

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2012 年 3 月 8 日 (08.03.2012)



PCT



(10) 国际公布号
WO 2012/027960 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 403/12 (2006.01) C07D 487/08 (2006.01)
C07D 493/08 (2006.01) C07D 409/12 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01) A61K 31/517 (2006.01)
C07D 239/94 (2006.01) A61P 37/06 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2011/001466

(22) 国际申请日: 2011 年 8 月 30 日 (30.08.2011)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201010266177.8 2010 年 8 月 30 日 (30.08.2010) CN

(71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 山东轩竹医药科技有限公司 (KBP BIOSCIENCES CO., LTD.)
[CN/CN]; 中国山东省济南市高新技术开发区天辰大街 2518 号, Shandong 250101 (CN)。

(72) 发明人: 及

(75) 发明人/申请人 (仅对美国): 黄振华 (HUANG, Zhenhua) [CN/CN]; 中国山东省济南市高新技术开发区天辰大街 2518 号, Shandong 250101 (CN)。董岩岩 (DONG, Yanyan) [CN/CN]; 中国山东省济南市高新技术开发区天辰大街 2518 号, Shandong 250101 (CN)。

(74) 代理人: 中国专利代理 (香港) 有限公司 (CHINA PATENT AGENT (H.K.) LTD.); 中国香港特别行政区湾仔港湾道 23 号鹰君中心 22 楼, Hong Kong (CN)。

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

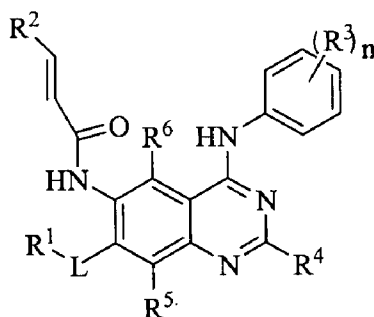
(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI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

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第 21 条(3))。

(54) Title: QUINAZOLINE DERIVATIVES SUBSTITUTED BY ANILINE, PREPARATION METHOD AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 苯胺取代的喹唑啉衍生物及其制备方法与应用



(I)

(57) Abstract: The invention relates to quinazoline derivatives substituted by aniline which are represented by the below formula (I), pharmaceutical acceptable salts and stereoisomers thereof, wherein these groups of R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, L and n have the meanings given in the specification. The invention also relates to preparation methods, pharmaceutical compositions, pharmaceutical preparation and the use for preparation of medicine of treating excessive hyperplasia and chronic obstructive pulmonary disease and uses for treating excessive hyperplasia and chronic obstructive pulmonary disease thereof.

[见续页]

WO 2012/027960 A1

(57) 摘要:

本发明涉及下述通式(I)所示的苯胺取代的喹唑啉衍生物、其药学上可接受的盐及其立体异构体, 式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、L 和 n 如说明书中所定义, 本发明还涉及所述化合物的制备方法, 含有所述化合物的药物组合物和药物制剂, 以及所述化合物在制备治疗过度增生疾病和慢性阻塞性肺病的药物和治疗过度增生疾病和慢性阻塞性肺病方面的应用。

苯胺取代的喹唑啉衍生物及其制备方法与应用

技术领域

本发明属于医药技术领域，具体涉及苯胺取代的喹唑啉衍生物、
5 其药学上可接受的盐及其立体异构体，以及其制备方法，含有所述化合物的药物组合物和药物制剂，以及所述化合物在治疗过度增生疾病和慢性阻塞性肺病以及制备治疗过度增生疾病和慢性阻塞性肺病的药物方面的应用。

10 背景技术

蛋白酪氨酸激酶是一类将磷酸基团从 ATP 催化转移到位于蛋白质底物的酪氨酸残基的酶，其在正常细胞生长中起作用。许多生长因子受体蛋白通过酪氨酸激酶起作用，并且通过该过程影响信号通路的传导，进而调节细胞生长。然而，在某些条件下，这些受体或者突变或
15 者过量表达，变得异常，引起细胞繁殖不受控制，导致肿瘤生长，最终引发熟知的疾病——癌。生长因子受体蛋白酪氨酸激酶抑制剂通过抑制上述磷酸化过程，起到治疗癌和其他特征为非控制的或异常细胞生长的疾病。

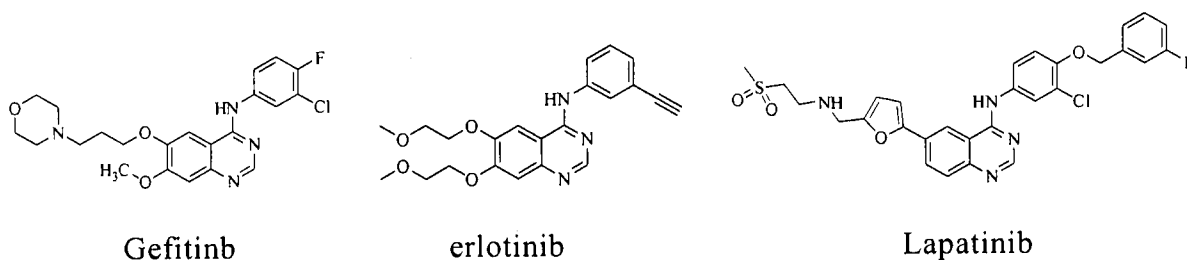
表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是一种
20 广泛分布于人体各组织细胞膜上的多功能糖蛋白，是鸟类成红细胞白血病病毒(avian erythroblastic leukemia viral, v-erb-b)致癌基因同源体。人 EGFR/HER1/ErbB-1 与 HER2 (human epidermal growth factor receptor-2)/ErbB-2/Teu/p185, HER3/ErbB-3, HER4/ErbB-4 等被归入 HER/ErbB 家族，同属于蛋白酪氨酸激酶(PTKs)。临床研究表明，EGFR
25 等在上皮来源的肿瘤，如头颈部鳞状细胞癌、乳腺癌、直肠癌、卵巢癌、前列腺癌、非小细胞肺癌等多种肿瘤中都过表达。Pan-HER 酪氨酸激酶抑制剂通过与 ATP 竞争性结合胞内区激酶催化位点，阻断分子内酪氨酸的自身磷酸化，阻断酪氨酸激酶活化，抑制 HER 家族激活，

从而抑制细胞周期进程、加速细胞凋亡发挥治疗作用。

EGFR 与配体结合后，与 HER 家族亚型形成二聚体，然后与 ATP 结合激活 EGFR 自身酪氨酸激酶活性，使胞内激酶区的数个酪氨酸位点发生自身磷酸化。Pan-HER 酪氨酸激酶抑制剂通过同时作用于
5 EGFR、HER2/4，抑制 HER 家族激活，起到良好的抑制肿瘤生长的作用。

研究表明，Pan-HER 酪氨酸激酶不可逆抑制剂除了有效抑制 EGFR 外，还对 HER2/4 具有抑制作用，这种对 HER/ErbB 家族均有不可逆抑制作用的药物除了提高了药物活性外，还减少了耐药性的产生，对
10 erlotinib 耐药的 H1975 细胞系具有显著抑制作用。

目前上市的药物包括选择性 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂吉非替尼 (gefitinb, Iressa, ZD1839)、埃罗替尼(erlotinib, Tarceva, OSI-774)以及 EGFR/HER2 双重抑制剂拉帕替尼 (Lapatinib, Tykerb, GW572016)，结构如下所示。以上三个药物均为可逆性 EGF 受体酪氨酸磷酸化激酶抑
15 制剂。研究发现，某些肿瘤初始对其产生良好的治疗反应，然而治疗几个月后又出现疾病进展，产生天然或继发性耐药。



据文献 (Bioorganic & Medicinal Chemistry (2008) 16 page
20 3482-3488) 报道，上市药物例如吉非替尼和埃罗替尼已经在临床广泛使用，晚期 NSCLC (non-small cell lung cancer, 非小细胞性肺癌) 长期治疗后，可发生获得性耐药，影响治疗效果。

据认为，可逆性 EFG 受体酪氨酸激酶抑制剂与 ATP 竞争着与 EFG 受体酪氨酸激酶结合，由于细胞内 ATP 的浓度较高 (mM 级)，使体
25 外测试表现出高活性的可逆性 EGF 受体酪氨酸激酶抑制剂难以在动物病理模型上显效。而不可逆型的 EGF 受体酪氨酸激酶抑制剂不与 ATP

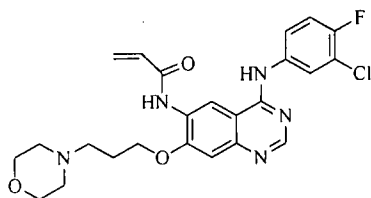
成竞争关系，因而预期不可逆型的 EGF 受体酪氨酸激酶抑制剂可能会具有较好的体内活性。

WO97/38983 公开了一类不可逆的 EGF 受体酪氨酸激酶抑制剂，这类抑制剂在喹唑啉的 6-位引入一个 Michael 受体，使之与 EGF 受体酪氨酸激酶活性中心口袋壁上的半胱氨酸（Cys773）上的-SH 发生 Michael 加成反应。并且，这类抑制剂的活性与它们与半胱氨酸上的-SH 发生 Michael 加成反应的难易程度成正相关的构效关系。

DE10042061 A1 公开了一类在喹唑啉的-7 位具有内酯结构的 4-苯胺喹唑啉衍生物，据认为其对由酪氨酸激酶介导的信号转导有抑制活性。

据文献（Adv Ther (2011) 28(2) p. 1-8）报道，PF-299 (Pfizer)和 Afatinib (BIBW2992)（Boehringer Ingelheim）均处于临床三期研究阶段，Neratinib (HKI292) 处于临床二期研究阶段，据认为这些化合物均是不可逆酪氨酸激酶抑制剂，可能克服EGFR抗性。

据文献（IDrugs (2004) 7(1) p.58-63）报道，Canertinib (CI-1033) 处于临床二期研究阶段，对一些肿瘤类型具有活性，并在实验模型中无毒性。Canertinib (CI-1033)结构如下：

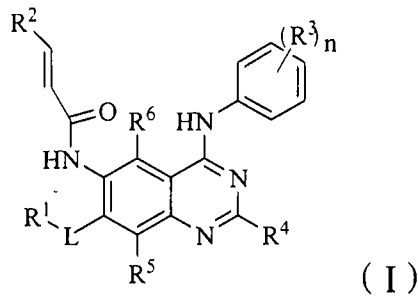


Canertinib (CI-1033)

本发明人在开发具有优良的抗肿瘤作用、减少耐药性产生并同时具有良好耐受性的药物时，发现了一类具有 Pan-HER 不可逆抑制作用的喹唑啉衍生物。

发明内容

因此，本发明提供下述通式（I）所示的化合物、其药学上可接受的盐以及它们的立体异构体：



其中，

R^1 选自未被取代或被 1 至 2 个取代基 Q_1 取代的以下基团：6-10 元并环 C_{0-6} 烷基、7-10 元螺环 C_{0-6} 烷基或 7-10 元桥环 C_{0-6} 烷基，其中
5 所述并环、螺环或桥环中的 1~3 个碳原子可以被 1~3 个相同或不同的选自 O、 $S(O)_m$ 、 $N(H)_m$ 、 NCH_3 和 $C(O)$ 的杂原子和/或基团置换，但置换后的环中 O 和 $C(O)$ 互不相邻，

Q_1 选自下列一组基团：卤素，羟基，氨基，羧基，氰基， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基， C_{1-6} 烷基胺基，二(C_{1-6} 烷基)胺基， C_{1-6} 烷基羰氧基，
10 C_{1-6} 烷基酰胺基， C_{1-6} 烷基磺酰基， C_{1-6} 烷基亚磺酰基， C_{1-6} 烷基磺酰胺基和 C_{3-8} 环烷基；

R^2 选自氢，未被取代或被 1 至 2 个取代基 Q_2 取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基，被取代基 Q_2 取代的甲酰基或 $N(H)_m$ ，

Q_2 选自下列一组基团：卤素，羟基，氨基，羧基，氰基， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基， C_{1-6} 烷基胺基，二(C_{1-6} 烷基)胺基， C_{1-6} 烷基羰氧基，
15 C_{1-6} 烷基酰胺基， C_{1-6} 烷基磺酰基， C_{1-6} 烷基亚磺酰基， C_{1-6} 烷基磺酰胺基， C_{3-8} 环烷基，不饱和的 C_{5-7} 环烷基以及饱和或不饱和的 3-8 元杂环基，其中所述 C_{3-8} 环烷基、不饱和的 C_{5-7} 环烷基以及饱和或不饱和的 3-8 元杂环基可以进一步被 1 至 2 个取代基 Q_3 取代，

Q_3 选自下列一组基团：卤素，羟基，氨基，羧基，氰基， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基， C_{1-6} 烷基胺基，二(C_{1-6} 烷基)胺基， C_{1-6} 烷基羰氧基，
20 C_{1-6} 烷基酰胺基， C_{1-6} 烷基磺酰基， C_{1-6} 烷基亚磺酰基， C_{1-6} 烷基磺酰胺基和卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基；

R^3 选自氢，卤素，羟基，氰基，硝基， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基，卤

素取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷基羰氧基, C_{1-6} 烷基酰胺基, C_{1-6} 烷基磺酰基, C_{1-6} 烷基亚磺酰基或 C_{1-6} 烷基磺酰胺基;

R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地选自氢, 卤素, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, 卤素取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷基胺基或二(C_{1-6} 烷基)胺基;

5 L 选自共价键, O, $S(O)_m$, $N(H)_m$, NCH_3 或 $C(O)$;

n 选自 1, 2 或 3; 和

m 选自 0, 1 或 2。

本发明还提供含有所述通式(I)化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体的药物组合物。

10 本发明还提供含有所述通式(I)化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体以及药用载体的药物制剂。

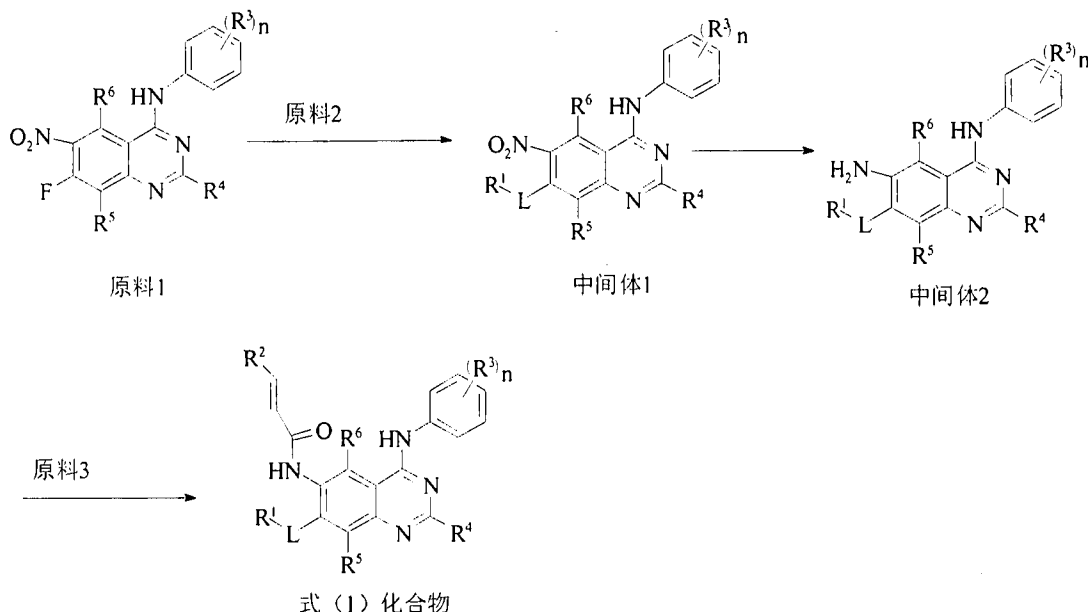
本发明还提供所述通式(I)化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体以及含有所述通式(I)化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体的药物组合物作为治疗过度增生疾病和慢性阻塞性肺病的药物。

15 本发明还提供所述通式(I)化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体以及含有所述通式(I)化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体的药物组合物在制备治疗过度增生疾病和慢性阻塞性肺病的药物方面的应用。

本发明还提供治疗过度增生疾病和慢性阻塞性肺病的方法, 包括
20 给予有需要的对象有效量的所述通式(I)化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体或者含有所述通式(I)化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体的药物组合物的步骤。

本发明还提供所述通式(I)化合物的制备方法, 所述方法包括下列步骤:

25 反应流程:



其中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 L 和 n 如前文所定义；原料 1 按照 US 2005/0250761 A1 中提供的方法合成，原料 2 = R^1 -LH；原料 3 = R^2 CH=CH-C(O)Cl 或者 R^2 CH=CH-COOH，

- 5 (1) 将原料 2 溶于非质子极性有机溶剂中，在碱存在下与原料 1 反应，得到中间体 1；
- (2) 使中间体 1 任选在酸存在下与还原剂反应得中间体 2；以及
- (3) 将中间体 2 溶于有机溶剂中，在有机碱存在下与原料 3 反应，得到式 (I) 化合物。

10

在本发明中，术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

在本发明中，术语“ C_{1-6} 烷基”指含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基基团，其实例包括但不限于例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、2-甲基丁基、新戊基、1-乙基丙基、正己基、异己基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、1-甲基-2-甲基丙基等。

在本发明中，术语“ C_{1-6} 烷氧基”指“ C_{1-6} 烷基-O-”基团，其中的 C_{1-6} 烷基如前文所定义；其实例包括但不限于例如甲氧基、乙氧基、丙

氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、戊氧基、新戊氧基、己氧基等。

在本发明中，术语“C₃₋₈环烷基”指含有3~8个例如3、4、5、6、7或8个、优选3~6个例如3~5个碳原子的单环饱和碳环基团，其实例包括但不限于例如环丙基、环丁基、1-甲基环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等。

在本发明中，术语“C₁₋₆烷基氨基”指“C₁₋₆烷基-NH-”基团，其中的C₁₋₆烷基如前文所定义；其实例包括但不限于例如甲氨基、乙氨基、丙氨基、异丙氨基、丁氨基、异丁氨基、叔丁氨基、仲丁氨基、戊氨基、新戊氨基、己氨基等。

在本发明中，术语“二(C₁₋₆烷基)氨基”指“(C₁₋₆烷基)₂-N-”基团，其中的两个C₁₋₆烷基可以相同或不同，分别如前文所定义；其实例包括但不限于例如二甲氨基、二乙氨基、二丙氨基、二丁氨基等。

在本发明中，术语“C₁₋₆烷基羧氧基”、“C₁₋₆烷基酰胺基”、“C₁₋₆烷基磺酰基”、“C₁₋₆烷基磺酰胺基”以及“C₁₋₆烷基亚磺酰基”分别指“C₁₋₆烷基-C(O)O-”、“C₁₋₆烷基-C(O)NH-”、“C₁₋₆烷基-SO₂-”、“C₁₋₆烷基-SO₂NH-”和“C₁₋₆烷基-SO-”基团，其中的C₁₋₆烷基如前文所定义。

在本发明中，术语“6-10元并环”是指由至少两个环状结构彼此共用两个相邻的原子连接起来形成的含有6-10个碳原子的饱和或不饱和的稠环体系，其中的环碳原子可以被1~3个相同或不同的选自O、S(O)_m、N(H)_m、NCH₃和C(O)的杂原子和/或基团置换，但置换后的环中O和C(O)互不相邻。其实例包括但不限于例如5,6-二氢咪唑[1.2-a]吡嗪-7(8H)-基、5,6-二氢-1,7-萘啶-7(8H)-基、5H-吡咯[3.4-b]吡啶-6(7H)-基、7,8-二氢吡啶[4.3-d]嘧啶-6(5H)-基、2,3,6,7-四氢-1H-吡唑[4.3-c]吡啶-5(4H)-基、6,7-二氢噻唑[5.4-c]吡啶-5(4H)-基、3-甲基-6,7-二氢-3H-吡唑[4.5-c]吡啶-5(4H)-基，2-甲基六氢环戊并[c]吡咯-5-基等。

在本发明中，术语“7-10元螺环”是指由至少两个环共享一个原子

形成的含有 7-10 个碳原子的饱和或不饱和的稠环体系，其中的环碳原子可以被 1~3 个相同或不同的选自 O、S(O)_m、N(H)_m、NCH₃ 和 C(O) 的杂原子和/或基团置换，但置换后的环中 O 和 C(O) 互不相邻。其实例包括但不限于例如 6-氮螺[2.5]辛烷-6-基、7-氮螺[3.5]壬烷-7-基、8-氮螺[4.5]癸烷-8-基、1-甲基-1,7-二氮螺[4.4]壬烷-7-基、2-甲基-2,6-二氮螺[3.4]辛烷-6-基、6-氮螺[3.4]辛烷-6-基、2-氧杂-7-氮螺[4.5]癸烷-7-基、2-氧杂-8-氮螺[4.5]癸烷-8-基、2-甲基-2,7-二氮螺[4.5]癸烷等。

在本发明中，术语“7-10 元桥环”是指任意两个环共用两不直接相连的原子形成的含有 7-10 个碳原子的饱和或不饱和的稠环体系，其中的环碳原子可以被 1~3 个相同或不同的选自 O、S(O)_m、N(H)_m、NCH₃ 和 C(O) 的杂原子和/或基团置换，但置换后的环中 O 和 C(O) 互不相邻。其实例包括但不限于例如(1S,4S)-2-甲基-2-氮双环[2.2.1]己烷、2-氮双环[2.2.1]庚烷、8-甲基双环[3.2.1]辛烷、3-氧杂-8 氮双环[3.2.1]辛烷、2-氮双环[2.2.2]辛烷、7-氮双环[2.2.1]庚烷、3-氮双环[3.2.1]辛烷、3-氮双环[3.3.2]癸烷、7-氧杂双环[2.2.1]庚烷、8-氧杂双环[3.2.1]辛烷等。

在本发明中，术语“不饱和的 C₅₋₇ 环烃基”指含有 5~7 个例如 5、6 或 7 个碳原子的单环不饱和碳环基团，其实例包括但不限于例如环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、环庚三烯基等。

在本发明中，术语“3-8 元杂环基”是指由 3-8 个例如 3、4、5、6、7 或 8 个、优选 5~8 个碳原子和选自氮、氧和硫的杂原子构成的环状体系，其实例包括但不限于例如下列环形成的基团：氮杂环丙烷、2H-氮杂环丙烷、二氮杂环丙烷、3H-二氮杂环丙烷、氮杂环丁烷、1,2-二氮杂环丁烷、氮杂环丁二烯、1,2-二氮杂环丁烯、吡咯、二氢吡咯、吡咯烷、咪唑、4,5-二氢咪唑、咪唑烷、吡唑、4,5-二氢吡唑、吡唑烷、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、四唑、吡啶、2-吡啶酮、4-吡啶酮、哌啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、哌嗪、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、1,2,4,5-四嗪、氮杂环庚三烯、1,2-二氮杂环庚三烯、1,3-二氮杂环庚三烯、1,4-二氮杂

环庚三烯、氮杂环辛四烯、1,4-二氢-1,4-二氮杂环辛三烯、环氧乙烷、二氧杂环丙烷、硫杂环丙烷、氧杂环丁烷、1,2-二氧杂环丁烷、硫杂环丁烷、1,2-二硫杂环丁烯、呋喃、四氢呋喃、噻吩、2,5-二氢噻吩、四氢噻吩、1,3-二氧杂环戊烷、1,3-二氧杂环戊烯-2-酮、1,2-二硫杂环戊烯、1,3-二硫杂环戊烷、2H-吡喃、2H-吡喃-2-酮、3,4-二氢-2H-吡喃、4H-吡喃、四氢吡喃、4H-吡喃-4-酮、1,4-二氧杂环己二烯、1,4-二硫杂环己二烯、1,4-氧硫杂环己二烯、1,4-二氧杂环己烷、1,3-二氧杂环己烷、1,3-氧硫杂环己烷、氧杂环庚三烯、硫杂环庚三烯、1,4-二氧杂环辛三烯、氧氮杂环丙烷、噁唑、4,5-二氢噁唑、异噁唑、4,5-二氢异噁唑、2,3-二氢异噁唑、1,2,3-噁二唑、1,2,5-噁二唑、噻唑、4,5-二氢噻唑、异噻唑、1,2,3-噻二唑、1,2,4-噻二唑、1,3,4-噻二唑、2H-1,2-噁嗪、4H-1,2-噁嗪、6H-1,2-噁嗪、2H-1,3-噁嗪、4H-1,3-噁嗪、5,6-二氢-4H-1,3-噁嗪、6H-1,3-噁嗪、2H-1,4-噁嗪、4H-1,4-噁嗪、2H-1,3-噻嗪、4H-1,3-噻嗪、5,6-二氢-4H-1,3-噻嗪、6H-1,3-噻嗪、2H-1,4-噻嗪、4H-1,4-噻嗪、吗啉等。

本发明式(I)化合物可以以游离的形式或其药学上可接受的盐的形式使用。本发明式(I)化合物的药学上可接受的盐包括在碱性基团部位(如氨基等)形成的盐以及在酸性基团部位(如羟基、羧基等)形成的盐。在碱性基团部位形成的盐包括与无机酸形成的盐,如盐酸盐,氢溴酸盐,硫酸盐等;与有机羧酸形成的盐,如酒石酸盐,甲酸盐,乙酸盐,乳酸盐,柠檬酸盐,三氯乙酸盐,三氟乙酸盐等;与磺酸形成的盐,如甲磺酸盐,苯磺酸盐,对-甲苯磺酸盐,萘磺酸盐等;在酸性基团部位形成的盐包括与碱金属如钠,钾等形成的盐;与碱土金属如钙,镁等形成的盐;铵盐;以及与含氮有机碱形成的盐,所述有机碱包括但不限于例如三甲基胺,三乙基胺,三丁基胺,吡啶,N,N-二甲基苯胺,N-甲基哌啶,N-甲基吗啉,二乙基胺,二环己基胺,普鲁卡因,二苄基胺,N-苄基-β-苯乙基胺,1-二苯羟甲胺,N,N'-二苄基亚乙基二胺等。

本发明式(I)化合物包括所有可能的光学异构体和非对映异构体混合物和纯的或部分纯的化合物。本发明包括这些化合物的所有立体异

构形式。

本发明式(I)化合物含有烯烃双键，除非特别说明，本发明包括其顺式异构体和反式异构体。

本发明式(I)化合物可以以互变异构体形式存在，各互变异构体及其混合物都包括在本发明范围内。

在本发明通式(I)化合物的一个优选实施方案中，

R^1 选自未被取代或被 1 至 2 个取代基 Q_1 取代的以下基团：6-10 元饱和并环 C_{0-4} 烷基、7-10 元饱和螺环 C_{0-4} 烷基或 7-10 元饱和桥环 C_{0-4} 烷基，其中所述并环、螺环或桥环中的 1~3 个碳原子可以被 1~3 个相同或不同的选自 O、 $S(O)_m$ 、 $N(H)_m$ 、 NCH_3 和 $C(O)$ 的杂原子和/或基团置换，但置换后的环中 O 和 $C(O)$ 互不相邻，

Q_1 选自下列一组基团：卤素，羟基，氨基，羧基，氰基， C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 烷氧基， C_{1-4} 烷基胺基，二(C_{1-4} 烷基)胺基， C_{1-4} 烷基羰氧基， C_{1-4} 烷基酰胺基， C_{1-4} 烷基磺酰基， C_{1-4} 烷基亚磺酰基， C_{1-4} 烷基磺酰胺基和 C_{3-6} 环烷基；

R^2 选自氢，未被取代或被 1 至 2 个取代基 Q_2 取代的 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基，被取代基 Q_2 取代的甲酰基或 $N(H)_m$ ，

Q_2 选自下列一组基团：卤素，羟基，氨基，氰基， C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 烷氧基， C_{1-4} 烷基胺基，二(C_{1-4} 烷基)胺基， C_{1-4} 烷基羰氧基， C_{1-4} 烷基酰胺基， C_{1-4} 烷基磺酰基， C_{1-4} 烷基亚磺酰基， C_{1-4} 烷基磺酰胺基， C_{3-6} 环烷基，不饱和的 C_{5-7} 环烷基以及饱和或不饱和的 5-8 元杂环基，其中所述 C_{3-6} 环烷基、不饱和的 C_{5-7} 环烷基以及饱和或不饱和的 5-8 元杂环基可以进一步被 1 至 2 个取代基 Q_3 取代，

Q_3 选自下列一组基团：卤素，羟基，氨基，氰基， C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 烷氧基， C_{1-4} 烷基胺基，二(C_{1-4} 烷基)胺基， C_{1-4} 烷基羰氧基， C_{1-4} 烷基酰胺基， C_{1-4} 烷基磺酰基， C_{1-4} 烷基亚磺酰基， C_{1-4} 烷基磺酰胺基和卤素取代的 C_{1-4} 烷氧基；

R^3 选自卤素, 氰基, 硝基, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, 卤素取代的 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 烷基羰氧基, C_{1-4} 烷基酰胺基, C_{1-4} 烷基磺酰基, C_{1-4} 烷基亚磺酰基或 C_{1-4} 烷基磺酰胺基;

R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地选自氢, 卤素, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, 5 卤素取代的 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 烷基胺基或二(C_{1-4} 烷基)胺基;

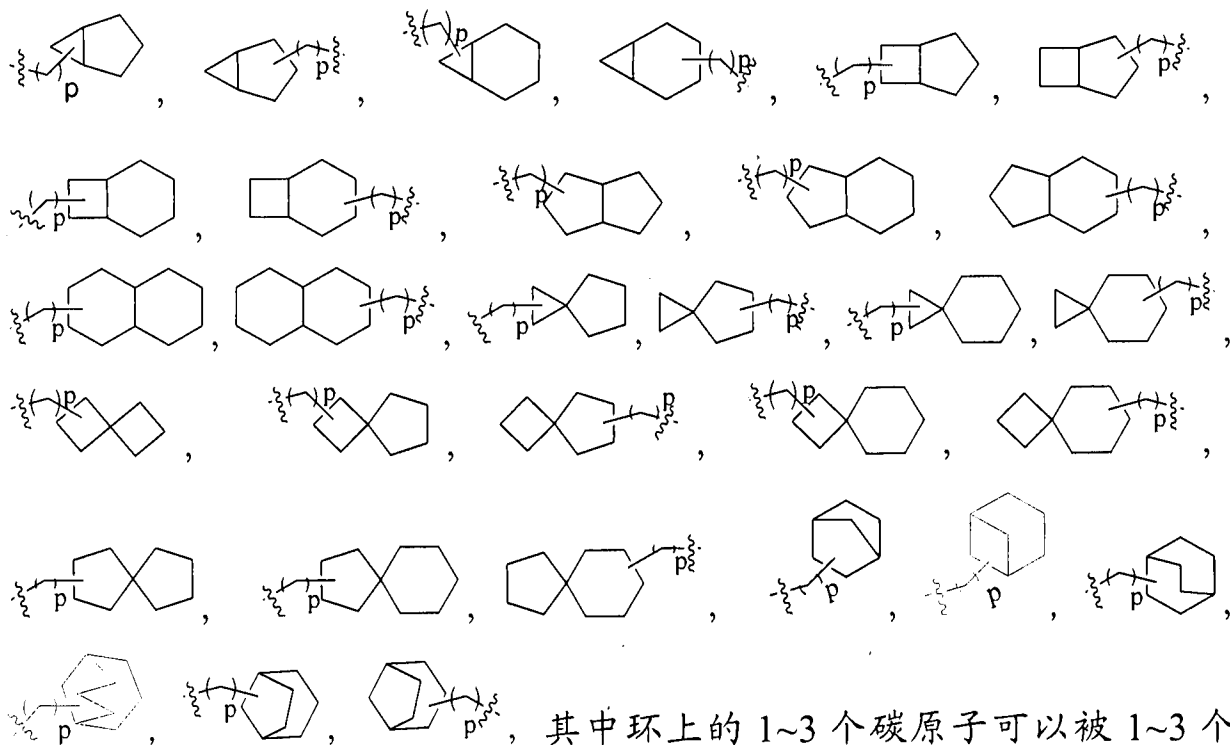
L 选自共价键, O, $S(O)_m$ 或 $N(H)_m$;

n 选自 1, 2 或 3; 和

m 选自 0, 1 或 2。

在本发明通式(I)化合物的另一个优选实施方案中,

10 R^1 选自未被取代或被 1 至 2 个取代基 Q_1 取代的下列基团;



15 其中环上的 1~3 个碳原子可以被 1~3 个相同或不同的选自 O、 $S(O)_m$ 、 $N(H)_m$ 、 NCH_3 和 $C(O)$ 的杂原子和/或基团置换, 但置换后的环中 O 和 $C(O)$ 互不相邻,

p 选自 0, 1 或 2,

20 Q_1 选自下列一组基团: 卤素, 羟基, 氨基, 羧基, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 烷基胺基, 二(C_{1-4} 烷基)胺基和 C_{3-6} 环烷基;

