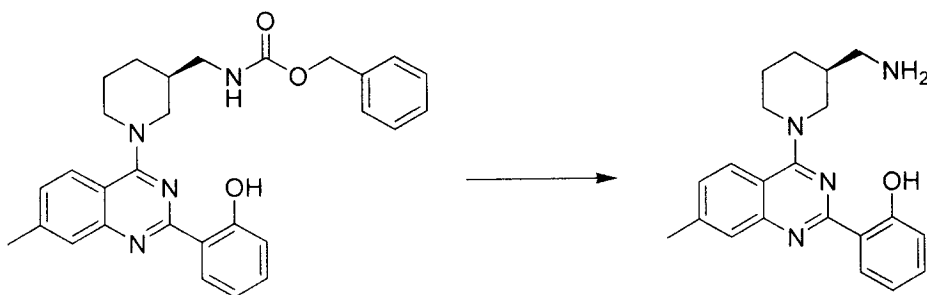


[1356] 将苄基((S)-1-(叔-丁氧羰基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯(895mg,2.57mmol)用4.0M HCl 二烷溶液(3.2ml,12.85mmol)处理。观察到有白色沉淀生成。3h后,TLC见到原料完全转化。在减压下除去溶剂和过量HCl,得到苄基((R)-哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯盐酸盐,为白色固体。

[1357] 将该固体悬浮在 DMF/CH₂Cl₂ (3ml/3ml) 中, 继之以加入 2-(4-氟-7-甲基喹唑啉-2-基) 苯酚 (696mg, 2.57mmol) 和三乙胺 (1.8ml, 1.3g, 12.85mmol)。将混合物在室温和 N₂ 气氛下搅拌 16h。然后使反应在 H₂O/CH₂Cl₂ 之间分配, 分离, 水层用 CH₂Cl₂ 萃取两次。合并有机层, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 在减压下浓缩。经由硅胶色谱纯化, 用 0-5% MeOH in CH₂Cl₂ gave 苄基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基) 哌啶-3-基) 甲基氨基甲酸酯, 为浓稠黄色的油 (610mg, 49%)。LC/MS :m/z 483.3 (M+H)⁺ 于 2.83min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) /H₂O (0.05% TFA))。

[1358] 2-(4-((S)-3-(氨基甲基) 哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基) 苯酚

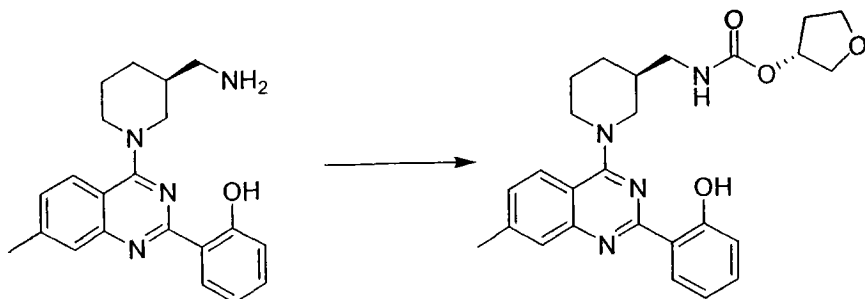
[1359]



[1360] 在圆底烧瓶中, 向苄基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基) 哌啶-3-基) 甲基氨基甲酸酯 (610mg, 1.26mmol) 与 EtOH (15ml) 的混合物加入 Pd/C (61mg, 10% wt 披钯碳), 用隔片密封烧瓶。排空烧瓶中的气氛, 用 N₂ 净化, 装配充有 H₂ 的气囊。然后将混合物在环境压力 H₂ 气氛下搅拌 3h。通过 C 盐塞过滤后, 使用 MeOH 作为洗脱溶剂, 浓缩反应混合物至黄色固体 2-(4-((S)-3-(氨基甲基) 哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基) 苯酚 (441mg)。LC/MS :m/z 349.3 (M+H)⁺ 于 1.52min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) /H₂O (0.05% TFA))。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.43-8.45 (m, 1H), 7.95 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.35-7.39 (m, 2H), 6.92-6.96 (m, 2H), 4.52 (d, J = 12.5Hz, 1H), 4.41 (d, J = 13.2Hz, 1H), 3.26-3.29 (m, 2H), 3.02-3.08 (m, 1H), 2.55-2.61 (m, 1H), 2.45-2.48 (m, 1H), 1.84-1.91 (m, 2H), 1.65-1.77 (m, 3H), 1.24-1.36 (m, 1H)。

[1361] (R)-四氢呋喃-3-基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基) 哌啶-3-基) 甲基氨基甲酸酯

[1362]



[1363] 方法 A

[1364] 将 2-(4-((S)-3-(氨基甲基) 哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基) 苯酚 (60mg, 0.17mmol) 溶于无水 DMF (1ml), 冷却至 0°C, 滴加 (R)-四氢呋喃-3-基氯甲酸酯 (31mg, 0.2mmol) 的 DMF (100 μL) 溶液、继之以三乙胺 (35mg, 48 μL, 0.34mmol)。使反应升温至室

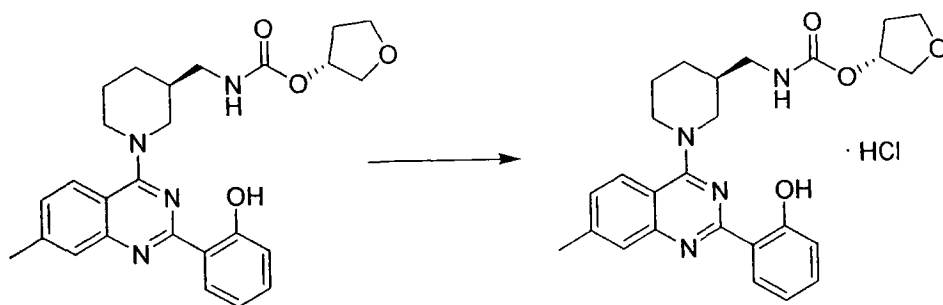
温。2 小时后反应完全。利用反相 HPLC 纯化 (10-99 % CH_3CN (0.035 % TFA) / H_2O (0.05 % TFA)), 得到 (R)-四氢呋喃-3-基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基) 哌啶-3-基) 甲基氨基甲酸酯, 为 TFA 盐。LC/MS : m/z 463.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.32min (10 % -99 % CH_3CN (0.035 % TFA) / H_2O (0.05 % TFA))。

[1365] 方法 B

[1366] 将 2-(4-((S)-3-(氨基甲基) 哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基) 苯酚 (127mg, 0.364mmol) 溶于 5ml 无水 DMF, 冷却至 0℃, 滴加 (R)-四氢呋喃-3-基氯甲酸酯 (65.4mg, 0.436mmol) 的 200 μ L DMF 溶液, 继之以加入三乙胺 (74mg, 0.10ml, 0.73mmol)。使反应升温至室温。2 小时后反应完全。使混合物在 H_2O 与 CH_2Cl_2 之间分配, 分离, 水层用 CH_2Cl_2 萃取两次。合并有机相, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩至黄色固体。经由硅胶色谱纯化, 用 98 % CH_2Cl_2 / 2 % MeOH 洗脱, 得到 (R)-四氢呋喃-3-基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基) 哌啶-3-基) 甲基氨基甲酸酯, 为灰白色固体 (116mg, 69 %)。LC/MS : m/z 463.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.37min (10 % -99 % CH_3CN (0.035 % TFA) / H_2O (0.05 % TFA))。¹H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.41-8.43 (m, 1H), 7.86 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.33-7.44 (m, 3H), 6.90-6.95 (m, 2H), 5.11 (dd, J = 6.2, 4.6Hz, 1H), 4.38 (t, J = 14.5Hz, 2H), 3.68-3.79 (m, 3H), 3.60-3.63 (m, 1H), 3.28-3.31 (m, 1H), 2.98-3.07 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.06-2.15 (m, 1H), 1.85-1.91 (m, 4H), 1.70 (d, J = 12.9Hz, 1H), 1.24-1.37 (m, 1H)。

[1367] (R)-四氢呋喃-3-基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基) 哌啶-3-基) 甲基氨基甲酸酯盐酸盐

[1368]

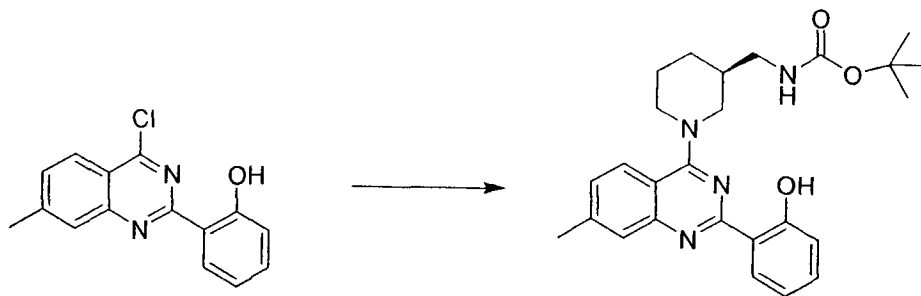


[1369] 将 (R)-四氢呋喃-3-基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基) 哌啶-3-基) 甲基氨基甲酸酯 (116mg, 0.251mmol) 悬浮在 8ml 无水 CH_2Cl_2 中, 轻微加热, 直至形成均匀的溶液。将反应冷却至室温后, 一次性加入 2.0M HCl 的 Et_2O 溶液 (0.126ml, 0.251mmol)。将反应混合物用 25ml Et_2O 稀释, 产物从溶液中沉淀出来。将反应搅拌另外 30 分钟, 然后过滤固体, 干燥, 得到 (R)-四氢呋喃-3-基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基) 哌啶-3-基) 甲基氨基甲酸酯盐酸盐, 为浅黄色固体 (99mg, 70 %)。LC/MS : m/z 463.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.37min (10 % -99 % CH_3CN (0.035 % TFA) / H_2O (0.05 % TFA))。¹H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.22 (d, J = 7.7Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.42-7.49 (m, 3H), 6.97-7.08 (m, 2H), 5.08 (dd, J = 6.1, 4.6Hz, 1H), 4.52-4.54 (m, 2H), 3.66-3.78 (m, 3H), 3.58-3.60 (m, 1H), 3.48 (t, J = 10.7Hz, 1H), 3.23 (t, J = 11.5Hz, 1H), 3.00 (t, J = 6.3Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.05-2.14 (m, 1H), 1.80-1.91 (m, 4H), 1.72 (d, J = 9.0Hz, 1H), 1.34-1.43 (m, 1H)。

[1370] 方法 2

[1371] 叔丁基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯

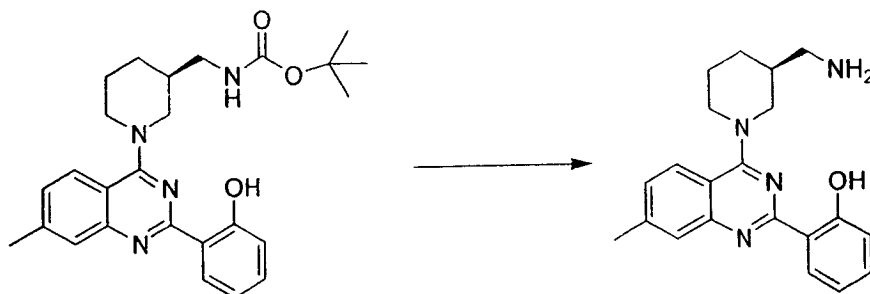
[1372]



[1373] 向 2-(4-氯-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (0.478g, 1.76mmol) 的 CH_2Cl_2 溶液加入三乙胺 (0.98ml, 0.712g, 7.04mmol), 将混合物冷却至 0°C 。向反应混合物加入叔丁基 ((R)-哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯草酸盐 (类似于 2-(7-甲基-4-哌嗪-1-基-喹唑啉-2-基)-苯酚, 草酸盐制备, 参见实施例 130; 700mg, 2.3mmol)。使反应升温至室温, 搅拌过夜。用水淬灭反应, 水层用 CH_2Cl_2 萃取。合并有机层, 经 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩。经由硅胶色谱纯化, 用 0-2% EtOAc 的 CH_2Cl_2 溶液洗脱, 得到叔丁基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯 (700mg, 88%)。LC/MS: m/z 449.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.77min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[1374] 2-(4-((S)-3-(氨基甲基)哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚

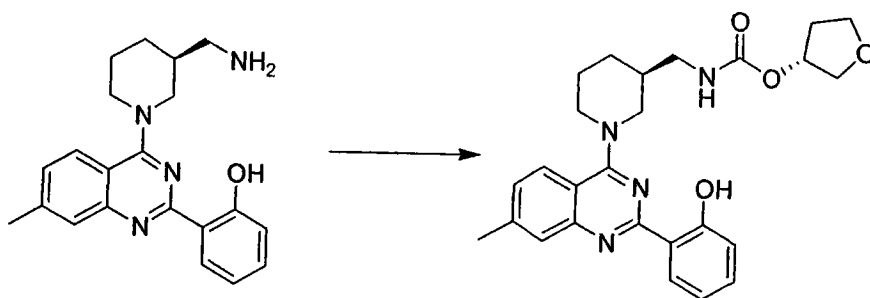
[1375]



[1376] 向叔丁基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯 (700mg, 1.56mmol) 加入 20ml CH_2Cl_2 , 继之以加入 7ml TFA。将反应搅拌 1 小时后, 用 1.0M NaOH 水溶液中和。使混合物在 H_2O 与 CH_2Cl_2 之间分配, 分离, 水层用二氯甲烷萃取。合并有机层, 经 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 得到 2-(4-((S)-3-(氨基甲基)哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (400mg, 74%)。LC/MS: m/z 349.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 1.52min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[1377] (R)-四氢呋喃-3-基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯

[1378]

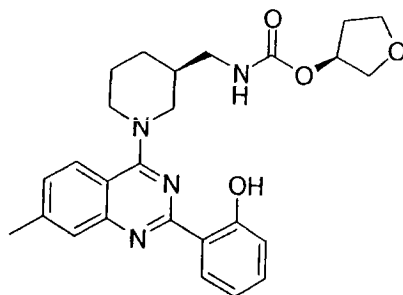


[1379] 在0℃下,向2-(4-((S)-3-(氨基甲基)哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚(210mg,0.6mmol)的DMF溶液同时加入(R)-四氢呋喃-3-基氯甲酸酯(0.09g,0.6mmol)和三乙胺(167 μL,1.2mmol)。加入后10至15分钟反应完全,用水淬灭,用CH₂Cl₂萃取。合并有机层,经MgSO₄干燥,过滤,浓缩,得到(R)-四氢呋喃-3-基((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯(150mg,54%)。LC/MS:m/z463.5(M+H)⁺于2.37min(10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA))。 ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.41-8.43(m,1H),7.86(d, J = 8.5Hz,1H),7.65(s,1H),7.33-7.44(m,3H),6.90-6.95(m,2H),5.11(dd, J = 6.2,4.6Hz,1H),4.38(t, J = 14.5Hz,2H),3.68-3.79(m,3H),3.60-3.63(m,1H),3.28-3.31(m,1H),2.98-3.07(m,3H),2.50(s,3H),2.06-2.15(m,1H),1.85-1.91(m,4H),1.70(d, J = 12.9Hz,1H),1.24-1.37(m,1H)。

[1380] 实施例 215

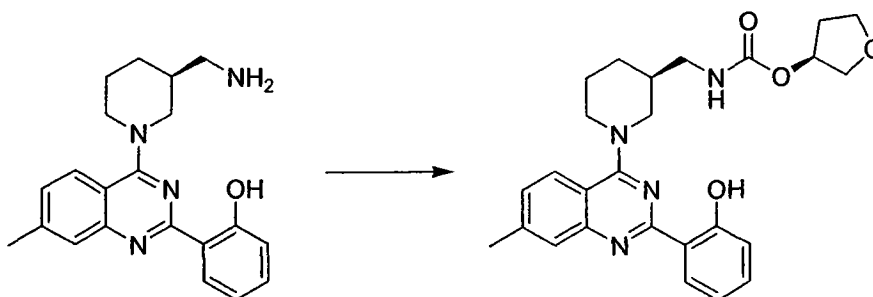
[1381] (S)-四氢呋喃-3-基((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯

[1382]



[1383] (S)-四氢呋喃-3-基((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯

[1384]



[1385] 方法 A

[1386] 将2-(4-((S)-3-(氨基甲基)哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚(60mg,0.17mmol)溶于无水DMF(1ml),冷却至0℃,滴加(S)-四氢呋喃-3-基氯甲酸酯(31mg,

0.2mmol) 的 DMF (100 μ L) 溶液、继之以三乙胺 (35mg, 48 μ L, 0.34mmol)。使反应升温至室温。2 小时后反应完全。利用制备型 HPLC 纯化 (10–99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA)), 得到 (S)-四氢呋喃-3-基((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z463.5(M+H)⁺ 于 2.37min(10%–99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA))。

[1387] 方法 B

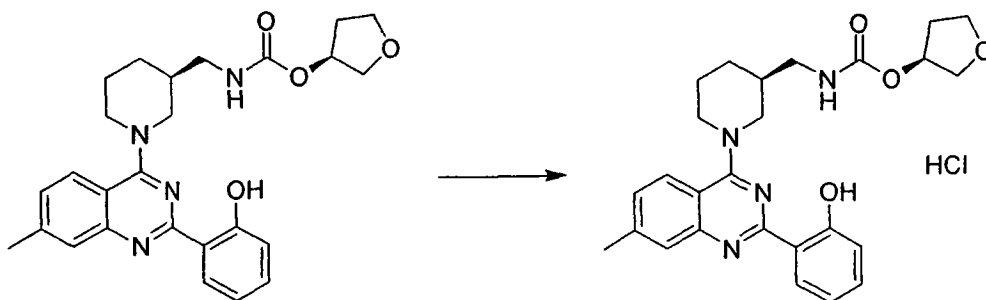
[1388] 将 2-(4-((S)-3-(氨基甲基)哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (126.8mg, 0.364mmol) 溶于 5ml 无水 DMF, 冷却至 0°C, 滴加 (S)-四氢呋喃-3-基氯甲酸酯 (65.4mg, 0.436mmol) 的 200 μ L DMF 溶液, 继之以加入三乙胺 (74mg, 0.102ml, 0.728mmol)。使反应升温至室温, 2 小时后完全。使混合物在 H₂O 与 CH₂Cl₂ 之间分配, 分离, 水层用 CH₂Cl₂ 萃取两次。合并有机相, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩至黄色固体。经由硅胶色谱纯化, 用 98% CH₂Cl₂/2% MeOH 洗脱, 得到 (S)-四氢呋喃-3-基((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯, 为灰白色固体 (116mg, 69%)。LC/MS :m/z463.5(M+H)⁺ 于 2.37min(10%–99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA))。

[1389] 方法 C

[1390] 在 0°C 下, 向 2-(4-((S)-3-(氨基甲基)哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (175mg, 0.5mmol) 的 DMF 溶液同时加入 (S)-四氢呋喃-3-基氯甲酸酯 (75mg, 0.5mmol) 和三乙胺 (137 μ L, 1.0mmol)。加入后 10 至 15 分钟反应完全, 用水淬灭, 用 CH₂Cl₂ 萃取。合并有机层, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。经由硅胶色谱纯化, 用 98% CH₂Cl₂/2% MeOH 洗脱, 得到 (S)-四氢呋喃-3-基((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯 (150mg, 54%)。LC/MS :m/z463.5(M+H)⁺ 于 2.37min(10%–99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA))。

[1391] (S)-四氢呋喃-3-基((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯盐酸盐

[1392]



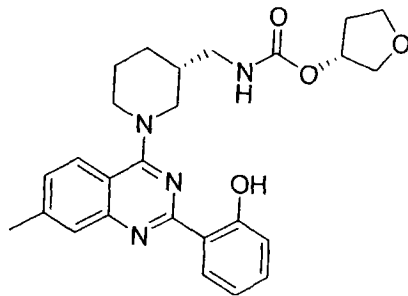
[1393] 将 (S)-四氢呋喃-3-基((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯 (115mg, 0.251mmol) 悬浮在 8ml 无水 CH₂Cl₂ 中, 轻微加热直至形成均匀的溶液。冷却至室温后, 一次性加入 2.0M HCl 的 Et₂O 溶液 (0.126ml, 0.251mmol)。将反应混合物用 25ml Et₂O 稀释, 产物从溶液中沉淀出来。将反应搅拌另外 30 分钟, 然后过滤固体, 干燥, 得到 (S)-四氢呋喃-3-基((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯盐酸盐 (108mg, 86%), 为浅黄色固体。LC/MS :m/z463.5(M+H)⁺ 于 2.37min(10%–99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA))。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.18(d, J = 6.6Hz, 1H), 7.94(d, J = 8.6Hz, 1H),

7.73 (s, 1H), 7.44-7.51 (m, 2H), 7.00-7.07 (m, 2H), 5.06-5.09 (m, 1H), 4.52-4.62 (m, 2H), 3.62-3.74 (m, 4H), 3.23-3.29 (m, 1H), 3.00 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.02-2.11 (m, 1H), 1.61-2.01 (m, 4H), 1.24-1.43 (m, 2H), 0.84-0.89 (m, 1H).

[1394] 实施例 216

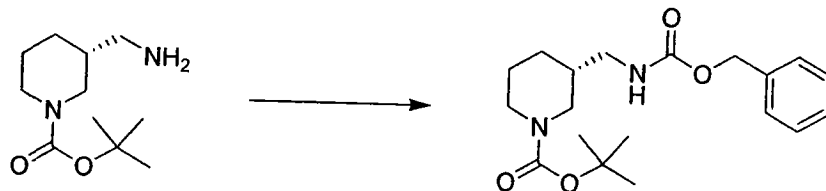
[1395] (R)-四氢呋喃-3-基((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯

[1396]



[1397] 苄基((R)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯

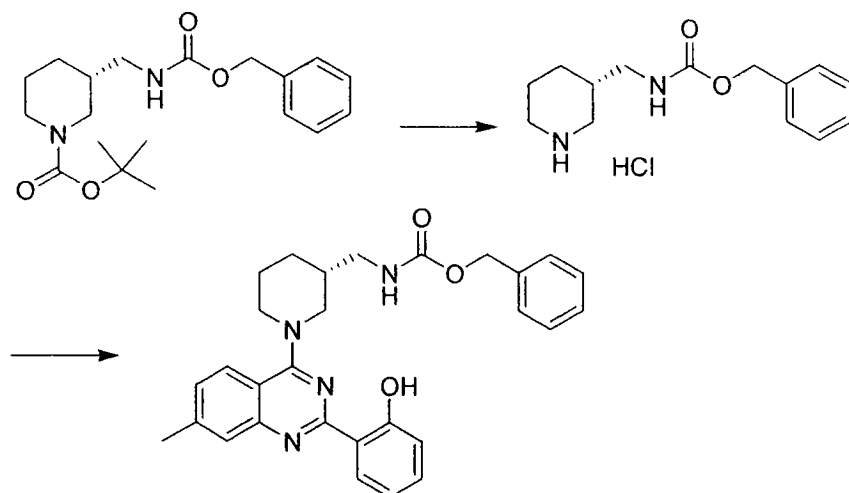
[1398]



[1399] 在 N_2 气氛下, 将 (R)-叔丁基 3-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸酯 (1.00g, 4.67mmol) 溶于 14ml 无水 CH_2Cl_2 , 冷却至 0°C 。加入三乙胺 (1.30ml, 945mg, 9.34mmol), 继之以滴加苄基氯甲酸酯 (0.99ml, 1.20g, 7.00mmol)。16h 后反应完全。使混合物在 H_2O 与 CH_2Cl_2 之间分配, 分离, 水层用 CH_2Cl_2 萃取两次。合并有机层, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩至浅黄色油。经由硅胶色谱纯化, 用 97% CH_2Cl_2 /3% MeOH 洗脱, 得到苄基((R)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯, 为澄清无色的油 (1.2g, 74%)。LC/MS: m/z 349.5 ($\text{M}+\text{H}^+$) 于 3.21min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

[1400] 苄基((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯

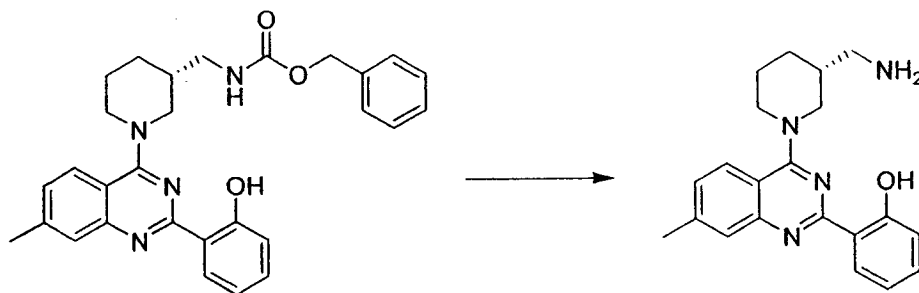
[1401]



[1402] 将苄基 ((R)-1-(叔丁氧羰基)哌啶-3-基) 甲基氨基甲酸酯 (1.2g, 3.54mmol) 用 4.0M HCl 二烷溶液 (4.3ml, 17.2mmol) 处理。观察到有白色沉淀生成。3 小时后反应完全。在减压下除去溶剂和过量 HCl, 得到苄基 ((S)-哌啶-3-基) 甲基氨基甲酸酯盐酸盐, 为白色固体。将该固体悬浮在 DMF/CH₂Cl₂ (3ml/3ml) 中, 继之以加入 2-(4-氯-7-甲基喹唑啉-2-基) 苯酚 (958mg, 3.54mmol), 然后是三乙胺 (1.8ml, 1.3g, 12.85mmol)。将混合物在室温和 N₂ 气氛下搅拌 16h。然后使反应在 H₂O 与 CH₂Cl₂ 之间分配, 分离, 水层用 CH₂Cl₂ 萃取两次。合并有机层, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 在减压下浓缩。经由硅胶色谱纯化, 用 0-5% MeOH 的 CH₂Cl₂ 溶液洗脱, 得到苄基 ((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基) 甲基氨基甲酸酯, 为浓稠黄色的油 (855mg, 51%)。LC/MS :m/z 483.5 (M+H)⁺ 于 2.81min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) /H₂O (0.05% TFA))。

[1403] 2-(4-((R)-3-(氨基甲基)哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基) 苯酚

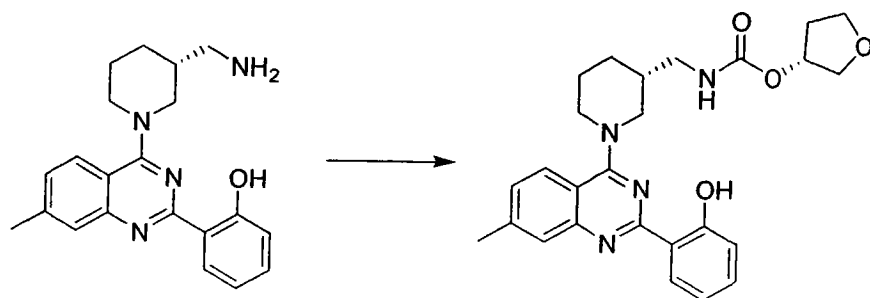
[1404]



[1405] 向苄基 ((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基) 甲基氨基甲酸酯 (855mg, 1.77mmol) 与 EtOH (15ml) 在圆底烧瓶中的混合物加入 Pd/C (86mg, 10% wt 披钯碳), 用隔片密封烧瓶。排空烧瓶中的气氛, 用 N₂ 净化, 装配充有 H₂ 的气囊。将混合物在环境压力 H₂ 气氛下搅拌 3h。通过 C 盐塞过滤后, 使用 MeOH 作为洗脱溶剂, 浓缩反应混合物至 2-(4-((R)-3-(氨基甲基)哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基) 苯酚 (625mg), 为黄色固体。LC/MS :m/z 349.3 (M+H)⁺ 于 1.82min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) /H₂O (0.05% TFA))。

[1406] (R)-四氢呋喃-3-基 ((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基) 甲基氨基甲酸酯

[1407]



[1408] 方法A

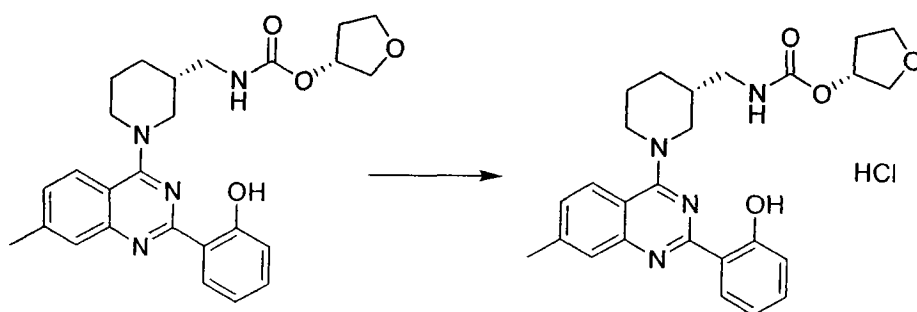
[1409] 将 2-(4-((R)-3-(氨基甲基)哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (60mg, 0.17mmol) 溶于无水 DMF (1ml), 冷却至 0°C, 然后滴加 (R)-四氢呋喃-3-基氯甲酸酯 (31mg, 0.2mmol) 的 DMF (100 μ L) 溶液, 继之以加入三乙胺 (35mg, 48 μ L, 0.34mmol)。使反应升温至室温, 2 小时后完全。利用反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 (R)-四氢呋喃-3-基 ((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯, 为 TFA 盐。LC/MS : m/z 463.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.35min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[1410] 方法B

[1411] 在 0°C 和 N_2 气氛下, 向搅拌着的 2-(4-((R)-3-(氨基甲基)哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (150mg, 0.43mmol) 溶液加入三乙胺 (87mg, 0.86mmol), 继之以滴加 (R)-四氢呋喃-3-基氯甲酸酯 (65mg, 0.43mmol)。使反应升温至室温, 搅拌 2h。使混合物在 H_2O 与 CH_2Cl_2 之间分配, 分离, 水层用 CH_2Cl_2 萃取两次。合并有机层, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩。经由硅胶色谱纯化, 用 4:1 CH_2Cl_2 :EtOAc 洗脱, 得到 (R)-四氢呋喃-3-基 ((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯。LC/MS : m/z 463.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.34min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[1412] (R)-四氢呋喃-3-基 ((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯盐酸盐

[1413]

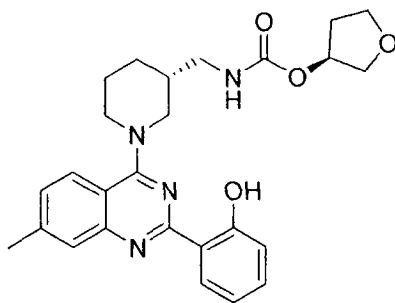


[1414] 向 (R)-四氢呋喃-3-基 ((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯 (0.085g, 0.18mmol) 的 9ml CH_2Cl_2 溶液滴加 2.0M HCl 醚溶液 (0.09ml, 0.18mmol)。然后加入醚 (20ml), 引起 (R)-四氢呋喃-3-基 ((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯盐酸盐的沉淀, 过滤, 干燥 (85mg, 95%)。LC/MS : m/z 463.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.33min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[1415] 实施例 217

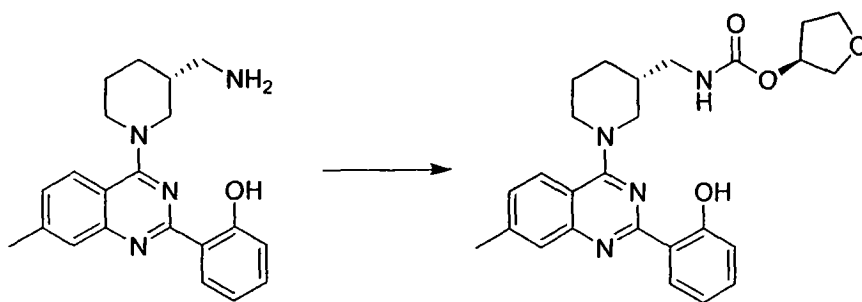
[1416] (S)-四氢呋喃-3-基((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯

[1417]



[1418] (S)-四氢呋喃-3-基((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯

[1419]



[1420] 方法A

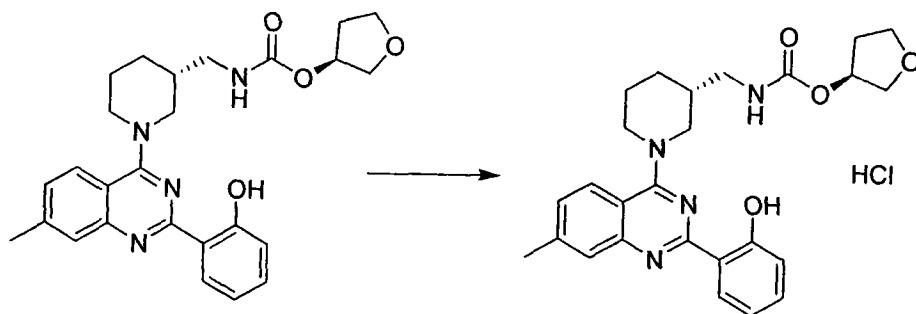
[1421] 将2-(4-((R)-3-(氨基甲基)哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚(60mg, 0.17mmol)溶于无水DMF(1ml),冷却至0℃,然后滴加(S)-四氢呋喃-3-基氯甲酸酯(31mg, 0.2mmol)的DMF(100 μL)溶液、继之以三乙胺(35mg, 48 μL, 0.34mmol)。使反应升温至室温,2h后完全。经过反相HPLC纯化(10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA)),得到(S)-四氢呋喃-3-基((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯,为TFA盐。LC/MS:m/z463.5(M+H)⁺于2.35min(10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA))。

[1422] 方法B

[1423] 在0℃和N₂气氛下,向搅拌着的2-(4-((R)-3-(氨基甲基)哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚(200mg, 0.57mmol)的DMF溶液加入三乙胺(115mg, 1.14mmol),继之以滴加(S)-四氢呋喃-3-基氯甲酸酯(86mg, 0.57mmol)。使反应升温至室温,搅拌2h。使混合物在水与二氯甲烷之间分配,分离,水层用二氯甲烷萃取两次。合并有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩。经由硅胶色谱纯化,用4:1CH₂Cl₂:EtOAc洗脱,得到(S)-四氢呋喃-3-基((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯。LC/MS:m/z463.5(M+H)⁺于2.34min(10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA))。

[1424] ((S)-四氢呋喃-3-基((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯)盐酸盐

[1425]

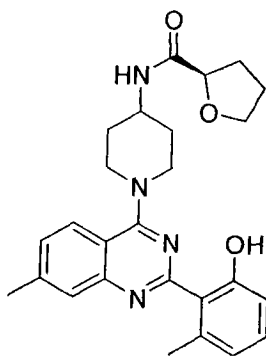


[1426] 向 (S)-四氢呋喃-3-基 ((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基) 甲基氨基甲酸酯的 12ml CH_2Cl_2 溶液滴加 2.0M HCl 醚溶液 (0.13ml, 0.25mmol)。然后向该溶液加入 20ml 醚, 引起 ((S)-四氢呋喃-3-基 ((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基) 甲基氨基甲酸酯盐酸盐的沉淀, 过滤, 干燥 (116mg, 92%)。LC/MS : m/z 463.5 (M+H)⁺ 于 2.33min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[1427] 实施例 218

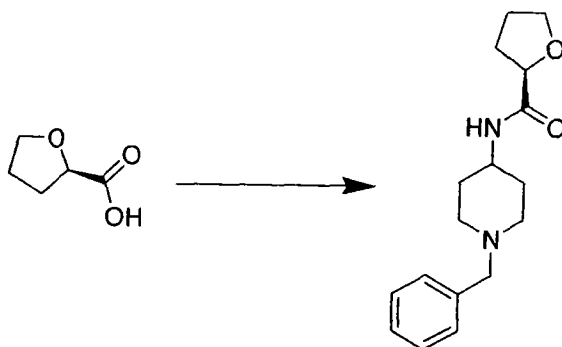
[1428] (2R)-四氢-N-(1-(2-(2-羟基-6-甲基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)呋喃-2-酰胺

[1429]



[1430] (R)-四氢呋喃-2-羧酸 (1-苄基-哌啶-4-基)-酰胺

[1431]

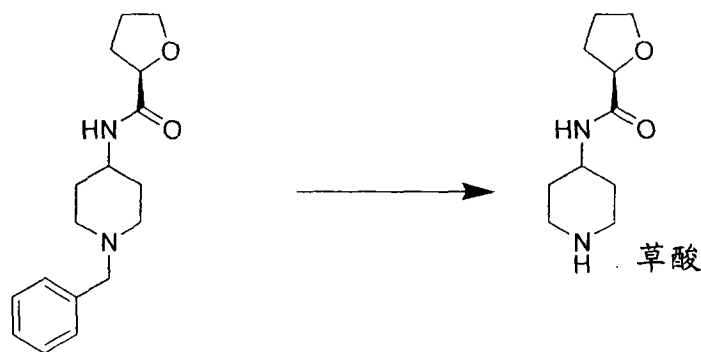


[1432] 在装有 CaCl_2 护管的烧瓶中, 使 (R)-四氢-2-糠酸 (58.5g, 504mmol) 和草酰氯 (86ml, 1.0mol) 的 100ml CH_2Cl_2 溶液回流 2 小时。将溶液冷却至室温后, 在减压下蒸发除去溶剂和过量草酰氯。将所得酰氯溶于 200ml CH_2Cl_2 , 滴加到在冰浴中冷却的、1-苄基-4-氨基哌啶二盐酸盐 (142g, 539mmol) 与三乙胺 (240ml, 1.7mol) 的 300ml CH_2Cl_2 溶液中。将所得混合物在室温下搅拌 2 小时, 随后用 300ml 5% aq. NaHCO_3 和 300ml 饱和 aq. NaCl 溶液洗涤两次, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 在减压下蒸发至干。将固体残余物用 500ml 庚烷研制, 过滤收集, 用 200ml 庚烷洗涤两次。使固体在 45℃ 下风干, 得到 (R)-四氢呋喃-2-羧酸

(1-苄基-哌啶-4-基)-酰胺 (128g, 88%), 为灰白色固体。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7.35-7.20 (m, 5H), 6.58 (bs, 1H), 4.29 (dd, $J = 5.9, 8.4\text{Hz}$, 1H), 3.92-3.77 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.82-2.74 (m, 2H), 2.32-2.21 (m, 1H), 2.19-1.95 (m, 3H), 1.94-1.78 (m, 4H), 1.58-1.40 (m, 2H) ppm.

[1433] (R)-四氢-呋喃-2-羧酸哌啶-4-基酰胺的草酸盐

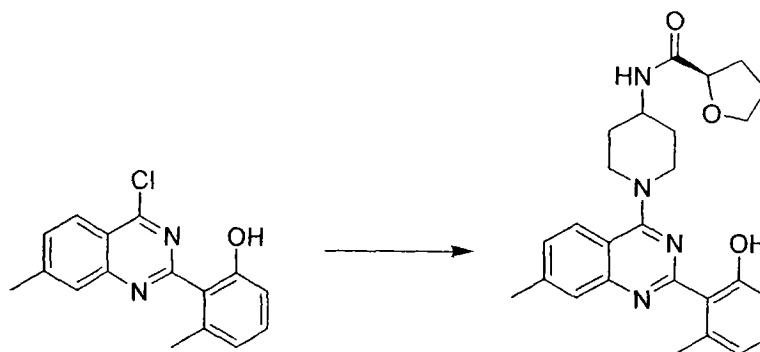
[1434]



[1435] 将 (R)-四氢-呋喃-2-羧酸 (1-苄基-哌啶-4-基)-酰胺 (128g, 444mmol) 溶于 300ml 乙醇和 50ml 乙酸。加入披钨活性碳 (5g)。施加 5 巴的氢压, 继续氢化直至氢不再被消耗 (约 5 天)。通过 C 盐过滤悬液, 在减压下蒸发滤液至干。将残余物和草酸 (50g, 555mmol) 悬浮在 500ml 2-丙醇中, 加热以溶解固体。冷却后, (R)-四氢-呋喃-2-羧酸哌啶-4-基酰胺的草酸盐结晶出来, 过滤收集, 得到 (R)-四氢-呋喃-2-羧酸哌啶-4-基酰胺的草酸盐 (99.0g, 77%), 为灰白色固体。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ 7.84 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 5.90 (bs, 2H), 4.18-4.14 (m, 1H), 3.89-3.67 (m, 3H), 3.25-3.20 (m, 2H), 2.94-2.71 (m, 2H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.56-1.58 (m, 6H) ppm.

[1436] (2R)-四氢-N-(1-(2-(2-羟基-6-甲基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)呋喃-2-酰胺

[1437]

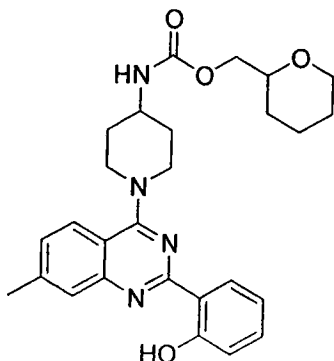


[1438] 向 2-(4-氯-7-甲基喹唑啉-2-基)-3-甲基苯酚 (60mg, 2.1mmol) 的 DMF (1ml) 溶液加入三乙胺 (1.17ml, 8.4mmol) 和 (R)-四氢-N-(哌啶-4-基)呋喃-2-酰胺的草酸盐 (80mg, 2.73mmol)。将该混合物在室温下搅拌 2h, 然后经由反相 HPLC 纯化, 用 10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA) 洗脱, 得到 (2R)-四氢-N-(1-(2-(2-羟基-6-甲基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)呋喃-2-酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS: m/z 447.5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 于 2.19min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)).

[1439] 实施例 219

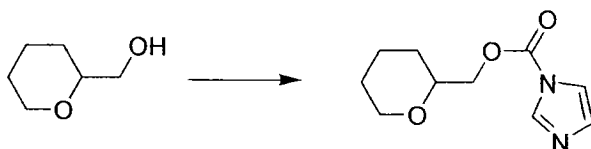
[1440] {1-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌啶-4-基}-氨基甲酸四氢-吡喃-2-基甲基酯

[1441]



[1442] (四氫-2H-吡喃-2-基) 甲基 1H-咪唑-1-羧酸酯

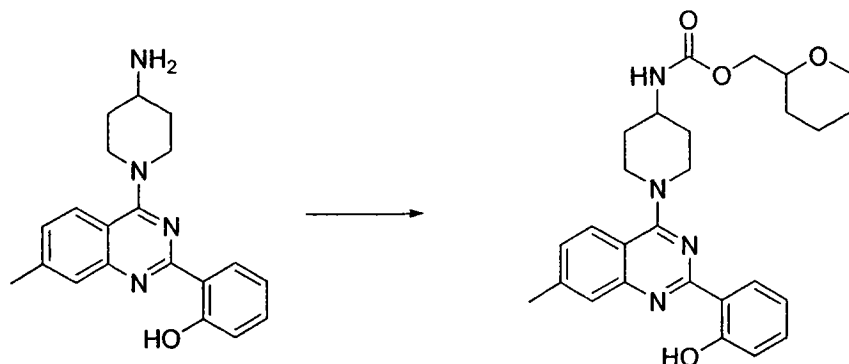
[1443]



[1444] 将(四氢-2H-吡喃-2-基)甲醇(369mg, 3.18mmol)与二(1H-咪唑-1-基)甲酮(1.0g, 6.36mmol)在0.3M CH₃Cl(10ml)中的混合物在50℃下搅拌3h。使反应冷却至室温后,在减压下蒸发溶剂,得到(四氢-2H-吡喃-2-基)甲基 1H-咪唑-1-羧酸酯(412mg),无需进一步纯化即可使用。LC/MS :m/z 211.1 (M+H)⁺ 于 0.94min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA)).

[1445] {1-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌啶-4-基}-氨基甲酸四氢-吡喃-2-基甲基酯

[1446]

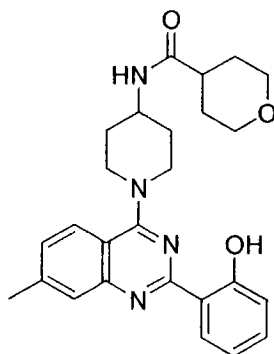


[1447] 向 2-[4-(4-氨基-哌啶-1-基)-7-甲基-喹唑啉-2-基]-苯酚 (100mg, 0.3mmol) 的 1ml CH_2Cl_2 溶液先后加入三乙胺 (62.5 μL , 0.45mmol) 和咪唑-1-羧酸四氢-吡喃-2-基甲基酯 (94mg, 0.45mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 12h, 在 45℃ 下搅拌 3h。将反应混合物冷却, 用水和 CH_2Cl_2 稀释。分离有机层, 经 Na_2SO_4 干燥, 在减压下除去溶剂, 得到油。残余物经过反相 HPLC 纯化, 使用 10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA) 作为洗脱剂, 得到所需产物 {1-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌啶-4-基}-氨基甲酸四氢-吡喃-2-基甲基酯, 为 TFA 盐。LC/MS : m/z 477.4 (M+H)⁺ 于 2.84min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[1448] 实施例 220

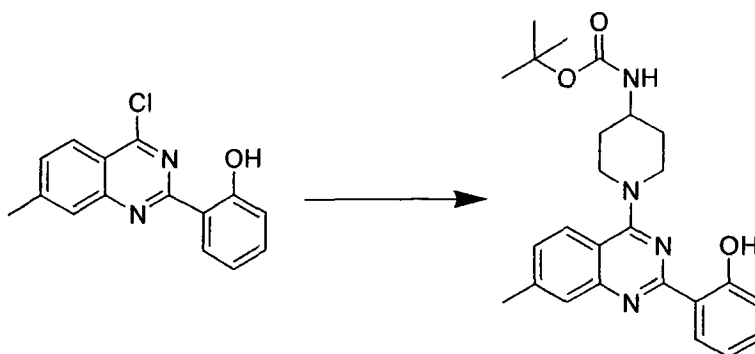
[1449] 四氢-N-(1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)-2H-吡喃-4-酰胺

[1450]



[1451] 叔丁基 1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基氨基甲酸酯

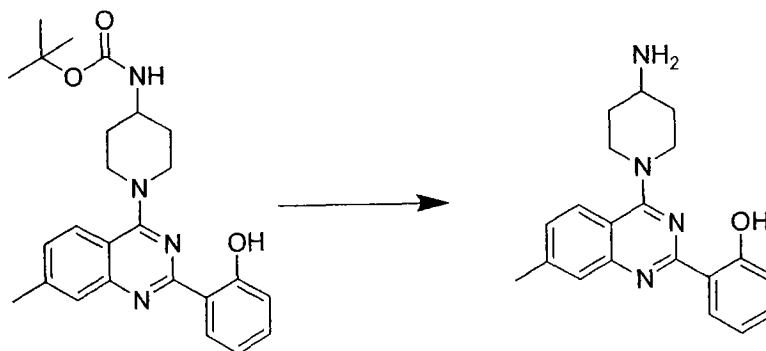
[1452]



[1453] 向冷却 (0-5℃) 的 2-(4-氯-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (50.2g, 186mmol) 的二氯甲烷 (200ml) 悬液缓慢加入叔丁基哌啶-4-基氨基甲酸酯 (39.0g, 195mmol) 与三乙胺 (56ml, 390mmol) 的二氯甲烷 (200ml) 溶液。将所得混合物在室温下搅拌过夜。加入水 (400ml), 分离各层。水层用二氯甲烷萃取 (2x200ml), 合并有机层, 经硫酸钠干燥, 过滤, 在减压下蒸发至干。残余物经过柱色谱纯化 (SiO₂, 洗脱剂: 二氯甲烷/庚烷 4:6-1:0)。得到两种级分: 38.7g 叔丁基 1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基氨基甲酸酯, 为黄色固体, 和不太纯的级分 (26.1g), 从甲醇中重结晶纯化, 得到叔丁基 1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基氨基甲酸酯。合并这两种级分 (17.0g, 69%)。

[1454] 2-(4-(4-氨基哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚

[1455]

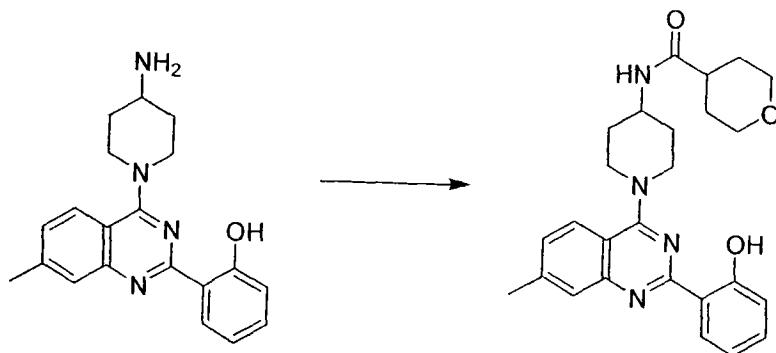


[1456] 将叔丁基 1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基氨基甲酸酯

(55.7g, 128mmol) 溶于二氯甲烷 (200ml), 缓慢加入三氟乙酸 (215ml) (小心: 立即有气体放出!)。将所得溶液在室温和氮气氛下搅拌过夜, 蒸发至干。向残余物加入等量水和二氯甲烷 (300ml)。所得乳液用 33% aq. NaOH 碱化至 pH9。加入甲醇使乳液澄清, 分离各层。水层用二氯甲烷 (200ml) 萃取, 合并有机萃取液, 经硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发至干, 得到粗的 2-(4-(4-氨基哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基) 苯酚。粗产物经过柱色谱纯化 (SiO_2 , 2% 甲醇的二氯甲烷溶液), 得到 2-(4-(4-氨基哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基) 苯酚 (44g, 97%), 为黄色固体。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 8.52 (dd, $J = 2.1, 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.77 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.37 (dt, $J = 1.5, 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.22 (dd, $J = 1.5, 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.04 (dd, $J = 1.2, 6.9\text{Hz}$, 1H), 6.92 (dt, $J = 1.2, 7.2\text{Hz}$, 1H), 4.49-4.39 (m, 2H), 3.34 (dt, $J = 2.4, 12.2\text{Hz}$, 2H), 3.12-3.02 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.68-1.55 (m, 2H), 1.40-1.25 (m, 2H) ppm.

[1457] 四氢-N-(1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)-2H-吡喃-4-酰胺

[1458]

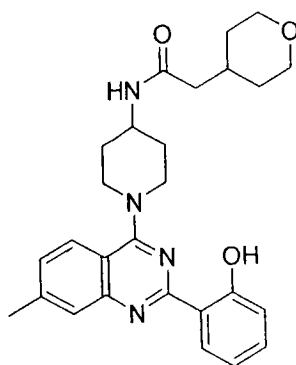


[1459] 向 2-(4-(4-氨基哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基) 苯酚 (30mg, 0.09mmol) 的 DMF (1ml) 溶液加入四氢-2H-吡喃-4-羧酸 (17.5mg, 0.13mmol), 继之以加入三乙胺 (25 μL , 0.18mmol) 和 HATU (44mg, 0.117mmol)。将反应搅拌 16h, 过滤, 经过反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到四氢-N-(1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)-2H-吡喃-4-酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS: m/z 447.5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 于 2.19min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)).

[1460] 实施例 221

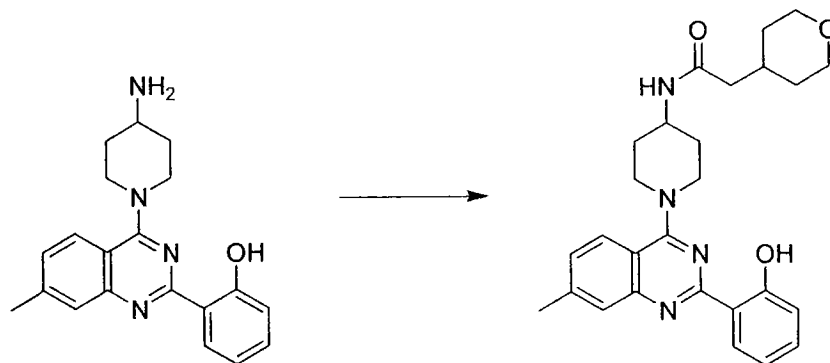
[1461] 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-N-(1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)乙酰胺

[1462]



[1463] 2-(4-(4-氨基哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚
 啉-4-基)乙酰胺

[1464]

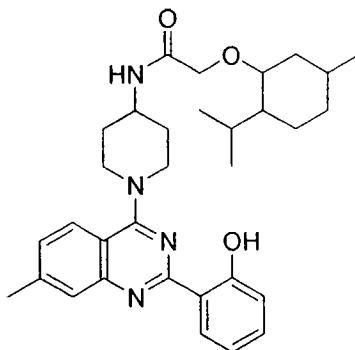


[1465] 向 2-(4-(4-氨基哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (30mg, 0.09mmol) 的 DMF (1ml) 溶液加入 2-(4-(4-氨基哌啶-1-基)乙酸 (13mg, 0.09mmol), 继之以加入三乙胺 (25 μ L, 0.18mmol) 和 HATU (44mg, 0.117mmol)。将反应搅拌 16h, 过滤, 经过反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 2-(4-(4-氨基哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚, 为 TFA 盐。LC/MS : m/z 461.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.22min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))

[1466] 实施例 222

[1467] 2-(2-异丙基-5-甲基环己氧基)-N-(1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)乙酰胺

[1468]



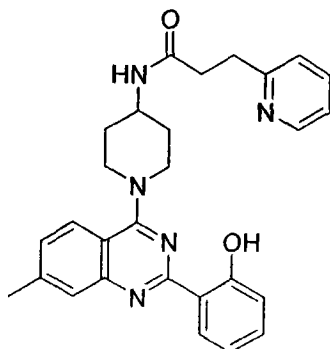
[1469] 2-(2-异丙基-5-甲基环己氧基)-N-(1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)乙酰胺

[1470] 在 0℃ 下, 向 2-(4-(4-氨基哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (30mg, 0.09mmol) 的 DMF (1ml) 溶液加入三乙胺 (25 μ L, 0.18mmol), 继之以加入 2-(2-异丙基-5-甲基环己氧基)乙酰胺 (21mg, 0.09mmol)。将反应搅拌 16h, 过滤, 经过反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 2-(2-异丙基-5-甲基环己氧基)-N-(1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)乙酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS : m/z 531.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 3.08min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[1471] 实施例 223

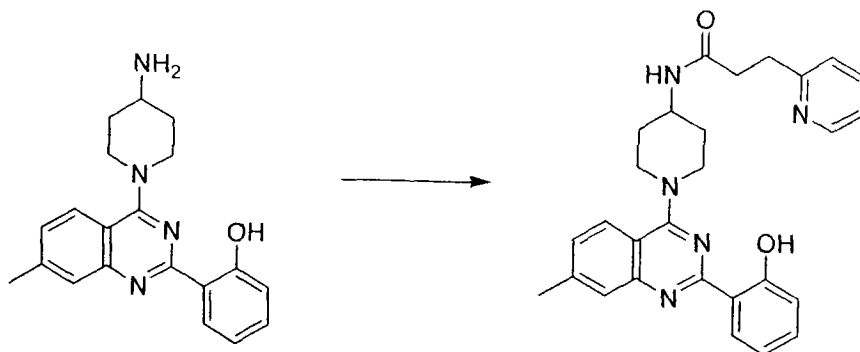
[1472] N-(1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)-3-(吡啶-2-基)丙酰胺

[1473]



[1474] N-(1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)-3-(吡啶-2-基)丙酰胺

[1475]

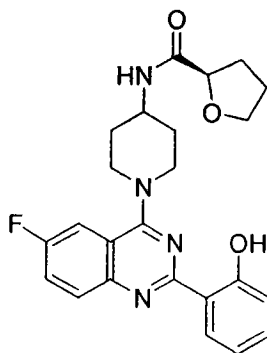


[1476] 向 2-(4-(4-氨基哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (30mg, 0.09mmol) 的 DMF (1ml) 溶液加入 3-(吡啶-2-基)丙酸 (20mg, 0.13mmol), 继之以加入三乙胺 (25 μ L, 0.18mmol) 和 HATU (44mg, 0.117mmol)。将反应搅拌 16h, 过滤, 经过反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 N-(1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)-3-(吡啶-2-基)丙酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS: m/z 468.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 1.86min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))

[1477] 实施例 224

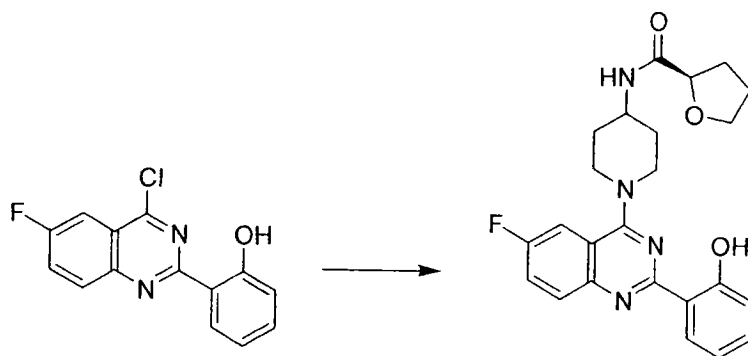
[1478] (2R)-N-(1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)-四氢呋喃-2-酰胺

[1479]



[1480] (2R)-N-(1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)-四氢呋喃-2-酰胺

[1481]

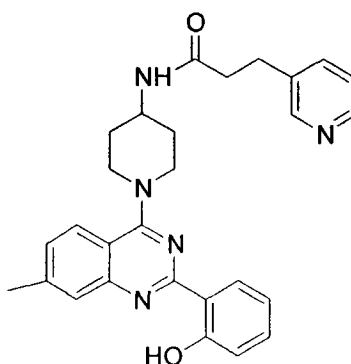


[1482] 向 2-(4-氯-6-氟喹唑啉-2-基)苯酚 (25mg, 0.09mmol) 的 CH_2Cl_2 (1ml) 溶液加入 (R)-四氢-N-(哌啶-4-基)呋喃-2-酰胺草酸盐 (33mg, 0.117mmol), 继之以加入三乙胺 (50 μL , 0.36mmol)。将反应搅拌 2h, 然后过滤, 经过反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 (2R)-N-(1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)-四氢呋喃-2-酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z 437.1 (M+H)⁺ 于 2.54min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))

[1483] 实施例 225

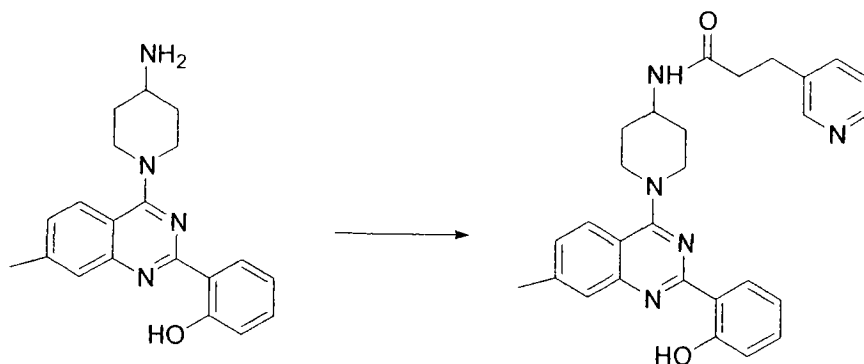
[1484] N-{1-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌啶-4-基}-3-吡啶-3-基-丙酰胺

[1485]



[1486] N-{1-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌啶-4-基}-3-吡啶-3-基-丙酰胺

[1487]



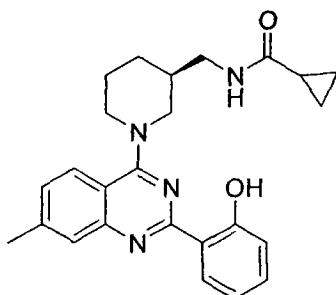
[1488] 在室温下, 向 2-[4-(4-氨基-哌啶-1-基)-7-甲基-喹唑啉-2-基]苯酚 (238mg, 0.71mmol) 的 2.4ml CH_2Cl_2 溶液先后加入 3-吡啶-3-基-丙酸 (118.3mg, 0.78mmol)、三乙胺 (129 μL , 0.92mmol) 和 BOP (346mg, 0.78mmol)。将反应混合物搅拌

40min,用水和 CH_2Cl_2 稀释。分离有机层,经 Na_2SO_4 干燥,在减压下除去溶剂,得到油。残余物经过反相 LC 纯化,使用 10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA) 作为洗脱剂,得到所需产物,为 TFA 盐。LC/MS :m/z468.6(M+H)⁺ 于 2.19min(10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))

