(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119390683 A
(43)申请公布日 2025.02.07

(21)申请号 202411509578.X

(22)申请日 2020.08.14

(30)优先权数据
62/887392 2019.08.15 US
63/065028 2020.08.13 US

(62)分案原申请数据
202080072199.2 2020.08.14

(71)申请人 黑钻治疗公司
地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 M·C·卢卡斯 F·帕迪拉
A·弗洛尔 L·阿里斯塔
E·巴克

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 梅黎 杨思捷

(51)Int.Cl.
C07D 403/06(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

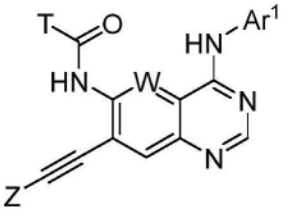
权利要求书3页 说明书268页

(54)发明名称

炔基喹唑啉化合物

(57)摘要

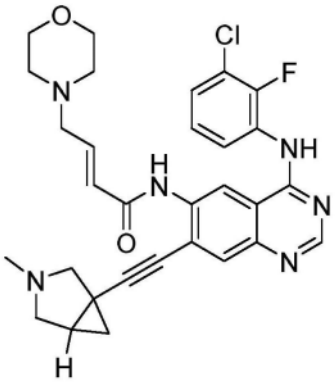
本发明涉及炔基喹唑啉化合物。本公开涉及式(I')化合物和其药学上可接受的盐和立体异构体。本公开还涉及制备这些化合物的方法、包括这些化合物的组合物以及使用其来预防或治疗哺乳动物,尤其是人的异常细胞生长的方法。



I'

CN 119390683 A

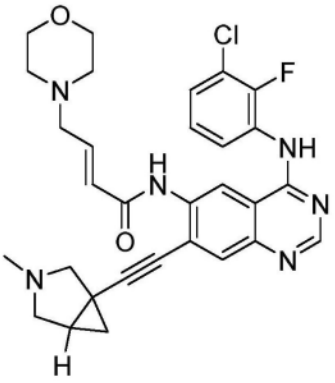
1.一种化合物,其为:



(化合物编号37)、

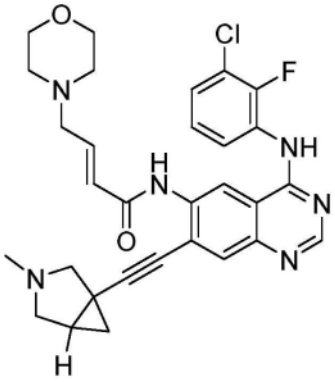
或其药学上可接受的盐、或其立体异构体。

2.根据权利要求1所述的化合物,其为



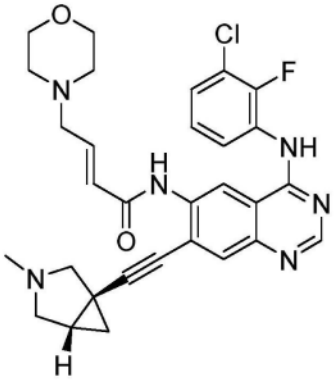
(化合物编号37)。

3.根据权利要求1所述的化合物,其为下述化合物的药学上可接受的盐,



(化合物编号37)。

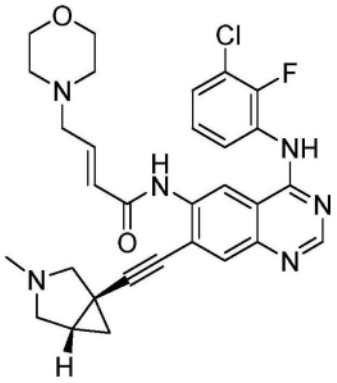
4.根据权利要求1所述的化合物,其为



(化合物编号37A)、

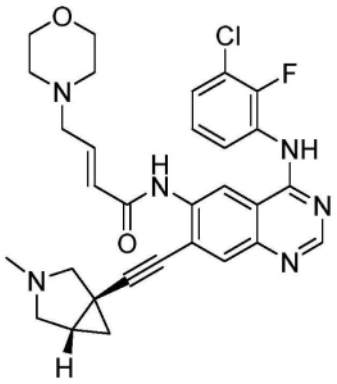
或其药学上可接受的盐、或其立体异构体。

5.根据权利要求4所述的化合物,其为



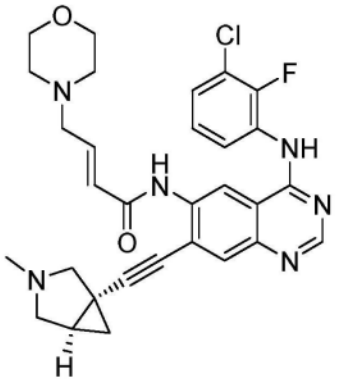
(化合物编号37A)。

6.根据权利要求4所述的化合物,其为下述化合物的药学上可接受的盐,



(化合物编号37A)。

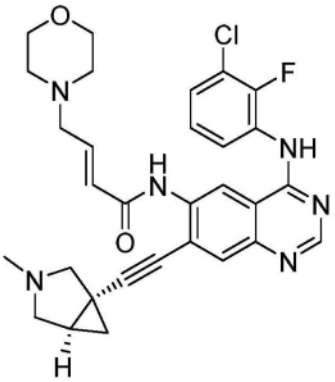
7.根据权利要求1所述的化合物,其为



(化合物编号37B)、

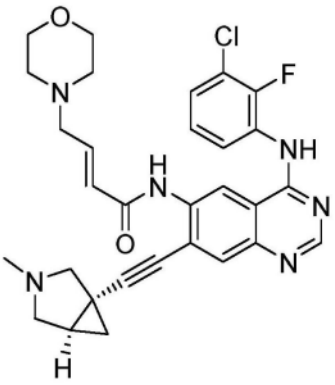
或其药学上可接受的盐、或其立体异构体。

8.根据权利要求7所述的化合物,其为



(化合物编号37B)。

9.根据权利要求7所述的化合物,其为下述化合物的药学上可接受的盐,



(化合物编号37B)。

10.一种组合物,其包括根据权利要求1-9中任一项所述的化合物以及药学上可接受的载体。

11.权利要求1-9中任一项所述的化合物在制备用于抑制ErbB受体的致癌变体的药物中的应用。

12.权利要求1-9中任一项所述的化合物在制备用于预防或治疗癌症的药物中的应用。

13.根据权利要求12的应用,其中所述癌症是实体瘤。

14.根据权利要求12的应用,其中所述癌症是膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、胃癌、胶质母细胞瘤(GBM)、头颈癌、或肺癌。

15.根据权利要求12的应用,其中所述肺癌为非小细胞肺癌(NSCLC)。

16.根据权利要求12的应用,其中所述癌症是胶质母细胞瘤。

17.根据权利要求12的应用,其中所述癌症或其肿瘤或细胞表达ErbB受体的致癌变体。

18.根据权利要求17的应用,其中所述ErbB受体的所述致癌变体包括变构突变。

19.根据权利要求17的应用,其中ErbB受体的所述致癌变体是所述ErbB受体的变构变体。

炔基喹唑啉化合物

[0001] 本申请是申请号为202080072199.2,申请日为2020年8月14日,发明名称为“炔基喹唑啉化合物”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请要求于2020年8月13日提交的美国申请第63/065,028号和于2019年8月15日提交的美国申请第62/887,392号的优先权和权益,所述美国申请的全部内容通过引用并入本文中。

技术领域

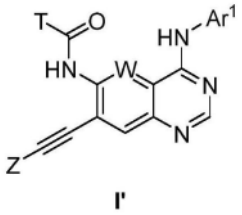
[0004] 本公开涉及作为受体酪氨酸激酶(RTK)抑制剂的新化合物,具体地ErbB-受体的致癌突变体。本公开还涉及制备这些化合物、包括这些化合物的组合物的方法,以及使用其来预防或治疗哺乳动物,尤其是人的异常细胞生长的方法。

背景技术

[0005] 影响ErbB受体的胞内催化结构域或胞外配体结合结构域的突变可能产生致癌活性(ErbB蛋白家族由4个成员组成,包含ErbB-1,也被称为表皮生长因子受体(EGFR)和Erb-2,也被称为人中的HER2)。ErbB抑制剂是多种癌症的已知治疗方法。然而,并不是每个患者对这种治疗的应答都令人满意。因此,本领域长期以来一直需要能够解决癌症患者对已知疗法的可变应答性的新疗法。本公开提供了在使用现有的护理标准治疗患有这些ErbB突变体的患者时,没有观察到可变应答性的情况下,用于预防或治疗患有这些致癌突变的患者的癌症的组合物和方法。

发明内容

[0006] 在一些方面,本公开提供了一种式(I')的化合物:

[0007] 

I'

[0008] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中:

[0009] W是CH或N;

[0010] Z是任选地被一个或多个R^Z取代的3到12元杂环烷基;

[0011] 每个R^Z独立地是卤素、CN、-OH、$-NH_2$、-O-(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到10元杂环烷基或5到10元杂芳基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述-NH(C_1-C_6烷基)、所述-N(C_1-C_6烷基)$_2$、所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基、所述C_2-C_6炔基、所述C_3-C_{10}环烷基、所述C_6-C_{10}芳基、所述3到10元杂环烷基或所述5到10元杂芳基任选地被一个或多个R^{Za}取代;

[0012] 每个R^{Za}独立地是卤素、CN、-OH、$-NH_2$、-O-(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到10元杂环烷基或5到10元杂芳基;

[0013] T是-O-(C_1-C_6烷基)、-NH-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述-NH-(C_1-C_6烷基)、所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_2-C_6炔基任选地被一个或多个R^T取代;

[0014] 每个R^T独立地是卤素、CN、-OH、$-NH_2$、-O-(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到10元杂环烷基或5到10元杂芳基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述-NH(C_1-C_6烷基)、所述-N(C_1-C_6烷基)$_2$、所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基、所述C_2-C_6炔基、所述C_3-C_{10}环烷基、所述C_6-C_{10}芳基、所述3到10元杂环烷基或所述5到10元杂芳基任选地被一个或多个R^{Ta}取代;

[0015] 每个R^{Ta}独立地是卤素、CN、-OH、$-NH_2$、-C(=O)OH、-O-(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到10元杂环烷基或5到10元杂芳基;

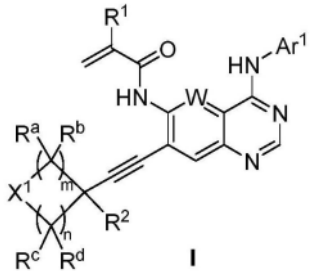
[0016] Ar^1是任选地被一个或多个R^{A1}取代的C_6-C_{10}芳基;

[0017] 每个R^{A1}独立地是卤素、CN、-OH、$-NH_2$、$-OR^{A1a}$、-O-(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到10元杂环烷基或5到10元杂芳基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述-NH(C_1-C_6烷基)、所述-N(C_1-C_6烷基)$_2$、所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基、所述C_2-C_6炔基、所述C_3-C_{10}环烷基、所述C_6-C_{10}芳基、所述3到10元杂环烷基或所述5到10元杂芳基任选地被一个或多个R^{A1a}取代;并且

[0018] 每个R^{A1a}独立地是卤素、CN、-OH、$-NH_2$、-O-(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到10元杂环烷基或5到10元杂芳基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述-NH(C_1-C_6烷基)、所述-N(C_1-C_6烷基)$_2$、所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基、所述C_2-C_6炔基、所述C_3-C_{10}环烷基、所述C_6-C_{10}芳基、所述3到10元杂环烷基或所述5到10元杂芳基任选地被一个或多个R^{A1b}取代;并且

[0019] 每个R^{A1b}独立地是卤素、CN、-OH或$-NH_2$。

[0020] 在一些方面,本公开提供了一种化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,所述化合物具有式I,

[0021] 

I

[0022] 其中

[0023] W是CH或N,优选地是CH;

[0024] X^1是-O-、-S-或$-NR^3$-;

[0025] R^a、R^b彼此独立地是氢、$_{1-4}$烷基,或者R^a中的一个是如果X^1是NR^3,则与X^1形成环的-(CH_2)$_p$,或者R^a中的一个是与R^2形成环的-(CH_2)$_p$;

[0026] R^c、R^d彼此独立地是氢或C_{1-4}烷基;

[0027] R^1是H或F;

[0028] R^2是氢或C_{1-4}烷基,或者是与R^3或与R^a中的一个形成环的-$(CH_2)_q$-;

[0029] R^3是氢或C_{1-4}烷基,优选地是氢或甲基,或者是与R^2形成环的-$(CH_2)_p$-;

[0030] m是1、2或3;

[0031] n是0、1或2;

[0032] p是1或2;

[0033] q是0、1或2;并且

[0034] Ar^1是未被取代或被选自以下的组中的一个或多个取代的6元芳基:卤素、-CF_3、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-7}环烷基、羟基C_{1-5}烷基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基-C_6芳基、C_{1-6}烷氧基-C_{5-6}杂芳基、氨基、氨基C_{1-4}烷基、C_{1-6}烷氨基、C_{1-6}氨烷基-C_6芳基、C_{1-6}氨烷基-C_{5-6}杂芳基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷氧基氨基羰基、芳基C_{1-6}烷氧基或C_6芳基。

[0035] 在一些实施例中,当X^1是-NR^3-,R^2不是氢。

[0036] 在一些实施例中,当X^1是-NR^3-,R^2是C_{1-4}烷基,或者是与R^3或与R^a中的一个形成环的-$(CH_2)_q$-。

[0037] 在一些实施例中,X^1是-NR^3-,并且R^2不是氢。

[0038] 在一些实施例中,X^1是-NR^3-,并且R^2是C_{1-4}烷基,或者是与R^3或与R^a中的一个形成环的-$(CH_2)_q$-。

[0039] 在一些实施例中,X^1是NR^3或O并且其中R^3是甲基、乙基、正丙基或正丁基。

[0040] 在一些实施例中,R^1是氢。

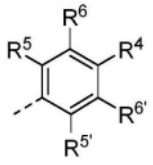
[0041] 在一些实施例中,R^2是甲基、乙基、正丙基或正丁基,优选地是甲基或者R^2是与R^3形成环的-(CH_2)-或-$(CH_2)_2$,或者R^2是与R^a中的一个形成环的-(CH_2)-或-$(CH_2)_2$。

[0042] 在其中R^a中的一个与R^3形成环的一些实施例中,所形成的环是4元、5元或6元环,或5元或6元环,或5元环。

[0043] 在其中R^a中的一个与R^3形成环的一些实施例中,所形成的环是3元、4元、5元或6元环。

[0044] 在其中R^2中的一个与R^3形成环的一些实施例中,所形成的环是4元、5元或6元环、或5元或6元环、或6元环。

[0045] 在一些实施例中,Ar^1具有式i或其药学上可接受的盐或立体异构体,

[0046] 

i

[0047] 其中

[0048] R^4是氢、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-7}环烷基、羟基C_{1-5}烷基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基-C_6芳基、C_{1-6}烷氧基-C_{5-6}杂芳基、氨基C_{1-4}烷基、C_{1-6}烷氨基、C_{1-6}氨烷基-C_6芳基、C_{1-6}氨烷基-C_{5-6}杂芳基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷氧基氨基-羰基、芳基C_{1-6}烷氧基或C_6芳基;

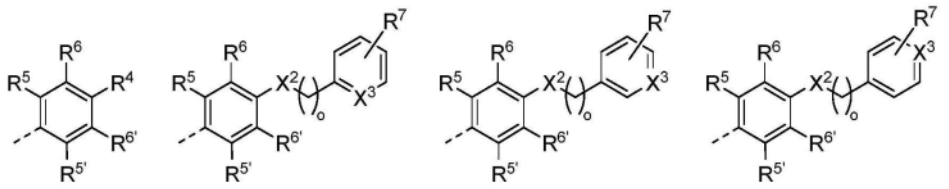
[0049] R^5、$R^{5'}$、R^6、$R^{6'}$彼此独立地是氢、$-CF_3$或卤素,优选地是F、Cl。

[0050] 在一些实施例中,R^1是氢。

[0051] 在一些实施例中,R^c和R^d是氢。在一些实施例中,R^b、R^c和R^d是氢。

[0052] 在一些实施例中,R^2是甲基或者R^2是与R^3形成环的$-(CH_2)-$或$-(CH_2)_2-$,或者R^2是与R^a中的一个形成环的$-(CH_2)-$或$-(CH_2)_2-$。

[0053] 在一些实施例中,Ar^1具有式ii-1、ii-2、ii-3或ii-4或其药学上可接受的盐或立体异构体,

[0054] 

ii-1 ii-2 ii-3 ii-4

[0055] 其中

[0056] X^2是O、NH或NMe;

[0057] X^3是CH或N;

[0058] o是0或1;

[0059] R^4是氢或卤素,优选地是F或Cl;

[0060] R^5、$R^{5'}$、R^6、$R^{6'}$彼此独立地是氢、$-CF_3$或卤素,优选地是F或Cl;

[0061] R^7是氢或卤素,优选地是F。

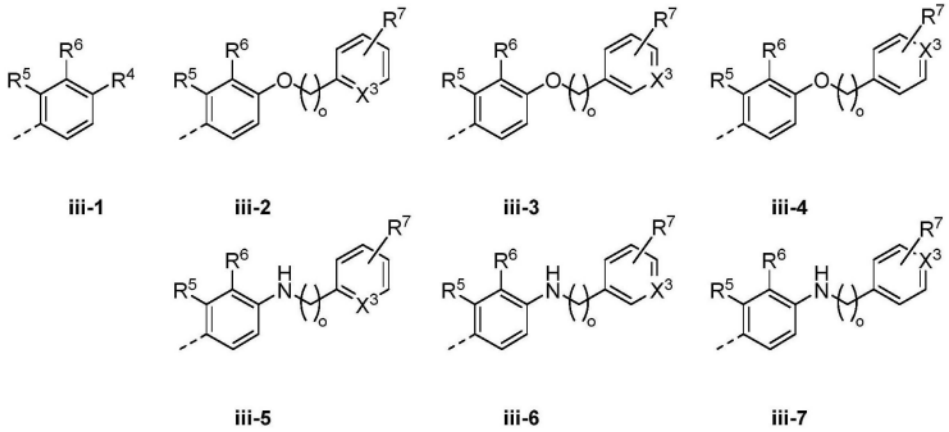
[0062] 在一些实施例中,R^5是F和/或R^6是F或Cl。

[0063] 在一些实施例中,R^1是氢。

[0064] 在一些实施例中,R^2是甲基或者R^2是与R^3形成环的$-(CH_2)-$或$-(CH_2)_2-$,或者R^2是与R^a中的一个形成环的$-(CH_2)-$或$-(CH_2)_2-$。

[0065] 在一些实施例中,R^c和R^d是氢。在一些实施例中,R^b、R^c和R^d是氢。

[0066] 在一些实施例中,Ar^1具有式iii-1、iii-2、iii-3或iii-4、iii-5、iii-6或iii-7或其药学上可接受的盐或立体异构体,

[0067] 

iii-1 iii-2 iii-3 iii-4

iii-5 iii-6 iii-7

[0068] 其中

[0069] X^3是CH或N;

[0070] o是0或1;

[0071] R^4是氢或卤素,优选地是F或Cl;

[0072] R^5、R^6彼此独立地是氢、-CF_3或卤素,优选地是F或Cl;

[0073] R^7是氢或卤素,优选地是F。

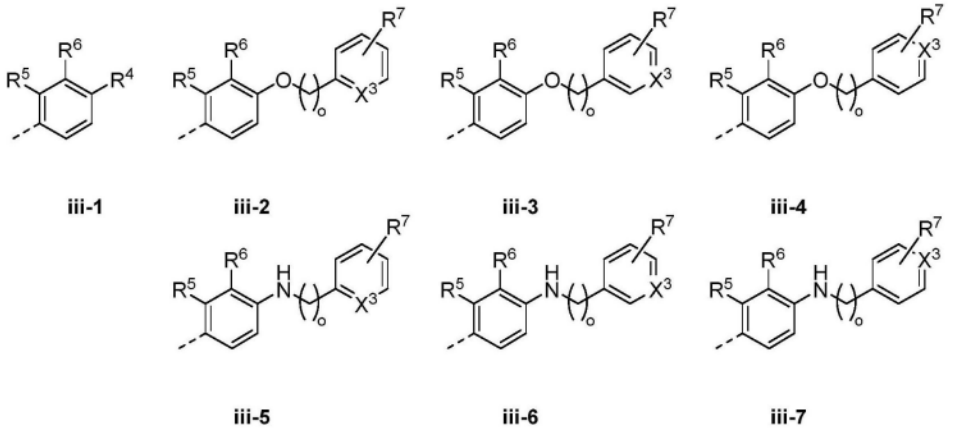
[0074] 在一些实施例中,R^5是F和/或R^6是F或Cl。

[0075] 在一些实施例中,R^1是氢。

[0076] 在一些实施例中,R^c和R^d是氢。在一些实施例中,R^b、R^c和R^d是氢。

[0077] 在一些实施例中,R^2是甲基或者R^2是与R^3形成环的-(CH_2)-或-$(CH_2)_2$-,或者R^2是与R^a中的一个形成环的-(CH_2)-或-$(CH_2)_2$-。

[0078] 在一些实施例中,Ar^1具有式iii-1、iii-2、iii-3或iii-4、iii-5、iii-6或iii-7或其药学上可接受的盐或立体异构体,

[0079] 

[0080] 其中

[0081] X^3是C或N,优选地是N;

[0082] o是0或1;

[0083] R^4是氢或卤素,优选地是F或Cl;

[0084] R^5、R^6彼此独立地是氢、-CF_3或卤素,优选地是F或Cl;

[0085] R^7是氢或卤素,优选地是F。

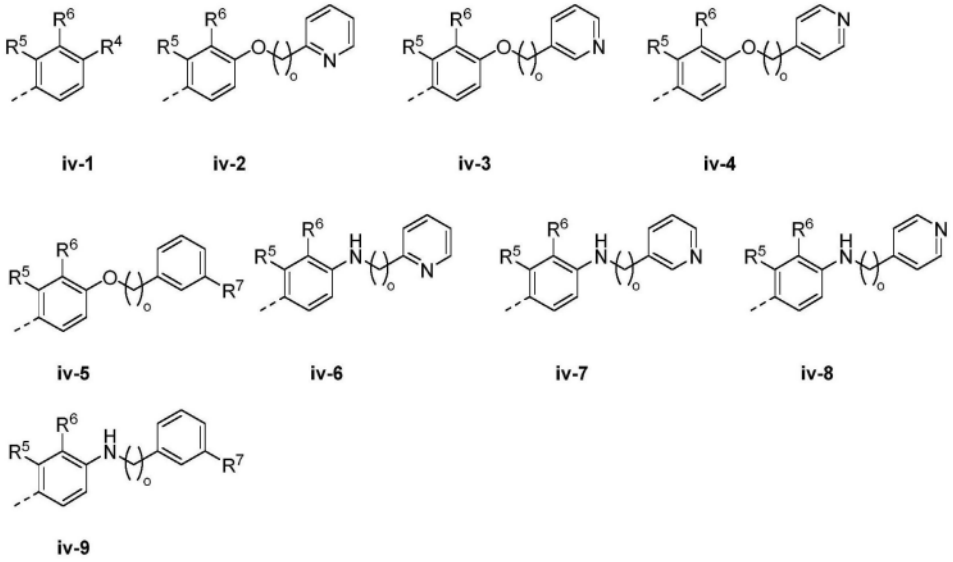
[0086] 在一些实施例中,R^5是F和/或其中R^6是F或Cl。

[0087] 在一些实施例中,R^1是氢。

[0088] 在一些实施例中,R^c和R^d是氢。在一些实施例中,R^b、R^c和R^d是氢。

[0089] 在一些实施例中,R^2是甲基或者R^2是与R^3形成环的-(CH_2)-或-$(CH_2)_2$-,或者R^2是与R^a中的一个形成环的-(CH_2)-或-$(CH_2)_2$-。

[0090] 在一些实施例中,Ar^1具有式iv-1、iv-2、iv-3或iv-4、iv-5、iv-6、iv-7、iv-8或iv-9或其药学上可接受的盐或立体异构体,

[0091] 

[0092] 其中

[0093] o是0或1；

[0094] R^4是氢或卤素，优选地是F或Cl；

[0095] R^5、R^6彼此独立地是氢、$-CF_3$或卤素，优选地是F或Cl；

[0096] R^7是氢或卤素，优选地是F。

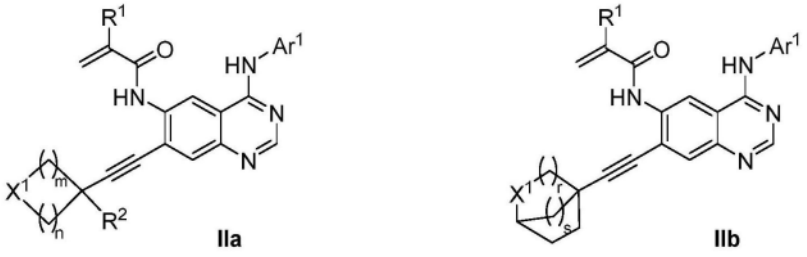
[0097] 在一些实施例中，R^5是F和/或R^6是F或Cl。

[0098] 在一些实施例中，R^1是氢。

[0099] 在一些实施例中，R^c和R^d是氢。在一些实施例中，R^b、R^c和R^d是氢。

[0100] 在一些实施例中，R^2是甲基或者R^2是与R^3形成环的$-(CH_2)-$或$-(CH_2)_2-$，或者R^2是与R^a中的一个形成环的$-(CH_2)-$或$-(CH_2)_2-$。在一些实施例中，R^7是F。

[0101] 在一些实施例中，本公开提供了一种化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体，所述化合物具有式IIa或IIb，

[0102] 

[0103] 其中

[0104] X^1是-O-或$-NR^3-$；

[0105] R^1是H或F；

[0106] R^2是氢或C_{1-4}烷基，优选地是甲基，或者是与R^3形成环的$-(CH_2)_q-$；

[0107] R^3是氢或C_{1-4}烷基，优选地是氢或甲基，或者是与R^2形成环的$-(CH_2)_p-$；

[0108] m是1、2或3；

[0109] n是0、1或2；

[0110] p是1或2；

[0111] q是0、1或2；

[0112] r是0或1;

[0113] s是1或2;并且

[0114] Ar^1是未被取代或被选自以下的组中的一个或多个取代的6元芳基:卤素、-CF_3、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-7}环烷基、羟基C_{1-5}烷基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基-C_6芳基、C_{1-6}烷氧基-C_{5-6}杂芳基、氨基、氨基C_{1-4}烷基、C_{1-6}烷氨基、C_{1-6}氨烷基-C_6芳基、C_{1-6}氨烷基-C_{5-6}杂芳基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷氧基氨基羰基、芳基C_{1-6}烷氧基或C_6芳基。

[0115] 在一些实施例中,R^1是氢。

[0116] 在一些实施例中,R^2是甲基或者R^2是与R^3形成环的-(CH_2)-或-$(CH_2)_2$-。

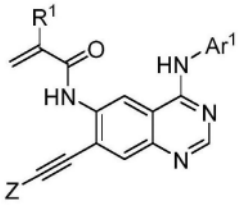
[0117] 在一些实施例中,当X^1是-NR^3-,R^2不是氢。

[0118] 在一些实施例中,当X^1是-NR^3-,R^2是C_{1-4}烷基,或者是与R^3或与R^a中的一个形成环的-$(CH_2)_q$-。

[0119] 在一些实施例中,X^1是-NR^3-,并且R^2不是氢。

[0120] 在一些实施例中,X^1是-NR^3-,并且R^2是C_{1-4}烷基,或者是与R^3或与R^a中的一个形成环的-$(CH_2)_q$-。

[0121] 在一些实施例中,本公开提供了一种化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,所述化合物具有式III,

[0122] 

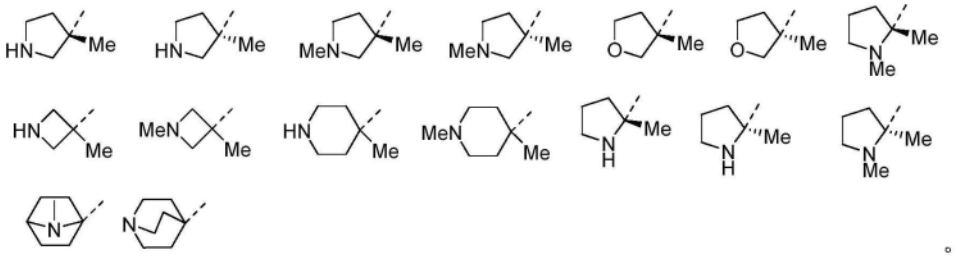
III

[0123] 其中

[0124] R^1是H或F;

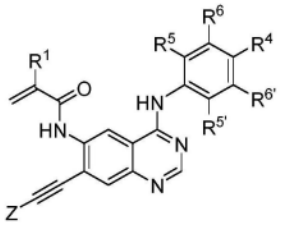
[0125] Ar^1是未被取代或被选自以下的组中的一个或多个取代的6元芳基:卤素、-CF_3、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-7}环烷基、羟基C_{1-5}烷基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基-C_6芳基、C_{1-6}烷氧基-C_{5-6}杂芳基、氨基、氨基C_{1-4}烷基、C_{1-6}烷氨基、C_{1-6}氨烷基-C_6芳基、C_{1-6}氨烷基-C_{5-6}杂芳基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷氧基氨基羰基或C_6芳基;并且

[0126] Z选自

[0127] 

[0128] 在一些实施例中,R^1是氢。

[0129] 在一些实施例中,本公开提供了一种化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,所述化合物具有式IV,

[0130] 

IV

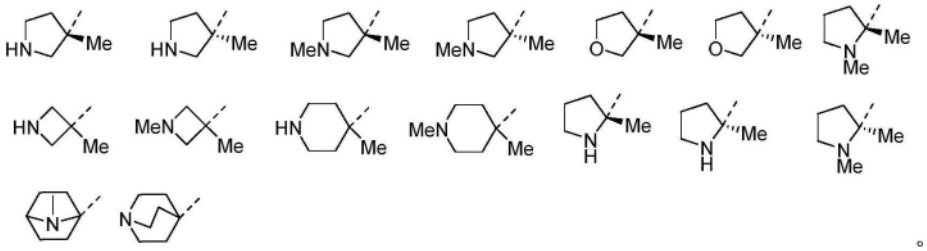
[0131] 其中

[0132] R^1是H或F;

[0133] R^4是氢、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-7}环烷基、羟基C_{1-5}烷基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基-C_6芳基、C_{1-6}烷氧基-C_{5-6}杂芳基、氨基C_{1-4}烷基、C_{1-6}烷氨基、C_{1-6}氨烷基-C_6芳基、C_{1-6}氨烷基-C_{5-6}杂芳基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷氧基氨基-羰基或C_6芳基;

[0134] R^5、$R^{5'}$、R^6、$R^{6'}$彼此独立地是氢、-CF_3或卤素,优选地是F或Cl;并且

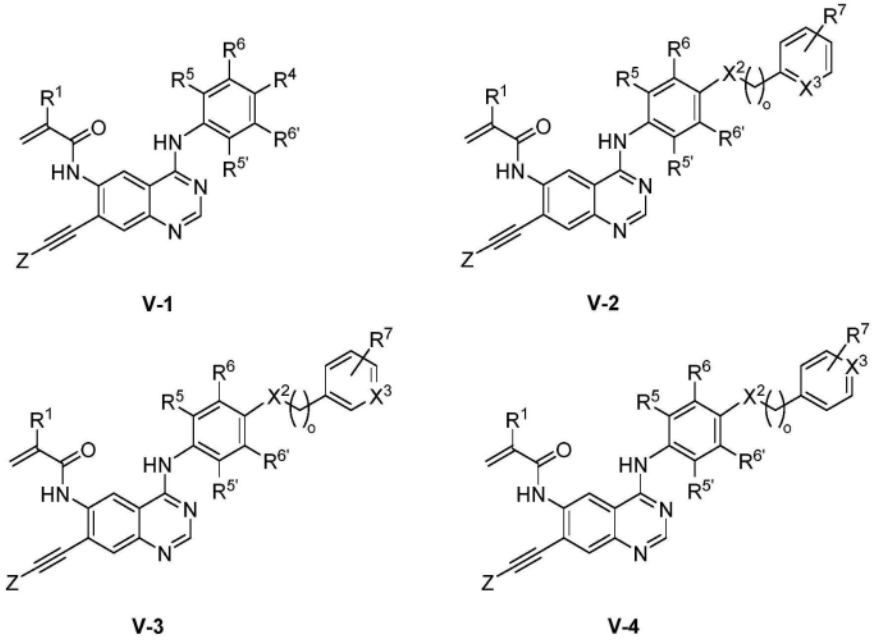
[0135] Z选自

[0136] 

[0137] 在一些实施例中,R^5是F和/或R^6是F或Cl。

[0138] 在一些实施例中,R^1是氢。

[0139] 在一些实施例中,本公开提供了一种化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,所述化合物具有式V-1、V-2、V-3或V-4,

[0140] 

V-1 V-2

V-3 V-4

[0141] 其中

[0142] X^2是O、NH或NMe;

[0143] X^3是C或N;

[0144] R^1是H或F;

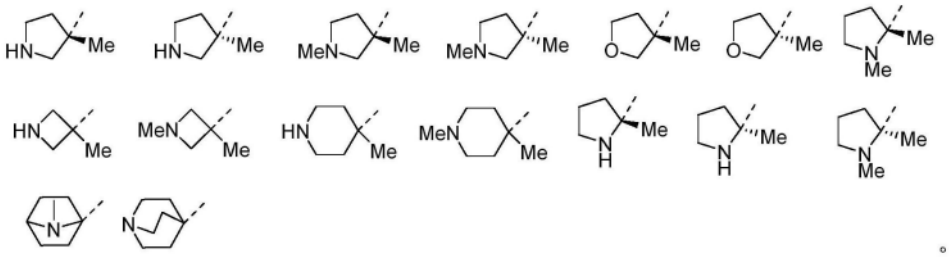
[0145] R^4是氢或卤素,优选地是F或Cl;

[0146] R^5、$R^{5'}$、R^6、$R^{6'}$彼此独立地是氢、$-CF_3$或卤素,优选地是F或Cl;

[0147] o是0或1;

[0148] R^7是氢或卤素,优选地是F;并且

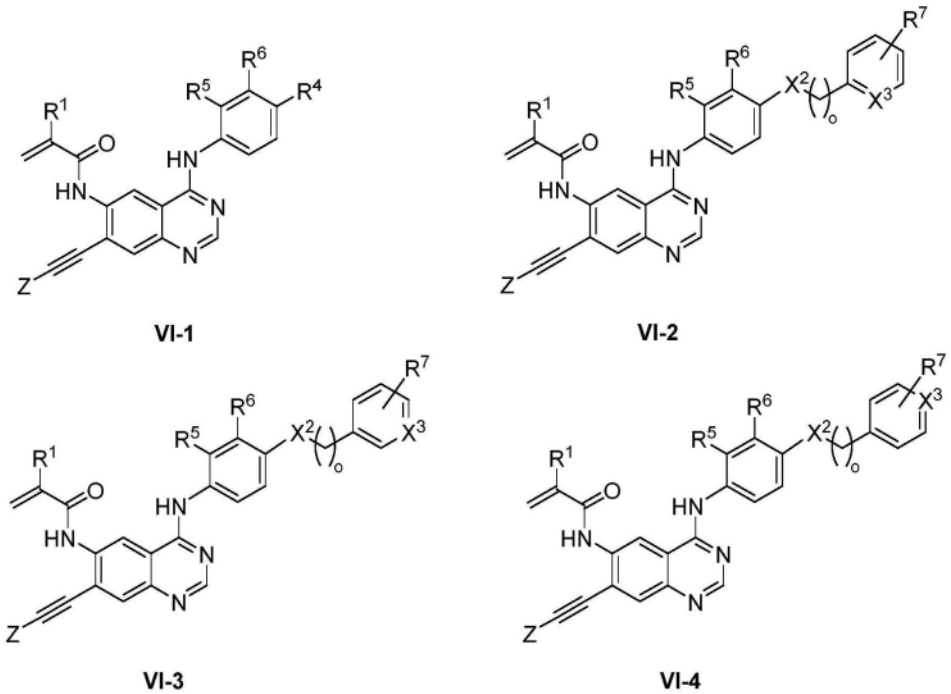
[0149] Z选自

[0150] 

[0151] 在一些实施例中,R^5是F和/或R^6是F或Cl。

[0152] 在一些实施例中,R^1是氢。

[0153] 在一些实施例中,本公开提供了一种化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,所述化合物具有式VI-1、VI-2、VI-3或VI-4,

[0154] 

VI-1 VI-2

VI-3 VI-4

[0155] 其中

[0156] X^2是O、NH或NMe;

[0157] X^3是C或N;

[0158] R^1是H或F;

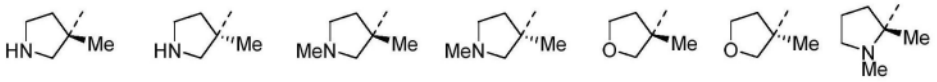
[0159] o是0或1;

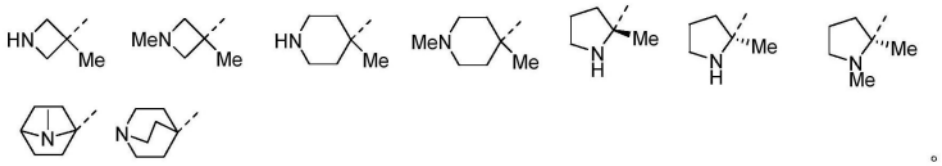
[0160] R^4是氢或卤素,优选地是F或Cl;

[0161] R^5、R^6彼此独立地是氢、$-CF_3$或卤素,优选地是F或Cl;

[0162] R^7是氢或卤素,优选地是F;并且

[0163] Z选自



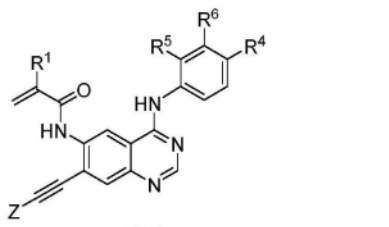
[0164] 

[0165] 在一些实施例中,R^5是F和/或R^6是F或Cl。

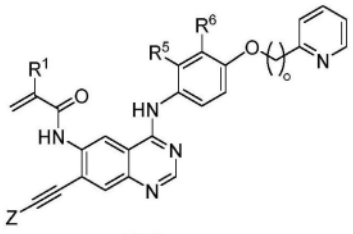
[0166] 在一些实施例中,R^1是氢。

[0167] 在一些实施例中,本公开提供了一种化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,所述化合物具有式VII-1、VII-2、VII-3或VII-4、VII-5、VII-6、VII-7、VII-8或VII-9,

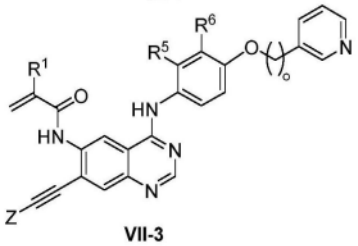
[0168]



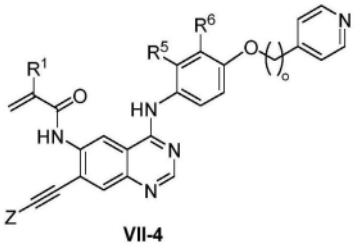
VII-1



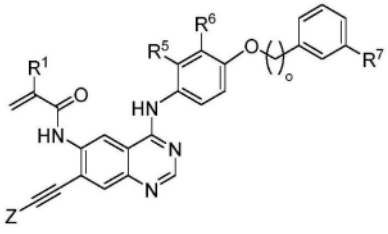
VII-2



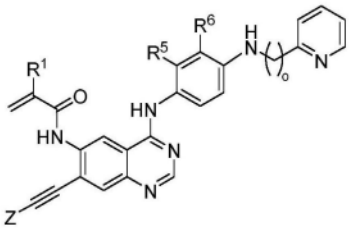
VII-3



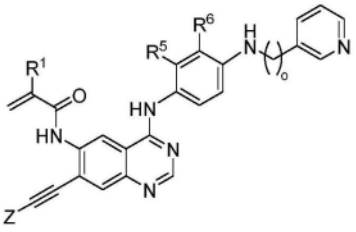
VII-4



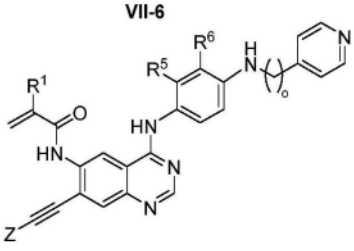
VII-5



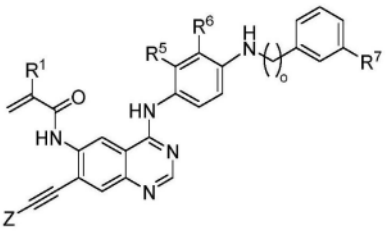
VII-6



VII-7



VII-8



VII-9

[0169] 其中

[0170] R^1是H或F；

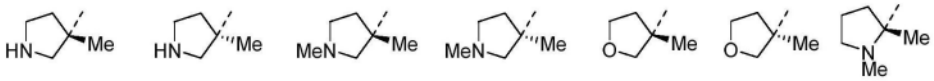
[0171] o是0或1；

[0172] R^4是氢或卤素，优选地是F或Cl；

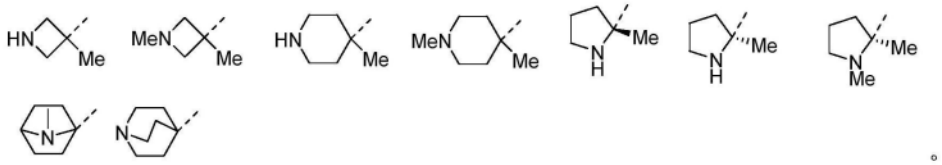
[0173] R^5、R^6彼此独立地是氢、-CF_3或卤素，优选地是F或Cl；

[0174] R^7是氢或卤素，优选地是F；

[0175] Z选自



[0176]



。

[0177] 在一些实施例中，R^5是F和/或R^6是F或Cl。

[0178] 在一些实施例中，R^1是氢。在某些实施例中，R^7是F。

[0179] 在一些方面，本公开涉及一种组合物，所述组合物包括根据本文所描述的实施例中的任何实施例的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体。

[0180] 在一些实施例中，所述组合物包括药学上可接受的载体。

[0181] 在一些实施例中，所述组合物包括第二治疗活性剂。

[0182] 在一些方面，本公开涉及一种抑制ErbB受体的致癌变体(例如，EGFR的致癌变体)的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文所描述的化合物。

[0183] 在一些方面，本公开涉及一种抑制ErbB受体的致癌变体(例如，EGFR的致癌变体)的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用本文所描述的组合物。

[0184] 在一些方面，本公开涉及一种预防或治疗癌症的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文所描述的化合物。

[0185] 在一些方面，本公开涉及一种预防或治疗癌症的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用本文所描述的组合物。

[0186] 在一些方面，本公开涉及本文所描述的化合物，所述化合物用于抑制ErbB受体的致癌变体(例如，EGFR的致癌变体)。

[0187] 在一些方面，本公开涉及本文所描述的化合物，所述化合物用于预防或治疗癌症。

[0188] 在一些方面，本公开涉及本文所描述的组合物，所述组合物用于抑制ErbB受体的致癌变体(例如，EGFR的致癌变体)。

[0189] 在一些方面，本公开涉及本文所描述的组合物，所述组合物用于预防或治疗癌症。

[0190] 在一些方面，本公开涉及本文所描述的化合物的用途，所述化合物用于制造用于抑制ErbB受体的致癌变体的药物(例如，EGFR的致癌变体)。

[0191] 在一些方面，本公开涉及本文所描述的化合物的用途，所述化合物用于制造用于预防或治疗癌症的药物。

[0192] 在一些实施例中，所述癌症是胶质母细胞瘤。

[0193] 在一些方面，本公开涉及一种预防或治疗胶质母细胞瘤的方法，所述方法包括向

有需要的受试者施用治疗有效量的本文所描述的根据实施例中的任何实施例的化合物。

[0194] 在一些方面,本公开涉及本文所描述的根据实施例中的任何实施例的化合物,所述化合物用于预防或治疗胶质母细胞瘤。

[0195] 在一些方面,本公开涉及一种预防或治疗胶质母细胞瘤的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用本文所描述的根据实施例中的任何实施例的组合物。

[0196] 在一些方面,本公开涉及本文所描述的根据实施例中的任何实施例的组合物,所述组合物用于预防或治疗胶质母细胞瘤。

具体实施方式

[0197] 本公开涉及作为受体酪氨酸激酶(RTK)抑制剂的化合物,具体地ErbB-受体的致癌突变体。在本发明的一些实施例中,ErbB-受体的致癌突变体也是ErbB-受体的变构突变体。在一些实施例中,变构突变体可以包括在ATP结合位点之外的序列中具有突变的ErbB受体变体或由其组成。在一些实施例中,变构突变体可以包括在外显子19、外显子20或C1-C2胞外二聚化界面的一个或多个内的序列中具有突变的ErbB受体变体或由其组成。

[0198] 影响ErbB受体的胞内催化结构域或胞外配体结合结构域的突变可能产生致癌活性(ErbB蛋白家族由4个成员组成,包含ErbB-1,也被称为表皮生长因子受体(EGFR)和Erb-2,也被称为人中的HER2)。癌症中ErbB受体的细胞外突变体,包含EGFR-Viii(也是EGFR-V3)和HER2-S310F在不存在配体的情况下被组成型激活,表现出对下调有抗性的持续信号传导,并且既是转化的又是致瘤的(Nishikawa,Ji等人,1994,2013,Francis,Zhang等人,2014)。其表达与转移和较差的长期总体存活期相关。

[0199] 在胶质母细胞瘤(也被称为多形性胶质母细胞瘤或GBM)中,EGFR-Viii由20％的肿瘤表达(Sugawa,Ekstrand等人,1990,Brennan,Verhaak等人,2013)。GBM中EGFR-Viii的表达往往与其它RTK癌基因的表达相互排斥,所述其它RTK癌基因在仅7％的GBM肿瘤中与EGFR变体共表达(Furnari,Cloughesy等人,2015)。这些数据表明,与其它致癌驱动子相比,GBM中的EGFR-Viii如何具有显性和相互排斥的表达模式。EGFR-Viii还由大约30％的SCCHN肿瘤(Sok,Coppelli等人,2006,Keller,Shroyer等人,2010,Wheeler,Suzuki等人,2010,Tinhofer,Klinghammer等人,2011,Wheeler,Egloff等人,2015)和10％的鳞状NSCLC(Ji,Zhao等人,2006,Sasaki,Kawano等人,2007)表达,并且与对当前治疗药物(包含抗EGFR抗体西妥昔单抗)的耐药性相关(Sok,Coppelli等人,2006,Tinhofer,Klinghammer等人,2011)。正常组织不表达这种致癌受体变体。

[0200] RNA测序数据揭示,EGFR-Viii只是GBM肿瘤中表达的若干EGFR异常剪接变体之一。两个其它变体导致外显子12-13(EGFR-Vvi)和14-15(EGFR-Vii)的截短。与EGFR-Viii一样,EGFR-Vii既是转化的又是致瘤的。除了剪接变体之外,GBM肿瘤还表达一系列EGFR点突变,包含C620Y、A289V和G598V,这些突变是转化的和致瘤的。

[0201] HER2-S310F是人肿瘤中表达的最常见的HER2突变,由所有肿瘤的大约0.5％表达。HER2-S310F表达与HER2扩增表达相互排斥。HER2-S310F具有高度致癌性,可将BaF3细胞(鼠白介素-3(IL-3)依赖性祖B细胞系)转化为具有IL-3非依赖性并促进体内肿瘤生长。

[0202] EGFR和HER2的外显子20内的短插入由肺腺癌肿瘤和其它肿瘤组表达。ErbB外显子20插入突变体由4-5％的肺腺癌肿瘤表达。实例包含HER2-YVMA、EGFR-SVD和EGFR-NPH。这些

ErbB外显子20插入突变体具有高度致癌性,可将BaF3细胞转化为具有IL-3非依赖性并促进体内肿瘤生长。

[0203] ErbB抑制剂是多种癌症的已知治疗方法。然而,并不是每个患者对这种治疗的应答都令人满意。因此,本领域长期以来一直需要能够解决癌症患者对已知疗法的可变应答性的新疗法。因为护理标准在开发本文所公开的组合物和方法之前就存在,因此本发明能够克服所述护理标准的这些缺点中的一些缺点。

[0204] 反常的ErbB受体激活

[0205] 尽管本文所描述的机制适用于任何形式的其中表达本公开的这些EGFR变体的癌症,但以举例的方式提供了胶质母细胞瘤(GBM)中的这些变体的患病率。表达本公开的EGFR变体的其它癌症包含但不限于实体癌、上皮癌和/或上皮来源的癌症、膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、胃癌、胶质母细胞瘤(GBM)、头颈癌、肺癌和非小细胞肺癌(NSCLC)。

[0206] 在GBM肿瘤中,EGFR经常是导致胞外二聚体界面改变的基因组突变和替代性剪接事件的靶标。许多肿瘤表达多于一种异常同种型。本公开提供了最常见的变体EGFR-Viii、EGFR-Vii、EGFR-Vvi、EGFR-G598V和EGFR-A289V的激活机制。尽管每个同种型/点突变体都是不同的胞外结构域改变的结果,但其都被涉及共价配体非依赖性二聚化的共同机制激活。

[0207] AMG-595(Amgen)是EGFR-Viii同种型选择性抗体,对野生型EGFR或其它剪接激活的变体没有活性。Rindopepimut(Celldex)是一种疫苗,选择性地针对表达EGFR-Viii而不是野生型EGFR或其它剪接激活的同种型的肿瘤细胞产生免疫应答。在GBM肿瘤中表达的其它EGFR同种型(EGFR-Vii和EGFR-Vvi)是组成型活性共价受体,并且其表达可能限制仅对EGFR-Viii具有选择性的ErbB抑制剂的治疗益处的广度和持续时间。因此,将其肿瘤表达EGFR-Vii、EGFR-Vvi或EGFR胞外结构域点突变体的患者排除在EGFR-Viii选择性疗法之外可能是有用的。

[0208] 肿瘤中ErbB受体的多个胞外结构域变体的异质表达模式表明抑制所有变体的小分子抑制剂是优选的。与在NSCLC中观察到的EGFR催化结构域突变相比,共价激活的EGFR同种型家族对小分子ErbB抑制剂的应答非常不同。重要的是,包含厄洛替尼(erlotinib)的I型抑制剂均会诱导共价EGFR二聚体的形成,并在亚饱和浓度下增加EGFR磷酸化,当ErbB抑制剂被洗掉时,这种活性会进一步增强。这表现为在亚饱和浓度下的反常的增殖激活。

[0209] 在亚饱和浓度的I型ErbB抑制剂下的反常的增殖激活的发现进一步证明了HER2的一系列胞外变体,在包含乳腺癌和膀胱癌的许多癌症中普遍存在。所有变体均以共价激活受体的形式存在,并且在用包含沙普替尼(sapitinib)和阿法替尼(afatinib)的I型抑制剂治疗后,共价二聚体的水平增加。与共价激活的EGFR变体一样,亚饱和剂量的I型抑制剂反常地增加HER2变体的磷酸化,从而增加了表达其的细胞的增殖。

[0210] 与I型抑制剂相比,本公开证明包含来那替尼(neratinib)的非I型(例如,II型)抑制剂对表达ErbB胞外结构域变体的细胞没有反常的激活。与野生型EGFR相比,发现来那替尼是对共价激活的EGFR家族的每个成员既强效又具有选择性的优选分子的例证。

[0211] 总的来说,本公开提供了结构/功能关系,用于预测影响活性位点远侧的受体区的结构变化可以如何赋予对小分子活性位点抑制剂显著不同的应答。本文所描述的I型抑制

剂对共价激活的ErbB受体变体的反常的激活的发现具有重要的临床意义。本公开的数据针对共价激活的ErbB受体的表达很普遍的肿瘤类型中的I型抑制剂的失败的临床研究提供了机械解释。这包含GBM肿瘤中的厄洛替尼和吉非替尼(gefitinib)、SCCHN肿瘤中的厄洛替尼和乳腺肿瘤中的沙普替尼。

[0212] 胶质母细胞瘤

[0213] 胶质母细胞瘤(GBM),即IV级星形细胞瘤是最常见的脑癌形式。这种疾病的结果令人沮丧。手术后进行放射治疗和替莫唑胺(temozolomide)治疗方案是标准护理,然而,这产生的中值总存活期(OS)为仅14.6个月,并且很少有患者能存活五年。在过去的十年中,在延长GBM患者的存活期方面几乎没有取得什么进展。尽管贝伐单抗(evacizumab)在复发性环境中显示出改善的无进展存活期益处,但在一线环境中将贝伐单抗添加到标准护理疗法中并没有产生OS益处。

[0214] EGFR是GBM中最常改变的癌基因。除了EGFR基因扩增之外,许多肿瘤表达由异常剪接或基因组突变产生的变体。第一个公认的变体是EGFR-Viii,由外显子2-7的截短产生,并且由大约20％的GBM肿瘤表达。EGFR-Viii是致癌的。EGFR-Viii在不存在EGF配体的情况下被组成型激活,表现出对下调有抗性的持续的信号传导。因此,EGFR-Viii既是转化的又是致瘤的。EGFR-Viii的表达与GBM中较差的长期总体存活期相关。

[0215] RNA测序数据揭示,EGFR-Viii只是GBM肿瘤中表达的若干EGFR异常剪接变体之一。两个其它变体导致外显子12-13(EGFR-Vvi)和14-15(EGFR-Vii)的截短。与EGFR-Viii一样,EGFR-Vii既是转化的又是致瘤的。除了剪接变体之外,GBM肿瘤还表达一系列EGFR点突变,包含C620Y、A289V和G598V,这些突变是转化的和致瘤的。观察到许多肿瘤表达多于一种受体变体,这进一步加剧了GBM中EGFR改变的复杂情况。

[0216] 因为在GBM中多个EGFR变体的表达会产生转化和致瘤活性,并且因为EGFR是GBM肿瘤中存在的最常改变的癌基因,所以EGFR是小分子ErbB抑制剂的特别有吸引力的靶标。在针对EGFR中的携带激活突变的NSCLC肿瘤的小分子EGFR疗法成功后(厄洛替尼、吉非替尼和阿法替尼),在GBM中对这些药物进行了测试。尽管在GBM中对这组ErbB抑制剂进行了深入的临床研究,涉及>30项临床试验和>1500名患者,但均未能产生任何益处,即使对于那些表达EGFR-Viii的肿瘤也是如此。令人惊讶的是,一些证据表明厄洛替尼促进了疾病进展。一项评估厄洛替尼与放射和替莫唑胺组合的2期研究显示,中值PFS(mPFS)和中值OS(mOS)分别为2.8个月和8.6个月,而单独接受放射和替莫唑胺的患者分别为6.9个月和14.6个月。另一项厄洛替尼随机II期试验表明,与接受标准护理疗法的患者相比,接受厄洛替尼的患者,包含其肿瘤表达EGFR-Viii的患者进展更差。如厄洛替尼等ErbB抑制剂在GBM肿瘤中的临床失败使人们对EGFR作为GBM肿瘤生长驱动子的作用产生了怀疑,并引发了询问为什么在治疗肺癌中的EGFR突变如此有效的ErbB抑制剂在治疗GBM中的EGFR变体如此无效。

[0217] 在GBM中表达的EGFR变体的显著特征是其在胞外结构域内的位置。这与在肺癌中发现的激活EGFR突变形成对比,后者通常驻留在胞内催化结构域中。EGFR由四个胞外结构域(两个配体结合结构域和两个富含半胱氨酸区)、一个跨膜结构域和一个胞内催化结构域构成。配体结合促进胞外富含半胱氨酸的结构域(CR1和CR2)的二聚化,这一事件赋予胞内结构域的二聚化和受体催化活性的激活。GBM中几乎所有的EGFR剪接事件和突变都会影响胞外区,特别是形成胞外二聚体界面的两个富含半胱氨酸区(CR1和CR2)。CR区含有>40个半

胱氨酸残基,所有这些残基都形成分子内二硫键。在EGFR-Viii中,外显子2-7的截短导致对CR1区进行编码的序列部分丢失。结果是从Cys295-Cys307对中丢失一个半胱氨酸,使Cys307成为游离的未配对的半胱氨酸。对于EGFR-Viii,此半胱氨酸可以与另一个EGFR单体形成分子间二硫键,以驱动共价二聚化和组成型激活的受体。半胱氨酸307到丝氨酸(C307S)的突变防止共价二聚化的EGFR-Viii的形成并且是无活性的。

[0218] 尽管最近的几项临床前研究表明,如厄洛替尼等EGFR激酶抑制剂对于抑制EGFR-Viii非常无效,但尚未提出针对这种效应的机制。目前还缺乏对负责激活GBM中的其它胞外结构域变体(包含EGFR-Vii和EGFR-A289V)的机制的理解。本公开提供了针对GBM、EGFR-Viii、EGFR-Vii、EGFR-Vvi、EGFR-G598V和EGFR-A289V中的一组四种最常见的胞外结构域变体的受体激活和对ErbB抑制剂活性的影响的机制。

[0219] 本公开表明,与EGFR-Viii一样,GBM中常见的另外一组EGFR变体(EGFR-Vii、EGFR-Vvi、EGFR-G598V和EGFR-A289V)都作为组成型活性共价二聚体存在,并一起形成通过这种常见机制激活的EGFR同种型家族。此外,本公开显示,这些变体共价二聚化的倾向性与胞内催化位点的构象有关,从而为与此远侧位点结合的各类小分子抑制剂赋予不同活性。使激酶的活性构象稳定的抑制剂(I型抑制剂,包含厄洛替尼)诱导所有共价激活的EGFR同种型形成共价二聚体。这与I型抑制剂在亚饱和浓度下增加EGFR磷酸化并反常地刺激表达共价激活的EGFR同种型的细胞增殖的倾向相关。

[0220] 在用使无活性激酶构象稳定的小分子抑制剂(II型抑制剂,包含拉帕替尼和来那替尼)的情况下,既没有观察到增强的二聚化作用,也没有反常的EGFR激活。鉴定了II型抑制剂的实例,与WT-EGFR相比,其是共价激活的EGFR同种型的强效抑制剂,并且对此家族具有选择性。

[0221] 类似于针对EGFR鉴定的突变,本公开鉴定了一组影响HER2和HER4的CR结构域的剪接事件和突变。本公开证明影响HER2和HER4的CR结构域的此组剪接事件和突变作为共价二聚体存在并且被具有I型结合模式的药剂反常地激活。这些数据为涉及I型抑制剂的多项临床试验的失败提供了机械解释,其中包含>30项I型ErbB抑制剂在GBM中的临床试验。总的来说,这些数据表明表达共价激活的EGFR同种型的肿瘤应该被排除在用如厄洛替尼等I型ErbB抑制剂的治疗之外,因为其具有反常的激活。这些数据进一步证明了针对共价激活的ErbB家族优化II型ErbB抑制剂的效用。

[0222] 定义

[0223] 除非另有说明,否则以下一般定义适用于根据说明书的本公开的所有化合物。

[0224] 如本文所使用的,术语“本公开的化合物”是指由本文所描述的式中的任何式(例如,式(I')-(IV')和(I)到(VII))以及本文所公开的具体实例中的任何具体实例表示的化合物。

[0225] 将理解的是,虽然本文所公开的化合物可以以一种特定构型呈现。此类特定构型不应被解释为将本公开限制为一种或另一种异构体、互变异构体、区域异构体或立体异构体,也不排除异构体、互变异构体、区域异构体或立体异构体的混合物。在一些实施例中,本文以特定构型呈现的化合物旨在涵盖并指代化合物或其任何混合物的可用异构体、互变异构体、区域异构体和立体异构体中的每一种;而呈现进一步旨在指代化合物的具体构型。

[0226] 进一步地,应当理解,虽然本文所公开的化合物可以在没有指定构型(例如,没有

指定的立体化学)的情况下呈现。此类呈现旨在涵盖化合物的所有可用异构体、互变异构体、区域异构体和立体异构体。在一些实施例中,本文在没有指定构型的情况下呈现的化合物旨在指代化合物或其任何混合物的可用异构体、互变异构体、区域异构体和立体异构体中的每一种。

[0227] 如本文所使用的,术语"同分异构现象"意指具有相同分子式但其原子键合顺序不同或其原子空间布置不同的化合物。原子空间布置不同的异构体被称为"立体异构体"。并非彼此的镜像的立体异构体称为"非对映异构体",并且是彼此的不可重叠的镜像的立体异构体称为"对映异构体"或有时称为光学异构体。含有等量的具有相反手性的单独对映异构形式的混合物称为"外消旋混合物"。

[0228] 如本文所使用的,术语"手性中心"是指与四个不相同取代基键合的碳原子。

[0229] 如本文所使用的,"手性异构体"意指具有至少一个手性中心的化合物。具有多于一个手性中心的化合物可以作为单独的非对映异构体存在或作为非对映异构体的混合物(称为"非对映异构体混合物")存在。在存在一个手性中心时,立体异构体可以通过所述手性中心的绝对构型(R或S)来表征。绝对构型是指与手性中心连接的取代基的空间布置。所考虑的与手性中心连接的取代基根据Cahn、Ingold和Prelog的《顺序规则(SequenceRule)》排序(Cahn等人,《应用化学国际版(Angew.Chem.Int.Edit.)》1966,5,385;勘误表511;Cahn等人,《应用化学》1966,78,413;Cahn和Ingold,《社会化学杂志(J.Chem.Soc.)》1951(伦敦),612;Cahn等人,《实验(Experientia)》,1956,12,81;Cahn,《化学教育杂志(J.Chem.Educ.)》1964,41,116)。

[0230] 如本文所使用的,术语"几何异构体"意指存在归因于围绕双键或环烷基接头(例如,1,3-环丁基)的旋转受阻的非对映异构体。这些构型的名称通过前缀顺式和反式、或Z和E加以区分,根据Cahn-Ingold-Prelog规则,所述前缀指示基团在分子中的双键的相同或相对侧上。

[0231] 应当理解,"彼此独立"意指当一个基团在任何化合物中出现多于一次时,其在每次出现时的定义独立于任何其它出现。

[0232] 应进一步理解,虚线(或横向于键的波浪线)描绘了残基(即,部分式)的连接位点。

[0233] 如本文所使用的,术语"卤素"或"hal"可以是氟、氯、溴或碘,优选地是氟、氯。

[0234] 如本文所使用的,"烷基"、"C_1、C_2、C_3、C_4、C_5或C_6烷基"或"C_1-C_6烷基"旨在包含C_1、C_2、C_3、C_4、C_5或C_6直链(线性)饱和脂肪族烃基和C_3、C_4、C_5或C_6支链饱和脂肪族烃基。例如,C_1-C_6烷基旨在包含C_1、C_2、C_3、C_4、C_5和C_6烷基。烷基的实例包含具有从一到六个碳原子的部分,如但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、仲戊基或正己基。在一些实施例中,直链或支链烷基具有六个或更少碳原子(例如,对于直链为C_1-C_6,对于支链为C_3-C_6),并且在另一实施例中,直链或支链烷基具有四个或更少碳原子。在一些实施例中,如本文所使用的,术语"烷基"是指完全饱和的支链或无支链的烃部分。术语"C_{1-4}烷基"是指具有1个、2个、3个或4个碳原子的完全饱和的支链或无支链的烃部分。烷基的代表性实例包含但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基。

[0235] 如本文所使用的,术语"任选地经取代的烷基"是指未取代的烷基或具有指定取代基置换烃主链的一个或多个碳上的一个或多个氢原子的烷基。此类取代基可以包含例如烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧

基、羧酸酯、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷氨基羰基、二烷氨基羰基、烷基硫代羰基、烷氧基、磷酸酯、膦酸基(phosphonato)、次膦酸基(phosphinato)、氨基(包含烷氨基、二烷氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基(包含烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脒基、亚氨基、巯基(sulphhydryl)、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯、硫酸酯、烷基亚硫酰基、磺酸基(sulphonato)、氨磺酰基(sulphamoyl)、磺酰胺基(sulphonamido)、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基或者芳香族或杂芳香族部分。

[0236] 如本文所使用的,术语“烯基”包含长度和可能的取代与上述烷基类似但含有至少一个双键的不饱和脂肪族基团。例如,术语“烯基”包含直链烯基(例如,乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基)和支链烯基。在某些实施例中,直链或支链烯基在其主链中具有六个或更少碳原子(例如,对于直链为C_2-C_6,对于支链为C_3-C_6)。术语“C_2-C_6”包含含有二到六个碳原子的烯基。术语“C_3-C_6”包含含有三到六个碳原子的烯基。

[0237] 如本文所使用的,术语“任选地经取代的烯基”是指未经取代的烯基或具有置换一个或多个烃主链碳原子上的一个或多个氢原子的指定取代基的烯基。此类取代基可以包含例如烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸酯、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷氨基羰基、二烷氨基羰基、烷基硫代羰基、烷氧基、磷酸酯、膦酸基、次膦酸基、氨基(包含烷氨基、二烷氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基(包含烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脒基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯、硫酸酯、烷基亚硫酰基、磺酸基、氨磺酰基、磺酰胺基、硝基、三氟甲基、氰基、杂环基、烷基芳基或者芳香族或杂芳香族部分。

[0238] 如本文所使用的,术语“炔基”包含长度和可能的取代与上述烷基类似但含有至少一个三键的不饱和脂肪族基团。例如,“炔基”包含直链炔基(例如,乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基)和支链炔基。在某些实施例中,直链或支链炔基在其主链中具有六个或更少碳原子(例如,对于直链为C_2-C_6,对于支链为C_3-C_6)。术语“C_2-C_6”包含含有二到六个碳原子的炔基。术语“C_3-C_6”包含含有三到六个碳原子的炔基。如本文所使用的,“C_2-C_6亚烯基接头”或“C_2-C_6亚炔基接头”旨在包含C_2、C_3、C_4、C_5或C_6链(直链或支链)二价不饱和脂肪族烃基。例如,C_2-C_6亚烯基接头旨在包含C_2、C_3、C_4、C_5和C_6亚烯基接头基团。

[0239] 如本文所使用的,术语“任选地经取代的炔基”是指未经取代的炔基或具有置换一个或多个烃主链碳原子上的一个或多个氢原子的指定取代基的炔基。此类取代基可以包含例如烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸酯、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷氨基羰基、二烷氨基羰基、烷基硫代羰基、烷氧基、磷酸酯、膦酸基、次膦酸基、氨基(包含烷氨基、二烷氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基(包含烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脒基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯、硫酸酯、烷基亚硫酰基、磺酸基、氨磺酰基、磺酰胺基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基或者芳香族或杂芳香族部分。

[0240] 其它任选地经取代的部分(如任选地经取代的环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基)包含未经取代的部分和具有指定取代基中的一个或多个的部分二者。例如,经取代的杂环烷基包含被一个或多个烷基取代的那些,如2,2,6,6-四甲基-哌啶基和2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氢吡啶基。

[0241] 如本文所使用的,术语“烷氧基(alkoxy或alkoxyl)”包含与氧原子共价连接的经取代和未经取代的烷基。烷氧基(alkoxygroups或alkoxylradicals)的实例包含但不限于甲氧基、乙氧基、异丙氧基、丙氧基、丁氧基和戊氧基。

[0242] 如本文所使用的,术语“环烷基”是指具有3到30个碳原子的饱和或部分不饱和烃单环或多环(例如,稠合环、桥接环或螺环)体系(例如,C3-C12、C3-C10或C3-C8)。环烷基的实例包含但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、1,2,3,4-四氢萘基、金刚烷基和六氢茚基。应当理解,对于多环(例如,稠合环、桥接环或螺环)体系,其中只有一个环需要是非芳香族的。

[0243] 如本文所使用的,术语“芳基”是指具有芳香性的基团,包含“共轭的”或具有一个或多个芳香族环的多环系统,并且在环结构中不含有任何杂原子。术语芳基包含单价物种和二价物种两者。芳基的实例包含但不限于苯基、联苯基、萘基等。在一些实施例中,芳基是苯基。

[0244] 如本文所使用的,术语“杂环烷基”是指饱和或部分不饱和的3-8元单环、7-12元双环(稠合环、桥接环或螺环)或11-14元三环体系(稠合环、桥接环或具有一个或多个杂原子(如O、N、S、P或Se)的螺环),例如1个或1-2个或1-3个或1-4个或1-5个或1-6个独立地选自由氮、氧和硫组成的组的杂原子,例如1个、2个、3个、4个、5个或6个杂原子,除非另有说明。杂环烷基的实例包含但不限于哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、二噁烷基、四氢呋喃基、异吲哚基、吲哚啉基、咪唑烷基、吡唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、三唑烷基、环氧乙烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、噻吩基、1,2,3,6-四氢吡啶基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、吡喃基、吗啉基、四氢噻喃基、1,4-二氮杂基、1,4-氧杂基、2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基、1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷基、1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷基、1-氧杂螺[4.5]癸烷基、1-氮杂螺[4.5]癸烷基、3’H-螺[环己烷-1,1’-异苯并呋喃]-基、7’H-螺[环己烷-1,5’-呋喃[3,4-b]吡啶基]-基、3’H-螺[环己烷-1,1’-呋喃[3,4-c]吡啶基]-基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基、1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑基、3,4,5,6,7,8-六氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基、4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶茚基、5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基、2-氮杂螺[3.3]庚烷基、2-甲基-2-氮杂螺[3.3]庚烷基、2-氮杂[3.5]壬烷基、2-甲基-2-氮杂螺[3.5]壬烷基、2-氮杂螺[4.5]癸烷基、2-甲基-2-氮杂螺[4.5]癸烷基、2-氧杂氮杂螺[3.4]辛烷基、2-氧杂氮杂螺[3.4]辛烷基-6-基等。在多环杂环烷基的情况下,杂环烷基中仅一个环需要是非芳香族的。在一些实施例中,杂环烷基是氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、3-氧杂双环[3.1.0]己烷基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、2-氮杂螺[3.3]庚烷基、2-氧杂-5-氮杂螺[3.4]辛烷基,其中所述氧杂环丁烷基、所述四氢呋喃基、所述吡咯烷基、所述哌啶基、所述吗啉基、所述3-氧杂双环[3.1.0]己烷基、所述3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、所述2-氮杂螺[3.3]庚烷基或2-氧杂-5-氮杂螺[3.4]辛烷基。

[0245] 如本文所使用的,术语“杂芳基”旨在包含由以下组成的稳定的5元、6元或7元单环

芳香族杂环或7元、8元、9元、10元、11元或12元双环芳香族杂环:碳原子以及一个或多个杂原子,例如,1个或1-2个或1-3个或1-4个或1-5个或1-6个杂原子,或例如,1个、2个、3个、4个、5个或6个杂原子,所述杂原子独立地选自由氮、氧和硫组成的组。氮原子可以是经取代的或未经取代的(即,N或NR,其中R是H或如所定义的其它取代基)。氮和硫杂原子可以任选地被氧化(即,N→O和S(O)$_p$,其中p=1或2)。应注意,芳香族杂环中S和O原子的总数不大于1。在一些实施例中,术语"杂芳基"是指具有选自C、N、O或S,优选地C、N或O,更优选地C、N的3个、4个、5个或6个环原子,优选地6个环原子的(完全)芳香族环系统,其中N原子的数量优选地为0、1、2或3,并且O和S原子的数量分别为0、1或2。"杂芳基"的实例包含呋喃基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基、吡嗪基、吡唑基(吡嗪基)、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、噻唑基、噻吩基等。"杂芳基"的优选实例包含吡啶基。

[0246] 在一些实施例中,环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基在一个或多个环位置(例如,成环碳或杂原子,如N)处被如上文所描述的此类取代基取代,所述取代基是例如烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷氧基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸酯、烷基羰基、烷氨基羰基、芳烷氨基羰基、烯基氨基羰基、烷基羰基、芳基羰基、芳烷基羰基、烯基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基硫代羰基、磷酸酯、膦酸基、次膦酸基、氨基(包含烷氨基、二烷氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基(包含烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脒基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯、硫酸酯、烷基亚硫酰基、磺酸基、氨磺酰基、磺酰胺基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基或者芳香族或杂芳香族部分。在一些实施例中,环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基被卤素(例如,F或Cl)取代。

[0247] 如本文所描述的,术语"经取代的"意指指定原子上的任何一个或多个氢原子被来自指示组的选择置换,其条件是未超过指定原子的正常原子价,并且取代形成稳定的化合物。当取代基是氧代或酮基(即,=O)时,原子上的2个氢原子被置换。酮基取代基不存在于芳香族部分上。如本文所使用的,环双键是在两个相邻环原子之间形成的双键(例如,C=C、C=N或N=N)。

[0248] 术语"核酸"和"多核苷酸"在本文中可互换使用以指代单链或双链RNA、DNA或混合聚合物。多核苷酸可以包含表达多肽或可以适于表达多肽的基因组序列、基因组外序列和质粒序列,以及较小工程化基因区段。

[0249] "分离的核酸"是与天然伴随天然序列的其它基因组DNA序列以及蛋白质或复合物,如核糖体和聚合酶基本上分离的核酸。术语涵盖已从其天然存在的环境中去除的核酸序列,并且包含重组或克隆的DNA分离物和化学合成的类似物或由异源系统生物合成的类似物。基本上纯的核酸包含分离形式的核酸。当然,这是指最初分离的核酸,并且不排除后来通过人工添加到分离的核酸中的基因或序列。

[0250] 术语"多肽"以其常规含义,即作为氨基酸序列使用。多肽不限于产物的具体长度。肽、寡肽和蛋白质包含在多肽的定义内,并且此类术语在本文中可以互换使用,除非另有具体说明。此术语也不指代或排除多肽的表达后修饰,例如糖基化、乙酰化、磷酸化等,以及本领域已知的其它修饰,天然存在的和非天然存在的。多肽可以是完整的蛋白质或其子序列。

[0251] "分离的"多肽是已经从其天然环境的组分中鉴定、分离和/或回收的多肽。在优选实施例中,分离的多肽将被纯化(1)以达到如通过Lowry方法测定的大于95重量%,并且最

优选地大于99重量%的多肽,(2)以足以通过使用旋转杯测序仪获得N端的至少15个残基或内部氨基酸序列,或(3)以使用考马斯蓝或优选地银染色在还原或非还原条件下通过SDS-PAGE进行均质化。分离的多肽包含重组细胞内原位的多肽,因为多肽的自然环境中的至少一种组分将不存在。然而,通常,将通过至少一个纯化步骤来制备分离的多肽。

[0252] “天然序列”多核苷酸是与源自自然界的多核苷酸具有相同核苷酸序列的多核苷酸。“天然序列”多肽是与源自自然(例如,来自任何物种)的多肽(例如,EGFR)具有相同氨基酸序列的多肽。此类天然序列多核苷酸和多肽可以从自然中分离或可以通过重组或合成方式产生。

[0253] 如本文所使用的术语,多核苷酸“变体”是通常与本文具体公开的多核苷酸在一个或多个取代、缺失、添加和/或插入方面不同的多核苷酸。

[0254] 如本文所使用的术语,多肽“变体”是通常与本文具体公开的多肽在一个或多个取代、缺失、添加和/或插入或倒置方面不同的多肽。此类变体可以是天然存在的、非天然存在的,或者可以是合成产生的。

[0255] 本公开的EGFR突变(或变体)可以包括氨基酸序列的改变所得蛋白质的功能的一个或多个取代、缺失、添加和/或插入或倒置。可以例如通过核酸或氨基酸序列与野生型序列的比较或比对来检测突变。

[0256] 当对多核苷酸序列或多肽序列进行比较时,如果两个序列中的核苷酸序列或氨基酸序列在比对最大对应性时相同,则这两个序列被称为“相同”,如下文所描述的。通常通过在比较窗口上比较序列来进行两个序列之间的比较,以鉴定和比较序列相似性的局部区。如本文所使用的,“比较窗口”是指至少约20个、通常约30到约75个、约40到约50个连续位置的区段,其中在两个序列最佳比对后,序列可以与具有相同数量的连续位置的参考序列进行比较。

[0257] 使用默认参数,可以使用Lasergene生物信息学软件套件(威斯康星州麦迪逊市DNASTAR公司)中的Megalign程序对序列进行最佳比对以进行比较。此程序体现了以下参考文献中描述的若干种比对方案:Dayhoff,M.O.(1978)“蛋白质中演化变化的模型-用于检测远距离关系的矩阵(Amodelofevolutionarychangeinproteins-Matricesfordetectingdistantrelationships)”.Dayhoff,M.O.(编辑)《蛋白质序列和结构图谱(AtlasofProteinSequenceandStructure)》,华盛顿特区全国生物医学研究基金会,第5卷,增刊3,第345-358页;HeinJ.(1990)《比对和发生学的统一方法(UnifiedApproachtoAlignmentandPhylogenes)》,第626-645页;《酶学方法(MethodsinEnzymology)》第183卷,加利福尼亚州圣地亚哥学术出版社(AcademicPress,Inc.,SanDiego,CA);Higgins,D.G.和Sharp,P.M.(1989)CABIOS5:151-153;Myers,E.W.和MullerW.(1988)CABIOS4:11-17;Robinson,E.D.(1971)《组合理论(Comb.Theor)》11:105;Santou,N.Nes,M.(1987)《分子生物学进化(Mol.Biol.Evol.)》4:406-425;Sneath,P.H.A.和Sokal,R.R.(1973)《数值分类法-数值分类法的原理与实践(Numerical Taxonomy-the Principles and Practice of Numerical Taxonomy)》,加利福尼亚州圣弗朗西斯市弗里曼出版社(FreemanPress);Wilbur,W.J.和Lipman,D.J.(1983)《美国科学院院报(Proc.Natl.Acad.,Sci.USA)》80:726-730。

[0258] 可替代地,用于比较的序列的最佳比对可以通过以下进行:Smith和Waterman(1981)《高等应用数学(Add.APL.Math)》2:482的局部同一性算法;Needleman和Wunsch

(1970)《分子生物学杂志(J.Mol.Biol)》48:443的同一性比对算法;通过Pearson和Lipman(1988)《美国国家科学院院刊(Proc.Natl.Acad.Sci.USA)》85:2444的寻找相似性方法;通过这些算法计算机化实施方案(威斯康星州麦迪逊市科学大道575号遗传学计算机组(GCG)的威斯康星州遗传学软件包中的GAP、BESTFIT、BLAST、FASTA和TFASTA)或通过检查进行。

[0259] 适于测定百分比序列同一性和序列相似性的算法的一个优选实例是分别在以下中描述的BLAST和BLAST2.0算法,Altschul等人,(1977)《核酸研究(Nucl.AcidsRes.)》25:3389-3402和Altschul等人,(1990)《分子生物学杂志(J.Mol.Biol)》215:403-410。BLAST和BLAST2.0可以例如与本文描述的参数一起使用,以测定本发明的多核苷酸和多肽的百分比序列同一性。用于执行BLAST分析的软件可通过美国国家生物技术信息中心(NationalCenterforBiotechnology Information)公开获得。

[0260] 在一个说明性实例中,对于核苷酸序列,可以使用参数M(一对匹配残基的奖励评分;总是>0)和N(错配残基的罚分;总是<0)来计算累积评分。在以下情况下,中止在每个方向上词命中的扩展:累积比对评分从其最大实现值减小了数量X;由于一个或多个负评分残基比对的累积,累积评分变为零或更低;或到达任一序列的末端。BLAST算法参数W、T和X测定比对的灵敏度和速度。BLASTN程序使用字长(W)为11以及期望值(E)为10和BLOSUM62评分矩阵(参见Henikoff和Henikoff,(1989)《美国国家科学院院刊》89:10915)比对(B)为50、期望值(E)为10、M=5、N=-4以及对两条链的比较作为默认值。

[0261] 对于氨基酸序列,可以使用评分矩阵来计算累积评分。在以下情况下,中止在每个方向上词命中的扩展:累积比对评分从其最大实现值减小了数量X;由于一个或多个负评分残基比对的累积,累积评分变为零或更低;或到达任一序列的末端。BLAST算法参数W、T和X测定比对的灵敏度和速度。

[0262] 在一种方法中,“序列同一性的百分比”通过在至少20个位置的比较窗口上比较两个最佳比对的序列来确定,其中比较窗口中的多核苷酸序列或多肽序列的部分可以包括与参考序列(不包括添加或缺失)相比添加或缺失(即,空位)20%或更少、通常5%到15%或10%到12%以使两个序列进行最佳比对。百分比通过以下计算:确定在两个序列中出现相同核酸碱基或氨基酸残基的位置的数量,以得出匹配的位置的数量;将匹配的位置的数量除以参考序列(即窗口尺寸)中的位置的总数量;以及将结果乘以100,以得出序列同一性的百分比。

[0263] 本公开的野生型EGFR序列可以包括以下氨基酸序列或由其组成:

1 mrpsgtagaa llallaalcp asraleekkv cqgtsnkltq lgtfedhfls lqrmfnncev

61 vlgnleityv qrnydlsflk tiqevagyvl ialntverip lenlqiirgn myyensyala

121 vlsnydankt glkelpmrnl qeilhgavrf snnpalcnve siqwrdivss dflsnmsmdf

181 qnhlgscqkc dpscpngscw gageencqkl tkiicaqqcs grcrgkspsd cchnqcaagc

241 tgpresdclv crkfrdeatc kdtcpplmly npttyqmdvn pegkysfgat cvkkcprnyv

301 vtdhgscvra cgadsyemee dgvrkckkce gpcrkvcngi gigefkdsls inatnikhfk

361 nctsisgdlh ilpvafrgds fthtppldpq eldilktvke itgflliqaw penrtdlhaf

[0264] 421 enleiirgrt kqhgqfslav vslnitslgl rslkeisdgd viisgnknlc yantinwkkl

481 fgtsgqktki isnrgensck atgqvchalc spegcwgpep rdcvscrnvs rgrecvdkck

541 llegeprefv enseciqchp eclpqamnit ctgrgpdnci qcahyidgph cvktcpagvm

601 genntlvwky adaghvchlc hpnctygctg pglegcptng pkipsiatgm vgallllvv

661 algiglfmrr rhivrkrtlr rllqerelve pltpsgeapn qallrilket efkkikvlgs

721 gafgtvykgl wipegekvki pvaikelrea tspkankeil deayvmasvd nphvcrllgi

781 cltstvqlit qlmpfgclld yvrehkdnig sqyllnwcvq iakgmnyled rrlvhrdlaa

841 rnvlvktpqh vkitdfglak llgaeekeyh aeggkvpikw malesilhri ythqsdvwsy

901 gvtvwelmtf gskpydgipa seissilekg erlpqppict idvymimvkc wmidadsrpk

961 freliiefsk mardpqrylv iqgdermhlp sptdsnfyra lmdeedmddv vdadeylipq

[0265] 1021 qgffsspsts rtpllsslsa tsnnstvaci drnglqscpi kedsflqrys sdptgalted

1081 siddtflpvp eyinqsvpkr pagsvqnpvy hnqplnpaps rdphyqdphs tavgnpeyln

1141 tvqptcvnst fdspahwaqk gshqisldnp dyqqdffpke akpngifkgs taenaeylrv

[0266] 1201 apqssefiga (SEQ ID NO:1,对应于表皮生长因子受体[智人]和Genbank登录号CAA25240)。

[0267] 本公开的野生型HER2受体序列可以包括以下氨基酸序列或由其组成：

1 melaalcrwg lllallppga astqvctgtd mklrlpaspe thldmlrhly qgcqvvqgnl

61 eltylptnas lsflqdiqev qgyvliahnq vrqvplqrlr ivrgtqlfed nyalavldng

121 dplnnttpvt gaspgglrel qlrslteilk ggvliqrnpq lcyqdtilwk difhknnqla

181 ltlidtnrsr achpcspmck gsrcwgesse dcqsltrtvc aggcarckgp lptdccheqc

241 aagctgpkhs dclaclhfnh sgicelhcpa lvtyntdtfe smpnpegryt fgascvtacp

301 ynylstdvgs ctlvcplhnq evtaedgtqr cekcskpcar vcyglgmehl revravtsan

361 iqefagckki fgslaflpes fdgdpasnta plqpeqlqvf etleeitgyl yisawpdslp

421 dlsvfqnlqv irgrilhnga ysltlqglgi swlglrslre lgsglalihh nthlcfvhtv

481 pwdqlfrnph qallhtanrp edecvgegla chqlcarghc wgpgptqcvn csqflrgqec

541 veecrvlqgl preyvnarhc lpchpecqpq ngsvtcfgpe adqcvacahy kdppfcvarc

[0268] 601 psgvkpdlsy mpiwkfpdee gacqpcpinc thscvdlddk gcpaeqrasp ltsiisavvg

661 illvvvlgvv fgilikrrqq kirkytmrrl lqetelvepl tpsgampnqa qmrilketel

721 rkvkvlgsga fgtvykgiwi pdgenvkipv aikvlrents pkankeilde ayvmagvgsp

781 yvsrllgicl tstvqlvtql mpygclldhv renrgrlgsq dllnwcmqia kgmsyledvr

841 lvhrdlaarn vlvkspnhvk itdfglarll dideteyhad ggkvpikwma lesilrrrft

901 hqsdvwsygv tvwelmtfga kpydgipare ipdllekger lpqppictid vymimvkcwm

961 idsecrprfr elvsefsrma rdpqrfvviq nedlgpaspl dstfyrslle dddmgdlvda

1021 eeylvpqqgf fcpdpapgag gmvhhrhrss strsgggdlt lglepseeea prsplapseg

1081 agsdvfdgdl gmgaakglqs lpthdpsplq rysedptvpl psetdgyvap ltcspqpeyv

1141 nqpdvrpqpp spregplpaa rpagatlerp ktlspgkngv vkdvfafgga venpeyltpq

1201 ggaapqphpp pafspafdnl yywdqdpper gappstfkgt ptaenpeylg ldvpv

[0269] (SEQ ID NO:2,对应于受体酪氨酸蛋白激酶erbB-2同种型a前体[智人]和GenBank登录号NP_004439)。

[0270] 本公开的野生型HER2受体序列可以包括以下氨基酸序列或由其组成：

[0271]

1 mklrlpaspe thldmlrhly qgcqvvqgnl eltylptnas lsflqdiqev qgyvliahnq
61 vrqvplqrlr ivrgtqlfed nyalavldng dplnnttpvt gaspgglrel qlrslteilk
121 ggvliqrnpq lcyqdtilwk difhknnqla ltlidtnrsr achpcspmck gsrcwgesse
181 dcqsltrtvc aggcarckgp lptdccheqc aagctgpkhs dclaclhfnh sgicelhcpa
241 lvtyntdtfe smpnpegryt fgascvtacp ynylstdvgs ctlvcplhnq evtaedgtqr
301 cekcskpcar vcyglgmehl revravtsan iqefagckki fgslaflpes fdgdpasnta
361 plqpeqlqvf etleeitgyl yisawpdslp dlsvfqnlqv irgrilhnga ysltlqglgi
421 swlglrslre lgsglalihh nthlcfvhtv pwdqlfrnph qallhtanrp edecvgegla
481 chqlcarghc wgpgptqcvn csqflrgqec veecrvlqgl preyvnarhc lpchpecqpq
541 ngsvtcfgpe adqcvacahy kdppfcvarc psgvkpdlsy mpiwkfpdee gacqpcpinc
601 thscvdlddk gcpaeqrasp ltsiisavvg illvvvlgvv fgilikrrqq kirkytmrrl
661 lqetelvepl tpsgampnqa qmrilketel rkvkvlgsga fgtvykgiwi pdgenvkipv
721 aikvlrents pkankeilde ayvmagvgsp yvsrllgicl tstvqlvtql mpygclldhv
781 renrgrlgsq dllnwcmqia kgmsyledvr lvhrdlaarn vlvkspnhvk itdfglarll
841 dideteyhad ggkvpikwma lesilrrrft hqsdvwsygv tvwelmtfga kpydgipare
901 ipdllekger lpqppictid vymimvkcwm idsecrprfr elvsefsrma rdpqrfvviq
961 nedlgpaspl dstfyrslle dddmgdlvda eeylvpqqgf fcpdpapgag gmvhhrhrss
1021 strsgggdlt lglepseeea prsplapseg agsdvfdgdl gmgaakglqs lpthdpsplq
1081 rysedptvpl psetdgyvap ltcspqpeyv nqpdvrpqpp spregplpaa rpagatlerp
1141 ktlspgkngv vkdvfafgga venpeyltpq ggaapqphpp pafspafdnl yywdqdpper

[0272] 1201 gappstfkgt ptaenpeylg ldvpv (SEQ ID NO:3,对应于受体酪氨酸蛋白激酶erbB-2同种型b[智人]和GenBank登录号NP_001005862)。

[0273] 本公开的野生型HER2受体序列可以包括以下氨基酸序列或由其组成：

[0274]

1 mprgswkpqv ctgtdmklrl paspethldm lrhlyqgcqv vqgnleltyl ptnaslsflq
61 diqevqgyvl iahnqvrqvp lqrlrivrgt qlfednyala vldngdplnn ttpvtgaspg
121 glrelqlrsl teilkggvli qrnpqlcyqd tilwkdifhk nnqlaltlid tnrsrachpc
181 spmckgsrcw gessedcqsl trtvcaggca rckgplptdc cheqcaagct gpkhsdclac
241 lhfnhsgice lhcpalvtyn tdtfesmpnp egrytfgasc vtacpynyls tdvgsctlvc
301 plhnqevtae dgtqrcekcs kpcarvcygl gmehlrevra vtsaniqefa gckkifgsla
361 flpesfdgdp asntaplqpe qlqvfetlee itgylyisaw pdslpdlsvf qnlqvirgri
421 lhngaysltl qglgiswlgl rslrelgsgl alihhnthlc fvhtvpwdql frnphqallh
481 tanrpedecv geglachqlc arghcwgpgp tqcvncsqfl rgqecveecr vlqglpreyv
541 narhclpchp ecqpqngsvt cfgpeadqcv acahykdppf cvarcpsgvk pdlsympiwk

601 fpdeegacqp cpincthscv dlddkgcpae qraspltsii savvgillvv vlgvvfgili

661 krrqqkirky tmrrllqete lvepltpsga mpnqaqmril ketelrkvkv lgsgafgtvy

721 kgiwipdgen vkipvaikvl rentspkank eildeayvma gvgspyvsrl lgicltstvq

781 lvtqlmpygc lldhvrenrg rlgsqdllnw cmqiakgmsy ledvrlvhrd laarnvlvks

841 pnhvkitdfg larlldidet eyhadggkvp ikwmalesil rrrfthqsdv wsygvtvwel

[0275]

901 mtfgakpydg ipareipdll ekgerlpqpp ictidvymim vkcwmidsec rprfrelvse

961 fsrmardpqr fvviqnedlg paspldstfy rslledddmg dlvdaeeylv pqqgffcpdp

1021 apgaggmvhh rhrssstrsg ggdltlglep seeeaprspl apsegagsdv fdgdlgmgaa

1081 kglqslpthd psplqrysed ptvplpsetd gyvapltcsp qpeyvnqpdv rpqppspreg

1141 plpaarpaga tlerpktlsp gkngvvkdvf afggavenpe yltpqggaap qphpppafsp

[0276] 1201 afdnlyywdq dppergapps tfkgtptaen peylgldvpv (SEQ ID NO:4,对应于受体酪氨酸蛋白激酶erbB-2同种型c[智人]和GenBank登录号NP_001276865)。

[0277] 本公开的野生型HER2受体序列可以包括以下氨基酸序列或由其组成:

1 melaalcrwg lllallppga astqvctgtd mklrlpaspe thldmlrhly qgcqvvqgnl

61 eltylptnas lsflqdiqev qgyvliahnq vrqvplqrlr ivrgtqlfed nyalavldng

121 dplnnttpvt gaspgglrel qlrslteilk ggvliqrnpq lcyqdtilwk difhknnqla

181 ltlidtnrsr achpcspmck gsrcwgesse dcqsltrtvc aggcarckgp lptdccheqc

241 aagctgpkhs dclaclhfnh sgicelhcpa lvtyntdtfe smpnpegryt fgascvtacp

301 ynylstdvgs ctlvcplhnq evtaedgtqr cekcskpcar vcyglgmehl revravtsan

361 iqefagckki fgslaflpes fdgdpasnta plqpeqlqvf etleeitgyl yisawpdslp

421 dlsvfqnlqv irgrilhnga ysltlqglgi swlglrslre lgsglalihh nthlcfvhtv

[0278] 481 pwdqlfrnph qallhtanrp edecvgegla chqlcarghc wgpgptqcvn csqflrgqec

541 veecrvlqgl preyvnarhc lpchpecqpq ngsvtcfgpe adqcvacahy kdppfcvarc

601 psgvkpdlsy mpiwkfpdee gacqpcpinc thscvdlddk gcpaeqrasp ltsiisavvg

661 illvvvlgvv fgilikrrqq kirkytmrrl lqetelvepl tpsgampnqa qmrilketel

721 rkvkvlgsga fgtvykgiwi pdgenvkipv aikvlrents pkankeilde ayvmagvgsp

781 yvsrllgicl tstvqlvtql mpygclldhv renrgrlgsq dllnwcmqia kgmsyledvr

841 lvhrdlaarn vlvkspnhvk itdfglarll dideteyhad ggkvpikwma lesilrrrft

901 hqsdvwsygv tvwelmtfga kpydgipare ipdllekger lpqppictid vymimvkcwm

961 idsecrprfr elvsefsrma rdpqrfvviq nedlgpaspl dstfyrslle dddmgdlvda

[0279] 1021 eeylvpqqgf fcpdpapgag gmvhhrhrss strnm (SEQ ID NO:5,对应于受体酪氨酸蛋白激酶erbB-2同种型d前体[智人]和GenBank登录号NP_001276866)。

[0280] 本公开的野生型HER2受体序列可以包括以下氨基酸序列或由其组成:

[0281]

```
1 mklrlpaspe thldmlrhly qgcqvvqgnl eltylptnas lsflqdiqev qgyvliahnq
61 vrqvplqrlr ivrgtqlfed nyalavldng dplnnttpvt gaspgglrel qlrslteilk
121 ggvliqrnpq lcyqdtilwk difhknnqla ltlidtnrsr achpcspmck gsrcwgesse
181 dcqsltrtvc aggcarckgp lptdccheqc aagctgpkhs dclaclhfnh sgicelhcpa
241 lvtyntdtfe smpnpegryt fgascvtacp ynylstdvgs ctlvcplhnq evtaedgtqr
301 cekcskpcar vcyglgmehl revravtsan iqefagckki fgslaflpes fdgdpasnta
361 plqpeqlqvf etleeitgyl yisawpdslp dlsvfqnlqv irgrilhnga ysltlqglgi
421 swlglrslre lgsglalihh nthlcfvhtv pwdqlfrnph qallhtanrp edecvgegla
481 chqlcarghc wgpgptqcvn csqflrgqec veecrvlqgl preyvnarhc lpchpecqpq
541 ngsvtcfgpe adqcvacahy kdppfcvarc psgvkpdlsy mpiwkfpdee gacqpcpinc
601 ths
```