R^2 选自氢, 未被取代或被 1 至 2 个取代基 Q_2 取代的 C_{1-4} 烷基, 被

取代基 Q_2 取代的甲酰基或 $N(H)_m$,

Q_2 选自下列一组基团: 卤素, 羟基, 氨基, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 烷基胺基, 二(C_{1-4} 烷基)胺基, C_{1-4} 烷基羰氧基, C_{1-4} 烷基酰胺基, C_{1-4} 烷基磺酰基, C_{1-4} 烷基磺酰胺基, C_{3-5} 环烷基以及饱和或不饱和的 5-8 元杂环基, 其中所述 C_{3-5} 环烷基、饱和或不饱和的 5-8 元杂环基可以进一步被 1 至 2 个取代基 Q_3 取代,

Q_3 选自下列一组基团: 卤素, 羟基, 氨基, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 烷基胺基, 二(C_{1-4} 烷基)胺基, C_{1-4} 烷基羰氧基, C_{1-4} 烷基酰胺基, C_{1-4} 烷基磺酰基, C_{1-4} 烷基磺酰胺基和卤素取代的 C_{1-4} 烷氧基;

10 R^3 选自氟, 氯, 溴, C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基;

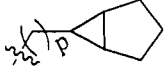
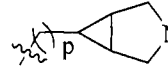
R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地选自氢, 氟或氯;

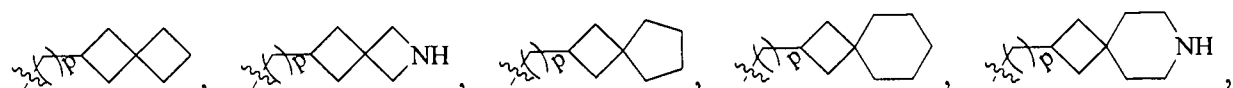
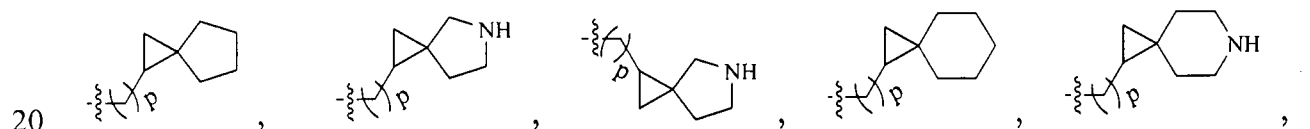
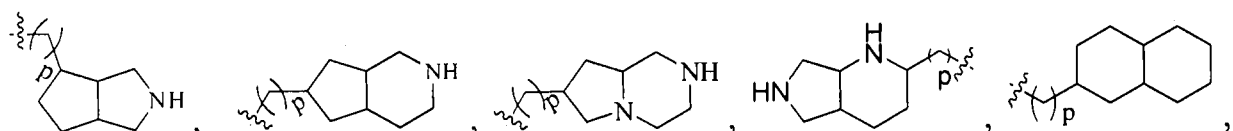
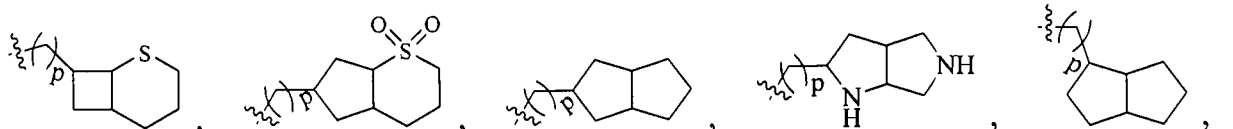
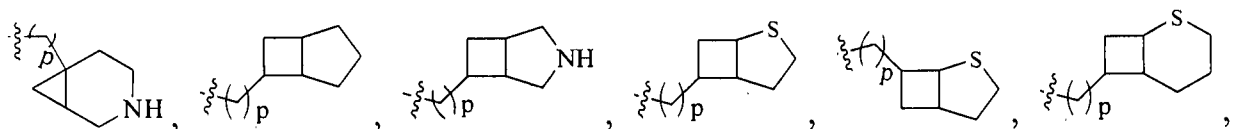
L 选自共价键, O, $S(O)_m$ 或 $N(H)_m$;

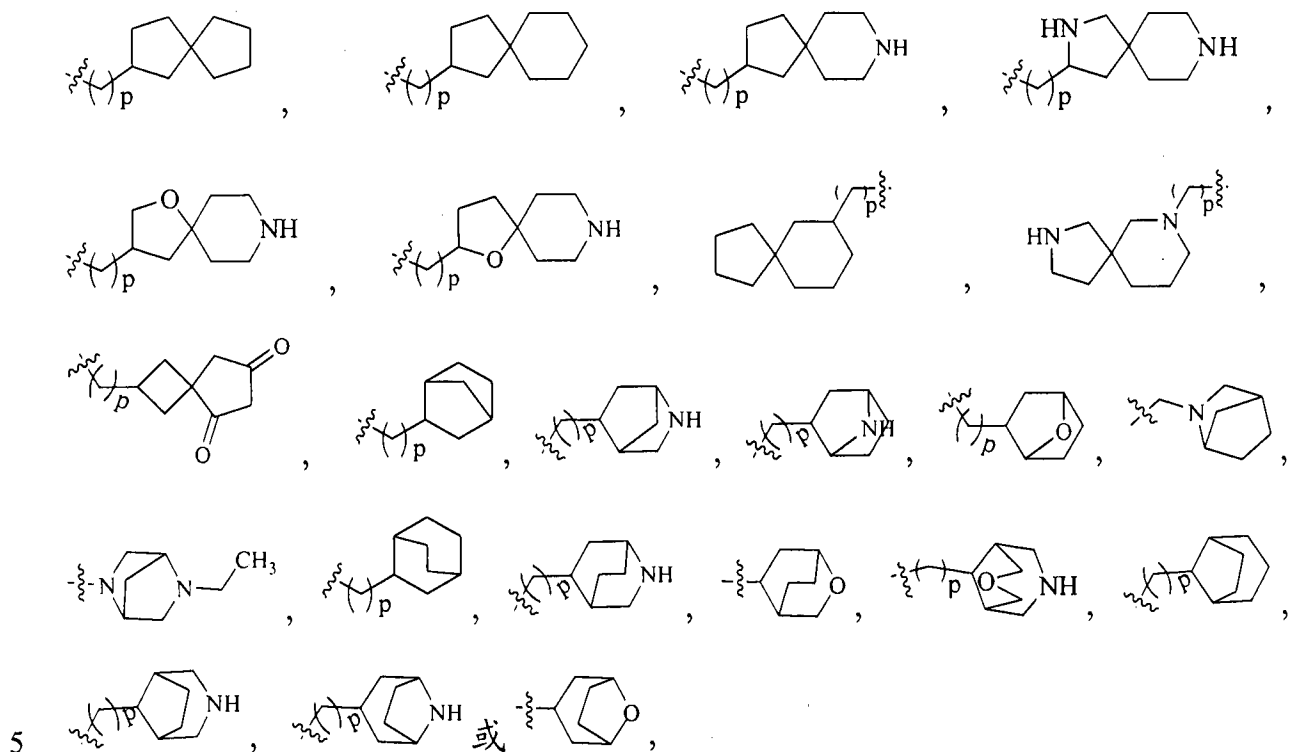
n 选自 1, 2 或 3; 和

m 选自 0, 1 或 2.

15 在本发明通式(I)化合物的又一个优选实施方案中, R^1 选自未被取

代或被 1 至 2 个取代基 Q_1 取代的下列基团: , ,





p 选自 0, 1 或 2,

Q_1 选自下列一组基团: 卤素, 氨基, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷基氨基和二(C_{1-4} 烷基)氨基;

R^2 选自氢, 未被取代或被 1 至 2 个取代基 Q_2 取代的甲基或乙基,
10 被取代基 Q_2 取代的甲酰基或 $N(H)_m$,

Q_2 选自下列一组基团:

(1) 卤素, 羟基, 氨基, C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 烷基氨基, 二(C_{1-4} 烷基)氨基, 乙酰氧基, 乙酰胺基, 甲基磺酰基和甲基磺酰胺基,

(2) 环丙基, 环戊基, 哌啶基, 哌嗪基, 吗啉基, 吡咯烷基, 呋喃基, 噻吩基, 吡咯基, 咪唑基, 噻唑基, 异噻唑基, 噁唑基, 吡啶基, 吡嗪基和嘧啶基, 所述这些 Q_2 基团可以进一步被 1 至 2 个取代基 Q_3 取代,
15

Q_3 选自下列一组基团: 卤素, 羟基, 氨基, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 烷基氨基, 二(C_{1-4} 烷基)氨基, 卤素取代的 C_{1-4} 烷氧基, 乙酰氧基, 乙酰胺基, 甲基磺酰基和甲基磺酰胺基;
20

R^3 选自氟或氯;

(2) 哌啶基, 哌嗪基, 吗啉基, 吡咯烷基, 呋喃基, 环丙烷基, 环戊烷基, 吡咯基, 吡啶基, 嘧啶基和噻唑基, 所述这些 Q_2 基团可以进一步被 1 至 2 个取代基 Q_3 取代,

Q_3 选自下列一组基团: 卤素, 羟基、氨基, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 烷基胺基, 二(C_{1-4} 烷基)胺基和卤素取代的 C_{1-4} 烷氧基;

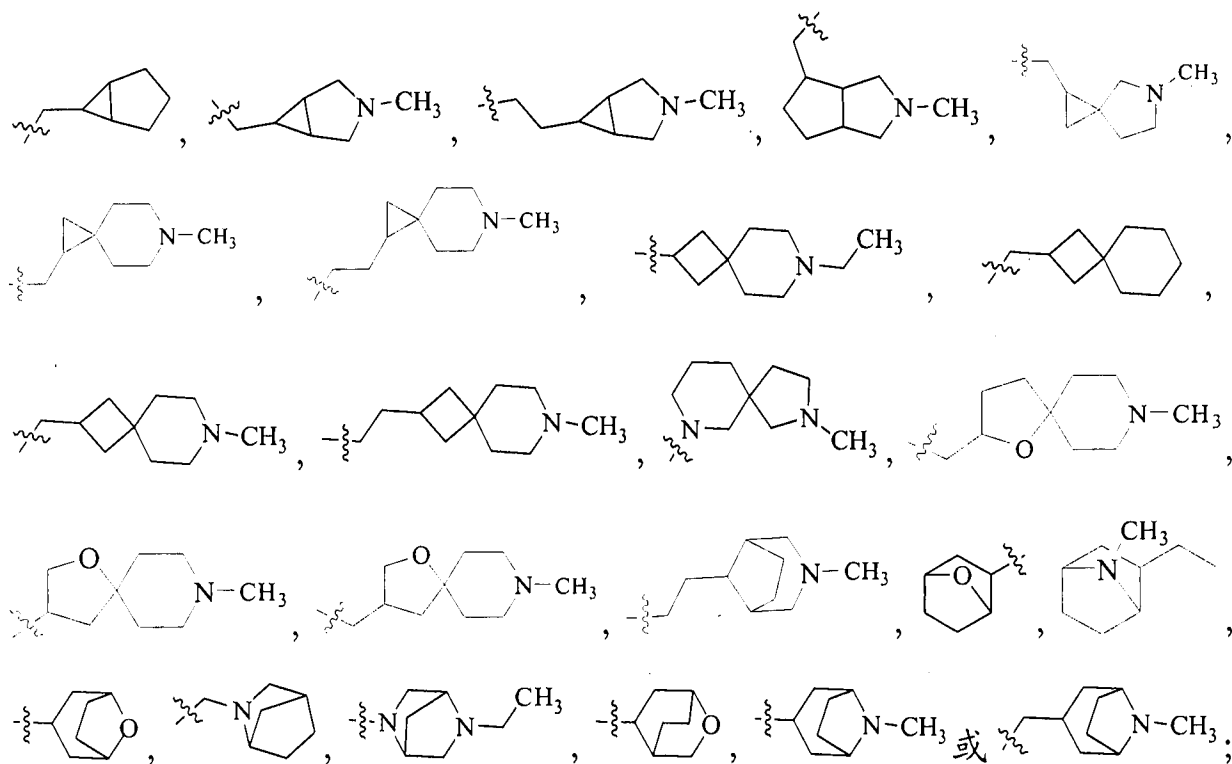
R^3 选自氟或氯;

R^4 、 R^5 和 R^6 为氢;

L 选自共价键或 O; 和

n 为 2。

10 在本发明通式(I)化合物进一步优选的实施方案中, R^1 选自:



R^2 选自氢, 未被取代或被 1 至 2 个取代基 Q_2 取代的甲基或乙基,

Q_2 选自下列一组基团: 甲氧基, 二甲胺基, 二乙胺基, 哌啶基, 哌嗪基和吗啉基;

R^3 选自氟或氯;

20 R^4 、 R^5 和 R^6 为氢;

L 选自共价键或 O; 和

n 为 2。

本发明特别优选的化合物包括下列化合物及其药学上可接受的盐以及它们的立体异构体：

化合物	化学名称	结构式
1	(E)-N-[7-(8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-基氧基)-4-(3-氯-4-氟苯胺基)喹唑啉-6-基]-4-(哌啶-1-基)-2-丁烯酰胺	
2	(E)-N-[7-(7-氧杂双环[2.2.1]庚烷-2-基氧基)-4-(3-氯-4-氟苯胺基)喹唑啉-6-基]-4-(哌啶-1-基)-2-丁烯酰胺	
3	(E)-N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(2-甲基-2,7-二氮螺[4.5]癸烷-7-基)喹唑啉-6-基]-4-(哌啶-1-基)-2-丁烯酰胺	
4	N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺	
5	N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(8-甲基-1-氧杂-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-3-基氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺	
6	N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-((8-甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-3-基)甲氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺	

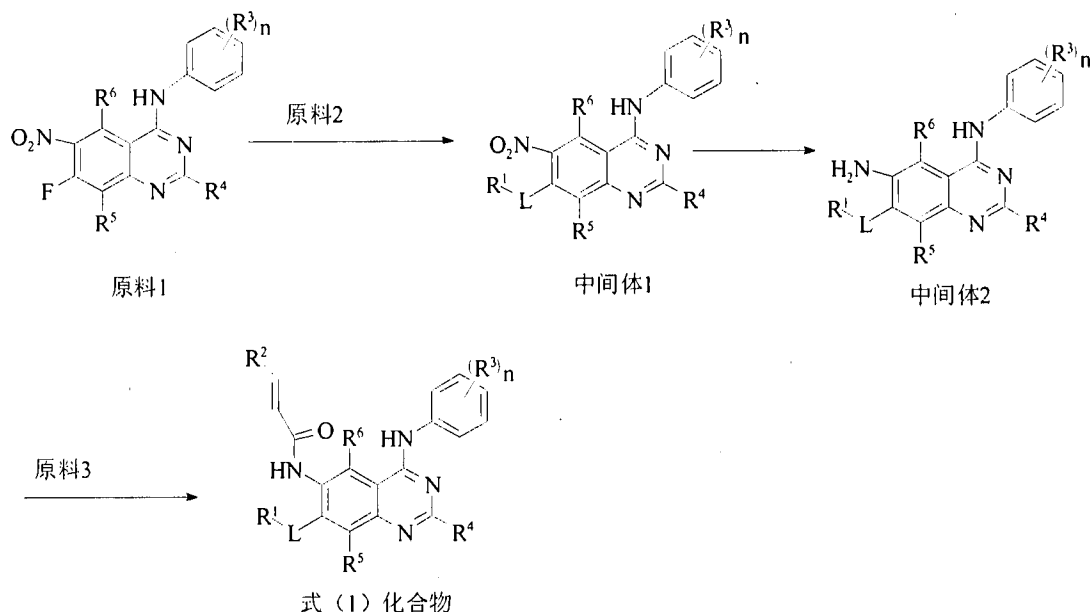
化合物	化学名称	结构式
7	N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(8-甲基-1-氧杂-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-2-基甲氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺	
8	N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(2-((1R,5S,6S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基乙氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺	
9	N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-((2-甲基八氢环戊[c]吡咯-4-基)甲氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺	
10	N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-((7-甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺	
11	N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(2-(3-甲基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)乙氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺	
12	N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-((5-甲基-5-氮杂螺环[2.4]庚烷-1-基)甲氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺	
13	N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-((6-甲基-6-氮杂螺环[2.5]辛烷-1-基)甲氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺	
14	N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(2-(6-甲基-6-氮杂螺环[2.5]辛烷-1-基)乙氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺	

化合物	化学名称	结构式
15	(E)-N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(2-((1R,5S,6S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)乙氧基)喹唑啉-6-基]-2-丁烯酰胺	
16	(E)-N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-((7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基]-2-丁烯酰胺	
17	(E)-N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-((7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基]-2-戊烯酰胺	
18	N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-((7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺	
19	N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(2-(7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)乙氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺	
20	(E)-N-(4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-((7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基)-4-二甲胺基-2-丁烯酰胺	

化合物	化学名称	结构式
21	(E)-N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-((2-(3-甲基-3-氮-双环[3.1.0]-6-己基)-乙氧基)喹唑啉-6-基)-4-二甲胺基]-巴豆酰胺	
22	(E)-N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(((螺环[3.5]辛烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基)-4-二甲胺基]-巴豆酰胺	
23	(E)-N-(7-(双环[3.1.0]己烷-6-基甲氧基)-4-(3-氯-4-氟苯氨基)喹唑啉-6-基)-4-(二甲基氨基)丁基-2-烯酰胺	

在本发明通式(I)化合物制备方法的一个实施方案中,本发明通式(I)化合物可以通过例如以下具体步骤来制备:

反应流程如下:



上述反应流程中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、L 和 n 如前文所定义；原料 1 按照 US 2005/0250761 A1 中提供的方法合成；原料 2 = R^1 -LH；原料 3 = R^2 CH=CH-C(O)Cl 或者 R^2 CH=CH-COOH，

1、中间体 1 的制备

- 5 (1) 将原料 2 溶于非质子性极性有机溶剂（例如 THF（四氢呋喃）、DMF（二甲基甲酰胺）、乙腈或二氧六环等）中，搅拌下向其中分批加入碱（如 NaH，碳酸钾、三乙胺或 DIEA（二异丙基乙胺）等），然后向该混合物中加入原料 1 固体，室温或加热回流反应数小时。
- (2) 将反应液冷却至室温，加水，过滤，将滤饼真空干燥得中间体 1；
- 10 或者将反应液冷却至室温，加水，用有机溶剂（例如乙酸乙酯、二氯甲烷或氯仿等）萃取，将有机层蒸干后得到中间体 1。

2、中间体 2 的制备

- (1) 将中间体 1 分批加到含有酸（如醋酸或稀盐酸等）或不含酸的溶剂（如乙醇或 THF 等）中，然后加入还原剂（例如铁粉，锌粉、钯/
- 15 碳或兰尼镍等），于室温或加热反应。
- (2) 反应结束后，将反应混合物冷至室温，用有机溶剂（如二氯甲烷，乙酸乙酯或氯仿等）萃取，将有机层蒸干，所得粗品可进一步经柱色谱分离（硅胶柱或制备色谱柱）得中间体 2。

3、式 (I) 化合物的制备

- 20 (1) 将中间体 2 溶于有机溶剂（例如 THF、二氯甲烷、乙腈或 DMF 等）中，依次加入有机碱（如三乙胺或 DIEA 等）和原料 3，室温下搅拌反应数小时；或者将中间体 2，原料 3 和有机碱（例如 DIEA 或三乙胺等）溶于有机溶剂（如二氯甲烷、DMF、THF、乙腈或 DMF 等）中，加入缩合剂（例如 HATU（2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲
- 25 六氟磷酸酯）、EDC（1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺）或 DCC（二环己基碳二亚胺）等）。

(2) 向反应混合物中加入水，用有机溶剂（例如二氯甲烷、乙酸乙酯或氯仿等）萃取，合并有机层，蒸干后经柱色谱分离（硅胶柱或制

备色谱柱)得式(I)化合物。

本发明通式(I)化合物及其药学上可接受的盐以及它们的立体异构体可以经口服、肠胃外(静脉内、肌肉内、皮下或直肠等)、经肺、局部等给药方式施用于哺乳动物,例如人。本发明化合物的日剂量可以为大约1至大约1000 mg范围。

本发明式(I)化合物或其药学上可接受的盐、或它们的立体异构体可以单独给药,或者与其他治疗剂联合用药,特别是与选自抗肿瘤剂和免疫抑制剂的第二治疗剂组合用药,所述第二治疗剂选自:抗代谢物,包括但不限于例如卡培他滨、吉西他滨等;生长因子抑制剂,包括但不限于例如帕唑帕尼、伊马替尼等;抗体,包括但不限于例如赫赛汀、贝伐单抗等;有丝分裂抑制剂,包括但不限于例如紫杉醇、长春瑞滨、多西他赛、多柔比星等;抗肿瘤激素类,包括但不限于例如来曲唑、他莫西芬、氟维司群等;烷化剂类,包括但不限于例如环磷酰胺、卡莫司汀等;金属铂类,包括但不限于例如卡铂、顺铂、奥沙利铂等;拓扑异构酶抑制剂,包括但不限于例如拓扑特肯等;免疫抑制类,包括但不限于例如依维莫司等。待组合的各成分可同时给药或依次顺序地分开用药,以同一制剂形式或以分开的不同制剂的形式联合给药。

本发明式(I)化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体可用于治疗过度增生疾病和慢性阻塞性肺病,过度增生疾病包括癌症和非癌性疾病,所述癌症选自:脑瘤、肺癌、非小细胞性肺癌、鳞状上皮细胞、膀胱癌、胃癌、卵巢癌、腹膜癌、胰腺癌、乳腺癌、头颈癌、子宫颈癌、子宫内膜癌、结直肠癌、肝癌、肾癌、食管腺癌、食管鳞状细胞癌、实体瘤、非霍奇金淋巴瘤、中枢神经系统肿瘤(神经胶质瘤、多形性胶质母细胞瘤、胶质肉瘤)、前列腺癌或甲状腺癌;非癌性疾病例如皮肤或前列腺的良性增生。

本发明还提供药物组合物,它含有上面所述的本发明通式(I)化合

物或其药学上可接受的盐、或它们的立体异构体与一种或多种药用载体和/或稀释剂。所述组合物可以通过将本发明通式(I)化合物或其药学上可接受的盐、或其立体异构体与一种或多种常规药用载体和/或稀释剂混合来制备。所述组合物可以制成临床上或药学上可接受的任一剂型，以口服、肠胃外、经肺或者局部给药等方式施用于需要这种治疗的患者。

用于口服给药时，可将本发明通式(I)化合物或其药学上可接受的盐、或它们的立体异构体配制成常规的固体制剂，如片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂、粉剂等；也可制成口服液体制剂，如口服溶液剂、口服混悬剂、糖浆剂等。在制备口服制剂时，可以加入适宜的填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、稀释剂等。常用填充剂包括淀粉、糖粉、磷酸钙、硫酸钙二水物、糊精、微晶纤维素、乳糖、预胶化淀粉、甘露醇等；常用粘合剂包括羧甲基纤维素钠、PVP-K30、羟丙基纤维素、淀粉浆、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙甲纤维素、胶化淀粉等；常用崩解剂包括干淀粉、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素等；常用润滑剂包括硬脂酸镁、滑石粉、十二烷基硫酸钠、微粉硅胶等；常用稀释剂包括水、乙醇、丙三醇等。

用于肠胃外给药时，可按常规方法将本发明通式(I)化合物或其药学上可接受的盐、或它们的立体异构体配制成注射剂，包括注射液、注射用无菌粉末与注射用浓溶液。制成注射剂时，可采用制药领域中的常规方法生产，可选用水性溶剂或非水性溶剂。最常用的水性溶剂为注射用水，也可用0.9%氯化钠溶液或其他适宜的水溶液；常用的非水性溶剂为植物油，例如供注射用大豆油，其他还有乙醇、丙二醇、聚乙二醇等的水溶液等。配制注射剂时，可以不加入添加剂，也可根据药物的性质加入适宜的添加剂，如渗透压调节剂、pH值调节剂、增溶剂、填充剂、抗氧剂、抑菌剂、乳化剂、助悬剂等。

用于经直肠、肺或局部给药时，可采用常规方法将本发明通式(I)化合物或其药学上可接受的盐、或它们的立体异构体配制成栓剂、吸

入剂、喷雾剂、软膏剂、乳膏剂、凝胶剂、散剂、洗剂、滴剂、透皮贴剂等。

实验证明，本发明化合物具有优异的抗肿瘤作用，预期对过度增生疾病和慢性阻塞性肺病具有优良的治疗效果；并减少了耐药性的产生；另外，本发明化合物制备工艺简单，质量稳定，易于进行大规模工业生产。

具体实施方式

以下通过具体实施例，对本发明的上述内容作进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明的范围仅限于以下实施例。凡基于本发明上述内容所能实现的技术均属于本发明的范围。

在实施例中，所使用的原料化合物，除作出特别说明的外，均是市售可得的，获自景颜化工（上海）科技有限公司；上海泰坦化学有限公司；上海达瑞精细化学品有限公司；北京偶合科技有限公司；郑州泰基鸿诺药物科技有限公司；四川广瀚生物技术有限公司；韶远（上海）化学科技有限公司；阿法埃莎（天津）化学有限公司；TCI（上海）化成工业发展有限公司；北京百灵威科技有限公司；上海毕得医药科技有限公司等公司。

实施例中，缩写所代表的含义如下：

DMF 代表二甲基甲酰胺

THF 代表四氢呋喃

DIPEA/DIEA 代表二异丙基乙胺

EA 代表乙酸乙酯

EtOH 代表乙醇

DCM 代表二氯甲烷

MeOH 代表甲醇

HATU 代表 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯

DCC 代表二环己基碳二亚胺

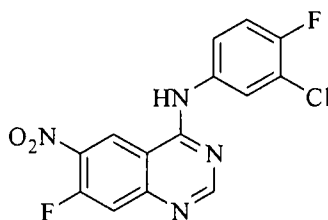
EDC 代表 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺

DMAP 代表 4-二甲氨基吡啶

I. 本发明化合物的制备实施例

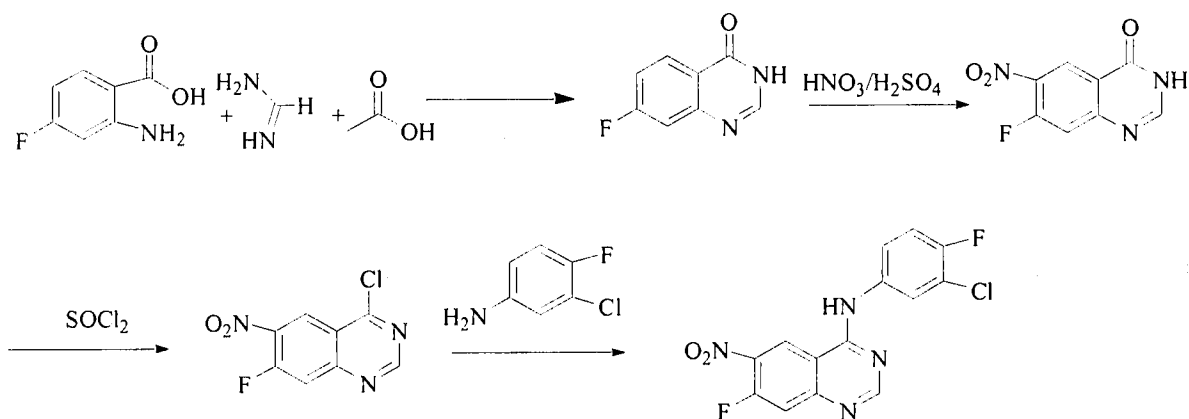
5

按照 US 2005/0250761 A1 合成 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-氟-6 硝基喹唑啉-4-胺作为本发明化合物合成的起始原料:



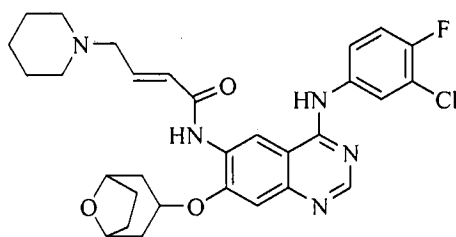
步骤如下:

10 反流流程:

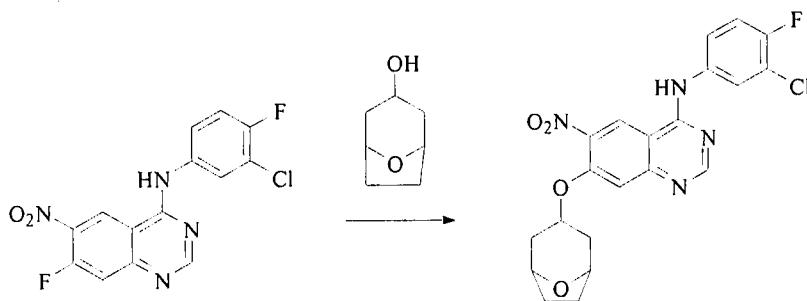


15 将 2-氨基-4-氟苯甲酸、醋酸和甲脒在 2-甲氧基乙醇存在下加热回流反应, 得 7-氟-3H-喹唑啉-4-酮。将所得产物硝化得 7-氟-6-硝基-3H-喹唑啉-4-酮, 将其用二氯亚砷处理, 得 4-氯-6 硝基-7-氟-3H-喹唑啉。将所得产物溶于异丙醇中, 加入 4-氟-3-氯苯胺, 得 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-氟-6 硝基喹唑啉-4-胺。

20 实施例 1 (E)-N-[7-(8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-基氧基)-4-(3-氯-4-氟苯胺基)喹唑啉-6-基]-4-(哌啶-1-基)-2-丁烯酰胺(化合物 1)的制备