[1489] 实施例 226

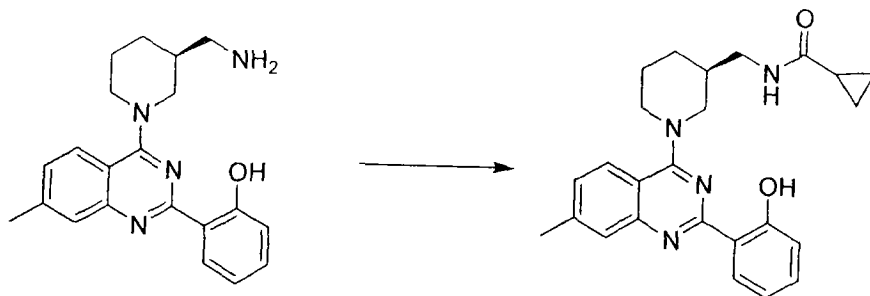
[1490] N-(((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基)环丙烷酰胺

[1491]



[1492] N-(((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基)环丙烷酰胺

[1493]

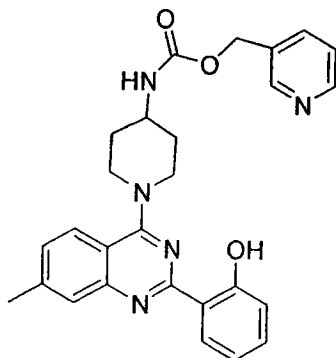


[1494] 将 2-(4-((S)-3-(氨基甲基)哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (35mg, 0.10mmol) 溶于 DMF(1ml)。加入环丙烷羧酸 (9.7mg, 0.11mmol), 继之以加入三乙胺 (28 μL , 0.2mmol), 将混合物在冰水浴中冷却。一次性加入 HATU (42mg, 0.11mmol), 使反应升温至室温, 同时搅拌 16h。过滤反应混合物, 经过反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)), 得到 N-(((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基)环丙烷酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z417.5(M+H)⁺ 于 2.30min(10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

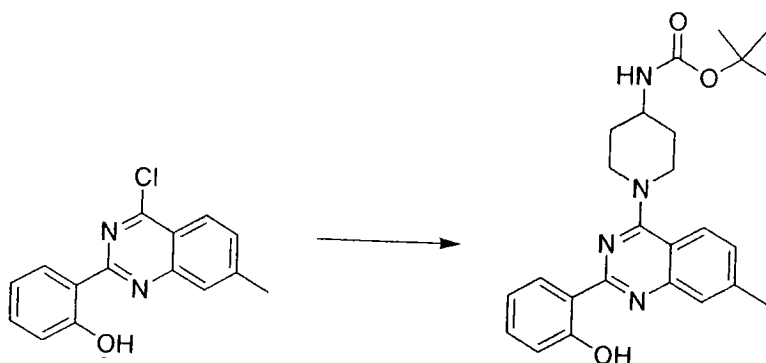
[1495] 实施例 227

[1496] (吡啶-3-基)甲基 1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基氨基甲酸酯

[1497]



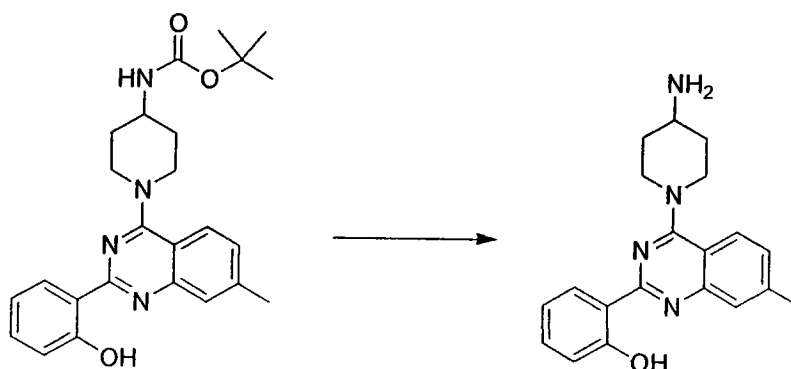
[1498] 叔丁基 1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基氨基甲酸酯
[1499]



[1500] 在 0℃ 和 N_2 气氛下, 向 2-(4-氯-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (2.0g, 7.38mmol) 的 CH_2Cl_2 (25ml) 悬液滴加叔丁基哌啶-4-基氨基甲酸酯 (1.92g, 9.6mmol) 的 CH_2Cl_2 (10ml) 与三乙胺 (2.0ml, 14.76mmol) 溶液。将反应搅拌 6 小时, 然后用水 (25ml) 淬灭, 分离各层。水相用 CH_2Cl_2 (10ml) 萃取两次, 合并有机层, 经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 浓缩, 得到叔丁基 1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基氨基甲酸酯, 为黄色固体 (3.24g, 100%)。LC/MS: m/z 435.3 ($M+H$)⁺ 于 2.79min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[1501] 2-(4-(4-氨基哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚

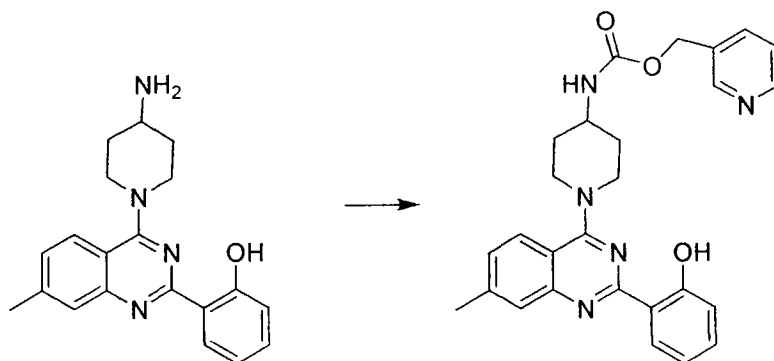
[1502]



[1503] 将叔丁基 1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基氨基甲酸酯 (3.21g, 7.39mmol) 溶于 CH_2Cl_2 (55ml)。加入 TFA (50ml), 将反应搅拌 1 小时。在真空中蒸发溶剂后, 将粗产物用 CH_2Cl_2 稀释, 用 1N NaOH 溶液中和。分离各层, 水层用 CH_2Cl_2 (30ml) 萃取三次。合并有机层, 经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 浓缩, 得到 2-(4-(4-氨基哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚, 为黄色固体 (2.06g, 83%)。LC/MS: m/z 335.3 ($M+H$)⁺ 于 1.42min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[1504] (吡啶-3-基)甲基 1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基氨基甲酸酯

[1505]

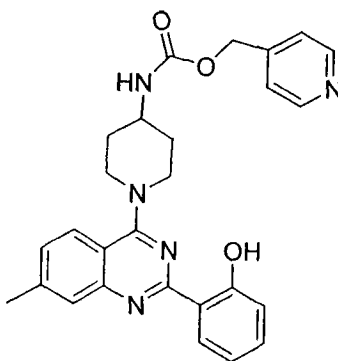


[1506] 向 2-(4-(4-氨基哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (50mg, 0.15mmol) 的 DMSO (1ml) 溶液加入 (吡啶-3-基)甲基 1H-咪唑-1-羧酸酯 (53mg, 0.263mmol) 和三乙胺 (30.4mg, 42 μ L, 0.3mmol)。将反应在室温下搅拌过夜, 然后经过反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 (吡啶-3-基)甲基 1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基氨基甲酸酯, 为 TFA 盐。LC/MS : m/z 470.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 1.98min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[1507] 实施例 228

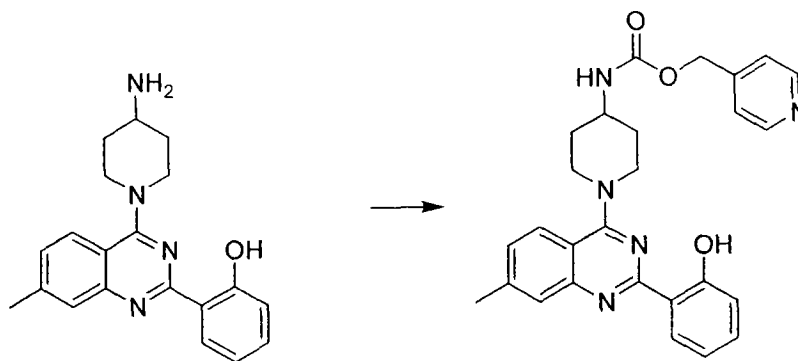
[1508] (吡啶-4-基)甲基 1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基氨基甲酸酯

[1509]



[1510] (吡啶-4-基)甲基 1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基氨基甲酸酯

[1511]

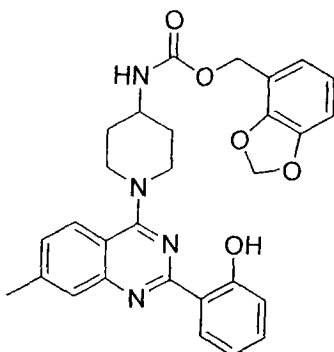


[1512] 向 2-(4-(4-氨基哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (50mg, 0.15mmol) 的 DMSO(1ml) 溶液加入 (吡啶-4-基) 甲基 1H-咪唑-1-羧酸酯 (53mg, 0.263mmol) 和三乙胺 (30.4mg, 42 μ L, 0.3mmol)。将反应在室温下搅拌过夜, 经过反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)), 得到 (吡啶-4-基) 甲基 1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基) 哌啶-4-基氨基甲酸酯, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z 470.5 (M+H)⁺ 于 1.98min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

[1513] 实施例 229

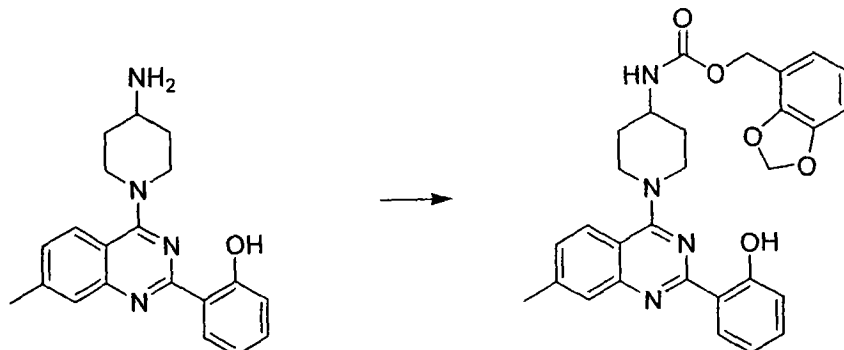
[1514] (苯并[d][1,3] 二氧杂环戊烯-7-基) 甲基 1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基) 哌啶-4-基氨基甲酸酯

[1515]



[1516] (苯并[d][1,3] 二氧杂环戊烯-7-基) 甲基 1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基) 哌啶-4-基氨基甲酸酯

[1517]

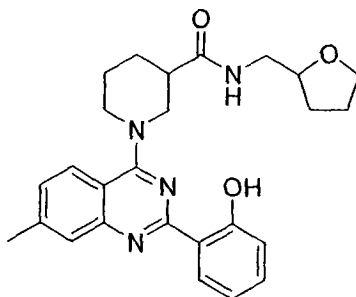


[1518] 向 2-(4-(4-氨基哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (50mg, 0.15mmol) 的 DMSO(1ml) 溶液加入 (苯并[d][1,3] 二氧杂环戊烯-4-基) 甲基 1H-咪唑-1-羧酸酯 (65mg, 0.263mmol), 继之以加入三乙胺 (30.4mg, 42 μ L, 0.3mmol)。将反应在室温下搅拌过夜, 然后经过反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)), 得到 (苯并[d][1,3] 二氧杂环戊烯-7-基) 甲基 1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基) 哌啶-4-基氨基甲酸酯, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z 513.3 (M+H)⁺ 于 2.82min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

[1519] 实施例 230

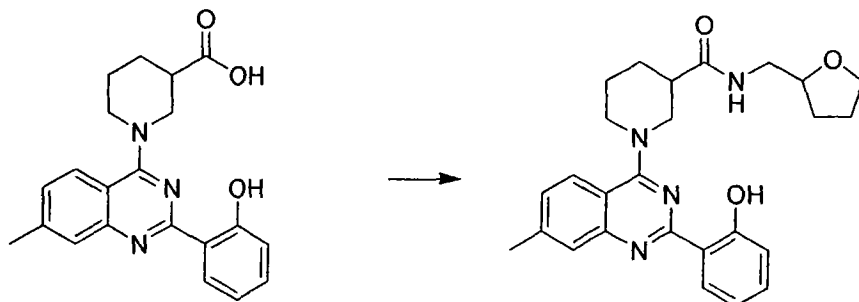
[1520] N-((四氢呋喃-2-基)甲基)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基) 哌啶-3-酰胺

[1521]



[1522] N-((四氢呋喃-2-基)甲基)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-酰胺

[1523]

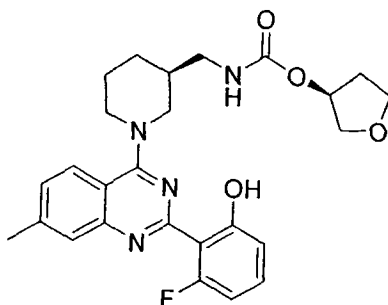


[1524] 将 1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-羧酸 (45mg, 0.12mmol) 的 500 μ L DMF 溶液冷却至 0 $^{\circ}$ C, 加入 (四氢呋喃-2-基)甲胺 (13.2mg, 0.13mmol) 和三乙胺 (25mg, 35 μ L, 0.25mmol)。10 分钟后, 向反应混合物一次性加入 HATU (57mg, 0.15mmol)。使反应升温至室温, 搅拌过夜, 经过反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 N-((四氢呋喃-2-基)甲基)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS: m/z 447.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$ 于 2.21min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[1525] 实施例 231

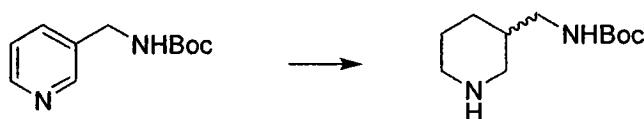
[1526] (S)-四氢呋喃-3-基((S)-1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯

[1527]



[1528] 叔丁基哌啶-3-基甲基氨基甲酸酯

[1529]

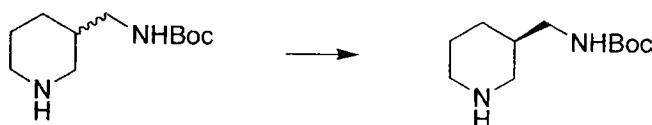


[1530] 将冷的 HC 1 的 MeOH 溶液 (向 1L MeOH 加入乙酰氯 (13.5ml, 14.9g, 0.19mol) 加

以制备) 加入到冷的叔丁基哌啶-3-基甲基氨基甲酸酯 (41.0g, 0.20mol) 的 MeOH (100ml) 溶液中。将溶液转移至 12°C Parr 氢化设备。加入 PtO_2 (3g), 施加 12 巴的 H_2 压力。16 小时后, 浓缩样品的 ^1H NMR 表明反应完全。过滤催化剂, 加入浓 aq. NaOH (20ml) 以中和 HCl。浓缩溶液以除去大量 MeOH, 用叔丁基甲基醚 (4x200ml)。合并有机层, 用饱和 NaCl 水溶液洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 得到产物 (40.16g, 0.187mol, 95%), 为黄色的油, 放置后结晶。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 4.62 (bs. s, 1H), 3.06-2.94 (m, 4H), 2.52 (dt, $J = 12\text{Hz}$, 3Hz, 1H), 2.28 (dd, $J = 12\text{Hz}$, 10Hz, 1H), 1.82-1.72 (m, 1H), 1.70-1.51 (m, 3H), 1.49-1.34 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.06 (dq, $J = 12\text{Hz}$, 4Hz, 1H)。

[1531] (R)-叔丁基哌啶-3-基甲基氨基甲酸酯

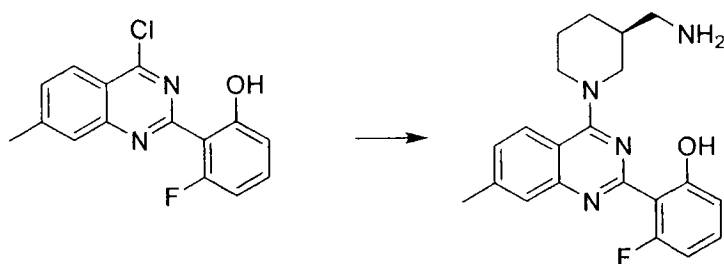
[1532]



[1533] 向叔丁基哌啶-3-基甲基氨基甲酸酯 (162g, 0.758mol) 的 EtOH 溶液加入 (+)-二茴香酰基酒石酸 (316g, 0.756mol)。加热悬液直至澄清, 冷却至室温过夜。使所沉淀的盐从 EtOH 中重结晶三次。将盐用 EtOH 洗涤 (2x200ml), 风干。在真空中除去残余溶剂。将盐溶于叔丁基甲基醚和 10% aq. NaOH。分离有机层, 水层用叔丁基甲基醚萃取 (3x200ml)。向水层加入 30% aq. NaOH 后, 萃取更多的产物。合并有机层, 用水和饱和 NaCl 水溶液洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 得到 (R)-叔丁基哌啶-3-基甲基氨基甲酸酯, 为白色结晶性固体 (41.3g, 0.192mol, 25%)。就 ee 测定而言, 将盐的样品溶于 CH_2Cl_2 和 1N aq. NaOH。将有机层用水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤。加入一滴 1-萘基异氰酸酯, 15 分钟后加入一滴吗啉以淬灭过量异氰酸酯。另外 15 分钟后蒸发挥发物。将样品溶于 EtOH 供手性 HPLC 分析 (Chiralcel OD-H; 庚烷/EtOH/Et₂NH 90/10/0.2; 0.5ml/min; Rt(R): 46min, Rt(S): 57min, Rt(N-(萘-1-基)吗啉-4-酰胺): 64min)。

[1534] 2-(4-((S)-3-(氨基甲基)哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)-3-氟苯酚

[1535]

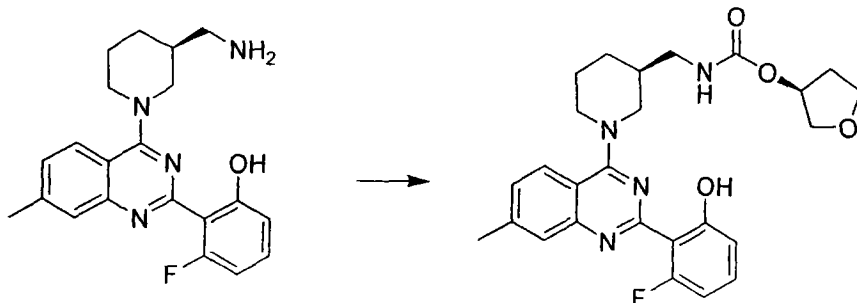


[1536] 在 N_2 气氛下, 将 2-(4-氯-7-甲基喹唑啉-2-基)-3-氟苯酚 (1.0g, 3.46mmol) 溶于 15ml 无水 CH_2Cl_2 , 利用冰浴冷却, 逐份加入 (S) 哌啶-3-基甲基-氨基甲酸叔丁基酯/草酸 (1.16g, 3.81mmol)、继之以三乙胺 (1.05g, 1.45ml, 10.4mmol)。使反应升温至室温, 1.5 小时后完全。使混合物在 CH_2Cl_2 与 H_2O 之间分配, 分离, 水层再用 CH_2Cl_2 萃取一次。合并有机萃取液, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩至黄色固体。将该固体悬浮在 40ml CH_2Cl_2 中, 加入 20ml TFA。1 小时后反应完全。在真空中除去溶剂和过量 TFA, 将残余物重新溶于 CH_2Cl_2 , 用 1M NaOH 溶液调节 pH 至 7。使反应在 CH_2Cl_2 与 H_2O 之间分配, 分离, 水层再用 CH_2Cl_2 萃取一次。合并有机萃取液, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 得到 2-(4-((S)-3-(氨基甲基)哌

啉-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)-3-氟苯酚(900mg, 71%总收率), 为黄色固体。LC/MS: m/z 367.3 (M+H)⁺ 于 1.35min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA))。

[1537] (S)-四氢呋喃-3-基((S)-1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯

[1538]

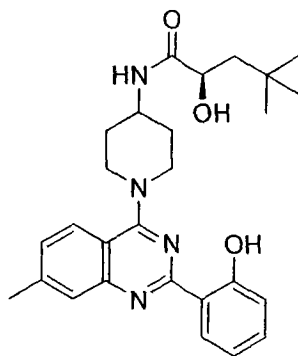


[1539] 将 2-(4-((S)-3-(氨基甲基)哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)-3-氟苯酚(40mg, 0.11mmol) 溶于无水 DMF (800 μ L), 冷却至 0°C, 然后滴加 (S)-四氢呋喃-3-基氯甲酸酯(16.3mg, 0.12mmol) 的 DMF (100 μ L) 溶液、继之以三乙胺(22mg, 30.3 μ L, 0.218mmol)。使反应升温至室温, 2h 后反应完全。混合物用反相 HPLC 纯化(10% -99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA)), 得到 (S)-四氢呋喃-3-基((S)-1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯, 为 TFA 盐。LC/MS: m/z 481.1 (M+H)⁺ 于 2.17min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA))。

[1540] 实施例 232

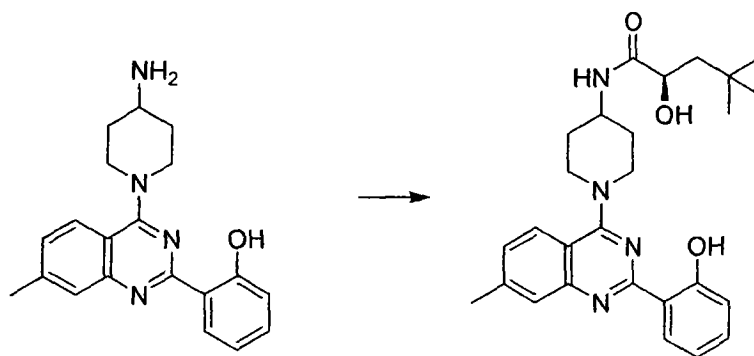
[1541] (2R)-2-羟基-N-(1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)-4, 4-二甲基戊酰胺

[1542]



[1543] (2R)-2-羟基-N-(1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)-4, 4-二甲基戊酰胺

[1544]

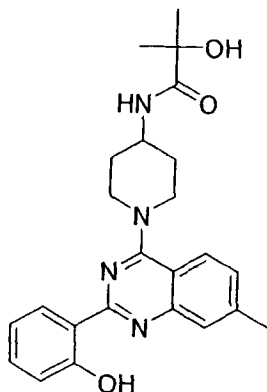


[1545] 将2-(4-(4-氨基哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚(50mg, 0.15mmol)溶于DMF(1ml), 冷却至0℃。加入(2R)-羟基-4,4-二甲基-戊酸(26.3mg, 0.18mmol), 继之以加入三乙胺(42 μL, 0.3mmol)。10分钟后一次性加入HATU(6mg, 0.18mmol)。将反应在0℃下搅拌10分钟, 然后升温至室温。40分钟后反应完全, 过滤, 经过反相HPLC纯化(10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA)), 得到(2R)-2-羟基-N-(1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)-4,4-二甲基戊酰胺, 为TFA盐。LC/MS :m/z463.3(M+H)⁺于2.58min(10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA))。

[1546] 实施例 233

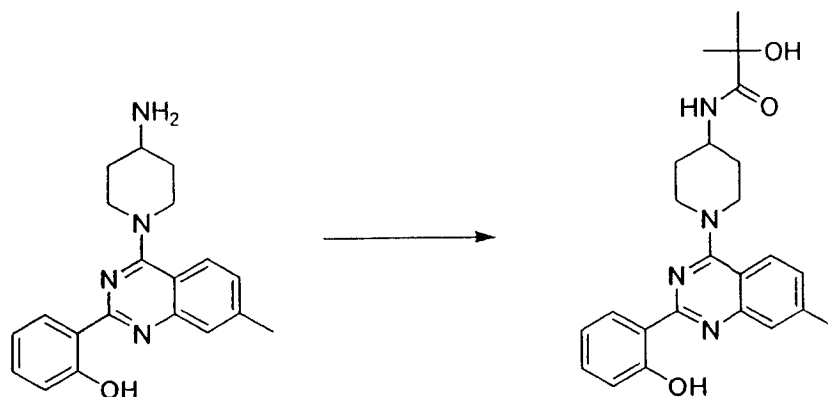
[1547] 2-羟基-N-(1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)-2-甲基丙酰胺

[1548]



[1549] 2-羟基-N-(1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)-2-甲基丙酰胺

[1550]

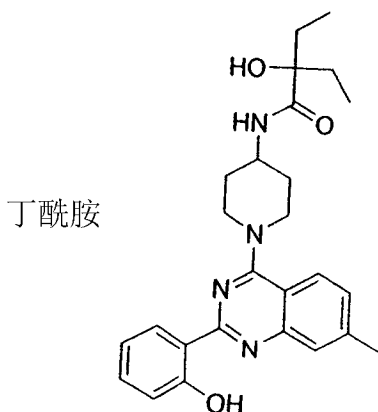


[1551] 向2-羟基-2-甲基丙酸(28mg, 0.27mmol)加入2-(4-(4-氨基哌啶-1-基)-7-甲

基喹唑啉-2-基)苯酚(0.07g,0.21mmol)的DMF(0.5ml)溶液,继之以加入三乙胺(0.058ml,0.42mmol)和HATU(0.103g,0.273mmol)的DMF(0.5ml)溶液。将反应搅拌过夜,过滤,利用反相HPLC纯化(10%-99%CH₃CN(0.035%TFA)/H₂O(0.05%TFA)),得到2-羟基-N-(1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)-2-甲基丙酰胺,为TFA盐。LC/MS:m/z421.2(M+H)⁺于2.17min(10%-99%CH₃CN(0.035%TFA)/H₂O(0.05%TFA))

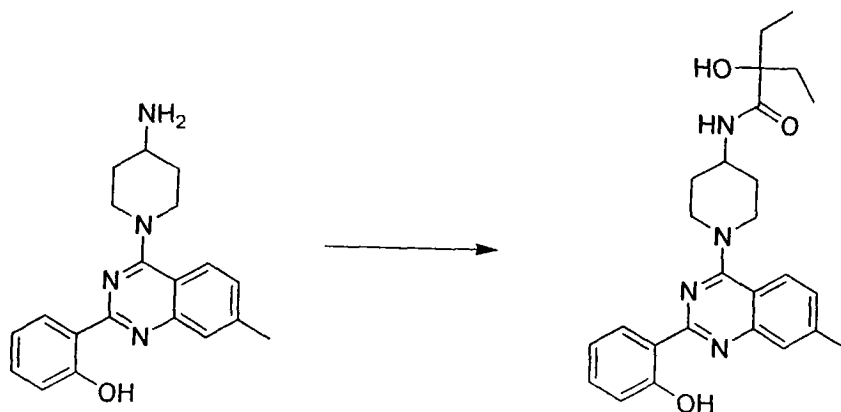
[1552] 实施例 234

[1553] 2-乙基-2-羟基-N-(1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)



[1554] 2-乙基-2-羟基-N-(1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)丁酰胺

[1555]

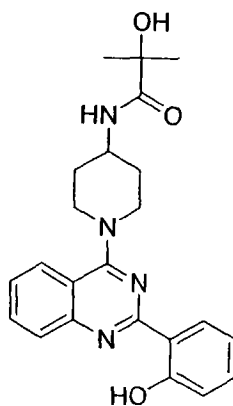


[1556] 向2-乙基-2-羟基丁酸(36mg,0.27mmol)加入2-(4-(4-氨基哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚(0.07g,0.21mmol)的DMF(0.5ml)溶液,继之以加入三乙胺(0.058ml,0.42mmol)和HATU(0.103g,0.273mmol)的DMF(0.5ml)溶液。将反应搅拌过夜,过滤,利用反相HPLC纯化(10%-99%CH₃CN(0.035%TFA)/H₂O(0.05%TFA)),得到2-乙基-2-羟基-N-(1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)丁酰胺,为TFA盐。LC/MS:m/z449.2(M+H)⁺于2.42min(10%-99%CH₃CN(0.035%TFA)/H₂O(0.05%TFA))

[1557] 实施例 235

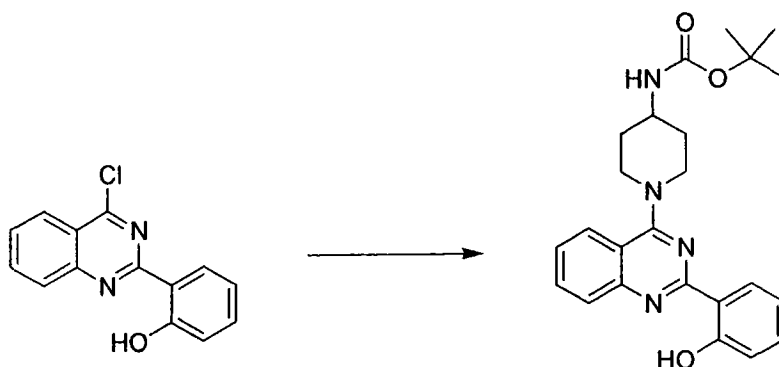
[1558] 2-羟基-N-(1-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)-2-甲基丙酰胺

[1559]



[1560] 叔丁基 1-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌啶-4-基氨基甲酸酯

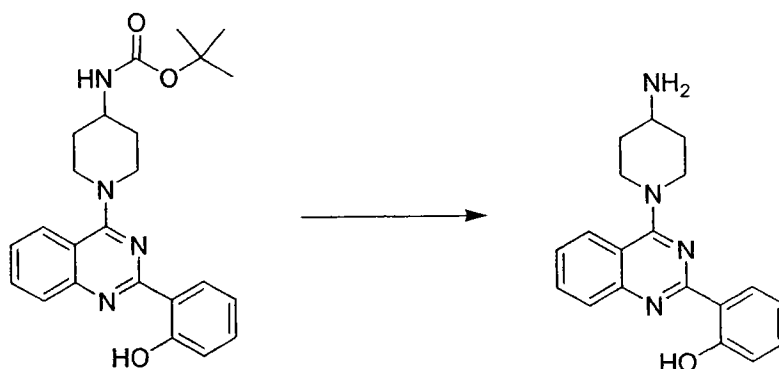
[1561]



[1562] 在 0℃ 和 N_2 气氛下, 向 2-(4-氯喹唑啉-2-基)苯酚 (2.0g, 7.79mmol) 的 CH_2Cl_2 (25ml) 悬液滴加叔丁基哌啶-4-基氨基甲酸酯 (2.08g, 10.13mmol) 与三乙胺 (2.20ml, 15.8mmol) 的 CH_2Cl_2 (10ml) 溶液。将反应搅拌过夜, 用水淬灭, 用 CH_2Cl_2 萃取, 合并有机层, 经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 浓缩, 得到叔丁基 1-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌啶-4-基氨基甲酸酯 (3.27g, 100% - 溶剂残余物)。LC/MS: m/z 421.3 ($M+H$)⁺ 于 2.70min (10% - 99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))

[1563] 2-(4-(4-氨基哌啶-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚

[1564]

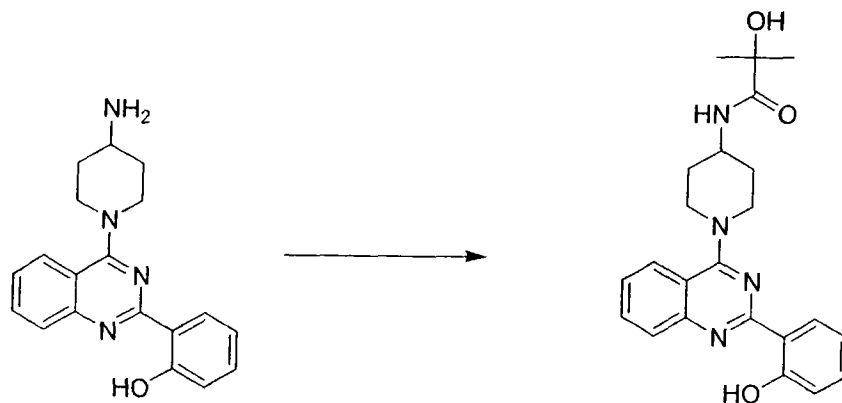


[1565] 向叔丁基 1-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌啶-4-基氨基甲酸酯 (3.27g, 8.09mmol) 的 CH_2Cl_2 (75ml) 溶液加入 TFA (50ml)。45 分钟后反应完全。在真空中蒸发溶剂后, 将粗产物用 CH_2Cl_2 稀释, 加入 1N NaOH 水溶液中和。分离各层, 水层用 CH_2Cl_2 萃取 (2×15ml)。合并有机层, 经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 浓缩, 得到 2-(4-(4-氨基哌啶-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚, 为固体 (2.09g, 84%)。LC/MS: m/z 321.3 ($M+H$)⁺ 于 1.28min (10% - 99%

CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))

[1566] 2-羟基-N-(1-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)-2-甲基丙酰胺

[1567]

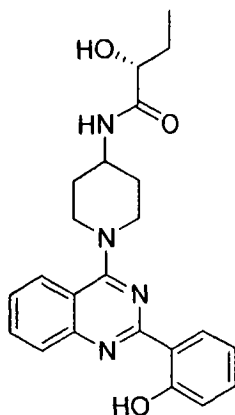


[1568] 向 2-羟基-2-甲基丙酸 (27mg, 0.28mmol) 加入 2-(4-(4-氨基哌啶-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚 (0.07g, 0.22mmol) 的 DMF (0.5ml) 溶液, 继之以加入三乙胺 (0.061ml, 0.44mmol) 和 HATU (0.107g, 0.284mmol) 的 DMF (0.5ml) 溶液。将反应搅拌过夜, 过滤, 利用反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 2-羟基-N-(1-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)-2-甲基丙酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS : m/z 407.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.04min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))

[1569] 实施例 236

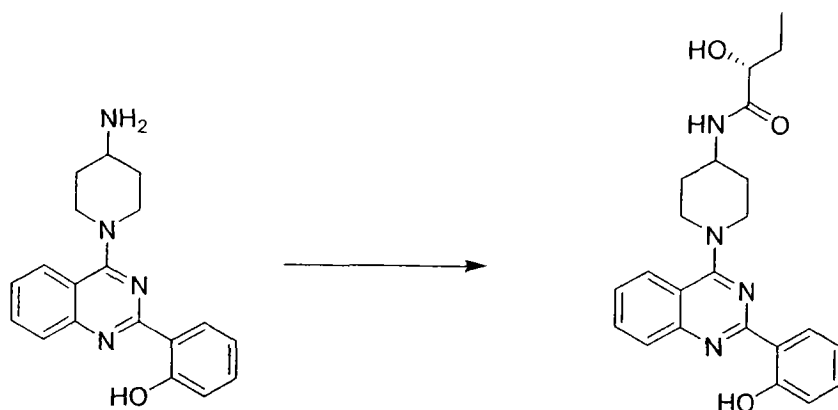
[1570] (2R)-2-羟基-N-(1-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)丁酰胺

[1571]



[1572] (2R)-2-羟基-N-(1-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)丁酰胺

[1573]

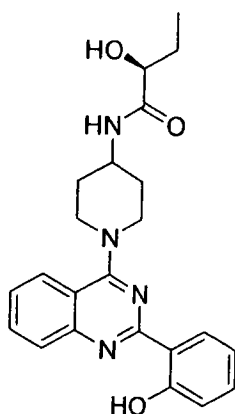


[1574] 向 (R)-2-羟基丁酸 (30mg, 0.28mmol) 加入 2-(4-(4-氨基哌啶-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚 (0.07g, 0.22mmol) 的 DMF (0.5ml) 溶液, 继之以加入三乙胺 (0.061ml, 0.44mmol) 和 HATU (0.107g, 0.284mmol) 的 DMF (0.5ml) 溶液。将反应搅拌过夜, 过滤, 利用反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA)), 得到 (2R)-2-羟基-N-(1-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)丁酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z 407.3 (M+H)⁺ 于 2.08min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA))

[1575] 实施例 237

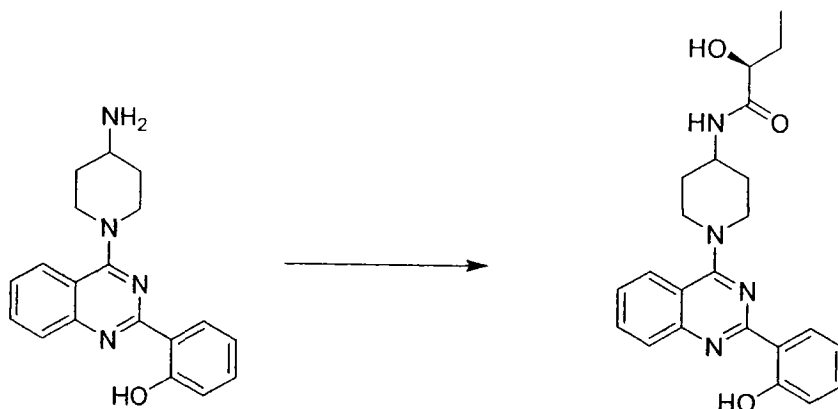
[1576] (2S)-2-羟基-N-(1-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)丁酰胺

[1577]



[1578] (2S)-2-羟基-N-(1-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)丁酰胺

[1579]



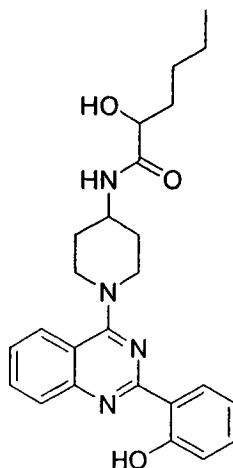
[1580] 向 (S)-2-羟基丁酸 (30mg, 0.28mmol) 加入 2-(4-(4-氨基哌啶-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚 (0.07g, 0.22mmol) 的 DMF (0.5ml) 溶液, 继之以加入三乙胺 (0.061ml,

0.44mmol) 和 HATU(0.107g, 0.284mmol) 的 DMF(0.5ml) 溶液。将反应搅拌过夜, 过滤, 利用反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)), 得到 (2S)-2-羟基-N-(1-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)丁酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z 407.3(M+H)⁺ 于 2.09 min(10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

[1581] 实施例 238

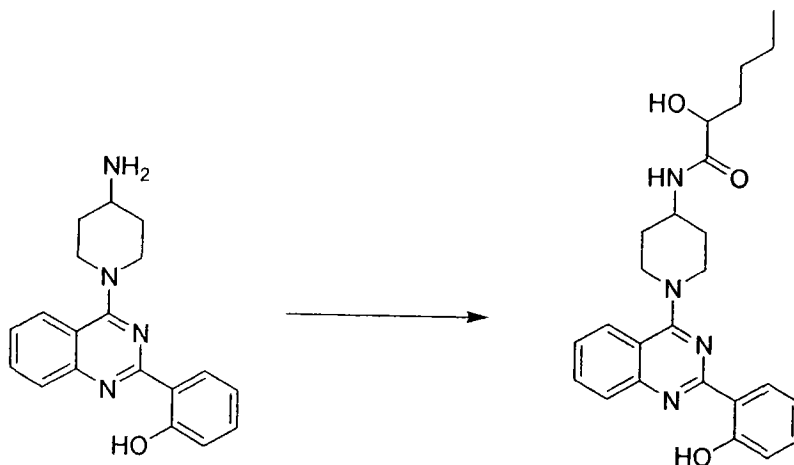
[1582] 2-羟基-N-(1-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)己酰胺

[1583]



[1584] 2-羟基-N-(1-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)己酰胺

[1585]



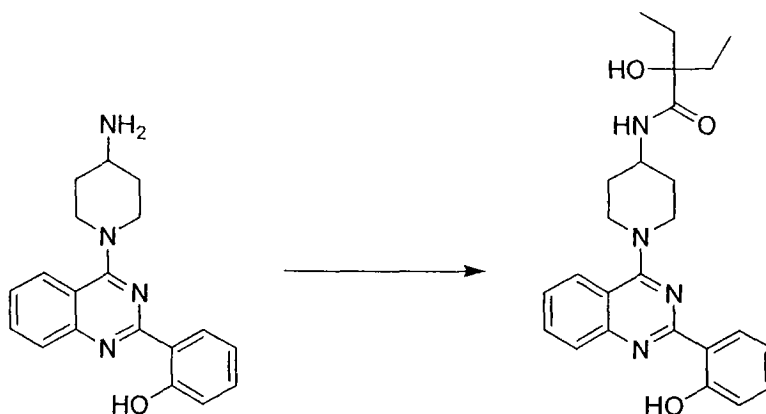
[1586] 向 2-羟基己酸 (38mg, 0.28mmol) 加入 2-(4-(4-氨基哌啶-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚 (0.07g, 0.22mmol) 的 DMF(0.5ml) 溶液, 继之以加入三乙胺 (0.061ml, 0.44mmol) 和 HATU(0.107g, 0.284mmol) 的 DMF(0.5ml) 溶液。将反应搅拌过夜, 过滤, 利用反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)), 得到 2-羟基-N-(1-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)己酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z 435.3(M+H)⁺ 于 2.4min(10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))

[1587] 实施例 239

[1588] 2-(三氟甲基)-2-羟基-N-(1-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)丙酰胺

[1589]

[1596] 2-乙基-2-羟基-N-(1-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)丁酰胺
[1597]

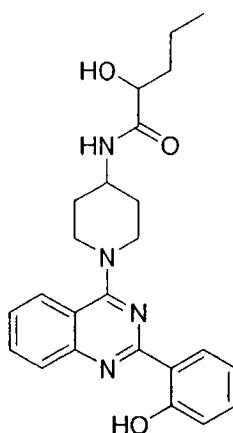


[1598] 向 2-乙基-2-羟基丁酸 (3mg, 0.28mmol) 加入 2-(4-(4-氨基哌啶-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚 (0.07g, 0.22mmol) 的 DMF (0.5ml) 溶液, 继之以加入三乙胺 (0.061ml, 0.44mmol) 和 HATU (0.107g, 0.284mmol) 的 DMF (0.5ml) 溶液。将反应搅拌过夜, 过滤, 利用反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA)), 得到 2-乙基-2-羟基-N-(1-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)丁酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS: m/z 435.5 (M+H)⁺ 于 2.29min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA))。

[1599] 实施例 241

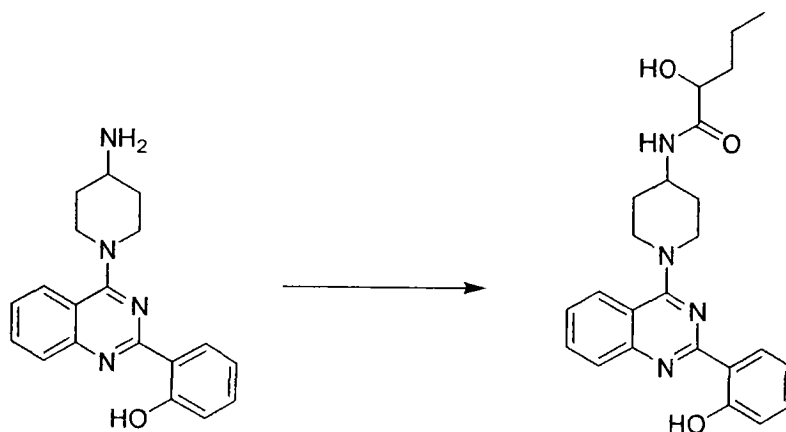
[1600] 2-羟基-N-(1-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)戊酰胺

[1601]



[1602] 2-羟基-N-(1-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)戊酰胺

[1603]

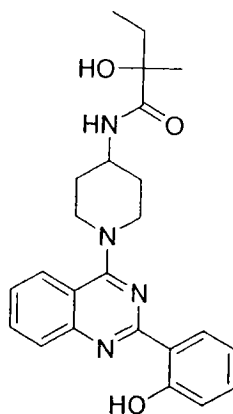


[1604] 向 2-羟基戊酸 (34mg, 0.28mmol) 加入 2-(4-(4-氨基哌啶-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚 (0.07g, 0.22mmol) 的 DMF (0.5ml) 溶液, 继之以加入三乙胺 (0.061ml, 0.44mmol) 和 HATU (0.107g, 0.284mmol) 的 DMF (0.5ml) 溶液。将反应搅拌过夜, 过滤, 利用反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA)), 得到 2-羟基-N-(1-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)戊酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z 421.1 (M+H)⁺ 于 2.24min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA))。

[1605] 实施例 242

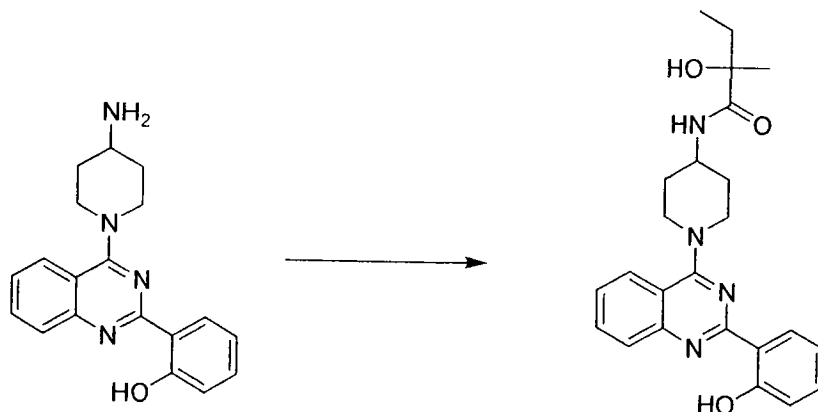
[1606] 2-羟基-N-(1-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)-2-甲基丁酰胺

[1607]



[1608] 2-羟基-N-(1-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)-2-甲基丁酰胺

[1609]



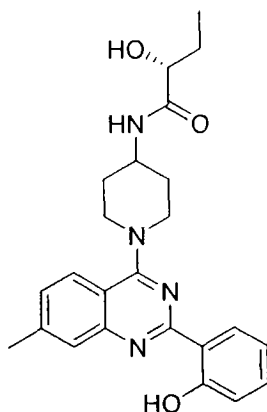
[1610] 向 2-羟基-2-甲基丁酸 (34mg, 0.28mmol) 加入 2-(4-(4-氨基哌啶-1-基)喹唑啉-2-基)苯酚 (0.07g, 0.22mmol) 的 DMF (0.5ml) 溶液, 继之以加入三乙胺 (0.061ml,

0.44mmol) 和 HATU(0.107g,0.284mmol) 的 DMF(0.5ml) 溶液。将反应搅拌过夜,过滤,利用反相 HPLC 纯化(10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)),得到 2-羟基-N-(1-(2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)-2-甲基丁酰胺,为 TFA 盐。LC/MS : m/z 421.3($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.18min(10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))

[1611] 实施例 243

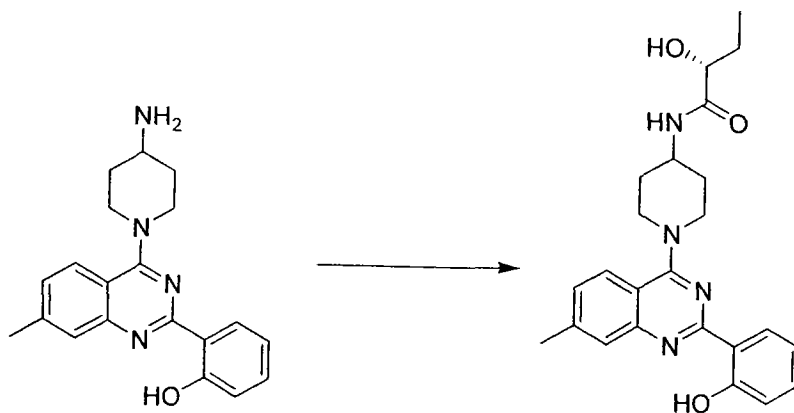
[1612] (2R)-2-羟基-N-(1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)丁酰胺

[1613]



[1614] (2R)-2-羟基-N-(1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)丁酰胺

[1615]

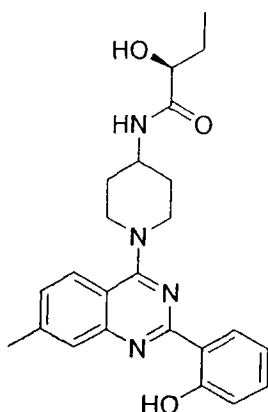


[1616] 向 (R)-2-羟基丁酸(28mg,0.27mmol) 加入 2-(4-(4-氨基哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚(0.07g,0.21mmol) 的 DMF(0.5ml) 溶液,继之以加入三乙胺(0.058ml,0.42mmol) 和 HATU(0.103g,0.273mmol) 的 DMF(0.5ml) 溶液。将反应搅拌过夜,过滤,利用反相 HPLC 纯化(10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)),得到 (2R)-2-羟基-N-(1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)丁酰胺,为 TFA 盐。LC/MS : m/z 421.3($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.18min(10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))

[1617] 实施例 244

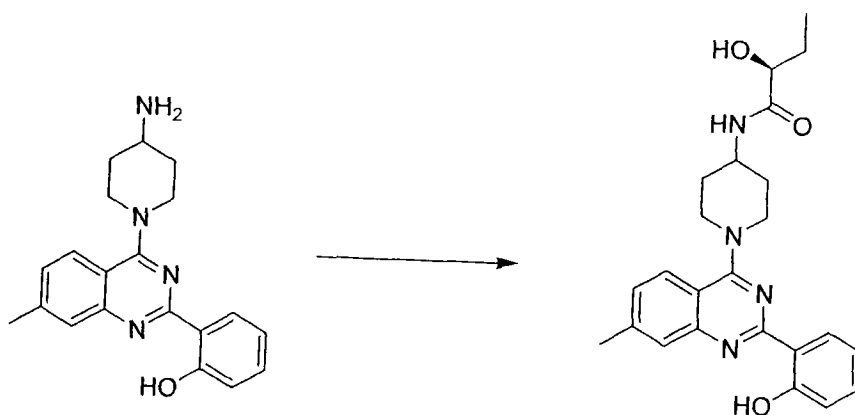
[1618] (2S)-2-羟基-N-(1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)丁酰胺

[1619]



[1620] (2S)-2-羟基-N-(1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)丁酰胺

[1621]

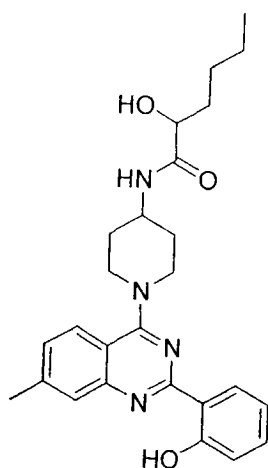


[1622] 向(S)-2-羟基丁酸(28mg, 0.27mmol)加入2-(4-(4-氨基哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚(0.07g, 0.21mmol)的DMF(0.5ml)溶液, 继之以加入三乙胺(0.058ml, 0.42mmol)和HATU(0.103g, 0.273mmol)的DMF(0.5ml)溶液。将反应搅拌过夜, 然后过滤, 利用反相HPLC纯化(10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA)), 得到(2S)-2-羟基-N-(1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)丁酰胺, 为TFA盐。LC/MS: m/z 421.3 (M+H)⁺ 于 2.18min (10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA))

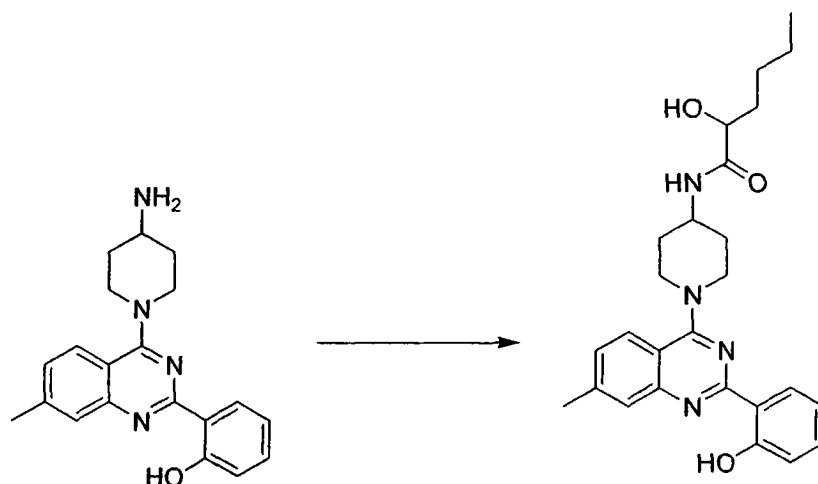
[1623] 实施例 245

[1624] 2-羟基-N-(1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)己酰胺

[1625]



[1626] 2-羟基-N-(1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)己酰胺
[1627]

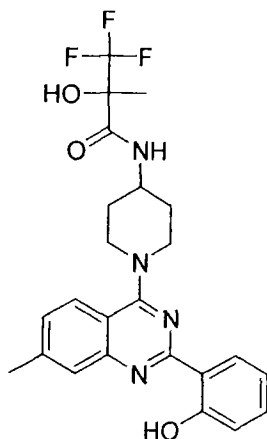


[1628] 向 2-羟基己酸 (36mg, 0.27mmol) 加入 2-(4-(4-氨基哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (0.07g, 0.21mmol) 的 DMF (0.5ml) 溶液, 继之以加入三乙胺 (0.058ml, 0.42mmol) 和 HATU (0.103g, 0.273mmol) 的 DMF (0.5ml) 溶液。将反应搅拌过夜, 过滤, 利用反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA)), 得到 2-羟基-N-(1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)己酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z 449.3 (M+H)⁺ 于 2.45min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA))

[1629] 实施例 246

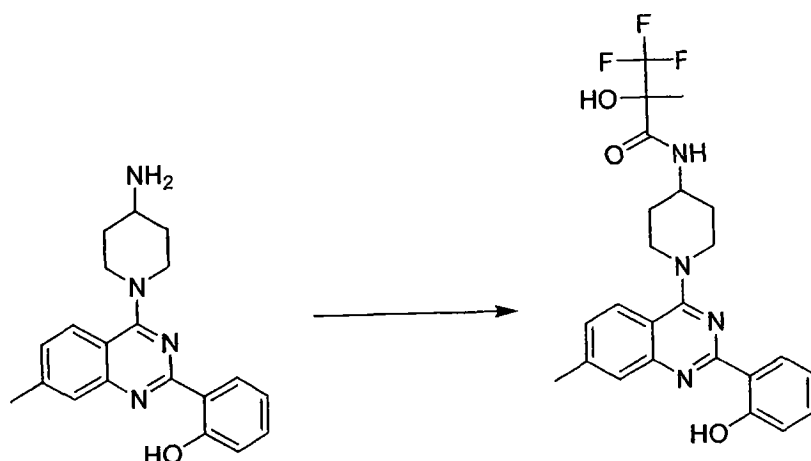
[1630] 2-(三氟甲基)-2-羟基-N-(1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)丙酰胺

[1631]



[1632] 2-(三氟甲基)-2-羟基-N-(1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)丙酰胺

[1633]

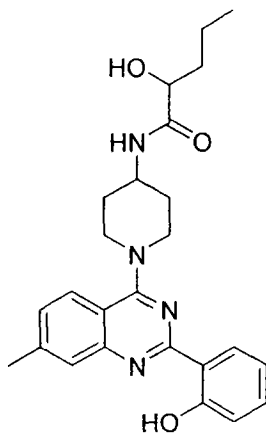


[1634] 向 2-(三氟甲基)-2-羟基丙酸 (43mg, 0.27mmol) 加入 2-(4-(4-氨基哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (0.07g, 0.21mmol) 的 DMF (0.5ml) 溶液, 继之以加入三乙胺 (0.058ml, 0.42mmol) 和 HATU (0.103g, 0.273mmol) 的 DMF (0.5ml) 溶液。将反应搅拌过夜, 过滤, 利用反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA)), 得到 2-(三氟甲基)-2-羟基-N-(1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)丙酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z 475.1 (M+H)⁺ 于 2.46min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA))

[1635] 实施例 247

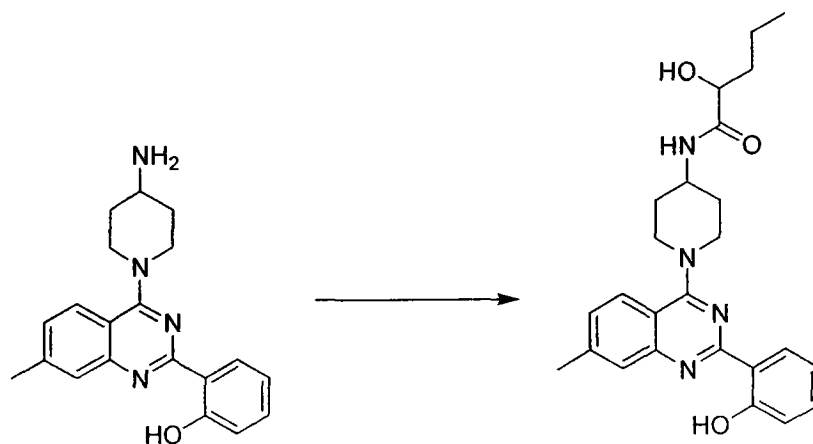
[1636] 2-羟基-N-(1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)戊酰胺

[1637]



[1638] 2-羟基-N-(1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)戊酰胺

[1639]

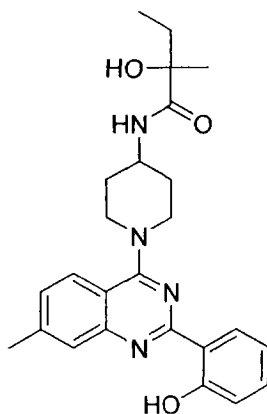


[1640] 向 2-羟基戊酸 (32mg, 0.27mmol) 加入 2-(4-(4-氨基哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (0.07g, 0.21mmol) 的 DMF (0.5ml) 溶液, 继之以加入三乙胺 (0.058ml, 0.42mmol) 和 HATU (0.103g, 0.273mmol) 的 DMF (0.5ml) 溶液。将反应搅拌过夜, 过滤, 利用反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 2-羟基-N-(1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)戊酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS: m/z 435.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.31min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))

[1641] 实施例 248

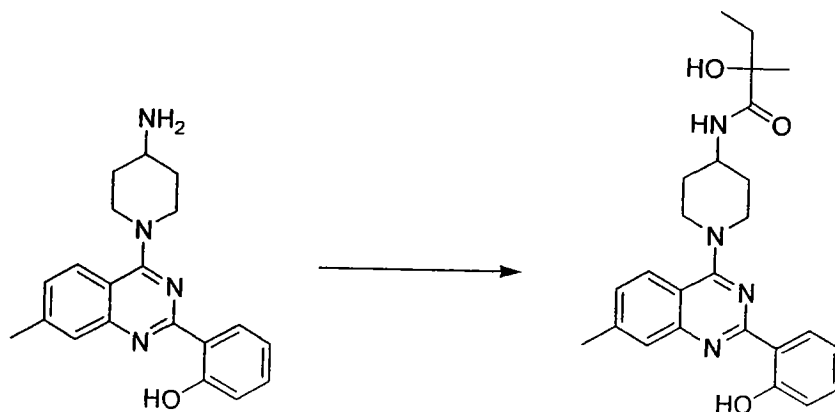
[1642] 2-羟基-N-(1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)-2-甲基丁酰胺

[1643]



[1644] 2-羟基-N-(1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)-2-甲基丁酰胺

[1645]

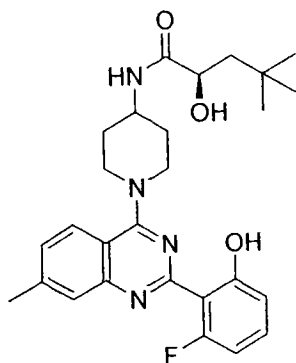


[1646] 向 2-羟基-2-甲基丁酸 (32mg, 0.27mmol) 加入 2-(4-(4-氨基哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基) 苯酚 (0.07g, 0.21mmol) 的 DMF (0.5ml) 溶液, 继之以加入三乙胺 (0.058ml, 0.42mmol) 和 HATU (0.103g, 0.273mmol) 的 DMF (0.5ml) 溶液。将反应搅拌过夜, 过滤, 利用反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) /H₂O (0.05% TFA)), 得到 2-羟基-N-(1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基) 哌啶-4-基)-2-甲基丁酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z 435.3 (M+H)⁺ 于 2.24min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) /H₂O (0.05% TFA))。

[1647] 实施例 249

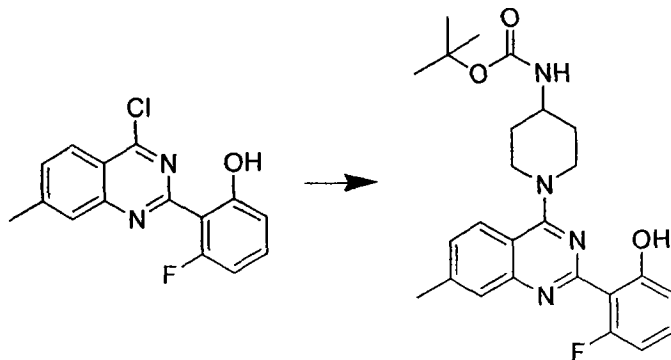
[1648] (2R)-N-(1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基) 哌啶-4-基)-2-羟基-4,4-二甲基戊酰胺

