

(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



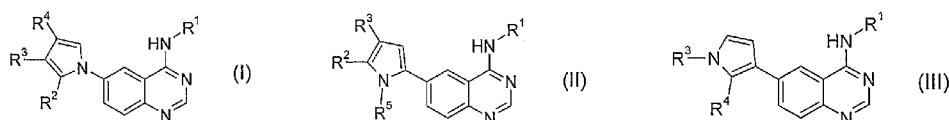
(43) 国际公布日
2009年1月29日 (29.01.2009)

(10) 国际公布号
WO 2009/012647 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 403/04 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) A61P 19/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01) A61P 31/00 (2006.01)
A61P 5/00 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 上海恒瑞医药有限公司(SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN).
- (72) 发明人; 及
(75) 发明人/申请人 (仅对美国): 邓炳初(TANG, Peng Cho) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。冯君(FENG, Jun) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。冯锋(FENG, Feng) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。张蕾(ZHANG, Lei) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。叶景泉(YE, Jingquan) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。王林(WANG, Lin) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。宋志承(SONG, Zhicheng) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。张前锋(ZHANG, Qianfeng) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。党雅贤 [见续页]
- (21) 国际申请号: PCT/CN2008/001307
- (22) 国际申请日: 2008年7月14日 (14.07.2008)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
200710136195.2
2007年7月20日 (20.07.2007) CN
200810127622.5
2008年6月30日 (30.06.2008) CN

(54) Title: PREPARATION METHODS OF QUINAZOLINE DERIVATIVES AND THEIR PHARMACEUTICAL USES

(54) 发明名称: 喹唑啉类衍生物的制备方法及其在医药上的应用



(57) Abstract: Preparation methods of quinazoline derivatives and their pharmaceutical uses. In another word, quinazoline compounds represented by general formulae I,II,III, tautomers, enantiomers, diastereomers, racemes and pharmaceutically acceptable salts thereof as well as metabolites, metabolic precursor or prodrug thereof. Their uses as therapeutic agents especially protein kinase inhibitors. The definitions of substituents of general formulae I,II,III are as same as those in the description.

(57) 摘要:

本发明涉及喹唑啉类衍生物的制备方法及其在医药上的应用。换言之, 本发明涉及一种通式(I)、(II)、(III) 所示新的喹唑啉类化合物, 以及它们的互变异构体、对映体、非对映体、消旋体和药学上可接受的盐, 以及代谢产物和代谢前体或前药, 以及它们作为治疗剂特别是作为蛋白激酶抑制剂的用途, 其中通式(I)、(II)、(III) 中的各取代基的定义同说明书中的定义相同。

WO 2009/012647 A1



(DANG, Yaxian) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。陆叶营(LU, Yeying) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。宗令(ZONG, Ling) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。金池琼(JING, Chiqiong) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。臧捷(ZANG, Jie) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。周颖(ZHOU, Ying) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。

(74) 代理人: 北京纪凯知识产权代理有限公司(JEEKAI & PARTNERS); 中国北京市西城区西大街甲129号金隅大厦602室, Beijing 100031 (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, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, 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。

喹啉类衍生物的制备方法及其在医药上的应用

技术领域

5 本发明涉及一种新的吡咯并吡嗪类衍生物、其制备方法及其含有该衍生物的药物组合物以及其作为治疗剂特别是作为酪氨酸激酶抑制剂的用途。

背景技术

10 细胞的信号传导是一种基础的作用机制，在信号传导过程中，来自细胞外的刺激被传递到细胞内部，进而调节不同细胞的进程。这些信号可调节多种生理响应，包括细胞增殖、分化、凋亡和运动等，它们以不同种类溶解因子形式存在，包括以旁分泌因子、自分泌因子和内分泌因子为主的生长因子。通过与特定跨膜受体结合，生长因子配体将细胞外信号传递到细胞内信号途径，从而引起个体细胞对细胞外信号的反应。很多信号传递过程是利用蛋白磷酸化的可逆过程，涉及到特定蛋白激酶和磷酸化酶。

15 蛋白激酶 (PKs) 是对蛋白质的酪氨酸、丝氨酸、苏氨酸残基上的羟基的磷酸化起催化作用的酶。在信号传导过程中，蛋白激酶和磷酸化酶的反向机制能够平衡和调节信号流。一个蛋白质磷酸化状态能影响其构象、酶的活性、细胞定位，蛋白激酶和磷酸酶的相应作用被修改，磷酸化在信号传导中是一个重要的调节机制，在信号传导过程中的异常会导致细胞的非正常分化、转化和生长。例如，细胞可通过将其一部分 DNA 转化为致癌基因而成为癌细胞，酪氨酸激酶就是这样的
20 致癌基因所编码的生长因子受体蛋白；酪氨酸激酶还可以突变为活化形式而导致多种人类细胞的变异，也可以说，过度表达的正常酪氨酸激酶可以引起不正常细胞增殖。

25 酪氨酸激酶 (PKs) 可以方便地分成两类：蛋白酪氨酸激酶 (PTKs) 和丝氨酸-苏氨酸激酶 (STKs)。PTKs 使蛋白质上的酪氨酸残基磷酸化，STKs 使蛋白质上的丝氨酸、苏氨酸残基磷酸化。酪氨酸激酶不仅可以是受体型（包括细胞外域、细胞内域和跨膜细胞域）还可以是非受体型（包括全部细胞内域）。PTK 活性的一个主要方面是它们涉及到作为细胞表面蛋白生长因子受体。具有 PTK 活性的生长因子受体被称为受体酪氨酸激酶 ("RTKs")，在人类基因中 90 种酪氨酸激酶
30 被识别，其中约 60 种是受体型，约 30 种是非受体型，这些生长因子受体家族可进一步分为 20 种受体酪氨酸激酶亚族和 10 种非受体酪氨酸激酶亚族(Robinson 等, *Oncogene*, 2000, 19, 5548-5557)。

35 RTKs 亚族包括以下几种：(1) EGF 族，如 EGF, TGF α , Neu 和 erbB 等；(2) 胰岛素家族，包括胰岛素受体、胰岛素样生长因子 I 受体 (IGF1) 和胰岛素受体相关性受体 (IRR)；(3) III 型家族，如血小板衍生生长因子受体 (PDGF, 包括 PDGF α 和 PDGF β 受体)、干细胞因子 RTKs (SCF RTK, 通常称作 c-Kit)、

fms-相关酪氨酸激酶 3 (Flt3) 受体酪氨酸激酶和集落刺激因子 1 受体 (CSF-1R) 酪氨酸激酶等。它们在控制细胞生长及分化方面起着关键的作用, 也是导致产生生长因子和细胞因子的细胞信号的关键传递者 (参见 Schlessinger and Ullrich, *Neuron* 1992, 9, 383)。一部分非限制性激酶包括 Abl, ARaf, ATK, ATM, bcr-abl, Blk, BRaf, Brk, Btk, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CHK, AuroraA, AuroraB, AuroraC, cfms, c-fms, c-Kit, c-Met, cRaf1, CSF1R, CSK, c-Src, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, ERK, ERK1, ERK2, Fak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, FLK-4, Fps, Frk, Fyn, GSK, gsk3a, gsk3b, Hck, Chk, Axl, Pim-1, Plh-1, IGF-IR, IKK, IKK1, IKK2, IKK3, INS-R, Integrin-linked kinase, Jak, JAK1, JAK2, JAK3, JNK, JNK, Lck, Lyn, MEK, MEK1, MEK2, p38, PDGFR, PIK, PKB1, PKB2, PKB3, PKC, PKCa, PKCb, PKCd, PKCe, PKCg, PKC1, PKCm, PKCz, PLK1, Polo-like kinase, PYK2, tie₁, tie₂, TrkA, TrkB, TrkC, UL13, UL97, VEGF-R1, VEGF-R2, Yes 和 Zap70 等。人们认为 PKs 与中枢神经系统疾病如老年痴呆症(参见 Mandelkew, E. M. 等. *FEBS Lett.* 1992, 314, 315; Sengupta, A. 等. *Mol. Cell. Biochem.* 1997, 167,99)、痛感(参见 Yashpal, K. J. *Neurosci.* 1995, 15, 3263-72)、炎症例如关节炎 (参见 Badger, J. *Pharmn Exp. Ther.* 1996, 279, 1453)、牛皮癣 (参见 Dvir, 等, *J. Cell Biol.* 1991, 113, 857)、骨骼疾病例如骨质疏松(参见 Tanaka 等, *Nature*, 1996, 383, 528)、癌症 (参见 Hunter and Pines, *Cell* 1994, 79, 573)、动脉硬化症(参见 Hajjar and Pomerantz, *FASEB J.* 1992, 6, 2933)、血栓症 (参见 Salari, *FEBS* 1990,263,104)、代谢紊乱如糖尿病 (参见 Borthwick, A. C. 等. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995,210,738)、血管增生性疾病如血管生成(参见 Strawn 等 *Cancer Res.* 1996, 56, 3540; Jackson 等 *J. Pharm. Exp. Ther.* 1998, 284, 687)、自身免疫疾病和移植排斥反应 (参见 Bolen and Brugge, *Ann. Rev. Immunol.* 1997, 15, 371)、传染病如病毒 (参见 Littler, E. *Nature* 1992,358,160) 和真菌感染 (参见 Lum, R. T. PCT Int Appl., WO 9805335 A1 980212)等疾病的靶点有密切的联系。

PTKs 信号传导过程中, 特定生长因子 (配体) 之间在细胞外相互作用, 随后受体二聚, 瞬间内激活蛋白激酶的内在活性, 并进行磷酸化。内部信号传导分子的结合位点产生, 生成了与细胞质信号分子的复合物, 促进各种细胞应答例如细胞分裂 (增殖), 对胞外微环境代谢作用的表达等。

受体酪氨酸激酶磷酸化的结合位点也是与信号传导分子 SH2 (与 src 同源) 域具有高度亲和力的结合位点。很多与受体酪氨酸激酶相关的细胞内底物蛋白已被确定, 可分为两类: (1) 有催化区底物 (2) 无催化区底物, 但可作为结合体, 且与某些有催化活性的分子相关。受体或蛋白与底物 SH2 域相互作用的特异性是通过靠近磷酸化酪氨酸残基的氨基酸序列来确定的, SH2 域与磷酸化酪氨酸序列周围的氨基酸序列与特定受体结合的差异性与底物磷酸化的差异性是一致的。蛋

白酪氨酸激酶机能可通过表达模式和配体可用性来确定，也可由特定受体激活的下游区信号传导路径来确定。因此，磷酸化提供了一个重要可调节的步骤，此步骤可确定由特定受体激活的信号传导的选择性和分化因子受体。受体酪氨酸激酶的非正常表达或突变可能导致不可控制的细胞增殖（如恶性肿瘤生长）或关键发展过程的缺失等。

酪氨酸激酶，在大部分人类肿瘤，如白血病、乳腺癌、前列腺癌、非小细胞肺癌（包括腺癌、肺鳞状上皮细胞癌）、胃肠癌（包括结肠癌、直肠癌和胃癌）、膀胱癌、食管癌、卵巢癌、胰腺癌等癌症中，都会出现突变或过度表达。通过对人类肿瘤细胞进行检测，酪氨酸激酶广泛性与关联性进一步得到了确认。例如：在人类癌症包括肺癌、脑癌、颈癌、胃肠癌、乳腺癌、食管癌、卵巢癌、子宫癌、膀胱癌和甲状腺癌中，EGFR 酪氨酸激酶会发生突变和过度表达。

"HER" 或 "Erb" 受体酪氨酸激酶亚族包括 EGFR,HER2,HER3 和 HER4。这些亚族由胞外糖基化配体结合域、跨膜域及可将蛋白质上的酪氨酸序列进行磷酸化的胞内细胞质催化域所组成。受体酪氨酸激酶催化活性可通过受体过度表达或配体介导二聚合被激活。HER2 家族聚合体有同型二聚体和异型二聚体两种形式。同型二聚化的一个例子是 HER1 (EGFR) 与 EGF 家族配体（包括 EGF, 转化生长因子 α , betacellulin, 与肝磷脂结合的 EGF, epiregulin）的聚合，四种 HER 酪氨酸激酶之间的异型二聚合可通过与 heregulin（也叫 neuregulin）家族配体的结合被加速。虽然 HER3 的受体之一没有酶活性，但 HER2 与 HER3, 或 HER3 与 HER4 的异型二聚也可显著地刺激酪氨酸激酶受体二聚合。在各种类型细胞中，受体过度表达可激活 HER2 激酶的活性。受体同型二聚体和异型二聚体的激活可将受体和其他细胞内蛋白质酪氨酸序列进行磷酸化，随后细胞内信号途径如微管相关蛋白激酶（MAP 激酶）和磷脂酰肌醇（-3）激酶（PI3 激酶）也被激活，这些信号途径的激活促使细胞增殖，抑制细胞凋亡。

RTK 另一个亚族包括胰岛素受体 (IR), 胰岛素样生长因子-1 受体 (IGF-1R), 胰岛素受体相关受体 (IRR)。IR, IGF-1R 与胰岛素, IGF-I 和 IGF-II 相互作用，生成了由两种完全胞外糖基化 α 亚基和两个穿过细胞膜且含有酪氨酸激酶域 β 亚基构成的异四聚体。

RTK 第三个亚族是指血小板源生长因子受体 (PDGFR) 族，其中包括 PDGFR α , PDGFR β , CSF1R, c-Kit 和 c-fms。这些受体由含有各种免疫球蛋白样环糖基化胞外域和一个胞外域所组成，其中胞内域中酪氨酸激酶区被不相关的氨基酸序列阻断。

血小板源生长因子受体，如 PDGFR α 和 PDGFR β 等也是跨膜酪氨酸激酶受体。当它们与配体相结合时，或形成同型二聚物 (PDGF-AA, PDGF-BB)，或异型二聚物 (PDGF-AB)。随后受体二聚，酪氨酸激酶被活化，向下游区发信号来促进肿瘤生长。基因突变是受体不依赖于与配体结合而被激活的原因，也是肿瘤

生成的驱动力。在多种不同的肿瘤细胞株内，特别是乳房癌、结肠癌、卵巢癌、前列腺癌、肉瘤和胶质瘤的细胞中，都发现能够激活 PDGFR 生长因子—PDGF 的表达，其中脑瘤，前列腺癌（包括腺癌和骨转移癌）恶性神经胶质过多症研究数据有研究价值。

5 c-Kit是PDGF受体家族的成员，当其与配体SCF（干细胞因子）相结合时，活性被激活。在各种不同的实体瘤中对c-Kit表达模式进行了研究，在肉瘤，胃肠道胶质瘤(GIST)，精原细胞瘤和类癌瘤中，c-Kit有过量表达。[参见Weber 等, J. Clin. Oncol. 22(14S), 9642 (2004)]。GIST是一种非上皮细胞瘤，大多数存在于胃部，少数分布于小肠，在食道中存在很少，也有分布在肝、腹膜腔等部位。GIST源于
10 Cajal 间质细胞 (ICC)，ICC可部分形成肠自主神经系统，参与控制胃动力。大多数(50 ~ 80%)GIST产生是由于c-Kit基因发生突变，在消化道内，c-Kit/CD117染色阳性的一般都为GIST，c-Kit突变能够使其不依赖于SCF激活便具有c-Kit机能，从而使细胞分裂率增加，导致基因组的不稳定。在畸变肥大细胞瘤、肥大细胞增生病、骨髓增生综合征、荨麻疹等疾病中，也可检测到c-Kit的表达，在急性AML
15 和恶性淋巴瘤中也有c-Kit的表达，在小细胞支气管癌、精原细胞瘤、无性细胞瘤、睾丸、上皮内瘤样变、黑素瘤、乳房癌、成神经细胞瘤、尤因肉瘤都有c-Kit 表达(参见 Schütte et al., innovartis 3/2001)。众所周知，RET (rearranged during transfection)。原癌基因点遗传突变是致瘤的，患有多发性内分泌腺瘤病2 (MEN 2) 病人可能会导致患有嗜铬细胞瘤、甲状腺髓样癌和甲状旁腺腺瘤和增生等病症
20 (见 Huang et al., Cancer Res. 60, 6223-6 (2000))。

因胎肝激酶 (Flk) 受体亚族与PDGFR亚族很相似，有时被归于该族。此亚族由含激酶插入域-受体胎肝激酶-1 (KDR/FLK-1, VEGFR2)、Flk-1R, Flk-4和fms样酪氨酸激酶1 (Flt-1)所组成。

酪氨酸激酶生长因子受体家族的另外一个成员是成纤维细胞生长因子 (FGF) 受体亚族。此亚族由四个受体，FGFR1-4、七个配体和FGF1-7组成。虽然目前尚未确定，但这些受体是由包含各种免疫球蛋白样环糖基化的一个胞外域和一个其中酪氨酸激酶序列被不相关的氨基酸序列所阻断的细胞内域组成。

酪氨酸激酶生长因子受体家族的另外一个成员是血管内皮生长因子 (VEGF) 受体亚族。与PDGF相似，VEGF是二聚糖蛋白，但生物学功能和体内靶细胞特异性不同。特别是，VEGFR与血管生成有关，通过抑制VEGFRs来抑制血管生成，正应用于临床治疗肿瘤，且取得了较好疗效。VEGF在各种恶性实体肿瘤中，如肺癌、乳腺癌、非霍奇金恶性淋巴瘤、卵巢癌、胰腺癌、恶性胸膜间皮瘤和黑素瘤有强烈表达，且与癌变进程相关，在白血球过多症和淋巴瘤中也有表达。除了其血管生成活性，VEGFR, VEGF配体也可以通过在肿瘤细胞内直接通过pro-survival
30 性质促进肿瘤生长，PDGF也具有血管生成作用。新生血管生成的过程对于肿瘤持续生长起着关键作用，正常情况下，新生血管的生成在人的生理过程如胚胎生长、
35

伤口愈合和女性生殖的各个过程都是非常重要的。然而，非预料或者病理学上的血管生成却与疾病的一系列状态相关，如糖尿病视网膜病、牛皮癣、癌症、类风湿性关节炎、动脉粥样化、卡波济(氏)肉瘤和血管瘤等。血管内皮细胞的生成激活血管生成，具有刺激体内血管内皮细胞中的的生成活性一些多肽已经被确认，包括酸性、碱性的成纤维细胞生长因子(aFGF and bFGF)和血管内皮生长因子。由于VEGF受体的限制表达，其生长因子的活性与aFGF and bFGF活性相比，对内皮细胞相对来讲具有特异性。最近的证据表明，VEGF在正常情况和病理学情况下的血管生成和血管渗透过程中，都是非常重要的刺激剂。VEGF能够诱导血管萌芽表型，它诱导内皮细胞增殖、蛋白酶的表达和迁移来促进毛细血管生成，从而形成超渗透、不成熟的血管网络，这是典型的病理学血管生成的典型特征。人们期望拮抗VEGF活性在治疗与血管生成作用或者血管渗透性相关的疾病如肿瘤特别是抑制肿瘤生长能够有应用的价值。

FLT3 (Fms 样酪氨酸激酶) 是酪氨酸激酶 (PTK) III 型家族成员，在成人和幼儿急性髓细胞样白血病 (AML)、急性髓细胞样白血病、骨髓增生异常综合征等白血球过多症中，FLT3 基因非正常表达。35%的急性髓细胞样白血病病人的FLT3 突变被激活且预后不良，大多数的突变都有在近膜域的结构内复制的现象，5—10%的病人天冬酰胺 835 发生点突变，FLT3 的酪氨酸激酶活性被激活，致使在配体缺失的情况下也有信号存在且发生增殖。据研究，有突变形式受体表达的患者治愈的几率降低。总之，在人白血球过多症和骨髓增生异常综合征中，FLT3 突变都与肿瘤的发生相关。

经证实肝细胞生长因子 (HGF) 受体 (c-MET 或 HGFR) 酪氨酸激酶与肿瘤生成、增强细胞运动性、侵袭和转移密切相关(参见 Ma, P.C 等(2003b). *Cancer Metastasis Rev*, 22, 309-25; Maulik, G.等 (2002b). *Cytokine Growth Factor Rev*, 13, 41-59)。各种肿瘤包括小细胞肺癌 (SCLC) 中的过度表达或突变可激活 c-MET (HGFR) (参见 Ma, P.C.等 (2003a). *Cancer Res*, 63, 6272-6281)。

原癌基因 c-Met 编码肝细胞生长因子受体,是具有酪氨酸激酶活性的细胞膜糖蛋白,对多种细胞增殖、分化具有重要的生理调节作用.c-met 基因在许多恶性肿瘤中过表达,是甲状腺滤泡上皮细胞癌变的重要因素,并与甲状腺癌的病理分期、侵袭及转移密切相关。

关于 PKT 亚族, Plowman 等在 *DN&P* 7(6): 334-339 (1994)中有更为详细描述,该文献作为一整体通过引用结合到本文中。

除了 PTKs 以外,还存在另外的细胞酶家族,称作受体酪氨酸激酶抑制剂,并在此使用后一名称,缩写为“CTK”。CTKs 本身缺少细胞外域和跨膜域。目前,已经在 11 个亚族 (Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack 和 LIMK) 中已经鉴定超过 24 种 CTKs。在目前为止, Src 亚族 CTKs 数目似乎最多,包括 Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr 和 Yrk, 且 Src 亚族酶与肿瘤生成有

关。关于 CTKs 更为详尽的描述，可参见 iBolen, 1993, Oncogen 8: 2025-2031, 其全文包括任何附图作为一整体提出，通过引用结合到本文中。

与 CTKs 相类似，丝氨酸-苏氨酸激酶或 STKs，在细胞内占据主导地位，虽然仅有几种 STK 型受体激酶。STKs 是最普遍的细胞溶质激酶，即它发挥其功能在部分细胞质中，而不是在胞质细胞器中。胞质溶胶是细胞内一个区域，在此大多数细胞中间代谢和生物合成活性发生；如蛋白质是在胞质溶胶核糖体上进行合成的。

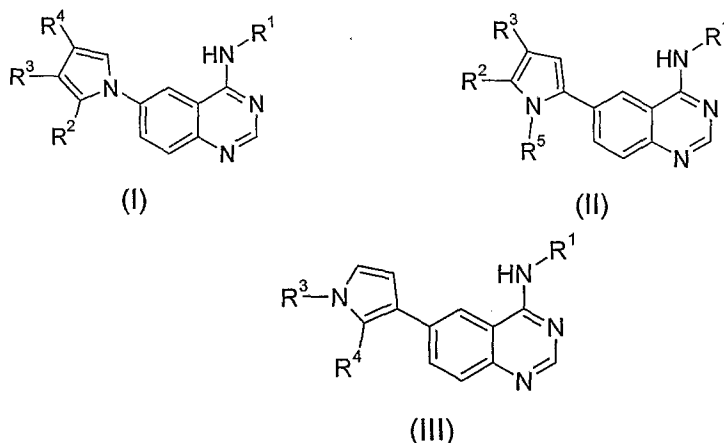
与过度增殖相关疾病如癌症等的特征之一是对细胞传导途径进行破坏，细胞传导途径通过细胞周期来控制进程。在真核细胞中，细胞周期与蛋白质的磷酸化有序的级联反应密切相关，在信号传导的机制中，PKs 很多家族似乎在细胞分裂周期级联中都起着关键的作用。

关于癌症，提出两个主要的假设解释过度细胞增殖，该增殖驱动与已知由 PK 调节的功能相关的肿瘤发展。即，人们觉得恶性肿瘤生长是由于控制细胞分裂或增殖的机制被破坏引起的。原癌基因蛋白质产物能够干扰调节细胞生长和增殖的信号传导途径，这些原癌基因的蛋白质产物包括上面讨论的细胞外生长因子，跨膜生长因子 PTK 受体 (RTKs)，胞质 PTKs (CTKs) 和细胞溶质 STKs。

人们期待着能够合成具有抗肿瘤细胞增殖活性的抑制剂，希望能够抑制 PTKs、CTKs 或者 STKs 中的一种或者多种，有效地治疗和改善由 PTKs、CTKs 或者 STKs 以及血管生成作用介导的超增殖生理紊乱。

发明内容

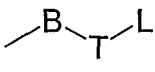
为了克服现有技术的不足之处，本发明的目的在于提供一种通式 I, II 和 III 所示的新的喹啉类化合物，以及它们的互变异构体、对映体、非对映体、消旋体和药学上可接受的盐，以及代谢产物和代谢前体或前药。



其中：

R¹ 选自烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基、其中烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基可以进一步被一个或多个选自烷基、卤素、芳基、羟基、氨基、炔基、烯基、氰基、硝基、三氟甲基、卤代苄基、杂环烷基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

其中芳基或杂芳基可以并成双环，此双环可以进一步被苄基或卤代苄基所取代；

或者 R¹ 为结构式：

其中：

5 B 选自芳基或杂芳基，其中芳基或杂芳基可以进一步被一个或多个选自烷基、卤素、芳基、羟基、氨基、炔基、烯基、氰基、硝基、三氟甲基、卤代苄基、杂环烷基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

T 选自 -O(CH₂)_r-, -N(CH₂)_r-或-S(CH₂)_r;

L 选自芳基或杂芳基，其中芳基或杂芳基可以进一步被一个或多个卤素或烷基所取代；

10 R² 选自氢原子、烷基、环烷基、三氟甲基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基，其中烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基进一步被一个或多个选自烷基、芳基、羟基、卤素、氨基、氰基、烷氧基、羧酸、羧酸酯或-NR⁶R⁷ 的取代基所取代；

15 R³ 和 R⁴ 各自独立地选自氢原子、烷基、三氟甲基、环烷基、杂环烷基、芳基、羧酸酯、-SO₂R⁶、-CH₂C(=O)NR⁶R⁷、-C(=O)NR⁶R⁷、-(CH₂)_nNR⁶R⁷ 或-NC(=O)R⁶，其中烷基、环烷基、杂环烷基进一步被一个或多个选自烷基、卤素、三氟甲基、芳基、羟基、烷氧基、芳氧基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、杂环烷氧基、氰基、羧酸、羧酸酯、-SO₂R⁶、或-(CH₂)_nNR⁶R⁷ 的取代基所取代；

20 同时，R³ 和 R⁴ 一起形成一个 4~8 元环基；其中 5~8 元杂环内含有一个或多个 N、O、S 原子，并且 4~8 元杂环上进一步被一个或多个选自烷基、卤素、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、烷氧基、芳氧基、羰基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯、=N-OR⁶ 或-NR⁶R⁷ 的取代基所取代；

R⁵ 选自氢原子、烷基、环烷基、-C(=O)OR⁶，其中烷基或环烷基进一步被一个或多个选自烷基、羟基、烷氧基、氰基、-NR⁶R⁷、羧酸或羧酸酯所取代；

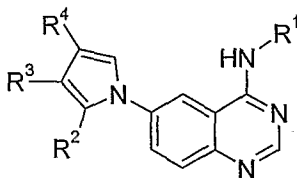
25 R⁶ 和 R⁷ 分别选自氢原子、烷基、烯基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，其中烷基、烯基、环烷基、杂环烷基、芳基或者杂芳基进一步被一个或多个选自烷基、环烷基、卤素、芳基、羟基、氨基、烷氧基、烯基、杂环烷基、羟烷基、-SO₂R⁶、-C(=O)R⁶、羧酸、羧酸酯或-NR⁶R⁷ 的取代基所取代；

30 同时，R⁶ 和 R⁷ 一起形成一个 4~8 元杂环基；其中 5~8 元杂环内含有一个或多个 N、O、S 原子，并且 4~8 元杂环上进一步被一个或多个选自烷基、卤素、芳基、杂芳基、卤代芳基、卤代烷氧基、氨基、羟基、氰基、烷氧基、芳氧基、胺烷基、羟烷基、环烷基、杂环烷基、羰基、羧酸、羧酸酯、-C(=O)NR⁶R⁷、-NC(=O)R⁶、-SO₂R⁶、或-NR⁶R⁷ 的取代基所取代；

n 是 0~6；

35 r 是 0~2。

具体地，本发明包括下述通式(I)表示的化合物或其盐：



(I)

其中：

- R^1 选自烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，其中烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基可以进一步被一个或多个选自烷基、卤素、芳基、羟基、氨基、炔基、烯基、氰基、硝基、三氟甲基、卤代苄基、杂环烷基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；其中芳基或杂芳基可以并成双环，此双环可以进一步被一个苄基或卤代苄基所取代；

或者 R^1 为结构式：

- 其中：

B 选自芳基或杂芳基，其中芳基或杂芳基可以进一步被一个或多个选自烷基、卤素、芳基、羟基、氨基、炔基、烯基、氰基、硝基、三氟甲基、卤代苄基、杂环烷基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

T 选自 $-O(CH_2)_r-$ 、 $-N(CH_2)_r-$ 或 $-S(CH_2)_r-$ ；

- L 选自芳基或杂芳基，其中芳基或杂芳基可以进一步被一个或多个卤素或烷基所取代；

- R^2 选自氢原子、烷基、环烷基、三氟甲基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、其中烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基进一步被一个或多个选自烷基、芳基、羟基、卤素、氨基、氰基、烷氧基、羧酸、羧酸酯或 $-NR^6R^7$ 的取代基所取代；

- R^3 和 R^4 各自独立地选自氢原子、烷基、三氟甲基、环烷基、杂环烷基、芳基、羧酸酯、 $-SO_2R^6$ 、 $-CH_2C(=O)NR^6R^7$ 、 $-C(=O)NR^6R^7$ 、 $-(CH_2)_nNR^6R^7$ 或 $-NC(=O)R^6$ ，其中烷基、环烷基、杂环烷基进一步被一个或多个选自烷基、卤素、三氟甲基、芳基、羟基、烷氧基、芳氧基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、杂环烷氧基、氰基、羧酸、羧酸酯、 $-SO_2R^6$ 、或 $-(CH_2)_nNR^6R^7$ 的取代基所取代；

同时， R^3 和 R^4 一起形成一个 4~8 元环基；其中 5~8 元杂环内含有一个或多个 N、O、S 原子，并且 4~8 元杂环上进一步被一个或多个选自烷基、卤素、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、烷氧基、芳氧基、羰基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯、 $=N-OR^6$ 或 $-NR^6R^7$ 的取代基所取代；

- R^6 和 R^7 分别选自氢原子、烷基、烯基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，其中烷基、烯基、环烷基、杂环烷基、芳基或者杂芳基进一步被一个或多个选自烷基、环烷基、卤素、芳基、羟基、氨基、烷氧基、烯基、杂环烷基、羟烷基、 $-SO_2R^6$ 、

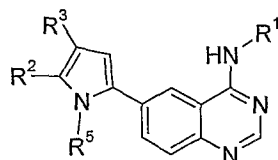
-C(=O)R⁶、羧酸、羧酸酯或-NR⁶R⁷的取代基所取代；

同时，R⁶和R⁷一起形成一个4~8元杂环基；其中5~8元杂环内含有一个或多个N、O、S原子，并且4~8元杂环上进一步被一个或多个选自烷基、卤素、芳基、杂芳基、卤代芳基、卤代烷氧基、氨基、羟基、氰基、烷氧基、芳氧基、
5 胺烷基、羟烷基、环烷基、杂环烷基、羰基、羧酸、羧酸酯、-C(=O)NR⁶R⁷、-NC(=O)R⁶、-SO₂R⁶、或-NR⁶R⁷的取代基所取代；

n是0~6；

r是0~2。

10 进一步，本发明包括下述通式(II)表示的化合物或其盐：



(II)

其中：

R¹选自烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，其中烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基可以进一步被一个或多个选自烷基、卤素、芳基、羟基、氨基、炔基、烯基、
15 氰基、硝基、三氟甲基、卤代苄基、杂环烷基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；其中芳基或杂芳基可以并成双环，此双环可以进一步被苄基或卤代苄基所取代；

或者R¹为结构式：

$$\begin{array}{c} \text{B} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{T} \quad \text{L} \end{array}$$

其中：

B选自芳基或杂芳基，其中芳基或杂芳基可以进一步被一个或多个选自烷基、
20 卤素、芳基、羟基、氨基、炔基、烯基、氰基、硝基、三氟甲基、卤代苄基、杂环烷基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

T选自-O(CH₂)_r-、-N(CH₂)_r-或-S(CH₂)_r；

L选自芳基或杂芳基，其中芳基或杂芳基可以进一步被一个或多个卤素或烷基所取代；

25 R²选自氢原子、烷基、环烷基、三氟甲基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基，其中烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基进一步被一个或多个选自烷基、芳基、羟基、卤素、氨基、氰基、烷氧基、羧酸、羧酸酯或-NR⁶R⁷的取代基所取代；

30 R³选自选自氢原子、烷基、三氟甲基、环烷基、杂环烷基、芳基、羧酸酯、-SO₂R⁶、-CH₂C(=O)NR⁶R⁷、-C(=O)NR⁶R⁷、-(CH₂)_nNR⁶R⁷或-NC(=O)R⁶，其中烷基、环烷基、杂环烷基进一步被一个或多个选自烷基、卤素、三氟甲基、芳基、羟基、烷氧基、芳氧基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、杂环烷氧基、氰基、羧酸、羧酸酯、

$-\text{SO}_2\text{R}^6$ 、或 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{R}^7$ 的取代基所取代；

R^5 选自氢原子、烷基、环烷基或 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ ，其中烷基或环烷基进一步被一个或多个选自烷基、羟基、烷氧基、氰基、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

R^6 和 R^7 分别选自氢原子、烷基、烯基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，其中烷基、烯基、环烷基、杂环烷基、芳基或者杂芳基进一步被一个或多个选自烷基、环烷基、卤素、芳基、羟基、氨基、烷氧基、烯基、杂环烷基、羟烷基、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 、羧酸、羧酸酯或 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 的取代基所取代；

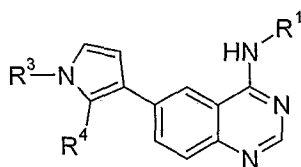
同时， R^6 和 R^7 一起形成一个4~8元杂环基；其中5~8元杂环内含有一个或多个N、O、S原子，并且4~8元杂环上进一步被一个或多个选自烷基、卤素、芳基、杂芳基、卤代芳基、卤代烷氧基、氨基、羟基、氰基、烷氧基、芳氧基、胺烷基、羟烷基、环烷基、杂环烷基、羰基、羧酸、羧酸酯、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NC}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 、或 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 的取代基所取代；

n 是0~6；

r 是0~2。

15

进一步，本发明包括下述通式(III)表示的化合物或其盐：



(III)

其中：

R^1 选自烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，其中烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基可以进一步被一个或多个选自烷基、卤素、芳基、羟基、氨基、炔基、烯基、氰基、硝基、三氟甲基、卤代苄基、杂环烷基、羧酸或羧酸酯所取代；其中芳基或杂芳基可以并成双环，此双环可以进一步被苄基或卤代苄基所取代；

或者 R^1 为结构式：
 ---B---T---L

其中：

B 选自芳基或杂芳基，其中芳基或杂芳基可以进一步被一个或多个选自烷基、卤素、芳基、羟基、氨基、炔基、烯基、氰基、硝基、三氟甲基、卤代苄基、杂环烷基、羧酸或羧酸酯所取代；

T 选自 $-\text{O}(\text{CH}_2)_r-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2)_r-$ 或 $-\text{S}(\text{CH}_2)_r-$ ；

L 选自芳基或杂芳基，其中芳基或杂芳基可以进一步被一个或多个卤素或烷基所取代；

R^3 和 R^4 各自独立地选自氢原子、烷基、三氟甲基、环烷基、杂环烷基、芳基、羧酸酯、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{R}^7$ 或 $-\text{NC}(=\text{O})\text{R}^6$ ，

其中烷基、环烷基、杂环烷基进一步被一个或多个选自烷基、卤素、三氟甲基、芳基、羟基、烷氧基、芳氧基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、杂环烷氧基、氰基、羧酸、羧酸酯、 $-SO_2R^6$ 、或 $-(CH_2)_nNR^6R^7$ 的取代基所取代；

同时， R^3 和 R^4 一起形成一个4~8元环基；其中5~8元杂环内含有一个或多个N、O、S原子，并且4~8元杂环上进一步被一个或多个选自烷基、卤素、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、烷氧基、芳氧基、羰基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯、 $=N-OR^6$ 或 $-NR^6R^7$ 的取代基所取代；

R^6 和 R^7 分别选自氢原子、烷基、烯基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，其中烷基、烯基、环烷基、杂环烷基、芳基或者杂芳基进一步被一个或多个选自烷基、环烷基、卤素、芳基、羟基、氨基、烷氧基、烯基、杂环烷基、羟烷基、 $-SO_2R^6$ 、 $-C(=O)R^6$ 、羧酸、羧酸酯或 $-NR^6R^7$ 的取代基所取代；

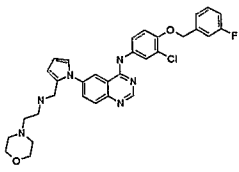
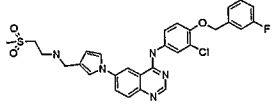
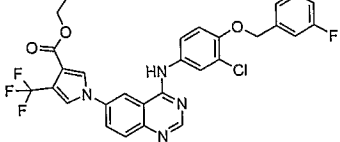
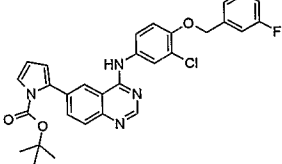
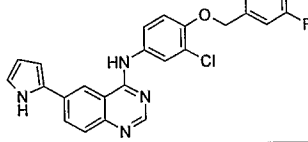
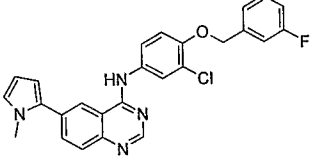
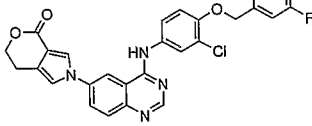
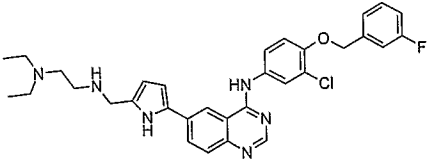
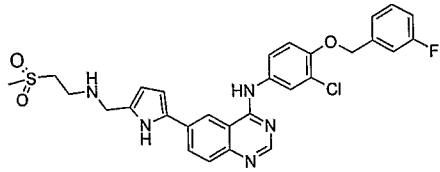
同时， R^6 和 R^7 一起形成一个4~8元杂环基；其中5~8元杂环内含有一个或多个N、O、S原子，并且4~8元杂环上进一步被一个或多个选自烷基、卤素、芳基、杂芳基、卤代芳基、卤代烷氧基、氨基、羟基、氰基、烷氧基、芳氧基、胺烷基、羟烷基、环烷基、杂环烷基、羰基、羧酸、羧酸酯、 $-C(=O)NR^6R^7$ 、 $-NC(=O)R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、或 $-NR^6R^7$ 的取代基所取代；

n 是 0~6；

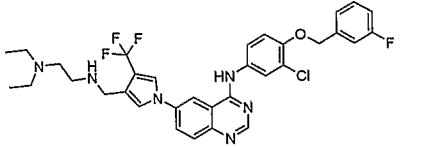
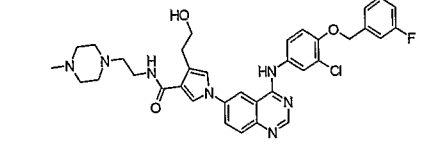
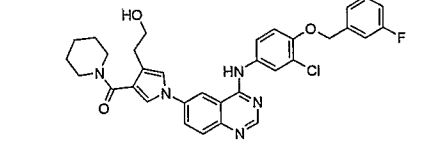
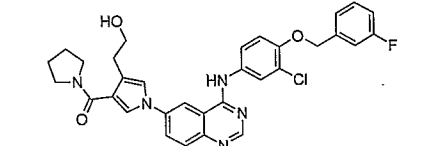
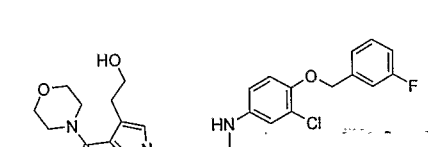
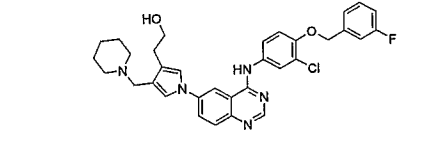
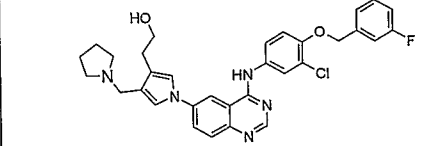
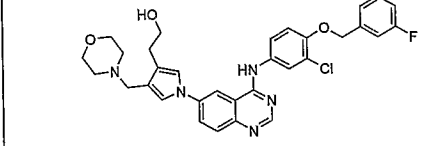
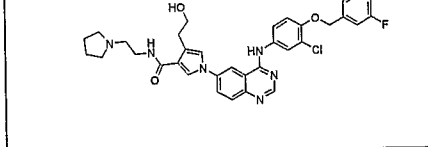
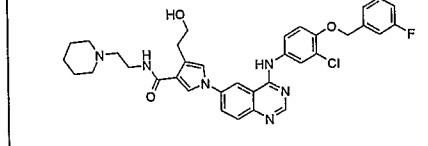
r 是 0~2。

本发明的典型化合物包括如下化合物或它们药学上可接受的盐，但不限于这些：

实施例	结构	名称
1		[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-(6-吡咯-1-基-喹唑啉-4-基)-胺
2		[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-(6-{2-[(2-甲磺酰基-乙氨基)-甲基]-吡咯-1-基}-喹唑啉-4-基)-胺
3		N-(1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-基甲基)-N',N'-二乙基-1,2-乙二胺

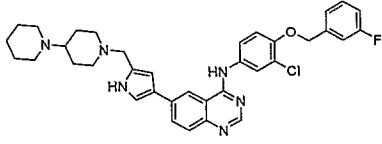
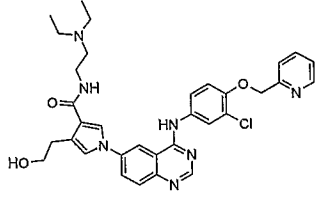
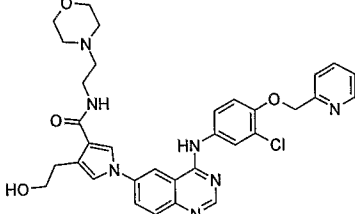
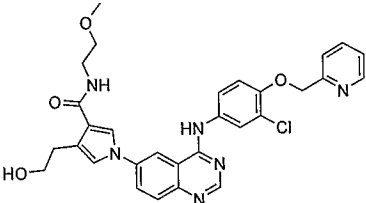
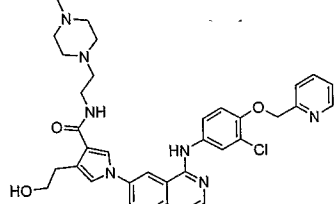
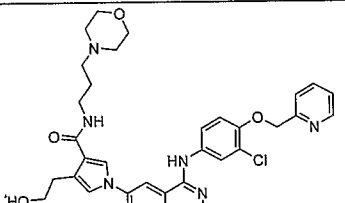
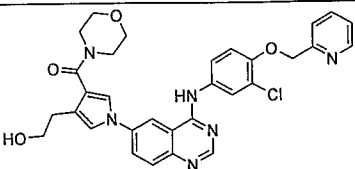
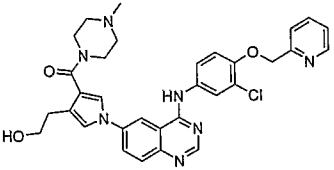
4		[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-(6-{2-[(2-吗啉-4-基-乙氨基)-甲基]-吡咯-1-基}-喹唑啉-4-基)-胺
5		[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-(6-{3-[(2-甲磺酰基-乙氨基)-甲基]-吡咯-1-基}-喹唑啉-4-基)-胺
6		1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-三氟甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯
7		2-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-羧酸叔丁酯
8		[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-2-基)-喹唑啉-4-基]-胺
9		[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-喹唑啉-4-基]-胺
10		2-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]吡咯-4-酮
11		N-(5-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-基)甲基)-N',N'-二乙基-1,2-乙二胺
12		[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-(6-{5-[(2-甲磺酰基-乙氨基)-甲基]-1H-吡咯-2-基}-喹唑啉-4-基)-胺

13		1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟基-乙基)-1H-吡咯-3-羧酸 (2-二乙氨基-乙基)-胺
14		N-(1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-3-基甲基)-N',N'-二乙基-1,2-乙二胺
15		[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-(6-{3-[(2-吗啉-4-基-乙基氨基)-甲基]-吡咯-1-基}-喹唑啉-4-基)-胺
16		2-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-5,6-二氢-2H-环戊烷[c]吡咯-4-酮
17		[1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮
18		1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟基-乙基)-1H-吡咯-3-羧酸 (2-吗啉-4-基-乙基)-胺
19		[6-(3-[1,4']双哌啶基-1'-基甲基-吡咯-1-基)-喹唑啉-4-基]-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-胺
20		[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-(6-{3-[(2-哌啶-1-基-乙基氨基)-甲基]-吡咯-1-基}-喹唑啉-4-基)-胺
21		[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(3-二乙基氨基甲基-吡咯-1-基)-喹唑啉-4-基]-胺
22		2-[1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1H-吡咯-3-基]-乙醇

23		N-(1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-4-三氟甲基-1H-吡咯-3-基甲基)-N',N'-二乙基-1,2-乙二胺
24		1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-4-(2-羟基-乙基)-1H-吡咯-3-羧酸 [2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙基]-胺
25		[1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-4-(2-羟基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-哌啶-1-基-甲酮
26		[1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-4-(2-羟基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-吡咯烷-1-基-甲酮
27		[1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-4-(2-羟基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-吗啉-4-基-甲酮
28		2-(1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-4-哌啶-1-基甲基-1H-吡咯-3-基)-乙醇
29		2-(1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-4-吡咯烷-1-基甲基-1H-吡咯-3-基)-乙醇
30		2-(1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-3-基)-乙醇
31		1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-4-(2-羟基-乙基)-1H-吡咯-3-羧酸 (2-吡咯烷-1-基-乙基)-胺
32		1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-4-(2-羟基-乙基)-1H-吡咯-3-羧酸 (2-哌啶-1-基-乙基)-胺

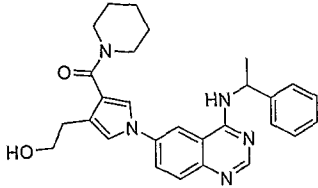
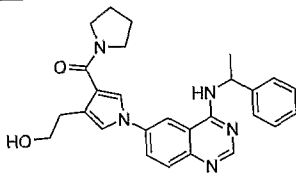
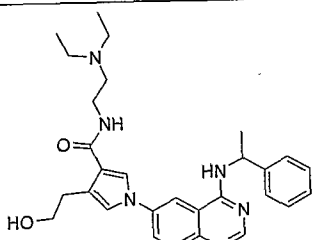
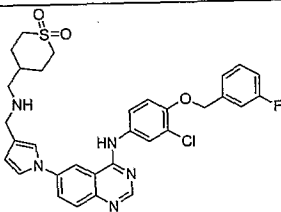
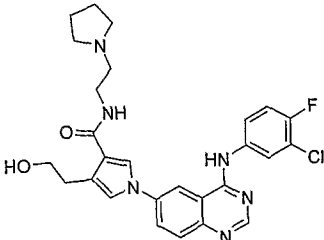
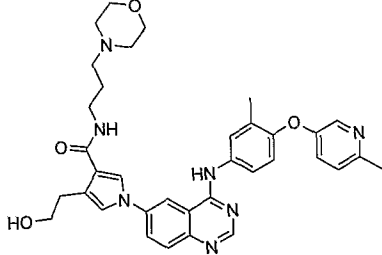
<p>33</p>		<p>[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-(6-{3-[(2-吗啉-4-基-乙氨基)-甲基]-4-三氟甲基-吡咯-1-基}-喹唑啉-4-基)-胺</p>
<p>34</p>		<p>[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(3-{[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氨基]-甲基}-4-三氟甲基-吡咯-1-基)-喹唑啉-4-基]-胺</p>
<p>35</p>		<p>[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-(6-{3-[(2-哌啶-1-基-乙氨基)-甲基]-4-三氟甲基-吡咯-1-基}-喹唑啉-4-基)-胺</p>
<p>36</p>		<p>[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-(6-{3-[(2-甲氧基-乙氨基)-甲基]-4-三氟甲基-吡咯-1-基}-喹唑啉-4-基)-胺</p>
<p>37</p>		<p>[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-(6-{3-[(2-甲磺酰基-乙氨基)-甲基]-4-三氟甲基-吡咯-1-基}-喹唑啉-4-基)-胺</p>
<p>38</p>		<p>[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-(6-{3-[(3-吗啉-4-基-丙氨基)-甲基]-4-三氟甲基-吡咯-1-基}-喹唑啉-4-基)-胺</p>
<p>39</p>		<p>[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-(6-{3-[(2-吡咯烷-1-基-乙氨基)-甲基]-4-三氟甲基-吡咯-1-基}-喹唑啉-4-基)-胺</p>
<p>40</p>		<p>1-[(1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-三氟甲基-1H-吡咯-3-基甲基)-氨基]-3-吗啉-4-基-丙-2-醇</p>
<p>41</p>		<p>4-[(1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-三氟甲基-1H-吡咯-3-基甲基)-氨基]-甲基]-1,1-二氧-六氢-1λ*6*-噻喃-4-醇</p>

42		[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺
43		[1-(3-氟苄基)-1H-咪唑-5-基]-[6-(吡咯-1-基)-喹唑啉-4-基]-胺
44		[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯基]-[6-(吡咯-1-基)-喹唑啉-4-基]-胺
45		[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯基]-[6-(吡咯-1-基)-喹唑啉-2-基]-胺
46		[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯基]-[6-{5-[(2-甲磺酰基-乙氨基)-甲基]-1H-吡咯-2-基}-喹唑啉-4-基]-胺
47		2-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]吡咯-4-酮
48		(3-氯-4-氟苯基)-[6-(吡咯-1-基)-喹唑啉-4-基]-胺
49		(3-氯-4-氟-苯基)-[6-(1H-吡咯-2-基)-喹唑啉-4-基]-胺
50		[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-{4-[(2-吗啡啉-4-乙氨基)-甲基]-1H-吡咯-2-基}-喹唑啉-4-基]-胺
51		[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-{6-[1-(2-二乙氨基乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-胺

<p>52</p>		<p>[6-(5-[1,4']二哌啶基-1'-甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-]胺</p>
<p>53</p>		<p>1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟基)-1H-吡咯-3-羧酸 (2-二乙氨基乙基)-甲酰胺</p>
<p>54</p>		<p>1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-4-(2-羟基)-1H-吡咯-3-羧酸(2-吗啡啉-4-乙基)-甲酰胺</p>
<p>55</p>		<p>1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-4-(2-羟基)-1H-吡咯-3-羧酸(2-甲氧基乙基)-甲酰胺</p>
<p>56</p>		<p>1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-4-(2-羟基)-1H-吡咯-3-羧酸[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙基]-酰胺</p>
<p>57</p>		<p>1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-4-(2-羟基)-1H-吡咯-3-羧酸(3-吗啡啉-4-丙基)-酰胺</p>
<p>58</p>		<p>1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-4-(2-羟基)-1H-吡咯-3-基]-吗啡啉-4-甲酮</p>
<p>59</p>		<p>1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-4-(2-羟基)-1H-吡咯-3-基]- -(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮</p>

60		1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-4-4-(2-羟基)-1H-吡咯-3-基]-吡咯烷-1-甲酮
61		2-[1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-4-(4-甲基-哌嗪-1-甲基)-1H-吡咯-3-基]-乙醇
62		[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-{6-[5-[(2-甲磺酰基-乙氨基)-甲基]-1H-吡咯-3-基]-喹啉-4-基}-胺
63		[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-{6-[5-[(3-吗啡林-4-丙氨基)-甲基]-1H-吡咯-3-基]-喹啉-4-基}-胺
64		[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-{6-[1-(2-吡咯烷-1-乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹啉-4-基}-胺
65		[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-{6-[1-(3-[4-(3-氯苯基)-哌嗪-1-基]-丙基)-1H-吡咯-3-基]-喹啉-4-基}-胺
66		4-(2-羟乙基)-1-{4-[3-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-1H-吡咯-3-羧酸 (2-吡咯烷-1-乙基)-酰胺
67		N-(1-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-4-三氟甲基-1H-吡咯-3-基)-2-甲基-丙烯酰胺
68		[1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-基]-哌啶-1-甲酮

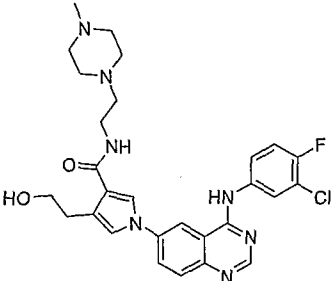
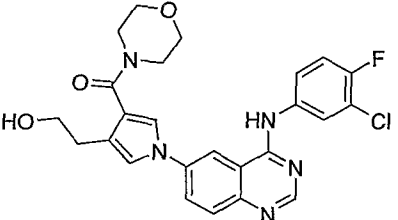
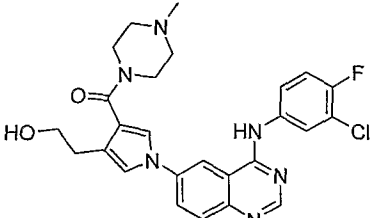
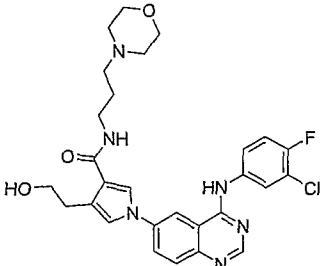
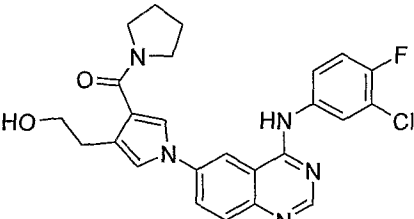
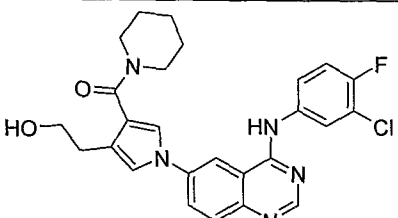
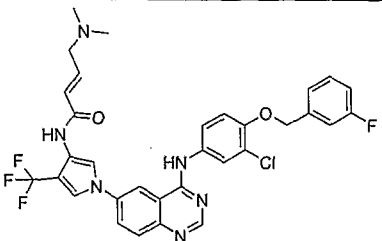
69		2-(1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-哌啶-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-乙醇
70		4-{{[(1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-3-甲基)-氨基]-甲基}-1,1-二氧化-六氢-1λ*6*-噻喃-4-醇
71		4-(2-羟乙基)-1-{4-[3-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-3-羧酸(2-甲氧基乙基)-酰胺
72		[1,4']二哌啶基-1'-yl-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-甲酮
73		4-(2-羟乙基)-1-{4-[3-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-3-羧酸(2-哌啶-1-乙基)-酰胺
74		1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-羧酸(2-吡咯烷-1-乙基)-酰胺
75		1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-羧酸(2-哌啶-1-乙基)-酰胺
76		2-(1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-吡咯烷-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-乙醇

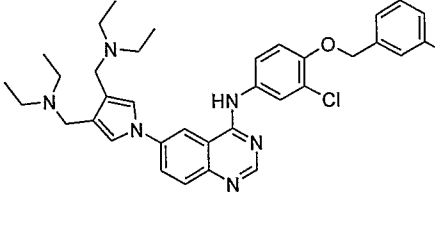
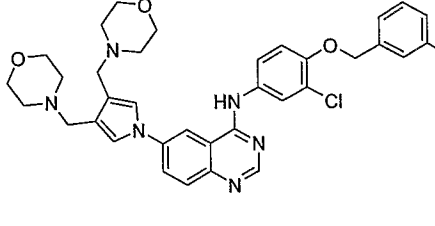
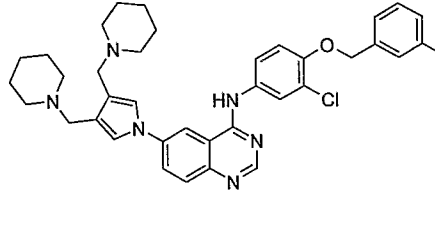
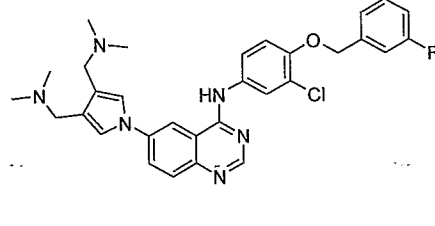
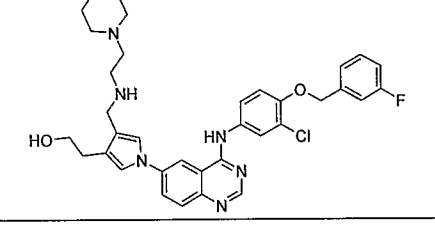
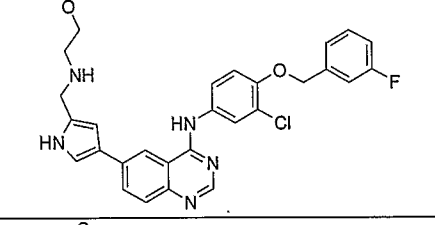
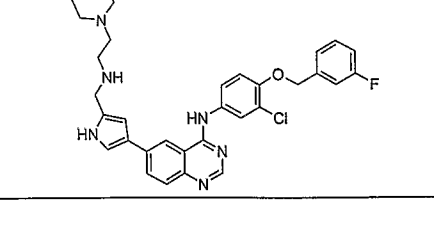
77		<p>{4-(2-羟乙基)-1-[4-(1-苯乙氨基)-喹唑啉-6-基]-1H-吡咯-3-基}-哌啶-1-甲酮</p>
78		<p>{4-(2-羟乙基)-1-[4-(1-苯乙氨基)-喹唑啉-6-基]-1H-吡咯-3-基}-吡咯烷-1-甲酮</p>
79		<p>4-(2-羟乙基)-1-[4-(1-苯基-乙氨基)-喹唑啉-6-基]-1H-吡咯-3-羧酸(2-二乙氨基乙基)-酰胺</p>
80		<p>[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-[6-(3-[(1,1-二氧-六氢-1λ*6*-噻喃-4-甲基)-氨基]-甲基)-吡咯-1-基]-喹唑啉-4-基]-胺</p>
81		<p>1-[4-(3-氯-4-氟苯氨基)-喹唑啉-6-基]-4-(2-羟基-乙基)-1H-吡咯-3-羧酸(2-吡咯烷-1-乙基)-酰胺</p>
82		<p>4-(2-羟乙基)-1-[4-[3-甲基-4-(6-甲基-吡啶-3-氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基]-1H-吡咯-3-羧酸(3-吗啡啉-4-丙基)-酰胺</p>

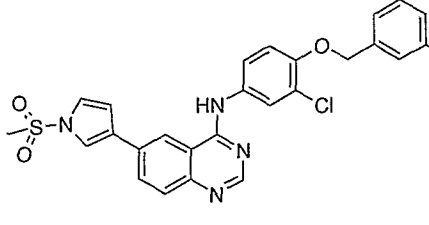
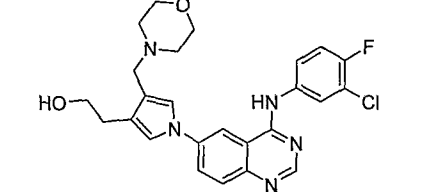
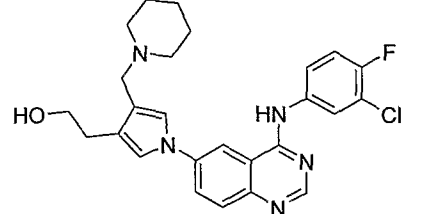
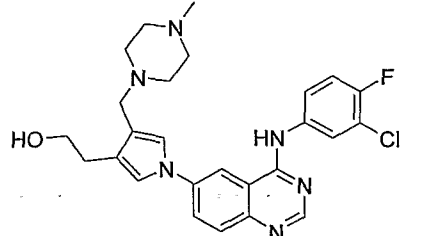
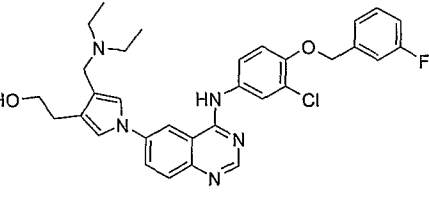
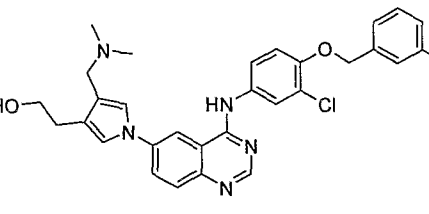
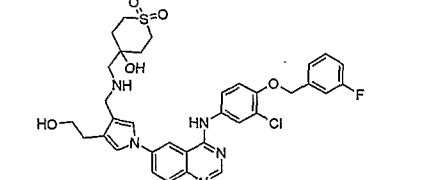
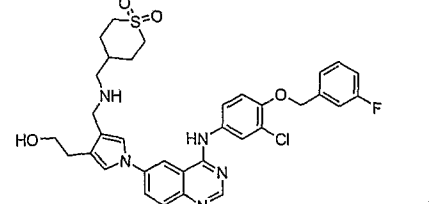
<p>83</p>		<p>4-(2-羟乙基)-1-{4-[3-甲基-4-(6-甲基-吡啶-3-氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-3-羧酸(2-吗啡啉-4-乙基)-酰胺</p>
<p>84</p>		<p>4-(2-羟乙基)-1-{4-[3-甲基-4-(6-甲基-吡啶-3-氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-3-羧酸(2-二乙氨基乙基)-酰胺</p>
<p>85</p>		<p>[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-{6-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-胺</p>
<p>86</p>		<p>[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-{6-[1-(2-吗啡啉-4-乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-胺</p>
<p>87</p>		<p>5-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-羧酸(2-吗啡啉-4-乙基)-酰胺</p>
<p>88</p>		<p>2-(1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-吗啡啉-4-甲基-1H-吡咯-3-基)-乙醇</p>
<p>89</p>		<p>{4-(2-羟乙基)-1-[4-(1-苄乙氨基)-喹唑啉-6-基]-1H-吡咯-3-基}-吗啡啉-4-甲酮</p>
<p>90</p>		<p>{4-(2-羟乙基)-1-[4-(1-苄乙氨基)-喹唑啉-6-基]-1H-吡咯-3-基}-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮</p>

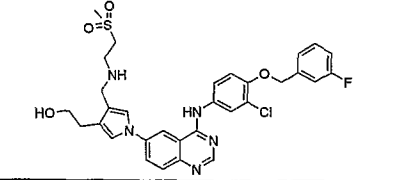
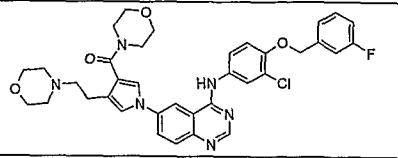
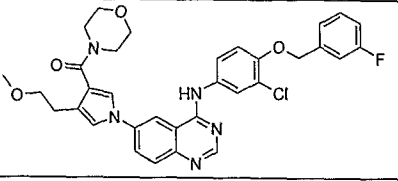
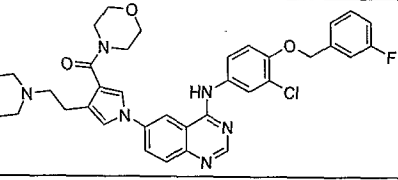
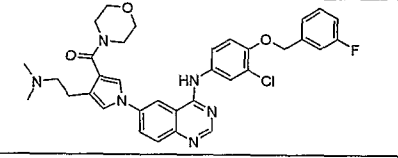
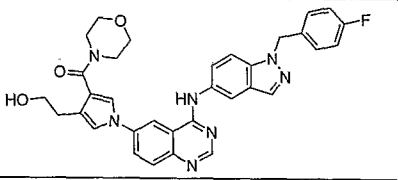
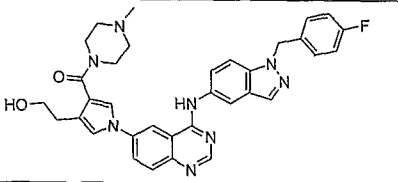
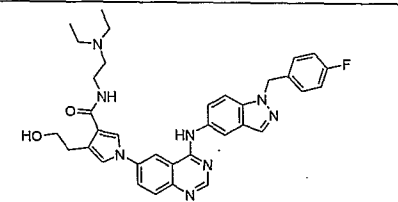
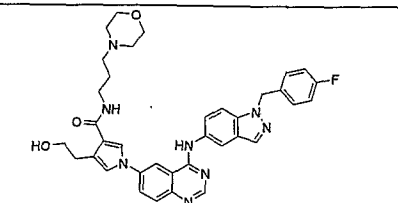
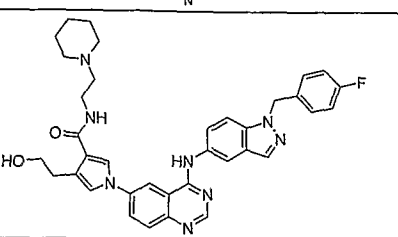
91		2-{1-[4-(1-苄乙氨基)-喹啉-6-基]-4-哌啶-1-甲基-1H-吡咯-3-基}-乙醇
92		2-{1-[4-(1-苄乙氨基)-喹啉-6-基]-4-吡咯烷-1-甲基-1H-吡咯-3-基}-乙醇
93		4-(2-羟乙基)-1-[4-(1-苄乙氨基)-喹啉-6-基]-1H-吡咯-3-羧酸(2-吡咯烷-1-基-乙基)-酰胺
94		4-(2-羟乙基)-1-[4-(1-苄乙氨基)-喹啉-6-基]-1H-吡咯-3-羧酸(2-哌啶-1-乙基)-酰胺
95		4-(2-羟乙基)-1-[4-(1-苄乙氨基)-喹啉-6-基]-1H-吡咯-3-羧酸(2-甲氧基乙基)-酰胺
96		4-(2-羟乙基)-1-[4-(1-苄乙氨基)-喹啉-6-基]-1H-吡咯-3-羧酸(2-吗啉-4-乙基)-酰胺
97		4-(2-羟乙基)-1-[4-(1-苄乙氨基)-喹啉-6-基]-1H-吡咯-3-羧酸(3-吗啉-4-丙基)-酰胺

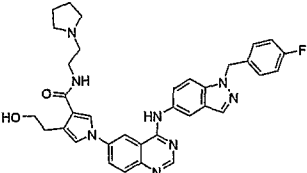
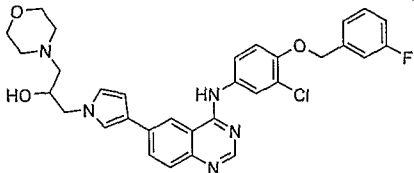
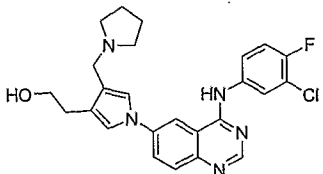
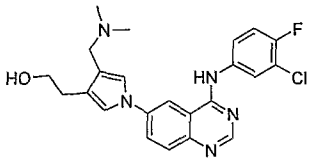
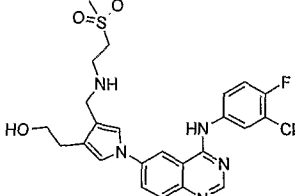
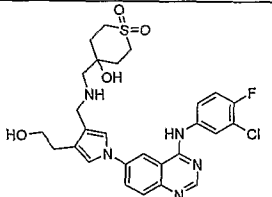
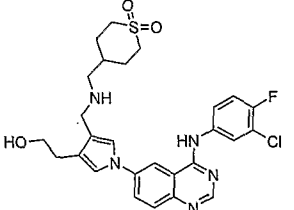
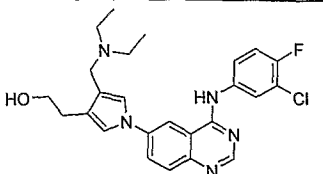
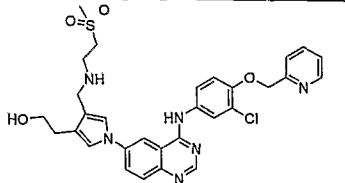
98		2-{4-(4 甲基哌嗪-1-甲基)-1-[4-(1-苯乙氨基)-喹啉-6-基]-1H-吡咯-3-基}-乙醇
99		[1,4']二哌啶基-1'-基-[1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-yl]-甲酮
100		2-{4-吗啉-4-甲基-1-[4-(1-苯乙氨基)-喹啉-6-基]-1H-吡咯-3-基}-乙醇
101		1-[4-(3-氯-4-氟-苯氨基)-喹啉-6-基]-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-羧酸(2-甲氧基乙基)-酰胺
102		1-[4-(3-氯-4-氟-苯氨基)-喹啉-6-基]-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-羧酸(2-二乙氨基乙基)-酰胺
103		1-[4-(3-氯-4-氟-苯氨基)-喹啉-6-基]-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-羧酸(2-哌啶-1-乙基)-酰胺
104		1-[4-(3-氯-4-氟-苯氨基)-喹啉-6-基]-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-羧酸(2-吗啉-4-乙基)-酰胺

105		1-[4-(3-氯-4-氟-苯氨基)-喹唑啉-6-基]-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-羧酸[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-乙基]-酰胺
106		[1-[4-(3-氯-4-氟-苯氨基)-喹唑啉-6-基]-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-基]-吗啉-4-甲酮
107		[1-[4-(3-氯-4-氟-苯氨基)-喹唑啉-6-基]-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-基]-(4-甲基哌嗪-1-基)-甲酮
108		[1-[4-(3-氯-4-氟-苯氨基)-喹唑啉-6-基]-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-基]-吗啉-4-丙基)-酰胺
109		[1-[4-(3-氯-4-氟-苯氨基)-喹唑啉-6-基]-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-基]-吡咯烷-1-甲酮
110		[1-[4-(3-氯-4-氟-苯氨基)-喹唑啉-6-基]-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-基]-哌啶-1-甲酮
111		4-二甲氨基-丁-2-烯酸 (1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苯氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-三氟甲基-1H-吡咯-3-基)-酰胺

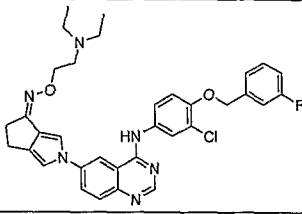
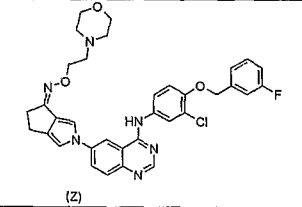
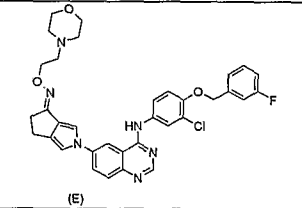
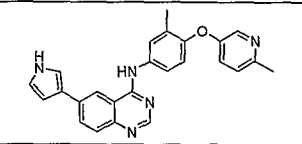
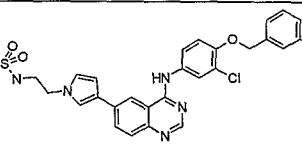
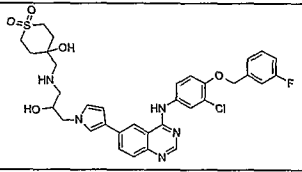
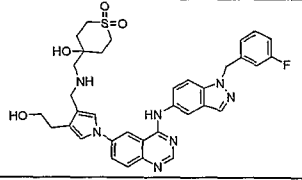
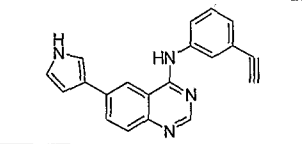
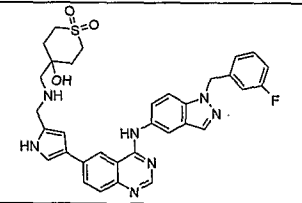
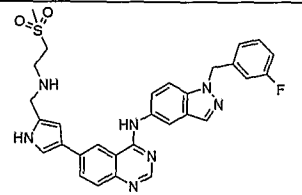
112		{6-[3,4-二-(二乙氨基甲基)-吡咯-1-基]-喹唑啉-4-基}-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-胺
113		[6-(3,4-二-吗啉-4-甲基吡咯-1-基)-喹唑啉-4-基]-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-胺
114		6-(3,4-二-哌啶-1-甲基吡咯-1-基)-喹唑啉-4-基]-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-胺
115		{6-[3,4-二-(二甲基氨基甲基)吡咯-1-基]-喹唑啉-4-基}-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-胺
116		2-{1-[4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基]-4-[2-吗啉-4-乙氨基]-甲基]-1H-吡咯-3-基}-乙醇
117		[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-{6-[5-[(2-甲氧基-乙氨基)-甲基]-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-胺
118		[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-{6-[5-[(2-吗啉-4-乙氨基)-甲基]-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-胺

119		[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-[6-(1-甲磺酰基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺
120		2-{1-[4-(3-氯-4-氟苯氨基)-喹唑啉-6-基]-4-吗啉-4-甲基-1H-吡咯-3-基}-乙醇
121		2-{1-[4-(3-氯-4-氟苯氨基)-喹唑啉-6-基]-4-哌啶-1-甲基-1H-吡咯-3-基}-乙醇
122		2-[1-[4-((3-氯-4-氟苯氨基)-喹唑啉-6-基)-4-(4-甲基哌嗪-1-甲基)-1H-吡咯-3-基]-乙醇
123		2-(1-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-二乙氨基甲基-1H-吡咯-3-基)-乙醇
124		2-(1-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-二甲氨基甲基-1H-吡咯-3-基)-乙醇
125		4-({[1-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟基乙基)-1H-吡咯-3-甲基]-氨基}-甲基)-1,1-二氧化-六氢-1λ*6*-噻喃-4-醇
126		2-(1-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-{{(1,1-二氧化-六氢-1λ*6*-噻喃-4-甲基)-氨基}-甲基}-1H-吡咯-3-基)-乙醇

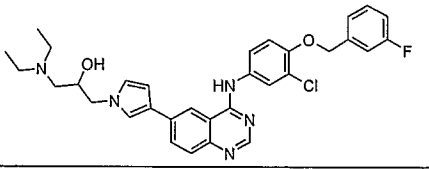
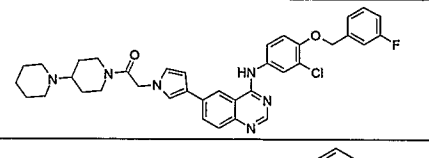
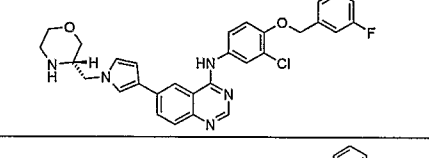
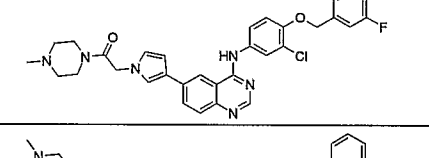
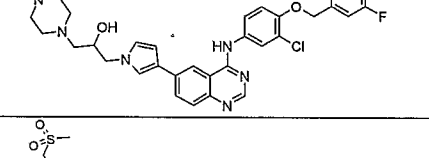
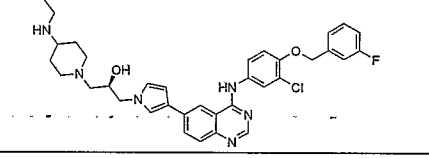
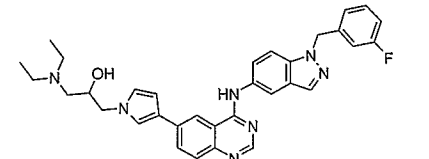
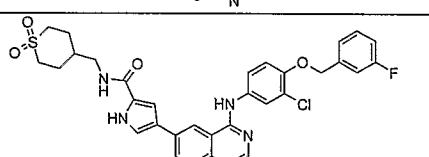
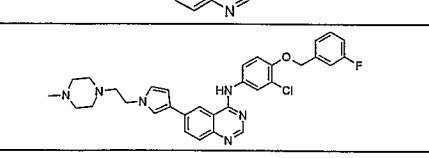
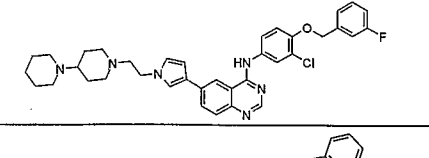
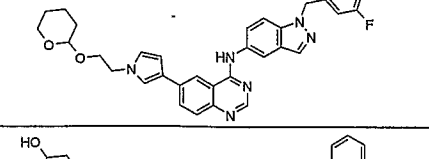
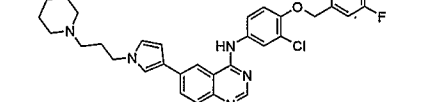
<p>127</p>		<p>2-(1-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-噻唑啉-6-基}-4-[(2-甲磺酰基乙氨基)-甲基]-1H-吡咯-3-基)-乙醇</p>
<p>128</p>		<p>[1-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-噻唑啉-6-基}-4-(2-吗啉-4-乙基)-1H-吡咯-3-基]-吗啉-4-甲酮</p>
<p>129</p>		<p>[1-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-噻唑啉-6-基}-4-(2-甲氧基乙基)-1H-吡咯-3-基]-吗啉-4-甲酮</p>
<p>130</p>		<p>[1-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-噻唑啉-6-基}-4-(2-二乙氨基乙基)-1H-吡咯-3-基]-吗啉-4-甲酮</p>
<p>131</p>		<p>[1-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-噻唑啉-6-基}-4-(2-二甲氨基乙基)-1H-吡咯-3-基]-吗啉-4-甲酮</p>
<p>132</p>		<p>[1-{4-[1-(4-氟苄基)-1H-咪唑-5-氨基]-噻唑啉-6-基}-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-基]-吗啉-4-甲酮</p>
<p>133</p>		<p>1-{4-[1-(4-氟苄基)-1H-咪唑-5-氨基]-噻唑啉-6-基}-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-基)-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮</p>
<p>134</p>		<p>1-{4-[1-(4-氟苄基)-1H-咪唑-5-氨基]-噻唑啉-6-基}-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-羧酸(2-二乙氨基乙基)-酰胺</p>
<p>135</p>		<p>1-{4-[1-(4-氟苄基)-1H-咪唑-5-氨基]-噻唑啉-6-基}-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-羧酸(3-吗啉-4-丙基)-酰胺</p>
<p>136</p>		<p>1-{4-[1-(4-氟苄基)-1H-咪唑-5-氨基]-噻唑啉-6-基}-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-羧酸(2-哌啶-1-乙基)-酰胺</p>

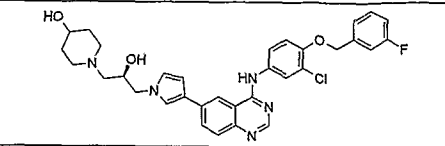
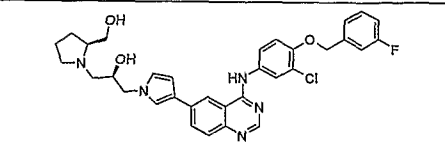
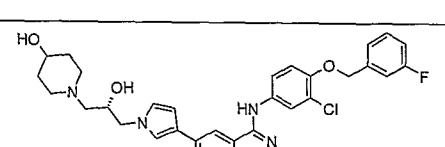
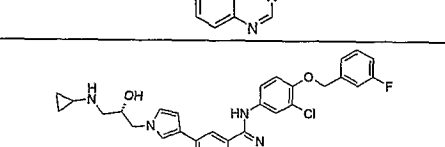
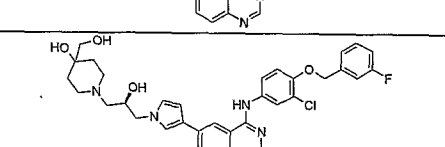
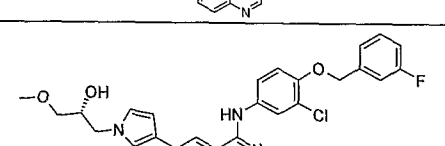
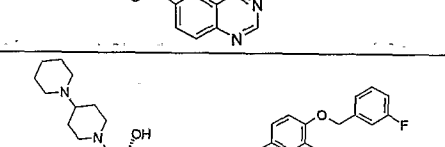
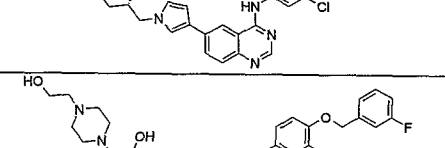
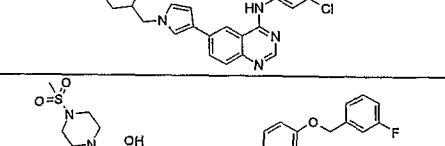
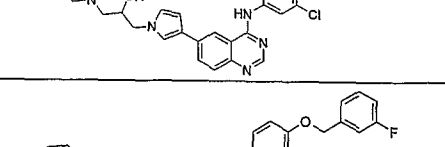
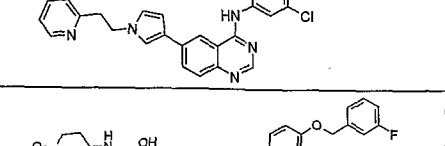
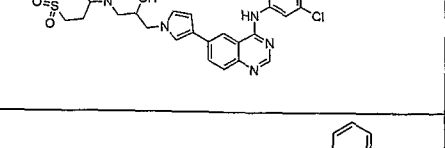
137		1-{4-[1-(4-氟苄基)-1H-吡啶-5-氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-羧酸 (2-吡咯烷-1-基-乙基)-酰胺
138		1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-吗啉-4-丙-2-醇
139		2-{1-[4-(3-氯-4-氟苯氨基)-喹唑啉-6-基]-4-吡咯烷-1-甲基-1H-吡咯-3-基}-乙醇
140		2-{1-[4-(3-氯-4-氟苯氨基)-喹唑啉-6-基]-4-二甲氨基甲基-1H-吡咯-3-基}-乙醇
141		2-{1-[4-((3-氯-4-氟苯氨基)-喹唑啉-6-基)-4-[(2-甲磺酰基-乙氨基)-甲基]-1H-吡咯-3-基}-乙醇
142		4-({[1-[4-(3-氯-4-氟苯氨基)-喹唑啉-6-基]-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-甲基]-氨基}-甲基)-1,1-二氧化-六氢-1λ*6*-噻喃-4-醇
143		2-(1-[4-(3-氯-4-氟苯氨基)-喹唑啉-6-基]-4-{{[(1,1-二氧化-六氢-1λ*6*-噻喃-4-基)-氨基]-甲基}-1H-吡咯-3-基})-乙醇
144		2-{1-[4-(3-氯-4-氟-苯氨基)-喹唑啉-6-基]-4-二乙氨基甲基-1H-吡咯-3-基}-乙醇
145		2-{1-[4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基]-4-[(2-甲磺酰基-乙氨基)-甲基]-1H-吡咯-3-基}-乙醇

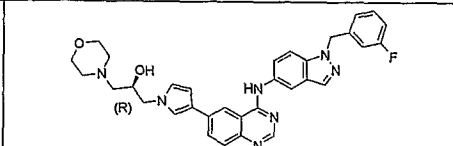
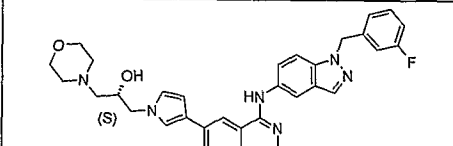
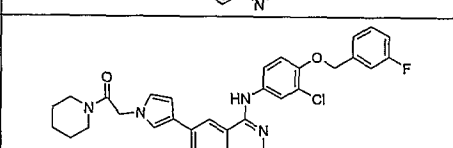
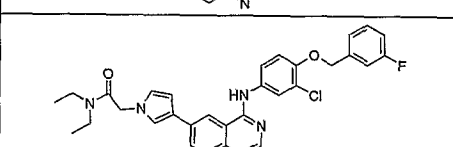
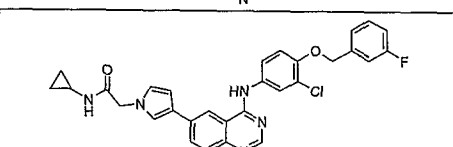
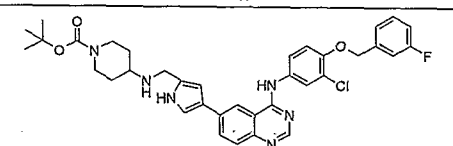
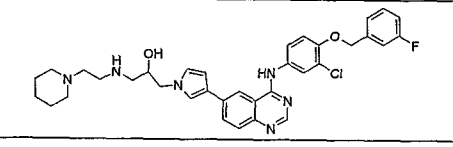
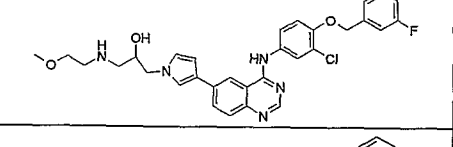
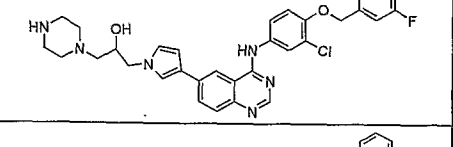
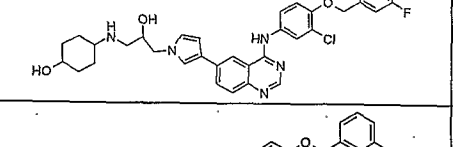
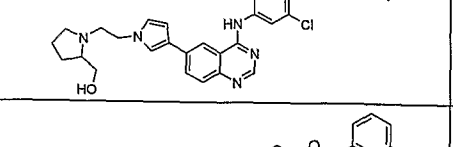
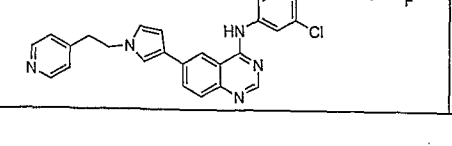
146		2-{4-[(2-甲磺酰基-乙氨基)-甲基]-1-[4-(1-苯乙氨基)-喹唑啉-6-基]-1H-吡咯-3-基}-乙醇
147		2-{4-二乙氨基甲基-1-[4-(1-苯乙氨基)-喹唑啉-6-基]-1H-吡咯-3-基}-乙醇
148		1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-[(1,1-二氧化代-六氢-1λ*6*-噻喃-4-甲基)-氨基]-丙-2-醇
149		2-(1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-二乙氨基甲基-1H-吡咯-3-基)-乙醇
150		[1-(3-氟苄基)-1H-咪唑-5-基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺
151		2-(4-{[(1,1-二氧化代-六氢-1λ*6*-噻喃-4-甲基)-氨基]-甲基}-1-{4-[1-(3-氟苄基)-1H-咪唑-5-氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-3-基)-乙醇
152		2-(4-二甲氨基甲基-1-{4-[1-(3-氟苄基)-1H-咪唑-5-氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-3-基)-乙醇
153		2-{1-{4-[1-(3-氟苄基)-1H-咪唑-5-氨基]-喹唑啉-6-基}-4-[(2-甲磺酰基-乙氨基)-甲基]-1H-吡咯-3-基}-乙醇
154		(3-氯-4-氟苄基)-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺
155		1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(2-甲磺酰基-乙氨基)-丙-2-醇

<p>156</p>		<p>2-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-5,6-二氢-2H-环戊烷并[c]吡咯-4-酮 O-(2-二乙氨基乙基)-脞</p>
<p>157</p>		<p>(Z) -2-{4-[3-氯-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-5,6-二氢-2H-环戊烷并[c]吡咯-4-酮 O-(2-吗啉-4-乙基)-脞</p>
<p>158</p>		<p>(E) -2-{4-[3-氯-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-5,6-二氢-2H-环戊烷并[c]吡咯-4-酮 O-(2-吗啉-4-乙基)-脞</p>
<p>159</p>		<p>[3-甲基-4-(6-甲基-吡啶-3-氧代)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺</p>
<p>160</p>		<p>N-[2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-乙基]-甲磺酰胺</p>
<p>161</p>		<p>4-{3-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-2-羟基-丙胺基}-甲基}-1,1-二氧化-六氢-1λ*6*-噻喃-4-醇</p>
<p>162</p>		<p>4-({[1-[4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基]-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-甲基]-氨基}-甲基)-1,1-二氧化-六氢-1λ*6*-噻喃-4-醇</p>
<p>163</p>		<p>(3-乙炔基苯基)- [6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺</p>
<p>164</p>		<p>4-{{4-[4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基]-1H-吡咯-2-基甲基]-氨基}-甲基}-1,1-二氧-六氢-1λ*6*-噻喃-4-醇</p>
<p>165</p>		<p>[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基]-[6-{5-[(2-甲磺酰基-乙氨基)-甲基]-1H-吡咯-3-基}-喹唑啉-4-基]-胺</p>

166		[6-(5-{{[(1,1-二氧-六氢-1λ*6*-噻喃-4-基甲基)-氨基]-甲基}-1H-吡咯-3-基}-喹唑啉-4-基)-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基]-胺
167		4-{{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1-(甲苯基-4-磺酰基)-1H-吡咯-2-羧酸甲酯
168		4-(3-{{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基甲基}-1,1-二氧-六氢-1λ*6*-噻喃-4-醇
169		{{6-[1-(2-二乙氨基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-[1-(3-氟苄基)-1H-吡唑-5-基]-胺
170		[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-{{6-[(3R,8aR)-1-(六氢吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪基-3-基甲基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-胺
171		[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-{{6-{{1-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-胺
172		4-(3-{{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基甲基}-哌啶-4-醇
173		[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-{{6-{{1-(3-哌啶-1-基-丙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-胺
174		[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基]-{{6-{{1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-胺
175		[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基]-{{6-{{1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-胺
176		[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-{{6-{{1-(2-甲磺酰基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-胺

189		1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-二乙氨基-丙-2-醇
190		1-[1,4']二哌啶基-1'-基-2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-乙酮
191		(S)-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1-吗啉-3-基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺
192		2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙酮
193		1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙-2-醇
194		(R)-1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-[4-(2-甲磺酰基-乙氨基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇
195		1-二乙氨基-3-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-丙-2-醇
196		4-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯 e-2-羧酸 (1,1-二氧-六氢-1λ*6*-噻喃-4-基甲基)-酰胺
197		[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-{6-[1-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙基]-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-胺
198		{6-[1-(2-[1,4']二哌啶基-1'-基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-胺
199		[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基]-{6-[1-[2-(四氢呋喃-2-基氧基)-乙基]-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-胺
200		1-[3-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-丙基]-哌啶-4-醇

201		(R)-1-[3-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-2-羟基-丙基]-哌啶-4-醇
202		(R)-1-(3-(4-(3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯氨基)喹唑啉-6-基)-1H-吡咯-1-基)-3-((S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)丙-2-醇
203		(S)-1-[3-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-2-羟-丙基]-哌啶-4-醇
204		(S)-1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-环丙基氨基-丙-2-醇
205		(R)-1-[3-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-2-羟-丙基]-4-羟甲基-哌啶-4-醇
206		(R)-1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-甲氧基-丙-2-醇
207		(S)-1-[1,4']二哌啶基-1'-基-3-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-丙-2-醇
208		1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-[4-(2-羟乙基)-哌嗪-1-基]-丙-2-醇
209		1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基)-丙-2-醇
210		[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-{6-[1-(2-吡啶-2-基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-胺
211		1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(1,1-二氧-六氢-1λ*6*-噻喃-4-基氨基)-丙-2-醇
212		[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1-吡啶-2-基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺

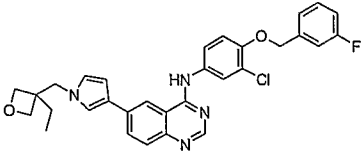
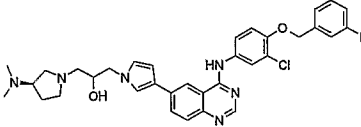
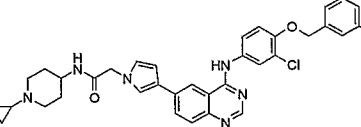
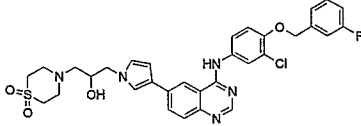
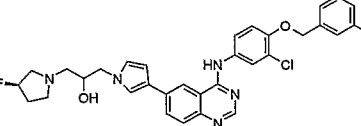
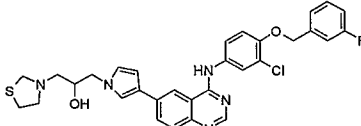
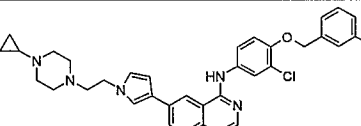
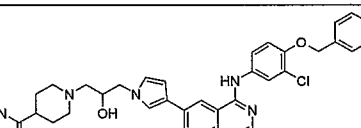
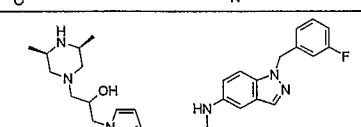
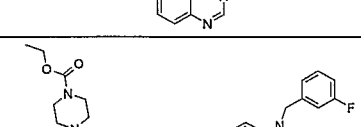
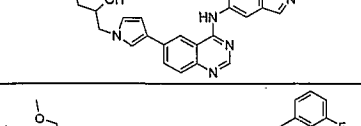
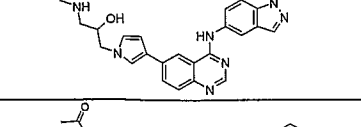
213		(R)-1-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-吗啉-4-基-丙-2-醇
214		(S)-1-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-吗啉-4-基-丙-2-醇
215		2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-哌啶-1-基-乙酮
216		2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-N,N-二乙基-乙酰胺
217		2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-N-环丙基-乙酰胺
218		4-[(4-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-基甲基)-氨基]-哌啶-1-甲酸叔丁酯
219		1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(2-哌啶-1-基-乙氨基)-丙-2-醇
220		1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(2-甲氧基-乙氨基)-丙-2-醇
221		1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-哌嗪-1-基-丙-2-醇
222		4-[3-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-2-羟-丙基氨基]-环己醇
223		{1-[2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-甲醇
224		[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-{6-[1-(2-吡啶-4-基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-胺

225		2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉啉-6-基}-吡咯-1-基)-N-(1,1-二氧-六氢-1λ*6*-噻喃-4-基)-乙酰胺
226		[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1-环丙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹啉啉-4-基]-胺
227		2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉啉-6-基}-吡咯-1-基)-N-[(1r,4r)-(4-羟-环己基)-乙酰胺
228		2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-(4-吡咯烷-1-基-哌啶-1-基)-乙酮
229		[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-{6-[1-(2-环丙基氨基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹啉啉-4-基}-胺
230		[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1-吡啶-4-基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹啉啉-4-基]-胺
231		2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉啉-6-基}-吡咯-1-基)-N-哌啶-4-基-乙酰胺
232		(S)-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1-吡咯烷-3-基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹啉啉-4-基]-胺
233		2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-[4-(2-羟乙基)-哌嗪-1-基]-乙酮
234		1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(4-吡咯烷-1-基-哌啶-1-基)-丙-2-醇
235		[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-{1-[2-(1,1-二氧-六氢-1λ*6*-噻喃-4-基氨基)-乙基]-1H-吡咯-3-基}-喹啉啉-4-基]-胺
236		{4-[3-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉啉-6-基}-吡咯-1-基)-2-羟-丙基]-哌嗪-1-基}-环丙基-甲酮

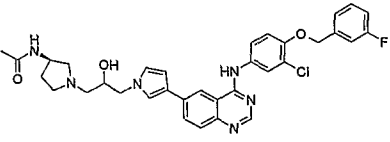
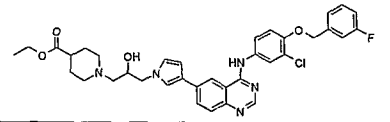
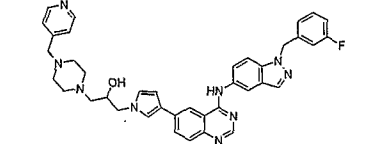
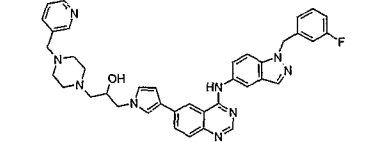
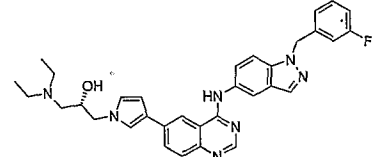
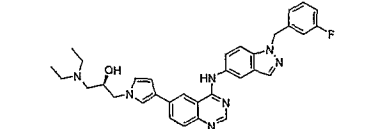
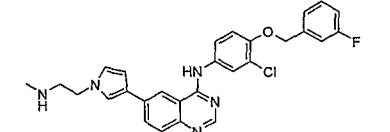
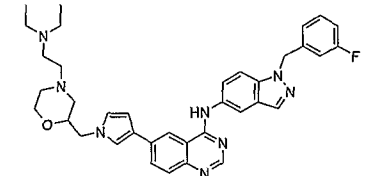
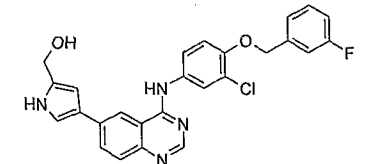
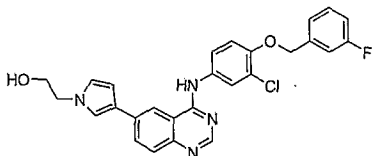
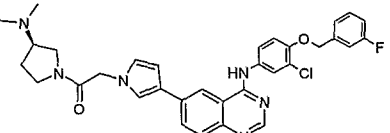
237		1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(4-环丙基甲基-哌嗪-1-基)-丙-2-醇
238		2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-哌嗪-1-基-乙酮
239		N-{1-[3-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-2-羟-丙基]-哌啶-4-基}-乙酰胺
240		[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-{6-[1-(2-哌嗪-1-基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-胺
241		1-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-咪唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙-2-醇
242		2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-((3S,5R)-3,5-二甲基-哌嗪-1-基)-乙酮
243		{6-[1-(2-氮杂环庚-1-基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-胺
244		2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-N-(4-羟-1,1-二氧-六氢-1λ*6*-噻喃-4-基甲基)-乙酰胺
245		1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(2-甲磺酰基-乙氧基)-丙-2-醇
246		N-{1-[2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-乙酰基]-哌啶-4-基}-乙酰胺
247		(R)-1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-[(R)-2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基]-丙-2-醇
248		1-[3-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-咪唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-2-羟-丙基]-哌啶-4-醇

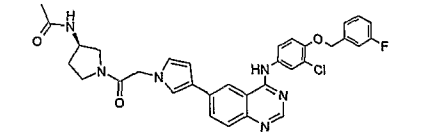
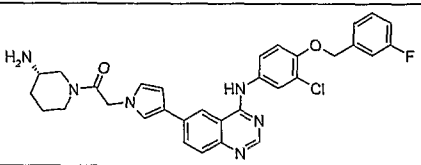
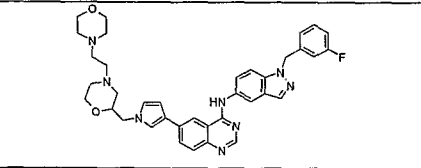
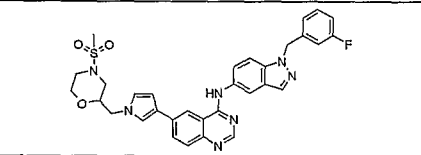
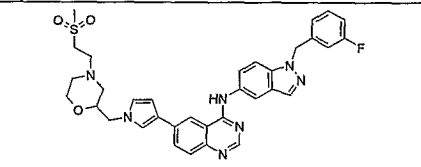
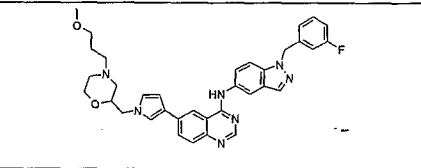
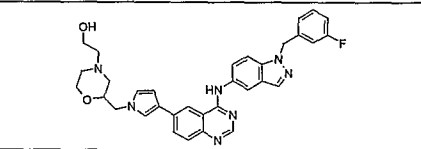
249		1-(1,1-二氧-六氢-1λ*6*-噻喃-4-基氨基)-3-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-丙-2-醇
250		1-[1,4]二哌啶基-1'-基-3-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-丙-2-醇
251		1-环丙基氨基-3-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-丙-2-醇
252		1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-丙-2-醇
253		2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-(4-环丙基甲基-哌嗪-1-基)-乙酮
254		1-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-[4-(2-羟乙基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇
255		1-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-[4-(2-羟乙基)-哌嗪-1-基]-丙-2-醇
256		1-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-[(2-羟乙基)-甲基-氨基]-丙-2-醇
257		1-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-哌嗪-1-基-丙-2-醇
258		1-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(4-吗啉-4-基-哌啶-1-基)-丙-2-醇
259		1-(4-氨基-哌啶-1-基)-3-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-丙-2-醇
260		2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-吡咯烷-1-基-乙酮

261		2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-吡咯烷-1-基-乙酮
262		[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-{6-[5-(哌啶-4-基氨基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-胺
263		(R)-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1-环氧丙烷基-2-基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺
264		1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-((3S,5R)-3,5-二甲基-哌嗪-1-基)-丙-2-醇
265		2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-乙酮
266		4-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-甲酸 (2-二乙氨基-乙基)-酰胺
267		(4-氨基-哌啶-1-基)-(4-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-基)-甲酮
268		(3R)-1-[3-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-2-羟基-丙基]-吡咯烷-3-醇
269		2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-乙酰胺
270		(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-乙腈
271		1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-[(2-羟基-乙基)-甲基-氨基]-丙-2-醇
272		1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(4-吗啉-4-基-哌啶-1-基)-丙-2-醇

273		[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-{6-[1-(3-乙基-环氧丙烷-3-基甲基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-胺
274		1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-((R)-3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-丙-2-醇
275		2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-N-(1-环丙基-哌啶-4-基)-乙酰胺
276		1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(1,1-二- λ^6 -噻吗啉-4-基)-丙-2-醇
277		1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-((R)-3-氟-吡咯烷-1-基)-丙-2-醇
278		1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-噻唑烷-3-基-丙-2-醇
279		[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-{6-[1-[2-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-乙基]-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-胺
280		1-[3-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-2-羟基-丙基]-哌啶-4-甲酰胺
281		1-((3S,5R)-3,5-二甲基-哌嗪-1-基)-3-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-丙-2-醇
282		4-[3-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-2-羟基-丙基]-哌嗪-1-甲酸乙酯
283		1-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(2-甲氧基-乙氨基)-丙-2-醇
284		N-{(3R)-1-[3-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-2-羟基-丙基]-吡咯烷-3-基}-乙酰胺

285		1-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-咪唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-[1,2,3]三唑-1-基-丙-2-醇
286		1-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-咪唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(2-吗啉-4-基-乙氨基)-丙-2-醇
287		[1-(3-氟-苄基)-1H-咪唑-5-基]-{6-[1-(3-吗啉-4-基-丙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-胺
288		4-[3-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-2-羟基-丙基]-哌嗪-2-酮
289		{6-[5-(4-氨基-哌啶-1-基甲基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-胺
290		2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-噻唑烷-3-基-乙酮
291		1-[3-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-2-羟基-丙基]-哌啶-3-甲酸乙酯
292		2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-(1,1-二氧化-1λ*6*-噻吗啉-4-基)-乙酮
293		2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-(4-吗啉-4-基-哌啶-1-基)-乙酮
294		[1-(3-氟-苄基)-1H-咪唑-5-基]-[6-(1-吗啉-2-基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺
295		1-[2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-乙酰基]-哌啶-4-甲酸乙酯
296		1-[2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-乙酰基]-哌啶-4-甲酰胺

297		N-((3R)-1-(3-(4-(3-chloro-4-(3-fluorophenoxy)phenyl)phenyl)pyridin-6-yl)pyrrolidin-2-yl)acetamide
298		1-(3-(4-(3-(3-chloro-4-(3-fluorophenoxy)phenyl)phenyl)pyridin-6-yl)pyrrolidin-2-yl)propan-1-yl acetate
299		1-(3-(4-(1-(3-fluorophenyl)-1H-imidazo[5,4-b]pyridin-5-yl)pyridin-6-yl)pyrrolidin-2-yl)propan-2-ol
300		1-(3-(4-(1-(3-fluorophenyl)-1H-imidazo[5,4-b]pyridin-5-yl)pyridin-6-yl)pyrrolidin-2-yl)propan-2-ol
301		(S)-1-(2-diethylamino-3-(3-(4-(1-(3-fluorophenyl)-1H-imidazo[5,4-b]pyridin-5-yl)pyridin-6-yl)pyrrolidin-2-yl)propan-2-yl)propan-2-ol
302		1-(2-diethylamino-3-(3-(4-(1-(3-fluorophenyl)-1H-imidazo[5,4-b]pyridin-5-yl)pyridin-6-yl)pyrrolidin-2-yl)propan-2-yl)propan-2-ol
303		[3-chloro-4-(3-fluorophenoxy)phenyl]-{6-[1-(2-methylaminoethyl)-1H-pyridin-3-yl]pyridin-4-yl}amine
304		(6-[1-(4-(2-diethylaminoethyl)imidazolidin-2-ylmethyl)-1H-pyridin-3-yl]pyridin-4-yl)-[1-(3-fluorophenyl)-1H-imidazo[5,4-b]pyridin-5-yl]amine
305		(4-(4-(3-chloro-4-(3-fluorophenoxy)phenyl)pyridin-6-yl)-1H-pyridin-2-yl)methanol
306		2-(3-(4-(3-chloro-4-(3-fluorophenoxy)phenyl)pyridin-6-yl)pyridin-1-yl)ethanol
307		(R)-2-(3-(4-(3-chloro-4-(3-fluorophenoxy)phenyl)pyridin-6-yl)pyridin-1-yl)-1-(3,3-dimethylamino)propan-1-yl ethanone

308		(R)-N-{1-[2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-乙酰基]-吡咯烷-3-基}-乙酰胺
309		1-(3-氨基-哌啶-1-基)-2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-乙酮
310		1-(3-氟-苄基)-1H-吡啶-5-基-(6-{1-[4-(2-吗啡啉-4-基-乙基)-吗啡啉-2-基甲基]-1H-吡咯-3-基}-喹唑啉-4-基)-胺
311		[1-(3-氟-苄基)-1H-吡啶-5-基]-{6-[1-(4-甲磺酰基-吗啡啉-2-基甲基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-胺
312		[1-(3-氟-苄基)-1H-吡啶-5-基]-{6-[1-[4-(2-甲磺酰基-乙基)-吗啡啉-2-基甲基]-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-胺
313		[1-(3-氟-苄基)-1H-吡啶-5-基]-{6-[1-[4-(3-甲氧基-丙基)-吗啡啉-2-基甲基]-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-胺
314		2-[2-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡啶-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基甲基)-吗啡啉-4-基]-乙醇

其中，所述的盐为上述化合物与选自以下的酸形成的盐：苹果酸、乳酸、马来酸、盐酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、酒石酸、乙酸或三氟乙酸。

5

在本发明的另一个方面是一种药物组合物，含有通式(I)、(II)或(III)所示的化合物、其盐或其前药和药学上可以接受的载体或赋形剂。

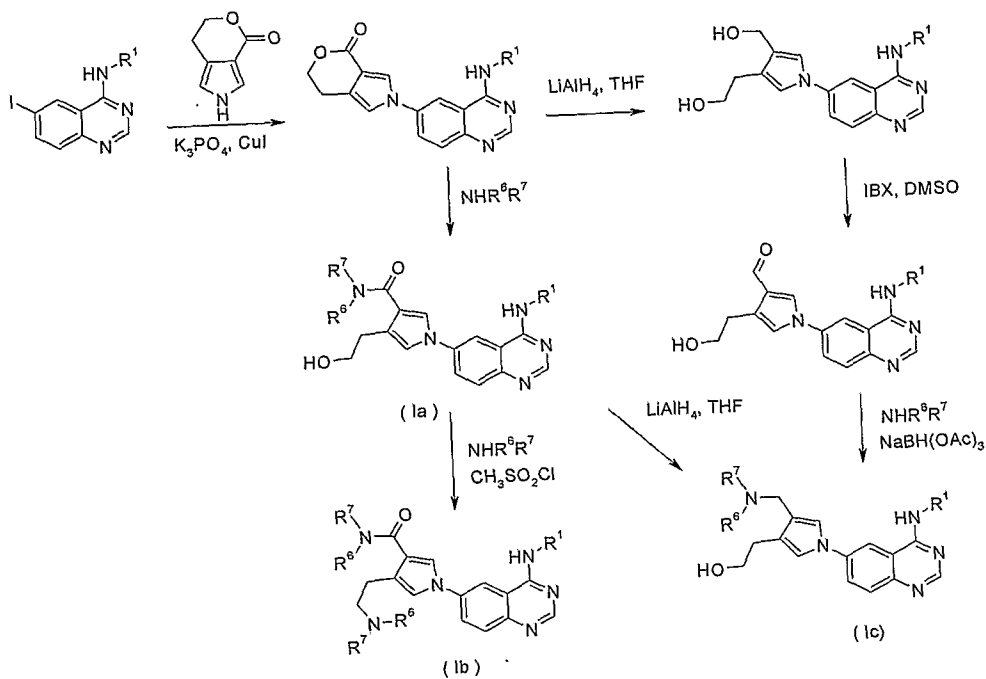
在本发明的另一个方面是蛋白激酶催化活性的调节方法，包括使蛋白激酶与通式(I)、(II)或(III)的化合物或盐接触。此蛋白激酶选自受体酪氨酸激酶、非受体酪氨酸激酶和丝氨酸-苏氨酸激酶。

10

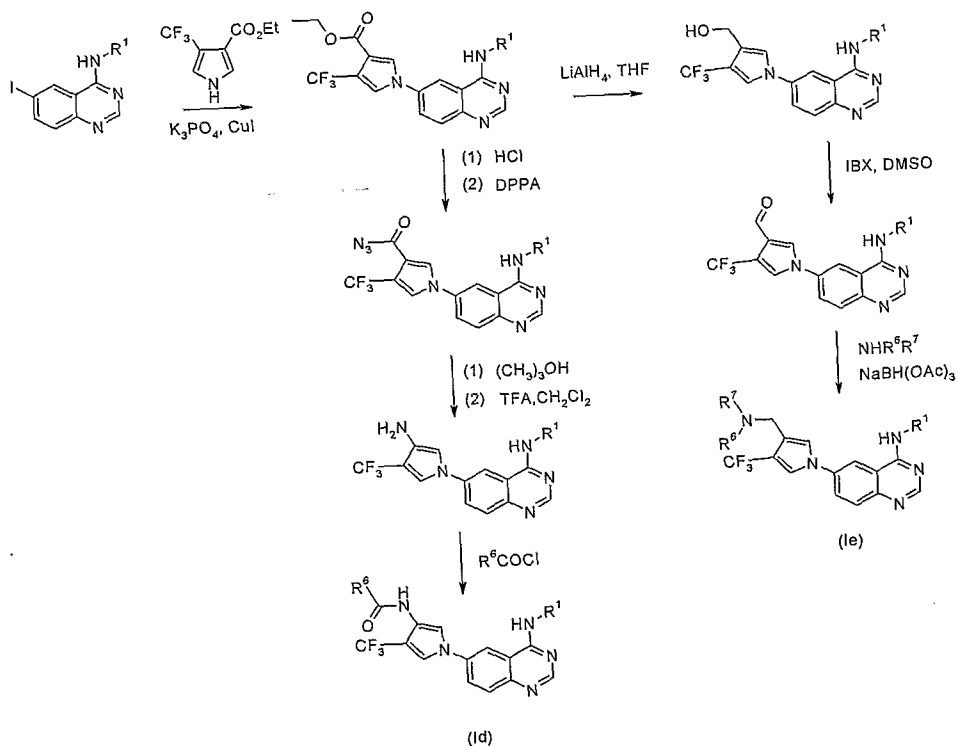
在本发明的另一个方面是通式(I)、(II)或(III)的化合物或盐的制备方法，包括以下步骤：

一种通式(I)化合物的制备方法，该方法包括以下步骤：

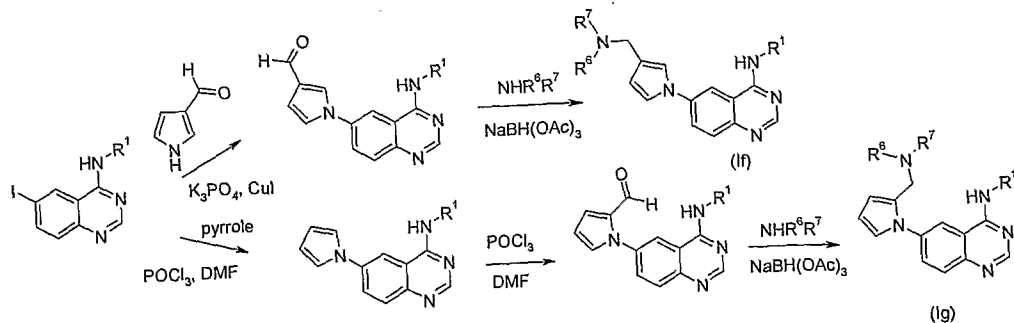
(I)



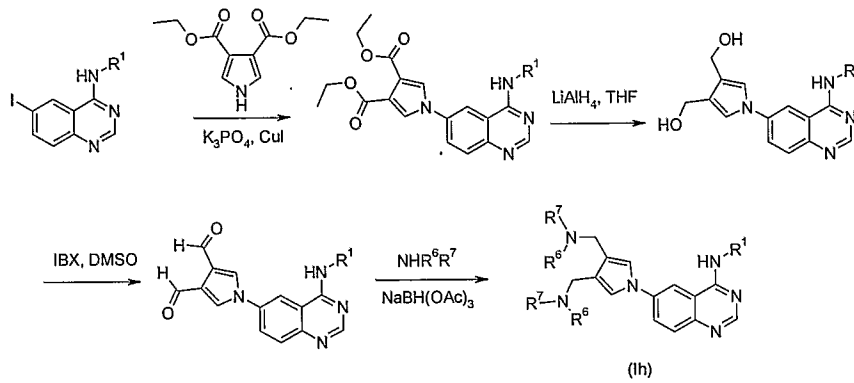
(2)



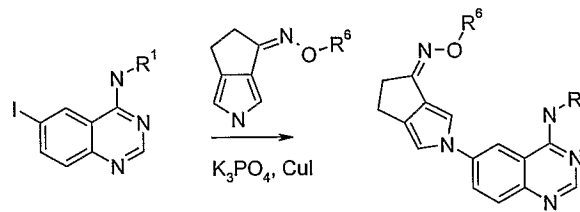
(3)



(4)



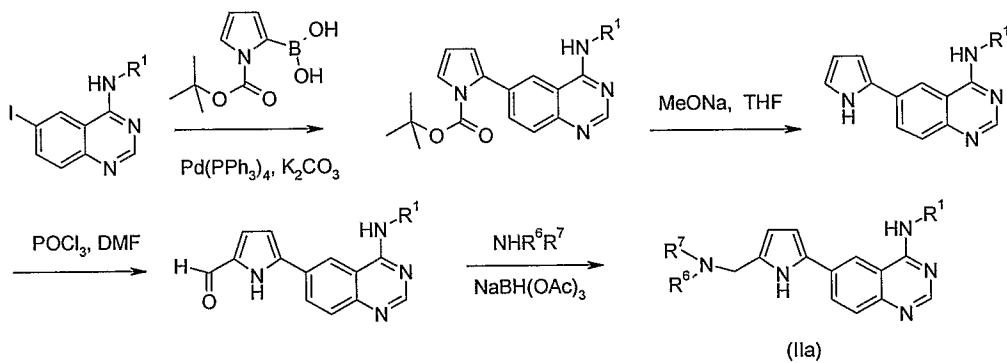
(5)



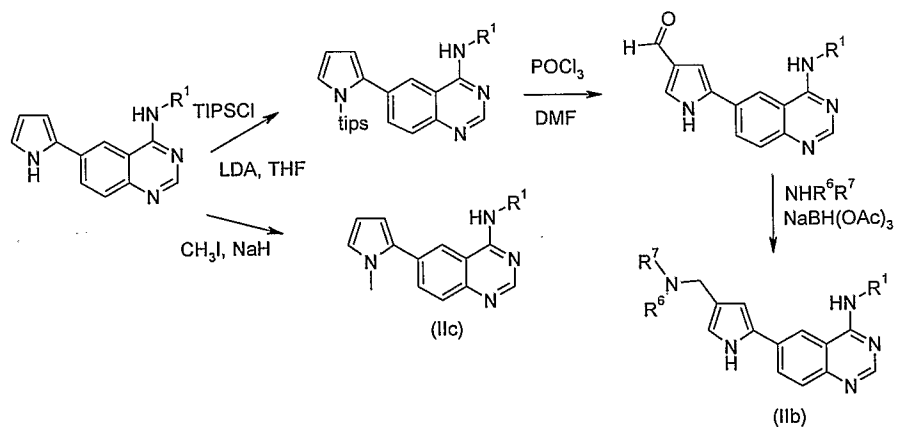
5

一种通式 (II) 化合物的制备方法，该方法包括以下步骤：

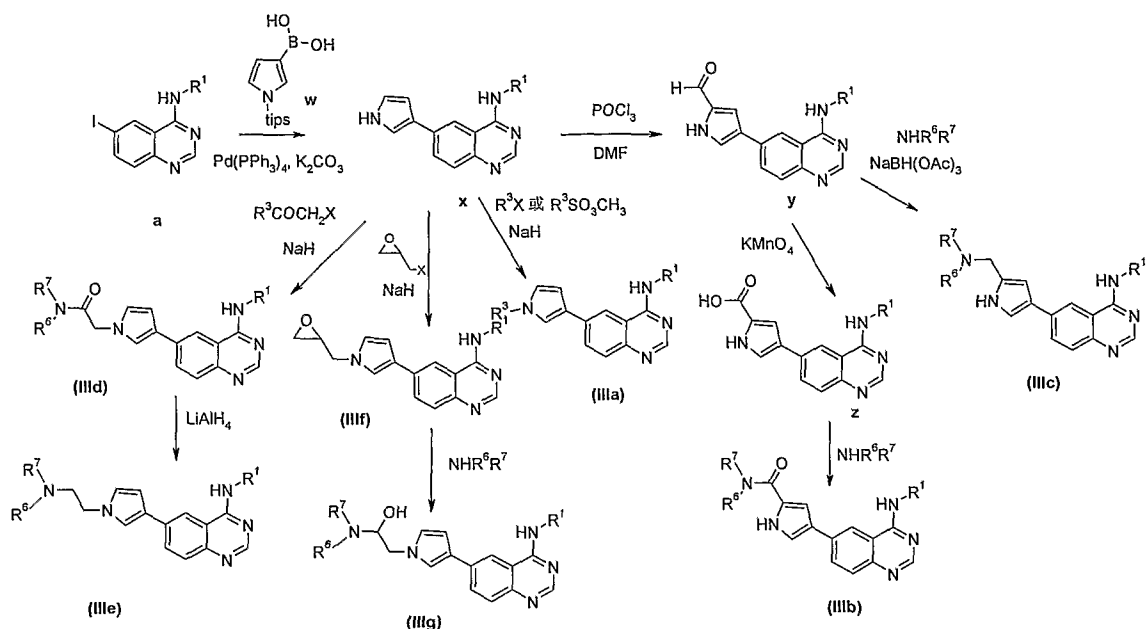
(1)



10 (2)



一种通式 (III) 化合物的制备方法，该方法包括以下步骤：



发明的详细说明

除非有相反陈述，下列用在说明书和权利要求书中的术语具有下述含义。

- “烷基”指饱和的脂族烃基团，包括 1 至 20 个碳原子的直链和支链基团。优选含有 1 至 10 个碳原子的烷基，例如甲基、乙基、丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基等。更优选的是含有 1 至 4 个碳原子的低级烷基，例如甲基、乙基、丙基、2-丙基、正丁基、异丁基或叔丁基等。烷基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个，独立地选自卤素、三卤烷基、羟基、低级烷氧基、芳基、芳氧基、杂芳基、杂环烷基、杂芳基、杂环烷氧基、氰基、硝基、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)NR^6R^7$ 、 $-(CH_2)_nNR^6R^7$ 、 $-NC(=O)R^6R^7$ 或 $-SO_2R^6$ 。

- “环烷基”指 3 至 8 元全碳单环、全碳 5 元/6 元或 6 元/6 元稠合环或多环稠合环（“稠合”环系意味着系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子）基团，其中一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。环烷基的实例有环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯、环己烷、环己二烯、金刚烷、环庚烷、环庚三烯等。环烷基可以是取代或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个，独立地选自低级烷基、卤素、三卤烷基、羟基、低级烷氧基、羟烷基、芳基、芳氧基、杂芳基、杂环烷基、杂环烷氧基、氰基、硝基、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)NR^6R^7$ 、 $-(CH_2)_nNR^6R^7$ 、 $-NC(=O)R^6R^7$ 或 $-SO_2R^6$ 。

- “烯基”指由至少两个碳原子和至少一个碳-碳双键组成的如上述定义的烷基。代表性实例包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-、2-或 3-丁烯基等。烯基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个，独立地选自卤素、三卤烷基、羟基、低级烷氧基、芳基、芳氧基、杂芳基、杂环烷基、杂芳基、杂环烷基、杂环烷氧基、氰基、硝基、杂环烷氧基、氰基、硝基、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)NR^6R^7$ 、 $-(CH_2)_nNR^6R^7$ 、 $-NC(=O)R^6R^7$ 或 $-SO_2R^6$ 。

“炔基”指至少两个碳原子和至少一个碳-碳三键组成的如上所定义的烷基。代表性实例包括但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-, 2-或 3-丁炔基等。炔基可以是取代的或未取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个, 独立地选自卤素、三卤烷基、羟基、低级烷氧基、芳基、芳氧基、杂芳基、杂环烷基、杂芳基、杂环烷基、杂环烷氧基、氰基、硝基、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)NR^6R^7$ 、 $-(CH_2)_nNR^6R^7$ 、 $-NC(=O)R^6R^7$ 或 $-SO_2R^6$ 。

“芳基”指具有至少一个芳环结构的基团, 即具有共轭的 π 电子体系的芳环, 包括碳环芳基、杂芳基和联芳基。炔基可以是取代的或未取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个, 独立地选自卤素、三卤烷基、羟基、硝基、氰基、低级烷氧基、羟烷基、烷基、杂芳基、杂环烷基、羧基、羧酸酯、杂环烷氧基、氰基、硝基、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)NR^6R^7$ 、 $-(CH_2)_nNR^6R^7$ 、 $-NC(=O)R^6R^7$ 或 $-SO_2R^6$ 。“杂芳基”指具有 1 至 3 个杂原子作为环原子, 其余的环原子为碳的芳基, 杂原子包括氧、硫和氮。所述环可以是 5 元或 6 元环。杂环芳基基团的实例包括呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基等。杂芳基可以是取代的或未取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个, 独立地选自卤素、三卤烷基、羟基、硝基、氰基、低级烷氧基、羟烷基、烷基、芳基、杂环烷基、羧基、羧酸酯、杂环烷氧基、氰基、硝基、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)NR^6R^7$ 、 $-(CH_2)_nNR^6R^7$ 、 $-NC(=O)R^6R^7$ 或 $-SO_2R^6$ 。“杂环烷基”指单环或稠环基团, 在环中, 具有 5 至 9 个环原子, 其中一个或两个环原子选自氮、氧或 $S(O)_n$ (其中 n 是整数 0 至 2) 的杂原子, 其余环原子为碳。这些环还可以具有一个或多个双键。不过, 这些环不具有完全共轭的 π 电子系统。未取代的杂环烷基包括但不限于吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基等。杂环烷基可以是取代的或未取代的。炔基可以是取代的或未取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个, 独立地选自卤素、低级烷基、羟烷基、三卤烷基、羟基、芳基、芳氧基、杂芳基、杂环烷基、羧基、羧酸酯、氰基、硝基、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)NR^6R^7$ 、 $-(CH_2)_nNR^6R^7$ 、 $-NC(=O)R^6R^7$ 或 $-SO_2R^6$ 。

“羟基”指-OH 基团。

“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(未取代的环烷基)。代表性实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等。烷氧基可以是取代的或未取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个, 独立地选自为烷基、卤素、三卤烷基、羟基、低级烷氧基、芳基、芳氧基、杂芳基、杂环烷基、杂芳基、杂环烷基、氰基、硝基、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-C(=O)NR^6R^7$ 、 $-(CH_2)_nNR^6R^7$ 、 $-NC(=O)R^6R^7$ 或 $-SO_2R^6$ 。

“芳氧基”指-O-芳基和-O-杂芳基, 芳基和杂芳基定义同上。代表性实例包括但不限于苯氧基、吡啶氧基、呋喃氧基、噻吩氧基、嘧啶氧基、吡嗪氧基等及其衍生物。

“苄基”指-CH₂-（芳基）。

“卤素”指氟、氯、溴或碘，优选氟或氯。

“卤代烷基”指烷基被卤素取代。代表性实例包括但不限于三氟甲基、三溴甲基等。

5 “羟烷基”指烷基被羟基取代。

“胺烷基”指烷基被氨基取代。

“卤代烷氧基”指-O-（卤代烷基）。代表性实例包括但不限于三氟甲氧基、三溴甲氧基等。

“杂环烷氧基”指-O-（杂环烷基）。

10 “卤代苄基”指-CH₂-（卤代芳基）。

“三氟甲基”指-CF₃。

“硝基”指-NO₂。

“氰基”指-CN。

“氨基”指-NH₂。

15 “羰基”指-C(=O)-

“羧酸”指（烷基）C(=O)OH

“羧酸酯”指（烷基）C(=O)O（烷基）

20 “可选”或“可选地”意味着随后所描述地事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生地场合。例如，“可选被烷基取代地杂环基团”意味着烷基可以但不必存在，该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

“药物组合物”表示一种或多种本文所述化合物或其生理学上/药学上可接受的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，其他组分例如生理学/药学上可接受的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进化合物对生物体的给药。

25

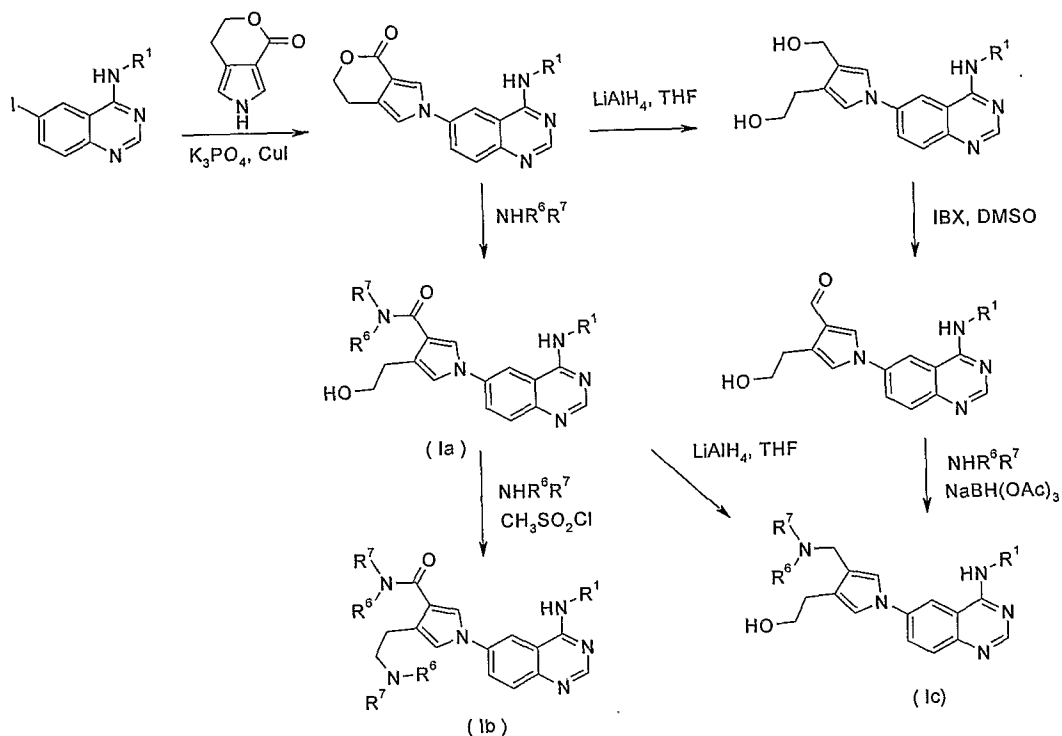
本发明化合物的合成方法

为了完成本发明的目的，本发明采用如下技术方案：

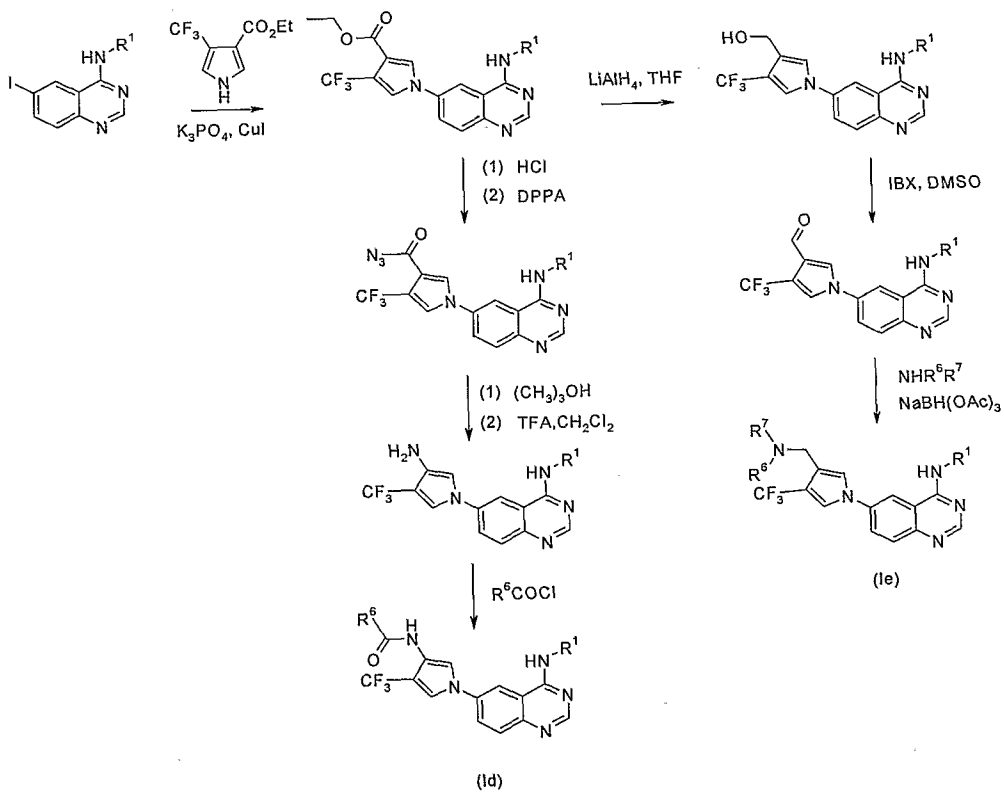
本发明通式(I)所述的化合物或其盐的制备方法，包括以下步骤：

30

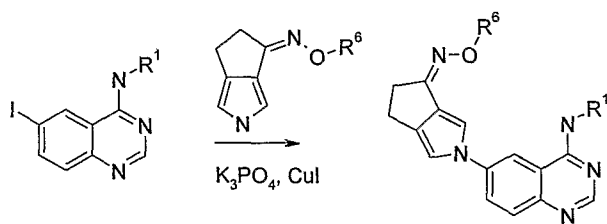
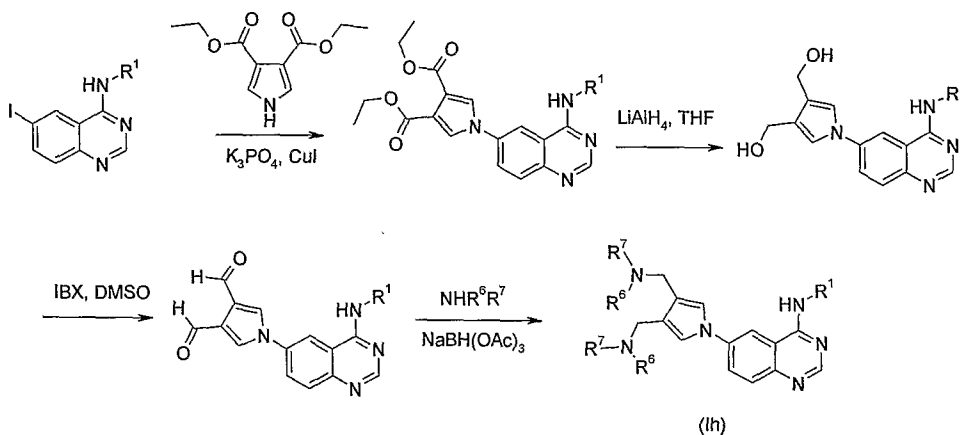
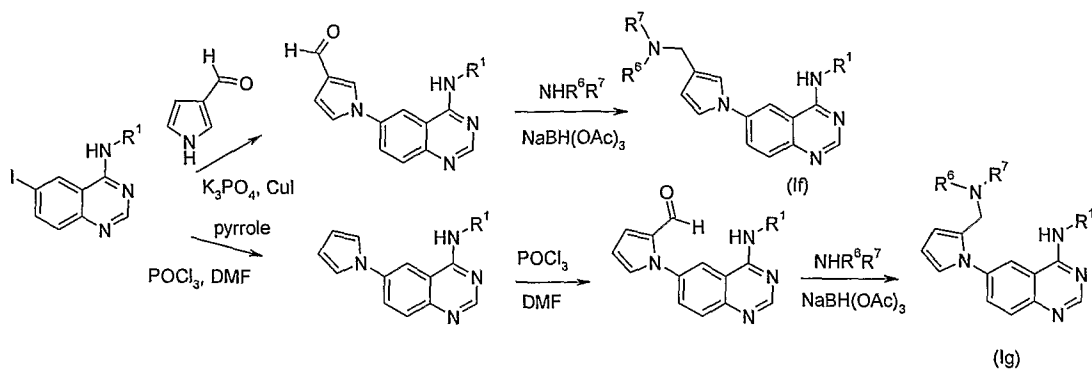
(1)



(2)

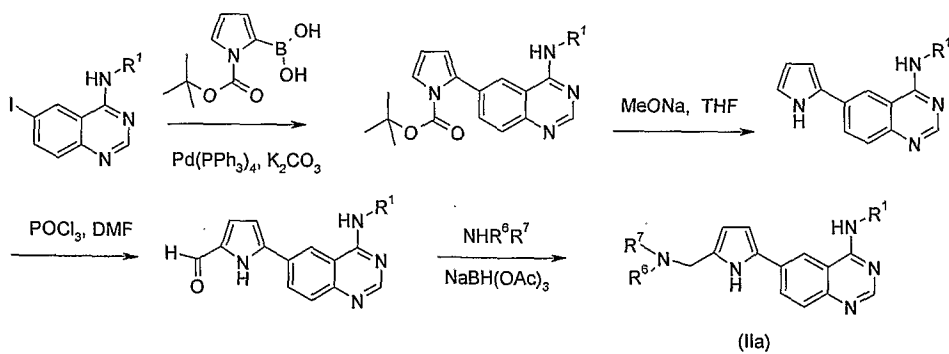


(3)

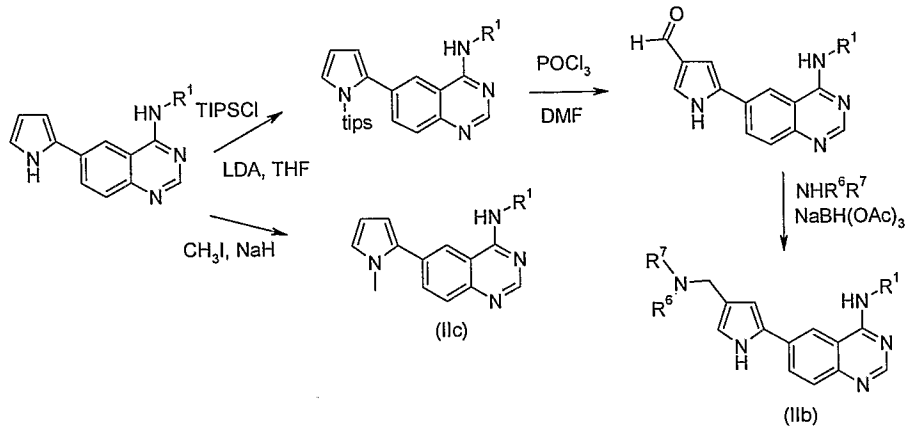


本发明通式(II)所述的化合物或其盐的制备方法，包括以下步骤：

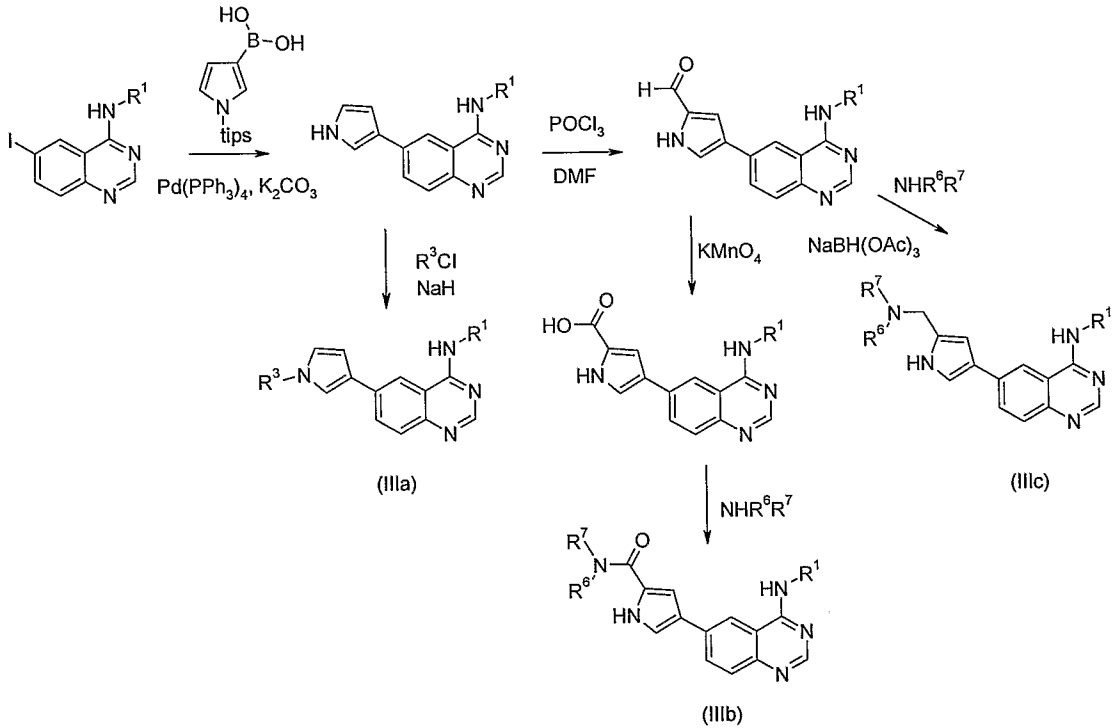
(1)



(2)



本发明通式(III)所述的化合物或其盐的制备方法，包括以下步骤：



5

实施例

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或质谱(MS)来确定的。NMR 位移(δ)以百万分之一(ppm)的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪，测定溶剂为氘代氯仿($CDCl_3$)、氘代二甲基亚砜($DMSO-D_6$)，内标为四甲基硅烷(TMS)，
10 化学位移是以 10^{-6} (ppm)作为单位给出。

MS 的测定用 FINNIGAN LCQAd (ESI)质谱仪。

激酶 VEGFR 平均抑制率的测定使用 HTScan 酶标仪(Cell Signaling 公司)。

激酶 EGFR/HER-2 平均抑制率的测定用 NovoStar 酶标仪(德国 BMG 公司)。

薄层硅胶使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板。

15

柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

$DMSO-D_6$: 氘代二甲基亚砜；

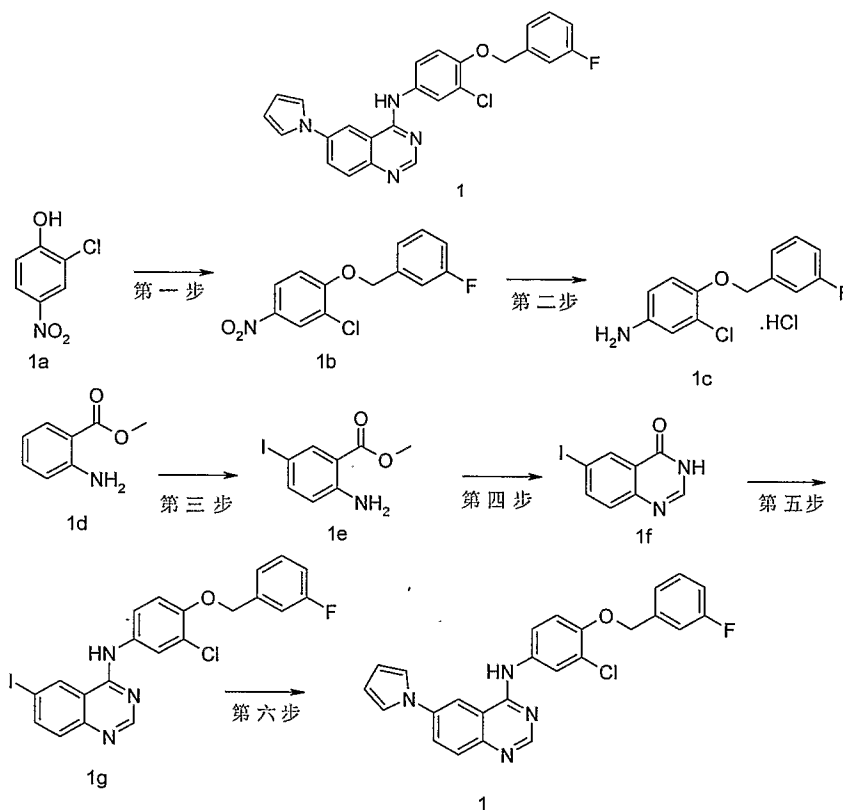
CDCl₃: 氘代氯仿;

制备实施例:

5

实施例 1

[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-(6-吡咯-1-基-喹唑啉-4-基)-胺



10

第一步

2-氯-1-(3-氟-苄氧基)-4-硝基-苯

室温下在 250 mL 茄形瓶中加入 2-氯-4-硝基-苯酚 **1a** (20.0 g, 115 mmol), 用 120 mL N,N-二甲基甲酰胺溶解原料, 搅拌下加入无水碳酸钾 (32.0 g, 230 mmol), 10 分钟后加入间氟氯苄 (24 g, 126 mmol), 加热至 90°C 反应 1.5 小时。薄层分析跟踪至原料消失, 将反应液冷却至室温, 倒入 1000 mL 水中搅拌 30 分钟, 减压抽滤, 用少量水洗固体, 真空干燥, 得到标题产物 2-氯-1-(3-氟-苄氧基)-4-硝基-苯 **1b** (32.3 g, 淡黄色固体)。产率: 99.5%。

MS m/z (ESI): 282[M+1]

第二步

20

3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯胺盐酸盐

在 1000 mL 三口瓶中加入 2-氯-1-(3-氟-苄氧基)-4-硝基-苯 **1b** (38.6 g, 136.9 mmol), 用 300 mL 甲醇溶解原料, 搅拌下加入 100 mL 水, 再加入铁粉 (32.2 g,

575 mmol) 和氯化铵 (62.4 g, 1.15 mol), 加热回流 6 小时。薄层分析跟踪至原料消失, 将反应液冷却至室温, 用硅藻土减压抽滤, 减压浓缩, 用二氯甲烷(100 mL×3) 萃取, 合并有机相, 用 50 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 二氯甲烷层用无水硫酸镁干燥, 减压浓缩, 得到标题产物 3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯胺盐酸盐 **1c** (33.2 g, 白色固体)。产率: 84.3%。

MS m/z (ESI): 252[M+1]

第三步

2-氨基-5-碘-苯甲酸甲酯

在 500 mL 茄形瓶中加入 2-氨基-苯甲酸甲酯 **1d** (23.3 g, 154 mmol), 用盐酸溶液 (浓盐酸 16 mL, 水 200 mL) 溶解原料, 在 10°C 搅拌下滴加氯化碘 (25 g, 154 mmol) 的盐酸溶液 (浓盐酸 28 mL, 水 100 mL), 室温搅拌 1 小时, 减压抽滤, 固体真空干燥, 得到标题产物 2-氨基-5-碘-苯甲酸甲酯 **1e** (29 g, 淡黄色固体)。产率: 69.0%。

MS m/z (ESI): 278[M+1]

第四步

6-碘-3H-喹唑啉-4-酮

氮气氛下在 250 mL 茄形瓶中加入 2-氨基-5-碘-苯甲酸甲酯 **1e** (13.5 g, 48.7 mmol) 和甲酸铵 (3.5 g, 55 mmol), 溶于 75 mL 甲酰胺中, 搅拌下加热至 180°C 反应 1.2 小时。TLC 跟踪至原料消失, 将反应液冷却至室温, 放入冰箱冷冻, 减压抽滤, 分别用 15 mL 甲酰胺和 50 mL 正己烷洗涤, 真空干燥, 得到标题产物 6-碘-3H-喹唑啉-4-酮 **1f** (12 g, 白色固体)。产率: 90.9%。

MS m/z (ESI): 273[M+1]

第五步

[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-(6-碘-喹唑啉-4-基)-胺

氮气氛下在 500 mL 茄形瓶中加入 6-碘-3H-喹唑啉-4-酮 **1f** (25 g, 91.9 mmol), 溶于 300 mL 二氯亚砷和 5 mL N,N-二甲基甲酰胺的混合溶剂中, 加热回流至反应液透明。TLC 跟踪至原料消失, 蒸出二氯亚砷, 备用。

氮气氛下将备用中间体溶于 400 mL 异丙醇中, 加入 3-氯-4-(3-氟-苄基)-苯胺盐酸盐 **1c** (12 g, 50.4 mmol), 加热回流 3 小时。薄层分析跟踪至原料消失, 将反应液冷却至室温, 减压抽滤, 将所得固体用 100 mL 乙酸乙酯和 30 mL 氨水的混合溶剂溶解, 室温搅拌 30 分钟, 减压抽滤, 真空干燥, 得到标题产物 [3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-(6-碘-喹唑啉-4-基)-胺 **1g** (12 g, 类白色固体)。产率: 51.7%。

MS m/z (ESI): 506[M+1]

第六步

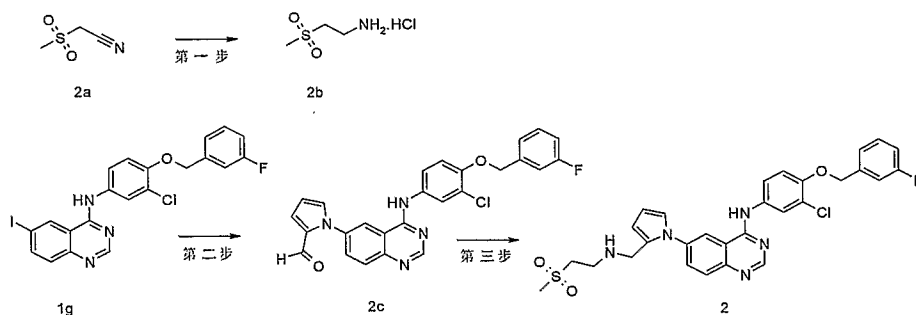
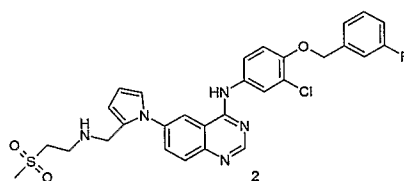
[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-(6-吡咯-1-基-喹唑啉-4-基)-胺