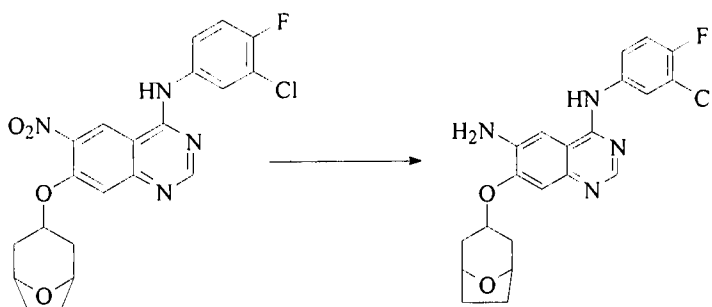


(1) 7-(8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-基氧基)-N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-6-硝基喹唑啉-4-胺的制备



5 冰浴下将 20 mL DMF 加到含有 NaH (468 mg, 12 mmol) 的圆底烧瓶中, 滴加 8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-醇(1.0 g, 7.8 mmol)溶于 2 mL DMF 中的溶液, 搅拌 30 min, 然后分批加入 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-氟-6-硝基喹唑啉-4-胺(1.75 g, 5.2 mmol), 自然升到室温反应过夜, 加入 60 mL-80 mL 水, 析出沉淀, 抽滤, 将所得固体真空干燥, 得 7-(8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-基氧基)-N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-6-硝基喹唑啉-4-胺 2.3 g, 产率 100%。

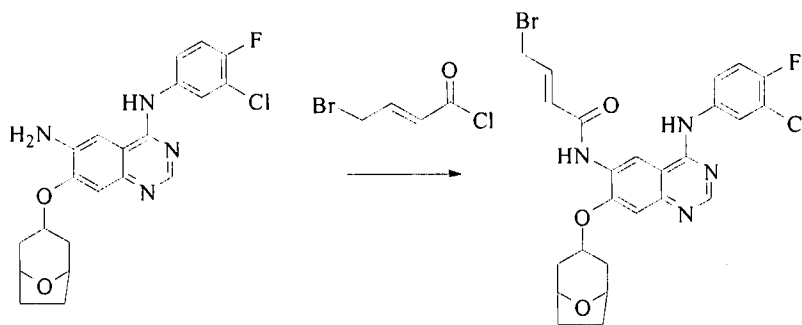
(2) 7-(8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-基氧基)-N-(4-(3-氯-4-氟苯基))喹唑啉-4,6-二胺的制备



15 将 7-(8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-基氧基)-N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-6-硝基喹唑啉-4-胺(2.3 g, 5.2 mmol) 溶于 120 mL 冰醋酸与乙醇的混合溶液 (冰醋酸/乙醇=1/3) 中, 然后加入铁粉(2.04 g, 36.4 mmol), 自然升温

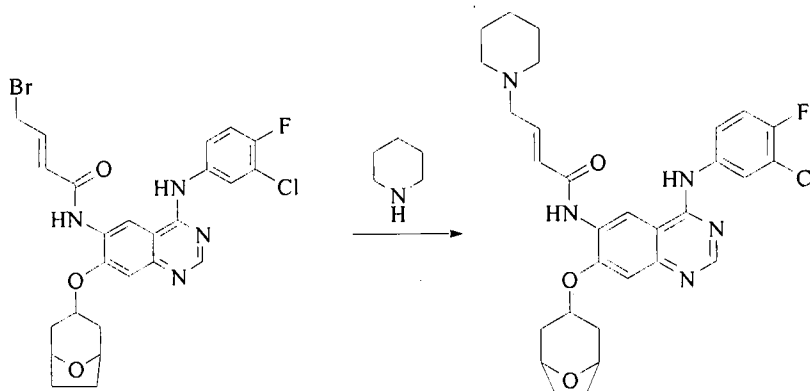
到室温，反应过夜，抽滤，真空下除乙醇，加入适量水，用饱和碳酸氢钠溶液中和至混合物呈中性，用乙酸乙酯萃取，将有机相浓缩得粗产物，将其用硅胶柱色谱提纯(DCM/甲醇=10/1 洗脱)，得 7-(8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-基氧基)-N-(4-(3-氯-4-氟苯基))喹唑啉-4,6-二胺 500 mg，产率 23%。

(3) (E)-N-[7-(8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-基氧基)-4-(3-氯-4-氟苯胺基)喹唑啉-6-基]-4-溴-2-丁烯酰胺的制备



将 7-(8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-基氧基)-N-(4-(3-氯-4-氟苯基))喹唑啉-4,6-二胺(500 mg, 1.2 mmol) 溶于 20 mL 二氯甲烷中，依次加入 976 mg 三乙胺和 4-溴-2-丁烯酰氯(275 mg, 1.5 mmol)，室温下搅拌 12 h，向反应混合物中加入适量水，然后用乙酸乙酯萃取，将有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩，得粗产物，不经提纯将其直接用于下一步。

(4) (E)-N-[7-(8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-基氧基)-4-(3-氯-4-氟苯胺基)喹唑啉-6-基]-4-(哌啶-1-基)-2-丁烯酰胺的制备



将上一步产物(E)-N-[7-(8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-基氧基)-4-(3-氯-4-氟苯胺基)喹唑啉-6-基]-4-溴-2-丁烯酰胺溶于 20 mL 乙腈中，加入哌啶 (205 mg, 2.4 mmol) 和碳酸铯 (787 mg, 2.4 mmol)，40℃下搅拌

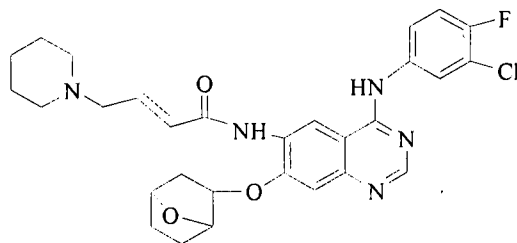
反应 12 h, 向反应液中加入适量水, 用二氯甲烷萃取, 将有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经硅胶柱色谱(二氯甲烷/甲醇=5/1 洗脱)纯化, 得(E)-N-[7-(8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-基氧基)-4-(3-氯-4-氟苯胺基)喹唑啉-6-基]-4-(哌啶-1-基)-2-丁烯酰胺 20 mg, 产率 3%。

5 分子式: $C_{30}H_{33}ClFN_5O_3$

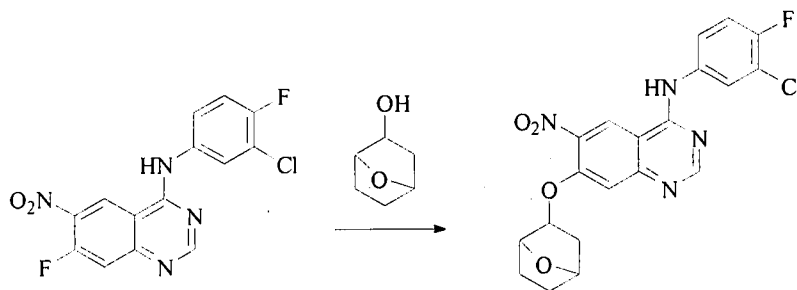
质谱(m/e): 566.3 (M+1) 283.6 (M/2)

1H NMR: (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.13(s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.22 (d, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.60 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.51 (m, 4H), 2.23 (m, 4H), 1.88-2.03 (m, 10H)。

10 实施例 2 (E)-N-[7-(7-氧杂双环[2.2.1]庚烷-2-基氧基)-4-(3-氯-4-氟苯胺基)喹唑啉-6-基]-4-(哌啶-1-基)-2-丁烯酰胺(化合物 2)的制备



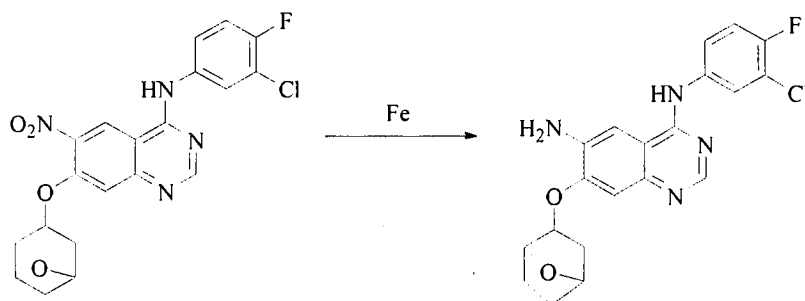
15 (1) 7-(7-氧杂双环[2.2.1]庚烷-2-基氧基)-N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-6-硝基喹唑啉-4-胺的制备



冰浴下将 20 mL DMF 加到含有 NaH(531 mg, 22 mmol)的圆底烧瓶中, 向其中滴加 7-氧杂双环[2.2.1]庚烷-2-醇(1.0 g, 8.8 mmol)溶于 20 mL DMF 中的溶液, 搅拌 30 min, 然后分批加入 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-氟-6 硝基喹唑啉-4-胺(1.98 g, 5.9 mmol), 自然升到室温, 反应过夜,

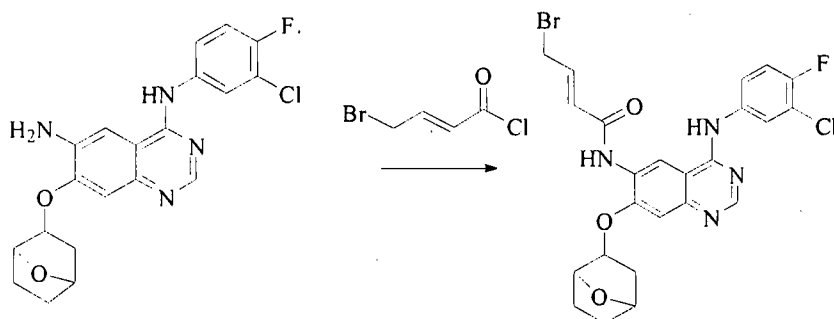
加入 60mL-80mL 水, 析出沉淀, 抽滤, 将滤饼真空干燥, 得 7-(7-氧杂双环[2.2.1]庚烷-2-基氧基)-N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-6-硝基喹唑啉-4-胺 2.5 g, 产率 100%。

(2) 7-(7-氧杂双环[2.2.1]庚烷-2-基氧基)-N-(4-(3-氯-4-氟苯基))喹唑啉-4,6-二胺的制备



将 7-(7-氧杂双环[2.2.1]庚烷-2-基氧基)-N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-6-硝基喹唑啉-4-胺(2.5 g, 5.8 mmol) 溶于 120 mL 冰醋酸与乙醇的混合溶液 (冰醋酸/乙醇=1/3) 中, 然后加入铁粉(2.28 g, 40.7 mmol), 自然升温到室温, 反应过夜, 抽滤, 真空下除乙醇, 加入适量水, 用饱和碳酸氢钠溶液中和至混合物呈中性, 用乙酸乙酯萃取, 将有机相浓缩, 得粗产物, 将其用硅胶柱色谱提纯(DCM/甲醇=10/1 洗脱), 得 7-(7-氧杂双环[2.2.1]庚烷-2-基氧基)-N-(4-(3-氯-4-氟苯基))喹唑啉-4,6-二胺 600mg, 产率 25%。

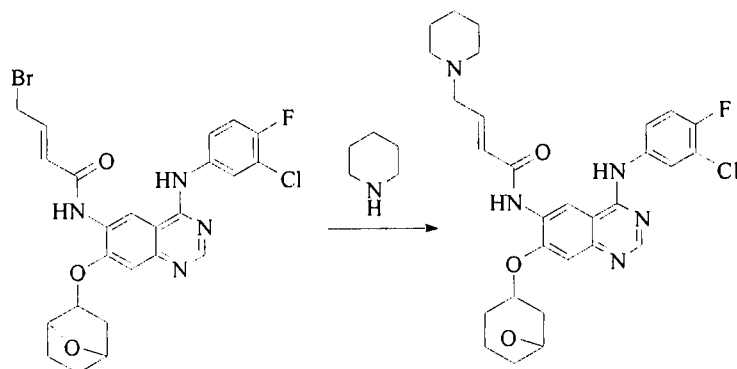
(3) (E)-N-[7-(7-氧杂双环[2.2.1]庚烷-2-基氧基)-4-(3-氯-4-氟苯胺基)喹唑啉-6-基]-4-溴-2-丁烯酰胺的制备



将 7-(7-氧杂双环[2.2.1]庚烷-2-基氧基)-N-(4-(3-氯-4-氟苯基))喹唑啉-4,6-二胺 (600 mg, 1.5 mmol)溶于 20 mL 二氯甲烷中, 依次加入 1.21 g 三乙胺和 4-溴-2-丁烯酰氯(366 mg, 2.0 mmol), 室温下搅拌 12 h, 向

反应液中加入适量水，用乙酸乙酯萃取，将有机层用无水硫酸钠干燥，浓缩，得粗产物。该粗产物不经提纯直接用于下一步。

(4) (E)-N-[7-(7-氧杂双环[2.2.1]庚烷-2-基氧基)-4-(3-氯-4-氟苯胺基)喹唑啉-6-基]-4-(哌啶-1-基)-2-丁烯酰胺的制备



5

将上一步产物(E)-N-[7-(7-氧杂双环[2.2.1]庚烷-2-基氧基)-4-(3-氯-4-氟苯胺基)喹唑啉-6-基]-4-溴-2-丁烯酰胺溶于 20 mL 乙腈中，加入哌啶(255 mg, 3.0 mmol)和碳酸铯(978 mg, 3.0 mmol)，40℃下搅拌反应 12 h，向反应液中加入适量水，用二氯甲烷萃取，将有机层用无水硫酸

10 钠干燥，浓缩，经硅胶柱色谱(二氯甲烷/甲醇=5/1 洗脱)纯化，得(E)-N-[7-(7-氧杂双环[2.2.1]庚烷-2-基氧基)-4-(3-氯-4-氟苯胺基)喹唑啉-6-基]-4-(哌啶-1-基)-2-丁烯酰胺 25 mg，产率 3%。

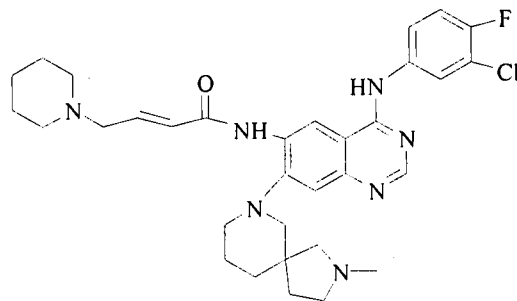
分子式: $C_{29}H_{31}ClFN_5O_3$

质谱(m/e): 552.2 (M+1)

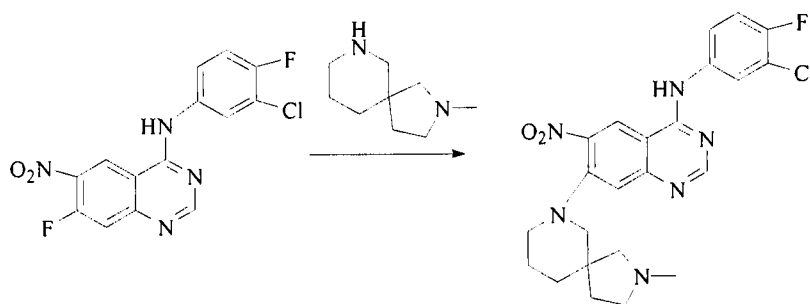
15 1H NMR: (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.13(s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.23 (d, 1H), 4.80 (m, 2H), 4.64 (m, 1H), 3.23 (m, 2H), 2.49 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 1.88-2.03 (m, 10H)。

实施例 3 (E)-N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(2-甲基-2,7-二氮螺[4.5]癸烷-7-基)喹唑啉-6-基]-4-(哌啶-1-基)-2-丁烯酰胺(化合物 3)的制备

20

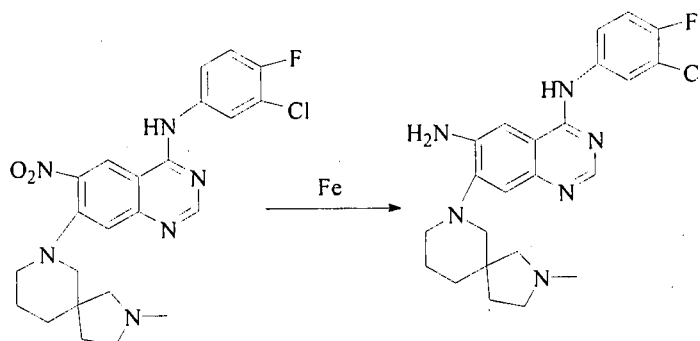


(1) N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-(2-甲基-2,7-二氮螺[4.5]癸烷-7-基)-6-硝基喹唑啉-4-胺的制备



5 将 2-甲基-2,7-二氮螺[4.5]癸烷(500 mg, 3.2 mmol)、碳酸钾(1.0 g, 7.2 mmol)和 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-氟-6-硝基喹唑啉-4-胺(560 mg, 1.7 mmol)溶于 20 mL 乙腈中, 加热到 82℃反应 4h, 冷却至室温, 加入 30 mL 水, 用乙酸乙酯萃取, 将有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。浓缩物经硅胶柱色谱(二氯甲烷/甲醇=40/1 洗脱)提纯, 得 N-(4-(3-氯-4-
10 氟苯基))-7-(2-甲基-2,7-二氮螺[4.5]癸烷-7-基)-6-硝基喹唑啉-4-胺 600 mg, 产率 75 %。

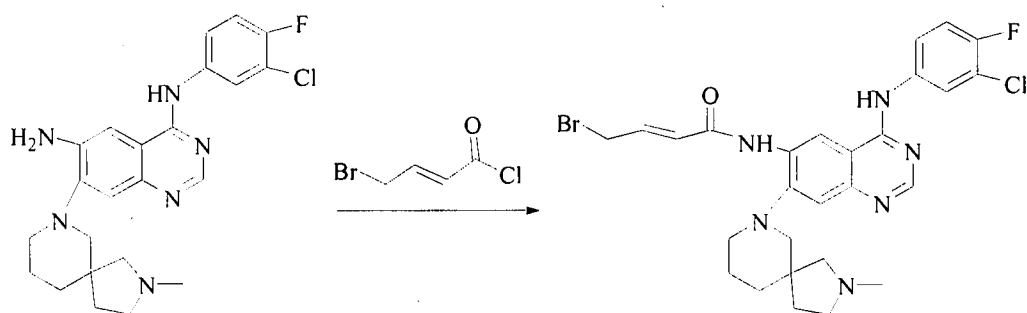
(2) N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-(2-甲基-2,7-二氮螺[4.5]癸烷-7-基)喹唑啉-4,6-二胺的制备



15 将 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-(2-甲基-2,7-二氮螺[4.5]癸烷-7-基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(600 mg, 1.3 mmol)溶到 9 mL 乙醇和 3 mL 醋酸中,

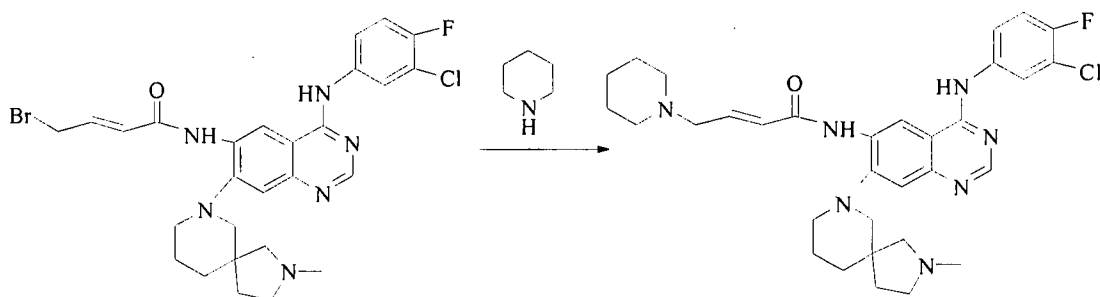
加热到 80℃ 反应 2h, 反应结束后, 将溶剂蒸干, 用乙酸乙酯萃取, 将萃取液用无水硫酸钠干燥, 浓缩至干, 得 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-(2-甲基-2,7-二氮螺[4,5]癸烷-7-基)喹唑啉-4,6-二胺 500mg, 产率 87 %。

(3) (E)-N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(2-甲基-2,7-二氮螺[4.5]癸烷-7-基)喹唑啉-6-基]-4-溴-2-丁烯酰胺的制备



将 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-(2-甲基-2,7-二氮螺[4.5]癸烷-7-基)喹唑啉-4,6-二胺(500mg, 1.1 mmol)和(E)-4-溴-2-丁烯酰氯(1.1g, 6mmol)溶于 20 mL THF 中, 依次加入 2 mL DIPEA, 室温下搅拌 1 h, 向溶液中加入 30 mL 水, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机层, 用无水硫酸钠干燥, 蒸干。所得固体经硅胶柱色谱(二氯甲烷/甲醇=60/1 洗脱)提纯, 得 (E)-N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(2-甲基-2,7-二氮螺[4.5]癸烷-7-基)喹唑啉-6-基]-4-溴-2-丁烯酰胺 230 mg, 产率 36 %。

(4) (E)-N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(2-甲基-2,7-二氮螺[4.5]癸烷-7-基)喹唑啉-6-基]-4-(哌啶-1-基)-2-丁烯酰胺的制备



将(E)-N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(2-甲基-2,7-二氮螺[4.5]癸烷-7-基)喹唑啉-6-基]-4-溴-2-丁烯酰胺(240 mg, 0.4 mmol)、哌啶(70 mg, 0.8 mmol)和碳酸钾(110 mg, 0.8 mmol)溶于 20mL 乙腈中, 于 50℃ 反应 8h, 反应结束后向反应混合物中加入适量水, 用乙酸乙酯萃取, 将有机层

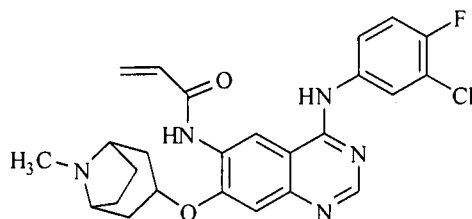
用无水硫酸钠干燥，过滤，将滤液浓缩。浓缩物经硅胶柱色谱(二氯甲烷/甲醇=15/1 洗脱)提纯，得(E)-N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(2-甲基-2,7-二氮螺[4.5]癸烷-7-基)喹唑啉-6-基]-4-(哌啶-1-基)-2-丁烯酰胺 18 mg，产率 8 %。

5 分子式: $C_{32}H_{39}ClFN_7O$

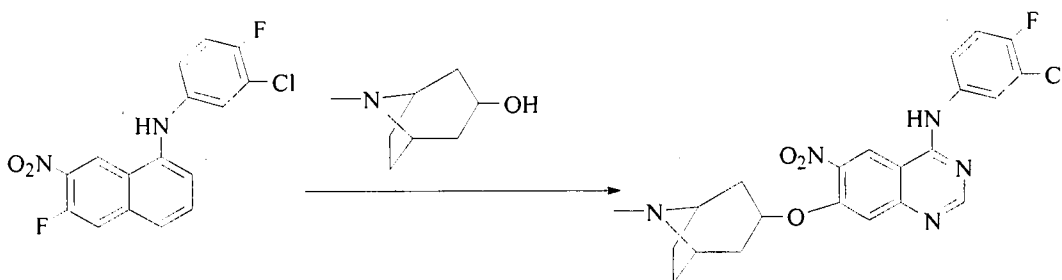
质谱(m/e): 592.3 (M+1), 296.6 (M/2)

1H NMR: (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.00(s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.08 (m, 2H), 6.16 (d, 1H), 3.21 (d, 2H), 2.90-3.20 (m, 7H), 2.46-2.78 (m, 5H), 2.38 (s, 3H), 1.28-1.79 (m, 12H)。

10 实施例 4 N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺(化合物 4)的制备



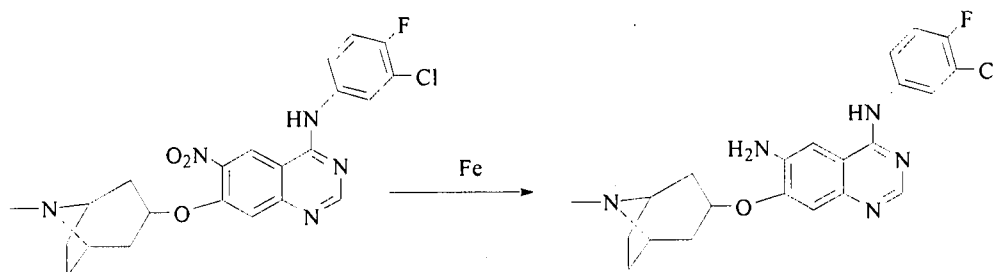
15 (1) N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基氧基)-6-硝基喹唑啉-4-胺的制备



20 将 8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-醇(0.7 g, 5 mmol)溶于 20 mL DMF 中，于冰浴并在 N_2 气氛下分批加入 60% 的氢化钠(0.4 g, 10 mmol)，移至室温搅拌 1h，加入 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-氟-6-硝基喹唑啉-4-胺(1.12 g, 3.3 mmol)，50℃ 搅拌过夜，反应完毕后，加入 50 mL 水，用 EA 萃取，将有机层减压旋转蒸发至干，得 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-(8-

甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基氧基)-6-硝基喹唑啉-4-胺 560mg, 产率 37%。

(2) N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基氧基)喹唑啉-4,6-二胺的制备



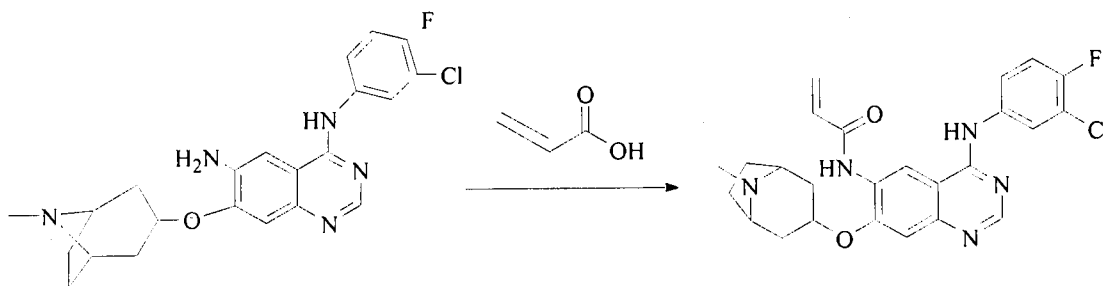
5

将 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基氧基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(560 mg, 1.22 mmol)溶于 20 mL 乙酸与乙醇混合溶剂($\text{CH}_3\text{COOH}/\text{EtOH}=1/3$)中, 加入 Fe 粉(343 mg, 6.12 mmol), 升温至 70℃搅拌 1h, 反应结束后, 减压旋转蒸发除去 EtOH, 加入 30 mL

10

水, 用 EA 萃取, 将混合物用 1mol/L 的 NaOH 溶液调至碱性, 用 EA 萃取, 将有机相减压旋转蒸发至干, 得 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基氧基)喹唑啉-4,6-二胺 360 mg, 产率 69%。

(3) N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺的制备



15

将丙烯酸(243 mg, 3.37 mmol)溶于 10 mL DMF 中, 于冰浴下加入 DMAP(162 mg, 1.35 mmol)、N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基氧基)喹唑啉-4,6-二胺(360 mg, 0.84 mmol)和 EDC(193 mg, 1.01 mmol), 室温搅拌过夜, 反应完毕后, 加入 50 mL

20

水, 用 EA 萃取, 将有机层减压旋转蒸发至干, 残渣用乙醚洗涤, 得 N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基氧基)喹

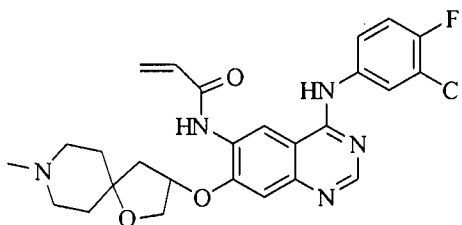
唑啉-6-基]-丙烯酰胺 54mg, 产率 13%。

分子式: $C_{25}H_{25}ClFN_5O_2$

质谱(m/e): 482.2 (M+1), 241.6 (M/2)

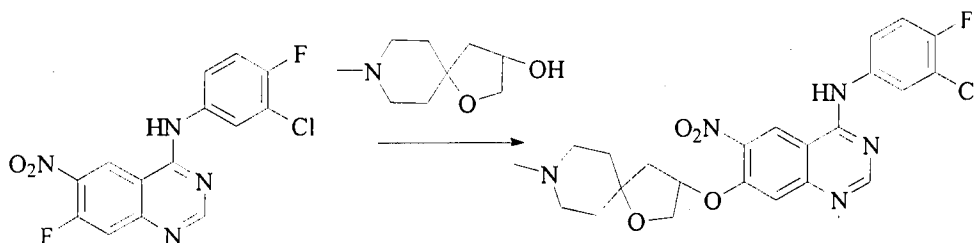
1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.78 (s, 1H), 9.55(s, 1H), 8.72 (s, 1H),
5 8.52 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.58
(m, 1H), 6.30 (d, 1H), 5.80 (d, 1H), 4.83 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 2.12 (s,
3H), 2.10 (m, 2H), 1.88 (m, 6H)。

实施例 5 N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(8-甲基-1-氧杂-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-3-基氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺(化合物 5)的制备



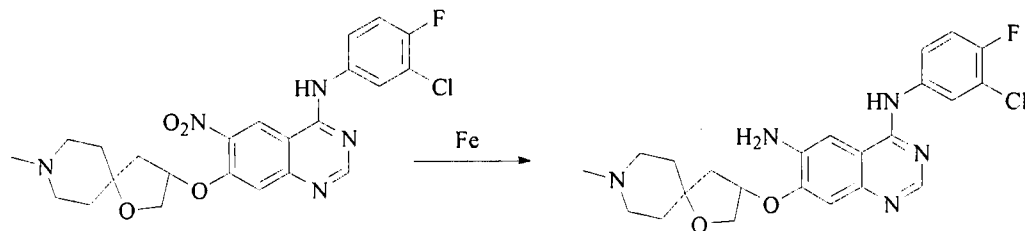
10

(1) N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-(8-甲基-1-氧杂-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-3-基氧基)-6-硝基喹唑啉-4-胺的制备



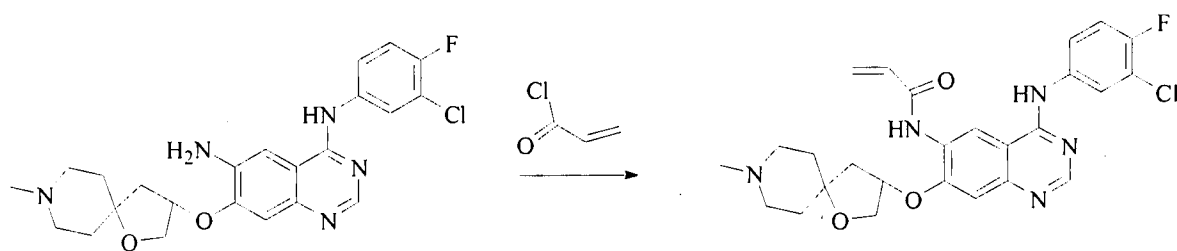
将 8-甲基-1-氧杂-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-3-醇(0.4 g, 2.5 mmol)溶于
15 60 mL DMF 中, 于冰浴并在 N_2 气氛下分批加入 60%的氢化钠(0.4 g,
10 mmol), 移至室温搅拌 1h, 加入 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-氟-6-硝基
喹唑啉-4-胺(1.12g, 3.3mmol), 50℃搅拌过夜, 反应完毕后, 加入 50 mL
水, 用 EA 萃取, 将有机层减压旋转蒸发至干, 得 N-(4-(3-氯-4-氟苯
基))-7-(8-甲基-1-氧杂-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-3-基氧基)- 6-硝基喹唑啉
20 -4-胺 1.0 g, 产率 82%。

