

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2019 年 10 月 3 日 (03.10.2019)



(10) 国际公布号
WO 2019/185064 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 215/233 (2006.01) A61K 31/4709 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/080659

(22) 国际申请日: 2019 年 3 月 29 日 (29.03.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201810277244.2 2018 年 3 月 30 日 (30.03.2018) CN

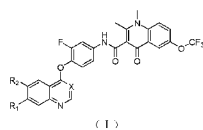
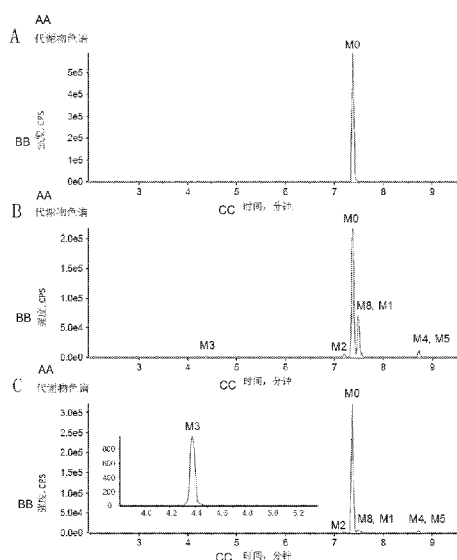
(71) 申请人: 暨南大学 (JINAN UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国广东省广州市天河区黄埔大道西 601 号, Guangdong 510632 (CN)。中国科学院上海药物研究所 (SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) [CN/CN]; 中国上海市浦东张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。

(72) 发明人: 丁克 (DING, Ke); 中国广东省广州市天河区黄埔大道西 601 号, Guangdong 510632 (CN)。

耿美玉 (GENG, Meiyu); 中国上海市浦东张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。陈成斌 (CHAN, Shingpan); 中国广东省广州市天河区黄埔大道西 601 号, Guangdong 510632 (CN)。丁健 (DING, Jian); 中国上海市浦东张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。谈理 (TAN, Li); 中国广东省广州市天河区黄埔大道西 601 号, Guangdong 510632 (CN)。艾菁 (AI, Jing); 中国上海市浦东张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。张章 (ZHANG, Zhang); 中国广东省广州市天河区黄埔大道西 601 号, Guangdong 510632 (CN)。彭霞 (PENG, Xia); 中国上海市浦东张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。任小梅 (REN, Xiaomei); 中国广东省广州市天河区黄埔大道西 601 号, Guangdong 510632 (CN)。季寅淳 (JI, Yinchun); 中国上海市浦东张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。涂正超 (TU, Zhengchao); 中国广东省广州市天河区黄埔大道西 601 号, Guangdong 510632 (CN)。戴阳 (DAI, Yang); 中国上海市浦东张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。陆小云 (LU,

(54) Title: QUINOLINE OR QUINAZOLINE COMPOUND AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 喹啉或喹唑啉类化合物及其应用



Xiaoyun); 中国广东省广州市天河区黄埔大道西601号, Guangdong 510632 (CN)。

(74) 代理人: 广州华进联合专利商标代理有限公司 (**ADVANCE CHINA IP LAW OFFICE**); 中国广东省广州市天河区珠江东路6号4501房 (部位: 自编01-03和08-12单元) (仅限办公用途), Guangdong 510623 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

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

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

喹啉或喹唑啉类化合物及其应用

技术领域

本发明涉及化学医药技术领域，特别是涉及一种喹啉或喹唑啉类化合物及其应用。

背景技术

AXL 是一类受体酪氨酸激酶，属于 TAM 受体酪氨酸激酶家族，该家族还包括其他两个成员：Mer 和 Tyro3。TAM 最早发现于肿瘤细胞，其过表达和异位表达与免疫调节，肿瘤增殖、生长和迁移等密切相关。AXL 于 1988 年从慢性髓性白血病病人和慢性骨髓增殖性疾病病人中分离。AXL 广泛表达于大脑、免疫细胞、血小板、内皮细胞、骨骼肌、心脏、肝和肾等组织。维生素 K 依赖蛋白激酶 Gas6 (growth arrest-specific 6) 是目前发现的研究最为广泛的一个 AXL 配体，TAM 家族的其他配体还包括 Protein S, Tubby, Tulp-1, Galectin-3。TAMs 家族具有相似的蛋白结构，主要由胞外域、跨膜区和胞内域三部分组成，胞外域包括两个 N-端免疫球样区 Ig，和二个纤连蛋白 III 重复片段 (FNIII)。Gas6 与 AXL 胞外域结合以后诱导 AXL 二聚化，引发胞内域发生反式自磷酸化，从而激活胞内信号通路，调节一系列生理活动。如通过 Src/MAPK/ERK 通路，调节细胞的生长和增殖；通过 PI3K/AKT 通路刺激抗凋亡蛋白的表达；通过 PI3K/p38/MAPK 通路调节细胞迁移和增殖。AXL 除了 Gas6 依赖的激活外，还可以通过配体非依赖的方式被激活。AXL 参与正常细胞的粘附和免疫调节作用，研究发现 AXL 的过表达存在于多种肿瘤细胞中，Gas6/AXL 调节的信号通路与多种肿瘤的发生和发展密切相关，如慢性髓细胞性白血病、乳腺癌、前列腺癌、非小细胞肺癌、胰腺癌、黑色素瘤、神经胶质瘤和肾细胞癌。已证实抑制 AXL 的表达可以降低胰腺癌细胞的增殖和生长，抑制乳腺癌细胞的侵袭和迁移。在非小细胞肺癌中，基因沉默 AXL 可以抑制肿瘤的生长。同时，AXL 的高表达也与肿瘤的复发和其他抗癌药物的耐受相关，如伊马替尼 (Glivec)、厄洛替尼 (Tarceva)、拉帕替尼 (Tyverb)。这些证据表明 AXL 是一个有效的肿瘤靶向治疗靶点。

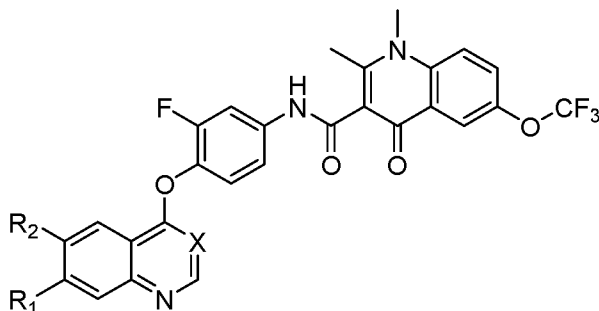
Bosutinib (SKI606, PF5208763, Bosulif; Pfizer, 2012), Cabozantinib (XL184, Cometriq; Exelixis, 2012), Sunitinib (SU11248, Sutent; Pfizer, 2006) 等上市药物虽然具有 AXL 活性，但它们是多点靶点药物，不具有特异性。BGB324 (R428; Rigel Pharmaceuticals, BergenBio) 是目前已知的特异性最高的 AXL 小分子抑制剂，正处于临床二期研究，2014 年 12 月，FDA 授予 BGB324 治疗 AML 孤儿药称号。目前，还没有针对 AXL 激酶的小分子抑制剂上市。

发明内容

基于此,本发明提供了一种喹啉或喹唑啉类化合物,这类化合物具有很好的 AXL 激酶抑制活性,并且具有代谢稳定性好的优点。

具体技术方案如下:

具有式 (I) 所示结构的喹啉或喹唑啉类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子或者其氘代物:



(I)

式中, X 选自: CH 或 N;

R_1 、 R_2 分别独立地选自: 氢, 卤素, $-(CR_4R_5)_oR_3$ 、 $-O(CR_4R_5)_oR_3$;

10 其中, o 选自: 0~6 之间的整数;

R_3 、 R_4 、 R_5 分别独立地选自: -H、 $C_1\sim C_6$ 烷基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-(C=O)-NR_8R_9$ 、 $-COOR_8$ 、 $-SO_m-NR_8R_9$ 、 $-CHR_8R_9$ 、 $-OR_8$ 或 $-NR_8R_9$;

R_8 、 R_9 分别独立地选自: 氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基, 或者 R_8 、 R_9 和与其相连的 N 一起形成饱和或不饱和的 5~8 元杂环基团; 其中, 所述饱和或不饱和的 5~8 元杂环基团可以独立任选的被 1 个或多个 R_{10} 取代; R_{10} 选自: $C_1\sim C_6$ 烷基;

或者, R_1 、 R_2 形成含 1~4 个杂原子的取代或未取代的 $C_5\sim C_{18}$ 脂肪环烷基。

在其中一些实施例中, R_1 、 R_2 分别独立地选自: $-O(CR_4R_5)_oR_3$;

R_3 、 R_4 、 R_5 分别独立地选自: -H、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $-OR_8$ 或 $-NR_8R_9$;

R_8 、 R_9 分别独立地选自: $C_1\sim C_6$ 烷基, 或者 R_8 、 R_9 和与其相连的 N 一起形成饱和或不饱和的 5~8 元杂环基团; 其中, 所述饱和或不饱和的 5~8 元杂环基团可以独立任选的被 1 个或多个 R_{10} 取代; R_{10} 选自: $C_1\sim C_6$ 烷基。

在其中一些实施例中, R_1 选自: $-O(CH_2)_oR_3$;

o 选自: 0~4 之间的整数;

R_3 选自: -H、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_3$ 烷氧基或 $-NR_8R_9$;

25 R_8 、 R_9 分别独立地选自: $C_1\sim C_3$ 烷基, 或者 R_8 、 R_9 和与其相连的 N 一起形成饱和或不饱和的 5~6 元杂环基团; 其中, 所述饱和或不饱和的 5~8 元杂环基团可以独立任选的被 1 个或多个 R_{10} 取代; R_{10} 选自: $C_1\sim C_3$ 烷基。

在其中一些实施例中， R_1 选自：甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-甲氧基乙氧基、3-甲氧基丙氧基、3-吗啉代丙氧基、2-(吡咯-1-取代)乙氧基、3-(吡咯-1-取代)丙氧基、(哌啶-1-取代)乙氧基、(哌啶-1-取代)丙氧基、4-甲氧基丁氧基、2-吗啉代乙氧基、(4-甲基哌嗪-1-取代)丙氧基、二甲胺基乙氧基、异戊烷氧基。

5 在其中一些实施例中， R_2 选自： $-O(CH_2)_oR_3$ ；

o 选自：0-4 之间的整数；

R_3 选自： $-H$ 、 $C_1\sim C_3$ 烷基、 $C_1\sim C_3$ 烷氧基或 $-NR_8R_9$ ；

R_8 、 R_9 和与其相连的 N 一起形成饱和的 5~6 元杂环基团。

在其中一些实施例中， R_2 选自：甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-甲氧基乙氧基、3-甲氧基
10 丙氧基、2-吗啉代乙氧基、3-吗啉代丙氧基。

在其中一些实施例中，X 选自 N。

在其中一些实施例中，所述喹啉或喹啉类化合物选自：

N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-取代)氧基)苯基)-1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺、

15 *N*-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-取代)氧基)-3-氟苯基)-1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺、

N-(4-((6,7-二甲氧基喹啉-4-取代)氧基)-3-氟苯基)-1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺、

N-(3-氟-4-((7-甲氧基-6-(3-甲氧基丙氧基)喹啉-4-取代)氧基)苯基)-1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺、
20

N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(4-甲氧基丁氧基)喹啉-4-取代)氧基)苯基)-1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺、

N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(2-吗啉代乙氧基)喹啉-4-取代)氧基)苯基)-1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺、

25 *N*-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(3-(吡咯-1-取代)丙氧基)喹啉-4-取代)氧基)苯基)-1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺、

N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(哌啶-1-取代)乙氧基)喹啉-4-取代)氧基)苯基)-1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺、

N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(3-(4-甲基哌嗪-1-取代)丙氧基)喹啉-4-取代)氧基)苯基)-1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺、
30

N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(吡咯-1-取代)乙氧基)喹啉-4-取代)氧基)苯基)-1,2-二甲基-4-

氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺、

N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(3-甲氧基丙氧基)喹啉-4-取代)氧基)苯基)-1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺、

5 N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(3-(哌啶-1-取代)丙氧基)喹啉-4-取代)氧基)苯基)-1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺、

N-(4-((7-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-取代)氧基)-3-氟苯基)-1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺、

N-(3-氟-4-((7-(异戊氧基)-6-甲氧基喹啉-4-取代)氧基)苯基)-1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺、

10 N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-丙氧基喹啉-4-取代)氧基)苯基)-1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺、

N-(4-((7-乙氧基-6-甲氧基喹啉-4-取代)氧基)-3-氟苯基)-1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺、

15 N-(3-氟-4-((7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-取代)氧基)苯基)-1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺、

N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-取代)氧基)苯基)-1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺。

本发明还提供了上述喹啉或喹啉类化合物的应用。

具体技术方案如下：

20 上述的喹啉或喹啉类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子或者其氘代物在制备 AXL 激酶抑制剂和/或 Flt3 激酶抑制剂中的应用。

上述的喹啉或喹啉类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子或者其氘代物在制备防治肿瘤的药物中的应用。

25 在其中一些实施例中，所述肿瘤为：血液性肿瘤、胃肠间质瘤、组织细胞性淋巴瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、肺腺癌、肺鳞癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、肝癌、皮肤癌、上皮细胞癌或鼻咽癌。所述血液性肿瘤优选为白血病。

本发明还提供了一种防治肿瘤的药物组合物。

具体技术方案如下：

30 一种防治肿瘤的药物组合物，包括活性成分和药学上可接受的辅料，所述活性成分包括有上述的喹啉或喹啉类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子。

本发明的喹啉或喹唑啉类化合物或者其药学上可接受的盐、前药分子、立体异构体、药用组合物可以有效抑制 AXL 蛋白激酶的作用，并可抑制多种肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭。并且发明人通过大量创造性实验研究意外地发现，在本发明喹啉或喹唑啉类化合物的 1,4-二氢喹啉的 6 位引入三氟甲氧基可以大大提高这类化合物在体内的代谢稳定性，因而使这类化合物具有更高的体内抗肿瘤活性，同时具有毒副作用小的优点，可用于制备防治人类及其它哺乳动物的肿瘤等过度增殖性疾病的药物。

附图说明

图 1 为 UPLC/Q-TOF MS 法检测肝细胞中化合物 TL134 相关代谢产物的结果图谱；其中，A 为失活肝细胞，B 为人肝细胞，C 为猴肝细胞。

图 2 为 UPLC/Q-TOF MS 法检测肝细胞中化合物 TL134 相关代谢产物的结果图谱；其中，D 为犬肝细胞，E 为大鼠肝细胞，F 为小鼠肝细胞。

图 3 为 UPLC-UV 法（254 nm）检测肝细胞中 TL134 相关代谢产物的结果图谱；其中，A 为失活肝细胞，B 为人肝细胞，C 为猴肝细胞。

图 4 为 UPLC-UV 法（254 nm）检测肝细胞中 TL134 相关代谢产物的结果图谱；其中，D 为犬肝细胞，E 为大鼠肝细胞，F 为小鼠肝细胞。

具体实施方式

下面结合实施例和附图对本发明作进一步的描述，但本发明的实施方式不限于此。

本发明所述化合物中，当任何变量（例如 R_1 、 R 等）在任何组分中出现超过一次，则其每次出现的定义独立于其它每次出现的定义。同样，允许取代基及变量的组合，只要这种组合使化合物稳定。自取代基划入环系统的线表示所指的键可连接到任何能取代的环原子上。如果环系统为多环，其意味着这种键仅连接到邻近环的任何适当的碳原子上。要理解本领域普通技术人员可选择本发明化合物的取代基及取代形式而提供化学上稳定的并可通过本领域技术和下列提出的方法自可容易获得的原料容易的合成的化合物。如果取代基自身被超过一个基团取代，应理解这些基团可在相同碳原子上或不同碳原子上，只要使结构稳定。