[1649]



[1650] 叔丁基 1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基) 哌啶-4-基氨基甲酸酯

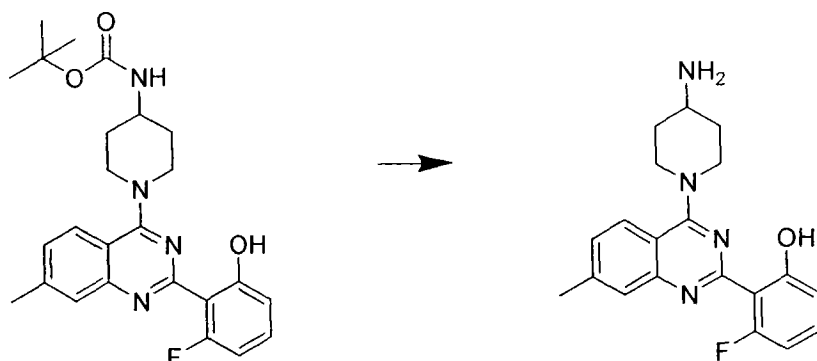
[1651]



[1652] 在 0℃ 下, 向 2-(4-氯-7-甲基喹唑啉-2-基)-3-氟苯酚 (700mg, 2.42mmol) 的 10ml CH₂Cl₂ 溶液加入三乙胺 (0.67ml, 4.8mmol), 继之以在 N₂ 气氛下加入叔丁基哌啶-4-基氨基甲酸酯 (630mg, 3.14mmol)。将反应逐渐升温至室温, 搅拌过夜。反应混合物然后用水淬灭, 分离各层。水层用 CH₂Cl₂ 萃取两次, 合并有机层, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 得到叔丁基 1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基) 哌啶-4-基氨基甲酸酯 (1.05g, 96%) LC/MS :m/z 453.3 (M+H)⁺ 于 2.60min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) /H₂O (0.05% TFA))

[1653] 2-(4-(4-氨基哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)-3-氟苯酚

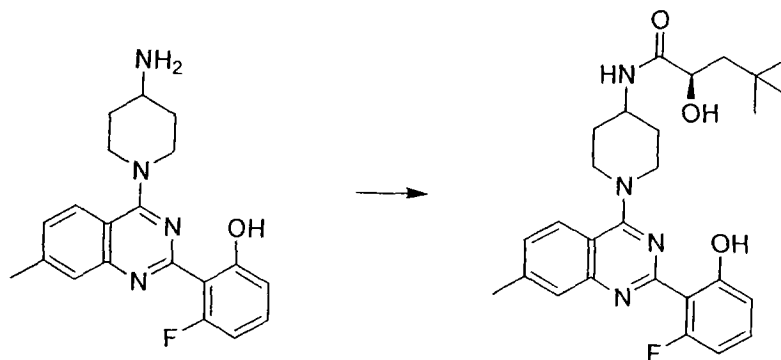
[1654]



[1655] 向叔丁基 1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基氨基甲酸酯 (1.05g, 2.3mmol) 的 20ml CH_2Cl_2 溶液缓慢加入 TFA (5ml)。将反应搅拌一小时, 然后蒸发至干。向残余物加入 CH_2Cl_2 , 反应用 1M NaOH 水溶液中和。水层用 CH_2Cl_2 萃取两次, 合并有机层, 经 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 得到 2-(4-(4-氨基哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)-3-氟苯酚 (0.75g, 92%)。LC/MS: m/z 353.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 1.35min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[1656] (2R)-N-(1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)-2-羟基-4,4-二甲基戊酰胺

[1657]

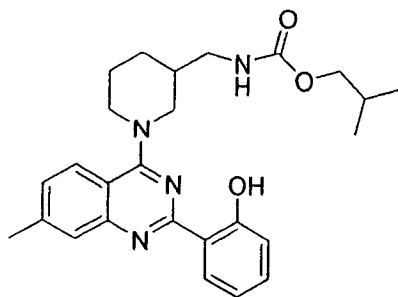


[1658] 在 0℃ 下, 向 2-(4-(4-氨基哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)-3-氟苯酚 (50mg, 0.14mmol) 的 1ml DMF 溶液加入 (R)-2-羟基-4,4-二甲基戊酸 (25mg, 0.17mmol), 继之以加入三乙胺 (29mg, 0.28mmol)。然后加入 HATU (65mg, 0.17mmol), 将反应在 0℃ 下搅拌另外 10 分钟, 然后升温至室温。40 分钟后反应完全, 过滤, 经过反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 (2R)-N-(1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)-2-羟基-4,4-二甲基戊酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS: m/z 481.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.42min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[1659] 实施例 250

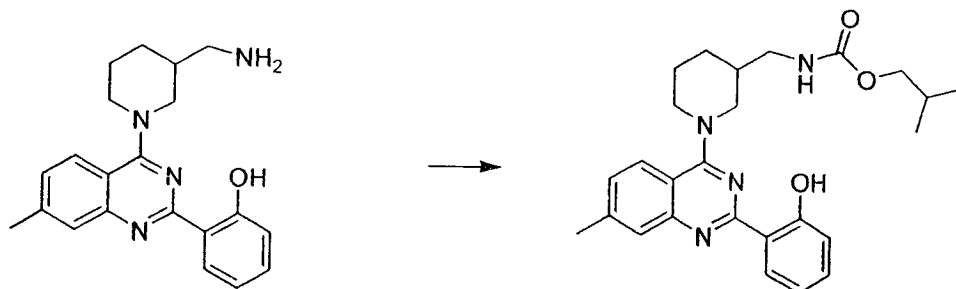
[1660] 异丁基 (1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯

[1661]



[1662] 异丁基 (1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯

[1663]

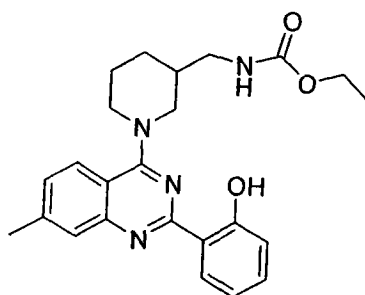


[1664] 将 2-(4-(3-(氨基甲基)哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (60mg, 0.17mmol) 溶于无水 DMF (1ml), 冷却至 0℃, 然后滴加异丁基氯甲酸酯 (27 μL, 0.2mmol) 的 DMF (100 μL) 溶液、继之以三乙胺 (35mg, 48 μL, 0.34mmol)。使反应升温至室温, 2h 后完全。经过反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA)), 得到异丁基 (1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z 449.5 (M+H)⁺ 于 2.77min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA))。

[1665] 实施例 251

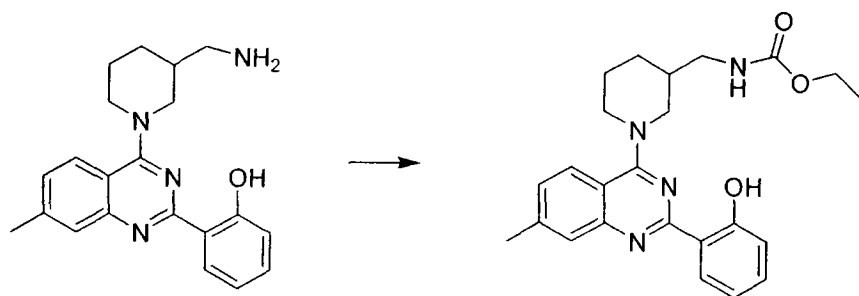
[1666] 乙基 (1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯

[1667]



[1668] 乙基 (1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯

[1669]

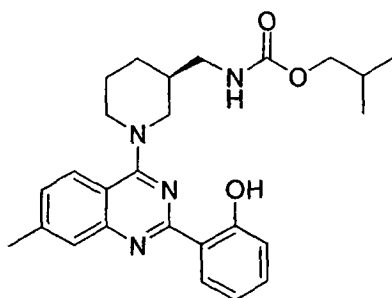


[1670] 将 2-(4-(3-(氨基甲基)哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (60mg, 0.17mmol) 溶于无水 DMF (1ml), 冷却至 0℃, 然后滴加乙基氯甲酸酯 (20 μL, 0.2mmol) 的 DMF (100 μL) 溶液, 继之以加入三乙胺 (35mg, 48 μL, 0.34mmol)。使反应升温至室温, 2h 后完全。经过反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) /H₂O (0.05% TFA)), 得到乙基 (1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z421.0 (M+H)⁺ 于 2.48min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) /H₂O (0.05% TFA))。

[1671] 实施例 252

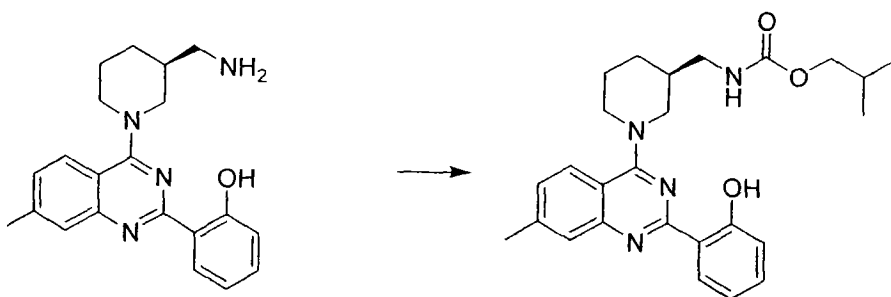
[1672] 异丁基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯

[1673]



[1674] 异丁基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯

[1675]

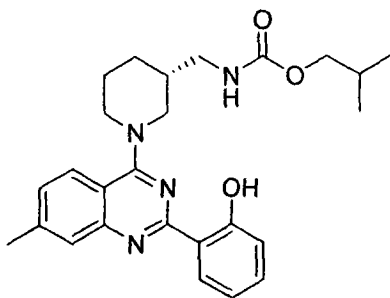


[1676] 将 2-(4-((S)-3-(氨基甲基)哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (60mg, 0.17mmol) 溶于无水 DMF (1ml), 冷却至 0℃, 然后滴加异丁基氯甲酸酯 (27 μL, 0.2mmol) 的 DMF (100 μL) 溶液, 继之以加入三乙胺 (35mg, 48 μL, 0.34mmol)。使反应升温至室温, 2h 后完全。经过反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) /H₂O (0.05% TFA)), 得到异丁基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z449.3 (M+H)⁺ 于 2.80min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) /H₂O (0.05% TFA))。

[1677] 实施例 253

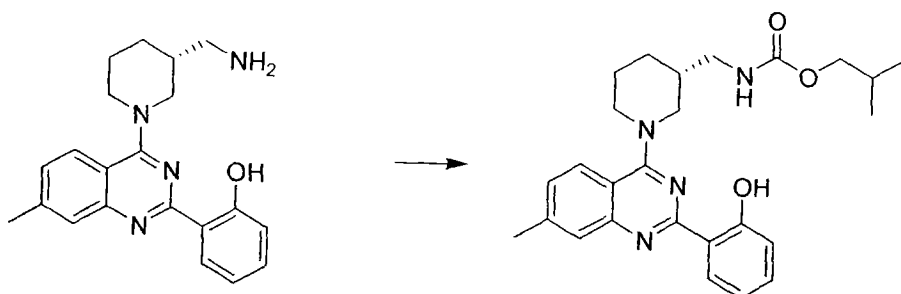
[1678] 异丁基 ((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯

[1679]



[1680] 异丁基 ((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯

[1681]

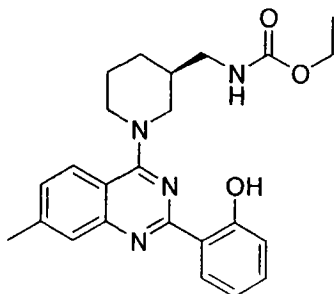


[1682] 将 2-(4-((R)-3-(氨基甲基)哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (60mg, 0.172mmol) 溶于无水 DMF (1ml), 冷却至 0℃, 然后滴加异丁基氯甲酸酯 (27 μL, 0.21mmol) 的 DMF (100 μL) 溶液, 继之以加入三乙胺 (35mg, 48 μL, 0.34mmol)。使反应升温至室温, 2h 后完全。经过反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA)), 得到异丁基 ((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z 449.3 (M+H)⁺ 于 2.78min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA))。

[1683] 实施例 254

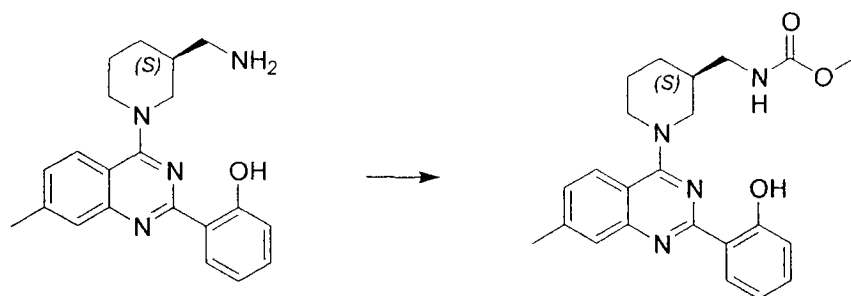
[1684] 乙基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯

[1685]



[1686] 乙基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯

[1687]

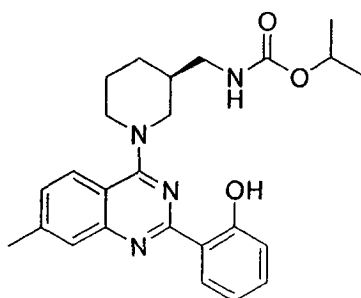


[1688] 将 2-(4-((S)-3-(氨基甲基)哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (35mg, 0.10mmol) 溶于无水 DMF (1ml), 冷却至 0℃, 然后滴加乙基氯甲酸酯 (10.5 μL, 0.11mmol) 的 DMF (100 μL) 溶液、继之以三乙胺 (20.2mg, 27.8 μL, 0.2mmol)。使反应升温至室温, 2h 后完全。经过反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA)), 得到乙基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z 421.1 (M+H)⁺ 于 2.50min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA))。

[1689] 实施例 255

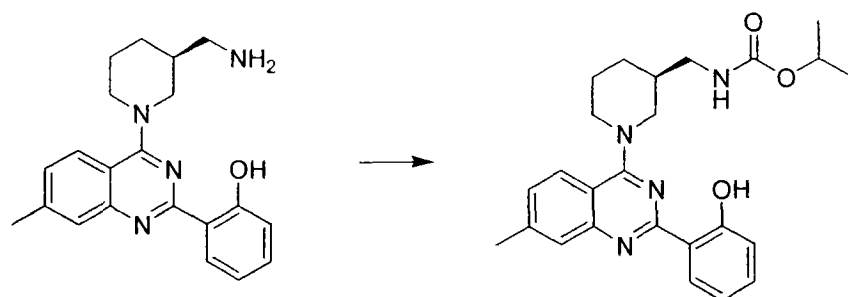
[1690] 异丙基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯

[1691]



[1692] 异丙基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯

[1693]

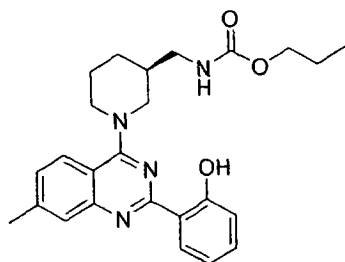


[1694] 将 2-(4-((S)-3-(氨基甲基)哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (35mg, 0.10mmol) 溶于无水 DMF (1ml), 冷却至 0℃, 然后滴加异丙基氯甲酸酯 (1M 甲苯溶液, 98.1mg, 110 μL, 0.11mmol) 的 DMF (100 μL) 溶液、继之以三乙胺 (20.2mg, 27.8 μL, 0.2mmol)。使反应升温至室温, 2h 后完全。经过反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA)), 得到异丙基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z 435.5 (M+H)⁺ 于 2.61min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA))。

[1695] 实施例 256

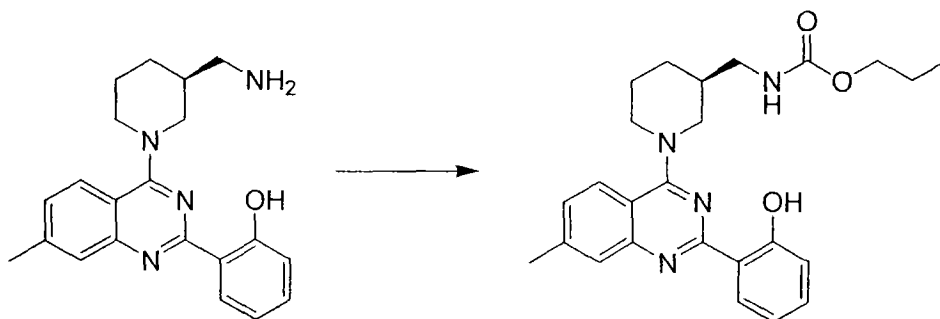
[1696] 丙基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯

[1697]



[1698] 丙基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯

[1699]

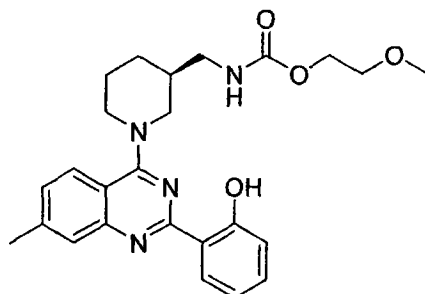


[1700] 将 2-(4-((S)-3-(氨基甲基)哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (35mg, 0.10mmol) 溶于无水 DMF (1ml), 冷却至 0℃, 然后滴加丙基氯甲酸酯 (12.4 μL, 0.11mmol) 的 DMF (100 μL) 溶液、继之以三乙胺 (20.2mg, 27.8 μL, 0.2mmol)。使反应升温至室温, 2h 后完全。经过反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA)), 得到丙基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z 435.5 (M+H)⁺ 于 2.61min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA))。

[1701] 实施例 257

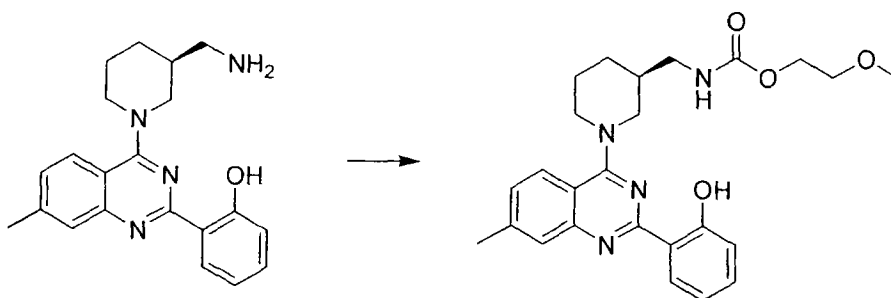
[1702] 2-甲氧基乙基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯

[1703]



[1704] 2-甲氧基乙基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯

[1705]

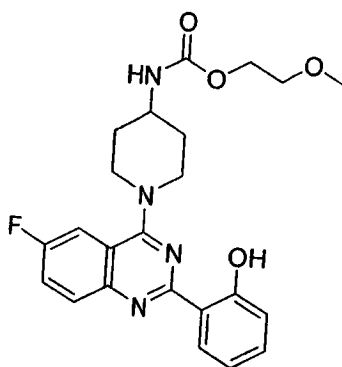


[1706] 将 2-(4-((S)-3-(氨基甲基)哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (35mg, 0.1mmol) 溶于无水 DMF (1ml), 冷却至 0℃, 然后滴加 2-甲氧基乙基氯甲酸酯 (11.6 μL, 0.1mmol) 的 DMF (100 μL) 溶液、继之以三乙胺 (20.2mg, 27.8 μL, 0.2mmol)。使反应升温至室温, 2h 后完全。经过反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA)), 得到 2-甲氧基乙基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z 451.1 (M+H)⁺ 于 2.34min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA))。

[1707] 实施例 258

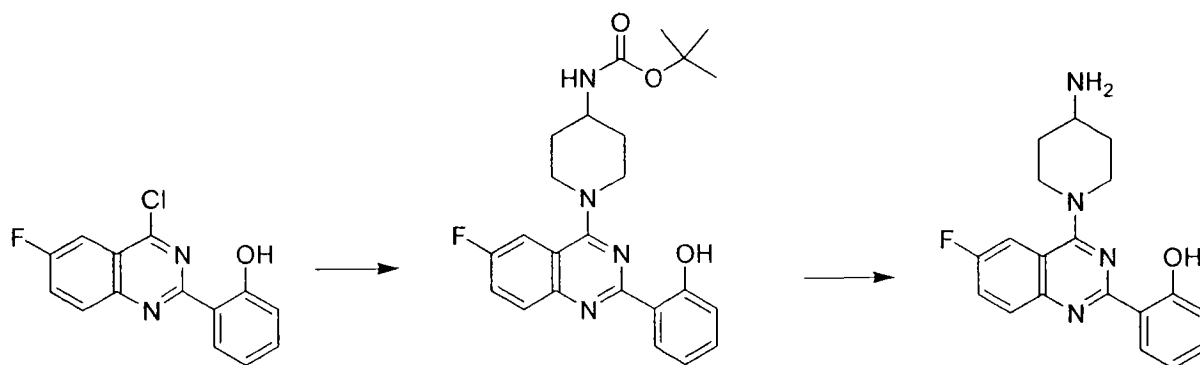
[1708] 2-甲氧基乙基 1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌啶-4-基氨基甲酸酯

[1709]



[1710] 2-(4-(4-氨基哌啶-1-基)-6-氟喹唑啉-2-基)苯酚

[1711]

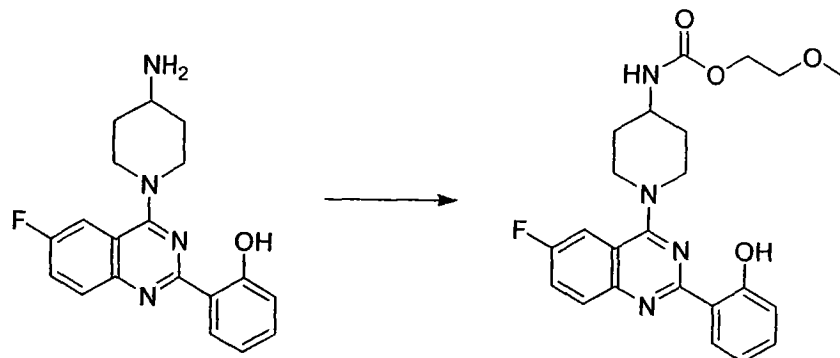


[1712] 向搅拌着的 2-(4-氯-6-氟喹唑啉-2-基)苯酚 (0.20g, 0.73mmol) 的 CH₂Cl₂ (5mL) 溶液滴加叔丁基哌啶-4-基氨基甲酸酯 (0.19g, 0.95mmol) 与三乙胺 (203 μL, 1.47mmol) 的 CH₂Cl₂ 溶液。将反应搅拌 3h, 然后用水淬灭。水层用 CH₂Cl₂ 萃取。合并有机层, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 得到叔丁基 1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌

啉-4-基氨基甲酸酯。将残余物溶于 10ml CH_2Cl_2 和 3ml TFA。将反应搅拌 2 小时,用 1.0M NaOH 水溶液中和。使混合物在 $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 之间分配,分离,水层用二氯甲烷萃取。合并有机层,经 MgSO_4 干燥,过滤,浓缩,得到 2-(4-(4-氨基哌啶-1-基)-6-氟喹唑啉-2-基)苯酚。LC/MS :m/z339.3 (M+H)⁺ 于 1.87min(10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))

[1713] 2-甲氧基乙基 1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌啶-4-基氨基甲酸酯

[1714]

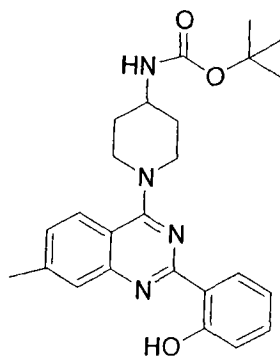


[1715] 将 2-(4-(4-氨基哌啶-1-基)-6-氟喹唑啉-2-基)苯酚 (50mg, 0.15mmol) 的 DMF (1ml) 溶液冷却至 -40°C (外部温度)。向其中滴加三乙胺 (41 μL , 30mg, 0.29mmol) 和 2-甲氧基乙基氯甲酸酯 (17 μL , 20mg, 0.15mmol) 的 100 μL DMF 溶液。使反应升温至室温,搅拌 2h。经由反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)), 得到 2-甲氧基乙基 1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)哌啶-4-基氨基甲酸酯, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z441.5 (M+H)⁺ 于 2.6min(10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))

[1716] 实施例 259

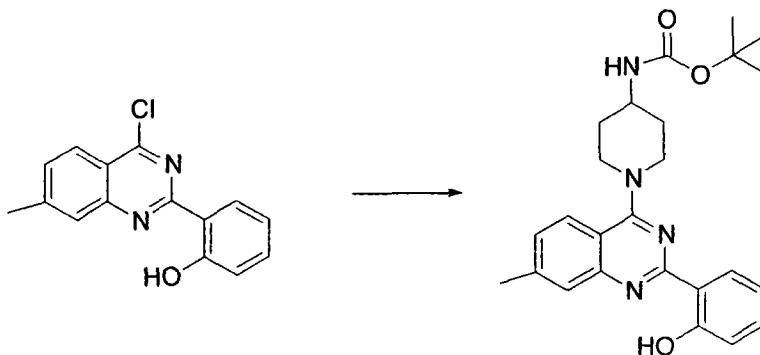
[1717] {1-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌啶-4-基}-氨基甲酸叔丁基酯

[1718]



[1719] {1-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌啶-4-基}-氨基甲酸叔丁基酯

[1720]

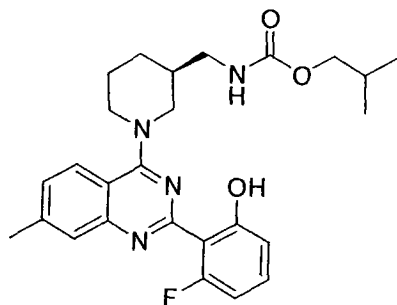


[1721] 向哌啶-4-基-氨基甲酸叔丁基酯 (887mg, 4.4mmol) 的 10ml CH_2Cl_2 溶液先后加入三乙胺 (720 μL , 5.2mmol) 和 2-(4-氯-7-甲基-喹唑啉-2-基)-苯酚 (1.0g, 3.7mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 2h, 然后用水和 CH_2Cl_2 稀释。分离有机层, 经 Na_2SO_4 干燥, 在减压下除去溶剂。残余物经由反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 {1-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌啶-4-基}-氨基甲酸叔丁基酯, 为 TFA 盐。LC/MS: m/z 435.2 (M+H)⁺ 于 3.03min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[1722] 实施例 260

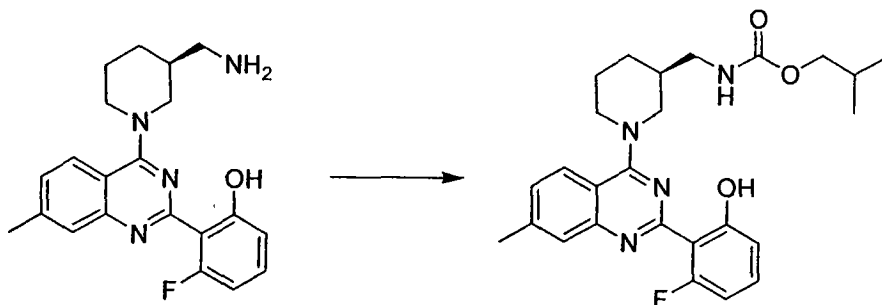
[1723] 异丁基 ((S)-1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯

[1724]



[1725] 异丁基 ((S)-1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯

[1726]



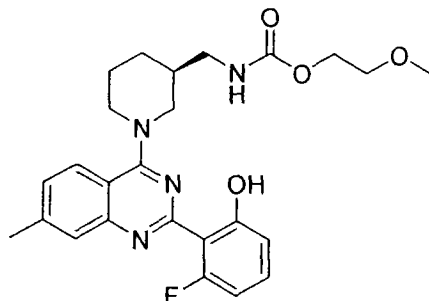
[1727] 在 0℃ 下, 向 2-(4-((S)-3-(氨基甲基)哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)-3-氟苯酚 (40mg, 0.11mmol) 的 DMF (400 μL) 溶液滴加异丁基氯甲酸酯 (15.7 μL , 0.12mmol) 的 DMF (400 μL) 溶液, 继之以加入三乙胺 (30 μL , 0.22mmol)。使反应升温至室温, 2h 后完全。经过反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到异丁基 ((S)-1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯,

为 TFA 盐。LC/MS :m/z467. 1 (M+H)⁺ 于 2.56min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) /H₂O (0.05% TFA))。

[1728] 实施例 261

[1729] 2-甲氧基乙基 ((S)-1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯

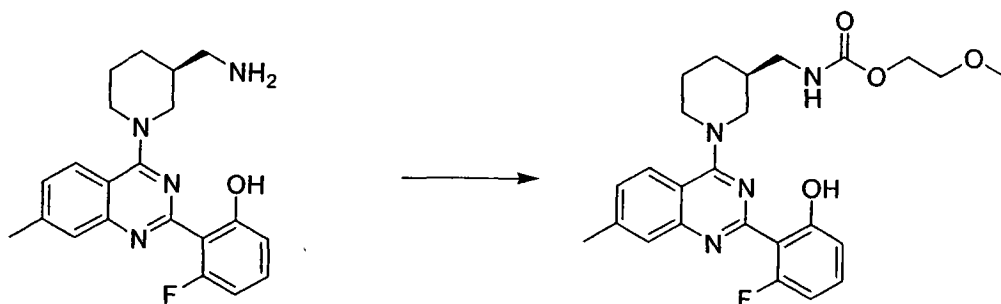
[1730]



[1731] 方法 A

[1732] 2-甲氧基乙基 ((S)-1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯

[1733]

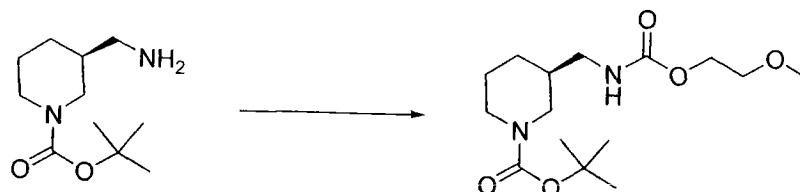


[1734] 在 0℃ 下,向 2-(4-((S)-3-(氨基甲基)哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)-3-氟苯酚 (40mg, 0.11mmol) 的 DMF (400 μL) 溶液滴加 2-甲氧基乙基氯甲酸酯 (12.6 μL, 0.11mmol) 的 DMF (400 μL) 溶液,继之以加入三乙胺 (30 μL, 0.22mmol)。使反应升温至室温,2h 后完全。经过反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) /H₂O (0.05% TFA)),得到 2-甲氧基乙基 ((S)-1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯,为 TFA 盐。LC/MS :m/z469. 1 (M+H)⁺ 于 2.20min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) /H₂O (0.05% TFA))。

[1735] 方法 B

[1736] 2-甲氧基乙基 ((S)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯

[1737]

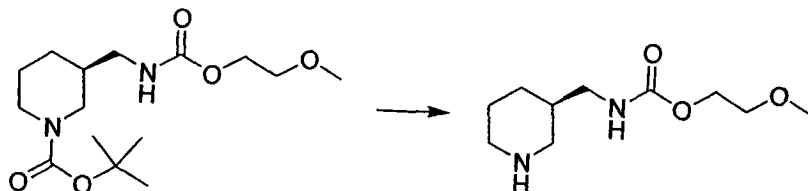


[1738] 在 -10℃ 下,向 (S)-叔丁基 3-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸酯 (500mg, 2.33mmol) 的 CH₂Cl₂ 溶液加入三乙胺 (650 μL, 4.66mmol),继之以滴加 2-甲氧基乙基氯甲酸酯 (325 μL,

2.79mmol)。将反应升温至室温,用水淬灭。水层用 CH_2Cl_2 萃取,合并萃取液,经 MgSO_4 干燥,过滤,蒸发。经由硅胶色谱纯化,用 0 至 10% EtOAc 的 CH_2Cl_2 溶液洗脱,得到 2-甲氧基乙基((S)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯(496mg,67%)。LC/MS :m/z 317.3(M+H)⁺ 于 2.56min(10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

[1739] 2-甲氧基乙基((R)-哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯

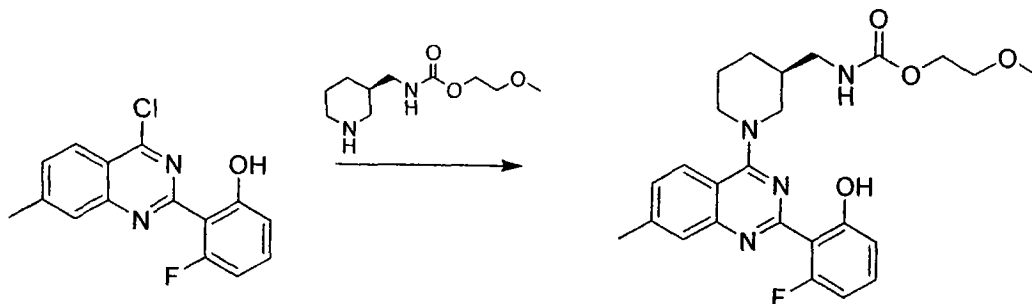
[1740]



[1741] 向 2-甲氧基乙基((S)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯(496mg,1.6mmol)的 10ml CH_2Cl_2 溶液加入 5ml TFA,将反应搅拌 1 小时。用 1N NaOH 溶液中和混合物后,用 CH_2Cl_2 萃取,合并有机层,经 MgSO_4 干燥,过滤,浓缩,得到 2-甲氧基乙基((R)-哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯(300mg,87%)无需进一步纯化即可使用。LC/MS :m/z 217.5(M+H)⁺ 于 0.49min(10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

[1742] 2-甲氧基乙基((S)-1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯

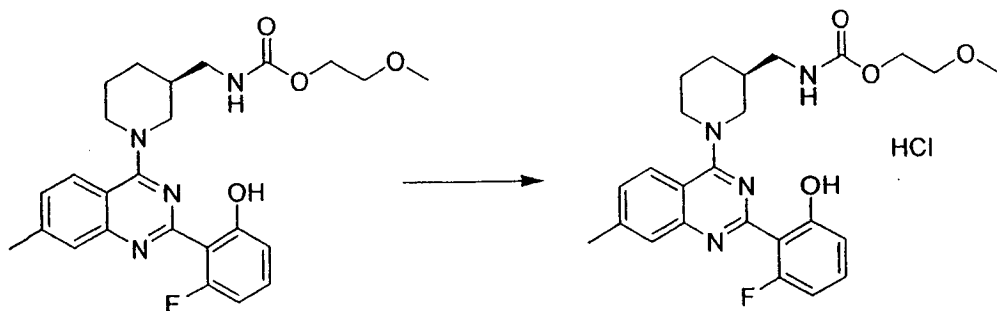
[1743]



[1744] 向 2-甲氧基乙基((R)-哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯(0.24g,1.1mmol)与 2-(4-氯-7-甲基喹唑啉-2-基)-3-氟苯酚(250mg,0.865mmol)的 CH_2Cl_2 溶液加入三乙胺(2.41ml,1.73mmol)。将反应在室温下搅拌 2h 后,用水淬灭,然后用 CH_2Cl_2 萃取。合并有机层,经 MgSO_4 干燥,过滤,浓缩。经由硅胶色谱纯化,用 0% -10% EtOAc 的 CH_2Cl_2 溶液洗脱,得到 2-甲氧基乙基((S)-1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯(357mg,88%)。LC/MS :m/z 469.5(M+H)⁺ 于 2.30min(10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

[1745] 2-甲氧基乙基((S)-1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯盐酸盐

[1746]

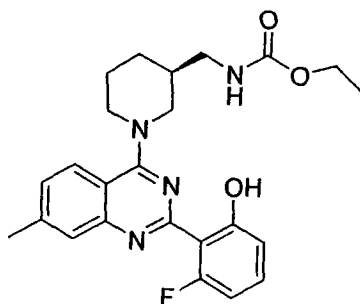


[1747] 在 N_2 气氛下, 向 ((S)-1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯 (352mg, 0.75mmol) 的 CH_2Cl_2 (3ml) 溶液滴加 2.0M HCl 醚溶液 (0.375ml, 0.75mmol)。继之以加入 20ml 醚, 引起 2-甲氧基乙基 ((S)-1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯盐酸盐 (350mg, 92%) 的沉淀, 然后过滤, 干燥。LC/MS: m/z 469.5 (M+H)⁺ 于 2.29min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)). ¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.97 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.45 (m, 3H), 6.89 (d, J = 8.3Hz, 1H), 6.82 (t, J = 9.5Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.03 (d, J = 2.7Hz, 2H), 3.47 (t, J = 4.6Hz, 4H), 3.24 (s, 3H), 2.99 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.89 (m, 3H), 1.70 (m, 1H), 1.38 (m, 1H)

[1748] 实施例 262

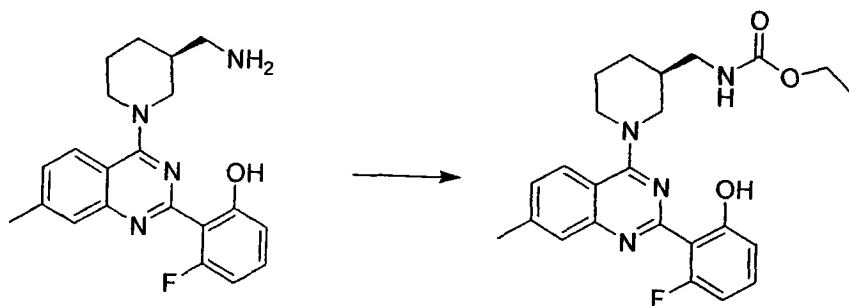
[1749] 乙基 ((S)-1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯

[1750]



[1751] 乙基 ((S)-1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯

[1752]



[1753] 方法 A

[1754] 在 0℃ 下, 向 2-(4-((S)-3-(氨基甲基)哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)-3-氟苯酚 (40mg, 0.11mmol) 的 DMF (400 μ L) 溶液滴加乙基氯甲酸酯 (10.4 μ L, 0.10mmol) 的 DMF (400 μ L) 溶液, 继之以加入三乙胺 (30 μ L, 0.22mmol)。使反应升温至室温, 2h 后完全。

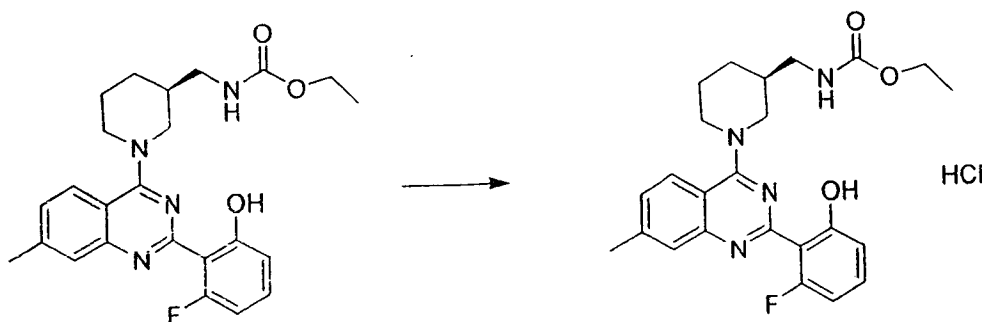
经过反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA)), 得到 2- 甲氧基乙基乙基 ((S)-1-(2-(2- 氟 -6- 羟基苯基)-7- 甲基喹唑啉-4- 基) 哌啶-3- 基) 甲基氨基甲酸酯, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z 439.5(M+H)⁺ 于 2.31min(10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA))。

[1755] 方法 B

[1756] 在室温下, 向搅拌着的 2-(4-((S)-3-(氨基甲基)哌啶-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)-3-氟苯酚 (200mg, 0.54mmol) 的 12ml THF 溶液加入二异丙基乙胺 (188 μL, 1.08mmol)。将混合物冷却至 -60℃, 滴加乙基氯甲酸酯 (52 μL, 0.54mmol) 的 0.6ml THF 溶液。使反应升温至室温后, 使混合物在 H₂O 与 CH₂Cl₂ 之间分配。分离各层, 水层再用 CH₂Cl₂ 萃取两次。合并有机层, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。经由硅胶色谱纯化, 用 0-10% EtOAc 的 50 : 50 己烷 : CH₂Cl₂ 洗脱, 得到乙基 ((S)-1-(2-(2- 氟 -6- 羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基) 哌啶-3-基) 甲基氨基甲酸酯 (92mg, 38%)。LC/MS :m/z 439.5(M+H)⁺ 于 2.40min(10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA))。

[1757] 乙基 ((S)-1-(2-(2- 氟 -6- 羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基) 哌啶-3-基) 甲基氨基甲酸酯盐酸盐

[1758]

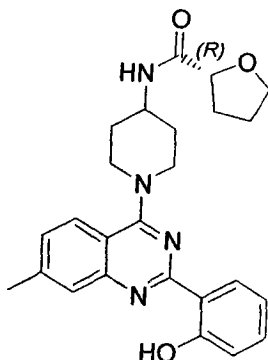


[1759] 在 N₂ 气氛下, 向乙基 ((S)-1-(2-(2- 氟 -6- 羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基) 哌啶-3-基) 甲基氨基甲酸酯 (89mg, 0.2mmol) 的 2ml CH₂Cl₂ 溶液加入醚 (10ml), 继之以滴加 2.0M HCl 醚溶液 (0.1ml, 0.2mmol), 导致乙基 ((S)-1-(2-(2- 氟 -6- 羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基) 哌啶-3-基) 甲基氨基甲酸酯盐酸盐的沉淀, 然后过滤, 干燥 (85mg, 90%)。LC/MS :m/z 439.5(M+H)⁺ 于 2.37min(10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA))。¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.26(d, J = 8.5Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 7.45(m, 2H), 6.81(m, 2H), 4.57(m, 2H), 3.89(m, 2H), 3.52(m, 1H), 3.36(m, 1H), 2.95(s, 2H), 2.52(s, 3H), 1.86(m, 3H), 1.66(m, 1H), 1.39(m, 1H), 1.07(t, J = 6.6Hz, 3H)。

[1760] 实施例 276

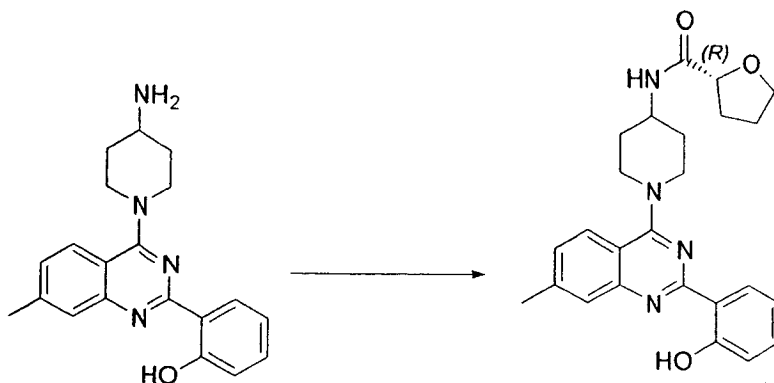
[1761] (R)- 四氢 - 呋喃 -2- 羧酸 {1-[2-(2- 羟基 - 苯基)-7- 甲基 - 喹唑啉-4- 基] - 哌啶-4- 基} - 酰胺

[1762]



[1763] (R)-四氢-呋喃-2-羧酸{1-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌啶-4-基}-酰胺

[1764]



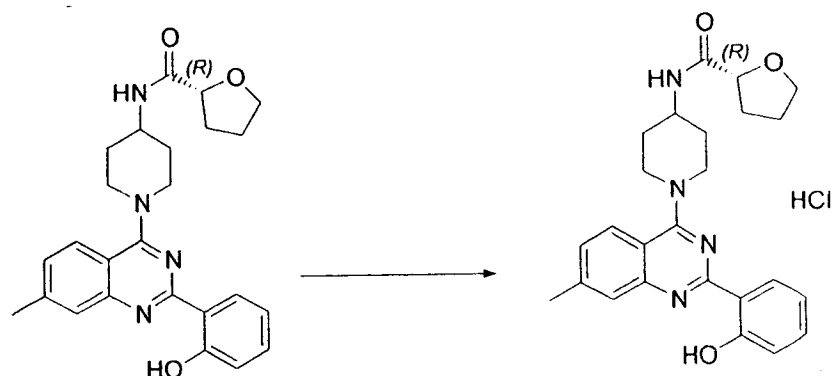
[1765] 方法A:将(R)-四氢呋喃-2-羧酸(23mg, 0.20mmol)和HATU(84mg, 0.22mmol)溶于0.75ml DMF, 然后加入三乙胺(40mg, 55 μ L, 0.40mmol)、立即继之以2-[4-(4-氨基-哌啶-1-基)-7-甲基-喹唑啉-2-基]-苯酚(67mg, 0.20mmol)。然后将反应在室温下搅拌30min, 用0.75ml 1:1 甲醇/DMSO稀释, 过滤, 经过反相HPLC纯化(2-99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)), 得到(R)-四氢-呋喃-2-羧酸{1-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌啶-4-基}-酰胺, 为TFA盐。LC/MS: m/z 433.2 ($\text{M}+\text{H}^+$) 于2.33min(10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

[1766] 方法B:将(R)-四氢呋喃-2-羧酸(193mg, 1.66mmol)溶于DMF(6ml), 继之以加入HATU(696mg, 1.83mmol)。然后将混合物在室温和 N_2 气氛下搅拌15min, 将2-[4-(4-氨基-哌啶-1-基)-7-甲基-喹唑啉-2-基]-苯酚(556mg, 1.66mmol)溶于DMF(8ml), 加入到该混合物中、继之以三乙胺(336mg, 0.463ml, 3.32mmol)。30min后, 在真空中除去DMF, 使粗产物在水与乙酸乙酯之间分配。分离水层, 用乙酸乙酯洗涤, 合并有机层, 经 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 得到粗产物, 为橙色的油。经由硅胶色谱纯化(20%乙酸乙酯/80% 1:1 CH_2Cl_2 :己烷), 得到纯的(R)-四氢呋喃-2-羧酸{1-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌啶-4-基}-酰胺(303mg, 42%)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.44(dd, J = 8.2, 1.5Hz, 1H), 7.90(d, J = 8.5Hz, 1H), 7.75(d, J = 8.3Hz, 1H), 7.67(s, 1H), 7.40-7.36(m, 2H), 6.97-6.93(m, 2H), 4.48-4.45(m, 2H), 4.20(dd, J = 8.2, 5.3Hz, 1H), 4.06-3.96(m, 1H), 3.88(dd, J = 14.3, 6.6Hz, 1H), 3.74(dd, J = 14.5, 6.7Hz, 1H), 3.43-3.32(m, 2H), 2.51(s, 3H), 2.16-2.07(m, 1H), 1.89-1.69(m, 7H)。 ^{13}C NMR(100MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 171.7, 162.8, 160.7, 159.5, 149.3, 144.1, 132.5, 129.0, 127.3, 125.7, 125.4,

118.9, 118.4, 117.2, 111.9, 77.6, 68.5, 48.3, 45.5, 31.3, 31.2, 30.0, 24.9, 21.2.

[1767] (R)-四氢-呋喃-2-羧酸 {1-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌啶-4-基}-酰胺盐酸盐

[1768]

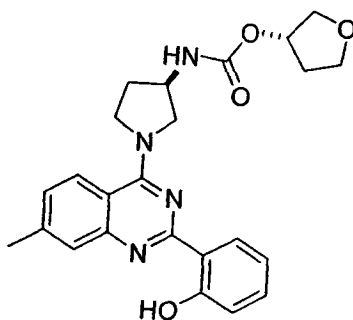


[1769] 将 (R)-四氢-呋喃-2-羧酸 {1-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌啶-4-基}-酰胺 (303mg, 0.701mmol) 溶于 9ml 2 : 1 无水醚 / 无水 CH_2Cl_2 , 滴加 2.0M HCl 醚溶液 (0.35ml, 0.70mmol), 产生白色沉淀, 过滤收集, 得到 (R)-四氢-呋喃-2-羧酸 {1-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-哌啶-4-基}-酰胺盐酸盐 (268mg, 82%). LC/MS :m/z 433.5 ($\text{M}+\text{H}^+$) 于 2.26min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)). ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.20 (dd, $J = 7.8, 1.2\text{Hz}$, 1H), 8.00 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 1H), 7.80-7.79 (m, 2H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 4.66-4.63 (m, 2H), 4.21 (dd, $J = 8.2, 5.2\text{Hz}$, 1H), 4.12-4.03 (m, 1H), 3.91-3.84 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.59 (t, $J = 12.3\text{Hz}$, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.16-2.05 (m, 1H), 1.97-1.94 (m, 2H), 1.89-1.72 (m, 5H).

[1770] 实施例 301

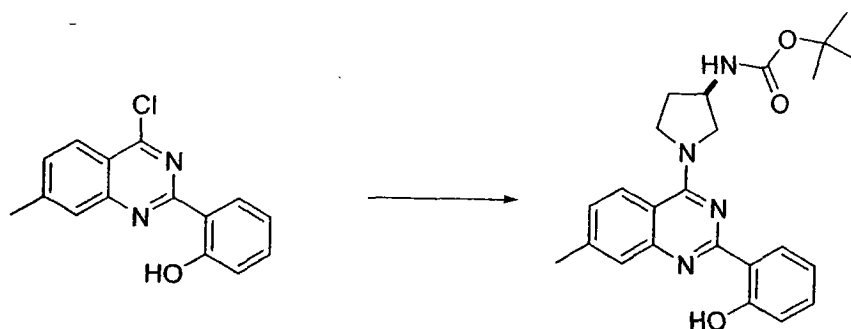
[1771] (S)-四氢呋喃-3-基 (R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸酯

[1772]



[1773] 叔丁基 (R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸酯

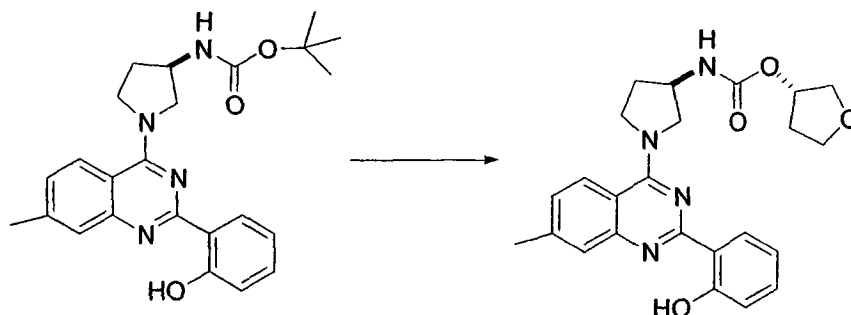
[1774]



[1775] 在室温下,向 2-(4-氯-7-甲基-喹唑啉-2-基)-苯酚 (644mg, 2.4mmol) 的 2.9ml DMF 溶液先后加入 (R)-吡咯烷-3-基-氨基甲酸叔丁基酯 (857mg, 4.6mmol) 和三乙胺 (662 μ L, 4.8mmol), 将反应混合物搅拌 12h。反应混合物用水 (10ml) 和 CH_2Cl_2 (10ml) 稀释。分离有机层,干燥 (Na_2SO_4), 残余物经过硅胶色谱纯化,用 25-85% 乙酸乙酯/己烷洗脱,得到叔丁基 (R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸酯 (856mg, 86%)。LC/MS :m/z421 (M+H)⁺ 于 2.82min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

[1776] (S)-四氢呋喃-3-基 (R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸酯

[1777]



[1778] 方法 A

[1779] 在室温下,向叔丁基 (R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸酯 (850mg, 2.02mmol) 加入 4ml 1:1TFA: CH_2Cl_2 。将反应混合物搅拌 50min, 用 20ml CH_2Cl_2 稀释,用 15ml 饱和 NaHCO_3 溶液洗涤。分离有机层,经 Na_2SO_4 干燥,在减压下除去溶剂,得到 (R)-2-[4-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-7-甲基-喹唑啉-2-基]-苯酚,为油,无需进一步纯化即可使用。

[1780] 向 45.9mg (0.14mmol) 来自上步工艺的胺加入 570 μ L CH_2Cl_2 ,将溶液冷却至 0℃。向该溶液先后加入 24 μ L (0.17mmol) 三乙胺和 19.4mg (0.13mmol) (S)-四氢-呋喃-3-醇氯甲酸酯。将反应混合物在 0℃ 下搅拌 45min,用水和 CH_2Cl_2 (10ml) 稀释。分离有机层,经 Na_2SO_4 干燥,在减压下除去溶剂。残余物经由制备型反相 HPLC 纯化,用 10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA) 洗脱,得到 (S)-四氢呋喃-3-基 (R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸酯,为 TFA 盐。LC/MS :m/z435 (M+H)⁺ 于 2.41min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

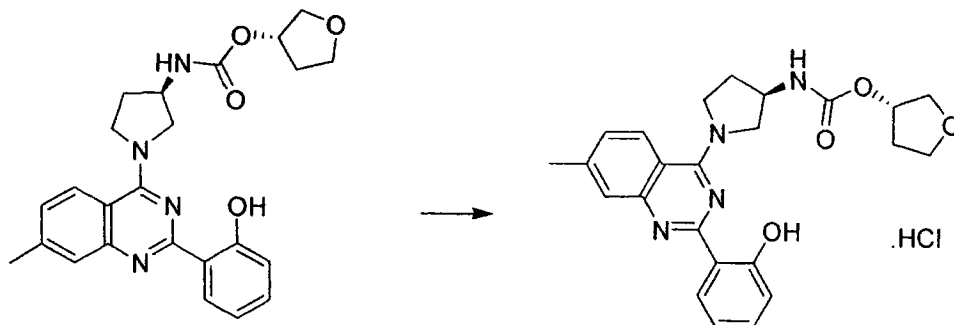
[1781] 方法 B

[1782] 向叔丁基 (R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸酯 (907.2mg, 2.16mmol) 加入 4ml 1:1TFA: CH_2Cl_2 。将混合物在室温下搅拌 5 小时。反

应用饱和 NaHCO_3 水溶液和 CH_2Cl_2 稀释。分离有机层,经 Na_2SO_4 干燥,在减压下浓缩,得到 2-(4-((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚。向这种游离胺 (640mg, 2mmol) 加入 8ml CH_2Cl_2 和三乙胺 (335 μL , 2.4mmol)。冷却混合物至 0°C 后,加入 (S)-四氢呋喃-3-基氯甲酸酯 (271mg, 1.8mmol), 将反应搅拌 30 分钟。在硅胶上纯化,用 30-100% 乙酸乙酯/己烷洗脱,得到 (S)-四氢呋喃-3-基 (R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸酯。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 14.8 (bs, 1H), 8.34 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 1H), 7.83 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 7.48 (bs, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.08 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 6.82 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 5.21 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.97 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 3.87-3.77 (m, 5H), 2.42 (s, 3H), 2.24 (t, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H), 1.98 (q, $J = 9.3\text{Hz}$, 2H)。

[1783] (S)-四氢呋喃-3-基 (R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸酯盐酸盐

[1784]

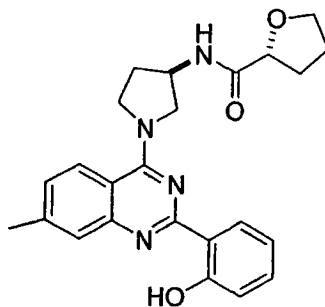


[1785] 在 -20°C 下,将 2.0M HCl 的 Et_2O 溶液 (192 μL , 0.38mmol) 缓慢加入到搅拌着的 (S)-四氢呋喃-3-基 (R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸酯 (167mg, 0.38mmol) 的 700 μL CH_2Cl_2 溶液。使反应升温至室温,搅拌 25 分钟。在减压下除去溶剂,将残余物用 Et_2O 研制,过滤,得到 (S)-四氢呋喃-3-基 (R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸酯盐酸盐。LC/MS: m/z 435.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 于 2.41min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[1786] 实施例 302

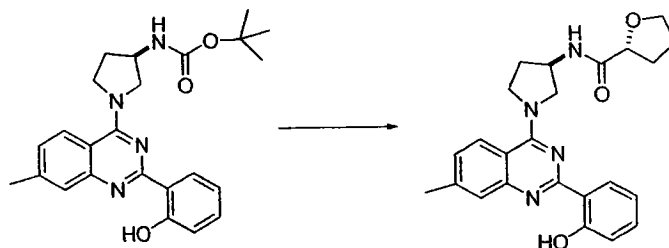
[1787] (R,R)-四氢-呋喃-2-羧酸 {1-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-吡咯烷-3-基}-酰胺

[1788]



[1789] (R,R)-四氢-呋喃-2-羧酸 {1-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-吡咯烷-3-基}-酰胺。

[1790]



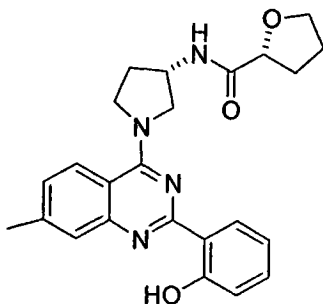
[1791] 在室温下,向 850mg (2.02mmol) (R)-{1-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-吡咯烷-3-基}-氨基甲酸叔丁基酯加入 4ml 1:1TFA:CH₂Cl₂。将反应混合物搅拌 50min,用 20ml CH₂Cl₂ 稀释,用 15ml 饱和 NaHCO₃ 溶液萃取。分离有机层,经 Na₂SO₄ 干燥,在减压下除去溶剂,得到 (R)-2-[4-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-7-甲基-喹唑啉-2-基]-苯酚,为油,无需进一步纯化即可使用。

[1792] 向 52.6mg (0.16mmol) 来自上步工艺的胺加入 600 μ L CH₂Cl₂。在室温下向该溶液先后加入 27.4 μ L (0.19mmol) 三乙胺、20.9mg (0.18mmol) (R)-四氢-呋喃-2-羧酸、24.2mg (0.18mmol) HOBt、34.6mg (0.18mmol) EDCI。将反应混合物搅拌 12h,然后用水和 CH₂Cl₂ (10ml) 稀释。分离有机层,经 Na₂SO₄ 干燥,在减压下除去溶剂。残余物经由制备型反相 HPLC 纯化,用 10% -99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA) 洗脱,得到 (R,R)-四氢-呋喃-2-羧酸 {1-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-吡咯烷-3-基}-酰胺,为 TFA 盐。LC/MS :m/z 419 (M+H)⁺ 于 2.35min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA))。

[1793] 实施例 303

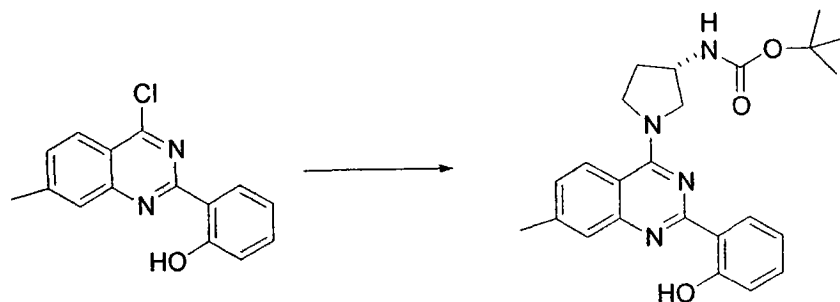
[1794] (2R)-四氢-N-((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)呋喃-2-酰胺

[1795]



[1796] (S)-{1-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-吡咯烷-3-基}-氨基甲酸叔丁基酯

[1797]

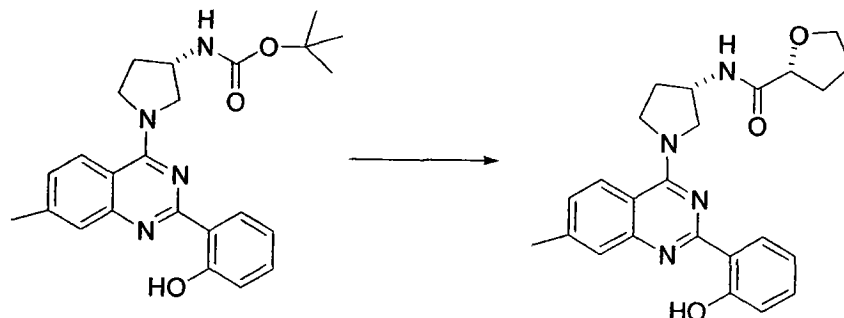


[1798] 在室温下,向 2-(4-氯-7-甲基-喹唑啉-2-基)-苯酚 (551mg, 2.03mmol) 的

2.5ml DMF 溶液先后加入 (S)-吡咯烷-3-基-氨基甲酸叔丁基酯 (740mg, 3.9mmol) 和三乙胺 (567 μ L, 4.0mmol), 将反应混合物搅拌 12h。反应混合物用水 (10ml) 和 CH_2Cl_2 (10ml) 稀释。分离有机层, 干燥 (Na_2SO_4), 残余物经由硅胶色谱纯化, 用 25-85% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱, 得到 (S)-{1-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-吡咯烷-3-基}-氨基甲酸叔丁基酯 (694mg, 81%)。LC/MS :m/z 421 (M+H)⁺ 于 2.79min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[1799] (2R)-四氢-N-((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)呋喃-2-酰胺

[1800]



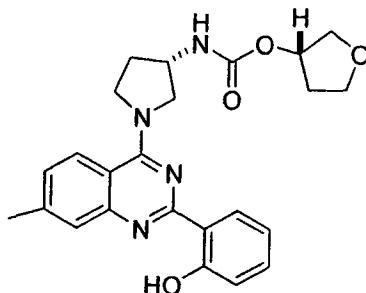
[1801] 在室温下, 向 (S)-{1-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-吡咯烷-3-基}-氨基甲酸叔丁基酯 (690mg, 1.64mmol) 加入 3ml 1:1 TFA: CH_2Cl_2 。将反应混合物搅拌 55min, 用 20ml CH_2Cl_2 稀释, 用 15ml 饱和 NaHCO_3 溶液洗涤。分离有机层, 经 Na_2SO_4 干燥, 在减压下除去溶剂, 得到 (S)-2-[4-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-7-甲基-喹唑啉-2-基]-苯酚, 为油, 无需进一步纯化即可使用。

[1802] 向来自上步工艺的胺 (133.3mg, 0.42mmol) 加入 1.6ml CH_2Cl_2 。在室温下向该溶液先后加入三乙胺 (174 μ L, 1.25mmol)、(R)-四氢-呋喃-2-羧酸 (57.9mg, 0.5mmol)、HOBT (67.5mg, 0.5mmol)、EDCI (95.8mg, 0.5mmol)。将反应混合物搅拌 12h, 用水和 CH_2Cl_2 (10ml) 稀释。分离有机层, 经 Na_2SO_4 干燥, 在减压下除去溶剂。残余物经由制备型反相 HPLC 纯化, 用 10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA), 得到 (2R)-四氢-N-((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)呋喃-2-酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z 419 (M+H)⁺ 于 2.34min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[1803] 实施例 304

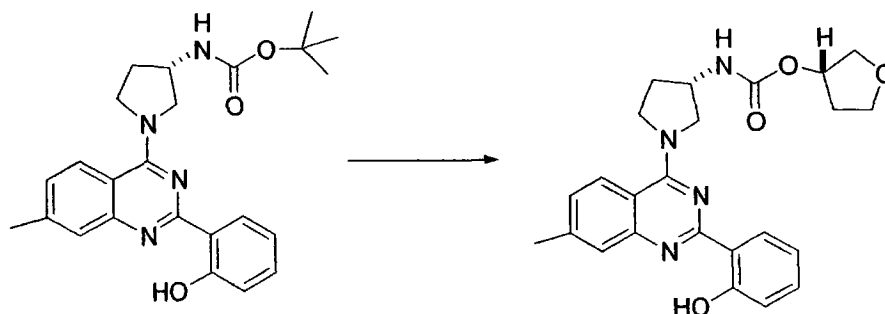
[1804] (S, S)-{1-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-吡咯烷-3-基}-氨基甲酸四氢-呋喃-3-基酯

[1805]



[1806] (S, S)-{1-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-吡咯烷-3-基}-氨基甲酸叔丁基酯

[1807]



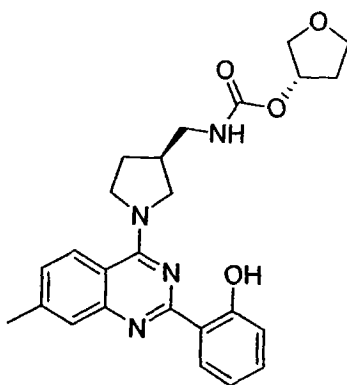
[1808] 在室温下, 向 (S)-{1-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-吡咯烷-3-基}-氨基甲酸叔丁基酯 (690mg, 1.64mmol) 加入 3ml 1:1 TFA:CH₂Cl₂。将反应混合物搅拌 55min, 用 20ml CH₂Cl₂ 稀释, 用 15ml 饱和 NaHCO₃ 溶液洗涤。分离有机层, 经 Na₂SO₄ 干燥, 在减压下除去溶剂, 得到 (S)-2-[4-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-7-甲基-喹唑啉-2-基]-苯酚, 为油, 无需进一步纯化即可使用。

[1809] 向来自上步工艺的胺 (134.7mg, 0.42mmol) 加入 1.6ml CH₂Cl₂, 将溶液冷却至 0℃。向该溶液先后加入三乙胺 (88 μL, 0.63mmol) 和 (S)-四氢-呋喃-3-醇氯甲酸酯 (82.3mg, 0.55mmol)。搅拌反应混合物, 历经 12h 升温至室温, 用水和 CH₂Cl₂ (10ml) 稀释。分离有机层, 经 Na₂SO₄ 干燥, 在减压下除去溶剂。残余物经由制备型反相 HPLC 纯化, 用 10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA), 得到 (S, S)-{1-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-吡咯烷-3-基}-氨基甲酸四氢-呋喃-3-基酯, 为 TFA 盐。LC/MS: m/z 435 (M+H)⁺ 于 2.39min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA))。

[1810] 实施例 305

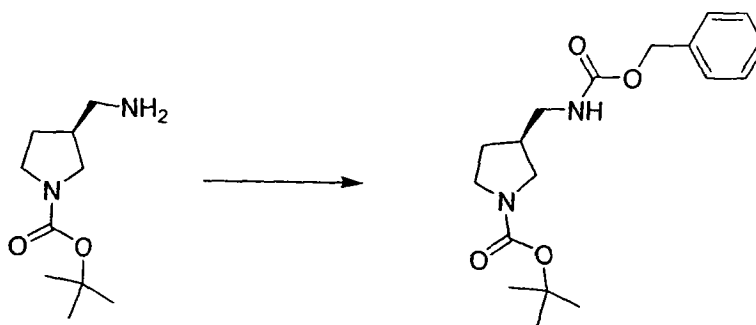
[1811] (S)-四氢呋喃-3-基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基) 甲基氨基甲酸酯

[1812]



[1813] 苄基 ((S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基) 甲基氨基甲酸酯

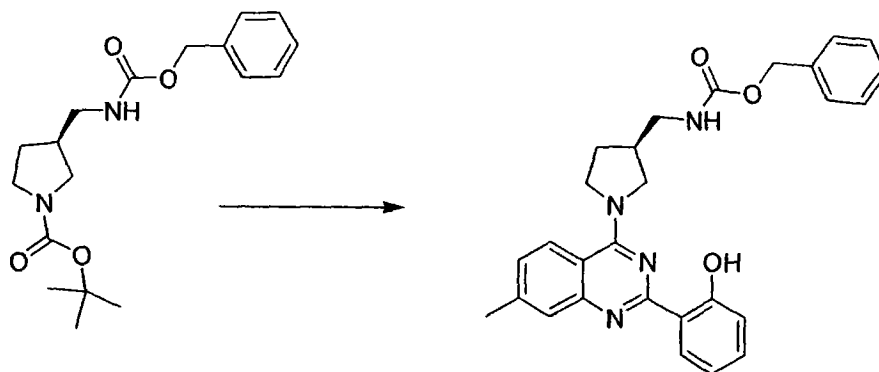
[1814]



[1815] 将(S)-叔丁基 3-(氨基甲基)吡咯烷-1-羧酸酯(1.0g, 5.0mmol)与50ml THF的混合物在冰浴中冷却。向其中加入苄基氯甲酸酯(0.77ml, 5.5mmol)、继之以三乙胺(1.39ml, 10mmol)。除去冰浴后,将反应搅拌4h。将混合物倒入冰水中,用EtOAc萃取。将有机萃取液用水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩。经由硅胶色谱纯化,用EtOAc的己烷溶液(0-40%)洗脱,得到苄基((S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯(1.29g, 77%) as a colorless oil. ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.28(m, 5H), 5.10(s, 2H), 4.87(s, 1H), 3.52-2.95(m, 6H), 2.41-2.35(m, 1H), 2.10-1.79(m, 2H), 1.45(s, 9H).