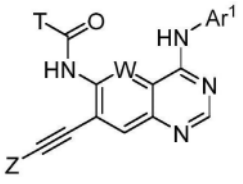
(SEQ ID NO:6,对应于受体酪氨酸蛋白激酶erbB-2同种型e[智人]和GenBank登录号NP_001276867)。

[0283] 基于在整个申请中给出的定义,本领域技术人员知道哪些组合是综合可行和现实的,例如,通常不设想导致彼此直接连接的杂原子的基团组合。

[0284] 本公开的化合物

[0285] 在一些方面,本公开提供了一种式(I')的化合物:

[0286]



I'

[0287] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中:

[0288] W是CH或N;

[0289] Z是任选地被一个或多个R^Z取代的3到12元杂环烷基;

[0290] 每个R^Z独立地是卤素、CN、-OH、$-NH_2$、-O-(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到10元杂环烷基或5到10元杂芳基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述-NH(C_1-C_6烷基)、所述-N(C_1-C_6烷基)$_2$、所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基、所述C_2-C_6炔基、所述C_3-C_{10}环烷基、所述C_6-C_{10}芳基、所述3到10元杂环烷基或所述5到10元杂芳基任选地被一个或多个R^{Za}取代;

[0291] 每个R^{Za}独立地是卤素、CN、-OH、$-NH_2$、-O-(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到10元杂环烷基或5到10元杂芳基;

[0292] T是-O-(C_1-C_6烷基)、-NH-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述-NH-(C_1-C_6烷基)、所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_2-C_6炔基任选地被一个或多个R^T取代;

[0293] 每个R^T独立地是卤素、CN、-OH、$-NH_2$、-O-(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到10元杂环烷基或5到10元杂芳基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述-NH(C_1-C_6烷基)、所述-N(C_1-C_6烷基)$_2$、所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基、所述C_2-C_6炔基、所述C_3-C_{10}环烷基、所述C_6-C_{10}芳基、所述3到10元杂环烷基或所述5到10元杂芳基任选地被一个或多个R^{Ta}取代;

[0294] 每个R^{Ta}独立地是卤素、CN、-OH、$-NH_2$、-C(=O)OH、-O-(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到10元杂环烷基或5到10元杂芳基;

[0295] Ar^1是任选地被一个或多个R^{A1}取代的C_6-C_{10}芳基;

[0296] 每个R^{A1}独立地是卤素、CN、-OH、$-NH_2$、$-OR^{A1a}$、-O-(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到10元杂环烷基或5到10元杂芳基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述-NH(C_1-C_6烷基)、所述-N(C_1-C_6烷基)$_2$、所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基、所述C_2-C_6炔基、所述C_3-C_{10}环烷基、所述C_6-C_{10}芳基、所述3到10元杂环烷基或所述5到10元杂芳基任选地被一个或多个R^{A1a}取代;并且

[0297] 每个R^{A1a}独立地是卤素、CN、-OH、$-NH_2$、-O-(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到10元杂环烷基或5到10元杂芳基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述-NH(C_1-C_6烷基)、所述-N(C_1-C_6烷基)$_2$、所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基、所述C_2-C_6炔基、所述C_3-C_{10}环烷基、所述C_6-C_{10}芳基、所述3到10元杂环烷基或所述5到10元杂芳基任选地被一个或多个R^{A1b}取代;并且

[0298] 每个R^{A1b}独立地是卤素、CN、-OH或$-NH_2$。

[0299] 在一些方面,所述化合物具有式(I')或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中:

[0300] W是CH或N;

[0301] Z是任选地被一个或多个R^Z取代的3到12元杂环烷基;

[0302] 每个R^Z独立地是卤素、CN、-OH、$-NH_2$、-O-(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基或5到10元杂芳基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述-NH(C_1-C_6烷基)、所述-N(C_1-C_6烷基)$_2$、所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基、所述C_2-C_6炔基、所述C_3-C_{10}环烷基、所述C_6-C_{10}芳基、所述3或5到10元杂芳基任选地被一个或多个R^{Za}取代;

[0303] 每个R^{Za}独立地是卤素、CN、-OH、$-NH_2$、-O-(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到10元杂环烷基或5到10元杂芳基;

[0304] T是-O-(C_1-C_6烷基)、-NH-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述-NH-(C_1-C_6烷基)、所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_2-C_6炔基任选地被一个或多个R^T取代;

[0305] 每个R^T独立地是卤素、CN、-OH、$-NH_2$、-O-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到7元杂环烷基或5到10元杂芳基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基、所述C_2-C_6炔基、所述C_3-C_{10}环烷基、所述C_6-C_{10}芳基、所述3到7元杂环烷基或所述5到10元杂芳基任选地被一个或多个R^{Ta}取代;

[0306] 每个R^{Ta}独立地是卤素、CN、-OH、$-NH_2$、-C(=O)OH、-O-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到10元杂环烷基或5到10元杂芳基;

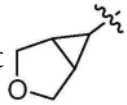
[0307] Ar^1是任选地被一个或多个R^{A1}取代的C_6-C_{10}芳基;

[0308] 每个R^{A1}独立地是卤素、CN、-OH、$-NH_2$、$-OR^{A1a}$、-O-(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述-NH(C_1-C_6烷基)、所述-N(C_1-C_6烷基)$_2$、所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_2-C_6炔基任选地被一个

或多个R^{A1a}取代;并且

[0309] 每个R^{A1a}独立地是卤素、CN、-OH、$-NH_2$、-O-(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述-NH(C_1-C_6烷基)、所述-N(C_1-C_6烷基)$_2$、所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_2-C_6炔基任选地被一个或多个R^{A1b}取代;并且

[0310] 每个R^{A1b}独立地是卤素、CN、-OH或$-NH_2$;

[0311] 条件是当Z是  时,则Ar^1是任选地被一个或多个卤素取代的C_6-C_{10}芳基。

[0312] 在一些方面,所述化合物具有式(I')或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中:

[0313] W是CH或N;

[0314] Z是任选地被一个或多个R^Z取代的3到12元杂环烷基;

[0315] 每个R^Z独立地是卤素、CN、-OH、$-NH_2$、-O-(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基或5到10元杂芳基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述-NH(C_1-C_6烷基)、所述-N(C_1-C_6烷基)$_2$、所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基、所述C_2-C_6炔基、所述C_3-C_{10}环烷基、所述C_6-C_{10}芳基、所述3或5到10元杂芳基任选地被一个或多个R^{Za}取代;

[0316] 每个R^{Za}独立地是卤素、CN、-OH、$-NH_2$、-O-(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到10元杂环烷基或5到10元杂芳基;

[0317] T是-O-(C_1-C_6烷基)、-NH-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述-NH-(C_1-C_6烷基)、所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_2-C_6炔基任选地被一个或多个R^T取代;

[0318] 每个R^T独立地是卤素、CN、-OH、$-NH_2$、-O-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到7元单环杂环烷基或5到10元杂芳基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基、所述C_2-C_6炔基、所述C_3-C_{10}环烷基、所述C_6-C_{10}芳基、所述3到7元杂环烷基或所述5到10元杂芳基任选地被一个或多个R^{Ta}取代;

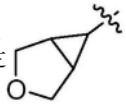
[0319] 每个R^{Ta}独立地是卤素、CN、-OH、$-NH_2$、-C(=O)OH、-O-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到10元杂环烷基或5到10元杂芳基;

[0320] Ar^1是任选地被一个或多个R^{A1}取代的C_6-C_{10}芳基;

[0321] 每个R^{A1}独立地是卤素、CN、-OH、$-NH_2$、$-OR^{A1a}$、-O-(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述-NH(C_1-C_6烷基)、所述-N(C_1-C_6烷基)$_2$、所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_2-C_6炔基任选地被一个或多个R^{A1a}取代;并且

[0322] 每个R^{A1a}独立地是卤素、CN、-OH、$-NH_2$、-O-(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述-NH(C_1-C_6烷基)、所述-N(C_1-C_6烷基)$_2$、所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_2-C_6炔基任选地被一个或多个R^{A1b}取代;并且

[0323] 每个R^{A1b}独立地是卤素、CN、-OH或$-NH_2$;

[0324] 条件是当Z是  时，则Ar^1是任选地被一个或多个卤素取代的C_6-C_{10}芳基。

[0325] 在一些实施例中，所述化合物具有式(I')或其药学上可接受的盐或立体异构体，其中：

[0326] W是CH；

[0327] Z是任选地被一个或多个R^Z取代的3到12元杂环烷基；

[0328] 每个R^Z独立地是卤素、-O-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基或3到10元杂环烷基；其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述C_1-C_6烷基或所述3到10元杂环烷基任选地被一个或多个卤素取代；

[0329] T是-O-(C_1-C_6烷基)、-NH-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基；其中所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_2-C_6炔基任选地被一个或多个R^T取代；

[0330] 每个R^T独立地是卤素、-OH、-O-(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$或3到7元杂环烷基；其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述-N(C_1-C_6烷基)$_2$或所述3到7元杂环烷基任选地被一个或多个-C(=O)OH取代；

[0331] Ar^1是任选地被一个或多个R^{A1}取代的C_6-C_{10}芳基；

[0332] 每个R^{A1}独立地是任选地被一个或多个R^{A1a}取代的卤素、-OR^{A1a}或-O-(C_1-C_6烷基)；并且

[0333] 每个R^{A1a}独立地是C_6-C_{10}芳基或5到10元杂芳基；其中所述C_6-C_{10}芳基或所述5到10元杂芳基任选地被一个或多个卤素取代。

[0334] 在一些实施例中，所述化合物具有式(I')或其药学上可接受的盐或立体异构体，其中：

[0335] W是CH；

[0336] Z是任选地被一个或多个R^Z取代的3到12元杂环烷基；

[0337] 每个R^Z独立地是卤素、-O-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基或3到10元杂环烷基；其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述C_1-C_6烷基或所述3到10元杂环烷基任选地被一个或多个卤素取代；

[0338] T是-O-(C_1-C_6烷基)、-NH-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基；其中所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_2-C_6炔基任选地被一个或多个R^T取代；

[0339] 每个R^T独立地是卤素、-OH、-O-(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$或3到7元单环杂环烷基；其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述-N(C_1-C_6烷基)$_2$或所述3到7元单环杂环烷基任选地被一个或多个-C(=O)OH取代；

[0340] Ar^1是任选地被一个或多个R^{A1}取代的C_6-C_{10}芳基；

[0341] 每个R^{A1}独立地是任选地被一个或多个R^{A1a}取代的卤素、-OR^{A1a}或-O-(C_1-C_6烷基)；并且

[0342] 每个R^{A1a}独立地是C_6-C_{10}芳基或5到10元杂芳基；其中所述C_6-C_{10}芳基或所述5到10元杂芳基任选地被一个或多个卤素取代。

[0343] 在一些实施例中，所述化合物具有式(I')或其药学上可接受的盐或立体异构体，其中：

[0344] W是CH；

[0345] Z是任选地被一个或多个R^Z取代的3到12元杂环烷基；

[0346] 每个R^Z独立地是卤素、-O-(C_1-C_6烷基)或C_1-C_6烷基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)或所述C_1-C_6烷基任选地被一个或多个卤素取代;

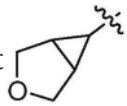
[0347] T是-O-(C_1-C_6烷基)、-NH-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基;其中所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_2-C_6炔基任选地被一个或多个R^T取代;

[0348] 每个R^T独立地是卤素、-OH、-O-(C_1-C_6烷基)或3到7元杂环烷基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)或所述3到7元杂环烷基任选地被一个或多个-C(=O)OH取代;

[0349] Ar^1是任选地被一个或多个R^{A1}取代的C_6-C_{10}芳基;

[0350] 每个R^{A1}独立地是任选地被一个或多个R^{A1a}取代的卤素、-OR^{A1a}或-O-(C_1-C_6烷基);并且

[0351] 每个R^{A1a}独立地是C_6-C_{10}芳基或5到10元杂芳基;其中所述C_6-C_{10}芳基或所述5到10元杂芳基任选地被一个或多个卤素取代;

[0352] 条件是当Z是  时,则Ar^1是任选地被一个或多个卤素取代的C_6-C_{10}芳基。

[0353] 在一些实施例中,所述化合物具有式(I')或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中:

[0354] W是CH;

[0355] Z是任选地被一个或多个R^Z取代的3到12元杂环烷基;

[0356] 每个R^Z独立地是卤素、-O-(C_1-C_6烷基)或C_1-C_6烷基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)或所述C_1-C_6烷基任选地被一个或多个卤素取代;

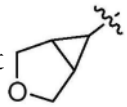
[0357] T是-O-(C_1-C_6烷基)、-NH-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基;其中所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_2-C_6炔基任选地被一个或多个R^T取代;

[0358] 每个R^T独立地是卤素、-OH、-O-(C_1-C_6烷基)或3到7元单环杂环烷基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)或所述3到7元单环杂环烷基任选地被一个或多个-C(=O)OH取代;

[0359] Ar^1是任选地被一个或多个R^{A1}取代的C_6-C_{10}芳基;

[0360] 每个R^{A1}独立地是任选地被一个或多个R^{A1a}取代的卤素、-OR^{A1a}或-O-(C_1-C_6烷基);并且

[0361] 每个R^{A1a}独立地是C_6-C_{10}芳基或5到10元杂芳基;其中所述C_6-C_{10}芳基或所述5到10元杂芳基任选地被一个或多个卤素取代;

[0362] 条件是当Z是  时,则Ar^1是任选地被一个或多个卤素取代的C_6-C_{10}芳基。

[0363] 在一些实施例中,所述化合物具有式(I')或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中:

[0364] W是CH;

[0365] Z是任选地被一个或多个R^Z取代的3到12元杂环烷基;

[0366] 每个R^Z独立地是卤素、-O-(C_1-C_6烷基)或C_1-C_6烷基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)或所述C_1-C_6烷基任选地被一个或多个卤素取代;

[0367] T是-O-(C_1-C_6烷基)、-NH-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基;其中所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_2-C_6炔基任选地被一个或多个R^T取代;

[0368] 每个R^T独立地是卤素、-OH、-O-(C_1-C_6烷基)或3到7元杂环烷基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)或所述3到7元杂环烷基任选地被一个或多个-C(=O)OH取代;

[0369] Ar^1是任选地被一个或多个卤素取代的C_6-C_{10}芳基。

[0370] 在一些实施例中,所述化合物具有式(I')或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中:

[0371] W是CH;

[0372] Z是任选地被一个或多个R^Z取代的3到12元杂环烷基;

[0373] 每个R^Z独立地是卤素、-O-(C_1-C_6烷基)或C_1-C_6烷基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)或所述C_1-C_6烷基任选地被一个或多个卤素取代;

[0374] T是-O-(C_1-C_6烷基)、-NH-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基;其中所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_2-C_6炔基任选地被一个或多个R^T取代;

[0375] 每个R^T独立地是卤素、-OH、-O-(C_1-C_6烷基)或3到7元单环杂环烷基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)或所述3到7元单环杂环烷基任选地被一个或多个-C(=O)OH取代;

[0376] Ar^1是任选地被一个或多个卤素取代的C_6-C_{10}芳基。

[0377] 在一些实施例中,所述化合物具有式(I')或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中:

[0378] W是CH;

[0379] Z是任选地被一个或多个C_1-C_6烷基取代的3到12元杂环烷基;

[0380] T是任选地被一个或多个6元杂环烷基取代的C_2-C_6烯基;并且

[0381] Ar^1是任选地被一个或多个卤素取代的C_6芳基。

[0382] 在一些实施例中,所述化合物具有式(I')或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中:

[0383] W是CH;

[0384] Z是任选地被一个或多个C_1-C_6烷基取代的3到12元杂环烷基;

[0385] T是任选地被一个或多个6元单环杂环烷基取代的C_2-C_6烯基;并且

[0386] Ar^1是任选地被一个或多个卤素取代的C_6芳基。

[0387] 变量W

[0388] 在一些实施例中,W是CH。

[0389] 在一些实施例中,W是N。

[0390] 变量Z、R^Z和R^{Za}

[0391] 在一些实施例中,Z是任选地被一个或多个R^Z取代的3到12元杂环烷基;并且

[0392] 每个R^Z独立地是卤素、-O-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基或3到10元杂环烷基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述C_1-C_6烷基或所述3到10元杂环烷基任选地被一个或多个卤素取代。

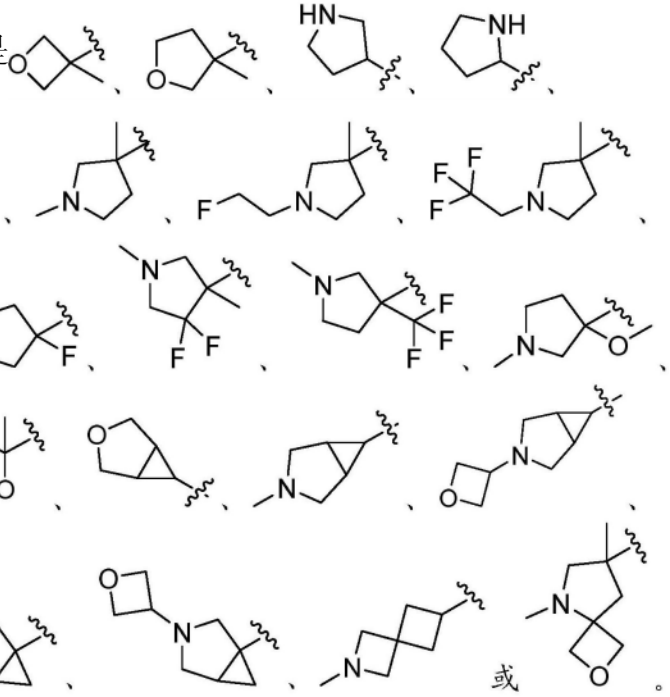
[0393] 在一些实施例中,Z是3元到12元杂环烷基。

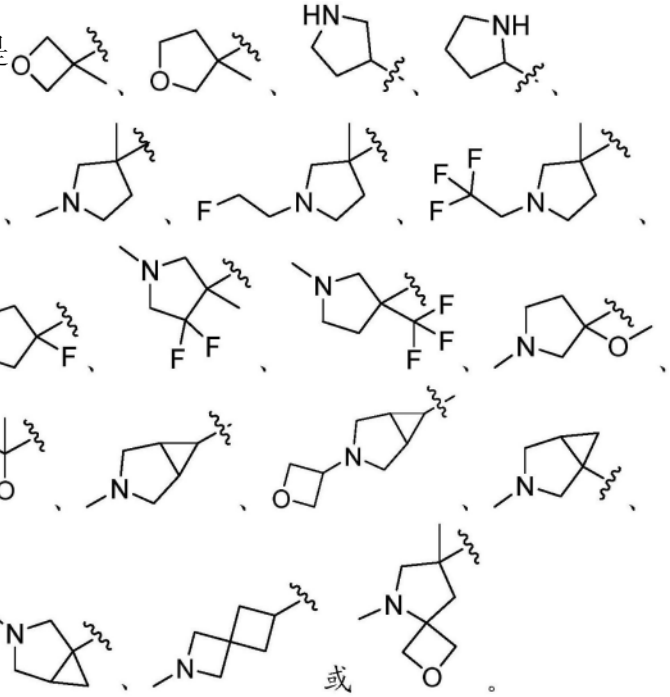
[0394] 在一些实施例中,Z是被一个或多个R^Z取代的3到12元杂环烷基。

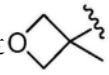
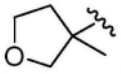
[0395] 在一些实施例中,Z是氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、3-氧杂双环[3.1.0]己烷基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、2-氮杂螺[3.3]庚烷基、2-氧杂-5-氮杂螺[3.4]辛烷基,其中所述氧杂环丁烷基、所述四氢呋喃基、所述吡咯烷基、所述哌啶基、所述吗啉基、所述3-氧杂双环[3.1.0]己烷基、所述3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、所述2-氮杂螺

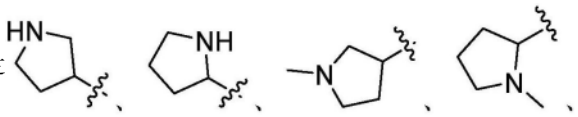
[3.3]庚烷基或所述2-氧杂-5-氮杂螺[3.4]辛烷基任选地被一个或多个R^Z取代。

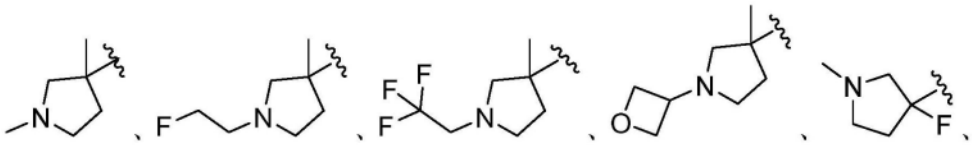
[0396] 在一些实施例中,Z是氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、3-氧杂双环[3.1.0]己烷基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、2-氮杂螺[3.3]庚烷基、2-氧杂-5-氮杂螺[3.4]辛烷基,其中所述氧杂环丁烷基、所述四氢呋喃基、所述吡咯烷基、所述哌啶基、所述吗啉基、所述3-氧杂双环[3.1.0]己烷基、所述2-氮杂螺[3.3]己烷基或所述2-氧杂-5-氮杂螺[3.4]辛烷基任选地被一个或多个R^Z取代。

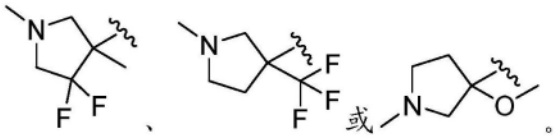
[0397] 在一些实施例中,Z是  或。

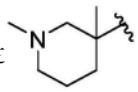
[0398] 在一些实施例中,Z是  或。

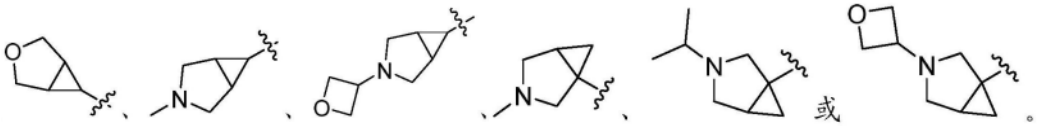
[0399] 在一些实施例中,z是  。在一些实施例中,z是  。在一些实施例中,z

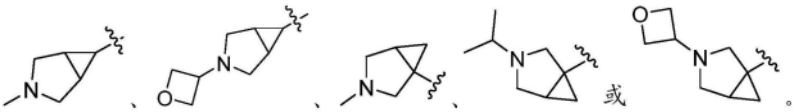
是 



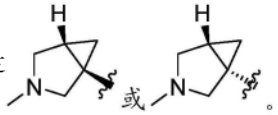


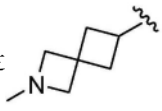
[0400] 在一些实施例中,Z是  在一些实施例中,z是

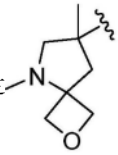


[0401] 在一些实施例中,z是 

[0402] 在一些实施例中,z是 

[0403] 在一些实施例中,Z是 

[0404] 在一些实施例中,z是 

[0405] 在一些实施例中,z是 

[0406] 在一些实施例中,至少一个R^Z是卤素。

[0407] 在一些实施例中,至少一个R^Z是F或Cl。

[0408] 在一些实施例中,至少一个R^Z是F。

[0409] 在一些实施例中,至少一个R^Z是Cl。

[0410] 在一些实施例中,至少一个R^Z是F,并且至少一个R^Z是Cl。

[0411] 在一些实施例中,至少一个R^Z是CN、-OH或$-NH_2$。

[0412] 在一些实施例中,至少一个R^Z是-O-(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到10元杂环烷基或5到10元杂芳基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述-NH(C_1-C_6烷基)、所述-N(C_1-C_6烷基)$_2$、所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基、所述C_2-C_6炔基、所述C_3-C_{10}环烷基、所述C_6-C_{10}芳基、所述3到10元杂环烷基或所述5到10元杂芳基任选地被一个或多个R^{Za}取代。

[0413] 在一些实施例中,至少一个R^Z是任选地被一个或多个R^{Za}取代的-O-(C_1-C_6烷基)。

[0414] 在一些实施例中,至少一个R^Z是-O-(C_1-C_6烷基)。

[0415] 在一些实施例中,至少一个R^Z是-OCH_3。

[0416] 在一些实施例中,至少一个R^Z是被一个或多个R^{Za}取代的-O-(C_1-C_6烷基)。

[0417] 在一些实施例中,至少一个R^Z是任选地被一个或多个卤素(例如,F或Cl)取代的-O-(C_1-C_6烷基)。

[0418] 在一些实施例中,至少一个R^Z是-NH(C_1-C_6烷基)或-N(C_1-C_6烷基)$_2$,其中所述-NH(C_1-C_6烷基)或所述-N(C_1-C_6烷基)$_2$任选地被一个或多个R^{Za}取代。

[0419] 在一些实施例中,至少一个R^Z是任选地被一个或多个R^{Za}取代的C_1-C_6烷基。

[0420] 在一些实施例中,至少一个R^Z是C_1-C_6烷基。

[0421] 在一些实施例中,至少一个R^Z是甲基、乙基或丙基(例如,异丙基)。

[0422] 在一些实施例中,至少一个R^Z是被一个或多个R^{Za}取代的C_1-C_6烷基。

[0423] 在一些实施例中,至少一个R^Z是任选地被一个或多个卤素(例如,F或Cl)取代的C_1-C_6烷基。

[0424] 在一些实施例中,至少一个R^Z是被一个或多个F取代的C_1-C_6烷基。

[0425] 在一些实施例中,至少一个R^Z是CF_3。

[0426] 在一些实施例中,至少一个R^Z是C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基,其中所述C_2-C_6烯基或所述C_2-C_6炔基任选地被一个或多个R^{Za}取代。

[0427] 在一些实施例中,至少一个R^Z是C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到10元杂环烷基或5到10元杂芳基;其中所述C_3-C_{10}环烷基、所述C_6-C_{10}芳基、所述3到10元杂环烷基或所述5到10元杂芳基任选地被一个或多个R^{Za}取代。

[0428] 在一些实施例中,至少一个R^Z是任选地被一个或多个R^{Za}取代的C_3-C_{10}环烷基。

[0429] 在一些实施例中,至少一个R^Z是任选地被一个或多个R^{Za}取代的C_6-C_{10}芳基。

[0430] 在一些实施例中,至少一个R^Z是任选地被一个或多个R^{Za}取代的3到10元杂环烷基。

[0431] 在一些实施例中,至少一个R^Z是任选地被一个或多个R^{Za}取代的4元杂环烷基。

[0432] 在一些实施例中,至少一个R^Z是4元杂环烷基。

[0433] 在一些实施例中,至少一个R^Z是氧杂环丁烷基。

[0434] 在一些实施例中,至少一个R^Z是任选地被一个或多个R^{Za}取代的5到10元杂芳基。

[0435] 在一些实施例中,至少一个R^{Za}是卤素。

[0436] 在一些实施例中,至少一个R^{Za}是F或Cl。

[0437] 在一些实施例中,至少一个R^{Za}是F。

[0438] 在一些实施例中,至少一个R^{Za}是Cl。

[0439] 在一些实施例中,至少一个R^{Za}是CN、-OH、-NH_2、-O-(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到10元杂环烷基或5到10元杂芳基。

[0440] 变量T、R^T和R^{Ta}

[0441] 在一些实施例中,T是-O-(C_1-C_6烷基)、-NH-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述-NH-(C_1-C_6烷基)、所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_2-C_6炔基任选地被一个或多个R^T取代;

[0442] 每个R^T独立地是卤素、CN、-OH、$-NH_2$、-O-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到7元杂环烷基或5到10元杂芳基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基、所述C_2-C_6炔基、所述C_3-C_{10}环烷基、所述C_6-C_{10}芳基、所述3到7元杂环烷基或所述5到10元杂芳基任选地被一个或多个R^{Ta}取代;并且

[0443] 每个R^{Ta}独立地是卤素、CN、-OH、$-NH_2$、-C(=O)OH、-O-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到10元杂环烷基或5到10元杂芳基。

[0444] 在一些实施例中,T是-O-(C_1-C_6烷基)、-NH-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述-NH-(C_1-C_6烷基)、所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_2-C_6炔基任选地被一个或多个R^T取代;

[0445] 每个R^T独立地是卤素、CN、-OH、$-NH_2$、-O-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到7元单环杂环烷基或5到10元杂芳基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基、所述C_2-C_6炔基、所述C_3-C_{10}环烷基、所述C_6-C_{10}芳基、所述3到7元单环杂环烷基或所述5到10元杂芳基任选地被一个或多个R^{Ta}取代;并且

[0446] 每个R^{Ta}独立地是卤素、CN、-OH、$-NH_2$、-C(=O)OH、-O-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到10元杂环烷基或5到10元杂芳基。

[0447] 在一些实施例中,T是-O-(C_1-C_6烷基)、-NH-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基;其中所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_2-C_6炔基任选地被一个或多个R^T取代;并且

[0448] 每个R^T独立地是卤素、-OH、-O-(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$或3到7元杂环烷基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述-N(C_1-C_6烷基)$_2$或所述3到7元杂环烷基任选地被一个或多个-C(=O)OH取代。

[0449] 在一些实施例中,T是-O-(C_1-C_6烷基)、-NH-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基;其中所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_2-C_6炔基任选地被一个或多个R^T取代;并且

[0450] 每个R^T独立地是卤素、-OH、-O-(C_1-C_6烷基)或3到7元杂环烷基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)或所述3到7元杂环烷基任选地被一个或多个-C(=O)OH取代。

[0451] 在一些实施例中,T是-O-(C_1-C_6烷基)、-NH-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基;其中所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_2-C_6炔基任选地被一个或多个R^T取代;并且

[0452] 每个R^T独立地是卤素、-OH、-O-(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$或3到7元单环杂环烷基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述-N(C_1-C_6烷基)$_2$或所述3到7元单环杂环烷基任选地被一个或多个-C(=O)OH取代。

[0453] 在一些实施例中,T是-O-(C_1-C_6烷基)、-NH-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基;其中所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_2-C_6炔基任选地被一个或多个R^T取代;并且

[0454] 每个R^T独立地是卤素、-OH、-O-(C_1-C_6烷基)或3到7元杂环烷基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)或所述3到7元杂环烷基任选地被一个或多个-C(=O)OH取代。

[0455] 在一些实施例中,T是任选地被一个或多个R^T取代的-O-(C_1-C_6烷基)。

[0456] 在一些实施例中,T是-O-(C_1-C_6烷基)。

[0457] 在一些实施例中,T为-OCH_3。

[0458] 在一些实施例中,T是任选地被一个或多个R^T取代的-NH-(C_1-C_6烷基)。

[0459] 在一些实施例中,T是-NH-(C_1-C_6烷基)。

[0460] 在一些实施例中,T是-$NHCH_3$。

[0461] 在一些实施例中,T是任选地被一个或多个R^T取代的-C_1-C_6烷基。

[0462] 在一些实施例中,T是C_1-C_6烷基。

[0463] 在一些实施例中,T是甲基或乙基。

[0464] 在一些实施例中,T是甲基。

[0465] 在一些实施例中,T是乙基。

[0466] 在一些实施例中,T是被一个或多个R^T取代的C_1-C_6烷基。

[0467] 在一些实施例中,T是被一个或多个卤素(例如,F或Cl)取代的C_1-C_6烷基。

[0468] 在一些实施例中,T是被一个或多个卤素(例如,F或Cl)取代的甲基。

[0469] 在一些实施例中,T是-CHFCl。

[0470] 在一些实施例中,T是被一个或多个CN取代的C_1-C_6烷基。

[0471] 在一些实施例中,T是-CH_2CN。

[0472] 在一些实施例中,T是任选地被一个或多个R^T取代的C_2-C_6烯基。

[0473] 在一些实施例中,T是C_2-C_6烯基。

[0474] 在一些实施例中,T是乙烯基(即,-CH=CH_2)。

[0475] 在一些实施例中,T是丙烯基(例如,-C(CH_3)=CH_2或-CH=CH-CH_3)。

[0476] 在一些实施例中,T是戊烯基(例如,-CH=CH-C(CH_3)$_2$)。

[0477] 在一些实施例中,T是被一个或多个R^T取代的C_2-C_6烯基。

[0478] 在一些实施例中,T是被一个或多个-OH、-O-(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$或3到10元杂环烷基取代的C_2-C_6烯基;其中所述3到10元杂环烷基任选地被一个或多个-C(=O)OH取代。

[0479] 在一些实施例中,T是被一个或多个-OH取代的C_2-C_6烯基。

[0480] 在一些实施例中,T是被一个或多个-O-(C_1-C_6烷基)取代的C_2-C_6烯基。

[0481] 在一些实施例中,T是被一个或多个-OCH_3取代的C_2-C_6烯基。

[0482] 在一些实施例中,T是被一个或多个-N(C_1-C_6烷基)$_2$取代的C_2-C_6烯基。

[0483] 在一些实施例中,T是被一个或多个-N(CH_3)$_2$取代的C_2-C_6烯基。

[0484] 在一些实施例中,T是被一个或多个3到10元杂环烷基取代的C_2-C_6烯基。

[0485] 在一些实施例中,T是被一个或多个3到10元杂环烷基取代的C_2-C_6烯基;其中所述3到10元杂环烷基任选地被一个或多个-C(=O)OH取代。

[0486] 在一些实施例中,T是被一个或多个3到7元杂环烷基取代的C_2-C_6烯基。

[0487] 在一些实施例中,T是被一个或多个3到7元杂环烷基取代的C_2-C_6烯基;其中所述3到7元杂环烷基任选地被一个或多个-C(=O)OH取代。

[0488] 在一些实施例中,T是被一个或多个3到7元杂环烷基取代的C_2-C_6烯基。

[0489] 在一些实施例中,T是被一个或多个3到7元单环杂环烷基取代的C_2-C_6烯基。

[0490] 在一些实施例中,T是被一个或多个3到7元单环杂环烷基取代的C_2-C_6烯基;其中所述3到7元单环杂环烷基任选地被一个或多个-C(=O)OH取代。

[0491] 在一些实施例中,T是被一个或多个3到7元单环杂环烷基取代的C_2-C_6烯基。

[0492] 在一些实施例中,T是被一个或多个6元杂环烷基取代的C_2-C_6烯基;其中所述6元杂环烷基任选地被一个或多个-C(=O)OH取代。

[0493] 在一些实施例中,T是被一个或多个6元杂环烷基取代的C_2-C_6烯基。

[0494] 在一些实施例中,T是被一个或多个6元单环杂环烷基取代的C_2-C_6烯基;其中所述6元单环杂环烷基任选地被一个或多个-C(=O)OH取代。

[0495] 在一些实施例中,T是被一个或多个6元单环杂环烷基取代的C_2-C_6烯基。

[0496] 在一些实施例中,T是任选地被一个或多个R^T取代的C_2-C_6炔基。

[0497] 在一些实施例中,T是C_2-C_6炔基。

[0498] 在一些实施例中,T是丙炔基(例如,-C≡C-CH_3)。

[0499] 在一些实施例中,T是被一个或多个R^T取代的C_2-C_6炔基。

[0500] 在一些实施例中,T是被一个或多个R^T取代的丙炔基。

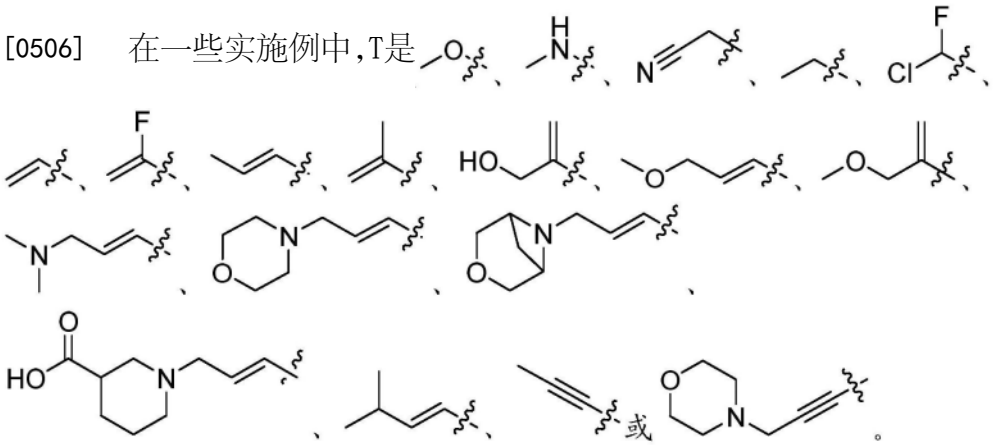
[0501] 在一些实施例中,T是-C≡C-CH_2-R^T。

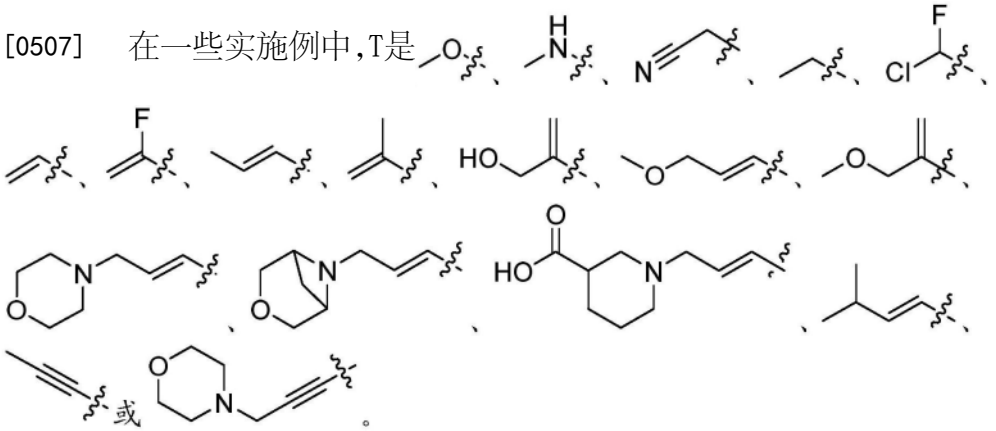
[0502] 在一些实施例中,T是被一个或多个3到10元杂环烷基取代的C_2-C_6炔基。

[0503] 在一些实施例中,T是被一个或多个3到10元杂环烷基取代的丙炔基。

[0504] 在一些实施例中,T是被一个或多个3到7元杂环烷基取代的C_2-C_6炔基。

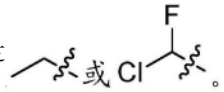
[0505] 在一些实施例中,T是被一个或多个3到7元杂环烷基取代的丙炔基。

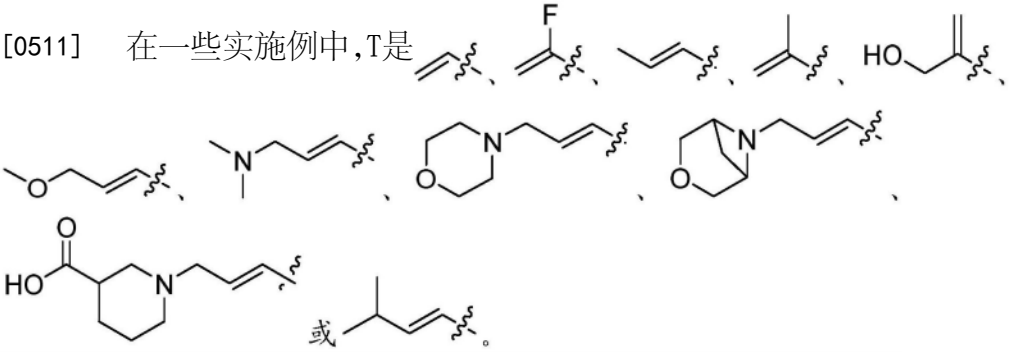
[0506] 在一些实施例中,T是 

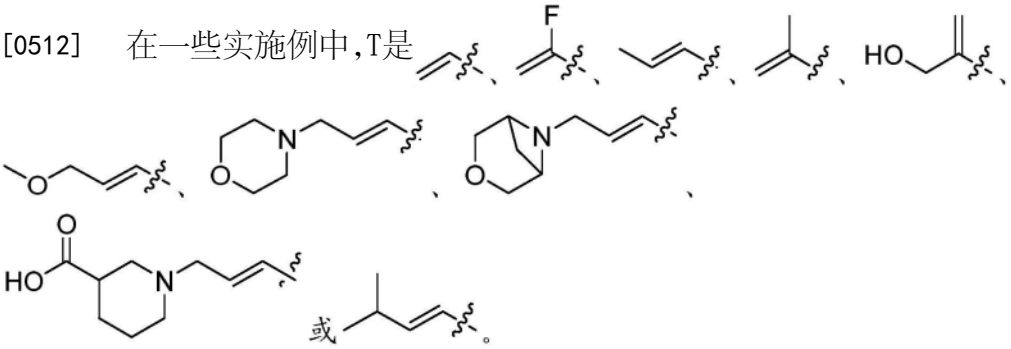
[0507] 在一些实施例中,T是 

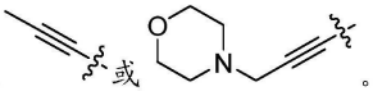
[0508] 在一些实施例中,T是  。

[0509] 在一些实施例中,T是  。

[0510] 在一些实施例中,T是  。

[0511] 在一些实施例中,T是  。

[0512] 在一些实施例中,T是  。

[0513] 在一些实施例中,T是  。

[0514] 在一些实施例中,至少一个R^T是卤素(例如,F或Cl)。

[0515] 在一些实施例中,至少一个R^T是F。

[0516] 在一些实施例中,至少一个R^T是Cl。

[0517] 在一些实施例中,至少一个R^T是CN、-OH或$-NH_2$。

[0518] 在一些实施例中,至少一个R^T是CN。

[0519] 在一些实施例中,至少一个R^T是-OH。

[0520] 在一些实施例中,至少一个R^T是-O-(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)或-N(C_1-C_6烷基)$_2$;其中所述O-(C_1-C_6烷基)、所述-NH(C_1-C_6烷基)或所述-N(C_1-C_6烷基)$_2$任选地被一个或多个R^{Ta}取代。

[0521] 在一些实施例中,至少一个R^T是-O-(C_1-C_6烷基)或-N(C_1-C_6烷基)$_2$;其中所述O-(C_1-C_6烷基)或所述-N(C_1-C_6烷基)$_2$任选地被一个或多个R^{Ta}取代。

[0522] 在一些实施例中,至少一个R^T是-O-(C_1-C_6烷基)或-N(C_1-C_6烷基)$_2$。

[0523] 在一些实施例中,至少一个R^T是-O-(C_1-C_6烷基)。

[0524] 在一些实施例中,至少一个R^T是-N(C_1-C_6烷基)$_2$。

[0525] 在一些实施例中,至少一个R^T是C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基;其中所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_2-C_6炔基任选地被一个或多个R^{Ta}取代。

[0526] 在一些实施例中,至少一个R^T是C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到10元杂环烷基或5到

10元杂芳基;其中所述C_3-C_{10}环烷基、所述C_6-C_{10}芳基、所述3到10元杂环烷基或所述5到10元杂芳基任选地被一个或多个R^{Ta}取代。

[0527] 在一些实施例中,至少一个R^T是任选地被一个或多个R^{Ta}取代的3到10元杂环烷基。

[0528] 在一些实施例中,至少一个R^T是被一个或多个R^{Ta}取代的3到10元杂环烷基。

[0529] 在一些实施例中,至少一个R^T是被一个或多个C(=O)OH取代的3到10元杂环烷基。

[0530] 在一些实施例中,至少一个R^T是任选地被一个或多个R^{Ta}取代的3到7元杂环烷基。

[0531] 在一些实施例中,至少一个R^T是3到7元杂环烷基。

[0532] 在一些实施例中,至少一个R^T是被一个或多个R^{Ta}取代的3到7元杂环烷基。

[0533] 在一些实施例中,至少一个R^T是被一个或多个C(=O)OH取代的3到7元杂环烷基。

[0534] 在一些实施例中,至少一个R^T是任选地被一个或多个R^{Ta}取代的6元杂环烷基。

[0535] 在一些实施例中,至少一个R^T是6元杂环烷基。

[0536] 在一些实施例中,至少一个R^T是被一个或多个R^{Ta}取代的6元杂环烷基。

[0537] 在一些实施例中,至少一个R^T是被一个或多个C(=O)OH取代的6元杂环烷基。

[0538] 在一些实施例中,至少一个R^T是任选地被一个或多个R^{Ta}取代的3到7元单环杂环烷基。

[0539] 在一些实施例中,至少一个R^T是3到7元单环杂环烷基。

[0540] 在一些实施例中,至少一个R^T是被一个或多个R^{Ta}取代的3到7元单环杂环烷基。

[0541] 在一些实施例中,至少一个R^T是被一个或多个C(=O)OH取代的3到7元单环杂环烷基。

[0542] 在一些实施例中,至少一个R^T是任选地被一个或多个R^{Ta}取代的6元单环杂环烷基。

[0543] 在一些实施例中,至少一个R^T是6元单环杂环烷基。

[0544] 在一些实施例中,至少一个R^T是被一个或多个R^{Ta}取代的6元单环杂环烷基。

[0545] 在一些实施例中,至少一个R^T是被一个或多个C(=O)OH取代的6元单环杂环烷基。

[0546] 在一些实施例中,至少一个R^{Ta}是C(=O)OH。

[0547] 在一些实施例中,至少一个R^{Ta}是卤素、CN、-OH、$-NH_2$、-O-(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到10元杂环烷基或5到10元杂芳基。

[0548] 变量Ar^1、R^{A1}、R^{A1a}和R^{A1b}

[0549] 在一些实施例中,Ar^1是任选地被一个或多个R^{A1}取代的C_6-C_{10}芳基;

[0550] 每个R^{A1}独立地是卤素、CN、-OH、$-NH_2$、$-OR^{A1a}$、-O-(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述-NH(C_1-C_6烷基)、所述-N(C_1-C_6烷基)$_2$、所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_2-C_6炔基任选地被一个或多个R^{A1a}取代;

[0551] 每个R^{A1a}独立地是卤素、CN、-OH、$-NH_2$、-O-(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述-NH(C_1-C_6烷基)、所述-N(C_1-C_6烷基)$_2$、所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_2-C_6炔基任选地被一个或多个R^{A1b}取代;并且

[0552] 每个R^{A1b}独立地是卤素、CN、-OH或$-NH_2$。

[0553] 在一些实施例中,Ar^1是C_6-C_{10}芳基。

[0554] 在一些实施例中,Ar^1是被一个或多个R^{A1}取代的C_6-C_{10}芳基。

[0555] 在一些实施例中,Ar^1是被一个或多个R^{A1}取代的苯基。

[0556] 在一些实施例中,Ar^1是被一个或多个卤素、-OR^{A1a}或-O-(C_1-C_6烷基)取代的苯基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)任选地被一个或多个R^{A1a}取代;并且每个R^{A1a}独立地是C_6-C_{10}芳基或5到10元杂芳基;其中所述C_6-C_{10}芳基或所述5到10元杂芳基任选地被一个或多个卤素取代。

[0557] 在一些实施例中,Ar^1是被一个或多个卤素取代的苯基。

[0558] 在一些实施例中,Ar^1是被一个或多个F或Cl取代的苯基。

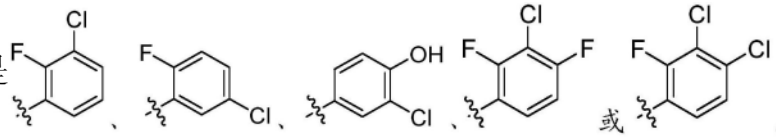
[0559] 在一些实施例中,Ar^1是被一个F和一个Cl取代的苯基。

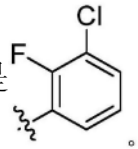
[0560] 在一些实施例中,Ar^1是任选地被一个或多个卤素取代的苯基,其中所述苯基进一步被-O-(C_6-C_{10}芳基)或-O-(5到10元杂芳基)取代;其中所述-O-(C_6-C_{10}芳基)或所述-O-(5到10元杂芳基)任选地被一个或多个卤素取代。

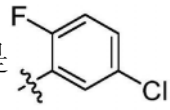
[0561] 在一些实施例中,Ar^1是任选地被一个或多个卤素取代的苯基,其中所述苯基进一步被-O-苯基或-O-吡啶基取代;其中所述-O-苯基或所述-O-吡啶基任选地被一个或多个卤素取代。

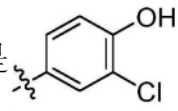
[0562] 在一些实施例中,Ar^1是任选地被一个或多个卤素取代的苯基,其中所述苯基进一步被-O-苯基取代;其中所述-O-苯基任选地被一个或多个卤素取代。

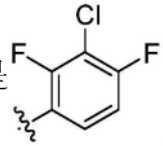
[0563] 在一些实施例中,Ar^1是任选地被一个或多个卤素取代的苯基,其中所述苯基进一步被-O-吡啶基取代;其中所述-O-吡啶基任选地被一个或多个卤素取代。

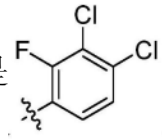
[0564] 在一些实施例中,Ar^1是  。

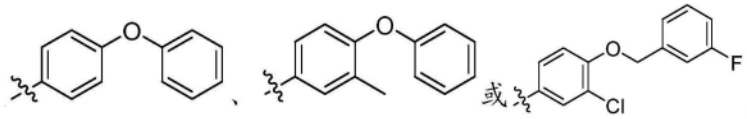
[0565] 在一些实施例中,Ar^1是  。

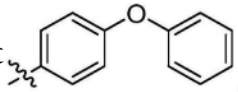
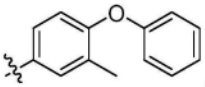
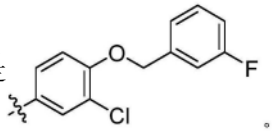
[0566] 在一些实施例中,Ar^1是  。

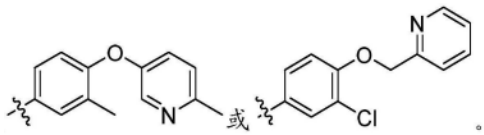
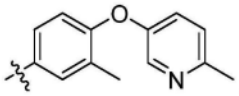
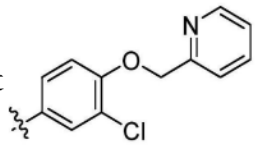
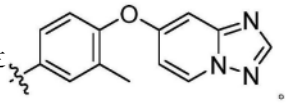
[0567] 在一些实施例中,Ar^1是  。

[0568] 在一些实施例中,Ar^1是  。

[0569] 在一些实施例中,Ar^1是  在一些实施例中,Ar^1是

 。

[0570] 在一些实施例中,Ar^1是  在一些实施例中,Ar^1是  在一些实施例中,Ar^1是  在一些实施例中,Ar^1是

 在一些实施例中,Ar^1是  在一些实施例中,Ar^1是  在一些实施例中,Ar^1是  在一些实施例中,至少一个R^{A1}是卤素(例如,F或Cl)。

[0571] 在一些实施例中,至少一个R^{A1}是F。

[0572] 在一些实施例中,至少一个R^{A1}是Cl。

[0573] 在一些实施例中,至少一个R^{A1}是F,并且至少一个R^{A1}是Cl。

[0574] 在一些实施例中,至少一个R^{A1}是CN、-OH或$-NH_2$。

[0575] 在一些实施例中,至少一个R^{A1}是$-OR^{A1a}$。

[0576] 在一些实施例中,至少一个R^{A1}是-O-(C_6-C_{10}芳基)或-O-(5到10元杂芳基);其中所述-O-(C_6-C_{10}芳基)或所述-O-(5到10元杂芳基)任选地被一个或多个R^{A1b}取代。

[0577] 在一些实施例中,至少一个R^{A1}是-O-(C_6-C_{10}芳基)或-O-(5到10元杂芳基);其中所述-O-(C_6-C_{10}芳基)或所述-O-(5到10元杂芳基)任选地被一个或多个卤素取代。

[0578] 在一些实施例中,至少一个R^{A1}是-O-苯基或-O-吡啶基;其中所述-O-苯基或所述-O-吡啶基任选地被一个或多个卤素取代。

[0579] 在一些实施例中,至少一个R^{A1}是任选地被一个或多个卤素取代的-O-苯基。

[0580] 在一些实施例中,至少一个R^{A1}是任选地被一个或多个卤素取代的-O-吡啶基。

[0581] 在一些实施例中,至少一个R^{A1}是-O-(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基,其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基任选地被一个或多个R^{A1a}取代。

[0582] 在一些实施例中,至少一个R^{A1}是任选地被一个或多个R^{A1a}取代的-O-(C_1-C_6烷基)。

[0583] 在一些实施例中,至少一个R^{A1}是被一个或多个R^{A1a}取代的-O-(C_1-C_6烷基)。

[0584] 在一些实施例中,至少一个R^{A1}是被一个或多个C_6-C_{10}芳基或5到10元杂芳基取代的-O-(C_1-C_6烷基),其中所述C_6-C_{10}芳基或所述5到10元杂芳基任选地被一个或多个卤素取代。

[0585] 在一些实施例中,至少一个R^{A1}是$-O-CH_2-R^{A1a}$。

[0586] 在一些实施例中,至少一个R^{A1}是$-O-CH_2-$(C_6-C_{10}芳基)或$-O-CH_2-$(5到10元杂芳基),其中所述$-O-CH_2-$(C_6-C_{10}芳基)或$-O-CH_2-$(5到10元杂芳基)任选地被一个或多个卤素取代。

[0587] 在一些实施例中,至少一个R^{A1}是$-O-CH_2-$苯基或$-O-CH_2-$吡啶基,其中所述$-O-CH_2-$

苯基或所述-O-CH_2-吡啶基任选地被一个或多个卤素取代。

[0588] 在一些实施例中,至少一个R^{A1}是任选地被一个或多个卤素取代的-O-CH_2-苯基。

[0589] 在一些实施例中,至少一个R^{A1}是任选地被一个或多个卤素取代的-O-CH_2-吡啶基。

[0590] 在一些实施例中,至少一个R^{A1}是C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到10元杂环烷基或5到10元杂芳基;其中所述C_3-C_{10}环烷基、所述C_6-C_{10}芳基、所述3到10元杂环烷基或所述5到10元杂芳基任选地被一个或多个R^{A1a}取代。

[0591] 在一些实施例中,至少一个R^{A1a}是卤素、CN、-OH、-NH_2、-O-(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基,其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基任选地被一个或多个R^{A1b}取代。

[0592] 在一些实施例中,至少一个R^{A1a}是C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到10元杂环烷基或5到10元杂芳基;其中所述C_3-C_{10}环烷基、所述C_6-C_{10}芳基、所述3到10元杂环烷基或所述5到10元杂芳基任选地被一个或多个R^{A1b}取代。

[0593] 在一些实施例中,至少一个R^{A1a}是C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到10元杂环烷基或5到10元杂芳基;其中所述C_3-C_{10}环烷基、所述C_6-C_{10}芳基、所述3到10元杂环烷基或所述5到10元杂芳基任选地被一个或多个卤素取代。

[0594] 在一些实施例中,至少一个R^{A1a}是C_6-C_{10}芳基或5到10元杂芳基;其中所述C_6-C_{10}芳基或所述5到10元杂芳基任选地被一个或多个卤素取代。

[0595] 在一些实施例中,至少一个R^{A1a}是苯基或吡啶基;其中所述苯基或所述吡啶基任选地被一个或多个卤素取代。

[0596] 在一些实施例中,至少一个R^{A1a}是任选地被一个或多个卤素取代的苯基。

[0597] 在一些实施例中,至少一个R^{A1a}是任选地被一个或多个卤素取代的吡啶基。

[0598] 在一些实施例中,至少一个R^{A1b}是卤素。

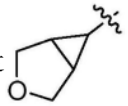
[0599] 在一些实施例中,至少一个R^{A1b}是F。

[0600] 在一些实施例中,至少一个R^{A1b}是Cl。

[0601] 在一些实施例中,至少一个R^{A1b}是F,并且至少一个R^{A1b}是Cl。

[0602] 在一些实施例中,至少一个R^{A1b}是CN、-OH或-NH_2。

[0603] 化合物的示例性实施例

[0604] 在一些实施例中,当Z是  则

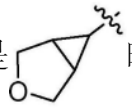
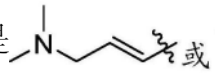
,

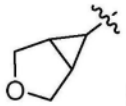
[0605] T是-O-(C_1-C_6烷基)、-NH-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述-NH-(C_1-C_6烷基)、所述C_1-C_6烷基或所述C_2-C_6炔基任选地被一个或多个R^T取代;并且其中所述C_2-C_6烯基被一个或多个R^T取代,

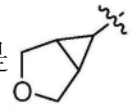
[0606] 每个R^T独立地为卤素、CN、-OH、-NH_2、-O-(C_1-C_6烷基)、-C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到10元杂环烷基或5到10元杂芳基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基、所述C_2-C_6炔基、所述C_3-C_{10}环烷基、所述C_6-C_{10}芳基、所述3到10元杂环烷基或所述5到10元杂芳基任选地被一个或多个R^{Ta}取代;并且

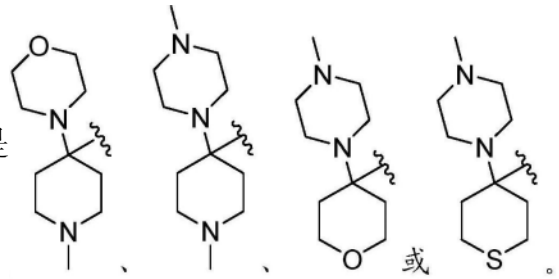
[0607] 每个R^{Ta}独立地是卤素、CN、-OH、-NH_2、-C(=O)OH、-O-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6

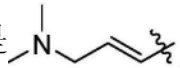
烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到10元杂环烷基或5到10元杂芳基。

[0608] 在一些实施例中，当Z是  时，则T不是  或  。

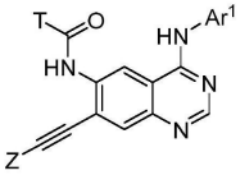
[0609] 在一些实施例中，当Z是  时，则Ar^1是任选地被一个或多个卤素取代的C_6-C_{10}芳基。

[0610] 在一些实施例中，Z不是  。

[0611] 在一些实施例中，Z不是  或。

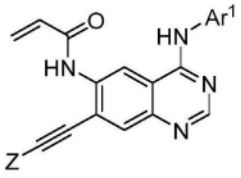
[0612] 在一些实施例中，T不是  。

[0613] 在一些实施例中，所述化合物具有式(II')：

[0614]  (II')，

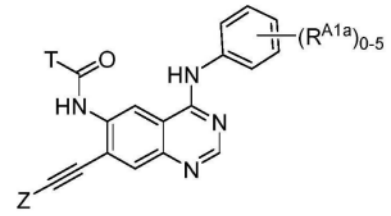
[0615] 或其药学上可接受的盐或立体异构体。

[0616] 在一些实施例中，所述化合物具有式(II')：

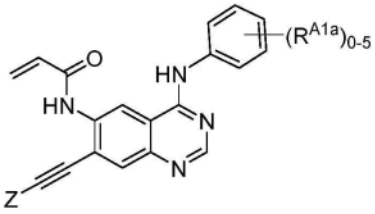
[0617]  (II')，

[0618] 或其药学上可接受的盐或立体异构体。

[0619] 在一些实施例中，所述化合物具有式(III')或(III'-a)：

[0620] 

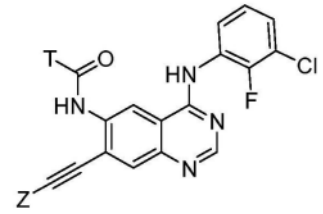
(III')、



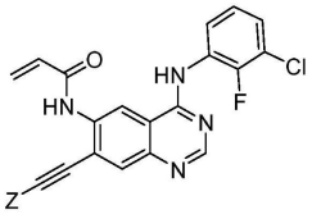
(III-a'),

[0621] 或其药学上可接受的盐或立体异构体。

[0622] 在一些实施例中,所述化合物具有式(IV')或(IV'-a):

[0623] 

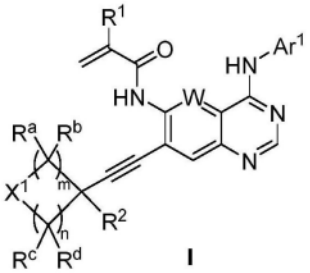
(IV')、



(IV-a'),

[0624] 或其药学上可接受的盐或立体异构体。

[0625] 在一些方面,本公开提供了一种化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,所述化合物具有式I,

[0626] 

I

[0627] 其中

[0628] W是CH或N,优选地是CH;

[0629] X^1是-O-、-S-、-NR^3-;

[0630] R^a、R^b彼此独立地是氢、$_{1-4}$烷基,或者R^a中的一个是如果X^1是NR^3,则与X^1形成环的-$(CH_2)_p$,或者R^a中的一个是与R^2形成环的-$(CH_2)_p$;

[0631] R^c、R^d彼此独立地是氢或C_{1-4}烷基;

[0632] R^1是H或F;

[0633] R^2是氢或C_{1-4}烷基,或者是与R^3或与R^a中的一个形成环的-$(CH_2)_q$;

[0634] R^3是氢或C_{1-4}烷基,优选地是氢或甲基,或者是与R^2形成环的-$(CH_2)_p$-;

[0635] m是1、2或3;

[0636] n是0、1或2;

[0637] p是1或2;

[0638] q是0、1或2;并且

[0639] Ar^1是未被取代或被选自以下的组中的一个或多个取代的6元芳基:卤素、-CF_3、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-7}环烷基、羟基C_{1-5}烷基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基-C_6芳基、C_{1-6}烷氧基-C_{5-6}杂芳基、氨基、氨基C_{1-4}烷基、C_{1-6}烷氨基、C_{1-6}氨烷基-C_6芳基、C_{1-6}氨烷基-C_{5-6}杂芳基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷氧基氨基羰基、芳基C_{1-6}烷氧基或C_6芳基。

[0640] 在式I化合物的一些实施例中,W是CH。

[0641] 在一些实施例中,当n为0时,R^2是与R^3或与R^a中的一个形成环的-$(CH_2)_q$-。

[0642] 在一些实施例中,当n为0时,R^2是与R^3形成环的-$(CH_2)_q$-。

[0643] 在一些实施例中,n是0,并且R^2是与R^3或与R^a中的一个形成环的-$(CH_2)_q$-。

[0644] 在一些实施例中,n是0,并且R^2是与R^3形成环的-$(CH_2)_q$-。

[0645] 在式I化合物的一些实施例中,X^1是-O-或-NR^3-,更优选地-NR^3-。

[0646] 在式I化合物的一些实施例中,R^b总是氢,使得仅R^a可能不是氢。例如,R^b可以是氢并且R^a可以选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基,或与R^2形成环的-(CH_2)-或-(CH_2)2-。优选地,R^b可以是氢,并且R^a可以是甲基或与R^2形成环的-(CH_2)-或-$(CH_2)_2$-。此外,R^a和R^b两者都可以是氢。

[0647] 在一些实施例中,X^1是其一部分的环是单环或双环。

[0648] 在式I化合物的一些实施例中,R^c总是氢,使得仅R^d可以不是氢。例如,R^c可以是氢并且R^d可以选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。优选地,R^c可以是氢并且R^d可以是甲基。此外,R^c和R^d两者都可以是氢。

[0649] 在式I化合物的一些实施例中,R^1是氢。

[0650] 在式I化合物的一些实施例中,R^c和R^d是氢。在式I化合物的一些实施例中,R^b、R^c和R^d是氢。在式I化合物的一些实施例中,R^1、R^b、R^c和R^d是氢。

[0651] 在其中R^a中的一个与R^3形成环的式I化合物的一些实施例中,所形成的环是4元、5元或6元环、或5元或6元环、或5元环。

[0652] 在其中R^a中的一个与R^3形成环的式I化合物的一些实施例中,所形成的环是3元、4元、5元或6元环。

[0653] 在其中R^2中的一个与R^3形成环的式I化合物的一些实施例中,所形成的环是4元、5元或6元环、或5元或6元环、或6元环。

[0654] 在式I化合物的一些实施例中,R^2是C_{1-4}烷基,或者是与R^3或与R^a形成环的-$(CH_2)_q$-。例如,R^2可以选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基,或者R^2是与R^3形成环的-(CH_2)-或-$(CH_2)_2$,或者R^2是与R^a中的一个形成环的-(CH_2)-或-$(CH_2)_2$-。优选地,R^2可以选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基或异丁基,或者R^2是与R^3形成环的-(CH_2)-或-$(CH_2)_2$-,或者R^2是与R^a中的一个形成环的-(CH_2)-或-$(CH_2)_2$-。更优选地,R^2可以是甲基。

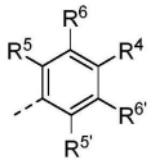
[0655] 在式I化合物的一些实施例中,R^3是氢或甲基或者R^3是与R^2形成环的-(CH_2)-或-$(CH_2)_2$-。

[0656] 在式I化合物的一些实施例中,n是0,并且m是1、2或3;或者n是0,并且m是1或2;或

者n是1,并且m是1、2或3;或者n是1,并且m是1或2;或者n是2,并且m是1、2或3;或者n是2,并且m是1或2;或者n是0、1或2,并且m是1或2;或者n是0、1或2,并且m是1;或者n是1或2,并且m是1、2或3;或者n是1或2,并且m是1或2;或者n是1或2,并且m是1或3;或者n是1或2,并且m是2或3。

[0657] 在式I化合物的一些实施例中,X^1可以和与R^2直接结合的碳形成杂环。例如,X^1可以形成4元、5元、6元或7元杂环。在式I化合物的一些实施例中,X^1可以形成经取代或未经取代的氧杂环丁烷基、噻烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻喃基、二氢吡喃基、四氢吡喃基、哌啶基、氧杂环丁烷基、噻吩基、氮杂环庚烷基、氮杂双环[2.2.1]庚烷或氮杂双环[2.2.2]辛烷,优选地氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基,更优选地氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基。

[0658] 在式I化合物的一些实施例中,Ar^1具有式i或其药学上可接受的盐或立体异构体,

[0659] 

i

[0660] 其中

[0661] R^4氢、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-7}环烷基、羟基C_{1-5}烷基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基-C_6芳基、C_{1-6}烷氧基-C_{5-6}杂芳基、氨基C_{1-4}烷基、C_{1-6}烷氨基、C_{1-6}氨烷基-C_6芳基、C_{1-6}氨烷基-C_{5-6}杂芳基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷氧基氨基-羰基、芳基C_{1-6}烷氧基或C_6芳基;

[0662] R^5、$R^{5'}$、R^6、$R^{6'}$彼此独立地是氢、-CF_3或卤素,优选地是F、Cl。

[0663] 在式I化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式i,R^4是氢、氟、氯、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}环烷基、羟基C_{1-5}烷基、C_{1-4}烷氧基-C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基-C_6芳基、C_{1-4}烷氧基-C_{5-6}杂芳基、氨基C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氨基、C_{1-4}氨烷基-C_6芳基、C_{1-4}氨烷基-C_6杂芳基、C_{1-4}烷氧基羰基、C_{1-4}烷氧基氨基羰基或C_6芳基。

[0664] 在式I化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式i,R^4是氢、氟、氯、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}环烷基、C_{1-4}烷氧基-C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基-C_6芳基、C_{1-4}烷氧基-C_{5-6}杂芳基或C_6芳基。

[0665] 在式I化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式i,R^4通常是氢、氟、氯、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、正己基、异己基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、正己氧基、异己氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、羟甲基、羟乙基、羟丙基、羟丁基、羟戊基、甲氧基甲基、方法乙基、甲氧基丙基、甲氧基丁基、甲氧基戊基、甲氧基己基、乙氧基甲基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、乙氧基丁基、乙氧基戊基、乙氧基己基、丙氧基甲基、丙氧基乙基、丙氧基丙基、丙氧基丁基、丙氧基戊基、丙氧基己基、丁氧基甲基、丁氧基乙基、丁氧基丙基、丁氧基丁基、丁氧基戊基、丁氧基己基、戊氧基甲基、戊氧基乙基、戊氧基丙基、戊氧基丁基、戊氧基戊基、戊氧基己基、己氧基甲基、己氧基乙基、己氧基丙基、己氧基丁基、己氧基戊基、己氧基己基、氨基甲基、氨基乙基、氨基丙基、氨基丁基、氨基戊基、氨基己基、甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、丁基氨基、戊基氨基、己基氨基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、丁氧基羰基、戊氧基羰基、己氧基羰基、甲氧基氨基羰基、乙氧基氨基羰基、丙氧基氨基羰基、丁氧基

氨基羰基、戊氧基氨基羰基、己氧基氨基羰基、苯基甲氧基、苯基乙氧基、苯基丙氧基、苯基丁氧基、苯基戊氧基、苯基己氧基、间氟苯基甲氧基、间氟苯基苯基乙氧基、间氟苯基苯基丙氧基、间氟苯基苯基丁氧基、间氟苯基苯基戊氧基、间氟苯基苯基己氧基、吡啶基甲氧基、吡啶基乙氧基、吡啶基丙氧基、吡啶基丁氧基、吡啶基戊氧基、吡啶基己氧基、苯基、吡啶基或萘基。

[0666] 在式I化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式i,R^5和R^6彼此独立地是氢、-CF_3、F或Cl,并且R^5'和R^6'是氢。优选地,R^4氢、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-7}环烷基、羟基C_{1-5}烷基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基-C_6芳基、C_{1-6}烷氧基-C_{5-6}杂芳基、氨基C_{1-4}烷基、C_{1-6}烷氨基、C_{1-6}氨烷基-C_6芳基、C_{1-6}氨烷基-C_{5-6}杂芳基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷氧基氨基-羰基、芳基C_{1-6}烷氧基或C_6芳基。

[0667] 在式I化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式i,R^5和R^6彼此独立地是氢、-CF_3、F或Cl,并且R^5'和R^6'是氢。优选地,R^4是氢、氟、氯、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}环烷基、羟基C_{1-5}烷基、C_{1-4}烷氧基-C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基-C_6芳基、C_{1-4}烷氧基-C_{5-6}杂芳基、氨基C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氨基、C_{1-4}氨烷基-C_6芳基、C_{1-4}氨烷基-C_6杂芳基、C_{1-4}烷氧基羰基、C_{1-4}烷氧基氨基羰基或C_6芳基。

[0668] 在式I化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式i,Ar^1包括仅1个、2个或3个不是氢的取代基。因此,R^4、R^5、R^5'、R^6或R^6'中的至少两个可以是氢。

[0669] 在式I化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式i,R^1可以是氢和/或R^2可以是甲基或者R^2是与R^3形成环的-(CH_2)-或-$(CH_2)_2$-,或者R^2是与R^a中的一个形成环的-(CH_2)-或-$(CH_2)_2$-。

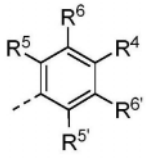
[0670] 在式I化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式i,R^c和R^d是氢。在式I化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式i,R^b、R^c和R^d是氢。

[0671] 在式I化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式i,其中R^a中的一个与R^3形成环,所形成的环是4元、5元或6元环、或5元或6元环、或5元环。

[0672] 在式I化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式i,其中R^a中的一个与R^3形成环,所形成的环是3元、4元、5元或6元环。

[0673] 在式I化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式i,其中R^2中的一个与R^3形成环,所形成的环是4元、5元或6元环、或5元或6元环、或6元环。

[0674] 在式I化合物的一些实施例中,Ar^1具有式ii-1或其药学上可接受的盐或立体异构体,

[0675] 

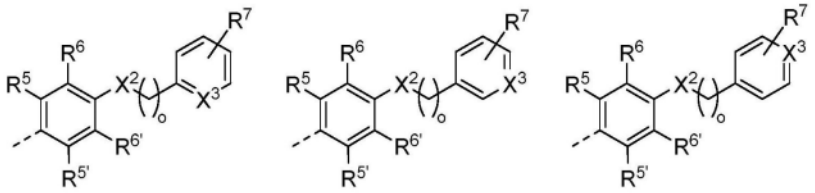
ii-1

[0676] 其中

[0677] R^4是氢、F或Cl;

[0678] R^5、R^5'、R^6、R^6'彼此独立地是氢、-CF_3或卤素,优选地是F、Cl。

[0679] 在式I化合物的一些实施例中,Ar^1具有式ii-2、ii-3或ii-4或其药学上可接受的盐或立体异构体,

[0680] 

ii-2 ii-3 ii-4

[0681] 其中

[0682] X^2是O、NH或NMe；

[0683] X^3是CH或N；

[0684] o是0或1；

[0685] R^5、$R^{5'}$、R^6、$R^{6'}$彼此独立地是氢、$-CF_3$或卤素，优选地是F或Cl；

[0686] R^7是氢或卤素，优选地是F。

[0687] 本领域技术人员应理解，如果X^3代表CH，则R^7通常也可以与此碳结合，使得X^3可以是CR^7。优选地，对应的芳基或杂芳基仅被单个R^7取代。此外，可以理解，当X^3是N时，R^7通常可以不与N结合。

[0688] 在式I化合物的一些实施例中，其中Ar^1具有式ii-1、ii-2、ii-3或ii-4，R^5和R^6彼此独立地是氢、$-CF_3$、F或Cl，并且$R^{5'}$和$R^{6'}$是氢。

[0689] 在式I化合物的一些实施例中，其中Ar^1具有式ii-1、ii-2、ii-3或ii-4，如果X^3是N，则R^7是氢和/或如果X^3是CH，则R^7是F。

[0690] 在式I化合物的一些实施例中，其中Ar^1具有式ii-1、ii-2、ii-3或ii-4，o是1。

[0691] 在式I化合物的一些实施例中，其中Ar^1具有式ii-1、ii-2、ii-3或ii-4，R^5是F和/或R^6是F或Cl。

[0692] 在式I化合物的一些实施例中，其中Ar^1具有式ii-1、ii-2、ii-3或ii-4，R^c和R^d是氢。在式I化合物的一些实施例中，其中Ar^1具有式ii-1、ii-2、ii-3或ii-4，R^b、R^c和R^d是氢。

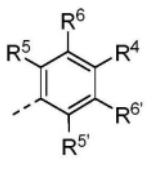
[0693] 在式I化合物的一些实施例中，其中Ar^1具有式ii-1、ii-2、ii-3或ii-4，其中R^a中的一个与R^3形成环，所形成的环是4元、5元或6元环、或5元或6元环、或5元环。

[0694] 在式I化合物的一些实施例中，其中Ar^1具有式ii-1、ii-2、ii-3或ii-4，其中R^a中的一个与R^3形成环，所形成的环是3元、4元、5元或6元环。

[0695] 在式I化合物的一些实施例中，其中Ar^1具有式ii-1、ii-2、ii-3或ii-4，其中R^2中的一个与R^3形成环，所形成的环是4元、5元或6元环、或5元或6元环、或6元环。

[0696] 在式I化合物的一些实施例中，其中Ar^1具有式ii-1、ii-2、ii-3或ii-4，R^2是甲基或者R^2是与R^3形成环的$-(CH_2)-$或$-(CH_2)_2-$，或者R^2是与R^a中的一个形成环的$-(CH_2)-$或$-(CH_2)_2-$。

[0697] 在一些实施例中，X^2是O，使得Ar^1具有式ii-1a或其药学上可接受的盐或立体异构体，

[0698] 

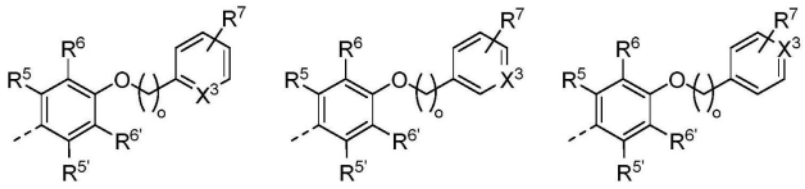
ii-1a

[0699] 其中

[0700] R^4是氢、F或Cl;

[0701] R^5、$R^{5'}$、R^6、$R^{6'}$彼此独立地是氢、-CF_3或卤素,优选地是F、Cl。

[0702] 在一些实施例中,X^2是O,使得Ar^1具有式ii-2a、ii-3a或ii-4a或其药学上可接受的盐或立体异构体,

[0703] 

ii-2a ii-3a ii-4a

[0704] 其中

[0705] X^3是CH或N,优选地是N;

[0706] o是0或1;

[0707] R^5、$R^{5'}$、R^6、$R^{6'}$彼此独立地是氢、-CF_3或卤素,优选地是F或Cl;

[0708] R^7是氢或卤素,优选地是F。

[0709] 在式I化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式ii-1a、ii-2a、ii-3a或ii-4a,R^5和R^6彼此独立地是氢、-CF_3、F或Cl,并且$R^{5'}$和$R^{6'}$是氢。

[0710] 在式I化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式ii-1a、ii-2a、ii-3a或ii-4a,o是1。

[0711] 在式I化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式ii-1a、ii-2a、ii-3a或ii-4a,R^5是F和/或R^6是F或Cl。

[0712] 在式I化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式ii-1a、ii-2a、ii-3a或ii-4a,如果X^3是N,则R^7是氢和/或如果X^3是CH,则R^7是F。

[0713] 在式I化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式ii-1a、ii-2a、ii-3a或ii-4a,R^2是甲基或者R^2是与R^3形成环的-(CH_2)-或-$(CH_2)_2$-,或者R^2是与R^a中的一个形成环的-(CH_2)-或-$(CH_2)_2$-。

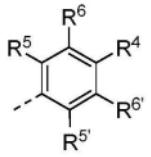
[0714] 在式I化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式ii-1a、ii-2a、ii-3a或ii-4a,R^c和R^d是氢。在式I化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式ii-1a、ii-2a、ii-3a或ii-4a,R^b、R^c和R^d是氢。

[0715] 在式I化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式ii-1a、ii-2a、ii-3a或ii-4a,其中R^a中的一个与R^3形成环,所形成的环是4元、5元或6元环、或5元或6元环、或5元环。

[0716] 在式I化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式ii-1a、ii-2a、ii-3a或ii-4a,其中R^a中的一个与R^3形成环,所形成的环是3元、4元、5元或6元环。

[0717] 在式I化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式ii-1a、ii-2a、ii-3a或ii-4a,其中R^2中的一个与R^3形成环,所形成的环是4元、5元或6元环、或5元或6元环、或6元环。

[0718] 在一些实施例中,X^3是N,使得Ar^1具有式ii-1b或其药学上可接受的盐或立体异构体,

[0719] 

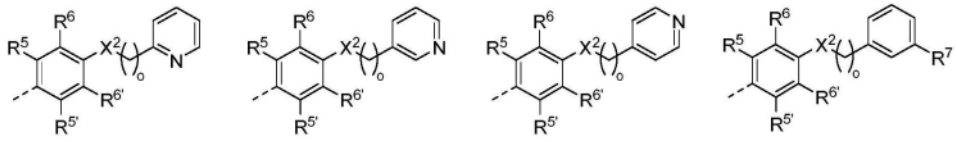
ii-1b

[0720] 其中

[0721] R^4是氢、F或Cl;

[0722] R^5、$R^{5'}$、R^6、$R^{6'}$彼此独立地是氢、$-CF_3$或卤素,优选地是F、Cl。

[0723] 在一些实施例中,X^3是N,使得Ar^1具有式ii-2b、ii-3b、ii-4b、ii-5b或其药学上可接受的盐或立体异构体,

[0724] 

ii-2b ii-3b ii-4b ii-5b

[0725] 其中

[0726] X^2是O、NH或NMe,优选地是O;

[0727] o是0或1;

[0728] R^5、$R^{5'}$、R^6、$R^{6'}$彼此独立地是氢、$-CF_3$或卤素,优选地是F或Cl,

[0729] R^7是氢或卤素,优选地是F。

[0730] 在式I化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式ii-1b、ii-2b、ii-3b、ii-4b或ii-5b,R^5和R^6彼此独立地是氢、$-CF_3$、F或Cl,并且$R^{5'}$和R^6是氢。

[0731] 在式I化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式ii-1b、ii-2b、ii-3b、ii-4b或ii-5b,o是1。

[0732] 在式I化合物的一些中,其中Ar^1具有ii-1b、ii-2b、ii-3b、ii-4b或ii-5b,R^5是F和/或R^6是F或Cl。

[0733] 在式I化合物的一些中,其中Ar^1是式ii-1b、ii-2b、ii-3b、ii-4b或ii-5b,R^7是F。

[0734] 在式I化合物的一些中,其中Ar^1具有式ii-1b、ii-2b、ii-3b、ii-4b或ii-5b,R^2是甲基或者R^2是与R^3形成环的$-(CH_2)-$或$-(CH_2)_2-$,或者R^2是与R^a中的一个形成环的$-(CH_2)-$或$-(CH_2)_2-$。

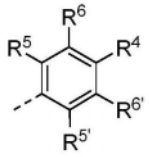
[0735] 在式I化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式ii-1b、ii-2b、ii-3b或ii-4b,R^c和R^d是氢。在式I化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式ii-1b、ii-2b、ii-3b或ii-4b,R^b、R^c和R^d是氢。

[0736] 在式I化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式ii-1b、ii-2b、ii-3b或ii-4b,其中R^a中的一个与R^3形成环,所形成的环是4元、5元或6元环、或5元或6元环、或5元环。

[0737] 在式I化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式ii-1b、ii-2b、ii-3b或ii-4b,其中R^a中的一个与R^3形成环,所形成的环是3元、4元、5元或6元环。

[0738] 在式I化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有ii-1b、ii-2b、ii-3b或ii-4b,其中R^2中的一个与R^3形成环,所形成的环是4元、5元或6元环、或5元或6元环、或6元环。

[0739] 在一些实施例中,X^2是O,并且X^3是N,使得Ar^1具有式ii-1c或其药学上可接受的盐或立体异构体,

[0740] 

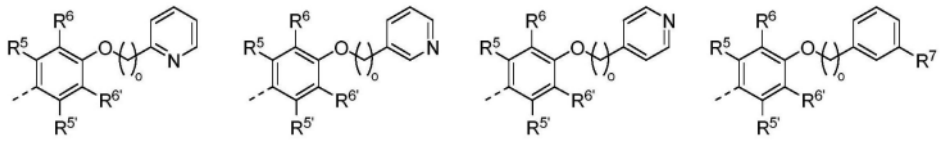
ii-1c

[0741] 其中

[0742] R^4是氢、F或Cl;

[0743] R^5、$R^{5'}$、R^6、$R^{6'}$彼此独立地是氢、$-CF_3$或卤素,优选地是F、Cl。

[0744] 在一些实施例中,X^2是O,并且X^3是N,使得Ar^1具有式ii-2c、ii-3c、ii-4c、ii-5c或其药学上可接受的盐或立体异构体,

[0745] 

ii-2c ii-3c ii-4c ii-5c

[0746] 其中

[0747] o是0或1;

[0748] R^4是氢、F或Cl;

[0749] R^5、$R^{5'}$、R^6、$R^{6'}$彼此独立地是氢、$-CF_3$或卤素,优选地是F或Cl;

[0750] R^7是氢或卤素,优选地是F。

[0751] 在式I化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式ii-1c、ii-2c、ii-3c、ii-4c或ii-5c,R^5和R^6彼此独立地是氢、$-CF_3$、F或Cl,并且$R^{5'}$和$R^{6'}$是氢。

[0752] 在式I化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式ii-1c、ii-2c、ii-3c、ii-4c或ii-5c,o是1。

[0753] 在式I化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式ii-1c、ii-2c、ii-3c、ii-4c或ii-5c,R^5是F和/或R^6是F或Cl。

[0754] 在式I化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式ii-1c、ii-2c、ii-3c、ii-4c或ii-5c,R^7是F。

[0755] 在式I化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有ii-1c、ii-2c、ii-3c、ii-4c或ii-5c,R^2是甲基或者R^2是与R^3形成环的$-(CH_2)-$或$-(CH_2)_2-$,或者R^2是与R^a中的一个形成环的$-(CH_2)-$或$-(CH_2)_2-$。

[0756] 在式I化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式ii-1c、ii-2c、ii-3c或ii-4c,R^c和R^d是氢。在式I化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式ii-1c、ii-2c、ii-3c或ii-4c,R^b、R^c和R^d是氢。

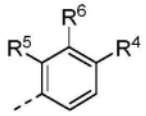
[0757] 在式I化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式ii-1c、ii-2c、ii-3c或ii-4c,其中R^a中的一个与R^3形成环,所形成的环是4元、5元或6元环、或5元或6元环、或5元环。

[0758] 在式I化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式ii-1c、ii-2c、ii-3c或ii-4c,其中R^a中的一个与R^3形成环,所形成的环是3元、4元、5元或6元环。

[0759] 在式I化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有ii-1c、ii-2c、ii-3c或ii-4c,其中R^2中的一个与R^3形成环,所形成的环是4元、5元或6元环、或5元或6元环、或6元环。

[0760] 在式I化合物的一些实施例中,Ar^1具有式iii-1或其药学上可接受的盐或立体异

构体，

[0761] 

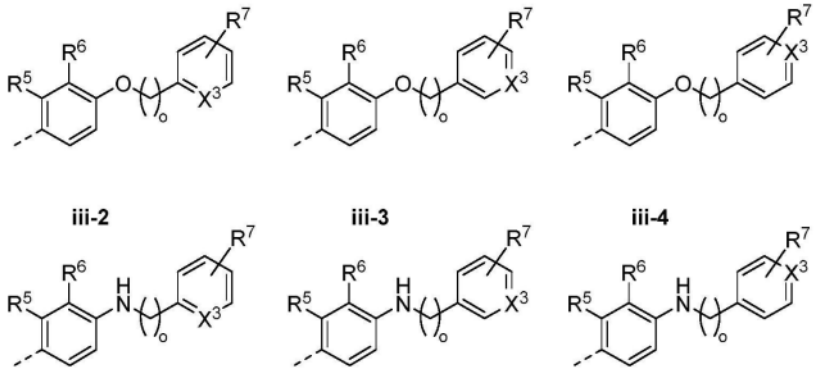
iii-1

[0762] 其中

[0763] R^4是氢或卤素，优选地是F或Cl；

[0764] R^5、R^6彼此独立地是氢、-CF_3或卤素，优选地是F、Cl。

[0765] 在式I化合物的一些实施例中，Ar^1具有式iii-2、iii-3或iii-4、iii-5、iii-6或iii-7或其药学上可接受的盐或立体异构体，

[0766] 

iii-2 iii-3 iii-4

iii-5 iii-6 iii-7

[0767] 其中

[0768] X^3是CH或N，优选地是N；

[0769] o是0或1；

[0770] R^5、R^6彼此独立地是氢、-CF_3或卤素，优选地是F或Cl；

[0771] R^7是氢或卤素，优选地是F。

[0772] 在式I化合物的一些实施例中，其中Ar^1具有式iii-1、iii-2、iii-3或iii-4、iii-5、iii-6或iii-7，R^5和R^6彼此独立地是氢、-CF_3、F或Cl，并且$R^{5'}$和$R^{6'}$是氢。

[0773] 在一些实施例式I化合物中，其中Ar^1具有式iii-1、iii-2、iii-3或iii-4、iii-5、iii-6或iii-7，o是1。

[0774] 在一些实施例式I化合物中，其中Ar^1具有式iii-1、iii-2、iii-3或iii-4、iii-5、iii-6或iii-7，R^5是F和/或R^6是F或Cl。

[0775] 在式I化合物的一些实施例中，其中Ar^1具有式iii-1、iii-2、iii-3或iii-4，如果X^3是N，则R^7是氢和/或如果X^3是CH，则R^7是F。

[0776] 在一些实施例式I化合物中，其中Ar^1具有式iii-1、iii-2、iii-3或iii-4、iii-5、iii-6或iii-7，R^2是甲基或者R^2是与R^3形成环的-(CH_2)-或-$(CH_2)_2$-，或者R^2是与R^a中的一个形成环的-(CH_2)-或-$(CH_2)_2$-。

[0777] 在式I化合物的一些实施例中，其中Ar^1具有式iii-1、iii-2、iii-3或iii-4、iii-5、iii-6或iii-7，R^c和/或R^d是氢。在式I化合物的一些实施例中，其中Ar^1具有式iii-1、iii-2、iii-3或iii-4、iii-5、iii-6或iii-7，R^b、R^c和R^d是氢。

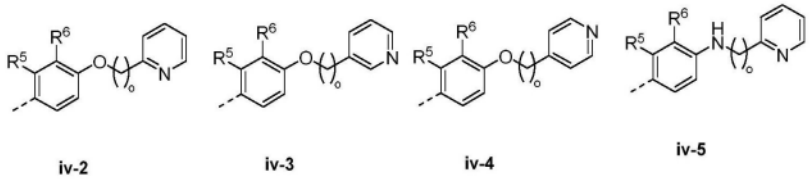
[0778] 在一些实施例式I化合物中,其中Ar^1具有式iii-1、iii-2、iii-3或iii-4、iii-5、iii-6或iii-7,其中R^a中的一个与R^3形成环,所形成的环是4元、5元或6元环、或5元或6元环、或5元环。

[0779] 在一些实施例式I化合物中,其中Ar^1具有iii-1、iii-2、iii-3或iii-4、iii-5、iii-6或iii-7,其中R^a中的一个与R^3形成环,所形成的环是3元、4元、5元或6元环。

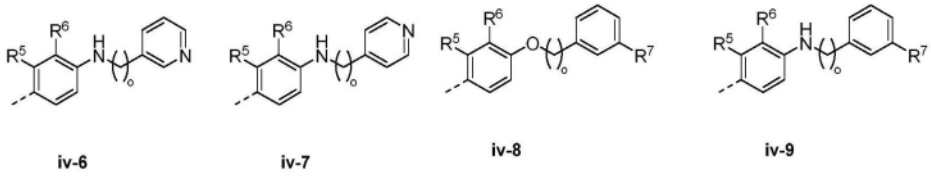
[0780] 在式I化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有iii-1、iii-2、iii-3或iii-4、iii-5、iii-6或iii-7,其中R^2中的一个与R^3形成环,所形成的环是4元、5元或6元环、或5元或6元环、或6元环。

[0781] 在一些实施例中,X^3是N,使得Ar^1具有式iv-2、iv-3或iv-4、iv-5、iv-6或iv-7,或者X^3是C使得Ar^1具有式iv-8或iv-9,

[0782]



iv-2 iv-3 iv-4 iv-5



iv-6 iv-7 iv-8 iv-9

[0783] 其中

[0784] o是0或1;

[0785] R^5、R^6彼此独立地是氢、$-CF_3$或卤素,优选地是F或Cl;

[0786] R^7是氢或卤素,优选地是F。

[0787] 在式I化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式iv-2、iv-3或iv-4、iv-5、iv-6、iv-7、iv-8或iv-9,R^5和R^6彼此独立地是氢、$-CF_3$、F或Cl,并且R^5'和R^6'是氢。

[0788] 在式I化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有iv-2、iv-3或iv-4、iv-5、iv-6、iv-7、iv-8或iv-9,o是1。

[0789] 在式I化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式iv-2、iv-3或iv-4、iv-5、iv-6、iv-7、iv-8或iv-9,R^5是F和/或R^6是F或Cl。

[0790] 在式I化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有iiv-2、iv-3或iv-4、iv-5、iv-6、iv-7、iv-8或iv-9,R^7是F。

[0791] 在式I化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有iv-2、iv-3或iv-4、iv-5、iv-6、iv-7、iv-8或iv-9,R^2是甲基或者R^2是与R^3形成环的$-(CH_2)-$或$-(CH_2)_2-$,或者R^2是与R^a中的一个形成环的$-(CH_2)-$或$-(CH_2)_2-$。

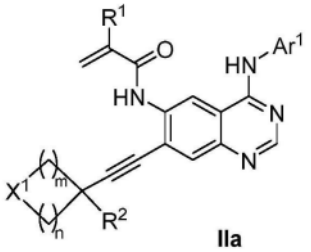
[0792] 在式I化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有iv-2、iv-3或iv-4、iv-5、iv-6、iv-7、iv-8或iv-9,R^c和R^d是氢。在式I化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式iv-1、iv-2、iv-3或iv-4、iv-5、iv-6、iv-7、iv-8或iv-9,R^b、R^c和R^d是氢。

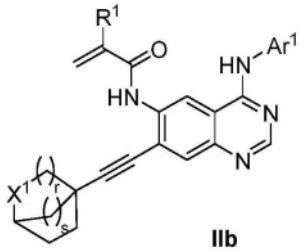
[0793] 在式I化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式iv-2、iv-3或iv-4、iv-5、iv-6、iv-7、iv-8或iv-9,其中R^a中的一个与R^3形成环,所形成的环是4元、5元或6元环、或5元或6元环、或5元环。

[0794] 在式I化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有iv-2、iv-3或iv-4、iv-5、iv-6、iv-7、iv-8或iv-9,其中R^a中的一个与R^3形成环,所形成的环是3元、4元、5元或6元环。

[0795] 在一些实施例式I化合物中,其中Ar^1具有iv-2、iv-3或iv-4、iv-5、iv-6、iv-7、iv-8或iv-9,其中R^2中的一个与R^3形成环,所形成的环是4元、5元或6元环、或5元或6元环、或6元环。

[0796] 在一些实施例中,本公开提供了一种化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,所述化合物具有式IIa或IIb,

[0797] 
IIa


IIb

[0798] 其中

[0799] X^1是-O-、-NR^3-;

[0800] R^1是H或F;

[0801] R^2是氢或C_{1-4}烷基,优选地是甲基,或者是与R^3形成环的-$(CH_2)_q$-;

[0802] R^3是氢或C_{1-4}烷基,优选地是氢或甲基,或者是与R^2形成环的-$(CH_2)_p$-;

[0803] m是1、2或3;

[0804] n是0、1或2;

[0805] p是1或2;

[0806] q是0、1或2;

[0807] r是0或1;

[0808] s是1或2;并且

[0809] Ar^1是未被取代或被选自以下的组中的一个或多个取代的6元芳基:卤素、-CF_3、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-7}环烷基、羟基C_{1-5}烷基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基-C_6芳基、C_{1-6}烷氧基-C_{5-6}杂芳基、氨基、氨基C_{1-4}烷基、C_{1-6}烷氨基、C_{1-6}氨烷基-C_6芳基、C_{1-6}氨烷基-C_{5-6}杂芳基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷氧基氨基羰基、芳基C_{1-6}烷氧基或C_6芳基。

[0810] 在式IIa或IIb化合物的一些实施例中,X^1是-NR^3-。

[0811] 在式IIa或IIb化合物的一些实施例中,R^1是氢。

[0812] 在式IIa或IIb化合物的一些实施例中,R^2是C_{1-4}烷基,或者是与R^3形成环的-$(CH_2)_q$-。例如,R^2可以选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基,R^2是与R^3形成环的-(CH_2)-或-$(CH_2)_2$-。优选地,R^2可以选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基或异丁基,R^2是与R^3形成环的-(CH_2)-或-$(CH_2)_2$-。更优选地,R^2可以是甲基,R^2是与R^3形成环的-(CH_2)-或-$(CH_2)_2$-。