本文所用术语“烷基”意指包括具有特定碳原子数目的支链的和直链的饱和脂肪烃基。例如，“ C_1 - C_5 烷基”中“ C_1 - C_5 ”的定义包括以直链或支链排列的具有 1、2、3、4 或 5 个碳原子的基团。例如，“ C_1 - C_5 烷基”具体包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、戊基。术语“环烷基”指具有特定碳原子数目的单环饱和脂肪烃基。例如“环烷基”包括环丙基、

甲基-环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

本文中所用术语“杂环”或“杂环基”是指含有 1~4 个选自 O、N 和 S 的杂原子的 5 元~6 元芳香性或非芳香性杂环，且包括双环基团。“杂环基”因此包括上面提及的杂芳基，也包括其二氢化及四氢化类似物。“杂环基”进一步的实例包括但不限于：咪唑基、噻唑基、异噻唑基、
5 噁二唑基、噁唑基、氧杂环丁烷基（oxetanyl）、吡喃基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹噁啉基、四唑基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、唑基。杂环取代基的连接可通过碳原子或通过杂原子实现。

正如本领域技术人员所理解的，本文中所用“卤素”（“halo”）或“卤素”意指包括氯、氟、溴和碘。

10 除非另有定义，烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基取代基可为未被取代的或取代的。例如，(C₁~C₆)烷基可被一个、两个或三个选自 OH、卤素、硝基、氰基、烷氧基、二烷基氨基或杂环基例如吗啉基、哌啶基等的取代基取代。

本发明包括式 I 化合物的游离形式，也包括其药学上可接受的盐及立体异构体。本文中一些特定的示例性化合物为胺类化合物的质子化的盐。术语“游离形式”指以非盐形式的胺类
15 化合物。包括在内的药学上可接受盐不仅包括本文所述特定化合物的示例性盐，也包括所有式 I 化合物游离形式的典型的药学上可接受的盐。可使用本领域已知技术分离所述化合物特定盐的游离形式。例如，可通过用适当的碱稀水溶液例如 NaOH 稀水溶液、碳酸钾稀水溶液、稀氨水及碳酸氢钠稀水溶液处理该盐使游离形式再生。游离形式在某些物理性质例如在极性溶剂中溶解度上与其各自盐形式多少有些区别，但是为发明的目的这种酸盐及碱盐在其它药
20 学方面与其各自游离形式相当。

可通过常规化学方法自含有碱性部分或酸性部分的本发明化合物合成本发明的药学上可接受的盐。通常，通过离子交换色谱或通过游离碱和化学计算量或过量的所需盐形式的无机或有机酸在适当溶剂或多种溶剂的组合中反应制备碱性化合物的盐。类似的，通过和适当的无机或有机碱反应形成酸性化合物的盐。

25 因此，本发明化合物的药学上可接受的盐包括通过碱性本发明化合物和无机或有机酸反应形成的本发明化合物的常规无毒盐。例如，常规的无毒盐包括得自无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等的盐，也包括自有机酸例如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、扑酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基-苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、
30 甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羟乙基磺酸、三氟乙酸等制备的盐。

如果本发明化合物为酸性的，则适当的“药学上可接受的盐”指通过药学上可接受的无毒

碱包括无机碱及有机碱制备的盐。得自无机碱的盐包括铝盐、铵盐、钙盐、铜盐、铁盐、亚铁盐、锂盐、镁盐、锰盐、亚锰盐、钾盐、钠盐、锌盐等。特别优选铵盐、钙盐、镁盐、钾盐和钠盐。得自药学上可接受的有机无毒碱的盐，所述碱包括伯胺、仲胺和叔胺的盐，取代的胺包括天然存在的取代胺、环状胺及碱性离子交换树脂例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡萄糖胺、氨基葡萄糖、组氨酸、羟钴胺、异丙基胺、赖氨酸、甲基葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、呱咤、多胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨基丁三醇等。

Berg 等, "Pharmaceutical Salts," *J. Pharm. Sci.* 1977: 66: 1-19. 更详细描述了上文所述药学上可接受的盐及其它典型的药学上可接受的盐的制备。

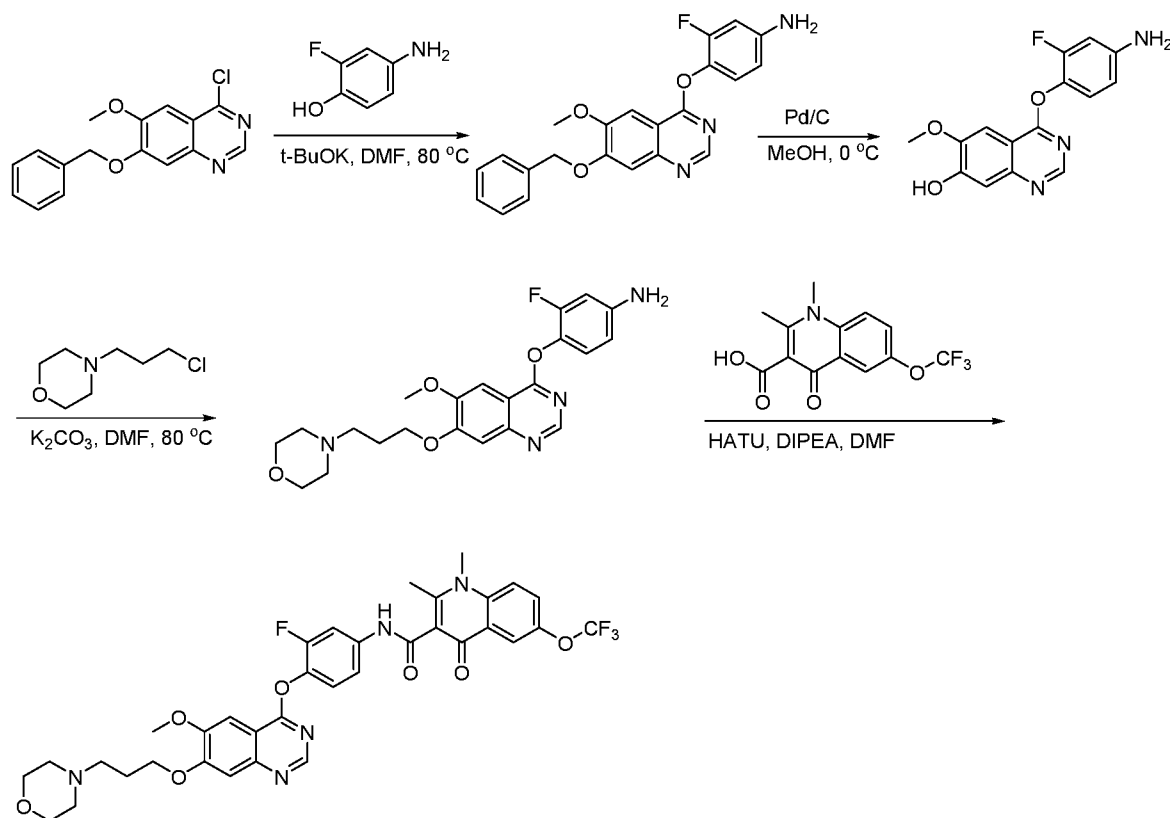
由于在生理条件下化合物中脱质子化的酸性部分例如羧基可为阴离子的，而这种带有的电荷然后可被内部带有阳离子的质子化了的或烷基化的碱性部分例如四价氮原子平衡抵消，所以应注意本发明化合物是潜在的内盐或两性离子。

除在文献中已知的或在实验程序中例证的标准方法外，可采用如下列方案中显示的反应制备本发明化合物。因此，下列说明性方案是为说明的目的而不是局限于所列化合物或任何特定的取代基。方案中显示的取代基数目并不必需符合权利要求中所用的数目，且为清楚起见，显示单取代基连接到在上文中式 (I) 的定义下允许有多取代基的化合物上。

合成方案

如方案 A 中所示式 (I) 中化合物可以由 7-卞氧基-4-氯-6-甲氧基喹唑啉为起始原料通过 4 步反应合成。

方案 A:



本发明提供的式 (I) 化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体可用于治疗人或
 其它哺乳动物肿瘤等过度增殖性疾病或症状。尤其是用于制备治疗或控制胃肠间质瘤、组织
 细胞性淋巴瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、肺腺癌、肺鳞癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、
 5 肝癌、皮肤癌、上皮细胞癌、前列腺癌、鼻咽癌、白血病等过度增殖性疾病的药物中。

本发明所设计的化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体可以与目前应用的或
 正处开发阶段的雌激素受体调节剂、雄激素受体调节剂、视网膜样受体调节剂、细胞毒素/细
 胞抑制剂、抗增殖剂、蛋白转移酶抑制剂、HMG-CoA 还原酶抑制剂、HIV 蛋白激酶抑制剂、
 逆转录酶抑制剂、血管生成抑制剂、细胞增殖及生存信号抑制剂、干扰细胞周期关卡的药物
 10 和细胞凋亡诱导剂，细胞毒类药物、酪氨酸蛋白抑制剂、EGFR 抑制剂、VEGFR 抑制剂、丝
 氨酸/苏氨酸蛋白抑制剂、Bcr-Abl 抑制剂，c-Kit 抑制剂，Met 抑制剂，Raf 抑制剂，MEK 抑制
 剂，MMP 抑制剂，拓扑异构酶抑制剂、组氨酸去乙酰化酶抑制剂、蛋白酶体抑制剂、CDK 抑
 制剂，Bcl-2 家族蛋白抑制剂，MDM2 家族蛋白抑制剂、IAP 家族蛋白抑制剂、STAT 家族蛋
 白抑制剂、PI3K 抑制剂、AKT 抑制剂、整联蛋白阻滞剂、干扰素- α 、白介素-12、COX-2 抑
 15 制剂、p53 激活剂、VEGF 抗体、EGF 抗体等药物联合用药增加其临床效果。

本发明所涉及的、具有式 (I) 结构的化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体
 或其药用组合物可用于制备防治下列疾病以及下面没有列出的其它疾病的药物：

(1) 人或其它哺乳动物的乳腺癌，包括但不限于侵袭性导管癌、侵袭性小叶癌、原位
 管癌和原位小叶癌。

(2) 人或其它哺乳动物的呼吸道癌，包括但不限于小细胞&非小细胞肺癌以及支气管腺瘤和胸膜肺母细胞瘤。

(3) 人或其它哺乳动物的脑癌，包括但不限于脑干和眼下神经胶质瘤、小脑和大脑星形细胞瘤、室管膜细胞瘤以及神经外胚层和松果瘤体。

5 (4) 人或其它哺乳动物的雄、雌性生殖器官的肿瘤，雄性生殖器官的肿瘤包括但不限于前列腺和睾丸癌；雌性生殖器官的肿瘤包括但不限于子宫内膜癌、宫颈癌、卵巢癌、阴道癌和外阴癌以及子宫内瘤。

(5) 人或其它哺乳动物的消化道的肿瘤，包括但不限于肛门癌、结肠癌、结肠直道癌、食道癌、胃癌、胰腺癌直肠癌、小肠癌或唾液腺癌。

10 (6) 人或其它哺乳动物的尿道的肿瘤，包括但不限于膀胱癌、阴茎癌、肾癌、肾盂癌、输尿管癌或尿道癌。

(7) 人或其它哺乳动物的眼癌，包括但不限于眼内黑素瘤和视网膜细胞瘤。

(8) 人或其它哺乳动物的肝癌，包括但不限于肝细胞瘤（具有或不具有纤维板变化的干细胞癌）、胆管癌（肝内胆管癌）以及混合的肝细胞性胆管癌。

15 (9) 人或其它哺乳动物的皮肤癌，包括但不限于扁平细胞癌、卡波济氏肉瘤、恶性黑素瘤、默克氏细胞皮肤癌以及非黑素瘤细胞癌。

(10) 人或其它哺乳动物的头颈癌，包括但不限于喉、下咽、鼻咽、口咽癌以及唇和口腔癌。

20 (11) 人或其它哺乳动物的淋巴瘤，包括但不限于 AIDS 相关淋巴瘤、非何杰金淋巴瘤、皮肤 T 细胞淋巴瘤、何杰森病和中枢神经系统淋巴瘤。

(12) 人或其它哺乳动物的肉瘤，包括但不限于软组织肉瘤、骨肉瘤、恶性纤维性组织细胞瘤、林巴肉瘤和横纹肌肉瘤。

(13) 人或其它哺乳动物的白血病，包括但不限于急性髓样白血病、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性骨髓性白血病以及多毛细胞白血病。

25 服用方式与剂量范围

根据标准药学技术，本发明化合物可单独或在药用组合物中与药学上可接受的受体、辅料或稀释剂组合给予哺乳动物，优选人。可口服或皮下、肌注、腹膜内、静脉、直肠及局部、眼睛、肺部、鼻腔、胃肠外给予化合物。

30 在一个实施方案中，利用式 (I) 化合物制备药物治疗或控制癌症等患者时，服用剂量范围为在口服 0.1~500 毫克/天/公斤体重。适当的给药方式为每日单剂量给药或每日二次、三次、四次等多次给药或利用缓释技术给药。对于多种大型哺乳动物，其优选的剂量范围为 0.1~

1500 毫克/天/公斤体重，优选于 0.5~100 毫克/天/公斤体重。对于平均体重为 70 公斤的病人，其每日剂量为 1~500 毫克。对于一些特别高活性化合物，成年病人每日剂量可低至 0.1 毫克/天。

药物代谢物及前药

- 5 本发明所涉及的化合物或其药学上可接受的盐的代谢产物，以及可以在体内转变为本发明所涉及的化合物或其药学可接受的盐的结构的前药，也包含在本发明的权利要求中。

联合用药

- 式 (I) 化合物可以与已知的治疗或改进相似病状的其它药物联用。联合给药时，原来药物的给药方式 & 剂量保持不变，而同时或随后服用式 (I) 化合物。当式 (I) 化合物与其它一种或几种药物同时服用时，优选使用同时含有一种或几种已知药物和式 (I) 化合物的药用组合物。药物联用也包括在重叠的时间段服用式 (I) 化合物与其它一种或几种已知药物。当式 (I) 化合物与其它一种或几种药物进行药物联用时，式 (I) 化合物或已知药物的剂量可能比它们单独用药时的剂量较低。

可以与式 (I) 化合物进行药物联用的药物或活性成分包括但不限于：

- 15 雌激素受体调节剂、雄激素受体调节剂、视网膜样受体调节剂、细胞毒素/细胞抑制剂、抗增殖剂、蛋白转移酶抑制剂、HMG-CoA 还原酶抑制剂、HIV 蛋白激酶抑制剂、逆转录酶抑制剂、血管生成抑制剂、细胞增殖及生存信号抑制剂、干扰细胞周期关卡的药物和细胞凋亡诱导剂，细胞毒类药物、酪氨酸蛋白抑制剂、EGFR 抑制剂、VEGFR 抑制剂、丝氨酸/苏氨酸蛋白抑制剂、Bcr-Abl 抑制剂、c-Kit 抑制剂、Met 抑制剂、Raf 抑制剂、MEK 抑制剂、MMP 20 抑制剂、拓扑异构酶抑制剂、组氨酸去乙酰化酶抑制剂、蛋白酶体抑制剂、CDK 抑制剂、Bcl-2 家族蛋白抑制剂、MDM2 家族蛋白抑制剂、IAP 家族蛋白抑制剂、STAT 家族蛋白抑制剂、PI3K 抑制剂、AKT 抑制剂、整联蛋白阻滞剂、干扰素- α 、白介素-12、COX-2 抑制剂、p53、p53 激活剂、VEGF 抗体、EGF 抗体等。

