



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105452238 A

(43) 申请公布日 2016. 03. 30

(21) 申请号 201480040115. 1 (51) Int. Cl.
(22) 申请日 2014. 05. 23 *C07D 403/04*(2006. 01)
(30) 优先权数据 *C07D 401/04*(2006. 01)
10-2013-0058843 2013. 05. 24 KR *A61K 31/506*(2006. 01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 *A61P 1/04*(2006. 01)
2016. 01. 14
(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/KR2014/004636 2014. 05. 23
(87) PCT国际申请的公布数据
W02014/189331 K0 2014. 11. 27
(71) 申请人 株式会社柳韩洋行
地址 韩国首尔市
(72) 发明人 沈载永 车明勋 金泰均 尹永爱
金东勋
(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任
公司 11021
代理人 吴胜周

权利要求书17页 说明书71页

(54) 发明名称

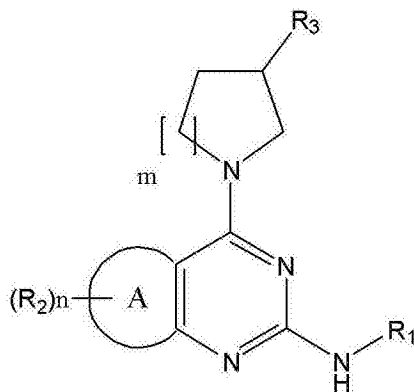
含嘧啶环的二环衍生物及其制备方法

(57) 摘要

本发明提供：包含嘧啶环的二环衍生物，或其药用盐；其制备方法，包含其的药物组合物；及其用途。根据本发明，所述包含嘧啶环的二环化合物衍生物或其药用盐充当5-HT₄受体激动剂，并且因此可以有用地应用于预防或治疗胃肠蠕动功能障碍，例如，胃肠疾病如胃食管回流病（GERD）、便秘、肠易激综合征（IBS）、消化不良、术后肠梗阻、胃排空延迟、胃轻瘫、假性肠梗阻、药物诱发的延迟转运、糖尿病性胃张力缺乏等。

1. 一种如下的式1的化合物或其药用盐：

<式1>

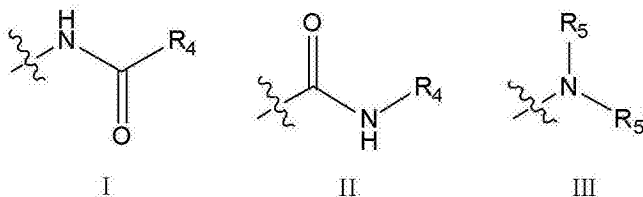


其中，

R₁是苯基；或吡啶基（其中所述苯基或吡啶基可以是未取代的或被一个或多个选自由以下各项组成的组中的取代基取代：卤素、氨基、硝基、氰基、C₁₋₅烷基、被卤素取代的C₁₋₅烷基、C₁₋₅烷氧基、被卤素取代的C₁₋₅烷氧基和羟基），

R₂各自独立地是氢；卤素；氨基；一-或二-C₁₋₅烷基氨基；硝基；氰基；C₁₋₅烷基；被卤素取代的C₁₋₅烷基；C₁₋₅烷氧基；被卤素取代的C₁₋₅烷氧基；C₁₋₅烷氧基羰基；羟基；或羟基羰基，

R₃是选自由如下的式I至III组成的组中的取代基：



R₄是C₁₋₅烷基；被苯基、噻吩或二-C₁₋₅烷基氨基取代的C₁₋₅烷基（其中所述苯基或噻吩基可以是未取代的或被一个或多个选自由以下各项组成的组中的取代基取代：卤素、氨基、C₁₋₅烷基、C₁₋₅烷氧基和羟基）；或C₁₋₅烷氧基，

R₅和R_{5'}各自独立地是氢；C₁₋₈烷基；被苯基或C₃₋₈环烷基取代的C₁₋₈烷基（其中所述苯基可以是未取代的或被一个或多个选自由以下各项组成的组中的取代基取代：卤素、氨基、C₁₋₅烷基、C₁₋₅烷氧基和羟基）；或C₃₋₈环烷基，

环A是C₅₋₆环烷基；苯基；或包含氮原子的5至6元杂芳基，

m是1或2，

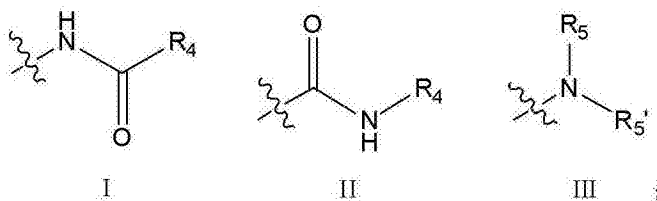
n是0至2的整数。

2. 根据权利要求1所述的式1的化合物或其药用盐，其中：

R₁是苯基；或吡啶基（其中所述苯基或吡啶基可以是未取代的或被一个或多个选自由以下各项组成的组中的取代基取代：卤素、氨基、硝基、氰基、C₁₋₅烷基、C₁₋₅烷氧基和被卤素取代的C₁₋₅烷基），

R₂各自独立地是氢；卤素；C₁₋₅烷基；被卤素取代的C₁₋₅烷基；或C₁₋₅烷氧基，

R₃是选自由如下的式I至III组成的组中的取代基；



R₄是C₁₋₅烷基;被苯基、噻吩或二-C₁₋₅烷基氨基取代的C₁₋₅烷基;或C₁₋₅烷氧基,
R₅和R_{5'}各自独立地是氢;C₁₋₈烷基;被苯基或C₃₋₈环烷基取代的C₁₋₈烷基;或C₃₋₈环烷基,
环A是C₅₋₆环烷基;苯基;或包含氮原子的5至6元杂芳基,
m是1或2,
n是0至2的整数。

3. 根据权利要求1所述的式1的化合物或其药用盐,其选自由以下各项组成的组:

(S)-N¹-{4-(3-氨基吡咯烷-1-基)-6,7-二甲氧基喹唑啉-2-基}-4-氯苯-1,3-二胺二盐酸盐;

(S)-N-{6,7-二甲氧基-4-(3-甲基氨基吡咯烷-1-基)-喹唑啉-2-基}-5-三氟甲基-苯-1,3-二胺;

(S)-3-氨基-5-{4-(3-乙基氨基吡咯烷-1-基)-6,7-二甲氧基喹唑啉-2-基氨基}-苄腈;

(S)-N-{4-(3-乙基氨基吡咯烷-1-基)-6,7-二甲氧基喹唑啉-2-基}-5-三氟甲基苯-1,3-二胺;

(S)-N-(1-[2-{{(3-氨基-5-氰基苯基)氨基}-6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基}吡咯烷-3-基)乙酰胺;

(S)-N-(1-[2-{{(3-氰基-4-甲基苯基)氨基}-6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基}吡咯烷-3-基)乙酰胺;

(S)-N-{1-(2-[[3-氨基-5-(三氟甲基)苯基]氨基]-6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基}乙酰胺;

(R)-N-(1-[2-{{(3-氰基-4-氟苯基)氨基}-6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基}哌啶-3-基)乙酰胺;

(R)-N-(1-[2-{{(3-氰基-4-甲基苯基)氨基}-6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基}哌啶-3-基)乙酰胺;

(R)-N-(1-[2-{{(3-氨基-5-氰基苯基)氨基}-6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基}哌啶-3-基)乙酰胺;

(R)-N-{1-(2-[[4-氨基-3-(三氟甲基)苯基]氨基]-6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基}乙酰胺;

(R)-N-{1-(2-[[3-氨基-5-(三氟甲基)苯基]氨基]-6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基}乙酰胺;

(S)-N-(1-[2-{{(3-氨基-5-氰基苯基)氨基}-6-甲氧基喹唑啉-4-基}吡咯烷-3-基)乙酰胺;

(S)-N-{1-(2-[[3-氨基-5-(三氟甲基)苯基]氨基]-6-甲氧基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基}乙酰胺;

(S)-N¹-[6-甲氧基-4-{3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基}喹唑啉-2-基]-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺;

(S)-3-氨基-5-([6-甲氧基-4-{3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基}喹唑啉-2-基]氨基)苄腈;

(S)-3-氨基-5-([4-{3-(乙基氨基)吡咯烷-1-基}-6-甲氧基喹唑啉-2-基]氨基)苄腈;

(S)-N¹-[4-{3-(乙基氨基)吡咯烷-1-基}-6-甲氧基喹唑啉-2-基]-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺;

(S)-N¹-[4-{3-(乙基氨基)吡咯烷-1-基}-6-甲氧基喹唑啉-2-基]-3-(三氟甲基)苯-1,4-二胺;

(R)-N-{1-(2-[{3-氨基-5-(三氟甲基)苯基}氨基]-6-甲氧基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基}乙酰胺;

(R)-N-(1-[2-{{3-氨基-5-氰基苯基}氨基}-6-甲氧基喹唑啉-4-基]哌啶-3-基)乙酰胺;

(R)-N-(1-[2-{{4-氨基-3-氰基苯基}氨基}-6-甲氧基喹唑啉-4-基]哌啶-3-基)乙酰胺;

(R)-N-(1-[2-{{3-氰基-4-甲基苯基}氨基}-6-甲氧基喹唑啉-4-基]哌啶-3-基)乙酰胺;

(R)-N-{1-(2-[{4-氨基-3-(三氟甲基)苯基}氨基]-6-甲氧基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基}乙酰胺;

(S)-N¹-[4-{3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基}-7-(三氟甲基)喹唑啉-2-基]-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺;

(S)-N¹-[4-{3-(乙基氨基)吡咯烷-1-基}-7-(三氟甲基)喹唑啉-2-基]-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺;

(S)-3-氨基-5-([4-{3-(乙基氨基)吡咯烷-1-基}-7-(三氟甲基)喹唑啉-2-基]氨基)苄腈;

(S)-N-(1-[2-{{3-氨基-5-氰基苯基}氨基}-7-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]吡咯烷-3-基)乙酰胺;

(S)-N-{1-(2-[{3-氨基-5-(三氟甲基)苯基}氨基]-7-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基}乙酰胺;

(S)-1-{2-(3-氨基-5-氰基苯基氨基)喹唑啉-4-基}吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯盐酸盐;

(S)-3-氨基-5-{4-(3-氨基吡咯烷-1-基)喹唑啉-2-基氨基}苄腈二盐酸盐;

(S)-N¹-{4-(3-氨基吡咯烷-1-基)喹唑啉-2-基}-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺二盐酸盐;

(S)-N-[1-{2-(3-氨基-5-氰基苯基氨基)喹唑啉-4-基}吡咯烷-3-基]丙酰胺盐酸盐;

(S)-N-[1-{2-(3-氨基-5-氰基苯基氨基)喹唑啉-4-基}吡咯烷-3-基]戊酰胺;

(S)-N-[1-{2-(3-氨基-5-氰基苯基氨基)喹唑啉-4-基}吡咯烷-3-基]-2-苯基乙酰胺;

(S)-N-[1-{2-(3-氨基-5-氰基苯基氨基)喹唑啉-4-基}吡咯烷-3-基]-3-苯基丙酰胺;

(S)-N-[1-{2-(3-氨基-5-氰基苯基氨基)喹唑啉-4-基}吡咯烷-3-基]-2-(噻吩-2-基)乙酰胺;

(S)-N-[1-{2-(3-氨基-5-氰基苯基氨基)喹唑啉-4-基}吡咯烷-3-基]-2-(二甲基氨

基)乙酰胺;

(S)-3-氨基-5-[4-{3-(丙基氨基)吡咯烷-1-基}喹唑啉-2-基氨基]苄腈二盐酸盐;

(S)-3-氨基-5-[4-{3-(丁基氨基)吡咯烷-1-基}喹唑啉-2-基氨基]苄腈;

(S)-3-氨基-5-[4-{3-(戊基氨基)吡咯烷-1-基}喹唑啉-2-基氨基]苄腈;

(S)-3-氨基-5-[4-{3-(异戊基氨基)吡咯烷-1-基}喹唑啉-2-基氨基]苄腈;

(S)-3-氨基-5-[4-{3-(环丙基甲基氨基)吡咯烷-1-基}喹唑啉-2-基氨基]苄腈;

(S)-3-氨基-5-[4-{3-(新戊基氨基)吡咯烷-1-基}喹唑啉-2-基氨基]苄腈;

(S)-3-氨基-5-[4-{3-(苄基氨基)吡咯烷-1-基}喹唑啉-2-基氨基]苄腈;

(S)-3-氨基-5-[4-{3-(异丙基氨基)吡咯烷-1-基}喹唑啉-2-基氨基]苄腈;

(S)-3-氨基-5-[4-{3-(仲丁基氨基)吡咯烷-1-基}喹唑啉-2-基氨基]苄腈;

(S)-3-氨基-5-[4-{3-(戊烷-2-基氨基)吡咯烷-1-基}喹唑啉-2-基氨基]苄腈;

(S)-3-氨基-5-[4-{3-(己烷-2-基氨基)吡咯烷-1-基}喹唑啉-2-基氨基]苄腈;

(S)-3-氨基-5-[4-{3-(5-甲基己烷-2-基氨基)吡咯烷-1-基}喹唑啉-2-基氨基]苄腈;

(S)-3-氨基-5-[4-{3-(环己基氨基)吡咯烷-1-基}喹唑啉-2-基氨基]苄腈;

(S)-N¹-[4-{3-(丙基氨基)吡咯烷-1-基}喹唑啉-2-基]-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺二盐酸盐;

(S)-N¹-[4-{3-(丁基氨基)吡咯烷-1-基}喹唑啉-2-基]-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺二盐酸盐;

(S)-N¹-[4-{3-(戊基氨基)吡咯烷-1-基}喹唑啉-2-基]-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺二盐酸盐;

(S)-3-氨基-5-[4-{3-(戊基氨基)吡咯烷-1-基}喹唑啉-2-基氨基]苄腈二盐酸盐;

(S)-3-氨基-5-[4-{3-(己基氨基)吡咯烷-1-基}喹唑啉-2-基氨基]苄腈二盐酸盐;

(S)-N-[1-{2-(4-氨基-3-氰基苯基氨基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基}吡咯烷-3-基]乙酰胺;

(S)-N-[1-{2-(3-氨基-5-三氟甲基苯基氨基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基}吡咯烷-3-基]乙酰胺;

(S)-N¹-{4-(3-甲基氨基吡咯烷-1-基)-8-甲氧基喹唑啉-2-基}-5-三氟甲基苯-1,3-二胺;

(S)-N¹-{4-(3-乙基氨基吡咯烷-1-基)-8-甲氧基喹唑啉-2-基}-3-硝基苯-1,4-二胺;

(S)-3-氨基-5-[4-(3-乙基氨基吡咯烷-1-基)-8-甲氧基喹唑啉-2-基氨基]苄腈;

(S)-N¹-{4-(3-乙基氨基吡咯烷-1-基)-8-甲氧基喹唑啉-2-基}-5-三氟甲基苯-1,3-二胺;

(R)-N-[1-{2-(3-氨基-5-氰基苯基氨基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基}哌啶-3-基]乙酰胺;

(R)-N-[1-{2-(3-氨基-5-三氟甲基苯基氨基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基}哌啶-3-基]乙酰胺;

(R)-N-[1-{2-(4-氨基-3-三氟甲基苯基氨基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基}哌啶-3-基]乙酰胺;

(S)-N-[1-{2-(3-氨基-5-氰基苯基氨基)-5-甲基喹唑啉-4-基}吡咯烷-3-基]乙酰胺;

(S)-N-(1-[2-{3-氨基-5-(三氟甲基)苯基氨基}-5-甲基喹唑啉-4-基]吡咯烷-3-基)

乙酰胺；

(S)-3-氨基-5-[5-甲基-4-{3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基}喹唑啉-2-基氨基]苄腈；

(S)-N¹-[4-{3-(乙基氨基)吡咯烷-1-基}-5-甲基喹唑啉-2-基]-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺；

(S)-N¹-[4-{3-(乙基氨基)吡咯烷-1-基}-5-甲基喹唑啉-2-基]-3-(三氟甲基)苯-1,4-二胺；

(R)-N-[1-{2-(3-氨基-5-氰基苯基氨基)-5-甲基喹唑啉-4-基}哌啶-3-基]乙酰胺；

(R)-N-(1-[2-{3-氨基-5-(三氟甲基)苯基氨基}-5-甲基喹唑啉-4-基]哌啶-3-基)乙酰胺；

(S)-N-[1-{2-(3-氨基-5-氰基苯基氨基)-8-甲基喹唑啉-4-基}吡咯烷-3-基]乙酰胺；

(S)-N-(1-[2-{3-氨基-5-(三氟甲基)苯基氨基}-8-甲基喹唑啉-4-基]吡咯烷-3-基)乙酰胺；

(S)-3-氨基-5-[4-{3-(乙基氨基)吡咯烷-1-基}-8-甲基喹唑啉-2-基氨基]苄腈；

(S)-N¹-[4-{3-(乙基氨基)吡咯烷-1-基}-8-甲基喹唑啉-2-基]-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺；

(R)-N-(1-[2-{3-氨基-5-(三氟甲基)苯基氨基}-8-甲基喹唑啉-4-基]哌啶-3-基)乙酰胺；

(R)-N-[1-{2-(3-氨基-5-氰基苯基氨基)-8-甲基喹唑啉-4-基}哌啶-3-基]乙酰胺盐酸盐；

(R)-N-[1-{2-(4-氨基-3-氰基苯基氨基)-8-甲基喹唑啉-4-基}哌啶-3-基]乙酰胺盐酸盐；

(R)-N-(1-[2-{4-氨基-3-(三氟甲基)苯基氨基}-8-甲基喹唑啉-4-基]哌啶-3-基)乙酰胺盐酸盐；

(S)-N-[1-{2-(3-氨基-5-氰基苯基氨基)-7-氯喹唑啉-4-基}吡咯烷-3-基]乙酰胺盐酸盐；

(S)-3-氨基-5-[7-氯-4-{3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基}喹唑啉-2-基氨基]苄腈盐酸盐；

(S)-N¹-[7-氯-4-{3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基}喹唑啉-2-基]-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺盐酸盐；

(S)-3-氨基-5-[7-氯-4-{3-(乙基氨基)吡咯烷-1-基}喹唑啉-2-基氨基]苄腈盐酸盐；

(S)-N-[1-{2-(3-氨基-5-氰基苯基氨基)-7-氟喹唑啉-4-基}吡咯烷-3-基]乙酰胺盐酸盐；

(S)-N-(1-[2-{3-氨基-5-(三氟甲基)苯基氨基}-7-氟喹唑啉-4-基]吡咯烷-3-基)乙酰胺盐酸盐；

(S)-N-[1-{2-(3-氰基-4-甲基苯基氨基)-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4-基}吡咯烷-3-基]乙酰胺；

(S)-N-[1-{2-(3-氨基-5-氰基苯基氨基)-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4-基}吡咯烷-3-基]乙酰胺；

(S)-N-(1-[2-{3-氨基-5-(三氟甲基)苯基氨基}-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4-基]吡咯烷-3-基)乙酰胺；

(S)-N-[1-{2-(3-氨基-4-氯苯基氨基)-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基}吡咯烷-3-基]乙酰胺;

(S)-N-(1-[2-{4-甲基-3-(三氟甲基)苯基氨基}-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基]吡咯烷-3-基)乙酰胺;

(S)-N-[1-{2-(4-氨基-3-硝基苯基氨基)-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基}吡咯烷-3-基]乙酰胺盐酸盐;

(S)-N-[1-{2-(3-氨基-5-氯苯基氨基)-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基}吡咯烷-3-基]乙酰胺盐酸盐;

(S)-N-[1-{2-(3-氨基-5-氰基苯基氨基)-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基}吡咯烷-3-基]乙酰胺盐酸盐;

(S)-N-(1-[2-{3-氨基-5-(三氟甲基)苯基氨基}-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基]吡咯烷-3-基)乙酰胺盐酸盐;

(S)-3-氨基-5-[4-(3-氨基吡咯烷-1-基)-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基氨基]苄腈二盐酸盐;

(S)-N¹-{4-(3-氨基吡咯烷-1-基)-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基}-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺二盐酸盐;

(S)-N¹-{4-(3-氨基吡咯烷-1-基)-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基}-3-(三氟甲基)苯-1,4-二胺二盐酸盐;

(S)-3-氨基-5-[4-{3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基}-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基氨基]苄腈二盐酸盐;

(S)-N¹-[4-{3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基}-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基]-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺二盐酸盐;

(S)-N¹-[4-{3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基}-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基]-3-(三氟甲基)苯-1,4-二胺二盐酸盐;

(S)-N¹-[4-{3-(乙基氨基)吡咯烷-1-基}-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基]-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺二盐酸盐;

(S)-N¹-[4-{3-(乙基氨基)吡咯烷-1-基}-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基]-3-(三氟甲基)苯-1,4-二胺二盐酸盐;

(S)-4-氯-N¹-[4-{3-(乙基氨基)吡咯烷-1-基}-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基]苯-1,3-二胺二盐酸盐;

(S)-3-氨基-5-[4-{3-(乙基氨基)吡咯烷-1-基}-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基氨基]苄腈二盐酸盐;

(S)-N¹-[4-{3-(丙基氨基)吡咯烷-1-基}-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基]-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺;

(R)-N¹-{4-(3-氨基哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基}-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺二盐酸盐;

(R)-N-[1-{2-(3-氰基苯基氨基)-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基}哌啶-3-基]乙酰胺;

(R)-N-[1-{2-(3-氰基-4-甲基苯基氨基)-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基}哌啶-3-基]乙酰胺;

(R)-N-[1-{2-(3-氰基-4-氟苯基氨基)-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基}哌啶-3-基]乙酰胺;

(R)-N-[1-{2-(3-氨基-5-氰基苯基氨基)-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基}哌啶-3-基]乙酰胺;

(R)-N-(1-[2-{3-氨基-5-(三氟甲基)苯基氨基}-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基]哌啶-3-基)乙酰胺;

(R)-N-(1-[2-{4-氨基-3-(三氟甲基)苯基氨基}-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基]哌啶-3-基)乙酰胺;

(R)-N-(1-[2-{4-氟-3-(三氟甲基)苯基氨基}-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基]哌啶-3-基)乙酰胺;

(R)-N-[1-{2-(4-氨基-3-硝基苯基氨基)-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基}哌啶-3-基]乙酰胺;

(R)-N-[1-{2-(3-氨基-4-氯苯基氨基)-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基}哌啶-3-基]乙酰胺;

(R)-N-[1-{2-(3-氨基-5-氯苯基氨基)-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基}哌啶-3-基]乙酰胺;

(R)-N-(1-[2-{4-氨基-3-(三氟甲基)苯基氨基}-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基]哌啶-3-基)乙酰胺盐酸盐;

(R)-N-[1-{2-(3-氨基-5-氰基苯基氨基)-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基}哌啶-3-基]乙酰胺盐酸盐;

(S)-1-{2-(3-氨基-5-氰基苯基氨基)-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基}-N-甲基吡咯烷-3-甲酰胺;

(R)-1-{2-(3-氰基-4-甲基苯基氨基)-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基}-N-甲基哌啶-3-甲酰胺;

(R)-1-{2-(3-氰基-4-氟苯基氨基)-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基}-N-甲基哌啶-3-甲酰胺;

(R)-1-[2-{3-氨基-5-(三氟甲基)苯基氨基}-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基]-N-甲基哌啶-3-甲酰胺;

(R)-1-[2-{4-氨基-3-(三氟甲基)苯基氨基}-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基]-N-甲基哌啶-3-甲酰胺;

(R)-1-[2-{4-氟-3-(三氟甲基)苯基氨基}-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基]-N-甲基哌啶-3-甲酰胺;

(R)-1-{2-(3-氨基-4-氯苯基氨基)-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基}-N-甲基哌啶-3-甲酰胺;

(R)-1-{2-(3-氨基-5-氰基苯基氨基)-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基}-N-甲基哌啶-3-甲酰胺盐酸盐;

(R)-1-{2-(4-氨基-3-硝基苯基氨基)-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基}-N-甲基哌啶-3-甲酰胺盐酸盐;

(R)-1-{2-(3-氨基-5-氯苯基氨基)-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基}-N-甲基哌啶-3-甲酰胺

胺盐酸盐；

(R)-1-[2-{3-氨基-5-(三氟甲基)苯基氨基}-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基]-N-甲基哌啶-3-甲酰胺盐酸盐；

(S)-N-{1-(2-[{3-氨基-5-(三氟甲基)苯基}氨基]喹啉-4-基)吡咯烷-3-基}乙酰胺；

(S)-N-(1-[2-{{(3-氨基-4-氟苯基)氨基}喹啉-4-基}吡咯烷-3-基)乙酰胺；

(S)-N-(1-[2-{{(3-氨基-4-氯苯基)氨基}喹啉-4-基}吡咯烷-3-基)乙酰胺；

(S)-N-(1-[2-{{(3-氨基-5-氰基苯基)氨基}喹啉-4-基}吡咯烷-3-基)乙酰胺；

(S)-N-(1-[2-{{(3-氨基-4-硝基苯基)氨基}喹啉-4-基}吡咯烷-3-基)乙酰胺；

(S)-N-(1-[2-{{(4-氨基-3-硝基苯基)氨基}喹啉-4-基}吡咯烷-3-基)乙酰胺；

(S)-N¹-[4-{3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基}喹啉-2-基]-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺；

(S)-4-氯-N¹-[4-{3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基}喹啉-2-基]苯-1,3-二胺；

(S)-3-氨基-5-([4-{3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基}喹啉-2-基]氨基)苄腈；

(S)-N¹-[4-{3-(乙基氨基)吡咯烷-1-基}喹啉-2-基]-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺；

(S)-3-氨基-5-([4-{3-(乙基氨基)吡咯烷-1-基}喹啉-2-基]氨基)苄腈；

(S)-4-氯-N¹-[4-{3-(乙基氨基)吡咯烷-1-基}喹啉-2-基]苯-1,3-二胺；

(R)-N-{1-(2-[{3-氨基-5-(三氟甲基)苯基}氨基]喹啉-4-基)哌啶-3-基}乙酰胺；

(R)-N-(1-[2-{{(3-氨基-5-氰基苯基)氨基}喹啉-4-基}哌啶-3-基)乙酰胺；

(S)-N-{1-(2-[{3-氨基-5-(三氟甲基)苯基}氨基]-7-甲氧基喹啉-4-基)吡咯烷-3-基}乙酰胺；

(S)-N-(1-[2-{{(3-氨基-4-氯苯基)氨基}-7-甲氧基喹啉-4-基}吡咯烷-3-基}乙酰胺；

(S)-N-(1-[2-{{(3-氨基-5-氰基苯基)氨基}-7-甲氧基喹啉-4-基}吡咯烷-3-基)乙酰胺；

(S)-N-(1-[2-{{(4-氨基-3-氰基苯基)氨基}-7-甲氧基喹啉-4-基}吡咯烷-3-基)乙酰胺；

(S)-N-(1-[7-甲氧基-2-{{(3-甲氧基-4-甲基苯基)氨基}喹啉-4-基}吡咯烷-3-基)乙酰胺；

(S)-N-(1-[2-{{(3-三氟甲基-4-甲基苯基)氨基}-7-甲氧基喹啉-4-基}吡咯烷-3-基)乙酰胺；

(S)-N-(1-[7-甲氧基-2-{{(2-甲基吡啶-5-基)氨基}喹啉-4-基}吡咯烷-3-基)乙酰胺；

(S)-N-(1-[2-{{(2-氟吡啶-4-基)氨基}-7-甲氧基喹啉-4-基}吡咯烷-3-基)乙酰胺；

(S)-N-(1-[2-{{(5-氰基-6-甲基吡啶-2-基)氨基}-7-甲氧基喹啉-4-基}吡咯烷-3-基)乙酰胺；

(S)-N-(1-[7-甲氧基-2-{{(5-甲基吡啶-2-基)氨基}喹啉-4-基}吡咯烷-3-基)乙酰胺；

(S)-N-(1-[2-{{(3-氨基-5-氰基苯基)氨基}吡啶并[3,2-d]噻啶-4-基}吡咯烷-3-基)乙酰胺；

(S)-3-氨基-5-[4-(3-氨基吡咯烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基]氨基]苄腈二盐酸盐;

(S)-3-氨基-5-([4-{3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基}吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基]氨基)苄腈二盐酸盐;

(S)-N¹-[4-{3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基}吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基]-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺二盐酸盐;

(S)-3-氨基-5-([4-{3-(丙基氨基)吡咯烷-1-基}吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基]氨基)苄腈二盐酸盐;

(S)-N¹-[4-{3-(丙基氨基)吡咯烷-1-基}吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基]-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺二盐酸盐;

(S)-N¹-[4-{3-(丙基氨基)吡咯烷-1-基}吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基]-3-(三氟甲基)苯-1,4-二胺二盐酸盐;

(S)-4-氯-N¹-[4-{3-(丙基氨基)吡咯烷-1-基}吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺二盐酸盐;

(S)-2-甲基-5-([4-{3-(丙基氨基)吡咯烷-1-基}吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基]氨基)苄腈二盐酸盐;

(S)-3-氨基-5-([4-{3-(戊基氨基)吡咯烷-1-基}吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基]氨基)苄腈二盐酸盐;

(R)-N-(1-[2-((3-氨基-5-氰基苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]哌啶-3-基)乙酰胺盐酸盐;

(R)-3-氨基-5-[4-(3-氨基哌啶-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基]氨基]苄腈二盐酸盐;

(R)-N¹-{4-(3-氨基哌啶-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基}-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺二盐酸盐;

(S)-N-(1-[2-((3-氨基-5-氰基苯基)氨基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基]吡咯烷-3-基)乙酰胺盐酸盐;

(S)-N-{1-(2-[[3-氨基-5-(三氟甲基)苯基]氨基]-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基}乙酰胺盐酸盐;

(S)-N-(1-[2-((3-氨基-4-氯苯基)氨基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基]吡咯烷-3-基)乙酰胺盐酸盐;

(S)-N-(1-[2-((3-氰基-4-甲基苯基)氨基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基]吡咯烷-3-基)乙酰胺盐酸盐;

(S)-N-{1-(2-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基]-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基}乙酰胺盐酸盐;

(S)-N-(1-[2-((4-氨基-3-硝基苯基)氨基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基]吡咯烷-3-基)乙酰胺盐酸盐;

(S)-3-氨基-5-[4-(3-氨基吡咯烷-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-基]氨基]苄腈二盐酸盐;

(S)-N¹-{4-(3-氨基吡咯烷-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-基}-5-(三氟

甲基)苯-1,3-二胺二盐酸盐;

(S)-N¹-{4-(3-氨基吡咯烷-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-基}-4-氯苯-1,3-二胺二盐酸盐;

(S)-5-[{4-(3-氨基吡咯烷-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-基}氨基]-2-甲基苄腈二盐酸盐;

(S)-4-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-{4-甲基-3-(三氟甲基)苯基}-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-胺二盐酸盐;

(S)-3-氨基-5-([4-{3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基}-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-基}氨基)苄腈二盐酸盐;

(S)-N¹-[4-{3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基}-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-基]-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺二盐酸盐;

(S)-4-氯-N¹-[4-{3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基}-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺二盐酸盐;

(S)-2-甲基-5-([4-{3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基}-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-基}氨基)苄腈二盐酸盐;

(S)-N-{4-甲基-3-(三氟甲基)苯基}-4-{3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基}-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-胺二盐酸盐;

(S)-3-氨基-5-([4-{3-(丙基氨基)吡咯烷-1-基}-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-基}氨基)苄腈二盐酸盐;

(S)-N¹-[4-{3-(丙基氨基)吡咯烷-1-基}-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-基]-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺二盐酸盐;

(S)-N¹-[4-{3-(丙基氨基)吡咯烷-1-基}-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-基]-3-(三氟甲基)苯-1,4-二胺二盐酸盐;

(S)-4-氯-N¹-[4-{3-(丙基氨基)吡咯烷-1-基}-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺二盐酸盐;

(S)-N-{4-甲基-3-(三氟甲基)苯基}-4-{3-(丙基氨基)吡咯烷-1-基}-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-胺二盐酸盐;

(S)-5-氯-N¹-[4-{3-(丙基氨基)吡咯烷-1-基}-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺二盐酸盐;

(R)-N-(1-[2-{{3-氨基-5-氰基苯基}氨基}-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基]哌啶-3-基)乙酰胺盐酸盐;

(R)-N-{1-(2-[[3-氨基-5-(三氟甲基)苯基]氨基]-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基}乙酰胺盐酸盐;

(R)-N-{1-(2-[[4-氨基-3-(三氟甲基)苯基]氨基]-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基}乙酰胺盐酸盐;

(R)-N-(1-[2-{{3-氨基-4-氯苯基}氨基}-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基]哌啶-3-基)乙酰胺盐酸盐;

(R)-N-(1-[2-{{3-氰基-4-甲基苯基}氨基}-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基]哌啶-3-基)乙酰胺盐酸盐;

(R)-N-{1-(2-[{4-甲基-3-(三氟甲基)苯基}氨基]-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基}乙酰胺盐酸盐;

(R)-N-{1-(2-[{4-氟-3-(三氟甲基)苯基}氨基]-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基}乙酰胺盐酸盐;

(R)-N-(1-[2-{{3-氨基-5-氯苯基}氨基}-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基]哌啶-3-基)乙酰胺盐酸盐;

(R)-N-(1-[2-{{4-氨基-3-硝基苯基}氨基}-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基]哌啶-3-基)乙酰胺盐酸盐;

(R)-3-氨基-5-[[4-(3-氨基哌啶-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-基]氨基]苄腈二盐酸盐;

(R)-N¹-[4-(3-氨基哌啶-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-基]-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺二盐酸盐;

(R)-N¹-[4-(3-氨基哌啶-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-基]-3-(三氟甲基)苯-1,4-二胺二盐酸盐;

(R)-N¹-[4-(3-氨基哌啶-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-基]-4-氯苯-1,3-二胺二盐酸盐;

(R)-N¹-[4-(3-氨基哌啶-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-基]-3-硝基苯-1,4-二胺二盐酸盐;

(R)-3-氨基-5-([4-{{3-(甲基氨基)哌啶-1-基}-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-基]氨基)苄腈二盐酸盐;

(R)-N¹-[4-{{3-(甲基氨基)哌啶-1-基}-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-基]-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺二盐酸盐;

(S)-N¹-[4-{{3-(甲基氨基)哌啶-1-基}-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-基]-3-(三氟甲基)苯-1,4-二胺二盐酸盐;

(R)-4-氯-N¹-[4-{{3-(甲基氨基)哌啶-1-基}-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺二盐酸盐;

(R)-5-氯-N¹-[4-{{3-(甲基氨基)哌啶-1-基}-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺二盐酸盐;

(R)-2-甲基-5-([4-{{3-(甲基氨基)哌啶-1-基}-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-基]氨基)苄腈二盐酸盐;

(R)-N-{4-甲基-3-(三氟甲基)苯基}-4-{{3-(甲基氨基)哌啶-1-基}-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-基}二胺二盐酸盐;

(R)-N¹-[4-{{3-(甲基氨基)哌啶-1-基}-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-基]-3-硝基苯-1,4-二胺二盐酸盐;

(R)-3-氨基-5-([4-{{3-(甲基氨基)哌啶-1-基}-5,6,7,8-四氢喹唑啉-2-基]氨基)苄腈二盐酸盐;

(R)-N¹-[4-{{3-(甲基氨基)哌啶-1-基}-5,6,7,8-四氢喹唑啉-2-基]-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺二盐酸盐;

(R)-4-氯-N¹-[4-{{3-(甲基氨基)哌啶-1-基}-5,6,7,8-四氢喹唑啉-2-基]苯-1,3-二胺

二盐酸盐；

(R)-5-氯-N¹-[4-{3-(甲基氨基)哌啶-1-基}-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基]苯-1,3-二胺二盐酸盐；

(R)-2-甲基-5-([4-{3-(甲基氨基)哌啶-1-基}-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基]氨基)苄腈二盐酸盐；

(R)-N-{4-甲基-3-(三氟甲基)苯基}-4-{3-(甲基氨基)哌啶-1-基}-5,6,7,8-四氢喹啉-2-胺二盐酸盐；

(R)-N¹-[4-{3-(甲基氨基)哌啶-1-基}-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基]-3-硝基苯-1,4-二胺二盐酸盐；

(R)-1-[2-((3-氨基-5-氰基苯基)氨基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]噻啶-4-基]-N-甲基哌啶-3-甲酰胺盐酸盐；

(R)-1-(2-[[3-氨基-5-(三氟甲基)苯基]氨基]-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]噻啶-4-基)-N-甲基哌啶-3-甲酰胺盐酸盐；

(R)-1-(2-[[4-氨基-3-(三氟甲基)苯基]氨基]-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]噻啶-4-基)-N-甲基哌啶-3-甲酰胺盐酸盐；

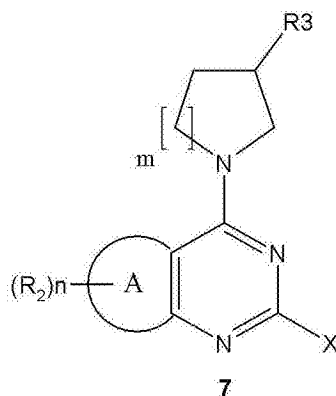
(R)-1-[2-((3-氨基-5-氯苯基)氨基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]噻啶-4-基]-N-甲基哌啶-3-甲酰胺盐酸盐；

(R)-N-甲基-1-(2-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基]-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]噻啶-4-基)哌啶-3-甲酰胺盐酸盐；和

(R)-1-[2-((4-氨基-3-硝基苯基)氨基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]噻啶-4-基]-N-甲基哌啶-3-甲酰胺盐酸盐。

4. 一种如下的式7的化合物或其药用盐：

<式7>



其中，

R₂、R₃、环A、m和n如权利要求1中所定义，并且

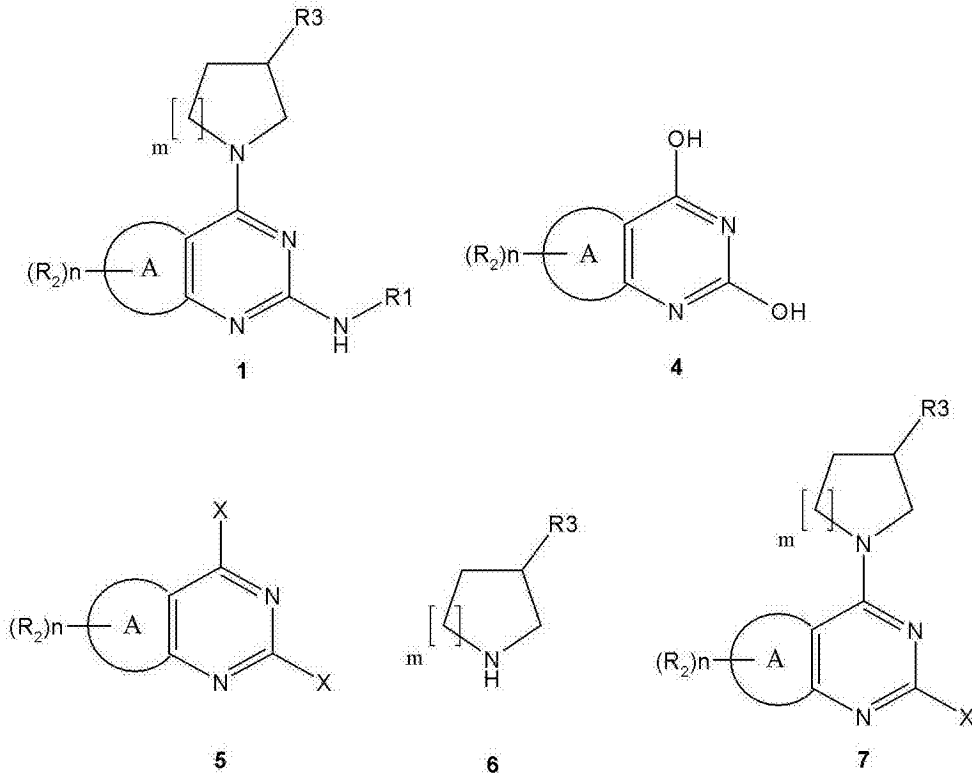
X是卤素。

5. 一种用于制备式1的化合物或其药用盐的方法，所述方法包括，

进行如下的式4的化合物的卤化以制备如下的式5的化合物；

将所述式5的化合物与如下的式6的化合物反应以制备如下的式7的化合物；和

将所述式7的化合物与R₁-NH₂反应，从而制备所述式1的化合物：

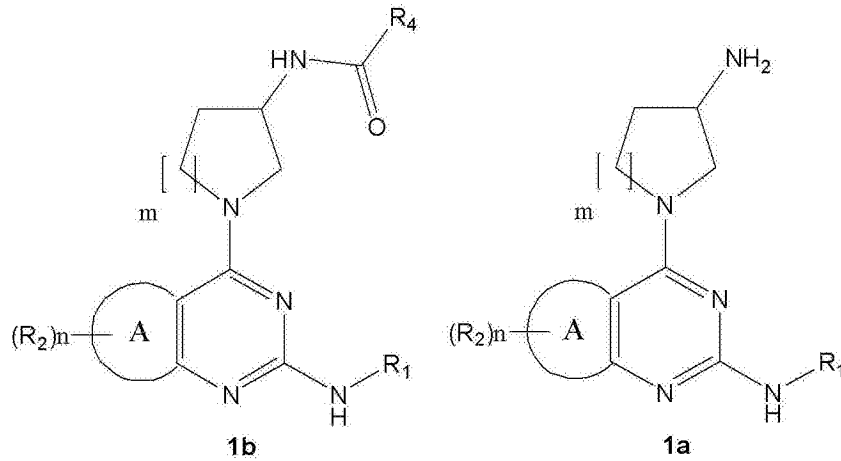


其中，

R_1 、 R_2 、 R_3 、环A、 m 和 n 如权利要求1中所定义，并且

X是卤素。

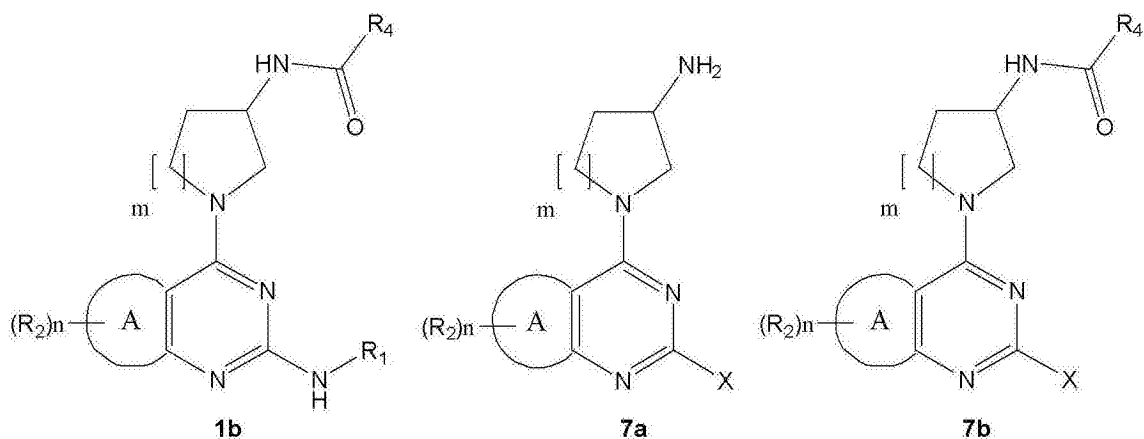
6. 一种用于制备式1b的化合物或其药用盐的方法，所述方法包括将如下的式1a的化合物与有机酸或酰基卤反应：