氮气氛下在 250 mL 茄形瓶中加入 [3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-(6-碘-喹唑啉-4-

基)-胺 **1g** (600 mg, 1.12 mmol), 无水碳酸钾 (650 mg, 4.7 mmol), 碘化亚铜 (100 mg, 0.5 mmol) 和吡咯 (3 g, 44 mmol), 用 25 mL 甲苯溶解, 搅拌下滴加 N,N'-二甲基-1,2-乙二胺 (140 mg, 1.6 mmol), 加热回流搅拌过夜。薄层分析跟踪至原料消失, 加入 20 mL 水和 100 mL 乙酸乙酯, 硅藻土过滤, 用 2N 盐酸溶液调 pH 至 7, 分液, 有机相依次用水 (50 mL×2) 洗涤, 再用无水硫酸镁干燥, 减压抽滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-(6-吡咯-1-基-喹唑啉-4-基)-胺 **1** (500 mg, 淡黄色固体)。产率: 95.0%。
 MS m/z (ESI): 445[M+1]
¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.73(s, 1H), 8.59(t, 2H), 8.14(dd, 1H, J=9.2), 8.03 (d, 1H, J=2.4), 7.87(d, 1H, J=8.8), 7.76(dd, 1H, J=8.8), 7.56(t, 2H), 7.48(q, 1H), 7.32(q, 3H), 7.18(m, 1H), 6.39(t, 2H), 5.27(s, 2H)

实施例 2

[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-(6-{2-[(2-甲磺酰基-乙氨基)-甲基]-吡咯-1-基}-喹唑啉-4-基)-胺



第一步

2-甲磺酰-乙胺盐酸盐

氮气氛下在 100 mL 三口瓶中加入硼烷 (40 mL, 1.0 mol/L), 室温搅拌下滴加甲磺酰乙腈 **2a**, 室温搅拌过夜。薄层分析跟踪至原料消失, 向反应液中滴加甲醇至无气泡产生为止, 减压浓缩除去甲醇。加入 30 mL 饱和的氯化氢甲醇溶液, 加热回流 1 小时, 用 30 mL 二氯甲烷稀释, 减压抽滤, 固体真空干燥, 得到标题产物 2-甲磺酰-乙胺盐酸盐 **2b** (1.53 g, 白色固体)。产率: 67.4%。

MS m/z (ESI): 124[M+1]

第二步

1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-甲醛

氮气氛下, 在 500 mL 三口瓶中加入本发明实施例 1 第五步中所得到的化合物

[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-(6-碘-喹啉-4-基)-胺 **1g** (1.6 g, 3.17 mmol), 再加入无水碳酸钾 (1.7 g, 13 mmol), 碘化亚铜 (910 mg, 4.76 mmol), 吡咯-2-甲醛 (1 g, 10.5 mmol), 用 200 mL 甲苯溶解, 搅拌下滴加 N,N'-二甲基-1,2-乙二胺 (560 mg, 6.34 mmol), 加热回流搅拌 24 小时。薄层分析跟踪至原料消失, 将反应液冷却至室温, 硅藻土过滤, 用少量水洗涤有机相, 减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-1H-吡咯-2-甲醛 **2c** (500 mg, 淡黄色固体)。产率: 33.4%。

MS m/z (ESI): 472[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.80(s, 1H), 9.60(s, 1H), 8.74(s, 1H), 8.63(m, 1H), 8.05(m, 1H), 7.93(dd, 1H, J=8.8); 7.88(m, 1H), 7.76(d, 1H, J=8.8), 7.60(m, 1H), 7.50(m, 1H), 7.35(m, 4H), 7.21(m, 1H), 6.57(m, 1H), 5.26(s, 2H)

第三步

[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-(6-{2-[(2-甲磺酰基-乙氨基)-甲基]-吡咯-1-基}-喹啉-4-基)-胺

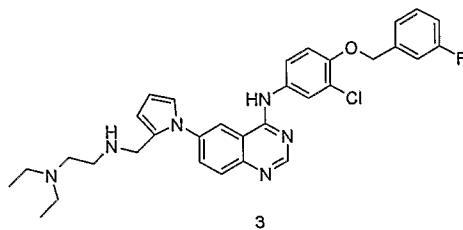
氮气氛围下在 50 mL 茄形瓶中加入本发明实施例 2 第一步中所得到的化合物 2-甲磺酰-乙胺盐酸盐 **2b** (70 mg, 0.4 mmol), 加入 5 mL 四氢呋喃和 5 mL 甲醇的混合溶剂, 搅拌下加入三乙胺 (0.2 mL, 0.6 mmol), 再加入 1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-1H-吡咯-2-甲醛 **2c** (120 mg, 0.25 mmol), 室温搅拌 30 分钟。薄层分析跟踪至原料消失, 分批加入硼氢化钠 (40 mg, 1 mmol), 室温搅拌 30 分钟。薄层分析跟踪至原料消失, 将反应液减压浓缩, 倒入 50 mL 水中, 用 100 mL 乙酸乙酯萃取, 有机相用水洗, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物 [3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-(6-{2-[(2-甲磺酰基-乙氨基)-甲基]-吡咯-1-基}-喹啉-4-基)-胺 **2** (120 mg, 淡黄色固体)。产率: 50%。

MS m/z (ESI): 580[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.80(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.57(d, 1H, J=1.6), 8.06 (m, 2H), 7.88(d, 1H, J=8.8), 7.76(dd, 1H, J=9.0), 7.48(q, 1H), 7.32(m, 3H), 7.18(m, 1H), 7.08(s, 1H), 6.26(m, 2H), 5.27(s, 2H), 3.75(s, 2H), 3.17(t, 2H), 2.89(d, 5H)

实施例 3

N-(1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-1H-吡咯-2-基甲基)-N',N'-二乙基-1,2-乙二胺



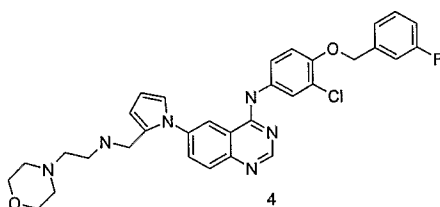
重复本发明实施例 2 第二步的反应，使用上述第二步中所得到的化合物 1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-1H-吡咯-2-甲醛 **2c** 作原料，按照本发明实施例 2 第三步所述相同方式进行该原料与 N,N-二乙基-1,2-乙二胺的反应，
5 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物，则得到标题产物 N-(1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-1H-吡咯-2-基甲基)-N',N'-二乙基-1,2-乙二胺 **3** (50 mg, 浅黄色固体)。产率：16.5%。

MS m/z (ESI): 573[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.80(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.60(d, 1H, J=1.6), 8.08 (m,
10 2H), 7.88(d, 1H, J=9.2), 7.77(dd, 1H, J=9.0), 7.48 (q, 1H), 7.31(m, 3H), 7.18(m, 1H),
7.06(t, 1H), 6.22(d, 2H, J=2.0), 5.26(s, 2H), 3.71(s, 2H), 2.46(m, 2H), 2.31(m, 5H),
1.91(s, 1H), 1.24(t, 6H)

实施例 4

15 [3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-(6-{2-[(2-吗啉-4-基-乙氨基)-甲基]-吡咯-1-基}-喹啉-4-基)-胺



重复本发明实施例 2 第二步的反应，使用上述第二步中所得到的化合物 1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-1H-吡咯-2-甲醛 **2c** 作原料，按照
20 本发明实施例 2 第三步所述相同方式进行该原料与 2-吗啉-4-基-乙胺的反应，用硅胶柱色谱法纯化所得残余物，则得到标题产物 [3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-(6-{2-[(2-吗啉-4-基-乙氨基)-甲基]-吡咯-1-基}-喹啉-4-基)-胺 **4** (50 mg, 浅黄色固体)。产率：23.8%。

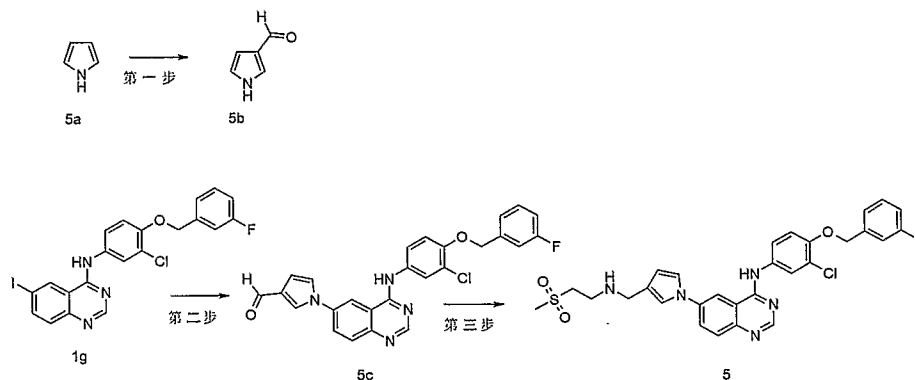
MS m/z (ESI): 586[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.86(s, 1H), 8.65(s, 2H), 8.05(m, 2H), 7.87(m, 1H),
25 7.75(dd, 1H, J=8.8), 7.45(q, 1H), 7.30(m, 3H), 7.18(m, 1H), 7.13(s, 1H), 6.38(s, 1H),
6.27(s, 1H), 5.27(s, 2H), 3.93(m, 2H), 3.40(m, 4H), 2.87(m, 2H), 2.35(t, 2H, J=2.0),
2.23(s, 4H)

30

实施例 5

[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-(6-{3-[(2-甲磺酰基-乙氨基)-甲基]-吡咯-1-基}-喹唑啉-4-基)-胺



第一步

1H-吡咯-3-甲醛

5

氮气氛 0°C 下在 250 mL 茄形瓶中加入氢氧化钠(1.51 g, 57 mmol), 溶解于 80 mL 四氢呋喃中, 搅拌下滴加吡咯 **5a** (4 g, 59 mmol), 室温下搅拌 30 分钟, 0°C 搅拌下滴加三异丙基氯硅烷 (10 g, 52 mmol), 反应 45 分钟。薄层分析跟踪至原料消失, 将反应液减压浓缩, 加入 100 mL 水和 100 mL 乙酸乙酯, 乙酸乙酯层用 50 mL 水洗。减压浓缩, 备用。

10

氮气氛 0°C 下将草酰氯 (7.24 g, 46.7 mmol) 溶解于 240 mL 二氯甲烷中, 搅拌下滴加 N,N-二甲基甲酰胺 (4.6 g, 63 mmol) 的 5 mL 二氯甲烷溶液, 0°C 下搅拌 20 分钟。将备用中间体溶于 10 mL 二氯甲烷中, 快速滴入反应液中, 60°C 下回流 30 分钟, 冷却至 0°C, 氮气氛下过滤, 固体用乙醚洗涤, 真空干燥备用。

15

将上述备用中间体溶于氢氧化钠溶液 (50 mL, 5%) 中, 室温下搅拌 4 小时。薄层分析跟踪至原料消失, 用二氯甲烷萃取 (100 mL×3), 合并有机相, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 则得到标题产物 1H-吡咯-3-甲醛 **5b** (1.20 g, 褐色固体)。产率: 31.6%。

20

第二步

1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-3-甲醛

使用本发明实施例 1 第五步中所得到的化合物[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-(6-碘-喹唑啉-4-基)-胺 **1g** 作原料, 按照本发明实施例 1 第六步所述相同方式进行该原料与 1H-吡咯-3-甲醛 **5b** 的反应, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 则得到标题产物 1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-3-甲醛 **5c** (250 mg, 浅黄色固体)。产率: 47.0%。

25

MS m/z (ESI): 473[M+1]

第三步

30

[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-(6-{3-[(2-甲磺酰基-乙氨基)-甲基]-吡咯-1-基}-喹

喹啉-4-基)-胺

氮气氛下在 100 mL 茄形瓶中加入 1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-1H-吡咯-3-甲醛 **5c** (50 mg, 0.1 mmol) 和 2-甲磺酰-乙胺盐酸盐 (40 mg, 0.3 mmol), 溶于 10 mL 四氢呋喃和 0.2 mL 甲醇的混合溶剂中, 再加入三乙胺 (0.2 mL, 10 mmol), 室温搅拌 30 分钟, 加入氰基硼氢化钠 (40 mg, 0.6 mmol), 室温搅拌 4 小时。薄层分析跟踪至原料消失, 加入 30 mL 乙酸乙酯和 30 mL 水, 乙酸乙酯层用无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 则得到标题产物[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-(6-{3-[(2-甲磺酰基-乙氨基)-甲基]-吡咯-1-基}-喹啉-4-基)-胺 **5** (20 mg, 淡黄色固体), 产率: 34.5%。

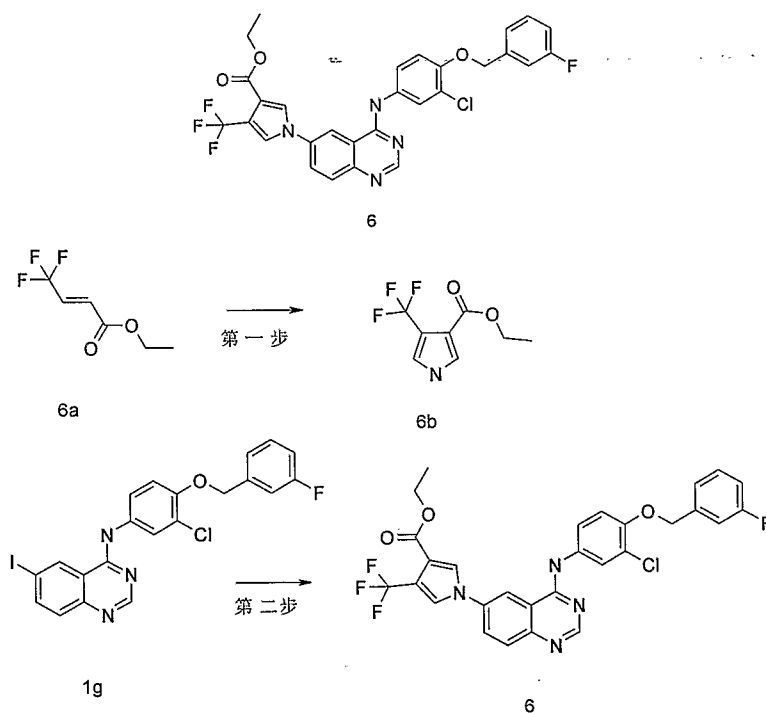
10 MS m/z (ESI): 580[M+1]

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.81(s, 1H), 8.59(t, 2H), 8.12(dd, 1H, J=9.0), 8.30 (d, 1H, J=2.8), 7.86(d, 1H, J=9.2), 7.77(dd, 1H, J=8.8), 7.50(m, 3H), 7.33(m, 3H), 7.19(m, 1H), 6.35(s, 1H), 5.28(s, 2H), 3.68(s, 2H), 3.34(m, 7H)

15

实施例 6

1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-4-三氟甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯



20

第一步

4-三氟甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯

氮气氛下, 将对甲苯磺酰基甲基异脒 (0.975 g, 5 mmol) 和(E)-4,4,4-三氟丁烯酸乙酯 (0.84 g, 5 mmol) 溶于 8 mL 二甲亚砜和 16 mL 乙醚的混合溶剂中, 室温搅拌下将其滴加入氢化钠 (240 mg, 6 mmol) 的 6 mL 乙醚悬浊液中, 室温搅拌

15 分钟。薄层分析跟踪至原料消失，加入 30 mL 水，用乙醚萃取 (30 mL×3)，合并有机相，用无水硫酸镁干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法纯化所得残余物，则得到标题产物 4-三氟甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯 **6b** (640 mg, 浅黄色固体)。产率: 61.8%。

5 MS m/z (ESI): 206[M-1]

第二步

使用本发明实施例 1 第五步中所得到的化合物 [3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-(6-碘-喹唑啉-4-基)-胺 **1g** 作原料，按照本发明实施例 1 第六步所述相同方式进行该原料与 4-三氟甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯 **6b** 的反应，得到标题化合物 1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-三氟甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯 **6** (30 mg, 浅黄色固体)。产率: 51.4%。

MS m/z (ESI): 585[M+1]

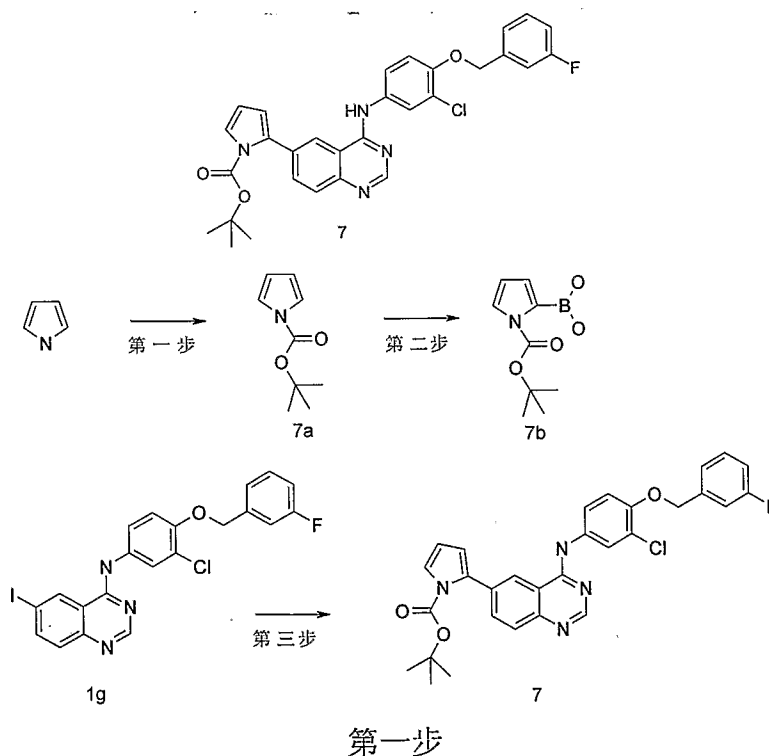
¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.77(s, 2H), 8.32(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.19(s, 1H),

8.00(d, 1H, J=4.0), 7.90(s, 1H), 7.72(dd, 1H, J=8.8), 7.48(q, 1H), 7.31(m, 3H), 7.18(t,

15 1H), 5.26 (s, 2H), 4.28(q, 2H), 1.31(t, 3H)

实施例 7

2-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-羧酸叔丁酯



25 在 100 mL 茄形瓶中加入吡咯 (6.71 g, 100 mmol)，二碳酸二叔丁酯 (26.20 g, 130 mmol) 和 4-二甲氨基吡啶 (4.89 g, 40 mmol)，用 50 mL 乙腈溶解，室温搅拌过夜。薄层分析跟踪至原料消失，减压浓缩，用硅胶柱色谱法纯化所得残余物，

则得到标题产物吡咯-1-羧酸叔丁酯 **7a** (12.5 g, 无色液体)。产率: 85.7%。

第二步

1-羧酸叔丁酯-2-吡咯硼酸

氩气氛下, 在 250 mL 三口瓶中加入吡咯-1-羧酸叔丁酯 **7a** (10.47 g, 62.6 mmol), 溶于 100 mL 四氢呋喃中, -78°C 搅拌下滴加二异丙基氨基锂 (34 mL, 四氢呋喃溶液, 2.0 mol/L), -78°C 反应 2 小时, 滴加硼酸三甲酯 (9 mL, 81.4 mmol), -78°C 反应 1 小时, 升温至 -40°C 反应 30 分钟。薄层分析跟踪至原料消失, 将反应液倒入 100 mL 冰水中, 用 1N 盐酸调 pH 至 1, 用乙酸乙酯萃取 (100 mL×3), 合并有机相, 有机相用 200 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 乙酸乙酯层用无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 加入 50 mL 正己烷, 放入冰箱冷冻, 减压抽滤, 真空干燥, 则得到标题产物 1-羧酸叔丁酯-2-吡咯硼酸 **7b** (6.94 g, 淡黄色固体)。产率: 52.6%。

$^1\text{HNMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.02(s, 2H), 7.33(dd, 1H, $J=2.8$), 6.43(dd, 1H, $J=3.2$), 6.22(t, 1H), 1.55(s, 9H)。

15

第三步

2-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-羧酸叔丁酯

重复实施例 1 第一步至第五步的反应, 将得到的化合物[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-(6-碘-喹唑啉-4-基)-胺 **1g** (2.02 g, 4 mmol), 1-(叔丁氧基羰基)-1H-吡咯-2-硼酸 (1.1g, 5.2mmol), 四三苯基磷化钡 (0.23g, 0.2mmol), 碳酸钾 (1.38g, 10mmol) 溶于 25 mL N,N -二甲基甲酰胺和 6 mL 水的混合溶剂中, 得到的混合物加热到 70°C, 2 小时后反应完毕。将反应液冷却至室温, 倒入 300mL 冰水中, 析出白色固体, 搅拌十分钟后, 抽滤, 产物在真空下干燥, 得到的固体进一步通过柱层析, 得到标题产物 2-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-羧酸叔丁酯 **7** (1.86 g, 浅黄色固体)。产率: 85.7%。

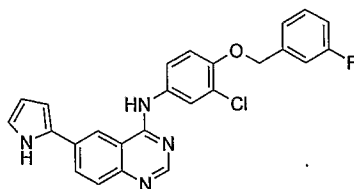
MS m/z (ESI): 545[M+1]

$^1\text{HNMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.78(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.07(d, 1H, $J=2.0$), 7.85(dd, 1H, $J=8.6$), 7.78(s, 1H), 7.76(d, 1H), 7.46(m, 2H), 7.31(m, 3H), 7.18 (t, 1H), 6.45(m, 1H), 6.38(t, 1H), 5.26(s, 2H), 1.30(s, 9H)

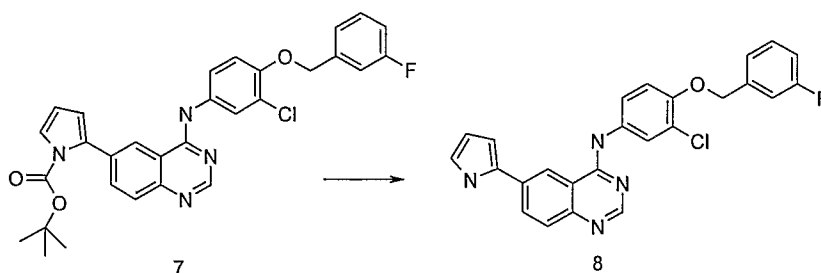
30

实施例 8

[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-2-基)-喹唑啉-4-基]-胺



8

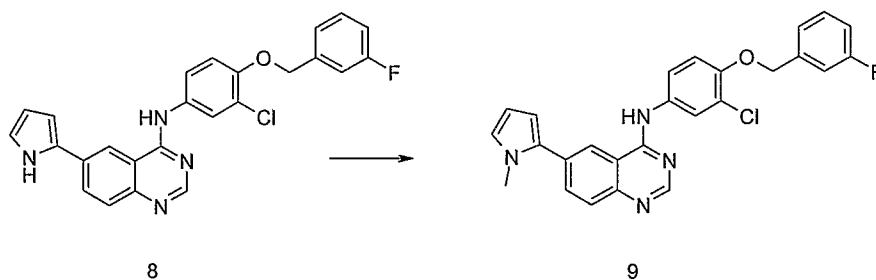
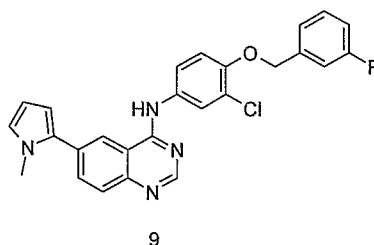


在 100 mL 茄形瓶中，加入本发明实施例 7 第三步中所得到的化合物 2-[4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基]-吡咯-1-羧酸叔丁酯 7 (1.18 g, 2.17 mmol)，溶于 50 mL 四氢呋喃中，加入甲醇钠 (936 mg, 8.66 mmol)，室温搅拌过夜。薄层分析跟踪至原料消失，将反应液倒入 100 mL 冰水中，用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3)，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，加入 20 mL 正己烷，放入冰箱冷冻，减压抽滤，真空干燥，则得到标题产物[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-2-基)-喹唑啉-4-基]-胺 8 (0.65 g, 淡绿色固体)。产率：80.0%。
MS m/z (ESI): 445[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): 8.64(d, 1H, J=2.0), 8.53(s, 1H), 8.14(dd, 1H, J=8.4), 8.05(d, 1H, J=2.8), 7.77(dd, 2H, J=9.0), 7.49(q, 1H), 7.33(m, 4H), 7.19(m, 1H), 6.97(s, 1H), 6.78(s, 1H), 6.22(s, 1H), 5.27(s, 2H)

实施例 9

[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-喹唑啉-4-基]-胺



氩气氛下，在 10 mL 茄形瓶中加入本发明实施例 8 所得的化合物[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-2-基)-喹唑啉-4-基]-胺 8，溶于 2 mL N,N-二甲基甲酰胺，搅拌下加入氢氧化钠 (8 mg, 0.337 mmol)，室温搅拌 1 小时，加入碘甲烷 (32 mg, 0.225 mmol)，室温搅拌过夜。薄层分析跟踪至原料消失，将反应液倒入 20 mL 水中，用乙酸乙酯萃取 (25 mL×3)，合并有机相，用 25 mL 饱和氯化钠溶液洗涤，乙酸乙酯层用无水硫酸镁干燥。过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法纯化所得

残余物，则得到标题产物[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-喹啉-4-基]-胺 **9** (35 mg, 淡黄色固体)。产率: 34.0%。

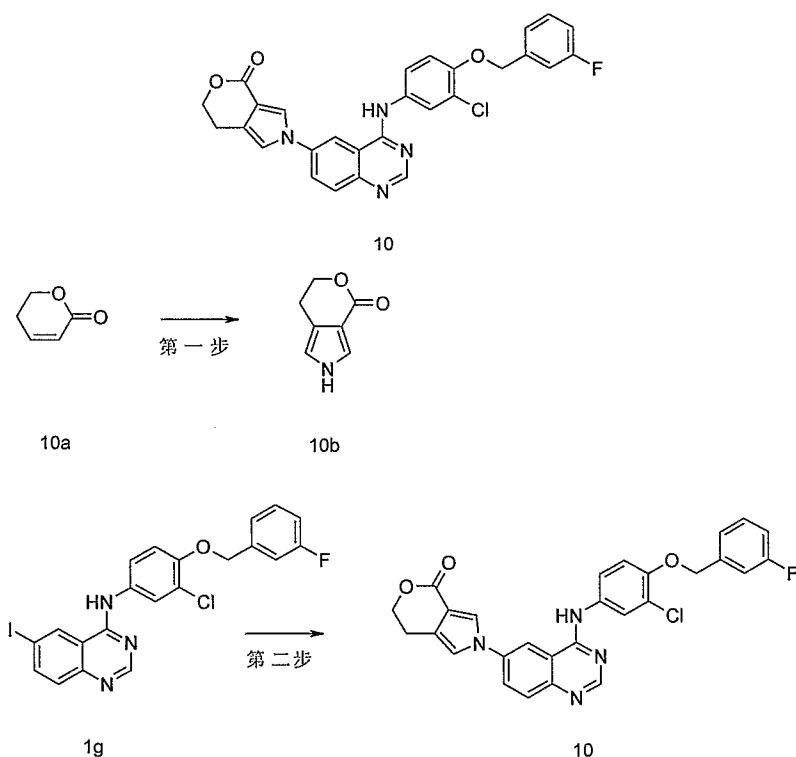
MS m/z (ESI): 459[M+1]

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 9.78(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.04(d, 1H, J=2.4),
5 7.94(dd, 1H, J=8.4), 7.81(d, 1H, J=8.4), 7.76(dd, 1H, J=9.0), 7.49(q, 1H), 7.31(m, 3H),
7.19(t, 1H), 6.95(s, 1H), 6.35(s, 1H), 6.15(s, 1H), 5.27(s, 2H), 3.75(s, 3H)

实施例 10

2-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]吡咯-4-酮

10



第一步

6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]吡咯-4-酮

15 在 100 mL 三口瓶中，加入对甲苯磺酰基甲基异脒 (5.48 g, 28.05 mmol)，溶于 20 mL 四氢呋喃中，0°C 搅拌下滴加 1,8-二氮双环[5.4.0]十一碳-7-烯 (4.2 mL, 28.05 mmol)，15 分钟后加入 5,6-二氢吡喃酮 **10a** (2.5 g, 25.5 mmol) 的 20 mL 四氢呋喃溶液，室温搅拌 2 小时。薄层分析跟踪至原料消失，倒入 150 mL 饱和氯化钠溶液中，室温搅拌过夜。减压浓缩除去四氢呋喃，用乙酸乙酯萃取 (50 mL×5)，
20 合并有机相，用无水硫酸镁干燥。过滤，滤液减压浓缩，用 15 mL 乙酸乙酯重结晶，得到标题产物 6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]吡咯-4-酮 **10b** (2.20 g, 黄色固体)。产率: 76.3%。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.70(s, 1H), 7.16(dd, 1H, J=2.8), 6.64(d, 1H, J=0.8), 2.80(t, 2H), 2.71(t, 2H)

第二步

2-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]吡咯-4-酮

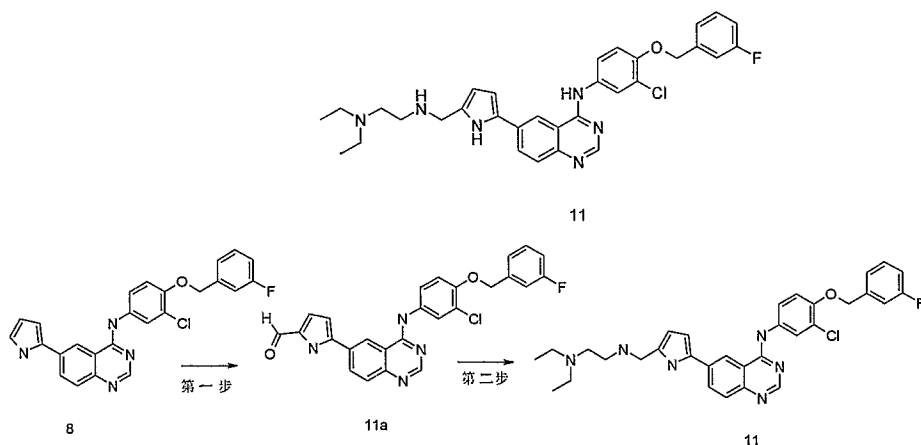
氩气氛下在 250 mL 茄形瓶中加入本发明实施例 1 第五步所得的化合物[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-(6-碘-喹唑啉-4-基)-胺 **1g** (4.31 g, 8.53 mmol), 再加入 6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]吡咯-4-酮 **10b** (1.52 g, 11.68 mmol), 碘化亚铜 (840 mg, 4.26 mmol) 和磷酸钾 (5.43 g, 25.58 mmol), 溶于 80 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 搅拌下加入 N,N'-二甲基-1,2-乙二胺 (0.5 mL, 4.26 mmol), 加热至 68°C 搅拌过夜。薄层分析跟踪至原料消失, 将反应液倒入 800 mL 水中, 搅拌下析出固体, 减压抽滤, 固体用水洗涤 (50 mL×2), 真空干燥, 则得到标题产物 2-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]吡咯-4-酮 **10** (3.57 g, 黄绿色固体)。产率: 81.3%。

MS m/z (ESI): 515[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.81(s, 1H), 8.74(d, 1H, J=2.0), 8.61(s, 1H), 8.26(d, 1H, J=2.0), 8.23(dd, 1H, J=9.0), 8.02(d, 1H, J=2.8), 7.90(d, 1H, J=8.8), 7.74(dd, 1H, J=8.8), 7.53(s, 1H), 7.48(q, 1H), 7.34(m, 3H), 7.19(t, 1H), 5.28(s, 2H), 4.49(t, 2H, J=5.8), 2.91(t, 2H, J=5.8)

实施例 11

20 N-(5-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-基甲基)-N',N'-二乙基-1,2-乙二胺



第一步

25 5-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-甲醛

氩气氛下在 50 mL 茄形瓶中加入本发明实施例 8 所得的化合物[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-(6-(1H-吡咯-2-基)-喹唑啉-4-基)-胺 **8** (1.02 g, 2.30 mmol), 溶于 10 mL N,N-二甲基甲酰胺中, -15°C 搅拌下, 加入三氯氧磷 (0.3 mL, 3.45 mmol), 室温搅拌过夜。薄层分析跟踪至原料消失, 加入 10 mL 冰水, 用 1N 氢氧化钠溶液调 pH 至 11, 过滤, 固体真空干燥, 则得到标题产物 5-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-甲醛

基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-甲醛 **11a** (0.686 g, 墨绿色固体) 粗产品。产率: 63.1 %。

MS m/z (ESI): 473[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.44(s, 1H), 9.76(s, 1H), 9.56(s, 1H), 8.90(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.40(d, 1H, J=9.2), 8.04(s, 1H), 7.81(d, 1H, J=8.8), 7.75(dd, 1H, J=8.8), 7.46(m, 1H), 7.33(m, 3H), 7.20(m, 2H), 7.02(s, 1H), 5.28(s, 2H)

第二步

N-(5-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-基甲基)-N',N'-二乙基-1,2-乙二胺

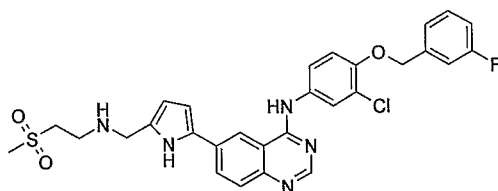
10 100 mL 茄形瓶中加入 5-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-甲醛 **11a** (294 mg, 0.62 mmol) 和 N,N-二乙基-1,2-乙二胺 (139 mg, 1.2 mmol), 溶于 10 mL 四氢呋喃和 0.2 mL 甲醇的混合溶剂中, 室温搅拌 30 分钟, 加入氰基硼氢化钠 (80 mg, 1.2 mmol), 室温搅拌 4 小时。薄层分析跟踪至原料消失, 加入 50 mL 水, 用乙酸乙酯萃取 (50×3), 合并有机相, 乙酸乙酯层用无水硫酸镁干燥, 15 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 则得到标题产物 N-(5-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-基甲基)-N',N'-二乙基-1,2-乙二胺 **11** (35 mg, 黄色固体)。产率: 10.2%。

MS m/z (ESI): 573[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.82(s, 1H), 9.84(s, 1H), 9.10(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.26(s, 1H), 8.14(d, 1H, J=8.4), 7.98(d, 1H, J=8.4), 7.75(d, 1H, J=8.4), 7.47(m, 1H), 7.33(m, 3H), 7.19(t, 1H), 6.73(s, 1H), 6.19(s, 1H), 5.26(s, 2H), 2.84(dd, 4H, J=13.8), 2.73(d, 4H, J=6.8), 1.36(s, 1H), 1.26(s, 1H), 1.06(t, 6H, J=6.6)

实施例 12

25 [3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-(6-{5-[(2-甲磺酰基-乙氨基)-甲基]-1H-吡咯-2-基}-喹唑啉-4-基)-胺



12

重复本发明实施例 11 第一步至第二步的反应, 使用上述第一步中所得到的化合物 5-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-甲醛 **11a** 作原料, 按照本发明实施例 11 第二步所述相同方式进行该原料与 2-甲磺酰-乙胺盐酸盐 **2b** 30 的反应, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 则得到标题产物 [3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-(6-{5-[(2-甲磺酰基-乙氨基)-甲基]-1H-吡咯-2-基}-喹唑啉-4-基)-胺 **12** (21 mg, 黄色固体)。产率: 9.1%。

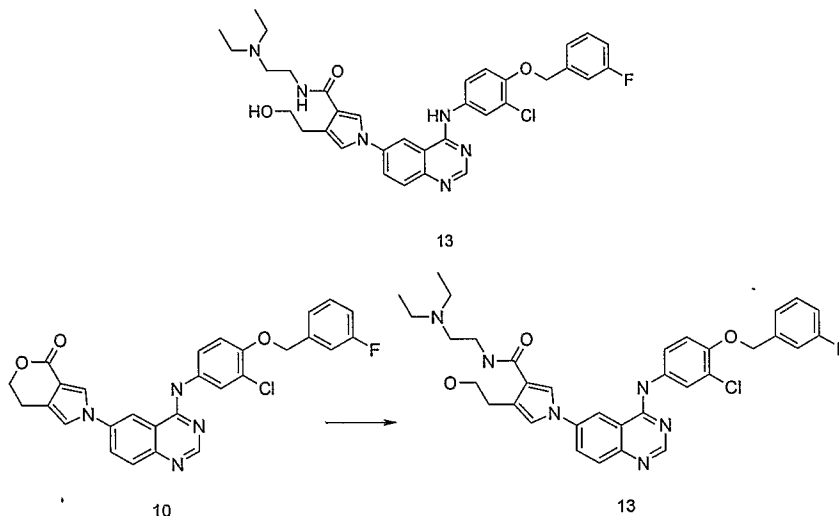
MS m/z (ESI): 580[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.90(s, 1H), 9.86(s, 1H), 8.93(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.14(d, 2H), 7.83(m, 2H), 7.48(q, 1H), 7.32(q, 3H), 7.20(t, 1H), 6.82(s, 1H), 6.40(s, 1H), 5.28(s, 2H), 4.27(s, 2H), 3.57(m, 2H), 3.39(m, 2H), 3.15(s, 3H)

5

实施例 13

1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟基-乙基)-1H-吡咯-3-羧酸-(2-二乙氨基-乙基)-胺



10

氩气氛下在 25 mL 茄形瓶中加入本发明实施例 10 第二步所得的化合物 2-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]吡咯-4-酮 **10** (500 mg, 0.971 mmol), 溶于 2 mL N,N-二乙基-1,2-乙二胺中, 加热至 85°C 搅拌过夜。薄层分析跟踪至原料消失, 将反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 再用 2 mL 乙酸乙酯重结晶, 则得到标题产物 1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟基-乙基)-1H-吡咯-3-羧酸-(2-二乙氨基-乙基)-胺 **13** (274 mg, 淡黄色固体)。产率: 44.7%。

15

MS m/z (ESI): 631[M+1]

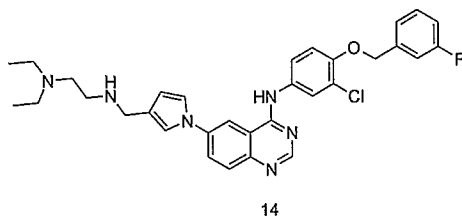
¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.85(s, 1H), 8.62(d, 1H, J=2.0), 8.59(s, 1H), 8.09 (dd, 1H, J=9.0), 8.00(dd, 2H, J=9.0), 7.89(m, 2H), 7.74(dd, 1H, J=9.0), 7.48(q, 1H), 7.39(d, 1H, J=2.0), 7.33(q, 3H), 7.19(t, 1H), 5.27(s, 2H), 4.82(s, 1H), 3.66(s, 2H), 3.30(m, 3H), 2.90(t, 2H, J=6.8), 2.53(m, 5H), 0.99(t, 6H, J=7.2)

20

实施例 14

N-(1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-3-基甲基)-N',N'-二乙基-1,2-乙二胺

25



14

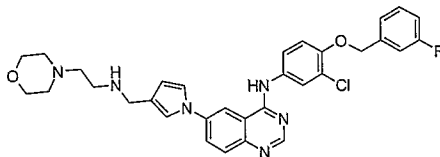
重复本发明实施例 5 第一步至第二步的反应, 使用上述第二步中所得到的化合物 1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-3-甲醛 **5c** 作原料, 按照本发明实施例 5 第三步所述相同方式进行该原料与 N,N-二乙基-1,2-乙二胺的反应, 用乙酸乙酯和正己烷重结晶, 则得到标题产物 N-(1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-3-基甲基)-N',N'-二乙基-1,2-乙二胺 **14** (60 mg, 黄色固体)。产率: 43.8%。

MS m/z (ESI): 573[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.60(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.10(dd, 1H, J=2.2), 8.19(d, 1H, J=2.4), 7.89(d, 1H, J=8.8), 7.60(dd, 1H, J=2.4), 7.62(s, 1H), 7.56(s, 1H), 7.48(q, 1H), 7.32(m, 3H), 7.18(t, 1H), 6.51(s, 1H), 5.27(s, 2H), 3.88(s, 2H), 2.85(s, 2H), 2.68(s, 4H), 2.51(s, 2H), 1.00(t, 6H)

实施 15

15 [3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-(6-{3-[(2-吗啉-4-基-乙基氨基)-甲基]-吡咯-1-基}-喹唑啉-4-基)-胺



15

重复本发明实施例 5 第一步至第二步的反应, 使用上述第二步中所得到的化合物 1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-3-甲醛 **5c** 作原料, 按照本发明实施例 5 第三步所述相同方式进行该原料与 2-吗啉-4-基-乙胺盐酸盐的反应, 用乙酸乙酯重结晶所得固体, 则得到标题产物[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-(6-{3-[(2-吗啉-4-基-乙基氨基)-甲基]-吡咯-1-基}-喹唑啉-4-基)-胺 **15** (20 mg, 黄色固体)。产率: 50%。

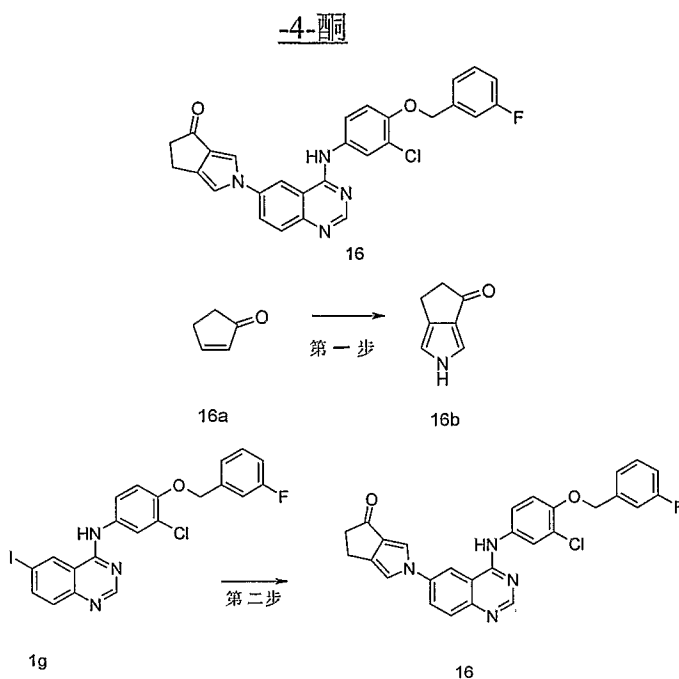
MS m/z (ESI): 587[M+1]

25 ¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.60(d, 1H, J=1.6), 8.55(s, 1H), 8.09(dd, 1H, J=9.2), 8.02(d, 1H, J=2.0), 7.84(d, 1H, J=9.2), 7.76(dd, 1H, J=8.8), 7.56(d, 2H), 7.46(q, 1H), 7.30(m, 3H), 7.18(t, 1H), 6.39(s, 1H), 5.24(s, 2H), 3.56(s, 4H), 2.77(t, 2H), 2.46(t, 2H), 2.35(s, 4H), 1.82(s, 2H)

30

实施例 16

2-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-5,6-二氢-2H-环戊烷[c]吡咯



5

第一步

5,6-二氢-2H-环戊烷[c]吡咯-4-酮

在 0°C 下于 50 mL 三口瓶中加入对甲苯磺酰基异乙腈 (2.56 g, 13.1 mmol), 溶于 12 mL 四氢呋喃, 滴加入 1,8-二氮杂二环[5,4,0]十一碳-7-烯 (2.0 g, 13.4 mmol), 0°C 搅拌 15 分钟。滴加入环戊烯-2-酮 **16a** (1.0 g, 11.9 mmol), 室温搅拌 2 小时。薄层分析跟踪至原料消失, 倒入 50 mL 水中, 搅拌过夜, 减压浓缩蒸除四氢呋喃, 用乙酸乙酯萃取 (50×3), 合并有机相, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 则得到标题产物 5,6-二氢-2H-环戊烷[c]吡咯-4-酮 **16b** (749 mg, 白色固体)。产率: 52%。

MS m/z (ESI): 122[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.70(s, 1H), 7.16(dd, 1H, J=2.8), 6.64(d, 1H, J=0.8), 2.80(t, 2H), 2.71(t, 2H)

第二步

2-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-5,6-二氢-2H-环戊烷[c]吡咯-4-酮

重复本发明实施例 1 第一步至第五步的反应, 使用上述第五步中所得到的化合物 [3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-(6-碘-喹唑啉-4-基)-胺 **1g** 作原料, 按照本发明实施例 1 第六步所述相同方式进行该原料与 5,6-二氢-2H-环戊烷[c]吡咯-4-酮 **16b** 的反应, 用二氯甲烷重结晶, 则得到标题产物 2-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-5,6-二氢-2H-环戊烷[c]吡咯-4-酮 **16** (211 mg, 白色固体)。产率: 42.3%。

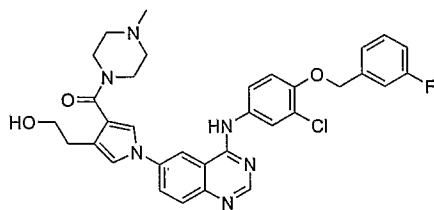
MS m/z (ESI): 499[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.79(s, 1H), 8.75(d, 1H, J=2.4), 8.62(s, 1H), 8.22(dd, 1H, J=9.0), 8.02(d, 2H), 7.90(d, 1H), 7.75(dd, 1H, J=8.8), 7.50(m, 2H), 7.35(m, 3H),

7.18(t, 1H), 5.28(s, 2H), 2.97(t, 2H), 2.83(q, 2H)

实施例 17

1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟基-乙基)-1H-吡咯-3-基}-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮



17

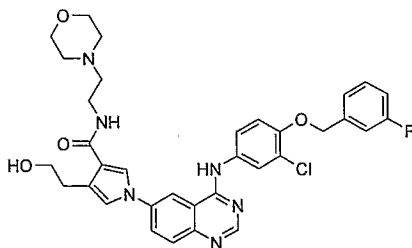
重复本发明实施例 10 第一步至第二步的反应，使用上述第二步中所得到的化合物 2-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]吡咯-4-酮 **10** 作原料，按照本发明实施例 13 所述相同方式进行该原料与 1-甲基-哌嗪的反应，用硅胶柱色谱法纯化所得残余物，得到标题产物 1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟基-乙基)-1H-吡咯-3-基}-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮 **17** (366 mg, 浅黄色固体)。产率：77.7%。

MS m/z (ESI): 615[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.77(s, 1H), 8.58(s, 2H), 8.16(dd, 1H, J=9.0), 8.01(d, 1H, J=2.8), 7.86(d, 1H, J=8.8), 7.73(dd, 1H, J=9.0), 7.66(d, 1H, J=2.0), 7.48(q, 2H), 7.34(q, 3H), 7.19(t, 1H), 5.28(s, 2H), 4.69(t, 1H, J=1.2), 3.58(t, 6H), 2.69(t, 2H, J=3.2), 2.33(s, 4H), 2.21(s, 3H)

实施例 18

1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟基-乙基)-1H-吡咯-3-羧酸-(2-吗啉-4-基-乙基)-胺



18

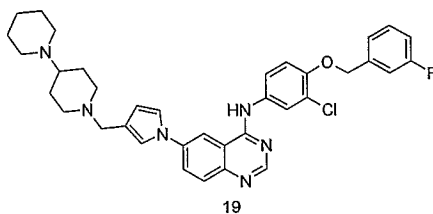
重复本发明实施例 10 第一步至第二步的反应，使用上述第二步中所得到的化合物 2-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]吡咯-4-酮 **10** 作原料，按照本发明实施例 13 所述相同方式进行该原料与 2-吗啉-4-基-乙胺的反应，用硅胶柱色谱法纯化所得残余物，则得到标题产物 1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟基-乙基)-1H-吡咯-3-羧酸-(2-吗啉-4-基-乙基)-胺 **18** (50 mg, 淡黄色固体)。产率：13.3%。

MS m/z (ESI): 645[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.87(s, 1H), 8.64(d, 1H, J=1.6), 8.59(s, 1H), 8.10(d, 1H), 8.02(d, 2H), 7.92(m, 2H), 7.75(dd, 1H, J=8.8), 7.48(q, 1H), 7.41(s, 1H), 7.33(q, 3H), 7.19(t, 1H), 5.27(s, 2H), 4.83(s, 1H), 3.65(t, 2H), 3.60(t, 4H), 3.38(m, 2H), 2.90(t, 2H), 2.45(m, 6H)

实施例 19

[6-(3-[1,4']双哌啶基-1'-基甲基-吡咯-1-基)-喹唑啉-4-基]-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-胺



10

重复本发明实施例 5 第一步至第二步的反应, 使用上述第二步中所得到的化合物 1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-3-甲醛 **5c** 作原料, 按照本发明实施例 5 第三步所述相同方式进行该原料与 4-哌啶基哌啶的反应, 用乙酸乙酯重结晶所得固体, 则得到标题产物[6-(3-[1,4']双哌啶基-1'-基甲基-吡咯-1-基)-喹唑啉-4-基]-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-胺 **19** (60 mg, 浅褐色固体)。产率: 60.1%。

15

MS m/z (ESI): 625[M+1]

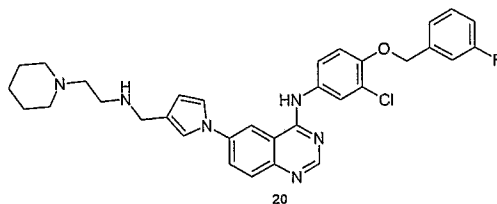
¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.61(d, 1H, J=2.0), 8.55(s, 1H), 8.12(dd, 1H, J=8.8), 8.03(d, 1H, J=2.8), 7.85(d, 1H, J=9.2), 7.76(dd, 1H, J=8.8), 7.50(m, 3H), 7.32(q, 3H), 7.18(t, 1H), 6.31(s, 1H), 5.26(s, 2H), 3.43(s, 2H), 2.50(m, 5H), 1.70(m, 4H), 1.40(m, 10H)

20

实施例 20

[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-{3-[(2-哌啶-1-基-乙基氨基)-甲基]-吡咯-1-基}-喹唑啉-4-基]-胺

25



重复本发明实施例 5 第一步至第二步的反应, 使用上述第二步中所得到的化合物 1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-3-甲醛 **5c** 作原料, 按照本发明实施例 5 第三步所述相同方式进行该原料与 2-哌啶-1-基-乙胺的反应, 用乙酸乙酯重结晶所得固体, 则得到标题产物[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-{3-[(2-哌啶-1-基-乙基氨基)-甲基]-吡咯-1-基}-喹唑啉-4-基]-胺 **20** (48 mg, 黄

30

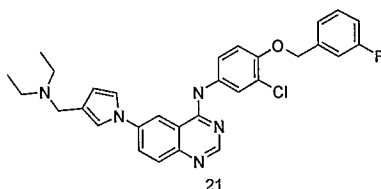
色固体)。产率：46.7%。

MS m/z (ESI): 585[M+1]

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 8.58(t, 2H), 8.11(dd, 1H, J=8.8), 8.02(d, 1H, J=2.4), 7.86(d, 1H, J=9.2), 7.76(dd, 1H, J=8.8), 7.52(m, 2H), 7.46(t, 1H), 7.32(q, 3H), 7.18(t, 1H), 6.36(s, 1H), 5.26(s, 2H), 3.70(s, 2H), 2.70(t, 2H), 2.35(m, 6H), 1.50(m, 6H)

实施例 21

[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(3-二乙基氨基甲基-吡咯-1-基)-喹唑啉-4-基]-胺



10

重复本发明实施例 5 第一步至第二步的反应，使用上述第二步中所得到的化合物 1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-3-甲醛 **5c** 作原料，按照本发明实施例 5 第三步所述相同方式进行该原料与二乙基胺的反应，用乙酸乙酯重结晶所得固体，则得到标题产物[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(3-[(2-哌啶-1-基-乙基氨基)-甲基]-吡咯-1-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **21** (50 mg, 黄色固体)。产率：63.1%。

15

MS m/z (ESI): 630[M+1]

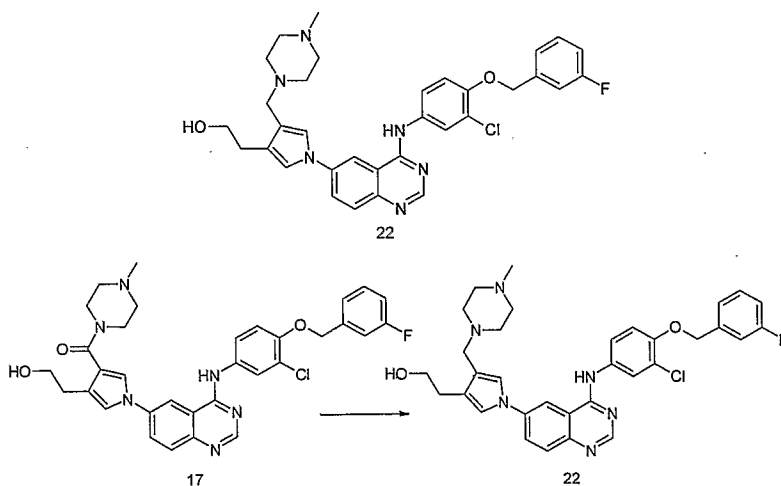
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 8.63(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.14(dd, 1H, J=9.2), 8.04(d, 1H), 7.88(d, 1H, J=8.8), 7.77(dd, 1H, J=8.8), 7.64(s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.48(q, 1H), 7.32(m, 3H), 7.18(t, 1H), 6.42(s, 1H), 5.27(s, 2H), 3.84(s, 2H), 2.79(d, 3H, J=5.2), 1.92(s, 1H), 1.12(m, 6H)

20

实施例 22

2-[1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1H-吡咯-3-基]-乙醇

25



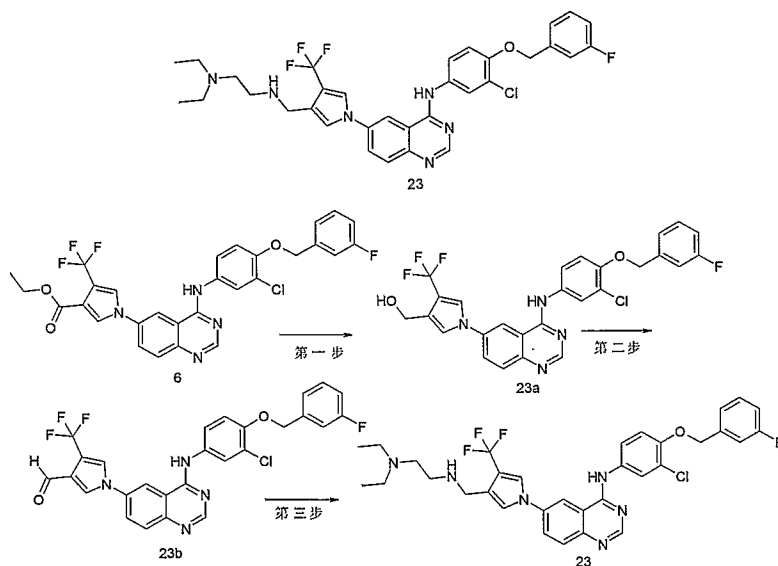
在 50 mL 茄形瓶中加入四氢铝锂 (26 mg, 0.68 mmol), 溶于 6 mL 四氢呋喃中, 搅拌下滴加[1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮 **17** (166 mg, 0.27 mmol) 的 5 mL 四氢呋喃溶液, 加热回流 4 小时。薄层分析跟踪至原料消失, 将反应液冷却至室温, 加入 1 mL 无水甲醇, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 则得到标题产物 2-[1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-1H-吡咯-3-基]-乙醇 **22** (72 mg, 黄色固体)。产率: 45%。

MS m/z (ESI): 601[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.76(s, 1H), 8.52(d, 2H), 8.11(d, 1H, J=8.4), 8.01(s, 1H), 7.83(d, 1H, J=8.8), 7.74(d, 1H, J=8.0), 7.40(m, 6H), 7.19(t, 1H), 5.27(s, 2H), 5.03(s, 1H), 3.61(s, 2H), 3.32(m, 2H), 2.67(s, 2H), 2.35(m, 8H), 2.21(s, 3H)

实施例 23

N-(1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-三氟甲基-1H-吡咯-3-基甲基)-N',N'-二乙基-1,2-乙二胺



第一步

(1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-三氟甲基-1H-吡咯-3-基)-
甲醇

在 50 mL 茄形瓶加入 1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-三氟甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯 **6** (250 mg, 0.40 mmol), 溶于 15 mL 四氢呋喃中, 搅拌下滴加入四氢铝锂 (40 mg, 1 mmol) 的 5 mL 四氢呋喃溶液, 40°C 搅拌过夜。薄层分析跟踪至原料消失, 加入 1 mL 无水甲醇, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 则得到标题产物(1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-三氟甲基-1H-吡咯-3-基)-甲醇 **23a** (177 mg, 黄色固体)。产率: 76.3%。

MS m/z (ESI): 543[M+1]

第二步

(1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-三氟甲基-1H-吡咯-3-基)-
5 甲醛

在 100 mL 茄形瓶加入邻碘酰苯甲酸 (185 mg, 0.66 mmol), 溶于 10 mL 二甲
5 亚砷中, 滴加入(1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-三氟甲基-1H-
吡咯-3-基)-甲醇 **23a** (177 mg, 0.33 mmol) 的 5 mL 二甲亚砷溶液, 室温搅拌过夜。
薄层分析跟踪至原料消失, 将反应液倒入 30 mL 冰水中, 减压抽滤, 固体用二氯
甲烷重结晶, 则得到标题产物(1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-
三氟甲基-1H-吡咯-3-基)-甲醛 **23b** (119 mg, 黄色固体)。产率: 70.0%。

10 MS m/z (ESI): 541[M+1]

第三步

N-(1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-三氟甲基-1H-吡咯-3-
基甲基)-N',N'-二乙基-1,2-乙二胺

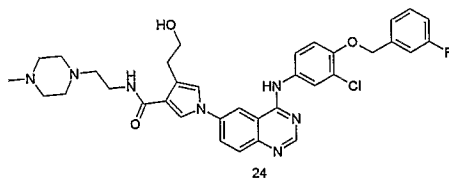
在 25 mL 茄形瓶加入(1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-三氟
15 甲基-1H-吡咯-3-基)-甲醛 **23b** (40 mg, 0.075 mmol) 和 N,N-二乙基-1,2-乙二胺 (10
mg, 0.08 mmol), 溶于 5 mL 二氯甲烷中, 反应 3 小时后, 加入三乙酰氧基硼氢化
钠 (32 mg, 0.15 mmol)。室温搅拌 3 天。薄层分析跟踪至原料消失, 加入 20 mL
饱和氯化钠溶液, 用二氯甲烷萃取 (20 mL×3), 合并有机相, 用无水硫酸镁干燥,
过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 则得到标题产物 N-(1-{4-[3-
20 氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-三氟甲基-1H-吡咯-3-基甲基)-N',N'-二
乙基-1,2-乙二胺 **23** (22 mg, 黄色固体)。产率: 51.2%。

MS m/z (ESI): 641[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.85(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.20(d, 1H,
J=8.8), 8.03(d, 2H, J=15.2), 7.89(d, 1H, J=8.0), 7.75(d, 1H, J=7.2), 7.65(s, 1H), 7.49(m,
25 1H), 7.30(m, 3H), 7.19(t, 1H), 5.27(s, 2H), 3.74(s, 2H), 2.67(d, 2H, J=5.6), 2.55(s, 4H),
1.23(s, 2H), 0.95(t, 6H)

实施例 24

1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟基-乙基)-1H-吡咯-3-
30 羧酸-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙基]-胺



重复本发明实施例 10 第一步至第二步的反应, 使用上述第二步中所得到的化
合物 2-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]吡
咯-4-酮 **10** 作原料, 按照本发明实施例 13 所述相同方式进行该原料与 2-(4-甲基-

哌嗪-1-基)-乙胺的反应,用硅胶柱色谱法纯化所得残余物,则得到标题产物 1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟基-乙基)-1H-吡咯-3-羧酸-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙基]-胺 **24** (512 mg, 淡黄色固体)。产率: 50.4%。

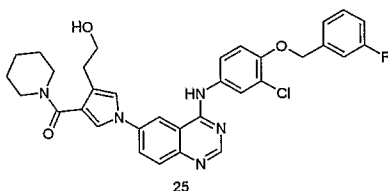
MS m/z (ESI): 658[M+1]

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.86(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.10(dd, 1H, J=9.2), 8.01(dd, 2H, J=8.0), 7.89(m, 2H), 7.75(dd, 1H, J=9.0), 7.48(q, 1H), 7.40(d, 1H), 7.33(q, 3H), 7.19(t, 1H), 5.28(s, 2H), 4.82(s, 1H), 3.66(t, 2H), 3.35(2H), 2.90(t, 2H), 2.40(m, 10H), 2.16(s, 3H)

10

实施例 25

1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-哌啶-1-基-甲酮



- 重复本发明实施例 10 第一步至第二步的反应,使用上述第二步中所得到的化合物 2-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]吡咯-4-酮 **10** 作原料,按照本发明实施例 13 所述相同方式进行该原料与哌啶的反应,用硅胶柱色谱法纯化所得残余物,则得到标题产物[1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-哌啶-1-基-甲酮 **25** (150 mg, 淡黄色固体)。产率: 16.3%。

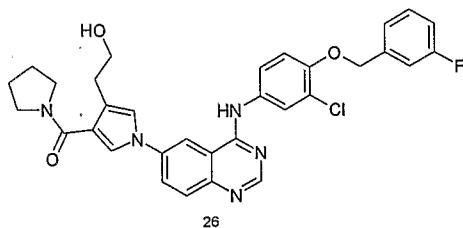
20 MS m/z (ESI): 600[M+1]

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 8.57(s, 2H), 8.15(dd, 1H, J=9.2), 8.01(d, 1H, J=2.8), 7.86(d, 1H, J=9.2), 7.73(dd, 1H, J=9.0), 7.63(d, 1H, J=2.4), 7.46(m, 2H), 7.32(m, 3H), 7.18(t, 1H), 5.27(s, 2H), 3.58(m, 6H), 2.67(t, 2H), 1.64(d, 2H), 1.51(s, 4H)

25

实施例 26

1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-吡咯烷-1-基-甲酮



- 重复本发明实施例 10 第一步至第二步的反应,使用上述第二步中所得到的化合物 2-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]吡咯-4-酮 **10** 作原料,按照本发明实施例 13 所述相同方式进行该原料与吡咯烷的反

应,用硅胶柱色谱法纯化所得残余物,则得到标题产物[1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-吡咯烷-1-基-甲酮 **26** (596 mg, 淡黄色固体)。产率: 52.4%。

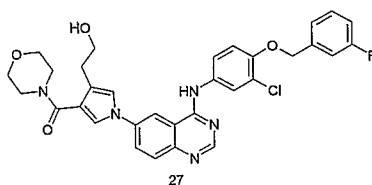
MS m/z (ESI): 586[M+1]

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.76(s, 1H), 8.58(s, 2H), 8.18(dd, 1H, J=9.2), 8.01(d, 1H, J=2.4), 7.87(d, 1H, J=8.8), 7.81(d, 1H, J=2.0), 7.73(dd, 1H, J=6.4), 7.48(q, 1H), 7.43(s, 1H), 7.33(q, 3H), 7.18(t, 1H), 5.28(s, 2H), 4.79(t, 1H), 3.62(m, 4H), 3.47(m, 2H), 2.80(t, 2H), 1.88(s, 4H)

10

实施例 27

[1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-吗啉-4-基-甲酮



- 15 重复本发明实施例 10 第一步至第二步的反应,使用上述第二步中所得到的化合物 2-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]吡咯-4-酮 **10** 作原料,按照本发明实施例 13 所述相同方式进行该原料与吗啉的反应,用硅胶柱色谱法纯化所得残余物,则得到标题产物[1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-吗啉-4-基-甲酮 **27** (695 mg, 淡黄色固体)。产率: 59.5%。

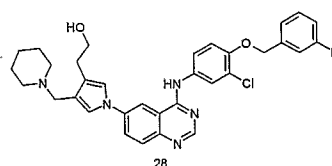
- 20 MS m/z (ESI): 602[M+1]

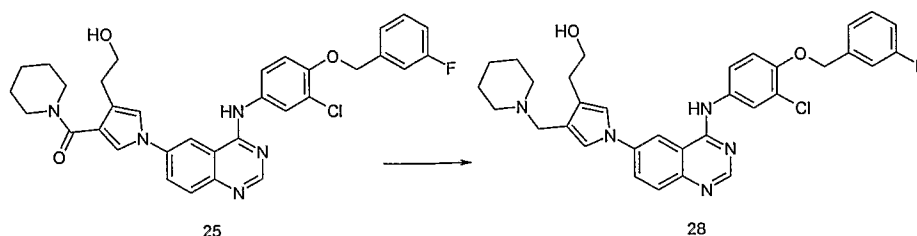
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.77(s, 1H), 8.66(s, 2H), 8.17(s, 1H), 8.02(d, 2H, J=2.4), 7.74(dd, 1H, J=8.8), 7.69(d, 1H, J=2.4), 7.48(m, 2H), 7.33(q, 3H), 7.20(t, 1H), 5.28(s, 2H), 4.69(t, 2H), 3.59(s, 4H), 2.70(t, 4H), 1.99(s, 2H)

25

实施例 28

2-(1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-哌啶-1-基甲基-1H-吡咯-3-基)-乙醇





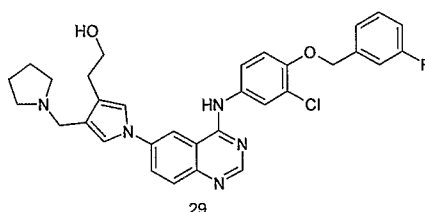
氩气分下在 10mL 茄形瓶中加入 2 mL 四氢呋喃, 再加入四氢铝锂(16 mg, 0.42 mmol), 室温搅拌下滴加入[1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-4-(2-羟基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-哌啶-1-基-甲酮 **25** (50 mg, 0.08 mmol) 的 2 mL 四氢呋喃溶液, 加热回流搅拌 3 小时。薄层分析跟踪至原料消失, 加入含水四氢呋喃猝灭反应, 减压浓缩, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 则得到标题产物 2-(1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-4-哌啶-1-基甲基-1H-吡咯-3-基)-乙醇 **28** (32 mg, 淡黄色固体)。产率: 65.6%。

MS m/z (ESI): 586[M+1]

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 10.12(s, 1H), 8.81(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.11(d, 2H), 7.86(t, 2H), 7.76(s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.47(q, 1H), 7.33(m, 3H), 7.19(t, 1H), 5.27(s, 2H), 3.97(s, 2H), 3.68(t, 2H), 2.73(t, 2H), 1.71(s, 4H), 1.52(s, 2H), 1.24(s, 4H)

实施例 29

2-(1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-4-吡咯烷-1-基甲基-1H-吡咯-3-基)-乙醇



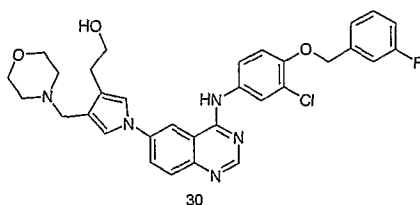
使用本发明实施例 26 所得化合物[1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-4-(2-羟基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-吡咯烷-1-基-甲酮 **26** 按照本发明实施例 28 所述相同方式进行该原料与四氢铝锂的反应, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 则得到标题产物 2-(1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-4-吡咯烷-1-基甲基-1H-吡咯-3-基)-乙醇 **29** (55 mg, 淡黄色固体)。产率: 28.2%。

MS m/z (ESI): 572[M+1]

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 10.09(s, 1H), 8.75(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.10(m, 2H), 7.84(m, 2H), 7.67(s, 1H), 7.48(m, 2H), 7.32(m, 3H), 7.18(t, 1H), 5.27(s, 2H), 3.80(s, 2H), 3.64(t, 2H), 2.89(s, 4H), 2.71(q, 2H), 1.82(s, 4H)

实施例 30

2-(1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-3-基)-乙醇



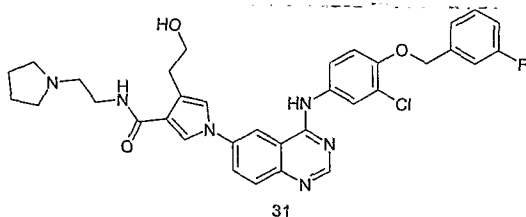
使用本发明实施例 27 所得化合物[1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-4-(2-羟基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-吗啉-4-基-甲酮**27**按照本发明实施例 28 所述相同方式进行该原料与四氢铝锂的反应，用硅胶柱色谱法纯化所得残余物，则得到标题产物 2-(1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-4-吗啉-4-基甲基-1H-吡咯-3-基)-乙醇**30** (115 mg, 淡黄色固体)。产率：58.9%。

MS m/z (ESI): 588[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.93(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.09(d, 1H, J=9.2), 8.05(d, 1H, J=2.4), 7.83(d, 1H, J=8.8), 7.79(dd, 1H, J=9.0), 7.53(s, 1H), 7.46(m, 2H), 7.32(m, 3H), 7.19(t, 1H), 5.26(s, 2H), 3.65(m, 6H), 3.53(s, 2H), 2.70(t, 2H, J=2.6), 2.59(s, 4H)

实施例 31

1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-4-(2-羟基-乙基)-1H-吡咯-3-羧酸-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-胺



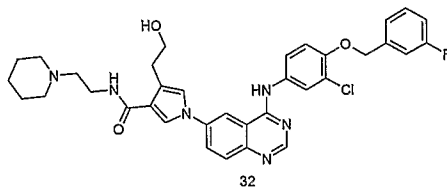
重复本发明实施例 10 第一步至第二步的反应，使用上述第二步中所得到的化合物 2-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]吡咯-4-酮**10**作原料，按照本发明实施例 13 所述相同方式进行该原料与 2-吡咯烷-1-基-乙胺的反应，用硅胶柱色谱法纯化所得残余物，则得到标题产物 1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-4-(2-羟基-乙基)-1H-吡咯-3-羧酸-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-胺**31** (420 mg, 黄褐色固体)。产率：38.5%。

MS m/z (ESI): 629[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.75(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.09(dd, 1H, J=9.2), 8.02(d, 2H, J=1.6), 7.91(m, 2H), 7.74(dd, 1H, J=8.8), 7.48(q, 1H), 7.40(d, 1H, J=2.0), 7.33(q, 3H), 7.19(t, 1H), 5.28(s, 2H), 4.70(s, 1H), 3.64(m, 2H), 3.35(m, 2H), 2.90(t, 2H), 2.55(m, 6H), 1.68(m, 4H)

实施例 32

1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-4-(2-羟基-乙基)-1H-吡咯-3-羧酸-(2-哌啶-1-基-乙基)-胺



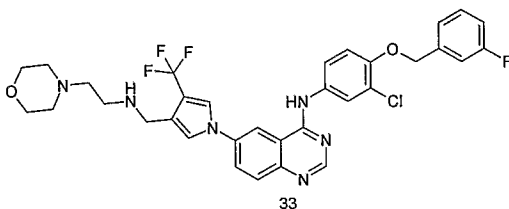
重复本发明实施例 10 第一步至第二步的反应，使用上述第二步中所得到的化合物 2-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]吡咯-4-酮 **10** 作原料，按照本发明实施例 13 所述相同方式进行该原料与 2-哌啶-1-基-乙胺的反应，用硅胶柱色谱法纯化所得残余物，则得到标题产物 1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟基-乙基)-1H-吡咯-3-羧酸-(2-哌啶-1-基-乙基)-胺 **32** (546 mg, 黄褐色固体)。产率：43.4%。

MS m/z (ESI): 643[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.85(s, 1H), 8.63(d, 1H, J=2.0), 8.59(s, 1H), 8.10(dd, 1H, J=9.2), 8.01(m, 2H), 7.89(m, 2H), 7.74(dd, 1H, J=8.8), 7.48(q, 1H), 7.40(d, 1H, J=1.6), 7.33(q, 3H), 7.20(t, 1H), 5.27(s, 2H), 4.83(s, 1H), 3.66(t, 2H, J=2.4), 3.35(t, 2H), 2.90(t, 2H, J=2.8), 2.42(m, 6H), 1.52(m, 6H)

实施例 33

[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-(6-{3-[(2-吗啉-4-基-乙氨基)-甲基]-4-三氟甲基-吡咯-1-基}-喹唑啉-4-基)-胺



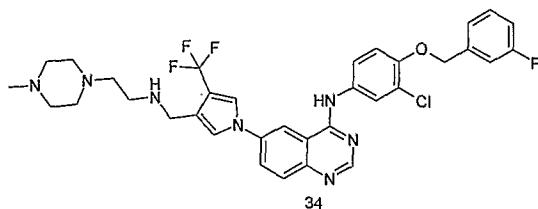
重复本发明实施例 23 第一步至第二步的反应，使用上述第二步中所得到的化合物(1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-三氟甲基-1H-吡咯-3-基)-甲醛 **23b** 作原料，按照本发明实施例 23 第三步所述相同方式进行该原料与 2-吗啉-4-基-乙胺的反应，用硅胶柱色谱法纯化所得残余物，则得到标题产物[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-(6-{3-[(2-吗啉-4-基-乙氨基)-甲基]-4-三氟甲基-吡咯-1-基}-喹唑啉-4-基)-胺 **33** (86 mg, 淡黄色固体)。产率：71.0%。

MS m/z (ESI): 655[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.85(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.19(d, 1H, J=9.6), 8.07(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.91(d, 1H, J=8.8), 7.74(d, 1H, J=6.8), 7.68(s, 1H), 7.49(q, 1H), 7.33(m, 3H), 7.19(t, 1H), 5.28(s, 2H), 3.80(s, 2H), 3.58(s, 4H), 3.31(s, 4H), 2.77(s, 2H), 2.39(s, 2H)

实施例 34

[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-(6-(3-{[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氨基]-甲基}-4-三

氟甲基-吡咯-1-基)-喹唑啉-4-基]-胺

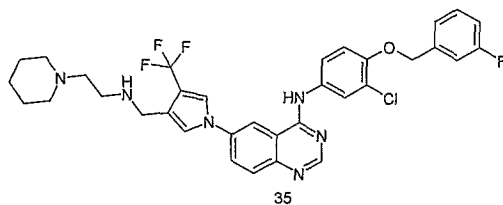
34

重复本发明实施例 23 第一步至第二步的反应, 使用上述第二步中所得到的化合物(1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-三氟甲基-1H-吡咯-3-基)-甲醛 **23b** 作原料, 按照本发明实施例 23 第三步所述相同方式进行该原料与 2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙胺的反应, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 则得到标题产物 [3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(3-{2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氨基}-甲基)-4-三氟甲基-吡咯-1-基]-喹唑啉-4-基]-胺 **34** (88 mg, 淡黄色固体)。产率: 71.5%。

MS m/z (ESI): 668[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.87(s, 1H), 8.73(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.18(dd, 1H, J=8.8), 8.07(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.91(d, 1H, J=8.8), 7.77(d, 1H, J=2.8), 7.71(s, 1H), 7.48(m, 1H), 7.31(m, 3H), 7.18(t, 1H), 5.28(s, 2H), 3.83(s, 2H), 3.83(s, 2H), 2.44(m, 6H), 2.20(s, 3H), 2.09(s, 4H)

实施例 35

[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-{3-[(2-哌啶-1-基-乙氨基)-甲基]-4-三氟甲基-吡咯-1-基}-喹唑啉-4-基]-胺

35

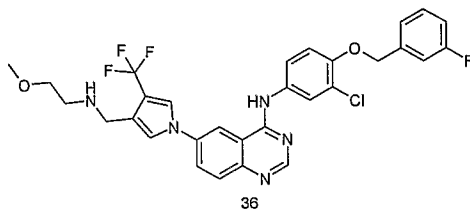
重复本发明实施例 23 第一步至第二步的反应, 使用上述第二步中所得到的化合物(1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-三氟甲基-1H-吡咯-3-基)-甲醛 **23b** 作原料, 按照本发明实施例 23 第三步所述相同方式进行该原料与 2-哌啶-1-基-乙胺的反应, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 则得到标题产物 [3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-{3-[(2-哌啶-1-基-乙氨基)-甲基]-4-三氟甲基-吡咯-1-基}-喹唑啉-4-基]-胺 **35** (86 mg, 淡黄色固体)。产率: 71.7%。

MS m/z (ESI): 653[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.86(s, 1H), 8.74(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.17(dd, 1H, J=8.4), 8.08(s, 1H), 8.04(m, 1H), 7.92(d, 1H, J=9.2), 7.76(m, 2H), 7.47(q, 1H), 7.32(q, 3H), 7.19(t, 1H), 5.28(s, 2H), 3.84(s, 2H), 2.87(s, 2H), 2.66(m, 6H), 1.61(s, 4H), 1.44(s, 2H)

实施例 36

[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-(6-{3-[(2-甲氧基-乙氨基)-甲基]-4-三氟甲基-吡咯-1-基}-喹啉-4-基)-胺



36

重复本发明实施例 23 第一步至第二步的反应，使用上述第二步中所得到的化合物(1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-4-三氟甲基-1H-吡咯-3-基)-甲
5 醛 **23b** 作原料，按照本发明实施例 23 第三步所述相同方式进行该原料与 2-甲氧基-乙胺的反应，用硅胶柱色谱法纯化所得残余物，则得到标题产物[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-(6-{3-[(2-甲氧基-乙氨基)-甲基]-4-三氟甲基-吡咯-1-基}-喹啉-4-基)-胺 **36** (78 mg, 淡黄色固体)。产率：70.3%。

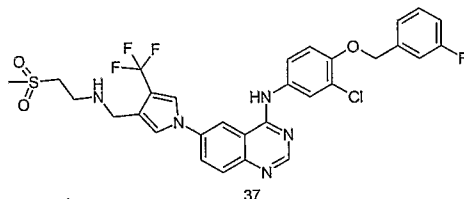
10 MS m/z (ESI): 600[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.66(d, 1H), 8.59(s, 1H), 8.17(dd, 1H, J=9.0), 8.03(s, 1H), 8.00(d, 1H, J=2.8), 7.89(d, 1H, J=8.8), 7.73(dd, 1H, J=8.8), 7.64(s, 1H), 7.46(q, 1H), 7.31(q, 3H), 7.18(t, 1H), 5.26(s, 2H), 3.76(s, 2H), 3.45(s, 2H), 3.25(s, 3H), 2.78(t, 2H)

15

实施例 37

[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-(6-{3-[(2-甲磺酰基-乙氨基)-甲基]-4-三氟甲基-吡咯-1-基}-喹啉-4-基)-胺



37

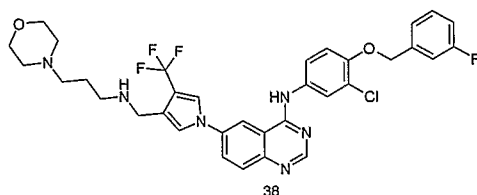
20 重复本发明实施例 23 第一步至第二步的反应，使用上述第二步中所得到的化合物(1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-4-三氟甲基-1H-吡咯-3-基)-甲
醛 **23b** 作原料，按照本发明实施例 23 第三步所述相同方式进行该原料与 2-甲磺酰基-乙胺的反应，用硅胶柱色谱法纯化所得残余物，则得到标题产物[3-氯-4-(3-
25 氟-苄氧基)-苯基]-(6-{3-[(2-甲磺酰基-乙氨基)-甲基]-4-三氟甲基-吡咯-1-基}-喹啉-4-基)-胺 **37** (50 mg, 淡黄色固体)。产率：41.7%。

MS m/z (ESI): 648[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.66(d, 1H), 8.60(s, 1H), 8.17(dd, 1H, J=8.8), 8.04(s, 1H), 8.01(d, 1H, J=2.4), 7.90(d, 1H, J=8.8), 7.73(dd, 1H, J=9.0), 7.63(s, 1H), 7.47(q, 1H), 7.31(m, 3H), 7.18(t, 1H), 5.26(s, 2H), 3.74(s, 2H), 3.42(s, 2H), 3.29(t, 2H, J=2.8),
30 3.01(t, 3H)

实施例 38

[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-(6-{3-[(3-吗啉-4-基-丙氨基)-甲基]-4-三氟甲基-吡咯-1-基}-喹唑啉-4-基)-胺



重复本发明实施例 23 第一步至第二步的反应，使用上述第二步中所得到的化合物(1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-三氟甲基-1H-吡咯-3-基)-
5 甲醛 **23b** 作原料，按照本发明实施例 23 第三步所述相同方式进行该原料与 3-吗啉-4-基-丙胺的反应，用硅胶柱色谱法纯化所得残余物，则得到标题产物[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-(6-{3-[(3-吗啉-4-基-丙氨基)-甲基]-4-三氟甲基-吡咯-1-基}-喹唑啉-4-基)-胺 **38** (70 mg, 淡黄色固体)。产率：56.9%。

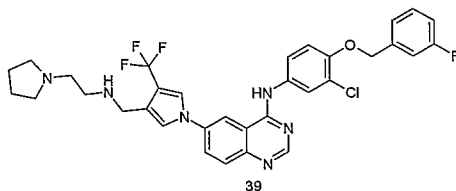
10 MS m/z (ESI): 669[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.94(s, 1H), 8.78(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.17(dd, 1H, J=8.8), 8.13(s, 1H), 8.05(m, 1H), 7.92(d, 1H, J=9.2), 7.84(s, 1H), 7.77(m, 1H), 7.48(q, 1H), 7.32(q, 3H), 7.19(t, 1H), 5.26(s, 2H), 3.92(s, 2H), 3.54(t, 4H), 2.84(s, 2H), 2.37(t, 6H), 1.72(t, 2H)

15

实施例 39

[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-(6-{3-[(2-吡咯烷-1-基-乙氨基)-甲基]-4-三氟甲基-吡咯-1-基}-喹唑啉-4-基)-胺



20 重复本发明实施例 23 第一步至第二步的反应，使用上述第二步中所得到的化合物(1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-三氟甲基-1H-吡咯-3-基)-甲醛 **23b** 作原料，按照本发明实施例 23 第三步所述相同方式进行该原料与 2-吡咯烷-1-基-乙胺的反应，用硅胶柱色谱法纯化所得残余物，则得到标题产物[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-(6-{3-[(2-吡咯烷-1-基-乙氨基)-甲基]-4-三氟甲基-吡咯-1-基}-喹
25 唑啉-4-基)-胺 **39** (60 mg, 淡黄色固体)。产率：50.4%。

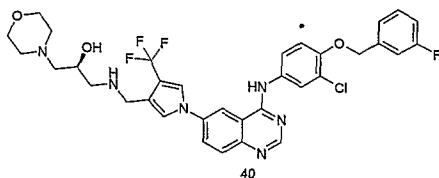
MS m/z (ESI): 639[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.01(s, 1H), 8.84(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.21(d, 1H, J=8.8), 8.10(m, 2H), 7.87(m, 3H), 7.47(q, 1H), 7.32(m, 3H), 7.21(t, 1H), 5.27(s, 2H), 3.80(s, 2H), 2.89(m, 8H), 1.84(m, 4H)

30

实施例 40

1-[(1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-三氟甲基-1H-吡咯-3-基)-氨基]-3-吗啉-4-基-丙-2-醇



重复本发明实施例 23 第一步至第二步的反应，使用上述第二步中所得到的化合物(1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-三氟甲基-1H-吡咯-3-基)-
5 甲醛 **23b** 作原料，按照本发明实施例 23 第三步所述相同方式进行该原料与 1-氨基-3-吗啉-4-基-丙-2-醇的反应，用硅胶柱色谱法纯化所得残余物，则得到标题产物 1-[(1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-三氟甲基-1H-吡咯-3-基)-氨基]-3-吗啉-4-基-丙-2-醇 **40** (70 mg, 淡黄色固体)。产率：55.1%。

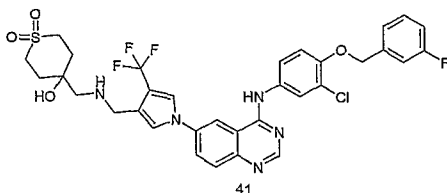
10 MS m/z (ESI): 685[M+1]

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.98(s, 1H), 8.80(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.17(m, 2H), 8.06(s, 1H), 7.91(d, 1H, J=8.8), 7.79(m, 2H), 7.48(q, 1H), 7.32(m, 3H), 7.19(t, 1H), 5.27(s, 2H), 4.80(s, 1H), 3.87(s, 3H), 3.53(m, 4H), 2.84(m, 1H), 2.67(m, 1H), 2.33-2.42(m, 6H)

15

实施例 41

4-[(1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-三氟甲基-1H-吡咯-3-基)-氨基]-甲基]-1,1-二氧-六氢-1 λ *6*-噻喃-4-醇



20 重复本发明实施例 23 第一步至第二步的反应，使用上述第二步中所得到的化合物(1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-三氟甲基-1H-吡咯-3-基)-
甲基-1,1-二氧-六氢-1 λ *6*-噻喃-4-醇的反应，用硅胶柱色谱法纯化所得残余物，则
25 得到标题产物 4-[(1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-三氟甲基-1H-吡咯-3-基)-氨基]-甲基]-1,1-二氧-六氢-1 λ *6*-噻喃-4-醇 **41** (107 mg, 淡黄色固体)。产率：82.3%。

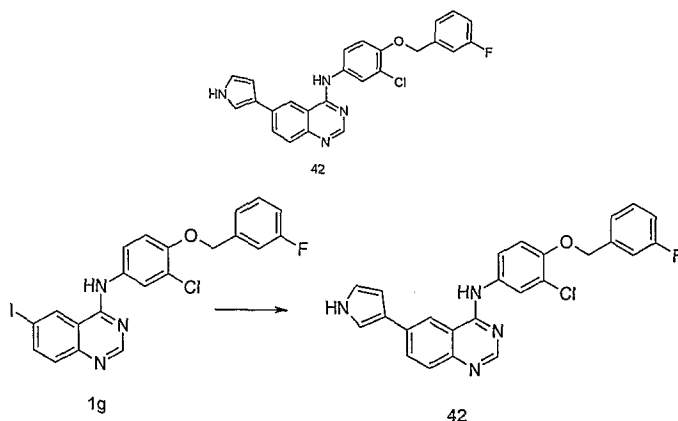
MS m/z (ESI): 704[M+1]

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.84(s, 1H), 8.69(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.20(dd, 1H, J=8.8), 8.06(s, 1H), 8.02(d, 1H, J=2.8), 7.90(d, 1H, J=9.2), 7.73(dd, 1H, J=8.8), 7.65(s, 1H), 7.48(m, 1H), 7.33(q, 3H), 7.20(t, 1H), 5.28(s, 2H), 4.78(s, 1H), 3.76(s, 2H), 3.18(m, 2H), 2.95(m, 2H), 2.60(s, 2H), 1.98(m, 4H)

30

实施例 42

[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺



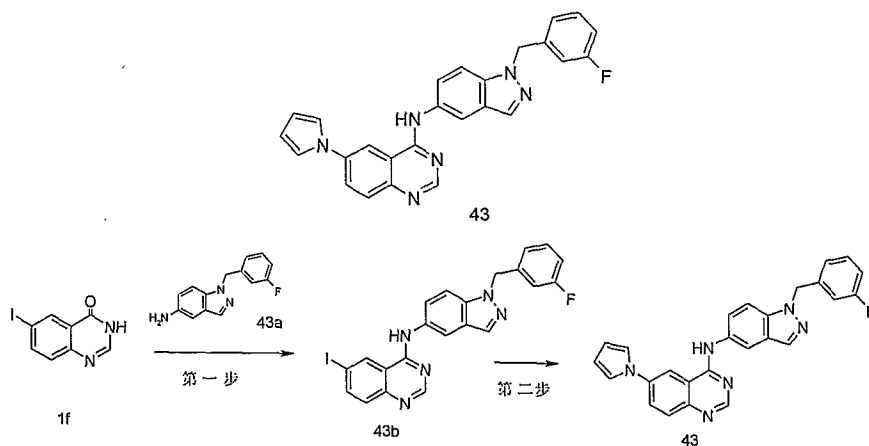
5 氮气氛下在 50 mL 茄形瓶中, 将[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-碘-喹唑啉-4-基]-胺 **1g** (255 mg, 0.505 mmol), 1-(三异丙基硅)-1H-吡咯-3-硼酸 (269 mg, 1.01 mmol), 四三苯基膦化钾 (2.3 mg, 0.02 mmol), 碳酸钾 (138 mg, 1 mmol) 溶于 6 mL N,N-二甲基甲酰胺和 1.5 mL 水的混合溶剂中, 得到的混合物加热到 70°C, 2 小时后反应完毕。将反应液冷却至室温, 倒入 100mL 冰水中, 析出白色固体, 搅拌十分钟后, 抽滤, 产物在真空下干燥, 得到的固体进一步通过柱层析, 得到标
10 题产物[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **42** (138 mg, 黄色固体)。产率: 61.7%。

MS m/z (ESI): 445[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.09(s, 1H), 9.68(s, 1H), 8.56(d, 1H, J=1.2), 8.50 (s, 1H), 8.09(dd, 1H, J=7.6), 8.03(d, 1H, J=2.8), 7.77 (dd, 1H, J=8.8), 7.70(d, 1H, J=8.8), 7.46(m, 2H), 7.33 (m, 3H), 7.19(t, 1H), 6.98(m, 1H), 6.70(d, 1H, J=1.6), 5.27(s, 2H)

实施例 43

[1-(3-氟苄基)-1H-吡唑-5-基]-[6-吡咯-1-基-喹唑啉-4-基]-胺



第一步

[1-(3-氟苄基)-1H-吡唑-5-基]-[6-碘喹唑啉-4-基]-胺

重复本发明实施例 1 第一步至第四步的反应,将第四步所得的化合物 6-碘-3H-喹唑啉-4-酮 **1f** (10 g, 36.7 mmol), 在氮气氛下加入到 500 mL 茄形瓶中, 溶于 100 mL 二氯亚砷和 3 mL N,N-二甲基甲酰胺的混合溶剂中, 加热回流至反应液透明。搅拌 6 小时后, 薄层分析跟踪原料消失, 蒸出二氯亚砷, 备用。

- 5 氮气氛下将备用中间体溶于 250 mL 异丙醇中, 加入 1-(3-氟苄基)-1H-吡啶-5-胺 **43a** (8.85 g, 36.7 mmol), 加热回流过夜。薄层分析跟踪至原料消失, 将反应液冷却至室温, 减压抽滤, 将所得固体用 50 mL 乙酸乙酯洗涤, 将滤饼加入到氨水 (200 mL, 100mL 氨水加 100mL 水) 和乙酸乙酯的混合溶剂中溶解, 室温搅拌 10 分钟, 减压抽滤, 真空干燥, 得到标题产物[1-(3-氟苄基)-1H-吡啶-5-基]-(6-碘喹唑啉-4-基)-胺 **43b** (13 g, 类白色固体)。产率: 71.8%。

MS m/z (ESI): 496[M+1]

第二步

[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苄基]-(6-吡咯-1-基-喹唑啉-4-基)-胺

- 15 氮气氛下在 100 mL 茄形瓶中加入[1-(3-氟苄基)-1H-吡啶-5-基]-(6-碘喹唑啉-4-基)-胺 **43b** (100 mg, 0.2 mmol), 磷酸钾 (127 mg, 0.6 mmol), 碘化亚铜 (57 mg, 0.3mmol) 和吡咯 (20 mg, 0.3 mmol), 用 5 mL N,N-二甲基甲酰胺溶解, 搅拌下滴加 N,N'-二甲基-1,2-乙二胺 (26 mg, 0.29 mmol), 加热回流搅拌过夜。薄层分析跟踪至原料消失, 倒入 50 mL 冰水中, 过滤, 得到墨绿色固体进一步通过柱层析分离纯化得到标题产物[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苄基]-(6-吡咯-1-基-喹唑啉-4-基)-胺 **43** (30 mg, 淡黄色固体)。产率: 30%。

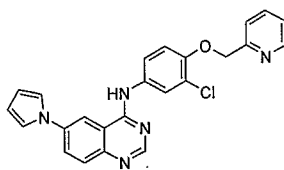
MS m/z (ESI): 435[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.98(s, 1H), 8.71(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.25(s, 1H), 8.18(s, 1H), 8.17(dd, 1H, J=9.2), 7.87(d, 1H, J=9.2), 7.79(d, 1H, J=8.8), 7.74(m, 1H), 7.61(m, 2H), 7.38(m, 1H), 7.11(m, 3H), 6.38(m, 2H)

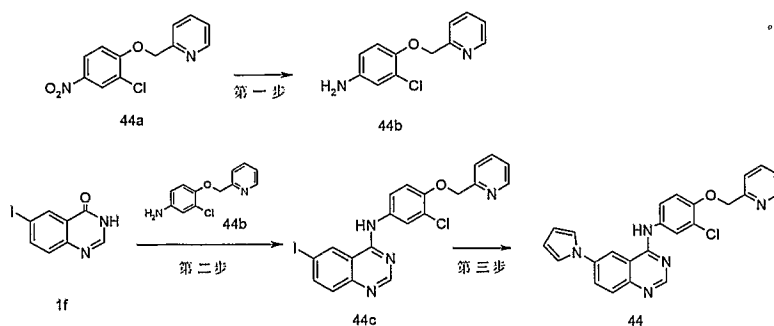
25

实施例 44

[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苄基]-(6-吡咯-1-基-喹唑啉-4-基)-胺



44



第一步

3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯胺

在 250mL 茄形瓶中加入 2-(2-氯-4-硝基-苯氧基甲基)-吡啶 **44a** (9.5g, 35.9mmol), 100 mL 甲醇, 氯化铵 (19.17g, 359mmol) 和 50 mL 水, 所得的混合物加热回流 3 小时后反应完毕。冷却反应液至室温, 过滤, 母液减压下浓缩, 得到的残留物加入 80 mL 水, 用二氯甲烷萃取所得混合液 (100 mL×3), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后得到本标题产物 3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯胺 **44b** (8.7 g, 黄色固体), 100%。纯度: 98.13%。

第二步

[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯基]-(6-碘喹唑啉-4-基 1)-胺

重复本发明实施例 1 第一步至第四步的反应, 将第四步所得的化合物 6-碘-3H-喹唑啉-4-酮 **1f** (5 g, 18.3 mmol) 溶于 50 mL 二氯亚砷和 0.5 mL N,N-二甲基甲酰胺的混合溶剂中, 加热回流至反应液透明。搅拌 6 小时后, 薄层分析跟踪原料消失, 蒸出二氯亚砷, 备用。

氮气氛围下将备用中间体溶于 160 mL 异丙醇中, 加入 3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯胺 **44b** (4.25 g, 18.2 mmol), 加热回流过夜。薄层分析跟踪至原料消失, 将反应液冷却至室温, 减压抽滤, 将所得固体用 5 mL 甲醇溶解稀释后加入氨水(200 mL, 体积比为 1: 1), 调节 pH 值至 8—9, 冰水浴冷却后抽滤得到标题产物[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯基]-(6-碘喹唑啉-4-基 1)-胺 **44c** (8 g, 类白色固体)。产率: 89.6%。
MS m/z (ESI): 489[M+1]

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.78(s, 1H), 8.60(d, 3H), 8.16(d, 1H, J=9.2), 8.04(m, 1H), 7.89(m, 2H), 7.76(d, 1H, J=9.2), 7.59(m, 3H), 7.38(t, 1H), 7.31(d, 1H, J=8.8), 6.38(s, 2H), 5.31(s, 2H)

第三步

[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯基]-(6-吡咯-1-基-喹唑啉-2-基)-胺

氮气氛围下在 100 mL 茄形瓶中加入[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯基]-(6-碘喹唑啉-4-基 1)-胺 **44c** (1.95 g, 4 mmol), 磷酸钾 (2.55 g, 12 mmol), 碘化亚铜 (2.28 g, 12 mmol) 和吡咯 (11 mL, 160 mmol), 用 25 mL N,N-二甲基甲酰胺溶解, 搅拌下滴加 N,N'-二甲基-1,2-乙二胺 (1.3 mL, 12 mmol), 加热回流搅拌 4 小时后反应完毕。将反应液冷却至室温, 倒入 100 mL 冰水中, 过滤, 得到黑色固体, 进一步通

过柱层析分离纯化，得到标题产物[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯基]-(6-吡咯-1-基-喹唑啉-2-基)-胺 **44** (1.3 g, 白色固体)。产率：76%。

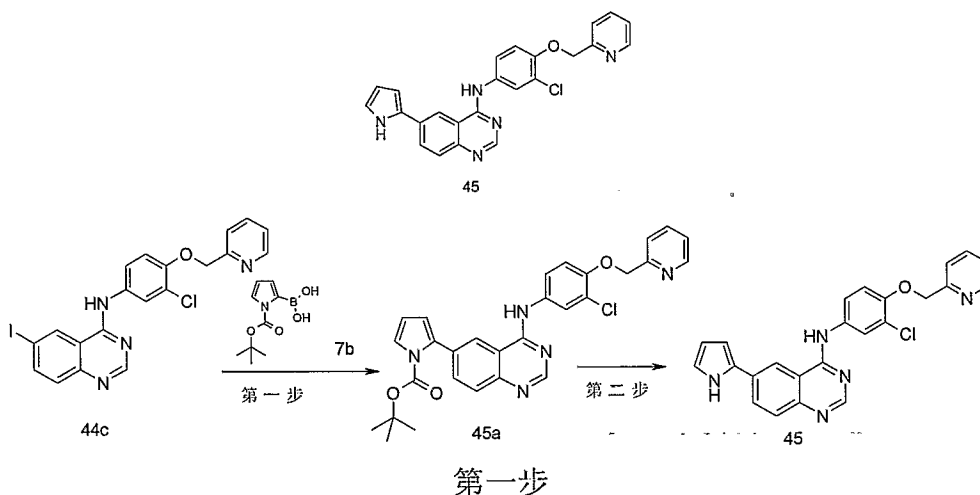
MS m/z (ESI): 428[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.78(s, 1H), 8.60(d, 3H), 8.16(d, 1H, J=9.2), 8.04(m, 1H), 7.89(m, 2H), 7.76(d, 1H, J=9.2), 7.59(m, 3H), 7.38(t, 1H), 7.31(d, 1H, J=8.8), 6.38(s, 2H), 5.31(s, 2H)

实施例 45

[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯基]-(6-吡咯-1-基-喹唑啉-2-基)-胺

10



2-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-羧酸叔丁酯

15 重复实施例 44 第一步至第二步的反应，将得到的化合物[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯基]-(6-碘喹唑啉-4-基)-胺 **44c** (1.95 g, 4 mmol)，1-(叔丁氧基羰基)-1H-吡咯-2-硼酸 **7b** (1.1 g, 5.2 mmol)，四三苯基磷化钾 (0.23 g, 0.2 mmol)，碳酸钾 (1.38 g, 10 mmol) 溶于 25 mL N,N-二甲基甲酰胺和 6 mL 水的混合溶剂中，得到的混合物加热到 70°C，2 小时后反应完毕。将反应液冷却至室温，倒入 300 mL 冰水中，析出白色固体，搅拌十分钟后，抽滤，产物在真空下干燥，得到的固体进一步通过柱层析，得到标题产物 2-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-羧酸叔丁酯 **45a** (2.0g, 黄色固体)，产率：95%。

MS m/z (ESI): 529[M+1]

第二步

25

[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯基]-(6-吡咯-1-基-喹唑啉-2-基)-胺

将上述步骤得到的化合物 2-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-羧酸叔丁酯 **45a** 溶解于 55 mL 无水四氢呋喃中，得到的黄色溶液用冰水浴冷却至 0°C，加入甲醇钠 (1.728 g, 16 mmol)，将反应液逐渐升至室温，3 小时后反应完毕，反应液呈深红色。将得到的反应液倒入饱和氯化钠水溶液中，析出固体，过滤，得到的黄色固体在真空下干燥后，进一步通过柱层析分离纯化，得到

30

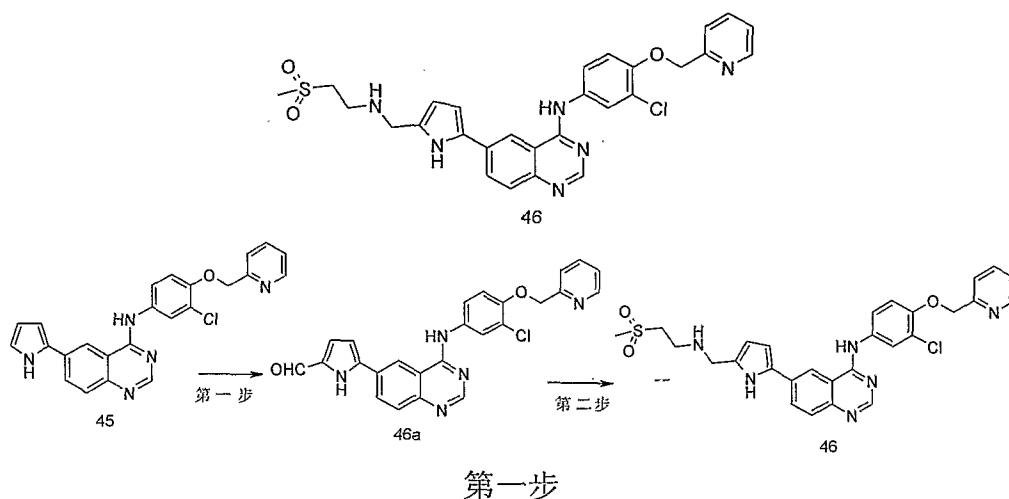
标题产物[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯基]-(6-吡咯-1-基-喹唑啉-2-基)-胺 **45** (1.15 g, 黄色固体), 产率 68%。

MS m/z (ESI): 428[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.38(s, 1H), 9.67(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.61(d, 1H), 8.53(s, 1H), 8.14(d, 1H, J=9.2), 8.06(m, 1H), 7.88(t, 1H), 7.76(m, 2H), 7.60(d, 1H, J=7.6), 7.38(t, 1H), 7.31(d, 1H, J=9.2), 6.97(s, 1H), 6.77(s, 1H), 6.22(s, 1H), 5.31(s, 2H)

实施例 46

10 [3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯基]-(6-{5-[2-甲磺酰基-乙氨基]-甲基}-1H-吡咯-2-基}-喹唑啉-4-基)-胺



15 5-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-甲醛
 氮气氛下, 将 10 mL N,N-二甲基甲酰胺用冰浴冷却至 0℃, 加入三氯氧磷 (0.085mL, 0.98mmol), 混合液升至室温, 搅拌半小时。得到的溶液冷却至 0℃, 加入实施例 45 所得到的化合物[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯基]-(6-吡咯-1-基-喹唑啉-2-基)-胺 **45**, 混合液在室温下搅拌 4 小时反应完毕后, 加入 10mL 冰水, 并用 1N 氢氧化钠溶液调节 pH=11。用二氯甲烷和甲醇混合溶剂 (60 mL×5) 进行萃取。有机相在减压下浓缩, 所得的残留物在室温下放置过夜, 有黄色固体析出, 过滤, 得到标题产物 5-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-甲醛 **46a** (120 mg, 黄色固体), 产率 40%。

MS m/z (ESI): 456[M+1]

25 ¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.59(s, 1H), 11.20(s, 1H), 9.60(s, 1H), 9.25(s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.62(d, 1H, J=4.4), 8.58(d, 1H, J=8.8), 8.00(s, 1H), 7.91(m, 2H), 7.72(d, 1H, J=8.8), 7.61(d, 1H, J=7.6), 7.38(m, 2H), 7.20(s, 1H), 7.14(s, 1H), 5.36(s, 2H)

第二步

30 [3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯基]-(6-{5-[2-甲磺酰基-乙氨基]-甲基}-1H-吡咯-2-基}-喹唑啉-4-基)-胺

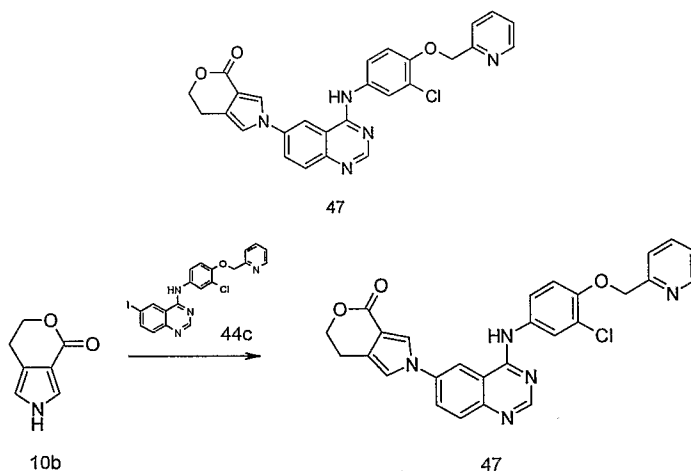
将 2-甲磺酰-乙胺盐酸盐 **2b** (30 mg, 0.186 mmol), 三乙胺 (0.038 mL, 0.275 mmol) 溶于 5mL 二氯甲烷中, 完全溶解后加入上述步骤所得的化合物 5-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-甲醛 **46a** (50 mg, 0.11 mmol), 搅拌 6 小时后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (61 mg, 0.286 mmol)。所得的混合液在室温下搅拌过夜, 反应完毕。用 TLC 色谱分离产物, 得到标题产物 [3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯基]-(6-{5-[(2-甲磺酰基-乙氨基)-甲基]-1H-吡咯-2-基}-喹唑啉-4-基)-胺 **46** (46 mg, 黄色固体), 产率 74.0%。

MS m/z (ESI): 564[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.92(s, 1H), 9.84(s, 1H), 9.04(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.15(d, 1H, J=8.8), 7.90(m, 2H), 7.77(d, 1H, J=8.4), 7.61(d, 1H, J=7.6), 7.38(t, 1H), 7.30(d, 1H, J=9.2), 6.77(s, 1H), 6.29(s, 1H), 5.36(s, 2H), 4.12(s, 2H), 3.51(t, 2H), 3.11(s, 3H), 3.06(t, 2H)

实施例 47

2-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]吡咯-4-酮

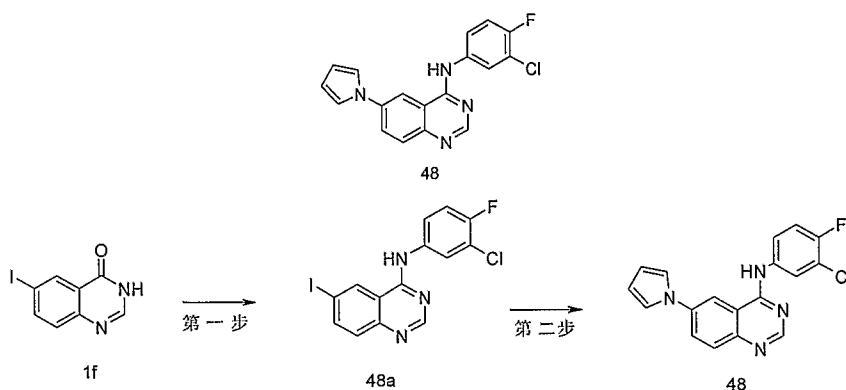


在 100 mL 茄形瓶中, 依次加入 [3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯基]-(6-碘喹唑啉-4-基)-胺 **44c** (1.95 g, 4 mmol), 6,7-二氢-2H-吡喃并[3,4-c]吡咯-4-酮 **10b** (713 mg, 5.2 mmol), 磷酸钾 (2.55 g, 12 mmol), 碘化亚铜 (0.76 g, 4 mmol) 和 25 mL N,N-二甲基甲酰胺, 混合物在搅拌下加入 N,N'-二甲基-1,2-乙二胺 (0.44 mL, 4 mmol), 加热反应液到 70°C, 搅拌过夜。冷却反应液, 倒入 100 ml 冰水中, 有墨绿色固体析出, 抽滤, 得到的固体通过柱层析分离提纯, 得到的标题产物 2-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]吡咯-4-酮 **47** (0.9 g, 类白色固体), 产率 45.2%。

MS m/z (ESI): 498 [M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.83(s, 1H), 8.75(s, 1H), 8.61(m, 2H), 8.24(t, 2H), 8.03(s, 1H), 7.89(m, 2H), 7.73(d, 1H, J=8.8), 7.60(d, 1H, J=7.6), 7.54(s, 1H), 7.38(t, 1H), 7.32(d, 1H, J=8.8), 5.32(s, 2H), 4.48(t, 2H), 2.91(t, 2H)

实施例 48

(3-氯-4-氟苯基)-(6-吡咯-1-喹唑啉-4-基)-胺

5

第一步

(3-氯-4-氟苯基)-(6-碘-喹唑啉-4-基)-胺

重复本发明实施例 1 第五所述的实验步骤，不同的是以实施例 1 第四步所得的化合物 6-碘-3H-喹唑啉-4-酮 **1f** 作原料，按照本发明实施例 1 第五步所述的相同方式使得该原料与 3-氯-4-氟-苯胺的反应，得到标题化合物(3-氯-4-氟苯基)-(6-碘-喹唑啉-4-基)-胺 **48a** (15 mg, 黄色固体)，产率 56%。

10

MS m/z (ESI): 400 [M+1]

第二步

(3-氯-4-氟苯基)-(6-吡咯-1-喹唑啉-4-基)-胺

在 100 mL 茄形瓶中，将上述步骤所得的化合物(3-氯-4-氟苯基)-(6-碘-喹唑啉-4-基)-胺 **48a** (2 g, 5 mmol)，磷酸钾 (3.18 g, 15mmol)，碘化亚铜 (0.95g, 5mmol) 溶解于 40 mL N,N-二甲基甲酰胺中，混合物在搅拌下加入 N,N'-二甲基-1,2-乙二胺 (0.55 mL, 5 mmol)，加热反应液到 65°C，搅拌过夜。将反应液倒入 600 mL 水中，有黄绿色固体析出，抽滤，得到的固体通过柱层析分离提纯，得到的标题产物(3-氯-4-氟苯基)-(6-吡咯-1-喹唑啉-4-基)-胺 **48** (0.9 g 黄色固体)，产率 53%。

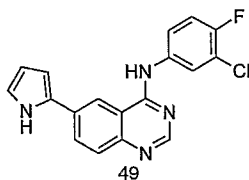
20

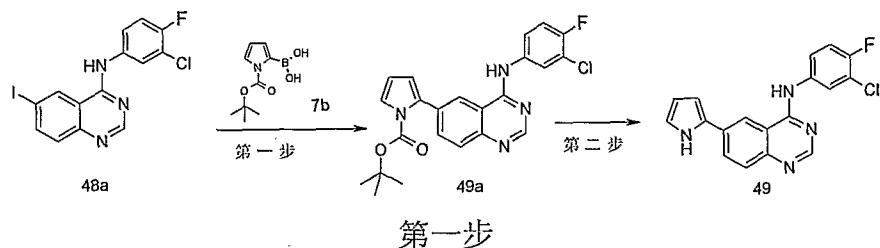
MS m/z (ESI): 339 [M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.89(s, 1H), 8.64(d, 2H), 8.19(m, 2H), 7.91(d, 1H, J=9.2), 7.85(m, 1H), 7.59(t, 2H), 7.50(m, 1H), 6.39(t, 2H)

25

实施例 49

(3-氯-4-氟-苯基)-[6-(1H-吡咯-2-基)-喹唑啉-4-基]-胺



第一步

2-{4-[3-氯-4-氟-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-羧酸叔丁酯

重复实施例 48 第一步的反应, 将得到的化合物(3-氯-4-氟苯基)-(6-碘-喹唑啉-4-基)-胺 **48a** (1.60 g, 4 mmol), 1-(叔丁氧基羰基)-1H-吡咯-2-硼酸 **7b** (1.1 g, 5.2 mmol), 四三苯基膦化铯 (0.23 g, 0.2 mmol), 碳酸钾 (1.38 g, 10 mmol) 溶于 25 mL N,N-二甲基甲酰胺和 6 mL 水的混合溶剂中, 得到的混合物加热到 70°C, 2 小时后反应完毕。将反应液冷却至室温, 倒入 300 mL 冰水中, 析出白色固体, 搅拌十分钟后, 抽滤, 产物在真空下干燥, 得到的固体进一步通过柱层析, 得到标题产物 2-{4-[3-氯-4-氟-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-羧酸叔丁酯 **49a** (1.49g, 黄色固体) 产率: 85%。

MS m/z (ESI): 439[M+1]

第二步

[(3-氯-4-氟-苯基)-[6-(1H-吡咯-2-基)-喹唑啉-4-基]-胺

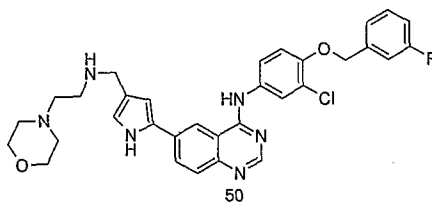
将上述步骤得到的化合物 2-{4-[3-氯-4-氟-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-羧酸叔丁酯 **49a** 溶解于 55 mL 无水四氢呋喃中, 得到的黄色溶液用冰水浴冷却至 0°C, 加入甲醇钠 (1.46 g, 13 mmol), 将反应液逐渐升至室温, 3 小时后反应完毕, 反应液呈深红色。将得到的反应液倒入饱和氯化钠水溶液中, 析出固体, 过滤, 得到的黄色固体在真空下干燥后, 进一步通过柱层析分离纯化, 得到标题化合物(3-氯-4-氟-苯基)-[6-(1H-吡咯-2-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **49** (767 mg, 淡黄色固体), 产率 67%。

MS m/z (ESI): 339[M+1]

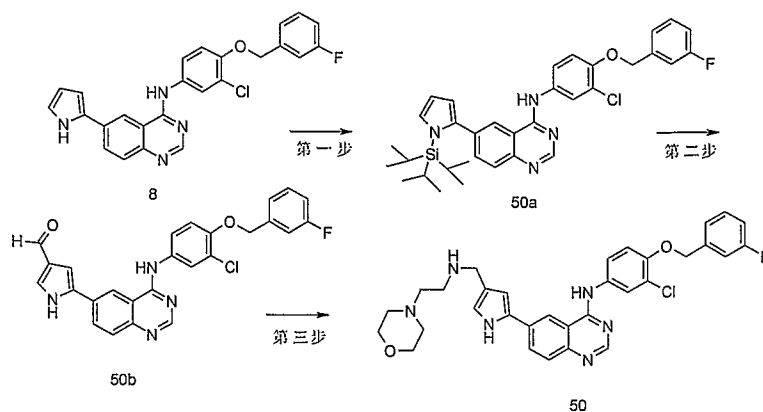
¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.41(s, 1H), 9.79(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.21(d, 1H, J=6.8), 8.15(d, 1H, J=8.0), 7.86(m, 1H), 7.80(d, 1H, J=8.8), 7.48(t, 1H), 6.98(s, 1H), 6.78(t, 1H), 6.24(q, 1H)

实施例 50

[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-{4-[(2-吗啉-4-乙氨基)-甲基]-1H-吡咯-2-基}-喹唑啉-4-基]-胺



30



第一步

[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-[6-(1-三异丙基硅基-1H-吡咯-2-基)-喹唑啉-4-基]-胺

5 将本发明实施 8 所得的化合物[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-2-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **8** (225 mg, 0.5 mmol) 溶解于 10 mL 四氢呋喃中, 溶解后在干冰浴冷却至 -78°C , 加入二异丙基胺锂 (0.5 mL, 0.5 mol), 搅拌 20 分钟后升至室温反应 10 分钟后, 继续冰浴冷却至 -78°C , 加入三异丙基硅氯 (195 mg, 1 mmol), 1 小时后反应完毕。在反应液中加水猝灭反应, 减压下蒸出四氢呋喃, 残留物用乙酸乙酯 (100 mL \times 3) 萃取反应液, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压下浓缩, 残留物进一步通过柱层析分离纯化, 得到本标题产物[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-[6-(1-三异丙基硅烷基-1H-吡咯-2-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **50a** (145 mg, 黄色固体), 产率: 48.3%。

MS m/z (ESI): 601 [M+1]

15

第二步

5-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1-三异丙基硅基-1H-吡咯-3-甲醛

将 5 mL N,N-二甲基甲酰胺在冰浴条件下, 冷却至 0°C 后, 加入三氯氧磷 (26 mg, 0.17 mmol), 升温至室温, 搅拌 1 小时后再冷却至 0°C , 加入上述步骤所得的化合物[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-[6-(1-三异丙基硅烷基-1H-吡咯-2-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **50a** (67 mg, 0.11 mmol), 所得的混合物在室温下搅拌过夜, 反应完毕。反应液中滴加 5% 氢氧化钠溶液, 调节 pH=11, 用乙酸乙酯 (100 mL \times 3) 萃取反应液, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压下浓缩, 所得的残留物通过柱层析进一步分离纯化, 得到本标题产物 5-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1-三异丙基硅基-1H-吡咯-3-甲醛 **50b** (36 mg, 黄色固体), 产率: 68%。

MS m/z (ESI): 473 [M+1]

第三步

[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-{4-[(2-吗啉-4-乙氨基)-甲基]-1H-吡咯-2-基}-喹

唑啉-4-基)-胺

将上述步骤所得的化合物 5-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1-三异丙基硅基-1H-吡咯-3-甲醛 **50b** (36 mg, 0.076 mmol) 溶解于 5 mL 四氢呋喃中, 搅拌下滴加 2-吗啉-4-基-乙胺 (15 mg, 0.114 mmol), 分批加入三乙酰氧基硼氢化钠 (127 mg, 0.6 mmol), 所得的混合物液加热回流 3 小时后反应完毕。反应液在减压下蒸干, 所得的残留物进一步通过柱层析分离纯化, 得到标题产物[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-{6-[4-(2-吗啉-4-乙氨基)-甲基]-1H-吡咯-2-基}-喹唑啉-4-基)-胺 **50** (37 mg, 黄色固体), 产率: 83.1%。

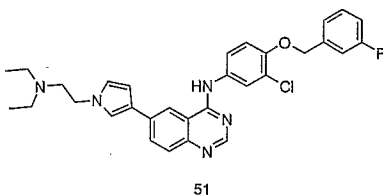
MS m/z (ESI): 587 [M+1]

¹HNMR (400MHz, CDCl₃): δ 10.17(s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.96(d, 1H, J=8.8), 7.89(s, 1H), 7.82(m, 2H), 7.64(d, 1H, J=8.8), 7.35(m, 1H), 7.25(m, 2H), 7.02(m, 1H), 6.96(d, 1H, J=8.8), 6.13(s, 1H), 6.12(s, 1H), 5.14(s, 2H), 3.91(s, 2H), 3.64(t, 4H), 2.80(t, 2H), 2.50(t, 2H), 2.20(t, 4H) .

15

实施例 51

[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-{6-[1-(2-二乙氨基乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-胺



51

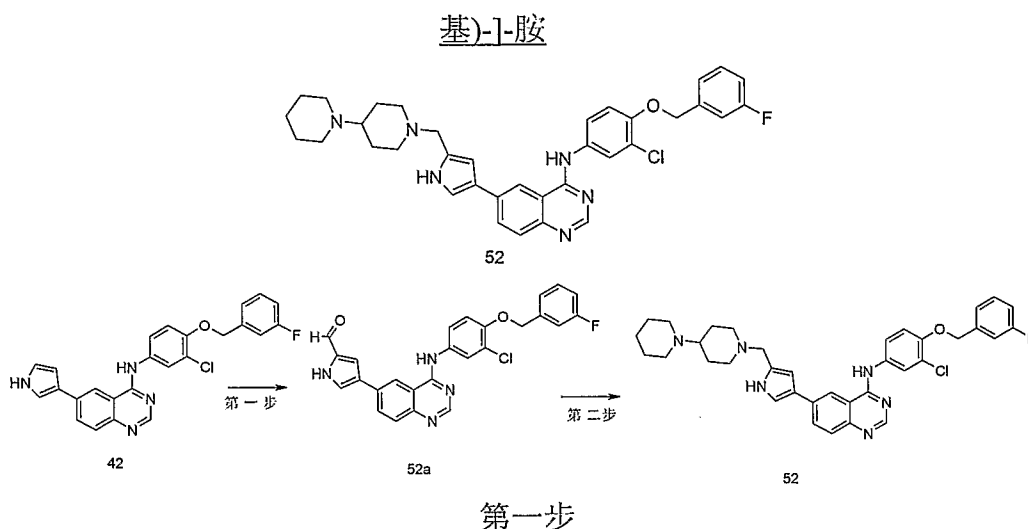
将本发明实施 42 所得的化合物[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-{6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基}-胺 **42** (70 mg, 0.157mmol) 溶解于 5 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 溶液在冰浴冷却下, 加入氢化钠 (16 mg, 0.4 mmol), 混合液升至室温, 搅拌 30 分钟后, 加入 (2-溴乙基)-二乙胺氢溴酸盐 (62 mg, 0.236 mmol), 加热反应液至 60°C, 搅拌 2 小时后反应完毕, 加水猝灭反应。反应液用乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压下浓缩所得的残留物进一步通过柱层析分离纯化, 得到本标题产物[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-{6-[1-(2-二乙氨基乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-胺 **51** (40 mg, 黄色固体), 产率: 46.8%。

MS m/z (ESI): 544 [M+1]

¹HNMR (400MHz, CD₃OD): δ 8.40(s, 1H), 7.85(d, 1H), 7.70(s, 1H), 7.34(d, 1H, J=8.8), 7.27(m, 1H), 7.11(m, 4H), 7.03(m, 3H), 6.70(s, 1H), 6.48(s, 1H), 4.72(s, 2H), 4.02(t, 2H), 2.63(t, 2H), 2.42(q, 4H), 0.79(t, 6H)

实施例 52

[6-(5-[1,4']二哌啶基-1'-甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-[3-氯-4-(3-氟-苄氧



5 3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1-三异丙基硅-1H-吡咯-2-甲
醛

重复本发明实施例 50 第二步所述的实验步骤，不同的是以上述第一步所得的
化合物[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **42a** 作为原
料，以实施例 50 第二步所述的方式，进行该原料与三氯氧磷和 N,N-二甲基甲酰胺
10 的反应，得到本标题产物 3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1-三异
丙基硅-1H-吡咯-2-甲醛 **52a** (35 mg, 黄色固体)，产率：56.0%。

MS m/z (ESI): 473[M+1]

第二步

15 重复本发明实施例 50 第三步所述的实验步骤，不同的是以上述实验所得的化
合物 3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1-三异丙基硅-1H-吡咯-2-甲
醛 **52a** 作原料，按照本发明实施例 50 第三步所述的相同方式使得该原料与[1,4']二
哌啶的反应，得到标题化合物[6-(5-[1,4']二哌啶基-1'-甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-
基]-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-]胺 **52** (100 mg, 白色固体)，产率 68.0%。

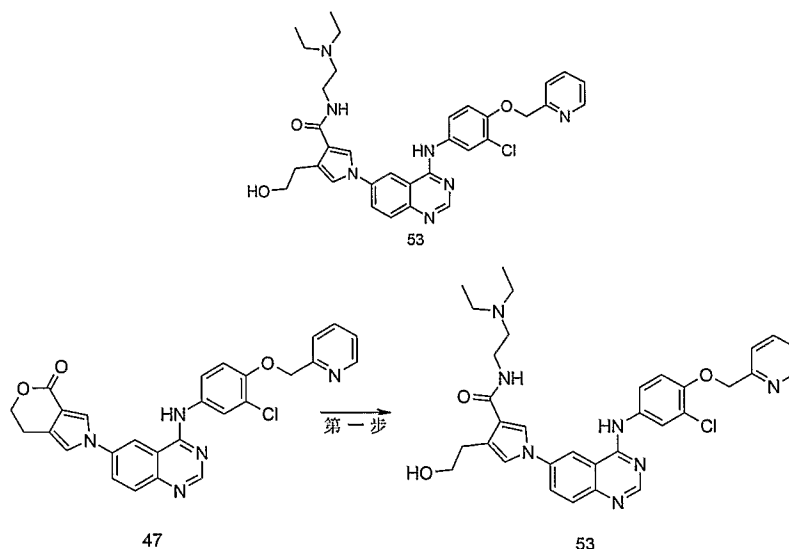
MS m/z (ESI): 625 [M+1]

20 ¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.12(s, 1H), 9.91(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.59(s, 1H),
8.18(d, 1H, J=8.8), 8.14(s, 1H), 7.86(d, 1H, J=8.8), 7.80(d, 1H, J=8.8), 7.55(m, 1H),
7.40(m, 2H), 7.25(t, 1H), 6.85(s, 1H), 6.60(s, 1H), 5.33(s, 2H), 3.65(s, 2H), 2.96(m, 2H),
2.74(m, 2H), 2.05(m, 1H), 2.02(m, 2H), 1.82(m, 2H), 1.30-1.60(m, 10H)

25

实施例 53

1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟基)-1H-吡咯-3-羧
酸-(2-二乙氨基乙基)-甲酰胺



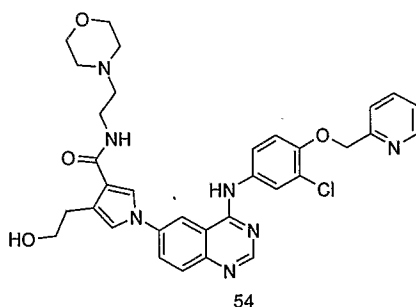
将 2-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]吡咯-4-酮 **47** (100 mg, 0.2 mmol) 和 1 mL N,N-二乙基-1,2-乙二胺加入 10 mL 茄形瓶中, 混合物加热至 90°C, 搅拌过夜, 反应完毕。反应液在减压下浓缩, 得到的残留物用乙酸乙酯溶解后, 再加入环己烷, 有大量白色固体析出, 过滤, 得到的固体用少量甲醇溶解, 用 TLC 板进一步分离提纯, 得到黄色固体, 真空干燥得到标题产物 1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟基)-1H-吡咯-3-羧酸-(2-二乙氨基乙基)-甲酰胺 **53** (110 mg, 黄色固体), 产率: 89.5%。

MS m/z (ESI): 615 [M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.25(s, 1H), 8.91(s, 1H), 8.61(m, 2H), 8.42(s, 2H), 8.13(d, 2H, J=7.2), 7.89(m, 3H), 7.60(d, 1H, J=7.6), 7.53(s, 1H), 7.38(m, 1H), 7.30(d, 1H, J=8.8), 5.31(s, 2H), 4.70(s, 1H), 3.64(m, 4H), 3.22(m, 6H), 2.91(t, 2H), 1.27(t, 6H)

实施例 54

1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟基)-1H-吡咯-3-羧酸-(2-吗啉-4-乙基)-甲酰胺



重复本发明实施例 53 第一步所述的实验步骤, 不同的是以实施例 47 所得的化合物 2-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]吡咯-4-酮 **47** 作原料, 按照本发明实施例 53 第一步所述的相同方式使得该原料与 2-吗啉-4-基-乙胺的反应, 得到标题化合物 1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟基)-1H-吡咯-3-羧酸-(2-吗啉-4-乙基)-甲酰胺 **54** (110 mg, 黄

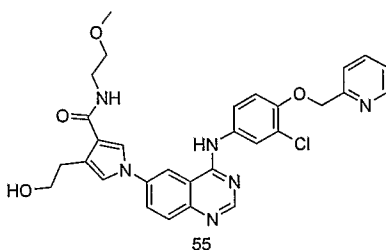
色固体), 产率: 87.3%。

MS m/z (ESI): 629 [M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.97(s, 1H), 8.74(s, 1H), 8.60(m, 2H), 8.09(m, 3H), 7.89(m, 3H), 7.79(d, 1H, J=8.8), 7.60(d, 1H, J=8.0), 7.45(s, 1H), 7.38(t, 1H), 7.30(d, 1H, J=8.8), 5.31(s, 2H), 4.81(s, 1H), 3.64(m, 8H), 3.17(m, 6H), 2.89(t, 2H)

实施例 55

1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4--4-(2-羟基)-1H-吡咯-3-羧酸-(2-甲氧基乙基)-甲酰胺



10

重复本发明实施例 53 第一步所述的实验步骤, 不同的是以实施例 47 所得的化合物 2-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]吡咯-4-酮 47 作原料, 按照本发明实施例 53 第一步所述的相同方式使得该原料与 2-甲氧基乙胺的反应, 得到标题化合物 1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟基)-1H-吡咯-3-羧酸-(2-甲氧基乙基)-甲酰胺 55 (110 mg, 黄色固体), 产率: 87.3%。

15

MS m/z (ESI): 571 [M-1]

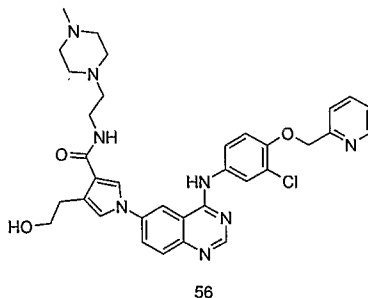
¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.00(s, 1H), 8.72(s, 1H), 8.68(d, 2H), 8.18(d, 1H, J=9.2), 8.13(s, 1H), 8.09(m, 2H), 8.00(m, 2H), 7.97(d, 1H, J=8.0), 7.67(d, 1H, J=8.0), 7.46(m, 2H), 7.39(d, 1H, J=9.2), 5.39(s, 2H), 4.85(s, 1H), 3.72(t, 2H), 3.52(m, 2H), 3.47(m, 2H), 3.37(s, 3H), 2.97(t, 2H)

20

实施例 56

1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4--4-(2-羟基)-1H-吡咯-3-羧酸-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙基]-酰胺

25



重复本发明实施例 53 第一步所述的实验步骤, 不同的是以实施例 47 所得的化合物 2-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]

吡咯-4-酮 **47** 作原料, 按照本发明实施例 53 第一步所述的相同方式使得该原料与 2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙胺的反应, 得到标题化合物 1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟基)-1H-吡咯-3-羧酸-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙基]-酰胺 **56** (90 mg, 黄色固体), 产率: 88%。

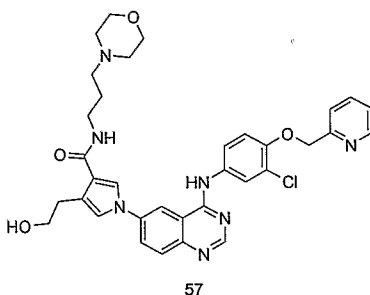
5 MS m/z (ESI): 643 [M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.11(s, 1H), 8.89(s, 1H), 8.06(m, 2H), 8.25(s, 1H), 8.13(m, 2H), 7.90(m, 4H), 7.60(d, 1H, J=7.6), 7.49(s, 1H), 7.37(t, 1H), 7.26(d, 1H, J=9.2), 5.31(s, 2H), 4.82(s, 1H), 3.65(t, 2H), 3.26(m, 2H), 2.89(t, 2H), 2.67(m, 10H), 2.41(s, 3H)

10

实施例 57

1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟基)-1H-吡咯-3-羧酸-(3-吗啉-4-丙基)-酰胺



57

15 重复本发明实施例 53 第一步所述的实验步骤, 不同的是以实施例 47 所得的化合物 2-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]吡咯-4-酮 **47** 作原料, 按照本发明实施例 53 第一步所述的相同方式使得该原料与 3-吗啉-4-基-丙胺的反应, 得到标题化合物 1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟基)-1H-吡咯-3-羧酸-(3-吗啉-4-丙基)-酰胺 **57** (90 mg, 黄色固体), 产率 88%。

20

MS m/z (ESI): 640 [M-1]

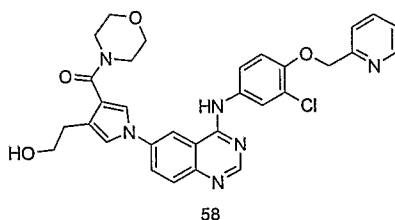
¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.10(s, 1H), 8.84(s, 1H), 8.59(d, 2H), 8.21(s, 1H), 8.10(m, 2H), 8.02(s, 1H), 7.88(m, 2H), 7.83(d, 1H, J=8.0), 7.60(d, 1H, J=7.6), 7.49(s, 1H), 7.38(t, 1H), 7.29(d, 1H, J=8.8), 5.31(s, 2H), 4.86(s, 1H), 3.62(m, 6H), 3.36(m, 2H), 3.25(m, 2H), 2.89(t, 2H), 2.21(m, 4H), 1.71(m, 2H)

25

实施例 58

1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟基)-1H-吡咯-3-基]-吗啉-4-甲酮

30



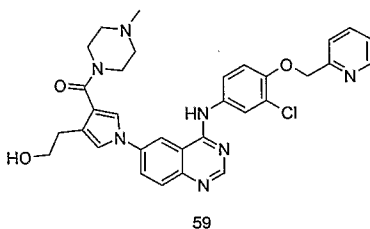
58

重复本发明实施例 53 第一步所述的实验步骤，不同的是以实施例 47 所得的化合物 2-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]吡咯-4-酮 47 作原料，按照本发明实施例 53 第一步所述的相同方式使得该原料与
5 吗啉的反应，得到标题化合物 1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟基)-1H-吡咯-3-基]-吗啉-4-甲酮 58 (230 mg, 白色固体)，产率：98.2%。
MS m/z (ESI): 584 [M-1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.77(s, 1H), 8.59(m, 3H), 8.17(d, 1H, J=10.4), 8.02(s, 1H), 7.88(m, 2H), 7.73(d, 1H, J=8.0), 7.68(s, 1H), 7.60(d, 1H, J=7.2), 7.45(s, 1H),
10 7.38(t, 1H), 7.32(d, 1H, J=9.2), 5.31(s, 2H), 4.69(t, 1H), 3.57(m, 8H), 3.17(m, 2H), 2.70(t, 2H)

实施例 59

1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟基)-1H-吡咯-3-
15 基}-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮



59

重复本发明实施例 53 第一步所述的实验步骤，不同的是以实施例 47 所得的化合物 2-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]吡咯-4-酮 47 作原料，按照本发明实施例 53 第一步所述的相同方式使得该原料与
20 1-甲基哌嗪的反应，得到标题化合物 1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟基)-1H-吡咯-3-基}-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮 59 (100 mg, 棕色油状物)，产率：95%。

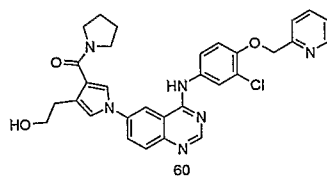
MS m/z (ESI): 599 [M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.77(s, 1H), 8.60(m, 3H), 8.17(d, 1H, J=8.8), 8.02(s, 1H), 7.88(m, 2H), 7.73(d, 1H, J=6.4), 7.65(s, 1H), 7.60(d, 1H, J=8.0), 7.45(s, 1H),
25 7.38(t, 1H), 7.32(d, 1H, J=9.2), 5.31(s, 2H), 4.69(s, 1H), 3.60(m, 6H), 2.69(t, 2H), 2.33(t, 4H), 2.21(s, 3H)

实施例 60

1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟基)-1H-吡咯-3-基}-
30

吡咯烷-1-甲酮

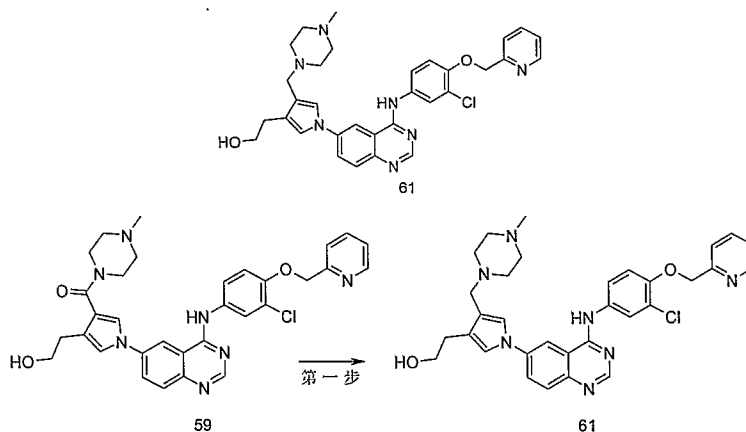


重复本发明实施例 53 第一步所述的实验步骤, 不同的是以实施例 47 所得的化合物 2-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]吡咯-4-酮 **47** 作原料, 按照本发明实施例 53 第一步所述的相同方式使得该原料与吡咯烷的反应, 得到标题化合物 1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟基)-1H-吡咯-3-基]-吡咯烷-1-甲酮 **60** (170 mg, 灰色固体), 产率 95%。
MS m/z (ESI): 570 [M+1]

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9.78(s, 1H), 8.59(m, 3H), 8.18(d, 1H, $J=8.4$), 8.01(s, 1H), 7.89(t, 2H), 7.81(s, 1H), 7.72(d, 1H, $J=7.2$), 7.60(d, 1H, $J=7.6$), 7.42(s, 1H), 7.36(t, 1H), 7.32(d, 1H, $J=8.8$), 5.31(s, 2H), 4.78(s, 1H), 3.62(t, 4H), 3.52(t, 2H), 2.79(t, 2H), 1.88(s, 4H)

实施例 61

2-[1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(4-甲基-哌嗪-1-甲基)-1H-吡咯-3-基]-乙醇



第一步

在 25 mL 茄形瓶中加入氢化铝锂 (44 mg, 1.16mmol) 和 4mL 四氢呋喃, 室温下搅拌, 逐渐滴加化合物 1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟基)-1H-吡咯-3-基}-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮 **59** (130 mg, 0.385 mmol) 的 3 mL 四氢呋喃溶液, 溶液中有大量气泡产生, 并有粘稠状固体产生, 反应液呈黄色。将反应液加热至 50°C, 搅拌 2 小时后反应完毕, 用冰浴冷却反应液, 慢慢滴加甲醇, 反应液呈澄清透明。用减压柱冲洗, 浓缩反应液, 得到的固体进一步通过 TLC 板分离纯化, 得到标题产物 2-[1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(4-甲基-哌嗪-1-甲基)-1H-吡咯-3-基]-乙醇 **61** (70 mg, 黄色固体), 产率: 55.6%。

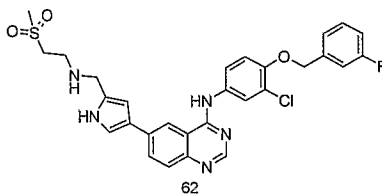
MS m/z (ESI): 585 [M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.99(s, 1H), 8.61(m, 3H), 8.05(d, 2H), 7.88(t, 1H), 7.81(t, 2H), 7.59(d, 1H, J=7.6), 7.46(d, 2H), 7.39(t, 1H), 7.29(d, 1H, J=9.2), 5.30(s, 2H), 3.78(m, 4H), 2.73(t, 2H), 2.23(m, 8H), 2.11(s, 3H)

5

实施例 62

[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-(6-{5-[(2-甲磺酰基-乙氨基)-甲基]-1H-吡咯-3-基}-喹唑啉-4-基)-胺



10 重复本发明实施例 52 第二步所述的实验步骤,不同的是以上述实验所得的化合物 3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1-三异丙基硅-1H-吡咯-2-甲醛 **52a** 作原料,按照本发明实施例 52 第二步所述的相同方式使得该原料与 2-甲磺酰基乙胺的反应,得到标题化合物[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-(6-{5-[(2-甲磺酰基-乙氨基)-甲基]-1H-吡咯-3-基}-喹唑啉-4-基)-胺 **62** (10 mg, 黄色固体),产率 8.5%。

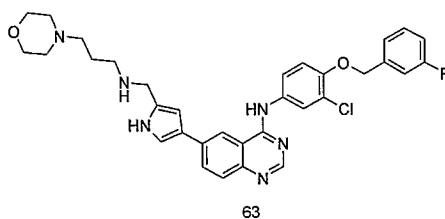
15 MS m/z (ESI): 580 [M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.15(s, 1H), 9.91(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.49(s, 1H), 8.08(d, 1H, J=8.8), 7.83(d, 1H, J=9.2), 7.69(d, 1H, J=8.8), 7.51(s, 1H), 7.47(t, 1H), 7.32(m, 3H), 7.20(t, 1H), 6.88(s, 1H), 6.74(s, 1H), 5.26(s, 2H), 3.86(s, 2H), 3.24(t, 2H), 2.95(s, 3H), 2.92(t, 2H)

20

实施例 63

[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-(6-{5-[(3-吗啡林-4-丙氨基)-甲基]-1H-吡咯-3-基}-喹唑啉-4-基)-胺



25 重复本发明实施例 52 第二步所述的实验步骤,不同的是以上述实验所得的化合物 3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1-三异丙基硅-1H-吡咯-2-甲醛 **52a** 作原料,按照本发明实施例 52 第二步所述的相同方式使得该原料与 3-吗啡林-4-基-丙胺的反应,得到标题化合物[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-(6-{5-[(3-吗啡林-4-丙氨基)-甲基]-1H-吡咯-3-基}-喹唑啉-4-基)-胺 **63** (20 mg, 黄色固体),产率 35.0

30 %。

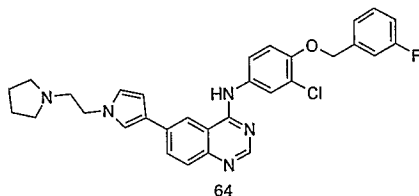
MS m/z (ESI): 601 [M+1]

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.10(s, 1H), 9.90(s, 1H), 8.53(d, 2H), 8.08(s, 1H), 8.10(d, 1H, J=8.4), 7.81(d, 1H), 7.73(d, 1H, J=8.4), 7.47(m, 1H), 7.30(m, 3H), 7.18(t, 1H), 6.80(s, 1H), 6.46(s, 1H), 5.26(s, 2H), 3.86(s, 2H), 3.59(t, 2H), 3.48(t, 2H), 2.33(t, 4H), 2.24(t, 4H), 1.57(m, 2H)

5

实施例 64

[3-氯-4-(3-氟-苄氧基) 苯基]-{6-[1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-胺



10 重复本发明实施 51 所述的实验步骤, 不同的是以实施例 42 所得的化合物[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯基]-(6-吡咯-1-基-喹唑啉-4-基)-胺 **42** 作为原料, 按照实施例 51 所述的方式, 进行该原料与 1-(2-氯乙基)-吡咯烷的反应, 得到本标题产物[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)苯基]-{6-[1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-胺 (30 mg, 黄色固体), 产率: 35.9%。

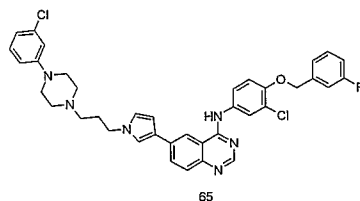
15 MS m/z (ESI): 542[M+1]

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 8.65(s, 1H), 8.02(m, 2H), 7.91(d, 1H, J=8.4), 7.81(m, 2H), 7.52(d, 1H, J=8.8), 7.32(m, 1H), 7.20(m, 2H), 7.04(m, 2H), 6.90(d, 1H, J=9.2), 6.70(s, 1H), 6.49(s, 1H), 5.09(s, 2H), 4.01(t, 2H), 2.86(t, 2H), 2.54(m, 4H), 1.77(m, 4H)

20

实施例 65

[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-[6-(1-{3-[4-(3-氯苯基)-哌嗪-1-基]-丙基}-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺



25 重复本发明实施 51 所述的实验步骤, 不同的是以实施例 42 所得的化合物[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯基]-(6-吡咯-1-基-喹唑啉-4-基)-胺 **42** 作为原料, 按照实施例 51 所述的方式, 进行该原料与 1-(3-氯苯基)-4-(3-氯丙基)-哌嗪的反应, 得到本标题产物[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-[6-(1-{3-[4-(3-氯苯基)-哌嗪-1-基]-丙基}-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 (32 mg, 黄色固体), 产率: 20.9%。

MS m/z (ESI): 681[M+1]

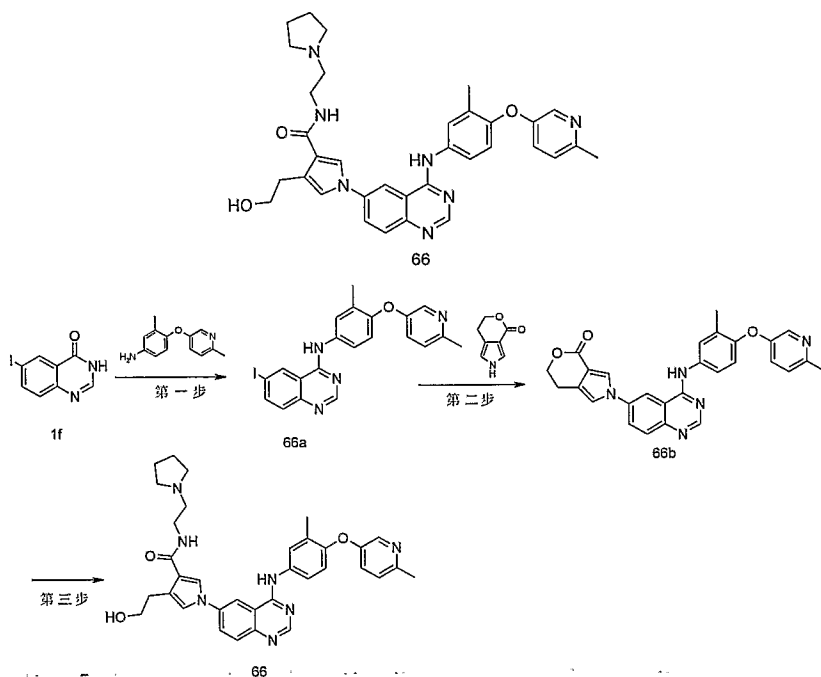
30 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.67(s, 1H), 8.52(d, 2H), 8.03(m, 2H), 7.70(d, 1H, J=8.8), 7.46(d, 1H, J=10.8), 7.34(m, 2H), 7.29(m, 3H), 7.19(m, 2H), 6.92(m, 3H),

6.77(d, 1H, J=6.4), 6.67(s, 1H), 5.21(s, 2H), 4.01(t, 2H), 3.28(t, 4H), 3.20(t, 4H), 2.33(t, 2H), 1.98(t, 2H)

实施例 66

4-(2-羟乙基)-1- $\{4-[3-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基\}$ -1H-吡咯-3-羧酸-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-酰胺

5



第一步

(6-碘-喹唑啉-4-基)-[3-甲基-4-(6-甲基-吡啶-3-氧代)-苯基]-胺

10 重复本发明实施例 1 第五步所述的实验步骤, 不同的是以实施例 1 第四步所得的化合物 6-碘-3H-喹唑啉-4-酮 **1f** 作原料, 按照本发明实施例 1 第五步所述的相同方式使得该原料与 3-甲基-4-(6-甲基-吡啶-3-氧代)-苯胺的反应, 得到标题化合物 (6-碘-喹唑啉-4-基)-[3-甲基-4-(6-甲基-吡啶-3-氧代)-苯基]-胺 **66a** (10 g, 灰白色固体), 产率 65%。