- 在一个实施方案中，可以与式 (I) 化合物进行药物联用的药物或活性成分包括但不限于：阿地白介素、阿仑膦酸、干扰素、阿曲诺英、别嘌醇、别嘌醇钠、帕洛诺司琼盐酸盐、六甲蜜胺、氨基格鲁米特、氨磷汀、氨柔比星、安丫啟、阿纳托唑、多拉司琼、aranesp、arglabin、三氧化二砷、阿诺新、5-氮胞苷、硫唑嘌呤、卡介苗或 tice 卡介苗、贝他定、醋酸倍他米松、倍他米松磷酸钠制剂、贝沙罗汀、硫酸博来霉素、溴尿苷、bortezomib、白消安、降钙素、阿来佐单抗注射剂、卡培他滨、卡铂、康士得、cefesone、西莫白介素、柔红霉素、苯丁酸氮芥、25 顺铂、克拉屈滨、克拉屈滨、氯屈磷酸、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、放线菌素 D、柔红霉素脂质体、地塞米松、磷酸地塞米松、戊酸雌二醇、地尼白介素 2、狄波美、地洛瑞林、30

地拉佐生、己烯雌酚、大扶康、多西他奇、去氧氟尿苷、阿霉素、屈大麻酚、钦-166-壳聚糖复合物、eligard、拉布立酶、盐酸表柔比星、阿瑞吡坦、表阿霉素、阿法依伯汀、红细胞生成素、依铂、左旋咪唑片、雌二醇制剂、17- β -雌二醇、雌莫司汀磷酸钠、炔雌醇、氨磷汀、羟磷酸、凡毕复、依托泊甙、法倔唑、他莫昔芬制剂、非格司亭、非那司提、非雷司替、氟尿苷、氟康唑、氟达拉滨、5-氟脱氧尿嘧啶核苷一磷酸盐、5-氟尿嘧啶、氟甲睾酮、氟他胺、福麦斯坦、1- β -D-阿糖呋喃糖胞嘧啶-5'-硬脂酰磷酸酯、福莫司汀、氟维司群、丙种球蛋白、吉西他滨、吉妥单抗、甲磺酸伊马替尼、卡氮芥糯米纸胶囊剂、戈舍瑞林、盐酸格拉尼西隆、组氨瑞林、和美新、氢化可的松、赤型-羟基壬基腺嘌呤、羟基脲、替坦异贝莫单抗、伊达比星、异环磷酰胺、干扰素 α 、干扰素- $\alpha 2$ 、干扰素 $\alpha 2A$ 、干扰素 $\alpha 2B$ 、干扰素 $\alpha n1$ 、干扰素 $\alpha n3$ 、干扰素 β 、干扰素 $\gamma 1a$ 、白细胞介素-2、内含子 A、易瑞沙、依立替康、凯特瑞、硫酸香菇多糖、来曲唑、甲酰四氢叶酸、亮丙瑞林、亮丙瑞林醋酸盐、左旋四咪唑、左旋亚叶酸钙盐、左甲状腺素钠、左甲状腺素钠制剂、洛莫司汀、氯尼达明、屈大麻酚、氮芥、甲钴胺、甲羟孕酮醋酸酯、醋酸甲地孕酮、美法仑、酯化雌激素、6-巯基嘌呤、美司钠、氨甲喋呤、氨基乙酰丙酸甲酯、米替福新、美满霉素、丝裂霉素 C、米托坦、米托葱醌、曲洛司坦、柠檬酸阿霉素脂质体、奈达铂、聚乙二醇化非格司亭、奥普瑞白介素、neupogen、尼鲁米特、三苯氧胺、NSC-631570、重组人白细胞介素 1- β 、奥曲肽、盐酸奥丹西隆、去氢氢化可的松口服溶液剂、奥沙利铂、紫杉醇、泼尼松磷酸钠制剂、培门冬酶、派罗欣、喷司他丁、溶链菌制剂、盐酸匹鲁卡品、毗柔比星、普卡霉素、吡吩姆钠、泼尼莫司汀、司替泼尼松龙、泼尼松、倍美力、丙卡巴肼、重组人类红细胞生成素、雷替曲塞、利比、依替膦酸铈-186、美罗华、力度伸-A、罗莫肽、盐酸毛果芸香碱片剂、奥曲肽、沙莫司亭、司莫司汀、西佐喃、索布佐生、琥钠甲强龙、帕福斯酸、干细胞治疗、链佐星、氯化镱-89、左旋甲状腺素钠、他莫昔芬、坦舒洛辛、他索那明、tastolactone、泰索帝、替西硫津、替莫唑胺、替尼泊苷、丙酸睾酮、甲睾酮、硫鸟嘌呤、噻替哌、促甲状腺激素、替鲁膦酸、拓扑替康、托瑞米芬、托西莫单抗、曲妥珠单抗、曲奥舒凡、维 A 酸、甲氨喋呤片剂、三甲基密胺、三甲曲沙、乙酸曲普瑞林、双羟萘酸曲普瑞林、优福定、尿苷、戊柔比星、维司力农、长春碱、长春新碱、长春酰胺、长春瑞滨、维鲁利秦、右旋丙亚胺、净司他丁斯酯、枢复宁、紫杉醇蛋白质稳定制剂、acolbifene、干扰素 r-1b、affinitak、氨基喋呤、阿佐昔芬、asoprisnil、阿他美坦、阿曲生坦、BAY 43-9006、阿瓦斯丁、CCI-779、CDC-501、西乐葆、西妥昔单抗、克立那托、环丙孕酮醋酸酯、地西他滨、DN-101、阿霉素-MTC、dSLIM、度他雄胺、edotecarin、依氟鸟氨酸、依喜替康、芬维 A 胺、组胺二盐酸盐、组氨瑞林水凝胶植入物、钦-166 DOTMP、伊班膦酸、干扰素 γ 、内含子-PEG、ixabepilone、匙孔形血蓝蛋白、L-651582、兰乐肽、拉索昔

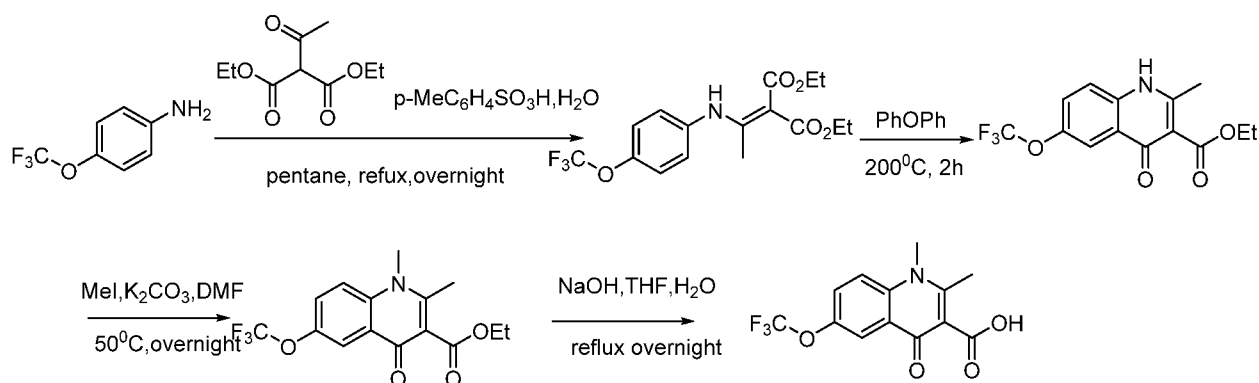
芬、libra、lonafamib、米泼昔芬、米诺屈酸酯、MS-209、脂质体 MTP-PE、MX-6、那法瑞林、奈莫柔比星、新伐司他、诺拉曲特、奥利默森、onco-TCS、osidem、紫杉醇聚谷氨酸酯、昂米酸钠、PN-401、QS-21、夸西洋、R-1549、雷洛昔芬、豹蛙酶、13-顺维 A 酸、沙铂、西奥骨化醇、T-138067、tarceva、二十二碳六烯酸紫杉醇、胸腺素 $\alpha 1$ 、嘎唑呋林、tipifarnib、替拉扎明、TLK-286、托瑞米芬、反式 MID-107R、伐司朴达、伐普肽、vatalanib、维替泊芬、长春氟宁、Z-100 和唑来膦酸或它们的组合。

以下为具体的实施例，下列实施例中所用原料试剂均可购买得到。

实施例 1：N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-取代)氧基)苯基)-1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺（命名为 **TL134**）的制备

N-(3-fluoro-4-((6-methoxy-7-(3-morpholinopropoxy)quinazolin-4-yl)oxy)phenyl)-1,2-dimethyl-4-oxo-6-(trifluoromethoxy)-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide

a



步骤 a1：2-(1-((4-三氟甲氧基)苯基)氨基)亚乙基)丙二酸二乙酯的制备

diethyl 2-(1-((4-(trifluoromethoxy)phenyl)amino)ethylidene)malonate

将对三氟甲氧基苯胺（2.42 g，20 mmol）和乙酰基丙二酸二乙酯（2.02 g，10 mmol）溶于 50 mL 正戊烷，加入催化量对甲基苯磺酸（20 mg），回流反应过夜。降至室温，加少量饱和 NaHCO_3 ，用 EA 萃取两次，合并有机相，用饱和食盐水洗涤一遍，再用无水 Na_2SO_4 干燥，过滤旋干，柱层析得固体 2.68 g（87.8 %）。

步骤 a2：2-甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-羧酸乙酯的制备

ethyl 2-methyl-4-oxo-6-(trifluoromethoxy)-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylate

将 2-(1-((4-三氟甲氧基)苯基)氨基)亚乙基)丙二酸二乙酯（2.5 g，8.2 mmol）溶于 25 mL 二苯醚，搅拌下加热至 200°C 反应 2 小时。降至室温，有固体析出，过滤，用 PE 洗，抽干得

白色固体 2 g (94.3 %)。

步骤 a3: 1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-羧酸乙酯的制备

ethyl 1,2-dimethyl-4-oxo-6-(trifluoromethoxy)-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylate

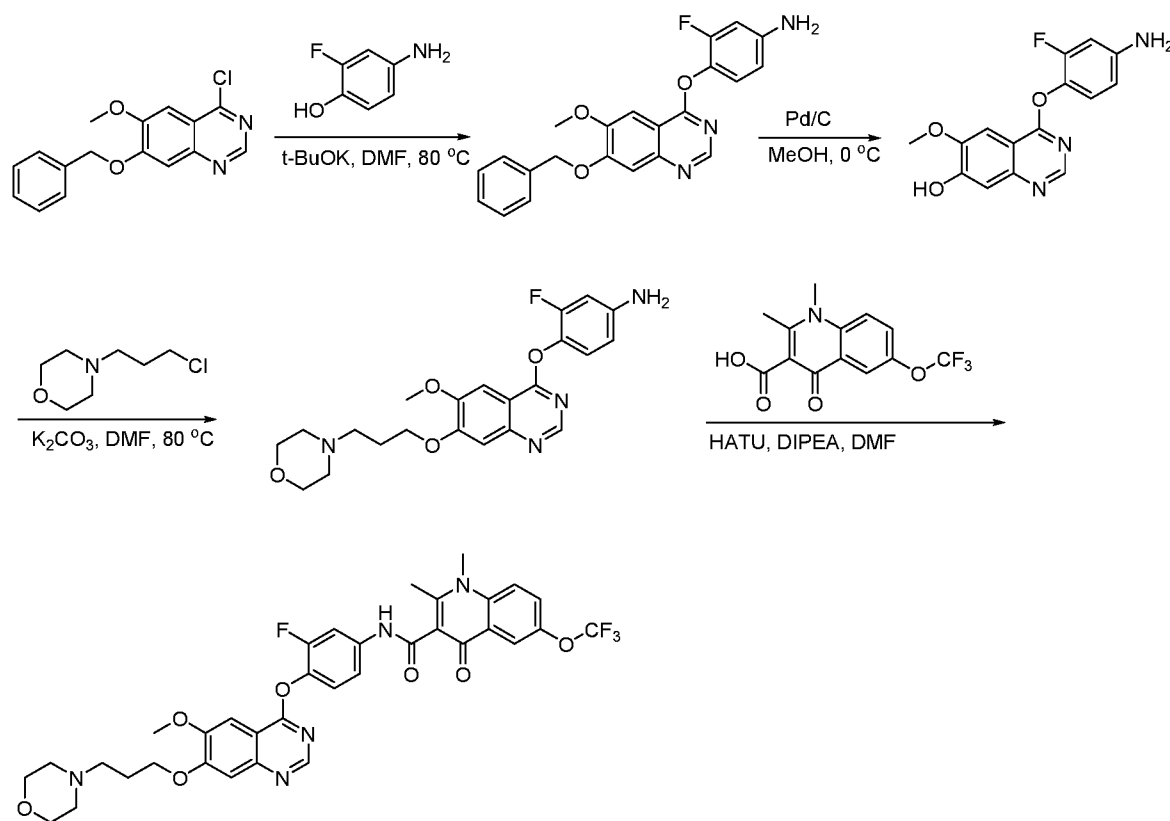
将 2-甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-羧酸乙酯 (2 g, 7.7 mmol) 和 K_2CO_3 ,
5 (3.18 g, 23.1 mmol) 溶于 50 mL DMF, 搅拌下加入 MeI (0.72 mL, 11.55 mmol), 50°C 反
应过夜。降至室温, 加水淬灭, 有固体析出, 用水洗多次, 固体用 DCM 多次萃取, 合并有
机相旋干, 柱层析得白色固体 1.52 g (72.4 %)。

步骤 a4: 1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-羧酸的制备

1,2-dimethyl-4-oxo-6-(trifluoromethoxy)-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid

10 将 1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-羧酸乙酯 (1.5 g, 5.5 mmol) 和 NaOH
(880 mg, 22 mmol) 溶于 30 mL 乙醇和 15 mL 水的溶合溶剂中, 回流反应过夜。降至室温,
旋干大部分有机溶剂, 加水, 在冰浴下用稀 HCl 调节 pH 至 7-8, 有固体析出, 过滤, 抽干得
白色固体 1.25 g (93.3 %)。

b



15 步骤 b1: 4-((7-(苄氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基)氧基)-3-氟苯胺的制备

4-((7-(benzyloxy)-6-methoxyquinazolin-4-yl)oxy)-3-fluoroaniline

向反应瓶中加入 7-苄氧基-4-氯-6-甲氧基喹啉 (4.5 g, 15 mmol)、4-氨基-2-
氟苯酚 (2.3 g, 18 mmol)、叔丁醇钾 (2.4 g, 21 mmol)、DMF (250 mL), 加热至

80 °C 反应 2 小时, 停止反应, 减压去除溶剂后, 干法过柱, 得到 4-((7-(吡氧基)-6-甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-3-氟苯胺 3.6 g(62%)。 ¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 8.53 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.52 (m, 2 H), 7.49 (s, 1 H), 7.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 7.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 7.04 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 6.50 (dd, *J* = 2.4, 13.2 Hz, 1 H), 6.42 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1 H), 5.39 (s, 2 H), 5.35 (s, 2 H), 3.97 (s, 3 H). MS (ESI), *m/z*: 391 [M+H]⁺.

步骤 b2: 4-(4-氨基-2-氟苯氧基)-6-甲氧基喹唑啉-7-醇的制备

4-(4-amino-2-fluorophenoxy)-6-methoxyquinazolin-7-ol

将 4-((7-(吡氧基)-6-甲氧基喹唑啉-4-基)氧基)-3-氟苯胺 (5.2 g, 13.3 mmol), Pd/C(0.4g), 甲醇 (250mL), 在氢气作用下于 0 °C 反应过夜, 过滤除去 Pd/C, 滤液浓缩过柱, 得到 4-(4-氨基-2-氟苯氧基)-6-甲氧基喹唑啉-7-醇 2.4 g (60%)。 ¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 10.72 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.22 (d, *J* = 3.2 Hz, 1 H), 7.02 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 6.49 (dd, *J* = 2.4, 12.8 Hz, 1 H), 6.41 (dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz, 1 H), 5.37 (s, 2 H), 3.97 (s, 3 H). MS (ESI), *m/z*: 301 [M+H]⁺.