其中，

R_1 、 R_2 、 R_4 、环A、 m 和 n 如权利要求1中所定义。

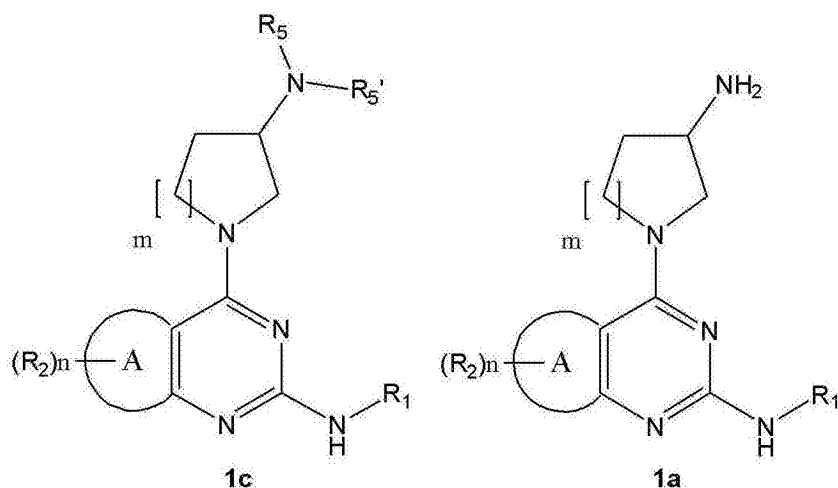
7. 一种用于制备式1b的化合物或其药用盐的方法，所述方法包括将如下的式7a的化合物与有机酸或酰基卤反应以制备式7b的化合物；和将所述式7b的化合物与 R_1 - NH_2 反应：



其中，

R_1 、 R_2 、 R_4 、环A、X、m和n如权利要求1中所定义。

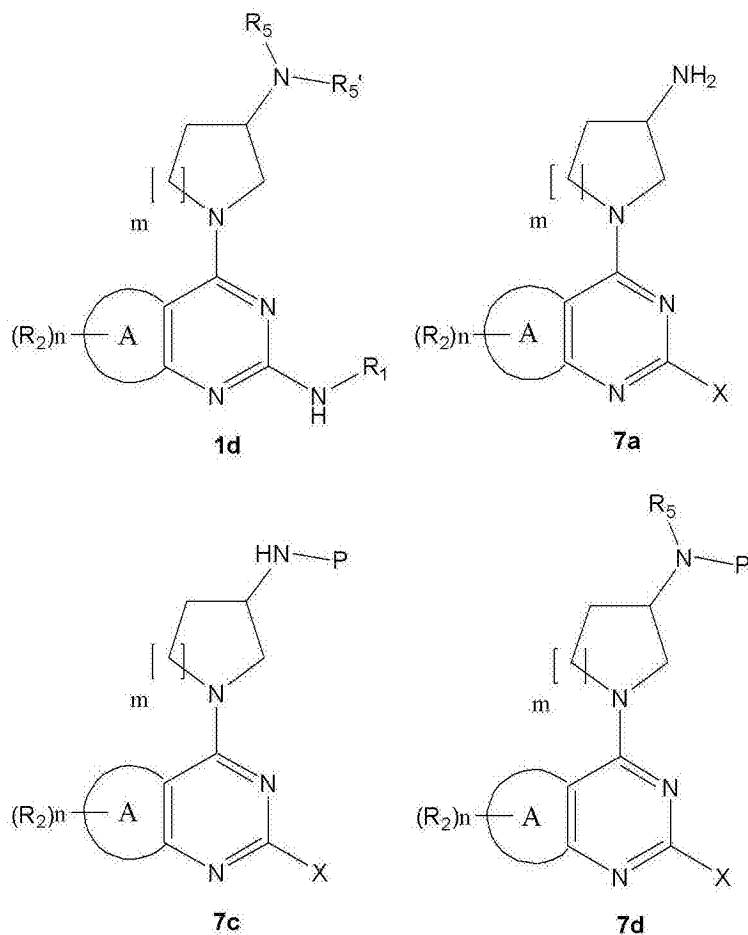
8. 一种用于制备式1c的化合物或其药用盐的方法，所述方法包括使用醛或酮化合物进行如下的式1a的化合物的还原胺化：



其中，

R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_5' 、环A、m和n如权利要求1中所定义。

9. 一种用于制备式1d的化合物或其药用盐的方法，所述方法包括，将胺保护基引入到如下的式7a的化合物中以制备如下的式7c的化合物；进行式所述7c的化合物的烷基化以制备如下的式7d的化合物；和将所述式7d的化合物与 R_1 -NH₂反应，接着除去所述胺保护基：



其中，

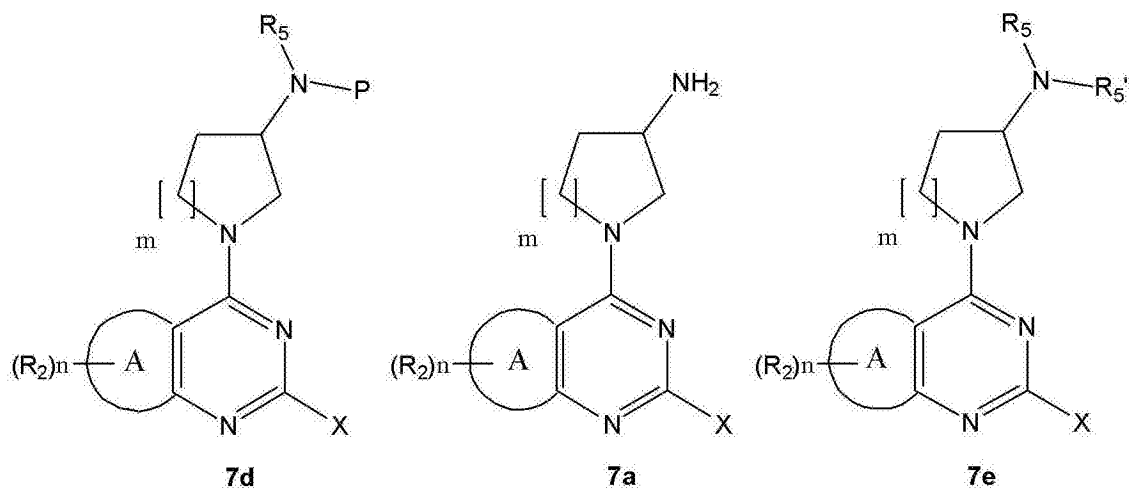
R_1 、 R_2 、 R_5 、环A、 m 和 n 如权利要求1中所定义，

R_5' 是氢，

X是卤素，并且

P是胺保护基。

10. 一种用于制备式1d的化合物或其药用盐的方法，所述方法包括，进行如下的式7a的化合物的还原胺化以制备如下的式7e的化合物；和将胺保护基引入到所述式7e的化合物中以制备如下的式7d的化合物：



其中，

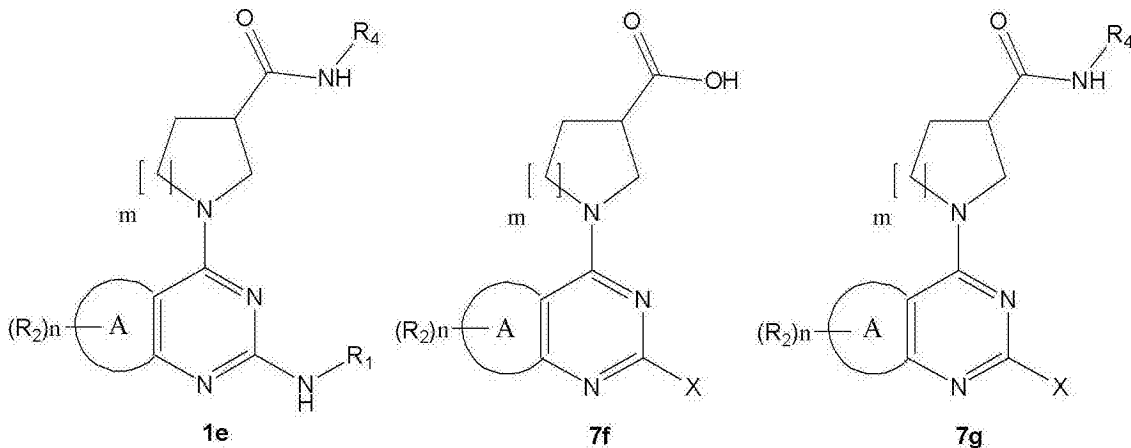
R_2 、 R_5 、环A、 m 和 n 如权利要求1中所定义，

R_5' 是氢，

X是卤素，并且

P是胺保护基。

11. 一种用于制备式1e的化合物或其药用盐的方法，所述方法包括将如下的式7f的化合物与有机胺反应以制备如下的式7g的化合物；和将所述式7g的化合物与 R_1-NH_2 反应：

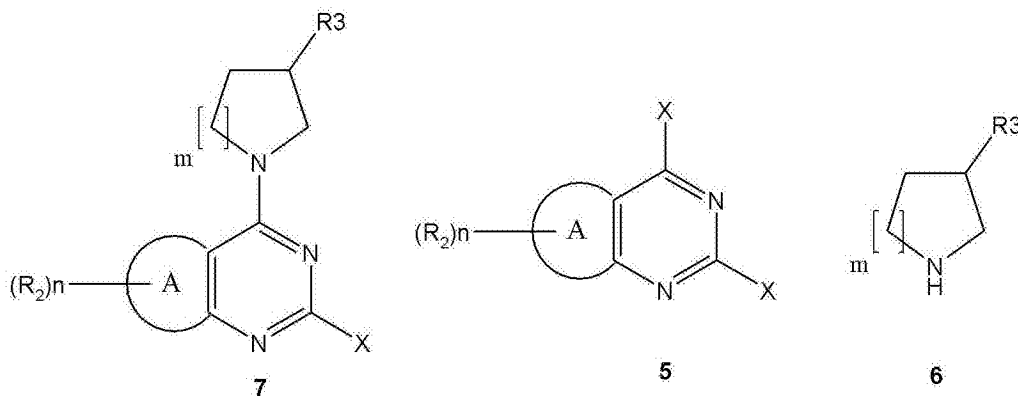


其中，

R_1 、 R_2 、 R_4 、环A、 m 和 n 如权利要求1中所定义，并且

X是卤素。

12. 一种用于制备式7的化合物或其药用盐的方法，所述方法包括将如下的式5的化合物与如下的式6的化合物反应：



其中，

R_2 、 R_3 、环A、 m 和 n 如权利要求1中所定义，并且

X是卤素。

13. 一种用于预防或治疗胃肠蠕动功能障碍的药物组合物，所述药物组合物包含药物有效量的根据权利要求1所述的式1的化合物或药用盐及其药用载体。

14. 根据权利要求13所述的药物组合物，其中所述胃肠蠕动功能障碍是胃食管回流病(GERD)、便秘、肠易激综合征(IBS)、消化不良、术后肠梗阻、胃排空延迟、胃轻瘫、假性肠梗阻、药物诱发的延迟转运或糖尿病性胃张力缺乏。

15. 一种用于预防或治疗胃肠蠕动功能障碍的方法,所述方法包括向需要其的包括人在内的哺乳动物施用包含根据权利要求1所述的式1的化合物或其药用盐作为活性成分的组合物。

16. 包含根据权利要求1所述的式1的化合物或其药用盐作为活性成分的组合物用于制备药物的用途,所述药物用于预防或治疗胃肠蠕动功能障碍。

含噻啉环的二环衍生物及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及新型5-HT₄受体激动剂,更具体地涉及充当5-HT₄受体激动剂的新型包含噻啉环的二环衍生物或其药用盐、用于制备其的方法、包含其的药物组合物及其用途。

背景技术

[0002] 血清素(5-羟色胺,5-HT),作为一种神经递质,广泛地分布于包括中枢神经系统和外周神经系统在内的整个人体中。大约95%的人体总血清素被发现在胃肠道中,而其约5%被发现在脑中。血清素受体位于肠神经、肠嗜铬细胞、肠平滑肌、免疫组织等中。血清素受体亚型包括5-HT₁、5-HT₂、5-HT₃、5-HT₄、5-HT₆和5-HT₇。这些不同的受体与血清素之间的相互作用与多种生理功能相关。因此,已经进行了各种研究以开发能够与作为靶标的特定血清素亚型相互作用的治疗剂。所述研究包括5-HT₄受体和与其相互作用的活性剂的鉴定(Langlois和Fischmeister,J.Med.Chem.2003,46,319-344)。

[0003] 通过之前的文献已经发现,5-HT₄受体激动剂可用于治疗异常胃肠蠕动,即,胃肠蠕动功能障碍(胃肠蠕动方面的功能障碍或胃肠动力障碍,dysfunction in gastrointestinal motility)。异常胃肠蠕动可能导致多种病症,例如肠易激综合征(irritable bowel syndrome,IBS)、便秘(constipation)、消化不良(dyspepsia)、胃排空延迟(delayed gastric emptying)、胃食管回流病(gastroesophageal reflux disease)(GERD)、胃轻瘫(gastroparesis)、术后肠梗阻(post-operative ileus)、假性肠梗阻(intestinal pseudo-obstruction)、药物诱发的延迟转运(drug-induced delayed transit)等。

[0004] 现有技术中公开的代表性5-HT₄受体激动剂包括替加色罗(tegaserod)(一种氨基胍衍生物,US 5,510,353)、普卢卡必利(prucalopride)(一种苯并咪喃甲酰胺衍生物,EP0445862)、西沙必利(cisapride)(一种苯甲酰胺衍生物,US 4,962,115)、莫沙必利(mosapride)(EP 0243959)等。已知这些化合物作为是刺激胃肠蠕动的药剂。

发明内容

[0005] 技术问题

[0006] 本发明的发明人发现,多种包含噻啉环的二环衍生物通过充当5-HT₄受体激动剂可用于预防或治疗胃肠蠕动功能障碍。

[0007] 因此,本发明提供包含噻啉环的二环衍生物或其药用盐、其制备方法、包含其的药物组合物及其用途。

[0008] 技术方案

[0009] 根据本发明的一个实施方案,提供了一种包含噻啉环的二环衍生物或其药用盐。

[0010] 根据本发明的另一个实施方案,提供了一种用于制备所述包含噻啉环的二环衍生物或其药用盐的方法。

[0011] 仍然根据本发明的另一个实施方案,提供了一种用于预防或治疗胃肠蠕动功能障

碍的药物组合物,所述药物组合物包含作为活性成分的所述包含嘧啶环的二环衍生物或其药用盐。

[0012] 仍然根据本发明的另一个实施方案,提供了一种包含嘧啶环的二环衍生物或其药用盐在用于制备药物中的用途,所述药物用于预防或治疗胃肠蠕动功能障碍。

[0013] 如本文中使用的,术语“烷基”是指直链或支链的烃基。例如,C₁-C₆烷基是具有1至6个碳原子的脂族烃(基),如甲基、乙基、丙基、正丁基、正戊基、正己基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、新戊基、异戊基等。

[0014] 此外,术语“烷氧基或烷基氧基”是指通过用烷基取代羟基的氢原子形成的基团。例如,C₁-C₆烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、正丁氧基、正戊氧基、异丙氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、新戊氧基、异戊氧基等。

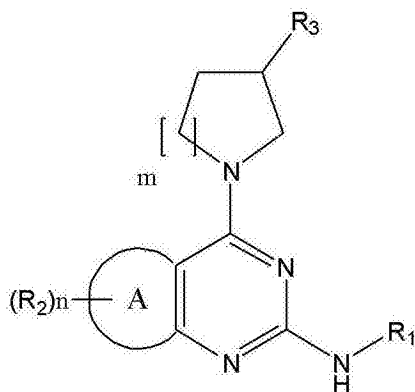
[0015] 新型化合物

[0016] 式1的化合物

[0017] 本发明提供如下的式1的化合物,即包含嘧啶环的二环衍生物,或其药用盐:

[0018] <式1>

[0019]



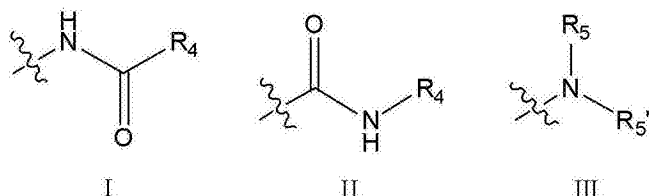
[0020] 其中,

[0021] R₁是苯基;或吡啶基(其中所述苯基或吡啶基可以是未取代的或被一个或多个选自由以下各项组成的组中的取代基取代:卤素、氨基、硝基、氰基、C₁₋₅烷基、被卤素取代的C₁₋₅烷基、C₁₋₅烷氧基、被卤素取代的C₁₋₅烷氧基和羟基),

[0022] R₂各自独立地是氢;卤素;氨基;一-或二-C₁₋₅烷基氨基;硝基;氰基;C₁₋₅烷基;被卤素取代的C₁₋₅烷基;C₁₋₅烷氧基;被卤素取代的C₁₋₅烷氧基;C₁₋₅烷氧基羰基;羟基;或羟基羰基(羧基,hydroxycarbonyl),

[0023] R₃是选自由以下式I至III组成的组中的取代基,

[0024]



[0025] R₄是C₁₋₅烷基;被苯基、噻吩或二C₁₋₅烷基氨基取代的C₁₋₅烷基(其中所述苯基或噻吩基可以是未取代的或被一个或多个选自由以下各项组成的组中的取代基取代:卤素、氨基、C₁₋₅烷基、C₁₋₅烷氧基和羟基);或C₁₋₅烷氧基,

[0026] R₅和R_{5'}各自独立地是氢;C₁₋₈烷基;被苯基或C₃₋₈环烷基取代的C₁₋₈烷基(其中所述

苯基可以是未取代的或被一个或多个选自由以下各项组成的组中的取代基取代：卤素、氨基、 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 烷氧基和羟基)；或 C_{3-8} 环烷基，

[0027] 环A是 C_{5-6} 环烷基；苯基；或包含氮原子的5至6元杂芳基，

[0028] m是1或2，

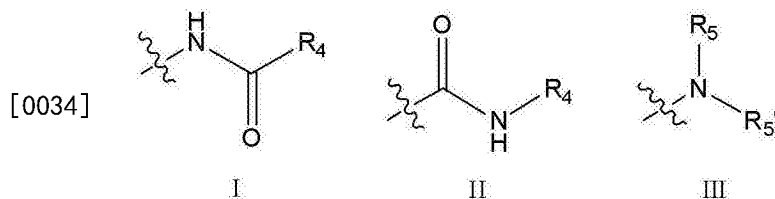
[0029] n是0至2的整数。

[0030] 此外，根据本发明的优选实施方案，在所述式中，

[0031] R_1 是苯基；或吡啶基(其中所述苯基或吡啶基可以是未取代的或被一个或多个选自由以下各项组成的组中的取代基取代：卤素、氨基、硝基、氰基、 C_{1-5} 烷基、被卤素取代的 C_{1-5} 烷基、和 C_{1-5} 烷氧基)，

[0032] R_2 各自独立地是氢；卤素； C_{1-5} 烷基；被卤素取代的 C_{1-5} 烷基；或 C_{1-5} 烷氧基，

[0033] R_3 是选自由以下式I至III组成的组中的取代基，



[0035] R_4 是 C_{1-5} 烷基；被苯基、噻吩(噻吩基, thiophene)或二 C_{1-5} 烷基氨基取代的 C_{1-5} 烷基；或 C_{1-5} 烷氧基，

[0036] R_5 和 R_5' 各自独立地是氢； C_{1-8} 烷基；被苯基或 C_{3-8} 环烷基取代的 C_{1-8} 烷基；或 C_{3-8} 环烷基，

[0037] 环A是 C_{5-6} 环烷基；苯基；或包含氮原子的5至6元杂芳基，

[0038] m是1或2，

[0039] n是0至2的整数。

[0040] 此外，在所述式中，优选的是， R_1 或 R_2 的被卤素取代的 C_{1-5} 烷基是三氟甲基；优选的是， R_2 的 C_{1-5} 烷氧基是甲氧基，并且优选的是， R_4 的 C_{1-5} 烷基是甲基。

[0041] 式1的化合物或其药用盐可以具有包含手性碳的取代基(例如， R_3 的取代基)，并且在此情况下，式1的化合物或其盐可以作为光学异构体如(R)、(S)、外消旋物(RS)等存在。因此，除非另外指出，所述式1的化合物或其药用盐包括所有光学异构体如(R)、(S)、外消旋物(RS)等。

[0042] 此外，式1的化合物或其盐可以根据取代基而以具有双键顺式或反式的几何异构体存在。因此，除非另外指出，所述式1的化合物或其盐包括顺式和反式的几何异构体。

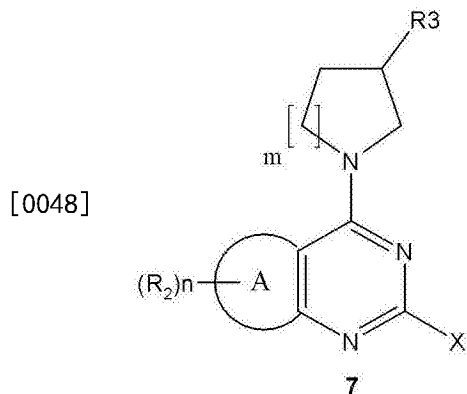
[0043] 此外，式1的化合物或其盐可以作为非对映体存在，并且除非另外指出，它们包括所有非对映体或其混合物。

[0044] 本发明的式1的化合物可以是药用盐的形式。所述盐可以是常规的酸加成盐，例如，衍生自无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、磺酸、氨基磺酸、磷酸或硝酸的盐和衍生自有机酸如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、柠檬酸、马来酸、丙二酸、甲磺酸、酒石酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、2-乙酰氧基苯甲酸(2-acetoxybenzoic acid)、富马酸、甲苯磺酸、草酸或三氟乙酸的盐。所述盐可以通过将游离碱形式的式1的化合物与化学计量量或过量的所需成盐无机酸或有机酸在合适的溶剂或溶剂的各种混合物中反应来制备。

[0045] 式7的化合物

[0046] 本发明提供如下的式7的化合物或其药用盐,其可以用作用于制备式1的化合物的中间体。

[0047] <式7>



[0049] 其中, R_2 、 R_3 、A环、m和n如以上所定义,并且X是卤素。

[0050] 式7的化合物可以与 R_1-NH_2 反应从而制备式1的化合物。

[0051] 用于制备所述新型化合物的方法

[0052] 本发明提供用于制备式1的化合物或其药用盐(其是包含嘧啶环的二环衍生物)的方法。

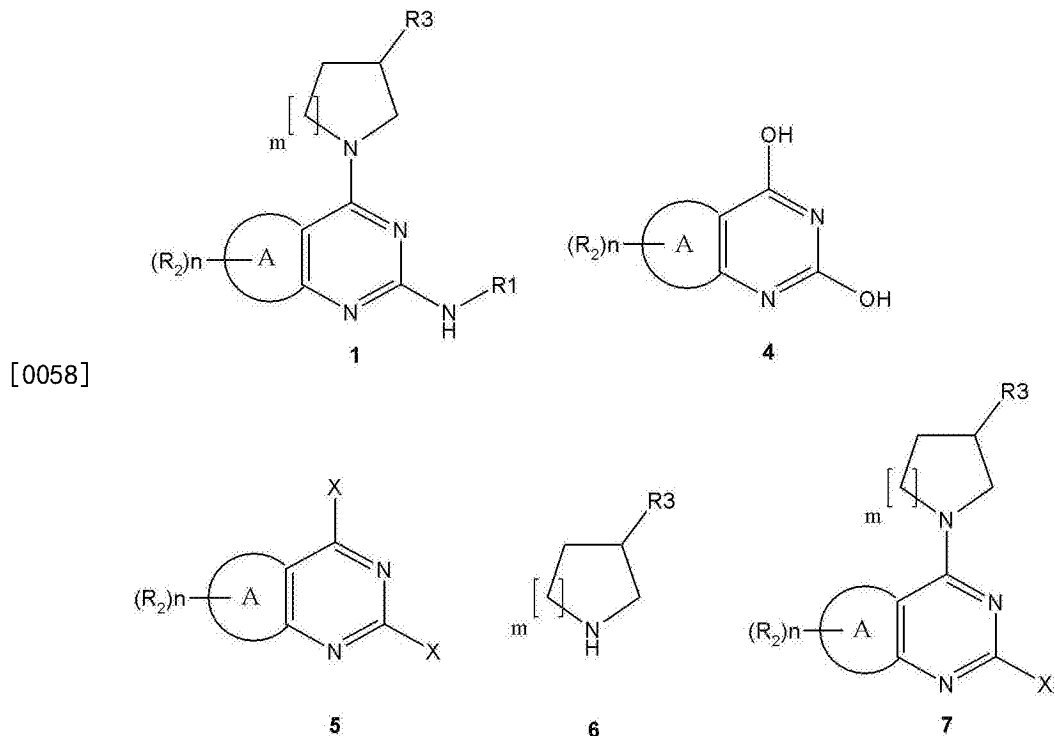
[0053] 用于制备式1的化合物的方法

[0054] 用于制备本发明的式1的化合物或其药用盐的方法可以包括,

[0055] 进行如下的式4的化合物的卤化以制备如下的式5的化合物;

[0056] 将所述式5的化合物与如下的式6的化合物反应以制备如下的式7的化合物;和

[0057] 将式7的化合物与 R_1-NH_2 反应从而制备式1的化合物:



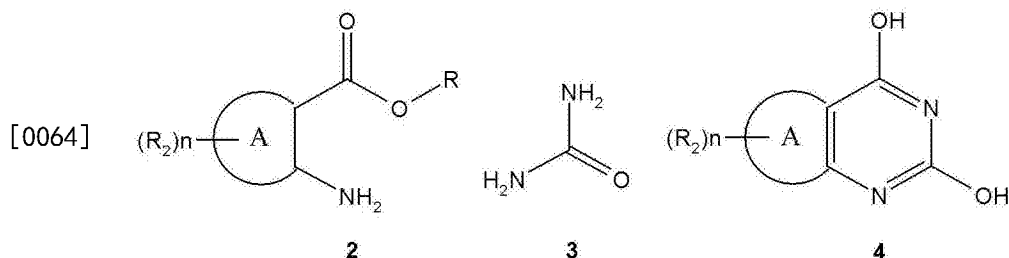
[0059] 其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、环A、m和n如以上所定义,并且X是卤素。

[0060] 式4的化合物的卤化可以通过使用卤化剂如磷酰氯等进行。卤化可以优选地通过在100℃至120℃的温度搅拌过夜进行。而且,为了提高反应速率和/或收率,所述卤化可以在催化量的N,N-二甲基苯胺、N,N-二甲基甲酰胺或二异丙基乙胺等存在下进行。

[0061] 式5的化合物和式6的化合物之间的反应可以在有机溶剂如四氢呋喃、醇、氯仿或N,N-二甲基甲酰胺等下进行。该反应可以在室温或升高的温度(20℃至60℃)的条件下进行。而且,为了提高反应速率和/或收率,该反应可以在碱如三乙胺或二异丙基乙胺等存在下进行。

[0062] 式7的化合物和R₁-NH₂之间的反应可以在有机溶剂如醇、甲苯、1,4-二噁烷、N,N-二甲基甲酰胺等下进行或在不存在溶剂的情况下进行。该反应可以优选地通过在升高的温度(120℃至140℃)的条件下搅拌过夜进行。而且,为了提高反应速率和/或收率,该反应可以在金属催化剂如钯等、配体和碱如碳酸铯等存在下进行,或在微波(300W至600W)下进行。

[0063] 此外,式4的化合物可以通过将如下的式2的化合物和如下的式3的化合物反应来制备。

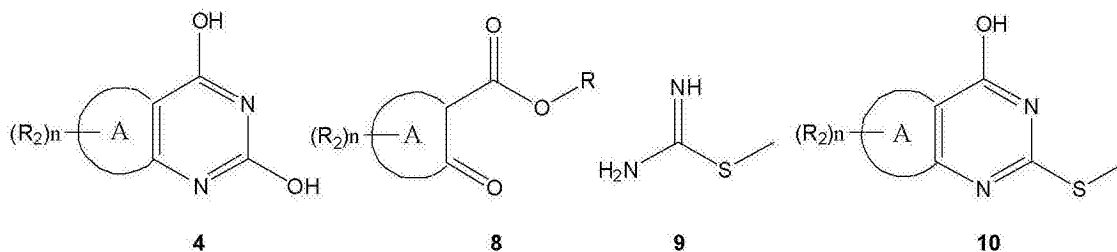


[0065] 其中,R₂、环A和n如以上所定义,并且R是氢或C₁₋₅烷基。

[0066] 式2的化合物和式3的化合物之间的环化可以优选地在150℃至220℃的温度进行。

[0067] 此外,式4的化合物可以通过将如下的式8的化合物与如下的式9的化合物反应以制备如下的式10的化合物,然后将式10的化合物与酸反应来制备。

[0068]



[0069] 其中,R₂、环A和n如以上所定义,并且R是氢或C₁₋₅烷基。

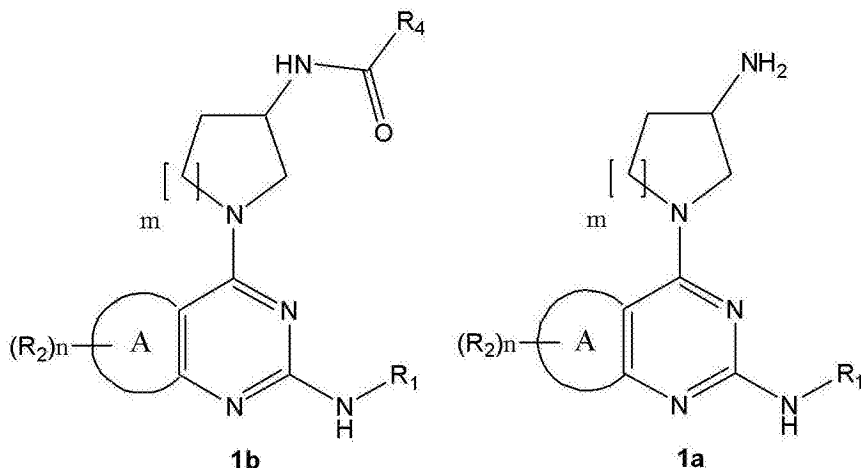
[0070] 式8的化合物和式9的化合物之间的反应可以在碱和溶剂存在下进行。碱可以是碳酸钾、碳酸钠等,而溶剂可以是水性溶剂如水等。而且,该反应可以在室温进行。

[0071] 式10的化合物和酸之间的反应可以通过使用有机或无机酸如乙酸、盐酸等进行。该反应可以优选地在水性溶剂如水中在升高的温度(110℃至120℃)的条件下进行。

[0072] 用于制备式1b的化合物的方法

[0073] 根据本发明的一个实施方案,本发明提供用于制备如下的式1b的化合物或其药用盐的方法,所述方法包括将式1a的化合物与有机酸或酰基卤反应。

[0074]

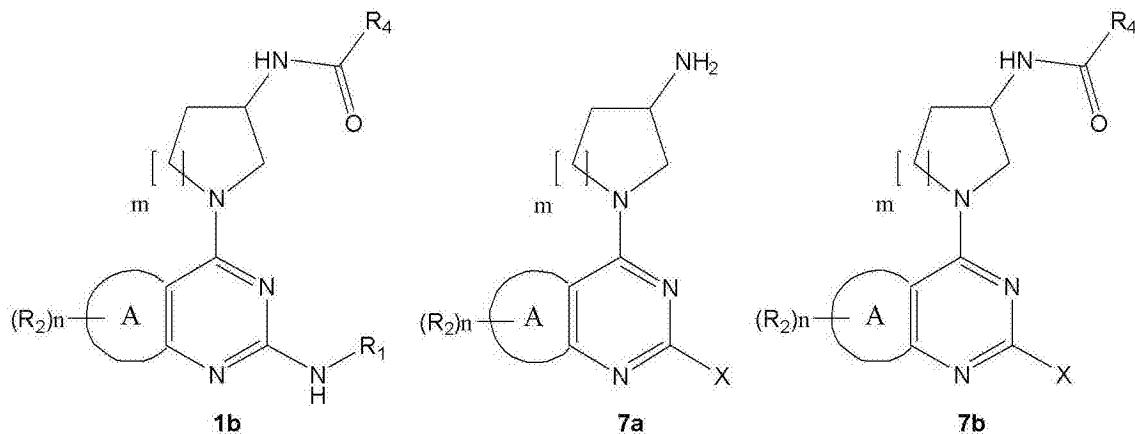
[0075] 其中, R_1 、 R_2 、 R_4 、环A、 m 和 n 如以上所定义。

[0076] 式1a的化合物和有机酸之间的反应可以通过使用接合剂(binding agent)如(苯并三唑-1-基氧基)-三-(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐、 N -(3-二甲基氨基丙基)- N' -乙基碳二亚胺盐酸盐或1-羟基苯并三唑水合物等和碱如二异丙基乙胺或三乙胺等通过酰胺缩合进行。该缩合可以在有机溶剂如二氯甲烷、 N,N -二甲基甲酰胺、 N,N -二甲基乙酰胺等中进行。而且,该缩合可以优选地在室温进行。

[0077] 同时,式1a的化合物和酰基卤之间的反应可以使用有机碱如二异丙基乙胺、三乙胺等或无机碱如氢氧化钠等通过酰胺缩合进行。该缩合可以通过使用有机溶剂如二氯甲烷等或有机溶剂和水的混合溶剂进行。而且,该缩合可以优选地在室温进行。

[0078] 此外,式1b的化合物可以通过将如下的式7a的化合物与有机酸或酰基卤反应以制备式7b的化合物,然后将式7b的化合物与 R_1-NH_2 反应来制备。

[0079]

[0080] 其中, R_1 、 R_2 、 R_4 、环A、X、 m 和 n 如以上所定义。

[0081] 式7a的化合物和有机酸之间的反应可以通过使用接合剂如(苯并三唑-1-基氧基)-三-(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐、 N -(3-二甲基氨基丙基)- N' -乙基碳二亚胺盐酸盐或1-羟基苯并三唑水合物等和碱如二异丙基乙胺、三乙胺等通过酰胺缩合来进行。该缩合可以在有机溶剂如二氯甲烷、 N,N -二甲基甲酰胺、 N,N -二甲基乙酰胺等中进行。此外,该缩合可以优选地在室温进行。

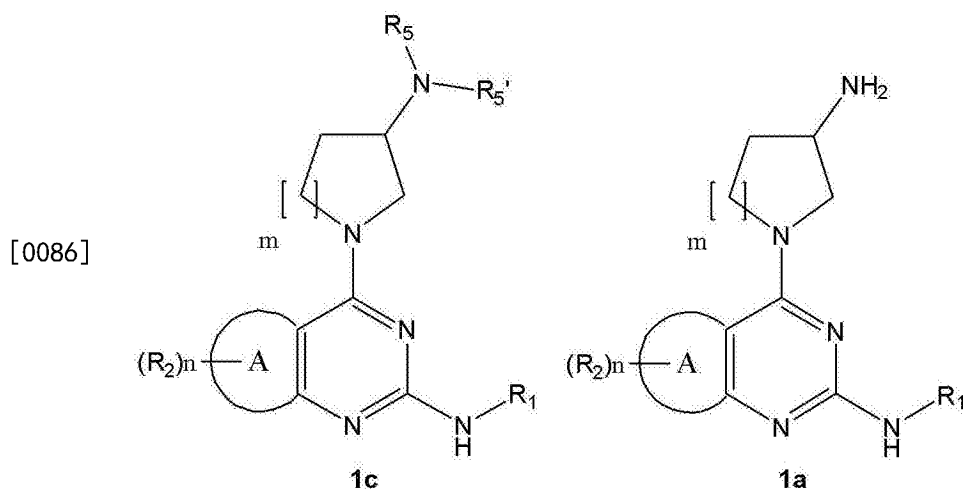
[0082] 同时,式7a的化合物和酰基卤之间的反应可以使用有机碱如二异丙基乙胺、三乙

胺等或无机碱如氢氧化钠等通过酰胺缩合进行。该缩合可以通过使用有机溶剂如二氯甲烷等或有机溶剂和水的混合溶剂进行。而且,该缩合可以优选地在室温进行。

[0083] 式7b的化合物和 R_1-NH_2 之间的反应可以在有机溶剂如醇、甲苯、1,4-二噁烷、N,N-二甲基甲酰胺等中进行或可以在不存在溶剂的情况下进行。该反应可以优选地通过在升高的温度(120°C至140°C)的条件下搅拌过夜进行。而且,为了提高反应速率和/或收率,该反应可以在金属催化剂如钯等、配体和碱如碳酸铯等存在下进行,或在微波(300W至600W)下进行。

[0084] 用于制备式1c的化合物的方法

[0085] 根据本发明的另一个实施方案,本发明提供用于制备式1c的化合物或其药用盐的方法,该方法包括进行式1a的化合物与醛或酮化合物的还原胺化(reductive amination)。

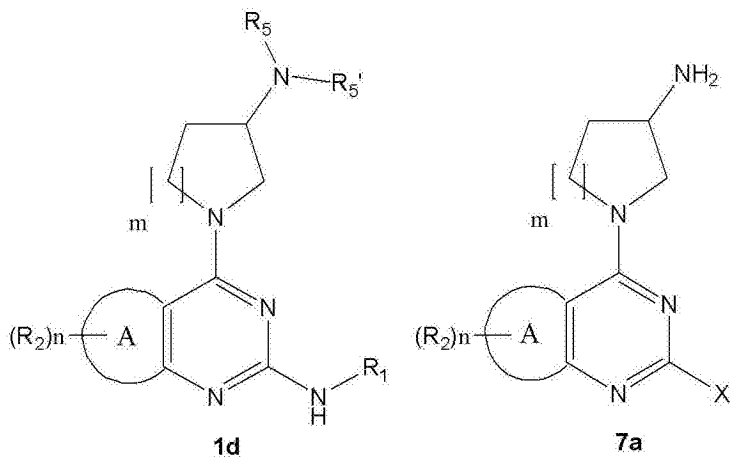


[0087] 其中, R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_5' 、环A、m和n如以上所定义。

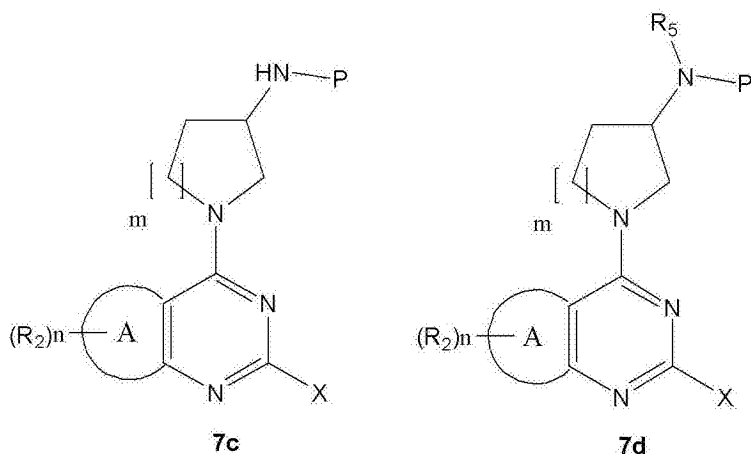
[0088] 该还原胺化可以通过使用还原剂如硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠、氰基硼氢化钠等进行。该还原胺化可以在有机溶剂如醇等中进行,并且可以在室温或在0°C以下的低温进行。而且,为了提高反应速率和/或收率,可以加入乙酸等。

[0089] 用于制备式1d的化合物的方法

[0090] 根据本发明的一个实施方案,式1d的化合物可以通过以下方式制备:将胺保护基(amine-protecting group)引入到式7a的化合物中以制备式7c的化合物;进行式7c的化合物的烷基化以制备式7d的化合物;将式7d的化合物与 R_1-NH_2 反应,接着除去胺保护基。



[0091]



[0092] 其中, R_1 、 R_2 、 R_5 、环A、X、m和n如以上所定义, R_5' 是氢, 并且P是胺保护基。

[0093] 优选的胺保护基是叔丁氧基羰基。

[0094] 将胺保护基引入到式7a的化合物中的反应可以在有机溶剂如二氯甲烷、氯仿、1,4-二噁烷等中进行并且可以在室温或在 0°C 以下进行。而且, 可以加入三乙胺、二异丙基乙胺、4-二甲基氨基吡啶等。

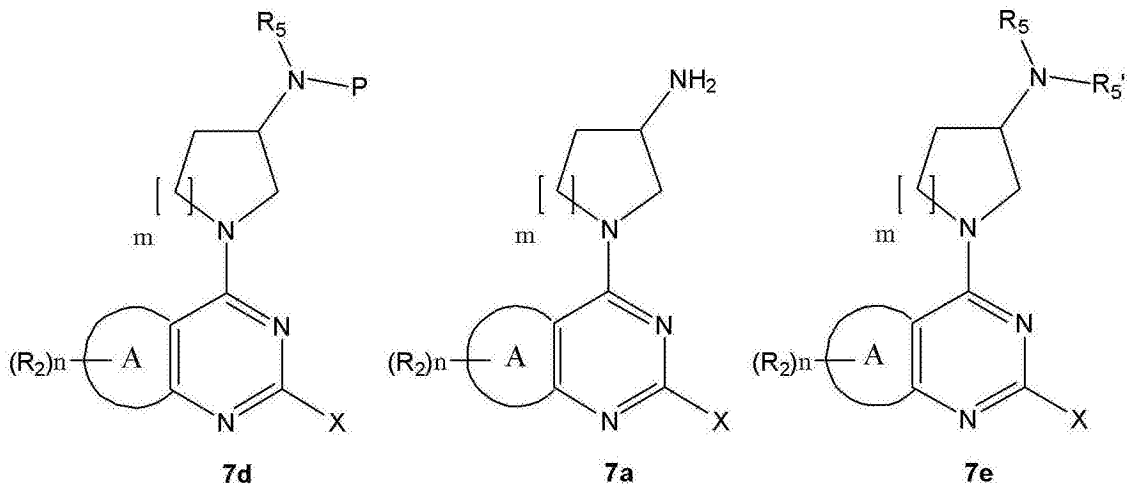
[0095] 式7c的化合物的烷基化可以通过使用烷基卤进行。该烷基化可以通过使用碱如氢氧化钠、叔丁醇钾等在有机溶剂如N,N-二甲基甲酰胺等中进行。该烷基化可以在室温进行。