[0813] 在式IIa或IIb化合物的一些实施例中,R^3是氢或甲基、是与R^2形成环的-(CH_2)-或-$(CH_2)_2$-。

[0814] 在式IIa或IIb化合物的一些实施例中,X^1是NR^3。

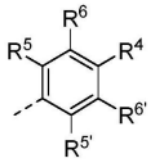
[0815] 在式IIa化合物的一些实施例中,n是0,并且m是1、2或3;或者n是0,并且m是1或2;

或者n是1,并且m是1、2或3;或者n是1,并且m是1或2;或者n是2,并且m是1、2或3;或者n是2,并且m是1或2;或者n是0、1或2,并且m是1或2;或者n是0、1或2,并且m是1;或者n是1或2,并且m是1、2或3;或者n是1或2,并且m是1或2;或者n是1或2,并且m是1或3;或者n是1或2,并且m是2或3。

[0816] 在式IIb化合物的一些实施例中,r是0并且s是1或2,或者r是1并且s是1或2,或者r是0或1并且s是1,或者r是0或1并且s是2。

[0817] 在式IIa或IIb化合物的一些实施例中,X^1可以和与R^2直接结合的碳形成杂环。例如,X^1可以形成4元、5元、6元或7元杂环或杂双环。在式I化合物的一些实施例中,X^1可以形成经取代或未经取代的氧杂环丁烷基、噻烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻喃基、二氢吡喃基、四氢吡喃基、哌啶基、氧杂环丁烷基、噻吩基、氮杂环庚烷基、氮杂双环[2.2.1]庚烷或氮杂双环[2.2.2]辛烷,优选地氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基,更优选地氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基。

[0818] 在式IIa或IIb化合物的一些实施例中,Ar^1具有式i或其药学上可接受的盐或立体异构体,

[0819] 

i

[0820] 其中

[0821] R^4是氢、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-7}环烷基、羟基C_{1-5}烷基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基-C_6芳基、C_{1-6}烷氧基-C_{5-6}杂芳基、氨基C_{1-4}烷基、C_{1-6}烷氨基、C_{1-6}氨烷基-C_6芳基、C_{1-6}氨烷基-C_{5-6}杂芳基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷氧基氨基-羰基、芳基C_{1-6}烷氧基或C_6芳基;

[0822] R^5、$R^{5'}$、R^6、$R^{6'}$彼此独立地是氢、$-CF_3$或卤素,优选地是F、Cl。

[0823] 在式IIa或IIb化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式i,R^4是氢、氟、氯、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}环烷基、羟基C_{1-5}烷基、C_{1-4}烷氧基-C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基-C_6芳基、C_{1-4}烷氧基-C_{5-6}杂芳基、氨基C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氨基、C_{1-4}氨烷基-C_6芳基、C_{1-4}氨烷基-C_6杂芳基、C_{1-4}烷氧基羰基、C_{1-4}烷氧基氨基羰基或C_6芳基。

[0824] 在式IIa或IIb化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式i,R^4是氢、氟、氯、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}环烷基、C_{1-4}烷氧基-C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基-C_6芳基、C_{1-4}烷氧基-C_{5-6}杂芳基或C_6芳基。

[0825] 在式IIa或IIb化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式i,R^4通常是氢、氟、氯、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、正己基、异己基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、正己氧基、异己氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、羟甲基、羟乙基、羟丙基、羟丁基、羟戊基、甲氧基甲基、方法乙基、甲氧基丙基、甲氧基丁基、甲氧基戊基、甲氧基己基、乙氧基甲基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、乙氧基丁基、乙氧基戊基、乙氧基己基、丙氧基甲基、丙氧基乙基、丙氧基丙基、丙氧基丁基、丙氧基戊基、丙氧基己基、丁氧基甲基、丁氧基乙基、丁氧基丙基、丁氧基丁基、丁氧基戊基、丁氧基己基、戊氧基甲基、戊氧基乙基、戊氧基丙基、戊氧基丁

基、戊氧基戊基、戊氧基己基、己氧基甲基、己氧基乙基、己氧基丙基、己氧基丁基、己氧基戊基、己氧基己基、氨基甲基、氨基乙基、氨基丙基、氨基丁基、氨基戊基、氨基己基、甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、丁基氨基、戊基氨基、己基氨基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、丁氧基羰基、戊氧基羰基、己氧基羰基、甲氧基氨基羰基、乙氧基氨基羰基、丙氧基氨基羰基、丁氧基氨基羰基、戊氧基氨基羰基、己氧基氨基羰基、苯基甲氧基、苯基乙氧基、苯基丙氧基、苯基丁氧基、苯基戊氧基、苯基己氧基、间氟苯基甲氧基、间氟苯基苯基乙氧基、间氟苯基苯基丙氧基、间氟苯基苯基丁氧基、间氟苯基苯基戊氧基、间氟苯基苯基己氧基、吡啶基甲氧基、吡啶基乙氧基、吡啶基丙氧基、吡啶基丁氧基、吡啶基戊氧基、吡啶基己氧基、苯基、吡啶基或萘基。

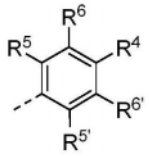
[0826] 在式IIa或IIb化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式i,R^5和R^6彼此独立地是氢、-CF_3、F或Cl,并且R^5'和R^6'是氢。优选地,R^4是氢、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-7}环烷基、羟基C_{1-5}烷基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基-C_6芳基、C_{1-6}烷氧基-C_{5-6}杂芳基、氨基C_{1-4}烷基、C_{1-6}烷氨基、C_{1-6}氨烷基-C_6芳基、C_{1-6}氨烷基-C_{5-6}杂芳基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷氧基氨基-羰基、芳基C_{1-6}烷氧基或C_6芳基。

[0827] 在式IIa或IIb化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式i,R^5和R^6彼此独立地是氢、-CF_3、F或Cl,并且R^5'和R^6'是氢。优选地,R^4是氢、氟、氯、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}环烷基、羟基C_{1-5}烷基、C_{1-4}烷氧基-C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基-C_6芳基、C_{1-4}烷氧基-C_{5-6}杂芳基、氨基C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氨基、C_{1-4}氨烷基-C_6芳基、C_{1-4}氨烷基-C_6杂芳基、C_{1-4}烷氧基羰基、C_{1-4}烷氧基氨基羰基或C_6芳基。

[0828] 在式IIa或IIb化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式i,Ar^1包括仅1个、2个或3个不是氢的取代基。因此,R^4、R^5、R^5'、R^6或R^6'中的至少两个可以是氢。

[0829] 在式IIa或IIb化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式i,R^1可以是氢和/或R^2可以是甲基或可以是与R^3形成环的-(CH_2)-或-$(CH_2)_2$-。

[0830] 在式IIa或IIb化合物的一些实施例中,Ar^1具有式ii-1或其药学上可接受的盐或立体异构体,

[0831] 

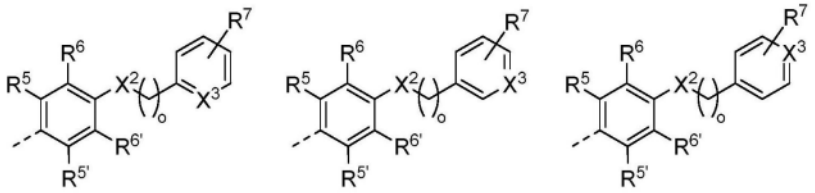
ii-1

[0832] 其中

[0833] R^4是氢、F或Cl;

[0834] R^5、R^5'、R^6、R^6'彼此独立地是氢、-CF_3或卤素,优选地是F、Cl。

[0835] 在式IIa或IIb化合物的一些实施例中,Ar^1具有式ii-2、ii-3或ii-4或其药学上可接受的盐或立体异构体,

[0836] 

ii-2 ii-3 ii-4

[0837] 其中

[0838] X^2是O、NH或NMe;

[0839] X^3是C或N;

[0840] o是0或1;

[0841] R^5、$R^{5'}$、R^6、$R^{6'}$彼此独立地是氢、-CF_3或卤素,优选地是F或Cl;

[0842] R^7是氢或卤素,优选地是F。

[0843] 在式IIa或IIb化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式ii-1、ii-2、ii-3或ii-4,R^5和R^6彼此独立地是氢、-CF_3、F或Cl,并且$R^{5'}$和$R^{6'}$是氢。

[0844] 在式IIa或IIb化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式ii-1、ii-2、ii-3或ii-4,o是1。

[0845] 在式IIa或IIb化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式ii-1、ii-2、ii-3或ii-4,R^5是F和/或R^6是F或Cl。

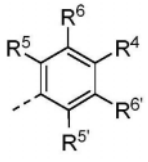
[0846] 在式IIa或IIb化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式ii-1、ii-2、ii-3或ii-4,R^2是甲基或是与R^3形成环的-(CH_2)-或-$(CH_2)_2$-。

[0847] 在式IIa或IIb化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式ii-1、ii-2、ii-3或ii-4,如果X^3是N,则R^7是氢和/或如果X^3是CH,则R^7是F。

[0848] 在式IIa化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式ii-1、ii-2、ii-3或ii-4,n是0,并且m是1、2或3;或者n是0,并且m是1或2;或者n是1,并且m是1、2或3;或者n是1,并且m是1或2;或者n是2,并且m是1、2或3;或者n是2,并且m是1或2;或者n是0、1或2,并且m是1或2;或者n是0、1或2,并且m是1;或者n是1或2,并且m是1、2或3;或者n是1或2,并且m是1或2;或者n是1或2,并且m是1或3;或者n是1或2,并且m是2或3。

[0849] 在式IIb化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式ii-1、ii-2、ii-3或ii-4,r是0并且s是1或2,或者r是1并且s是1或2,或者r是0或1并且s是1,或者r是0或1并且s是2。

[0850] 在一些实施例中,X^2是O,使得Ar^1具有式ii-1a或其药学上可接受的盐或立体异构体,

[0851] 

ii-1a

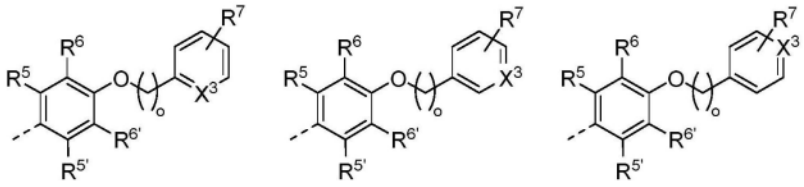
[0852] 其中

[0853] R^4是氢、F或Cl;

[0854] R^5、$R^{5'}$、R^6、$R^{6'}$彼此独立地是氢、-CF_3或卤素,优选地是F、Cl。

[0855] 在一些实施例中,X^2是O,使得Ar^1具有式ii-2a、ii-3a或ii-4a或其药学上可接受的

盐或立体异构体，

[0856] 

ii-2a ii-3a ii-4a

[0857] 其中

[0858] X^3是CH或N，优选地是N；

[0859] o是0或1；

[0860] R^5、$R^{5'}$、R^6、$R^{6'}$彼此独立地是氢、-CF_3或卤素，优选地是F或Cl；

[0861] R^7是氢或卤素，优选地是F。

[0862] 在式IIa或IIb化合物的一些实施例中，其中Ar^1具有式ii-1a、ii-2a、ii-3a或ii-4a，R^5和R^6彼此独立地是氢、-CF_3、F或Cl，并且$R^{5'}$和$R^{6'}$是氢。

[0863] 在式IIa或IIb化合物的一些实施例中，其中Ar^1具有式ii-1a、ii-2a、ii-3a或ii-4a，o是1。

[0864] 在式IIa或IIb化合物的一些实施例中，其中Ar^1具有式ii-1a、ii-2a、ii-3a或ii-4a，R^5是F和/或R^6是F或Cl。

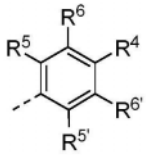
[0865] 在式IIa或IIb化合物的一些实施例中，其中Ar^1具有式ii-1a、ii-2a、ii-3a或ii-4a，如果X^3是N，则R^7是氢和/或如果X^3是CH，则R^7是F。

[0866] 在式IIa或IIb化合物的一些实施例中，其中Ar^1具有式ii-1a、ii-2a、ii-3a或ii-4a，R^2是甲基或是与R^3形成环的-(CH_2)-或-$(CH_2)_2$-。

[0867] 在式IIa化合物的一些实施例中，其中Ar^1具有式ii-a-1、ii-2a、ii-3a或ii-4a，n是0，并且m是1、2或3；或者n是0，并且m是1或2；或者n是1，并且m是1、2或3；或者n是1，并且m是1或2；或者n是2，并且m是1、2或3；或者n是2，并且m是1或2；或者n是0、1或2，并且m是1或2；或者n是0、1或2，并且m是1；或者n是1或2，并且m是1、2或3；或者n是1或2，并且m是1或2；或者n是1或2，并且m是1或3；或者n是1或2，并且m是2或3。

[0868] 在式IIb化合物的一些实施例中，其中Ar^1具有式ii-1a、ii-2a、ii-3a或ii-4a，r是0并且s是1或2，或者r是1并且s是1或2，或者r是0或1并且s是1，或者r是0或1并且s是2。

[0869] 在式IIa或IIb化合物的一些实施例中，X^3是N，使得Ar^1具有式ii-1b或其药学上可接受的盐或立体异构体，

[0870] 

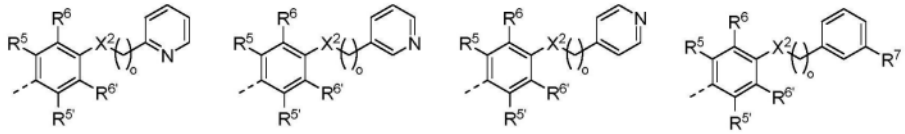
ii-1b

[0871] 其中

[0872] R^4是氢、F或Cl；

[0873] R^5、$R^{5'}$、R^6、$R^{6'}$彼此独立地是氢、-CF_3或卤素，优选地是F、Cl。

[0874] 在式IIa或IIb化合物的一些实施例中，X^3是N，使得Ar^1具有式ii-2b、ii-3b、ii-4b、ii-5b或其药学上可接受的盐或立体异构体，

[0875] 

[0876] 其中

[0877] X^2是O、NH或NMe,优选地是O;

[0878] o是0或1;

[0879] R^5、$R^{5'}$、R^6、$R^{6'}$彼此独立地是氢、-CF_3或卤素,优选地是F或Cl;

[0880] R^7是氢或卤素,优选地是F。

[0881] 在式IIa或IIb化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式ii-1b、ii-2b、ii-3b、ii-4b或ii-5b,R^5和R^6彼此独立地是氢、-CF_3、F或Cl,并且$R^{5'}$和$R^{6'}$是氢。

[0882] 在式IIa或IIb化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式ii-1b、ii-2b、ii-3b、ii-4b或ii-5b,o是1。

[0883] 在式IIa或IIb化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式ii-1b、ii-2b、ii-3b、ii-4b或ii-5b,R^5是F和/或R^6是F或Cl。

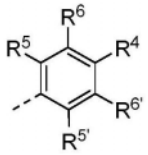
[0884] 在式IIa或IIb化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式ii-1b、ii-2b、ii-3b、ii-4b或ii-5b,R^7是F。

[0885] 在式IIa或IIb化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式ii-1b、ii-2b、ii-3b、ii-4b或ii-5b,R^2是甲基或是与R^3形成环的-(CH_2)-或-$(CH_2)_2$-。

[0886] 在式IIa化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式ii-1b、ii-2b、ii-3b或ii-4b,n是0,并且m是1、2或3;或者n是0,并且m是1或2;或者n是1,并且m是1、2或3;或者n是1,并且m是1或2;或者n是2,并且m是1、2或3;或者n是2,并且m是1或2;或者n是0、1或2,并且m是1或2;或者n是0、1或2,并且m是1;或者n是1或2,并且m是1、2或3;或者n是1或2,并且m是1或2;或者n是1或2,并且m是1或3;或者n是1或2,并且m是2或3。

[0887] 在式IIb化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式ii-1b、ii-2b、ii-3b或ii-4b,r是0,并且s是1或2,或者r是1,并且s是1或2,或者r是0或1,并且s是1,或者r是0或1,并且s是2。

[0888] 在式IIa或IIb化合物的一些实施例中,Ar^1具有式ii-1c或其药学上可接受的盐或立体异构体,

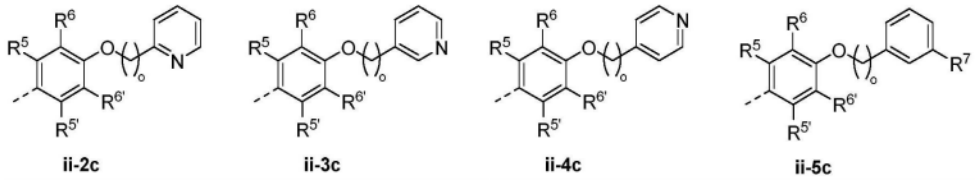
[0889] 

[0890] 其中

[0891] R^4是氢、F或Cl;

[0892] R^5、$R^{5'}$、R^6、$R^{6'}$彼此独立地是氢、-CF_3或卤素,优选地是F、Cl。

[0893] 在式IIa或IIb化合物的一些实施例中,X^2是O,并且X^3是N,使得Ar^1具有式ii-2c、ii-3c、ii-4c、ii-5c或其药学上可接受的盐或立体异构体,

[0894] 

ii-2c ii-3c ii-4c ii-5c

[0895] 其中

[0896] o是0或1;

[0897] R^5、$R^{5'}$、R^6、$R^{6'}$彼此独立地是氢、-CF_3或卤素,优选地是F或Cl;

[0898] R^7是氢或卤素,优选地是F。

[0899] 在式IIa或IIb化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式ii-1c、ii-2c、ii-3c、ii-4c或ii-5c,R^5和R^6彼此独立地是氢、-CF_3、F或Cl,并且$R^{5'}$和$R^{6'}$是氢。

[0900] 在式IIa或IIb化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式ii-1c、ii-2c、ii-3c、ii-4c或ii-5c,o是1。

[0901] 在式IIa或IIb化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式ii-1c、ii-2c、ii-3c、ii-4c或ii-5c,R^5是F和/或R^6是F或Cl。

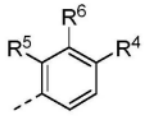
[0902] 在式IIa或IIb化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式ii-1c、ii-2c、ii-3c、ii-4c或ii-5c,R^7是F。

[0903] 在式IIa或IIb化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式ii-1c、ii-2c、ii-3c、ii-4c或ii-5c,R^2是甲基或是与R^3形成环的-(CH_2)-或-$(CH_2)_2$-。

[0904] 在式IIa化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式ii-1c、ii-2c、ii-3c或ii-4c,n是0,并且m是1、2或3;或者n是0,并且m是1或2;或者n是1,并且m是1、2或3;或者n是1,并且m是1或2;或者n是2,并且m是1、2或3;或者n是2,并且m是1或2;或者n是0、1或2,并且m是1或2;或者n是0、1或2,并且m是1;或者n是1或2,并且m是1、2或3;或者n是1或2,并且m是1或2;或者n是1或2,并且m是1或3;或者n是1或2,并且m是2或3。

[0905] 在式IIb化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式ii-1c、ii-2c、ii-3c或ii-4c,r是0,并且s是1或2,或者r是1,并且s是1或2,或者r是0或1,并且s是1,或者r是0或1,并且s是2。

[0906] 在式IIa或IIb化合物的一些实施例中,Ar^1具有式iii-1或其药学上可接受的盐或立体异构体,

[0907] 

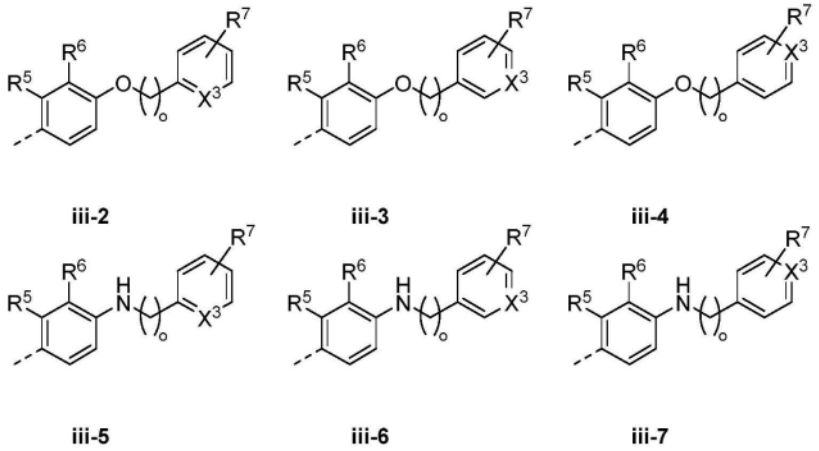
iii-1

[0908] 其中

[0909] R^4是氢或卤素,优选地是F或Cl;

[0910] R^5、R^6彼此独立地是氢、-CF_3或卤素,优选地是F、Cl。

[0911] 在式IIa或IIb化合物的一些实施例中,Ar^1具有式iii-2、iii-3或iii-4、iii-5、iii-6或iii-7或其药学上可接受的盐或立体异构体,

[0912] 

[0913] 其中

[0914] X^3是CH或N,优选地是N;

[0915] o是0或1;

[0916] R^5、R^6彼此独立地是氢、-CF_3或卤素,优选地是F或Cl;

[0917] R^7是氢或卤素,优选地是F。

[0918] 在式IIa或IIb化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式iii-1、iii-2、iii-3或iii-4、iii-5、iii-6或iii-7,R^5和R^6彼此独立地是氢、-CF_3、F或Cl,并且R^5'和R^6'是氢。

[0919] 在式IIa或IIb化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式iii-1、iii-2、iii-3或iii-4、iii-5、iii-6或iii-7,o是1。

[0920] 在式IIa或IIb化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式iii-1、iii-2、iii-3或iii-4、iii-5、iii-6或iii-7,R^5是F和/或R^6是F或Cl。

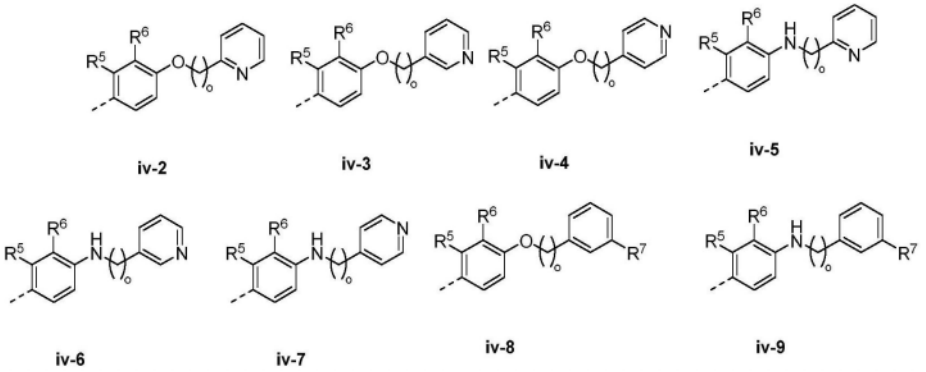
[0921] 在式IIa或IIb化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式iii-1、iii-2、iii-3或iii-4,如果X^3是N,则R^7是氢和/或如果X^3是CH,则R^7是F。

[0922] 在一些实施例式IIa或IIb化合物中,其中Ar^1具有式iii-1、iii-2、iii-3或iii-4、iii-5、iii-6或iii-7,R^2是甲基或是与R^3形成环的-(CH_2)-或-$(CH_2)_2$-。

[0923] 在式IIa化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式iii-1、iii-2、ii-3或iii-4,n是0,并且m是1、2或3;或者n是0,并且m是1或2;或者n是1,并且m是1、2或3;或者n是1,并且m是1或2;或者n是2,并且m是1、2或3;或者n是2,并且m是1或2;或者n是0、1或2,并且m是1或2;或者n是0、1或2,并且m是1;或者n是1或2,并且m是1、2或3;或者n是1或2,并且m是1或2;或者n是1或2,并且m是1或3;或者n是1或2,并且m是2或3。

[0924] 在式IIb化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式iii-1、iii-2、iii-3或iii-4,r是0并且s是1或2,或者r是1并且s是1或2,或者r是0或1并且s是1,或者r是0或1并且s是2。

[0925] 在一些实施例中,X^3是N,使得Ar^1具有式iv-2、iv-3或iv-4、iv-5、iv-6或iv-7,或者X^3是C使得Ar^1具有式iv-8或iv-9,

[0926] 

[0927] 其中

[0928] o是0或1;

[0929] R^5、R^6彼此独立地是氢、-CF_3或卤素,优选地是F或Cl;

[0930] R^7是氢或卤素,优选地是F。

[0931] 在式IIa或IIb化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式iv-2、iv-3或iv-4、iv-5、iv-6、iv-7、iv-8或iv-9,R^5和R^6彼此独立地是氢、-CF_3、F或Cl,并且R^5'和R^6'是氢。

[0932] 在式IIa或IIb化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有iv-2、iv-3或iv-4、iv-5、iv-6、iv-7、iv-8或iv-9,o是1。

[0933] 在式IIa或IIb化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式iv-2、iv-3或iv-4、iv-5、iv-6、iv-7、iv-8或iv-9,R^5是F和/或R^6是F或Cl。

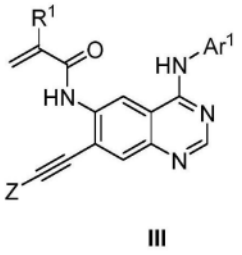
[0934] 在式IIa或IIb化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有iv-2、iv-3或iv-4、iv-5、iv-6、iv-7、iv-8或iv-9,R^7是F。

[0935] 在式IIa或IIb化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式iv-2、iv-3或iv-4、iv-5、iv-6、iv-7、iv-8或iv-9,R^2是甲基或是与R^3形成环的-(CH_2)-或-$(CH_2)_2$-。

[0936] 在式IIa化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式iv-2、iv-3或iv-4、iv-5、iv-6、iv-7、iv-8或iv-9,n是0,并且m是1、2或3;或者n是0,并且m是1或2;或者n是1,并且m是1、2或3;或者n是1,并且m是1或2;或者n是2,并且m是1、2或3;或者n是2,并且m是1或2;或者n是0、1或2,并且m是1或2;或者n是0、1或2,并且m是1;或者n是1或2,并且m是1、2或3;或者n是1或2,并且m是1或2;或者n是1或2,并且m是1或3;或者n是1或2,并且m是2或3。

[0937] 在式IIb化合物的一些实施例中,其中Ar^1具有式iv-2、iv-3或iv-4、iv-5、iv-6、iv-7、iv-8或iv-9,r是0,并且s是1或2,或者r是1,并且s是1或2,或者r是0或1,并且s是1,或者r是0或1,并且s是2。

[0938] 在一些实施例中,本公开提供了一种化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,所述化合物具有式III,

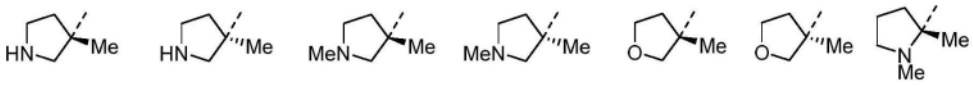
[0939] 

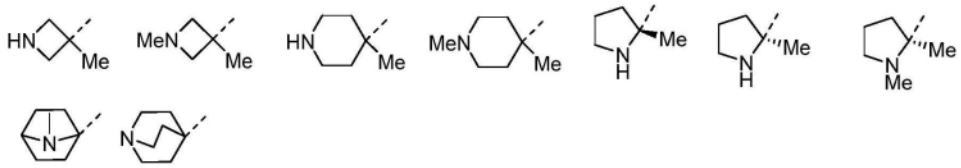
[0940] 其中

[0941] R^1是H或F;

[0942] Ar^1是未被取代或被选自以下的组中的一个或多个取代的6元芳基:卤素、-CF_3、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-7}环烷基、羟基C_{1-5}烷基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基-C_6芳基、C_{1-6}烷氧基-C_{5-6}杂芳基、氨基、氨基C_{1-4}烷基、C_{1-6}烷氨基、C_{1-6}氨烷基-C_6芳基、C_{1-6}氨烷基-C_{5-6}杂芳基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷氧基氨基羰基、芳基C_{1-6}烷氧基或C_6芳基;

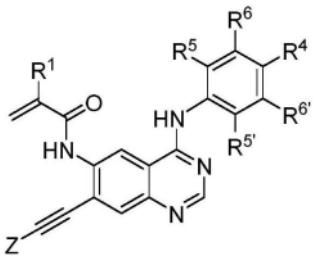
[0943] Z选自



[0944] 

[0945] 在式III化合物的一些实施例中,R^1是氢。

[0946] 在一些实施例中,本公开提供了一种化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,所述化合物具有式IV,

[0947] 

IV

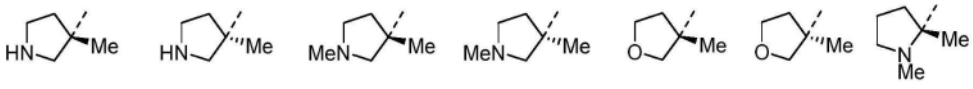
[0948] 其中

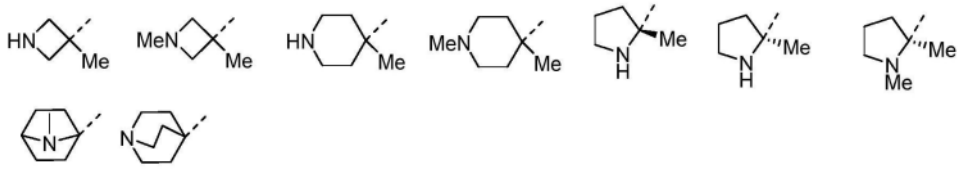
[0949] R^1是H或F;

[0950] R^4是氢、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-7}环烷基、羟基C_{1-5}烷基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基-C_6芳基、C_{1-6}烷氧基-C_{5-6}杂芳基、氨基C_{1-4}烷基、C_{1-6}烷氨基、C_{1-6}氨烷基-C_6芳基、C_{1-6}氨烷基-C_{5-6}杂芳基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷氧基氨基-羰基、芳基C_{1-6}烷氧基或C_6芳基;

[0951] R^5、$R^{5'}$、R^6、$R^{6'}$彼此独立地是氢、-CF_3或卤素,优选地是F或Cl;

[0952] Z选自



[0953] 

[0954] 在式IV化合物的一些实施例中,R^4是氢、氟、氯、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}环烷基、羟基C_{1-5}烷基、C_{1-4}烷氧基-C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基-C_6芳基、C_{1-4}烷氧基-C_{5-6}杂芳基、氨基C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氨基、C_{1-4}氨烷基-C_6芳基、C_{1-4}氨烷基-C_6杂芳基、C_{1-4}烷氧基羰基、C_{1-4}烷氧基氨基羰基或C_6芳基。

[0955] 在式VI化合物的一些实施例中,R^4是氢、氟、氯、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}环烷基、C_{1-4}烷氧基-C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基-C_6芳基、C_{1-4}烷氧基-C_{5-6}杂芳基或C_6芳基。

[0956] 在式IV化合物的一些实施例中,R^4通常是氢、氟、氯、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、正己基、异己基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、正己氧基、异己氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、羟甲基、羟乙基、羟丙基、羟丁基、羟戊基、甲氧基甲基、方法乙基、甲氧基丙基、甲氧基丁基、甲氧基戊基、甲氧基己基、乙氧基甲基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、乙氧基丁基、乙氧基戊基、乙氧基己基、丙氧基甲基、丙氧基乙基、丙氧基丙基、丙氧基丁基、丙氧基戊基、丙氧基己基、丁氧基甲基、丁氧基乙基、丁氧基丙基、丁氧基丁基、丁氧基戊基、丁氧基己基、戊氧基甲基、戊氧基乙基、戊氧基丙基、戊氧基丁基、戊氧基戊基、戊氧基己基、己氧基甲基、己氧基乙基、己氧基丙基、己氧基丁基、己氧基戊基、己氧基己基、氨基甲基、氨基乙基、氨基丙基、氨基丁基、氨基戊基、氨基己基、甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、丁基氨基、戊基氨基、己基氨基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、丁氧基羰基、戊氧基羰基、己氧基羰基、甲氧基氨基羰基、乙氧基氨基羰基、丙氧基氨基羰基、丁氧基氨基羰基、戊氧基氨基羰基、己氧基氨基羰基、苯基甲氧基、苯基乙氧基、苯基丙氧基、苯基丁氧基、苯基戊氧基、苯基己氧基、间氟苯基甲氧基、间氟苯基苯基乙氧基、间氟苯基苯基丙氧基、间氟苯基苯基丁氧基、间氟苯基苯基戊氧基、间氟苯基苯基己氧基、吡啶基甲氧基、吡啶基乙氧基、吡啶基丙氧基、吡啶基丁氧基、吡啶基戊氧基、吡啶基己氧基、苯基、吡啶基或萘基。

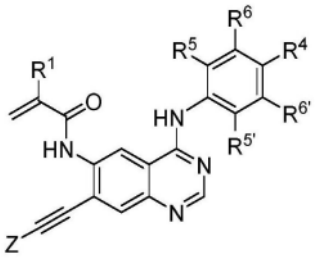
[0957] 在式IV化合物的一些实施例中,$R^{5和R}6$彼此独立地是氢、-CF_3、F或Cl,并且$R^{5'}$和$R^{6'}$是氢。优选地,R^4是氢、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-7}环烷基、羟基C_{1-5}烷基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基-C_6芳基、C_{1-6}烷氧基-C_{5-6}杂芳基、氨基C_{1-4}烷基、C_{1-6}烷氨基、C_{1-6}氨烷基-C_6芳基、C_{1-6}氨烷基-C_{5-6}杂芳基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷氧基氨基-羰基、芳基C_{1-6}烷氧基或C_6芳基。

[0958] 在式IV化合物的一些实施例实施例中,R^5和R^6彼此独立地是氢、-CF_3、F或Cl,并且$R^{5'}$和$R^{6'}$是氢。优选地,R^4是氢、氟、氯、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}环烷基、羟基C_{1-5}烷基、C_{1-4}烷氧基-C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基-C_6芳基、C_{1-4}烷氧基-C_{5-6}杂芳基、氨基C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氨基、C_{1-4}氨烷基-C_6芳基、C_{1-4}氨烷基-C_6杂芳基、C_{1-4}烷氧基羰基、C_{1-4}烷氧基氨基羰基或C_6芳基。

[0959] 在式IV化合物的一些实施例中,Ar^1包括仅1个、2个或3个不是氢的取代基。因此,R^4、R^5、$R^{5'}$、R^6或$R^{6'}$中的至少两个可以是氢。

[0960] 在式IV化合物的一些实施例中,R^1可以是氢。

[0961] 在一些实施例中,本公开提供了一种化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,所述化合物具有式V-1,

[0962] 

V-1

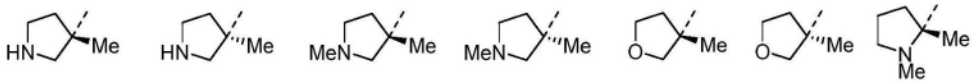
[0963] 其中

[0964] R^1是H或F;

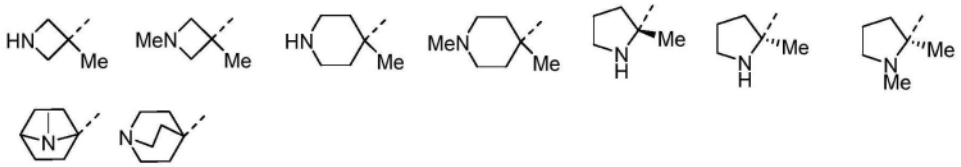
[0965] R^4是氢或卤素,优选地是F或Cl;

[0966] R^5、$R^{5'}$、R^6、$R^{6'}$彼此独立地是氢、-CF_3或卤素,优选地是F或Cl;

[0967] Z选自

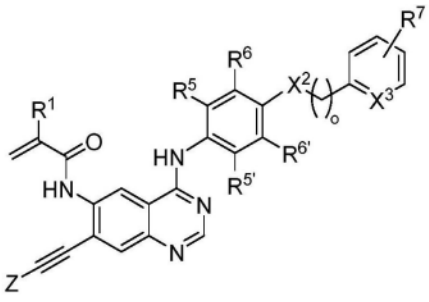


[0968]

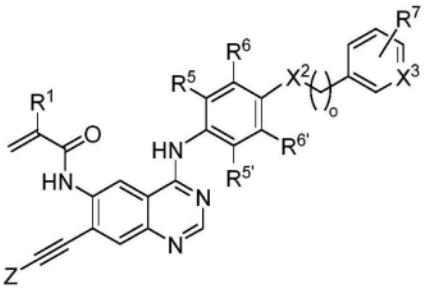


[0969] 在一些实施例中,本公开提供了一种化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,所述化合物具有式V-2、V-3或V-4,

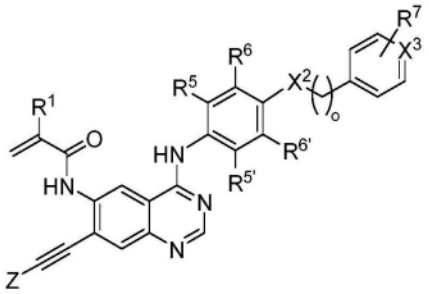
[0970]



V-2



V-3



V-4

[0971] 其中

[0972] X^2是O或NH或NMe;

[0973] X^3是CH或N;

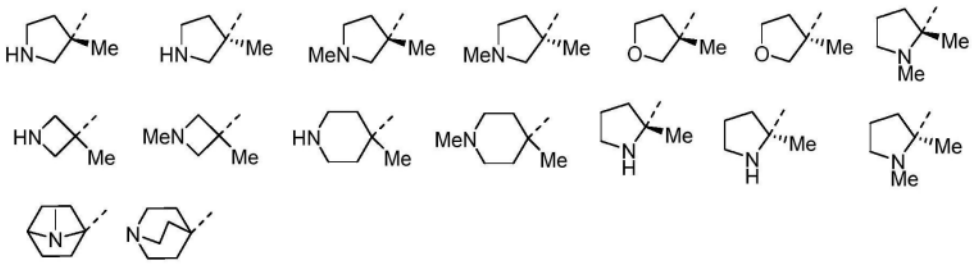
[0974] R^1是H或F;

[0975] R^5、$R^{5'}$、R^6、$R^{6'}$彼此独立地是氢、-CF_3或卤素,优选地是F或Cl;

[0976] o是0或1;

[0977] R^7是氢或卤素,优选地是F;

[0978] Z选自



[0979]

[0980] 在式V-1、V-2、V-3或V-4化合物的一些实施例中,R^4是氢、氯或氟。

[0981] 在式V-1、V-2、V-3或V-4化合物的一些实施例中,R^5和R^6彼此独立地是氢、-CF_3、F或Cl,并且R^5'和R^6'是氢。优选地,R^4是氢、氯或氟。

[0982] 在式V-1、V-2、V-3或V-4化合物的一些实施例中,R^5和R^6彼此独立地是氢、-CF_3、F或Cl,并且R^5'和R^6'是氢。优选地,R^4是氢、氯或氟。

[0983] 在式V-1、V-2、V-3或V-4化合物的一些实施例中,Ar^1包括仅1个、2个或3个不是氢的取代基。因此,R^4、R^5、R^5'、R^6或R^6'中的至少两个可以是氢。

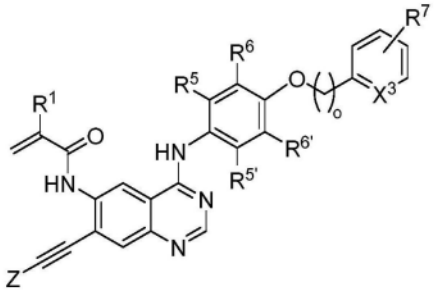
[0984] 在式V-1、V-2、V-3或V-4化合物的一些实施例中,如果X^3是N,则R^7是氢和/或如果X^3是CH,则R^7是F。

[0985] 在式V-1、V-2、V-3或V-4化合物的一些实施例中,o是1。

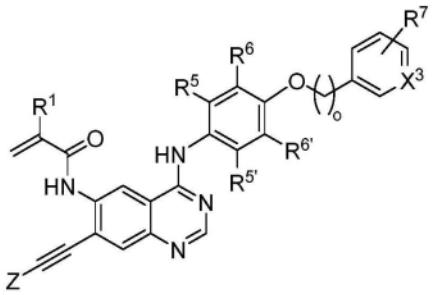
[0986] 在式V-1、V-2、V-3或V-4化合物的一些实施例中,R^1可以是氢。

[0987] 在式V-2、V-3或V-4化合物的一些实施例中,X^2是O,产生式V-2a、V-3a或V-4a化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,

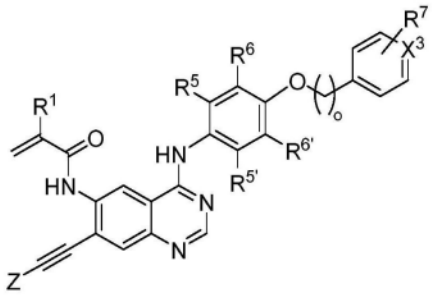
[0988]



V-2a



V-3a



V-4a

[0989] 其中

[0990] X^3是CH或N;

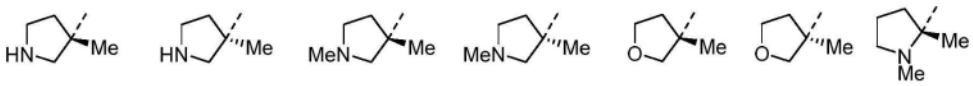
[0991] R^1是H或F;

[0992] R^5、R^5'、R^6、R^6'彼此独立地是氢、-CF_3或卤素,优选地是F或Cl;

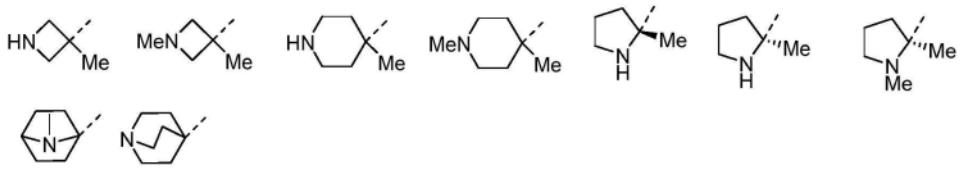
[0993] o是0或1;

[0994] R^7是氢或卤素,优选地是F;

[0995] Z选自



[0996]



[0997] 在式V-1、V-2a、V-3a或V-4a化合物的一些实施例中,R^4是氢、氟或氯。

[0998] 在式V-1、V-2a、V-3a或V-4a化合物的一些实施例中,R^5和R^6彼此独立地是氢、-CF_3、F或Cl,并且R^5'和R^6'是氢。优选地,R^4是氢、氯或氟。

[0999] 在式V-1、V-2a、V-3a或V-4a化合物的一些实施例中,R^5和R^6彼此独立地是氢、-CF_3、F或Cl,并且R^5'和R^6'是氢。优选地,R^4是氢、氯或氟。

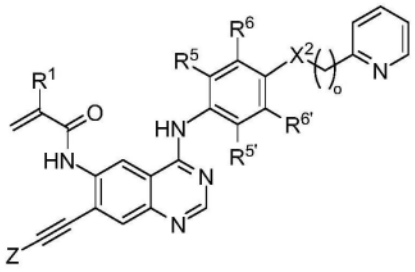
[1000] 在式V-1、V-2a、V-3a或V-4a化合物的一些实施例中,Ar^1包括仅1个、2个或3个不是氢的取代基。因此,R^4、R^5、R^5'、R^6或R^6'中的至少两个可以是氢。

[1001] 在式V-1、V-2a、V-3a或V-4a化合物的一些实施例中,如果X^3是N,则R^7是氢和/或如果X^3是CH,则R^7是F。

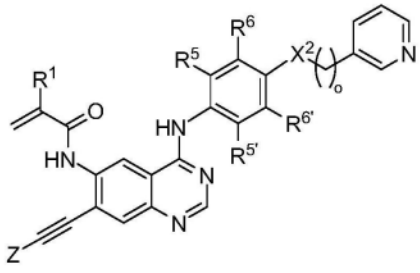
[1002] 在式V-1、V-2a、V-3a或V-4a化合物的一些实施例中,o是1。

[1003] 在式V-1、V-2a、V-3a或V-4a化合物的一些实施例中,R^1可以是氢。

[1004] 在式V-2、V-3或V-4化合物的一些实施例中,X^3是N,产生式V-2b、V-3b、V-4b化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,或者X^3是C,产生式V-5b的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,

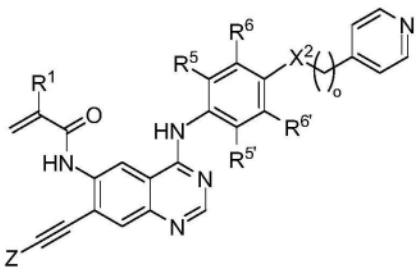


V-2b

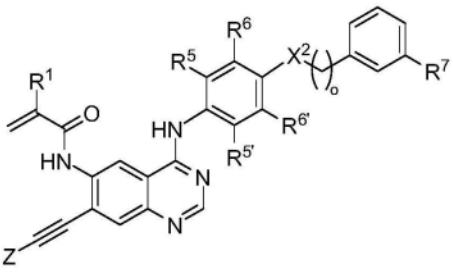


V-3b

[1005]



V-4b



V-5b

[1006] 其中

[1007] X^2是O、NH或NMe;

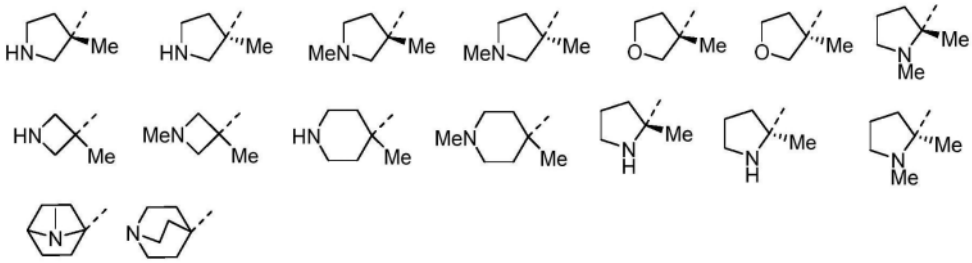
[1008] R^1是H或F;

[1009] R^5、$R^{5'}$、R^6、$R^{6'}$彼此独立地是氢、-CF_3或卤素,优选地是F或Cl;

[1010] o是0或1;

[1011] R^7是氢或卤素,优选地是F;

[1012] Z选自

[1013] 

[1014] 在式V-1、V-2b、V-3b、V-4b或V-5b化合物的一些实施例中,R^4是氢、氟、氯。

[1015] 在式V-1、V-2b、V-3b、V-4b或V-5b化合物的一些实施例中,R^5和R^6彼此独立地是氢、-CF_3、F或Cl,并且$R^{5'}$和$R^{6'}$是氢。优选地,R^4是氢、氯或氟。

[1016] 在式V-1、V-2b、V-3b、V-4b或V-5b化合物的一些实施例中,R^5和R^6彼此独立地是氢、-CF_3、F或Cl,并且$R^{5'}$和$R^{6'}$是氢。优选地,R^4是氢、氟、氯、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、C_{3-6}环烷基、羟基C_{1-5}烷基、C_{1-4}烷氧基-C_{1-4}烷基、氨基C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氨基、C_{1-4}烷氧基羰基、C_{1-4}烷氧基氨基羰基、芳基C_{1-4}烷氧基、杂芳基C_{1-4}烷氧基或芳基。

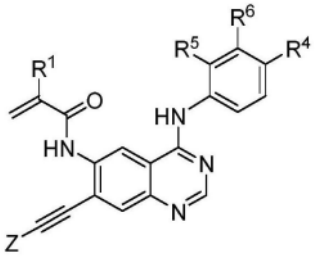
[1017] 在式V-1、V-2b、V-3b、V-4b或V-5b化合物的一些实施例中,Ar^1包括仅1个、2个或3个不是氢的取代基。因此,R^4、R^5、$R^{5'}$、R^6或$R^{6'}$中的至少两个可以是氢。

[1018] 在一些实施例V-2b、V-3b、V-4b或V-5b中,o是1。

[1019] 在式V-1、V-2b、V-3b、V-4b或V-5b化合物的一些实施例,R^7是F。

[1020] 在式V-1、V-2b、V-3b、V-4b或V-5b化合物的一些实施例中,R^1可以是氢。

[1021] 在一些实施例中,本公开提供了一种化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,所述化合物具有式VI-1,

[1022] 

VI-1

[1023] 其中

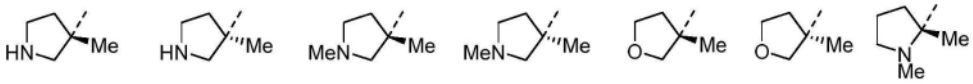
[1024] R^1是H或F;

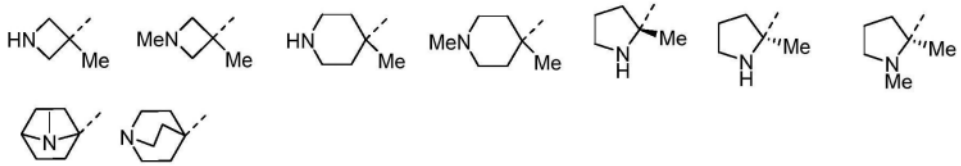
[1025] R^4是氢或卤素,优选地是F或Cl;

[1026] R^5、R^6彼此独立地是氢、-CF_3或卤素,优选地是F或Cl;

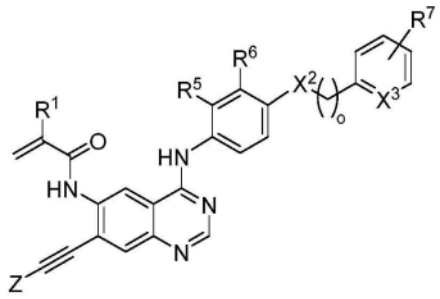
[1027] R^7是氢或卤素,优选地是F;

[1028] Z选自

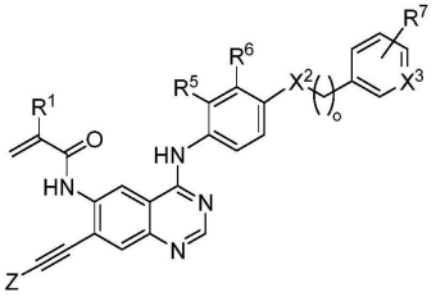


[1029] 

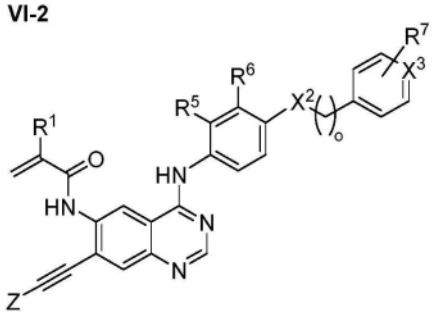
[1030] 在一些实施例中,本公开提供了一种化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,所述化合物具有式VI-2、VI-3或VI-4,



VI-2

[1031] 

VI-3



VI-4

[1032] 其中

[1033] X^2是O、NH或NMe;

[1034] X^3是CH或N;

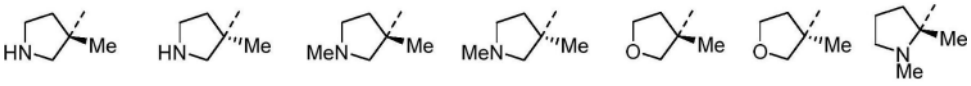
[1035] R^1是H或F;

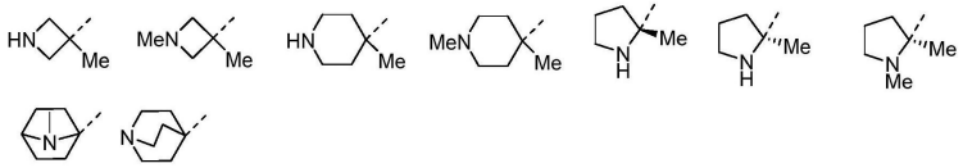
[1036] o是0或1;

[1037] R^5、R^6彼此独立地是氢、$-CF_3$或卤素,优选地是F或Cl;

[1038] R^7是氢或卤素,优选地是F;

[1039] Z选自



[1040] 

[1041] 在式VI-1、VI-2、VI-3或VI-4化合物的一些实施例中,R^4是氢、氯或氟。

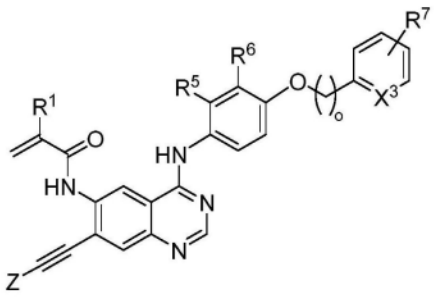
[1042] 在式VI-1、VI-2、VI-3或VI-4化合物的一些实施例中,o是1。

[1043] 在式VI-1、VI-2、VI-3或VI-4化合物的一些实施例中,R^5是F和/或R^6是F或Cl。

[1044] 在式VI-1、VI-2、VI-3或VI-4化合物的一些实施例中,如果X^3是N,则R^7是氢和/或如果X^3是CH,则R^7是F。

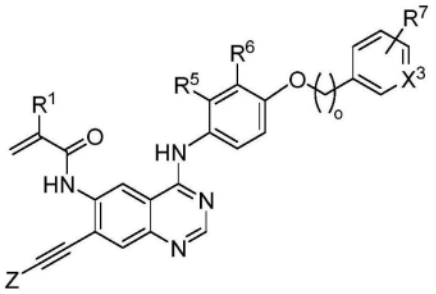
[1045] 在式VI-1、VI-2、VI-3或VI-4化合物的一些实施例中,R^1可以是氢。

[1046] 在式VI-2、VI-3或VI-4化合物的一些实施例中,X^2是O,产生式VI-2a、VI-3a或VI-4a化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,

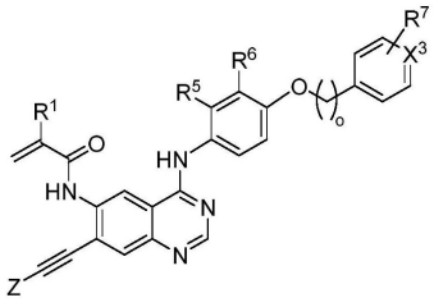


VI-2a

[1047]



VI-3a



VI-4a

[1048] 其中

[1049] X^3是CH或N;

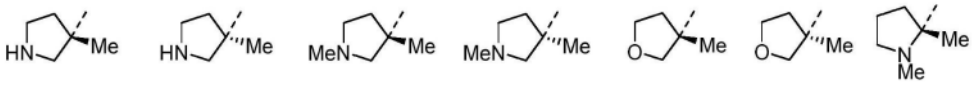
[1050] R^1是H或F;

[1051] R^5、R^6彼此独立地是氢、$-CF_3$或卤素,优选地是F或Cl;

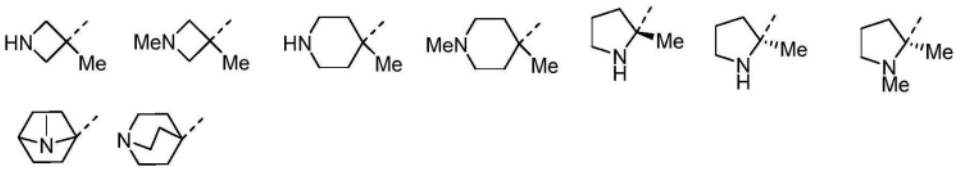
[1052] o是0或1;

[1053] R^7是氢或卤素,优选地是F;

[1054] Z选自



[1055]



[1056] 在式VI-1、VI-2a、VI-3a或VI-4a化合物的一些实施例中,R^4是氢、氟或氯。

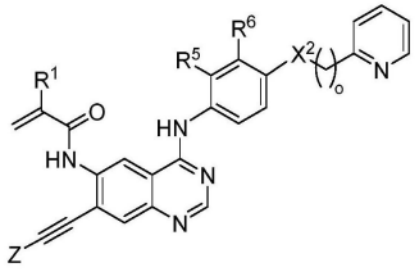
[1057] 在式VI-1、VI-2a、VI-3a或VI-4a化合物的一些实施例中,o是1。

[1058] 在式VI-1、VI-2a、VI-3a或VI-4a化合物的一些实施例中,R^5是F和/或R^6是F或Cl。

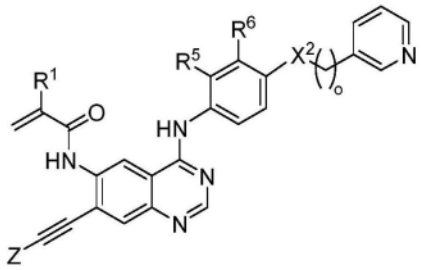
[1059] 在式VI-1、VI-2a、VI-3a或VI-4a化合物的一些实施例中,如果X^3是N,则R^7是氢和/或如果X^3是CH,则R^7是F。

[1060] 在式VI-1、VI-2a、VI-3a或VI-4a化合物的一些实施例中,R^1可以是氢。

[1061] 在式VI-2、VI-3或VI-4化合物的一些实施例中,X^3是N,产生式VI-2b、VI-3b、VI-4b化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,或者X^3是C,产生式VI-5b的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,

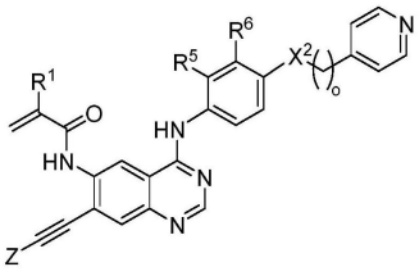


VI-2b

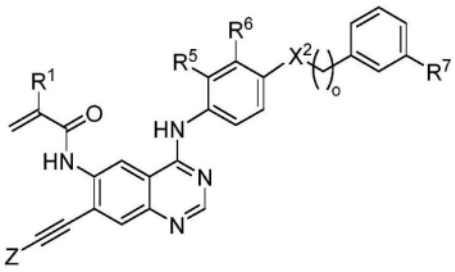


VI-3b

[1062]



VI-4b



VI-5b

[1063] 其中

[1064] X^2是O、NH或NMe;

[1065] R^1是H或F;

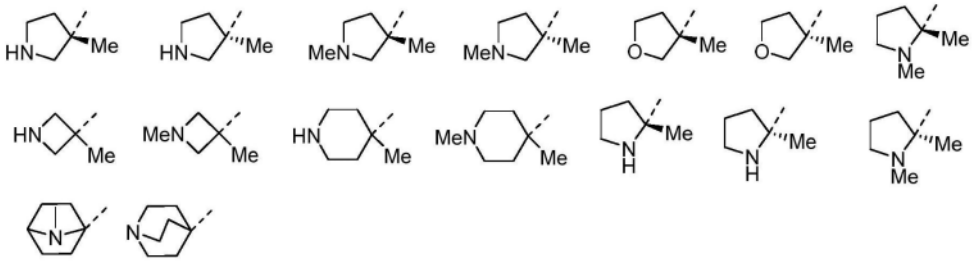
[1066] R^5、R^6彼此独立地是氢、$-CF_3$或卤素,优选地是F或Cl;

[1067] o是0或1;

[1068] R^7是氢或卤素,优选地是F;

[1069] Z选自

[1070]



[1071] 在式VI-1、VI-2b、VI-3b、VI-4b或VI-5b化合物的一些实施例中,R^4是氢、氟或氯。

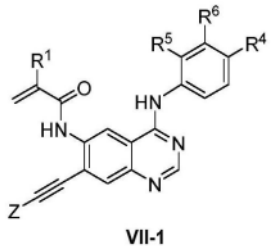
[1072] 在式VI-1、VI-2b、VI-3b、VI-4b或VI-5b化合物的一些实施例中,o是1。

[1073] 在式VI-1b、VI-2b、VI-3b、VI-4b或VI-5b化合物的一些实施例中,R^5是F和/或R^6是F或Cl。

[1074] 在式VI-1、VI-2b、VI-3b、VI-4b或VI-5b化合物的一些实施例,R^7是F。

[1075] 在式VI-1、VI-2b、VI-3b、VI-4b或VI-5b化合物的一些实施例中,R^1可以是氢。

[1076] 在一些实施例中,本公开提供了一种化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,所述化合物具有式VII-1,

[1077] 

VII-1

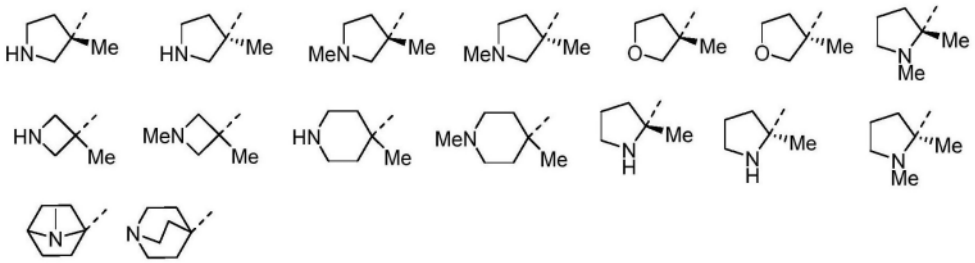
[1078] 其中

[1079] R^1是H或F,优选地是H;

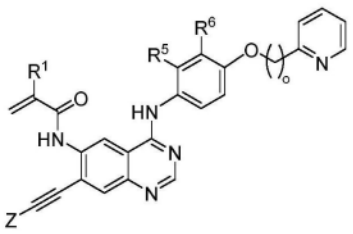
[1080] R^4是氢或卤素,优选地是F或Cl;

[1081] R^5、R^6彼此独立地是氢、-CF_3或卤素,优选地是F或Cl;

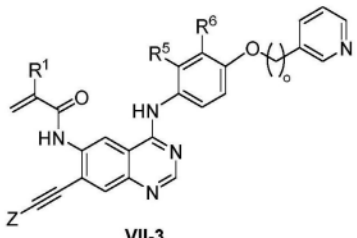
[1082] Z选自

[1083] 

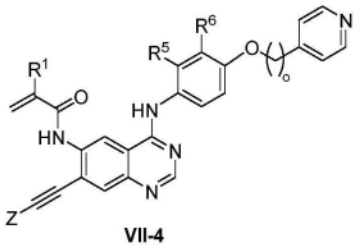
[1084] 在一些实施例中,本公开提供了一种化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,所述化合物具有式VII-2、VII-3或VII-4、VII-5、VII-6、VII-7、VII-8或VII-9,



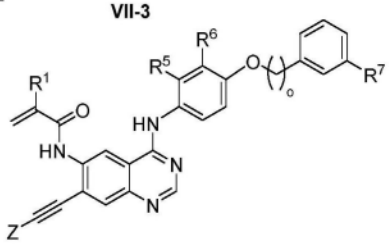
VII-2



VII-3

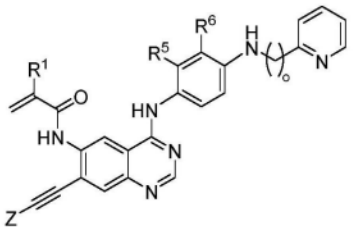


VII-4

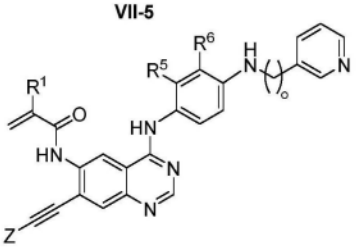


VII-5

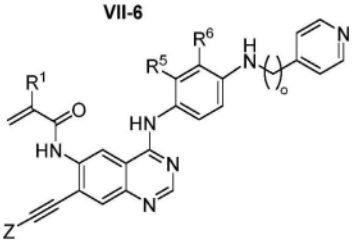
[1085]



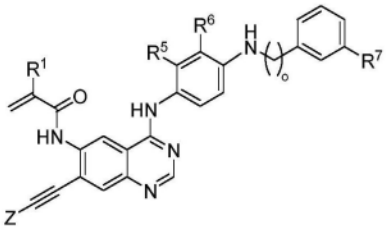
VII-6



VII-7



VII-8



VII-9

[1086] 其中

[1087] R^1是H或F,优选地是H;

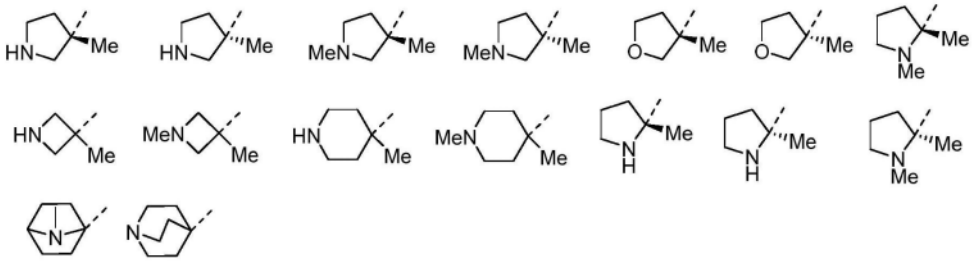
[1088] o是0或1;

[1089] R^5、R^6彼此独立地是氢、$-CF_3$或卤素,优选地是F或Cl;

[1090] R^7是氢或卤素,优选地是F;

[1091] Z选自

[1092]



[1093] 在式VII-1、VII-2、VII-3或VII-4、VII-5、VII-6、VII-7、VII-8或VII-9化合物的一些实施例中,R^4是氢、氟或氯。

[1094] 在式式VII-1、VII-2、VII-3或VII-4、VII-5、VII-6、VII-7、VII-8或VII-9化合物的一些实施例中,o是1。

[1095] 在式式VII-1、VII-2、VII-3或VII-4、VII-5、VII-6、VII-7、VII-8或VII-9化合物的

一些实施例中,R^5是F和/或其中R^6是F或Cl。

[1096] 在式VII-1、VII-2、VII-3或VII-4、VII-5、VII-6、VII-7、VII-8或VII-9化合物的一些实施例中,R^7是F。

[1097] 在式式VII-1、VII-2、VII-3或VII-4、VII-5、VII-6、VII-7、VII-8或VII-9化合物的一些实施例中,R^1可以是氢。

[1098] 在一些实施例中,所述化合物选自表1和2中描述的化合物、其药学上可接受的盐以及其立体异构体。

[1099] 在一些实施例中,所述化合物选自表1和2中描述的化合物和其药学上可接受的盐。

[1100] 在一些实施例中,所述化合物选自表1和2中描述的化合物。

[1101] 在一些实施例中,所述化合物选自表1中描述的化合物、其药学上可接受的盐以及其立体异构体。

[1102] 在一些实施例中,所述化合物选自表1中描述的化合物和其药学上可接受的盐。

[1103] 在一些实施例中,所述化合物选自表1中描述的化合物。

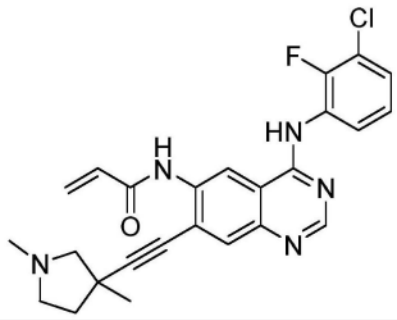
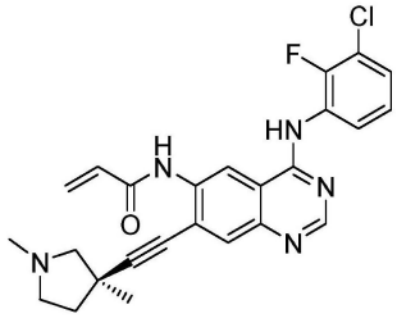
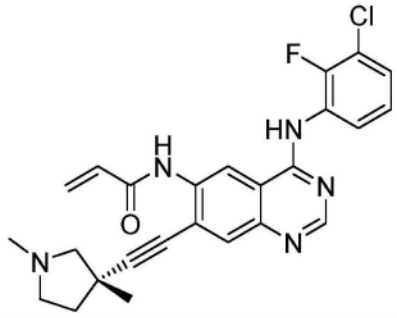
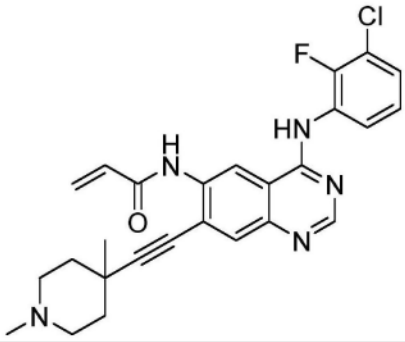
[1104] 在一些实施例中,所述化合物选自表2中描述的化合物、其药学上可接受的盐以及其立体异构体。

[1105] 在一些实施例中,所述化合物选自表2中描述的化合物和其药学上可接受的盐。

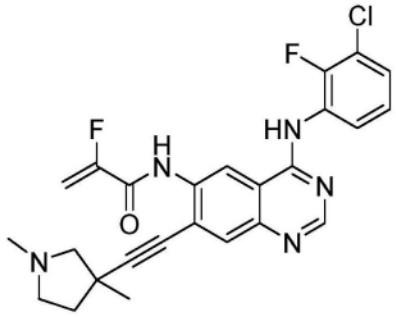
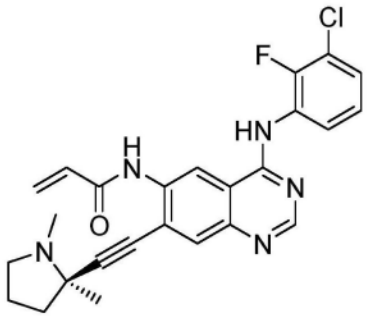
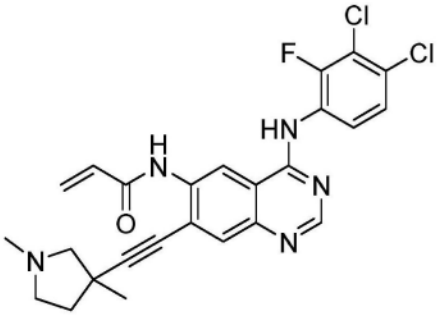
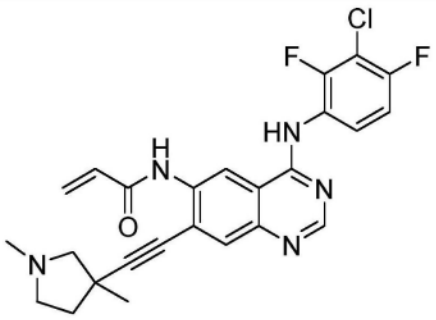
[1106] 在一些实施例中,所述化合物选自表2中描述的化合物。

[1107] 表1

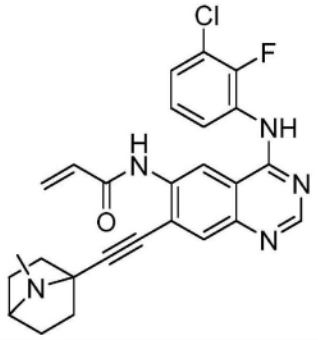
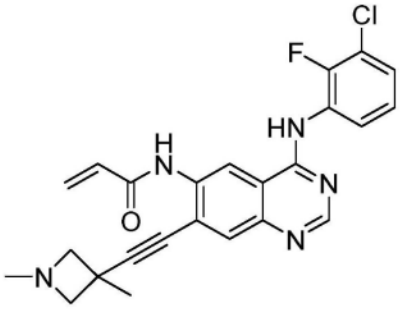
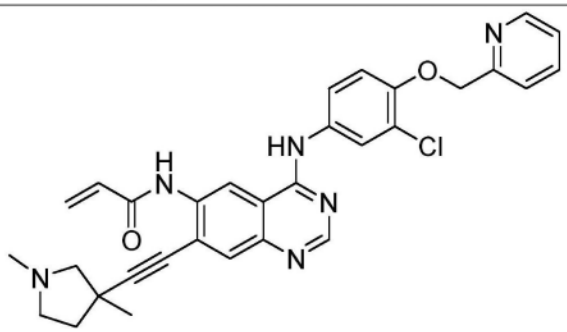
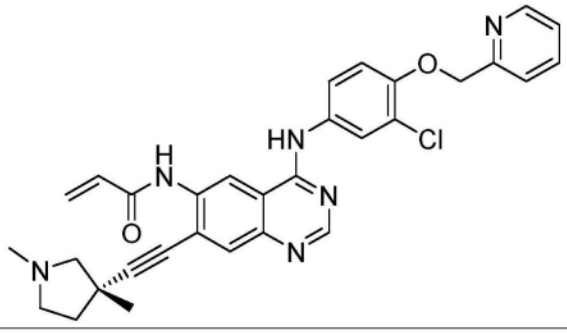
[1108]

化合物编号	结构
1	
2	
3	
4	

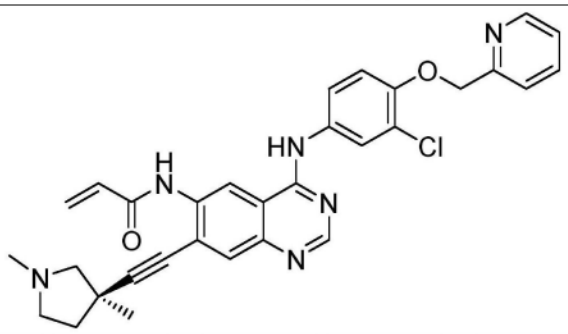
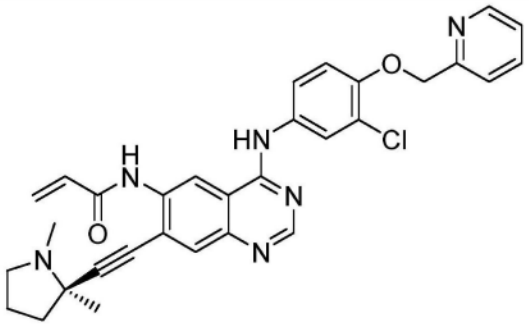
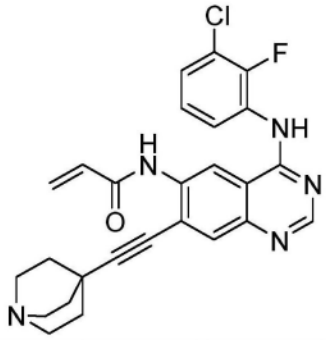
[1109]

化合物编号	结构
5	
6	
7	
8	

[1110]

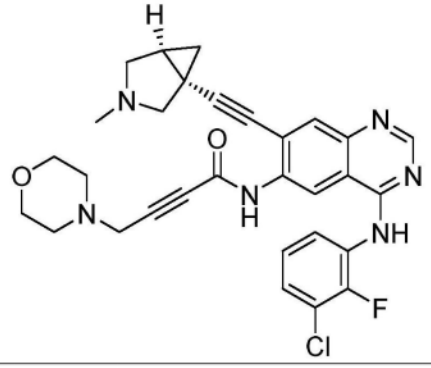
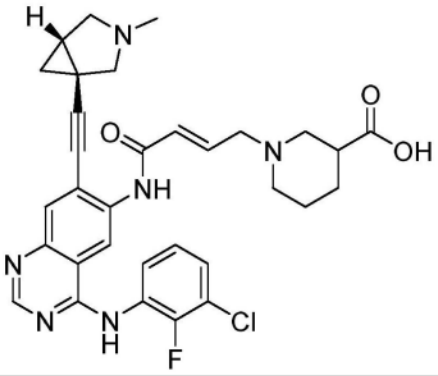
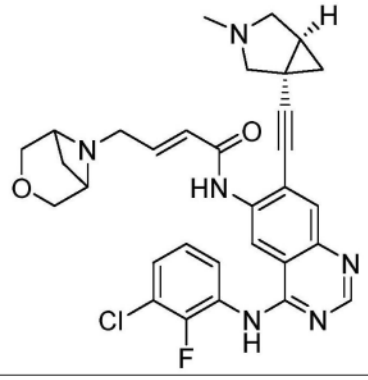
化合物编号	结构
10	
11	
12	
13	

[1111]

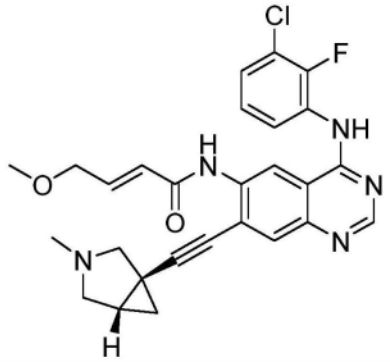
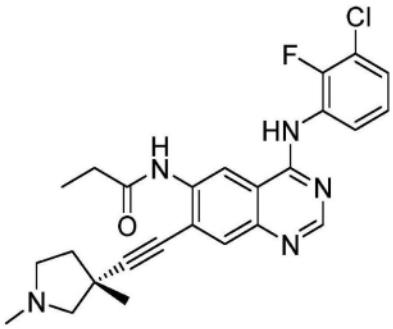
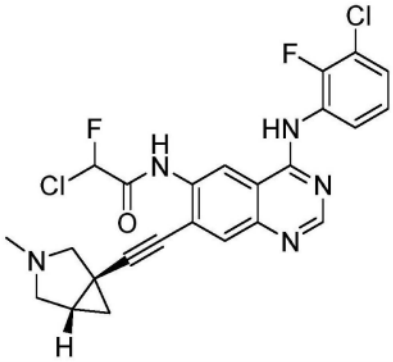
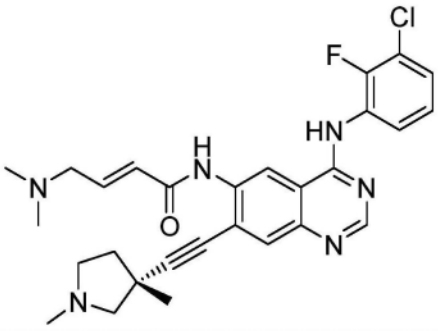
化合物编号	结构
14	
16	
17	

[1112] 表2

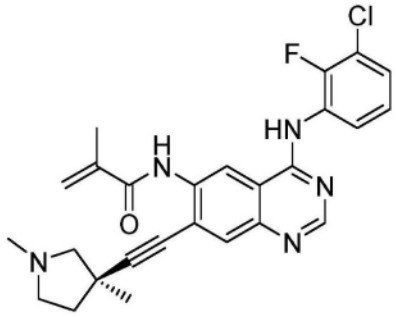
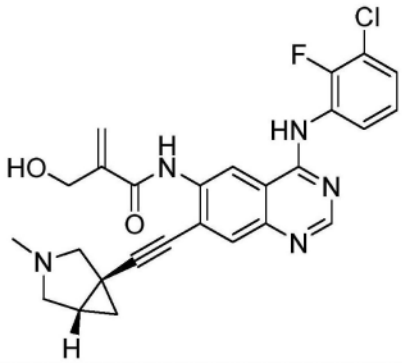
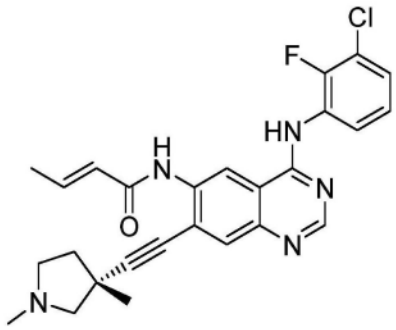
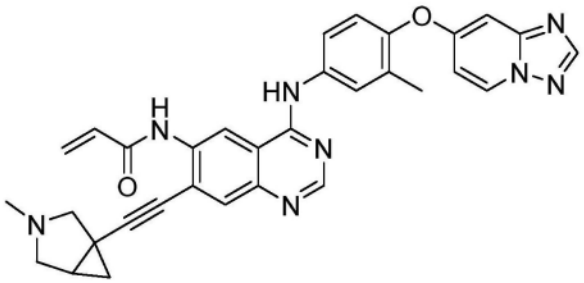
[1113]

化合物编号	结构
18	
19	
20	

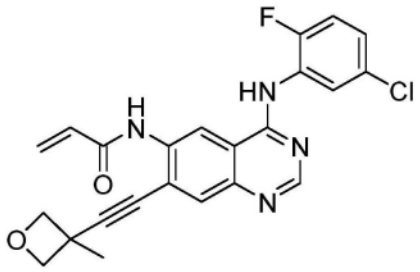
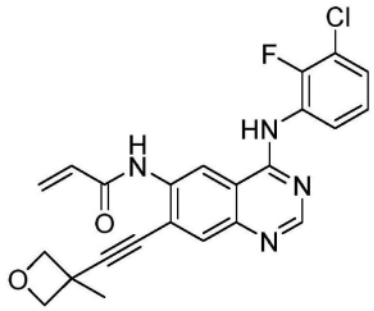
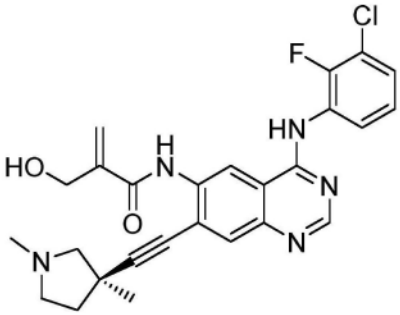
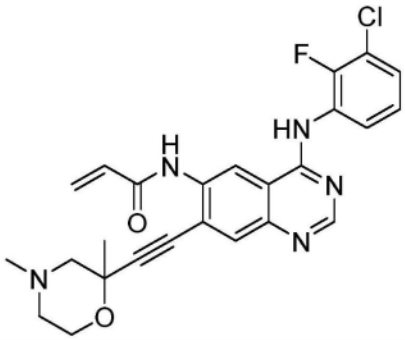
[1114]

化合物编号	结构
21	
22	
23	
24	

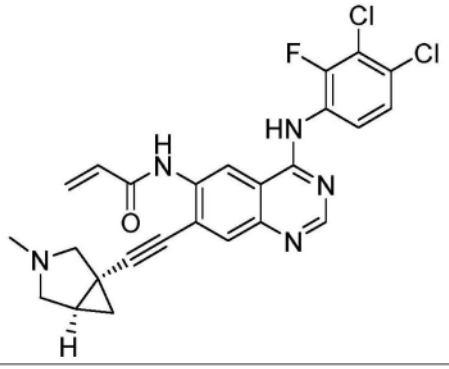
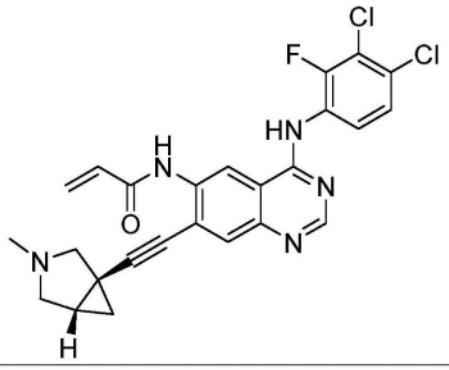
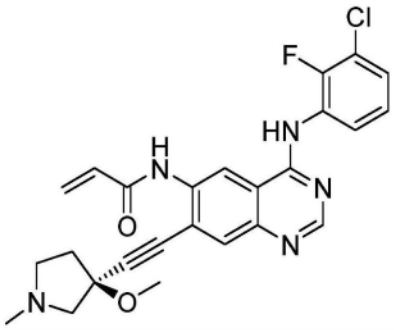
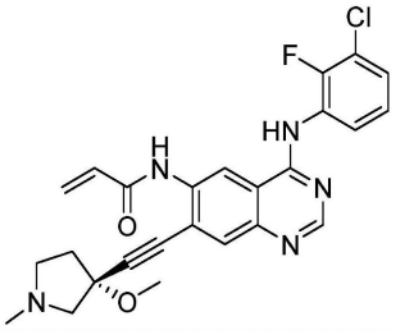
[1115]

化合物编号	结构
25	
26	
27	
28	

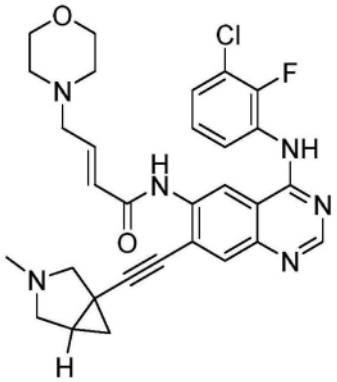
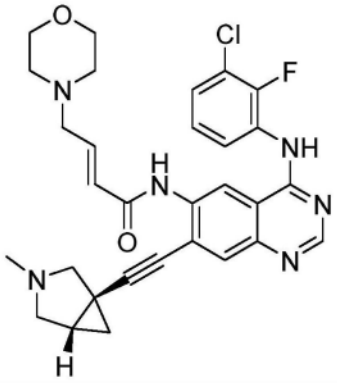
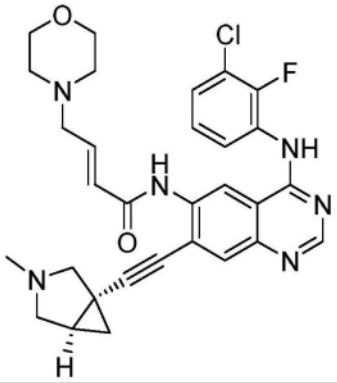
[1116]

化合物编号	结构
29	
30	
31	
32	

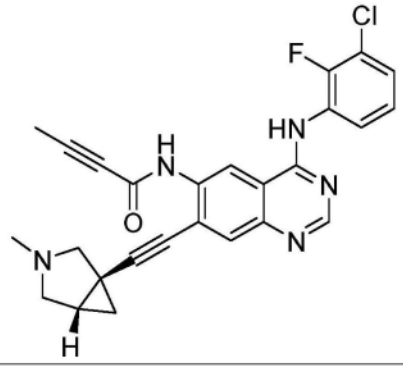
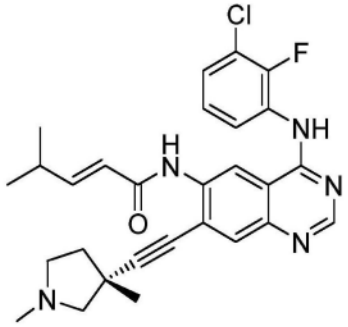
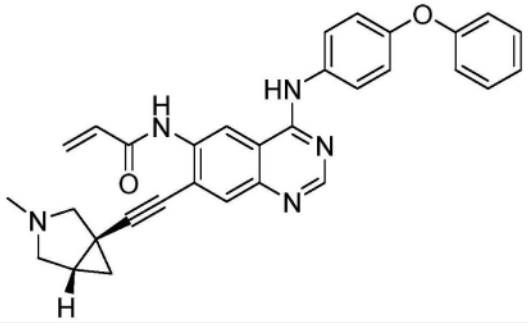
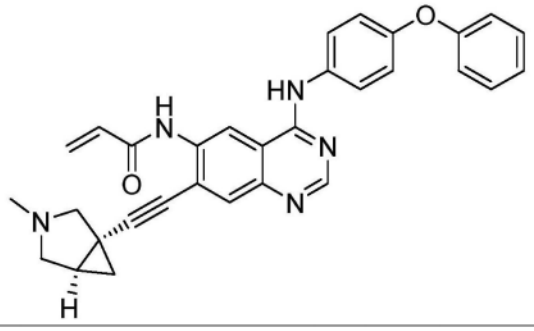
[1117]

化合物编号	结构
33	
34	
35	
36	

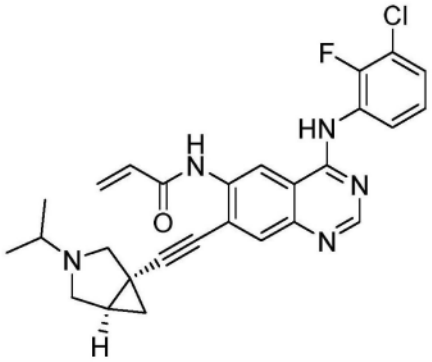
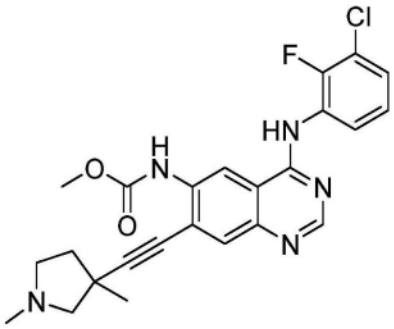
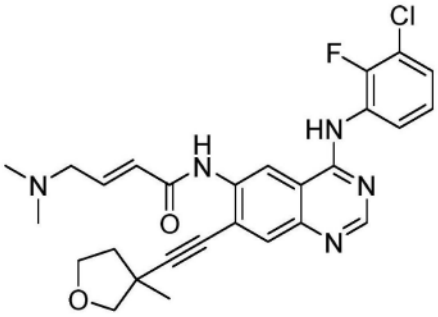
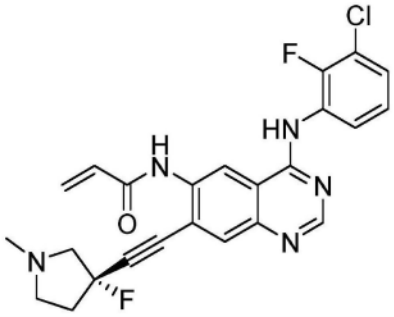
[1118]

化合物编号	结构
37	
37A	
37B	

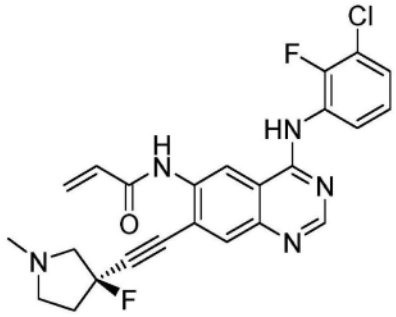
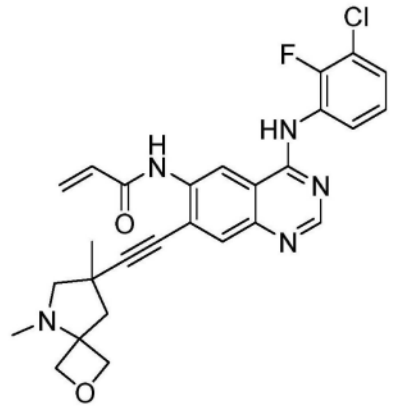
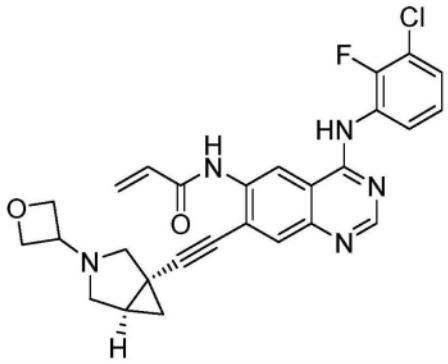
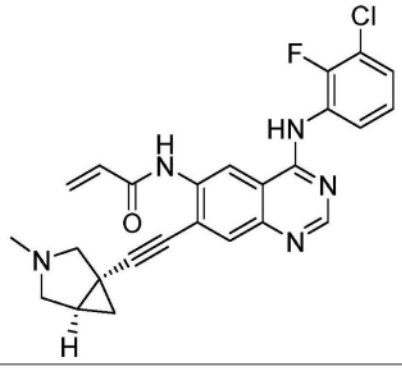
[1119]

化合物编号	结构
38	
39	
40	
41	

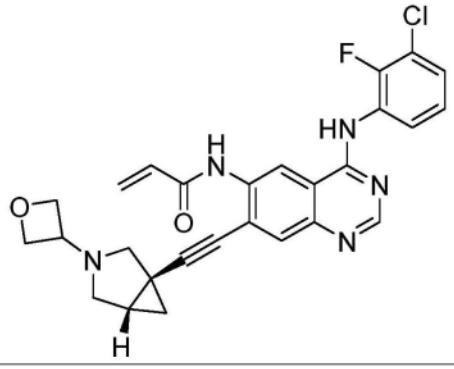
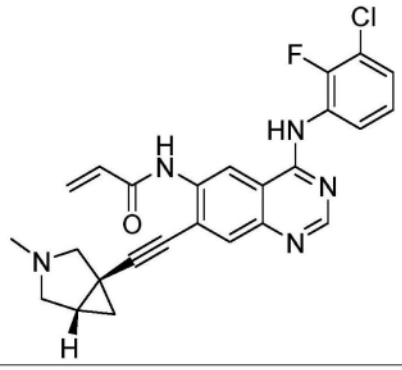
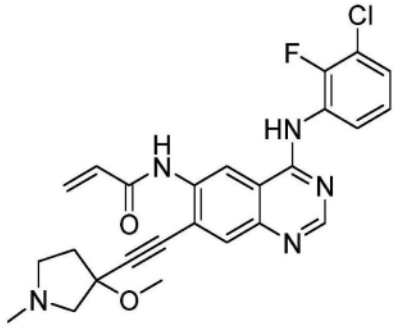
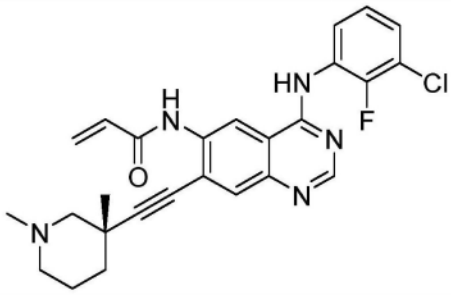
[1120]

化合物编号	结构
42	
43	
44	
45	

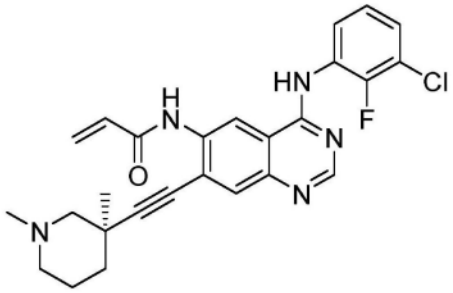
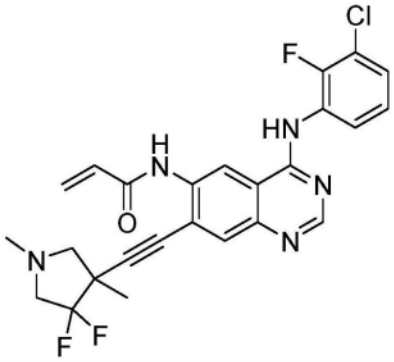
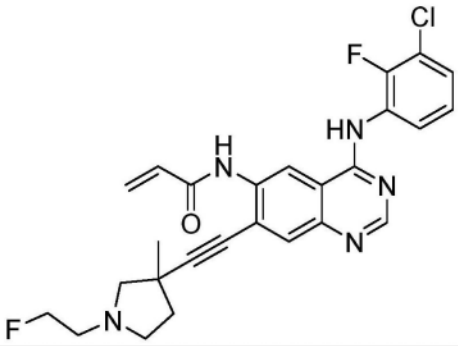
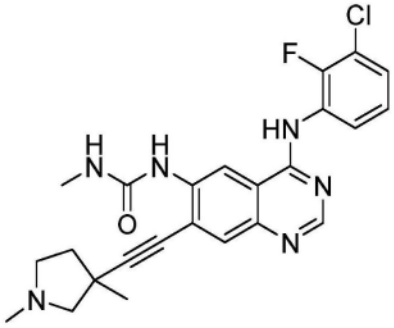
[1121]