(2) N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-(8-甲基-1-氧杂-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-3-基氧基)喹唑啉-4,6-二胺的制备



将 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-(8-甲基-1-氧杂-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-3-基氧基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(1.0 g, 2.05 mmol)溶于 80 mL 乙酸与乙醇混合溶剂($\text{CH}_3\text{COOH}/\text{EtOH}=1/3$)中, 加入 Fe 粉(1.5 g, 26 mmol), 升温至 70℃ 搅拌 1h, 反应结束后, 减压旋转蒸发除去 EtOH, 加入 30 mL 水, 将混合物用 1mol/L 的 NaOH 溶液调至碱性, 用 EA 萃取, 将有机相减压旋转蒸发至干, 得 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-(8-甲基-1-氧杂-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-3-基氧基)喹唑啉-4,6-二胺 400 mg, 产率 43%。

(3) N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(8-甲基-1-氧杂-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-3-基氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺的制备



将 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-(8-甲基-1-氧杂-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-3-基氧基)喹唑啉-4,6-二胺(400 mg, 0.9 mmol)溶于 20 mL DCM 中, 加入 0.3 mL 三乙胺和丙烯酰氯(81 mg, 0.9 mmol), 室温搅拌 30 min, 反应完毕后, 加入 50 mL 水, 用 EA 萃取, 将有机层减压旋转蒸发至干, 残渣经硅胶柱色谱分离(二氯甲烷/甲醇=5/1 洗脱), 得 N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(8-甲基-1-氧杂-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-3-基氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺 100 mg, 产率 22%。

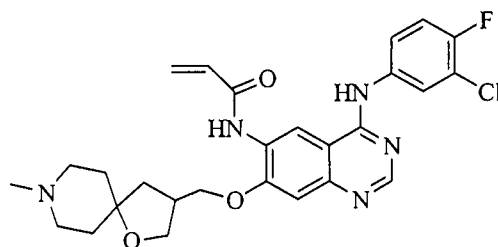
分子式: $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{ClFN}_5\text{O}_3$

质谱(m/e): 512.2 (M+1), 256.6 (M/2)

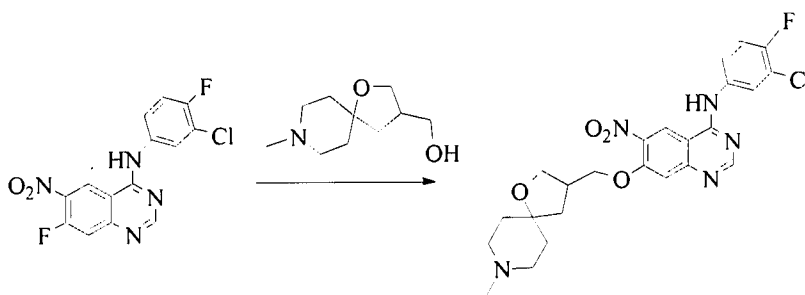
^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ 9.15(s, 1H), 8.64(s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.96

(d, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.16 (t, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.35 (m, 1H), 5.92 (d, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 2.96 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.38 (m, 4H), 2.04 (d, 1H), 1.84 (d, 1H), 1.44 (t, 1H)。

5 实施例 6 N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-((8-甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-3-基)甲氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺(化合物 6)的制备

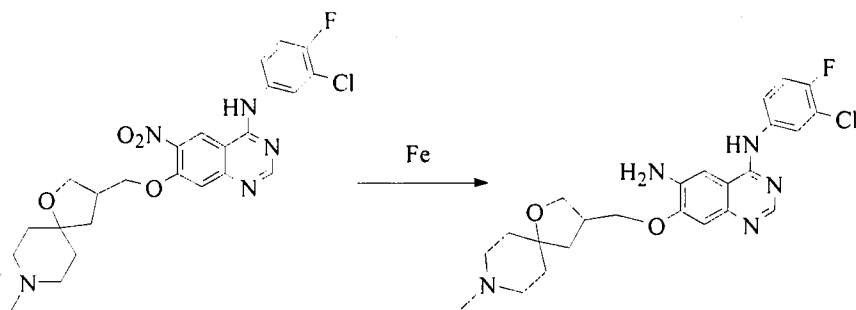


(1) N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-((8-甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-3-基)甲氧基)-6-硝基喹唑啉-4-胺的制备



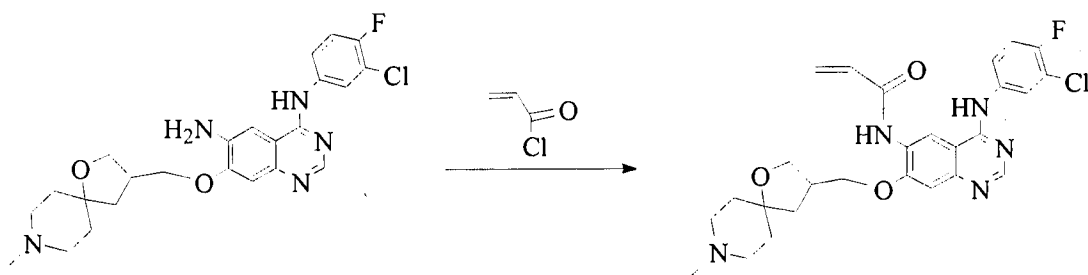
10 将(8-甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-3-基)甲醇(300 mg, 1.08 mmol)溶于 20 mL DMF 中, 于冰浴并在 N₂ 气氛下分批加入 60%的氢化钠(97 mg, 2.43 mmol), 移至室温搅拌 1h, 加入 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-氟-6-硝基喹唑啉-4-胺(362 mg, 1.08 mmol), 于 50℃搅拌过夜, 反应完毕后, 加入大量水, 过滤, 将滤饼真空干燥, 得 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-((8-
15 甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-3-基)甲氧基)-6-硝基喹唑啉-4-胺 516 mg, 产率 95%。

(2) N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-((8-甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-3-基)甲氧基)喹唑啉-4,6-二胺的制备



将 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-((8-甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-3-基)甲氧基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(516 mg, 1.03 mmol)溶于 60 mL 乙酸与乙醇混合溶剂($\text{CH}_3\text{COOH}/\text{EtOH}=1/3$)中, 加入 Fe 粉(346 mg, 6.18 mmol), 室温搅拌 12h, 反应结束后, 减压旋转蒸发除去 EtOH, 加入 30 mL 水, 将混合物用 1mol/L 的 NaOH 溶液调至碱性, 用 EA 萃取, 将有机相浓缩, 所得残余物经硅胶柱色谱分离(二氯甲烷/甲醇=10/1 洗脱), 得 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-((8-甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-3-基)甲氧基)喹唑啉-4,6-二胺 100 mg, 产率 21%。

10 (3) N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-((8-甲基-1-氧代-8-氮杂螺[4.5]癸烷-3-基)甲氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺的制备



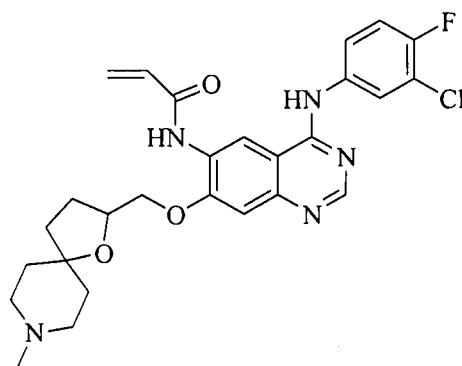
在反应瓶中将 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-((8-甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-3-基)甲氧基)喹唑啉-4,6-二胺(100 mg, 0.21 mmol)溶于 10 mL 二氯甲烷中, 降温至 0 °C, 加入三乙胺 42 mg(0.42 mmol)。取丙烯酰氯 17 mg(0.19 mmol)溶于 1 mL DCM, 将所得溶液缓慢加入反应瓶中, 于室温反应 30 min, 反应液用 10 mL 蒸馏水洗涤三次, 减压蒸馏除去二氯甲烷, 得黄色粉末状粗品, 该粗品经硅胶柱色谱分离(DCM/MeOH=15/1 洗脱), 得淡黄色粉末状固体 N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-((8-甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-3-基)甲氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺 15 mg, 产率 14%。

分子式: $C_{27}H_{29}ClFN_5O_3$

质谱(m/e): 526.2 (M+1), 263.6 (M/2)

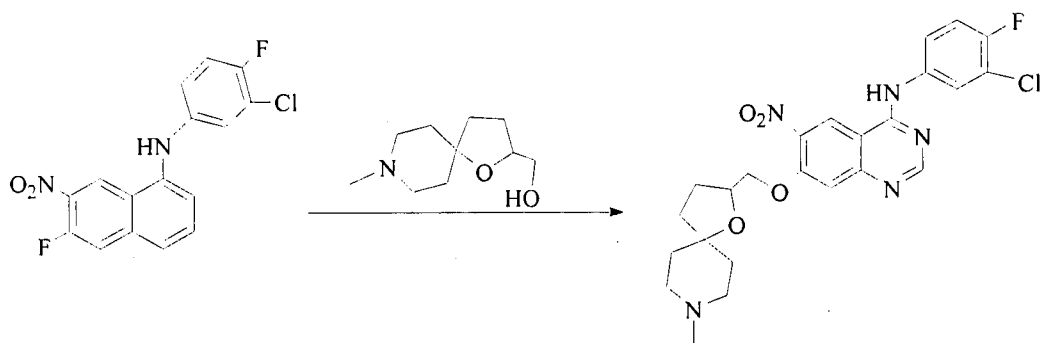
1H NMR:(400MHz, $CDCl_3$) δ 9.10(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.48(d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.38 (m, 1H), 5.86 (d, 1H), 4.18 (t, 2H), 4.08 (t, 1H), 3.87(t, 1H), 2.91 (s, H), 2.60 (m, 4H), 2.36 (m, 3H), 2.13(t, 1H), 1.80-2.11(m, 4H), 1.60(m, 1H)。

实施例 7 N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(8-甲基-1-氧杂-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-2-基甲氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺(化合物 7)的制备



10

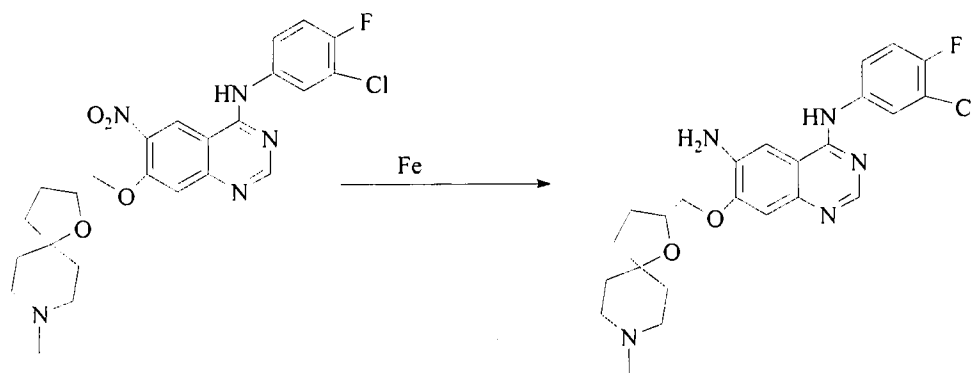
(1) N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-(8-甲基-1-氧杂-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-2-基甲氧基)-6-硝基喹唑啉-4-胺的制备



15 将 8-甲基-1-氧杂-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-2-基甲醇(280 mg, 1.5 mmol)溶于 20 mL DMF 中, 于冰浴并在 N_2 气氛下分批加入 60%的氢化钠(1.1 g, 27 mmol), 移至室温搅拌 1h, 加入 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-氟-6-硝基喹唑啉-4-胺(508 mg, 1.5 mmol), 于 $50^\circ C$ 搅拌过夜, 反应完毕后,

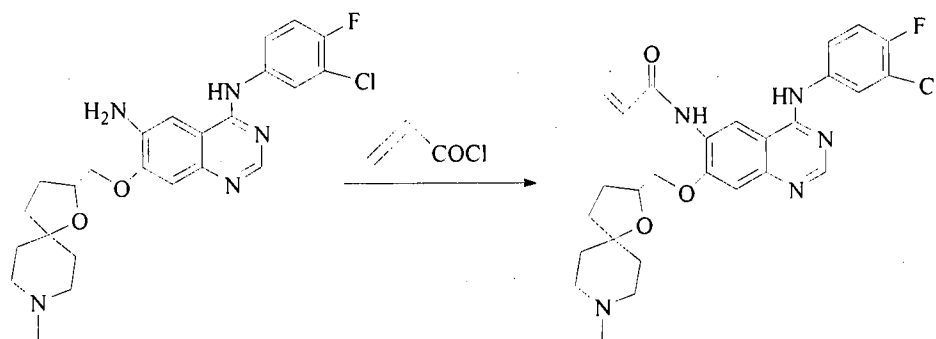
加入 50 mL 水, 用 EA 萃取, 将有机层减压旋转蒸发至干, 得 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-(8-甲基-1-氧杂-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-2-基甲氧基)-6-硝基喹唑啉-4-胺 380 mg, 产率 50%。

(2) N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-(8-甲基-1-氧杂-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-2-基甲氧基)喹唑啉-4,6-二胺的制备



将 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-(8-甲基-1-氧杂-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-2-基甲氧基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(380 mg, 0.76 mmol)溶于 8 mL 乙酸与乙醇混合溶剂($\text{CH}_3\text{COOH}/\text{EtOH}=1/3$)中, 加入 Fe 粉 (343mg, 6.12 mmol), 升温至 70℃搅拌 1h, 反应结束后, 减压旋转蒸发除去 EtOH, 加入 30 mL 水, 混合物用 1mol/L 的 NaOH 溶液调至碱性, 用 EA 萃取, 将有机相减压旋转蒸干, 所得残渣经硅胶柱色谱(二氯甲烷/甲醇=15/1 洗脱)提纯, 得 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-(8-甲基-1-氧杂-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-2-基甲氧基)喹唑啉-4,6-二胺 180 mg, 产率 50%。

(3) N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(8-甲基-1-氧杂-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-2-基甲氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺的制备



将 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-(8-甲基-1-氧杂-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-2-

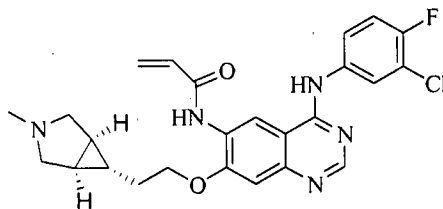
基甲氧基)喹唑啉-4,6-二胺(175 mg, 0.38 mmol)溶于 30 mL 二氯甲烷中, 加入 77 mg 三乙胺, 冰水浴下滴加丙烯酰氯(31 mg, 0.34 mmol), 室温搅拌 0.5 h, 反应完毕后, 加入 50 mL 水, 用 EA 萃取, 将有机层减压旋转蒸发至干, 所得残渣经硅胶柱色谱(二氯甲烷/甲醇=20/1 洗脱)提
5 纯, 得 N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(8-甲基-1-氧杂-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-2-基甲氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺 14 mg, 产率 8%。

分子式: $C_{27}H_{29}ClFN_5O_3$

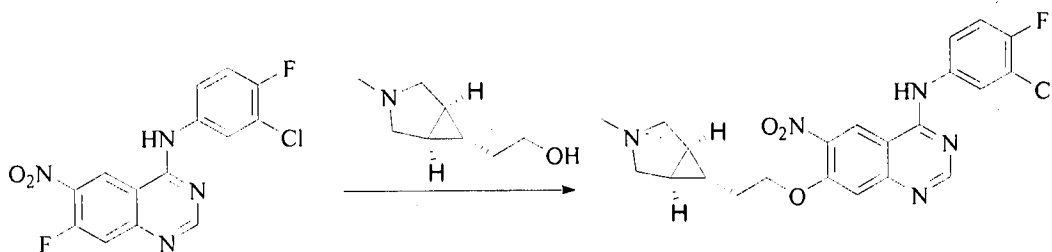
质谱(m/e): 526.2 (M+1), 263.7(M/2)

1H NMR; (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.92 (s, 1H), 8.55(s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.62
10 (d, 1H), 7.20(s, 1H), 7.13 (t, 1H), 6.47 (d, 2H), 5.86 (d, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.24 (d, 1H), 4.10 (t, 1H), 3.05 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 1.78-1.97 (m, 8H)。

实施例 8 N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(2-((1R,5S,6S)-3-甲基-3-氮杂双环
[3.1.0]己烷-6-基乙氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺(化合物 8)的
制备



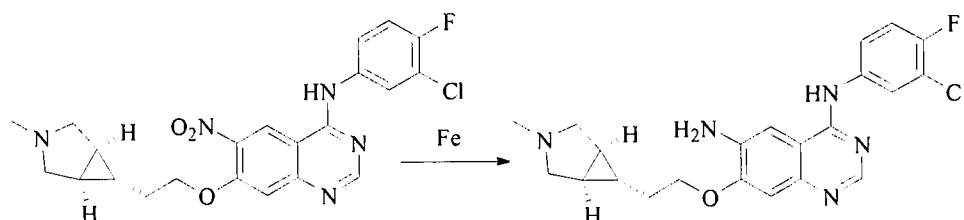
(1) N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-(2-((1R,5S,6S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己
烷-6-基乙氧基)-6-硝基喹唑啉-4-胺的制备



20 将 2-((1R,5S,6S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基乙醇(0.2 g, 1.4 mmol)溶于 10 mL DMF 中, 于冰浴并在 N_2 气氛下分批加入 60%的氢化钠(1.12 g, 2.8 mmol), 移至室温搅拌 30 min, 加入 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-氟-6-硝基喹唑啉-4-胺(470 mg, 1.4 mmol), 于 50℃搅拌过夜,

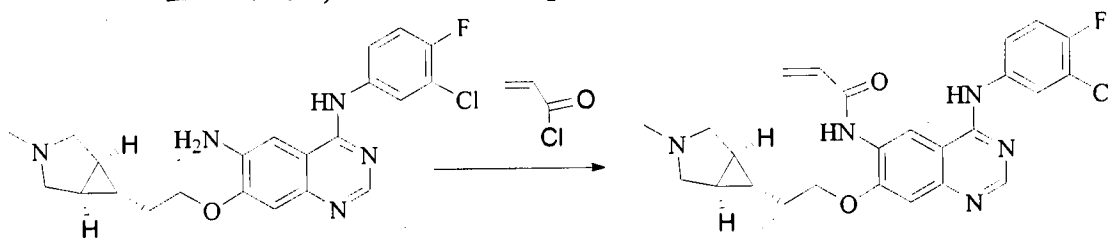
反应完毕后, 加入 50 mL 水, 用 EA 萃取, 将有机层减压旋转蒸发至干, 得 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-2-((1R,5S,6S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基乙氧基)-6-硝基喹唑啉-4-胺 500mg, 产率 78%。

(2) N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-2-((1R,5S,6S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基乙氧基)喹唑啉-4,6-二胺的制备



将 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-2-((1R,5S,6S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基乙氧基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(500 mg, 1.1 mmol)溶于 10 mL EtOH 和 3 mL CH₃COOH 的混合溶剂中, 加入 Fe 粉(343 mg, 6.12 mmol), 于室温搅拌反应 12h, 反应结束后, 减压旋转蒸发除去 EtOH, 加入 30 mL 水, 将混合物用 1mol/L 的 NaOH 溶液调至碱性, 用 EA 萃取, 将有机相减压旋转蒸发至干, 所得残余物经硅胶柱色谱(二氯甲烷/甲醇=10/1 洗脱)纯化, 得 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-2-((1R,5S,6S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基乙氧基)喹唑啉-4,6-二胺 200 mg, 产率 43%。

(3) N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-2-((1R, 5S, 6S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基乙氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺的制备



将 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-2-((1R,5S,6S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基乙氧基)喹唑啉-4,6-二胺(200 mg, 0.47 mmol)溶于 20 mL 二氯甲烷中、冰浴条件下加入 200 mg 三乙胺和丙烯酰氯(43 mg, 0.47 mmol), 于室温搅拌 30 min, 反应完毕后, 加入 50 mL 水, 用 EA 萃取, 将有机层减压旋转蒸发至干, 所得残渣经硅胶柱色谱提纯(二氯甲烷/甲醇=5/1 洗脱), 得 N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-2-((1R, 5S, 6S)-3-

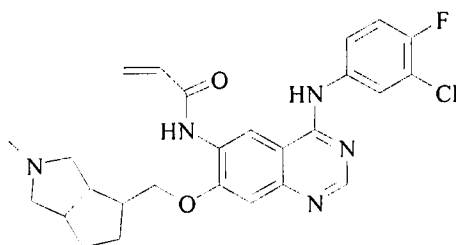
甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基乙氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酸酰胺 40 mg, 产率 18%。

分子式: $C_{25}H_{25}ClFN_5O_2$

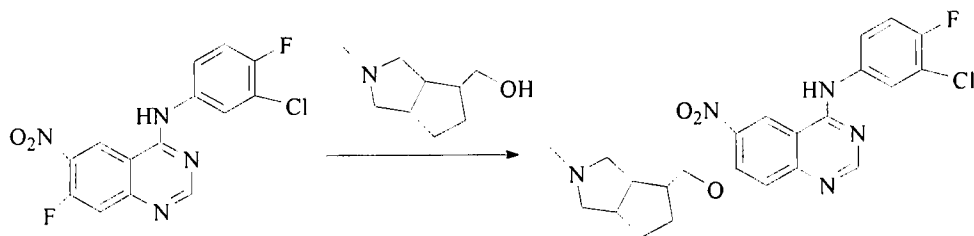
质谱(m/e): 482.2 (M+1), 241.6 (M/2)

- 5 1H NMR; (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.15(s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.49 (d, 1H), 5.86 (d, 1H), 4.38 (t, 2H), 3.78 (d, 2H), 3.10 (d, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.39 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.74 (m, 2H)。

10 实施例 9 N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-((2-甲基八氢环戊[c]吡咯-4-基)甲氧基)-6-硝基喹唑啉-6-基]-丙烯酸酰胺(化合物 9)的制备



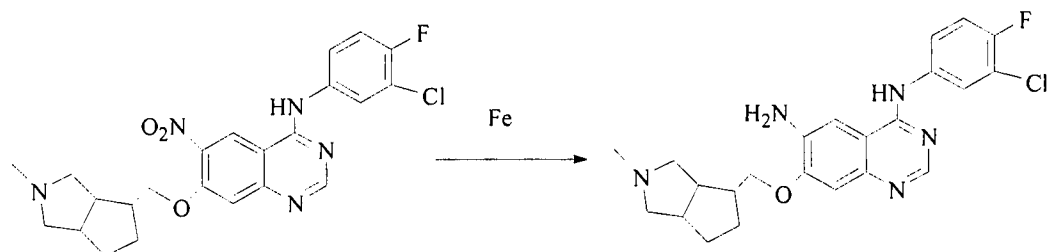
(1) N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-((2-甲基八氢环戊[c]吡咯-4-基)甲氧基)-6-硝基喹唑啉-4-胺的制备



- 15 将(2-甲基八氢环戊[c]吡咯-4-基)甲醇(380 mg, 2.45 mmol)溶于 20 mL DMF 中, 于冰浴并在 N_2 气氛下分批加入 60%的氢氧化钠(1.6 g, 40 mmol), 移至室温搅拌 1 h, 加入 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-氟-6-硝基喹唑啉-4-胺(1.08 g, 3.2 mmol), 于 50℃搅拌过夜, 反应完毕后, 加入 50 mL 水, 用 EA 萃取, 将有机层减压旋转蒸发至干, 得 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-((2-甲基八氢环戊[c]吡咯-4-基)甲氧基)-6-硝基喹唑啉-4-胺 318 mg, 产率 28%。

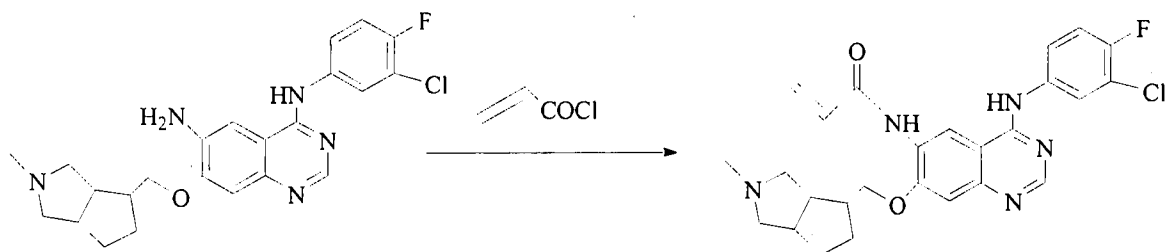
(2) N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-((2-甲基八氢环戊[c]吡咯-4-基)甲氧基)喹唑啉

喹啉-4,6-二胺



将 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-((2-甲基八氢环戊[c]吡咯-4-基)甲氧基)-6-硝基喹啉-4-胺(318 mg, 0.68 mmol)溶于 8 mL 乙酸与乙醇混合溶剂($\text{CH}_3\text{COOH}/\text{EtOH}=1/3$)中, 加入 Fe 粉(200 mg, 3.57 mmol), 升温至 70°C 搅拌 1.5 h, 反应结束后, 减压旋转蒸发除去 EtOH, 加入 30 mL 水, 将混合物用 1mol/L 的 NaOH 溶液调至碱性, 用 EA 萃取, 将有机相减压旋转蒸发至干后经硅胶柱色谱(二氯甲烷/甲醇=15/1 洗脱)纯化, 得 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-((2-甲基八氢环戊[c]吡咯-4-基)甲氧基)喹啉-4,6-二胺 90 mg, 产率 30%。

(3) N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-((2-甲基八氢环戊[c]吡咯-4-基)甲氧基)喹啉-6-基]-丙烯酰胺的制备



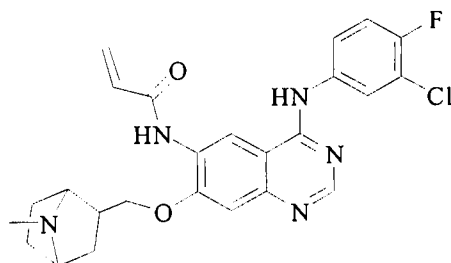
将 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-((2-甲基八氢环戊[c]吡咯-4-基)甲氧基)喹啉-4,6-二胺(80 mg, 0.18 mmol)溶于 30 mL 二氯甲烷, 加入 40 mg 三乙胺, 冰水浴下滴加丙烯酰氯(16 mg, 0.18 mmol), 于室温搅拌 0.5 h, 反应完毕后, 加入 50 mL 水, 用 EA 萃取, 将有机层减压旋转蒸发至干, 所得残渣经硅胶柱色谱(二氯甲烷/甲醇=20/1 洗脱)纯化, 得 N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-((2-甲基八氢环戊[c]吡咯-4-基)甲氧基)-丙烯酰胺 20 mg, 产率 22%。

分子式: $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{ClFN}_5\text{O}_2$

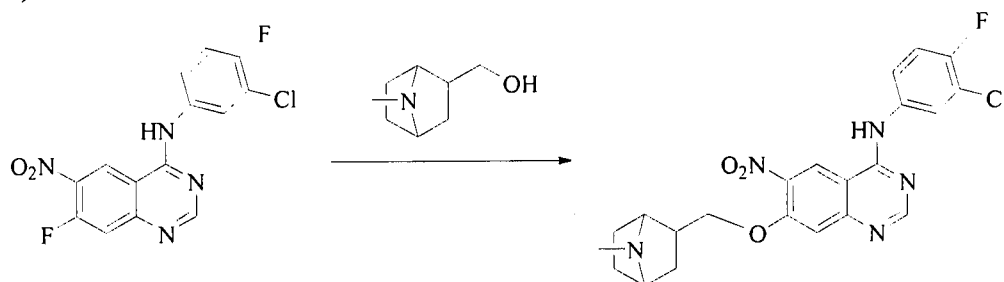
质谱(m/e): 496.3(M+1), 248.7 (M/2)

^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ 8.79 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.51 (d, 1H), 5.85 (d, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.41-3.95 (m, 2H), 3.38 (d, 1H), 3.03-3.12 (m, 4H), 2.82 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.22 (m, 3H)。

5 实施例 10 N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-((7-甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺(化合物 10)的制备



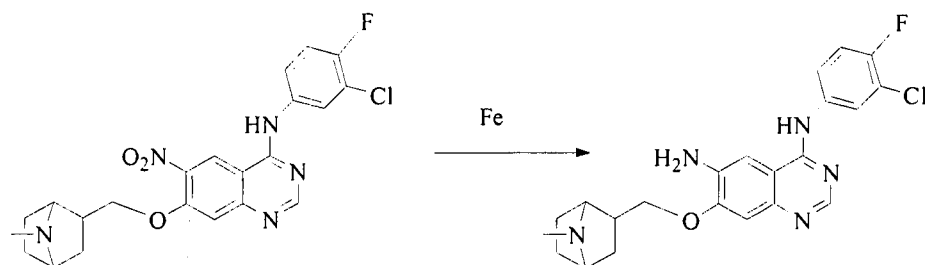
(1) N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-((7-甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)甲氧基)-6-硝基喹唑啉-4-胺的制备



10

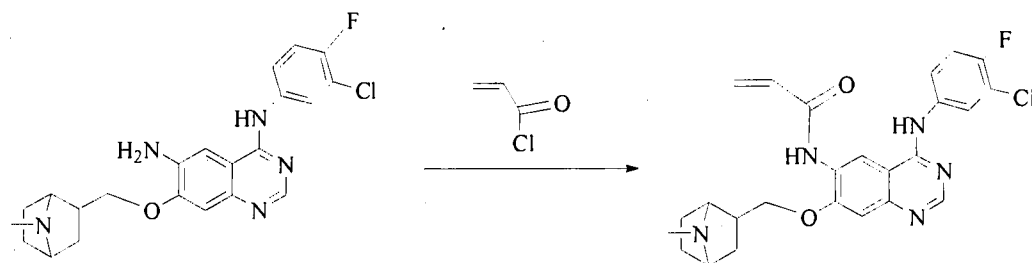
将(7-甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)甲醇(283 mg, 2.0 mmol)溶于 10 mL DMF 中, 于冰浴并在 N_2 气氛下分批加入 60% 的氢氧化钠(160 g, 4.0 mmol), 移至室温搅拌 1h, 加入 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-氟-6-硝基喹唑啉-4-胺(1.13 g, 3.0 mmol), 于 50°C 搅拌过夜, 反应完毕后, 加入 15 50 mL 水, 用 EA 萃取, 将有机层减压旋转蒸发至干, 所得残渣经硅胶柱色谱(二氯甲烷/甲醇=8/1 洗脱)纯化, 得 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-((7-甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)甲氧基)-6-硝基喹唑啉-4-胺 427mg, 产率 47%。

20 (2) N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-((7-甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4,6-二胺的制备