[1816] 苄基((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯

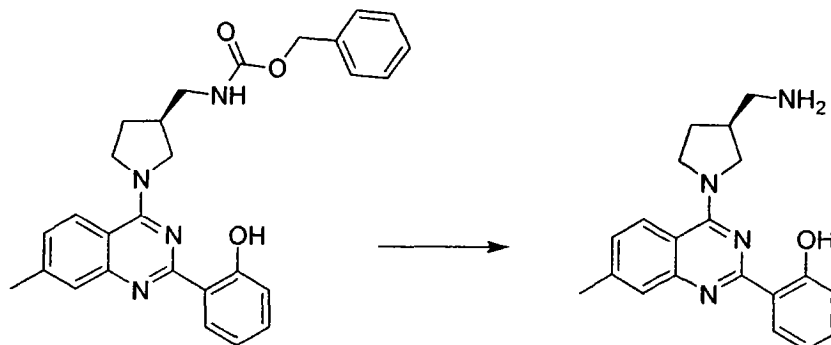
[1817]



[1818] 将苄基((S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯(0.20g, 0.60mmol)和4M HCl 二噁烷溶液(10ml)在室温下搅拌3h。在减压下蒸发溶剂后,将固体用 Et_2O 研制,在真空下干燥,然后溶于 CH_2Cl_2 (10ml)。向该溶液加入2-(4-氯-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚(0.16g, 0.60mmol)和三乙胺(0.25ml, 1.8mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后用 CH_2Cl_2 稀释,用水洗涤。将有机萃取液经 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩。经由硅胶色谱纯化,用0-40% EtOAc的己烷溶液洗脱,得到苄基((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯,为无色的油(0.19g, 68%)。LC/MS: m/z 469.1($\text{M}+\text{H}^+$)于2.58min(10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

[1819] 2-(4-((S)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚

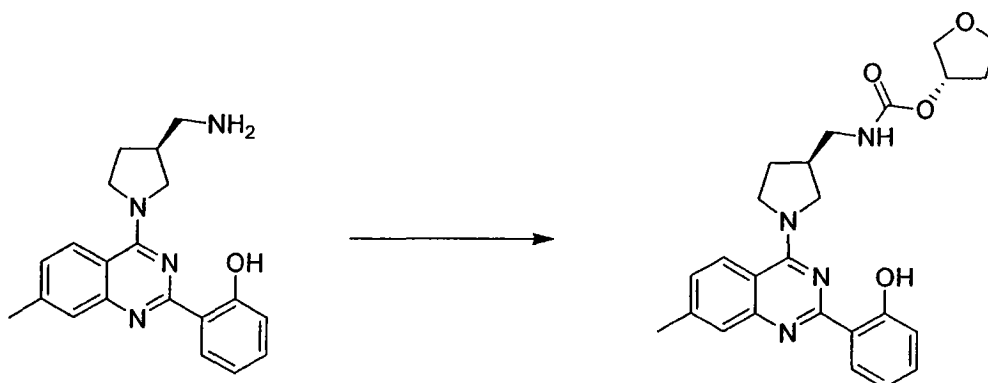
[1820]



[1821] 将苄基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯 (0.19g, 0.41mmol) 的 MeOH (5ml) 溶液与 Pd/C (20mg, 10 重量% 披钯碳) 在环境压力 H_2 气氛下搅拌过夜。经由硅胶色谱纯化, 用 MeOH 的 CH_2Cl_2 溶液 (0-10%) 洗脱, 得到 2-(4-((S)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (27mg, 19%)。LC/MS :m/z 335.5 (M+H)⁺ 于 1.28min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[1822] (S)-四氢呋喃-3-基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯

[1823]

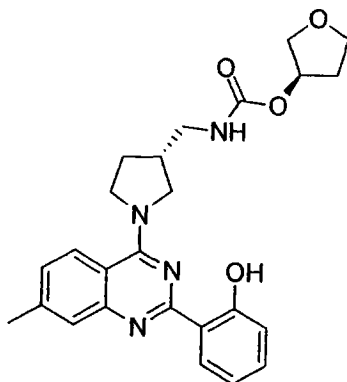


[1824] 将 2-(4-((S)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (13mg, 0.04mmol) 的 CH_2Cl_2 (0.5ml) 溶液在冰浴中冷却。向该混合物加入 (S)-四氢呋喃-3-基氯甲酸酯 (6 μ L, 0.04mmol)、继之以三乙胺 (11 μ L, 0.08mmol)。除去冰浴后, 将反应在室温下搅拌 3h。经由制备型反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 (S)-四氢呋喃-3-基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z 449.3 (M+H)⁺ 于 2.18min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[1825] 实施例 306

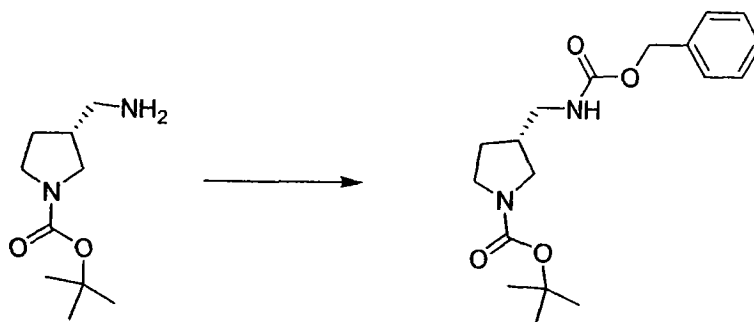
[1826] (R)-四氢呋喃-3-基 ((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯

[1827]



[1828] 苄基 ((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯

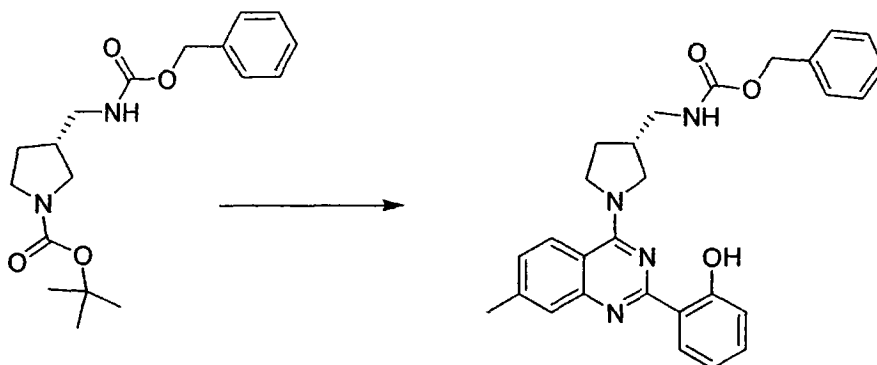
[1829]



[1830] 将 (R)-叔丁基 3-(氨基甲基)吡咯烷-1-羧酸酯 (1.0g, 5.0mmol) 的 50ml THF 溶液在冰浴中冷却。向该混合物加入苄基氯甲酸酯 (0.77ml, 5.5mmol)、继之以三乙胺 (1.39ml, 10mmol)。除去冰浴后, 将反应搅拌 4h。将混合物倒入冰水中, 用 EtOAc 萃取。将有机萃取液用水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩。经由硅胶色谱纯化, 用 EtOAc 的己烷溶液 (0-40%) 洗脱, 得到苄基 ((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯 (1.29g, 77%), 为无色的油。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.28 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 4.87 (s, 1H), 3.52-2.95 (m, 6H), 2.41-2.35 (m, 1H), 2.10-1.79 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

[1831] 苄基 ((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯

[1832]

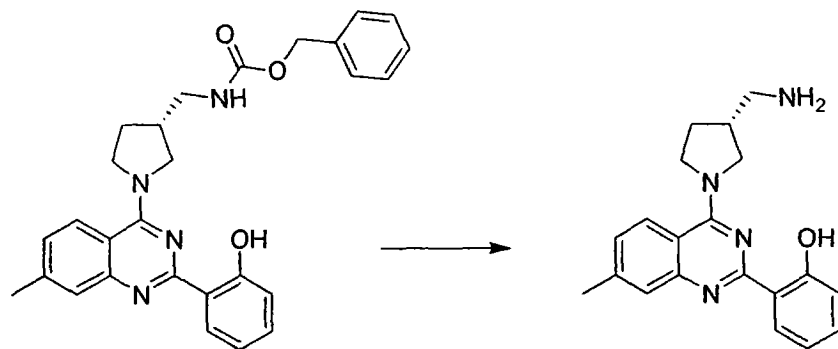


[1833] 将苄基 ((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯 (0.20g, 0.60mmol) 与 4M HCl 二噁烷溶液 (10ml) 在室温下搅拌 3h。在减压下蒸发溶剂后, 将所得固体用 Et_2O 研制, 在真空下干燥, 然后溶于 CH_2Cl_2 (10ml)。向该溶液加入 2-(4-氯-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (0.16g, 0.60mmol) 和三乙胺 (0.25ml, 1.8mmol)。将反应混合物在室温下

搅拌过夜,然后用 CH_2Cl_2 稀释,用水洗涤。将 CH_2Cl_2 溶液经 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩。经由硅胶色谱纯化,用 0-40% EtOAc 的己烷溶液洗脱,得到苄基 ((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯,为无色的油 (0.19g, 68%)。LC/MS :m/z 469.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.58min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[1834] 2-(4-((R)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚

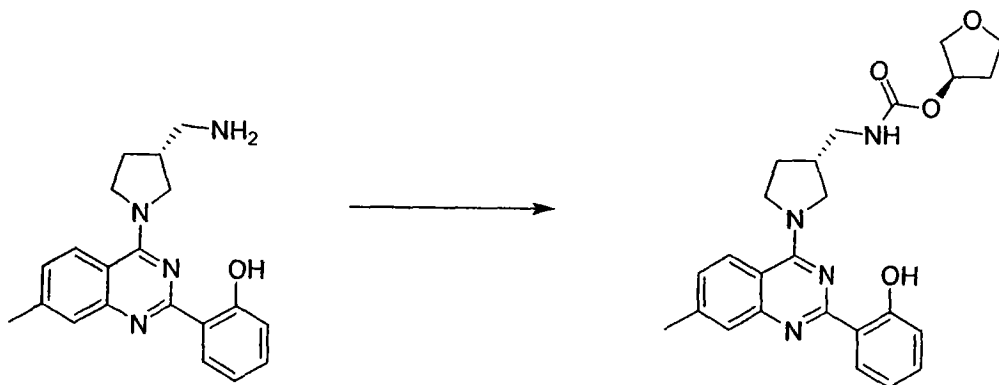
[1835]



[1836] 将苄基 ((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯 (0.19g, 0.41mmol) 的 MeOH (5ml) 溶液与 Pd/C (20mg, 10 重量% 披钯碳) 在环境压力 H_2 气氛下搅拌过夜。经由硅胶色谱纯化,用 MeOH 的 CH_2Cl_2 溶液 (0-10%) 洗脱,得到 2-(4-((R)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (63mg, 45%)。LC/MS :m/z 335.7 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 1.23min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[1837] (R)-四氢呋喃-3-基 ((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯

[1838]

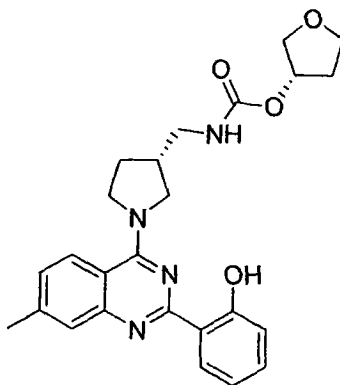


[1839] 将 2-(4-((R)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (15mg, 0.045mmol) 的 CH_2Cl_2 (0.5ml) 溶液在冰浴中冷却。向该混合物加入 (R)-四氢呋喃-3-基氯甲酸酯 (7 μL , 0.045mmol)、继之以三乙胺 (13 μL , 0.090mmol)。除去冰浴后,将反应在室温下搅拌 3h。经由制备型反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 (R)-四氢呋喃-3-基 ((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯,为 TFA 盐。LC/MS :m/z 449.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.17min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[1840] 实施例 307

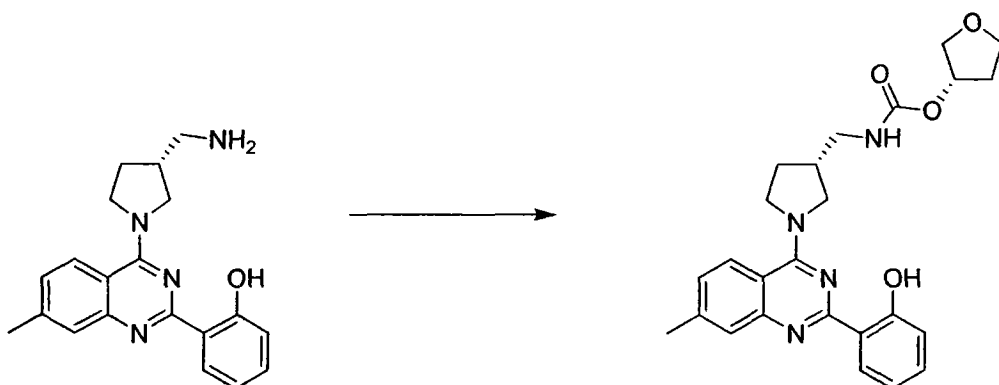
[1841] (S)-四氢呋喃-3-基 ((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯

[1842]



[1843] (S)-四氢呋喃-3-基((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯

[1844]

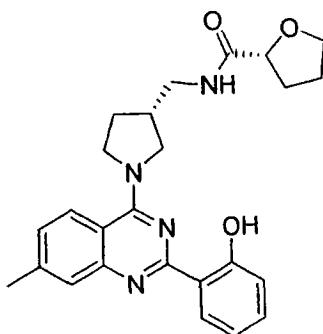


[1845] 将2-(4-((R)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚(15mg, 0.045mmol)与 CH_2Cl_2 (0.5ml)的混合物在冰浴中冷却。向其中加入(S)-四氢呋喃-3-基氯甲酸酯(7 μL , 0.045mmol)、继之以三乙胺(13 μL , 0.090mmol)。除去冰浴后,将反应在室温下搅拌3h。经由制备型反相HPLC纯化(10%–99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)),得到(S)-四氢呋喃-3-基((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯,为TFA盐。LC/MS: m/z 449.3($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 于2.18min(10%–99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

[1846] 实施例 308

[1847] (2R)-四氢-N-(((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基)呋喃-2-酰胺

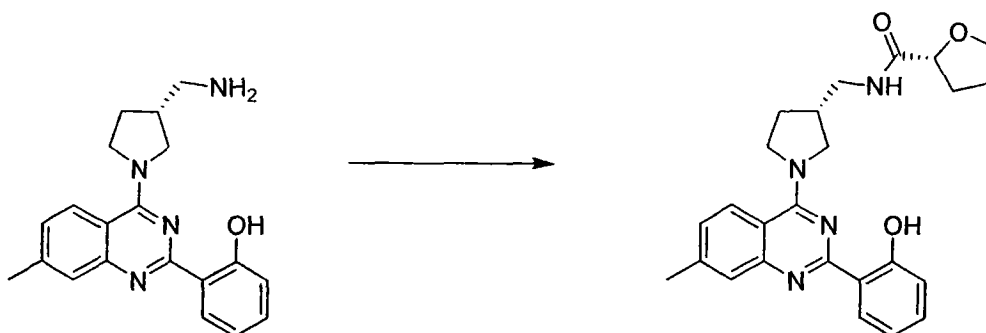
[1848]



[1849] (2R)-四氢-N-(((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)

甲基) 呋喃-2-酰胺

[1850]

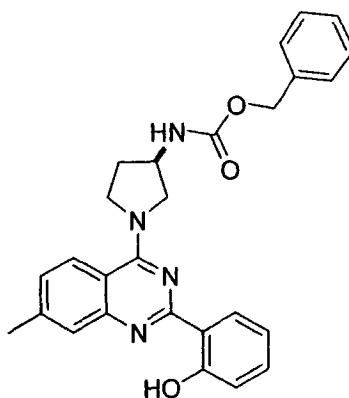


[1851] 向 2-(4-((R)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (15mg, 0.045mmol) 的 DMF (0.5ml) 溶液加入 (R)-四氢呋喃-2-羧酸 (6 μ L, 0.062mmol), 继之以加入 HATU (26mg, 67mmol) 和三乙胺 (13 μ L, 0.090mmol)。将反应在室温下搅拌 3h。经由制备型反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 (2R)-四氢-N-(((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基)呋喃-2-酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z 433.5 (M+H)⁺ 于 2.11min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[1852] 实施例 309

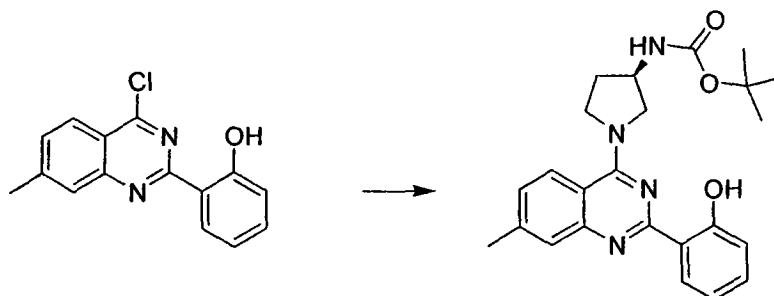
[1853] (R)-{1-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-吡咯烷-3-基}-氨基甲酸苄基酯

[1854]



[1855] {1-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-吡咯烷-3R-基}-氨基甲酸叔丁基酯

[1856]

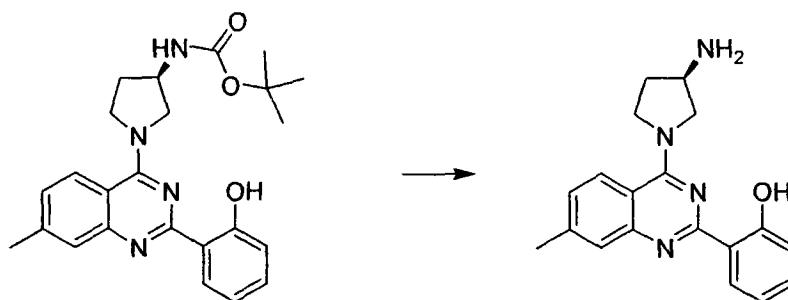


[1857] 向冷却 (-15 $^{\circ}\text{C}$) 的 2-(4-氯-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (43.8g, 0.15mol) 的 CH_2Cl_2 (125ml) 溶液滴加 (3R)-(+)-3-(叔丁氧基羰基氨基)吡咯烷 (30g, 0.16mol) 与三乙

胺 (38ml, 0.27mol) 的 CH_2Cl_2 (170ml) 溶液。在 20 分钟内完成加入, 在此期间温度低于 30°C 。除去外部冷却, 将反应混合物在室温下搅拌过夜。加入水 (1L) 和 CH_2Cl_2 (1L)。过滤收集所得沉淀, 用水和 CH_2Cl_2 洗涤, 风干, 得到 33g 纯的 {1-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-吡咯烷-3R-基}-氨基甲酸叔丁基酯。蒸发滤液, 得到另一批粗的 {1-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-吡咯烷-3R-基}-氨基甲酸叔丁基酯, 用 CH_2Cl_2 研制纯化。总收率: 43.5g (70%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 8.45 (dd, $J = 8\text{Hz}, 1.7\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.95 (d, $J = 8.8\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.57 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.18 (dd, $J = 8.5\text{Hz}, 1.7, 1\text{H}$), 7.0 (dd, $J = 8.3\text{Hz}, 1.1\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.9 (dt, $J = 8.9\text{Hz}, 1.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 4.77 (bs, 1H), 4.40 (bs, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 4.14-4.03 (m, 2H), 3.86 (dd, $J = 11.8\text{Hz}, 4.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 2.50 (s, 3H), 2.34-2.28 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.46 (s, 9H) ppm.

[1858] 2-(4-(3R-氨基吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚

[1859]

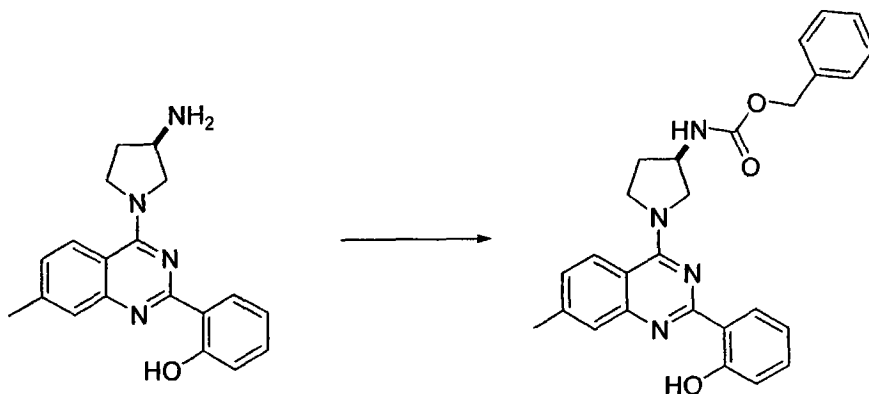


[1860] 在室温下, 将 {1-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-吡咯烷-3R-基}-氨基甲酸叔丁基酯 (43.5g, 100mmol) 与 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (142ml) 在 CH_2Cl_2 (300ml) 中搅拌过夜。浓缩溶液至干, 将残余物悬浮在 10% aq. Na_2CO_3 (900ml) 中, 搅拌 2 小时。过滤悬液, 黄色固体用水洗涤若干次。使产物在 45°C 下风干, 得到 2-(4-(3R-氨基吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (34.2g), 为浅黄色固体。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD): δ 8.41 (dd, $J = 7.4\text{Hz}, 1.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 8.09 (d, $J = 8.5\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.46 (s, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.8\text{Hz}, 1.9\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.91-6.85 (m, 2H), 4.16-4.09 (m, 2H), 4.00-3.94 (m, 1H), 3.73-3.64 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.26-2.20 (m, 1H), 1.92-1.86 (m, 1H) ppm.

[1861] (R)-{1-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-吡咯烷-3-基}-氨基甲酸苄基酯

[1862] 方法 A

[1863]



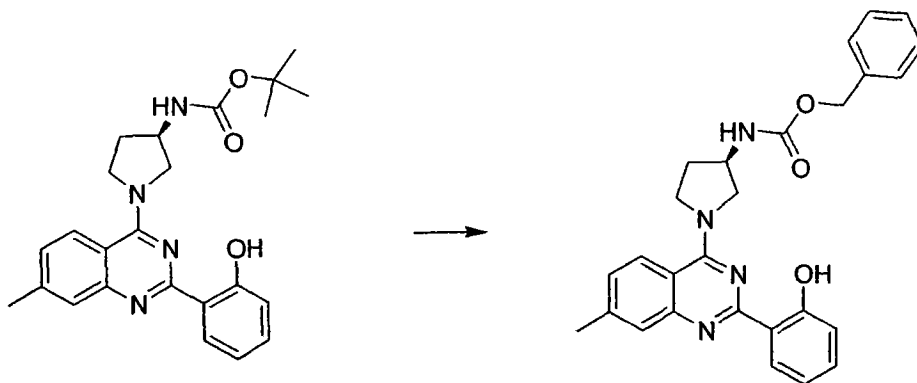
[1864] 向 (R)-2-[4-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-7-甲基-喹唑啉-2-基]-苯酚 (50.8mg,

0.16mmol) 加入 500 μ L CH_2Cl_2 , 将溶液冷却至 0 $^\circ\text{C}$ 。向该溶液先后加入三乙胺 (33.2 μ L, 0.24mmol) 和苄基氯甲酸酯 (29.2mg, 0.17mmol)。将反应混合物在 0 $^\circ\text{C}$ 至 5 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 45min, 然后用水和 CH_2Cl_2 (10ml) 稀释。分离有机层, 经 Na_2SO_4 干燥, 在减压下除去溶剂, 得到 (R)-{1-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-吡咯烷-3-基}-氨基甲酸苄酯。LC/MS :m/z455.2 (M+H) $^+$ 于 2.81min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[1865] 方法 B

[1866] 苄基 (R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基) 吡咯烷-3-基氨基甲酸酯

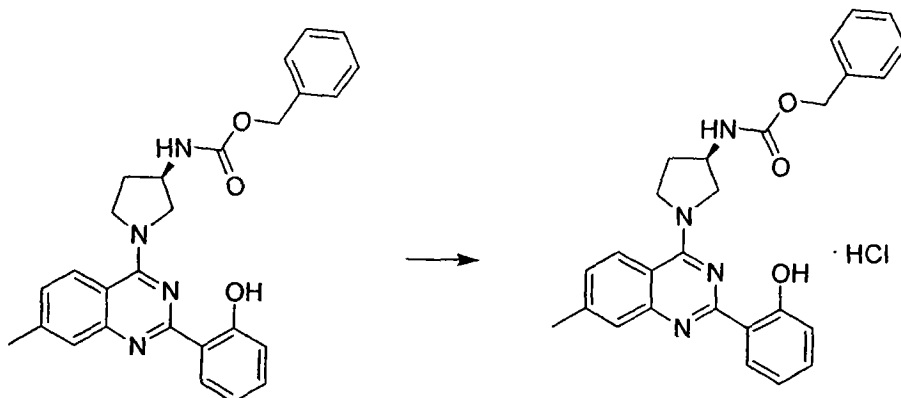
[1867]



[1868] 向叔丁基 (R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基) 吡咯烷-3-基氨基甲酸酯 (398mg, 0.94mmol) 加入 3ml 1:1 TFA : CH_2Cl_2 。然后将混合物在室温下搅拌 30 分钟。反应混合物用饱和 NaHCO_3 溶液和 CH_2Cl_2 稀释。分离有机层, 用 1N NaOH 溶液洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 在减压下蒸发, 得到中间体胺。向该胺 (300mg, 0.94mmol) 加入 3ml CH_2Cl_2 和三乙胺 (145 μ L, 1.04mmol)。冷却混合物至 0 $^\circ\text{C}$ 后, 加入苄基氯甲酸酯 (161.6mg, 0.94mmol), 将反应搅拌 30 分钟。经由硅胶色谱纯化, 用 20-100% 乙酸乙酯 / 己烷溶液洗脱, 得到苄基 (R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基) 吡咯烷-3-基氨基甲酸酯。LC/MS :m/z455.2 (M+H) $^+$ 于 2.81min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[1869] 苄基 (R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基) 吡咯烷-3-基氨基甲酸酯盐酸盐

[1870]



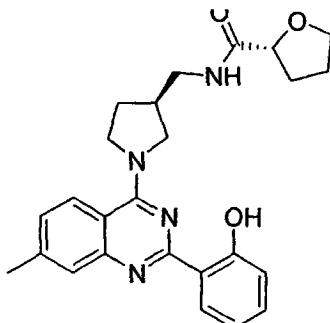
[1871] 将 2.0M HCl 的 Et_2O 溶液 (318 μ L, 0.636mmol) 缓慢加入到搅拌着的苄基 (R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基) 吡咯烷-3-基氨基甲酸酯 (289mg, 0.636mmol) 的 2.1ml CH_2Cl_2 溶液中。在减压下除去溶剂, 将残余物用 Et_2O 研制, 过滤, 得到苄基 (R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基) 吡咯烷-3-基氨基甲酸酯盐酸盐。

LC/MS :m/z455.2 (M+H)⁺ 于 2.80min(10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA)).

[1872] 实施例 310

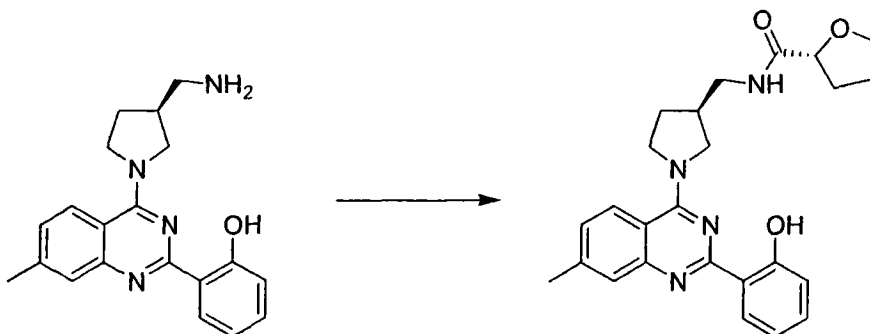
[1873] (2R)-四氢-N-(((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基)呋喃-2-酰胺

[1874]



[1875] (2R)-四氢-N-(((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基)呋喃-2-酰胺

[1876]

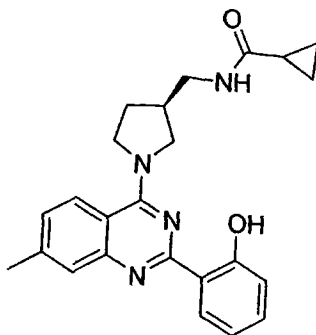


[1877] 向 2-(4-((S)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (25mg, 0.075mmol) 的 DMF (0.5ml) 溶液加入 (R)-四氢呋喃-2-羧酸 (8.6 μL, 0.09mmol), 继之以加入 HATU (34mg, 0.09mmol) 和三乙胺 (21 μL, 0.15mmol)。将反应在室温下搅拌 3h。经由制备型反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA)), 得到 (2R)-四氢-N-(((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基)呋喃-2-酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z433.5 (M+H)⁺ 于 2.13min(10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA)).

[1878] 实施例 311

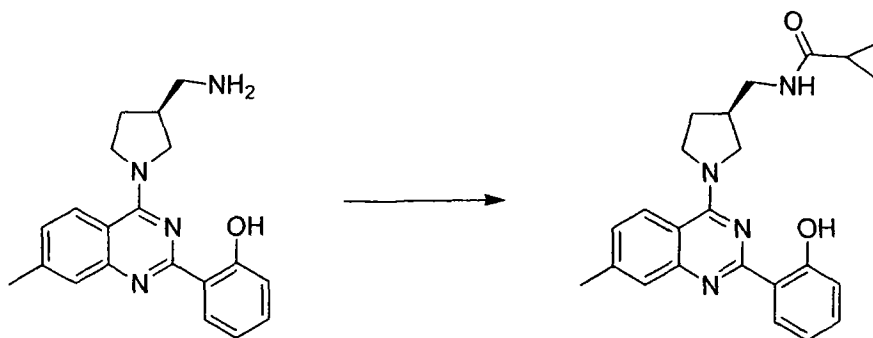
[1879] N-(((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基)环丙烷酰胺

[1880]



[1881] N-(((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基)环丙烷酰胺

[1882]

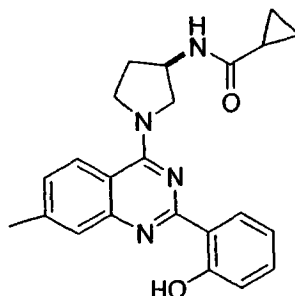


[1883] 将 2-(4-((S)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (25mg, 0.075mmol) 的 CH_2Cl_2 (0.5ml) 溶液在冰浴中冷却。向该混合物加入环丙烷碳酰氯 (7.5 μL , 82mmol)、继之以三乙胺 (21 μL , 0.15mmol)。除去冰浴后, 将反应在室温下搅拌 3h。经由制备型反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 N-(((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基)环丙烷酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z 403.7 ($\text{M}+\text{H}^+$) 于 2.17min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[1884] 实施例 312

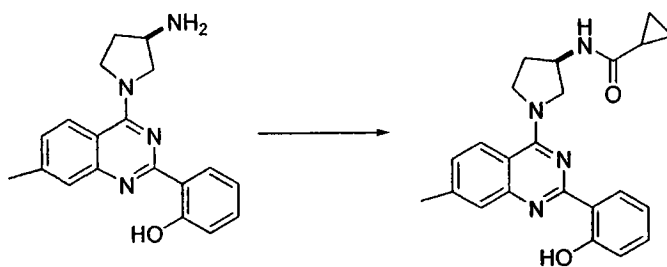
[1885] (R)-环丙烷羧酸 {1-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-吡咯烷-3-基}-酰胺

[1886]



[1887] (R)-环丙烷羧酸 {1-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-吡咯烷-3-基}-酰胺

[1888]

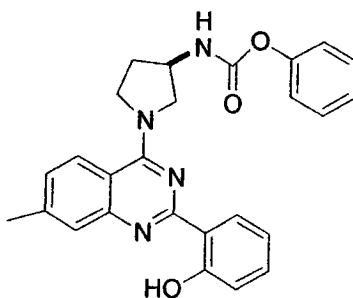


[1889] 向 (R)-2-[4-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-7-甲基-喹唑啉-2-基]-苯酚 (49.3mg, 0.15mmol) 加入 500 μ L CH_2Cl_2 , 将溶液冷却至 0℃。向该溶液先后加入三乙胺 (21.5 μ L, 0.15mmol) 和环丙烷碳酰氯 (16.1mg, 0.15mmol)。将反应混合物在 0℃ 至 5℃ 下搅拌 40min, 用水和 CH_2Cl_2 (10ml) 稀释。分离有机层, 经 Na_2SO_4 干燥, 在减压下除去溶剂。残余物经由制备型反相 HPLC 纯化, 用 10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA), 得到 (R)-环丙烷羧酸 {1-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-吡咯烷-3-基}-酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS : m/z 389 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.38min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[1890] 实施例 313

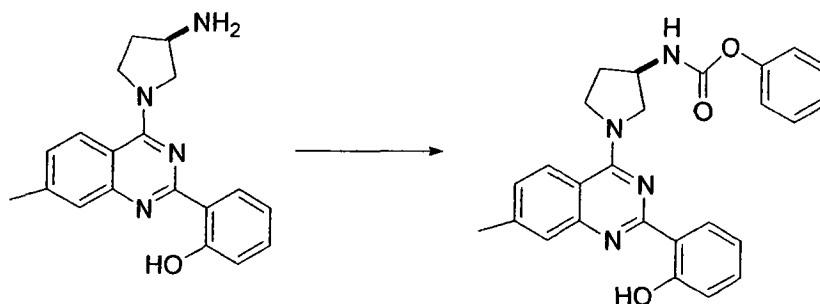
[1891] (R)-{1-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-吡咯烷-3-基}-氨基甲酸苯基酯

[1892]



[1893] (R)-{1-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-吡咯烷-3-基}-氨基甲酸苯基酯

[1894]



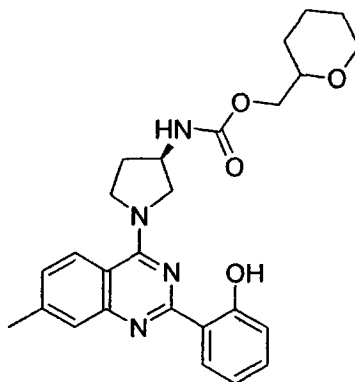
[1895] 向 (R)-2-[4-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-7-甲基-喹唑啉-2-基]-苯酚 (48mg, 0.15mmol) 加入 500 μ L CH_2Cl_2 , 将溶液冷却至 0℃。向该溶液先后加入三乙胺 (21 μ L, 0.15mmol) 和苯基氯甲酸酯 (22.8mg, 0.15mmol)。将反应混合物在 0℃ 至 5℃ 下搅拌 40min, 用水和 CH_2Cl_2 (10ml) 稀释。分离有机层, 经 Na_2SO_4 干燥, 在减压下除去溶剂。残余物经由制备型反相 HPLC 纯化, 用 10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA), 得到 (R)-{1-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-吡咯烷-3-基}-氨基甲酸苯基酯, 为 TFA 盐。LC/MS : m/z 441 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.78min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05%

TFA)).

[1896] 实施例 314

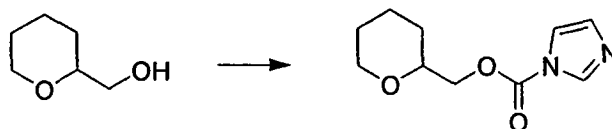
[1897] (四氢-2H-吡喃-2-基)甲基(R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸酯

[1898]



[1899] (四氢-2H-吡喃-2-基)甲基 1H-咪唑-1-羧酸酯

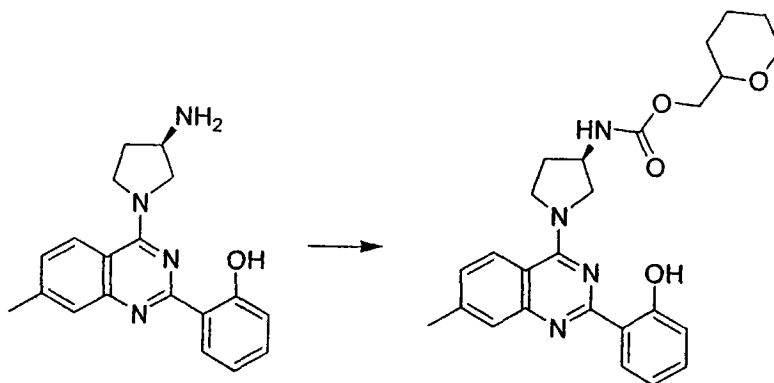
[1900]



[1901] 向(四氢-2H-吡喃-2-基)甲醇(369mg, 3.17mmol)与二(1H-咪唑-1-基)甲酮(1.03g, 6.35mmol)的混合物加入 10.5ml CH_2Cl_2 。将反应在 50℃下搅拌 3 小时。反应混合物无需进一步纯化即可使用。LC/MS: m/z 211.1 (M+H)⁺ 于 0.94min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

[1902] (四氢-2H-吡喃-2-基)甲基(R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸酯

[1903]



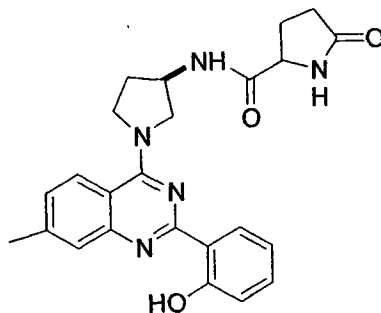
[1904] 向 2-(4-((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚(100mg, 0.31mmol)与(四氢-2H-吡喃-2-基)甲基 1H-咪唑-1-羧酸酯(98mg, 0.47mmol)的混合物加入 1.04ml CH_2Cl_2 和三乙胺(65 μL , 47mg, 0.46mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。向混合物加入另一当量的(四氢-2H-吡喃-2-基)甲基 1H-咪唑-1-羧酸酯(100mg, 0.47mmol),将反应在 45℃下加热 4 小时。经由硅胶色谱纯化,用 10% -100% 乙酸乙酯/己烷洗脱,得到(四氢-2H-吡喃-2-基)甲基(R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基

喹唑啉-4-基)-吡咯烷-3-基氨基甲酸酯。LC/MS :m/z463.4 (M+H)⁺ 于 2.66min (10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA))。

[1905] 实施例 315

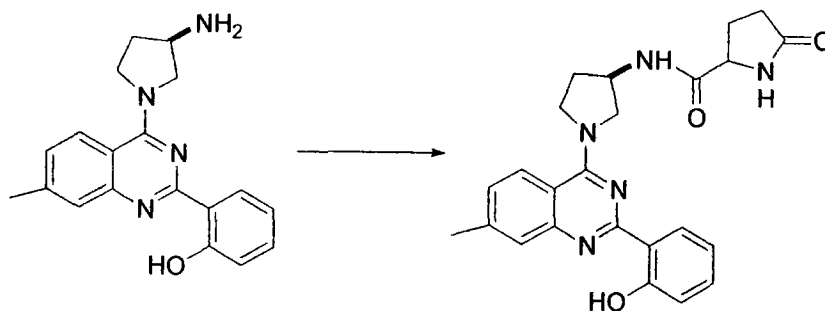
[1906] (R)-5-氧代-吡咯烷-2-羧酸 {1-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-吡咯烷-3-基}-酰胺

[1907]



[1908] (R)-5-氧代-吡咯烷-2-羧酸 {1-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-吡咯烷-3-基}-酰胺

[1909]

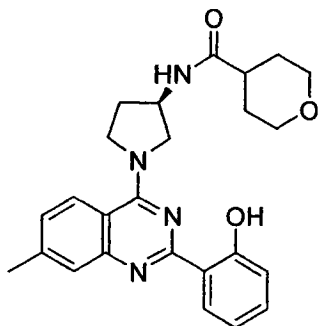


[1910] 向 (R)-2-[4-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-7-甲基-喹唑啉-2-基]-苯酚 (71mg, 0.22mmol) 加入 890 μ L CH₂Cl₂。向该溶液先后加入三乙胺 (47 μ L, 0.34mmol)、5-氧代-吡咯烷-2-羧酸 (34.8mg, 0.27mmol) 和 BOP (119mg, 0.27mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 2h, 用水和 CH₂Cl₂ (10ml) 稀释。分离有机层, 经 Na₂SO₄ 干燥, 在减压下除去溶剂, 得到 (R)-5-氧代-吡咯烷-2-羧酸 {1-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-吡咯烷-3-基}-酰胺。LC/MS :m/z432.5 (M+H)⁺ 于 2.24min (10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA))。

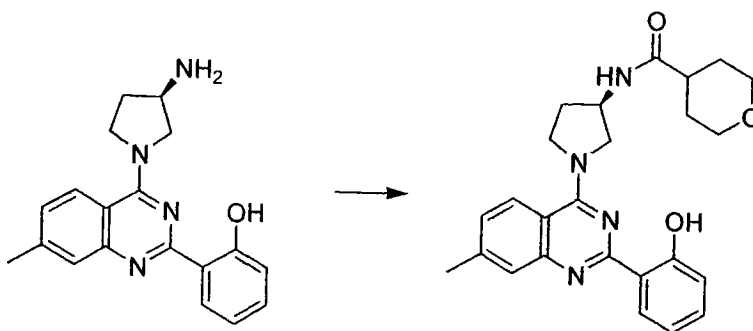
[1911] 实施例 316

[1912] 四氢-N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)-2H-吡喃-4-酰胺

[1913]

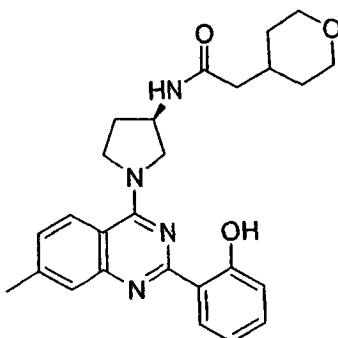


[1915]

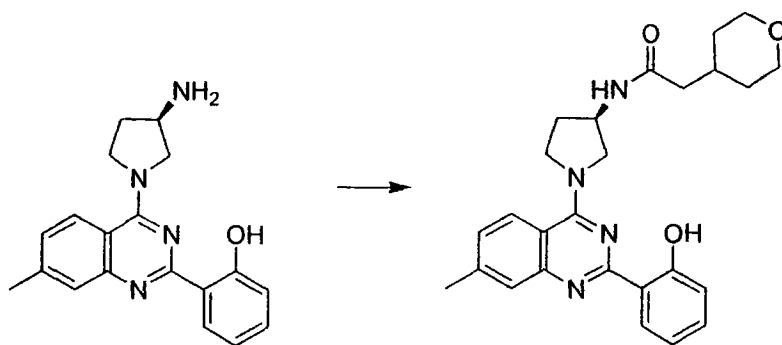


[1917] 实施例 317

[1919]



[1921]

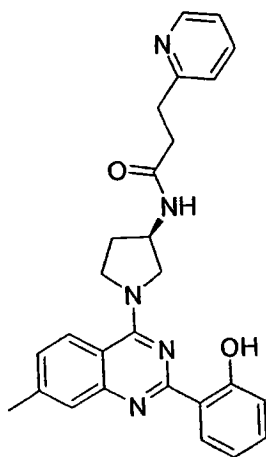


[1922] 向冷却至 0℃ 的、搅拌着的 2-(4-((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (50mg, 0.16mmol) 的 1ml DMF 溶液加入 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酸 (27mg, 0.19mmol), 继之以加入三乙胺 (32mg, 44 μ L, 0.31mmol) 和 HATU (71.1mg, 0.187mmol)。将反应在 0℃ 下搅拌 10 分钟, 然后逐渐升温至室温。过滤, 经由反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)), 得到 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)乙酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z 477.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.07min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

[1923] 实施例 318

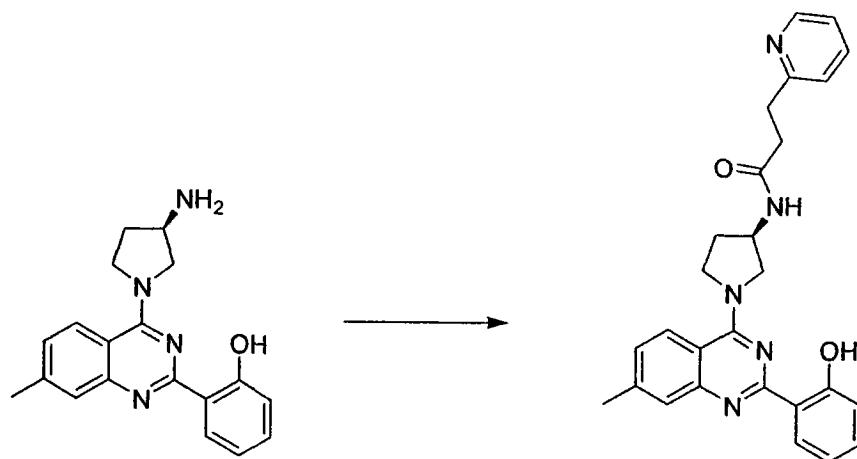
[1924] N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)-3-(吡啶-2-基)丙酰胺

[1925]



[1926] N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)-3-(吡啶-2-基)丙酰胺

[1927]

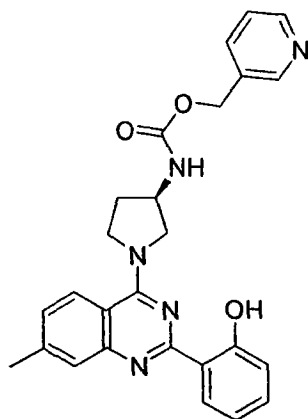


[1928] 向 2-(4-((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (0.05g, 0.15mmol) 的 DMF (1ml) 溶液加入 3-(吡啶-2-基)丙酸 (30mg, 0.195mmol), 继之以加入三乙胺 (42 μ L, 0.30mmol) 和 HATU (74mg, 0.195mmol)。将反应在室温下搅拌 2h, 然后经由反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)-3-(吡啶-2-基)丙酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z454.3 (M+H)⁺ 于 1.79min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[1929] 实施例 319

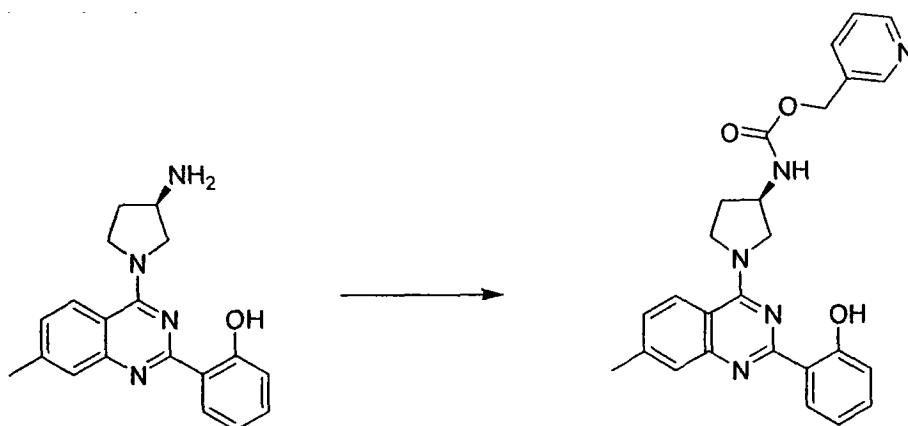
[1930] (吡啶-3-基)甲基 (R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸酯

[1931]



[1932] (吡啶-3-基)甲基 (R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸酯

[1933]

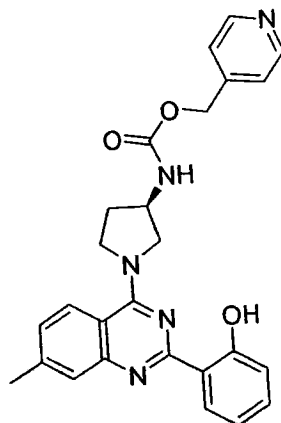


[1934] 在室温下,向 2-(4-((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (50mg, 0.16mmol) 的 DMSO (0.5ml) 溶液加入三乙胺 (43 μ L, 0.31mmol), 继之以加入 (吡啶-3-基) 甲基 1H-咪唑-1-羧酸酯 (63mg, 0.31mmol)。将反应在室温下搅拌过夜, 过滤, 利用反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 (吡啶-3-基) 甲基 (R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基) 吡咯烷-3-基氨基甲酸酯, 为 TFA 盐。LC/MS : m/z 456.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 1.85min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[1935] 实施例 320

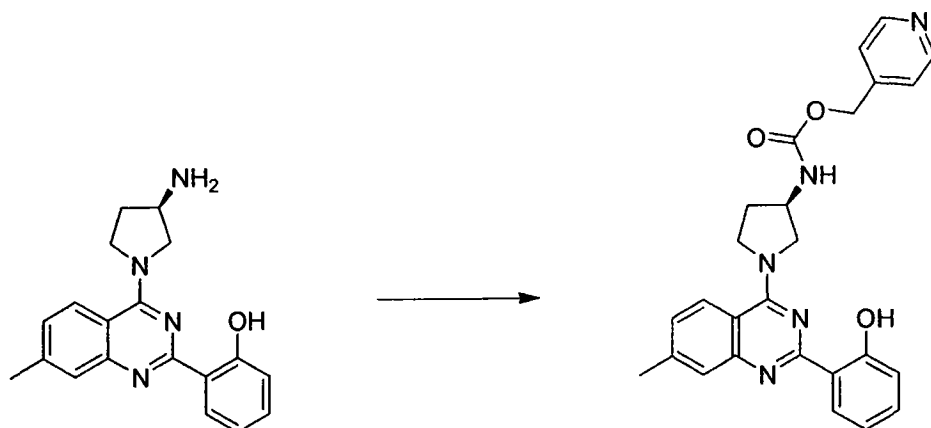
[1936] (吡啶-4-基) 甲基 (R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基) 吡咯烷-3-基氨基甲酸酯

[1937]



[1938] (吡啶-4-基) 甲基 (R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基) 吡咯烷-3-基氨基甲酸酯

[1939]

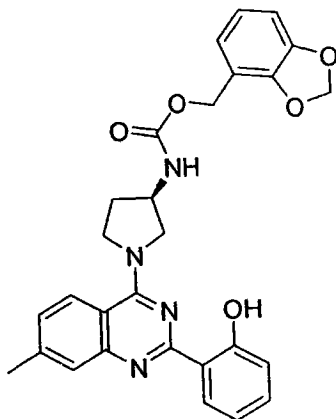


[1940] 在室温下,向 2-(4-((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (50mg, 0.16mmol) 的 DMSO (0.5ml) 溶液加入三乙胺 (43 μ L, 0.31mmol), 继之以加入 (吡啶-4-基) 甲基 1H-咪唑-1-羧酸酯 (63mg, 0.31mmol)。将反应在室温下搅拌过夜, 过滤, 利用反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 (吡啶-4-基) 甲基 (R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基) 吡咯烷-3-基氨基甲酸酯, 为 TFA 盐。LC/MS : m/z 456.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 1.84min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[1941] 实施例 321

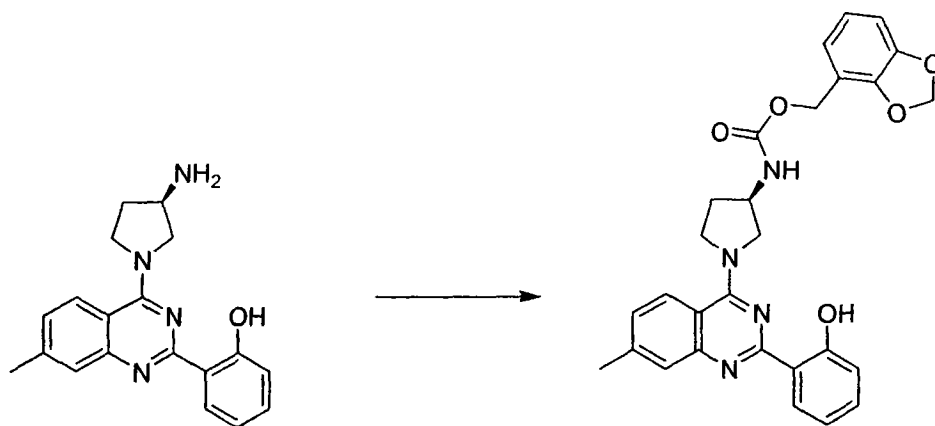
[1942] (苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-7-基) 甲基 (R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基) 吡咯烷-3-基氨基甲酸酯

[1943]



[1944] (苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-7-基) 甲基 (R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基) 吡咯烷-3-基氨基甲酸酯