[0096] 式7d的化合物与 $R_1\text{-NH}_2$ 的反应可以在有机溶剂如醇、甲苯、1,4-二噁烷、N,N-二甲基甲酰胺等中进行或可以在不存在溶剂的情况下进行。该反应可以优选地通过在加温的温度条件(120°C 至 140°C)搅拌过夜进行。而且, 为了提高反应速率和/或收率, 该反应可以在金属催化剂如钯等、配体和碱如碳酸铯等存在下进行, 或在微波(300W至600W)中进行。

[0097] 此外, 用于除去胺保护基的反应可以通过使用无机酸或有机酸如盐酸、三氟乙酸等在有机溶剂如乙酸乙酯、甲醇等中进行, 并且可以优选地在室温或在 0°C 以下进行。

[0098] 此外, 式7d的化合物可以通过以下方式制备: 进行如下的式7a的化合物的还原胺化以制备式7e的化合物; 和将胺保护基引入到式7e的化合物中。

[0099]



[0100] 其中, R_2 、 R_5 、环A、X、m和n如以上所定义, R_5' 是氢, 并且P是胺保护基。

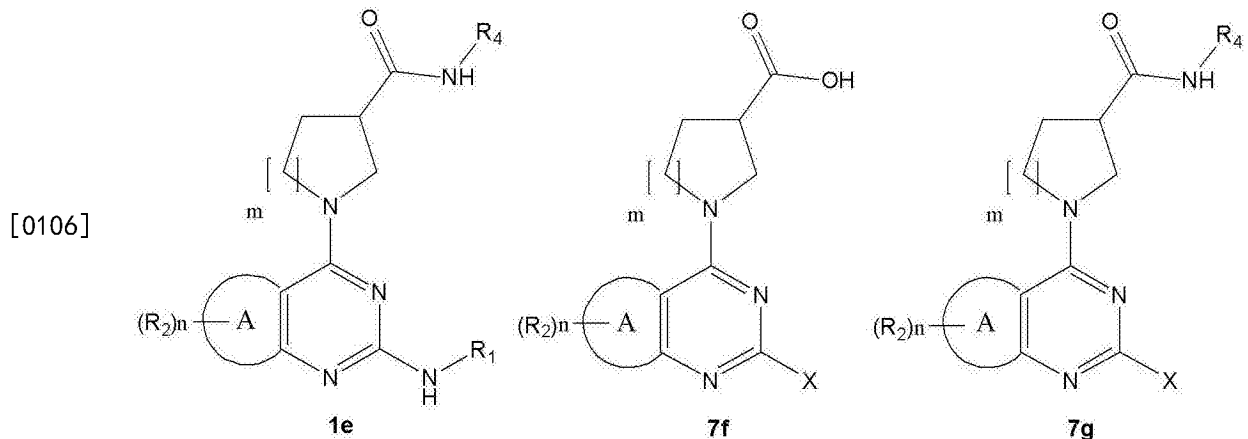
[0101] 优选的胺保护基是叔丁氧基羰基。

[0102] 式7a的化合物的还原胺化可以通过使用还原剂如硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠、氰基硼氢化钠等进行。该还原胺化可以在有机溶剂如醇等中进行, 并且可以在室温或在 0°C 以下进行。而且, 为了提高反应速率和收率, 可以加入乙酸等。

[0103] 将胺保护基引入到式7e的化合物中的反应可以在有机溶剂如二氯甲烷、氯仿、1,4-二噁烷等中进行并且可以在室温或在 0°C 以下进行。此外, 可以加入三乙胺、二异丙基乙胺、4-二甲基氨基吡啶等。

[0104] 用于制备式1e的化合物的方法

[0105] 根据本发明的一个实施方案, 本发明提供用于制备式1e的化合物或其药用盐的方法, 该方法包括将如下的式7f的化合物与有机胺反应以制备如下的式7g的化合物; 和将式7g的化合物与 $R_1\text{-NH}_2$ 反应:



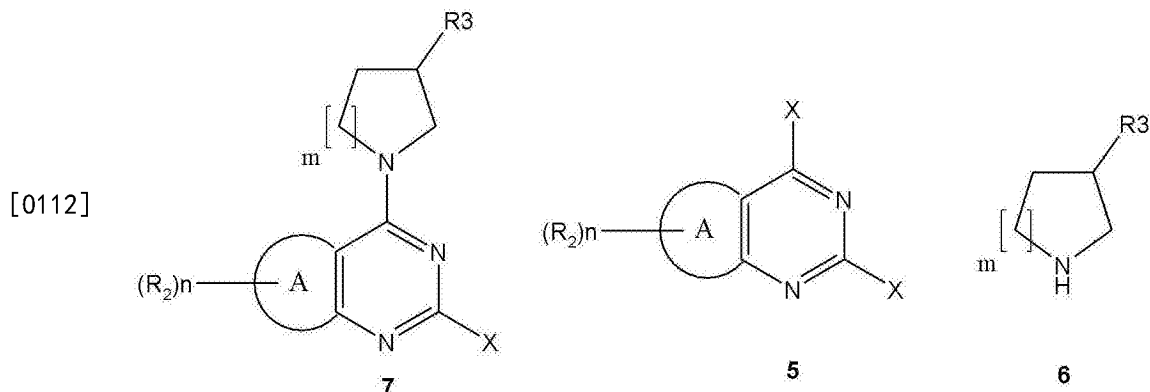
[0107] 其中, R_1 、 R_2 、 R_4 、环A、X、m和n如以上所定义。

[0108] 式7f的化合物与有机胺的反应可以使用接合剂如(苯并三唑-1-基氧基)-三-(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐、1-羟基苯并三唑水合物等和碱如二异丙基乙胺、三乙胺等通过酰胺缩合进行。该缩合可以在有机溶剂如二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺等中进行。而且, 该缩合可以优选地在室温进行。

[0109] 式7g的化合物与 R_1-NH_2 的反应可以在有机溶剂如醇、甲苯、1,4-二噁烷、N,N-二甲基甲酰胺等中进行或可以在不存在溶剂的情况下进行。该反应可以优选地通过在升高的温度(120°C至140°C)的条件下搅拌过夜进行。而且,为了提高反应速率和/或收率,该反应可以在金属催化剂如钯等、配体和碱如碳酸铯等存在下进行,或在微波(300W至600W)下进行。

[0110] 用于制备式7的化合物的方法

[0111] 根据本发明的一个实施方案,式7的化合物可以通过以下方式制备:将如下的式5的化合物与式6的化合物反应从而制备式7的化合物:



[0113] 其中, R_2 、 R_3 、环A、m和n如以上所定义,并且X是卤素。

[0114] 式5的化合物和式6的化合物之间的反应可以在有机溶剂如四氢呋喃、醇、氯仿或N,N-二甲基甲酰胺等中进行。此外,该反应可以在室温或升高的温度(20°C至60°C)进行。而且,为了提高反应速率和/或收率,该反应可以在碱如三乙胺或二异丙基乙胺等存在下进行。

[0115] 包含所述新型化合物的药物组合物

[0116] 本发明提供用于预防或治疗胃肠蠕动功能障碍的药物组合物,该药物组合物包含治疗有效量的式1的化合物或其药用盐及药用载体。

[0117] 该胃肠蠕动功能障碍包括,例如,胃肠疾病如胃食管回流病(GERD)、便秘、肠易激综合征(IBS)、消化不良、术后肠梗阻、胃排空延迟、胃轻瘫、假性肠梗阻、药物诱发的延迟转运、糖尿病性胃张力缺乏(糖尿病性胃无力症,diabetic gastric atony)等。便秘包括慢性便秘、慢性特发性便秘(CIO)、阿片样物质诱发的便秘(OIC)等。而且,消化不良包括非溃疡性消化不良(non-ulcerative dyspepsia)和功能性消化不良(functional dyspepsia)。

[0118] 药物组合物可以包含药用载体如通常使用的稀释剂、崩解剂、增甜剂、润滑剂、调味剂等。药物组合物并且可以根据常规方法被制备为口服剂型如片剂、胶囊、粉剂、粒剂和混悬剂、乳剂或糖浆;或肠胃外剂型如注射剂。剂型可以被制备成各种形式,例如,用于单次给药的剂型或用于多次给药的剂型。

[0119] 本发明的药物组合物可以包含稀释剂(如乳糖、玉米淀粉等)、润滑剂(如硬脂酸镁等)、乳化剂、悬浮剂、稳定剂、等张剂等。如果需要,组合物还包含增甜剂和/或调味剂。

[0120] 本发明的药物组合物可以经口或肠胃外地给药,包括静脉内、腹膜内、皮下、直肠和局部给药途径。因此,本发明的组合物可以被制成各种剂型如片剂、胶囊、水溶液或混悬剂等。在用于口服给药的片剂的情况中,通常使用载体如乳糖、玉米淀粉等和润滑剂如硬脂酸镁。在用于口服给药的胶囊的情况中,乳糖和/或干燥的玉米淀粉可以作为稀释剂。当需

要水悬浮液用于口服给药时,活性成分可以与乳化剂和/或悬浮剂组合。如果需要,可以加入某些增甜剂和/或调味剂。对于肌肉内、腹膜内、皮下和静脉内给药,通常制备活性成分的无菌溶液,并且应当对溶液的pH进行适当的调节和缓冲。对于静脉内给药,应当控制溶质的总浓度以使制剂是等张的。本发明的组合物可以是包含药用载体(如pH 7.4的盐水)的水溶液的形式。溶液可以通过局部推注引入到患者肌肉内的血流中。

[0121] 式1的化合物或其药用盐可以以范围为每天约0.001mg/kg至约10mg/kg的治疗有效量施用至受试患者。当然,该剂量可以根据患者的年龄、体重、易感性和症状或化合物的活性而变化。

[0122] 此外,本发明提供式1的化合物或其药用盐用于制备药物的用途,该药物用于预防或治疗胃肠蠕动功能障碍,例如,胃食管回流病(GERD)、便秘、肠易激综合征(IBS)、消化不良、术后肠梗阻、胃排空延迟、胃轻瘫、假性肠梗阻、药物诱发的延迟转运或糖尿病性胃张力缺乏。

[0123] 用于预防或治疗胃肠蠕动障碍的方法

[0124] 此外,本发明提供用于预防或治疗胃肠蠕动功能障碍,例如,胃食管回流病(GERD)、便秘、肠易激综合征(IBS)、消化不良、术后肠梗阻、胃排空延迟、胃轻瘫、假性肠梗阻、药物诱发的延迟转运或糖尿病性胃张力缺乏的方法,该方法包括将包含式1的化合物或其药用盐作为活性成分的组合物施用至需要其的受试者。

[0125] 本发明的用于预防或治疗的组合物包括在本说明书中公开的药物组合物。

[0126] 此外,需要该预防或治疗方法的受试者包括哺乳动物,尤其是人。

[0127] 有益效果

[0128] 根据本发明的化合物,即,包含嘧啶环的二环衍生物或其药用盐充当5-HT₄受体激动剂,并且因此可以有用地应用于预防或治疗胃肠疾病如胃肠蠕动功能障碍,例如,胃食管回流病(GERD)、便秘、肠易激综合征(IBS)、消化不良、术后肠梗阻、胃排空延迟、胃轻瘫、假性肠梗阻、药物诱发的延迟转运、糖尿病性胃张力缺乏等。

具体实施方式

[0129] 下文中,将经由参考例、实施例和实验例来更具体地解释本发明。然而,这样的参考例、实施例和实验例仅是例示本发明,而不是意在将本发明限于此。

[0130] 在参考例和实施例中制备的化合物的核磁共振(NMR)谱分析在Bruker 400MHz分光仪上进行,化学位移以ppm为单位进行分析,柱色谱法在硅胶(Merck, 70-230筛目)上进行(W.C.Still, J.Org.Chem., 43, 2923, 1978)。而且,各实施例中的起始物料根据文献合成自己知的化合物,或获自Sigma Aldrich。

[0131] 参考例

[0132] 参考例1:(S)-{1-(2-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基}氨基甲酸叔丁酯

[0133] 将(3S)-(-)-3-(叔丁氧基羰基氨基)吡咯烷(1.08g, 5.79mmol)加入到2,4-二氯-6,7-二甲氧基喹唑啉(1g, 3.86mmol)在乙醇(15mL)中的混合溶液中,然后将反应混合物在室温搅拌过夜。将溶剂在减压下浓缩,并将所得的残余物用硅胶柱色谱法(正己烷/乙酸乙酯=1/1)纯化,得到标题化合物(970mg),为浅黄色固体。

[0134] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 7.37(s, 1H), 7.14(s, 1H), 4.76(m, 1H), 4.38(m, 1H), 4.19(m, 1H), 4.07(m, 1H), 3.97(s, 3H), 3.96(s, 3H), 3.80(m, 1H), 2.29(m, 1H), 2.05(m, 1H), 1.45(s, 9H)

[0135] 参考例2:(S)-1-(2-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)-N-甲基吡咯烷-3-胺

[0136] 将(3S)-(-)-3-(甲基氨基)吡咯烷(580mg, 5.79mmol)加入到2,4-二氯-6,7-二甲氧基喹唑啉(1g, 3.86mmol)在乙醇(15mL)中的混合溶液中,然后将反应混合物在室温搅拌过夜。将溶剂在减压下浓缩,并将所得的残余物用硅胶柱色谱法(正己烷/乙酸乙酯=1/1)纯化,得到标题化合物(950mg),为浅黄色固体。

[0137] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 7.48(s, 1H), 6.93(s, 1H), 4.11(m, 2H), 3.99(m, 1H), 3.93(s, 3H), 3.92(s, 3H), 3.75(m, 1H), 3.40(m, 1H), 2.46(s, 3H), 2.28(m, 1H), 1.99(m, 1H)

[0138] 参考例3:(S)-1-(2-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)-N-乙基吡咯烷-3-胺

[0139] 将(3S)-(-)-3-(乙基氨基)吡咯烷(580mg, 5.79mmol)加入到2,4-二氯-6,7-二甲氧基喹唑啉(1g, 3.86mmol)在乙醇(15mL)中的混合溶液中,然后将反应混合物在室温搅拌过夜。将溶剂在减压下浓缩,并将所得的残余物用硅胶柱色谱法(正己烷/乙酸乙酯=1/1)纯化,得到标题化合物(980mg),为浅黄色固体。

[0140] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 7.48(s, 1H), 6.92(s, 1H), 4.13(m, 2H), 3.93(m, 1H), 3.93(s, 3H), 3.92(s, 3H), 3.70(m, 1H), 3.48(m, 1H), 2.76(m, 2H), 2.30(m, 1H), 1.95(m, 1H), 1.17(t, 3H)

[0141] 参考例4:(S)-N-{1-(2-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基}乙酰胺

[0142] 将(3S)-(-)-3-乙酰胺基吡咯烷(742mg, 5.79mmol)加入到2,4-二氯-6,7-二甲氧基喹唑啉(1g, 3.86mmol)在乙醇(15mL)中的混合溶液中,然后将反应混合物在室温搅拌过夜。将溶剂在减压下浓缩,并将所得的残余物用硅胶柱色谱法(正己烷/乙酸乙酯=1/1)纯化,得到标题化合物(940mg),为浅黄色固体。

[0143] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.17(d, 1H), 7.50(s, 1H), 7.11(s, 1H), 4.35(m, 1H), 4.11(m, 1H), 4.07(m, 2H), 3.98(s, 3H), 3.90(s, 3H), 3.70(m, 1H), 2.18(m, 1H), 2.11(m, 1H), 1.81(s, 3H)

[0144] 参考例5:(R)-N-{1-(2-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基}乙酰胺

[0145] <步骤1>(R)-1-(2-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)哌啶-3-胺

[0146] 将(R)-3-氨基哌啶二盐酸盐(1g, 5.79mmol)和N,N-二甲基异丙基胺(2.7mL, 15.44mmol)加入到2,4-二氯-6,7-二甲氧基喹唑啉(1g, 3.86mmol)在乙醇(15mL)中的混合溶液中,然后将反应混合物在室温搅拌过夜。将溶剂在减压下浓缩,并将所得的残余物用硅胶柱色谱法(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化,得到标题化合物(1.1g),为浅黄色固体。

[0147] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO) δ 7.22(s, 1H), 7.12(s, 1H), 4.21(m, 1H), 4.00(m, 1H), 3.98(s, 6H), 3.62(m, 3H), 2.21(m, 1H), 1.98(m, 1H), 1.82(m, 2H)

[0148] <步骤2>(R)-N-{1-(2-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基}乙酰胺

[0149] 将乙酰氯(121 μL , 1.70mmol)和三乙胺(544 μL , 3.86mmol)加入到步骤1中制备的(R)-1-(2-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)哌啶-3-胺(500mg, 1.55mmol)和二氯甲烷(10ml)的混合溶液中,然后将其在室温搅拌过夜。将溶剂在减压下浓缩,并将所得的残余物用硅胶柱色谱法(正己烷/乙酸乙酯=1/1)纯化,得到标题化合物(450mg),为浅黄色固体。

[0150] 参考例6:(S)-N-{1-(2-氯-6-甲氧基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基}乙酰胺

[0151] <步骤1>6-甲氧基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

[0152] 将尿素(5.4g,89.7mmol)加入至2-氨基-5-甲氧基苯甲酸(5g,29.9mmol),然后将反应混合物在200°C搅拌1小时,冷却至室温并搅拌1小时。将水(30ml)加入到反应混合物中,并将反应混合物在室温搅拌1小时。将所得的沉淀过滤并在真空中干燥,得到标题化合物(4.8g),为浅黄色固体。

[0153] <步骤2>2,4-二氯-6-甲氧基喹唑啉

[0154] 将N,N-二甲胺(6.3mL,50mmol)加入到在步骤1中制备的6-甲氧基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(4.8g,25.0mmol)在磷酸氯(50mL)中的混合溶液中,然后将其在110°C搅拌过夜。冷却至室温后,将反应混合物加入到冰水中然后用氢氧化钠碱化至pH 9。将水层用乙酸乙酯萃取,并将有机层用无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将所得的残余物用硅胶柱色谱法(正己烷/乙酸乙酯=5/1)纯化,得到标题化合物(3.6g),为黄色固体。

[0155] <步骤3>(S)-N-{1-(2-氯-6-甲氧基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基}乙酰胺

[0156] 将(3S)-(-)-3-乙酰胺基吡咯烷(419mg,3.27mmol)加入到在步骤2中制备的2,4-二氯-6-甲氧基喹唑啉(500mg,2.18mmol)在乙醇(10mL)中的反应溶液中,然后将反应混合物在室温搅拌过夜。将溶剂在减压下浓缩,并将所得的残余物用硅胶柱色谱法(正己烷/乙酸乙酯=1/1)纯化,得到标题化合物(360mg),为黄色固体。

[0157] 参考例7:(S)-1-(2-氯-6-甲氧基喹唑啉-4-基)-N-甲基吡咯烷-3-胺

[0158] 将(3S)-(-)-3-(甲基氨基)吡咯烷(327mg,3.27mmol)加入到在参考例6的步骤2中制备的2,4-二氯-6-甲氧基喹唑啉(500mg,2.18mmol)在乙醇(10mL)中的混合溶液中,然后将反应混合物在室温搅拌过夜。将溶剂在减压下浓缩,并将所得的残余物用硅胶柱色谱法(正己烷/乙酸乙酯=1/1)纯化,得到标题化合物(400mg),为浅黄色固体。

[0159] 参考例8:(S)-1-(2-氯-6-甲氧基喹唑啉-4-基)-N-乙基吡咯烷-3-胺

[0160] 将(3S)-(-)-3-(乙基氨基)吡咯烷(373mg,3.27mmol)加入到在参考例6的步骤2中制备的2,4-二氯-6-甲氧基喹唑啉(500mg,2.18mmol)在乙醇(10mL)中的混合溶液中,然后将反应混合物在室温搅拌过夜。将溶剂在减压下浓缩,并将所得的残余物用硅胶柱色谱法(正己烷/乙酸乙酯=1/1)纯化,得到标题化合物(420mg),为浅黄色固体。

[0161] 参考例9:(R)-N-{1-(2-氯-6-甲氧基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基}乙酰胺

[0162] <步骤1>(R)-1-(2-氯-6-甲氧基喹唑啉-4-基)哌啶-3-胺

[0163] 将(R)-3-氨基哌啶二盐酸盐(567mg,3.27mmol)和N,N-二甲基异丙基胺(570μL,3.27mmol)加入到在参考例6的步骤2中制备的2,4-二氯-6-甲氧基喹唑啉(500mg,2.18mmol)在乙醇(10mL)中的混合溶液中,然后将反应混合物在室温搅拌过夜。将溶剂在减压下浓缩,并将所得的残余物用硅胶柱色谱法(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化,得到标题化合物(420mg),为浅黄色固体。

[0164] <步骤2>(R)-N-{1-(2-氯-6-甲氧基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基}乙酰胺

[0165] 将乙酰氯(101μL,1.43mmol)和三乙胺(602μL,4.29mmol)加入到在步骤1中制备的(R)-1-(2-氯-6-甲氧基喹唑啉-4-基)哌啶-3-胺(420mg,1.43mmol)在二氯甲烷(10mL)中的混合溶液中,然后将其在室温搅拌过夜。将溶剂在减压下浓缩,并将所得的残余物用硅胶柱色谱法(正己烷/乙酸乙酯=1/1)纯化,得到标题化合物(400mg),为浅黄色固体。

[0166] 参考例10:(S)-1-{2-氯-7-(三氟甲基)喹唑啉-4-基}-N-甲基吡咯烷-3-胺

[0167] <步骤1>7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

[0168] 将尿素(4.4g,73.1mmol)加入至2-氨基-4-(三氟甲基)苯甲酸(5g,24.4mmol),然后将反应混合物在200°C搅拌1小时。冷却至室温后,将反应混合物搅拌1小时。向其中加入水(100ml),并将反应混合物在室温搅拌1小时。将所得的沉淀过滤并在真空中干燥,得到标题化合物(5g),为浅绿色固体。

[0169] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 11.58(s,1H),11.41(s,1H),8.08(d,1H),7.48(d,1H),7.45(s,1H)

[0170] <步骤2>2,4-二氯-7-(三氟甲基)喹唑啉

[0171] 将在步骤1中制备的7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(5g,21.7mmol)加入到磷酰氯(30mL)中,然后将其在110°C搅拌过夜。冷却至室温后,将反应混合物加入到冰水中,然后用氢氧化钠碱化至pH 9。将水层用乙酸乙酯萃取,并将有机层用无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将所得的残余物用硅胶柱色谱法(正己烷/乙酸乙酯=5/1)纯化,得到标题化合物(4.5g),为黄色固体。

[0172] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.42(d,1H),8.32(s,1H),7.92(d,1H)

[0173] <步骤3>(S)-1-(2-氯-7-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)-N-甲基吡咯烷-3-胺

[0174] 将(S)-(-)-3-(甲基氨基)吡咯烷(563mg,5.62mmol)加入到在步骤2中制备的2,4-二氯-7-(三氟甲基)喹唑啉(1g,3.74mmol)在乙醇(15mL)中的混合溶液中,然后将反应混合物在室温搅拌过夜。将溶剂在减压下浓缩,并将所得的残余物用硅胶柱色谱法(正己烷/乙酸乙酯=1/1)纯化,得到标题化合物(560mg),为黄色固体。

[0175] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.51(d,1H),7.89(s,1H),7.69(d,1H),4.17(m,3H),3.90(m,1H),3.52(m,1H),2.51(s,3H),2.35(m,1H),2.09(m,1H)

[0176] 参考例11:(S)-1-{2-氯-7-(三氟甲基)喹唑啉-4-基}-N-乙基吡咯烷-3-胺

[0177] 将(S)-(-)-3-(乙基氨基)吡咯烷(642mg,5.62mmol)加入到2,4-二氯-7-(三氟甲基)喹唑啉(1g,3.74mmol)在乙醇(15mL)中的混合溶液中,然后将反应混合物在室温搅拌过夜。将溶剂在减压下浓缩,并将所得的残余物用硅胶柱色谱法(正己烷/乙酸乙酯=1/1)纯化,得到标题化合物(680mg),为黄色固体。

[0178] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.50(m,1H),7.88(m,1H),7.69(m,1H),4.16(m,3H),3.83(m,1H),3.59(m,1H),2.32(m,2H),2.32(m,1H),2.04(m,1H),1.19(t,3H)

[0179] 参考例12:(S)-N-[1-{2-氯-7-(三氟甲基)喹唑啉-4-基}吡咯烷-3-基]乙酰胺

[0180] 将(S)-(-)-3-乙酰胺基吡咯烷(720mg,5.62mmol)加入到2,4-二氯-7-(三氟甲基)喹唑啉(1g,3.74mmol)在乙醇(15mL)中的混合溶液中,然后将反应混合物在室温搅拌过夜。将溶剂在减压下浓缩,并将所得的残余物用硅胶柱色谱法(正己烷/乙酸乙酯=1/1)纯化,得到标题化合物(600mg),为黄色固体。

[0181] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.48(m,1H),7.88(m,1H),7.69(m,1H),4.51(m,1H),4.22~4.09(m,3H),3.88(m,1H),2.30(m,1H),2.11(m,1H),1.95(s,3H)

[0182] 参考例13.(S)-1-(2-氯喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

[0183] <步骤1>喹唑啉-2,4-二醇

[0184] 将2-氨基苯甲酸(3g,21.5mmol)和尿素(3.9g,64.5mmol)的混合物在200°C搅拌2

小时。将反应溶液冷却后,向其中加入水并将反应溶液搅拌1小时。将所得的黄色固体过滤,用水洗涤并在真空中干燥,得到标题化合物(2.5g)。在不进行进一步纯化的情况下将该化合物用于随后的反应。

[0185] <步骤2>2,4-二氯喹唑啉

[0186] 将在步骤1中制备的喹唑啉-2,4-二醇(2.3g,14.2mmol)和磷酰氯(10ml)的混合物在回流下搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温后,将反应混合物加入到冰水中,然后用氢氧化钠碱化至pH 7-8。将所得的黄色沉淀过滤,用水洗涤并在真空中干燥,得到标题化合物(2.5g)。

[0187] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.28(d,1H),8.05-8.00(m,2H),7.80-7.70(m,1H)

[0188] <步骤3>(S)-1-(2-氯喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

[0189] 将3-((S)-叔丁氧基羰基氨基)吡咯烷(3.37g,18.1mmol)加入到在步骤2中制备的2,4-二氯喹唑啉(3g,15.1mmol)和二异丙基乙胺(3.15ml,18.1mmol)的乙醇/氯仿(40/40ml)溶液中,然后将其在室温搅拌1小时。将反应混合物浓缩,稀释在氯仿中,然后用水洗涤,用无水硫酸钠干燥并浓缩。将所得的残余物用硅胶柱色谱法(正己烷/乙酸乙酯=1/1)纯化,得到标题化合物(3.51g),为白色固体。

[0190] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.09(d,1H),7.77(d,1H),7.71(t,1H),7.40(t,1H),4.70(m,1H),4.39(m,1H),4.22(m,1H),4.10-4.02(m,2H),3.86(m,1H),2.30(m,1H),2.04(m,1H),1.45(s,9H)

[0191] 参考例14.(S)-1-(2-氯喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基(丙基)氨基甲酸叔丁酯

[0192] 在0°C将氢化钠(15.5mg,0.39mmol,60重量%)加入到在参考例13中制备的(S)-1-(2-氯喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(90mg,0.26mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(1.5ml)溶液中,并将其搅拌30分钟。将1-溴丙烷(28 μ l,0.31mmol)加入到反应溶液中,然后将其在室温搅拌过夜。加入水以终止反应,并用乙酸乙酯萃取。将萃取物用无水硫酸镁干燥并在减压下浓缩。所得的残余物用硅胶柱色谱法(正己烷/乙酸乙酯=2/1)纯化,得到标题化合物(57.7mg),为无色油状物。

[0193] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.09(d,1H),7.56(d,1H),7.70(t,1H),7.39(t,1H),4.60(m,1H),4.12(m,2H),3.93(m,2H),3.21(m,1H),3.10(m,1H),2.22(m,2H),1.70(m,2H),1.48(s,9H),0.91(t,3H)

[0194] 参考例15.(S)-丁基{1-(2-氯喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基}氨基甲酸叔丁酯

[0195] 以与参考例14相同的方式,通过使用在参考例13中制备的(S)-1-(2-氯喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯和1-溴丁烷制备标题化合物,为无色油状物。

[0196] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.09(d,1H),7.75(d,1H),7.69(t,1H),7.39(t,1H),4.59(m,1H),4.09(m,2H),3.91(m,2H),3.25(m,1H),3.11(m,1H),2.22(m,2H),1.57(m,2H),1.48(s,9H),1.30(m,2H),0.92(t,3H);(收率:50%)

[0197] 参考例16.(S)-1-(2-氯喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基(戊基)氨基甲酸叔丁酯

[0198] 以与参考例14相同的方式,通过使用在参考例13中制备的(S)-1-(2-氯喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯和1-溴戊烷制备标题化合物,为无色油状物。

[0199] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.08(d,1H),7.74(d,1H),7.67(m,1H),7.39(t,1H),4.60(m,1H),4.09(t,2H),3.97-3.86(m,2H),3.23(m,1H),3.10(m,1H),2.22(m,2H),1.59(m,

1H), 1.48(m, 9H+1H), 1.32(m, 4H), 0.91(t, 3H); (收率: 56%)

[0200] 参考例17. (S)-1-(2-氯喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基(己基)氨基甲酸叔丁酯

[0201] 以与参考例14相同的方式, 通过使用在参考例13中制备的(S)-1-(2-氯喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯和1-碘己烷制备标题化合物, 为无色油状物。

[0202] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.09(d, 1H), 7.74(d, 1H), 7.67(t, 1H), 7.38(t, 1H), 4.60(m, 1H), 4.11(m, 2H), 3.90(m, 2H), 3.23(m, 1H), 3.11(m, 1H), 2.22(m, 2H), 1.59(m, 2H), 1.48(s, 9H), 1.30(m, 6H), 0.89(t, 3H); (收率: 66%)

[0203] 参考例18. 2,4-二氯-8-甲氧基喹唑啉

[0204] <步骤1>8-甲氧基喹唑啉-2,4-二醇

[0205] 将2-氨基-3-甲氧基苯甲酸(5g, 29.9mmol)和尿素(8.98g, 149.5mmol)的混合物在220°C搅拌4小时。将反应溶液冷却后, 向其中加入水并将反应溶液搅拌1小时。将所得的黄色固体过滤, 用水洗涤并在真空中干燥, 得到标题化合物(5.5g)。在不进行进一步纯化的情况下将该化合物用于随后的反应。

[0206] <步骤2>2,4-二氯-8-甲氧基喹唑啉

[0207] 将在步骤1中制备的8-甲氧基喹唑啉-2,4-二醇(5.5g, 28.6mmol)和磷酰氯(25ml)的混合物在回流下搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温后, 将反应混合物加入到冰水中, 然后用氢氧化钠碱化至pH 7-8。将水层用二氯甲烷萃取, 并将有机层用无水硫酸镁干燥并在减压下浓缩。将所得的残余物用硅胶柱色谱法(正己烷/乙酸乙酯=5/1)纯化, 得到标题化合物(2.1g), 为白色固体。

[0208] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.83(d, 1H), 7.65(t, 1H), 7.34(d, 1H), 4.09(s, 3H)

[0209] 参考例19. (S)-N-{1-(2-氯-8-甲氧基喹唑啉-4-基)-吡咯烷-3-基}乙酰胺

[0210] 将二异丙基乙胺(0.23ml, 1.31mmol)加入到在参考例18中制备的2,4-二氯-8-甲氧基喹唑啉(300mg, 1.31mmol)和(S)-3-乙酰胺基吡咯烷(201mg, 1.57mmol)的乙醇/氯仿(10/10ml)溶液中, 然后将其在室温搅拌过夜。将反应溶液在减压下浓缩, 用二氯甲烷稀释, 用水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 并在减压下浓缩。将所得的残余物用硅胶柱色谱法(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化, 得到标题化合物(357.5mg), 为黄色油状物。

[0211] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.65(d, 1H), 7.06(d, 1H), 6.65(s, 1H), 4.68(brs, 1H), 4.14-3.91(m, 3H+5H), 2.30(m, 1H), 2.17(m, 1H), 1.98(s, 3H)

[0212] 参考例20. (S)-{1-(2-氯-8-甲氧基喹唑啉-4-基)-吡咯烷-3-基}乙胺

[0213] 以与参考例19相同的方式, 通过使用在参考例18中制备的2,4-二氯-8-甲氧基喹唑啉和(3S)-(-)-3-(乙基氨基)吡咯烷制备标题化合物, 为黄色油状物。

[0214] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.69(m, 1H), 7.29-7.23(m, 1H), 7.09(m, 1H), 4.13(m, 2H), 3.97(m, 3H+1H), 3.74(m, 1H), 3.50(m, 1H), 2.73(m, 2H), 2.20(m, 1H), 1.92(m, 1H), 1.13(m, 3H); (收率: 98%)

[0215] 参考例21. (R)-N-{1-(2-氯-8-甲氧基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基}乙酰胺

[0216] 将(R)-(-)-3-氨基哌啶二盐酸盐(249mg, 1.44mmol)加入到在参考例18中制备的2,4-二氯-8-甲氧基喹唑啉(300mg, 1.31mmol)和二异丙基乙胺(0.68ml, 4.23mmol)的乙醇/氯仿(10/10ml)溶液中, 然后将其在室温搅拌过夜。将反应溶液在减压下浓缩, 用二氯甲烷稀释, 用水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 并在减压下浓缩。将所得的残余物溶解在二氯甲烷

(10ml)中。在0°C向其中加入三乙胺(0.33ml, 2.39mmol)和乙酰氯(0.13ml, 1.75mmol), 并将其在室温搅拌过夜。将反应溶液在减压下浓缩, 用二氯甲烷稀释, 用水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 并在减压下浓缩。将所得的残余物用硅胶柱色谱法(二氯甲烷/甲醇=100/1)纯化, 得到标题化合物(400mg), 为白色固体。

[0217] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.51(d, 1H), 7.41(m, 1H), 7.11(d, 1H), 6.73(s, 1H), 4.17(m, 1H), 4.03(s, 3H), 3.87-3.79(m, 4H), 2.02(s, 3H), 1.93(m, 2H), 1.74(m, 1H), 1.71(m, 1H)

[0218] 参考例22.2, 4-二氯-5-甲基喹啉

[0219] 将2-氨基-6-甲基苯甲酸(5g, 33.1mmol)和尿素(9.93g, 165mmol)的混合物在150°C搅拌6小时。在100°C向其中加入水并将其在室温搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温后, 将过滤的固体溶解在0.2N氢氧化钠水溶液(100ml)中。将反应混合物在回流搅拌4小时并在室温搅拌1天。向其中加入浓盐酸水溶液以中和至pH 7, 并将所得的固体过滤并在真空中干燥, 得到标题化合物(3g), 为白色固体。

[0220] 将制备的白色固体(3g, 17.0mmol)、N,N-二甲基苯胺(4.3ml, 34.1mmol)和磷酰氯(12ml)的混合物在回流下搅拌4小时。将反应混合物冷却至室温后, 将其加入到冰水中并将水层用二氯甲烷萃取。将有机层用无水硫酸镁干燥并在减压下浓缩。将所得的残余物用硅胶柱色谱法(正己烷/乙酸乙酯=50/1)纯化, 得到标题化合物(2g), 为黄色固体。

[0221] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.88(d, 1H), 7.83(m, 1H), 7.50(d, 1H), 3.03(s, 3H)

[0222] 参考例23. (S)-N-{1-(2-氯-5-甲基喹啉-4-基)-吡咯烷-3-基}乙酰胺

[0223] 以与参考例13相同的方式, 通过使用在参考例22中制备的2, 4-二氯-5-甲基喹啉和(S)-3-乙酰胺基吡咯烷制备标题化合物, 为白色固体。

[0224] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.53(m, 1H), 7.43(d, 1H), 7.26(m, 1H), 6.03(m, 1H), 4.51(m, 1H), 3.95(m, 2H), 3.78(m, 1H), 3.59(m, 1H), 2.63(s, 3H), 2.29(m, 1H), 1.92(m, 4H); (收率: 59%)

[0225] 参考例24. (S)-1-(2-氯-5-甲基喹啉-4-基)-N-乙基吡咯烷-3-胺

[0226] 以与参考例13相同的方式, 通过使用在参考例22中制备的2, 4-二氯-5-甲基喹啉和(3S)-(-)-3-(乙基氨基)吡咯烷制备标题化合物, 为浅黄色油状物。

[0227] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.54(m, 2H), 7.21(m, 1H), 3.84-3.74(m, 3H), 3.50(m, 1H), 3.36(m, 1H), 2.64(m, 2H+3H), 2.09(m, 1H), 1.78(m, 1H), 1.10(t, 3H); (收率: 66%)

[0228] 参考例25. (R)-N-{1-(2-氯-5-甲基喹啉-4-基)哌啶-3-基}乙酰胺

[0229] 以与参考例21相同的方式, 通过使用在参考例22中制备的2, 4-二氯-5-甲基喹啉制备标题化合物, 为浅黄色油状物。

[0230] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.64(m, 2H), 7.27(m, 1H), 4.11(m, 1H), 3.90(m, 1H), 3.57(m, 2H), 3.43(m, 1H), 2.70(s, 3H), 2.00(s, 3H), 1.78(m, 2H), 1.60(m, 2H); (收率: 56%)

[0231] 参考例26. 2, 4-二氯-8-甲基喹啉

[0232] <步骤1>8-甲基喹啉-2, 4(1H, 3H)-二酮

[0233] 将2-氨基-3-甲基苯甲酸(5g, 33.1mmol)和尿素(5.96g, 99.2mmol)的混合物在190°C搅拌4小时。将反应溶液冷却至室温后, 向其中加入水(70ml)并将反应溶液搅拌1小时。将所得的固体过滤并在真空中干燥, 得到标题化合物(4.88g), 为白色固体。

[0234] ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.29(brs, NH), 10.42(brs, NH), 7.77(d, 1H), 7.48(d,

1H), 7.10(t, 1H), 2.35(s, 3H)

[0235] <步骤2>2,4-二氯-8-甲基喹唑啉

[0236] 将在步骤1中制备的8-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(4.88g, 27.7mmol)、N,N-二甲基苯胺(2.8ml, 22.2mmol)和磷酰氯(28ml)的混合物在回流下搅拌4小时。将反应混合物冷却至室温后,将反应混合物加入到冰水中。将所得的固体过滤,用水洗涤,并在真空中干燥,得到标题化合物(5.28g),为白色固体。

[0237] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)\delta 8.12(\text{d}, 1\text{H}), 7.83(\text{d}, 1\text{H}), 7.62(\text{t}, 1\text{H}), 2.75(\text{s}, 3\text{H})$

[0238] 参考例27.(S)-N-{1-(2-氯-8-甲基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基}乙酰胺

[0239] 以与参考例13相同的方式,通过使用在参考例26中制备的2,4-二氯-8-甲基喹唑啉和(S)-3-乙酰胺基吡咯烷制备标题化合物,为白色固体。

[0240] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD})\delta 7.87(\text{d}, 1\text{H}), 7.50(\text{d}, 1\text{H}), 7.22(\text{t}, 1\text{H}), 7.10(\text{m}, 1\text{H}), 4.57(\text{m}, 1\text{H}), 4.03-3.80(\text{m}, 4\text{H}), 2.56(\text{s}, 3\text{H}), 2.20(\text{m}, 1\text{H}), 2.10(\text{m}, 1\text{H}), 2.03(\text{s}, 3\text{H})$; (收率: 73%)

[0241] 参考例28.(S)-1-(2-氯-8-甲基喹唑啉-4-基)-N-乙基吡咯烷-3-胺

[0242] 以与参考例13相同的方式,通过使用在参考例26中制备的2,4-二氯-8-甲基喹唑啉和(3S)-(-)-3-(乙基氨基)吡咯烷制备标题化合物,为白色固体。

[0243] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)\delta 7.93(\text{d}, 1\text{H}), 7.51(\text{d}, 1\text{H}), 7.24(\text{t}, 1\text{H}), 4.11(\text{m}, 2\text{H}), 3.95(\text{m}, 1\text{H}), 3.75(\text{m}, 1\text{H}), 3.52(\text{m}, 1\text{H}), 2.73(\text{m}, 2\text{H}), 2.62(\text{s}, 3\text{H}), 2.28-2.18(\text{m}, 2\text{H}), 1.15(\text{m}, 3\text{H})$; (收率: 78%)

[0244] 参考例29.(R)-N-{1-(2-氯-8-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基}乙酰胺

[0245] 以与参考例21相同的方式,通过使用在参考例26中制备的2,4-二氯-8-甲基喹唑啉制备标题化合物,为白色固体。

[0246] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)\delta 7.79(\text{d}, 1\text{H}), 7.58(\text{d}, 1\text{H}), 7.36(\text{t}, 1\text{H}), 7.07(\text{brs}, \text{NH}), 4.15(\text{m}, 1\text{H}), 3.86-3.75(\text{m}, 4\text{H}), 2.65(\text{s}, 3\text{H}), 2.03(\text{s}, 3\text{H}), 1.92(\text{m}, 2\text{H}), 1.78-1.71(\text{m}, 2\text{H})$; (收率: 61%)

[0247] 参考例30.2,4,7-三氯喹唑啉

[0248] <步骤1>7-氯喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

[0249] 以与参考例18的步骤1相同的方式,通过使用2-氨基-4-氯苯甲酸甲酯制备标题化合物,为白色固体。

[0250] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)\delta 11.34(\text{brs}, 2\text{NH}), 7.87(\text{d}, 1\text{H}), 7.18(\text{m}, 2\text{H})$; (收率: 98%)

[0251] <步骤2>2,4,7-三氯喹唑啉

[0252] 将二异丙基乙胺(9.21ml, 52.9mmol)加入至在步骤1中制备的7-氯喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(5.2g, 26.5mmol)和磷酰氯(26ml)的混合物中,并将其在回流下搅拌4小时。将反应混合物冷却至室温后,将其加入到冰水中,并通过使用碳酸氢钠碱化至pH 7-8。将水层用二氯甲烷萃取,并将有机层用无水硫酸镁干燥并在减压下浓缩。将所得的残余物用硅胶柱色谱法(二氯甲烷)纯化,得到标题化合物(3.88g),为白色固体。