化合物编号	结构
46	
47	
48	
49	

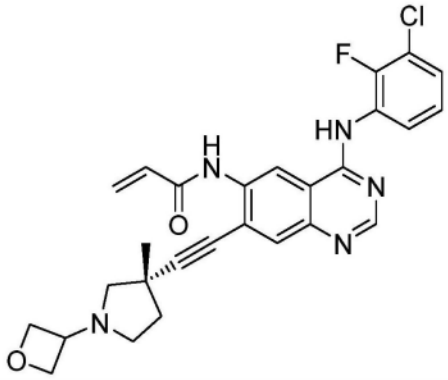
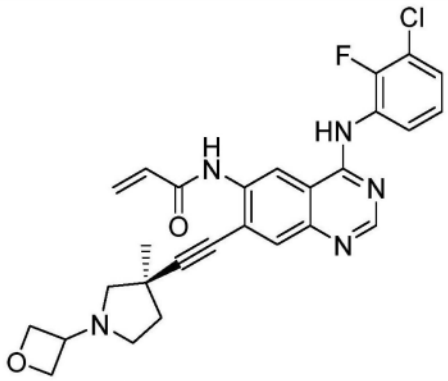
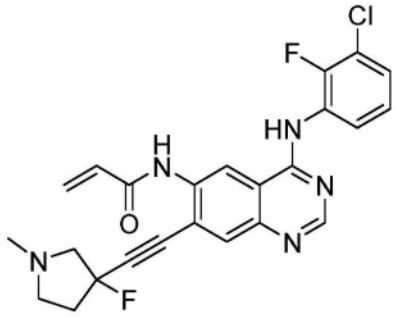
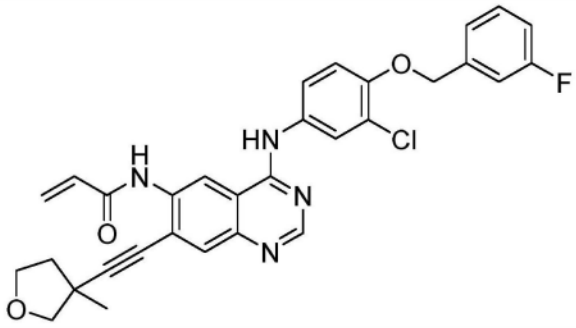
[1122]

化合物编号	结构
50	
51	
52	
53	

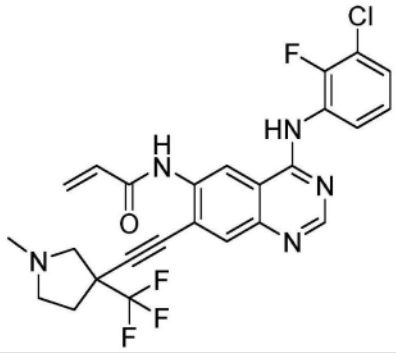
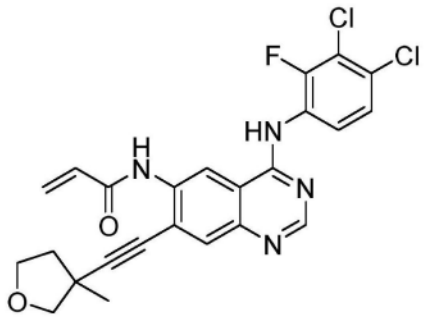
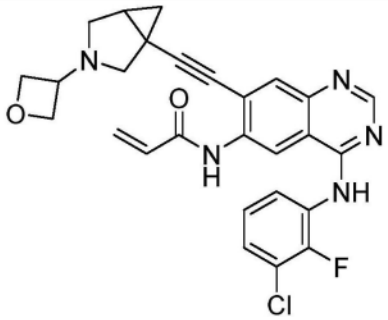
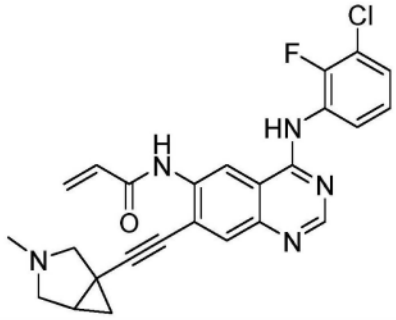
[1123]

化合物编号	结构
54	
55	
56	
57	

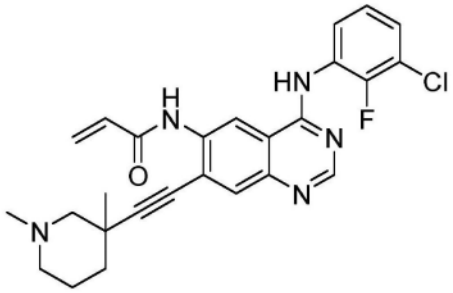
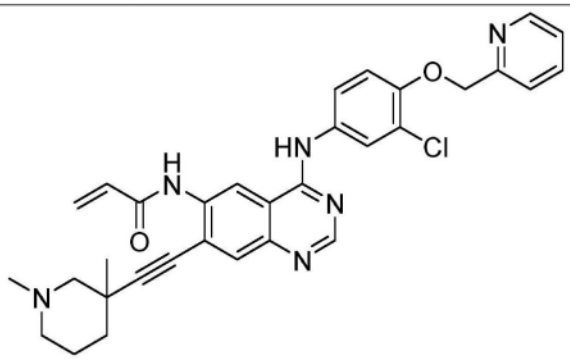
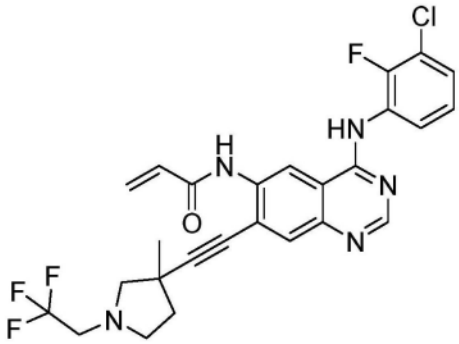
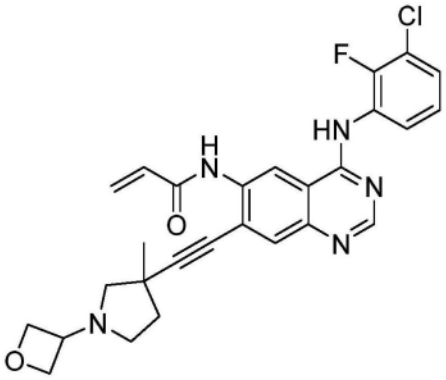
[1124]

化合物编号	结构
58	
59	
60	
61	

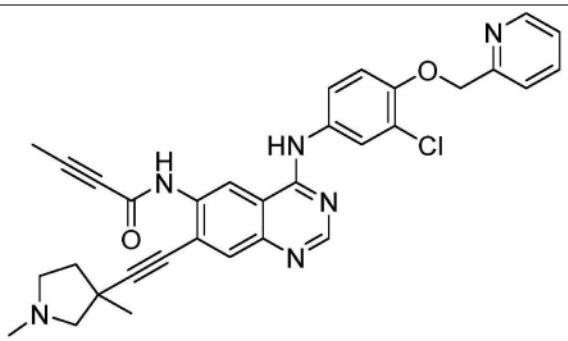
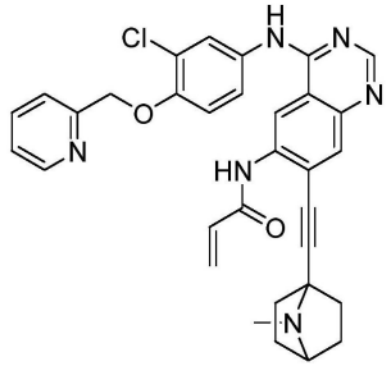
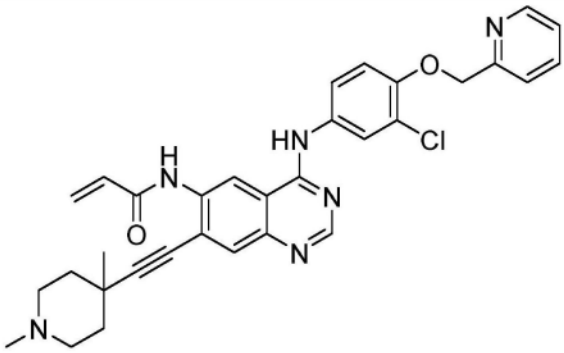
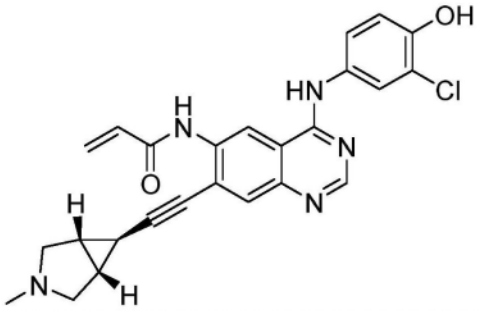
[1125]

化合物编号	结构
62	
63	
64	
65	

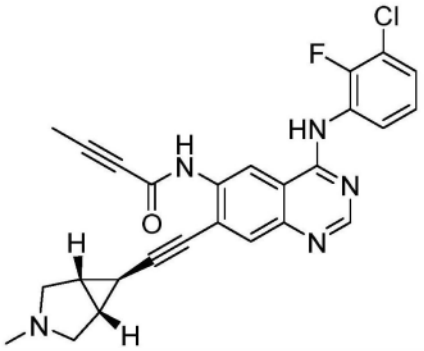
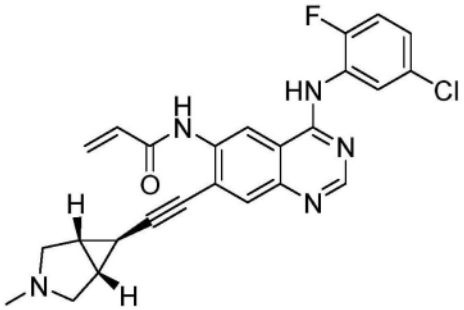
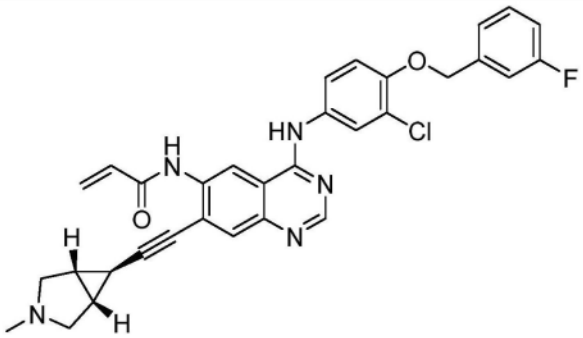
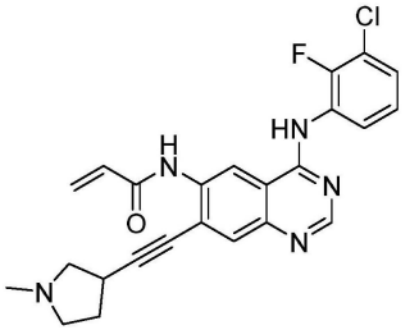
[1126]

化合物编号	结构
66	
67	
68	
69	

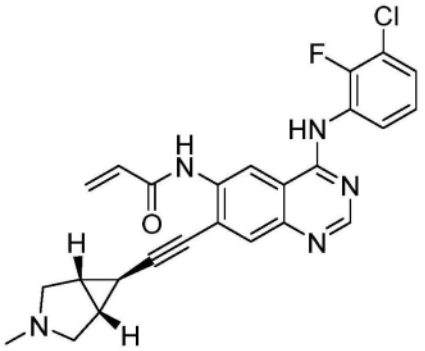
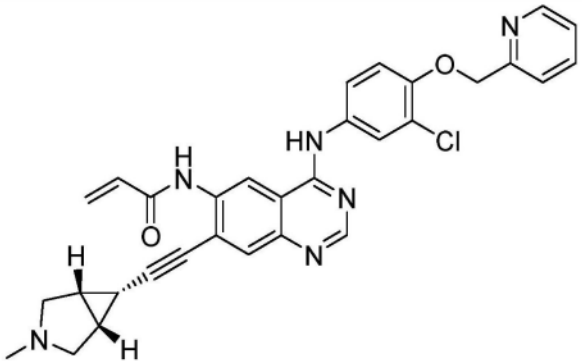
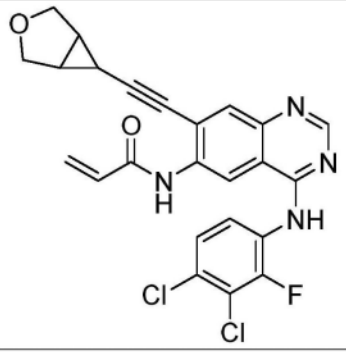
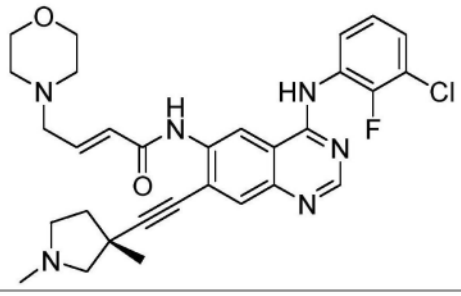
[1127]

化合物编号	结构
70	
71	
72	
73	

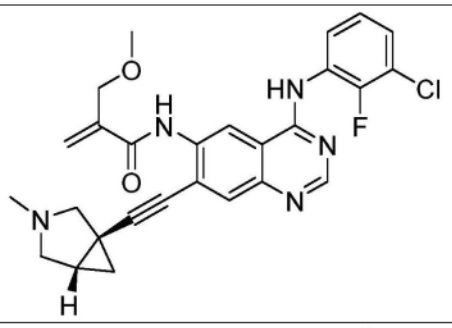
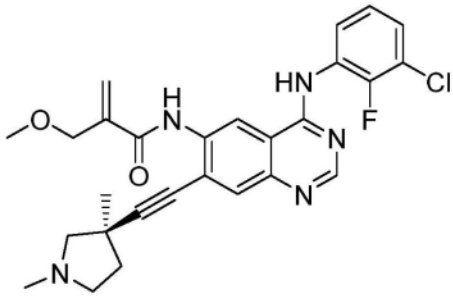
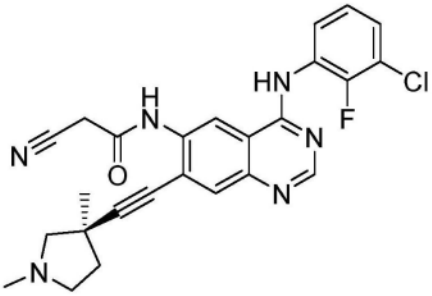
[1128]

化合物编号	结构
74	
75	
76	
77	

[1129]

化合物编号	结构
78	
79	
80	
81	

[1130]

化合物编号	结构
82	
83	
84	

[1131] 在一些方面,本公开提供了一种化合物,所述化合物是本文所公开的式的化合物中的任何一种化合物的同位素衍生物(例如,同位素标记的化合物)。

[1132] 在一些实施例中,所述化合物是表1和2中描述的化合物中的任何一种化合物的同位素衍生物、其药学上可接受的盐以及其立体异构体。

[1133] 在一些实施例中,所述化合物是表1和2中描述的化合物中的任何一种化合物的同位素衍生物和其药学上可接受的盐。

[1134] 在一些实施例中,所述化合物是表1和2中描述的化合物中的任何一种化合物的同位素衍生物。

[1135] 应当理解,可以使用多种本领域公认的技术中的任何一种来制备同位素衍生物。例如,同位素衍生物通常可以通过用同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂实施本文所描述的方案和/或实例中公开的程序来制备。

[1136] 在一些实施例中,同位素衍生物是氘标记的化合物。

[1137] 在一些实施例中,同位素衍生物是本文所公开的式的化合物中的任何一种化合物的氘标记的化合物。

[1138] 在一些实施例中,所述化合物是表1和2中描述的化合物中的任何一种化合物的氘标记的化合物、其药学上可接受的盐以及其立体异构体。

[1139] 在一些实施例中,所述化合物是表1和2中描述的化合物中的任何一种化合物的氘标记的化合物和其药学上可接受的盐。

[1140] 在一些实施例中,所述化合物是表1和2中描述的化合物中的任何一种化合物的氘标记的化合物。

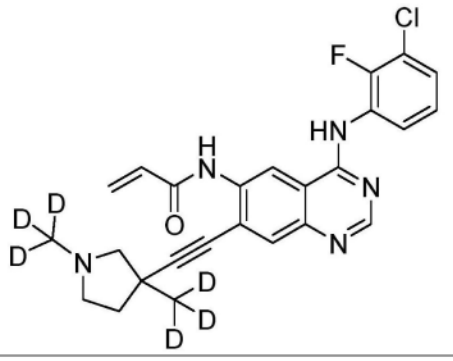
[1141] 在一些实施例中,所述化合物选自表3中描述的化合物、其药学上可接受的盐以及其立体异构体。

[1142] 在一些实施例中,所述化合物选自表3中描述的化合物和其药学上可接受的盐。

[1143] 在一些实施例中,所述化合物是表3中描述的化合物。

[1144] 表3

[1145]

化合物编号	结构
D-1	

[1146] 可以理解,氘标记的化合物包括氘原子,所述氘原子的氘丰度基本上大于氘的天然丰度,其为0.015%。

[1147] 在一些实施例中,氘标记的化合物对于每个氘原子的氘富集系数为至少3500(在每个氘原子处的52.5%的氘掺入)、至少4000(60%的氘掺入)、至少4500(67.5%的氘掺入)、至少5000(75%的氘)、至少5500(82.5%的氘掺入)、至少6000(90%的氘掺入)、至少6333.3(95%的氘掺入)、至少6466.7(97%的氘掺入)、至少6600(99%的氘掺入)或至少6633.3(99.5%的氘掺入)。如本文所使用的,术语"氘富集因子"意指氘丰度与氘的天然丰度之间的比率。

[1148] 应当理解,可以使用多种本领域公认的技术中的任何一种来制备氘标记的化合物。例如,氘标记的化合物通常可以通过用氘标记的试剂取代非氘标记的试剂实施本文所描述的方案和/或实例中公开的程序来制备。

[1149] 含有上述氘原子的本发明化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物在本发明的范围内。进一步地,用氘(即,^{2}H)取代可以提供由于更大的代谢稳定性而产生的某些治疗优势,例如增加的体内半衰期或降低的剂量需求。

[1150] 本公开的化合物可以在分子中含有一个或多个非对称中心。没有指定立体化学的化合物应理解为包含呈纯或基本上纯形式的所有光学异构体(例如,非对映异构体、对映异构体等),以及其混合物(例如,外消旋混合物,或富含对映异构体的混合物)。如何制备此类光学活性形式在本领域中是众所周知的(例如,通过重结晶技术拆分外消旋形式、通过由光学活性起始材料合成、通过手性合成或通过使用手性固定相进行色谱分离和其它方法)。

[1151] 化合物可以是同位素标记的化合物,例如,包含氢、碳、氮、氧、磷、氟、碘或氯的各种同位素的化合物。所公开的化合物可以以互变异构体形式和混合物存在,并且设想了分离的单独互变异构体。另外,一些化合物可能表现出多态性。

[1152] 本公开的化合物包含其游离形式以及药学上可接受的盐和立体异构体。药学上可

接受的盐包含所有典型的药学上可接受的盐。本发明化合物的药学上可接受的盐可以由本公开的含有碱性或酸性部分的化合物通过常规化学方法合成,参见例如,Berge等人,“药用盐(PharmaceuticalSalts)”,《药物科学杂志(J.Pharm.ScL)》,1977:66:1-19。

[1153] 例如,碱性化合物的常规药学上可接受的盐包含那些衍生自如以下无机酸的盐:盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等;以及由如以下有机酸制备的盐:乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、双羟萘酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨环、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羟乙磺酸、三氟乙酸等。酸性化合物的常规药学上可接受的盐包含那些衍生自无机碱的那些,包含铝、铵、钙、铜、铁、亚铁、锂、镁、锰盐、锰、钾、钠、锌等。衍生自药学上可接受的有机碱的盐包含伯胺、仲胺和叔胺、取代胺,包含天然存在的取代胺,环状胺和碱性离子交换树脂的盐,如精氨酸、甜菜碱、咖啡碱、胆碱、N,N’二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、还原葡糖胺、葡萄糖胺、组氨酸、海巴明、异丙胺、赖氨酸、甲葡糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨丁三醇等等。

[1154] 本公开的化合物可以以固体,即结晶或非结晶形式(任选地作为溶剂化物)或液体形式存在。在固态下,其可以以其混合物的形式存在或作为其混合物存在。在结晶溶剂化物中,溶剂分子在结晶期间掺入到晶格中。溶剂化物的形成可以包含非水性溶剂,如但不限于乙醇、异丙醇、DMSO、乙酸、乙醇胺或乙酸乙酯,或水性溶剂,如水(也称为“水合物”)。众所周知,结晶形式(和其溶剂化物)可能表现出多态性,即存在于被称为“多晶型物”的不同晶体结构中,其具有相同的化学组成,但在结晶固态的堆积、几何布置和其它描述特性上有所不同。因此,多晶型物可能具有可以用于鉴定的不同的物理特性,如形状、密度、硬度、可变形性、稳定性和溶解特性,并且可能显示出不同的熔点、IR光谱和X射线粉末衍射图案。例如,在本公开的化合物的制备期间,可以通过改变或调整反应条件或试剂来产生此类不同的多晶型物。

[1155] 在一些方面,本公开还提供了制备本公开的化合物的方法。通常,其是根据实验部分所示的合成方法制备的。

[1156] 应理解的是,本公开的合成方法可以容许各种各样的官能团,因此可以使用各种被取代的起始材料。所述方法在整个过程结束时或接近结束时基本上提供所期望的最终化合物,但是在某些情况下可能需要进一步使所述化合物转化成其药学上可接受的盐。

[1157] 应理解的是,本公开的化合物可以使用商业上可获得的起始材料、文献中已知或来自容易制备的中间体的化合物、通过采用本领域技术人员已知的或鉴于本文的教导对熟练的技术人员将是显而易见的标准合成方法和步骤以各种方式来制备。用于有机分子制备以及官能团转化和操控的标准合成方法和程序可以从相关科学文献或从本领域中的标准教科书中获得。尽管不限于任何一个或若干个来源,但是通过引用并入本文中的经典文本如Smith,M.B.,March,J.,《玛奇高等有机化学:反应、机制和结构(March’sAdvancedOrganicChemistry:Reactions,Mechanisms,andStructure)》,第5版,约翰威利父子公司:纽约,2001;以及Greene,T.W.,Wuts,P.G.M.,《有机合成中的保护基团(Protective GroupsinOrganicSynthesis)》,第3版,约翰威利父子公司:纽约,1999;以及《拉罗克综合有机转化(ComprehensiveOrganic Transformations)》(VCH出版社公司

(VCHPublishersInc.),(1989);L.Fieser和M.Fieser,《用于有机合成的费舍尔和费舍尔氏试剂(Fieser andFieser'sReagentsforOrganicSynthesis)》,约翰威利父子公司,(1994);以及L.Paquette编著,《用于有机合成的试剂百科全书(EncyclopediaofReagentsforOrganicSynthesis)》,约翰威利父子公司(1995)是本领域技术人员已知的有用和公认的有机合成参考教科书。

[1158] 本领域普通技术人员将注意到,在本文所描述的反应顺序和合成方案期间,某些步骤的顺序可以改变,如保护基团的引入和去除。本领域普通技术人员将认识到某些基团可能需要通过使用保护基团来保护其免受反应条件的影响。保护基团还可以用于区分分子中的类似官能团。保护基团列表以及如何引入和去除这些基团可以在Greene,T.W.,Wuts,P.G.M.,《有机合成中的保护基团》,第3版,约翰威利父子公司:纽约,1999中发现。

[1159] 生物测定

[1160] 通过本文所描述的方法设计、选择和/或优化的化合物一旦产生,就可以使用本领域技术人员已知的各种测定来进行表征,以确定化合物是否具有生物活性。例如,分子可以通过常规测定来表征,包含但不限于以下所描述的那些测定,以确定这些分子是否具有预测的活性、结合活性和/或结合特异性。

[1161] 此外,可以使用高通量筛选来加速利用此类测定的分析。因此,可以使用本领域已知的技术快速筛选本文所描述的分子的活性。例如,用于执行高通量筛选的一般方法描述于Devlin(1998)高通量筛选(HighThroughputScreening),MarcelDekker;和美国专利第5,763,263号中。高通量测定可以使用一种或多种不同的测定技术,包含但不限于以下所描述的那些技术。

[1162] 各种体外或体内生物测定可以适于检测本公开的化合物的效果。这些体外或体内生物测定可以包含但不限于酶活性测定、电泳迁移率变动测定、报告基因测定、体外细胞活力测定和本文所描述的测定。

[1163] 药物组合物

[1164] 在一些方面,本公开进一步提供一种药物组合物,所述药物组合物包括治疗有效量的一种或多种本公开的化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的载体和/或赋形剂(也被称为稀释剂)。在与调配物的其它成分相容并且对其接受者(即,患者)无害的意义上来讲,赋形剂是"可接受的"。如本文所使用的,术语"治疗有效量"是指有效产生一些期望的治疗效果的本公开化合物(本身或药物组合物形式)的量。

[1165] 药物组合物可以呈每单位剂量含有预定量的本公开化合物的单位剂量形式。此类单位可以含有治疗有效剂量的本公开化合物或其盐或治疗有效剂量的一部分,使得可以在给定时间施用多个单位剂型以达到期望的治疗有效剂量。优选的单位剂量调配物是含有本公开化合物或其盐的每日剂量或亚剂量或其适当部分的那些。

[1166] 本公开的化合物可以通过任何可接受的方式以固体或液体形式施用,包含(1)口服施用,例如,灌服药(水性或非水性溶液或悬浮液);片剂,例如,旨在经颊、舌下和全身性吸收的片剂;大丸剂;粉末;颗粒剂;应用于舌头的糊剂;(2)肠胃外施用,例如,作为例如无菌溶液或悬浮液或持续释放的调配物通过皮下、肌肉内、静脉内或硬膜外注射;(3)局部应用,例如,作为乳膏、软膏或控制释放的贴剂或喷雾应用于皮肤;(4)阴道内或子宫内,例如作为子宫托、乳膏或泡沫;(5)舌下;(6)眼部;(7)经皮;或(8)经鼻;(9)经肺;或(10)鞘内注

射。

[1167] 如本文所使用的,短语“药学上可接受的载体”意指如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、制造辅助(例如,润滑剂、滑石镁、硬脂酸钙或锌或硬脂酸)或溶剂包囊材料等涉及将主题化合物从一个器官或身体的一部分承载或运输到另一个器官或身体的另一部分的药学上可接受的材料、组合物或媒剂。在与调配物的其它成分相容并且对患者无害的意义上来讲,每种载体必须是“可接受的”。可以充当药学上可接受的载体的材料的一些实例包含:(1)糖类,如乳糖、葡萄糖和蔗糖;(2)淀粉,如玉米淀粉和马铃薯淀粉;(3)纤维素和其衍生物,如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素;(4)粉状黄蓍胶;(5)麦芽;(6)明胶;(7)滑石粉;(8)赋形剂,如可可脂和栓剂蜡;(9)油,如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油以及大豆油;(10)二醇,如丙二醇;(11)多元醇,如甘油、山梨醇、甘露醇、以及聚乙二醇;(12)酯,如油酸乙酯和月桂酸乙酯;(13)琼脂;(14)缓冲剂,如氢氧化镁和氢氧化铝;(15)海藻酸;(16)无热原水;(17)等渗盐水;(18)林格氏溶液(Ringer'ssolution);(19)乙醇;(20)pH缓冲溶液;(21)聚酯、聚碳酸酯和/或聚酐;以及(22)药物组合物中采用的其它无毒的相容性物质。

[1168] 此类组合物可以含有药物制剂中常规的另外的组分,例如,润湿剂、乳化剂和润滑剂,如十二烷基硫酸钠和硬脂酸镁以及着色剂、脱模剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和香味剂、防腐剂和抗氧化剂、pH调节剂、膨胀剂和另外的活性剂。药学上可接受的抗氧化剂的实例包含:(1)水溶性抗氧化剂,如抗坏血酸、盐酸半胱氨酸、硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钠等;(2)油溶性抗氧化剂,如抗坏血酸棕榈酸酯、丁基羟基茴香醚(BHA)、丁基羟基甲苯(BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、α-生育酚等;以及(3)金属螯合剂,如柠檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨醇、酒石酸、磷酸等。

[1169] 此类组合物可以通过本领域已知的任何方法制备,例如通过使活性成分与一种或多种载体和/或赋形剂相关。载体和/或赋形剂的不同组合物和实例是本领域技术人员熟知的并且在例如以下中详细描述:《雷明顿:药学科学与实践(Remington:TheScienceandPracticeof Pharmacy.)》医药出版社(PharmaceuticalPress),2013;Rowe,Sheskey,Quinn:《药物赋形剂手册(HandbookofPharmaceuticalExcipients)》医药出版社,2009。可以用于制备药物组合物的赋形剂可以包含以下中的一种或多种:缓冲剂、稳定剂、表面活性剂、润湿剂、润滑剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、抗氧化剂、遮光剂、助流剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、芳香剂、调味剂、稀释剂和其它已知添加剂,以提供适于施用选择的组合物。

[1170] 如上文所指示的,本公开的化合物可以呈固体或液体形式并且通过各种途径以任何方便的施用形式施用,例如,片剂、粉末、胶囊、溶液、分散剂、悬浮液、糖浆、喷雾、栓剂、凝胶、乳液、糊剂等。

[1171] 在本公开的用于口服施用的固体剂型(胶囊、片剂、丸剂、糖衣丸、粉末、颗粒剂、小丸剂等)中,化合物与一种或多种药学上可接受的载体混合,如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或以下中的任何一个:(1)填充剂或增量剂,如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和/或硅酸;(2)粘合剂,例如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶;(3)保湿剂,如甘油;(4)崩解剂,如琼脂-琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;(5)溶液阻滞剂,如石蜡;(6)吸收促进剂,如季铵化合物和表面活性剂,如泊洛沙

姆(poloxamer)和月桂基硫酸钠;(7)润湿剂,例如鲸蜡醇、单硬脂酸甘油酯和非离子表面活性剂;(8)吸收剂,如高岭土和膨润土;(9)润滑剂,如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠、硬脂酸锌、硬脂酸钠、硬脂酸和其混合物;(10)着色剂;以及(11)控释剂,如交聚维酮或乙基纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,药物组合物还可以包括缓冲剂。类似类型的固体组合物也可以使用如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等赋形剂作为软壳明胶胶囊和硬壳明胶胶囊中的填充剂。片剂可以通过任选地与一种或多种辅助成分压缩或模制来制备。经压缩的片剂可以使用粘合剂(例如,明胶或羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如,乙醇酸淀粉钠或交联的羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂来制备。模制的片剂可以通过在适合的机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物来制造。本公开的药物组合物的片剂和其它固体剂型(如糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒剂)可以任选地用包衣和衣壳,如肠溶衣和药物调配领域中众所周知的其它包衣来包叠或制备。所述剂型还可以被调配成使用例如不同比例的羟丙基甲基纤维素使活性成分在其中缓释或控释以提供期望的释放曲线、其它聚合物基质、脂质体和/或微球。所述剂型可以被调配成用于快速释放,例如,冷冻干燥的。所述剂型可以例如通过细菌截留过滤器进行过滤或者通过掺入可以溶于无菌水或一些其它无菌可注射介质中的无菌固体组合物的形式的灭菌剂来灭菌,然后立即使用。这些组合物还可以任选地含有乳浊剂并且其组成可以使得其仅或优选地在胃肠道的某一部分中任选地以延迟的方式释放一种或多种活性成分。可以使用的包埋组合物的实例包含聚合物质和蜡。活性成分还可以呈微囊化形式,如果适当,具有上述赋形剂中的一种或多种。

[1172] 用于口服施用本公开的化合物的液体剂型包含药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。除了活性成分之外,液体剂型可以含有本领域中常用的惰性稀释剂,例如水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂,如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(具体地,棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢呋喃醇、聚乙二醇和山梨醇酐的脂肪酸酯和其混合物。口服组合物还可以包含佐剂,如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂、着色剂、芳香剂和防腐剂。

[1173] 以悬浮液的形式,化合物可以含有悬浮剂,例如乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂-琼脂和黄蓍胶及其混合物等。

[1174] 用于直肠或阴道施用的本公开的药物组合物的剂型包含栓剂,所述栓剂可以通过将一种或多种本公开的化合物与一种或多种合适的无刺激性赋形剂或载体,包括例如可可脂、聚乙二醇、栓剂蜡或水杨酸盐混合来制备并且其在室温下为固体但在体温下为液体并且因此会在直肠或阴道腔内融化并释放出活性化合物。其它合适的形式包含子宫托、棉塞、乳膏、凝胶、糊剂、泡沫或喷雾调配物,其含有本领域已知是适当的载体。

[1175] 用于局部或经皮施用本公开的化合物的剂型包含粉末、喷雾、软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、溶液、贴剂和吸入剂。活性化合物可以在无菌条件下与药学上可接受的载体和可能需要的任何防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。除了本公开的化合物之外,所述软膏剂、糊剂、乳膏剂和凝胶剂还可以含有赋形剂,如动物和植物脂肪、油类、蜡类、石蜡、淀粉、黄芪胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌或其混合物。

[1176] 用于施用本公开的化合物的剂型,如粉末和喷雾可以含有赋形剂,如乳糖、滑石、

硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末或这些物质的混合物。喷雾可以另外含有常规推进剂,如氯氟烃和挥发性未经取代的烃,如丁烷和丙烷。

[1177] 用于施用本公开的化合物的如透皮贴剂等剂型可以包含吸收促进剂或延迟剂以增加或减少化合物穿过皮肤的通量。此类通量的速率可以通过提供速率控制膜或将所述化合物分散于聚合物基质或凝胶中来控制。所设想的其它剂型包含眼用调配物、眼膏、粉末、溶液等。应当理解,所有设想的组合物在制造和储存条件下必须是稳定的并且可以抗如细菌和真菌等微生物的污染作用而保存。

[1178] 可以调整本公开的药物组合物中的本公开的化合物的剂量水平以获得针对具体患者、组合物和施用模式有效实现期望的治疗应答并且对患者无害的本公开化合物的量。选择的剂量将取决于多种因素,包含所使用的本公开的具体化合物的性质、施用途径、施用时间、所使用的具体化合物的排泄或代谢速率、吸收率和吸收程度、预防或治疗的持续时间、与具体化合物组合使用的其它药物、化合物和/或材料、正在治疗的患者的年龄、性别、体重、病状、一般健康状况和既往病史以及医学领域中众所周知的类似因素。具有所属领域普通技能的医师可以容易地确定并且开出所需药物组合物的有效量。

[1179] 通常,本公开的化合物的适当日剂量将是有效产生治疗效果的最低剂量的化合物的量。这种有效剂量通常取决于上述因素。通常,当用于所指示的止痛效应时,针对患者的本公开的化合物的口服、静脉内、脑室内和皮下剂量的范围将为约0.0001到约100mg,更通常地0.1到100mg/kg每千克接受者(患者、哺乳动物)体重每天。可接受的日剂量可以为约1到约1000mg/天,并且例如为约1到约100mg/天。

[1180] 本公开化合物的有效剂量可以在整个特定时间段以适当的间隔(每天或每周或每月)分开施用,任选地以单位剂型施用的两个、三个、四个、五个、六个或更多个亚剂量。优选剂量还取决于上述因素,例如,在施用方面,医学或药学领域的技术人员可以很容易地得出所述优选剂量。

[1181] 化合物和组合物的用途

[1182] 本公开的化合物抑制或调节受体酪氨酸激酶的活性,具体地ErbB-受体的胞外突变体,如但不限于EGFR-Viii、EGFR-Vii、EGFR-Vvi、EGFR-A289V和EGFR-G598V和HER2-S310F。因此,本公开的化合物和组合物可以用作药物,即在疗法中作为药物,更具体地用于预防或治疗癌症,如下文详述。因此,在另外的方面,本公开提供了一种预防或治疗患有癌症的哺乳动物,例如人的方法,如下文详述。

[1183] 术语“预防(prevention或preventing)”是指减少或消除疾病(例如,癌症)的症状或并发症的发作。此类预防包括向所述哺乳动物,例如人施用治疗有效量的式I化合物或其盐(或含有式I化合物或其盐的药物组合物)的步骤。

[1184] 术语“治疗”或“治疗”旨在涵盖疗法和治愈。此类治疗包括向所述哺乳动物,例如人施用治疗有效量的式I化合物或其盐(或含有式I化合物或其盐的药物组合物)的步骤。

[1185] 因此,本公开提供了本公开的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体或其药物组合物的用途,其用于预防或治疗哺乳动物,例如人中的癌症,如下文详述。

[1186] 在一些方面,本公开涉及一种抑制ErbB受体的致癌变体(例如,EGFR的致癌变体)的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文所描述的化合物。

[1187] 在一些方面,本公开涉及一种抑制ErbB受体的致癌变体(例如,EGFR的致癌变体)

的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用本文所描述的组合物。

[1188] 在一些方面,本公开涉及一种预防或治疗癌症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文所描述的化合物。

[1189] 在一些方面,本公开涉及一种预防或治疗癌症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用本文所描述的组合物。

[1190] 在一些方面,本公开涉及本文所描述的化合物,所述化合物用于抑制ErbB受体的致癌变体(例如,EGFR的致癌变体)。

[1191] 在一些方面,本公开涉及本文所描述的化合物,所述化合物用于预防或治疗癌症。

[1192] 在一些方面,本公开涉及本文所描述的组合物,所述组合物用于抑制ErbB受体的致癌变体(例如,EGFR的致癌变体)。

[1193] 在一些方面,本公开涉及本文所描述的组合物,所述组合物用于预防或治疗癌症。

[1194] 在一些方面,本公开涉及本文所描述的化合物的用途,所述化合物用于制造用于抑制ErbB受体的致癌变体的药物(例如,EGFR的致癌变体)。

[1195] 在一些方面,本公开涉及本文所描述的化合物的用途,所述化合物用于制造用于预防或治疗癌症的药物。

[1196] 在一些实施例中,所述化合物选自表1和2中描述的化合物、其药学上可接受的盐以及其立体异构体。

[1197] 在一些实施例中,所述化合物选自表1和2中描述的化合物和其药学上可接受的盐。

[1198] 在一些实施例中,所述化合物选自表1和2中描述的化合物。

[1199] 在一些实施例中,癌症是实体瘤。

[1200] 在一些实施例中,所述癌症是膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、胃癌、胶质母细胞瘤(GBM)、头颈癌、肺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)或其任何亚型。

[1201] 在一些实施例中,所述癌症是胶质母细胞瘤(GBM)或其任何亚型。

[1202] 在一些实施例中,所述癌症是胶质母细胞瘤。

[1203] 在一些实施例中,所述癌症或其肿瘤或细胞表达ErbB受体的致癌变体。

[1204] 在一些实施例中,所述ErbB受体的所述致癌变体包括变构突变。

[1205] 在一些实施例中,所述ErbB受体的所述致癌变体是所述ErbB受体的变构变体。

[1206] 在一些实施例中,所述ErbB受体是表皮生长因子受体(EGFR)或人表皮生长因子受体2(HER2)受体。

[1207] 在一些实施例中,所述ErbB受体是表皮生长因子受体(EGFR)。

[1208] 在一些实施例中,所述ErbB受体是HER2受体。

[1209] 在一些实施例中,所述癌症或其肿瘤或细胞表达表皮生长因子受体(EGFR)的致癌变体。

[1210] 在一些实施例中,EGFR的致癌变体是EGFR的变构变体。

[1211] 在一些实施例中,EGFR的致癌变体包括变构突变。

[1212] 在一些实施例中,所述癌症或其肿瘤或细胞表达HER2受体的致癌变体。

[1213] 在一些实施例中,所述HER2受体的所述致癌变体是所述HER2受体的变构变体。

[1214] 在一些实施例中,所述HER2受体的所述致癌变体包括变构突变。

[1215] 在一些实施例中,EGFR的致癌变体包括EGFR变体III(EGFR-Viii)突变。

[1216] 在一些实施例中,EGFR的致癌变体包括EGFR变体II(EGFR-Vii)突变。

[1217] 在一些实施例中,EGFR的致癌变体包括EGFR变体VI(EGFR-Vvi)突变。

[1218] 在一些实施例中,EGFR的致癌变体包括取代SEQ ID NO:1的位置289处的丙氨酸(A)的缬氨酸(V)。

[1219] 在一些实施例中,EGFR的致癌变体包括取代SEQ ID NO:1的位置598处的甘氨酸(G)的缬氨酸(V)。

[1220] 在一些实施例中,所述癌症或其肿瘤或细胞表达EGFR的致癌变体,并且其中EGFR的致癌变体是EGFR的变构变体,EGFR的致癌变体包括对EGFR结构的修饰,其中EGFR的致癌变体能够形成共价连接的二聚体,其中共价连接的二聚体是组成型活性的,并且其中共价连接的二聚体在与I型ErbB抑制剂接触时增强EGFR的活性。在一些实施例中,EGFR结构的修饰包括核酸序列、氨基酸序列、二级结构、三级结构和四级结构中的一种或多种的修饰。在一些实施例中,致癌变体包括突变、剪接事件、翻译后过程、构象变化或其任何组合。在一些实施例中,EGFR结构的修饰发生在EGFR的第一富含半胱氨酸(CR1)区和/或第二富含半胱氨酸(CR2)区内。在一些实施例中,EGFR的第一富含半胱氨酸(CR1)区和/或第二富含半胱氨酸(CR2)区分别包括SEQ ID NO:1的氨基酸残基T211-R334和/或C526-S645。在一些实施例中,EGFR的致癌变体在CR1区和/或CR2区内产生形成二硫键的物理屏障。在一些实施例中,EGFR的致癌变体在CR1区和/或CR2区内去除形成二硫键的物理屏障。在一些实施例中,EGFR的致癌变体包括定位于EGFR的二聚体界面处的一个或多个游离或未配对的半胱氨酸(C)残基。在一些实施例中,EGFR的致癌变体包括选自由以下组成的组的位点处的一个或多个游离或未配对的半胱氨酸(C)残基:根据SEQ ID NO:1的C190-C199、C194-C207、C215-C223、C219-C231、C232-C240、C236-C248、C251-C260、C264-C291、C295-C307、C311-C326、C329-C333、C506-C515、C510-C523、C526-C535、C539-C555、C558-C571、C562-C579、C582-C591、C595-C617、C620-C628和C624-C636。在一些实施例中,修饰发生在选自由以下组成的组的位点处的分子内二硫键的10埃或更小的范围内:根据SEQ ID NO:1的C190-C199、C194-C207、C215-C223、C219-C231、C232-C240、C236-C248、C251-C260、C264-C291、C295-C307、C311-C326、C329-C333、C506-C515、C510-C523、C526-C535、C539-C555、C558-C571、C562-C579、C582-C591、C595-C617、C620-C628和C624-C636。

[1221] 在一些实施例中,所述癌症或其肿瘤或细胞表达EGFR的致癌变体,并且EGFR的致癌变体是EGFR的突变,对EGFR的致癌变体进行编码的核苷酸序列包括缺失或者取代包括一种或多种对三磷酸腺苷(ATP)结合位点进行编码的氨基酸。在一些实施例中,ATP结合位点包括SEQ ID NO:1的氨基酸E746到A750。在一些实施例中,ATP结合位点或其缺失或取代包括SEQ ID NO:1的K858。在一些实施例中,缺失包括SEQ ID NO:1的K858。在一些实施例中,精氨酸(R)取代在SEQ ID NO:1的位置858处的赖氨酸(K)(K858R)。

[1222] 在一些实施例中,所述癌症或其肿瘤或细胞表达EGFR的致癌变体,并且其中EGFR的致癌变体是EGFR的变构变体,对EGFR的致癌变体进行编码的核苷酸序列包括在对外显子20或其一部分进行编码的序列内的插入。在一些实施例中,对外显子20或其部分进行编码的序列包括对KEILDEAYVMASVDNPHVCAR(SEQ ID NO:7)进行编码的序列。在一些实施例中,对外显子20或其部分进行编码的序列包括对C-螺旋、C-螺旋的末端或C-螺旋之后的环进行

编码的序列。在一些实施例中,插入包括ASV、SVD、NPH或FQEA的氨基酸序列。在一些实施例中,对外显子20或其一部分进行编码的序列包括以下中的一个或多个:(a)插入在SEQ ID NO:1的位置V769与D770之间的氨基酸序列ASV;(b)插入在SEQ ID NO:1的位置D770与N771之间的氨基酸序列SVD;(c)插入在SEQ ID NO:1的位置H773与V774之间的氨基酸序列NPH;(d)插入在SEQ ID NO:1的位置A763与Y764之间的氨基酸序列FQEA;(e)插入在SEQ ID NO:1的位置H773与V774之间的氨基酸序列PH;(f)插入在SEQ ID NO:1的位置D770与N771之间的氨基酸G;(g)插入在SEQ ID NO:1的位置H773与V774之间的氨基酸H;(h)插入在SEQ ID NO:1的位置V774与C775之间的氨基酸序列HV;(i)插入在SEQ ID NO:1的位置H773与V774之间的氨基酸序列AH;(j)插入在SEQ ID NO:1的位置A767与S768之间的氨基酸序列SVA;(k)取代SEQ ID NO:1的位置770与771之间的DN的氨基酸序列GYN;(l)插入在SEQ ID NO:1的位置N771与P772之间的氨基酸H;(m)插入在SEQ ID NO:1的位置H773与V774之间的氨基酸Y;(n)插入在SEQ ID NO:1的位置C775与R776之间的氨基酸序列PHVC;(o)取代SEQ ID NO:1的位置773处的H的氨基酸序列YNPY;(p)插入在SEQ ID NO:1的位置P772与H773之间的氨基酸序列DNP;(q)插入在SEQ ID NO:1的位置S768与V769之间的氨基酸序列VDS;(r)插入在SEQ ID NO:1的位置D770与N771之间的氨基酸H;(s)插入在SEQ ID NO:1的位置N771与P772之间的氨基酸N;(t)插入在SEQ ID NO:1的位置P772与H773之间的氨基酸序列PNP;(u)取代SEQ ID NO:1的位置770与771之间的DN的氨基酸序列GSVDN;(v)取代SEQ ID NO:1的位置771与772之间的NP的氨基酸序列GYP;(w)插入在SEQ ID NO:1的位置N771与P772之间的氨基酸G;(x)插入在SEQ ID NO:1的位置P772与H773之间的氨基酸序列GNP;(y)插入在SEQ ID NO:1的位置V769与D770之间的氨基酸序列GSV;(z)取代SEQ ID NO:1的位置774与775之间的VC的氨基酸序列GNPHVC;(aa)插入在SEQ ID NO:1的位置A763与Y764之间的氨基酸序列LQEA;(bb)插入在SEQ ID NO:1的位置D770与N771之间的氨基酸序列GL;(cc)插入在SEQ ID NO:1的位置D770与N771之间的氨基酸Y;(dd)插入在SEQ ID NO:1的位置H773与V774之间的氨基酸序列NPY;(ee)插入在SEQ ID NO:1的位置H773与V774之间的氨基酸序列TH;(ff)取代SEQ ID NO:1的位置771与772之间的NP的氨基酸序列KGP;(gg)取代SEQ ID NO:1的位置771与772之间的NP的氨基酸序列SVDNP;(hh)插入在SEQ ID NO:1的位置N771与P772之间的氨基酸序列NN;(ii)插入在SEQ ID NO:1的位置N771与P772之间的氨基酸T;以及(jj)取代SEQ ID NO:1的位置768与769之间的SV的氨基酸序列STLASV。

[1223] 在一些实施例中,所述癌症或其肿瘤或细胞表达EGFR的致癌变体,并且其中EGFR的致癌变体是EGFR的变构变体,EGFR的致癌变体包括EGFR-Vii、EGFR-Vvi、EGFR-R222C、EGFR-R252C、EGFR-R252P、EGFR-R256Y、EGFR-T263P、EGFR-Y270C、EGFR-A289T、EGFR-A289V、EGFR-A289D、EGFR-H304Y、EGFR-G331R、EGFR-P596S、EGFR-P596L、EGFR-P596R、EGFR-G598V、EGFR-G598A、EGFR-G614D、EGFR-C620Y、EGFR-C614W、EGFR-C628F、EGFR-C628Y、EGFR-C636Y、EGFR-G645C、EGFR-Δ660、EGFR-Δ768或其任何组合。

[1224] 在一些实施例中,所述癌症或其肿瘤或细胞表达以下中的一个或多个:(a)野生型人表皮生长因子受体2(HER2)受体或HER-2受体的致癌变体。

[1225] 在一些实施例中,所述癌症或其肿瘤或细胞表达野生型HER-2受体,野生型HER2受体包括SEQ ID NO:2、3、4、5或6的氨基酸序列。

[1226] 在一些实施例中,所述癌症或其肿瘤或细胞表达HER-2受体的致癌变体,HER2受体

的致癌变体是HER2受体的变构变体。

[1227] 在一些实施例中,所述癌症或其肿瘤或细胞表达HER-2受体的致癌变体,并且其中HER2受体的致癌变体是HER2受体的变构变体,HER2受体的致癌变体包括取代SEQ ID NO:2或5的位置310处的丝氨酸(S)的苯丙氨酸(F)。

[1228] 在一些实施例中,所述癌症或其肿瘤或细胞表达HER-2受体的致癌变体,并且其中HER2受体的致癌变体是HER2受体的变构变体,HER2受体的致癌变体包括取代SEQ ID NO:2或5的位置310处的丝氨酸(S)的酪氨酸(Y)。

[1229] 在一些实施例中,所述癌症或其肿瘤或细胞表达HER-2受体的致癌变体,并且其中HER2受体的致癌变体是HER2受体的变构变体,HER2受体的致癌变体包括取代SEQ ID NO:2或5的位置678处的精氨酸(R)的谷氨酰胺(Q)。

[1230] 在一些实施例中,所述癌症或其肿瘤或细胞表达HER-2受体的致癌变体,并且其中HER2受体的致癌变体是HER2受体的变构变体,HER2受体的致癌变体包括取代SEQ ID NO:2或5的位置777处的缬氨酸(V)的亮氨酸(L)。

[1231] 在一些实施例中,所述癌症或其肿瘤或细胞表达HER-2受体的致癌变体,并且其中HER2受体的致癌变体是HER2受体的变构变体,HER2受体的致癌变体包括取代SEQ ID NO:2或5的位置777处的缬氨酸(V)的蛋氨酸(M)。

[1232] 在一些实施例中,所述癌症或其肿瘤或细胞表达HER-2受体的致癌变体,并且其中HER2受体的致癌变体是HER2受体的变构变体,HER2受体的致癌变体包括取代SEQ ID NO:2或5的位置842处的缬氨酸(V)的异亮氨酸(I)。

[1233] 在一些实施例中,所述癌症或其肿瘤或细胞表达HER-2受体的致癌变体,并且其中HER2受体的致癌变体是HER2受体的变构变体,HER2受体的致癌变体包括取代SEQ ID NO:2或5的位置755处的亮氨酸(L)的丙氨酸(A)。

[1234] 在一些实施例中,所述癌症或其肿瘤或细胞表达HER-2受体的致癌变体,并且其中HER2受体的致癌变体是HER2受体的变构变体,HER2受体的致癌变体包括取代SEQ ID NO:2或5的位置755处的亮氨酸(L)的脯氨酸(P)。

[1235] 在一些实施例中,所述癌症或其肿瘤或细胞表达HER-2受体的致癌变体,并且其中HER2受体的致癌变体是HER2受体的变构变体,HER2受体的致癌变体包括取代SEQ ID NO:2或5的位置755处的亮氨酸(L)的丝氨酸(S)。

[1236] 在一些实施例中,所述癌症或其肿瘤或细胞表达HER-2受体的致癌变体,并且其中HER2受体的致癌变体是HER2受体的变构变体,对HER2受体的致癌变体进行编码的核苷酸序列包括在对外显子20或其一部分进行编码的序列内的插入。在一些实施例中,对外显子20或其部分进行编码的序列包括对KEILDEAYVMAGVGSPYVSR(SEQ ID NO:8)进行编码的序列。在一些实施例中,对外显子20或其部分进行编码的序列包括对C-螺旋、C-螺旋的末端或C-螺旋之后的环进行编码的序列。在一些实施例中,插入包括GSP或YVMA的氨基酸序列。在一些实施例中,对外显子20或其一部分进行编码的序列包括以下中的一个或多个:(a)插入在SEQ ID NO:2的位置A775与G776之间的氨基酸序列YVMA;(b)插入在SEQ ID NO:2的位置P780与Y781之间的氨基酸序列GSP;(c)插入在SEQ ID NO:2的位置A771与Y772之间的氨基酸序列YVMA;(d)插入在SEQ ID NO:2的位置A775与G776之间的氨基酸序列YVMA;(e)插入在SEQ ID NO:2的位置V777与G778之间的氨基酸V;(f)插入在SEQ ID NO:2的位置V777与G778

之间的氨基酸V;(g)取代SEQ ID NO:2的位置776与777之间的GV的氨基酸序列AVGCV;(h)取代SEQ ID NO:2的位置776之间的G的氨基酸序列LC;(i)取代SEQ ID NO:2的位置776之间的G的氨基酸序列LCV;(j)插入在SEQ ID NO:2的位置V777与G778之间的氨基酸序列GSP;(k)取代SEQ ID NO:2的位置755与757之间的LRE的氨基酸序列PS;(l)取代SEQ ID NO:2的位置779与780之间SP的氨基酸序列CPGSP;(m)插入在SEQ ID NO:2的位置V777与G778之间的氨基酸C;(n)取代SEQ ID NO:2的位置775与776之间的AG的氨基酸序列VVMA;(o)取代SEQ ID NO:2的位置776处的G的氨基酸序列VV;(p)取代SEQ ID NO:2的位置776与777之间的GV的氨基酸序列AVCV;(q)取代SEQ ID NO:2的位置776与777之间的GV的氨基酸序列VCV;(r)插入在SEQ ID NO:2的位置G778与S779之间的氨基酸G;(s)取代SEQ ID NO:2的位置755与757之间的LRE的氨基酸序列PK;(t)插入在SEQ ID NO:2的位置A775与G776之间的氨基酸V;(u)插入在SEQ ID NO:2的位置A775与G776之间的氨基酸序列YAMA;(v)取代SEQ ID NO:2的位置776处的G的氨基酸序列CV;(w)取代SEQ ID NO:2的位置776与778之间的GVG的氨基酸序列AVCGG;(x)取代SEQ ID NO:2的位置776与778之间的GVG的氨基酸序列CVCG;(y)取代SEQ ID NO:2的位置776与778之间的GVG的氨基酸序列VVVG;(z)取代SEQ ID NO:2的位置776与779之间的GVGS的氨基酸序列SVGG;(aa)取代SEQ ID NO:2的位置776与779之间的GVGS的氨基酸序列VVGES;(bb)取代SEQ ID NO:2的位置776与777之间的GV的氨基酸序列AVGSGV;(cc)取代SEQ ID NO:2的位置776与777之间的GV的氨基酸序列CVC;(dd)取代SEQ ID NO:2的位置776与777之间的GV氨基酸序列HVC;(ee)取代SEQ ID NO:2的位置776与777之间的GV的氨基酸序列VAAGV;(ff)取代SEQ ID NO:2的位置776与777之间的GV的氨基酸序列VAGV;(gg)取代SEQ ID NO:2的位置776与777之间的GV的氨基酸序列VVV;(hh)插入在SEQ ID NO:2的位置G778与S779之间的氨基酸序列FPG;(ii)插入在SEQ ID NO:2的位置S779与P780之间的氨基酸序列GS;(jj)取代SEQ ID NO:2的位置754与757之间的VLRE的氨基酸序列VPS;(kk)插入在SEQ ID NO:2的位置V777与G778之间的氨基酸E;(ll)插入在SEQ ID NO:2的位置V777与G778之间的氨基酸序列MAGV;(mm)插入在SEQ ID NO:2的位置V777与G778之间的氨基酸S;(nn)插入在SEQ ID NO:2的位置V777与G778之间的氨基酸序列SCV;以及(oo)插入在SEQ ID NO:2的位置Y772与V773之间的氨基酸序列LMAY。

[1237] 在一些实施例中,所述癌症或其肿瘤或细胞表达HER-2受体的致癌变体,并且其中HER2受体的致癌变体是HER2受体的变构变体,HER2受体的致癌变体包括HER2-Δ16、HER2-C311R、HER2-S310F、p95-HER2-M611或其任何组合。

[1238] 在一些实施例中,所述癌症或其肿瘤或细胞表达HER-4受体的致癌变体。在一些实施例中,所述HER-4受体的所述致癌变体是所述HER4受体的变构变体。在一些实施例中,HER4受体的致癌变体包括外显子16(HER4-Δ16)的缺失。

[1239] 在一些实施例中,所述癌症或其肿瘤或细胞表达EGFR的致癌变体,其中对EGFR的致癌变体进行编码的序列包括外显子20或其一部分的缺失,并且其中所述癌症、其肿瘤或细胞在除EGFR外显子20之外的序列中不包含第二致癌变异。在一些实施例中,第二致癌变异包括对EGFR激酶结构域(KD)、BRAF、NTRK和KRAS中的一个或多个进行编码的序列。

[1240] 在一些实施例中,所述癌症或其肿瘤或细胞表达EGFR的致癌变体,其中对EGFR的致癌变体进行编码的序列包括外显子20或其一部分的缺失,并且其中所述癌症、其肿瘤或细胞不包括指示对免疫疗法的应答性的标志物。

[1241] 在一些实施例中,所述致癌变体(例如,变构变体)或所述致癌突变(例如,变构突变)是通过食品药品监督管理局(FDA)批准的诊断检测的。

[1242] 在一些实施例中,在用本公开的化合物治疗之前,用不同于本公开的化合物的治疗剂治疗受试者。

[1243] 在一些实施例中,所述癌症或其肿瘤或细胞对用不同于本公开的化合物的治疗剂进行的治疗不敏感或有抗性。在一些实施例中,所述癌症或其肿瘤或细胞对用I型抑制剂进行的治疗不敏感或有抗性。在一些实施例中,所述癌症或其肿瘤或细胞对用以下中的一种或多种进行的治疗不敏感或有抗性:吉非替尼(gefinitinib)、厄洛替尼、阿法替尼、奥希替尼(osimertinib)、耐昔妥珠单抗(necitumumab)、克唑替尼(crizotinib)、艾乐替尼(alectinib)、色瑞替尼(ceritinib)、达拉非尼(dabrafenib)、曲美替尼(trametinib)、阿法替尼、沙普替尼、达克替尼(dacomitinib)、卡奈替尼(canertinib)、培利替尼(dacomitinib)、WZ4002、WZ8040、WZ3146、CO-1686和AZD9291。

[1244] 在一些实施例中,受试者对用不同于本公开的化合物的治疗剂的治疗具有不良反应。在一些实施例中,受试者对用I型抑制剂的治疗具有不良反应。在一些实施例中,受试者对用以下中的一种或多种进行的治疗具有不良反应:吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼、奥希替尼、耐昔妥珠单抗、克唑替尼、艾乐替尼、色瑞替尼、达拉非尼、曲美替尼、阿法替尼、沙普替尼、达克替尼、卡奈替尼、培利替尼、WZ4002、WZ8040、WZ3146、CO-1686和AZD9291。在一些实施例中,不良反应是EGFR的致癌变体的激活,并且其中致癌变体包括受体的胞外结构域中的突变。在一些实施例中,不良反应是HER-2受体的致癌变体的激活,并且其中致癌变体包括受体的胞外结构域中的突变。

[1245] 在一些实施例中,所述方法进一步包括向有需要的受试者施用治疗有效量的非I型抑制剂。在一些实施例中,非I型抑制剂包括小分子II型抑制剂。

[1246] 在一些实施例中,所述方法进一步包括向有需要的受试者施用治疗有效量的非I型抑制剂。在一些实施例中,非I型抑制剂包括小分子II型抑制剂。

[1247] 在一些实施例中,所述化合物与治疗有效量的非I型抑制剂组合使用。在一些实施例中,非I型抑制剂包括小分子II型抑制剂。

[1248] 在一些实施例中,所述组合物进一步包括非I型抑制剂。在一些实施例中,非I型抑制剂包括小分子II型抑制剂。

[1249] 在一些实施例中,治疗有效量降低癌症体征或症状的严重程度。

[1250] 在一些实施例中,癌症的体征包括肿瘤等级,并且其中体征严重程度的降低包括肿瘤等级的降低。

[1251] 在一些实施例中,癌症的体征包括肿瘤转移,并且其中体征的严重程度的降低包括转移的消除或转移速率或转移程度的降低。

[1252] 在一些实施例中,癌症的体征包括肿瘤体积,并且其中体征的严重程度的降低包括肿瘤的消除或体积的减小。

[1253] 在一些实施例中,癌症的症状包括疼痛,并且其中症状的严重程度的降低包括疼痛的消除或减轻。

[1254] 在一些实施例中,治疗有效量诱导缓解期。

[1255] 在一些实施例中,治疗有效量改善受试者的预后。

[1256] 受试者的此类使用(或预防或治疗方法)包括通过靶向EGFR和HER-2受体的变构变体和/或致癌变体,向需要此类预防或治疗的受试者施用治疗有效量的本公开化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物。

[1257] 本公开设想了本公开的化合物单独施用或与一种或多种另外的治疗剂组合施用,如其它酪氨酸激酶抑制剂:盐酸厄洛替尼(例如,基因泰克/罗氏公司(Genentech/Roche)的Tarceva(R))、利尼伐尼(Linifanib)(或ABT869,基因泰克公司)、苹果酸舒尼替尼(sunitinib malate)(例如,辉瑞公司的Sutent(R))、博舒替尼(bosutinib)(或SKI-606,描述于US6,780,996中)、达沙替尼(dasatinib)(例如,百时美施贵宝公司(Bristol-MyersSquibb)的Sprycel(R))、armala(例如,帕唑帕尼(pazopanib),例如,葛兰素史克公司(GlaxoSmithKline)的Votrient(R))、伊马替尼(imatinib)和甲磺酸伊马替尼(例如,诺华公司的Gilvec(R)和Gleevec(R));血管内皮生长因子(VEG)受体抑制剂(贝伐单抗(Bevacizumab)或基因泰克/罗氏公司的Avastin(R))、阿西替尼(axitinib)(或AG013736,描述于WO01/002369中)、丙氨酸布立尼布(BrivanibAlaninate)(或BMS-582664)、莫特塞尼(motesanib)(或AMG-706,描述于PCTWO02/066470中)、帕瑞肽(pasireotide)(例如,SOM230,描述于WO02/010192中)、索拉非尼(sorafenib)(例如,Nexavar(R));HER2受体抑制剂:曲妥珠单抗(Trastuzumab)(例如,基因泰克/罗氏公司的Herceptin(R))、来那替尼(或HKI-272,描述WO05/028443中)、拉帕替尼(lapatinib)或二甲苯磺酸拉帕替尼(例如,葛兰素史克公司的Tykerb(R));CD20抗体:利妥昔单抗(Rituximab)(例如,基因泰克/罗氏公司的Riuxan(R)和MabThera(R))、托西莫单抗(tositumomab)(例如,葛兰素史克公司的Bexxar(R))、奥法木单抗(例如,葛兰素史克公司的Arzerra(R));Bcr/Abl激酶抑制剂:盐酸尼罗替尼(例如,诺华公司的Tasigna(R));DNA合成抑制剂:卡培他滨(Capecitabine)(例如,罗氏公司的Xeloda(R)))、盐酸吉西他滨(gemcitabinehydrochloride)(例如,礼来公司的Gemzar(R)))、奈拉滨(nelarabine)(或葛兰素史克公司的Arranon(R))和Atriance(R)));抗肿瘤剂:奥沙利铂(oxaliplatin)(例如,赛诺菲-安万特公司的Eloxatin(R),描述于US4,169,846中);表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂:吉非替尼(或Iressa(R))、阿法替尼(或勃林格殷格翰公司的Tovok(R)))、西妥昔单抗(cetuximab)(例如,百时美施贵宝的Erbitux(R)))、帕尼单抗(panitumumab)(例如,安进公司的Vectibix(R)));HER二聚抑制剂:帕妥珠单抗(Pertuzumab)(例如,基因泰克公司的Omnitarg(R));人粒细胞集落刺激因子(G-CSF)调节剂:非格司亭(Filgrastim)(例如,安进公司的Neupogen(R));免疫调节剂:阿夫土珠(Afutuzumab)(Roche(R))、培非格司亭(pegfilgrastim)(例如,安进公司的Neulasta(R))、来那度胺(lenalidomide)(例如,CC-5013,例如,Revlimid(R))、沙力度胺(thalidomide)(例如,Thalomid(R));(m)CD40抑制剂:达西珠单抗(Dacetuzumab)(例如,西雅图遗传学公司的SGN-40或huS2C6);促凋亡受体激动剂(PARA):杜拉明(Dulanermin)(例如,安进公司/基因泰克公司的AMG-951);刺猬拮抗剂(Hedgehogantagonist):维莫德吉(Vismodegib)(或GDC-0449,描述于WO06/028958中);PI3K抑制剂:匹替利司(Pictilisib)(或GDC-0941,描述于WO09/036082和WO09/055730中)、达妥昔布(Dactolisib)(或BEZ235或NVP-BEZ235,描述于WO 06/122806中);磷脂酶A2抑制剂:阿那格雷(Anagrelide)(例如,Agrylin(R));BCL-2抑制剂:那维克拉(Navitoclax)(或ABT-263,描述于WO09/155386中);丝裂原激活蛋白质激酶激酶(MEK)抑制剂:XL-518(Cas编号:1029872-29-4,ACC公司);芳香酶抑制剂:依西美坦

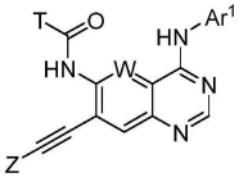
(Exemestane)(例如,辉瑞公司的Aromasin(R))、来曲唑(letrozole)(例如,诺华公司的Femara(R))、阿那曲唑(anastrozole)(例如,Arimidex(R));拓扑异构酶I抑制剂:伊立替康(Irinotecan)(例如,辉瑞公司的Camptosar(R)、盐酸拓扑替康(topotecan hydrochloride)(例如,葛兰素史克公司的Hycamtin(R));拓扑异构酶II抑制剂:依托泊苷(etoposide)(例如,VP-16和磷酸依托泊苷,例如,Toposar(R))、VePesid(R))和Etopophos(R))、替尼泊苷(teniposide)(例如,VM-26,例如,Vumon(R));mTOR抑制剂:西罗莫司脂化物(Temsirolimus)(例如,辉瑞公司的Torisel(R))、地磷莫司(ridaforolimus)(以前被称为地弗莫司(deferolimus),(或AP23573和MK8669,描述于WO03/064383中)、依维莫司(everolimus)(例如,诺华公司的Afinitor(R));破骨细胞骨吸收抑制剂:唑来膦酸(或诺华公司的Zometa(R));CD33抗体药物缀合物:吉妥单抗(Gemtuzumab ozogamicin)(例如,辉瑞公司/惠氏公司的Mylotarg(R));CD22体药物缀合物:奥英妥珠单抗(Inotuzumabozogamicin)(也被称为CMC-544和WAY-207294,杭州塞奇化学有限公司);CD20抗体药物缀合物:替伊莫单抗(Ibritumomabtiuxetan)(例如,Zevalin(R));生长抑素类似物:奥曲肽(octreotide)(例如,醋酸奥曲肽,例如,Sandostatin(R)和SandostatinLAR(R));合成白介素11(IL-11):奥普瑞白介素(oprelvekin)(例如,辉瑞公司/惠氏公司的Neumega(R));合成促红细胞生成素:达依泊汀α(Darbepoetinalfa)(例如,安进公司的Aranesp(R));核因子κB(RANK)抑制剂的受体激活剂:地诺单抗(denosumab)(例如,安进公司的Prolia(R));促血小板生成素模拟肽体:罗米司亭(Romiplostim)(例如,安进公司的Nplate(R);细胞生长刺激剂:帕利夫明(Palifermin)(例如,安进公司的Kepivance(R));抗胰岛素样生长因子-1受体(IGF-1R)抗体:菲吉图单抗(Figitumumab)(例如,CP-751,871,ACC公司)、罗巴木单抗(robatumumab)(CAS编号:934235-44-6);抗CS1抗体:埃罗妥珠单抗(Elotuzumab)(HuLuc63,CAS编号:915296-00-3);CD52抗体:阿仑单抗(Alemtuzumab)(例如,Campath(R));CTLA-4抑制剂:替西利姆单抗(Tremelimumab)(辉瑞公司生产的IgG2单克隆抗体,以前被称为ticilimumab,CP-675,206)、易普利姆玛(ipilimumab)(CTLA-4抗体,例如,MDX-010,CAS编号:477202-00-9);组蛋白脱乙酰酶抑制剂(HDI):沃尼司他(Voninostat)(例如,默克公司的Zolinza(R));烷化剂:替莫唑胺(Temozolomide)(例如,先灵葆雅公司/默克公司的Temodar(R)和Temodal(R))、更生霉素(例如,放线菌素-D和例如,Cosmegen(R))、美法仑(melphalan)(例如,L-PAM、L-沙可来新和苯丙氨酸氮芥,例如,Alkeran(R))、六甲蜜胺(例如,六甲蜜胺(HMM),例如,Hexalen(R))、卡莫司汀(carmustine)(例如,BiCNU(R))、苯达莫司汀(bendamustine)(例如,Treanda(R))、白消安(busulfan)(例如,Busulfex(R)和Myleran(R))、卡铂(例如,Paraplatin(R))、洛莫司汀(lomustine)(例如,CCNU,例如,CeeNU(R))、顺铂(例如,CDDP,例如,Platinol(R)和Platinol(R)-AQ)、苯丁酸氮芥(例如,Leukeran(R))、环磷酰胺(cyclophosphamide)(例如,Cytoxan(R)和Neosar(R))、达卡巴嗪(dacarbazine)(例如,DTIC、DIC和咪唑甲酰胺,例如,DTIC-Dome(R))、阿曲他明(altretamine)(例如,六甲嘧胺(HMM),例如,Hexalen(R))、异环磷酰胺(例如,Ifex(R))、甲基苄肼(procarbazine)(例如,Matulane(R))、二氯甲基二乙胺(例如,氮芥、芥子碱和盐酸甲氯乙胺,例如,Mustargen(R))、链脲佐菌素(例如,Zanosar(R))、噻替派(thiotepa)(例如,硫代磷酰胺、TESPA和TSPA,例如,Thioplex(R));生物应答调节剂:卡介苗(bacilluscalette-guerin)(例如,theraCys(R)和TICE(R)BCG)、地尼白介

(denileukindiftitox)(例如,Ontak(R));抗肿瘤抗生素:多柔比星(doxorubicin)(例如,Adriamycin(R)和Rubex(R))、博来霉素(bleomycin)(例如,lenoxane(R))、柔红霉素(daunorubicin)(例如,盐酸柔红霉素、道诺霉素和盐酸红比霉素,例如,Cerubidine(R))、柔红霉素脂质体(柠檬酸柔红霉素脂质体,例如,DaunoXome(R))、米托蒽醌(mitoxantrone)(例如,DHAD,例如,Novantrone(R))、表柔比星(epirubicin)(例如,Ellence™)、伊达比星(例如,Idamycin(R)、IdamycinPFS(R))、丝裂霉素C(例如,Mutamycin(R));抗微管剂:雌莫司汀(Estramustine)(例如,Emcyl(R));组织蛋白酶K抑制剂:奥当卡替(Odanacatib)(或MK-0822,ACC兰州Chon化学公司和ChemieTek,描述于WO03/075836中);埃博霉素B类似物:伊沙匹隆(Ixabepilone)(例如,百时美施贵宝公司的Lxempra(R));热休克蛋白(HSP)抑制剂:坦斯匹霉素(Tanespimycin)(17-烯丙基氨基-17-去甲氧基格尔德霉素,例如,西格玛公司的KOS-953和17-AAG,描述于US4,261,989中);TpoR激动剂:艾曲波帕(Eltrombopag)(例如,葛兰素史克公司的Promacta(R)和Revolade(R));抗有丝分裂剂:多西他赛(Docetaxel)(例如,赛诺菲-安万特公司的Taxotere(R));肾上腺类固醇抑制剂:氨鲁米特(aminoglutethimide)(例如,Cytadren(R));抗雄激素:尼鲁米特(Nilutamide)(例如,Nilandron(R)和Anandron(R))、比卡鲁胺(bicalutamide)(以商品名Casodex(R)出售)、氟他米特(flutamide)(例如,Fulexin™);雄激素:氟甲睾酮(Fluoxymesterone)(例如,halotestin(R));蛋白酶体抑制剂:硼替佐米(Bortezomib)(例如,Velcade(R));CDK1抑制剂:阿沃西迪(Alvocidib)(例如,氟吡多(flovopirdol)或HMR-1275,描述于US5,621,002中);促性腺激素释放激素(GnRH)受体激动剂:亮丙瑞林或醋酸亮丙瑞林(例如,拜耳股份公司的Viadure(R)、赛诺菲-安万特公司的Eligard(R)和雅培实验室的Lupron(R));紫杉烷抗肿瘤剂:卡巴他赛(Cabazitaxel)、拉罗他赛(larotaxel);5HT1a受体激动剂:扎利罗登(Xaliproden)(或SR57746,描述于US5,266,573中);HPC疫苗:葛兰素史克公司出售的Cervarix(R),默克公司出售的Gardasil(R);铁螯合剂:排铁剂(Deferasinox)(例如,诺华公司的Exjade(R));抗代谢药:克拉立滨(Claribine)(2-氯脱氧腺苷,例如,leustatin(R))、5-氟尿嘧啶(例如,Adrucil(R))、6-硫鸟嘌呤(例如,Purinethol(R))、培美曲塞(pemetrexed)(例如,Alimta(R))、阿糖胞苷(例如,阿糖胞嘧啶(Ara-C),例如,Cytosar-U(R))、阿糖胞苷脂质体(例如,脂质体Ara-C,例如,DepoCyt™)、地西他滨(decitabine)(例如,Dacogen(R))、羟基脲(例如,Hydrea(R)、Droxia™和Mylocel™)、氟达拉滨(fludarabine)(例如,Fludara(R))、氟尿苷(例如,FUDR(R))、克拉屈滨(例如,2-氯脱氧腺苷(2-CdA),例如,Leustatin™)、甲氨蝶呤(例如,氨蝶呤、甲氨蝶呤钠(MTX),例如,Rheumatrex(R)和Trexall™)、喷司他丁(pentostatin)(例如,Nipent(R));二膦酸盐:帕米膦酸(Pamidronate)(例如,Aredia(R))、唑来膦酸(例如,Zometa(R));脱甲基剂:5-阿扎胞苷(例如,Vidaza(R))、地西他滨(例如,Dacogen(R));植物生物碱:紫杉醇蛋白结合的(例如,Abraxane(R))、长春碱(例如,硫酸长春碱、长春花碱和VLB,例如,Alkaban-AQ(R)和Velban(R))、长春新碱(例如,硫酸长春新碱、LCR和VCR,例如,Oncovin(R)和Vincasar Pfs(R))、长春瑞滨(例如,Navebine(R))、紫杉醇(例如,紫杉酚和Onxal™);类视黄醇:阿利维A酸(Alitretinoin)(例如,Panretin(R))、维甲酸(全反式维甲酸,例如,ATRA,例如,Vesanoid(R))、异维A酸(13-顺式-视黄酸,例如,Accutane(R)、Amnesteem(R)、Claravis(R)、Clarus(R)、Decutan(R)、Isotane(R)、Izotech(R)、Oratane(R)、Isotret(R)和Sotret

(R))、蓓萨罗丁(bexarotene)(例如,Targretin(R));糖皮质激素:氢化可的松(Hydrocortisone)(例如,可的松、氢化可的松琥珀酸钠、氢化可的松磷酸钠,以及例如Ala-Cort(R)、氢化可的松磷酸盐、Solu-Cortef(R)、HydrocortAcetate(R)和Lanacort(R))、地塞米松(dexamethasone)、泼尼松龙(prednisolone)(例如,Delta-Cortel(R)、Orapred(R)、Pediapred(R)和Prelone(R))、强的松(prednisone)(例如,Deltasone(R)、LiquidRed(R)、Meticorten(R)和Orasone(R))、甲基强的松龙(例如,6-甲基强的松龙、醋酸甲基强的松龙、甲基强的松龙琥珀酸钠,例如,Duralone(R)、Medralone(R)、Medrol(R)、M-Prednisol(R)和Solu-Medrol(R));细胞因子:白介素2(例如,阿地白介素和IL-2,例如,Proleukin(R))、白介素11(例如,oprevelkin,例如,Neumega(R))、α干扰素α(例如,IFN-α,例如,Intron(R)A和Roferon-A(R));促黄体激素释放激素(LHRH)激动剂:戈舍瑞林(Goserelin)(例如,Zoladex(R));孕酮:甲地孕酮(例如,醋酸甲地孕酮,例如,Megace(R));混杂细胞毒剂:三氧化二砷(例如,Trisenox(R))、天冬酰胺酶(例如,L-天冬酰胺酶、欧文氏菌L-天冬酰胺酶,例如,Elspar(R)和Kidrolase(R));抗恶心药物:NK-1受体拮抗剂:卡索匹坦(Casopitant)(例如,葛兰素史克公司的Promacta(R)和Revolade(R));和细胞保护剂:氨磷汀(例如,Ethyol(R))、亚叶酸(例如,甲酰四氢叶酸钙(calcium leucovorin)、亚叶酸因子和亚叶酸)。

[1258] 示例性实施例

[1259] 实施例1:一种式(I')化合物:

[1260] 

I'

[1261] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中:

[1262] W是CH或N;

[1263] Z是任选地被一个或多个R^Z取代的3到12元杂环烷基;

[1264] 每个R^Z独立地是卤素、CN、-OH、$-NH_2$、-O-(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到10元杂环烷基或5到10元杂芳基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述-NH(C_1-C_6烷基)、所述-N(C_1-C_6烷基)$_2$、所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基、所述C_2-C_6炔基、所述C_3-C_{10}环烷基、所述C_6-C_{10}芳基、所述3到10元杂环烷基或所述5到10元杂芳基任选地被一个或多个R^{Za}取代;

[1265] 每个R^{Za}独立地是卤素、CN、-OH、$-NH_2$、-O-(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到10元杂环烷基或5到10元杂芳基;

[1266] T是-O-(C_1-C_6烷基)、-NH-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述-NH-(C_1-C_6烷基)、所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_2-C_6炔基任选地被一个或多个R^T取代;

[1267] 每个R^T独立地是卤素、CN、-OH、$-NH_2$、-O-(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到10元杂环烷基或5到10元杂芳基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述-NH(C_1-C_6烷基)、所述-N(C_1-C_6烷基)$_2$、所述C_1-C_6

烷基、所述C_2-C_6烯基、所述C_2-C_6炔基、所述C_3-C_{10}环烷基、所述C_6-C_{10}芳基、所述3到10元杂环烷基或所述5到10元杂芳基任选地被一个或多个R^{Ta}取代;

[1268] 每个R^{Ta}独立地是卤素、CN、-OH、$-NH_2$、-C(=O)OH、-O-(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到10元杂环烷基或5到10元杂芳基;

[1269] Ar^1是任选地被一个或多个R^{A1}取代的C_6-C_{10}芳基;

[1270] 每个R^{A1}独立地是卤素、CN、-OH、$-NH_2$、$-OR^{A1a}$、-O-(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到10元杂环烷基或5到10元杂芳基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述-NH(C_1-C_6烷基)、所述-N(C_1-C_6烷基)$_2$、所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基、所述C_2-C_6炔基、所述C_3-C_{10}环烷基、所述C_6-C_{10}芳基、所述3到10元杂环烷基或所述5到10元杂芳基任选地被一个或多个R^{A1a}取代;并且

[1271] 每个R^{A1a}独立地是卤素、CN、-OH、$-NH_2$、-O-(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到10元杂环烷基或5到10元杂芳基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述-NH(C_1-C_6烷基)、所述-N(C_1-C_6烷基)$_2$、所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基、所述C_2-C_6炔基、所述C_3-C_{10}环烷基、所述C_6-C_{10}芳基、所述3到10元杂环烷基或所述5到10元杂芳基任选地被一个或多个R^{A1b}取代;并且

[1272] 每个R^{A1b}独立地是卤素、CN、-OH或$-NH_2$。

[1273] 实施例2:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有式(I')或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中:

[1274] W是CH或N;

[1275] Z是任选地被一个或多个R^Z取代的3到12元杂环烷基;

[1276] 每个R^Z独立地是卤素、CN、-OH、$-NH_2$、-O-(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基或5到10元杂芳基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述-NH(C_1-C_6烷基)、所述-N(C_1-C_6烷基)$_2$、所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基、所述C_2-C_6炔基、所述C_3-C_{10}环烷基、所述C_6-C_{10}芳基、所述3或5到10元杂芳基任选地被一个或多个R^{Za}取代;

[1277] 每个R^{Za}独立地是卤素、CN、-OH、$-NH_2$、-O-(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到10元杂环烷基或5到10元杂芳基;

[1278] T是-O-(C_1-C_6烷基)、-NH-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述-NH-(C_1-C_6烷基)、所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_2-C_6炔基任选地被一个或多个R^T取代;

[1279] 每个R^T独立地是卤素、CN、-OH、$-NH_2$、-O-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到7元杂环烷基或5到10元杂芳基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基、所述C_2-C_6炔基、所述C_3-C_{10}环烷基、所述C_6-C_{10}芳基、所述3到7元杂环烷基或所述5到10元杂芳基任选地被一个或多个R^{Ta}取代;

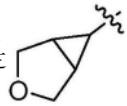
[1280] 每个R^{Ta}独立地是卤素、CN、-OH、$-NH_2$、-C(=O)OH、-O-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到10元杂环烷基或5到10元杂芳基;

[1281] Ar^1是任选地被一个或多个R^{A1}取代的C_6-C_{10}芳基;

[1282] 每个R^{A1}独立地是卤素、CN、-OH、$-NH_2$、$-OR^{A1a}$、-O-(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述-NH(C_1-C_6烷基)、所述-N(C_1-C_6烷基)$_2$、所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_2-C_6炔基任选地被一个或多个R^{A1a}取代;并且

[1283] 每个R^{A1a}独立地是卤素、CN、-OH、$-NH_2$、-O-(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述-NH(C_1-C_6烷基)、所述-N(C_1-C_6烷基)$_2$、所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_2-C_6炔基任选地被一个或多个R^{A1b}取代;并且

[1284] 每个R^{A1b}独立地是卤素、CN、-OH或$-NH_2$;

[1285] 条件是当Z是  时,则Ar^1是任选地被一个或多个卤素取代的C_6-C_{10}芳基。

[1286] 实施例3:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有式(I')或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中:

[1287] W是CH或N;

[1288] Z是任选地被一个或多个R^Z取代的3到12元杂环烷基;

[1289] 每个R^Z独立地是卤素、CN、-OH、$-NH_2$、-O-(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基或5到10元杂芳基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述-NH(C_1-C_6烷基)、所述-N(C_1-C_6烷基)$_2$、所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基、所述C_2-C_6炔基、所述C_3-C_{10}环烷基、所述C_6-C_{10}芳基、所述3或5到10元杂芳基任选地被一个或多个R^{Za}取代;

[1290] 每个R^{Za}独立地是卤素、CN、-OH、$-NH_2$、-O-(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到10元杂环烷基或5到10元杂芳基;

[1291] T是-O-(C_1-C_6烷基)、-NH-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述-NH-(C_1-C_6烷基)、所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_2-C_6炔基任选地被一个或多个R^T取代;

[1292] 每个R^T独立地是卤素、CN、-OH、$-NH_2$、-O-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到7元单环杂环烷基或5到10元杂芳基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基、所述C_2-C_6炔基、所述C_3-C_{10}环烷基、所述C_6-C_{10}芳基、所述3到7元单环杂环烷基或所述5到10元杂芳基任选地被一个或多个R^{Ta}取代;

[1293] 每个R^{Ta}独立地是卤素、CN、-OH、$-NH_2$、-C(=O)OH、-O-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到10元杂环烷基或5到10元杂芳基;

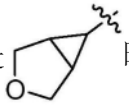
[1294] Ar^1是任选地被一个或多个R^{A1}取代的C_6-C_{10}芳基;

[1295] 每个R^{A1}独立地是卤素、CN、-OH、$-NH_2$、$-OR^{A1a}$、-O-(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述-NH(C_1-C_6烷基)、所述-N(C_1-C_6烷基)$_2$、所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_2-C_6炔基任选地被一个或多个R^{A1a}取代;并且

[1296] 每个R^{A1a}独立地是卤素、CN、-OH、$-NH_2$、-O-(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6

烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述-NH(C_1-C_6烷基)、所述-N(C_1-C_6烷基)$_2$、所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_2-C_6炔基任选地被一个或多个R^{A1b}取代;并且

[1297] 每个R^{A1b}独立地是卤素、CN、-OH或-NH_2;

[1298] 条件是当Z是  时,则Ar^1是任选地被一个或多个卤素取代的C_6-C_{10}芳基。

[1299] 实施例4:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有式(I')或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中:

[1300] W是CH;

[1301] Z是任选地被一个或多个R^Z取代的3到12元杂环烷基;

[1302] 每个R^Z独立地是卤素、-O-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基或3到10元杂环烷基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述C_1-C_6烷基或所述3到10元杂环烷基任选地被一个或多个卤素取代;

[1303] T是-O-(C_1-C_6烷基)、-NH-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基;其中所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_2-C_6炔基任选地被一个或多个R^T取代;

[1304] 每个R^T独立地是卤素、-OH、-O-(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$或3到7元杂环烷基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述-N(C_1-C_6烷基)$_2$或所述3到7元杂环烷基任选地被一个或多个-C(=O)OH取代;

[1305] Ar^1是任选地被一个或多个R^{A1}取代的C_6-C_{10}芳基;

[1306] 每个R^{A1}独立地是任选地被一个或多个R^{A1a}取代的卤素、-OR^{A1a}或-O-(C_1-C_6烷基);并且

[1307] 每个R^{A1a}独立地是C_6-C_{10}芳基或5到10元杂芳基;其中所述C_6-C_{10}芳基或所述5到10元杂芳基任选地被一个或多个卤素取代。

[1308] 实施例5:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有式(I')或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中:

[1309] W是CH;

[1310] Z是任选地被一个或多个R^Z取代的3到12元杂环烷基;

[1311] 每个R^Z独立地是卤素、-O-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基或3到10元杂环烷基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述C_1-C_6烷基或所述3到10元杂环烷基任选地被一个或多个卤素取代;

[1312] T是-O-(C_1-C_6烷基)、-NH-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基;其中所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_2-C_6炔基任选地被一个或多个R^T取代;

[1313] 每个R^T独立地是卤素、-OH、-O-(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$或3到7元单环杂环烷基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述-N(C_1-C_6烷基)$_2$或所述3到7元单环杂环烷基任选地被一个或多个-C(=O)OH取代;

[1314] Ar^1是任选地被一个或多个R^{A1}取代的C_6-C_{10}芳基;

[1315] 每个R^{A1}独立地是任选地被一个或多个R^{A1a}取代的卤素、-OR^{A1a}或-O-(C_1-C_6烷基);并且

[1316] 每个R^{A1a}独立地是C_6-C_{10}芳基或5到10元杂芳基;其中所述C_6-C_{10}芳基或所述5到10元杂芳基任选地被一个或多个卤素取代。

[1317] 实施例6:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有式(I')或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中:

[1318] W是CH;

[1319] Z是任选地被一个或多个R^Z取代的3到12元杂环烷基;

[1320] 每个R^Z独立地是卤素、-O-(C_1-C_6烷基)或C_1-C_6烷基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)或所述C_1-C_6烷基任选地被一个或多个卤素取代;

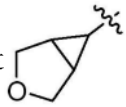
[1321] T是-O-(C_1-C_6烷基)、-NH-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基;其中所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_2-C_6炔基任选地被一个或多个R^T取代;

[1322] 每个R^T独立地是卤素、-OH、-O-(C_1-C_6烷基)或3到7元杂环烷基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)或所述3到7元杂环烷基任选地被一个或多个-C(=O)OH取代;

[1323] Ar^1是任选地被一个或多个R^{A1}取代的C_6-C_{10}芳基;

[1324] 每个R^{A1}独立地是任选地被一个或多个R^{A1a}取代的卤素、-OR^{A1a}或-O-(C_1-C_6烷基);并且

[1325] 每个R^{A1a}独立地是C_6-C_{10}芳基或5到10元杂芳基;其中所述C_6-C_{10}芳基或所述5到10元杂芳基任选地被一个或多个卤素取代;

[1326] 条件是当Z是  时,则Ar^1是任选地被一个或多个卤素取代的C_6-C_{10}芳基。

[1327] 实施例7:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有式(I')或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中:

[1328] W是CH;

[1329] Z是任选地被一个或多个R^Z取代的3到12元杂环烷基;

[1330] 每个R^Z独立地是卤素、-O-(C_1-C_6烷基)或C_1-C_6烷基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)或所述C_1-C_6烷基任选地被一个或多个卤素取代;

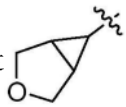
[1331] T是-O-(C_1-C_6烷基)、-NH-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基;其中所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_2-C_6炔基任选地被一个或多个R^T取代;

[1332] 每个R^T独立地是卤素、-OH、-O-(C_1-C_6烷基)或3到7元单环杂环烷基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)或所述3到7元单环杂环烷基任选地被一个或多个-C(=O)OH取代;

[1333] Ar^1是任选地被一个或多个R^{A1}取代的C_6-C_{10}芳基;

[1334] 每个R^{A1}独立地是任选地被一个或多个R^{A1a}取代的卤素、-OR^{A1a}或-O-(C_1-C_6烷基);并且

[1335] 每个R^{A1a}独立地是C_6-C_{10}芳基或5到10元杂芳基;其中所述C_6-C_{10}芳基或所述5到10元杂芳基任选地被一个或多个卤素取代;

[1336] 条件是当Z是  时,则Ar^1是任选地被一个或多个卤素取代的C_6-C_{10}芳基。

[1337] 实施例8:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有式(I')或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中:

[1338] W是CH;

[1339] Z是任选地被一个或多个R^Z取代的3到12元杂环烷基;

[1340] 每个R^Z独立地是卤素、-O-(C_1-C_6烷基)或C_1-C_6烷基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)或所述C_1-C_6烷基任选地被一个或多个卤素取代;

[1341] T是-O-(C_1-C_6烷基)、-NH-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基;其中所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_2-C_6炔基任选地被一个或多个R^T取代;

[1342] 每个R^T独立地是卤素、-OH、-O-(C_1-C_6烷基)或3到7元杂环烷基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)或所述3到7元杂环烷基任选地被一个或多个-C(=O)OH取代;

[1343] Ar^1是任选地被一个或多个卤素取代的C_6-C_{10}芳基。

[1344] 实施例9:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有式(I')或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中:

[1345] W是CH;

[1346] Z是任选地被一个或多个R^Z取代的3到12元杂环烷基;

[1347] 每个R^Z独立地是卤素、-O-(C_1-C_6烷基)或C_1-C_6烷基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)或所述C_1-C_6烷基任选地被一个或多个卤素取代;

[1348] T是-O-(C_1-C_6烷基)、-NH-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基;其中所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_2-C_6炔基任选地被一个或多个R^T取代;

[1349] 每个R^T独立地是卤素、-OH、-O-(C_1-C_6烷基)或3到7元单环杂环烷基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)或所述3到7元单环杂环烷基任选地被一个或多个-C(=O)OH取代;

[1350] Ar^1是任选地被一个或多个卤素取代的C_6-C_{10}芳基。

[1351] 实施例10:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有式(I')或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中:

[1352] W是CH;

[1353] Z是任选地被一个或多个C_1-C_6烷基取代的3到12元杂环烷基;

[1354] T是任选地被一个或多个6元杂环烷基取代的C_2-C_6烯基;并且

[1355] Ar^1是任选地被一个或多个卤素取代的C_6芳基。

[1356] 实施例11:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有式(I')或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中:

[1357] W是CH;

[1358] Z是任选地被一个或多个C_1-C_6烷基取代的3到12元杂环烷基;

[1359] T是任选地被一个或多个6元单环杂环烷基取代的C_2-C_6烯基;并且

[1360] Ar^1是任选地被一个或多个卤素取代的C_6芳基。

[1361] 实施例12:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中W是CH。

[1362] 实施例13:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中W是N。

[1363] 实施例14:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中Z是任选地被一个或多个R^Z取代的3到12元杂环烷基;并且

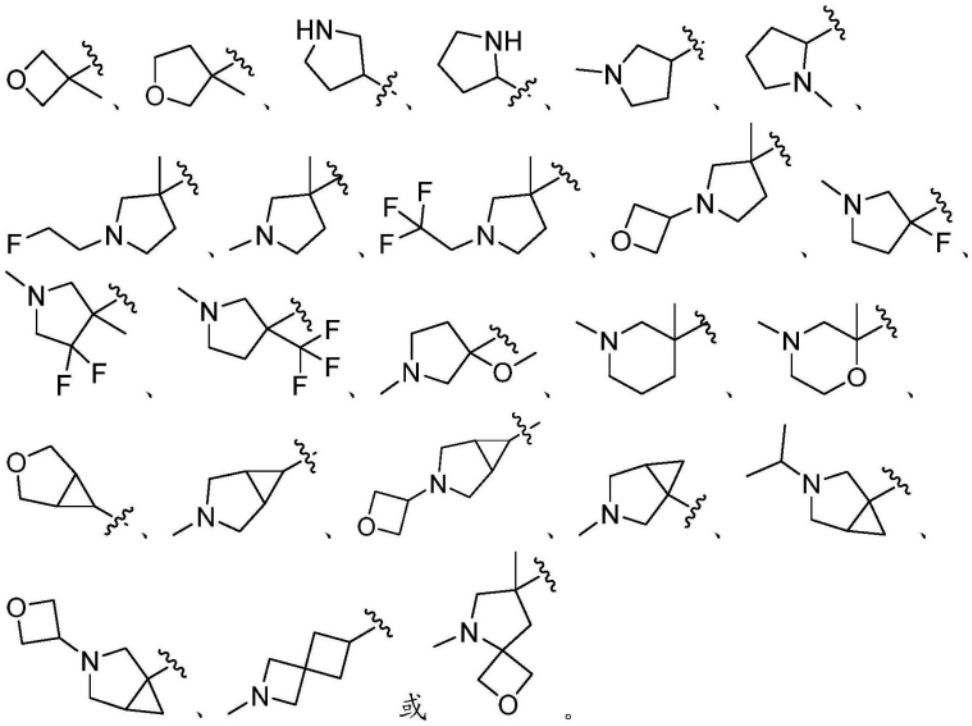
[1364] 每个R^Z独立地是卤素、-O-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基或3到10元杂环烷基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述C_1-C_6烷基或所述3到10元杂环烷基任选地被一个或多个卤素取代。