[1945]

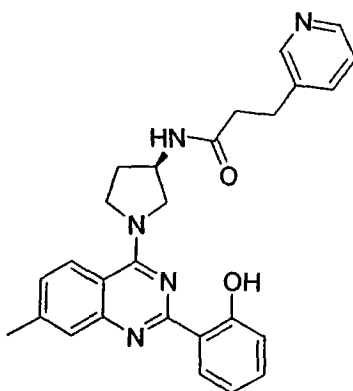


[1946] 向 2-(4-((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (50mg, 0.16mmol) 的 DMSO (0.5ml) 溶液加入三乙胺 (43 μ l, 0.31mmol), 继之以加入 (苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)甲基 1H-咪唑-1-羧酸酯 (77mg, 0.31mmol)。将反应在室温下搅拌过夜, 过滤, 利用反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)), 得到 (苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-7-基)甲基 (R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸酯, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z 499.3 (M+H)⁺ 于 2.57min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

[1947] 实施例 322

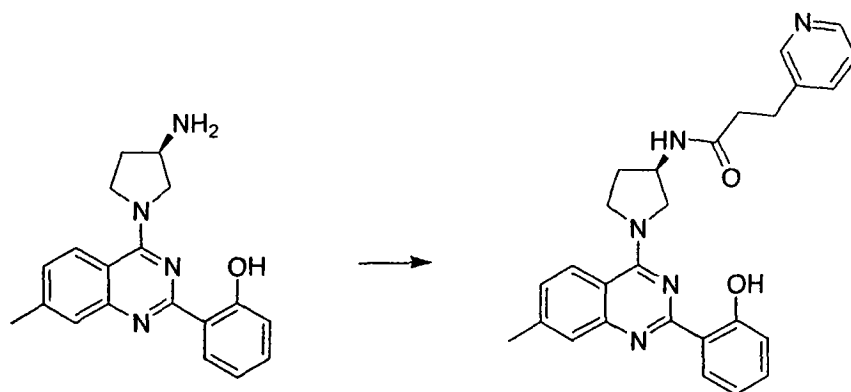
[1948] N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)-3-(吡啶-3-基)丙酰胺

[1949]



[1950] N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)-3-(吡啶-3-基)丙酰胺

[1951]

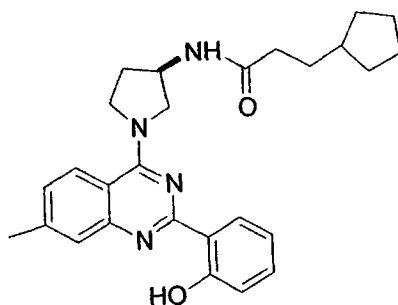


[1952] 将 2-(4-((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (249mg, 0.778mmol) 溶于 2.6ml CH_2Cl_2 。加入 3-(吡啶-3-基)丙酸 (129mg, 0.85mmol)、继之以三乙胺 (102mg, 141 μL , 1.01mmol) 和 BOP (378mg, 0.85mmol)。将反应在室温下搅拌 35 分钟后, 过滤, 经过反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)-3-(吡啶-3-基)丙酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z 454.4 (M+H)⁺ 于 2.08min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[1953] 实施例 323

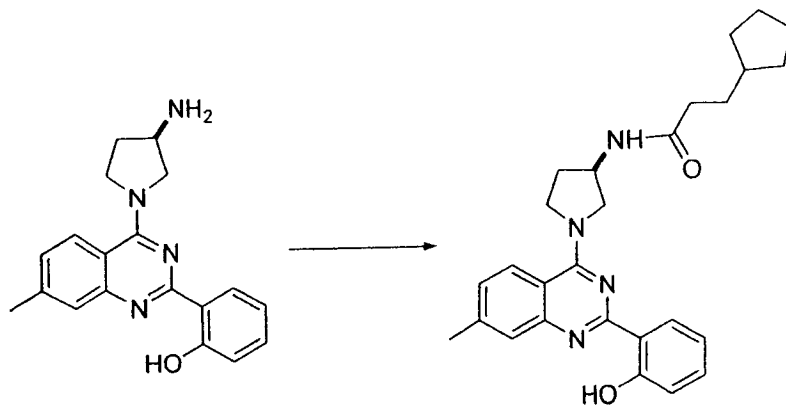
[1954] (R)-3-环戊基-N-{1-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-吡咯烷-3-基}-丙酰胺

[1955]



[1956] (R)-3-环戊基-N-{1-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-吡咯烷-3-基}-丙酰胺

[1957]

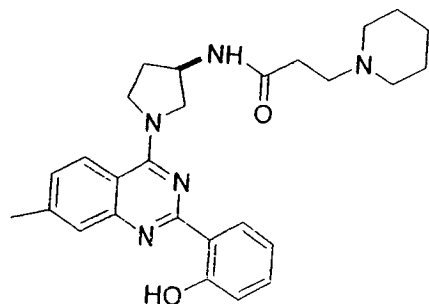


[1958] 向 (R)-2-[4-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-7-甲基-喹唑啉-2-基]-苯酚 (100mg, 0.31mmol) 加入 1ml CH_2Cl_2 , 将溶液冷却至 0°C。向该溶液先后加入三乙胺 (56.6 μL , 0.41mmol) 和 3-环戊基-丙酰氯 (57mg, 0.35mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 2h, 然后用水和 CH_2Cl_2 (10ml) 稀释。分离有机层, 经 Na_2SO_4 干燥, 在减压下除去溶剂。残余物经由制备型反相 HPLC 纯化, 用 10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA), 得到 ((R)-3-环戊基-N-{1-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-吡咯烷-3-基}-丙酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z 445.4 (M+H)⁺ 于 2.85min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[1959] 实施例 324

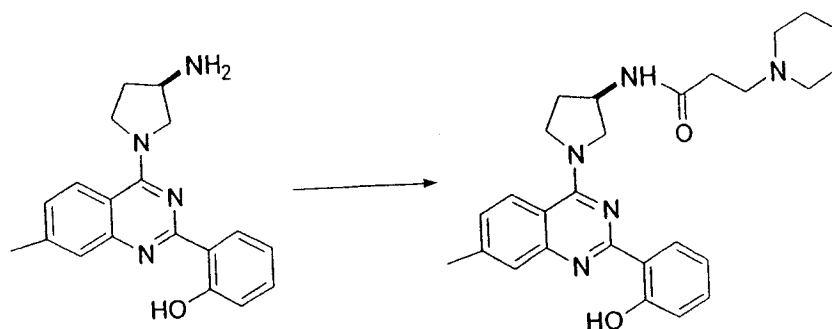
[1960] (R)-N-{1-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-吡咯烷-3-基}-3-哌

啉-1-基-丙酰胺



[1961] (R)-N-{1-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-吡咯烷-3-基}-3-哌啉啉-1-基-丙酰胺

[1962]

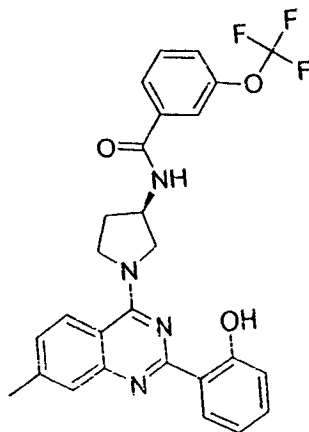


[1963] 向(R)-2-[4-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-7-甲基-喹唑啉-2-基]-苯酚(58.6mg, 0.18mmol)加入700 μ L CH_2Cl_2 。向该溶液先后加入三乙胺(38.3 μ L, 0.27mmol)、3-哌啉啉-1-基-丙酸(37.4mg, 0.24mmol)和BOP(119mg, 0.27mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h,用水和二氯甲烷(10ml)稀释。分离有机层,经 Na_2SO_4 干燥,在减压下除去溶剂。残余物经由制备型反相HPLC纯化,用10%-99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA),得到(R)-N-{1-[2-(2-羟基-苯基)-7-甲基-喹唑啉-4-基]-吡咯烷-3-基}-3-哌啉啉-1-基-丙酰胺,为TFA盐。LC/MS: m/z 460.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 于2.1min(10%-99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

[1964] 实施例 325

[1965] N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)-3-(三氟甲氧基)苯甲酰胺

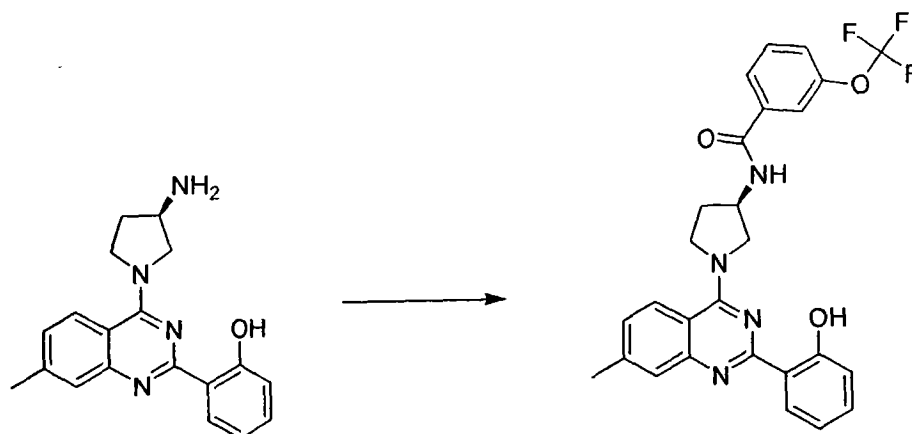
[1966]



[1967] N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)-3-(三氟甲

氧基) 苯甲酰胺

[1968]

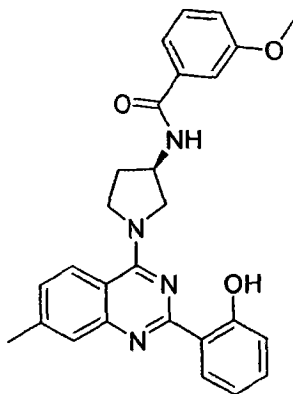


[1969] 向搅拌着的 2-(4-((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基) 苯酚 (32mg, 0.10mmol) 的 DMF (1.0ml) 溶液加入 3-(三氟甲氧基) 苯甲酰氯 (19 μ L, 0.10mmol), 继之以加入三乙胺 (28 μ L, 0.2mmol)。将反应在室温下搅拌过夜, 过滤, 经由制备型反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基) 吡咯烷-3-基)-3-(三氟甲氧基) 苯甲酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS : m/z 509.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.71min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[1970] 实施例 326

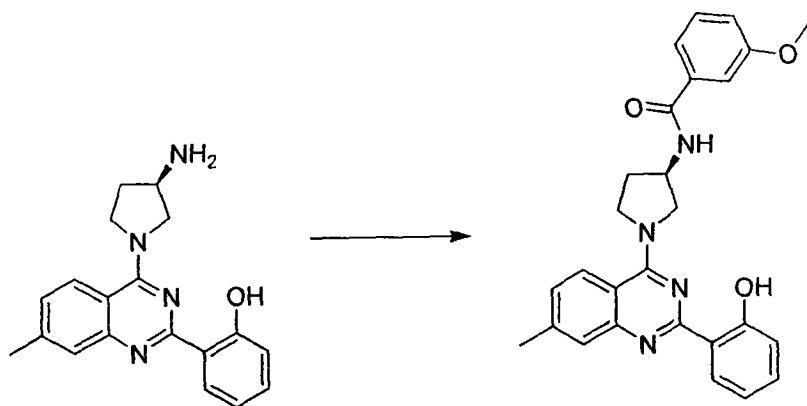
[1971] N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基) 吡咯烷-3-基)-3-甲氧基苯甲酰胺

[1972]



[1973] N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基) 吡咯烷-3-基)-3-甲氧基苯甲酰胺

[1974]

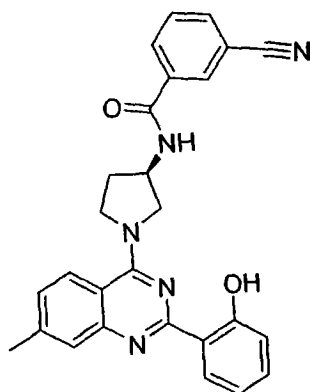


[1975] 向搅拌着的 2-(4-((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (32mg, 0.10mmol) 的 DMF (1.0ml) 溶液加入 3-甲氧基苯甲酰氯 (14 μ L, 0.1mmol), 继之以加入三乙胺 (28 μ L, 0.2mmol)。将反应在室温下搅拌过夜, 然后过滤, 经由制备型反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)-3-甲氧基苯甲酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS: m/z 455.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.43min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[1976] 实施例 327

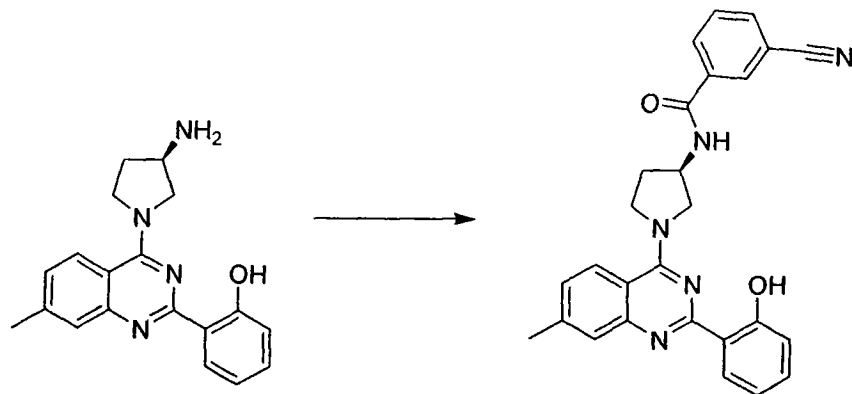
[1977] 3-氰基-N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)苯甲酰胺

[1978]



[1979] 3-氰基-N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)苯甲酰胺

[1980]



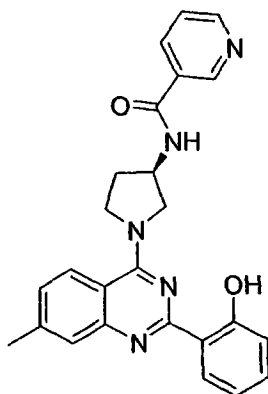
[1981] 向搅拌着的 2-(4-((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚

(32mg, 0.10mmol) 的 DMF (1.0ml) 溶液加入 3-氰基苯甲酰氯 (17mg, 0.10mmol), 继之以加入三乙胺 (28 μ L, 0.20mmol)。将反应在室温下搅拌过夜, 然后过滤, 经由制备型反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 3-氰基-N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)苯甲酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z 450.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.39min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[1982] 实施例 328

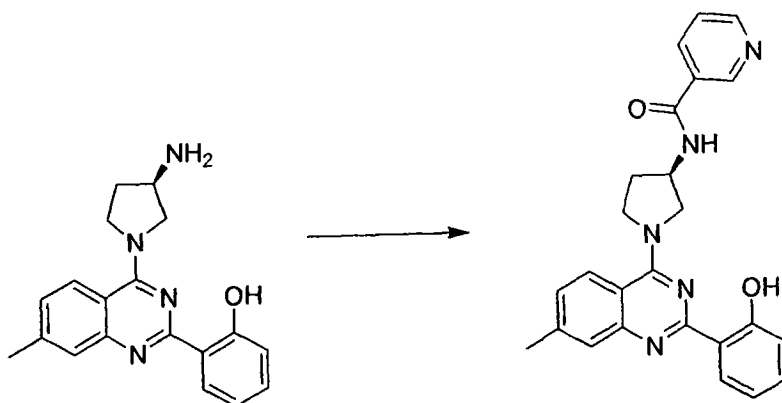
[1983] N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)烟酰胺

[1984]



[1985] N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)烟酰胺

[1986]

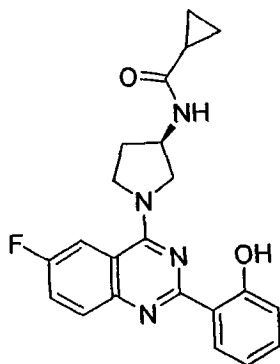


[1987] 向搅拌着的 2-(4-((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (32mg, 0.1mmol) 的 DMF (1.0ml) 溶液加入烟酰氯 (18mg, 0.1mmol), 继之以加入三乙胺 (28 μ L, 0.2mmol)。将反应在室温下搅拌过夜, 然后过滤, 经由制备型反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)烟酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z 426.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 1.91min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[1988] 实施例 329

[1989] N-((R)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)环丙烷酰胺

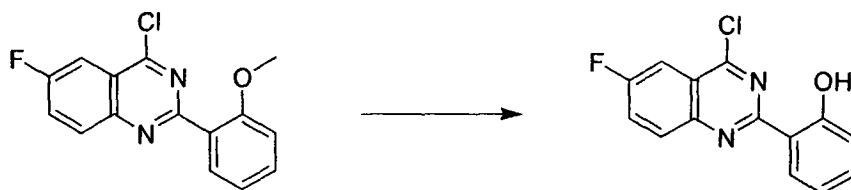
[1990]



[1991] 方法A

[1992] 2-(4-氯-6-氟喹唑啉-2-基)苯酚

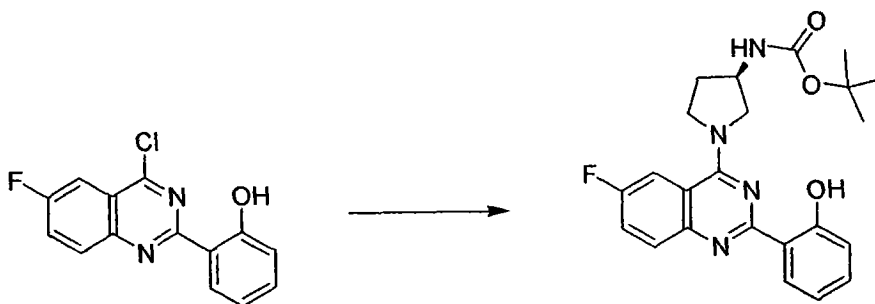
[1993]



[1994] 将4-氯-6-氟-2-(2-甲氧基苯基)喹唑啉 (3.0g, 10.39mmol) 的 CH_2Cl_2 (15ml) 溶液冷却至 -78°C 。向其中滴加 1.0M BBR_3 的 CH_2Cl_2 溶液 (52ml, 52mmol)。使反应升温至室温。用饱和 NaHCO_3 水溶液中和, 水层用 CH_2Cl_2 萃取两次。合并有机层, 经 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩。经由硅胶色谱纯化, 用 5-20% CH_2Cl_2 /己烷溶液洗脱, 得到 2-(4-氯-6-氟喹唑啉-2-基)苯酚 (1.68g, 60%)。LC/MS: m/z 275.3 $(\text{M}+\text{H})^+$ 于 3.39min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

[1995] 叔丁基 (R)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸酯

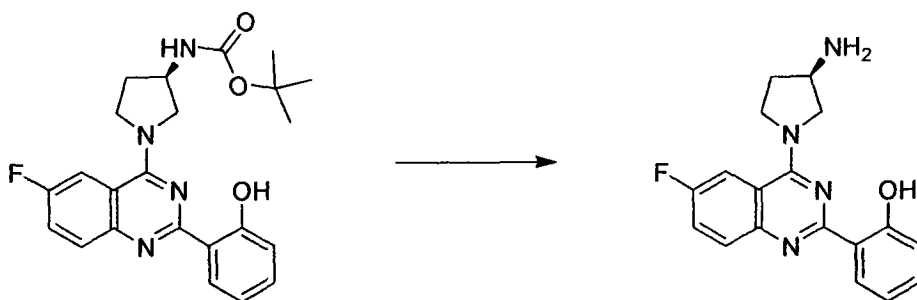
[1996]



[1997] 在 0°C 和 N_2 气氛下, 将叔丁基 (R)-吡咯烷-3-基氨基甲酸酯 (264mg, 1.42mmol) 与三乙胺 (0.33ml, 2.36mmol) 的 CH_2Cl_2 溶液迅速加入到搅拌着的 2-(4-氯-6-氟喹唑啉-2-基)苯酚 (325mg, 1.18mmol) 的 15ml CH_2Cl_2 溶液中。将反应混合物搅拌 1h, 然后用水淬灭, 水层用 CH_2Cl_2 萃取两次。合并有机萃取液, 经 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩。经由硅胶色谱纯化, 用 0-10% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 洗脱, 得到叔丁基 (R)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸酯。LC/MS: m/z 425.5 $(\text{M}+\text{H})^+$ 于 2.74min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

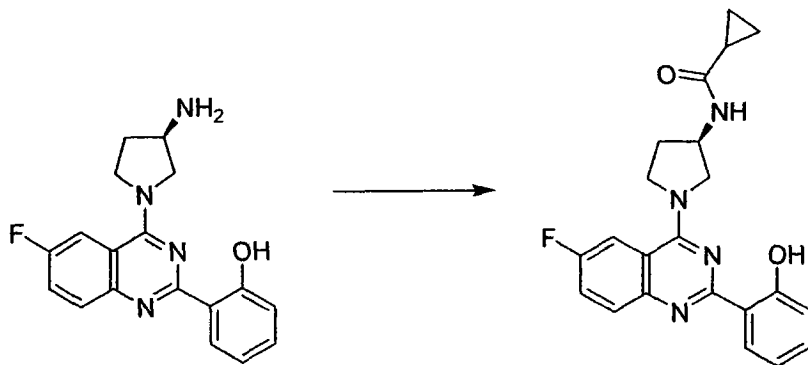
[1998] 2-(4-((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-6-氟喹唑啉-2-基)苯酚

[1999]



[2000] 向叔丁基 (R)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸酯 (480mg, 1.11mmol) 的 CH_2Cl_2 (10ml) 溶液加入 TFA (4ml)。将反应搅拌一小时, 用 10ml CH_2Cl_2 稀释, 用饱和 NaHCO_3 水溶液中中和。水层用 CH_2Cl_2 萃取两次。合并有机层, 经 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩。经由硅胶色谱纯化, 用 3-20% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 洗脱, 得到 2-(4-((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-6-氟喹唑啉-2-基)苯酚。LC/MS : m/z 325.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 1.26min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[2001] N-((R)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)环丙烷酰胺
[2002]

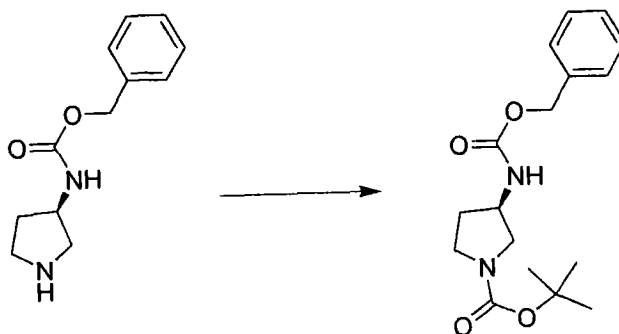


[2003] 向 2-(4-((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-6-氟喹唑啉-2-基)苯酚 (0.025g, 0.08mmol) 的 DMF (1.0ml) 溶液加入环丙烷羧酸 (10mg, 0.12mmol), 继之以加入三乙胺 (22 μL , 0.16mmol) 和 HATU (40mg, 0.1mmol)。将反应在室温下搅拌 2h, 过滤, 利用反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 N-((R)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)环丙烷酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS : m/z 393.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.23min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[2004] 方法 B

[2005] 苄基 (R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基氨基甲酸酯

[2006]

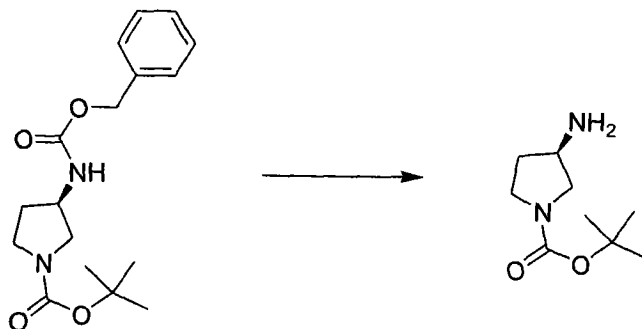


[2007] 在 -10°C 下, 将三乙胺 (2.3ml, 16.6mmol) 加入到苄基 (R)-吡咯烷-3-基氨基甲

酸酯草酸盐 (2.0g, 6.4mmol) 的 MeOH 溶液中, 继之以缓慢加入 Boc_2O (1.92ml, 8.3mmol)。使反应升温至室温, 搅拌过夜。将混合物用水淬灭, 用 CH_2Cl_2 萃取两次。合并有机层, 经 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩。经由硅胶色谱纯化, 用 0-10% EtOAc 的 CH_2Cl_2 溶液洗脱, 得到苄基 (R)-1-(叔丁氧基羰基) 吡咯烷-3-基氨基甲酸酯 (1.85g, 90%)。LC/MS :m/z 321.3 (M+H)⁺ 于 3.01min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[2008] (R)-叔丁基 3-氨基吡咯烷-1-羧酸酯

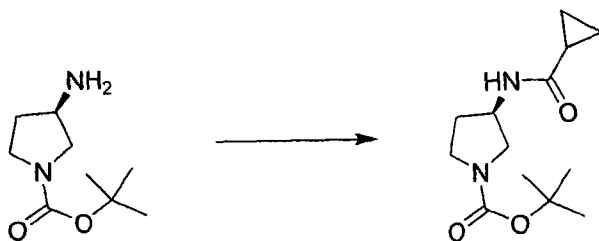
[2009]



[2010] 在 N_2 气氛下, 将苄基 (R)-1-(叔丁氧基羰基) 吡咯烷-3-基氨基甲酸酯 (1.85g, 5.75mmol) 的 10ml MeOH 溶液加入到含有 Pd/C (185mg, 10 重量% 披钯碳) 的烧瓶中。在真空下排空烧瓶和用 N_2 净化两次后, 将反应在环境压力 H_2 气氛下搅拌 3h。通过 C 盐床过滤反应, 在减压下蒸发溶剂, 得到 (R)-叔丁基 3-氨基吡咯烷-1-羧酸酯, 无需进一步纯化即可使用。LC/MS :m/z 187.3 (M+H)⁺ 于 1.07min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[2011] (R)-叔丁基 3-(环丙烷甲酰氨基) 吡咯烷-1-羧酸酯

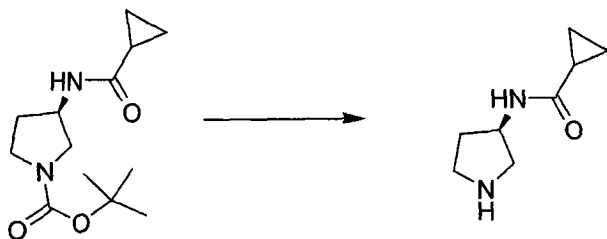
[2012]



[2013] 向 (R)-叔丁基 3-氨基吡咯烷-1-羧酸酯 (500mg, 2.68mmol) 在 CH_2Cl_2 (10ml) 中的混合物加入环丙烷羧酸 (276 μL , 3.48mmol), 继之以加入 HATU (1.3g, 3.48mmol) 和三乙胺 (725 μL , 5.2mmol)。搅拌 1h 后, 反应完全。用水淬灭后, 水层用 CH_2Cl_2 萃取两次, 合并有机萃取液, 经 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩。粗产物经由硅胶色谱纯化 0-20% EtOAc/ CH_2Cl_2 , 得到 (R)-叔丁基 3-(环丙烷甲酰氨基) 吡咯烷-1-羧酸酯 (500mg, 73%)。LC/MS :m/z 255.3 (M+H)⁺ 于 2.33min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[2014] N-((R)-吡咯烷-3-基) 环丙烷酰胺

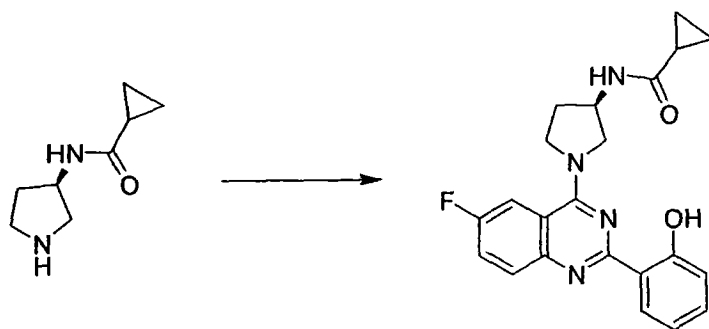
[2015]



[2016] 将 TFA (1ml) 加入到 (R)-叔丁基 3-(环丙烷甲酰氨基)吡咯烷-1-羧酸酯 (500mg, 1.96mmol) 的 5ml CH_2Cl_2 溶液中。搅拌 30min 后, 将反应用 1M NaOH 溶液淬灭直至中性, 用 EtOAc 萃取两次。合并有机萃取液, 经 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 得到 N-((R)-吡咯烷-3-基)环丙烷酰胺 (250mg) 无需进一步纯化即可使用。LC/MS :m/z155.3(M+H)⁺ 于 0.6min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

[2017] N-((R)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)环丙烷酰胺

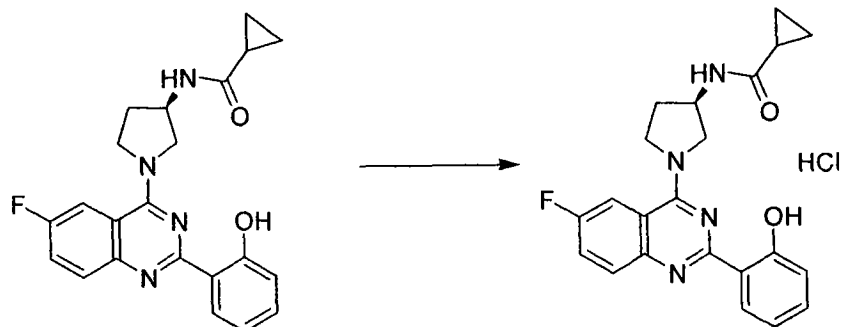
[2018]



[2019] 将 N-((R)-吡咯烷-3-基)环丙烷酰胺 (250mg, 0.86mmol)、2-(4-氯-6-氟喹唑啉-2-基)苯酚 (250mg, 0.86mmol) 与三乙胺 (0.240ml, 1.72mmol) 在 CH_2Cl_2 (10ml) 中的混合物在室温下搅拌。一小时后反应完全。用水淬灭反应, 水层用 CH_2Cl_2 萃取两次, 合并有机萃取液, 经 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩。经由硅胶色谱纯化, 用 0-10% EtOAc/ CH_2Cl_2 洗脱, 得到 N-((R)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)环丙烷酰胺 (230mg, 68%)。LC/MS :m/z393.3(M+H)⁺ 于 2.35min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.42-8.46 (m, 2H), 8.03 (dd, J = 10.5, 2.6Hz, 1H), 7.88-7.92 (m, 1H), 7.74-7.79 (m, 1H), 7.35-7.39 (m, 1H), 6.92-6.96 (m, 2H), 4.44-4.47 (m, 1H), 4.01-4.28 (m, 3H), 3.83-3.87 (m, 1H), 2.20-2.28 (m, 1H), 1.99-2.06 (m, 1H), 1.51-1.57 (m, 1H), 0.63-0.73 (m, 4H)。

[2020] N-((R)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)环丙烷酰胺
盐酸盐

[2021]

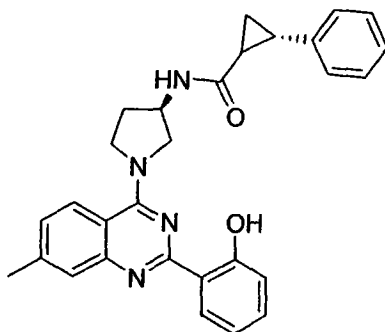


[2022] 向 N-((R)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)环丙烷酰胺 (225mg, 0.57mmol) 的 5ml CH_2Cl_2 溶液加入 2M HCl 醚溶液 (0.28ml, 0.57mmol), 导致固体的沉淀。加入 20ml 醚后, 将反应混合物搅拌 1h。在减压下蒸发溶剂, 得到 N-((R)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)环丙烷酰胺盐酸盐 (225mg, 91%)。LC/MS: m/z 393.3 (M+H)⁺ 于 2.43min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.23 (d, J = 8.3Hz, 1H), 8.04 (d, J = 10.6Hz, 1H), 7.91-7.94 (m, 1H), 7.79-7.83 (m, 1H), 7.44-7.48 (m, 1H), 7.00-7.03 (m, 2H), 4.44 (t, J = 4.9Hz, 1H), 4.09-4.23 (m, 3H), 3.87-3.90 (m, 1H), 2.25-2.34 (m, 1H), 2.02-2.09 (m, 1H), 1.49-1.55 (m, 1H), 0.68-0.71 (m, 4H).

[2023] 实施例 330

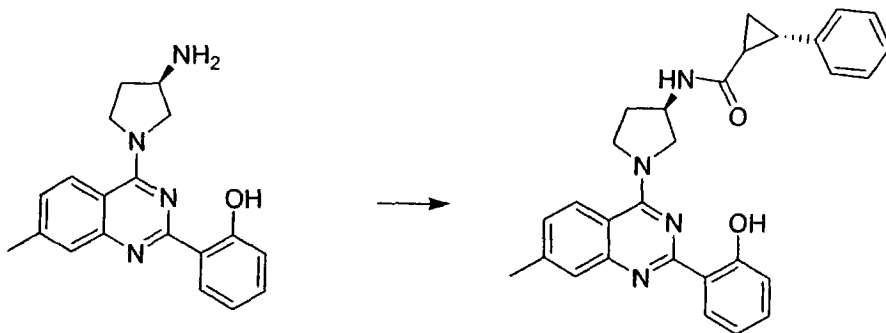
[2024] (2S)-N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)-2-苯基环丙烷酰胺

[2025]



[2026] (2S)-N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)-2-苯基环丙烷酰胺

[2027]

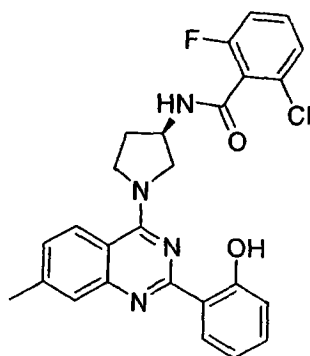


[2028] 将 2-(4-((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (50mg, 0.16mmol) 溶于 260 μL 无水 CH_2Cl_2 , 冷却至 0℃。向混合物滴加 (2R)-2-苯基环丙烷碳酰氯 (31mg, 0.17mmol) 的 260 μL 无水 CH_2Cl_2 溶液、继之以三乙胺 (21mg, 28 μL , 0.20mmol)。将反应在 0℃ 下搅拌 20 分钟, 经由反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)), 得到 (2S)-N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)-2-苯基环丙烷酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)), LC/MS: m/z 465.4 (M+H)⁺ 于 2.88min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)).

[2029] 实施例 331

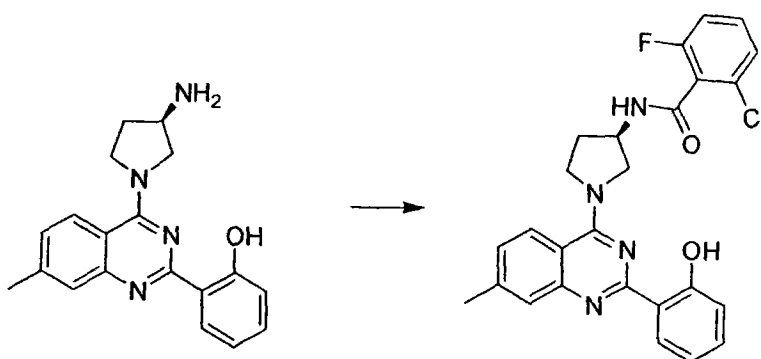
[2030] 2-氯-6-氟-N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)苯甲酰胺

[2031]



[2032] 2-氯-6-氟-N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)苯甲酰胺

[2033]

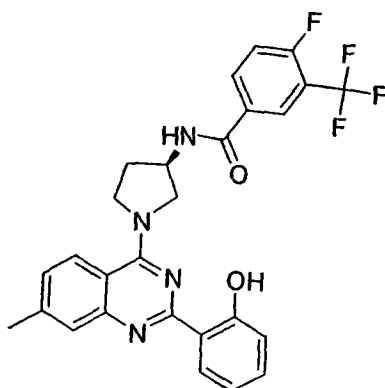


[2034] 将 2-(4-((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (50mg, 0.16mmol) 溶于 260 μ L 无水 CH_2Cl_2 , 冷却至 0 $^\circ\text{C}$ 。向混合物滴加 2-氯-6-氟苯甲酰氯 (36mg, 0.18mmol) 的 260 μ L 无水 CH_2Cl_2 溶液、继之以三乙胺 (21mg, 28 μ L, 0.20mmol)。将反应在 0 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 20 分钟, 经由反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 2-氯-6-氟-N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)苯甲酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS: m/z 477.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 于 2.81min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[2035] 实施例 332

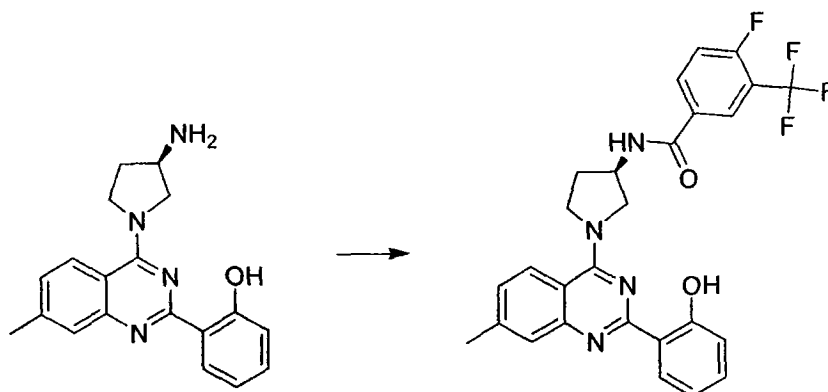
[2036] 4-氟-3-(三氟甲基)-N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)苯甲酰胺

[2037]



[2038] 4-氟-3-(三氟甲基)-N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)苯甲酰胺

[2039]

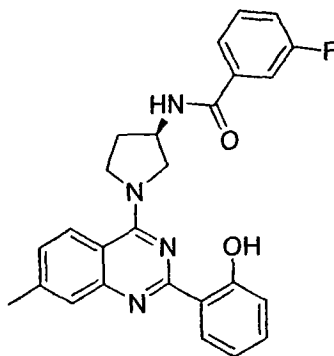


[2040] 将 2-(4-((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (50mg, 0.16mmol) 溶于 260 μ L 无水 CH_2Cl_2 , 冷却至 0 $^\circ\text{C}$ 。向混合物滴加 4-氟-3-(三氟甲基)苯甲酰氯 (42mg, 0.18mmol) 的 260 μ L 无水 CH_2Cl_2 溶液、继之以三乙胺 (21mg, 28 μ L, 0.20mmol)。将反应在 0 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 20 分钟, 经由反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 4-氟-3-(三氟甲基)-N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)苯甲酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS: m/z 511.5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 于 3.07min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[2041] 实施例 333

[2042] 3-氟-N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)苯甲酰胺

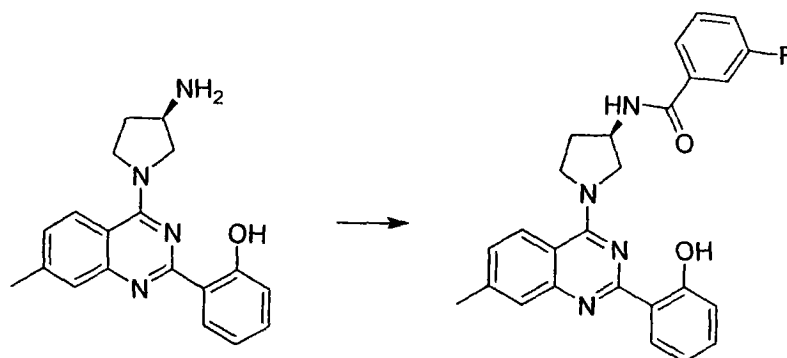
[2043]



[2044] 3-氟-N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)苯甲

酰胺

[2045]

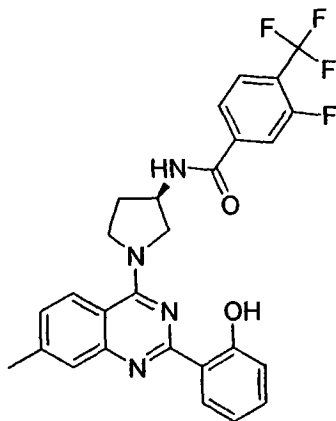


[2046] 将 2-(4-((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (50mg, 0.16mmol) 溶于 260 μ L 无水 CH_2Cl_2 , 冷却至 0 $^\circ\text{C}$ 。向混合物滴加 3-氟苯甲酰氯 (30mg, 0.18mmol) 的 260 μ L 无水 CH_2Cl_2 溶液、继之以三乙胺 (21mg, 28 μ L, 0.20mmol)。将反应在 0 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 20 分钟, 经由反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 3-氟-N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)苯甲酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z443.5 (M+H) $^+$ 于 2.83min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[2047] 实施例 334

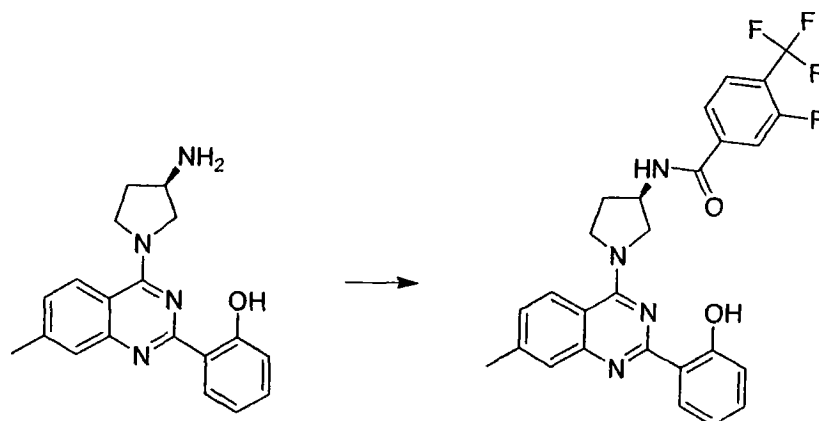
[2048] 3-氟-4-(三氟甲基)-N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)苯甲酰胺

[2049]



[2050] 3-氟-4-(三氟甲基)-N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)苯甲酰胺

[2051]

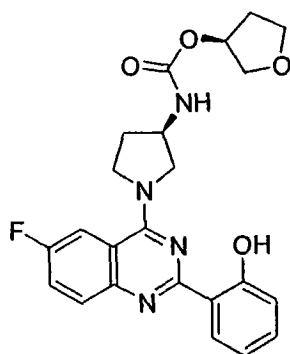


[2052] 将 2-(4-((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (50mg, 0.16mmol) 溶于 260 μ L 无水 CH_2Cl_2 , 冷却至 0°C。向混合物滴加 3-氟-4-(三氟甲基)苯甲酰氯 (42mg, 0.18mmol) 的 260 μ L 无水 CH_2Cl_2 溶液、继之以三乙胺 (21mg, 28 μ L, 0.20mmol)。将反应在 0°C 下搅拌 20 分钟, 经由反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 3-氟-4-(三氟甲基)-N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)苯甲酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS: m/z 511.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 3.1min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[2053] 实施例 335

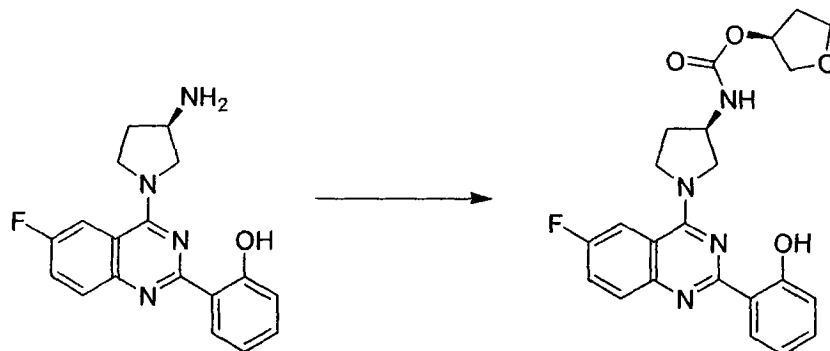
[2054] (S)-四氢呋喃-3-基 (R)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸酯

[2055]



[2056] (S)-四氢呋喃-3-基 (R)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸酯

[2057]



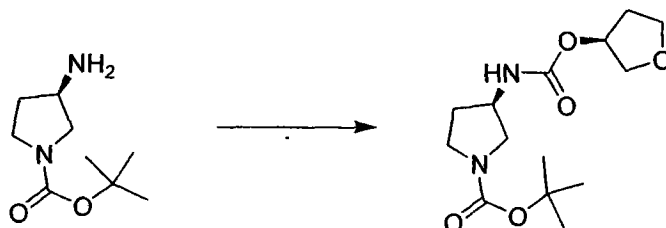
[2058] 将 2-(4-((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-6-氟喹唑啉-2-基)苯酚 (0.03g,

0.092mmol) 的 DMF (1.0ml) 溶液冷却至 -40°C 。向该混合物加入三乙胺 (26 μL , 0.184mmol), 继之以加入 (S)-四氢呋喃-3-基氯甲酸酯 (0.014g, 0.092mmol)。使反应升温至室温后, 过滤混合物, 经由反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 (S)-四氢呋喃-3-基 (R)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基) 喹唑啉-4-基) 吡咯烷-3-基氨基甲酸酯, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z 439.5 (M+H)⁺ 于 2.25min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[2059] 方法 B

[2060] (S)-四氢呋喃-3-基 (R)-1-(叔丁氧基羰基) 吡咯烷-3-基氨基甲酸酯

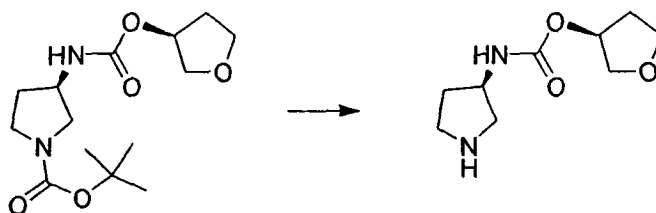
[2061]



[2062] 向 (R)-叔丁基 3-氨基吡咯烷-1-羧酸酯 (500mg, 2.6mmol) 的 5ml CH_2Cl_2 溶液加入三乙胺 (0.73ml, 5.2mmol), 将反应冷却至 -20°C 。历经 10 分钟向上述反应混合物逐份加入 (S)-四氢呋喃-3-基氯甲酸酯 (525mg, 3.48mmol)。使反应升温至室温后, 用水淬灭, 用 CH_2Cl_2 萃取两次。合并有机层, 经 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 得到 (S)-四氢呋喃-3-基 (R)-1-(叔丁氧基羰基) 吡咯烷-3-基氨基甲酸酯。经由硅胶色谱纯化, 用 0-20% EtOAc 的 CH_2Cl_2 溶液洗脱, 得到 (S)-四氢呋喃-3-基 (R)-1-(叔丁氧基羰基) 吡咯烷-3-基氨基甲酸酯 (490mg, 63%)。LC/MS :m/z 301.3 (M+H)⁺ 于 2.35min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[2063] (S)-四氢呋喃-3-基 (R)-吡咯烷-3-基氨基甲酸酯

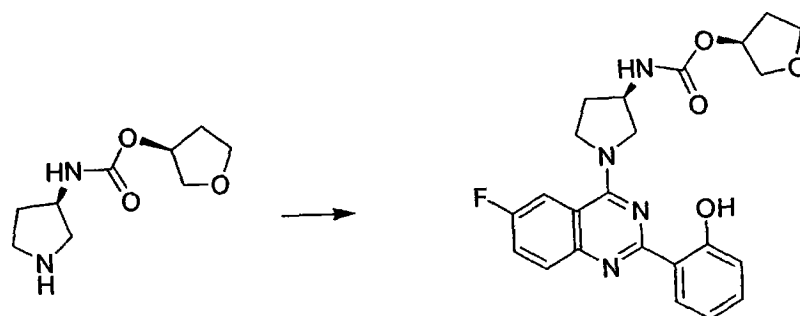
[2064]



[2065] 将 TFA (1ml) 加入到 (S)-四氢呋喃-3-基 (R)-1-(叔丁氧基羰基) 吡咯烷-3-基氨基甲酸酯 (490mg, 1.63mmol) 的 5ml CH_2Cl_2 溶液中。搅拌 30min 后, 将反应用 NaOH 淬灭, 用 EtOAc 萃取两次。合并有机萃取液, 经 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 得到 (S)-四氢呋喃-3-基 (R)-吡咯烷-3-基氨基甲酸酯 (230mg) 无需进一步纯化即可使用。LC/MS :m/z 201.3 (M+H)⁺ 于 0.59min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[2066] (S)-四氢呋喃-3-基 (R)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基) 喹唑啉-4-基) 吡咯烷-3-基氨基甲酸酯

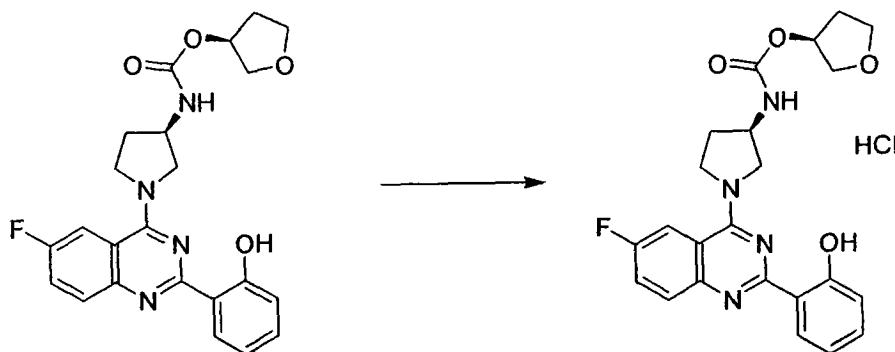
[2067]



[2068] 将(S)-四氢呋喃-3-基(R)-吡咯烷-3-基氨基甲酸酯(225mg, 1.12mmol)、2-(4-氯-6-氟喹唑啉-2-基)苯酚(250mg, 0.86mmol)与三乙胺(0.240ml, 1.72mmol)在CH₂Cl₂(10ml)中的混合物在室温下搅拌。一小时内反应完全。用水淬灭反应,水层用CH₂Cl₂萃取两次,合并有机萃取液,经MgSO₄干燥,过滤,浓缩。经由硅胶色谱纯化,用0-10% EtOAc/CH₂Cl₂洗脱,得到(S)-四氢呋喃-3-基(R)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸酯(250mg, 66%)。LC/MS:m/z 439.5(M+H)⁺于2.40min(10%-99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA)). ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.43(dd, J = 7.8, 1.5Hz, 1H), 7.99(d, J = 2.6Hz, 1H), 7.87-7.91(m, 1H), 7.74-7.79(m, 1H), 7.70(d, J = 6.2Hz, 1H), 7.35-7.39(m, 1H), 6.91-6.96(m, 2H), 5.15(s, 1H), 4.21-4.25(m, 2H), 4.12-4.14(m, 1H), 4.01-4.06(m, 1H), 3.87-3.89(m, 1H), 3.65-3.78(m, 4H), 2.02-2.26(m, 3H), 1.82-1.89(m, 1H).

[2069] (S)-四氢呋喃-3-基(R)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸酯盐酸盐

[2070]



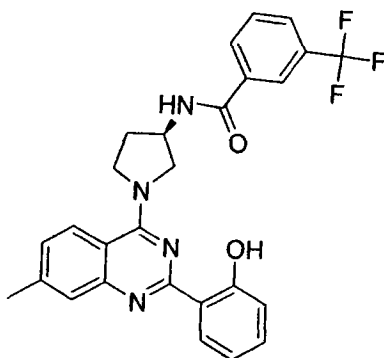
[2071] 向 (S)-四氢呋喃-3-基 (R)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸酯 (250mg, 0.57mmol) 与 CH_2Cl_2 (25ml) 的混合物加入 2.0M HCl 醚溶液 (0.285ml, 0.57mmol)。加入醚 (40ml) 后, 将反应搅拌 1h。过滤所得固体, 干燥, 得到 (S)-四氢呋喃-3-基 (R)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸酯盐酸盐。LC/MS : m/z 439.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.25min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.18 (dd, $J = 8.1, 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.00 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 7.90-7.94 (m, 1H), 7.78-7.83 (m, 1H), 7.45-7.49 (m, 1H), 7.00-7.03 (m, 2H), 5.10 (s, 1H), 4.09-4.25 (m, 4H), 3.90-3.92 (m, 1H), 3.62-3.75 (m, 4H), 2.22-2.27 (m, 1H), 2.03-2.14 (m, 2H), 1.83-1.91 (m, 1H)。

[2072] 实施例 336

[2073] 3-(三氟甲基)-N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯

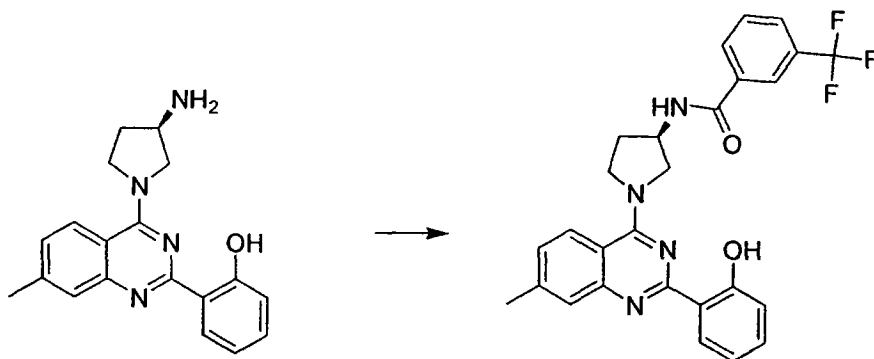
烷-3-基)苯甲酰胺

[2074]



[2075] 3-(三氟甲基)-N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)苯甲酰胺

[2076]

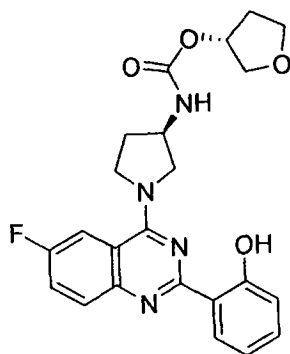


[2077] 将 2-(4-((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (130mg, 0.406mmol) 溶于 0.7ml 无水 CH_2Cl_2 , 冷却至 0°C 。向混合物滴加 3-(三氟甲基)苯甲酰氯 (42mg, 0.18mmol) 的 0.7ml 无水 CH_2Cl_2 溶液、继之以三乙胺 (53mg, 74 μL , 0.52mmol)。将反应在 0°C 下搅拌 20 分钟, 经由反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 3-(三氟甲基)-N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)苯甲酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z 493.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 3.03min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[2078] 实施例 337

[2079] (R)-四氢呋喃-3-基 (R)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸酯

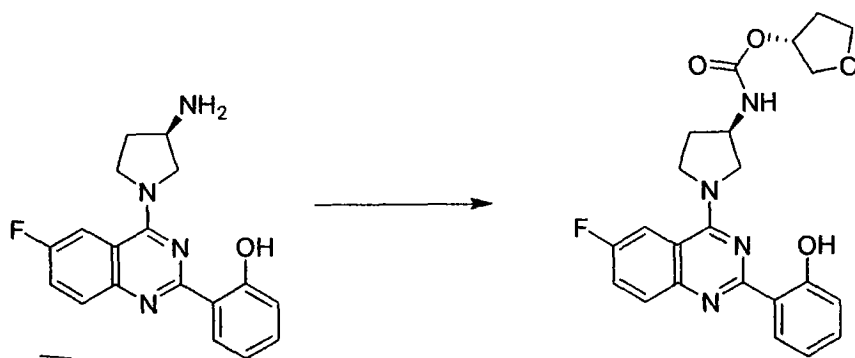
[2080]



[2081] (R)-四氢呋喃-3-基 (R)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯

烷-3-基氨基甲酸酯

[2082]

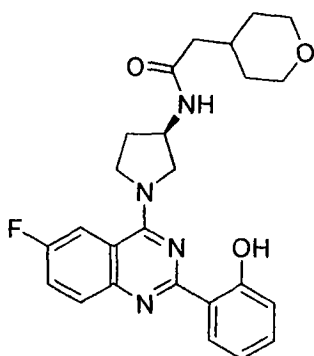


[2083] 向冷却至 -40°C 的、2-(4-((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-6-氟喹唑啉-2-基)苯酚 (0.03g, 0.092mmol) 的 DMF (1.0ml) 溶液加入三乙胺 ($26\mu\text{L}$, 0.184mmol), 继之以加入 (R)-四氢呋喃-3-基氯甲酸酯 (0.014g, 0.092mmol)。升温至室温后, 过滤混合物, 经由反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 (R)-四氢呋喃-3-基 (R)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸酯, 为 TFA 盐。LC/MS: m/z 439.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.25min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[2084] 实施例 338

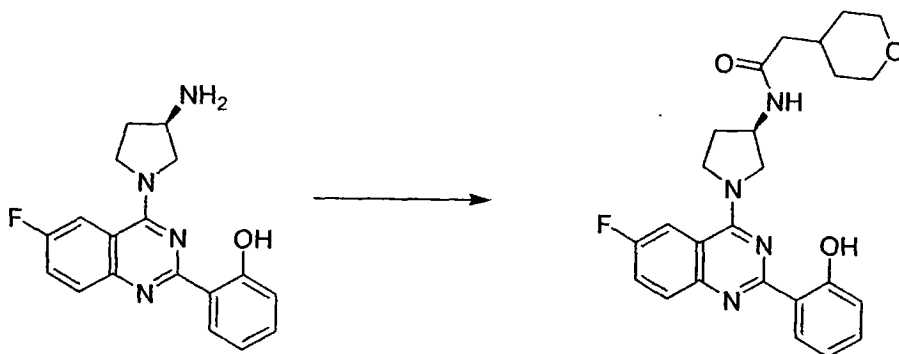
[2085] N-((R)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺

[2086]



[2087] N-((R)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺

[2088]



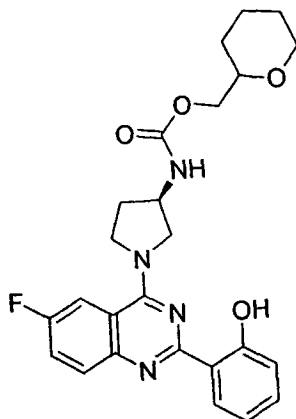
[2089] 向 2-(4-((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-6-氟喹唑啉-2-基)苯酚 (0.03g, 0.092mmol) 的 DMF (1.0ml) 溶液加入 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酸 (0.017g, 0.12mmol),

继之以加入三乙胺 (25.6 μ L, 0.184mmol) 和 HATU (0.045g, 0.12mmol)。将反应在室温下搅拌 2h, 过滤, 经由反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 N-((R)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS : m/z 451.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.15min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[2090] 实施例 339

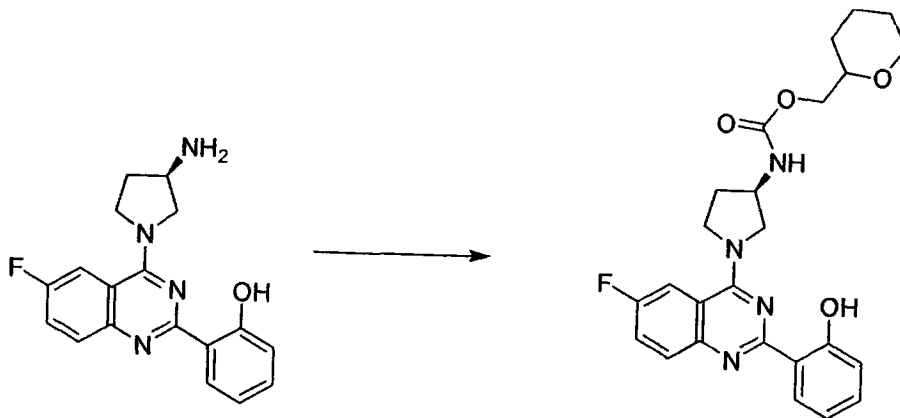
[2091] (四氢-2H-吡喃-2-基)甲基(R)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸酯

[2092]



[2093] (四氢-2H-吡喃-2-基)甲基(R)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸酯

[2094]



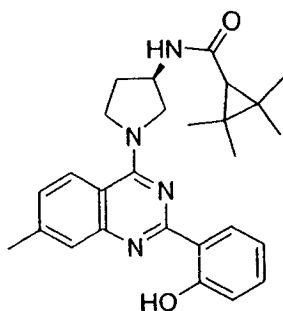
[2095] 在室温下, 向 2-(4-((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-6-氟喹唑啉-2-基)苯酚 (50mg, 0.16mmol) 的 DMSO (0.5ml) 溶液加入三乙胺 (43 μ L, 0.31mmol), 继之以加入 (四氢-2H-吡喃-2-基)甲基 1H-咪唑-1-羧酸酯 (39mg, 0.13mmol)。将反应在室温下搅拌过夜, 过滤, 经由反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 (四氢-2H-吡喃-2-基)甲基(R)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸酯, 为 TFA 盐。LC/MS : m/z 467.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 3.13min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[2096] 实施例 340

[2097] N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)-2,2,3,3-四

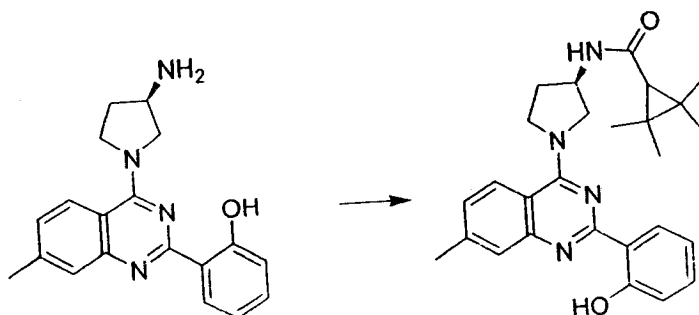
甲基环丙烷酰胺

[2098]



[2099] N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)-2,2,3,3-四甲基环丙烷酰胺

[2100]

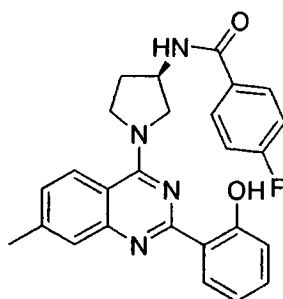


[2101] 将 2-(4-((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (50mg, 0.156mmol) 溶于 0.52ml 无水 CH_2Cl_2 。加入 2,2,3,3-四甲基环丙烷羧酸 (26.63mg, 0.18mmol)、继之以三乙胺 (22.14mg, 30.49 μL , 0.22mmol) 和 BOP (82.93mg, 0.18mmol)。将混合物在室温下搅拌 30 分钟后, 过滤, 经过反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)-2,2,3,3-四甲基环丙烷酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z 445.4 (M+H)⁺ 于 2.95min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[2102] 实施例 341

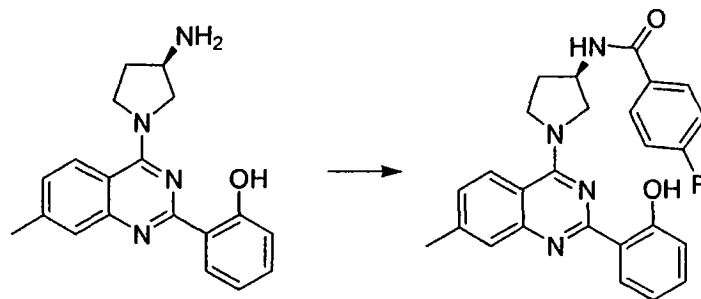
[2103] 4-氟-N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)苯甲酰胺

[2104]



[2105] 4-氟-N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)苯甲酰胺

[2106]

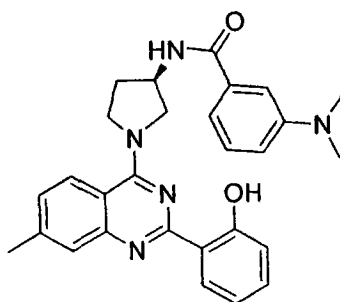


[2107] 将 2-(4-((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (50mg, 0.16mmol) 溶于 260 μ L 无水 CH_2Cl_2 , 冷却至 0℃。向混合物滴加 4-氟苯甲酰氯 (25mg, 0.15mmol) 的 260 μ L 无水 CH_2Cl_2 溶液、继之以三乙胺 (19mg, 26 μ L, 0.18mmol)。将反应在 0℃ 下搅拌 15 分钟, 经由反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 4-氟-N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)苯甲酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z 443.4 (M+H)⁺ 于 2.73min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[2108] 实施例 342

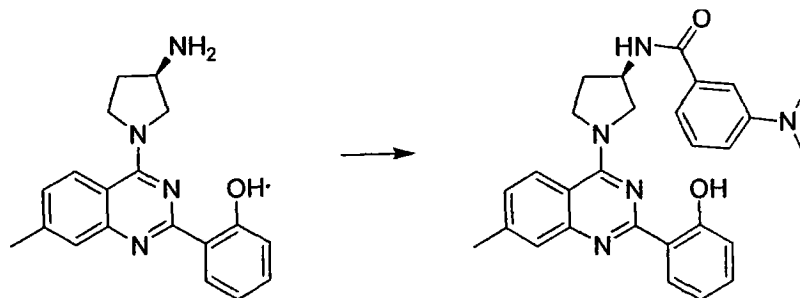
[2109] 3-(二甲基氨基)-N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)苯甲酰胺

[2110]



[2111] 3-(二甲基氨基)-N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)苯甲酰胺

[2112]



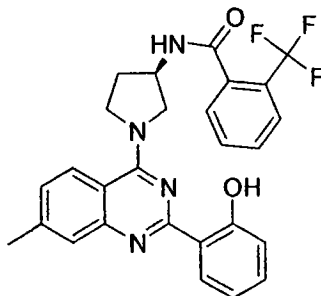
[2113] 将 2-(4-((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (50mg, 0.16mmol) 溶于 260 μ L 无水 CH_2Cl_2 , 冷却至 0℃。向混合物滴加 3-(二甲基氨基)苯甲酰氯盐酸盐 (34mg, 0.15mmol) 的 260 μ L 无水 CH_2Cl_2 溶液、继之以三乙胺 (32mg, 44 μ L, 0.31mmol)。将反应在 0℃ 下搅拌 1.5 小时。经由反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 3-(二甲基氨基)-N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)苯甲酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z 468.4 (M+H)⁺ 于

2.39min(10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA)).