15 MS m/z (ESI): 469[M+1]

第二步

2- $\{4-[3-甲基-4-(6-甲基-吡啶-3-氧代)-苯氨基]-喹唑啉-6-基\}$ -6,7-二氢-2H-吡喃并[3,4-c]吡咯-4-酮

20 在 250 mL 茄形瓶中, 将上述步骤所得的化合物(6-碘-喹唑啉-4-基)-[3-甲基-4-(6-甲基-吡啶-3-氧代)-苯基]-胺 **66a** (11.7 g, 25mmol), 6,7-二氢-2H-吡喃并[3,4-c]吡咯-4-酮 **47b** (3.6g, 26.25 mmol), 磷酸钾 (15.92 g, 25mmol), 碘化亚铜 (4.775 g, 25mmol) 溶解于 80 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 混合物在搅拌下滴加 N,N'-二甲基-1,2-乙二胺 (2.18 g, 25 mmol), 加热反应液到 80°C, 搅拌过夜。将反应液倒入 250 mL 冰水中, 有黄色固体析出, 抽滤, 得到的固体用 300 mL 甲醇洗涤, 得到

25 的固体在真空下干燥, 得到本标题产物 2- $\{4-[3-甲基-4-(6-甲基-吡啶-3-氧代)-苯氨$

基]-喹唑啉-6-基}-6,7-二氢-2H-吡喃并[3,4-c]吡咯-4-酮 **66b** (11.59 g, 黄色固体), 产率 97.06%。

MS m/z (ESI): 478 [M+1]

第三步

5 4-(2-羟乙基)-1- $\{4-[3-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基\}$ -1H-吡咯-3-羧酸 (2-吡咯烷-1-基-乙基)-酰胺

10 将 2- $\{4-[3-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基\}$ -6,7-二氢-2H-吡喃并[3,4-c]吡咯-4-酮 **66b** (120 mg, 0.25 mmol) 和 2 mL 2-吡咯烷基-1-基-乙胺加入 10 mL 茄形瓶中, 混合物加热至 90°C, 搅拌过夜, 反应完毕。反应液在减压下浓缩, 得到的残留物用乙酸乙酯溶解后, 再加入环己烷, 有大量白色固体析出, 过滤, 得到的固体用少量甲醇溶解, 用 TLC 板分离提纯, 得到黄色固体, 真空干燥得到标题产物 4-(2-羟乙基)-1- $\{4-[3-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基\}$ -1H-吡咯-3-羧酸-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-酰胺 **66** (17 mg, 浅黄色固体), 产率: 97.0%。

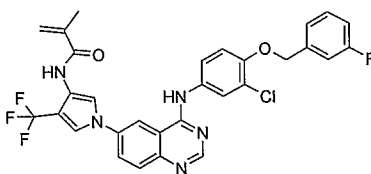
15 MS m/z (ESI): 592 [M+1]

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.89(s, 1H), 8.68(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.19(s, 1H), 8.09(m, 3H), 7.91(d, 1H, J=8.8), 7.78(s, 1H), 7.73(dd, 1H, J=8.4), 7.42(s, 1H), 7.24(m, 2H), 6.99(d, 1H, J=8.8), 4.85(s, 1H), 3.65(t, 2H), 3.41(m, 2H), 2.90(t, 2H), 2.67(m, 6H), 2.45(s, 3H), 2.23(s, 3H), 1.74(m, 4H)

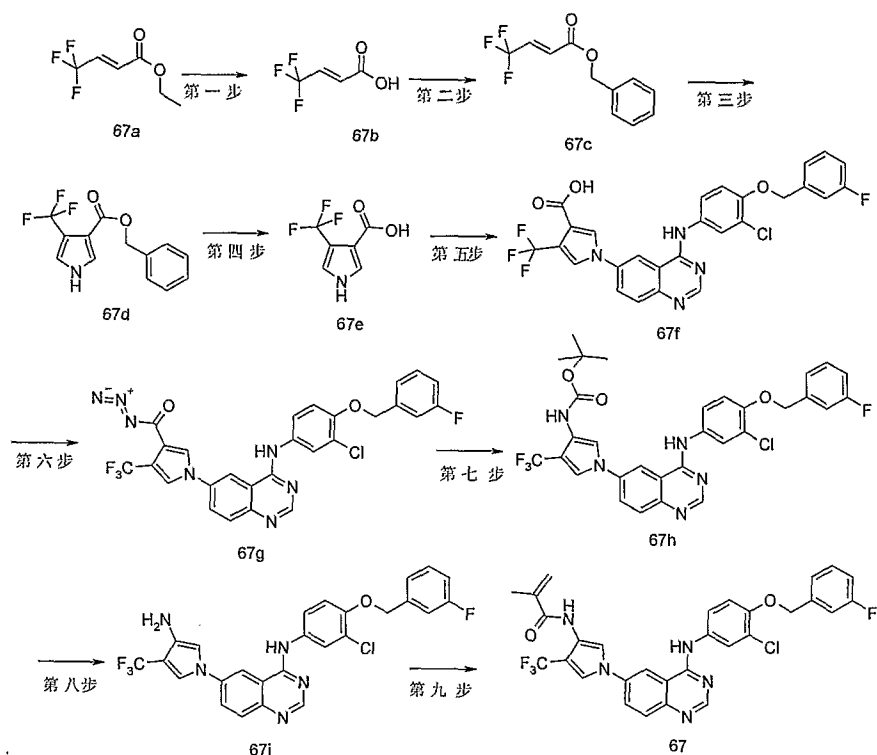
20

实施例 67

N-(1- $\{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基\}$ -4-三氟甲基-1H-吡咯-3-基)-2-甲基-丙烯酰胺



67



第一步

4,4,4-三氟-丁-2-烯酸

在 100 mL 茄形瓶中加入 4,4,4-三氟-丁-2-烯酸乙酯 **67a** (56 g, 0.33 mmol), 甲酸 (46g, 1 mmol) 和 1 mL 浓硫酸, 得到的混合液加热至 80°C, 搅拌过夜, 反应完毕。停止加热, 在常温下蒸馏, 收集 40~80°C 的馏分, 得到本标题产物 4,4,4-三氟-丁-2-烯酸 **67b** (24 g, 白色固体), 产率 51.9%。

MS m/z (ESI): 139 [M-1]

第二步

4,4,4-三氟-丁-2-烯酸苄酯

在 1000 mL 茄形瓶中加入 4,4,4-三氟-丁-2-烯酸 **67b** (26.5 g, 0.18 mol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (54 g, 0.27 mol), 1-羟基苯并三唑 (3.85 g, 0.27mol), 三乙胺 (46 g, 0.45mol), 和 400 mL 四氢呋喃, 所得的混合物在室温下搅拌 1 小时后加入苄醇 (29.2 g, 0.27mol), 搅拌过夜, 反应完毕。在反应液中加入冰水猝灭反应, 用乙酸乙酯 (400 mL×3) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 得到的残留物进一步通过柱层析分离纯化, 得到本标题产物 4,4,4-三氟-丁-2-烯酸苄酯 **67c** (2.95 g, 黄色油状液体), 产率: 7.7%。

MS m/z (ESI): 579 [M-1]

第三步

4-三氟甲基-1H-吡咯-3-甲酸苄酯

将对甲苯磺酰甲基异脒 (2.73g, 14.1mmol) 溶解于 25 mL 四氢呋喃中, 冰浴冷却至 0°C, 氮气氛下, 加入二环[5,4,0]-1,8-二氮-7-壬烯 (2.15 g, 14.1mmol), 搅

拌 30 分钟后加入 4,4,4-三氟-丁-2-烯酸苄酯 **67c** (2.95g, 12.7mmol), 得到的混合物搅拌过夜, 反应完毕。在反应液中加入 40 mL 冰水猝灭反应, 用二氯甲烷 (100mL×3) 萃取, 合并的有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 得到的残留物进一步通过柱层析分离纯化, 得到本标题产物 4-三氟甲基-1H-吡咯-3-甲酸苄酯 **67d** (1.938 g, 黄色固体), 产率: 56.7%。

MS m/z (ESI): 268 [M-1]

第四步

4-三氟甲基-1H-吡咯-3-甲酸

在 25 mL 茄形瓶中, 冰浴条件下, 加入上述步骤所得的化合物 4-三氟甲基-1H-吡咯-3-甲酸苄酯 **67d** (120 mg, 0.445mmol) 和 3 mL 三氟醋酸, 搅拌 30 分钟后撤去冰浴, 室温下搅拌过夜, 反应完毕。将反应液倒入 50 mL 冰水中, 用乙酸乙酯 (200 ml×3) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 得到的残留物进一步通过柱层析分离纯化, 得到本标题产物 4-三氟甲基-1H-吡咯-3-甲酸 **67e** (3.39 g, 黄色固体), 产率: 52.6%。

MS m/z (ESI): 180 [M+1]

第五步

1-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-三氟甲基-1H-吡咯-3-甲酸
将上述步骤所得的化合物 4-三氟甲基-1H-吡咯-3-甲酸 (2.14 g, 12 mmol),
[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-(6-碘-喹唑啉-4-基)-胺 **1g** (6.07 g, 12 mmol), 磷酸钾 (10.19 g, 48 mmol), 碘化亚铜 (3.44 g, 18 mmol) 和 4-三氟甲基-1H-吡咯-3-甲酸 (2.14 g, 12 mmol) 和 5 mL N,N-二甲基甲酰胺溶解, 搅拌下滴加 N,N'-二甲基-1,2-乙二胺 (1.6 g, 18 mmol), 加热回流搅拌过夜。将反应液加入到 150 mL 冰水中, 有黄色固体析出, 抽滤, 得到的黄色固体不经分离直接进行下一步反应 (500 mg, 淡黄色固体)。

MS m/z (ESI): 445[M+1]

第六步

1-{4-[4-(3-氟苄氧基)-3-氯苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-三氟甲基-1H-吡咯-3-叠氮基-甲酮

将上述步骤所得的化合物 1-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-三氟甲基-1H-吡咯-3-甲酸 **67f** (278 mg, 0.5mmol), 三乙胺 (76 mg, 0.75mmol) 溶解于 2 mL 四氢呋喃中, 搅拌下加入叠氮基磷酸二苄酯 (151 mg, 0.55mmol), 所得的混合物在室温下搅拌 7 小时后反应完毕。反应液用乙酸乙酯 (30mL×3) 萃取, 合并的有机相依次用 70 mL 水, 30 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩有机相, 所得的残留物进一步通过柱层析分离纯化, 得到本标题产物 1-{4-[4-(3-氟苄氧基)-3-氯苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-三氟甲基-1H-吡咯-3-叠氮基-甲

酮 **67g** (101 mg, 黄色固体), 产率: 35%。

MS m/z (ESI): 581 [M+1]

第七步

(1-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-4-三氟甲基-1H-吡咯-3-基)-
氨基甲酸叔丁酯

将上述步骤所得的化合物 1-{4-[4-(3-氟苄氧基)-3-氯苯氨基]-喹啉-6-基}-4-三氟甲基-1H-吡咯-3-叠氮基-甲酮 **67g** (1.37 g, 2.35mmol) 溶于 75 mL 甲苯, 在外浴温度为 130°C 下, 加热所得的黄色混悬液, 3 小时后加入叔丁醇 (15 mL, 159 mmol), 继续回流 2 小时后, 在 45°C 下搅拌过夜, 蒸干反应液, 所得的残留物(1-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-4-三氟甲基-1H-吡咯-3-基)-氨基甲酸叔丁酯 **67h** (1.6 g, 黄色固体) 不经分离直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 628 [M+1]

第八步

[6-(3-氨基-4-三氟甲基-吡咯-1-基)-喹啉-4-基]-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-胺
氮气氛下, 在 50 mL 茄形瓶中, 将上述步骤所得的化合物(1-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-4-三氟甲基-1H-吡咯-3-基)-氨基甲酸叔丁酯 **67h** (219 mg, 0.35 mmol) 溶解于 20 mL 二氯甲烷, 得到的溶液在冰浴冷却下逐渐滴加 5 mL 三氟醋酸, 室温下搅拌 1.5 小时后反应完毕。将反应液在减压下浓缩蒸去溶剂, 得到的固体在干燥皿中干燥, 得到本标题产物[6-(3-氨基-4-三氟甲基-吡咯-1-基)-喹啉-4-基]-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-胺 **67i** (100 mg, 黄色固体), 产率: 54.3%

MS m/z (ESI): 528 [M+1]

第九步

N-(1-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-4-三氟甲基-1H-吡咯-3-基)-2-甲基-丙烯酰胺

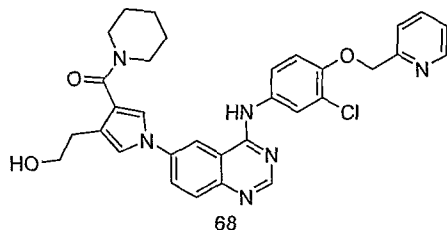
将上述步骤所得的化合物[6-(3-氨基-4-三氟甲基-吡咯-1-基)-喹啉-4-基]-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-胺 **67i** (200 mg, 0.379 mmol), 三乙胺 (0.4 mL, 0.758 mmol) 溶解于 15 mL 二氯甲烷中, 混合物在丙酮干冰浴冷却下加入 2-甲基-丁-3-烯酰氯 (0.1 mL, 0.379 mmol), 搅拌 4 小时后有固体析出。所得的固体通过 TLC 板进行分离纯化, 用乙酸乙酯进行冲洗, 得到本标题产物 N-(1-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-4-三氟甲基-1H-吡咯-3-基)-2-甲基-丙烯酰胺 (49 mg, 黄色固体), 产率 21.7%。

MS m/z (ESI): 596[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.87(s, 1H), 9.25(s, 1H), 8.69(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.24(d, 1H, J=8.8), 8.10(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.91(d, 1H, J=8.8), 7.85(s, 1H), 7.73(d, 1H, J=8.8), 7.48(q, 1H), 7.33(m, 3H), 7.20(t, 1H), 5.82(s, 1H), 5.52(s, 1H), 5.28(s, 2H), 1.97(s, 3H)

实施例 68

1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-基]-哌啶-1-甲酮



5

重复本发明实施例 53 第一步所述的实验步骤, 不同的是以实施例 47 所得的化合物 2-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]吡咯-4-酮 **47** 作原料, 按照本发明实施例 53 第一步所述的相同方式使得该原料与哌啶的反应, 得到标题化合物 1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-基]-哌啶-1-甲酮 **68** (100 mg, 灰色固体), 产率 95%。

10

MS m/z (ESI): 584 [M+1]

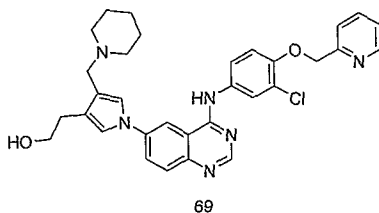
¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.88(s, 1H), 8.61(m, 3H), 8.17(d, 1H, J=8.8), 8.05(s, 1H), 7.88(m, 2H), 7.76(d, 1H, J=8.8), 7.67(s, 1H), 7.60(d, 1H, J=7.6), 7.48(s, 1H), 7.38(t, 1H), 7.31(d, 1H, J=8.4), 5.31(s, 2H), 4.71(s, 1H), 3.56(m, 6H), 2.68(t, 2H),

15

1.52-1.64(m, 6H)

实施例 69

2-(1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-哌啶-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-乙醇



20

重复本发明实施例 61 第一步所述的实验步骤, 不同的是以实施例 68 所得的化合物 1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-基]-哌啶-1-甲酮 **68** 作原料, 按照本发明实施例 61 第一步所述的相同方式使得该原料与氢化铝锂反应, 得到标题化合物 2-(1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-哌啶-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-乙醇 **69** (150 mg, 棕色固体), 产率: 40%。

25

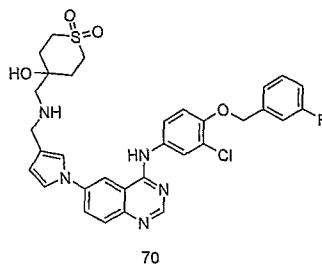
MS m/z (ESI): 570 [M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.07(s, 1H), 8.79(s, 1H), 8.60(t, 2H), 8.10(q, 2H), 7.90(t, 2H), 7.80(t, 2H), 7.59(t, 2H), 7.38(t, 1H), 7.30(d, 1H, J=8.8), 5.31(s, 2H), 4.14(s, 2H), 3.69(t, 2H), 3.00(t, 4H), 2.75(t, 2H), 1.66(m, 6H)

30

实施例 70

4-{[(1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-3-甲基)-氨基]-
甲基}-1,1-二氧化-六氢-1λ*6*-噻喃-4-醇



5

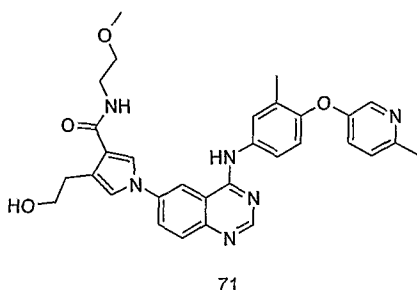
重复本发明实施例 5 第一步至第三步所述的实验步骤，不同的是以实施例 5 第二步所得的化合物 1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-3-甲
醛 5c 作原料，按照本发明实施例 5 第三步所述的相同方式使得该原料与 4-氨基甲
 10 基-1,1-二氧化-六氢-1λ*6*-噻喃-4-醇反应，得到本标题产物 4-{[(1-{4-[3-氯-4-(3-
氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-3-甲基)-氨基]-甲基}-1,1-二氧化-六氢-
1λ*6*-噻喃-4-醇 70 (90 mg, 黄色固体)，产率：67.2%。

MS m/z (ESI): 637[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.42 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.38(dd, 1H,
 J=8.8), 8.05(d, 1H, J=9.2), 8.01(d, 1H, J=2.4), 7.94(s, 1H), 7.85(t, 1H), 7.79(dd, 1H,
 15 J=9.2), 7.48(m, 1H), 7.35(m, 3H), 7.20(t, 1H), 6.62(s, 1H), 5.25(s, 2H), 4.09(s, 2H),
 3.19(m, 2H), 3.07(m, 4H), 2.06(m, 4H)

实施例 71

4-(2-羟乙基)-1-{4-[3-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡
 20 咯-3-羧酸-(2-甲氧基乙基)-酰胺



重复本发明实施例 66 第一步至第三步的实验步骤，不同的是以第二步所得的
 化合物将 2-{4-[3-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-氧代)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-6,7-二氢-2H-
吡喃并[3,4-c]吡咯-4-酮 66b 作原料，按照本发明实施例 66 第三步所述的相同方式
 25 使得该原料与 2-甲氧基乙胺的反应，得到标题化合物 4-(2-羟乙基)-1-{4-[3-甲基
4-(6-甲基吡啶-3-氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-3-羧酸(2-甲氧基乙基)-酰胺
71 (15 mg, 黄色固体)，产率：8%。

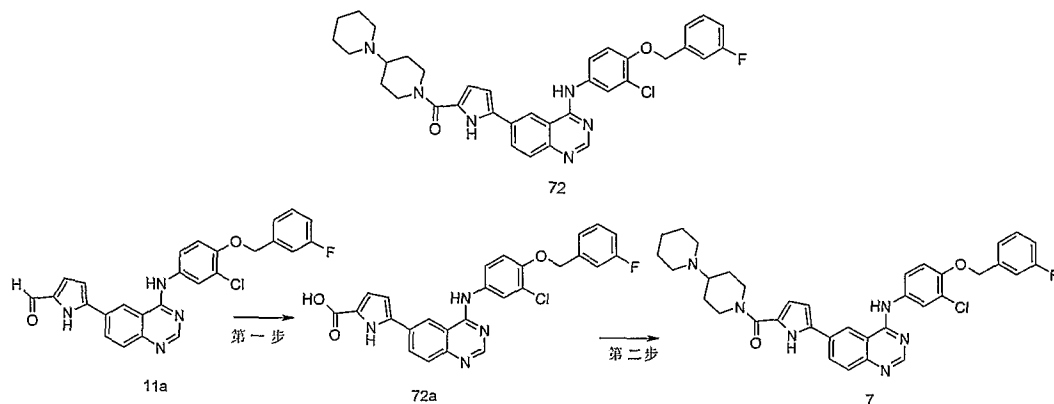
MS m/z (ESI): 553 [M+1]

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.86(s, 1H), 8.69(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.19(s, 1H), 8.08(t, 2H), 8.00(s, 1H), 7.91(d, 1H, J=8.4), 7.78(s, 1H), 7.71(d, 1H, J=8.4), 7.41(s, 1H), 7.25(m, 2H), 7.00(d, 1H, J=8.4), 4.80(t, 1H), 3.66(q, 2H), 3.44(t, 2H), 3.39(t, 2H), 3.29(s, 3H), 2.90(t, 2H), 2.45(s, 3H), 2.24(s, 3H)

5

实施例 72

[1,4]二哌啶基-1'-基-(5-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-基)-甲酮



10

第一步

5-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-羧酸

重复本发明实施 11 第一步的实验步骤，将实施例 11 第一步所得的化合物 5-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-甲酮 **11a** (283 mg, 0.6 mmol) 溶解于 5 mL 四氢呋喃中，分批加入 6 mL 1.5N 高锰酸钾溶液，搅拌 5 小时后反应完毕。在反应液中加入饱和亚硫酸钠溶液，过滤，滤液用乙酸乙酯 (100 mL \times 3) 萃取，合并的有机相依次用 50 mL 饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压下浓缩，得到本标题产物 5-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-羧酸 **72a** (265 mg, 黄色固体)，产率 90.4%。

MS m/z (ESI): 489 [M+1]

第二步

5-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-羧酸(2-吗啉-4-乙基)-酰胺

将上述实验所得的化合物 5-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-羧酸 **72a** (49 mg, 0.1mmol)，二氯亚砷 (60 mg, 0.5 mmol) 溶解于 5 mL 二氯甲烷中，加热回流 1 小时后冷却至室温，加入 [1,4]二哌啶 (33.6 mg, 0.2 mmol) 的 5 mL 二氯甲烷溶液，所得的混合液在室温下搅拌 2 小时后反应完毕。减压下浓缩溶剂，得到的残留物通过 TLC 板分离纯化，得到本标题产物 5-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-羧酸(2-吗啉-4-乙基)-酰胺 **72** (12 mg, 白色固体)，产率：18.8%。

30

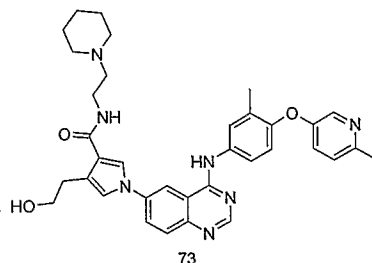
MS m/z (ESI): 639 [M+1]

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 9.20(s, 1H), 8.71(s, 1H), 7.92(d, 3H, $J=9.2$), 7.85(m, 2H), 7.53(d, 1H, $J=8.8$), 7.35(m, 1H), 7.22(m, 2H), 7.02(t, 1H), 6.96(d, 1H, $J=8.8$), 6.88(s, 1H), 6.38(s, 1H), 5.16(s, 2H), 2.53(m, 4H), 2.19(m, 4H), 2.00(m, 1H), 1.48(m, 8H), 1.34(m, 2H)

5

实施例 73

4-(2-羟乙基)-1-{4-[3-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-3-羧酸 (2-哌啶-1-乙基)-酰胺



10 重复本发明实施例 66 第一步至第三步所述的实验步骤,不同的是以实施例 66 所得的化合物 2-{4-[3-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-氧代)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-6,7-二氢-2H-吡喃并[3,4-c]吡咯-4-酮 **66b** 作原料,按照本发明实施例 66 第三步所述的相同方式使得该原料与 2-哌啶-1-基-乙胺的反应,得到标题化合物 4-(2-羟乙基)-1-{4-[3-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-3-羧酸 (2-哌啶-1-基)-酰胺 **73** (42mg, 黄色固体), 产率: 15.7%。

15

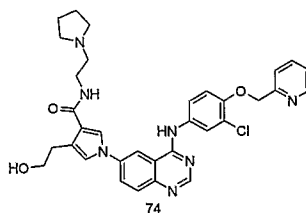
MS m/z (ESI): 604 [M-1]

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.93(s, 1H), 8.73(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.19(s, 1H), 8.11(s, 1H), 8.09(m, 1H), 7.90(m, 2H), 7.76(s, 1H), 7.75(dd, 1H, $J=8.8$), 7.44(s, 1H), 7.23(m, 2H), 7.00(d, 1H, $J=8.8$), 3.66(t, 2H), 3.58(q, 2H), 2.89(t, 2H), 2.45(m, 6H), 2.34(m, 2H), 2.27(m, 4H), 1.50(m, 6H)

20

实施例 74

1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4,4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-羧酸(2-吡咯烷-1-基-乙基)-酰胺



25

重复本发明实施例 53 第一步所述的实验步骤,不同的是以实施例 47 所得的化合物 2-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-6,7-二氢-2H-吡喃并[3,4-c]吡咯-4-酮 **47** 作原料,按照本发明实施例 53 第一步所述的相同方式使得该原料与 2-吡咯烷-1-基-乙胺的反应,得到标题化合物 1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4,4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-羧酸(2-吡咯烷-1-基-乙基)-酰胺 **74** (140

30

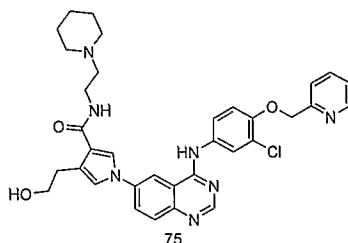
mg, 黄色固体), 产率 40.0%。

MS m/z (ESI): 611 [M-1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.99(d, 1H, J=12.8), 8.85(d, 1H, J=12.8), 8.61(d, 2H, J=6.0), 8.44(m, 1H), 8.31(s, 1H), 8.13(t, 2H), 7.88(t, 3H), 7.60(d, 1H, J=8.0), 7.50(d, 1H, J=5.2), 7.38(t, 1H), 7.30(d, 1H, J=9.2), 5.31(s, 2H), 4.73(s, 1H), 3.58(m, 6H), 3.09(m, 4H), 2.91(t, 2H), 1.96(m, 4H)

实施例 75

10 1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-羧酸 (2-哌啶-1-乙基)-酰胺



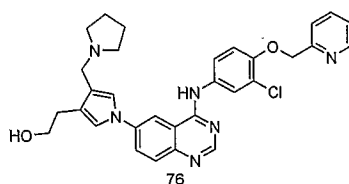
重复本发明实施例 53 第一步所述的实验步骤, 不同的是以实施例 47 所得的化合物 2-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-*c*]吡咯-4-酮 47 作原料, 按照本发明实施例 53 第一步所述的相同方式使得该原料与 2-哌啶-1-基-乙胺的反应, 得到标题化合物 1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-羧酸 (2-哌啶-1-乙基)-酰胺 75 (70 mg, 棕色固体), 产率 56.0%。

MS m/z (ESI): 625 [M-1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.07(s, 1H), 8.89(s, 1H), 8.60(d, 1H, J=7.6), 8.29-8.45(m, 2H), 8.14(m, 2H), 7.89(t, 3H), 7.60(d, 1H, J=8.0), 7.52(d, 1H), 7.37(t, 1H), 7.30(d, 1H, J=9.2), 5.31(s, 2H), 4.74(s, 1H), 3.65(m, 4H), 2.98-3.16(m, 4H), 2.91(t, 4H), 2.78(m, 6H)

实施例 76

25 2-(1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-吡咯烷-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-乙醇



重复本发明实施例 61 第一步所述的实验步骤, 不同的是以实施例 60 所得的化合物-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟基)-1H-吡咯-3-基]-吡咯烷-1-甲酮 60 作原料, 按照本发明实施例 61 第一步所述的相同方式使得该原料与氢化铝锂反应, 得到标题化合物 2-(1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-

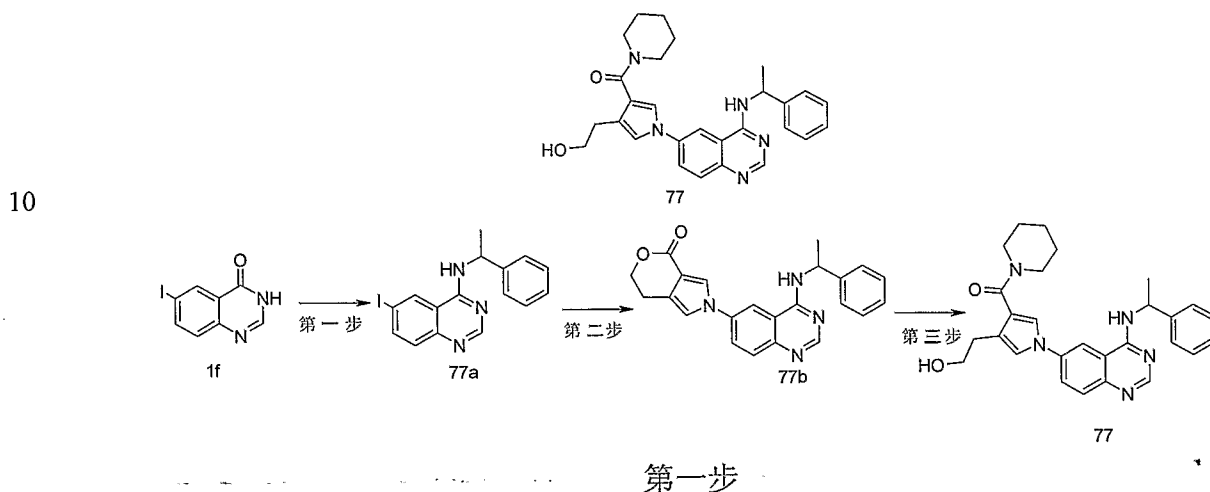
喹唑啉-6-基}-4-吡咯烷-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-乙醇 **76** (30 mg, 棕色固体), 产率: 44%。

MS m/z (ESI): 556 [M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.88(s, 1H), 8.58(d, 3H), 8.11(d, 1H, J=7.6), 8.04(s, 1H), 7.88(m, 2H), 7.76(d, 1H, J=6.8), 7.60(d, 2H), 7.44(s, 1H), 7.37(t, 1H), 7.31(d, 1H, J=9.2), 5.31(s, 2H), 3.85(s, 2H), 3.65(t, 2H), 2.90(m, 4H), 2.71(t, 2H), 1.83(m, 4H)

实施例 77

{4-(2-羟乙基)-1-[4-(1-苯乙氨基)-喹唑啉-6-基]-1H-吡咯-3-基}-哌啶-1-甲酮



第一步

(6-碘-喹唑啉-4-基)-(1-苯乙基)-胺

15 重复本发明实施例 1 第五所述的实验步骤, 不同的是以实施例 1 第四步所得的化合物 6-碘-3H-喹唑啉-4-酮 **1f** 为原料, 按照本发明实施例 1 第五步所述的相同方式使得该原料与 1-苯基乙胺的反应, 得到标题化合物(6-碘-喹唑啉-4-基)-(1-苯乙基)-胺 **77a** (9 g, 黄色固体), 产率 66%。

MS m/z (ESI): 376[M+1]

第二步

20 2-[4-(1-苯乙氨基)-喹唑啉-6-基]-6,7-二氢-2H-吡喃并[3,4-c]吡咯-4-酮

在 100 mL 茄形瓶中, 将上述步骤所得的化合物(6-碘-喹唑啉-4-基)-(1-苯乙基)-胺 **77a** (2.3 g, 6.13 mmol), 6,7-二氢-2H-吡喃并[3,4-c]吡咯-4-酮 **10b** (1.093g, 7.97 mmol), 磷酸钾 (3.9 g, 18.4mmol), 碘化亚铜 (2.33 g, 10.26 mmol) 溶解于 25 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 搅拌下滴加 N,N'-二甲基-1,2-乙二胺 (0.897 g, 10.26 mmol), 加热反应液到 70°C, 搅拌过夜。将反应液倒入 100 mL 冰水中, 有白色固体析出, 抽滤, 得到的固体用 300 mL 甲醇洗涤, 固体在真空下干燥, 得到本标题产物 2-[4-(1-苯乙氨基)-喹唑啉-6-基]-6,7-二氢-2H-吡喃并[3,4-c]吡咯-4-酮 **77b** (2.2 g, 黄色固体), 产率 95.7%。

MS m/z (ESI): 385 [M+1]

30

第三步

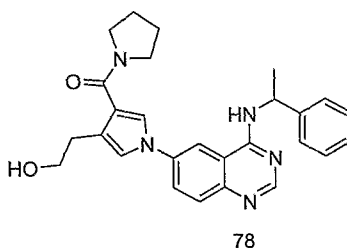
{4-(2-羟乙基)-1-[4-(1-苯乙氨基)-喹唑啉-6-基]-1H-吡咯-3-基}-哌啶-1-甲酮
 将 2-[4-(1-苯乙氨基)-喹唑啉-6-基]-6,7-二氢-2H-吡喃并[3,4-c]吡咯-4-酮 **77b**
 (300 mg, 0.78 mmol) 和 3 mL 哌啶加入至 10 mL 茄形瓶中, 混合物加热至 65°C,
 5 搅拌过夜, 反应完毕。反应液在减压下浓缩, 得到的残留物用乙酸乙酯溶解后,
 再加入环己烷, 有大量白色固体析出, 过滤, 得到的固体用少量甲醇溶解, 用 TLC
 板分离提纯, 得到黄色固体, 真空干燥得到标题产物{4-(2-羟乙基)-1-[4-(1-苯乙氨基)-
 喹唑啉-6-基]-1H-吡咯-3-基}-哌啶-1-甲酮 **77** (360 mg, 浅黄色固体), 产率:
 98.6%。

MS m/z (ESI): 470 [M+1]

10 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 8.56(s, 1H), 8.48(d, 2H, J=6.8), 8.07(s, 1H), 7.83(s,
 1H), 7.78(s, 1H), 7.44(m, 3H), 7.33(t, 2H), 7.23(t, 1H), 5.64(m, 1H), 4.71(s, 1H),
 3.68(m, 6H), 2.67(t, 2H), 1.63(d, 3H, J=6.4), 1.24(t, 6H)

实施例 78

15 {4-(2-羟乙基)-1-[4-(1-苯乙氨基)-喹唑啉-6-基]-1H-吡咯-3-基}-吡咯烷-1-甲酮



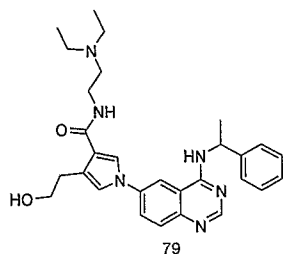
重复本发明实施例 77 第一步至第三步所述的实验步骤, 不同的是以实施例 77
 所得的化合物 2-[4-(1-苯乙氨基)-喹唑啉-6-基]-6,7-二氢-2H-吡喃并[3,4-c]吡咯-4-酮
77b 作原料, 按照本发明实施例 77 第三步所述的相同方式使得该原料与吡咯烷的
 20 反应, 得到标题化合物{4-(2-羟乙基)-1-[4-(1-苯乙氨基)-喹唑啉-6-基]-1H-吡咯-3-
 基}-吡咯烷-1-甲酮 **78** (42mg, 黄色固体), 产率: 95%。

MS m/z (ESI): 456 [M+1]

25 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 8.65(s, 2H), 8.40(s, 1H), 8.10(d, 1H, J=8.4), 7.83(s,
 1H), 7.76(d, 1H, J=8.4), 7.46(m, 3H), 7.32(t, 2H), 7.21(t, 1H), 5.64(m, 1H), 4.81(s, 1H),
 3.61(m, 4H), 3.46(m, 2H), 2.78(t, 2H), 1.86(m, 4H), 1.64(d, 3H, J=6.8)

实施例 79

4-(2-羟乙基)-1-[4-(1-苯基-乙氨基)-喹唑啉-6-基]-1H-吡咯-3-羧酸(2-二乙氨基
 乙基)-酰胺

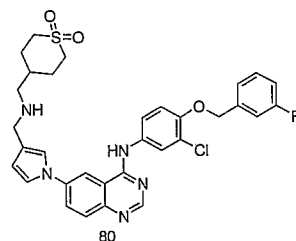


重复本发明实施例 77 第一步至第三步所述的实验步骤, 不同的是以实施例 77 所得的化合物 2-[4-(1-苯乙氨基)-喹唑啉-6-基]-6,7-二氢-2H-吡喃并[3,4-c]吡咯-4-酮 **77b** 作原料, 按照本发明实施例 77 第三步所述的相同方式使得该原料 N,N-二乙基-1,2-乙二胺的反应, 得到标题化合物{4-(2-羟乙基)-1-[4-(1-苯基-乙氨基)-喹唑啉-6-基]-1H-吡咯-3-羧酸(2-二乙氨基乙基)-酰胺 **79** (50 mg, 黄色固体), 产率: 26%。
MS m/z (ESI): 501[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.82(s, 1H), 8.75(d, 1H, J=7.2), 8.41(m, 3H), 8.03(d, 1H, J=8.8), 7.78(d, 1H, J=8.8), 7.50(m, 3H), 7.32(t, 2H), 7.21(t, 1H), 5.64(m, 1H), 4.76(s, 1H), 3.64(t, 2H), 3.58(m, 2H), 3.13(m, 6H), 2.91(t, 2H), 1.66(d, 3H, J=7.2), 1.24(t, 6H)

实施例 80

[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-[6-(3-[[[(1,1-二氧-六氢-1λ*6*-噻喃-4-甲基)-氨基]-甲基]-吡咯-1-基]-喹唑啉-4-基]-胺



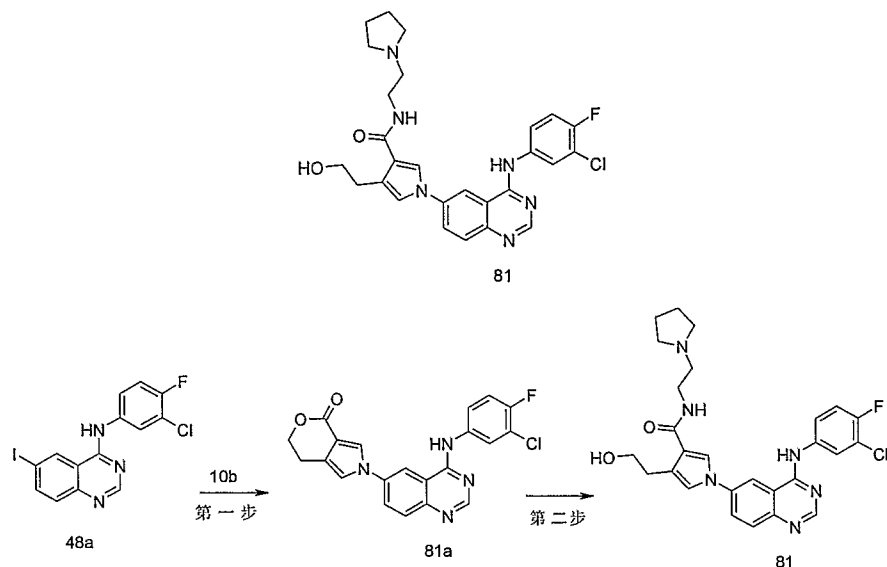
重复本发明实施例 5 第一步至第三步所述的实验步骤, 不同的是以实施例 5 第二步所得的化合物 1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-3-甲醛 **5c** 作原料, 按照本发明实施例 5 第三步所述的相同方式使得该原料与 C-(1,1-二氧代-六氢-1λ*6*-噻喃-4-基)-甲胺的反应, 得到标题化合物[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-[6-(3-[[[(1,1-二氧-六氢-1λ*6*-噻喃-4-甲基)-氨基]-甲基]-吡咯-1-基]-喹唑啉-4-基]-胺 **80** (53 mg, 黄色固体), 产率 40.7%。

MS m/z (ESI): 621 [M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.85(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.12(dd, 1H, J=8.8), 8.04(d, 1H, J=2.4), 7.86(d, 1H, J=8.8), 7.77(dd, 1H, J=8.8), 7.54(s, 2H), 7.47(q, 1H), 7.32(m, 3H), 7.19(t, 1H), 6.39(s, 1H), 5.27(s, 2H), 3.71(s, 2H), 3.08(m, 4H), 2.58(m, 2H), 2.11(m, 2H), 1.80(m, 1H), 1.62(m, 2H)

实施例 81

1-[4-(3-氯-4-氟苯氨基)-喹唑啉-6-基]-4-(2-羟基-乙基)-1H-吡咯-3-羧酸 (2-吡咯烷-1-乙基)-酰胺



第一步

2-[4-(3-氯-4-氟-苯氨基)-喹唑啉-6-基]-6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]吡咯-4-酮

在 100 mL 茄形瓶中,依次加入(3-氯-4-氟苯基)-(6-碘-喹唑啉-4-基)-胺 **1g** (100 mg, 0.25mmol), 6,7-二氢-2H-吡喃并[3,4-c]吡咯-4-酮 **10b** (44.6 mg, 0.33 mmol), 磷酸钾 (159.2 mg, 0.75 mmol), 碘化亚铜 (57.1mg, 0.3 mmol) 溶解于 2 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 搅拌下滴加 N,N'-二甲基-1,2-乙二胺 (26.3 mg, 0.3 mmol), 加热反应液到 70℃, 搅拌过夜。将反应液倒入 40 mL 冰水中, 有白色固体析出, 抽滤, 得到的固体用 300 mL 甲醇洗涤, 固体在真空下干燥, 得到本标题产物 2-[4-(3-氯-4-氟-苯氨基)-喹唑啉-6-基]-6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]吡咯-4-酮 **81a** (102.2 g, 黄色固体), 产率 100%。

15 MS m/z (ESI): 409 [M+1]

第二步

1-[4-(3-氯-4-氟苯氨基)-喹唑啉-6-基]-4-(2-羟基-乙基)-1H-吡咯-3-羧酸 (2-吡咯烷-1-乙基)-酰胺

将 2-[4-(3-氯-4-氟-苯氨基)-喹唑啉-6-基]-6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]吡咯-4-酮 **81a** (110 mg, 0.25 mmol) 和 2-吡咯烷-1-基-乙胺 (0.6 mL, 0.25 mmol) 加入至 10 mL 茄形瓶中, 混合物加热至 90℃, 搅拌过夜, 反应完毕。反应液在减压下浓缩, 得到的残留物用乙酸乙酯溶解后, 再加入环己烷, 有大量白色固体析出, 过滤, 得到的固体用少量甲醇溶解, 用 TLC 板分离提纯, 得到黄色固体, 真空干燥得到标题产物 1-[4-(3-氯-4-氟苯氨基)-喹唑啉-6-基]-4-(2-羟基-乙基)-1H-吡咯-3-羧酸-(2-吡咯烷-1-乙基)-酰胺 **81** (25 mg, 黄色固体), 产率: 31.87%。

25 MS m/z (ESI): 524 [M+1]

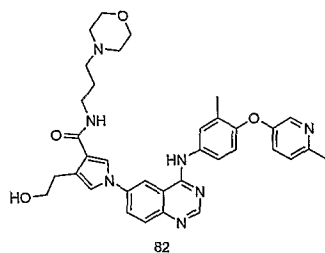
¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.24(s, 1H), 8.97(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.56(s, 1H),

8.35(m, 2H), 8.15(d, 1H, J=8.8), 8.06(m, 1H), 7.92(d, 1H, J=9.2), 7.56(s, 1H), 7.47(t, 1H), 4.73(s, 1H), 3.71(t, 2H), 3.63(q, 2H), 3.43(m, 2H), 2.91(t, 2H), 2.50(m, 4H), 1.85(m, 4H)

5

实施例 82

4-(2-羟乙基)-1-{4-[3-甲基-4-(6-甲基-吡啶-3-氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-3-羧酸-(3-吗啉-4-丙基)-酰胺



重复本发明实施例 66 第一步至第三步的实验步骤，不同的是以第二步所得的
10 化合物将 2-{4-[3-甲基-4-(6-甲基-吡啶-3-氧代)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-6,7-二氢-2H-吡喃并[3,4-c]吡咯-4-酮 **66b** 作原料，按照本发明实施例 66 第三步所述的相同方式使得该原料与 3-吗啉-4-丙胺的反应，得到标题化合物 4-(2-羟乙基)-1-{4-[3-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-3-羧酸-(3-吗啉-4-丙基)-酰胺 **82** (20 mg, 黄色固体)，产率：8.6%。

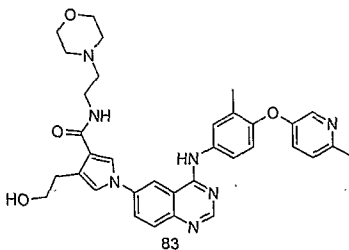
15 MS m/z (ESI): 621 [M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.87(s, 1H), 8.69(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.19(s, 1H), 8.10(d, 1H, J=8.8), 8.00(m, 2H), 7.91(d, 1H, J=8.8), 7.78(s, 1H), 7.72(d, 1H, J=8.8), 7.42(s, 1H), 7.25(m, 2H), 7.00(d, 1H, J=8.8), 4.84(t, 1H), 3.58-3.66(m, 8H), 2.89(t, 2H), 2.45(s, 3H), 2.36(s, 6H), 2.24(s, 3H), 2.14(t, 2H)

20

实施例 83

4-(2-羟乙基)-1-{4-[3-甲基-4-(6-甲基-吡啶-3-氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-3-羧酸-(2-吗啉-4-乙基)-酰胺



25 重复本发明实施例 66 第一步至第三步的实验步骤，不同的是以第二步所得的化合物将 2-{4-[3-甲基-4-(6-甲基-吡啶-3-氧代)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-6,7-二氢-2H-吡喃并[3,4-c]吡咯-4-酮 **66b** 作原料，按照本发明实施例 66 第三步所述的相同方式使得该原料与 2-吗啉-4-基-乙胺的反应，得到标题化合物 4-(2-羟乙基)-1-{4-[3-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-3-羧酸-(2-吗啉-4-乙基)-酰胺

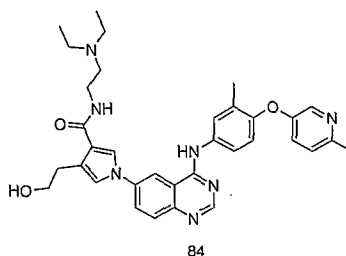
胺 **83** (10 mg, 黄色固体), 产率: 5.4%。

MS m/z (ESI): 608 [M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.85(s, 1H), 8.66(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.19(s, 1H), 8.09(d, 1H, J=9.2), 8.00(s, 1H), 7.91(m, 2H), 7.77(s, 1H), 7.72(d, 1H, J=9.2), 7.41(s, 1H), 7.25(m, 2H), 7.00(d, 1H, J=8.8), 4.82(t, 1H), 3.58-3.66(m, 8H), 2.90(t, 2H), 2.45(m, 9H), 2.24(s, 3H)

实施例 84

4-(2-羟乙基)-1-{4-[3-甲基-4-(6-甲基-吡啶-3-氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-3-羧酸-(2-二乙氨基乙基)-酰胺



84

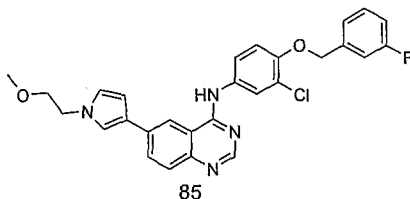
重复本发明实施例 66 第一步至第三步的实验步骤, 不同的是以第二步所得的化合物将 2-{4-[3-甲基-4-(6-甲基-吡啶-3-氧)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-6,7-二氢-2H-吡喃并[3,4-c]吡咯-4-酮 **66b** 作原料, 按照本发明实施例 66 第三步所述的相同方式使得该原料与 N,N-二乙基-1,2-乙二胺的反应, 得到标题化合物 4-(2-羟乙基)-1-{4-[3-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-3-羧酸-(2-乙氨基乙基)-酰胺 **84** (36 mg, 黄色固体), 产率: 15%。

MS m/z (ESI): 592 [M-1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.98(s, 1H), 8.81(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.09-8.19(m, 4H), 7.78-7.91(m, 3H), 7.48(s, 1H), 7.24(s, 2H), 6.99(d, 1H, J=8.0), 4.79(s, 1H), 3.65(t, 2H), 3.40(t, 2H), 2.74-2.90(m, 8H), 2.45(s, 3H), 2.23(s, 3H), 1.08(t, 6H)

实施例 85

3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-{6-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-胺



85

重复本发明实施 51 所述的实验步骤, 不同的是以实施例 42 所得的化合物[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯基]-{6-吡咯-1-基-喹唑啉-4-基}-胺 **42** 作为原料, 按照实施例 51 所述的方式, 进行该原料与 1-氯-2-甲氧基乙烷的反应, 得到本标题产物[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-{6-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-胺 **85**

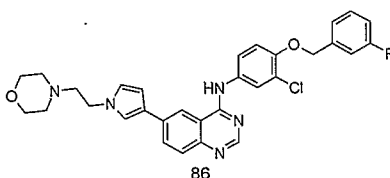
(100 mg, 黄色固体), 产率: 20%。

MS m/z (ESI): 503[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): δ9.87(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.49(s, 1H), 8.07(s, 1H), 8.04(d, 1H, J=8.8), 7.80(d, 1H), 7.69(d, 1H, J=8.8), 7.48(m, 2H), 7.31(m, 3H), 7.18(t, 1H), 6.89(t, 1H), 6.70(s, 1H), 5.27(s, 2H), 4.10(t, 2H), 3.66(t, 2H), 3.28(s, 3H)

实施例 86

3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-{6-[1-(2-吗啉-4-乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-胺



10

重复本发明实施 51 所述的实验步骤, 不同的是以实施例 42 所得的化合物[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯基]-(6-吡咯-1-基-喹唑啉-4-基)-胺 **42** 作为原料, 按照实施例 51 所述的方式, 进行该原料与 1-(2-氯乙基)-吗啉盐酸盐的反应, 得到本标题产物[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-{6-[1-(2-吗啉-4-乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-胺 (6 mg, 黄色固体) **86**, 产率: 7.2%。

15

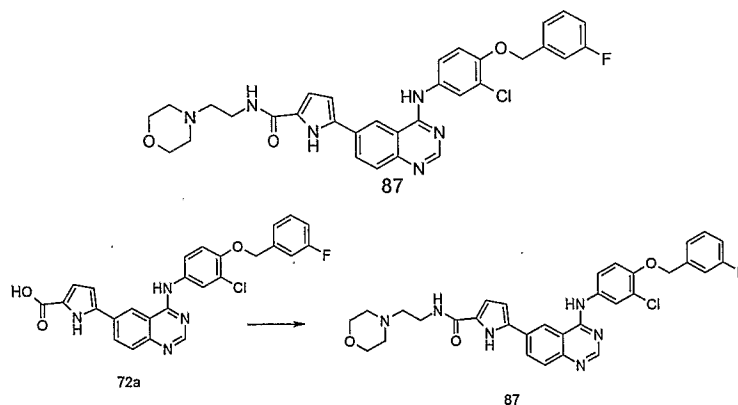
MS m/z (ESI): 559 [M+1]

¹HNMR (400MHz, CDCl₃): δ8.70(s, 1H), 7.92(d, 1H), 7.83(m, 3H), 7.54(m, 2H), 7.34(m, 1H), 7.23(m, 2H), 7.09(s, 1H), 6.99(m, 2H), 6.77(m, 1H), 6.52(m, 1H), 5.14(s, 2H), 4.03(t, 2H), 3.71(t, 4H), 2.75(t, 2H), 2.49(t, 4H)

20

实施例 87

5-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6基}-1H-吡咯-2-羧酸-(2-吗啉-4-乙基)-酰胺



25

重复本发明实施例 72 第一步至第二步的实验步骤, 不同的是以实施例 72 第一步所得的化合物 5-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-羧酸 **72a** 作为原料, 按照实施例 72 第二步所述的方式, 进行该原料与 2-吗啉-4-基-

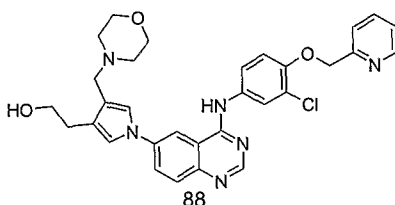
乙胺的反应,得到本标题产物 5-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-羧酸-(2-吗啉-4-乙基)-酰胺 **87** (20 mg, 白色固体), 产率: 33%。

MS m/z (ESI): 601 [M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO- *d*₆): δ 11.85(s, 1H), 9.91(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.93(d, 1H, J=8.4), 7.78(m, 2H), 7.47(q, 1H), 7.30(m, 3H), 7.18(t, 1H), 7.06(s, 1H), 6.98(s, 1H), 6.36(s, 1H), 5.26(s, 2H), 3.26(t, 2H), 3.20(s, 4H), 2.29(t, 2H), 2.21(s, 4H)

实施例 88

2-(1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-吗啉-4-甲基-1H-吡咯-3-基)-乙醇



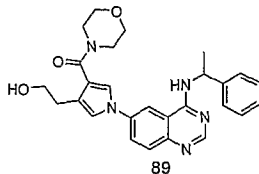
重复本发明实施例 61 第一步所述的实验步骤,不同的是以实施例 58 所得的化合物 1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-吗啉-4-甲基-1H-吡咯-3-基)-乙醇 **58** 作原料,按照本发明实施例 61 第一步所述的相同方式使得该原料与氯化铝锂反应,得到标题化合物 2-(1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-吗啉-4-甲基-1H-吡咯-3-基)-乙醇 **88** (30 mg, 棕色固体), 产率: 44%。

MS m/z (ESI): 556 [M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO- *d*₆): δ 9.82(s, 1H), 8.61(d, 1H, J=4.4), 8.54(s, 2H), 8.11(d, 1H, J=8.8), 8.02(s, 1H), 7.89(t, 1H), 7.83(d, 1H, J=8.8), 7.74(d, 1H, J=8.8), 7.60(d, 1H, J=7.6), 7.44(s, 1H), 7.38(m, 2H), 7.31(d, 1H, J=8.8), 5.31(s, 2H), 3.63(t, 2H), 3.58(s, 4H), 3.36(s, 2H), 2.68(t, 3H), 2.42 (s, 4H)

实施例 89

{4-(2-羟乙基)-1-[4-(1-苯乙氨基)-喹唑啉-6-基]-1H-吡咯-3-基}-吗啉-4-甲酮



重复本发明实施例 77 第一步至第三步所述的实验步骤,不同的是以实施例 77 所得的化合物 2-[4-(1-苯乙氨基)-喹唑啉-6-基]-6,7-二氢-2H-吡喃并[3,4-c]吡咯-4-酮 **77b** 作原料,按照本发明实施例 77 第三步所述的相同方式使得该原料与吗啉的反应,得到标题化合物{4-(2-羟乙基)-1-[4-(1-苯乙氨基)-喹唑啉-6-基]-1H-吡咯-3-基}-

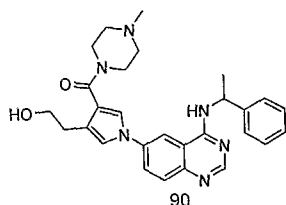
吗啉-4-甲酮 **89** (110 mg, 黄色固体), 产率: 30%。

MS m/z (ESI): 472[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO- *d*₆): δ 8.57(s, 1H), 8.51(d, 1H, J=7.6), 8.40(s, 1H), 8.08(d, 1H, J=8.4), 7.77(d, 1H, J=8.8), 7.67(s, 1H), 7.45(m, 3H), 7.33(t, 2H), 7.23(t, 1H),
5 5.64(m, 1H), 4.70(t, 1H), 3.60(s, 10H), 2.69(t, 2H), 1.63(d, 3H, J=6.8)

实施例 90

{4-(2-羟乙基)-1-[4-(1-苯乙氨基)-喹啉-6-基]-1H-吡咯-3-基}-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮



10

重复本发明实施例 77 第一步至第三步所述的实验步骤, 不同的是以实施例 77 所得的化合物 2-[4-(1-苯乙氨基)-喹啉-6-基]-6,7-二氢-2H-吡喃并[3,4-c]吡咯-4-酮 **77b** 作原料, 按照本发明实施例 77 第三步所述的相同方式使得该原料与 1-甲基哌嗪的反应, 得到标题化合物{4-(2-羟乙基)-1-[4-(1-苯乙氨基)-喹啉-6-基]-1H-吡咯-3-基}-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮 **90** (130 mg, 黄色固体), 产率: 34%。

15

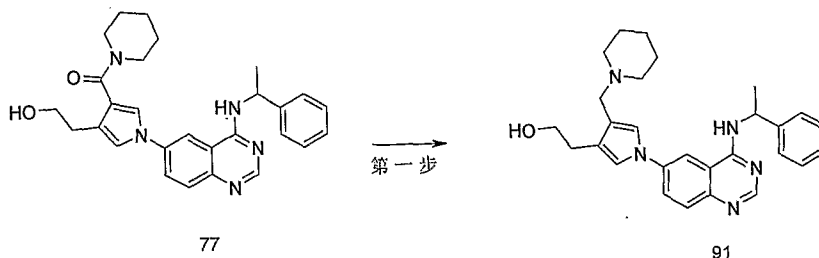
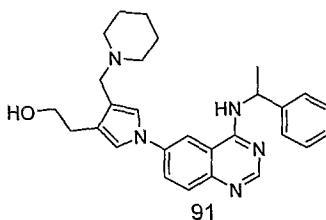
MS m/z (ESI): 485[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO- *d*₆): δ 8.62(s, 1H), 7.89(s, 1H), 7.87(d, 1H), 7.69(dd, 1H, J=8.8), 7.48(d, 2H), 7.35(t, 2H), 7.28(d, 1H), 7.15(s, 1H), 7.03(s, 1H), 6.61(s, 1H), 5.70(m, 1H), 3.78(m, 6H), 3.48(s, 1H), 2.80(t, 2H), 2.48(t, 4H), 2.33(s, 3H), 1.73(d, 3H, J=6.8)

20

实施例 91

2-{1-[4-(1-苯乙氨基)-喹啉-6-基]-4-哌啶-1-甲基-1H-吡咯-3-基}-乙醇



25

在 25 mL 茄形瓶中加入氢化铝锂 (36 mg, 0.957 mmol) 和 3 mL 四氢呋喃,

室温下搅拌，逐渐滴加化合物{4-(2-羟乙基)-1-[4-(1-苯乙氨基)-喹唑啉-6-基]-1H-吡咯-3-基}-哌啶-1-甲酮 **77** (150 mg, 0.319 mmol) 的 3 mL 四氢呋喃溶液，溶液中有大量气泡产生，并有粘稠状固体产生，反应液呈黄色。将反应液加热至 50℃，搅拌 4 小时后反应完毕，用冰浴冷却反应液，慢慢滴加甲醇，反应液呈澄清透明。

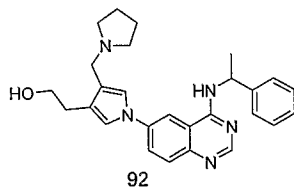
- 5 用减压柱冲洗，浓缩反应液，得到的固体进一步通过 TLC 板分离纯化，得到标题产物 2-{1-[4-(1-苯乙氨基)-喹唑啉-6-基]-4-哌啶-1-甲基-1H-吡咯-3-基}-乙醇 **91** (40 mg, 黄色固体)，产率：27.5%。

MS m/z (ESI): 456[M+1]

- 10 ¹HNMR (400MHz, DMSO- *d*₆): δ 8.79(s, 1H), 8.75(s, 1H), 8.39(s, 1H), 8.01(d, 1H, J=8.4), 7.78(d, 2H, J=6.8), 7.50(m, 3H), 7.31(t, 2H), 7.22(t, 1H), 5.64(m, 1H), 4.07(s, 2H), 3.67(q, 2H), 3.17(m, 4H), 3.11(t, 2H), 1.74(s, 4H), 1.65(d, 3H, J=6.8), 1.43(m, 2H)

实施例 92

2-{1-[4-(1-苯乙氨基)-喹唑啉-6-基]-4-吡咯烷-1-甲基-1H-吡咯-3-基}-乙醇



15

重复本发明实施例 91 第一步所述的实验步骤，不同的是以实施例 78 所得的化合物{4-(2-羟乙基)-1-[4-(1-苯乙氨基)-喹唑啉-6-基]-1H-吡咯-3-基}-吡咯烷-1-甲酮 **78** 作原料，按照本发明实施例 90 第一步所述的相同方式使得该原料与氢化铝锂反应，得到标题化合物 2-{1-[4-(1-苯乙氨基)-喹唑啉-6-基]-4-吡咯烷-1-甲基-1H-吡咯-3-基}-乙醇 **92** (60 mg, 黄色固体)，产率：31%。

20

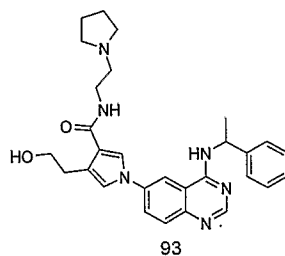
MS m/z (ESI): 442 [M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO- *d*₆): δ 8.91(s, 1H), 8.82(s, 1H), 8.34(s, 1H), 8.00(dd, 1H, J=8.8), 7.88(s, 1H), 7.77(d, 1H, J=8.8), 7.51(m, 3H), 7.31(t, 2H), 7.21(t, 1H), 5.64(m, 1H), 4.20(s, 2H), 3.66(t, 2H), 3.29(m, 4H), 2.74(t, 2H), 1.94(s, 4H), 1.66(d, 3H, J=6.8)

25

实施例 93

4-(2-羟乙基)-1-[4-(1-苯乙氨基)-喹唑啉-6-基]-1H-吡咯-3-羧酸-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-酰胺



30

重复本发明实施例 77 第一步至第三步所述的实验步骤，不同的是以实施例 77

所得的化合物 2-[4-(1-苯乙氨基)-喹唑啉-6-基]-6,7-二氢-2H-吡喃并[3,4-c]吡咯-4-酮
77b 作原料, 按照本发明实施例 77 第三步所述的相同方式使得该原料与 2-吡咯烷
 基-1-基-乙胺的反应, 得到标题化合物 4-(2-羟乙基)-1-[4-(1-苯乙氨基)-喹唑啉-6-
 基]-1H-吡咯-3-羧酸-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-酰胺 **93** (50 mg, 黄色固体), 产率: 32
 5 %。

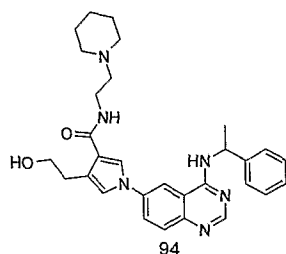
MS m/z (ESI): 490[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO- *d*₆): δ 8.81(m, 2H), 8.40(m, 3H), 8.04(d, 1H, J=8.8), 7.78(d,
 1H, J=8.8), 7.48(m, 3H), 7.32(t, 2H), 7.22(t, 1H), 5.64(m, 1H), 4.75(s, 1H), 3.64(t, 2H),
 3.57(q, 2H), 3.22(m, 6H), 2.90(t, 2H), 1.93(s, 4H), 1.65(d, 3H, J=7.2)

10

实施例 94

4-(2-羟乙基)-1-[4-(1-苯乙氨基)-喹唑啉-6-基]-1H-吡咯-3-羧酸-(2-哌啶-1-乙基)-
 酰胺



15 重复本发明实施例 77 第一步至第三步所述的实验步骤, 不同的是以实施例 77
 所得的化合物 2-[4-(1-苯乙氨基)-喹唑啉-6-基]-6,7-二氢-2H-吡喃并[3,4-c]吡咯-4-酮
77b 作原料, 按照本发明实施例 77 第三步所述的相同方式使得该原料与 2-哌啶基
 -1-基-乙胺的反应, 得到标题化合物 4-(2-羟乙基)-1-[4-(1-苯乙氨基)-喹唑啉-6-
 基]-1H-吡咯-3-羧酸-(2-哌啶-1-乙基)-酰胺 **94** (50 mg, 黄色固体), 产率: 25%。

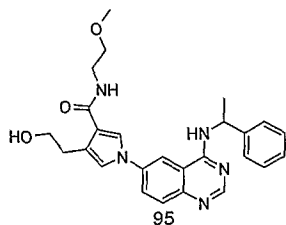
20 MS m/z (ESI): 513[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO- *d*₆): δ 8.82(s, 1H), 8.76(d, 1H, J=6.0), 8.45(m, 3H),
 8.04(d, 1H, J=7.6), 7.79(d, 1H, J=8.0), 7.51(m, 3H), 7.31(t, 2H), 7.22(t, 1H), 5.64(m,
 1H), 4.75(s, 1H), 3.64(t, 4H), 3.49(m, 2H), 3.20(t, 2H), 2.90(t, 4H), 1.82(m, 4H), 1.66(d,
 3H, J=6.0), 1.23(m, 2H)

25

实施例 95

4-(2-羟乙基)-1-[4-(1-苯乙氨基)-喹唑啉-6-基]-1H-吡咯-3-羧酸-(2-甲氧基乙基)-
 酰胺



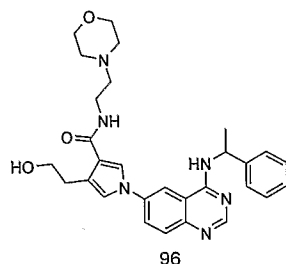
重复本发明实施例 77 第一步至第三步所述的实验步骤,不同的是以实施例 77 所得的化合物 2-[4-(1-苯乙氨基)-喹唑啉-6-基]-6,7-二氢-2H-吡喃并[3,4-c]吡咯-4-酮 **77b** 作原料,按照本发明实施例 77 第三步所述的相同方式使得该原料与 2-甲氧基乙胺的反应,得到标题化合物 4-(2-羟乙基)-1-[4-(1-苯乙氨基)-喹唑啉-6-基]-1H-吡咯-3-羧酸-(2-甲氧基乙基)-酰胺 **95** (50 mg, 黄色固体), 产率: 28%。

MS m/z (ESI): 460[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO- *d*₆): δ 8.76(d, 1H, J=7.2), 8.68(s, 1H), 8.44(s, 1H), 8.09(s, 1H), 8.02(t, 2H), 7.81(d, 1H, J=8.8), 7.47(d, 2H, J=7.6), 7.40(s, 1H), 7.33(t, 2H), 7.23(t, 1H), 5.66(m, 1H), 4.80(s, 1H), 3.64(t, 2H), 3.45(t, 2H), 3.39(t, 2H), 3.27(s, 3H), 2.89(t, 2H), 1.64(d, 3H, J=6.8)

实施例 96

4-(2-羟乙基)-1-[4-(1-苯乙氨基)-喹唑啉-6-基]-1H-吡咯-3-羧酸-(2-吗啉-4-乙基)-酰胺



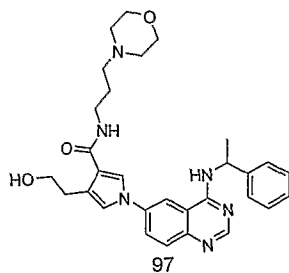
重复本发明实施例 77 第一步至第三步所述的实验步骤,不同的是以实施例 77 所得的化合物 2-[4-(1-苯乙氨基)-喹唑啉-6-基]-6,7-二氢-2H-吡喃并[3,4-c]吡咯-4-酮 **77b** 作原料,按照本发明实施例 77 第三步所述的相同方式使得该原料与的 2-吗啉-4-基-乙胺反应,得到标题化合物 4-(2-羟乙基)-1-[4-(1-苯乙氨基)-喹唑啉-6-基]-1H-吡咯-3-羧酸-(2-吗啉-4-乙基)-酰胺 **96** (85 mg, 黄色固体), 产率: 42.5%。

MS m/z (ESI): 515[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO- *d*₆): δ 8.66(m, 2H), 8.41(s, 1H), 8.00(m, 3H), 7.76(d, 1H), 7.47(d, 2H, J=7.6), 7.39(s, 1H), 7.33(t, 2H), 7.19(t, 1H), 5.62(m, 1H), 4.70(s, 1H), 3.64(m, 8H), 2.89(t, 2H), 2.54(m, 6H), 1.64(d, 3H, J=6.8)

实施例 97

4-(2-羟乙基)-1-[4-(1-苯乙氨基)-喹唑啉-6-基]-1H-吡咯-3-羧酸-(3-吗啉-4-丙基)-酰胺



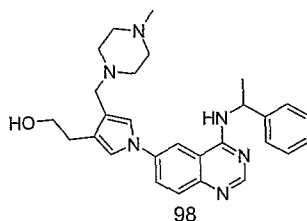
重复本发明实施例 77 第一步至第三步所述的实验步骤, 不同的是以实施例 77 所得的化合物 2-[4-(1-苯乙氨基)-喹唑啉-6-基]-6,7-二氢-2H-吡喃并[3,4-c]吡咯-4-酮 77b 作原料, 按照本发明实施例 77 第三步所述的相同方式使得该原料与的 2-吗啉-4-基-丙胺反应, 得到标题化合物 4-(2-羟乙基)-1-[4-(1-苯乙氨基)-喹唑啉-6-基]-1H-吡咯-3-羧酸-(2-吗啉-4-丙基)-酰胺 97 (86 mg, 黄色固体), 产率: 42%。

MS m/z (ESI): 529[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO- *d*₆): δ 8.88(s, 2H), 8.39(s, 2H), 8.12(s, 1H), 8.04(d, 1H, J=8.4), 7.77(d, 1H, J=8.8), 7.51(m, 3H), 7.31(t, 2H), 7.21(t, 1H), 5.64(m, 1H), 4.83(s, 1H), 3.70(m, 6H), 3.33(m, 2H), 2.89(m, 6H), 2.54(m, 2H), 1.84(m, 2H), 1.67(d, 3H, J=6.8)

实施例 98

2-{4-(4 甲基哌嗪-1-甲基)-1-[4-(1-苯乙氨基)-喹唑啉-6-基]-1H-吡咯-3-基}-乙醇



15

重复本发明实施例 91 第一步所述的实验步骤, 不同的是以实施例 90 所得的化合物 {4-(2-羟乙基)-1-[4-(1-苯乙氨基)-喹唑啉-6-基]-1H-吡咯-3-基}-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮 90 作原料, 按照本发明实施例 91 第一步所述的相同方式使得该原料与氢化铝锂反应, 得到标题化合物 2-{4-(4 甲基哌嗪-1-甲基)-1-[4-(1-苯乙氨基)-喹唑啉-6-基]-1H-吡咯-3-基}-乙醇 98 (90 mg, 黄色固体), 产率: 91%。

20

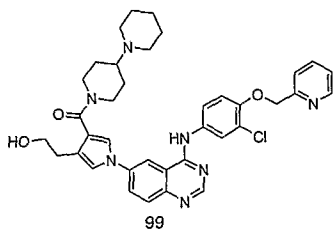
MS m/z (ESI): 471 [M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO- *d*₆): δ 8.68(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.37(s, 1H), 8.01(dd, 1H, J=8.8), 7.73(d, 1H, J=8.8), 7.47(m, 4H), 7.32(t, 2H), 7.22(t, 1H), 5.64(m, 1H), 3.63(t, 2H), 3.52(s, 2H), 2.85(m, 4H), 2.67(m, 6H), 1.65(d, 3H, J=6.8)

25

实施例 99

[1,4']二哌啶基-1'-基-[1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-yl]-甲酮



99

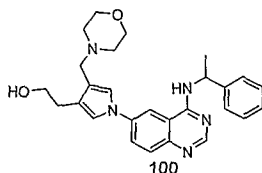
重复本发明实施例 53 第一步所述的实验步骤，不同的是以实施例 47 所得的化合物 2-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]吡咯-4-酮 47 作原料，按照本发明实施例 53 第一步所述的相同方式使得该原料与
5 [1,4']二哌啉的反应，得到标题化合物[1,4']二哌啉基-1'-基-[1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-yl]-甲酮 99 (120 mg, 黄色固体)，产率：43%。

MS m/z (ESI): 667[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.20(s, 1H), 8.90(s, 1H), 8.61(d, 1H, J=4.4), 8.58(s, 1H), 8.15(m, 2H), 7.88(m, 4H), 7.60(d, 1H, J=8.0), 7.55(s, 1H), 7.38(t, 1H), 7.29(d, 1H, J=8.8), 5.31(s, 2H), 4.71(t, 1H), 3.60(q, 2H), 3.39(m, 4H), 2.93(m, 5H), 2.69(t, 2H), 1.82(m, 6H), 1.69(m, 4H)

实施例 100

15 2-{4-吗啉-4-甲基-1-[4-(1-苯乙氨基)-喹啉-6-基]-1H-吡咯-3-基}-乙醇



100

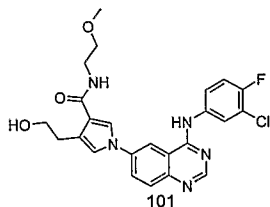
重复本发明实施例 91 第一步所述的实验步骤，不同的是以实施例 89 所得的化合物 {4-(2-羟乙基)-1-[4-(1-苯乙氨基)-喹啉-6-基]-1H-吡咯-3-基}-吗啉-4-甲酮 89 作原料，按照本发明实施例 91 第一步所述的相同方式使得该原料与氢化铝锂反
20 应，得到标题化合物 2-{4-吗啉-4-甲基-1-[4-(1-苯乙氨基)-喹啉-6-基]-1H-吡咯-3-基}-乙醇 100 (95mg, 黄色固体)，产率：85%。

MS m/z (ESI): 458 [M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.79(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.41(s, 1H), 8.01(d, 1H, J=8.8), 7.77(d, 1H, J=8.8), 7.69(s, 1H), 7.49(d, 3H), 7.32(t, 2H), 7.22(t, 1H), 5.65(m, 1H), 3.97(s, 2H), 3.78(m, 4H), 3.66(t, 2H), 3.02(m, 4H), 2.74(t, 2H), 1.65(d, 3H, J=6.0)

实施例 101

1-[4-(3-氯-4-氟-苯氨基)-喹啉-6-基]-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-羧酸-(2-甲氧基乙基)-酰胺



重复本发明实施例 81 第一步至第二步所述的实验步骤,不同的是以实施例 81 第一步所得的化合物 2-[4-(3-氯-4-氟-苯氨基)-喹啉-6-基]-6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]吡咯-4-酮 **81a** 作原料,按照本发明实施例 81 第二步所述的相同方式使得该原料与
5 2-甲氧基乙胺的反应,得到标题化合物 1-[4-(3-氯-4-氟-苯氨基)-喹啉-6-基]-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-羧酸-(2-甲氧基乙基)-酰胺 **101** (130 mg, 黄色固体), 产率: 60 %。

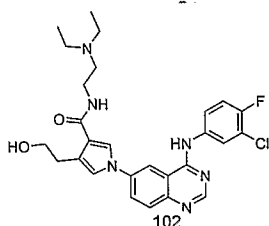
MS m/z (ESI): 484[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO- *d*₆): δ 10.14(s, 1H), 8.79(s, 1H), 8.25(dd, 1H, J=6.8),
10 8.19(d, 1H, J=2.0), 8.10(d, 1H, J=9.2), 8.01(t, 1H), 7.89-7.94(m, 2H), 7.45(m, 2H), 4.80(s, 1H), 3.67(t, 2H), 3.46(t, 2H), 3.40(m, 2H), 3.29(s, 3H), 2.90(t, 2H)

实施例 102

1-[4-(3-氯-4-氟-苯氨基)-喹啉-6-基]-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-羧酸-(2-二乙氨基乙基)-酰胺

15



重复本发明实施例 81 第一步至第二步所述的实验步骤,不同的是以实施例 81 第一步所得的化合物 2-[4-(3-氯-4-氟-苯氨基)-喹啉-6-基]-6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]吡咯-4-酮 **81a** 作原料,按照本发明实施例 81 第二步所述的相同方式使得该原料与
20 N,N-二乙基-1,2-乙二胺的反应,得到标题化合物 1-[4-(3-氯-4-氟-苯氨基)-喹啉-6-基]-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-羧酸-(2-二乙氨基乙基)-酰胺 **102** (100 mg, 黄色固体), 产率: 43.29%。

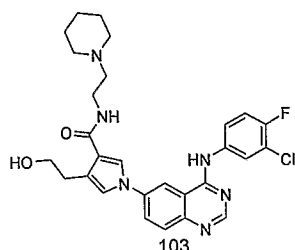
MS m/z (ESI): 526[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO- *d*₆): δ 10.16(s, 1H), 8.89(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.46(s, 1H),
25 8.32(m, 2H), 8.13(d, 1H, J=8.0), 8.02(m, 1H), 7.92(d, 1H, J=8.8), 7.52(s, 1H), 7.41(t, 1H), 4.74(s, 1H), 3.65(m, 4H), 3.17(m, 4H), 2.91(t, 4H), 1.53-1.80(m, 6H)

实施例 103

1-[4-(3-氯-4-氟-苯氨基)-喹啉-6-基]-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-羧酸-(2-哌啶-1-乙基)-酰胺

30



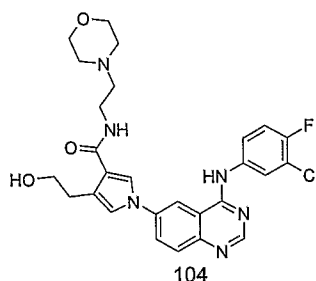
重复本发明实施例 81 第一步至第二步所述的实验步骤, 不同的是以实施例 81 第一步所得的化合物 2-[4-(3-氯-4-氟-苯氨基)-喹啉-6-基]-6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]吡咯-4-酮 **81a** 作原料, 按照本发明实施例 81 第二步所述的相同方式使得该原料与 2-哌啶-1-乙胺的反应, 得到标题化合物 1-[4-(3-氯-4-氟-苯氨基)-喹啉-6-基]-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-羧酸-(2-哌啶-1-乙基)-酰胺 **103** (154 mg, 黄色固体), 产率: 65.14%。

MS m/z (ESI): 537[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO- *d*₆): δ 10.16(s, 1H), 8.91(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.39(t, 1H), 8.31(dd, 1H, J=6.8), 8.10(dd, 1H, J=8.8), 8.01(m, 1H), 7.87(d, 1H, J=9.2), 7.54(s, 1H), 7.42(t, 1H), 4.80(s, 1H), 3.67(t, 2H), 3.60(q, 2H), 3.19(m, 6H), 2.91(t, 2H), 1.25(t, 6H)

实施例 104

15 1-[4-(3-氯-4-氟-苯氨基)-喹啉-6-基]-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-羧酸-(2-吗啉-4-乙基)-酰胺



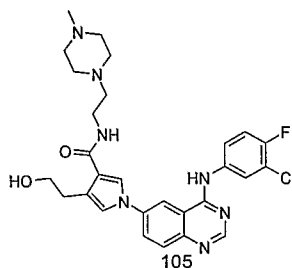
重复本发明实施例 81 第一步至第二步所述的实验步骤, 不同的是以实施例 81 第一步所得的化合物 2-[4-(3-氯-4-氟-苯氨基)-喹啉-6-基]-6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]吡咯-4-酮 **81a** 作原料, 按照本发明实施例 81 第二步所述的相同方式使得该原料与 2-吗啉-4-基-乙胺的反应, 得到标题化合物 1-[4-(3-氯-4-氟-苯氨基)-喹啉-6-基]-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-羧酸-(2-吗啉-4-乙基)-酰胺 **104** (128 mg, 黄色固体), 产率: 53.92%。

MS m/z (ESI): 540[M+1]

25 ¹HNMR (400MHz, DMSO- *d*₆): δ 10.14(s, 1H), 8.82(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.28(dd, 1H, J=6.8), 8.22(s, 1H), 8.12(dd, 1H, J=5.2), 8.02(s, 1H), 7.94(m, 2H), 7.46(t, 2H), 4.81(s, 1H), 3.66(m, 6H), 3.42(m, 4H), 2.90(t, 2H), 2.50(m, 4H)

实施例 105

1-[4-(3-氯-4-氟-苯氨基)-喹唑啉-6-基]-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-羧酸-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-乙基]-酰胺



- 5 重复本发明实施例 81 第一步至第二步所述的实验步骤,不同的是以实施例 81 第一步所得的化合物 2-[4-(3-氯-4-氟-苯氨基)-喹唑啉-6-基]-6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]吡咯-4-酮 **81a** 作原料,按照本发明实施例 81 第二步所述的相同方式使得该原料与 2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙胺的反应,得到标题化合物 1-[4-(3-氯-4-氟-苯氨基)-喹唑啉-6-基]-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-羧酸-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-乙基]-酰胺
- 10 **105** (90 mg, 黄色固体), 产率: 69.4%。

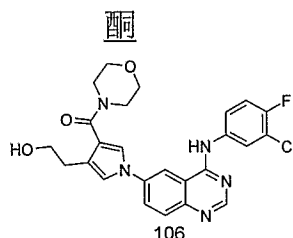
MS m/z (ESI): 553[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO- *d*₆): δ 10.05(s, 1H), 8.72(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.22(dd, 1H, J=6.8), 8.13(dd, 1H, J=5.2), 8.07(s, 1H), 7.90(m, 3H), 7.49(t, 1H), 7.43(s, 1H), 4.81(s, 1H), 3.65(t, 2H), 3.35(m, 12H), 2.89(t, 2H), 2.30(t, 3H)

15

实施例 106

[1-[4-(3-氯-4-氟-苯氨基)-喹唑啉-6-基]-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-基]-吗啉-4-甲



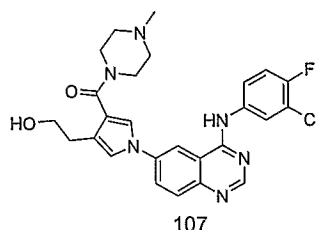
- 20 重复本发明实施例 81 第一步至第二步所述的实验步骤,不同的是以实施例 81 第一步所得的化合物 2-[4-(3-氯-4-氟-苯氨基)-喹唑啉-6-基]-6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]吡咯-4-酮 **81a** 作原料,按照本发明实施例 81 第二步所述的相同方式使得该原料与吗啉的反应,得到标题化合物[1-[4-(3-氯-4-氟-苯氨基)-喹唑啉-6-基]-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-基]-吗啉-4-甲酮 **106** (158 mg, 黄色固体), 产率: 72.3%。

25 MS m/z (ESI): 496[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO- *d*₆): δ 10.07(s, 1H), 8.67(d, 2H), 8.21(s, 2H), 7.90(t, 2H), 7.73(s, 1H), 7.49(s, 2H), 4.68(s, 1H), 3.22(m, 10H), 2.70(t, 2H)

实施例 107

- 30 [1-[4-(3-氯-4-氟-苯氨基)-喹唑啉-6-基]-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-基]-(4-甲基哌

噻-1-基)-甲酮

107

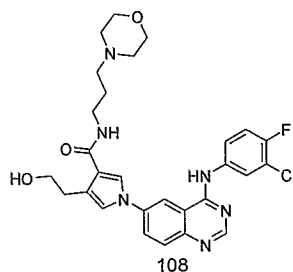
重复本发明实施例 81 第一步至第二步所述的实验步骤, 不同的是以实施例 81 第一步所得的化合物 2-[4-(3-氯-4-氟-苯氨基)-噻唑啉-6-基]-6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]吡咯-4-酮 **81a** 作原料, 按照本发明实施例 81 第二步所述的相同方式使得该原料与 4-甲基-哌嗪的反应, 得到标题化合物[1-[4-(3-氯-4-氟-苯氨基)-噻唑啉-6-基]-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-基]-(4-甲基哌嗪-1-基)-甲酮 **107** (184 mg, 黄色固体), 产率: 82.08%。

MS m/z (ESI): 509[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.97(s, 1H), 8.64(d, 2H), 8.18(d, 2H, J=9.2), 7.89(d, 2H, J=8.8), 7.70(s, 1H), 7.48(m, 2H), 4.69(s, 1H), 3.63(m, 6H), 2.70(t, 2H), 2.44(m, 4H), 2.28(s, 3H)

实施例 108

15 [1-[4-(3-氯-4-氟-苯氨基)-噻唑啉-6-基]-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-羧酸-(3-吗啉-4-丙基)-酰胺



108

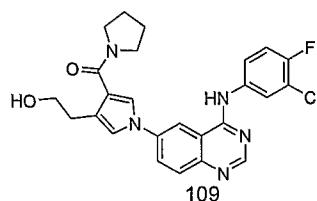
重复本发明实施例 81 第一步至第二步所述的实验步骤, 不同的是以实施例 81 第一步所得的化合物 2-[4-(3-氯-4-氟-苯氨基)-噻唑啉-6-基]-6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]吡咯-4-酮 **81a** 作原料, 按照本发明实施例 81 第二步所述的相同方式使得该原料与 3-吗啉-4-基-丙胺的反应, 得到标题化合物[1-[4-(3-氯-4-氟-苯氨基)-噻唑啉-6-基]-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-羧酸-(3-吗啉-4-丙基)-酰胺 **108** (146 mg, 黄色固体), 产率: 59.9%。

MS m/z (ESI): 554[M+1]

25 ¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.13(s, 1H), 8.82(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.26(d, 1H, J=4.8), 8.20(s, 1H), 8.11(d, 1H, J=8.8), 8.02(m, 1H), 7.92(m, 2H), 7.45(t, 2H), 4.80(s, 1H), 3.74(m, 6H), 3.27(m, 4H), 2.87(t, 2H), 2.61(m, 4H), 1.76(m, 2H)

实施例 109

[1-[4-(3-氯-4-氟-苯氨基)-喹唑啉-6-基]-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-基]-吡咯烷-1-甲酮



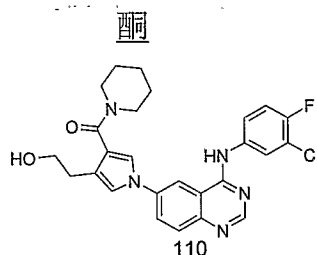
重复本发明实施例 81 第一步至第二步所述的实验步骤,不同的是以实施例 81
5 第一步所得的化合物 2-[4-(3-氯-4-氟-苯氨基)-喹唑啉-6-基]-6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]
吡咯-4-酮 **81a** 作原料,按照本发明实施例 81 第二步所述的相同方式使得该原料与
吡咯烷的反应,得到标题化合物[1-[4-(3-氯-4-氟-苯氨基)-喹唑啉-6-基]-4-(2-羟乙
基)-1H-吡咯-3-基]-吡咯烷-1-甲酮 **109** (190 mg, 黄色固体),产率: 67.4%。

MS m/z (ESI): 480[M+1]

10 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 10.12(s, 1H), 8.75(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.23(m, 2H),
7.89(m, 3H), 7.48(t, 2H), 4.80(s, 1H), 3.65(m, 4H), 3.48(m, 2H), 2.79(t, 2H), 1.87(m,
4H)

实施例 110

[1-[4-(3-氯-4-氟-苯氨基)-喹唑啉-6-基]-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-基]-哌啶-1-甲



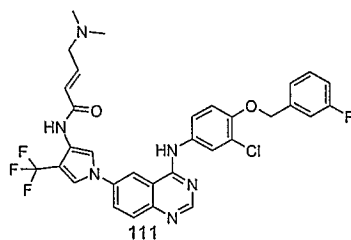
重复本发明实施例 81 第一步至第二步所述的实验步骤,不同的是以实施例 81
20 第一步所得的化合物 2-[4-(3-氯-4-氟-苯氨基)-喹唑啉-6-基]-6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]
吡咯-4-酮 **81a** 作原料,按照本发明实施例 81 第二步所述的相同方式使得该原料与
哌啶的反应,得到标题化合物[1-[4-(3-氯-4-氟-苯氨基)-喹唑啉-6-基]-4-(2-羟乙
基)-1H-吡咯-3-基]-哌啶-1-甲酮 **110** (200 mg, 黄色固体),产率: 68.9%。

MS m/z (ESI): 494[M+1]

25 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.91(s, 1H), 8.63(s, 2H), 8.19(m, 2H), 7.89(m, 2H),
7.65(s, 1H), 7.48(m, 2H), 4.69(t, 1H), 3.57(m, 6H), 2.68(t, 2H), 1.64(m, 2H), 1.53(m,
4H)

实施例 111

4-二甲氨基-丁-2-烯酸-(1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-三
30 氟甲基-1H-吡咯-3-基)-酰胺



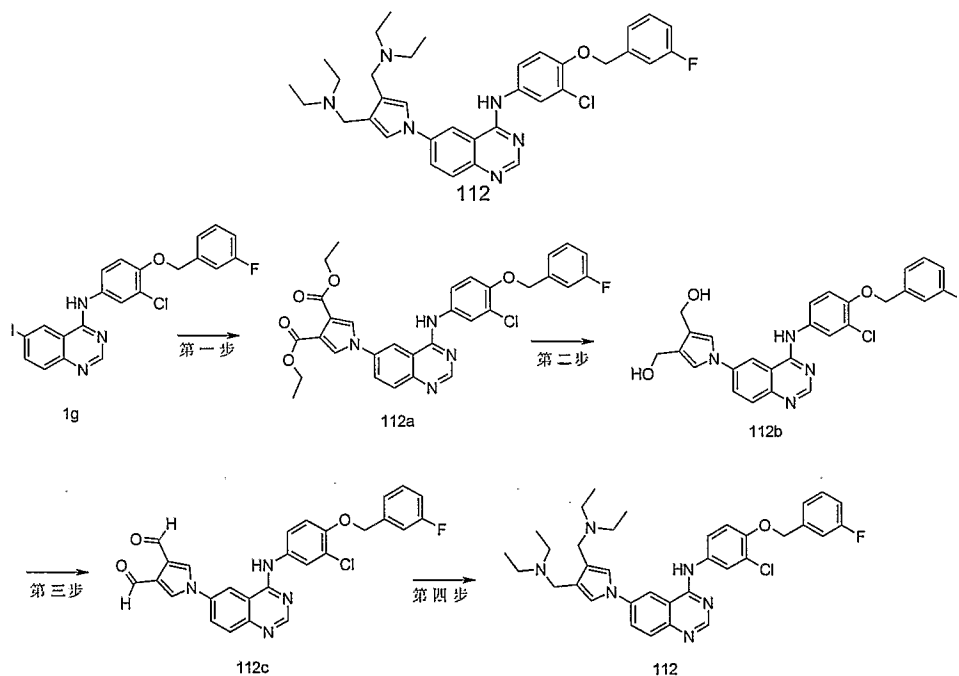
重复本发明实施例 67 第一步至第八步所述的实验步骤, 不同的是将第八步所得的化合物[6-(3-氨基-4-三氟甲基-吡咯-1-基)-喹啉-4-基]-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-胺 **67i** (150 mg, 0.284 mmol), 0.2 mL 二异丙基乙胺, 双(2-氧代-3-恶唑烷基)次磷酰氯 (86.74 mg, 0.341 mmol), 4-二甲氨基-丁-2-烯酸 (52 mg, 0.312 mmol) 溶于 25 mL 二氯甲烷中, 室温下搅拌过夜, 反应完毕。用 TLC 色谱分离产物, 得到标题产物 4-二甲氨基-丁-2-烯酸-(1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-4-三氟甲基-1H-吡咯-3-基)-酰胺 **111** (32 mg, 黄色固体), 产率: 17.6%。

MS m/z (ESI): 640[M+1]

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 10.05(s, 1H), 9.71(s, 1H), 8.79(s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.21(dd, 1H, J=8.8), 8.12(d, 2H, J=9.6), 8.04(s, 1H), 7.90(d, 1H, J=8.8), 7.77(dd, 1H, J=9.2), 7.48(q, 1H), 7.32(m, 3H), 7.19(m, 1H), 6.78(m, 1H), 6.63(d, 1H), 5.27(s, 2H), 3.55(m, 2H), 2.47(s, 6H)

实施例 112

{6-[3,4-二-(二乙氨基甲基)-吡咯-1-基]-喹啉-4-基}-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-胺



第一步

1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-1H-吡咯-3,4-二羧基二乙酯在 250 mL 茄形瓶中, 依次加入实施例 1 第五步所得化合物[3-氯-4-(3-氟-苄氧

基)-苯基]-(6-碘-喹啉-4-基)-胺 **1g** (7.10 g, 0.014 mol), 1H-吡咯-3,4-二甲酸二乙酯 (2.97 g, 0.014 mol), 磷酸钾 (8.92 g, 0.042 mol), 碘化亚铜 (2.76 g, 0.014 mol), N,N'-二甲基-1,2-乙二胺 (1.23 g, 0.014 mol) 和 100 mL N,N-二甲基甲酰胺, 所得的混合液在氮气保护下加热至 70°C, 搅拌过夜, 反应完毕。将反应液倒入 1000 mL 水中, 搅拌, 过滤, 固体进一步通过柱层析分离纯化, 得到本标题产物 1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-1H-吡咯-3,4-二羧基二乙酯 **112a** (3.3g, 黄色固体), 产率: 40%。

MS m/z (ESI): 588[M-1]

第二步

10 (1-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-4-羟基甲基-1H-吡咯-3-基)-
甲醇

在 250 mL 茄形瓶中, 将氢化铝锂 (581 mg, 15.3mmol) 溶解于 75 mL 四氢呋喃中, 所得的溶液在冰浴条件下, 冷却至 0°C, 搅拌下加入上述步骤所得化合物 1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-1H-吡咯-3,4-二羧基二乙酯 **112a** (1.5 g, 2.55 mmol), 保持冰浴反应 2 小时后反应完毕。在反应液中滴加 7.5 mL 水, 7.5 mL 1N 氢氧化钠溶液, 搅拌下加入 100 mL 乙酸乙酯, 硅藻土过滤, 用 200 mL 乙酸乙酯洗涤, 滤液依次用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压下浓缩, 得到本化合物(1-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-4-羟基甲基-1H-吡咯-3-基)-甲醇 **112b** (黄色固体) 不经分离直接进行下一步反应。

20 MS m/z (ESI): 503[M-1]

第三步

1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-1H-吡咯-3,4-二甲醛

在 250 mL 茄形瓶中, 将邻碘酰苯甲酸 (2.86 g, 10.2mmol) 溶解于 50 mL 二甲基亚砷中, 搅拌下加入上述步骤所得的化合物(1-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-4-羟基甲基-1H-吡咯-3-基)-甲醇 **112b** (1.287g, 2.55mmol) 的 25 mL 二甲基亚砷溶液, 所得的混合液在室温下搅拌 2 小时, 反应完毕。将反应液倒入 500 mL 冰水中, 用乙酸乙酯 (250 mL×4) 萃取, 有机相用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过柱层析进一步分离纯化, 得到本标题产物 1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-1H-吡咯-3,4-二甲醛 **112c** (760 mg, 黄色固体), 产率: 59.4%。

30 MS m/z (ESI): 499[M-1]

第四步

{6-[3,4-二-(二乙氨基甲基)-吡咯-1-基]-喹啉-4-基}-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-胺

35 将上述步骤所得的化合物 1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-1H-吡咯-3,4-二甲醛 **112c** (100 mg, 0.2 mmol) 溶解于 5 mL 二氯甲烷中, 搅拌

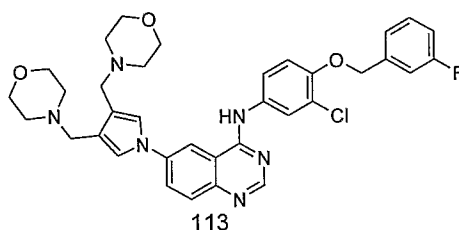
下加入二乙胺(44 mg, 0.6 mmol), 继续搅拌 6 小时后, 加入三乙酰氧基硼氢化(170 mg, 0.8 mmol), 搅拌过夜, 反应完毕。在反应液中加入 5 mL 饱和氯化钠溶液, 1 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 二氯甲烷(20 mL×3)萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到的残留物进一步通过 TLC 板分离纯化, 得到本标题产物{6-[3,4-二-(二乙氨基甲基)-吡咯-1-基]-喹唑啉-4-基}-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-胺 **112** (73 mg, 黄色固体), 产率: 59.4%。

MS m/z (ESI): 615[M+1]

¹H NMR (400MHz, DMSO- *d*₆): δ 10.04(s, 1H), 8.78(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.14(dd, 1H, J=8.8), 8.07(d, 1H, J=2.4), 7.90(d, 1H, J=9.2), 7.83(m, 3H), 7.47(q, 1H), 7.32(m, 3H), 7.19(t, 1H), 5.27(s, 2H), 3.93(s, 4H), 2.91(q, 8H), 1.14(t, 12H)

实施例 113

6-(3,4-二-吗啉-4-甲基吡咯-1-基)-喹唑啉-4-基]-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-胺



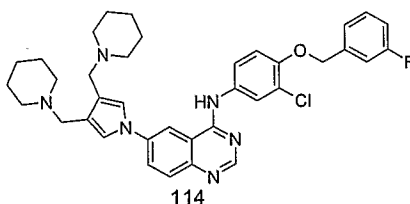
重复本发明实施例 112 第一步至第四步所述的实验步骤, 不同的是以第三步所得的化合物 1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-3,4-二甲醛 **112c** 作原料, 按照本发明实施例 112 第四步所述的相同方式使得该原料与吗啉的反应, 得到标题化合物[6-(3,4-二-吗啉-4-甲基吡咯-1-基)-喹唑啉-4-基]-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-胺 **113** (73 mg, 黄色固体), 产率: 59.4%。

MS m/z (ESI): 616[M+1]

¹H NMR (400MHz, DMSO- *d*₆): δ 9.78(s, 1H), 8.54(m, 2H), 8.14(dd, 1H, J=9.2), 8.00(d, 1H, J=2.4), 7.83(d, 1H, J=8.8), 7.73(dd, 1H, J=8.8), 7.47(m, 3H), 7.33(m, 3H), 7.19(t, 1H), 5.28(s, 2H), 3.58(s, 8H), 3.44(s, 4H), 2.41(s, 8H)

实施例 114

6-(3,4-二-哌啶-1-甲基吡咯-1-基)-喹唑啉-4-基]-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-胺



重复本发明实施例 112 第一步至第四步所述的实验步骤, 不同的是以第三步所得的化合物 1-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-3,4-二甲醛 **112c** 作原料, 按照本发明实施例 112 第四步所述的相同方式使得该原料与哌啶

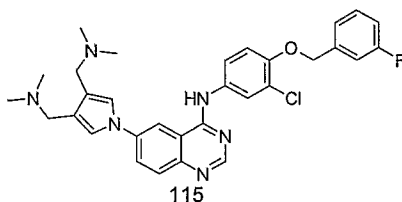
的反应, 得到标题化合物 6-(3,4-二-哌啶-1-甲基吡咯-1-基)-喹唑啉-4-基]-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-胺 **114** (100 mg, 黄色固体), 产率: 78.1%。

MS m/z (ESI): 640 [M+1]

¹H NMR (400MHz, DMSO- *d*₆): δ 10.00(s, 1H), 8.72(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.13(dd, 1H, J=8.8), 8.05(s, 1H), 7.88(d, 1H, J=8.4), 7.72(m, 3H), 7.48(q, 1H), 7.33(m, 3H), 7.19(t, 1H), 5.27(s, 2H), 3.86(s, 4H), 2.83(s, 8H), 1.63(s, 8H), 1.53(s, 4H)

实施例 115

{6-[3,4-二-(二甲基氨基甲基)吡咯-1-基]-喹唑啉-4-基}-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-胺



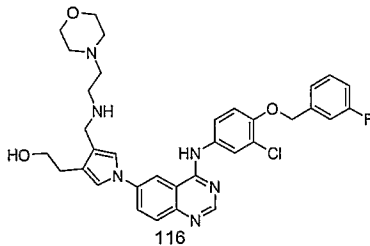
重复本发明实施例 112 第一步至第四步所述的实验步骤, 不同的是以第三步所得的化合物 1-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-3,4-二甲醛 **112c** 作原料, 按照本发明实施例 112 第四步所述的相同方式使得该原料与二甲胺的反应, 得到标题化合物 {6-[3,4-二-(二甲基氨基甲基)吡咯-1-基]-喹唑啉-4-基}-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-胺 **115** (40 mg, 黄色固体), 产率: 35.7%。

MS m/z (ESI): 560 [M+1]

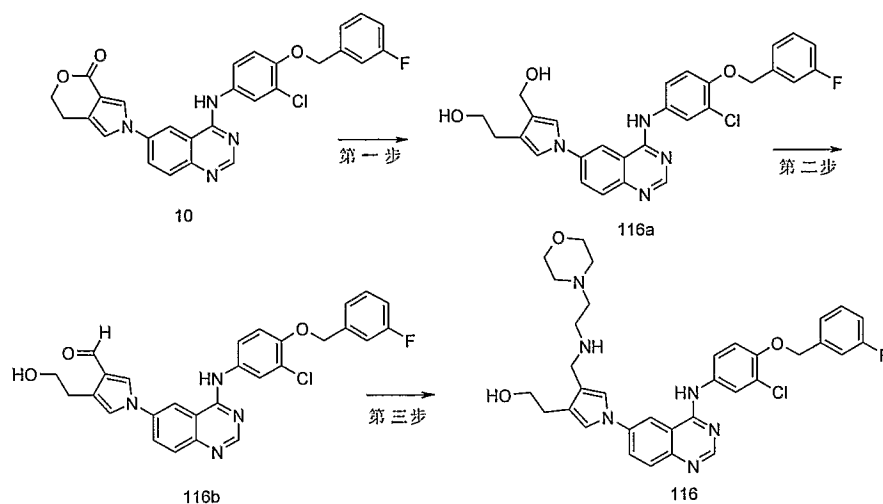
¹H NMR (400MHz, DMSO- *d*₆): δ 10.59(s, 1H), 9.24(s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.22(d, 1H, J=2.4), 8.14(dd, 1H, J=8.8), 8.05(s, 2H), 7.97(dd, 1H, J=8.8), 7.91(d, 1H, J=8.8), 7.48(q, 1H), 7.31(m, 3H), 7.16(t, 1H), 5.27(s, 2H), 4.28(s, 4H), 2.66(s, 12H)

实施例 116

2-{1-[4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基]-4-[(2-吗啉-4-乙氨基)-甲基]-1H-吡咯-3-基}-乙醇



25



第一步

2-(1-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-羟甲基-1H-吡咯-3-基)-乙醇

5

在 500 mL 单口烧瓶中，将氢化铝锂（1.48 g，38.8mmol）溶解于 150 mL 四氢呋喃中，将反应液在冰浴条件下，冷却至 0~5℃，搅拌下分批加入实施例 10 所得的化合物 2-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]吡咯-4-酮 **10**（10 g，19.4mmol），所得的混合液在室温下搅拌下 3 小时后反应完毕。

10 用 100 mL 四氢呋喃和 50 mL 水的混合溶剂猝灭反应。将反应液中倒入 150 mL 水和 150 mL 乙酸乙酯中进行分液，用乙酸乙酯（100 mL×3）进一步萃取水层，合并的有机相依次用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压下浓缩，得到的固体用 5 mL 乙酸乙酯洗涤，得到本标题产物 2-(1-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-羟甲基-1H-吡咯-3-基)-乙醇 **116a**（5.23g，灰色固体），

15

MS m/z (ESI): 519[M+1]

第二步

1-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-甲醛

20

在 50 mL 单口烧瓶中，将邻碘酰基苯甲酸（540 mg，1.93mmol）溶解于 5 mL 二甲基亚砜中，搅拌下逐滴加入将上述步骤所得的化合物 2-(1-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-羟甲基-1H-吡咯-3-基)-乙醇 **116a**（1g，1.93 mmol）的 3 mL 二甲基亚砜溶液，所得的反应液在室温下搅拌 1 小时后，反应完毕。将反应液加入到 150 mL 5% 碳酸氢钠溶液中，有固体析出，过滤，真空下干燥，得到本标题产物 1-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-甲醛 **116b**（1.1g，土黄色固体）粗产品，不经分离直接进行下一步反应。

25

MS m/z (ESI): 518[M+1]

第三步

2- $\{1-\{4-[3\text{-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}\}-4-[2\text{-吗啉-4-乙氨基}-\text{甲基}]-1\text{H-吡咯-3-基}\}-\text{乙醇}$

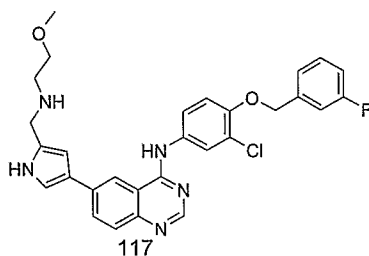
将上述步骤所得的粗品 1- $\{4-[3\text{-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}\}-4-(2\text{-羟乙基})-1\text{H-吡咯-3-甲醛}$ **116b** (500 mg, 0.71 mmol) 溶解于 20 mL 二氯甲烷中, 搅拌下加入 2-吗啉-4-基-乙胺 (185 mg, 1.42 mmol), 室温下搅拌 3 小时后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (300 mg, 1.42 mmol), 所得的混合液在室温下搅拌过夜, 反应完毕。在反应液中加入 5 mL 饱和碳酸氢钠溶液和 5 mL 饱和氯化钠溶液, 用二氯甲烷 (100 mL \times 3) 萃取反应液, 合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到的固体进一步通过 TLC 板进行分离纯化, 得到本标题产物 2- $\{1-\{4-[3\text{-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}\}-4-[2\text{-吗啉-4-乙氨基}-\text{甲基}]-1\text{H-吡咯-3-基}\}-\text{乙醇}$ **116** (90 mg, 黄色固体), 产率: 20%。

MS m/z (ESI): 632[M+1]

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.75(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.48(s, 1H), 8.06(d, 1H), 7.99(s, 1H), 7.81(d, 1H, J=8.8), 7.71(d, 1H), 7.45(m, 2H), 7.31(m, 4H), 7.15(t, 1H), 5.25(s, 2H), 3.60(s, 4H), 3.54(t, 4H), 2.65(m, 4H), 2.39(t, 2H), 2.33(t, 4H)

实施例 117

$[3\text{-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基}]-\{6-\{5-[2\text{-甲氧基-乙氨基}-\text{甲基}]-1\text{H-吡咯-3-基}\}-\text{喹啉-4-基}\}-\text{胺}$



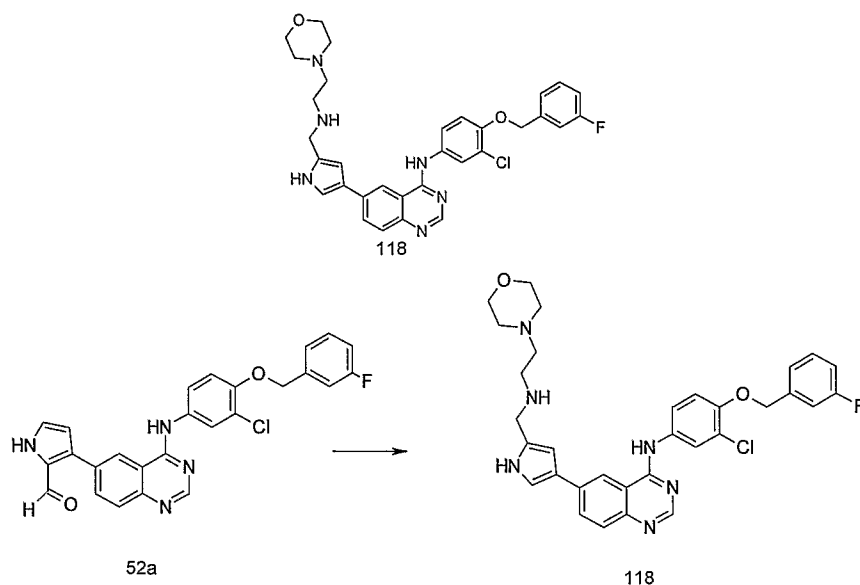
重复本发明实施例 52 第一步至第二步所述的实验步骤, 不同的是以实施例 52 第一步所得的化合物 3- $\{4-[3\text{-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}\}-1\text{-三异丙基硅-1H-吡咯-2-甲醛}$ **52a** 作原料, 按照本发明实施例 52 第二步所述的相同方式使得该原料与 2-甲氧基乙胺的反应, 得到标题化合物 $[3\text{-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基}]-\{6-\{5-[2\text{-甲氧基-乙氨基}-\text{甲基}]-1\text{H-吡咯-3-基}\}-\text{喹啉-4-基}\}-\text{胺}$ **117** (55 mg, 黄色固体), 产率 51.8%。

MS m/z (ESI): 532 [M+1]

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 10.94(s, 1H), 9.67(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.44(s, 1H), 8.03(m, 2H), 7.75(m, 2H), 7.47(m, 1H), 7.31(m, 3H), 7.20(m, 1H), 6.80(t, 1H), 6.44(t, 1H), 5.27(s, 2H), 3.87(s, 2H), 3.39(t, 2H), 3.19(s, 3H), 2.68(t, 2H)

实施例 118

[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-(6-{5-[(2-吗啉-4-乙氨基)-甲基]-1H-吡咯-3-基}-喹啉-4-基)-胺



5 重复本发明实施例 52 第一步至第二步所述的实验步骤, 不同的是以实施例 52 第一步所得的化合物 3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-1-三异丙基硅-1H-吡咯-2-甲醛 **52a** 作原料, 按照本发明实施例 52 第二步所述的相同方式使得该原料与 2-吗啉-4-基-乙胺的反应, 得到标题化合物[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-(6-{5-[(2-吗啉-4-乙氨基)-甲基]-1H-吡咯-3-基}-喹啉-4-基)-胺 **118** (26 mg, 黄色固体), 产率: 48.5%。

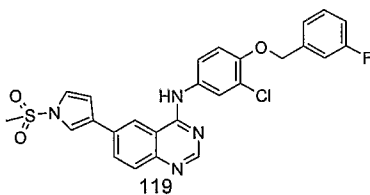
MS m/z (ESI): 587[M+1]

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ10.60(s, 1H), 8.61(s, 1H), 7.71(m, 4H), 7.44(d, 1H, J=8.8), 7.33(m, 1H), 7.20(m, 2H), 7.16(m, 1H), 6.87(d, 1H, J=8.8), 6.76(s, 1H), 6.28(s, 1H), 5.07(s, 2H), 3.87(s, 2H), 3.71(t, 4H), 2.50(m, 8H)

15

实施例 119

[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-[6-(1-甲磺酰基-1H-吡咯-3-基)-喹啉-4-基]-胺



20 重复本发明实施例 51 所述的实验步骤, 不同的是以将本发明实施 42 所得的化合物[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹啉-4-基]-胺 **42** 作原料, 按照本发明实施例 51 所述的相同方式使得该原料与甲磺酰氯的反应, 得到标题化合物[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-[6-(1-甲磺酰基-1H-吡咯-3-基)-喹啉-4-基]-胺 **119** (26 mg, 黄色固体), 产率: 48.5%。

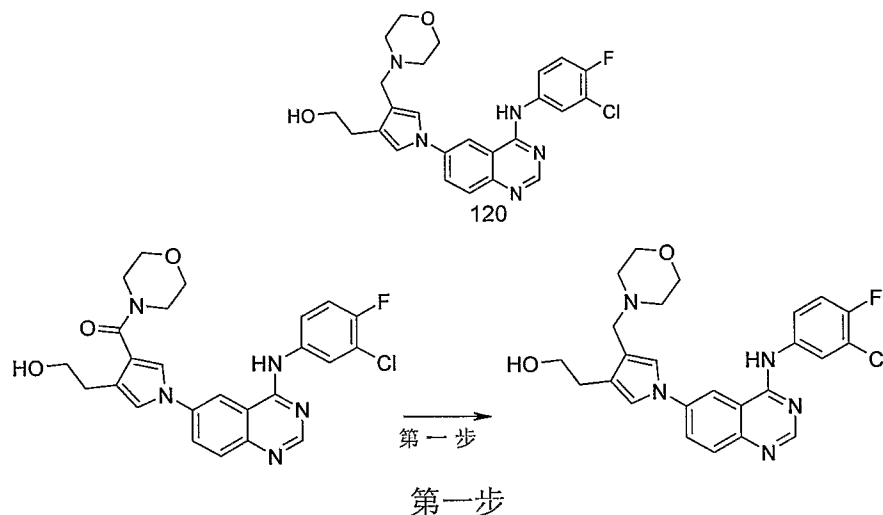
MS m/z (ESI): 523[M+1]

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 10.24(s, 1H), 9.04(s, 1H), 8.94(s, 1H), 8.19(d, 1H, $J=8.8$), 8.14(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.75(d, 1H, $J=8.4$), 7.48(d, 1H, $J=6.0$), 7.39(m, 1H), 7.30(m, 5H), 7.81(m, 1H), 5.27(s, 2H), 3.55(s, 3H)

5

实施例 120

2-{1-[4-(3-氯-4-氟苯氨基)-喹唑啉-6-基]-4-吗啉-4-甲基-1H-吡咯-3-基}-乙醇



10 在 25 mL 茄形瓶中加入氢化铝锂 (50 mg, 1.31 mmol) 和 3 mL 四氢呋喃, 冰浴冷却下逐渐滴加化合物[1-[4-(3-氯-4-氟-苯氨基)-喹唑啉-6-基]-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-基]-吗啉-4-甲酮 **106** (150 mg, 0.319 mmol) 的 3 mL 四氢呋喃溶液。将反应液在室温下搅拌 4 小时后反应完毕, 慢慢滴加甲醇, 反应液在减压下浓缩, 得到的残留物用 TLC 板进行分离纯化, 得到标题产物 2-{1-[4-(3-氯-4-氟苯氨基)-喹唑啉-6-基]-4-吗啉-4-甲基-1H-吡咯-3-基}-乙醇 **120** (54 mg, 黄色固体), 产率: 85.54

15 %。

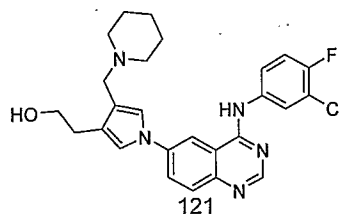
MS m/z (ESI): 482[M+1]

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.88(s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.18(m, 2H), 7.86(d, 2H, $J=8.4$), 7.49(m, 1H), 7.42(d, 2H), 4.90(s, 1H), 3.62(m, 6H), 3.37(m, 2H),

20 2.69(t, 2H), 2.43(m, 4H)

实施例 121

2-{1-[4-(3-氯-4-氟苯氨基)-喹唑啉-6-基]-4-哌啶-1-甲基-1H-吡咯-3-基}-乙醇



25 重复本发明实施例 120 第一步所述的实验步骤, 不同的是以实施例 110 最终所得的化合物[1-[4-(3-氯-4-氟-苯氨基)-喹唑啉-6-基]-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-基]-

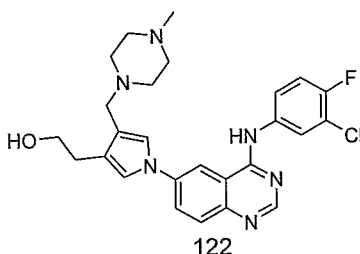
哌啶-1-甲酮 **110** 作原料, 按照本发明实施例 120 第一步所述的相同方式使得该原料与氢化铝锂的反应, 得到标题化合物 2-[1-[4-(3-氯-4-氟苯氨基)-喹唑啉-6-基]-4-哌啶-1-甲基-1H-吡咯-3-基]-乙醇 **121** (57 mg, 黄色固体), 产率: 78.13%。

MS m/z (ESI): 480[M+1]

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.90(s, 1H), 8.55(d, 2H), 8.15(m, 2H), 7.83(d, 2H, J=8.8), 7.46(t, 1H), 7.39(d, 2H, J=10.0), 5.20(s, 1H), 3.62(m, 2H), 3.29(s, 2H), 2.67(t, 2H), 2.38(m, 4H), 1.49(m, 4H), 1.41(m, 2H)

实施例 122

- 10 2-[1-[4-((3-氯-4-氟苯氨基)-喹唑啉-6-基)-4-(4-甲基哌嗪-1-甲基)-1H-吡咯-3-基]-乙醇



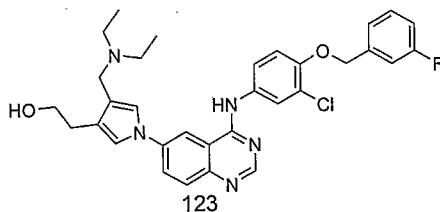
重复本发明实施例 120 第一步所述的实验步骤, 不同的是以实施例 107 最终所得的化合物[1-[4-(3-氯-4-氟-苯氨基)-喹唑啉-6-基]-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-基]-4-甲基哌嗪-1-基)-甲酮 **107** 作原料, 按照本发明实施例 120 第一步所述的相同方式使得该原料与氢化铝锂的反应, 得到标题化合物 2-[1-[4-((3-氯-4-氟苯氨基)-喹唑啉-6-基)-4-(4-甲基哌嗪-1-甲基)-1H-吡咯-3-基]-乙醇 **122** (40 mg, 黄色固体), 产率: 45.7%。

MS m/z (ESI): 480[M+1]

- 20 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.90(s, 1H), 8.59(d, 2H), 8.18(d, 2H), 8.13(d, 1H, J=8.8), 7.86(d, 2H, J=8.8), 7.48(t, 1H), 7.38(d, 2H), 5.00(s, 1H), 3.62(s, 2H), 3.33(s, 2H), 2.67(t, 2H), 2.42(m, 8H), 2.15(s, 3H)

实施例 123

- 25 2-(1-[4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基]-4-二乙氨基甲基-1H-吡咯-3-基)-乙醇



重复本发明实施例 116 第一步至第三步所述的实验步骤, 不同的是以实施例 116 第二步所得的化合物 1-[4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基]-4-(2-

羟乙基)-1H-吡咯-3-甲醛 **116b** 作原料, 按照本发明实施例 116 第三步所述的相同方式使得该原料与二乙胺的反应, 得到标题化合物 2-(1-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-二乙氨基甲基-1H-吡咯-3-基)-乙醇 **123** (14 mg, 黄色固体), 产率: 5%。

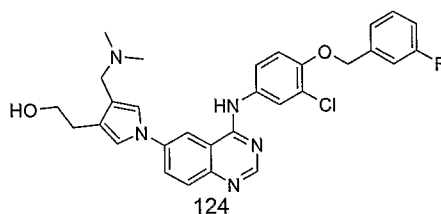
5 MS m/z (ESI): 674[M+1]

¹H NMR (400MHz, DMSO- *d*₆): δ 9.77(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.11(dd, 1H, J=8.8), 8.01(s, 1H), 7.83(d, 1H, J=8.8), 7.74(dd, 1H, J=8.8), 7.47(m, 1H), 7.42(s, 1H), 7.35(m, 4H), 7.19(t, 1H), 5.27(s, 2H), 3.62(t, 2H), 3.42(s, 2H), 2.68(t, 2H), 2.53(q, 4H), 1.02(t, 6H)

10

实施例 124

2-(1-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-二甲氨基甲基-1H-吡咯-3-基)-乙醇



15 重复本发明实施例 116 第一步至第三步所述的实验步骤, 不同的是以实施例 116 第二步所得的化合物 1-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-甲醛 **116b** 作原料, 按照本发明实施例 116 第三步所述的相同方式使得该原料与二甲胺的反应, 得到标题化合物 2-(1-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-二甲氨基甲基-1H-吡咯-3-基)-乙醇 **124** (122 mg, 黄色固体), 产率: 38.5%。

20

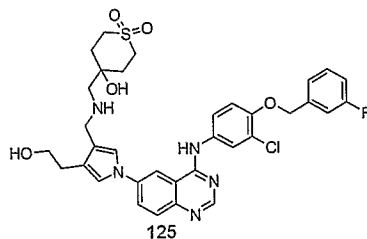
MS m/z (ESI): 546[M+1]

¹H NMR (400MHz, DMSO- *d*₆): δ 9.77(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.51(d, 1H, J=2.4), 8.10(dd, 1H), 8.01(d, 1H, J=2.4), 7.83(d, 1H, J=8.8), 7.74(dd, 1H, J=8.8), 7.48(m, 1H), 7.43(d, 1H), 7.35(m, 4H), 7.29(t, 1H), 5.27(s, 2H), 5.10(s, 1H), 3.61(t, 2H), 3.28(s, 2H), 2.66(t, 2H), 2.19(s, 6H)

25

实施例 125

4-({[1-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟基乙基)-1H-吡咯-3-甲基]-氨基}-甲基)-1,1-二氧化-六氢-1λ*6*-噻喃-4-醇



30

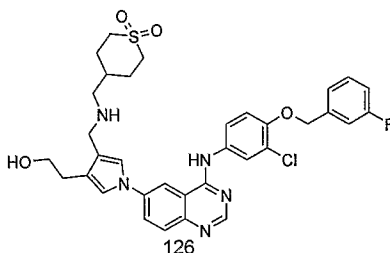
重复本发明实施例 116 第一步至第三步所述的实验步骤, 不同的是以实施例 116 第二步所得的化合物 1-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-甲醛 **116b** 作原料, 按照本发明实施例 116 第三步所述的相同方式使得该原料与 4-氨基-1,1-二氧化-六氢-1 λ *6*-噻喃-4-醇的反应, 得到标题化合物 4-([1-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟基乙基)-1H-吡咯-3-甲基]-氨基]-甲基)-1,1-二氧化-六氢-1 λ *6*-噻喃-4-醇 **125** (103 mg, 黄色固体), 产率: 31.3%。

MS m/z (ESI): 680[M+1]

¹H NMR (400MHz, DMSO- *d*₆): δ 9.77(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.10(d, 1H, J=9.6), 8.01(s, 1H), 7.84(d, 1H, J=8.8), 7.75(dd, 1H, J=8.8), 7.49(m, 1H), 7.43(s, 1H), 7.36(m, 4H), 7.20(m, 1H), 5.27(s, 2H), 3.64(t, 2H), 3.58(s, 2H), 3.10(m, 4H), 2.67(t, 2H), 2.50(m, 2H), 2.10(m, 2H), 1.60(m, 2H)

实施例 126

2-(1-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-[(1,1-二氧化-六氢-1 λ *6*-噻喃-4 甲基)-氨基]-甲基]-1H-吡咯-3-基)-乙醇



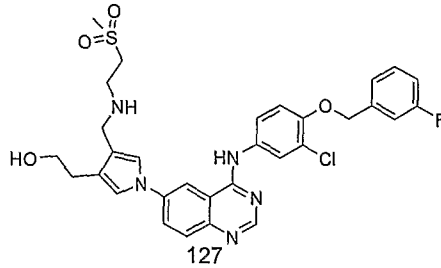
重复本发明实施例 116 第一步至第三步所述的实验步骤, 不同的是以实施例 116 第二步所得的化合物 1-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-甲醛 **116b** 作原料, 按照本发明实施例 116 第三步所述的相同方式使得该原料与 C-(1,1-二氧化-六氢-1 λ *6*-t 噻喃-4-基)-甲胺的反应, 得到标题化合物 2-(1-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-[(1,1-二氧化-六氢-1 λ *6*-噻喃-4 甲基)-氨基]-甲基)-1H-吡咯-3-基)-乙醇 **126** (115 mg, 黄色固体), 产率: 35.8%。

MS m/z (ESI): 664[M+1]

¹H NMR (400MHz, DMSO- *d*₆): δ 9.82(s, 1H), 8.55(m, 2H), 8.10(d, 1H, J=8.8), 8.03(d, 1H, J=2.4), 7.86(d, 1H, J=8.8), 7.77(dd, 1H, J=7.2), 7.53(m, 2H), 7.39(s, 1H), 7.35(m, 3H), 7.19(m, 1H), 5.27(s, 2H), 3.74(s, 2H), 3.66(t, 2H), 3.18(m, 3H), 2.97(d, 2H), 2.71(m, 4H), 2.00(m, 4H)

实施例 127

2-(1-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-[(2-甲磺酰基乙氨基)-甲基]-1H-吡咯-3-基)-乙醇



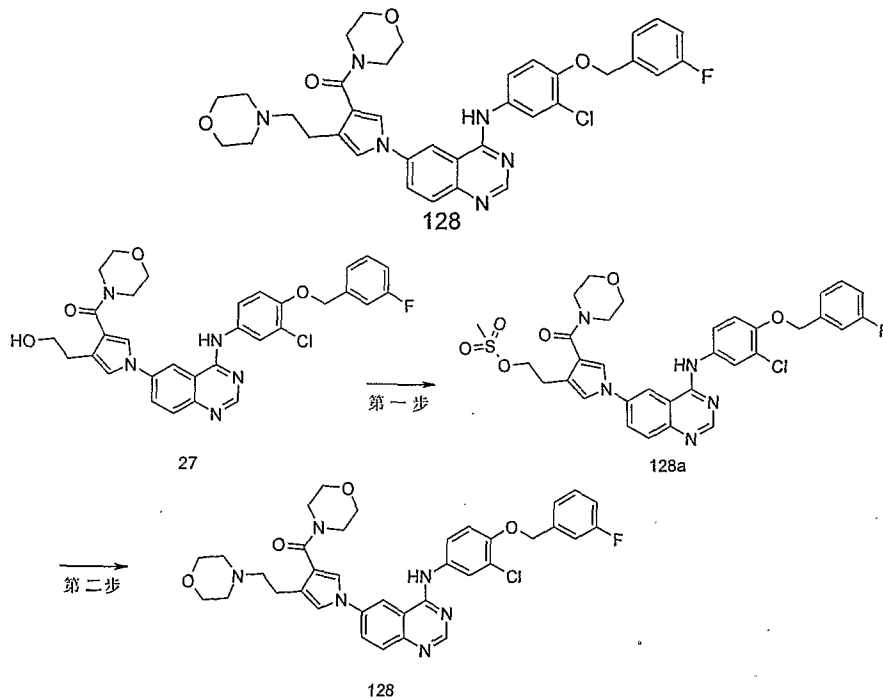
重复本发明实施例 116 第一步至第三步所述的实验步骤，不同的是以实施例 116 第二步所得的化合物 1-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-甲醛 **116b** 作原料，按照本发明实施例 116 第三步所述的相同方式使得该原料与 2-甲磺酰基乙胺的反应，得到标题化合物 2-(1-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-[(2-甲磺酰基乙氨基)-甲基]-1H-吡咯-3-基}-乙醇 **127** (97 mg, 黄色固体)，产率：32.1%。

MS m/z (ESI): 624[M+1]

¹H NMR (400MHz, DMSO- *d*₆): δ 9.77(s, 1H), 8.55(m, 1H), 8.51(s, 1H), 8.10(dd, 1H, J=9.6), 8.01(d, 1H, J=2.8), 7.85(d, 1H, J=8.8), 7.76(dd, 1H, J=8.8), 7.49(m, 2H), 7.37(m, 4H), 7.19(m, 1H), 5.27(s, 2H), 3.65(t, 4H), 3.28(m, 2H), 3.02(m, 2H), 2.68(t, 2H), 2.51(t, 3H)

实施例 128

15 1-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-吗啉-4-乙基)-1H-吡咯-3-基]-吗啉-4-甲酮



第一步

20 甲磺酸 2-[1-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(吗啉-4-羰基)-1H-吡咯-3-基]-乙酯

在 50 mL 茄形瓶中，将 [1- $\{4-[3\text{-氯-}4\text{-}(3\text{-氟-苄氧基})\text{-苯氨基}]\text{-喹唑啉-6-基}\}$ -4-(2-羟基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-吗啉-4-基-甲酮 **27** (500 mg, 0.83 mmol) 溶解于 20 mL 四氢呋喃中，搅拌下加入 0.23 mL 三乙胺，所得的混合液在冰浴冷却下逐渐滴加甲磺酰氯 (190 mg, 1.66 mmol) 的 5 mL 四氢呋喃溶液，反应液在室温下搅拌 1 小时后反应完毕。将反应液加入到 50 mL 水中，有黄色固体析出，过滤，得到的固体在真空下干燥，得到本标题产物甲磺酸 2-[1- $\{4-[3\text{-氯-}4\text{-}(3\text{-氟-苄氧基})\text{-苯氨基}]\text{-喹唑啉-6-基}\}$ -4-(吗啉-4-羰基)-1H-吡咯-3-基]-乙酯 **128a** (500 mg, 黄色固体)，产率：90%。

MS m/z (ESI): 681[M+1]

10

第二步

[1- $\{4-[3\text{-氯-}4\text{-}(3\text{-氟-苄氧基})\text{-苯氨基}]\text{-喹唑啉-6-基}\}$ -4-(2-吗啉-4-乙基)-1H-吡咯-3-基]-吗啉-4-甲酮

在 25 mL 茄形瓶中，将上述步骤所得的化合物甲磺酸 2-[1- $\{4-[3\text{-氯-}4\text{-}(3\text{-氟-苄氧基})\text{-苯氨基}]\text{-喹唑啉-6-基}\}$ -4-(吗啉-4-羰基)-1H-吡咯-3-基]-乙酯 **128a** (80 mg, 0.118 mmol) 溶解于 2 mL [1,4]二氧六环中，混合液在搅拌下加入 1 mL 吗啉，加热反应液至 70°C，反应 4 小时后反应完毕。反应液冷却至室温，滴加到 50 mL 水中，析出白色固体，过滤，所得的粗品进一步通过 TLC 板进行分离纯化，得到本标题产物 [1- $\{4-[3\text{-氯-}4\text{-}(3\text{-氟-苄氧基})\text{-苯氨基}]\text{-喹唑啉-6-基}\}$ -4-(2-吗啉-4-乙基)-1H-吡咯-3-基]-吗啉-4-甲酮 **128** (50 mg, 黄色固体)，产率：64%。

20

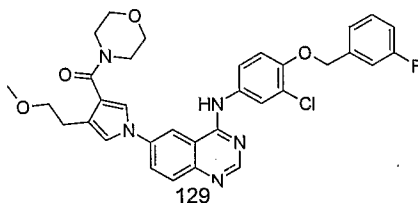
MS m/z (ESI): 672[M+1]

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.80(s, 1H), 9.00(s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.20(d, 2H), 7.90(m, 3H), 7.80(s, 1H), 7.47(m, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.19 (m, 1H), 5.28(s, 2H), 3.97(s, 2H), 3.81(s, 2H), 3.67(s, 8H), 3.48(s, 2H), 3.40(s, 2H), 3.14(s, 2H), 3.04(s, 2H)

25

实施例 129

[1- $\{4-[3\text{-氯-}4\text{-}(3\text{-氟-苄氧基})\text{-苯氨基}]\text{-喹唑啉-6-基}\}$ -4-(2-甲氧基乙基)-1H-吡咯-3-基]-吗啉-4-甲酮



30

重复本发明实施例 128 第一步至第二步所述的实验步骤，不同的是以实施例 128 第一步所得的化合物甲磺酸 2-[1- $\{4-[3\text{-氯-}4\text{-}(3\text{-氟-苄氧基})\text{-苯氨基}]\text{-喹唑啉-6-基}\}$ -4-(吗啉-4-羰基)-1H-吡咯-3-基]-乙酯 **128a** 作原料，按照本发明实施例 128 第二步所述的相同方式使得该原料与甲醇钠的反应，得到标题化合物 [1- $\{4-[3\text{-氯-}4\text{-}(3\text{-氟-苄氧基})\text{-苯氨基}]\text{-喹唑啉-6-基}\}$ -4-(2-甲氧基乙基)-1H-吡咯-3-基]-吗啉-4-甲酮 **129**

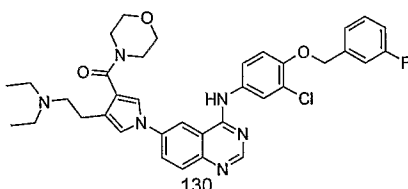
(25mg, 黄色固体), 产率: 32%。

MS m/z (ESI): 617[M+1]

¹H NMR (400MHz, DMSO- *d*₆): δ 10.10(s, 1H), 8.80(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.18(d, 1H), 8.09(s, 1H), 7.84(m, 3H), 7.50(m, 2H), 7.30(m, 3H), 7.18(t, 1H), 5.27(s, 2H), 3.62(s, 8H), 3.53(t, 2H), 3.27(s, 3H), 2.78(t, 2H)

实施例 130

[1-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-二乙氨基乙基)-1H-吡咯-3-基]-吗啉-4-甲酮



10

重复本发明实施例 128 第一步至第二步所述的实验步骤, 不同的是以实施例 128 第一步所得的化合物甲磺酸 2-[1-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(吗啉-4-羰基)-1H-吡咯-3-基]-乙酯 **128a** 作原料, 按照本发明实施例 128 第二步所述的相同方式使得该原料与二乙胺的反应, 得到标题化合物[1-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-二乙氨基乙基)-1H-吡咯-3-基]-吗啉-4-甲酮 **130** (40 mg, 黄色固体), 产率: 48%。

15

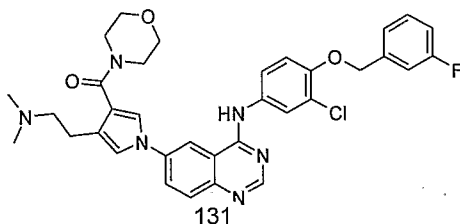
MS m/z (ESI): 657[M+1]

¹H NMR (400MHz, DMSO- *d*₆): δ 9.80(s, 1H), 9.00(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.20(d, 1H, J=10.0), 8.14(s, 1H), 7.92(m, 3H), 7.90(s, 1H), 7.47(m, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.19 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.67(s, 8H), 3.50(t, 2H), 3.19(q, 4H), 2.96(t, 2H), 1.26(t, 6H)

20

实施例 131

[1-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-二甲氨基乙基)-1H-吡咯-3-基]-吗啉-4-甲酮



25

重复本发明实施例 128 第一步至第二步所述的实验步骤, 不同的是以实施例 128 第一步所得的化合物甲磺酸 2-[1-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(吗啉-4-羰基)-1H-吡咯-3-基]-乙酯 **128a** 作原料, 按照本发明实施例 128 第二步所述的相同方式使得该原料与二甲胺的反应, 得到标题化合物[1-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-二甲氨基乙基)-1H-吡咯-3-基]-吗啉-4-甲酮 **131** (180 mg, 黄色固体), 产率: 65%。

30

MS m/z (ESI): 630[M+1]

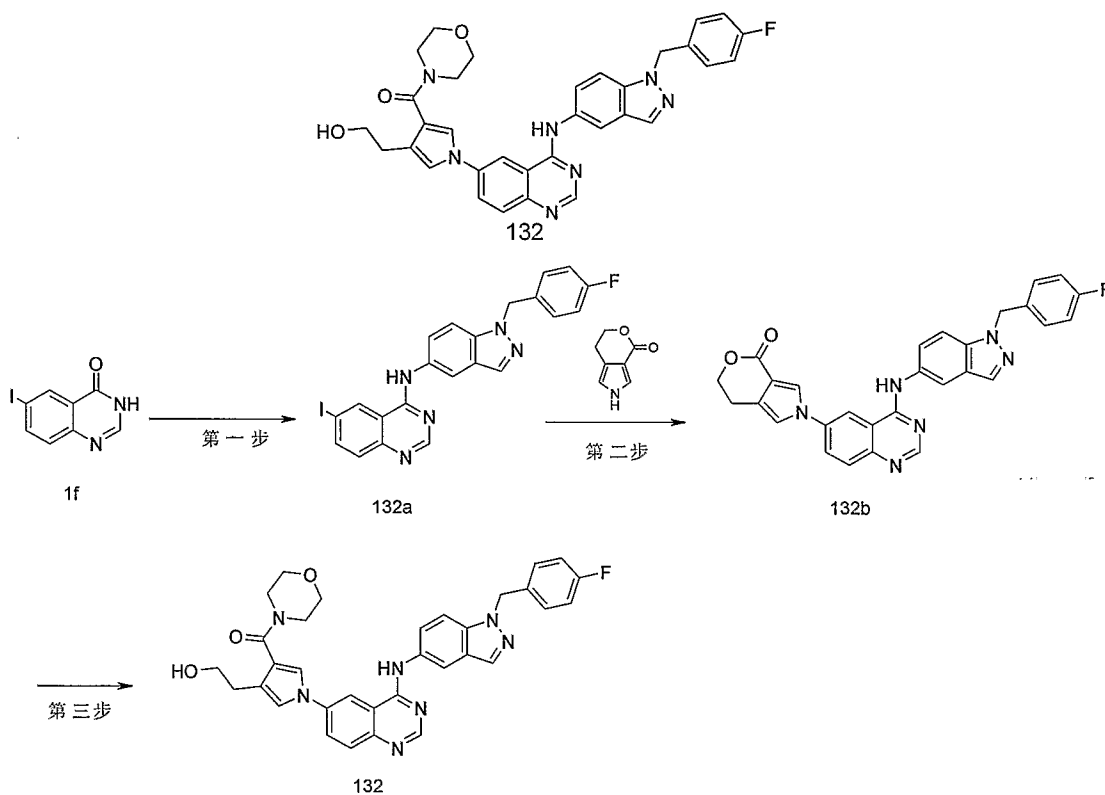
¹H NMR (400MHz, DMSO- *d*₆): δ 9.80(s, 1H), 8.60(d, 2H, J=9.2), 8.13(dd, 1H, J=9.2), 8.00(d, 1H, J=2.0), 7.84(d, 1H, J=8.8), 7.73(dd, 1H, J=8.8), 7.66(d, 1H, J=1.6), 7.46(m, 2H), 7.30(m, 3H), 7.18(t, 1H), 5.26(s, 2H), 3.60(s, 8H), 2.66(t, 2H), 2.44(t, 2H), 2.17(s, 6H)

5

实施例 132

[1-{4-[1-(4-氟苄基)-1H-咪唑-5-氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-基]-吗啉-4-甲酮

10



第一步

[1-(4-氟苄基)-1H-咪唑-5-基]-(6-碘-喹唑啉-4-基)-胺

重复本发明实施例 1 第五步所述的实验步骤，不同的是以实施例 1 第四步所得的化合物 6-碘-3H-喹唑啉-4-酮 **1f** 作原料，按照本发明实施例 1 第五步所述的相同方式使该原料与 1-(4-氟苄基)-1H-咪唑-5-胺的反应，得到标题化合物[1-(4-氟苄基)-1H-咪唑-5-基]-(6-碘-喹唑啉-4-基)-胺 **132a** (13 g, 灰白色固体)，产率 71.8%。
MS m/z (ESI): 496[M+1]

第二步

2-(4-{3-[2-(4-氟苄基)-1H-咪唑-5-基]-4-乙炔基-2H-吡唑-3-基]-烯丙氨基}-喹唑啉-6-基)-6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]吡咯-4-酮

20

在 250 mL 茄形瓶中，将上述步骤所得的化合物[1-(4-氟苄基)-1H-咪唑-5-基]-(6-碘-喹唑啉-4-基)-胺 **132a** (5 g, 10 mmol)，6,7-二氢-2H-吡喃并[3,4-c]吡咯-4-

酮 **10b** (1.78 g, 13 mmol), 磷酸钾 (6.37 g, 30 mmol), 碘化亚铜 (2.86 g, 15mmol) 溶解于 50 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 混合物在搅拌下加入 N,N'-二甲基-1,2-乙二胺 (1.32 g, 15 mmol), 加热反应液到 65°C, 搅拌过夜。将反应液倒入 250 mL 冰水中, 有墨绿色固体析出, 抽滤, 得到的固体用 300 mL 甲醇洗涤, 固体在真空下干燥, 得到本标题产物 2-(4-{3-[2-(4-氟苄基)-4-乙炔基-2H-吡唑-3-基]-烯丙氨基}-喹唑啉-6-基)-6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]吡咯-4-酮 **132b** (5.1 g, 墨绿色固体), 不经分离直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 478 [M+1]

第三步

10 [1-{4-[1-(4-氟苄基)-1H-吡唑-5-氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-基]-吗啉-4-甲酮

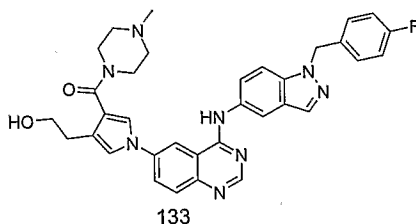
将 2-(4-{3-[2-(4-氟苄基)-4-乙炔基-2H-吡唑-3-基]-烯丙氨基}-喹唑啉-6-基)-6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]吡咯-4-酮 **132b** (150 mg, 0.3 mmol) 和 1 mL 吗啉加入 10 mL 茄形瓶中, 混合物加热至 120°C, 搅拌过夜, 反应完毕。反应液在减压下浓缩, 得到的残留物用二氯甲烷萃取, 有机相在减压下浓缩, 得到的固体进一步通过 TLC 板分离提纯, 得到黄色固体, 真空干燥得到标题产物 [1-{4-[1-(4-氟苄基)-1H-吡唑-5-氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-基]-吗啉-4-甲酮 **132** (27 mg, 浅黄色固体), 产率: 15%。

MS m/z (ESI): 592 [M+1]

20 ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.49(s, 1H), 9.06(m, 1H), 8.51(s, 1H), 8.31(s, 1H), 8.18(dd, 2H, J=8.8), 7.92(s, 1H), 7.88(m, 2H), 7.76(d, 1H, J=8.8), 7.63(s, 1H), 7.38(m, 1H), 7.10(m, 3H), 5.72(s, 2H), 4.77(s, 1H), 3.62(m, 10H), 2.71(t, 2H)

实施例 133

25 1-{4-[1-(4-氟苄基)-1H-吡唑-5-氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-基}-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮



重复本发明实施例 132 第一步至第三步的实验步骤, 不同的是以第二步所得的化合物将 2-(4-{3-[2-(4-氟苄基)-4-乙炔基-2H-吡唑-3-基]-烯丙氨基}-喹唑啉-6-基)-6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]吡咯-4-酮 **132b** 作原料, 按照本发明实施例 132 第三步所述的相同方式使得该原料与 1-甲基哌嗪的反应, 得到标题化合物 1-{4-[1-(4-氟苄基)-1H-吡唑-5-氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-基}-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮 **133** (10 mg, 黄色固体), 产率: 5.5%。

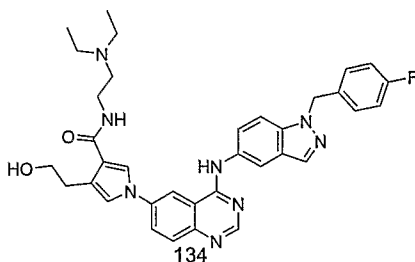
MS m/z (ESI): 605 [M+1]

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.30(s, 1H), 8.75(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.31(s, 1H), 8.12(m, 2H), 7.86(m, 1H), 7.76(m, 3H), 7.52(s, 1H), 7.49(m, 1H), 7.07(m, 3H), 5.72(s, 2H), 4.76(s, 1H), 3.59(m, 6H), 2.70(s, 2H), 2.51(m, 4H), 2.21(m, 3H)

5

实施例 134

1-{4-[1-(4-氟苄基)-1H-吡唑-5-氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-羧酸-(2-二乙氨基乙基)-酰胺



- 10 重复本发明实施例 132 第一步至第三步的实验步骤，不同的是以第二步所得的化合物将 2-(4-{3-[2-(4-氟苄基)-1H-吡唑-5-氨基]-喹唑啉-6-基]-4-乙烯基}-2H-吡唑-3-基)-烯丙氨基}-喹唑啉-6-基)-6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]吡咯-4-酮 **132b** 作原料，按照本发明实施例 132 第三步所述的相同方式使得该原料与 N,N-二乙基-1,2-乙二胺的反应，得到标题化合物
- 15 1-{4-[1-(4-氟苄基)-1H-吡唑-5-氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-羧酸-(2-二乙氨基乙基)-酰胺 **134** (40 mg, 黄色固体)，产率：21.5%。

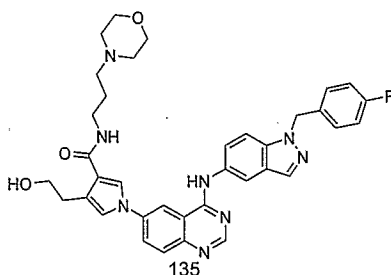
MS m/z (ESI): 621 [M+1]

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.28(s, 1H), 9.00(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.33(m, 1H), 8.32(s, 1H), 8.17(m, 1H), 8.13(dd, 1H, J=9.2), 7.89(m, 2H), 7.77(d, 1H, J=9.2), 7.59(s, 1H), 7.38(m, 1H), 7.11(m, 3H), 5.72(s, 2H), 4.80(s, 1H), 3.66(t, 2H), 3.45(t, 2H),

20 2.91(m, 8H), 1.10(s, 6H)

实施例 135

1-{4-[1-(4-氟苄基)-1H-吡唑-5-氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-羧酸-(3-吗啉-4-丙基)-酰胺



25

- 重复本发明实施例 132 第一步至第三步的实验步骤，不同的是以第二步所得的化合物将 2-(4-{3-[2-(4-氟苄基)-1H-吡唑-5-氨基]-喹唑啉-6-基]-4-乙烯基}-2H-吡唑-3-基)-烯丙氨基}-喹唑啉-6-基)-6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]吡咯-4-酮 **132b** 作原料，按照本发明实施例 132 第三步

所述的相同方式使得该原料与 3-吗啉-4-丙胺的反应, 得到标题化合物 1-{4-[1-(4-氟苄基)-1H-吡唑-5-氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-羧酸(3-吗啉-4-丙基)-酰胺 **135** (20 mg, 黄色固体), 产率: 10.3%。

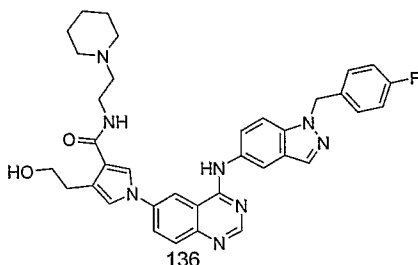
MS m/z (ESI): 649 [M+1]

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 10.19(s, 1H), 8.90(s, 1H), 8.35(s, 1H), 8.26(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.96(dd, 1H, J=8.8), 7.74(m, 2H), 7.58(d, 1H, J=8.8), 7.41(s, 1H), 7.19(m, 1H), 6.92(m, 3H), 5.54(s, 2H), 4.69(s, 1H), 3.48(m, 8H), 3.07(m, 2H), 2.71(m, 2H), 2.20(m, 6H)

10

实施例 136

1-{4-[1-(4-氟苄基)-1H-吡唑-5-氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-羧酸-(2-哌啶-1-乙基)-酰胺



- 重复本发明实施例 132 第一步至第三步的实验步骤, 不同的是以第二步所得的化合物将 2-(4-{3-[2-(4-氟苄基)-4-乙烯基-2H-吡唑-3-基]-烯丙氨基}-喹唑啉-6-基)-6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]吡咯-4-酮 **132b** 作原料, 按照本发明实施例 132 第三步所述的相同方式使得该原料与 2-哌啶-1-乙胺的反应, 得到标题化合物 1-{4-[1-(4-氟苄基)-1H-吡唑-5-氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-羧酸 (2-哌啶-1-乙基)-酰胺 **136** (17 mg, 黄色固体), 产率: 8%。

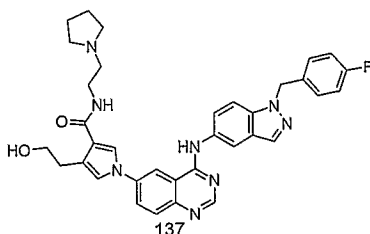
20 MS m/z (ESI): 633 [M+1]

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 10.07(s, 1H), 8.80(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.26(s, 2H), 8.17(m, 1H), 8.11(dd, 1H, J=8.8), 7.91(d, 1H, J=8.8), 7.76(s, 2H), 7.47(s, 1H), 7.38(m, 1H), 7.11(m, 3H), 5.72(s, 2H), 4.80(s, 1H), 3.67(t, 2H), 3.55(m, 2H), 3.10(m, 4H), 2.92(m, 4H), 1.72(s, 4H), 1.44(m, 2H)

25

实施例 137

1-{4-[1-(4-氟苄基)-1H-吡唑-5-氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-羧酸-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-酰胺