步骤 b3: 3-氟-4-((6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)苯胺的制备

3-fluoro-4-((6-methoxy-7-(3-morpholinopropoxy)quinazolin-4-yl)oxy)aniline

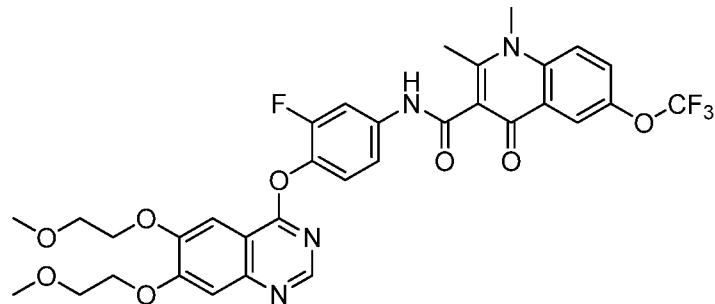
将 4-(4-氨基-2-氟苯氧基)-6-甲氧基喹唑啉-7-醇 (400 mg, 1.3 mmol)、4-(3-氯丙基)吗啉 (3-5a) (640 mg, 3.9 mmol)、碳酸钾 (540 mg, 3.9 mmol) 加入 DMF (50 mL) 中, 加热至 80 °C 反应两小时, 用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 然后以饱和食盐水洗涤, 有机相旋干过柱, 得 3-氟-4-((6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)苯胺 380 mg (67%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.05 (t, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 6.49 (dd, *J* = 2.4, 12.0 Hz, 1H), 6.41 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 4.26 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 3.71 (t, *J* = 4.4 Hz, 4 H), 2.56 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 2.47 (s, 4 H), 2.11 (m, 2 H). MS (ESI), *m/z*: 428 [M+H]⁺.

步骤 b4: N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-取代)氧基)苯基)-1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺 (命名为 **TL134**) 的制备

将 3-氟-4-((6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-基)氧基)苯胺 (450 mg, 1 mmol), 1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-羧酸 (277 mg, 1.2 mmol), HATU (570 mg, 1.5 mmol), DIEA (0.5 mL, 3 mmol) 溶于 30 mL DMF, 室温搅拌过夜。反应液中加入冰水, 有固体析出, 过滤, 固体用二氯甲烷萃取两次, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤一遍, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤旋干, 柱层析得白色固体 478 mg (72%)。

实施例 2: N-(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-取代)氧基)-3-氟苯基)-1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺 (命名为 **TL197**) 的制备

N-(4-((6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-yl)oxy)-3-fluorophenyl)-1,2-dimethyl-4-oxo-6-(trifluoromethoxy)-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide

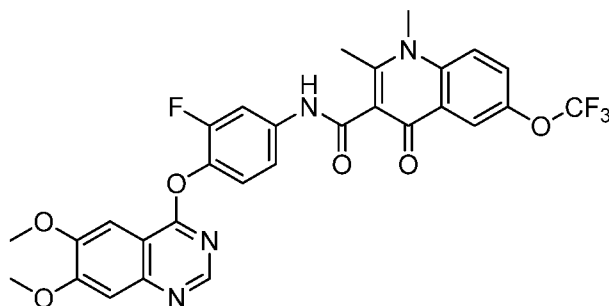


合成方法参照实施例 1。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.78 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.12 – 8.04 (m, 2H), 7.94 (dd, J = 12.8, 2.3 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 9.3, 3.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.53 – 7.39 (m, 3H), 4.35 (ddd, J = 9.1, 4.4, 2.7 Hz, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (q, J = 4.9 Hz, 4H), 3.36 (s, 5H), 2.63 (s, 3H).

实施例 3: N-(4-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-取代)氧基)-3-氟苯基)-1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺 (命名为 **TL198**) 的制备

N-(4-((6,7-dimethoxyquinazolin-4-yl)oxy)-3-fluorophenyl)-1,2-dimethyl-4-oxo-6-(trifluoromethoxy)-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide

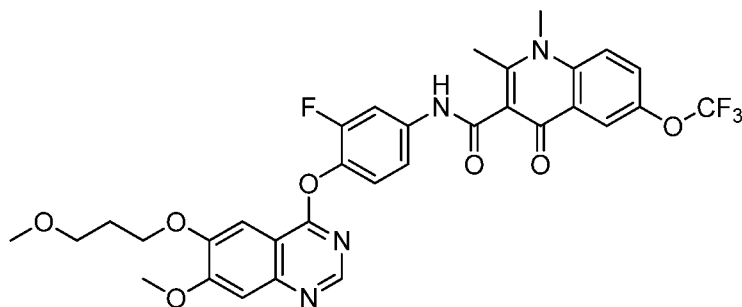


合成方法参照实施例 1。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.78 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.07 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.54 – 7.34 (m, 3H), 4.00 (s, 6H), 3.88 (s, 3H), 2.63 (s, 3H).

实施例 4: N-(3-氟-4-((7-甲氧基-6-(3-甲氧基丙氧基)喹唑啉-4-取代)氧基)苯基)-1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺 (命名为 **TL199**) 的制备

N-(3-fluoro-4-((7-methoxy-6-(3-methoxypropoxy)quinazolin-4-yl)oxy)phenyl)-1,2-dimethyl-4-oxo-6-(trifluoromethoxy)-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide

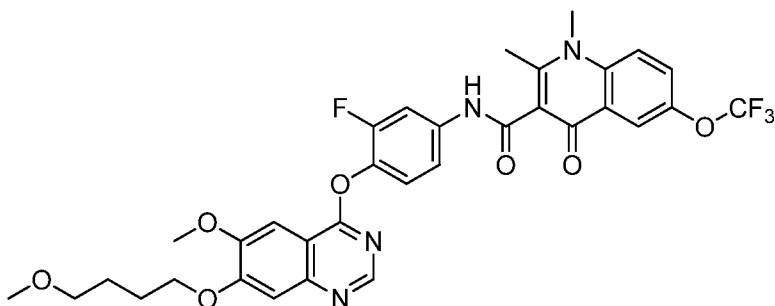


合成方法参照实施例 1。

- 5 ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 12.32 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.38 (dd, $J = 2.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 12.4, 2.5$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.64 – 7.57 (m, 2H), 7.47 – 7.41 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.32 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.62 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.22 (p, $J = 6.3$ Hz, 2H).

- 10 实施例 5: N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(4-甲氧基丁氧基)喹唑啉-4-取代)氧基)苯基)-1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺 (命名为 **TL204**) 的制备

N-(3-fluoro-4-((6-methoxy-7-(4-methoxybutoxy)quinazolin-4-yl)oxy)phenyl)-1,2-dimethyl-4-oxo-6-(trifluoromethoxy)-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide



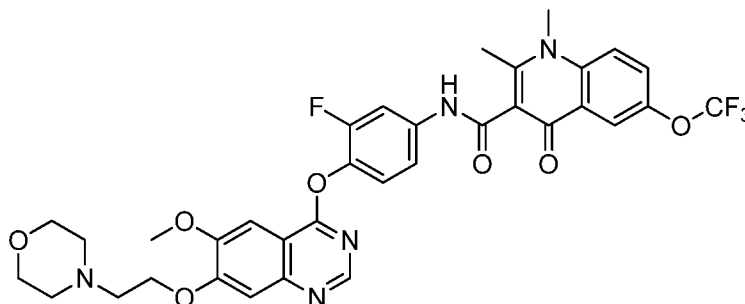
- 15 合成方法参照实施例 1。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 12.32 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.37 (dd, $J = 2.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 12.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.63 – 7.58 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43 (ddd, $J = 8.7, 2.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 4.24 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.48 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.10 – 1.98 (m, 2H), 1.88 – 1.76 (m, 2H).

实施例 6: N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(2-吗啉代乙氧基)喹唑啉-4-取代)氧基)苯基)-1,2-二甲

基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺（命名为 **TL209**）的制备

N-(3-fluoro-4-((6-methoxy-7-(2-morpholinoethoxy)quinazolin-4-yl)oxy)phenyl)-1,2-dimethyl-4-oxo-6-(trifluoromethoxy)-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide



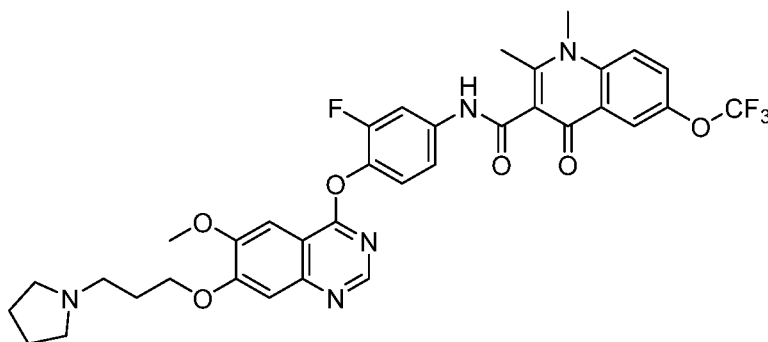
5 合成方法参照实施例 1。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 12.34 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.39 (dd, $J = 2.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 12.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.64 – 7.55 (m, 2H), 7.44 (ddd, $J = 8.8, 2.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.78 (d, $J = 5.2$ Hz, 4H), 3.12 (s, 3H), 2.97 (s, 2H), 2.66 (s, 4H).

10

实施例 7: N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(3-(吡咯-1-取代)丙氧基)喹唑啉-4-取代)氧基)苯基)-1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺（命名为 **TL212**）的制备

N-(3-fluoro-4-((6-methoxy-7-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)quinazolin-4-yl)oxy)phenyl)-1,2-dimethyl-4-oxo-6-(trifluoromethoxy)-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide



15

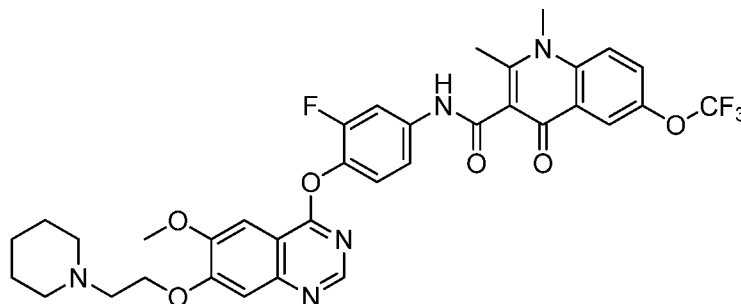
合成方法参照实施例 1。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 12.33 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.99 (dd, $J = 12.3, 2.4$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.64 – 7.58 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.29 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.11 (s, 2H), 2.69 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.56 (s, 4H), 2.24 – 2.11 (m, 2H), 2.05 (s, 1H), 1.80 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 1.25 (q, $J = 6.9, 6.4$ Hz, 2H).

20

实施例 8: N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(哌啶-1-取代)乙氧基)喹唑啉-4-取代)氧基)苯基)-1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺 (命名为 **TL213**) 的制备

N-(3-fluoro-4-((6-methoxy-7-(2-(piperidin-1-yl)ethoxy)quinazolin-4-yl)oxy)phenyl)-1,2-dimethyl-4-oxo-6-(trifluoromethoxy)-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide

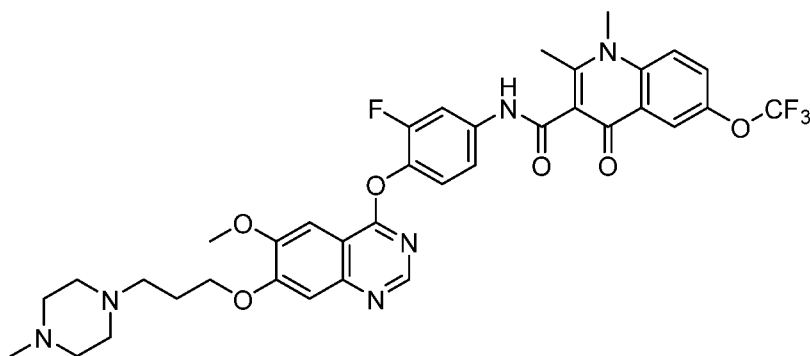


合成方法参照实施例 1。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 12.32 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 12.3, 2.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.63 – 7.54 (m, 2H), 7.44 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.02 (s, 2H), 2.67 (s, 4H), 1.78 – 1.62 (m, 6H).

实施例 9: N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(3-(4-甲基哌嗪-1-取代)丙氧基)喹唑啉-4-取代)氧基)苯基)-1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺的制备 (命名为 **TL238**)

N-(3-fluoro-4-((6-methoxy-7-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy)quinazolin-4-yl)oxy)phenyl)-1,2-dimethyl-4-oxo-6-(trifluoromethoxy)-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide

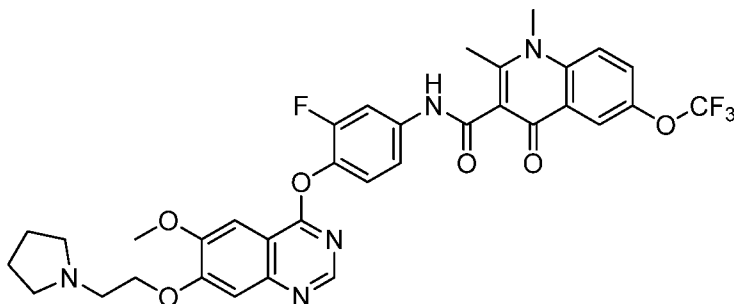


合成方法参照实施例 1。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.80 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.13 – 8.03 (m, 2H), 7.94 (dd, J = 12.8, 2.4 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 9.3, 3.1 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.24 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.45 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.33 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 1.98 (q, J = 6.9, 6.4 Hz, 3H), 1.55 (s, 1H).

实施例 10: N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(吡咯-1-取代)乙氧基)喹唑啉-4-取代)氧基)苯基)-1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺的制备 (命名为 **TL231**)

N-(3-fluoro-4-((6-methoxy-7-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)quinazolin-4-yl)oxy)phenyl)-1,2-dimethyl-4-oxo-6-(trifluoromethoxy)-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide

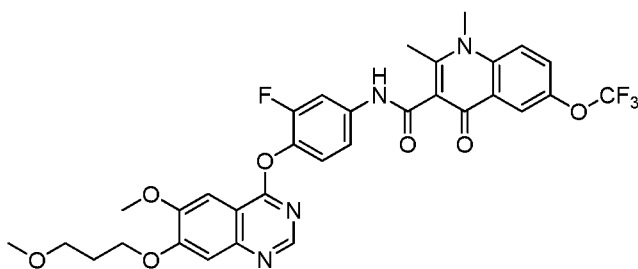


合成方法参照实施例 1。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 12.30 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.35 (dd, J = 2.8, 1.4 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 12.4, 2.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 7.42 (ddd, J = 8.8, 2.5, 1.2 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.10 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.73 (d, J = 6.0 Hz, 4H), 1.85 (p, J = 3.3 Hz, 5H).

实施例 11: N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(3-甲氧基丙氧基)喹唑啉-4-取代)氧基)苯基)-1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺的制备 (命名为 **TL226**)

N-(3-fluoro-4-((6-methoxy-7-(3-methoxypropoxy)quinazolin-4-yl)oxy)phenyl)-1,2-dimethyl-4-oxo-6-(trifluoromethoxy)-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide

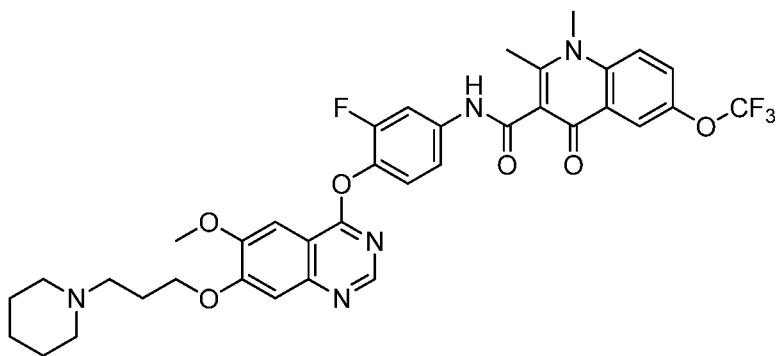


合成方法参照实施例 1。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 12.27 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.35 – 8.29 (m, 1H), 7.97 (dd, J = 12.3, 2.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.41 (dt, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.30 – 7.24 (m, 1H), 4.31 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.61 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.21 (p, J = 6.3 Hz, 2H).