[0253] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)\delta 8.22(\text{d}, 1\text{H}), 8.01(\text{s}, 1\text{H}), 7.68(\text{d}, 1\text{H})$

[0254] 参考例31.(S)-1-(2,7-二氯喹唑啉-4-基)-N-甲基吡咯烷-3-胺

[0255] 以与参考例13相同的方式,通过使用在参考例30中制备的2,4,7-三氯喹唑啉和(3S)-(-)-3-(甲基氨基)吡咯烷制备标题化合物,为白色固体。

[0256] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.32(d, 1H), 7.67(s, 1H), 7.51(d, 1H), 4.30-4.15(m, 4H), 4.00(m, 1H), 2.83(s, 3H), 2.58(m, 1H), 2.37(m, 1H); (收率:88%)

[0257] 参考例32.(S)-N-{1-(2-氯-7-氟喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基}乙酰胺

[0258] <步骤1>7-氟喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

[0259] 将4-氟邻氨基苯甲酸(5g, 32.2mmol)和尿素(5.8g, 96.7mmol)的混合物在220°C搅拌1小时。将反应溶液冷却后,向其中加入水。将反应溶液在回流搅拌1小时,并在室温再搅拌3天。将所得的固体过滤,用水洗涤并在真空中干燥,得到标题化合物(5.26g),为浅黄色固体。

[0260] ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.29(brs, 2NH), 7.95(t, 1H), 7.03(t, 1H), 6.91(d, 1H)

[0261] <步骤2>2,4,-二氯-7-氟喹唑啉

[0262] 将在步骤1中制备的7-氟喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(5.26g, 29.2mmol)和磷酰氯(85ml)的混合物在回流下搅拌3天。将反应混合物冷却至室温后,将其加入到冰水中。将所得的固体过滤并在真空中干燥,得到标题化合物(3.82g),为黄色固体。

[0263] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.32(m, 1H), 7.63(d, 1H), 7.49(t, 1H)

[0264] <步骤3>(S)-N-{1-(2-氯-7-氟喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基}乙酰胺

[0265] 以与参考例19相同的方式,通过使用在步骤2中制备的2,4,-二氯-7-氟喹唑啉制备标题化合物,为白色固体。

[0266] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.35(m, 1H), 7.27(m, 2H), 4.50(m, 1H), 4.19-4.04(m, 3H), 3.83(m, 1H), 2.31(m, 1H), 2.11(m, 1H), 1.95(s, 3H); (收率:33%)

[0267] 参考例33.2,4-二氯-5,6,7,8-四氢喹唑啉

[0268] <步骤1>2-(甲硫基)-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4-醇

[0269] 将2-环己酮甲酸乙酯(10ml, 62.9mmol)、2-甲基-2-异硫脲(9.6g, 69.1mmol)和碳酸钠(10.7g, 101mmol)的水溶液(110ml)在室温搅拌4天。将所得的固体过滤,在真空中干燥并在不进行进一步纯化的情况下用于随后的反应。

[0270] <步骤2>5,6,7,8-四氢喹唑啉-2,4-二醇

[0271] 将在步骤1中制备的2-(甲硫基)-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4-醇、乙酸(65ml)和水(30ml)的混合物在回流下搅拌3天。将反应溶液冷却至室温后,将所得的固体过滤,用乙酸乙酯洗涤并在真空中干燥,得到标题化合物(4.85g),为白色固体。

[0272] ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.84(s, 1H), 10.56(s, 1H), 2.30(m, 2H), 2.14(m, 2H), 1.61(m, 4H)

[0273] <步骤3>2,4-二氯-5,6,7,8-四氢喹唑啉

[0274] 将在步骤2中制备的5,6,7,8-四氢喹唑啉-2,4-二醇(4.85g, 23.9mmol)和磷酰氯(20ml)的混合物在130°C搅拌3小时。将反应混合物冷却至室温后,将其加入到冰水中并用碳酸氢钠和氢氧化钠碱化。将水层用二氯甲烷萃取,并将有机层用无水硫酸镁干燥并在减压下浓缩。将所得的残余物用硅胶柱色谱法(正己烷/乙酸乙酯=15/1)纯化,得到标题化合物(5.1g),为白色固体。

[0275] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 2.89(m, 2H), 2.74(m, 2H), 1.88(m, 4H)

[0276] 参考例34.(S)-N-{1-(2-氯-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基}乙酰胺

[0277] 将二异丙基乙胺(0.86ml, 4.92mmol)加入到在参考例33中制备的2,4-二氯-5,6,7,8-四氢喹唑啉(1g, 4.92mmol)和(S)-3-乙酰胺基吡咯烷(0.69g, 5.42mmol)的氯仿(18ml)溶液中,然后将其在50℃搅拌过夜。将水加入至反应溶液并用二氯甲烷萃取。将萃取物用无水硫酸镁干燥并在减压下浓缩。将所得的残余物用硅胶柱色谱法(二氯甲烷/甲醇=60/1)纯化,得到标题化合物(1.14g),为白色固体。

[0278] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 4.36(m, 1H), 3.92(m, 1H), 3.83(m, 1H), 3.77(m, 1H), 3.59(m, 1H), 2.79(m, 2H), 2.64(m, 2H), 2.15(m, 1H), 1.94(s, 4H), 1.79-1.69(m, 4H)

[0279] 参考例35.(S)-1-(2-氯-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

[0280] 以与参考例34相同的方式,通过使用在参考例33中制备的2,4-二氯-5,6,7,8-四氢喹唑啉和3-((S)-叔丁氧基羰基氨基)吡咯烷制备标题化合物,为白色固体。

[0281] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 4.63(s, 1H), 4.25(m, 1H), 3.91(m, 1H), 3.79-3.70(m, 2H), 3.54(m, 1H), 2.72(m, 4H), 2.17(m, 1H), 1.88(m, 1H), 1.78-1.72(m, 4H), 1.45(s, 9H);(收率:55%)

[0282] 参考例36.(S)-1-(2-氯-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0283] 将二异丙基乙胺(2.7ml, 15.5mmol)加入到在参考例33中制备的2,4-二氯-5,6,7,8-四氢喹唑啉(1.5g, 7.39mmol)和(3S)-(-)-3-(甲基氨基)吡咯烷(0.87ml, 8.13mmol)的氯仿(40ml)溶液中,然后将其在50℃搅拌过夜。向其中加入二碳酸二叔丁酯(1.69ml, 7.39mmol),并将其在室温搅拌过夜。将反应混合物稀释在二氯甲烷中,用水洗涤,用无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将所得的残余物用硅胶柱色谱法(正己烷/乙酸乙酯=5/1)纯化,得到标题化合物(2.3g),为无色油状物。

[0284] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 4.74(s, 1H), 3.80(m, 2H), 3.67(m, 1H), 3.54(m, 1H), 2.82(s, 3H), 2.71(m, 4H), 2.04(m, 2H), 1.85(m, 2H), 1.71(m, 1H), 1.59(m, 1H), 1.48(s, 9H)

[0285] 参考例37.(S)-1-(2-氯-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基(乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0286] 以与参考例36相同的方式,通过使用在参考例33中制备的2,4-二氯-5,6,7,8-四氢喹唑啉和(3S)-(-)-3-(乙基氨基)吡咯烷制备标题化合物,为无色油状物。

[0287] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 4.56(s, 1H), 3.80(m, 2H), 3.68(m, 1H), 3.54(m, 1H), 3.28-3.15(m, 2H), 2.70(m, 4H), 2.04(m, 2H), 1.86(m, 2H), 1.69(m, 1H), 1.59(m, 1H), 1.48(s, 9H), 1.14(m, 3H);(收率:83%)

[0288] 参考例38.(R)-N-{1-(2-氯-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4-基)哌啶-3-基}乙酰胺

[0289] 将(R)-(-)-3-氨基哌啶二盐酸盐(940mg, 5.42mmol)加入至在参考例33中制备的2,4-二氯-5,6,7,8-四氢喹唑啉(1g, 4.92mmol)和二异丙基乙胺(3.5ml, 20.2mmol)的氯仿(25ml)溶液,然后将其在60℃搅拌过夜。在室温向其中加入乙酰氯(0.39ml, 5.42mmol),并将其搅拌2天。将反应溶液用二氯甲烷稀释,用水洗涤,用无水硫酸镁干燥并在减压下浓缩。将所得的残余物用硅胶柱色谱法(正己烷/乙酸乙酯=5/1)纯化,得到标题化合物(1.2g),为白色固体。

[0290] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 7.41(m, 1H), 7.23(m, 1H), 7.14(m, 1H), 4.19-3.98(m, 5H), 3.15(m, 2H), 2.49(m, 1H), 2.46(m, 3H), 2.30(s, 3H), 2.25(m, 1H+3H), 1.36(m, 3H)

[0291] 参考例39.(S)-1-(2-氯-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4-基)-N-甲基哌啶-3-甲酰胺

[0292] 将二异丙基乙胺(3.4ml, 19.7mmol)加入到在参考例33中制备的2,4-二氯-5,6,7,8-四氢喹唑啉(1g, 4.92mmol)和(R)-(-)-3-哌啶甲酸(0.7g, 5.42mmol)的氯仿(25ml)溶液中,然后将其在60°C搅拌2天。将反应溶液冷却至室温后,向其中加入甲胺盐酸盐(0.33g, 4.92mmol)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(0.94g, 4.92mmol)和1-羟基苯并三唑水合物(0.67g, 4.92mmol),将其在室温搅拌过夜。将反应溶液用二氯甲烷稀释,用水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并在减压下浓缩。将所得的残余物通过使用乙醚/乙酸乙酯结晶,得到标题化合物(436mg),为浅黄色固体。

[0293] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 6.22(m, 1H), 3.93(m, 1H), 3.74(m, 1H), 3.34(m, 1H), 3.10(m, 1H), 2.81(m, 4H), 2.49(m, 3H), 1.93-1.84(m, 4H), 1.70-1.60(m, 4H)

[0294] 参考例40.(S)-N-{1-(2-氯喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基}乙酰胺

[0295] 将在参考例13的步骤2中制备的2,4-二氯喹唑啉(500mg, 2.5mmol)和(3S)-(-)-3-乙酰胺基吡咯烷(480mg, 3.7mmol)的乙醇/氯仿(15/10ml)溶液在室温搅拌过夜,并在减压下浓缩。将所得的残余物用硅胶柱色谱法(乙酸乙酯)纯化,得到标题化合物(500mg),为黄色油状物。

[0296] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.30(d, 1H), 7.80-7.70(m, 1H), 7.63(d, 1H), 7.55-7.45(m, 1H), 4.50(t, 1H), 4.30-4.00(m, 3H), 3.90-3.80(m, 1H), 2.35-2.25(m, 1H), 2.15-2.05(m, 1H), 1.95(s, 3H)

[0297] 参考例41.(S)-1-(2-氯喹唑啉-4-基)-N-甲基吡咯烷-3-胺

[0298] 将在参考例13的步骤2中制备的2,4-二氯喹唑啉(500mg, 2.5mmol)和(3S)-(-)-3-(甲基氨基)吡咯烷(380mg, 3.8mmol)的乙醇/氯仿(5/20ml)溶液在室温搅拌过夜,并在减压下浓缩。将所得的残余物用硅胶柱色谱法(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化,得到标题化合物(300mg),为黄色固体。

[0299] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.12(d, 1H), 7.80-7.60(m, 2H), 7.37(t, 1H), 4.15-3.95(m, 3H), 3.85-3.75(m, 1H), 3.45-3.35(m, 1H), 2.51(s, 3H), 2.25-2.15(m, 1H), 2.05-1.95(m, 1H)

[0300] 参考例42.(S)-1-(2-氯喹唑啉-4-基)-N-乙基吡咯烷-3-胺

[0301] 将在参考例13的步骤2中制备的2,4-二氯喹唑啉(500mg, 2.5mmol)和(3S)-(-)-3-(乙基氨基)吡咯烷(420mg, 3.8mmol)的氯仿(20ml)溶液在室温搅拌过夜,并在减压下浓缩。将所得的残余物用硅胶柱色谱法(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化,得到标题化合物(500mg),为黄色固体。

[0302] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.31(d, 1H), 7.75(t, 1H), 7.62(d, 1H), 7.48(t, 1H), 4.20-3.95(m, 3H), 3.85-3.75(m, 1H), 3.55-3.45(m, 1H), 2.80-2.65(m, 2H), 2.35-2.25(m, 1H), 2.05-1.95(m, 1H), 1.17(t, 3H)

[0303] 参考例43.(R)-N-{1-(2-氯喹唑啉-4-基)哌啶-3-基}乙酰胺

[0304] 将(R)-(-)-3-氨基哌啶二盐酸盐(480mg, 2.75mmol)加入到在参考例13的步骤2中制备的2,4-二氯喹唑啉(500mg, 2.5mmol)和二异丙基乙胺(1.3ml, 7.5mmol)的氯仿(20ml)

溶液中,然后将反应溶液在室温搅拌过夜并在减压下浓缩。将所得的溶液用二氯甲烷稀释,用水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并在减压下浓缩。将所得的残余物溶解在二氯甲烷(10ml)中。在0°C向其中加入三乙胺(0.35ml,2.5mmol)和乙酰氯(0.18ml,2.5mmol),并将反应溶液在室温搅拌过夜并在减压下浓缩。将所得的溶液用二氯甲烷稀释,用水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并在减压下浓缩。将所得的残余物用硅胶柱色谱法(乙酸乙酯)纯化,得到标题化合物(110mg),为黄色固体。

[0305] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.97(d, 1H), 7.85-7.70(m, 2H), 7.49(t, 1H), 6.85(brs, 1H), 4.20-4.10(m, 1H), 4.00-3.85(m, 2H), 3.85-3.70(m, 2H), 2.03(s, 3H), 2.00-1.65(m, 4H)

[0306] 参考例44. (S)-N-{1-(2-氯-7-甲氧基喹啉-4-基)吡咯烷-3-基}乙酰胺

[0307] <步骤1>7-甲氧基喹啉-2,4-二醇

[0308] 将2-氨基-4-甲氧基苯甲酸(5g, 29.9mmol)和尿素(5.4g, 89.7mmol)的混合物在200°C搅拌2小时。将反应溶液冷却后,向其中加入水并将反应溶液搅拌1小时。将所得的褐色固体过滤,用水洗涤并在真空中干燥,制得标题化合物(3g)。在不进行进一步纯化的情况下将该化合物用于随后的反应。

[0309] <步骤2>2,4-二氯-7-甲氧基喹啉

[0310] 将步骤1中制备的7-甲氧基喹啉-2,4-二醇(3g, 15.6mmol)和磷酰氯(10ml)的混合物在回流下搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温后,将其加入到冰水中,并通过使用碳酸氢钠碱化至pH 7-8。将水层用二氯甲烷萃取,并将有机层用无水硫酸镁干燥并在减压下浓缩。将所得的残余物用硅胶柱色谱法(正己烷/乙酸乙酯=10/1)纯化,得到标题化合物(0.64g),为白色固体。

[0311] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.12(d, 1H), 7.37-7.20(m, 2H), 3.99(s, 3H)

[0312] <步骤3>(S)-N-{1-(2-氯-7-甲氧基喹啉-4-基)吡咯烷-3-基}乙酰胺

[0313] 将在步骤2中制备的2,4-二氯-7-甲氧基喹啉(300mg, 1.3mmol)和(3S)-(-)-3-乙酰胺基吡咯烷(250mg, 1.95mmol)的氯仿(5ml)溶液在室温搅拌过夜,并在减压下浓缩。将所得的溶液用乙酸乙酯稀释,用水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并在减压下浓缩从而提供标题化合物(350mg),为白色固体。

[0314] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.19(d, 1H), 7.07(d, 1H), 7.01(d, 1H), 4.48(t, 1H), 4.25-3.95(m, 3H), 3.92(s, 3H), 3.90-3.80(m, 1H), 2.30-2.20(m, 1H), 2.15-2.05(m, 1H), 1.95(s, 3H)

[0315] 参考例45. (S)-N-{1-(2-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基}乙酰胺

[0316] 将2,4-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶(500mg, 2.5mmol)和(3S)-(-)-3-乙酰胺基吡咯烷(480mg, 3.7mmol)的乙醇/氯仿(15/10ml)溶液在室温搅拌过夜,并在减压下浓缩。将所得的残余物用硅胶柱色谱法(乙酸乙酯)纯化,得到标题化合物(100mg),为黄色油状物。

[0317] ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.81(s, 1H), 8.18(d, 1H), 8.03(d, 1H), 7.85-7.75(m, 1H), 4.50-4.25(m, 3H), 3.90-3.65(m, 2H), 2.30-1.80(m, 5H)

[0318] 参考例46. (S)-{1-(2-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基}氨基甲酸叔丁酯

[0319] 将二异丙基乙胺(2.6ml, 15mmol)缓慢加入到2,4-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶(2g,

10mmol)和3-((S)-叔丁氧基羰基氨基)吡咯烷(2g,11mmol)的氯仿(100ml)溶液中,并将反应溶液在室温搅拌过夜。将所得的溶液用水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并在减压下浓缩。将乙酸乙酯(10ml)加入至所得的浅黄色固体,并在室温搅拌过夜。将所得的白色固体过滤,用乙酸乙酯洗涤并在真空中干燥,得到标题化合物(2.6g)。

[0320] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD})\delta 8.76(\text{s}, 1\text{H}), 8.00-7.90(\text{m}, 1\text{H}), 7.75-7.65(\text{m}, 1\text{H}), 4.70-3.70(\text{m}, 5\text{H}), 2.35-1.90(\text{m}, 2\text{H}), 1.45(\text{s}, 9\text{H})$

[0321] 参考例47.(S)-{1-(2-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基}(甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0322] 在0°C将氢化钠(86mg,2.15mmol,60重量%)加入到在参考例46中制备的(S)-{1-(2-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基}氨基甲酸叔丁酯(0.5g,1.43mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(10ml)溶液中,并将其搅拌10分钟。将甲基碘(0.11ml,1.72mmol)加入到反应溶液中,并将其在室温搅拌过夜。加入水以终止反应,并用乙酸乙酯萃取。将萃取物用无水硫酸镁干燥并在减压下浓缩,得到标题化合物(0.6g),为黄色固体。

[0323] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD})\delta 8.74(\text{s}, 1\text{H}), 7.90(\text{d}, 1\text{H}), 7.70-7.65(\text{m}, 1\text{H}), 4.80-4.65(\text{m}, 2\text{H}), 4.40-4.20(\text{m}, 1\text{H}), 4.15-3.95(\text{m}, 1\text{H}), 3.80-3.70(\text{m}, 1\text{H}), 2.87(\text{s}, 3\text{H}), 2.30-2.10(\text{m}, 2\text{H}), 1.49(\text{s}, 9\text{H})$

[0324] 参考例48.(S)-{1-(2-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基}(丙基)氨基甲酸叔丁酯

[0325] 在0°C将氢化钠(80mg,1.71mmol,60重量%)加入到在参考例46中制备的(S)-{1-(2-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基}氨基甲酸叔丁酯(0.4g,1.14mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(10ml)溶液中,并将其搅拌10分钟。将1-溴丙烷(0.13ml,1.37mmol)加入到反应溶液中,并将其在室温搅拌2小时。加入水以终止反应,并用乙酸乙酯萃取。将萃取物用无水硫酸镁干燥并在减压下浓缩。将所得的残余物用硅胶柱色谱法(正己烷/乙酸乙酯=2/1)纯化,得到标题化合物(0.3g),为白色固体。

[0326] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)\delta 8.70(\text{s}, 1\text{H}), 7.98(\text{d}, 1\text{H}), 7.65-7.55(\text{m}, 1\text{H}), 4.90-4.55(\text{m}, 2\text{H}), 4.30-4.05(\text{m}, 3\text{H}), 3.75-3.65(\text{m}, 1\text{H}), 3.25-3.00(\text{m}, 2\text{H}), 2.30-2.10(\text{m}, 2\text{H}), 1.65-1.55(\text{m}, 2\text{H}), 1.45(\text{s}, 9\text{H}), 0.90(\text{t}, 3\text{H})$

[0327] 参考例49.(S)-{1-(2-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基}(戊基)氨基甲酸叔丁酯

[0328] 在0°C将氢化钠(86mg,2.15mmol,60重量%)加入到在参考例46中制备的(S)-{1-(2-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基}氨基甲酸叔丁酯(0.4g,1.14mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(10ml)溶液中,并将其搅拌10分钟。将1-溴戊烷(0.22ml,1.72mmol)加入到反应溶液中,并将其在室温搅拌3小时。加入水以终止反应,并用乙酸乙酯萃取。将萃取物用无水硫酸镁干燥并在减压下浓缩。将所得的残余物用硅胶柱色谱法(正己烷/乙酸乙酯=4/1)纯化,得到标题化合物(0.4g),为白色固体。

[0329] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)\delta 8.70(\text{s}, 1\text{H}), 7.98(\text{d}, 1\text{H}), 7.65-7.55(\text{m}, 1\text{H}), 4.90-4.55(\text{m}, 2\text{H}), 4.30-4.05(\text{m}, 2\text{H}), 3.75-3.65(\text{m}, 1\text{H}), 3.25-3.05(\text{m}, 2\text{H}), 2.25-2.05(\text{m}, 2\text{H}), 1.70-1.48(\text{m}, 2\text{H}), 1.48(\text{s}, 9\text{H}), 1.40-1.20(\text{m}, 4\text{H}), 0.90(\text{t}, 3\text{H})$

[0330] 参考例50.(R)-N-{1-(2-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基}乙酰胺

[0331] <步骤1>(R)-1-(2-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-胺

[0332] 将(R)-(-)-3-氨基哌啶二盐酸盐(1.14g, 6.6mmol)加入到2,4-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶(1.2g, 6mmol)和二异丙基乙胺(3.2ml, 18mmol)的氯仿(30ml)溶液中,并将其在室温搅拌过夜。将反应溶液用二氯甲烷稀释,用水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并在减压下浓缩。将所得的残余物用硅胶柱色谱法(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化,得到标题化合物(1g),为浅黄色油状物。

[0333] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.75(s, 1H), 8.00-7.90(m, 1H), 7.75-7.65(m, 1H), 5.50(brs, 2H), 3.60-3.20(m, 2H), 3.05-2.95(m, 1H), 2.15-1.90(m, 2H), 1.80-1.65(m, 1H), 1.65-1.45(m, 1H)

[0334] <步骤2>(R)-N-{1-(2-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基}乙酰胺

[0335] 将步骤1中制备的(R)-1-(2-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-胺(0.45g, 1.7mmol)溶解在二氯甲烷(10ml)中。在0°C向其中加入三乙胺(0.48ml, 3.4mmol)和乙酰氯(0.14ml, 1.87mmol),并将其在室温搅拌4小时。将水加入至反应溶液,并将反应溶液用二氯甲烷萃取,用无水硫酸镁干燥并在减压下浓缩从而提供标题化合物(0.5g),为黄色固体。

[0336] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.71(s, 1H), 8.05(d, 1H), 7.63(t, 1H), 6.49(brs, 1H), 4.67(brs, 2H), 4.18(brs, 2H), 3.94(brs, 1H), 2.10-1.70(m, 7H)

[0337] 参考例51. (R)-{1-(2-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯

[0338] 将参考例50的步骤1中制备的(R)-1-(2-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-胺(0.54g, 2.1mmol)溶解在1,4-二噁烷(20ml)中。在室温向其中加入三乙胺(0.35ml, 2.5mmol)和二碳酸二叔丁酯(0.53g, 2.5mmol),并将其搅拌过夜并在减压下浓缩。将所得的残余物用硅胶柱色谱法(正己烷/乙酸乙酯=2/1)纯化,得到标题化合物(0.6g),为白色固体。

[0339] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.70(s, 1H), 8.10-8.00(m, 1H), 7.65-7.55(m, 1H), 5.20-3.70(m, 5H), 2.05-1.60(m, 4H), 1.41(s, 9H)

[0340] 参考例52. (S)-N-{1-(2-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶(cyclopenta[d]pyrimidin)-4-基)吡咯烷-3-基}乙酰胺

[0341] <步骤1>2-(甲硫基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-醇

[0342] 将环戊酮-2-甲酸乙酯(30g, 0.19mol)、2-甲基-2-异硫脲(2-methyl-2-thiopseudourea)(0.21mol)和碳酸钠(20g, 0.3mol)的水溶液(400ml)在室温搅拌2天。将所得的固体过滤并在真空中干燥从而提供标题化合物(28g),并在不进行进一步纯化的情况下将该化合物用于随后的反应。

[0343] <步骤2>6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2,4-二醇

[0344] 将在步骤1中制备的2-(甲硫基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-醇(27g, 0.15mol)、乙酸(200ml)和水(90ml)的混合物在回流下搅拌3天。将反应混合物冷却至室温后,将所得的固体过滤,用乙酸乙酯洗涤并在真空中干燥,得到标题化合物(13.3g),为浅黄色固体。在不进行进一步纯化的情况下将该化合物用于随后的反应。

[0345] <步骤3>2,4-二氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶

[0346] 将步骤2中制备的6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2,4-二醇(13.3g, 87.4mmol)和磷酰氯(100ml)的混合物在130°C搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温后,将其加入到冰

水中并用碳酸氢钠碱化。将水层用乙酸乙酯萃取,并将有机层用无水硫酸镁干燥并在减压下浓缩。将所得的残余物用硅胶柱色谱法(正己烷/乙酸乙酯=10/1)纯化,得到标题化合物(13g),为浅黄色固体。

[0347] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 3.09(t, 2H), 3.00(t, 2H), 2.23(t, 2H)

[0348] <步骤4>(S)-N-{1-(2-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基}乙酰胺

[0349] 将二异丙基乙胺(0.93ml, 5.3mmol)加入到在步骤3中制备的2,4-二氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶(1g, 5.3mmol)和(S)-3-乙酰胺基吡咯烷(0.75g, 5.8mmol)的氯仿(20ml)溶液中,并将其在50°C搅拌过夜。将水加入至反应溶液,并用二氯甲烷萃取。将萃取物用无水硫酸镁干燥并在减压下浓缩。将所得的残余物用硅胶柱色谱法(二氯甲烷/甲醇=60/1)纯化,得到标题化合物(1.3g),为白色固体。

[0350] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 6.92(brs, 1H), 4.55(brs, 1H), 3.85-3.65(m, 4H), 3.14(t, 2H), 2.79(q, 2H), 2.20-2.03(m, 4H), 2.03(s, 3H)

[0351] 参考例53.(S)-{1-(2-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基}氨基甲酸叔丁酯

[0352] 将二异丙基乙胺(3.7ml, 21.2mmol)加入到在参考例52的步骤3中制备的2,4-二氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶(4g, 21.2mmol)和3-((S)-叔丁氧基羰基氨基)吡咯烷(4.3g, 23.3mmol)的氯仿(100ml)溶液中,并将其在50°C搅拌过夜并在减压下浓缩。将所得的残余物用硅胶柱色谱法(正己烷/乙酸乙酯=4/1)纯化,得到标题化合物(6.1g),为白色固体。

[0353] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 4.66(brs, 1H), 4.27(brs, 1H), 4.00-3.90(m, 1H), 3.85-3.75(m, 2H), 3.65-3.55(m, 1H), 3.10(t, 2H), 2.82(t, 2H), 2.25-2.15(m, 1H), 2.10-2.00(m, 2H), 2.00-1.90(m, 1H), 1.45(s, 9H)

[0354] 参考例54.(S)-{1-(2-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基}(甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0355] 在0°C将氢化钠(0.18g, 4.43mmol, 60重量%)加入到在参考例53中制备的(S)-{1-(2-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基}氨基甲酸叔丁酯(1.5g, 2.95mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(15ml)溶液中,并将其搅拌10分钟。将甲基碘(0.22ml, 3.54mmol)缓慢加入至反应溶液,并将其在室温搅拌过夜。加入水以终止反应,并用乙酸乙酯萃取。将萃取物用无水硫酸镁干燥并在减压下浓缩。将所得的残余物用硅胶柱色谱法(正己烷/乙酸乙酯=4/1)纯化,得到标题化合物(1g),为浅黄色固体。

[0356] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 4.78(brs, 1H), 3.95-3.85(m, 2H), 3.64(q, 1H), 3.60-3.50(m, 1H), 3.11(t, 2H), 2.85-2.75(m, 5H), 2.20-2.00(m, 4H), 1.48(s, 9H)

[0357] 参考例55.(S)-{1-(2-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基}(丙基)氨基甲酸叔丁酯

[0358] 以与参考例54相同的方式,通过使用在参考例53中制备的(S)-{1-(2-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基}氨基甲酸叔丁酯和1-溴丙烷制备标题化合物,为浅黄色固体。

[0359] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 4.53(brs, 1H), 4.00-3.90(m, 2H), 3.65-3.50(m, 2H),

3.20-3.00(m,4H),2.82(t,2H),2.15-2.00(m,4H),1.65-1.50(m,2H),1.45(s,9H),0.89(s,3H);(收率:90%)

[0360] 参考例56.(R)-N-{1-(2-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基}乙酰胺

[0361] 将(R)-(-)-3-氨基哌啶二盐酸盐(1g,5.82mmol)加入到在参考例52的步骤3中制备的2,4-二氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶(1g,5.29mmol)和二异丙基乙胺(3.7ml,21.2mmol)的氯仿(30ml)溶液中,并将其在60°C搅拌过夜。冷却至室温后,向其中加入乙酰氯(0.39ml,5.42mmol),并将反应溶液在室温搅拌过夜并在减压下浓缩。将所得的残余物用二氯甲烷稀释,用水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并在减压下浓缩。将所得的残余物用硅胶柱色谱法(正己烷/乙酸乙酯=4/1)纯化,得到标题化合物(1g),为白色固体。

[0362] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz},\text{CDCl}_3)\delta$ 6.02(brs,1H),4.05-3.85(m,3H),3.55-3.45(m,2H),3.10-3.00(m,1H),2.95-2.80(m,3H),2.07(q,2H),1.98(s,3H),1.97-1.90(m,1H),1.65-1.55(m,1H)

[0363] 参考例57.(R)-{1-(2-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯

[0364] 将(R)-(-)-3-氨基哌啶二盐酸盐(1g,5.82mmol)加入到在参考例52的步骤3中制备的2,4-二氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶(1g,5.29mmol)和二异丙基乙胺(3ml,21.2mmol)的乙醇(20ml)溶液中,并将其在室温搅拌过夜并在减压下浓缩。将所得的残余物用二氯甲烷稀释,用水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并在减压下浓缩。将所得的残余物溶解在氯仿(20ml)中,然后向其中加入二异丙基乙胺(1.4ml,8mmol)和二碳酸二叔丁酯(1.35g,6.2mmol),并将其在室温搅拌过夜。将反应溶液用水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并在减压下浓缩。将二乙醚(20ml)加入至所得的残余物,并将其在室温搅拌1小时。将所得的白色固体过滤从而提供标题化合物(0.7g)

[0365] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz},\text{CDCl}_3)\delta$ 4.68(brs,1H),3.95-3.35(m,5H),3.10-2.90(m,2H),2.83(t,2H),2.10-1.90(m,3H),1.85-1.60(m,2H),1.50-1.45(m,1H),1.44(s,9H)

[0366] 参考例58.(R)-{1-(2-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基}(甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0367] 在室温将氢化钠(0.75mg,1.88mmol,60重量%)加入到在参考例57中制备的(R)-{1-(2-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯(330mg,0.94mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(5ml)溶液中,并将其搅拌10分钟。将甲基碘(0.1ml,1.41mmol)缓慢加入至反应溶液,并将其在室温搅拌过夜。加入水以终止反应,并用乙酸乙酯萃取。将萃取物用无水硫酸镁干燥并在减压下浓缩。将所得的残余物用硅胶柱色谱法(正己烷/乙酸乙酯=2/1)纯化,得到标题化合物(280mg),为无色油状物。

[0368] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz},\text{CDCl}_3)\delta$ 4.50(d,1H),4.41(brs,1H),3.93(brs,1H),3.15-2.77(m,4H),2.78(s,3H),2.79-2.65(m,2H),2.15-2.00(m,2H),2.00-1.60(m,4H),1.47(s,9H)

[0369] 参考例59.(R)-{1-(2-氯-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4-基)哌啶-3-基}(甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0370] <步骤1>(R)-1-(2-氯-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4-基)哌啶-3-胺

[0371] 将(R)-(-)-3-氨基哌啶二盐酸盐(1.14g,6.6mmol)加入到在参考例33中制备的2,

4-二氯-5,6,7,8-四氢喹唑啉(1.2g,6mmol)和二异丙基乙胺(3.2ml,18mmol)的氯仿(30ml)溶液中,并将其在室温搅拌过夜。将反应溶液用二氯甲烷稀释,用水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并在减压下浓缩从而提供标题化合物(1.5g),为黄色油状物。在不进行进一步纯化的情况下将该化合物用于随后的反应。

[0372] <步骤2>(R)-(1-(2-氯-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[0373] 将在步骤1中制备的(R)-1-(2-氯-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4-基)哌啶-3-胺(1.5g,5.62mmol)溶解在氯仿(20ml)中。在室温向其中加入二异丙基乙胺(1.5ml,8.61mmol)和二碳酸二叔丁酯(1.5g,6.87mmol),并将反应溶液搅拌过夜并在减压下浓缩。将所得的残余物用硅胶柱色谱法(正己烷/乙酸乙酯=4/1)纯化,得到标题化合物(0.6g),为白色固体。在不进行进一步纯化的情况下将该化合物用于随后的反应。

[0374] <步骤3>(R)-(1-(2-氯-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0375] 在0°C将氢化钠(78.6mg,5.46mmol,60重量%)加入到步骤2中制备的(R)-(1-(2-氯-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4-基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(0.5g,2.73mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(10ml)溶液中,并将其搅拌10分钟。将甲基碘(0.25ml,4.1mmol)缓慢加入至反应溶液,并将其在室温搅拌过夜。加入水以终止反应,并用乙酸乙酯萃取。将萃取物用无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将所得的残余物用硅胶柱色谱法(正己烷/乙酸乙酯=2/1)纯化,得到标题化合物(220mg),为浅黄色油状物。

[0376] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 4.20-3.65(m,3H),2.90-2.50(m,7H),2.51(brs,2H),2.00-1.60(m,8H),1.47(s,9H)

[0377] 参考例60.(R)-1-(2-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)-N-甲基哌啶-3-甲酰胺

[0378] 将二异丙基乙胺(3.7ml,21.2mmol)加入到在参考例52的步骤3中制备的2,4-二氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶(1g,5.29mmol)和(R)-(-)-3-哌啶甲酸(0.75g,5.82mmol)的氯仿(25ml)溶液中,并将其在70°C搅拌过夜。将反应溶液冷却至室温后,向其中加入甲胺盐酸盐(0.36g,5.29mmol)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(1.1g,5.82mmol)和1-羟基苯并三唑水合物(0.79g,5.82mmol),并将其在室温搅拌过夜。将反应溶液用二氯甲烷稀释,用水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并在减压下浓缩。将所得的残余物通过使用乙酸乙酯结晶,得到标题化合物(1.1g),为白色固体。

[0379] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 6.31(brs,1H),4.21(d,1H),4.07(d,1H),3.60(t,1H),3.30(t,1H),2.97(t,2H),2.95-2.75(m,5H),2.42(brs,1H),2.15-2.00(m,3H),2.00-1.90(m,1H),1.80-1.70(m,1H),1.55(d,1H)

[0380] 实施例

[0381] 实施例1.(S)-N¹-{4-(3-氨基吡咯烷-1-基)-6,7-二甲氧基喹唑啉-2-基}-4-氯苯-1,3-二胺二盐酸盐

[0382] 将在参考例1中制备的(S)-{1-(2-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基}氨基甲酸叔丁酯(35mg,0.09mmol)、乙酸钡(1mg,5mol%),4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基黄嘌呤(5.2mg,10mol%)、碳酸铯(59mg,0.18mmol)、4-氯-1,3-二氨基苯(15.7mg,0.11mmol)和1,4-二噁烷(1ml)的混合物在微波(600W)中搅拌1小时。将反应混合物冷却至

室温后,将其在减压下浓缩。将所得的残余物用硅胶柱色谱法(正己烷/乙酸乙酯=1/1→二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化。将所得的残余物溶解在乙酸乙酯中,然后向其中加入盐酸气体。将所得的固体过滤,洗涤,干燥,制得标题化合物(1.2mg),为浅黄色固体。

[0383] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 7.62(brs, 1H), 7.52(brs, 1H), 7.15(s, 1H), 6.90(s, 1H), 6.86(s, 1H), 4.41(brs, 3H), 4.26(brs, 2H), 3.98(s, 3H), 3.90(s, 3H), 2.66(brs, 1H), 2.35(brs, 1H)

[0384] 实施例2.(S)-N-{6,7-二甲氧基-4-(3-甲基氨基吡咯烷-1-基)-喹唑啉-2-基}-5-三氟甲基-苯-1,3-二胺

[0385] 将在参考例2中制备的(S)-1-(2-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)-N-甲基吡咯烷-3-胺(35mg, 0.09mmol)、乙酸钡(1mg, 5mol%)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基黄嘌呤(5.2mg, 10mol%)、碳酸铯(59mg, 0.18mmol)、5-(三氟甲基)-1,3-苯二胺(19mg, 0.11mmol)和1,4-二噁烷(1ml)的混合物在微波(600W)中搅拌1小时。将反应混合物冷却至室温后,将其在减压下浓缩。将所得的残余物用硅胶柱色谱法(正己烷/乙酸乙酯=1/1→二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化,制得标题化合物(9.2mg),为浅黄色固体。

[0386] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 7.55(s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.20(s, 1H), 6.87(s, 1H), 6.55(s, 1H), 4.14(m, 1H), 3.99(m, 1H), 3.93(s, 3H), 3.89(s, 3H), 3.74(m, 1H), 3.39(m, 1H), 2.46(s, 3H), 2.26(m, 1H), 1.99(m, 1H)

[0387] 实施例3和4

[0388] 以与实施例2相同的方式,通过将3,5-二氨基苄腈或5-(三氟甲基)-1,3-苯二胺分别与在参考例3中制备的(S)-1-(2-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)-N-乙基吡咯烷-3-胺反应来制备实施例3和4的标题化合物。

[0389] 实施例3.(S)-3-氨基-5-{4-(3-乙基氨基吡咯烷-1-基)-6,7-二甲氧基喹唑啉-2-基氨基}-苄腈

[0390] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 7.51(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.25(s, 1H), 6.87(s, 1H), 6.53(s, 1H), 4.10(m, 2H), 3.97(m, 1H), 3.92(s, 3H), 3.88(s, 3H), 3.70(m, 1H), 3.50(m, 1H), 2.79(m, 2H), 2.30(m, 1H), 1.94(m, 1H), 1.70(t, 3H);(收率:21%)

[0391] 实施例4.(S)-N-{4-(3-乙基氨基吡咯烷-1-基)-6,7-二甲氧基喹唑啉-2-基}-5-三氟甲基-苯-1,3-二胺

[0392] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 7.50(s, 1H), 7.41(s, 1H), 7.20(s, 1H), 6.84(s, 1H), 6.56(s, 1H), 4.12(m, 2H), 4.00(m, 1H), 3.91(s, 3H), 3.88(s, 3H), 3.76(m, 1H), 3.53(m, 1H), 2.80(m, 2H), 2.31(m, 1H), 1.99(m, 1H), 1.19(t, 3H);(收率:20%)

[0393] 实施例5至7

[0394] 以与实施例2相同的方式,通过将3,5-二氨基苄腈、5-氨基-2-甲基苄腈或5-(三氟甲基)-1,3-苯二胺分别与在参考例4中制备的(S)-N-{1-(2-氯-6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基}乙酰胺反应来制备实施例5至7的标题化合物。

[0395] 实施例5.(S)-N-(1-[2-((3-氨基-5-氰基苯基)氨基)-6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基]吡咯烷-3-基)乙酰胺

[0396] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 7.44(s, 1H), 7.37(s, 1H), 7.29(s, 1H), 6.88(s, 1H), 6.52(s, 1H), 4.45(m, 1H), 4.14(m, 1H), 4.04(m, 1H), 3.96(m, 1H), 3.92(s, 3H), 3.86(s, 3H), 3.78

(m, 1H), 2.28(m, 1H), 2.05(m, 1H), 1.96(s, 3H); (收率: 19%)

[0397] 实施例6. (S)-N-(1-[2-((3-氰基-4-甲基苯基)氨基)]-6,7-二甲氧基喹啉-4-基)吡咯烷-3-基)乙酰胺

[0398] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.23(d, 1H), 7.72(d, 1H), 7.43(s, 1H), 7.26(d, 1H), 6.91(s, 1H), 4.88(m, 1H), 4.18(m, 1H), 4.10(m, 1H), 4.07(m, 1H), 4.00(s, 3H), 3.96(s, 3H), 3.82(m, 1H), 2.45(s, 3H), 2.28(m, 1H), 2.07(m, 1H), 1.93(s, 3H); (收率: 24%)

[0399] 实施例7. (S)-N-{1-(2-[[3-氨基-5-(三氟甲基)苯基]氨基])-6,7-二甲氧基喹啉-4-基}吡咯烷-3-基}乙酰胺

[0400] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 7.50(s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.21(s, 1H), 6.91(s, 1H), 6.56(s, 1H), 4.48(m, 1H), 4.20(m, 1H), 4.09(m, 1H), 4.02(m, 1H), 3.96(s, 3H), 3.89(s, 3H), 3.82(m, 1H), 2.27(m, 1H), 2.06(m, 1H), 1.95(s, 3H); (收率: 21%)

[0401] 实施例8至12

[0402] 以与实施例2相同的方式, 通过将5-氨基-2-氟苄腈、5-氨基-2-甲基苄腈、3,5-二氨基苄腈、2-(三氟甲基)-1,4-苯二胺或5-(三氟甲基)-1,3-苯二胺分别与在参考例5中制备的(R)-N-{1-(2-氯-6,7-二甲氧基喹啉-4-基)哌啶-3-基}乙酰胺反应来制备实施例8至12的标题化合物。

[0403] 实施例8. (R)-N-(1-[2-((3-氰基-4-氟甲基)氨基)]-6,7-二甲氧基喹啉-4-基)哌啶-3-基)乙酰胺

[0404] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.42(m, 1H), 7.62(m, 1H), 7.20(brs, 1H), 7.12(m, 2H), 7.03(s, 1H), 5.96(m, 1H), 4.26(brs, 1H), 3.80(m, 1H), 3.33(m, 1H), 3.12(m, 1H), 2.05(m, 1H), 2.02(s, 3H), 1.90(m, 1H), 1.82(m, 3H); (收率: 24%)