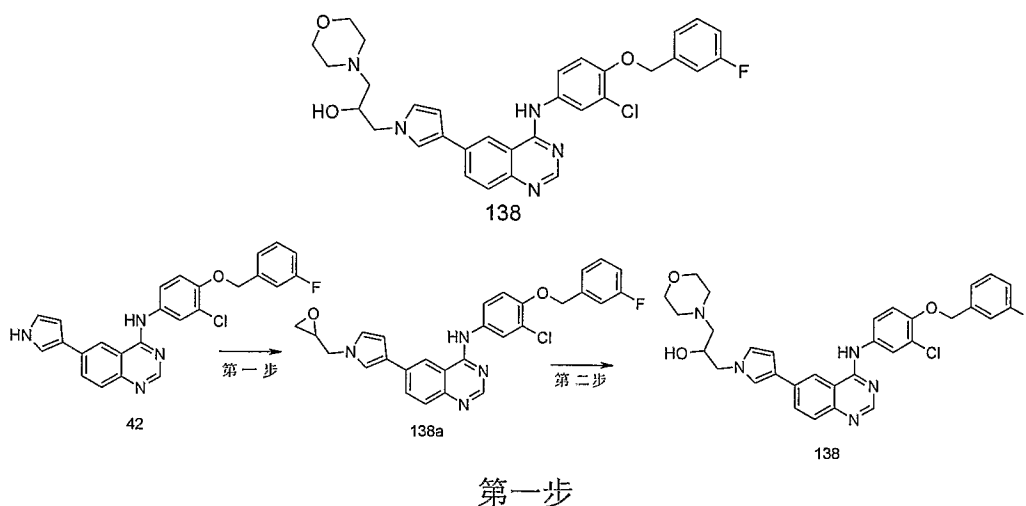
重复本发明实施例 132 第一步至第三步的实验步骤,不同的是以第二步所得的化合物将 2-(4-{3-[2-(4-氟苄基)-4-乙基-2H-吡唑-3-基]-烯丙氨基}-喹唑啉-6-基)-6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]吡咯-4-酮 **132b** 作原料,按照本发明实施例 132 第三步所述的相同方式使得该原料与 2-吡咯烷-1-基-乙胺的反应,得到标题化合物

MS m/z (ESI): 619 [M+1]

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.08(s, 1H), 8.84(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.28(s, 1H), 8.18(s, 1H), 8.10(m, 1H), 7.91(d, 1H), 7.78(m, 2H), 7.48(s, 1H), 7.39(s, 1H), 7.39(m, 1H), 7.11(m, 3H), 5.72(s, 2H), 4.80(s, 1H), 3.67(m, 2H), 3.54(m, 2H), 3.10(m, 4H), 2.93(m, 4H), 1.91(m, 4H)

实施例 138

1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-吗啉-4-丙-2-醇



[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-[6-(1-环氧乙烷基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺

将本发明实施 42 所得的化合物[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **42** (447 mg, 1.007 mmol) 溶解于 5 mL N,N-二甲基甲酰胺中,溶液在冰浴冷却下,加入氢化钠 (16 mg, 0.4 mmol), 混合液升至室温, 搅拌 30 分钟后, 加入 2-氯甲基环氧乙烷 (125 mg, 1.351 mmol), 加热反应液至 60°C, 搅拌 2 小时后反应完毕, 加水猝灭反应。反应液用乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压下浓缩, 所得的残留物进一步通过柱层析分离纯化, 得到本标题产物[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-[6-(1-环氧乙烷基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **138a** (200 mg, 黄色固体), 产率: 39.8%。

MS m/z (ESI): 501 [M+1]

第二步

1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-吗啉-4-丙-2-醇

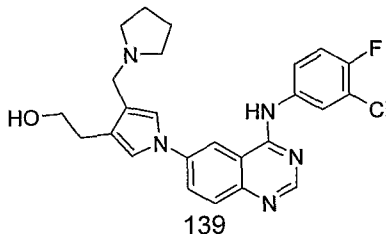
将吗啉 (35 mg, 0.402 mmol) 溶解于 0.5 mL N,N-二甲基甲酰胺, 在冰浴条件下, 冷却至 0°C, 加入氢氧化钠 (7 mg, 0.175 mmol), 室温下搅拌 20 分钟后加入上述步骤所得的化合物[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-[6-(1-环氧乙烷基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹啉-4-基]-胺 **138a** (68 mg, 0.136 mmol) 的 0.5 mL N,N-二甲基甲酰胺的溶液, 室温下搅拌过夜, 所得的混合液通过 TLC 板进一步分离纯化, 得到本标题产物[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-[6-(1-环氧乙烷基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹啉-4-基]-胺 **138** (36 mg, 黄色固体), 产率: 45%。

MS m/z (ESI): 588 [M+1]

¹H NMR (400MHz, DMSO- *d*₆): δ 9.70(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.71(m, 2H), 7.42(m, 1H), 7.40(t, 1H), 7.33(m, 3H), 7.19(t, 2H), 6.87(m, 2H), 6.64(m, 1H), 5.27(s, 2H), 4.10(m, 1H), 4.00(m, 1H), 3.85(m, 1H), 3.61(m, 4H), 2.40(m, 2H), 2.19(m, 4H)

实施例 139

2-{1-[4-(3-氯-4-氟苄氨基)-喹啉-6-基]-4-吡咯烷-1-甲基-1H-吡咯-3-基}-乙醇



15

重复本发明实施例 120 第一步所述的实验步骤, 不同的是以实施例 109 最终所得的化合物[1-[4-(3-氯-4-氟-苄氨基)-喹啉-6-基]-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-基]-吡咯烷-1-甲酮 **109** 为原料, 按照本发明实施例 120 第一步所述的相同方式使得该原料与氢化铝锂的反应, 得到标题化合物 2-{1-[4-(3-氯-4-氟苄氨基)-喹啉-6-基]-4-吡咯烷-1-甲基-1H-吡咯-3-基}-乙醇 **139** (62 mg, 黄色固体), 产率: 71.16%。

20

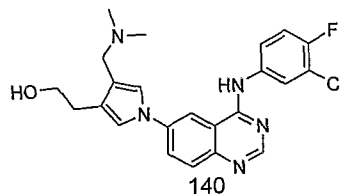
MS m/z (ESI): 466[M+1]

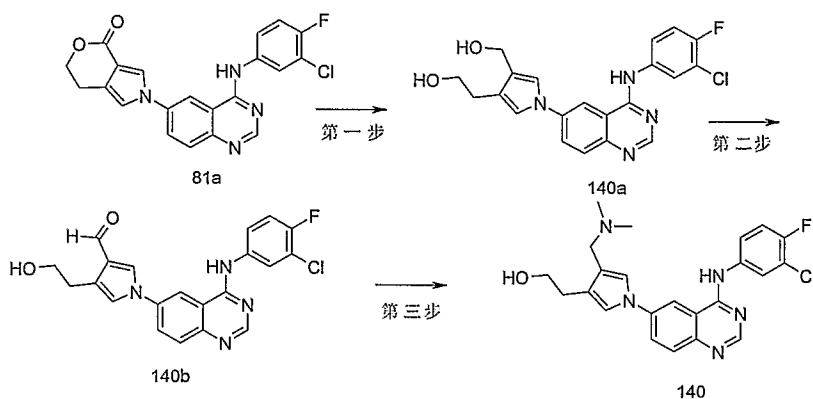
¹H NMR (400MHz, DMSO- *d*₆): δ 9.90(s, 1H), 8.52(d, 2H), 8.14(d, 2H), 7.80(m, 2H), 7.46(m, 1H), 7.42(s, 1H), 7.33(s, 1H), 5.10(s, 1H), 3.61(t, 2H), 3.46(s, 2H), 2.66(t, 2H), 2.50(m, 4H), 1.70(s, 4H)

25

实施例 140

2-{1-[4-(3-氯-4-氟苄氨基)-喹啉-6-基]-4-二甲氨基甲基-1H-吡咯-3-基}-乙醇





第一步

2-{1-[4-(3-氯-4-氟苯氨基)-喹啉-6-基]-4-羟甲基-1H-吡咯-3-基}-乙醇

在 50 mL 茄形瓶中，将 20 mL 四氢呋喃冰浴条件下冷却至 0~5℃，搅拌下加入 5 氢化铝锂 (18.6 mg, 0.49 mmol)，随后分批加入实施例 81 第一步所得的产物 2-[4-(3-氯-4-氟-苯氨基)-喹啉-6-基]-6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]吡咯-4-酮 **81a** (100 mg, 0.245 mmol)，在冰浴条件下继续搅拌 30 分钟后反应完毕。在溶液中加入 0.1 mL 水和 0.1 mL 20% 氢氧化钠溶液，抽滤，依次用 50 mL 四氢呋喃洗涤滤饼，滤液中加入 20 mL 二氯甲烷有固体析出，抽滤，固体真空干燥，得到本标题产物 2-{1-[4-(3-氯-4-氟苯氨基)-喹啉-6-基]-4-羟甲基-1H-吡咯-3-基}-乙醇 **140a** (65 mg, 黄色固体)，产率：64.1%。

MS m/z (ESI): 413[M+1]

第二步

1-[4-(3-氯-4-氟苯氨基)-喹啉-6-基]-4-(2-羟基-乙基)-1H-吡咯-3-甲醛

15 将邻碘酰基苯甲酸 (44.1 mg, 0.157 mmol) 溶解于 3 mL 二甲亚砜中，搅拌下加入上述步骤所得的化合物 2-{1-[4-(3-氯-4-氟苯氨基)-喹啉-6-基]-4-羟甲基-1H-吡咯-3-基}-乙醇 **140a** (65 mg, 0.157 mmol)，室温下搅拌 2 小时后反应完毕。将反应液倒入 100 mL 5% 碳酸氢钠溶液中，搅拌 5 分钟后，用乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取反应液，合并的有机相在减压下浓缩，得到的残留物进一步通过柱层析分离 20 纯化，得到本标题产物 1-[4-(3-氯-4-氟苯氨基)-喹啉-6-基]-4-(2-羟基-乙基)-1H-吡咯-3-甲醛 **140b** (32 mg, 黄色固体)，产率：51.9%。

MS m/z (ESI): 411[M+1]

第三步

2-{1-[4-(3-氯-4-氟苯氨基)-喹啉-6-基]-4-二甲氨基甲基-1H-吡咯-3-基}-乙醇

25 在 50 mL 茄形瓶中将上述步骤所得的化合物 1-[4-(3-氯-4-氟苯氨基)-喹啉-6-基]-4-(2-羟基-乙基)-1H-吡咯-3-甲醛 **140b** (80 mg, 0.195 mmol) 溶解于 5 mL 二氯甲烷中，搅拌下加入二甲胺 (0.2 mL, 0.389 mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (165 mg, 0.389 mmol)，所得的混合液在室温下搅拌过夜，反应完毕。将反应液中加入 5 mL 碳酸氢钠和 5 mL 饱和氯化钠水溶液，分层后，水层用二氯甲烷 (50 mL×3)

萃取，合并的有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压下浓缩，得到的残留物进一步通过 TLC 板进行分离纯化，得到本标题产物 2-{1-[4-(3-氯-4-氟苯氨基)-喹唑啉-6-基]-4-二甲氨基甲基-1H-吡咯-3-基}-乙醇 **140** (70 mg, 黄色固体)，产率：40.9%。

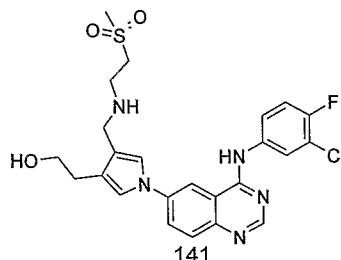
5 MS m/z (ESI): 438[M-1]

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.00(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.35(m, 1H), 8.12(m, 1H), 8.05(m, 1H), 7.92(m, 2H), 7.65(d, 2H), 7.44(t, 1H), 5.10(s, 1H), 4.17(s, 2H), 3.67(t, 2H), 2.78(s, 6H), 2.72(t, 2H)

10

实施例 141

2-{1-[4-((3-氯-4-氟苯氨基)-喹唑啉-6-基)-4-[(2-甲磺酰基-乙氨基)-甲基]-1H-吡咯-3-基]-乙醇



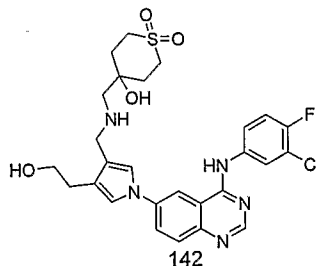
重复本发明实施例 140 第一步至第三步的实验步骤，不同的是以第二步所得的化合物 1-[4-(3-氯-4-氟苯氨基)-喹唑啉-6-基]-4-(2-羟基-乙基)-1H-吡咯-3-甲醛 **140b** 作为原料，进行该原料与 2-甲磺酰基乙胺的反应，得到本标题产物 2-{1-[4-((3-氯-4-氟苯氨基)-喹唑啉-6-基)-4-[(2-甲磺酰基-乙氨基)-甲基]-1H-吡咯-3-基]-乙醇 **141** (67 mg, 黄色固体)，产率：33.3%。

MS m/z (ESI): 518[M+1]

20 ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.24(s, 1H), 8.90(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.29(m, 1H), 8.11(m, 1H), 7.98(m, 1H), 7.90(m, 1H), 7.70(s, 1H), 7.53(m, 1H), 7.49(m, 1H), 3.90(s, 2H), 3.66(t, 2H), 3.50(m, 2H), 3.25(m, 2H), 3.10(s, 3H), 2.70(m, 2H)

实施例 142

25 4-({1-[4-(3-氯-4-氟苯氨基)-喹唑啉-6-基]-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-甲基}-氨基)-1,1-二氧化-六氢-1λ*6*-噻喃-4-醇



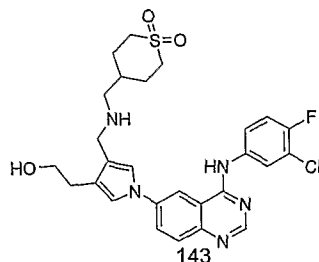
重复本发明实施例 140 第一步至第三步的实验步骤，不同的是以第二步所得的化合物 1-[4-(3-氯-4-氟苯氨基)-喹唑啉-6-基]-4-(2-羟基-乙基)-1H-吡咯-3-甲醛 **140b** 作为原料，进行该原料与 4-氨基-1,1-二氧-六氢-1λ*6*-噻喃-4-醇的反应，得到本标题产物 4-([1-[4-(3-氯-4-氟苯氨基)-喹唑啉-6-基]-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-甲基]-氨基)-甲基)-1,1-二氧代-六氢-1λ*6*-噻喃-4-醇 **142** (76 mg, 黄色固体)，产率：34.8%。

MS m/z (ESI): 574[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO- *d*₆): δ 10.29(s, 1H), 8.85(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.31(dd, 1H, J=6.4), 8.12(dd, 1H, J=9.2), 8.00(m, 1H), 7.91(d, 1H, J=9.2), 7.80(m, 1H), 7.56(m, 1H), 7.49(t, 1H), 5.78(s, 1H), 4.08(s, 2H), 3.67(t, 2H), 3.19(m, 4H), 3.06(m, 2H), 2.71(t, 2H), 2.16(m, 4H)

实施例 143

2-(1-[4-(3-氯-4-氟苯氨基)-喹唑啉-6-基]-4-[(1,1-二氧代-六氢-1λ*6*-噻喃-4-甲基)-氨基]-甲基)-1H-吡咯-3-基)-乙醇



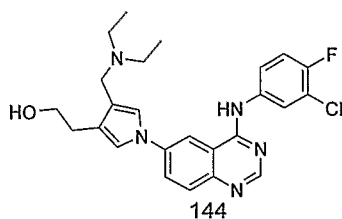
重复本发明实施例 140 第一步至第三步的实验步骤，不同的是以第二步所得的化合物 1-[4-(3-氯-4-氟苯氨基)-喹唑啉-6-基]-4-(2-羟基-乙基)-1H-吡咯-3-甲醛 **140b** 作为原料，进行该原料与 C-(1,1-二氧-六氢-1λ*6*-噻喃-4-基)-甲胺的反应，得到本标题产物 2-(1-[4-(3-氯-4-氟苯氨基)-喹唑啉-6-基]-4-[(1,1-二氧代-六氢-1λ*6*-噻喃-4-甲基)-氨基]-甲基)-1H-吡咯-3-基)-乙醇 **143** (24 mg, 黄色固体)，产率：11.1%。

MS m/z (ESI): 558[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO- *d*₆): δ 10.29(s, 1H), 8.85(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.31(dd, 1H, J=6.4), 8.12(dd, 1H, J=9.2), 8.00(m, 1H), 7.91(d, 1H, J=9.2), 7.80(m, 1H), 7.56(m, 1H), 7.49(t, 1H), 5.78(s, 1H), 4.08(s, 2H), 3.67(t, 2H), 3.19(m, 4H), 3.06(m, 2H), 2.71(t, 2H), 2.16(m, 4H)

实施例 144

2-{1-[4-(3-氯-4-氟-苯氨基)-喹唑啉-6-基]-4-二乙氨基甲基-1H-吡咯-3-基}-乙醇



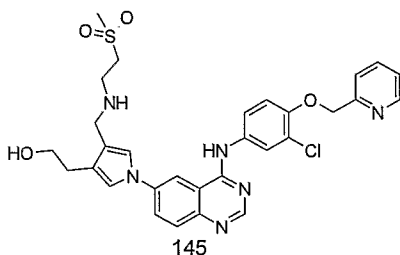
重复本发明实施例 140 第一步至第三步的实验步骤，不同的是以第二步所得的化合物 1-[4-(3-氯-4-氟苯氨基)-喹唑啉-6-基]-4-(2-羟基-乙基)-1H-吡咯-3-甲醛 **140b** 作为原料，进行该原料与二乙胺的反应，得到本标题产物 2-{1-[4-(3-氯-4-氟苯氨基)-喹唑啉-6-基]-4-二乙氨基甲基-1H-吡咯-3-基}-乙醇 **144** (98 mg, 黄色固体)，产率：54.9%。

MS m/z (ESI): 468[M+1]

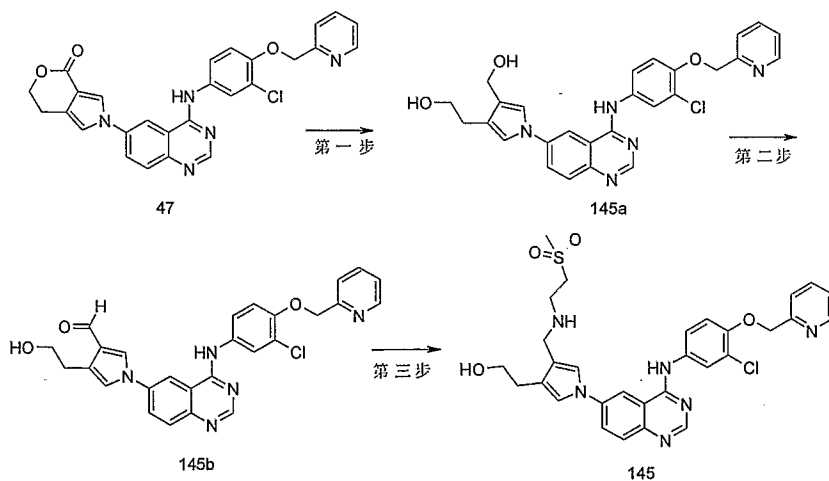
¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.63(s, 1H), 9.13(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.40(m, 1H), 8.14(m, 2H), 8.10(s, 1H), 7.90(d, 1H, J=8.8), 7.68(s, 1H), 7.46(t, 1H), 4.14(s, 2H), 3.70(t, 2H), 3.19(m, 4H), 2.73(t, 2H), 1.32(m, 6H)

实施例 145

2-{1-[4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基]-4-[(2-甲磺酰基-乙氨基)-甲基]-1H-吡咯-3-基}-乙醇



15



第一步

2-(1-[4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基]-4-羟甲基-1H-吡咯-3-基)-乙醇

20

在 50 mL 茄形瓶中，将氢化铝锂 (220 mg, 5.86 mmol) 溶解于 15 mL 四氢呋

喃中, 所得的溶液在冰浴条件下, 冷却至 -5°C , 搅拌下分批加入实施例 47 所得的最终化合物 2-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]吡咯-4-酮 47 (1.45 g, 2.93 mmol), 搅拌 30 分钟后反应完毕。在反应液中加入 1 mL 水, 1 mL 饱和氢氧化钠溶液, 过滤反应液, 母液在减压下浓缩, 得到本标题产物 2-(1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-羟甲基-1H-吡咯-3-基)-乙醇 145a (381 mg, 黄色固体), 产率: 33%。

MS m/z (ESI): 502[M+1]

第二步

2-(1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-基)-乙醇

在 25 mL 茄形瓶中, 将邻碘酰基苯甲酸 (93 mg, 0.32 mmol) 溶解于 5 mL 二甲基亚砜中, 搅拌下逐滴加入上述步骤所得的化合物 2-(1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-羟甲基-1H-吡咯-3-基)-乙醇 145a (147 mg, 0.29 mmol) 的 2 mL 二甲基亚砜溶液, 搅拌过夜, 反应完毕。将反应液倒入 100 mL 水中, 有固体生成, 抽滤, 得到本标题产物 2-(1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-基)-乙醇 145b (80 mg, 黄色固体), 产率: 55%。

MS m/z (ESI): 500[M+1]

第三步

2-{1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-[(2-甲磺酰基-乙氨基)-甲基]-1H-吡咯-3-基}-乙醇

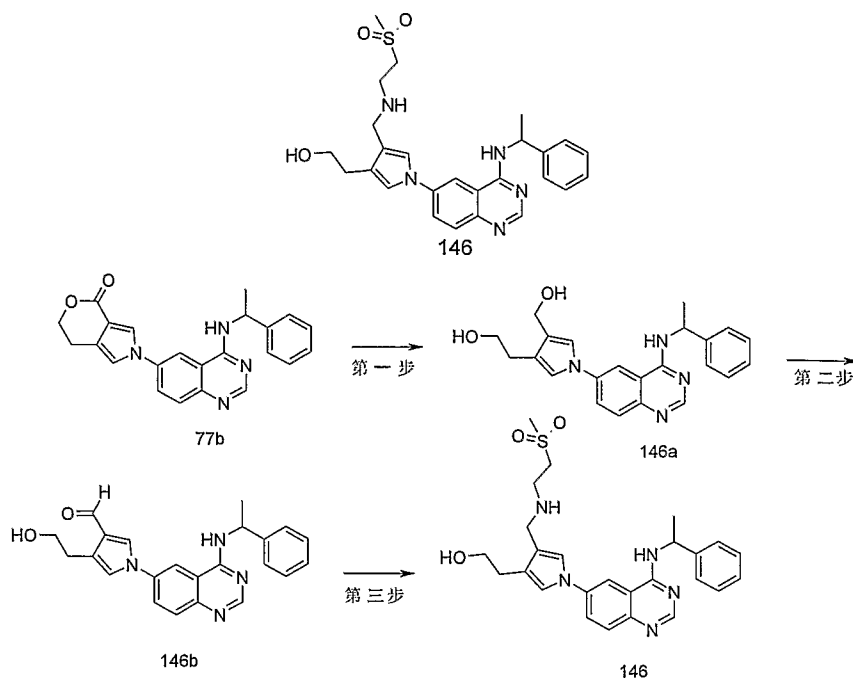
将上述步骤所得的化合物 2-(1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-基)-乙醇 145b (30 mg, 0.06 mmol) 溶解于 10 mL 甲醇中, 搅拌下加入 2-甲磺酰基乙胺盐酸盐 (19 mg, 0.12 mmol), 室温下搅拌 3 小时后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (25.4 mg, 0.12 mmol), 所得的混合液在室温下搅拌过夜, 反应完毕。反应液在减压下浓缩, 得到的固体进一步通过 TLC 板进行分离纯化, 得到本标题产物 2-{1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-[(2-甲磺酰基-乙氨基)-甲基]-1H-吡咯-3-基}-乙醇 145 (50 mg, 黄色固体), 产率: 31%。

MS m/z (ESI): 608[M+1]

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.17(s, 1H), 8.80(s, 1H), 8.61(d, 1H, $J=4.4$), 8.55(s, 1H), 8.13(s, 1H), 8.07(d, 1H, $J=9.2$), 7.88(m, 3H), 7.67(s, 1H), 7.60(d, 1H, $J=7.6$), 7.53(s, 1H), 7.37(t, 1H), 7.30(d, 1H, $J=8.8$), 5.30(s, 2H), 3.81(s, 2H), 3.65(t, 2H), 3.44(t, 2H), 3.15(t, 2H), 3.09(s, 3H), 2.69(t, 2H)

实施例 146

2-{4-[(2-甲磺酰基-乙氨基)-甲基]-1-[4-(1-苯乙氨基)-喹唑啉-6-基]-1H-吡咯-3-基}-乙醇



2-{4-羟甲基-1-[4-(1-苯乙氨基)-喹唑啉-6-基]-1H-吡咯-3-基}-乙醇

5 在 50 mL 茄形瓶中，将氢化铝锂（197 mg，5.2 mmol）溶解于 15 mL 四氢呋喃中，所得的溶液在冰浴条件下，冷却至 -5°C ，搅拌下分批加入实施例 77 第二步所得的化合物 2-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]吡咯-4-酮 **77b**（1 g，26 mmol），搅拌 30 分钟后反应完毕。在反应液中加入 1 mL 水，1 mL 饱和氢氧化钠溶液，过滤反应液，母液在减压下浓缩，得到

10 本标题产物 2-{4-羟甲基-1-[4-(1-苯乙氨基)-喹唑啉-6-基]-1H-吡咯-3-基}-乙醇 **146a**（480mg，类白色固体），产率：47%。

MS m/z (ESI): 389[M+1]

第二步

4-(2-羟乙基)-1-[4-(1-苯基-乙氨基)-喹唑啉-6-基]-1H-吡咯-3-甲醛

15 在 25 mL 茄形瓶中，将邻碘酰基苯甲酸（415 mg，1.48 mmol）溶解于 5 mL 二甲基亚砜中，搅拌下逐滴加入上述步骤所得的化合物 2-{4-羟甲基-1-[4-(1-苯乙氨基)-喹唑啉-6-基]-1H-吡咯-3-基}-乙醇 **146a**（480 mg，1.23 mmol）的 4 mL 二甲基亚砜溶液，搅拌过夜，反应完毕。将反应液倒入 100 mL 水中，有固体生成，抽滤，得到本标题产物 4-(2-羟乙基)-1-[4-(1-苯基-乙氨基)-喹唑啉-6-基]-1H-吡咯-3-甲醛

20 **146b**（400 mg，黄色固体），产率：84%。

MS m/z (ESI): 387[M+1]

第三步

2-{4-[2-(甲磺酰基-乙氨基)-甲基]-1-[4-(1-苯乙氨基)-喹唑啉-6-基]-1H-吡咯-3-基}-乙醇

25 将上述步骤所得的化合物 4-(2-羟乙基)-1-[4-(1-苯基-乙氨基)-喹唑啉-6-基]-1H-

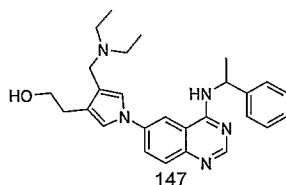
吡咯-3-甲醛 **146b** (90 mg, 0.233 mmol) 溶解于 20 mL 二氯甲烷中, 搅拌下加入 2-甲磺酰基乙胺盐酸盐 (74 mg, 0.466 mmol), 三乙胺 (0.066 mL, 0.466 mmol), 室温下搅拌 4 小时后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (99 mg, 0.466 mmol), 所得的混合液在室温下搅拌过夜, 反应完毕。反应液在减压下浓缩, 得到的固体进一步通过
5 TLC 板进行分离纯化, 得到本标题产物 2-{4-[(2-甲磺酰基-乙氨基)-甲基]-1-[4-(1-苯乙氨基)-喹唑啉-6-基]-1H-吡咯-3-基}-乙醇 **146** (30 mg, 黄色固体), 产率: 26%。

MS m/z (ESI): 494[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO- *d*₆): δ 8.80(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.4(s, 1H), 7.98(d, 1H, J=9.2), 7.80(d, 2H, J=8.8), 7.50(d, 3H, J=6.8), 7.32(t, 2H), 7.23(t, 1H), 5.65 (m, 1H),
10 4.09(s, 2H), 3.67(t, 4H), 3.41(t, 2H), 3.15(s, 3H), 2.74(t, 2H), 1.65(d, 3H, J=7.2)

实施例 147

2-{4-二乙氨基甲基-1-[4-(1-苯乙氨基)-喹唑啉-6-基]-1H-吡咯-3-基}-乙醇



15

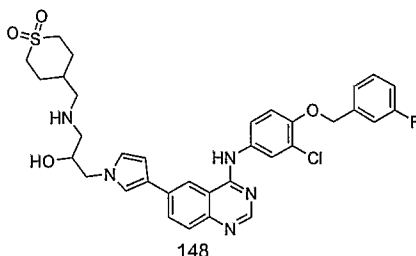
重复本发明实施例 146 第一步至第三步所述的实验步骤, 不同的是以实施例 146 第二步化合物 4-(2-羟乙基)-1-[4-(1-苯基-乙氨基)-喹唑啉-6-基]-1H-吡咯-3-甲醛 **146b** 作原料, 按照本发明实施例 146 第三步所述的相同方式使得该原料与二乙胺的反应, 得到标题化合物 2-{4-二乙氨基甲基-1-[4-(1-苯乙氨基)-喹唑啉-6-基]-1H-
20 吡咯-3-基}-乙醇 **147** (35 mg, 黄色固体), 产率: 74%。

MS m/z (ESI): 444[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO- *d*₆): δ 10.00(s, 1H), 8.93(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.04(d, 1H, J=9.2), 7.93(s, 1H), 7.80(d, 1H, J=8.8), 7.60(s, 1H), 7.53(d, 2H, J=7.2), 7.31(t, 2H), 7.22(m, 1H), 5.65(m, 1H), 5.50(s, 1H), 4.16(s, 2H), 3.67(t, 2H), 3.16(s, 4H), 2.72(t, 2H),
25 1.67(d, 3H, J=7.2), 1.30(q, 6H)

实施例 148

1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-[(1,1-二氧代-六氢-1λ*6*-噻喃-4-甲基)-氨基]-丙-2-醇



30

重复本发明实施例 138 第一步至第二步的实验步骤，不同的是以实施例 138 第一步所得的化合物[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-[6-(1-环氧乙烷基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **138a** 作为原料，按照实施例 138 第二步所述的实验方式，进行该原料与 C-(1,1-二氧-六氢-1λ*6*-噻喃-4-基)-甲胺的反应，得到本标题产物

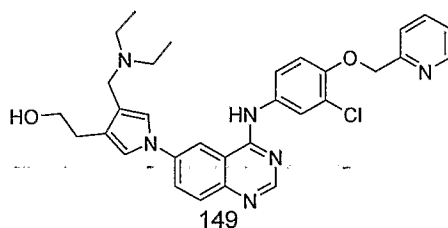
5 1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-[(1,1-二氧代-六氢-1λ*6*-噻喃-4-甲基)-氨基]-丙-2-醇 **148** (34 mg, 黄色固体), 产率: 52.3%。

MS m/z (ESI): 664[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO- *d*₆): δ 9.80(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.49(s, 1H), 8.05(m, 2H), 7.80(dd, 1H), 7.71(d, 1H, J=8.8), 7.45(m, 2H), 7.33(m, 3H), 7.28(t, 1H), 6.89(t, 1H),
10 6.70(t, 1H), 5.60(s, 1H), 5.27(s, 2H), 4.10(d, 2H), 3.98(m, 1H), 3.03(m, 4H), 2.70(m, 4H), 1.70(m, 1H), 1.30(m, 4H)

实施例 149

2-(1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-二乙氨基甲基-1H-吡咯-3-基)-乙醇



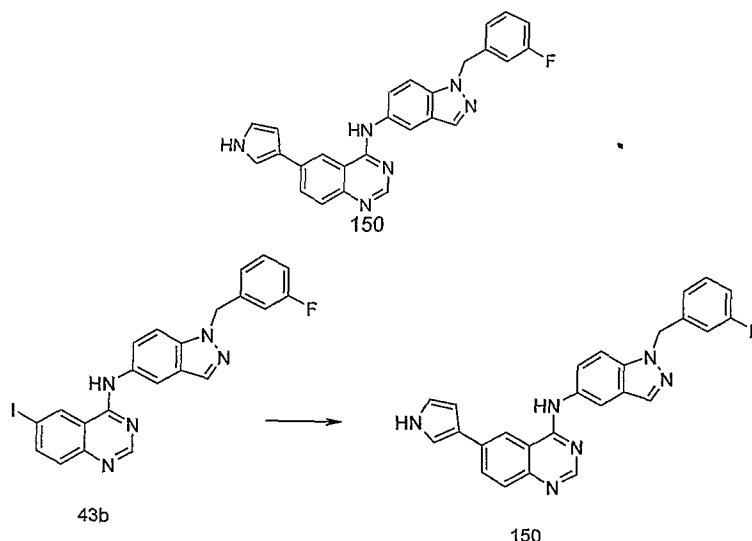
重复本发明实施例 145 第一步至第三步所述的实验步骤，不同的是以实施例 145 第二步化合物 2-(1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-基)-乙醇 **145b** 作原料，按照本发明实施例 145 第三步所述的相同方式使得该原料与二乙胺的反应，得到标题化合物 2-(1-{4-[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-4-二乙氨基甲基-1H-吡咯-3-基)-乙醇 **149** (50 mg, 黄色固体), 产率: 30%。

MS m/z (ESI): 559[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO- *d*₆): δ 11.12(s, 1H), 10.08(s, 1H), 8.72(s, 1H), 8.48(s, 1H),
20 8.23(s, 1H), 8.17(s, 1H), 8.11(d, 1H, J=8.4), 7.72(m, 3H), 7.49(s, 1H), 7.37(q, 1H), 7.10(m, 3H), 6.89(s, 1H), 6.74(s, 1H), 5.72(s, 2H)

实施例 150

[1-(3-氟苄基)-1H-咪唑-5-基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺



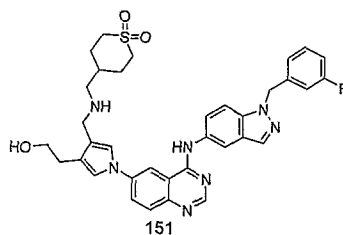
氮气氛下在 50 mL 茄形瓶中，将[1-(3-氟苄基)-1H-咪唑-5-基]-(6-碘喹啉-4-基)-胺 **43b** (250 mg, 0.505 mmol)，1-(三异丙基硅)-1H-吡咯-3-硼酸 (269 mg, 1.01 mmol)，四三苯基磷化钨 (2.3 mg, 0.02 mmol)，碳酸钾 (138 mg, 1 mmol) 溶于 6 mL N,N-二甲基甲酰胺和 1.5 mL 水的混合溶剂中，得到的混合物加热到 70°C，2 小时后反应完毕。将反应液冷却至室温，倒入 100mL 冰水中，析出白色固体，搅拌十分钟后，抽滤，产物在真空下干燥，得到的固体进一步通过柱层析，得到标题产物[1-(3-氟苄基)-1H-咪唑-5-基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹啉-4-基]-胺 **150** (130 mg, 黄色固体)，产率：59.3%。

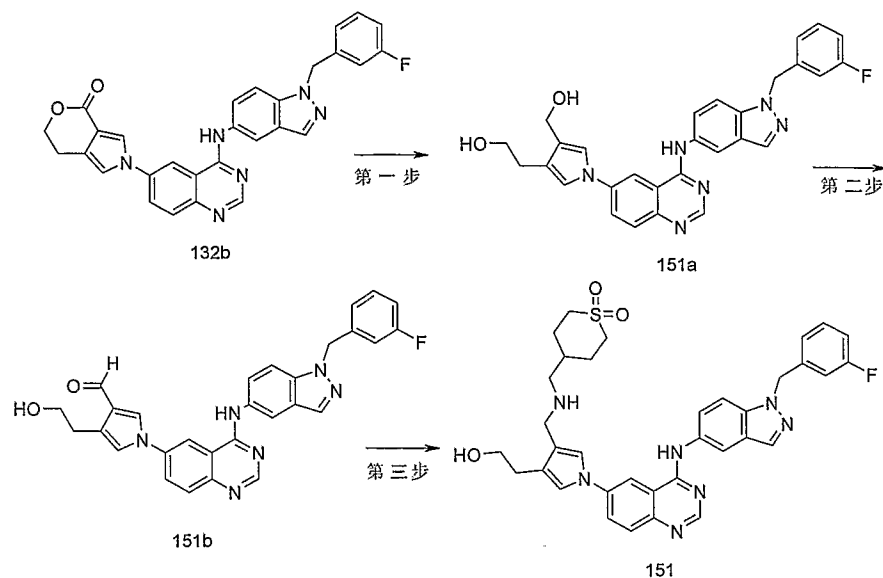
MS m/z (ESI): 435[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.27(s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.51(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.17(s, 1H), 8.07(d, 1H, J=8.8), 7.87(m, 1H), 7.76(s, 3H), 7.56(s, 1H), 7.39(q, 1H), 7.07(m, 3H), 5.71(s, 2H), 3.99(s, 2H), 3.67(m, 2H), 2.73(m, 2H), 2.62(m, 6H)

实施例 151

2-(4-{(1,1-二氧化六氢-1λ*6*-噻喃-4-甲基)-氨基}-甲基)-1-{4-[1-(3-氟苄基)-1H-咪唑-5-氨基]-喹啉-6-基}-1H-吡咯-3-基)-乙醇





第一步

2-(1-{4-[1-(3-氟苄基)-1H-吡唑-5-氨基]-喹唑啉-6-基}-4-羟甲基-1H-吡咯-3-基)-乙醇

在 250 mL 茄形瓶中，将氢化铝锂 (340 mg, 5.2 mmol) 溶解于 50 mL 四氢呋喃中，所得的溶液在冰浴条件下，冷却至 -5°C ，搅拌下分批加入实施例 132 第二步所得的化合物 2-(4-{3-[2-(4-氟苄基)-4-乙烯基-2H-吡唑-3-基]-烯丙氨基}-喹唑啉-6-基)-6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]吡咯-4-酮 **132b** (2.26 g, 4.48 mmol)，搅拌 3 小时后反应完毕。在反应液中加入 50 mL 四氢呋喃和水 (体积比为 1: 1) 的混合溶剂猝灭反应，加入 100 mL 乙酸乙酯，搅拌，有固体生成，硅藻土过滤，滤液用乙酸乙酯 (100 mL \times 3) 萃取，合并的有机相在减压下蒸干，得到本标题产物 2-(1-{4-[1-(3-氟苄基)-1H-吡唑-5-氨基]-喹唑啉-6-基}-4-羟甲基-1H-吡咯-3-基)-乙醇 **151a** (1.713 g, 黄色固体)，产率：75.19%。

第二步

1-{4-[1-(3-氟苄基)-1H-吡唑-5-氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-甲醛

在 50 mL 茄形瓶中，将邻碘酰基苯甲酸 (990 mg, 3.54 mmol) 溶解于 20 mL 二甲基亚砜中，搅拌下逐滴加入上述步骤所得的化合物 2-(1-{4-[1-(3-氟苄基)-1H-吡唑-5-氨基]-喹唑啉-6-基}-4-羟甲基-1H-吡咯-3-基)-乙醇 **151a** (1.713 g, 3.37 mmol) 的 5 mL 二甲基亚砜溶液，搅拌过夜，反应完毕。将反应液倒入 100 mL 5% 碳酸氢钠溶液和 50 mL 乙酸乙酯，有固体生成，抽滤，得到本标题产物 1-{4-[1-(3-氟苄基)-1H-吡唑-5-氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-甲醛 **151b** (4.5 g, 黄色固体)，产物不经分离直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 507[M+1]

第三步

2-(4-{[(1,1-二氧化-六氢-1 λ^6 -噻喃-4-甲基)-氨基]-甲基}-1-{4-[1-(3-氟苄基)-1H-吡唑-5-氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-3-基)-乙醇

将上述步骤所得的化合物 1-{4-[1-(3-氟苄基)-1H-吡唑-5-氨基]-喹唑啉-6-

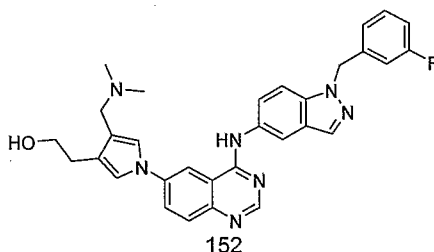
基}-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-甲醛 **151b** (500 mg, 0.493 mmol) 溶解于 20 mL 二氯甲烷中, 搅拌下加入 C-(1,1-二氧-六氢-1λ*6*-噻喃-4-基)-甲胺 (161 mg, 0.987 mmol), 室温下搅拌 4 小时后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (209 mg, 0.987 mmol), 所得的混合液在室温下搅拌过夜, 反应完毕。反应液在减压下浓缩, 得到的固体进一步通过 TLC 板进行分离纯化, 得到本标题产物 2-(4-{[(1,1-二氧代-六氢-1λ*6*-噻喃-4-甲基)-氨基]-甲基}-1-{4-[1-(3-氟苄基)-1H-吡唑-5-氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-3-基)-乙醇 **151** (80 mg, 黄色固体), 产率: 24.9%。

MS m/z (ESI): 654[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO- *d*₆): δ 11.10(s, 1H), 9.80(s, 1H), 8.56(d, 2H), 8.21(dd, 1H, J=6.8), 8.11(d, 1H, J=8.8), 7.87(m, 1H), 7.73(d, 1H, J=8.4), 7.47(m, 2H), 6.91(s, 1H), 6.71(s, 1H)

实施例 152

2-(4-二甲氨基甲基-1-{4-[1-(3-氟苄基)-1H-吡唑-5-氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-3-基)-乙醇



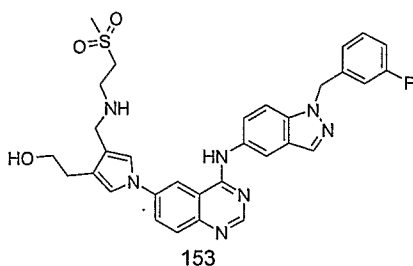
重复本发明实施例 151 第一步至第三步所述的实验步骤, 不同的是以实施例 151 第二步化合物 1-{4-[1-(3-氟苄基)-1H-吡唑-5-氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-甲醛 **151b** 作原料, 按照本发明实施例 151 第三步所述的相同方式使得该原料与二甲胺的反应, 得到标题化合物 2-(4-二甲氨基甲基-1-{4-[1-(3-氟苄基)-1H-吡唑-5-氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-3-基)-乙醇 **152** (60 mg, 黄色固体), 产率: 35%。

MS m/z (ESI): 536[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO- *d*₆): δ 10.27(s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.51(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.17(s, 1H), 8.07(d, 1H, J=8.8), 7.87(m, 1H), 7.76(s, 3H), 7.56(s, 1H), 7.39(q, 1H), 7.07(m, 3H), 5.71(s, 2H), 3.99(s, 2H), 3.67(m, 2H), 2.73(m, 2H), 2.62(m, 6H)

实施例 153

2-{1-{4-[1-(3-氟苄基)-1H-吡唑-5-氨基]-喹唑啉-6-基}-4-[(2-甲磺酰基-乙氨基)-甲基]-1H-吡咯-3-基}-乙醇



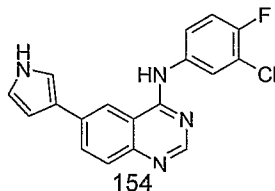
重复本发明实施例 151 第一步至第三步所述的实验步骤,不同的是以实施例 151 第二步化合物 1-{4-[1-(3-氟苄基)-1H-吡唑-5-氨基]-喹唑啉-6-基}-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-甲醛 **151b** 作原料,按照本发明实施例 151 第三步所述的相同方式
5 使得该原料与 2-甲磺酰基乙胺的反应,得到标题化合物 2-{1-{4-[1-(3-氟苄基)-1H-吡唑-5-氨基]-喹唑啉-6-基}-4-[(2-甲磺酰基-乙氨基)-甲基]-1H-吡咯-3-基}-乙醇 **153** (35 mg, 黄色固体), 产率: 37%。

MS m/z (ESI): 614 [M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO- *d*₆): δ 10.24(s, 1H), 8.83(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.27(s, 1H),
10 8.16(s, 1H), 8.06(d, 1H), 7.80(m, 3H), 7.67(s, 1H), 7.53(s, 1H), 7.37(q, 1H), 7.07(m, 3H), 5.71(s, 2H), 3.80(s, 2H), 3.65(t, 2H), 3.44(t, 2H), 3.16(t, 2H), 3.08(s, 3H), 2.69(t, 2H)

实施例 154

15 (3-氯-4-氟苄基)-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺



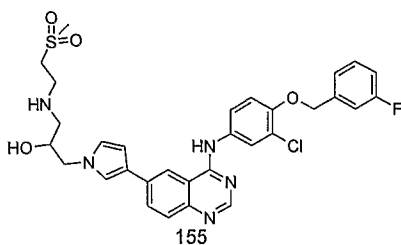
重复本发明实施例 150 的实验步骤,不同的是以(3-氯-4-氟苄基)-(6-碘-喹唑啉-4-基)-胺 **48a** 作为原料,按照实施例 150 所述的方法,进行该原料与 1-(三异丙基硅)-1H-吡咯-3-硼酸的反应,得到本标题产物(3-氯-4-氟苄基)-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **154** (25 mg, 棕色固体), 产率: 10%。
20

MS m/z (ESI): 339[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO- *d*₆): δ 11.10(s, 1H), 9.80(s, 1H), 8.56(d, 2H), 8.21(dd, 1H, J = 6.8), 8.11(d, 1H, J = 8.8), 7.87(m, 1H), 7.73(d, 1H, J = 8.4), 7.47(m, 2H), 6.91(s, 1H),
25 6.71(s, 1H)

实施例 155

1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯 1-基)-3-(2-甲磺酰基-乙氨基)-丙-2-醇



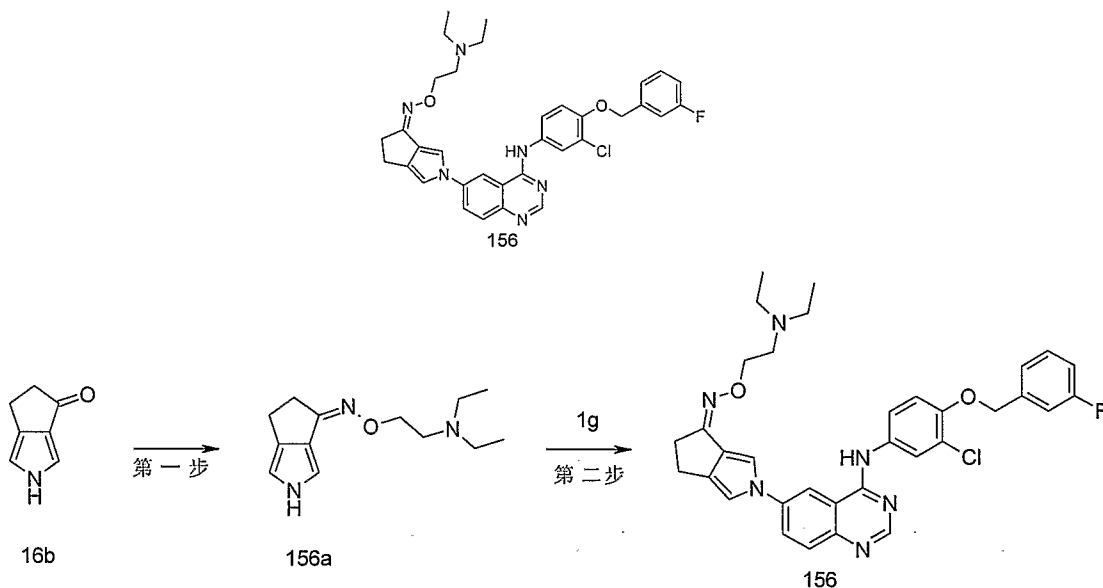
重复本发明实施例 138 第一步至第二步的实验步骤, 不同的是以实施例 138 第一步所得的化合物[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-[6-(1-环氧乙烷基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹啉-4-基]-胺 **138a** 作为原料, 按照实施例 138 第二步所述的实验方式, 进行该原料与 2-甲磺酰基乙胺的反应, 得到本标题产物 1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-吡咯 1-基)-3-(2-甲磺酰基-乙氨基)-丙-2-醇 **155** (17 mg, 黄色固体), 产率: 27.9%。

MS m/z (ESI): 624[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO- *d*₆): δ 9.69(s, 1H), 8.52(d, 2H), 8.02(d, 2H), 7.78(dd, 1H), 7.70(d, 1H, J=8.8), 7.49(q, 1H), 7.41(s, 1H), 7.32(m, 3H), 7.19(t, 1H), 6.88(s, 1H), 6.66(s, 1H), 5.27(s, 2H), 5.10(d, 1H), 4.03(d, 2H), 3.80(m, 1H), 3.23(m, 2H), 3.15(t, 2H), 3.02(s, 3H), 2.95(t, 2H)

实施例 156

2-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-5,6-二氢-2H-环戊烷并[c]吡咯-4-酮-O-(2-二乙氨基乙基)-脞



第一步

5,6-二氢-2H-环戊烷并[c]吡咯-4-酮-O-(2-二乙氨基乙基)-脞

在 50 mL 茄形瓶中, 将 5,6-二氢-2H-环戊烷并[c]吡咯-4-酮 **16b** (200 mg, 1.65 mmol), O-(2-二乙氨基乙基)-脞胺盐酸盐 (474 mg, 2.31mmol) 溶解于 20 mL 乙醇中, 搅拌下加入醋酸钠 (406 mg, 4.95 mmol), 所得的混合液加热回流 4 小时,

反应完毕。溶液冷却至室温，过滤，滤液减压下浓缩，得到的残留物通过柱层析进一步分离纯化，得到本标题产物 5,6-二氢-2H-环戊烷并[c]吡咯-4-酮-O-(2-二乙氨基乙基)-肟 **156a** (155 mg, 黄色固体)，产率：40%

MS m/z (ESI): 254[M+1]

5

第二步

2-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-5,6-二氢-2H-环戊烷并[c]吡咯-4-酮-O-(2-二乙氨基乙基)-肟

在 50 mL 茄形瓶中，依次加入上述步骤所得的化合物 5,6-二氢-2H-环戊烷并[c]吡咯-4-酮 O-(2-二乙氨基乙基)-肟 **156a** (70 mg, 0.3mmol)，(3-氯-4-氟苯基)-(6-碘-喹唑啉-4-基)-胺 **1g** (152 mg, 0.3mmol)，磷酸钾 (191 mg, 0.9 mmol)，碘化亚铜 (57mg, 0.3 mmol)，N,N'-二甲基-1,2-乙二胺 (26 mg, 0.3mmol) 溶解于 3mL N,N-二甲基甲酰胺中，混合物在氮气保护下，加热到 70℃，搅拌过夜。将反应液倒入 100 mL 冰水中，用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取，合并的有机相依次用饱和氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压下浓缩，得到的残留物用 TLC 板，固体在真空下干燥，得到本标题产物 2-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-5,6-二氢-2H-环戊烷并[c]吡咯-4-酮-O-(2-二乙氨基乙基)-肟 (46 mg, 黄色固体)，产率：25.3%。

10

15

MS m/z (ESI): 614[M+1]

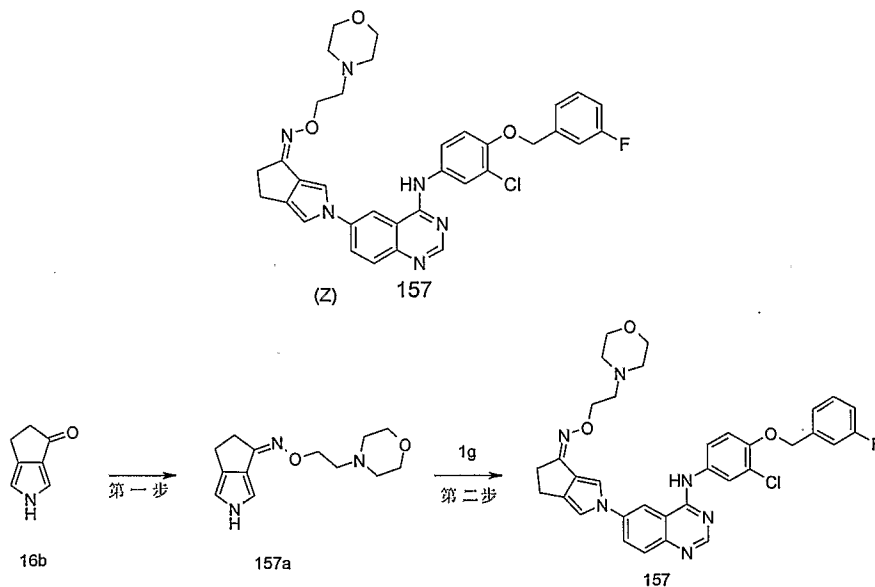
¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.13(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.17(m, 3H), 7.88(d, 2H, J=9.2), 7.47(m, 1H), 7.43(s, 1H), 7.32(m, 2H), 7.28(d, 1H, J=9.2), 7.19(t, 1H), 5.27(s, 2H), 4.40(t, 2H), 3.14(m, 2H), 3.05(q, 2H), 2.90(t, 2H), 1.26(m, 10H)

20

实施例 157

(Z)-2-{4-[3-氯-4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基]-5,6-二氢-2H-环戊烷并[c]吡咯-4-酮-O-(2-吗啉-4-乙基)-肟

25



第一步

5,6-二氢-2H-环戊烷并[c]吡咯-4-酮-O-(2-吗啉-4-乙基)-脞

在 50 mL 茄形瓶中, 将 5,6-二氢-2H-环戊烷[c]吡咯-4-酮 **16b** (200 mg, 1.65 mmol), O-(2-吗啉-4-乙基)-羟胺盐酸盐 (507mg, 2.31mmol) 溶解于 20 mL 乙醇中, 5 搅拌下加入醋酸钠 (406 mg, 4.95 mmol), 所得的混合液加热回流 6 小时, 反应完毕。溶液冷却至室温, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过柱层析进一步分离纯化, 得到本标题产物 5,6-二氢-2H-环戊烷并[c]吡咯-4-酮-O-(2-吗啉-4-乙基)-脞 **157a** (328 mg, 白色固体), 产率: 80%

MS m/z (ESI): 250[M+1]

10

第二步

(Z)-2-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-5,6-二氢-2H-环戊烷并[c]吡咯-4-酮-O-(2-吗啉-4-乙基)-脞

在 50 mL 茄形瓶中, 依次加入上述步骤所得的化合物 5,6-二氢-2H-环戊烷并[c]吡咯-4-酮-O-(2-吗啉-4-乙基)-脞 **157a** (100 mg, 0.4 mmol), (3-氯-4-氟苯基)-(6-碘-喹唑啉-4-基)-胺 **1g** (203 mg, 0.4 mmol), 磷酸钾 (255 mg, 1.2 mmol), 碘化亚铜 (76 mg, 0.4mmol), N,N'-二甲基-1,2-乙二胺 (35 mg, 0.4mmol) 溶解于 3 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 混合物在氮气保护下, 加热到 70°C, 搅拌 20 小时后反应完毕。将反应液倒入 100 mL 冰水中, 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 合并的有机相依次用饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物用 HPLC 进一步分离纯化, 得到本标题产物 (Z)-2-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-5,6-二氢-2H-环戊烷并[c]吡咯-4-酮-O-(2-吗啉-4-乙基)-脞 **157** (80 mg, 黄色固体), 产率: 32%。

15

20

MS m/z (ESI): 628[M+1]

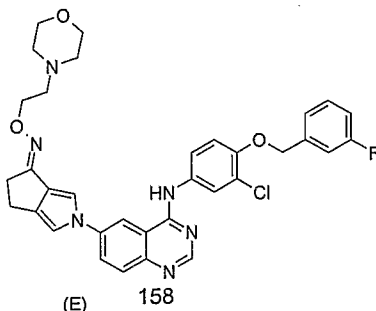
¹HNMR (400MHz, DMSO- *d*₆): δ 9.82(s, 1H), 8.62(d, 2H), 8.13(d, 1H, J=8.4), 8.02(s, 1H), 7.87(d, 1H, J=9.2), 7.74(d, 2H, J=8.0), 7.46(q, 1H), 7.30(m, 4H), 7.18(t, 1H), 5.26(s, 2H), 4.19(t, 2H), 3.55(t, 4H), 3.03(t, 2H), 2.89(t, 2H), 2.67(t, 2H), 2.48(m, 4H)

25

实施例 158

(E)-2-{4-[3-氯-4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基]-5,6-二氢-2H-环戊烷并[c]吡咯-4-酮-O-(2-吗啉-4-乙基)-脞

30



(E) 158

重复本发明实施例 157 第一步至第二步的实验步骤, 对第二步的粗产品进行 HPLC 制备分离得到本标题产物 (E)-2-{4-[3-氯-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-5,6-二氢-2H-环戊烷并[c]吡咯-4-酮-O-(2-吗啉-4-乙基)-脞 158 (60 mg, 黄色固体), 产率 24%。

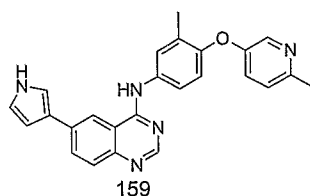
5 MS m/z (ESI): 628[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO- *d*₆): δ 9.69(s, 1H), 8.59(d, 2H), 8.14(d, 1H, J=8.8), 8.01(s, 1H), 7.82(d, 1H, J=8.8), 7.74(s, 2H), 7.47(q, 1H), 7.33(m, 4H), 7.18(t, 1H), 5.25(s, 2H), 4.16(t, 2H), 3.58(t, 4H), 3.04(t, 2H), 2.82(t, 2H), 2.61(t, 2H), 2.50(m, 4H)

10

实施例 159

[3-甲基-4-(6-甲基-吡啶-3-氧代)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺



重复本发明实施例 150 的实验步骤, 不同的是以(6-碘-喹唑啉-4-基)-[3-甲基-4-(6-甲基-吡啶-3-氧代)-苯基]-胺 **66a** 作为原料, 按照实施例 150 所述的方式, 进行该原料与 1-(三异丙基硅)-1H-吡咯-3-硼酸的反应, 得到本标题产物(3-氯-4-氟苯基)-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **159** (30 mg, 棕色固体), 产率: 21%。

15

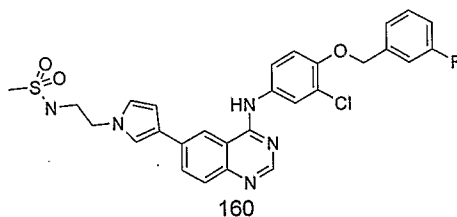
MS m/z (ESI): 408[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO- *d*₆): δ 8.51(s, 1H), 8.41(s, 1H), 8.10(m, 2H), 7.70(d, 1H, J=8.8), 7.67(s, 1H), 7.59(dd, 1H, J=8.8), 7.35(s, 1H), 7.27(m, 2H), 7.98(d, 1H, J=8.8), 6.84(t, 1H), 6.70(t, 1H), 2.49(s, 3H), 2.25(s, 3H)

20

实施例 160

N-[2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-乙基]-甲磺酰胺



25

重复本发明实施 51 所述的实验步骤, 不同的是以实施例 42 所得的化合物[3-氯-4-(吡啶-2-甲氧基)-苯基]-[6-(吡咯-1-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **42** 作为原料, 按照实施例 51 所述的方式, 进行该原料与 N-(2-溴-乙基)-甲磺酰胺的反应, 得到本标题产物 N-[2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-乙基]-甲磺酰胺 **160** (114 mg, 黄色固体), 产率: 44%。

30

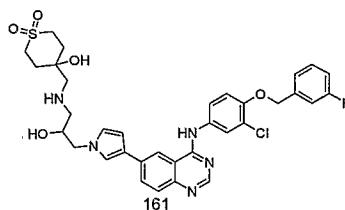
MS m/z (ESI): 566[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.76(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.51(s, 1H), 8.04(m, 2H), 7.74(m, 2H), 7.48(m, 2H), 7.31(m, 4H), 7.20(t, 1H), 6.95(t, 1H), 6.69(t, 1H), 5.28(s, 2H), 4.04(t, 2H), 3.38(t, 2H), 2.83(s, 3H)

5

实施例 161

4-([3-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-噻唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-2-羟基-丙胺基]-甲基)-1,1-二氧化-六氢-1λ*6*-噻喃-4-醇



- 10 重复本发明实施例 138 第一步至第二步的实验步骤, 不同的是以实施例 138 第一步所得的化合物[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-[6-(1-环氧乙烷基甲基-1H-吡咯-3-基)-噻唑啉-4-基]-胺 **138a** 作为原料, 按照实施例 138 第二步所述的实验方式, 进行该原料与 C-(1,1-二氧-六氢-1λ*6*-噻喃-4-基)-甲胺的反应, 得到本标题产物
- 15 甲基]-1,1-二氧化-六氢-1λ*6*-噻喃-4-醇 **161** (30 mg, 黄色固体), 产率: 44.2%。

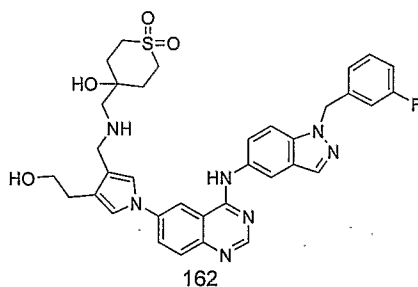
MS m/z (ESI): 680[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.77(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.04(m, 2H), 7.76(m, 2H), 7.48(m, 2H), 7.33(m, 3H), 7.19(t, 1H), 6.90(m, 2H), 6.63(s, 1H), 5.27(s, 2H), 4.06(m, 4H), 3.79(m, 1H), 3.23(m, 2H), 3.18(m, 4H), 2.01(m, 4H)

20

实施例 162

4-([1-[4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-噻唑啉-6-基]-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-甲基]-氨基)-甲基)-1,1-二氧化-六氢-1λ*6*-噻喃-4-醇



- 25 重复本发明实施例 151 第一步至第三步所述的实验步骤, 不同的是以实施例 151 第二步化合物 1-{4-[1-(3-氟苄基)-1H-吡唑-5-氨基]-噻唑啉-6-基}-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-甲醛 **151b** 作原料, 按照本发明实施例 151 第三步所述的相同方式使得该原料与 4-氨基甲基-1,1-二氧-六氢-1λ*6*-噻喃-4-醇的反应, 得到标题化合物 4-([1-[4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-噻唑啉-6-基]-4-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-甲

基]-氨基}-甲基)-1,1-二氧化-六氢-1λ*6*-噻喃-4-醇 **162** (125 mg, 黄色固体), 产率: 37.8%。

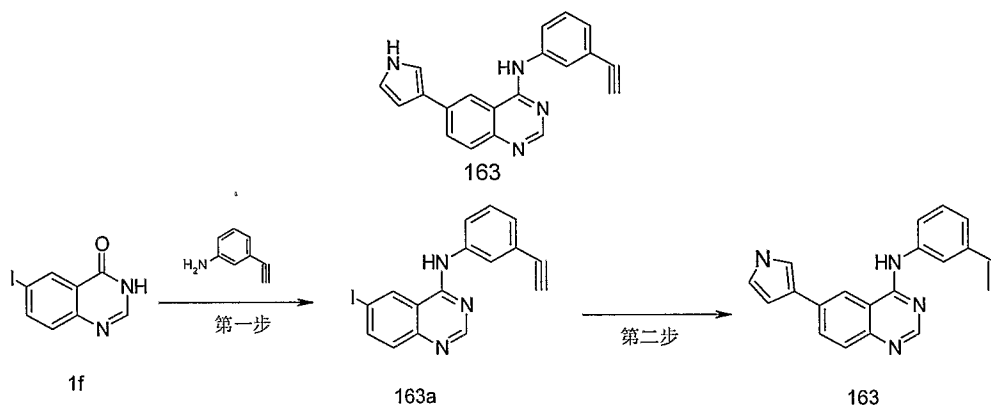
MS m/z (ESI): 670 [M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO- *d*₆): δ 9.89(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.49(s, 1H), 8.21(s, 1H), 8.17(s, 1H), 8.10(dd, 1H), 7.83(m, 1H), 7.76(m, 1H), 7.72(dd, 1H), 7.45(s, 1H), 7.38(m, 2H), 7.07(m, 3H), 5.72(s, 2H), 4.75(s, 2H), 3.63(t, 4H), 3.15(m, 2H), 2.94(m, 2H), 2.67(t, 2H), 2.59(s, 2H), 1.98(m, 4H)

实施例 163

10

(3-乙炔基-苯基)-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺



第一步

(3-乙炔基-苯基)-(6-碘-喹唑啉-4-基)-胺

15

重复本发明实施例 1 第五步所述的实验步骤, 不同的是以实施例 1 第四步所得的化合物 6-碘-3H-喹唑啉-4-酮 **1f** 作原料, 按照本发明实施例 1 第五步所述的相同方式使得该原料与 3-乙炔基-苯胺的反应, 得到标题化合物(3-乙炔基-苯基)-(6-碘-喹唑啉-4-基)-胺 **163a** (2 g, 灰白色固体), 产率 65%。

MS m/z (ESI): 372[M+1]

20

第二步

(3-乙炔基-苯基)-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺

25

重复本发明实施例 150 的实验步骤, 不同的是以(6-碘-喹唑啉-4-基)-(3-乙炔基-苯基)-胺 **163a** 作为原料, 按照实施例 150 所述的方式, 进行该原料与 1-(三异丙基硅)-1H-吡咯-3-硼酸的反应, 得到本标题产物(3-乙炔基-苯基)-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **163** (10 mg, 白色固体), 产率: 5.7%。

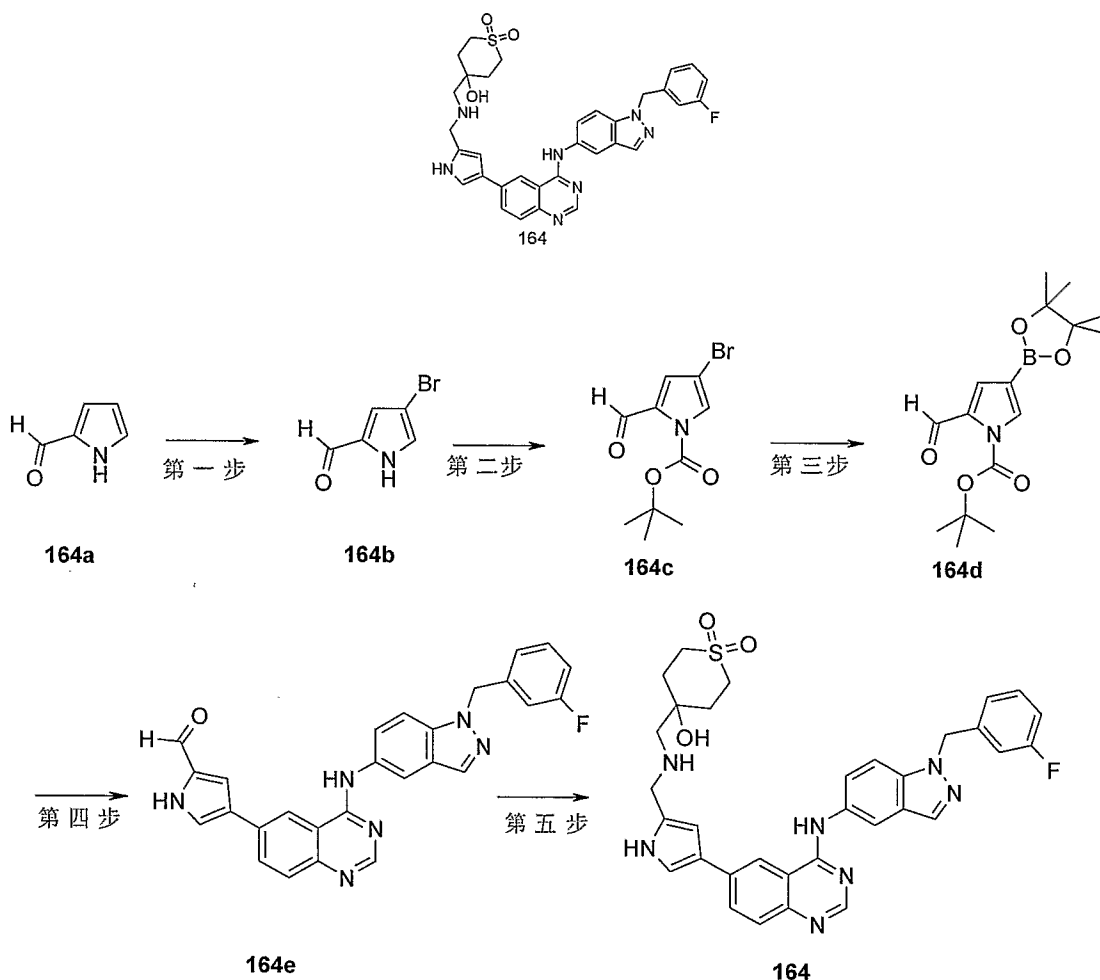
MS m/z (ESI): 311[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO- *d*₆): δ 8.51(s, 1H), 8.44(s, 1H), 8.09(d, 1H, J=8.8), 7.95(s, 1H), 7.80(d, 1H, J=8.4), 7.71(d, 1H, J=8.4), 7.38(t, 2H), 7.27(d, 1H, J=7.6), 6.83(s, 1H), 6.70(s, 1H), 3.30(s, 1H)

30

实施例 164

4-[[4-[[4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基]-1H-吡咯-2-基甲基]-氨基]-甲基]-1,1-二氧-六氢-1λ⁶-噻喃-4-醇



5

第一步

4-溴-1H-吡咯-2-甲醛

氩气氛下，将 1H-吡咯-2-甲醛 **164a** (3.04g, 32 mmol) 溶于 150 mL 四氢呋喃中，干冰-丙酮浴冷却至 -70℃，分批加入 N-溴琥珀酰亚胺 (5.62 g, 32 mmol)，保持 -78℃ 搅拌 1 小时反应完毕。加入 100 mL 水和 100 mL 正己烷，温度升至室温，
 10 抽滤，滤液水相通过正己烷 (100 mL×3) 萃取，合并的有机相依次用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压下浓缩，残留物中加入 30 mL 正己烷和四氢呋喃的混合溶剂 (正己烷: 四氢呋喃=20: 1)，在室温下搅拌 1 小时，有固体析出，过滤，滤饼用正己烷洗涤 3 次，得到 4-溴-1H-吡咯-2-甲醛 **164b** (2.2 g, 棕色固体)，产率: 40%。

15 MS m/z (ESI): 174[M+1]

第二步

4-溴-2-甲酰基吡咯-1-甲酸叔丁酯

将 4-溴-1H-吡咯-2-甲醛 **164b** (1 g, 5.78 mmol) 溶于 50 mL 乙腈中，搅拌下依次加入二碳酸二叔丁酯 (1.89g, 8.67 mmol) 和 4-二甲氨基吡啶 (353 mg, 2.89 mmol)，

溶液在室温下搅拌 30 分钟反应完毕。反应液在减压下浓缩，残留物中加入 50 mL 正己烷和四氢呋喃混合溶剂（正己烷：四氢呋喃=20：1）和 50 mL 水，分液，有机相依次用水，饱和氯化钠溶液溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压下浓缩，得到 4-溴-2-甲酰基吡咯-1-甲酸叔丁酯 **164c** (1.2 g，棕黄色固体)，产率：76%。

5 MS m/z (ESI): 274[M+1]

第三步

2-甲酰基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-吡咯-1-甲酸叔丁酯

10 氩气氛下，将 4-溴-2-甲酰基吡咯-1-甲酸叔丁酯 **164c** (200 mg, 0.73 mmol)，联硼酸频那醇酯(280 mg, 1.1 mmol)，四(三苯基)磷钼(60 mg, 0.073 mmol)，醋酸钾(216 mg, 2.2 mmol)溶于 10 mL 四氢呋喃中，混合液加热至 80℃，回流过夜。反应液在减压下浓缩，所得的残留物通过硅胶柱层析进行分离纯化，得到 2-甲酰基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-吡咯-1-甲酸叔丁酯 **164d** (45 mg，黄色固体)，产率：19%。

MS m/z (ESI): 322 [M+1]

15

第四步

4-{4-[1-(3-氟苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-甲醛

20 在 100 mL 茄形瓶中，加入化合物 2-甲酰基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-吡咯-1-甲酸叔丁酯 **164d** (584 mg, 1.82mmol)，[1-(4-氟苄基)-1H-吡唑-5-基]-(6-碘-喹唑啉-4-基)-胺 **132a** (500 mg, 1.82 mmol)，碳酸钾(1g, 4.56mmol)，30 mL N,N-二甲基甲酰胺和 7mL 水的混合溶剂，氮气保护下加入四(三苯基)磷钼(310mg, 0.182mmol)，混合液加热至 70~75℃，用薄层色谱跟踪反应进程，4 小时后反应完毕。将反应液倒入 250 mL 冰水中，有固体析出，抽滤，滤饼通过硅胶柱层析进一步分离纯化，得到 4-{4-[1-(3-氟苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-甲醛 **164e** (168 mg，黄色固体)，产率 20%。

25 MS m/z (ESI): 322 [M+1]

¹HNMR (400MHz, CD₃OD-*d*₄):δ12.48(s,1H), 9.89(s,1H), 9.60(s,1H), 8.82(s,1H), 8.48(s,1H), 8.20(m,3H), 7.96(s,1H), 7.75(m,3H), 7.64(s,1H), 7.35(m,1H), 7.06(m,3H), 5.72(s,2H)

第五步

30 4-{[(4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-基甲基)-氨基]-甲基}-1,1-二氧-六氢-1λ*6*-噻喃-4-醇

35 氩气氛下，在 100 mL 茄形瓶中加入 4-{4-[1-(3-氟苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-甲醛 **164e** (120 mg, 0.259 mmol)和 4-氨基-1,1-二氧-六氢-1λ*6*-噻喃-4-醇(84 mg, 0.466 mmol)，溶于 6 mL 二氯甲烷中，室温搅拌 6 小时后加入三(乙酰氧基)硼氢化钠 (165 mg, 0.78 mmol)，室温搅拌过夜。在反应液中加入 5 mL 饱和碳酸氢钠溶液，萃取，分层，有机相减压下浓缩，得到的残留物进

一步通过硅胶柱层析(二氯甲烷: 甲醇=10: 1)分离纯化, 得到本标题产物
4-[[4-[[4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹啉-6-基]-1H-吡咯-2-基甲基]-氨基]-甲基]-1,1-二氧-六氢-1λ*6*-噻喃-4-醇 **164** (25 mg, 黄色固体), 产率: 15.4%。

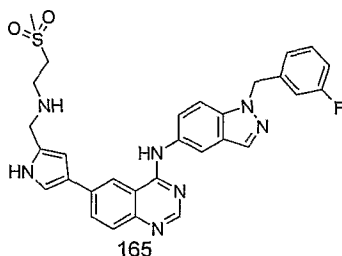
MS m/z (ESI): 626[M+1]

5 ¹HNMR (400MHz, CD3OD-*d*₄): δ11.15(s,1H), 9.93(s,1H), 8.69(s,1H), 8.44 (s, 1H),
8.25(s,1H), 8.17(s,1H), 8.06(d,1H,J=8.8Hz), 7.76(s,1H), 7.69(d,1H,J=8.8Hz),
7.48(s,1H), 7.38(m,1H), 7.08(m,3H), 6.75(s,1H), 5.72(s,2H), 3.91(s,2H), 3.52(m,1H),
3.19(m,4H), 3.00(m,2H), 2.02(m,4H)

10

实施例 165

[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基]-(6-{5-[(2-甲磺酰基-乙氨基)-甲基]-1H-吡咯-3-基}-喹啉-4-基)-胺



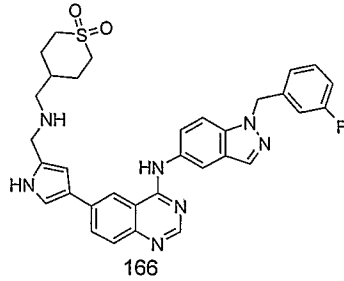
15 氮气氛下, 在 100 mL 茄形瓶中加入 4-[[4-[1-(3-氟苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹啉-6-基]-1H-吡咯-2-甲醛 **164e** (100 mg, 0.216 mmol)、2-甲磺酰基乙胺盐酸盐 (100 mg, 0.43 mmol) 和三乙胺(0.2 mL, 5 mmol), 溶于 6 mL 二氯甲烷中, 室温搅拌 6 小时后加入三(乙酰氧基)硼氢化钠 (137 mg, 0.648 mmol), 室温搅拌过夜。在反应液中加入 5 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 萃取, 分层, 有机相减压下浓缩, 得到的
20 残留物进一步通过硅胶柱层析(二氯甲烷: 甲醇=10: 1)分离纯化, 得到本标题产物 [1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基]-(6-{5-[(2-甲磺酰基-乙氨基)-甲基]-1H-吡咯-3-基}-喹啉-4-基)-胺 **165** (30 mg, 黄色固体), 产率: 24.4%。

MS m/z (ESI): 570[M+1]

25 ¹HNMR (400MHz, CD3OD-*d*₄): δ11.32(s,1H), 10.05(s,1H), 8.71(s,1H), 8.45(s,1H),
8.26(s,1H), 8.17(s,1H), 8.05(d,1H,J=8.8Hz), 7.77(s,1H), 7.70(d,1H,J=8.8Hz),
7.56(s,1H), 7.37(s,1H), 7.07(m,3H), 6.80(s,1H), 5.72(s,2H), 4.04(s,2H), 3.20(s,2H),
3.10(s,3H), 3.05(m,2H)

实施例 166

30 [6-(5-[[1,1-二氧-六氢-1λ*6*-噻喃-4-基甲基]-氨基]-甲基]-1H-吡咯-3-基)-喹啉-4-基]-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基]-胺



5 氮气氛下，在 100 mL 茄形瓶中加入 4-{4-[1-(3-氟苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-甲醛 **164e** (200 mg, 0.46 mmol) 和 C-(1,1-二氧化六氢-1λ*6*-噻喃-4-基)-甲胺盐酸盐 (180 mg, 0.90 mmol)，溶于 10 mL 二氯甲烷中，室温搅拌 6 小时后加入三(乙酰氧基)硼氢化钠 (275 mg, 1.3 mmol)，室温搅拌过夜。在反应液中加入 5 mL 饱和碳酸氢钠溶液，萃取，分层，有机相减压下浓缩，得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷：甲醇=15：1)，得到本标题产物[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基]-(6-{5-[(2-甲磺酰基-乙氨基)-甲基]-1H-吡咯-3-基}-喹唑啉-4-基)-胺 **166** (58 mg, 黄色固体)，产率：22%。

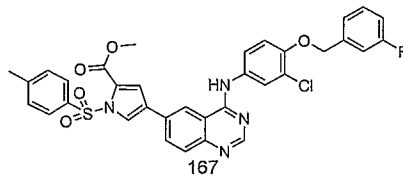
10 MS m/z (ESI): 610[M+1]

¹HNMR (400MHz, CD₃OD-*d*₄): δ11.25(s,1H), 9.92(s,1H), 8.69(s,1H), 8.45(s,1H), 8.24(s,1H), 8.17(s,1H), 8.06(d,1H,J=8.8Hz), 7.75(s,1H), 7.71(d,1H,J=8.8Hz), 7.53(s,1H), 7.38(m,1H), 7.08(m,3H), 6.80(s,1H), 5.72(s,2H), 4.02(s,2H), 3.10(m,4H), 2.75(m,2H), 2.15(m,2H), 2.02(m,1H), 1.682(m,2H)

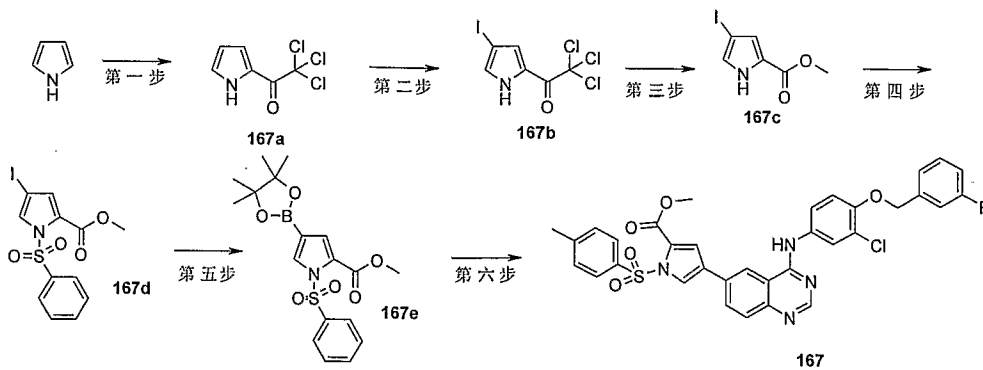
15

实施例 167

4-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1-(甲苯基-4-磺酰基)-1H-吡咯-2-羧酸甲酯



20



第一步

2,2,2-三氯-1-(1H-吡咯-2-基)-乙酮

将吡咯(1.4 mL, 20mmol)和三氯乙酰氯(2.4 mL, 21.4mmol)分别溶于 12 mL 乙醚中, 搅拌下将吡咯的乙醚溶液滴加至三氯乙酰氯的乙醚溶液中, 室温下搅拌 1 小时后, 反应完毕。在反应液中加入 30 mL 10% 碳酸钾溶液, 分液, 有机相在减压下浓缩, 得到的粗品通过硅胶柱层析进一步分离纯化, 得到 2,2,2-三氯-1-(1H-吡咯-2-基)-乙酮 **167a** (3.79g, 灰色固体), 产率: 89.6%。

MS m/z (ESI): 213[M+1]

第二步

2,2,2-三氯-1-(4-碘-1H-吡咯-2-基)-乙酮

将氯化碘(0.91 mL, 18.2mmol) 溶于 15 mL 二氯甲烷中, 缓慢滴加到 2,2,2-三氯-1-(1H-吡咯-2-基)-乙酮 **167a** (3.79g, 17.8mmol) 的 30 mL 二氯甲烷溶液中, 室温下搅拌 2 小时, 加入 10% 碳酸钠溶液淬灭反应, 分液, 有机相依次通过水, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物用乙酸乙酯和正己烷重结晶, 得到 2,2,2-三氯-1-(4-碘-1H-吡咯-2-基)-乙酮 **167b** (5.152g, 灰色固体), 产率: 85.5%。

MS m/z (ESI): 339[M+1]

第三步

4-碘-1H-吡咯-2-羧酸甲酯

将甲醇钠(436 mg, 8.07mmol)溶于 10 mL 甲醇中, 所得的溶液逐渐滴加到 2,2,2-三氯-1-(4-碘-1H-吡咯-2-基)-乙酮 **167b** (2.276g, 6.72mmol) 15 mL 甲醇中, 室温下搅拌 1 小时后反应完毕。将反应液减压下浓缩, 加入 100 mL 水和 100 mL 甲基叔丁基醚, 分液, 有机相依次通过水, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到 4-碘-1H-吡咯-2-羧酸甲酯 **167c** (1.353 g, 灰色固体), 产率: 80.2%。

MS m/z (ESI): 252[M+1]

25

第四步

4-碘-1-(甲苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-2-羧酸甲酯

将 4-碘-1H-吡咯-2-羧酸甲酯 **167c** (1.353 g, 5.4mmol) 溶于 5 mL 二氯甲烷中, 搅拌下依次加入三乙胺(1.65 mL, 11.88mmol), 4-二甲氨基吡啶(62 mg, 0.5mmol) 和对甲苯磺酰氯(1.13 g, 5.94mmol), 混合液在室温下搅拌 16 小时, 反应完毕。加入 1N HCl 淬灭反应, 分液, 有机相依次用饱和碳酸氢钠(100 mL×3)洗涤, 饱和氯化钠溶液(100 mL×3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的粗品进一步通过甲基叔丁基醚重结晶, 得到 4-碘-1-(甲苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-2-羧酸甲酯 **167d** (1.834 g, 淡黄色固体), 产率: 83.9%。

MS m/z (ESI): 406[M+1]

35

第五步

4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-1-(甲苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-2-羧酸甲酯

将 4-碘-1-(甲苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-2-羧酸甲酯 **167d** (288 mg, 0.7mmol), 双联频哪醇硼酸酯(235 mg, 0.91mmol)和醋酸钾(210 mg, 2.1mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺中, 搅拌下加入二氯[1,1'-二茂铁磷酸]钯的 1mL 二氯甲烷溶液中, 混合液加
5 热至 80°C, 18 小时后反应完毕。将反应液中加入 100 mL 水和 100 mL 乙醚, 过滤, 分液, 有机相依次用 100 mL 水, 100 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化, 得到标题产物 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-1-(甲苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-2-羧酸甲酯 **167e** (105 mg, 无色固体), 产率: 37%。

10 MS m/z (ESI): 406[M+1]

第六步

4-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1-(甲苯基-4-磺酰基)-1H-吡咯-2-羧酸甲酯

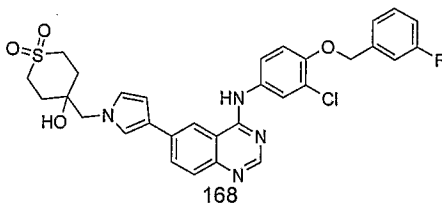
将 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-1-(甲苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-2-羧酸
15 甲酯 **167e** (105 mg, 0.26mmol), [3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-(6-碘-喹唑啉-4-基)-胺 **1g** (130 mg, 0.26mmol), 碳酸钾(93.9 mg, 0.65mmol)和四三苯基磷钯(45 mg, 0.026mmol)溶于 6 mL N,N-二甲基甲酰胺和 2 mL 水的混合溶剂中, 反应液加热至 55°C 搅拌过夜。过滤反应液, 滤液用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相依次通过水, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过
20 硅胶柱层析进一步分离纯化, 得到 4-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1-(甲苯基-4-磺酰基)-1H-吡咯-2-羧酸甲酯 **167** (58 mg, 浅黄色固体), 产率: 32.8 %。

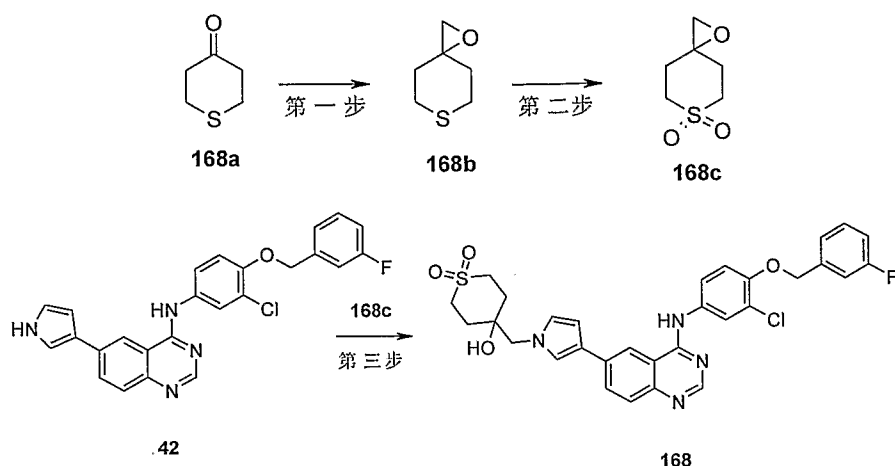
MS m/z (ESI): 657[M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.72 (s, 1H), 8.09 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.93
25 (d, J = 2.0Hz, 2H), 7.91 (s, 2H), 7.89 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 1.6Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.34 (br, 3H), 7.23 (br, 2H), 7.00 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)

实施例 168

4-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基甲基)-1,1-二氧-六氢
30 -1λ*6*-噻喃-4-醇





第一步

1-氧代-6-硫代-螺[2.5]辛烷

- 5 氮气氛围下,在冰浴冷却下,将三甲基氧硫化碘(13.5 g, 61 mmol) 和氢化钠 (2.46 g, 6.15 mmol) 溶于 60 mL 二甲基亚砜中, 混合液在室温下搅拌 1 小时后, 滴加四氢噻喃-4-酮 **168a** (6.79 g, 60 mmol) 的 80 mL 二甲基亚砜溶液, 温度控制不高于 15 °C, 搅拌 10 分钟后自然升至室温, 3 小时后反应完毕。把反应液倒入 350 mL 冰水中, 用乙醚萃取(400 mL×3), 合并的有机相依次通过饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到 1-氧代-6-硫代-螺[2.5]辛烷 **168b** (7.09 g, 白色固体), 产率: 92%。

MS m/z (ESI): 131[M+1]

第二步

1-氧代-6-硫代-螺[2.5]辛烷 6,6-二氧化物

- 15 将 1-氧代-6-硫代-螺[2.5]辛烷 **168b** (7 g, 53.8 mmol) 溶于 100 mL 乙腈中, 搅拌下加入 50 mL 水, 搅拌 5 分钟后依次加入臭氧(99 g, 161 mmol) 和碳酸钠(51 g, 0.48 mol), 室温下搅拌 1 小时后反应完毕。在反应液中加入 300 mL 二氯甲烷, 搅拌 30 分钟, 过滤, 滤饼用二氯甲烷洗涤(150 mL×2), 滤液在减压下浓缩, 得到粗品 1-氧代-6-硫代-螺[2.5]辛烷 6,6-二氧化物 **168c** (7.48 g, 黄色固体), 产物不经分离直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 163[M+1]

第三步

4-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-噻唑啉-6-基}-吡咯-1-基甲基)-1,1-二氧-六氢-1λ*6*-噻喃-4-醇

- 25 将[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-噻唑啉-4-基]-胺 **42** (89 mg, 0.2 mmol) 和氢化钠(24 mg, 0.6 mmol) 溶于 2 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 室温下搅拌 30 分钟后加入 1-氧代-6-硫代-螺[2.5]辛烷 6,6-二氧化物 **168c** (40 mg, 0.24 mmol), 室温下搅拌 1.5 小时后反应完毕。在反应液中加入 100 mL 水, 水相用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取, 合并的有机相依次通过饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸

钠干燥，过滤，减压下浓缩，得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化，得到标题产物 4-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基甲基)-1,1-二氧-六氢-1λ*6*-噻喃-4-醇 **168** (40 mg, 黄色固体), 产率: 33%。

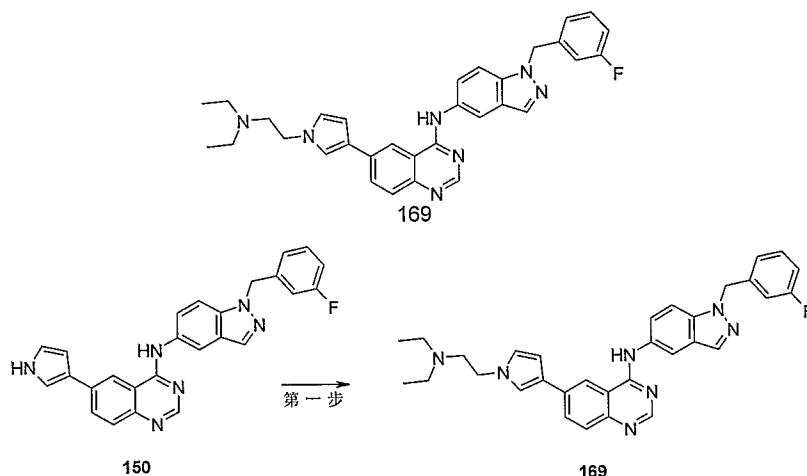
MS m/z (ESI): 608[M+1]

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.726 (s, 1H), 8.535 (s, 1H), 8.503 (s, 1H), 8.031 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.726 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.484 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.407 (s, 1H), 7.322 (m, 3H), 7.190 (s, 1H), 6.907 (s, 1H), 6.679 (s, 1H), 5.274 (s, 2H), 5.256 (s, 1H), 3.994 (s, 2H), 3.181 (m, 2H), 3.008 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.005 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.831 (d, J = 13.6 Hz, 2H)

10

实施例 169

{6-[1-(2-二乙氨基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-[1-(3-氟苄基)-1H-吡啶-5-基]-胺



- 15 将 {6-[1-(2-二乙氨基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-[1-(3-氟苄基)-1H-吡啶-5-基]-胺 **150** (434 mg, 1 mmol) 溶于 6 mL 的 N,N-二甲基甲酰胺中, 冰浴冷却至 0°C, 加入氢氧化钠 (200 mg, 5 mmol), 搅拌 30 分钟。

- 另取 2-溴-N,N-二乙基乙胺氢溴酸盐 (287 mg, 1.1 mmol) 的 2 mL N,N-二甲基甲酰胺溶液, 加入氢氧化钠 (44 mg, 1.83 mmol), 在 0°C 下搅拌 30 分钟后, 将溶液加入上述放入反应液中, 所得的溶液在 0°C 下搅拌 30 分钟后反应完毕。将反应液倒入 40 mL 冰水中, 分液, 水层用乙酸乙酯 (25 mL × 4) 萃取, 合并的有机相依次通过饱和氯化钠溶液 (10 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过薄层层析制备板分离纯化, 得到标题产物 {6-[1-(2-二乙氨基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-[1-(3-氟苄基)-1H-吡啶-5-基]-胺 **169** (300 mg, 黄色固体), 产率 56.3%。

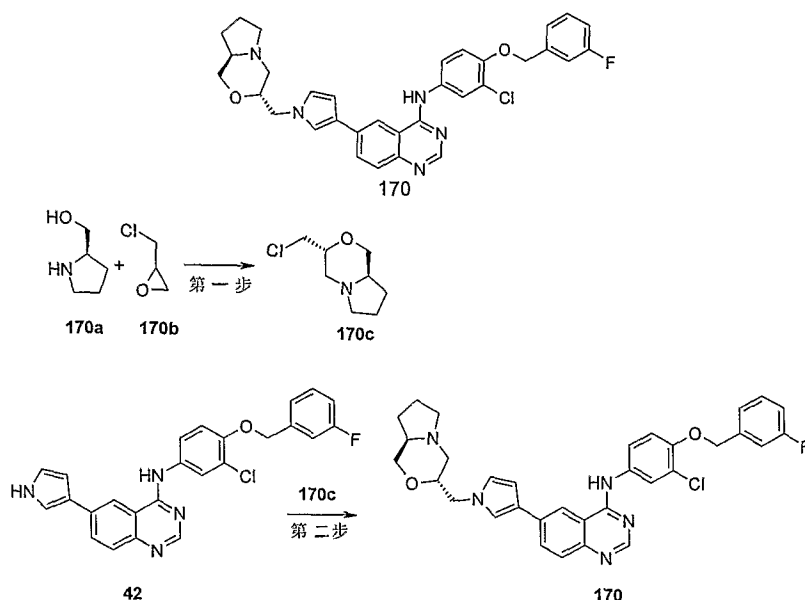
MS m/z (ESI): 534[M+1]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.84 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (d, 1H, J = 8.4), 7.75 (s, 2H), 7.72 (d, 1H, J = 8.4), 7.47 (s, 1H), 7.40 (dd, 1H, J = 7.2, J = 14), 7.13 (dd, 3H, J = 8.4, J = 19.2), 6.93 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.72 (s, 2H),

4.01(br s, 2H), 2.81(br s, 2H), 2.55(br s, 4H), 0.97(s, 6H)

实施例 170

5 [3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-{6-[(3R,8aR)-1-(六氢吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪基-3-基甲基)-1H-吡咯-3-基]-喹啉-4-基}-胺



第一步

(3R,8aR)-3-(氯甲基)-六氢-1H-吡咯[2,1-c][1,4]噁嗪

- 10 将环氧氯丙烷 **170a** (157 ml, 2 mol) 加入干燥的圆底烧瓶中, 冰浴冷却 20 分钟后滴加 D-脯氨酸 **170b** (20 g, 0.2 mol), 在 40°C 反应 0.5 小时。蒸掉过量环氧氯丙烷。冰浴下滴加浓硫酸(60 ml), 在 150-180°C 下反应 1.5 小时。将反应液倒入冰水(200 ml)中以淬灭反应, 用氨水调节溶液 pH 值为 8, 正己烷/乙酸乙酯(1/1, 300 ml) 萃取, 水相用乙酸乙酯(200 ml×3)萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液(100 ml)
- 15 洗涤有机相, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(3R,8aR)-3-(氯甲基)-六氢-1H-吡咯[2,1-c][1,4]噁嗪 **170c** (6.882 g, 棕色油状液体), 产率 19.8%。

MS m/z (ESI): 585 [M+1]

第二步

- 20 [3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-{6-[(3R,8aR)-1-(六氢吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪基-3-基甲基)-1H-吡咯-3-基]-喹啉-4-基}-胺

- 在 25 mL 的单口烧瓶中, 将[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹啉-4-基]-胺 **42** (444 mg, 1 mmol) 溶于 6 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 在冰浴条件下, 冷却至 0°C, 加入氢化钠(120 mg, 3 mmol), 搅拌 30 分钟后加入(3R,8aR)-3-(氯甲基)-六氢-1H-吡咯[2,1-c][1,4]噁嗪 **170c** (211 mg, 1.2 mmol), 室温下搅拌 4 小时反应完毕。反应液减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯

甲烷: 甲醇=40: 1), 得到本标题产物[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-{(3R,8aR)-1-(6-氢吡咯并[2,1-c][1,4]噁嗪基-3-基甲基)-1H-吡咯-3-基}-喹啉-4-基}-胺 **170** (5 mg, 黄色固体), 产率: 6.5%。

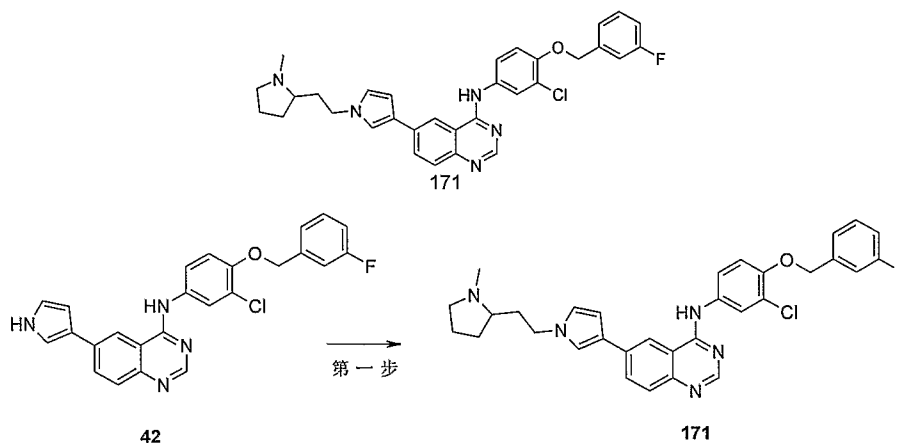
MS m/z (ESI): 585[M+1]

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.67(s,1H), 8.8(s,1H), 8.5(s,1H), 8.03(d, J=8.8Hz, 2H), 7.76(dd, J=2Hz, 1H), 7.70(d, J=8.4Hz, 1H), 7.5(m, 2H), 7.36(m, 3H), 7.2(s, 1H), 6.93(s, 1H), 6.60(s, 1H), 5.27(s, 2H), 4.0 (m, 1H), 3.62 (t, J=12Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.0 (br, 1H), 2.31(m, 1H), 2.1(br, 3H), 1.4-1.6 (m, 2H), 1.1237(m, 2H)

10

实施例 171

[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-{(6-{1-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-1H-吡咯-3-基}-喹啉-4-基)-胺



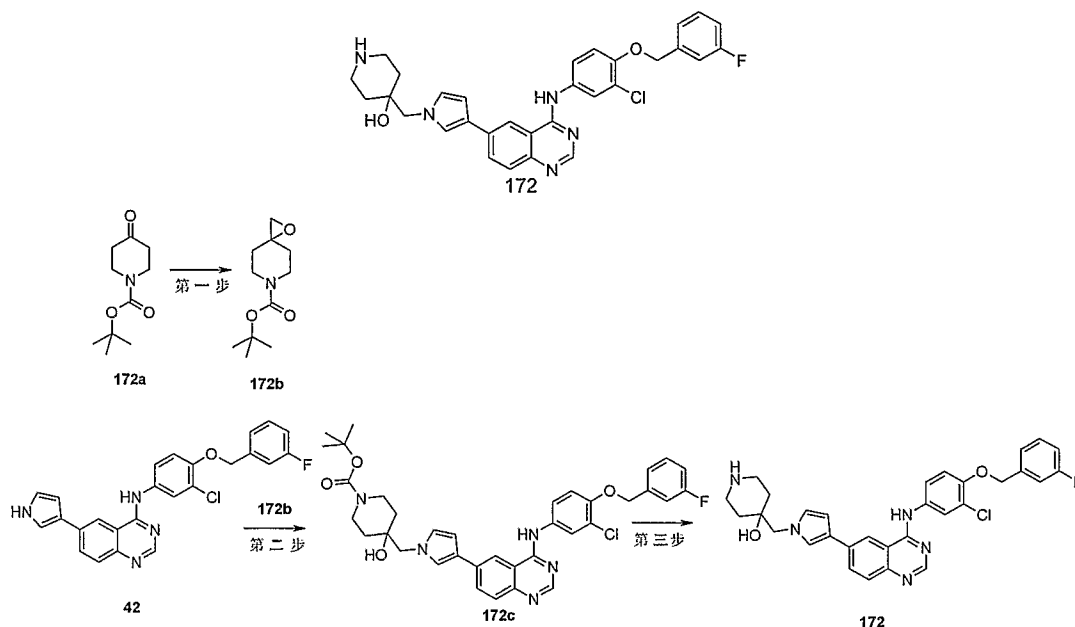
- 15 在 25 mL 的单口烧瓶中, 将[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹啉-4-基]-胺 **42** (100 mg, 0.22 mmol) 溶于 6 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 在冰浴条件下, 冷却至 0°C, 加入氢化钠(27 mg, 1.13 mmol), 搅拌 30 分钟后加入 2-(2-氯乙基)-1-甲基吡咯烷盐酸盐 (50 mg, 0.27 mmol), 室温下搅拌 4 小时反应完毕。反应液减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇
- 20 =40: 1), 得到本标题产物[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-{(6-{1-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-1H-吡咯-3-基}-喹啉-4-基)-胺 **171** (27 mg, 淡黄色固体), 产率: 78%。

MS m/z (ESI): 558[M+1]

- 25 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.67 (s, 1H), 8.8(s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.03(d, J=8.8Hz, 2H), 7.76(dd, J=2Hz, 1H), 7.70(d, J=8.4Hz, 1H), 7.5(m, 2H), 7.36(m, 3H), 7.2(s, 1H), 6.93(s, 1H), 6.60(s, 1H), 5.27(s, 2H), 3.97(m, 2H), 2.08(m, 3H), 1.66(m, 2H), 1.24-1.30(m, 7H)

实施例 172

4-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-吡咯-1-基甲基)-哌啶-4-醇



第一步

1-氧代-6-氮杂-螺[2.5]辛烷-6-羧酸叔丁酯

- 5 在冰盐浴冷却下，将 100 mL 二甲基亚砷逐渐滴加到三甲基氧硫化碘(40g, 0.18 mol)和氢化钠(7.48 g, 0.18 mol)的混合物中，滴加过程中，保持温度在 0~5℃，搅拌下滴加 4-氧代-哌啶-1-羧酸叔丁酯 **172a** (34.1g, 0.17 mol)的 100 mL 二甲基亚砷溶液，滴加完毕后逐渐升至室温，在室温下搅拌 3 小时，反应完毕。将反应液倒入 100 mL 冰水中，用乙醚萃取，合并的有机相依次用无水硫酸钠干燥，过滤，减压下浓缩，得到化合物 1-氧代-6-氮杂-螺[2.5]辛烷-6-羧酸叔丁酯 **172b**(32g, 黄色固体)，产率：83.4%。

MS m/z (ESI): 214[M+1]

第二步

- 15 4-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基甲基)-4-羟基-哌啶-1-羧酸叔丁酯

- 20 在 50 mL 的烧瓶中，将[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **42** (223 mg, 0.5 mmol)溶于 10 mL 干燥的 N,N-二甲基甲酰胺中，在冰浴条件下，冷却至 0℃，加入氢化钠(60 mg, 1.5 mmol)，搅拌 30 分钟后加入 1-氧代-6-氮杂-螺[2.5]辛烷-6-羧酸叔丁酯 **172b** (50 mg, 0.27 mmol)，室温下搅拌 1 小时反应完毕。反应液减压下浓缩，得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷：甲醇=40：1)，得到本标题产物 4-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基甲基)-4-羟基-哌啶-1-羧酸叔丁酯 **172c** (193 mg, 淡黄色固体)，产率：58.7%。

MS m/z (ESI): 659[M+1]

- 25 第三步

4-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基甲基)-哌啶-4-醇

将 4-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基甲基)-4-羟基-哌啶-1-羧酸叔丁酯 **172c** (90 mg, 0.137 mmol) 溶于 25 mL 二氯甲烷中, 在冰浴条件下, 冷却至 0°C, 逐渐滴加三氟乙酸(25 mL, 1.38mol), 升至室温, 搅拌 40 分钟后反应完毕。将反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化, 得到标题产物 4-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基甲基)-哌啶-4-醇三氟乙酸盐 **172** (92 mg, 黄绿色固体), 产率: 100%。

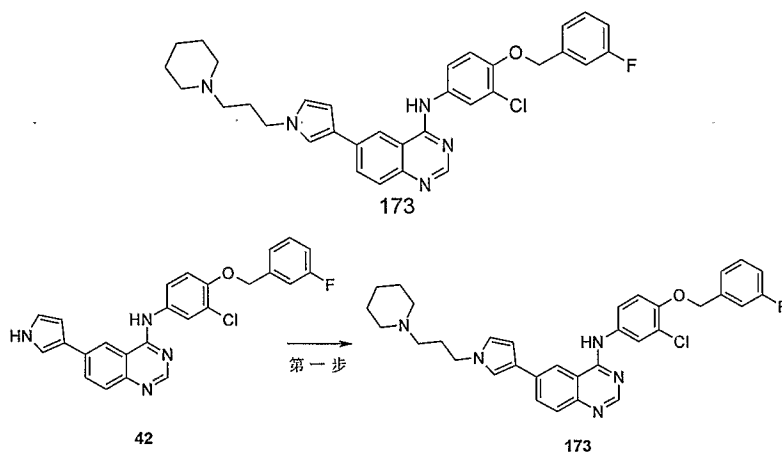
MS m/z (ESI): 559[M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.742 (s, 1H), 8.733 (s, 1H), 8.687 (s, 1H), 8.598 (d, J=12Hz, 1H), 8.340 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.194 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.942 (s, 1H), 7.784 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.690 (t, J=4.4z, 1H), 7.491 (m, 3H), 7.201 (t, J=8.8Hz, 1H), 6.926 (s, 1H), 5.308 (s, 1H), 5.173 (d, J=12Hz, 1H), 3.059 (d, J=4.8Hz, 2H), 1.708 (t, J=11.4Hz, 2H), 1.584 (d, J=13.6Hz, 4H), 1.342 (s, 2H)

实施例 173

[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-{6-[1-(3-哌啶-1-基-丙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-

胺



将化合物[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **42** (111 mg, 0.25 mmol)和氢氧化钠(65.3 mg, 1.25 mmol)溶于 5 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 室温下搅拌 30 分钟后加入 1-(3-氯丙基)-哌啶盐酸盐(70.5 mg, 0.3 mmol), 加热至 50°C, 2 小时后反应完毕。在反应液中加入 100 mL 水和 100 mL 乙酸乙酯(100 mL×3)萃取, 合并的有机相依次通过饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化, 得到标题产物[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-{6-[1-(3-哌啶-1-基-丙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-胺 **173**(30 mg, 红色固体), 产率: 21.1%。

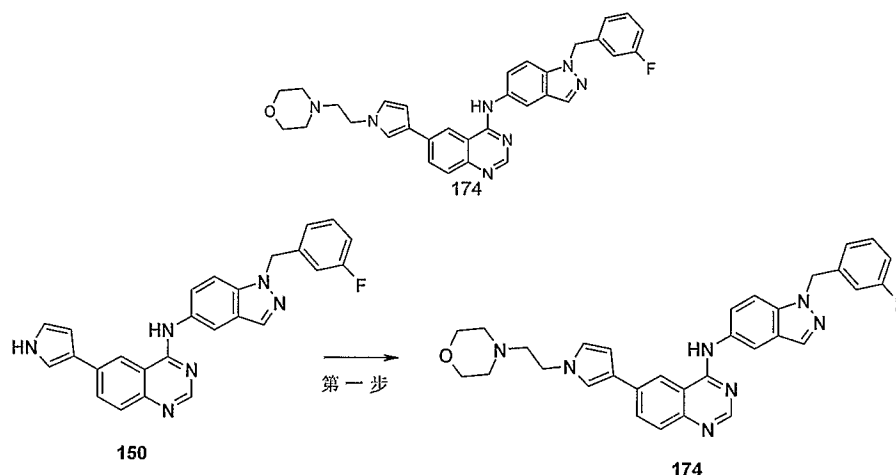
MS m/z (ESI): 570[M+1]

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.68 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.8Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.19 (t, J = 8.8Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.66 (s,

1H), 5.27 (s, 2H), 3.96 (t, J = 6.8Hz, 2H), 2.33 (br, 4H), 2.23 (br, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.52 (br, 4H), 1.31 (br, 2H)

实施例 174

5 [1-(3-氟-苄基)-1H-咪唑-5-基]-{6-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-胺



10 将{6-[1-(2-二乙氨基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-[1-(3-氟苄基)-1H-咪唑-5-基]-胺 **150** (434 mg, 1 mmol) 溶于 6 mL 的 N,N-二甲基甲酰胺中, 冰浴冷却至 0°C, 加入氢氧化钠(200 mg, 5 mmol), 搅拌 30 分钟。

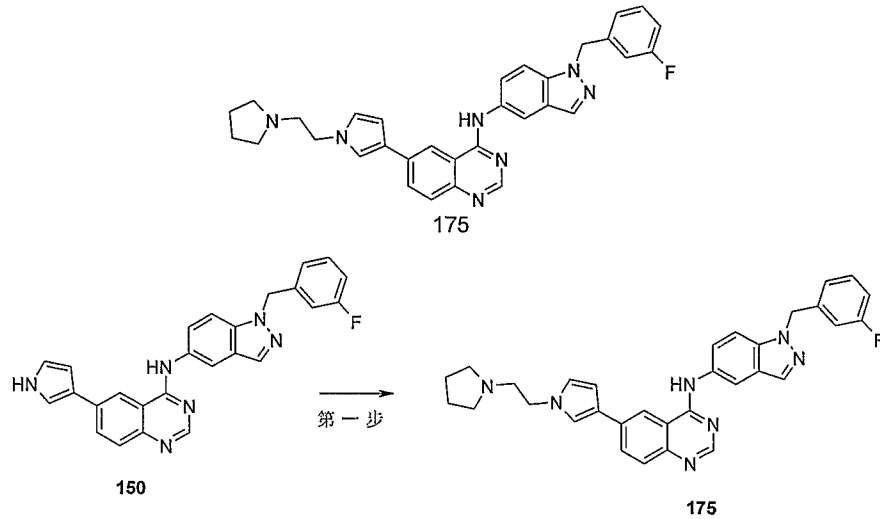
另取 4-(2-溴乙基-1)-吗啉氢溴酸盐(302 mg, 1.1 mmol)的 2 mL N,N-二甲基甲酰胺溶液, 加入氢氧化钠 (44 mg, 1.83 mmol), 在 0°C 下搅拌 30 分钟后, 将溶液加入上述放入反应液中, 所得的溶液在 0°C 下搅拌 2 小时后反应完毕。将反应液倒入
15 100 mL 冰水中, 分液, 水层用乙酸乙酯(25 mL×4)萃取, 合并的有机相依次通过饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过薄层层析制备板分离纯化, 得到标题产物[1-(3-氟-苄基)-1H-咪唑-5-基]-{6-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-胺 **174** (300mg, 黄色固体), 产率 54.8%。
MS m/z (ESI): 548[M+1]

20 ¹HNMR (400MHz, CD₃OD-*d*₄): δ9.84(s,1H), 8.61(s,1H), 8.45(s,1H), 8.23(s,1H), 8.17(s,1H), 8.05(d,1H,J=8.8Hz), 7.75(s,2H), 7.71(d,1H,J=8.8Hz), 7.46(s,1H), 7.38(m,1H), 7.08(m,3H), 6.93(s,1H), 6.68(s,1H), 5.72(s,2H), 4.07(m,2H), 3.58(m,4H), 2.71(m,2H), 2.45(m,4H)

25

实施例 175

[1-(3-氟-苄基)-1H-咪唑-5-基]-{6-[1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-胺



将{6-[1-(2-二乙氨基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-[1-(3-氟苄基)-1H-咪唑-5-基]-胺 **150** (434 mg, 1 mmol) 溶于 6 mL 的 N,N-二甲基甲酰胺中, 冰浴冷却至 0°C, 加入氢氧化钠(200 mg, 5 mmol), 搅拌 30 分钟后, 加入 1-(2-氯乙基)-吡咯烷盐酸盐(187 mg, 1.1 mmol), 室温下搅拌 30 分钟后, 加热至 50°C, 1.5 小时后反应完毕。将反应液倒入 100 mL 冰水中, 有固体析出, 过滤, 将滤饼溶于 100 mL 乙酸乙酯中, 通过无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 得到的残留物进一步通过 HPLC 制备色谱分离, 得到标题产物[1-(3-氟-苄基)-1H-咪唑-5-基]-{6-[1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-胺 **175** (700 mg, 淡黄色固体), 产率 40%。

MS m/z (ESI): 532[M+1]

¹HNMR (400MHz, CD₃OD-*d*₄): δ9.87(s,1H), 8.65(s,1H), 8.45(s,1H), 8.24(s,1H),

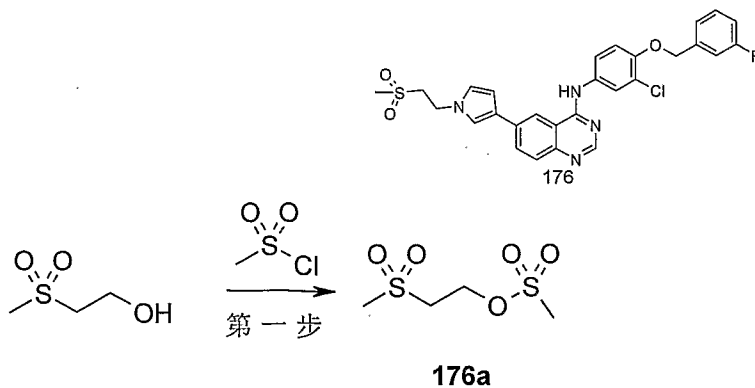
8.17(s,1H), 8.03(d,1H,J=8.8Hz), 7.75(s,2H), 7.71(d,1H,J=8.8Hz), 7.51(s,1H),

7.38(m,1H), 7.08(m,3H), 6.96(s,1H), 6.72(s,1H), 5.72(s,2H), 4.18(m,2H), 3.10(m,2H),

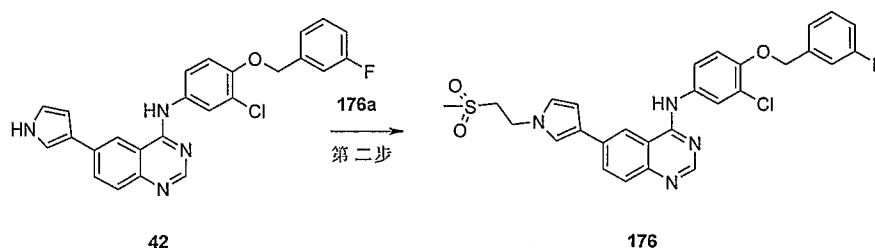
2.75(m,4H), 1.77(m,4H)

实施例 176

[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-{6-[1-(2-甲磺酰基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-胺



20



第一步

甲磺酸 2-甲磺酰基乙酯

将 2-甲磺酰基乙醇(248 mg, 2 mmol)溶于 10 mL 干燥的二氯甲烷中, 搅拌下加入吡啶(316 mg, 4 mmol), 将溶液冷却至 0°C, 加入甲磺酰氯(344 mg, 3 mmol), 混合液升至室温, 搅拌 2 小时反应完毕。将反应液减压下浓缩, 在残留物中加入 15 mL 水, 用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相依次通过饱和氯化钠溶液洗涤(10 mL × 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到甲磺酸 2-甲磺酰基乙酯 **176a** (240 mg, 淡黄色固体), 产率: 60%。

MS m/z (ESI): 203[M+1]

第二步

[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-{6-[1-(2-甲磺酰基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-胺

在 25 mL 的单口烧瓶中, 将[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **42** (89 mg, 0.2 mmol) 溶于 3 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 在冰浴条件下, 冷却至 0°C; 加入氢化钠(24 mg, 1 mmol), 搅拌 30 分钟后逐渐滴加甲磺酸 2-甲磺酰基乙酯 (49 mg, 0.24 mmol), 室温下搅拌 4 小时反应完毕。反应液中加入 10 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(10 mL × 4), 合并的有机相依次通过饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=5: 2), 得到本标题产物[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-{6-[1-(2-甲磺酰基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-胺 **176** (60 mg, 淡黄色固体), 产率: 54%。

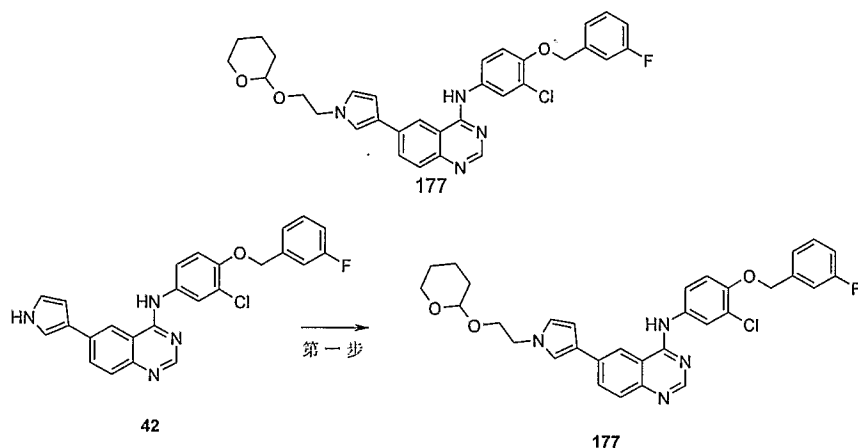
MS m/z (ESI): 551[M+1]

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.70(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.05(m, 1H), 8.02(m, 1H), 7.73(m, 2H), 7.52(m, 2H), 7.34(m, 3H), 7.19(m, 1H), 7.01(s, 1H), 6.72(s, 1H), 5.27(s, 2H), 4.40(t, 2H), 3.72(t, 2H), 2.82(s, 3H)

实施例 177

[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-(6-{1-[2-(四氢呋喃-2-基氧基)-乙基]-1H-吡咯-3-基}-喹唑啉-4-基)-胺

30



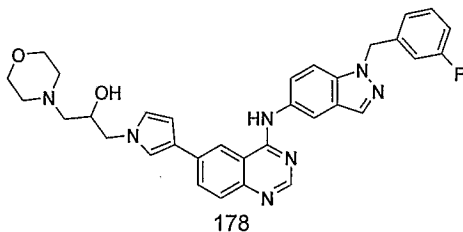
将[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **42** (120 mg, 0.27 mmol)和氢氧化钠(32.4 mg, 0.81 mmol) 溶于 10 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 室温下搅拌 30 分钟后加入 2-(2-溴乙氧基)-四氢吡喃(70 mg, 0.3 mmol), 室温下搅拌 30 分钟后反应完毕。在反应液中加入 100 mL 饱和氯化钠溶液淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取(100 mL×3), 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化, 得到标题产物[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-{1-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)-乙基]-1H-吡咯-3-基}-喹唑啉-4-基]-胺 **177**(190 mg, 黄色固体), 产率: 55.2%。

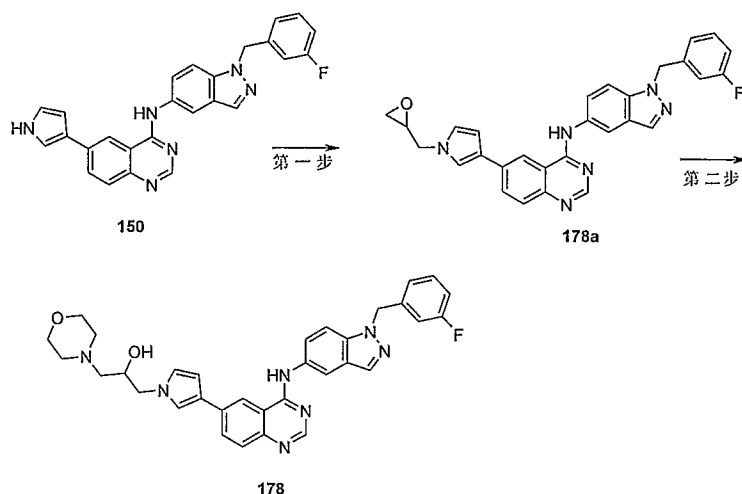
MS m/z (ESI): 573[M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.69 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.8Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.19 (t, J = 8.8Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.57 (br, 1H), 4.14 (br, 2H), 3.90 (br, 1H), 3.70 (br, 1H), 3.57 (m, 2H), 2.90 (br, 1H), 2.74 (br, 1H), 1.38 (br, 4H)

实施例 178

1-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-咪唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-吗啉-4-基-丙-2-醇





第一步

[1-(3-氟-苄基)-1H-咪唑-5-基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺
 在 100 mL 茄形瓶中, 将{6-[1-(2-二乙氨基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-[1-(3-氟苄基)-1H-咪唑-5-基]-胺 **150** (1.3 g, 3 mmol)溶于 30 mL 的 N,N-二甲基甲酰胺中, 冰浴冷却至 0°C, 加入氢氧化钠(1 g, 6.6 mmol), 搅拌 30 分钟后, 室温下加入环氧氯丙烷(0.42 mL, 5.35 mmol), 2 小时后反应完毕。将反应液倒入 100 mL 冰水中, 有固体析出, 得到[1-(3-氟-苄基)-1H-咪唑-5-基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **178a** (1.8 g, 黄色固体), 产物不经分离直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 491[M+1]

¹HNMR (400MHz, CD₃OD-*d*₄): δ8.68(s,1H), 8.16(s,1H), 8.10(s,1H), 8.06(s,2H), 7.99(d,1H,J=8.8Hz), 7.90(d,1H,J=8.8Hz), 7.65(d,1H,J=8.8Hz), 7.39(d,1H,J=8.8Hz), 7.34(m,1H), 7.20(s,1H), 7.02(m,2H), 6.92(d,1H,J=9.6Hz), 6.80(s,1H), 6.62(s,1H), 5.63(s,2H), 4.29(m,1H), 3.98(m,1H), 3.33(m,1H), 2.90(m,1H), 2.56(m,1H)

第二步

1-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-咪唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-吗啉-4-基-丙-2-醇

在 100 mL 茄形瓶中, 将[1-(3-氟-苄基)-1H-咪唑-5-基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **178a** (1.8 g, 3.67mmol) 溶于 40 mL 甲醇中, 搅拌下加入吗啉(510 mg, 5.87mmol), 反应液加热回流过夜。将反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化, 得到本标题产物 1-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-咪唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-吗啉-4-基-丙-2-醇 **178**(600 mg, 黄色固体), 产率: 35.3%。

MS m/z (ESI): 578[M+1]

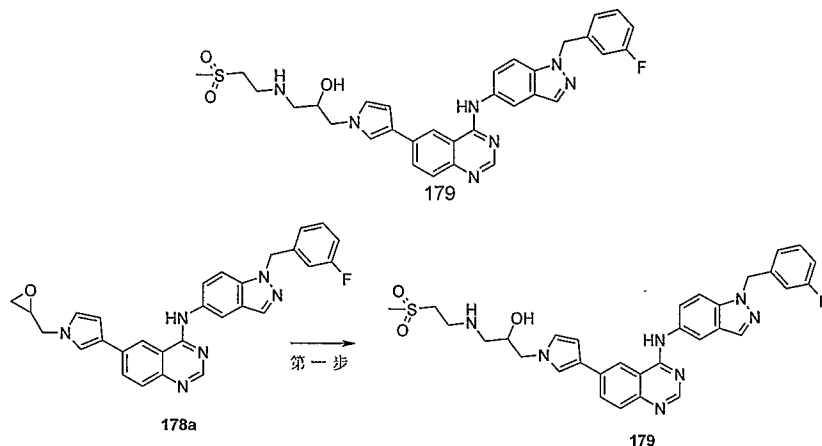
¹HNMR (400MHz, CD₃OD-*d*₄): δ9.82(s,1H), 8.60(s,1H), 8.44(s,1H), 8.23(s,1H), 8.17(s,1H), 8.03(d,1H,J=8.8Hz),7.73(m,3H), 7.43(s,1H), 7.38(m,1H), 7.10(m,3H), 6.88(s,1H), 6.67(s,1H), 5.72(s,2H), 4.96(s,1H), 3.97(m,3H), 3.61(m,4H), 2.43(m,4H),

2.26(m,2H)

实施例 179

1-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(2-甲磺酰基-乙氨基)-丙-2-醇

5



在 100 mL 茄形瓶中，将[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **178a** (134 g, 0.27 mmol) 溶于 10 mL 甲醇中，搅拌下加入 2-甲磺酰基乙胺盐酸盐(66 mg, 0.47mmol)和 0.3 mL 三乙胺，反应液加热回流过夜。将反应液在减压下浓缩，得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化，得到本标题产物 1-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(2-甲磺酰基-乙氨基)-丙-2-醇 **179** (29 mg, 黄色固体)，产率：17.5%。

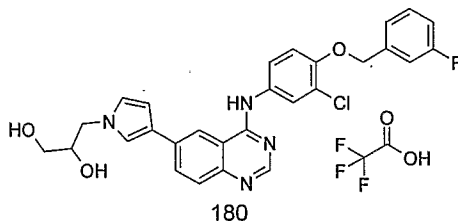
MS m/z (ESI): 614[M+1]

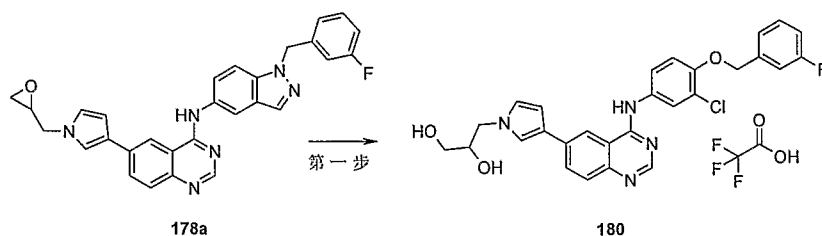
¹HNMR (400MHz, CD₃OD-*d*₆): δ9.96(s,1H), 8.69(s,1H), 8.44(s,1H), 8.24(s,1H), 8.17(s,1H), 8.04(d,1H,J=8.8Hz), 7.76(s,2H), 7.69(d,1H,J=8.8Hz), 7.48(s,1H), 7.38(m,1H), 7.08(m,3H), 6.90(s,1H), 6.72(s,1H), 5.72(s,2H), 4.10(m,3H), 3.39(m,4H), 3.12(m,3H), 2.91(m,2H)

20

实施例 180

3-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-丙烷-1,2-二醇三氟乙酸盐





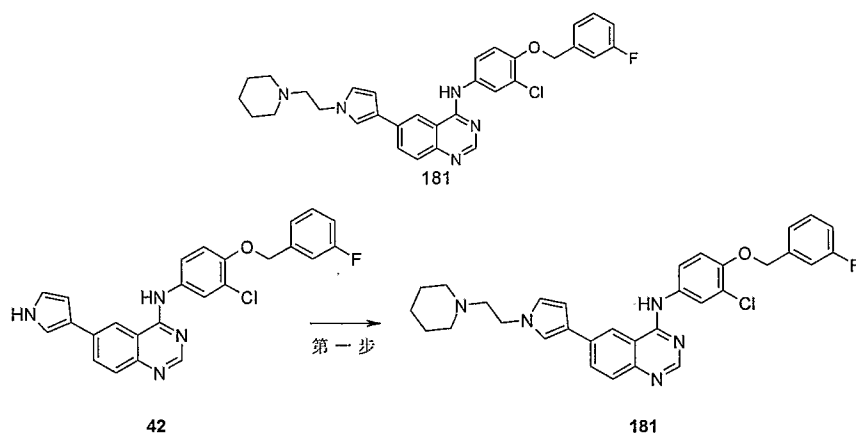
在 100 mL 茄形瓶中, 将[1-(3-氟-苄基)-1H-咪唑-5-基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **178a** (130 g, 0.25 mmol) 溶于 10 mL 二氧六环中, 搅拌下加入 1 mL 三氟醋酸和 1 mL 水, 将反应液加热至 80°C, 2 小时后反应完毕。

- 5 将反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=20: 1), 得到本标题产物 3-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-丙烷-1,2-二醇三氟乙酸盐 **180** (158 mg, 黄色固体), 产率: 100%。
MS m/z (ESI): 519[M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): δ 8.60 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.71 (d, 1H),
10 7.60 (d, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.05 (m, 1H),
6.86 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.15 (d, 1H), 3.95 (d, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.51 (d, 2H)

实施例 181

- 15 [3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-{6-[1-(2-哌啶-1-基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-胺



- 将 [3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **42** (230
20 mg, 0.5 mmol)和氢氧化钠(113 mg, 2.5 mmol)溶于 10 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 室
温下搅拌 30 分钟后加入 1-(2-氯乙基)-哌啶盐酸盐(70.5 mg, 0.3 mmol), 加热至 50
°C, 2 小时后反应完毕。在反应液中加入 200 mL 水和 200 mL 乙醚, 分液, 水相用乙酸
乙酯(200 mL×3)萃取, 合并的有机相依次通过饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠
干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化, 得到
25 标题产物[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-{6-[1-(3-哌啶-1-基-丙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑
啉-4-基}-胺 **181**(65 mg, 桔黄色固体), 产率: 21%。

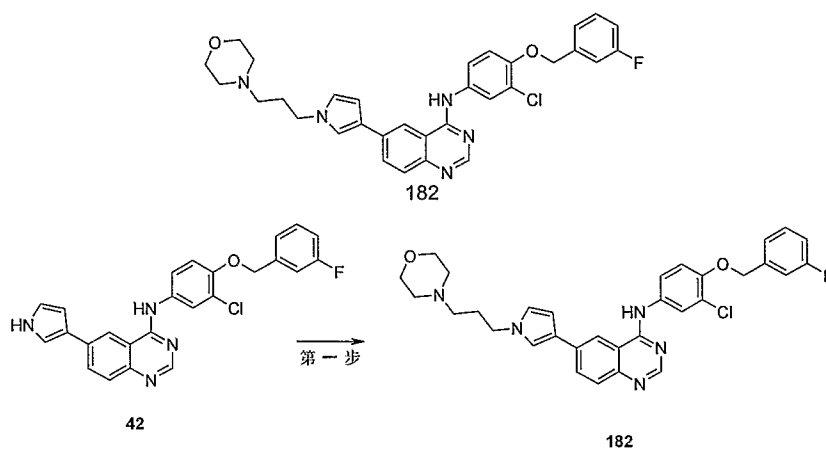
MS m/z (ESI): 557[M+1]

^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_6$): δ 9.68 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.85 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.54 (t, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.19 (t, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.96 (br, 2H), 2.70 (br, 2H), 2.42 (br, 4H), 1.51 (m, 4H), 1.20 (m, 2H)

实施例 182

[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-{6-[1-(3-吗啉-4-基-丙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-胺

10



将化合物[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **42** (654 mg, 1.48 mmol)溶于 5 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 在干冰乙醇浴冷却下加入氢氧化钠(176 mg, 4.43 mmol), 搅拌 30 分钟后加入 4-(3-溴丙基)-吗啉 (367 mg, 1.77 mmol), 升至室温搅拌过夜。反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化, 得到标题产物[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-{6-[1-(3-吗啉-4-基-丙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-胺 **182**(110 mg, 淡黄色固体), 产率: 13%。

15

MS m/z (ESI): 572[M+1]

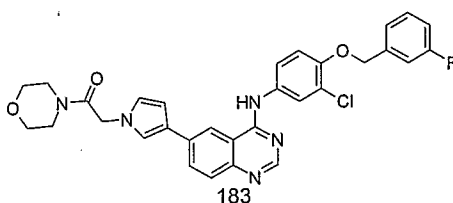
^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_6$): δ 9.67 (s,1H), 8.8(s,1H),8.5 (s,1H), 8.03(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.76(dd, $J=2\text{Hz}$, 1H), 7.70(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.5(m, 2H), 7.36(m,3H), 7.2(s,1H), 6.93(s,1H), 6.60(s,1H),5.27(s,2H), 4.0(t, $J=14\text{Hz}$, 2H), 3.67(m,4H), 2.51(m,4H), 2.27(m,2H), 1.9(m,2H)

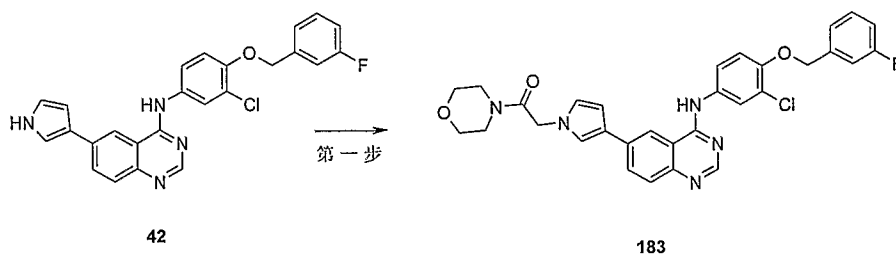
20

实施例 183

25

2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-吗啉-4-基-乙酮





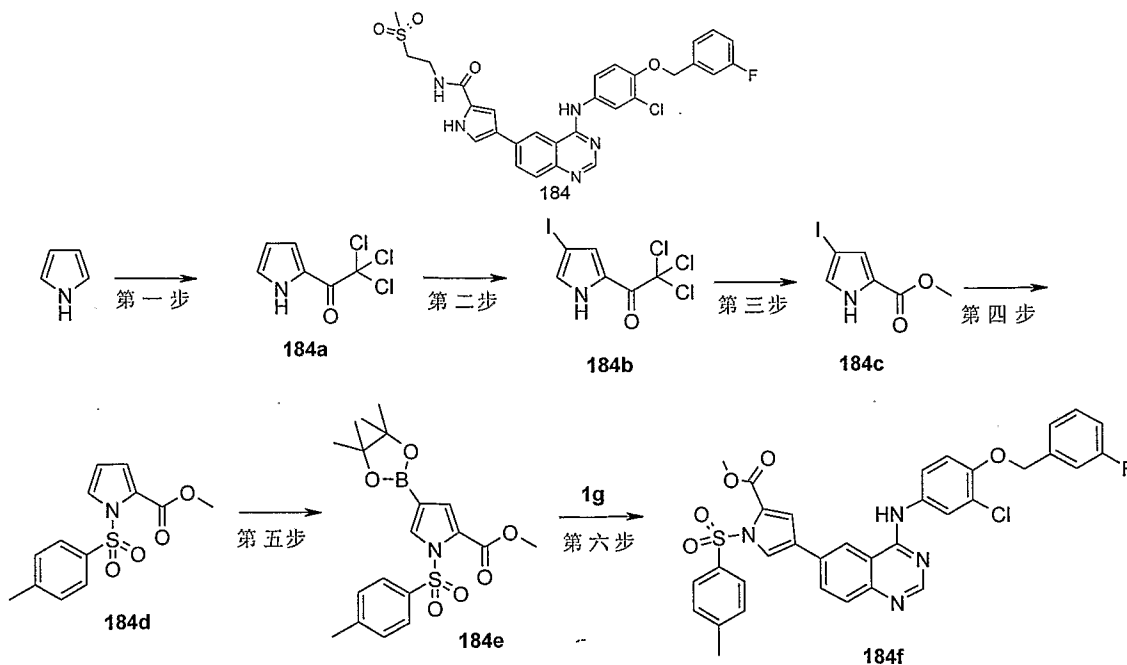
将 [3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **42** (100 mg, 0.225 mmol) 和氢化钠 (27 mg, 0.675 mmol) 溶于 10 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 室温下搅拌 30 分钟后加入 2-氯-1-吗啉-4-基-乙酮 (44 mg, 0.27 mmol), 搅拌 30 分钟后反应完毕。在反应液中加入 100 mL 饱和氯化钠溶液淬灭反应, 水相用乙酸乙酯萃取(100 mL×3), 合并的有机相依次通过水(100 mL×3)洗涤, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化, 得到标题产物 2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-吗啉-4-基-乙酮 **183**(50 mg, 黄色固体), 产率: 38.9%。

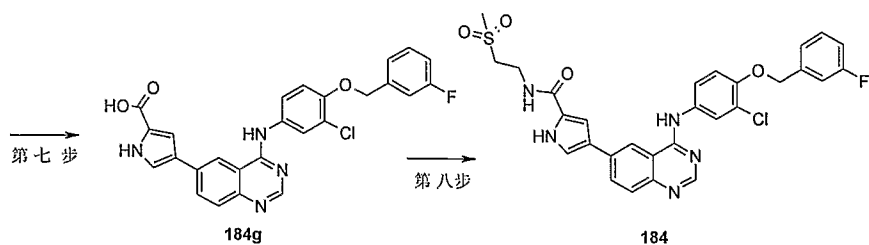
MS m/z (ESI): 573[M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): δ 9.69(s, 1H), 8.53(s, 1H) δ 8.50(s, 1H), 8.03 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.76(d, J=2Hz, 1H), 7.70(d, J=8.4Hz, 1H), 7.47(m, 2H), 7.32(m, 3H), 7.19(m, 1H), 6.94(s, 1H), 6.66(s, 1H), 5.27(s, 2H), 4.06(m, 2H), 3.58(m, 4H), 2.45(br, 4H)

实施例 184

4-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-羧酸 (2-甲磺酰基-乙基)-酰胺





第一步

2,2,2-三氟-1-(1H-吡咯-2-基)-甲酮

将吡咯(23.8 mL, 345 mmol)溶于 100 mL 乙醚中, 用恒压滴液漏斗缓慢滴加到
 5 氯乙酰氯(41.9 mL, 375 mmol)的 100 mL 乙醚溶液中, 滴加过程中有热量放出, 用
 冰浴冷却, 滴加完毕后, 反应液在室温下搅拌 1.5 小时后, 用恒压滴液漏斗滴加
 80 mL 碳酸钾(30 g, 217 mmol)溶液, 有大量气泡冒出。滴加完毕后, 有机相通过
 无水硫酸钠干燥, 减压下蒸掉溶剂, 残留物用正己烷溶解, 过滤, 得到 2,2,2-三氟
 -1-(1H-吡咯-2-基)-甲酮 **184a** (55.4g, 灰白色固体), 产率: 75.6%。

10

第二步

2,2,2-三氟-1-(4-碘-1H-吡咯-2-基)-甲酮

将 2,2,2-三氟-1-(1H-吡咯-2-基)-甲酮 **184a** (32.1 g, 151 mmol)溶于 150 mL 重蒸
 的二氯甲烷中, 搅拌下滴加氯化碘(25 g, 153.8 mmol)的 80 mL 二氯甲烷溶液中,
 滴加完毕后, 反应液在室温下搅拌 2 小时后, 加入 100 mL 10%碳酸钾溶液淬灭反
 15 应, 分液, 有机相依次用 100 mL 1 N 亚硫酸钠溶液和 100 mL 水和饱和氯化钠溶
 液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到粗品 2,2,2-三氟-1-(4-碘-1H-
 吡咯-2-基)-甲酮 **184b** (50.78g, 白色固体), 产物不经分离直接进行下一步反应。

第三步

4-碘-1H-吡咯-2-甲酸甲酯

20

将粗品 2,2,2-三氟-1-(4-碘-1H-吡咯-2-基)-甲酮 **184b** (50.78g)溶于 250 mL 甲醇
 中, 搅拌下滴加甲醇钠(9.857g, 180 mmol)的 40 mL 甲醇溶液, 滴加完毕后, 在室
 温下搅拌 1 小时反应完毕。将反应液在减压下浓缩, 残留物用甲基叔丁醚和水分
 液, 有机相依次通过 50 mL 水和饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤,
 减压下浓缩, 得到粗品 4-碘-1H-吡咯-2-甲酸甲酯 **184c** (29.435g, 灰白色固体), 产
 25 物不经分离直接进行下一步反应。

第四步

4-碘-1-(甲苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯

30

将粗品 4-碘-1H-吡咯-2-甲酸甲酯 **184c** (29.4g)溶于 180 mL 二氯甲烷中, 搅拌
 下依次加入三乙胺(26 g, 258 mmol), 4-二甲氨基吡啶(1.43g, 11.7 mmol)和对甲基
 30 苯磺酰氯(24.6 g, 129 mmol), 混合液在室温下搅拌过夜。在反应液中加入 1N 盐
 酸溶液淬灭反应, 有机相依次通过饱和碳酸氢钠溶液, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无
 水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物用硅胶柱层析分离纯化(正己烷

和乙酸乙酯=4:1),得到4-碘-1-(甲苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯 **184d** (22.87g, 白色固体)。

MS m/z (ESI): 405[M+1]

第五步

5 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-1-(甲苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯
 将4-碘-1-(甲苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯 **184d** (4.05 g, 10 mmol), 双联
 频那醇硼酸酯(3.43 g, 13 mmol), 二氯[1,1'-二茂铁磷酸]钪(746 mg, 1 mmol)和醋
 酸钾(3 g, 30 mmol)溶于30 mL N,N-二甲基甲酰胺中,用氩气氛下,加入1 mL 重
 10 蒸的二氯甲烷中,将反应液加热至80℃,搅拌18小时后反应完毕。将反应液在减
 压下浓缩,得到的残渣用乙醚溶解,过滤,除去不溶物,有机相依次通过1 N 盐
 酸溶液,水和饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压下浓缩,得到
 的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(正己烷:乙酸乙酯=10:1),得到
 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-1-(甲苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯
184e (3.03 g, 白色固体), 产率: 74.7%。

15 MS m/z (ESI): 406[M+1]

第六步

4-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1-(甲苯基-4-甲磺酰基)-1H-吡咯
 -2-甲酸甲酯

20 将4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-1-(甲苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-2-甲酸
 甲酯 **184e** (2.91 g, 7.1 mmol)和[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-(6-碘-喹唑啉-4-基)-胺
1g (3.53 g, 7.1 mmol)溶于30 mL N,N-二甲基甲酰胺中,搅拌下加入三苯基膦钯(0.82
 g, 0.71 mmol)和碳酸钾(2.59 g, 17.75 mmol),加入10 mL 水,有白色不溶物析出,
 25 加热反应液至60℃,24小时后反应完毕。反应液中加入100 mL 水和100 mL 乙酸
 乙酯,分液,有机相依次用水洗涤;饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,过
 滤,减压下浓缩,得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(正己烷:乙酸乙
 酯=1:1),得到4-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1-(甲苯基-4-甲
 磺酰基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯 **184f** (3.45 g, 黄色固体), 产率: 73.9%。

MS m/z (ESI): 657[M+1]

第七步

30 4-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-甲酸

将4-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1-(甲苯基-4-甲磺酰
 基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯 **184f** (350 mg, 0.53 mmol)和一水合氢氧化锂(224 mg, 5.3
 mmol)加入到微波反应瓶中,加入4 mL 甲醇和2 mL 水,100℃下,微波反应2小
 时。将反应液倒入10 mL 水中,用1 N 盐酸调节pH值=6,过滤,得到4-{4-[3-
 35 氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-甲酸 **184g** (248 mg, 黄色固
 体), 产率: 95%。

MS m/z (ESI): 489[M+1]

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 12.09(s, 1H), 11.90(s, 1H), 9.63(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.51(s, 1H), 8.37(s, 1H), 8.04(m, 2H), 7.79(m, 1H), 7.60(m, 1H), 7.49(m, 1H), 7.32 (m, 4H), 7.19(m, 1H), 5.27(s, 2H)

5

第八步

4-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-羧酸 (2-甲磺酰基-乙基)-酰胺

将 4-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-甲酸 **184g** (49 mg, 0.1 mmol) 和 2-甲磺酰基乙胺盐酸盐 (103 mg, 0.8 mmol) 溶于 8 mL 无水二氯甲烷中, 搅拌下加入 N,N-二异丙基乙胺 (103 mg, 0.8 mmol) 和双(二氧代-3-噁唑烷)次磷酰氯 (102 mg, 0.4 mmol), 室温下 2 小时反应完毕。将反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=8: 1), 得到标题产物 4-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-羧酸 (2-甲磺酰基-乙基)-酰胺 **184** (21 mg, 黄色固体), 产率: 35.4%。

15

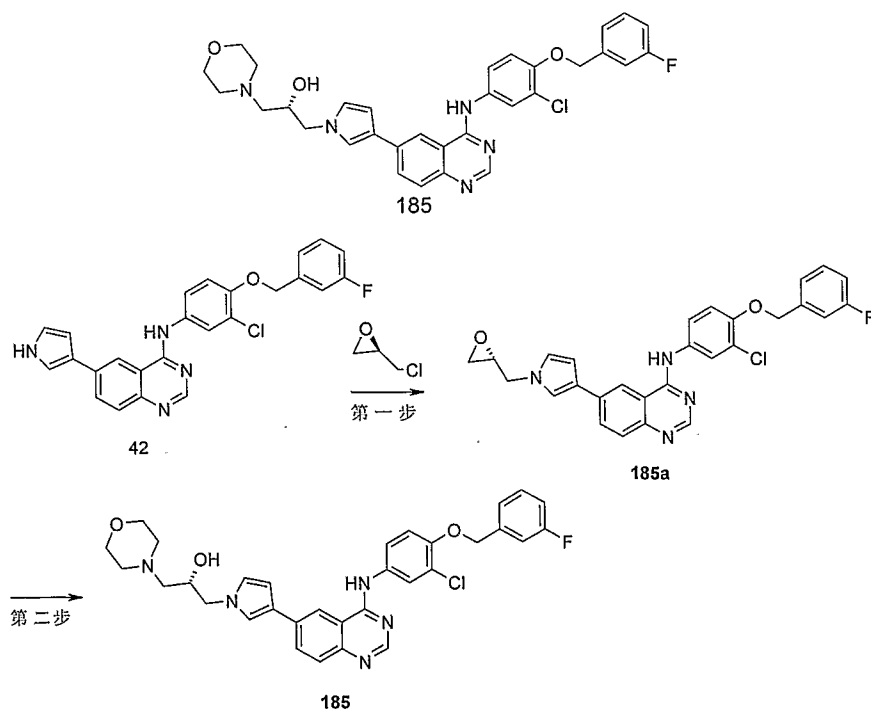
MS m/z (ESI): 595[M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): δ 11.86(s, 1H), 9.74(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.37(s, 1H), 8.04(m, 2H), 7.76(m, 2H), 7.60(m, 1H), 7.49(m, 1H), 7.32(m, 4H), 7.19(m, 1H), 5.27(s, 2H), 3.68(t, J=6.8Hz, 2H), 3.38(t, J=6.8Hz, 2H), 3.06(s, 3H)