实施例 12: N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(3-(哌啶-1-取代)丙氧基)喹唑啉-4-取代)氧基)苯基)-1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺的制备 (命名为 **TL216**)

N-(3-fluoro-4-((6-methoxy-7-(3-(piperidin-1-yl)propoxy)quinazolin-4-yl)oxy)phenyl)-1,2-dimethyl-4-oxo-6-(trifluoromethoxy)-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide



5

合成方法参照实施例 1。

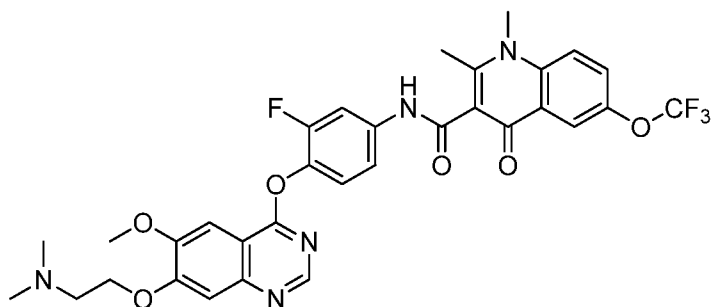
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.78 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.12 – 8.04 (m, 2H), 7.94 (dd, J = 12.9, 2.3 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 9.3, 3.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53 – 7.37 (m, 3H), 4.24 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.00 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.42 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.35 (s, 4H), 2.02 – 1.90 (m, 2H), 1.51 (p, J = 5.5 Hz, 4H), 1.39 (q, J = 6.7, 6.2 Hz, 2H).

10

实施例 13: N-(4-((7-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-6-甲氧基喹唑啉-4-取代)氧基)-3-氟苯基)-1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺的制备 (命名为 **TL233**)

N-(4-((7-(2-(dimethylamino)ethoxy)-6-methoxyquinazolin-4-yl)oxy)-3-fluorophenyl)-1,2-dimethyl-4-oxo-6-(trifluoromethoxy)-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide

15



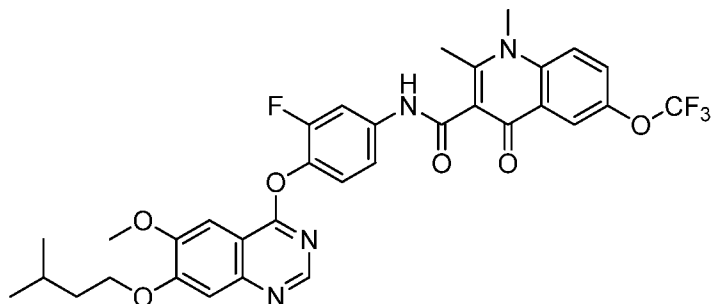
合成方法参照实施例 1。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 12.30 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 12.3, 2.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.63 – 7.54 (m, 2H), 7.46 – 7.39 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.92 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.41 (s, 6H).

20

实施例 14: N-(3-氟-4-((7-(异戊氧基)-6-甲氧基喹唑啉-4-取代)氧基)苯基)-1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺的制备 (命名为 **TL230**)

N-(3-fluoro-4-((7-(isopentyloxy)-6-methoxyquinazolin-4-yl)oxy)phenyl)-1,2-dimethyl-4-oxo-6-(trifluoromethoxy)-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide

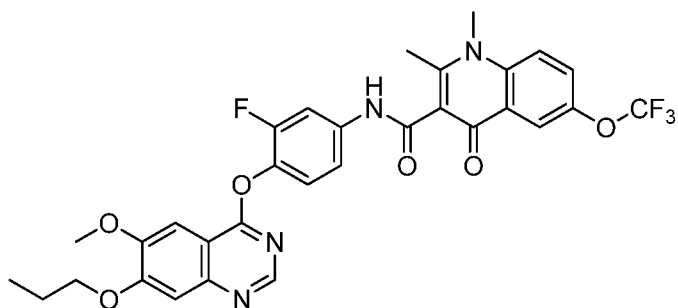


合成方法参照实施例 1。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 12.28 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.37 – 8.31 (m, 1H), 7.97 (dd, J = 12.4, 2.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 7.42 (ddd, J = 8.8, 2.5, 1.2 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.30 – 7.24 (m, 1H), 4.24 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 1.94 – 1.81 (m, 2H), 1.66 (s, 1H), 1.01 (s, 3H), 1.00 (s, 3H).

实施例 15: N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-丙氧基喹唑啉-4-取代)氧基)苯基)-1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺的制备 (命名为 **TL240**)

N-(3-fluoro-4-((6-methoxy-7-propoxyquinazolin-4-yl)oxy)phenyl)-1,2-dimethyl-4-oxo-6-(trifluoromethoxy)-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide

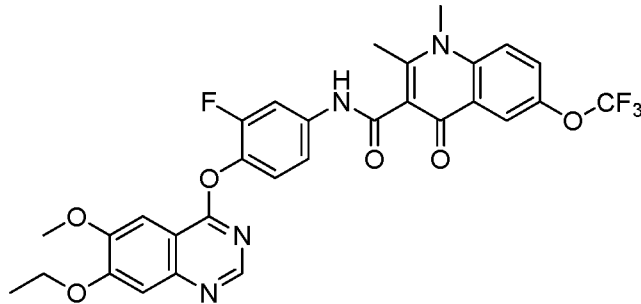


合成方法参照实施例 1。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 12.26 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.31 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 12.4, 2.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.41 (ddd, J = 8.8, 2.5, 1.2 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.29 – 7.23 (m, 1H), 4.17 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 1.98 (h, J = 7.2 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

实施例 16: N-(4-((7-乙氧基-6-甲氧基喹唑啉-4-取代)氧基)-3-氟苯基)-1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺的制备 (命名为 **TL241**)

N-(4-((7-ethoxy-6-methoxyquinazolin-4-yl)oxy)-3-fluorophenyl)-1,2-dimethyl-4-oxo-6-(trifluoromethoxy)-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide

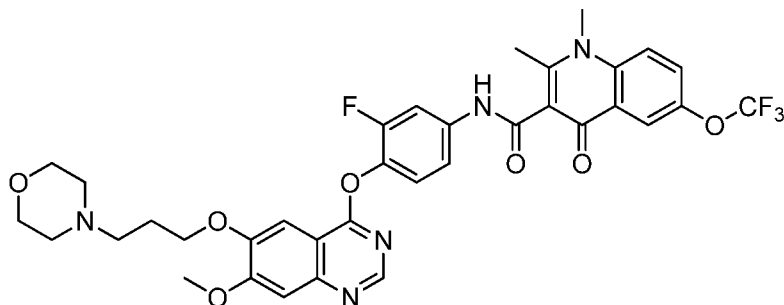


合成方法参照实施例 1。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.78 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.12 – 8.03 (m, 2H), 7.94 (dd, J = 12.9, 2.3 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 9.3, 3.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.27 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.44 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

实施例 17: N-(3-氟-4-((7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-取代)氧基)苯基)-1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺 (命名为 **TL236**) 的制备

N-(3-fluoro-4-((7-methoxy-6-(3-morpholinopropoxy)quinazolin-4-yl)oxy)phenyl)-1,2-dimethyl-4-oxo-6-(trifluoromethoxy)-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide



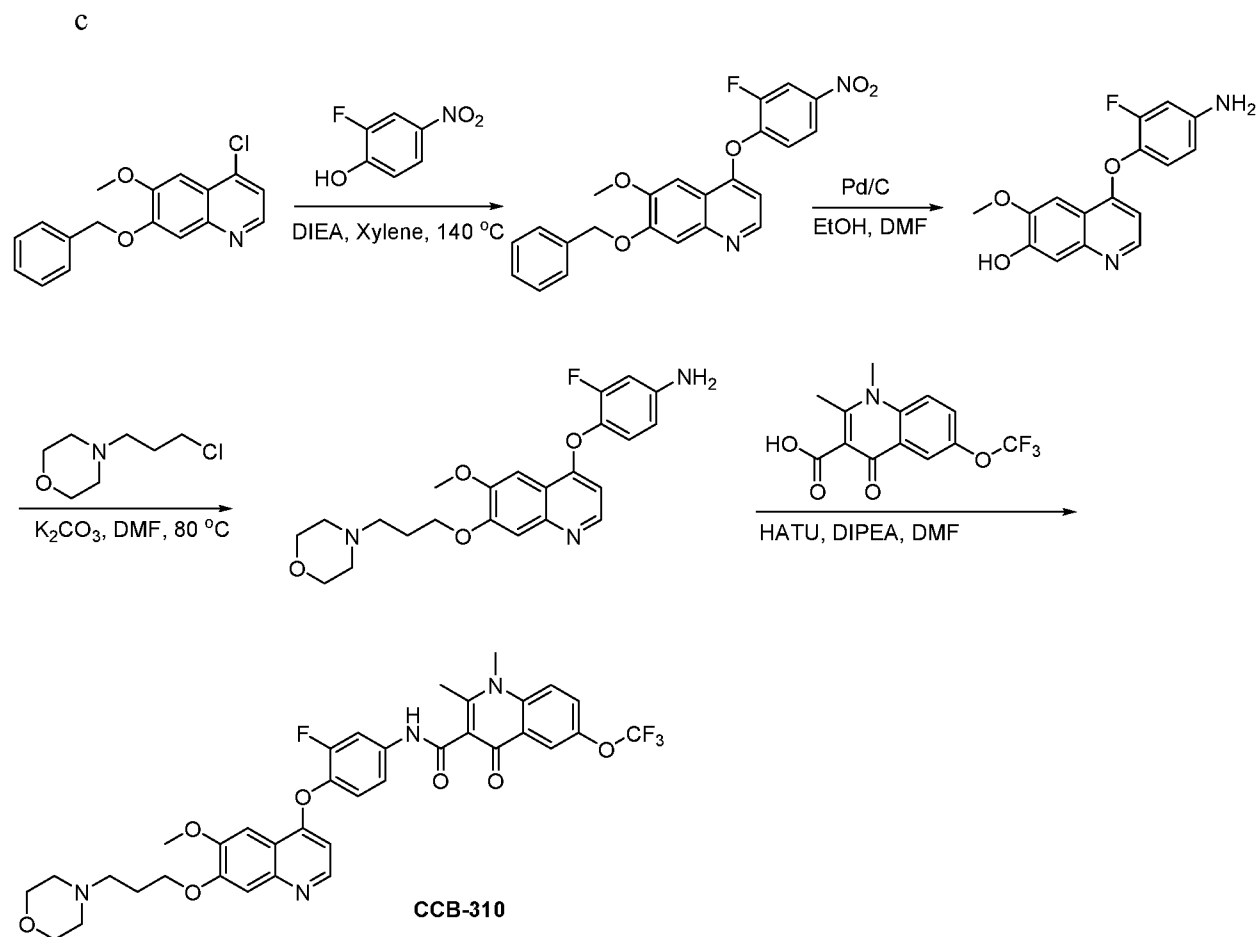
合成方法参照实施例 1。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 12.33 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.41 – 8.34 (m, 1H), 7.99 (dd, J = 12.4, 2.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.47 – 7.39 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.73 (t, J =

4.7 Hz, 5H), 3.10 (s, 3H), 2.59 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.50 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.14 (p, J = 6.8 Hz, 2H).

实施例 18: *N*-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-取代)氧基)苯基)-1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺 (命名为 **CCB-310**) 的制备

5 *N*-(3-fluoro-4-((6-methoxy-7-(3-morpholinopropoxy)quinolin-4-yl)oxy)phenyl)-1,2-dimethyl-4-oxo-6-(trifluoromethoxy)-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide



步骤 c1: 7-(苄氧基)-4-(2-氟-4-硝基苯氧基)-6-甲氧基喹啉的制备

10 7-(benzyloxy)-4-(2-fluoro-4-nitrophenoxy)-6-methoxyquinoline

向反应瓶中加入 7-苄氧基-4-氯-6-甲氧基喹啉 (4.5 g, 15 mmol)、2-氟-4-硝基苯酚 (2.4 g, 15 mmol)、DIEA (18 mL)、二甲苯 (9 mL), 加热至 140 °C 反应过夜, 降至室温, 有固体析出, 过滤, 用乙醇洗, 抽干得白色固体 3.7 g (81.0 %). ¹HNMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 8.56 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 10.5, 2.5 Hz, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.61 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.32-7.47 (m, 3H), 6.78 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.93 (s, 3H). MS (ESI), m/z: 421[M+H]⁺.

步骤 c2: 4-(4-氨基-2-氟苯氧基)-6-甲氧基喹啉-7-醇的制备

4-(4-amino-2-fluorophenoxy)-6-methoxyquinolin-7-ol

将(7-(卞氧基)-4-(2-氟-4-硝基苯氧基)-6-甲氧基喹啉 (3.0 g, 10 mmol) 溶于 10 mL 的 DMF 中, 加入 10% Pd/C (0.5 g), 10 mL 的乙醇, 在氢气作用下室温反应过夜, 过滤除去 Pd/C, 滤液浓缩过柱, 得到 4-(4-氨基-2-氟苯氧基)-6-甲氧基喹啉-7-醇 1.8 g (60%)。¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 10.11 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.68 – 6.40 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.95 (s, 3H). MS (ESI), *m/z*: 301 [M+H]⁺.

步骤 c3: 3-氟-4-((6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯胺的制备

3-fluoro-4-((6-methoxy-7-(3-morpholinopropoxy)quinolin-4-yl)oxy)aniline

将 4-(4-氨基-2-氟苯氧基)-6-甲氧基喹啉-7-醇 (600 mg, 2 mmol)、4-(3-氯丙基)吗啉 (3-5a) (982 mg, 6 mmol)、碳酸钾 (828 mg, 6 mmol) 加入 DMF (20 mL) 中, 加热至 80 °C 反应两小时, 用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 然后以饱和食盐水洗涤, 有机相旋干过柱, 得 3-氟-4-((6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯胺 615 mg (72%)。¹H NMR (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 8.44 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.06 (dd, *J* = 9.2, 8.8 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 13.2, 2.4 Hz, 1H), 6.47 (m, 1H), 6.38 (dd, *J* = 5.2, 1.0 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.19 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.59 (m, 4H), 2.47 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.39 (m, 4H), 1.97 (m, 2H). MS (ESI), *m/z*: 428 [M+H]⁺.

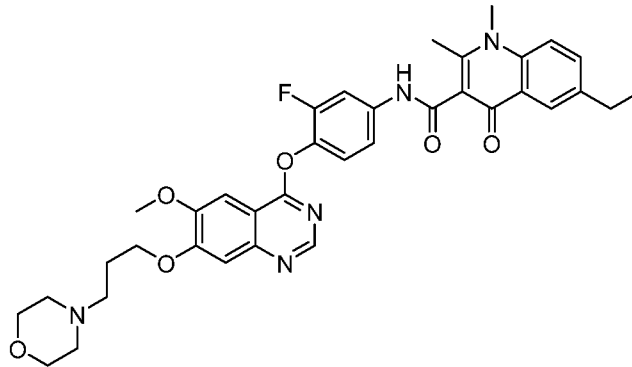
步骤 c4: N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯基)-1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺 (命名为 CCB-310) 的制备

将 3-氟-4-((6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-基)氧基)苯胺 (428 mg, 1 mmol), 1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-羧酸 (277 mg, 1.2 mmol), HATU (570 mg, 1.5 mmol), DIEA (0.5 mL, 3 mmol) 溶于 5 mL DMF, 室温搅拌过夜。反应液中加入冰水, 有固体析出, 过滤, 固体用二氯甲烷萃取两次, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤一遍, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤旋干, 柱层析得白色固体 533 mg (75%)。

¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 10.82 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.08 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 8.01 (dd, *J* = 13.1, 2.3 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 7.45 (m, 2H), 6.49 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.21 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.69 – 3.50 (m, 4H), 2.63 (s, 3H), 2.47 (s, 2H), 2.41 (s, 4H), 2.05 – 1.91 (m, 2H). MS (ESI), *m/z*: 711 [M+H]⁺.