[1365] 实施例15:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中Z是氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、3-氧杂双环[3.1.0]己烷基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、2-氮杂螺[3.3]庚烷基、2-氧杂-5-氮杂螺[3.4]辛烷基,其中所述氧杂环丁烷基、所述四

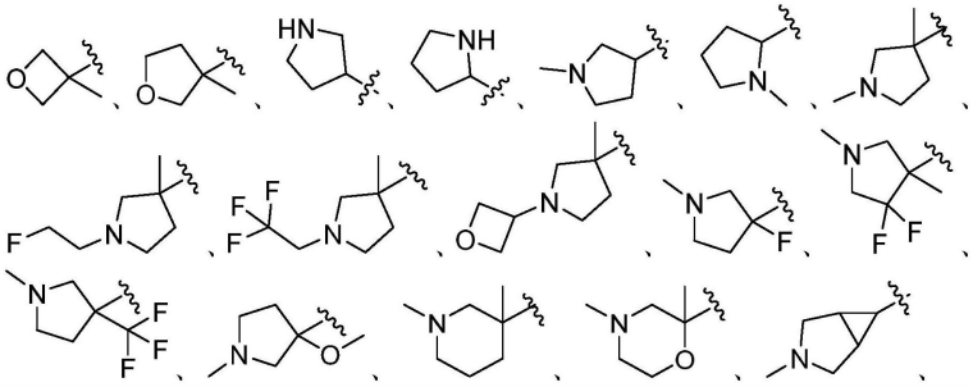
氢呋喃基、所述吡咯烷基、所述哌啶基、所述吗啉基、所述3-氧杂双环[3.1.0]己烷基、所述3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、所述2-氮杂螺[3.3]庚烷基或所述2-氧杂-5-氮杂螺[3.4]辛烷基任选地被一个或多个R^Z取代。

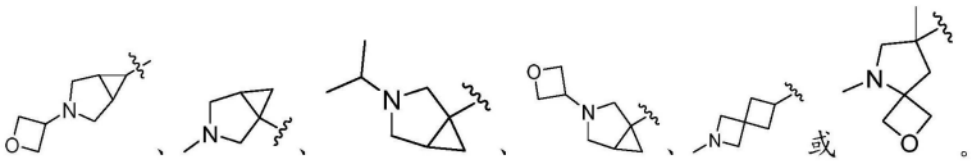
[1366] 实施例16:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中Z是氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、3-氧杂双环[3.1.0]己烷基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、2-氮杂螺[3.3]庚烷基、2-氧杂-5-氮杂螺[3.4]辛烷基,其中所述氧杂环丁烷基、所述四氢呋喃基、所述吡咯烷基、所述哌啶基、所述吗啉基、所述3-氧杂双环[3.1.0]己烷基、所述2-氮杂螺[3.3]己烷基或所述2-氧杂-5-氮杂螺[3.4]辛烷基任选地被一个或多个R^Z取代。

[1367] 实施例17:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中Z是

[1368] 

[1369] 实施例18:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中Z是



[1370] 

[1371] 实施例19:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中至少一个R^Z是卤素。

[1372] 实施例20:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中至少一个R^Z是F或Cl。

[1373] 实施例21:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中至少一个R^Z是CN、-OH或-NH_2。

[1374] 实施例22:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中至少一个R^Z是-O-(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到10元杂环烷基或5到10元杂芳基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述-NH(C_1-C_6烷基)、所述-N(C_1-C_6烷基)$_2$、所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基、所述C_2-C_6炔基、所述C_3-C_{10}环烷基、所述C_6-C_{10}芳基、所述3到10元杂环烷基或所述5到10元杂芳基任选地被一个或多个R^{Za}取代。

[1375] 实施例23:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中至少一个R^Z是任选地被一个或多个R^{Za}取代的-O-(C_1-C_6烷基)。

[1376] 实施例24:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中至少一个R^Z是-OCH_3。

[1377] 实施例25:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中至少一个R^Z是被一个或多个卤素取代的-O-(C_1-C_6烷基)。

[1378] 实施例26:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中至少一个R^Z是C_1-C_6烷基。

[1379] 实施例27:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中至少一个R^Z是甲基、乙基或丙基。

[1380] 实施例28:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中至少一个R^Z是被一个或多个卤素取代的C_1-C_6烷基。

[1381] 实施例29:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中至少一个R^Z是CF_3。

[1382] 实施例30:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中至少一个R^Z是C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到10元杂环烷基或5到10元杂芳基;其中所述C_3-C_{10}环烷基、所述C_6-C_{10}芳基、所述3到10元杂环烷基或所述5到10元杂芳基任选地被一个或多个R^{Za}取代。

[1383] 实施例31:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中至少一个R^Z是任选地被一个或多个R^{Za}取代的3到10元杂环烷基。

[1384] 实施例32:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中至少一个R^Z是任选地被一个或多个R^{Za}取代的4元杂环烷基。

[1385] 实施例33:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中至少一个R^Z是氧杂环丁烷基。

[1386] 实施例34:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中至少一个R^{Za}是卤素。

[1387] 实施例35:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中至少一个R^{Za}是F或Cl。

[1388] 实施例36:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中至少一个R^{Za}是CN、-OH、-NH_2、-O-(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到10元杂环烷基或5到10元杂芳基。

[1389] 实施例37:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中T是-O-(C_1-C_6烷基)、-NH-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述-NH-(C_1-C_6烷基)、所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_2-C_6炔基任选地被一个或多个R^T取代;

[1390] 每个R^T独立地是卤素、CN、-OH、-NH_2、-O-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到7元杂环烷基或5到10元杂芳基;其中所述-O-(C_1-C_6烷

基)、所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基、所述C_2-C_6炔基、所述C_3-C_{10}环烷基、所述C_6-C_{10}芳基、所述3到7元杂环烷基或所述5到10元杂芳基任选地被一个或多个R^{Ta}取代;并且

[1391] 每个R^{Ta}独立地是卤素、CN、-OH、$-NH_2$、-C(=O)OH、-O-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到10元杂环烷基或5到10元杂芳基。

[1392] 实施例38:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中T是-O-(C_1-C_6烷基)、-NH-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述-NH-(C_1-C_6烷基)、所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_2-C_6炔基任选地被一个或多个R^T取代;

[1393] 每个R^T独立地是卤素、CN、-OH、$-NH_2$、-O-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到7元单环杂环烷基或5到10元杂芳基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基、所述C_2-C_6炔基、所述C_3-C_{10}环烷基、所述C_6-C_{10}芳基、所述3到7元单环杂环烷基或所述5到10元杂芳基任选地被一个或多个R^{Ta}取代;并且

[1394] 每个R^{Ta}独立地是卤素、CN、-OH、$-NH_2$、-C(=O)OH、-O-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到10元杂环烷基或5到10元杂芳基。

[1395] 实施例39:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中T是-O-(C_1-C_6烷基)、-NH-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基;其中所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_2-C_6炔基任选地被一个或多个R^T取代;并且

[1396] 每个R^T独立地是卤素、-OH、-O-(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$或3到7元杂环烷基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述-N(C_1-C_6烷基)$_2$或所述3到7元杂环烷基任选地被一个或多个-C(=O)OH取代。

[1397] 实施例40:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中T是-O-(C_1-C_6烷基)、-NH-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基;其中所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_2-C_6炔基任选地被一个或多个R^T取代;并且

[1398] 每个R^T独立地是卤素、-OH、-O-(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$或3到7元单环杂环烷基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述-N(C_1-C_6烷基)$_2$或所述3到7元单环杂环烷基任选地被一个或多个-C(=O)OH取代。

[1399] 实施例41:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中T是-O-(C_1-C_6烷基)、-NH-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基;其中所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_2-C_6炔基任选地被一个或多个R^T取代;并且

[1400] 每个R^T独立地是卤素、-OH、-O-(C_1-C_6烷基)或3到7元杂环烷基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)或所述3到7元杂环烷基任选地被一个或多个-C(=O)OH取代。

[1401] 实施例42:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中T是-O-(C_1-C_6烷基)、-NH-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基;其中所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_2-C_6炔基任选地被一个或多个R^T取代;并且

[1402] 每个R^T独立地是卤素、-OH、-O-(C_1-C_6烷基)或3到7元单环杂环烷基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)或所述3到7元单环杂环烷基任选地被一个或多个-C(=O)OH取代。

[1403] 实施例43:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中T是任选地被一个或多个R^T取代的-O-(C_1-C_6烷基)。

[1404] 实施例44:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中T是-OCH_3。

[1405] 实施例45:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中T是任选地被一个或多个

R^T取代的-NH-(C_1-C_6烷基)。

[1406] 实施例46:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中T是-$NHCH_3$。

[1407] 实施例47:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中T是任选地被一个或多个R^T取代的C_1-C_6烷基。

[1408] 实施例48:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中T是C_1-C_6烷基。

[1409] 实施例49:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中T是甲基或乙基。

[1410] 实施例50:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中T是被一个或多个卤素取代的C_1-C_6烷基。

[1411] 实施例51:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中T是-CHFCl。

[1412] 实施例52:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中T是任选地被一个或多个$R^T_{取代的C2}$-C_6烯基。

[1413] 实施例53:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中T是C_2-C_6烯基。

[1414] 实施例54:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中T是乙烯基。

[1415] 实施例55:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中T是丙烯基。

[1416] 实施例56:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中T是戊烯基。

[1417] 实施例57:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中T是被一个或多个$R^T_{取代的C2}$-C_6烯基。

[1418] 实施例58:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中T是被一个或多个-OH、-O-(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$或3到10元杂环烷基取代的C_2-C_6烯基;其中所述3到10元杂环烷基任选地被一个或多个-C(=O)OH取代。

[1419] 实施例59:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中T是C_2-C_6炔基。

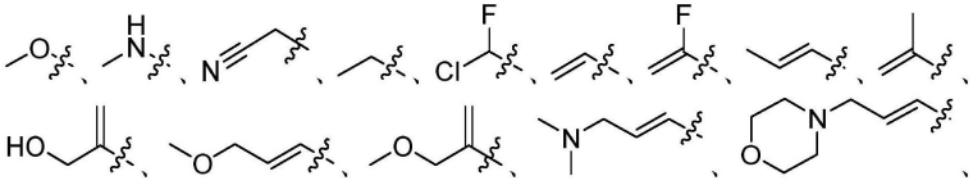
[1420] 实施例60:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中T是丙炔基。

[1421] 实施例61:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中T是被一个或多个R^T取代的C_2-C_6炔基。

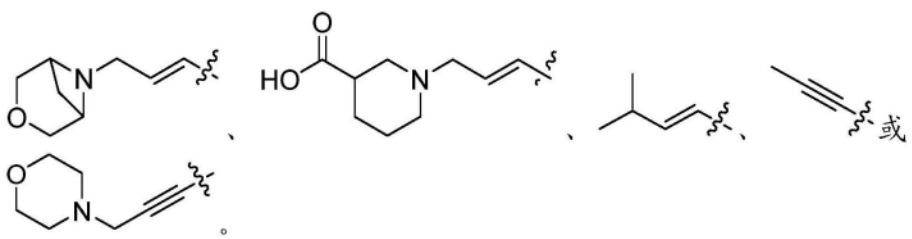
[1422] 实施例62:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中T是被一个或多个R^T取代的丙炔基。

[1423] 实施例63:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中T是被一个或多个3到10元杂环烷基取代的丙炔基。

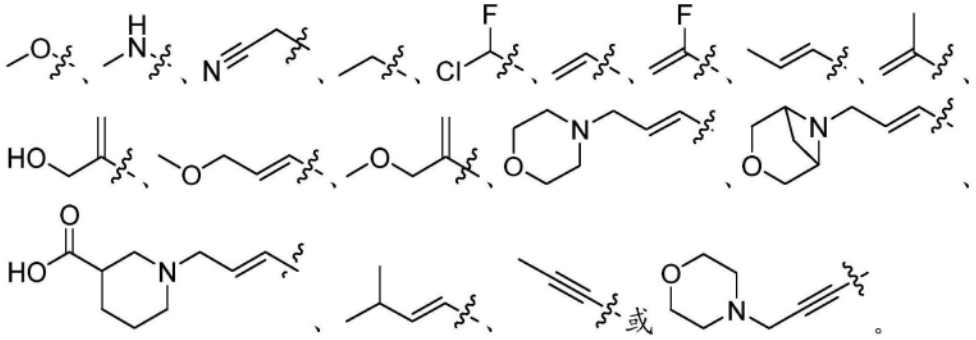
[1424] 实施例64:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中T是



[1425]



[1426] 实施例65:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中T是

[1427] 

[1428] 实施例66:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中至少一个R^T是卤素。

[1429] 实施例67:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中至少一个R^T是CN、-OH或-NH_2。

[1430] 实施例68:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中至少一个R^T是-O-(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)或-N(C_1-C_6烷基)$_2$;其中所述O-(C_1-C_6烷基)、所述-NH(C_1-C_6烷基)或所述-N(C_1-C_6烷基)$_2$任选地被一个或多个R^{Ta}取代。

[1431] 实施例69:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中至少一个R^T是-O-(C_1-C_6烷基)或-N(C_1-C_6烷基)$_2$。

[1432] 实施例70:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中至少一个R^T是C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基;其中所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_2-C_6炔基任选地被一个或多个R^{Ta}取代。

[1433] 实施例71:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中至少一个R^T是C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到10元杂环烷基或5到10元杂芳基;其中所述C_3-C_{10}环烷基、所述C_6-C_{10}芳基、所述3到10元杂环烷基或所述5到10元杂芳基任选地被一个或多个R^{Ta}取代。

[1434] 实施例72:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中至少一个R^T是被一个或多个C(=O)OH取代的3到10元杂环烷基。

[1435] 实施例73:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中至少一个R^{Ta}是C(=O)OH。

[1436] 实施例74:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中至少一个R^{Ta}是卤素、CN、-OH、-NH_2、-O-(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到10元杂环烷基或5到10元杂芳基。

[1437] 实施例75:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中Ar^1是任选地被一个或多个R^{A1}取代的C_6-C_{10}芳基;

[1438] 每个R^{A1}独立地是卤素、CN、-OH、-NH_2、-OR^{A1a}、-O-(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述-NH(C_1-C_6烷基)、所述-N(C_1-C_6烷基)$_2$、所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_2-C_6炔基任选地被一个或多个R^{A1a}取代;

[1439] 每个R^{A1a}独立地是卤素、CN、-OH、-NH_2、-O-(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述-NH(C_1-C_6烷基)、所述-N(C_1-C_6烷基)$_2$、所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基或所述C_2-C_6炔基任选地被一个或多个R^{A1b}取代;并且

[1440] 每个R^{A1b}独立地是卤素、CN、-OH或-NH_2。

[1441] 实施例76:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中Ar^1是C_6-C_{10}芳基。

[1442] 实施例77:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中Ar^1是被一个或多个R^{A1}取代的C_6-C_{10}芳基。

[1443] 实施例78:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中Ar^1是被一个或多个卤素、-OR^{A1a}或-O-(C_1-C_6烷基)取代的苯基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)任选地被一个或多个R^{A1a}取代;并且每个R^{A1a}独立地是C_6-C_{10}芳基或5到10元杂芳基;其中所述C_6-C_{10}芳基或所述5到10元杂芳基任选地被一个或多个卤素取代。

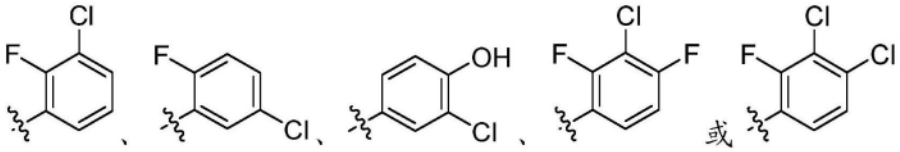
[1444] 实施例79:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中Ar^1是被一个或多个卤素取代的苯基。

[1445] 实施例80:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中Ar^1是被一个F或一个Cl取代的苯基。

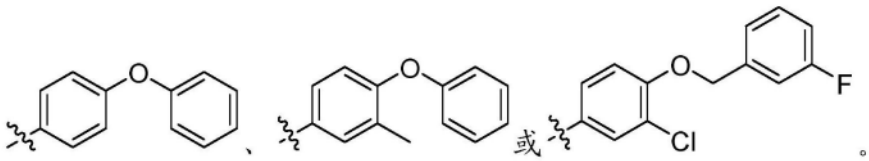
[1446] 实施例81:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中Ar^1是任选地被一个或多个卤素取代的苯基,其中所述苯基进一步被-O-(C_6-C_{10}芳基)或-O-(5到10元杂芳基)取代;其中所述-O-(C_6-C_{10}芳基)或所述-O-(5到10元杂芳基)任选地被一个或多个卤素取代。

[1447] 实施例82:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中Ar^1是任选地被一个或多个卤素取代的苯基,其中所述苯基进一步被-O-苯基或-O-吡啶基取代;其中所述-O-苯基或所述-O-吡啶基任选地被一个或多个卤素取代。

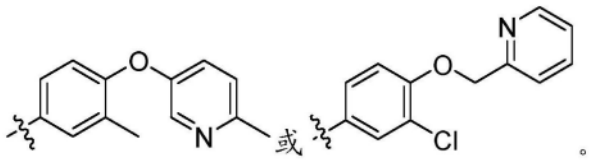
[1448] 实施例83:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中Ar^1是



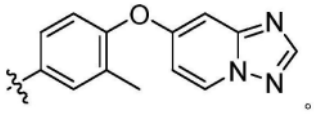
[1449] 实施例84:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中Ar^1是



[1450] 实施例85:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中Ar^1是



[1451] 实施例86:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中Ar^1是



[1452] 实施例87:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中至少一个R^{A1}是卤素。

[1453] 实施例88:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中至少一个R^{A1}是F并且至少一个R^{A1}是Cl。

[1454] 实施例89:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中至少一个R^{A1}是CN、-OH或-NH_2。

[1455] 实施例90:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中至少一个R^{A1}是-OR^{A1a}。

[1456] 实施例91:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中至少一个R^{A1}是-O-(C_6-C_{10}芳基)或-O-(5到10元杂芳基);其中所述-O-(C_6-C_{10}芳基)或所述-O-(5到10元杂芳基)任选地被一个或多个R^{A1b}取代。

[1457] 实施例92:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中至少一个R^{A1}是-O-(C_6-C_{10}芳基)或-O-(5到10元杂芳基);其中所述-O-(C_6-C_{10}芳基)或所述-O-(5到10元杂芳基)任选地被一个或多个卤素取代。

[1458] 实施例93:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中至少一个R^{A1}是-O-苯基或-O-吡啶基;其中所述-O-苯基或所述-O-吡啶基任选地被一个或多个卤素取代。

[1459] 实施例94:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中至少一个R^{A1}是-O-(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基,其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基任选地被一个或多个R^{A1a}取代。

[1460] 实施例95:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中至少一个R^{A1}是被一个或多个C_6-C_{10}芳基或5到10元杂芳基取代的-O-(C_1-C_6烷基),其中所述C_6-C_{10}芳基或所述5到10元杂芳基任选地被一个或多个卤素取代。

[1461] 实施例96:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中至少一个R^{A1}是-O-CH_2-(C_6-C_{10}芳基)或-O-CH_2-(5到10元杂芳基),其中所述-O-CH_2-(C_6-C_{10}芳基)或-O-CH_2-(5到10元杂芳基)任选地被一个或多个卤素取代。

[1462] 实施例97:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中至少一个R^{A1}是-O-CH_2-苯基或-O-CH_2-吡啶基,其中所述-O-CH_2-苯基或所述-O-CH_2-吡啶基任选地被一个或多个卤素取代。

[1463] 实施例98:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中至少一个R^{A1}是C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到10元杂环烷基或5到10元杂芳基;其中所述C_3-C_{10}环烷基、所述C_6-C_{10}芳基、所述3到10元杂环烷基或所述5到10元杂芳基任选地被一个或多个R^{A1a}取代。

[1464] 实施例99:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中至少一个R^{A1a}是卤素、CN、-OH、-NH_2、-O-(C_1-C_6烷基)、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基,其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基任选地被一个或多个R^{A1b}取代。

[1465] 实施例100:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中至少一个R^{A1a}是C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到10元杂环烷基或5到10元杂芳基;其中所述C_3-C_{10}环烷基、所述C_6-C_{10}芳基、所述3到10元杂环烷基或所述5到10元杂芳基任选地被一个或多个R^{A1b}取代。

[1466] 实施例101:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中至少一个R^{A1a}是C_6-C_{10}芳基或5到10元杂芳基;其中所述C_6-C_{10}芳基或所述5到10元杂芳基任选地被一个或多个卤素取代。

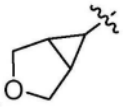
[1467] 实施例102:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中至少一个R^{A1a}是苯基或吡啶基;其中所述苯基或所述吡啶基任选地被一个或多个卤素取代。

[1468] 实施例103:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中至少一个R^{A1b}是卤素。

[1469] 实施例104:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中至少一个R^{A1b}是F并且至

少一个R^{A1b}是Cl。

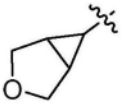
[1470] 实施例105:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中至少一个R^{A1b}是CN、-OH或$-NH_2$。

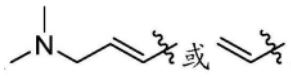
[1471] 实施例106:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中当Z是  则

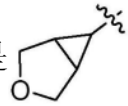
[1472] T是-O-(C_1-C_6烷基)、-NH-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述-NH-(C_1-C_6烷基)、所述C_1-C_6烷基或所述C_2-C_6炔基任选地被一个或多个R^T取代;并且其中所述C_2-C_6烯基被一个或多个R^T取代,

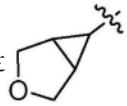
[1473] 每个R^T独立地是卤素、CN、-OH、$-NH_2$、-O-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到7元杂环烷基或5到10元杂芳基;其中所述-O-(C_1-C_6烷基)、所述C_1-C_6烷基、所述C_2-C_6烯基、所述C_2-C_6炔基、所述C_3-C_{10}环烷基、所述C_6-C_{10}芳基、所述3到7元杂环烷基或所述5到10元杂芳基任选地被一个或多个R^{Ta}取代;并且

[1474] 每个R^{Ta}独立地是卤素、CN、-OH、$-NH_2$、-C(=O)OH、-O-(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{10}环烷基、C_6-C_{10}芳基、3到10元杂环烷基或5到10元杂芳基。

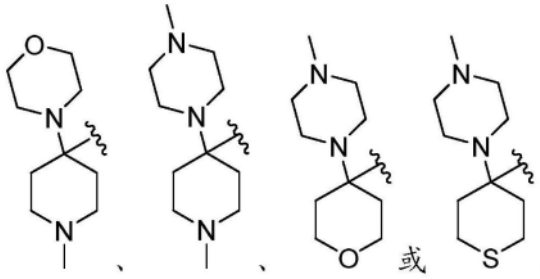
[1475] 实施例107:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中当Z是  则T不是

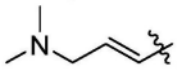


[1476] 实施例108:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中当T是  则Ar^1是任选地被一个或多个卤素取代的C_6-C_{10}芳基。

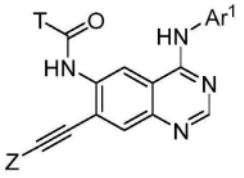
[1477] 实施例109:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中Z不是  。

[1478] 实施例110:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中Z不是



[1479] 实施例111:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中T不是  。

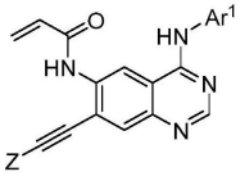
[1480] 实施例112:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有式(II'):

[1481] 

(II'),

[1482] 或其药学上可接受的盐或立体异构体。

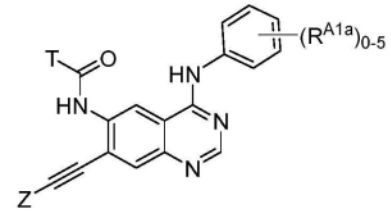
[1483] 实施例113:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有式(II'):

[1484] 

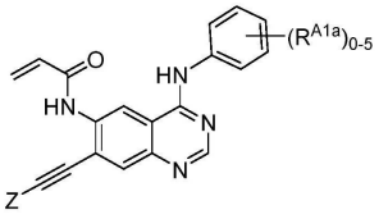
(II'),

[1485] 或其药学上可接受的盐或立体异构体。

[1486] 实施例114:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有式(III')或(III'-a):

[1487] 

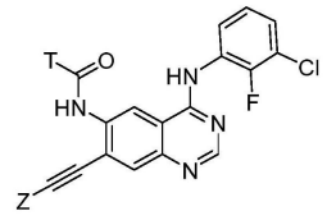
(III')、



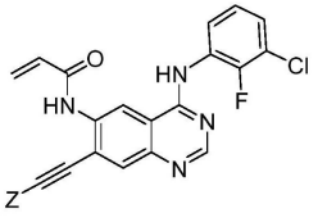
(III-a'),

[1488] 或其药学上可接受的盐或立体异构体。

[1489] 实施例115:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有式(IV')或(IV'-a):

[1490] 

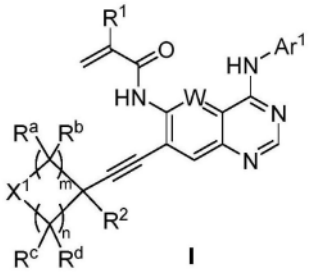
(IV')、



(IV-a'),

[1491] 或其药学上可接受的盐或立体异构体。

[1492] 实施例116:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有式I

[1493] 

I

[1494] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中

[1495] W是CH或N;

[1496] X^1是-O-、-S-、-NR^3-;

[1497] R^a、R^b彼此独立地是氢、C_{1-4}烷基,或者R^a中的一个是如果X^1是NR^3,则与X^1形成环的-$(CH_2)_p$,或者R^a中的一个是与R^2形成环的-$(CH_2)_p$;

[1498] R^c、R^d彼此独立地是氢或C_{1-4}烷基;

[1499] R^1是H或F;

[1500] R^2是氢或C_{1-4}烷基,或者是与R^3或与R^a中的一个形成环的-$(CH_2)_q$;

[1501] R^3是氢或C_{1-4}烷基,优选地是氢或甲基,或者是与R^2形成环的-$(CH_2)_p$-;

[1502] m是1、2或3;

[1503] n是0、1或2;

[1504] p是1或2;

[1505] q是0、1或2,并且

[1506] Ar^1是未被取代或被选自以下的组中的一个或多个取代的6元芳基:卤素、-CF_3、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-7}环烷基、羟基C_{1-5}烷基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基-C_6芳基、C_{1-6}烷氧基-C_{5-6}杂芳基、氨基、氨基C_{1-4}烷基、C_{1-6}烷氨基、C_{1-6}氨烷基-C_6芳基、C_{1-6}氨烷基-C_{5-6}杂芳基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷氧基氨基羰基、芳基C_{1-6}烷氧基或C_6芳基。

[1507] 实施例117:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中当X^1是-NR^3-时,R^2不是氢。

[1508] 实施例118:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中当X^1是-NR^3-时,R^2是C_{1-4}烷基,或者是与R^3或R^a中的一个形成环的-$(CH_2)_q$-。

[1509] 实施例119:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中X^1是-NR^3-,并且R^2不是氢。

[1510] 实施例120:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中X^1是-NR^3-,并且R^2是C_{1-4}烷基,或者是与R^3或与R^a中的一个形成环的-$(CH_2)_q$-。

[1511] 实施例121:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中当n为0时,R^2是与R^3或与R^a中的一个形成环的-$(CH_2)_q$-。

[1512] 实施例122:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中当n为0时,R^2是与R^3形成环的-$(CH_2)_q$-。

[1513] 实施例123:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中n是0,并且R^2是与R^3或与R^a中的一个形成环的-$(CH_2)_q$-。

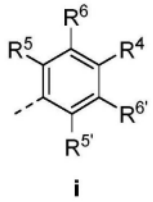
[1514] 实施例124:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中n是0,并且R^2是与R^3形成环的-$(CH_2)_q$-。

[1515] 实施例125:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中X^1是NR^3或O,并且其中R^3是甲基、乙基、正丙基或正丁基。

[1516] 实施例126:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中R^1是氢。

[1517] 实施例127:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中R^2是甲基、乙基、正丙基或正丁基,优选地甲基或者其中R^2是与R^3形成环的-(CH_2)-或-$(CH_2)_2$-,或者其中R^2是与R^a中的一个形成环的-(CH_2)-或-$(CH_2)_2$-。

[1518] 实施例128:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中Ar^1具有式i或其药学上可接受的盐或立体异构体,

[1519] 

i

[1520] 其中

[1521] R^4是氢、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-7}环烷基、羟基C_{1-5}烷基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基-C_6芳基、C_{1-6}烷氧基-C_{5-6}杂芳基、氨基C_{1-4}烷基、C_{1-6}烷氨基、C_{1-6}氨烷基-C_6芳基、C_{1-6}氨烷基-C_{5-6}杂芳基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷氧基氨基-羰基、芳基C_{1-6}烷氧基或C_6芳基;

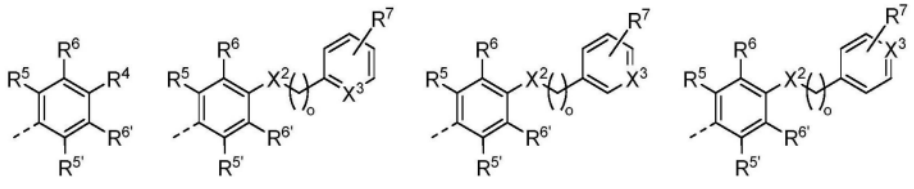
[1522] R^5、$R^{5'}$、R^6、$R^{6'}$彼此独立地是氢、-CF_3或卤素,优选地是F或Cl。

[1523] 实施例129:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中R^5是F和/或其中R^6是F或Cl。

[1524] 实施例130:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中R^1是氢。

[1525] 实施例131:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中R^2是甲基或者其中R^2是与R^3形成环的-(CH_2)-或-$(CH_2)_2$-,或者其中R^2是与R^a中的一个形成环的-(CH_2)-或-$(CH_2)_2$-。

[1526] 实施例132:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中Ar^1具有式ii-1、ii-2、ii-3或ii-4或其药学上可接受的盐或立体异构体,

[1527] 

ii-1 ii-2 ii-3 ii-4

[1528] 其中

[1529] X^2是O、NH或NMe;

[1530] X^3是CH或N;

[1531] o是0或1;

[1532] R^4是氢或卤素,优选地是F或Cl;

[1533] R^5、$R^{5'}$、R^6、$R^{6'}$彼此独立地是氢、-CF_3或卤素,优选地是F或Cl;

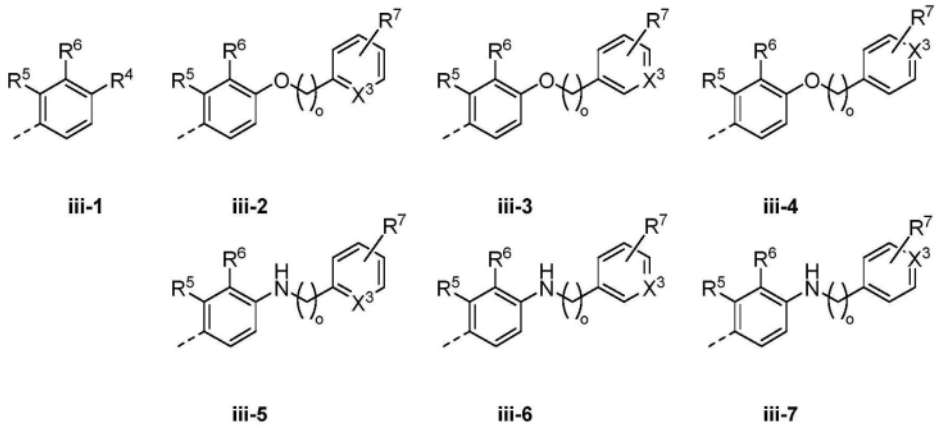
[1534] R^7是氢或卤素,优选地是F。

[1535] 实施例133:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中R^5是F和/或其中R^6是F或Cl。

[1536] 实施例134:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中R^1是氢。

[1537] 实施例135:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中R^2是甲基或者其中R^2是与R^3形成环的-(CH_2)-或-$(CH_2)_2$-,其中R^2是与R^a中的一个形成环的-(CH_2)-或-$(CH_2)_2$-。

[1538] 实施例136:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中Ar^1具有式iii-1、iii-2、iii-3或iii-4、iii-5、iii-6或iii-7或其药学上可接受的盐或立体异构体,

[1539] 

[1540] 其中

[1541] X^3是CH或N,优选地是N;

[1542] o是0或1;

[1543] R^4是氢或卤素,优选地是F或Cl;

[1544] R^5、R^6彼此独立地是氢、-CF_3或卤素,优选地是F或Cl;

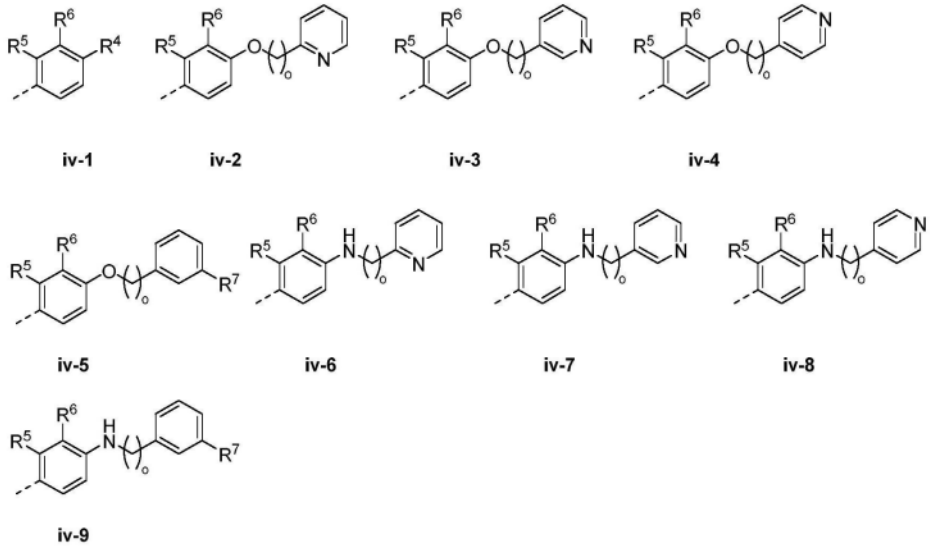
[1545] R^7是氢或卤素,优选地是F。

[1546] 实施例137:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中R^5是F和/或其中R^6是F或Cl。

[1547] 实施例138:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中R^1是氢。

[1548] 实施例139:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中R^2是甲基或者其中R^2是与R^3形成环的-(CH_2)-或-$(CH_2)_2$-,其中R^2是与R^a中的一个形成环的-(CH_2)-或-$(CH_2)_2$-。

[1549] 实施例140:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中Ar^1具有式iv-1、iv-2、iv-3或iv-4、iv-5、iv-6、iv-7、iv-8或iv-9或其药学上可接受的盐或立体异构体,

[1550] 

[1551] 其中

[1552] o是0或1;

[1553] R^4是氢或卤素,优选地是F或Cl;

[1554] R^5、$R^{5'}$、R^6、$R^{6'}$彼此独立地是氢、-CF_3或卤素,优选地是F或Cl;

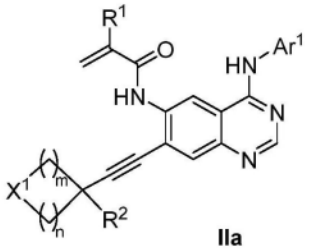
[1555] R^7是氢或卤素,优选地是F。

[1556] 实施例141:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中R^5是F和/或其中R^6是F或Cl。

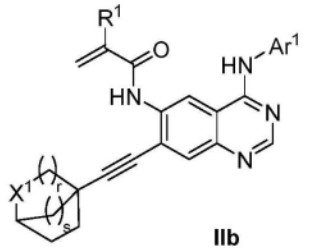
[1557] 实施例142:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中R^1是氢。

[1558] 实施例143:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中R^2是甲基或者其中R^2是与R^3形成环的-(CH_2)-或-$(CH_2)_2$-,其中R^2是与R^a中的一个形成环的-(CH_2)-或-$(CH_2)_2$-。

[1559] 实施例144:根据前述实施例中任一项所述的化合物,所述化合物具有式IIa或IIb

[1560] 

IIa



IIb

[1561] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中

[1562] X^1是-O-或-NR^3-;

[1563] R^1是H或F;

[1564] R^2是氢或C_{1-4}烷基,优选地是甲基,或者是与R^3形成环的-$(CH_2)_q$-;

[1565] R^3是氢或C_{1-4}烷基,优选地是氢或甲基,或者是与R^2形成环的-$(CH_2)_p$-;

[1566] m是1、2或3;

[1567] n是0、1或2;

[1568] p是1或2;

[1569] q是0、1或2;

[1570] r是0或1;

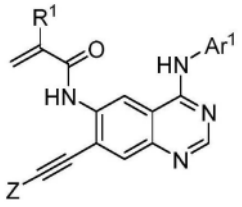
[1571] s是1或2;并且

[1572] Ar^1是未被取代或被选自以下的组中的一个或多个取代的6元芳基:卤素、-CF_3、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-7}环烷基、羟基C_{1-5}烷基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基-C_6芳基、C_{1-6}烷氧基-C_{5-6}杂芳基、氨基、氨基C_{1-4}烷基、C_{1-6}烷氨基、C_{1-6}氨烷基-C_6芳基、C_{1-6}氨烷基-C_{5-6}杂芳基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷氧基氨基羰基、芳基C_{1-6}烷氧基或C_6芳基。

[1573] 实施例145:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中R^1是氢。

[1574] 实施例146:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中R^2是甲基或者其中R^2是与R^3形成环的-(CH_2)-或-$(CH_2)_2$-。

[1575] 实施例147:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有式III

[1576] 

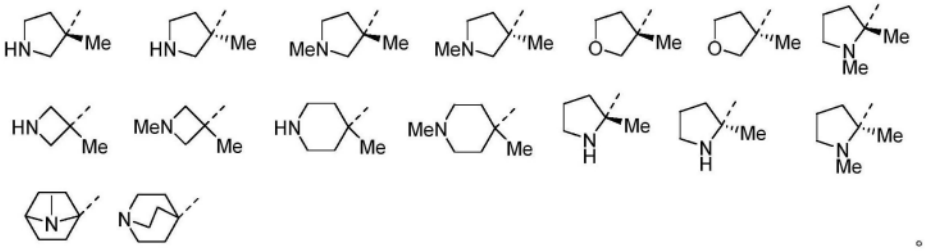
III

[1577] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中

[1578] R^1是H或F;

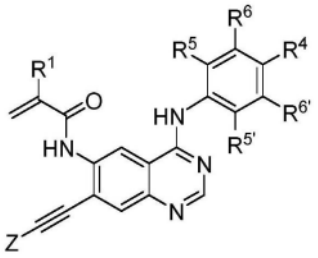
[1579] Ar^1是未被取代或被选自以下的组中的一个或多个取代的6元芳基:卤素、-CF_3、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-7}环烷基、羟基C_{1-5}烷基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基-C_6芳基、C_{1-6}烷氧基-C_{5-6}杂芳基、氨基、氨基C_{1-4}烷基、C_{1-6}烷氨基、C_{1-6}氨烷基-C_6芳基、C_{1-6}氨烷基-C_{5-6}杂芳基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷氧基氨基羰基或C_6芳基;

[1580] Z选自

[1581] 

[1582] 实施例148:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中R^1是氢。

[1583] 实施例149:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有式IV

[1584] 

IV

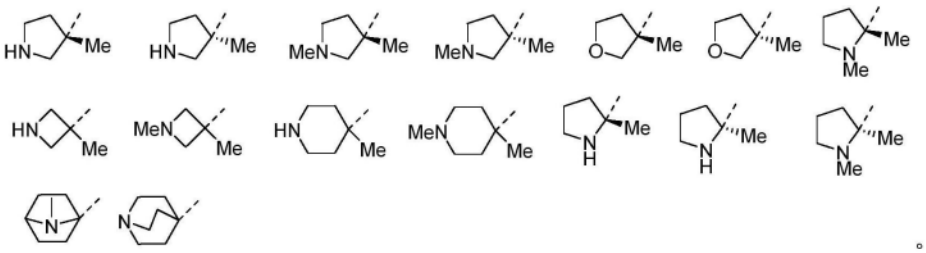
[1585] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中

[1586] R^1是H或F;

[1587] R^4是氢、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-7}环烷基、羟基C_{1-5}烷基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基-C_6芳基、C_{1-6}烷氧基-C_{5-6}杂芳基、氨基C_{1-4}烷基、C_{1-6}烷氨基、C_{1-6}氨烷基-C_6芳基、C_{1-6}氨烷基-C_{5-6}杂芳基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷氧基氨基-羰基或C_6芳基;

[1588] R^5、$R^{5'}$、R^6、$R^{6'}$彼此独立地是氢、-CF_3或卤素,优选地是F或Cl;

[1589] Z选自

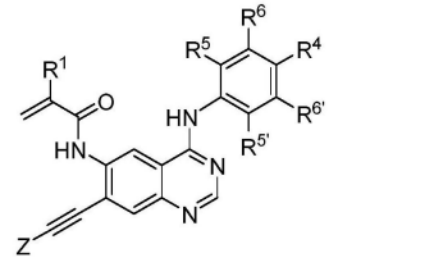
[1590] 

[1591] 实施例150:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中R^5是F和/或其中R^6是F或Cl。

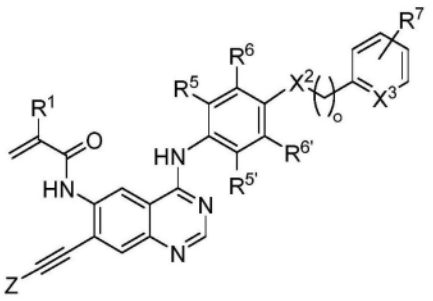
[1592] 实施例151:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中R^1是氢。

[1593] 实施例152:根据前述实施例中任一项所述的化合物,所述化合物具有式V-1、V-2、V-3或V-4

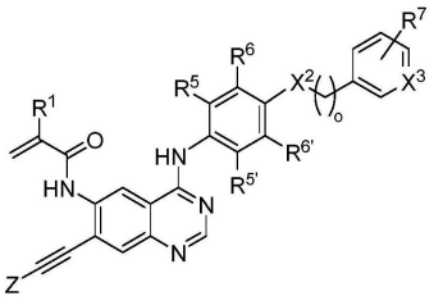
[1594]



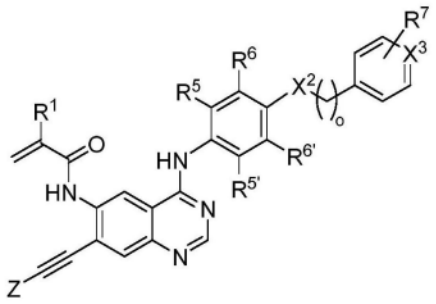
V-1



V-2



V-3



V-4

[1595] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中

[1596] R^1是H或F;

[1597] X^2是O、NH或NMe;

[1598] X^3是C或N;

[1599] o是0或1;

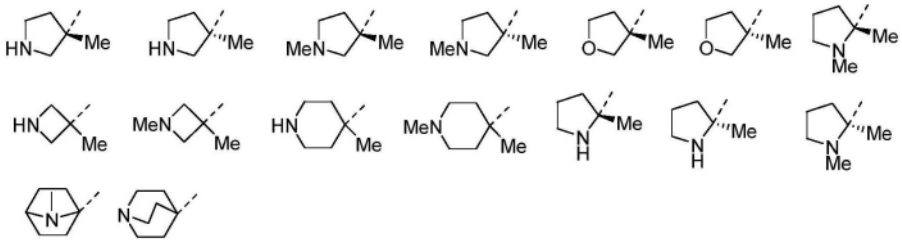
[1600] R^4是氢或卤素,优选地是F或Cl;

[1601] R^5、$R^{5'}$、R^6、$R^{6'}$彼此独立地是氢、$-CF_3$或卤素,优选地是F或Cl;

[1602] R^7是氢或卤素,优选地是F;

[1603] Z选自

[1604]

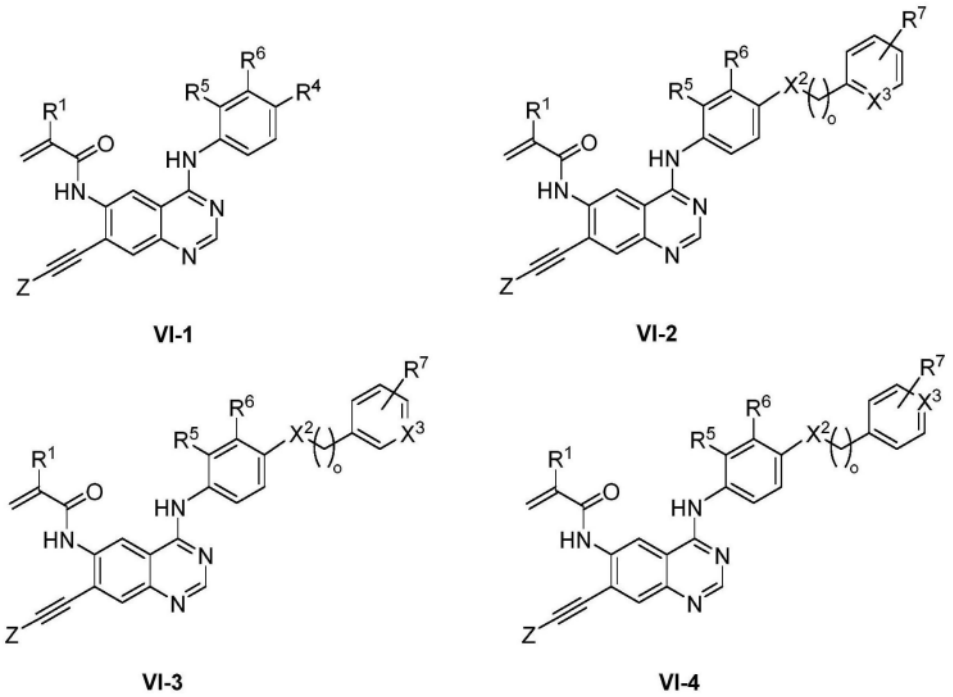


[1605] 实施例153:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中R^5是F和/或其中R^6是F或Cl。

[1606] 实施例154:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中R^1是氢。

[1607] 实施例155:根据前述实施例中任一项所述的化合物,所述化合物具有式VI-1、VI-

2、VI-3或VI-4

[1608] 

[1609] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中

[1610] R^1是H或F;

[1611] X^2是O、NH或NMe;

[1612] X^3是C或N;

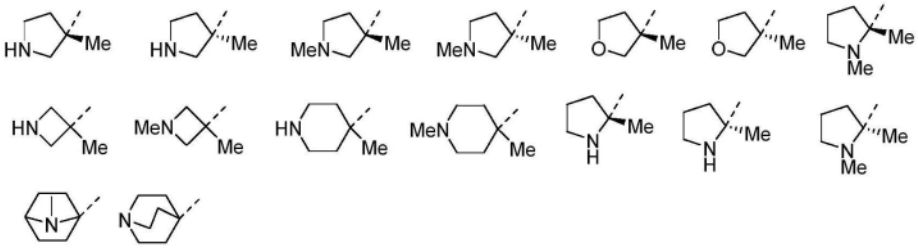
[1613] o是0或1;

[1614] R^4是氢或卤素,优选地是F或Cl;

[1615] R^5、R^6彼此独立地是氢、$-CF_3$或卤素,优选地是F或Cl;

[1616] R^7是氢或卤素,优选地是F;

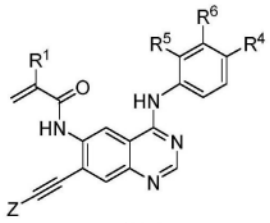
[1617] Z选自

[1618] 

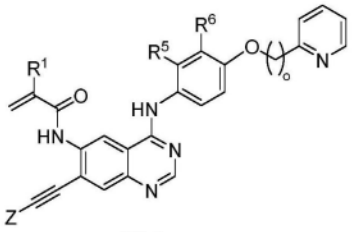
[1619] 实施例156:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中R^5是F和/或其中R^6是F或Cl。

[1620] 实施例157:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中R^1是氢。

[1621] 实施例158:根据前述实施例中任一项所述的化合物,所述化合物具有式VII-1、VII-2、VII-3或VII-4、VII-5、VII-6、VII-7、VII-8或VII-9

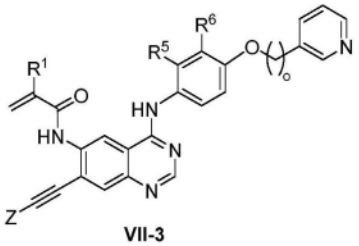


VII-1

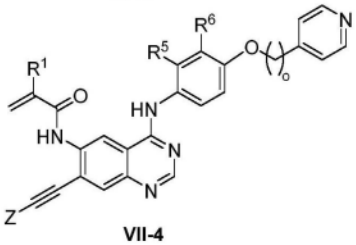


VII-2

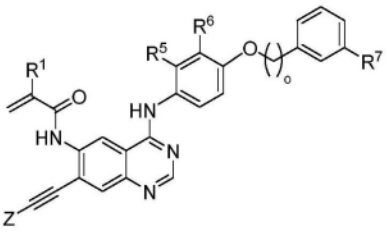
[1622]



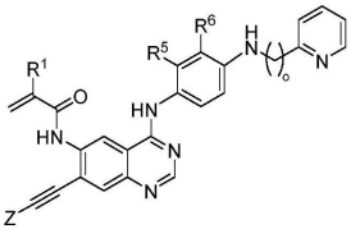
VII-3



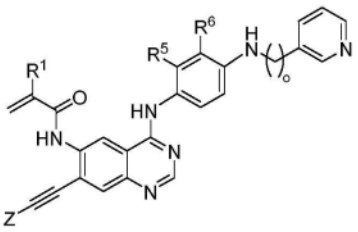
VII-4



VII-5

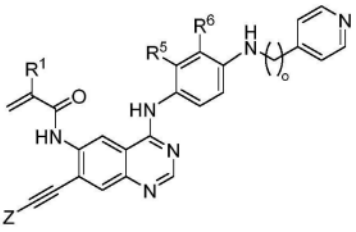


VII-6

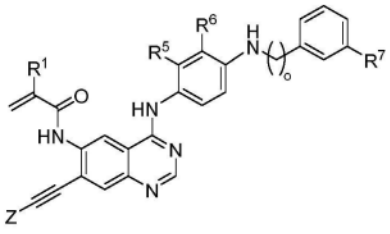


VII-7

[1623]



VII-8



VII-9

[1624] 或其药学上可接受的盐或立体异构体,其中

[1625] R^1是H或F;

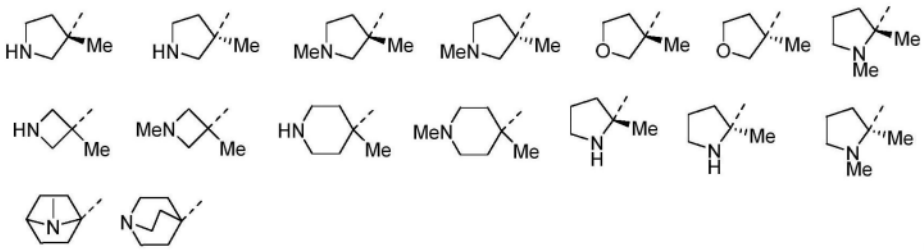
[1626] o是0或1;

[1627] R^4是氢或卤素,优选地是F或Cl;

[1628] R^5、R^6彼此独立地是氢、$-CF_3$或卤素,优选地是F或Cl;

[1629] R^7是氢或卤素,优选地是F;

[1630] Z选自

[1631] 

[1632] 实施例159:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中R^5是F和/或其中R^6是F或Cl。

[1633] 实施例160:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中R^1是氢。

[1634] 实施例161:根据前述实施例中任一项所述的化合物,所述化合物选自表1和2中描述的化合物、其药学上可接受的盐以及其立体异构体。

[1635] 实施例162:根据前述实施例中任一项所述的化合物,所述化合物选自表1和2中描述的化合物和其药学上可接受的盐。

[1636] 实施例163:根据前述实施例中任一项所述的化合物,所述化合物选自表1和2中描述的化合物。

[1637] 实施例164:一种组合物,其包括根据前述实施例中任一项所述的化合物以及药学上可接受的载体。

[1638] 实施例165:根据前述实施例中任一项所述的组合物,其进一步包括第二治疗活性剂。

[1639] 实施例166:一种抑制ErbB受体的致癌变体的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的根据前述实施例中任一项所述的化合物。

[1640] 实施例167:一种抑制ErbB受体的致癌变体的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用根据前述实施例中任一项所述的组合物。

[1641] 实施例168:一种预防或治疗癌症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的根据前述实施例中任一项所述的化合物。

[1642] 实施例169:一种预防或治疗癌症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用根据前述实施例中任一项所述的组合物。

[1643] 实施例170:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其用于预防或治疗癌症。

[1644] 实施例171:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其用于抑制ErbB受体的致癌变体。

[1645] 实施例172:根据前述实施例中任一项所述的组合物,其用于抑制ErbB受体的致癌变体。

[1646] 实施例173:根据前述实施例中任一项所述的组合物,其用于预防或治疗癌症。

[1647] 实施例174:根据前述实施例中任一项所述的方法、供使用的化合物或供使用的组合物,其中所述癌症是实体瘤。

[1648] 实施例175:根据前述实施例中任一项所述的方法、供使用的化合物或供使用的组合物,其中所述癌症是膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、胃癌、胶质母细胞瘤(GBM)、头颈癌、肺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)或其任何亚型。

[1649] 实施例176:根据前述实施例中任一项所述的方法、供使用的化合物或供使用的组

合物,其中所述癌症是胶质母细胞瘤(GBM)或其任何亚型。

[1650] 实施例177:根据前述实施例中任一项所述的方法、供使用的化合物或供使用的组合物,其中所述癌症是胶质母细胞瘤。

[1651] 实施例178:根据前述实施例中任一项所述的方法、供使用的化合物或供使用的组合物,其中所述癌症或其肿瘤或细胞表达ErbB受体的致癌变体。

[1652] 实施例179:根据前述实施例中任一项所述的方法、供使用的化合物或供使用的组合物,其中所述ErbB受体的所述致癌变体包括变构突变。

[1653] 实施例180:根据前述实施例中任一项所述的方法、供使用的化合物或供使用的组合物,其中ErbB受体的所述致癌变体是所述ErbB受体的变构变体。

[1654] 实施例181:根据前述实施例中任一项所述的方法、供使用的化合物或供使用的组合物,其中所述癌症或其肿瘤或细胞表达表皮生长因子受体(EGFR)的致癌变体。

[1655] 实施例182:根据前述实施例中任一项所述的方法、供使用的化合物或供使用的组合物,其中EGFR的所述致癌变体是EGFR的变构变体。

[1656] 实施例183:根据前述实施例中任一项所述的方法、供使用的化合物或供使用的组合物,其中EGFR的所述致癌变体包括变构突变。

[1657] 实施例184:根据前述实施例中任一项所述的方法、供使用的化合物或供使用的组合物,其中所述癌症或其肿瘤或细胞表达人表皮生长因子受体2(HER2)受体的致癌变体。

[1658] 实施例185:根据前述实施例中任一项所述的方法、供使用的化合物或供使用的组合物,其中所述HER2受体的所述致癌变体是所述HER2受体的变构变体。

[1659] 实施例186:根据前述实施例中任一项所述的方法、供使用的化合物或供使用的组合物,其中所述HER2受体的所述致癌变体包括变构突变。

[1660] 实施例187:根据前述实施例中任一项所述的方法、供使用的化合物或供使用的组合物,其中所述致癌变体或所述致癌突变是通过食品药品监督管理局(FDA)批准的诊断检测的。

[1661] 实施例188:根据前述实施例中任一项所述的方法、供使用的化合物或供使用的组合物,其中在用本公开的化合物治疗之前,用不同于根据前述实施例中任一项所述的化合物的治疗剂治疗受试者。

[1662] 实施例189:根据前述实施例中任一项所述的方法、供使用的化合物或供使用的组合物,其中所述癌症或其肿瘤或细胞对用不同于根据前述实施例中任一项所述的化合物的治疗剂进行的治疗不敏感或有抗性。

[1663] 实施例190:根据前述实施例中任一项所述的方法、供使用的化合物或供使用的组合物,其中受试者对用不同于根据前述实施例中任一项所述的化合物的治疗剂进行的治疗具有不良反应。

[1664] 实施例191:根据前述实施例中任一项所述的方法、供使用的化合物或供使用的组合物,其中所述治疗有效量降低所述癌症的体征或症状的严重程度。

[1665] 实施例192:根据前述实施例中任一项所述的方法、供使用的化合物或供使用的组合物,其中所述癌症的所述体征包括肿瘤等级,并且其中所述体征的严重程度的降低包括所述肿瘤等级的降低。

[1666] 实施例193:根据前述实施例中任一项所述的方法、供使用的化合物或供使用的组

合物,其中所述癌症的所述体征包括肿瘤转移,并且其中所述体征的严重程度的降低包括转移的消除或转移速率或转移程度的降低。

[1667] 实施例194:根据前述实施例中任一项所述的方法、供使用的化合物或供使用的组合物,其中所述癌症的所述体征包括肿瘤体积,并且其中所述体征的严重程度的降低包括所述肿瘤的消除或体积的减小。

[1668] 实施例195:根据前述实施例中任一项所述的方法、供使用的化合物或供使用的组合物,其中所述癌症的所述症状包括疼痛,并且其中所述体征的严重程度的降低包括所述疼痛的消除或减轻。

[1669] 实施例196:根据前述实施例中任一项所述的方法、供使用的化合物或供使用的组合物,其中所述治疗有效量诱导缓解期。

[1670] 实施例197:根据前述实施例中任一项所述的方法、供使用的化合物或供使用的组合物,其中所述治疗有效量改善受试者的预后。

[1671] 实施例198:一种预防或治疗胶质母细胞瘤的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的根据前述实施例中任一项所述的化合物。

[1672] 实施例199:一种预防或治疗胶质母细胞瘤的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用根据前述实施例中任一项所述的组合物。

[1673] 实施例200:根据前述实施例中任一项所述的化合物,其用于预防或治疗胶质母细胞瘤。

[1674] 实施例201:根据前述实施例中任一项所述的组合物,其用于预防或治疗胶质母细胞瘤。

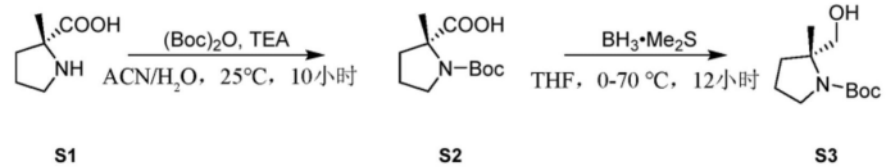
[1675] 实施例202:根据前述实施例中任一项所述的方法、供使用的化合物或供使用的组合物,其中所述化合物选自表1和2中描述的化合物、其药学上可接受的盐以及其立体异构体。

[1676] 实施例203:根据前述实施例中任一项所述的方法、供使用的化合物或供使用的组合物,其中所述化合物选自表1和2中描述的化合物和其药学上可接受的盐。

[1677] 实施例204:根据前述实施例中任一项所述的方法、供使用的化合物或供使用的组合物,其中所述化合物选自表1和2中描述的化合物。

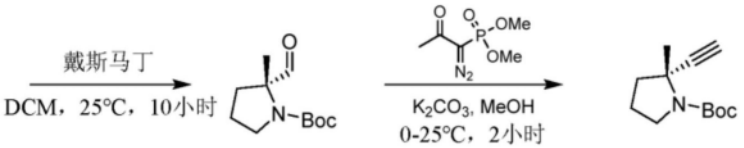
[1678] 实例

[1679] (R)-2-乙炔基-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(S5)的制备



S1 S2 S3

[1680]



S4 S5

[1681] S2:向(R)-2-甲基吡咯烷-2-甲酸S1(3.00g,23.3mmol,1.00当量)和三乙胺(7.05g,69.7mmol,9.70mL,3.00当量)于水(20.0mL)和乙腈(20.0mL)的混合溶剂中的溶液

添加二碳酸二叔丁酯(5.58g,25.6mmol,5.87mL,1.10当量)。将混合物在25℃下搅拌10小时。通过逐渐添加盐酸水溶液(2.00M,15.0ml)将反应混合物的pH调节到约2.00。将混合物过滤并浓缩,以得到呈白色固体的(R)-1-(叔丁氧基羰基)-2-甲基吡咯烷-2-甲酸S2(4.20g,粗品)。^{1}HNMR(400MHz,CDCl3)δ=3.65-3.46(m,4H),2.59(brd,J=5.1Hz,1H),2.34-2.25(m,1H),2.03-1.92(m,2H),1.91-1.79(m,4H),1.63(s,3H),1.55-1.53(m,3H),1.49(s,9H).

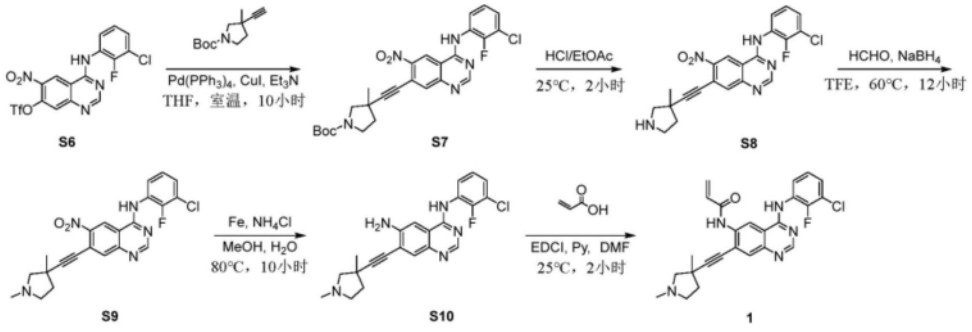
[1682] S3:在0℃下向(R)-1-(叔丁氧基羰基)-2-甲基吡咯烷-2-甲酸S2(5.30g,23.1mmol,1.00当量)于四氢呋喃(50.0mL)中的溶液逐滴添加硼烷二甲基硫醚络合物(10.0M,4.62mL,2.00当量)。然后将混合物在70℃下搅拌12小时。将反应混合物用甲醇(15.0ml)淬灭并浓缩,以得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=3/1)纯化,以得到呈黄色油状物的(R)2-(羟甲基)-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯S3(1.10g,5.11mmol,22%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=3.72-3.64(m,1H),3.63-3.50(m,2H),3.38-3.27(m,1H),2.03-1.70(m,4H),1.47(s,9H),1.38(s,3H).

[1683] S4:向(R)-2-(羟甲基)-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯S3(1.10g,5.11mmol,1.00当量)于二氯甲烷(15.0mL)中的溶液添加(1,1-二乙酰氧基-3-氧代-1,2-苯碘酰-1-基)乙酸酯(2.60g,6.13mmol,1.90mL,1.20当量)。将混合物在25℃下搅拌10小时。将反应混合物过滤并将滤液倒入饱和碳酸钠水溶液(60.0mL)中。将水相用乙酸乙酯(3×40.0mL)萃取。将合并的有机相用盐水(2×30.0mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈黄色油状物的(R)-2-甲酰基-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯S4(0.900g,4.22mmol,83%产率)。其直接用于下一步骤。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=9.26(s,1H),3.50-3.36(m,2H),1.89(dd,J=1.3,5.8Hz,2H),1.66-1.49(m,2H),1.34(s,9H),1.31(s,3H).

[1684] S5:在0℃下向(R)-2-甲酰基-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯S4(0.900g,4.22mmol,1.00当量)于甲醇(8.00mL)中的溶液逐滴添加碳酸钾(1.17g,8.44mmol,2.00当量)和(1-二氮-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(1.22g,6.33mmol,1.50当量)。然后将混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物在真空中浓缩,以得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10/1)纯化,以得到呈无色油状物的(R)-2-乙炔基-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯S5(0.620g,2.96mmol,70%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=3.56-3.40(m,1H),3.36-3.25(m,1H),2.21(brs,2H),1.94-1.81(m,2H),1.78-1.67(m,1H),1.55(brs,3H),1.42(s,9H).

[1685] 实例1:化合物1的合成

[1686]



[1687] S6的合成:向7-氟-6-硝基-喹唑啉-4-醇(5.00g,23.9mmol,1.00当量)于亚硫酰氯(82.0g,689mmol,50.0mL,28.8当量)中的溶液逐滴添加二甲基甲酰胺(175mg,2.39mmol,184uL,0.100当量)作为催化剂。将混合物加热到80℃,并且搅拌12小时。将反应混合物浓

缩,以得到呈白色固体的4-氯-7-氟-6-硝基-喹唑啉(5.44g,23.9mmol,100%产率)。产物直接用于下一步骤。

[1688] 向4-氯-7-氟-6-硝基-喹唑啉(5.44g,23.9mmol,1.00当量)于异丙醇(100mL)中的溶液添加3-氯-2-氟-苯胺(3.83g,26.3mmol,1.10当量)。将混合物在90℃下搅拌2小时。将混合物浓缩,以得到黄色固体,将其用乙酸乙酯(50.0mL)研磨。在过滤之后,将滤饼用乙酸乙酯(20.0mL)洗涤,在真空中干燥,以得到呈黄色固体的N-(3-氯-2-氟-苯基)-7-氟-6-硝基-喹唑啉-4-胺(8.40g,粗品)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.5(brs,1H),9.7-10.0(m,1H),8.8-8.9(m,1H),7.9-8.1(m,1H),7.6(td,J=7.46,1.47Hz,1H),7.5(brt,J=7.34Hz,1H),7.3-7.4(m,1H).MS(ESI)m/z336.9$[M+H]^+$

[1689] 在15℃下向N-(3-氯-2-氟苯基)-7-氟-6-硝基喹唑啉-4-胺(8.40g,25.0mmol,1.00当量)于二甲基甲酰胺(100mL)中的溶液添加乙酸钾(12.2g,125mmol,5.00当量)。将混合物在100℃下搅拌1小时。将混合物浓缩以得到残余物。将残余物用水(100mL)稀释。在过滤之后,将滤饼用水(30.0mL)洗涤,在真空中干燥,以得到呈棕色固体的4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-醇S93(9.00g,粗品)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.0(s,1H),8.3(s,1H),7.4-7.5(m,2H),7.2-7.3(m,1H),7.0-7.1(m,1H).MS(ESI)m/z335.2$[M+H]^+$

[1690] 在0℃下向4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-醇S93(9.00g,26.9mmol,1.00当量)和吡啶(10.6g,134mmol,10.9mL,5.00当量)于二氯甲烷(200mL)中的溶液添加三氟甲磺酸酐(15.2g,53.8mmol,8.87mL,2.00当量)。将混合物在20℃下搅拌12小时。将混合物浓缩以得到残余物。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1:1~0:1)纯化,以得到呈黄色固体的4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基三氟甲磺酸酯S6(4.00g,7.97mmol,30%产率,93%纯度)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.9(brs,1H),9.7(brs,1H),8.7(brd,J=9.41Hz,1H),8.1(brs,1H),7.5-7.6(m,2H),7.3-7.4(m,1H).MS(ESI)m/z467.2$[M+H]^+$

[1691] S7:将4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基三氟甲磺酸酯S6(0.500g,1.07mmol,1.00当量)、3-乙炔基-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(291mg,1.39mmol,1.30当量)、四(三苯基膦)钯(0)(124mg,107umol,0.100当量)、碘化亚铜(40.8mg,214umol,0.200当量)和三乙胺(325mg,3.21mmol,447uL,3.00当量)于四氢呋喃(10.0mL)中的混合物在氮气气氛下在25℃下搅拌10小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化,以得到呈黄色固体的3-((4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯S7(525mg,998umol,93%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.88(s,1H),8.79(d,J=3.4Hz,1H),8.31(t,J=7.4Hz,1H),8.11(s,1H),8.02-7.94(m,1H),7.44-7.34(m,1H),7.25-7.19(m,1H),3.83-3.70(m,1H),3.68-3.49(m,2H),3.38-3.30(m,1H),2.36-2.27(m,1H),2.02-1.92(m,1H),1.55-1.47(m,12H).

[1692] S8:将N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺S7(0.520g,998umol,1.00当量)于盐酸/乙酸乙酯(5.00mL)中的混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺S8(0.500g,粗品,盐酸)。

[1693] S9:向N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-

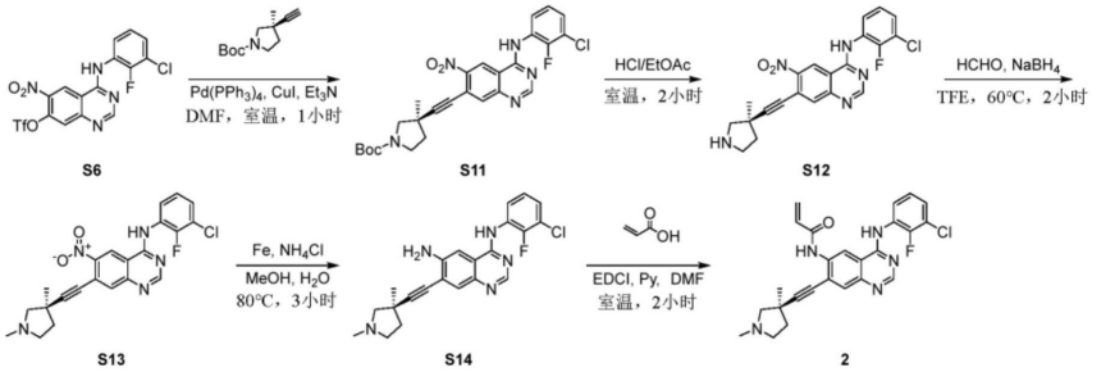
胺S8(0.500g,1.17mmol,1.00当量)和多聚甲醛(176mg,5.87mmol,162uL,5.00当量)于三氟乙醇(8.00mL)中的溶液添加硼氢化钠(88.8mg,2.35mmol,2.00当量)。然后将混合物在60℃下搅拌12小时。通过添加甲醇(10.0mL)将反应混合物淬灭,并且浓缩,以得到残余物。然后将混合物用水(10.0mL)稀释并用乙酸乙酯(3×25.0mL)萃取。将合并的有机层用盐水(15.0mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺S9(0.500g,粗品)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.91-8.78(m,1H),8.16-8.05(m,1H),7.63(brdd,J=8.0,12.0Hz,1H),7.59-7.53(m,1H),7.49-7.44(m,1H),7.17(brt,J=7.8Hz,1H),4.02-3.87(m,1H),2.95(d,J=9.2Hz,1H),2.77-2.69(m,1H),2.67-2.59(m,1H),2.46-2.30(m,4H),1.99-1.91(m,1H),1.53(s,3H).

[1694] S10:将N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺S9(0.500g,1.14mmol,1.00当量)、氯化铵(182mg,3.41mmol,3.00当量)和铁粉(190mg,3.41mmol,3.00当量)于水(8.00mL)和甲醇(8.00mL)中的混合物在80℃下搅拌10小时。将反应混合物过滤,并将过滤在减压下浓缩,以得到残余物。将残余物通过反相色谱法(柱:C18,条件:H2O-0.1%FA-乙腈)纯化并冻干,以得到呈黄色固体的N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺S10(经两个步骤,0.220g,444umol,85%纯度)。^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD)δ=8.27(s,1H),7.98(s,1H),7.74(s,1H),7.64-7.58(m,1H),7.45-7.38(m,2H),7.24(brdd,J=1.2,8.2Hz,1H),3.87(brd,J=11.8Hz,1H),3.82-3.72(m,1H),3.66-3.54(m,1H),3.38(brd,J=12.6Hz,1H),2.86(s,3H),2.66-2.56(m,1H),2.39-2.27(m,1H),1.71-1.62(m,3H).

[1695] 1:将N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺S10(0.250g,609umol,1.00当量)、丙烯酸(57.1mg,792umol,54.4uL,1.30当量)、吡啶(144mg,1.83mmol,147uL,3.00当量)和1-乙基-3-(3-二甲基氨基-丙基)-碳二亚胺盐酸盐(350mg,1.83mmol,3.00当量)于二甲基甲酰胺(2.00ml)中的混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物过滤并且过滤通过制备型HPLC(柱:XtimateC18150×25mm×5um;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:48%-78%,10分钟)纯化并冻干,以得到呈黄色固体的N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基))-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺1(35.3mg,74.5umol,12%产率,98%纯度)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=9.13(s,1H),8.69-8.63(m,1H),8.60-8.54(m,1H),8.28(dt,J=2.2,7.4Hz,1H),7.87(s,1H),7.73(brs,1H),7.16-7.05(m,2H),6.52-6.43(m,1H),6.40-6.29(m,1H),5.80(dd,J=1.2,10.0Hz,1H),3.01(d,J=8.8Hz,1H),2.92(dt,J=5.8,8.8Hz,1H),2.55-2.46(m,1H),2.41-2.35(m,4H),2.34-2.26(m,1H),1.91(ddd,J=5.8,8.8,12.8Hz,1H),1.47(s,3H).MS(ESI)m/z464.2$[M+H]^+$.

[1696] 实例2:化合物2的合成

[1697]



[1698] S11:在氮气气氛下向4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基三氟甲磺酸酯S6(710mg,1.52mmol,1.00当量)、(R)-3-乙炔基-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(350mg,1.67mmol,1.10当量)和碘化亚铜(57.9mg,304umol,0.200当量)于二甲基甲酰胺(2.00mL)和三乙胺(2.00mL)中的混合物添加四(三苯基膦)钯(0)(176mg,152umol,0.100当量)。将混合物在15℃下搅拌1小时。将混合物浓缩以得到残余物。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=5/1-2/1)纯化,以得到呈黄色固体的(R)-3-((4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯S11(800mg,1.52mmol,99%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6)δ=10.62(brs,1H),9.41(br s,1H),8.67(brs,1H),7.99(brs,1H),7.43(brs,1H),7.39-7.26(m,2H),3.61(d,J=10.4Hz,1H),3.56-3.41(m,2H),3.30-3.21(m,1H),2.24-2.15(m,1H),1.98-1.90(m,1H),1.45(s,3H),1.42(s,9H).MS(ESI)m/z526.0[M+H]$^+$.

[1699] S12:向(R)-3-((4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯S11(700mg,1.33mmol,1.00当量)于乙酸乙酯(10.0mL)中的混合物添加盐酸/乙酸乙酯(4.00M,12.0mL),将混合物在15℃下搅拌2小时。将混合物浓缩到干燥以得到残余物。将残余物用乙酸乙酯(10.0mL)研磨。在过滤之后,将滤饼用乙酸乙酯(5.00mL)洗涤,在真空中干燥,以得到呈黄色固体的(R)-N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺S12(600mg,1.30mmol,97%产率,盐酸)。MS(ESI)m/z426.0[M+H]$^+$。

[1700] S13:在15℃下向(R)-N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺S12(500mg,1.17mmol,1.00当量)、多聚甲醛(176mg,5.87mmol,5.00当量)于三氟乙醇(8.00mL)中的混合物添加硼氢化钠(88.8mg,2.35mmol,2.00当量)。将混合物在60℃下搅拌2小时。将混合物通过甲醇(5.00mL)淬灭并浓缩到干燥以得到残余物。将残余物用乙酸乙酯(20.0mL)稀释并用水(20.0mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的(R)-N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺S13(500mg,1.14mmol,97%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.87(brs,1H),8.73(s,1H),8.32(brs,1H),8.10(s,1H),7.71-7.59(m,1H),7.46(dt,J=3.2,7.4Hz,1H),7.22-7.15(m,1H),2.96(d,J=9.2Hz,1H),2.80-2.70(m,2H),2.65(d,J=9.2Hz,1H),2.46-2.38(m,4H),1.96(td,J=7.2,12.6Hz,1H),1.54(s,3H).MS(ESI)m/z439.8[M+H]$^+$.

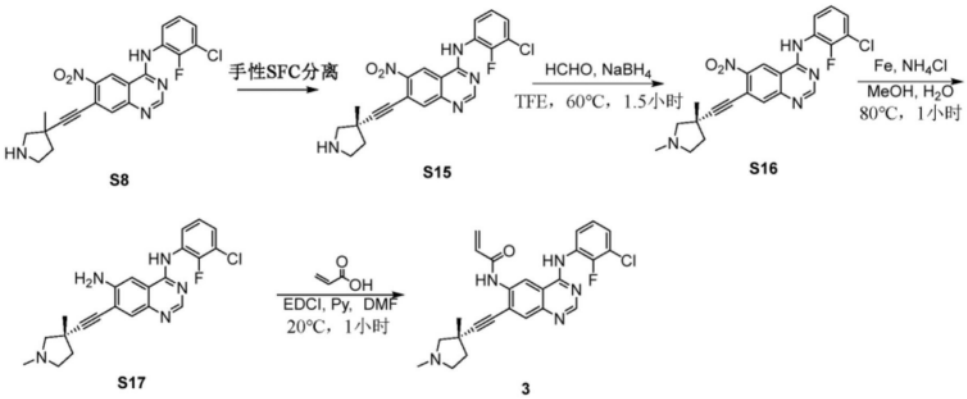
[1701] S14:将(R)-N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺S13(450mg,1.02mmol,1.00当量)、铁粉(286mg,5.12mmol,5.00当量)和氯化铵(274mg,5.12mmol,5.00当量)于甲醇(10.0mL)和水(3.00mL)中的混合物在80℃下搅拌3小

时。将混合物过滤,并且将滤液浓缩到干燥以得到残余物。将残余物用乙酸乙酯(20.0mL)稀释并用饱和碳酸氢钠溶液(20.0mL)、盐水(15.0mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的(R)-N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺S14(260mg,634umol,62%产率)。MS(ESI)m/z410.1$[M+H]^+$。

[1702] 2:在15℃下将(R)-N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺S14(200mg,488umol,1.00当量)、丙烯酸(45.7mg,634umol,1.30当量)和吡啶(154mg,1.95mmol,4.00当量)于二甲基甲酰胺(3.00mL)中的混合物添加1-乙基-3-(3-二甲基氨基-丙基)-碳二亚胺盐酸盐(374mg,1.95mmol,4.00当量)。将混合物在15℃下搅拌2小时,并且然后过滤。将滤液通过制备型HPLC(柱:XtimateC1810u250mm*80mm;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:47%-67%,10分钟)和(柱:PhenomenexSynergiC18150*25*10um;流动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:20%-50%,9分钟)纯化,以得到呈黄色固体的(R)-N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基))-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺2(60.0mg,129umol,27%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=9.28(brs,1H),9.12(s,1H),8.75(s,1H),8.44(brs,1H),8.37-8.31(m,1H),7.97(s,1H),7.78(brs,1H),7.25-7.14(m,2H),6.67-6.56(m,2H),5.87(dd,J=2.4,9.2Hz,1H),3.52(d,J=10.0Hz,1H),3.50-3.41(m,1H),2.94-2.84(m,1H),2.73-2.67(m,4H),2.50(ddd,J=5.6,7.8,13.2Hz,1H),2.12(ddd,J=7.0,8.6,13.1Hz,1H),1.62(s,3H).MS(ESI)m/z464.0$[M+H]^+$.

[1703] 实例3:化合物3的合成

[1704]



S8 S15 S16 S17 3

[1705] S15:将N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基-喹唑啉-4-胺S8(23.0g,54.0mmol,1.00当量)通过手性拆分(柱:飞诺美-纤维素-2(Phenomenex-Cellulose-2)(250mm*30mm,10um);流动相:[0.1%NH3H2OMEOH];B%:70%-70%,8.9分钟;1900分钟分钟)纯化,以得到呈黄色固体的(S)-N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺S15(8.40g,18.2mmol,34%产率,92%纯度,99%ee)和(R)-N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺S12(8.30g,16.6mmol,31%产率,85%纯度,95%ee)。S15:MS(ESI)m/z426.1$[M+H]^+$;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6)δ=11.02-10.60(m,1H),9.50(brd,J=1.4Hz,1H),8.80-8.59(m,1H),8.25-8.04(m,1H),7.63-7.47(m,2H),7.32(brt,J=7.4Hz,1H),4.12(q,J=5.3Hz,1H),3.53-3.43(m,2H),3.17(d,J=4.9Hz,2H),2.34-2.25(m,1H),2.14-2.00(m,1H),1.53(s,3H);S12:MS(ESI)m/z426.1$[M+H]^+$;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6)δ=9.40(s,1H),8.61(s,1H),8.05(s,1H),7.51(td,J=6.8,13.8Hz,2H),7.36-7.27(m,1H),3.69-3.59(m,2H),3.17(s,

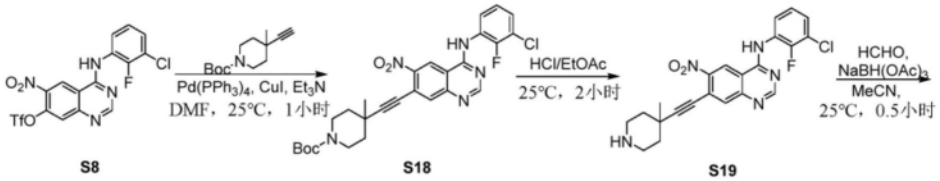
2H),2.30-2.17(m,1H),2.02-1.87(m,1H),1.49(s,3H).

[1706] S16:向(S)-N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺S15(8.40g,19.7mmol,1.00当量)于2,2,2-三氟乙醇(80.0mL)中的溶液分批添加多聚甲醛(2.96g,98.6mmol,2.72mL,5.00当量)。将混合物在60℃下搅拌0.5小时。然后在60℃下将混合物分批添加硼氢化钠(1.49g,39.5mmol,2.00当量)。将混合物在60℃下搅拌1小时。将混合物添加甲醇(50.0mL)并浓缩,以得到粗产物。将粗产物用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(3×70.0mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50.0mL)洗涤并经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到呈黄色固体的(S)-N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺S16(7.50g,粗品)。MS(ESI)m/z440.1[M+H]$^+$。

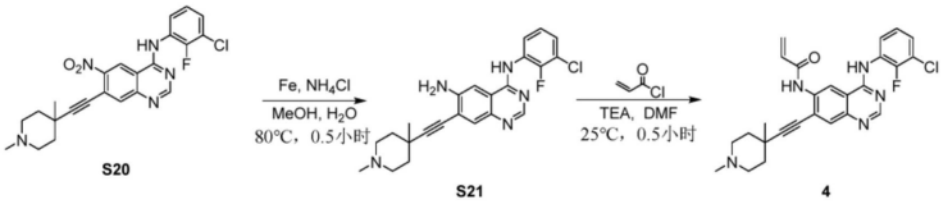
[1707] S17:向(S)-N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺S16(7.50g,17.1mmol,1.00当量)和氯化铵(4.56g,85.5mmol,5.00当量)于甲醇(80.0mL)和水(20.0mL)中的溶液分批添加铁粉(4.76g,85.3mmol,5.00当量)。将混合物在80℃下搅拌1小时。将混合物添加甲醇(200mL)并过滤。将滤液浓缩以得到残余物。将残余物用饱和碳酸氢钠溶液(200mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50.0mL)洗涤并经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到呈黄色固体的(S)-N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺S17(6.10g,粗品)。MS(ESI)m/z410.1[M+H]$^+$。

[1708] 3:向(S)-N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺S17(5.60g,13.7mmol,1.00当量)、丙烯酸(1.18g,16.4mmol,1.13mL,1.20当量)和吡啶(4.32g,54.7mmol,4.41mL,4.00当量)于二甲基甲酰胺(40.0mL)中的溶液分批添加1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(10.5g,54.7mmol,4.00当量)。将混合物在20℃下搅拌1小时。将混合物用水(200mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50.0mL)洗涤,并经硫酸钠干燥,过滤,并且浓缩以获得粗产物。将粗产物通过硅胶色谱法(乙酸乙酯/甲醇=1/0到10/1)纯化,并进一步通过制备型HPLC(柱:WatersXbridgeC18150*50mm*10um;流动相:[水(10mMNH4HCO3)-ACN];B%:38%-68%,11.5分钟)纯化并冻干,以得到呈黄色固体的(S)-N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺3(1.76g,3.71mmol,27%产率,98%纯度)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=9.21(s,1H),8.73(s,1H),8.68(s,1H),8.32(dt,J=1.9,7.4Hz,1H),7.95(s,1H),7.91(brs,1H),7.24-7.12(m,2H),6.59-6.51(m,1H),6.49-6.37(m,1H),5.89(dd,J=1.2,10.1Hz,1H),3.09(d,J=9.0Hz,1H),3.01(dt,J=5.6,8.8Hz,1H),2.58(dt,J=6.1,9.1Hz,1H),2.48(s,1H),2.45(s,3H),2.43-2.34(m,1H),2.00(ddd,J=5.6,8.8,12.9Hz,1H),1.56(s,3H).MS(ESI)m/z464.2[M+H]$^+$.

[1709] 实例4:化合物4的合成



[1710]



[1711] S18:在25℃下向4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基三氟甲磺酸酯S6(600mg,1.29mmol,1.00当量)、4-乙炔基-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(315mg,1.41mmol,1.10当量)、三乙胺(390mg,3.86mmol,536uL,3.00当量)和碘化铜(I)(48.9mg,257umol,0.200当量)于二甲基甲酰胺(1.00mL)中的溶液添加四[三苯基膦]钯(0)(148mg,128umol,0.100当量)。将混合物在25℃下搅拌1小时。将反应混合物浓缩以去除二甲基甲酰胺。将残余物通过柱色谱法(SiO2,石油醚/乙酸乙酯＝10/1到1/1)纯化,以得到呈黄色固体4-((4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯S18(700mg,粗品)。MS(ESI)m/z540.2[M+H]$^+$。

[1712] S19:将叔丁基-4-((4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-4-甲基哌啶-1-甲酸酯S18(700mg,1.30mmol,1.00当量)于氯化氢/乙酸乙酯(4M,3.00mL,9.26当量)中的混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物浓缩以得到残余物。将残余物用乙酸乙酯(10.0mL)研磨,以得到呈黄色固体的N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((4-甲基哌啶-4-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺S19(550mg,1.25mmol,96％产率)。MS(ESI)m/z440.2[M+H]$^+$。

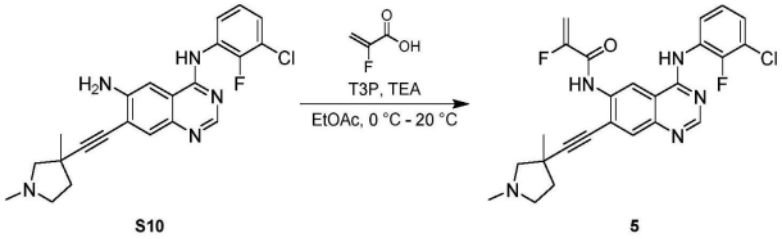
[1713] S20:向N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((4-甲基哌啶-4-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺S19(450mg,1.02mmol,1.00当量)和甲醛(415mg,5.12mmol,5.00当量)于乙腈(5.00mL)中的溶液添加三乙酰氧基硼氢化钠(650mg,3.07mmol,3.00当量)。将混合物在25℃下搅拌0.5小时。将反应混合物用水(50.0mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×50.0mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1,4-二甲基哌啶-4-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺S20(500mg,粗品)。MS(ESI)m/z454.4[M+H]$^+$。

[1714] S21:将N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1,4-二甲基哌啶-4-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺S20(400mg,881umol,1.00当量)、铁粉(492mg,8.81mmol,10.0当量)和氯化铵(471mg,8.81mmol,10.0当量)于甲醇(2.00mL)和水(1.00mL)中的混合物在80℃下搅拌0.5小时。将反应混合物浓缩以得到残余物。将粗产物通过反相HPLC(0.1％NH3·H2O)纯化并冻干,以得到呈黄色固体的N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1,4-二甲基哌啶-4-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺S21(200mg,粗品)。MS(ESI)m/z424.2[M+H]$^+$。

[1715] 4:在25℃下向N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1,4-二甲基哌啶-4-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺S21(100mg,235umol,1.00当量)和三乙胺(47.7mg,471umol,2.00当量)于二甲基甲酰胺(1.00mL)中的溶液添加丙-2-烯酰氯(23.5mg,259umol,1.10当量)。将混合物在25℃

下搅拌0.5小时。将反应混合物过滤。将滤液通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge150*255u;流动相:[水(10mMNH4HCO3)-ACN];B%:27%-57%,10分钟)纯化并进一步通过制备型HPLC(柱:Phenomenex SynergiC18150*30mm*4um;流动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:10%-40%,10分钟)纯化并冻干,以得到呈黄色固体的N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((1,4-二甲基哌啶-4-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺4(3.51mg,7.27umol,3%产率,99%纯度)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6)δ=10.10(brs,1H),9.82(brs,1H),8.65(s,1H),8.50(brs,1H),8.25(s,1H),7.84(brs,1H),7.51(brs,2H),7.30(brd,J=8.2Hz,1H),6.56(dd,J=10.3,17.2Hz,1H),6.34(brd,J=17.0Hz,1H),5.85(brd,J=10.0Hz,1H),2.64(brd,J=11.4Hz,2H),2.32-2.25(m,2H),2.19(s,3H),1.79(brd,J=12.5Hz,2H),1.54(dt,J=3.7,12.4Hz,2H),1.34(s,3H).MS(ESI)m/z478.3[M+H]$^+$.

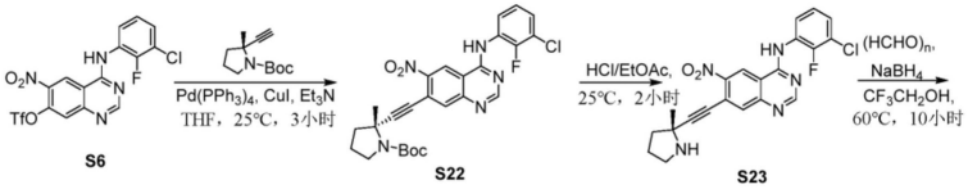
[1716] 实例5:化合物5的合成

[1717] 

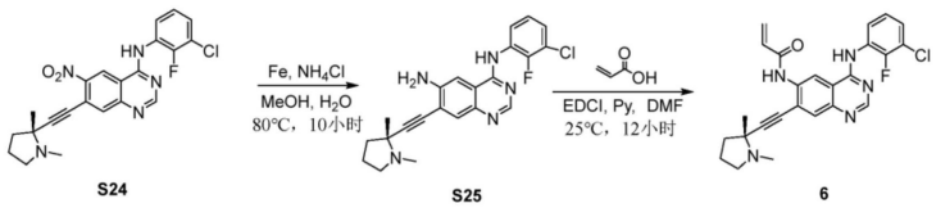
S10 5

[1718] 5:在0℃下向N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺S10(250mg,610umol,1.00当量)、2-氟丙烯酸(82.4mg,915umol,1.50当量)和三乙胺(494mg,4.88mmol,679uL,8.00当量)于乙酸乙酯(3.00mL)中的溶液逐滴添加丙基膦酸酐(1.55g,2.44mmol,1.45mL,50%纯度,4.00当量)。将混合物在20℃下搅拌1小时。将混合物用水(30.0mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×30.0mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20.0mL)洗涤,并经硫酸钠干燥,过滤,并且浓缩以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge150*25mm*5um;流动相:[水(10mMNH$_4$HCO$_3$)-ACN(=MeCN)];B%:32%-62%,10分钟)纯化并冻干,以得到呈黄色固体的N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)-2-氟丙烯酰胺5(35.22mg,67.9umol,11%产率,93%纯度)。

[1719] 实例6:化合物6的合成

[1720] 

S6 S22 S23



S24 S25 6

[1721] S22:将4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基三氟甲磺酸酯S6(1.20g,2.57mmol,1.00当量)、(R)-2-乙炔基-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯S5(591mg,2.83mmol,1.10当量)、四(三苯基膦)钯(0)(297mg,257umol,0.100当量)、碘化亚铜(97.9mg,514umol,

0.200当量)和三乙胺(780mg,7.71mmol,1.07mL,3.00当量)于四氢呋喃(10.0mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫三次。然后在氮气气氛下将混合物在25℃下搅拌3小时。将反应混合物过滤并在真空中浓缩以得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=3/1)纯化,以得到呈黄色油状物的(R)-2-((4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯S22(1.43g,粗品)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.92-8.69(m,2H),8.14-7.99(m,1H),7.67-7.41(m,1H),7.40-7.33(m,1H),7.22-7.16(m,1H),3.72-3.64(m,1H),3.45(brd,J=8.6Hz,1H),2.54-2.42(m,1H),2.20-2.05(m,2H),1.95-1.84(m,1H),1.74(brs,3H),1.49(brs,9H).

[1722] S23:向(R)-2-((4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯S22(1.90g,3.61mmol,1.00当量)于盐酸/乙酸乙酯(4M,18.0mL)中的溶液。将混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,以得到呈棕色固体(R)-N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((2-甲基吡咯烷-2-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺S23(1.60g,3.46mmol,96%产率,盐酸)。其无需进一步纯化即可用于下一步骤。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6)δ=10.28-10.05(m,2H),9.70(s,1H),8.80(s,1H),8.26(s,1H),7.66-7.59(m,2H),7.59-7.49(m,2H),7.35(dt,J=1.1,8.1Hz,1H),3.47-3.37(m,2H),2.41-2.32(m,1H),2.26-2.08(m,3H),1.91(s,4H),1.83(s,3H).