20

实施例 185

(S)-1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-吗啉-4-基-丙-2-醇



25

第一步

(S)-[3-氯-4-(3-氟-苄基)-苯基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺
 在 100 mL 茄形瓶中, 将[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **42** (459 mg, 1.034 mmol) 溶于 5 mL 的 N,N-二甲基甲酰胺中, 冰浴冷却
 5 至 0°C, 加入氢氧化钠(96 mg, 2.4 mmol), 搅拌 30 分钟后, 室温下加入(R)-2-氯甲基
 环氧乙烷(148 mg, 1.6 mmol), 1 小时后反应完毕。将反应液倒入 100 mL 冰水中,
 用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取, 合并的有机相依次通过水(100 mL×3)洗涤, 饱和氯化
 钠溶液(100 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过
 10 硅胶柱层析进一步分离纯化(梯度洗脱: 二氯甲烷: 甲醇=150: 1, 100: 1), 得到
 (S)-[3-氯-4-(3-氟-苄基)-苯基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺
185a (240 mg, 黄色固体), 产率: 70%。

MS m/z (ESI): 501[M+1]

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.100(s, 1H), 8.319(s, 1H), 7.902(s, 1H), 7.846 (s,
 1H), 7.539 (s, 1H), 7.480 (s, 1H), 7.323 (m, 2H), 7.251(s, 1H), 7.115(s, 2H), 7.020 (s,
 15 1H), 6.838(s, 1H), 6.497(s, 1H), 5.209(s, 2H), 4.492(d, *J*=12.8Hz, 1H), 4.118(m, 1H),
 3.189(s, 1H), 2.837(s, 1H), 2.651(s, 1H)

第二步

(S)-1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-吗啉-4-基-丙
 -2-醇

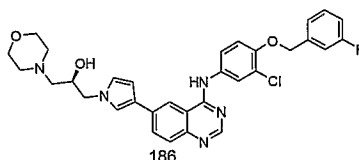
20 在 100 mL 茄形瓶中, 将(S)-[3-氯-4-(3-氟-苄基)-苯基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-
 吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **185a** (240 mg, 0.48 mmol) 和吗啉(69 mg, 0.793 mmol)
 溶于 10 mL 无水甲醇中, 加热回流过夜。将反应液在减压下浓缩, 得到的残留物
 通过硅胶柱层析进一步分离纯化(梯度洗脱: 二氯甲烷: 甲醇=60: 1, 50: 1, 40:
 1), 得到本标题产物(S)-1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯
 25 -1-基)-3-吗啉-4-基-丙-2-醇 **185**(170 mg, 黄色固体), 产率: 60.3%。

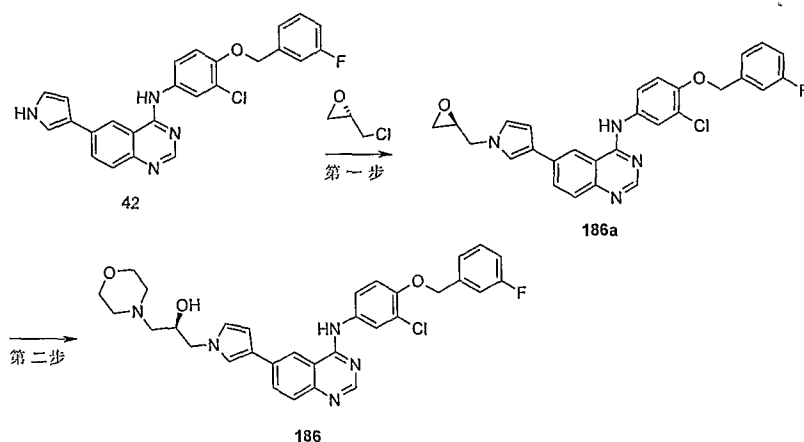
MS m/z (ESI): 588[M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): δ 9.70(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.05(s, 1H),
 8.02(s, 1H), 7.76(dd, *J*=8.8Hz 2.4Hz, 1H), 7.70(d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.49(m, 1H), 7.42(s,
 1H), 7.32(m, 3H), 7.19(t, *J*=8.4Hz, 1H), 6.88(s, 1H), 6.66(s, 1H), 5.27(s, 2H), 4.06(dd,
 30 *J*=13.6Hz 3.6Hz, 1H), 3.96(m, 1H), 3.87(m, 1H), 3.61(m, 4H), 2.42(m, 4H), 2.28(m, 2H)

实施例 186

(R)-1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-吗啉-4-基-丙
 -2-醇





第一步

(R)-[3-氯-4-(3-氟-苄基)-苯基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹啉-4-基]-胺

在 100 mL 茄形瓶中, 将[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹啉-4-基]-胺 **42** (561 mg, 1.264 mmol) 溶于 5 mL 的 N,N-二甲基甲酰胺中, 冰浴冷却至 0°C, 加入氢氧化钠 (112 mg, 2.8 mmol), 搅拌 30 分钟后, 室温下加入(S)-2-氯甲基环氧乙烷(190 mg, 2.054 mmol), 1 小时后反应完毕。将反应液倒入 100 mL 冰水中, 用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取, 合并的有机相依次通过水洗涤, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(梯度洗脱: 二氯甲烷: 甲醇=150: 1, 100: 1), 得到(R)-[3-氯-4-(3-氟-苄基)-苯基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹啉-4-基]-胺 **186a** (317 mg, 黄色固体), 产率: 50.2%。

MS m/z (ESI): 501[M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.100(s, 1H), 8.319(s, 1H), 7.902(s, 1H), 7.846 (s, 1H), 7.539 (s, 1H), 7.480 (s, 1H), 7.323 (m, 2H), 7.251(s, 1H), 7.115(s, 2H), 7.020 (s, 1H), 6.838(s, 1H), 6.497(s, 1H), 5.209(s, 2H), 4.492(d, *J*=12.8Hz, 1H), 4.118(m, 1H), 3.189(s, 1H), 2.837(s, 1H), 2.651(s, 1H)

第二步

(R)-1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-吗啉-4-基-丙-2-醇

在 100 mL 茄形瓶中, 将(R)-[3-氯-4-(3-氟-苄基)-苯基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹啉-4-基]-胺 **186a** (315 mg, 0.702 mmol) 和吗啉(87 mg, 1 mmol)溶于 10 mL 无水甲醇中, 加热回流过夜。将反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(梯度洗脱: 二氯甲烷: 甲醇=60: 1, 40: 1), 得到本标题产物(R)-1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-吗啉-4-基-丙-2-醇 **186**(271 mg, 黄色固体), 产率: 65.8%。

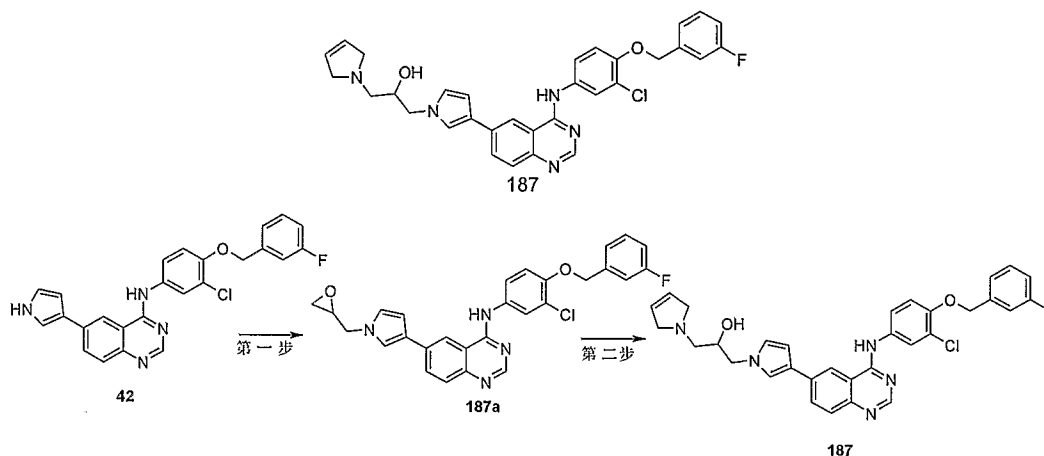
MS m/z (ESI): 588[M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): δ 9.70(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.05(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.76(dd, *J*=8.8Hz 2.4Hz, 1H), 7.70(d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.49(m, 1H), 7.42(s,

1H), 7.32(m, 3H), 7.19(t, J=8.4Hz, 1H), 6.88(s,1H), 6.66(s, 1H), 5.27(s, 2H), 4.06(dd, J=13.6Hz 3.6Hz, 1H), 3.96(m,1H), 3.87(m, 1H), 3.61(m, 4H), 2.42(m, 4H), 2.28(m, 2H)

实施例 187

5 1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(2,5-二氢吡咯-1-基)-丙-2-醇



第一步

10 [3-氯-4-(3-氟-苄基)-苯基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺
 在 100 mL 茄形瓶中, 将[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **42** (890 mg, 2 mmol)溶于 10 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 冰浴冷却至 0°C, 加入氢氧化钠(176 mg, 4.4 mmol), 搅拌 30 分钟后, 室温下加入 2-氯甲基环氧乙烷 (300 mg, 3.2 mmol), 1 小时后反应完毕。将反应液倒入 100 mL 冰水中, 用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取, 合并的有机相依次通过有机相依次通过水(100 mL×3)洗涤, 饱和氯化钠溶液(100 mL×3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的
 15 残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化, 得到[3-氯-4-(3-氟-苄基)-苯基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **187a** (700 mg, 黄色固体), 产率: 70%。
 MS m/z (ESI): 501[M+1]

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ11.100(s, 1H), 8.319(s, 1H), 7.902(s, 1H), 7.846 (s, 1H), 7.539 (s, 1H), 7.480 (s, 1H), 7.323 (m, 2H), 7.251(s, 1H), 7.115(s, 2H), 7.020 (s, 1H), 6.838(s, 1H), 6.497(s, 1H), 5.209(s, 2H), 4.492(d, J=12.8Hz, 1H), 4.118(m, 1H), 3.189(s, 1H), 2.837(s, 1H), 2.651(s, 1H)

第二步

25 1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(2,5-二氢吡咯-1-基)-丙-2-醇

在 100 mL 茄形瓶中, 将[3-氯-4-(3-氟-苄基)-苯基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **187a** (1.8 g, 3.67mmol) 和 2,5-二氢-1H-吡咯(41.5 mg, 0.6 mmol)溶于 10 mL 无水甲醇中, 加热回流 3 小时后, 反应完毕。将反应液在减压下
 30 浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化, 得到本标题产物 1-(3-{4-[3-

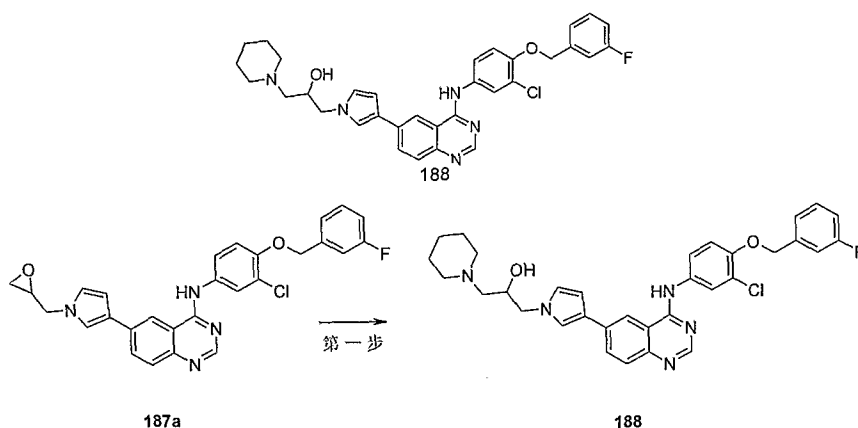
氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(2,5-二氢吡咯-1-基)-丙-2-醇 **187**(110 mg, 黄色固体), 产率: 64.4%。

MS m/z (ESI): 570[M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): δ 9.704 (s, 1H), 8.544 (s, 1H), 8.496 (s, 1H), 8.035 (t, J=6.4Hz, 2H), 7.763 (m, 1H), 7.704 (d, J=13.6Hz, 1H), 7.475 (t, J=7Hz, 1H), 7.421 (s, 1H), 7.322 (m, 3H), 7.205 (d, J=9.6Hz, 1H), 6.880 (s, 1H), 6.656 (s, 1H), 5.813 (s, 2H), 5.274 (s, 2H), 4.997 (d, J=4.4Hz, 1H), 4.08 (d, J=13.6Hz, 1H), 3.884 (m, 2H), 3.492 (m, 4H), 2.557 (d, J=5.6Hz, 2H)

实施例 188

10 1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-哌啶-1-基-丙-2-醇



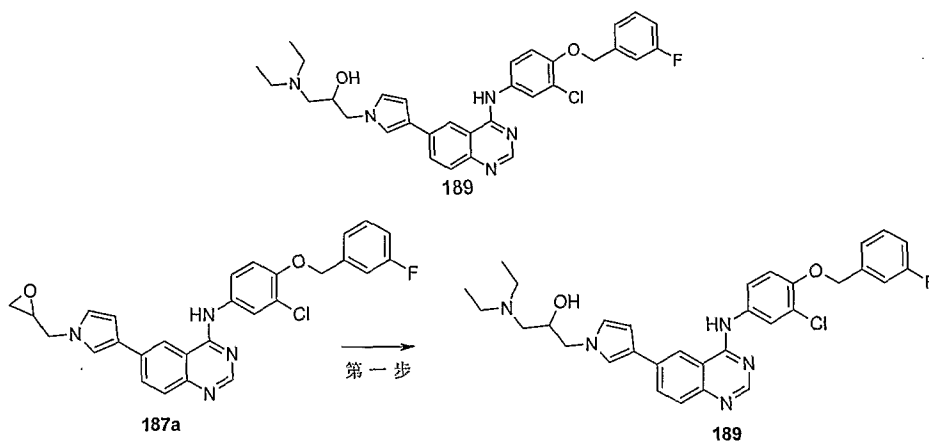
15 在 100 mL 茄形瓶中, 将[3-氯-4-(3-氟-苄基)-苯基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **187b** (150 mg, 0.3 mmol) 和哌啶(51.1 mg, 0.6 mmol)溶于 10 mL 无水甲醇中, 加热回流 3 小时反应完毕。将反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化, 得到本标题产物 1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-哌啶-1-基-丙-2-醇 **188**(135 mg, 黄色固体), 产率: 77%。

20 MS m/z (ESI): 586[M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): δ 9.700 (s, 1H), 8.536 (s, 1H), 8.496 (s, 1H), 8.037 (m, 2H), 7.765 (m, 1H), 7.703 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.484 (s, 1H), 7.413 (s, 1H), 7.322 (m, 3H), 7.193 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.870 (s, 1H), 6.653 (s, 1H), 5.273 (s, 2H), 4.863 (s, 1H), 4.042 (m, 1H), 3.930 (s, 1H), 3.852 (m, 1H), 2.377 (s, 4H), 2.208 (m, 2H), 1.522 (m, 4H), 1.393 (m, 2H)

实施例 189

1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-二乙氨基-丙-2-醇



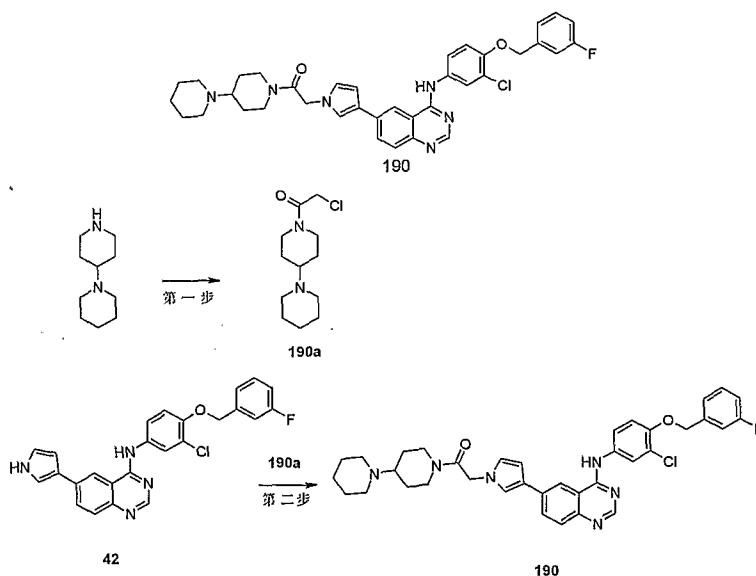
在 100 mL 茄形瓶中，将[3-氯-4-(3-氟-苄基)-苯基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **187b** (150 mg, 0.3 mmol) 和乙二胺 (43.9 mg, 0.6 mmol) 溶于 10 mL 无水甲醇中，加热回流 3 小时反应完毕。将反应液在减压下浓缩，得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化，得到本标题产物 1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-二乙氨基-丙-2-醇 **189** (120 mg, 黄色固体)，产率：70%。

MS m/z (ESI): 574[M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): δ9.699 (s,1H), 8.539(s,1H),8.495(s,1H),8.034(t, J=6.4Hz,2H),7.752(m,1H),7.703(d,J=8.8Hz,1H),7.485(d,J=7.2Hz,1H),7.426(s,1H),7.323(m,3H),7.194(s,1H),6.884(s,1H),6.656(s,1H),5.274(s,2H),4.078(d,J=12Hz,1H),3.829(s,2H), 2.509(br,4H),2.351(s, 2H),0.968(t, J = 7.2Hz, 6H)

实施例 190

1-[1,4']二哌啶基-1'-基-2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-乙酮



第一步

1-[1,4']二哌啶基-1'-基-2-氯-乙酮

将 4-哌啶基哌啶(90 mg, 0.54 mmol)溶于 10 mL 四氢呋喃中, 加入三乙胺(108 mg, 1.07 mmol), 冰浴冷却至 0°C, 搅拌下加入氯乙酰氯(67 mg, 0.59 mmol), 搅拌 30 分钟后反应完毕。在反应液中加入 10 mL 水, 减压下蒸去四氢呋喃, 得到的溶液用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并的有机相依次通过水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 5 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=1: 1), 得到化合物 1-[1,4']二哌啶基-1'-基-2-氯-乙酮(65 mg, 黄色油状液体), 产率: 50%。

MS m/z (ESI): 245[M+1]

10

第二步

1-[1,4']二哌啶基-1'-基-2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-乙酮

将化合物[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 42 (80 mg, 0.18 mmol) 和氢化钠 (21.6 mg, 0.54 mmol) 溶于 10 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 室温下搅拌 30 分钟后加入 1-[1,4']二哌啶基-1'-基-2-氯-乙酮 190a (53 mg, 0.216 mmol), 搅拌 30 分钟后反应完毕。在反应液中加入 100 mL 饱和氯化钠溶液淬灭反应, 水相用乙酸乙酯萃取(100 mL×3), 合并的有机相依次通过水(100 mL×3)洗涤, 饱和氯化钠溶液洗涤(100 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化, 得到标题产物 1-[1,4']二哌啶基-1'-基-2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-乙酮 190(40 mg, 黄色固体), 产率: 34%。

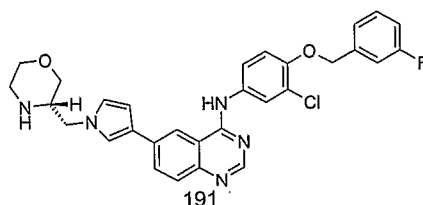
20

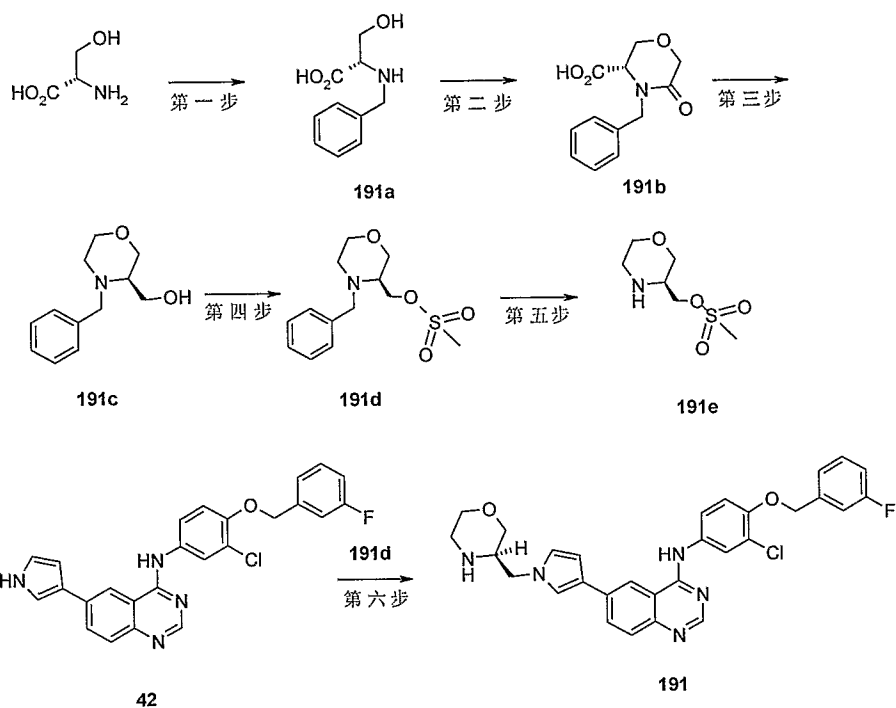
MS m/z (ESI): 653[M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): δ 9.71(s, 1H), 8.54(s, 1H), δ=8.50(s, 1H), δ=8.02(m, 2H), 7.77(dd, J=2.4Hz, 1H), 7.71(d, J=8.4Hz, 1H), 7.48(m, 1H), 25 7.31(m, 4H), 7.19(m, 1H), 6.82(s, 1H), 6.66(s, 1H), 5.27(s, 2H), 4.95(d, J=4Hz, 2H), 4.14(d, J=12.8Hz, 1H), 3.83(d, J=13.6Hz, 1H), 3.15(m, 3H), 2.84(t, J=10.8Hz, 1H), 2.24(br, 1H), 1.86(t, J=12.4Hz, 2H), 1.68(br, 4H), 1.39(m, 3H)

实施例 191

30 (S)-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1-吗啉-3-基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺





第一步

2-苄氨基-3-羟基丙酸

在 100 mL 的三口烧瓶中，加入 L-丝氨酸(4.1 g, 40 mmol)和 2M 氢氧化钠溶液
 5 (20 mL, 1.6g)，搅拌下滴加苯甲醛(8.3 g, 80 mmol)，搅拌 15 分钟后，冰浴冷却至
 5°C，加入硼氢化钠(0.86 g, 22 mmol)，室温下搅拌 2 小时反应完毕。用乙醚洗涤
 反应液，在冰浴冷却下，用浓盐酸调节 pH=6.5，抽滤，得到 2-苄氨基-3-羟基丙
 酸 **191a**(4.05 g, 白色固体)，产率：51.9%。

MS m/z (ESI): 196[M+1]

第二步

4-苄基-5-氧代-吗啉-3-甲酸

将 2-苄氨基-3-羟基丙酸 **191a** (7.2 g, 36 mmol) 溶于 50 mL 四氢呋喃中，冰浴
 冷却至 0°C，加入 5°C 的饱和碳酸钠溶液(15.4 g, 11 mmol)，滴加完毕后加入氯乙
 15 酰氯(7.2 mL, 60 mmol)，搅拌 3 小时反应完毕。反应液中加入 10 mL 50%氢氧化
 钠溶液，搅拌 10 分钟后用正己烷萃取(20 mL×2)，水相冷却至 0°C，浓盐酸调节
 pH<2，在 -20°C 下放置 6 小时，过滤，得到的固体真空干燥，得到 4-苄基-5-氧代
 -吗啉-3-甲酸 **191b**(6.6 g, 白色固体)，产率：76%。

MS m/z (ESI): 234[M-1]

第三步

(R)-(4-苄基吗啉-3-基)-甲醇

20

将 4-苄基-5-氧代-吗啉-3-甲酸 **191b**(10 g, 42.5 mmol)溶于 10 mL 甲苯中，氩气
 氛下，冰浴冷却下加入红铝溶液(65 mL, 0.21 mol)，反应液在室温下搅拌 24 小时
 反应完毕。在反应液中滴加乙醇，直至无气泡生成，用 2M 氢氧化钠溶液调节 pH

=12, 加入 100 mL 水, 分液, 水相用 2N 盐酸溶液洗涤三次, 用 2M 氢氧化钠溶液调节 pH=8, 用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到(R)-(4-苄基吗啉-3-基)-甲醇 **191c** (8 g, 黄色油状液体), 产率: 86.9%。

5 MS m/z (ESI): 208[M+1]

第四步

(S)-(4-苄基吗啉-3-基)-甲磺酸甲酯

10 将(R)-(4-苄基吗啉-3-基)-甲醇 **191c** (1.035 g, 5 mmol)和吡啶(790 mg, 10 mmol)溶于 20 mL 二氯甲烷中, 在冰浴条件下, 冷却至 0℃, 逐渐滴加甲磺酰氯(859 mg, 7.5 mmol), 室温下搅拌过夜。将反应液中加入 50 mL 水, 减压下旋干溶剂, 乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并的有机相依次通过饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(正己烷: 乙酸乙酯=1: 1), 得到(S)-(4-苄基吗啉-3-基)-甲磺酸甲酯 **191d** (1.4 g, 无色油状液体), 产率: 98%。

15 MS m/z (ESI): 286[M+1]

第五步

(S)-(吗啉-3-基)-甲磺酸甲酯

20 将(S)-(4-苄基吗啉-3-基)-甲磺酸甲酯 **191d** (285 mg, 1 mmol)溶于 15 mL 乙醇中, 加入 50 mg Pd/C, 抽真空, 充入氢气, 室温下搅拌 2 小时反应完毕。过滤反应液, 滤液在减压下浓缩, 得到(S)-(吗啉-3-基)-甲磺酸甲酯 **191e** (185 mg, 淡黄色油状液体), 产率: 95%。

MS m/z (ESI): 195[M+1]

第六步

(R)-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1-吗啉-3-基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺

25

30 将[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **42** (222 mg, 0.5 mmol)和氢化钠(60 mg, 2.5mmol)溶于 6 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 搅拌 30 分钟后加入(S)-(吗啉-3-基)-甲磺酸甲酯 **191e** (116 mg, 0.6 mmol), 反应液在室温下搅拌 2 小时反应完毕。在反应液中加入 15 mL 水和 20 mL 乙酸乙酯, 水相用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并的有机相依次通过饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(梯度洗脱: 二氯甲烷: 甲醇=40: 1, 20: 1), 得到(R)-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1-吗啉-3-基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **191** (105 mg, 淡黄色固体), 产率: 89%。

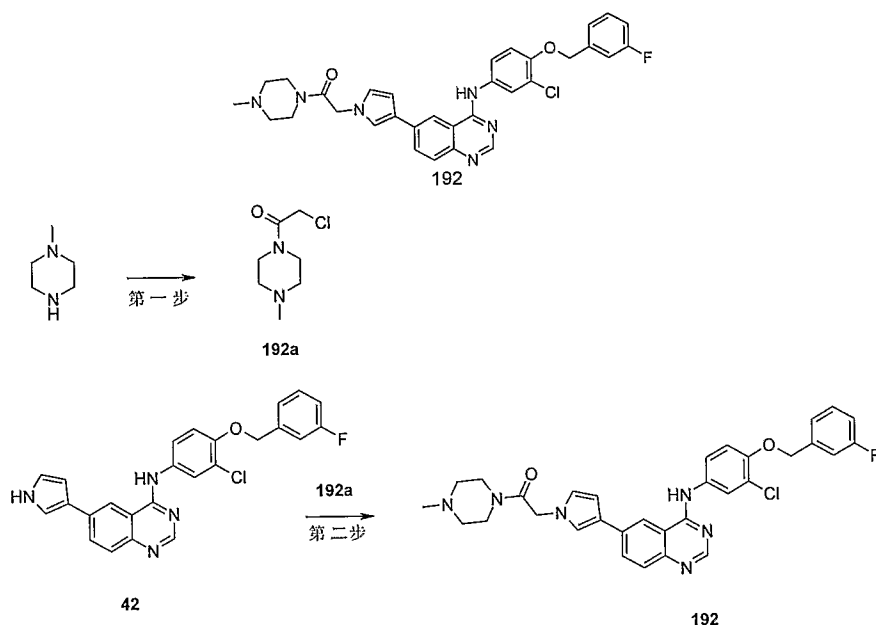
MS m/z (ESI): 544[M+1]

35 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): δ 9.69(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.04(m, 2H), 7.75(m, 2H), 7.47(m, 1H), 7.40(m, 1H), 7.30(m, 3H), 7.19(m, 1H), 6.88(s, 1H), 6.68(s,

1H),5.27(s, 2H),3.88(m, 2H),3.62(m, 2H),3.36(m, 1H), 3.13(m, 1H),3.03(m, 1H),2.80(m, 1H),2.72(m, 1H)

实施例 192

5 2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙酮



第一步

10

2-氯-1-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙酮

将 1-甲基哌嗪(2 g, 20 mmol)溶于 60 mL 四氢呋喃中, 在干冰乙醇浴冷却至 -70°C, 搅拌下逐渐滴加氯乙酰氯(2.26 g, 30 mmol), 滴加完毕在冰浴冷却下搅拌 30 分钟后反应完毕。在反应液中加入 20 mL 水, 减压下蒸去四氢呋喃, 得到的溶液用二氯甲烷萃取(100 mL×3), 合并的有机相依次通过水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 15 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=1: 1), 得到 2-氯-1-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙酮 **192a** (500 mg, 黄色固体), 产率: 14.2%。

MS m/z (ESI): 177[M+1]

第二步

20

2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙酮

将化合物[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **42** (200 mg, 0.45 mmol) 和氢化钠 (54 mg, 1.35 mmol) 溶于 10 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 室温下搅拌 30 分钟后加入 2-氯-1-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙酮 **192a** (95 mg, 0.54 25 mmol), 反应液加热至 50°C, 2 小时后反应完毕。在反应液中加入 100 mL 饱和氯化钠溶液淬灭反应, 水相用乙酸乙酯萃取(100 mL×3), 合并的有机相依次通过水

(100 mL×3)洗涤, 饱和氯化钠溶液洗涤(100 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化, 得到标题产物

2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-噻唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙酮 **192**(85 mg, 黄色固体), 产率: 32.3%。

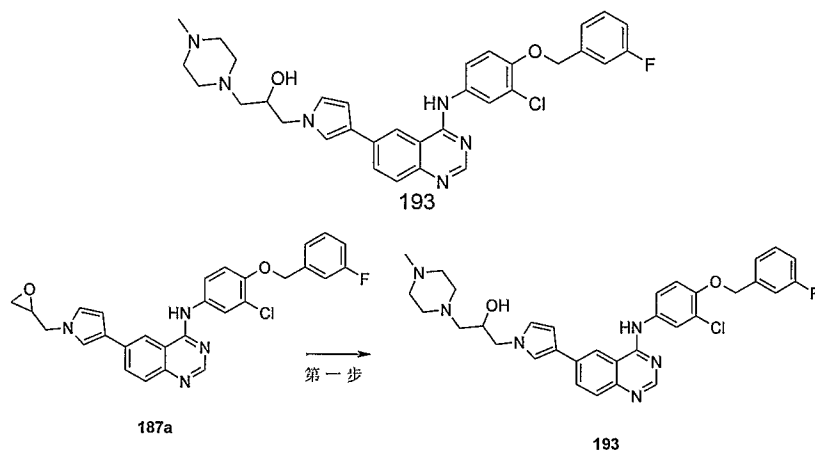
5 MS m/z (ESI): 586[M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): δ 9.70(s,1H), 8.54(s,1H), 8.49(s,1H), 8.03(d,J=8Hz,2H), 7.76(d, J=8.4Hz,1H), 7.70(d,J=8.8Hz,1H), 7.48(m,1H),7.41(s,1H), 7.33(m,3H),7.19(t,J=8Hz,1H),6.88(s,1H),6.65(s,1H),5.27(s,2H),4.97(s,2H),3.49(m,4H),2.36(m,2H),2.29(m,2H),2.21(s,3H)

10

实施例 193

1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-噻唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙-2-醇



15

将[3-氯-4-(3-氟-苄基)-苯基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-噻唑啉-4-基]-胺 **187a** (153 mg, 0.306 mmol) 溶于 15 mL 甲醇中, 搅拌下加入 1-甲基哌嗪(48 mg, 0.48 mmol), 加热回流 7 小时后反应完毕。反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(梯度洗脱: 二氯甲烷: 甲醇=50: 1, 20: 1), 得到本标题产物 1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-噻唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙-2-醇 **193** (120 mg, 黄色固体), 产率: 65.2%。

20

MS m/z (ESI): 601[M+1]

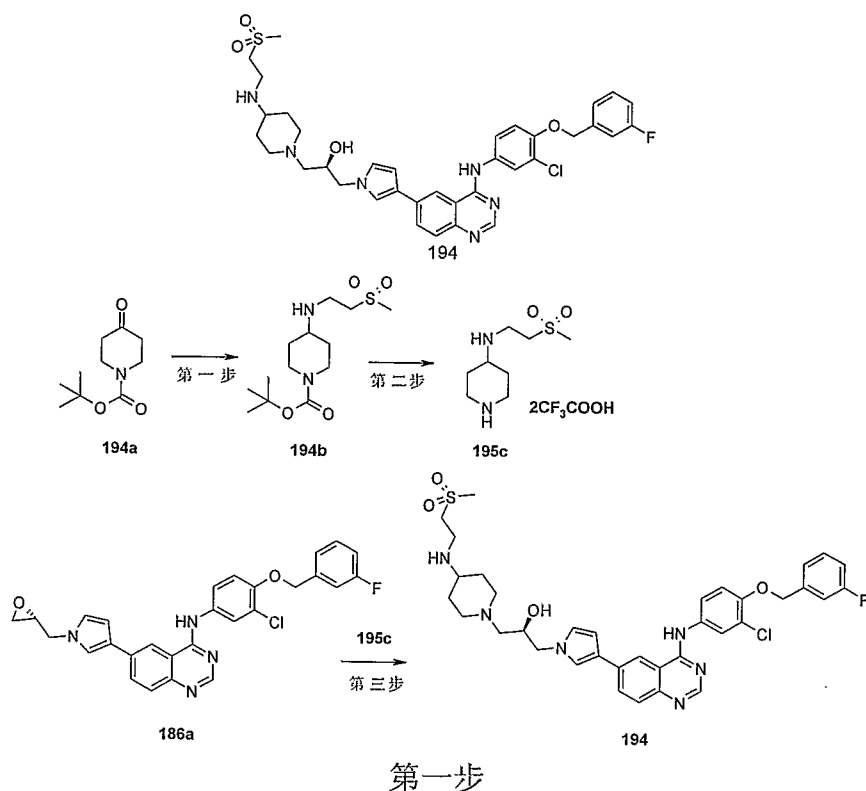
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): δ 9.68(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.48(s, 1H), 8.02(m, 2H), 7.75(d, J=8.8Hz, 1H), 7.69(d, J=8.8Hz, 1H), 7.47(q, J=7.2Hz, 1H), 7.39(s, 1H), 7.31(m, 3H), 7.18(t, J=8.4Hz, 1H), 6.85(s,1H), 6.64(s, 1H), 5.26(s, 2H), 4.89(s, 1H), 4.02(m, 25 1H), 3.92(m,1H), 3.84(m, 1H), 2.41(dr, 4H), 2.33(dr, 4H), 2.22(m, 5H)

25

实施例 194

(R)-1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-噻唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-[4-(2-甲磺酰基-乙氨基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇

30



- 5 将 2-甲磺酰基乙胺盐酸盐(527 mg, 3.25 mmol)溶于重蒸的四氢呋喃溶液中, 加入 4 mL 三乙胺, 室温下搅拌 1 小时后加入 4-氧代-哌啶-1-甲酸叔丁酯 **194a** (525 mg, 2.5 mmol), 继续搅拌 1 小时后加入三(乙酰氧基)硼氢化钠(1.96 g, 15 mmol), 室温下搅拌 1 小时后反应完毕。将反应液中加入 30 mL 水淬灭反应, 减压下蒸掉四氢呋喃, 水相用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并的有机相通过无水硫酸钠干燥, 过滤,
- 10 减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(正己烷: 乙酸乙酯=1: 1), 得到 4-(2-甲磺酰基 1-乙氨基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯 **194b** (567 mg, 类白色固体), 产率: 73.9%。

MS m/z (ESI): 307[M⁺]

第二步

- 15 (2-甲磺酰基-乙基)-哌啶-4-基胺三氟乙酸盐

将 4-(2-甲磺酰基 1-乙氨基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯 **194b** (567 mg, 1.85 mmol) 溶于 15 mL 二氯甲烷中, 搅拌下滴加 6 mL 三氟乙酸, 室温下搅拌 1 小时, 反应完毕。将反应液在减压下浓缩, 残留物通过硅胶柱层析分离纯化(乙酸乙酯: 甲醇=3: 1), 得到(2-甲磺酰基-乙基)-哌啶-4-基胺三氟乙酸盐 **194c**(835 mg, 黄色固体), 产率:

20 91%。

MS m/z (ESI): 208[M+1]

第三步

(R)-1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-[4-(2-甲磺酰基-乙氨基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇

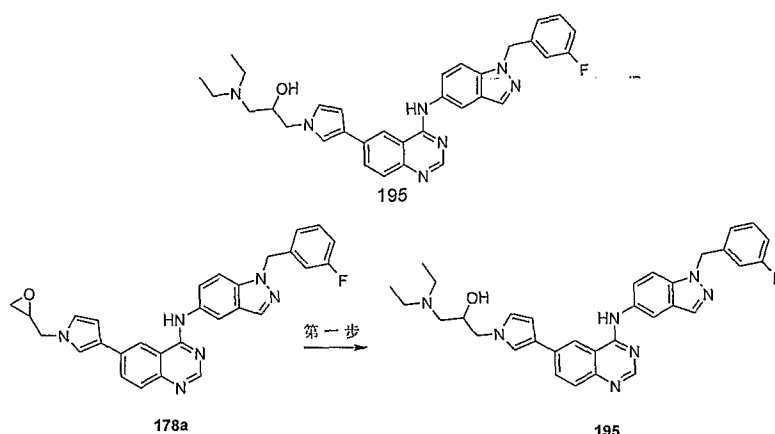
在 100 mL 茄形瓶中, 将(R)-[3-氯-4-(3-氟-苄基)-苯基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **186a** (244 mg, 0.5 mmol) 溶于 30 mL 甲醇中, 搅拌下依次加入三乙胺(0.5 mL, 2.5 mmol)和(2-甲磺酰基-乙基)-哌啶-4-基胺三氟乙酸盐 **194c** (432 mg, 1 mmol), 混合液加热回流反应过夜。将反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=8: 1), 得到本标题产物(R)-1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-[4-(2-甲磺酰基-乙氨基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇 **194** (186 mg, 黄色固体), 产率: 29%。

MS m/z (ESI): 707[M⁺]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): δ 9.72 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.8Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.19 (t, J = 8.8Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.06 (t, J = 12.8Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.08 (br, 9H), 2.57 (br, 1H), 2.40 (br, 5H), 1.18 (t, J = 7.2Hz, 4H)

实施例 195

1-二乙氨基-3-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-丙-2-醇



在 100 mL 茄形瓶中, 加入 2 mL 二乙胺和 2 mL 甲醇, 搅拌下加入[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **178a** (150 mg, 0.283 mmol), 将反应液加热至 50°C 反应过夜。将反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过薄层制备板进行分离纯化, 得到本标题产物 1-二乙氨基-3-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-丙-2-醇 **195** (92 mg, 黄色固体), 产率: 56.8%。

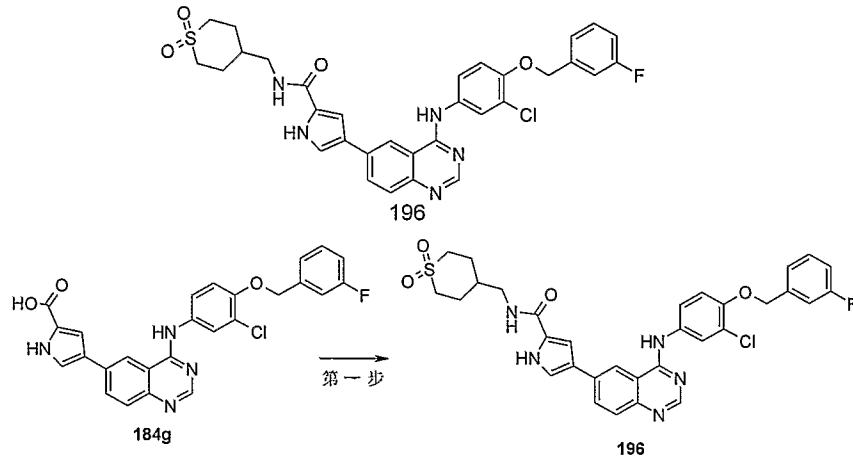
MS m/z (ESI): 564[M+1]

¹H NMR (400MHz, CD₃OD-*d*₄): δ 9.91(s,1H), 8.71(s,1H), 8.45(s,1H), 8.25(s,1H), 8.17(s,1H), 8.03(d,1H,J=8.8Hz), 7.76(s,2H), 7.70(d,1H,J=8.8Hz), 7.52(s,1H), 7.38(m,1H), 7.08(m,3H), 6.93(s,1H), 6.74(s,1H), 5.72(s,2H), 4.08(m,3H), 3.18(m,4H), 3.00(m,2H), 1.22(m,6H)

实施例 196

4-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯 e-2-羧酸 (1,1-二氧-六氢-1λ*6*-噻喃-4-基甲基)-酰胺

5



将 4-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-甲酸 **184g** (122 mg, 0.25 mmol)和 C-(1,1-二氧-六氢-1λ*6*-噻喃-4-基)-甲胺盐酸盐(75 mg, 0.375 mmol)溶于 10 mL 无水二氯甲烷中, 搅拌下加入 N,N-二异丙基乙胺(129 mg, 1 mmol)和双(二氧代-3-噁唑烷)次磷酰氯(127 mg, 0.5 mmol), 室温下反应 2 小时。将反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(梯度洗脱: 二氯甲烷: 甲醇=50: 1, 30: 1), 得到标题产物 4-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯 e-2-羧酸 (1,1-二氧-六氢-1λ*6*-噻喃-4-基甲基)-酰胺 **196** (12 mg, 黄色固体), 产率: 7.6%。

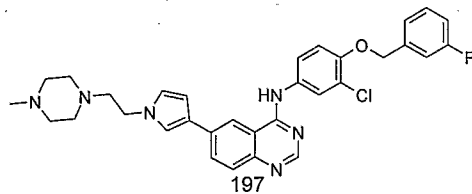
15 MS m/z (ESI): 634[M+1]

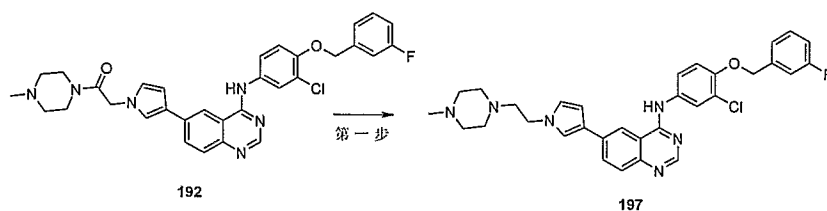
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): δ 11.93(s, 1H),9.68(s, 1H),8.63(s, 1H),8.48(s, 1H),8.13(d,J=9.2Hz,1H),8.0(s, 1H),7.70(m, 2H),7.60(s, 1H),7.45(m, 1H),7.28(m, 4H),7.16(m, 1H),5.25(s, 2H),3.21(m, 2H),3.10(m, 4H),2.05(m, 2H),1.80(m, 1H)1.68(m, 2H)

20

实施例 197

[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-(6-{1-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙基]-1H-吡咯-3-基}-喹唑啉-4-基)-胺





将 1-二乙氨基-3-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-丙-2-醇 **195** (197 mg, 0.337 mmol) 溶于 10 mL 四氢呋喃中, 冰浴冷却至 0℃, 加入氢化铝锂 (38 mg, 1 mmol), 搅拌 10 分钟后反应完毕。在反应液中加入十水合硫酸钠淬灭反应, 过滤反应液, 滤饼用甲醇洗涤, 滤液在减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇: 氨水=10: 1: 1d), 得到标题产物 [3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-{6-[1-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙基]-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-胺 **197** (55mg, 黄色固体), 产率: 26%。

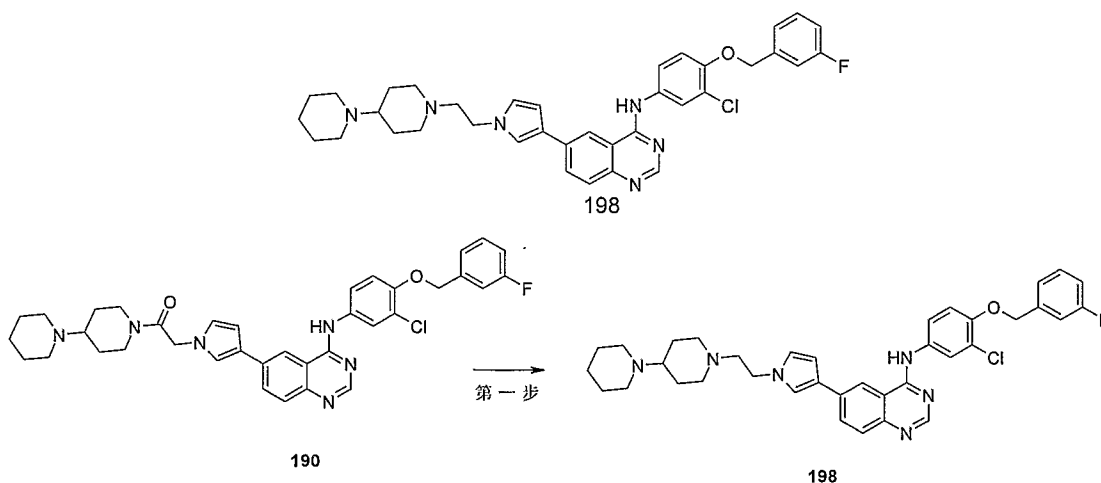
MS m/z (ESI): 572[M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): δ 9.70(s,1H), 8.54(s,1H), 8.49(s,1H), 8.03(d,J=8Hz,2H), 7.76(d,J=8.4Hz,1H), 7.70 (d,J=8.8Hz,1H), 7.48(m,1H), 7.41(s,1H), 7.33(m,3H), 7.19(t,J=8Hz,1H), 6.88(s,1H), 6.65(s,1H), 5.27(s,2H), 4.04(m,2H), 2.68(m,2H), 3.46(m,4H), 2.32(m,4H), 3.15(s,3H)

15

实施例 198

{6-[1-(2-[1,4']二哌啶基-1'-基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-胺



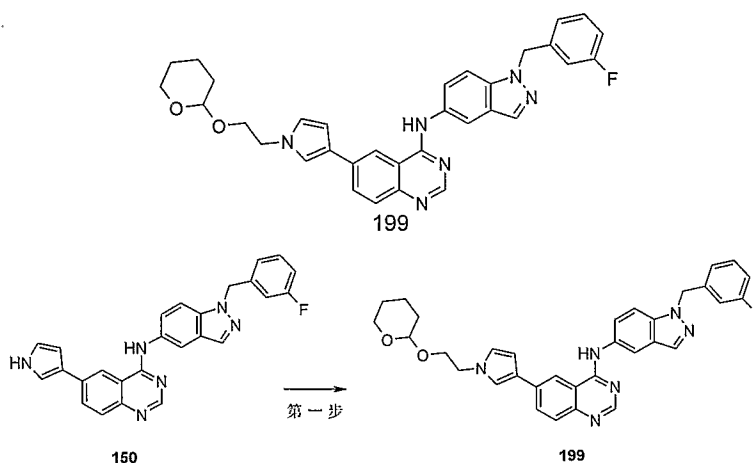
将 1-[1,4']二哌啶基-1'-基-2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-乙酮 **190** (220 mg, 0.337 mmol) 溶于 10 mL 四氢呋喃中, 冰浴冷却至 0℃, 加入氢化铝锂 (38 mg, 1 mmol), 搅拌 10 分钟后反应完毕。在反应液中加入十水合碳酸钠淬灭反应, 过滤反应液, 滤饼用甲醇洗涤, 滤液在减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇: 氨水=10: 1: 1d), 得到标题产物 {6-[1-(2-[1,4']二哌啶基-1'-基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-胺 **198** (72 mg, 黄色固体), 产率: 33.5%。

MS m/z (ESI): 640[M+1]

^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_6$): δ 9.69(s,1H),8.53(s,1H),8.50(s,1H),8.03(m,2H),
7.77(dd,J=2.4Hz,1H),7.70(d,J=8.4Hz,1H),7.43(m,2H),7.30(m,3H),7.19(m,1H),6.91(s,1
H),6.65(s,1H),5.27(s,2H),4.03(t,J=6.8Hz,2H),2.96(d,J=6.4Hz,2H),2.66(t,J=6.4Hz,2H),2
5 .44(br,4H),2.21(br,1H),1.98(m,2H),1.69(d,J=6.0Hz,2H),1.44(m,8H)

实施例 199

[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基]-(6-{1-[2-(四氢呋喃-2-基氧基)-乙基]-1H-吡咯-3-基}-
喹唑啉-4-基)-胺



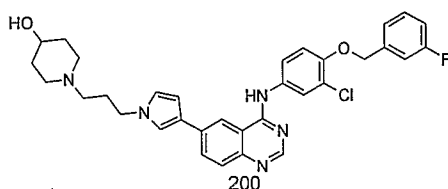
将{6-[1-(2-二乙氨基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-[1-(3-氟苄基)-1H-吡唑
-5-基]-胺 **150** (119 g, 0.276 mmol)溶于 1 mL N,N-二甲基甲酰胺中,冰浴冷却至 0°C ,
加入氢氧化钠(100 mg, 0.8mmol), 搅拌 30 分钟后, 加入 2-(2-溴乙氧基)-四氢呋喃(25
15 mg, 0.359mmol), 30 分钟后反应完毕。将反应液倒入 50 mL 冰水中, 有固体析出,
过滤, 滤饼通过硅胶柱层析分离纯化, 得到标题产物[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-
基]-(6-{1-[2-(四氢呋喃-2-基氧基)-乙基]-1H-吡咯-3-基}-喹唑啉-4-基)-胺
199(86.9mg, 黄色固体), 产率: 56%。

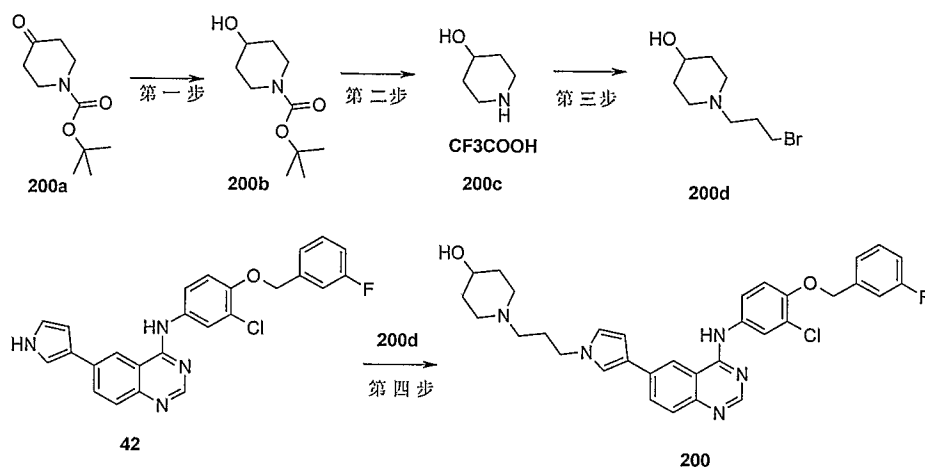
MS m/z (ESI): 563[M+1]

^1H NMR (400MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$): δ 9.86(s,1H), 8.62(s,1H), 8.46(s,1H), 8.23(s,1H),
8.18(s,1H), 8.04(d,1H,J=8.8Hz), 7.73(m,3H), 7.46(s,1H), 7.38(m,1H), 7.09(m,3H),
6.93(s,1H), 6.69(s,1H), 5.72(s,2H), 4.57(m,1H), 4.14(m,2H), 3.91(m,1H), 3.71(m,1H),
3.59(m,1H), 3.39(m,1H), 1.63(m,6H)

实施例 200

1-[3-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-丙基]-哌啶-4-醇





第一步

4-羟基-哌啶-1-羧酸叔丁酯

将化合物 4-氧代-哌啶-1-羧酸叔丁酯 **200a** (10g, 0.05mmol)溶于 30 mL 甲醇中, 5 搅拌下加入二氯化钴溶液(6.53g, 0.05mmol), 分批加入硼氢化钠(3.8g, 0.1mmol), 搅拌 1 小时后反应完毕。过滤反应液, 滤液在减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化, 得到化合物 4-羟基-哌啶-1-羧酸叔丁酯 **200b**(9g, 淡黄色固体), 产率: 90%。

MS m/z (ESI): 202[M+1]

10

第二步

哌啶-4-醇三氟醋酸盐

将化合物 4-羟基-哌啶-1-羧酸叔丁酯 **200b** (1g, 4.98mmol)溶于 15 mL 三氟乙酸溶液中, 冰浴冷却至 0℃, 搅拌 2 小时后反应完毕。减压下浓缩反应液, 所得的产物哌啶-4-醇三氟醋酸盐 **200c** (500 mg, 黄色固体)不经分离直接进行下一步反应。

15

第三步

1-(3-溴丙基)-哌啶-4-醇

将化合物哌啶-4-醇三氟醋酸盐 **200c** (500 mg, 2.33mmol)溶于 10 mL 二氯甲烷中, 搅拌下加入 1,3-二溴丙烷(2.82g, 13.95mmol), 冰浴冷却至 0℃, 逐滴加入三乙胺(705mg, 6.98mmol), 搅拌 1 小时后反应完毕, 有固体生成。过滤反应液, 滤液在减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇 =40: 1), 得到化合物-(3-溴丙基)-哌啶-4-醇 **200d** (672 mg, 淡黄色油状液体), 产物不经分离直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 222[M+1]

第四步

25 1-[3-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-丙基]-哌啶-4-醇
在 25 mL 的单口烧瓶中, 将[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **42** (445 mg, 1 mmol) 溶于 6 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 在冰浴条件下, 冷却至 0℃, 加入氢化钠(72 mg, 3 mmol), 搅拌 30 分钟后逐渐滴加 1-(3-溴丙

基)-哌啶-4-醇 (672 mg, 2 mmol) 的 1 mL 三乙胺溶液, 室温下搅拌 4 小时反应完毕。反应液减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=4: 1), 得到本标题产物 1-[3-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-丙基]-哌啶-4-醇 **200** (10 mg, 淡黄色固体), 产率: 1.7%。

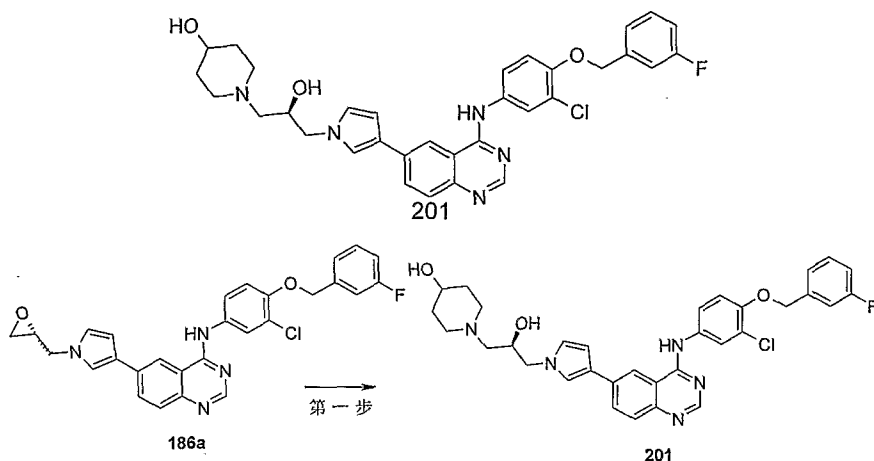
5 MS m/z (ESI): 587[M+1]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_6$): δ 9.67 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.03 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.76 (dd, $J=2\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.36 (m, 3H), 7.2 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.89 (m, 4H), 3.50 (m, 4H), 1.2 (m, 6H)

10

实施例 201

(R)-1-[3-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-2-羟基-丙基]-哌啶-4-醇



15

在 100 mL 茄形瓶中, 将(R)-[3-氯-4-(3-氟-苄基)-苯基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **186a** (250 mg, 0.5 mmol) 和 4-羟基哌啶(50 mg, 0.5 mmol)溶于 10 mL 无水甲醇中, 加热回流过夜。将反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(梯度洗脱: 二氯甲烷: 甲醇=10: 1), 得到本标题产物(R)-1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-吗啉-4-基-丙-2-醇 **201** (105 mg, 黄色固体), 产率: 35%。

20

MS m/z (ESI): 602[M+1]

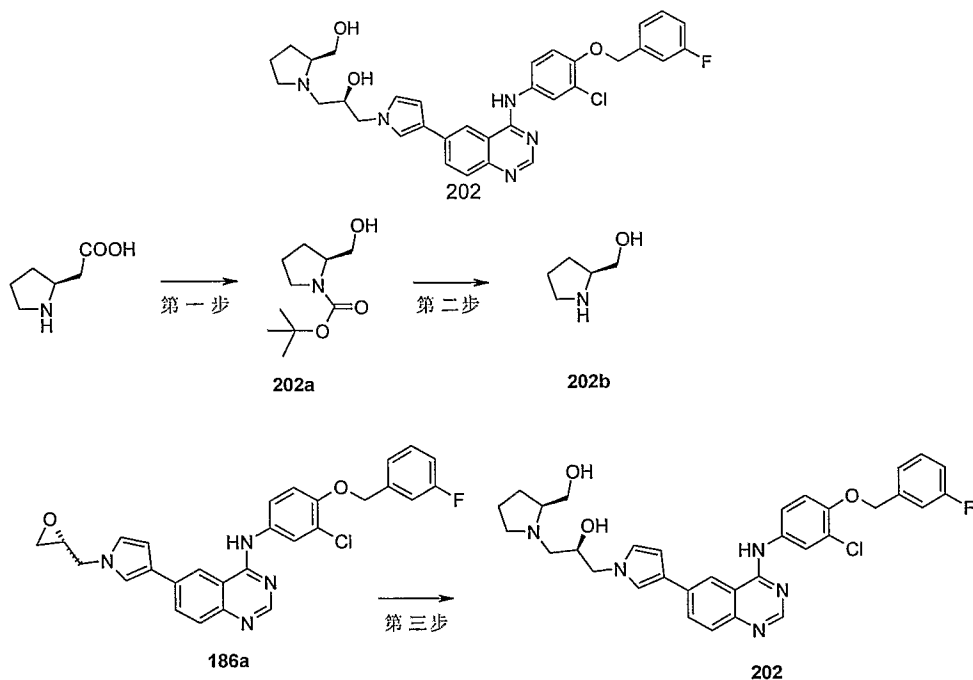
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_6$): δ 9.67 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.03 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.76 (dd, $J=2\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.36 (m, 3H), 7.2 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.0 (br, 1H), 3.9-4.4 (m, 3H), 3.5 (m, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.1 (m, 2H), 1.9 (br, 2H), 1.7 (br, 2H), 1.26 (m, 4H)

25

实施例 202

(R)-1-(3-(4-(3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯氨基)喹唑啉-6-基)-1H-吡咯-1-基)-3-((S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)丙-2-醇

30



第一步

(S)-2-羟甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

5 将氯化铝锂(759 mg, 20 mmol)溶于 20 mL 四氢呋喃溶液中, 加热回流 15 分钟后冷却至室温, 加入 L-脯氨酸(1.15 g, 10 mmol)的 10 mL 四氢呋喃溶液, 加热回流 3 小时后反应结束。反应液降至室温, 加入 30 mL 饱和氯化铵溶液, 水相用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并的有机相通过饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 残渣中加入碳酸氢钠(840 mg, 10 mmol)搅拌 5 分钟后加入二

10 碳酸二叔丁酯(3.485 g, 16 mmol), 混合液在室温下搅拌 24 小时反应完毕。将反应液用 2N 盐酸调节 pH=7, 水相用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并的有机相通过饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到(S)-2-羟甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 **202a** (2.57 g, 无色油状液体)。

MS m/z (ESI): 202[M+1]

15

第二步

(S)-吡咯烷-2-基甲醇

在 50 mL 三口烧瓶中, 加入(S)-2-羟甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 **202a** (100.6 mg, 0.5 mmol)溶于 20 mL 二氯甲烷中, 冰浴冷却至 0℃, 加入三氟乙酸(2.2 mL, 28 mmol), 室温下搅拌 1.5 小时, 反应完毕。将反应液在减压下浓缩, 得到化合物(S)-

20 吡咯烷-2-基甲醇 **202b** 不经分离直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 102[M+1]

第三步

(R)-1-(3-(4-(3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯氨基)喹啉-6-基)-1H-吡咯-1-基)-3-((S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)丙-2-醇

25

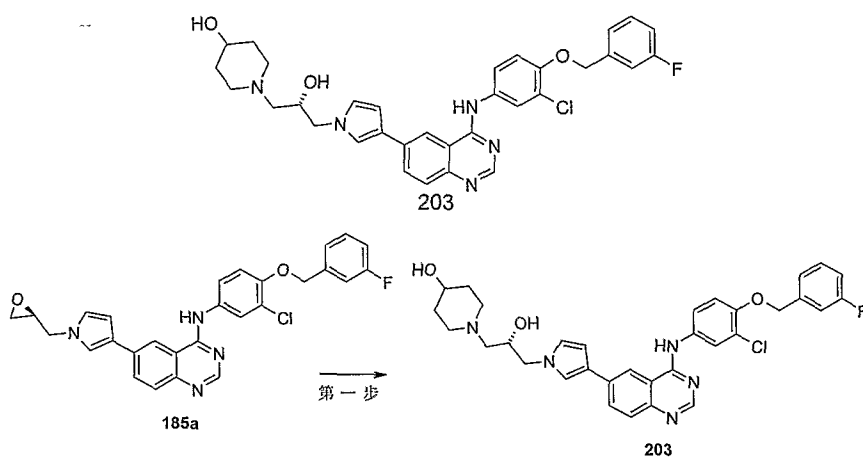
在 100 mL 茄形瓶中, 将(R)-[3-氯-4-(3-氟-苄基)-苯基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹啉-4-基]-胺 **186a** (150 mg, 0.3 mmol) 和(S)-吡咯烷-2-基甲醇 **202b** (25.3mg, 0.25 mmol)溶于 12 mL 无水甲醇中, 加入 1 mL 三乙胺加热回流 6 小时反应完毕。将反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(梯度洗脱: 二氯甲烷: 甲醇=50: 1), 得到本标题产物(R)-1-(3-(4-(3-氯-4-(3-氟苄氧基)苯氨基)喹啉-6-基)-1H-吡咯-1-基)-3-((S)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)丙-2-醇 **202**(28 mg, 黄色固体), 产率: 18.6%。

MS m/z (ESI): 602[M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): δ 9.935 (s,1H), 8.686(s,1H), 8.483(s,1H), 8.094(s, 1H), 8.035(d, J=8.8Hz, 1H), 7.830(d, J=8.4Hz, 1H), 7.685(d, J=8.4Hz, 1H), 7.480(m, 2H), 7.317(m, 3H), 7.190(t, J=8.4Hz, 1H), 6.870(s, 1H), 6.707(s, 1H), 5.271(s, 2H), 5.048(s, 1H), 4.606(s, 1H), 4.118(d, J=12.8Hz, 1H), 3.795(m, 2H), 3.417(t, J=5.2Hz, 2H), 2.717(m, 1H), 2.456(d, J=6Hz, 2H), 2.316(m, 1H), 2.221(t, J=8.4Hz, 1H), 1.792(m, 1H), 1.629(t, J=24Hz, 2H), 1.536(d, J=6Hz, 1H)

实施例 203

(S)-1-[3-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-吡咯-1-基)-2-羟-丙基]-哌啶-4-醇盐酸盐



在 100 mL 茄形瓶中, 将(S)-[3-氯-4-(3-氟-苄基)-苯基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹啉-4-基]-胺 **185a** (250 mg, 0.5 mmol) 和 4-羟基哌啶(50 mg, 0.5 mmol)溶于 10 mL 无水甲醇中, 加热回流过夜。将反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(梯度洗脱: 二氯甲烷: 甲醇=10: 1), 得到本标题产物(S)-1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-吗啉-4-基-丙-2-醇 **203a** (105 mg, 黄色固体), 产率: 35%。

MS m/z (ESI): 602[M+1]

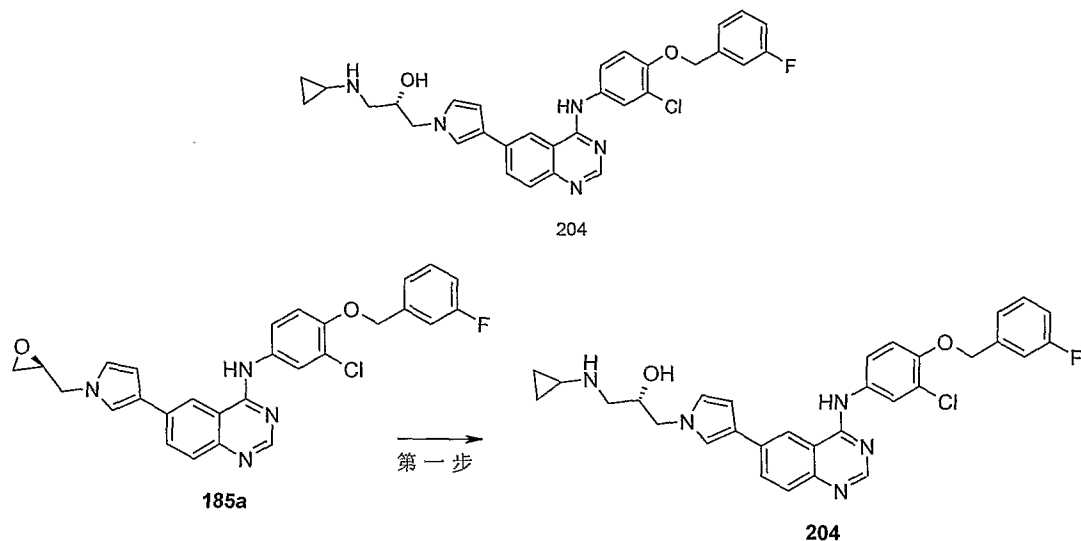
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): δ 9.67 (s,1H), 8.8(s,1H), 8.5 (s,1H), 8.03(d, J=8.8Hz, 2H), 7.76(dd, J=2Hz, 1H), 7.70(d, J=8.4Hz, 1H), 7.5(m, 2H), 7.36(m, 3H), 7.2 (s, 1H), 6.93(s, 1H), 6.60(s, 1H), 5.27(s, 2H), 4.1(m, 2H), 3.9(br, 1H), 3.55(s, 1H), 3.4(m, 1H), 3.

05(s,4H),2.5(m,2H),1.85(br,2H),1.55(br,2H)

实施例 204

(S)-1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-环丙基氨基-丙-2-醇

5



在 100 mL 茄形瓶中，将(S)-[3-氯-4-(3-氟-苄基)-苯基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **185a** (216 mg, 0.4 mmol) 和环丙胺(0.1 mL, 0.8 mmol) 溶于 20 mL 无水甲醇中，加热回流过夜。将反应液在减压下浓缩，得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(梯度洗脱：二氯甲烷：甲醇=10：1)，得到本标题产物(S)-1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-环丙基氨基-丙-2-醇 **204a** (202 mg, 黄色固体)，产率：83.8%。

15 MS m/z (ESI): 558[M+1]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_6$): δ 9.74 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.77 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.48 (t, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.16 (t, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.06 (t, $J = 12.8\text{Hz}$, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.85 (m, 1H), 2.69 (m, 2H), 2.23 (br, 1H), 0.43 (m, 4H)

20

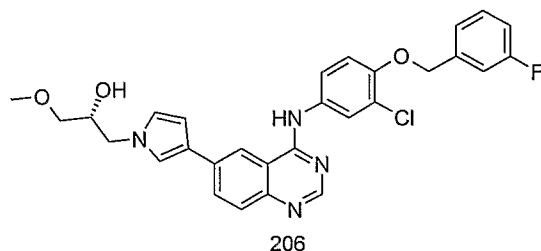
实施例 205

(R)-1-[3-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-2-羟-丙基]-4-羟甲基-哌啶-4-醇

实施例 206

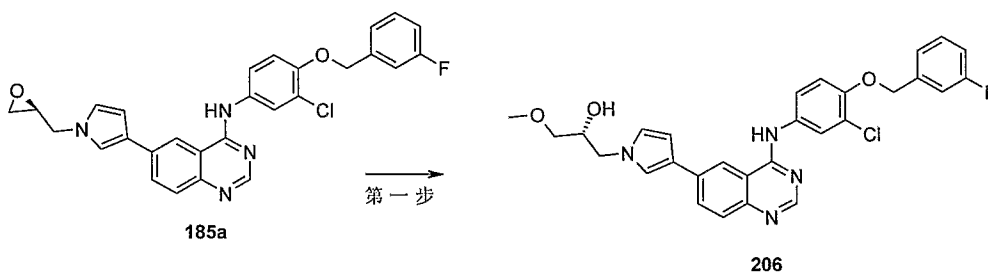
(R)-1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-甲氧基-丙-2-醇

醇



206

5



185a

第一步

206

在 100 mL 茄形瓶中, 将(S)-[3-氯-4-(3-氟-苄基)-苯基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **185a** (150 mg, 0.3 mmol) 和 4-甲基-哌嗪-1-基胺 (38 mg, 0.33 mmol)溶于 20 mL 无水甲醇中, 加热回流反应 3 小时。将反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=50: 1), 得到本标题产物(R)-1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-甲氧基-丙-2-醇 **206** (76 mg, 黄色固体), 产率: 47.6%。

10

MS m/z (ESI): 533[M+1]

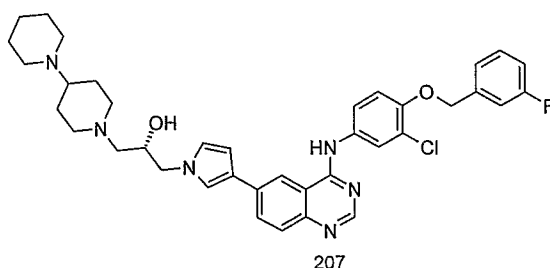
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_6$): δ 9.69 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.77 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.50 (t, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.19 (t, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.20 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 4.06 (t, $J = 12.8\text{Hz}$, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.36 (m, 2H)

15

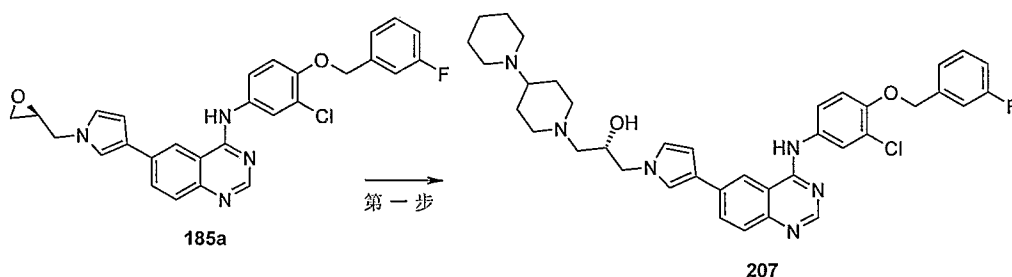
20

实施例 207

(S)-1-[1,4']二哌啶基-1'-基-3-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-丙-2-醇



207



在 100 mL 茄形瓶中, 将(S)-[3-氯-4-(3-氟-苄基)-苯基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹啉-4-基]-胺 **185a** (100 mg, 0.2 mmol) 和 4-哌啶基哌啶(43 mg, 0.4 mmol)溶于 20 mL 无水甲醇中, 加热回流 5 小时后反应完毕。将反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(梯度洗脱: 二氯甲烷: 甲醇=

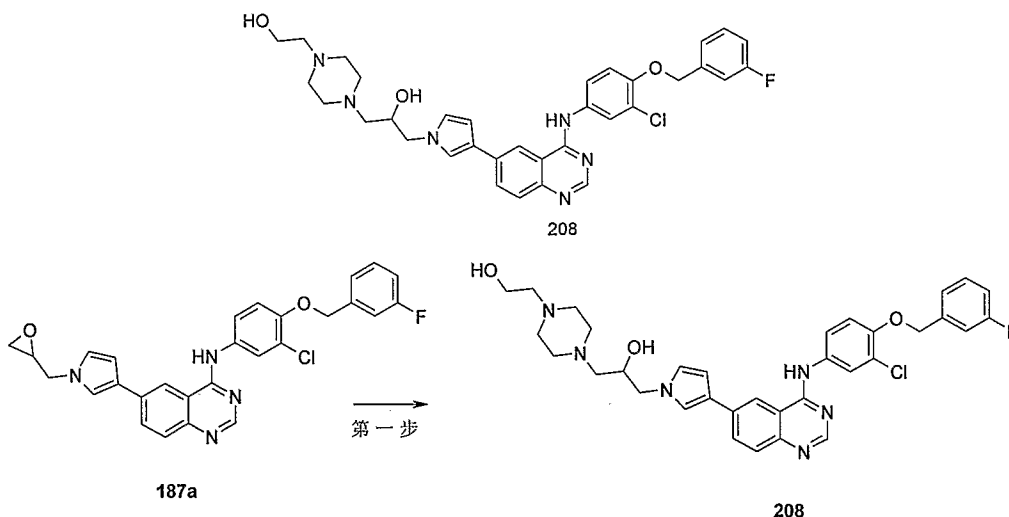
5: 1, 5: 1), 得到本标题产物(S)-1-[1,4']二哌啶基-1'-基-3-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-吡咯-1-基)-丙-2-醇 **207** (73 mg, 淡黄色固体), 产率: 54%。

MS m/z (ESI): 669[M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): δ 9.70(s,1H),8.54(s,1H)δ=8.49(s,1H), δ=8.03(d, J=8Hz,2H), 7.76(d,J=8.4Hz,1H), 7.70(d,J=8.8Hz,1H), 7.48(m,1H), 7.41(s,1H), 7.33(m,3H), 7.19(t,J=8Hz,1H),6.88(s,1H), 6.65(s,1H),5.27(s,2H), 4.88(m,1H), 4.02(m,1H), 3.87(m,2H),2.90(m,2H),2.42(m,4H),2.21(m,3H),1.94(m,2H), 1.64(m,2H),1.36(m,6H)

实施例 208

1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-[4-(2-羟乙基)-哌嗪-1-基]-丙-2-醇



将 [3-氯-4-(3-氟-苄基)-苯基]- [6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹啉-4-基]-胺 **187a** (200 mg, 0.4mmol) 溶于 10 mL 甲醇中, 依次搅拌下加入 2 mL 三乙胺和 2-哌嗪-1-基-乙醇(0.06 mL, 0.44 mmol), 反应液加热回流, 4 小时后反应完毕。将反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷:

甲醇=10: 1), 得到本标题产物 1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-[4-(2-羟乙基)-哌嗪-1-基]-丙-2-醇 **208** (156 mg, 黄色固体), 产率: 60%。

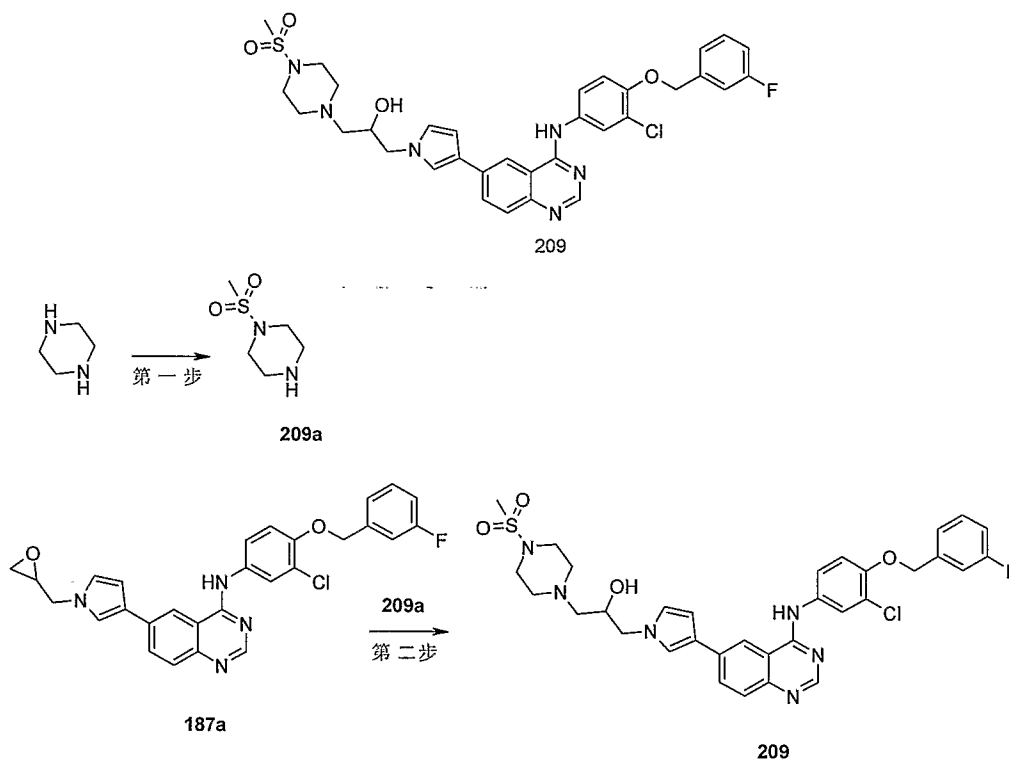
MS m/z (ESI): 631[M+1]

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_6$): δ 9.71 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.85 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.54 (t, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.19 (t, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.90 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 4.35 (m, 1H) 4.06 (t, $J = 12.8\text{Hz}$, 1H), 3.94 (br, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 2.35 (br, 10H), 2.20 (m, 2H)

10

实施例 209

1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基)-丙-2-醇



15

第一步

1-甲磺酰基哌嗪

将哌嗪(1.72g, 20 mmol)溶于 10 mL 二氯甲烷中, 搅拌下加入三乙胺(2 mL, 40mmol), 冰浴冷却下, 加入甲磺酰氯(5.55 mL, 24mmol), 混合液在室温下搅拌 1 小时反应完毕。反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化, 得到化合物 1-甲磺酰基哌嗪二 **209a** (2g, 白色固体), 产率: 64%。

20

MS m/z (ESI): 165[M+1]

第二步

1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(4-甲磺酰基-哌

噻-1-基)-丙-2-醇

1-甲磺酰基哌嗪 **209a** (66 mg, 0.4mmol)溶于 10 mL 甲醇中, 依次搅拌下加入 2 mL 三乙胺和[3-氯-4-(3-氟-苄基)-苯基]- [6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **187a** (200 mg, 0.4mmol), 混合液加热回流 2 小时后反应完毕。反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=

10: 1), 得到本标题产物 1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基)-丙-2-醇 **209** (19 mg, 白色固体), 产率: 7.2%。

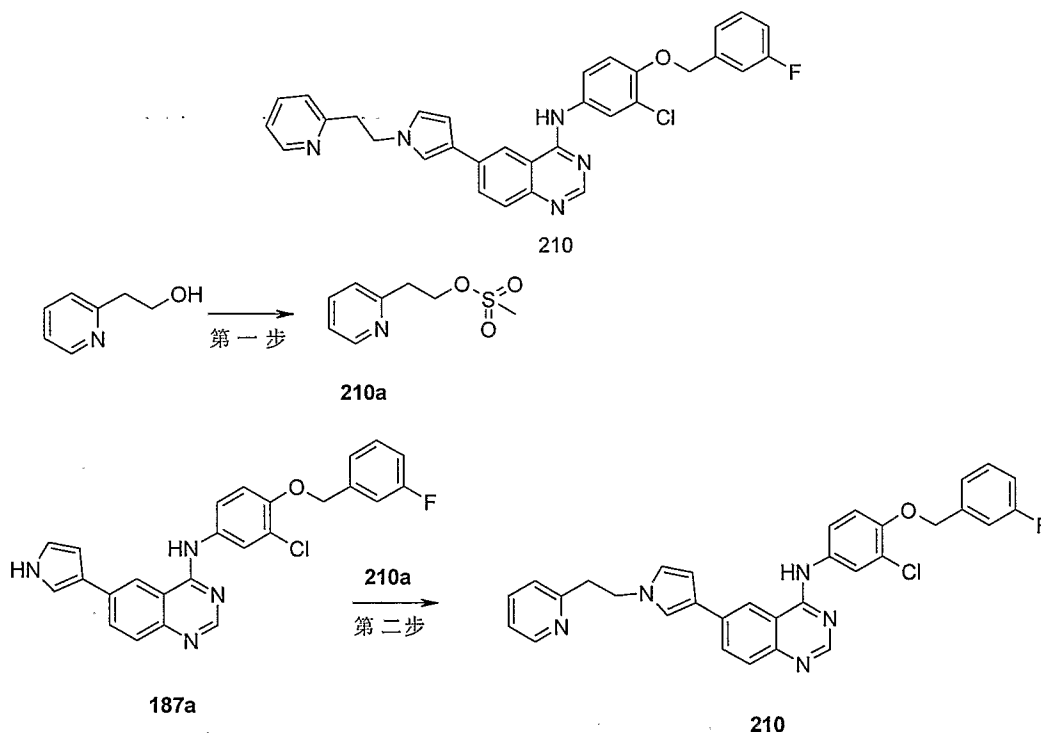
MS m/z (ESI): 665[M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): δ 9.67 (s,1H), 8.8(s,1H),8.5 (s,1H), 8.03(d,J=8.8Hz,2H),7.76(dd,J=2Hz,1H),7.70(d,J=8.4Hz,1H),7.5(m,2H),7.36(m,3H), 7.2(s,1H),6.93(s,1H),6.60(s,1H),5.27(s,2H),5.0(s,1H),4.0(m,3H),3.15(t,J=17.6Hz,4H),2.9(s,3H),2.6(m,4H),2.3(s,2H)

实施例 210

[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-{6-[1-(2-吡啶-2-基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-

胺



第一步

甲磺酸(2-吡啶-4-基)乙酯

将 2-吡啶-2-基-乙醇(2.4 g, 20 mmol)溶于 20 mL 二氯甲烷中, 在冰浴条件下, 冷却至 0°C, 依次加入三乙胺(5.5 mL, 40 mmol)和甲磺酰氯(2.3 mL, 30 mmol), 室温下搅拌 2 小时, 反应完毕。将反应液中加入 30 mL 水, 减压下蒸掉二氯甲烷, 用乙酸乙酯萃取(60 mL×3), 合并的有机相依次通过饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫

酸钠干燥，过滤，减压下浓缩，得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(正己烷: 乙酸乙酯=3: 1)，得到甲磺酸(2-吡啶-2-基)乙酯 **210a** (3.9 g, 黄色油状液体)，产率: 97%。

MS m/z (ESI): 202[M+1]

5

第二步

在 50 mL 的烧瓶中，将[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **42** (222 mg, 0.5 mmol)溶于 6 mL 干燥的 N,N-二甲基甲酰胺中，在冰浴条件下，冷却至 0°C，加入氢化钠(60 mg, 1.5 mmol)，搅拌 20 分钟后加入甲磺酸(2-吡啶-2-基)乙酯 **210a** (151 mg, 0.75 mmol)，室温下搅拌 2 小时反应完毕。反应液减压下浓缩，得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=60: 1)，得到本标题产物[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-{6-[1-(2-吡啶-2-基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-胺 **210** (235 mg, 黄色固体)，产率: 85.6%。

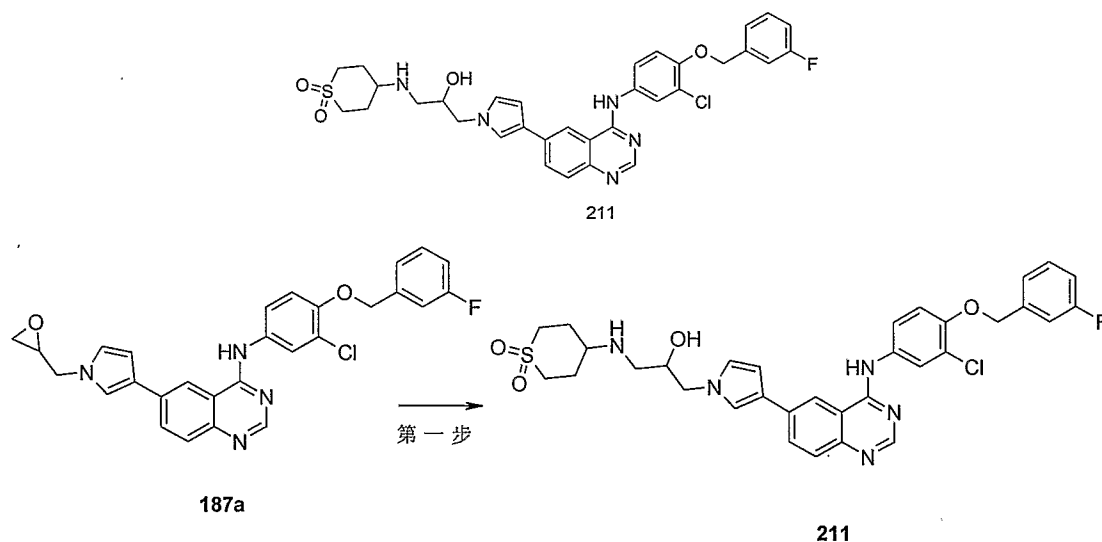
MS m/z (ESI): 550[M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): δ9.69(s, 1H),8.53(m, 3H),8.02(m, 2H),7.75(m, 1H), 7.70(m, 2H),7.48(m, 1H),7.42(s, 1H),7.25(m, 6H), 6.85(s, 1H), 6.62(s, 1H),5.27(s, 2H),4.35(t, J=7.2Hz, 2H),3.26(t, J=7.2Hz, 2H)

20

实施例 211

1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(1,1-二氧-六氢-1λ*6*-噻喃-4-基氨基)-丙-2-醇



将 1,1-二氧-六氢-1λ*6*-噻喃-4-基胺盐酸盐 (103 mg, 0.56 mmol)和[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **187a** (163 mg, 0.33 mmol)溶于 10 mL 甲醇中，搅拌下加入三乙胺(82 mg, 0.81 mmol)，加热回流过夜。反应液在减压下浓缩，得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=40: 1)，得到本标题产物 1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(1,1-二氧-六氢-1λ*6*-噻喃-4-基氨基)-丙-2-醇 **211** (92 mg, 黄

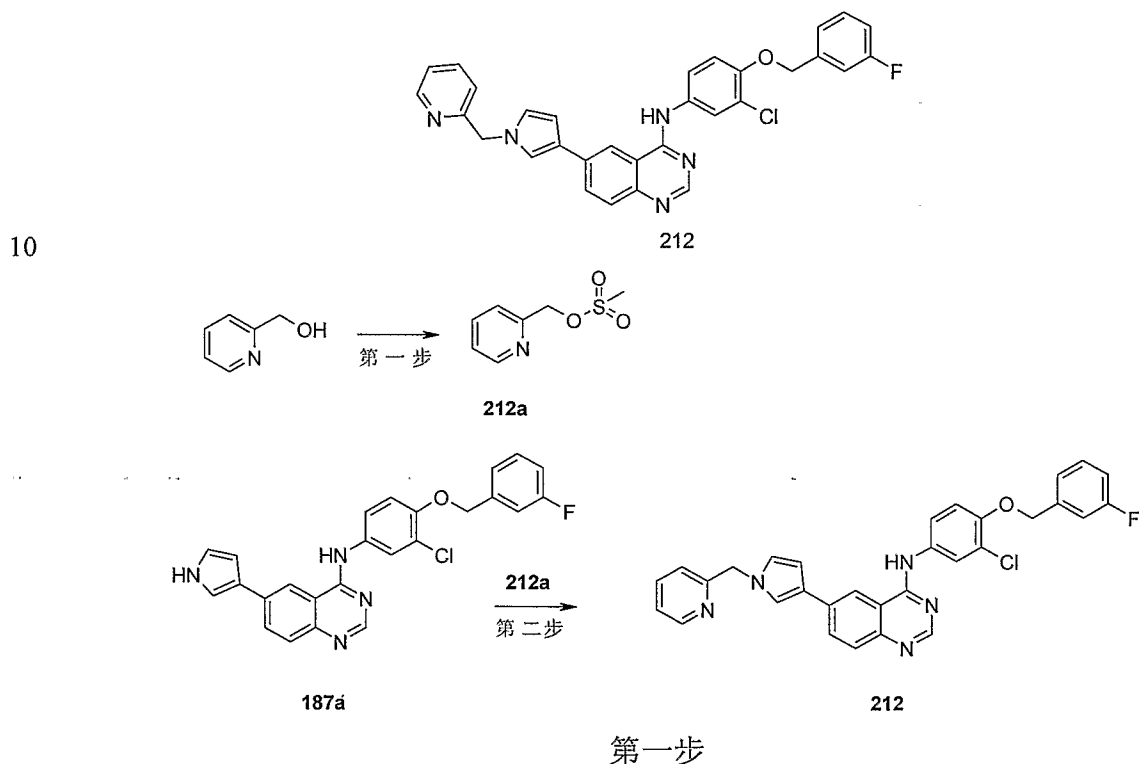
色固体), 产率: 21.7%。

MS m/z (ESI): 650[M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): δ8.55(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.04(m, 2H), 7.77(d, J=9.2Hz, 1H), 7.70(d, J=8.4Hz, 1H), 7.48(m, 1H), 7.43(s, 1H), 7.32(m, 3H), 7.19(t, J=8.8Hz, 1H), 6.89(s,1H), 6.66(s, 1H), 5.27(s, 2H), 5.07(s, 1H), 4.05(m, 1H), 3.88(m, 2H), 3.13(dr, 4H), 3.01(m, 2H), 2.72(m, 2H), 1.24(m, 4H)

实施例 212

[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1-吡啶-2-基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺



甲磺酸(2-吡啶-2-基)甲酯

15 将 2-吡啶-4-基-甲醇(2.18 g, 20 mmol)溶于 30 mL 二氯甲烷中, 在冰浴条件下, 冷却至 0°C, 依次加入三乙胺(5.5 mL, 40 mmol)和甲磺酰氯(2.4 mL, 30 mmol), 室温下搅拌 2 小时, 反应完毕。将反应液中加入 30 mL 水, 减压下蒸掉二氯甲烷, 用乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 合并的有机相依次通过无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 残留物通过硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=10: 1), 得到甲磺酸(2-吡啶-2-基)甲酯 **212a** (2.3 g, 红褐色固体), 产率: 61.5%。

20 MS m/z (ESI): 188[M+1]

第二步

[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1-吡啶-4-基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺

25 在 50 mL 的烧瓶中, 将[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **42** (222 mg, 0.5 mmol)溶于 6 mL 干燥的 N,N-二甲基甲酰胺中, 在冰浴条件

下, 冷却至 0°C, 加入氢化钠(60 mg, 1.5 mmol), 搅拌 20 分钟后加入甲磺酸(2-吡啶-2-基)甲酯 **212a** (136 mg, 0.73 mmol), 室温下搅拌 2 小时反应完毕。反应液减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=60: 1), 得到本标题产物[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1-吡啶-2-基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **212** (22 mg, 黄色固体), 产率: 84%。

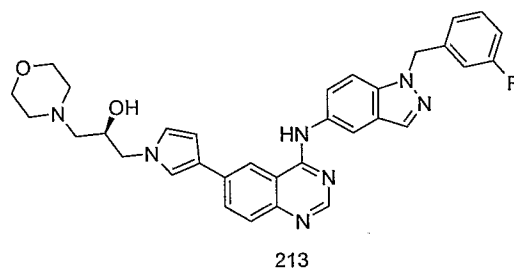
MS m/z (ESI): 536[M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): 8.69(s, 1H), 8.57(m, 2H), 8.50(s, 1H), 8.01(m, 2H), 7.76(m, 3H), 7.49(m, 2H), 7.33(m, 4H), 7.16(m, 2H), 7.02(s, 1H), 6.73(s, 1H), 5.27(m, 4H)

10

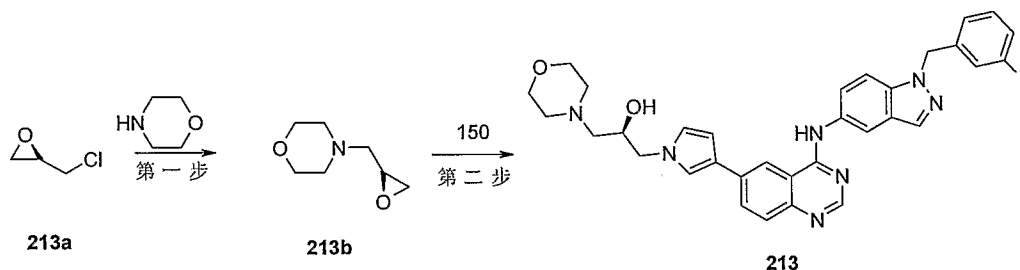
实施例 213

(R)-1-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-吗啉-4-基-丙-2-醇



213

15



213a

213b

213

第一步

(R)-4-环氧乙基甲基吗啉

在 100 mL 茄形瓶中, 将吗啉(5 g, 57mmol)溶于 2.5 mL 叔丁醇中, 在氩气氛下, 将反应液冷却至 0°C, 缓慢滴加(R)-2-氯甲基环氧乙烷 **213a** (5.4g, 59mmol), 保持 0°C 搅拌 30 分钟后, 升至室温反应过夜。在冰浴冷却下, 保持 15°C 以下, 滴加 30 mL 叔丁醇钾(6.3g, 56mmol)的四氢呋喃溶液, 滴加完毕后, 在此温度下反应 2 小时后反应完毕。将反应液倒入 100 mL 冰水中, 用二氯甲烷(50 mL×3)萃取, 合并的有机相依次通过饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化, 得到化合物(R)-4-环氧乙基甲基吗啉 **213b** (5.65g, 黄色油状液体), 产率: 69.2%。

25

MS m/z (ESI): 144[M+1]

第二步

(R)-1-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-吗啉-4-基-丙-2-醇

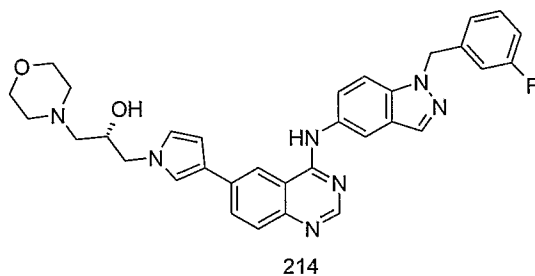
将{6-[1-(2-二乙氨基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-[1-(3-氟苄基)-1H-吡唑-5-基]-胺 **150** (200 mg, 0.46mmol)溶于 4 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 0°C下加入氢氧化钠(150 mg, 3.75mmol), 搅拌 30 分钟后, 加入(R)-4-环氧乙基甲基吗啉 **213b** (98 mg, 0.69mmol), 反应液在室温下搅拌过夜。将反应液倒入 100 mL 冰水中, 用乙酸乙酯(40 mL×4)萃取, 合并有机相, 依次用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化, 得到标题产物(R)-1-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-吗啉-4-基-丙-2-醇 **213** (56 mg, 淡黄色固体), 产率: 21.1%。

MS m/z (ESI): 578[M+1]

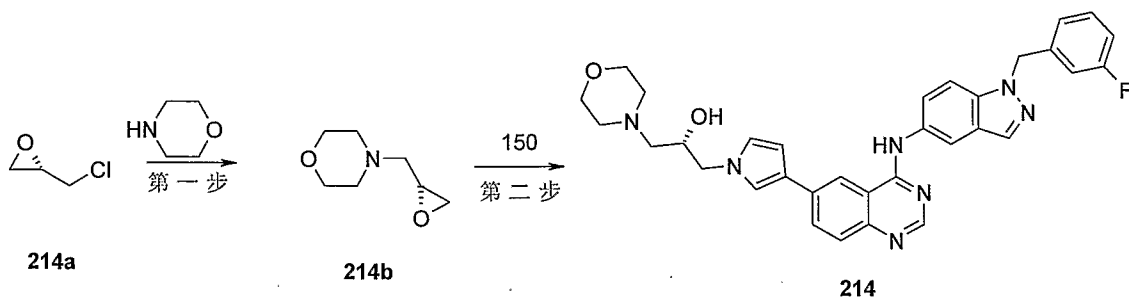
¹HNMR (400MHz, CD₃OD-*d*₄): δ9.82(s,1H), 8.60(s,1H), 8.44(s,1H), 8.23(s,1H), 8.17(s,1H), 8.03(d,1H,J=8.8Hz), 7.73(m,3H), 7.43(s,1H), 7.38(m,1H), 7.10(m,3H), 6.88(s,1H), 6.67(s,1H), 5.72(s,2H), 4.96(s,1H), 3.97(m,3H), 3.61(m,4H), 2.43(m,4H), 2.26(m,2H)

实施例 214

(S)-1-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-吗啉-4-基-丙-2-醇



20



第一步

(S)-4-环氧乙基甲基吗啉

在 100 mL 茄形瓶中, 将吗啉(5 g, 57mmol)溶于 2.5 mL 叔丁醇中, 在氩气氛下, 将反应液冷却至 0°C, 缓慢滴加(S)-2-氯甲基环氧乙烷 **214a** (5.4g, 59mmol), 保持 0°C 搅拌 30 分钟后, 升至室温反应过夜。在冰浴冷却下, 保持 15°C 以下, 滴加 30 mL 叔丁醇钾(6.3g, 56mmol)的四氢呋喃溶液, 滴加完毕后, 在此温度下反应

2 小时后反应完毕。将反应液倒入 100 mL 冰水中，用二氯甲烷(50 mL×4)萃取，合并的有机相依次通过饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压下浓缩，得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化，得到化合物(S)-4-环氧乙基甲基吗啉 **214b** (6.3g, 黄色油状液体)，产率：69.2%。

5 MS m/z (ESI): 144[M+1]

第二步

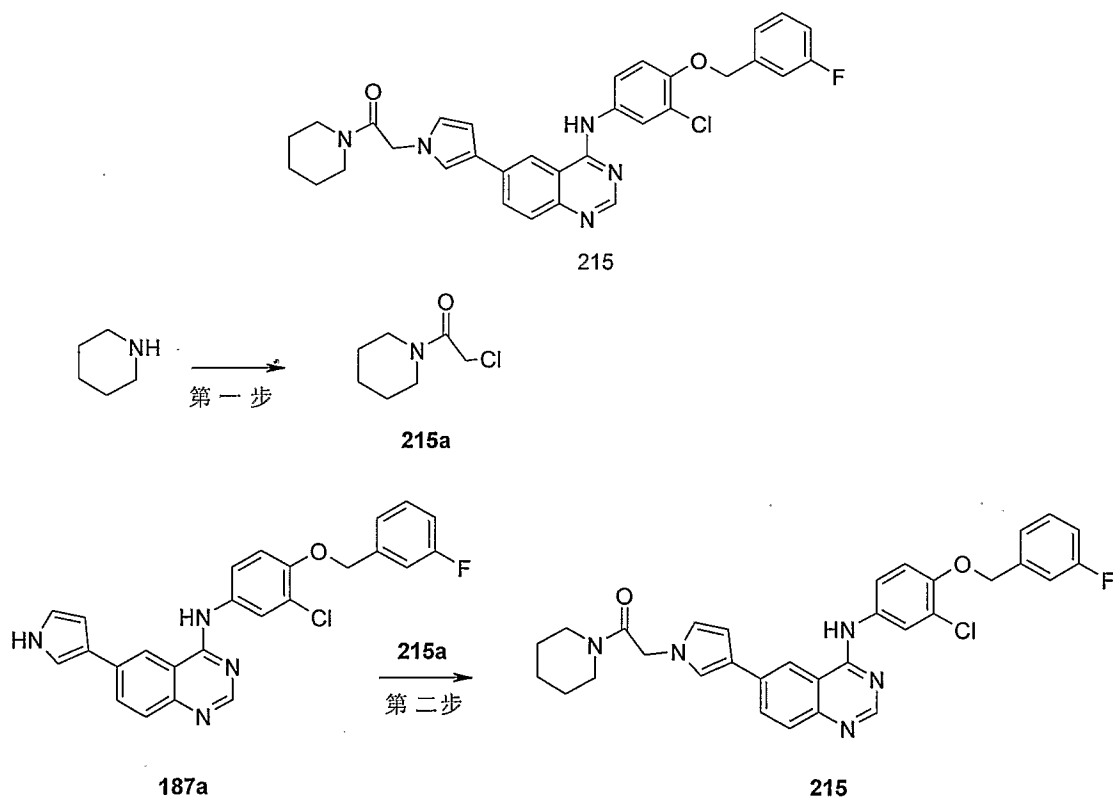
(S)-1-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-吗啉-4-基-丙-2-醇

10 将{6-[1-(2-二乙氨基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-[1-(3-氟苄基)-1H-吡唑-5-基]-胺 **150** (200 mg, 0.46mmol)溶于 4 mL N,N-二甲基甲酰胺中，0℃下加入氢化钠(150 mg, 3.75mmol)，搅拌 30 分钟后，加入(S)-4-环氧乙基甲基吗啉 **214b** (98 mg, 0.69mmol)，反应液在室温下搅拌过夜，反应完毕。将反应液倒入 100 mL 冰水中，用乙酸乙酯(40 mL×4)萃取，合并有机相，依次用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压下浓缩，得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化，得
15 到标题产物(S)-1-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-吗啉-4-基-丙-2-醇 **214** (70 mg, 淡黄色固体)，产率：35.1%。

MS m/z (ESI): 578[M+1]

实施例 215

20 2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苄氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-哌啶-1-基-乙酮



第一步

2-氯-1-哌啶-1-基-乙酮

将哌啶(850 mg, 10 mmol)溶于 40 mL 二氯甲烷中, 加入三乙胺(2.02 g, 20 mmol), 冰浴冷却至 -78°C, 搅拌下加入氯乙酰氯(1.13 g, 10 mmol), 搅拌 30 分钟后反应完
5 毕。在反应液中加入 10 mL 冰水, 减压下蒸去二氯甲烷, 残渣用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并的有机相通过水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=1: 1), 得到化合物 2-氯-1-哌啶-1-基-乙酮 **215a** (1.52 g, 红褐色油状液体), 产率: 94.4%。

MS m/z (ESI): 162[M+1]

10

第二步

2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-哌啶-1-基-乙酮

在 50 mL 的烧瓶中, 将[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **42** (222 mg, 0.5 mmol)溶于 4 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 在冰浴条件下, 冷却至 0°C, 加入氢化钠(60 mg, 1.5 mmol), 搅拌 20 分钟后加入 2-氯-1-哌啶-1-
15 基-乙酮 **215a** (121 mg, 0.75 mmol), 室温下搅拌 1.5 小时反应完毕。反应液减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=30: 1), 得到本标题产物 2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-哌啶-1-基-乙酮 **215** (101 mg, 黄色固体), 产率: 35.4%。

MS m/z (ESI): 570[M+1]

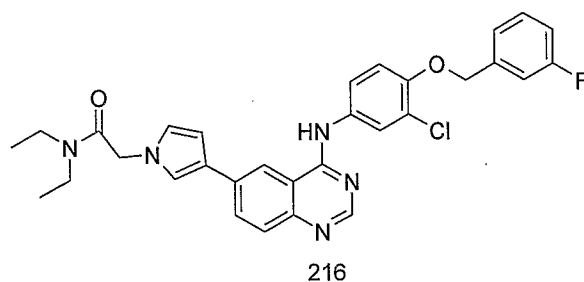
20

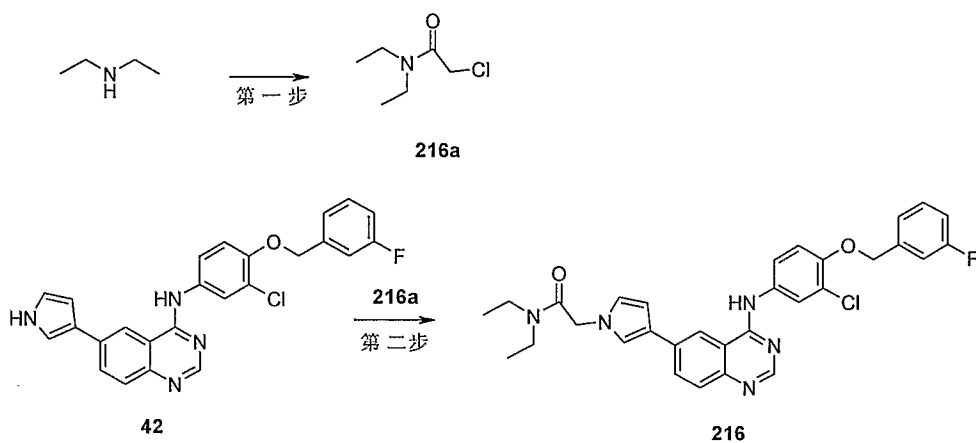
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): δ9.71(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.03(m, 2H), 7.75(m, 2H), 7.47(m, 1H), 7.31(m, 4H), 7.19(m, 1H), 6.82(s, 1H), 6.65(s, 1H), 5.27(s, 2H), 4.94(s, 2H), 3.46(t, J=5.2Hz, 4H), 3.31(m, 1H), 1.46-1.61(br, 6H)

25

实施例 216

2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-N,N-二乙基-乙酰胺





第一步

2-氯-N,N-二乙基乙酰胺

将二乙胺(11.6 g, 159 mmol)溶于 60 mL 四氢呋喃中, 在干冰乙醇浴冷却至—
 5 78℃, 搅拌下逐渐滴加氯乙酰氯(6 g, 53 mmol), 滴加完毕在冰浴冷却下搅拌 30
 分钟, 反应完毕。在反应液中加入 20 mL 水, 减压下蒸去四氢呋喃, 得到的溶液
 用乙酸乙酯萃取(100 mL×3), 合并的有机相依次通过水洗涤, 无水硫酸钠干燥,
 过滤, 减压下浓缩, 得到粗品 2-氯-N,N-二乙基乙酰胺 **216a** (6.2 g, 黄色油状液体),
 产物不经分离直接进行下一步反应。

10 MS m/z (ESI): 150[M+1]

第二步

2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-吡咯-1-基)-N,N-二乙基-乙酰胺

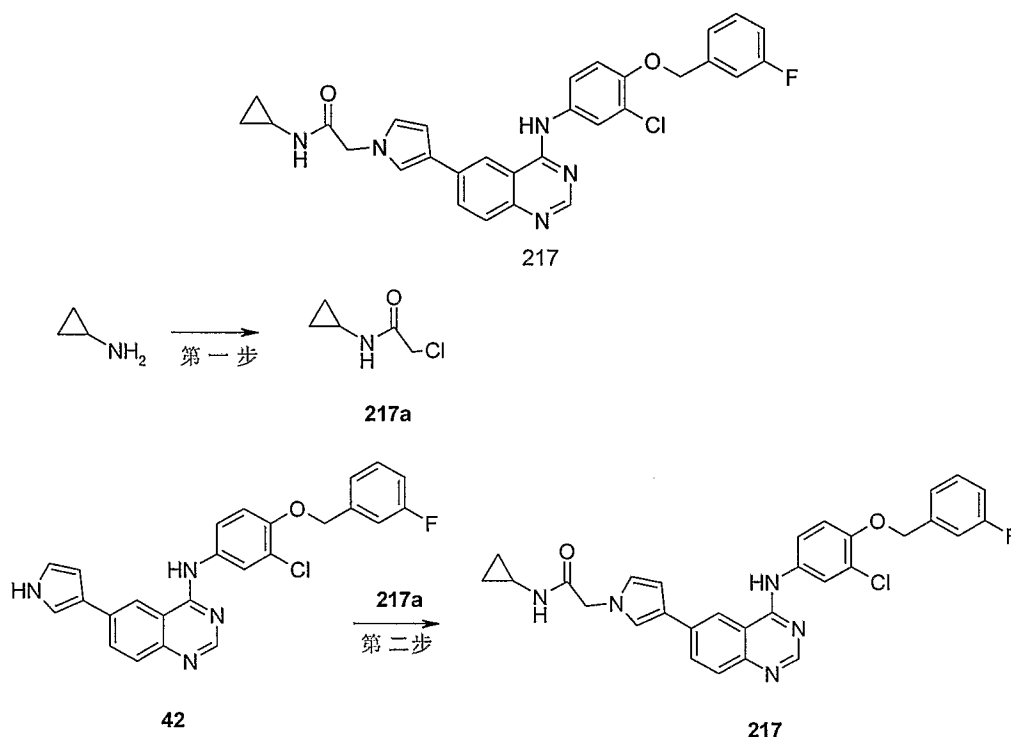
将化合物[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹啉-4-基]-胺 **42**
 15 (500 mg, 1.12 mmol) 和氢氧化钠 (134 mg, 3.36 mmol) 溶于 10 mL N,N-二甲基甲酰胺中,
 室温下搅拌 30 分钟后加入 2-氯-N,N-二乙基乙酰胺 **216a** (184 mg, 1.23
 mmol), 室温下搅拌 30 分钟后反应完毕。在反应液中加入 100 mL 饱和氯化钠溶液
 淬灭反应, 水相用乙酸乙酯萃取(100 mL×3), 合并的有机相依次通过水(100 mL
 ×3)洗涤, 饱和氯化钠溶液洗涤(100 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓
 20 缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(乙酸乙酯: 正己烷=1: 1), 得
 到标题产物 2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-吡咯-1-基)-N,N-
 二乙基-乙酰胺 **216**(385 mg, 黄色固体), 产率: 57.4%。

MS m/z (ESI): 558[M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): 89.72(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.03(d,
 25 J=8.8Hz, 2H), 7.76(dd, J=2Hz, 1H), 7.71(d, J=8.4Hz, 1H), 7.47(m, 1H), 7.31(m,
 4H), 7.19(m, 1H), 6.84(s, 1H), 6.66(s, 1H), 5.27(s, 2H), 4.93(s, 2H), 3.39(m,
 4H), 1.18(t, J=6.8Hz, 3H), 1.06(t, J=1.2Hz, 3H)

实施例 217

2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-N-环丙基-乙酰胺



5 第一步

2-氯-N-环丙基-乙酰胺

将氯乙酰氯(2.26 g, 20 mmol)溶于 30 mL 乙醚中, 在冰浴条件下, 冷却至 0°C, 缓慢滴加环丙基胺(2.28 g, 40 mmol), 1 小时后滴加完毕, 有固体析出。加入 30 mL 氯仿, 搅拌 15 分钟, 过滤, 滤液在减压下浓缩, 得到的白色固体用 50 mL 二氯甲烷溶解, 用水洗涤(50 mL×3), 有机相通过无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的 2-氯-N-环丙基-乙酰胺 **217a** (1.32 g, 白色固体), 产率: 50%
 10 MS m/z (ESI): 134[M+1]

第二步

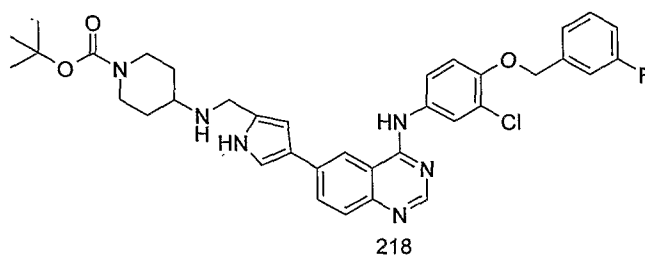
15 2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-N-环丙基-乙酰胺
 在 50 mL 的烧瓶中, 将[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **42** (167 mg, 0.375 mmol)溶于 2.5 mL 干燥的 N,N-二甲基甲酰胺中, 在冰浴条件下, 冷却至 0°C, 加入氢化钠(45 mg, 1.13 mmol), 搅拌 20 分钟后加入 2-氯-N-环丙基-乙酰胺 **217a** (60 mg, 0.45 mmol), 室温下搅拌 3 小时反应完毕。在反应液
 20 中加入 50 mL 水, 用乙酸乙酯萃取反应液(50 mL×3), 合并的有机相依次通过无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=10: 1), 得到本标题产物 2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-N-环丙基-乙酰胺 **217** (110 mg, 黄色固体), 产率: 54%。

MS m/z (ESI): 541[M+1]

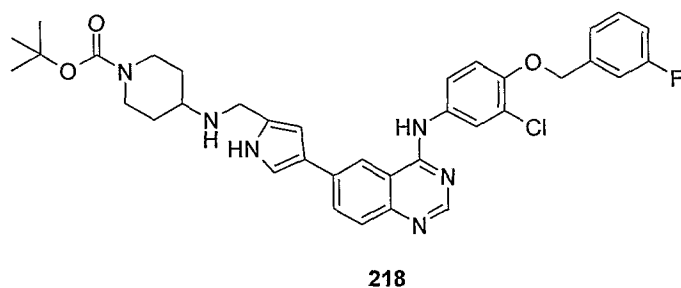
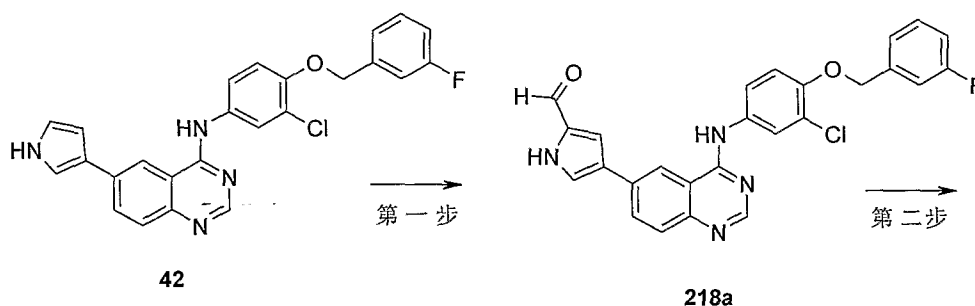
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): 8.710(s,1H),8.546(s,1H),8.495(s,1H),8.230(d,
J=3.2Hz,1H),8.028(t,J=4.8Hz,2H),7.754(m,1H),7.705(d,J=6.8Hz,1H),7.469(t,J=5.4Hz,1
H),7.322(m,4H),7.197(t,J=3.8Hz,1H),6.833(t,J=1.6Hz,1H),6.665(d,J=1.2Hz,1H),5.266(
s,2H),4.540(s,1H),2.670(m,1H),0.649(m,2H),0.448(m,2H)

实施例 218

4-[(4-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-基甲基)-氨基]-哌
啶-1-甲酸叔丁酯



10



第一步

4-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-甲醛

将 30 mL N,N-二甲基甲酰胺, 在冰浴条件下, 冷却至 0°C, 加入三氯氧磷(825
15 mg, 5.392 mmol), 反应升至室温搅拌 1 小时后, 冷却反应液至 0°C, 加入[3-氯-4-(3-
氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **42**(1.565 g, 3.525 mmol)室温
搅拌 3 小时后反应完毕。将反应液中加入 50 mL 水, 用 2N 氢氧化钠溶液调节
pH>11, 加入 50 mL 四氢呋喃, 水相用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并的有机相通
20 过无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分
离纯化(正己烷: 乙酸乙酯=2: 1), 得到 4-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑
啉-6-基}-1H-吡咯-2-甲醛 **218a** (424 mg, 黄色固体), 产率: 25.5%。

第二步

4-[(4-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-基甲基)-氨基]-哌啶-1-甲酸叔丁酯

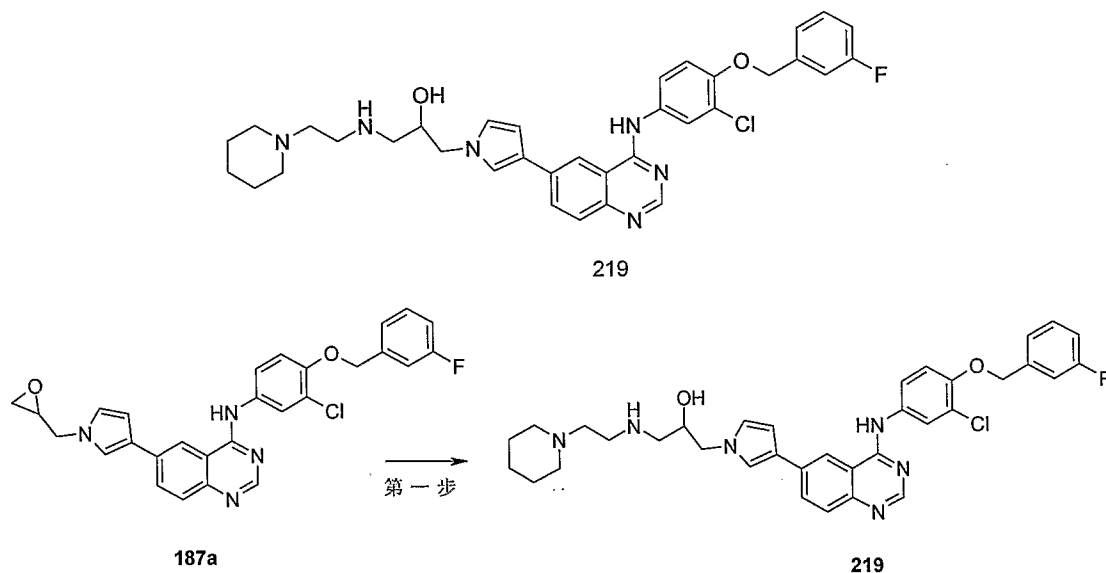
- 5 将 4-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-甲醛 **218a** (424 mg, 黄色固体)和 4-氨基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(133 mg, 0.67 mmol)溶于 20 mL 二氯甲烷中, 在室温下搅拌 2 小时后加入三(乙酰氧基)硼氢化钠(313 mg, 1.476 mmol), 混合液在室温下搅拌过夜。将反应液中加入 50 mL 水, 减压下蒸掉二氯甲烷, 水相用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并的有机相通过无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下
- 10 浓缩, 得到的残留物通过 Combi Flash 分离, 得到标题产物 4-[(4-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-基甲基)-氨基]-哌啶-1-甲酸叔丁酯 **218** (132 mg, 黄色固体), 产率: 62.6%。

MS m/z (ESI): 657[M+1]

- 15 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): δ11.18(dr, 1H), 9.85(s, 1H), 8.58(m, 2H), 8.08(s, 1H), 7.95(d, J=8.8Hz, 1H), 7.81(m, 2H), 7.48(m, 1H), 7.31(m, 3H), 7.19(m, 1H), 7.01(s, 1H), 6.44(s, 1H), 5.27(s, 2H), 4.22(dr, 2H), 3.90(m, 2H), 3.18(m, 1H), 2.68(dr, 2H), 1.92(m, 4H), 1.37(s, 9H)

实施例 219

- 20 1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(2-哌啶-1-基-乙氨基)-丙-2-醇



- 25 将[3-氯-4-(3-氟-苄基)-苯基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **187a** (150 mg, 0.3 mmol)溶于 10 mL 甲醇中, 依次搅拌下加入 2-哌啶-1-基-乙胺 (42.3 mg, 0.33 mmol), 混合液加热回流 3 小时后反应完毕。反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=50: 1), 得到本

标题产物 1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(2-哌啶-1-基-乙氨基)-丙-2-醇 **219** (22 mg, 黄色固体), 产率: 11.7%。

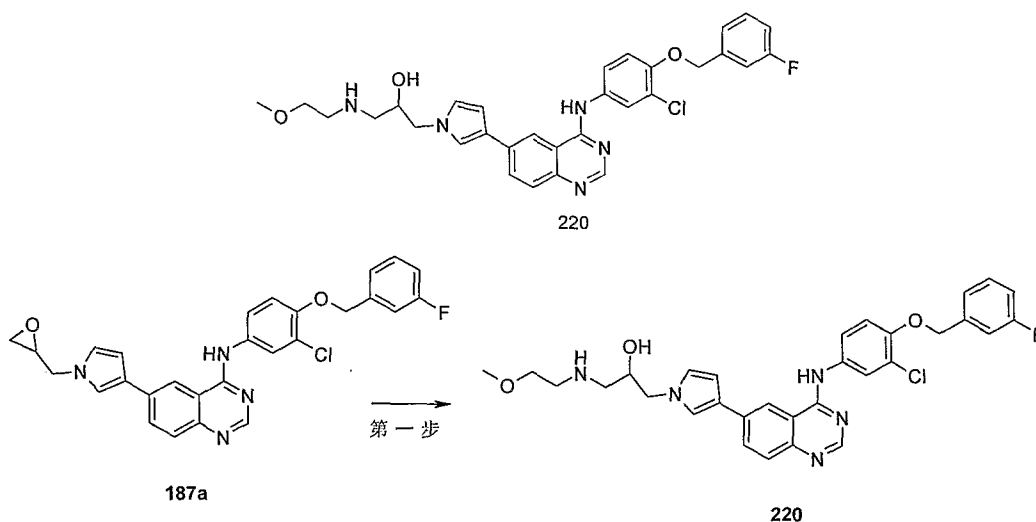
MS m/z (ESI): 629[M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): δ 9.70(s,1H), 8.54(s,1H), 8.49(s,1H),

5 δ=8.03(d,J=8Hz,2H), 7.76(d,J=8.4Hz,1H), 7.70(d,J=8.8Hz,1H), 7.48(m,1H), 7.41(s,1H), 7.33(m,3H), 7.19(t,J=8Hz,1H), 6.88(s,1H), 6.65(s,1H), 5.27(s,2H), 4.01(m,1H), 3.88(m,2H), 3.51(m,2H), 2.60(t, J=6.6Hz,2H), 2.35(m,6H), 1.47(br,4H), 1.36(m,2H)

实施例 220

10 1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(2-甲氧基-乙氨基)-丙-2-醇



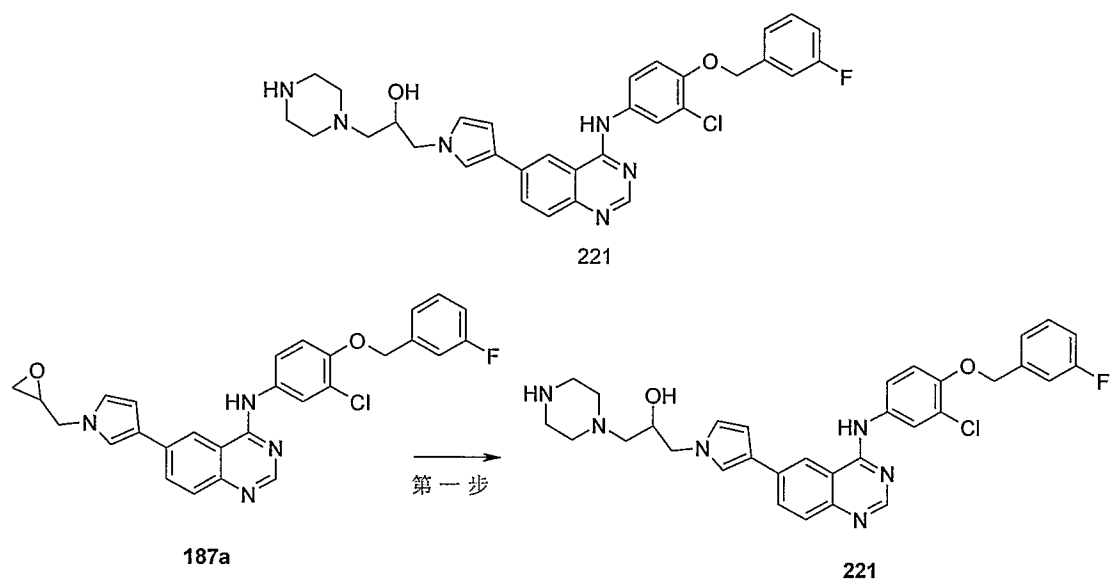
15 将[3-氯-4-(3-氟-苄基)-苯基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **187a** (150 mg, 0.3 mmol)溶于 20 mL 异丙醇和 1,2-二氯乙烷(1: 1)的混合溶剂中, 搅拌下加入 2-甲氧基乙胺(67.5 mg, 0.9 mmol), 混合液加热回流过夜。反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=15: 1), 得到本标题产物 1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(2-甲氧基-乙氨基)-丙-2-醇 **220** (90 mg, 黄色固体), 产率: 52.3%。

20 MS m/z (ESI): 586[M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): δ 9.70(s,1H), 8.54(s,1H), 8.49(s,1H), 8.03(d,J=8Hz,2H), 7.76(d,J=8.4Hz,1H), 7.70(d,J=8.8Hz,1H), 7.48(m,1H), 7.41(s,1H), 7.33(m,3H), 7.19(t,J=8Hz,1H), 6.88(s,1H), 6.65(s,1H), 5.27(s,2H), 5.05(br,1H), 4.01(m,1H), 3.88(m,2H), 3.51(m,2H), 3.26(br,2H), 3.25(s,3H), 2.67(t,J=5.6Hz,2H)

实施例 221

1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-哌嗪-1-基-丙-2-醇



将[3-氯-4-(3-氟-苄基)-苯基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **187a** (150 mg, 0.3 mmol)溶于 20 mL 异丙醇中, 搅拌下加入无水哌嗪(80 mg, 0.9 mmol), 混合液加热回流过夜。反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=20: 1), 得到本标题产物 1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-哌嗪-1-基-丙-2-醇 **221** (140 mg, 黄色固体), 产率: 70%。

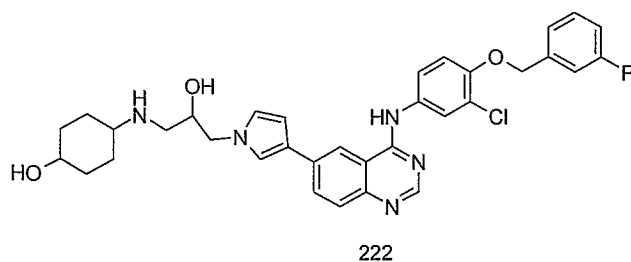
MS m/z (ESI): 587[M+1]

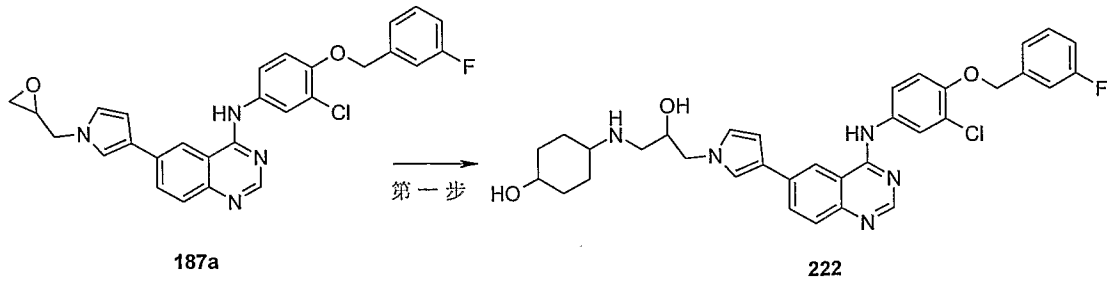
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): δ9.70 (s,1H) , 8.54 (s,1H) , 8.49 (s,1H), δ=8.03(d,J=8Hz,2H), 7.76 (d,J=8.4Hz,1H), 7.70 (d,J=8.8Hz,1H) , 7.48 (m,1H) , 7.41 (s,1H) , 7.33 (m,3H) , 7.19 (t,J=8Hz,1H) , 6.88(s,1H) , 6.65 (s,1H) , 5.27 (s,2H) , 4.88 (br,1H) , 4.09 (m,1H) , 3.94 (br,1H) , 3.84 (m,1H) , 2.68 (m,4H) , 2.33 (br,4H) , 2.25 (t,J=2.8Hz,2H)

15

实施例 222

4-[3-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-2-羟-丙基氨基]-环己醇





4-氨基环己醇盐酸盐(75.8 mg, 0.5 mmol, Alfa) 溶于 10 mL 甲醇中, 依次搅拌下加入 2 mL 三乙胺和[3-氯-4-(3-氟-苄基)-苯基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹啉-4-基]-胺 **187a** (200 mg, 0.4 mmol), 混合液加热回流 2 小时后反应完毕。

- 5 反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=10: 1), 得到本标题产物 4-[3-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-吡咯-1-基)-2-羟-丙基氨基]-环己醇 **222** (94 mg, 黄色固体), 产率: 38.3%。

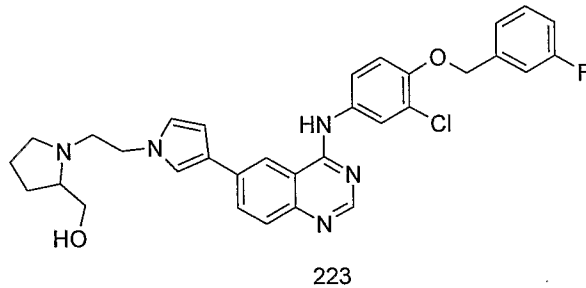
MS m/z (ESI): 616[M+1]

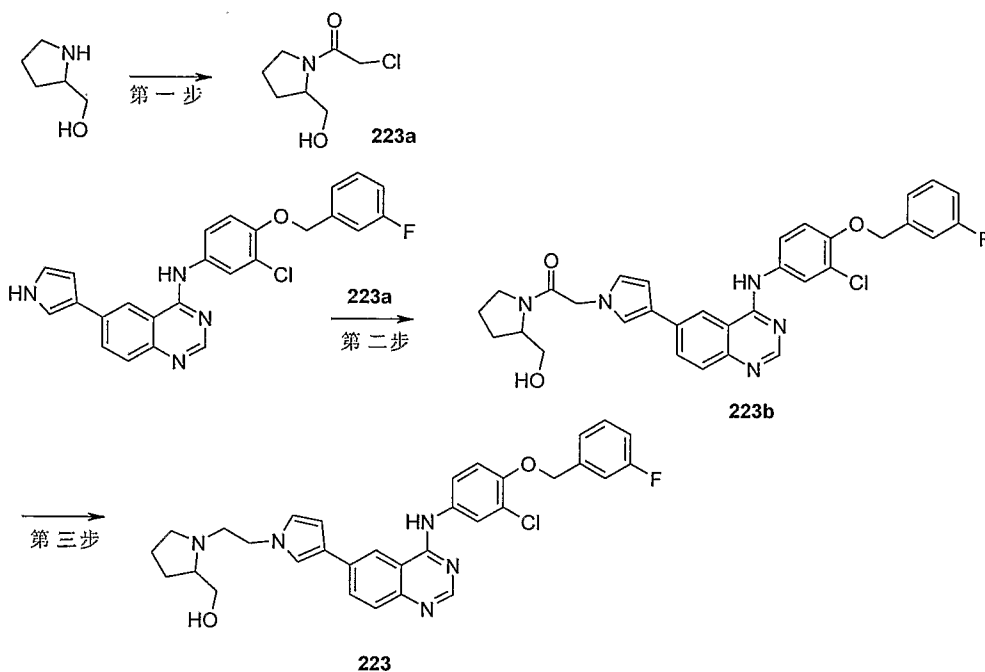
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): δ9.67 (s,1H), 8.8(s,1H),8.5 (s,1H), 8.03(d,

- 10 J=8.8Hz,2H),7.76(dd,J=2Hz,1H),7.70(d,J=8.4Hz,1H),7.5(m,2H),7.36(m,3H),7.2(s,1H), 6.93(s,1H),6.60(s,1H),5.27(s,2H),4.5(s,1H),4.05(m,1H),3.95(m,2H), 2.7(m,1H), 2.55(s,1H),2.5(m,2H),2.2(m,1H),1.8(m,4H),1.25(m,4H)

实施例 223

- 15 {1-[2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-吡咯-1-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-甲醇





第一步

2-氯-1-(2-羟甲基-吡咯烷-1-基)-乙酮

- 5 将 2-羟甲基吡咯烷 (505 mg, 5 mmol) 溶于 10 mL 四氢呋喃中, 在丙酮-干冰浴条件下, 冷却至 -78°C , 加入 1 mL 三乙胺, 搅拌 15 小时后, 滴加氯乙酰氯 (0.38 mL, 5 mmol), 搅拌 1 小时后反应完毕。反应物在减压下浓缩, 残留物通过硅胶柱层析进行分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=15: 1), 得到无色油状液体粗品 2-氯-1-(2-羟甲基-吡咯烷-1-基)-乙酮 **223a**, 产物不经分离直接进行下一步反应。

10 MS m/z (ESI): 178[M+1]

第二步

2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-(2-羟甲基-吡咯烷-1-基)-乙酮

- 15 在 50 mL 的烧瓶中, 将[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **42** (444 mg, 1 mmol) 溶于 10 mL 干燥的 N,N-二甲基甲酰胺中, 在冰浴条件下, 冷却至 0°C , 加入氢化钠 (72 mg, 3 mmol), 搅拌 30 分钟后加入 2-氯-1-(2-羟甲基-吡咯烷-1-基)-乙酮 **223a** (213 mg, 1.2 mmol), 室温下搅拌 1 小时反应完毕。反应液减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=8: 1), 得到 2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-(2-羟甲基-吡咯烷-1-基)-乙酮 **223b** (70 mg, 淡黄色固体), 产率: 10%。

20 MS m/z (ESI): 587[M+1]

第三步

{1-[2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-甲醇

将 2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-(2-羟甲基-吡咯烷-1-基)-乙酮 **223b** (190 mg, 0.29 mmol) 溶于 20 mL 四氢呋喃中, 搅拌下加入氢化铝锂(32.6 mg, 0.86 mmol), 3 小时后反应完毕。在反应液中加入甲醇淬灭反应, 减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化, 得到标题产物 {1-[2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-乙基]-吡咯烷-2-基}-甲醇 **223** (40 mg, 黄色固体), 产率: 24%。

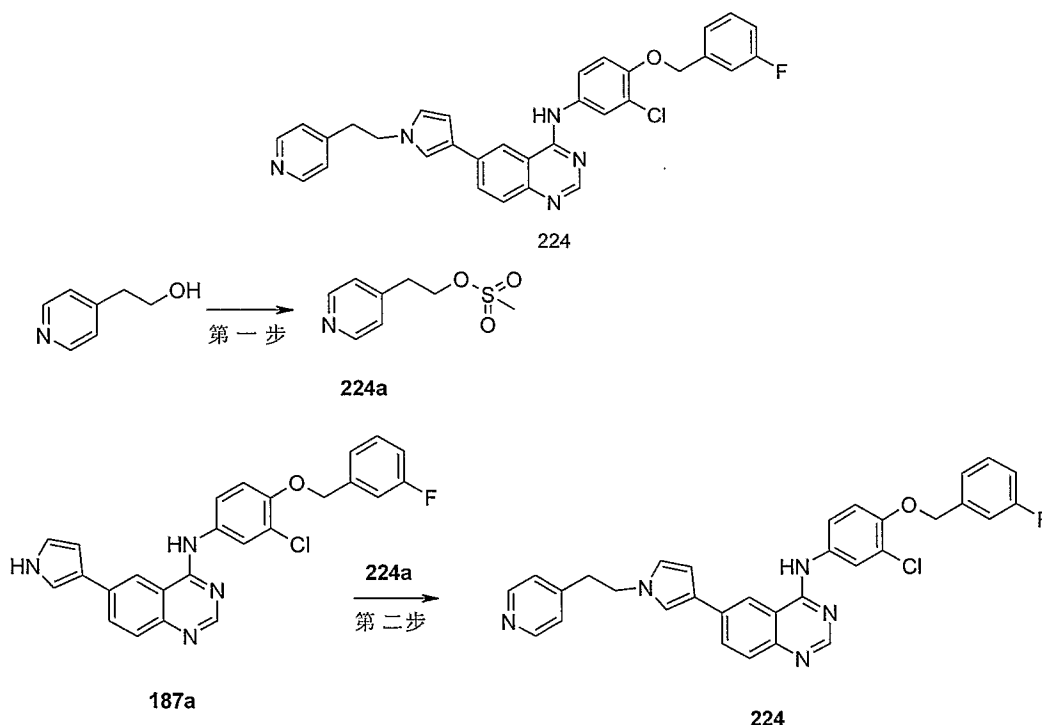
MS m/z (ESI): 573[M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): 8.9.67 (s,1H), 8.8(s,1H),8.5 (s,1H), 8.03(d, J=8.8Hz, 2H),7.76(dd,J=2Hz,1H),7.70(d,J=8.4Hz,1H),7.5(m,2H),7.36(m,3H),7.2(s,1H),6.93 (s,1H),6.60(s,1H),5.27(s,2H),4.4(m,2H),4.05(m,2H),3.45(m,5H),2.33(br,1H),1.82(br,1 H),1.62(m,2H),1.55(br,1H)

实施例 224

[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-{6-[1-(2-吡啶-4-基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-

胺



第一步

甲磺酸(2-吡啶-4-基)乙酯

将 2-吡啶-4-基-乙醇(174 mg, 1.42 mmol)溶于 20 mL 二氯甲烷中, 在冰浴条件下, 冷却至 0℃, 依次加入三乙胺(352 mg, 3.5 mmol)和甲磺酰氯(200 mg, 1.75 mmol), 室温下搅拌 1 小时, 反应完毕。将反应液中加入 50 mL 水, 减压下蒸掉二氯甲烷, 用乙酸乙酯萃取(100 mL×3), 合并的有机相依次通过无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的粗品甲磺酸(2-吡啶-4-基)乙酯 **224a** (266 mg, 粉色油状

液体)不经分离直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 202[M+1]

第二步

在 50 mL 的烧瓶中, 将[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹啉-4-基]-胺 **42** (225 mg, 0.51 mmol) 溶于 3 mL 干燥的 N,N-二甲基甲酰胺中, 在冰浴条件下, 冷却至 0°C, 加入氢化钠(45 mg, 1.13 mmol), 搅拌 20 分钟后加入甲磺酸(2-吡啶-4-基)乙酯 **224a** (266 mg, 1.32 mmol), 室温下搅拌 1.5 小时反应完毕。反应液减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=60: 1), 得到本标题产物[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-{6-[1-(2-吡啶-4-基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹啉-4-基}-胺 **224** (5 mg, 黄色固体), 产率: 1.8%。

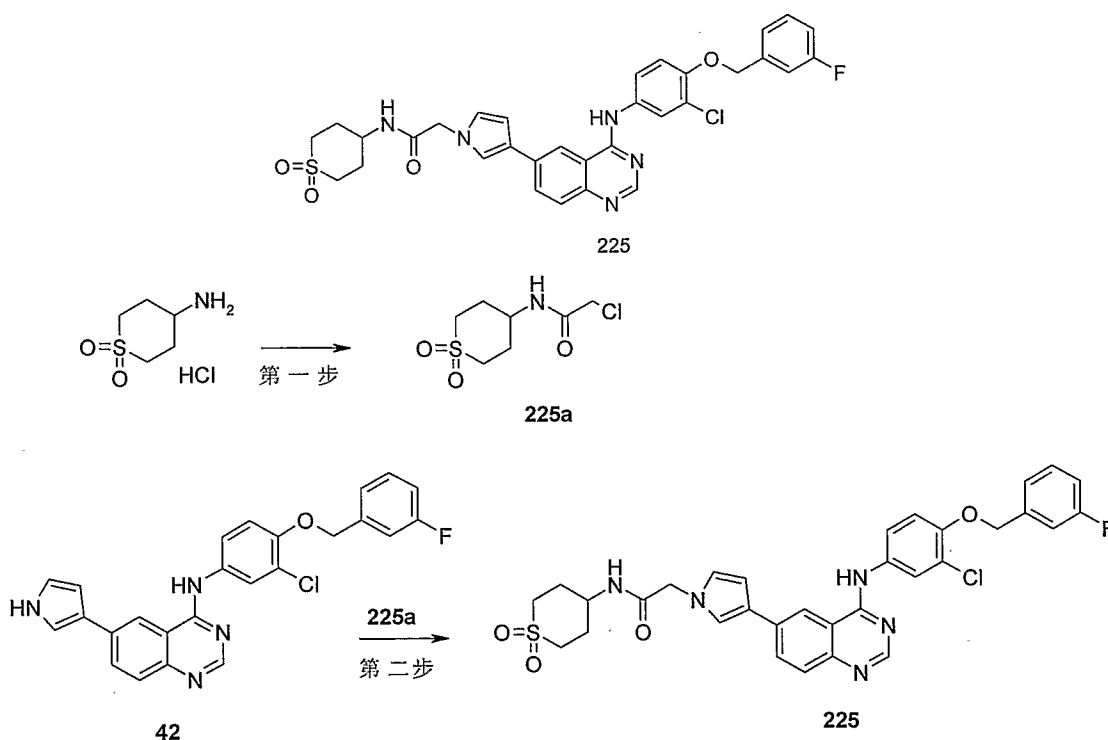
MS m/z (ESI): 550[M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): δ 9.68(s, 1H), 8.49(m, 4H), 8.01(m, 2H), 7.75(m, 1H), 7.70(d, J=8.4Hz, 1H), 7.49(m, 1H), 7.43(s, 1H), 7.32(m, 3H), 7.24(m, 2H), 7.19(m, 1H), 6.87(s, 1H), 6.64(s, 1H), 5.27(s, 2H), 4.25(t, J=7.2Hz, 2H), 3.14(t, J=7.2Hz, 2H)

15

实施例 225

2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-吡咯-1-基)-N-(1,1-二氧-六氢-1λ*6*-噻喃-4-基)-乙酰胺



20

第一步

2-氯-N-(1,1-二氧代-六氢-1λ*6*-噻喃-4-基)-乙酰胺

将 1,1-二氧代-六氢-1λ*6*-噻喃-4-基胺盐酸盐 (32 mg, 0.173 mmol) 溶于 5 mL 四氢呋喃中, 在冰浴条件下, 冷却至 0°C, 加入三乙胺(37 mg, 0.366 mmol), 搅拌

下加入氯乙酰氯(32 mg, 0.283 mmol), 0℃下搅拌 2 小时后反应完毕。反应物在减压下浓缩, 残留物用二氯甲烷洗涤, 得到化合物 2-氯-N-(1,1-二氧化-六氢-1λ*6*-噻喃-4-基)-乙酰胺 **225a**, 产物不经分离直接进行下一步反应。

第二步

- 5 2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-噻唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-N-(1,1-二氧化-六氢-1λ*6*-噻喃-4-基)-乙酰胺

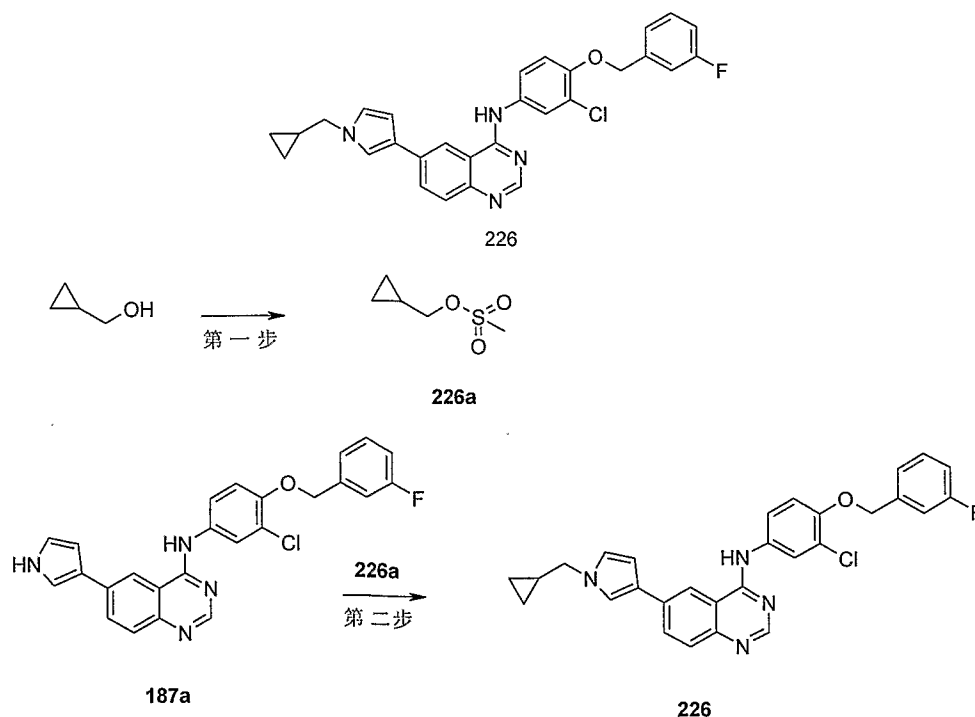
在 50 mL 的烧瓶中, 将[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-噻唑啉-4-基]-胺 **42** (52 mg, 0.117 mmol) 溶于 1 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 在冰浴条件下, 冷却至 0℃, 加入氢化钠 (29 mg, 0.725 mmol), 搅拌 30 分钟后加入 2-氯-N-(1,1-
10 二氧化-六氢-1λ*6*-噻喃-4-基)-乙酰胺 **225a** (39 mg, 0.173 mmol) 的 1 mL N,N-二甲基甲酰胺溶液, 室温下搅拌 1.5 小时反应完毕。反应液加入 50 mL 水, 乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并的有机相通过无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(梯度洗脱: 二氯甲烷: 甲醇=100: 1, 60:
15 1), 得到 2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-噻唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-N-(1,1-二氧-六氢-1λ*6*-噻喃-4-基)-乙酰胺 **225** (15 mg, 黄色固体), 产率: 20.3%。

MS m/z (ESI): 634[M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): δ9.72(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.51(s, 1H), 8.31(d, J=7.2Hz 1H), 8.03(m, 2H), 7.76(d, J=8.8Hz, 1H), 7.71(d, J=8.0Hz, 1H), 7.49(m, 1H),
20 7.34(m, 3H), 7.18(m, 1H), 6.86(s, 1H), 6.68(s, 1H), 5.28(s, 2H), 4.62(s, 2H), 4.02(m, 1H), 3.13(m, 4H), 1.31(m, 4H)

实施例 226

[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1-环丙基甲基-1H-吡咯-3-基)-噻唑啉-4-基]-胺



第一步

甲磺酸环丙基甲酯

将环丙基甲醇(720 g, 10 mmol) 溶于 20 mL 乙醚中, 在冰浴条件下, 冷却至 0 °C, 依次加入三乙胺(2.8 mL, 20 mmol)和甲磺酰氯(1.2 mL, 15 mmol), 室温下搅拌 2 小时, 反应完毕。过滤反应液, 滤饼用乙醚洗涤, 滤液在减压下旋干, 得到甲磺酸环丙基甲酯 **226a** (1.49 g, 无色油状液体), 产率: 99.3%。

MS m/z (ESI): 151[M+1]

第二步

[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1-吡啶-4-基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺
 在 50 mL 的烧瓶中, 将[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **42** (146 mg, 0.33 mmol)溶于 4 mL 干燥的 N,N-二甲基甲酰胺中, 搅拌下加入氢氧化钠(40 mg, 0.99 mmol), 30 分钟后加入甲磺酸环丙基甲酯 **226a** (74 mg, 0.5 mmol), 在 55 °C 下搅拌 2 小时反应完毕。反应液加入 30 mL 冰水, 用乙酸乙酯萃取(30 mL×4), 合并的有机相依次通过饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=60: 1), 得到本标题产物[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1-环丙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **226** (81 mg, 黄色固体), 产率: 49.6%。