将 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-((7-甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)甲氧基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(427 mg, 0.93 mmol)溶于 28 mL 乙酸与乙醇混合溶剂($\text{CH}_3\text{COOH}/\text{EtOH}=1/3$)中, 加入 Fe 粉(312 mg, 5.58 mmol), 升温至 70°C 搅拌 1h, 反应结束后, 减压旋转蒸发除去 EtOH, 加入 30 mL 水, 将混合物用 1mol/L 的 NaOH 溶液调至碱性, 用 EA 萃取, 将有机相减压旋转蒸发至干, 得 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-((7-甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4,6-二胺 157mg, 产率 40%。

(3) N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-((7-甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺的制备



将 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-((7-甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4,6-二胺(157 mg, 0.37 mmol)溶于 10 mL 二氯甲烷中, 冰水浴下加入三乙胺(111 mg, 1.10 mmol)和丙烯酰氯(33 mg, 0.37 mmol), 于室温搅拌过夜, 反应完毕后, 加入 50 mL 水, 用 EA 萃取, 将有机层减压旋转蒸发至干, 所得残渣经硅胶柱色谱(二氯甲烷/甲醇=15/1 洗脱)纯化, 得 N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-((7-甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺 20 mg, 产率 11%。

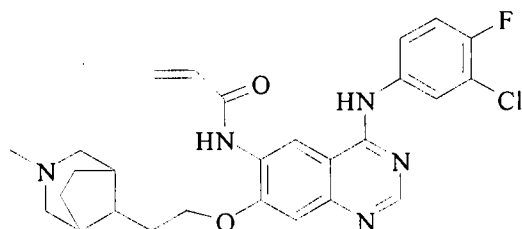
分子式: $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{ClFN}_5\text{O}_2$

质谱(m/e): 482.2 (M+1), 241.7(M/2)

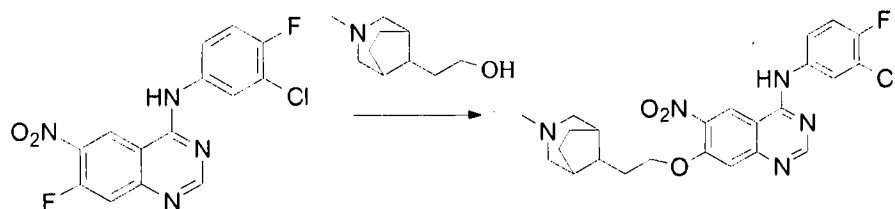
^1H NMR; (400MHz, CDCl_3) δ 9.08 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.24(s, 1H), 7.10 (t, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.38 (m,

1H), 5.88 (d, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.10 (t, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.44 (s, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.05 (m, 1H)。

5 实施例 11 N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(2-(3-甲基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)乙氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺(化合物 11)的制备

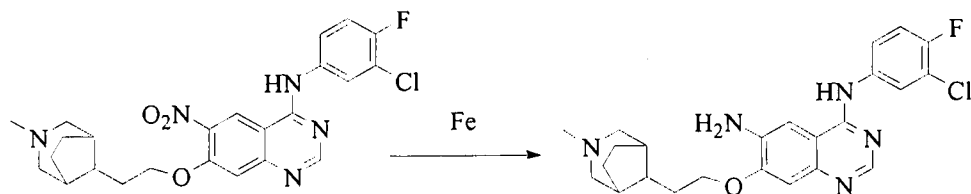


(1) N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-(2-(3-甲基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)乙氧基)-6-硝基喹唑啉-4-胺的制备



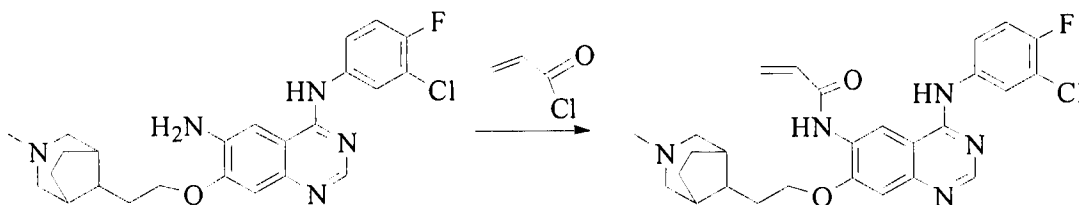
10 将 2-(3-甲基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)乙醇(338 mg, 2 mmol)溶于 20 mL DMF 中, 于冰浴并在 N₂ 气氛下分批加入 60% 的氢化钠(0.4 g, 10 mmol), 移至室温搅拌 1 h, 加入 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-氟-6-硝基喹唑啉-4-胺(1.12 g, 3.3 mmol), 于 50℃ 搅拌过夜, 反应完毕后, 加入 50 mL 水, 用 EA 萃取, 将有机层减压旋转蒸发至干, 得 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-(2-(3-甲基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)乙氧基)-6-硝基喹唑啉-4-胺 560mg, 产率 58%。

(2) N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-(2-(3-甲基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)乙氧基)喹唑啉-4,6-二胺的制备



20 将 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-(2-(3-甲基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)乙氧基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(560 mg, 1.15 mmol)溶于 20 mL 乙酸与乙醇

- 混合溶剂($\text{CH}_3\text{COOH}/\text{EtOH}=1/3$)中, 加入 Fe 粉(343 mg, 6.12 mmol), 升温至 70°C 搅拌 1 h, 反应结束后, 减压旋转蒸发除去 EtOH, 加入 30 mL 水, 将混合物用 1mol/L 的 NaOH 溶液调至碱性, 用 EA 萃取, 将有机相减压旋转蒸发至干, 得 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-(2-(3-甲基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)乙氧基)喹唑啉-4,6-二胺 360 mg, 产率 69%。
- (3) N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(2-(3-甲基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)乙氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺的制备



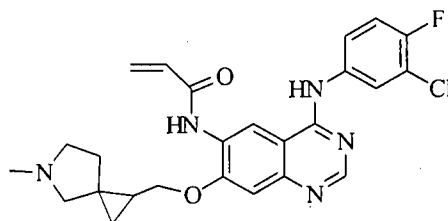
- 将 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-(2-(3-甲基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)乙氧基)喹唑啉-4,6-二胺(360 mg, 0.79 mmol)和 112 mg 三乙胺溶于 20 mL 二氯甲烷中, 滴加丙烯酰氯(71 mg, 0.79 mmol), 于室温搅拌 1h, 反应完毕后, 加入 50 mL 水, 用 EA 萃取, 减压旋转蒸发至干, 用乙醚洗涤残渣, 得 N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(2-(3-甲基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)乙氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺 34 mg, 产率 8%。

15 分子式: $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{ClFN}_5\text{O}_2$

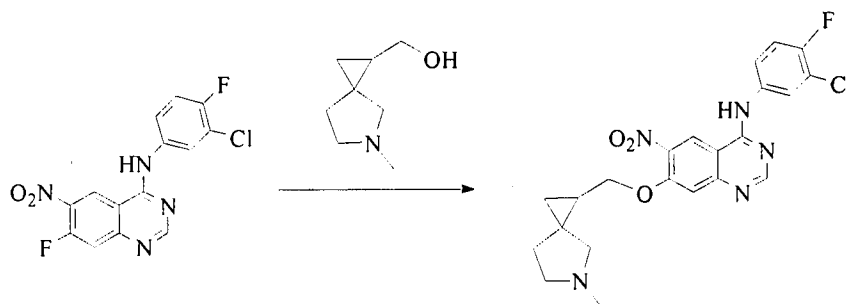
质谱(m/e): 510.3(M+1), 255.8 (M/2)

^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ 9.13 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.34 (m, 1H), 5.90 (d, 1H), 4.29 (m, 2H), 2.69 (t, 1H), 2.66 (d, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.27-2.35 (m, 11H)。

20 实施例 12 N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-((5-甲基-5-氮杂螺环[2.4]庚烷-1-基)甲氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺(化合物 12)的制备

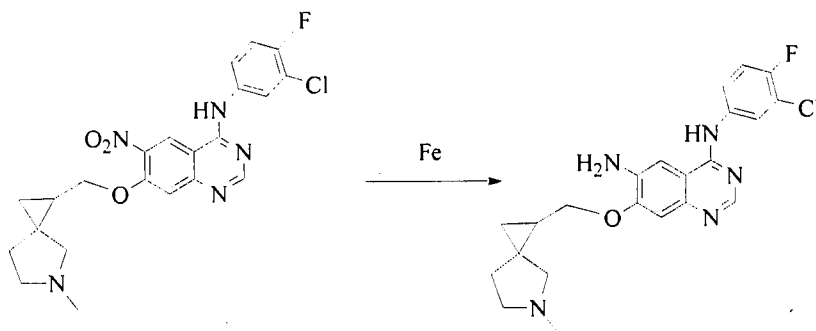


(1) N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-((5-甲基-5-氮杂螺环[2.4]庚烷-1-基)甲氧基)-6-硝基喹唑啉-4-胺的制备



将(5-甲基-5-氮杂螺环[2.4]庚烷-1-基)甲醇(370 mg, 2.62 mmol)溶于 20 mL DMF 中, 于冰浴并在 N_2 气氛下分批加入 60% 的氢化钠(157 mg, 3.93 mmol), 移至室温搅拌 1 h, 加入 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-氟-6-硝基喹唑啉-4-胺(588 mg, 1.75 mmol), 于室温搅拌过夜, 反应完毕后, 加入 20 mL 水, 过滤, 将滤饼真空干燥, 得 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-((5-甲基-5-氮杂螺环[2.4]庚烷-1-基)甲氧基)-6-硝基喹唑啉-4-胺 690 mg, 产率 86%。

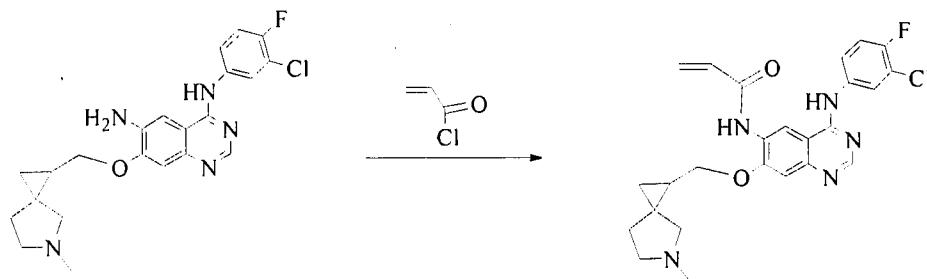
(2) N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-((5-甲基-5-氮杂螺环[2.4]庚烷-1-基)甲氧基)喹唑啉-4,6-二胺的制备



将 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-((5-甲基-5-氮杂螺环[2.4]庚烷-1-基)甲氧基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(69 mg, 1.51 mmol)溶于 60 mL 乙酸与乙醇混合溶剂($CH_3COOH/EtOH=1/3$)中, 加入 Fe 粉(507 mg, 9.06 mmol), 升温至 $30^\circ C$ 搅拌 12 h, 反应结束后, 减压旋转蒸发除去 EtOH, 加入 30 mL 水, 将混合物用 1 mol/L 的 NaOH 溶液调至碱性, 用 EA 萃取, 将有机相减压旋转蒸发至干, 所得残渣经硅胶柱色谱分离(二氯甲烷/甲醇 = 10/1 洗脱), 得 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-((5-甲基-5-氮杂螺环[2.4]庚烷

-1-基)甲氧基)喹唑啉-4,6-二胺 100 mg, 产率 15%。

(3) N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-((5-甲基-5-氮杂螺环[2.4]庚烷-1-基)甲氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺的制备



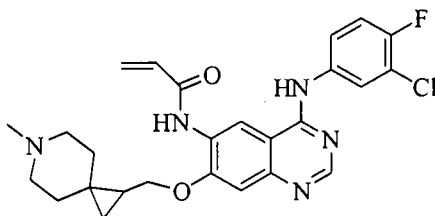
5 将 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-((5-甲基-5-氮杂螺环[2.4]庚烷-1-基)甲氧基)喹唑啉-4,6-二胺(100 mg, 0.23 mmol)溶于 10 mL DCM 中, 加入三乙胺(46 mg, 0.46 mmol), 冰水浴下滴加丙烯酰氯(19 mg, 0.21 mmol), 于室温搅拌 30 min, 反应完毕后, 加入 50 mL 水, 用 EA 萃取, 减压旋转蒸发至干, 所得残渣经硅胶柱色谱分离(二氯甲烷/甲醇=15/1 洗脱), 得 N-[4-(3-氯-4-氟苯基))-7-((5-甲基-5-氮杂螺环[2.4]庚烷-1-基)甲氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺 14mg, 产率 14%。

分子式: $C_{25}H_{25}ClFN_5O_2$

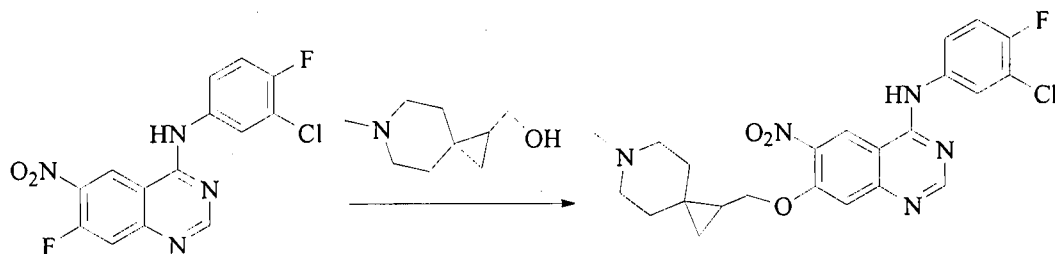
质谱(m/e): 482.3 (M+1), 241.6 (M/2)

1H NMR: (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.35 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 6.95(m, 2H), 6.52 (m, 2H), 5.83 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 0.68-3.23 (m, 12H)。

实施例 13 N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-((6-甲基-6-氮杂螺环[2.5]辛烷-1-基)甲氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺(化合物 13)的制备

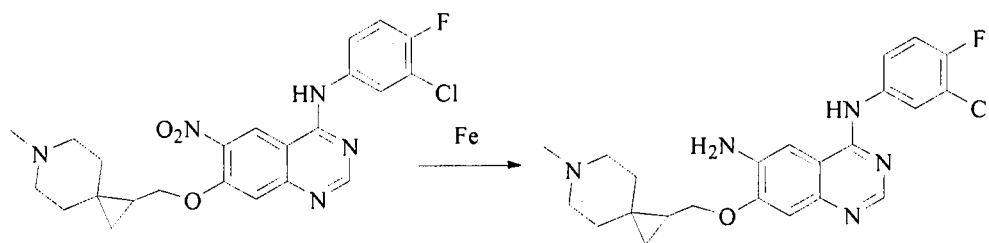


20 (1) N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-((6-甲基-6-氮杂螺环[2.5]辛烷-1-基)甲氧基)-6-硝基喹唑啉-4-胺的制备



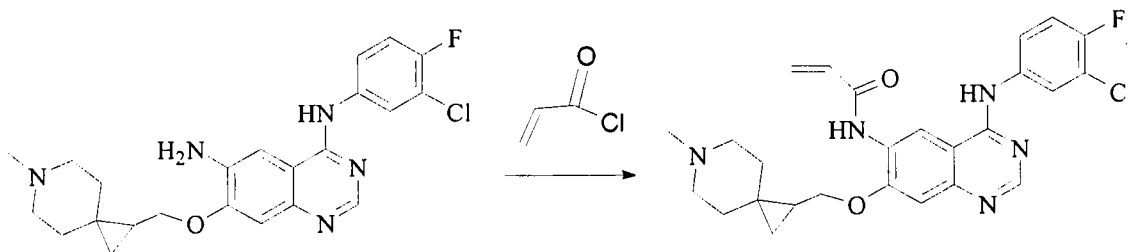
将(6-甲基-6-氮杂螺环[2.5]辛烷-1-基)甲醇(400 mg, 2.58 mmol)溶于 20 mL DMF 中, 于冰浴并在 N_2 气氛下分批加入 60% 的氢氧化钠(230 mg, 3.87 mmol), 移至室温搅拌 1h, 加入 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-氟-6-硝基喹唑啉-4-胺(954 mg, 2.83 mmol), 于室温搅拌过夜, 反应完毕后, 加入 20 mL 水, 过滤, 将滤饼真空干燥, 得 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-((6-甲基-6-氮杂螺环[2.5]辛烷-1-基)甲氧基)-6-硝基喹唑啉-4-胺 300 mg, 产率 25%。

(2) N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-((6-甲基-6-氮杂螺环[2.5]辛烷-1-基)甲氧基)喹唑啉-4,6-二胺的制备



将 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-((6-甲基-6-氮杂螺环[2.5]辛烷-1-基)甲氧基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(300 mg, 0.64 mmol)溶于 60 mL 乙酸与乙醇混合溶剂($CH_3COOH/EtOH=1/3$)中, 加入 Fe 粉(177 mg, 3.18 mmol), 升温至 $30^\circ C$ 搅拌 12 h, 反应结束后, 减压旋转蒸发除去 EtOH, 加入 30 mL 水, 将混合物用 1mol/L 的 NaOH 溶液调至碱性, 用 EA 萃取, 将有机相减压旋转蒸发至干, 得 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-((6-甲基-6-氮杂螺环[2.5]辛烷-1-基)甲氧基)喹唑啉-4,6-二胺 200 mg, 产率 71%。

(3) N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-((6-甲基-6-氮杂螺环[2.5]辛烷-1-基)甲氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺的制备



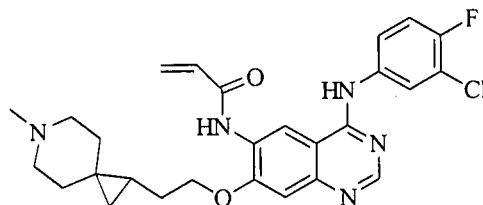
将 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-((6-甲基-6-氮杂螺环[2.5]辛烷-1-基)甲氧基)喹唑啉-4,6-二胺(200 mg, 0.45 mmol)溶于 10 mL DCM 中, 加入三乙胺(46 mg, 0.46 mmol), 冰水浴下滴加丙烯酰氯(39 mg, 0.43 mmol), 于室温搅拌 30 min, 反应完毕后, 加入 50 mL 水, 用 EA 萃取, 将有机层减压旋转蒸发至干, 所得残渣经硅胶柱色谱分离(二氯甲烷/甲醇=15/1 洗脱), 得 N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-((6-甲基-6-氮杂螺环[2.5]辛烷-1-基)甲氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺 25mg, 产率 12%。

分子式: $C_{26}H_{27}ClFN_5O_2$

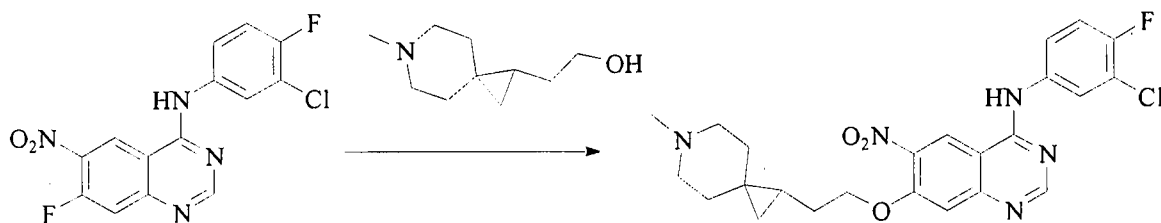
10 质谱(m/e): 496.2 (M+1), 248.6 (M/2)

1H NMR: (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.13 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.17 (t, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.42 (m, 1H), 5.90 (d, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.07 (t, 1H), 2.69 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.04 (s, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.30 (m, 2H).

15 实施例 14 N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(2-(6-甲基-6-氮杂螺环[2.5]辛烷-1-基)乙氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺(化合物 14)的制备

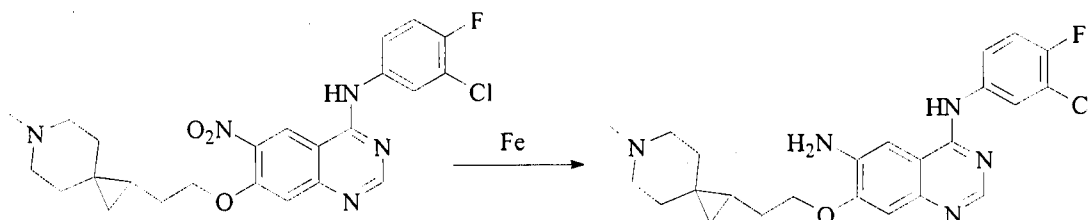


(1) N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-(2-(6-甲基-6-氮杂螺环[2.5]辛烷-1-基)乙氧基)-6-硝基喹唑啉-4-胺的制备



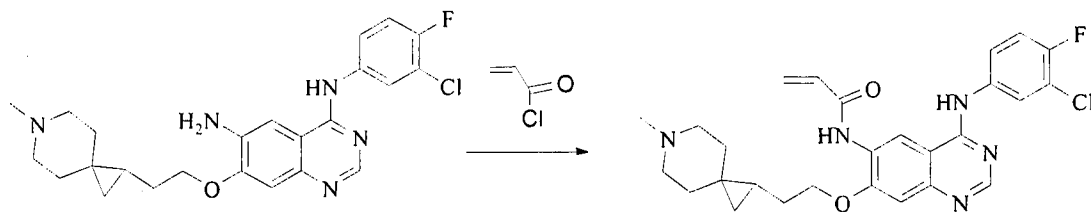
将 2-(6-甲基-6-氮杂螺环[2,5]辛烷-1-基)乙醇(9 g, 53 mmol)溶于 200 mL DMF 中, 于冰浴并在 N_2 气氛下分批加入 60% 的氢氧化钠(10g, 0.25 mol), 移至室温搅拌 1 h, 加入 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-氟-6-硝基喹唑啉-4-胺(18 g, 53 mmol), 于室温搅拌过夜, 反应完毕后, 加入 20 mL 水, 过滤, 滤饼经硅胶柱色谱分离(二氯甲烷/甲醇=20/1 洗脱), 得 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-(2-(6-甲基-6-氮杂螺环[2.5]辛烷-1-基)乙氧基)-6-硝基喹唑啉-4-胺 17.0 g, 产率 66%。

(2) N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-(2-(6-甲基-6-氮杂螺环[2.5]辛烷-1-基)乙氧基)喹唑啉-4,6-二胺的制备



将 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-(2-(6-甲基-6-氮杂螺环[2.5]辛烷-1-基)乙氧基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(17g, 35 mmol)溶于 300 mL 乙酸与乙醇混合溶剂($CH_3COOH/EtOH=1/3$)中, 加入 Fe 粉(13.6g, 243 mmol), 室温搅拌 12 h, 反应结束后, 减压旋转蒸发除去 EtOH, 加入 30 ml 水, 将混合物用 1mol/L 的 NaOH 溶液调至碱性, 用 EA 萃取, 将有机相减压旋转蒸发至干, 所得残渣经硅胶柱色谱分离(二氯甲烷/甲醇=20/1 洗脱), 得 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-(2-(6-甲基-6-氮杂螺环[2.5]辛烷-1-基)乙氧基)喹唑啉-4,6-二胺 8.2g, 产率 51%。

(3) N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(2-(6-甲基-6-氮杂螺环[2.5]辛烷-1-基)乙氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺的制备



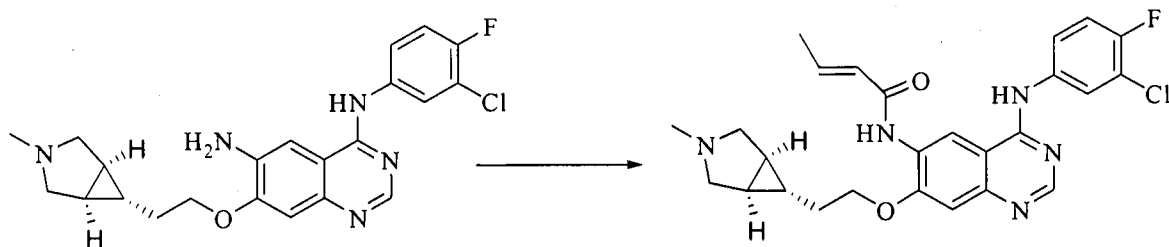
将 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-(2-(6-甲基-6-氮杂螺环[2.5]辛烷-1-基)乙氧基)喹唑啉-4,6-二胺(300 mg, 6.6 mmol)溶于 50 mL DCM 中, 加入三乙胺(2.0 g, 145 mmol), 冰水浴下滴加丙烯酰氯(600 mg, 6.7 mmol), 于室温搅拌 30 min, 反应完毕后, 加入 50 mL 水, 用 EA 萃取, 将有机层减压旋转蒸发至干, 所得残渣经硅胶柱色谱分离(二氯甲烷/甲醇=30/1 洗脱), 得 N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(2-(6-甲基-6-氮杂螺环[2.5]辛烷-1-基)乙氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺 0.5g, 产率 15%。

分子式: $C_{27}H_{29}ClFN_5O_2$

10 质谱(m/e): 510.2 (M+1), 255.9 (M/2)

1H NMR: (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.14 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.53(m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.41 (m, 1H), 5.90 (d, 1H), 4.34 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.80(m, 2H), 2.38 (s, 3H), 0.62-2.19 (m, 9H)。

15 实施例 15 (E)-N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(2-((1R,5S,6S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)乙氧基)喹唑啉-6-基]-2-丁烯酰胺(化合物 15)的制备



按照实施例 8 步骤 (1) 和 (2) 制备得到 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-(2-((1R,5S,6S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)乙氧基)喹唑啉-4,6-二胺。

将反式-2-丁烯酸(0.12 g, 1.2 mmol)溶于 5 mL DMF, 然后加入 HATU (0.05 g, 1.32 mmol)、0.5 mL 三乙胺和 N-(4-(3-氯-4-氟苯

基)))-7-(2-((1R,5S,6S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)乙氧基)喹唑啉-4,6-二胺(500 mg, 1.2 mmol), 于室温搅拌 12h, 反应完毕后, 加入 50 mL 水, 用二氯甲烷萃取, 将有机层减压旋转蒸发至干, 所得残渣经硅胶柱色谱分离(二氯甲烷/甲醇=10/1-5/1 洗脱), 得(E)-N-[4-(3-氯-4-氟

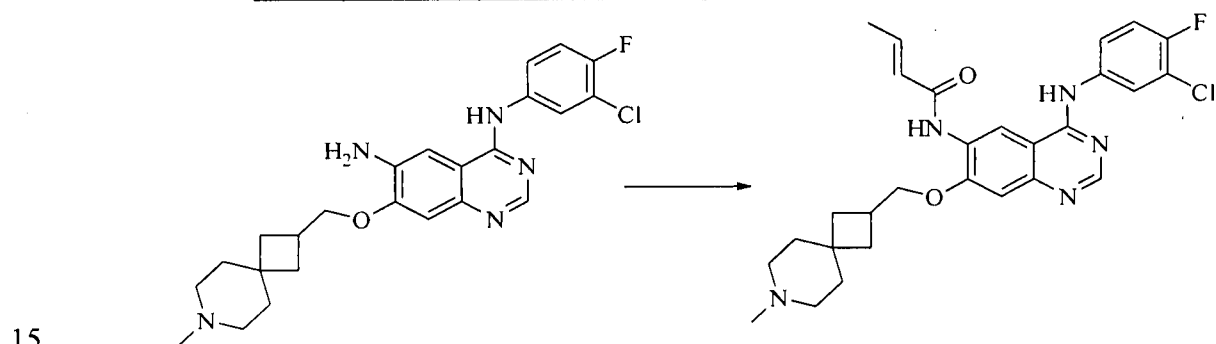
5 苯胺基)-7-(2-((1R,5S,6S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)乙氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺 30mg, 产率 5%。

分子式: $C_{26}H_{27}ClFN_5O_2$

质谱(m/e): 496.2 (M+1), 248.6(M/2)

1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.45 (br s, 1H), 9.40 (br s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.29 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.47 (d, 1H), 4.26 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.34 (m, 3H), 2.76 (s, 3H), 1.74-1.91 (m, 6H), 1.23 (m, 1H)。

实施例 16 (E)-N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-((7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基]-2-丁烯酰胺(化合物 16)的制备



按照实施例 18 步骤 (1) 和 (2) 制备得到 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-((7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4,6-二胺。

将反式-2-丁烯酸(98 mg, 1.1 mmol)溶于 10mL DMF, 然后加入 HATU (563 g, 1.32 mmol)、DIEA(441 mg, 3.4 mmol)和 N-(4-(3-氯-4-氟苯基)-7-((7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基))甲氧基)喹唑啉-4,6-二胺(400 mg, 0.88 mmol), 于室温搅拌 12h, 反应完毕后, 加入 50 mL 水, 用二氯甲烷萃取, 将有机层减压旋转蒸发至干, 所得残渣经硅胶柱色谱分离(二氯甲烷/甲醇=10/1-5/1 洗脱), 得(E)-N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-((7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基))甲氧基)喹唑啉-6-基]-2-丁烯

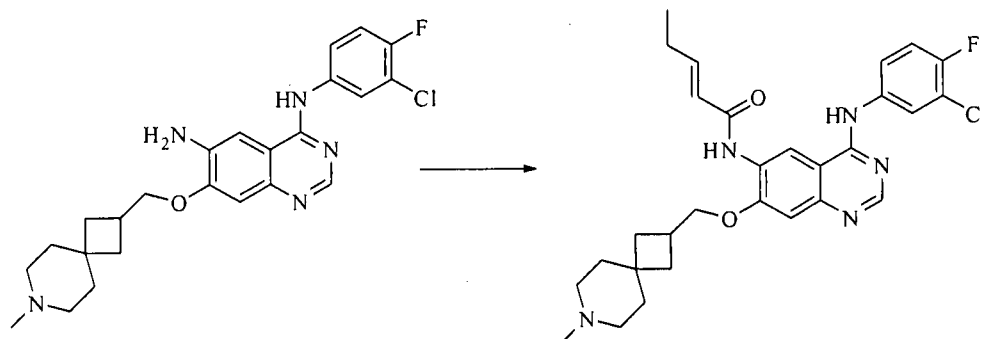
酰胺 30mg, 产率 7%。

分子式: $C_{28}H_{31}ClFN_5O_2$ 分子量: 524

质谱(m/e): 524.2 (M+1), 262.6(M/2)

1H NMR: (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.23(s, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.06 (m, 1H), 5.99 (d, 1H), 4.17 (d, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.27 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.97 (d, 3H), 1.62-1.82 (m, 6H)。

实施例 17 (E)-N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-((7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基]-2-戊烯酰胺(化合物 17)及其盐酸盐的制备



(1) N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-((7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4,6-二胺的制备

按照实施例 18 步骤 (1) 和 (2) 制备得到 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-((7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4,6-二胺。

(2) (E)-N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-((7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基]-2-戊烯酰胺的制备

将反式-2-戊烯酸(86 mg, 0.86 mmol)溶于 10 mL DMF, 然后加入 HATU (425 mg, 1.12 mmol)、DIEA(333 mg, 2.6 mmol)和 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-((7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉 4,6-二胺 (300 mg, 0.66 mmol), 于室温搅拌 12h, 反应完毕后, 加入 50 mL 水, 用二氯甲烷萃取, 将有机层减压旋转蒸发至干, 所得残渣经硅胶柱色谱分离(二氯甲烷/甲醇=10/1-5/1 洗脱), 得(E)-N-[4-(3-氯-4-氟苯胺

基)-7-((7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基]-2-戊烯酰胺 30 mg, 产率 8%。

(3) (E)-N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-((7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基]-2-戊烯酰胺 (化合物 17) 盐酸盐的制备

- 5 将(E)-N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-((7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基]-2-戊烯酰胺(58mg, 0.11mmol)溶于 10 mL 甲醇中, 室温下滴加 HCl, 搅拌下反应 2h 后, 将溶剂蒸干, 得黄色固体 (E)-N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-((7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基]-2-戊烯酰胺盐酸盐 61mg, 产率 100%。

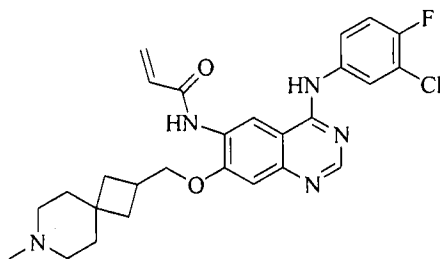
10

分子式: $C_{29}H_{34}Cl_2FN_5O_2$

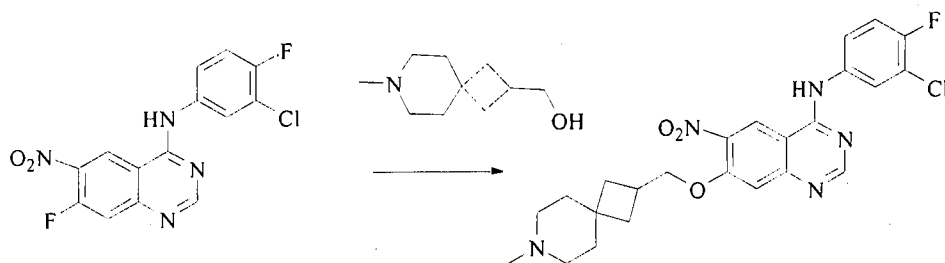
质谱(m/e): 538.1 (M+1), 269.6(M/2)

- 1H NMR:(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.0 (br s, 1H), 9.41(s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.65(d, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.67 (m, 2H), 4.24 (d, 2H), 3.28 (d, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.63-1.98 (m, 14H).