对比例 1: 6-乙基-N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-取代)氧基)苯基)-1,2-二甲基-4-氧基-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺 (命名为 **GDL5000123**)

6-ethyl-N-(3-fluoro-4-((6-methoxy-7-(3-morpholinopropoxy)quinazolin-4-yl)oxy)phenyl)-1,2-dimethyl-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamide



合成方法参照实施例 1。

^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 11.01 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.08 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 7.97-7.94 (dd, $J = 2.0, 13.0$ Hz, 1 H), 7.81 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 7.67-7.65 (dd, $J = 2.0, 8.5$ Hz, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.50 (m, 1 H), 7.44 (t, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 4.26 (t, $J = 6.0$ Hz, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.60 (s, 4 H), 2.77 (q, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 2.50 (m, 2 H), 2.41 (s, 4 H), 1.99 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H), 1.25 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H). MS (ESI), m/z : 656 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 19: 喹啉类及喹唑啉类化合物对 AXL 激酶 IC_{50} 测试

激酶活性检测: 应用酶联免疫吸附测定 (ELISA) 技术检测化合物对激酶的抑制活性。

- 15 将酶反应底物 Poly(Glu,Tyr)4:1 用无钾离子的 PBS(10 mM 磷酸钠缓冲液, 150 mM NaCl, pH7.2-7.4)稀释成 20 $\mu\text{g/mL}$, 125 μL /孔包被酶标板, 置 37 $^{\circ}\text{C}$ 反应 12-16 小时。弃去孔中液体后洗板, 用 200 μL /孔的 T-PBS(含 0.1%Tween-20 的 PBS)洗板三次, 每次 5 分钟。于 37 $^{\circ}\text{C}$ 烘箱中干燥酶标板 1-2 小时。每孔加入用反应缓冲液(50 mM HEPES pH 7.4, 50 mM MgCl_2 , 0.5 mM MnCl_2 , 0.2 mM Na_3VO_4 , 1 mM DTT)稀释的 ATP 溶液 50 μL , 终浓度 5 μM 。待测化合物用 DMSO 稀释成合适的浓度, 1 μL /孔或含相应浓度的 DMSO (阴性对照孔), 再加入用 49 μL 反应缓冲液稀释的 AXL 激酶域重组蛋白 (eurofins, 14-512) 启动反应, 每次实验需设无酶对照孔两孔。置 37 $^{\circ}\text{C}$ 摇床(100rpm)反应 1 小时。T-PBS 洗板三次。加入一抗 PY99 稀释液 100 μL /孔, 37 $^{\circ}\text{C}$ 摇床反应 0.5 小时。T-PBS 洗板三次。加入二抗辣根过氧化物酶标记羊抗鼠的 IgG 稀释液 100 μL /孔, 37 $^{\circ}\text{C}$ 摇床反应 0.5 小时。T-PBS 洗板三次。加入 2 mg/ml 的 OPD 显色液 100 μL /孔(用含有 0.03% H_2O_2 的 0.1 M 柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液(pH=5.4)稀释), 25 $^{\circ}\text{C}$ 避光反应 1-10 分钟。(OPD 溶解时需用超声, 显色液需现配现用)。加入 2 M H_2SO_4 50 μL /孔中止反

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

样品的抑制率通过下列公式求得：

$$\text{样品的抑制率 (\%)} = (1 - \frac{\text{化合物OD值} - \text{无酶对照孔OD值}}{\text{阴性对照孔OD值} - \text{无酶对照孔OD值}}) \times 100$$

IC₅₀ 值采用酶标仪随机附带软件以四参数法回归求得。

- 5 喹啉类及喹唑啉类化合物与 ATP 的竞争实验中，所有化合物对 AXL 激酶表现出强烈的抑制活性（结果如表 1 所示）。对通式（I）中 R₁, R₂ 取代基的改造，发现当 R₁, R₂ 为亲水性取代基时，活性更好，并且能容忍取代基的较大改造。

表 1 化合物编号以及对应的激酶抑制活性结果。

Compds	AXL IC ₅₀ (nM)
TL-209	2.0
TL-212	1.5
TL-199	1.8
TL-213	2.2
TL-197	4.2
TL-198	2.1
TL-204	1.6
TL-134	1.1
CCB-310	1.8
GDL5000123	1.2
R428	4.2

- 10 实施例 20：喹啉类及喹唑啉类化合物对 AXL 激酶 IC₅₀ 测试（Z'-LYTE™技术）

激酶活性检测：应用 Z'-LYTE™技术（采用荧光进行检测、酶偶联形式，以磷酸化和非磷酸化多肽对蛋白水解切割的敏感性差异为基础），采用荧光共振能量转移(FRET)原理，使用 Z'-LYTE™ FRET 肽类底物（Z'-LYTE™ Tyrosine 6 Peptide Substrate, Invitrogen, PV4122），二级反应检测化合物对 AXL 激酶（eurofins, 14-500）的抑制活性。

- 15 酶促反应：384 孔板中，加入 5 μL 酶-底物体系（50 mM HEPES pH 6.5, 0.01% BRIJ-35, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 0.02% NaN₃），利用 echo520 超微量液体移液系统转入 5 nL 化合物（浓度梯度），室温震荡 10-20min 后，利用 echo520 超微量液体移液系统转入 25nL ATP（终浓度 50μM），震荡混匀后离心，30°C 避光反应 1.5h。

检测反应：每孔加入 2.5 μL Development Solution（1：128 稀释）37°C 避光孵育 1h，然

后加入 5 μ L Stop Reagent。

读板: Perkin Elmer EnVision Multimode Plate Reader 检测荧光信号(激发光波长为 400 nm, 发射光波长为 460 nm、535 nm)。

计算: 通过全活性孔和对照信号孔计算出每个孔的抑制率, 数据分析方法如下:

$$5 \quad \text{磷酸化比率} = 1 - \{ (\text{发射比} \times F100\% - C100\%) / [C0\% - C100\% + \text{发射比} \times (F100\% - F0\%)] \} \times 100;$$

$$\text{抑制率} = 100 \times (1 - \text{化合物磷酸化比率} / \text{阴性对照磷酸化比率})。$$

IC₅₀ 值采用 GraphPad Prism 软件计算求得。

10 喹啉类及喹唑啉类化合物与 ATP 的竞争实验中, 所有化合物对 AXL 激酶表现出强烈的抑制活性(结果如表 2 所示)。对通式(I)中 R₁, R₂ 取代基的改造, 发现当 R₁, R₂ 为亲水性取代基时, 活性更好, 并且能容忍取代基的较大改造。

表 2 化合物编号以及对应的激酶抑制活性结果。

Compds	AXL IC ₅₀ (nM)
TL-216	1.5
TL-226	4.7
TL-230	59.4
TL-231	2.3
TL-233	1.9
TL-236	2.4
TL-238	1.2
TL-240	6.1
TL-241	2.6
TL-242	167.0
R428	5.5

实施例 21: 喹啉类及喹唑啉类化合物对 Flt3 激酶 IC₅₀ 测试

15 激酶活性检测: 应用 Z'-LYTE™ 技术(采用荧光进行检测、酶偶联形式, 以磷酸化和非磷酸化多肽对蛋白水解切割的敏感性差异为基础), 采用荧光共振能量转移(FRET)原理, 使用 Z'-LYTE™ FRET 肽类底物(Z'-LYTE™ Tyrosine 2 Peptide Substrate, Invitrogen, PV3191), 二级反应检测化合物对 Flt3 激酶(life, PV6253)的抑制活性。

20 酶促反应: 384 孔板中, 加入 5 μ L 酶-底物体系(50 mM HEPES pH 7.5, 0.01% BRIJ-35, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA), 2.5 μ L 化合物(浓度梯度), 2.5 μ L ATP 的混合液(底物 Z'-LYTE™

Tyrosine 2 Peptide Substrate 终浓度 2 μ M, ATP 终浓度 500 μ M), 37°C 避光孵育 1h。

检测反应: 每孔加入 5 μ L Development Solution (1: 64 稀释) 37°C 避光孵育 1h, 然后加入 5 μ L Stop Reagent。

读板: Synergy H1 Microplate Reader 检测荧光信号 (激发光波长为 400 nm, 发射光波长为 445 nm、520 nm)。

计算: 通过全活性孔和对照信号孔计算出每个孔的抑制率, 数据分析方法如下:

磷酸化比率 = $1 - \{ (\text{发射比} \times F100\% - C100\%) / [C0\% - C100\% + \text{发射比} \times (F100\% - F0\%)] \} \times 100$;

抑制率 = $100 \times (1 - \text{化合物磷酸化比率} / \text{阴性对照磷酸化比率})$ 。

10 IC₅₀ 值采用 GraphPad Prism 软件计算求得。

喹啉类及喹唑啉类化合物与 ATP 的竞争实验中, 所有化合物对 Flt3 激酶表现出强烈的抑制活性 (结果如表 3 所示)。对通式 (I) 中 R₁, R₂ 取代基的改造, 发现当 R₁, R₂ 为亲水性取代基时, 活性更好, 并且能容忍取代基的较大改造。

表 3 化合物编号以及对应的激酶抑制活性结果。

Compds	Flt3 IC ₅₀ (nM)
TL-209	9.2
TL-212	5.2
TL-199	25.8
TL-213	6.4
TL-197	4.7
TL-198	2.3
TL-204	11.2
TL-134	1.9
CCB-310	9.5
GDL5000123	10.0
AC220	10.3

15

实施例 22: 喹啉类及喹唑啉类化合物对 MV4-11 细胞增殖影响

化合物对 MV4-11 细胞的增殖抑制作用以 CCK-8 细胞计数试剂盒 (Dojindo) 检测。具体步骤如下: 处于对数生长期的 MV4-11 细胞按合适密度接种至 96 孔培养板中, 每孔 90 μ L, 培养过夜后, 加入不同浓度的化合物作用 72 hr, 并设定溶剂对照组 (阴性对照)。待化合物作用细胞 72h 后, 化合物对细胞增殖的影响采用 CCK-8 细胞计数试剂盒 (Dojindo) 检测, 每孔加入 10 μ L CCK-8 试剂, 置于 37°C 培养箱中放置 2-4 小时后, 用全波长式微孔板酶标仪

20

SpectraMax 190 读数，测定波长为 450 nm。

采用以下列公式计算化合物对肿瘤细胞生长的抑制率(%)：

$$\text{抑制率 (\%)} = (\text{OD 对照孔} - \text{OD 给药孔}) / \text{OD 对照孔} \times 100\%$$

IC₅₀ 值采用酶标仪随机附带软件以四参数法回归求得。

- 5 喹啉类及喹唑啉类化合物对白血病 MV4-11 细胞表现出强烈的抑制活性（结果如表 4 所示）。

表 4 化合物对 MV4-11 细胞增殖抑制的 IC₅₀ 值。

Compds	IC ₅₀ (nM)
TL-134	<0.4
AC220	<4

实施例 23：喹啉类及喹唑啉类化合物肝细胞代谢种属比较研究

- 10 本实施例采用 UPLC-UV/Q-TOF MS 法评价 TL134 在人、猴、犬、大鼠和小鼠五种属肝细胞中代谢过程的差异，为临床前药物动力学和安全性评价研究动物种属的选择提供参考。

材料与方法如下：

一、药品与试剂

TL134	实施例 1 制备
混合原代人肝细胞（批号 1410266）	Xenotech 公司，美国
混合原代食蟹猴肝细胞（批号 IXCH）	RILD 公司
混合原代雄性比格犬肝细胞（批号 1410275）	Xenotech 公司，美国
混合原代雄性 SD 大鼠肝细胞（批号 1210260）	Xenotech 公司，美国
混合原代雄性 CD-1 小鼠肝细胞（批号 1510134）	Xenotech 公司，美国
乙酸铵（色谱纯）	ROE 公司，美国
乙腈（色谱纯）	Merck 公司，德国
甲酸（色谱纯）	Fluka 公司，德国

- 15 二、体外代谢研究孵化体系

每个孵化样品总体积为 100 μL，介质为 WME 培养基（pH 7.4），包括细胞密度为 1.0×10⁶ cells/mL 的肝细胞和终浓度为 3.0 μM 的 TL134；阴性对照样品采用热失活的五种属动物混合肝细胞（未进行细胞计数）与 TL134 进行孵化，缓冲液对照样品采用 WME 培养基与 TL134 进行孵化。所有样品于 37°C 孵化 180 min 后加入 100 μL 冰冷乙腈终止反应。样品存于 -70°C

待测，所有孵化样本均为双样本。

三、仪器和条件

Triple TOF 5600⁺型四极杆 飞行时间串联质谱仪 (Q-TOF MS)，配有电喷雾电离源 (ESI 源) 和 CDS 自动校正系统，美国 AB SCIEX 公司；Acquity UPLC 液相色谱系统，包括二元 5 输液泵、自动进样器、柱温箱、脱气机和 TUV 紫外检测器，美国 Waters 公司。

色谱条件：色谱柱为 ACQUITYTM HSS T3 C18 柱 (100 × 2.1 mm I.D., 1.8 μm 粒径)，美国 Waters 公司；柱温为 40°C；流速为 0.4 mL/min；UV 检测波长为 254 nm；流动相梯度见下表。

时间 (min)	A (5 mM 醋酸铵含 0.1%甲酸, %)	B (乙腈, %)
0	90	10
1	90	10
8.5	46	54
9.5	5	95
10.5	5	95
11.5	90	10
15	90	10

10 质谱条件：电喷雾电离源 (ESI)，正离子扫描 (高灵敏度模式) 方式检测，GAS1: 55 psi，GAS2: 50 psi，Curtain GAS: 40 psi，源温度为 500°C，离子喷雾电压 (ISVF) 为 5500 V，去簇电压 80 V，一级全扫描时碰撞能量为 10 eV，产物离子扫描时碰撞能量为 20 ± 10 eV，扫描范围为 *m/z* 80—1000，采用自动校正系统 (CDS) 外标法校正质量数。

四、样品预处理

15 每一种属肝细胞孵化液双样本全取合并，涡流混合 1 min，离心 5 min (14 000 rpm)，全取上清液，转移至 10 mL 试管中，40°C 氮气流下吹干，残留物以 150 μL 乙腈-水 (10 : 90, v/v) 溶解，离心 5 min (14 000 rpm)，取 5.0 μL 进行 UPLC-UV/Q-TOF MS 分析。阴性对照样品和缓冲液对照样品处理过程与肝细胞孵化样品相同。

五、数据分析

20 采用 AB Sciex 公司的 Analyst ®TF V1.6 和 Waters 公司的 Masslynx V4.1 软件进行数据采集，采用 AB Sciex 公司的 PeakView ® V1.2 和 MetabolitePilot V1.5 软件进行数据分析。

六、实验结果

利用 MetabolitePilot 软件对 TL134 的人、猴、犬、大鼠和小鼠肝细胞孵化液数据进行处理，获得相关的代谢物谱 (图 1 和图 2)，紫外色谱图见图 3 和图 4。按照代谢产物的质荷比

从小到大的顺序依次命名，质荷比相同的代谢产物按照色谱保留时间从前至后顺序依次命名，肝细胞孵化体系中 TL134 及代谢产物的 UPLC-UV/Q-TOF MS 信息如表 5 所示。