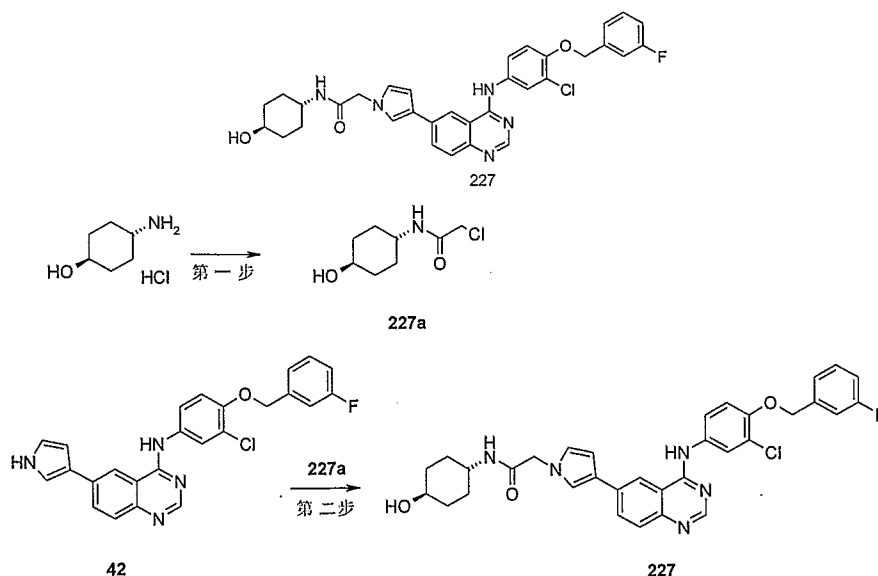
MS m/z (ESI): 499[M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): δ9.69(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.04(m, 2H), 7.75(m, 1H), 7.70(m, 1H), 7.49(m, 2H), 7.28(m, 3H), 7.19(m, 1H), 6.95(s, 1H), 6.67(s, 1H), 5.27(s, 2H), 3.81(d, J=7.2Hz, 2H), 1.24(m, 1H), 0.56(m, 2H), 0.39(m, 2H)

实施例 227

2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-N-[(1r,4r)-(4-羟环己基)-乙基]-乙酰胺

25



第一步

2-氯-N-[(1r,4r)-4-羟基-环己基]-乙酰胺

将(1r,4r)-4-氨基环己醇盐酸盐 (115 mg, 0.6 mmol) 溶于 10 mL 干燥的二氯甲烷中, 加入三乙胺(8.3 mL, 60 mmol), 在丙酮-干冰浴条件下, 冷却至-78℃, 滴加氯乙酰氯(0.38 mL, 5 mmol), 搅拌 1 小时后反应完毕。反应物在减压下浓缩, 加入 50 mL 乙酸乙酯, 过滤, 滤饼用 30 mL 乙酸乙酯洗涤, 有机相在减压下浓缩, 得到化合物 2-氯-N-(4-羟基-环己基)-乙酰胺 **227a** (3.55 g, 红褐色固体), 产率: 92.7 %

MS m/z (ESI): 192[M+1]

10

第二步

2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-N-[(1r,4r)- (4-羟-环己基)-乙酰胺

在 50 mL 的烧瓶中, 将[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **42** (222 mg, 0.5 mmol) 溶于 10 mL 干燥的 N,N-二甲基甲酰胺中, 在冰浴条件下, 冷却至 0℃, 加入氢化钠 (80 mg, 3.3 mmol), 搅拌 30 分钟后加入 2-氯-N-(4-羟基-环己基)-乙酰胺 **227a** (115 mg, 0.6 mmol), 室温下搅拌 6 小时反应完毕。将反应液中加入 50 mL 冰水淬灭反应, 有乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并的有机相通过饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=20: 1), 得到 2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-N-[(1r,4r)- (4-羟-环己基)-乙酰胺 **227** (35 mg, 黄色固体), 产率: 11.7%。

20

MS m/z (ESI): 600[M+1]

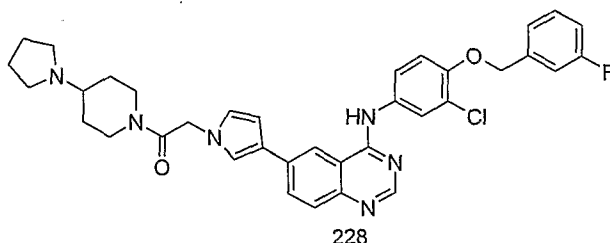
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): δ 9.71(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.02(m, 3H), 7.75(m, 1H), 7.70(m, 1H), 7.47(m, 1H), 7.30(m, 3H), 7.19(m, 1H), 6.83(s, 1H), 6.67(s, 1H), 5.27(s, 2H), 4.56(s, 2H), 3.51(m, 1H), 3.38(m, 1H), 1.81(m, 4H) 1.2(m, 4H)

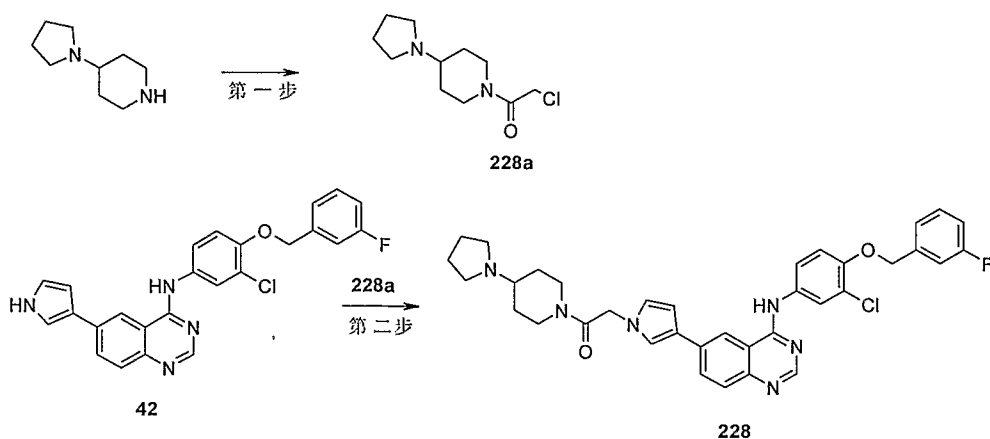
25

实施例 228

2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-(4-吡咯烷-1-基-哌啶-1-基)-乙酮

30





第一步

2-氯-1-(4-吡咯烷-1-基-哌啶-1-基)-乙酮

将 4-吡咯烷基哌啶(350 mg, 2.27 mmol)溶于 60 mL 四氢呋喃中, 在干冰乙醇
 5 浴冷却至 -78°C , 搅拌下逐渐滴加氯乙酰氯(6 g, 53 mmol), 滴加完毕在冰浴冷却
 下搅拌 30 分钟, 反应完毕。在反应液中加入 20 mL 水, 减压下蒸去四氢呋喃, 得
 到的溶液用乙酸乙酯萃取(100 mL \times 3), 合并的有机相依次通过水洗涤(100 mL \times
 10 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分
 离纯化(二氯甲烷: 甲醇=10: 1), 得到本标题产物 2-氯-1-(4-吡咯烷-1-基-哌啶-1-
 基)-乙酮 **228a** (225 mg, 棕色固体), 产率: 13%。

MS m/z (ESI): 231[M+1]

第二步

2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-(4-吡咯烷-1-基-哌啶-1-基)-乙酮

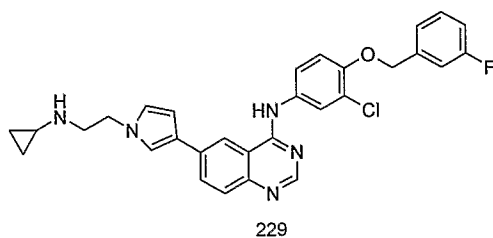
15 将化合物[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **42**
 (300 mg, 0.67 mmol) 和氢化钠 (80 mg, 2 mmol) 溶于 10 mL N,N-二甲基甲酰胺
 中, 室温下搅拌 30 分钟后加入 2-氯-1-(4-吡咯烷-1-基-哌啶-1-基)-乙酮 **228a** (190
 mg, 0.8 mmol)的 1 mL N,N-二甲基甲酰胺溶液, 室温下搅拌 30 分钟后反应完毕。
 在反应液中加入 100 mL 饱和氯化钠溶液淬灭反应, 水相用乙酸乙酯萃取(100 mL
 20 \times 3), 合并的有机相依次通过水, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤,
 减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=10:
 1), 得到标题产物 2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-
 基)-1-(4-吡咯烷-1-基-哌啶-1-基)-乙酮 **228**(190 mg, 黄色固体), 产率: 44%。

MS m/z (ESI): 639[M+1]

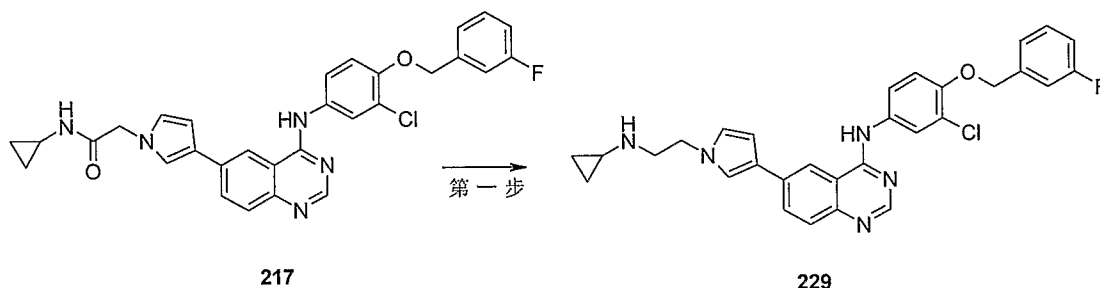
25 ^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_6$): δ 9.74 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.03 (s, 2H),
 7.76 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.50 (t, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.43 (s, 1H),
 7.33 (m, 3H), 7.19 (t, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.95 (m,
 2H), 4.14 (d, $J = 13.2\text{Hz}$, 1H), 3.83 (d, $J = 12.0\text{Hz}$, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.84 (m, 1H),
 2.50 (m, 4H), 2.34 (br, 1H), 1.68 (m, 4H), 1.41 (m, 1H), 1.28 (m, 1H)

实施例 229

[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-{6-[1-(2-环丙基氨基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-胺



5



将 2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-N-环丙基-乙酰胺 **217** (54 mg, 0.1 mmol) 溶于 3 mL 四氢呋喃中, 搅拌下加入氢化铝锂(11.4 mg, 0.3 mmol), 3 小时后反应完毕。加入甲醇淬灭反应, 减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=10: 1), 得到标题产物[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-{6-[1-(2-环丙基氨基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-胺 **229** (8 mg, 淡黄色固体), 产率: 15.2%。

MS m/z (ESI): 528[M+1]

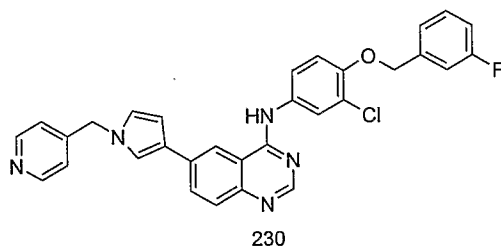
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_6$): δ 8.467(s,1H), 8.445(s,1H), 8.057(d, J=8.4Hz,1H),

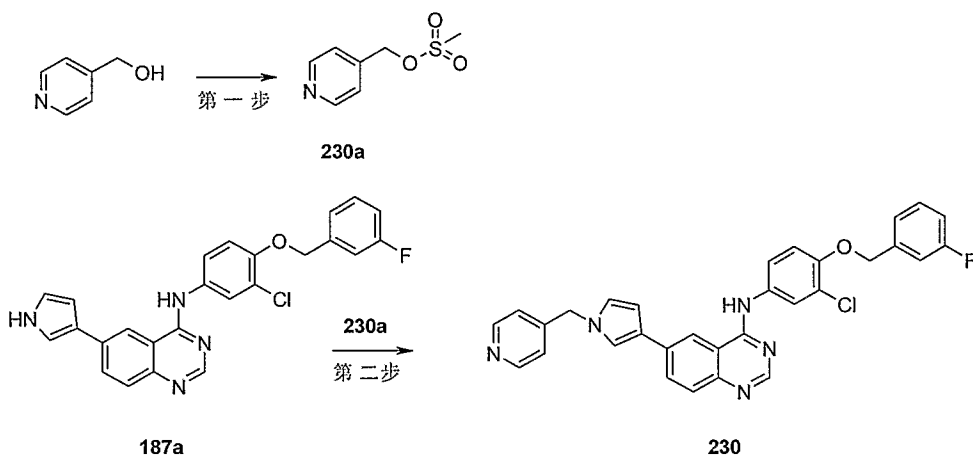
7.920(d, J=2Hz,1H), 7.729(d, J=8.8Hz,1H), 7.637(t, J=4.2Hz,1H), 7.436(m,1H),

7.319(m,3H), 7.165(d, J=8.8Hz,1H), 7.085(t, J=7.8Hz,1H), 6.865(s,1H), 6.708(s,1H), 5.229(s,2H), 4.124(t, J=6.4Hz,2H), 3.134(m,2H), 2.213(m,1H), 0.532(m,2H), 0.394(m,2H)

实施例 230

[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1-吡啶-4-基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺





第一步

甲磺酸(2-吡啶-4-基)甲酯

将2-吡啶-4-基-甲醇(536 mg, 4.92 mmol)溶于40 mL二氯甲烷中,在冰浴条件下,冷却至0°C,依次加入三乙胺(1.1 mg, 10.83 mmol)和甲磺酰氯(668 mg, 5.83 mmol),室温下搅拌1小时,反应完毕。将反应液中加入50 mL水,减压下蒸掉二氯甲烷,用乙酸乙酯萃取(100 mL×3),合并的有机相依次通过无水硫酸钠干燥,过滤,减压下浓缩,残留物通过硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷:甲醇=10:1),得到甲磺酸(2-吡啶-4-基)甲酯 **230a** (246 mg, 白色固体),产率: 26.7%。

MS m/z (ESI): 188[M+1]

第二步

[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1-吡啶-4-基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺在50 mL的烧瓶中,将[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **42** (203 mg, 0.46 mmol)溶于2 mL干燥的N,N-二甲基甲酰胺中,在冰浴条件下,冷却至0°C,加入氢化钠(46 mg, 1.15 mmol),搅拌20分钟后加入甲磺酸(2-吡啶-4-基)甲酯 **230a** (136 mg, 0.73 mmol),室温下搅拌1.5小时反应完毕。反应液减压下浓缩,得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷:甲醇=60:1),得到本标题产物[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1-吡啶-4-基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **230** (22 mg, 黄色固体),产率: 84%。

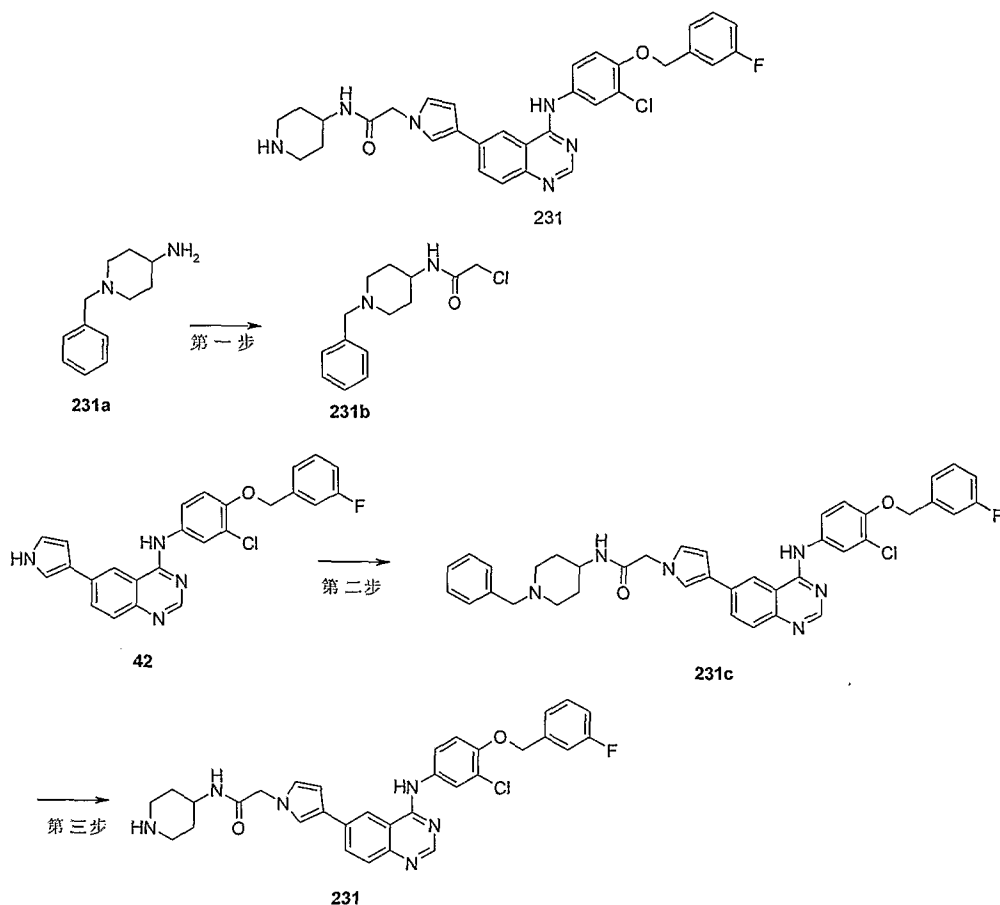
MS m/z (ESI): 536[M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): δ 9.71(s, 1H), 8.56(m, 3H), 8.51(s, 1H), 8.06(d, J=8.4Hz, 1H), 8.01(d, J=2.0Hz, 1H), 7.74(m, 2H), 7.49(m, 2H), 7.32(m, 3H), 7.21(m, 3H), 7.03(s, 1H), 6.77(s, 1H), 5.27(s, 4H)

25

实施例 231

2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-N-哌啶-4-基-乙酰胺



第一步

N-(1-苄基-哌啶-4-基)-2-氯-乙酰胺

- 5 将1-苄基-哌啶-4-基胺 **231a** (2.1 mL, 10 mmol, Aldrich) 溶于 25 mL 四氢呋喃中, 用干冰-丙酮浴冷却至 -78°C , 滴加氯乙酰氯 (0.91 mL, 12 mmol), 保持此温度, 1 小时后反应完毕。将反应液中加入 50 mL 水和 50 mL 乙酸乙酯, 分液, 睡相用乙酸乙酯萃取 (50 mL \times 2), 合并的有机相通过饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到 N-(1-苄基-哌啶-4-基)-2-氯-乙酰胺 **231b** (2.5 g, 粉色固体),
- 10 产率: 91.4%。

MS m/z (ESI): 267[M+1]

第二步

N-(1-苄基-哌啶-4-基)-2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-乙酰胺

- 15 将[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **42** (445mg, 1 mmol) 溶于 10 mL 干燥的 N,N-二甲基甲酰胺中, 在冰浴条件下, 冷却至 0°C , 加入氢化钠 (140 mg, 3 mmol), 搅拌 30 分钟后加入 N-(1-苄基-哌啶-4-基)-2-氯-乙酰胺 **231b** (316 mg, 1.2 mmol), 室温下搅拌 1 小时反应完毕。反应液减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 25: 1), 得到本
- 20 标题产物 2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-N-哌啶

-4-基-乙酰胺 **231c** (478 mg, 淡黄色固体), 产率: 70.9%。

MS m/z (ESI): 675[M+1]

第三步

2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-N-哌啶-4-基-乙酰胺

5

将 2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-N-哌啶-4-基-乙酰胺 **231c** (429 mg, 0.64 mmol) 溶于 5 mL 二氯甲烷和 5 mL 甲醇的混合溶剂中, 加入 Pd/C (45 mg, 0.1 mmol), 在 3atm 的氢气压力下反应过夜。过滤反应液, 滤液在减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=2: 1), 得到标题产物 2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-N-哌啶-4-基-乙酰胺 **231** (78 mg, 黄绿色固体), 产率: 39.3%。

10

MS m/z (ESI): 585[M+1]

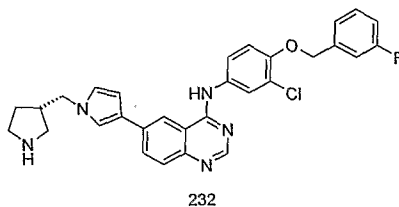
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): δ 9.73 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.8Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.8Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.19 (t, J = 8.8Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.09 (s, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.18 (s, 2H), 2.93 (d, J = 12.4Hz, 2H), 1.71 (d, J = 9.6Hz, 2H), 1.32 (m, 2H)

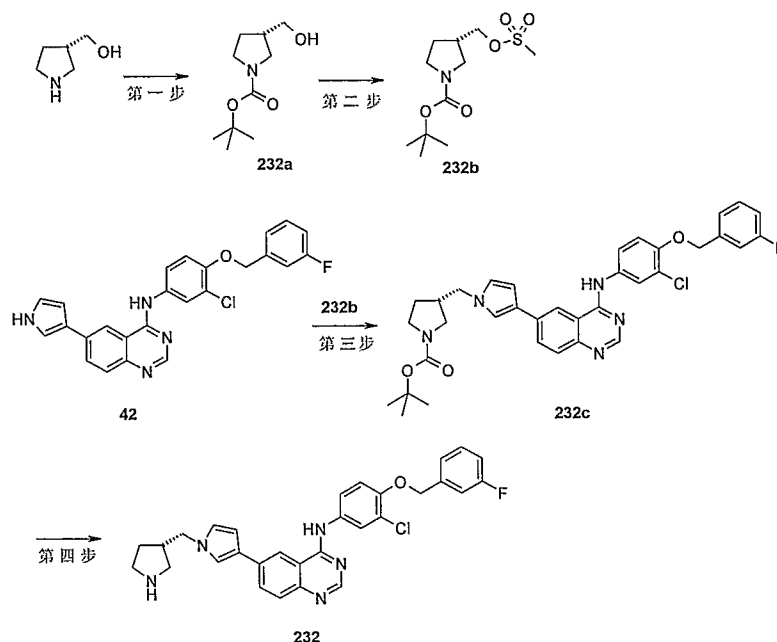
15

实施例 232

(S)-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1-吡咯烷-3-基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺

20





第一步

(S)-3-羟甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

将(S)-3-羟甲基-吡咯烷(5.05 g, 50 mmol)溶于 150 mL 二氯甲烷中, 氩气保护, 冰浴冷却至 0°C, 加入二碳酸二叔丁酯(11.44 g, 52.5 mmol), 室温下搅拌 6 小时, 反应完毕。将反应液用饱和碳酸氢钠洗涤, 水相用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并的有机相依次通过饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(正己烷: 乙酸乙酯=1: 1), 得到 (S)-3-羟甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 **232a** (9.29 g, 黄色油状液体), 产率: 92.4%。

MS m/z (ESI): 201[M+1]

第二步

(S)-3-甲磺酰氧甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

将(S)-3-羟甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 **232a**(2.01 g, 10 mmol)溶于 50 mL 二氯甲烷中, 氩气氛下加入三乙胺(5.6 mL, 40 mmol), 搅拌 10 分钟后加入甲磺酰氯(1.55 mL, 20 mmol), 室温下搅拌 1 小时, 反应完毕。将反应液用饱和碳酸氢钠洗涤, 水相用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并的有机相依次通过饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(正己烷: 乙酸乙酯=4: 1), 得到(S)-3-甲磺酰氧甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 **232b**(2.47 g, 黄色油状液体), 产率: 88.5%。

20

第三步

(S)-3-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-吡咯-1-基甲基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

将[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹啉-4-基]-胺 **42** (220 mg, 0.49 mmol)溶于 10 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 搅拌下加入氢化钠(60 mg, 1.47 mmol)

25

和(S)-3-甲磺酰氧甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 **232b**(198 mg, 0.74 mmol)的 5 mL N,N-二甲基甲酰胺溶液, 混合加热至 80°C, 3 小时后反应完毕。将反应液用水洗涤, 乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并的有机相依次通过饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 四氢呋喃=20: 1), 得到(S)-3-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基甲基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 **232c**(111 mg, 黄色油状液体), 产率: 36.1 %。

MS m/z (ESI): 629[M+1]

10

第四步

(S)-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1-吡咯烷-3-基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺

将(S)-3-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基甲基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 **232c** (110 mg, 0.175 mmol)溶于 10 mL 二氯甲烷中, 搅拌下加入 3 mL 盐酸甲醚溶液, 室温下搅拌 1 小时反应完毕。将反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(梯度洗脱: 二氯甲烷: 甲醇=20: 1, 二氯甲烷: 甲醇: 氨水=20: 1: 1d), 得到(S)-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1-吡咯烷-3-基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **232** (30 mg, 淡黄色固体), 产率: 32.6%。

20

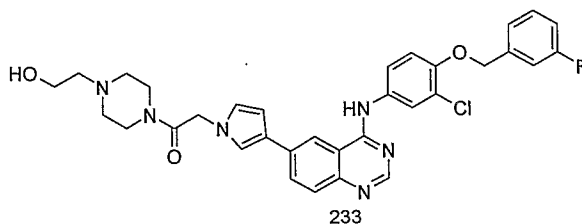
MS m/z (ESI): 529[M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): 89.70 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.72 (dd, J=2.0Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.32 (m, 3H), 7.19 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 2.81 (m, 2H), 1.69 (m, 3H), 1.38 (m, 1H)

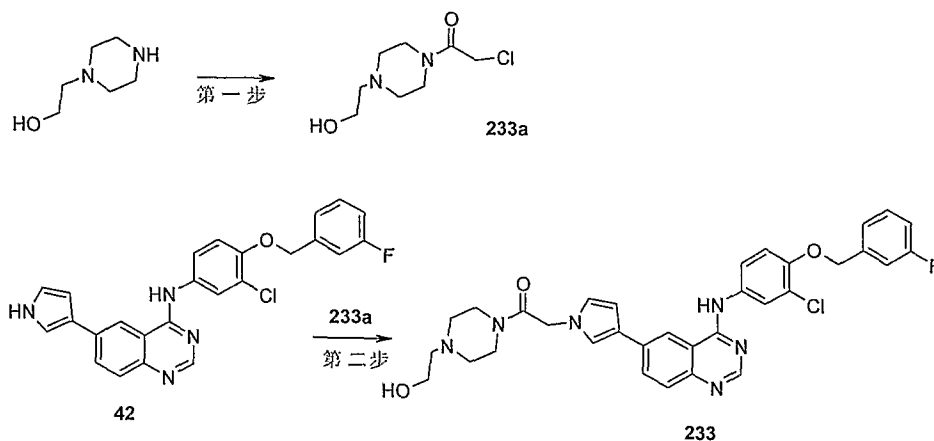
25

实施例 233

2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-[4-(2-羟乙基)-哌嗪-1-基]-乙酮



30



第一步

2-氯-1-[4-(2-羟乙基)-哌嗪-1-基]-乙酮

5 将 2-哌嗪-1-基-乙醇 (1.302 g, 10 mmol) 溶于 20 mL 四氢呋喃中, 在丙酮-干冰浴条件下, 冷却至 -78°C , 加入 2 mL 三乙胺, 搅拌 15 小时后, 滴加氯乙酰氯 (0.75 mL, 10 mmol), 搅拌 1 小时后反应完毕。反应物在减压下浓缩, 残留物通过硅胶柱层析进行分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=15: 1), 得到无色油状液体粗品 2-氯-1-[4-(2-羟乙基)-哌嗪-1-基]-乙酮 **233a**, 产物不经分离直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 207[M+1]

10

第二步

2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-[4-(2-羟乙基)-哌嗪-1-基]-乙酮

15 在 50 mL 的烧瓶中, 将[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **42** (444 mg, 1 mmol) 溶于 10 mL 干燥的 N,N-二甲基甲酰胺中, 在冰浴条件下, 冷却至 0°C , 加入氢化钠 (72 mg, 3 mmol), 搅拌 30 分钟后加入 2-氯-1-[4-(2-羟乙基)-哌嗪-1-基]-乙酮 **233a** (206 mg, 1 mmol), 室温下搅拌 1 小时反应完毕。反应液减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=8: 1), 得到 2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-[4-(2-羟乙基)-哌嗪-1-基]-乙酮 **233** (215 mg, 淡黄色固体), 产率: 34.9%。

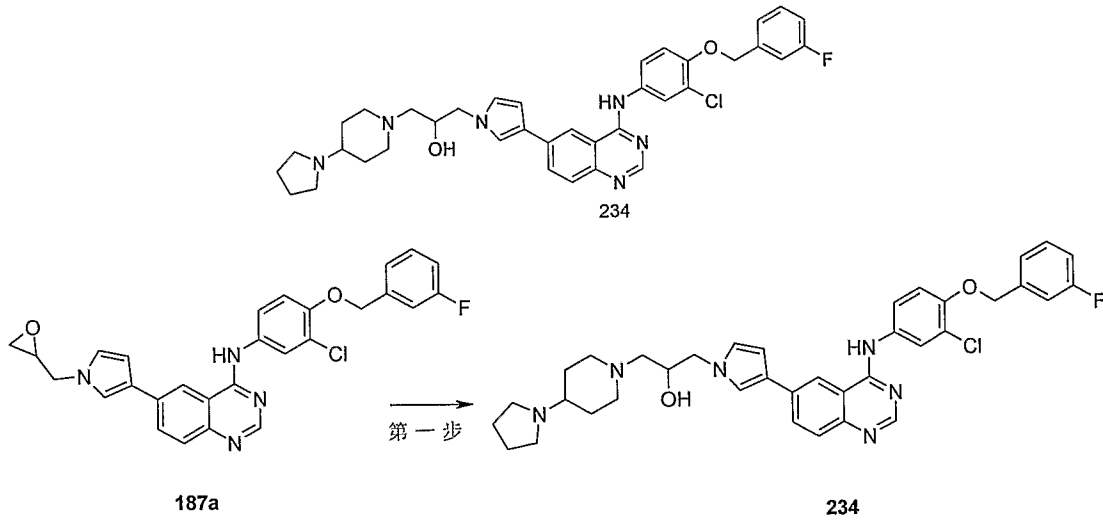
20 MS m/z (ESI): 586[M+1]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_6$): δ 9.67 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.03 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.76 (dd, $J=2\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.36 (m, 3H), 7.2 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.0 (s, 2H), 3.5 (m, 8H), 2.4 (t, $J=12\text{Hz}$, 4H)

25

实施例 234

1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(4-吡咯烷-1-基)-哌啶-1-基)-丙-2-醇



4-吡咯烷-1-基-哌啶(69 mg, 0.45mmol, Alfa) 和[3-氯-4-(3-氟-苄基)-苯基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹啉-4-基]-胺 **187a** (150 mg, 0.3 mmol)溶于
 5 10 mL 甲醇中, 混合液加热回流过夜。反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=10: 1), 得到本标题产物 1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(4-吡咯烷-1-基-哌啶-1-基)-丙-2-醇 **234** (35 mg, 黄色固体), 产率: 15%。

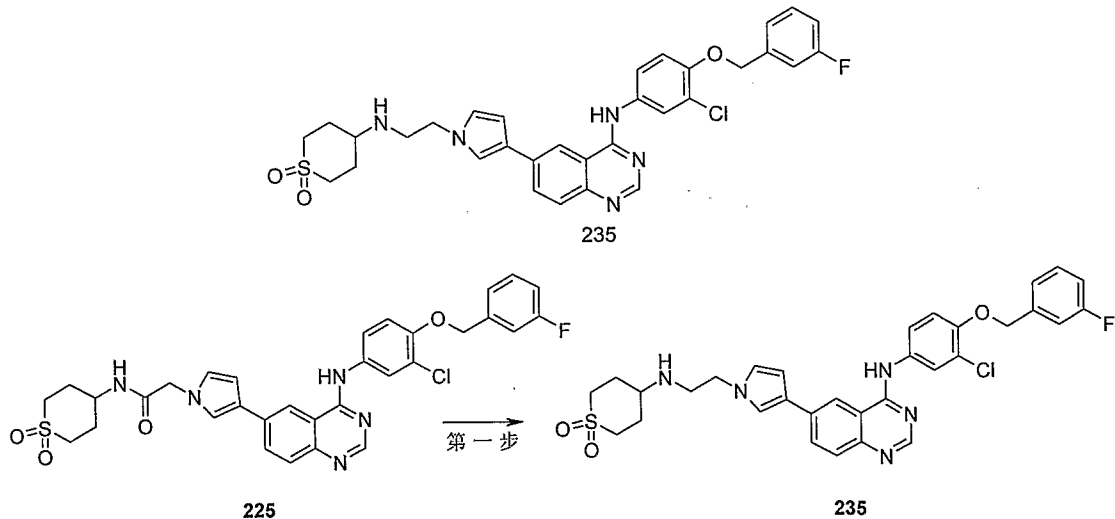
MS m/z (ESI): 655[M+1]

10 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): δ 9.713 (s,1H), 8.546 (s,1H), 8.494 (s,1H), 8.034 (t, J=5.2Hz, 2H), 7.764 (t, J=5.6Hz, 1H), 7.703 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.484 (m, 1H), 7.417 (s, 1H), 7.319 (m, 3H), 7.193 (t, J=8.6Hz, 1H), 6.868 (s, 1H), 6.655 (s, 1H), 5.274 (s, 2H), 4.896 (s, 1H), 4.030 (d, J=13.6Hz, 1H), 3.877 (m, 2H), 3.486 (s, 2H), 3.427 (m, 1H), 2.848 (m, 2H), 2.652 (m, 2H), 2.245 (d, J=17.6Hz, 2H), 2.000 (t, J=11.6Hz, 2H), 1.815 (m, 2H), 1.501 (m, 2H), 1.254 (m, 4H)

15

实施例 235

[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-(6-{1-[2-(1,1-二氧-六氢-1λ*6*-噻喃-4-基氨基)-乙基]-1H-吡咯-3-基}-喹啉-4-基)-胺



20

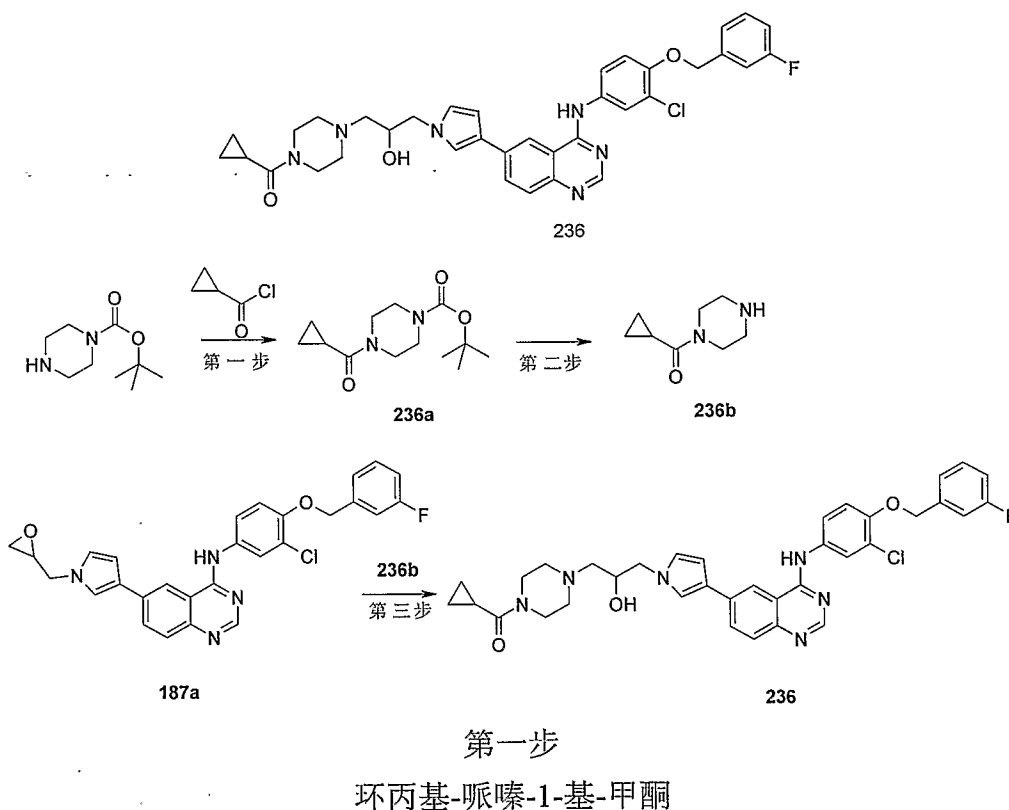
将 2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-吡咯-1-基)-N-(1,1-二氧-六氢-1λ*6*-噻喃-4-基)-乙酰胺 **225** (54 mg, 0.1 mmol) 溶于 3 mL 四氢呋喃中, 搅拌下加入氢化铝锂(11.4 mg, 0.3 mmol), 3 小时后反应完毕。加入甲醇淬灭反应, 减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=10: 1), 得到标题产物[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-{6-[1-(2-环丙基氨基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹啉-4-基}-胺 **229** (8 mg, 淡黄色固体), 产率: 15.2%。

MS m/z (ESI): 528[M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): 8.68(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.03(m, 2H), 7.76(dd, J=8.8Hz 2.4Hz, 1H), 7.70(d, J=8.8Hz, 1H), 7.48(m, 1H), 7.45(s, 1H), 7.32(m, 3H), 7.19(m, 1H), 6.93(s, 1H), 6.67(s, 1H), 5.27(s, 2H), 3.99(m, 2H), 3.10(m, 2H), 2.98(m, 2H), 2.90(m, 2H), 2.79(m, 1H), 1.24(m, 4H)

实施例 236

{4-[3-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-吡咯-1-基)-2-羟-丙基]-哌嗪-1-基}-环丙基-甲酮



氩气氛下, 将哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.86 g, 10 mmol) 和碳酸钾(4.15 g, 30 mmol) 溶于 100 mL 二氯甲烷中, 搅拌下加入环丙基甲酰氯(1.17 g, 11.2 mmol), 混合液在室温下搅拌过夜。将反应液倒入 30 mL 水中, 乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 合并的有机相通过无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到环丙基-哌嗪-1-基-甲酮 **236a** (2.5 g, 白色固体), 产率: 99%。

MS m/z (ESI): 255[M+1]

第二步

环丙基-哌嗪-1-基-甲酮

4-环丙基羰基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯 **236a** (2.1 g, 8 mmol) 溶于 10 mL 干燥的二氯甲烷中, 搅拌下加入三氟醋酸(14.28 g, 125 mmol), 室温下搅拌 2 小时后反应完毕。将反应液在减压下浓缩, 加入 20 mL 饱和碳酸钠溶液, 分液, 浓缩水相, 得到的残渣加入 20 mL 甲醇, 搅拌, 过滤, 滤饼用甲醇洗涤三次, 滤液通过无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到环丙基-哌嗪-1-基-甲酮 **236b** (1.5 g, 白色固体), 产率: 99%。

MS m/z (ESI): 155[M+1]

10

第三步

{4-[3-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-噻唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-2-羟-丙基]-哌嗪-1-基}-环丙基-甲酮

将环丙基-哌嗪-1-基-甲酮 **236b** (51 mg, 0.33 mmol) 和[3-氯-4-(3-氟-苄基)-苯基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-噻唑啉-4-基]-胺 **187a** (150 mg, 0.3 mmol) 溶于 50 mL 甲醇中, 混合液加热回流过夜。反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=40: 1), 得到本标题产物 {4-[3-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-噻唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-2-羟-丙基]-哌嗪-1-基}-环丙基-甲酮 **236** (21 mg, 黄色固体), 产率: 10.7%。

MS m/z (ESI): 655[M+1]

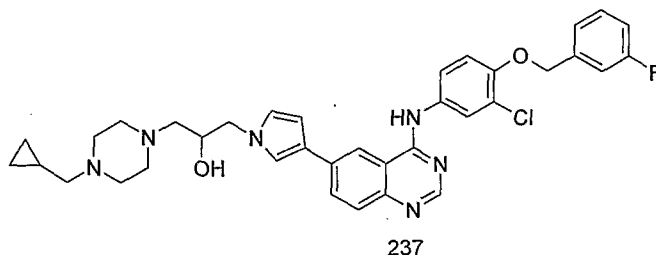
20

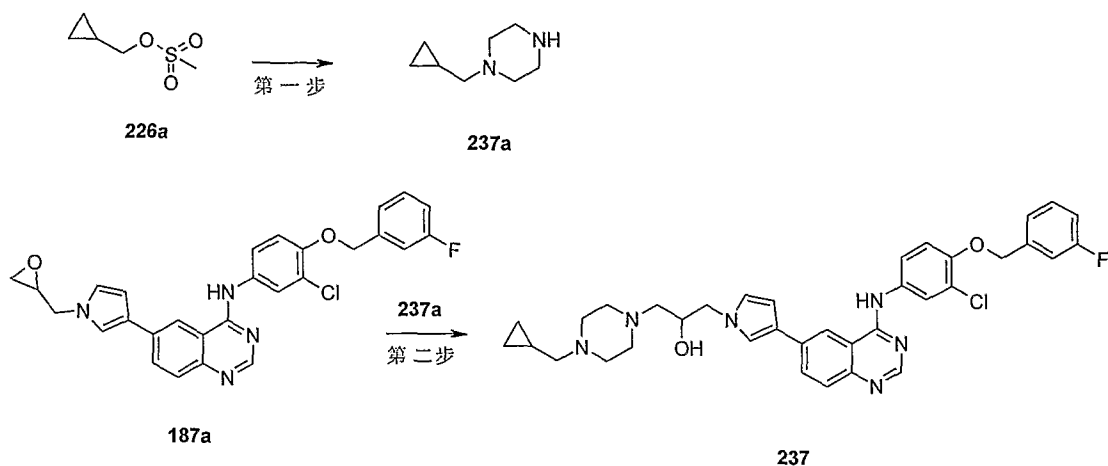
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): δ 8.468(s,H), 8.446(s,H), 8.079(d,J=8.8Hz,1H), 7.921 (s,1H), 7.731(dJ=8.8Hz,1H), 7.640(d,J=9.2Hz,1H), 7.431(t,J=7Hz,1H), 7.352(t,J=8.6Hz,2H), 7.290(d,J=9.2Hz,1H), 7.178(d,J=9.2Hz,1H), 7.091(t,J=8.6Hz,1H), 6.74(s,1H), 6.696(s,1H), 5.242(s,2H), 4.122(m,2H), 4.013(t,J=7.2Hz,1H), 3.593(m,2H), 3.816(br,2H), 3.650(br,2H), 2.605(br,2H), 2.431(d,J=6Hz,2H), 2.253(s,1H), 1.322(s,1H)

25

实施例 237

1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-噻唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(4-环丙基甲基-哌嗪-1-基)-丙-2-醇





第一步

1-环丙基甲基-哌嗪

将甲磺酸环丙基甲酯 **226a** (1.49 g, 10 mmol) 和哌嗪 (1.77g, 20 mmol) 溶于 30 mL 乙腈中, 搅拌下加入碳酸钾 (2.07g, 15 mmol), 混合液加热回流, 反应过夜。将反应液倒入 30 mL 水中, 分液, 有机相通过无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=5: 1), 得到 1-环丙基甲基-哌嗪 **237a** (373 mg, 黄色油状液体), 产率: 26.8%。

MS m/z (ESI): 141[M+1]

10

第二步

将 1-环丙基甲基-哌嗪 **237a** (57 mg, 0.42 mmol) 和 [3-氯-4-(3-氟-苄基)-苯基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **187a** (140 mg, 0.3 mmol) 溶于 25 mL 甲醇中, 混合液加热回流过夜。反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=40: 1), 得到本标题产物 1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(4-环丙基甲基-哌嗪-1-基)-丙-2-醇 **237** (116 mg, 黄色固体), 产率: 30.1%。

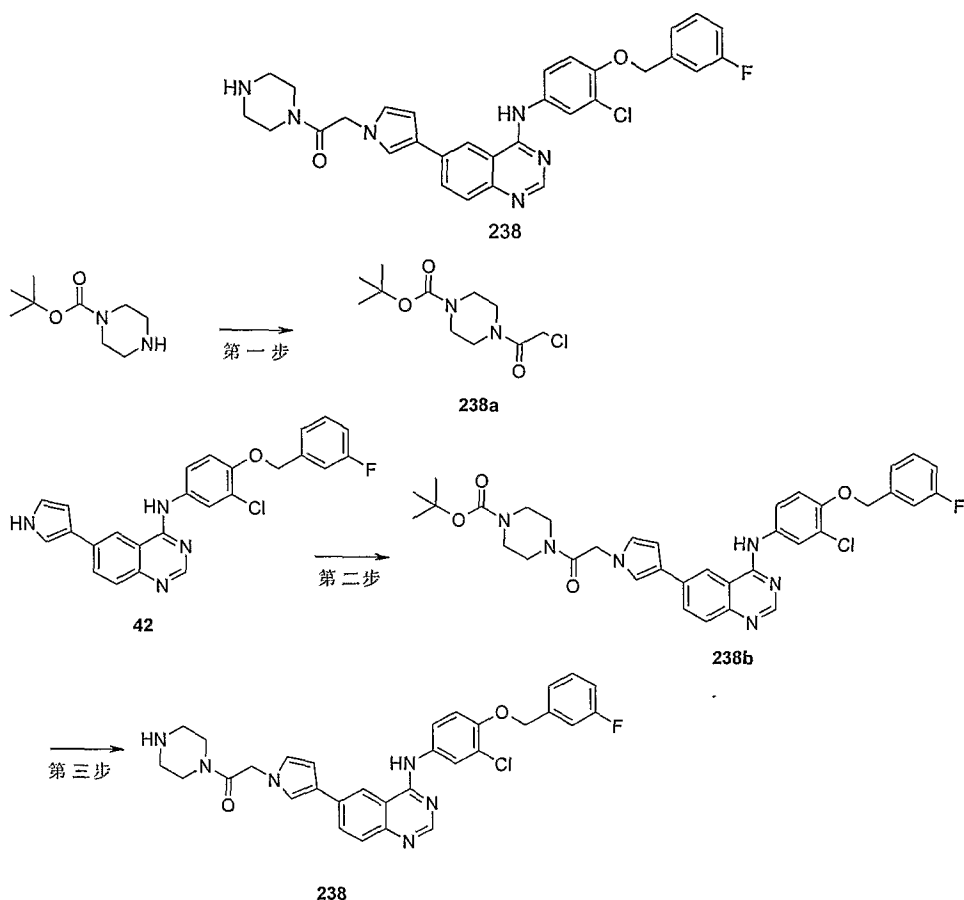
MS m/z (ESI): 641[M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): δ 9.72 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.8Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.19 (t, J = 8.8Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.92 (d, J = 4.0Hz, 1H), 4.06 (t, J = 12.8Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.85 (m, 1H), 2.48 (br, 8H), 2.25 (br, 2H), 2.19 (br, 2H), 0.80 (m, 1H), 0.45 (d, J = 6.8Hz, 2H), 0.06 (d, J = 4.4Hz, 2H)

25

实施例 238

2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-哌嗪-1-基-乙酮



第一步

4-(2-氯乙酰基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯

- 5 将哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1 g, 5.38 mmol) 溶于 10 mL 四氢呋喃中, 搅拌下加入三乙胺(651 mg, 6.45 mmol), 反应液在丙酮-干冰浴冷却至-78℃, 滴加氯乙酰氯(0.8 mL, 6.45 mmol), 反应液在室温下搅拌 24 小时, 反应完毕。将反应液在减压下浓缩, 残留物加入 50 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并的有机相通过无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(正己烷: 乙酸乙酯=1: 1), 得到 4-(2-氯乙酰基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯 **238a** (1.1 g, 黄色固体), 产率: 70%。
- 10

MS m/z (ESI): 264[M+1]

第二步

4-[2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-乙酰基]-哌嗪-1-甲酸叔丁酯

15

- 在 50 mL 的烧瓶中, 将[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **42** (444 mg, 1 mmol)溶于 10 mL 干燥的 N,N-二甲基甲酰胺中, 在冰浴条件下, 冷却至 0℃, 加入氢化钠(72 mg, 3 mmol), 搅拌 30 分钟后加入 4-(2-氯乙酰基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯 **238a** (263 mg, 1 mmol), 室温下搅拌 1 小时反应完毕。在反应液中加入饱和氯化钠溶液, 乙酸乙酯萃取(100 mL×3), 合并的有机相通过无水硫
- 20

酸钠干燥，过滤，减压下浓缩，得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷：甲醇=40：1)，得到4-[2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-乙酰基]-哌嗪-1-甲酸叔丁酯 **238b** (300 mg，淡黄色固体)，产率：51%。
MS m/z (ESI): 671[M+1]

5

第三步

2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-哌嗪-1-基-乙酮

将4-[2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-乙酰基]-哌嗪-1-甲酸叔丁酯 **238b**(400 mg, 0.6 mmol)溶于10 mL 二氯甲烷中，搅拌下加入3 mL 三氟醋酸，室温下搅拌2小时后反应完毕。将反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液，
10 调节pH=8，用乙酸乙酯萃取(100 mL×3)，合并的有机相通过无水硫酸钠干燥，过滤，减压下浓缩，残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷：甲醇=10：1)，得到标题产物2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-哌嗪-1-基-乙酮 **238**(270 mg，黄色固体)，产率：79%。

MS m/z (ESI): 571[M+1]

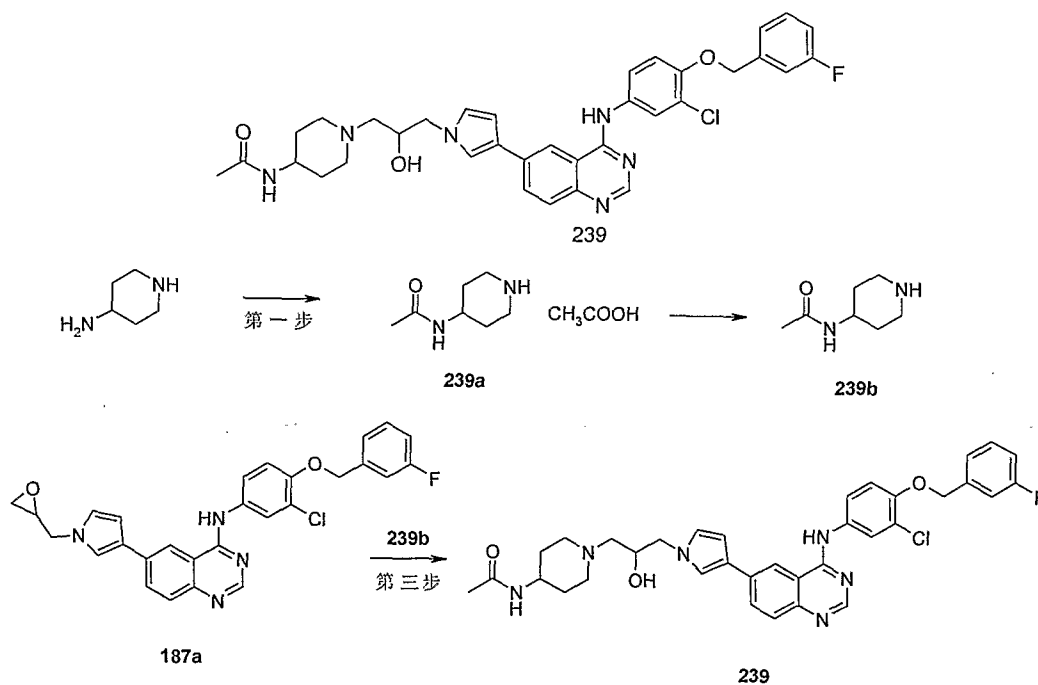
15

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): 89.70 (s,1H), 8.54 (s,1H), 8.49 (s,1H), 8.03 (d, J=8Hz,2H), 7.76 (d, J=8.4Hz,1H), 7.70 (d, J=8.8Hz,1H), 7.48 (m,1H), 7.41 (s,1H), 7.33 (m,3H), 7.19 (t, J=8Hz,1H), 6.88 (s,1H), 6.65 (s,1H), 5.27 (s,2H), 4.95 (s,2H), 3.44 (br,4H), 2.72 (m,4H)

20

实施例 239

N-{1-[3-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-2-羟-丙基]-哌啶-4-基}-乙酰胺



25

第一步

N-哌啶-4-基-乙酰胺乙酸盐

将哌啶-4-基胺 (0.52 mL, 5 mmol)溶于 20 mL 乙醚中, 逐渐滴加醋酸酐(0.57 mL, 6 mmol)的 20 mL 乙醚溶液, 滴加完毕后, 室温下搅拌 1 小时, 反应完毕。过滤反应液, 滤饼用乙醚洗涤, 滤液在减压下浓缩, 得到 N-哌啶-4-基-乙酰胺乙酸盐 **239a** (962 mg, 白色固体), 产率: 95.7%。

第二步

N-哌啶-4-基-乙酰胺

将 N-哌啶-4-基-乙酰胺乙酸盐 **239a** (500 mg, 2.48 mmol)溶于 10 mL 甲醇中, 滴加 20 mL 饱和碳酸钾的甲醇溶液, 室温下搅拌 1 小时, 反应完毕。将反应液在减压下浓缩, 得到的残留物用乙酸乙酯萃取(100 mL×3), 所得的残留物通过硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=10: 1), 得到 N-哌啶-4-基-乙酰胺 **239b** (224 mg, 无色油状液体), 产率: 63.7%。

MS m/z (ESI): 143[M+1]

第三步

15 N-{1-[3-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-2-羟-丙基]-哌啶-4-基}-乙酰胺

将 N-哌啶-4-基-乙酰胺 **239b** (60 mg, 0.42 mmol) 和[3-氯-4-(3-氟-苄基)-苯基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **187a** (165 mg, 0.33 mmol)溶于 30 mL 甲醇中, 混合液加热回流过夜。反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=50: 1), 得到本标题产物 N-{1-[3-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-2-羟-丙基]-哌啶-4-基}-乙酰胺 **239** (33 mg, 黄色固体), 产率: 22.9%。

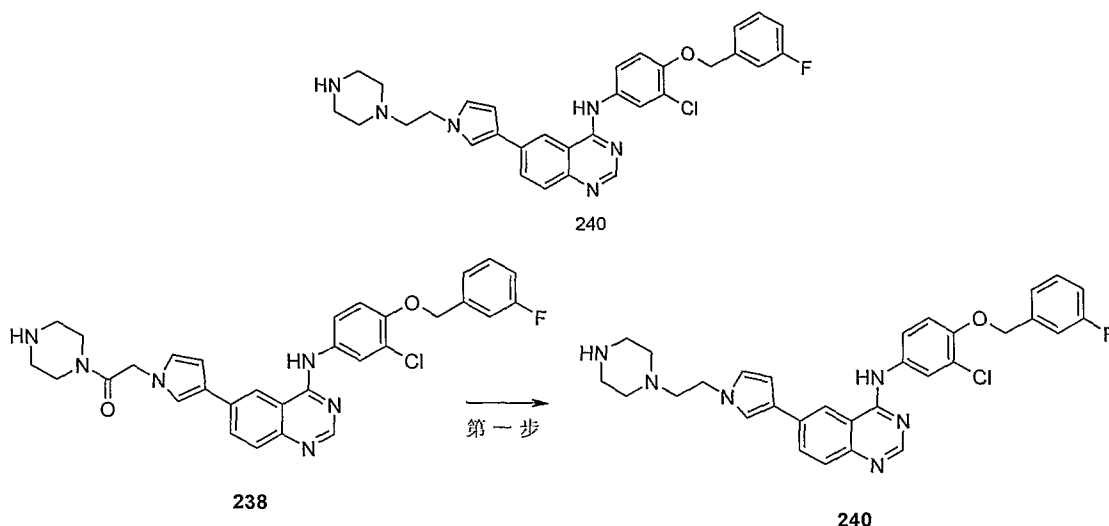
MS m/z (ESI): 643[M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): δ10.00 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.8Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.19 (t, J = 8.8Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.17 (br, 1H), 4.14 (d, J = 12.4Hz, 1H), 4.06 (t, J = 12.8Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.72 (d, J = 13.2Hz, 1H), 3.34 (s, 1H), 3.04 (t, J = 11.6Hz, 1H), 2.70 (t, J = 10.8Hz, 1H), 2.60 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.74 (br, 2H), 1.15 (m, 2H)

30

实施例 240

[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-{6-[1-(2-哌嗪-1-基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-胺



将2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-哌嗪-1-基-乙酮 **238**(120 mg, 0.21 mmol)溶于10 mL 四氢呋喃中, 在氩气保护下, 加入氢化铝锂(40 mg, 2.1 mmol), 室温下搅拌1小时反应完毕。将反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=15: 1), 得到[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-{6-[1-(2-哌嗪-1-基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹啉-4-基}-胺 (44 mg, 黄色固体), 产率: 37.6%。

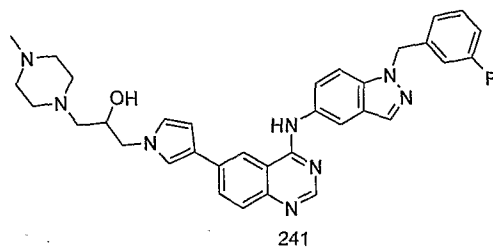
MS m/z (ESI): 557[M+1]

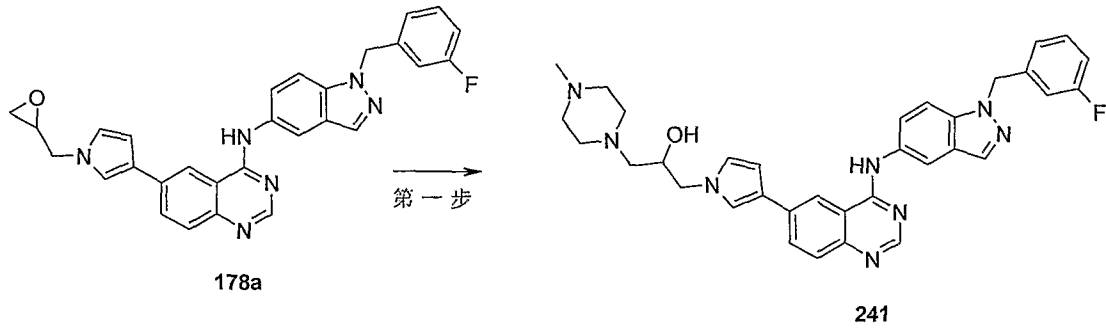
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): δ 9.70 (s,1H), 8.54 (s,1H), 8.49 (s,1H), 8.03 (d, J=8Hz, 2H), 7.76 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.19 (t, J=8Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.05 (t, J=8Hz, 2H), 2.92 (m, 4H), 2.72 (m, 2H), 2.53 (br, 4H)

15

实施例 241

1-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙-2-醇





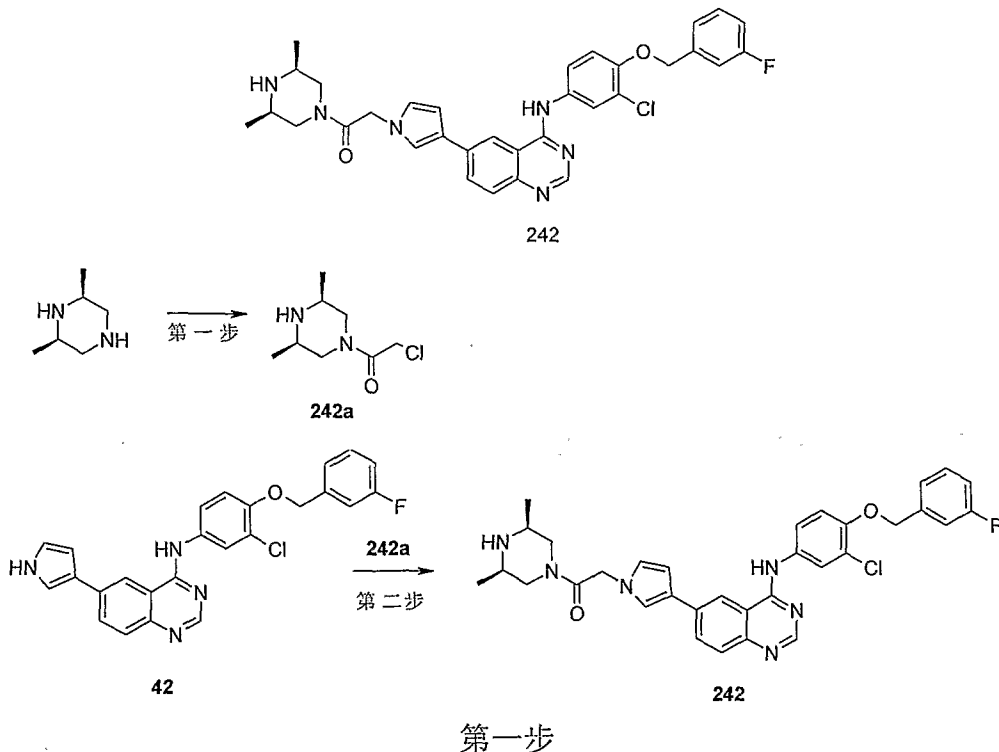
在 100 mL 茄形瓶中，将[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **178a** (565 mg, 1.15 mmol) 溶于 30 mL 甲醇中，氩气保护下加入 1-甲基哌嗪(461 mg, 4.6 mmol)，反应液加热回流过夜。将反应液在减压下浓缩，得到的残留物通过薄层层析板进一步分离纯化(二氯甲烷：甲醇=7：1)，得到本标题产物 1-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙-2-醇 **241** (296 mg, 黄色固体)，产率：43.5%。

MS m/z (ESI): 591[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.83(s,1H),8.61 (s,1H),8.44(s,1H),8.23 (s,1H), 8.17(s,1H),8.04(d,1H,J = 8.8 Hz),7.75(m,3H),7.41 (m,2H), 7.14(m,3H), 6.87(s,1H), 6.67 (s,1H),5.72 (s,2H),4.94(br s,1H),4.04 (m,2H),3.94(m,1H),3.88(m,1H),3.18 (d,2H, J = 3.6 Hz),2.47(m,5H),2.27 (m,5H)

实施例 242

15 2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-((3S,5R)-3,5-二甲基-哌嗪-1-基)-乙酮



2-氯-1-[(3S,5R)-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-乙酮盐酸盐

(2S,6R)-2,6-二甲基哌嗪(229 mg, 2 mmol) 溶于 10 mL 二氯甲烷中, 溶液在干冰-丙酮浴下冷却至-78°C, 搅拌下加入氯乙酰氯(242 mg, 2.14 mmol), 5 分钟后加入 10 mL 水, 升至室温, 反应完毕。将反应液在减压下蒸掉二氯甲烷, 真空冻干机除去水, 得到 2-氯-1-[(3S,5R)-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-乙酮盐酸盐 **242a** (456 mg, 白色固体), 产率: 100%

MS m/z (ESI): 191[M+1]

第二步

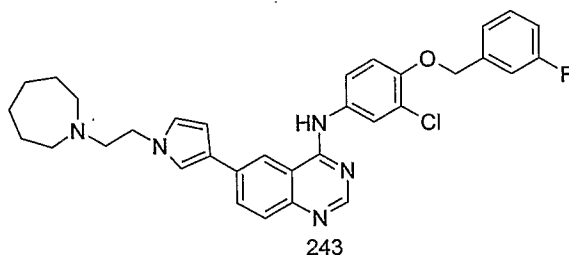
2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-((3S,5R)-3,5-二甲基-哌嗪-1-基)-乙酮

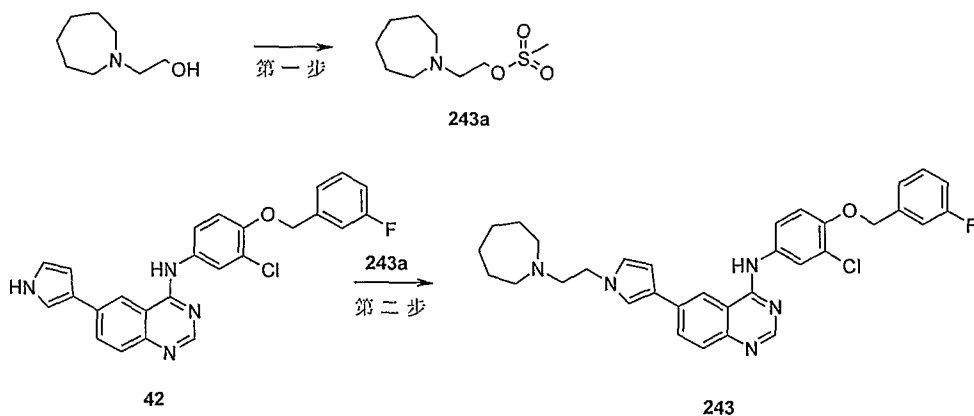
在 50 mL 的烧瓶中, 将[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **42** (487 mg, 1.097 mmol) 溶于 10 mL 干燥的 N,N-二甲基甲酰胺中, 在冰浴条件下, 冷却至 0°C, 加入氢氧化钠(176 mg, 4.4 mmol), 搅拌 30 分钟后加入 2-氯-1-[(3S,5R)-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-乙酮盐酸盐 **242a** (362 mg, 1.6 mmol), 室温下搅拌 1 小时反应完毕。反应液中加入 50 mL 水, 乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并的有机相通过无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=40: 1), 得到本标题产物 2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-((3S,5R)-3,5-二甲基-哌嗪-1-基)-乙酮 **242** (27 mg, 黄色固体), 产率: 64.9%。

MS m/z (ESI): 599[M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): δ9.71(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.03(m, 2H), 7.76(d, J=8.8Hz, 1H), 7.71(d, J=8.8Hz, 1H), 7.48(m, 1H), 7.33(m, 4H), 7.19(m, 1H), 6.82(s, 1H), 6.66(s, 1H), 5.27(s, 2H), 4.96(dd, J=72.0Hz 16.4Hz, 2H), 4.22(d, J=12.8Hz, 1H), 3.76(d, J=12.0Hz, 1H), 2.59(m, 3H), 2.11(t, J=12.0Hz, 1H), 0.99(m, 6H)

实施例 243

{6-[1-(2-氮杂环庚-1-基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-胺



第一步

甲磺酸 2-氮杂环庚-1-基-乙酯

将 2-氮杂环庚-1-基-乙醇(1.43 g, 10 mmol) 溶于 10 mL 二氯甲烷中, 在冰浴条件下, 冷却至 0°C, 依次加入三乙胺(2.02 g, 20 mmol)和甲磺酰氯(1.7 g, 15 mmol), 室温下搅拌 1 小时, 反应完毕。将反应液中加入 20 mL 水淬灭反应, 将旋干二氯甲烷, 水相用乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 合并的有机相通过饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化, 得到甲磺酸 2-氮杂环庚-1-基-乙酯 **243a** (2.1 g, 黄色油状液体), 产率: 95 %。

MS m/z (ESI): 222[M+1]

第二步

{6-[1-(2-氮杂环庚-1-基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-胺

在 50 mL 的烧瓶中, 将[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **42** (222 mg, 0.5 mmol)溶于 6 mL 干燥的 N,N-二甲基甲酰胺中, 搅拌下加入氢化钠(60 mg, 2.5 mmol), 30 分钟后加入甲磺酸 2-氮杂环庚-1-基-乙酯 **243a** (166 mg, 0.75 mmol), 室温下搅拌 1 小时反应完毕。反应液加入 20 mL 冰水, 用乙酸乙酯萃取(30 mL×4), 合并的有机相依次通过饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=10: 1), 得到本标题产物{6-[1-(2-氮杂环庚-1-基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-胺 **243** (230 mg, 黄色固体), 产率: 81%。

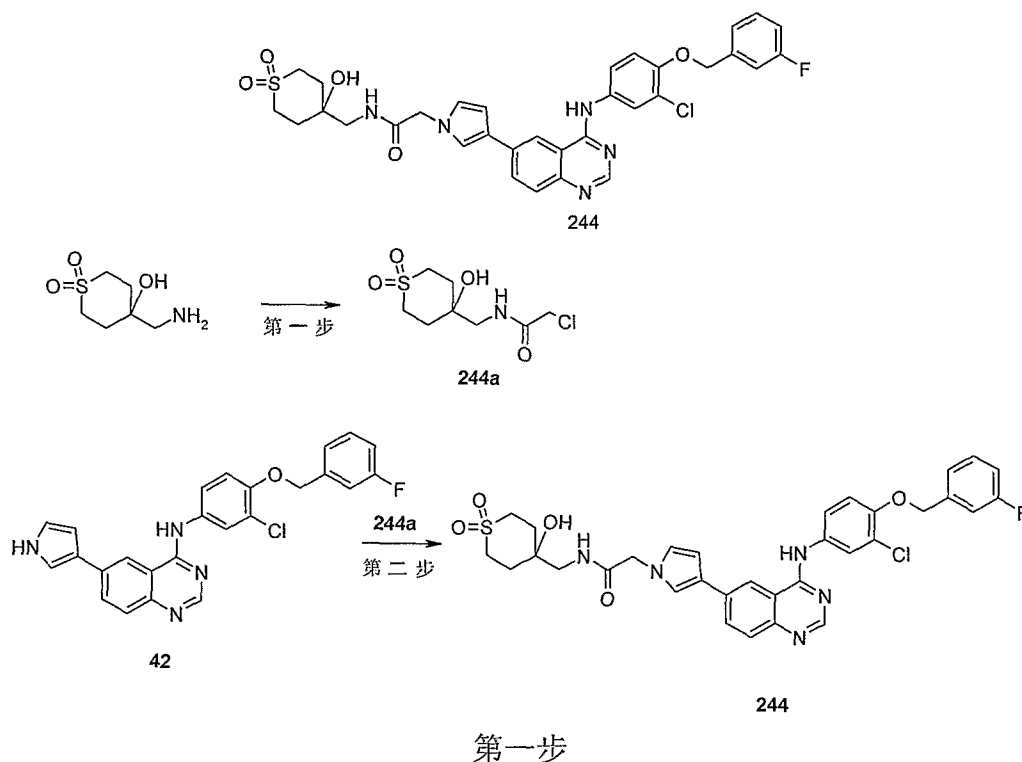
MS m/z (ESI): 570[M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): δ9.68(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.02(m, 2H), 7.76(m, 1H), 7.70(m, 1H), 7.47(m, 2H), 7.32(m, 3H), 7.19(m, 1H), 6.92(s, 1H), 6.65(s, 1H), 5.27(s, 2H), 4.00(t, J=6.0Hz, 2H), 2.86(m, 2H), 2.67(m, 4H), 1.56(m, 8H)

实施例 244

2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-N-(4-羟-1,1-二氧-

六氢-1λ*6*-噻喃-4-基甲基)-乙酰胺



5 2-氯-N-(4-羟基-1,1-二氧-六氢-1λ*6*-噻喃-4-基甲基)-乙酰胺

将 4-氨基-1,1-二氧代-六氢-1λ*6*-噻喃-4-醇 (358 mg, 2 mmol) 溶于 10 mL 二氯甲烷中, 搅拌下三乙胺(0.55 mL, 4 mmol), 加入在干冰-丙酮浴条件下, 冷却至-78℃, 氩气氛下, 加入和氯乙酰氯(226 mg, 2 mmol), 温度升至-30℃下搅拌 1 小时, 反应完毕。反应液减压下旋干溶剂, 加入 20 mL 乙酸乙酯, 过滤, 滤液在 10 减压下浓缩, 得到 2-氯-N-(4-羟基-1,1-二氧-六氢-1λ*6*-噻喃-4-基甲基)-乙酰胺 **244a** (430 mg, 红褐色固体), 产率: 84.3%。

MS m/z (ESI): 256[M+1]

第二步

15 2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-N-(4-羟基-1,1-二氧-六氢-1λ*6*-噻喃-4-基甲基)-乙酰胺

在 50 mL 的烧瓶中, 将[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **42** (222 mg, 0.5 mmol)溶于 8 mL 干燥的四氢呋喃中, 氩气氛下, 加入叔丁醇钾(224 mg, 2 mmol), 30 分钟后加入 2-氯-N-(4-羟基-1,1-二氧-六氢-1λ*6*-噻喃-4-基甲基)-乙酰胺 **244a** (192 mg, 0.75 mmol), 室温下搅拌 3 小时反应完毕。反应液加入 20 mL 甲醇, 减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=30: 1), 得到本标题产物 2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-N-(4-羟基-1,1-二氧-六氢-1λ*6*-噻喃-4-基甲基)-乙酰胺 **244** (92 mg, 黄色固体), 产率: 49%。

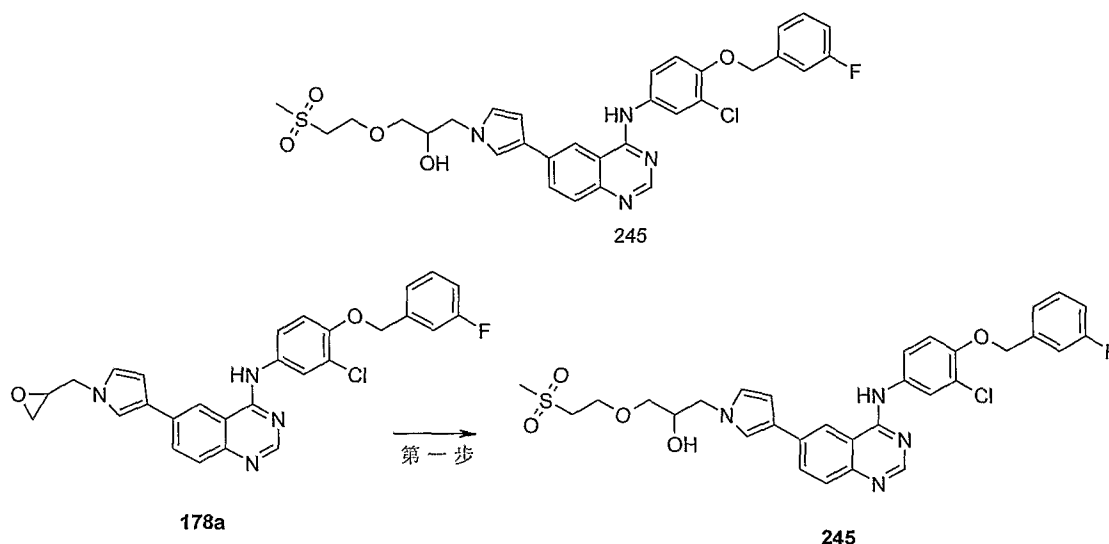
MS m/z (ESI): 664[M+1]

^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_6$): δ 9.71(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.13(m, 1H), 8.03(m, 2H), 7.74(m, 2H), 7.49(m, 1H), 7.33(m, 4H), 7.19(m, 1H), 6.86(s, 1H), 6.68(s, 1H), 5.27(s, 2H), 4.68(s, 2H), 3.18(m, 4H), 2.98(m, 2H), 1.93(m, 4H)

5

实施例 245

1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(2-甲磺酰基-乙氧基)-丙-2-醇



10 在 100 mL 茄形瓶中, 将碳酸铯(274 mg, 0.84 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺中, 搅拌下加入[3-氯-4-(3-氟-苄基)-苯基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **178a** (140 mg, 0.28 mmol) 和 2-甲磺酰基乙醇 (104 mg, 0.84 mmol) 溶于 10 mL 无水甲醇中, 加热回流过夜。将反应液加入 100 mL 水, 用乙酸乙酯(100 mL \times 3)萃取, 合并的有机相依次通过无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=50: 1), 得到本标题

15 产物 1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(2-甲磺酰基-乙氧基)-丙-2-醇 **245** (42 mg, 黄色固体), 产率: 24%。

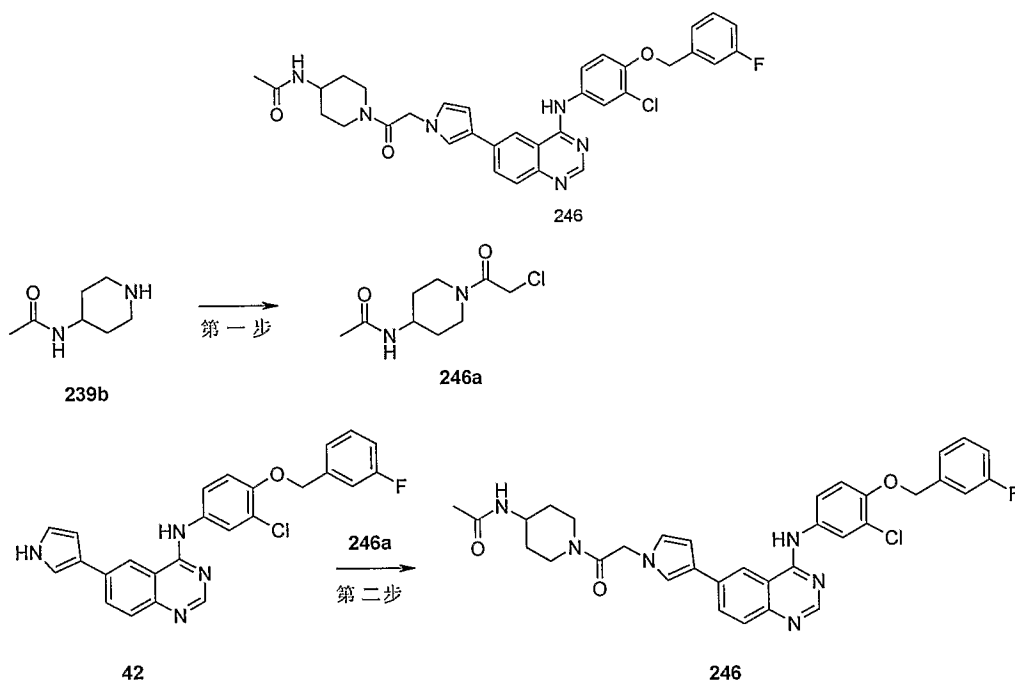
MS m/z (ESI): 625[M+1]

^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_6$): δ 9.67 (s, 1H), 8.8(s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.03(d, J=8.8Hz, 2H), 7.76(dd, J=2Hz, 1H), 7.70(d, J=8.4Hz, 1H), 7.5(m, 2H), 7.36(m, 3H), 7.2(s, 1H), 6.93(s, 1H), 6.60(s, 1H), 5.27(s, 2H), 4.01(m, 1H), 3.90(m, 1H), 3.80(m, 2H), 3.50(m, 3H), 3.39(m, 2H), 3.02(s, 3H), 1.98(br, 1H)

25

实施例 246

N-{1-[2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-乙酰基]-哌啶-4-基}-乙酰胺



第一步

N-[1-(2-氯-乙酰基)-哌啶-4-基]-乙酰胺

- 5 将 N-哌啶-4-基-乙酰胺 **239b** (150 mg, 1.05 mmol) 溶于 15 mL 二氯甲烷中, 加入三乙胺 (1 mL, 2.1 mmol), 反应液在丙酮-干冰浴冷却至 -78°C , 滴加氯乙酰氯 (119 mg, 1.05 mmol), 搅拌 1 小时反应完毕。反应液中加入 50 mL 水和 50 mL 乙酸乙酯, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取 (100 mL \times 2), 合并的有机相通过无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 50: 1), 得到本标题产物 N-[1-(2-氯-乙酰基)-哌啶-4-基]-乙酰胺 **246a** (27 mg, 黄色油状液体), 产率: 12%。

MS m/z (ESI): 219[M+1]

第二步

- 15 N-[1-(2-(3-(4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基)-吡咯-1-基)-乙酰基]-哌啶-4-基]-乙酰胺

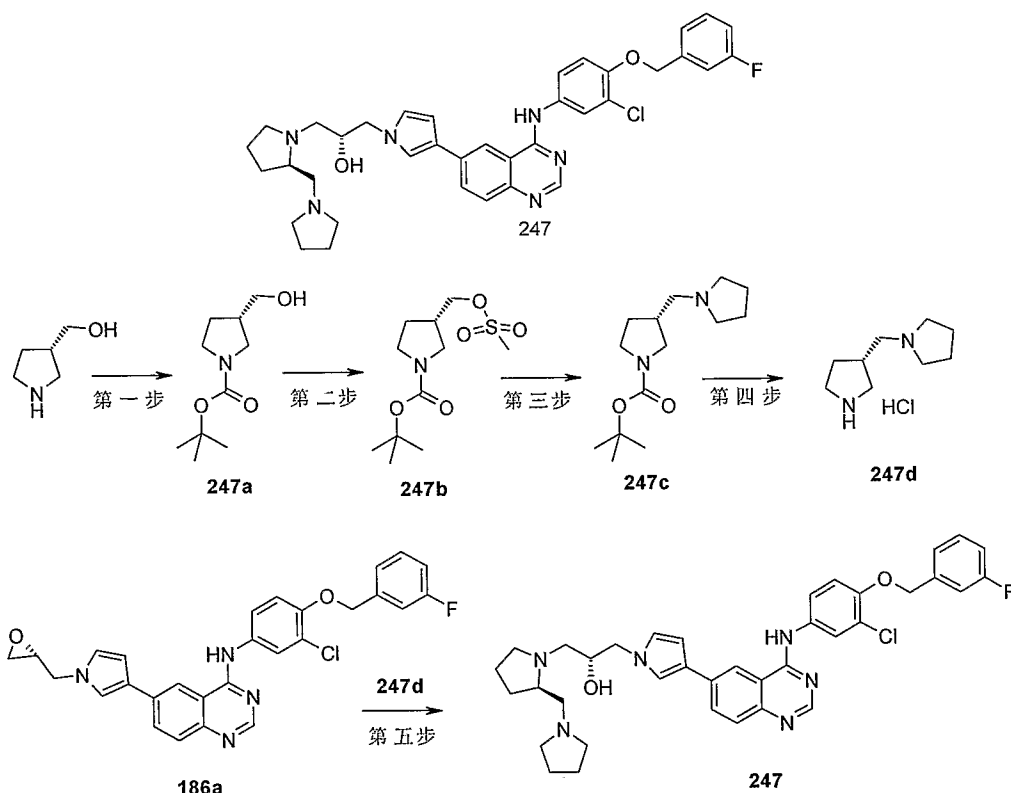
在 50 mL 的烧瓶中, 将 [3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **42** (59 mg, 0.11 mmol) 溶于 10 mL 干燥的 N,N-二甲基甲酰胺中, 在冰浴条件下, 冷却至 0°C , 加入氢氧化钠 (16 mg, 0.33 mmol), 搅拌 30 分钟后加入 N-[1-(2-氯-乙酰基)-哌啶-4-基]-乙酰胺 **246a** (27 mg, 0.12 mmol), 室温下搅拌 1 小时反应完毕。反应液中加入 50 mL 水和 50 mL 乙酸乙酯, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取 (100 mL \times 2), 合并的有机相通过无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 50: 1), 得到本标题产物 N-[1-(2-(3-(4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基)-吡咯-1-基)-乙酰基]-哌啶-4-基]-乙酰胺 **246** (18 mg, 淡黄色固体), 产率: 26.1%。

MS m/z (ESI): 627[M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): δ 10.05 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.8Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.19 (t, J = 8.8Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.17 (d, J = 12.8Hz, 1H), 3.79 (br, 2H), 3.14 (t, J = 11.6Hz, 1H), 2.79 (t, J = 11.4Hz, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.77 (m, 2H), 1.30 (m, 2H)

实施例 247

10 (R)-1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-[(R)-2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基]-丙-2-醇



第一步

15 (S)-3-羟甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

将(S)-3-羟甲基-吡咯烷(5.05 g, 50 mmol)溶于 150 mL 二氯甲烷中, 在冰浴条件下, 冷却至 0°C, 加入乙酸酐(11.44 g, 52.5 mmol), 反应液在室温下搅拌过夜。将反应液用饱和碳酸氢钠洗涤, 乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并的有机相通过饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(正己烷: 乙酸乙酯=3: 1), 得到(S)-3-羟甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 247a (9.54 g, 黄色油状液体), 产率: 94.9%。

MS m/z (ESI): 202[M+1]

第二步

(S)-3-甲磺酰氧甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

将(S)-3-羟甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 **247a**(5 g, 24.8 mmol)溶于 100 mL 二氯甲烷中, 在氩气氛下, 滴加三乙胺(13.8 mL, 100 mmol), 冰浴冷却至 0°C, 加入甲磺酰氯(3.9 mL, 49.6 mmol), 反应液在室温下搅拌 1 小时反应完毕。将反应液用饱和碳酸氢钠洗涤, 乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并的有机相通过水和饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(正己烷: 乙酸乙酯=4: 1), 得到(S)-3-甲磺酰氧甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 **247b**(6.14 g, 黄色油状液体), 产率: 88.7%。

MS m/z (ESI): 280[M+1]

10

第三步

(R)-3-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

(S)-3-甲磺酰氧甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 **247b**(1.5 g, 5.37 mmol)和吡咯烷(0.49 mL, 5.9 mmol)溶于 55 mL 乙醇和四氢呋喃(10: 1)的混合溶剂中, 搅拌下加入碳酸钾(1.11 g, 8.05 mmol), 加热回流反应过夜。将反应液在减压下浓缩, 残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(正己烷: 乙酸乙酯=1: 1), 得到(R)-3-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 **247c**(215 mg, 黄色油状液体), 产率: 13.4%。

15

MS m/z (ESI): 255 [M+1]

第四步

(S)-1-(吡咯烷-3-基甲基)吡咯烷盐酸盐

将(R)-3-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 **247c**(215 mg, 0.98 mmol)溶于 10 mL 二氯甲烷中, 搅拌下加入 10 mL 4N 甲醚-氯化氢溶液, 室温下搅拌 3 小时, 反应完毕。将反应液在减压下浓缩, 得到的残留物用乙酸乙酯洗涤(50 mL×3), 得到(S)-1-(吡咯烷-3-基甲基)吡咯烷盐酸盐(100 mg, 灰白色固体), 产率: 67.6%。

20

第五步

(R)-1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-丙-2-醇

25

(R)-[3-氯-4-(3-氟-苄基)-苯基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **186a** (170 mg, 0.35 mmol)溶于 30 mL 甲醇中, 氩气氛下, 搅拌下加入(S)-1-(吡咯烷-3-基甲基)吡咯烷盐酸盐(101 mg, 0.52 mmol)和碳酸钾(0.071 g, 0.52 mmol), 混合物加热回流过夜。将反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=40: 1, 30: 1, 15: 1, 10: 1), 得到标题产物(R)-1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(2-吡咯烷-1-基甲基-吡咯烷-1-基)-丙-2-醇 **247**(35 mg, 黄色固体), 产率: 24.1%。

30

MS m/z (ESI): 656 [M+1]

35

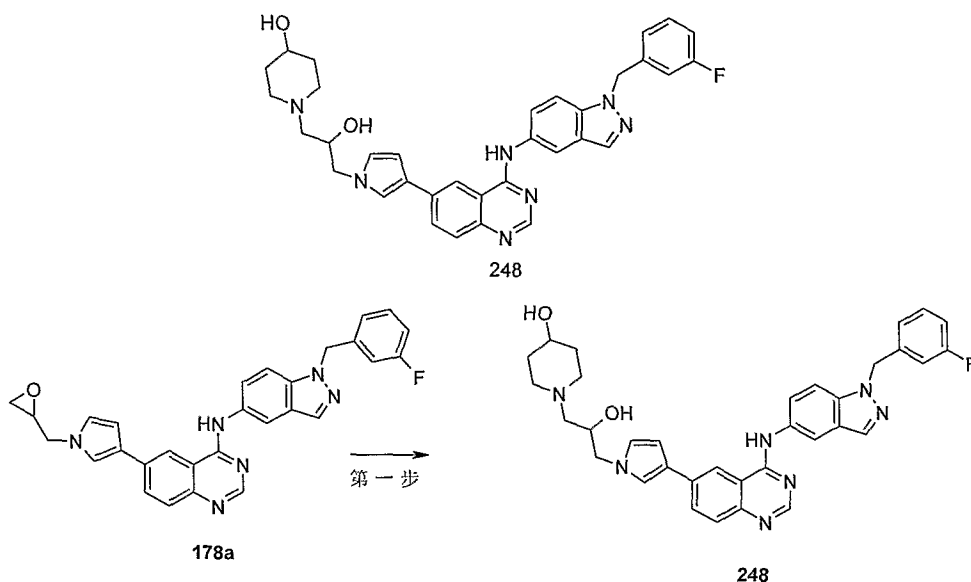
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): δ 9.70 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.76 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (m,

3H), 7.19 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.27(s, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 2.64(m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.41 (br, 6H), 2.27 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.66 (br, 6H), 1.45 (m, 1H)

5

实施例 248

1-[3-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-2-羟-丙基]-哌啶-4-醇



10 在 100 mL 茄形瓶中, 将[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基]-[6-(1-环氧乙基甲基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基]-胺 **178a** (225 g, 0.46 mmol) 溶于 25 mL 甲醇中, 搅拌下加入 4-羟基哌啶(186 mg, 1.84 mmol), 反应液加热回流过夜。将反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=10: 1), 得到本标题产物 1-[3-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-2-羟-丙基]-哌啶-4-醇 **248** (29 mg, 黄棕色固体), 产率: 48%。

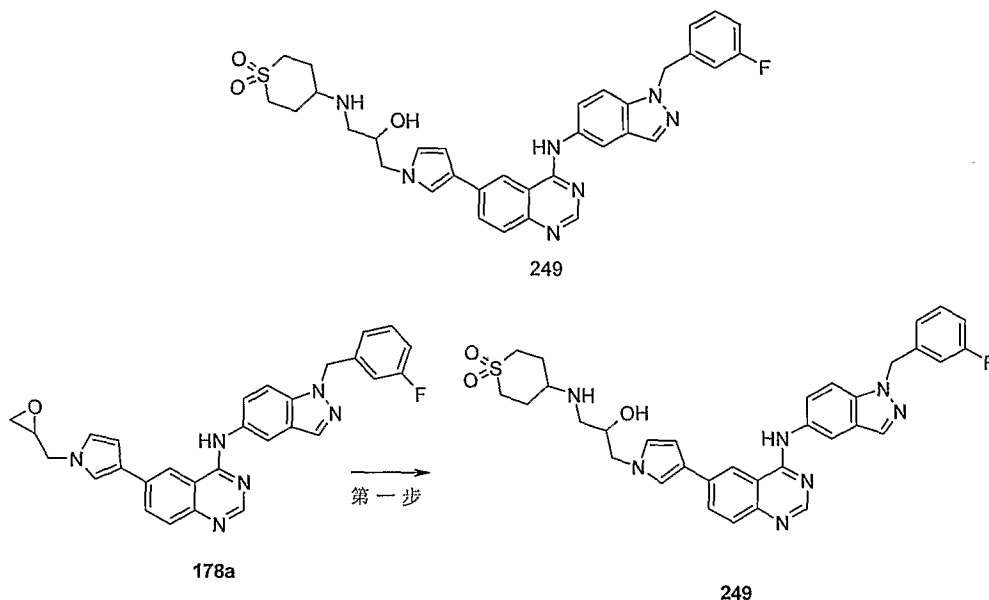
MS m/z (ESI): 592[M+1]

1¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ9.86(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.17(s, 1H), 8.03(d, 1H, J = 8.8Hz), 7.77(s, 2H), 7.70(d, 1H, J = 8.8Hz), 7.45(s, 1H), 7.38(m, 1H), 7.08(m, 3H), 6.68(s, 1H), 6.70(s, 1H), 5.72(s, 2H), 4.56(m, 1H), 4.06(m, 2H), 3.91(m, 2H), 3.50(m, 1H), 3.18(m, 2H), 2.90(m, 1H), 2.74(m, 1H), 2.51(m, 2H), 1.78(m, 2H), 1.52(m, 2H)

实施例 249

1-(1,1-二氧-六氢-1λ*6*-噻喃-4-基氨基)-3-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-丙-2-醇

25



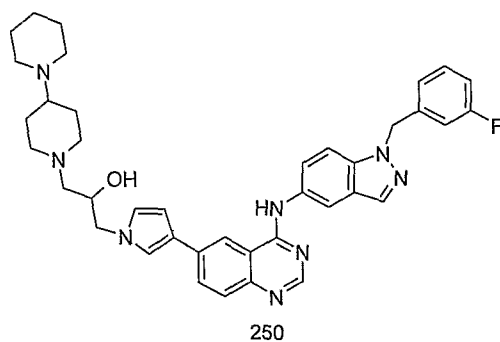
在 100 mL 茄形瓶中，将 1,1-二氧-六氢-1λ*6*-噻喃-4-基胺盐酸盐 (302 mg, 1.63 mmol) 溶于 20 mL 甲醇中，加入三乙胺(165 mg, 1.63 mmol)，搅拌 30 分钟后加入 [1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **178a** (200 g, 0.41 mmol)，反应液加热回流过夜。将反应液在减压下浓缩，得到的残留物通过薄层层析制备板分离纯化(二氯甲烷：甲醇=10：1)，得到本标题产物 1-(1,1-二氧-六氢-1λ*6*-噻喃-4-基氨基)-3-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-丙-2-醇 **249** (45 mg, 黄棕色固体)，产率：17.3 %。

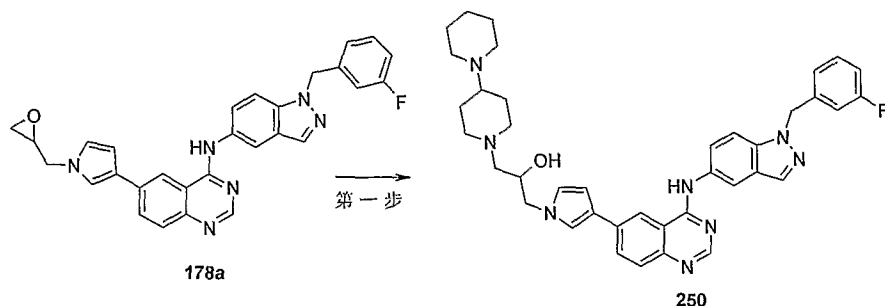
MS m/z (ESI): 640[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ9.88(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.44(s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.18(s, 1H), 8.03(d, 1H, J = 8.8Hz), 7.76(s, 2H), 7.72(d, 1H, J = 8.8Hz), 7.45(s, 1H), 7.39(m, 1H), 7.09(m, 3H), 6.90(s, 1H), 6.70(s, 1H), 5.72(s, 2H), 4.06(m, 2H), 3.92(m, 1H), 3.06(m, 9H), 2.13(m, 2H), 1.92(m, 2H)

实施例 250

1-[1,4']二哌啶基-1'-基-3-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-丙-2-醇





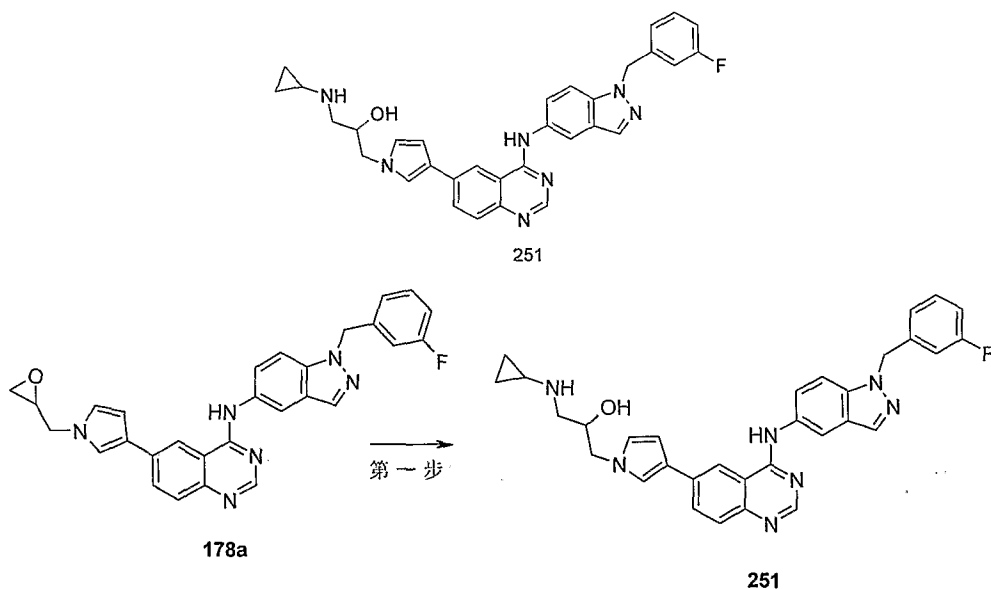
在 100 mL 茄形瓶中, 将[1-(3-氟-苄基)-1H-咪唑-5-基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **178a** (200 g, 0.41 mmol) 溶于 20 mL 甲醇中, 搅拌下加入 4-哌啶基哌啶 (274 mg, 1.63 mmol), 反应液加热回流过夜。将反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过薄层层析制备板分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=10: 1), 得到本标题产物 1-[1,4']二哌啶基-1'-基-3-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-咪唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-丙-2-醇 **250** (109 mg, 黄棕色固体), 产率: 41%。

MS m/z (ESI): 659[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ9.89(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.17(s, 1H), 8.03(d, 1H, J = 8.8Hz), 7.75(s, 1H), 7.70(d, 2H, J = 8.8Hz), 7.45(s, 1H), 7.37(m, 1H), 7.06(m, 3H), 6.88(s, 1H), 6.69(s, 1H), 5.72(s, 2H), 3.96(m, 3H), 3.01(m, 5H), 2.29(m, 3H), 1.98(m, 4H), 1.70(m, 6H), 1.44(m, 4H)

实施例 251

1-环丙基氨基-3-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-咪唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-丙-2-醇



在 100 mL 茄形瓶中, 将[1-(3-氟-苄基)-1H-咪唑-5-基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **178a** (200 g, 0.41 mmol) 溶于 20 mL 甲醇中, 搅拌下加入环丙基胺 (93 mg, 1.63 mmol), 反应液加热回流过夜。将反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过薄层层析制备板分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=10: 1), 得到

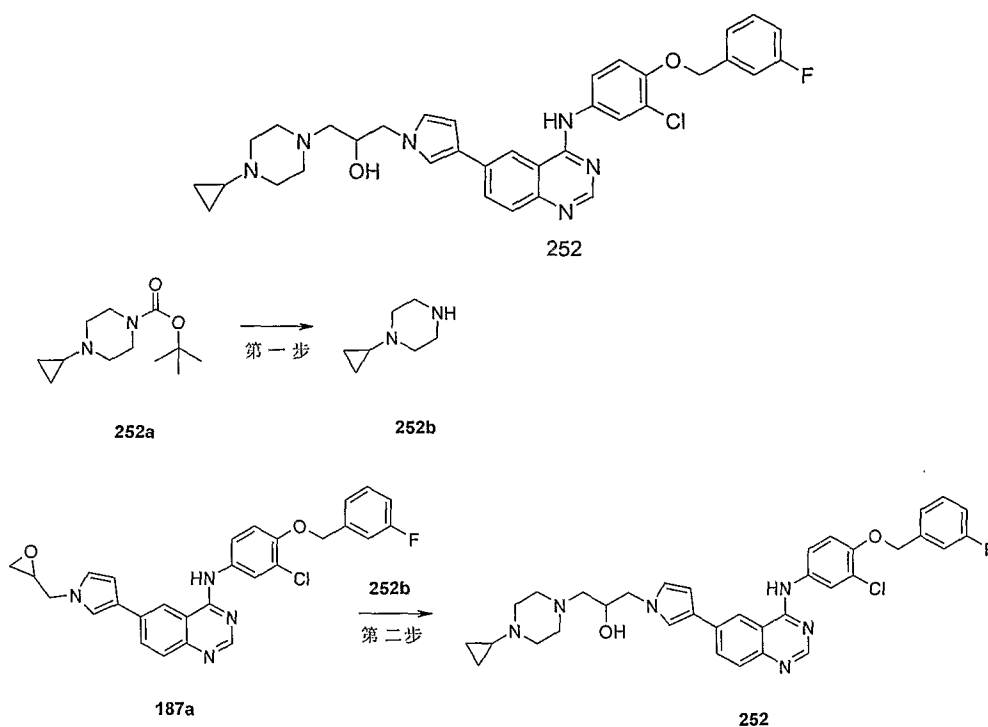
本标题产物 1-环丙基氨基-3-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-丙-2-醇 **251** (95 mg, 黄棕色固体), 产率: 41%。

MS m/z (ESI): 548[M+1]

¹HNMR (400MHz, CD₃OD-*d*₄): δ8.47(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.11(s, 1H), 8.09(s, 1H), 8.07(d, 1H, J = 8.8Hz), 7.74(s, 1H), 7.70(d, 2H, J = 8.8Hz), 7.43(s, 1H), 7.30(m, 1H), 6.97(m, 3H), 6.79(s, 1H), 6.63(s, 1H), 5.62(s, 2H), 4.02(m, 3H), 2.87(m, 1H), 2.74(m, 1H), 2.28(m, 1H), 0.57(m, 4H)

实施例 252

10 1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-丙-2-醇



第一步

15 1-环丙基-哌嗪

将 4-环丙基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯 **252a** (500 mg, 2.2 mmol) 溶于 20 mL 二氯甲烷中, 搅拌下滴加 3 mL 三氟乙酸, 室温下搅拌 1 小时, 反应完毕。将反应液在减压下浓缩, 得到的残留物溶于 15 mL 甲醇中, 用饱和碳酸钠溶液调节 pH=8~9, 浓缩反应液, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇: 氨水 =20: 2: 1d), 得到 1-环丙基-哌嗪 **252b**(277 mg, 白色固体), 产率: 100%。

MS m/z (ESI): 127[M+1]

第二步

1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-丙-2-醇

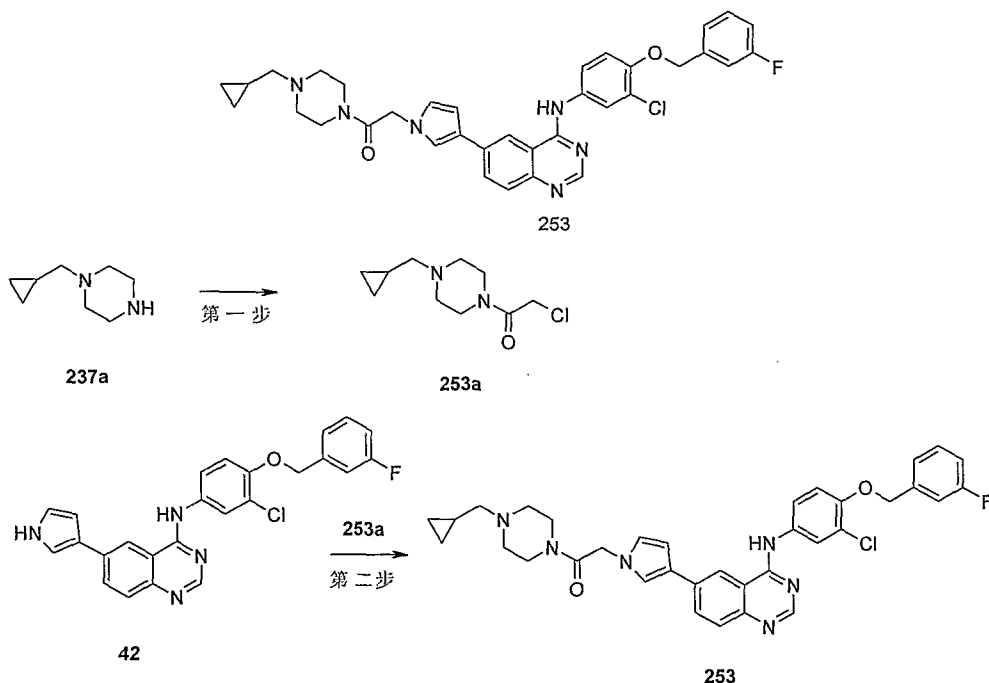
将1-环丙基-哌嗪 **252b** (61 mg, 0.48 mmol) 溶于 25 mL 甲醇中, 搅拌下加入 [3-氯-4-(3-氟-苄基)-苯基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **187a** (200 mg, 0.4 mmol), 混合液加热回流过夜。反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(梯度洗脱: 二氯甲烷: 甲醇=50: 1, 25: 1), 得到本标题产物 1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-丙-2-醇 **252** (46 mg, 黄色固体), 产率: 29.7%。

MS m/z (ESI): 627[M⁺]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): δ 9.70 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.77 (dd, J=2.4Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.19 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.88 (br, 1H), 3.81 (m, 1H), 2.57 (br, 4H), 2.40 (br, 4H), 2.23 (br, 2H), 1.58 (br, 1H), 0.39 (m, 2H), 0.27 (m, 2H)

实施例 253

2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-(4-环丙基甲基-哌嗪-1-基)-乙酮



20

第一步

2-氯-1-(4-环丙基甲基哌嗪-1-基)-乙酮

将1-环丙基甲基哌嗪 **237a** (200 mg, 1.05 mmol) 溶于 10 mL 二氯甲烷和 10 mL 四氢呋喃的混合溶剂中, 加入三乙胺(1 mL, 2.1 mmol), 反应液在丙酮-干冰浴冷却至-78°C, 滴加氯乙酰氯(0.2 mL, 1.43 mmol), 搅拌 1 小时后反应完毕。反应液中加入 50 mL 水和 50 mL 乙酸乙酯, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取(100 mL×2), 合

并的有机相通过无水硫酸钠干燥，过滤，减压下浓缩，得到 2-氯-1-(4-环丙基甲基哌嗪-1-基)-乙酮 **253a** (151 mg, 棕色油状液体)，产率：48.8%。

MS m/z (ESI): 239[M+23]

第二步

5 2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-(4-环丙基甲基-哌嗪-1-基)-乙酮

在 50 mL 的烧瓶中，将[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **42** (335 mg, 0.7 mmol)溶于 20 mL 干燥的 N,N-二甲基甲酰胺中，在冰浴条件下，冷却至 0℃，加入氢化钠(108 mg, 2.1 mmol)，搅拌 30 分钟后加入 2-氯-1-(4-环丙基甲基哌嗪-1-基)-乙酮 **253a** (150 mg, 0.7 mmol)，室温下搅拌 3 小时反应完毕。反应液中加入 50 mL 水和 50 mL 乙酸乙酯，分液，水相用乙酸乙酯萃取(100 mL ×2)，合并的有机相通过无水硫酸钠干燥，过滤，减压下浓缩，得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷：甲醇=25：1)，得到本标题产物 2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-(4-环丙基甲基-哌嗪-1-基)-乙酮 **253** (215 mg, 黄色固体)，产率：49%。

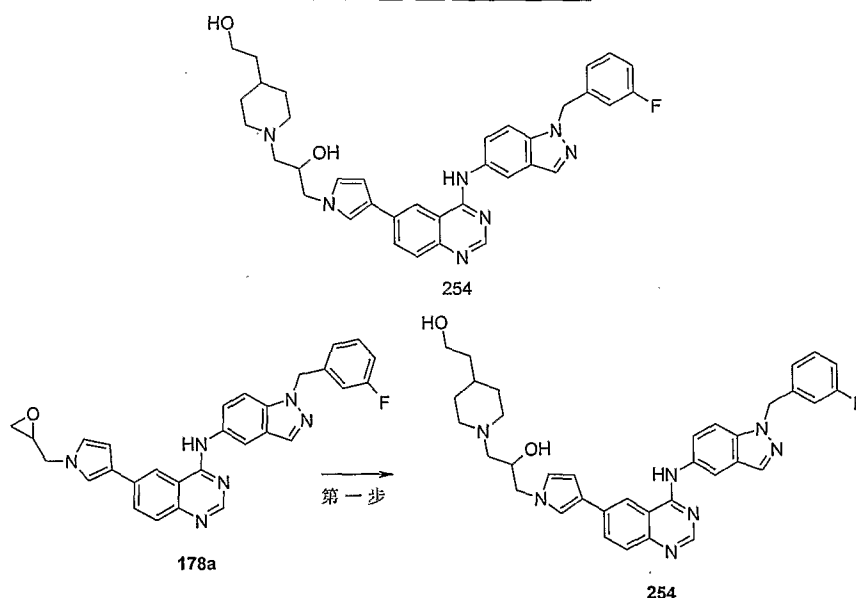
MS m/z (ESI): 625[M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): δ10.00 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.8Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.19 (t, J = 8.8Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 3.51 (br, 4H), 2.51 (br, 2H), 2.43 (br, 2H), 2.22 (d, J = 6.0Hz, 2H), 0.85 (m, 1H), 0.47 (m, 2H), 0.09 (m, 2H)

实施例 254

1-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-[4-(2-羟乙基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇

25

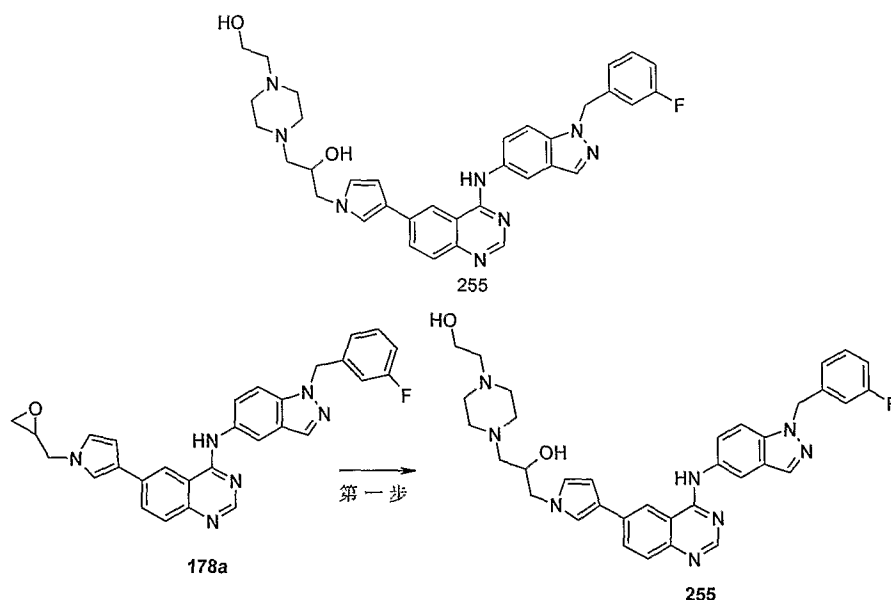


在 100 mL 茄形瓶中, 将[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **178a** (100 g, 0.204 mmol) 溶于 20 mL 甲醇中, 搅拌下加入 2-哌啶-4-基乙醇 (79 mg, 0.61 mmol), 反应液加热回流过夜。将反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过薄层层析制备板分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=10: 1), 得到本标题产物 1-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-[4-(2-羟乙基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇 **254** (105 mg, 黄棕色固体), 产率: 83%。
MS m/z (ESI): 620[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ9.85(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.17(s, 1H), 8.03(d, 1H, J = 8.8Hz), 7.74(m, 3H), 7.44(s, 1H), 7.38(m, 1H), 7.08(m, 3H), 6.89(s, 1H), 6.70(s, 1H), 5.72(s, 2H), 4.36(m, 1H), 4.04(m, 3H), 3.91(m, 1H), 3.44(m, 2H), 2.51(m, 6H), 1.70(m, 2H), 1.24(m, 5H)

实施例 255

1-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-[4-(2-羟乙基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇



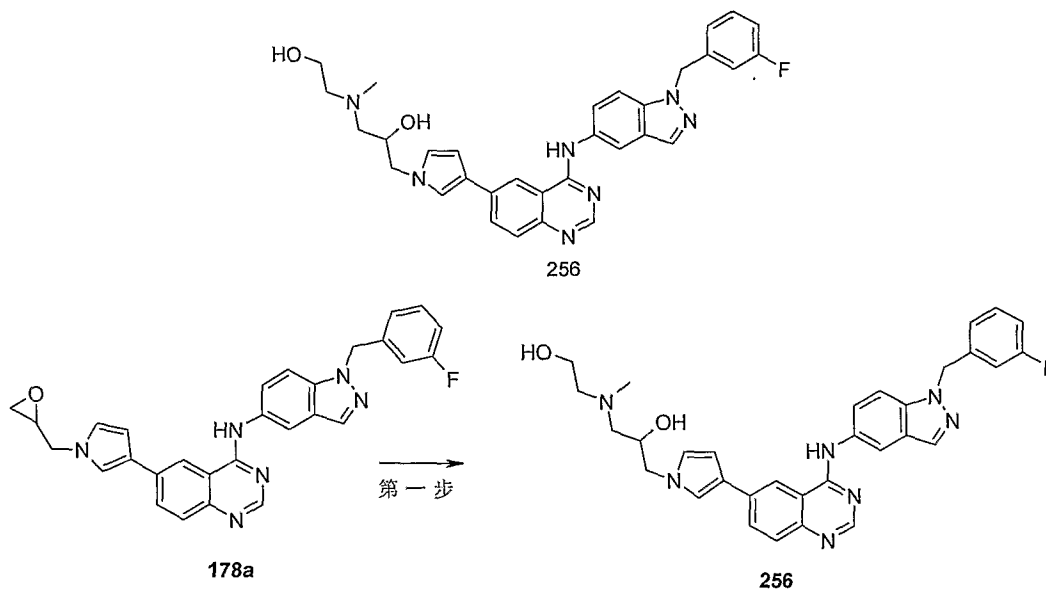
在 100 mL 茄形瓶中, 将[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **178a** (150 g, 0.306 mmol) 溶于 20 mL 甲醇中, 搅拌下加入 2-哌啶-1-基乙醇 (79 mg, 0.61 mmol), 反应液加热回流过夜。将反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过薄层层析制备板分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=10: 1), 得到本标题产物 1-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-[4-(2-羟乙基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇 **255** (95 mg, 黄棕色固体), 产率: 50%。
MS m/z (ESI): 621[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ9.84(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.17(s, 1H), 8.03(d, 1H, J = 8.8Hz), 7.73(m, 3H), 7.43(s, 1H), 7.38(m, 1H), 7.12(m, 3H), 6.87(s, 1H), 6.67(s, 1H), 5.72(s, 2H), 4.94(m, 1H), 4.45(m, 1H), 4.07(m, 2H), 4.03(m,

1H), 3.87(m, 1H), 3.52(m, 2H), 3.18(m, 2H), 2.33(m, 9H)

实施例 256

1-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-[(2-羟乙基)-
5 甲基-氨基]-丙-2-醇



在 100 mL 茄形瓶中，将[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-
吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **178a** (150 g, 0.306 mmol) 溶于 20 mL 甲醇中，搅拌下
10 加入 2-甲氨基乙醇 (92 mg, 1.224 mmol)，反应液加热回流过夜。将反应液在减压
下浓缩，得到的残留物通过薄层层析制备板分离纯化(二氯甲烷：甲醇=10：1)，
得到本标题产物 1-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-
基)-3-[(2-羟乙基)-甲基-氨基]-丙-2-醇 **256** (49 mg，黄棕色固体)，产率：30%。

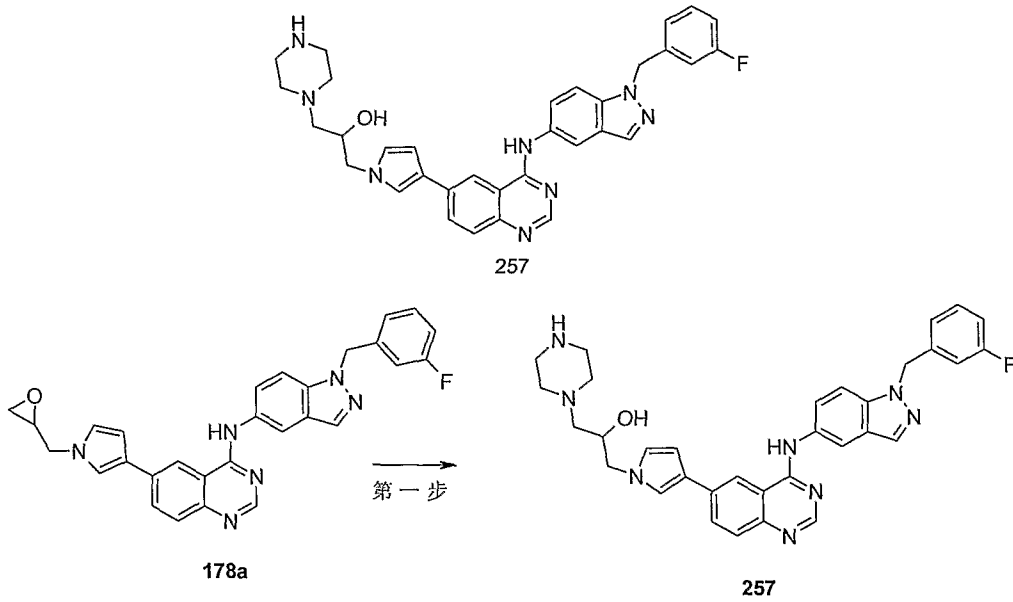
MS m/z (ESI): 566[M+1]

15 ¹HNMR (400MHz, CD₃OD-*d*₄): δ8.48(s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.88(s, 1H),
7.73(d, 1H, J = 8.8Hz), 7.65(m, 1H), 7.53(m, 1H), 7.16(m, 2H), 7.05(s, 1H), 6.87(m,
2H), 6.77(d, 1H, J = 8.8Hz), 6.57(s, 1H), 6.38(s, 1H), 5.42(s, 2H), 3.96(m, 2H),
3.69(m, 3H), 2.61(m, 1H), 2.52(m, 1H), 2.38(m, 2H). 2.26(s, 3H)

20

实施例 257

1-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-哌嗪-1-基-丙
-2-醇



在 100 mL 茄形瓶中，将[1-(3-氟-苄基)-1H-咪唑-5-基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **178a** (150 g, 0.306 mmol) 溶于 20 mL 甲醇中，搅拌下加入哌嗪 (105 mg, 1.224 mmol)，反应液加热回流过夜。将反应液在减压下浓缩，得到的残留物通过薄层层析制备板分离纯化(二氯甲烷：甲醇=10：1)，得到本标题产物 1-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-咪唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-哌嗪-1-基-丙-2-醇 **257** (20 mg, 黄棕色固体)，产率：12%。

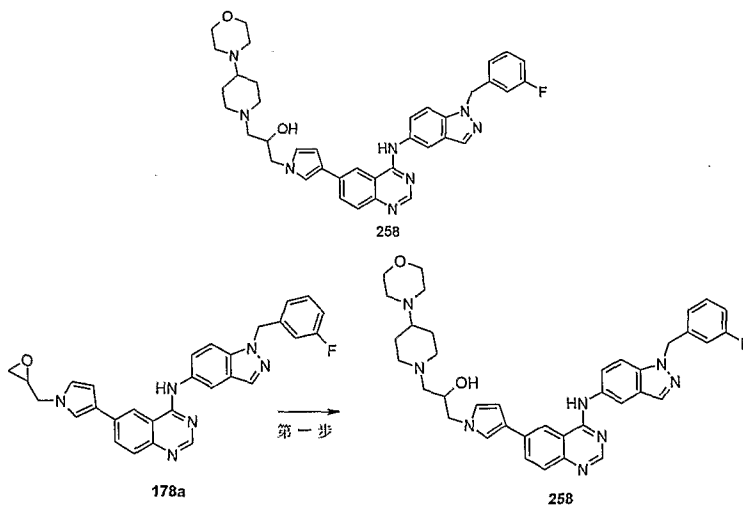
MS m/z (ESI): 577[M+1]

¹HNMR (400MHz, CD₃OD-*d*₄): δ8.49(s, 1H), 8.38(s, 1H), 8.10(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.97(d, 1H, J = 8.8Hz), 7.76(d, 1H, J = 8.8Hz), 7.67(d, 1H, J = 8.8Hz), 7.37(s, 1H), 7.29(m, 2H), 6.96(m, 2H), 6.86(d, 1H), 6.76(s, 1H), 6.61(s, 1H), 5.60(s, 2H), 4.03(m, 2H), 3.93(m, 1H), 3.07(m, 4H), 2.68(m, 4H), 2.42(m, 2H)

15

实施例 258

1-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-咪唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(4-吗啉-4-基-哌啶-1-基)-丙-2-醇



在 100 mL 茄形瓶中, 将[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **178a** (100 g, 0.203 mmol) 溶于 20 mL 甲醇中, 搅拌下加入 4-哌啶-4-基-吗啉 (104 mg, 0.609 mmol), 反应液加热回流过夜。将反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过薄层层析制备板分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=10:

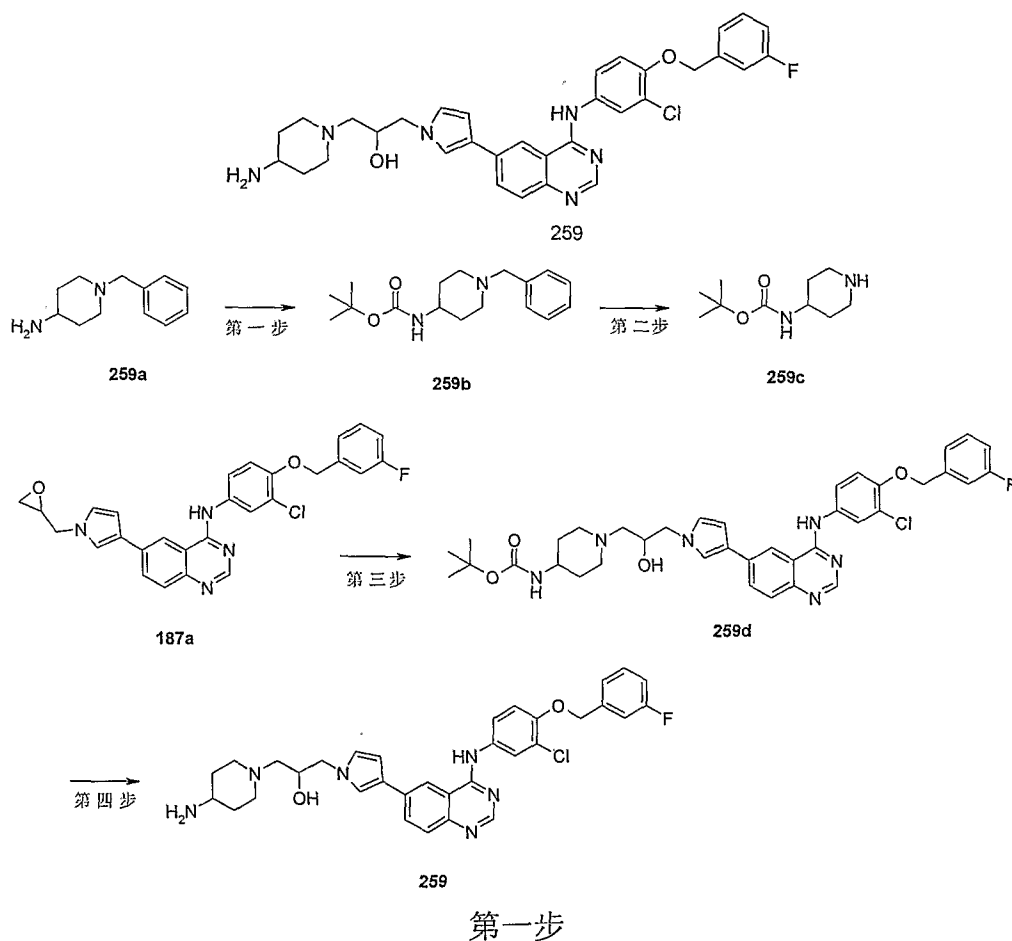
5 1), 得到本标题产物 1-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(4-吗啉-4-基-哌啶-1-基)-丙-2-醇 **258** (21 mg, 黄棕色固体), 产率: 16%。

MS m/z (ESI): 661[M+1]

¹HNMR (400MHz, CD₃OD-*d*₄): δ8.50(s, 1H), 8.36(s, 1H), 8.11(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.96(d, 1H, J = 8.8Hz), 7.76(d, 1H, J = 8.8Hz), 7.67(d, 1H, J = 8.8Hz), 7.37(s, 1H),
10 7.28(s, 2H), 6.98(s, 2H), 6.86(s, 1H), 6.76(s, 1H), 6.61(s, 1H), 5.60(s, 2H), 3.95(m, 3H), 3.73(m, 4H), 3.09(m, 2H), 2.56(m, 4H), 2.46(m, 2H), 2.36(m, 1H), 2.24(m, 2H), 1.90(m, 2H), 1.61(m, 2H)

实施例 259

15 1-(4-氨基-哌啶-1-基)-3-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-丙-2-醇



20

(1-苄基-哌啶-4-基)-氨基甲酸叔丁酯

将醋酸酐(2.43 g, 11 mmol)溶于 20 mL 二氯甲烷中, 用恒压滴液漏斗缓慢滴加

1-苄基-哌啶-4-基胺 **259a** (2.05 mL, 10 mmol, Aldrich) 的 20 mL 二氯甲烷溶液中, 滴加完毕后, 室温下搅拌过夜。将反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=25: 1), 得到(1-苄基-哌啶-4-基)-氨基甲酸叔丁酯 **259b** (2.91g, 白色固体), 产率: 100%。

5 MS m/z (ESI): 291[M+1]

第二步

哌啶-4-基-氨基甲酸叔丁酯

10 将(1-苄基-哌啶-4-基)-氨基甲酸叔丁酯 **259b** (2.9 g, 10 mmol) 溶于 150 mL 甲醇中, 搅拌下加入 Pd/C, 用氢气置换空气, 4 次后, 在 30°C 下催化加氢, 24 小时后反应完毕。过滤反应液, 减压下浓缩滤液, 得到哌啶-4-基-氨基甲酸叔丁酯 **259c** (1.96 g, 白色固体), 产率: 98%。

MS m/z (ESI): 201[M+1]

第三步

15 {1-[3-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-吡咯-1-基)-2-羟基-丙基]-哌啶-4-基}-氨基甲酸叔丁酯

20 将[3-氯-4-(3-氟-苄基)-苯基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹啉-4-基]-胺 **187a** (200 mg, 0.4 mmol) 溶于 20 mL 甲醇中, 搅拌下加入哌啶-4-基-氨基甲酸叔丁酯 **259c** (118 mg, 0.56 mmol), 混合液加热回流过夜。反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=25: 1), 得到 {1-[3-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-吡咯-1-基)-2-羟基-丙基]-哌啶-4-基}-氨基甲酸叔丁酯 **259d** (178 mg, 黄色固体), 产率: 74.2%。

MS m/z (ESI): 701[M+1]

第四步

25 1-(4-氨基-哌啶-1-基)-3-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-吡咯-1-基)-丙-2-醇

30 将 {1-[3-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-吡咯-1-基)-2-羟基-丙基]-哌啶-4-基}-氨基甲酸叔丁酯 **259d** (58.6 mg, 0.09 mmol) 溶于 15 mL 二氯甲烷中, 在冰浴条件下, 冷却至 0°C, 加入 3 mL 三氟乙酸, 保持此温度搅拌 3 小时后反应完毕。将反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液, 调节 pH=8, 加入 50 mL 乙酸乙酯和 50 mL 四氢呋喃, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并的有机相通过无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(甲醇: 氨水=50: 1), 得到 1-(4-氨基-哌啶-1-基)-3-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-吡咯-1-基)-丙-2-醇 **259** (35 mg, 淡黄色固体), 产率: 69.7%。

35 MS m/z (ESI): 601[M+1]

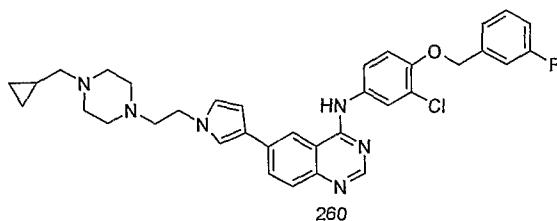
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): δ 9.71 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.11 (s, 1H),

8.02 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.8Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.19 (t, J = 8.8Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.40 (br, 1H), 4.06 (t, J = 12.8Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.18 (d, J = 3.2Hz, 2H), 2.78 (br, 2H), 2.49 (br, 2H), 2.19 (m, 3H), 1.66 (br, 2H), 1.28 (br, 2H)

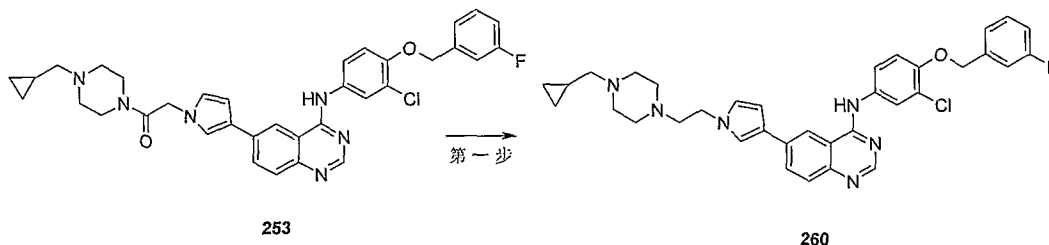
实施例 260

2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-吡咯烷-1-基-乙酮

酮



10



将2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-(4-环丙基甲基-哌嗪-1-基)-乙酮 **253** (53 mg, 0.08 mmol)溶于 10 mL 四氢呋喃中, 搅拌下加入氢化铝锂(40 mg, 0.08 mmol), 室温下搅拌 30 分钟后反应完毕。反应液用甲醇淬灭, 减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇 = 25: 1), 得到标题产物 2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-吡咯烷-1-基-乙酮(8 mg, 黄色固体), 产率: 15.4%。

15

MS m/z (ESI): 611[M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): δ8.64 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.97 (d, J = 2.8Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.22 (m, 3H), 7.02 (m, 1H), 6.94 (d, J = 8.8Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.0Hz, 1H), 6.56 (d, J = 1.6Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.02 (t, J = 6.0Hz, 3H), 2.90 (m, 5H), 2.80 (s, 4H), 2.59 (d, J = 6.8Hz, 2H), 0.88 (m, 1H), 0.62 (m, 2H), 0.24 (m, 2H)

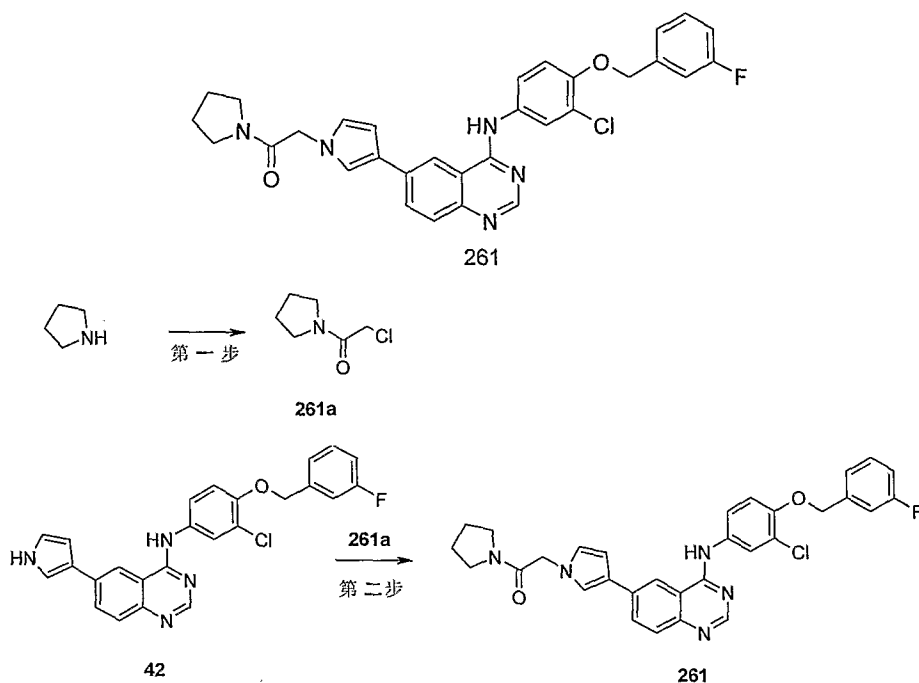
20

实施例 261

2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-吡咯烷-1-基-乙酮

酮

25



第一步

2-氯-1-吡咯烷-1-基-乙酮

5 将吡咯(71 mg, 1 mmol) 溶于 10 mL 二氯甲烷中, 溶液在冰浴下冷却至 0°C, 搅拌下加入氯乙酰氯(170 mg, 1.5 mmol), 室温下搅拌 1 小时反应完毕。反应液中加入 50 mL 水, 二氯甲烷萃取(50 mL×3), 合并的有机相依次通过水, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到 2-氯-1-吡咯烷-1-基-乙酮 **261a** (115 mg, 白色固体), 产率: 78%

10

第二步

2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-吡咯烷-1-基-乙酮

在 50 mL 的烧瓶中, 将[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **42** (111 mg, 0.25 mmol) 溶于 10 mL 干燥的 N,N-二甲基甲酰胺中, 在冰浴条件下, 冷却至 0°C, 加入氢化钠(30 mg, 0.75 mmol), 搅拌 30 分钟后加入 2-氯-1-吡咯烷-1-基-乙酮 **261a** (55 mg, 0.375 mmol), 室温下搅拌 1 小时反应完毕。反应液加入 50 mL 水, 二氯甲烷萃取(50 mL×3), 合并的有机相通过无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(正己烷: 乙酸乙酯=2: 1), 得到本标题产物 2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-吡咯烷-1-基-乙酮 **261** (72 mg, 黄色固体), 产率: 51.9%。

20

MS m/z (ESI): 556[M+1]

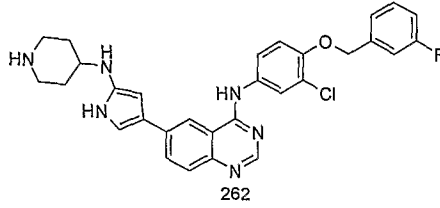
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): 8.9.713 (s,1H), 8.545 (d,J=1.2Hz,1H), 8.499 (s,1H), 8.027(m,2H), 7.759(m,1H), 7.708(d,J=8.8Hz,1H), 7.479(m,1H), 7.323(m,4H), 7.192(m,1H), 6.282(t,J=2.4Hz,1H), 6.056(m,1H), 5.268(s,2H), 4.853(s,2H), 3.500(t,J=6.8Hz,2H), 3.345 (t,J=7.2Hz,2H), 1.925(m,2H), 1.810(m,2H)

25

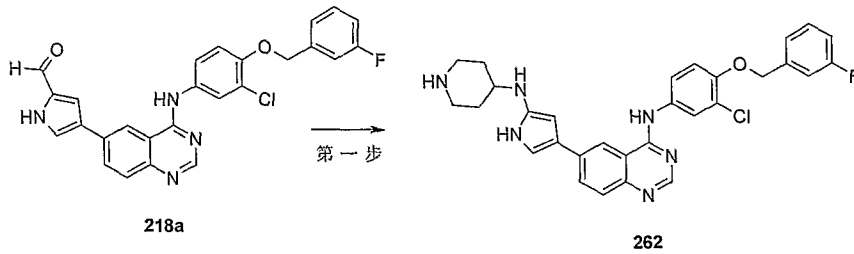
实施例 262

[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-{6-[5-(哌啶-4-基氨基)-1H-吡咯-3-基]- 喹唑啉-4-基}-

胺



5



在氩气氛下，将 4-[4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基]-1H-吡咯-2-甲
 10 醛 **218a** (94.4 mg, 0.2 mmol)和哌啶-4-基胺 (26 mg, 0.26 mmol)溶于 20 mL 二氯
 甲烷中，在室温下搅拌 30 分钟后，加入三(乙酰氧基)硼氢化钠(212 mg, 1 mmol)，
 混合液在室温下搅拌过夜。将反应液中加入 50 mL 水，减压下蒸掉二氯甲烷，水
 相用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合并的有机相通过无水硫酸钠干燥，过滤，减压下
 浓缩，得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷：甲醇=5：1)，得
 到标题产物[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-{6-[5-(哌啶-4-基氨基)-1H-吡咯-3-基]- 喹
 唑啉-4-基}-胺 **262** (8 mg, 黄色固体)，产率：71.4%。

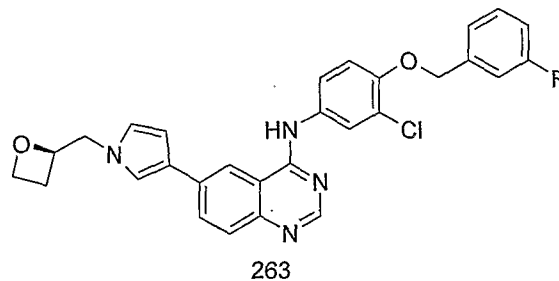
15 MS m/z (ESI): 557[M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): δ10.919(s,1H), 9.684(s,1H), 8.533(s,1H),
 8.441(d,J=12Hz,1H),8.143(d,J=8.4Hz,1H),8.044(s,1H),7.740(m,2H),7.461(br,1H),7.282
 (m,3H),7.179(m,1H),6.791(s,1H),6.452(d,J=20.8Hz,1H),5.244(s,2H),3.864(s,1H),3.480
 (m,2H),3.327(br,4H),1.913(br,2H), 1.264(br,2H)

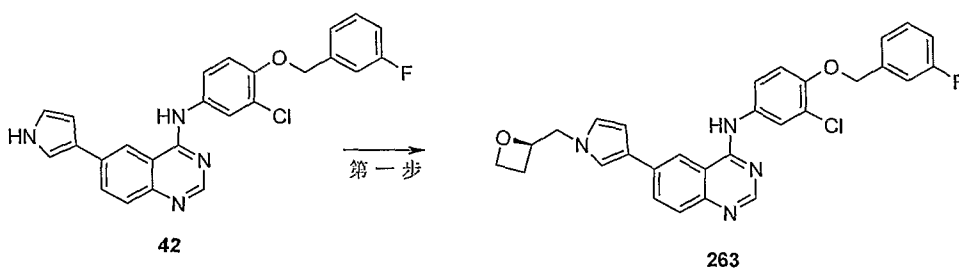
20

实施例 263

(R)-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1-环氧丙烷基-2-基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉
 -4-基]-胺



263



在 50 mL 的烧瓶中, 将 [3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **42** (223 mg, 0.5 mmol) 溶解于 10 mL 干燥的 N,N-二甲基甲酰胺中, 在冰浴条件下, 冷却至 0°C, 加入氢氧化钠 (60 mg, 2.5 mmol), 搅拌 30 分钟后加入 (S)-2-(2-氯乙基)环氧乙烷 (80 mg, 0.75 mmol), 室温下搅拌 1 小时反应完毕。反应液减压下浓缩, 得到的残留物进一步通过柱层析分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=10: 1), 得到本标题产物 (R)-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1-环氧丙烷基-2-基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **263** (40 mg, 淡黄色固体), 产率: 19.32%。

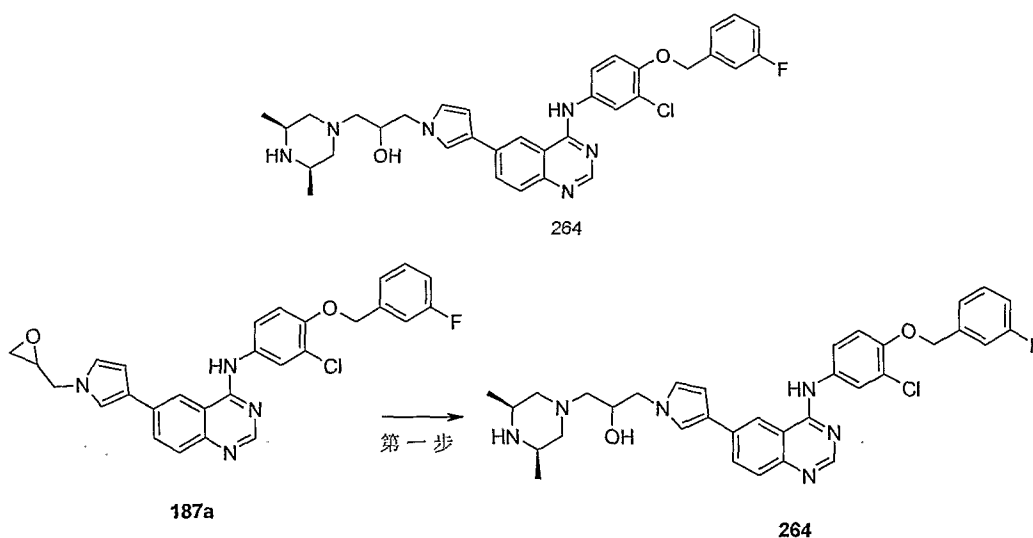
MS m/z (ESI): 515[M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₆): 8.9710 (s, 1H), 8.552 (s, 1H), 8.056 (s, 1H), 8.026 (s, 1H), 7.762 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.709 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.484 (m, 2H), 7.323 (m, 3H), 7.192 (m, 1H), 9.33 (s, 1H), 6.696 (s, 1H), 5.274 (s, 2H), 4.989 (m, 1H), 4.518 (m, 1H), 4.336 (m, 1H), 4.186 (m, 2H), 2.666 (m, 1H), 2.364 (m, 2H)

15

实施例 264

1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-((3S,5R)-3,5-二甲基-哌嗪-1-基)-丙-2-醇



20

(2S,6R)-2,6-二甲基哌嗪 (68 mg, 0.6 mmol, ABCR) 溶解于 25 mL 异丙醇中, 搅拌下依次加入 2 mL 1,2-二氯乙烷和 [3-氯-4-(3-氟-苄基)-苯基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **187a** (200 mg, 0.4 mmol), 混合液在 65°C 加热回流过夜。反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷:

甲醇=10: 1), 得到本标题产物 1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-((3S,5R)-3,5-二甲基-哌嗪-1-基)-丙-2-醇 **264** (211 mg, 黄色固体), 产率: 86.1%。

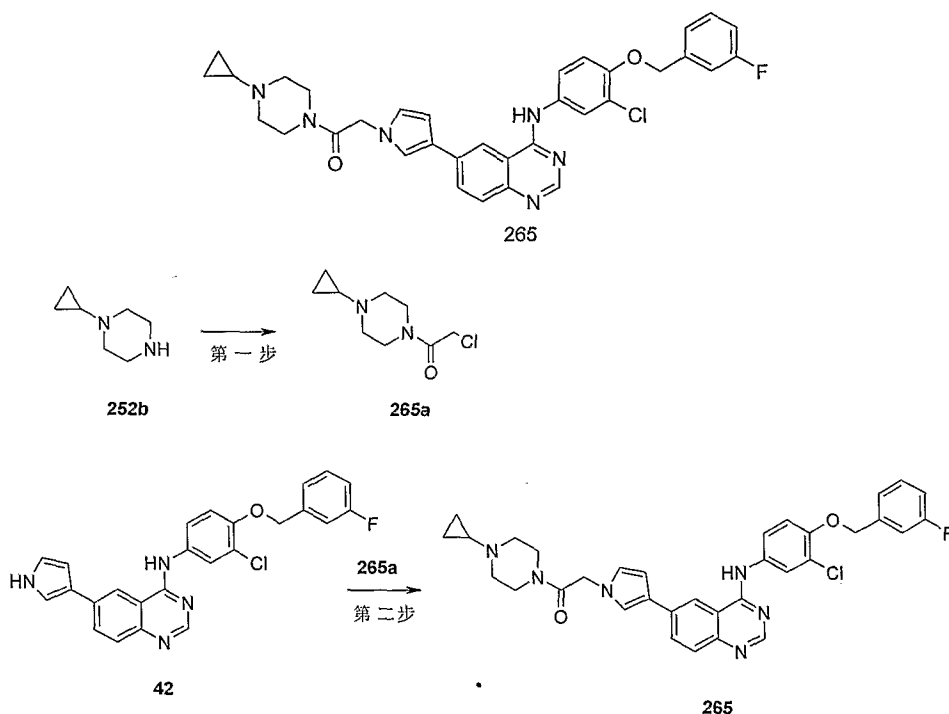
MS m/z (ESI): 616[M+1]

- 5 ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): 8.70(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.05(m, 1H), 8.02(m, 1H), 7.73(m, 2H), 7.52(m, 2H), 7.34(m, 3H), 7.19(m, 1H), 7.01(s, 1H), 6.72(s, 1H), 5.27(s, 2H), 4.91(br, 1H), 4.03(m, 3H), 2.87(br, 2H), 2.77(m, 2H), 2.22(m, 2H), 1.61(m, 2H), 0.96(t, J=6Hz, 6H)

10

实施例 265

2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-乙酮



15

第一步

2-氯-1-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-乙酮

- 将 1-环丙基-哌嗪 **252b** (1 g, 7.94 mmol) 溶于 10 mL 二氯甲烷中, 溶液在丙酮-干冰浴下冷却至 -78°C, 搅拌下加入 1 mL 三乙胺和氯乙酰氯 (1.2 g, 11.9 mmol), 维持此温度搅拌 40 分钟反应完毕。反应液中加入 50 mL 水, 二氯甲烷萃取 (50 mL × 3), 合并的有机相依次通过水, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到 2-氯-1-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-乙酮 **265a** (115 mg, 白色固体), 产物不经分离直接进行下一步反应。
- 20

MS m/z (ESI): 203[M+1]

25

第二步

2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-乙酮

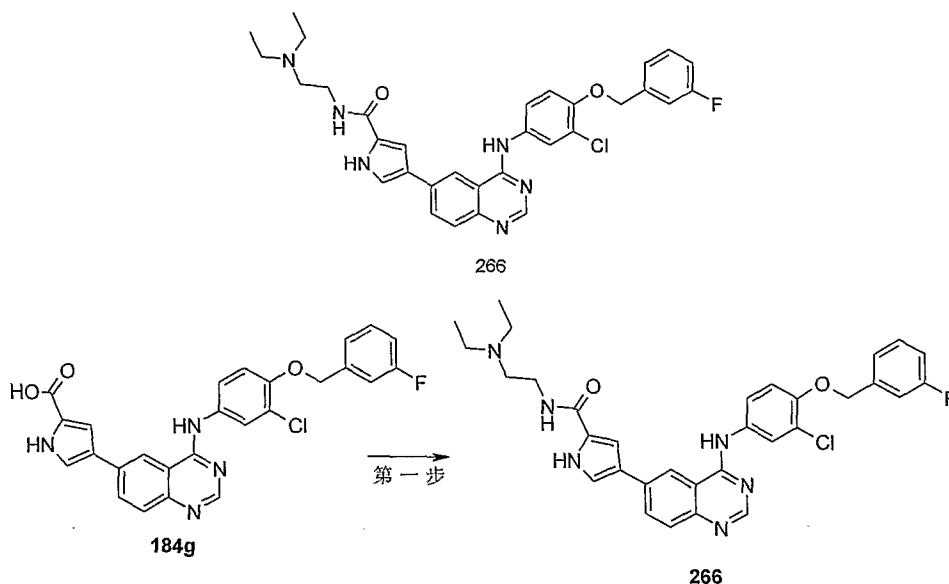
在 50 mL 的烧瓶中, 将[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **42** (257 mg, 0.58 mmol) 溶于 10 mL 干燥的 N,N-二甲基甲酰胺中, 在冰浴条件下, 冷却至 0℃, 加入氢化钠(69 mg, 2.9 mmol), 搅拌 30 分钟后加入 2-氯-1-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-乙酮 **265a** (140 mg, 0.69 mmol), 室温下搅拌 1 小时反应完毕。反应液加入 50 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并的有机相通过无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=40: 1), 得到本标题产物 2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-乙酮 **265** (148 mg, 黄色固体), 产率: 35.2%。

MS m/z (ESI): 611[M+1]

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ9.74(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.37(s, 1H), 8.04(m, 2H), 7.76(m, 2H), 7.60(m, 1H), 7.49(m, 1H), 7.32(m, 4H), 7.19(m, 1H), 5.27(s, 2H), 4.96(s, 2H), 3.45(br, 4H), 2.57(br, 4H), 1.64(m, 1H), 0.45(m, 2H), 0.35(m, 2H)