15 实施例 18 N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-((7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺(化合物 18)的制备

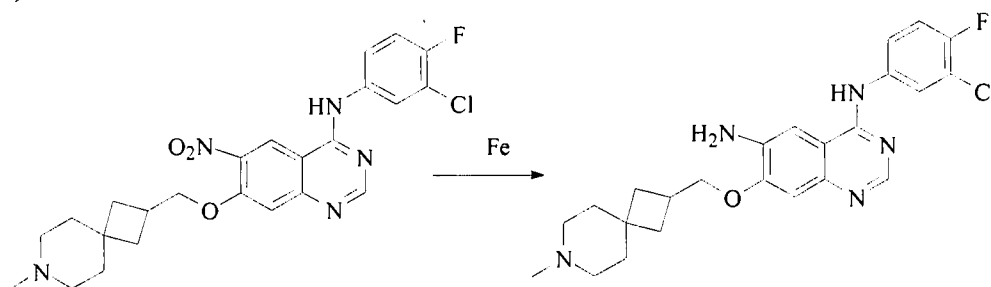


- 20 (1) N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-((7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)-6-硝基喹唑啉-4-胺的制备



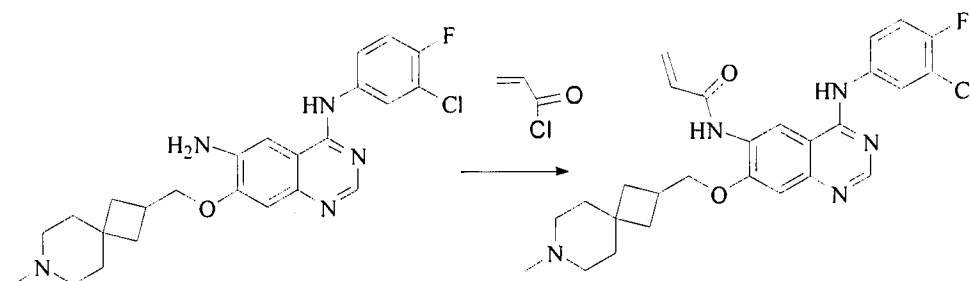
将(7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)甲醇(9 g, 53 mmol)溶于 20 mL DMF 中, 于冰浴并在 N_2 气氛下分批加入 60% 的氢化钠(10 g, 0.25 mol), 移至室温搅拌 1h, 加入 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-氟-6-硝基喹唑啉-4-胺(18 g, 53 mmol), 于室温搅拌过夜, 反应完毕后, 加入 20 mL 水, 过滤, 将滤饼真空干燥, 得 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-((7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)-6-硝基喹唑啉-4-胺 17 g, 产率 66%。

(2) N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-((7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4,6-二胺的制备



将 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-((7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(17 g, 35 mmol)溶于 60 mL 乙酸与乙醇混合溶剂($CH_3COOH/EtOH=1/3$)中, 加入 Fe 粉(13.6 g, 243 mmol), 于室温下搅拌 12 h, 反应结束后, 减压旋转蒸发除去 EtOH, 加入 30 mL 水, 将混合物用 1mol/L 的 NaOH 溶液调至碱性, 用 EA 萃取, 将有机相减压旋转蒸发至干, 所得残渣经硅胶柱色谱分离(二氯甲烷/甲醇=10/1 洗脱)纯化, 得 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-((7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4,6-二胺 10 g, 产率 63%。

(3) N-[4-(3-氯-4-氟苯基)-7-((7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺的制备



将 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-((7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4,6-二胺(3 g, 6.6 mmol)溶于 10 mL DCM 中, 加入三乙胺

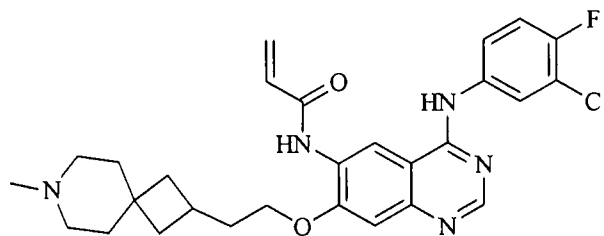
(2 g, 19.8 mmol), 冰水浴下滴加丙烯酰氯(600 mg, 6.6 mmol), 于室温搅拌 30 min, 反应完毕后, 加入 50 mL 水, 用 EA 萃取, 减压旋转蒸发至干, 所得残渣经硅胶柱色谱分离(二氯甲烷/甲醇=15/1 洗脱), 得 N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-((7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺 1.26g, 产率 37%。

分子式: $C_{27}H_{29}ClFN_5O_2$

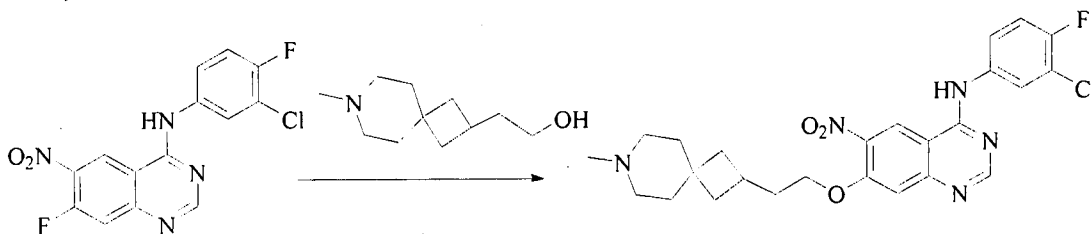
质谱(m/e): 510.2 (M+1), 255.8 (M/2)

1H NMR: (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.12 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.17 (t, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.34 (m, 1H), 5.88 (d, 1H), 4.21 (d, 2H), 2.86 (m, 1H), 2.21-2.50 (m, 7H), 2.07 (t, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.63-1.71 (m, 4H)。

实施例 19 N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(2-(7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)乙氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺(化合物 19)及其盐酸盐的制备



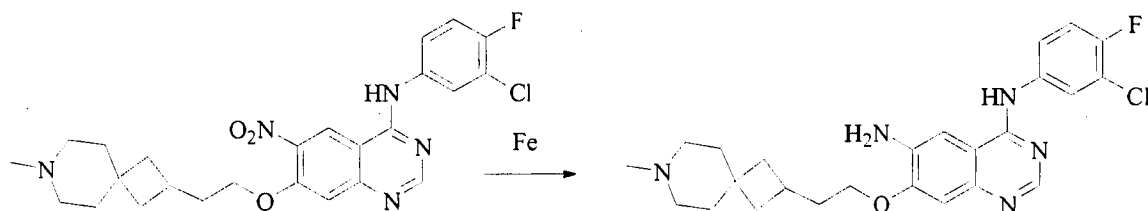
(1) N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-(2-(7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)乙氧基)-6-硝基喹唑啉-4-胺的制备



将 2-(7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)乙醇(2.7 g, 14.8 mmol)溶于 20 mL DMF 中, 于冰浴并在 N_2 气氛下分批加入 60% 的氢化钠(1.78 g, 44.5 mmol), 移至室温搅拌 1 h, 加入 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-氟-6-硝基喹唑啉-4-胺(4.95 g, 14.7 mmol), 于室温搅拌过夜, 反应完毕后, 加

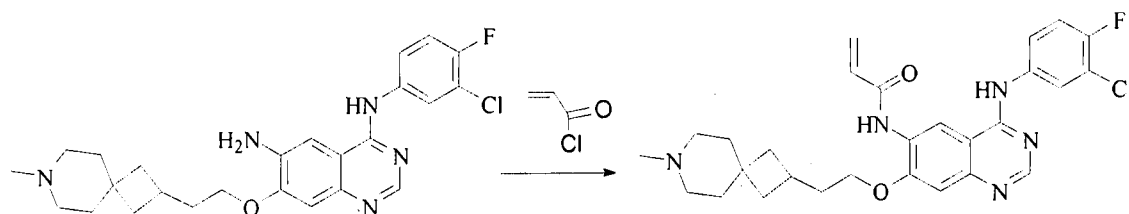
入 20 mL 水, 过滤, 将滤饼真空干燥, 得 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-(2-(7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)乙氧基)-6-硝基喹唑啉-4-胺 5.0 g, 产率 68%。

(2) N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-(2-(7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)乙氧基)喹唑啉-4,6-二胺的制备



将 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-(2-(7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)乙氧基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(5 g, 10 mmol)溶于 250 mL 乙酸与乙醇混合溶剂($\text{CH}_3\text{COOH}/\text{EtOH}=1/3$)中, 加入 Fe 粉(1.96 g, 35 mmol), 升温至 30℃ 搅拌 12 h, 反应结束后, 减压旋转蒸发除去 EtOH, 加入 30 mL 水, 将混合物用 1mol/L 的 NaOH 溶液调至碱性, 用 EA 萃取, 将有机相减压旋转蒸发至干, 所得残渣经硅胶柱色谱分离(二氯甲烷/甲醇=10/1 洗脱), 得 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-(2-(7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)乙氧基)喹唑啉-4,6-二胺 2.5 g, 产率 53%。

(3) N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(2-(7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)乙氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺的制备



将 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-(2-(7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)乙氧基)喹唑啉-4,6-二胺(300 mg, 0.64 mmol)溶于 10 mL DCM 中, 加入三乙胺(194 mg, 1.92 mmol), 冰水浴下滴加丙烯酰氯(60 mg, 0.67 mmol), 于室温搅拌 30 min, 反应完毕后, 加入 50 mL 水, 用 EA 萃取, 将有机层减压旋转蒸发至干, 所得残渣经硅胶柱色谱分离(二氯甲烷/甲醇=15/1 洗脱), 得 N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(2-(7-甲基-7-氮杂螺环

[3.5]壬烷-2-基)乙氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺 100 mg, 产率 30%。

(4) N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(2-(7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)乙氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺(化合物 19)盐酸盐的制备

将N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(2-(7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)

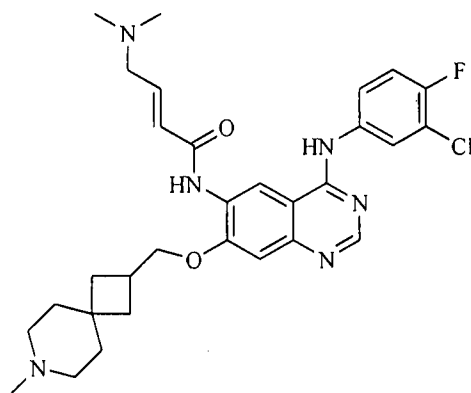
- 5 乙氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺(100mg, 0.19mmol)溶于 10 mL 甲醇中, 冰水浴下通入 HCl 气体, 搅拌下反应 30min 后, 将溶剂蒸干, 得白色固体 N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(2-(7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)乙氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺盐酸盐 105mg, 产率 97%。

分子式: $C_{28}H_{32}Cl_2FN_5O_2$

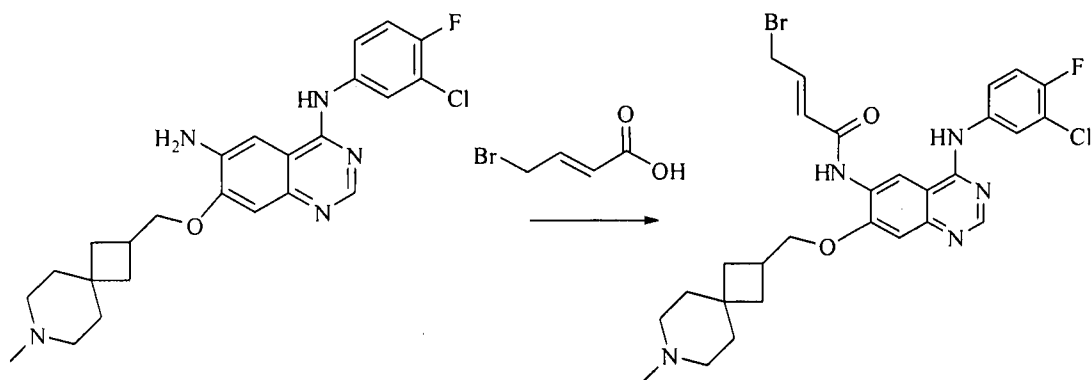
- 10 质谱(m/e): 524.0 (M+1), 262.5 (M/2)

1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.72 (br s, 1H), 9.77 (br s, 1H), 9.73 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.52(d, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.30 (d, 1H), 5.83 (m, 1H), 4.18 (t, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.52-2.08 (m, 13H).

- 15 实施例 20 (E)-N-(4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-((7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基)-4-二甲胺基-2-丁烯酰胺(化合物 20)的制备



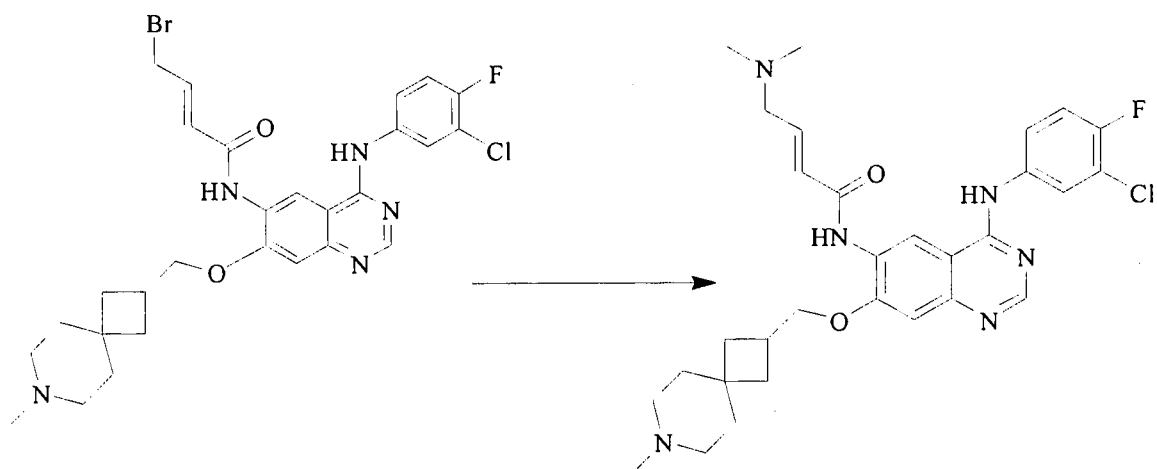
- (1) (E)-N-(4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-((7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基)-4-溴-2-丁烯酰胺的制备
- 20



按照实施例 18 步骤 (1) 和 (2) 制备得到 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-((7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4,6-二胺。

氮气下, 将 4-溴巴豆酸(900 mg, 5.5 mmol)溶于 10 mL THF 中, 冰浴下加入 DCC(1130 mg, 5.5 mmol), 搅拌 0.5 h, 然后加入 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-((7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4,6-二胺 (500 mg, 1.1 mmol)的 DMF(10 mL)溶液, 搅拌 40 min 后, 得到(E)-N-(4-(3-氯-4-氟苯胺基))-7-((7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基)-4-溴-2-丁烯酰胺粗产物, 该粗产物不经提纯直接用于下一步。

(2) (E)-N-(4-(3-氯-4-氟苯胺基))-7-((7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基)-4-二甲胺基-2-丁烯酰胺的制备



向上一部产物(E)-N-(4-(3-氯-4-氟苯胺基))-7-((7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基)-4-溴-2-丁烯酰胺中, 依次加入二甲胺盐酸盐(1.25 g, 15.3 mmol)和 DIEA(2.68 mL, 15.4 mmol), 冰浴下继续搅拌 2 h, 移至室温搅拌过夜。向反应液中加饱和碳酸氢钠溶液, 用

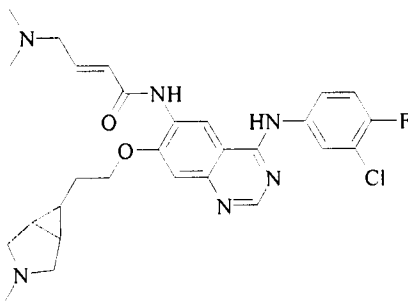
乙酸乙酯萃取，将有机层用无水硫酸钠干燥，浓缩，然后将浓缩物用反相制备柱（C₁₈, ODS-AQ 40-60um，流动相为甲醇/水 = 50/50）分离，得到(E)-N-(4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-((7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基)-4-二甲胺基-2-丁烯酰胺 120 mg，产率 19.2%。

5 分子式: C₃₀H₃₆ClFN₆O₂

质谱(m/e): 567 (M+1)

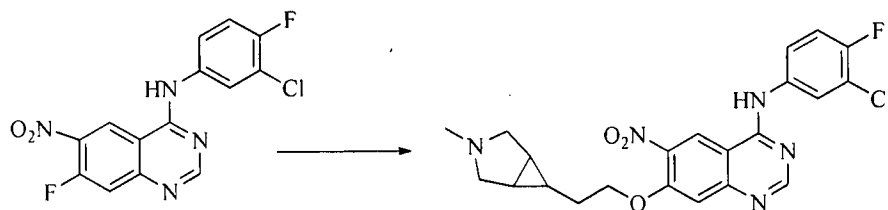
¹HNMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.79 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.13-8.17(m, 1H), 7.79-7.83(m, 1H), 7.39-7.46 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.51 (d, 1H), 4.17 (d, 2H), 3.08 (d, 2H), 2.70-2.82 (m, 1H), 2.21 (m, 10H), 2.11(s, 3H), 1.88 (t, 2H), 1.71 (t, 2H), 1.22-1.51 (m, 4H)。

10 实施例 21 (E)-N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-((2-(3-甲基-3-氮-双环[3.1.0]-6-己基)-乙氧基)喹唑啉-6-基)-4-二甲胺基]-巴豆酰胺(化合物 21)的制备



15

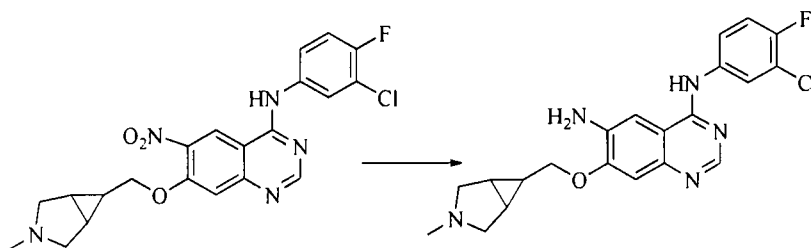
(1) N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-(2-(3-甲基-3-氮双环[3.1.0]-6-己基)-乙氧基)-6-硝基喹唑啉-4-胺的制备



20 将 2-(3-甲基-3-氮-双环[3.1.0]-6-己基)-乙醇(7.5 g, 53 mmol)溶于 20 mL DMF 中，于冰浴并在 N₂ 气氛下分批加入 60%的氢化钠(10g, 0.25mol)，移至室温搅拌 1h，加入 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-氟-6-硝基喹唑啉-4-胺(18 g, 53 mmol)，于室温搅拌过夜，反应完毕后，加入 20 mL

水, 过滤, 将滤饼真空干燥, 得 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-(2-(3-甲基-3-氮-双环[3.1.0]-6-己基)-乙氧基)-6-硝基喹唑啉-4-胺 14.8 g, 产率 61%。

(2) N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-(2-(3-甲基-3-氮-双环[3.1.0]-6-己基)-乙氧基)喹唑啉-4,6-二胺的制备



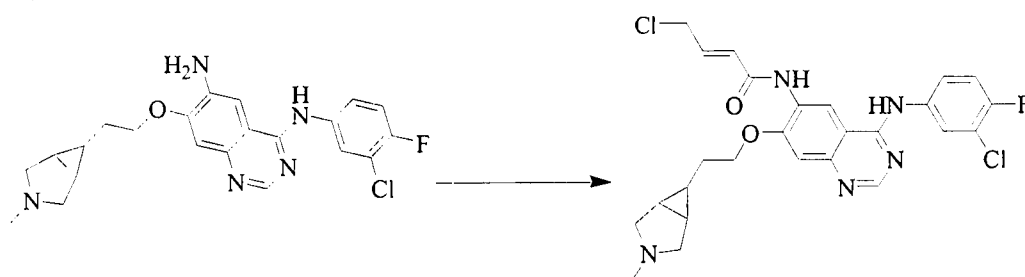
5

将 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-(2-(3-甲基-3-氮-双环[3.1.0]-6-己基)-乙氧基))-6-硝基喹唑啉-4-胺(14.8 g, 32 mmol)溶于 60 mL 乙酸与乙醇混合溶剂($\text{CH}_3\text{COOH}/\text{EtOH}=1/3$)中, 加入 Fe 粉(13.6 g, 243 mmol), 于室温下搅拌 12 h, 反应结束后, 旋转蒸发去除 EtOH, 加入 30 mL 水, 将混合物用 1mol/L 的 NaOH 溶液调至碱性, 用 EA 萃取, 将有机相减压旋转蒸发至干后经硅胶柱色谱分离(二氯甲烷/甲醇=10/1 洗脱), 得 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-(2-(3-甲基-3-氮-双环[3.1.0]-6-己基)-乙氧基))喹唑啉-4,6-二胺 8.3g, 产率 62%。

10

(3) (E)-N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-((2-(3-甲基-3-氮-双环[3.1.0]-6-己基)-乙氧基)-喹唑啉-6基-4-氯)]-巴豆酰胺的制备

15

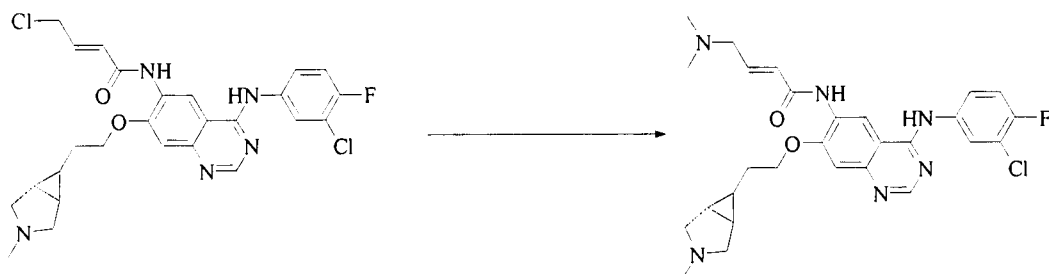


将 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-(2-(3-甲基-3-氮-双环[3.1.0]-6-己基)-乙氧基))喹唑啉-4,6-二胺(2.73 g, 6.6 mmol)溶于 10 mL DCM 中, 加入三乙胺(2 g, 19.8 mmol), 冰水浴下滴加(E)-4-氯-巴豆酰氯(600 mg, 6.6 mmol), 于室温搅拌 30min, 反应完毕后, 加入 50 mL 水, 用 EA 萃取, 将有机层减压旋转蒸发至干后, 所得残渣经硅胶柱色谱分离(二氯甲烷/

20

甲醇=15/1 洗脱), 得(E)-N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-((2-(3-甲基-3-氮-双环[3.1.0]-6-己基)-乙氧基)-喹唑啉-6-基)-4-氯]-巴豆酰胺 2.81g, 产率 81%。

(4) N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(2-(3-甲基-3-氮-双环[3.1.0]-6-己基)-乙氧基)-喹唑啉-6-((E)-4-二甲胺基)]-巴豆酰胺的制备



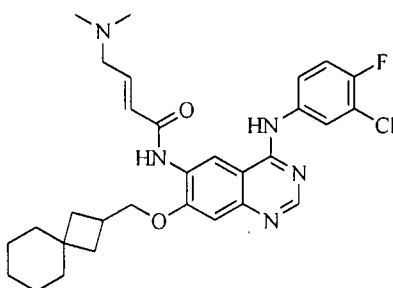
将 N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(2-(3-甲基-3-氮-双环[3.1.0]-6-己基)-乙氧基)-喹唑啉-6-((E)-4-氯)]-巴豆酰胺(0.23g, 0.4 mmol) 溶于乙腈(30 mL)中, 氮气保护下加入甲胺盐酸盐(0.32 g, 4 mmol)和碳酸铯 (2.6 g, 8 mmol), 加热至回流, 过滤, 将滤液减压旋转蒸发至干后直接用反向制备柱 (C18, ODS-AQ 40-60um, 流动相为甲醇/水 = 50/50) 分离, 得到化合物(E)-N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-((2-(3-甲基-3-氮-双环[3.1.0]-6-己基)-乙氧基)喹唑啉-6-基)-4-二甲胺基]-巴豆酰胺 0.14g, 产率 37%。

分子式: $C_{28}H_{32}ClFN_6O_2$

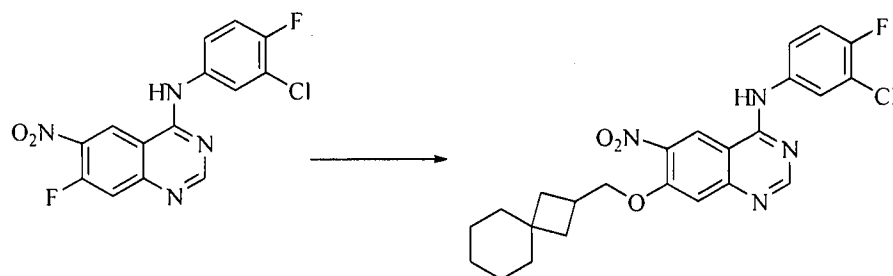
质谱(m/e): 539.2 (M+1), 270 (M/2)

1H NMR: (400MHz, CD_3OD) δ 9.20 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.11-7.00 (m, 2H), 4.44-4.41 (m, 2H), 4.08 (d, 2H), 3.73 (d, 2H), 3.36 (s, 4H), 3.00-2.67 (m, 8H), 1.96-1.92 (m, 2H), 1.82-1.75 (m, 3H)。

实施例 22 (E)-N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(((螺环[3.5]辛烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基)-4-二甲胺基]-巴豆酰胺(化合物 22)的制备

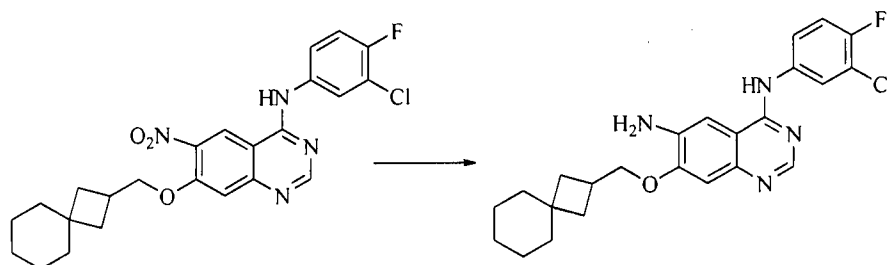


(1) N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-((螺环[3.5]辛烷-2-基)甲氧基)-6-硝基喹唑啉-4-胺的制备



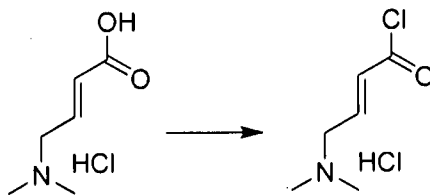
将(螺环[3.5]辛烷-2-基)甲醇(8.16 g, 53 mmol)溶于 20 mL DMF 中，
 5 于冰浴并在 N_2 气氛下分批加入 60% 的氢氧化钠(10 g, 0.25 mol)，移至室温搅拌 1h，加入 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-氟-6-硝基喹唑啉-4-胺(18g, 53mmol)，于室温搅拌过夜，反应完毕后，加入 20ml 水，过滤，将滤饼真空干燥，得 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-((螺环[3.5]辛烷-2-基)甲氧基)-6-硝基喹唑啉-4-胺 18.68g，产率 75%。

10 (2) N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-((螺环[3.5]辛烷-2-基)甲氧基)-喹唑啉-4,6-二胺的制备。



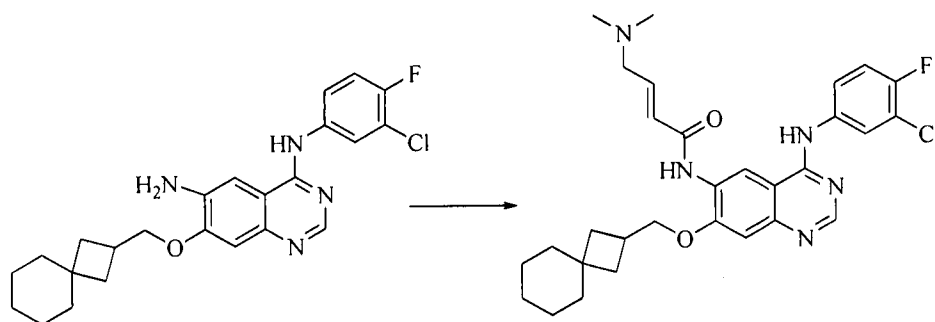
将 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-((螺环[3.5]辛烷-2-基)甲氧基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(16.45 g, 35 mmol)溶于 60 mL 乙酸与乙醇混合溶剂
 15 ($CH_3COOH/EtOH=1/3$)中，加入 Fe 粉(13.6 g, 243 mmol)，于室温下搅拌 12h，反应结束后，减压旋转蒸发除去 EtOH，加入 30mL 水，将混合物用 1mol/L 的 NaOH 溶液调至碱性，用 EA 萃取，将有机相减压旋转蒸发至干后经硅胶柱色谱分离(二氯甲烷/甲醇=10/1, V/V 洗脱)，得 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-((螺环[3.5]辛烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-4,6-二胺
 20 10 g，产率 63%。