[0405] 实施例9. (R)-N-(1-[2-((3-氰基-4-甲基苯基)氨基)]-6,7-二甲氧基喹啉-4-基)哌啶-3-基)乙酰胺

[0406] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.36(d, 1H), 7.50(m, 1H), 7.22(m, 2H), 7.10(s, 1H), 7.01(s, 1H), 6.13(m, 1H), 4.25(brs, 1H), 4.02(s, 3H), 4.00(s, 3H), 3.76(m, 1H), 3.37(m, 1H), 3.20(m, 1H), 2.49(s, 3H), 2.04(s+m, 4H), 1.82(m, 1H), 1.80(m, 3H), 1.66(m, 1H); (收率: 23%)

[0407] 实施例10. (R)-N-(1-[2-((3-氨基-5-氰基苯基)氨基)]-6,7-二甲氧基喹啉-4-基)哌啶-3-基)乙酰胺

[0408] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 7.59(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.19(s, 1H), 7.11(s, 1H), 7.02(s, 1H), 6.54(s, 1H), 6.03(brs, 1H), 4.24(brs, 1H), 4.12(s+m, 7H), 3.91(m, 1H), 3.77(brs, 1H), 3.39(m, 1H), 3.20(m, 1H), 2.15(s, 3H), 1.95(m, 1H), 1.80(m, 4H), 1.66(m, 2H); (收率: 34%)

[0409] 实施例11. (R)-N-{1-(2-[[4-氨基-3-(三氟甲基)苯基]氨基])-6,7-二甲氧基喹啉-4-基}哌啶-3-基}乙酰胺

[0410] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 7.96(d, 1H), 7.41(m, 1H), 7.06(m, 2H), 6.93(s, 1H), 6.72(m, 1H), 6.37(brs, 1H), 4.20(brs, 1H), 4.00(s, 3H), 3.97(s, 3H), 3.81(m, 1H), 3.54(m, 1H), 3.51(m, 1H), 3.42(m, 1H), 1.93(m, 2H), 1.88(m, 5H), 1.75(m, 2H); (收率: 19%)

[0411] 实施例12. (R)-N-{1-(2-[[3-氨基-5-(三氟甲基)苯基]氨基])-6,7-二甲氧基喹啉

啉-4-基)哌啶-3-基}乙酰胺

[0412] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 7.48(s, 1H), 7.23(brs, 1H), 7.14(m, 1H), 7.09(s, 1H), 6.98(s, 1H), 6.54(s, 1H), 6.19(m, 1H), 4.24(m, 1H), 4.01(s, 3H), 3.99(s, 3H), 3.88(m, 1H), 3.75(m, 1H), 3.47(m, 1H), 3.32(m, 1H), 1.99(m, 1H), 1.88(m, 6H), 1.75(m, 2H); (收率: 23%)

[0413] 实施例13和14

[0414] 以与实施例2相同的方式, 通过将3,5-二氨基苜睛和5-(三氟甲基)-1,3-苯二胺分别与在参考例6中制备的(S)-N-{1-(2-氯-6-甲氧基喹啉啉-4-基)吡咯烷-3-基}乙酰胺反应来制备实施例13和14的标题化合物。

[0415] 实施例13.(S)-N-(1-[2-((3-氨基-5-氰基苯基)氨基)]-6-甲氧基喹啉啉-4-基)吡咯烷-3-基}乙酰胺

[0416] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 7.52(s, 1H), 7.48(s, 1H), 7.46(s, 1H), 7.32(s, 1H), 7.30(s, 1H), 6.55(s, 1H), 4.50(m, 1H), 4.21(m, 1H), 4.15(m, 1H), 4.06(m, 1H), 3.87(s, 3H), 2.35(m, 1H), 2.18(m, 1H), 1.95(s, 3H); (收率: 20%)

[0417] 实施例14.(S)-N-{1-(2-[[3-氨基-5-(三氟甲基)苯基]氨基])-6-甲氧基喹啉啉-4-基}吡咯烷-3-基}乙酰胺

[0418] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 7.50(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.39(d, 1H), 7.26(d, 1H), 7.18(s, 1H), 6.55(s, 1H), 4.49(m, 1H), 4.19(m, 1H), 4.10(m, 1H), 3.98(m, 1H), 3.89(s, 3H), 2.27(m, 1H), 2.07(m, 1H), 1.95(s, 3H); (收率: 32%)

[0419] 实施例15和16

[0420] 以与实施例2相同的方式, 通过将5-(三氟甲基)-1,3-苯二胺或3,5-二氨基苜睛分别与在参考例7中制备的(S)-1-(2-氯-6-甲氧基喹啉啉-4-基)-N-甲基吡咯烷-3-胺反应来制备实施例15和16的标题化合物。

[0421] 实施例15.(S)-N¹-[6-甲氧基-4-{3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基}喹啉啉-2-基]-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺

[0422] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 7.53(s, 1H), 7.50(s, 1H), 7.42(d, 1H), 7.29(d, 1H), 7.17(s, 1H), 6.55(s, 1H), 4.12(m, 2H), 4.01(m, 1H), 3.85(s, 3H), 3.79(m, 1H), 3.41(m, 1H), 2.47(s, 3H), 2.28(m, 1H), 1.98(m, 1H); (收率: 31%)

[0423] 实施例16.(S)-3-氨基-5-([6-甲氧基-4-{3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基}喹啉啉-2-基]氨基)苜睛

[0424] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 7.49(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.41~7.39(m, 1H), 7.26(m, 1H), 7.24(s, 1H), 6.52(s, 1H), 4.08(m, 2H), 3.92(m, 1H), 3.83(s, 3H), 3.73(m, 1H), 3.39(m, 1H), 2.47(s, 3H), 2.26(m, 1H), 1.96(m, 1H); (收率: 21%)

[0425] 实施例17至19

[0426] 以与实施例2相同的方式, 通过将3,5-二氨基苜睛、5-(三氟甲基)-1,3-苯二胺或2-(三氟甲基)-1,4-苯二胺分别与在参考例8中制备的(S)-1-(2-氯-6-甲氧基喹啉啉-4-基)-N-乙基吡咯烷-3-胺反应来制备实施例17至19的标题化合物。

[0427] 实施例17.(S)-3-氨基-5-([4-{3-(乙基氨基)吡咯烷-1-基}-6-甲氧基喹啉啉-2-基]氨基)苜睛

[0428] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 7.50(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.40(m, 1H), 7.26(m, 2H), 6.53

(s,1H),4.10(m,2H),3.96(m,1H),3.83(s,3H),3.70(m,1H),3.47(m,1H),2.73(m,2H),2.28(m,1H),1.92(m,1H),1.17(t,3H);(收率:27%)

[0429] 实施例18.(S)-N¹-[4-{3-(乙基氨基)吡咯烷-1-基}-6-甲氧基喹啉-2-基]-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺

[0430] ¹H-NMR(400MHz,CD₃OD)δ7.53(s,1H),7.47(s,1H),7.41(d,1H),7.27(d,1H),7.18(s,1H),6.55(s,1H),4.13(m,2H),3.98(m,1H),3.84(s,3H),3.74(m,1H),3.49(m,1H),2.74(m,2H),2.28(m,1H),1.94(m,1H),1.17(t,3H);(收率:32%)

[0431] 实施例19.(S)-N¹-[4-{3-(乙基氨基)吡咯烷-1-基}-6-甲氧基喹啉-2-基]-3-(三氟甲基)苯-1,4-二胺

[0432] ¹H-NMR(400MHz,CD₃OD)δ7.94(s,1H),7.50(s,1H),7.45(d,1H),7.37(d,1H),7.28(d,1H),6.81(d,1H),4.11(m,2H),3.95(m,1H),3.85(s,3H),3.75(m,1H),3.50(m,1H),2.74(m,2H),2.28(m,1H),1.95(m,1H),1.18(t,3H);(收率:34%)

[0433] 实施例20至24

[0434] 以与实施例2相同的方式,通过将5-(三氟甲基)-1,3-苯二胺、3,5-二氨基苄腈、2,5-二氨基苄腈、5-氨基-2-甲基苄腈或2-(三氟甲基)-1,4-苯二胺分别与在参考例9中制备的(R)-N-{1-(2-氯-6-甲氧基喹啉-4-基)哌啶-3-基}乙酰胺反应来制备实施例20至24的标题化合物。

[0435] 实施例20.(R)-N-{1-(2-[3-氨基-5-(三氟甲基)苯基]氨基)-6-甲氧基喹啉-4-基}哌啶-3-基}乙酰胺

[0436] ¹H-NMR(400MHz,CD₃OD)δ7.50(m,2H),7.31(m,1H),7.26(s,1H),7.19(s,1H),6.56(s,1H),4.15(m,2H),3.94(m,1H),3.90(s,3H),3.24(m,1H),3.05(m,1H),2.05(m,2H),1.92(s,3H),1.66(m,1H),1.23(m,1H);(收率:24%)

[0437] 实施例21.(R)-N-(1-[2-((3-氨基-5-氰基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-4-基]哌啶-3-基)乙酰胺

[0438] ¹H-NMR(400MHz,CD₃OD)δ7.54(m,2H),7.35(s,1H),7.30(m,1H),7.20(s,1H),6.55(s,1H),4.14(m,2H),3.97(m,1H),3.91(s,3H),3.24(m,1H),3.02(m,1H),2.03(m,2H),1.87(s,3H),1.63(m,1H),1.24(m,1H);(收率:20%)

[0439] 实施例22.(R)-N-(1-[2-((4-氨基-3-氰基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-4-基]哌啶-3-基)乙酰胺

[0440] ¹H-NMR(400MHz,CD₃OD)δ7.88(s,1H),7.55(d,1H),7.45(d,1H),7.27(d,1H),7.16(s,1H),6.80(d,1H),4.10(m,2H),3.97(m,1H),3.89(s,3H),3.19(m,1H),3.01(m,1H),2.04(m,2H),1.92(s,3H),1.80(m,1H),1.62(m,1H);(收率:34%)

[0441] 实施例23.(R)-N-(1-[2-((3-氰基-4-甲基苯基)氨基)-6-甲氧基喹啉-4-基]哌啶-3-基)乙酰胺

[0442] ¹H-NMR(400MHz,CD₃OD)δ8.31(s,1H),7.78(d,1H),7.52(d,1H),7.33-7.27(m,2H),7.21(s,1H),4.17(m,2H),3.98(m,1H),3.91(s,3H),3.23(m,1H),3.01(m,1H),2.46(s,3H),2.04(m,2H),1.94(s,3H),1.87(m,1H),1.64(m,1H);(收率:30%)

[0443] 实施例24.(R)-N-{1-(2-[4-氨基-3-(三氟甲基)苯基]氨基)-6-甲氧基喹啉-4-基}哌啶-3-基}乙酰胺

[0444] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 7.94(s, 1H), 7.47(d, 1H), 7.41(m, 1H), 7.30(d, 1H), 7.19(s, 1H), 6.82(d, 1H), 4.10(m, 2H), 3.95(m, 1H), 3.90(s, 3H), 3.22(m, 1H), 3.02(m, 1H), 2.04(m, 1H), 1.92(s+m, 3+1H), 1.80(m, 1H), 1.63(m, 1H); (收率: 28%)

[0445] 实施例25. (S)-N¹-[4-{3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基}-7-(三氟甲基)喹唑啉-2-基]-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺

[0446] 将在参考例10中制备的(S)-1-{2-氯-7-(三氟甲基)喹唑啉-4-基}-N-甲基吡咯烷-3-胺(30mg, 0.09mmol)和5-(三氟甲基)-1,3-苯二胺(25mg, 0.14mmol)的混合物在微波(600W)中搅拌1小时。将反应混合物冷却至室温后,将反应混合物在减压下浓缩。将所得的残余物用硅胶柱色谱法(正己烷/乙酸乙酯=1/1 \rightarrow 二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化。将所得的残余物溶解在乙酸乙酯中,并向其中加入盐酸气体。将所得的固体过滤,洗涤并干燥,制得标题化合物(10.1mg),为浅黄色固体。

[0447] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.31(d, 1H), 7.74(s, 1H), 7.48(s, 1H), 7.35(d, 1H), 7.30(s, 1H), 6.59(s, 1H), 4.20(m, 2H), 4.04(m, 1H), 3.91(m, 1H), 3.59(m, 1H), 2.53(s, 3H), 2.36(m, 1H), 2.11(m, 1H)

[0448] 实施例26和27

[0449] 以与实施例25相同的方式,通过将5-(三氟甲基)-1,3-苯二胺或3,5-二氨基苜蓿分别与在参考例11中制备的(S)-1-{2-氯-7-(三氟甲基)喹唑啉-4-基}-N-乙基吡咯烷-3-胺反应来制备实施例26和27的标题化合物。

[0450] 实施例26. (S)-N¹-[4-{3-(乙基氨基)吡咯烷-1-基}-7-(三氟甲基)喹唑啉-2-基]-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺

[0451] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.30(d, 1H), 7.71(s, 1H), 7.49(s, 1H), 7.35(d, 1H), 7.29(s, 1H), 6.59(s, 1H), 4.18(m, 2H), 4.09(m, 1H), 3.83(m, 1H), 3.61(m, 1H), 2.77(m, 2H), 2.31(m, 1H), 1.98(m, 1H), 1.16(t, 3H); (收率: 19%)

[0452] 实施例27. (S)-3-氨基-5-([4-{3-(乙基氨基)吡咯烷-1-基}-7-(三氟甲基)喹唑啉-2-基]氨基)苜蓿

[0453] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.30(d, 1H), 7.74(s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.41(s, 1H), 7.34(d, 1H), 6.58(s, 1H), 4.16(m, 1H), 4.07(m, 1H), 3.79(m, 1H), 3.59(m, 1H), 2.76(m, 2H), 2.29(m, 1H), 2.01(m, 1H), 1.23(t, 3H); (收率: 17%)

[0454] 实施例28和29

[0455] 以与实施例25相同的方式,通过将3,5-二氨基苜蓿或5-(三氟甲基)-1,3-苯二胺分别与在参考例12中制备的(S)-N-[1-{2-氯-7-(三氟甲基)喹唑啉-4-基}吡咯烷-3-基]乙酰胺反应来制备实施例28和29的标题化合物。

[0456] 实施例28. (S)-N-(1-[2-{(3-氨基-5-氰基苯基)氨基}-7-(三氟甲基)喹唑啉-4-基]吡咯烷-3-基)乙酰胺

[0457] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.28(d, 1H), 7.78(s, 1H), 7.44(d, 1H), 7.35(d, 1H), 6.58(s, 1H), 4.51(m, 1H), 4.25(m, 1H), 4.12(m, 1H), 4.07(m, 1H), 3.84(m, 1H), 2.33(m, 1H), 2.12(m, 1H), 1.92(s, 3H); (收率: 20%)

[0458] 实施例29. (S)-N-{1-(2-[(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)氨基]-7-(三氟甲基)喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基}乙酰胺

[0459] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.29(d, 1H), 7.73(d, 1H), 7.48(s, 1H), 7.35(d, 1H), 7.32(s, 1H), 6.59(s, 1H), 6.28(s, 1H), 4.52(m, 1H), 4.26(m, 1H), 4.15~4.05(m, 2H), 3.84(m, 1H), 2.33(m, 1H), 2.09(m, 1H), 1.92(s, 3H); (收率: 27%)

[0460] 实施例30. (S)-1-[2-(3-氨基-5-氰基苯基氨基)喹唑啉-4-基]吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯盐酸盐

[0461] 将在参考例13中制备的(S)-1-(2-氯喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(20mg, 0.06mmol)和3,5-二氨基苄腈(9.2mg, 0.07mmol)的正丁醇(1ml)溶液在微波(400W)中搅拌1小时。冷却后,将溶液浓缩。将所得的固体用二氯甲烷洗涤,过滤并在真空中干燥,制得标题化合物(18mg),为白色固体。

[0462] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.68(brs, 1H), 10.29(brs, 1H), 8.25(s, 1H), 7.86(t, 1H), 7.58(d, 1H), 7.45(m, 1H), 7.21(t, 2H), 6.70(s, 1H), 5.84(brs, 2NH), 4.23-3.88(m, 5H), 2.19(m, 1H), 2.03(m, 1H), 1.39(s, 9H)

[0463] 实施例31. (S)-3-氨基-5-[4-(3-氨基吡咯烷-1-基)喹唑啉-2-基氨基]苄腈二盐酸盐

[0464] 将盐酸气体加入至在实施例30中制备的(S)-1-[2-(3-氨基-5-氰基苯基氨基)喹唑啉-4-基]吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯盐酸盐(20mg, 0.04mmol)的甲醇(2ml)溶液中,并将该溶液在室温搅拌过夜。将反应混合物浓缩后,将其利用甲醇和二氯甲烷结晶,制得标题化合物(14mg),为浅黄色固体。

[0465] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.91(brs, 1H), 10.49(brs, 1H), 8.47-8.34(m, 2H), 7.91(m, 1H), 7.64-7.52(m, 1H), 7.17(m, 2H), 6.74(s, 1H), 4.55-3.92(m, 5H), 2.40-2.27(m, 2H)

[0466] 实施例32. (S)-N¹-[4-(3-氨基吡咯烷-1-基)喹唑啉-2-基]-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺二盐酸盐

[0467] <步骤1>(S)-1-[2-{3-氨基-5-(三氟甲基)苯基氨基}喹唑啉-4-基]吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯盐酸盐

[0468] 以与实施例30相同的方式,通过使用在参考例13中制备的(S)-1-(2-氯喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯和3-(三氟甲基)-1,5-苯二胺来制备标题化合物,为白色固体。

[0469] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.60(brs, 1H), 10.27(brs, 1H), 8.25(s, 1H), 7.84(m, 1H), 7.57(m, 1H), 7.46(m, 1H), 7.33(m, 1H), 6.96(s, 1H), 6.66(s, 1H), 5.88(brs, 2NH), 4.22-3.73(m, 5H), 2.19(m, 1H), 2.02(m, 1H), 1.39(s, 9H); (收率: 56%)

[0470] <步骤2>(S)-N¹-[4-(3-氨基吡咯烷-1-基)喹唑啉-2-基]-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺二盐酸盐

[0471] 以与实施例31相同的方式,通过使用在步骤1中制备的(S)-1-[2-{3-氨基-5-(三氟甲基)苯基氨基}喹唑啉-4-基]吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯盐酸盐来制备标题化合物,为浅黄色固体。

[0472] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.91(brs, 1H), 10.93(brs, 1H), 8.36-8.16(m, 2H), 7.92(m, 1H), 7.64-7.54(m, 1H), 7.32-7.14(m, 2H), 6.69(s, 1H), 4.13-4.06(m, 5H), 2.41-2.14(m, 2H); (收率: 99%)

[0473] 实施例33.(S)-N-[1-{2-(3-氨基-5-氰基苯基氨基)喹唑啉-4-基}吡咯烷-3-基]丙酰胺盐酸盐

[0474] <步骤1>(S)-3-氨基-5-{4-(3-氨基吡咯烷-1-基)喹唑啉-2-基氨基}苄腈

[0475] 将在实施例31中制备的(S)-3-氨基-5-{4-(3-氨基吡咯烷-1-基)喹唑啉-2-基氨基}苄腈二盐酸盐(500mg, 1.20mmol)和0.2N氢氧化钠溶液(10ml)的混合物在室温搅拌2小时。将所得的固体过滤并在真空中在50°C干燥,制得标题化合物(343.5mg),为浅黄色固体。

[0476] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.12(s, 1H), 8.11(d, 1H), 7.60(m, 1H), 7.49(m, 2H), 7.17(m, 1H), 6.43(s, 1H), 5.48(s, 2NH), 4.03(m, 2H), 3.90(m, 1H), 3.60(m, 2H), 2.06(m, 1H), 1.72(m, 1H)

[0477] <步骤2>(S)-N-[1-{2-(3-氨基-5-氰基苯基氨基)喹唑啉-4-基}吡咯烷-3-基]丙酰胺盐酸盐

[0478] 将在步骤1中制备的(S)-3-氨基-5-{4-(3-氨基吡咯烷-1-基)喹唑啉-2-基氨基}苄腈(20mg, 0.06mmol)、丙酸(4.8 μ l, 0.06mmol)、二异丙基乙胺(22.2 μ l, 0.13mmol)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(15.9mg, 0.08mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(11.2mg, 0.08mmol)和N,N-二甲基乙酰胺(0.5ml)的混合物在室温搅拌过夜。将水加入至反应混合物,并将所得的固体用1N氢氧化钠水溶液洗涤,溶解在甲醇中,并在减压下浓缩。将所得的残余物用硅胶柱色谱法(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化并溶解在乙酸乙酯(1ml)中,然后向其中加入盐酸气体。将所得的白色固体过滤,制得标题化合物(4mg)。

[0479] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD $_3$ OD) δ 8.36(m, 1H), 7.86(m, 1H), 7.57(m, 2H), 7.31(m, 2H), 6.94(m, 1H), 4.54-4.07(m, 5H), 2.34(m, 1H), 2.24(m, 2H), 2.11(m, 1H), 1.10(m, 3H)

[0480] 实施例34.(S)-N-[1-{2-(3-氨基-5-氰基苯基氨基)喹唑啉-4-基}吡咯烷-3-基]戊酰胺

[0481] 将在实施例33的步骤1中制备的(S)-3-氨基-5-{4-(3-氨基吡咯烷-1-基)喹唑啉-2-基氨基}苄腈(20mg, 0.06mmol)、戊酸(6.9 μ l, 0.06mmol)、二异丙基乙胺(22.2 μ l, 0.13mmol)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(15.9mg, 0.08mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(11.2mg, 0.08mmol)和N,N-二甲基乙酰胺(0.5ml)的混合物在室温搅拌过夜。将水加入至反应混合物,并将所得的固体用1N氢氧化钠水溶液洗涤,溶解在甲醇中,并在减压下浓缩。将所得的残余物用硅胶柱色谱法(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化,制得标题化合物(15.2mg),为无色油状物。

[0482] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD $_3$ OD) δ 8.08(d, 1H), 7.56(m, 1H), 7.49(m, 2H), 7.34(s, 1H), 7.18(t, 1H), 6.56(s, 1H), 4.48(m, 1H), 4.21-4.00(m, 3H), 3.81(m, 1H), 2.29(m, 1H), 2.19(m, 2H), 2.06(m, 1H), 1.58(m, 2H), 1.31(m, 2H), 0.90(t, 3H)

[0483] 实施例35至38

[0484] 以与实施例34相同的方式,通过将苯基乙酸、3-苯基丙酸、2-(噻吩-2-基)乙酸或N,N-二甲基甘氨酸分别与在实施例33的步骤1中制备的(S)-3-氨基-5-{4-(3-氨基吡咯烷-1-基)喹唑啉-2-基氨基}苄腈反应来制备实施例35至38的标题化合物。

[0485] 实施例35.(S)-N-[1-{2-(3-氨基-5-氰基苯基氨基)喹唑啉-4-基}吡咯烷-3-基]-2-苯基乙酰胺

[0486] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD $_3$ OD) δ 8.08(d, 1H), 7.58(m, 1H), 7.50(m, 2H), 7.33(s, 1H), 7.24

(m,4H),7.18(m,2H),6.56(s,1H),4.47(m,1H),4.18-4.00(m,3H),3.85(m,1H),3.50(s,2H),2.28(m,1H),2.09(m,1H);(收率:40%)

[0487] 实施例36.(S)-N-[1-{2-(3-氨基-5-氰基苯基氨基)喹唑啉-4-基}吡咯烷-3-基]-3-苯基丙酰胺

[0488] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz},\text{CD}_3\text{OD})\delta 8.03(\text{d},1\text{H}),7.59(\text{t},1\text{H}),7.49(\text{m},2\text{H}),7.32(\text{s},1\text{H}),7.18(\text{t},1\text{H}),7.12(\text{m},4\text{H}),7.02(\text{m},1\text{H}),6.56(\text{s},1\text{H}),4.40(\text{m},1\text{H}),4.09(\text{m},1\text{H}),3.88(\text{m},2\text{H}),3.70(\text{m},1\text{H}),2.89(\text{t},2\text{H}),2.47(\text{t},2\text{H}),2.17(\text{m},1\text{H}),1.96(\text{m},1\text{H});$ (收率:46%)

[0489] 实施例37.(S)-N-[1-{2-(3-氨基-5-氰基苯基氨基)喹唑啉-4-基}吡咯烷-3-基]-2-(噻吩-2-基)乙酰胺

[0490] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz},\text{CD}_3\text{OD})\delta 8.11(\text{d},1\text{H}),7.58(\text{m},1\text{H}),7.50-7.47(\text{m},2\text{H}),7.34(\text{s},1\text{H}),7.21-7.18(\text{m},2\text{H}),6.90(\text{m},2\text{H}),6.56(\text{s},1\text{H}),4.48(\text{m},1\text{H}),4.22-3.86(\text{m},4\text{H}),3.71(\text{s},2\text{H}),2.29(\text{m},1\text{H}),2.11(\text{m},1\text{H});$ (收率:16%)

[0491] 实施例38.(S)-N-[1-{2-(3-氨基-5-氰基苯基氨基)喹唑啉-4-基}吡咯烷-3-基]-2-(二甲氨基)乙酰胺

[0492] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz},\text{CD}_3\text{OD})\delta 8.07(\text{d},1\text{H}),7.55(\text{t},1\text{H}),7.47(\text{m},2\text{H}),7.30(\text{s},1\text{H}),7.15(\text{t},1\text{H}),6.55(\text{s},1\text{H}),4.54(\text{m},1\text{H}),4.18(\text{m},1\text{H}),4.07(\text{m},1\text{H}),3.84(\text{m},1\text{H}),3.81(\text{m},1\text{H}),3.01(\text{s},2\text{H}),2.28(\text{m},6\text{H}+1\text{H}),2.10(\text{m},1\text{H});$ (收率:47%)

[0493] 实施例39.(S)-3-氨基-5-[4-{3-(丙基氨基)吡咯烷-1-基}喹唑啉-2-基氨基]苄腈二盐酸盐

[0494] 将丙醛(4.6 μl ,0.06mmol)加入到在实施例33的步骤1中制备的(S)-3-氨基-5-{4-(3-氨基吡咯烷-1-基)喹唑啉-2-基氨基}苄腈(20mg,0.06mmol)的甲醇(1ml)溶液中,并将其在室温搅拌1小时,并向其中加入三乙酰氧基硼氢化钠(24.5mg,0.12mmol)。将反应溶液在室温搅拌过夜,然后加入水以终止反应。将反应溶液通过加入氯仿进行萃取并用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。将萃取物用无水硫酸镁干燥并过滤,并将溶液浓缩。将所得的残余物用硅胶柱色谱法(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化并溶解在乙酸乙酯(1ml)中,并向其中加入盐酸气体。将所得的白色固体过滤,制得标题化合物(5mg)。

[0495] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz},\text{CD}_3\text{OD})\delta 8.36(\text{m},1\text{H}),7.90(\text{t},1\text{H}),7.62(\text{d},1\text{H}),7.56(\text{t},1\text{H}),7.49(\text{s},1\text{H}),7.36(\text{s},1\text{H}),7.03(\text{s},1\text{H}),4.53-4.12(\text{m},5\text{H}),3.14(\text{m},2\text{H}),2.64(\text{m},1\text{H}),2.44(\text{m},1\text{H}),1.79(\text{m},2\text{H}),1.07(\text{t},3\text{H})$

[0496] 实施例40.(S)-3-氨基-5-[4-{3-(丁基氨基)吡咯烷-1-基}喹唑啉-2-基氨基]苄腈

[0497] 将丁醛(8.6 μl ,0.10mmol)加入到在实施例33的步骤1中制备的(S)-3-氨基-5-{4-(3-氨基吡咯烷-1-基)喹唑啉-2-基氨基}苄腈(30mg,0.09mmol)的甲醇(1ml)溶液中,并将其在室温搅拌1小时,并向其中加入三乙酰氧基硼氢化钠(24.5mg,0.12mmol)。将反应溶液在室温搅拌过夜,并加入水以终止反应。将反应溶液通过加入氯仿进行萃取并用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。将萃取物用无水硫酸镁干燥并过滤,并将溶液浓缩。将所得的残余物用硅胶柱色谱法(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化,制得标题化合物(2.7mg),为无色油状物。

[0498] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz},\text{CD}_3\text{OD})\delta 8.12(\text{d},1\text{H}),7.58(\text{m},1\text{H}),7.52-7.47(\text{m},2\text{H}),7.29(\text{s},1\text{H}),7.18(\text{m},1\text{H}),6.56(\text{s},1\text{H}),4.14(\text{m},2\text{H}),4.01(\text{m},1\text{H}),3.79(\text{m},1\text{H}),3.54(\text{m},1\text{H}),2.75(\text{m},2\text{H}),$

2.31(m,1H),1.99(m,1H),1.56(m,2H),1.40(m,2H),0.96(m,3H)

[0499] 实施例41至51

[0500] 以与实施例40相同的方式,通过将戊醛、异戊醛、环丙烷甲醛、新戊醛、苯甲醛、丙酮、甲基乙基酮、2-戊酮、2-己酮、5-甲基-2-己酮或环己酮分别与在实施例33的步骤1中制备的(S)-3-氨基-5-[4-(3-氨基吡咯烷-1-基)喹啉-2-基氨基]苄腈反应来制备实施例41至51的标题化合物。

[0501] 实施例41.(S)-3-氨基-5-[4-{3-(戊基氨基)吡咯烷-1-基}喹啉-2-基氨基]苄腈

[0502] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.17(d,1H),7.57(m,1H),7.52-7.47(m,2H),7.30(s,1H),7.21(t,1H),6.56(s,1H),4.15(m,2H),4.03(m,1H),3.77(m,1H),3.48(m,1H),2.71(t,2H),2.30(m,1H),1.97(m,1H),1.57(m,2H),1.36(m,4H),0.93(m,3H);(收率:3%)

[0503] 实施例42.(S)-3-氨基-5-[4-{3-(异戊基氨基)吡咯烷-1-基}喹啉-2-基氨基]苄腈

[0504] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.13(d,1H),7.58(t,1H),7.51-7.47(m,2H),7.31(s,1H),7.19(t,1H),6.56(s,1H),4.14(m,2H),4.01(m,1H),3.78(m,1H),3.54(m,1H),2.74(m,2H),2.31(m,1H),1.98(m,1H),1.67(m,1H),1.46(m,2H),0.94(d,6H);(收率:6%)

[0505] 实施例43.(S)-3-氨基-5-[4-{3-(环丙基甲基氨基)吡咯烷-1-基}喹啉-2-基氨基]苄腈

[0506] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.13(d,1H),7.58(m,1H),7.52-7.49(m,2H),7.30(s,1H),7.19(m,1H),6.56(s,1H),4.15(m,2H),4.02(m,1H),3.80(m,1H),3.58(m,1H),2.61(d,2H),2.31(m,1H),2.01(m,1H),1.01(m,1H),0.56(m,2H),0.24(m,2H);(收率:6%)

[0507] 实施例44.(S)-3-氨基-5-[4-{3-(新戊基氨基)吡咯烷-1-基}喹啉-2-基氨基]苄腈

[0508] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.16(d,1H),7.58(m,2H),7.47(d,1H),7.30(s,1H),7.19(t,1H),6.56(s,1H),4.15(m,2H),3.97(m,1H),3.76(m,1H),3.44(m,1H),2.48(s,2H),2.24(m,1H),1.95(m,1H),0.95(s,9H);(收率:4%)

[0509] 实施例45.(S)-3-氨基-5-[4-{3-(苄基氨基)吡咯烷-1-基}喹啉-2-基氨基]苄腈

[0510] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.08(d,1H),7.60(m,1H),7.52(s,1H),7.46(d,1H),7.39(m,2H),7.31(m,3H),7.25(m,1H),7.17(m,1H),6.57(s,1H),4.14(m,2H),3.99(m,1H),3.87(s,2H),3.80(m,1H),3.49(m,1H),2.30(m,1H),2.03(m,1H);(收率:3%)

[0511] 实施例46.(S)-3-氨基-5-[4-{3-(异丙基氨基)吡咯烷-1-基}喹啉-2-基氨基]苄腈

[0512] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.16(d,1H),7.63(t,1H),7.55(m,2H),7.23(m,2H),6.59(s,1H),4.29-4.12(m,3H),4.12-3.94(m,2H),2.50(m,1H),2.15(m,1H),1.32(m,6H),0.90(m,1H);(收率:1%)

[0513] 实施例47.(S)-3-氨基-5-[4-{3-(仲丁基氨基)吡咯烷-1-基}喹啉-2-基氨基]苄腈

[0514] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.14(d,1H),7.57(t,1H),7.50(m,2H),7.27(m,1H),7.20

(m, 1H), 6.57(s, 1H), 4.19(m, 2H), 4.04(m, 1H), 3.77(m, 2H), 2.91(m, 1H), 2.36(m, 1H), 2.00(m, 1H), 1.68(m, 1H), 1.42(m, 1H), 1.17(m, 3H), 0.98(m, 3H); (收率: 3%)

[0515] 实施例48. (S)-3-氨基-5-[4-{3-(戊烷-2-基氨基)吡咯烷-1-基}喹唑啉-2-基氨基]苄腈

[0516] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.12(d, 1H), 7.56(t, 1H), 7.49(m, 2H), 7.29(m, 1H), 7.18(m, 1H), 6.56(s, 1H), 4.14(m, 2H), 4.01(m, 1H), 3.74(m, 2H), 2.94(m, 1H), 2.34(m, 1H), 1.95(m, 1H), 1.58(m, 1H), 1.38(m, 3H), 1.17(m, 3H), 0.95(m, 3H); (收率: 6%)

[0517] 实施例49. (S)-3-氨基-5-[4-{3-(己烷-2-基氨基)吡咯烷-1-基}喹唑啉-2-基氨基]苄腈

[0518] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.10(d, 1H), 7.57(t, 1H), 7.47(m, 2H), 7.29(m, 1H), 7.16(m, 1H), 6.55(s, 1H), 4.11(m, 2H), 3.97(m, 1H), 3.69(m, 2H), 2.87(m, 1H), 2.31(m, 1H), 1.93(m, 1H), 1.60(m, 1H), 1.35(m, 5H), 1.15(m, 3H), 0.94(m, 3H); (收率: 10%)

[0519] 实施例50. (S)-3-氨基-5-[4-{3-(5-甲基己烷-2-基氨基)吡咯烷-1-基}喹唑啉-2-基氨基]苄腈

[0520] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.11(d, 1H), 7.52(t, 1H), 7.47(m, 2H), 7.30(m, 1H), 7.18(m, 1H), 6.56(s, 1H), 4.14(m, 2H), 3.99(m, 1H), 3.73(m, 2H), 2.87(m, 1H), 2.33(m, 1H), 1.96(m, 1H), 1.58(m, 2H), 1.36(m, 1H), 1.25(m, 2H), 1.16(m, 3H), 0.91(m, 6H); (收率: 5%)

[0521] 实施例51. (S)-3-氨基-5-[4-{3-(环己基氨基)吡咯烷-1-基}喹唑啉-2-基氨基]苄腈

[0522] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.10(d, 1H), 7.55(t, 1H), 7.49(m, 2H), 7.28(s, 1H), 7.16(m, 1H), 6.55(s, 1H), 4.12(m, 2H), 3.96(m, 1H), 3.70(m, 2H), 2.70(m, 1H), 2.31(m, 1H), 2.02-1.92(m, 3H), 1.77(m, 2H), 1.66(m, 1H), 1.37-1.13(m, 5H); (收率: 21%)

[0523] 实施例52. (S)-N¹-[4-{3-(丙基氨基)吡咯烷-1-基}喹唑啉-2-基]-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺二盐酸盐

[0524] 将在参考例14中制备的(S)-1-(2-氯喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基(丙基)氨基甲酸叔丁酯(57.7mg, 0.15mmol)和3-(三氟甲基)-1,5-苯二胺(31.2mg, 0.18mmol)的正丁醇(1.5ml)溶液在130°C搅拌过夜。将反应溶液冷却后, 将其在减压下浓缩。将所得的残余物用正丁醇/二氯甲烷结晶并在减压下干燥。将所得的固体溶解在甲醇(2ml)中, 然后向其中加入盐酸气体。将所得的白色固体过滤, 制得标题化合物(33.4mg)。

[0525] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.17(brs, 1H), 10.69(s, 1H), 9.77-9.54(m, 2H), 8.29(s, 1H), 7.90(t, 1H), 7.61(d, 1H), 7.53(t, 1H), 7.40-7.18(m, 2H), 6.78(s, 1H), 4.51-4.01(m, 5H), 2.98(m, 2H), 2.45(m, 2H), 1.71(m, 2H), 1.04(m, 3H)

[0526] 实施例53. (S)-N¹-[4-{3-(丁基氨基)吡咯烷-1-基}喹唑啉-2-基]-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺二盐酸盐

[0527] 以与实施例52相同的方式, 通过使用在参考例15中制备的(S)-丁基{1-(2-氯喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基}氨基甲酸叔丁酯来制备标题化合物, 为白色固体。

[0528] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.03(brs, 1H), 10.66(s, 1H), 9.76-9.33(m, 2H), 8.50(s, 1H), 7.91(t, 1H), 7.60(d, 1H), 7.53(t, 1H), 7.40-7.14(m, 2H), 6.74(s, 1H), 4.29-4.01(m, 5H), 3.01(m, 2H), 2.40(m, 2H), 1.66(m, 2H), 1.36(m, 2H), 0.92(m, 3H); (收率: 46%)

[0529] 实施例54.(S)-N¹-[4-{3-(戊基氨基)吡咯烷-1-基}喹唑啉-2-基]-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺二盐酸盐

[0530] 以与实施例52相同的方式,通过使用在参考例16中制备的(S)-1-(2-氯喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基(戊基)氨基甲酸叔丁酯来制备标题化合物,为白色固体。

[0531] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ13.15(brs,1H),10.75(s,1H),9.77-9.39(m,2H),8.29(s,1H),7.92(t,1H),7.60(d,1H),7.53(t,1H),7.43-7.21(m,2H),6.82(s,1H),4.52-4.30(m,5H),3.00(m,2H),2.44(m,2H),1.69(m,2H),1.32(m,4H),0.89(m,3H);(收率:43%)

[0532] 实施例55.(S)-3-氨基-5-[4-{3-(戊基氨基)吡咯烷-1-基}喹唑啉-2-基氨基]苜腈二盐酸盐

[0533] 以与实施例52相同的方式,通过使用在参考例16中制备的(S)-1-(2-氯喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基(戊基)氨基甲酸叔丁酯和3,5-二氨基苜腈来制备标题化合物,为白色固体。

[0534] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ13.09(brs,1H),10.64(s,1H),9.75-9.28(m,2H),8.29(s,1H),7.90(t,1H),7.60(d,1H),7.50(t,1H),7.27-7.15(m,2H),6.77(s,1H),4.50-4.22(m,5H),3.01(m,2H),2.44(m,1H),2.00(m,2H),1.18(m,4H),0.89(m,3H);(收率:74%)

[0535] 实施例56.(S)-3-氨基-5-[4-{3-(己基氨基)吡咯烷-1-基}喹唑啉-2-基氨基]苜腈二盐酸盐

[0536] 以与实施例52相同的方式,通过使用在参考例17中制备的(S)-1-(2-氯喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基(己基)氨基甲酸叔丁酯和3,5-二氨基苜腈来制备标题化合物,为白色固体。

[0537] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ10.85(s,1H),9.80-9.54(m,2H),8.29(s,1H),7.90(t,1H),7.59(d,1H),7.40(t,1H),7.27-7.12(m,2H),6.77(s,1H),4.35-4.06(m,5H),3.01(m,2H),2.46(m,2H),1.68(m,2H),1.34(m,6H),0.88(m,3H);(收率:79%)

[0538] 实施例57.(S)-N-[1-{2-(4-氨基-3-氰基苯基氨基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基}吡咯烷-3-基]乙酰胺

[0539] 将在参考例19中制备的(S)-N-{1-(2-氯-8-甲氧基喹唑啉-4-基)-吡咯烷-3-基}乙酰胺(30mg,0.09mmol)和2,5-二氨基苜腈(15mg,0.11mmol)的混合物在微波(400W)中搅拌40分钟。将反应溶液冷却至室温后,将其用碳酸氢钠水溶液碱化并用二氯甲烷萃取。将萃取物用无水硫酸镁干燥并在减压下浓缩。将所得的残余物用硅胶柱色谱法(二氯甲烷/甲醇=30/1)纯化,制得标题化合物(1.4mg),为浅黄色油状物。

[0540] ¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ7.95(s,1H),7.71(d,1H),7.49(d,1H),7.16(m,2H),6.80(d,1H),4.56(m,1H),4.21-4.00(m,3H+3H),3.83(m,1H),2.27(m,1H),2.06(m,1H),1.94(s,3H)

[0541] 实施例58.(S)-N-[1-{2-(3-氨基-5-三氟甲基苯基氨基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基}吡咯烷-3-基]乙酰胺

[0542] 以与实施例57相同的方式,通过使用在参考例19中制备的(S)-N-{1-(2-氯-8-甲氧基喹唑啉-4-基)-吡咯烷-3-基}乙酰胺和3-(三氟甲基)-1,5-苯二胺来制备标题化合物,为浅黄色油状物。

[0543] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ7.75(s,1H),7.56(s,1H),7.11-7.00(m,2H),6.87(s,1H),

6.51(s,1H),5.85(brs,1H),4.64(m,1H),4.23(m,1H),4.00(3H+1H),3.85(m,2H),2.34(m,1H),2.02(m,1H+3H);(收率:15%)

[0544] 实施例59.(S)-N¹-{4-(3-甲基氨基吡咯烷-1-基)-8-甲氧基喹唑啉-2-基}-5-三氟甲基苯-1,3-二胺

[0545] <步骤1>(S)-{1-(2-氯-8-甲氧基喹唑啉-4-基)-吡咯烷-3-基}甲胺

[0546] 将(3S)-(-)-3-(甲基氨基)吡咯烷(0.17ml,1.57mmol)加入至在参考例18中制备的2,4-二氯-8-甲氧基喹唑啉(300mg,1.31mmol)的乙醇/氯仿(10/10ml)溶液中,并将其在室温搅拌过夜。将反应溶液在减压下浓缩,溶解在二氯甲烷中,用水洗涤,用无水硫酸镁干燥,并在减压下浓缩。将所得的残余物用硅胶柱色谱法(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化,制得标题化合物(371mg),为黄色油状物。

[0547] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ7.70(d,1H),7.28(t,1H),7.08(d,1H),4.13(m,2H),4.05(m,1H+3H),3.75(m,1H),3.40(m,1H),2.50(s,3H),2.17(m,1H),1.94(m,1H)