用上述相同方法和条件评价化合物 GDL5000123 在猴和犬两种属肝细胞中的代谢，结果如表 6 所示。

5 表 5 人、猴、犬、大鼠和小鼠五种属肝细胞中 TL134 代谢产物的 UPLC-UV/Q-TOF MS 相关信息

						LC-MS 峰面积 (×10 ³)					
	代谢途径	质荷比	分子式	质量偏差 (ppm)	保留时间 (min)	热失活混合肝细胞	人	猴	犬	大鼠	小鼠
M0	原形药物	712.2409	C ₃₅ H ₃₃ N ₅ O ₇ F ₄	2.8	7.37	1750	708	920	832	1130	1970
M1	酰胺键水解（酸）	302.0639	C ₁₃ H ₁₀ NO ₄ F ₃	1.3	7.53		19.2	8.32	7.95	13.1	10.4
M2	O-去烷基	411.0965	C ₁₉ H ₁₄ N ₂ O ₄ F ₄	0.6	7.19		16.9	6.71	5.16	12.3	16.2
M3	酰胺键水解（胺）	429.1937	C ₂₂ H ₂₅ N ₄ O ₄ F	1.0	4.38		7.93	2.80	2.34	3.70	6.25
M4	O-去丙基吗啉环	585.1398	C ₂₈ H ₂₀ N ₄ O ₆ F ₄	1.1	8.73		33.2	10.5	18.5	20.6	9.03
M5	氧化去吗啉环（酸）	657.1592	C ₃₁ H ₂₄ N ₄ O ₈ F ₄	-1.7	8.74		0.06	3.64	21.7	1.91	0.03
M6	N-去甲基	698.2249	C ₃₄ H ₃₁ N ₅ O ₇ F ₄	2.3	8.16						1.23
M7	单氧化脱氢	726.2188	C ₃₅ H ₃₁ N ₅ O ₈ F ₄	0.9	8.98					2.11	2.57
M8	单氧化	728.2345	C ₃₅ H ₃₃ N ₅ O ₈ F ₄	1.0	7.49		198	19.1	99.7	235	35.5
						紫外色谱峰面积					
						热失活混合肝细胞	人	猴	犬	大鼠	小鼠
M0	原形药物				7.32	467	406	270	236	315	577
M4/M5	O-去丙基吗啉环/氧化去吗啉环（酸）				8.66		*	*	*	*	
M8	单氧化				7.43		88	13	43	78	18

*: 检测到相关代谢物，受基质干扰，其 UV 峰面积无法准确积分

表 6 猴和犬两种属肝细胞中 GDL5000123 代谢产物的 UPLC/Q-TOF MS 相关信息

	代谢途径	质荷比	分子式	质量偏差 (ppm)	保留时间 (min)	LC-MS 峰面积 ($\times 10^3$)		
						失活	猴	犬
M0	原形药物	656.2889	$C_{36}H_{38}N_5O_6F$	1.5	8.07	166	264	218
M1	氧化去吗啉环	601.2078	$C_{32}H_{29}N_4O_7F$	-2.4	9.43		2.57	5.84
M2	M1 单氧化	617.2042	$C_{32}H_{29}N_4O_8F$	0	7.33		1.19	3.42
M3	脱氢	654.2721	$C_{36}H_{36}N_5O_6F$	-0.2	7.74		1.35	1.01
M4	单氧化脱氢	670.2673	$C_{36}H_{36}N_5O_7F$	0.2	6.41		1.76	0.92
M5-1	单氧化	672.2835	$C_{36}H_{38}N_5O_7F$	1.0	5.96		25.8	
M5-2	单氧化	672.2839	$C_{36}H_{38}N_5O_7F$	1.6	6.03		22.4	23.3
M6-1	双氧化	688.2780	$C_{36}H_{38}N_5O_8F$	0.5	5.20		1.41	
M6-2	双氧化	688.2778	$C_{36}H_{38}N_5O_8F$	0.2	6.19			2.26
M8	双氧化脱氢	686.2623	$C_{36}H_{36}N_5O_8F$	0.3	6.57			0.88
						UV 峰面积		
						失活	猴	犬
M0	原形药物					129	191	144
M5-1	单氧化						102	
M5-2	单氧化						32.3	53.7

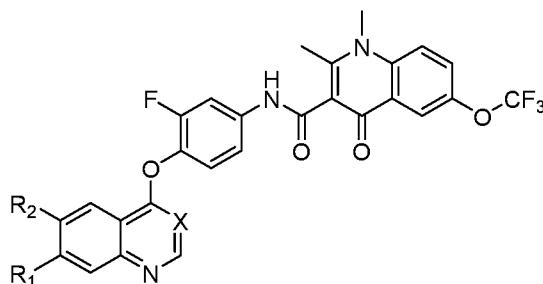
实验数据分析：从紫外色谱峰面积判断，化合物 GDL5000123 分别与猴、犬肝细胞孵化 180 min 后，各孵化体系中分别约 41.3%、27.2% 的原形药物发生代谢；从紫外色谱峰面积判断，化合物 TL134 分别与人、猴、犬、大鼠和小鼠肝细胞孵化 180 min 后，各孵化体系中分别约 17.8%、4.6%、15.4%、19.8% 和 3.0% 的原形药物发生代谢。可见，分子喹啉酮片段引入三氟甲氧基代替乙基能够明显提高化合物的稳定性，提高化合物的代谢稳定性，增加暴露量，因而能够提高化合物的体内药效，同等药效下，能够降低给药量。

以上所述实施例的各技术特征可以进行任意的组合，为使描述简洁，未对上述实施例中的各个技术特征所有可能的组合都进行描述，然而，只要这些技术特征的组合不存在矛盾，都应当认为是本说明书记载的范围。

以上所述实施例仅表达了本发明的几种实施方式，其描述较为具体和详细，但并不能因此而理解为对发明专利范围的限制。应当指出的是，对于本领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明构思的前提下，还可以做出若干变形和改进，这些都属于本发明的保护范围。因此，本发明的保护范围应以所附权利要求为准。

权利要求书

1、具有式 (I) 所示结构的喹啉或喹唑啉类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子或者其氘代物：



(I)

式中，X 选自：CH 或 N；

R₁、R₂ 分别独立地选自：氢，卤素，-(CR₄R₅)_oR₃、-O(CR₄R₅)_oR₃；

其中，o 选自：0~6 之间的整数；

R₃、R₄、R₅ 分别独立地选自：-H、C₁~C₆ 烷基、卤素、-CF₃、-OCF₃、-(C=O)-NR₈R₉、-COOR₈、

-SO_m-NR₈R₉、-CHR₈R₉、-OR₈ 或 -NR₈R₉；

R₈、R₉ 分别独立地选自：氢、卤素、C₁~C₆ 烷基，或者 R₈、R₉ 和与其相连的 N 一起形成饱和或不饱和的 5~8 元杂环基团；其中，所述饱和或不饱和的 5~8 元杂环基团可以独立任选的被 1 个或多个 R₁₀ 取代；R₁₀ 选自：C₁~C₆ 烷基；

或者，R₁、R₂ 形成含 1~4 个杂原子的取代或未取代的 C₅~C₁₈ 脂肪环烷基。

2、根据权利要求 1 所述的喹啉或喹唑啉类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子或者其氘代物，其特征在于，R₁、R₂ 分别独立地选自：-O(CR₄R₅)_oR₃；

R₃、R₄、R₅ 分别独立地选自：-H、C₁~C₆ 烷基、-OR₈ 或 -NR₈R₉；

R₈、R₉ 分别独立地选自：C₁~C₆ 烷基，或者 R₈、R₉ 和与其相连的 N 一起形成饱和或不饱和的 5~8 元杂环基团；其中，所述饱和或不饱和的 5~8 元杂环基团可以独立任选的被 1 个或多个 R₁₀ 取代；R₁₀ 选自：C₁~C₆ 烷基。

3、根据权利要求 2 所述的喹啉或喹唑啉类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子或者其氘代物，其特征在于，R₁ 选自：-O(CH₂)_oR₃；

o 选自：0~4 之间的整数；R₃ 选自：-H、C₁~C₆ 烷基、C₁~C₃ 烷氧基或 -NR₈R₉；

R₈、R₉ 分别独立地选自：C₁~C₃ 烷基，或者 R₈、R₉ 和与其相连的 N 一起形成饱和或不饱和的 5~6 元杂环基团；其中，所述饱和或不饱和的 5~8 元杂环基团可以独立任选的被 1 个或多个 R₁₀ 取代；R₁₀ 选自：C₁~C₃ 烷基。

4、根据权利要求 3 所述的喹啉或喹唑啉类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异

构体或者其前药分子或者其氘代物, 其特征在于, R_1 选自: 甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-甲氧基乙氧基、3-甲氧基丙氧基、3-吗啉代丙氧基、2-(吡咯-1-取代)乙氧基、3-(吡咯-1-取代)丙氧基、(哌啶-1-取代)乙氧基、(哌啶-1-取代)丙氧基、4-甲氧基丁氧基、2-吗啉代乙氧基、(4-甲基哌嗪-1-取代)丙氧基、二甲胺基乙氧基、异戊烷氧基。

- 5 5、根据权利要求 2 所述的喹啉或喹唑啉类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子或者其氘代物, 其特征在于, R_2 选自: $-O(CH_2)_oR_3$;

o 选自: 0-4 之间的整数;

R_3 选自: $-H$ 、 $C_1\sim C_3$ 烷基、 $C_1\sim C_3$ 烷氧基或 $-NR_8R_9$;

R_8 、 R_9 和与其相连的 N 一起形成饱和的 5~6 元杂环基团。

- 10 6、根据权利要求 5 所述的喹啉或喹唑啉类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子或者其氘代物, 其特征在于, R_2 选自: 甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-甲氧基乙氧基、3-甲氧基丙氧基、2-吗啉代乙氧基、3-吗啉代丙氧基。

7、根据权利要求 1-6 任一项所述的喹啉或喹唑啉类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子, 其特征在于, X 选自 N 。

- 15 8、根据权利要求 1 所述的喹啉或喹唑啉类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子或者其氘代物, 其特征在于, 所述喹啉或喹唑啉类化合物选自:

N -(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-取代)氧基)苯基)-1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺、

- 20 N -(4-((6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-取代)氧基)-3-氟苯基)-1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺、

N -(4-((6,7-二甲氧基喹唑啉-4-取代)氧基)-3-氟苯基)-1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺、

N -(3-氟-4-((7-甲氧基-6-(3-甲氧基丙氧基)喹唑啉-4-取代)氧基)苯基)-1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺、

- 25 N -(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(4-甲氧基丁氧基)喹唑啉-4-取代)氧基)苯基)-1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺、

N -(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(2-吗啉代乙氧基)喹唑啉-4-取代)氧基)苯基)-1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺、

- 30 N -(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(3-(吡咯-1-取代)丙氧基)喹唑啉-4-取代)氧基)苯基)-1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺、

N -(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(哌啶-1-取代)乙氧基)喹唑啉-4-取代)氧基)苯基)-1,2-二甲基-4-

氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺、

N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(3-(4-甲基哌嗪-1-取代)丙氧基)喹啉-4-取代)氧基)苯基)-1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺、

5 N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(2-(吡咯-1-取代)乙氧基)喹啉-4-取代)氧基)苯基)-1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺、

N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(3-甲氧基丙氧基)喹啉-4-取代)氧基)苯基)-1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺、

N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(3-(哌啶-1-取代)丙氧基)喹啉-4-取代)氧基)苯基)-1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺、

10 N-(4-((7-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-取代)氧基)-3-氟苯基)-1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺、

N-(3-氟-4-((7-(异戊氧基)-6-甲氧基喹啉-4-取代)氧基)苯基)-1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺、

15 N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-丙氧基喹啉-4-取代)氧基)苯基)-1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺、

N-(4-((7-乙氧基-6-甲氧基喹啉-4-取代)氧基)-3-氟苯基)-1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺、

N-(3-氟-4-((7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-取代)氧基)苯基)-1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺、

20 N-(3-氟-4-((6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-取代)氧基)苯基)-1,2-二甲基-4-氧基-6-(三氟甲氧基)-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺。

9、权利要求 1-8 任一项所述的喹啉或喹啉类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子或者其氘代物在制备 AXL 激酶抑制剂和/或 Flt3 激酶抑制剂中的应用。

25 10、权利要求 1-8 任一项所述的喹啉或喹啉类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子或者其氘代物在制备防治肿瘤的药物中的应用。

11、根据权利要求 10 所述的应用，其特征在于，所述肿瘤为：血液性肿瘤、胃肠间质瘤、组织细胞性淋巴瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、肺腺癌、肺鳞癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、肝癌、皮肤癌、上皮细胞癌或鼻咽癌。

30 12、一种防治肿瘤的药物组合物，其特征在于，包括活性成分和药学上可接受的辅料，所述活性成分包括有权利要求 1-8 任一项所述的喹啉或喹啉类化合物或者其药学上可接受的盐或者其立体异构体或者其前药分子或者其氘代物。