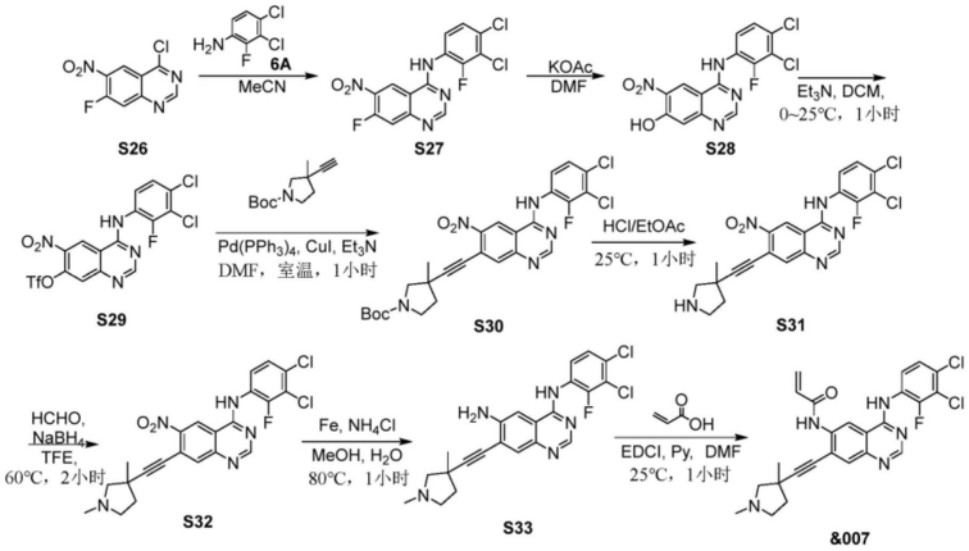
[1723] S24:向(R)-N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((2-甲基吡咯烷-2-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺S23(1.60g,3.46mmol,1.00当量,盐酸盐)和多聚甲醛(519mg,17.3mmol,476uL,5.00当量)于三氟乙醇(16.0mL)中的溶液缓慢添加硼氢化钠(654mg,17.3mmol,5.00当量)。将混合物在60℃下搅拌10小时。将反应混合物在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过反相色谱法(柱:C18,330g;条件:CH_3CN-0.1%$NH_3\cdot H2O$)纯化,以得到呈棕色固体的(R)-N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1,2-二甲基吡咯烷-2-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺S24(0.360g,0.818mmol,23%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.89(s,1H),8.74(s,1H),8.35(brt,J=7.30Hz,1H),8.15(s,1H),7.32-7.26(m,2H),7.25-7.18(m,1H),3.19-3.06(m,1H),2.77-2.61(m,1H),2.45(s,3H),2.36-2.26(m,1H),1.96-1.89(m,3H),1.54(s,3H).

[1724] S25:向(R)-N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1,2-二甲基吡咯烷-2-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺S24(0.358g,813umol,1.00当量)于甲醇(8.00mL)和水(5.00mL)中的溶液添加氯化铵(348mg,6.51mmol,8.00当量)和铁粉(363mg,6.51mmol,8.00当量)。然后将混合物在80℃下搅拌10小时。将反应混合物过滤并在真空中浓缩以得到残余物。将残余物倒入水(20.0mL)中。将水相用乙酸乙酯(3×30.0mL)萃取。将合并的有机相用盐水(3×30.0mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到残余物。将残余物通过反相色谱法(柱:C18,80g;条件:CH_3CN-0.1%NH_3H_2O)纯化,以得到呈棕色固体的(R)-N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1,2-二甲基吡咯烷-2-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺S25(0.160g,390umol,48%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.59-8.52(m,2H),7.83(s,1H),7.29(brs,1H),7.10-7.03(m,2H),6.88(s,1H),4.50(brs,2H),3.08-2.98(m,1H),2.57-2.48(m,1H),2.34(s,3H),2.22-2.16(m,1H),1.86-1.79(m,3H),1.45(s,3H).

[1725] 6:向(R)-N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1,2-二甲基吡咯烷-2-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺S25(0.076g,185umol,1.00当量)和丙烯酸(26.7mg,370umol,25.5uL,2.00当量)于二甲基甲酰胺(3.00mL)中的溶液添加吡啶(44.0mg,556umol,44.9uL,3.00当量)和1-乙基-

3-(3-二甲基氨基-丙基)-碳二亚胺盐酸盐(88.9mg,463umol,2.50当量)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物过滤并在真空中浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC(柱:XtimateC18150×25mm×5um;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:38%-68%,10分钟)纯化并冻干,以得到呈黄色固体的(R)-N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((1,2-二甲基吡咯烷-2-基)-乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺6(18.09mg,38.60umol,21%产率,99%纯度)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=9.23(s,1H),8.76(s,1H),8.45-8.28(m,2H),8.03(s,1H),7.82(brs,1H),7.26-7.15(m,2H),6.56(dd,J=0.7,16.8Hz,1H),6.32(dd,J=10.3,16.8Hz,1H),5.94(d,J=10.1Hz,1H),3.21-3.13(m,1H),2.67-2.59(m,1H),2.46(s,3H),2.36-2.27(m,1H),2.07-1.89(m,3H),1.58(s,3H),MS(ESI)m/z464.2$[M+H]^+$.

[1726] 实例7:化合物7的合成

[1727] 

[1728] S27:将4-氯-7-氟-6-硝基-喹唑啉S26(3.00g,13.2mmol,1.00当量)和3,4-二氯-2-氟-苯胺(2.37g,13.2mmol,1.00当量)于乙腈(30.0mL)中的混合物在25℃下搅拌12小时。将混合物浓缩到干燥以得到残余物。将残余物用乙酸乙酯(20.0mL)研磨并过滤,将滤饼用乙酸乙酯(10.0mL)洗涤并浓缩到干燥,以得到呈灰白色固体的N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-氟-6-硝基喹唑啉-4-胺S27(4.00g,10.8mmol,82%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6)δ=9.87-9.72(m,1H),8.90-8.79(m,1H),8.35(s,1H),8.05-7.96(m,1H),7.81(d,J=12.2Hz,1H),7.69-7.64(m,1H),7.62-7.55(m,1H).MS(ESI)m/z370.8$[M+H]^+$.

[1729] S28:在25℃下向N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-氟-6-硝基喹唑啉-4-胺S27(4.00g,10.8mmol,1.00当量)于二甲基甲酰胺(40.0mL)中的溶液添加乙酸钾(5.29g,53.9mmol,5.00当量)。将混合物在100℃下搅拌5小时。将混合物浓缩以得到残余物。将残余物用水(50.0mL)研磨。在过滤之后,将滤饼用水(30.0mL)洗涤,在真空中干燥,以得到呈棕色固体的4-((3,4-二氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-醇S28(3.50g,9.48mmol,88%产率)。MS(ESI)m/z368.9$[M+H]^+$。

[1730] S29:在0℃下向4-(3,4-二氯-2-氟-苯胺基)-6-硝基-喹唑啉-7-醇S28(3.50g,9.48mmol,1.00当量)和吡啶(3.75g,47.4mmol,3.83mL,5.00当量)于二氯甲烷(40.0mL)中的溶液逐滴添加三氟甲磺酸过氧酸酐(5.35g,18.9mmol,3.13mL,2.00当量),将混合物在25℃下搅拌1小时。将反应混合物倒入水(300mL)中,并将水相用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将

合并的有机相用盐水(150mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到残余物。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=8/1)纯化,以得到呈黄色油状物的4-((3,4-二氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基三氟-甲磺酸酯S29(700mg,1.40mmol,14%产率)。MS(ESI)m/z500.9[M+H]$^+$。

[1731] S30:在氮气下在25℃下向4-((3,4-二氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基三氟甲磺酸酯S29(600mg,1.20mmol,1.00当量)、3-乙炔基-3-甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(250mg,1.20mmol,1.00当量)和三乙胺(4.36g,43.1mmol,6.00mL,36.0当量)于二甲基甲酰胺(6.00mL)中的溶液添加碘化亚铜(45.6mg,239umol,0.200当量)和四(三苯膦)钯(0)(138mg,119umol,0.100当量),将混合物在25℃下搅拌1小时。将反应混合物倒入水(120mL)中并搅拌10分钟。将水相用乙酸乙酯(3×60.0mL)萃取。将合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到残余物。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=6/1到3/1)纯化,以得到呈黄色油状物的3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯S30(600mg,1.07mmol,89%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6)δ=10.84-10.57(m,1H),9.57-9.22(m,1H),8.66(brs,1H),8.03-7.86(m,2H),7.49-7.36(m,1H),3.61(d,J=10.2Hz,1H),3.56-3.44(m,2H),3.30-3.22(m,1H),2.26-2.13(m,1H),2.05-1.93(m,1H),1.47-1.44(m,3H),1.42(s,9H).MS(ESI)m/z504.1[M+H-56]$^+$.

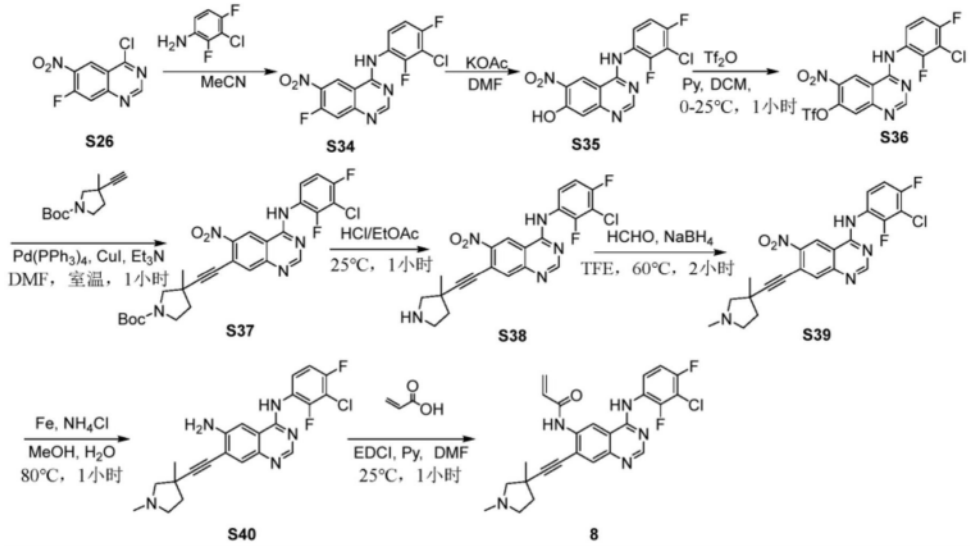
[1732] S31:在25℃下向3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯S30(500mg,892umol,1.00当量)于二氯甲烷(5.00mL)中的溶液添加三氟乙酸(1.54g,13.5mmol,1.00mL,15.1当量),将混合物在25℃下搅拌1小时。将反应混合物浓缩,以得到呈黄色油状物的N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(400mg,869umol,97%产率)S31。MS(ESI)m/z460.1[M+H]$^+$。

[1733] S32:在25℃下向N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺S31(400mg,869umol,1.00当量)和多聚甲醛(130mg,4.35mmol,119uL,5.00当量)于三氟乙醇(4.00mL)中的溶液添加硼氢化钠(65.7mg,1.74mmol,2.00当量),将混合物在60℃下搅拌2小时。将反应用甲醇缓慢淬灭,并且然后浓缩,以得到残余物,将其倒入水(80.0mL)中并搅拌10分钟。将水相用乙酸乙酯(3×60.0mL)萃取。将合并的有机相用盐水(50.0mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺S32(400mg,粗品)。MS(ESI)m/z474.4[M+H]$^+$。

[1734] S33:将N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺S32(400mg,843umol,1.00当量)、铁粉(141mg,2.53mmol,3.00当量)和氯化铵(225mg,4.22mmol,5.00当量)于甲醇(4.00mL)和水(2.00mL)中的混合物在80℃下搅拌1小时。将反应混合物过滤,并将滤液浓缩,以得到残余物,将残余物倒入水(80.0mL)中,将水相用乙酸乙酯(3×40.0mL)萃取。将合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到残余物。将残余物通过反相HPLC(0.1%氢氧化铵)纯化,以得到呈黄色固体的N^4-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺S33(140mg,315umol,37%产率)。MS(ESI)m/z444.1[M+H]$^+$。

[1735] 7:向N^4-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺S33(100mg,225umol,1.00当量)、丙烯酸(16.2mg,225umol,15.4uL,1.00当量)和吡啶(89.0mg,1.13mmol,90.8uL,5.00当量)于二甲基甲酰胺(1.00mL)中的溶液添加1-乙基-3-(3-二甲基氨基-丙基)-碳二亚胺盐酸盐(172mg,900umol,4.00当量),将混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物过滤以得到滤液。将滤液通过制备型HPLC(柱:WatersXbridge150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:51%-70%,10分钟)和制备型HPLC(柱:UniSil3-100C18UItra(150*25mm*3um);流动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:14%-44%,10分钟)纯化,以得到呈黄色固体的N-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)氨基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺7(29.0mg,53.2umol,23%产率,FA)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=9.07(s,1H),8.82(brs,1H),8.64(s,1H),8.37(s,1H),8.22(t,J=8.4Hz,1H),7.86(s,1H),7.77(brs,1H),7.24(dd,J=2.0,9.0Hz,1H),6.51-6.35(m,2H),5.83-5.76(m,1H),3.17(brd,J=9.2Hz,1H),3.14-3.05(m,1H),2.60(dt,J=6.0,9.4Hz,1H),2.46(s,3H),2.40-2.30(m,2H),1.96(ddd,J=6.2,8.8,13.0Hz,1H),1.50(s,3H).MS(ESI)m/z498.1$[M+H]^+$.

[1736] 实例8:化合物8的合成

[1737] 

[1738] S34:将4-氯-7-氟-6-硝基-喹唑啉S26(3.50g,15.4mmol,1.00当量)和3-氯-2,4-二氟苯胺(2.52g,15.4mmol,1.00当量)于乙腈(30.0mL)中的混合物在25℃下搅拌12小时。将混合物浓缩到干燥以得到残余物。将残余物用乙酸乙酯(20.0mL)研磨并过滤,将滤饼用乙酸乙酯(10.0mL)洗涤并浓缩到干燥,以得到呈灰白色固体的N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-7-氟-6-硝基喹唑啉-4-胺S34(4.20g,11.8mmol,77%产率)。MS(ESI)m/z354.9$[M+H]^+$。

[1739] S35:在25℃下向N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-7-氟-6-硝基喹唑啉-4-胺S34(4.05g,11.4mmol,1.00当量)于二甲基甲酰胺(40.0mL)中的溶液添加乙酸钾(5.60g,57.1mmol,5.00当量)。将混合物在100℃下搅拌5小时。将混合物浓缩以得到残余物。将残余物用水(50.0mL)研磨。在过滤之后,将滤饼用水(30.0mL)洗涤,在真空中干燥,以得到呈棕色固体的4-((3-氯-2,4-二氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-醇S35(3.50g,9.92mmol,87%产率)。MS(ESI)m/z353.0$[M+H]^+$。

[1740] S36:在0℃下向4-((3-氯-2,4-二氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-醇S35(3.00g,

8.51mmol,1.00当量)和吡啶(3.36g,42.5mmol,3.43mL,5.00当量)于二氯甲烷(40.0mL)中的溶液逐滴添加三氟甲磺酸过氧酐(4.80g,17.0mmol,2.81mL,2.00当量),将混合物在25℃下搅拌1小时。将反应混合物倒入水(150mL)中,并将水相用乙酸乙酯(3×50.0mL)萃取。将合并的有机相用盐水(50.0mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到残余物。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=8/1)纯化,以得到呈黄色油状物的4-((3-氯-2,4-二氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基三氟甲磺酸酯S36(1.20g,2.48mmol,29%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=9.02-8.96(m,1H),8.90(s,1H),8.07(dt,J=5.4,8.8Hz,1H),8.01-7.89(m,2H),7.18-7.11(m,1H).MS(ESI)m/z484.9$[M+H]^+$.

[1741] S37:在氮气下在25℃下向4-((3-氯-2,4-二氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基三氟甲磺酸酯S36(1.00g,2.06mmol,1.00当量)、3-乙炔基-3-甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(518mg,2.48mmol,1.20当量)和三乙胺(2.18g,21.6mmol,3.00mL,10.5当量)于二甲基甲酰胺(6.00mL)中的溶液添加碘化亚铜(78.6mg,413umol,0.200当量)和四(三苯膦)钯(0)(238mg,206umol,0.100当量),将混合物在25℃下搅拌1小时。将反应混合物倒入水(120mL)中并搅拌10分钟。将水相用乙酸乙酯(3×60.0mL)萃取。将合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到残余物。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=6/1到3/1)纯化,以得到呈黄色油状物的3-((4-((3-氯-2,4-二氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯S37(1.20g,粗品)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6)δ=10.63(s,1H),9.39(s,1H),8.67(brs,1H),8.01(brs,1H),7.41(brs,2H),3.61(d,J=10.4Hz,1H),3.54-3.42(m,2H),3.29-3.22(m,1H),2.24-2.15(m,1H),1.99-1.92(m,1H),1.45(s,3H),1.42(s,9H).MS(ESI)m/z487.9$[M+H-56]^+$.

[1742] S38:在25℃下向3-((4-((3-氯-2,4-二氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯S37(900mg,1.65mmol,1.00当量)于乙酸乙酯(4.00mL)中的溶液添加4M盐酸/乙酸乙酯(4.00mL),将混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物浓缩以得到残余物。将残余物用乙酸乙酯(5.00mL)研磨。在过滤之后,将滤饼用乙酸乙酯(2.00mL)洗涤,在真空中干燥,以得到呈黄色固体的N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-7-((3-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺S38(1.00g,粗品,盐酸盐)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6)δ=9.74(brs,1H),9.61(s,2H),8.80(brs,1H),8.21(brs,1H),7.46(dt,J=1.6,8.8Hz,1H),3.51-3.42(m,3H),3.25-3.18(m,1H),2.33(td,J=6.2,12.6Hz,1H),2.12-2.07(m,1H),1.53(s,3H).MS(ESI)m/z444.0$[M+H]^+$.

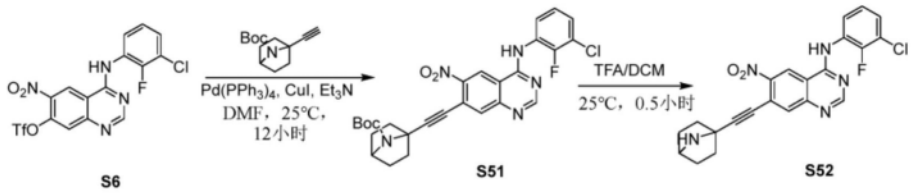
[1743] S39:在25℃下向N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺S38(600mg,1.35mmol,1.00当量)和多聚甲醛(203mg,6.76mmol,5.00当量)于三氟乙醇(4.00mL)中的溶液添加硼氢化钠(102mg,2.70mmol,2.00当量),将混合物在60℃下搅拌2小时。将反应用甲醇缓慢淬灭,并且然后浓缩,以得到残余物,将其倒入水(50.0mL)中并搅拌10分钟。将水相用乙酸乙酯(3×50.0mL)萃取。将合并的有机相用盐水(50.0mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺S39(550mg,粗品)。MS(ESI)m/z458.1$[M+H]^+$。

[1744] S40:将N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺S39(700mg,1.53mmol,1.00当量)、铁粉(256mg,4.59mmol,3.00当量)和氯化铵

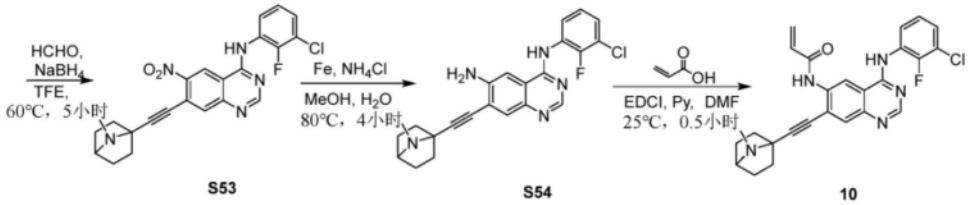
(409mg,4.64mmol,5.00当量)于甲醇(7.00mL)和水(3.00mL)中的混合物在80℃下搅拌1小时。将反应混合物过滤,并将滤液浓缩,以得到残余物,将残余物倒入水(80.0mL)中,将水相用乙酸乙酯(3×40.0mL)萃取。将合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的N4-(3-氯-2,4-二氟苯基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺S40(500mg,1.17mmol,76%产率)。MS(ESI)m/z428.2[M+H]$^+$。

[1745] 8:向N^4-(3-氯-2,4-二氟苯基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺S40(200mg,467umol,1.00当量)、丙烯酸(34.0mg,468umol,32.0uL,1.00当量)和吡啶(185.0mg,2.34mmol,189uL,5.00当量)于二甲基甲酰胺(1.00mL)中的溶液添加1-乙基-3-(3-二甲基氨基-丙基)-碳二亚胺盐酸盐(358mg,1.87mmol,4.00当量),将混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物过滤以得到滤液。将滤液通过制备型HPLC(柱:WatersXbridge150*25mm*5um;流动相:[水(10mMNH_4HCO_3)-ACN];B%:37%-65%,10分钟)纯化,以得到呈黄色固体的N-(4-((3-氯-2,4-二氟苯基)氨基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-喹唑啉-6-基)丙烯酰胺8(40.6mg,1.84mmol,18%产率,FA)。1H NMR(400MHz,CDCl3)δ=9.10(s,1H),8.60(s,2H),8.04(dt,J=5.6,8.8Hz,1H),7.85(s,1H),7.71(brs,1H),7.02-6.93(m,1H),6.52-6.42(m,1H),6.39-6.29(m,1H),5.80(dd,J=1.2,10.0Hz,1H),3.01(d,J=8.8Hz,1H),2.97-2.87(m,1H),2.55-2.45(m,1H),2.40-2.34(m,4H),2.34-2.27(m,1H).MS(ESI)m/z482.2[M+H]$^+$.

[1746] 实例9:化合物10的合成



[1747]



[1748] S51:在25℃下向4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基三氟甲磺酸酯S6(1.00g,2.14mmol,1.00当量)、1-乙炔基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-甲酸叔丁酯S45(616mg,2.79mmol,1.30当量)、三乙胺(2.17g,21.42mmol,2.98mL,10.0当量)和碘化铜(81.6mg,428umol,0.200当量)于二甲基甲酰胺(25.0mL)中的溶液添加四[三苯基膦]钯(0)(128mg,107umol,0.0500当量)。将混合物在25℃下搅拌12小时。将反应混合物用水(50mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=1/0到1/1)纯化,以得到呈黄色固体的1-((4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-甲酸叔丁酯S51(700mg,1.30mmol,60%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.66(s,1H),9.45(s,1H),8.68(s,1H),8.01(s,1H),7.61-7.55(m,2H),7.33(dt,J=1.0,8.0Hz,1H),4.22(t,J=5.0Hz,1H),2.10-1.94(m,4H),1.81(td,J

＝5.6,10.8Hz,2H),1.62-1.47(m,2H),1.38(s,9H).MS(ESI)m/z538.2[M+H]$^+$

[1749] S52:向1-((4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-甲酸叔丁酯S51(650mg,1.21mmol,1.00当量)于二氯甲烷(25.0mL)中的溶液逐滴添加三氟乙酸(5.51g,48.3mmol,3.58mL,40.0当量),并且将混合物在25℃下搅拌0.5小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。向残余物添加饱和碳酸氢钠溶液直至pH＝8。然后将混合物过滤并将滤饼干燥,以得到呈黄色固体的7-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-1-基乙炔基)-N-(3-氯-2-氟苯基)-6-硝基喹唑啉-4-胺S52(500mg,粗品)。MS(ESI)m/z438.2[M+H]$^+$

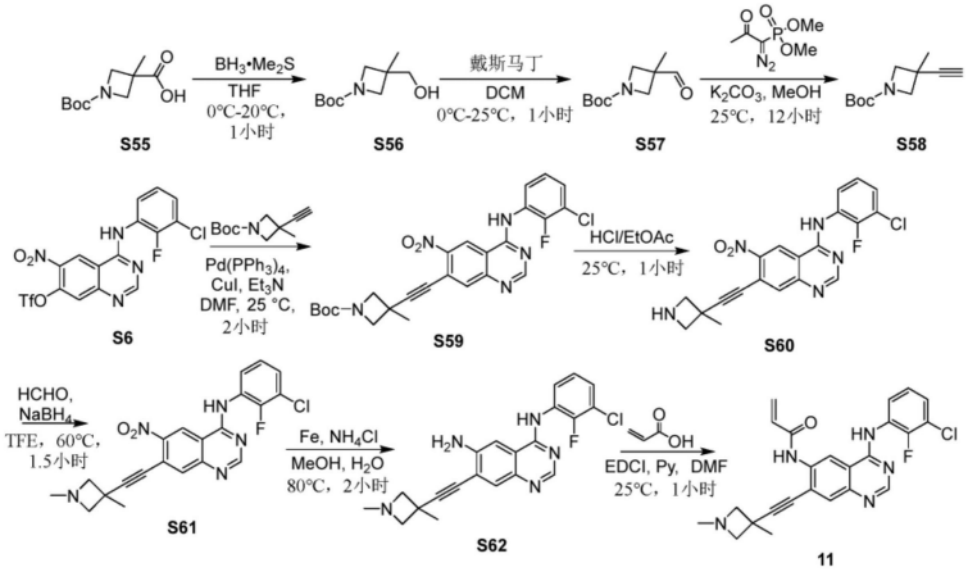
[1750] S53:将7-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-1-基乙炔基)-N-(3-氯-2-氟苯基)-6-硝基喹唑啉-4-胺S52(450mg,1.03mmol,1.00当量)和多聚甲醛(154mg,5.14mmol,5.00当量)于三氟乙醇(25.0mL)中的混合物在氮气气氛下在60℃下搅拌0.5小时。然后在60℃下向混合物分批添加硼氢化钠(77.7mg,2.06mmol,2.00当量),并且将混合物在60℃下回流4.5小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂并用水(20mL)稀释,用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,乙酸乙酯)纯化,以得到呈黄色固体的N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((7-甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺S53(300mg,664umol,64%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝8.88(brs,1H),8.79(s,1H),8.30(brs,1H),8.15(s,1H),8.06-7.90(m,1H),7.32-7.29(m,1H),7.25-7.17(m,1H),3.48-3.38(m,1H),2.49(s,3H),2.14(brd,J＝1.8Hz,2H),2.02(brd,J＝8.8Hz,2H),1.92-1.84(m,2H),1.49(brs,2H).MS(ESI)m/z452.3[M+H]$^+$

[1751] S54:将N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((7-甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺S53(300mg,664umol,1.00当量)、铁粉(185mg,3.32mmol,5.00当量)、氯化铵(177mg,3.32mmol,5.00当量)于水(10.0mL)和甲醇(15.0mL)中的混合物脱气并用氮气吹扫3次,并且然后将混合物在氮气气氛下在80℃下搅拌4小时。将反应混合物过滤,并将滤液在减压下浓缩,以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,甲醇/乙酸乙酯＝0/1到1/5)纯化,以得到呈黄色固体的N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-((7-甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺S54(90.0mg,213umol,32%产率)。MS(ESI)m/z422.3[M+H]$^+$

[1752] 10:在25℃下向N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-((7-甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚-1-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺S54(45.0mg,107umol,1.00当量)、吡啶(16.8mg,213umol,17.2uL,2.00当量)和丙烯酸(15.4mg,213umol,14.6uL,2.00当量)于二甲基甲酰胺(1.50mL)中的搅拌溶液分批添加1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(81.8mg,427umol,4.00当量)。将混合物在25℃下搅拌0.5小时。将反应混合物过滤并且滤液通过制备型HPLC(柱:XtimateC_{18}150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:43%-73%,10分钟)纯化,以得到呈黄色固体的N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((7-甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺10(15.79mg,32.8umol,30%产率,99%纯度)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝9.22(s,1H),8.76(s,1H),8.51(brs,1H),8.35(brt,J＝7.4Hz,1H),8.05(s,1H),7.87(brs,1H),7.26-7.15(m,2H),6.62-6.42(m,2H),5.91(br d,J＝8.8Hz,1H),3.49(brs,1H),2.50(s,3H),2.17(brd,J＝11.5Hz,2H),

2.11-2.02(m,2H),1.94(brd,J＝10.4Hz,2H),1.57(brs,2H).MS(ESI)m/z476.3[M+H]$^+$

[1753] 实例10:化合物11的合成

[1754] 

[1755] S56:在0℃下向1-(叔丁氧基羰基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-甲酸S55(800mg,3.72mmol,1.00当量)于四氢呋喃(10.0mL)中的溶液逐滴添加硼烷二甲基硫醚络合物(10.0M,558uL,1.50当量)。将混合物在20℃下搅拌1小时。将混合物用甲醇(50.0mL)淬灭并浓缩,以得到呈无色油状物的3-(羟甲基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯S56(750mg,粗品)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝3.70(d,J＝8.4Hz,2H),3.63(brt,J＝5.8Hz,1H),3.54(s,2H),3.48(d,J＝8.4Hz,2H),1.37(s,9H),1.20(s,3H).

[1756] S57:在0℃下分批向3-(羟甲基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯S56(750mg,3.73mmol,1.00当量)于二氯甲烷(10.0mL)中的溶液添加戴斯-马丁高碘烷(3.16g,7.45mmol,2.31mL,2.00当量)。将混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物浓缩以得到粗产物。将粗产物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝10/1到3/1)纯化,以得到呈无色油状物的3-甲酰基-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯S57(740mg,粗品)。

[1757] S58:向3-甲酰基-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯S57(740mg,3.71mmol,1.00当量)和碳酸钾(1.03g,7.43mmol,2.00当量)于甲醇(8.00mL)中的溶液逐滴添加(1-二氮-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(928mg,4.83mmol,1.30当量)。将混合物在25℃下搅拌12小时。将混合物浓缩以得到粗产物。将粗产物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝20/1到10/1)纯化,以得到呈无色油状物的3-乙炔基-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯S58(700mg,3.59mmol,97％产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝4.00(d,J＝8.1Hz,2H),3.66(d,J＝8.2Hz,2H),2.25(s,1H),1.47(s,3H),1.37(s,9H).

[1758] S59:在氮气下向4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基三氟甲磺酸酯S6(900mg,1.93mmol,1.00当量)、3-乙炔基-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(414mg,2.12mmol,1.10当量)和碘化铜(I)(73.5mg,386umol,0.200当量)于二甲基甲酰胺(5.00mL)和三乙胺(5.00mL)中的溶液一次性添加四[三苯基膦]钯(0)(223mg,193umol,0.100当量)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将混合物用水(50.0mL)稀释,并用乙酸乙酯(2×40.0mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20.0mL)洗涤,并经硫酸钠干燥,过滤,并且浓缩以获得粗产物。将粗产物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝10/1到3/1)纯化,以得到呈黄色油状物的3-

((4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯S59(650mg,1.27mmol,66%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.88-10.52(m,1H),9.43(brs,1H),8.67(brs,1H),8.06(brs,1H),7.67-7.45(m,2H),7.37-7.28(m,1H),4.11(brd,J=7.7Hz,2H),3.88(brd,J=7.7Hz,2H),1.62(s,3H),1.41(s,9H).MS(ESI)m/z512.0[M+H]$^+$

[1759] S60:向3-((4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯S59(600mg,1.17mmol,1.00当量)于甲醇(5.00mL)中的溶液逐滴添加盐酸/乙酸乙酯(4M,5.00mL,17.1当量)。将混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物浓缩,以得到呈黄色固体的N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基氮杂环丁烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺S60(480mg,1.17mmol,99%产率)。MS(ESI)m/z411.9[M+H]$^+$

[1760] S61:在60℃下向N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基氮杂环丁烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺S60(480mg,1.17mmol,1.00当量)于2,2,2-三氟乙醇(10.0mL)中的溶液分批添加多聚甲醛(175mg,5.83mmol,161uL,5.00当量)。将混合物在60℃下搅拌0.5小时。然后将混合物分批添加硼氢化钠(88.2mg,2.33mmol,2.00当量)。将混合物在60℃下搅拌1小时。将混合物浓缩以得到粗产物。将残余物用水(50.0mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×30.0mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20.0mL)洗涤,并经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1,3-二甲基氮杂环丁烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺S61(500mg,粗品)。

[1761] ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.36(s,1H),8.60(brs,1H),7.95(s,1H),7.71-7.42(m,3H),7.31(t,J=7.7Hz,1H),3.32-3.30(m,2H),3.28-3.24(m,2H),2.27(s,3H),1.60(s,3H).

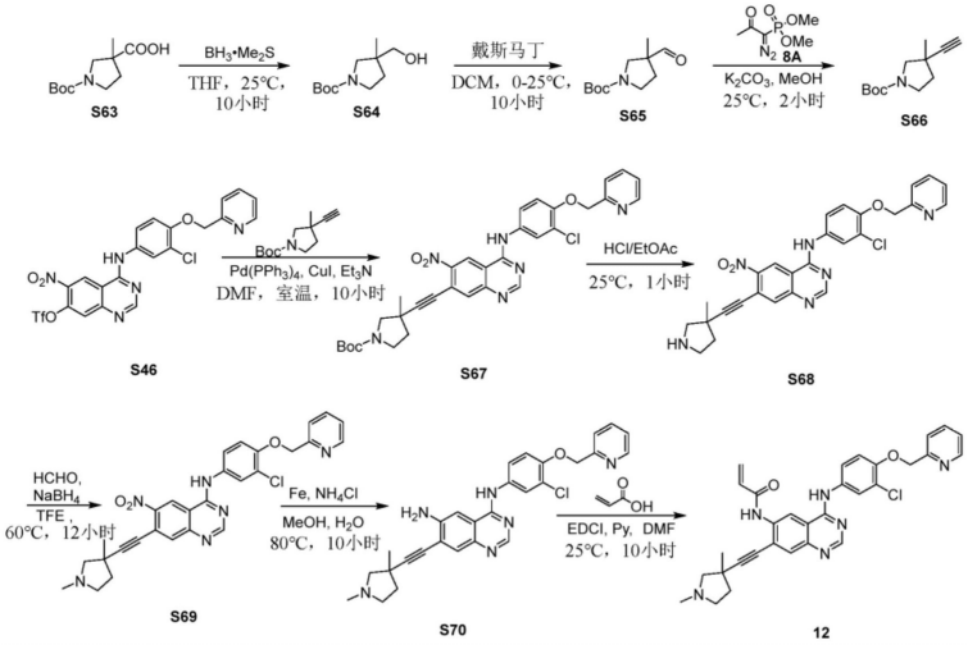
[1762] S62:向N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1,3-二甲基氮杂环丁烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺S61(500mg,1.17mmol,1.00当量)和氯化铵(314mg,5.87mmol,5.00当量)于甲醇(20.0mL)和水(5.00mL)中的溶液分批添加铁粉(328mg,5.87mmol,5.00当量)。将混合物在80℃下搅拌2小时。将混合物添加甲醇(200mL)并过滤。将滤液浓缩以得到粗产物。将残余物用饱和碳酸氢钠溶液(50.0mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×40.0mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20.0mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且浓缩以得到呈黄色固体的N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1,3-二甲基氮杂环丁烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺S62(450mg,1.14mmol,97%产率)。MS(ESI)m/z396.0[M+H]$^+$

[1763] 11:向N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1,3-二甲基氮杂环丁烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺S62(400mg,1.01mmol,1.00当量)、丙烯酸(87.4mg,1.21mmol,83.2uL,1.20当量)和吡啶(320mg,4.04mmol,326uL,4.00当量)于二甲基甲酰胺(6.00mL)中的溶液分批添加1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(775mg,4.04mmol,4.00当量)。将混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物过滤并且过滤通过制备型HPLC(柱:WatersXbridge150*25mm*5um;流动相:[水(10mMNH_4HCO_3)-ACN];B%:37%-67%,10分钟)纯化并冻干,以得到呈黄色固体的N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((1,3-二甲基氮杂环丁烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺11(14.08mg,30.7umol,3%产率,98%纯度)。

[1764] ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=9.20(s,1H),8.75(s,1H),8.69(brs,1H),8.35(dt,J=1.9,7.4Hz,1H),7.99(s,1H),7.87(brs,1H),7.24-7.15(m,2H),6.60-6.44(m,2H),5.94-

5.88(m,1H),3.66(brd,J＝3.2Hz,2H),3.36(brd,J＝6.7Hz,2H),2.48(s,3H),1.70(s,3H).MS(ESI)m/z449.9[M+H]$^+$

[1765] 实例11:化合物12的合成

[1766] 

[1767] S64:在0℃下向1-(叔丁氧基羰基)-3-甲基吡咯烷-3-甲酸S63(1.50g,6.54mmol,1.00当量)于THF(10.0mL)中的溶液逐滴添加硼烷二甲基硫醚络合物(10.0M,654uL,1.00当量)。然后将混合物在25℃下搅拌10小时。通过添加甲醇(15.0mL)将反应混合物淬灭,并且然后用水(30.0mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×60.0mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20.0mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈黄色油状物的3-(羟甲基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯S64(1.65g,粗品)。^{1}HNMR(400MHz,氯仿-d)δ＝3.48-3.27(m,4H),3.27-3.14(m,1H),3.05-2.90(m,1H),1.86-1.70(m,1H),1.56-1.46(m,1H),1.46-1.34(m,9H),1.03(s,3H)。

[1768] S65:向3-(羟甲基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯S64(1.83g,8.50mmol,1.00当量)于二氯甲烷(20.0mL)中的溶液添加(1,1-二乙酰氧基-3-氧代-1,2-苯碘酰-1-基)乙酸酯(3.61g,8.50mmol,2.63mL,1.00当量)。然后将混合物在25℃下搅拌10小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除二氯甲烷。将残余物用饱和碳酸氢钠(40.0mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×80.0mL)萃取。将合并的有机层用盐水(45.0mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈黄色油状物的3-甲酰基-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯S65(1.90g,粗品)。^{1}HNMR(400MHz,氯仿-d)δ＝9.48(s,1H),3.76-3.61(m,1H),3.38-3.25(m,2H),3.12-2.97(m,1H),2.25-2.12(m,1H),1.64(brdd,J＝7.6,12.9Hz,1H),1.39(s,9H),1.17(s,3H)。

[1769] S66:在0℃下向3-甲酰基-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯S65(1.90g,8.91mmol,1.00当量)和碳酸钾(2.46g,17.8mmol,2.00当量)于甲醇(20.0mL)中的溶液逐滴添加(1-二氮-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(2.05g,10.7mmol,1.20当量)。然后将混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝10/1)纯化,以得到呈黄色油状物的3-乙炔基-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯S66(1.40g,6.69mmol,75％产率)。^{1}HNMR(400MHz,氯仿-d)δ＝3.55-3.29(m,3H),3.19-3.06(m,1H),

2.09(s,1H),2.07-1.99(m,1H),1.78-1.68(m,1H),1.39(s,9H),1.28(s,3H)。

[1770] S67:将4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基三氟甲磺酸酯S46(1.00g,1.80mmol,1.00当量)、3-乙炔基-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯S66(489mg,2.34mmol,1.30当量)、四(三苯基膦)钯(0)(208mg,180umol,0.100当量)、碘化亚铜(68.5mg,360umol,0.200当量)和三乙胺(546mg,5.40mmol,751uL,3.00当量)于四氢呋喃(10.0mL)中的混合物在氮气气氛下在25℃下搅拌10小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化,以得到呈黄色固体的3-((4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯S67(0.862g,1.40mmol,78%产率)。^{1}HNMR(400MHz,氯仿-d)δ=9.03(d,J=14.2Hz,1H),8.80(s,1H),8.62(d,J=4.6Hz,1H),8.02(d,J=4.2Hz,1H),7.93(s,1H),7.82-7.76(m,1H),7.70-7.65(m,2H),7.48(dd,J=3.2,7.7Hz,1H),7.03(d,J=9.0Hz,1H),5.32(s,2H),3.83-3.74(m,1H),3.71-3.62(m,1H),3.61-3.52(m,1H),3.31(brd,J=10.4Hz,1H),2.36-2.22(m,1H),1.99-1.88(m,1H),1.53-1.48(m,12H)。

[1771] S68:将3-((4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯S67(0.862g,1.40mmol,1.00当量)于盐酸/乙酸乙酯(2.00mL)中的混合物在25℃下搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的N-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-7-((3-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺S68(0.800g,粗品,盐酸)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.61(s,1H),9.57-9.42(m,2H),8.85-8.81(m,1H),8.67(d,J=5.0Hz,1H),8.14(s,1H),8.05-7.98(m,2H),7.59-7.55(m,1H),7.49(dd,J=5.0,7.8Hz,1H),7.35(d,J=9.0Hz,1H),5.38(s,2H),3.46-3.39(m,3H),3.24-3.16(m,1H),2.12-2.01(m,2H),1.53(s,3H).

[1772] S69:将N-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-7-((3-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺S68(0.800g,1.45mmol,1.00当量,盐酸)、多聚甲醛(218mg,7.25mmol,200uL,5.00当量)和硼氢化钠(110mg,2.90mmol,2.00当量)于三氟乙醇(10.0mL)中的混合物在60℃下搅拌12小时。通过添加甲醇(15.0mL)将反应混合物淬灭,并且浓缩,以得到残余物。然后将混合物用水(15.0mL)稀释并用乙酸乙酯(3×35.0mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20.0mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的N-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺S69(0.800g,粗品)。^{1}HNMR(400MHz,氯仿-d)δ=8.81(s,1H),8.73(s,1H),8.65-8.59(m,1H),8.06(s,1H),7.92-7.89(m,1H),7.80-7.77(m,1H),7.68(s,1H),7.58-7.54(m,1H),7.50(d,J=2.8Hz,1H),7.09-7.04(m,1H),5.36-5.29(m,2H),4.02-3.94(m,1H),2.99-2.88(m,1H),2.78-2.71(m,1H),2.68-2.63(m,1H),2.50-2.33(m,4H),2.00-1.92(m,1H),1.55-1.52(m,3H)。

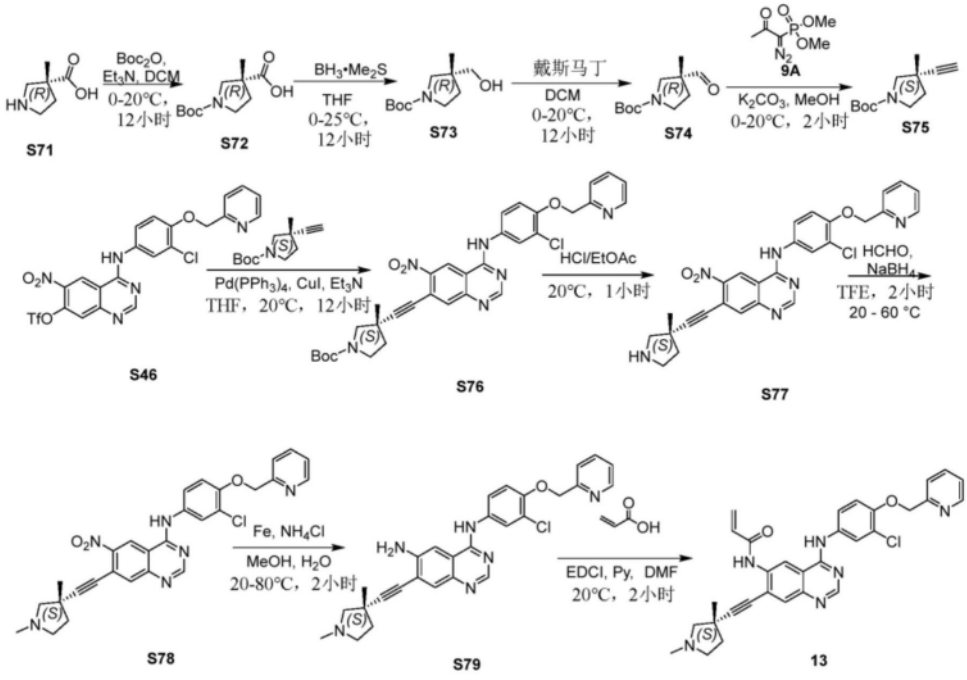
[1773] S70:将N-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺S69(0.800g,1.51mmol,1.00当量)、氯化铵(243mg,4.54mmol,3.00当量)和铁粉(253mg,4.54mmol,3.00当量)于甲醇(8.00mL)和水(8.00mL)中的混合物在80℃下搅拌10小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过反相色谱法(柱:C18,80g;条件:水-0.1%甲酸-乙腈)纯化并冻干,以得到呈黄色固体的N^4-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺S70

(160mg,317umol,21%产率,99%纯度)。^{1}HNMR(400MHz,氯仿-d)δ=8.56-8.48(m,1H),8.44(s,1H),7.78(d,J=2.4Hz,1H),7.73-7.65(m,2H),7.58(brd,J=7.8Hz,1H),7.47-7.39(m,1H),7.17(brd,J=6.5Hz,1H),6.98-6.87(m,2H),5.25-5.14(m,2H),3.19(brd,J=10.0Hz,1H),3.13-3.02(m,1H),2.92-2.84(m,1H),2.72(brd,J=10.0Hz,1H),2.51(s,3H),2.34(brd,J=5.4Hz,1H),1.97(td,J=7.7,12.9Hz,1H),1.48(s,3H)。

[1774] 12:将N^4-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺S70(80.0mg,160umol,1.00当量)、丙烯酸(15.0mg,208umol,14.3uL,1.30当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基-丙基)-碳二亚胺盐酸盐(92.2mg,481umol,3.00当量)和吡啶(38.0mg,481umol,38.8uL,3.00当量)于二甲基甲酰胺(2.00mL)中的混合物在25℃下搅拌10小时。将反应混合物在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC(柱:PhenomenexGemini150×25mm×10um;流动相:[水(10mMNH_4HCO_3)-ACN];B%:45%-69%,10分钟)纯化并冻干,以得到呈黄色固体的N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺12(27.35mg,49.0umol,30%产率,99%纯度)。^{1}HNMR(400MHz,氯仿-d)δ=9.02(s,1H),8.59(s,2H),8.54-8.50(m,1H),7.86-7.80(m,2H),7.74(s,1H),7.71-7.66(m,1H),7.62-7.57(m,1H),7.47(dd,J=2.8,8.8Hz,1H),7.18-7.15(m,1H),6.94(d,J=8.8Hz,1H),6.50-6.41(m,1H),6.39-6.29(m,1H),5.83-5.76(m,1H),5.23(s,2H),3.00(d,J=9.0Hz,1H),2.91(dt,J=5.6,8.8Hz,1H),2.49(dt,J=6.0,9.2Hz,1H),2.40-2.35(m,4H),2.34-2.25(m,1H),1.90(ddd,J=5.6,8.8,13.0Hz,1H),1.46(s,3H)。MS(ESI)m/z553.4$[M+H]^+$

[1775] 实例12:化合物13的合成

[1776]



[1777] S72:在0℃下向(R)-3-甲基吡咯烷-3-甲酸S71(1.20g,9.29mmol)于二氯甲烷(40.0mL)中的溶液添加二碳酸二叔丁酯(2.43g,11.2mmol)和三乙胺(1.88g,18.6mmol)。将混合物在20℃下搅拌12小时。将混合物在真空中浓缩以得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10/1,二氯甲烷/甲醇/甲酸=10/1/0.001)纯化,以得到呈棕色

油状物的(R)-1-(叔丁氧羰基)-3-甲基吡咯烷-3-甲酸S72(2.20g,粗品)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=3.88-3.75(m,1H),3.46(brs,2H),3.29-3.17(m,1H),2.45-2.23(m,1H),1.90-1.67(m,1H),1.47(brs,9H),1.39(brs,3H).

[1778] S73:在0℃下向(R)-1-(叔丁氧基羰基)-3-甲基吡咯烷-3-甲酸S72(2.20g,9.60mmol)于四氢呋喃(30.0mL)中的溶液逐滴添加硼烷二甲基硫醚络合物(10.0M,0.960mL)。将混合物在25℃下搅拌12小时。通过添加甲醇(15.0mL)淬灭反应混合物,并且然后在真空中浓缩。将残余物用乙酸乙酯(60.0mL)稀释,用盐水(2×20.0mL)洗涤。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,以得到呈无色油状物的(R)-3-(羟甲基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯S73(1.90g,粗品)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=3.49(brd,J=4.2Hz,2H),3.45-3.35(m,2H),3.33-3.23(m,1H),3.11-2.98(m,1H),1.91-1.81(m,1H),1.53-1.49(m,1H),1.47(s,9H),1.11(s,3H).

[1779] S74:在0℃下向(R)-3-(羟甲基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯S73(1.90g,8.83mmol)于二氯甲烷(100mL)中的溶液添加(1,1-二乙酰氧基-3-氧代-1,2-苯碘酰-1-基)乙酸酯(3.74g,8.83mmol)。将混合物在20℃下搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除二氯甲烷,从而得到残余物。将残余物用饱和碳酸氢钠(40.0mL)和乙酸乙酯(100mL)稀释。将混合物过滤并将滤液用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(45.0mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈无色油状物的(R)-3-甲酰基-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯S74(1.70g,粗品)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=9.55(s,1H),3.84-3.73(m,1H),3.46-3.35(m,2H),3.16-3.07(m,1H),2.27-2.20(m,1H),1.76-1.69(m,1H),1.47(s,9H),1.24(s,3H).

[1780] S75:在0℃下向(R)-3-甲酰基-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯S74(1.70g,7.97mmol)、(1-二氮-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(1.84g,9.57mmol)于甲醇(10.0mL)中的悬浮液添加碳酸钾(2.20g,15.9mmol)。将混合物在20℃下搅拌2小时。将反应混合物过滤,并将滤液在减压下浓缩,以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10/1)纯化,以得到呈无色油状物的(S)-3-乙炔基-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯S75(1.10g,5.26mmol,65%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=3.62-3.40(m,3H),3.26-3.15(m,1H),2.16(d,J=3.0Hz,1H),2.14-2.08(m,1H),2.14-2.07(m,1H),1.87-1.77(m,1H),1.47(s,9H),1.36(s,3H).

[1781] S76:在20℃下向4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基三氟甲磺酸酯S46(2.78g,5.01mmol)、(S)-3-乙炔基-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯S75(1.10g,5.26mmol)、碘化亚铜(0.191g,1.00mmol)、三乙胺(1.52g,15.0mmol)于四氢呋喃(30.0mL)中的悬浮液添加四(三苯基膦)钯(0)(0.578g,0.501mmol)。将混合物用氮气脱气0.1小时,并在氮气气氛下在20℃下搅拌12小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=5/1到0/1)纯化,以得到呈黄色固体的(S)-3-((4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯S76(2.50g,4.06mmol,81%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.92(s,1H),8.80(s,1H),8.61(td,J=0.8,4.1Hz,1H),8.43-8.33(m,1H),8.11-8.00(m,1H),7.96-7.90(m,1H),7.82-7.73(m,1H),7.70-7.63(m,1H),7.55(dt,J=2.8,5.8Hz,1H),7.07-6.98(m,1H),5.32(s,2H),3.77(s,1H),3.69-3.61(m,1H),3.59-3.48(m,1H),3.19

(brdd,J＝3.6,7.2Hz,1H),2.35-2.23(m,1H),1.99-1.88(m,1H),1.50(brs,3H),1.49(s,9H).

[1782] S77:将(S)-3-((4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯S76(1.50g,2.44mmol)于盐酸/乙酸乙酯(4.00M,10.0mL)中的溶液在20℃下搅拌1小时。将混合物在真空中浓缩以得到残余物。将残余物与乙酸乙酯(20.0mL)一起研磨,以得到呈黄色固体的(S)-N-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-7-((3-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺S77(盐酸盐,1.30g,2.36mmol,96％产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝11.74-11.47(m,1H),9.74(s,2H),9.69-9.58(m,1H),8.90(s,1H),8.72(brd,J＝4.5Hz,1H),8.21-8.17(m,1H),8.15-8.09(m,1H),8.01-7.98(m,1H),7.80-7.74(m,1H),7.72(dd,J＝2.5,8.9Hz,1H),7.62-7.56(m,1H),7.37(d,J＝9.0Hz,1H),5.43(s,2H),3.51-3.37(m,3H),3.26-3.16(m,1H),2.36-2.25(m,1H),2.07(td,J＝8.2,12.9Hz,1H),1.52(s,3H).MS(ESI)m/z515.3$[M+H]^+$

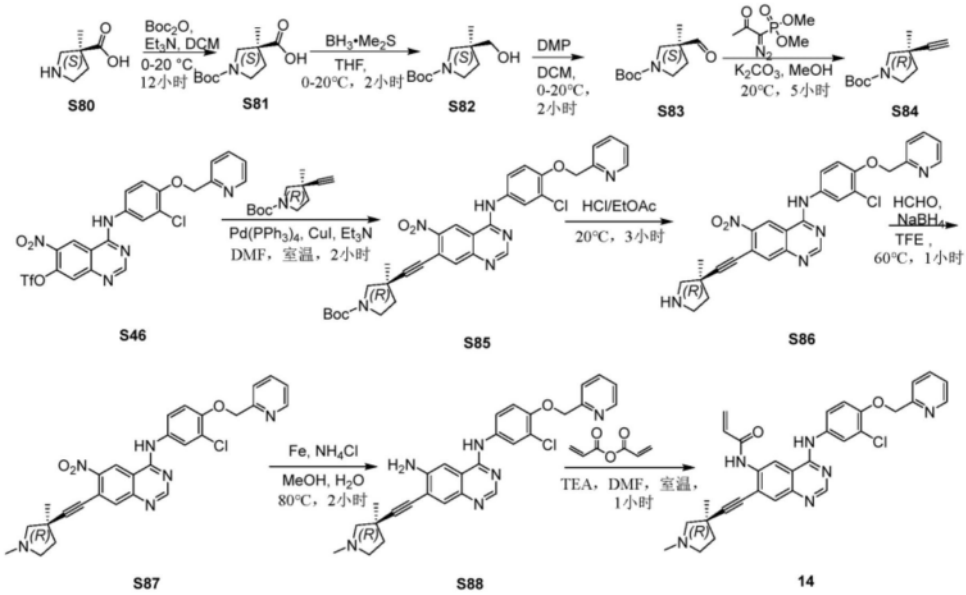
[1783] S78:在20℃下向(S)-N-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-7-((3-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺S77(1.40g,2.54mmol,盐酸盐)和多聚甲醛(0.762g,25.4mmol)于三氟乙醇(60.0mL)中的溶液添加硼氢化钠(0.192g,5.08mmol)。将混合物在60℃下搅拌2小时。通过添加甲醇(15.0mL)将反应混合物淬灭,并且浓缩,以得到残余物。然后将残余物用水(15.0mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×35.0mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20.0mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到残余物。将残余物与石油醚(5.00mL)和乙酸乙酯(1.00mL)一起研磨,以得到呈黄色固体的(S)-N-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺S78(1.10g,2.08mmol,81％产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝8.90(s,1H),8.76(s,1H),8.61(d,J＝4.5Hz,1H),8.31(brs,1H),8.00(s,1H),7.89(d,J＝2.4Hz,1H),7.78(brd,J＝1.6Hz,1H),7.66(d,J＝7.8Hz,1H),7.52(dd,J＝2.4,8.7Hz,1H),7.00(d,J＝8.9Hz,1H),5.30(s,2H),3.08(brd,J＝9.8Hz,1H),2.95(brs,2H),2.83(brd,J＝9.4Hz,1H),2.55(s,3H),2.44-2.39(m,1H),2.03-1.98(m,1H),1.54(s,3H).MS(ESI)m/z529.3$[M+H]^+$

[1784] S79:在20℃下向(S)-N-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺S78(1.10g,2.08mmol)于甲醇(100mL)和水(20.0mL)中的悬浮液添加铁粉(0.813g,14.6mmol)、氯化铵(0.779mg,14.6mmol)。将混合物在80℃下搅拌2小时。将混合物添加甲醇(100mL)并过滤。将过滤在真空中浓缩。将残余物通过反相色谱法(柱:C18,80g;条件:水-0.1％氢氧化铵-乙腈)纯化并浓缩,以得到呈黄色固体的(S)-N^4-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺S79(0.900g,1.80mmol,87％产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝8.60(d,J＝4.6Hz,1H),8.57(s,1H),7.86(d,J＝2.6Hz,1H),7.82(s,1H),7.79-7.74(m,1H),7.67(d,J＝8.0Hz,1H),7.49(dd,J＝2.6,8.9Hz,1H),7.26-7.22(m,1H),7.01(d,J＝8.8Hz,2H),6.91(s,1H),5.30(s,2H),4.57(br s,2H),2.94(d,J＝9.1Hz,1H),2.85-2.75(m,1H),2.74-2.66(m,1H),2.65-2.57(m,1H),2.42(s,3H),2.39-2.31(m,1H),2.01-1.91(m,1H),1.53(s,3H).MS(ESI)m/z499.2$[M+H]^+$

[1785] 13:在20℃下向(S)-N^4-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺S79(0.700g,1.40mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基-丙

基)-碳二亚胺盐酸盐(0.807g,4.21mmol)、吡啶(0.333g,4.21mmol)于二甲基甲酰胺(5.00mL)中的溶液添加丙烯酸(0.131g,1.82mmol)。将混合物在20℃下搅拌2小时。将混合物过滤并且滤液通过制备型HPLC(柱:PhenomenexGemini150*25mm*10um;流动相:[水(10mMNH_4HCO_3)-ACN];B%:38%-68%,分钟)纯化并冻干,以得到呈黄色固体的(S)-N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺13(345.9mg,619.18umol,44%产率,99%纯度)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=9.13(s,1H),8.68(s,1H),8.65-8.58(m,2H),7.90(s,2H),7.81-7.73(m,1H),7.67(d,J=8.1Hz,1H),7.60(s,1H),7.53(dd,J=2.6,8.8Hz,1H),7.24(brd,J=7.2Hz,1H),7.03(d,J=8.9Hz,1H),6.56-6.49(m,1H),6.45-6.36(m,1H),5.88(d,J=10.4Hz,1H),5.31(s,2H),3.07(d,J=8.9Hz,1H),2.98(dt,J=5.6,8.7Hz,1H),2.57(dt,J=6.0,9.0Hz,1H),2.46(d,J=9.0Hz,1H),2.44(s,3H),2.41-2.33(m,1H),2.03-1.94(m,1H),1.54(s,3H).MS(ESI)m/z553.3$[M+H]^+$

[1786] 实例13:化合物14的合成

[1787] 

[1788] S81:在0℃下向(S)-3-甲基吡咯烷-3-甲酸S80(1.70g,13.2mmol,1.00当量)和三乙胺(2.66g,26.3mmol,3.66mL,2.00当量)于二氯甲烷(30.0mL)中的混合物添加二碳酸二叔丁酯(4.31g,19.7mmol,4.54mL,1.50当量)。将混合物在20℃下搅拌12小时。将混合物浓缩到干燥以得到残余物。将残余物通过硅胶色谱法(二氯甲烷/甲醇/甲酸=10/1/0.001)纯化,以得到呈棕色油状物的(S)-1-(叔丁氧羰基)-3-甲基吡咯烷-3-甲酸S81(2.83g,12.3mmol,94%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.91(brs,1H),3.81-3.71(m,1H),3.46-3.34(m,2H),3.23-3.12(m,1H),2.39-2.25(m,1H),1.71(td,J=6.4,12.8Hz,1H),1.45(s,9H),1.31(s,3H).

[1789] S82:在0℃下向(S)-1-(叔丁氧基羰基)-3-甲基吡咯烷-3-甲酸S81(2.80g,12.2mmol,1.00当量)于四氢呋喃(20.0mL)中的溶液添加硼烷二甲基硫醚络合物(10.0M,2.50mL,2.00当量)。将混合物在20℃下搅拌2小时。通过添加甲醇(20.0mL)将反应混合物淬灭,并且浓缩到干燥,以得到残余物。将残余物用乙酸乙酯(60.0mL)稀释并用水(50.0mL)洗涤,将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到呈无色油状物的(S)-3-(羟甲基)-3-

甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯S82(2.10g,粗品)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=3.42-3.30(m,4H),3.21(brdd,J=10.8,18.8Hz,1H),3.01-2.92(m,1H),2.37(brs,1H),1.83-1.72(m,1H),1.51(td,J=6.0,12.0Hz,1H),1.38(s,9H),1.03(s,3H).

[1790] S83:在0℃下向(S)-3-(羟甲基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯S82(2.10g,9.75mmol,1.00当量)于二氯甲烷(10.0mL)中的溶液添加(1,1-二乙酰氧基-3-氧代-1,2-苯碘酰-1-基)乙酸酯(6.20g,14.6mmol,1.50当量)。将混合物在20℃下搅拌2小时。将混合物用水(5.00mL)和饱和碳酸钠(5.00mL)稀释,用二氯甲烷(2×20.0mL)萃取。将合并的有机层用水(20.0mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤。将滤液浓缩以得到残余物。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=5/1)纯化,以得到呈无色油状物的(S)-3-甲酰基-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯S83(1.60g,7.50mmol,77%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=9.48(s,1H),3.74-3.62(m,1H),3.41-3.24(m,2H),3.11-2.98(m,1H),2.23-2.11(m,1H),1.68-1.59(m,1H),1.39(s,9H),1.17(s,3H).

[1791] S84:在20℃下向(S)-3-甲酰基-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯S83(1.50g,7.03mmol,1.00当量)和碳酸钾(1.94g,14.1mmol,2.00当量)于甲醇(20.0mL)中的混合物添加(1-二氮-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(1.76g,9.14mmol,1.30当量)。将混合物在20℃下搅拌5小时。将混合物浓缩到干燥以得到残余物。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10/1)纯化,以得到呈无色油状物的(R)-3-乙炔基-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯S84(1.10g,5.26mmol,75%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=3.54-3.31(m,3H),3.18-3.07(m,1H),2.09(s,1H),2.06-1.99(m,1H),1.77-1.68(m,1H),1.39(s,9H),1.28(s,3H).

[1792] S85:在25℃下向4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基三氟甲磺酸酯S46(2.00g,3.60mmol,1.00当量)、(R)-3-乙炔基-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯S84(753mg,3.60mmol,1.00当量)和三乙胺(3.64g,35.9mmol,5.00mL,10.0当量)于二甲基甲酰胺(5.00mL)中的混合物添加四(三苯基膦)钯(0)(416mg,360umol,0.10当量)和碘化亚铜(140mg,735.10umol,0.20当量)。将混合物在氮气气氛下在20℃下搅拌2小时。将混合物浓缩以得到残余物。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=2/1-1/2)纯化,以得到呈黄色固体的(R)-3-((4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯S85(2.00g,3.25mmol,90%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.36(s,1H),9.44(s,1H),8.71(s,1H),8.61(d,J=4.6Hz,1H),8.02(d,J=2.6Hz,1H),7.94(s,1H),7.89(dt,J=1.8,7.8Hz,1H),7.72(dd,J=2.6,8.8Hz,1H),7.38(dd,J=5.2,7.2Hz,1H),7.31(d,J=9.0Hz,1H),5.31(s,2H),3.61(d,J=10.4Hz,1H),3.55-3.41(m,2H),3.28-3.22(m,1H),2.19(brd,J=4.8Hz,1H),1.99-1.91(m,1H),1.44(s,3H),1.42(s,9H).MS(ESI)m/z615.1$[M+H]^+$

[1793] S86:向(R)-3-((4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯S85(2.00g,3.25mmol,1.00当量)于乙酸乙酯(20.0mL)中的混合物添加盐酸/乙酸乙酯(4.00M,12.00mL),将混合物在20℃下搅拌3小时。将混合物浓缩到干燥以得到残余物。将残余物用乙酸乙酯(20.0mL)研磨。在过滤之后,将滤饼用乙酸乙酯(10.0mL)洗涤,在真空中干燥,以得到呈黄色固体的(R)-N-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-7-((3-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺S86(2.00g,粗品,HCl)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.83(brs,2H),9.77-9.65(m,1H),8.94(s,1H),8.76

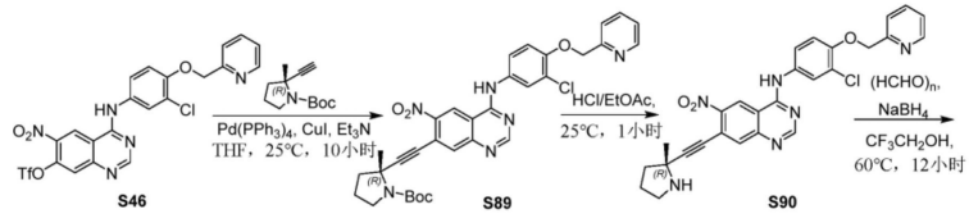
(brd,J＝4.4Hz,1H),8.26-8.16(m,2H),7.99(d,J＝2.6Hz,1H),7.83(brd,J＝7.4Hz,1H),7.73(dd,J＝2.4,8.8Hz,1H),7.69-7.62(m,1H),7.39(d,J＝9.0Hz,1H),5.48(s,2H),3.52-3.35(m,3H),3.26-3.17(m,1H),2.37-2.27(m,1H),2.13-2.06(m,1H),1.53(s,3H).MS(ESI)m/z515.0[M+H]$^+$

[1794] S87:在20℃下向(R)-N-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-7-((3-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺S86(1.00g,1.94mmol,1.00当量)、多聚甲醛(195mg,9.70mmol,5.00当量)于三氟乙醇(15.0mL)中的混合物添加硼氢化钠(148mg,3.91mmol,2.00当量)。将混合物在60℃下搅拌1小时。将混合物用甲醇(5.00mL)淬灭并浓缩到干燥以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenexluna C18150*2510u;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:13%-43%,10分钟)纯化,以得到呈黄色固体的(R)-N-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺S87(1.40g,粗品)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝10.31(brs,1H),9.39(s,1H),8.69(s,1H),8.61(brd,J＝4.4Hz,1H),8.01(d,J＝2.4Hz,1H),7.93-7.85(m,2H),7.71(brdd,J＝2.4,8.8Hz,1H),7.59(d,J＝7.8Hz,1H),7.38(dd,J＝5.2,6.8Hz,1H),7.29(d,J＝9.2Hz,1H),5.31(s,2H),2.76(d,J＝9.0Hz,1H),2.65(dt,J＝5.4,8.4Hz,1H),2.56(brd,J＝8.8Hz,2H),2.28(s,3H),2.25-2.17(m,1H),1.94-1.82(m,1H),1.43(s,3H).MS(ESI)m/z529.0[M+H]$^+$

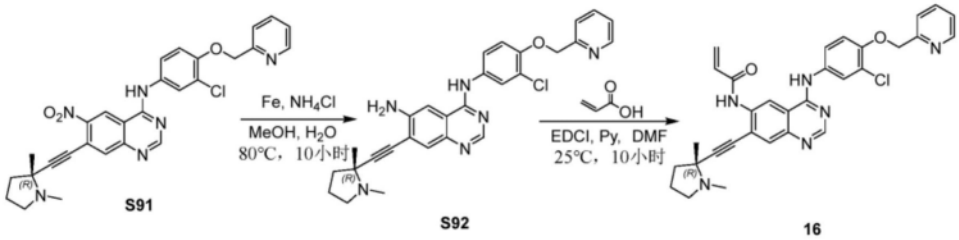
[1795] S88:将(R)-N-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺S87(900mg,1.70mmol,1.00当量)、铁粉(383mg,6.86mmol,4.00当量)和氯化铵(460mg,8.50mmol,5.00当量)于甲醇(15.0mL)和水(7.00mL)中的混合物在80℃下搅拌2小时。将混合物过滤,并且将过滤浓缩到干燥以得到残余物。将残余物用乙酸乙酯(20.0mL)稀释并用饱和碳酸氢钠溶液(20.0mL)、盐水(20.0mL)洗涤,在真空中干燥,以得到呈黄色固体的(R)-N^4-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺S88(750mg,1.50mmol,88%产率)。MS(ESI)m/z499.4[M+H]$^+$

[1796] 14:在20℃下向(R)-N^4-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺S88(600mg,1.20mmol,1.00当量)和三乙胺(254mg,2.51mmol,350uL,2.00当量)于二甲基甲酰胺(6.00mL)中的混合物添加丙烯酸酐(200mg,1.59mmol,1.30当量)。将混合物在20℃下搅拌1小时,并且然后过滤。将滤液通过制备型HPLC(柱:PhenomenexGemini150*25mm*10um;流动相:[水(10mMNH4HCO3)-ACN];B%:39%-69%,分钟)纯化,以得到呈黄色固体的(R)-N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺14(130mg,235.06umol,19.55%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝9.11(s,1H),8.71-8.59(m,3H),7.93-7.88(m,2H),7.84(s,1H),7.81-7.74(m,1H),7.68(brd,J＝7.8Hz,1H),7.55(dd,J＝2.4,8.8Hz,1H),7.26(brd,J＝6.6Hz,1H),7.02(d,J＝8.8Hz,1H),6.56-6.38(m,2H),5.88(d,J＝9.8Hz,1H),5.32(s,2H),3.08(d,J＝8.8Hz,1H),3.03-2.96(m,1H),2.61-2.53(m,1H),2.49-2.42(m,4H),2.42-2.36(m,1H),2.03-1.95(m,1H),1.55(s,3H).MS(ESI)m/z553.6[M+H]$^+$

[1797] 实例14:化合物16的合成



[1798]



[1799] S89:将4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基三氟甲磺酸盐S46(0.540g,971umol,1.00当量)、(R)-2-乙炔基-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(203mg,971umol,1.00当量)、四(三苯基膦)钯(0)(112mg,97.1umol,0.10当量)、碘化亚铜(37.0mg,194umol,0.20当量)和三乙胺(197mg,1.94mmol,270uL,2.00当量)于四氢呋喃(10.0mL)中的混合物在25℃下搅拌10小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化,以得到呈黄色固体的(R)-2-((4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯S89(0.6g,粗品)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.89(s,1H),8.73-8.58(m,1H),8.53(brd,J=4.4Hz,1H),8.01-7.87(m,1H),7.69(dd,J=1.7,7.6Hz,1H),7.62-7.54(m,3H),7.46(qd,J=1.7,7.6Hz,1H),7.41-7.36(m,2H),5.30-5.15(m,2H),3.75-3.55(m,1H),3.45-3.35(m,1H),2.48-2.33(m,1H),2.16-1.98(m,2H),1.89-1.77(m,1H),1.67(s,3H),1.58(s,9H).

[1800] S90:将(R)-2-((4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯S89(0.600g,976umol,1.00当量)于盐酸/乙酸乙酯(2.00mL)中的混合物在25℃下搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的(R)-N-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-7-((2-甲基吡咯烷-2-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺S90(0.55g,粗品,盐酸盐)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=11.52-11.28(m,1H),10.07(brs,2H),9.79-9.71(m,1H),8.89(s,1H),8.72(d,J=4.5Hz,1H),8.24(s,1H),8.10(dt,J=1.6,7.7Hz,1H),8.01(d,J=2.6Hz,1H),7.78-7.71(m,2H),7.62-7.61(m,1H),7.56(d,J=1.0Hz,1H),7.37(d,J=9.0Hz,1H),5.43(s,2H),3.47-3.36(m,2H),2.27-2.07(m,4H),1.82(s,3H).

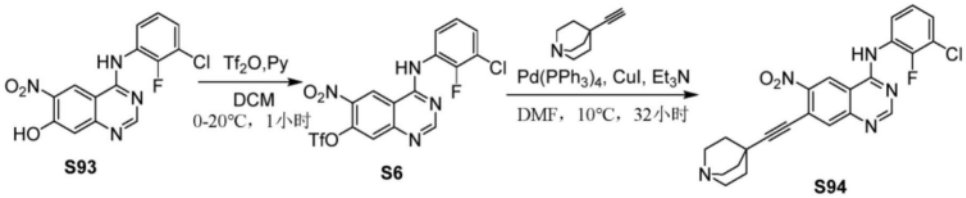
[1801] S91:向(R)-N-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-7-((2-甲基吡咯烷-2-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺S90(0.55g,1.07mmol,1.00当量)和多聚甲醛(160mg,5.34mmol,147uL,5.00当量)于三氟乙醇(10.0mL)中的溶液缓慢添加硼氢化钠(80.8mg,2.14mmol,2.00当量)。将混合物在60℃下搅拌12小时。将混合物在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=0/1)纯化,以得到呈黄色固体的(R)-N-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-7-((1,2-二甲基吡咯烷-2-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺S91(130mg,246umol,23%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.82(s,1H),8.77(s,1H),8.62(d,J=4.2Hz,1H),8.10(s,1H),7.92-7.86(m,2H),7.83-7.77(m,1H),7.68(d,J=7.8Hz,1H),

7.51(dd,J＝2.7,8.8Hz,1H),7.30(s,1H),7.27(brs,1H),7.05(d,J＝8.8Hz,1H),5.34(s,2H),3.19-3.07(m,1H),2.75-2.63(m,1H),2.46(s,3H),2.36-2.26(m,1H),1.99-1.87(m,3H),1.57-1.50(m,3H).

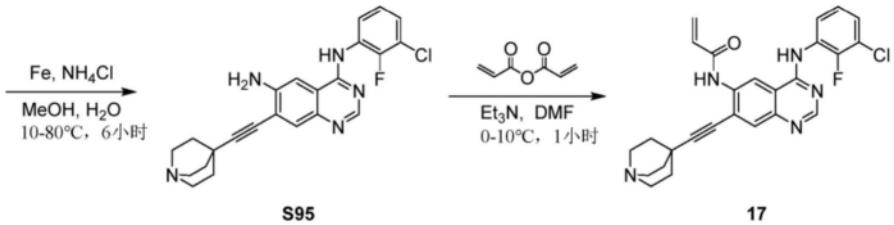
[1802] S92:将(R)-N-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-7-((1,2-二甲基吡咯烷-2-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺S91(130mg,246umol,1.00当量)、氯化铵(39.4mg,737umol,3.00当量)和铁粉(41.2mg,737umol,3.00当量)于甲醇(3.00mL)和水(3.00mL)的混合溶剂中的混合物在80℃下搅拌10小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过反相色谱法(柱:C18,80g;条件:H_2O-0.1%$NH_3\cdot H_2O$-CH_3CN)纯化并冻干,以得到呈黄色固体的(R)-N^4(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-7-((1,2-二甲基吡咯烷-2-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺S92(60.0mg,120umol,49%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝8.62(d,J＝4.6Hz,1H),8.59(s,1H),7.90-7.87(m,2H),7.78(dt,J＝1.7,7.7Hz,1H),7.68(d,J＝7.5Hz,1H),7.55-7.49(m,1H),7.26(brs,1H),7.06-7.02(m,1H),7.00(s,1H),6.95(s,1H),5.35-5.30(m,2H),3.18-3.07(m,1H),2.66-2.56(m,1H),2.43(s,3H),2.33-2.24(m,1H),1.98-1.85(m,3H),1.54(s,3H).

[1803] 16:将(R)-N^4-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-7-((1,2-二甲基吡咯烷-2-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺S92(50.0mg,100umol,1.00当量)、丙烯酸(10.8mg,150umol,10.3uL,1.50当量)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基-丙基)-碳二亚胺盐酸盐(57.6mg,300umol,3.00当量)和吡啶(23.8mg,300umol,24.3uL,3.00当量)于二甲基甲酰胺(1.00mL)中的混合物在25℃下搅拌10小时。将反应混合物过滤并且滤液通过制备型HPLC(柱:WatersXbridge150×255u;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:35%-65%,10分钟)纯化,以得到呈黄色固体的(R)-N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-7-((1,2-二甲基吡咯烷-2-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺16(28.33mg,50.7umol,51%产率,99%纯度,>99%ee)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝9.04(s,1H),8.61(s,1H),8.53(d,J＝4.2Hz,1H),8.25(s,1H),7.89(s,1H),7.83(d,J＝2.7Hz,1H),7.72-7.66(m,1H),7.63-7.57(m,2H),7.46(dd,J＝2.6,8.8Hz,1H),7.18-7.15(m,1H),6.95(d,J＝8.9Hz,1H),6.45(dd,J＝0.7,16.9Hz,1H),6.28-6.16(m,1H),5.89-5.78(m,1H),5.23(s,2H),3.08(ddd,J＝3.7,7.7,9.5Hz,1H),2.59-2.48(m,1H),2.36(s,3H),2.26-2.18(m,1H),1.97-1.78(m,3H),1.48(s,3H).MS(ESI)m/z553.4$[M+H]^+$

[1804] 实例15:化合物17的合成



[1805]



[1806] 4-乙炔基奎宁环的合成:在-78℃下向奎宁环-4-甲腈(900mg,6.61mmol,1.00当

量)于甲苯(10.0mL)的溶液添加二异丁基氢化铝(1M于甲苯中,13.2mL,2.00当量)。然后将混合物在-78℃下搅拌1小时。通过添加十水合硫酸钠(15.0g)将反应混合物淬灭,并且然后过滤并将滤液在减压下浓缩,以得到呈白色固体的奎宁环-4-甲醛(1g,粗品)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.34(s,1H),2.77-2.75(m,6H),1.48(brd,J=2.4Hz,6H).

[1807] 在0℃下向奎宁环-4-甲醛(540mg,3.88mmol,1.00当量)和碳酸钾(1.07g,7.76mmol,2.00当量)于甲醇(10.0mL)中的溶液添加(1-二氮-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(894mg,4.66mmol,1.20当量)。然后将混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化,以得到呈无色油状物的4-乙炔基奎宁环(600mg,粗品)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=2.98(s,1H),2.87-2.81(m,6H),1.69-1.64(m,6H).

[1808] S6:在20℃下向4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-醇S93(2.00g,5.98mmol,1.00当量)于二氯甲烷(20.0mL)中的混合物添加吡啶(2.36g,29.9mmol,2.41mL,5.00当量)。在冷却到0℃之后,逐滴添加三氟甲磺酸酐(2.53g,8.96mmol,1.48mL,1.50当量)并将混合物在20℃下搅拌1小时。将混合物在真空中在20℃下浓缩以得到残余物。将残余物倒入水(50.0mL)中,并将水溶液用乙酸乙酯(2×50.0mL)萃取。将所有有机相合并,经无水硫酸钠干燥,过滤并且浓缩以得到粗产物。将粗产物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10/1到1/1)纯化,以得到呈黄色固体的4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基三氟甲磺酸酯S6(1.40g,2.95mmol,49%产率,98%纯度)。MS(ESI)m/z467.0$[M+H]^+$

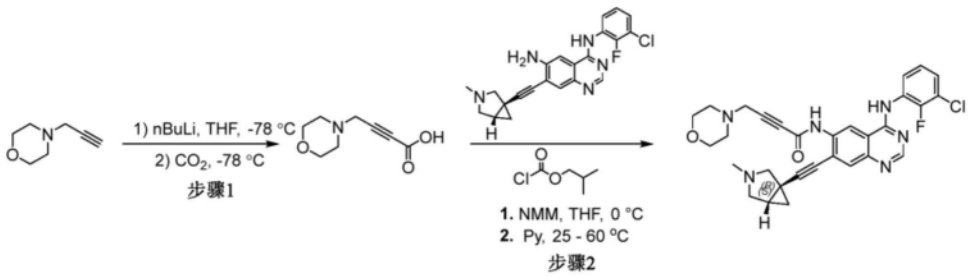
[1809] S94:在氮气气氛下在10℃下向4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基三氟甲磺酸酯S6(600mg,1.29mmol,1.00当量)和4-乙炔基奎宁环(220mg,1.63mmol,1.27当量)于二甲基甲酰胺(2.00mL)中的溶液添加碘化铜(I)(49.0mg,257umol,0.200当量)、四(三苯基膦)钯(0)(149mg,129umol,0.100当量)和三乙胺(1.30g,12.9mmol,1.79mL,10.0当量)。然后将混合物在10℃下搅拌32小时。将混合物倒入氢氧化铵水溶液(100mL)中并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将所有有机相合并,用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/甲醇=1/0到1/1)纯化,以得到呈棕色固体的N-(3-氯-2-氟苯基)-6-硝基-7-(奎宁环-4-基乙炔基)喹唑啉-4-胺S94(150mg,279umol,21%产率,84%纯度)。MS(ESI)m/z452.3$[M+H]^+$

[1810] S95:在10℃下向N-(3-氯-2-氟苯基)-6-硝基-7-(奎宁环-4-基乙炔基)喹唑啉-4-胺S94(150mg,332umol,1.00当量)于甲醇(4.00mL)中的溶液添加氯化铵(88.8mg,1.66mmol,5.00当量)于水(1.00mL)中的溶液和铁粉(92.7mg,1.66mmol,5.00当量)。将混合物在80℃下搅拌6小时。将混合物过滤,并且将滤液浓缩以得到残余物。将残余物用水(2.00mL)稀释,并用乙酸乙酯(5×10.0mL)萃取。将所有有机相合并,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-(奎宁环-4-基乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺S95(100mg,171umol,51%产率,72%纯度),其无需进一步纯化即可用于下一步骤。MS(ESI)m/z422.3$[M+H]^+$

[1811] 17:在0℃下向N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-(奎宁环-4-基乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺S95(50.0mg,119umol,1.00当量)于二甲基甲酰胺(1.00mL)中的溶液添加三乙胺(36.0mg,356umol,49.5uL,3.00当量)于二甲基甲酰胺(0.100mL)中的溶液,然后添加丙烯酸酐(15.0mg,119umol,1.00当量)于二甲基甲酰胺(0.100mL)中的溶液,将混合物在0℃下搅拌

30分钟。然后添加丙烯酸酐(4.48mg,35.6umol,0.300当量)于二甲基甲酰胺(30.0uL)中的溶液并将混合物在10℃下搅拌30分钟。将混合物用二甲基甲酰胺(1.00mL)稀释,以得到溶液。将溶液通过制备型HPLC(柱:WatersXbridge150*255u;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:30%-60%,10分钟)纯化并进一步通过制备型HPLC(柱:PhenomenexSynergiC18150*30mm*4um;流动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:8%-38%,10分钟)。将期望的级分收集并冻干,以得到呈黄色固体的N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-(奎宁环素-4-基乙炔基)-喹唑啉-6-基)丙烯酰胺17(1.75mg,3.35umol,2%产率,100%纯度,甲酸)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.09(brs,1H),9.74(brs,1H),8.68(s,1H),8.57-8.41(m,1H),8.34(br s,1H),7.95-7.65(m,1H),7.48(brs,2H),7.33-7.19(m,1H),6.57(br dd,J=10.4,17.0Hz,1H),6.33(dd,J=1.5,16.9Hz,1H),5.85(dd,J=1.5,10.3Hz,1H),2.82(brs,6H),1.75(brs,6H).MS(ESI)m/z476.2[M+H]$^+$.

[1812] 实例16:化合物第18号(N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-(((1R,5S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)-4-吗啉代丁-2-炔酰胺)的合成

[1813] 

[1814] 步骤1:在-78℃下向4-丙-2-炔基吗啉(500mg,3.99mmol)于四氢呋喃(2.0mL)中的溶液逐滴添加n-BuLi(2.5M,1.60mL)。将混合物在-78℃下搅拌1小时。然后添加干冰(175mg,3.99mmol)。将混合物在25℃下搅拌16小时。在完成之后,将所得溶液倒入饱和NH_4Cl水溶液(50mL)中并用乙酸乙酯(50mL)洗涤。将水层在减压下蒸发,以得到粗产物。将粗产物溶解于甲醇(20mL)中,并且然后过滤以去除任何不溶性盐。将滤液收集并在真空中干燥,以得到呈黄色固体的4-吗啉代丁-2-烯酸(500mg,90%纯度)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=3.63-3.59(m,4H),3.56(s,2H),2.52(s,4H).

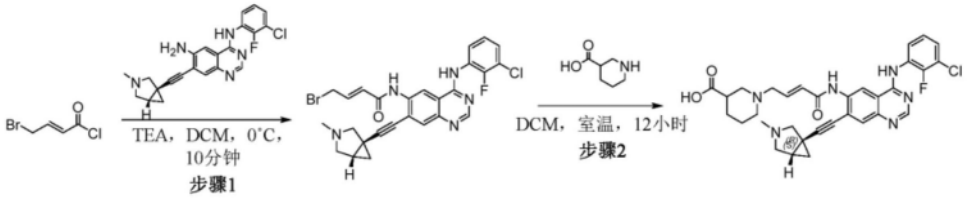
[1815] 步骤2:在0℃下向4-吗啉代丁-2-炔酸(31.1mg,183umol)于四氢呋喃(3.0mL)中的溶液添加4-甲基吗啉(18.6mg,183umol)和氯甲酸异丁酯(25.1mg,183umol)。将混合物在0℃下搅拌30分钟,然后添加N4-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-[(1R,5S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]乙炔基]喹唑啉-4,6-二胺(25.0mg,61.2umol)于吡啶(0.6mL)中的混合物。将混合物在0℃下搅拌2小时。在完成之后,将混合物在真空中浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Gemini-NXC1875*30mm*3um;流动相:[水(0.225%甲酸)-乙腈];B%:1%-30%,7分钟)纯化,以得到呈黄色固体的N-[4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-7-[2-[(1R,5S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]乙炔基]喹唑啉-6-基]-4-吗啉代-丁-2-炔酰胺(6.0mg,16.6%产率)。

[1816] m/zES+[M+H]+559.4;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.47

[1817] (d,J=3.2Hz,1H),10.06(s,1H),8.50(s,2H),8.30-8.18(m,1H),7.80(s,1H),7.55-7.50(m,2H),7.29(t,J=7.2Hz,1H),3.67-3.61(m,4H),3.58(s,2H),3.12(d,J=8.4Hz,2H),2.94(d,J=9.2Hz,1H),2.57(d,J=1.6Hz,2H),2.41(dd,J=4.0,9.2Hz,2H),

2.26(s,3H),2.00-1.90(m,2H),1.39(t,J＝4.4Hz,1H),1.07-1.02(m,1H).

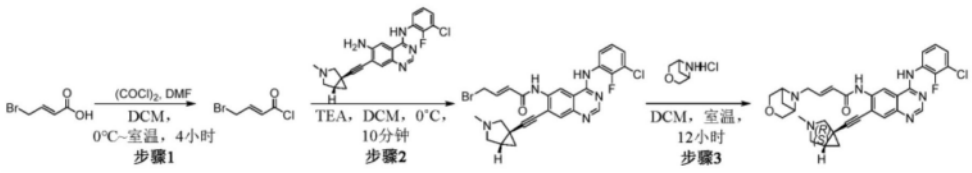
[1818] 实例17:化合物第19号(1-((E)-4-((4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-(((1R,5S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)氨基)-4-氧代丁-2-烯-1-基)哌啶-3-甲酸)的合成

[1819] 

[1820] 步骤1:在0℃下向N4-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-[(1S,5R)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]乙炔基]喹唑啉-4,6-二胺(100mg,245umol)和三乙胺(74.4mg,735umol)于二氯甲烷(2mL)中的溶液逐滴添加(E)-4-溴丁-2-烯酰氯(89.9mg,粗品)于二氯甲烷(0.5mL)中的溶液,并将混合物在0℃下搅拌10分钟。完成后,将反应混合物在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的(E)-4-溴-N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-(((1R,5S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丁-2-烯酰胺(140mg,粗品),其直接用于下一步骤。m/zES+[M+H]$^+$556.0。

[1821] 步骤2:将(E)-4-溴-N-[4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-7-[2-[(1R,5S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]乙炔基]喹唑啉-6-基]丁-2-烯酰胺(134mg,242umol)、哌啶-3-甲酸(46.8mg,362umol)和三乙胺(48.9mg,483umol)于二氯甲烷(3.0mL)中的混合物在25℃下搅拌12小时。完成后,将反应混合物在真空中浓缩,以得到残余物。将残余物通过反相快速色谱法[乙腈/(0.1％NH_3H_2O于水中),0％到90％]纯化并进一步通过制备型HPLC[柱:PhenomenexlunaC18150*25mm*10um;流动相:[水(0.225％甲酸)-乙腈];B％:3％-33％,10分钟]纯化,以得到呈棕色固体的1-[(E)-4-[[4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-7-[2-[(1R,5S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]乙炔基]喹唑啉-6-基]氨基]-4-氧代-丁-2-烯基]哌啶-3-甲酸(8.01mg,5.5％产率)。m/zES+[M+H]$^+$603.4;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.29-9.87(m,1H),9.79(s,1H),8.66(s,1H),8.51-8.39(m,1H),8.33-8.22(m,2H),7.78(s,1H),7.48(d,J＝6.8Hz,2H),7.34-7.20(m,1H),6.81(td,J＝6.0,15.6Hz,1H),6.42(d,J＝15.6Hz,1H),3.18(d,J＝3.2Hz,1H),3.11(d,J＝8.8Hz,1H),2.95-2.88(m,2H),2.74-2.67(m,1H),2.45(d,J＝8.6Hz,1H),2.40(dd,J＝3.6,8.8Hz,1H),2.25(s,3H),2.17-2.01(m,2H),1.93(td,J＝3.9,8.0Hz,1H),1.84(dd,J＝3.6,12.4Hz,1H),1.71-1.61(m,2H),1.53-1.43(m,1H),1.40-1.31(m,2H),1.25-1.15(m,1H),1.02(dd,J＝4.0,8.0Hz,1H).

[1822] 实例18:化合物第20号((E)-4-(3-氧杂-6-氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)-N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-(((1R,5S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丁-2-烯酰胺)的合成

[1823] 

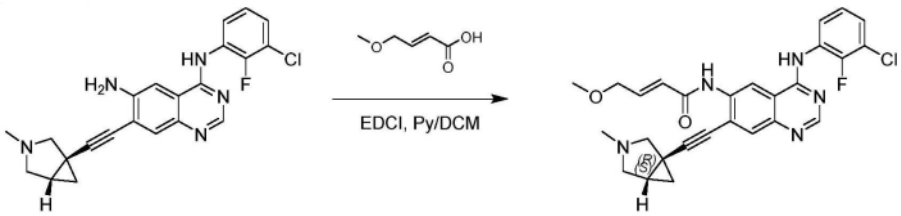
[1824] 步骤1:在N_2下在0℃下向(E)-4-溴丁-2-烯酸(500mg,3.03mmol)于二氯甲烷(5mL)中的溶液添加$(COCl)_2$(385mg,3.03mmol)和一滴二甲基甲酰胺。将混合物缓慢温热到25℃,

然后在25℃下搅拌4小时。完成后,将反应混合物在真空中浓缩,以得到呈黄色油状物的(E)-4-溴丁-2-烯酰氯(560mg,粗品)。

[1825] 步骤2:在0℃下向N4-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-[(1S,5R)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]乙炔基]喹唑啉-4,6-二胺(100mg,245umol)和三乙胺(74.4mg,736)于二氯甲烷(2.0mL)中的溶液逐滴添加(E)-4-溴丁-2-烯酰氯(89.9mg,490)于二氯甲烷(0.5mL)中的溶液,并将混合物在0℃下搅拌10分钟。完成后,将反应混合物在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的(E)-4-溴-N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-(((1R,5S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丁-2-烯酰胺(140mg,粗品),其直接用于下一步骤。m/zES+[M+H]$^+$556.1

[1826] 步骤3:将(E)-4-溴-N-[4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-7-[2-[(1R,5S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]乙炔基]喹唑啉-6-基]丁-2-烯酰胺(100mg,180umol)、3-氧杂-6-氮杂双环[3.1.1]庚烷(48.9mg,360umol,HCl盐)、三乙胺(36.5mg,360umol)于二氯甲烷(2.0mL)中的混合物在25℃下搅拌12小时。完成后,将反应混合物在真空中浓缩,以得到残余物。将残余物通过反相快速[乙腈/(0.1%NH_3H_2O于水中),0%到90%]纯化并进一步通过制备型HPLC[柱:PhenomenexGemini-NX C1875*30mm*3um;流动相:[水(0.05%氢氧化铵v/v)-乙腈];B%:27%-57%,11.5分钟]纯化,以得到30mg粗产物。然后将粗产物通过制备型HPLC[柱:PhenomenexlunaC18150*25mm*10um;流动相:[水(0.225%甲酸)-乙腈];B%:2%-32%,10分钟]纯化,以得到呈白色固体的(E)-N-[4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-7-[2-[(1R,5S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]-乙炔基]喹唑啉-6-基]-4-(3-氧杂-6-氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-基)丁-2-烯酰胺(3.6mg,3%产率)。m/zES+[M+H]$^+$573.4;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.31-9.97(m,1H),9.74(s,1H),8.66(s,1H),8.46(s,1H),8.36(s,1H),7.86-7.69(m,1H),7.49(d,J=1.2Hz,2H),7.28(t,J=8.4Hz,1H),6.83(td,J=5.2,15.6Hz,1H),6.47(d,J=15.6Hz,1H),4.10(d,J=10.8Hz,2H),3.65(d,J=10.8Hz,2H),3.52-3.47(m,4H),3.10(d,J=8.4Hz,1H),2.93(d,J=9.2Hz,1H),2.56(d,J=6.4Hz,1H),2.46-2.39(m,2H),2.25(s,3H),1.98-1.90(m,1H),1.77(d,J=8.0Hz,1H),1.37(t,J=4.4Hz,1H),1.02(dd,J=3.6,8.0Hz,1H).

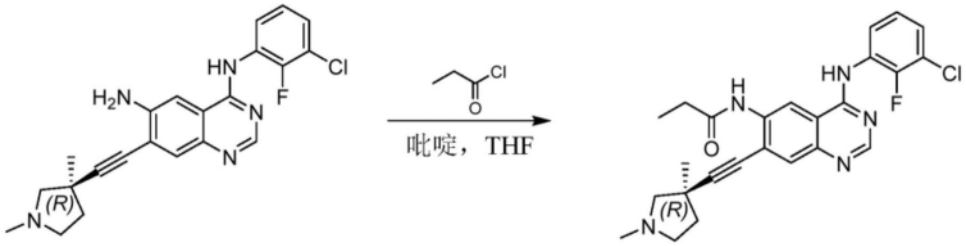
[1827] 实例19:化合物第21号((E)-N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-(((1R,5S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)-4-甲氧基丁-2-烯酰胺的合成

[1828] 

[1829] 在0℃下向N4-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-[(1R,5S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]乙炔基]喹唑啉-4,6-二胺(100mg,245umol)、(E)-4-甲氧基丁-2-烯酸(42.7mg,367umol)于吡啶(1.5mL)和二氯甲烷(1.5mL)中的溶液添加1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(141mg,735umol)。将混合物在25℃下搅拌16小时。在完成后,将反应混合物在减压下浓缩,以获得粗产物。将残余物通过制备型HPLC(柱:PhenomenexGemini-NXC1875*30mm*3um;流动相:[水(10mM NH4HCO3)-乙腈];B%:36%-66%,8分钟)纯化,以得到呈黄色

固体的(E)-N-[4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-7-[2-[(1R,5S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]-乙炔基]喹唑啉-6-基]-4-甲氧基-丁-2-烯酰胺(10.0mg,8%产率)。m/zES+[M+H]$^+$ 506.1;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.22-9.93(m,1H),9.78(s,1H),8.64(s,1H),8.52-8.35(m,1H),7.83-7.70(m,1H),7.47(d,J=2.0Hz,2H),7.33-7.18(m,1H),6.87(td,J=4.4,15.6Hz,1H),6.46(d,J=15.6Hz,1H),4.14(dd,J=2.0,4.4Hz,2H),3.28(s,3H),3.10(d,J=8.4Hz,1H),2.92(d,J=8.8Hz,1H),2.43(d,J=8.4Hz,1H),2.39(dd,J=3.6,9.2Hz,1H),2.25(s,3H),1.93(td,J=4.4,8.0Hz,1H),1.37(t,J=4.4Hz,1H),1.02(dd,J=3.6,8.0Hz,1H).