实施例 266

4-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-甲酸 (2-二乙氨基-乙基)-酰胺



将双(2-氧代-3-恶唑烷基)次磷酰氯(191 mg, 0.75 mmol)溶于 10 mL 无水二氯甲烷中, 搅拌下加入三乙胺(0.1 mL, 0.75 mmol), 室温下搅拌 15 分钟后, 依次加入 4-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-甲酸 **184g** (244 mg, 0.5 mmol)和 N*1*,N*1*-二乙基乙烷-1,2-二胺(58 mg, 0.5 mmol), 室温下搅拌 1 小时反应完毕。将反应液在减压下浓缩, 残渣中加入 20 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(50

mL×3), 合并的有机相依次通过无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=15: 1), 得到标题产物 4-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-甲酸 (2-二乙氨基-乙基)-酰胺 **266** (115 mg, 黄色固体), 产率: 39.2%。

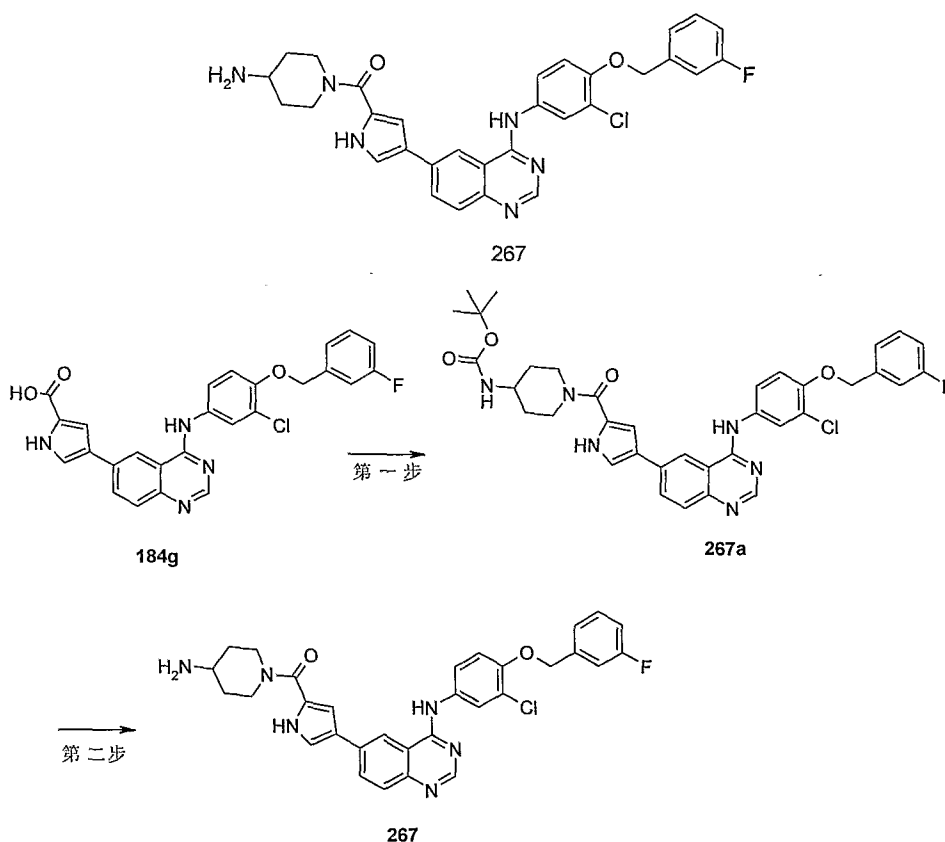
5 MS m/z (ESI): 587[M+1]

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ=11.97(s, 1H), 9.85(s, 1H), 8.75(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.05(m, 2H), 7.80(m, 2H) 7.68(s, 1H), 7.47(m, 2H), 7.31(m, 3H), 7.19 (m, 1H), 6.98(s, 1H), 6.86(s, 1H), 5.27(s, 2H), 3.62(m, 2H), 3.33(m, 2H), 3.17(m, 2H), 3.05(m, 2H), 1.12(m, 6H)

10

实施例 267

(4-氨基-哌啶-1-基)-(4-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-基)-甲酮



第一步

[1-(4-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-羰基)-哌啶-4-基]-氨基甲酸叔丁酯

20 将双(2-氧代-3-恶唑烷基)次磷酰氯(191 mg, 0.75 mmol)溶于 10 mL 无水二氯甲烷中, 搅拌下加入三乙胺(0.1 mL, 0.75 mmol), 室温下搅拌 15 分钟后, 依次加入 4-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-甲酸 **184g** (244 mg, 0.5 mmol)和哌啶-4-基-氨基甲酸叔丁酯(100 mg, 0.5 mmol), 室温下搅拌 1 小时反

应完毕。将反应液在减压下浓缩，残渣中加入 20 mL 水，用乙酸乙酯萃取(50 mL ×3)，合并的有机相依次通过无水硫酸钠干燥，过滤，减压下浓缩，得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷：甲醇=30：1)，得到标题产物

5 [1-(4-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-羰基)-哌啶-4-基]-氨基甲酸叔丁酯 **267a**(225 mg, 黄色固体)，产率：67.2%。

MS m/z (ESI): 671[M+1]

第二步

(4-氨基-哌啶-1-基)-(4-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-基)-甲酮

10 将[1-(4-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-羰基)-哌啶-4-基]-氨基甲酸叔丁酯 **267a** (215 mg, 0.32 mmol)溶于 10 mL 二氯甲烷中，搅拌下加入 10 mL 三氟乙酸，室温下搅拌 2 小时反应完毕。反应液在减压下浓缩，加入 30 mL 饱和碳酸氢钠溶液，乙酸乙酯萃取(50 mL ×3)，合并的有机相依次通过饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压下浓缩，得到的残留物通过碱性

15 氧化铝柱层析分离纯化(二氯甲烷：甲醇=30：1)，得到本标题产物(4-氨基-哌啶-1-基)-(4-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-基)-甲酮 **267** (125 mg, 黄色固体)，产率：65.4%。

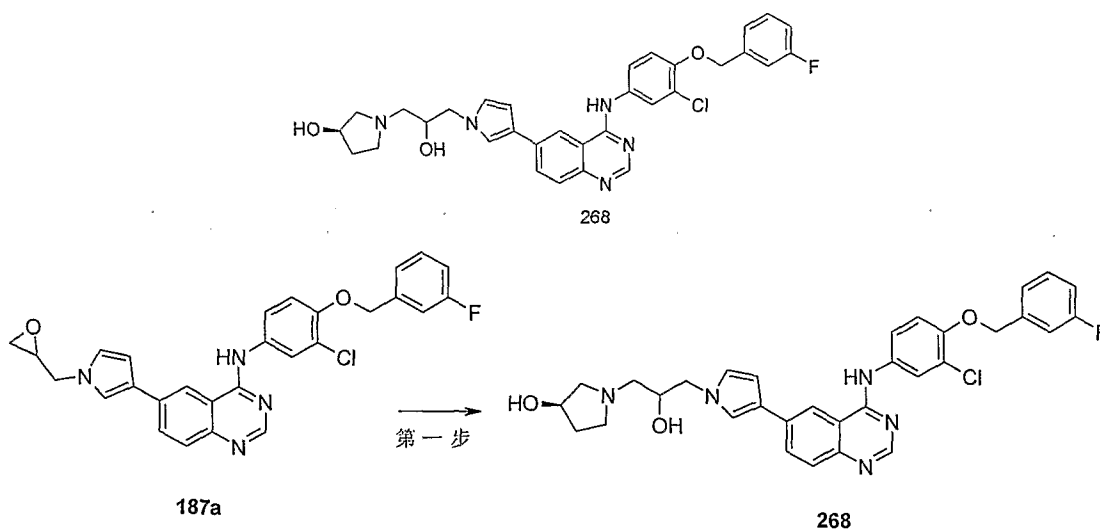
MS m/z (ESI): 571[M+1]

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*6):δ11.78(s, 1H), 9.67(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.18(s, 1H), 8.03(d, J=2.4Hz, 1H), 7.75(m, 2H) 7.60(m, 1H), 7.50(m, 1H), 7.31(m, 3H), 7.19(m, 1H), 7.08(s, 1H), 5.27(s, 2H), 4.38(m, 2H), 3.59(m, 1H), 3.14(m, 2H), 1.84(m, 2H), 1.40(m, 2H)

20

实施例 268

25 (3R)-1-[3-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-2-羟基-丙基]-吡咯烷-3-醇



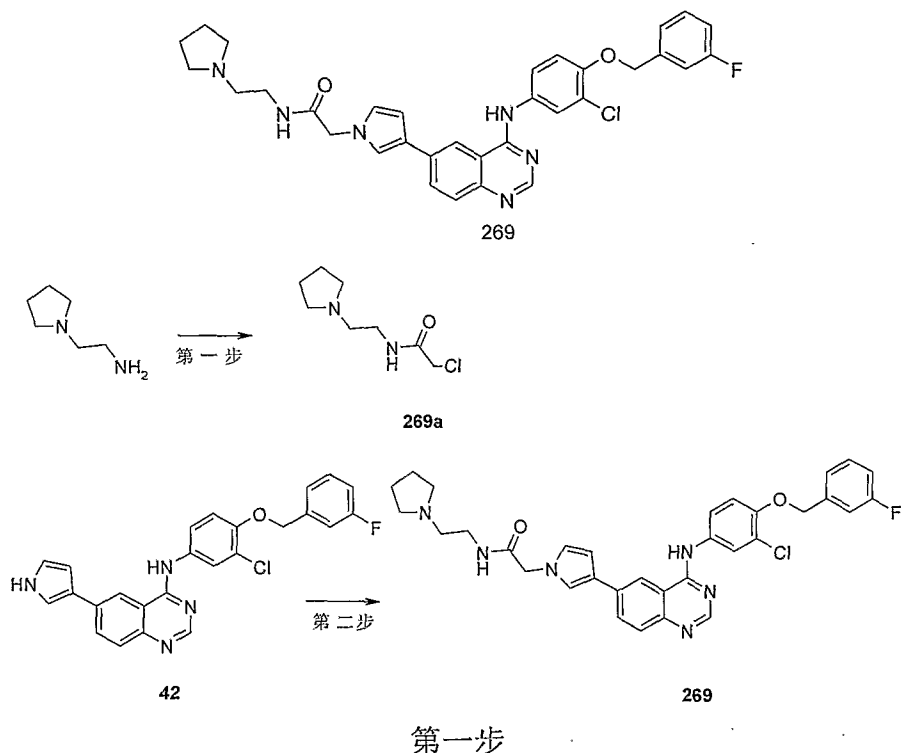
(R)-吡咯烷-3-醇 (30 mg, 0.34 mmol) 溶解于 10 mL 甲醇中, 搅拌下加入 [3-氯-4-(3-氟-苄基)-苯基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **187a** (100 mg, 0.2 mmol), 混合液加热回流 3 小时后反应完毕。反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=10: 1), 得到本标题产物(3R)-1-[3-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-2-羟基-丙基]-吡咯烷-3-醇 **268** (85 mg, 黄色固体), 产率: 43%。

MS m/z (ESI): 588[M+1]

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ10.026(s, 1H), 8.760(s, 1H), 8.491(s, 1H), 8.124 (s, 1H), 8.034(s, 1H), 7.863(s, 1H), 7.699(s, 1H), 7.510(s, 2H), 7.263(m, 3H), 6.874(s, 1H), 6.748(s, 1H), 5.267(s, 2H), 4.252(s, 1H), 3.981(m, 2H), 3.387(s, 2H), 2.642(s, 2H), 2.008(s, 2H), 1.655 (s, 2H)

实施例 269

15 2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-乙酰胺



20 2-氯-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-甲酰胺

2-吡咯烷-1-基-乙胺(228 mg, 2 mmol)溶于 15 mL 四氢呋喃中, 在丙酮-干冰浴冷却下冷却至-78℃, 搅拌下依次加入三乙胺(0.83 mL, 6 mmol)和氯乙酰氯(0.48 mL, 6 mmol), 混合液在-78℃下搅拌 1 小时后反应完毕。将反应液在减压下浓缩, 得到 2-氯-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-甲酰胺 **310** (290 mg, 黄色固体), 产物不经分离直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 291[M+1]

第二步

2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-乙酰胺

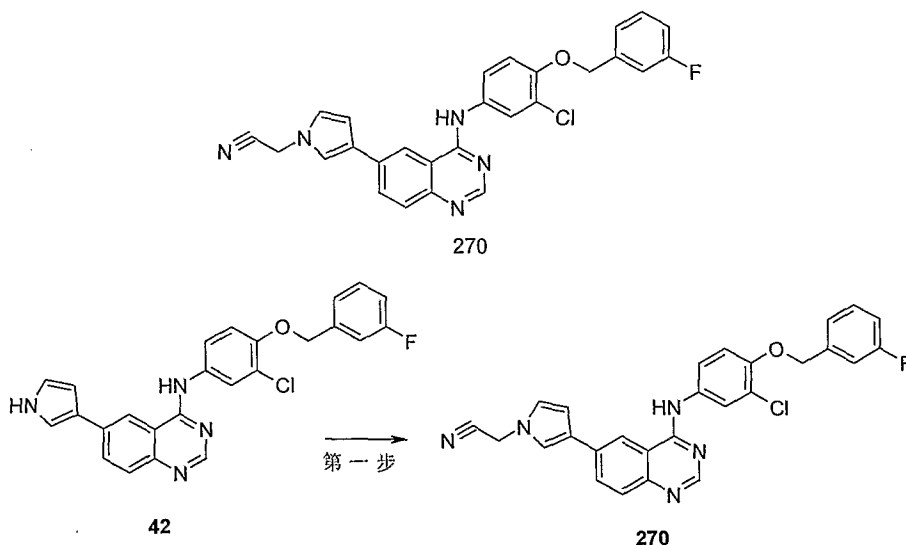
- 5 将[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **42** (177 mg, 0.4 mmol)溶解于 10 mL 干燥的 N,N-二甲基甲酰胺中, 在冰浴条件下, 冷却至 0°C, 加入氢氧化钠(112 mg, 2.8 mmol), 搅拌 30 分钟后加入 2-氯-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-甲酰胺 **310** (290 mg), 室温下搅拌 1 小时反应完毕。将反应液在减压下浓缩, 残渣通过水洗涤, 二氯甲烷萃取(100 mL×3), 合并的有机相通过无水硫酸钠干燥, 过滤, 10 减压下浓缩, 得到的残留物通过柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=50: 1), 得到 2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-乙酰胺 **310** (45 mg, 黄色固体), 产率: 18.8%。

MS m/z (ESI): 599[M+1]

- ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ9.722(s, 1H), 8.563(d, *J*=1.6Hz, 1H), 8.504(s, 1H), 8.051(s, 1H), 7.766(m, 1H), 7.713(d, *J*=8.8Hz, 1H), 7.474(m, 1H), 7.344(m, 3H), 7.190(m, 1H), 6.868(m, 2H), 6.687(s, 1H), 6.633(s, 1H), 5.273(s, 2H), 4.622(s, 2H), 3.607(m, 2H), 3.243(m, 2H), 2.191(s, 2H), 1.765(s, 2H), 1.679(s, 4H)

实施例 270

- 20 (3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-乙腈



- 在 50 mL 的烧瓶中, 将[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **42** (400 mg, 0.9 mmol)溶解于 10 mL 干燥的 N,N-二甲基甲酰胺中, 在冰浴条件下, 冷却至 0°C, 加入氢氧化钠(60 mg, 1.5 mmol), 搅拌 30 分钟后加入氯-乙腈 (82 mg, 1.08 mmol), 室温下搅拌 1 小时反应完毕。反应液减压下浓缩, 得到的残留物进一步通过柱层析分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=40: 1), 得到本标题产物(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-乙腈 **270** (70 mg, 淡黄色固

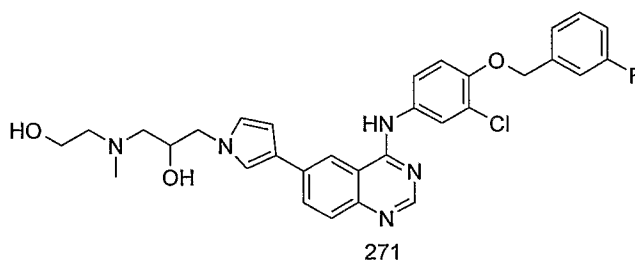
体), 产率: 16%。

MS m/z (ESI): 484[M⁺]

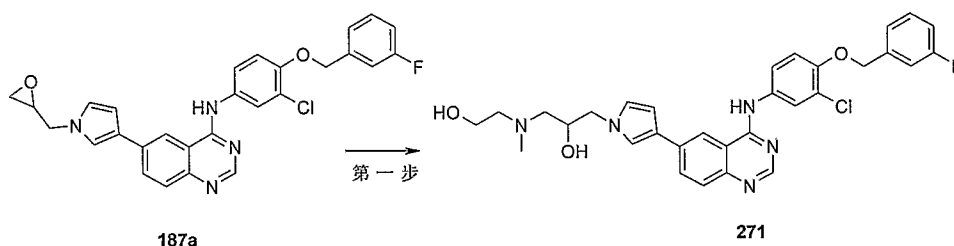
¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): 89.67 (s, 1H), 8.5 (s, 2H), 8.0 (s, 2H), 7.7 (s, 1H),
7.69(m, 1H), 7.5(m, 2H), 7.36(m, 3H), 7.2(m, 1H), 6.93(m, 1H), 6.60(s, 1H), 5.34(s,
5 2H), 5.27(s, 2H)

实施例 271

1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-[(2-羟基-乙基)-
甲基-氨基]-丙-2-醇



10



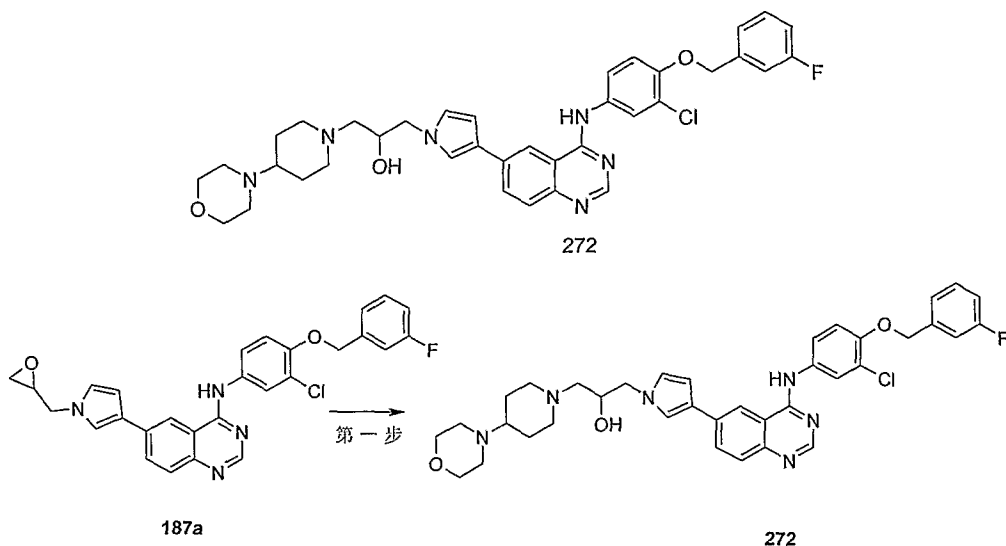
2-甲氨基-乙醇 (22.5 mg, 0.3 mmol, Aldrich) 溶解于 10 mL 甲醇中, 搅拌下加入 [3-氯-4-(3-氟-苄基)-苯基]- [6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺
187a (150 mg, 0.3 mmol), 混合液加热回流过夜。反应液在减压下浓缩, 得到的残
15 留物通过硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=10: 1), 得到 1-(3-{4-[3-氯-4-(3-
氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-[(2-羟基-乙基)-甲基-氨基]-丙-2-醇
271(140 mg, 黄色固体), 产率: 81.2%。

MS m/z (ESI): 576[M+1]

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): 89.67 (s, 1H), 8.5 (s, 2H), 8.0 (s, 2H), 7.7 (s, 1H),
20 7.69(m, 1H), 7.5(m, 2H), 7.36(m, 3H), 7.2(m, 1H), 6.93(m, 1H), 6.60(s, 1H), 5.27(s,
2H), 4.9(s, 1H), 4.44(m, 1H), 4.07(m, 1H), 3.87(m, 2H), 3.49(m, 2H), 2.49(m, 2H),
2.32(d, J=5.6Hz, 2H), 2.26(s, 3H)

实施例 272

25 1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(4-吗啉-4-基-哌
啉-1-基)-丙-2-醇



第一步

1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(4-吗啉-4-基-哌啶-1-基)-丙-2-醇

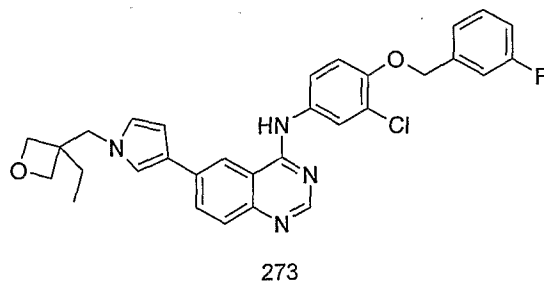
4-(1-甲基-哌啶-4-基)-吗啉(54.8 mg, 0.32 mmol, Aldrich) 溶解于 10 mL 甲醇中, 搅拌下加入 [3-氯-4-(3-氟-苄基)-苯基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹啉-4-基]-胺 **187a** (160 mg, 0.32 mmol), 混合液加热回流过夜。反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=10: 1), 得到本标题产物 1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(4-吗啉-4-基-哌啶-1-基)-丙-2-醇 **272** (123 mg, 黄色固体), 产率: 57.4%。

MS m/z (ESI): 671[M+1]

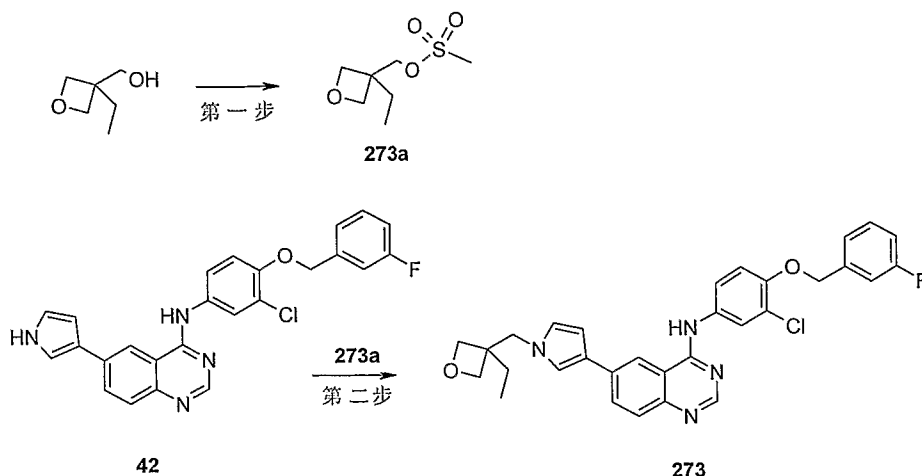
¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): 89.67 (s, 1H), 8.5 (s, 2H), 8.0 (s, 2H), 7.7 (s, 1H), 7.69(m, 1H), 7.5(m, 2H), 7.36(m, 3H), 7.2(m, 1H), 6.93(m, 1H), 6.60(s, 1H), 5.27(s, 2H), 4.9(s, 1H), 4.05(m, 1H), 3.89(m, 2H), 3.54(m, 4H), 2.88(m, 2H), 2.42(s, 4H), 2.21(t, J=4.8, 3H), 2.08(t, J=10.8, 1H), 1.95(t, J=10.4, 2H), 1.72(d, J=11.2, 2H), 1.42(m, 2H)

实施例 273

[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-{6-[1-(3-乙基-环氧丙烷-3-基甲基)-1H-吡咯-3-基]-喹啉-4-基}-胺



273



第一步

甲磺酸(3-乙基-环氧丙烷-3-基)甲酯

将(3-乙基-环氧丙烷-3-基)-甲醇(580 mg, 5 mmol)溶于 15 mL 二氯甲烷中, 搅拌下加入三乙胺(758 mg, 7.6 mmol), 将反应液在冰浴下冷却至 0°C, 逐渐加入甲磺酰氯(687 mg, 6 mmol), 室温下搅拌 30 分钟, 反应完毕。将反应液在减压下浓缩, 加入 20 mL 水, 乙酸乙酯萃取(40 mL×3), 合并的有机相依次通过饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=40: 1), 得到甲磺酸(3-乙基-环氧丙烷-3-基)甲酯 **273a** (945 mg, 无色油状液体), 产率: 97.4%。

MS m/z (ESI): 195[M+1]

第二步

[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-{6-[1-(3-乙基-环氧丙烷-3-基甲基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-胺

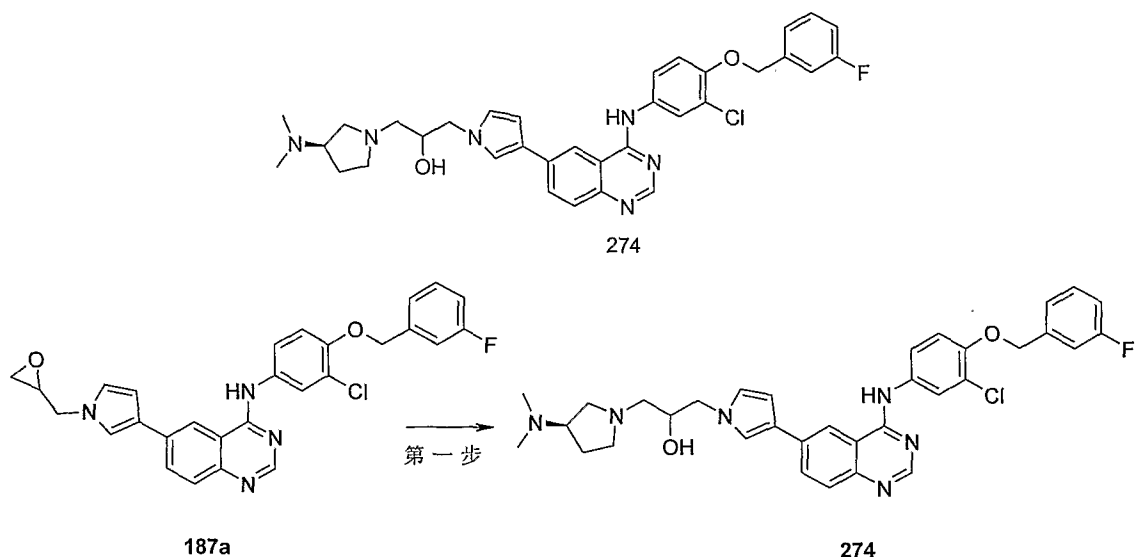
在 50 mL 的烧瓶中, 将[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **42** (223 mg, 0.5 mmol)溶解于 10 mL 干燥的 N,N-二甲基甲酰胺中, 在冰浴条件下, 冷却至 0°C, 加入氢化钠(60 mg, 2.5 mmol), 搅拌 30 分钟后加入甲磺酸(3-乙基-环氧丙烷-3-基)甲酯 **273a** (145 mg, 0.75 mmol), 室温下搅拌 1 小时反应完毕。反应液加入 20 mL 水, 乙酸乙酯萃取(40 mL×3), 合并的有机相依次通过饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=40: 1), 得到本标题产物[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-{6-[1-(3-乙基-环氧丙烷-3-基甲基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-胺 **273** (125 mg, 淡黄色固体), 产率: 46.1%。

MS m/z (ESI): 543[M+1]

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆):δ=9.68(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.06(d, J=8.8Hz, 1H), 8.02(m, 1H), 7.75(m, 2H), 7.47(m, 1H), 7.41(m, 1H), 7.31(m, 3H), 7.19(m, 1H), 6.91(s, 1H), 6.70(s, 1H), 5.27(s, 2H), 4.55(d, J=6.0Hz, 2H), 4.31(d, J=6.0Hz, 2H), 4.20(s, 2H), 1.54(m, 2H), 0.96 (t, J=7.2Hz, 3H)

实施例 274

1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-((R)-3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-丙-2-醇



5

(R)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺 (52 mg, 0.46 mmol) 溶解于 30 mL 甲醇中, 搅拌下加入 [3-氯-4-(3-氟-苄基)-苯基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **187a** (152 mg, 0.3 mmol), 混合液加热回流过夜。反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=10: 1), 得到本标题产物

1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-((R)-3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-丙-2-醇 **274** (80 mg, 黄色固体), 产率: 54.3%。

MS m/z (ESI): 616[M+1]

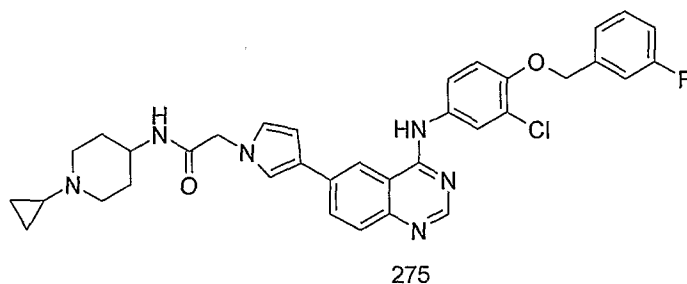
^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.69(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.04(m, 2H), 7.75(m, 2H), 7.47(m, 1H), 7.40(m, 1H), 7.30(m, 3H), 7.19(m, 1H), 6.88(s, 1H), 6.68(s, 1H), 5.27(s, 2H), 5.09(br, 1H), 3.82(m, 3H), 2.67 (m, 4H), 2.51(m, 3H), 2.16(s, 6H), 1.87(m, 1H), 1.65(m, 1H)

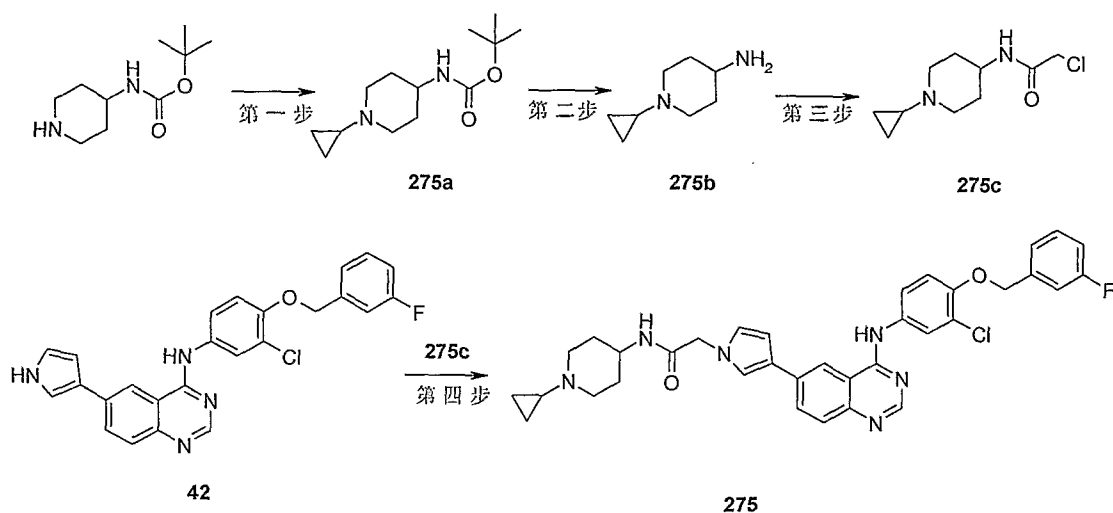
15

实施例 275

2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-N-(1-环丙基-哌啶-4-基)-乙酰胺

20





第一步

(1-环丙基-哌啶-4-基)-甲酸叔丁酯

将哌啶-4-基-甲酸叔丁酯(1.2 g, 5 mmol)溶于 40 mL 甲醇中, 搅拌下依次加入(1-乙氧基-1-甲基-丙氧基)-三甲基硅烷(1.52 mL, 7.5 mmol), 氰基硼氢化钠(1.26 g, 20 mmol)和乙酸(2.86 mL, 50 mmol), 混合液加热回流反应过夜。将反应液在减压下浓缩, 得到的残渣中加入 20 mL 乙酸乙酯, 搅拌下加入饱和氢氧化钠溶液, 调节 pH 为碱性, 用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并的有机相通过无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物用硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=50: 1), 得到(1-环丙基-哌啶-4-基)-甲酸叔丁酯 **275a** (1.12 g, 白色固体), 产率: 80.4%。MS m/z (ESI): 241[M+1]

第二步

1-环丙基-哌啶-4-基胺

将(1-环丙基-哌啶-4-基)-甲酸叔丁酯 **275a** (1 g, 4.16 mmol)溶于 50 mL 二氯甲烷中, 搅拌下加入 10 mL 三氟乙酸, 室温下搅拌 2 小时反应完毕。将反应液在减压下浓缩, 得到的残渣加入 5 mL 甲醇, 加入无水碳酸钾, 调节 pH=8, 旋干, 得到的残留物用硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=20: 1), 得到 1-环丙基-哌啶-4-基胺 **275b** (1.317 g, 白色固体), 产率: 80.4%。MS m/z (ESI): 141[M+1]

第三步

1-氯-N-(1-环丙基-哌啶-4-基)-乙酰胺

将 1-环丙基-哌啶-4-基胺 **275b** (350 mg, 2.5 mmol) 溶于 10 mL 四氢呋喃中, 溶液在丙酮-干冰浴下冷却至-78°C, 搅拌下加入 0.7 mL 三乙胺和氯乙酰氯(339 mg, 3 mmol), 维持此温度搅拌 40 分钟反应完毕。反应液中加入 20 mL 四氢呋喃, 有白色固体析出, 过滤, 滤液在减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=10: 1), 得到 1-氯-N-(1-环丙基-哌啶-4-基)-乙酰胺 **275c** (297 mg, 白色固体), 产率: 51%。

MS m/z (ESI): 217[M+1]

第四步

2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-N-(1-环丙基-哌啶-4-基)-乙酰胺

5 在 50 mL 的烧瓶中, 将[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **42** (338 mg, 0.76 mmol) 溶于 10 mL 干燥的 N,N-二甲基甲酰胺中, 在冰浴条件下, 冷却至 0°C, 加入氢化钠(91 mg, 3.8 mmol), 搅拌 30 分钟后加入 1-氯-N-(1-环丙基-哌啶-4-基)-乙酰胺 **275c** (297 mg, 0.91 mmol), 室温下搅拌 1 小时反应完毕。反应液加入 50 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并的有机相通过无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=20: 1), 得到本标题产物 2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-N-(1-环丙基-哌啶-4-基)-乙酰胺 **275** (397 mg, 黄色固体), 产率: 46.3%。

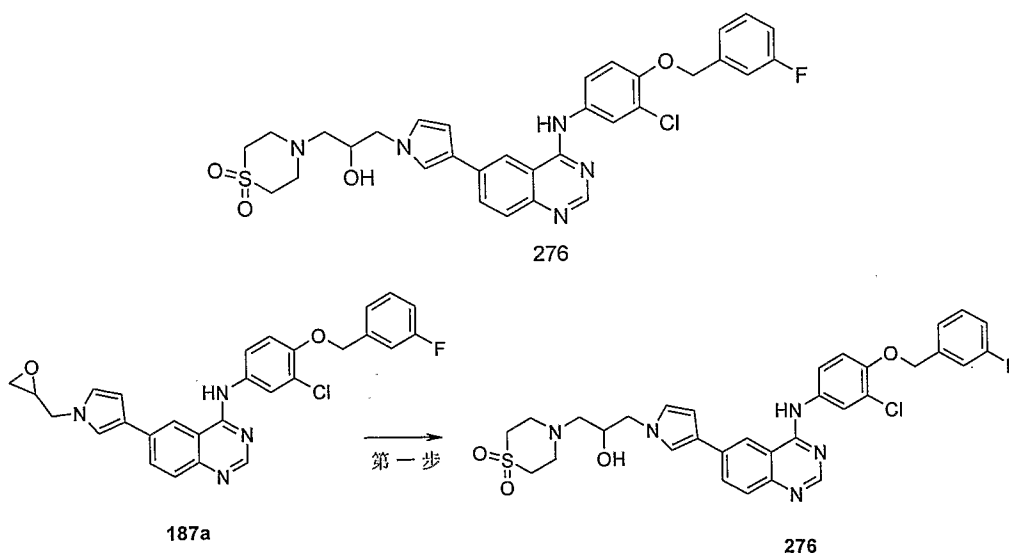
MS m/z (ESI): 625[M+1]

15 ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ9.69(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.04(m, 2H), 7.75(m, 2H), 7.47(m, 1H), 7.40(m, 1H), 7.30(m, 3H), 7.19(m, 1H), 6.88(s, 1H), 6.68(s, 1H), 5.27(s, 2H), 4.59(s, 2H), 3.80(m, 1H), 3.57(m, 2H), 2.88(m, 2H), 2.25(m, 2H), 1.73(m, 2H), 1.58(br, 1H), 0.39(m, 2H), 0.27(*br*, 2H)

20

实施例 276

1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(1,1-二-1λ*6*-噻吗啉-4-基)-丙-2-醇



硫吗啉 1,1-二氧化物 (54 mg, 0.4 mmol, Aldrich) 溶解于 10 mL 甲醇中, 搅拌下加入 [3-氯-4-(3-氟-苄基)-苯基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **187a** (200 mg, 0.4 mmol), 混合液加热回流过夜。反应液在减压下浓缩, 得

到的残留物通过硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=10: 1), 得到标题产物 1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(1,1-二-1 λ *6*-噻吗啉-4-基)-丙-2-醇 **276** (20 mg, 黄色固体), 产率: 7.9%。

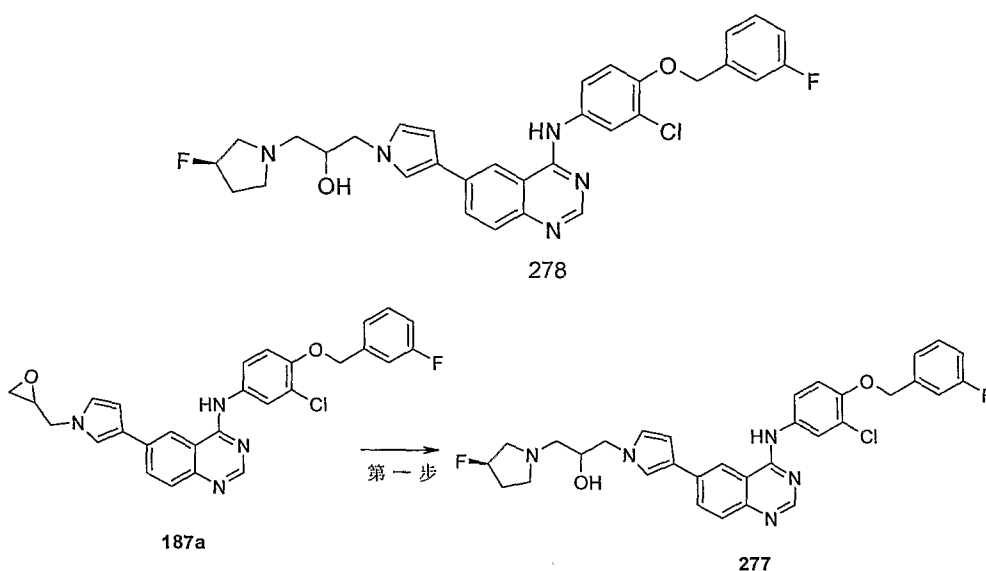
MS m/z (ESI): 636[M+1]

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.67 (s, 1H), 8.5 (s, 2H), 8.0 (s, 2H), 7.7 (s, 1H), 7.69(m, 1H), 7.5(m, 2H), 7.36(m, 3H), 7.2(m, 1H), 6.93(m, 1H), 6.60(s, 1H), 5.27(s, 2H), 5.05(s, 1H), 4.06(d, J=11.2, 1H), 3.89(m, 2H), 3.13(s, 4H), 2.96(s, 4H), 2.43(d, J=4.8, 2H)

10

实施例 277

1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-((R)-3-氟-吡咯烷-1-基)-丙-2-醇



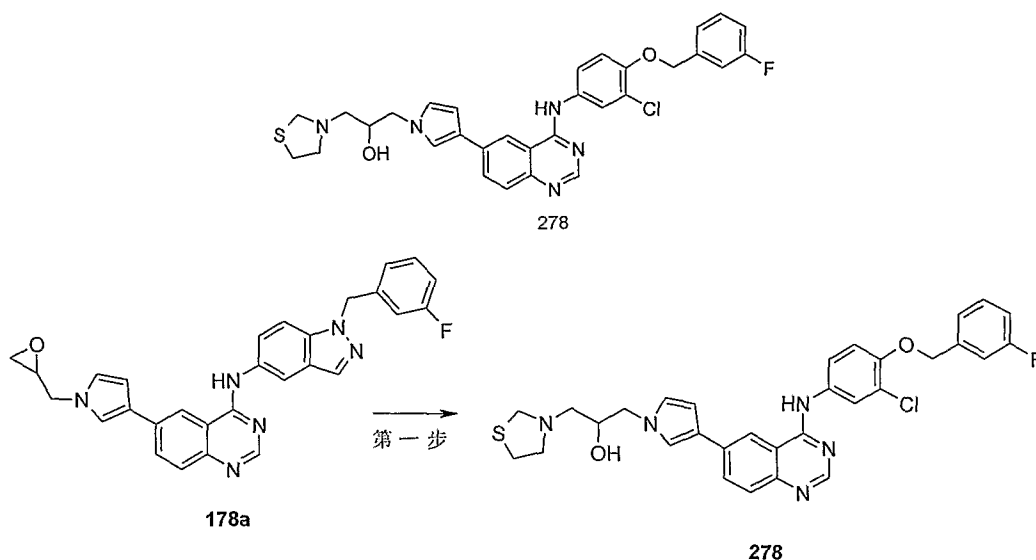
- 15 (R)-3-氟吡咯烷盐酸盐 (50.4 mg, 0.4 mmol) 溶解于 10 mL 甲醇中, 依次搅拌下加入 2 mL 三乙胺和[3-氯-4-(3-氟-苄基)-苯基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **187a** (200 mg, 0.4mmol), 混合液加热回流 2 小时后反应完毕。反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=
- 20 -1-基)-3-((R)-3-氟-吡咯烷-1-基)-丙-2-醇 **277** (110 mg, 黄色固体), 产率: 46.7%。

MS m/z (ESI): 590[M+1]

- 25 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.67 (s, 1H), 8.5 (s, 2H), 8.0 (s, 2H), 7.7 (s, 1H), 7.69(m, 1H), 7.5(m, 2H), 7.36(m, 3H), 7.2(m, 1H), 6.93(m, 1H), 6.60(s, 1H), 5.27(s, 2H), 5.05 (s, 1H), 4.06(m, 1H), 3.89(m, 2H), 2.88(m, 2H), 2.42(m, 3H), 2.22(m, 1H), 1.89(m, 1H), 1.23(m, 2H)

实施例 278

1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-噻唑烷-3-基-丙-2-醇



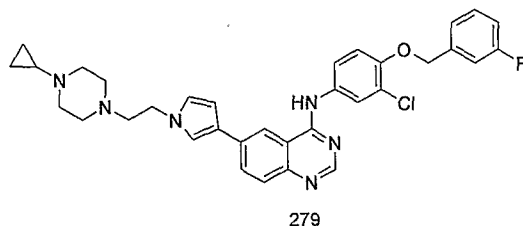
- 5 在 100 mL 茄形瓶中，将[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **178a** (200 mg, 0.41 mmol) 溶解于 25 mL 甲醇中，搅拌下加入噻唑烷(43 mg, 0.48 mmol)，反应液加热回流过夜。将反应液在减压下浓缩，得到的残留物通过硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷：甲醇=60：1)，得到本标题产物 1-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-噻唑烷-3-基-丙-2-醇 **278** (152 mg, 黄色固体)，产率：54%。

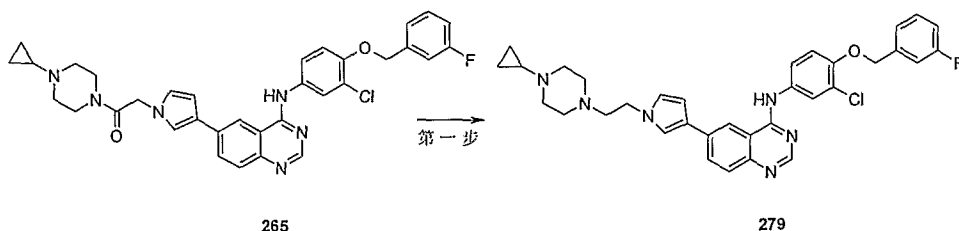
MS m/z (ESI): 590[M+1]

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ9.69(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.04(m, 2H), 7.75(m, 2H), 7.47(m, 1H), 7.40(m, 1H), 7.30(m, 3H), 7.19(m, 1H), 6.88(s, 1H), 6.68(s, 1H), 5.27(s, 2H), 5.15(s, 1H), 4.13(m, 3H), 3.89(m, 2H), 3.05(m, 2H), 2.27(m, 2H)

实施例 279

[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-(6-{1-[2-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-乙基]-1H-吡咯-3-基}-喹唑啉-4-基)-胺





265

279

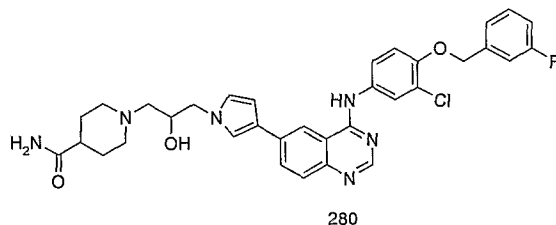
将 2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-乙酮 **265** (50 mg, 0.082 mmol) 溶于 10 mL 四氢呋喃中, 搅拌下加入氢化铝锂(31.4 mg, 0.82 mmol), 室温下搅拌过夜。将反应液在减压下浓缩, 得到的
5 残留物通过硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=20: 1), 得到本标题产物[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-{6-[1-[2-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-乙基]-1H-吡咯-3-基]-喹啉-4-基}-胺 **279** (48 mg, 黄色固体), 产率: 97.9%。

MS m/z (ESI): 597[M+1]

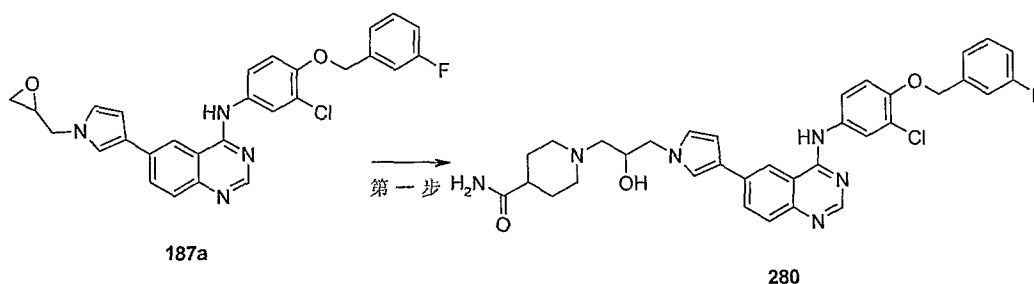
¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ9.69(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.04(m, 2H),
10 7.75(m, 2H), 7.47(m, 1H), 7.40(m, 1H), 7.30(m, 3H), 7.19(m, 1H), 6.88(s, 1H), 6.68(s, 1H), 5.27(s, 2H), 4.05(m, 2H), 2.67(m, 2H), 2.54(br, 4H), 2.42(*br*, 4H), 1.59(*br*, 1H), 0.38(m, 2H), 0.27(m, 2H)

实施例 280

1-[3-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-吡咯-1-基)-2-羟基-丙基]-哌
15 啶-4-甲酰胺



280



187a

280

哌啶-4-甲酰胺 (80 mg, 0.63 mmol) 溶解于 20 mL 甲醇中, 搅拌下加入 [3-氯-4-(3-氟-苄基)-苯基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹啉-4-基]-胺 **187a** (260
20 mg, 0.52 mmol), 混合液加热回流过夜。反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=5: 1), 得到本标题产物 1-[3-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-吡咯-1-基)-2-羟基-丙基]-哌啶-4-甲酰胺 **280** (222 mg, 黄色固体), 产率: 67.9%。

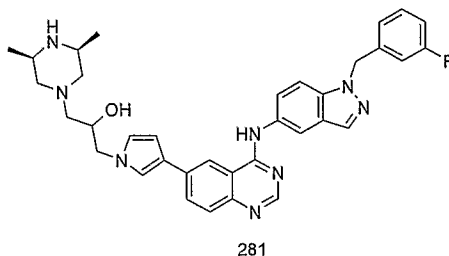
MS m/z (ESI): 629[M⁺]

^1H NMR(400 MHz , DMSO-*d*6): δ 9.72(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.05(m, 2H), 7.78(d, J=6Hz, 1H), 7.69(d, J=6.8Hz, 1H), 7.51(m, 1H), 7.41(s, 1H), 7.31(m, 3H), 7.21(m, 2H), 6.88(m, 1H), 6.65(m, 2H), 5.27(s, 2H), 4.91(*br*, 1H), 4.08(m, 1H), 3.94(*br*, 1H), 3.85(m, 1H), 2.91(m, 2H), 2.24(*br*, 2H), 1.98(m, 3H), 1.63(m, 4H)

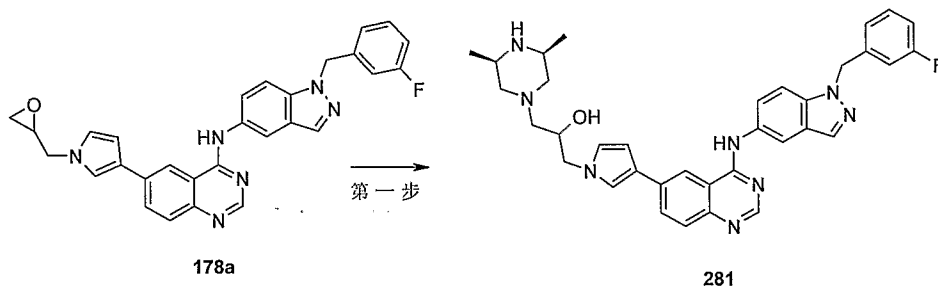
5

实施例 281

1-((3S,5R)-3,5-二甲基-哌嗪-1-基)-3-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-丙-2-醇



10



15

在 100 mL 茄形瓶中, 将[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **178a** (200 mg, 0.41 mmol) 溶解于 25 mL 甲醇中, 搅拌下加入(2S,6R)-2,6-二甲基哌嗪(140 mg, 1.22 mmol), 反应液加热回流过夜。将反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过薄层色谱板分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=8: 1), 得到本标题产物 1-((3S,5R)-3,5-二甲基-哌嗪-1-基)-3-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-丙-2-醇 **281** (53 mg, 黄色固体), 产率: 21%。

MS *m/z* (ESI): 605[M+1]

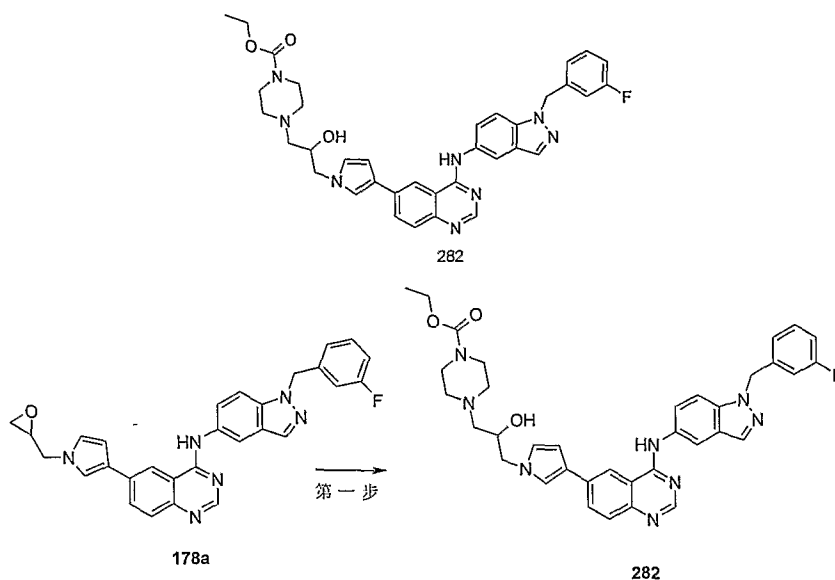
20

^1H NMR (400MHz, DMSO-*d*6): δ 9.90(s, 1H), 8.66(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.24(s, 1H), 8.17(s, 1H), 8.02(m, 1H), 7.75(s, 2H), 7.70(m, 1H), 7.47(s, 1H), 7.39(m, 1H), 7.13(m, 3H), 6.88(s, 1H), 6.69(s, 1H), 5.72(s, 2H), 5.03(m, 1H), 3.98(m, 3H), 3.26(m, 2H), 2.96(m, 2H), 2.29(m, 2H), 2.02(m, 2H), 1.20(m, 6H)

25

实施例 282

4-[3-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-2-羟基-丙基]-哌嗪-1-甲酸乙酯



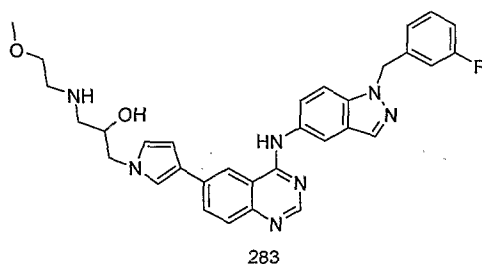
在 100 mL 茄形瓶中，将[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **178a** (200 mg, 0.41 mmol) 溶解于 25 mL 甲醇中，搅拌下加入哌嗪-1-甲酸乙酯 (194 mg, 1.22 mmol)，反应液加热回流过夜。将反应液在减压下浓缩，得到的残留物通过薄层色谱板分离纯化(二氯甲烷：甲醇=10：1)，得到本标题产物 4-[3-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-2-羟基-丙基]-哌嗪-1-甲酸乙酯 **282** (80 mg, 黄色固体)，产率：30%。

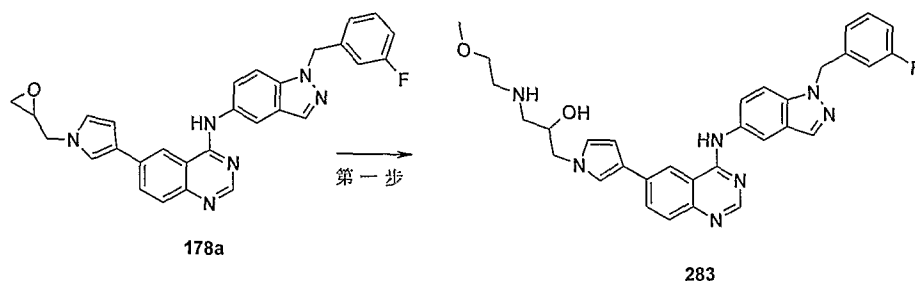
MS m/z (ESI): 649[M+1]

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.84(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.24(s, 1H), 8.17(s, 1H), 8.04(m, 1H), 7.75(s, 2H), 7.70(m, 1H), 7.44(s, 1H), 7.40(m, 1H), 7.08(m, 3H), 6.88(s, 1H), 6.67(s, 1H), 5.73(s, 2H), 4.99(s, 1H), 4.05(m, 2H), 3.90(m, 3H), 3.39(m, 4H), 2.41(m, 4H), 2.28(m, 2H), 1.18(m, 3H)

实施例 283

1-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(2-甲氧基-乙氨基)-丙-2-醇





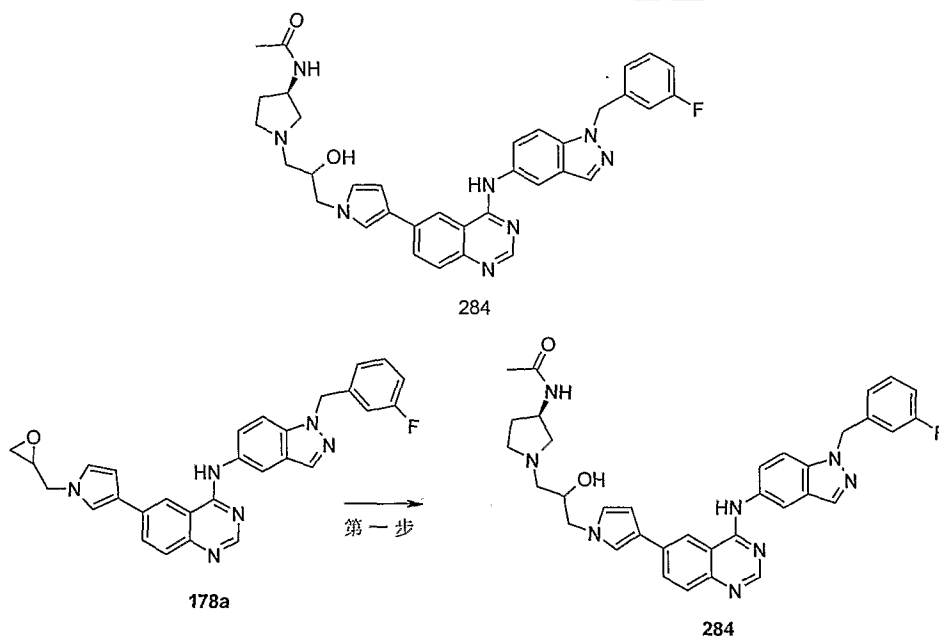
在 100 mL 茄形瓶中，将[1-(3-氟-苄基)-1H-吡啶-5-基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **178a** (200 mg, 0.41 mmol) 溶解于 25 mL 甲醇中，搅拌下加入 2-甲氧基乙胺 (92 mg, 1.22 mmol)，反应液加热回流过夜。将反应液在减压下浓缩，得到的残留物通过薄层色谱板分离纯化(二氯甲烷：甲醇=8：1)，得到本标题产物 1-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡啶-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(2-甲氧基-乙氨基)-丙-2-醇 **283** (100 mg, 黄色固体)，产率：43%。

MS m/z (ESI): 566[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ9.86(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.17(s, 1H), 8.04(m, 1H), 7.78(s, 2H), 7.70(m, 1H), 7.44(m, 1H), 7.37(m, 1H), 7.08(m, 3H), 6.89(s, 1H), 6.69(s, 1H), 5.72(s, 2H), 4.09(m, 3H), 3.92(m, 2H), 3.18(m, 3H), 2.59(m, 4H)

实施例 284

15 N-{(3R)-1-[3-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡啶-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-2-羟基-丙基]-吡咯烷-3-基}-乙酰胺



在 100 mL 茄形瓶中，将[1-(3-氟-苄基)-1H-吡啶-5-基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **178a** (200 mg, 0.41 mmol) 溶解于 25 mL 甲醇中，搅拌下加入(R)-N-(吡咯烷-3-基)乙酰胺 (174 mg, 1.22 mmol)，反应液加热回流过夜。将反应液在减压下浓缩，得到的残留物通过薄层色谱板分离纯化(二氯甲烷：甲醇

=8: 1), 得到本标题产物 N-{(3R)-1-[3-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-咪唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-2-羟基-丙基]-吡咯烷-3-基}-乙酰胺 **284** (50 mg, 黄色固体), 产率: 20%。

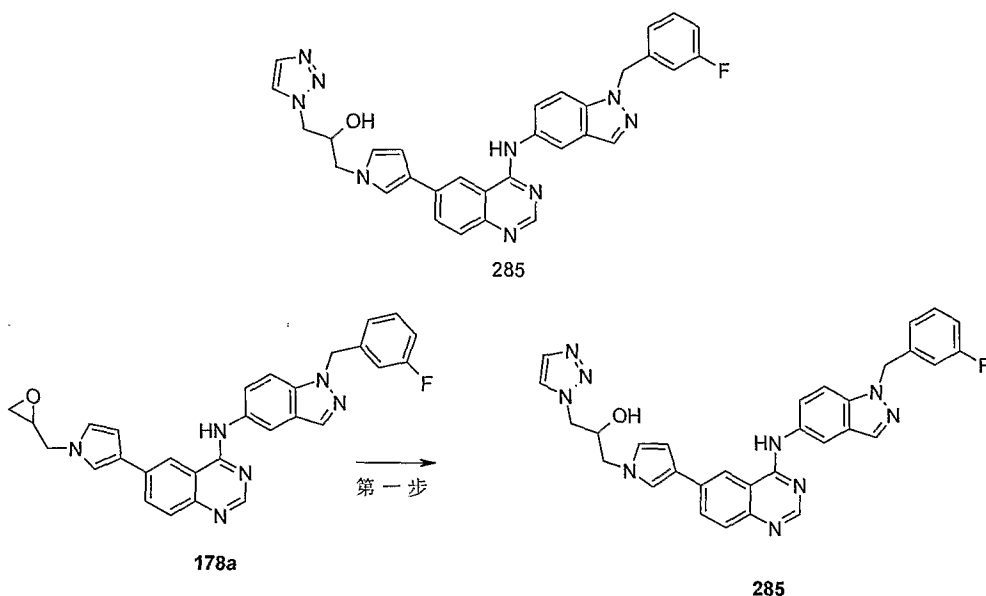
MS m/z (ESI): 619[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*6): δ9.87(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.17(s, 1H), 8.04(m, 1H), 7.75(m, 3H), 7.41(s, 1H), 7.37(m, 1H), 7.08(m, 3H), 6.89(s, 1H), 6.69(s, 1H), 5.72(s, 2H), 4.04(m, 2H), 3.98(m, 1H), 3.53(m, 2H), 3.28(m, 3H), 3.00(m, 2H), 2.50(m, 3H), 1.83(m, 2H)

10

实施例 285

1-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-咪唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-[1,2,3]三唑-1-基-丙-2-醇



15 在 100 mL 茄形瓶中, 将[1-(3-氟-苄基)-1H-咪唑-5-基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **178a** (100 mg, 0.23 mmol) 溶解于 5 mL 干燥的 N,N-二甲基甲酰胺中, 在冰浴条件下, 冷却至 0°C, 加入氢化钠(22 mg, 0.92 mmol), 搅拌 30 分钟后加入[1,2,3]三唑(43 mg, 0.63 mmol), 加热至 50°C 搅拌过夜。反应液中加入 20 mL 冰水和 20 mL 二氯甲烷, 分液, 水相用二氯甲烷萃取(20 mL×3), 合并的有机相通过无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物进一步通过薄层色谱板分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=10: 1), 得到本标题产物 1-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-咪唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-[1,2,3]三唑-1-基-丙-2-醇 **285**(19 mg, 黄色固体), 产率: 15%。

MS m/z (ESI): 560[M+1]

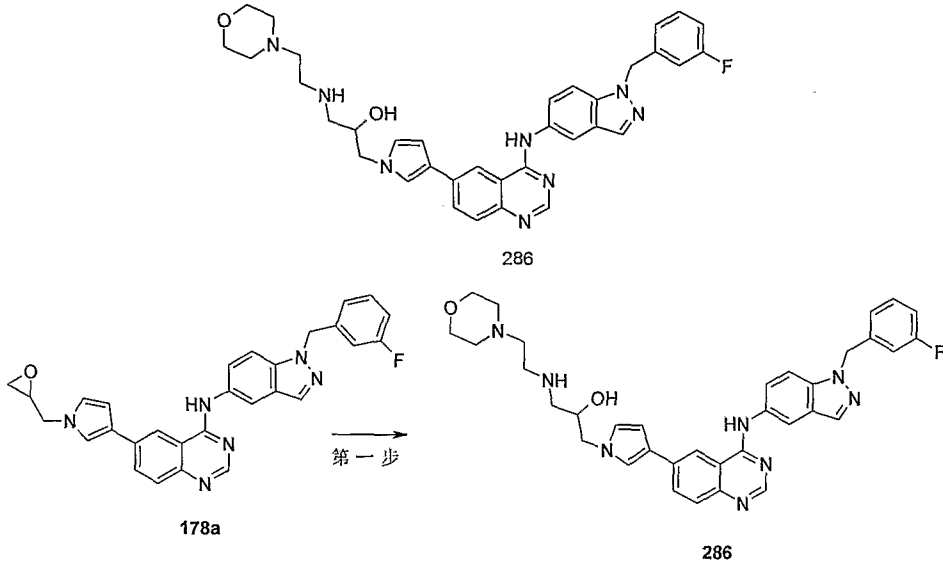
¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*6): δ9.93(s, 1H), 8.68(s, 1H), 8.44(s, 1H), 8.24(s, 1H), 8.17(s, 1H), 8.11(s, 1H), 8.05(m, 1H), 7.74(m, 4H), 7.49(s, 1H), 7.37(m, 1H), 7.08(m, 3H), 6.89(s, 1H), 6.74(s, 1H), 5.72(s, 2H), 4.49(m, 1H), 4.35(m, 1H), 4.22 (m,

1H), 4.09(m, 1H), 3.94(m, 1H)

实施例 286

1-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(2-吗啉-4-基-乙氨基)-丙-2-醇

5



在 100 mL 茄形瓶中，将[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基]-[6-(1-环氧乙基甲基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基]-胺 **178a** (250 mg, 0.51 mmol) 溶解于 30 mL 甲醇中，搅拌下加入 2-吗啉-4-基-乙胺 (199 mg, 1.53 mmol)，反应液加热回流过夜。将反应液在减压下浓缩，得到的残留物通过薄层色谱板分离纯化(二氯甲烷：甲醇=10：1)，得到本标题产物 1-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(2-吗啉-4-基-乙氨基)-丙-2-醇 **286** (54 mg，黄色固体)，产率：17%。

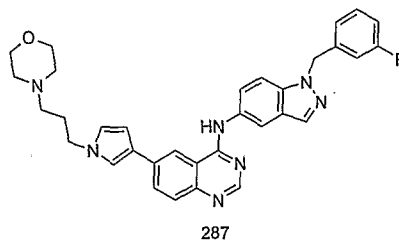
MS m/z (ESI): 619[M+1]

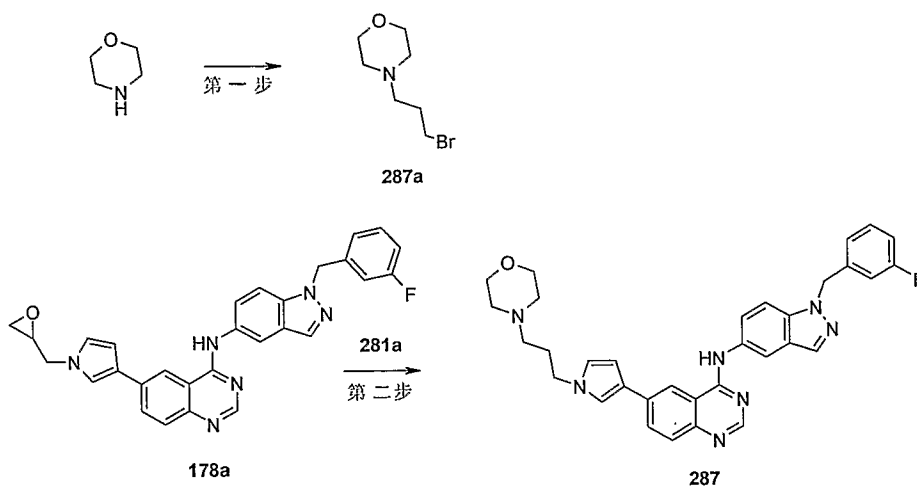
¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*6): δ9.99(s, 1H), 8.73(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.17(s, 1H), 8.04(m, 1H), 7.76(m, 3H), 7.51(s, 1H), 7.37(m, 1H), 7.08(m, 3H), 6.92(s, 1H), 6.75(s, 1H), 5.72(s, 2H), 4.23(m, 1H), 4.07(m, 2H), 3.56(m, 4H), 3.18 (s, 1H), 2.84(m, 1H), 2.60(m, 4H), 2.39(m, 4H)

20

实施例 287

[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基]-{6-[1-(3-吗啉-4-基-丙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-胺





第一步

4-(3-溴-丙基)-吗啉

将吗啉(4 mL, 49.36 mmol), 1,3-二溴丙基(25 mL, 245 mmol)溶于三乙胺(27.5 mL, 197 mmol)中, 室温下搅拌过夜, 有白色固体生成, 加入 2 mL 甲醇溶解, 混合物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯), 得到 4-(3-溴-丙基)-吗啉 **287a**(1.2 g, 淡黄色固体), 产率: 12%。

第二步

10 [1-(3-氟-苄基)-1H-吡啶-5-基]-{6-[1-(3-吗啉-4-基-丙基)-1H-吡咯-3-基]-喹啉-4-基}-胺

在 100 mL 茄形瓶中, 将[1-(3-氟-苄基)-1H-吡啶-5-基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹啉-4-基]-胺 **178a** (100 mg, 0.23 mmol) 溶解于 5 mL 干燥的 N,N-二甲基甲酰胺中, 在冰浴条件下, 冷却至 0°C, 加入氢氧化钠(22 mg, 0.92 mmol), 搅拌 30 分钟后加入 4-(3-溴-丙基)-吗啉 **287a** (79 mg, 0.38 mmol), 室温下搅拌 3 小时反应完毕。反应液中加入 20 mL 冰水和 20 mL 二氯甲烷, 分液, 水相用二氯甲烷萃取(20 mL×3), 合并的有机相通过无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物进一步通过薄层色谱板分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=10: 1), 得到本标题产物 1-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡啶-5-基氨基]-喹啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-[1,2,3]三唑-1-基-丙-2-醇 **287**(19 mg, 黄色固体), 产率: 15%。

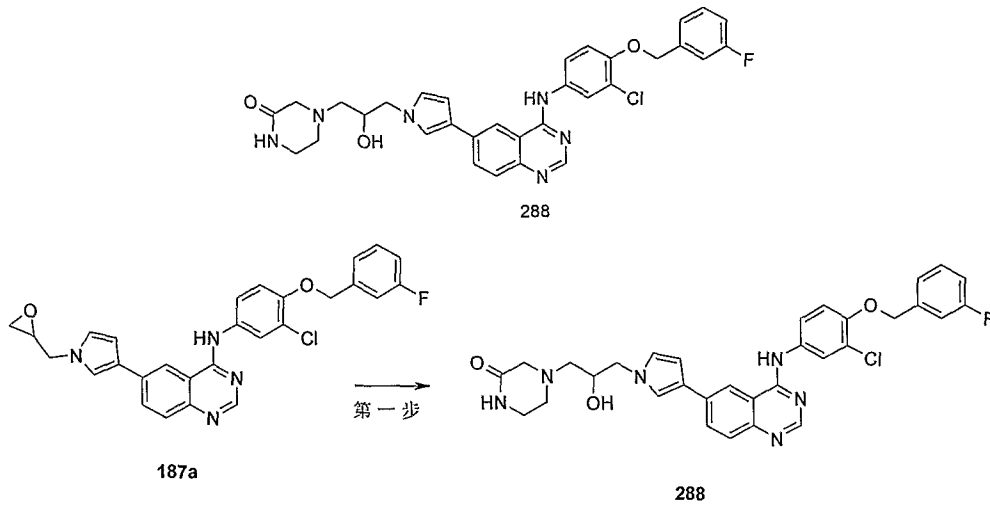
20 MS m/z (ESI): 562[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ9.82(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.247(s, 1H), 8.17(s, 1H), 8.05(m, 1H), 7.77(m, 3H), 7.44(m, 2H), 7.14(m, 3H), 6.91(s, 1H), 6.68(s, 1H), 5.72(s, 2H), 4.00(m, 2H), 3.60(m, 4H), 2.50(m, 6H), 1.94(m, 2H)

25

实施例 288

4-[3-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-吡咯-1-基)-2-羟基-丙基]-哌嗪-2-酮



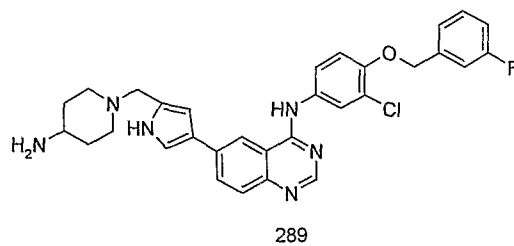
哌嗪-2-酮 (60 mg, 0.6 mmol) 溶解于 30 mL 甲醇中, 搅拌下加入 [3-氯-4-(3-氟-苄基)-苯基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **187a** (250 mg, 0.51 mmol), 混合液加热回流过夜。反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=30: 1), 得到本标题产物 4-[3-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-2-羟基-丙基]-哌嗪-2-酮 **288** (72 mg, 黄色固体), 产率: 40.1%。

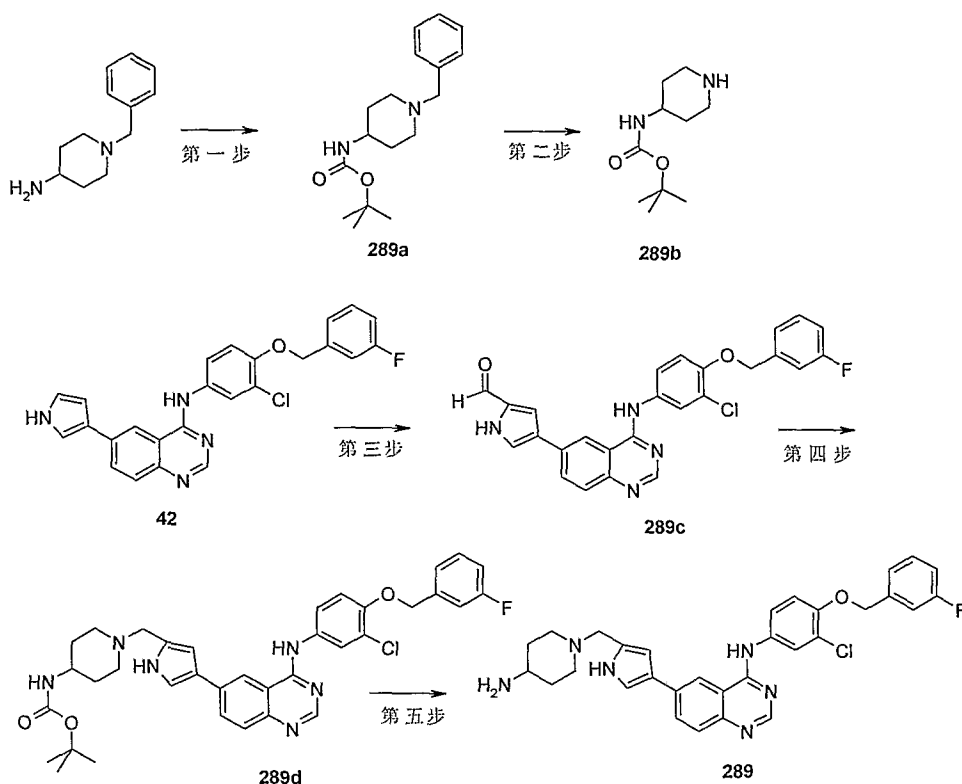
MS m/z (ESI): 601[M⁺]

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆):δ 9.69(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.04(m, 2H), 7.75(m, 2H), 7.47(m, 1H), 7.40(m, 1H), 7.30(m, 3H), 7.19(m, 1H), 6.88(s, 1H), 6.68(s, 1H), 5.27(s, 2H), 5.05(*br*, 1H), 3.98(m, 3H), 3.19(m, 2H), 2.64(m, 2H), 2.35(m, 2H), 1.23(m, 2H)

实施例 289

{6-[5-(4-氨基-哌啶-1-基甲基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-胺





第一步

(1-苄基-哌啶-4-基)-氨基甲酸叔丁酯

将1-苄基-哌啶-4-基胺(2.05 mL, 10 mmol)溶于20 mL 二氯甲烷中,用恒压滴液漏斗缓慢滴加二碳酸二叔丁酯(2.43 g, 11 mmol)的20 mL 二氯甲烷溶液,室温下搅拌过夜。将反应液在减压下浓缩,得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=25: 1),得到(1-苄基-哌啶-4-基)-氨基甲酸叔丁酯 **289a**(2.91 g, 白色固体),产率: 100%。

MS m/z (ESI): 291[M+1]

10

第二步

哌啶-4-基-氨基甲酸叔丁酯

将(1-苄基-哌啶-4-基)-氨基甲酸叔丁酯 **289a**(2.9 g, 10 mmol)溶于150 mL 甲醇中,搅拌下加入Pd/C(0.4 g),用氢气置换空气4次,在30°C下催化加氢反应24小时。过滤,减压下浓缩滤液,得到哌啶-4-基-氨基甲酸叔丁酯 **289b**(1.96 g, 白色固体),产率: 98%。

15

MS m/z (ESI): 201[M+1]

第三步

4-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-甲醛

将30 mL 干燥的N,N-二甲基甲酰胺,冰浴下冷却至0°C,加入三氯氧磷(918 mg, 6 mmol),搅拌1小时后,0°C下加入[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **42**(1.776 g, 4 mmol),室温下搅拌3小时反应完毕。加入10 mL 水淬灭反应,乙酸乙酯萃取(100 mL×3),合并的有机相通过无水硫酸钠干燥,过

20

滤，减压下浓缩，得到的残留物通过硅胶主层析进一步分离纯化(正己烷：乙酸乙酯=2：1)，得到 4-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-甲醛 **289c** (300 mg, 黄色固体)，产率：15.9%。

MS m/z (ESI): 473[M+1]

5

第四步

[1-(4-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-基甲基)-哌啶-4-基]-氨基甲酸叔丁酯

将 4-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-甲醛 **289c** (216 mg, 0.46 mmol)，哌啶-4-基-氨基甲酸叔丁酯(183 mg, 0.92 mmol)和三(乙酰氧基)硼氢化钠(1.94 g, 9.2 mmol)溶于 20 mL 二氯甲烷中，在 35°C 下搅拌过夜。将反应液中加入 20 mL 饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应，二氯甲烷萃取(100 mL×3)，合并的有机相通过无水硫酸钠干燥，过滤，减压下浓缩，得到的残留物通过硅胶主层析进一步分离纯化(二氯甲烷：甲醇=100：1)，得到[1-(4-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-基甲基)-哌啶-4-基]-氨基甲酸叔丁酯 **289d** (210 mg, 黄色固体)，产率：70%。

15

MS m/z (ESI): 657[M+1]

第五步

{6-[5-(4-氨基-哌啶-1-基甲基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-胺

将[1-(4-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-基甲基)-哌啶-4-基]-氨基甲酸叔丁酯 **289d** (210 mg, 0.32 mmol)溶于 10 mL 二氯甲烷中，搅拌下加入 1.05 mL 三氟乙酸，室温下搅拌 1 小时反应完毕。将反应液中加入氨水，使溶液呈碱性，分出有机层，水相用二氯甲烷萃取(100 mL×3)，合并的有机相通过无水硫酸钠干燥，过滤，减压下浓缩，得到的残留物通过硅胶主层析进一步分离纯化(二氯甲烷：甲醇=100：1)，得到标题产物{6-[5-(4-氨基-哌啶-1-基甲基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-胺 **289**(170 mg, 黄色固体)，产率：95%。

25

MS m/z (ESI): 557[M+1]

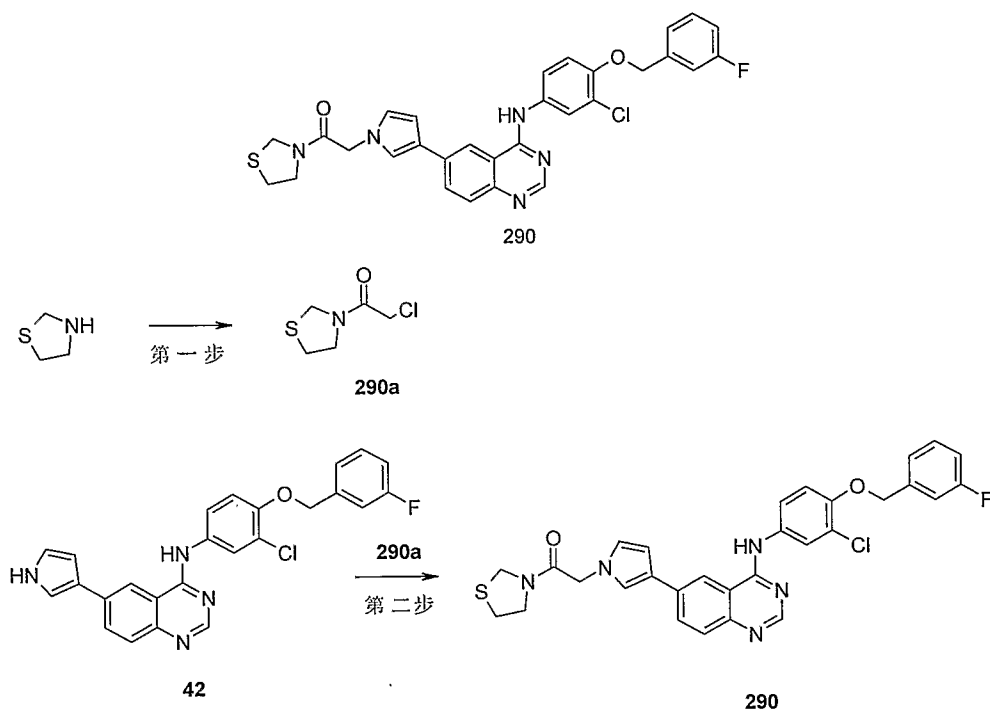
¹H NMR(400 MHz, CD₃OD-*d*₆): δ8.746(s, 1H), 8.677(s, 1H), 8.296(d, *J*=1.2Hz, 1H), 7.94(s, 1H), 7.823(d, *J*=9.2Hz, 1H), 7.661(m, 1H), 7.465(m, 2H), 7.398(m, 1H), 7.266(s, 1H), 7.237(s, 1H), 7.089(m, 1H), 6.968(s, 1H), 5.282(s, 2H), 4.399(s, 2H), 3.645(d, *J*=12.8Hz, 2H), 3.161(m, 2H), 2.309(d, *J*=12.0Hz, 2H), 2.018(m, 2H)

30

实施例 290

2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-噻唑烷-3-基-乙酮

35



第一步

2-氯-1-噻唑烷-3-基-乙酮

5 将噻唑烷(332 mg, 3.73 mmol) 溶于 10 mL 二氯甲烷中, 溶液在丙酮-干冰浴下冷却至 -78°C , 搅拌下加入 1 mL 三乙胺和氯乙酰氯(505 mg, 4.47 mmol), 维持此温度搅拌 40 分钟反应完毕。反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=10: 1), 得到 2-氯-1-噻唑烷-3-基-乙酮 **290a** (338 mg, 无色油状液体), 产率: 54.6%。

10 MS m/z (ESI): 167[M+1]

第二步

2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-噻唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-噻唑烷-3-基-乙酮

15 在 50 mL 的烧瓶中, 将[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-噻唑啉-4-基]-胺 **42** (500 mg, 1.12 mmol) 溶于 10 mL 干燥的 N,N-二甲基甲酰胺中, 在冰浴条件下, 冷却至 0°C , 加入氢化钠(134 mg, 5.62 mmol), 搅拌 30 分钟后加入 2-氯-1-噻唑烷-3-基-乙酮 **290a** (224 mg, 1.35 mmol), 室温下搅拌 2 小时反应完毕。反应液加入 50 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(50 mL \times 4), 合并的有机相通过无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=40: 1), 得到本标题产物 2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-噻唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-噻唑烷-3-基-乙酮 **290** (442 mg, 黄色固体), 产率: 60%。

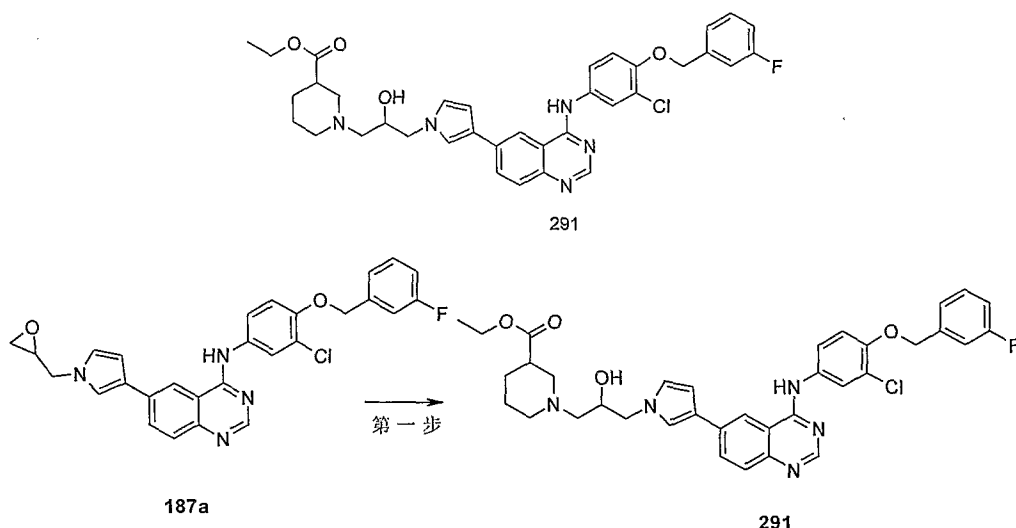
20 MS m/z (ESI): 574[M+1]

^1H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.69(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.04(m, 2H), 7.75(m, 2H), 7.47(m, 1H), 7.40(m, 1H), 7.30(m, 3H), 7.19(m, 1H), 6.88(s, 1H), 6.68(s,

1H), 5.27(s, 2H), 4.98(s, 2H), 4.65(s, 1H), 4.51(s, 1H), 3.82(m, 1H), 3.71(m, 1H),
3.18(m, 1H), 3.04(m, 1H)

实施例 291

5 1-[3-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-2-羟基-丙基]-哌啶-3-甲酸乙酯



哌啶-3-甲酸乙酯 (61.6 mg, 0.39 mmol, Alfa) 溶解于 10 mL 甲醇中, 搅拌下
10 加入 [3-氯-4-(3-氟-苄基)-苯基]- [6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-
胺 **187a** (196 mg, 0.39 mmol), 混合液加热回流过夜。反应液在减压下浓缩, 得到
的残留物通过硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=10: 1), 得到标题产物
1-[3-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-2-羟基-丙基]-哌
啶-3-甲酸乙酯 **291** (220 mg, 黄色固体), 产率: 85.4%。

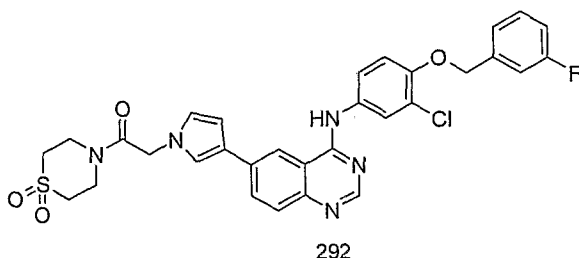
15 MS m/z (ESI): 658[M+1]

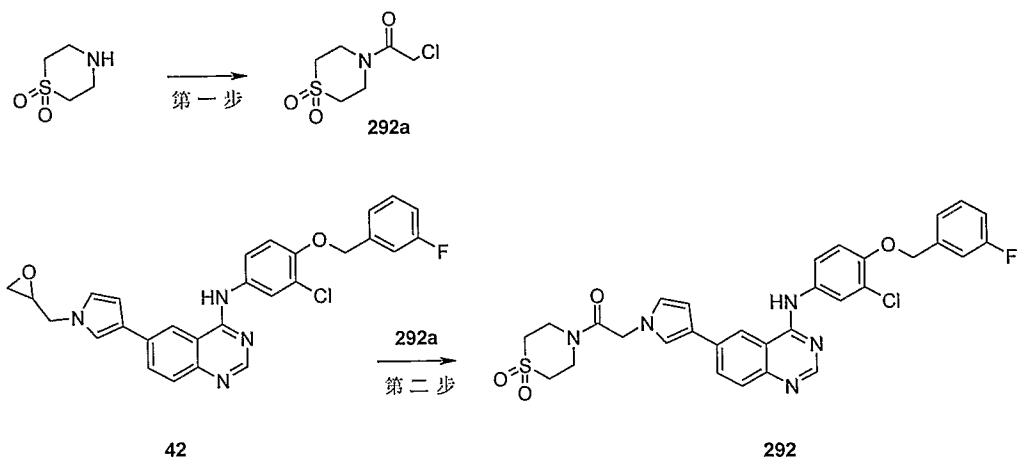
¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): 8.9.67 (s, 1H), 8.5 (s, 2H), 8.0 (s, 2H), 7.7 (s, 1H),
7.69(m, 1H), 7.5(m, 2H), 7.36(m, 3H), 7.2(m, 1H), 6.93(m, 1H), 6.60(s, 1H), 5.27(s,
2H), 5.05(s, 1H), 4.06(m, 1H), 3.89(m, 2H), 2.83(m, 1H), 2.62 (m, 2H), 2.27(m, 4H),
1.76(m, 2H), 1.50(m, 2H), 1.44(m, 2H), 1.24(m, 3H)

20

实施例 292

2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-)-1-(1,1-二氧-1λ⁶-噻 吗啉-4-基)-乙酮





第一步

2-氯-1-(1,1-二氧化-1 λ *6*-噻吗啉-4-基)-乙酮

将噻吗啉 1,1-二氧化物(150 mg, 1.11 mmol)溶于 20 mL 四氢呋喃中, 在干冰乙醇浴冷却至 -78°C , 搅拌下逐渐滴加三乙胺(0.14 mL, 1.11 mmol)和氯乙酰氯(126 mg, 1.11 mmol), 滴加完毕在冰浴冷却下搅拌 2 小时反应完毕。反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=1: 1), 得到 2-氯-1-(1,1-二氧化-1 λ *6*-噻吗啉-4-基)-乙酮 **192a**, 产物不经分离直接进行下一步反应。

第二步

2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-)-1-(1,1-二氧-1 λ *6*-噻吗啉-4-基)-乙酮

将化合物[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **42** (444 mg, 1 mmol) 和氢氧化钠 (120 mg, 5 mmol) 溶于 10 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 室温下搅拌 30 分钟后加入 2-氯-1-(1,1-二氧化-1 λ *6*-噻吗啉-4-基)-乙酮 **292a** (235 mg, 1.11 mmol), 反应液加热至 50°C , 2 小时后反应完毕。反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=50: 1), 得到标题产物 2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-)-1-(1,1-二氧-1 λ *6*-噻吗啉-4-基)-乙酮 **292** (15 mg, 黄色固体), 产率: 5.1%。

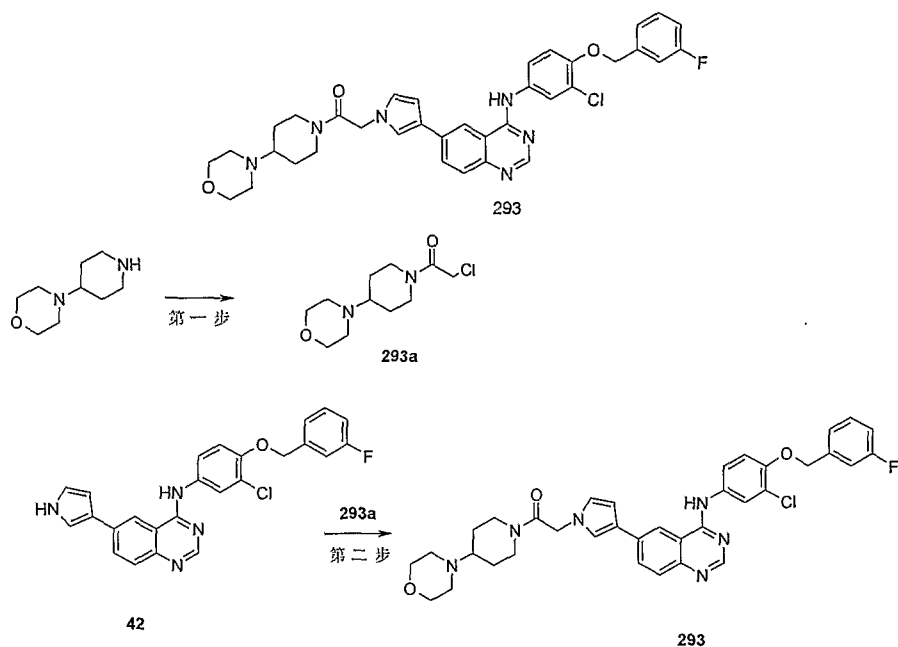
MS m/z (ESI): 620[M+1]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.67 (s, 1H), 8.5 (s, 2H), 8.0 (s, 2H), 7.7 (s, 1H), 7.69(m, 1H), 7.5(m, 2H), 7.36(m, 3H), 7.2(m, 1H), 6.93(m, 1H), 6.60(s, 1H), 5.27(s, 2H), 3.92(s, 4H), 3.15(s, 2H)

25

实施例 293

2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-(4-吗啉-4-基-哌啶-1-基)-乙酮



第一步

2-氯-1-{4-[乙基-(2-甲氧基-乙基)-氨基]-哌啶-1-基}-乙酮

- 5 将乙基-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-基-胺(176 mg, 1.03 mmol)溶于 20 mL 四氢呋喃中, 在干冰乙醇浴冷却至 -78°C , 搅拌下依次加入三乙胺(0.13 mL, 1.03 mmol)和氯乙酰氯(115 mg, 1.02 mmol), 滴加完毕在冰浴冷却下搅拌 2 小时反应完毕。反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=1: 1), 得到 2-氯-1-{4-[乙基-(2-甲氧基-乙基)-氨基]-哌啶-1-基}-乙酮 **293a**,
- 10 产物不经分离直接进行下一步反应。

第二步

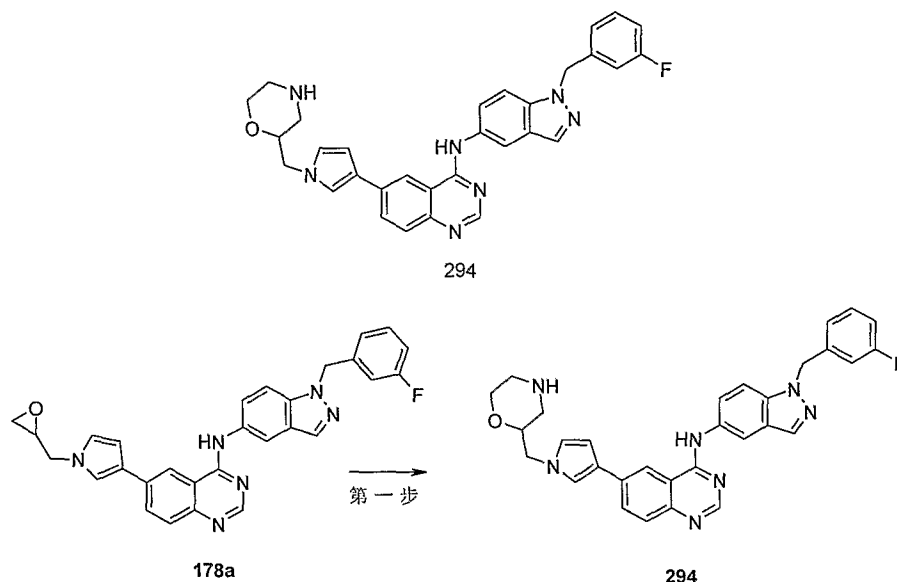
2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-(4-吗啉-4-基)-哌啶-1-基}-乙酮

- 15 将化合物[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹啉-4-基]-胺 **42** (444 mg, 1 mmol) 和氢化钠 (120 mg, 5 mmol) 溶于 10 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 室温下搅拌 30 分钟后加入 2-氯-1-{4-[乙基-(2-甲氧基-乙基)-氨基]-哌啶-1-基}-乙酮 **293a** (252 mg, 1.02 mmol), 反应液加热至 50°C , 2 小时后反应完毕。反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=50: 1), 得到标题产物 2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-吡咯-1-)-1-(1,1-二氧-1 λ *6*-噻吗啉-4-基)-乙酮 **292**(240 mg, 黄色固体), 产率: 36.7%。
- 20 MS m/z (ESI): 655[M+1]

- 25 ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.67 (s, 1H), 8.5 (s, 2H), 8.0 (s, 2H), 7.7 (s, 1H), 7.69(m, 1H), 7.5(m, 2H), 7.36(m, 3H), 7.2(m, 1H), 6.93(m, 1H), 6.60(s, 1H), 5.27(s, 2H), 4.96(m, 2H), 4.34(d, J=8, 1H), 3.92(d, J=13.6, 1H), 3.56(d, J=4, 4H), 3.18(d, J=5.2, 1H), 3.06(t, J=12, 1H), 2.67(t, J=12.8, 1H), 2.47(m, 4H), 1.8(s, 2H)1.3(m, 2H)

实施例 294

[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基]-[6-(1-吗啉-2-基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺



5 在 50 mL 茄形瓶中, 将硫酸单-(2-氨基乙基) 酯(150 mg, 1 mmol)和氢氧化钠(40 mg, 1 mmol)溶于 1 mL 水中, 搅拌 15 分钟后依次加入[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **178a** (157 mg, 0.32 mmol) 的 2 mL 二甲基亚砷溶液和 20 mL 甲醇, 反应液加热回流过夜。将反应液在减压下浓缩, 加入 15 mL 40%氢氧化钠溶液, 继续加热回流反应过夜。将反应液冷却至

10 室温, 调节 pH=12, 用乙酸乙酯和甲醇的混合溶剂萃取, 合并的有机相通过饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过薄层色谱板进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇: 氨水=120: 10: 1d), 得到本标题产物 [1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基]-[6-(1-吗啉-2-基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **294** (92 mg, 黄色固体), 产率: 29.3%。

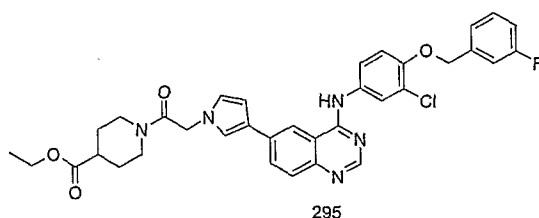
15 MS m/z (ESI): 534[M+1]

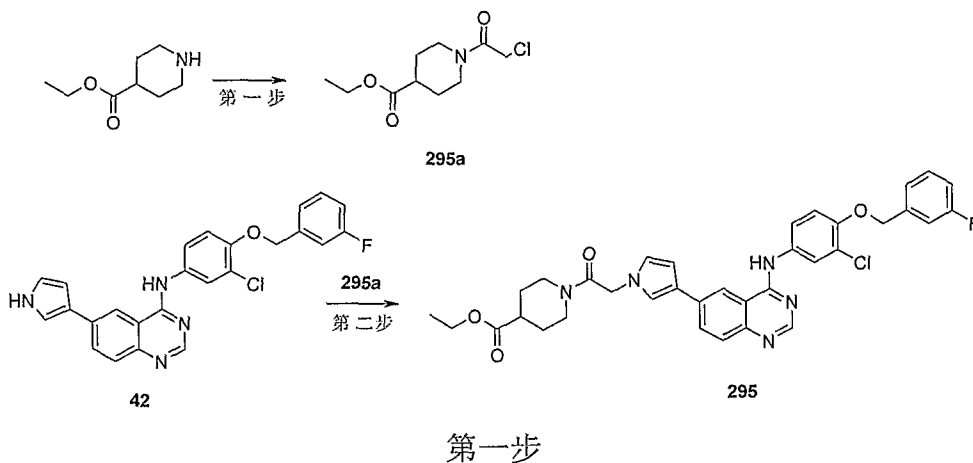
¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ9.81(s,1H), 8.59(s,1H), 8.45(s,1H), 8.23(s,1H), 8.17(s,1H), 8.03(d,1H,J=8.8Hz), 7.73(m,3H), 7.38(m,2H), 7.10(m,3H), 6.87(s,1H), 6.67(s,1H), 5.72(s,2H), 3.94(m,2H), 3.76(d,1H,J=11.2Hz), 3.65(m,1H), 3.42(m,1H), 2.76(d,1H,J=11.2Hz), 2.66(m,2H), 2.37(m,1H)

20

实施例 295

1-[2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-乙酰基]-哌啶-4-甲酸乙酯





将哌啶-4-甲酸乙酯(895 mg, 5.7 mmol)溶于 20 mL 四氢呋喃中, 搅拌下加入三乙胺(2 mL, 6.3 mmol), 在干冰乙醇浴冷却至 -78°C , 搅拌下逐渐滴加氯乙酰氯(0.78 mL, 6.3 mmol), 滴加完毕, 室温下搅拌 3 小时反应完毕。在反应液中加入 20 mL 水, 减压下蒸去四氢呋喃, 得到的溶液用乙酸乙酯萃取(100 mL \times 3), 合并的有机相依次通过水洗涤(100 mL \times 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=10: 1), 得到 1-(2-氯乙酰基)-哌啶-4-甲酸乙酯 **295a** (1.168 g, 黄色油状液体), 产率: 87.6%。

MS m/z (ESI): 235[M+1]

第二步

1-[2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-乙酰基]-哌啶-4-甲酸乙酯

将化合物[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **42** (227 mg, 0.5 mmol) 和氢化钠 (78 mg, 3.25 mmol) 溶于 10 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 室温下搅拌 30 分钟后加入 1-(2-氯乙酰基)-哌啶-4-甲酸乙酯 **295a** (140 mg, 0.6 mmol) 的 1 mL N,N-二甲基甲酰胺溶液, 室温下搅拌 3 小时反应完毕。在反应液中加入 100 mL 乙酸乙酯和 100 mL 水, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取(100 mL \times 3), 合并的有机相依次通过水, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=50: 1), 得到标题产物 1-[2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-乙酰基]-哌啶-4-甲酸乙酯 **295**(190 mg, 黄色固体), 产率: 44%。

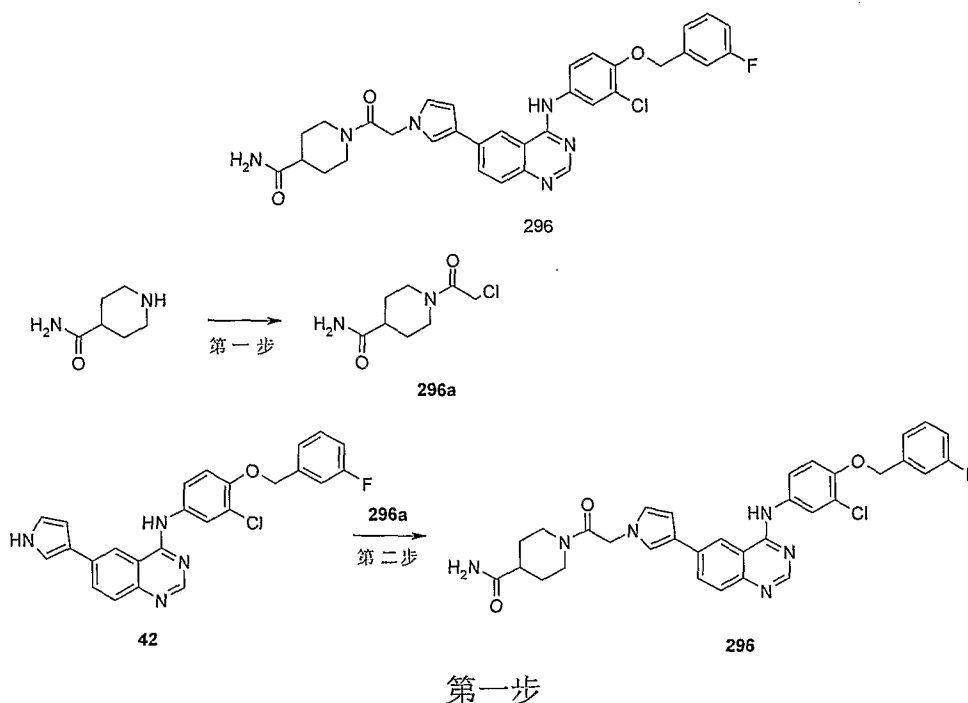
MS m/z (ESI): 643 [M+1]

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.71(s, 1H), 8.55(m, 1H), 8.50(m, 1H), 8.03(m, 2H), 7.76(m, 1H), 7.71(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.47(m, 1H), 7.31(m, 1H), 7.18(m, 1H), 6.82(m, 1H), 6.66(m, 1H), 5.27(s, 2H), 4.96(m, 2H), 4.22(s, 1H), 4.08(m, 2H), 3.85(m, 1H), 3.17(m, 1H), 2.77(m, 1H), 6.63(m, 1H), 1.87(m, 2H), 1.58(m, 2H), 1.22(t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H)

30

实施例 296

1-[2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-乙酰基]-哌啶-4-甲酰胺



1-(2-氯-乙酰基)-哌啶-4-甲酰胺

将哌啶-4-甲酰胺 **252b** (150 mg, 1.17 mmol) 溶于 10 mL 四氢呋喃中，溶液在丙酮-干冰浴下冷却至 -78°C，搅拌下加入 1 mL 三乙胺和氯乙酰氯 (159 mg, 1.41 mmol)，维持此温度搅拌 40 分钟反应完毕。过滤反应液，得到的残留物通过硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷: 甲醇 = 30: 1)，得到 1-(2-氯-乙酰基)-哌啶-4-甲酰胺 **296a** (115 mg, 白色固体)，产率: 85.4%。

MS m/z (ESI): 205[M+1]

第二步

15 1-[2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-乙酰基]-哌啶-4-甲酰胺

在 50 mL 的烧瓶中，将 [3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **42** (327 mg, 0.74 mmol) 溶于 10 mL 干燥的 N,N-二甲基甲酰胺中，在冰浴条件下，冷却至 0°C，加入氢氧化钠 (88 mg, 3.7 mmol)，搅拌 30 分钟后加入 1-(2-氯-乙酰基)-哌啶-4-甲酰胺 **296a** (180 mg, 0.88 mmol)，室温下搅拌 2 小时反应完毕。反应液加入 50 mL 水，用乙酸乙酯萃取 (50 mL × 3)，合并的有机相通过无水硫酸钠干燥，过滤，减压下浓缩，得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇 = 40: 1)，得到本标题产物 1-[2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-乙酰基]-哌啶-4-甲酰胺 **296** (100 mg, 黄色固体)，产率: 18.5%。

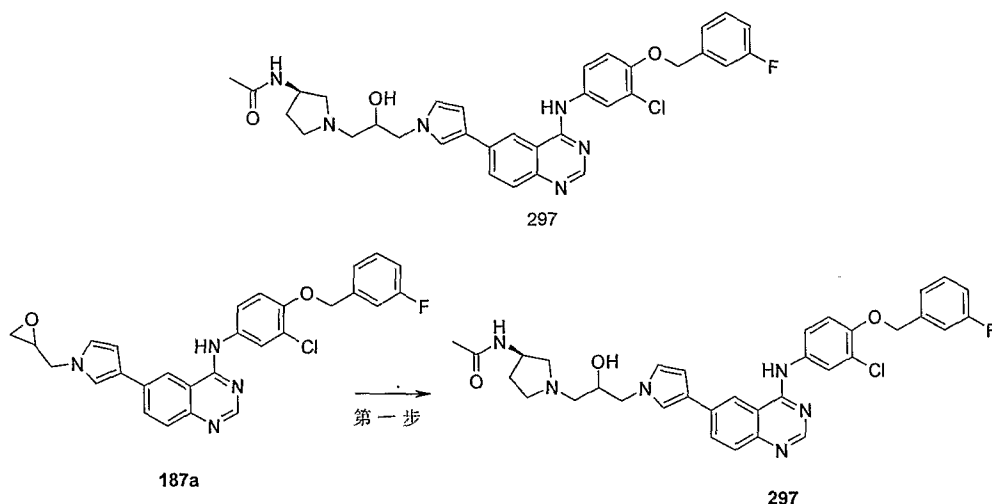
25 %。

MS m/z (ESI): 613[M+1]

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆):δ10.00(s, 1H), 8.73(s, 1H), 8.48(s, 1H), 8.10(d, 1H), 8.00(m, 1H), 7.84(m, 1H), 7.48(m, 1H), 7.29(m, 4H), 7.16(m, 1H), 6.79(s, 2H), 6.74(m, 1H), 5.27(s, 2H), 4.95(m, 2H), 4.30(m, 1H), 2.92(m, 1H), 3.32(m, 1H), 3.09(m, 1H), 2.67(m, 1H), 1.77(m, 2H), 1.55(m, 1H), 1.41(m, 1H)

实施例 297

N-{(3R)-1-[3-(3-{4-[氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}]-吡咯-1-基)-2-羟基-丙基]-吡咯烷-3-基}-甲酰胺



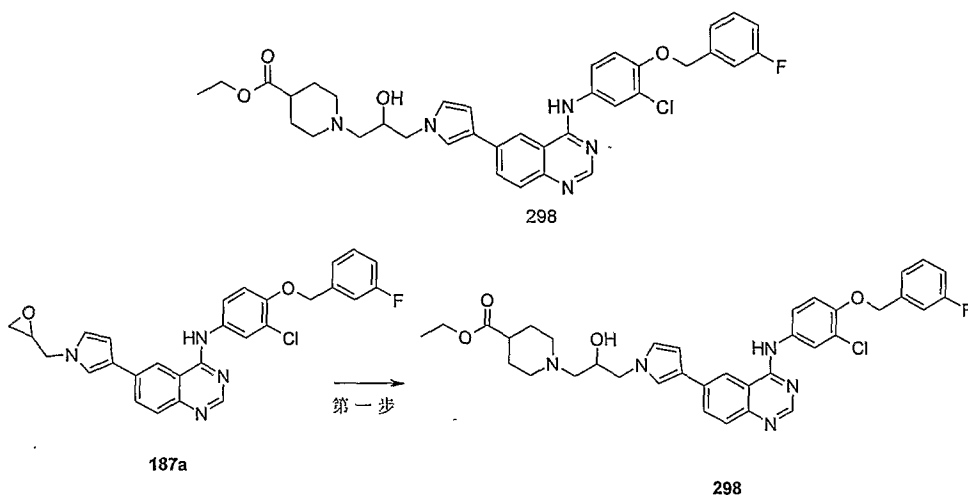
在 100 mL 茄形瓶中, 将[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **178a** (200 mg, 0.41 mmol) 溶解于 25 mL 甲醇中, 搅拌下加入(R)-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)乙酰胺 (61.4 mg, 0.48 mmol), 反应液加热回流过夜。将反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=20: 1), 得到本标题产物 N-{(3R)-1-[3-(3-{4-[氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}]-吡咯-1-基)-2-羟基-丙基]-吡咯烷-3-基}-甲酰胺 **297**(122 mg, 淡黄色固体), 产率: 40.5%。

MS m/z (ESI): 629[M+1]

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆):δ9.69(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.04(m, 2H), 7.75(m, 2H), 7.47(m, 1H), 7.40(m, 1H), 7.30(m, 3H), 7.19(m, 1H), 6.88(s, 1H), 6.68(s, 1H), 5.27(s, 2H), 4.95(*br*, 1H), 4.06(m, 1H), 3.86(m, 2H), 2.68(m, 2H), 2.36(m, 4H), 2.08(m, 1H), 1.79(s, 3H), 1.54(m, 1H)

实施例 298

1-[3-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}]-吡咯-1-基)-2-羟基丙基]-哌啶-4-甲酸乙酯



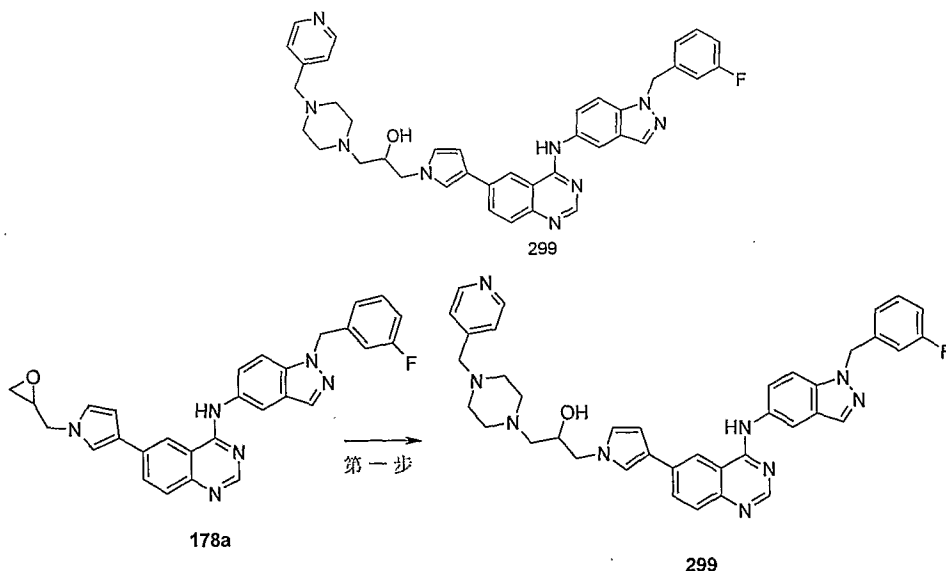
哌嗪-4-甲酸乙酯 (94 mg, 0.6 mmol, Alfa) 溶解于 30 mL 无水乙醇中, 搅拌下加入 [3-氯-4-(3-氟-苄基)-苯基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-
 5 胺 **187a** (250 mg, 0.5 mmol), 混合液加热回流过夜。反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=60: 1), 得到本标题产物 1-[3-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-2-羟基丙基]-哌嗪-4-甲酸乙酯 **299** (260 mg, 黄色固体), 产率: 79%。

MS m/z (ESI): 658[M⁺]

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆):δ9.69(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.04(m, 2H),
 10 7.75(m, 2H), 7.47(m, 1H), 7.40(m, 1H), 7.30(m, 3H), 7.19(m, 1H), 6.88(s, 1H), 6.68(s, 1H), 5.27(s, 2H), 4.90(s, 1H), 4.05(m, 3H), 3.89(m, 2H), 2.81(m, 2H), 2.30(m, 3H), 2.06(m, 2H), 1.81(m, 2H), 1.64(m, 2H), 1.17(t, J=6.8Hz, 3H)

15 实施例 299

1-(3-{4-[1-(3-氟苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(4-吡嗪-4-基
 甲基-哌嗪-1-基)-丙-2-醇



在 100 mL 茄形瓶中, 将[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **178a** (225 mg, 0.46 mmol) 溶解于 20 mL 甲醇中, 搅拌下加入 1-吡啶-4-基甲基-哌嗪(163 mg, 0.92 mmol), 反应液加热回流过夜。将反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过薄层色谱板分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=

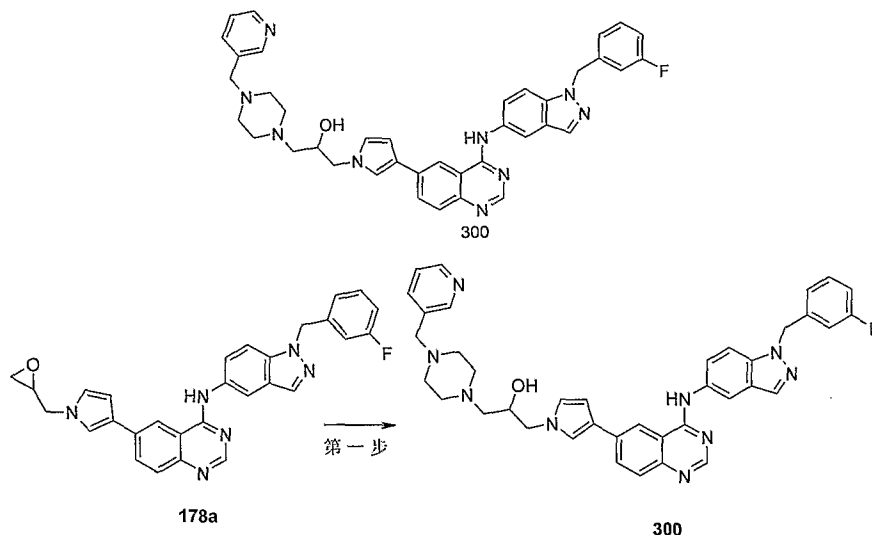
10: 1), 得到本标题产物 1-(3-{4-[1-(3-氟苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(4-吡啶-4-基甲基-哌嗪-1-基)-丙-2-醇 **299** (100 mg, 黄棕色固体), 产率: 33%。

MS m/z (ESI): 668[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ9.81(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.51(m, 2H), 8.44(s, 1H), 8.22(s, 1H), 8.17(s, 1H), 8.03(m, 1H), 7.73(m, 3H), 7.42(s, 1H), 7.39(m, 1H), 7.31(m, 2H), 7.11(m, 3H), 6.87(s, 1H), 6.66(s, 1H), 5.72(s, 2H), 4.93(m, 1H), 4.06(m, 3H), 3.51(s, 2H), 2.44(m, 7H), 2.36(m, 3H)

实施例 300

15 1-(3-{4-[1-(3-氟苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(4-吡啶-3-基甲基-哌嗪-1-基)-丙-2-醇



在 100 mL 茄形瓶中, 将[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **178a** (225 mg, 0.46 mmol) 溶解于 20 mL 甲醇中, 搅拌下加入 2-吗啉-3-基-乙胺 (163 mg, 0.92 mmol), 反应液加热回流过夜。将反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过薄层色谱板分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=10: 1), 得到本标题产物 1-(3-{4-[1-(3-氟苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-3-(4-吡啶-3-基甲基-哌嗪-1-基)-丙-2-醇 **300** (92 mg, 黄色固体), 产率: 36%。

25 MS m/z (ESI): 668[M+1]

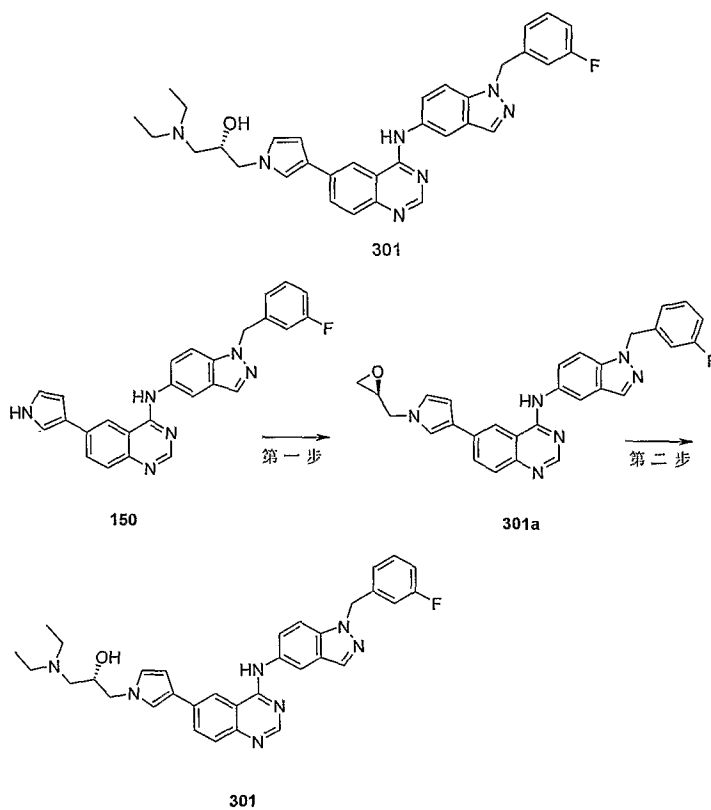
¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ9.81(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.51(m, 2H), 8.44(s, 1H), 8.22(s, 1H), 8.17(s, 1H), 8.03(m, 1H), 7.73(m, 3H), 7.42(s, 1H), 7.39(m, 1H), 7.31(m, 2H), 7.11(m, 3H), 6.87(s, 1H), 6.66(s, 1H), 5.72(s, 2H), 4.93(m, 1H), 4.06(m, 3H),

3.51(s, 2H), 2.44(m, 7H), 2.36(m, 3H)

实施例 301

(S)-1-二乙氨基-3-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-丙-2-醇

5



第一步

(S)-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺

10

在 100 mL 茄形瓶中, 将[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **150** (300 mg, 0.69mmol) 溶于 5 mL 的 N,N-二甲基甲酰胺中, 冰浴冷却至 0°C, 加入氢化钠(60 mg, 2.76 mmol), 搅拌 30 分钟后, 室温下加入(R)-2-氯甲基环氧乙烷(148 mg, 1.6 mmol), 1 小时后反应完毕。将反应液倒入 100 mL 冰水中, 用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取, 合并的有机相依次通过有机相依次通过水洗涤, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的粗品(S)-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **301a**(黄色固体), 产物不经分离直接进行下一步反应。

15

第二步

(S)-1-二乙氨基-3-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-丙-2-醇

20

将上述步骤所得的粗品(S)-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基]-[6-(1-环氧乙基甲基

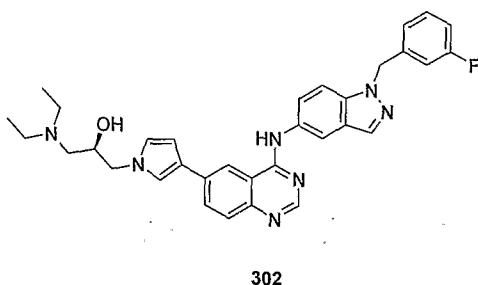
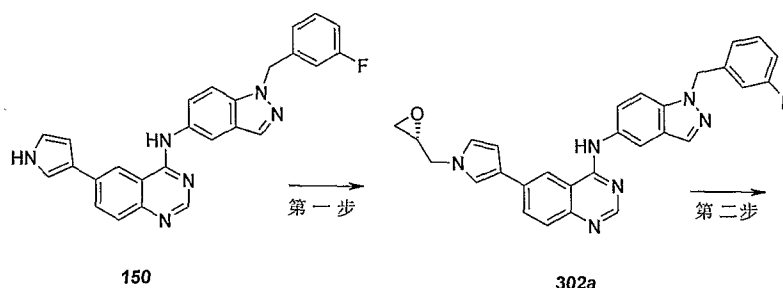
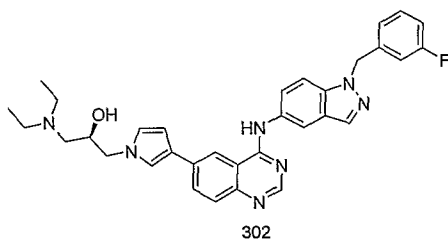
-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **301a** 溶于 25 mL 甲醇中，搅拌下加入二乙胺 (152 mg, 2.07 mmol)，反应液加热回流过夜。将反应液在减压下浓缩，得到的残留物通过薄层色谱板分离纯化，得到标题产物(S)-1-二乙氨基-3-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡啶-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-丙-2-醇 **301** (60 mg, 黄棕色固体)，产率：15%。

MS m/z (ESI): 564[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*6): δ9.93(s, 1H), 8.69(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.24(s, 1H), 8.17(s, 1H), 8.04(m, 1H), 7.75(m, 3H), 7.51(s, 1H), 7.41(m, 1H), 7.09(m, 3H), 6.93(s, 1H), 6.74(s, 1H), 5.72(s, 2H), 4.25(m, 1H), 4.11(m, 1H), 3.98(m, 1H), 3.03(m, 6H), 1.24(m, 6H)

实施例 302

1-二乙氨基-3-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡啶-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-丙-2-醇



第一步

(R)-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡啶-5-基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺

在 100 mL 茄形瓶中，将[1-(3-氟-苄基 H-吡啶-5-基)-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-基]-胺 **150** (300 mg, 0.69mmol) 溶于 5 mL 的 N,N-二甲基甲酰胺中，冰浴冷却至

0°C, 加入氢化钠(60 mg, 2.76 mmol), 搅拌 30 分钟后, 室温下加入(S)-2-氯甲基环氧乙烷(148 mg, 1.6 mmol), 1 小时后反应完毕。将反应液倒入 100 mL 冰水中, 用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取, 合并的有机相依次通过有机相依次通过水洗涤, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的粗品(R)-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡啶-5-基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **302a**(黄色固体), 产物不经分离直接进行下一步反应。

第二步

(R)-1-二乙氨基-3-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡啶-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-丙-2-醇

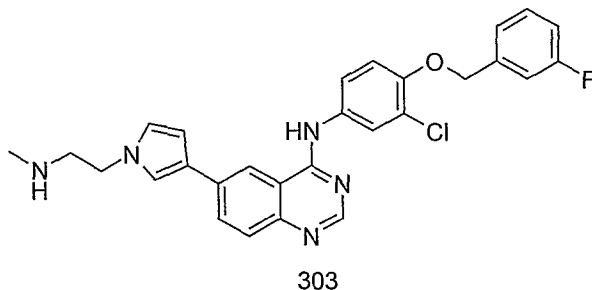
10 将上述步骤所得的粗品(R)-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡啶-5-基]-[6-(1-环氧乙基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **302a** 溶于 25 mL 甲醇中, 搅拌下加入二乙胺 (152 mg, 2.07 mmol), 反应液加热回流过夜。将反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过薄层色谱板分离纯化, 得到标题产物(R)-1-二乙氨基-3-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡啶-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-丙-2-醇 **302** (35 mg, 黄棕色固体),
15 产率: 10%。

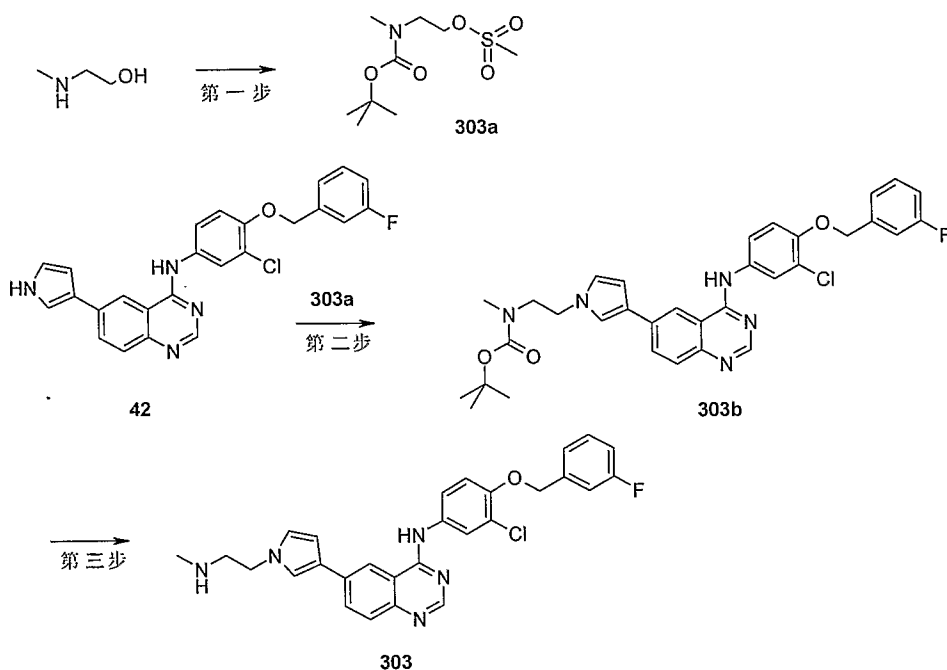
MS m/z (ESI): 564[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ9.93(s, 1H), 8.69(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.24(s, 1H), 8.17(s, 1H), 8.04(m, 1H), 7.75(m, 3H), 7.51(s, 1H), 7.41(m, 1H), 7.09(m, 3H), 6.93 (s, 1H), 6.74(s, 1H), 5.72(s, 2H), 4.25(m, 1H), 4.11(m, 1H), 3.98(m, 1H), 3.03(m, 6H),
20 1.24(m, 6H)

实施例 303

[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-{6-[1-(2-甲氨基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-胺





第一步

甲磺酸 2-(叔丁氧羰基-甲氨基)-乙酯

将 2-甲氨基-乙醇溶于 10 mL 四氢呋喃和 1 mL 水的混合溶剂中，搅拌下依次
5 加入碳酸氢钠(840 mg, 10 mmol)和二碳酸二叔丁酯(2.18 g, 10 mmol)，室温下搅
拌过夜。将反应液在减压下浓缩，残渣中加入 50 mL 乙酸乙酯，得到的混合液依
次通过水洗涤，饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压下浓缩，得
到的残渣(1.7 g)备用。

将上述步骤的残渣溶于 20 mL 二氯甲烷中，搅拌下加入三乙胺(2.1 mL, 15
10 mmol)，将反应液在冰浴下冷却至 0°C，逐渐加入甲磺酰氯(981 mg, 12 mmol)，室
温下搅拌 30 分钟，反应完毕。将反应液在减压下浓缩，加入 50 mL 乙酸乙酯，得
到的溶液依次通过水洗涤，饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压
下浓缩，得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷：甲醇=15：1)，
得到甲磺酸 2-(叔丁氧羰基-甲氨基)-乙酯 **303a** (2.4 g，黄色油状液体)，产率：94.8
15 %。

MS m/z (ESI): 254[M+1]

第二步

[2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹啉-6-基}-吡咯-1-基)-乙基]-甲基-氨基
甲酸叔丁酯

在 50 mL 的烧瓶中，将[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹啉-4-
20 基]-胺 **42** (223 mg, 0.5 mmol)溶解于 25 mL 干燥的 N,N-二甲基甲酰胺中，在冰浴
条件下，冷却至 0°C，加入氢化钠(80 mg, 3.3 mmol)，搅拌 30 分钟后加入甲磺酸
2-(叔丁氧羰基-甲氨基)-乙酯 **303a** (190 mg, 0.75 mmol)，室温下搅拌 3 小时反应完
毕。反应液加入 20 mL 水，乙酸乙酯萃取(30 mL×3)，合并的有机相依次通过饱

和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压下浓缩，得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷：甲醇=10：1)，得到[2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-乙基]-甲基-氨基甲酸叔丁酯 **303b** (285 mg, 黄色固体)，产率：95%。

5 MS m/z (ESI): 602[M+1]

第三步

[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-{6-[1-(2-甲氨基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-胺

10 将[2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-乙基]-甲基-氨基甲酸叔丁酯 **303b** (285 mg, 0.47 mmol)溶于 5 mL 二氯甲烷中，搅拌下加入 5 mL 三氟乙酸，室温下搅拌 2 小时反应完毕。反应液在减压下浓缩，加入 30 mL 饱和碳酸氢钠溶液，乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合并的有机相依次通过饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压下浓缩，得到的粗品通过乙酸乙酯重结晶，得到本标题产物[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-{6-[1-(2-甲氨基-乙基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-胺 **303** (195 mg, 黄色固体)，产率：83%。

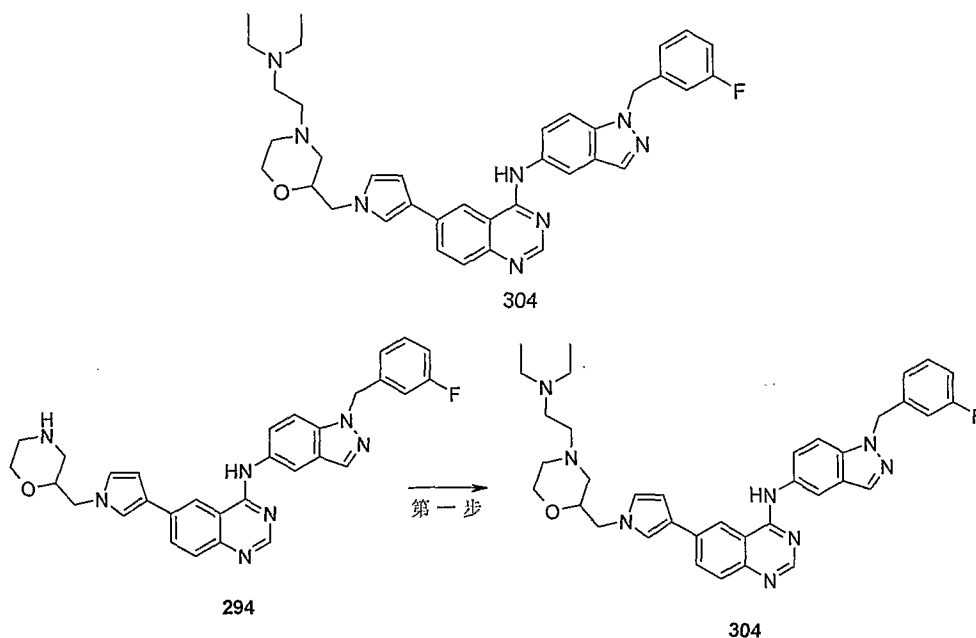
15 MS m/z (ESI): 502[M+1]

¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆):δ10.18(s, 1H), 8.91(s, 1H), 8.49(s, 1H), 8.18(d, J=2.4Hz, 1H), 8.03(d, J=8.8Hz, 1H), 7.92(m, 1H), 7.70(m, 2H), 7.47(m, 1H), 7.31(m, 3H), 7.17(m, 1H), 6.98(s, 1H), 6.86(s, 1H), 5.27(s, 2H), 4.35(d, J=6.4Hz, 2H), 3.32(d, J=6.4Hz, 2H), 2.47(s, 3H)

20

实施例 304

(6-{1-[4-(2-二乙氨基-乙基)-吗啉-2-基甲基]-1H-吡咯-3-基}-喹唑啉-4-基)-[1-(3-氟-苄基)-1H-咪唑-5-基]-胺



25

将[1-(3-氟-苄基)-1H-咪唑-5-基]-[6-(1-吗啉-2-基甲基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-

基]-胺 **294** (100 mg, 0.19 mmol)溶于 2 mL 二甲基亚砷, 氩气保护下, 加入氢氧化钾(100 mg, 1.8 mmol), 室温下搅拌 30 分钟后加入(2-溴-乙基)-二乙基-胺(59 mg, 0.23 mmol), 25°C下搅拌 3 小时反应完毕。将反应液倒入 50 mL 冰水中, 乙酸乙酯萃取(50 mL×4), 合并的有机相依次通过无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=10: 1), 得到本标题产物

MS m/z (ESI): 633[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ9.85(s,1H), 8.62(s,1H), 8.45(s,1H), 8.23(s,1H),

8.17(s,1H), 8.03(d,1H,J=8.8Hz), 7.74(m,3H), 7.39(m,2H), 7.08(m,3H),

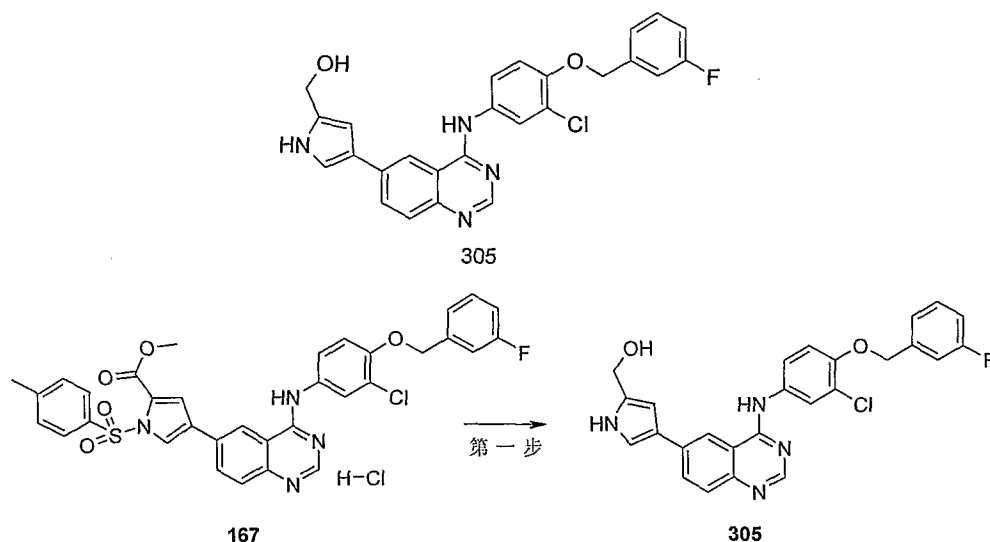
6.88(s,1H),6.68(s,1H), 5.72(s,2H), 4.00(m,2H), 3.82(d,1H,J=11.2Hz), 3.75(m,1H),

3.49(m,1H), 2.80(d,1H,J=11.2Hz), 2.70(m,1H), 2.55(m,3H), 2.42(m,3H),

2.06(t,2H,J=10.4Hz), 1.83(t,2H,J=10.4Hz), 0.98(m,6H)

实施例 305

(4-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-基)-甲醇



将 4-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡咯-2-羧酸甲酯 **167** (1 g, 1.5 mmol)溶于 30 mL 四氢呋喃中, 冰浴冷却至 0°C, 搅拌下分批加入氢化铝锂(470 mg, 7.5 mmol), 保持 0°C 搅拌 1 小时反应完毕。加入 5 mL 甲醇淬灭反应, 反应液在减压下浓缩, 得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=50: 1), 得到标题产物(4-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-1H-吡咯-2-基)-甲醇 **305** (300 mg, 黄色固体), 产率: 42.2%。

MS m/z (ESI): 475[M+1]

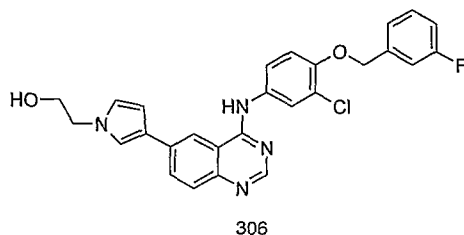
¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ11.02(s, 1H), 9.69(m, 1H), 8.55(m, 1H), 8.49(m, 1H),

8.05(m,2H), 7.78(m,1H), 7.69(d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.47(m, 1H), 7.31(m, 4H), 7.17(m,

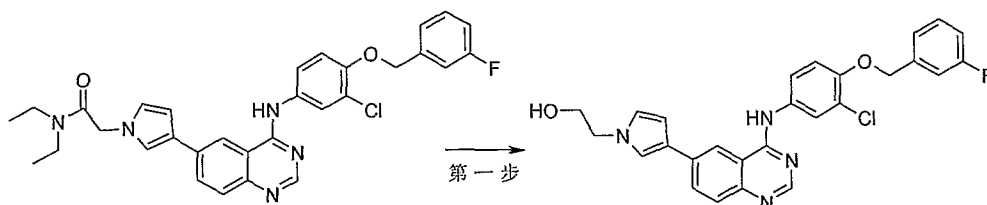
1H),6.60(m, 1H),5.27(s, 2H),4.45(d, $J=5.2\text{Hz}$, 2H)

实施例 306

2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-乙醇



5



将 2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-N,N-二乙基-乙酰胺 **216**(116 mg, 0.2 mmol)溶于 5 mL 四氢呋喃中,冰浴冷却至 0℃,搅拌下分批加入三乙基硼氢化锂四氢呋喃溶液(2 mL, 2 mmol),室温下搅拌过夜。加入 5 mL 甲醇淬灭反应,反应液在减压下浓缩,得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷:甲醇=50:1),得到标题产物 2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-乙醇 **306**(26 mg, 黄色固体),产率:26.6%。

10

MS m/z (ESI): 544[M+1]

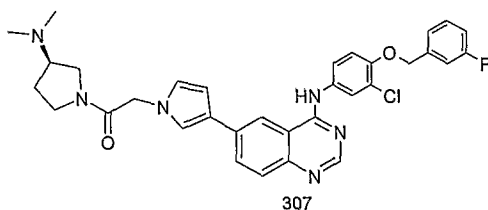
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 8.97(s, 1H), 8.52(m, 2H), 8.04(m, 2H), 7.73(m, 2H), 7.49(m, 2H), 7.34(m, 2H), 7.29(m, 1H), 7.19(m, 1H), 6.90(m, 1H), 6.66(m, 1H), 5.27(s, 2H), 4.97(t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 3.99(m, 2H), 3.72(m, 2H)

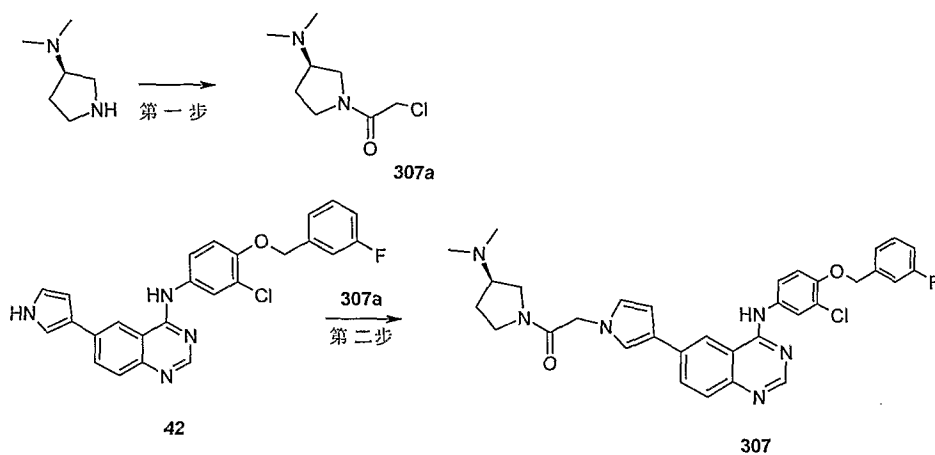
15

实施例 307

(R)-2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-(3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-乙酮

20





第一步

(R)-2-氯-1-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)乙酮

将(R)-N,N-二甲氨基吡咯烷-3-胺 (52 mg, 0.46 mmol)溶于 10 mL 二氯甲烷中，
 5 溶液在丙酮-干冰浴下冷却至-78℃，搅拌下加入 1 mL 三乙胺和氯乙酰氯(60 mg, 0.55 mmol)，维持此温度搅拌 40 分钟反应完毕。反应液在减压下浓缩，得到的残留物通过硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷：甲醇=10：1)，得到无色油状液体(R)-2-氯-1-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)乙酮 **307a**，产物不经分离直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 167[M+1]

10

第二步

(R)-2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-(3-二甲氨基-吡咯烷-1-基)-乙酮

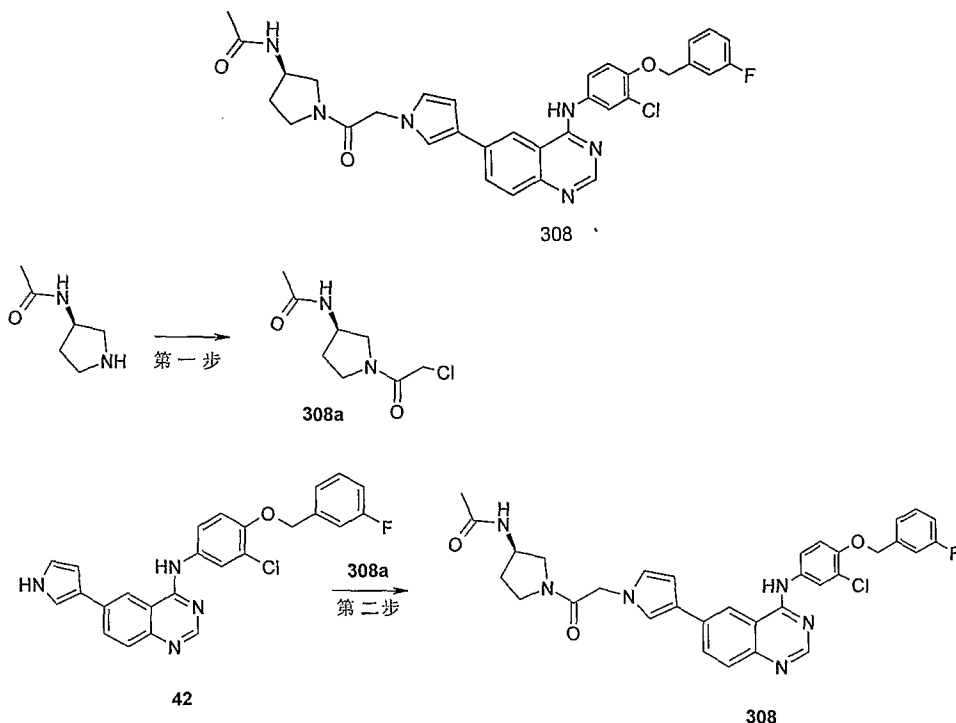
在 50 mL 的烧瓶中，将[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-
 15 基]-胺 **42** (260 mg, 0.58 mmol) 溶于 10 mL 干燥的 N,N-二甲基甲酰胺中，在冰浴条件下，冷却至 0℃，加入氢氧化钠(101 mg, 3.48 mmol)，搅拌 30 分钟后加入(R)-2-氯-1-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)乙酮 **307a** (133 mg, 0.7 mmol)，室温下搅拌 3 小时反应完毕。反应液加入 50 mL 水，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合并的有机相通过无水硫酸钠干燥，过滤，减压下浓缩，得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分
 20 离纯化(二氯甲烷：甲醇=40：1)，得到本标题产物(R)-2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-1-(3-二甲氨基-吡咯烷-1-基)-乙酮 **307** (80 mg, 黄色固体)，产率：19%。

MS m/z (ESI): 599[M+1]

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆):δ= 9.69(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.04(m, 2H),
 25 7.75(m, 2H), 7.47(m, 1H), 7.40(m, 1H), 7.30(m, 3H), 7.19(m, 1H), 6.88(s, 1H), 6.68(s, 1H), 5.27(s, 2H), 4.85(m, 2H), 3.65(m, 4H), 3.25(m, 1H), 2.68(m, 1H), 2.17(s, 6H), 1.72(m, 1H)

实施例 308

(R)-N-[1-[2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-乙酰基]-吡咯烷-3-基]-乙酰胺



5

第一步

(R)-N-[1-(2-氯-乙酰基)-吡咯烷-3-基]-乙酰胺

将(R)-N-吡咯烷-3-基-乙酰胺(200 mg, 1.56 mmol)溶于20 mL四氢呋喃中,溶液在丙酮-干冰浴下冷却至-78℃,搅拌下加入1 mL三乙胺和氯乙酰氯(212 mg, 1.88 mmol),维持此温度搅拌1小时反应完毕。过滤反应液,滤液在减压下浓缩,得到的残留物通过硅胶柱层析分离纯化(二氯甲烷:甲醇=40:1),得到(R)-N-[1-(2-氯-乙酰基)-吡咯烷-3-基]-乙酰胺 **308a** (205 mg, 淡黄色油状液体),产率:21.4%。
MS m/z (ESI): 205[M⁺]

10

第二步

(R)-N-[1-[2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-乙酰基]-吡咯烷-3-基]-乙酰胺

在50 mL的烧瓶中,将[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **42** (472 mg, 1.06 mmol)溶于10 mL干燥的N,N-二甲基甲酰胺中,在冰浴条件下,冷却至0℃,加入氢氧化钠(127 mg, 5.3 mmol),搅拌30分钟后加入(R)-N-[1-(2-氯-乙酰基)-吡咯烷-3-基]-乙酰胺 **308a** (261 mg, 1.27 mmol),室温下搅拌2小时反应完毕。反应液加入50 mL水,用乙酸乙酯萃取(50 mL×3),合并的有机相通过无水硫酸钠干燥,过滤,减压下浓缩,得到的残留物通过硅胶柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷:甲醇=20:1),得到本标题产物(R)-N-[1-[2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟苄氧基)-苯氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-乙酰基]-吡咯烷-3-基]-乙酰胺

20

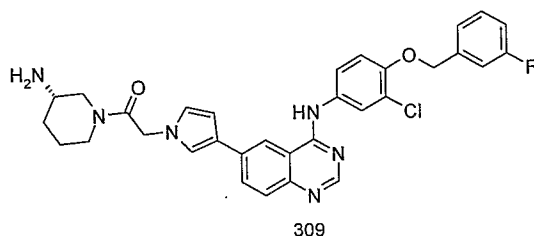
308 (302 mg, 黄色固体), 产率: 39%。

MS m/z (ESI): 615[M+1]