[2114] 实施例 343

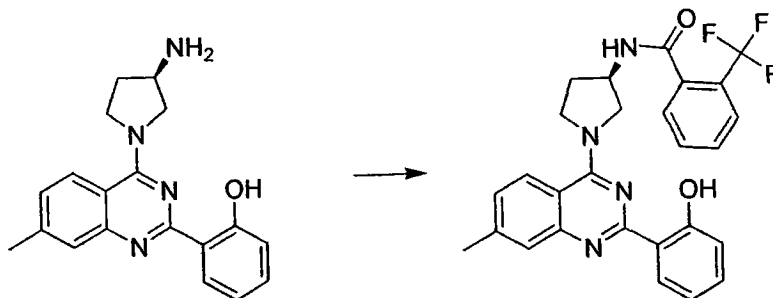
[2115] 2-(三氟甲基)-N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)苯甲酰胺

[2116]



[2117] 2-(三氟甲基)-N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)苯甲酰胺

[2118]

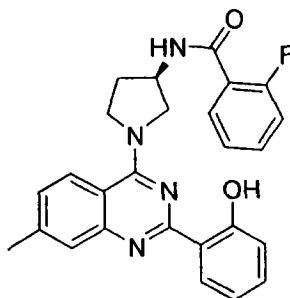


[2119] 将 2-(4-((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (50mg, 0.16mmol) 溶于 260 μ L 无水 CH₂Cl₂, 冷却至 0℃。向混合物滴加 2-(三氟甲基)苯甲酰氯 (39mg, 0.18mmol) 的 260 μ L 无水 CH₂Cl₂ 溶液, 继之以三乙胺 (21mg, 28 μ L, 0.20mmol)。将反应在 0℃ 下搅拌 20 分钟, 经由反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA)), 得到 2-(三氟甲基)-N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)苯甲酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z493.4(M+H)⁺ 于 2.76min(10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA))。

[2120] 实施例 344

[2121] 2-氟-N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)苯甲酰胺

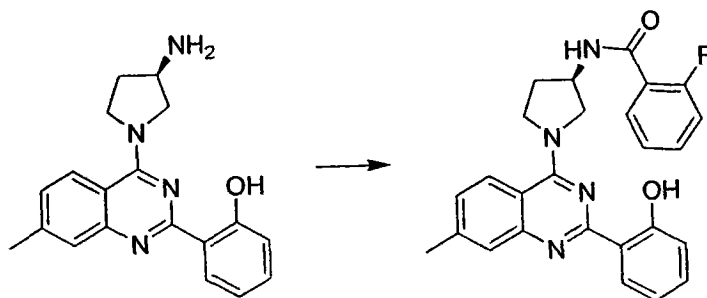
[2122]



[2123] 2-氟-N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)苯甲

酰胺

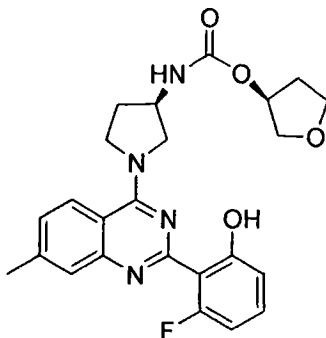
[2124]



[2125] 将 2-(4-((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (50.6mg, 0.158mmol) 溶于 260 μ L 无水 CH_2Cl_2 , 冷却至 0°C 。向混合物滴加 2-氟苯甲酰氯 (27mg, 0.17mmol) 的 260 μ L 无水 CH_2Cl_2 溶液、继之以三乙胺 (21mg, 28 μ L, 0.20mmol)。将反应在 0°C 下搅拌 15 分钟。经由反相 HPLC 纯化 (10%–99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 2-氟-N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)苯甲酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS: m/z 443.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 于 2.69min (10%–99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[2126] 实施例 345

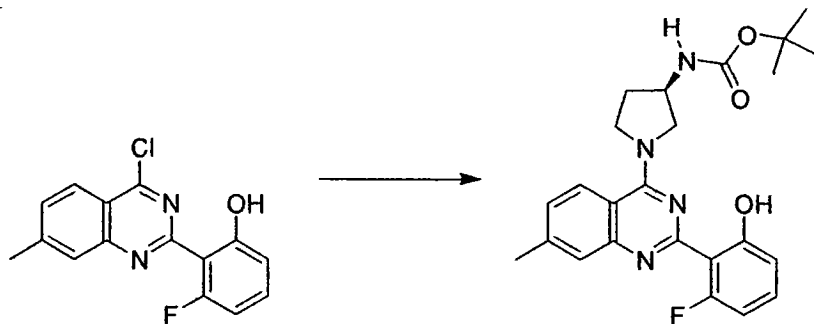
[2127]



[2128] (S)-四氢呋喃-3-基(R)-1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸酯

[2129] 叔丁基(R)-1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸酯

[2130]

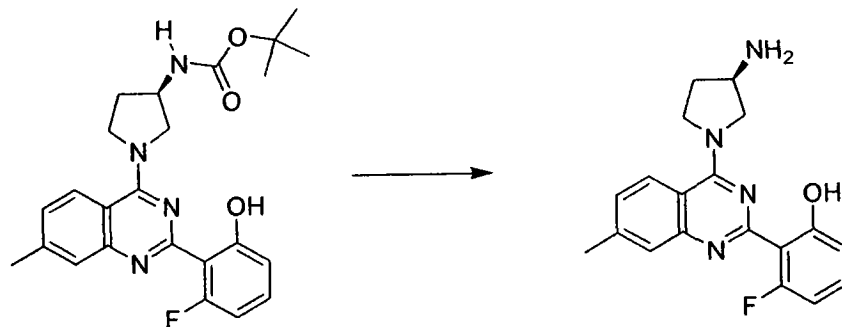


[2131] 在 0°C 和 N_2 气氛下, 将叔丁基(R)-吡咯烷-3-基氨基甲酸酯 (368mg, 1.97mmol) 与三乙胺 (0.46ml, 3.28mmol) 的 CH_2Cl_2 溶液迅速加入到搅拌着的 2-(4-氯-7-甲基喹唑啉-2-基)-3-氟苯酚 (475mg, 1.65mmol) 的 15ml CH_2Cl_2 溶液中。将反应搅拌 1h, 然后用水

淬灭,水层用 CH_2Cl_2 萃取两次。合并有机萃取液,经 MgSO_4 干燥,过滤,浓缩。经由硅胶色谱纯化,用 0-10% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 洗脱,得到叔丁基 (R)-1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸酯。LC/MS : m/z 439.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.42min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[2132] 2-(4-((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)-3-氟苯酚

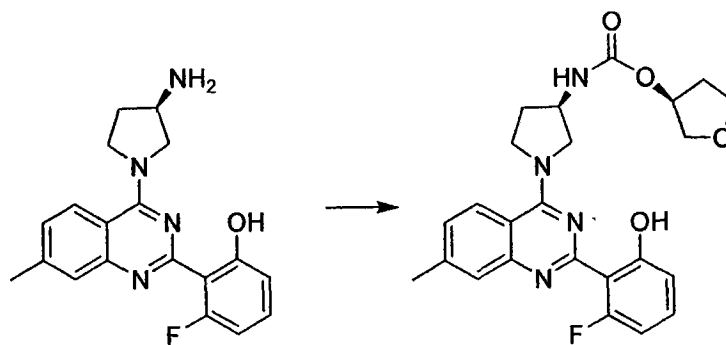
[2133]



[2134] 向叔丁基 (R)-1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸酯 (500mg, 1.14mmol) 的 CH_2Cl_2 (15ml) 溶液加入 TFA (5ml)。将混合物搅拌 1h, 然后用 1M NaOH 溶液中和, 水层用 CH_2Cl_2 萃取两次。合并有机层, 经 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩。经由硅胶色谱纯化, 用 3-20% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 洗脱, 得到 2-(4-((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)-3-氟苯酚。LC/MS : m/z 339.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 0.56min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[2135] (S)-四氢呋喃-3-基 (R)-1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸酯

[2136]



[2137] 方法 A

[2138] 向冷却至 0℃ 的、搅拌着的 2-(4-((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)-3-氟苯酚 (40mg, 0.12mmol) 的 800 μL 无水 DMF 溶液滴加 (S)-四氢呋喃-3-基氨基甲酸酯 (20mg, 19 μL , 0.13mmol), 继之以加入三乙胺 (24mg, 33 μL , 0.23mmol)。将反应升温至室温, 搅拌过夜, 产物经由反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 (S)-四氢呋喃-3-基 (R)-1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸酯, 为 TFA 盐。LC/MS : m/z 453.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.05min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

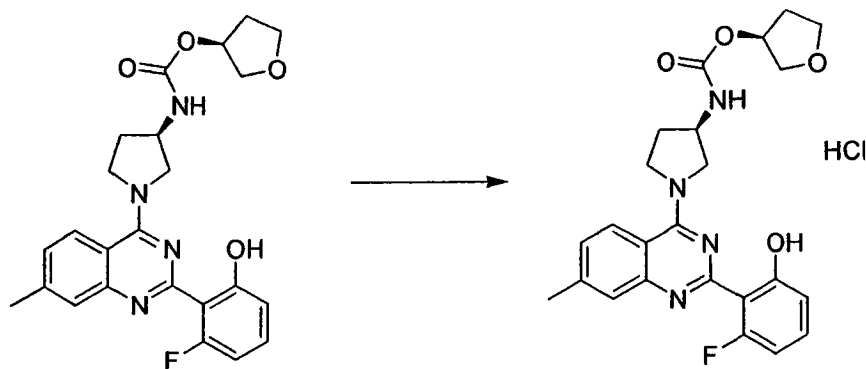
[2139] 方法 B

[2140] 在室温下, 将 N-乙基-N-异丙基丙烷-2-胺 (155ml, 0.88mmol) 加入到

2-(4-((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)-3-氟苯酚 (150mg, 0.40mmol) 的 THF 溶液中。将混合物在冰浴中冷却, 历经 10 分钟缓慢加入 (S)-四氢呋喃-3-基氯甲酸酯 (63mg, 0.42mmol)。升温至室温后, 将反应用水淬灭, 用 CH_2Cl_2 萃取两次。合并有机层, 经 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩。经由硅胶色谱纯化, 用 0-10% EtOAc 的 CH_2Cl_2 /己烷 (1:1), 得到 (S)-四氢呋喃-3-基 (R)-1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基) 吡咯烷-3-基氨基甲酸酯 (160mg, 84%)。LC/MS : m/z 453.3 (M+H)⁺ 于 2.12min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.18 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.70 (d, J = 6.3Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.29-7.38 (m, 2H), 6.76 (d, J = 8.3Hz, 1H), 6.67-6.72 (m, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.23-4.24 (m, 1H), 3.99-4.13 (m, 3H), 3.64-3.85 (m, 5H), 2.50 (s, 3H), 2.07-2.22 (m, 2H), 2.00-2.03 (m, 1H), 1.85-1.90 (m, 1H).

[2141] (S)-四氢呋喃-3-基(R)-1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹啉-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸酯盐酸盐

[2142]

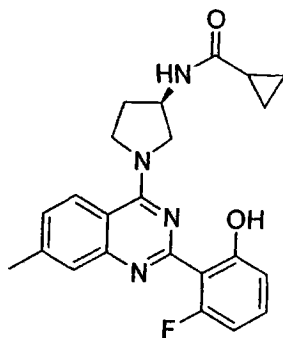


[2143] 向(S)-四氢呋喃-3-基(R)-1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸酯(160mg, 0.35mmol)的2ml CH_2Cl_2 溶液加入2M HCl醚溶液(0.176ml, 0.35mmol),导致固体的沉淀。加入10ml醚后,将反应搅拌30分钟,过滤,干燥所得固体,得到(S)-四氢呋喃-3-基(R)-1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸酯盐酸盐(130mg, 76%)。LC/MS: m/z 453.3 (M+H)⁺于2.13min (10%–99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.29 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.43–7.49 (m, 1H), 6.83–6.89 (m, 2H), 5.08 (s, 1H), 4.23–4.42 (m, 4H), 3.62–3.73 (m, 5H), 2.24–2.34 (m, 1H), 2.04–2.11 (m, 2H), 1.86–1.92 (m, 1H).

[2144] 实施例 346

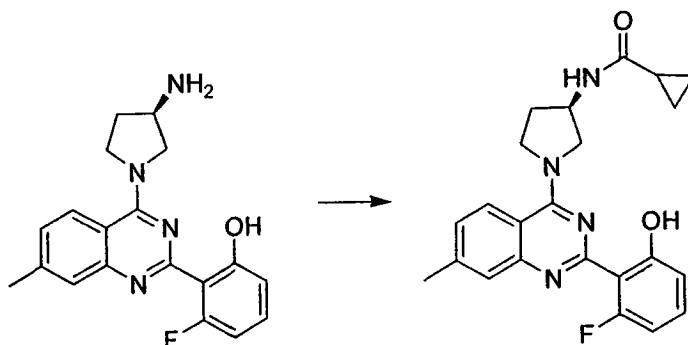
[2145] N-((R)-1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)环丙烷酰胺

[2146]



[2147] N-((R)-1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)环丙烷酰胺

[2148]



[2149] 方法A

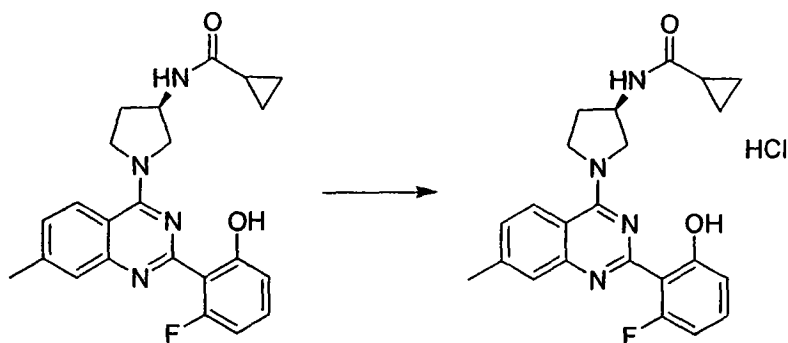
[2150] 在 0 °C 下, 向搅拌着的 2-(4-((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)-3-氟苯酚 (40mg, 0.12mmol) 的 800 μ L 无水 DMF 溶液加入环丙烷羧酸 (11mg, 0.13mmol), 继之以加入三乙胺 (24mg, 33 μ L, 0.24mmol) 和 HATU (60mg, 0.16mmol)。使混合物升温至室温, 搅拌过夜。过滤, 经由反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA)), 得到 N-((R)-1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)环丙烷酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z 407.5 (M+H)⁺ 于 2.2min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA))。

[2151] 方法B

[2152] 在 -20 °C 下, 向 2-(4-((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)-3-氟苯酚 (100mg, 0.295mmol) 的 10ml DMF 溶液加入环丙烷羧酸 (23 μ L, 0.30mmol), 继之以加入三乙胺 (82 μ L, 0.59mmol) 和 HATU (124mg, 0.32mmol) 的 4ml DMF 溶液。将混合物升温至室温, 搅拌 1h。向反应混合物加入冷水, 导致沉淀的生成, 过滤收集, 溶于 CH₂Cl₂。然后将溶液经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 得到 N-((R)-1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)环丙烷酰胺 (80mg, 66%)。LC/MS :m/z 407.5 (M+H)⁺ 于 2.08min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA))。

[2153] N-((R)-1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)环丙烷酰胺盐酸盐

[2154]

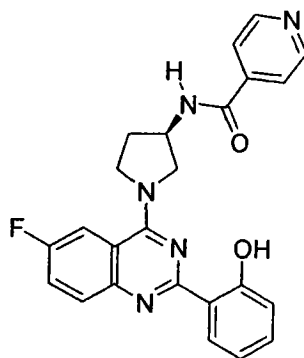


[2155] 在 N_2 气氛下, 将 2M HCl 醚溶液 (0.16ml, 0.32mmol) 加入到 N-((R)-1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)环丙烷酰胺 (133mg, 0.32mmol) 的 CH_2Cl_2 (4ml) 溶液中。然后加入另外的醚 (15ml), 将反应混合物搅拌一小时。然后过滤所生成的沉淀, 干燥, 得到 N-((R)-1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)环丙烷酰胺盐酸盐 (135mg, 95%)。LC/MS: m/z 407.5 ($M+H$)⁺ 于 2.07min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.32 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.56-7.58 (m, 2H), 7.43-7.49 (m, 1H), 6.83-6.88 (m, 2H), 3.94-4.41 (m, 5H), 2.52 (s, 3H), 2.25-2.36 (m, 1H), 1.91-2.13 (m, 1H), 1.47-1.54 (m, 1H), 0.63-0.69 (m, 4H)

[2156] 实施例 347

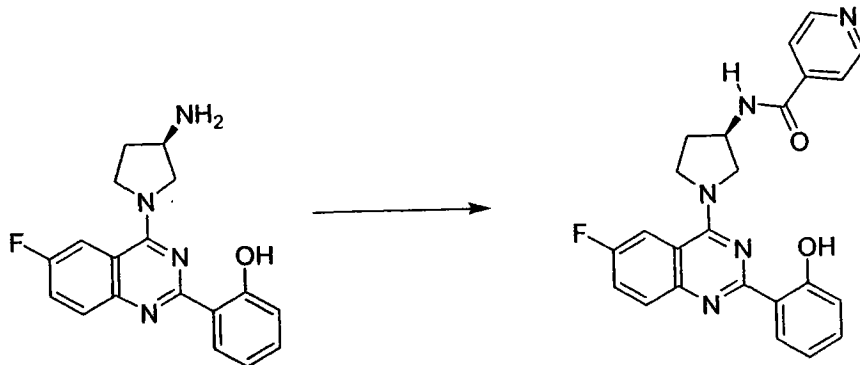
[2157] N-((R)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)异烟酰胺

[2158]



[2159] N-((R)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)异烟酰胺

[2160]

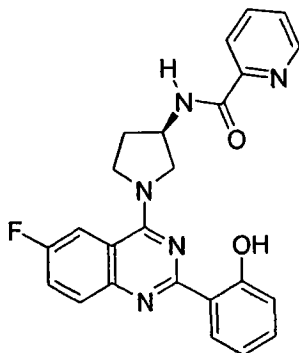


[2161] 向 2-(4-((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-6-氟喹唑啉-2-基)苯酚 (0.03g, 0.09mmol) 的 DMF (1.0ml) 溶液加入异烟酸 (0.015g, 0.12mmol), 继之以加入三乙胺 (25 μ L, 0.18mmol) 和 HATU (0.045g, 0.12mmol)。将反应在室温下搅拌 2h, 过滤, 利用反相 HPLC 纯

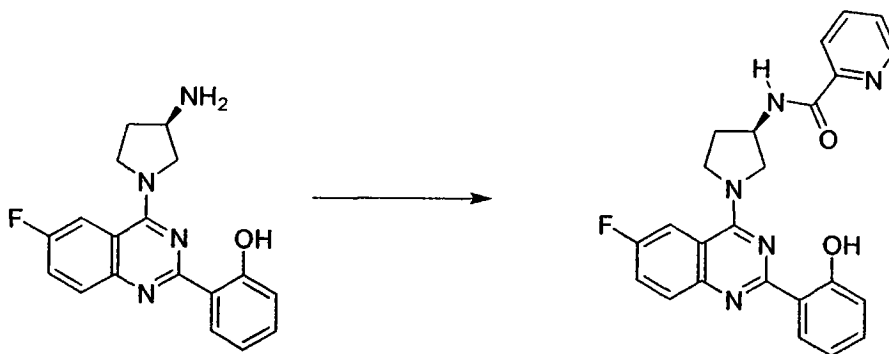
化 (10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA)), 得到 N-((R)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)异烟酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z430.5 (M+H)⁺ 于 1.95min(10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA))。

[2162] 实施例 348

[2163] N-((R)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)吡啶甲酰胺
[2164]



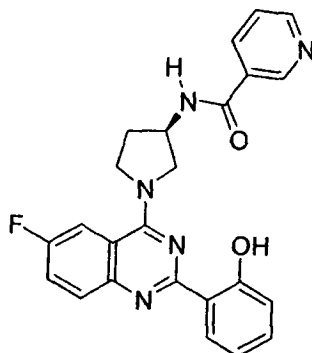
[2165] N-((R)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)吡啶甲酰胺
[2166]



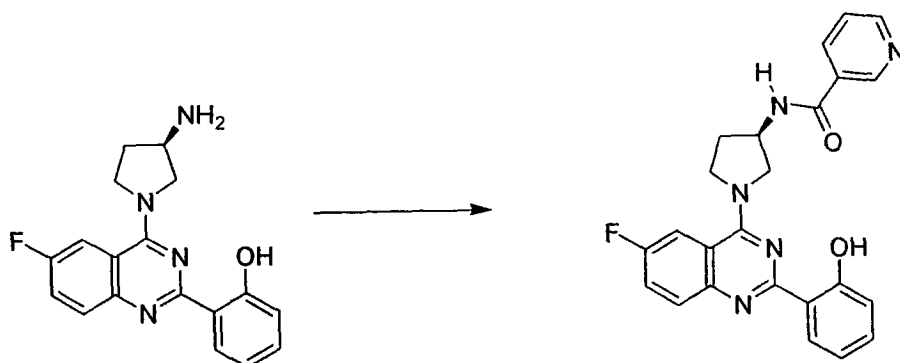
[2167] 向 2-(4-((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-6-氟喹唑啉-2-基)苯酚 (0.03g, 0.09mmol) 的 DMF(1.0ml) 溶液加入吡啶甲酸 (0.015g, 0.12mmol), 继之以加入三乙胺 (25 μL, 0.18mmol) 和 HATU(0.045g, 0.12mmol)。将反应在室温下搅拌 2h, 过滤, 利用反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA)), 得到 N-((R)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)吡啶甲酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z430.5 (M+H)⁺ 于 2.43min(10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA))。

[2168] 实施例 349

[2169] N-((R)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)烟酰胺
[2170]



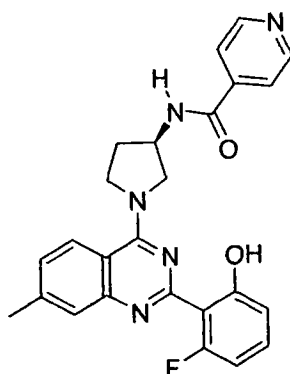
[2171] N-((R)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)烟酰胺
[2172]



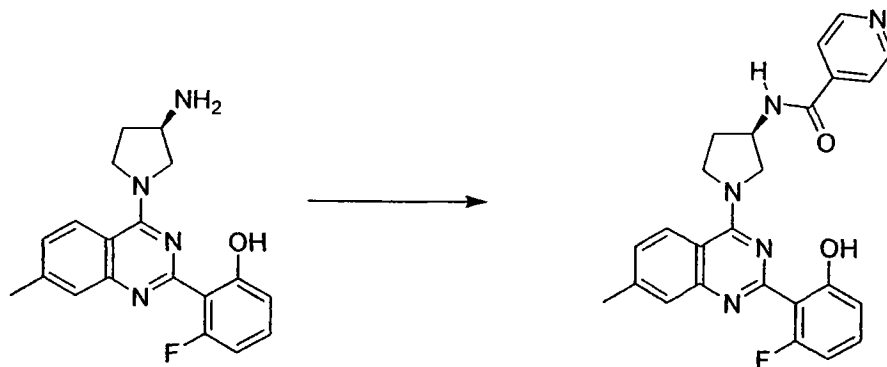
[2173] 向 2-(4-((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-6-氟喹唑啉-2-基)苯酚 (0.03g, 0.09mmol) 的 DMF (1.0ml) 溶液加入烟酸 (0.015g, 0.12mmol), 继之以加入三乙胺 (25 μ L, 0.18mmol) 和 HATU (0.045g, 0.12mmol)。将反应在室温下搅拌 2h, 过滤, 利用反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 N-((R)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)烟酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z 430.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 1.98min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[2174] 实施例 350

[2175] N-((R)-1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)异烟酰胺
[2176]



[2177] N-((R)-1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)异烟酰胺
[2178]



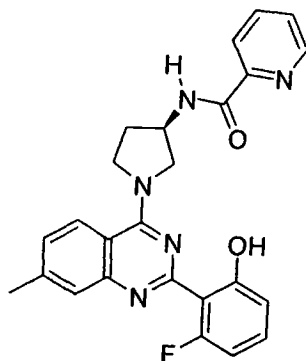
[2179] 向 2-(4-((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)-3-氟苯酚 (0.03g,

0.09mmol) 的 DMF (0.5ml) 溶液加入异烟酸 (0.014g, 0.12mmol), 继之以加入三乙胺 (25 μ L, 0.18mmol) 和 HATU (0.045g, 0.12mmol)。将反应在室温下搅拌 2h, 过滤, 经由反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 N-((R)-1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)异烟酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z444.5 (M+H)⁺ 于 1.85min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[2180] 实施例 351

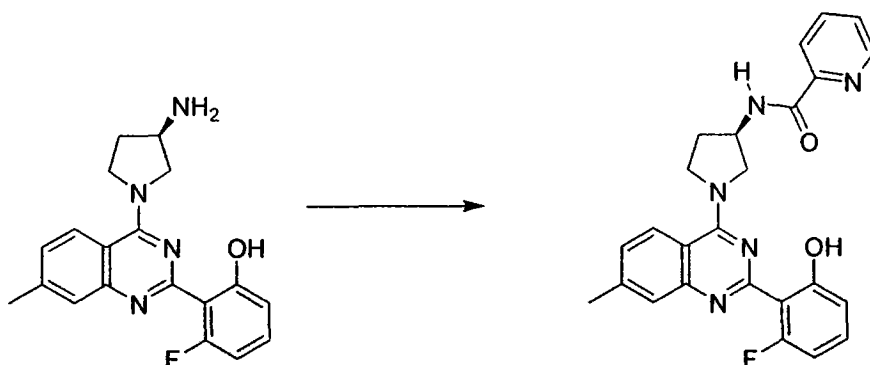
[2181] N-((R)-1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)吡啶甲酰胺

[2182]



[2183] N-((R)-1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)吡啶甲酰胺

[2184]

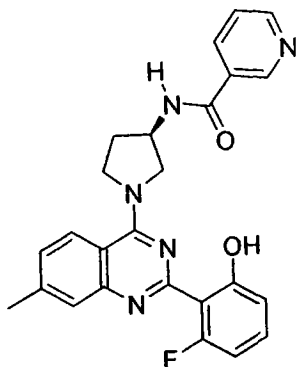


[2185] 向 2-(4-((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)-3-氟苯酚 (0.03g, 0.09mmol) 的 DMF (1.0ml) 溶液加入吡啶甲酸 (0.014g, 0.12mmol), 继之以加入三乙胺 (25 μ L, 0.18mmol) 和 HATU (0.045g, 0.12mmol)。将反应在室温下搅拌 2h, 过滤, 经由反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 N-((R)-1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)吡啶甲酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z444.5 (M+H)⁺ 于 2.24min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[2186] 实施例 352

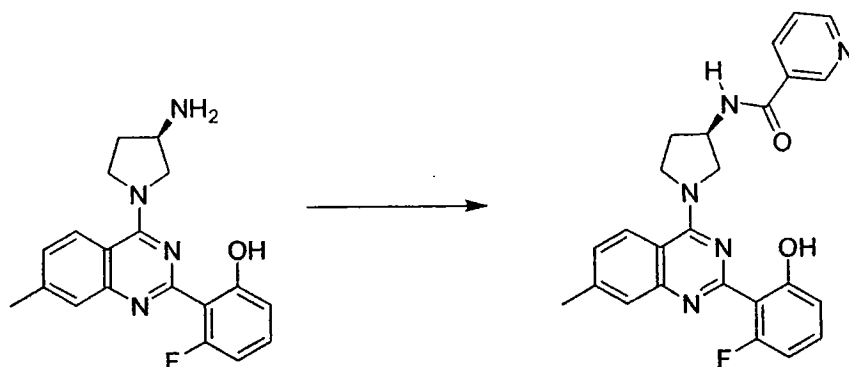
[2187] N-((R)-1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)烟酰胺

[2188]



[2189] N-((R)-1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)烟酰胺

[2190]

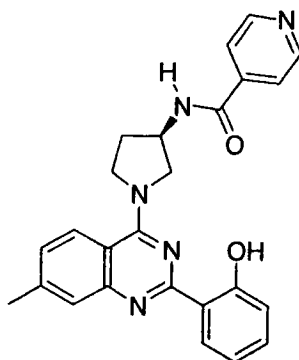


[2191] 向 2-(4-((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)-3-氟苯酚 (0.03g, 0.09mmol) 的 DMF (1.0ml) 溶液加入烟酸 (0.014g, 0.12mmol), 继之以加入三乙胺 (25 μ L, 0.18mmol) 和 HATU (0.045g, 0.12mmol)。将反应在室温下搅拌 2h, 过滤, 经由反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 N-((R)-1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)烟酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS : m/z 444.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 1.89min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[2192] 实施例 353

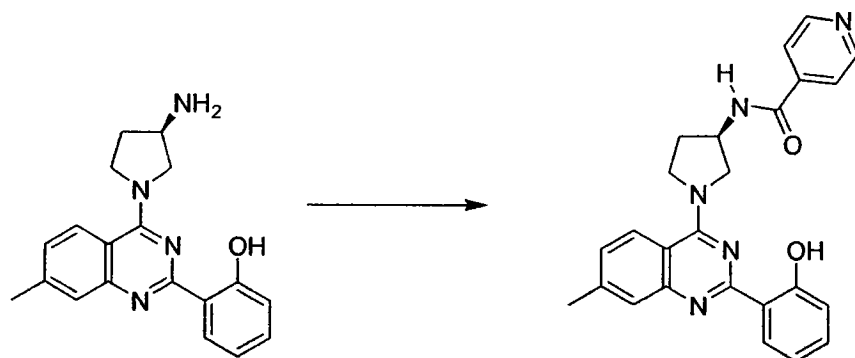
[2193] N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)异烟酰胺

[2194]



[2195] N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)异烟酰胺

[2196]

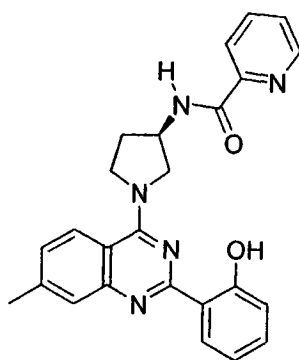


[2197] 向 2-(4-((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (0.03g, 0.09mmol) 的 DMF (1.0ml) 溶液加入异烟酸 (0.015g, 0.12mmol), 继之以加入三乙胺 (25 μ L, 0.18mmol) 和 HATU (0.045g, 0.12mmol)。将反应在室温下搅拌 2h, 过滤, 经由反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)异烟酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS: m/z 426.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 1.93min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[2198] 实施例 354

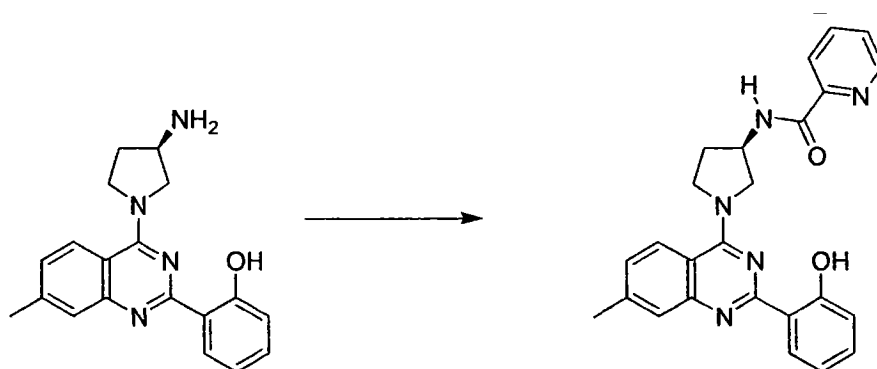
[2199] N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)吡啶甲酰胺

[2200]



[2201] N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)吡啶甲酰胺

[2202]



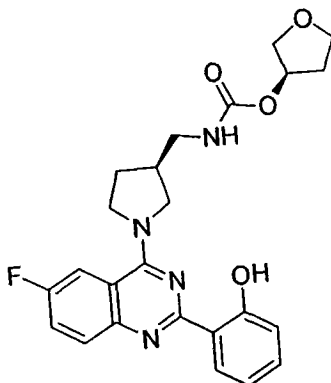
[2203] 向 2-(4-((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (0.03g, 0.09mmol) 的 DMF (1.0ml) 溶液加入吡啶甲酸 (0.015g, 0.12mmol), 继之以加入三乙胺 (25 μ L, 0.18mmol) 和 HATU (0.045g, 0.12mmol)。将反应在室温下搅拌 2h, 过滤, 经由反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 N-((R)-1-(2-(2-羟基

基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)吡啶甲酰胺,为TFA盐。LC/MS:m/z426.1(M+H)⁺于2.33min(10%-99%CH₃CN(0.035%TFA)/H₂O(0.05%TFA))。

[2204] 实施例 355

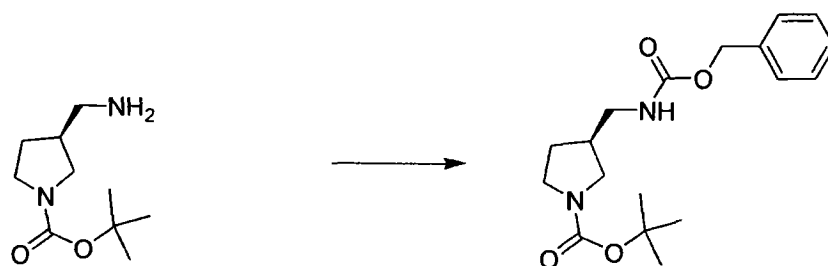
[2205] (R)-四氢呋喃-3-基((S)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯

[2206]



[2207] 苄基((S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯

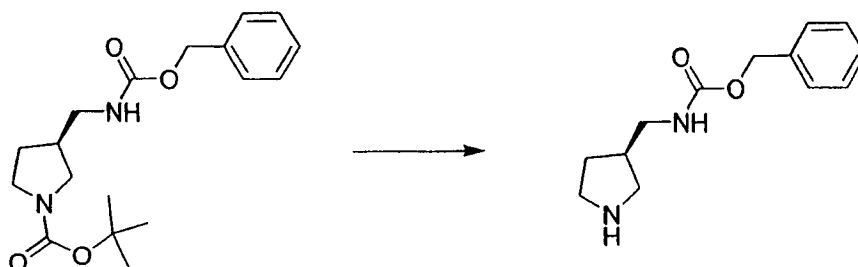
[2208]



[2209] 在0℃下,向搅拌着的(S)-叔丁基3-(氨基甲基)吡咯烷-1-羧酸酯(1.5g,7.5mmol)的25mlCH₂Cl₂溶液加入三乙胺(2.1ml,15mmol),继之以滴加苄基氯甲酸酯(1.58ml,11.2mmol)。使反应升温至室温,搅拌过夜。将混合物用水淬灭,水层用二氯甲烷萃取两次。合并有机层,经MgSO₄干燥,过滤,浓缩。经由硅胶色谱纯化,用3%MeOH的CH₂Cl₂溶液洗脱,得到苄基((S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯(1.5g,60%)。LC/MS:m/z335.5(M+H)⁺于3.01min(10%-99%CH₃CN(0.035%TFA)/H₂O(0.05%TFA))。

[2210] 苄基((R)-吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯

[2211]

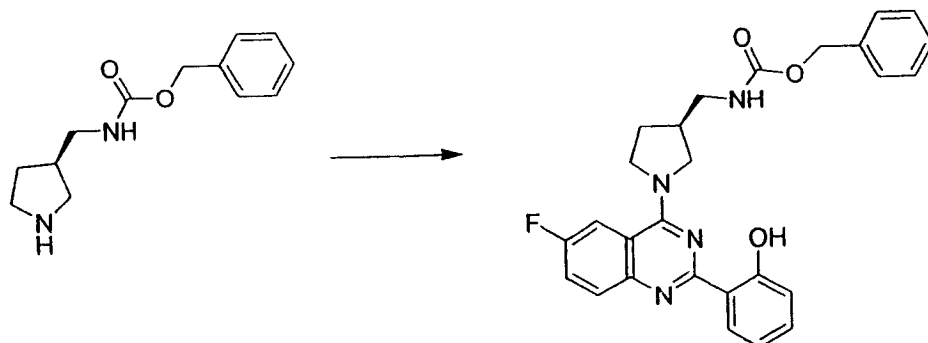


[2212] 向搅拌着的((S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯(1.5g,4.48mmol)的CH₂Cl₂(20ml)溶液缓慢加入TFA(5ml)。将反应搅拌2h。在减压下除去溶剂后,将混合物用1MNaOH溶液中和,用CH₂Cl₂萃取两次。合并有机层,经MgSO₄干燥,过滤,浓缩,

得到苄基 ((R)-吡咯烷-3-基) 甲基氨基甲酸酯 (800mg, 76%)。LC/MS :m/z 235.3 (M+H)⁺ 于 1.22min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) /H₂O (0.05% TFA))。

[2213] 苄基 ((S)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基) 甲基氨基甲酸酯

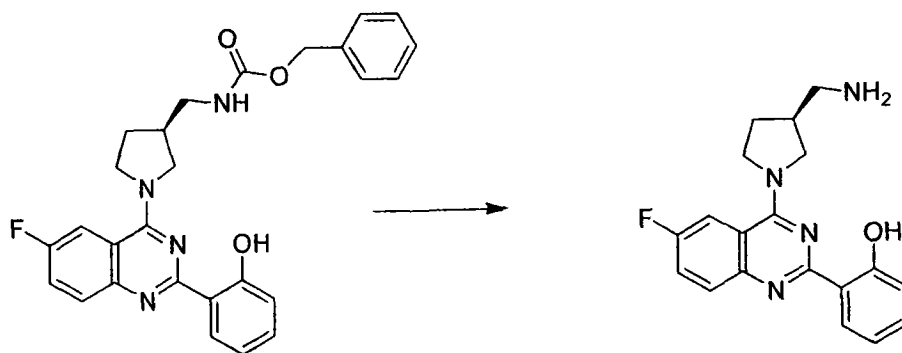
[2214]



[2215] 将三乙胺 (507 μL, 3.64mmol) 与苄基 ((R)-吡咯烷-3-基) 甲基氨基甲酸酯 (0.47g, 2mmol) 的 CH₂Cl₂ 溶液滴加到 2-(4-氯-6-氟喹唑啉-2-基) 苯酚 (0.5g, 1.82mmol) 的 CH₂Cl₂ (20ml) 溶液中。将反应在室温下搅拌 3h。用水淬灭反应后, 水相用 CH₂Cl₂ 萃取两次。合并有机层, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。经由硅胶色谱纯化, 用 5-10% EtOAc 的 CH₂Cl₂ 溶液洗脱, 得到苄基 ((S)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基) 甲基氨基甲酸酯。LC/MS :m/z 473.1 (M+H)⁺ 于 2.91min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) /H₂O (0.05% TFA))。

[2216] 2-(4-((S)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-6-氟喹唑啉-2-基) 苯酚

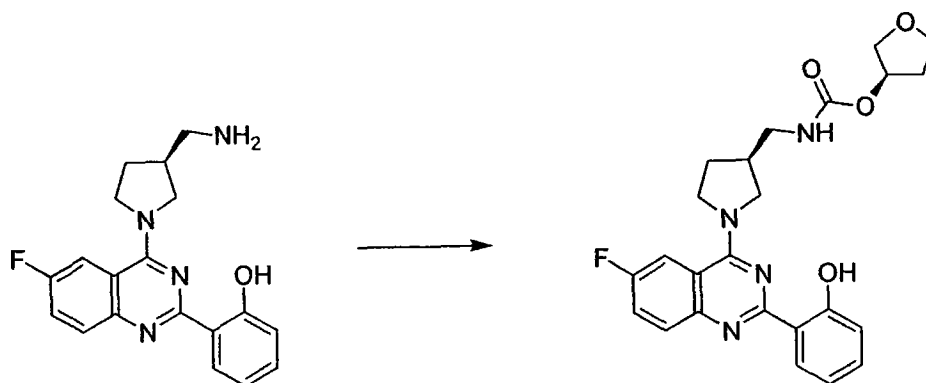
[2217]



[2218] 在 N₂ 气氛下, 将苄基 ((S)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基) 甲基氨基甲酸酯 (0.770g, 1.6mmol) 与 MeOH (5ml) 的混合物加入到含有 Pd/C (77mg, 10 重量% 披钨碳) 的 100ml 烧瓶中。排空烧瓶中的气氛, 用 N₂ 净化三次, 将反应混合物在环境压力 H₂ 气氛下剧烈搅拌过夜, 然后通过 C 盐垫过滤, 浓缩, 干燥, 得到 2-(4-((S)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-6-氟喹唑啉-2-基) 苯酚 (0.45g, 81%)。LC/MS :m/z 459.5 (M+H)⁺ 于 2.81min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) /H₂O (0.05% TFA))。

[2219] (R)-四氢呋喃-3-基 ((S)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基) 甲基氨基甲酸酯

[2220]

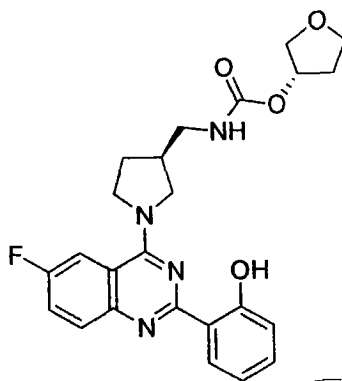


[2221] 在 -60°C (外部温度) 下, 向 2-(4-((S)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-6-氟喹唑啉-2-基)苯酚 (0.03g, 0.09mmol) 的 DMF (1.0ml) 溶液加入三乙胺 (25ml, 0.18mmol) 和 (R)-四氢呋喃-3-基氯甲酸酯 (13mg, 0.09mmol)。将反应升温至室温, 过滤, 经由反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 (R)-四氢呋喃-3-基((S)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯, 为 TFA 盐。LC/MS: m/z 453.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$ 于 2.29min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[2222] 实施例 356

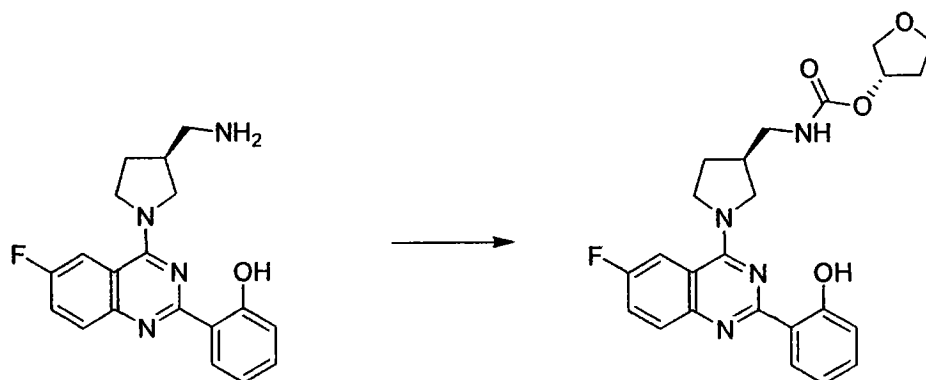
[2223] (S)-四氢呋喃-3-基((S)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯

[2224]



[2225] (S)-四氢呋喃-3-基((S)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯

[2226]



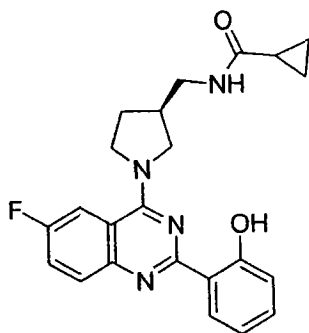
[2227] 在 -60°C (外部温度) 下, 向 2-(4-((S)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-6-氟喹唑啉-2-基)苯酚 (0.03g, 0.09mmol) 的 DMF (1.0ml) 溶液加入三乙胺 (25ml, 0.18mmol)

和 (S)-四氢呋喃-3-基氯甲酸酯 (13mg, 0.09mmol)。将反应升温至室温, 过滤, 经由反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA)), 得到 (S)-四氢呋喃-3-基 ((S)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z453.3(M+H)⁺ 于 2.29min(10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA))。

[2228] 实施例 357

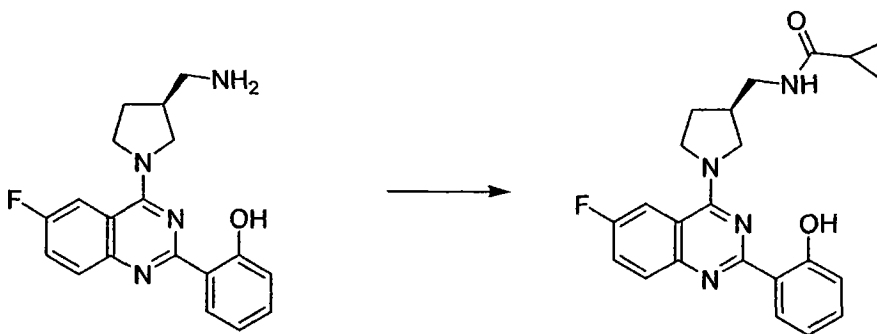
[2229] N-(((S)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基)环丙烷酰胺

[2230]



[2231] N-(((S)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基)环丙烷酰胺

[2232]

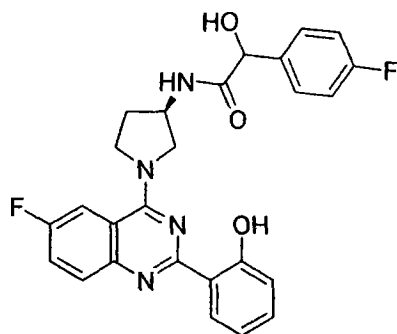


[2233] 向 2-(4-((S)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-6-氟喹唑啉-2-基)苯酚 (0.03g, 0.09mmol) 与环丙烷羧酸 (10mg, 0.12mmol) 的 DMF(1.0ml) 溶液加入三乙胺 (25 μL, 0.18mmol), 继之以加入 HATU(45mg, 0.117mmol)。将反应在室温下搅拌 2h, 过滤, 经由反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA)), 得到 N-(((S)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基)环丙烷酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z407.3(M+H)⁺ 于 2.26min(10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA))。

[2234] 实施例 358

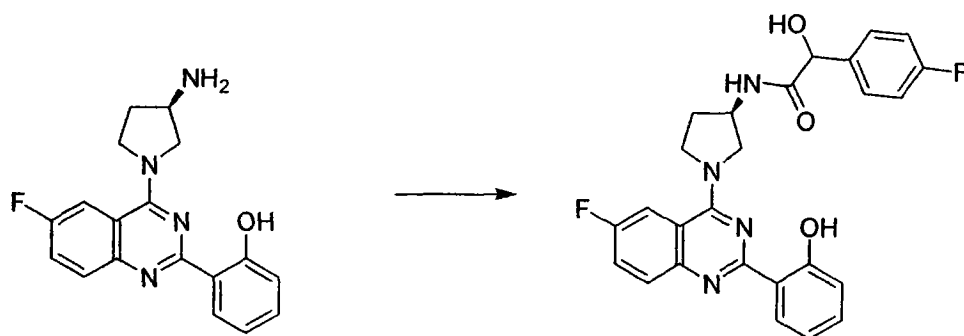
[2235] N-((R)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)-2-(4-氟苯基)-2-羟基乙酰胺

[2236]



[2237] N-((R)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)-2-(4-氟苯基)-2-羟基乙酰胺

[2238]

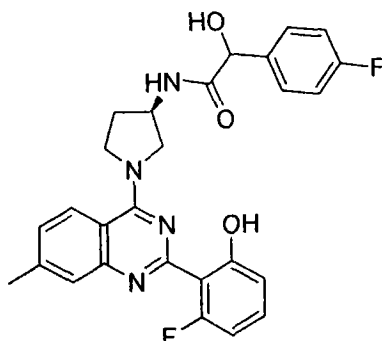


[2239] 向 2-(4-((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-6-氟喹唑啉-2-基)苯酚 (0.03g, 0.09mmol) 的 DMF (1.0ml) 溶液加入 2-(4-氟苯基)-2-羟基乙酸 (20mg, 0.12mmol), 继之以加入三乙胺 (25 μ L, 0.18mmol) 和 HATU (0.045g, 0.12mmol)。将反应在室温下搅拌 2h, 过滤, 利用反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 N-((R)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)-2-(4-氟苯基)-2-羟基乙酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z 477.3 (M+H)⁺ 于 2.80min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[2240] 实施例 359

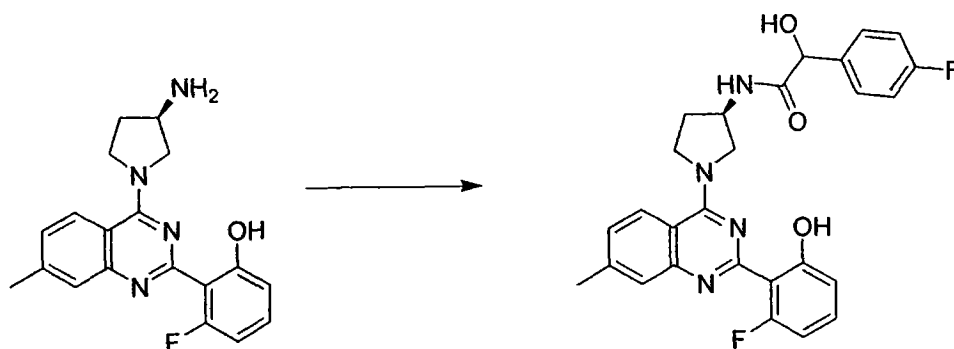
[2241] N-((R)-1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)-2-(4-氟苯基)-2-羟基乙酰胺

[2242]



[2243] N-((R)-1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)-2-(4-氟苯基)-2-羟基乙酰胺

[2244]

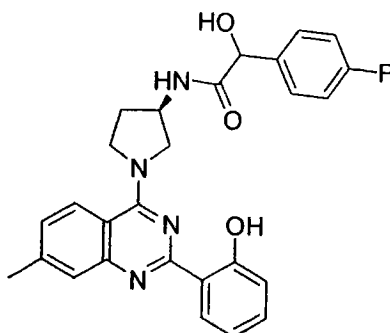


[2245] 向 2-(4-((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)-3-氟苯酚 (0.03g, 0.09mmol) 的 DMF (1.0ml) 溶液加入 2-(4-氟苯基)-2-羟基乙酸 (0.020g, 0.12mmol), 继之以加入三乙胺 (25.6 μ L, 0.184mmol) 和 HATU (0.045g, 0.12mmol)。将反应在室温下搅拌 2h, 过滤, 利用反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 N-((R)-1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)-2-(4-氟苯基)-2-羟基乙酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z 449.1.3 (M+H)⁺ 于 2.46min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[2246] 实施例 360

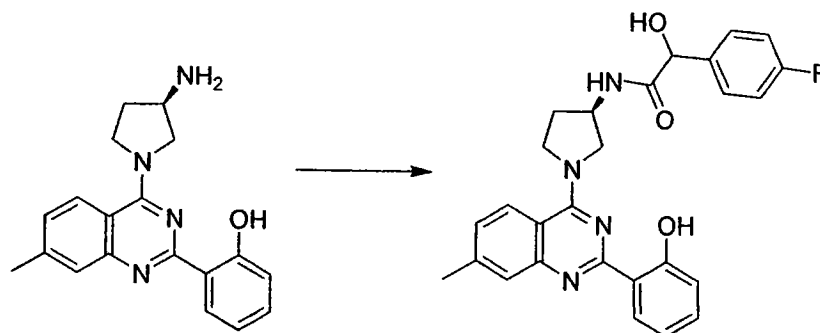
[2247] 2-(4-氟苯基)-2-羟基-N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)乙酰胺

[2248]



[2249] 2-(4-氟苯基)-2-羟基-N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)乙酰胺

[2250]



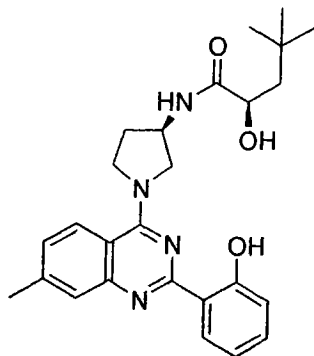
[2251] 向 2-(4-((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (0.03g, 0.09mmol) 的 DMF (1.0ml) 溶液加入 2-(4-氟苯基)-2-羟基乙酸 (0.02g, 0.12mmol), 继之以加入三乙胺 (25 μ L, 0.18mmol) 和 HATU (0.045g, 0.12mmol)。将反应在室温下搅拌 2h, 过滤, 利用反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 2-(4-氟苯基)-2-羟基-N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)乙酰胺。

基)-2-羟基-N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)乙酰胺, 为TFA盐。LC/MS:m/z473.1(M+H)⁺于2.32min(10%-99%CH₃CN(0.035%TFA)/H₂O(0.05%TFA))。

[2252] 实施例 361

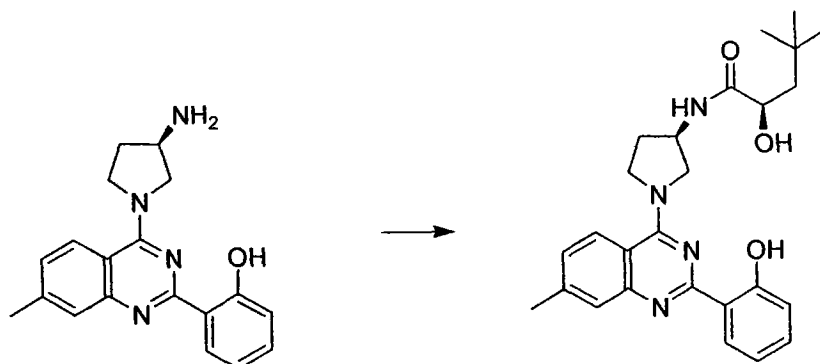
[2253] (2R)-2-羟基-N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)-4,4-二甲基戊酰胺

[2254]



[2255] (2R)-2-羟基-N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)-4,4-二甲基戊酰胺

[2256]

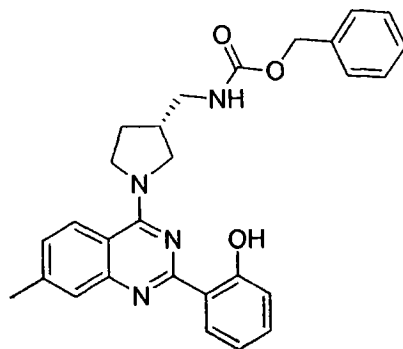


[2257] 向在0℃下冷却的、搅拌着的2-(4-((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚(50mg,0.16mmol)的1ml DMF溶液加入(R)-2-羟基-4,4-二甲基戊酸(27.5mg,0.187mmol),继之以加入三乙胺(32mg,44μL,0.31mmol),然后是HATU(71.1mg,0.187mmol)。将反应在0℃下搅拌10分钟,升温至室温,过滤,经由反相HPLC纯化(10%-99%CH₃CN(0.035%TFA)/H₂O(0.05%TFA)),得到(2R)-2-羟基-N-((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)-4,4-二甲基戊酰胺,为TFA盐。LC/MS:m/z449.3(M+H)⁺于2.4min(10%-99%CH₃CN(0.035%TFA)/H₂O(0.05%TFA))。