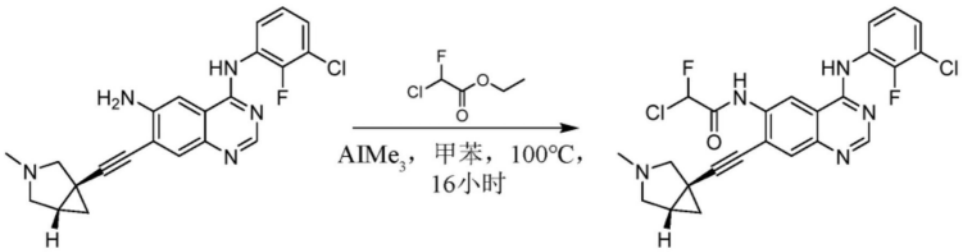
[1830] 实例20:化合物第22号((R)-N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙酰胺)的合成

[1831] 

[1832] 在N_2下在25℃下向N^4-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-[(3R)-1,3-二甲基吡咯烷-3-基]乙炔基]喹唑啉-4,6-二胺(0.05g,122umol)和吡啶(482.45mg,6.10mmol)于四氢呋喃(1mL)中的混合物逐滴添加丙酰氯(33.86mg,365.96umol)。将混合物在25℃下搅拌1小时。在完成后,将反应混合物在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC(柱:PhenomenexGemini-NXC1875*30mm*3um;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-乙腈];B%:45%-75%,8分钟)纯化,以得到呈白色固体的(R)-N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙酰胺(3.4mg,6%产率)。

[1833] m/zES+[M+H]$^+$466.1;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.06(s,1H),9.37(s,1H),8.66(s,1H),8.45(s,1H),7.76(s,1H),7.49(d,J=8.8Hz,2H),7.27(t,J=8.4Hz,1H),2.82(d,J=8.4Hz,1H),2.62(dd,J=7.2,2.0Hz,2H),2.55-2.50(m,1H),2.46-2.40(m,2H),2.28(s,3H),2.26-2.20(m,1H),1.90-1.85(m,1H),1.45(s,3H),1.15-1.18(t,J=7.6Hz,3H).

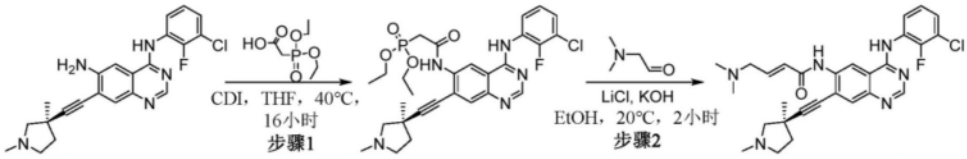
[1834] 实例21:化合物第23号(2-氯-N-(4-((3-氯-2-氟苯基)-氨基)-7-(((1R,5S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)-2-氟乙酰胺)的合成

[1835] 

[1836] 向N4-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-[(1R,5S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]乙炔基]喹唑啉-4,6-二胺(100mg,245umol)、2-氯-2-氟-乙酸乙酯(68.9mg,490umol)于甲苯(1.0mL)中的混合物添加三甲基铝(2M于甲苯中,245uL)并将混合物在100℃下搅拌16小时。完成后,将混合物用0.2mLMeOH淬灭并过滤。将滤液在真空中浓缩。将所获得的残余物通过制备型HPLC(柱:PhenomenexGemini-NXC1875*30mm*3um;流动相:[水(10mMNH_4HCO_3)-乙

腈];B%:42%-72%,8分钟)纯化,以得到呈黄色固体的2-氯-N-[4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-7-[2-[(1R,5S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]乙炔基]-喹唑啉-6-基]-2-氟乙酰胺(20.2mg,16%产率)。m/zES+[M+H]$^+$502.1;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.58(s,1H),10.16(s,1H),8.65-8.45(m,2H),7.85(s,1H),7.58-7.45(m,2H),7.30(t,J=7.6Hz,1H),7.08(d,J=49.6Hz,1H),3.12(d,J=8.8Hz,1H),2.94(d,J=9.2Hz,1H),2.47-2.36(m,2H),2.26(s,3H),2.00-1.92(m,1H),1.39(t,J=4.4Hz,1H),1.04(td,J=4.4,8.0Hz,1H).

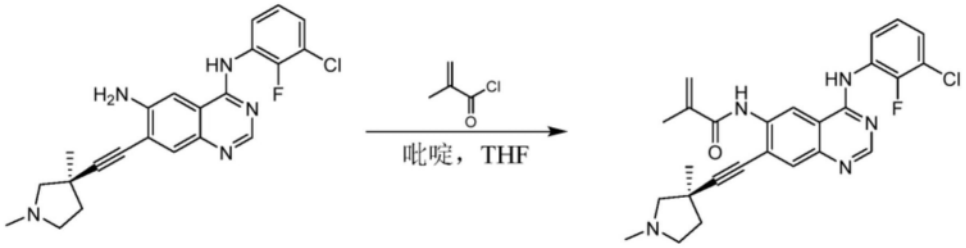
[1837] 实例22:化合物第24号((R,E)-N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺)的合成

[1838] 

[1839] 步骤1:在20℃下向2-二乙氧基磷酸乙酸(143mg,731umol)于四氢呋喃(2mL)中的溶液添加1,1'-羰基二咪唑(122mg,756umol)。将混合物在40℃下搅拌0.5小时。然后添加(R)-N4-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(100mg,243umol),并将混合物在40℃下搅拌16小时。完成后,将反应混合物用乙酸乙酯(10mL)稀释,用饱和水性$NaHCO_3$(5mL)、H_2O(5mL)和盐水(5mL×3)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩,以得到呈棕色油状物的N-[4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-7-[2-[(3R)-1,3-二甲基吡咯烷-3-基]乙炔基]喹唑啉-6-基]-2-二乙氧基磷酰-乙酰胺(143mg,粗品),其直接用于下一步骤。m/zES+[M+H]$^+$588.1。

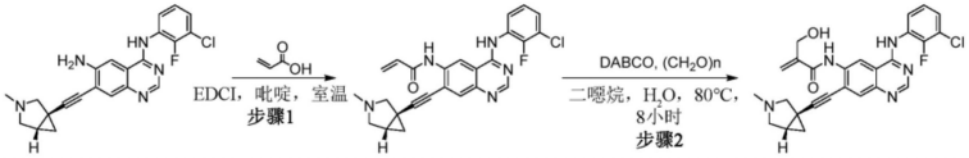
[1840] 步骤2:在N_2下在20℃下向N-[4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-7-[2-[(3R)-1,3-二甲基吡咯烷-3-基]乙炔基]喹唑啉-6-基]-2-二乙氧基磷酰基-乙酰胺(143mg,243umol)于乙醇(1.2mL)中的混合物一次性添加LiCl(41.2mg,972umol)。然后添加KOH(181mg,1.46mmol,45%水溶液)并将混合物在20℃下搅拌5分钟。然后添加2-(二甲基氨基)乙醛(82.3mg,486umol,H_2SO_3盐)于H_2O(0.7mL)中的混合物,并将混合物在20℃下搅拌0.5小时。完成后,将混合物用H_2O(5mL)淬灭,并且然后过滤以得到固体。将固体通过制备型HPLC(柱:PhenomenexGemini-NXC1875*30mm*3um;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-乙腈];B%:30%-50%,6分钟)纯化,以得到呈白色固体的(E)-N-[4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-7-[2-[(3R)-1,3-二甲基吡咯烷-3-基]乙炔基]喹唑啉-6-基]-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺(16.9mg,13%产率)。m/zES+[M+H]$^+$521.1;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.08(brs,1H),9.68(s,1H),8.69(s,1H),8.47(s,1H),7.79(s,1H),7.55-7.45(m,2H),7.28(t,J=8.0Hz,1H),6.85-6.75(m,1H),6.39(d,J=15.6Hz,1H),3.08(brd,J=5.6Hz,2H),2.79(d,J=8.8Hz,1H),2.59(t,J=7.2Hz,2H),2.53-2.52(m,1H),2.27(s,3H),2.23(dd,J=6.4,12.8Hz,1H),2.18(s,6H),1.84(td,J=7.2,12.8Hz,1H),1.42(s,3H).

[1841] 实例23:化合物第25号((R)-N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)甲基丙烯酰胺)的合成

[1842] 

[1843] 在N_2下在0℃下向(R)-N4-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(20.0mg,49umol)于吡啶(1.5mL)中的混合物逐滴添加2-甲基丙-2-烯酰氯(6.1mg,58.6umol)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。然后将反应混合物温热到50℃,并搅拌1.5小时。在完成后,将反应混合物在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC(柱:3_PhenomenexLunaC1875*30mm*3um;流动相:[水(0.2%甲酸)-乙腈];B%:15%-50%,8分钟)纯化,以得到呈棕色固体的N-[4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-7-[2-[(3R)-1,3-二甲基吡咯烷-3-基]乙炔基]-喹唑啉-6-基]-2-甲基-丙-2-烯酰胺(5.4mg,23%产率,甲酸盐)。m/zES+$[M+H]^+$478.1;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.08(s,1H),9.45(s,1H),8.73(s,1H),8.48(s,1H),7.81(s,1H),7.50(t,J=6.8Hz,2H),7.30-7.25(m,1H),6.01(s,1H),5.62(s,1H),2.77(d,J=8.8Hz,1H),2.62-2.55(m,2H),2.55-2.50(m,1H),2.24(s,3H),2.22-2.15(m,1H),2.04(s,3H),1.87-1.80(m,1H),1.43(s,3H).

[1844] 实例24:化合物第26号(N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-(((1R,5S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)-2-(羟甲基)丙烯酰胺)的合成

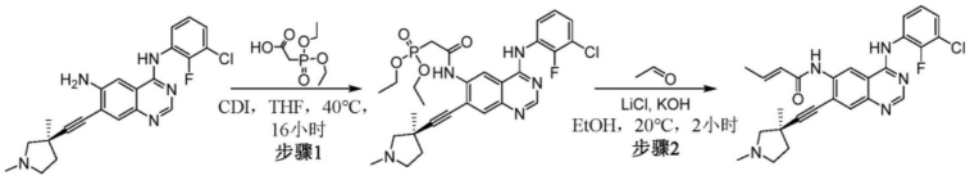
[1845] 

[1846] 步骤1:在0℃下向N4-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-[(1S,5R)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]乙炔基]喹唑啉-4,6-二胺(150mg,367umol)和丙烯酸(31.8mg,441umol)于吡啶(3.0mL)和二氯甲烷(3.0mL)中的混合物分批添加1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(211mg,1.10mmol)。将混合物在0-20℃下搅拌1小时。完成后,将混合物用0.1mL水淬灭并浓缩。将所获得的残余物通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge150*25mm*5um;流动相:[水(10mMNH_4HCO_3)-乙腈];B%:32%-62%,9分钟)纯化,以得到呈灰白色固体的N-[4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-7-[2-[(1S,5R)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]乙炔基]喹唑啉-6-基]丙-2-烯酰胺(40.0mg,23%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.16-10.00(m,1H),9.86(s,1H),8.68(s,1H),8.46(d,J=2.4Hz,1H),7.79(s,1H),7.50(d,J=7.2Hz,2H),7.34-7.23(m,1H),6.61(dd,J=10.4,17.2Hz,1H),6.34(dd,J=2.0,17.2Hz,1H),5.89-5.81(m,1H),3.11(d,J=8.4Hz,1H),2.93(d,J=9.2Hz,1H),2.46-2.37(m,2H),2.26(s,3H),1.98-1.91(m,1H),1.38(t,J=4.4Hz,1H),1.03(dd,J=3.6,8.0Hz,1H).

[1847] 步骤2:向N-[4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-7-[2-[(1R,5S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]乙炔基]喹唑啉-6-基]丙-2-烯酰胺(40.0mg,86.6umol)于二噁烷(2.0mL)和H_20(1.0mL)中的溶液添加多聚甲醛(20.0mg,432umol)和DABCO(29.1mg,259umol)。将混合物加热到80℃,持续8小时。完成后,将混合物浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:PhenomenexGemini-NXC1875*30mm*3um;流动相:[水(0.05%氢氧化铵v/v)-乙

腈];B%:30%-60%,7分钟)纯化,以得到呈白色固体的N-[4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-7-[2-[(1R,5S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]-乙炔基]喹唑啉-6-基]-2-(羟甲基)丙-2-烯酰胺(30.0mg,70%产率)。m/zES+[M+H]$^+$492.1;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.10(s,1H),10.02(s,1H),8.96(s,1H),8.47(s,1H),7.83(s,1H),7.50(dt,J=2.0,7.6Hz,2H),7.32-7.24(m,1H),6.14(s,1H),5.76(s,1H),5.70(t,J=5.6Hz,1H),4.35(d,J=5.2Hz,2H),3.13(d,J=8.0Hz,1H),2.93(d,J=8.8Hz,1H),2.48-2.37(m,2H),2.27(s,3H),1.98(td,J=4.0,7.6Hz,1H),1.37(t,J=4.4Hz,1H),1.07(dd,J=3.6,7.6Hz,1H).

[1848] 实例25:化合物第27号((R,E)-N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丁-2-烯酰胺)的合成

[1849] 

[1850] 步骤1:在20℃下向2-二乙氧基磷酸乙酸(143mg,731umol)于四氢呋喃(2mL)中的溶液添加1,1'-羰基二咪唑(122mg,756umol)。将混合物在40℃下搅拌0.5小时。然后添加N4-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-[(3R)-1,3-二甲基吡咯烷-3-基]乙炔基]喹唑啉-4,6-二胺(100mg,243umol)并将混合物在45℃下搅拌16小时。完成后,将反应混合物稀释在乙酸乙酯(10mL)中,用饱和水性$NaHCO_3$(5mL)、H_2O(5mL)和盐水(5mL×3)洗涤,然后用Na_2SO_4干燥并浓缩,以得到呈棕色油状物的N-[4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-7-[2-[(3R)-1,3-二甲基吡咯烷-3-基]乙炔基]喹唑啉-6-基]-2-二乙氧基磷酰-乙酰胺(143mg,粗品),其直接用于下一步骤。m/zES+[M+H]$^+$588.3。

[1851] 步骤2:在N_2下在20℃下向N-[4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-7-[2-[(3R)-1,3-二甲基吡咯烷-3-基]乙炔基]喹唑啉-6-基]-2-二乙氧基磷酰基-乙酰胺(143mg,243umol)于乙醇(1.2mL)中的混合物一次性添加LiCl(41.2mg,972umol)。然后添加水性KOH(181mg,1.46mmol,45wt%)并将混合物在20℃下搅拌5分钟。然后添加H_2O(0.7mL)中的乙醛(53.5mg,486umol,40%于水中),并将混合物在20℃下搅拌1小时。完成后,将混合物通过5mLH_2O淬灭,并且然后过滤。将所得沉淀物通过制备型HPLC(柱:WatersXbridgeBEHC18100*25mm*5um;流动相:[水(10mMNH_4HCO_3)-乙腈];B%:35%-65%,10分钟)纯化,以得到呈白色固体的(E)-N-[4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-7-[2-[(3R)-1,3-二甲基吡咯烷-3-基]乙炔基]喹唑啉-6-基]丁-2-烯酰胺(20.5mg,17%产率)。m/zES+[M+H]$^+$478.2;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.07(brs,1H),9.48(s,1H),8.72(s,1H),8.47(s,1H),7.78(s,1H),7.55-7.40(m,2H),7.28(t,J=7.6Hz,1H),6.97-6.81(m,1H),6.26(d,J=14.4Hz,1H),2.81(d,J=8.8Hz,1H),2.61(t,J=6.8Hz,2H),2.55-2.50(m,1H),2.28(s,3H),2.27-2.20(m,1H),1.91(d,J=6.8Hz,3H),1.88-1.79(m,1H),1.44(s,3H).SFC保留时间:1.31分钟

[1852] 实例26:化合物第28号(N-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)氨基)-7-((3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺)的合成

[1853] 步骤1:向2-甲基-4-硝基苯酚(9.00g,58.8mmol)于N-甲基吡咯烷酮(65mL)中的溶液添加二异丙基乙胺(22.8g,176mmol)和4-氯吡啶-2-胺(7.56g,58.8mmol)。将混合物在

135℃下搅拌48小时。完成后,将反应混合物用水(300mL)稀释并用乙酸乙酯(300mL×4)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩,以得到残余物。将残余物通过柱色谱法[石油醚/乙酸乙酯=20/1到0/1]纯化,以得到呈棕色油状物的4-(2-甲基-4-硝基苯氧基)吡啶-2-胺(1.14g,8%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.29(d,J=2.4Hz,1H),8.13(dd,J=2.8,8.8Hz,1H),7.87(d,J=5.6Hz,1H),7.22(d,J=8.8Hz,1H),6.19(dd,J=2.4,5.6Hz,1H),6.06(s,2H),5.89(d,J=2.4Hz,1H),2.28(s,3H).

[1854] 步骤2:向4-(2-甲基-4-硝基苯氧基)吡啶-2-胺(1.14g,4.65mmol)于乙醇(12mL)中的混合物添加二甲基甲酰胺二甲基缩醛(665mg,5.58mmol),并且将混合物在75℃下搅拌16小时。完成后,将混合物在真空中浓缩,以得到呈棕色油状物的(E)-N,N-二甲基-N'-(4-(2-甲基-4-硝基苯氧基)吡啶-2-基)甲脒(1.40g,粗品),其直接用于下一步骤。

[1855] 步骤3:向(E)-N,N-二甲基-N'-(4-(2-甲基-4-硝基苯氧基)吡啶-2-基)甲脒(1.40g,4.66mmol)于乙醇(12mL)中的混合物添加盐酸羟胺(389mg,5.59mmol)。在氮气气氛下将混合物在50℃下搅拌3小时。完成后,将混合物冷却到20℃并将所得沉淀物过滤。将滤饼在减压下干燥,以得到呈黄色固体的(E)-N-羟基-N'-(4-(2-甲基-4-硝基苯氧基)吡啶-2-基)甲脒(800mg,60%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.07(s,1H),9.36(d,J=10.0Hz,1H),8.32(d,J=2.4Hz,1H),8.16(dd,J=2.8,9.2Hz,1H),8.09(d,J=5.6Hz,1H),7.82(d,J=10.2Hz,1H),7.30(d,J=8.8Hz,1H),6.60(d,J=2.0Hz,1H),6.54(dd,J=2.4,5.6Hz,1H),2.27(s,3H).

[1856] 步骤4:将7-(2-甲基-4-硝基-苯氧基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(420mg,1.55mmol)和钯碳(200mg,1.55mmol,10%负载)于四氢呋喃(10mL)中的混合物脱气并用氢气吹扫3次,并且然后将混合物在氢气气氛下在40℃下搅拌16小时。完成后,将混合物过滤并在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯胺(420mg,粗品)。m/zES+[M+H]$^+$241.4;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.88(d,J=7.6Hz,1H),8.35(s,1H),6.96(dd,J=2.8,7.6Hz,1H),6.86(d,J=8.4Hz,1H),6.62(dd,J=2.4,9.6Hz,2H),6.56(dd,J=2.8,8.4Hz,1H),2.00(s,3H).

[1857] 步骤5:向3-甲基-4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)苯胺(485mg,2.02mmol)于CH_3CN(10mL)中的溶液添加4-氯-7-氟-6-硝基-喹唑啉(505mg,2.22mmol)。将混合物在60℃下搅拌2小时。完成后,将混合物浓缩。将残余物用CH_3CN(5mL)洗涤,并且然后在真空中干燥,以得到呈黄色固体的7-氟-N-[3-甲基-4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)苯基]-6-硝基-喹唑啉-4-胺(1.00g,93%产率)。m/zES+[M+H]$^+$432.0

[1858] 步骤6:在15℃下向7-氟-N-[3-甲基-4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)苯基]-6-硝基-喹唑啉-4-胺(1.00mg,2.32mmol)于二甲基甲酰胺(8mL)中的溶液添加KOAc(1.14g,11.6mmol)。将混合物在100℃下搅拌2小时。完成后,将混合物浓缩,以得到黄色固体,将其用H_20(50mL)研磨。在过滤之后,将滤饼用H_20(20mL)洗涤,并且然后在真空中干燥,以得到呈黄色固体的化合物4-[3-甲基-4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)苯胺基]-6-硝基-喹唑啉-7-醇(400mg,38%产率)。m/zES+[M+H]$^+$430.0

[1859] 步骤7:在0℃下向4-[3-甲基-4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)苯胺基]-6-硝基-喹唑啉-7-醇(400mg,931umol)和吡啶(368mg,4.66mmol)于CH_2Cl_2(5mL)中的混合物添加Tf_20(394mg,1.40mmol)。将混合物在20℃下搅拌3小时。完成后,将混合物在真空

中浓缩以得到残余物。将残余物通过柱色谱法[石油醚/乙酸乙酯＝1/1到0/1]纯化,以得到呈黄色固体的[4-[3-甲基-4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)苯胺基]-6-硝基-喹唑啉-7-基]三氟甲磺酸酯(400mg,74％产率)。m/zES+[M+H]$^+$562.0

[1860] 步骤8:在20℃下向1-乙炔基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(310mg,1.50mmol)、[4-[3-甲基-4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)苯胺基]-6-硝基-喹唑啉-7-基]三氟甲磺酸酯(700mg,1.25mmol)、CuI(47.5mg,249umol)和三乙胺(4.16g,41.1mmol)于二甲基甲酰胺(7mL)中的溶液添加Pd(PPh$_3$)$_4$(144mg,125umol)。将混合物在N_2下在20℃下搅拌12小时。完成后,将混合物浓缩以得到残余物。将残余物通过柱色谱法[石油醚/乙酸乙酯＝1/1到0/1]纯化,以得到呈黄色胶状物的1-[2-[4-[3-甲基-4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)苯胺基]-6-硝基-喹唑啉-7-基]乙炔基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(400mg,38％产率)。m/zES+[M+H]$^+$619.2

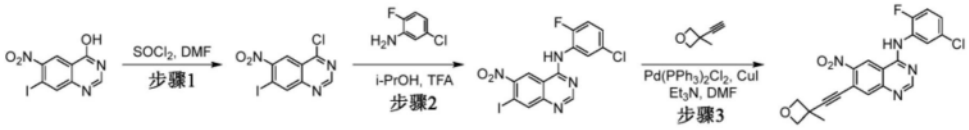
[1861] 步骤9:向1-[2-[4-[3-甲基-4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)苯胺基]-6-硝基-喹唑啉-7-基]乙炔基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(400mg,647umol)于CH_2Cl_2(5mL)中的溶液添加HCl/乙酸乙酯(4M,3.23mL),并将混合物在20℃下搅拌1小时。完成后,将混合物浓缩以得到残余物。将残余物用饱和碳酸钠(15.0mL)中和并用乙酸乙酯(30mL×2)萃取。将合并的有机层用水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈棕色固体的化合物7-[2-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基]-N-[3-甲基-4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-苯基]-6-硝基-喹唑啉-4-胺(270mg,69％产率)。m/zES+[M+H]$^+$519.1;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.87(brs,1H),9.72(s,1H),9.48(brs,1H),8.99(d,J＝7.6Hz,1H),8.90(s,1H),8.48(s,1H),8.11(s,1H),7.85-7.70(m,2H),7.30(d,J＝8.8Hz,1H),7.09(dd,J＝2.0,7.6Hz,1H),6.88(s,1H),3.60-3.35(m,4H),2.23(s,3H),1.55(t,J＝6.0Hz,1H),1.41(t,J＝7.6Hz,1H),1.17(t,J＝7.2Hz,1H).

[1862] 步骤10:向7-[2-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基]-N-[3-甲基-4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)苯基]-6-硝基-喹唑啉-4-胺(125mg,241umol)于二甲基甲酰胺(3mL)中的溶液添加甲酸(222mg,4.82mmol)和(HCHO)$_n$(145mg,4.82mmol)。将混合物在60℃下搅拌2小时。完成后,将反应通过10％NaOH溶液(10mL)淬灭,然后用乙酸乙酯(15mL×2)萃取。将合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈棕色固体7-[2-(3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基]-N-[3-甲基-4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-苯基]-6-硝基-喹唑啉-4-胺(120mg,79％产率)。m/zES+[M+H]$^+$533.2

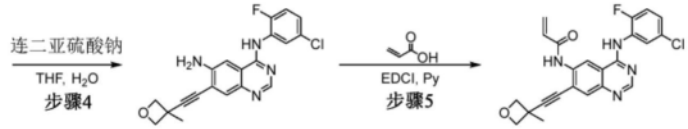
[1863] 步骤11:在20℃下向7-[2-(3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基]-N-[3-甲基-4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)苯基]-6-硝基-喹唑啉-4-胺(110mg,207umol)和NH_4Cl(122mg,2.27mmol)于MeOH(2mL)和H_2O(2mL)中的溶液添加铁粉(101mg,1.81mmol)。将混合物在80℃下搅拌1小时。完成后,将反应混合物过滤并在真空中浓缩以得到残余物。将残余物用水(10mL)稀释并搅拌30分钟。在过滤之后,将滤饼用水(15mL)洗涤并收集。将滤液用乙酸乙酯(20mL×2)萃取以回收另外的产物。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈棕色固体的化合物7-[2-(3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基]-N4-[3-甲基-4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-苯基]喹唑啉-4,6-二胺(100mg,76％产率)。m/zES+[M+H]$^+$503.1

[1864] 步骤12:在20℃下向7-[2-(3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基]-N4-[3-甲基-4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)苯基]喹唑啉-4,6-二胺(90.0mg,179umol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(137mg,716umol)和吡啶(42.5mg,537umol)于二甲基甲酰胺(2mL)中的混合物逐滴添加丙烯酸(15.5mg,215umol)于二甲基甲酰胺(2mL)中的溶液。将混合物在20℃下搅拌2小时。完成后,将反应混合物通过H_2O(5mL)淬灭。将水层用乙酸乙酯(10mL×2)萃取。将有机层合并,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下浓缩,以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC(柱:WatersXbridge150*25mm*5um;流动相:[水(10mMNH4HCO3)-乙腈];B%:26%-56%,9分钟)和制备型HPLC(甲酸条件;柱:Unisil3-100C18Ultra150*50mm*3um;流动相:[水(0.225%甲酸)-乙腈];B%:10%-30%,10分钟)纯化,以得到呈黄色固体的N-[7-[2-(3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基]-4-[3-甲基-4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)苯胺基]喹唑啉-6-基]丙-2-烯酰胺(15.0mg,15%产率,甲酸盐)。m/zES+[M+H]$^+$557.3;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.92(s,2H),8.93(d,J=7.6Hz,1H),8.74(s,1H),8.58(s,1H),8.38(s,1H),8.35(s,1H),7.88-8.80(m,2H),7.79(s,1H),7.21(d,J=8.8Hz,1H),7.03(dd,J=2.4,7.2Hz,1H),6.81(d,J=2.4Hz,1H),6.60(dd,J=10.4,17.6Hz,1H),6.34(dd,J=1.6,16.8Hz,1H),5.89-5.83(m,1H),3.10(d,J=8.8Hz,1H),2.92(d,J=9.2Hz,1H),2.43(d,J=8.4Hz,1H),2.39(dd,J=3.6,9.2Hz,1H),2.25(s,3H),2.19(s,3H),1.95-1.88(m,1H),1.37(t,J=4.8Hz,1H),1.01(dd,J=4.0,8.0Hz,1H).

[1865] 实例27:化合物第29号(N-(4-((5-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺)的合成



[1866]



[1867] 步骤1:在20℃下向7-碘-6-硝基-喹唑啉-4-醇(300mg,946umol)于$SOCl_2$(3.0mL)中的溶液添加二甲基甲酰胺(69.1mg,946umol)。然后将混合物在90℃下搅拌4小时。将反应混合物在减压下浓缩以得到残余物。然后将其溶解在二氯甲烷(10mL)中并在0℃下用饱和碳酸氢钠(5mL)洗涤。将有机相用盐水(3mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈棕色固体的4-氯-7-碘-6-硝基-喹唑啉(240mg,75%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.59(s,1H),8.44(s,1H),8.35(s,1H).

[1868] 步骤2:在0℃下向4-氯-7-碘-6-硝基-喹唑啉(240mg,715umol)于i-PrOH(2.0mL)和二氯甲烷(2mL)中的溶液添加5-氯-2-氟-苯胺(124mg,858umol)和T甲酸(120mg,1.05mmol)。然后将混合物在20℃下搅拌0.5小时。将反应混合物倒入水(5mL)中并用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=15/1到3/1)纯化,以得到呈黄色固体的N-(5-氯-2-氟-苯基)-7-碘-6-硝基-喹唑啉-4-胺(120mg,37%产率)。

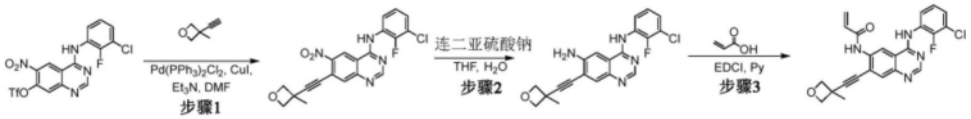
^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.45(s,1H),9.22(s,1H),8.66(s,1H),8.52(s,1H),7.72(d,J=6.8Hz,1H),7.43(d,J=8.4Hz,2H).

[1869] 步骤3:将N-(5-氯-2-氟-苯基)-7-碘-6-硝基-喹唑啉-4-胺(120mg,269umol)、3-乙炔基-3-甲基-氧杂环丁烷(31.1mg,323umol)、CuI(10.2mg,53.9umol)、Et_3N(872mg,8.62mmol)和Pd(PPh_3)$_2Cl_2$(18.9mg,26.9umol)于二甲基甲酰胺(1.2mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次,并且然后将混合物在N_2下在20℃下搅拌1小时。将反应混合物倒入水(5mL)中并用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(5mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=15/1到2/1)纯化,以得到呈黄色固体的N-(5-氯-2-氟-苯基)-7-[2-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)乙炔基]-6-硝基-喹唑啉-4-胺(100mg,89%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.57(s,1H),9.44(s,1H),8.69(s,1H),8.07(s,1H),7.73(d,J=6.0Hz,1H),7.44(d,J=8.4Hz,2H),4.83(d,J=5.6Hz,2H),4.51(d,J=5.6Hz,2H),1.70(s,3H).

[1870] 步骤4:在20℃向N-(5-氯-2-氟-苯基)-7-[2-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)乙炔基]-6-硝基-喹唑啉-4-胺(90.0mg,218umol)于四氢呋喃(1.0mL)和H_2O(1.0mL)中的混合物添加连二亚硫酸钠(303.67mg,1.74mmol)。将混合物在60℃下搅拌16小时。将反应混合物倒入水(5mL)中并用二氯甲烷(10mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(5mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10/1到1/1)纯化,以得到呈黄色固体的N4-(5-氯-2-氟-苯基)-7-[2-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)乙炔基]喹唑啉-4,6-二胺(50.0mg,60%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.44(s,1H),8.28(s,1H),7.77(d,J=5.6Hz,1H),7.68-7.61(m,1H),7.39(s,1H),7.34(br s,1H),5.76(s,2H),4.87(d,J=5.2Hz,2H),4.46(d,J=5.2Hz,2H),1.71(s,3H).

[1871] 步骤5:在20℃下向N4-(5-氯-2-氟-苯基)-7-[2-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)乙炔基]喹唑啉-4,6-二胺(45.0mg,117umol)和丙烯酸(8.47mg,118umol)于吡啶(1.0mL)中的混合物添加1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(22.5mg,118umol)。将混合物在20℃下搅拌16小时。将有机溶剂通过氮气吹扫去除。将残余物通过制备型HPLC(柱:PhenomenexGemini-NXC1875*30mm*3um;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-乙腈];B%:36%-56%,6分钟)纯化,以得到呈黄色固体的N4-(5-氯-2-氟-苯基)-7-[2-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)乙炔基]喹唑啉-4,6-二胺(20.4mg,45%产率)。m/zES+[M+H]$^+$437.1;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.93(brs,1H),8.70(s,1H),8.44(brs,1H),7.83(s,1H),7.63(brd,J=5.6Hz,1H),7.41-7.29(m,2H),6.62(dd,J=10.4,16.8Hz,1H),6.34(dd,J=2.0,16.8Hz,1H),5.86(dd,J=1.6,10.2Hz,1H),4.83(d,J=5.2Hz,2H),4.45(d,J=5.6Hz,2H),1.68(s,3H).

[1872] 实例28:化合物第30号(N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺)的合成

[1873] 

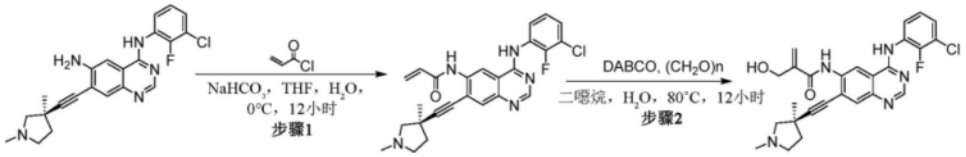
[1874] 步骤1:向[4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-6-硝基-喹唑啉-7-基]三氟甲磺酸酯(200mg,428umol)于二甲基甲酰胺(2.0mL)中的溶液添加CuI(16.3mg,85.7umol)、Et_3N(1.45g,14.3mmol)、3-乙炔基-3-甲基-氧杂环丁烷(45.3mg,471umol)和Pd(PPh_3)$_2Cl_2$(30.0mg,

42.8umol)。将混合物在N_2下在20℃下搅拌1小时。完成后,将反应混合物用水(10mL)淬灭,并用乙酸乙酯(5mL×3)萃取。将合并的有机相用饱和NH_4Cl溶液(15mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10/1到1/1)纯化,以得到呈橙色固体的N-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)乙炔基]-6-硝基-喹唑啉-4-胺(150mg,84%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.66(s,1H),9.43(s,1H),8.67(s,1H),8.06(s,1H),7.67-7.49(m,2H),7.32(t,J=8.4Hz,1H),4.82(d,J=5.6Hz,2H),4.50(d,J=5.6Hz,2H),1.69(s,3H).

[1875] 步骤2:在20℃向N-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)乙炔基]-6-硝基-喹唑啉-4-胺(80.0mg,194umol)于四氢呋喃(1.0mL)和H_2O(1.0mL)中的混合物添加连二亚硫酸钠(270mg,1.55mmol)。将混合物在60℃下搅拌16小时。完成后,将反应混合物倒入水(5mL)中并用二氯甲烷(10mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(5mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10/1到1/1)纯化,以得到呈黄色固体的N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(50.0mg,67%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.57(s,1H),8.25(s,1H),7.67-7.62(m,1H),7.58-7.51(m,1H),7.45(t,J=6.8Hz,1H),7.39(s,1H),7.26(t,J=8.0Hz,1H),5.76-5.71(m,2H),4.87(d,J=5.2Hz,2H),4.45(d,J=5.2Hz,2H),1.71(s,3H).

[1876] 步骤3:在20℃下向N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(30.0mg,78.4mol)于吡啶(1.0mL)中的混合物添加1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(18.0mg,94.0umol)和丙烯酸(6.78mg,94.0umol)。将混合物在20℃下搅拌16小时。完成后,将有机溶剂通过氮气吹扫去除。将残余物通过制备型HPLC(柱:PhenomenexGemini-NXC1875*30mm*3um;流动相:[水(10mMNH_4HCO_3)-乙腈];B%:34%-54%,6分钟)纯化,以得到呈黄色固体的N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺(12.8mg,37%产率)。m/zES+[M+H]$^+$437.1;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.13(s,1H),9.96(s,1H),8.73(s,1H),8.50(s,1H),7.88(s,1H),7.51(q,J=7.2Hz,2H),7.29(t,J=8.0Hz,1H),6.63(dd,J=10.0,16.8Hz,1H),6.35(brd,J=17.2Hz,1H),5.86(brd,J=10.4Hz,1H),4.83(d,J=5.6Hz,2H),4.46(d,J=5.6Hz,2H),1.68(s,3H).

[1877] 实例29:化合物第31号((R)-N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)-2-(羟甲基)丙烯酰胺)的合成

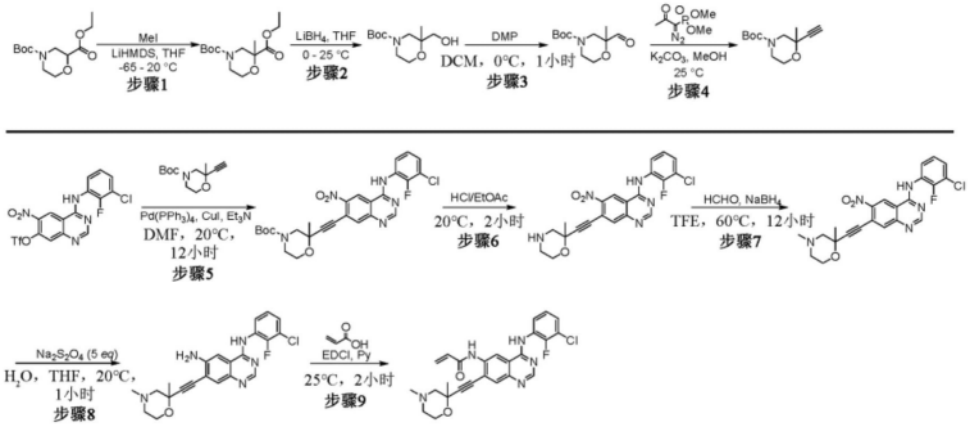
[1878] 

[1879] 步骤1:在0℃向N4-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-[(3R)-1,3-二甲基吡咯烷-3-基]乙炔基]喹唑啉-4,6-二胺(100mg,243.97umol)于四氢呋喃(1mL)和H_2O(0.25mL)中的混合物逐滴添加四氢呋喃(1.5mL)中的$NaHCO_3$(102.48mg,1.22mmol)和丙-2-烯酰氯(66.1mg,730umol)。然后将混合物在20℃下搅拌12小时。完成后,将反应在真空中浓缩。将残余物用H_2O(2mL)稀释并且用乙酸乙酯(3mL×3)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的N-[4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-7-[2-[(3R)-1,3-二甲基吡咯

烷-3-基]乙炔基]喹唑啉-6-基]丙-2-烯酰胺(80mg,70.68%产率)。m/zES+[M+H]$^+$464.1

[1880] 步骤2:在20℃下向N-[4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-7-[2-[(3R)-1,3-二甲基吡咯烷-3-基]乙炔基]喹唑啉-6-基]丙-2-烯酰胺(60mg,129.33umol)于二噁烷(4mL)和H_2O(1mL)中的混合物添加1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(43.52mg,387.99umol)和$(CH_2O)_n$(18.11mg,646.64umol)。然后将混合物在80℃下搅拌12小时。完成后,将反应稀释在DMSO(1mL)中。将混合物通过制备型HPLC(柱:WatersXbridgeBEHC18100*30mm*10um;流动相:[水(10mMNH_4HCO_3)-乙腈];B%:33%-53%,8分钟)纯化,以得到呈黄色固体的N-[4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-7-[2-[(3R)-1,3-二甲基吡咯烷-3-基]乙炔基]喹唑啉-6-基]-2-(羟甲基)丙-2-烯酰胺(5mg,7.83%产率)m/zES+[M+H]$^+$494.0;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ11.01(brs,1H),9.36(s,1H),8.73(s,1H),8.45-8.31(m,1H),7.95(s,1H),7.73(brs,1H),7.23-7.11(m,2H),6.44(s,1H),5.69(s,1H),4.62(d,J=11.2Hz,1H),4.54(d,J=10.8Hz,1H),3.44(d,J=10.0Hz,1H),3.26(brt,J=8.4Hz,1H),2.55-2.42(m,4H),2.34(q,J=9.2Hz,1H),2.26-2.16(m,1H),2.08-1.93(m,1H),1.61(s,4H).

[1881] 实例30:化合物第32号(N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((2,4-二甲基吗啉-2-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺)的合成

[1882] 

[1883] 步骤1:在N_2下在-65℃下在1小时内向吗啉-2,4-二甲酸4-(叔丁酯)2-乙酯(5g,19.3mmol)于四氢呋喃(38mL)中的溶液逐滴添加LiHMDS(1M,38.6mL)。然后将混合物在-65℃下搅拌1.5小时。并且在-65℃下逐滴添加MeI(11.0g,77.1mmol,4.80mL)。将混合物缓慢温热到20℃,并且在20℃下搅拌12小时。完成后,在15℃下将反应混合物通过饱和NH_4Cl溶液(50mL)淬灭,并用乙酸乙酯(50mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=50/1到3/1]纯化,以得到呈黄色油状物的吗啉-2,4-二甲酸4-叔丁酯2-乙酯(3.03g,57.49%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.37(d,J=13.2Hz,1H),4.23(s,2H),3.89-3.75(m,3H),3.02(brs,1H),2.87(d,J=13.2Hz,1H),1.47(s,9H),1.39(s,3H),1.30(t,J=7.2Hz,3H).

[1884] 步骤2:在N_2下在0℃下向吗啉-2,4-二甲酸4-叔丁酯2-乙酯(3g,11.0mmol)于四氢呋喃(30mL)中的混合物添加$LiBH_4$(960mg,44.1mmol)。将混合物在25℃下搅拌6小时。完成后,将混合物通过MeOH(30mL)小心淬灭,并且然后在真空中浓缩,以得到残余物。将残余物在HCl(0.5N,20mL)与乙酸乙酯(10mL)之间分配。将水相用乙酸乙酯(20mL×2)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL×2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到残余物。

将残余物通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯＝1/0到0/1]纯化,以得到呈黄色油状物的2-(羟甲基)-2-甲基吗啉-4-甲酸叔丁酯(1.8g,70.65％产率)。m/zES+[M+H]$^+$176.2

[1885] 步骤3:在N_2下在0℃下向2-(羟甲基)-2-甲基吗啉-4-甲酸叔丁酯(1.4g,6.05mmol)于二氯甲烷(15mL)中的混合物一次性添加DMP(3.34g,7.87mmol)。将混合物在0℃下搅拌1小时。完成后,将混合物倒入饱和水性Na_2CO_3(20mL)和二氯甲烷(10mL)中。将水相用二氯甲烷(5mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(10mL×2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈白色固体的2-甲酰基-2-甲基吗啉-4-甲酸叔丁酯(2.2g,粗品)。

[1886] 步骤4:在N_2下在0℃下向2-甲酰基-2-甲基吗啉-4-甲酸叔丁酯(2.2g,9.60mmol)和1-二氮-1-二甲氧基磷酰基-丙烷-2-酮(2.77g,14.4mmol)于MeOH(30mL)中的混合物一次性添加K_2CO_3(2.65g,19.2mmol)。将混合物在25℃下搅拌2小时。完成后,将混合物过滤并将滤饼用MeOH(4mL×2)洗涤。然后将滤液在真空中浓缩以得到残余物。将残余物通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯＝1/0到0/1]纯化,以得到呈黄色固体的2-乙炔基-2-甲基吗啉-4-甲酸叔丁酯(1.2g,55.51％产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ3.95-3.83(m,1H),3.83-3.73(m,2H),3.62(dd,J＝11.2,2.8Hz,1H),3.47(s,1H),2.83(s,1H),2.90-2.70(m,2H),1.40(s,9H),1.35(s,3H).

[1887] 步骤5:在20℃下向2-乙炔基-2-甲基吗啉-4-甲酸叔丁酯(265mg,1.18mmol)、CuI(40.8mg,214umol)、Et_3N(3.63g,35.9mmol,4.99mL)和[4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-6-硝基-喹唑啉-7-基]三氟甲磺酸酯(500mg,1.07mmol)于二甲基甲酰胺(5mL)中的混合物一次性添加$Pd(PPh_3)_4$(124mg,107umol)。将混合物脱气并用N_2吹扫3次,并且然后在20℃下搅拌12小时。完成后,将混合物倒入H_2O(10mL)和乙酸乙酯(5mL)中。将水相用乙酸乙酯(5mL×2)萃取。将合并的有机相用盐水(5mL×2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到残余物。将残余物通过柱色谱法[SiO_2,石油醚/乙酸乙酯＝1/0到0/1]纯化,以得到呈棕色固体的2-((4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-2-甲基吗啉-4-甲酸叔丁酯(0.65g,粗品)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.46(s,1H),8.68(s,1H),8.02(s,1H),7.95(s,1H),7.60-7.45(m,2H),7.37-7.27(m,1H),4.15-4.05(m,1H),4.05-3.95(m,1H),3.95-3.80(m,1H),3.80-3.70(m,1H),3.10-2.93(m,1H),2.89-2.80(m,1H),1.52(s,3H),1.32(s,9H).

[1888] 步骤6:将2-((4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-2-甲基吗啉-4-甲酸叔丁酯(500mg,923umol)于HCl/乙酸乙酯(6mL)中的混合物在20℃下搅拌2小时。完成后,将混合物在真空中浓缩以得到残余物。将残余物倒入饱和$NaHCO_3$水溶液(15mL)和乙酸乙酯(10mL)中。将水相用乙酸乙酯(8mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(10mL×2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((2-甲基吗啉-2-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(500mg,粗品)。m/zES+[M+H]$^+$442.2

[1889] 步骤7:在60℃下向N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((2-甲基吗啉-2-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(500mg,1.13mmol)于三氟乙醇(5mL)中的溶液添加$(CH_2O)_n$(170mg,5.66mmol)。将混合物在60℃下搅拌10分钟。然后添加$NaBH_4$(85.6mg,2.26mmol)。将混合物在60℃下搅拌12小时。完成后,将混合物通过饱和水性NH_4Cl(10mL)淬灭。将水相用乙酸乙酯(5mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(5mL×2)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到残余物。将残余物通过制备型TLC[SiO_2,二氯甲烷/MeOH＝10/1,R_f＝0.21]纯化,以得到呈白色固体的N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((2,4-二甲基吗啉-2-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺

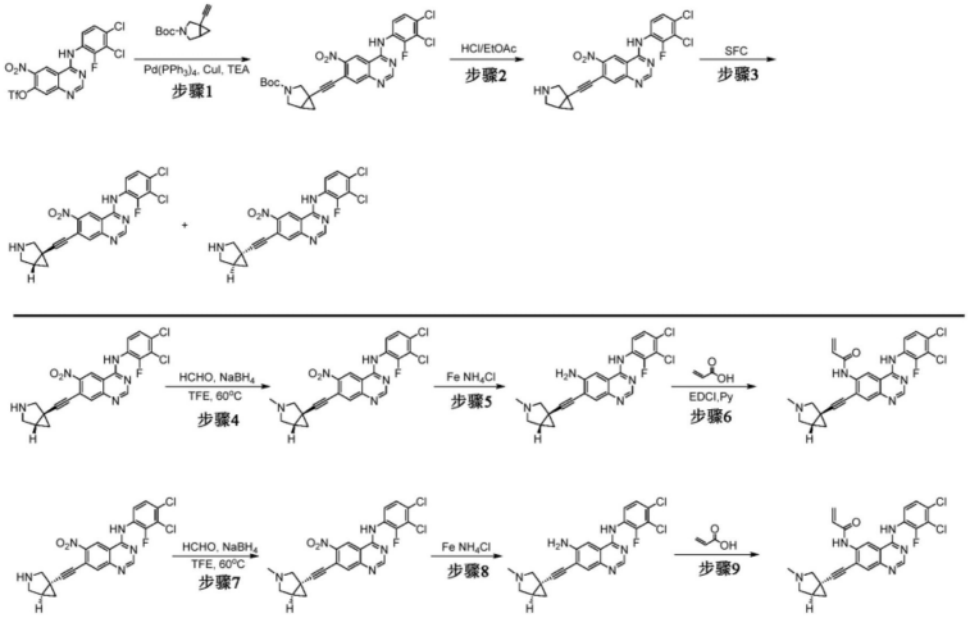
(0.2g,38.77%产率)。

[1890] 步骤8:在N_2下在20℃下向N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((2,4-二甲基吗啉-2-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(200mg,439umol)于四氢呋喃(1mL)和H_2O(1mL)中的混合物一份性添加连二亚硫酸钠(382mg,2.19mmol)。将混合物在20℃下搅拌2小时。完成后,将混合物倒入H_2O(5mL)和二氯甲烷(3mL)中。将水相用二氯甲烷(3mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(3mL×3)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到残余物。将残余物通过制备型TLC[二氯甲烷/MeOH=10/1,R_f=0.24]纯化,以得到呈白色固体的N4-(3-氯-2-氟苯基)-7-((2,4-二甲基吗啉-2-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(0.1g,53.52%产率)。m/zES+$[M+H]^+$ 399.1

[1891] 步骤9:在N_2下在25℃下向N4-(3-氯-2-氟苯基)-7-((2,4-二甲基吗啉-2-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(0.06g,140umol)和丙烯酸(15.2mg,112umol)于二甲基甲酰胺(1mL)中的混合物一次性添加1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(108mg,564umol)和吡啶(89.16mg,1.13mmol)。将混合物在25℃下搅拌2小时。完成后,将混合物在真空中浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC(柱:Waters XbridgeBEHC18100*30mm*10um;流动相:[水(10mMNH_4HCO_3)-乙腈];B%:35%-60%,8分钟)纯化,以得到呈白色固体的N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((2,4-二甲基吗啉-2-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺(2mg,2.79%产率)。m/zES+$[M+H]^+$480.0;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.14(brs,1H),9.68(brs,1H),8.83(s,1H),8.50(s,1H),7.88(s,1H),7.55-7.45(m,2H),7.29(t,J=7.6Hz,1H),6.63-6.47(m,1H),6.41-6.28(m,1H),5.88(d,J=10.4Hz,1H),4.00(t,J=10.4Hz,1H),3.70(d,J=11.2Hz,1H),2.98(d,J=11.2Hz,1H),2.67(d,J=10.4Hz,1H),2.21(s,3H),2.05-1.93(m,2H),1.49(s,3H).

[1892] 实例31:化合物第33号(N-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)氨基)-7-(((1S,5R)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺)和化合物第34号(N-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)氨基)-7-(((1R,5S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺)的合成

[1893]



[1894] 步骤1:在氮气下向[4-(3,4-二氯-2-氟-苯胺基)-6-硝基-喹唑啉-7-基]三氟甲磺

酸酯(2.4g,4.79mmol)和1-乙炔基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(1.09g,5.27mmol)于二甲基甲酰胺(20mL)和三乙胺(14.5g,144mmol,20mL)中的溶液一次性添加CuI(182mg,958umol)和$Pd(PPh_3)_4$(277mg,239umol)。将混合物在25℃下搅拌2小时。完成后,将反应混合物用H_2O(100mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=5/1到1/1)纯化,以得到呈黄色固体的1-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(2.60g,88%产率)。m/zES+$[M+H]^+$558.2;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.93-8.78(m,2H),8.62-8.36(m,1H),8.05(s,2H),7.57(dd,J=7.2,11.6Hz,1H),3.83(d,J=10.8Hz,1H),3.63-3.48(m,2H),2.99(s,1H),2.89(s,1H),1.45(s,9H)

[1895] 步骤2:向1-[2-[4-(3,4-二氯-2-氟-苯胺基)-6-硝基-喹唑啉-7-基]乙炔基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(2.40g,4.30mmol)于乙酸乙酯(20mL)中的溶液添加HCl/乙酸乙酯(4M,7.68mL),将其在20℃下搅拌2小时。在完成后,将反应混合物在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC(柱:PhenomenexLunaC8250*50mm*10um;流动相:[水(0.225%甲酸)-乙腈];B%:5%-40%,14.5分钟)纯化,以得到呈黄色固体的7-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基乙炔基)-N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(780mg,36%产率)。m/zES+$[M+H]^+$458.1;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.90(s,1H),8.74(s,1H),8.08(s,1H),7.67-7.63(m,1H),7.57(d,J=7.6Hz,1H),3.71-3.57(m,1H),3.56-3.41(m,2H),3.37(dd,J=6.0,11.6Hz,1H),2.42-2.33(m,1H),1.56(t,J=5.6Hz,1H),1.40(t,J=7.2Hz,1H).

[1896] 步骤3:将7-[2-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基]-N-(3,4-二氯-2-氟-苯基)-6-硝基-喹唑啉-4-胺(780mg,1.53mmol,90%纯度)通过SFC(柱:飞诺美-纤维素-2(250mm*30mm,10um);流动相:[0.1%氢氧化铵甲醇];B%:60%-60%,分钟)纯化,以得到呈黄色固体的7-((1R,5S)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基乙炔基)-N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(300mg,40%产率)和呈黄色固体的7-((1S,5R)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基乙炔基)-N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(300mg,40%产率)。m/zES+$[M+H]^+$458.1;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.27(s,1H),8.53(s,1H),7.87(s,1H),7.64-7.44(m,2H),3.08(d,J=11.2Hz,1H),2.91-2.80(m,3H),1.93(dd,J=6.0,7.2Hz,1H),1.11(t,J=4.8Hz,1H),1.07-1.03(m,1H).m/zES+$[M+H]^+$458.1;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.30(s,1H),8.55(s,1H),8.18(s,1H),7.90(s,1H),7.58(d,J=1.2Hz,2H),3.12(d,J=11.2Hz,1H),2.93-2.87(m,3H),1.97(dd,J=5.2,7.6Hz,1H),1.14(t,J=4.8Hz,1H),1.11-1.05(m,1H).

[1897] 步骤4:向7-[2-[(1R,5S)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]乙炔基]-N-(3,4-二氯-2-氟-苯基)-6-硝基-喹唑啉-4-胺(150mg,327umol)于三氟乙醇(3mL)中的溶液添加HCHO(49.1mg,1.64mmol)并将混合物在25℃下搅拌0.5小时。然后添加$NaBH_4$(37.2mg,982umol),在60℃下搅拌3小时。完成后,将混合物用甲醇(8.0mL)淬灭并浓缩到干燥以得到残余物。将反应混合物用H_2O(20mL)稀释并用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(25mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-(((1R,5S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺

(200mg,粗品)。m/zES+[M+H]$^+$472.2

[1898] 步骤5:向N-(3,4-二氯-2-氟-苯基)-7-[2-[(1R,5S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]乙炔基]-6-硝基-喹唑啉-4-胺(150mg,318umol)于乙醇(3mL)中的溶液添加Fe(177mg,3.18mmol)和HOAc(1.05g,17.48mmol,1.00mL),将其在80℃下搅拌2小时。完成后,将反应混合物过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物用H_2O(50mL)稀释并且用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的N4-(3-氯-2-氟苯基)-7-(6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-2-基)喹唑啉-4,6-二胺(150mg,粗品)。m/zES+[M+H]$^+$442.1

[1899] 步骤6:向N4-(3,4-二氯-2-氟-苯基)-7-[2-[(1R,5S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]乙炔基]喹唑啉-4,6-二胺(65.6mg,148umol)于吡啶(1mL)中的溶液添加1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(142mg,741umol)和丙烯酸(10.7mg,148umol),将其在20℃下搅拌1小时。完成后,将反应混合物用H_2O(10mL)稀释并用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并且在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC(柱:WatersXbridge150*25mm*5um;流动相:[水(10mMNH_4HCO_3)-乙腈];B%:46%-76%,10分钟)纯化,以得到呈黄色固体的N-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)氨基)-7-(((1R,5S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺(16.3mg,21%产率)。m/zES+[M+H]$^+$496.1;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.35-9.97(m,1H),9.84(s,1H),8.67(s,1H),8.52-8.30(m,1H),7.76(s,1H),7.64-7.37(m,2H),6.60(dd,J=10.4,17.2Hz,1H),6.33(dd,J=1.6,17.2Hz,1H),5.94-5.71(m,1H),3.11(d,J=8.4Hz,1H),2.92(d,J=9.2Hz,1H),2.47-2.38(m,2H),2.25(s,3H),1.99-1.87(m,1H),1.37(t,J=4.4Hz,1H),1.03(s,1H).

[1900] 步骤7:向7-[2-[(1S,5R)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]乙炔基]-N-(3,4-二氯-2-氟-苯基)-6-硝基-喹唑啉-4-胺(150mg,327umol)于三氟乙醇(5mL)中的溶液添加HCHO(49.1mg,1.64mmol)并将混合物在25℃下搅拌0.5小时。然后添加$NaBH_4$(37.2mg,982umol),并且将混合物在60℃下搅拌3小时。完成后,将混合物用甲醇(8mL)淬灭并浓缩到干燥以得到残余物。将反应混合物用20mLH_2O稀释并用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(25mL*2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-(((1S,5R)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(130mg,粗品)。m/zES+[M+H]$^+$472.1

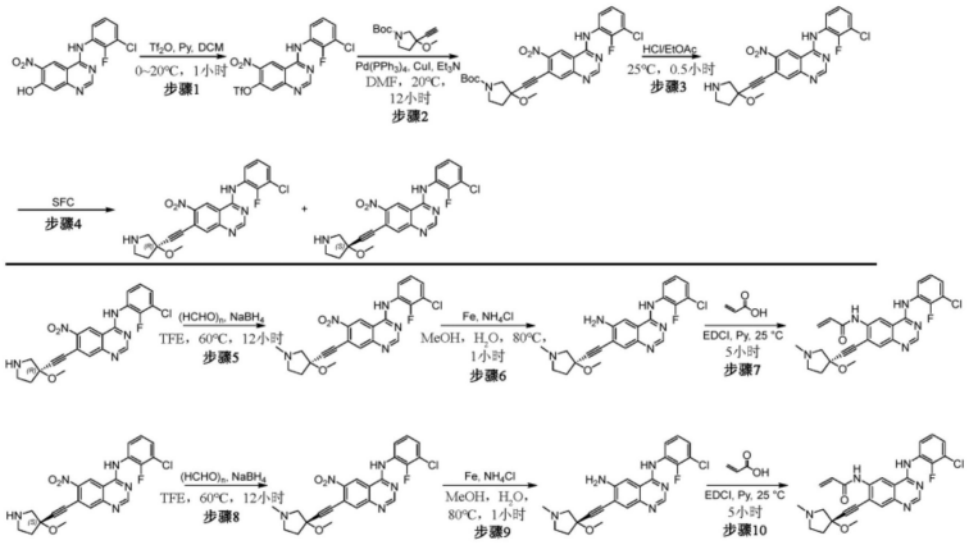
[1901] 步骤8:向N-(3,4-二氯-2-氟-苯基)-7-[2-[(1S,5R)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]乙炔基]-6-硝基-喹唑啉-4-胺(65.0mg,138umol)于MeOH(1mL)和H_2O(1mL)中的溶液添加Fe(38.4mg,688umol)和NH_4Cl(73.6mg,1.38mmol),将其在80℃下搅拌2小时。完成后,将反应混合物过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物用H_2O(50mL)稀释并且用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的N4-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-(((1S,5R)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(60mg,粗品)。m/zES+[M+H]$^+$442.2

[1902] 步骤9:向N4-(3,4-二氯-2-氟-苯基)-7-[2-[(1S,5R)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]乙炔基]喹唑啉-4,6-二胺(55.0mg,124umol)于吡啶(1mL)中的溶液添加1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(119mg,622umol)和丙烯酸(9.86mg,137umol),

将其在20℃下搅拌1小时。完成后,将反应混合物用30mLH_2O稀释并用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将其通过制备型HPLC(柱:PhenomenexGemini-NXC1875*30mm*3um;流动相:[水(0.225%甲酸)-乙腈];B%:15%-45%,9分钟)纯化,以得到呈黄色固体的N-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)氨基)-7-(((1S,5R)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺(14.4mg,21%产率,甲酸)。m/zES+[M+H]$^+$496.1;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.22-10.02(m,1H),9.86(s,1H),8.68(s,1H),8.55-8.35(m,1H),8.33-8.26(m,1H),7.79(d,J=1.6Hz,1H),7.55(s,2H),6.60(dd,J=10.0,16.8Hz,1H),6.33(dd,J=1.6,17.2Hz,1H),5.85(dd,J=1.6,10.2Hz,1H),3.10(d,J=8.4Hz,1H),2.92(d,J=9.2Hz,1H),2.39(dd,J=3.6,9.2Hz,2H),2.25(s,3H),1.94(td,J=4.4,8.0Hz,1H),1.37(t,J=4.4Hz,1H),1.03(dd,J=3.6,8.0Hz,1H).

[1903] 实例32:化合物第35号((S)-N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((3-甲氧基-1-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺)和化合物第36号((R)-N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((3-甲氧基-1-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺)的合成

[1904]



[1905] 步骤1:在0℃下向4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-6-硝基-喹唑啉-7-醇(8.00g,23.9mmol)于二氯甲烷(120mL)中的溶液添加Tf_2O(20.2g,71.7mmol)和吡啶(7.56g,95.6mmol)。将混合物在20℃下搅拌2小时。完成后,将有机溶剂在真空中去除,将残余物用乙酸乙酯(150mL)稀释,用水(50mL×3)和盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈橙色固体的[4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-6-硝基-喹唑啉-7-基]三氟甲磺酸酯(4.10g,粗品)。m/zES+[M+H]$^+$466.9

[1906] 步骤2:向[4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-6-硝基-喹唑啉-7-基]三氟甲磺酸酯(2.00g,4.28mmol)和3-乙炔基-3-甲氧基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(965mg,4.28mmol)于二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液添加CuI(163mg,857umol)、Et_3N(14.5g,144mmol)和Pd$(PPh_3)_4$(495mg,428umol)。将混合物脱气并用N_2吹扫3次,并且然后将其在20℃下搅拌12小时。完成后,将反应过滤,并将滤饼用乙酸乙酯(50mL)洗涤,以得到呈棕色固体的3-[2-[4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-6-硝基-喹唑啉-7-基]乙炔基]-3-甲氧基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2g,粗品)。m/zES+[M+H]$^+$542.1

[1907] 步骤3:向3-[2-[4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-6-硝基-喹唑啉-7-基]乙炔基]-3-甲氧基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.50g,4.61mmol)于二氯甲烷(20mL)中的溶液添加HCl/乙酸乙酯(4M,5mL)。将混合物在20℃下搅拌1小时。完成后,将有机溶剂在真空中去除,以得到呈棕色固体的N-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-(3-甲氧基吡咯烷-3-基)乙炔基]-6-硝基-喹唑啉-4-胺(2.00g,粗品)。m/zES+[M+H]$^+$442.0

[1908] 步骤4:将N-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-(3-甲氧基吡咯烷-3-基)乙炔基]-6-硝基-喹唑啉-4-胺(1.50g,3.39mmol)通过SFC(柱:DAICEL CHIRALPAKAD-H(250mm*30mm,5um);流动相:[Neu-ETOH];B%:0%-0%,0分钟;0分钟)纯化,以得到呈红色固体的N-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-[(3R)-3-甲氧基吡咯烷-3-基]乙炔基]-6-硝基-喹唑啉-4-胺(0.32g,724umol,21%产率,100%纯度)和N-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-[(3S)-3-甲氧基吡咯烷-3-基]乙炔基]-6-硝基-喹唑啉-4-胺(0.30g,659umol,19%产率,97%纯度)。SFC保留时间:1.625分钟,2.566分钟

[1909] 步骤5:向N-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-[(3R)-3-甲氧基吡咯烷-3-基]乙炔基]-6-硝基-喹唑啉-4-胺(0.30g,679umol)于三氟乙醇(6mL)中的溶液添加HCHO(102mg,3.4mmol)和$NaBH_4$(51.4mg,1.36mmol)。将混合物在60℃下搅拌4小时。完成后,将反应用水(100mL)稀释,用EA(30mL×3)萃取,用盐水(40mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈棕色固体的N-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-[(3R)-3-甲氧基-1-甲基-吡咯烷-3-基]乙炔基]-6-硝基-喹唑啉-4-胺(0.30g,粗品)。m/zES+[M+H]$^+$456.0

[1910] 步骤6:向N-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-[(3R)-3-甲氧基-1-甲基-吡咯烷-3-基]乙炔基]-6-硝基-喹唑啉-4-胺(0.30g,658umol)于MeOH(3.0mL)和H_2O(3.0mL)中的溶液添加NH_4Cl(422mg,7.9mmol)和Fe(331mg,5.9mmol)。将混合物在80℃下搅拌1小时。完成后,将反应通过硅藻土垫过滤,同时其仍然是热的,将滤饼用MeOH(10mL)洗涤,并且将合并的有机溶剂在真空中浓缩,以得到呈棕色固体的N4-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-[(3R)-3-甲氧基-1-甲基-吡咯烷-3-基]乙炔基]喹唑啉-4,6-二胺(0.22g,粗品)。

[1911] 步骤7:向N4-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-[(3R)-3-甲氧基-1-甲基-吡咯烷-3-基]乙炔基]喹唑啉-4,6-二胺(200mg,470umol)于吡啶(4.00mL)中的溶液添加1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(360mg,1.88mmol)和丙烯酸(50.8mg,704.4umol)。将混合物在0℃下搅拌2小时。完成后,将有机溶剂在真空中去除并将粗产物通过制备型HPLC(柱:WatersXbridge150*25mm*5um;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-乙腈];B%:26%-56%,8分钟)纯化并通过制备型HPLC(柱:PhenomenexGemini-NXC1875*30mm*3um;流动相:[水(0.225%甲酸)-乙腈];B%:15%-25%,9分钟)再纯化,以得到呈黄色固体的N-[4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-7-[2-[(3R)-3-甲氧基-1-甲基-吡咯烷-3-基]乙炔基]喹唑啉-6-基]丙-2-烯酰胺(24mg,50umol,10.7%产率)。m/zES+[M+H]$^+$480.2;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.36-9.90(m,2H),8.64(s,1H),8.55-8.42(m,1H),8.26(s,2H),7.91(brs,1H),7.49(brd,J=6.4Hz,2H),7.33-7.26(m,1H),6.56(dd,J=10.2,17.2Hz,1H),6.33(dd,J=1.6,17.2Hz,1H),5.85(dd,J=1.6,10.4Hz,1H),3.34(s,3H),2.94-2.83(m,2H),2.68-2.57(m,2H),2.34-2.27(m,4H),2.21-2.13(m,1H).

[1912] 步骤8:向N-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-[(3S)-3-甲氧基吡咯烷-3-基]乙炔基]-6-硝基-喹唑啉-4-胺(0.30g,679umol)于三氟乙醇(6.0mL)中的溶液添加HCHO(102mg,

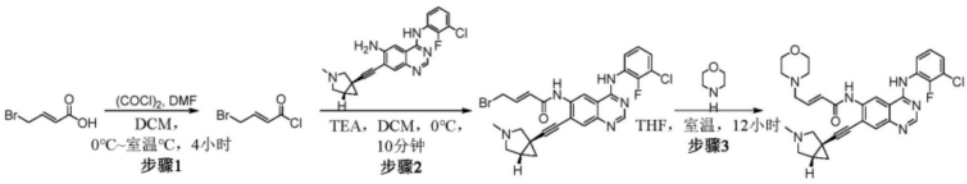
3.40mmol)和$NaBH_4$(51.4mg,1.36mmol)。将混合物在60℃下搅拌4小时。完成后,将反应用水(100mL)稀释,用乙酸乙酯(30mL×3)萃取,用盐水(40mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈棕色固体的N-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-[(3S)-3-甲氧基-1-甲基-吡咯烷-3-基]

[1913] 乙炔基]-6-硝基-喹唑啉-4-胺(0.30g,粗品)。m/zES+$[M+H]^+$456.0

[1914] 步骤9:向N-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-[(3S)-3-甲氧基-1-甲基-吡咯烷-3-基]乙炔基]-6-硝基-喹唑啉-4-胺(0.30g,658umol)于MeOH(3.0mL)和H_2O(3.0mL)中的溶液添加NH_4Cl(422mg,7.90mmol)和Fe(331mg,5.90mmol)。将混合物在80℃下搅拌1小时。完成后,将反应通过硅藻土垫过滤,同时其仍然是热的,并将滤饼用MeOH(10mL)洗涤,将合并的有机溶剂在真空中浓缩,以得到呈棕色固体的N4-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-[(3S)-3-甲氧基-1-甲基-吡咯烷-3-基]乙炔基]喹唑啉-4,6-二胺(0.24g,粗品)。m/zES+$[M+H]^+$426.1

[1915] 步骤10:向N4-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-[(3S)-3-甲氧基-1-甲基-吡咯烷-3-基]乙炔基]喹唑啉-4,6-二胺(0.20g,470umol)于吡啶(4.0mL)中的溶液添加1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(360mg,1.88mmol)和丙烯酸(33.8mg,470umol)。将混合物在0℃下搅拌2小时。完成后,将反应在真空中浓缩并将粗产物通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge150*25mm*5um;流动相:[水(10mMNH_4HCO_3)-乙腈];B%:26%-56%,8分钟)纯化并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Gemini-NXC1875*30mm*3um;流动相:[水(0.225%甲酸)-乙腈];B%:15%-25%,9分钟),以得到呈黄色固体的N-[4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-7-[2-[(3S)-3-甲氧基-1-甲基-吡咯烷-3-基]乙炔基]喹唑啉-6-基]丙-2-烯酰胺(26.0mg,54.2umol,11.5%产率)。m/zES+$[M+H]^+$480.2;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.33-9.88(m,2H),8.64(s,1H),8.50(br d,J=1.2Hz,1H),8.23(s,1H),7.91(brs,1H),7.55-7.41(m,2H),7.33-7.25(m,1H),6.56(dd,J=10.2,16.8Hz,1H),6.33(dd,J=1.6,17.2Hz,1H),5.90-5.81(m,1H),3.34(s,3H),2.94-2.82(m,2H),2.70-2.57(m,2H),2.34-2.27(m,4H),2.22-2.12(m,1H).

[1916] 实例33:化合物第37号((E)-N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-(((1R,5S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)-4-吗啉代丁-2-烯酰胺)的合成

[1917] 

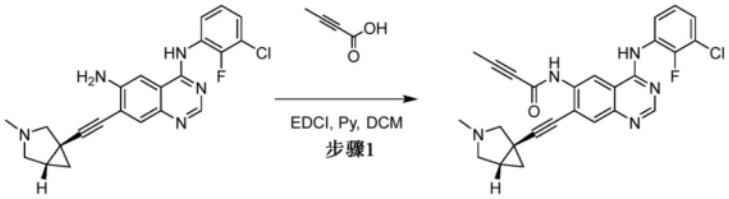
[1918] 步骤1:在N_2下在0℃下向(E)-4-溴丁-2-烯酸(5.00g,30.3mmol)和二甲基甲酰胺(22.2mg,303umol)于二氯甲烷(20mL)中的溶液逐滴添加$(COCl)_2$(3.85g,30.3mmol)。将混合物在0~25℃下搅拌4小时。完成后,将反应混合物在真空中浓缩,以得到呈黄色油状物的(E)-4-溴丁-2-烯酰氯(5.8g,粗品)。

[1919] 步骤2:在0℃下向N4-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-[(1S,5R)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]乙炔基]喹唑啉-4,6-二胺(4.00g,9.81mmol)和三乙胺(2.98g,29.4mmol)于二氯甲烷(70mL)中的溶液逐滴添加(E)-4-溴丁-2-烯酰氯(3.60g,19.6mmol)于二氯甲烷(15mL)中的溶液,并将混合物在0℃下搅拌10分钟。完成后,将反应混合物在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的(E)-4-溴-N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-(((1R,5S)-3-

甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丁-2-烯酰胺(5.44g,粗品),其直接用于下一步骤。m/zES+[M+H]$^+$556.0。

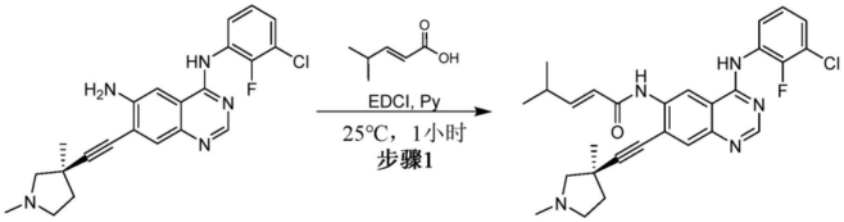
[1920] 步骤3:将(E)-4-溴-N-[4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-7-[2-[(1S,5R)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]乙炔基]喹唑啉-6-基]丁-2-烯酰胺(5.44g,9.80mmol)、吗啉(1.71g,19.6mmol)、三乙胺(992mg,9.80mmol)于二氯甲烷(1.5mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次,并且然后将混合物在N_2气氛下在25℃搅拌12小时。完成后,将反应混合物在真空中浓缩,以得到残余物。将残余物通过反相快速[乙腈/(0.1%甲酸于水中),0%到90%]纯化,以得到2.8g粗产物。然后将其通过制备型HPLC(柱:WatersXbridgeBEHC18250*50mm*10um;流动相:[水(0.05%氢氧化铵v/v)-乙腈];B%:35%-55%,22分钟]纯化,以得到2.2g粗产物。然后将粗产物用EA/石油醚=5/1(200mL)研磨两次,以得到呈黄色固体的(E)-N-[4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-7-[2-[(1S,5R)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]-乙炔基]喹唑啉-6-基]-4-吗啉代-丁-2-烯酰胺(1.84g,33%产率)。m/zES+[M+H]$^+$561.3;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.06(s,1H),9.78(s,1H),8.67(s,1H),8.48(s,1H),7.80(s,1H),7.50(s,2H),7.29(t,J=7.6Hz,1H),6.81(td,J=5.6,15.6Hz,1H),6.45(d,J=15.6Hz,1H),3.65-3.60(m,4H),3.17(d,J=5.2Hz,2H),3.11(d,J=8.4Hz,1H),2.93(d,J=9.0Hz,1H),2.46-2.38(m,6H),2.26(s,3H),1.98-1.90(m,1H),1.38(t,J=4.4Hz,1H),1.03(dd,J=4.0,8.0Hz,1H).

[1921] 实例34:化合物第38号(N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-(((1R,5S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丁-2-炔酰胺)的合成

[1922] 

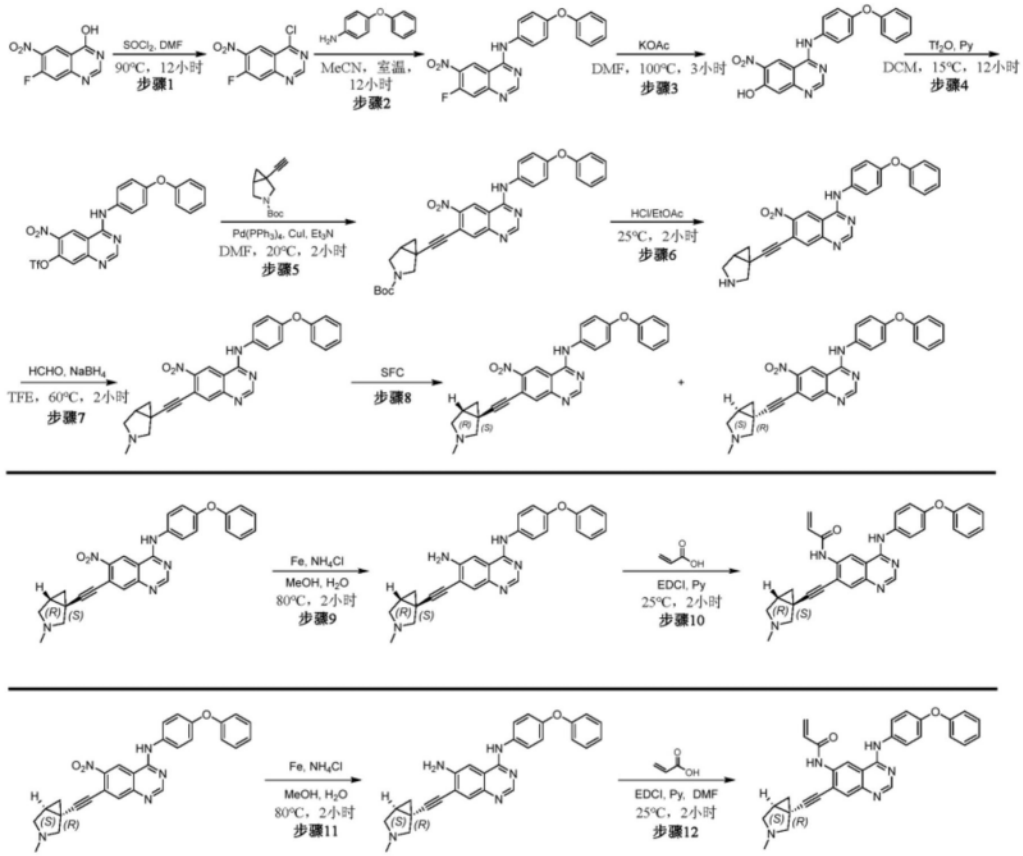
[1923] 步骤1:在0℃下向N4-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-[(1R,5S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]乙炔基]喹唑啉-4,6-二胺(100mg,245umol)、丁-2-炔酸(41.2mg,490umol)于吡啶(1.0mL)和二氯甲烷(1.0mL)中的溶液添加1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(188mg,980umol)。将混合物在0～25℃下搅拌1小时。完成后,将混合物在真空中浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC(柱:WatersXbridge C18150*50mm*10um;流动相:[水(0.05%氢氧化铵v/v)-乙腈];B%:42%-72%,11分钟)纯化,以得到呈黄色固体的N-[4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-7-[2-[(1S,5R)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]乙炔基]-喹唑啉-6-基]丁-2-烯酰胺(38.0mg,31%产率)。m/zES+[M+H]$^+$474.2;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.25(s,1H),10.04(s,1H),8.48(s,2H),7.78(s,1H),7.53-7.48(m,2H),7.31-7.25(m,1H),3.12(d,J=8.8Hz,1H),2.93(d,J=9.2Hz,1H),2.40(dd,J=3.6,9.2Hz,1H),2.26(s,3H),2.07(s,3H),1.96-1.93(m,1H),1.39(t,J=4.4Hz,1H),1.23(s,1H),1.03(dd,J=4.0,8.0Hz,1H).

[1924] 实例35:化合物第39号((E)-N-[4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-7-[2-[(3R)-1,3-二甲基吡咯烷-3-基]乙炔基]喹唑啉-6-基]-4-甲基-戊-2-烯酰胺)的合成

[1925] 

[1926] 步骤1:将N4-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-[(3R)-1,3-二甲基吡咯烷-3-基]乙炔基]喹唑啉-4,6-二胺(60.0mg,146umol)、(E)-4-甲基戊-2-烯酸(21.7mg,190umol)和1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(112mg,586umol)于吡啶(0.6mL)中的溶液在25℃下搅拌1小时。完成后,将反应混合物蒸发。将残余物通过制备型HPLC(柱:WatersXbridge150*25mm*5um;流动相:[水(10mMNH4HCO3)-乙腈];B%:56%-86%,10分钟)纯化,以得到呈黄色固体的(E)-N-[4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-7-[2-[(3R)-1,3-二甲基吡咯烷-3-基]乙炔基]喹唑啉-6-基]-4-甲基-戊-2-烯酰胺(20.0mg,27%产率,100%纯度)。m/zES+[M+H]$^+$506.3;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.04(brs,1H),9.56(s,1H),8.67(s,1H),8.47(s,1H),7.78(s,1H),7.50(s,2H),7.31-7.23(m,1H),6.87(dd,J=6.8,15.6Hz,1H),6.20(d,J=16.0Hz,1H),2.78(d,J=8.8Hz,1H),2.64-2.56(m,2H),2.55-2.52(m,2H),2.27(s,3H),2.26-2.21(m,1H),1.88-1.81(m,1H),1.43(s,3H),1.07(d,J=6.8Hz,6H).

[1927] 实例36:化合物第40号(N-(7-(((1R,5S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基)-4-((4-苯氧基苯基)氨基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺)和化合物第41号(N-(7-(((1S,5R)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基)-4-((4-苯氧基苯基)氨基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺)的合成

[1928] 

[1929] 步骤1:向7-氟-6-硝基-喹唑啉-4-醇(5g,23.9mmol)于$SOCl_2$(50mL)中的溶液添加

二甲基甲酰胺(175mg,2.39mmol)。将混合物在90℃下搅拌12小时。完成后,将反应混合物在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的4-氯-7-氟-6-硝基喹唑啉(5.5g,粗品)。m/zES+[M+H]$^+$ 228.0

[1930] 步骤2:向4-氯-7-氟-6-硝基-喹唑啉(5g,22.0mmol)于CH_3CN(60mL)中的溶液添加4-苯氧苯胺(4.07g,22.0mmol)。将混合物在20℃下搅拌12小时。在完成后,将反应混合物在减压下浓缩以得到残余物。将粗产物与乙酸乙酯(500mL)在25℃下研磨30分钟,以得到呈黄色固体的7-氟-6-硝基-N-(4-苯氧基苯基)喹唑啉-4-胺(9g,粗品)。m/zES+[M+H]$^+$377.2

[1931] 步骤3:向7-氟-6-硝基-N-(4-苯氧基苯基)喹唑啉-4-胺(9g,23.9mmol)于二甲基甲酰胺(80mL)中的溶液添加KOAc(11.3g,115mmol)。将混合物在100℃下搅拌3小时。完成后,将混合物倒入水(150mL)中。通过过滤收集所得黄色沉淀物并在真空中干燥,以得到呈黄色固体的6-硝基-4-((4-苯氧基苯基)氨基)喹唑啉-7-醇(7g,粗品)。m/zES+[M+H]$^+$ 375.2;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.11-11.77(m,1H),10.14(s,1H),9.24(s,1H),8.52(s,1H),7.80(d,J=8.8Hz,2H),7.46-7.36(m,2H),7.18-6.98(m,6H).

[1932] 步骤4:向6-硝基-4-(4-苯氧基苯胺基)喹唑啉-7-醇(1.5g,4.01mmol)于二氯甲烷(20mL)中的悬浮液添加吡啶(1.58g,20.0mmol)和Tf_2O(2.26g,8.01mmol)。将混合物在15℃下搅拌12小时。在完成后,将反应混合物在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=5/1到1/1)纯化,以得到呈黄色固体的6-硝基-4-((4-苯氧基苯基)氨基)喹唑啉-7-基三氟甲磺酸酯(1.1g,52.6%产率)。m/zES+[M+H]$^+$507.2

[1933] 步骤5:在氮气下向[6-硝基-4-(4-苯氧基苯胺)喹唑啉-7-基]-三氟甲磺酸酯(1g,1.97mmol)和1-乙炔基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(409mg,1.97mmol)于二甲基甲酰胺(12mL)和三乙胺(600mg,5.92mmol)中的溶液一次性添加$Pd(PPh_3)_4$(228mg,197umol)和CuI(75.2mg,395umol)。将混合物在20℃下搅拌2小时。完成后,将反应混合物用H_2O(100mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=5/1到1/1)纯化,以得到呈黄色固体的1-((6-硝基-4-((4-苯氧基苯基)氨基)喹唑啉-7-基)乙炔基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(1g,79.1%产率)。m/zES+[M+H]$^+$ 564.4

[1934] 步骤6:向1-[2-[6-硝基-4-(4-苯氧基苯胺基)喹唑啉-7-基]乙炔基]3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(1g,1.58mmol)于乙酸乙酯(10mL)中的溶液添加HCl/乙酸乙酯(4mL)。将混合物在25℃下搅拌2小时。完成后,将反应混合物在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的7-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基乙炔基)-6-硝基-N-(4-苯氧基苯基)喹唑啉-4-胺(1g,粗品,HCl)。m/zES+[M+H]$^+$464.2

[1935] 步骤7:在25℃下向7-[2-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基]-6-硝基-N-(4-苯氧基苯基)喹唑啉-4-胺(1.2g,2.40mmol,HCl)、HCHO(360mg,12.0mmol)于三氟乙醇(20mL)中的混合物添加$NaBH_4$(185mg,4.90mmol)。将混合物在60℃下搅拌2小时。完成后,将混合物通过甲醇(5.00mL)淬灭并浓缩到干燥以得到残余物。将残余物用乙酸乙酯(50.0mL)稀释并且用水(50.0mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:PhenomenexlunaC18150*40mm*15um;流动相:[水(0.225%甲酸)-乙腈];B%:20%-50%,11分钟)纯化,以得到呈白色固体的7-((3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]

己烷-1-基)乙炔基)-6-硝基-N-(4-苯氧基苯基)喹唑啉-4-胺(700mg,59.9%产率)。m/zES+[M+H]$^+$478.3

[1936] 步骤8:将7-[2-(3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基]-6-硝基-N-(4-苯氧基苯基)喹唑啉-4-胺(620mg,1.30mmol)通过SFC(柱:DAICELCHIRALPAKAS(250mm*30mm,10um);流动相:[0.1%氢氧化铵甲醇];B%:50%-50%,4.8分钟;580分钟分钟)纯化,以得到呈黄色固体的7-(((1S,5R)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基)-6-硝基-N-(4-苯氧基苯基)喹唑啉-4-胺(250mg,40.3%产率,>99%ee,SFC保留时间:2.186分钟),和呈黄色固体的7-(((1R,5S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基)-6-硝基-N-(4-苯氧基苯基)喹唑啉-4-胺(260mg,41.9%产率,98.4%ee,SFC保留时间:2.344分钟)。

[1937] 步骤9:向7-[2-[(1S,5R)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]乙炔基]-6-硝基-N-(4-苯氧基苯基)喹唑啉-4-胺(220mg,460.72umol)和NH_4Cl(246mg,4.61mmol)于MeOH(2.2mL)和H_2O(2.2mL)中的溶液添加Fe粉(129mg,2.30umol)并将混合物在80℃下搅拌2小时。完成后,将反应混合物过滤并蒸发,以得到呈黄色固体的7-[2-[(1S,5R)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]乙炔基]-N4-(4-苯氧基苯基)喹唑啉-4,6-二胺(230mg,粗品)。m/zES+[M+H]$^+$448.3

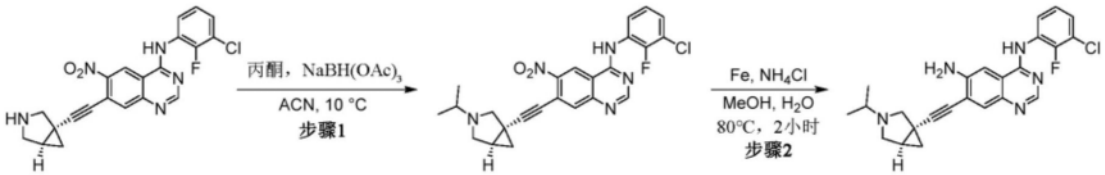
[1938] 步骤10:将7-[2-[(1S,5R)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]乙炔基]-N4-(4-苯氧基苯基)喹唑啉-4,6-二胺(230mg,514umol)、丙烯酸(37.0mg,514umol)和1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(394mg,2.06mmol)于吡啶(2.5mL)中的溶液在15℃下搅拌1小时。完成后,将反应混合物用水(6mL)稀释并用乙酸乙酯(8mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL×3)清洗,经Na_2SO_4干燥并蒸发。将残余物通过制备型HPLC(柱:WatersXbridge150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%氢氧化铵v/v)-乙腈];B%:38%-71%,10分钟)纯化,以得到呈黄色固体的N-[7-[2-[(1S,5R)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]乙炔基]-4-(4-苯氧基苯胺)喹唑啉-6-基]丙-2-烯酰胺(40.0mg,16%产率)。m/zES+[M+H]$^+$502.3;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.89(s,2H),8.69(s,1H),8.52(s,1H),7.83-7.74(m,3H),7.42-7.37(m,2H),7.13(t,J=7.6Hz,1H),7.07-7.01(m,4H),6.59(dd,J=10.4,17.6Hz,1H),6.33(dd,J=2.0,17.2Hz,1H),5.89-5.81(m,1H),3.09(d,J=8.4Hz,1H),2.92(d,J=9.2Hz,1H),2.43(d,J=8.4Hz,1H),2.39(dd,J=3.6,9.2Hz,1H),2.25(s,3H),1.94-1.89(m,1H),1.36(t,J=4.4Hz,1H),1.00(dd,J=4.0,8.0Hz,1H).

[1939] 步骤11:向7-[2-[(1R,5S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]乙炔基]-6-硝基-N-(4-苯氧基苯基)喹唑啉-4-胺(260mg,544umol)和NH_4Cl(291mg,5.44mmol)于MeOH(2.2mL)和H_2O(2.2mL)中的溶液添加Fe粉(152mg,2.72umol)并将混合物在80℃下搅拌2小时。完成后,将反应混合物过滤并蒸发,以得到呈黄色固体的7-[2-[(1R,5S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]乙炔基]-N4-(4-苯氧基苯基)喹唑啉-4,6-二胺(260mg,粗品)。

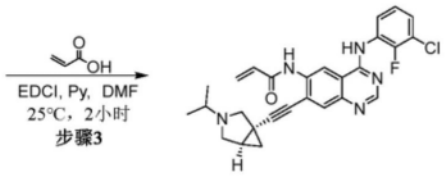
[1940] 步骤12:将7-[2-[(1R,5S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]乙炔基]-N4-(4-苯氧基苯基)喹唑啉-4,6-二胺(260mg,581umol)、丙烯酸(41.9mg,581umol)和1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(445mg,2.32mmol)于吡啶(2.5mL)中的溶液在15℃下搅拌1小时。完成后,将反应混合物蒸发。将残余物通过制备型HPLC(柱:WatersXbridge150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%氢氧化铵v/v)-乙腈];B%:42%-72%,10分钟)纯化,以得到

呈黄色固体的N-[7-[2-[(1R,5S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]乙炔基]-4-(4-苯氧基苯胺)喹唑啉-6-基]丙-2-烯酰胺(70.0mg,24%产率,100%纯度)。m/zES+[M+H]$^+$ 502.3;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6)δ=9.89(d,J=4.0Hz,2H),8.69(s,1H),8.52(s,1H),7.86-7.73(m,3H),7.44-7.35(m,2H),7.13(t,J=7.6Hz,1H),7.08-7.00(m,4H),6.59(dd,J=10.4,17.2Hz,1H),6.33(dd,J=2.0,17.2Hz,1H),5.85(dd,J=2.0,10.4Hz,1H),3.09(d,J=8.8Hz,1H),2.92(d,J=9.2Hz,1H),2.43(d,J=8.4Hz,1H),2.39(dd,J=3.6,9.2Hz,1H),2.25(s,3H),1.94-1.89(m,1H),1.36(t,J=4.4Hz,1H),1.00(dd,J=4.0,8.0Hz,1H).

[1941] 实例37:化合物第42号(N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-(((1S,5R)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺)的合成



[1942]



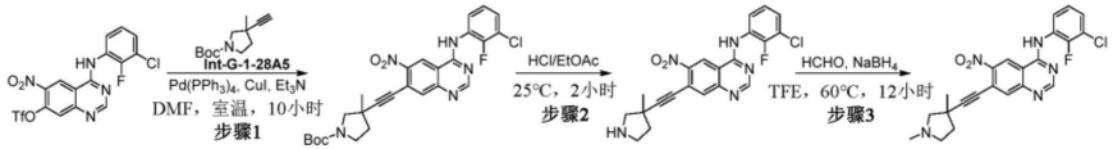
[1943] 步骤1:在0℃下向7-[2-[(1S,5R)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]乙炔基]-N-(3-氯-2-氟-苯基)-6-硝基-喹唑啉-4-胺(500mg,1.18mmol)于MeCN(5mL)和丙酮(5mL)中的溶液添加$NaBH(OAc)_3$(1.25g,5.90mmol)和HOAc(212.53mg,3.54mmol)。将混合物在20℃下搅拌16小时。完成后,将反应用水(60mL)稀释并用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将粗产物通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯:5/1到1/1)纯化,以得到呈黄色固体的N-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-[(1S,5R)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]乙炔基]-6-硝基-喹唑啉-4-胺(0.42g,68.77%产率)。m/zES+[M+H]$^+$466.2

[1944] 步骤2:在20℃下向N-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-[(1S,5R)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]乙炔基]-6-硝基喹唑啉-4-胺(0.5g,1.07mmol)于MeOH(6mL)和H_2O(2mL)中的混合物一次性添加Fe粉(299.66mg,5.37mmol)和NH_4Cl(574.06mg,10.73mmol)。然后将混合物在80℃下搅拌2小时。完成后,将反应混合物过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物用水(50mL)稀释然后用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的化合物N4-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-[(1S,5R)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]乙炔基]喹唑啉-4,6-二胺(0.4g,82.94%产率)。m/zES+[M+H]$^+$436.2

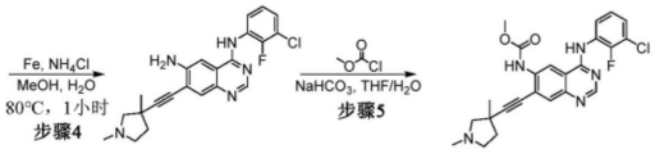
[1945] 步骤3:在20℃下向N4-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-[(1S,5R)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]乙炔基]喹唑啉-4,6-二胺(300mg,688.19umol)和丙烯酸(99.19mg,1.38mmol)于二甲基甲酰胺(3mL)中的混合物一次性添加1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(395.78mg,2.06mmol)和吡啶(272.18mg,3.44mmol)。将混合物在20℃下搅拌2小时。完成后,将反应混合物在20℃下用水(10mL)淬灭,并且然后用二氯甲烷(10mL×3)萃取。将

合并的有机层用水(10mL×2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC(柱:Shim-packC18150*25*10um;流动相:[水(0.225%甲酸)-乙腈];B%:10%-40%,10分钟)纯化并进一步通过制备型HPLC(柱:WatersXbridge150*25mm*5um;流动相:[水(10mMNH4HCO3)-乙腈];B%:56%-86%,5分钟)纯化,以得到呈黄色固体的化合物N-[4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-7-[2-[(1S,5R)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]乙炔基]喹唑啉-6-基]丙-2-烯酰胺(21mg,6.23%产率)。m/zES+$[M+H]^+$490.3;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.07(s,1H),9.87(s,1H),8.68(s,1H),8.48(s,1H),7.81(s,1H),7.50-7.48(m,2H),7.30-7.27(m,1H),6.64-6.57(m,1H),6.36(dd,J=1.2,15.6Hz,1H),5.84(d,J=11.6Hz,1H),3.16(d,J=8.4Hz,1H),2.98(d,J=8.4Hz1H),2.54-2.45(m,2H),1.96-1.90(m,1H),1.32(t,J=4.4Hz,1H),1.33-0.97(m,8H).