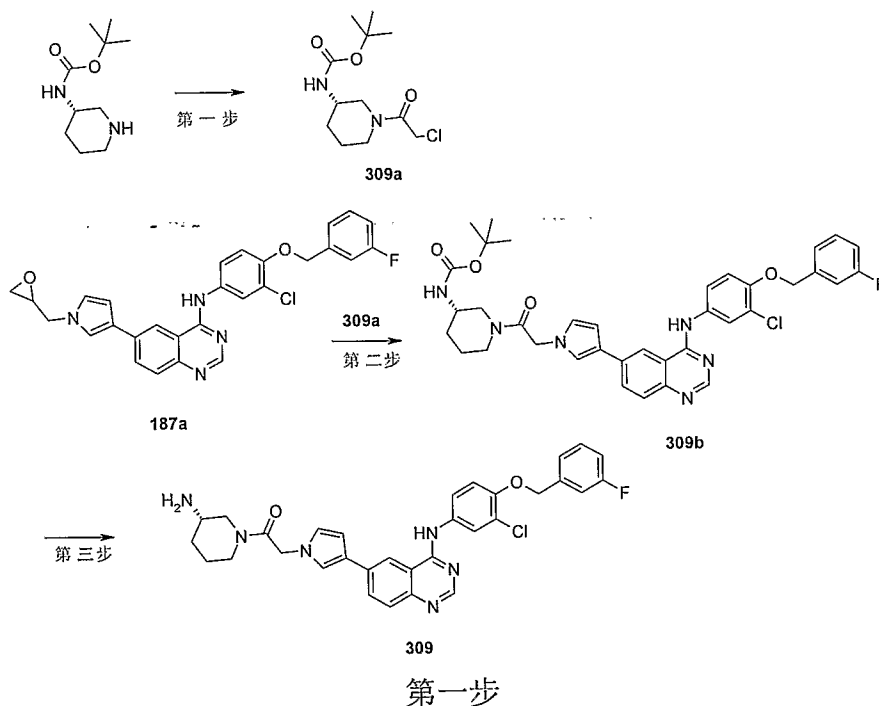
¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ= 9.69(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.04(m, 2H), 7.75(m, 2H), 7.47(m, 1H), 7.40(m, 1H), 7.30(m, 3H), 7.19(m, 1H), 6.88(s, 1H), 6.68(s, 1H), 5.27(s, 2H), 4.85(m, 2H), 3.61(m, 3H), 3.28(s, 3H), 1.19(m, 4H)

实施例 309

1-(3-氨基-哌啶-1-基)-2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-乙酮



10



(S)-[1-(2-氯-乙酰基)-哌啶-3-基]-氨基甲酸叔丁酯

(S)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(200 mg, 1 mmol)溶于 30 mL 四氢呋喃中, 在丙酮-干冰浴冷却下冷却至-78℃, 搅拌下依次加入三乙胺(0.42 mL, 3 mmol)和氯乙酰氯(0.1 mL, 1.2 mmol), 混合液在-78℃下搅拌 1 小时后反应完毕。将反应液在减压下浓缩, 残渣通过水洗涤, 乙酸乙酯萃取(100 mL×3), 合并的有机相通过无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到(S)-[1-(2-氯-乙酰基)-哌啶-3-基]-氨基甲酸叔丁酯 309a (271 mg, 灰色固体), 产率: 98%。

MS m/z (ESI): 276[M⁺]

第二步

(S)-{1-[2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-乙酰基]-哌啶-3-基}-氨基甲酸叔丁酯

将[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-[6-(1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **42** (317 mg, 0.71 mmol)溶解于 10 mL 干燥的 N,N-二甲基甲酰胺中, 在冰浴条件下, 冷却至 0 °C, 加入氢化钠(86 mg, 3.6 mmol), 搅拌 30 分钟后加入(S)-[1-(2-氯-乙酰基)-哌啶-3-基]-氨基甲酸叔丁酯 **309a** (271 mg, 0.98 mmol), 室温下搅拌 1 小时反应完毕。将反应液在减压下浓缩, 残渣通过水洗涤, 乙酸乙酯萃取(100 mL×3), 合并的有机相通过无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过柱层析进一步分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=50: 1), 得到(S)-{1-[2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-乙酰基]-哌啶-3-基}-氨基甲酸叔丁酯 **309b** (100 mg, 棕黄色固体), 产率: 38.5%。

MS m/z (ESI): 685[M⁺]

第三步

(S)-1-(3-氨基-哌啶-1-基)-2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-乙酮

将(S)-{1-[2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-乙酰基]-哌啶-3-基}-氨基甲酸叔丁酯 **309b** (100 mg, 0.15 mmol)溶于 20 mL 二氯甲烷中, 搅拌下加入 5 mL 三氟乙酸, 室温下搅拌 2 小时反应完毕。反应液在减压下浓缩, 加入 30 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并的有机相依次通过饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过碱性氧化铝柱层析分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=50: 1), 得到本标题产物(S)-1-(3-氨基-哌啶-1-基)-2-(3-{4-[3-氯-4-(3-氟-苄氧基)-苯基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基)-乙酮 **309** (60 mg, 黄色固体), 产率: 70.6%。

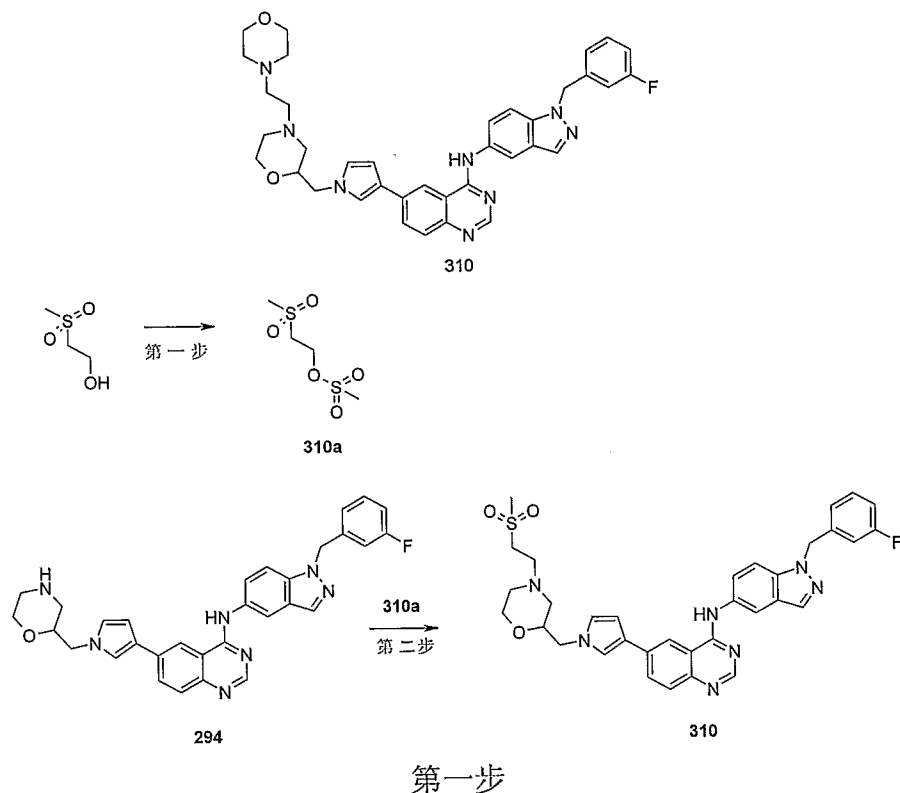
MS m/z (ESI): 585[M⁺]

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): 8.69(s, 1H), 8.73(s, 1H), 8.48(s, 1H), 8.10(m, 1H), 8.00(m, 1H), 7.84(m, 1H), 7.48(m, 1H), 7.29(m, 4H), 7.16(m, 1H), 6.79(s, 2H), 6.74(m, 1H), 5.27(s, 2H), 4.95(s, 2H), 3.72(m, 1H), 2.99(m, 1H), 2.88(m, 1H), 2.72(m, 1H), 2.40(m, 1H), 1.73(m, 4H)

30

实施例 310

1-(3-氟-苄基)-1H-吲唑-5-基]-[6-{1-[4-(2-吗啡啉-4-基-乙基)-吗啡啉-2-基甲基]-1H-吡咯-3-基}-喹唑啉-4-基]-胺



第一步

甲磺酸(2-吗啉-4-基)-乙酯

5 将 2-吗啉-4-基-乙醇(0.036 mL, 0.3 mmol)溶于 5 mL 二氯甲烷中, 搅拌下加入三乙胺(0.05 mL, 0.36 mmol), 混合液在丙酮-干冰浴冷却至-78°C, 氩气保护下, 加入甲磺酰氯(0.06 mL, 0.33 mmol), 保持-78°C下反应 1 小时, 薄层色谱跟踪, 显示反应完毕, 有甲磺酸(2-吗啉-4-基)-乙酯 **310a** 生成, 反应液不经处理直接进行下一步反应。

10 MS m/z (ESI): 210[M+1]

第二步

1-(3-氟-苄基)-1H-吡啶-5-基]-[6-{1-[4-(2-吗啡啉-4-基-乙基)-吗啡啉-2-基甲基]-1H-吡咯-3-基}-喹啉-4-基)-胺

在上述步骤的反应液中加入[1-(3-氟-苄基)-1H-吡啶-5-基]-[6-(1-吗啉-2-基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹啉-4-基]-胺 **294** (80 mg, 0.15 mmol), 加热回流 40 小时。在反应液中加入 50 mL 二氯甲烷中, 用饱和碳酸氢钠洗涤, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到的残留物通过薄层层析板分离纯化(二氯甲烷: 甲醇: 氨水 = 15: 1: 1d), 得到本标题产物 1-(3-氟-苄基)-1H-吡啶-5-基]-[6-{1-[4-(2-吗啡啉-4-基-乙基)-吗啡啉-2-基甲基]-1H-吡咯-3-基}-喹啉-4-基)-胺 **310**(35 mg, 淡黄色固体), 产率: 36.1%。

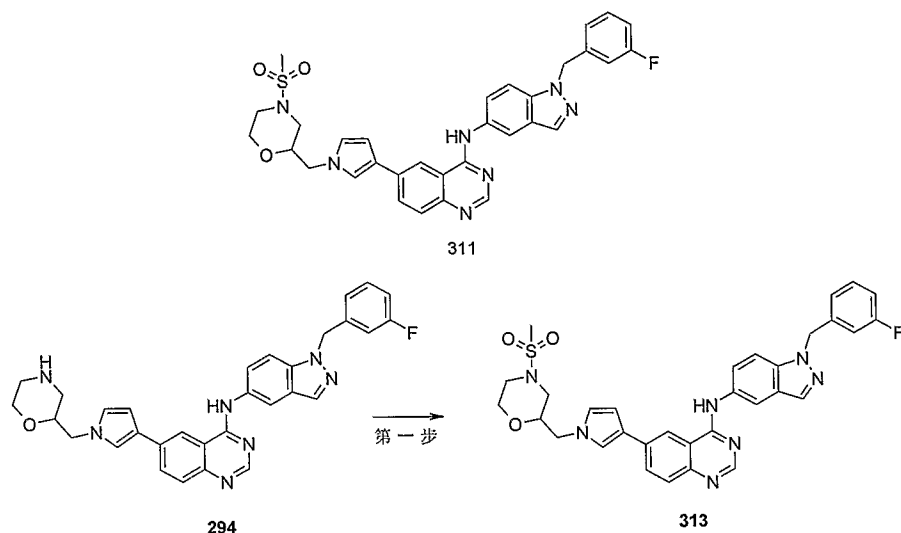
MS m/z (ESI): 647[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ9.81(s,1H), 8.60(s,1H), 8.45(s,1H), 8.23(s,1H), 8.17(s,1H), 8.03(d,1H,J=8.8Hz), 7.73(m,3H), 7.39(m,2H), 7.11(m,3H), 6.88(s,1H), 6.67(s,1H), 5.72(s,2H), 4.00(m,2H), 3.81(d,1H,J=11.2Hz), 3.74(m,1H), 3.54(m,5H),

2.80(d,1H,J=11.2Hz), 2.71(d,1H,J=11.2Hz), 2.41(m,4H), 2.37(m,4H),
2.06(t,1H,J=10.4Hz), 1.82(t,1H,J=10.4Hz)

实施例 311

5 [1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基]-{6-[1-(4-甲磺酰基-吗啡啉-2-基甲基)-1H-吡咯-3-基]-
喹唑啉-4-基}-胺



10 将[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基]-[6-(1-吗啡啉-2-基甲基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-
基]-胺 **294** (100 mg, 0.19 mmol)溶于 5 mL 二氯甲烷中, 搅拌下加入三乙胺(0.033
mL, 0.23 mmol), 混合液在丙酮-干冰浴冷却至-78℃, 氩气保护下, 加入甲磺酰氯
(0.017 mL, 0.21 mmol), 保持-78℃下反应 3 小时反应完毕。将反应液加入 50 mL
二氯甲烷中, 依次通过饱和碳酸氢钠洗涤, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干
15 燥, 过滤, 减压下浓缩, 残留物通过薄层层析板分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=15:
1), 得到本标题产物[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基]-{6-[1-(4-甲磺酰基-吗啡啉-2-基甲
基)-1H-吡咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-胺 **311**(50 mg, 淡黄色固体), 产率: 43%。

MS m/z (ESI): 612[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ9.84(s,1H), 8.61(s,1H), 8.46(s,1H), 8.23(s,1H),

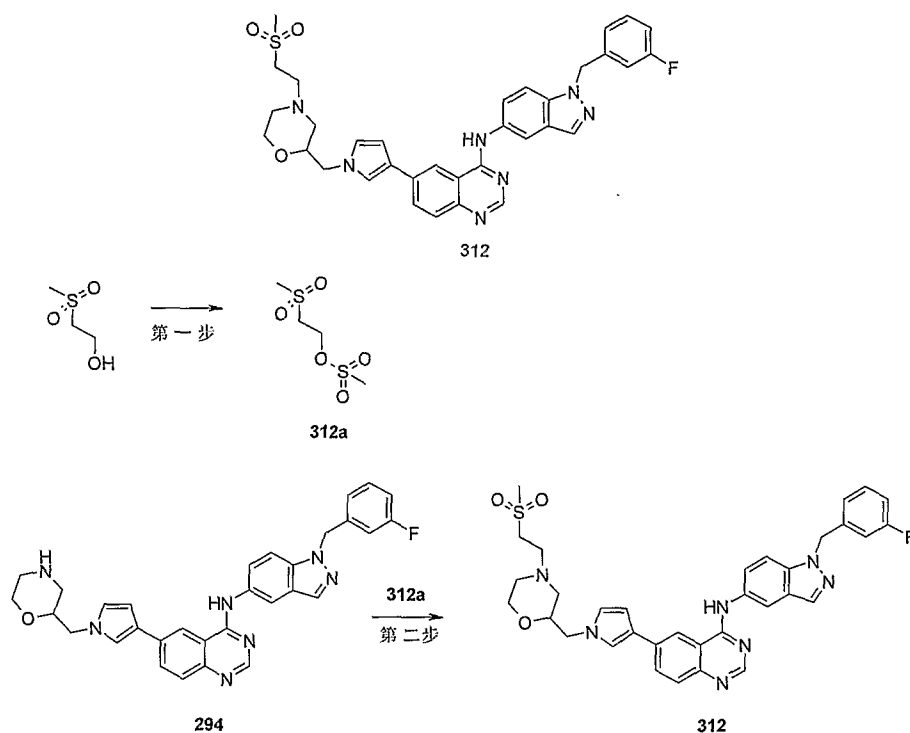
8.17(s,1H), 8.03(d,1H,J=8.8Hz), 7.72(m,3H), 7.44(s,1H), 7.39(m,1H),

20 7.11(m,3H),6.92(s,1H), 6.69(s,1H), 5.72(s,2H), 4.12(m,3H), 3.83(m,1H), 3.55(m,2H),

3.35(m,1H), 2.92(s,3H), 2.84(t,1H,J=11.2Hz), 2.59(m,1H)

实施例 312

25 [1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基]-{6-[1-[4-(2-甲磺酰基-乙基)-吗啡啉-2-基甲基]-1H-吡
咯-3-基]-喹唑啉-4-基}-胺



第一步

甲磺酸(2-甲磺酰基)-乙酯

- 5 将 2-甲磺酰基-乙醇(47 mg, 0.38 mmol)溶于 5 mL 二氯甲烷中, 搅拌下加入三乙胺(0.065 mL, 0.46 mmol), 混合液在丙酮-干冰浴冷却至-78°C, 氩气保护下, 加入甲磺酰氯(0.027 mL, 0.34 mmol), 升至室温反应 1 小时。将反应液在减压下浓缩, 得到的粗品甲磺酸(2-甲磺酰基)-乙酯 **312a** 不经分离直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 203[M+1]

10

第二步

[1-(3-氟-苄基)-1H-吡啶-5-基]-[6-{1-[4-(2-甲磺酰基-乙基)-吗啡啉-2-基甲基]-1H-吡咯-3-基}-喹唑啉-4-基]-胺

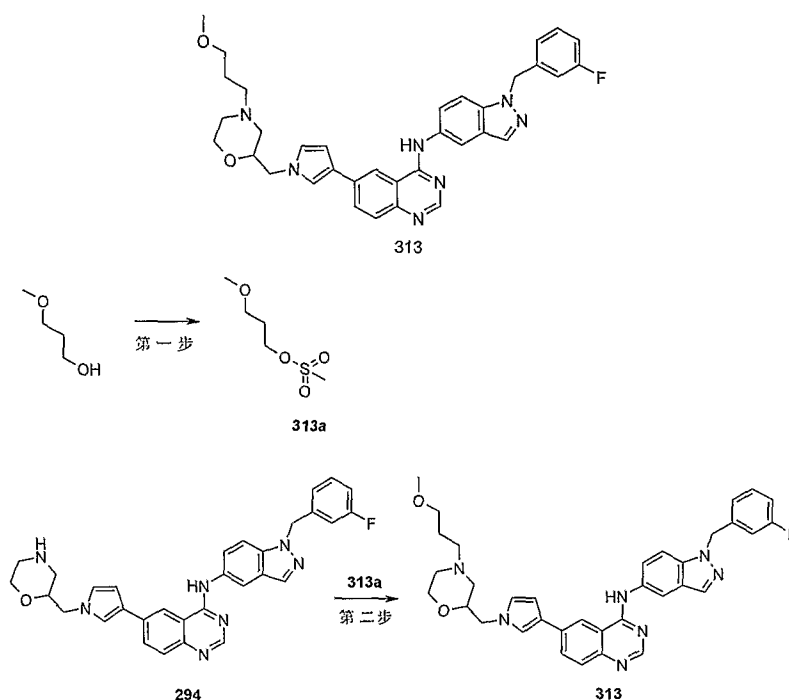
- 15 将粗品甲磺酸(2-甲磺酰基)-乙酯溶于 5 mL 乙腈中, 搅拌下加入[1-(3-氟-苄基)-1H-吡啶-5-基]-[6-(1-吗啡啉-2-基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **294** (100 mg, 0.19 mmol)和碳酸钾(105 mg, 0.76 mmol), 加热回流反应过夜。在反应液中加入 50 mL 二氯甲烷中, 抽滤, 滤液在减压下浓缩, 得到的残留物通过薄层层析板分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=12: 1), 得到本标题产物 1-(3-氟-苄基)-1H-吡啶-5-基]-[6-{1-[4-(2-吗啡啉-4-基-乙基)-吗啡啉-2-基甲基]-1H-吡咯-3-基}-喹唑啉-4-基]-胺 **312**(75 mg, 淡黄色固体), 产率: 61.7%。

20 MS m/z (ESI): 640[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ9.81(s,1H), 8.60(s,1H), 8.45(s,1H), 8.23(s,1H), 8.17(s,1H), 8.03(d,1H,J=8.8Hz), 7.73(m,3H), 7.38(m,2H), 7.08(m,3H), 6.88(s,1H), 6.67(s,1H), 5.72(s,2H), 4.02(m,2H), 3.79(m,2H), 3.49(m,1H), 3.28(m,2H), 3.03(s,3H), 2.75(m,4H), 2.07(t,1H,J=10.4Hz), 1.88(t,1H,J=10.4Hz)

实施例 313

[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基]-[6-{1-[4-(3-甲氧基-丙基)-吗啡啉-2-基甲基]-1H-吡咯-3-基}-喹唑啉-4-基]-胺



5

第一步

甲磺酸 3-甲氧基丙酯

将 3-甲氧基-丙-1-醇 (34 mg, 0.38 mmol) 溶于 5 mL 二氯甲烷中, 搅拌下加入三乙胺(0.065 mL, 0.46 mmol), 混合液在丙酮-干冰浴冷却至 -78°C , 氩气保护下, 加入甲磺酰氯(0.027 mL, 0.34 mmol), 升至室温反应 1 小时。将反应液在减压下浓缩, 得到的粗品甲磺酸 3-甲氧基丙酯 **313a** 不经分离直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 203[M+1]

第二步

[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基]-[6-{1-[4-(3-甲氧基-丙基)-吗啡啉-2-基甲基]-1H-吡咯-3-基}-喹唑啉-4-基]-胺

15

将粗品甲磺酸 3-甲氧基丙酯 **313a** 溶于 5 mL 乙腈中, 搅拌下加入 [1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基]-[6-(1-吗啡啉-2-基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **294** (100 mg, 0.19 mmol) 和碳酸钾(105 mg, 0.76 mmol), 加热回流反应过夜。在反应液中加入 50 mL 二氯甲烷中, 抽滤, 滤液在减压下浓缩, 得到的残留物通过薄层层析板分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=12: 1), 得到本标题产物 [1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基]-[6-{1-[4-(3-甲氧基-丙基)-吗啡啉-2-基甲基]-1H-吡咯-3-基}-喹唑啉-4-基]-胺 **313** (40 mg, 淡黄色固体), 产率: 34.8%。

MS m/z (ESI): 606[M+1]

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-*d*6): δ 9.81(s,1H), 8.59(s,1H), 8.45(s,1H), 8.23(s,1H), 8.17(s,1H), 8.03(d,1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.73(m,3H), 7.39(m,2H), 7.06(m,3H), 6.88(s,1H),

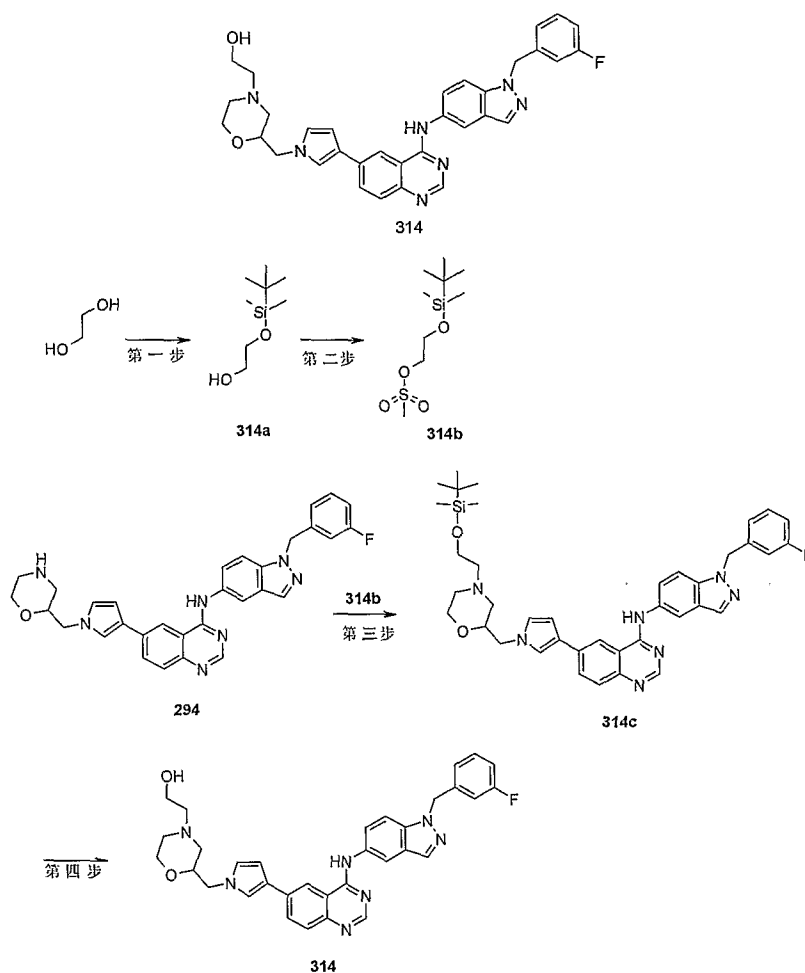
25

6.67(s,1H), 5.72(s,2H), 4.02(m,2H), 3.82(d,1H,J=10.4Hz), 3.74(m,1H), 3.50(m,1H),
3.33(m,2H), 3.21(s,3H), 2.75(d,1H,J=10.4Hz), 2.67(d,1H,J=10.4Hz), 2.30(m,2H),
2.00(m,1H), 1.75(t,1H,J=10.4Hz), 1.66(m,2H)

5

实施例 314

2-[2-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-5-基氨基]-喹唑啉-6-基]-吡咯-1-基甲基)-吗啡啉
-4-基]-乙醇



10

第一步

2-(叔丁基-二甲基-硅氧基)-乙醇

将氢氧化钠(800 mg, 20 mmol)溶于 20 mL 四氢呋喃中, 氩气保护下, 冰浴冷却至 0°C, 滴加乙二醇(1.24 g, 20 mmol), 室温下搅拌 1 小时反应完毕。将反应液倒入 100 mL 冰水中, 乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并的有机相依次通过饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 得到粗品 2-(叔丁基-二甲基-硅氧基)-乙醇 314a (3.8 g, 无色油状液体), 产物不经分离直接进行下一步反应。

15

第二步

甲磺酸 2-(叔丁基-二甲基-硅氧基)-乙醇

将粗品 2-(叔丁基-二甲基-硅氧基)-乙醇 **314a** (3.8 g) 溶于 30 mL 二氯甲烷中, 搅拌下加入三乙胺(4 g, 30 mmol), 混合液在丙酮-干冰浴冷却至-78°C, 氩气保护下, 加入甲磺酰氯(3.4 g, 30 mmol), 升至室温反应 1 小时。将反应液倒入 100 mL 冰水中, 乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并的有机相依次通过饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 残留物通过硅胶柱层析分离纯化(正己烷: 乙酸乙酯=4: 1), 得到甲磺酸 2-(叔丁基-二甲基-硅氧基)-乙醇 **314b** (3.5 g, 无色油状液体), 产率: 68.8%。

MS m/z (ESI): 255[M+1]

第三步

10 [6-(1-{4-[2-(叔丁基-二甲基-硅氧基)-乙基]-吗啉-2-基甲基}-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-[1-(3-氟苄基)-1H-吡啶-5-基]-胺

将甲磺酸 2-(叔丁基-二甲基-硅氧基)-乙醇 **314b** (84 mg, 0.33 mmol) 溶于 5 mL 乙腈中, 搅拌下加入[1-(3-氟-苄基)-1H-吡啶-5-基]-[6-(1-吗啉-2-基甲基-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-胺 **294** (60 mg, 0.11 mmol)和碳酸钾(61 mg, 0.44 mmol), 加热回流反应过夜。在反应液中加入 20 mL 二氯甲烷中, 抽滤, 滤液在减压下浓缩, 得到的残留物通过薄层层析板分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=12: 1), 得到[6-(1-{4-[2-(叔丁基-二甲基-硅氧基)-乙基]-吗啉-2-基甲基}-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-[1-(3-氟苄基)-1H-吡啶-5-基]-胺 **314c** (40 mg, 淡黄色固体), 产率: 39.4%。

MS m/z (ESI): 692[M+1]

20

第四步

2-[2-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡啶-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基甲基)-吗啡啉-4-基]-乙醇

将[6-(1-{4-[2-(叔丁基-二甲基-硅氧基)-乙基]-吗啉-2-基甲基}-1H-吡咯-3-基)-喹唑啉-4-基]-[1-(3-氟苄基)-1H-吡啶-5-基]-胺 **314c** (30 mg, 0.043 mmol)溶于 2 mL 四氢呋喃中, 搅拌下加入四丁基氟化铵(50 mg, 0.16 mmol), 室温下搅拌 1 小时反应完毕。将反应液倒入 20 mL 冰水中, 加入 2 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并的有机相依次通过饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压下浓缩, 残留物通过薄层层析板分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=10: 1), 得到 2-[2-(3-{4-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡啶-5-基氨基]-喹唑啉-6-基}-吡咯-1-基甲基)-吗啡啉-4-基]-乙醇 **314** (19 mg, 淡黄色固体), 产率: 76.5%。

30

MS m/z (ESI): 578[M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ9.81(s,1H), 8.60(s,1H), 8.45(s,1H), 8.23(s,1H), 8.17(s,1H), 8.03(d,1H,J=8.8Hz), 7.73(m,3H), 7.38(m,2H), 7.08(m,3H), 6.88(s,1H), 6.67(s,1H), 5.72(s,2H), 4.40(t,1H,J=5.2Hz), 4.00(m,2H), 3.83(m,2H), 3.51(m,3H), 35 2.79(d,1H,J=10.4Hz), 2.70(d,1H,J=10.4Hz), 2.39(m,2H), 2.08(t,1H,J=10.4Hz), 1.85(t,1H,J=10.4Hz)

实验例:

生物学评价

例 1 EGFR 抑制细胞增殖测试

5 下面的体外试验是用来测定本发明化合物对于人类肿瘤细胞 A431 EGFR 高表达的细胞株抑制增殖活性。

下面所述的体外细胞试验可确定受试化合物的对高表达 EGFR 的肿瘤细胞的抗血管生成活性和抑制增殖活性, 其活性可用 IC_{50} 值来表示。此类试验的一般方案如下: 首先选择高表达 EGFR 的人类肿瘤细胞, 以适宜细胞浓度下 (exp 5000 个
10 细胞/ml 介质) 接种在 96 孔培养板上, 然后将细胞在二氧化碳恒温箱内进行培养, 当它们生长至 85% 汇合, 更换培养基为加有一系列浓度递度 (一般 6 到 7 个浓度) 受试化合物溶液的培养基, 将培养板重新放回培养箱, 连续培养 72 个小时。72 小时后, 可用磺酰罗丹明 B (SRB) 方法进行测试化合物对于抑制细胞增殖活性。 IC_{50} 值可通过一系列不同浓度下, 受试化合物对于细胞的抑制数值进行计算。

15

材料和方法:

- a. 二甲基亚砜 (Sinophma chemical reagent company, 目录 T20050806 号)
- b. A431 细胞 (购于 Institute of biochemistry and cell biology)
- c. Falcon 100 mm 细胞培养板 (Baton Dickison Labware, Baton Dickison and
20 company, 目录 18677 号)
- d. 康宁 (corning) 96 孔培养板 (Corning Incorporated, 目录 3599 号)
- e. 费氏移液管 (Fisher scientific, 目录 03-692-164 号)
- f. DMEM/F12 细胞培养基 (Gibco, 目录 12400-024 号)
- g. 澳大利亚胎牛血清 (Gibco, 目录 10099-141 号)
- 25 h. 磷酸盐缓冲盐水 (Gibco, 目录 10010-072 号)
- i. 0.25 % 胰岛素-EDTA (Gibco, 目录 25200-056 号)
- j. 磺酰罗丹明 B (Sigma, 目录 3520-42-1 号)
- k. 醋酸 (Sinophma chemical reagent company, 目录 T20060508 号)
- l. 三氯醋酸 (Sinophma chemical reagent company, 目录 T20060305 号)
- 30 m. Tris 碱 (Amresco, 目录 0826 号)
- n. II 级 A/B3 型生物学安全工作橱 (ThermoForma 目录. HB0053-03 号)
- o. 系列 II 水套式二氧化碳培养箱 (ThermoForma 模型: 3111)
- p. 离心机 (Fisher Scientific Marathon 8 k, 目录 0027-02 号)
- q. Novastar 板读取器 (BMG Labtech, 目录 700-0081 号)
- 35 r. 定轨摇床 (Qilinbeier, 目录 TS-1 号)

方案:

下面的方案用来测试本发明受试化合物对于 A431 细胞的抑制细胞增殖 IC₅₀ 值。

1. 将 A431 细胞植于 100mm 康宁 培养板在生长基 (以 DMEM/F12+10%胎牛血清为培养液)中进行培养 (37 °C, 5 % CO₂), 直至细胞充分汇合;
- 5 2. 在 100 mm 培养板中用胎牛血清洗涤 A431 细胞, 以胰蛋白酶 消化细胞后, 再将细胞接种在康宁 96 孔细胞培养板上, 浓度为 50000 细胞/ml,每个板空 6 孔, 作为对照孔.;
3. 在 37 °C, 5 % CO₂ 条件下, 将细胞在 96 孔板中培养, 直至达到约 85 %汇合;
4. 用 DMSO 溶解受试化合物, 配置 20 mM 母液, 后用 DMSO 稀释母液, 得到
- 10 一系列浓度的受试化合物的溶液, 即 2 mM, 1 mM, 0.2 mM, 20 μM, 2 μM, 0.2 μM;
5. 使用细胞培养基 (DMEM/F12 +10 %胎牛血清为培养液) 稀释上面所配置的化合物溶液。每个 DMSO 系列浓度化合物溶液稀释 20 倍, 每次在细胞培养基中加入 5μl DMSO 化合物溶液和 95μl 培养液, 确保 A431 细胞暴露在 DMSO 溶液中的浓度不超过 0.5 %, 用涡旋混合.;
- 15 6. 当 A431 细胞贴壁, 生长达到 85%汇合后, 将培养基换为加有 DMEM/F12 +10 %胎牛血清培养液的新培养基, 每孔中再加入 180μl 培养液和 20 μl 在第五步中所制备的受试化合物溶液。阴性对照细胞组, 加入含有 0.5%DMSO 的 20 μl 培养液, 这样 A431 细胞暴露在受试化合物溶液中的最终浓度为 100 μM, 10 μM, 5 μM, 1 μM, 0.1 μM, 0.01 μM, and 0.001 μM;
- 20 7. 将培养板放入恒温箱内, 在 37 °C, 5 % CO₂ 条件下, 连续培养 72 小时;
8. 72 小时后, 将培养板从恒温箱中转移到无菌工作室;
9. 将试剂级纯水加入到 TCA 中制备固定剂 (50 % 三氯醋酸-TCA), 将细胞慢慢地分层放在 50 μl 冷 TCA 溶液中;
10. 在 4°C下, 培养 1 小时, 后用水洗涤数次以除去 TCA、血清蛋白等。培养板在
- 25 空气中干燥, 存储待用。空白背景光学密度值的测定是在没有细胞生长的培养基中温育培养所得的数值。
11. 用 10 %醋酸溶液制备 0.4 % 磺酰罗丹明 B 溶液, 并向每孔中加入 50 μl 磺酰罗丹明 B 溶液;
12. 细胞着色 30 分钟;
- 30 13. 制备 10%醋酸洗涤溶液。当着色将要完毕时, 弃去着色剂, 用 10%的醋酸溶液快速冲洗细胞。重复上述的操作直至着色剂洗净为止, 尽量减少冲洗次数以减少与蛋白结合的着色剂的去吸附。冲洗完毕后, 将培养板在空气中干燥;
14. 混合的着色剂溶解在一定体积的磺酰罗丹明 B 中, 增溶溶液 (10 mM Tris) 与培养基原体积相同, 将培养板在室温下放置 5 分钟, 用摇床缓慢搅拌加快与染料的混合;
- 35 15. 用分光光度测量, 在波长 565 nm 下读取吸光度值。吸光度数值为 565 nm 下吸

光度减去 690 nm 下 96 孔板被景吸光度所得的数值；

16. 使用如下方法计算抑制率比值：

$IR = 100 \times (\text{对照组吸光度值} - \text{用药组吸光度值}) / \text{对照组吸光度值} \%$

IC₅₀ 值可通过不同浓度下化合物抑制率比值计算得到。

5

本发明化合物的活性

本发明化合物的生化学活性通过以上的试验进行测定，测得的 IC₅₀ 值见下表。

实施例编号	IC ₅₀ (EGFR/A431)(μ M)
1	0.36
2	0.27
3	0.77
5	0.78
8	1.08
9	0.136
10	0.57
11	1.45
12	0.12
13	0.68
14	0.2
15	0.02
17	1.43
18	2.36
21	0.2
24	0.01
25	0.05
26	0.09
27	0.16
28	0.22
29	0.39
30	0.21
31	0.16
34	0.16
36	0.48
37	0.83
38	0.31

39	1.04
42	0.05
43	0.08
44	0.01
45	0.09
46	0.57
47	0.81
48	0.07
49	0.021
50	0.24
53	0.008
54	0.025
55	0.2
56	0.12
58	0.05
59	0.13
61	0.21
62	0.25
64	0.04
65	0.29
66	0.14
69	0.003
70	0.03
80	0.49
89	0.14
91	0.56
92	0.13
108	0.56
121	0.22
122	0.21
139	0.06
140	0.15
158	0.02
159	0.09
164	2.87

165	>1
166	1.1
169	1.03
170	1.32
173	1.98
174	0.1
175	0.612
176	0.647
178	0.17
179	0.43
180	1.39
181	2.86
182	1.37
183	0.77
185	0.32
186	0.511
187	0.431
188	0.45
189	0.35
190	0.295
191	0.562
192	0.298
193	0.084
194	3.62
195	0.12
196	0.706
197	1.78
198	0.443
199	0.352
201	1.36
202	0.252
203	0.66
204	0.708
206	0.462
207	0.415

208	0.714
209	1.18
210	1.19
211	0.468
212	0.889
213	0.749
214	0.733
224	0.874
225	3.714
227	0.327
228	0.24
229	0.747
230	0.049
233	0.051
234	0.362
235	1.42
236	1.088
237	0.409
238	0.661
239	1.28
241	0.768
242	0.771
243	0.657
244	1.547
245	0.615
246	0.952
247	0.746
248	1.564
249	0.922
250	0.521
251	0.356
252	0.521
253	1.979
254	0.273
255	0.459

260	1.529
261	0.481
263	0.384
268	0.36
276	1.455
277	0.682
278	0.553
279	1.26
280	0.139
282	0.27
283	0.582
284	0.35
285	0.4
286	0.714
287	0.426
288	1.216
289	>5
290	0.5
291	1.7
292	1.49
293	0.853
294	0.71
295	3.321
296	>5
297	3.769
298	2.001
299	4.199
300	1.292
301	0.22
302	0.39
303	3.424
304	0.501
305	4.56
306	0.04
307	2.594

308	0.626
309	0.729
310	1.3
311	0.243
312	0.572
313	0.832
314	0.477

例 2. EGFR 激酶活性测定

体外 EGFR 激酶活性通过以下的方法进行测试。

- 5 材料与试剂:
 - a. 洗涤缓冲液 (PBS-T 缓冲液): 1x PBS (137 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 4.3 mM Na₂HPO₄, 1.4 mM KH₂PO₄, 调 pH 至 7.2) 和 0.05 % 吐温-20
 - b. 1 % 牛血清白蛋白(BSA, Calbiochem #136593)PBS-T 缓冲液
 - c. 反应中止缓冲液: 50 mM EDTA, pH 8.0.
 - 10 d. DELFIA[®] 镧标记抗鼠 IgG (PerkinElmer Life Sciences #AD0124)
 - e. DELFIA[®] 信号倍增液(PerkinElmer Life Sciences #1244-105)
 - f. DELFIA[®] Streptavidin包96孔黄板 (PerkinElmer Life Sciences#AAAND-0005)
 - g. EGFR 激酶(50 mM Tris-HCl (pH 8.0), 100 mM NaCl, 5 mM DTT, 15 mM 谷酰基胱氨酰甘氨酸和 20 %甘油, Cell signaling technology #7908)
 - 15 h. 10 mM ATP 溶液 (Cell signaling technology #9804).
 - i. PTP1B (Tyr66)生物素酰化蛋白 (Cell signaling technology #1325).
 - j. 磷-酪氨酸鼠 mAb (P-Tyr-100) (Cell signaling technology #9411).
 - k. HTScan[™]酪氨酸激酶缓冲液 (4x)
 - 1x 激酶缓冲液:
 - 20 60 mM HEPES
 - 5 mM MgCl₂
 - 5 mM MnCl₂
 - 3 μM Na₃VO₄
 - (细胞信号转导技术 #9805).
 - 25 l. 1.25 M DTT (1000x) (细胞信号转导技术).

方案:

使用如下方案进行测试:

1. 用 DMSO 稀释受试化合物达到最终浓度值;
- 30 在每个试验中加入 1 μl 受试化合物、阴性对照和空白对照 (不接受任何受试化合

- 物)，只加入 1 μl DMSO；
2. 用 dH_2O 1:1 稀释 6 μM 底物蛋白(Tyr589)，并加 15 μl 到每个测试；
 3. 将酶从 -80°C 直接转移到冰上，EGFR 酶解冻在冰上；
 4. 取 3 μg EGFR 酶到每个测试中；
 5. 加入 10 μl DTT (1.25 M) 到 2.5 ml 4x HTScan™ 酪氨酸激酶缓冲液(240 mM HEPES pH 7.5, 20 mM MgCl_2 , 20 mM MnCl_2 , 12 μM Na_3VO_4) 中，制得 DTT/激酶缓冲液；
 6. 转移 0.75 ml DTT/激酶缓冲液到每个每个测试中，制得 4x 反应混合液，并在每个测试中加入 7.5 μl 4x 反应液；
 7. 加入 2 μl ATP (10 mM) 至 496 μl dH_2O 中，并在每个测试中加入 7.5 μl ；
- 30 μl 反应最终测试条件为：
60 mM HEPES pH 7.5
5 mM MgCl_2
5 mM MnCl_2
15 3 μM Na_3VO_4
1.25 mM DTT
20 μM ATP
1.5 μM 多肽底物
30 ng EGFR 激酶
8. 在 25°C 下，将反应管温育 45 分钟；
 9. 每个测试中加入 30 μl 中止反应缓冲液(50 mM EDTA, pH 8.0)中止反应；
 10. 在 96 孔链亲和素包被的培养板每孔中加入 25 μl 反应液和 75 μl dH_2O ，在室温下，并振摇 60 分钟；
 11. 每孔用 200 μl PBS-T 缓冲液洗涤 3 次，在纸巾上轻拍以除去剩余的液体；
 12. 用 1% 牛血清白蛋白 PBS-T 缓冲液 1:1000 稀释抗体磷-酪氨酸 mAb (P-Tyr-100)，在每孔中加入 100 μl 稀释的抗体；
 13. 在室温下，振摇温育 60 分钟；
 14. 按第 11 步所述方法洗涤；
 15. 用 1% 牛血清白蛋白 PBS-T 缓冲液 1:500 稀释标记抗鼠 IgG，并在每孔中加
 - 30 入 100 μl 稀释抗体；
 16. 在室温下，振摇温育 30 分钟；
 17. 每孔用 PBS-T 缓冲液 200 μl 洗涤 5 次，在纸巾上轻拍以除去剩余的液体；
 18. 每孔中加入 100 μl DELFIA® 信号倍增液；
 19. 在室温下，振摇温育 5 分钟；
 20. 在 615 nm 处，用合适的时间分辨板读取器读取荧光强度。。
- 35 计算抑制率比值: $\text{IR} (\%) = 100 - 100 * (\text{X} - \text{B}) / (\text{N} - \text{B})$
X=受试化合物荧光值

N=阴性对照

B=空白

IC₅₀ 值可通过受试化合物不同浓度递度下的抑制率比值计算得到。

5 本发明化合物的活性

本发明化合物的生化学活性通过以上的试验进行测定，测得的 IC₅₀ 值见下表。

实施例编号	IC50 (EGFR/BIO)(μ M)
1	0.003
2	0.012
3	0.0225
5	0.05
6	0.031
7	0.028
8	0.004
9	0.006
10	0.005
11	0.018
12	0.0026
13	0.0036
14	0.008
15	0.003
16	0.002
17	0.005
18	0.02
21	0.009
22	0.042
23	0.053
24	0.0075
25	0.003
26	0.015
27	0.008
28	0.054
29	0.007
30	0.004
31	0.009
32	0.008

33	0.032
34	0.032
35	0.01
36	0.049
37	0.016
38	0.043
39	0.055
40	0.091
41	0.016
42	0.004
43	0.006
44	0.006
45	0.005
46	0.013
47	0.008
48	0.061
49	0.011
50	0.008
52	0.066
53	0.025
54	0.03
55	0.078
56	0.108
57	0.096
58	0.049
59	0.06
60	0.03
61	0.026
62	0.011
63	0.197
64	0.004
65	0.032
67	0.005
68	0.095
69	0.032

70	0.007
86	0.04
88	0.022
99	0.105
111	0.276
112	0.127
113	0.376
114	0.291
115	0.056
116	0.071
117	0.031
118	0.102
119	0.014
123	0.037
124	0.039
125	0.019
126	0.024
127	0.011
128	0.025
129	0.072
130	0.015
131	0.057
132	0.05
133	0.062
134	0.156
135	0.115
136	0.023
137	0.016
138	0.012
141	0.065
142	0.076
143	0.127
145	0.016
148	0.042
149	0.021

150	0.003
151	0.012
152	0.015
153	0.025
154	0.047
155	0.017
156	0.072
157	0.086
158	0.094
159	0.387
164	0.006
165	0.004
166	0.007
169	0.006
170	0.074
172	0.012
173	0.009
174	0.006
177	0.131
178	0.005
179	0.001
180	0.027
182	0.039
183	0.022
184	0.024
185	0.031
186	0.018
187	0.022
188	0.021
189	0.023
190	0.079
191	0.079
192	0.006
193	0.036
194	0.011

195	0.02
196	0.116
197	0.017
213	0.019
214	0.008
215	0.066
216	0.14
217	0.013
218	0.47
219	0.092
220	0.011
221	0.03
222	0.049
223	0.06
224	0.166
225	0.14
227	0.263
228	0.106
229	0.239
230	0.08
231	0.034
232	0.638
233	0.051
234	0.039
235	0.492
236	0.197
237	0.079
238	0.041
239	0.001
240	0.002
241	0.002
242	0.012
243	0.027
244	0.017
245	0.038

246	0.102
247	0.095
248	0.024
251	0.012
252	0.117
253	0.443
260	0.094
285	0.058
299	0.598
300	0.282
301	0.038
302	0.071
303	0.073
304	0.248
306	0.052
307	0.133
308	0.129
309	0.038
310	0.276
311	0.257
312	0.236
313	0.291
314	0.205

例 3: HER-2 激酶抑制剂活性测定

本试验用酶联免疫吸附测定法(ELISA)来测定体外 HER-2 激酶抑制剂活性。

- 5 材料与试剂:
- a. 洗涤缓冲液 (PBS-T 缓冲液): 1x PBS (137 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 4.3 mM Na₂HPO₄, 1.4 mM KH₂PO₄, 调节 pH7.2) 和 0.05 % 吐温-20
 - b. 1 %牛血清蛋白 (BSA, Calbiochem #136593) PBS-T 缓冲液
 - c. 封闭缓冲液: 50 mM EDTA, pH 8.0
 - 10 d. DELFIA[®] 钨标记抗鼠 IgG (PerkinElmer Life Sciences #AD0124)
 - e. DELFIA[®] 信号倍增液(PerkinElmer Life Sciences #1244-105)
 - f. DELFIA[®] Streptavidin 包 96 孔黄板 (PerkinElmer Life Sciences #AAAND-0005).

- g. HER-2/ErbB2 激酶 (Invitrogen corporation #PV3366).
- h. 10 mM ATP溶液(Cell signaling technology #9804).
- i. FLT3 (Tyr589) 生物素酰化蛋白蛋白 (Cell signaling technology #1305).
- j. 磷-酪氨酸鼠 mAb (P-Tyr-100) (Cell signaling technology #9411).
- 5 k. HTScan™酪氨酸激酶缓冲液 (4x)
1x 激酶缓冲液
60 mM HEPES
5 mM MgCl₂
5 mM MnCl₂
- 10 3 μM Na₃VO₄
(细胞信号转导技术 #9805).
1. 1.25 M DTT (1000x) (细胞信号转导技术).

方案:

- 15 使用如下方案进行测试:
1. 用 DMSO 稀释受试化合物达到最终浓度值;
在每个试验中加入 1 μl 受试化合物、阴性对照 (不接受任何受试化合物),和 1 μl DMSO;
 2. 用 dH₂O 稀释 1:16 μM 底物蛋白(Tyr87), 并在每个测试中加入 15 μl;
 - 20 3. 将 HER-2 酶从-80°C 直接转移到冰上, HER-2 酶解冻在冰上;
 4. 取 4.5 μg HER-2 酶到酶管中;
 5. 加入 10 μl DTT (1.25 M) 到 2.5 ml 4x HTScan™ 酪氨酸激酶缓冲液(240 mM HEPES pH 7.5, 20 mM MgCl₂, 20 mM MnCl₂, 12 μM Na₃VO₄) 中, 制得 DTT/激酶缓冲液;
 - 25 6. 转移 0.75 ml DTT/激酶缓冲液到每个酶管中, 制得 4x 反应混合液, 并在每个测试中加入 7.5 μl 4x 反应液;
 7. 加入 2 μl ATP (10 mM) 至 496 μl dH₂O 中, 并在每个测试中加入 7.5 μl;
30 μl 反应最终试验条件为:
60 mM HEPES pH 7.5
 - 30 5 mM MgCl₂
5 mM MnCl₂
3 μM Na₃VO₄
1.25 mM DTT
20 μM ATP
 - 35 1.5 μM 底物蛋白
45 ng HER-2 激酶
 8. 在 25°C 下, 将反应管温育 60 分钟;

9. 每个测试中加入 30 μl 封闭缓冲液(50 mM EDTA, pH 8.0)终止反应;
10. 在 96 孔链亲和素包被的培养板每孔中加入 25 μl 反应液和 75 μl dH_2O , 在室温下, 并伴随振摇 60 分钟;
11. 每孔用 200 μl PBS-T 缓冲液洗涤 3 次, 在纸巾上轻拍以除去过量的液体;
- 5 12. 用 1%牛血清白蛋白 PBS-T 缓冲液 1:1000 稀释主要抗体磷-酪氨酸 mAb (P-Tyr-100), 并在每孔中加入 100 μl 稀释的主要抗体;
13. 室温下, 伴随振摇下温育 60 分钟;
14. 按第 11 步所述方法进行洗涤;
15. 用 1%牛血清白蛋白 PBS-T 缓冲液 1:500 稀释标记的抗鼠 IgG, 并在每个孔
- 10 中加入 100 μl 稀释的抗体;
16. 室温下, 伴随振摇下温育 30 分钟;
17. 每孔用 PBS-T 缓冲液 200 μl 洗涤 5 次, 在纸巾上轻拍以除去过量的液体;
18. 每孔中加入 100 μl DELFIA[®]信号倍增液;
19. 室温下, 伴随振摇下温育 5 分钟;
- 15 20. 在波长 615 nm 下, 用合适的时间分辨板读取器读取吸光度。

计算抑制率比值: $\text{IR} (\%) = 100 - 100 * (\text{X} - \text{B}) / (\text{N} - \text{B})$

X=受试化合物荧光值

N=阴性对照

20 B=空白

The IC_{50} 值可通过受试化合物不同剃度浓度下的抑制率比值计算得到。

本发明化合物的活性

本发明化合物的生化学活性通过以上的试验进行测定, 测得的 IC_{50} 值见下表

实施例编号	IC_{50} (HER2/BIO)(μM)
1	0.1
2	3.5
5	0.6
6	0.42
8	0.0018
9	0.19
10	0.13
11	0.03
12	0.035
13	0.12
14	0.087
15	0.07

16	0.064
17	0.07
18	0.001
21	0.035
22	0.018
23	0.43
24	0.045
25	0.032
26	0.073
27	0.029
28	0.011
29	0.0038
31	0.071
33	0.2
34	0.24
35	0.022
39	0.14
40	0.1
41	0.046
42	0.004
43	0.016
45	0.024
46	0.032
49	0.029
50	0.001
52	0.56
53	0.029
54	0.079
57	0.59
58	>1
59	>1
60	0.27
61	0.186
62	0.03
63	0.13
64	0.024
65	0.083
66	0.029

67	0.44
68	0.32
69	0.304
70	0.004
71	0.21
88	0.19
99	0.89
115	0.17
116	0.053
117	0.044
118	0.015
124	0.07
125	0.023
126	0.018
127	0.11
128	0.24
130	0.27
131	0.05
136	0.06
137	0.038
138	0.016
142	0.18
143	0.011
144	0.93
145	0.25
146	0.27
148	0.008
150	0.035
151	0.048
152	0.25
153	0.059
154	0.001
155	0.045
156	0.38
158	0.79
159	0.11
160	0.021
161	0.009

164	0.27
165	0.86
166	0.62
167	3.27
168	0.12
169	0.011
170	0.18
171	0.1
172	0.061
173	0.027
174	0.028
175	0.011
176	0.07
178	0.023
179	0.009
180	0.011
181	0.033
182	0.046
183	0.01
185	0.003
186	0.511
187	0.431
189	0.24
190	0.006
191	0.006
192	0.007
193	0.002
194	0.004
195	0.009
196	0.002
197	0.004
198	0.008
199	0.004
203	0.001
204	0.011
205	0.03
206	0.003
207	0.013

208	0.001
209	0.11
211	0.004
213	0.004
214	0.001
225	0.021
227	0.02
228	0.011
229	0.056
230	0.015
232	0.02
233	0.015
234	0.014
235	0.034
236	0.012
237	0.013
238	0.004
239	0.012
240	0.14
241	0.01
242	0.012
243	0.007
244	0.072
245	0.064
246	0.561
247	0.001
248	0.01
251	0.021
252	0.146
274	0.027
294	0.01
297	0.007
301	0.005
302	0.01
304	0.032
309	0.07

例 4: HER-2 抑制细胞增殖测试

下面的体外试验是用来测定本发明化合物对于人类肿瘤细胞 SK-BR-3 HER-2 高表达的细胞株抑制增殖活性。

下面所述的体外细胞试验可确定受试化合物的对高度表达 HER-2 的肿瘤细胞的抗血管生成活性和抑制增殖活性，其活性可用 IC_{50} 值来表示。此类试验的一般方案如下：首先选择高度表达 HER-2 的人类肿瘤细胞，以适宜细胞浓度下接种在 96 孔培养板上，然后将细胞在二氧化碳恒温箱内进行培养，当它们生长至 60% 汇合，更换培养基为加有一系列浓度递度（一般 6 到 7 个浓度）受试化合物溶液的培养基，将培养板重新放回培养箱，连续培养 96 个小时。96 小时后，可用磺酰罗丹明 B (SRB) 方法进行测试化合物对于抑制细胞增殖活性。 IC_{50} 值可通过一系列不同浓度下，受试化合物对于细胞的抑制数值进行计算。

材料和方法：

- a. 二甲基亚砜 (Sinophma chemical reagent company, 目录 T20050806 号)
- b. SK-BR-3 细胞 (购于 Institute of biochemistry and cell biology)
- 15 c. Falcon 100 mm 细胞培养板 (Baton Dickison Labware, Baton Dickison and company, 目录 18677 号)
- d. 康宁 96 孔培养板 (Corning Incorporated, 目录 3599 号)
- e. 费氏移液管 (Fisher scientific, 目录 03-692-164 号)
- f. RPMI1640 细胞培养基 (Gibco, 目录 12400-021 号)
- 20 g. 澳大利亚胎牛血清 (Gibco, 目录 10099-141 号)
- h. 磷酸盐缓冲盐水 (Gibco, 目录 10010-072 号)
- i. 0.25 % 胰岛素-EDTA (Gibco, 目录 25200-056 号)
- j. 磺酰罗丹明 B (Sigma, 目录 3520-42-1 号)
- k. 醋酸 (Sinophma chemical reagent company, 目录 T20060508 号)
- 25 l. 三氯醋酸 (Sinophma chemical reagent company, 目录 T20060305 号)
- m. Tris 碱 (Amresco, 目录 0826 号)
- n. II 级 A/B3 型生物学安全工作橱 (ThermoForma 目录. HB0053-03 号)
- o. 系列 II 水套式二氧化碳培养箱 (ThermoForma 模型: 3111)
- p. 离心机 (Fisher Scientific Marathon 8 k, 目录 0027-02 号)
- 30 q. Novastar 板读取器 (BMG Labtech, 目录 700-0081 号)
- r. 定轨摇床 (Qilinbeier, 目录 TS-1 号)

方案：

下面的方案用来测试本发明受试化合物对于 SK-BR-3 细胞的抑制细胞增殖 IC_{50} 值。

- 35 1. 将 SK-BR-3 细胞殖于 100mm 康宁 培养板在生长基 (以 RPMI1640+10%胎牛血清为培养液)中进行培养 (37 °C, 5 % CO_2)，直至细胞充分汇合；

2. 在 100 mm 培养板中用胎牛血清洗涤 SK-BR-3 细胞, 以胰蛋白酶 消化细胞后, 再将细胞接种在康宁 96 孔细胞培养板上, 浓度为 50000 细胞/ml, 每个板空 6 孔, 作为对照孔.;
 3. 在 37 °C, 5 % CO₂ 条件下, 将细胞在 96 孔板中培养, 直至达到约 60 % 汇合;
 - 5 4. 用 DMSO 溶解受试化合物, 配置 20 mM 母液, 后用 DMSO 稀释母液, 得到一系列浓度的受试化合物的溶液, 即 2 mM, 1 mM, 0.2 mM, 20 μM, 2 μM, 0.2 μM;
 5. 使用细胞培养基 (RPMI1640 +10 %胎牛血清为培养液) 稀释上面所配置的化合物溶液。每个 DMSO 系列浓度化合物溶液稀释 20 倍, 每次在细胞培养基中加入 5 μl DMSO 化合物溶液和 95 μl 培养液, 确保 SK-BR-3 细胞暴露在 DMSO 溶液中的
 - 10 浓度不超过 0.5 %, 用涡旋混合;
 6. 当 SK-BR-3 细胞贴壁, 生长达到 60% 汇合后, 将培养基换为加有 RPMI1640+10 %胎牛血清培养液的新培养基, 每孔中再加入 180 μl 培养液和 20 μl 在第五步中所制备的受试化合物溶液。阴性对照细胞组, 加入含有 0.5% DMSO 的 20 μl 培养液, 这样 SK-BR-3 细胞暴露在受试化合物溶液中的最终浓度为 100 μM, 10 μM, 5 μM, 1
 - 15 μM, 0.1 μM, 0.01 μM, and 0.001 μM;
 7. 将培养板放入恒温箱内, 在 37 °C, 5 % CO₂ 条件下, 连续培养 96 小时;
 8. 96 小时后, 将培养板从恒温箱中转移到无菌工作室;
 9. 将试剂级纯水加入到 TCA 中制备固定剂 (50 % 三氯醋酸-TCA), 将细胞慢慢地分层放在 50 μl 冷 TCA 溶液中;
 - 20 10. 在 4°C 下, 培养 1 小时, 后用水洗涤数次以除去 TCA、血清蛋白等。培养板在空气中干燥, 存储待用。空白背景光学密度值的测定是在没有细胞生长的培养基中温育培养所得的数值。
 11. 用 10 % 醋酸溶液制备 0.4 % 磺酰罗丹明 B 溶液, 并向每孔中加入 50 μl 磺酰罗丹明 B 溶液;
 - 25 12. 细胞着色 30 分钟;
 13. 制备 10% 醋酸洗涤溶液。当着色将要完毕时, 弃去着色剂, 用 10% 的醋酸溶液快速冲洗细胞。重复上述的操作直至着色剂洗净为止, 尽量减少冲洗次数以减少与蛋白结合的着色剂的去吸附。冲洗完毕后, 将培养板在空气中干燥;
 14. 混合的着色剂溶解在一定体积的磺酰罗丹明 B 中, 增溶溶液 (10 mM Tris) 与
 - 30 培养基原体积相同, 将培养板在室温下放置 5 分钟, 用摇床缓慢搅拌加快与染料的混合;
 15. 用分光光度测量, 在波长 565 nm 下读取吸光度值。吸光度数值为 565 nm 下吸光度减去 690 nm 下 96 孔板背景吸光度所得的数值;
 16. 使用如下方法计算抑制率比值:
 - 35 $IR = 100 \times (\text{对照组吸光度值} - \text{用药组吸光度值}) / \text{对照组吸光度值} \%$
- IC₅₀ 值可通过不同浓度下化合物抑制率比值计算得到。

本发明化合物的活性

本发明化合物的生化学活性通过以上的试验进行测定，测得的 IC₅₀ 值见下表：

实施例编号	IC50 (HER2/SK-BR-3)(μ M)
1	0.01
3	0.34
4	1.497
5	0.486
9	0.678
10	0.11
11	0.349
12	0.239
13	0.21
14	0.084
15	0.227
16	0.299
17	0.17
18	0.18
19	0.116
20	0.384
21	0.081
22	0.045
23	0.306
24	0.248
25	0.366
26	0.168
27	0.084
28	0.233
29	0.039
30	0.2
31	0.18
32	0.177
33	0.561
35	0.8
39	0.59

40	2.85
42	0.042
45	0.933
50	0.25
58	0.547
60	0.714
61	0.05
64	0.45
67	0.85
69	0.42
70	0.56
84	0.71
85	0.43
86	0.066
88	0.024
111	0.12
112	0.485
113	0.217
114	0.263
115	0.589
116	0.381
117	0.39
119	0.885
120	0.716
121	0.175
122	0.69
123	0.27
124	0.2
127	0.48
128	0.28
129	0.31
130	0.45
131	0.28
136	0.92
138	0.34

139	0.63
140	0.7
144	0.54
145	0.4
146	>5
147	>5
148	0.92
149	0.46
150	0.29
151	0.35
152	0.55
153	0.67
155	0.12
164	0.27
165	0.86
166	0.62
167	3.27
168	0.12
169	0.048
170	0.22
172	0.432
174	0.44
175	0.16
176	0.424
178	0.37
179	0.39
180	0.478
181	0.656
182	0.233
183	0.25
185	0.12
186	0.276
187	0.346
188	0.378
189	0.213

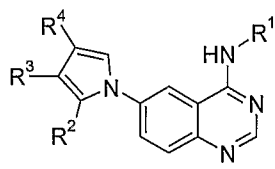
190	0.484
191	0.248
192	0.209
193	0.325
194	1.55
195	0.09
196	0.513
197	0.248
198	0.604
199	0.33
200	3.82
201	0.267
202	0.447
203	0.418
204	0.23
205	1.1
206	0.74
207	0.577
208	0.26
209	0.436
210	0.53
211	0.535
212	0.35
213	0.174
214	0.1
224	0.425
225	0.359
226	4.12
227	0.354
228	0.548
229	0.628
230	0.176
232	0.537
233	0.589
235	0.449

236	1.313
237	0.25
238	0.494
239	0.412
240	2.538
241	0.268
242	0.07
243	0.228
244	0.197
245	0.179
247	0.362
248	0.128
250	0.41
251	0.283
252	0.302
253	0.544
254	0.233
255	0.29
256	0.261
260	0.513
261	0.359
263	0.414
264	0.48
267	0.665
269	0.478
274	0.444
276	0.818
277	0.382
278	0.227
279	0.284
280	0.183
281	0.394
282	1.32
283	0.694
285	0.727

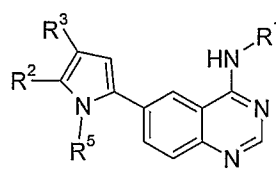
286	0.627
287	0.682
288	0.341
289	>5
290	0.36
291	0.22
292	0.516
293	0.521
294	0.266
295	1.485
296	0.743
297	0.09
298	0.48
299	0.807
300	0.434
301	0.039
302	0.17
304	0.22
305	>5
306	0.296
307	0.623
308	0.303
309	0.203
310	0.651
312	0.724
314	0.434

权利要求书

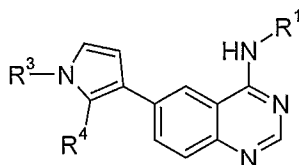
1. 一种由通式(I)、(II)和(III)表示的化合物或盐:



(I)



(II)



(III)

5

其中:

R^1 选自烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基, 其中烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基进一步被一个或多个选自烷基、卤素、芳基、羟基、氨基、炔基、烯基、氰基、硝基、三氟甲基、卤代苄基、杂环烷基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代; 其中芳基或杂芳基进一步并成双环, 此双环进一步被一个苄基或卤代苄基所取代;

10

或者 R^1 为结构式:

其中:

B 选自芳基或杂芳基, 其中芳基或杂芳基进一步被一个或多个选自烷基、卤素、芳基、羟基、氨基、炔基、烯基、氰基、硝基、三氟甲基、卤代苄基、杂环烷基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代;

15

T 选自 $-O(CH_2)_r-$, $-N(CH_2)_r-$ 或 $-S(CH_2)_r-$;

L 选自芳基或杂芳基, 其中该芳基或杂芳基进一步被一个或多个卤素或烷基所取代;

20

R^2 选自氢原子、烷基、环烷基、三氟甲基、杂环烷基、芳基、杂芳基或芳烷基, 其中烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基进一步被一个或多个选自烷基、芳基、羟基、卤素、氨基、氰基、烷氧基、羧酸、羧酸酯或 $-NR^6R^7$ 的基团所取代;

25

R^3 和 R^4 各自独立地选自氢原子、烷基、三氟甲基、环烷基、杂环烷基、芳基、羧酸酯、 $-SO_2R^6$ 、 $-CH_2C(=O)NR^6R^7$ 、 $-C(=O)NR^6R^7$ 、 $-(CH_2)_nNR^6R^7$ 或 $-NC(=O)R^6$, 其中烷基、环烷基、杂环烷基进一步被一个或多个选自烷基、卤素、三氟甲基、芳基、羟基、烷氧基、芳氧基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、杂环烷氧基、氰基、羧酸、羧酸酯、 $-SO_2R^6$ 或 $-(CH_2)_nNR^6R^7$ 的取代基所取代;

同时, R^3 和 R^4 一起形成一个 4~8 元环基; 其中 5~8 元杂环内含有一个或多

个 N、O、S 原子，并且 4~8 元杂环上进一步被一个或多个选自烷基、卤素、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、烷氧基、芳氧基、羰基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯、 $=N-OR^6$ 或 $-NR^6R^7$ 的取代基所取代；

5 R^5 选自氢原子、烷基、环烷基、 $-C(=O)OR^6$ ，其中烷基或环烷基进一步被一个或多个选自烷基、羟基、烷氧基、氰基、 $-NR^6R^7$ 、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

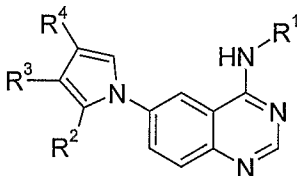
R^6 和 R^7 分别选自氢原子、烷基、烯基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，其中烷基、烯基、环烷基、杂环烷基、芳基或者杂芳基进一步被一个或多个选自烷基、环烷基、卤素、芳基、羟基、氨基、烷氧基、烯基、杂环烷基、羟烷基、 $-SO_2R^6$ 、 $-C(=O)R^6$ 、羧酸、羧酸酯或 $-NR^6R^7$ 的取代基所取代；

10 同时， R^6 和 R^7 一起形成一个 4~8 元杂环基；其中 5~8 元杂环内含有一个或多个 N、O、S 原子，并且 4~8 元杂环上进一步被一个或多个选自烷基、卤素、芳基、杂芳基、卤代芳基、卤代烷氧基、氨基、羟基、氰基、烷氧基、芳氧基、胺烷基、羟烷基、环烷基、杂环烷基、羰基、羧酸、羧酸酯、 $-C(=O)NR^6R^7$ 、 $-NC(=O)R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、或 $-NR^6R^7$ 的取代基所取代；

15 n 是 0~6；

r 是 0~2。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其盐，其中所述化合物为由通式(I)表示的化合物：



(I)

20

其中：

R^1 选自烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，其中烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基进一步被一个或多个选自烷基、卤素、芳基、羟基、氨基、炔基、烯基、氰基、硝基、三氟甲基、卤代苄基、杂环烷基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；其中芳基或杂芳基进一步并成双环，此双环进一步被苄基或卤代苄基所取代；

25

或者 R^1 为结构式：

其中：

B 选自芳基或杂芳基，其中芳基或杂芳基进一步被一个或多个选自烷基、卤素、芳基、羟基、氨基、炔基、烯基、氰基、硝基、三氟甲基、卤代苄基、杂环烷基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

30

T 选自 $-O(CH_2)_r-$ 、 $-N(CH_2)_r-$ 或 $-S(CH_2)_r-$ ；

L 选自芳基或杂芳基，其中芳基或杂芳基进一步被一个或多个卤素或烷基所取

代;

R^2 选自氢原子、烷基、环烷基、三氟甲基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基, 其中烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基进一步被一个或多个选自烷基、芳基、羟基、卤素、氨基、氰基、烷氧基、羧酸、羧酸酯或 $-NR^6R^7$ 的

5

R^3 和 R^4 各自独立地选自氢原子、烷基、三氟甲基、环烷基、杂环烷基、芳基、羧酸酯、 $-SO_2R^6$ 、 $-CH_2C(=O)NR^6R^7$ 、 $-C(=O)NR^6R^7$ 、 $-(CH_2)_nNR^6R^7$ 或 $-NC(=O)R^6$, 其中烷基、环烷基、杂环烷基进一步被一个或多个选自烷基、卤素、三氟甲基、芳基、羟基、烷氧基、芳氧基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、杂环烷氧基、氰基、

10

同时, R^3 和 R^4 一起形成一个 4~8 元环基; 其中 5~8 元杂环内含有一个或多个 N、O、S 原子, 并且 4~8 元杂环上进一步被一个或多个选自烷基、卤素、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、烷氧基、芳氧基、羰基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯、 $=N-OR^6$ 或 $-NR^6R^7$ 的取代基所取代;

15

R^6 和 R^7 分别选自氢原子、烷基、烯基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基, 其中烷基、烯基、环烷基、杂环烷基、芳基或者杂芳基进一步被一个或多个选自烷基、环烷基、卤素、芳基、羟基、氨基、烷氧基、烯基、杂环烷基、羟烷基、 $-SO_2R^6$ 、 $-C(=O)R^6$ 、羧酸、羧酸酯或 $-NR^6R^7$ 的取代基所取代;

20

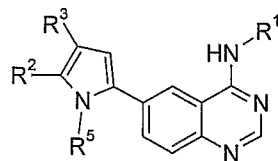
同时, R^6 和 R^7 一起形成一个 4~8 元杂环基; 其中 5~8 元杂环内含有一个或多个 N、O、S 原子, 并且 4~8 元杂环上进一步被一个或多个选自烷基、卤素、芳基、杂芳基、卤代芳基、卤代烷氧基、氨基、羟基、氰基、烷氧基、芳氧基、胺烷基、羟烷基、环烷基、杂环烷基、羰基、羧酸、羧酸酯、 $-C(=O)NR^6R^7$ 、 $-NC(=O)R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、或 $-NR^6R^7$ 的取代基所取代;

n 是 0~6;

25

r 是 0~2。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物或其盐, 其中所述化合物为由通式(II)表示的化合物:



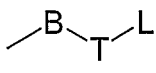
(II)

30

其中:

R^1 选自烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基, 其中烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基进一步被一个或多个选自烷基、卤素、芳基、羟基、氨基、炔基、烯基、氰基、硝基、三氟甲基、卤代苄基、杂环烷基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代; 其中芳

基或杂芳基进一步并成双环，此双环进一步被苄基或卤代苄基所取代；

或者 R¹ 为结构式：

其中：

5 B 选自芳基或杂芳基，其中芳基或杂芳基进一步被一个或多个选自烷基、卤素、芳基、羟基、氨基、炔基、烯基、氰基、硝基、三氟甲基、卤代苄基、杂环烷基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

T 选自 -O(CH₂)_r-, -N(CH₂)_r-或 -S(CH₂)_r;

L 选自芳基或杂芳基，其中芳基或杂芳基进一步被一个或多个卤素或烷基所取代；

10 R² 选自氢原子、烷基、环烷基、三氟甲基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基，其中烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基进一步被一个或多个选自烷基、芳基、羟基、卤素、氨基、氰基、烷氧基、羧酸、羧酸酯或 -NR⁶R⁷ 的取代基所取代；

15 R³ 选自氢原子、烷基、三氟甲基、环烷基、杂环烷基、芳基、羧酸酯、-SO₂R⁶、-CH₂C(=O)NR⁶R⁷、-C(=O)NR⁶R⁷、-(CH₂)_nNR⁶R⁷ 或 -NC(=O)R⁶，其中烷基、环烷基、杂环烷基进一步被一个或多个选自烷基、卤素、三氟甲基、芳基、羟基、烷氧基、芳氧基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、杂环烷氧基、氰基、羧酸、羧酸酯、-SO₂R⁶、或 -(CH₂)_nNR⁶R⁷ 的取代基所取代；

20 R⁵ 选自氢原子、烷基、环烷基或 -C(=O)OR⁶，其中烷基或环烷基进一步被一个或多个选自烷基、羟基、烷氧基、氰基、-NR⁶R⁷、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

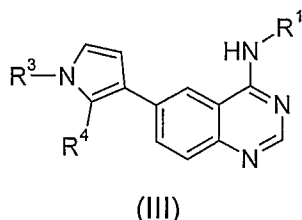
R⁶ 和 R⁷ 分别选自氢原子、烷基、烯基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，其中烷基、烯基、环烷基、杂环烷基、芳基或者杂芳基进一步被一个或多个选自烷基、环烷基、卤素、芳基、羟基、氨基、烷氧基、烯基、杂环烷基、羟烷基、-SO₂R⁶、-C(=O)R⁶、羧酸、羧酸酯或 -NR⁶R⁷ 的取代基所取代；

25 同时，R⁶ 和 R⁷ 一起形成一个 4~8 元杂环基；其中 5~8 元杂环内含有一个或多个 N、O、S 原子，并且 4~8 元杂环上进一步被一个或多个选自烷基、卤素、芳基、杂芳基、卤代芳基、卤代烷氧基、氨基、羟基、氰基、烷氧基、芳氧基、胺烷基、羟烷基、环烷基、杂环烷基、羰基、羧酸、羧酸酯、-C(=O)NR⁶R⁷、-NC(=O)R⁶、-SO₂R⁶、或 -NR⁶R⁷ 的取代基所取代；

30 n 是 0~6；

r 是 0~2。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物或其盐，其中所述化合物为由通式(III)表示的化合物：



其中：

R^1 选自烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，其中烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基进一步被一个或多个选自烷基、卤素、芳基、羟基、氨基、炔基、烯基、氰基、硝基、三氟甲基、卤代苄基、杂环烷基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；其中芳基或杂芳基进一步并成双环，此双环进一步被苄基或卤代苄基所取代；

或者 R^1 为结构式：

$$\text{---B---T---L}$$

其中：

B 选自芳基或杂芳基，其中芳基或杂芳基进一步被一个或多个选自烷基、卤素、芳基、羟基、氨基、炔基、烯基、氰基、硝基、三氟甲基、卤代苄基、杂环烷基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

T 选自 $-\text{O}(\text{CH}_2)_r-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2)_r-$ 或 $-\text{S}(\text{CH}_2)_r-$ ；

L 选自芳基或杂芳基，其中芳基或杂芳基进一步被一个或多个卤素或烷基所取代；

R^3 和 R^4 各自独立地选自氢原子、烷基、三氟甲基、环烷基、杂环烷基、芳基、羧酸酯、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{R}^7$ 或 $-\text{NC}(=\text{O})\text{R}^6$ ，其中烷基、环烷基、杂环烷基进一步被一个或多个选自烷基、卤素、三氟甲基、芳基、羟基、烷氧基、芳氧基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、杂环烷氧基、氰基、羧酸、羧酸酯、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 、或 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{R}^7$ 的取代基所取代；

同时， R^3 和 R^4 一起形成一个 4~8 元环基；其中 5~8 元杂环内含有一个或多个 N、O、S 原子，并且 4~8 元杂环上进一步被一个或多个选自烷基、卤素、芳基、杂芳基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、烷氧基、芳氧基、羰基、杂环烷基、羧酸、羧酸酯、 $=\text{N}-\text{OR}^6$ 或 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 的取代基所取代；

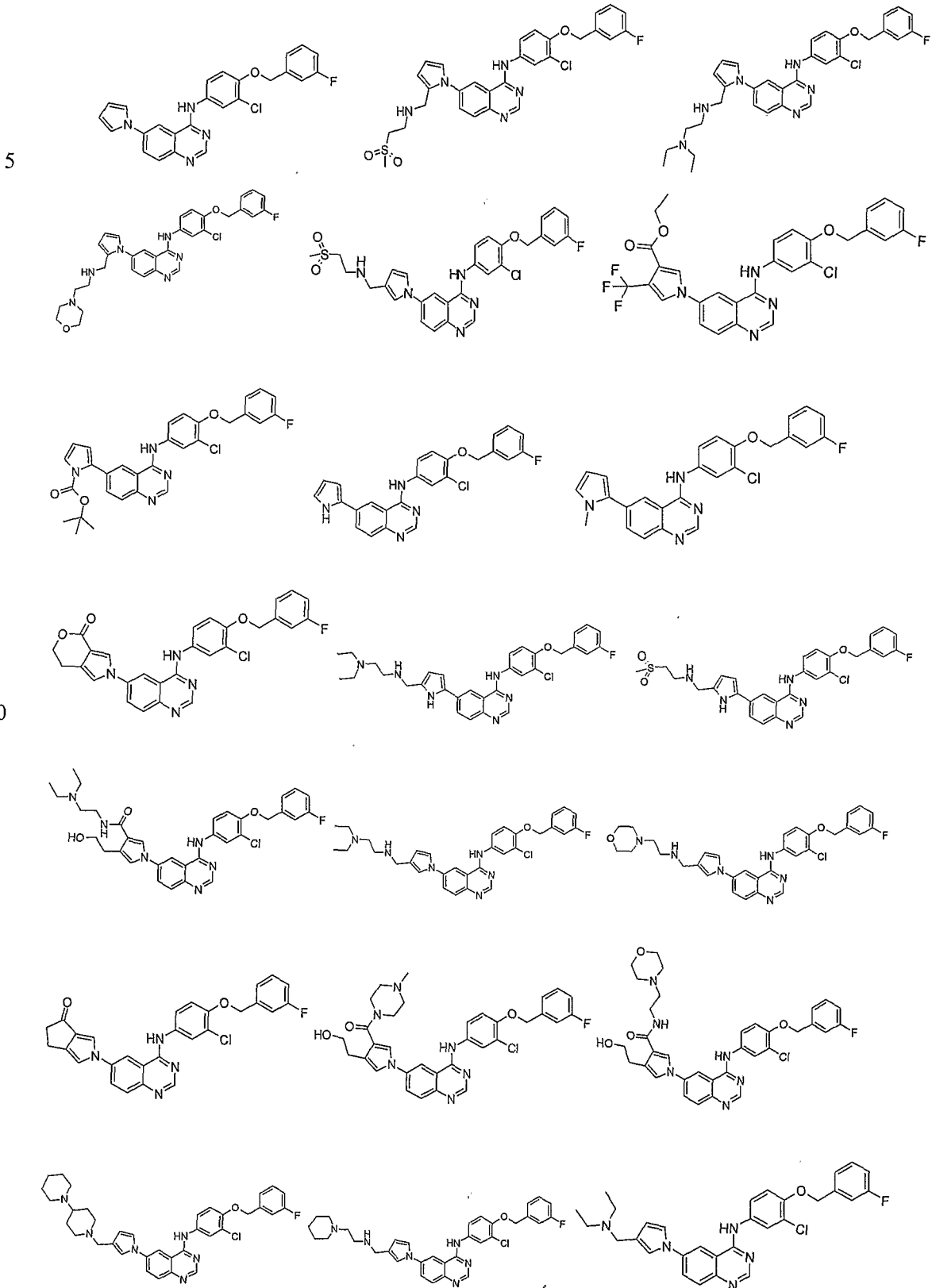
R^6 和 R^7 分别选自氢原子、烷基、烯基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，其中烷基、烯基、环烷基、杂环烷基、芳基或者杂芳基进一步被一个或多个选自烷基、环烷基、卤素、芳基、羟基、氨基、烷氧基、烯基、杂环烷基、羟烷基、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 、羧酸、羧酸酯或 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 的取代基所取代；

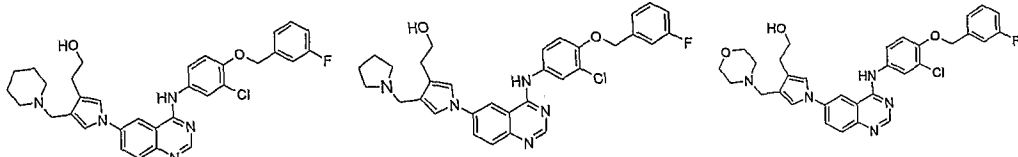
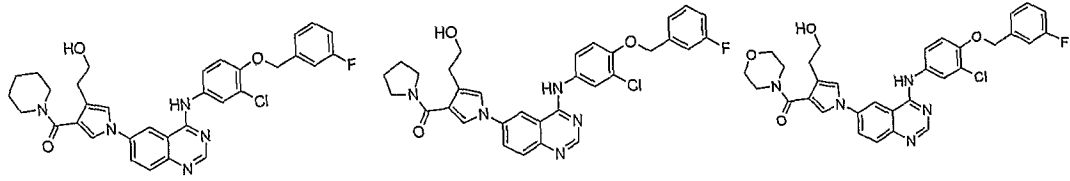
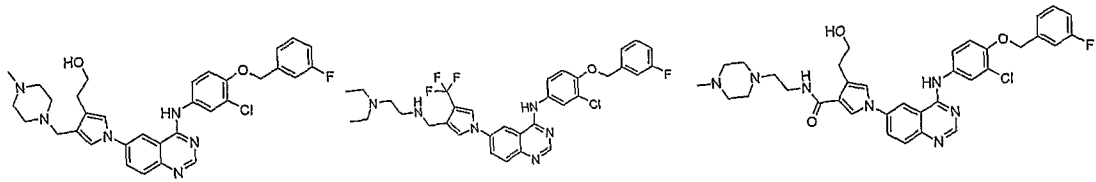
同时， R^6 和 R^7 一起形成一个 4~8 元杂环基；其中 5~8 元杂环内含有一个或多个 N、O、S 原子，并且 4~8 元杂环上进一步被一个或多个选自烷基、卤素、芳基、杂芳基、卤代芳基、卤代烷氧基、氨基、羟基、氰基、烷氧基、芳氧基、胺烷基、羟烷基、环烷基、杂环烷基、羰基、羧酸、羧酸酯、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NC}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 、或 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 的取代基所取代；

n 是 0~6;

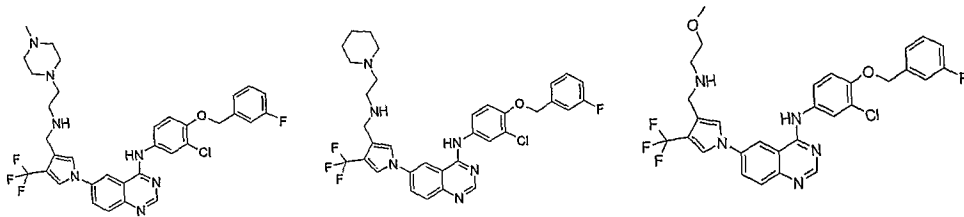
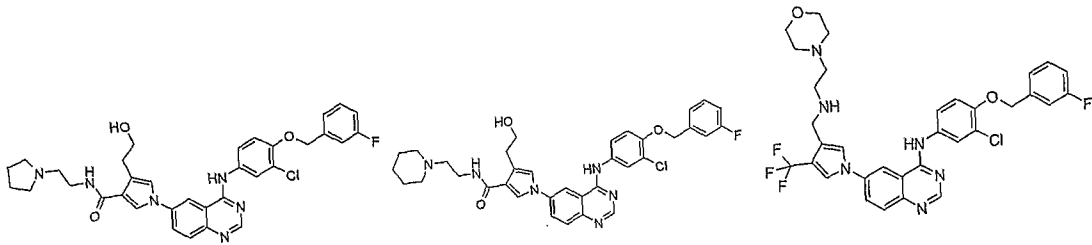
r 是 0~2。

5. 根据权利要求 1 所述的化合物或其盐、其中该化合物选自：

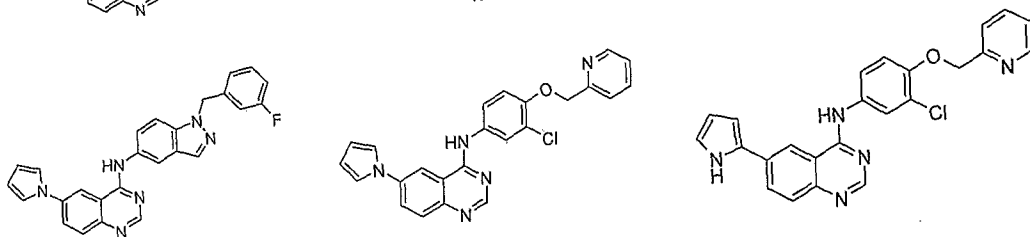
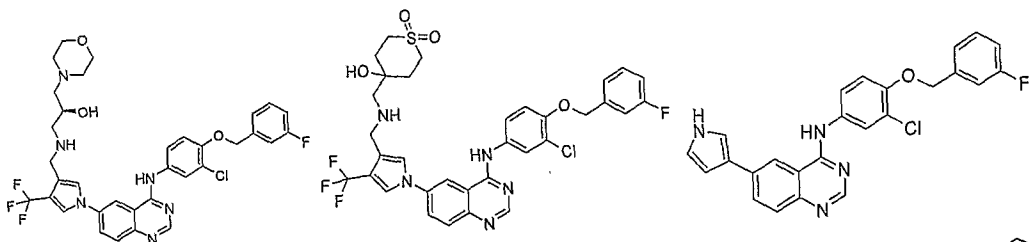
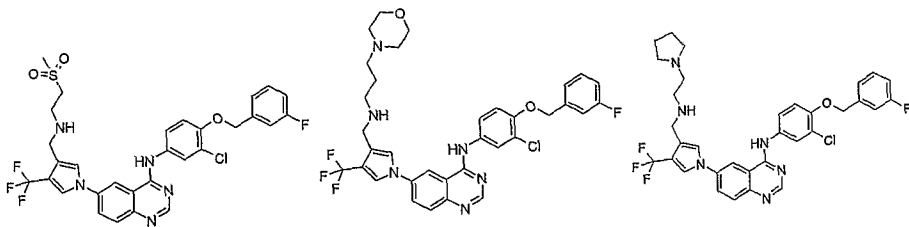




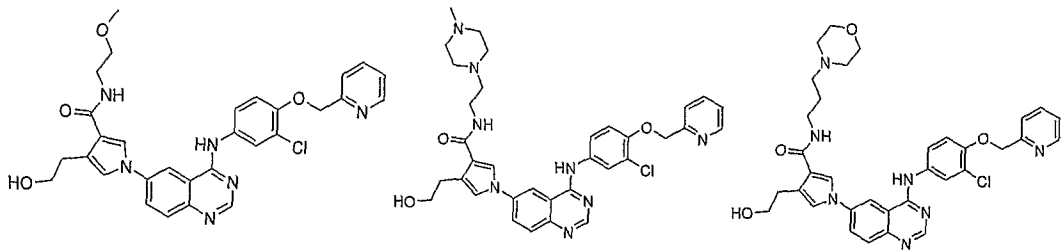
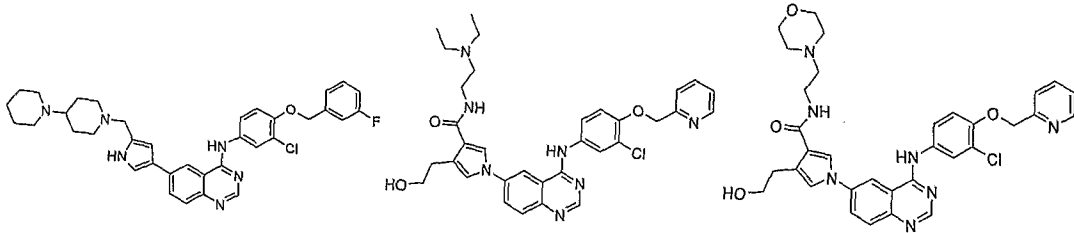
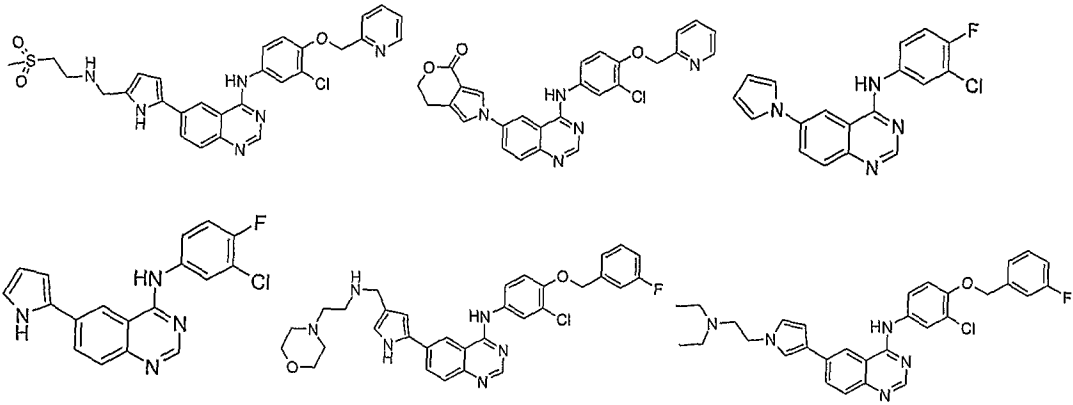
5



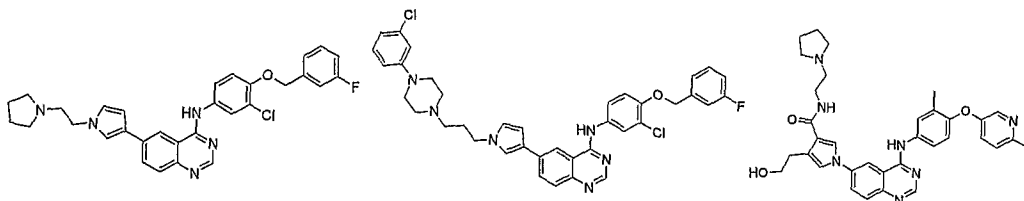
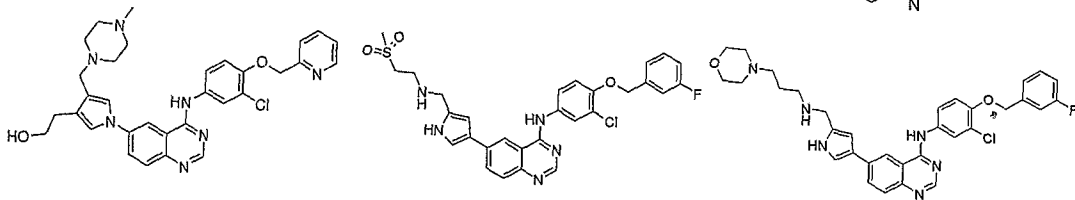
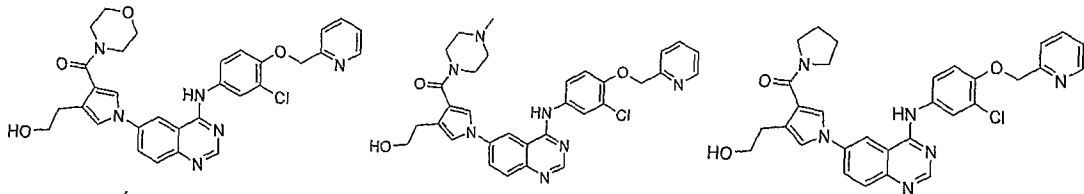
10

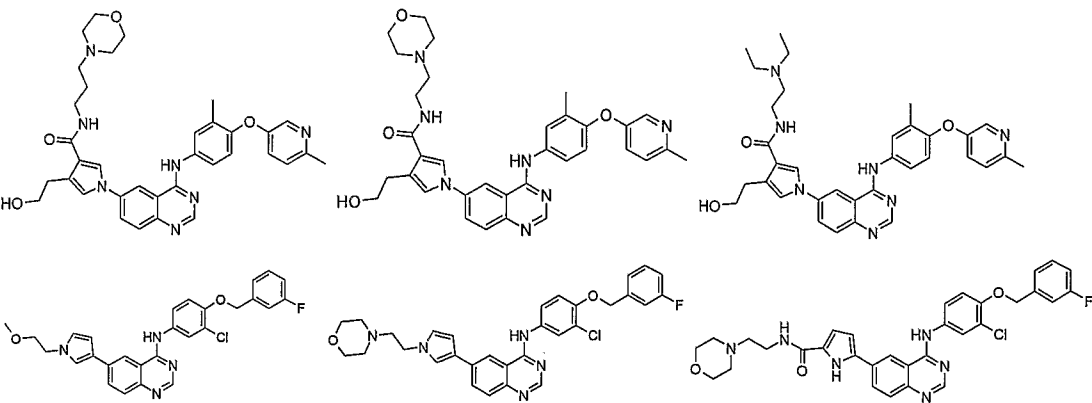
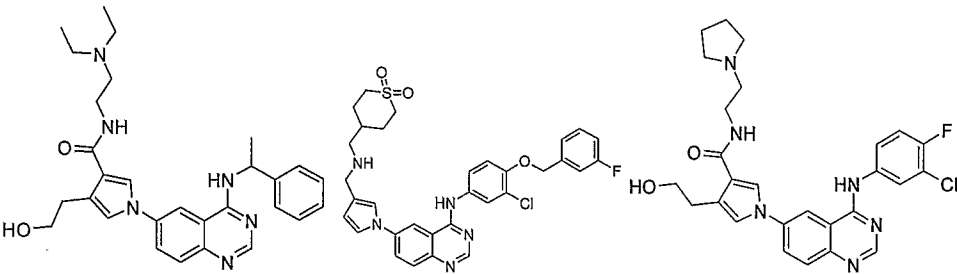
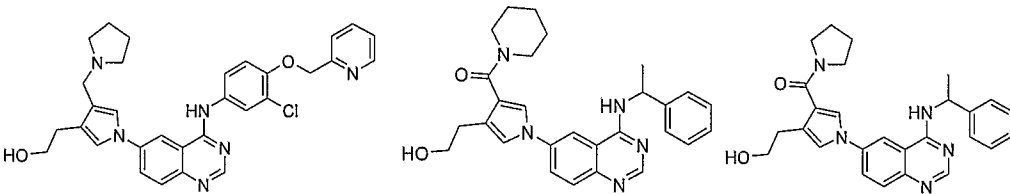
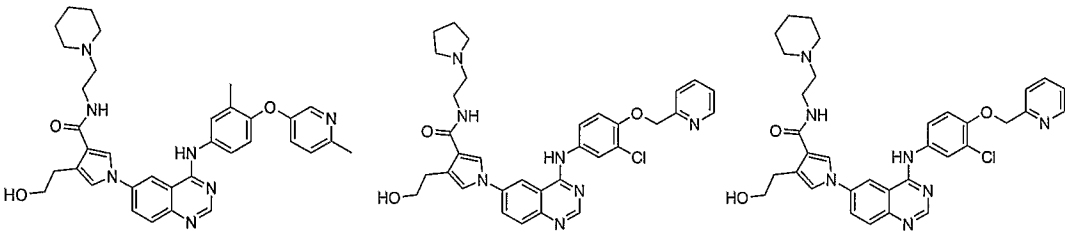
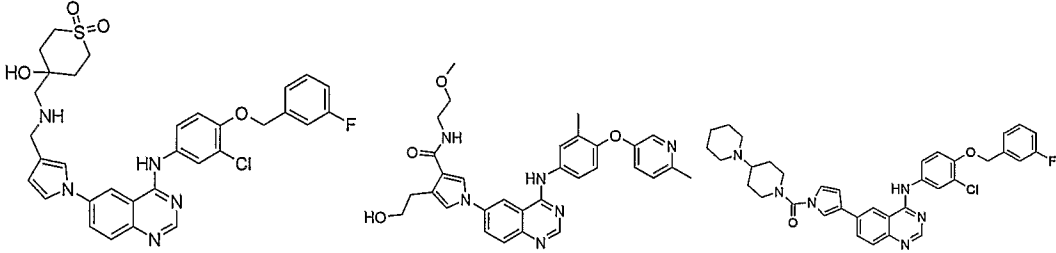
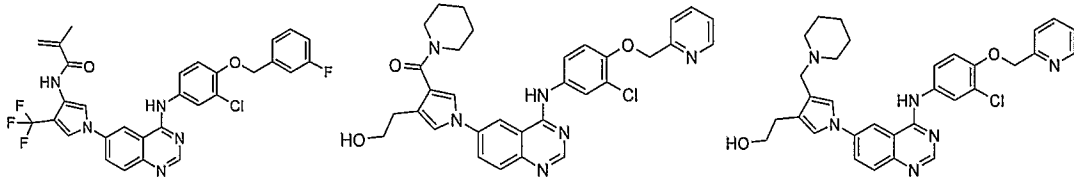


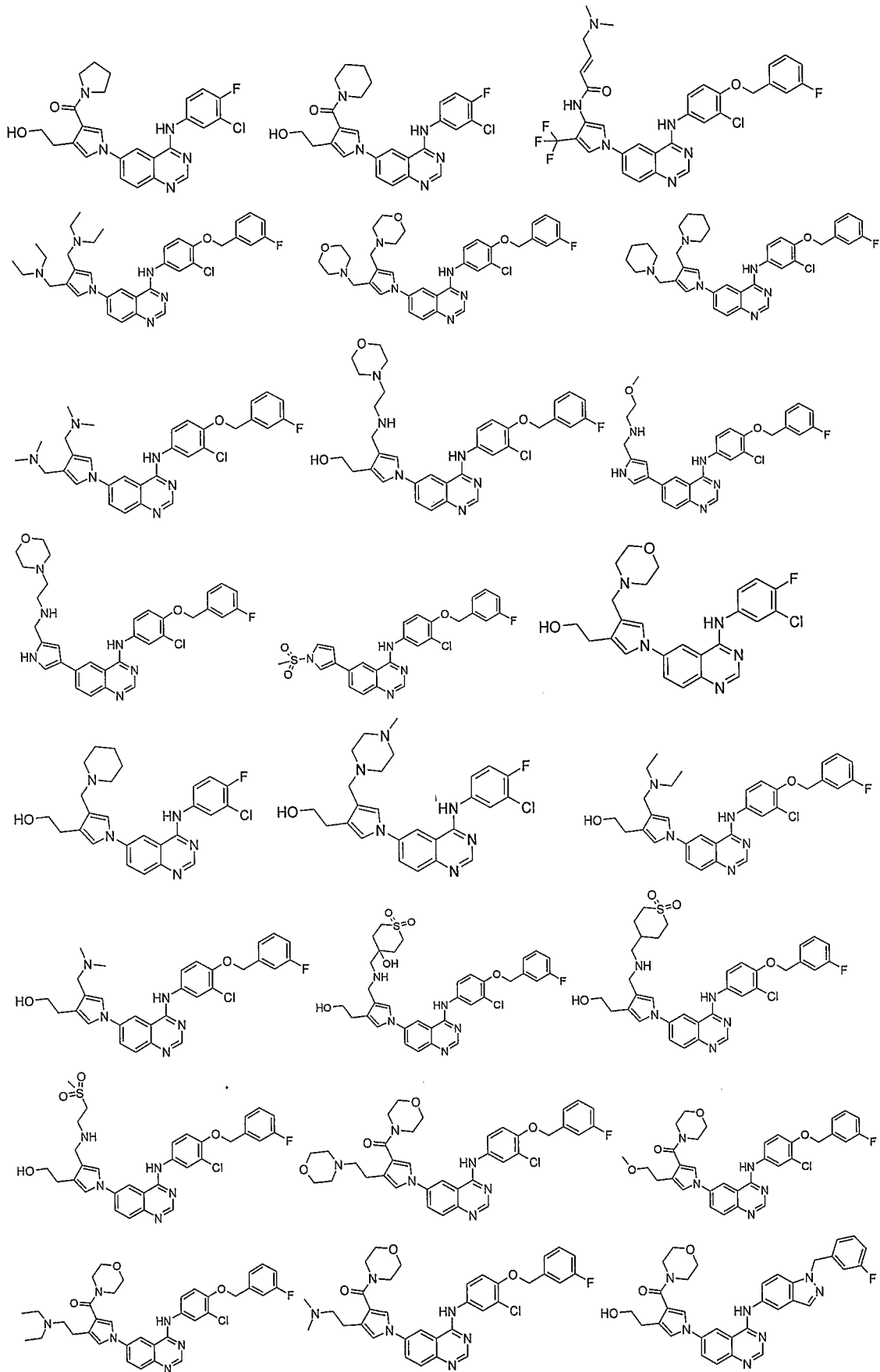
5



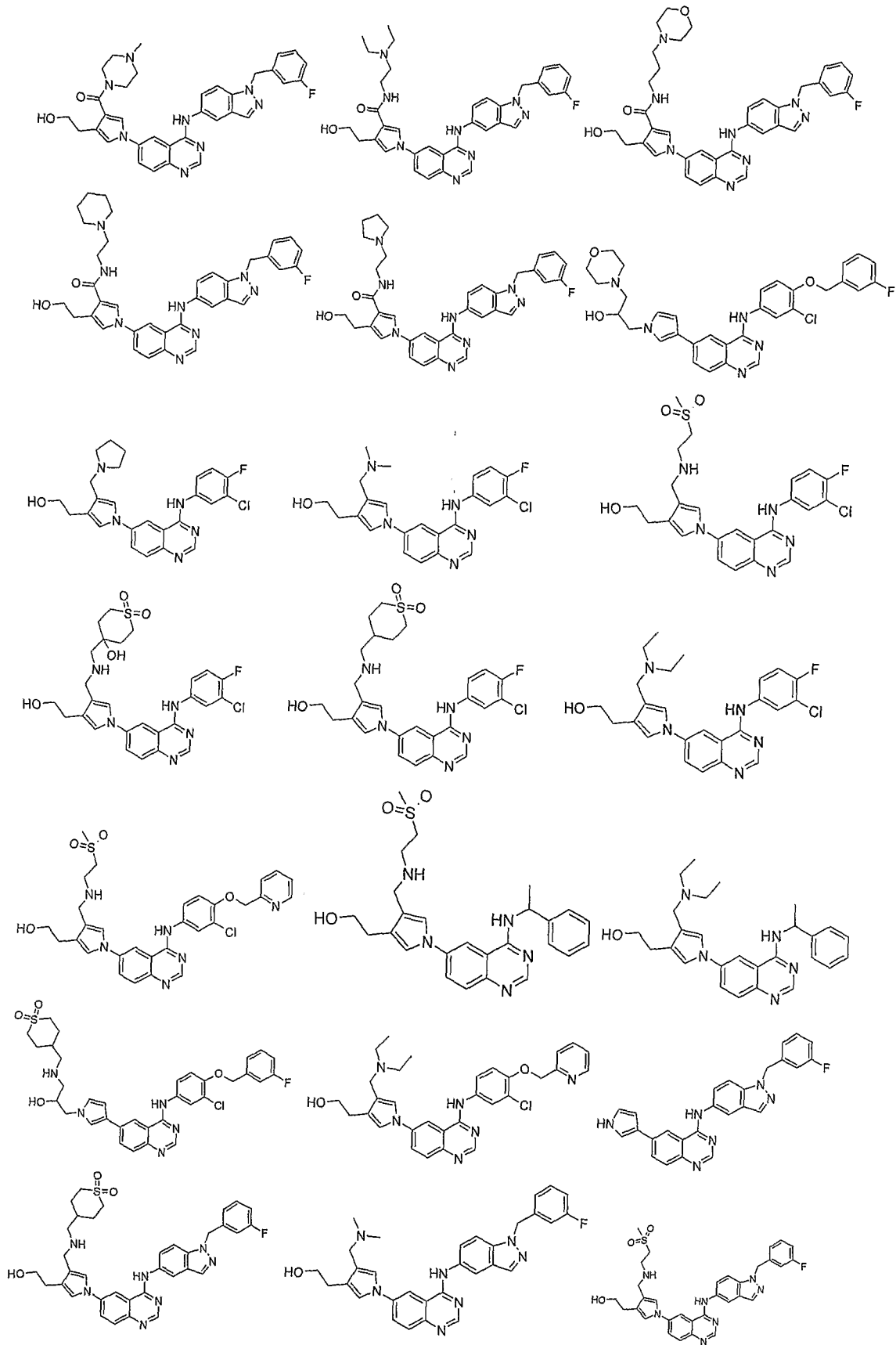
10

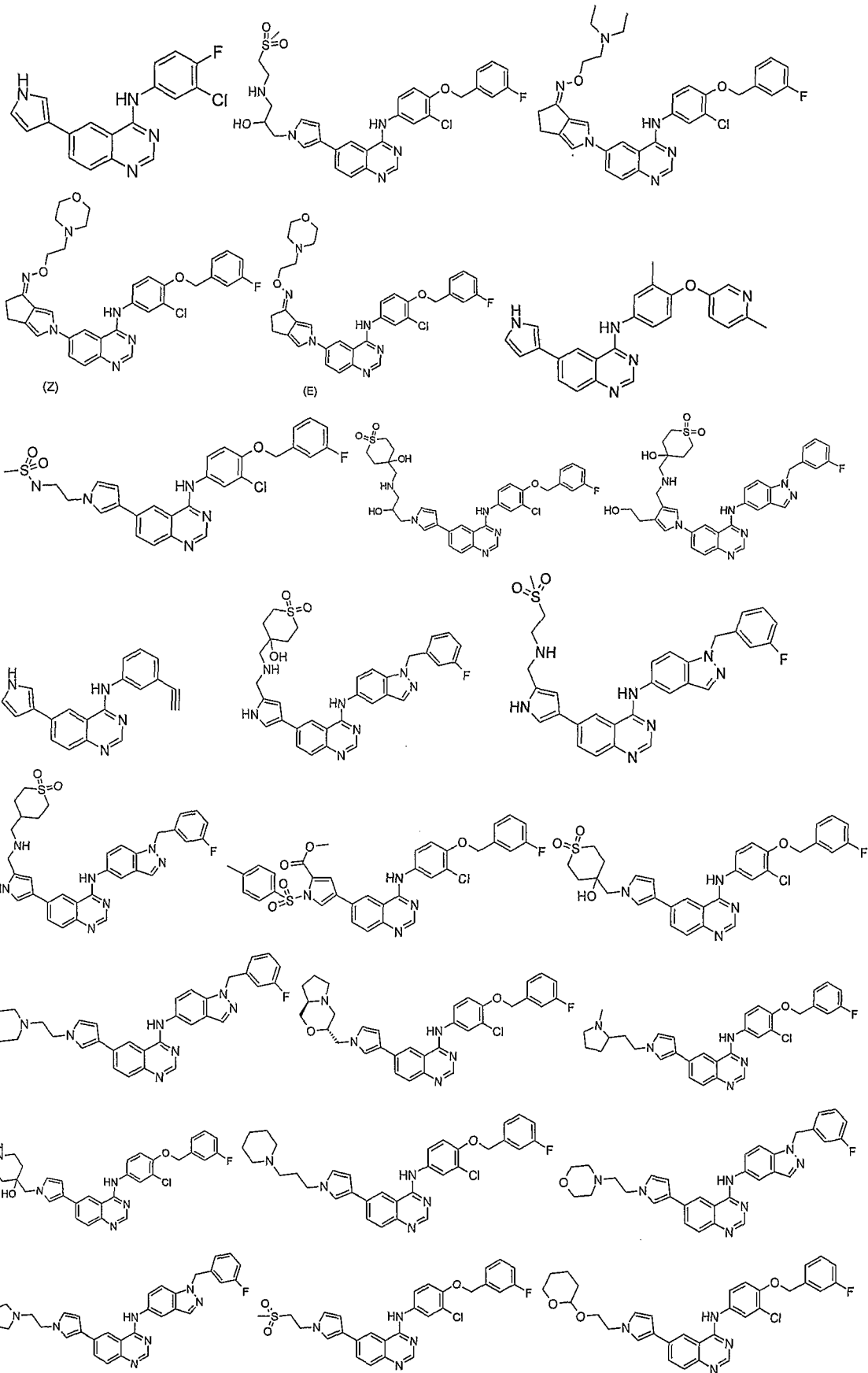


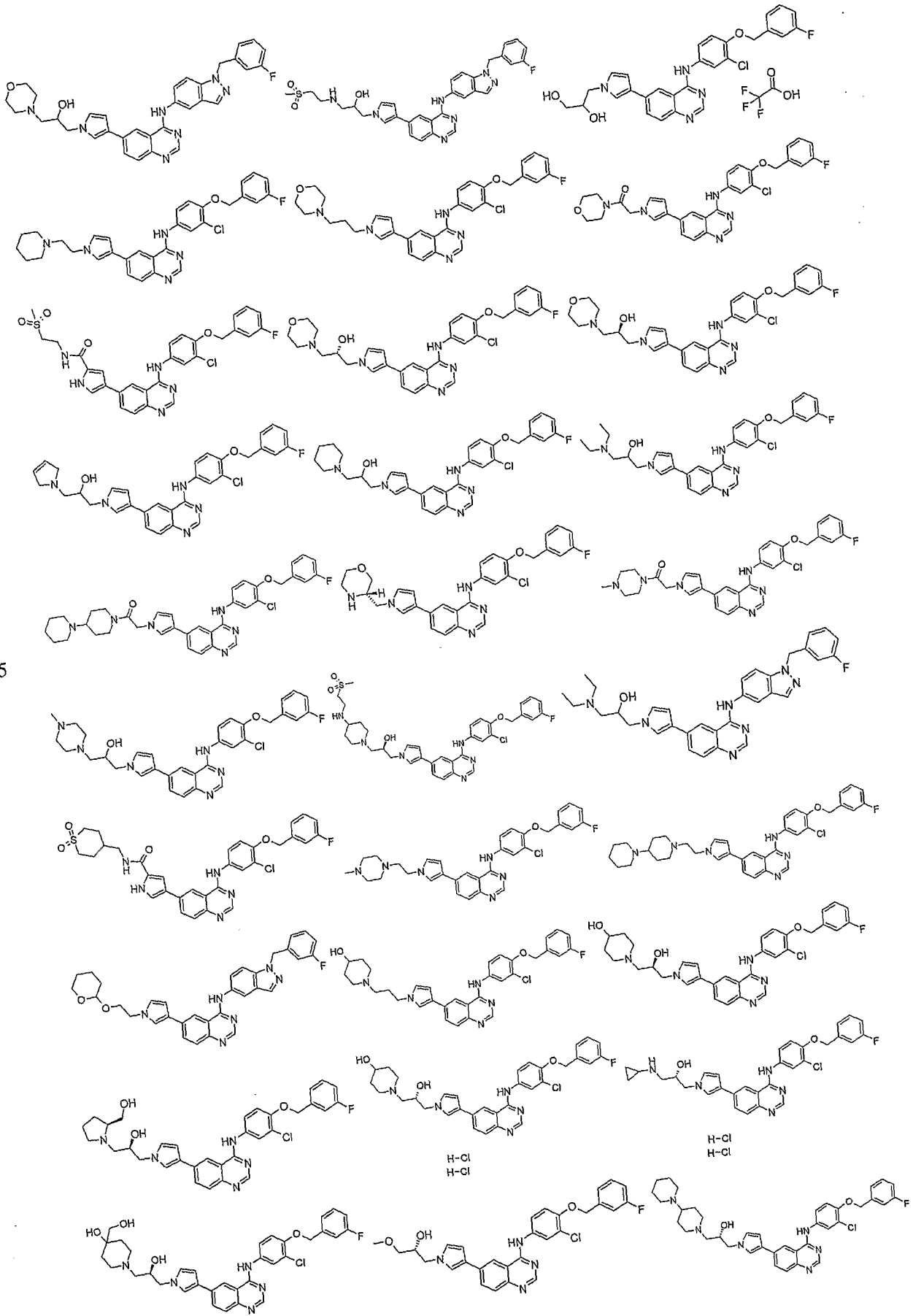




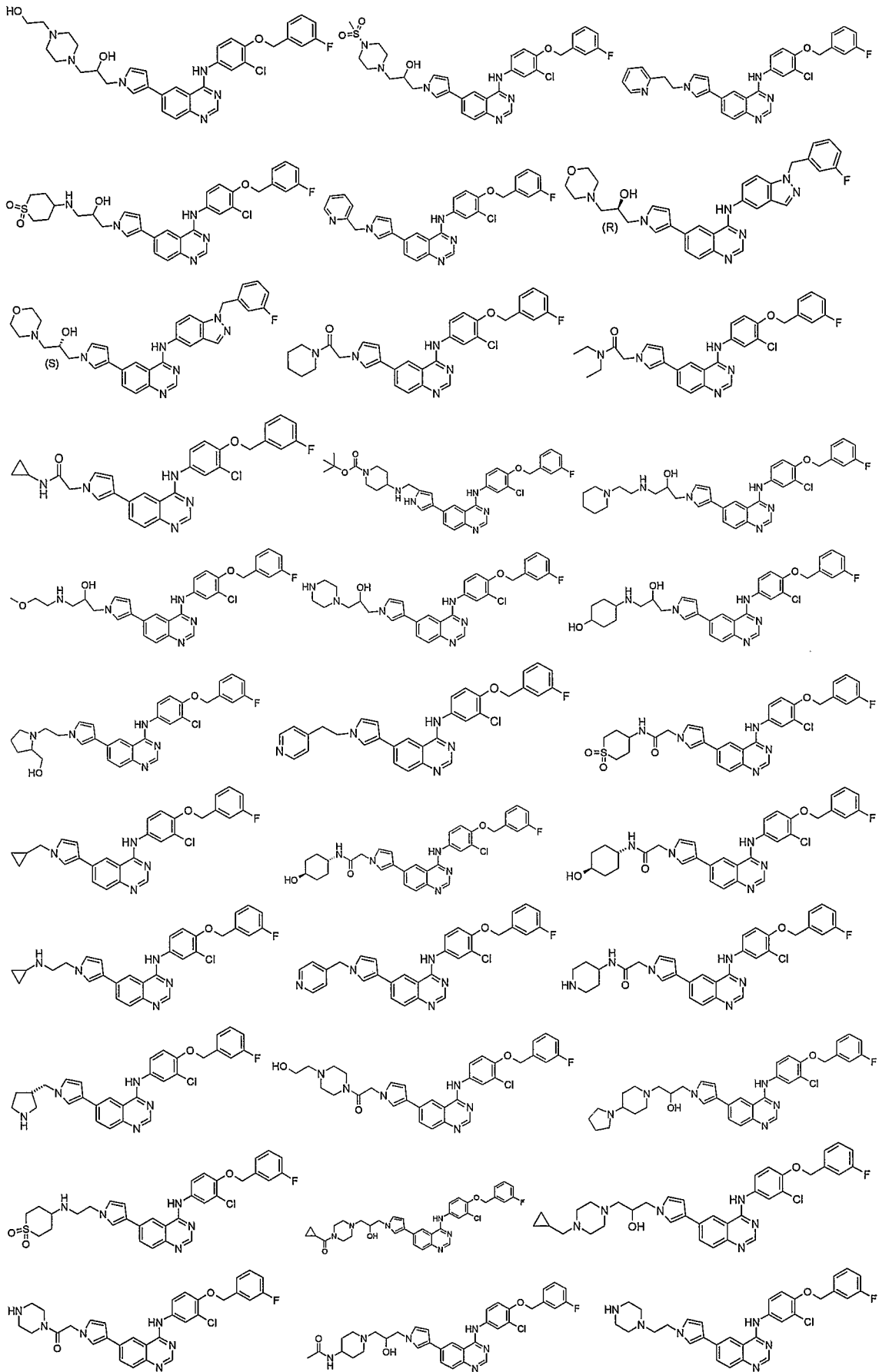
5





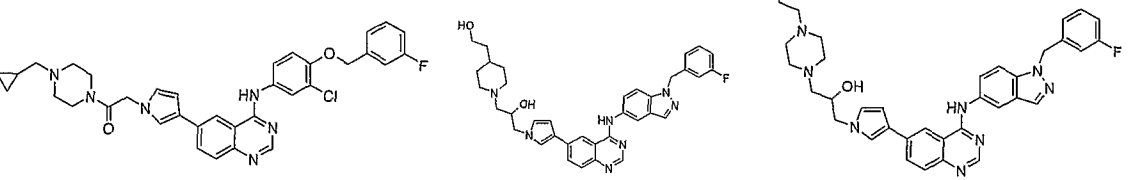
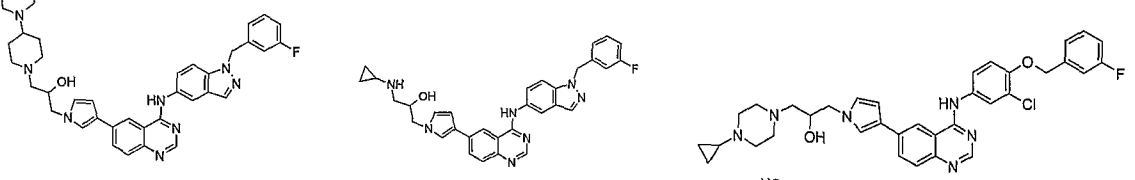
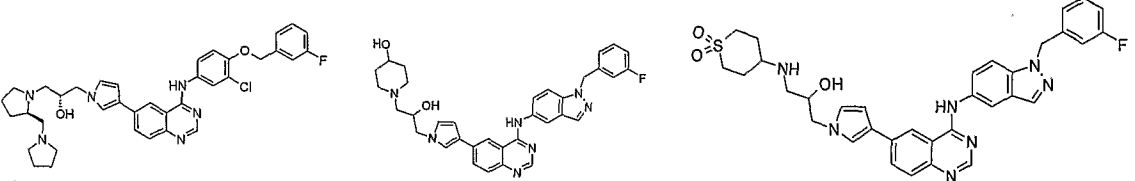
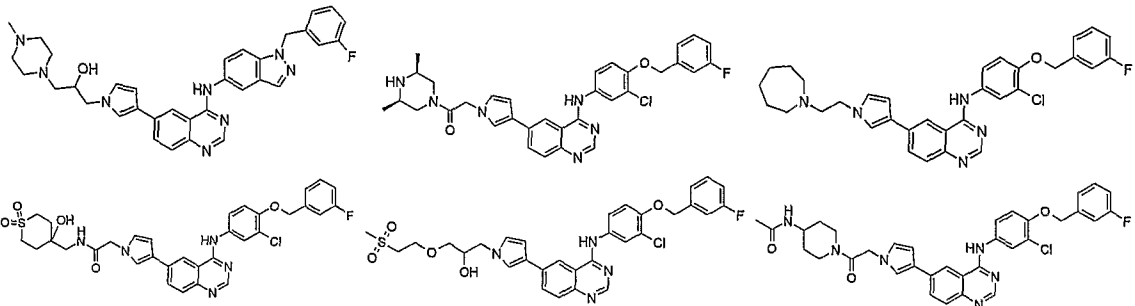


10

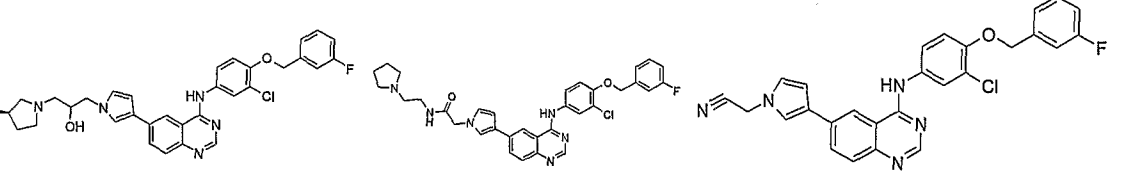
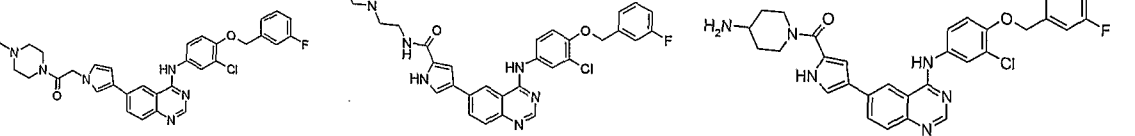
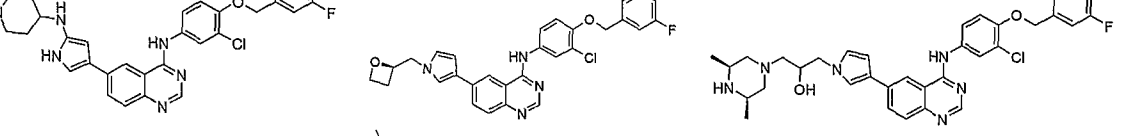
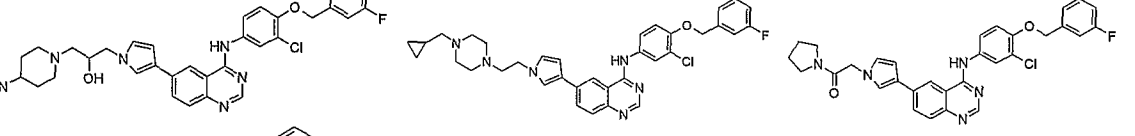
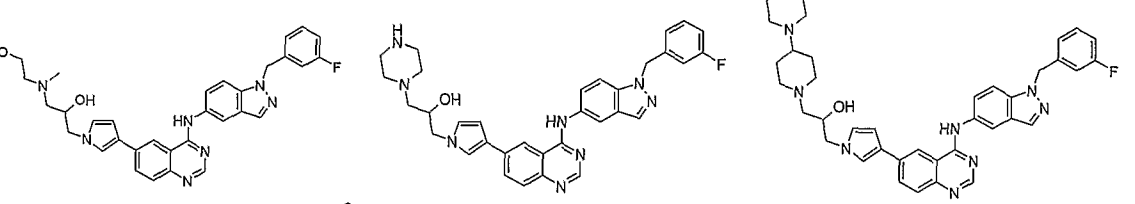


5

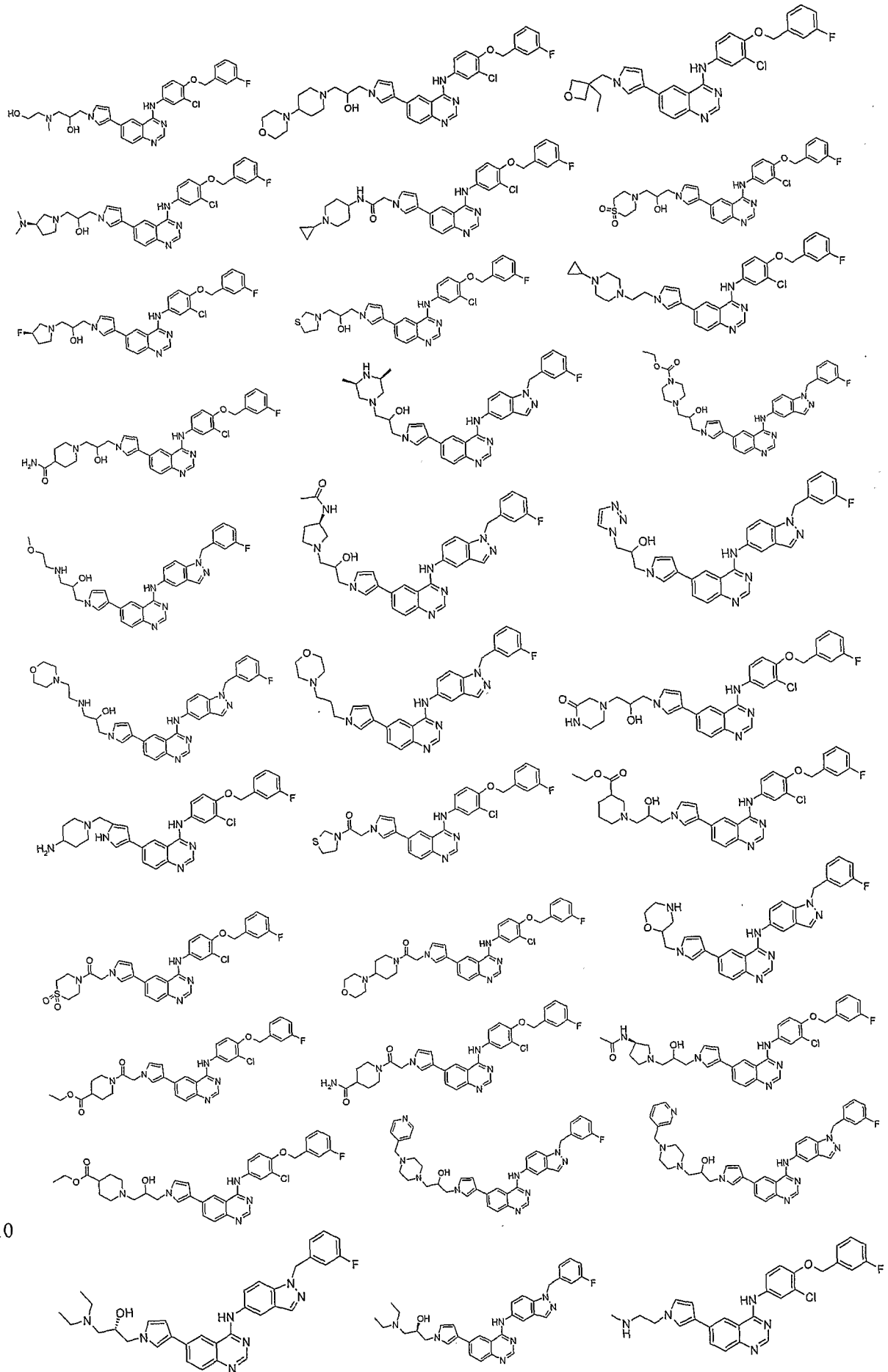
10



5

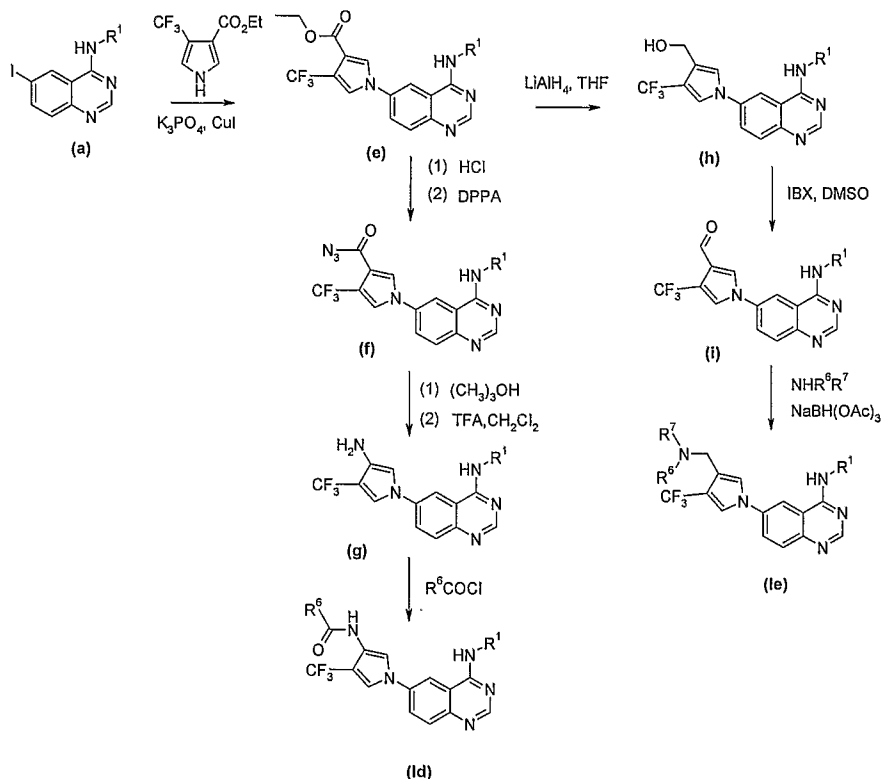


10



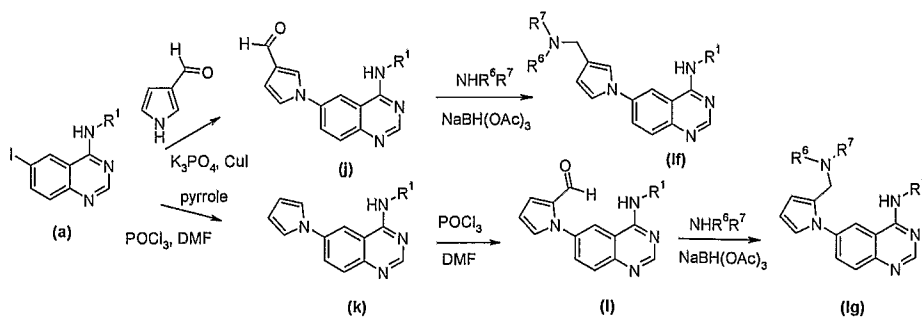
在碘化亚酮和磷酸钾的条件下,6位喹唑啉碘代物 **a** 与 6,7-二氢-2H-吡喃[3,4-c]吡咯-4-酮进行偶联,得到吡咯内酯喹唑啉类化合物 **b**, 吡咯内酯喹唑啉类化合物 **b** 与取代胺反应,得到通式化合物(I **a**), **Ia** 可与甲磺酰氯、取代胺反应,进一步得到通式化合物(I **b**); 同时,吡咯内酯喹唑啉类化合物 **b** 与氢化铝锂反应,得到二羟基化合物 **c**, 二羟基化合物 **c** 部分氧化得到的吡咯醛基化合物 **d** 与取代胺和三乙酰氧基硼氢化钠进行还原氨化得到通式化合物(I **c**);

(2)



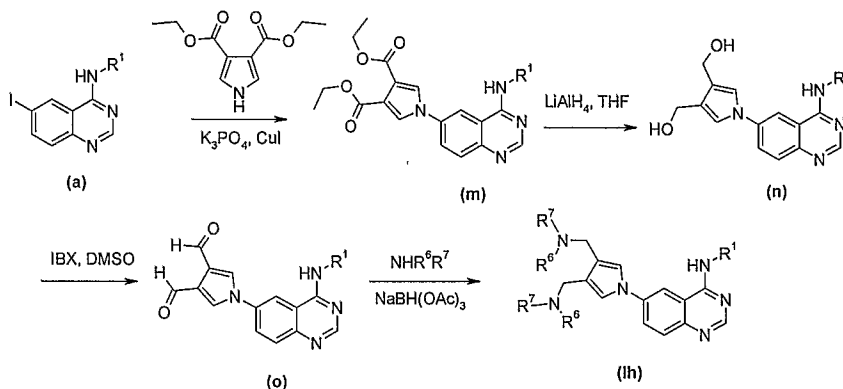
在碘化亚酮和磷酸钾的条件下,6位喹唑啉碘代物 **a** 与 4-三氟甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯进行偶联,得到三氟甲基吡咯甲酸乙酯取代喹唑啉类化合物 **e**, **e** 与叠氮磷酸二苯酯反应,得到叠氮基甲酰基吡咯化合物 **f**, **f** 与甲醇反应,然后在三氟醋酸的条件下,得到氨基吡咯化合物 **g**, **g** 与酰氯反应得到通式化合物(I **d**); 或者,化合物 **e** 与氢化铝锂反应,得到羟基还原产物 **h**, **h** 部分氧化得到的化合物 **i** 与取代胺和三乙酰氧基硼氢化钠反应得到通式化合物(I **e**);

15 (3)



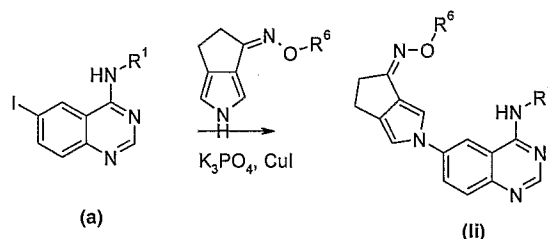
在碘化亚酮和磷酸钾的条件下，6位喹啉碘代物 **a** 与 3-吡咯甲醛进行偶联，得到吡咯甲醛喹啉类化合物 **j**，**j** 与取代胺和三乙酰氧基硼氢化钠反应，得到通式化合物(I f)；化合物 **a** 与吡咯进行 Suzuki 偶联反应，得到吡咯取代化合物 **k**，**k** 与 N,N-二甲基甲酰胺和三氯氧磷反应，得到吡咯甲酰化产物 **l**，**l** 还原氨化得到通式化合物(I g)；

(4)



在碘化亚酮和磷酸钾的条件下，6位喹啉碘代物 **a** 与 1H-吡咯-3,4-二甲酸乙酯进行偶联，得到吡咯二甲酸乙酯取代喹啉类化合物 **m**，**m** 与氢化铝锂反应，吡咯二甲酸乙酯被还原位为吡咯二羟甲基产物 **n**，**n** 进一步被氧化得到吡咯二甲醛产物 **o**，化合物 **o** 还原氨化得到通式化合物(I h)；

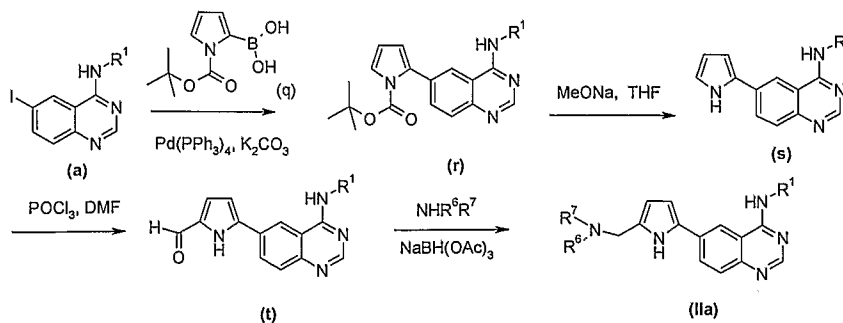
(5)



在碘化亚酮和磷酸钾的条件下，6位喹啉碘代物 **a** 与化合物 **p** 进行偶联，得到吡咯取代喹啉类通式化合物(I i)。

9. 一种根据权利要求 3 所述的通式 (II) 化合物的制备方法，该方法包括以下步骤：

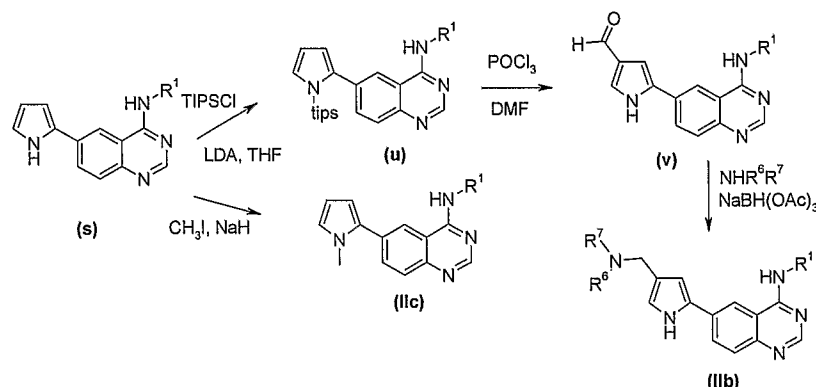
(1)



在碘化亚酮和磷酸钾的条件下，6位喹啉碘代物 **a** 与 2-硼酸吡咯化合物 **q**

进行 Suzuki 偶联, 得到吡咯取代喹唑啉类化合物 **r**, **r** 在碱性条件下脱去对吡咯 N 保护, 得到 6-吡咯取代的喹唑啉类化合物 **s**, **s** 与 N,N-二甲基甲酰胺和三氯氧磷反应, 进行 Vilsemier 反应, 得到 2-醛基取代吡咯化合物 **t**, **t** 在三乙酰氧基氢化铝锂和取代胺的条件下进行化合物氨化, 得到通式化合物(II a);

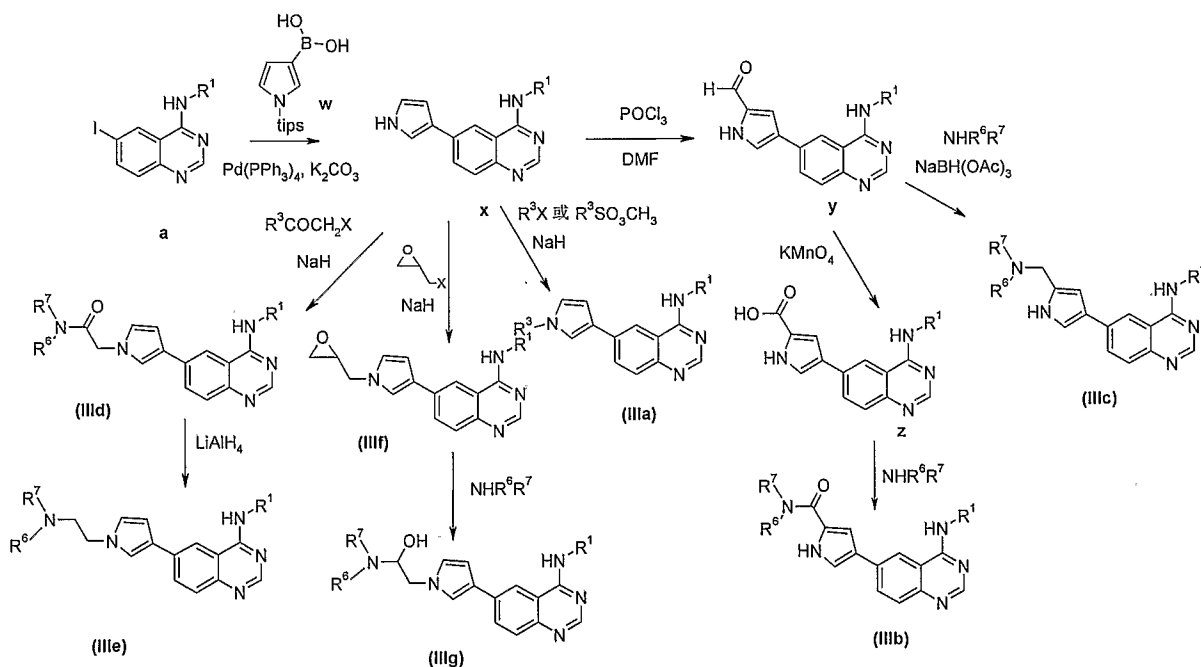
5 (2)



将 6-吡咯取代的喹唑啉类化合物 **s** 与三异丙基硅氯进行反应, 得到的化合物 **u** 进一步与 N,N-二甲基甲酰胺和三氯氧磷反应得到吡咯甲酰化产物 **v**, **v** 还原氨化得到通式化合物(II b), 化合物 **s** 在强碱氢化钠条件下与 1-卤代烷基如碘甲烷反应, 得到通式化合物(IIc)。

10

10. 一种根据权利要求 4 所述的通式 (III) 化合物的制备方法, 该方法包括以下步骤:



15

在碳酸钾和三苯基膦化钯的条件下, 6 位喹唑啉碘代物 **a** 与 3-硼酸吡咯化合物 **w** 进行 Suzuki 偶联, 得到的吡咯取代喹唑啉化合物 **x** 在氢化钠条件下, 与卤代或甲磺酰基取代的化合物, 即 R^3X 或 $R^3SO_3CH_3$ 反应, 得到通式化合物(IIIa); 化合

物 **x** 在氢化钠条件下, 也可以与 α -卤代酰胺反应, 得到通式化合物(III_d), 酰胺的羰基也可以进一步被氢化铝锂还原, 得到通式化合物(III_e); 化合物 **x** 在氢化钠条件下, 与消旋环氧氯丙烷反应得到通式物(III_f), 与 NHR^6R^7 开环反应, 得到通式物(III_g), 在相同的条件下, 化合物 **x** 与 R 型或 S 型环氧氯丙烷反应, 进一步开环反应, 对应得到 S 型或 R 型通式物(III_g); 化合物 **x** 与 N,N-二甲基甲酰胺和三氯氧磷反应, 得到的甲酰化产物 **y**, 在高锰酸钾的氧化下, 将吡咯醛转化为吡咯羧酸, 进一步与取代胺反应得到通式化合物(III_b), 化合物 **y** 也可以直接被还原氨化得到通式化合物(III_c)。

10 11. 一种调节蛋白激酶催化活性的方法, 其中包括将所述的蛋白激酶与权利要求 1~6 中任何一项所述的化合物或盐接触。

12. 根据权利要求 11 所述的方法, 其中所述蛋白激酶选自受体酪氨酸激酶、非受体酪氨酸激酶或丝氨酸-苏氨酸激酶。

15

13. 根据权利要求 1-6 任一项所述的化合物或其盐在制备治疗与蛋白质激酶有关的疾病的药物中的用途。

20 14. 根据权利要求 7 所述的组合物在制备治疗与蛋白质激酶有关的疾病的药物中的用途。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2008/001307

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See 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, PAJ, CNPAT, CNKI, CA, ISI Web of Knowledge, STN: quinazolin+ protein kinase inhibitor+ PKs PTKs cancer

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO9802434A1(GLAXO GROUP LTD), 22 Jan. 1998 (22.01.1998), see the whole document especially scheme	1-10,13-14
A	WO2007056170A2(BAYER PHARM CORP), 18 May 2007 (18.05.2007), see the whole document	1-10,13-14
A	GB2345486A(GLAXO GROUP LTD), 12 July 2000 (12.07.2000), see the whole document especially scheme 1 and example 1	1-10,13-14
A	WO9950264A1(KYOWA HAKKO KOGYO KK), 07 Oct. 1999 (07.10.1999), see the whole document	1-10,13-14

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

04 August 2008 (04.08.2008)

Date of mailing of the international search report

23 Oct. 2008 (23.10.2008)

Name and mailing address of the ISA/CN

The State Intellectual Property Office, the P.R.China
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China
100088
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer

HE Xiaoping

Telephone No. (86-10)62084365

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2008/001307

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.: 11-12
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
a method of treatment of the human/animal body (Rule 39.1(iv), 67.1(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 an additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fee.
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/CN2008/001307

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO9802434A1	22.01.1998	CY2451A	03.06.2005
		US2002147214A1	10.10.2002
		US6391874B1	21.05.2002
		PT912559T	31.03.2003
		JP2000514806T	07.11.2000
		ID19609A	23.07.1998
		ES2186908T	16.05.2003
		EP0912559A1	06.05.1999
		DK912559T	10.03.2003
		DE69716916T	03.07.2003
		AU3766897A	09.02.1998
		AT227283T	15.11.2002
		ZA9706147A	11.01.1999
		WO2007056170A2	18.05.2007
GB2345486A	12.07.2000	none	
WO9950264A1	07.10.1999	AU2960599A	18.10.1999
		JP2000541168T	22.10.2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2008/001307

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D403/04 (2006.01) i
C07D403/14 (2006.01) i
A61K31/506 (2006.01) i
A61P35/00 (2006.01) i
A61P3/00 (2006.01) i
A61P5/00 (2006.01) i
A61P9/00 (2006.01) i
A61P17/00 (2006.01) i
A61P19/00 (2006.01) i
A61P25/00 (2006.01) i
A61P31/00 (2006.01) i
A61P37/00 (2006.01) i

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2008/001307

<p>A. 主题的分类</p> <p style="text-align: center;">参见附加页</p> <p>按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类</p>																	
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>IPC: C07D A61K A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>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))</p> <p>WPI, EPODOC, PAJ, CNPAT, CNKI, CA, ISI Web of Knowledge, STN: 喹唑啉 蛋白激酶抑制剂 quinazolin+ protein kinase inhibitor+ PKs PTKs cancer</p>																	
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>WO9802434A1(GLAXO GROUP LTD), 22.1 月 1998 (22.01.1998), 参见全文</td> <td>1-10,13-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO2007056170A2(BAYER PHARM CORP), 18.5 月 2007 (18.05.2007), 参见全文</td> <td>1-10,13-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>GB2345486A(GLAXO GROUP LTD), 12.7 月 2000 (12.07.2000), 参见全文</td> <td>1-10,13-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO9950264A1(KYOWA HAKKO KOGYO KK), 07.10 月 1999 (07.10.1999), 参见全文</td> <td>1-10,13-14</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	A	WO9802434A1(GLAXO GROUP LTD), 22.1 月 1998 (22.01.1998), 参见全文	1-10,13-14	A	WO2007056170A2(BAYER PHARM CORP), 18.5 月 2007 (18.05.2007), 参见全文	1-10,13-14	A	GB2345486A(GLAXO GROUP LTD), 12.7 月 2000 (12.07.2000), 参见全文	1-10,13-14	A	WO9950264A1(KYOWA HAKKO KOGYO KK), 07.10 月 1999 (07.10.1999), 参见全文	1-10,13-14
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
A	WO9802434A1(GLAXO GROUP LTD), 22.1 月 1998 (22.01.1998), 参见全文	1-10,13-14															
A	WO2007056170A2(BAYER PHARM CORP), 18.5 月 2007 (18.05.2007), 参见全文	1-10,13-14															
A	GB2345486A(GLAXO GROUP LTD), 12.7 月 2000 (12.07.2000), 参见全文	1-10,13-14															
A	WO9950264A1(KYOWA HAKKO KOGYO KK), 07.10 月 1999 (07.10.1999), 参见全文	1-10,13-14															
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在 C 栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																	
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“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</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>																	
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>04.8 月 2008 (04.08.2008)</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>23.10 月 2008 (23.10.2008)</p>															
<p>中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)</p> <p>中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088</p> <p>传真号: (86-10)62019451</p>		<p>受权官员</p> <p style="text-align: center;">何小平</p> <p>电话号码: (86-10) 62084365</p>															

第II栏 关于某些权利要求不能作为检索主题的意见(接第1页第2项)

按条约 17(2)(a)对某些权利要求未作国际检索报告的理由如下:

1. 权利要求: 11-12

因为它们涉及到不要求本国际检索单位进行检索的主题, 即:
对人体或动物体治疗的治疗方法(细则 39.1(iv), 67.1(iv))。

2. 权利要求:

因为它们涉及到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 关于缺乏发明单一性时的意见(接第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, 本国际检索报告针对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, 本国际检索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的附加检索费。因此, 本国际检索报告仅涉及权利要求中首次提及的发明;
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, 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/CN2008/001307

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
WO9802434A1	22.01.1998	CY2451A	03.06.2005
		US2002147214A1	10.10.2002
		US6391874B1	21.05.2002
		PT912559T	31.03.2003
		JP2000514806T	07.11.2000
		ID19609A	23.07.1998
		ES2186908T	16.05.2003
		EP0912559A1	06.05.1999
		DK912559T	10.03.2003
		DE69716916T	03.07.2003
		AU3766897A	09.02.1998
		AT227283T	15.11.2002
		ZA9706147A	11.01.1999
WO2007056170A2	18.05.2007	EP1945222A2	23.07.2008
GB2345486A	12.07.2000	无	
WO9950264A1	07.10.1999	AU2960599A	18.10.1999
		JP2000541168T	22.10.2002

主题的分类

C07D403/04 (2006.01) i
C07D403/14 (2006.01) i
A61K31/506 (2006.01) i
A61P35/00 (2006.01) i
A61P3/00 (2006.01) i
A61P5/00 (2006.01) i
A61P9/00 (2006.01) i
A61P17/00 (2006.01) i
A61P19/00 (2006.01) i
A61P25/00 (2006.01) i
A61P31/00 (2006.01) i
A61P37/00 (2006.01) i