[2258] 实施例 362

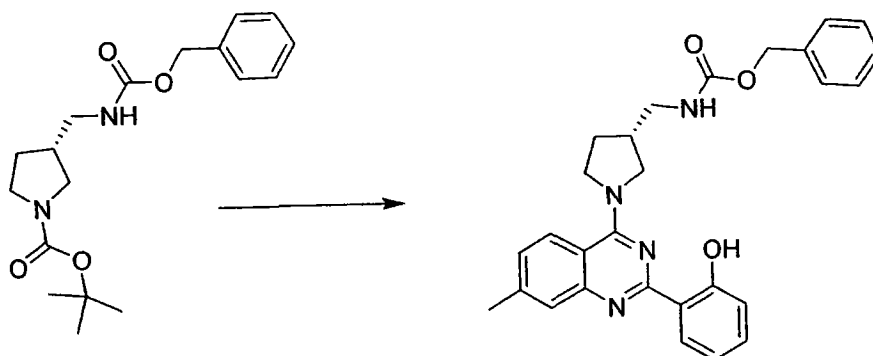
[2259] 苄基((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯

[2260]



[2261] 苄基 ((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯

[2262]

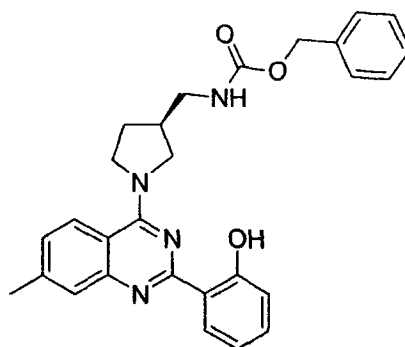


[2263] 将苄基 ((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯 (0.20g, 0.60mmol) 与 4M HCl 二噁烷溶液 (10ml) 的混合物在室温下搅拌 3h。在减压下蒸发溶剂后, 将固体用 Et₂O 研制, 在真空下干燥, 溶于 CH₂Cl₂ (10ml)。向该溶液加入 2-(4-氯-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (0.16g, 0.60mmol), 继之以加入三乙胺 (0.25ml, 1.8mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 然后用 CH₂Cl₂ 稀释, 用水洗涤。合并有机层, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。经由硅胶色谱纯化, 用 0-40% EtOAc 的己烷溶液洗脱, 得到苄基 ((R)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯, 为无色的油 (0.19g, 68% 收率)。LC/MS :m/z469.1 (M+H)⁺ 于 2.58min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA))。

[2264] 实施例 363

[2265] 苄基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯

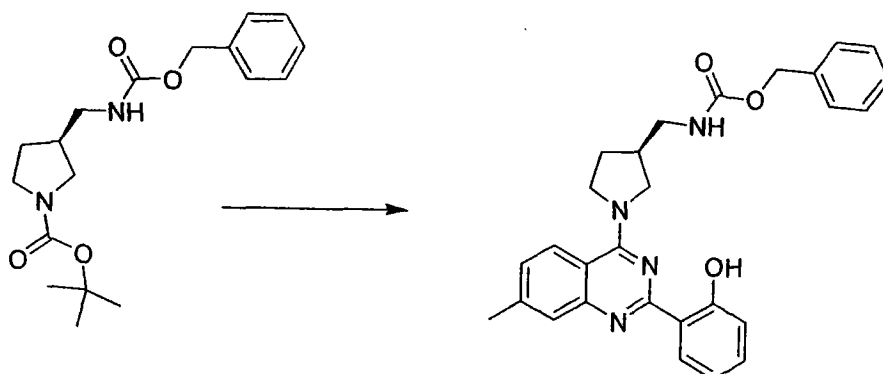
[2266]



[2267] 苄基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯

基甲酸酯

[2268]

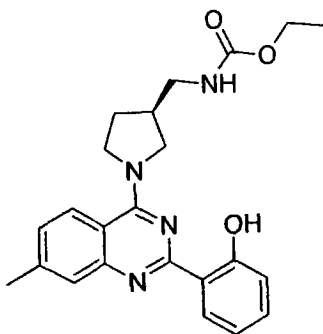


[2269] 将苄基 ((S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯 (0.20g, 0.60mmol) 与 4M HCl 二噁烷溶液 (10ml) 的混合物在室温下搅拌 3h。在减压下蒸发溶剂后, 将固体用 Et₂O 研制, 在真空下干燥, 溶于 CH₂Cl₂ (10ml)。向该溶液加入 2-(4-氯-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (0.16g, 0.60mmol), 继之以加入三乙胺 (0.25ml, 1.8mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 然后用 CH₂Cl₂ 稀释, 用水洗涤。合并有机层, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。经由硅胶色谱纯化, 用 0-40% EtOAc 的己烷溶液洗脱, 得到苄基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯, 为无色的油 (0.19g, 68% 收率)。LC/MS :m/z469.1 (M+H)⁺ 于 2.58min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA))。

[2270] 实施例 364

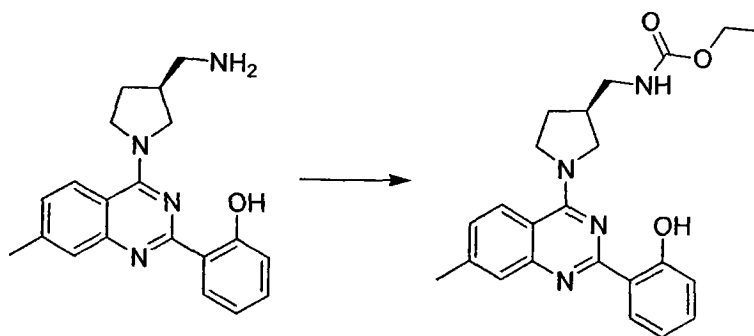
[2271] 乙基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯

[2272]



[2273] 乙基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯

[2274]

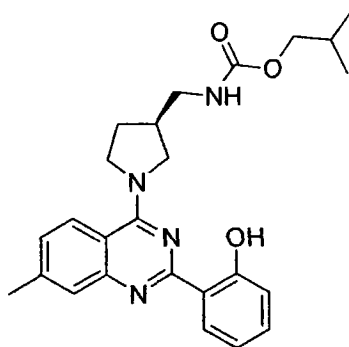


[2275] 将 2-(4-((S)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (25mg, 0.075mmol) 的 CH_2Cl_2 (1.0ml) 溶液在冰浴中冷却。向该混合物加入乙基氯甲酸酯 (7.8 μL , 0.082mmol)、继之以三乙胺 (21 μL , 0.15mmol)。除去冰浴后, 将反应在室温下搅拌 3h。经由制备型反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到乙基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z 407.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.29min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[2276] 实施例 365

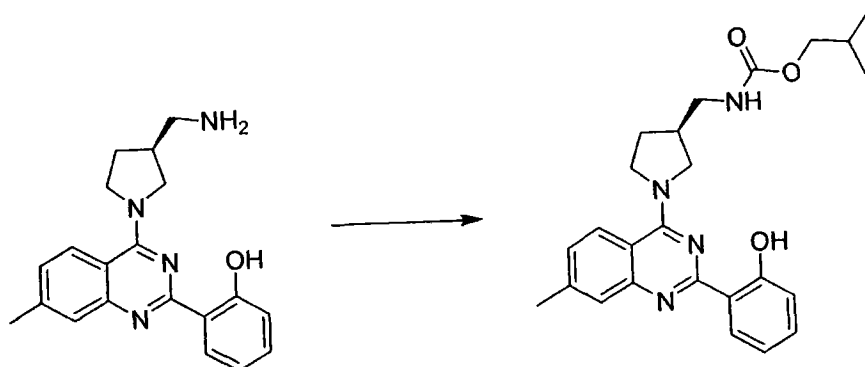
[2277] 异丁基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯

[2278]



[2279] 异丁基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯

[2280]



[2281] 方法 A

[2282] 将 2-(4-((S)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (25mg, 0.075mmol) 的 CH_2Cl_2 (1.0ml) 溶液在冰浴中冷却。向该混合物加入异丁基氯甲酸酯 (11 μL , 0.082mmol), 继之以加入三乙胺 (21 μL , 0.15mmol)。除去冰浴后, 将反应在室温下搅拌 3h。

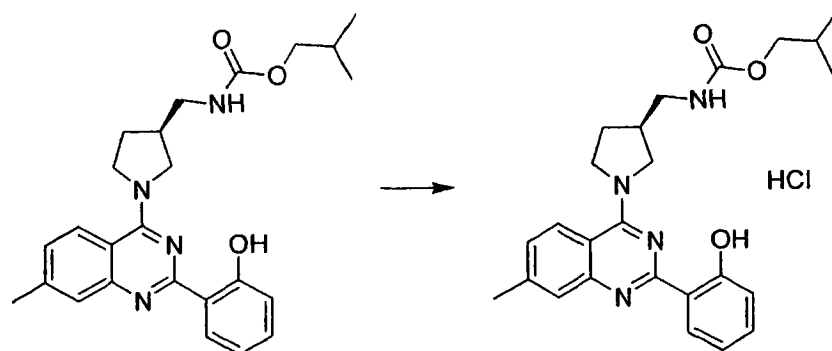
经由制备型反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA)), 得到异丁基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z435.3(M+H)⁺ 于 2.55min(10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA))。

[2283] 方法 B

[2284] 将 2-(4-((S)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (200mg, 0.6mmol)、THF (6.0ml) 与 CH₂Cl₂ 的混合物在 N₂ 气氛下搅拌。加入三乙胺 (0.166ml, 1.2mmol), 在冰浴中冷却反应。向其中加入 1M 异丁基氯甲酸酯溶液 (78 μL 的 600 μL THF 溶液, 0.6mmol)。使反应混合物升温至室温后, 加入 CH₂Cl₂, 将有机溶液用水洗涤两次, 然后经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。经由硅胶色谱纯化, 用 0-20% EtOAc 的 CH₂Cl₂/己烷 (1:1) 溶液洗脱, 得到异丁基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯 (183mg, 70%)。LC/MS :m/z435.5(M+H)⁺ 于 2.63min(10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA))。LC/MS :m/z435(M+H)⁺ 于 2.63min(10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA))。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 (dd, J = 8.2, 1.8Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.42-7.31 (m, 3H), 6.93-6.89 (m, 2H), 4.17-3.91 (m, 3H), 3.80-3.69 (m, 3H), 3.34-3.30 (m, 1H), 3.21-3.07 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.16-2.08 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 2H), 0.88 (d, J = 6.7Hz, 6H)。

[2285] 异丁基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯盐酸盐

[2286]

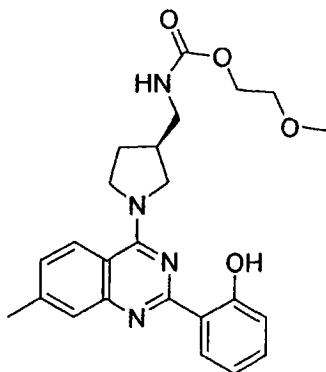


[2287] 将异丁基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯 (183mg, 0.42mmol) 的 CH₂Cl₂ (1.5ml) 溶液在 N₂ 气氛下搅拌。向该溶液滴加 1.0M HCl 醚溶液 (0.42ml, 0.42mmol)。10 分钟后加入 5ml 醚, 过滤所生成的沉淀, 干燥, 得到异丁基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯盐酸盐 (169mg, 85%)。LC/MS :m/z435.5(M+H)⁺ 于 2.64min(10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA))。LC/MS :m/z435(M+H)⁺ 于 2.64min(10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA))。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.31 (d, J = 8.7Hz, 1H), 8.24 (d, J = 6.8Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 4.36-3.85 (m, 5H), 3.77-3.70 (m, 2H), 3.22-3.06 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.87-1.77 (m, 2H), 0.87 (d, J = 6.7Hz, 6H)。

[2288] 实施例 366

[2289] 2-甲氧基乙基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯

[2290]



[2291] 2-甲氧基乙基((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯

[2292] 方法A

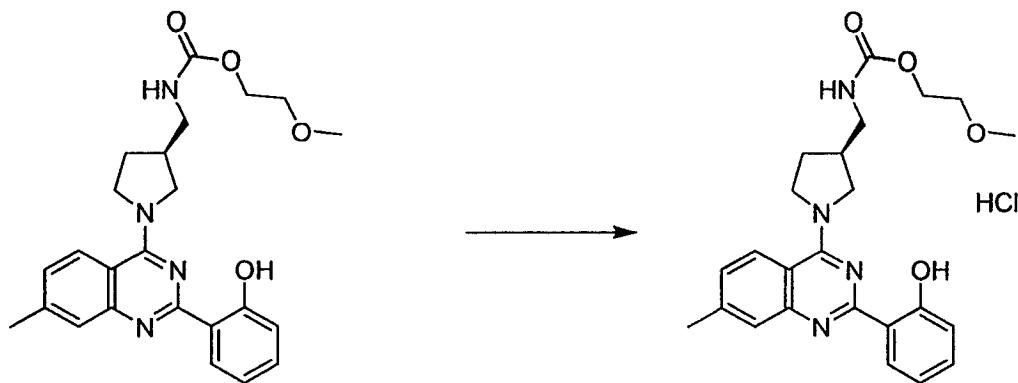
[2293] 将2-(4-((S)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚(25mg, 0.075mmol)的无水 CH_2Cl_2 溶液在冰浴中冷却。然后加入2-甲氧基乙基氯甲酸酯(8.6 μL , 0.075mmol), 继之以加入三乙胺(16 μL , 0.11mmol)。除去冰浴后, 将反应在室温下搅拌4h。加入水和饱和 NaHCO_3 水溶液, 将反应混合物在室温下搅拌过夜。分离水层和有机层后, 将有机相经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩。经由制备型反相HPLC纯化(10%–99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)), 得到2-甲氧基乙基((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯, 为TFA盐。LC/MS(10%–99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)), m/z : $M+1$ obs = 437.3; t_R = 2.18minutes

[2294] 方法B

[2295] 将2-(4-((S)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚(0.12g, 0.35mmol)与三乙胺(98 μL , 0.7mmol)的无水DMF(4.0ml)溶液在冰浴中冷却。加入2-甲氧基乙基氯甲酸酯(40ml, 0.35mmol), 除去冰浴。将溶液在室温下搅拌过夜。经由硅胶色谱纯化, 用0–10% MeOH的 CH_2Cl_2 溶液洗脱, 得到2-甲氧基乙基((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯(0.12g, 80%)。LC/MS: m/z 437.5 ($M+H$) $^+$ 于 2.20min (10%–99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

[2296] 2-甲氧基乙基((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯盐酸盐

[2297]



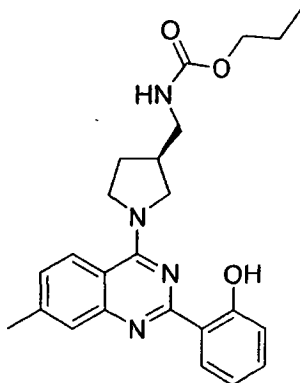
[2298] 将1.0M HCl的 Et_2O 溶液(0.27ml, 0.27mmol)缓慢加入到搅拌着的2-甲氧基乙基

((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯 (0.12g, 0.27mmol) 的 CH_2Cl_2 (5ml) 溶液中。将反应在室温下搅拌 30 分钟, 然后向溶液缓慢加入 Et_2O , 直至有沉淀生成。搅拌 1h 后, 过滤固体, 用 Et_2O 洗涤, 得到 2-甲氧基乙基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯盐酸盐 (0.10g, 77%)。LC/MS :m/z437.1 (M+H)⁺ 于 2.19min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[2299] 实施例 367

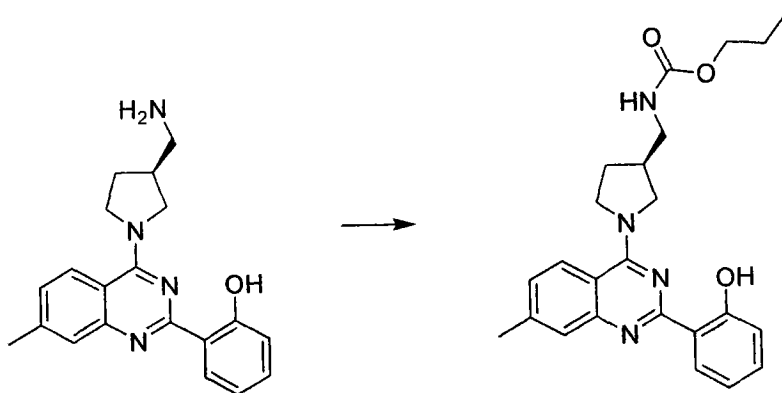
[2300] 丙基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯

[2301]



[2302] 丙基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯

[2303]



[2304] 方法 A

[2305] 将丙基氯甲酸酯 (12mg, 0.10mmol) 和三乙胺 (30mg, 42 μL , 0.30mmol) 加入到 2-(4-((S)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (33mg, 0.10mmol) 的 1ml 无水 DMF 溶液中。将反应在室温下搅拌过夜, 过滤, 经过反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到丙基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z421.1 (M+H)⁺ 于 2.43min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

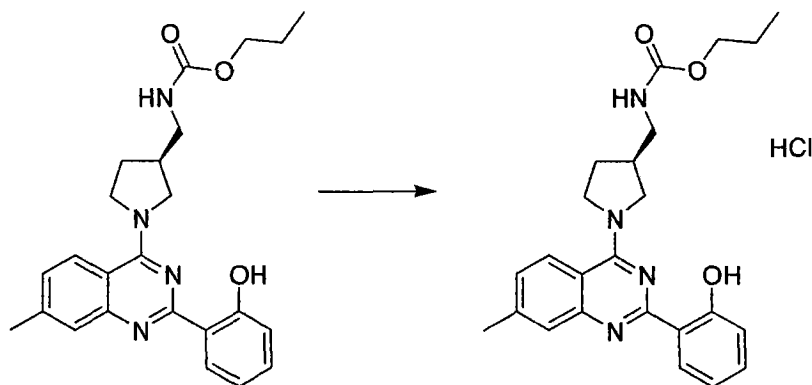
[2306] 方法 B

[2307] 将 2-(4-((S)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (301mg, 0.9mmol) 的 CH_2Cl_2 (10ml) 溶液在 N_2 气氛下搅拌。加入三乙胺 (0.25ml, 1.8mmol), 将溶液冷却至 -30°C 。加入 1M 丙基氯甲酸酯溶液 (0.1ml 的 0.9ml CH_2Cl_2 溶液, 0.9mmol), 使反

应混合物历经 30 分钟升温至室温。向反应混合物加入 CH_2Cl_2 后,用水洗涤两次,然后经 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩。经由硅胶色谱纯化,用 0-20% EtOAc 的 CH_2Cl_2 溶液洗脱,得到丙基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯 (236mg, 62%)。LC/MS : m/z 421 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.54min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.43 (dd, $J = 8.2, 1.8\text{Hz}$, 1H), 8.21 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.39-7.31 (m, 3H), 6.93-6.89 (m, 2H), 4.09-3.86 (m, 6H), 3.78-3.73 (m, 1H), 3.21-3.09 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.15-2.09 (m, 1H), 1.83-1.74 (m, 1H), 1.62-1.48 (m, 2H), 0.89-0.86 (m, 3H)。

[2308] 丙基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯盐酸盐

[2309]

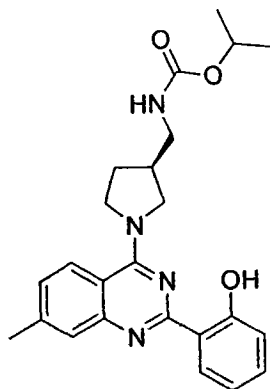


[2310] 将丙基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯 (232mg, 0.552mmol) 的 CH_2Cl_2 (2ml) 溶液在 N_2 气氛下搅拌。向该溶液滴加 2.0M HCl 醚溶液 (0.276ml, 0.552mmol)。10 分钟后加入醚 (8ml), 直至有沉淀生成, 过滤, 干燥, 得到丙基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯盐酸盐 (223mg, 88%)。LC/MS : m/z 421 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.54min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.31 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H), 8.24 (dd, $J = 7.9, 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.14 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 4.29-3.78 (m, 7H), 3.24-3.08 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.18-2.12 (m, 1H), 1.84-1.79 (m, 1H), 1.59-1.50 (m, 2H), 0.87 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 3H)。

[2311] 实施例 368

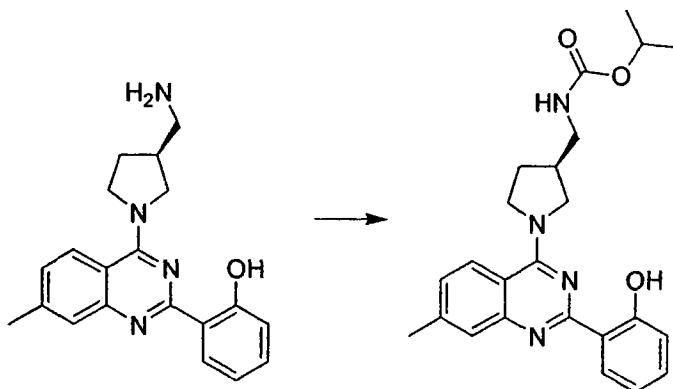
[2312] 异丙基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯

[2313]



[2314] 异丙基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯

[2315]

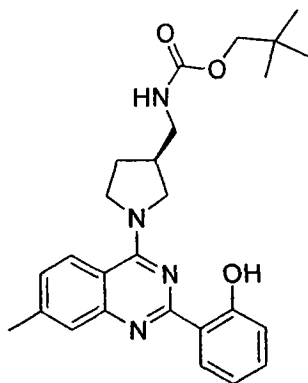


[2316] 将异丙基氯甲酸酯 (12mg, 0.10mmol) 和三乙胺 (30mg, 42 μ L, 0.30mmol) 加入到 2-(4-((S)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (33mg, 0.10mmol) 的 1ml 无水 DMF 溶液中。将反应在室温下搅拌过夜, 过滤, 经过反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到异丙基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z 421.1 (M+H)⁺ 于 2.42min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[2317] 实施例 369

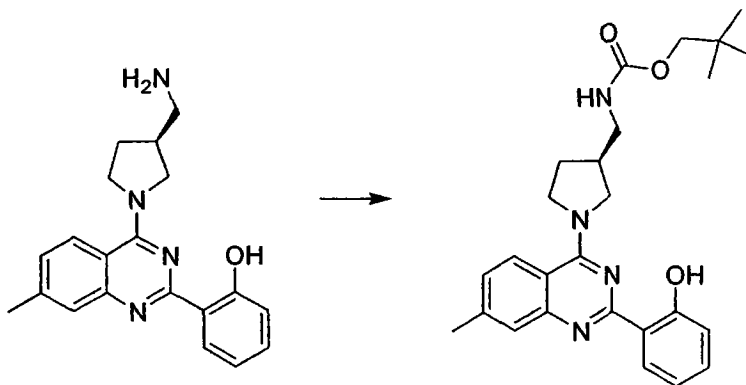
[2318] 新戊基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯

[2319]



[2320] 新戊基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯

[2321]



[2322] 方法A

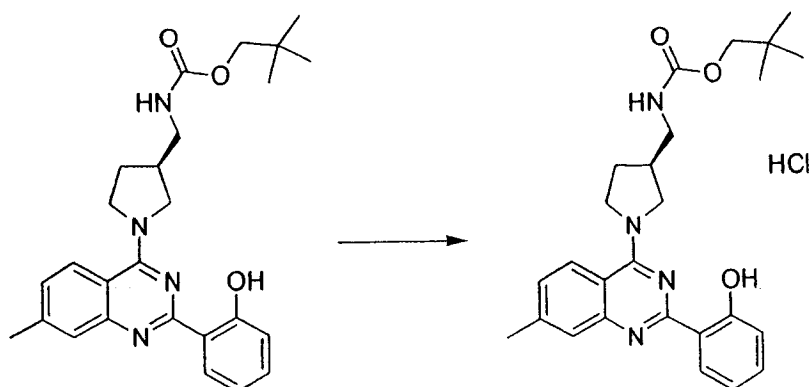
[2323] 将新戊基氯甲酸酯 (15mg, 0.10mmol) 和三乙胺 (30mg, 42 μ L, 0.30mmol) 加入到 2-(4-((S)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (33mg, 0.10mmol) 的 1ml 无水 DMF 溶液中。将反应在室温下搅拌过夜, 过滤, 经过反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到新戊基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z 449.3 (M+H)⁺ 于 2.67min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[2324] 方法B

[2325] 将 2-(4-((S)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (200mg, 0.6mmol)、THF (6.0ml) 与 DMF (1ml) 的混合物在 N_2 气氛下搅拌。加入三乙胺 (0.166ml, 1.2mmol), 在冰浴中冷却反应。向其中加入 1M 新戊基氯甲酸酯溶液 (89 μ L 的 600 μ L THF 溶液, 0.6mmol)。使反应混合物历经 30 分钟升温至室温后, 向反应混合物加入 CH_2Cl_2 , 用水洗涤一次, 然后经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩。经由硅胶色谱纯化, 用 0-20% EtOAc 的 CH_2Cl_2 /己烷 (1:1) 溶液洗脱, 得到新戊基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯 (222mg, 94%)。LC/MS :m/z 449 (M+H)⁺ 于 2.73min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。 ^1H NMR (400MHz, 乙酸-d₄) δ 8.42 (dd, J = 8.1, 1.8Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.40-7.29 (m, 3H), 6.92-6.89 (m, 2H), 4.11-3.92 (m, 3H), 3.78-3.61 (m, 3H), 3.33-3.28 (m, 1H), 3.23-3.10 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.16-2.08 (m, 1H), 1.83-1.75 (m, 1H), 0.89 (s, 9H)。

[2326] 新戊基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯盐酸盐

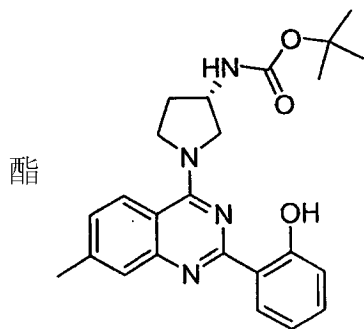
[2327]



[2328] 将新戊基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯 (215mg, 0.48mmol) 的 CH_2Cl_2 (2ml) 溶液在 N_2 气氛下搅拌。向该溶液加入 1.0M HCl 醚溶液 (0.48ml, 0.48mmol)。10 分钟后加入醚 (8ml), 直至有沉淀生成, 过滤, 干燥, 得到新戊基 ((S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯盐酸盐 (214mg, 92%)。LC/MS :m/z 449 (M+H)⁺ 于 2.75min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

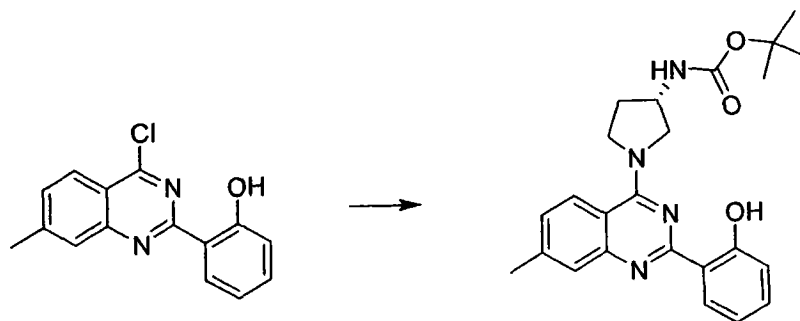
[2329] 实施例 370

[2330] 叔丁基 (S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸酯



[2331] 叔丁基 (S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸酯

[2332]

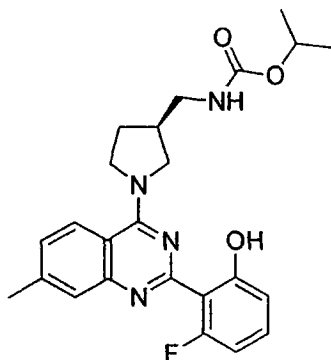


[2333] 将叔丁基 (S)-吡咯烷-3-基氨基甲酸酯 (245mg, 1.31mmol) 溶于 1.8ml 无水 CH_2Cl_2 , 冷却至 0°C。向混合物滴加 2-(4-氯-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (300mg, 1.1mmol) 的 1.8ml 无水 CH_2Cl_2 溶液、继之以三乙胺 (134mg, 184 μL , 1.32mmol)。使反应升温至室温, 搅拌过夜。经由硅胶色谱纯化, 用 10-100% 乙酸乙酯 / 己烷溶液洗脱, 得到叔丁基 (S)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸酯。LC/MS :m/z 421.0 (M+H)⁺ 于 2.84min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

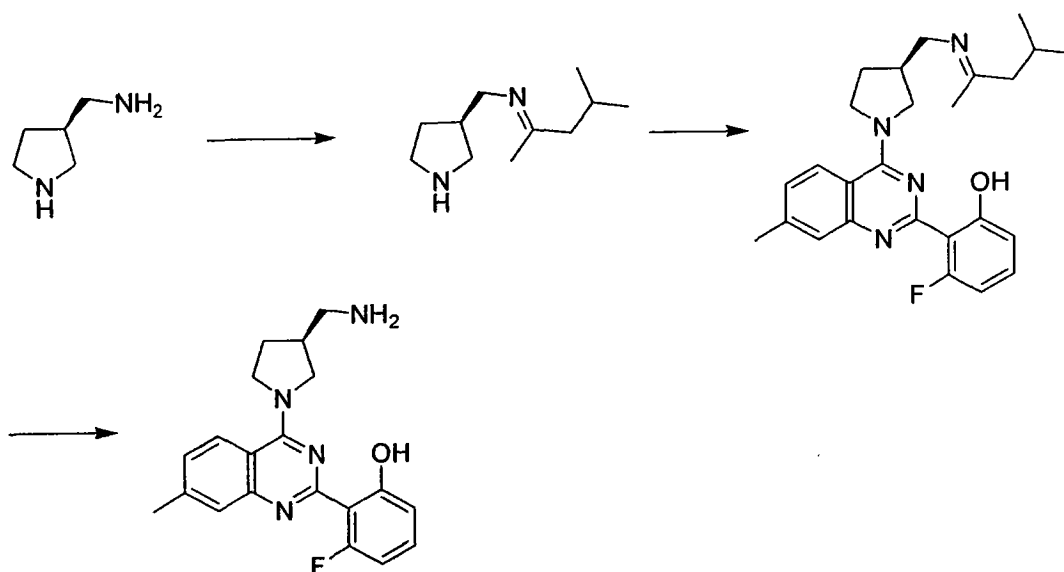
[2334] 实施例 371

[2335] 异丙基 ((S)-1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯

[2336]



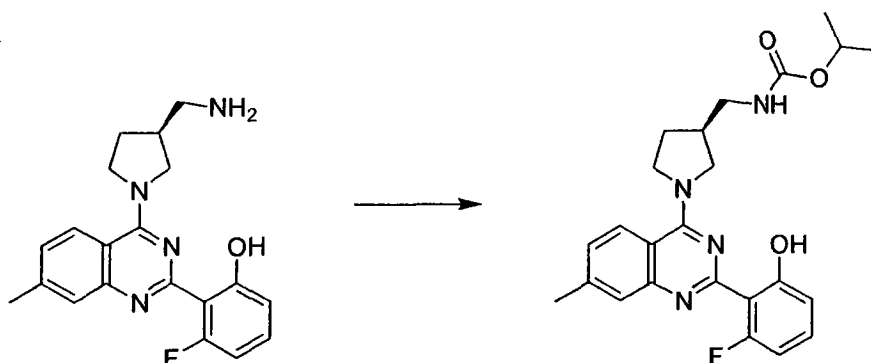
[2337] 2-(4-((S)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)-3-氟苯酚
[2338]



[2339] 利用 Dean Stark 设备, 使 ((S)-吡咯烷-3-基) 甲胺 (0.6g, 6.0mmol)、 Na_2CO_3 (2.2g, 21mmol) 与甲基异丁基酮 (12ml, 6.0mmol) 的混合物在 N_2 气氛下回流过夜。使反应冷却至室温后, 加入 2-(4-氯-7-甲基喹唑啉-2-基)-3-氟苯酚 (1.73g, 5.99mmol), 将混合物在室温和 N_2 气氛下搅拌过夜。然后用水淬灭反应。水层用 CH_2Cl_2 萃取两次。合并有机萃取液, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 得到含有 2-(4-((S)-3-((E)-(4-甲基戊烷-2-基 idene 氨基) 甲基) 吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)-3-氟苯酚的粗产物, 然后在 50°C 下、在 80ml 水/异丙醇混合物 (1:1) 中加热 6 小时进行水解。将反应冷却至室温, 水层用 CH_2Cl_2 萃取两次, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩。经由硅胶色谱纯化, 用 5-20% MeOH 的 CH_2Cl_2 溶液洗脱, 得到 2-(4-((S)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)-3-氟苯酚 (400mg, 19%, 3 个步骤后)。LC/MS :m/z 353.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 1.22min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

[2340] 异丙基 ((S)-1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基) 甲基氨基甲酸酯

[2341]

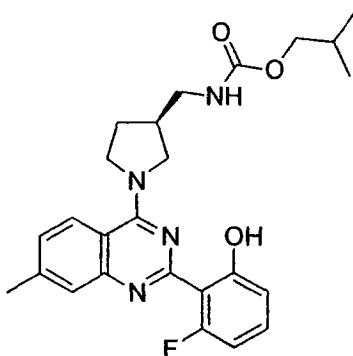


[2342] 在 -78°C (外部温度) 下, 将异丙基氯甲酸酯 (10mg, 0.09mmol) 加入到 2-(4-((S)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)-3-氟苯酚 (0.03g, 0.09mmol) 与三乙胺 (25ml, 0.18mmol) 的 DMF (0.6ml) 溶液中。将反应混合物升温至室温, 过滤, 经由反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到异丙基 ((S)-1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z 439.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.31min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[2343] 实施例 372

[2344] 异丁基 ((S)-1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯

[2345]



[2346] 异丁基 ((S)-1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯

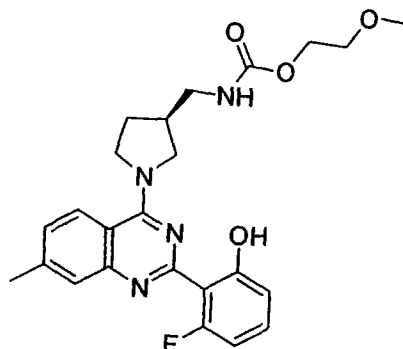
[2347] 在 -70°C (外部温度) 下, 将异丁基氯甲酸酯 (12mg, 0.09mmol) 加入到 2-(4-((S)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)-3-氟苯酚 (0.03g, 0.09mmol) 与三乙胺 (25ml, 0.18mmol) 的 DMF (0.6ml) 溶液中。将反应混合物升温至室温, 过滤, 经由反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到异丁基 ((S)-1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z 453.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.46min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[2348] 实施例 373

[2349] 2-甲氧基乙基 ((S)-1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯

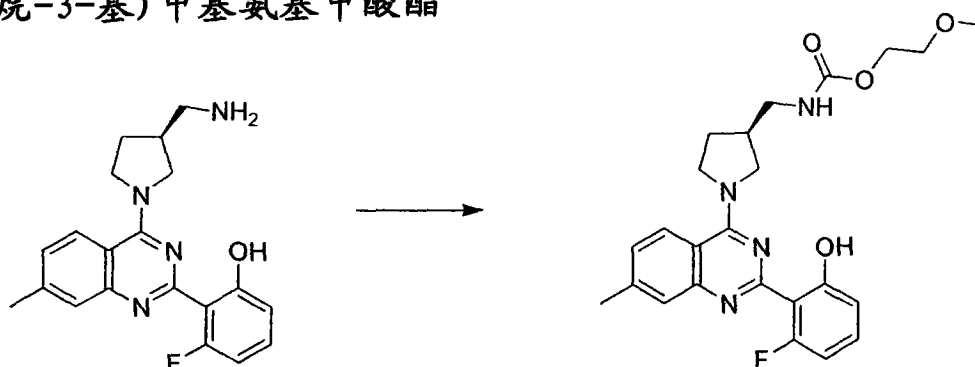
[2350] 2-甲氧基乙基 ((S)-1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)

[2351]



[2352]

吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯

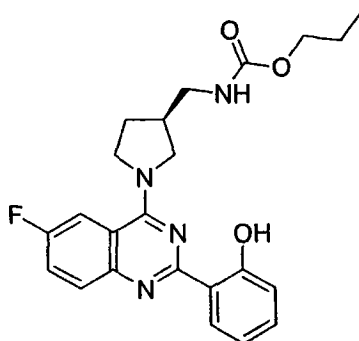


[2353] 在 -78°C 下, 将 2-甲氧基乙基氯甲酸酯 (12mg, 0.09mmol) 加入到 2-(4-((S)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-7-甲基喹唑啉-2-基)-3-氟苯酚 (0.03g, 0.09mmol) 与三乙胺 (25ml, 0.18mmol) 的 DMF (0.6ml) 溶液中。将反应混合物升温至室温, 过滤, 经由反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 2-甲氧基乙基 ((S)-1-(2-(2-氟-6-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯, 为 TFA 盐。LC/MS: m/z 455.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.11min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[2354] 实施例 374

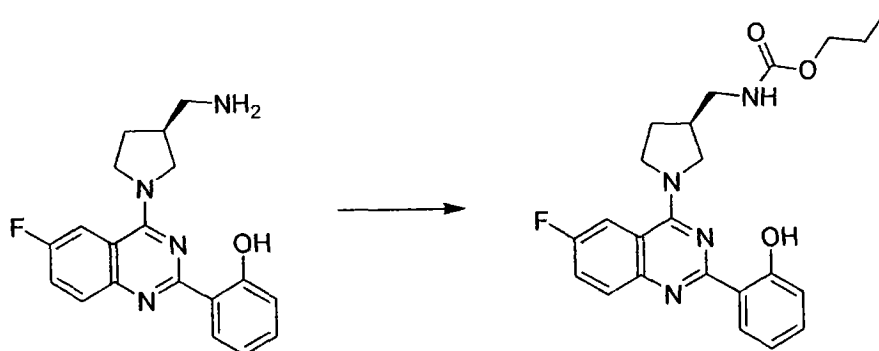
[2355] 丙基 ((S)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯

[2356]



[2357] 丙基 ((S)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯

[2358]

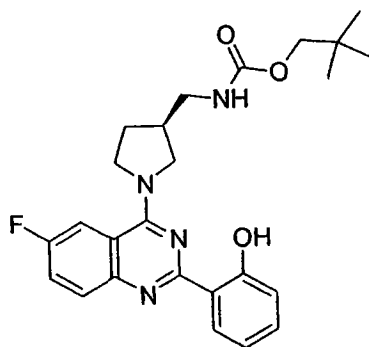


[2359] 在 -60°C (外部温度) 下, 向 2-(4-((S)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-6-氟喹唑啉-2-基)苯酚 (0.03g, 0.09mmol) 的 DMF (1.0ml) 溶液加入三乙胺 (25ml, 0.18mmol), 继之以加入丙基氯甲酸酯 (11mg, 0.09mmol)。将反应升温至室温, 过滤, 经由反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到丙基 ((S)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯, 为 TFA 盐。LC/MS: m/z 425.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.31min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[2360] 实施例 375

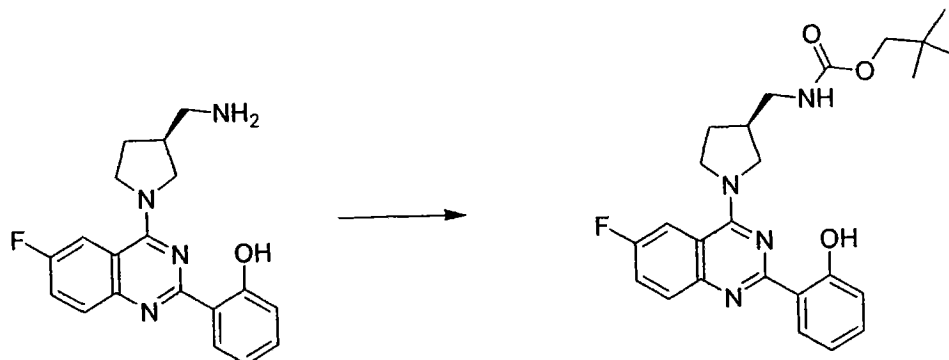
[2361] 新戊基 ((S)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯

[2362]



[2363] 新戊基 ((S)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯

[2364]



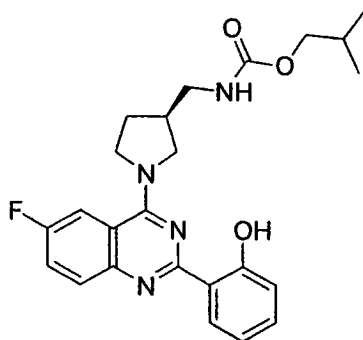
[2365] 在 -60°C (外部温度) 下, 向 2-(4-((S)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-6-氟喹唑啉-2-基)苯酚 (0.03g, 0.09mmol) 的 DMF (1.0ml) 溶液加入三乙胺 (25ml, 0.18mmol), 继之以加入新戊基氯甲酸酯 (13mg, 0.09mmol)。将反应升温至室温, 过滤, 经由反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到新戊基 ((S)-1-(6-氟-2-(2-羟基

苯基) 喹唑啉-4-基) 吡咯烷-3-基) 甲基氨基甲酸酯, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z453.5 (M+H)⁺ 于 2.88min (10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA))。

[2366] 实施例 376

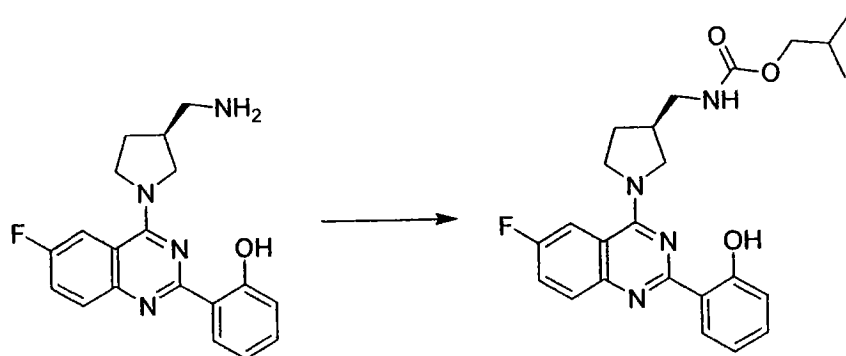
[2367] 异丁基 ((S)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基) 喹唑啉-4-基) 吡咯烷-3-基) 甲基氨基甲酸酯

[2368]



[2369] 异丁基 ((S)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基) 喹唑啉-4-基) 吡咯烷-3-基) 甲基氨基甲酸酯

[2370]

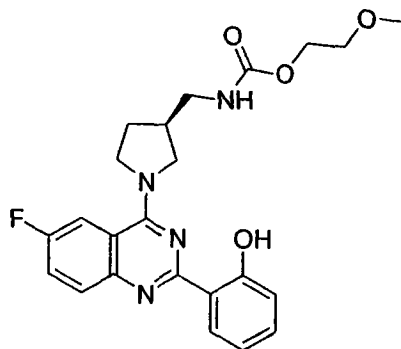


[2371] 在 -60°C (外部温度) 下, 向 2-(4-((S)-3-(氨基甲基) 吡咯烷-1-基)-6-氟喹唑啉-2-基) 苯酚 (0.03g, 0.09mmol) 的 DMF (1.0ml) 溶液加入三乙胺 (25ml, 0.18mmol), 继之以加入异丁基氯甲酸酯 (12mg, 0.09mmol)。将反应升温至室温, 过滤, 经由反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA)), 得到异丁基 ((S)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基) 喹唑啉-4-基) 吡咯烷-3-基) 甲基氨基甲酸酯, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z439.5 (M+H)⁺ 于 2.76min (10% -99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA))。

[2372] 实施例 377

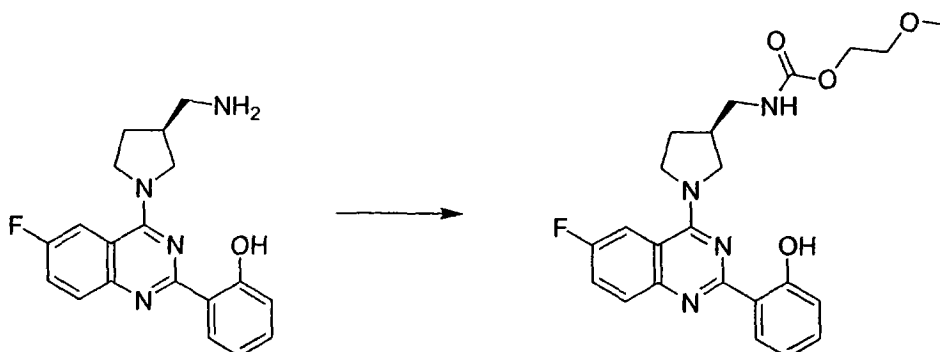
[2373] 2-甲氧基乙基 ((S)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基) 喹唑啉-4-基) 吡咯烷-3-基) 甲基氨基甲酸酯

[2374]



[2375] 2-甲氧基乙基((S)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯

[2376]

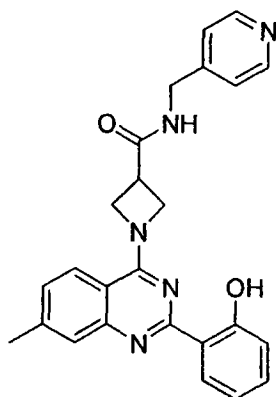


[2377] 在 -60°C (外部温度)下,向2-(4-((S)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-6-氟喹唑啉-2-基)苯酚(0.03g,0.09mmol)的DMF(1.0ml)溶液加入三乙胺(25ml,0.18mmol),继之以加入2-甲氧基乙基氯甲酸酯(12mg,0.09mmol)。将反应升温至室温,过滤,经由反相HPLC纯化(10%–99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)),得到2-甲氧基乙基((S)-1-(6-氟-2-(2-羟基苯基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸酯,为TFA盐。LC/MS : m/z 441.5 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$ 于2.30min(10%–99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

[2378] 实施例 401

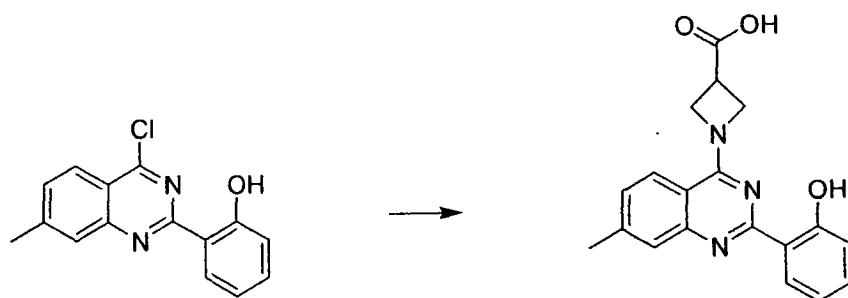
[2379] 1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)-N-((吡啶-4-基)甲基)氮杂环丁烷-3-酰胺

[2380]



[2381] 1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)氮杂环丁烷-3-羧酸

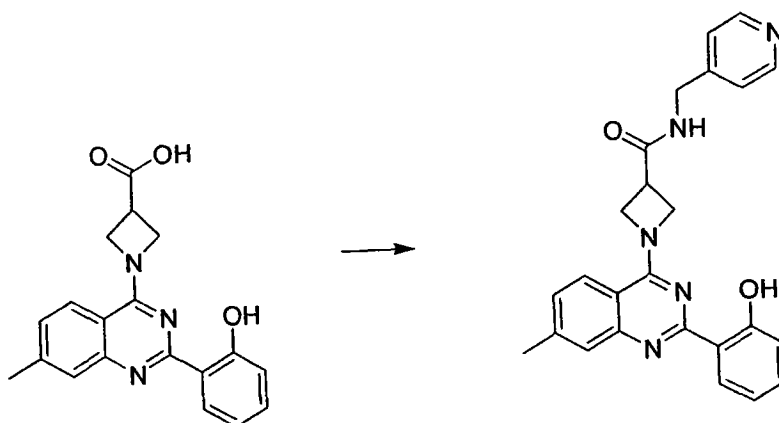
[2382]



[2383] 向 2-(4-氯-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (2.84g, 10.5mmol) 与氮杂环丁烷-3-羧酸 (1.06g, 10.5mmol) 的 DMF (100ml) 溶液加入三乙胺 (3.18g, 4.39ml, 31.5mmol)。将反应在室温下搅拌过夜, 然后用 H_2O (400ml) 稀释。加入 1M HCl 水溶液调节溶液的 pH 至 3-4。然后过滤所得白色沉淀, 用 H_2O 洗涤, 经过硅胶色谱纯化, 用 0-15% MeOH- CH_2Cl_2 洗脱, 得到 1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)氮杂环丁烷-3-羧酸。LC/MS : m/z 336.3 (M+H)⁺ 于 1.97min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[2384] 1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)-N-((吡啶-4-基)甲基)氮杂环丁烷-3-酰胺

[2385]

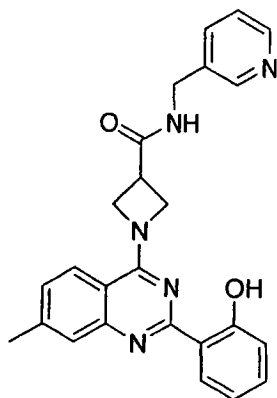


[2386] 向 1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)氮杂环丁烷-3-羧酸 (34mg, 0.1mmol) 与 HATU (57mg, 0.15mmol) 的 DMF (1ml) 溶液加入 (吡啶-4-基)甲胺 (32mg, 30 μ L, 0.30mmol)。将反应在室温下搅拌过夜, 过滤, 经过反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)-N-((吡啶-4-基)甲基)氮杂环丁烷-3-酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS : m/z 426.3 (M+H)⁺ 于 1.72min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[2387] 实施例 402

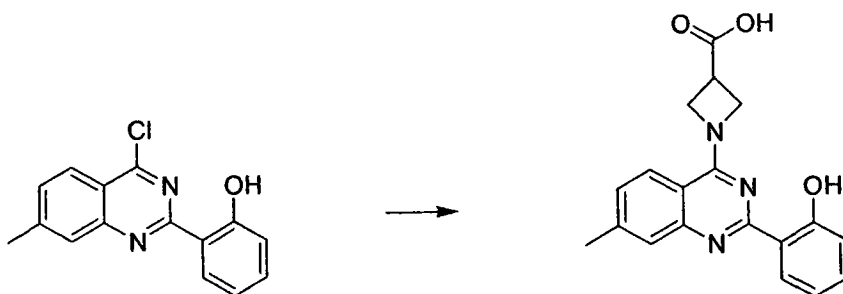
[2388] 1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)-N-((吡啶-3-基)甲基)氮杂环丁烷-3-酰胺

[2389]



[2390] 1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)氮杂环丁烷-3-羧酸

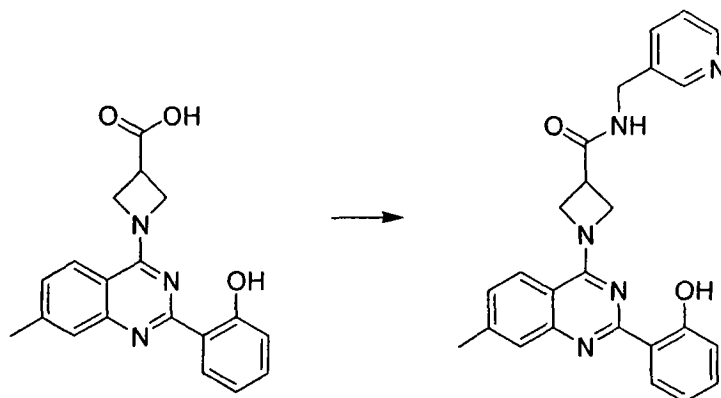
[2391]



[2392] 向 2-(4-氯-7-甲基喹唑啉-2-基)苯酚 (2.84g, 10.5mmol) 与氮杂环丁烷-3-羧酸 (1.06g, 10.5mmol) 的 DMF (100ml) 溶液加入三乙胺 (3.18g, 4.39ml, 31.5mmol)。将反应在室温下搅拌过夜, 然后用 H_2O (400ml) 稀释。加入 1M HCl 水溶液调节溶液的 pH 至 3-4。然后过滤所得白色沉淀, 用 H_2O 洗涤, 经过硅胶色谱纯化, 用 0-15% MeOH- CH_2Cl_2 洗脱, 得到 1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)氮杂环丁烷-3-羧酸。LC/MS :m/z336.3 (M+H)⁺ 于 1.97min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[2393] 1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)-N-((吡啶-3-基)甲基)氮杂环丁烷-3-酰胺

[2394]



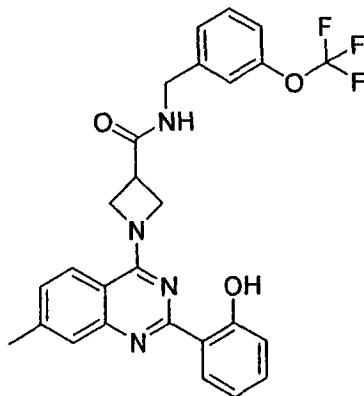
[2395] 向 1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)氮杂环丁烷-3-羧酸 (34mg, 0.1mmol) 与 HATU (57mg, 0.15mmol) 的 DMF (1ml) 溶液加入 (吡啶-3-基) 甲胺 (32mg, 30 μ L, 0.30mmol)。将反应在室温下搅拌过夜, 过滤, 经过反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)), 得到 1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)-N-((吡啶-3-基)甲基)氮杂环丁烷-3-酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z426.3 (M+H)⁺

于 1.72min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) /H₂O (0.05% TFA)).

[2396] 实施例 403

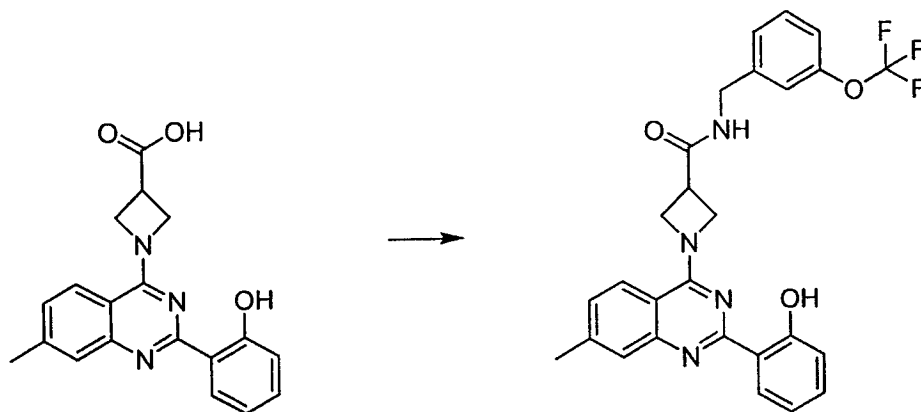
[2397] N-(3-(三氟甲氧基)苄基)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)氮杂环丁烷-3-酰胺

[2398]



[2399] N-(3-(三氟甲氧基)苄基)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)氮杂环丁烷-3-酰胺

[2400]

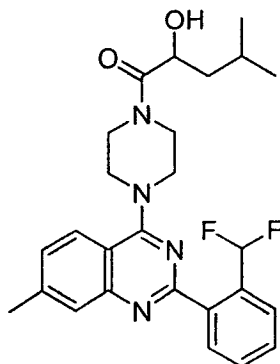


[2401] 向 1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)氮杂环丁烷-3-羧酸 (34mg, 0.10mmol) 与 HATU (57mg, 0.15mmol) 的 DMF (1ml) 溶液加入 (3-(三氟甲氧基)苄基) 胺 (57 μ L, 0.30mmol)。将反应在室温下搅拌过夜, 过滤, 经过反相 HPLC 纯化 (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) /H₂O (0.05% TFA)), 得到 N-(3-(三氟甲氧基)苄基)-1-(2-(2-羟基苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)氮杂环丁烷-3-酰胺, 为 TFA 盐。LC/MS :m/z 509.3 (M+H)⁺ 于 2.73min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA) /H₂O (0.05% TFA)).