[0548] <步骤2>(S)-N¹-{4-(3-甲基氨基吡咯烷-1-基)-8-甲氧基喹唑啉-2-基}-5-三氟甲基苯-1,3-二胺

[0549] 将在步骤1中制备的(S)-{1-(2-氯-8-甲氧基喹唑啉-4-基)-吡咯烷-3-基}甲胺(20mg,0.07mmol)、3-(三氟甲基)-1,5-苯二胺(14mg,0.08mmol)、乙酸钡(0.77mg,0.003mmol)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基黄嘌呤(4.0mg,0.01mmol)、碳酸铯(44.5mg,0.14mmol)和无水1,4-二噁烷(1ml)的混合物在微波(600W)中搅拌1小时。将反应溶液冷却至室温后,将其通过硅藻土过滤。将滤液在减压下浓缩。将所得的残余物用硅胶柱色谱法(二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化,制得标题化合物(16.7mg),为浅黄色油状物。

[0550] ¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ7.63(m,2H),7.04(m,3H),6.56(m,1H),4.03-3.86(m,6H),3.69(m,1H),2.43(s,3H),2.21(m,1H),1.89(m,1H)

[0551] 实施例60至62

[0552] 以与实施例57相同的方式,通过将2-硝基-1,4-苯二胺、3,5-二氨基苄腈或3-(三氟甲基)-1,5-苯二胺分别与在参考例20中制备的(S)-{1-(2-氯-8-甲氧基喹唑啉-4-基)-吡咯烷-3-基}乙胺反应来制备实施例60至62的标题化合物。

[0553] 实施例60.(S)-N¹-{4-(3-乙基氨基吡咯烷-1-基)-8-甲氧基喹唑啉-2-基}-3-硝基苯-1,4-二胺

[0554] ¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ8.92(s,1H),7.73(d,1H),7.38(d,1H),7.11(m,2H),6.90(d,1H),4.15(m,2H),4.04-3.98(m,1H+3H),3.84(m,1H),3.55(m,1H),2.79(m,2H),2.33(m,1H),1.98(m,1H),1.19(m,3H);(收率:5%)

[0555] 实施例61.(S)-3-氨基-5-{4-(3-乙基氨基吡咯烷-1-基)-8-甲氧基喹唑啉-2-基氨基}苄腈

[0556] ¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ7.65(m,2H),7.13-7.10(m,3H),6.54(s,1H),4.08-3.96(m,6H),3.70(m,1H),3.47(m,1H),2.74(m,2H),2.27(m,1H),1.90(m,1H),1.17(m,3H);(收率:15%)

[0557] 实施例62.(S)-N¹-{4-(3-乙基氨基吡咯烷-1-基)-8-甲氧基喹唑啉-2-基}-5-三氟甲基苯-1,3-二胺

[0558] ¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ7.67-7.63(m,1H+1H),7.05(m,3H),6.56(s,1H),4.08(m,

2H), 4.04-3.86(m, 3H+1H), 3.67(m, 1H), 3.42(m, 1H), 2.71(m, 2H), 2.24(m, 1H), 1.87(m, 1H), 1.15(t, 3H); (收率: 17%)

[0559] 实施例63至65

[0560] 以与实施例59的步骤2相同的方式, 通过将3,5-二氨基苄腈、3-(三氟甲基)-1,5-苯二胺或2-(三氟甲基)-1,4-苯二胺分别与在参考例21中制备的(R)-N-[1-(2-氯-8-甲氧基喹啉-4-基)哌啶-3-基]乙酰胺反应来制备实施例63至65的标题化合物。

[0561] 实施例63. (R)-N-[1-{2-(3-氨基-5-氰基苯基氨基)-8-甲氧基喹啉-4-基}哌啶-3-基]乙酰胺

[0562] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 7.70(s, 1H), 7.45(d, 1H), 7.19-7.13(m, 3H), 6.57(s, 1H), 4.25(d, 1H), 4.09(m, 2H), 3.98(s, 3H), 3.31(m, 1H), 3.11(m, 1H), 2.06(m, 1H), 1.93(m, 3H+1H), 1.82(m, 1H), 1.60(m, 1H); (收率: 12%)

[0563] 实施例64. (R)-N-[1-{2-(3-氨基-5-三氟甲基苯基氨基)-8-甲氧基喹啉-4-基}哌啶-3-基]乙酰胺

[0564] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 7.72(s, 1H), 7.46(d, 1H), 7.16-7.10(m, 3H), 6.58(s, 1H), 4.24(m, 1H), 4.09-3.98(m, 5H), 3.50(m, 1H), 3.14(m, 1H), 2.02(m, 1H), 1.91(m, 3H+1H), 1.81(m, 1H), 1.62(m, 1H); (收率: 15%)

[0565] 实施例65. (R)-N-[1-{2-(4-氨基-3-三氟甲基苯基氨基)-8-甲氧基喹啉-4-基}哌啶-3-基]乙酰胺

[0566] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.15(m, 1H), 7.43(m, 2H), 7.10(m, 2H), 6.81(m, 1H), 4.17(m, 1H), 4.00-3.92(m, 5H), 3.30(m, 1H), 3.09(m, 1H), 2.00(m, 1H), 1.86(m, 4H), 1.77(m, 1H), 1.61(m, 1H); (收率: 17%)

[0567] 实施例66和67

[0568] 以与实施例59的步骤2相同的方式, 通过将3,5-二氨基苄腈或3-(三氟甲基)-1,5-苯二胺分别与在参考例23中制备的(S)-N-[1-(2-氯-5-甲基喹啉-4-基)-吡咯烷-3-基]乙酰胺反应来制备实施例66和67的标题化合物。

[0569] 实施例66. (S)-N-[1-{2-(3-氨基-5-氰基苯基氨基)-5-甲基喹啉-4-基}吡咯烷-3-基]乙酰胺

[0570] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.44-7.27(m, 3H), 7.27(m, 1H), 7.01(m, 1H), 6.51(m, 1H), 5.87(m, 1H), 4.47(m, 1H), 3.92(m, 3H), 3.78-3.54(m, 3H), 2.62(s, 3H), 2.24(m, 1H), 1.91(s, 3H+1H); (收率: 36%)

[0571] 实施例67. (S)-N-(1-[2-{3-氨基-5-(三氟甲基)苯基氨基}-5-甲基喹啉-4-基]吡咯烷-3-基)乙酰胺

[0572] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.51-7.44(m, 2H), 7.35(m, 1H), 7.23(m, 1H), 6.99(m, 1H), 6.53(m, 1H), 5.82(m, 1H), 4.47(m, 1H), 3.87(m, 3H), 3.75-3.57(m, 3H), 2.62(m, 3H), 2.24(m, 1H), 1.85(m, 3H+1H); (收率: 27%)

[0573] 实施例68. (S)-3-氨基-5-[5-甲基-4-{3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基}喹啉-2-基氨基]苄腈

[0574] <步骤1>(S)-1-(2-氯-5-甲基喹啉-4-基)-N-甲基吡咯烷-3-胺

[0575] 以与在参考例13的步骤3相同的方式, 通过使用在参考例22中制备的2,4-二氯-5-

甲基喹唑啉和(3S)-(-)-3-(甲基氨基)吡咯烷来制备标题化合物,为黄色油状物。

[0576] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.56(m, 2H), 7.24(m, 1H), 4.08(m, 1H), 4.04(m, 2H), 3.83(m, 1H), 3.55(m, 1H), 2.65(s, 3H), 2.62(s, 3H), 2.22-2.12(m, 2H); (收率: 51%)

[0577] <步骤2>(S)-3-氨基-5-[5-甲基-4-{3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基}喹唑啉-2-基氨基]苄腈

[0578] 将在步骤1中制备的(S)-1-(2-氯-5-甲基喹唑啉-4-基)-N-甲基吡咯烷-3-胺(20mg, 0.07mmol)和3,5-二氨基苄腈(19mg, 0.14mmol)的叔丁醇(0.5ml)溶液在微波(300W)中搅拌1小时。将反应溶液冷却至室温后,向其中加入二异丙基乙胺并将反应溶液浓缩。将所得的残余物用硅胶柱色谱法(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化,制得标题化合物(0.7mg),为黄色油状物。

[0579] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 7.49(m, 2H), 7.29(m, 2H), 7.09(m, 1H), 6.59(s, 1H), 3.93-3.42(m, 5H), 2.65(s, 3H), 2.46(s, 3H), 2.23(m, 1H), 1.84(m, 1H)

[0580] 实施例69和70

[0581] 以与实施例68的步骤2相同的方式,通过将3-(三氟甲基)-1,5-苯二胺或2-(三氟甲基)-1,4-苯二胺分别与在参考例24中制备的(S)-1-(2-氯-5-甲基喹唑啉-4-基)-N-乙基吡咯烷-3-胺反应来制备实施例69和70的标题化合物。

[0582] 实施例69.(S)-N¹-[4-{3-(乙基氨基)吡咯烷-1-基}-5-甲基喹唑啉-2-基]-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺

[0583] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 7.49(m, 2H), 7.28(m, 1H), 7.20(s, 1H), 7.04(m, 1H), 6.58(s, 1H), 3.89-3.42(m, 5H), 2.69-2.64(m, 2H+3H), 2.19(m, 1H), 1.78(m, 1H), 1.13(t, 3H); (收率: 5%)

[0584] 实施例70.(S)-N¹-[4-{3-(乙基氨基)吡咯烷-1-基}-5-甲基喹唑啉-2-基]-3-(三氟甲基)苯-1,4-二胺

[0585] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 7.92(m, 1H), 7.45(m, 2H), 7.19(m, 1H), 6.99(m, 1H), 6.83(m, 1H), 3.83-3.48(m, 5H), 2.61(m, 2H+3H), 2.16(m, 1H), 1.76(m, 1H), 1.11(m, 3H); (收率: 13%)

[0586] 实施例71.(R)-N-[1-{2-(3-氨基-5-氰基苯基氨基)-5-甲基喹唑啉-4-基}哌啶-3-基]乙酰胺

[0587] 将在参考例25中制备的(R)-N-{1-(2-氯-5-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基}乙酰胺(20mg, 0.06mmol)和3,5-二氨基苄腈(21mg, 0.15mmol)的叔丁醇(1ml)溶液在回流下搅拌过夜。将反应溶液冷却至室温后,向其中加入二异丙基乙胺并将反应溶液浓缩。将所得的残余物用硅胶柱色谱法(二氯甲烷/甲醇=50/1)纯化,制得标题化合物(7.7mg),为浅红色固体。

[0588] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 7.52(s, 1H), 7.48(m, 1H), 7.37(m, 1H), 7.31(s, 1H), 7.05(m, 1H), 6.58(s, 1H), 4.12-3.64(m, 3H), 3.13(m, 1H), 2.90(m, 1H), 2.76(s, 3H), 1.95(m, 2H), 1.82(s, 3H), 1.68-1.51(m, 2H)

[0589] 实施例72.(R)-N-(1-[2-{3-氨基-5-(三氟甲基)苯基氨基}-5-甲基喹唑啉-4-基]哌啶-3-基)乙酰胺

[0590] 以与实施例68的步骤2相同的方式,通过使用在参考例25中制备的(R)-N-{1-(2-氯-5-甲基喹唑啉-4-基)哌啶-3-基}乙酰胺和3-(三氟甲基)-1,5-苯二胺来制备标题化合

物,为黄色油状物。

[0591] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 7.49(m, 2H), 7.33(m, 1H), 7.23-7.14(m, 1H), 7.06(m, 1H), 4.16-3.62(m, 3H), 3.19-3.05(m, 2H), 2.72(s, 3H), 1.98(m, 2H), 1.75(s, 3H), 1.56(m, 2H); (收率:71%)

[0592] 实施例73.(S)-N-[1-{2-(3-氨基-5-氰基苯基氨基)-8-甲基喹啉-4-基}吡咯烷-3-基]乙酰胺

[0593] 将在参考例27中制备的(S)-N-{1-(2-氯-8-甲基喹啉-4-基)吡咯烷-3-基}乙酰胺(20mg, 0.07mmol)、3,5-二氨基苜蓿(17mg, 0.13mmol)和二异丙基乙胺(14 μ l, 0.08mmol)的叔丁醇(0.5ml)溶液在微波(500W)中搅拌1小时。将反应溶液冷却至室温后,将其在减压下浓缩。将所得的残余物用硅胶柱色谱法(二氯甲烷/甲醇=30/1)纯化,制得标题化合物(1.3mg),为浅黄色油状物。

[0594] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 7.96(d, 1H), 7.83(s, 1H), 7.49(d, 1H), 7.34(s, 1H), 7.08(t, 1H), 6.56(s, 1H), 4.47(m, 1H), 4.22(m, 1H), 4.11(m, 1H), 4.04(m, 1H), 3.80(m, 1H), 2.58(s, 3H), 2.27(m, 1H), 2.07(m, 1H), 1.95(s, 3H)

[0595] 实施例74.(S)-N-(1-[2-{3-氨基-5-(三氟甲基)苯基氨基}-8-甲基喹啉-4-基]吡咯烷-3-基)乙酰胺

[0596] 以与实施例73相同的方式,通过使用在参考例27中制备的(S)-N-{1-(2-氯-8-甲基喹啉-4-基)吡咯烷-3-基}乙酰胺和3-(三氟甲基)-1,5-苯二胺来制备标题化合物,为浅黄色油状物。

[0597] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 7.96(m, 2H), 7.46(d, 1H), 7.15(s, 1H), 7.05(t, 1H), 6.56(s, 1H), 4.47(m, 1H), 4.19(m, 1H), 4.11(m, 1H), 4.01(m, 1H), 3.80(m, 1H), 2.57(s, 3H), 2.24(m, 1H), 2.07(m, 1H), 1.95(s, 3H); (收率:9%)

[0598] 实施例75和76

[0599] 以与实施例73相同的方式,通过将3,5-二氨基苜蓿或3-(三氟甲基)-1,5-苯二胺分别与在参考例28中制备的(S)-1-(2-氯-8-甲基喹啉-4-基)-N-乙基吡咯烷-3-胺反应来制备实施例75和76的标题化合物。

[0600] 实施例75.(S)-3-氨基-5-[4-{3-(乙基氨基)吡咯烷-1-基}-8-甲基喹啉-2-基氨基]苜蓿

[0601] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.00(d, 1H), 7.83(s, 1H), 7.47(d, 1H), 7.31(s, 1H), 7.08(t, 1H), 6.56(s, 1H), 4.22-3.98(m, 3H), 3.79(m, 1H), 3.48(m, 1H), 2.79(m, 2H), 2.58(s, 3H), 2.29(m, 1H), 1.97(m, 1H), 1.17(t, 3H); (收率:1%)

[0602] 实施例76.(S)-N¹-[4-{3-(乙基氨基)吡咯烷-1-基}-8-甲基喹啉-2-基]-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺

[0603] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 7.99-7.95(m, 2H), 7.46(d, 1H), 7.14(s, 1H), 7.08(t, 1H), 6.56(s, 1H), 4.15-4.11(m, 2H), 3.99(m, 1H), 3.77(m, 1H), 3.48(m, 1H), 2.76(m, 2H), 2.57(s, 3H), 2.28(m, 1H), 1.95(m, 1H) 1.18(t, 3H); (收率:3%)

[0604] 实施例77.(R)-N-(1-[2-{3-氨基-5-(三氟甲基)苯基氨基}-8-甲基喹啉-4-基]哌啶-3-基)乙酰胺

[0605] 以与实施例68的步骤2相同的方式,通过使用在参考例29中制备的(R)-N-{1-(2-

氯-8-甲基喹啉-4-基}哌啶-3-基}乙酰胺和3-(三氟甲基)-1,5-苯二胺来制备标题化合物,为浅黄色油状物。

[0606] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD})\delta 7.99(\text{s}, 1\text{H}), 7.72(\text{d}, 1\text{H}), 7.47(\text{d}, 1\text{H}), 7.17(\text{s}, 1\text{H}), 7.11(\text{t}, 1\text{H}), 6.58(\text{s}, 1\text{H}), 4.17(\text{d}, 1\text{H}), 4.08(\text{m}, 1\text{H}), 3.99(\text{m}, 1\text{H}), 3.24(\text{m}, 1\text{H}), 3.05(\text{t}, 1\text{H}), 2.59(\text{s}, 3\text{H}), 2.04(\text{m}, 1\text{H}), 1.94(\text{m}, 3\text{H}+1\text{H}), 1.78(\text{m}, 1\text{H}), 1.63(\text{m}, 1\text{H});$ (收率:25%)

[0607] 实施例78.(R)-N-[1-{2-(3-氨基-5-氰基苯基氨基)-8-甲基喹啉-4-基}哌啶-3-基]乙酰胺盐酸盐

[0608] 将在参考例29中制备的(R)-N-{1-(2-氯-8-甲基喹啉-4-基)哌啶-3-基}乙酰胺(20mg, 0.06mmol)和3,5-二氨基苄腈(10mg, 0.08mmol)的叔丁醇(0.5ml)溶液在微波(300W)中搅拌1小时。将反应溶液冷却至室温后,将其过滤。将滤液用二氯甲烷洗涤并在真空中干燥,制得标题化合物(16.7mg),为浅黄色固体。

[0609] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD})\delta 8.22(\text{m}, 1\text{H}), 8.01(\text{s}, 1\text{H}), 7.72(\text{d}, 1\text{H}), 7.40(\text{t}, 1\text{H}), 7.22(\text{brs}, \text{NH}), 7.11(\text{s}, 1\text{H}), 6.74(\text{s}, 1\text{H}), 4.74(\text{m}, 1\text{H}), 4.55(\text{m}, 1\text{H}), 4.04(\text{m}, 1\text{H}), 3.57(\text{m}, 1\text{H}), 3.41(\text{m}, 1\text{H}), 2.56(\text{s}, 3\text{H}), 2.10(\text{m}, 2\text{H}), 1.94(\text{s}, 3\text{H}), 1.87(\text{m}, 1\text{H}), 1.74(\text{m}, 1\text{H})$

[0610] 实施例79和80

[0611] 以与实施例78相同的方式,通过将2,5-二氨基苄腈或2-(三氟甲基)-1,4-苯二胺分别与在参考例29中制备的(R)-N-{1-(2-氯-8-甲基喹啉-4-基)哌啶-3-基}乙酰胺反应来制备实施例79和80的标题化合物。

[0612] 实施例79.(R)-N-[1-{2-(4-氨基-3-氰基苯基氨基)-8-甲基喹啉-4-基}哌啶-3-基]乙酰胺盐酸盐

[0613] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD})\delta 8.17(\text{d}, 1\text{H}), 8.02(\text{m}, 1\text{H}), 7.69(\text{m}, 1\text{H}), 7.62(\text{brs}, \text{NH}), 7.43-7.37(\text{m}, 2\text{H}), 6.86(\text{d}, 1\text{H}), 4.61(\text{m}, 1\text{H}), 4.49(\text{m}, 1\text{H}), 3.99(\text{m}, 1\text{H}), 3.48(\text{m}, 1\text{H}), 3.36(\text{m}, 1\text{H}), 2.54(\text{s}, 3\text{H}), 2.11(\text{m}, 1\text{H}), 1.98(\text{m}, 1\text{H}), 1.93(\text{s}, 3\text{H}), 1.82-1.69(\text{m}, 2\text{H});$ (收率:63%)

[0614] 实施例80.(R)-N-(1-[2-{4-氨基-3-(三氟甲基)苯基氨基}-8-甲基喹啉-4-基]哌啶-3-基)乙酰胺盐酸盐

[0615] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD})\delta 8.17(\text{m}, 1\text{H}), 8.02(\text{m}, 1\text{H}), 7.73(\text{brs}, \text{NH}), 7.67(\text{d}, 1\text{H}), 7.35(\text{m}, 2\text{H}), 6.88(\text{d}, 1\text{H}), 4.60-4.51(\text{m}, 2\text{H}), 4.00(\text{m}, 1\text{H}), 3.48(\text{m}, 1\text{H}), 3.36(\text{m}, 1\text{H}), 2.54(\text{s}, 3\text{H}), 2.11(\text{m}, 1\text{H}), 1.98(\text{m}, 1\text{H}), 1.92(\text{s}, 3\text{H}), 1.82-1.69(\text{m}, 2\text{H});$ (收率:55%)

[0616] 实施例81.(S)-N-[1-{2-(3-氨基-5-氰基苯基氨基)-7-氯喹啉-4-基}吡咯烷-3-基]乙酰胺盐酸盐

[0617] <步骤1>(S)-N-{1-(2,7-二氯喹啉-4-基)吡咯烷-3-基}乙酰胺

[0618] 以与在参考例13的步骤3相同的方式,通过使用在参考例30中制备的2,4,7-三氯喹啉和(S)-3-乙酰胺基吡咯烷来制备标题化合物,为白色固体。

[0619] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)\delta 7.98(\text{d}, 1\text{H}), 7.64(\text{s}, 1\text{H}), 7.33(\text{d}, 1\text{H}), 6.40(\text{m}, 1\text{H}), 4.68(\text{m}, 1\text{H}), 4.19-3.88(\text{m}, 4\text{H}), 2.32(\text{m}, 1\text{H}), 2.15(\text{m}, 1\text{H}), 2.04(\text{s}, 3\text{H});$ (收率:96%)

[0620] <步骤2>(S)-N-[1-{2-(3-氨基-5-氰基苯基氨基)-7-氯喹啉-4-基}吡咯烷-3-基]乙酰胺盐酸盐

[0621] 以与实施例30相同的方式,通过使用步骤1中制备的(S)-N-{1-(2,7-二氯喹啉-

4-基)吡咯烷-3-基}乙酰胺来制备标题化合物,为白色固体。

[0622] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD})\delta 8.29(\text{d}, 1\text{H}), 7.60(\text{s}, 1\text{H}), 7.47(\text{d}, 1\text{H}), 7.14(\text{s}, 1\text{H}), 7.08(\text{s}, 1\text{H}), 6.81(\text{s}, 1\text{H}), 4.52(\text{m}, 1\text{H}), 4.33-4.18(\text{m}, 3\text{H}), 3.96(\text{m}, 1\text{H}), 2.36(\text{m}, 1\text{H}), 2.16(\text{m}, 1\text{H}), 1.96(\text{s}, 3\text{H})$; (收率:69%)

[0623] 实施例82和83

[0624] 以与实施例30相同的方式,通过将3,5-二氨基苜蓿或3-(三氟甲基)-1,5-苯二胺分别与在参考例31中制备的(S)-1-(2,7-二氯喹唑啉-4-基)-N-甲基吡咯烷-3-胺反应来制备实施例82和83的标题化合物。

[0625] 实施例82.(S)-3-氨基-5-[7-氯-4-{3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基}喹唑啉-2-基氨基]苜蓿盐酸盐

[0626] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}+\text{DMSO}-d_6)\delta 8.29(\text{d}, 1\text{H}), 7.78-7.66(\text{d}, 1\text{H}), 7.48(\text{m}, 1\text{H}), 7.22-7.08(\text{d}, 2\text{H}), 6.39(\text{s}, 1\text{H}), 4.40-3.85(\text{m}, 5\text{H}), 2.82(\text{s}, 3\text{H}), 2.61(\text{m}, 1\text{H}), 2.40(\text{m}, 1\text{H})$; (收率:69%)

[0627] 实施例83.(S)-N¹-[7-氯-4-{3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基}喹唑啉-2-基]-5-(三氟甲基)苜蓿-1,3-二胺盐酸盐

[0628] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}+\text{DMSO}-d_6)\delta 8.29(\text{d}, 1\text{H}), 7.81-7.68(\text{d}, 1\text{H}), 7.49(\text{d}, 1\text{H}), 7.19(\text{s}, 1\text{H}), 7.04(\text{s}, 1\text{H}), 6.80(\text{s}, 1\text{H}), 4.35-4.02(\text{m}, 5\text{H}), 2.79(\text{s}, 3\text{H}), 2.60(\text{m}, 1\text{H}), 2.39(\text{m}, 1\text{H})$; (收率:66%)

[0629] 实施例84.(S)-3-氨基-5-[7-氯-4-{3-(乙基氨基)吡咯烷-1-基}喹唑啉-2-基氨基]苜蓿盐酸盐

[0630] <步骤1>(S)-1-(2,7-二氯喹唑啉-4-基)-N-乙基吡咯烷-3-胺

[0631] 以与在参考例13的步骤3相同的方式,通过使用在参考例30中制备的2,4,7-三氯喹唑啉和(3S)-(-)-3-(乙基氨基)吡咯烷制备标题化合物,为白色固体。

[0632] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD})\delta 8.29(\text{d}, 1\text{H}), 7.67(\text{s}, 1\text{H}), 7.51(\text{d}, 1\text{H}), 4.32-4.05(\text{m}, 5\text{H}), 3.23(\text{q}, 2\text{H}), 2.59(\text{m}, 1\text{H}), 2.35(\text{m}, 1\text{H}), 1.37(\text{t}, 3\text{H})$; (收率:71%)

[0633] <步骤2>(S)-3-氨基-5-[7-氯-4-{3-(乙基氨基)吡咯烷-1-基}喹唑啉-2-基氨基]苜蓿盐酸盐

[0634] 以与实施例30相同的方式,通过使用在步骤1中制备的(S)-1-(2,7-二氯喹唑啉-4-基)-N-乙基吡咯烷-3-胺和3,5-二氨基苜蓿来制备标题化合物,为白色固体。

[0635] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}+\text{DMSO}-d_6)\delta 8.25(\text{d}, 1\text{H}), 7.78-7.66(\text{d}, 1\text{H}), 7.48(\text{m}, 1\text{H}), 7.26(\text{s}, 1\text{H}), 7.11(\text{s}, 1\text{H}), 6.78(\text{s}, 1\text{H}), 4.36-4.07(\text{m}, 5\text{H}), 3.29(\text{m}, 2\text{H}), 2.61(\text{m}, 1\text{H}), 2.37(\text{m}, 1\text{H}), 1.38(\text{m}, 3\text{H})$; (收率:42%)

[0636] 实施例85和86

[0637] 以与实施例30相同的方式,通过将3,5-二氨基苜蓿或3-(三氟甲基)-1,5-苯二胺分别与在参考例32中制备的(S)-N-[1-(2-氯-7-氟喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基]乙酰胺反应来制备实施例85和86的标题化合物。

[0638] 实施例85.(S)-N-[1-{2-(3-氨基-5-氟基苯基氨基)-7-氟喹唑啉-4-基}吡咯烷-3-基]乙酰胺盐酸盐

[0639] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD})\delta 8.38(\text{m}, 1\text{H}), 7.30(\text{m}, 2\text{H}), 7.15(\text{s}, 1\text{H}), 7.09(\text{s}, 1\text{H}), 6.81$

(s, 1H), 4.52(m, 1H), 4.33-4.18(m, 3H), 3.94(m, 1H), 2.35(m, 1H), 2.15(m, 1H), 1.96(s, 3H); (收率: 71%)

[0640] 实施例86. (S)-N-(1-[2-{3-氨基-5-(三氟甲基)苯基氨基}-7-氟喹啉-4-基]吡咯烷-3-基)乙酰胺盐酸盐

[0641] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.37(m, 1H), 7.30-7.26(m, 2H), 7.20(s, 1H), 7.01(s, 1H), 6.81(s, 1H), 4.52(m, 1H), 4.31-4.17(m, 3H), 3.94(m, 1H), 2.37(m, 1H), 2.14(m, 1H), 1.95(s, 3H); (收率: 71%)

[0642] 实施例87. (S)-N-[1-{2-(3-氰基-4-甲基苯基氨基)-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基}吡咯烷-3-基]乙酰胺

[0643] 将在参考例34中制备的(S)-N-{1-(2-氯-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基)吡咯烷-3-基}乙酰胺(30mg, 0.10mmol)和5-氨基-2-甲基苄腈(16.1mg, 0.11mmol)的正丁醇(0.3ml)溶液在微波(600W)中搅拌1小时。将反应溶液冷却至室温后, 将其在减压下浓缩。将所得的残余物用硅胶柱色谱法(二氯甲烷/甲醇=60/1)纯化, 制得标题化合物(13.7mg), 为白色固体。

[0644] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.18(s, 1H), 7.44(m, 1H), 7.15(t, 1H), 7.02(s, 1H), 5.89(s, 1H), 4.51(m, 1H), 3.96(m, 1H), 3.79(m, 1H), 3.73(m, 2H), 3.56(m, 1H), 2.66(s, 4H), 2.45(s, 3H), 2.21(m, 1H), 1.95(m, 4H), 1.73(m, 4H)

[0645] 实施例88至91

[0646] 以与实施例87相同的方式, 通过将3,5-二氨基苄腈、3-(三氟甲基)-1,5-苯二胺、4-氯-1,3-二氨基苯或4-甲基-3-(三氟甲基)苯胺分别与在参考例34中制备的(S)-N-{1-(2-氯-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基)吡咯烷-3-基}乙酰胺反应来制备实施例88至91的标题化合物。

[0647] 实施例88. (S)-N-[1-{2-(3-氨基-5-氰基苯基氨基)-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基}吡咯烷-3-基]乙酰胺

[0648] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.43(s, 1H), 7.11(s, 1H), 6.88(s, 1H), 6.48(s, 1H), 5.81(s, 1H), 4.48(m, 1H), 4.00-3.59(m, 4H+2NH), 2.65(m, 4H), 2.24(m, 1H), 2.20(s, 3H), 1.94(m, 1H), 1.77(m, 4H); (收率: 12%)

[0649] 实施例89. (S)-N-(1-[2-{3-氨基-5-(三氟甲基)苯基氨基}-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基]吡咯烷-3-基)乙酰胺

[0650] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.70(brs, 1H), 7.47(s, 1H), 6.97(s, 1H), 6.57-6.49(brs+s, 2H), 4.52(m, 1H), 4.00-3.92(m, 4H), 3.75(m, 2H), 2.59(m, 4H), 2.21(m, 1H), 2.04(s, 3H), 2.00(m, 1H), 1.72(m, 4H); (收率: 29%)

[0651] 实施例90. (S)-N-[1-{2-(3-氨基-4-氯苯基氨基)-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基}吡咯烷-3-基]乙酰胺

[0652] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.92(brs, 1H), 7.87(s, 1H), 7.28(m, 1H), 7.04(m, 1H), 6.68(m, 1H), 4.52(m, 1H), 4.43(s, 2H), 4.14(m, 1H), 3.94(m, 1H), 3.88(m, 1H), 3.76(m, 1H), 2.54(m, 4H), 2.26(m, 1H), 2.13(m, 4H), 1.75(m, 4H); (收率: 86%)

[0653] 实施例91. (S)-N-(1-[2-{4-甲基-3-(三氟甲基)苯基氨基}-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基]吡咯烷-3-基)乙酰胺

[0654] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.31(s, 1H), 7.27(s, 1H), 7.12(m, 1H), 6.97(s, 1H), 5.90(m, 1H), 4.52(m, 1H), 3.94(m, 1H), 3.80-3.73(m, 2H), 3.55(m, 1H), 2.64(m, 4H), 2.40(s, 3H), 2.19(m, 1H), 1.93(m, 4H), 1.72(m, 4H); (收率: 33%)

[0655] 实施例92. (S)-N-[1-{2-(4-氨基-3-硝基苯基氨基)-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基}吡咯烷-3-基]乙酰胺盐酸盐

[0656] 将在参考例34中制备的(S)-N-{1-(2-氯-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基)吡咯烷-3-基}乙酰胺(30mg, 0.10mmol)和2-硝基-1,4-苯二胺(18.7mg, 0.11mmol)的正丁醇(0.3ml)溶液在微波(600W)中搅拌1小时。将反应溶液冷却至室温后,将所得的固体用二氯甲烷洗涤,过滤并在真空中干燥,制得标题化合物(40.5mg),为红色固体。

[0657] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.50(s, 1H), 7.38(d, 1H), 6.98(d, 1H), 4.39(m, 1H), 4.11-3.96(m, 3H), 3.72(m, 1H), 2.79(m, 2H), 2.66(m, 2H), 2.24(m, 1H), 1.95(m, 3H+1H), 1.95-1.84(m, 4H)

[0658] 实施例93. (S)-N-[1-{2-(3-氨基-5-氯苯基氨基)-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基}吡咯烷-3-基]乙酰胺盐酸盐

[0659] 以与实施例92相同的方式,通过使用在参考例34中制备的(S)-N-{1-(2-氯-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基)吡咯烷-3-基}乙酰胺和5-氯-1,3-苯二胺制备标题化合物,为白色固体。

[0660] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 6.89(s, 1H), 6.74(s, 1H), 6.48(s, 1H), 4.41(m, 1H), 4.11-3.96(m, 3H), 3.74(m, 1H), 2.79(m, 2H), 2.66(m, 2H), 2.29(m, 1H), 1.96(m, 1H+3H), 1.83(m, 4H); (收率: 85%)

[0661] 实施例94和95

[0662] 以与实施例31相同的方式,通过将在实施例88中制备的(S)-N-[1-{2-(3-氨基-5-氰基苯基氨基)-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基}吡咯烷-3-基]乙酰胺或在实施例89中制备的(S)-N-(1-[2-{3-氨基-5-(三氟甲基)苯基氨基}-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基]吡咯烷-3-基)乙酰胺反应来制备实施例94和95的标题化合物。

[0663] 实施例94. (S)-N-[1-{2-(3-氨基-5-氰基苯基氨基)-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基}吡咯烷-3-基]乙酰胺盐酸盐

[0664] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 7.94(s, 2H), 7.40(m, 1H), 4.41(m, 1H), 4.11-3.75(m, 4H), 2.85(m, 2H), 2.73(m, 2H), 2.26(m, 1H), 2.01(m, 4H), 1.86(m, 4H); (收率: 90%)

[0665] 实施例95. (S)-N-(1-[2-{3-氨基-5-(三氟甲基)苯基氨基}-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基]吡咯烷-3-基)乙酰胺盐酸盐

[0666] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.12(m, 1H), 7.87(s, 1H), 7.40(s, 1H), 4.41-3.73(m, 5H), 2.85(m, 2H), 2.74(m, 2H), 2.25(m, 1H), 2.01(m, 4H), 1.82(m, 4H); (收率: 90%)

[0667] 实施例96. (S)-3-氨基-5-{4-(3-氨基吡咯烷-1-基)-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基氨基}苄腈二盐酸盐

[0668] 将在参考例35中制备的(S)-1-(2-氯-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(40mg, 0.11mmol)和3,5-二氨基苄腈(18.1mg, 0.14mmol)的正丁醇(1ml)溶液在微波(450W)中搅拌1.5小时。将反应溶液冷却至室温后,将其在减压下浓缩。将所得的残余物用硅胶柱色谱法(二氯甲烷/甲醇=60/1)纯化,溶解在乙酸乙酯(1ml)中,然后向其中

加入盐酸气体。将所得的白色固体过滤，制得标题化合物(2.5mg)。

[0669] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 7.46-7.17(m, 2H), 6.95-6.85(m, 1H), 4.15-4.03(m, 5H), 2.84-2.73(m, 4H), 2.46(m, 1H), 2.22(m, 1H), 1.79(m, 4H)

[0670] 实施例97和98

[0671] 以与实施例96相同的方式,通过将3-(三氟甲基)-1,5-苯二胺或2-(三氟甲基)-1,4-苯二胺分别与在参考例35中制备的(S)-1-(2-氯-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯反应来制备实施例97和98的标题化合物。

[0672] 实施例97.(S)- N^1 -{4-(3-氨基吡咯烷-1-基)-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基}-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺二盐酸盐

[0673] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 7.91-7.72(m, 1H), 7.25(m, 1H), 6.81(m, 1H), 4.15-4.05(m, 5H), 2.86-2.76(m, 4H), 2.45(m, 1H), 2.21(m, 1H), 1.79(m, 4H);(收率:24%)

[0674] 实施例98.(S)- N^1 -{4-(3-氨基吡咯烷-1-基)-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基}-3-(三氟甲基)苯-1,4-二胺二盐酸盐

[0675] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 7.68(m, 1H), 7.43(m, 1H), 6.9(m, 1H), 4.09-4.00(m, 5H), 2.82-2.70(m, 4H), 2.42(m, 1H), 2.18(m, 1H), 1.77(m, 4H);(收率:21%)

[0676] 实施例99.(S)-3-氨基-5-[4-{3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基}-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基氨基]苄腈二盐酸盐

[0677] 将在参考例36中制备的(S)-1-(2-氯-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基)吡咯烷-3-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(50mg, 0.14mmol)、3,5-二氨基苄腈(21.8mg, 0.16mmol)、乙酸钨(0.6mg, 0.003mmol)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基黄嘌呤(2.4mg, 0.005mmol)、碳酸铯(90.0mg, 0.24mmol)和无水1,4-二噁烷(0.7ml)的混合物在130°C搅拌3小时。将反应溶液冷却至室温后,将其通过硅藻土过滤并将滤液在减压下浓缩。将所得的残余物用硅胶柱色谱法(二氯甲烷/甲醇=100/1)纯化,溶解在乙酸乙酯(1ml)中,然后向其中加入盐酸气体。将所得的白色固体过滤,制得标题化合物(10.6mg)。

[0678] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 7.85(s, 1H), 7.69(m, 1H), 7.27(m, 1H), 4.25-3.96(m, 5H), 2.86-2.82(m, 5H), 2.75(m, 2H), 2.49(m, 1H), 2.31(m, 1H), 1.82(m, 4H)

[0679] 实施例100.(S)- N^1 -[4-{3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基}-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基]-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺二盐酸盐

[0680] 以与实施例99相同的方式,通过使用在参考例36中制备的(S)-1-(2-氯-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基)吡咯烷-3-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯和3-(三氟甲基)-1,5-苯二胺来制备标题化合物,为白色固体。

[0681] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 7.93(s, 1H), 7.80(m, 1H), 7.31(m, 1H), 4.11-3.97(m, 5H), 2.87-2.80(m, 5H), 2.76(m, 2H), 2.48(m, 1H), 2.32(m, 1H), 1.60(m, 4H);(收率:30%)

[0682] 实施例101.(S)- N^1 -[4-{3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基}-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基]-3-(三氟甲基)苯-1,4-二胺二盐酸盐

[0683] 以与实施例96相同的方式,通过使用在参考例36中制备的(S)-1-(2-氯-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基)吡咯烷-3-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯和2-(三氟甲基)-1,4-苯二胺来制备标题化合物,为白色固体。

[0684] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 7.75(s, 1H), 7.48(s, 1H), 7.07(m, 1H), 4.14-3.92(m, 5H),

2.83-2.78(m,5H),2.70(m,2H),2.44(m,1H),2.26(m,1H),1.84(m,4H);(收率:32%)

[0685] 实施例102至105

[0686] 以与实施例96相同的方式,通过将3-(三氟甲基)-1,5-苯二胺、2-(三氟甲基)-1,4-苯二胺、4-氯-1,3-二氨基苯或3,5-二氨基苜蓿分别与在参考例37中制备的(S)-1-(2-氯-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基)吡咯烷-3-基(乙基)氨基甲酸叔丁酯反应来制备实施例102至105的标题化合物。

[0687] 实施例102.(S)-N¹-[4-{3-(乙基氨基)吡咯烷-1-基}-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基]-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺二盐酸盐

[0688] ¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ7.92(m,2H),7.37(m,1H),4.23-4.00(m,5H),3.18(m,2H),2.87-2.76(m,4H),2.48(m,1H),2.30(m,1H),1.86(m,4H),1.38(m,3H);(收率:21%)

[0689] 实施例103.(S)-N¹-[4-{3-(乙基氨基)吡咯烷-1-基}-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基]-3-(三氟甲基)苯-1,4-二胺二盐酸盐

[0690] ¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ7.93(m,1H),7.67(m,1H),7.30(m,1H),4.17-3.99(m,5H),3.16(m,2H),2.85-2.72(m,4H),2.46(m,1H),2.28(m,1H),1.82(m,4H),1.38(m,3H);(收率:47%)

[0691] 实施例104.(S)-4-氯-N¹-[4-{3-(乙基氨基)吡咯烷-1-基}-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基]苯-1,3-二胺二盐酸盐

[0692] ¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ7.62-7.20(m,3H),4.22-3.98(m,5H),3.18(m,2H),2.84-2.72(m,4H),2.46(m,1H),2.28(m,1H),1.81(m,4H),1.38(m,3H);(收率:51%)

[0693] 实施例105.(S)-3-氨基-5-[4-{3-(乙基氨基)吡咯烷-1-基}-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基氨基]苜蓿二盐酸盐

[0694] ¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ7.76(s,1H),7.59(s,1H),7.19(m,1H),4.26-4.00(m,5H),3.20(m,2H),2.86-2.75(m,4H),2.49(m,1H),2.29(m,1H),1.86(m,4H),1.38(m,3H);(收率:31%)

[0695] 实施例106.(S)-N¹-[4-{3-(丙基氨基)吡咯烷-1-基}-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基]-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺

[0696] 将丙醛(19.6μl,0.273mmol)加入到通过用2.0N氢氧化钠水溶液处理在实施例97中制备的(S)-N¹-{4-(3-氨基吡咯烷-1-基)-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基}-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺二盐酸盐制备的(S)-N¹-{4-(3-氨基吡咯烷-1-基)-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基}-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺(107mg,0.273mmol)的甲醇(1.5ml)溶液中,然后将其在室温搅拌1小时并向其中加入三乙酰氧基硼氢化钠(115.6mg,0.545mmol)。将反应溶液在室温搅拌过夜,然后加入水以终止反应。将反应混合物通过加入氯仿进行萃取,并将萃取物用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,通过无水硫酸镁干燥并过滤。将溶液浓缩。将所得的残余物用硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/甲醇=100/1)纯化,制得标题化合物(7.5mg),为无色油状物。

[0697] ¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ7.57(s,1H),7.03(s,1H),6.52(s,1H),3.89(m,2H),3.72(m,1H),3.51(m,1H),3.33(m,1H),2.73(m,2H),2.60(m,4H),2.18(m,1H),1.80(m,4H),1.65(m,1H),1.55(m,2H),0.95(m,3H)

[0698] 实施例107.(R)-N¹-{4-(3-氨基哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基}-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺二盐酸盐

[0699] <步骤1>(R)-1-(2-氯-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯

[0700] 以与在参考例36相同的方式,通过使用在参考例33中制备的2,4-二氯-5,6,7,8-四氢喹唑啉和(R)-(-)-3-氨基哌啶二盐酸盐来制备标题化合物,为白色固体。在不进行进一步纯化的情况下将该化合物用于随后的反应。

[0701] <步骤2>(R)-1-[2-{3-氨基-5-(三氟甲基)苯基氨基}-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4-基]哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯

[0702] 以与实施例59的步骤2相同的方式,通过使用在步骤1中制备的(R)-1-(2-氯-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯和3-(三氟甲基)-1,5-苯二胺来制备标题化合物(441mg),为浅黄色油状物。

[0703] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.55(s, 1H), 7.08(s, 1H), 6.97(s, 1H), 6.50(s, 1H), 4.96(m, 1H), 3.82(s, 2H), 3.56(m, 1H), 3.37-3.26(m, 3H), 2.71(m, 2H), 2.50(m, 2H), 2.02(m, 1H), 1.84(m, 4H), 1.70-1.42(m, 4H), 1.42(s, 9H);(收率:40%)