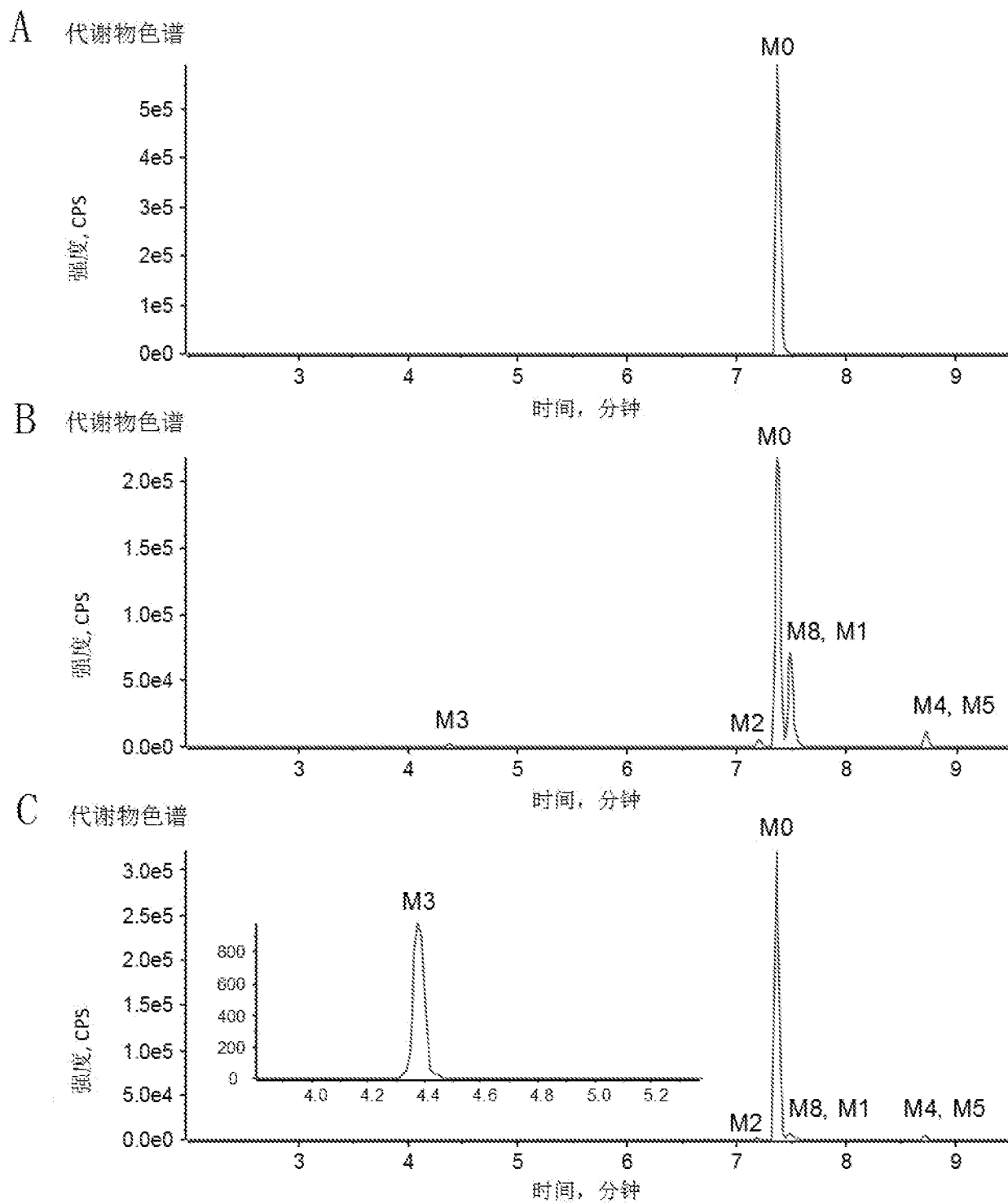


图 1

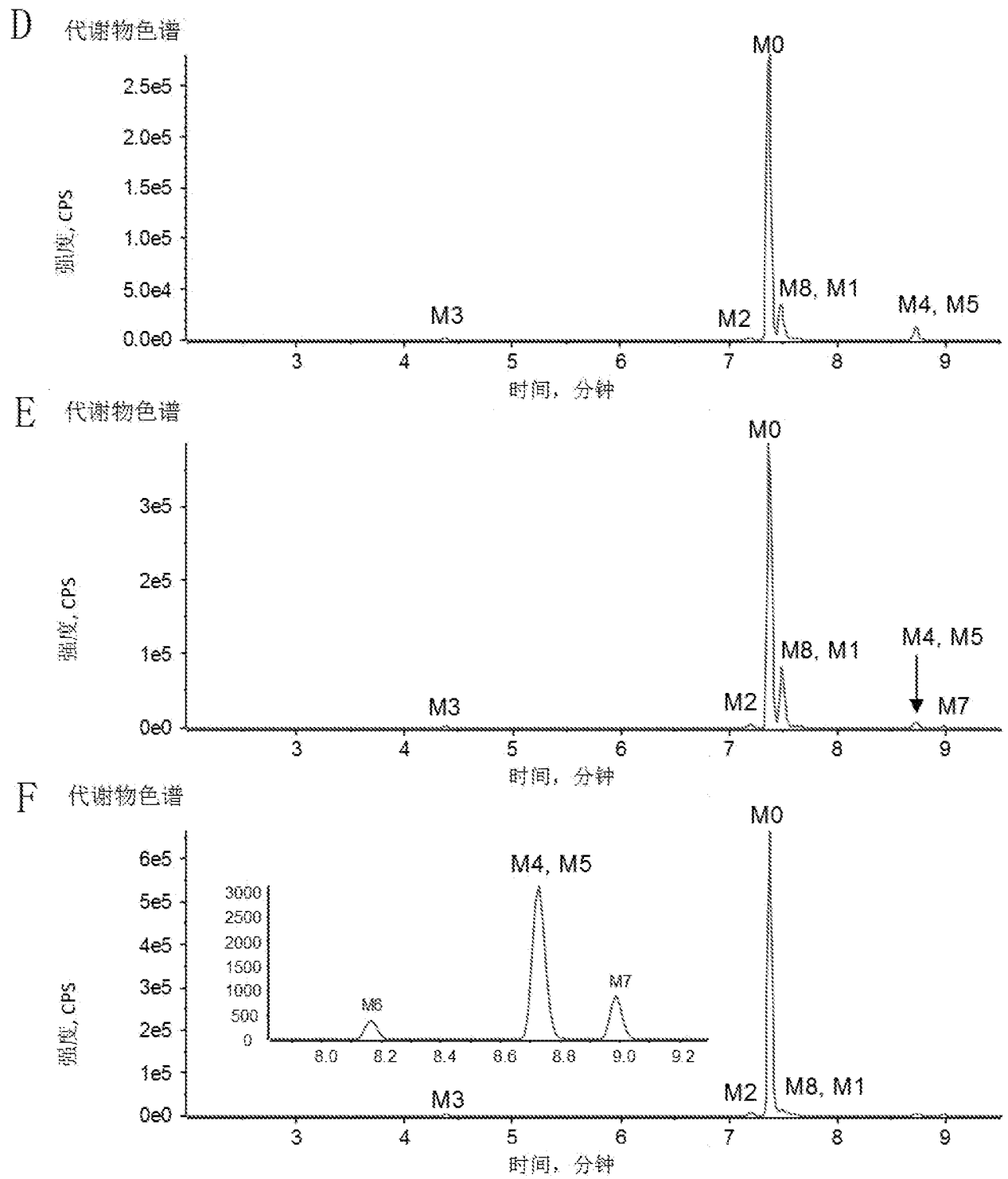


图 2

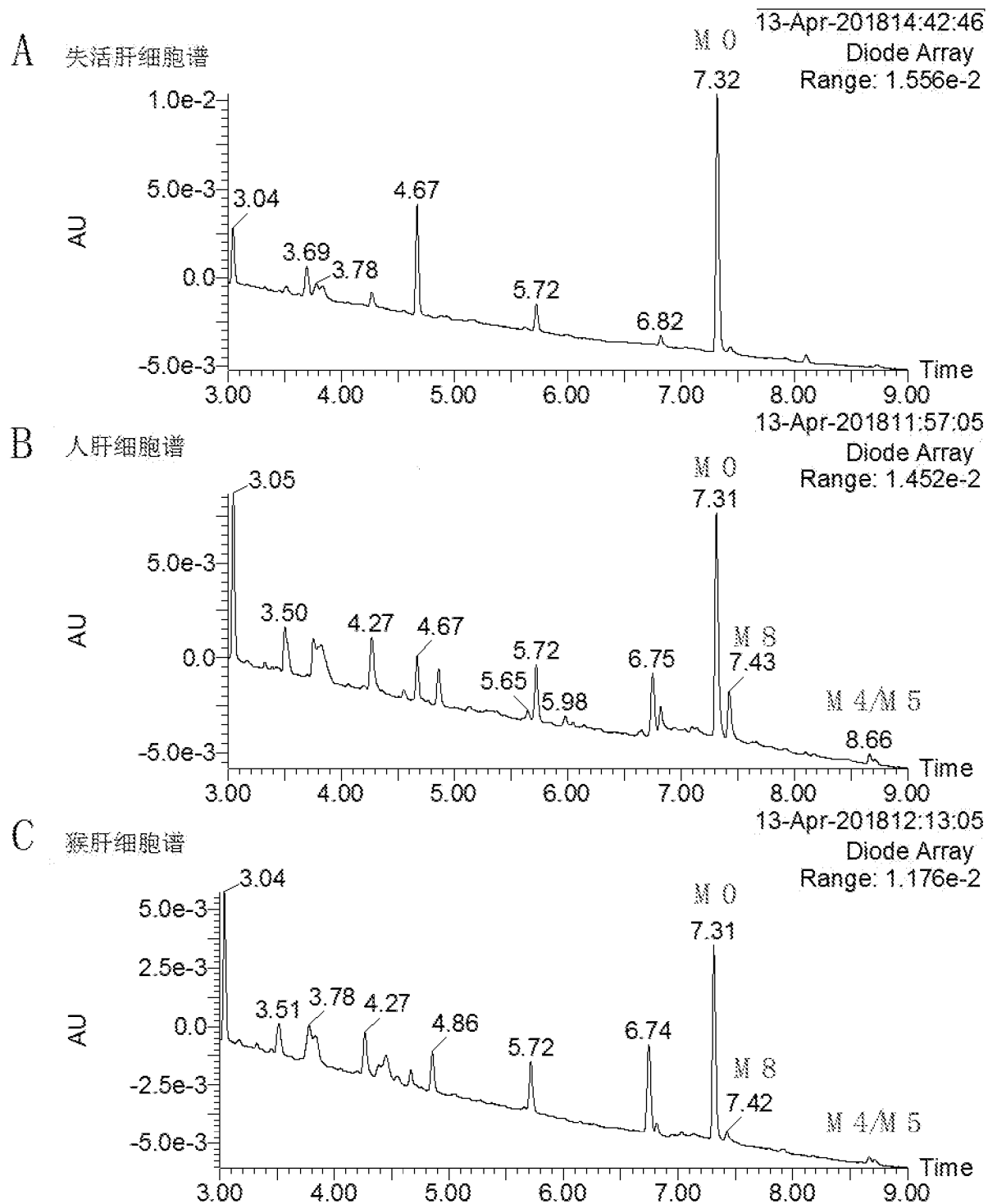


图 3

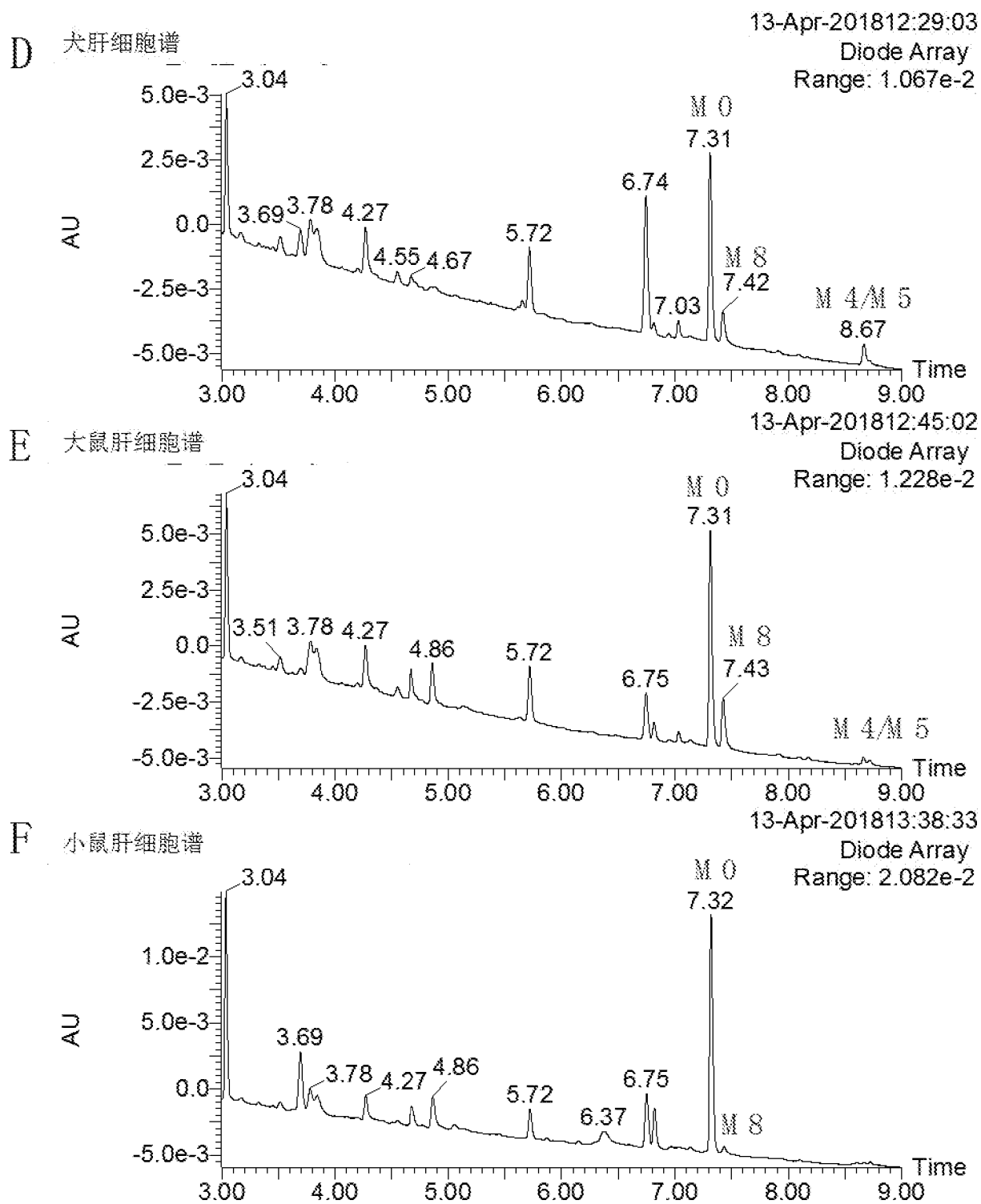


图 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/080659

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 215/233(2006.01)i; A61K 31/4709(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 215/233; A61K 31/4709; C07D

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

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

databases: DWPI, SIPOABS, CNABS, CNKI, REGISTRY, CAPLUS; search terms: 喹啉, 喹啉啉, 三氟甲氧基, 激酶, quinolone, quinolonyl, kinase, AXL, FLT3, search according to the structure of structural formula (I)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2017028797 A1 (UNIV JINAN ET AL.) 23 February 2017 (2017-02-23) see entire document, in particular claims 1 and 8-10, embodiment 71 and tables 1-4	1-12
A	CN 107151240 A (SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 12 September 2017 (2017-09-12) see entire document, in particular claims 1 and 9-10	1-12
A	CN 102643268 A (SHENYANG PHARMACEUTICAL UNIVERSITY; SHENYANG PHARMACEUTICAL UNIVERSITY (BENXI) PHARMACEUTICAL SCIENCE AND TECHNOLOGY CO., LTD.) 22 August 2012 (2012-08-22) see entire document, in particular claim 1	1-12

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

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 June 2019

Date of mailing of the international search report

04 July 2019

Name and mailing address of the ISA/CN

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

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/080659

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2017028797	A1	23 February 2017	JP	2018528195	A	27 September 2018
				EP	3339294	A1	27 June 2018
				KR	20180052640	A	18 May 2018
				CN	108473434	A	31 August 2018
				CN	106467541	B	05 April 2019
				AU	2016309833	A1	08 March 2018
				IL	257481	D0	30 April 2018
				CN	106467541	A	01 March 2017
				EP	3339294	A4	20 February 2019
				US	2018265496	A1	20 September 2018
				AU	2016309833	B2	23 May 2019
.....							
CN	107151240	A	12 September 2017	None			
.....							
CN	102643268	A	22 August 2012	EP	2799437	A1	05 November 2014
				JP	6087954	B2	01 March 2017
				CN	102643268	B	21 May 2014
				US	9382232	B2	05 July 2016
				US	2014364431	A1	11 December 2014
				EP	2799437	B1	14 September 2016
				WO	2013097280	A1	04 July 2013
				EP	2799437	A4	19 August 2015
				JP	2015503528	A	02 February 2015
.....							

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/080659

A. 主题的分类

C07D 215/233(2006.01)i; A61K 31/4709(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D 215/233; A61K 31/4709; C07D

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

数据库: DWPI, SIPOABS, CNABS, CNKI, REGISTRY, CAPLUS 检索词: 喹啉, 喹唑啉, 三氟甲氧基, 激酶, quinolone, quinolinyl, kinase, AXL, FLT3, 根据式(I)的结构进行的结构式检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 2017028797 A1 (UNIV JINAN等) 2017年 2月 23日 (2017 - 02 - 23) 参见全文, 特别是权利要求1, 8-10, 实施例71, 表1-4	1-12
A	CN 107151240 A (中国科学院上海药物研究所) 2017年 9月 12日 (2017 - 09 - 12) 参见全文, 特别是权利要求1, 9-10	1-12
A	CN 102643268 A (沈阳药科大学 沈阳药科大学本溪医药科技有限公司) 2012年 8月 22日 (2012 - 08 - 22) 参见全文, 特别是权利要求1	1-12

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 (如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2019年 6月 28日

国际检索报告邮寄日期

2019年 7月 4日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局 (ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

受权官员

付伟

传真号 (86-10)62019451

电话号码 86-10-62086335

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/080659

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2017028797	A1	2017年 2月 23日	JP	2018528195	A	2018年 9月 27日
				EP	3339294	A1	2018年 6月 27日
				KR	20180052640	A	2018年 5月 18日
				CN	108473434	A	2018年 8月 31日
				CN	106467541	B	2019年 4月 5日
				AU	2016309833	A1	2018年 3月 8日
				IL	257481	D0	2018年 4月 30日
				CN	106467541	A	2017年 3月 1日
				EP	3339294	A4	2019年 2月 20日
				US	2018265496	A1	2018年 9月 20日
				AU	2016309833	B2	2019年 5月 23日
CN	107151240	A	2017年 9月 12日	无			
CN	102643268	A	2012年 8月 22日	EP	2799437	A1	2014年 11月 5日
				JP	6087954	B2	2017年 3月 1日
				CN	102643268	B	2014年 5月 21日
				US	9382232	B2	2016年 7月 5日
				US	2014364431	A1	2014年 12月 11日
				EP	2799437	B1	2016年 9月 14日
				WO	2013097280	A1	2013年 7月 4日
				EP	2799437	A4	2015年 8月 19日
				JP	2015503528	A	2015年 2月 2日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)