[2402] 实施例 502

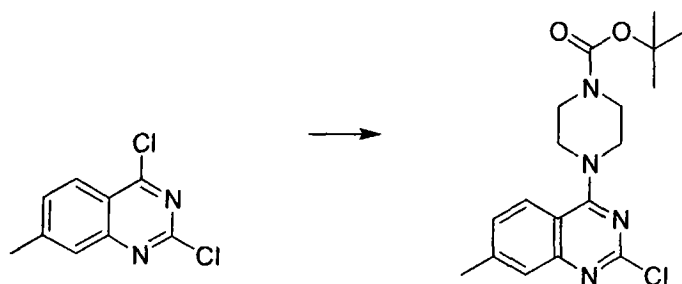
[2403] 1-(4-(2-(2-(二氟甲基)苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-羟基基-4-甲基戊烷-1-酮

[2404]



[2405] 叔丁基 4-(2-氯-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-羧酸酯

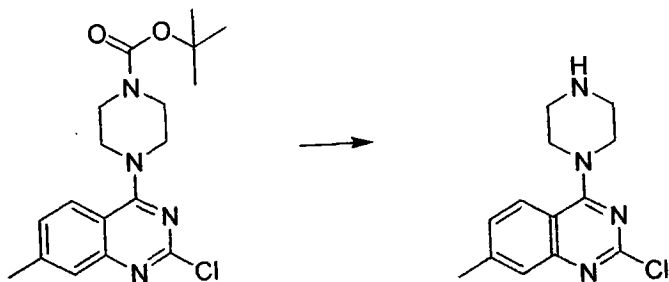
[2406]



[2407] 将 2,4-二氯-7-甲基喹唑啉 (0.43g, 2.0mmol)、叔丁基哌嗪-1-羧酸酯 (0.37g, 2.0mmol) 与三乙胺 (0.56ml, 4.0mmol) 的 CH_2Cl_2 (20ml) 溶液在室温下搅拌过夜。将溶液用水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 蒸发, 得到叔丁基 4-(2-氯-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-羧酸酯 (0.72g, 99%)。LC/MS :m/z 363.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) 于 3.21min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[2408] 2-氯-7-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉二盐酸盐

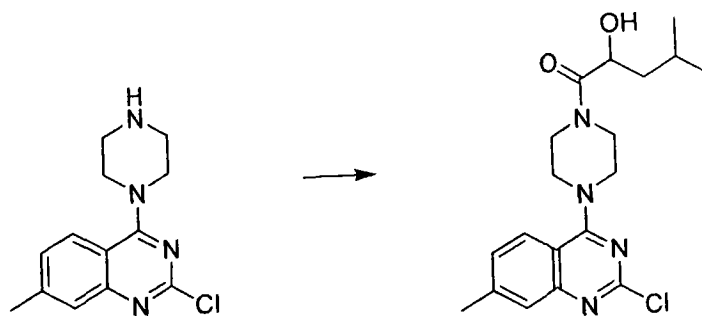
[2409]



[2410] 将叔丁基 4-(2-氯-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-羧酸酯 (0.72g, 2.0mmol) 在 4M HCl 二噁烷溶液 (10ml) 中的混合物在室温下搅拌 5 小时。蒸发溶剂, 得到 2-氯-7-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉二盐酸盐 (0.67g, 100%)。LC/MS :m/z 263.3 ($\text{M}+\text{H}^+$) 于 1.75min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[2411] 1-(4-(2-氯-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-羟基-4-甲基戊烷-1-酮

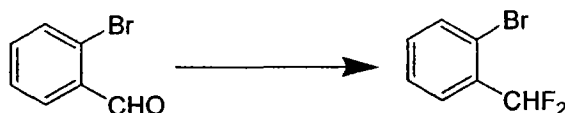
[2412]



[2413] 将 2-氯-7-甲基-4-(哌嗪-1-基)喹唑啉二盐酸盐 (127mg, 0.38mmol)、2-羟基-4-甲基戊酸 (55mg, 0.42mmol)、HATU (158mg, 0.42mmol) 与三乙胺 (163 μ L, 1.2mmol) 的 DMF (4ml) 溶液在室温下搅拌 4 小时。将反应用水稀释, 用 EtOAc 萃取。合并萃取液, 用饱和 NaCl 水溶液和水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 蒸发。经由硅胶色谱纯化, 用 0-50% EtOAc 的己烷溶液洗脱, 得到 1-(4-(2-氯-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-羟基-4-甲基戊烷-1-酮 (23mg, 16%)。LC/MS: m/z 377.3 (M+H)⁺ 于 2.71min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[2414] 1-溴-2-(二氟甲基)苯

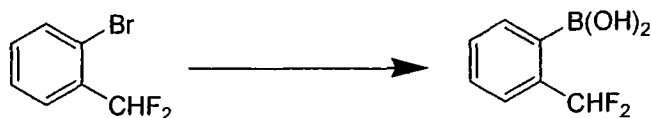
[2415]



[2416] 将 2-溴苯甲醛 (27.1g, 0.15mol) 与三氟化(二乙氨基)硫 (52g, 0.32mol) 在无水苯 (250ml) 中的混合物在 N_2 气氛下加热至回流过夜。将混合物用 NaHCO_3 (sat. aq.) 和 CH_2Cl_2 处理, 分离有机相。水相用 CH_2Cl_2 萃取, 合并有机层, 用水和饱和 aq. NaCl 洗涤。除去溶剂, 得到 1-溴-2-二氟甲基苯 (16g, 52%)。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.68 (d, 1H, $J = 7.6$), 7.62 (d, 1H, $J = 7.6$), 7.43 (t, 1H, $J = 7.6$), 7.34 (t, 1H, $J = 7.6$), 7.06-6.79 (t, 1H, $J = 55.2$)。

[2417] 2-(二氟甲基)苯基代硼酸

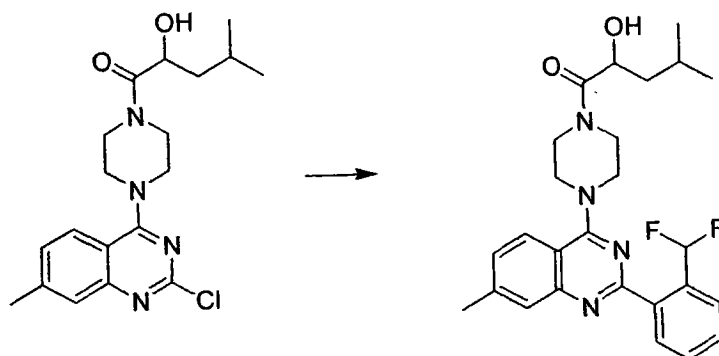
[2418]



[2419] 在 -78°C 下, 向 1-溴-2-二氟甲基苯 (16g, 0.077mol) 的 THF (300ml) 溶液滴加 $n\text{-BuLi}$ (2.5M, 46ml, 0.12mol)。一小时后滴加硼酸三甲酯 (16g, 0.15mol)。将混合物缓慢升温至室温过夜, 然后用水和乙酸乙酯处理。有机层用 10% NaOH 水溶液萃取。将水溶液用稀 aq. HCl 酸化, 用乙酸乙酯萃取。除去溶剂, 得到 2-(二氟甲基)苯基代硼酸 (0.7g, 5.3%)。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.28 (d, 1H, $J = 7.2$), 7.86 (d, 1H, $J = 7.2$), 7.58-7.79 (m, 1H), 7.73 (t, 1H, $J = 7.2$), 7.65 (t, 1H)。

[2420] 1-(4-(2-(2-(二氟甲基)苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-羟基-4-甲基戊烷-1-酮

[2421]

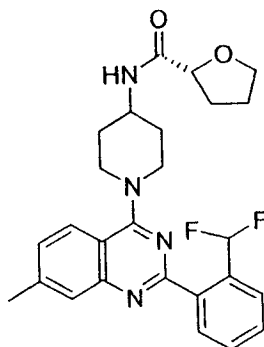


[2422] 在密封的微波小瓶中,将1-(4-(2-氯-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-羟基-4-甲基戊烷-1-酮(23mg,61 μ mol)、2-(二氟甲基)苯基代硼酸(13mg,73 μ mol)、Pd(dppf)Cl₂(3mg,3.7 μ mol)与K₂CO₃(17mg,122 μ mol)在DMF(1ml)与H₂O(0.5ml)中的混合物在170℃下加热6分钟。过滤和蒸发溶剂后,利用制备型反相HPLC纯化混合物(10-99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA)),得到1-(4-(2-(2-(二氟甲基)苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌嗪-1-基)-2-羟基-4-甲基戊烷-1-酮,为TFA盐。LC/MS :m/z469.3(M+H)⁺于2.44min(10%-99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA))。

[2423] 实施例 501

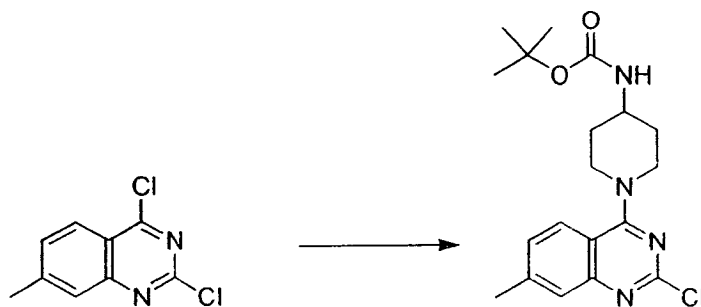
[2424] (2R)-N-(1-(2-(2-(二氟甲基)苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)-四氢呋喃-2-酰胺

[2425]



[2426] 叔丁基 1-(2-氯-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基氨基甲酸酯

[2427]

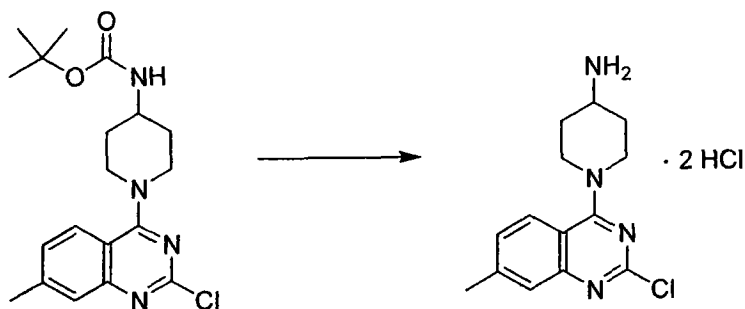


[2428] 在N₂气氛下,向在冰浴中冷却的、2,4-二氯-7-甲基喹唑啉(1.06g,5.0mmol)的CH₂Cl₂(20ml)溶液加入叔丁基哌啶-4-基氨基甲酸酯(1.0g,5.0mmol)的CH₂Cl₂(30ml)溶液。向其中加入三乙胺(1.4ml,10.0mmol),使反应升温至室温。搅拌1h后,将溶液用水洗涤,经Na₂SO₄干燥。蒸发溶剂,得到叔丁基1-(2-氯-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基氨基甲酸酯,为黄色固体(1.6g,85%)。LC/MS :m/z377.5(M+H)⁺于2.96min(10%-99%

CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)).

[2429] 1-(2-氯-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-胺二盐酸盐

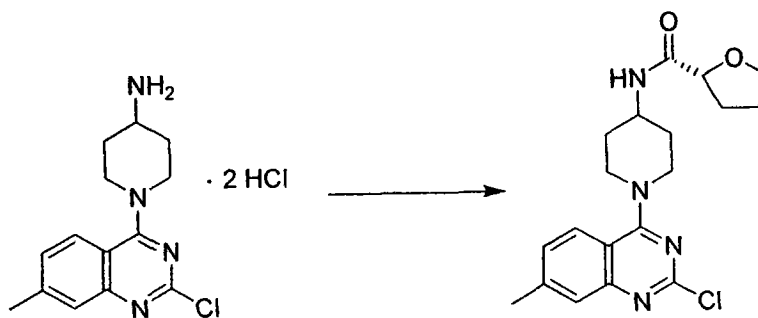
[2430]



[2431] 在 N_2 气氛下,将4M HCl二噁烷溶液(50ml)溶液加入到叔丁基1-(2-氯-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基氨基甲酸酯(1.06g, 2.82mmol)中,将混合物搅拌3h。蒸发溶剂后,将所得固体溶于 CH_2Cl_2 和EtOAc,浓缩,得到1-(2-氯-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-胺二盐酸盐,为淡粉红色粉末(985mg, 100%)。LC/MS :m/z 277.3 (M+H)⁺于1.57min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)).

[2432] (R)-N-(1-(2-氯-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)-四氢呋喃-2-酰胺

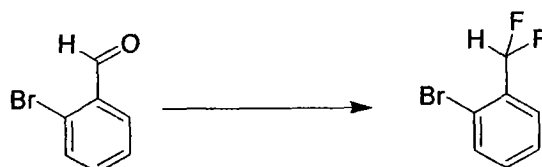
[2433]



[2434] 向(R)-四氢呋喃-2-羧酸(0.13ml, 1.58mmol)在 CH_2Cl_2 (2ml)中的混合物加入HATU(0.5g, 1.58mmol)。加入三乙胺(0.74ml, 5.28mmol)后,将溶液搅拌30min。加入1-(2-氯-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-胺二盐酸盐(460mg, 1.32mmol),将反应搅拌过夜。将黄色浑浊溶液用 H_2O 洗涤4次,水层用 CH_2Cl_2 反萃取。浓缩所合并的有机相后,经由硅胶色谱纯化,用0-100% EtOAc的己烷溶液洗脱,得到(R)-N-(1-(2-氯-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)-四氢呋喃-2-酰胺(0.17g, 33%)。LC/MS :m/z 475.3 (M+H)⁺于2.20min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA)).

[2435] 1-溴-2-二氟甲基-苯

[2436]

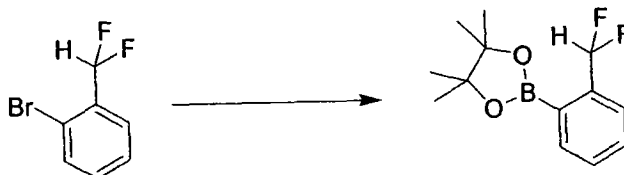


[2437] 将2-溴苯甲醛(55.5g, 300mmol)与三氟化(二乙氨基)硫(75.0g, 467mmol)的250ml二氯甲烷溶液在氮气氛围下回流过夜。将冷却了的溶液倒入0.5L 15% NaHCO_3 水溶液中,搅拌直至不再有 CO_2 产生。分离各层,水层用250ml二氯甲烷萃取。合并有机层,用

250ml 5% aq. NaHCO_3 和饱和 aq. NaCl 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 在减压下蒸发至干。粗产物经过真空蒸馏纯化, 收集在 62–63°C 和 12mbar 下沸腾的级分, 得到 1-溴-2-二氟甲基-苯 (42.6g, 69%), 为浅黄色油。

[2438] 2-(2-二氟甲基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼杂环戊烷

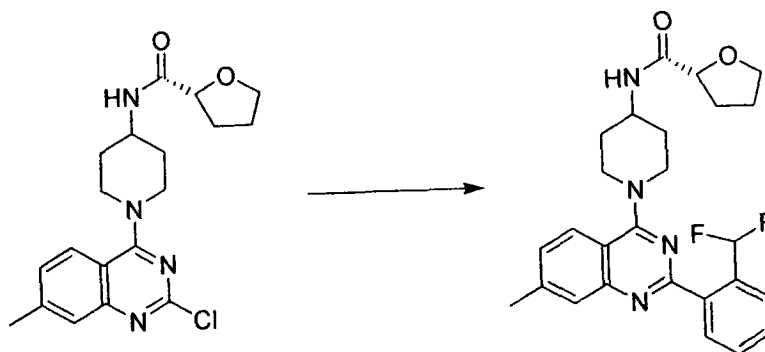
[2439]



[2440] 在 -78°C 和氮气氛围下, 向 1-溴-2-二氟甲基-苯 (19.8g, 95.7mmol) 的无水 THF (200ml) 溶液缓慢加入 2.5Mn-BuLi 己烷溶液 (42ml, 105mmol)。加入完全后, 将所得深色溶液在 -78°C 下搅拌另外一小时。随后加入 2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷 (25ml, 123mmol), 使溶液缓慢升温至室温。在室温和氮气氛围下搅拌过夜后, 将溶液倒入 400ml 水中。加入乙酸乙酯 (300ml), 分离各层。水层用乙酸乙酯萃取两次 (分别为 150ml 和 50ml), 合并有机层, 用水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 在减压下蒸发至干。所得褐色的油 (21g) 在 3×10^{-3} mbar 和 90–95°C 下经过球-对-球 (bulb-to-bulb) 蒸馏纯化, 得到 2-(2-二氟甲基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼杂环戊烷 (14.4g, 59%), 为微黄色油。

[2441] (2R)-N-(1-(2-(2-(二氟甲基)苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)-四氢呋喃-2-酰胺

[2442]

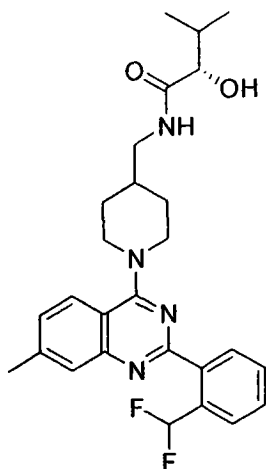


[2443] 向 (R)-N-(1-(2-氯-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)-四氢呋喃-2-酰胺 (65.2mg, 0.17mmol)、2-(2-(二氟甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷 (0.09ml, 0.35mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (17.1mg, 0.02mmol) 与 K_2CO_3 (48.1mg, 0.35mmol) 的混合物加入 DMF (3.3ml), 将反应在 170°C 微波合成仪中加热 6min。由于 LC/MS 显示反应不完全, 加入另外 2 当量的 2-(2-(二氟甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷 (0.09ml, 0.38mmol), 将反应在 170°C 微波合成仪中加热 6min。将溶液用 EtOAc 稀释, 用 H_2O 洗涤。水性级分用 EtOAc 反萃取, 合并有机层, 经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩。经由硅胶色谱纯化, 用 0–40% EtOAc 的 CH_2Cl_2 /己烷 (1:1), 得到 (2R)-N-(1-(2-(2-(二氟甲基)苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)-四氢呋喃-2-酰胺 (38mg, 47%)。LC/MS: m/z 467.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 于 2.20min (10%–99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA))。

[2444] 实施例 503

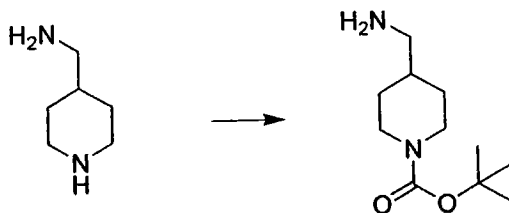
[2445] (2S)-N-((1-(2-(2-(二氟甲基)苯基)-7-甲基喹啉-4-基)哌啶-4-基)甲基)-2-羟基-3-甲基丁酰胺

[2446]



[2447] 叔丁基 4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸酯

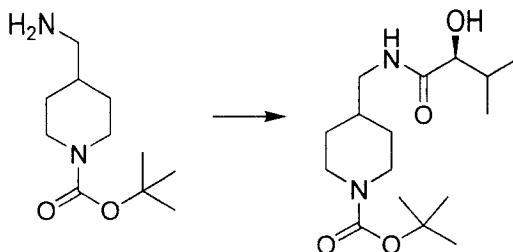
[2448]



[2449] 在装有 Dean-Stark 捕集器的烧瓶中,将 4-(氨基甲基)-哌啶 (25.3g, 222mmol) 与苯甲醛 (23.5g, 222mmol) 的 250ml 甲苯溶液在氮气氛下回流过夜。将溶液在冰浴中冷却至 0-5℃,一次性加入 Boc_2O (53.2g, 244mmol)。除去冰浴,继续在室温下搅拌 6 小时。在减压下蒸发混合物至干,将残余物与硫酸氢钾水溶液 (33.2g KHSO_4 的 244ml 水溶液) 搅拌过夜。将溶液用 200ml 二乙醚萃取两次,用 50ml 30% 氢氧化钠水溶液调至碱性。将溶液用氯化钠饱和后,用二氯甲烷萃取 (1x150ml, 2x50ml)。合并有机层,经 Na_2SO_4 过滤,蒸发至干,得到叔丁基 4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸酯 (41.8g, 88%), 为橙色的油。

[2450] 4-[(S)-2-羟基-3-甲基-丁酰氨基]-甲基]-哌啶-1-羧酸叔丁基酯

[2451]

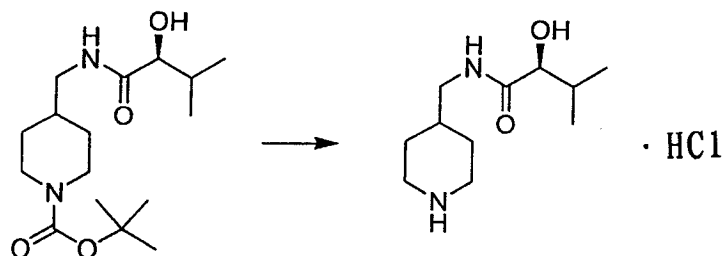


[2452] 将 HOBt (23.5g, 174mmol) 和 EDCI·HCl (33.5g, 174mmol) 加入到在冰浴中冷却的、叔丁基 4-(氨基甲基)哌啶-1-羧酸酯 (37.3g, 174mmol)、(S)-(+)-2-羟基-3-甲基-丁酸 (20.6g, 174mmol) 与三乙胺 (50ml, 349mmol) 在二氯甲烷 (500ml) 与 DMF (250ml) 混合物中的混合物中。将反应在室温下搅拌过夜。加入另外的 EDCI·HCl (5g) 和三乙胺 (4ml), 继续搅拌另外 4 小时。将混合物用二氯甲烷稀释至 1L, 用 500ml 的水、1N HCl 溶液、5% aq. NaHCO_3

溶液、水和饱和 NaCl 水溶液洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤,在减压下蒸发至干,得到 52g 粗产物。将该粗产物与 200ml 二异丙醚搅拌,过滤收集固体,用 100ml 二异丙醚洗涤两次,得到 33g (64%) 4-[(S)-2-羟基-3-甲基-丁酰氨基]-甲基-哌啶-1-羧酸叔丁基酯。

[2453] (S)-2-羟基-3-甲基-N-哌啶-4-基甲基-丁酰胺·盐酸盐

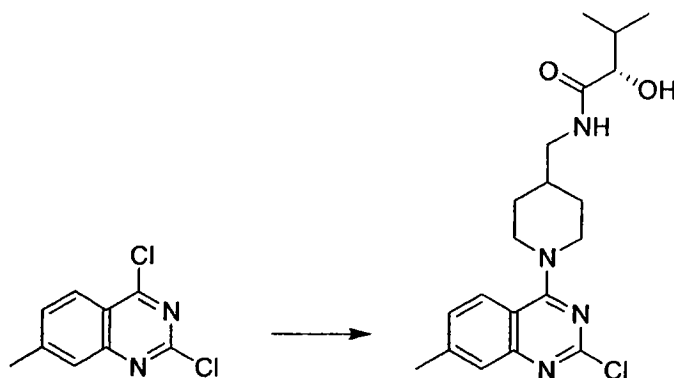
[2454]



[2455] 将乙酰氯 (30ml) 滴加到在冰浴中冷却的 500ml 甲醇中,加入完全后将溶液在室温下搅拌 30 分钟。加入 4-[(S)-2-羟基-3-甲基-丁酰氨基]-甲基-哌啶-1-羧酸叔丁基酯 (33g) 的 150ml 甲醇溶液,继续在室温下搅拌 2 小时。蒸发溶液至干,得到 26.6g (S)-2-羟基-3-甲基-N-哌啶-4-基甲基-丁酰胺盐酸盐,为白色固体。

[2456] (S)-N-((1-(2-氯-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)甲基)-2-羟基-3-甲基丁酰胺

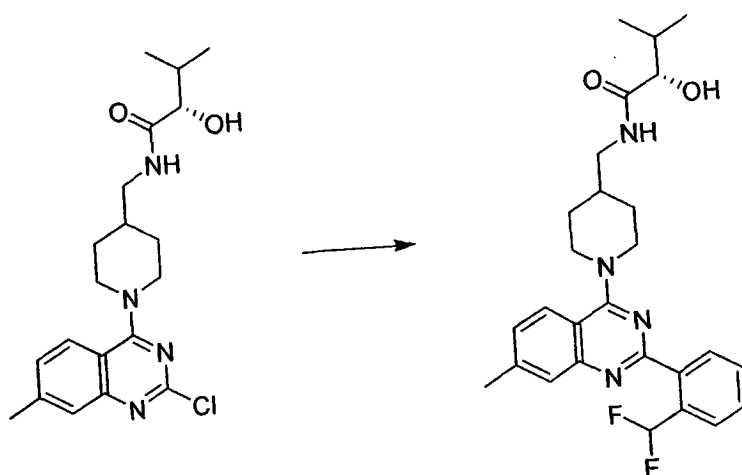
[2457]



[2458] 将 2,4-二氯-7-甲基喹唑啉 (1.07g, 5.0mmol) 的 CH_2Cl_2 (20ml) 溶液在冰浴中冷却。逐份加入 (S)-2-羟基-3-甲基-N-((哌啶-4-基)甲基)丁酰胺盐酸盐 (1.25g, 5.0mmol) 的 30ml CH_2Cl_2 悬液,继之以加入三乙胺 (2.79ml, 20.0mmol)。使反应升温至室温,搅拌 1.5h。将混合物用 H_2O 洗涤 4 次后,水性部分用 CH_2Cl_2 反萃取。合并有机层,经 Na_2SO_4 ,过滤,浓缩,在真空下干燥,得到 (S)-N-((1-(2-氯-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)甲基)-2-羟基-3-甲基丁酰胺,为黄色固体 (1.83g, 94%)。LC/MS :m/z 391.3 (M+H)⁺ 于 2.32min (10% -99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))。

[2459] (2S)-N-((1-(2-(2-(二氟甲基)苯基)-7-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-4-基)甲基)-2-羟基-3-甲基丁酰胺

[2460]



[2461] 向 (S)-N-((1-(2-氯-7-甲基喹啉-4-基)哌啶-4-基)甲基)-2-羟基-3-甲基丁酰胺 (200mg, 0.51mmol)、2-(2-(二氟甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷 (195 μ L, 0.77mmol) 与 K_2CO_3 (142mg, 1.02mmol) 在 DMF:H₂O 混合物 (4:1) 中的溶液加入 Pd(dppf)Cl₂ (25.3mg, 0.03mmol)。将反应混合物在 170°C 微波合成仪中加热 6 分钟。将反应应用 EtOAc 稀释, 用 30ml 饱和 NaCl 水溶液洗涤。将有机部分用 H₂O 洗涤 3 次, 合并水层, 用 EtOAc 反萃取 3 次。合并所有有机部分, 然后经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。经由硅胶色谱纯化, 用 0-70% EtOAc 的 CH₂Cl₂: 己烷 (1:1) 溶液洗脱, 得到 177mg (71%) (2S)-N-((1-(2-(2-(二氟甲基)苯基)-7-甲基喹啉-4-基)哌啶-4-基)甲基)-2-羟基-3-甲基丁酰胺, 冷冻 1h 后结晶, 为白色固体。LC/MS :m/z 483.3 (M+H)⁺ 于 2.24min (10% -99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA))。

[2462] 下表 3 引用本发明示范性化合物的分析数据。

[2463] 表 3

[2464]

化合物号	LC-MS M+1	LC-RT min
101	449.3	2.79
102	421	2.48
103	499.3	2.97
104	464.5	2.03
105	447.1	2.32
106	465.5	2.47
107	442.5	1.97
108	407.5	2.21
109	393.1	2.04
110	461.1	2.56
111	453.5	3.21
112	461.3	2.49
113	421.1	2.76
114	474.3	1.19
115	421.3	2.51
116	442.5	1.96
117	439.5	2.79
118	393.3	2.22
119	465.2	2.5
120	435.3	2.65
121	393.3	2.21
122	435.3	2.56
123	465.3	2.5
124	407.5	2.29
125	453.4	2.79
126	471.2	2.93
127	445.5	3.32
128	451.5	2.62
129	407.5	2.31
130	469.3	2.87
131	469.4	2.88
132	456.5	2.04
133	454.3	1.94

化合物号	LC-MS M+1	LC-RT min
134	421.1	2.46
135	467.1	2.59
136	453.3	3.02
137	407.3	2.28
138	453.3	2.43
139	439.5	2.95
140	485.5	2.94
141	459.3	2.13
142	446.3	3.17
143	439.5	2.99
144	435.3	2.9
145	437.3	2.04
146	455.5	2.45
147	453.3	2.4
148	439.5	2.8
149	465.5	2.23
150	449.3	2.22
151	435.5	2.13
152	456.5	2.02
153	453.4	2.73
154	436.3	1.94
155	477.5	2.96
156	474.3	1.19
157	485.4	3.02
158	403.5	2.34
159	421.3	2.6
160	467.3	3.13
162	467.3	2.33
163	453.3	2.25
164	451.3	2.18
165	421.3	2.4
166	434.53	2.61
167	491.3	2.46

[2465]

化合物号	LC-MS M+1	LC-RT min
168	435.3	2.91
169	577.4	2.5
170	473.1	2.63
171	517.5	3.49
172	465	2.77
173	393.1	2.03
174	407.5	2.41
175	460.5	2.33
176	435.5	2.62
177	447.1	2.53
178	447.3	2.5
179	427.2	2.59
180	435.2	2.88
181	435.3	2.69
182	435.3	2.5
183	435.3	2.5
184	449.3	2.5
185	449.3	2.56
201	454.5	1.87
203	449.3	2.34
204	449.3	2.33
205	433.3	2.33
206	433.5	2.34
207	449.5	2.34
208	449.5	2.33
209	447.5	2.27
210	463.5	2.34
211	463.5	2.34
212	417	2.3
213	453.5	1.98
214	463.5	2.32
215	463.5	2.36
216	463.5	2.35

化合物号	LC-MS M+1	LC-RT min
217	463.5	2.35
218	447.5	2.02
219	477.4	2.84
220	447.5	2.19
221	461.5	2.22
222	531.3	3.08
223	468.3	1.86
224	437.1	2.54
225	468.6	2.19
226	417.5	2.3
227	470.5	1.98
228	470.5	1.98
229	513.3	2.82
230	447.3	2.21
231	481.1	2.17
232	463.3	2.58
233	421.2	2.17
234	449.2	2.42
235	407.5	2.04
236	407.3	2.08
237	407.5	2.09
238	435.3	2.4
239	461.1	2.4
240	435.5	2.29
241	421.1	2.24
242	421.3	2.18
243	421.3	2.18
244	421.3	2.18
245	449.3	2.45
246	475.1	2.46
247	435.3	2.31
248	435.3	2.24
249	481.3	2.42

化合物号	LC-MS M+1	LC-RT min
250	449.5	2.77
251	421	2.48
252	449.3	2.8
253	449.5	2.78
254	421.1	2.5
255	435.5	2.61
256	435.5	2.61
257	451.1	2.34
258	441.5	2.6
259	435.2	3.03
260	467.1	2.56
261	469.1	2.2
262	439.3	2.31
264	435.1	2.6
265	449.3	2.72
266	449.2	2.55
267	449.3	2.58
268	449.1	2.54
269	449.5	2.57
270	435.2	2.88
271	447.2	2.46
272	449.2	2.57
273	449.2	2.57
274	463.4	2.42
275	463.4	2.43
276	433.2	2.33
277	433.2	2.32
278	449.2	2.85
279	435.4	2.61
301	435	2.41
302	419	2.35
303	419	2.34
304	435	2.39

[2466]

化合物号	LC-MS M+1	LC-RT min
305	449.3	2.18
306	449.3	2.16
307	449.3	2.18
308	433.5	2.11
309	455.2	2.81
310	433.5	2.13
311	403.7	2.17
312	389.2	2.38
313	441	2.78
314	463.4	2.66
315	432.5	2.24
316	433.5	2.05
317	447.3	2.07
318	454.3	1.79
319	456.5	1.85
320	456.5	1.84
321	499.3	2.57
322	454.4	2.08
323	445.4	2.85
324	460.4	2.1
325	509.5	2.71
326	455.3	2.43
327	450.3	2.39
328	426.3	1.91
329	393.3	2.23
330	465.4	2.88
331	477.3	2.81
332	511.5	3.07
333	443.5	2.83
334	511.5	3.1
335	439.5	2.25
336	493.5	3.03
337	439.5	2.25

化合物号	LC-MS M+1	LC-RT min
338	451.5	2.15
339	467.3	2.5
340	445.4	2.95
341	443.4	2.73
342	468.4	2.39
343	493.4	2.76
344	443.3	2.69
345	453.3	2.05
346	407.5	2.2
347	430.5	1.95
348	430.5	2.43
349	430.5	1.98
350	444.5	1.85
351	444.5	2.24
352	444.5	1.89
353	426.1	1.93
354	426.1	2.33
355	453.3	2.29
356	453.3	2.29
357	407.3	2.26
358	477.3	2.8
359	491.3	2.24
360	473.1	2.32
361	449.3	2.4
362	469.1	2.58
363	469.1	2.58
364	407.7	2.3
365	435.3	2.57
366	437.3	2.18
367	421.1	2.44
368	421.1	2.43
369	449.3	2.67
370	421	2.84

化合物号	LC-MS M+1	LC-RT min
371	439.5	2.31
372	453.5	2.46
373	455.5	2.11
374	425.3	2.31
375	453.5	2.88
376	439.5	2.76
377	441.5	2.3
401	426.3	1.72
402	426.3	1.72
403	509.3	2.73
404	393.2	1.95
405	421.2	2.29
406	421.2	2.2
407	435.4	2.23
408	435.4	2.16
409	421.2	2.15
410	421.1	2.4
411	435.2	2.24
412	405.2	2.09
413	435.4	2.16
414	435.2	2.17
415	449.2	2.25
416	435.3	2.25
417	419.4	2.06
418	421.2	2.57
419	423.2	2.15
420	407.2	2.42
501	467.3	2.14
502	469.3	2.44
503	483.3	2.24
504	455.4	2.91
505	367.9	2.79
506	339.9	2.38

[2467]

化合物号	LC-MS M+1	LC-RT min
507	469.3	2.97
508	441.3	2.54

509	455.5	2.13
510	469.5	2.37
511	471.3	2.28
512	467.3	2.14
513	483.3	2.25
514	483.3	2.24

[2468] [2482] 方法：

[2469] (A) Micromass MUX LCT4 通道 LC/MS, Waters60F 泵, Gilson2154 探针自动进样器, Gilson849 注射模块, 1.5ml/min/ 柱流速, 10-99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA) 梯度, Phenomenex Luna5u C18 柱 (50x4.60mm), Waters MUX UV-2488UV 检测器, Cedex75ELSD 检测器。

[2470] (B) PEsCiex API-150-EX LC/MS, Shimadzu LC-8A 泵, Gilson215 自动进样器, Gilson819 注射模块, 3.0ml/min 流速, 10-99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA) 梯度, Phenomenex Luna 5u C18 柱 (50x4.60mm), Shimadzu SPD-10A UV/Vis 检测器, Cedex75 ELSD 检测器。

[2471] (C) PEsCiex API-150-EX LC/MS, Shimadzu LC-8A 泵, Gilson215 自动进样器, Gilson819 注射模块, 3.0ml/min 流速, 40-99% CH₃CN(0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA) 梯度, Phenomenex Luna 5u C18 柱 (50x4.60mm), Shimadzu SPD-10A UV/Vis 检测器, Cedex75ELSD 检测器。

[2472] 检测和测量化合物 NaV 抑制性质的测定法

[2473] A) 测定化合物 NaV 抑制性质的光学方法：

[2474] 本发明化合物可用作电压 - 门控的钠离子通道的拮抗剂。如下评估供试化合物的拮抗剂性质。将表达有关 NaV 的细胞置于微量滴定板中。温育期后, 将细胞用对跨膜电位敏感的荧光染料染色。向微量滴定板加入供试化合物。用化学或电手段刺激细胞, 激发未阻滞通道的 NaV 依赖性膜电位变化, 用跨膜电位 - 敏感性染料检测和测量。拮抗剂被检测为应答于刺激的膜电位降低。光学膜电位测定法采用电压 - 敏感性 FRET 传感器, 如 Gonzalez 和 Tsien 所述 (参见, Gonzalez, J. E. and R. Y. Tsien (1995) " Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells" *Biophys J* 69(4) :1272-80, and Gonzal ez, J. E. and R. Y. Tsien (1997) " Improved indicators of cell membranepotential that use fluorescence resonance energy transfer" *ChemBio* 14(4) :269-77), 与测量荧光变化的仪器联用, 例如电压 / 离子探针读数器(VIPR[®]) (参见, Gonzalez, J. E., K. Oades, et al. (1999) " Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel targets" *Drug Discov Today* 4(9) : 431-439)。

[2475] B) 利用化学刺激的光学膜电位测定方法

[2476] 细胞处理和染料加载

[2477] 在 VIPR 测定前 24 小时, 将内源性表达 NaV1.2 型电压 - 门控 NaV 的 CHO 细胞接种在 96 孔聚赖氨酸涂覆的平板中, 每孔 60,000 个细胞。按类似方式在表达有关 NaV 的细胞系中进行其他亚型。

[2478] 1) 在测定当天, 抽吸培养基, 将细胞用 225 μ L 浴溶液 #2 (BS#2) 洗涤两次。

[2479] 2) 如下制备 15 μ MCC2-DMPE 溶液:将 5mM 香豆素储备溶液与 10% Pluronic127 按 1:1 混合,然后将混合物溶于适当体积的 BS#2。

[2480] 3) 从 96 孔平板中除去浴溶液后,向细胞加载 80 μ LCC2-DMPE 溶液。在室温下,将平板在暗处温育 30 分钟。

[2481] 4) 在细胞被香豆素染色的同时,制备 15 μ L oxonol 的 BS#2 溶液。除了 DiSBAC₂(3) 以外,该溶液还应当含有 0.75mM ABSC1 和 30 μ L 藜芦定(从 10mM EtOH 储备液制备, Sigma#V-5754)。

[2482] 5) 30 分钟后,除去 CC2-DMPE,将细胞用 225 μ LBS#2 洗涤两次。同上,残留体积应为 40 μ L。

[2483] 6) 除去浴溶液后,向细胞加载 80 μ L DiSBAC₂(3) 溶液,然后从加药平板向每孔加入供试化合物的 DMSO 溶液,以达到所需供试浓度,充分混合。小孔中的体积应为大约 121 μ L。然后将细胞温育 20-30 分钟。

[2484] 7) 一旦温育完成,即可利用钠回加方案在VIPR[®]上测定细胞。加入 120 μ L 浴溶液 #1,以刺激 NaV 依赖性去极化。使用 200 μ L 丁卡因作为 NaV 通道阻滞的拮抗剂阳性对照。

[2485] 数据的分析

[2486] 分析数据,以经过正常化的在 460nm 和 580nm 通道中测量的扣除背景扣除发射强度比例表示。然后从每一测定通道中的背景强度。背景强度是这样获得的,在相同的时间阶段测量经过相同处理的测定小孔的发射强度,其中没有细胞存在。作为时间函数的应答然后以利用下式所得比例表示:

[2487]

$$R(t) = \frac{(\text{强度}_{460\text{nm}} - \text{背景}_{460\text{nm}})}{(\text{强度}_{580\text{nm}} - \text{背景}_{580\text{nm}})}$$

[2488] 通过计算最初 (R_i) 与最终 (R_f) 之比,进一步还原数据。它们是在部分或全部刺激前期期间和刺激期间样品点期间的平均比值。然后计算对刺激的应答 $R = R_f/R_i$ 。就 Na⁺ 回加分析时间窗而言,基线为 2-7 秒,在 15-24 秒对最终应答取样。

[2489] 对照应答是这样获得的,在具有所需性质的化合物的存在下(阳性对照),例如丁卡因,和在没有药理学试剂的存在下(阴性对照)进行测定。如上计算对阴性(N)和阳性(P)对照的应答。化合物拮抗剂活性 A 被定义为:

[2490] $A = \frac{R - P}{N - P} * 100$ 其中 R 是供试化合物的应答比。

[2491] 溶液 [mM]

[2492] 浴溶液 #1 :NaCl 160, KCl 4.5, CaCl₂ 2, MgCl₂ 1, HEPES 10, pH7.4 (NaOH)

[2493] 浴溶液 #2 :TMA-Cl 160, CaCl₂ 0.1, MgCl₂ 1, HEPES 10, pH7.4 (KOH) (最终 K 浓度 ~ 5mM)

[2494] CC2-DMPE :制备成 5mM DMSO 储备溶液,贮存在 -20℃ 下

[2495] DiSBAC₂(3) :制备成 12mM DMSO 储备溶液,贮存在 -20℃ 下

[2496] ABSC1 :制备成 200mM 水储备溶液,贮存在室温下

[2497] 细胞培养

[2498] 使 CHO 细胞生长在 DMEM(Dulbecco 氏改性 Eagle 培养基 ;GibcoBRL#10569-010) 中,其中补充有 10% FBS(胎牛血清,量化 ;GibcoBRL#16140-071) 和 1% Pen-Strep(青霉素-链霉素 ;GibcoBRL#15140-122)。使细胞生长在经过排气的带盖烧瓶中,在 90%湿度和 10% CO₂ 中生长至 100%融合。它们通常受胰蛋白酶作用分裂为 1:10 或 1:20,这依赖于计划的需要,在下一次分裂之前生长 2-3 天。

[2499] C) 利用电刺激的光学膜电位测定方法

[2500] 下面是如何利用光学膜电位法 #2 测量 NaV1.3 抑制活性的买例。按类似方式在表达有关 NaV 的细胞系中进行其他亚型。

[2501] 将稳定表达 NaV1.3 的 HEK293 细胞平板接种在 96 孔微量滴定板中。适当的温育期后,如下将细胞用电压-敏感性染料 CC2-DMPE/DiSBAC₂(3) 染色。

[2502] 试剂:

[2503] 100mg/ml Pluronic F-127(Sigma#P2443),无水 DMSO

[2504] 10mM DiSBAC₂(3) (Aurora#00-100-010),无水 DMSO

[2505] 10mM CC2-DMPE(Aurora#00-100-008),无水 DMSO

[2506] 200mM ABSCl, H₂O

[2507] Hank 氏 平 衡 盐 溶 液 (Hyclone#SH30268.02), 补 充 有 10mM HEPES(Gibco#15630-080)

[2508] 加载方案:

[2509] 2X CC2-DMPE = 20 μM CC2-DMPE:使 10mM CC2-DMPE 与等体积 10% Pluronic 涡旋,继之以在含有 10mM HEPES 的所需量 HBSS 中涡旋。每一细胞平板将需要 5ml 2X CC2-DMPE。向含有经过洗涤的细胞的小孔加入 50 μL 2X CC2-DMPE,导致最终染色浓度为 10 μM。在 RT 下,将细胞在暗处染色 30 分钟。

[2510] 2X DiSBAC₂(3) 与 ABSCl = 6 μM DiSBAC₂(3) 和 1mM ABSCl:向 50ml 圆锥形管加入所需量的 10mM DiSBAC₂(3),与 1 μL 10% Pluronic 混合,就每 ml 所要制备的溶液而言,一起涡旋。然后加入 HBSS/HEPES 制成 2X 溶液。最后加入 ABSCl。

[2511] 2X DiSBAC₂(3) 溶液可以用于溶剂化化合物平板。注意化合物平板被制成 2X 的药物浓度。再次洗涤经过染色的平板,残留体积为 50 μL。加入 50 μL/孔的 2X DiSBAC₂(3) w/ABSCl。在 RT 下,在暗处染色 30 分钟。

[2512] 所用电刺激仪器和方法如离子通道测定方法 PCT/US01/21652 所述,引用在此作为参考。仪器包含微量滴定平板处理器、用于激发香豆素染料同时记录香豆素和 oxonol 发射的光学系统、波形发生器、电流或电压控制的放大器、和用于在小孔中插入电极的装置。在整合计算机的控制下,该仪器对微量滴定板小孔内的细胞执行经过用户编程的电刺激方案。

[2513] 试剂

[2514] 测定缓冲液 #1:140mM NaCl,4.5mM KCl,2mM CaCl₂,1mM MgCl₂,10mM HEPES,10mM 葡萄糖, pH7.40,330mOsm

[2515] Pluronic 储备液 (1000X):100mg/ml Pluronic127,无水 DMSO

[2516] Oxonol 储备液 (3333X):10mM DiSBAC₂(3),无水 DMSO

[2517] 香豆素储备液 (1000X) :10mM CC2-DMPE, 无水 DMSO

[2518] ABSC1 储备液 (400X) :200mM ABSC1, 水

[2519] 测定方案

[2520] 1. 向每一待测定的小孔插入或使用电极。

[2521] 2. 利用电流控制的放大器递送刺激波脉冲达 3 秒。进行 2 秒钟的刺激前记录, 以获得未受刺激的强度。进行 5 秒钟的刺激后记录, 以检查松弛为静息状态。

[2522] 数据分析

[2523] 分析数据, 以经过正常化的在 460nm 和 580nm 通道中测量的扣除背景的发射强度比例表示。然后从每一测定通道中扣除背景强度。背景强度是这样获得的, 在相同的时间阶段测量经过相同处理的测定小孔的发射强度, 其中没有细胞存在。作为时间函数的应答然后以利用下式所得比例表示:

[2524]

$$R(t) = \frac{(\text{强度}_{460\text{nm}} - \text{背景}_{460\text{nm}})}{(\text{强度}_{580\text{nm}} - \text{背景}_{580\text{nm}})}$$

[2525] 通过计算最初 (R_i) 与最终 (R_f) 之比, 进一步还原数据。它们是在部分或全部刺激前期期间和刺激期间样品点期间的平均比值。然后计算对刺激的应答 $R = R_f/R_i$ 。

[2526] 对照应答是这样获得的, 在具有所需性质的化合物的存在下 (阳性对照), 例如丁卡因, 和在无药理学试剂的存在下 (阴性对照) 进行测定。如上计算对阴性 (N) 和阳性 (P) 对照的应答。化合物拮抗剂活性 A 被定义为:

[2527] $A = \frac{R - P}{N - P} * 100$ 其中 R 是供试化合物的应答比。

[2528] 供试化合物 NaV 活性和抑制作用的电生理测定法

[2529] 利用片钳电生理学评估钠通道阻滞剂对背根神经节神经元的功效和选择性。从背根神经节分离大鼠神经元, 在 NGF (50ng/ml) 的存在下 供养 2 至 10 天 (培养基由 NeurobasalA 组成, 补充有 B27、谷氨酰胺和抗生素)。肉眼鉴别小直径神经元 (伤害感受器, 直径 8-12 μm), 用连接放大器的细尖玻璃电极 (Axon Instruments) 探查。维持细胞在 -60mV 下, 利用“电压钳”模式评估化合物 IC50。另外, 利用“电流钳”模式测试化合物在阻滞应答于电流注射的动作电位产生中的功效。这些实验的结果有助于定义化合物的功效行为。

[2530] DRG 神经元中的电压钳测定法

[2531] 利用片钳技术的全细胞变体记录来自 DRG 体的 TTX- 耐受性钠电流。利用 Axopatch200B 放大器 (Axon Instruments) 和厚壁硅硼酸盐玻璃电极 (WPI; 电阻 3-4M Ω) 在室温下 ($\sim 22^\circ\text{C}$) 进行记录。建立全细胞构造后, 在开始记录前花费大约 15 分钟使吸移管溶液在细胞内平衡。电流在 2-5kHz 之间低通过滤, 在 10kHz 下数字化取样。补偿 60-70% 的系列抗性, 在实验期间连续监测。在细胞内吸移管溶液与外部记录溶液之间的液体接界电位 (-7mV) 没有算入数据分析。利用重力驱动的快速灌注系统 (SF-77; Warner Instruments) 向细胞施用供试溶液。

[2532] 剂量 - 应答关系是这样测定的, 按照电压钳模式, 使细胞从实验特异性维持电位

反复去极化为 +10mV 的供试电位,每 60 秒一次。在进行下一供试浓度之前允许阻滞效应达到坪值。

[2533] 溶液

[2534] 细胞内溶液 (mM) :Cs-F(130), NaCl(10), MgCl₂(1), EGTA(1.5), CaCl₂(0.1), HEPES(10), 葡萄糖(2), pH = 7.42, 290mosm.

[2535] 细胞外溶液 (mM) :NaCl(138), CaCl₂(1.26), KCl(5.33), KH₂PO₄(0.44), MgCl₂(0.5), MgSO₄(0.41), NaHCO₃(4), Na₂HPO₄(0.3), 葡萄糖(5.6), HEPES(10), CdCl₂(0.4), NiCl₂(0.1), TTX(0.25x10⁻³).

[2536] 化合物 NaV 通道抑制活性的电流钳测定法

[2537] 利用 Multiplamp700A 放大器 (Axon Inst) 在全细胞构造中向细胞 施用电流钳。向硅硼酸盐吸移管 (4-5MΩ) 填充 (mM) :150 葡萄糖酸钾、10NaCl、0.1EGTA、10Hepes、2MgCl₂(用 KOH 缓冲至 pH7.34)。细胞浴 (mM) :140NaCl、3KCl、1MgCl₂、1CaCl₂ 和 10Hepes。在密封形成之前吸移管电位为零;液体接界电位在获取期间没有校正。在室温下进行记录。

[2538] 采用这些方法,发现如本文的化合物具有期望的电压-门控的钠通道活性和选择性。

[2539] 检测和测量化合物 L-型 CaV 1.2 抑制性质的测定法

[2540] A) 测定化合物 CaV 抑制性质的光学方法:

[2541] 本发明化合物可用作电压-门控的钙离子通道的拮抗剂。如下评估供试化合物的拮抗剂性质。将表达有关 CaV 的细胞置于微量滴定板中。温育期后,将细胞用对跨膜电位敏感的荧光染料染色。向微量滴定板加入供试化合物。用电手段刺激细胞,激发未阻滞通道的 CaV 依赖性膜电位变化,用跨膜电位-感性染料检测和测量。拮抗剂被检测为应答于刺激的膜电位降低。光学膜电位测定法采用电压-敏感性 FRET 传感器,如 Gonzalez 和 Tsien 所述(参见, Gonzalez, J.E. and R.Y. Tsien(1995) " Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer insingle cells" Biophys J69(4) :1272-80, and Gonzalez, J.E. and R.Y. Tsien(1997) " Improved indicators of cell membrane potentialthat use fluorescence resonance energy transfer" Chem Biol 4(4) :269-77), 与测量荧光变化的仪器联用,例如电压/离子探针读数器(VIPR[®]) (参见, Gonzalez, J.E., K. Oades, et al.(1999) " Cell-based assaysand instrumentation for screening ion-channel targets" DrugDiscov Today4(9) :431-439)。

[2542] 利用电刺激的VIPR[®]光学膜电位测定方法

[2543] 阳性对照 (100%阻滞)

[2544] 本测定的阳性对照是 125 μ M 咪拉地解剖学 (mibefradil), 向含有 25 μ L 测定缓冲液的测定平板加入 25 μ L 250 μ M 溶液而得。每一测定平板包括阳性对照孔。

[2545] 阴性对照 (没有阻滞)

[2546] 本测定的阴性(基线)对照是 DMSO。向含有 25 μ L 测定缓冲液的测定平板加入 25 μ L 1% DMSO(的测定缓冲液)而得。每一测定平板包括阴性对照孔。

[2547] 减去背景

[2548] 在相同光学构型下通过 EVIPR 运行无细胞平板,评估来自测定平板塑性(或者来自测定缓冲液)的荧光背景。在 MOD3 中减去每行和每一波长的平均背景值,然后进行比例

变化和活性计算。

[2549] 试剂

[2550] 测定缓冲液：

[2551] 溶液 Y (由 Vertex Lab Support 制备)

[2552] 140mM TMA-Cl

[2553] 4.1mM KCl

[2554] 1mM MgCl₂

[2555] 10mM HEPES, pH7.4

[2556] 10mM 葡萄糖

[2557] 摩尔渗透压浓度 = 295mOsm (280-310 可接受的范围)

[2558] 500mM BaCl₂ (Sigma#B0750), H₂O 溶液

[2559] 100mg/mL Pluronic F-127 (Sigma#P2443), 无水 DMSO 溶液

[2560] 10mM DiSBAC₂ (3) (Aurora#00-100-010) 的无水 DMSO 溶液

[2561] 10mM CC2-DMPE (Aurora#00-100-008) 的无水 DMSO 溶液

[2562] 200mM 酸性黄 17 (Aurora#VABSC) 的 H₂O 溶液

[2563] 测定体积

[2564] 50 μ L

[2565] 测定中的 DMSO 浓度

[2566] 0.5% (1 μ L 75% DMSO/25% 水, 稀释因子 160)

[2567] 化合物的温育时间

[2568] 20-25 分钟

[2569] 仪器

[2570] 在 Allegro™ 系统上进行本筛选。该系统介绍如下：

[2571] Allegro™ 装配有化合物平板贮存单元 (存贮器)。存贮器容纳一组托盘 (每一托盘容纳 12 只化合物平板)。从 Compound Management 接受文库, 按照 384 孔格式预先点在中间平板中 (1 μ L/ 孔化合物和对照), 为在 75% DMSO/25% 去离子 H₂O 中的 1.6mM 储备溶液。将平板稀释在 80 μ Loxonol 染剂溶液中, 生成 2X 储备液。由 Mitsubishi 机械手向 Allegro 系统整合三只 EVIPR 读数器。每次运行仅使用一只 EVIPR。

[2572] 仪器设置

[2573] 光学

[2574] 读取频率 : 10Hz

[2575] 激发波长 : 400nm

[2576] 发射波长 : 460nm 和 560nm

[2577] 电刺激：

[2578] 脉冲宽度 : 11.1ms

[2579] 刺激电流 : 0.8amps

[2580] 刺激频率 : 90Hz

[2581] 预刺激时间 : 2s

[2582] 刺激时间 : 3s

- [2583] 刺激后时间 :1s
- [2584] 波形 :两相矩形波
- [2585] 平板洗涤设置:
- [2586] ELx405 洗涤的设置将留下 25 μ L 的残余体积。
- [2587] 平板类型 :384
- [2588] 循环次数 :3
- [2589] 浸泡 / 振荡 :无
- [2590] 分配 :分配体积 100
- [2591] 分配流速 1
- [2592] 分配高度 80
- [2593] 水平分配位置 -20
- [2594] 水平 y 分配位置 -5
- [2595] 抽吸 :抽吸高度 48
- [2596] 水平抽吸位置 -18
- [2597] 水平 y 抽吸位置 -5
- [2598] 抽吸率 0
- [2599] 抽吸延迟 0
- [2600] 最终抽吸延迟 500
- [2601] 测定工艺
- [2602] 在 HTS Allegro™ 上的工艺 :
- [2603] 1. Carousel :向 carousel 模块 #1 加载测定平板 (细胞平板) ($\text{CO}_2 = 5\%$, 环境温度和 Rh)
- [2604] 2. 屏障 :从 carousel 取回测定平板, 穿过环境屏障 (其余步骤在室温和环境 CO_2 下进行)
- [2605] 3. 洗涤 :在 Biotek ELx405 上用溶液 Y 洗涤测定平板
- [2606] 4. 多试剂分配 (MRD) :向每孔加入 25 μ L 含有 CC2-DMPE (和等体积 Pluronic) 的溶液 Y, 达到 10 μ M
- [2607] 5. 屏障 :使测定平板通过屏障
- [2608] 6. Carousel :在室温下温育 30 分钟
- [2609] 7. 屏障 :使测定平板通过屏障
- [2610] 8. 洗涤 :在 Biotek ELx405 上用溶液 Y 洗涤测定平板
- [2611] 9. 高密度转移站 :
- [2612] a. 利用 MultiDrop (离线), 向化合物平板 (预先点有 1 μ L 化合物) 加入 80 μ L oxonol 染料加载溶液 (含有 4 μ M DiSBAC2 (3), 1mM VABSC 和 30mM BaCl_2 的溶液 Y)
- [2613] b. 在 CyBiWell 上 (离线) 混和平板 (3 次 20 μ L)。向化合物托盘上加载平板
- [2614] c. 从化合物托盘存贮器取回化合物托盘, 读取化合物平板条形码
- [2615] d. 测定平板条形码读数, 移送至 SciClone 甲板
- [2616] e. 从 SciClone 甲板上的化合物平板抽吸 25 μ L 化合物加 oxonol, 转移至测定平板

- [2617] i. 最终测定体积 = 50 μ L
- [2618] ii. 最终化合物浓度 = 10 μ M
- [2619] f. 在 DMSO 和 5% 乙醇水溶液中洗涤 SciClone 尖, 以除去外部夹带物
- [2620] 10. Carousel : 在 RT 下温育测定平板达 20 分钟
- [2621] 11. 屏障 : 使测定平板通过最终的屏障
- [2622] 12. Mitsubishi 机械手 : 从屏障出口取回测定平板, 递送细胞平板至 EvIPR384-1, 发送命令引发 EVIPR 运行。

[2623] 测定窗

[2624] 测定窗标准 :

[2625] 通过的平板 ≤ 0.5 , 拒绝的平板 > 0.5

[2626]

$$\text{测定窗} = \frac{3 (SD_{\text{全阻滞}} + SD_{\text{基线}})}{(AVE_{\text{基线}} - AVE_{\text{全阻滞}})} = 1 - Z'$$

[2627] 数据还原

[2628] 还原 EVIPR 文件, 以减少泵送进入数据库中的数据数量。每一 EVIPR 文件过滤出两个有关“窗口”。每一窗口是在每孔中测量的一片应答。在刺激之前测量第一窗口。第二窗口采样于应答峰值。利用二者之比测定应答大小。

[2629] 数据分析

[2630] 一旦在 VIPR 上收集数据, 把它们存档, 以还原形式上载至 Mod3。一旦在 Mod3 中, 每一单个测定平板被 QC 化 (寻找可接受的窗口和动态范围)。

[2631] HERG 测定法

[2632] 在被 hERG 结构基因稳定转导的中国仓鼠肺细胞系 (CHL) 中测定 hERG- 抑制作用。细胞表达大量的 hERG 通道, 导致 500pA 至 1.5nA 的 hERG 向外 K^+ 电流。该方法利用平面拼接仪器 (IonWorks HT, MolecularDevices), 允许以 384- 孔格式中等输出电生理学测量结果。在 1.1 μ M、3.3 μ M、10 μ M 和 30 μ M 所研究的化合物的存在下测量 hERG 抑制作用的效力。从 3x 水性加入缓冲液加入化合物。

[2633] 本发明化合物表现低得可取的 hERG 活性。

[2634] CYP-450 同工酶测定法

[2635] 化合物准备:

[2636] 1. 按照 8nL 每孔, 利用 Pieso Sample Distribution Robot (PSDR™) 平板接种所需化合物 (2mM 的 75% DMSO/25% H_2O)。

[2637] 2. 在大约 1000rpm 下略微离心化合物, 使化合物下移至小孔底部。

[2638] 3. 按照 100nL 每孔, 利用 PSDR™ 平板接种 PVP10K (赋形剂, 含 0.2% 的 75% DMSO/25% H_2O)。

[2639] 4. 在大约 1000rpm 下略微离心化合物和 PVP10K, 确保化合物与 赋形剂充分混合。

[2640] 5. 利用室内真空达至少 3 小时引发平板的干燥。

[2641] 6. 将平板转移至高真空 (50 毫托) 设备, 继续干燥过程达 15 小时。

[2642] 下列测定方案用于所需的 CYP-450 同工酶 (CYP3A4, CYP2C9, CYP1A2, CYP2C19 或

CYP2D6)。

[2643] 测定方案

[2644] 利用 Flying Reagent Dispenser (FRD™) 加入所有下列试剂。

[2645] 1. 向 100% 活性对照、化合物和背景对照孔加入 800nL dH₂O。

[2646] 2. 向药物对照孔加入 800nL 适当的对照药物 (3A4 : 克霉唑, 2C9 : 咪康唑, 1A2 : 噻氯匹定, 2C19 : 兰索拉唑, 或者 2D6 : propanolol ; 含有最终 10 μM 的 dH₂O)。

[2647] 3. 向 100% 活性对照、药物对照和化合物孔加入 200nL 500mM K⁺ 磷酸盐缓冲液 (pH8.4)。

[2648] 4. 向背景对照孔加入 600nL 含有 Control Insect Baculosomes (PanVera P2315) 的 500mM K⁺ 磷酸盐缓冲液 (pH8.4)。基于 100% 活性对照孔的蛋白质浓度计算这种试剂。

[2649] 5. 利用 NanoPlate™ 荧光平板读数器 (NPR™) 扫描平板的化合物荧光。

[2650] 6. 向所有小孔加入 200nL 含有 NADP⁺ (Sigma, 最终 100 μM) 和底物的 100mM K⁺ 磷酸盐缓冲液 (50mM K⁺ 磷酸盐缓冲液, 就 2C9 和 2C19 而言)。加入荧光底物 (3A4 : 5 μM Vivid™ 3A4Red, 2C9 : 1 μM Vivid™ 2C9Green, 1A2 : 2 μM Vivid™ 1A2Blue, 2C19 : 10 μM Vivid™ 2C19Blue, 和 2D6 : 10 μM Vivid™ 2D6 Blue), 最终浓度相当于该底物的有关 CYP450 同工酶 K_m。

[2651] 7. 向 100% 活性对照、药物对照和化合物孔加入 400nL 含有所需 CYP450 同工酶和循环缓冲液 (3.3mM 葡萄糖-6-磷酸, 0.4 单位/ml 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶, 100mM MgCl₂ 和 0.00025% Antifoam289 ; 各试剂从 Sigma 获得) 的 100mM K⁺ 磷酸盐缓冲液 (50mM K⁺ 磷酸盐缓冲液, 就 2C9 和 2C19 而言)。加入所需的同工酶, 得到下列所需同工酶的最终浓度 : 5nM CYP3A4、10nM CYP2C9、5nM CYP1A2、5nM CYP2C19 或者 20nM CYP2D6。

[2652] 8. 在室温下温育平板达 60 分钟。

[2653] 9. 利用 NanoPlate™ 荧光平板读数器 (NPR™) 扫描平板的溶液荧光。

[2654] 10. 将 NPR™ 数据转化为与数据观察者兼容的格式, 完成所得数据的分析。

[2655] 本发明化合物表现低得可取的一种或多种 CYP450 同工酶活性。

[2656] 所选择的本发明化合物的 NaV1.8 通道活性如下表 4 所示。表 4 中, 各符号具有下列含义 :

[2657] “+++”表示 <2 μM ; “++”表示在 2 μM 与 10 μM 之间 ; “+”表示 >10 μM。

[2658] 表 4

[2659]

化合物号	IC50	化合物号	IC50	化合物号	IC50	化合物号	IC50	化合物号	IC50
101	+++	134	++	168	++	219	+++	252	+
102	++	135	+++	169	+	220	+	253	+
103	+	136	+	170	+	221	+	254	++
104	+	137	++	172	+	222	+	255	+
105	++	138	+	173	+	223	+	256	++
106	+	139	++	174	++	224	+	257	++
107	++	140	+	175	+	225	+	258	+++
108	++	141	+	176	+	226	+	259	+++
109	++	142	++	177	++	227	+	260	+++
110	+	143	++	178	+	228	+	261	++
111	+	144	++	179	+	229	+	262	++
112	+	145	+	180	++	230	++	264	+
113	++	146	+	181	+	231	++	265	+
114	++	147	++	182	++	232	++	266	++
115	+	148	++	183	++	233	+	267	+
116	++	149	+	184	++	234	+	268	+
117	++	150	+	185	++	235	++	269	+
118	++	151	+	201	++	236	+	270	++
119	+	152	+	203	+	237	+	271	+
120	++	153	++	204	+	238	+	272	++
121	++	154	+	205	+	239	+	273	++
122	++	155	+	206	++	240	+	274	++
123	+	156	++	207	+++	241	+	275	++
124	+	157	++	208	+++	242	++	276	++
125	+	158	+	210	++	243	+	277	++
126	+	159	++	211	+	244	+	278	+
127	+++	160	+	212	+	245	+	279	++
128	++	162	++	213	+	246	+	301	++
129	+	163	++	214	+	247	+	302	+
130	+	164	+	215	+	248	++	303	++
131	+	165	++	216	+	249	++	304	+
132	++	166	+	217	+	250	+++	305	++
133	++	167	+	218	++	251	++	306	+

[2660]

化合物号	IC50
307	+
308	+
309	+++
310	++
311	+++
312	++
314	++
315	+
316	+
317	++
318	+
319	++
320	++
321	+
322	+
323	+
324	+
325	+
326	+
327	+
328	+
329	++
335	++
337	++
338	+
339	++
340	+++
342	+
345	++
346	++
347	+
348	+
349	+

化合物号	IC50
350	+
351	++
352	+
353	+
354	++
355	+
356	+
357	+
358	+
359	+
360	+
361	++
362	+
363	++
364	+++
365	+++
366	++
367	+++
368	++
369	+++
370	+++
371	+++
372	+++
373	++
374	+
375	+
376	+
377	++
401	+
402	+
403	+
404	+
405	+

化合物号	IC50
406	+
407	+
408	+
409	+
410	+
411	++
412	+
413	++
414	++
415	++
416	+
417	+
418	++
419	++
420	+++
501	++
502	++
503	++
504	++
505	++
506	++
507	++
508	++
509	+
510	++
511	++
512	++
513	+
514	++