[0704] <步骤3>(R)-N¹-{4-(3-氨基哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氢喹唑啉-2-基}-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺二盐酸盐

[0705] 以与实施例31相同的方式,通过使用步骤2中制备的(R)-1-[2-{3-氨基-5-(三氟甲基)苯基氨基}-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4-基]哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯来制备标题化合物,为白色固体。

[0706] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.02(s, 1H), 7.90(s, 1H), 4.42(m, 1H), 4.12(m, 1H), 3.61-3.31(m, 3H), 2.84(m, 2H), 2.70(m, 2H), 2.22(m, 1H), 1.99(m, 3H), 1.82(m, 4H);(收率:90%)

[0707] 实施例108至117

[0708] 以与实施例87相同的方式,通过将3-氨基苄腈、5-氨基-2-甲基苄腈、5-氨基-2-氟苄腈、3,5-二氨基苄腈、3-(三氟甲基)-1,5-苯二胺、2-(三氟甲基)-1,4-苯二胺、4-氟-3-三氟甲基苯基胺、2-硝基-1,4-苯二胺、4-氯-1,3-二氨基苯或5-氯-1,3-二氨基苯分别与在参考例38中制备的(R)-N-{1-(2-氯-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4-基)哌啶-3-基}乙酰胺反应来制备实施例108至117的标题化合物。

[0709] 实施例108.(R)-N-[1-{2-(3-氰基苯基氨基)-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4-基}哌啶-3-基]乙酰胺

[0710] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.37(s, 1H), 7.50(m, 1H), 7.36(m, 1H), 7.20(m, 1H), 6.97(s, 1H), 5.93(m, 1H), 4.08(m, 1H), 3.67(m, 1H), 3.45(m, 1H), 3.16(m, 2H), 2.73(m, 2H), 2.51(m, 2H), 1.90(s, 3H), 1.85-1.74(m, 8H);(收率:30%)

[0711] 实施例109.(R)-N-[1-{2-(3-氰基-4-甲基苯基氨基)-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4-基}哌啶-3-基]乙酰胺

[0712] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.28(s, 1H), 7.38(d, 1H), 7.17(d, 1H), 6.89(s, 1H), 6.01(m, 1H), 4.07(m, 1H), 3.67(d, 1H), 3.43(m, 1H), 3.17(m, 2H), 2.71(m, 2H), 2.49(m, 2H+3H), 1.94(s, 3H), 1.94-1.63(m, 8H);(收率:28%)

[0713] 实施例110.(R)-N-[1-{2-(3-氰基-4-氟苯基氨基)-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4-基}哌啶-3-基]乙酰胺

[0714] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.33(m, 1H), 7.47(m, 1H), 7.09(m, 1H), 6.96(s, 1H), 5.85(m, 1H), 4.08(m, 1H), 3.72(m, 1H), 3.46(m, 1H), 3.13-3.05(m, 2H), 2.72(m, 2H), 2.51(m,

2H), 1.95(s, 3H), 1.84-1.58(m, 8H); (收率: 29%)

[0715] 实施例111. (R)-N-[1-{2-(3-氨基-5-氰基苯基氨基)-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基}哌啶-3-基]乙酰胺

[0716] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)\delta 7.45(\text{s}, 1\text{H}), 7.06(\text{s}, 1\text{H}), 6.88(\text{s}, 1\text{H}), 6.50(\text{s}, 1\text{H}), 6.03(\text{m}, 1\text{H}), 4.07(\text{m}, 1\text{H}), 3.91(\text{s}, 2\text{H}), 3.73(\text{m}, 1\text{H}), 3.46(\text{m}, 1\text{H}), 3.18(\text{m}, 2\text{H}), 2.71(\text{m}, 2\text{H}), 2.50(\text{m}, 2\text{H}), 1.91(\text{s}, 3\text{H}), 1.85-1.64(\text{m}, 8\text{H});$ (收率: 23%)

[0717] 实施例112. (R)-N-(1-[2-{3-氨基-5-(三氟甲基)苯基氨基}-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基]哌啶-3-基)乙酰胺

[0718] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)\delta 7.52(\text{s}, 1\text{H}), 6.94(\text{s}, 1\text{H}), 6.88(\text{s}, 1\text{H}), 6.51(\text{s}, 1\text{H}), 6.21(\text{m}, 1\text{H}), 4.05(\text{m}, 1\text{H}), 3.86(\text{s}, 2\text{H}), 3.62(\text{m}, 1\text{H}), 3.40-3.29(\text{m}, 3\text{H}), 2.72(\text{m}, 2\text{H}), 2.49(\text{m}, 2\text{H}), 1.90-1.68(\text{m}, 3\text{H}+8\text{H});$ (收率: 30%)

[0719] 实施例113. (R)-N-(1-[2-{4-氨基-3-(三氟甲基)苯基氨基}-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基]哌啶-3-基)乙酰胺

[0720] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)\delta 7.99(\text{s}, 1\text{H}), 7.19(\text{d}, 1\text{H}), 6.80(\text{s}, 1\text{H}), 6.68(\text{d}, 1\text{H}), 6.43(\text{m}, 1\text{H}), 4.02(\text{m}, 1\text{H}+2\text{H}), 3.48(\text{m}, 2\text{H}), 3.33(\text{m}, 2\text{H}), 2.68(\text{m}, 2\text{H}), 2.47(\text{m}, 2\text{H}), 1.89-1.60(\text{m}, 3\text{H}+8\text{H});$ (收率: 37%)

[0721] 实施例114. (R)-N-(1-[2-{4-氟-3-(三氟甲基)苯基氨基}-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基]哌啶-3-基)乙酰胺

[0722] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)\delta 8.31(\text{m}, 1\text{H}), 7.38(\text{m}, 1\text{H}), 7.11(\text{m}, 1\text{H}), 6.89(\text{s}, 1\text{H}), 5.94(\text{m}, 1\text{H}), 4.08(\text{m}, 1\text{H}), 3.61(\text{m}, 1\text{H}), 3.49(\text{m}, 1\text{H}), 3.18(\text{m}, 2\text{H}), 2.71(\text{m}, 2\text{H}), 2.50(\text{m}, 2\text{H}), 1.89(\text{s}, 3\text{H}), 1.78-1.68(\text{m}, 8\text{H});$ (收率: 29%)

[0723] 实施例115. (R)-N-[1-{2-(4-氨基-3-硝基苯基氨基)-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基}哌啶-3-基]乙酰胺

[0724] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)\delta 8.91(\text{s}, 1\text{H}), 7.23(\text{m}, 1\text{H}), 6.74(\text{d}, 2\text{H}), 6.14(\text{m}, 1\text{H}), 5.89(\text{s}, 2\text{H}), 4.07(\text{m}, 1\text{H}), 3.72(\text{m}, 1\text{H}), 3.32(\text{m}, 1\text{H}), 3.29(\text{m}, 1\text{H}), 3.18(\text{m}, 1\text{H}), 2.68(\text{m}, 2\text{H}), 2.48(\text{m}, 2\text{H}), 1.93(\text{s}, 3\text{H}), 1.89-1.63(\text{m}, 8\text{H});$ (收率: 29%)

[0725] 实施例116. (R)-N-[1-{2-(3-氨基-4-氯苯基氨基)-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基}哌啶-3-基]乙酰胺

[0726] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)\delta 7.24(\text{d}, 1\text{H}), 7.09(\text{d}, 1\text{H}), 6.83(\text{s}, 1\text{H}), 6.73(\text{d}, 1\text{H}), 6.39(\text{m}, 1\text{H}), 4.08(\text{m}, 1\text{H}+2\text{H}), 3.62(\text{m}, 1\text{H}), 3.40-3.34(\text{m}, 3\text{H}), 2.70(\text{t}, 2\text{H}), 2.49(\text{m}, 2\text{H}), 1.86-1.63(\text{m}, 3\text{H}+8\text{H});$ (收率: 35%)

[0727] 实施例117. (R)-N-[1-{2-(3-氨基-5-氯苯基氨基)-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基}哌啶-3-基]乙酰胺

[0728] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)\delta 7.12(\text{s}, 1\text{H}), 6.95(\text{s}, 1\text{H}), 6.76(\text{s}, 1\text{H}), 6.36(\text{m}, 1\text{H}), 6.29(\text{s}, 1\text{H}), 4.07(\text{m}, 1\text{H}), 3.75(\text{s}, 2\text{H}), 3.58(\text{m}, 1\text{H}), 3.43-3.36(\text{m}, 3\text{H}), 2.70(\text{t}, 2\text{H}), 2.49(\text{m}, 2\text{H}), 1.88-1.74(\text{m}, 3\text{H}+8\text{H});$ (收率: 30%)

[0729] 实施例118. (R)-N-(1-[2-{4-氨基-3-(三氟甲基)苯基氨基}-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基]哌啶-3-基)乙酰胺盐酸盐

[0730] 以与实施例31相同的方式, 通过使用在实施例113中制备的(R)-N-(1-[2-{4-氨

基-3-(三氟甲基)苯基氨基}-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基]哌啶-3-基)乙酰胺来制备标题化合物,为白色固体。

[0731] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 7.77(s, 1H), 7.48(m, 1H), 7.10(m, 1H), 4.31(m, 1H), 4.11(m, 1H), 3.82(m, 1H), 3.22(m, 2H), 2.74(m, 2H), 2.59(m, 2H), 1.87(s, 3H), 1.87-1.61(m, 8H);(收率:95%)

[0732] 实施例119.(R)-N-[1-{2-(3-氨基-5-氰基苯基氨基)-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基}哌啶-3-基]乙酰胺盐酸盐

[0733] 以与实施例99相同的方式,通过使用在参考例38中制备的(R)-N-{1-(2-氯-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基)哌啶-3-基}乙酰胺来制备标题化合物,为白色固体。

[0734] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 7.97(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.46(s, 1H), 4.57(m, 1H), 4.16(m, 1H), 3.86(m, 1H), 3.43(m, 1H), 3.22(m, 1H), 2.79(m, 2H), 2.65(m, 2H), 2.05-1.68(m, 3H+8H);(收率:29%)

[0735] 实施例120.(S)-1-{2-(3-氨基-5-氰基苯基氨基)-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基}-N-甲基吡咯烷-3-甲酰胺

[0736] <步骤1>(S)-1-(2-氯-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基)-N-甲基吡咯烷-3-甲酰胺

[0737] 将二异丙基乙胺(3.4ml, 19.7mmol)加入到在参考例33中制备的2,4-二氯-5,6,7,8-四氢喹啉(1g, 4.92mmol)和(S)-(+)-吡咯烷-3-甲酸(0.62g, 5.42mmol)的氯仿(25ml)溶液中,并将其在60℃搅拌2天。将反应溶液冷却至室温后,向其中加入甲胺盐酸盐(0.33g, 4.92mmol)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(0.94g, 4.92mmol)和1-羟基苯并三唑水合物(0.67g, 4.92mmol),并将其在室温搅拌过夜。将反应溶液用二氯甲烷稀释,用水洗涤,用无水硫酸镁干燥并在减压下浓缩。将所得的残余物通过使用乙醚/乙酸乙酯结晶,制得标题化合物(810mg),为浅黄色固体。

[0738] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 5.65(s, 1H), 3.91-3.68(m, 4H), 2.89(s, 3H), 2.72(m, 4H), 2.16(m, 2H), 1.78-1.43(m, 4H)

[0739] <步骤2>(S)-1-{2-(3-氨基-5-氰基苯基氨基)-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基}-N-甲基吡咯烷-3-甲酰胺

[0740] 以与实施例87相同的方式,通过使用在步骤1中制备的(S)-1-(2-氯-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基)-N-甲基吡咯烷-3-甲酰胺和3,5-二氨基苄腈制备标题化合物,为浅黄色油状物。

[0741] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.50(m, 1H+1H), 7.04(s, 1H), 6.47(s, 1H), 5.99(s, 1H), 3.94-3.70(m, 2H+4H), 2.96(m, 1H), 2.85(s, 3H), 2.65(m, 4H), 2.22(m, 2H), 1.73-1.60(m, 4H);(收率:20%)

[0742] 实施例121至126

[0743] 以与实施例87相同的方式,通过将5-氨基-2-甲基苄腈、5-氨基-2-氟苄腈、3-(三氟甲基)-1,5-苯二胺、2-(三氟甲基)-1,4-苯二胺、4-氟-3-三氟甲基苯基胺或4-氯-1,3-二氨基苯分别与在参考例39中制备的(S)-1-(2-氯-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基)-N-甲基哌啶-3-甲酰胺反应来制备实施例121至126的标题化合物。

[0744] 实施例121.(R)-1-{2-(3-氰基-4-甲基苯基氨基)-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基}-N-甲基哌啶-3-甲酰胺

[0745] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.07(s, 1H), 7.81(s, 1H), 7.53(d, 1H), 7.18(d, 1H), 6.08(s, 1H), 4.06(d, 1H), 3.85(d, 1H), 3.24(t, 1H), 3.07(t, 1H), 2.80(s, 3H), 2.70(m, 2H), 2.47(m, 6H), 1.99(m, 1H), 1.83(m, 4H), 1.68(m, 3H); (收率: 50%)

[0746] 实施例122.(R)-1-{2-(3-氰基-4-氟苯基氨基)-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基}-N-甲基哌啶-3-甲酰胺

[0747] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.17(s, 1H), 7.60(m, 1H), 7.10(m, 1H), 6.94(s, 1H), 5.82(m, 1H), 3.96(d, 1H), 3.74(d, 1H), 3.16(t, 1H), 2.99(t, 1H), 2.82(s, 3H), 2.72(m, 2H), 2.49(m, 3H), 2.01(m, 1H), 1.83-1.71(m, 7H); (收率: 17%)

[0748] 实施例123.(R)-1-[2-{3-氨基-5-(三氟甲基)苯基氨基}-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基]-N-甲基哌啶-3-甲酰胺

[0749] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.29(m, 1H), 7.17(s, 1H), 6.90(s, 1H), 6.49(s, 1H), 5.87(s, 1H), 4.08(m, 1H), 3.99(s, 2H), 3.74(d, 1H), 3.20(m, 1H), 2.95(m, 1H), 2.77(s, 3H), 2.70(m, 2H), 2.56(m, 1H), 2.48(m, 2H), 1.97(m, 1H), 1.78-1.61(m, 7H); (收率: 11%)

[0750] 实施例124.(R)-1-[2-{4-氨基-3-(三氟甲基)苯基氨基}-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基]-N-甲基哌啶-3-甲酰胺

[0751] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.86(s, 1H), 7.31(d, 1H), 6.71(m, 2H), 5.98(s, 1H), 3.97(s, 2H), 3.84(d, 1H), 3.64(d, 1H), 3.27(t, 1H), 3.07(t, 1H), 2.73(m, 5H), 2.47(m, 3H), 1.89-1.83(m, 4H), 1.69-1.60(m, 4H); (收率: 14%)

[0752] 实施例125.(R)-1-[2-{4-氟-3-(三氟甲基)苯基氨基}-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基]-N-甲基哌啶-3-甲酰胺

[0753] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.17(s, 1H), 7.51(m, 1H), 7.09(m, 1H), 6.92(m, 1H), 5.82(m, 1H), 3.92(m, 1H), 3.71(m, 1H), 3.19(m, 1H), 3.01(m, 1H), 2.80-2.71(m, 5H), 2.49(m, 3H), 1.96-1.71(m, 8H); (收率: 11%)

[0754] 实施例126.(R)-1-{2-(3-氨基-4-氯苯基氨基)-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基}-N-甲基哌啶-3-甲酰胺

[0755] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.45(s, 1H), 7.07(m, 2H), 6.61(m, 1H), 5.93(m, 1H), 4.25(s, 2H), 4.14(d, 1H), 3.76(d, 1H), 3.17(t, 1H), 3.01(t, 1H), 2.79(s, 3H), 2.69-2.46(m, 3H), 2.46(m, 2H), 1.95-1.53(m, 8H); (收率: 20%)

[0756] 实施例127至129

[0757] 将与实施例92相同的方式, 通过将3,5-二氨基苄腈、2-硝基-1,4-苯二胺或5-氯-1,3-二氨基苯分别与在参考例39中制备的(S)-1-(2-氯-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基)-N-甲基哌啶-3-甲酰胺反应来制备实施例127至129的标题化合物。

[0758] 实施例127.(R)-1-{2-(3-氨基-5-氰基苯基氨基)-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基}-N-甲基哌啶-3-甲酰胺盐酸盐

[0759] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 7.84(s, 1H), 7.08(s, 1H), 7.02(s, 1H), 6.75(s, 1H), 4.43(d, 1H), 4.25(d, 1H), 3.37(m, 2H), 2.72(m, 5H), 2.53(m, 3H), 2.03(m, 1H), 1.92-1.82(m, 5H), 1.68-1.62(m, 2H); (收率: 63%)

[0760] 实施例128.(R)-1-{2-(4-氨基-3-硝基苯基氨基)-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基}-N-甲基哌啶-3-甲酰胺盐酸盐

[0761] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.29(s, 1H), 7.78(m, 1H), 7.37(d, 1H), 7.00(d, 1H), 4.39(d, 1H), 4.21(d, 1H), 3.30(m, 2H), 2.70(m, 5H), 2.57(m, 2H), 2.47(m, 1H), 1.99-1.57(m, 8H); (收率: 72%)

[0762] 实施例129.(R)-1-{2-(3-氨基-5-氯苯基氨基)-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基}-N-甲基哌啶-3-甲酰胺盐酸盐

[0763] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 7.84(s, 1H), 6.83(s, 1H), 6.68(s, 1H), 6.50(s, 1H), 4.43(d, 1H), 4.24(d, 1H), 3.30(m, 2H), 2.72(m, 5H), 2.53(m, 3H), 2.00-1.64(m, 8H); (收率: 65%)

[0764] 实施例130.(R)-1-[2-{3-氨基-5-(三氟甲基)苯基氨基}-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基]-N-甲基哌啶-3-甲酰胺盐酸盐

[0765] 以与实施例99相同的方式, 通过使用在参考例39中制备的(S)-1-(2-氯-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基)-N-甲基哌啶-3-甲酰胺和3-(三氟甲基)-1,5-苯二胺来制备标题化合物, 为白色固体。

[0766] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.07(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.45(s, 1H), 4.49(m, 1H), 4.25(m, 1H), 3.40(m, 2H), 2.80(m, 2H), 2.62(s, 3H), 2.58(m, 3H), 2.04-1.67(m, 8H); (收率: 52%)

[0767] 实施例131.(S)-N-{1-(2-[(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)氨基]喹啉-4-基)吡咯烷-3-基}乙酰胺

[0768] 将在参考例40中制备的(S)-N-{1-(2-氯喹啉-4-基)吡咯烷-3-基}乙酰胺(20mg, 0.07mmol)和5-(三氟甲基)-1,3-苯二胺(15mg, 0.08mmol)的混合物在微波(600W)中搅拌40分钟。冷却至室温后, 将所得的产物利用硅胶柱色谱法(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化, 制得标题化合物(10mg), 为浅褐色固体。

[0769] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.15(d, 1H), 7.62(t, 1H), 7.55-7.45(m, 2H), 7.23(t, 1H), 7.17(s, 1H), 6.61(s, 1H), 4.55-4.45(m, 1H), 4.30-4.00(m, 3H), 3.86(dd, 1H), 2.35-2.20(m, 1H), 2.15-2.05(m, 1H), 1.95(s, 3H)

[0770] 实施例132至134

[0771] 以与实施例131相同的方式, 通过将4-氟-1,3-二氨基苯、4-氯-1,3-二氨基苯或3,5-二氨基苄腈分别与在参考例40中制备的(S)-N-{1-(2-氯喹啉-4-基)吡咯烷-3-基}乙酰胺反应来制备实施例132至134的标题化合物。

[0772] 实施例132.(S)-N-(1-[2-[(3-氨基-4-氟苯基)氨基]喹啉-4-基]吡咯烷-3-基)乙酰胺

[0773] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.16(d, 1H), 7.64(t, 1H), 7.47(dd, 1H), 7.26(t, 1H), 7.18(dd, 1H), 6.95-6.75(m, 2H), 4.48(t, 1H), 4.30-4.00(m, 3H), 3.88(dd, 1H), 2.35-2.25(m, 1H), 2.15-2.00(m, 1H), 1.95(s, 3H); (收率: 21%)

[0774] 实施例133.(S)-N-(1-[2-[(3-氨基-4-氯苯基)氨基]喹啉-4-基]吡咯烷-3-基)乙酰胺

[0775] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.14(d, 1H), 7.62(t, 1H), 7.47(d, 1H), 7.28(d, 1H), 7.24(t, 1H), 7.11(d, 1H), 6.92(dd, 1H), 4.48(t, 1H), 4.30-4.00(m, 3H), 3.86(dd, 1H), 2.35-2.25(m, 1H), 2.15-2.00(m, 1H), 1.95(s, 3H); (收率: 15%)

[0776] 实施例134.(S)-N-(1-[2-((3-氨基-5-氰基苯基)氨基)喹唑啉-4-基]吡咯烷-3-基)乙酰胺

[0777] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.16(d, 1H), 7.63(t, 1H), 7.51(d, 1H), 7.45(s, 1H), 7.31(s, 1H), 7.25(t, 1H), 6.60(s, 1H), 4.50(t, 1H), 4.30-4.00(m, 3H), 3.87(dd, 1H), 2.35-2.25(m, 1H), 2.15-2.00(m, 1H), 1.97(s, 3H);(收率:20%)

[0778] 实施例135.(S)-N-(1-[2-((3-氨基-4-硝基苯基)氨基)喹唑啉-4-基]吡咯烷-3-基)乙酰胺

[0779] 将在参考例40中制备的(S)-N-{1-(2-氯喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基}乙酰胺(20mg, 0.07mmol)、4-硝基-1,3-苯二胺(11.8mg, 0.08mmol)、乙酸钡(0.77mg, 0.003mmol)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基黄嘌呤(4.0mg, 0.01mmol)、碳酸铯(44.5mg, 0.14mmol)和无水1,4-二噁烷(1ml)的混合物在微波(600W)中搅拌1小时。将反应溶液冷却至室温后,将其通过硅藻土过滤,然后将滤液在减压下浓缩。将所得的残余物用硅胶柱色谱法(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化,制得标题化合物(5mg),为浅黄色固体。

[0780] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.16(d, 1H), 7.96(d, 1H), 7.74(s, 1H), 7.70-7.55(m, 2H), 7.25(t, 1H), 6.83(d, 1H), 4.50-4.40(m, 1H), 4.30-4.00(m, 3H), 3.85(d, 1H), 2.40-2.25(m, 1H), 2.15-2.00(m, 1H), 1.96(s, 3H)

[0781] 实施例136.(S)-N-(1-[2-((4-氨基-3-硝基苯基)氨基)喹唑啉-4-基]吡咯烷-3-基)乙酰胺

[0782] 以与实施例135相同的方式,通过使用在参考例40中制备的(S)-N-{1-(2-氯喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基}乙酰胺和2-硝基-1,4-苯二胺制备标题化合物,为浅黄色固体。

[0783] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.71(s, 1H), 8.16(d, 1H), 7.63(t, 1H), 7.55-7.45(m, 2H), 7.24(t, 1H), 6.95(d, 1H), 4.55-4.45(m, 1H), 4.35-4.00(m, 3H), 3.89(d, 1H), 2.35-2.25(m, 1H), 2.15-2.05(m, 1H), 1.96(s, 3H);(收率:11%)

[0784] 实施例137.(S)-N¹-[4-{3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基}喹唑啉-2-基]-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺

[0785] 将在参考例41中制备的(S)-1-(2-氯喹唑啉-4-基)-N-甲基吡咯烷-3-胺(25mg, 0.1mmol)、5-(三氟甲基)-1,3-苯二胺(21.3mg, 0.12mmol)、乙酸钡(0.22mg, 0.001mmol)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基黄嘌呤(1.7mg, 0.003mmol)、碳酸铯(81.5mg, 0.25mmol)和无水1,4-二噁烷(1ml)的混合物在微波(600W)中搅拌1小时。将反应溶液冷却至室温后,将其通过使用硅藻土过滤并将滤液在减压下浓缩。将所得的残余物用硅胶柱色谱法(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化,制得标题化合物(5mg),为浅黄色固体。

[0786] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.14(d, 1H), 7.65-7.55(m, 2H), 7.45(d, 1H), 7.20-7.10(m, 2H), 6.57(s, 1H), 4.20-4.05(m, 2H), 4.05-3.95(m, 1H), 3.85-3.75(m, 1H), 3.45-3.40(m, 1H), 2.47(s, 3H), 2.35-2.25(m, 1H), 2.05-1.95(m, 1H)

[0787] 实施例138和139

[0788] 以与实施例137相同的方式,通过将4-氯-1,3-二氨基苯或3,5-二氨基苄腈分别与在参考例41中制备的(S)-1-(2-氯喹唑啉-4-基)-N-甲基吡咯烷-3-胺反应来制备实施例138和139的标题化合物。

[0789] 实施例138.(S)-4-氯-N¹-[4-{3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基}喹唑啉-2-基]苯-1,3-

二胺

[0790] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.12(d, 1H), 7.55(d, 1H), 7.45(d, 1H), 7.36(d, 1H), 7.16(t, 1H), 7.08(d, 1H), 6.95(d, 1H), 4.20-4.05(m, 2H), 4.05-3.95(m, 1H), 3.85-3.75(m, 1H), 3.45-3.35(m, 1H), 2.46(s, 3H), 2.35-2.25(m, 1H), 2.05-1.90(m, 1H); (收率: 22%)

[0791] 实施例139.(S)-3-氨基-5-([4-{3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基}喹唑啉-2-基]氨基)苄腈

[0792] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.11(d, 1H), 7.60-7.40(m, 3H), 7.29(d, 1H), 7.17(t, 1H), 6.55(d, 1H), 4.20-4.00(m, 2H), 4.00-3.90(m, 1H), 3.85-3.75(m, 1H), 3.45-3.35(m, 1H), 2.46(s, 3H), 2.30-2.20(m, 1H), 2.00-1.90(m, 1H); (收率: 20%)

[0793] 实施例140至142

[0794] 以与实施例137相同的方式, 通过将5-(三氟甲基)-1,3-苯二胺、3,5-二氨基苄腈或4-氯-1,3-二氨基苯分别与在参考例42中制备的(S)-1-(2-氯喹唑啉-4-基)-N-乙基吡咯烷-3-胺反应来制备实施例140至142的标题化合物。

[0795] 实施例140.(S)-N¹-[4-{3-(乙基氨基)吡咯烷-1-基}喹唑啉-2-基]-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺

[0796] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.15(d, 1H), 7.65-7.50(m, 2H), 7.46(d, 1H), 7.20-7.15(m, 2H), 6.57(s, 1H), 4.20-4.05(m, 2H), 4.02(q, 1H), 3.85-3.75(m, 1H), 3.60-3.50(m, 1H), 2.78(q, 2H), 2.35-2.25(m, 1H), 2.10-1.90(m, 1H), 1.19(t, 3H); (收率: 25%)

[0797] 实施例141.(S)-3-氨基-5-([4-{3-(乙基氨基)吡咯烷-1-基}喹唑啉-2-基]氨基)苄腈

[0798] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.14(d, 1H), 7.65-7.45(m, 3H), 7.29(s, 1H), 7.18(t, 1H), 6.56(s, 1H), 4.20-4.05(m, 2H), 3.99(q, 1H), 3.80-3.70(m, 1H), 3.51(t, 1H), 2.76(q, 2H), 2.35-2.25(m, 1H), 2.00-1.90(m, 1H), 1.18(t, 3H); (收率: 21%)

[0799] 实施例142.(S)-4-氯-N¹-[4-{3-(乙基氨基)吡咯烷-1-基}喹唑啉-2-基]苯-1,3-二胺

[0800] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.14(d, 1H), 7.70-7.00(m, 6H), 4.25-4.10(m, 2H), 4.10-4.00(m, 1H), 3.90-3.80(m, 1H), 3.65-3.55(m, 1H), 2.85-2.70(m, 2H), 2.35-2.25(m, 1H), 2.10-1.95(m, 1H), 1.14(t, 3H); (收率: 12%)

[0801] 实施例143和144

[0802] 以与实施例137相同的方式, 通过将5-(三氟甲基)-1,3-苯二胺或3,5-二氨基苄腈分别与在参考例43中制备的(R)-N-{1-(2-氯喹唑啉-4-基)哌啶-3-基}乙酰胺反应来制备实施例143和144的标题化合物。

[0803] 实施例143.(R)-N-{1-(2-[{3-氨基-5-(三氟甲基)苯基}氨基]喹唑啉-4-基)哌啶-3-基}乙酰胺

[0804] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 7.95(d, 1H), 7.80(d, 1H), 7.70-7.45(m, 3H), 7.35-7.15(m, 2H), 4.35-4.20(m, 1H), 4.95-3.35(m, 3H), 3.25-3.05(m, 1H), 2.10-1.95(m, 2H), 1.92(s, 3H), 1.91-1.55(m, 2H); (收率: 21%)

[0805] 实施例144.(R)-N-(1-[2-((3-氨基-5-氰基苯基)氨基)喹唑啉-4-基]哌啶-3-基)乙酰胺

[0806] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 7.92(d, 1H), 7.70-7.55(m, 2H), 7.50(d, 1H), 7.35(d, 1H), 7.24(s, 1H), 6.58(d, 1H), 4.25(d, 1H), 4.15-4.00(m, 2H), 3.59(d, 1H), 3.14(t, 1H), 2.15-1.95(m, 2H), 1.93(s, 3H), 1.90-1.75(m, 1H), 1.75-1.55(m, 1H); (收率: 18%)

[0807] 实施例145至154

[0808] 以与实施例137相同的方式, 通过将5-(三氟甲基)-1,3-苯二胺、4-氯-1,3-二氨基苯、3,5-二氨基苄腈、2,5-二氨基苄腈、3-甲氧基-4-甲基苯胺、4-甲基-3-(三氟甲基)苯胺、5-氨基-2-甲基吡啶、4-氨基-2-氟吡啶、6-氨基-2-甲基吡啶-3-甲腈或6-氨基-3-皮考啉(picholine)分别与在参考例44中制备的(S)-N-{1-(2-氯-7-甲氧基喹啉-4-基)吡咯烷-3-基}乙酰胺反应来制备实施例145至154的标题化合物。

[0809] 实施例145.(S)-N-{1-(2-[(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-4-基)吡咯烷-3-基}乙酰胺

[0810] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 7.98(d, 1H), 7.50(s, 1H), 7.19(s, 1H), 6.83(s, 1H), 6.77(d, 1H), 6.58(s, 1H), 4.47(t, 1H), 4.20-3.90(m, 3H), 3.87(s, 3H), 3.77(dd, 1H), 2.30-2.20(m, 1H), 2.15-2.00(m, 1H), 1.95(s, 3H); (收率: 23%)

[0811] 实施例146.(S)-N-(1-[2-[(3-氨基-4-氯苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-4-基]吡咯烷-3-基)乙酰胺

[0812] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 7.94(d, 1H), 7.31(s, 1H), 7.07(d, 1H), 6.91(d, 1H), 6.82(s, 1H), 6.75(d, 1H), 4.43(t, 1H), 4.20-3.88(m, 3H), 3.86(s, 3H), 3.85-3.70(m, 1H), 2.35-2.20(m, 1H), 2.10-2.00(m, 1H), 1.95(s, 3H); (收率: 15%)

[0813] 实施例147.(S)-N-(1-[2-[(3-氨基-5-氰基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-4-基]吡咯烷-3-基)乙酰胺

[0814] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 7.97(d, 1H), 7.43(s, 1H), 7.28(s, 1H), 6.86(s, 1H), 6.78(dd, 1H), 6.56(s, 1H), 4.46(t, 1H), 4.20-3.90(m, 3H), 3.88(s, 3H), 3.76(dd, 1H), 2.30-2.20(m, 1H), 2.10-2.00(m, 1H), 1.95(s, 3H); (收率: 20%)

[0815] 实施例148.(S)-N-(1-[2-[(4-氨基-3-氰基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-4-基]吡咯烷-3-基)乙酰胺

[0816] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 7.99(d, 1H), 7.79(s, 1H), 7.50(d, 1H), 6.90-6.70(m, 3H), 4.46(t, 1H), 4.20-3.90(m, 3H), 3.88(s, 3H), 3.76(dd, 1H), 2.35-2.20(m, 1H), 2.15-2.00(m, 1H), 1.95(s, 3H); (收率: 15%)

[0817] 实施例149.(S)-N-(1-[7-甲氧基-2-[(3-甲氧基-4-甲基苯基)氨基]喹啉-4-基]吡咯烷-3-基)乙酰胺

[0818] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.02(d, 1H), 7.38(s, 1H), 7.02(s, 2H), 6.85(s, 1H), 6.81(d, 1H), 4.46(t, 1H), 4.30-4.00(m, 3H), 3.88(s, 3H), 3.84(s, 3H), 3.84-3.75(m, 1H), 2.35-2.20(m, 1H), 2.14(s, 3H), 2.10-2.00(m, 1H), 1.95(s, 3H); (收率: 25%)

[0819] 实施例150.(S)-N-(1-[2-[(3-三氟甲基-4-甲基苯基)氨基]-7-甲氧基喹啉-4-基]吡咯烷-3-基)乙酰胺

[0820] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.25(s, 1H), 8.04(d, 1H), 7.66(d, 1H), 7.27(d, 1H), 6.87(s, 1H), 6.82(d, 1H), 4.49(t, 1H), 4.30-4.00(m, 3H), 3.89(s, 3H), 3.85-3.80(m, 1H), 2.42(s, 3H), 2.35-2.25(m, 1H), 2.15-2.00(m, 1H), 1.95(s, 3H); (收率: 26%)

[0821] 实施例151.(S)-N-(1-[7-甲氧基-2-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)喹啉-4-基]吡咯烷-3-基)乙酰胺

[0822] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.79(s, 1H), 8.07(d, 1H), 8.02(d, 1H), 7.23(d, 1H), 6.88(s, 1H), 6.81(d, 1H), 4.47(t, 1H), 4.25-3.90(m, 3H), 3.89(s, 3H), 3.85-3.80(m, 1H), 2.48(s, 3H), 2.35-2.20(m, 1H), 2.15-2.00(m, 1H), 1.95(s, 3H); (收率: 16%)

[0823] 实施例152.(S)-N-(1-[2-((2-氟吡啶-4-基)氨基)-7-甲氧基喹啉-4-基]吡咯烷-3-基)乙酰胺

[0824] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.01(d, 1H), 7.88(d, 1H), 7.75(s, 1H), 7.45(d, 1H), 6.94(s, 1H), 6.83(d, 1H), 4.48(t, 1H), 4.20-3.95(m, 3H), 3.89(s, 3H), 3.85-3.75(m, 1H), 2.35-2.25(m, 1H), 2.15-2.00(m, 1H), 1.96(s, 3H); (收率: 18%)

[0825] 实施例153.(S)-N-(1-[2-((5-氰基-6-甲基吡啶-2-基)氨基)-7-甲氧基喹啉-4-基]吡咯烷-3-基)乙酰胺

[0826] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.52(d, 1H), 7.90(d, 1H), 7.78(d, 1H), 6.99(s, 1H), 6.82(d, 1H), 6.01(brs, 1H), 4.64(brs, 1H), 4.20-3.92(m, 2H), 3.92(s, 3H), 3.90-3.70(m, 2H), 2.62(s, 3H), 2.35-2.20(m, 1H), 2.20-2.05(m, 1H), 2.03(s, 3H); (收率: 12%)

[0827] 实施例154.(S)-N-(1-[7-甲氧基-2-((5-甲基吡啶-2-基)氨基)喹啉-4-基]吡咯烷-3-基)乙酰胺

[0828] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.09(d, 1H), 7.41(s, 1H), 7.22(t, 1H), 7.13(d, 1H), 6.91(s, 1H), 6.64(d, 1H), 4.49(t, 1H), 4.30-4.00(m, 3H), 3.91(s, 3H), 3.91-3.84(m, 1H), 3.84(s, 3H), 2.35-2.25(m, 1H), 2.15-2.00(m, 1H), 1.95(s, 3H); (收率: 15%)

[0829] 实施例155.(S)-N-(1-[2-((3-氨基-5-氰基苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]吡咯烷-3-基)乙酰胺

[0830] 以与实施例137相同的方式, 通过使用在参考例45中制备的(S)-N-{1-(2-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基}乙酰胺和3,5-二氨基苄腈来制备标题化合物, 为浅黄色固体。

[0831] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.43(d, 1H), 7.74(d, 1H), 7.55-7.44(m, 2H), 7.34(s, 1H), 6.55(s, 1H), 4.80-3.65(m, 5H), 2.35-2.15(m, 1H), 2.15-1.97(m, 1H), 1.95(s, 3H); (收率: 29%)

[0832] 实施例156.(S)-3-氨基-5-[[4-(3-氨基吡咯烷-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基]氨基]苄腈二盐酸盐

[0833] 将在参考例46中制备的(S)-{1-(2-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基}氨基甲酸叔丁酯(20mg, 0.06mmol)、3,5-二氨基苄腈(8.8mg, 0.07mmol)、乙酸铯(0.22mg, 0.001mmol)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基黄嘌呤(1.7mg, 0.003mmol)、碳酸铯(58.6mg, 0.18mmol)和无水1,4-二噁烷(1ml)的混合物在微波(600W)中搅拌1小时。将反应溶液冷却至室温后, 将其在减压下浓缩。将所得的残余物用硅胶柱色谱法(二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化并溶解在乙酸乙酯(1ml)中, 然后向其中加入盐酸气体。将所得的白色固体过滤从而制备标题化合物(3mg)。

[0834] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.80(s, 1H), 8.06(s, 1H), 8.00-7.80(m, 2H), 7.36(s, 1H), 7.00-6.90(m, 1H), 4.85-4.70(m, 1H), 4.50-4.00(m, 4H), 2.70-2.15(m, 2H)

[0835] 实施例157.(S)-3-氨基-5-([4-{3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基}吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基]氨基)苜蓿二盐酸盐

[0836] 将在参考例47中制备的(S)-{1-(2-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基}(甲基)氨基甲酸叔丁酯(20mg,0.06mmol)、3,5-二氨基苜蓿(8.8mg,0.07mmol)、乙酸钨(0.22mg,0.001mmol)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基黄嘌呤(1.7mg,0.003mmol)、碳酸钨(58.6mg,0.18mmol)和无水1,4-二噁烷(1ml)的混合物在微波(600W)中搅拌1小时。将反应溶液冷却至室温后,将其在减压下浓缩。将所得的残余物用硅胶柱色谱法(二氯甲烷/甲醇=30/1)纯化并溶解在乙酸乙酯(1ml)中,然后向其中加入盐酸气体。将所得的白色固体过滤,制得标题化合物(5mg)。

[0837] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.81(s,1H),8.09(d,2H),7.87(brs,1H),7.55(s,1H),7.10-7.00(m,1H),4.85-4.70(m,1H),4.50-4.00(m,4H),2.85(s,3H),2.80-2.30(m,2H)

[0838] 实施例158.(S)- N^1 -[4-{3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基}吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基]-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺二盐酸盐

[0839] 以与实施例157相同的方式,通过使用在参考例47中制备的(S)-{1-(2-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基}(甲基)氨基甲酸叔丁酯和5-(三氟甲基)-1,3-苯二胺来制备标题化合物,为浅黄色固体。

[0840] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.80(s,1H),8.15-7.85(m,4H),7.38(s,1H),5.10-4.90(m,1H),4.50-3.80(m,4H),2.95-2.75(m,3H),2.70-2.15(m,2H);(收率:18%)

[0841] 实施例159至163

[0842] 以与实施例157相同的方式,通过将3,5-二氨基苜蓿、5-(三氟甲基)-1,3-苯二胺、2-(三氟甲基)-1,4-苯二胺、4-氯-1,3-二氨基苯或5-氨基-2-甲基苜蓿分别与在参考例48中制备的(S)-{1-(2-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基}(丙基)氨基甲酸叔丁酯反应来制备实施例159至163的标题化合物。

[0843] 实施例159.(S)-3-氨基-5-([4-{3-(丙基氨基)吡咯烷-1-基}吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基]氨基)苜蓿二盐酸盐

[0844] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.80(s,1H),8.05(d,1H),7.86(s,2H),7.79(s,1H),7.35(s,1H),5.00-4.90(m,1H),4.80-4.00(m,4H),3.14(t,2H),2.75-2.25(m,2H),1.81(t,2H),1.07(t,3H);(收率:23%)

[0845] 实施例160.(S)- N^1 -[4-{3-(丙基氨基)吡咯烷-1-基}吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基]-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺二盐酸盐

[0846] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.80(s,1H),8.20-7.80(m,4H),7.45(s,1H),4.95(brs,1H),4.80-4.00(m,4H),3.12(q,2H),2.60-2.30(m,2H),1.82(t,2H),1.06(t,3H);(收率:21%)

[0847] 实施例161.(S)- N^1 -[4-{3-(丙基氨基)吡咯烷-1-基}吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基]-3-(三氟甲基)苯-1,4-二胺二盐酸盐

[0848] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.74(s,1H),8.05-7.95(m,1H),7.90-7.75(m,2H),7.55(brs,1H),7.12(d,1H),5.00-4.90(m,1H),4.75-4.00(m,4H),3.11(q,2H),2.75-2.30(m,2H),1.79(q,2H),1.06(t,3H);(收率:15%)

[0849] 实施例162.(S)-4-氯- N^1 -[4-{3-(丙基氨基)吡咯烷-1-基}吡啶并[3,2-d]嘧啶-

2-基]苯-1,3-二胺二盐酸盐

[0850] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.76(s, 1H), 8.01(brs, 1H), 7.82(brs, 1H), 7.50-7.30(m, 2H), 7.25-7.10(m, , 1H), 5.00-4.90(m, 1H), 4.75-4.00(m, 4H), 3.12(q, 2H), 2.70-2.25(m, 2H), 1.78(q, 2H), 1.07(t, 3H);(收率:18%)

[0851] 实施例163.(S)-2-甲基-5-([4-{3-(丙基氨基)吡咯烷-1-基}吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基]氨基)苄腈二盐酸盐

[0852] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.77(s, 1H), 8.10-8.00(m, 2H), 7.83(s, 1H), 7.73(dd, 1H), 7.51(s, 1H), 5.00-4.90(m, 1H), 4.75-4.00(m, 4H), 3.20-3.00(m, 2H), 2.70-2.55(m, 1H), 2.55(s, 3H), 2.54-2.25(m, 1H), 1.90-1.70(m, 2H), 1.10-1.00(m, 3H);(收率:28%)

[0853] 实施例164.(S)-3-氨基-5-([4-{3-(戊基氨基)吡咯烷-1-基}吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基]氨基)苄腈二盐酸盐