(3) ((E)-4-二甲胺基)-巴豆酰氯盐酸盐的制备



将((E)-4-二甲胺基)-巴豆酸盐盐酸盐(1.65 g, 10 mmol)溶于 THF 50ml 中, 加入 0.1mL DMF, 冷却至 0℃, 缓慢滴加 SOCl₂(5 mL), 将反应液升至室温, 0.5h 后开始加热至回流, 回流搅拌 3 h, 降至室温, 氮气保

5 护下蒸干多余的 SOCl₂, 直接用于下一步反应。
(4) (E)-N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(((螺环[3.5]辛烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基)-4-二甲胺基]-巴豆酰胺的制备



将 N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-7-((螺环[3.5]辛烷-2-基)甲氧基)喹唑啉
10 -4,6-二胺(3 g, 6.6 mmol)溶于 10 mL DCM 中, 加入三乙胺(2 g, 19.8 mmol), 冰水浴下滴加 6-((E)-4-二甲胺基)-巴豆酰氯(600 mg, 6.6 mmol), 于室温搅拌 30 min, 反应完毕后, 加入 50 mL 水, 用 EA 萃取, 将有机层减压旋转蒸发至干, 所得残渣经硅胶柱色谱分离(二氯甲烷/甲醇=15/1 洗脱), 得(E)-N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(((螺环[3.5]辛烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基)-4-二甲胺基]-巴豆酰胺 1.26 g, 产率 38%。

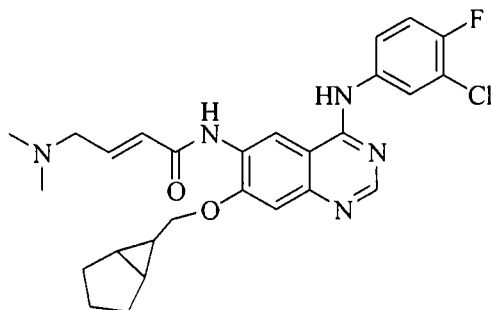
分子式: C₃₀H₃₅ClFN₅O₂

质谱(m/e): 552.2 (M+1), 256.2 (M/2)

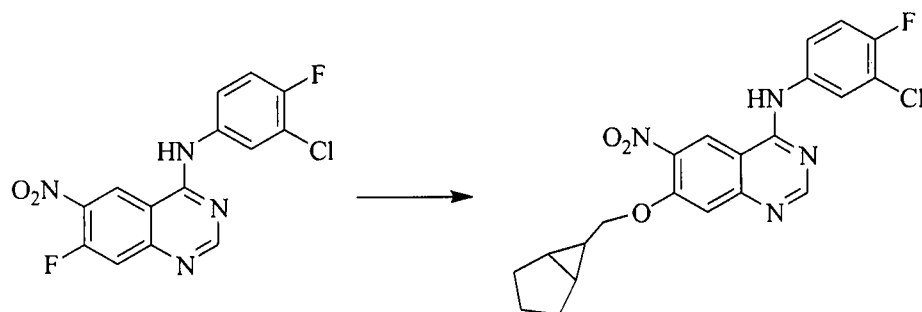
¹HNMR: (400MHz, CD₃OD) δ 9.21 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.69-7.68 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.04 (t, 1H), 6.84 (d, 1H),
20 4.37 (d, 2H), 4.09 (d, 2H), 3.0-2.96 (m, 7H), 2.10-2.05 (m, 5H), 1.77-1.63 (m, 7H), 1.37-1.33 (m, 3H)。

实施例 23 (E)-N-(7-(双环[3.1.0]己烷-6-基甲氧基)-4-(3-氯-4-氟苯氨基)

喹唑啉-6-基)-4-(二甲基氨基)丁基-2-烯酰胺(化合物 23)的制备

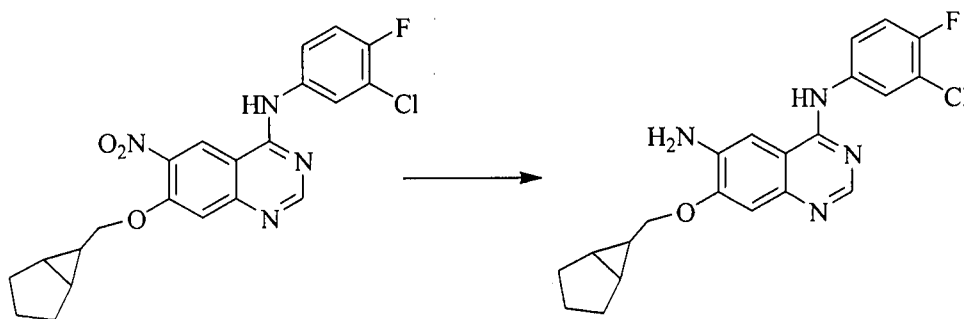


(1) 7-(双环[3.1.0]己烷-6-基甲氧基)-N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-6-硝基喹唑啉-4-胺的制备



将双环[3.1.0]己烷-6-基甲醇(3.36g, 30mmol)、碳酸钾(4.14g, 30mmol)和 7-氟-4-(3-氯-4-氟苯胺)-6-硝基喹唑啉(3.36g, 10mmol)加入二氧六环(50 ml)中, 于室温搅拌 24 小时, 反应完毕后加水, 并用乙酸乙酯萃取, 将有机相用无水硫酸钠干燥, 用硅胶柱色谱纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/1 洗脱), 得产品 7.57g, 产率 59%。

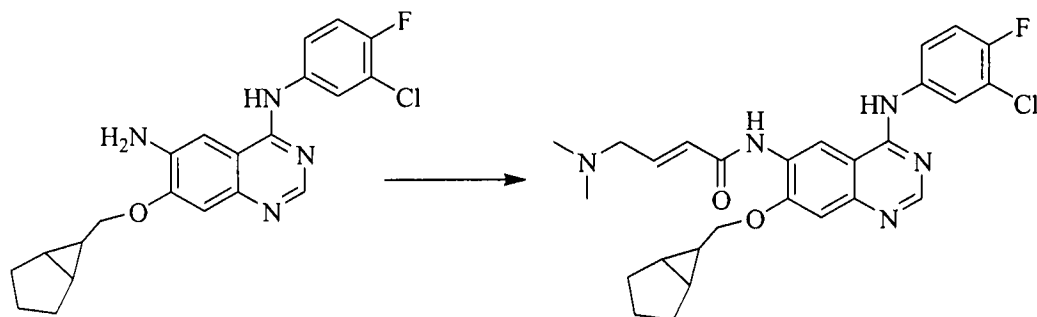
(2) 7-(双环[3.1.0]己烷-6-基甲氧基)-N-(4-(3-氯-4-氟苯基))喹唑啉-4,6-二胺的制备



将 7-(双环[3.1.0]己烷-6-基甲氧基)-N-(4-(3-氯-4-氟苯基))-6-硝基喹唑啉-4-胺(1.71 g, 4 mmol) 和钯/碳(0.2 g)加入至四氢呋喃 (30 mL)

中，于室温搅拌过夜，反应完毕后加水，并用乙酸乙酯萃取，将有机相蒸干，得产品 1.40 g，产率 88%。

(3) (E)-N-(7-(双环[3.1.0]己烷-6-基甲氧基)-4-(3-氯-4-氟苯氨基)喹唑啉-6-基)-4-(二甲基氨基)丁基-2-烯酰胺的制备



将 4-(二甲基氨基)丁基-2-烯酸(0.52 g, 4 mmol) 加入至 20 mL 二氯乙烷中，冰浴下滴加二氯亚砷(0.95 g, 8 mmol)，加热回流 2 小时，反应完毕后将反应液蒸干，用 50 mL 乙腈溶解，滴加入三乙胺(0.3 g, 3 mmol)和 7-(双环[3.1.0]己烷-6-基甲氧基)-N-(4-(3-氯-4-氟苯基))喹唑啉-4,6-二胺(1.19 g, 3 mmol)在四氢呋喃(100 mL)中的溶液，搅拌 12 h，加水，并用二氯甲烷萃取，将有机相用无水硫酸钠干燥，经制备液相 (C₁₈, ODS-AQ 40-60um, 流动相为甲醇/水 = 50/50) 纯化，得 (E)-N-(7-(双环[3.1.0]己烷-6-基甲氧基)-4-(3-氯-4-氟苯氨基)喹唑啉-6-基)-4-(二甲基氨基)丁基-2-烯酰胺 0.168 g，产率：11%。

15 分子式：C₂₇H₂₉ClFN₅O₂

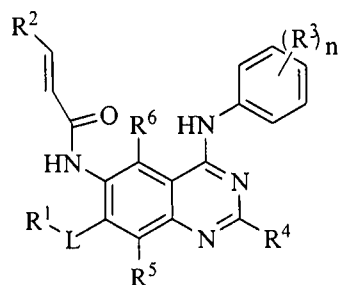
质谱(m/e): 510 (M+1), 255.7 (M/2)

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.78 (s, 1H), 9.51-9.54 (m, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.51-8.52 (m, 1H), 8.11-8.13 (m, 1H), 7.78-7.80 (m, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.77-6.81 (m, 1H), 6.54-6.57 (m, 1H), 4.21-4.23 (m, 1H), 4.05-4.07 (m, 1H), 3.08-3.09 (m, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.95-2.01 (m, 1H), 1.83-1.91 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.71-1.73 (m, 2H), 1.36 (m, 1H), 1.04 (m, 1H)。

化合物 1~16、18 和 20~23 均可采取化合物 17 和化合物 19 的成盐

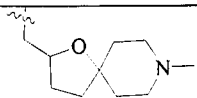
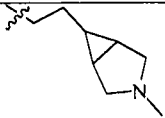
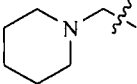
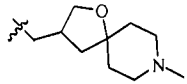
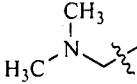
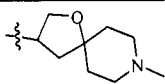
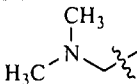
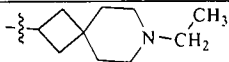
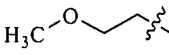
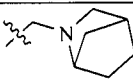
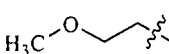
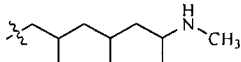
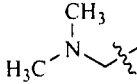
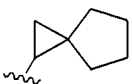
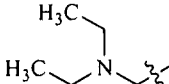
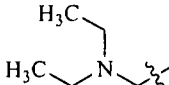
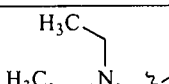
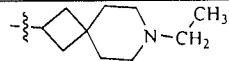
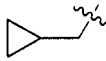
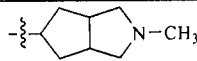
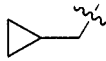
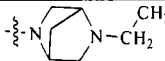
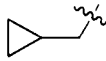
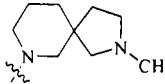
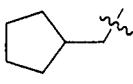
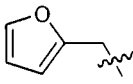
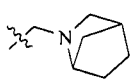
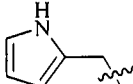
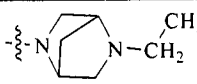
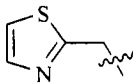
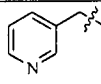
方法成盐。

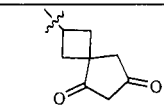
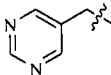
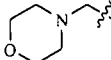
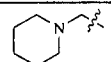
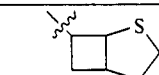
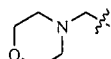
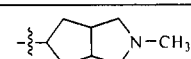
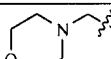
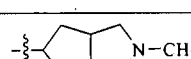
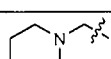
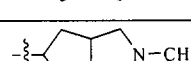
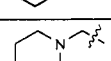
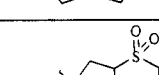
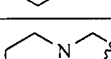
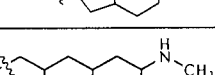
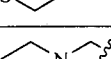
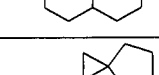
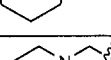
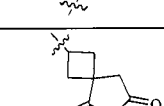
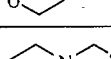
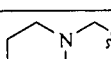
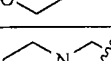
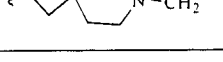
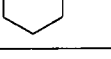
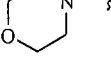
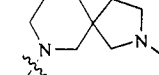
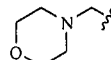
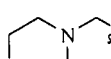
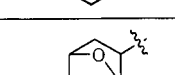
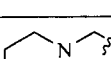
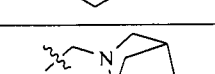
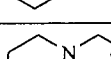
参考上述制备方法, 还可以制备以下化合物:



5

编号	R ¹	R ²	(R ³) _n	L
24		H	3'-Cl, 4'-F	O
25		H	3'-Cl, 4'-F	O
26		H	3'-Cl, 4'-F	O
27		H	3'-Cl, 4'-F	O
28		H	3'-Cl, 4'-F	O
29		H	3'-Cl, 4'-F	O
30		H	3'-Cl, 4'-F	O
31		-CH ₂ CH ₃	3'-Cl, 4'-F	O
32		-CH ₂ CH ₃	3'-Cl, 4'-F	O
33			3'-Cl, 4'-F	O
34			3'-Cl, 4'-F	O
35		-CH ₃	3'-Cl, 4'-F	O

编号	R ¹	R ²	(R ³) _n	L
36		-CH ₃	3'-Cl, 4'-F	O
37			3'-Cl, 4'-F	O
38			3'-Cl, 4'-F	O
39			3'-Cl, 4'-F	O
40			3'-Cl, 4'-F	O
41			3'-Cl, 4'-F	O
42			3'-Cl, 4'-F	O
43			3'-Cl, 4'-F	O
44			3'-Cl, 4'-F	O
45			3'-Cl, 4'-F	O
46			3'-Cl, 4'-F	O
47			3'-Cl, 4'-F	O
48			3'-Cl, 4'-F	O
49			3'-Cl, 4'-F	O
50			3'-Cl, 4'-F	O
51			3'-Cl, 4'-F	O
52			3'-Cl, 4'-F	O
53			3'-Cl, 4'-F	O

编号	R ¹	R ²	(R ³) _n	L
54			3'-Cl, 4'-F	O
55			3'-Cl, 4'-F	O
56			3'-Cl, 4'-F	O
57			3'-Cl, 4'-F	S
58			3'-Cl, 4'-F	O
59			3'-Cl, 4'-F	S
60			3'-Cl, 4'-F	O
61			3'-Cl, 4'-F	O
62			3'-Cl, 4'-F	NH
63			3'-Cl, 4'-F	NH
64			3'-Cl, 4'-F	O
65			3'-Cl, 4'-F	O
66			3'-Cl, 4'-F	O
67			3'-Cl, 4'-F	O
68			3'-Cl, 4'-F	O
69			3'-Cl, 4'-F	O
70			3'-Cl, 4'-F	O
71			3'-Cl, 4'-F	O
72			3'-Cl, 4'-F	O

编号	R ¹	R ²	(R ³) _n	L
73			3'-Cl, 4'-F	S
74			3'-Cl, 4'-F	O
75			3'-Cl, 4'-F	O
76			3'-Cl, 4'-F	O
77			3'-Cl, 4'-F	O
78			3'-Cl, 4'-F	O
79			3'-Cl, 4'-F	O
80			3'-Cl, 4'-F	NH
81			3'-Cl, 4'-F	S
82			3'-Cl, 4'-F	S
83			3'-Cl, 4'-F	O
84			3'-Cl, 4'-F	O
85			3'-Cl, 4'-F	O
86			3'-Cl, 4'-F	O
87			3'-Cl, 4'-F	O
88			3'-Cl, 4'-F	O
89			3'-Cl, 4'-F	O

II. 本发明化合物的体外抗肿瘤活性测定

以下通过体外酶学抑制活性以及体外细胞学抑制活性进一步阐述本发明化合物的有益效果，但不应将此理解为本发明化合物仅具有下列有益效果。

实验例 1 本发明化合物的体外酶学抑制活性

供试品：

对照药：Gefitinib、erlotinib 盐酸盐，购自安庆沃德化工有限公司；
lapatinib 二对甲苯磺酸盐，购自台州市晟欣医药化工有限公司；
10 公司；CI-1033 盐酸盐，购自上海瀚香香料有限公司；以及
本发明化合物：自制，其化学名称和结构式与制备方法见各化合物的制备实施例。

实验方法：

下述实验中缩写所代表的含义如下：

- 15 HEPES：羟乙基哌嗪乙硫磺酸；
Brij-35：十二烷基聚乙二醇醚；
DTT：二硫苏糖醇；
Coating Reagent #3：#3 被膜剂；
EDTA：乙二胺四乙酸，购自 Sigma 公司；
20 FAM 标记的肽：荧光素标记肽 22（GL Biochem）；
ATP：三磷酸腺苷（Sigma）；
DMSO：二甲基亚砷；
EGFR：人表皮生长因子受体（Carna）；
HER2：人表皮生长因子受体 2（Carna）；
25 HER4：人表皮生长因子受体 4（Carna）。

1. 试验用试剂配制

① 1.25 倍不含 MnCl_2 的激酶缓冲液（62.5 mM HEPES, PH 7.5, 0.001875% Brij-35, 12.5 mM MgCl_2 , 2.5 mM DTT）；

② 1.25 倍含 MnCl_2 的激酶缓冲液 (62.5 mM HEPES, pH 7.5, 0.001875% Brij-35, 12.5 mM MgCl_2 , 12.5 mM MnCl_2 , 2.5 mM DTT) ;

③ 终止液 (100 mM HEPES, pH 7.5, 0.015% Brij-35, 0.2% Coating Reagent #3, 50 mM EDTA) ;

5 ④ 2.5 倍激酶溶液 (1.25 倍激酶缓冲液中加入相应的激酶配制 2.5 倍 EGFR、HER2、HER4 激酶溶液) ;

⑤ 2.5 倍肽溶液 (1.25 倍激酶缓冲液中加入 FAM 标记的肽和 ATP 配制肽溶液) ;

10 ⑥ 5 倍化合物溶液 (采用 100% DMSO 配制 50 倍不同浓度梯度的化合物溶液, 用水稀释 10 倍, 为 5 倍不同浓度梯度的化合物溶液) ;

2. 取 5 μL 5 倍化合物溶液加入 384 孔板;

3. 加入 10 μL 2.5 倍酶溶液孵育 10min;

4. 然后加入 10 μL 2.5 倍肽溶液, 28 $^{\circ}\text{C}$, 反应 1h;

5. 最后加入 25 μL 终止液终止反应, Caliper 读取数据。

15 6. 曲线拟合得出 IC_{50}

$$\text{计算抑制率}(\%) = (\text{最大转换率} - \text{转换率}) / (\text{最大转换率} - \text{最小转换率}) \times 100$$

采用 Xlfit 软件进行曲线拟合, 得出 IC_{50} 值。

实验结果如下:

20 表 1 体外酶学抑制活性

化合物	酶学抑制活性 IC_{50} (nM)		
	EGFR	HER2	HER4
Gefitinib	1.6	318	7.6
Erlotinib 盐酸盐	1.3	454	49
Lapatinib 二对甲苯磺酸盐	16	4.0	250
CI-1033 盐酸盐	0.46	4	2.2
化合物 6	1	7.1	1.4
化合物 7	0.93	4.3	1.7
化合物 8	0.66	6.5	3.4

化合物	酶学抑制活性 IC ₅₀ (nM)		
	EGFR	HER2	HER4
化合物 11	0.8	12	8.3
化合物 14	0.39	2.6	1.2
化合物 18	1	6.5	1.9
化合物 19 盐酸盐	0.56	3.1	3.7

实验结论:

由表 1 可见, 本发明化合物对 EGFR、HER2、HER4 激酶均有较强的抑制活性, 与 CI-1033 盐酸盐活性相当; 对 HER2 激酶的抑制活性显著优于 gefitinib 和 erlotinib 盐酸盐; 对 HER4 激酶的抑制活性显著优于 erlotinib 盐酸盐和 lapatinib 二对甲苯磺酸盐。

实验例 2 本发明化合物的体外细胞学抑制活性

供试品:

- 10 对照药: Gefitinib、erlotinib 盐酸盐, 购自安庆沃德化工有限公司; lapatinib 二对甲苯磺酸盐, 购自台州市晟欣医药化工有限公司; CI-1033 盐酸盐, 购自上海瀚香香料有限公司; 以及本发明化合物: 自制, 其化学名称和结构式与制备方法见各化合物的制备实施例。

15 实验方法:

下述实验中缩写所代表的含义如下:

XTT: 3,3'-[1-(苯氨酰基)-3,4-四氮唑]-二(4-甲氧基-6-硝基)苯磺酸钠/2,3-双(2-甲氧基-4-硝基-5-磺苯基)-2H-四唑-5-甲酰胺盐, 购自 Amresco 公司;

- 20 RPMI1640: Roswell Park Memorial Institute 罗斯韦尔公园纪念研究所研究的培养液名称; 购自 Hyclone 公司;

FBS: 胎牛血清, 购自 Hyclone 公司;

PBS: 磷酸盐缓冲液, 购自 Homemade 公司。

1. 试剂和化合物配制

1) PBS 配制:

- 5 分别称取: 8g NaCl, 0.2g KCl, 1.44g Na_2HPO_4 , 0.24 g KH_2PO_4 , 加入 800 mL 超纯水, 调 pH=7.4, 加入超纯水, 定容至 1L, 高压灭菌 20 min。

2) XTT 检测工作液配制:

- 10 称取 100 mg XTT 粉末, 避光溶解于 300 ml 加热至 50℃ 不含酚红的无血清 RPMI1640 培养液中, 过滤, 分装, 立即或一周内使用, 所有过程需避光。

3) 配制测试化合物

- 配制测试化合物储液: 将化合物粉末溶解于 DMSO 中, 到 10 mM 浓度。
- 15 • 配制测试化合物梯度稀释溶液: 首先, 取 10 mM 的测试化合物储液用 DMSO 4 倍连续梯度稀释, 共 10 个浓度。再分别取 2μL 的 DMSO 稀释的化合物加到 998μL 含 10% FBS 的培养液中, 化合物最高浓度为 20μM, DMSO 浓度为 0.2%, 共 10 个浓度梯度。

2. 细胞培养方法

20 1) 细胞复苏:

- 从液氮中取出细胞冻存管, 置于 37℃ ~ 39℃ 水浴中, 快速融化。

- 将冻存液转移至 15 ml 无菌离心管中, 加入 10 倍于冻存液体积的培养液, 于 1000 rpm、4℃ 离心 5 min。弃除离心管中培养液, 加入含 10% FBS 培养液, 重悬细胞, 转移到培养瓶中, 第二天换液。
- 25

2) 细胞传代

- 对数生长期细胞, 弃除培养液, 加入适量体积 PBS 洗一次, 再加入适量体积的含 0.25% 胰酶和 0.02% EDTA 的消化液。37℃ 放置

2~5 min, 弃去消化液, PBS 洗一次。加入适量体积含 10% FBS 培养液终止消化, 移液管轻轻吹打, 将细胞消化下来制成细胞悬液供传代和实验。

3) 细胞冻存

- 5 • 对数生长期细胞, 用含 0.25% 胰酶和 0.02% EDTA 的消化液消化细胞, 制成细胞悬液, 于 1000 rpm、4℃ 离心 5 min。弃去培养液, 加入含 10% DMSO 和 90% FBS 的冻存液, 重悬细胞, 每管 2×10^6 个细胞分装于冻存管中。将冻存管置于程序降温盒中, -80℃ 放置 24 h 后, 转移到液氮中冻存。

10 3. 细胞铺板

1) 制备细胞悬液

• 去除培养瓶中的培养基; 用 PBS 润洗细胞两遍; 加胰酶消化离心收集; 用含 10% 胎牛血清的培养基重悬, 计数并调整到合适浓度(细胞活力必须大于 90%); 细胞浓度为: 5×10^4 /ml。

- 15 2) 将细胞悬液加入 96 孔板每孔 100μL;

3) 37℃, 5% CO₂ 培养箱中培养过夜。

4. 药物处理

将药物加入细胞培养板中, 放入 37℃, 5% CO₂ 培养箱中培养 72 小时。

20 5. XTT 法检测细胞活力

加入 XTT 工作液, 在 37℃, 5% CO₂ 培养箱中放置 2 小时, 放入酶标仪中读取 450nm 吸光。

6. 数据处理

1) 百分之抑制率采用以下公式计算

- 25 %抑制 = $\frac{\text{读数(溶媒)} - \text{读数(化合物)}}{\text{读数(溶媒)} - \text{读数(阳性对照)}} \times 100\%$;

2) 输入 GraphPad Prism5.0 作图, 得到曲线及 IC₅₀。

实验结果:

表 2 对 H1975 (NSCLC, 非小细胞性肺癌)体外细胞学抑制活性

H1975 细胞	
化合物	IC ₅₀ (nM)
erlotinib 盐酸盐	3985.0
lapatinib 二对甲苯磺酸盐	4534.0
CI-1033 盐酸盐	157.3
化合物 8	305.6
化合物 18	92.3
化合物 19 盐酸盐	104.5

表 3 对 Calu-3(NSCLC, 非小细胞性肺癌)体外细胞学抑制活性

Calu-3 细胞	
化合物	IC ₅₀ (nM)
erlotinib 盐酸盐	1319.0
lapatinib 二对甲苯磺酸盐	94.3
CI-1033 盐酸盐	685.6
化合物 18	38.2

5 表 4 对 A431(Epidermoid carcinoma, 类上皮癌)体外细胞学抑制活性

A431 细胞	
化合物	IC ₅₀ (nM)
erlotinib 盐酸盐	1269.0
lapatinib 二对甲苯磺酸盐	3282.0
CI-1033 盐酸盐	402.4
化合物 19 盐酸盐	114.0

注: 上述实验用细胞 H1975、Calu-3 和 A431 均来源于 Chinese Vendor。

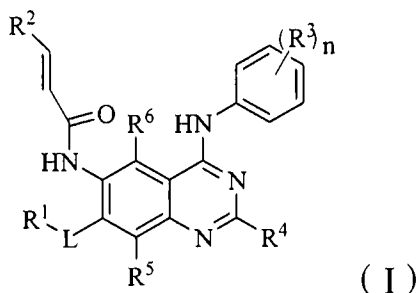
实验结论:

10 由表 2 可见, 本发明化合物对 H1975 (NSCLC, 非小细胞性肺癌)

细胞增殖抑制作用显著优于 erlotinib 盐酸盐、lapatinib 二对甲苯磺酸盐。
由表 3 可见，本发明化合物对 Calu-3 (NSCLC, 非小细胞性肺癌)细胞
增殖抑制作用优于 lapatinib 二对甲苯磺酸盐，显著优于 erlotinib 盐酸
盐和 CI-1033 盐酸盐。由表 4 可见，本发明化合物对 A431 (Epidermoid
5 carcinoma, 类上皮癌)细胞增殖抑制作用优于 CI-1033 盐酸盐，显著优
于 erlotinib 盐酸盐、lapatinib 二对甲苯磺酸盐。

权 利 要 求

1、通式 (I) 所示的化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体：



其中

R^1 选自未被取代或被 1 至 2 个取代基 Q_1 取代的以下基团：6-10 元并环 C_{0-6} 烷基、7-10 元螺环 C_{0-6} 烷基或 7-10 元桥环 C_{0-6} 烷基，其中所述并环、螺环或桥环中的 1~3 个碳原子可以被 1~3 个相同或不同的
10 选自 O、 $S(O)_m$ 、 $N(H)_m$ 、 NCH_3 和 $C(O)$ 的杂原子和/或基团置换，但置换后的环中 O 和 $C(O)$ 互不相邻，

Q_1 选自下列一组基团：卤素，羟基，氨基，羧基，氰基， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基， C_{1-6} 烷基胺基，二(C_{1-6} 烷基)胺基， C_{1-6} 烷基羰氧基， C_{1-6} 烷基酰胺基， C_{1-6} 烷基磺酰基， C_{1-6} 烷基亚磺酰基， C_{1-6} 烷基磺酰胺
15 基和 C_{3-8} 环烷基；

R^2 选自氢，未被取代或被 1 至 2 个取代基 Q_2 取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基，被取代基 Q_2 取代的甲酰基或 $N(H)_m$ ，

Q_2 选自下列一组基团：卤素，羟基，氨基，羧基，氰基， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基， C_{1-6} 烷基胺基，二(C_{1-6} 烷基)胺基， C_{1-6} 烷基羰氧基，
20 C_{1-6} 烷基酰胺基， C_{1-6} 烷基磺酰基， C_{1-6} 烷基亚磺酰基， C_{1-6} 烷基磺酰胺基， C_{3-8} 环烷基，不饱和的 C_{5-7} 环烷基以及饱和或不饱和的 3-8 元杂环基，其中所述 C_{3-8} 环烷基、不饱和的 C_{5-7} 环烷基以及饱和或不饱和的 3-8 元杂环基可以进一步被 1 至 2 个取代基 Q_3 取代，

Q_3 选自下列一组基团：卤素，羟基，氨基，羧基，氰基， C_{1-6} 烷

基, C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷基胺基, 二(C_{1-6} 烷基)胺基, C_{1-6} 烷基羰氧基, C_{1-6} 烷基酰胺基, C_{1-6} 烷基磺酰基, C_{1-6} 烷基亚磺酰基, C_{1-6} 烷基磺酰胺基和卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基;

R^3 选自氢, 卤素, 羟基, 氰基, 硝基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, 卤素取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷基羰氧基, C_{1-6} 烷基酰胺基, C_{1-6} 烷基磺酰基, C_{1-6} 烷基亚磺酰基或 C_{1-6} 烷基磺酰胺基;

R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地选自氢, 卤素, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, 卤素取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷基胺基或二(C_{1-6} 烷基)胺基;

L 选自共价键, O, $S(O)_m$, $N(H)_m$, NCH_3 或 $C(O)$;

10 n 选自 1, 2 或 3; 和

m 选自 0, 1 或 2。

2、如权利要求 1 所述的化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体, 其中

R^1 选自未被取代或被 1 至 2 个取代基 Q_1 取代的以下基团: 6-10 元饱和并环 C_{0-4} 烷基、7-10 元饱和螺环 C_{0-4} 烷基或 7-10 元饱和桥环 C_{0-4} 烷基, 其中所述并环、螺环或桥环中的 1~3 个碳原子可以被 1~3 个相同或不同的选自 O、 $S(O)_m$ 、 $N(H)_m$ 、 NCH_3 和 $C(O)$ 的杂原子和/或基团置换, 但置换后的环中 O 和 $C(O)$ 互不相邻,

Q_1 选自下列一组基团: 卤素, 羟基, 氨基, 羧基, 氰基, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 烷基胺基, 二(C_{1-4} 烷基)胺基, C_{1-4} 烷基羰氧基, C_{1-4} 烷基酰胺基, C_{1-4} 烷基磺酰基, C_{1-4} 烷基亚磺酰基, C_{1-4} 烷基磺酰胺基和 C_{3-6} 环烷基;

R^2 选自氢, 未被取代或被 1 至 2 个取代基 Q_2 取代的 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, 被取代基 Q_2 取代的甲酰基或 $N(H)_m$,

25 Q_2 选自下列一组基团: 卤素, 羟基, 氨基, 氰基, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 烷基胺基, 二(C_{1-4} 烷基)胺基, C_{1-4} 烷基羰氧基, C_{1-4} 烷基酰胺基, C_{1-4} 烷基磺酰基, C_{1-4} 烷基亚磺酰基, C_{1-4} 烷基磺酰胺基, C_{3-6} 环烷基, 不饱和的 C_{5-7} 环烃基以及饱和或不饱和的 5-8 元杂环基, 其中