[0854] 以与实施例157相同的方式,通过使用在参考例49中制备的(S)-{1-(2-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基}(戊基)氨基甲酸叔丁酯和3,5-二氨基苄腈来制备标题化合物,为浅黄色固体。

[0855] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.80(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.99(s, 2H), 7.85(s, 1H), 7.45(s, 1H), 4.80-4.00(m, 5H), 3.17(brs, 2H), 2.75-2.25(m, 2H), 1.79(brs, 2H), 1.43(brs, 4H), 0.96(brs, 3H);(收率:25%)

[0856] 实施例165.(R)-N-(1-[2-((3-氨基-5-氰基苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基]哌啶-3-基)乙酰胺盐酸盐

[0857] 以与实施例157相同的方式,通过使用在参考例50中制备的(R)-N-{1-(2-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基}乙酰胺和3,5-二氨基苄腈来制备标题化合物,为浅黄色固体。

[0858] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.45(s, 1H), 7.83(d, 1H), 7.60-7.50(m, 1H), 7.44(s, 1H), 7.33(s, 1H), 6.58(s, 1H), 5.00-4.90(m, 1H), 4.20-3.70(m, 4H), 2.10-1.90(m, 2H), 1.89(s, 3H), 1.85-1.65(m, 2H);(收率:30%)

[0859] 实施例166和167

[0860] 以与实施例156相同的方式,通过将3,5-二氨基苄腈和5-(三氟甲基)-1,3-苯二胺分别与在参考例51中制备的(R)-{1-(2-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯反应来制备实施例166和167的标题化合物。

[0861] 实施例166.(R)-3-氨基-5-[[4-(3-氨基哌啶-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基]氨基]苄腈二盐酸盐

[0862] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.79(s, 1H), 8.08(d, 1H), 7.90-7.80(m, 1H), 7.70-7.50(m, 1H), 7.40-7.30(m, 1H), 7.00-6.85(m, 1H), 5.70-5.50(m, 1H), 5.00-4.80(m, 1H), 4.40-3.90(m, 2H), 3.67(brs, 1H), 2.27(brs, 1H), 2.07(brs, 1H), 2.00-1.85(m, 2H);(收率:28%)

[0863] 实施例167.(R)-N¹-{4-(3-氨基哌啶-1-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-基}-5-三氟甲基]苯-1,3-二胺二盐酸盐

[0864] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.80(s, 1H), 8.10(d, 1H), 8.00-7.80(m, 2H), 7.68(s, 1H), 7.40(s, 1H), 5.54(brs, 1H), 4.90-4.70(m, 1H), 4.42(brs, 1H), 4.15(brs, 1H), 3.69(brs, 1H), 2.27(brs, 1H), 2.10-1.80(m, 3H);(收率:18%)

[0865] 实施例168.(S)-N-(1-[2-((3-氨基-5-氰基苯基)氨基)]-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基]吡咯烷-3-基)乙酰胺盐酸盐

[0866] 将在参考例52中制备的(S)-N-{1-(2-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基}乙酰胺(30mg,0.11mmol)和3,5-二氨基苄腈(15.7mg,0.12mmol)的正丁醇(1ml)溶液在130°C搅拌过夜。将反应溶液冷却至室温后,向其中加入乙酸乙酯(1ml)溶液并将其搅拌2小时。将所得的白色固体过滤从而制备标题化合物(37mg)。

[0867] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 7.16(s,1H),7.07(s,1H),6.74(s,1H),4.42(brs,1H),4.30-3.60(m,4H),3.16(brs,2H),2.91(brs,2H),2.26(brs,1H),2.16(brs,2H),2.03(brs,1H),1.95(s,3H)

[0868] 实施例169至173

[0869] 以与实施例168相同的方式,通过将5-(三氟甲基)-1,3-苯二胺、4-氯-1,3-二氨基苯、5-氨基-2-甲基苄腈、4-甲基-3-(三氟甲基)苯胺或2-硝基-1,4-苯二胺分别与在参考例52中制备的(S)-N-{1-(2-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基}乙酰胺反应来制备实施例169至173的标题化合物。

[0870] 实施例169.(S)-N-{1-(2-[[3-氨基-5-(三氟甲基)苯基]氨基]-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基}乙酰胺盐酸盐

[0871] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 7.25(s,1H),6.99(s,1H),6.73(s,1H),4.43(brs,1H),4.30-3.70(m,4H),3.15(brs,2H),2.90(brs,2H),2.25(brs,1H),2.16(brs,2H),2.02(brs,1H),1.95(s,3H);(收率:48%)

[0872] 实施例170.(S)-N-(1-[2-((3-氨基-4-氯苯基)氨基)]-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基]吡咯烷-3-基)乙酰胺盐酸盐

[0873] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 7.19(s,1H),7.02(s,1H),6.75(s,1H),4.40(brs,1H),4.30-3.65(m,4H),3.19(brs,2H),2.88(brs,2H),2.40-2.00(m,4H),1.96(s,3H);(收率:36%)

[0874] 实施例171.(S)-N-(1-[2-((3-氰基-4-甲基苯基)氨基)]-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基]吡咯烷-3-基)乙酰胺盐酸盐

[0875] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 7.97(s,1H),7.68(s,1H),7.44(s,1H),4.43(brs,1H),4.30-3.60(m,4H),3.17(brs,2H),2.92(brs,2H),2.52(s,3H),2.35-2.00(m,4H),1.95(s,3H);(收率:59%)

[0876] 实施例172.(S)-N-{1-(2-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基]-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基}乙酰胺盐酸盐

[0877] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.15-8.00(m,1H),7.61(d,1H),7.39(d,1H),4.44(brs,1H),4.25-3.60(m,4H),3.17(brs,2H),2.93(t,2H),2.46(s,3H),2.35-2.00(m,4H),1.96(s,3H);(收率:52%)

[0878] 实施例173.(S)-N-(1-[2-((4-氨基-3-硝基苯基)氨基)]-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基]吡咯烷-3-基)乙酰胺盐酸盐

[0879] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.51(s,1H),7.40(d,1H),7.01(d,1H),4.42(brs,1H),4.25-3.60(m,4H),3.20-3.10(m,2H),2.95-2.85(m,2H),2.35-2.00(m,4H),1.95(s,3H);(收率:30%)

[0880] 实施例174.(S)-3-氨基-5-[4-(3-氨基吡咯烷-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-基]氨基]苄腈二盐酸盐

[0881] 将在参考例53中制备的(S)-{1-(2-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基}氨基甲酸叔丁酯(34mg,0.1mmol)、3,5-二氨基苄腈(16mg,0.12mmol)、乙酸钡(0.22mg,0.001mmol)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基黄嘌呤(1.74mg,0.003mmol)、碳酸铯(97.8mg,0.3mmol)和无水1,4-二噁烷(1ml)的混合物在120°C搅拌过夜。将反应溶液冷却至室温后,将其在减压下浓缩。将所得的残余物用硅胶柱色谱法(正己烷/乙酸乙酯=2/1)纯化并溶解在乙酸乙酯(1ml)和甲醇(1ml)中,然后向其中加入盐酸气体。将所得的白色固体过滤,制得标题化合物(20mg)。

[0882] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 7.90-7.60(m,2H),7.23(s,1H),4.40-3.80(m,5H),3.25-3.15(m,2H),2.98(t,2H),2.60-2.40(m,1H),2.30-2.10(m,3H)

[0883] 实施例175至178

[0884] 以与实施例174相同的方式,通过将5-(三氟甲基)-1,3-苯二胺、4-氯-1,3-二氨基苯、5-氨基-2-甲基苄腈或4-甲基-3-(三氟甲基)苯胺分别与在参考例53中制备的(S)-{1-(2-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基}氨基甲酸叔丁酯反应来制备实施例175至178的标题化合物。

[0885] 实施例175.(S)-N¹-{4-(3-氨基吡咯烷-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-基}-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺二盐酸盐

[0886] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.15-7.85(m,2H),7.40(s,1H),4.40-3.85(m,5H),3.24(brs,2H),3.00(brs,2H),2.60-2.40(m,1H),2.35-2.10(m,3H);(收率:35%)

[0887] 实施例176.(S)-N¹-{4-(3-氨基吡咯烷-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-基}-4-氯苯-1,3-二胺二盐酸盐

[0888] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 7.40-7.20(m,2H),7.10-6.95(m,1H),4.30-3.80(m,5H),3.19(brs,2H),3.00-2.90(m,2H),2.55-2.30(m,1H),2.30-2.10(m,3H);(收率:25%)

[0889] 实施例177.(S)-5-[4-(3-氨基吡咯烷-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-基]氨基]-2-甲基苄腈二盐酸盐

[0890] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 7.95(s,1H),7.69(d,1H),7.45(d,1H),4.30-3.90(m,5H),3.21(t,2H),2.96(t,2H),2.52(s,3H),2.52-2.50(m,1H),2.30-2.10(m,3H);(收率:45%)

[0891] 实施例178.(S)-4-(3-氨基吡咯烷-1-基)-N-{4-甲基-3-(三氟甲基)苯基}-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-胺二盐酸盐

[0892] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.01(d,1H),7.70-7.60(m,1H),7.41(t,1H),4.40-3.80(m,5H),3.25-3.10(m,2H),3.00-2.90(m,2H),2.55-2.40(m,1H),2.47(s,3H),2.35-2.10(m,3H);(收率:42%)

[0893] 实施例179至183

[0894] 以与实施例174相同的方式,通过将3,5-二氨基苄腈、5-(三氟甲基)-1,3-苯二胺、4-氯-1,3-二氨基苯、5-氨基-2-甲基苄腈或4-甲基-3-(三氟甲基)苯胺分别与在参考例54中制备的(S)-{1-(2-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基}(甲基)氨基甲酸叔丁酯反应来制备实施例179至183的标题化合物。

[0895] 实施例179.(S)-3-氨基-5-([4-(3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊

二烯并[d]嘧啶-2-基]氨基)苄腈二盐酸盐

[0896] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.15-8.00(m, 2H), 7.47(s, 1H), 4.40-3.80(m, 5H), 3.24(t, 2H), 3.00(t, 2H), 2.82(s, 3H), 2.65-2.30(m, 2H), 2.30-2.15(m, 2H); (收率: 45%)

[0897] 实施例180.(S)-N¹-[4-{3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基}-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-基]-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺二盐酸盐

[0898] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.20-7.90(m, 2H), 7.43(s, 1H), 4.40-3.80(m, 5H), 3.22(brs, 2H), 3.00(brs, 2H), 2.80(s, 3H), 2.65-2.30(m, 2H), 2.02(brs, 2H); (收率: 41%)

[0899] 实施例181.(S)-4-氯-N¹-[4-{3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基}-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺二盐酸盐

[0900] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.15-7.85(m, 1H), 7.85-7.50(m, 2H), 4.40-3.80(m, 5H), 3.22(brs, 2H), 2.96(brs, 2H), 2.78(d, 3H), 2.54(brs, 1H), 2.39(brs, 1H), 2.20(brs, 2H); (收率: 25%)

[0901] 实施例182.(S)-2-甲基-5-([4-{3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基}-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-基]氨基)苄腈二盐酸盐

[0902] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.02(s, 1H), 7.65(s, 1H), 7.46(d, 1H), 4.40-3.80(m, 5H), 3.22(brs, 2H), 2.97(t, 2H), 2.81(s, 3H), 2.52(s, 3H), 2.52-2.40(m, 1H), 2.40-2.30(m, 1H), 2.21(brs, 2H); (收率: 52%)

[0903] 实施例183.(S)-N-{4-甲基-3-(三氟甲基)苯基}-4-{3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基}-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-胺二盐酸盐

[0904] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.03(d, 1H), 7.70-7.60(m, 1H), 7.42(t, 1H), 4.40-3.70(m, 5H), 3.21(brs, 2H), 2.96(brs, 2H), 2.79(d, 3H), 2.54(brs, 1H), 2.47(s, 3H), 2.35(brs, 1H), 2.25-2.10(m, 2H); (收率: 45%)

[0905] 实施例184至189

[0906] 以与实施例174相同的方式, 通过将3,5-二氨基苄腈、5-(三氟甲基)-1,3-苯二胺、2-(三氟甲基)-1,4-苯二胺、4-氯-1,3-二氨基苯、4-甲基-3-(三氟甲基)苯胺或5-氯-1,3-二氨基苯分别与在参考例55中制备的(S)-{1-(2-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基}(丙基)氨基甲酸叔丁酯反应来制备实施例184至189的标题化合物。

[0907] 实施例184.(S)-3-氨基-5-([4-{3-(丙基氨基)吡咯烷-1-基}-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-基]氨基)苄腈二盐酸盐

[0908] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.01(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.38(s, 1H), 4.45-3.90(m, 5H), 3.23(brs, 2H), 3.11(t, 2H), 2.99(brs, 2H), 2.65-2.30(m, 2H), 2.21(brs, 2H), 1.80(brs, 2H), 1.06(t, 3H); (收率: 42%)

[0909] 实施例185.(S)-N¹-[4-{3-(丙基氨基)吡咯烷-1-基}-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-基]-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺二盐酸盐

[0910] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.25-7.95(m, 2H), 7.46(s, 1H), 4.50-3.80(m, 5H), 3.25(brs, 2H), 3.10(brs, 2H), 3.00(brs, 2H), 2.65-2.30(m, 2H), 2.21(brs, 2H), 1.81(brs, 2H), 1.06(t, 3H); (收率: 35%)

[0911] 实施例186.(S)-N¹-[4-{3-(丙基氨基)吡咯烷-1-基}-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-基]-3-(三氟甲基)苯-1,4-二胺二盐酸盐

[0912] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.15-7.25(m, 3H), 4.50-3.70(m, 5H), 3.21(brs, 2H), 3.08(brs, 2H), 2.94(brs, 2H), 2.54(brs, 1H), 2.38(brs, 1H), 2.18(brs, 2H), 1.80(brs, 2H), 1.10-0.90(m, 3H);(收率:29%)

[0913] 实施例187.(S)-4-氯-N¹-[4-{3-(丙基氨基)吡咯烷-1-基}-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺二盐酸盐

[0914] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 7.80(s, 1H), 7.60-7.35(m, 2H), 4.50-3.70(m, 5H), 3.19(brs, 2H), 3.09(brs, 2H), 2.95(brs, 2H), 2.54(brs, 1H), 2.41(brs, 1H), 2.18(brs, 2H), 1.80(brs, 2H), 1.06(t, 3H);(收率:28%)

[0915] 实施例188.(S)-N-{4-甲基-3-(三氟甲基)苯基}-4-{3-(丙基氨基)吡咯烷-1-基}-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-胺二盐酸盐

[0916] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.10-8.00(m, 1H), 7.59(d, 1H), 7.42(t, 1H), 4.50-3.70(m, 5H), 3.21(brs, 2H), 3.08(brs, 2H), 2.96(brs, 2H), 2.55-2.48(m, 1H), 2.47(s, 3H), 2.31(brs, 1H), 2.20(brs, 2H), 1.77(brs, 2H), 1.05(t, 3H);(收率:45%)

[0917] 实施例189.(S)-5-氯-N¹-[4-{3-(丙基氨基)吡咯烷-1-基}-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺二盐酸盐

[0918] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 7.85-7.60(m, 2H), 7.16(s, 1H), 4.50-3.70(m, 5H), 3.22(brs, 2H), 3.10(brs, 2H), 2.97(d, 2H), 2.54(brs, 1H), 2.37(brs, 1H), 2.20(brs, 2H), 1.82(t, 2H), 1.06(t, 3H);(收率:32%)

[0919] 实施例190至198

[0920] 以与实施例168相同的方式,通过将3,5-二氨基苄腈、5-(三氟甲基)-1,3-苯二胺、2-(三氟甲基)-1,4-苯二胺、4-氯-1,3-二氨基苯、5-氨基-2-甲基苄腈、4-甲基-3-(三氟甲基)苯胺、4-氟-3-三氟甲基苯基胺、5-氯-1,3-二氨基苯或2-硝基-1,4-苯二胺分别与在参考例56中制备的(R)-N-{1-(2-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基}乙酰胺反应来制备实施例190至198的标题化合物。

[0921] 实施例190.(R)-N-(1-[2-{(3-氨基-5-氰基苯基)氨基}-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基]哌啶-3-基)乙酰胺盐酸盐

[0922] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 7.06(s, 1H), 6.99(s, 1H), 6.71(s, 1H), 4.59(d, 1H), 4.37(d, 1H), 3.85(brs, 1H), 3.37(d, 1H), 3.19(t, 2H), 3.10-3.00(m, 1H), 2.91(t, 2H), 2.19(t, 2H), 2.03(brs, 1H), 1.97(s, 3H), 1.93(brs, 1H), 1.68(q, 2H);(收率:35%)

[0923] 实施例191.(R)-N-{1-(2-[[3-氨基-5-(三氟甲基)苯基]氨基]-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基}乙酰胺盐酸盐

[0924] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 7.09(s, 1H), 6.93(s, 1H), 6.73(s, 1H), 4.54(d, 1H), 4.38(d, 1H), 3.85(s, 1H), 3.37(t, 1H), 3.30-3.15(m, 2H), 3.10-3.00(m, 1H), 2.91(t, 2H), 2.18(t, 2H), 2.03(brs, 1H), 1.95(s, 3H), 1.90(brs, 1H), 1.67(brs, 2H);(收率:40%)

[0925] 实施例192.(R)-N-{1-(2-[[4-氨基-3-(三氟甲基)苯基]氨基]-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基}乙酰胺盐酸盐

[0926] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 7.51(s, 1H), 7.29(d, 1H), 6.87(d, 1H), 4.46(d, 1H), 4.35(d, 1H), 3.82(s, 1H), 3.35-3.30(m, 1H), 3.20(t, 2H), 3.05-2.95(m, 1H), 2.87(t, 2H), 2.16(t, 2H), 2.01(brs, 1H), 1.94(s, 3H), 1.87(brs, 1H), 1.63(t, 2H);(收率:25%)

[0927] 实施例193.(R)-N-(1-[2-((3-氨基-4-氯苯基)氨基)]-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)乙酰胺盐酸盐

[0928] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 7.17(d, 1H), 6.96(s, 1H), 6.65(d, 1H), 4.54(brs, 1H), 4.35(brs, 1H), 3.85(brs, 1H), 3.36(brs, 1H), 3.20(t, 2H), 3.03(brs, 1H), 2.88(brs, 2H), 2.16(t, 2H), 2.03(brs, 1H), 1.96(s, 3H), 1.91(brs, 1H), 1.66(brs, 2H); (收率: 23%)

[0929] 实施例194.(R)-N-(1-[2-((3-氰基-4-甲基苯基)氨基)]-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)乙酰胺盐酸盐

[0930] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 7.89(s, 1H), 7.60(d, 1H), 7.43(d, 1H), 4.51(d, 1H), 4.35(d, 1H), 3.84(s, 1H), 3.36(t, 1H), 3.25-3.15(m, 2H), 3.10-3.00(m, 1H), 2.93(t, 2H), 2.52(s, 3H), 2.18(t, 2H), 2.03(brs, 1H), 1.95(s, 3H), 1.92(brs, 1H), 1.66(brs, 2H); (收率: 46%)

[0931] 实施例195.(R)-N-{1-(2-[[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基])-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基}乙酰胺盐酸盐

[0932] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 7.91(s, 1H), 7.54(d, 1H), 7.39(d, 1H), 4.49(d, 1H), 4.38(d, 1H), 3.84(brs, 1H), 3.35(t, 1H), 3.30-3.15(m, 2H), 3.10-3.00(m, 1H), 2.93(t, 2H), 2.47(s, 3H), 2.18(t, 2H), 2.02(brs, 1H), 1.94(s, 3H), 1.89(brs, 1H), 1.65(t, 2H); (收率: 44%)

[0933] 实施例196.(R)-N-{1-(2-[[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]氨基])-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基}乙酰胺盐酸盐

[0934] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 7.95(s, 1H), 7.71(brs, 1H), 7.37(t, 1H), 4.49(d, 1H), 4.35(d, 1H), 3.83(brs, 1H), 3.40-3.30(m, 1H), 3.30-3.15(m, 2H), 3.10-3.00(m, 1H), 2.94(t, 2H), 2.19(t, 2H), 2.02(brs, 1H), 1.94(s, 3H), 1.89(brs, 1H), 1.65(t, 2H); (收率: 51%)

[0935] 实施例197.(R)-N-(1-[2-((3-氨基-5-氯苯基)氨基)]-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)乙酰胺盐酸盐

[0936] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 6.76(s, 1H), 6.67(s, 1H), 6.50(s, 1H), 4.56(d, 1H), 4.39(d, 1H), 3.86(brs, 1H), 3.40-3.30(m, 1H), 3.25-3.10(m, 2H), 3.10-3.00(m, 1H), 2.89(t, 2H), 2.25-2.15(m, 2H), 2.05(brs, 1H), 1.95(s, 3H), 1.95-1.90(m, 1H), 1.80-1.60(m, 2H); (收率: 24%)

[0937] 实施例198.(R)-N-(1-[2-((4-氨基-3-硝基苯基)氨基)]-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基)乙酰胺盐酸盐

[0938] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.33(s, 1H), 7.38(d, 1H), 7.00(d, 1H), 4.55(brs, 1H), 4.42(d, 1H), 3.82(brs, 1H), 3.40-3.30(m, 1H), 3.30-3.10(m, 2H), 3.10-3.00(m, 1H), 2.89(t, 2H), 2.17(t, 2H), 2.03(brs, 1H), 1.94(s, 3H), 1.90(brs, 1H), 1.67(q, 2H); (收率: 22%)

[0939] 实施例199至203

[0940] 以与实施例174相同的方式, 通过将3,5-二氨基苄腈、5-(三氟甲基)-1,3-苯二胺、2-(三氟甲基)-1,4-苯二胺、4-氯-1,3-二氨基苯或2-硝基-1,4-苯二胺分别与在参考例57中制备的(R)-{1-(2-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌啶-3-基}氨基甲酸叔丁酯反应来制备实施例199至203的标题化合物。

[0941] 实施例199.(R)-3-氨基-5-[[4-(3-氨基哌啶-1-基)]-6,7-二氢-5H-环戊二烯并

[d]噻啉-2-基}氨基}苄腈二盐酸盐

[0942] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD})\delta 7.91(\text{s}, 1\text{H}), 7.80(\text{s}, 1\text{H}), 7.41(\text{s}, 1\text{H}), 4.59(\text{d}, 1\text{H}), 4.32(\text{brs}, 1\text{H}), 3.75-3.40(\text{m}, 3\text{H}), 3.16(\text{brs}, 2\text{H}), 3.00(\text{brs}, 2\text{H}), 2.30-2.15(\text{m}, 3\text{H}), 2.05-1.95(\text{m}, 1\text{H}), 1.90-1.75(\text{m}, 2\text{H})$; (收率:25%)

实施例200.(R)-N¹-{4-(3-氨基哌啉-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]噻啉-2-基}-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺二盐酸盐

[0944] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD})\delta 8.07(\text{s}, 1\text{H}), 7.89(\text{s}, 1\text{H}), 7.42(\text{s}, 1\text{H}), 4.56(\text{d}, 1\text{H}), 4.35(\text{brs}, 1\text{H}), 3.75-3.35(\text{m}, 3\text{H}), 3.30-3.10(\text{m}, 2\text{H}), 3.10-2.95(\text{m}, 2\text{H}), 2.30-2.15(\text{m}, 3\text{H}), 2.00-1.90(\text{m}, 1\text{H}), 1.90-1.70(\text{m}, 2\text{H})$; (收率:26%)

实施例201.(R)-N¹-{4-(3-氨基哌啉-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]噻啉-2-基}-3-(三氟甲基)苯-1,4-二胺二盐酸盐

[0946] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD})\delta 8.00(\text{s}, 1\text{H}), 7.76(\text{d}, 1\text{H}), 7.51(\text{d}, 1\text{H}), 4.54(\text{d}, 1\text{H}), 4.35(\text{brs}, 1\text{H}), 3.75-3.30(\text{m}, 3\text{H}), 3.30-3.05(\text{m}, 2\text{H}), 3.05-2.90(\text{m}, 2\text{H}), 2.30-2.10(\text{m}, 3\text{H}), 2.00-1.60(\text{m}, 3\text{H})$; (收率:18%)

实施例202.(R)-N¹-{4-(3-氨基哌啉-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]噻啉-2-基}-4-氯苯-1,3-二胺二盐酸盐

[0948] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD})\delta 7.72(\text{s}, 1\text{H}), 7.62(\text{s}, 1\text{H}), 7.52(\text{d}, 1\text{H}), 4.54(\text{d}, 1\text{H}), 4.24(\text{brs}, 1\text{H}), 3.80-3.40(\text{m}, 3\text{H}), 3.30-3.05(\text{m}, 2\text{H}), 3.05-2.95(\text{m}, 2\text{H}), 2.30-2.15(\text{m}, 3\text{H}), 2.00-1.65(\text{m}, 3\text{H})$; (收率:20%)

实施例203.(R)-N¹-{4-(3-氨基哌啉-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]噻啉-2-基}-3-硝基苯-1,4-二胺二盐酸盐

[0950] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD})\delta 8.70(\text{s}, 1\text{H}), 7.37(\text{d}, 1\text{H}), 7.05(\text{d}, 1\text{H}), 4.68(\text{brs}, 1\text{H}), 4.35(\text{brs}, 1\text{H}), 3.70-3.30(\text{m}, 3\text{H}), 3.25-3.05(\text{m}, 2\text{H}), 3.05-2.95(\text{m}, 2\text{H}), 2.30-2.10(\text{m}, 3\text{H}), 1.96(\text{brs}, 1\text{H}), 1.76(\text{brs}, 2\text{H})$; (收率:15%)

实施例204至211

[0952] 以与实施例174相同的方式,通过将3,5-二氨基苄腈、5-(三氟甲基)-1,3-苯二胺、2-(三氟甲基)-1,4-苯二胺、4-氯-1,3-二氨基苯、5-氯-1,3-二氨基苯、5-氨基-2-甲基苄腈、4-甲基-3-(三氟甲基)苯胺或2-硝基-1,4-苯二胺分别与在参考例58中制备的(R)-{1-(2-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]噻啉-4-基)哌啉-3-基}(甲基)氨基甲酸叔丁酯反应来制备实施例204至211的标题化合物。

实施例204.(R)-3-氨基-5-([4-{3-(甲基氨基)哌啉-1-基}-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]噻啉-2-基}氨基)苄腈二盐酸盐

[0954] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD})\delta 7.89(\text{s}, 1\text{H}), 7.80(\text{s}, 1\text{H}), 7.44(\text{s}, 1\text{H}), 4.50(\text{d}, 1\text{H}), 4.16(\text{brs}, 1\text{H}), 3.86(\text{brs}, 1\text{H}), 3.66(\text{brs}, 1\text{H}), 3.43(\text{brs}, 1\text{H}), 3.25-3.10(\text{m}, 2\text{H}), 3.00(\text{brs}, 2\text{H}), 2.69(\text{s}, 3\text{H}), 2.30-2.15(\text{m}, 3\text{H}), 2.05-1.65(\text{m}, 3\text{H})$; (收率:42%)

实施例205.(R)-N¹-[4-{3-(甲基氨基)哌啉-1-基}-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]噻啉-2-基]-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺二盐酸盐

[0956] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD})\delta 7.96(\text{s}, 1\text{H}), 7.77(\text{s}, 1\text{H}), 7.41(\text{s}, 1\text{H}), 4.45(\text{brs}, 1\text{H}), 4.30-3.60(\text{m}, 3\text{H}), 3.41(\text{brs}, 1\text{H}), 3.25-3.10(\text{m}, 2\text{H}), 3.05-2.95(\text{m}, 2\text{H}), 2.64(\text{s}, 3\text{H}), 2.23$

(brs,3H),2.05-1.65(m,3H);(收率:40%)

[0957] 实施例206.(R)-N¹-[4-{3-(甲基氨基)哌啶-1-基}-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-基]-3-(三氟甲基)苯-1,4-二胺二盐酸盐

[0958] ¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ7.83(s,1H),7.66(d,1H),7.36(d,1H),4.39(brs,1H),4.20-3.50(m,3H),3.35(brs,1H),3.14(brs,2H),2.00-2.90(m,2H),2.62(s,3H),2.30-2.10(m,3H),2.05-1.65(m,3H);(收率:25%)

[0959] 实施例207.(R)-4-氯-N¹-[4-{3-(甲基氨基)哌啶-1-基}-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺二盐酸盐

[0960] ¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ7.58(s,2H),7.41(d,1H),4.41(brs,1H),4.25-3.55(m,3H),3.38(brs,1H),3.14(d,2H),2.97(t,2H),2.64(s,3H),2.30-2.10(m,3H),2.05-1.65(m,3H);(收率:22%)

[0961] 实施例208.(R)-5-氯-N¹-[4-{3-(甲基氨基)哌啶-1-基}-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-基]苯-1,3-二胺二盐酸盐

[0962] ¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ7.65(s,1H),7.48(s,1H),7.19(s,1H),4.48(d,1H),4.16(brs,1H),3.89(brs,1H),3.63(brs,1H),3.41(brs,1H),3.16(d,2H),2.98(t,2H),2.67(s,3H),2.30-2.15(m,3H),2.05-1.65(m,3H);(收率:29%)

[0963] 实施例209.(R)-2-甲基-5-([4-{3-(甲基氨基)哌啶-1-基}-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-基]氨基)苄腈二盐酸盐

[0964] ¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ7.85(s,1H),7.63(d,1H),7.49(d,1H),4.44(brs,1H),4.12(brs,1H),3.81(brs,1H),3.64(brs,1H),3.35(brs,1H),3.14(d,2H),2.96(t,2H),2.64(s,3H),2.53(s,3H),2.30-2.15(m,3H),2.05-1.65(m,3H);(收率:40%)

[0965] 实施例210.(R)-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-4-{3-(甲基氨基)哌啶-1-基}-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-胺二盐酸盐

[0966] ¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ7.82(s,1H),7.58(s,1H),7.45(d,1H),4.40(brs,1H),4.12(brs,1H),3.87(brs,1H),3.63(brs,1H),3.31(brs,1H),3.14(brs,2H),2.95(d,2H),2.59(s,3H),2.48(s,3H),2.30-2.15(m,3H),2.00-1.65(m,3H);(收率:38%)

[0967] 实施例211.(R)-N¹-[4-{3-(甲基氨基)哌啶-1-基}-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-基]-3-硝基苯-1,4-二胺二盐酸盐

[0968] ¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ8.30(s,1H),7.40(d,1H),7.06(d,1H),4.44(brs,1H),4.30-3.50(m,3H),3.35-3.30(m,1H),3.20-3.05(m,2H),3.05-2.90(m,2H),2.65(s,3H),2.30-2.10(m,3H),2.05-1.65(m,3H);(收率:26%)

[0969] 实施例212至218

[0970] 以与实施例174相同的方式,通过将3,5-二氨基苄腈、5-(三氟甲基)-1,3-苯二胺、4-氯-1,3-二氨基苯、5-氯-1,3-二氨基苯、5-氨基-2-甲基苄腈、4-甲基-3-(三氟甲基)苄腈或2-硝基-1,4-苯二胺分别与在参考例59中制备的(R)-{1-(2-氯-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基)哌啶-3-基}(甲基)氨基甲酸叔丁酯反应来制备实施例212至218的标题化合物。

[0971] 实施例212.(R)-3-氨基-5-([4-{3-(甲基氨基)哌啶-1-基}-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基]氨基)苄腈二盐酸盐

[0972] ¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ7.72(s,1H),7.59(s,1H),7.26(s,1H),4.45(d,1H),4.08

(d, 1H), 3.70-3.35(m, 3H), 2.82(t, 2H), 2.80-2.60(m, 5H), 2.30-2.20(m, 1H), 2.05-1.70(m, 5H); (收率: 35%)

[0973] 实施例213. (R)-N¹-[4-{3-(甲基氨基)哌啶-1-基}-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基]-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺二盐酸盐

[0974] ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ7.91(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.39(s, 1H), 4.40(d, 1H), 4.08(d, 1H), 3.68(t, 1H), 3.50-3.30(m, 2H), 2.83(t, 2H), 2.80-2.60(m, 5H), 2.25(brs, 1H), 2.05-1.70(m, 7H); (收率: 30%)

[0975] 实施例214. (R)-4-氯-N¹-[4-{3-(甲基氨基)哌啶-1-基}-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基]苯-1,3-二胺二盐酸盐

[0976] ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ7.65-7.55(m, 2H), 7.38(t, 1H), 4.37(d, 1H), 4.02(d, 1H), 3.65(t, 1H), 3.48(t, 1H), 3.36(brs, 1H), 2.80(t, 2H), 2.75-2.55(m, 5H), 2.23(brs, 1H), 2.00-1.70(m, 7H); (收率: 20%)

[0977] 实施例215. (R)-5-氯-N¹-[4-{3-(甲基氨基)哌啶-1-基}-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基]苯-1,3-二胺二盐酸盐

[0978] ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ7.34(s, 1H), 7.17(s, 1H), 6.94(s, 1H), 4.42(d, 1H), 4.08(d, 1H), 3.60(t, 1H), 3.46(t, 1H), 3.35(brs, 1H), 2.80(t, 2H), 2.75-2.55(m, 5H), 2.30-2.20(m, 1H), 2.00-1.70(m, 7H); (收率: 26%)

[0979] 实施例216. (R)-2-甲基-5-([4-{3-(甲基氨基)哌啶-1-基}-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基]氨基)苄腈二盐酸盐

[0980] ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ7.91(s, 1H), 7.64(d, 1H), 7.48(d, 1H), 4.40(d, 1H), 4.08(d, 1H), 3.55(t, 1H), 3.43(t, 1H), 3.34(brs, 1H), 2.80(t, 2H), 2.78-2.55(m, 5H), 2.53(s, 3H), 2.24(brs, 1H), 2.00-1.70(m, 7H); (收率: 46%)

[0981] 实施例217. (R)-N-{4-甲基-3-(三氟甲基)苯基}-4-{3-(甲基氨基)哌啶-1-基}-5,6,7,8-四氢喹啉-2-胺二盐酸盐

[0982] ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ7.85(s, 1H), 7.60(d, 1H), 7.45(d, 1H), 4.35(d, 1H), 4.08(d, 1H), 3.59(t, 1H), 3.45(t, 1H), 3.31(brs, 1H), 2.80(t, 2H), 2.78-2.55(m, 5H), 2.48(s, 3H), 2.22(brs, 1H), 2.00-1.70(m, 7H); (收率: 41%)

[0983] 实施例218. (R)-N¹-[4-{3-(甲基氨基)哌啶-1-基}-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基]-3-硝基苯-1,4-二胺二盐酸盐

[0984] ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ8.37(s, 1H), 7.39(d, 1H), 7.05(d, 1H), 4.40(d, 1H), 4.08(d, 1H), 3.52(t, 1H), 3.45(t, 1H), 3.33(brs, 1H), 2.77(t, 2H), 2.75-2.55(m, 5H), 2.23(brs, 1H), 2.00-1.65(m, 7H); (收率: 22%)

[0985] 实施例219至224

[0986] 以与实施例168相同的方式, 通过将3,5-二氨基苄腈、5-(三氟甲基)-1,3-苯二胺、2-(三氟甲基)-1,4-苯二胺、5-氯-1,3-二氨基苯、4-甲基-3-(三氟甲基)苯胺或2-硝基-1,4-苯二胺分别与在参考例60中制备的(R)-1-(2-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]噻啶-4-基)-N-甲基哌啶-3-甲酰胺反应来制备实施例219至224的标题化合物。

[0987] 实施例219. (R)-1-[2-((3-氨基-5-氰基苯基)氨基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]噻啶-4-基]-N-甲基哌啶-3-甲酰胺盐酸盐

[0988] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 7.03(d, 2H), 6.74(s, 1H), 4.59(brs, 1H), 4.38(d, 1H), 3.39(t, 2H), 3.08(brs, 2H), 2.91(brs, 2H), 2.72(s, 3H), 2.52(brs, 1H), 2.25-2.15(m, 2H), 2.10-2.00(m, 1H), 1.95-1.80(m, 2H), 1.70-1.60(m, 1H); (收率: 47%)

[0989] 实施例220. (R)-1-(2-[{3-氨基-5-(三氟甲基)苯基}氨基]-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)-N-甲基哌啶-3-甲酰胺盐酸盐

[0990] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 7.10(s, 1H), 6.93(s, 1H), 6.74(s, 1H), 4.60(brs, 1H), 4.40(d, 1H), 3.50-3.30(m, 2H), 3.07(brs, 2H), 2.91(t, 2H), 2.70(s, 3H), 2.51(brs, 1H), 2.17(t, 2H), 2.01(brs, 1H), 1.95-1.80(m, 2H), 1.70-1.60(m, 1H); (收率: 45%)

[0991] 实施例221. (R)-1-(2-[{4-氨基-3-(三氟甲基)苯基}氨基]-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)-N-甲基哌啶-3-甲酰胺盐酸盐

[0992] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 7.50(s, 1H), 7.29(d, 1H), 6.86(d, 1H), 4.54(brs, 1H), 4.39(d, 1H), 3.45-3.30(m, 2H), 3.05(brs, 2H), 2.88(brs, 2H), 2.71(s, 3H), 2.47(brs, 1H), 2.25-2.15(m, 2H), 1.98(brs, 1H), 1.95-1.80(m, 2H), 1.70-1.50(m, 1H); (收率: 35%)

[0993] 实施例222. (R)-1-[2-{{3-氨基-5-氯苯基}氨基}-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基]-N-甲基哌啶-3-甲酰胺盐酸盐

[0994] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 6.80(s, 1H), 6.67(s, 1H), 6.48(s, 1H), 4.65(brs, 1H), 4.40(d, 1H), 3.45-3.30(m, 2H), 3.05(brs, 2H), 2.89(brs, 2H), 2.72(s, 3H), 2.51(brs, 1H), 2.16(brs, 2H), 2.01(brs, 1H), 2.00-1.80(m, 2H), 1.64(brs, 1H); (收率: 38%)

[0995] 实施例223. (R)-N-甲基-1-(2-[{4-甲基-3-(三氟甲基)苯基}氨基]-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌啶-3-甲酰胺盐酸盐

[0996] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 7.89(s, 1H), 7.54(d, 1H), 7.38(d, 1H), 4.51(brs, 1H), 4.37(d, 1H), 3.55-3.30(m, 2H), 3.09(brs, 2H), 2.93(t, 2H), 2.71(s, 3H), 2.60-2.40(m, 4H), 2.18(t, 2H), 1.99(brs, 1H), 1.95-1.80(m, 2H), 1.70-1.60(m, 1H); (收率: 47%)

[0997] 实施例224. (R)-1-[2-{{4-氨基-3-硝基苯基}氨基}-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基]-N-甲基哌啶-3-甲酰胺盐酸盐

[0998] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.29(s, 1H), 7.38(d, 1H), 7.00(d, 1H), 4.55(brs, 1H), 4.39(d, 1H), 3.45-3.30(m, 2H), 3.06(brs, 2H), 2.89(t, 2H), 2.71(s, 3H), 2.47(brs, 1H), 2.17(t, 2H), 1.99(d, 1H), 1.95-1.80(m, 2H), 1.70-1.60(m, 1H); (收率: 25%)

[0999] 试验例1. 在表达人5-HT_{4(a)}的CHO-K1细胞中的激动剂活性的评价

[1000] 作为稳定地表达人5-HT_{4(a)}的CHO-K1细胞, 我们使用GeneBIAzer HTR4-CRE-bla CHO-K1细胞(Invitrogen corp.)。将该细胞在补充有10%胎牛血清(FBS)、25mM HEPES(pH 7.4)、600 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 潮霉素B、0.1mM非必需氨基酸、100单位/ml青霉素和100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 链霉素的DMEM培养基中在37 $^{\circ}\text{C}$ 和5%CO₂的条件下培养。每周进行三次传代培养, 每次处于小于80%汇合度。在处理试验化合物的前一天, 将细胞通过使用0.5%胰蛋白酶/EDTA收集, 然后用补充有1%FBS、25mM HEPES和0.1mM非必需氨基酸的DMEM稀释到3.125x 10⁵个细胞/ml。将32 μl 的稀释后的细胞加入到384孔板中(10,000个细胞/孔), 然后温育过夜。利用100%DMSO将要被用作试验物质和对照药物的化合物制成500X的各种最终处理浓度的药物, 然后在同等地将其稀释100倍至最终1%的DMSO浓度后处理至培养基。在培养过夜后, 将8 μl 具有1%的DMSO的培养基分别加入到无细胞的对照孔和非刺激的对照孔中。将8 μl 具有1%的DMSO的对照药

物或试验物质(其已如上提及的通过用培养基稀释100倍制备)添加至各自剩余孔中。在培养箱中培养5小时后,将该384板的孔用根据厂家的说明(即Invitrogen的说明)制备的底物溶液(8 μ l/孔)处理,然后在暗室中再温育2小时。基于每同等时间由 β -内酰胺酶依赖于cAMP浓度地产生的切割产物的荧光值,评价对5-HT₄受体的激动剂活性。在通过使用Genios Pro荧光检测计激发至410nm的波长后,我们测量了在两个发射波长(第一波长:465nm,第二波长:535nm)的荧光值。基于各孔在相应的波长的荧光强度的比值来分析数据。对于所有板,包括了对照药物(替加色罗(Tegaserod))的浓度-响应曲线(1pM-100nM)。基于根据试验化合物的8个不同浓度的浓度-反应性值,通过非线性回归分析,使用GraphPad Prism程序,计算试验化合物的各个EC₅₀值。结果显示在以下表1中。

[1001] [表1]

[1002]

实施例	EC50 (nM)
7	0.03
14	0.02
21	0.01
28	0.39
31	0.03
37	0.03
41	0.0024
46	0.05
64	0.03
68	0.08
80	0.04
81	0.06
85	0.04
88	0.01
105	0.01
111	0.00095
123	0.01
133	0.03
141	0.01
147	0.01
159	0.01
167	0.09
168	0.01
174	0.02
184	0.01

[1003]	198	0.01
	199	0.02
	204	0.01
	213	0.016
	224	0.0087

[1004] 如在表1中显示的,本发明的化合物具有优异的作为5-HT₄受体激动剂的活性,并且因此它们可以有用地应用于预防或治疗胃肠蠕动功能障碍。

[1005] 工业实用性

[1006] 根据本发明的化合物,即包含嘧啶环的二环衍生物或其药用盐,充当5-HT₄受体激动剂,并且因此可以有用地应用于预防或治疗胃肠疾病如胃肠蠕动功能障碍,例如,胃食管回流病(GERD)、便秘、肠易激综合征(IBS)、消化不良、术后肠梗阻、胃排空延迟、胃轻瘫、假性肠梗阻、药物诱发的延迟转运、糖尿病性胃张力缺乏等。