所述 C_{3-6} 环烷基、不饱和的 C_{5-7} 环烃基以及饱和或不饱和的 5-8 元杂环基可以进一步被 1 至 2 个取代基 Q_3 取代,

Q_3 选自下列一组基团: 卤素, 羟基, 氨基, 氰基, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 烷基胺基, 二(C_{1-4} 烷基)胺基, C_{1-4} 烷基羰氧基, C_{1-4} 烷基酰胺基, C_{1-4} 烷基磺酰基, C_{1-4} 烷基亚磺酰基, C_{1-4} 烷基磺酰胺基和卤素取代的 C_{1-4} 烷氧基;

R^3 选自卤素, 氰基, 硝基, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, 卤素取代的 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 烷基羰氧基, C_{1-4} 烷基酰胺基, C_{1-4} 烷基磺酰基, C_{1-4} 烷基亚磺酰基或 C_{1-4} 烷基磺酰胺基;

10 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地选自氢, 卤素, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, 卤素取代的 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 烷基胺基或二(C_{1-4} 烷基)胺基;

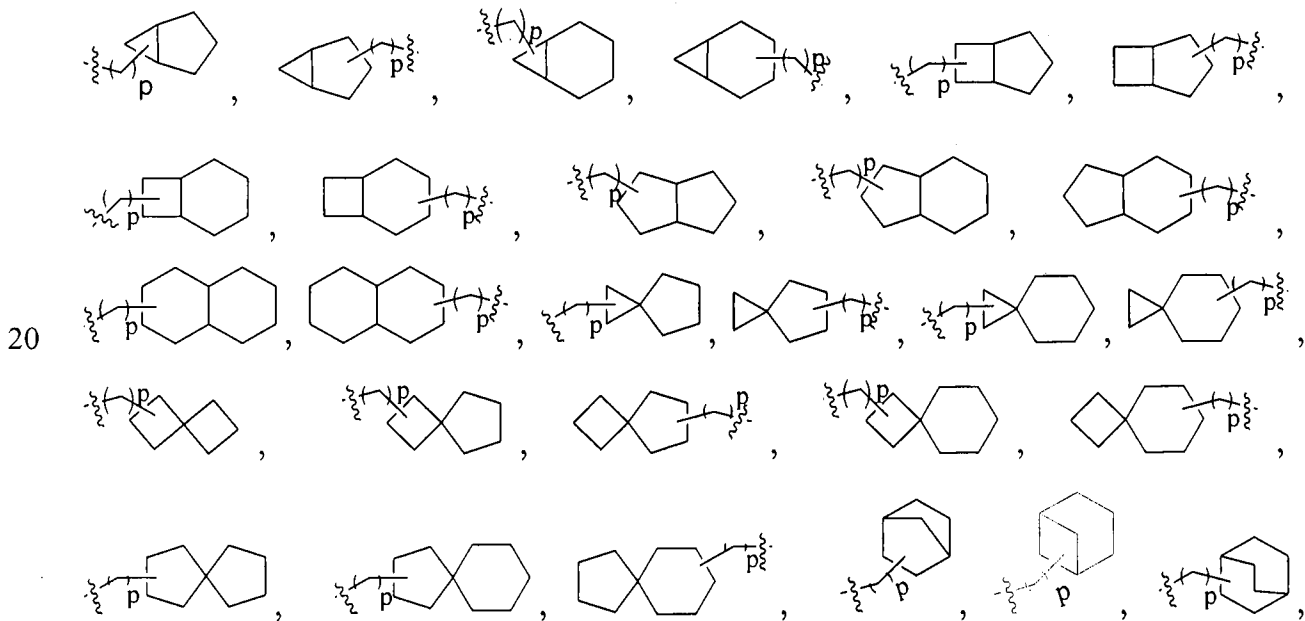
L 选自共价键, O, $S(O)_m$ 或 $N(H)_m$;

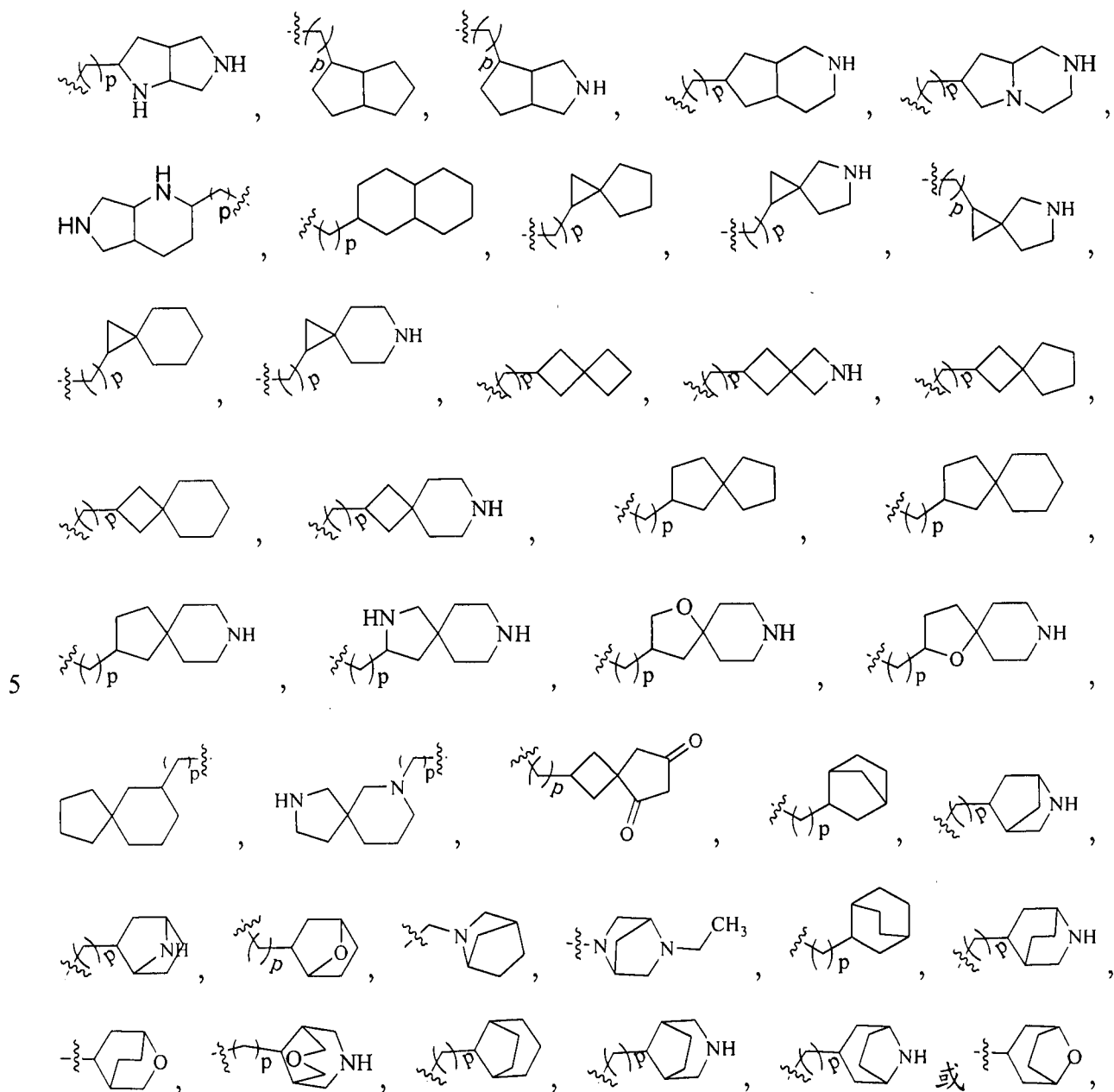
n 选自 1, 2 或 3; 和

m 选自 0, 1 或 2。

15 3、如权利要求 1 所述的化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体, 其中

R^1 选自未被取代或被 1 至 2 个取代基 Q_1 取代的下列基团;





- 10 Q_1 选自下列一组基团: 卤素, 氨基, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷基氨基和二(C_{1-4} 烷基)胺基;

R^2 选自氢, 未被取代或被 1 至 2 个取代基 Q_2 取代的甲基或乙基, 被取代基 Q_2 取代的甲酰基或 $N(H)_m$,

Q_2 选自下列一组基团:

- 15 (1) 卤素, 羟基, 氨基, C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 烷基氨基, 二(C_{1-4} 烷基)胺基, 乙酰氧基, 乙酰氨基, 甲基磺酰基和甲基磺酰胺基,
- (2) 环丙基, 环戊基, 哌啶基, 哌嗪基, 吗啉基, 吡咯烷基, 呋

喃基, 噻吩基, 吡咯基, 咪唑基, 噻唑基, 异噻唑基, 噁唑基, 吡啶基, 吡嗪基和嘧啶基, 所述这些 Q_2 基团可以进一步被 1 至 2 个取代基 Q_3 取代,

Q_3 选自下列一组基团: 卤素, 羟基, 氨基, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 烷基胺基, 二(C_{1-4} 烷基)胺基, 卤素取代的 C_{1-4} 烷氧基, 乙酰氧基, 乙酰胺基, 甲基磺酰基和甲基磺酰胺基;

R^3 选自氟或氯;

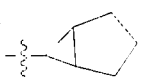
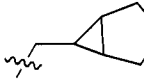
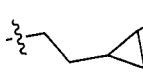
R^4 、 R^5 和 R^6 为氢;

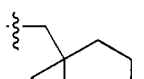
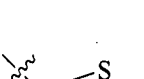
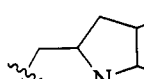
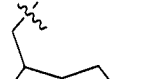
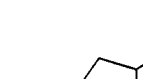
L 选自共价键或 O;

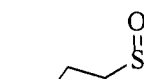
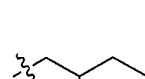
10 n 为 2; 和

m 选自 0, 1 或 2。

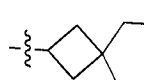
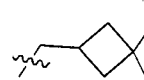
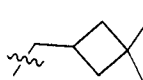
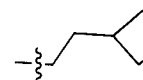
5、如权利要求 1 所述的化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体, 其中

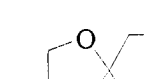
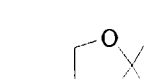
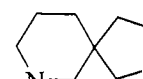
R^1 选自: , , , ,

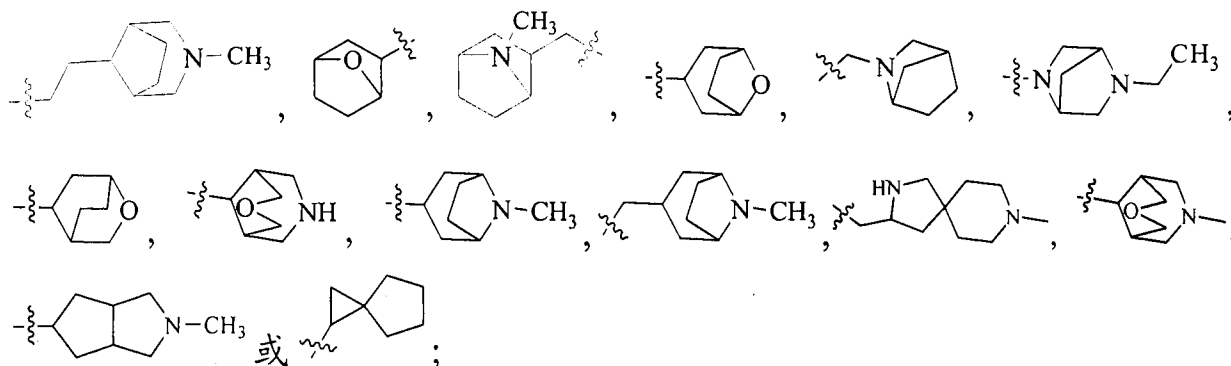
15 , , , , ,

, , , ,

, , , ,

, , , ,

, , , ,



R^2 选自氢, 未被取代或被 1 至 2 个取代基 Q_2 取代的甲基或乙基,

5 Q_2 选自下列一组基团:

(1) 甲氧基和二(C_{1-4} 烷基)氨基,

(2) 哌啶基, 哌嗪基, 吗啉基, 吡咯烷基, 呋喃基, 环丙烷基, 环戊烷基, 吡咯基, 吡啶基, 嘧啶基和噻唑基, 所述这些 Q_2 基团可以进一步被 1 至 2 个取代基 Q_3 取代,

10 Q_3 选自下列一组基团: 卤素, 羟基、氨基, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 烷基氨基, 二(C_{1-4} 烷基)氨基和卤素取代的 C_{1-4} 烷氧基;

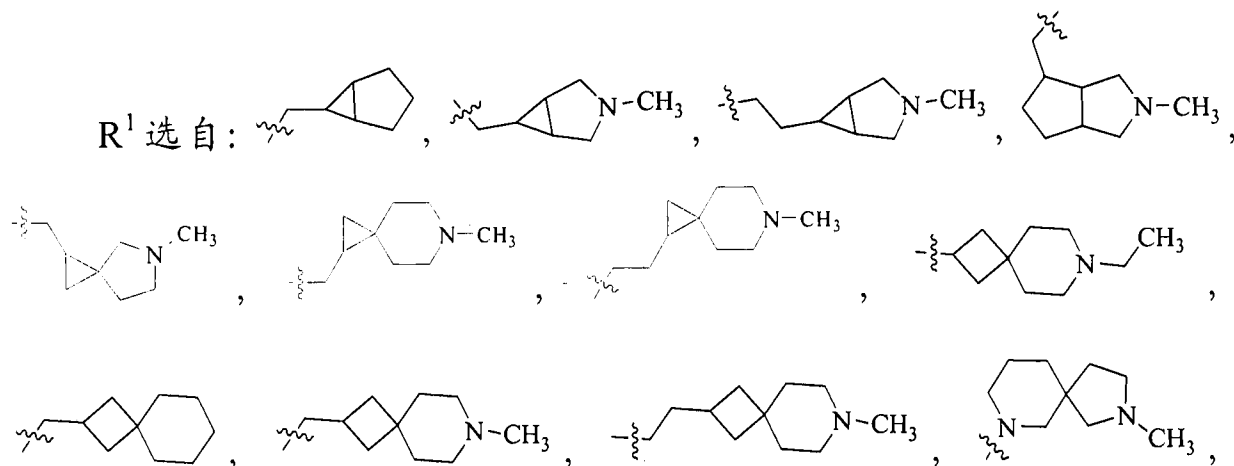
R^3 选自氟或氯;

R^4 、 R^5 和 R^6 为氢;

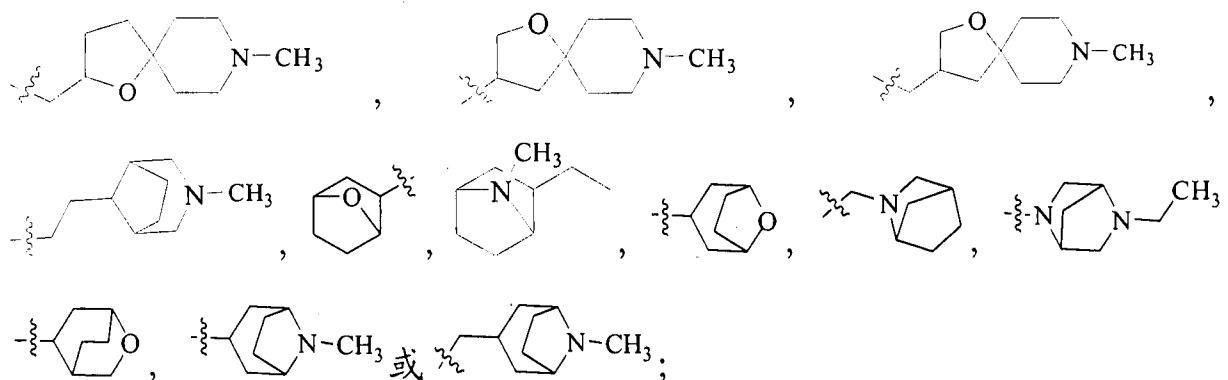
L 选自共价键或 O; 和

15 n 为 2。

6、如权利要求 1 所述的化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体, 其中



20



R^2 选自氢, 未被取代或被 1 至 2 个取代基 Q_2 取代的甲基或乙基,

5 Q_2 选自下列一组基团: 甲氧基, 二甲胺基, 二乙胺基, 哌啶基, 哌嗪基和吗啉基;

R^3 选自氟或氯;

R^4 、 R^5 和 R^6 为氢;

L 选自共价键或 O; 和

10 n 为 2。

7、如权利要求 1 所述的化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体, 其中化合物选自:

(E)-N-[7-(8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-基氧基)-4-(3-氯-4-氟苯胺基)喹啉-6-基]-4-(哌啶-1-基)-2-丁烯酰胺,

15 (E)-N-[7-(7-氧杂双环[2.2.1]庚烷-2-基氧基)-4-(3-氯-4-氟苯胺基)喹啉-6-基]-4-(哌啶-1-基)-2-丁烯酰胺,

(E)-N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(2-甲基-2,7-二氮螺[4.5]癸烷-7-基)喹啉-6-基]-4-(哌啶-1-基)-2-丁烯酰胺,

20 N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基氧基)喹啉-6-基]-丙烯酰胺,

N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(8-甲基-1-氧杂-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-3-基氧基)喹啉-6-基]-丙烯酰胺,

N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-((8-甲基-1-氧杂-8-氮杂螺[4,5]癸烷-3-基)甲氧基)喹啉-6-基]-丙烯酰胺,

25 N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(8-甲基-1-氧杂-8-氮杂螺环[4,5] 癸烷-2-

基甲氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺,

N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(2-((1R,5S,6S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基乙氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺,

N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-((2-甲基八氢环戊[c]吡咯-4-基)甲氧基)

5 喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺,

N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-((7-甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺,

N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(2-(3-甲基-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)乙氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺,

10 N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-((5-甲基-5-氮杂螺环[2.4]庚烷-1-基)甲氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺,

N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-((6-甲基-6-氮杂螺环[2.5]辛烷-1-基)甲氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺,

15 N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(2-(6-甲基-6-氮杂螺环[2.5]辛烷-1-基)乙氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺,

(E)-N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(2-((1R, 5S, 6S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)乙氧基)喹唑啉-6-基]-2-丁烯酰胺,

(E)-N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-((7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基]-2-丁烯酰胺,

20 (E)-N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-((7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基]-2-戊烯酰胺,

N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-((7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺,

25 N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(2-(7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)乙氧基)喹唑啉-6-基]-丙烯酰胺,

(E)-N-(4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-((7-甲基-7-氮杂螺环[3.5]壬烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基)-4-二甲胺基-2-丁烯酰胺,

(E)-N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-((2-(3-甲基-3-氮-双环[3.1.0]-6-己

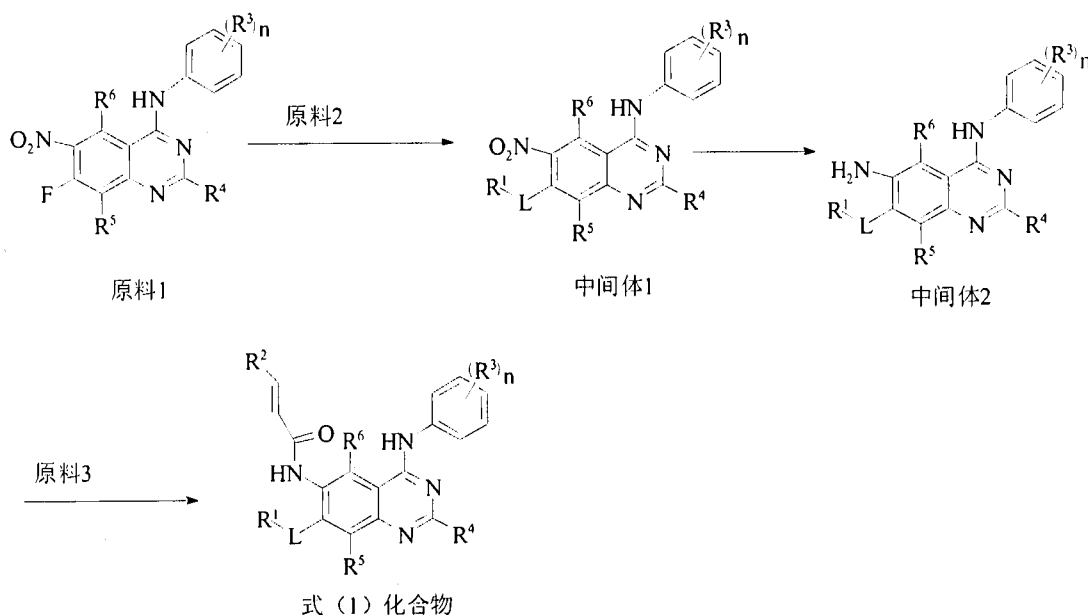
基)-乙氧基)喹唑啉-6-基)-4-二甲胺基]-巴豆酰胺,

(E)-N-[4-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(((螺环[3.5]辛烷-2-基)甲氧基)喹唑啉-6-基)-4-二甲胺基]-巴豆酰胺, 和

(E)-N-(7-(双环[3.1.0]己烷-6-基甲氧基)-4-(3-氯-4-氟苯胺基)喹唑啉-6-基)-4-(二甲基氨基)丁基-2-烯酰胺。

8. 权利要求 1 的通式(I)化合物的制备方法, 包括下列步骤:

反应流程:



其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、L 和 n 与权利要求 1 中的定义相同;

10 原料 2 = R^1 -LH; 原料 3 = R^2 CH=CH-C(O)Cl 或者 R^2 CH=CH-COOH,

(1) 将原料 2 溶于非质子性极性有机溶剂中, 在碱存在下与原料 1 反应, 得到中间体 1;

(2) 使中间体 1 任选在酸存在下与还原剂反应得中间体 2; 以及

(3) 将中间体 2 溶于有机溶剂中, 在有机碱存在下与原料 3 反应, 得到式 (I) 化合物。

9、药物组合物, 含有权利要求 1~7 任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体。

10、如权利要求 9 所述药物组合物, 还包含选自抗肿瘤剂和免疫抑制剂的第二治疗剂, 所述第二治疗剂选自抗代谢物, 包括卡培他滨、吉西他滨; 生长因子抑制剂, 包括帕唑帕尼、伊马替尼; 抗体, 包括

赫赛汀、贝伐单抗；有丝分裂抑制剂，包括紫杉醇、长春瑞滨、多西他赛、多柔比星；抗肿瘤激素类，包括来曲唑、他莫西芬、氟维司群；烷化剂类，包括环磷酰胺、卡莫司汀；金属铂类，包括卡铂、顺铂、奥沙利铂；拓扑异构酶抑制剂，包括拓扑特肯；免疫抑制类，包括依
5 维莫司。

11. 含有权利要求 1~7 任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体和一种或多种药用载体的药物制剂，为药学上可接受的任一剂型。

12. 如权利要求 1~7 任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐
10 或其立体异构体在制备用于治疗过度增生疾病和慢性阻塞性肺病的药物方面的应用。

13. 治疗过度增生疾病和慢性阻塞性肺病的方法，包括将权利要求 1~7 任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐或其立体异构体给予需要此治疗的哺乳动物的步骤。

14. 如权利要求 12 所述的应用或权利要求 13 所述的方法、其中
15 所述过度增生疾病包括癌症和非癌性疾病，所述癌症选自：脑瘤、肺癌、非小细胞性肺癌、鳞状上皮细胞、膀胱癌、胃癌、卵巢癌、腹膜癌、胰腺癌、乳腺癌、头颈癌、子宫颈癌、子宫内膜癌、结直肠癌、肝癌、肾癌、食管腺癌、食管鳞状细胞癌、实体瘤、非霍奇金淋巴瘤、
20 中枢神经系统肿瘤（神经胶质瘤、多形性胶质母细胞瘤、胶质肉瘤）、前列腺癌或甲状腺癌；非癌性疾病为例如皮肤或前列腺的良性增生。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2011/001466

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the extra sheet

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D; A61K; A61P

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

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

WPI; EPODOC; CPRS; CNKI; CA; REG; tyrosine, protein, kinase, quinazoline, quinoline

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 101356171 A (ARRAY BIOPHARMA, INC.) 28 January 2009 (29.01.2009) see the embodiments and claims	1-12
A	US 20090306044 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH) 10 December 2009 (10.12.2009), see the embodiments	1-12
A	US 6127374 A (WARNER LAMBERT COMPANY) 03 October 2000 (03.10.2000), see the embodiments	1-12
A	US 20020082270 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 27 June 2002 (27.06.2002), see the embodiments	1-12

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

* Special categories of cited documents:	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“&” document member of the same patent family
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
08 October 2011 (08.10.2011)Date of mailing of the international search report
08 December 2011 (08.12.2011)Name and mailing address of the ISA/CN
State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
Haidian District, Beijing 100088, China
Fax No.: (86-10) 62019451Authorized officer
LIU, Fang
Telephone No. (86-10) **62086305**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2011/001466**C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHEN Haifeng, computational study of the binding mode of epidermal Growth factor receptor kinase inhibitors, Chem. Bio. Drug des. 2008, Vol. 71, pages 434-446	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2011/001466

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:13, 14
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 13 and 14 relate to a method for the treatment of hyperplasia and chronic obstructive pulmonary disease, which is a method for treatment of the human or animal body. (PCT Rule 39.1 (iv)).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2011/001466

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN101356171A	29.01.2009	WO2007059257A	24.05.2007
		AU2006315383A	24.05.2007
		AU2006315383B2	02.06.2011
		CA2632194A1	24.05.2007
		EP1971601A2	24.06.2008
		EP1971601B1	21.10.2009
		JP2009515988T	16.04.2009
		SG152230A1	29.05.2009
		ZA2008004498A	29.07.2009
		EP2090575A1	19.08.2009
		EP2090575 B1	27.04.2011
		AT446294T	15.11.2009
		PT1971601E	26.01.2010
		ES2335535T3	29.03.2010
		AT507224T	15.05.2011
		PT2090575E	06.06.2011
		BR2006018668A2	06.09.2011
		RU2428421C2	10.09.2011
		ES2364901T3	16.09.2011
		MX2008006145A	23.07.2008
		IN2008DN04058A	01.08.2008
		NO2008002598A	06.01.2008
		KR2008070064A	29.07.2008
		US20110034689A1	10.02.2011
		HK1119174A1	15.01.2010
		AU2010202330A1	01.07.2010
		JP2010270154A	02.12.2010
US20090306044A	10.12.2009	WO2007054550A	18.05.2007
		CA2629244A1	18.05.2007
		EP1948179A1	30.07.2008
		JP2009515851T	16.04.2009
US6127374A	03.10.2000	WO9906378A1	11.02.1999
		AU9887607A	22.02.1999
		US6562818B1	13.05.2003
US20020082270A	27.06.2002	WO2002018370A1	07.03.2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2011/001466

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		DE10042061A1	07.03.2002
		CA2417042A1	07.03.2002
		AU2001089814A	13.03.2002
		EP1315716A1	04.06.2003
		JP2004507533T	11.03.2004
		MX2003001510A	09.06.2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2011/001466

Continuation:

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:

C07D403/12 (2006.01) i

C07D493/08 (2006.01) i

C07D471/10 (2006.01) i

C07D471/08 (2006.01) i

C07D239/94 (2006.01) i

C07D487/08 (2006.01) i

C07D409/12 (2006.01) i

A61K31/5377 (2006.01) i

A61K31/517 (2006.01) i

A61P37/06 (2006.01) i

A. 主题的分类

参见附加页

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07D; A61K; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

WPI; EPODOC; CPRS; CNKI; CA; REG, tyrosine, protein, kinase, quinazoline, 喹唑啉, 喹啉, 酪氨酸, 激酶,

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN101356171A (阿雷生物药品公司) 28.1 月 2009(29.01.2009) 见实施例, 权利要求	1-12
A	US20090306044A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH) 10.12 月 2009 (10.12.2009) 参见实施例	1-12
A	US6127374A(WARNER LAMBERT COMPANY) 03.10 月 2000 (03.10.2000) 参见实施例	1-12
A	US20020082270A1(BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 27. 6 月 2002 (27.06.2002) 参见实施例	1-12

☒ 其余文件在 C 栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

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

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

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

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

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

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

08. 10 月 2011 (08.10.2011)

国际检索报告邮寄日期

08.12 月 2011 (08.12.2011)

ISA/CN 的名称和邮寄地址:

中华人民共和国国家知识产权局

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

受权官员

刘芳

电话号码: (86-10) 62086305

C(续). 相关文件		
类 型	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CHEN Haifeng, computational study of the binding mode of epidermal Growth factor receptor kinase inhibitors, Chem. Bio. Drug des. 2008, Vol. 71, pages 434-446	1-12

第II 栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第 1 页第 2 项)

根据条约第 17 条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求：13, 14
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
权利要求 13, 14 涉及治疗过度增生和慢性阻塞性肺病的方法，属于对人体或动物体进行处置的方法（细则 39.1(iv) PCT）。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，
具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则 6.4(a)第 2 句和第 3 句的要求撰写。

第III 栏 缺乏发明单一性的意见(续第 1 页第 3 项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明，即：

1. ☐ 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费，本国际检索报告涉及全部可作检索的权利要求。
2. ☐ 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索，本单位未通知缴纳任何附加费。
3. ☐ 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费，本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求。
具体地说，是权利要求：
4. ☐ 申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此，本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明；包含该发明的权利要求是：

关于异议的说明：☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，适用时，缴纳了异议费。
☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。
☐ 缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2011/001466

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN101356171A	29.01.2009	WO2007059257A	24.05.2007
		AU2006315383A	24.05.2007
		AU2006315383B2	02.06.2011
		CA2632194A1	24.05.2007
		EP1971601A2	24.06.2008
		EP1971601B1	21.10.2009
		JP2009515988T	16.04.2009
		SG152230A1	29.05.2009
		ZA2008004498A	29.07.2009
		EP2090575A1	19.08.2009
		EP2090575 B1	27.04.2011
		AT446294T	15.11.2009
		PT1971601E	26.01.2010
		ES2335535T3	29.03.2010
		AT507224T	15.05.2011
		PT2090575E	06.06.2011
		BR2006018668A2	06.09.2011
		RU2428421C2	10.09.2011
		ES2364901T3	16.09.2011
		MX2008006145A	23.07.2008
		IN2008DN04058A	01.08.2008
		NO2008002598A	06.01.2008
		KR2008070064A	29.07.2008
		US20110034689A1	10.02.2011
		HK1119174A1	15.01.2010
		AU2010202330A1	01.07.2010
		JP2010270154A	02.12.2010
US20090306044A	10.12.2009	WO2007054550A	18.05.2007
		CA2629244A1	18.05.2007
		EP1948179A1	30.07.2008
		JP2009515851T	16.04.2009
US6127374A	03.10.2000	WO9906378A1	11.02.1999
		AU9887607A	22.02.1999
		US6562818B1	13.05.2003
US20020082270A	27.06.2002	WO2002018370A1	07.03.2002

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2011/001466

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
		DE10042061 A1	07.03.2002
		CA2417042 A1	07.03.2002
		AU2001089814A	13.03.2002
		EP1315716A1	04.06.2003
		JP2004507533T	11.03.2004
		MX2003001510A	09.06.2003

续:

主题的分类

C07D403/12 (2006.01) i

C07D 493/08 (2006.01) i

C07D 471/10 (2006.01) i

C07D 471/08 (2006.01) i

C07D 239/94 (2006.01) i

C07D 487/08 (2006.01) i

C07D 409/12 (2006.01) i

A61K 31/5377 (2006.01) i

A61K31/517 (2006.01) i

A61P37/06 (2006.01) i