[1946] 实例38:化合物第43号((4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)氨基甲酸甲酯)的合成



[1947]



[1948] 步骤1:将[4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-6-硝基-喹唑啉-7-基]三氟甲磺酸酯(550mg,1.18mmol)、3-乙炔基-3-甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(271.27mg,1.30mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(136.17mg,117.84umol)、CuI(22.44mg,117.84umol)于二甲基甲酰胺(6mL)和三乙胺(6mL)中的混合物脱气并用N_2吹扫3次,并且然后将混合物在N_2气氛下在50℃下搅拌1小时。完成后,将反应混合物用70mLH_2O稀释并用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL×3)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=3/1到1/1)纯化,以得到呈橙色固体的3-((4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(300mg,39%产率)。m/zES+$[M+H]^+$526.3

[1949] 步骤2:将3-((4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(470mg,893.61umol)于HCl/乙酸乙酯(4M,5mL)中的溶液在25℃下搅拌1小时。完成后,将反应混合物在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(410mg,粗品,HCl)。m/zES+$[M+H]^+$426.2

[1950] 步骤3:向N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(410mg,962.80umol,HCl)于三氟乙醇(5mL)中的溶液添加三乙胺以将混合物调整到pH=8。然后添加$(HCHO)_n$(144.54mg,4.81mmol)。将混合物在60℃下搅拌30分钟。然后添加$NaBH_4$(72.85mg,1.93mmol),并且将混合物在60℃下搅拌1小时。完成后,将反应混合物用MeOH(12ml)淬灭并在减压下浓缩以得到残余物。将粗产物通过反相快速柱(0.1%$NH_3 \cdot H_2O$)

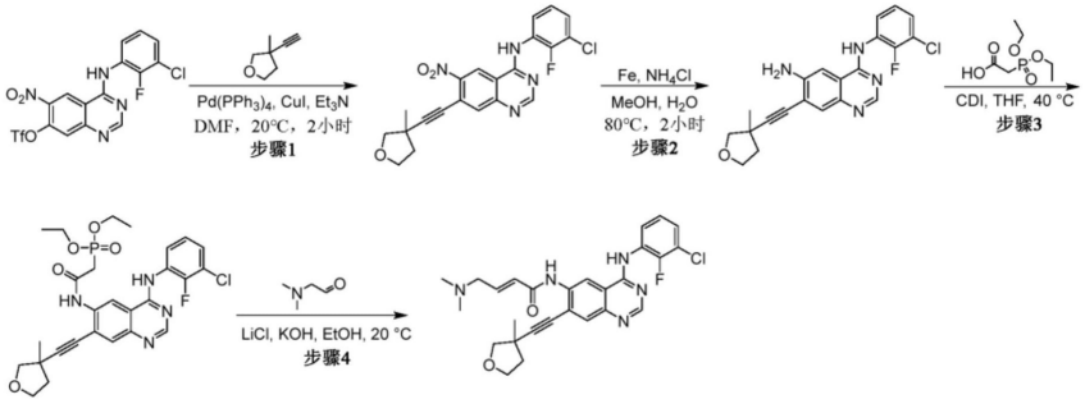
纯化,以得到呈黄色固体的N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(210mg,44.6%产率)。m/zES+[M+H]$^+$440.1

[1951] 步骤4:向N-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-(1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基]-6-硝基-喹唑啉-4-胺(180mg,409umol)和NH_4Cl(219mg,4.09mmol)于MeOH(2mL)和H_2O(2mL)中的溶液添加Fe粉(114mg,2.05umol),并将混合物在80℃下搅拌2小时。完成后,将反应混合物过滤并蒸发。将粗产物通过反相HPLC(乙腈/0.1%$NH_3.H_2O$=80%)纯化,以得到呈黄色固体的N4-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-(1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基]喹唑啉-4,6-二胺(90.0mg,54%产率)。m/zES+[M+H]$^+$410.1

[1952] 步骤5:在0℃下向N4-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-(1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基]喹唑啉-4,6-二胺(90mg,138umol,63%纯度)于吡啶(1mL)中的溶液添加甲酸氯甲酯(26.1mg,277umol),并将混合物在15℃下搅拌1小时。完成后,将混合物倒入水(0.5mL)中并过滤。将滤饼用水(2mL×3)洗涤并在真空中干燥以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC(柱:WatersXbridge150*25mm*5um;流动相:[水(10mMNH4HCO3)-乙腈];B%:45%-75%,10分钟),以得到呈灰白色固体的N-[4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-7-[2-(1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基]喹唑啉-6-基]氨基甲酸甲酯(25.0mg,36%产率,94%纯度)。m/zES+[M+H]$^+$468.3;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.03(s,1H),9.02(s,1H),8.57-8.41(m,2H),7.76(s,1H),7.49(s,2H),7.27(t,J=7.2Hz,1H),3.72(s,3H),2.78(d,J=9.2Hz,1H),2.64-2.60(m,2H),2.53(d,J=3.2Hz,1H),2.29(s,3H),2.25-2.19(m,1H),1.90-1.80(m,1H),1.43(s,3H).

[1953] 实例39:化合物第44号((E)-N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((3-甲基四氢呋喃-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺)的合成

[1954]



[1955] 步骤1:在氮气下向4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基三氟甲磺酸酯(600mg,1.29mmol)、3-乙炔基-3-甲基四氢呋喃(170mg,1.54mmol)于二甲基甲酰胺(9.00mL)和三乙胺(9.00mL)中的溶液一次性添加CuI(48.9mg,257umol)和四(三苯基膦)钯(0)(149mg,129umol)。将混合物在20℃下搅拌2小时。将混合物用水(60.0mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×40.0mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20.0mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=2/1)纯化,以得到呈黄色固体的N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基四氢呋喃-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(320mg,58%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.62(s,1H),9.40(s,1H),7.99(s,1H),7.57-7.52(m,3H),7.35-7.25(m,1H),3.94-3.86(m,3H),3.62(d,J=8.1Hz,1H),2.34-2.24(m,1H),

2.05-1.95(m,1H),1.44(s,3H).

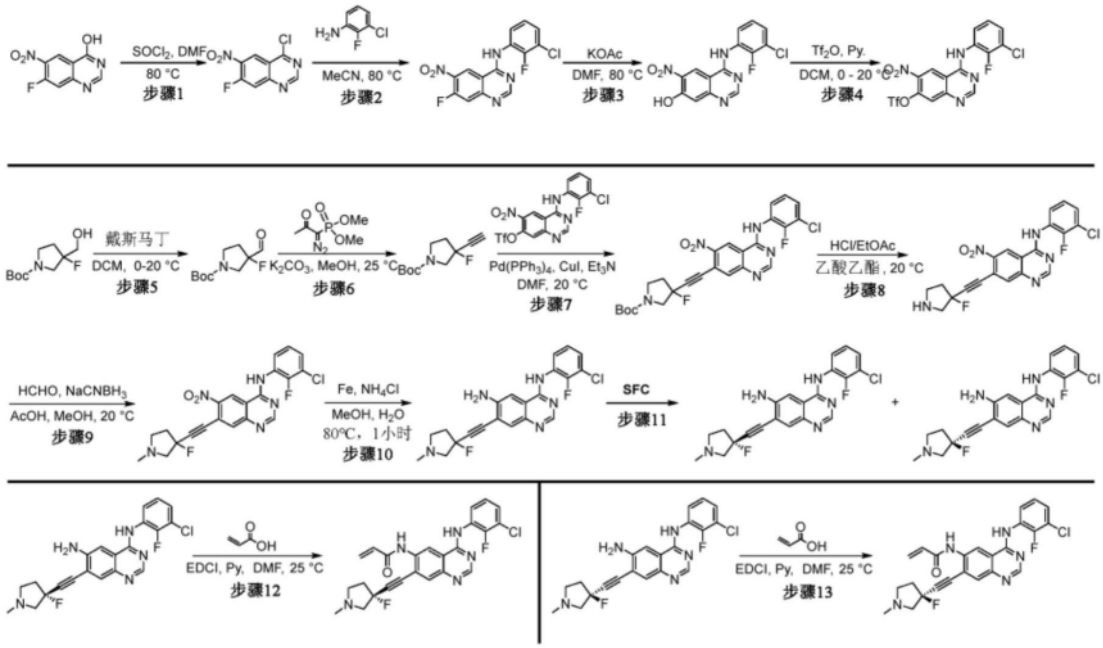
[1956] 步骤2:向N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基四氢呋喃-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(320mg,750umol)、氯化铵(281mg,5.25mmol)于甲醇(8.00mL)和水(2.00mL)中的溶液分批添加铁粉(209mg,3.75mmol)。将混合物在80℃下搅拌2小时。将混合物过滤。将滤液在真空中浓缩。将残余物用水(50.0mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×40.0mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30.0mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过反相色谱法(0.1%甲酸)纯化,然后通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10/1到1/1)纯化,以得到呈黄色固体的N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基四氢呋喃-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(150mg,50%产率)。

[1957] 步骤3:将1,1'-羰基二咪唑(24.5mg,151umol)和2-二乙氧基磷酸乙酸(29.7mg,151umol)于四氢呋喃(1mL)中的混合物在40℃下搅拌30分钟。然后添加N4-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-(3-甲基四氢呋喃-3-基)乙炔基]喹唑啉-4,6-二胺(50mg,126umol)于四氢呋喃(0.5mL)中的溶液并将混合物在40℃下搅拌12小时。完成后,将反应混合物用20mLH_2O稀释并用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈黄色油状物的(2-((4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((3-甲基四氢呋喃-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)氨基)-2-氧代乙基)膦酸二乙酯(60mg,粗品)。m/zES+$[M+H]^+$575.4

[1958] 步骤4:在20℃下向(2-((4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((3-甲基四氢呋喃-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)氨基)-2-氧代乙基)膦酸二乙酯(60mg,104umol)于乙醇(1mL)中的溶液添加LiCl(8.85mg,209umol)和KOH水溶液(26.0mg,209umol,45wt%)。在5分钟之后,添加2-(二甲基氨基)乙醛硫酸(35.1mg,209umol)于H_2O(0.5mL)中的溶液,并将混合物在20℃下搅拌2小时。完成后,将反应混合物用H_2O(10mL)稀释,并且然后通过HCl水溶液(1M)将其调整到pH=7。将混合物用乙酸乙酯(10mL×3)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并且在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC(柱:PhenomenexSynergiC18150*25*10um;流动相:[水(0.225%甲酸)-乙腈];B%:13%-43%,8.5分钟),以得到呈黄色固体的N-(7-氰基-4-((4-苯氧基苯基)氨基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺(15mg,25.4%产率,100%纯度,甲酸)。m/zES+$[M+H]^+$508.3;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.07(brs,1H),9.72(s,1H),8.67(s,1H),8.55-8.41(m,1H),7.81(s,1H),7.49(s,2H),7.31-7.25(m,1H),6.82(td,J=6.0,15.2Hz,1H),6.40(d,J=16.0Hz,1H),3.92-3.87(m,3H),3.59(d,J=8.0Hz,1H),3.09(d,J=5.2Hz,2H),2.32-2.25(m,1H),2.18(s,6H),1.97(td,J=7.2,12.0Hz,1H),1.42(s,3H).

[1959] 实例40:化合物第45号(N-{4-[(3-氯-2-氟苯基)氨基]-7-{2-[(3S)-3-氟-1-甲基吡咯烷-3-基]乙炔基}喹唑啉-6-基}丙-2-烯酰胺)和化合物第46号(N-{4-[(3-氯-2-氟苯基)氨基]-7-{2-[(3R)-3-氟-1-甲基-吡咯烷-3-基]乙炔基}喹唑啉-6-基}丙-2-烯酰胺)的合成

[1960]



[1961] 步骤1:向7-氟-6-硝基-喹唑啉-4-醇(100g,478mmol)于$SOCl_2$(400mL)中的溶液逐滴添加二甲基甲酰胺(3.50g,47.8mmol)。将混合物在80℃下搅拌14小时。完成后,将反应混合物在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的4-氯-7-氟-6-硝基-喹唑啉(108g,粗品),其直接用于下一步骤。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.73-8.70(m,1H),8.33(s,1H),7.79-7.75(m,1H).

[1962] 步骤2:将4-氯-7-氟-6-硝基-喹唑啉(108g,475mmol)和3-氯-2-氟-苯胺(69g,475mmol)于MeCN(1.5L)中的溶液在80℃下搅拌2小时。完成后,将反应混合物浓缩,以得到呈黄色固体的N-(3-氯-2-氟-苯基)-7-氟-6-硝基-喹唑啉-4-胺(180g,粗品),其无需纯化即可用于下一步骤。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.67(d,J=8.0Hz,1H),8.75(s,1H),7.93(d,J=12.0Hz,1H),7.61-7.50(m,2H),7.35(t,J=8.0Hz,1H).

[1963] 步骤3:将N(3-氯-2-氟-苯基)-7-氟-6-硝基-喹唑啉-4-胺(140g,416mmol)和KOAc(204g,2.08mol)于二甲基甲酰胺(1.4L)中的溶液在80℃下搅拌14小时。完成后,将混合物用乙醇(500mL)稀释,并且然后过滤。将滤液在真空中浓缩以得到残余物。将残余物倒入水(1.5L)中并且然后用乙酸乙酯(1.5L×2)萃取。将合并的有机层收集,经Na_2SO_4干燥,过滤并且在真空中浓缩以得到残余物。将残余物与石油醚/乙酸乙酯(10/1v/v,1.1L)一起研磨,以得到呈红色固体的4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-6-硝基-喹唑啉-7-醇(140g,粗品),其无需纯化即可用于下一步骤。m/zES+[M+H]$^+$335.2;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.33(s,1H),9.16(s,1H),8.48(s,1H),7.60-7.40(m,2H),7.40-7.10(m,3H).

[1964] 步骤4:在N_2下在0℃下向4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-6-硝基-喹唑啉-7-醇(70g,142mmol)和吡啶(56g,711mmol)于二氯甲烷(700mL)中的溶液逐滴添加三氟甲基磺酰基三氟甲磺酸酯(60.2g,213mmol)。将混合物在20℃下搅拌2小时。完成后,将混合物在真空中浓缩。将残余物用水(200mL)稀释,并用二氯甲烷(200mL×2)萃取。将合并的有机层收集,经$_{Na}2SO_4$干燥,过滤并且浓缩以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=5:1~2:1)纯化,以得到粗产物。然后将粗产物在石油醚(100mL)中研磨,以得到呈黄色固体的[4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-6-硝基-喹唑啉-7-基]三氟甲磺酸酯(40g,57%产率)。m/zES+[M+H]$^+$466.9;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.03(s,1H),8.90(s,1H),8.15-8.10(m,1H),7.95(s,

1H),7.33(dd,J=5.6,7.2Hz,1H),7.21(t,J=8.0Hz,1H).

[1965] 步骤5:在0℃下向3-氟-3-(羟甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(54g,246mmol)于二氯甲烷(600mL)中的溶液分批添加DMP(157g,369mmol)。将混合物在20℃下搅拌1小时。完成后,将混合物在室温下浓缩以得到残余物。将残余物用乙酸乙酯(200mL)稀释并且然后过滤。将滤液在真空中浓缩以得到粗产物。将粗产物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=5/1到1/2)纯化,以得到呈无色油状物的3-氟-3-甲酰基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(50g,粗品)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.87(s,1H),3.80-3.40(m,4H),2.33-2.20(m,2H),1.46(s,9H).

[1966] 步骤6:在0℃下向3-氟-3-甲酰基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(50g,230mmol)和K_2CO_3(95.4g,690mmol)于MeOH(500mL)中的溶液逐滴添加1-二氮-1-二甲氧基磷酰-丙-2-酮(57g,299mmol)。将混合物在25℃下搅拌2小时直到反应溶液的颜色从黄色变为绿色。完成后,将混合物用水(1L)稀释并在室温下浓缩以得到残余物。然后将残余物用乙酸乙酯(500mL×3)萃取。将合并的有机层收集,经$_{Na}2SO_4$干燥并在真空中浓缩。将粗产物通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10/1)纯化,以得到呈白色固体的3-乙炔基-3-氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(25g,51%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.84-3.46(m,4H),2.77(d,J=4.8Hz,1H),2.45-2.21(m,2H),1.47(s,9H).

[1967] 步骤7:向[4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-6-硝基-喹唑啉-7-基]三氟甲磺酸酯(22g,47.1mmol)和3-乙炔基-3-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(10.1g,47.1mmol)于二甲基甲酰胺(200mL)中的溶液添加$Pd(PPh_3)_4$(5.45g,4.71mmol)、CuI(1.80g,9.43mmol)和三乙胺(145g,1.44mol)。将混合物脱气并用N_2吹扫3次,并且然后将其在20℃下搅拌2小时。完成后,将混合物用水(1L)稀释,并用乙酸乙酯(3×300mL)萃取。将合并的有机层用盐水(500mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且浓缩以得到粗产物。将粗产物通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10/1到1/1)纯化,以得到呈棕色油状物的3-[2-[4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-6-硝基-喹唑啉-7-基]乙炔基]-3-氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(24g,88%产率)。m/zES+$[M+H-56]^+$474.1

[1968] 步骤8:向3-[2-[4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-6-硝基-喹唑啉-7-基]乙炔基]-3-氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(27g,51mmol)于乙酸乙酯(50mL)中的溶液添加HCl/乙酸乙酯(4M,306.82mL)。将混合物在20℃下搅拌14小时。完成后,将混合物过滤并将滤饼用乙酸乙酯(20mL)洗涤,以得到粗产物。将粗产物通过反相快速柱(HCl条件)纯化,以得到呈棕色固体的N-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-(3-氟吡咯烷-3-基)乙炔基]-6-硝基-喹唑啉-4-胺(12g,44%产率)。m/zES+$[M+H]^+$430.0

[1969] 步骤9:向N-(3-2-氟-苯基)-7-[2-(3-氟吡咯烷-3-基)乙炔基]-6-硝基-喹唑啉-4-胺(10g,18.6mmol)于MeOH(100mL)中的溶液添加AcOH(2.24g,37.2mmol)和$(HCHO)_n$(7.55g,93mmol)。将混合物在20℃下搅拌0.2小时。然后分批添加$NaBH_3CN$(5.00g,79.6mmol)部分。将混合物在20℃下搅拌0.8小时。完成后,将反应混合物逐滴添加到搅拌的冰水(800mL)和乙酸乙酯(100mL)溶液中,并且然后用乙酸乙酯(200mL×3)萃取。将合并的有机层收集,经$_{Na}2SO_4$干燥,过滤并且浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC(Neu:柱:PhenomenexlunaC_{18}250mm*100mm*10um;流动相:[水(10mMNH_4HCO_3)-乙腈];B%:40%-70%,25分钟)和制备型HPLC(碱:柱:WatersXbridgeC_{18}150*50mm*10um;流动相:[水(0.05%氢氧化铵v/v)-乙腈];B%:38%-68%,11分钟),以得到呈棕色油状物的N-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-(3-氟-1-甲基-吡咯烷-3-基)乙炔基]-6-硝基-喹唑啉-4-胺(5g,54%产率)。m/

zES+[M+H]$^+$444.1;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.90(s,1H),8.80(s,1H),8.32(t,J=7.6Hz,1H),8.18(s,1H),7.84(s,1H),7.31-7.29(m,1H),7.23-7.19(m,1H),3.31-3.23(m,1H),3.05-2.96(m,2H),2.61-2.50(m,3H),2.46(s,3H).

[1970] 步骤10:向N-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-(3-氟-1-甲基-吡咯烷-3-基)乙炔基]-6-硝基-喹唑啉-4-胺(3.4g,6.82mmol)于MeOH(60mL)中的溶液添加NH_4Cl(3.65g,68.2mmol)于H_2O(12mL)的溶液。然后分批添加Fe(1.90g,34.1mmol),并且将混合物在80℃下搅拌1小时。完成后,将反应混合物添加甲醇(300mL),并且然后通过硅藻土过滤。将滤液浓缩以得到残余物。将残余物用$NaHCO_3$溶液(500mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(500mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且浓缩以得到粗产物。将粗品与石油醚/EA(10/1v/v,110mL)溶液在20℃下研磨30分钟,以得到呈黄色固体的N4-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-(3-氟-1-甲基-吡咯烷-3-基)乙炔基]-喹唑啉-46-二胺(2.7g,86%产率)。m/zES+[M+H]$^+$414.1

[1971] 步骤11:将N4-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-(3-氟-1-甲基-吡咯烷-3-基)乙炔基]-喹唑啉-46-二胺(3.1g,6.74mmol)通过手性HPLC纯化(柱:DaicelChiralPakIG(250*30mm,10um);流动相:[0.1%氢氧化铵MeOH];B%:50%-50%,5.1分钟;410分钟)纯化,以得到呈黄色固体的N4-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-[(3R)-3-氟-1-甲基-吡咯烷-3-基]乙炔基]喹唑啉-4,6-二胺(1.3g,46%产率,>99%ee,SFCrt:0.939分钟)和呈黄色固体的N4-(3-氯-2-氟苯基)-7-[2-[(3S)-3-氟-1-甲基-吡咯烷-3-基]乙炔基]喹唑啉-4,6-二胺(1.1g,39%产率,>99%ee,SFCrt:1.384分钟)。m/zES+[M+H]$^+$414.1

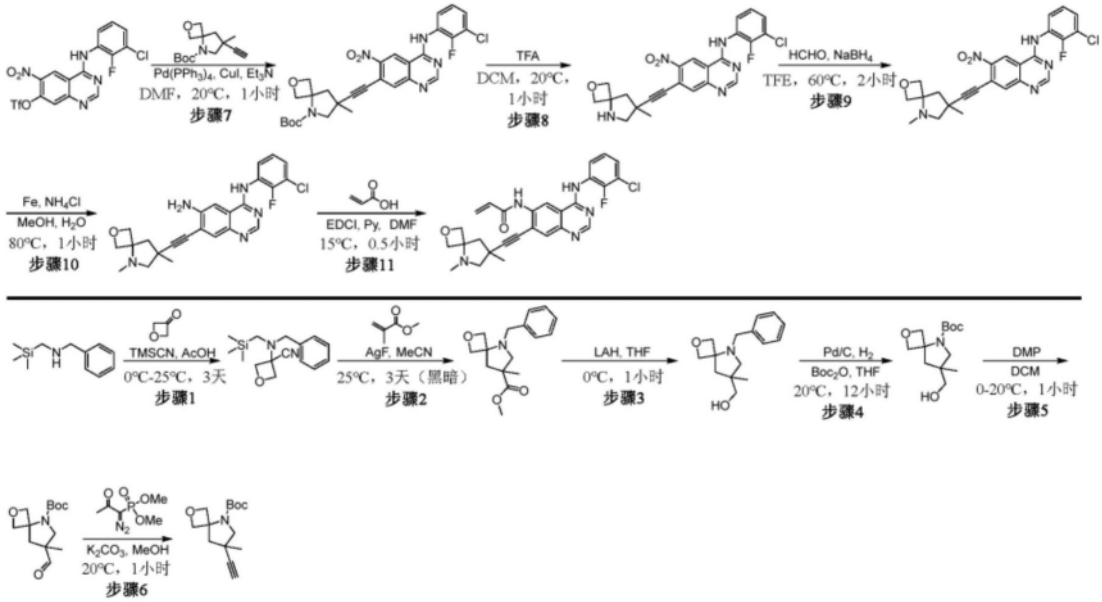
[1972] 步骤12:向N4-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-[(3R)-3-氟-1-甲基-吡咯烷-3-基]乙炔基]喹唑啉-4,6-二胺(1g,2.42mmol)和吡啶(764mg,9.67mmol)的混合物添加丙烯酸(200mg,2.78mmol)于二甲基甲酰胺(6mL)中的溶液。然后添加1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(1.85g,9.67mmol),并且将混合物在25℃下搅拌1小时。完成后,将反应混合物用乙酸乙酯(50mL)和水(60mL)稀释,然后用乙酸乙酯(30mL×2)萃取。将合并的有机层收集,经$_{Na}2SO_4$干燥,过滤并且浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC(Neu:柱:WatersXbridge C_{18}150*50mm*10um;流动相:[水(10mMNH$_4$HCO$_3$)-乙腈];B%:32%-62%,11分钟)纯化,以得到呈黄色固体的N-[4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-7-[2-[(3R)-3-氟-1-甲基-吡咯烷-3-基]乙炔基]喹唑啉-6-基]丙-2-烯酰胺(451mg,38%产率,>99%ee)。m/zES+[M+H]$^+$468.2;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.14(s,1H),10.08(s,1H),8.66(s,1H),8.51(s,1H),7.95(s,1H),7.50(s,2H),7.28(t,J=8.0Hz,1H),6.58(dd,J=17.2,10.0Hz,1H),6.36-6.31(m,1H),5.86(d,J=10.4Hz,1H),3.13(dd,J=21.2,11.6Hz,1H),2.91-2.82(m,2H),2.47-2.35(m,3H),2.30(s,3H).

[1973] 步骤13:对于N4-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-[(3S)-3-氟-1-甲基-吡咯烷-3-基]乙炔基]喹唑啉-4,6-二胺(1g,2.42mmol)和吡啶(765mg,9.67mmol)的混合物添加丙烯酸(200mg,2.78mmol)于二甲基甲酰胺(8mL)中的溶液。然后添加1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(1.85g,9.67mmol),并且将混合物在25℃下搅拌1小时。完成后,将反应混合物用乙酸乙酯(50mL)和水(60mL)稀释,然后用乙酸乙酯(30mL×2)萃取。将合并的有机层收集,经$_{Na}2SO_4$干燥,过滤并且浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC(Neu:柱:WatersXbridge C_{18}150*50mm*10um;流动相:[水(10mMNH$_4$HCO$_3$)-乙腈];B%:32%-62%,11

分钟)纯化,以得到呈黄色固体的N-[4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-7-[2-[(3S)-3-氟-1-甲基-吡咯烷-3-基]乙炔基]喹唑啉-6-基]丙-2-烯酰胺(554mg,47%产率,99%ee)。m/zES+[M+H]$^+$ 468.2;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.14(s,1H),10.09(s,1H),8.66(s,1H),8.51(s,1H),7.96(s,1H),7.50(s,2H),7.28(t,J=8.0Hz,1H),6.58(dd,J=17.2,10.0Hz,1H),6.36-6.32(m,1H),5.86(d,J=10.4Hz,1H),3.13(dd,J=21.2,11.6Hz,1H),2.91-2.82(m,2H),2.47-2.45(m,3H),2.30(s,3H).

[1974] 实例41:化合物第47号(N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((5,7-二甲基-2-氧杂-5-氮杂螺环[3.4]辛烷-7-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺)的合成

[1975]



[1976] 步骤1:在0℃下向N-苄基-1-(三甲基甲硅烷基)甲胺(80.5g,416mmol)和氧杂环丁烷-3-酮(15.0g,208mmol)于乙酸(250mL)中的混合物逐滴添加TMSCN(22.7g,228mmol,28.6mL)。将混合物在25℃下搅拌72小时。完成后,将混合物倒入水(1.00L)中,并用乙酸乙酯(2×300mL)萃取。将合并的有机相用乙酸(5%于水中,500mL)和盐水(500mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10/1)纯化,以得到呈无色油状物的3-(苄基((三甲基甲硅烷基)甲基)氨基)氧杂环丁烷-3-甲腈(30.0g,52%产率)。m/zES+[M+H]$^+$275.1

[1977] 步骤2:将3-(苄基((三甲基甲硅烷基)甲基)氨基)氧杂环丁烷-3-甲腈(12.0g,43.7mmol)、甲基丙烯酸甲酯(21.8g,218mmol)和AgF(16.6g,131mmol)于乙腈(120mL)中的混合物在黑暗中在25℃下搅拌72小时。完成后,将混合物过滤,并且将滤液浓缩到干燥以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=20/1到10/1)纯化,以得到呈黄色油状物的5-苄基-7-甲基-2-氧杂-5-氮杂螺环[3.4]辛烷-7-甲酸甲酯(4.00g,33%产率)。通过2D NMR确认结构。

[1978] 步骤3:向5-苄基-7-甲基-2-氧杂-5-氮杂螺环[3.4]辛烷-7-甲酸甲酯(500mg,1.82mmol)于四氢呋喃(20.0mL)中的溶液添加氢化铝锂(140mg,3.69mmol)。将混合物在0℃下搅拌1小时。将混合物用十水硫酸钠(100mg)淬灭,并且然后过滤。将滤液在减压下浓缩,以得到呈无色油状物的(5-苄基-7-甲基-2-氧杂-5-氮杂螺环[3.4]辛烷-7-基)甲醇(450mg,粗品)。

[1979] 步骤4:向(5-苄基-7-甲基-2-氧杂-5-氮杂螺环[3.4]辛烷-7-基)甲醇(450mg,1.82mmol)于四氢呋喃(50.0mL)中的溶液添加二碳酸二叔丁酯(840mg,3.85mmol,884uL)和钯/活性炭(100mg,10%负载)。将混合物在H_2(15psi)下在20℃下搅拌12小时。将混合物过滤,并且将滤液在减压下浓缩,以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化,以得到呈无色油状物的7-(羟甲基)-7-甲基-2-氧杂-5-氮杂螺环[3.4]辛烷-5-甲酸叔丁酯(410mg,87%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=5.45(brs,1H),5.24(brdd,J=5.2,11.2Hz,1H),4.59-4.44(m,2H),3.47-3.29(m,3H),3.22-3.07(m,1H),2.49-2.31(m,1H),2.17-2.07(m,1H),1.66-1.47(m,9H),1.05(s,3H).

[1980] 步骤5:向7-(羟甲基)-7-甲基-2-氧杂-5-氮杂螺环[3.4]辛烷-5-甲酸叔丁酯(410mg,1.59mmol)于二氯甲烷(20.0mL)中的溶液分批添加DMP(1.64g,3.87mmol)。将混合物在20℃下搅拌1小时。将混合物在减压下小心浓缩。将残余物通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化,以得到呈无色油状物的7-甲酰基-7-甲基-2-氧杂-5-氮杂螺环[3.4]辛烷-5-甲酸叔丁酯(400mg,98%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=9.52(s,1H),5.55-5.27(m,1H),5.27-5.07(m,1H),4.57-4.44(m,2H),3.93-3.73(m,1H),3.28-3.12(m,1H),2.93-2.72(m,1H),1.61-1.52(m,9H),1.23(s,3H).

[1981] 步骤6:向7-甲酰基-7-甲基-2-氧杂-5-氮杂螺环[3.4]辛烷-5-甲酸叔丁酯(520mg,2.04mmol)于甲醇(20.0mL)中的溶液添加碳酸钾(1.13g,8.15mmol)和(1-二氮-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(800mg,4.16mmol)。将混合物在20℃下搅拌1小时。将混合物在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化,以得到呈黄色油状物的7-乙炔基-7-甲基-2-氧杂-5-氮杂螺环[3.4]辛烷-5-甲酸叔丁酯(420mg,82%产率)。

[1982] 步骤7:向4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基三氟甲磺酸酯(500mg,1.07mmol)和7-乙炔基-7-甲基-2-氧杂-5-氮杂螺环[3.4]辛烷-5-甲酸叔丁酯(300mg,1.19mmol)于二甲基甲酰胺(5.00mL)和三乙胺(5.00mL)中的溶液添加碘化铜(I)(50.0mg,263umol)和四(三苯基膦)钯(130mg,113umol)。将混合物在氮气下在20℃下搅拌1小时。将混合物添加乙酸乙酯(40.0mL)和饱和碳酸氢钠溶液(20.0mL)。将有机相分离,用盐水(2×20.0mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=3/1)纯化,以得到呈棕色固体的7-((4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-7-甲基-2-氧杂-5-氮杂螺环[3.4]辛烷-5-甲酸叔丁酯(500mg,82%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=9.39-9.31(m,1H),8.83-8.66(m,1H),8.09-7.90(m,2H),7.75-7.60(m,3H),7.58-7.51(m,1H),7.50-7.41(m,2H),7.24-7.08(m,1H),5.62-5.38(m,1H),5.37-5.21(m,1H),4.79-4.61(m,1H),4.57-4.44(m,1H),4.16-4.08(m,1H),3.93-3.74(m,1H),3.40-3.23(m,1H),2.99-2.92(m,3H),2.91-2.84(m,4H),2.56(brd,J=1.9Hz,1H),2.36-2.27(m,1H),1.64-1.41(m,14H),1.31-1.18(m,4H),0.92-0.77(m,2H).

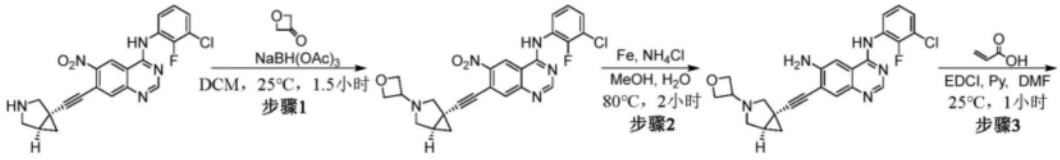
[1983] 步骤8:向7-((4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-7-甲基-2-氧杂-5-氮杂螺环[3.4]辛烷-5-甲酸叔丁酯(360mg,633umol)于二氯甲烷(1.50mL)中的溶液添加三氟乙酸(13.9g,122mmol)。将混合物在20℃下搅拌1小时。完成后,将混合物在减压下浓缩,以得到呈棕色固体的N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((7-甲基-2-氧杂-5-氮杂螺环[3.4]辛烷-7-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(350mg,94%产率,三氟乙酸)。m/zES+$[M+H]^+$ 468.1

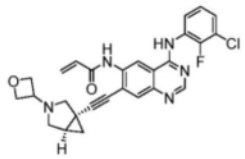
[1984] 步骤9:向N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((7-甲基-2-氧杂-5-氮杂螺环[3.4]辛烷-7-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(350mg,601umol,三氟乙酸)于三氟乙醇(5.00mL)中的溶液添加多聚甲醛(54.5mg,1.82mmol)。将混合物在60℃下搅拌1小时。然后添加硼氢化钠(22.8mg,601umol),并且将混合物在60℃下搅拌另外1小时。将混合物过滤,并且将滤液在减压下浓缩,以得到残余物。将残余物溶解在二甲基甲酰胺(2.00mL)中并通过制备型HPLC纯化(柱:Shim-packC18150*25*10um;流动相:[水(0.225%甲酸)-乙腈];B%:23%-43%,10分钟)纯化,以得到呈黄色固体的N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((5,7-二甲基-2-氧杂-5-氮杂螺环[3.4]辛烷-7-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(240mg,75%产率,甲酸)。m/zES+[M+H]$^+$ 482.1;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.33(brs,1H),8.60(brs,1H),7.91(s,1H),7.56-7.46(m,2H),7.33-7.27(m,1H),4.83(d,J=6.8Hz,1H),4.76(d,J=6.8Hz,1H),4.50(d,J=6.8Hz,1H),4.46(d,J=6.8Hz,1H),2.99(d,J=9.2Hz,1H),2.79(d,J=9.2Hz,1H),2.63(d,J=13.2Hz,1H),2.55(s,3H),2.28-2.22(m,1H),1.41(s,3H).

[1985] 步骤10:向N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((5,7-二甲基-2-氧杂-5-氮杂螺环[3.4]辛烷-7-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(240mg,454umol,甲酸)于甲醇(6.00mL)和水(2.00mL)中的溶液添加铁粉(128mg,2.29mmol)和氯化铵(197mg,3.67mmol)。将混合物在80℃下搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩以得到残余物。然后将混合物用乙酸乙酯(40.0mL)和水(20.0mL)稀释。将有机相分离,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到呈棕色固体的N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-((5,7-二甲基-2-氧杂-5-氮杂螺环[3.4]辛烷-7-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(110mg,53%产率)。m/zES+[M+H]$^+$452.2

[1986] 步骤11:向N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-((5,7-二甲基-2-氧杂-5-氮杂螺环[3.4]辛烷-7-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(110mg,243umol)于二甲基甲酰胺(2.00mL)中的溶液添加丙烯酸(35.7mg,495umol)、吡啶(76.4mg,966umol)和1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(94.0mg,490umol)。将混合物在15℃下搅拌0.5小时。将反应混合物在减压下浓缩以得到残余物。将残余物稀释在二甲基甲酰胺(2.00mL)中并通过制备型HPLC纯化(柱:Shim-packC18150*25*10um;流动相:[水(0.225%甲酸)-乙腈];B%:18%-38%,10分钟)纯化,其进一步通过制备型HPLC(柱:WatersXbridge150*25mm*5um;流动相:[水(10mMNH_4HCO_3)-乙腈];B%:30%-60%,9分钟)纯化,以得到呈黄色固体的N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((5,7-二甲基-2-氧杂-5-氮杂螺环)[3.4]辛烷-7-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺(9.98mg,8%产率,99%纯度)。m/zES+[M+H]$^+$506.2;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.15(brs,1H),9.75(brs,1H),8.64(s,1H),8.39(s,1H),7.73(brs,1H),7.44(brd,J=5.6Hz,2H),7.29-7.21(m,1H),6.57(dd,J=10.2,17.2Hz,1H),6.33(dd,J=1.6,17.2Hz,1H),5.86(dd,J=1.6,10.4Hz,1H),4.80(d,J=6.8Hz,1H),4.74(d,J=6.8Hz,1H),4.46(d,J=6.8Hz,1H),4.43(d,J=6.7Hz,1H),2.99(d,J=9.2Hz,1H),2.74(d,J=9.2Hz,1H),2.64(d,J=13.2Hz,1H),2.53(s,3H),2.22(d,J=13.2Hz,1H),1.39(s,3H).

[1987] 实例42:化合物第48号(N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-(((1S,5R)-3-(氧杂环丁烷-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺)的合成

[1988] 



[1989] 步骤1:向7-((1S,5R)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基乙炔基)-N-(3-氯-2-氟苯基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(1.20g,2.83mmol)于二氯甲烷(10.0mL)中的溶液逐滴添加氧杂环丁烷-3-酮(1.02g,14.2mmol)。将混合物在25℃下搅拌0.5小时。然后将混合物分批添加三乙酰氧基硼氢化钠(1.20g,5.66mmol)并在25℃下搅拌1小时。将混合物用水(30.0mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×30.0mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10.0mL)洗涤,并经无水硫酸无水钠干燥,过滤,并且浓缩以获得粗产物。将粗产物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=2/1到0/1)纯化,以得到呈黄色固体的N-(3-氯-2-氟苯基)-6-硝基-7-(((1S,5R)-3-(氧杂环丁烷-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基)喹唑啉-4-胺(1.00g,74%产率)。m/zES+[M+H]+480.0;

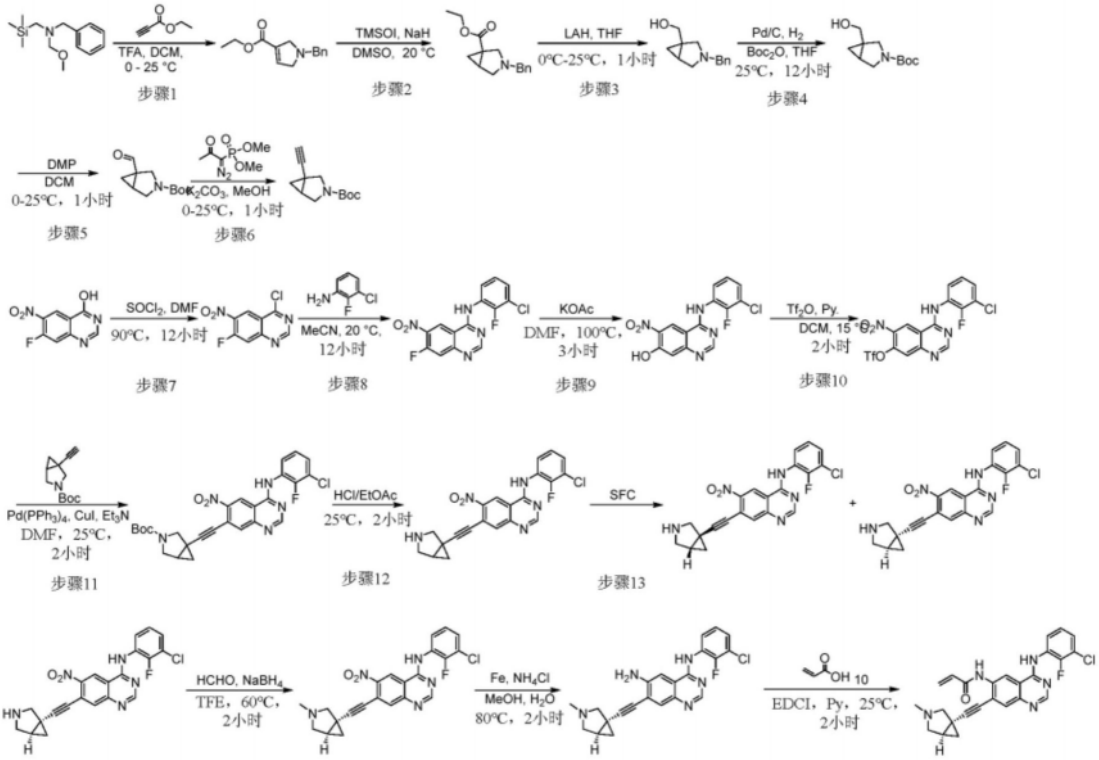
[1990] 步骤2:向N-(3-氯-2-氟苯基)-6-硝基-7-(((1S,5R)-3-(氧杂环丁烷-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基)喹唑啉-4-胺(1.00g,2.08mmol)、氯化铵(780mg,14.6mmol)于甲醇(12.0mL)和水(3.00mL)中的溶液分批添加铁粉(582mg,10.4mmol)。将混合物在80℃下搅拌2小时。将混合物过滤。将滤液在真空中浓缩。将残余物用水(100mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×80.0mL)萃取。将合并的有机层用盐水(40.0mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-(((1S,5R)-3-(氧杂环丁烷-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(650mg,粗品)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.70-9.43(m,1H),8.34-8.15(m,1H),7.78-7.46(m,3H),7.46-7.33(m,2H),7.28-7.20(m,1H),5.65(brs,1H),4.59-4.50(m,2H),4.45(q,J=6.0Hz,2H),3.76(brt,J=6.0Hz,1H),3.32-3.25(m,1H),3.17(d,J=8.4Hz,1H),2.95(d,J=8.8Hz,1H),2.57(brd,J=8.4Hz,1H),2.02(td,J=4.0,7.8Hz,1H),1.37(brt,J=4.0Hz,1H),1.12(brdd,J=4.0,8.0Hz,1H).

[1991] 步骤3:向N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-(((1S,5R)-3-(氧杂环丁烷-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(550mg,1.22mmol)、丙烯酸(106mg,1.47mmol,101uL)和吡啶(387mg,4.89mmol,395uL)于二甲基甲酰胺(6.00mL)中的溶液分批添加1-乙基-3-(3-二甲基氨基-丙基)-碳二亚胺盐酸盐(937mg,4.89mmol)。将混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物用水(30.0mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×30.0mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10.0mL)洗涤,并经无水硫酸无水钠干燥,过滤,并且浓缩以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC(柱:WatersXbridgeC18150*50mm*10um;流动相:[水(10mMNH_4HCO_3)-乙腈];B%:33%-63%,11.5分钟)纯化并冻干,以得到呈黄色固体的N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-(((1S,5R)-3-(氧杂环丁烷-3-基))-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺(176.2mg,28%产率)。m/zES+$[M+H]^+$504.3;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=

9.21(s,1H),8.75(s,1H),8.39(dt,J＝2.4,7.3Hz,1H),8.29(s,1H),7.96(s,1H),7.69(brd,J＝2.4Hz,1H),7.26-7.14(m,2H),6.57-6.47(m,1H),6.39-6.25(m,1H),6.00-5.87(m,1H),4.78-4.68(m,2H),4.63(dt,J＝4.0,6.4Hz,2H),3.85(quin,J＝6.4Hz,1H),3.27(d,J＝8.4Hz,1H),3.07(d,J＝8.8Hz,1H),2.69-2.58(m,2H),2.05-1.97(m,1H),1.66(t,J＝4.8Hz,1H),1.14(dd,J＝4.8,8.0Hz,1H).

[1992] 实例43:化合物第49号(N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-(((1S,5R)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺)的合成

[1993]



[1994] 步骤1:在0℃下向丙炔酸乙酯(43.4g,442mmol,43.4mL)和N-苄基-1-甲氧基-N-((三甲基甲硅烷基)甲基)甲胺(100g,421mmol)于二氯甲烷(1.00L)中的溶液逐滴添加三氟乙酸(7.68g,67.4mmol,4.99mL)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将混合物浓缩以得到粗产物。将粗产物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝20/1到5/1)纯化,以得到呈黄色油状物的1-苄基-2,5-二氢-1H-吡咯-3-甲酸乙酯(40.0g,41％产率)。1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝7.33-7.24(m,5H),6.71-6.66(m,1H),4.17-4.10(m,2H),3.76(s,2H),3.65-3.56(m,4H),1.23-1.20(m,3H).

[1995] 步骤2:在20℃下向氢化钠(13.5g,337mmol,60％纯度)于二甲亚砜(400mL)中的溶液分批添加三甲基碘化亚砜(74.2g,337mmol)。将混合物逐滴添加溶解于二甲亚砜(200mL)中的1-苄基-2,5-二氢-1H-吡咯-3-甲酸乙酯(60.0g,259mmol)。将混合物在20℃下搅拌1小时。将混合物用饱和氯化铵溶液(500mL)淬灭,并用乙酸乙酯(3×200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,并经硫酸钠干燥,过滤,并且浓缩以获得粗产物。将粗产物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝20/1到10/1)纯化,以得到呈无色油状物的3-苄基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酸乙酯(32.0g,130mmol)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝7.33-7.27(m,5H),4.14(q,J＝7.2Hz,2H),3.64(d,J＝2.0Hz,2H),3.08(d,J＝8.8Hz,1H),2.96(d,J＝8.8Hz,1H),2.74(d,J＝8.8Hz,1H),2.45(dd,J＝3.6,8.8Hz,1H),1.93(ddd,J＝3.6,4.8,8.3Hz,

1H),1.50(t,J=4.4Hz,1H),1.31(dd,J=3.6,8.8Hz,1H),1.25(t,J=7.2Hz,3H).

[1996] 步骤3:在0℃下向3-苄基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-甲酸乙酯(32.0g,130mmol)于四氢呋喃(300mL)中的溶液分批添加氢化铝锂(9.90g,261mmol)。将混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物用十水硫酸钠(20.0g)淬灭,并过滤。将滤液浓缩,以得到呈黄色油状物的(3-苄基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)甲醇(27.5g,粗品)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.34-7.29(m,4H),7.27-7.21(m,1H),3.78-3.73(m,1H),3.69-3.58(m,3H),3.05(d,J=8.4Hz,1H),2.97(d,J=8.8Hz,1H),2.44(brd,J=8.4Hz,2H),1.28(brd,J=3.6Hz,1H),1.14(t,J=4.0Hz,1H),0.48(dd,J=4.0,8.0Hz,1H).

[1997] 步骤4:在氢气下向(3-苄基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)甲醇(27.5g,135mmol)和二碳酸二叔丁酯(59.1g,271mmol,62.2mL)于四氢呋喃(300mL)中的溶液一次性添加钯/碳(4.00g,10%纯度)。将混合物在氢气(15psi)下在25℃下搅拌12小时。将混合物过滤,并且将滤液浓缩以得到粗产物。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10/1到3/1)纯化,以得到呈无色油状物的1-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(17.8g,62%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=3.69-3.40(m,4H),3.37-3.28(m,2H),1.37(s,9H),1.34-1.31(m,1H),0.71(dd,J=5.2,8.0Hz,1H),0.47-0.37(m,1H).

[1998] 步骤5:在0℃下向1-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(19.8g,92.8mmol)于二氯甲烷(200mL)中的溶液分批添加戴斯-马丁高碘烷(59.1g,139mmol,43.1mL)。将混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物用饱和亚硫酸钠溶液(100mL)和饱和碳酸氢钠溶液(200mL)淬灭,并用二氯甲烷(3×200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,并经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到呈无色油状物的1-甲酰基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(18.0g,粗品)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=9.23-8.89(m,1H),3.86(brd,J=11.2Hz,1H),3.78-3.56(m,2H),3.53-3.41(m,1H),2.30-2.11(m,1H),1.73-1.60(m,1H),1.47(s,9H),1.21-1.10(m,1H).

[1999] 步骤6:在0℃下向1-甲酰基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(18.0g,85.2mmol)和碳酸钾(35.3g,256mmol)于甲醇(180mL)中的溶液逐滴添加(1-二氮-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(21.3g,111mmol)。将混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物浓缩以得到粗产物。将粗产物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10/1到5/1)纯化,以得到呈白色固体的1-乙炔基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(13.0g,74%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=3.86-3.68(m,1H),3.66-3.50(m,1H),3.48-3.36(m,2H),2.02(s,1H),1.82(brdd,J=4.0,7.8Hz,1H),1.46(s,9H),1.17(dd,J=5.2,8.0Hz,1H),0.74(t,J=4.8Hz,1H).

[2000] 步骤7:向7-氟-6-硝基喹唑啉-4-醇(50.0g,239mmol)于亚硫酰氯(820g,6.89mol,500mL)中的溶液逐滴添加二甲基甲酰胺(1.75g,23.9mmol,1.84mL)。将混合物在90℃下搅拌12小时。将混合物浓缩,以得到呈黄色固体的4-氯-7-氟-6-硝基喹唑啉(54.0g,粗品)。

[2001] 步骤8:向4-氯-7-氟-6-硝基喹唑啉(54.0g,237mmol)于乙腈(500mL)中的溶液逐滴添加3-氯-2-氟苯胺(34.5g,237mmol)。将混合物在20℃下搅拌12小时。将混合物浓缩以得到粗产物。将粗产物用乙酸乙酯(800mL)洗涤并过滤。将滤饼干燥,以得到呈黄色固体的N-(3-氯-2-氟苯基)-7-氟-6-硝基喹唑啉-4-胺(105g,粗品)。m/zES+$[M+H]^+$337.0

[2002] 步骤9:向N-(3-氯-2-氟苯基)-7-氟-6-硝基喹唑啉-4-胺(100g,297mmol)于二甲

基甲酰胺(500mL)中的溶液添加乙酸钾(140g,1.43mol)。将混合物在100℃下搅拌3小时。在冷却到室温之后,将混合物倒入水(4.00L)中。从混合物中沉淀出黄色固体。通过过滤收集固体并在真空中干燥,以得到呈黄色固体状的4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-醇(75.0g,粗品)。m/zES+[M+H]$^+$335.0

[2003] 步骤10:向4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-醇(30.0g,89.6mmol)于二氯甲烷(500mL)中的悬浮液添加吡啶(35.3g,446mmol,36.0mL)和三氟甲磺酸酐(51.3g,182mmol,30.0mL)。将混合物在15℃下搅拌2小时。然后将混合物用二氯甲烷(200mL)和水(300mL)稀释。将有机层分离并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10/1)纯化,以得到呈黄色固体的4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基三氟甲磺酸酯(14.0g,33%产率)。m/zES+[M+H]$^+$466.9

[2004] 步骤11:在氮气下向4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基三氟甲磺酸酯(15.5g,33.2mmol)和1-乙炔基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(7.23g,34.9mmol)于二甲基甲酰胺(70.0mL)和三乙胺(70.0mL)中的溶液一次性添加四[三苯基膦]钯(0)(1.92g,1.66mmol)和碘化铜(I)(1.26g,6.64mmol)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将混合物用水(300mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×80mL)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,并经硫酸钠干燥,过滤,并且浓缩以获得粗产物。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10/1到3/1)纯化,以得到呈黄色固体的1-((4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(11.0g,63%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.89(s,1H),8.74(s,1H),8.41-8.28(m,1H),8.10(s,1H),7.84(brs,1H),7.33-7.29(m,1H),7.25-7.18(m,1H),3.98-3.80(m,1H),3.76-3.61(m,1H),3.60(s,1H),3.55(dd,J=4.0,10.8Hz,1H),2.11-2.07(m,1H),1.48(s,9H),1.43(dd,J=5.2,8.0Hz,1H),1.00(t,J=5.2Hz,1H).

[2005] 步骤12:向1-[2-[4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-6-硝基-喹唑啉-7-基]乙炔基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(19.8g,37.8mmol)于乙酸乙酯(10mL)中的溶液添加HCl/乙酸乙酯(4M,44mL)。将混合物在20℃下搅拌2小时。完成后,将反应在真空中浓缩,以得到粗品,将其与乙酸乙酯(50mL)在25℃下研磨30分钟,以得到呈紫色固体的7-[2-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基]-N-(3-氯-2-氟-苯基)-6-硝基-喹唑啉-4-胺(15g,84%产率)。m/zES+[M+H]$^+$424.2

[2006] 步骤13:将7-[2-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基]-N-(3-氯-2-氟-苯基)-6-硝基-喹唑啉-4-胺(15g,31.9mmol,90%纯度)通过SFC(柱:DAICELCHIRALPAKAD(250mm*30mm,10um);流动相:[0.1%氢氧化铵ETOH];B%:45%-45%,3.2分钟;3200分钟分钟)以得到呈黄色固体的7-[2-[(1S,5R)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]乙炔基]-N-(3-氯-2-氟-苯基)-6-硝基-喹唑啉-4-胺(6.5g,41.5%产率)。m/zES+[M+H]$^+$424.2;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.65-9.36(m,1H),8.07(brs,1H),7.63-7.53(m,2H),7.37(brt,J=8.0Hz,2H),3.64(d,J=11.2Hz,1H),3.53-3.47(m,3H),2.43-2.36(m,1H),1.61(t,J=5.6Hz,1H),1.46-1.39(m,1H),0.07-0.09(m,2H).

[2007] 以及呈黄色固体的7-[2-[(1R,5S)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]乙炔基]-N-(3-氯-2-氟-苯基)-6-硝基-喹唑啉-4-胺(8.0g,49%产率)。m/zES+[M+H]$^+$424.2;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.38(s,1H),8.63(s,1H),7.96(s,1H),7.56(td,J=6.8,13.2Hz,

2H),7.39-7.32(m,1H),3.49(q,J＝7.2Hz,1H),3.13(d,J＝11.2Hz,1H),2.94-2.87(m,3H),1.98(br dd,J＝5.6,7.2Hz,1H),1.18(t,J＝4.8Hz,1H),1.11(t,J＝6.8Hz,2H).

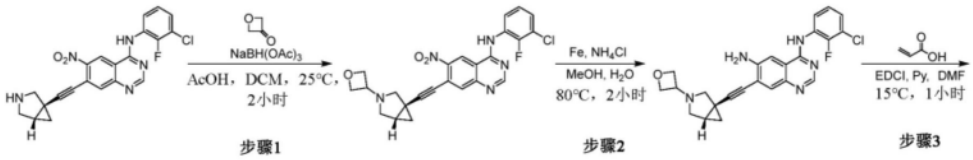
[2008] 步骤14:向7-[2-[(1S,5R)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]乙炔基]-N-(3-氯-2-氟-苯基)-6-硝基-喹唑啉-4-胺(6.5g,15.34mmol)于三氟乙醇(65mL)中的溶液添加HCHO(921mg,30.7mmol)。将混合物在20℃下搅拌30分钟。然后添加HCHO(1.34g,46mmol),并且将混合物在20℃下搅拌另外30分钟。然后添加NaBH4(580mg,15.3mmol),并且将混合物在60℃下搅拌30分钟,然后添加$NaBH_4$(580mg,15.3mmol)。将混合物在60℃下搅拌1小时。完成后,将反应用MeOH(200mL)淬灭,并且然后在真空中浓缩。将残余物用水(300mL)稀释,并且用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈棕色固体的N-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-[(1S,5R)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]乙炔基]-6-硝基-喹唑啉-4-胺(6.60g,78%产率)。m/zES+[M+H]+438.2

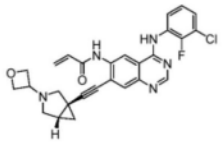
[2009] 步骤15:向N-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-[(1S,5R)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]乙炔基]-6-硝基-喹唑啉-4-胺(6.00g,13.7mmol)于MeOH(120mL)和H_2O(30mL)中的溶液添加Fe(3.80g,68.5mmol)和NH_4Cl(3.7g,68.5mmol)。将混合物在80℃下搅拌2小时。完成后,将反应通过硅藻土过滤并用MeOH(20mL×3)洗涤。将滤液在真空中浓缩,以得到粗产物,将其通过反相HPLC(0.1%甲酸条件)纯化,以得到呈黄色固体的N4-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-[(1S,5R)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]乙炔基]-喹唑啉-4,6-二胺(4.7g,75%产率)。m/zES+[M+H]+408.3;1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.55(s,1H),8.25(s,1H),7.60(s,1H),7.57-7.51(m,1H),7.48-7.42(m,1H),7.39(s,1H),7.29-7.23(m,1H),5.64(s,2H),3.14(d,J＝8.4Hz,1H),2.95-2.89(m,1H),2.47(s,1H),2.42(dd,J＝3.6,8.8Hz,1H),2.27(s,3H),2.01-1.95(m,1H),1.36(t,J＝4.2Hz,1H),1.11-1.02(m,1H).

[2010] 步骤16:向N4-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-[(1S,5R)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]乙炔基]喹唑啉-4,6-二胺(3.7g,9.1mmol)和丙烯酸(850mg,11.8mmol)于吡啶(50mL)中的溶液添加1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(7.0g,36.3mmol)。将混合物在25℃下搅拌1小时。完成后,将反应用乙酸乙酯(300mL)稀释,然后用水(100mL×3)和盐水(100mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到粗产物,其通过制备型HPLC(柱:Phenomenexluna C18150*40mm*15um;流动相:[水(0.225%甲酸)-乙腈];B%:5%-35%,11分钟)纯化,以得到呈棕色固体的N-[4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-7-[2-[(1S,5R)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]乙炔基]喹唑啉-6-基]丙-2-烯酰胺(2.50g,51%产率)。m/zES+$[M+H]^+$462.2;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.09(s,1H),9.87(s,1H),8.69(s,1H),8.47(s,1H),7.80(s,1H),7.49(brs,2H),7.28(t,J＝8.0Hz,1H),6.61(dd,J＝16.8,10.0Hz,1H),6.37-6.30(m,1H),5.86(dd,J＝10.4,1.6Hz,1H),3.11(d,J＝8.4Hz,1H),2.93(d,J＝9.2Hz,1H),2.45-2.35(m,2H),2.26(s,3H),1.96-1.90(m,1H),1.38(t,J＝4.4Hz,1H),1.03(dd,J＝8.0,4.0Hz,1H).

[2011] 实例44:化合物第50号(N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-(((1R,5S)-3-(氧杂环丁烷-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺)的合成

[2012]





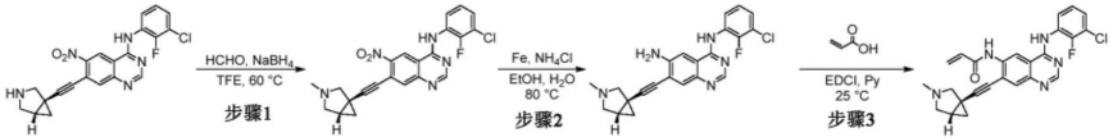
[2013] 步骤1:在25℃下向7-((1R,5S)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基乙炔基)-N-(3-氯-2-氟苯基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(1.35g,3.19mmol)、氧杂环丁烷-3-酮(1.38g,19.1mmol)和乙酸(105mg,1.75mmol,0.100mL)于二氯甲烷(10.0mL)中的混合物分批添加三乙酰氧基硼氢化钠(4.05g,19.1mmol)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将混合物用水(100mL)稀释,并用二氯甲烷(3×80.0mL)萃取。将合并的有机层用盐水(40.0mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=0/1)纯化,以得到呈黄色固体的N-(3-氯-2-氟苯基)-6-硝基-7-(((1R,5S)-3-(氧杂环丁烷-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基)喹唑啉-4-胺(500mg,33%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.60(brs,1H),9.39(brs,1H),8.64(br s,1H),7.96(brs,1H),7.54(brd,J=7.2Hz,2H),7.31(brt,J=7.6Hz,1H),4.55(dt,J=2.8,6.8Hz,2H),4.47-4.43(m,2H),4.09(q,J=5.2Hz,1H),3.76(t,J=6.4Hz,1H),3.17(d,J=5.2Hz,2H),2.97(d,J=8.8Hz,1H),2.09-2.00(m,1H),1.45(t,J=4.4Hz,1H),1.09(dd,J=4.0,8.0Hz,1H).

[2014] 步骤2:向N-(3-氯-2-氟苯基)-6-硝基-7-(((1R,5S)-3-(氧杂环丁烷-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基)喹唑啉-4-胺(500mg,1.04mmol)、氯化铵(390mg,7.29mmol)于甲醇(8.00mL)和水(2.00mL)中的溶液分批添加铁粉(291mg,5.21mmol)。将混合物在80℃下搅拌2小时。将混合物过滤。将滤液在真空中浓缩。将残余物用水(80.0mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×80.0mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30.0mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-(((1R,5S)-3-(氧杂环丁烷-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(480mg,粗品)。m/zES+$[M+H]^+$424.2

[2015] 步骤3:向N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-(((1R,5S)-3-(氧杂环丁烷-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(430mg,956umol)、丙烯酸(82.6mg,1.15mmol,78.7uL)和吡啶(302mg,3.82mmol,309uL)于二甲基甲酰胺(4.00mL)中的溶液分批添加1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(733mg,3.82mmol)。将混合物在15℃下搅拌1小时。将混合物过滤。将滤液通过制备型HPLC(柱:Waters XbridgeC18150*50mm*10um;流动相:[水(10mMNH_4HCO_3)-乙腈];B%:33%-63%,11.5分钟)纯化并冻干,以得到呈黄色固体的N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-(((1R,5S)-3-(氧杂环丁烷-3-基))-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺(88.7mg,18%产率)。m/zES+$[M+H]^+$504.3;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=9.17(s,1H),8.72(s,1H),8.44-8.15(m,2H),7.93(s,1H),7.82(brs,1H),7.25-7.07(m,2H),6.55-6.41(m,1H),6.39-6.25(m,1H),5.99-5.84(m,1H),4.70(td,J=3.2,6.8Hz,2H),4.62(dt,J=4.0,6.4Hz,2H),3.83(t,J=6.4Hz,1H),3.41(s,1H),3.25(d,J=8.0Hz,1H),3.05(d,J=8.8Hz,1H),2.66-2.54(m,2H),2.00(dd,J=4.0,

8.0Hz,1H),1.64(t,J＝4.4Hz,1H),1.12(dd,J＝4.4,8.0Hz,1H).

[2016] 实例45:化合物第51号(N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-(((1R,5S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺)的合成

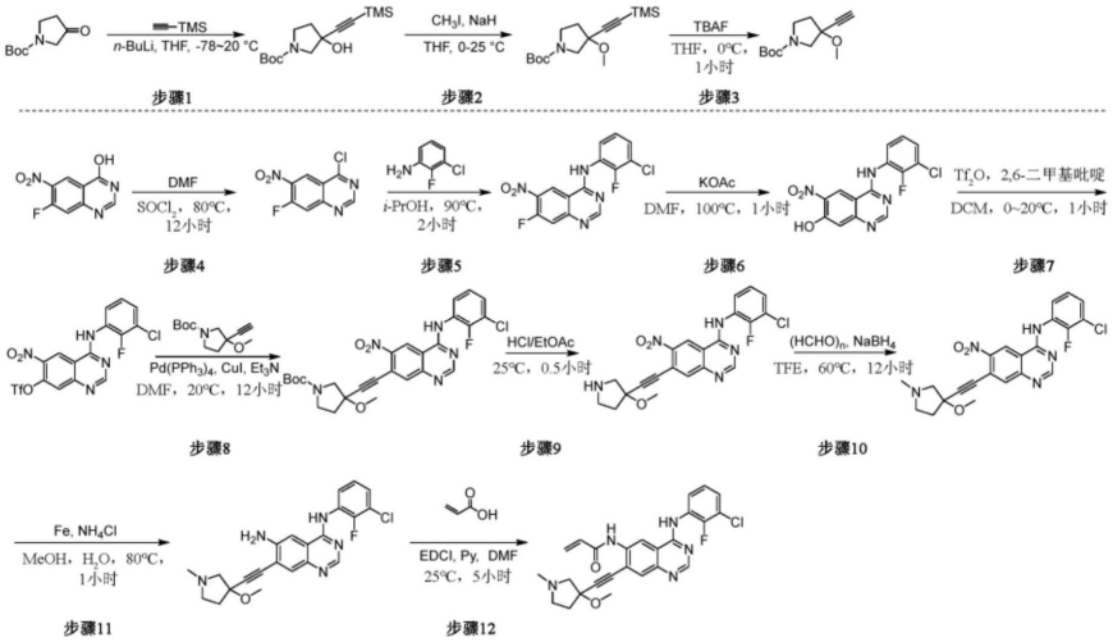
[2017] 

[2018] 步骤1:向7-[2-[(1R,5S)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]乙炔基]-N-(3-氯-2-氟-苯基)-6-硝基-喹唑啉-4-胺(6.60g,15.6mmol)于三氟乙醇(65mL)中的溶液分批添加HCHO(2.34g,77.9mmol)。将混合物在60℃下搅拌0.5小时。然后在60℃下将混合物分批添加$NaBH_4$(1.18g,31.1mmol)并在60℃下搅拌13.5小时。完成后,将混合物添加甲醇(100mL)并浓缩以得到残余物。将残余物用水(300mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到呈棕色固体的N-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-[(1R,5S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]乙炔基]-6-硝基-喹唑啉-4-胺(6.20g,粗品)。m/zES+$[M+H]^+$438.2

[2019] 步骤2:将N-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-[(1R,5S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]乙炔基]-6-硝基-喹唑啉-4-胺(5.7g,11.2mmol)和Fe(3.13g,56mmol)、NH_4Cl(4.79g,90mmol)于乙醇(100mL)和H_2O(25mL)中的溶液在80℃下搅拌1小时。将混合物用甲醇(50mL)淬灭并浓缩到干燥以得到残余物。将残余物用乙酸乙酯(200mL)稀释,并用水(200mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩以得到粗品。将粗品通过反相快速(0.1%三氟乙酸)纯化,以得到呈黄色固体的N4-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-[(1R,5S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]乙炔基]-喹唑啉-4,6-二胺(3.20g,68%产率)。m/zES+$[M+H]^+$408.3;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.52(s,1H),8.23(s,1H),7.59(s,1H),7.53-7.51(m,1H),7.46-7.42(m,1H),7.37(s,1H),7.27-7.25(m,1H),5.62(s,2H),3.12(d,J＝8.4Hz,1H),2.92(d,J＝9.2Hz,1H),2.46-2.39(m,2H),2.25(s,3H),1.98-1.97(m,1H),1.35-1.33(m,1H),1.07-1.05(m,1H).

[2020] 步骤3:将N4-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-[(1R,5S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]乙炔基]喹唑啉-4,6-二胺(3.00g,7.36mmol)、丙烯酸(689mg,9.56mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(5.64g,29.4mmol)于吡啶(40mL)中的溶液在10℃下搅拌0.5小时,并且然后在25℃下搅拌另外1小时。完成后,将反应混合物用水(500mL)淬灭,并且然后用乙酸乙酯(500mL×2)萃取。将有机层收集,并且然后干燥、过滤并浓缩,以得到粗品。将残余物通过制备型HPLC(甲酸:柱:Phenomenex luna C_{18} 150*40mm*15um;流动相:[水(0.225%甲酸)-乙腈];B%:5%-35%,11分钟)纯化,以得到第一批产物和另一批产物。然后将两批产物合并,并用乙酸乙酯(150mL)重结晶,以得到呈黄色固体的N-[4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-7-[2-[(1R,5S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]乙炔基]-喹唑啉-6-基]丙-2-烯酰胺(1.34g,39%产率)。m/zES+$[M+H]^+$462.1;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.20(s,1H),8.74(s,1H),8.42-8.32(m,2H),7.95(s,1H),7.65(s,1H),7.20-7.16(m,2H),6.53-6.49(m,1H),6.35-6.28(m,1H),5.93-5.91(m,1H),3.27(d,J＝8.4Hz,1H),3.06(d,J＝8.8Hz,1H),2.58-2.53(m,2H),2.38(s,3H),1.96-1.94(m,1H),1.60-1.57(m,1H),1.10-1.07(m,1H).

[2021] 实例46:化合物第52号(N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((3-甲氧基-1-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺的合成



[2022]

[2023] 步骤1:向乙炔基三甲基硅烷(1.59g,16.2mmol,2.24mL)于四氢呋喃(70.0mL)中的溶液添加正丁基锂(2.50M,6.48mL)。将混合物在-78℃下搅拌30分钟。在10分钟内通过加料漏斗将3-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.50g,13.5mmol)于四氢呋喃(10.0mL)中的溶液添加到反应中。将混合物在20℃下搅拌40分钟。通过添加饱和氯化铵将反应(15.0mL)淬灭,然后用乙酸乙酯(3×50.0mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩,以得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(ISCO®;80g SepaFlash®硅胶快速柱,在50毫升/分钟下的0~4%甲醇/二氯甲烷的洗脱液)纯化,以得到呈黄色油状物的3-羟基-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(3.70g,97%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=5.31(s,1H),3.64-3.54(m,2H),3.53-3.39(m,2H),2.24-2.09(m,2H),1.48-1.41(m,9H),0.26-0.07(m,9H)。

[2024] 步骤2:在氮气气氛下将3-羟基-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.70g,9.53mmol)溶解于四氢呋喃(50.0mL)中并在冰浴中冷却到0℃下。添加氢化钠(572mg,14.3mmol,60.0%纯度),并将所得悬浮液在0℃下搅拌30分钟。然后添加碘甲烷(4.06g,28.6mmol,1.78mL)并使反应缓慢温热到25℃。将混合物在25℃下搅拌3小时。通过添加饱和氯化铵将反应(50.0mL)淬灭,然后用乙酸乙酯(3×50.0mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩,以得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(ISCO®;20g SepaFlash®硅胶快速柱,在30毫升/分钟下的0~4%甲醇/二氯甲烷梯度的洗脱液)纯化,以得到呈浅黄色油状物的3-甲氧基-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.90g,67%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=3.71-3.57(m,1H),3.51-3.40(m,3H),3.35(s,3H),2.24-2.03(m,2H),1.45(s,9H),0.17(s,9H)。

[2025] 步骤3:向3-甲氧基-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.18g,7.33mmol)于四氢呋喃(10.0mL)中的溶液添加四丁基氟化铵(1.00M,14.7mL)。将混合物在0℃下搅拌1小时。将反应混合物用水(20.0mL)和乙酸乙酯(2×30.0mL)萃取,经无水硫酸钠

干燥,过滤并在减压下浓缩以去除溶剂。将残余物通过快速硅胶色谱法(ISCO®;40g SepaFlash®硅胶快速柱,在30毫升/分钟下的0～4%甲醇/二氯甲烷梯度的洗脱液)纯化,以得到呈浅黄色固体的3-乙炔基-3-甲氧基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.30g,79%产率)。^{1}HNMR(400MHz,CD3OD)δ=3.62(dd,J=8.4,10.4Hz,1H),3.50-3.40(m,2H),3.37(s,3H),3.35(brd,J=3.6Hz,1H),3.10(s,1H),2.33-2.05(m,2H),1.46(s,9H).

[2026] 步骤4:向7-氟-6-硝基喹唑啉-4-醇(10.0g,47.8mmol)于硫酰氯(100mL)中的溶液逐滴添加二甲基甲酰胺(350mg,4.78mmol,368uL)作为催化剂。将混合物加热到80℃,并且搅拌12小时。完成后,将反应混合物在减压下浓缩以去除亚硫酰氯,以得到呈白色固体的粗产物4-氯-7-氟-6-硝基喹唑啉(12.5g,粗品),并无需纯化直接用于下一步骤。

[2027] 步骤5:向4-氯-7-氟-6-硝基喹唑啉(12.5g,54.9mmol)于异丙醇(150mL)中的溶液添加3-氯-2-氟苯胺(8.79g,60.4mmol)。将混合物在90℃下搅拌2小时。将混合物浓缩,以得到黄色固体,将其用乙酸乙酯(100mL)研磨。在过滤之后,将滤饼用乙酸乙酯(40.0mL)洗涤,在真空中干燥,以得到呈黄色固体的N-(3-氯-2-氟苯基)-7-氟-6-硝基喹唑啉-4-胺(18.8g,粗品)。

[2028] 步骤6:在15℃下向N-(3-氯-2-氟苯基)-7-氟-6-硝基喹唑啉-4-胺(18.8g,55.8mmol)于二甲基甲酰胺(200mL)中的溶液添加乙酸钾(27.4g,279mmol)。将混合物在100℃下搅拌1小时。将混合物浓缩以得到残余物。将残余物用水(20.0mL)研磨。在过滤之后,将滤饼用水(50.0mL)洗涤,在真空中干燥以去除溶剂。将残余物通过快速硅胶色谱法(ISCO®;330gSepaFlash®硅胶快速柱,在100毫升/分钟下的0～4%甲醇/二氯甲烷梯度的洗脱液)纯化,以得到呈棕色固体的4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-醇(3.80g,13%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=10.46(brs,1H),8.96(s,1H),8.78(s,1H),8.30(brt,J=7.2Hz,1H),8.03(s,1H),7.58(s,1H),7.24-7.17(m,1H).

[2029] 步骤7:在0℃下向4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-醇(2.00g,5.98mmol)和2,6-二甲基吡啶(2.56g,23.9mmol,2.78mL)于二氯甲烷(40.0mL)中的溶液添加三氟甲磺酸酐(3.37g,12.0mmol,1.97mL)。将混合物在20℃下搅拌1小时。完成后,将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。将残余物通过快速硅胶色谱法(ISCO®;80gSepaFlash®硅胶快速柱,在60毫升/分钟下的0～100%乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液)纯化,以得到呈黄色固体的4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基三氟甲磺酸酯(590mg,21%产率)。^{1}HNMR(400MHz,MeOD)δ=9.51(s,1H),8.66(brs,1H),7.91(s,1H),7.58-7.52(m,1H),7.46(brt,J=7.2Hz,1H),7.26(dt,J=1.2,8.0Hz,1H).

[2030] 步骤8:向4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基三氟甲磺酸酯(590mg,1.26mmol)、3-乙炔基-3-甲氧基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(313mg,1.39mmol)、碘化铜(48.2mg,253umol)和三乙胺(4.28g,42.4mmol,5.89mL)于二甲基甲酰胺(5.00mL)中的溶液添加四(三苯基膦)钯(0)(146mg,126umol)。将混合物脱气,并且用氮气吹扫3次,并且然后将混合物在氮气气氛下在20℃下搅拌12小时。完成后,将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。将残余物通过快速硅胶色谱法(ISCO®;20gSepaFlash®硅胶快速柱,在30毫升/分钟下的0～50%乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液)纯化,以得到呈黄色固体的3-((4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-3-甲氧基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(480mg,58%产率)。

^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.90(s,1H),8.82(d,J=2.4Hz,1H),8.35-8.24(m,1H),8.17(d,J=4.0Hz,1H),7.98-7.85(m,1H),7.25-7.17(m,1H),3.87-3.56(m,3H),3.53(s,3H),3.52(brs,1H),2.46-2.23(m,2H),1.49(s,9H).

[2031] 步骤9:将3-((4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-3-甲氧基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(480mg,886umol)于盐酸/乙酸乙酯(4.00M,5.00mL)中的溶液在15℃下搅拌0.5小时。将反应混合物浓缩,以得到作为盐酸盐的产物,将其用饱和碳酸钠(5.00mL)释放并用乙酸乙酯(30.0mL)萃取。将有机层用水(10.0mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲氧基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(400mg,粗品)。

[2032] 步骤10:在60℃下向多聚甲醛(125mg,4.18mmol)和N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲氧基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(400mg,836umol)于2,2,2-三氟乙醇(10.0mL)中的溶液添加硼氢化钠(63.3mg,1.67mmol)。将混合物在60℃下搅拌12小时。将混合物浓缩以得到残余物。将残余物用饱和碳酸钠(20.0mL)和水(20.0mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×20.0mL)萃取。将合并的有机层用水(20.0mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液在减压下浓缩,以得到呈棕色固体的N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲氧基-1-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(400mg,粗品)。

[2033] 步骤11:在20℃下向N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲氧基-1-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(400mg,877umol)和氯化铵(530mg,9.92mmol)于甲醇(5.00mL)和水(5.00mL)中的溶液添加铁粉(429mg,7.68mmol)。将混合物在80℃下搅拌1小时。将混合物用饱和碳酸钠(10.0mL)和水(20.0mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×20.0mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并将滤液在减压下浓缩,以得到呈棕色固体的N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲氧基-1-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(330mg,88%产率)。

[2034] 步骤12:在0℃下向N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲氧基-1-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(310mg,728umol)和吡啶(230mg,2.91mmol,235uL)于二甲基甲酰胺(4.00mL)中的溶液添加1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(279mg,1.46mmol)和丙烯酸(78.7mg,1.09mmol,74.9uL)。将混合物在25℃下搅拌5小时。完成后,将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。将残余物通过制备型HPLC(XtimateC18100*30mm*3um;水(0.04%氢氧化铵+10mM NH_4HCO_3)-乙腈;B:38%~68%)纯化并进一步通过制备型HPLC(柱:Shim-packC18150*25*10um;流动相:[水(0.225%甲酸)-乙腈];B%:15%-35%,10分钟)纯化。将洗脱液浓缩以去除有机溶剂,并将残留的水溶液冻干,以得到呈黄色固体的N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((3-甲氧基-1-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺(5.42mg,2%产率)。m/zES+[M+H]$^+$480.0;^{1}HNMR(400MHz,MeOD)δ=8.67(s,1H),8.50(brs,2H),7.98(s,1H),7.57(brt,J=6.4Hz,1H),7.44(brt,J=6.8Hz,1H),7.25(dt,J=1.6,8.0Hz,1H),6.67-6.56(m,1H),6.53-6.46(m,1H),5.92(dd,J=2.0,10.0Hz,1H),3.50(s,3H),3.48-3.43(m,1H),3.40-3.35(m,1H),3.29-3.16(m,2H),2.75(s,3H),2.57

[2035] -2.49(m,2H).

[2036] 实例47:化合物第53号((S)-N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((1,3-二甲基哌啶-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺)的合成

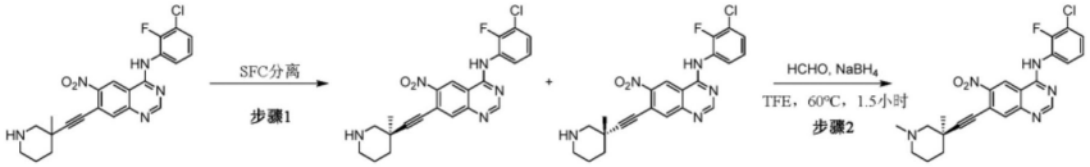
[2037] 

[2038] 步骤1:向(S)-N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基哌啶-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(650mg,1.48mmol)于2,2,2-三氟乙醇(6.00mL)中的溶液分批添加多聚甲醛(222mg,7.39mmol,204uL),并且将混合物在60℃下搅拌0.5小时。然后在60℃下将混合物分批添加硼氢化钠(112mg,2.96mmol)。将混合物在60℃下搅拌1小时。将混合物用甲醇(50.0mL)淬灭并在真空中浓缩。将残余物用水(100mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×60.0mL)萃取。将合并的有机层用盐水(40.0mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的(S)-N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1,3-二甲基哌啶-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(720mg,粗品)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.82-10.51(m,1H),9.33(brs,1H),8.60(brs,1H),7.89(s,1H),7.55-7.47(m,2H),7.30(t,J=8.0Hz,1H),2.76-2.64(m,1H),2.56(brs,1H),2.17(s,3H),1.99(s,2H),1.86-1.76(m,2H),1.60(dt,J=4.4,7.6Hz,1H),1.39-1.32(m,1H),1.31(s,3H).

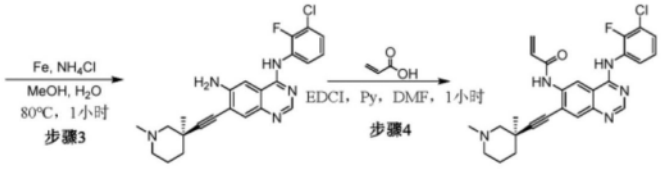
[2039] 步骤2:向(S)-N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1,3-二甲基哌啶-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(720mg,1.59mmol)、氯化铵(594mg,11.1mmol)于甲醇(8.00mL)和水(2.00mL)中的溶液分批添加铁粉(443mg,7.93mmol)。将混合物在80℃下搅拌2小时。将混合物过滤。将滤液在真空中浓缩。将残余物用水(80.0mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×60.0mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30.0mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的(S)-N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1,3-二甲基哌啶-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(550mg,粗品)。m/zES+$[M+H]^+$424.2

[2040] 步骤3:向(S)-N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1,3-二甲基哌啶-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(500mg,1.18mmol)、丙烯酸(93.5mg,1.30mmol,89.0uL)、吡啶(373mg,4.72mmol,381uL)于二甲基甲酰胺(3.00mL)中的溶液分批添加1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(904mg,4.72mmol)。将混合物在20℃下搅拌1小时。将混合物用水(100mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×80.0mL)萃取。将合并的有机层用盐水(40.0mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:WatersXbridgeC18150*50mm*10um;流动相:[水(10mMNH_4HCO_3)-乙腈];B%:45%-75%,11.5分钟)纯化以得到粗产物,将其通过制备型HPLC(柱:Shim-packC18150*25*10um;流动相:[水(0.225%甲酸)-乙腈];B%:16%-36%,9分钟)进一步纯化并冻干,以得到呈黄色固体的(S)-N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((1,3-二甲基哌啶-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺(102.46mg,18%产率)。m/zES+$[M+H]^+$478.3;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=9.72(brs,1H),9.11(s,1H),8.70(s,1H),8.39(s,1H),8.19(br d,J=7.2Hz,1H),8.11-7.95(m,1H),7.92(s,1H),7.93-7.86(m,1H),7.21-7.08(m,2H),6.54(d,J=6.0Hz,2H),5.85-5.79(m,1H),3.25(br d,J=7.2Hz,1H),3.18(brd,J=11.6Hz,1H),2.53(s,3H),2.19-2.08(m,3H),2.03(brd,J=14.8Hz,1H),1.83-1.75(m,1H),1.42(s,3H),1.39-1.30(m,1H).

[2041] 实例48:化合物第54号((R)-N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((1,3-二甲基哌啶-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺)的合成



[2042]



[2043] 步骤1:将N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基哌啶-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(1.70g,3.86mmol)通过SFC分离(柱:DAICEL CHIRALPAKAD(250mm*30mm,10um);流动相:[0.1%氢氧化铵于甲醇中])分离并进一步通过SFC分离(柱:DAICELCHIRALPAK AD-H(250mm*30mm,5um);流动相:[0.1%氢氧化铵IPA];B%:30%-30%,7.5分钟;160分钟分钟)进一步分离,以得到呈黄色固体的(R)-N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基哌啶-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(800mg,47%产率,94%ee)和呈黄色固体的(S)-N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基哌啶-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(700mg,41%产率,98%ee)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.81(brs,1H),9.65-9.32(m,1H),8.67(brs,1H),8.28(brs,1H),7.61-7.48(m,2H),7.35-7.17(m,2H),3.36(brs,1H),3.22(brd,J=12.4Hz,1H),2.98(brd,J=12.4Hz,1H),2.83(brt,J=11.2Hz,1H),2.06-1.88(m,2H),1.82(brd,J=14.4Hz,1H),1.71-1.60(m,1H),1.38(s,3H).

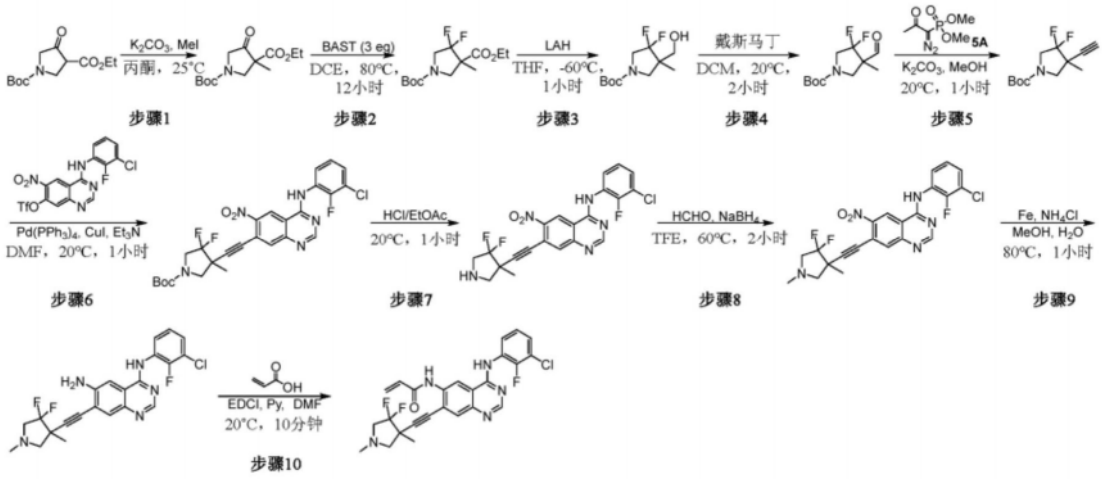
[2044] 步骤2:向(R)-N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基哌啶-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(800mg,1.82mmol)于三氟乙醇(10.0mL)中的溶液分批添加多聚甲醛(273mg,9.09mmol,251uL)。将混合物在60℃下搅拌0.5小时。然后在60℃下将混合物分批添加硼氢化钠(138mg,3.64mmol)并在60℃下搅拌1小时。将混合物添加甲醇(20.0mL)并浓缩以得到残余物。将残余物用水(30.0mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×20.0mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10.0mL)洗涤,并经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到呈黄色固体的(R)-N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1,3-二甲基哌啶-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(770mg,粗品)。m/zES+[M+H]$^+$454.0。

[2045] 步骤3:向(R)-N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1,3-二甲基哌啶-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(770mg,1.70mmol)和氯化铵(454mg,8.48mmol)于甲醇(20.0mL)和水(5.00mL)中的溶液分批添加铁粉(474mg,8.48mmol)。将混合物在80℃下搅拌1小时。将混合物添加甲醇(30.0mL)并过滤。将滤液浓缩以得到残余物。将残余物用饱和碳酸氢钠溶液(30.0mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×30.0mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10.0mL)洗涤,并经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到呈黄色固体的(R)-N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1,3-二甲基哌啶-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(700mg,粗品)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.57(brs,1H),8.24(brs,1H),7.62(brd,J=6.7Hz,1H),7.59-7.54(m,2H),7.33-7.21(m,2H),5.96(brs,2H),2.84-2.70(m,2H),2.23(s,3H),1.91-1.87(m,2H),1.80(brd,J=13.6Hz,2H),1.61(brd,J=9.6Hz,2H),1.29(s,3H).

[2046] 步骤4:在20℃下向(R)-N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1,3-二甲基哌啶-3-基)乙炔

基)喹唑啉-4,6-二胺(600mg,1.42mmol)、丙烯酸(112mg,1.56mmol,107uL)和吡啶(448mg,5.66mmol,457uL)于二甲基甲酰胺(5.00mL)中的溶液分批添加1-乙基-3-(3-二甲基氨基-丙基)-碳二亚胺盐酸盐(1.09g,5.66mmol)。将混合物在20℃下搅拌1小时。将混合物用水(40.0mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×30.0mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10.0mL)洗涤,并经无水硫酸无水钠干燥,过滤,并且浓缩以获得粗产物。将残余物通过制备型HPLC(柱:Waters XbridgeC18150*50mm*10um;流动相:[水(10mMNH_4HCO_3)-乙腈];B%:48%-78%,11.5分钟)和制备型HPLC(柱:Phenomenex lunaC18150*25mm*10um;流动相:[水(0.225%甲酸)-乙腈];B%:7%-37%,10分钟)纯化并冻干,以得到呈黄色固体的(R)-N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((1,3-二甲基哌啶-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺(89.95mg,12%产率)。m/zES+[M+H]$^+$478.1;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=9.56(brs,1H),9.17(s,1H),8.74(s,1H),8.40(s,1H),8.35-8.26(m,1H),7.95(s,1H),7.84(brs,1H),7.24-7.12(m,2H),6.63-6.49(m,2H),5.87-5.81(m,1H),3.27-3.11(m,2H),2.51(s,3H),2.18-1.97(m,4H),1.85-1.72(m,1H),1.43(s,3H),1.40-1.29(m,1H).

[2047] 实例49:化合物第55号(N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((4,4-二氟-1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺)的合成

[2048] 

[2049] 步骤1:向4-氧代吡咯烷-1,3-二甲酸1-叔丁酯3-乙酯(20.0g,77.7mmol)于丙酮(100mL)中的溶液添加碳酸钾(32.0g,231mmol)和甲基碘(31.9g,225mmol,14.0mL)。将混合物在25℃下搅拌4小时。将混合物用水/乙酸乙酯(1L/1L)稀释。将有机层在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1/0到10/1)纯化,以得到呈无色油状物的3-甲基-4-氧代吡咯烷-1,3-二甲酸1-叔丁酯3-乙酯(19.7g,93%产率)。

[2050] 步骤2:向3-甲基-4-氧代吡咯烷-1,3-二甲酸1-叔丁酯3-乙酯(2.00g,7.37mmol)于1,2-二氯乙烷(40.0mL)中的溶液添加双-(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫(2.42g,10.9mmol,2.40mL)。将混合物在80℃下搅拌12小时。将混合物逐滴添加到碳酸氢钠(10%,100mL)中。将有机层分离并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=20/1)纯化,以得到呈无色油状物的4,4-二氟-3-甲基吡咯烷-1,3-二甲酸1-叔丁酯3-乙酯(530mg,24%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=4.30-4.22(m,2H),3.95(brt,J=10.4Hz,1H),3.91-3.71(m,2H),3.46(brdd,J=11.2,17.9Hz,1H),1.49(s,9H),1.45(s,3H),1.34-1.29(m,3H).

[2051] 步骤3:在-60℃下向4,4-二氟-3-甲基吡咯烷-1,3-二甲酸1-叔丁酯3-乙酯

(450mg,1.53mmol)于四氢呋喃(10.0mL)中的溶液添加氢化铝锂(80.0mg,2.11mmol)。将混合物在-60℃下搅拌1小时。在-60℃下将十水硫酸钠(100mg)添加到混合物中。将混合物在此室温下搅拌10分钟。然后将混合物过滤,并将滤液在减压下浓缩,以得到呈无色油状物的3,3-二氟-4-(羟甲基)-4-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(350mg,粗品)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=3.78-3.66(m,4H),3.62-3.55(m,1H),3.34-3.26(m,1H),1.48(s,9H),1.22(d,J=2.0Hz,3H)。

[2052] 步骤4:向3,3-二氟-4-(羟甲基)-4-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(350mg,1.39mmol)于二氯甲烷(10.0mL)中的溶液添加戴斯-马丁高碘烷(1.18g,2.79mmol)。将混合物在20℃下搅拌2小时。将混合物在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10/1)纯化,以得到呈黄色油状物的3,3-二氟-4-甲酰基-4-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(310mg,89%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=9.71(s,1H),4.02-3.93(m,1H),3.89-3.68(m,2H),3.31(brdd,J=12.0,16.0Hz,1H),1.49(s,9H),1.37(s,3H).

[2053] 步骤5:向3,3-二氟-4-甲酰基-4-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(310mg,1.24mmol)于甲醇(10.0mL)中的溶液添加碳酸钾(520mg,3.76mmol)和(1-二氮-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(360mg,1.87mmol)。将混合物在20℃下搅拌1小时。将混合物在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=30/1)纯化,以得到呈白色固体的3-乙炔基-4,4-二氟-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(180mg,59%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=3.90-3.63(m,3H),3.46-3.37(m,1H),2.32(d,J=1.6Hz,1H),1.48(s,9H),1.42(d,J=1.6Hz,3H).

[2054] 步骤6:向4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基三氟甲磺酸酯(300mg,643umol)于二甲基甲酰胺(3.00mL)和三乙胺(2.18g,21.6mmol,3.00mL)中的溶液添加3-乙炔基-4,4-二氟-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(160mg,652umol)、碘化铜(I)(25.0mg,131umol)和四(三苯基膦)钯(75.0mg,64.9umol)。将混合物在20℃下搅拌1小时。然后将混合物用乙酸乙酯(100mL)和水(100mL)稀释。将有机层分离并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10/1到3/1)纯化,以得到呈无色油状物的3-((4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-4,4-二氟-3-甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(300mg,83%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.69(br s,1H),9.47(brs,1H),8.69(brs,1H),8.08(brs,1H),7.47-7.40(m,1H),7.33(brt,J=6.4Hz,1H),3.94-3.79(m,3H),3.56(brd,J=5.2Hz,1H),1.53(s,3H),1.44(s,9H).

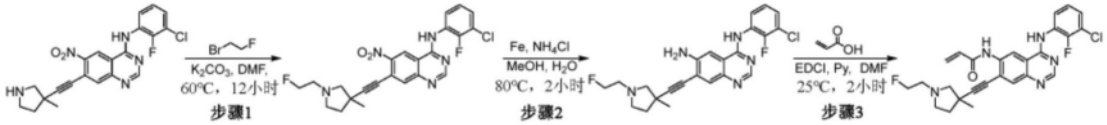
[2055] 步骤7:将3-((4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-4,4-二氟-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(300mg,534umol)于乙酸乙酯(10.0mL)中的溶液添加氯化氢/乙酸乙酯(4M,2.00mL)。将混合物在20℃下搅拌1小时。将混合物在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((4,4-二氟-3-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(260mg,粗品,氯化氢)。

[2056] 步骤8:向N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((4,4-二氟-3-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(260mg,521umol,氯化氢)于三氟乙醇(10.0mL)中的溶液添加多聚甲醛(60.0mg,2.00mmol)。将混合物在60℃下搅拌1小时。然后添加硼氢化钠(40.0mg,1.06mmol),并且将混合物在60℃下搅拌另外1小时。在冷却到20℃之后,将混合物用甲醇(2.00mL)淬灭并在减压下浓缩,以得到呈棕色固体的N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((4,4-二氟-1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(250mg,粗品)。m/zES+$[M+H]^+$476.0

[2057] 步骤9:向N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((4,4-二氟-1,3-二甲基-吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(250mg,525umol)于甲醇(10.0mL)和水(2.00mL)中的溶液添加铁粉(150mg,2.69mmol)和氯化铵(230mg,4.30mmol)。将混合物在80℃下搅拌1小时。将混合物过滤,并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1/1到0/1)纯化,以得到呈黄色固体的N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-((4,4-二氟-1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(160mg,68%产率)。m/zES+$[M+H]^+$446.0

[2058] 步骤10:向N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-((4,4-二氟-1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(160mg,358umol)于二甲基甲酰胺(1.00mL)中的溶液添加吡啶(157mg,1.98mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(240mg,1.25mmol)和丙烯酸(80.0mg,1.11mmol)。将混合物在20℃下搅拌10分钟。将混合物过滤以得到溶液。将溶液通过制备型HPLC(柱:Shim-packC18150*25*10um;流动相:[水(0.225%甲酸)-乙腈];B%:15%-45%,10分钟)纯化。将其进一步通过制备型HPLC(柱:WatersXbridge150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%氢氧化铵v/v)-乙腈];B%:40%-70%,8分钟)纯化,以得到粗产物。将其进一步通过制备型HPLC(柱:Shim-packC18150*25*10um;流动相:[水(0.225%甲酸)-乙腈];B%:26%-46%,9分钟)纯化。将期望的级分并冻干收集,以得到呈黄色固体的N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((4,4-二氟-1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-喹唑啉-6-基)丙烯酰胺(4.10mg,2%产率,甲酸)。m/zES+$[M+H]^+$500.0;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.16(brs,1H),9.79(brs,1H),8.72(s,1H),8.46(brdd,J=5.6,7.2Hz,1H),7.83(brs,1H),7.49(brs,2H),7.34-7.23(m,1H),6.55(dd,J=10.0,17.2Hz,1H),6.40-6.28(m,1H),5.86(dd,J=1.6,10.0Hz,1H),3.13-3.02(m,3H),2.84(dd,J=1.2,9.2Hz,1H),2.31(s,3H),1.49(d,J=3.6Hz,3H).

[2059] 实例50:化合物第56号(N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((1-(2-氟乙基)-3-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺)的合成

[2060] 

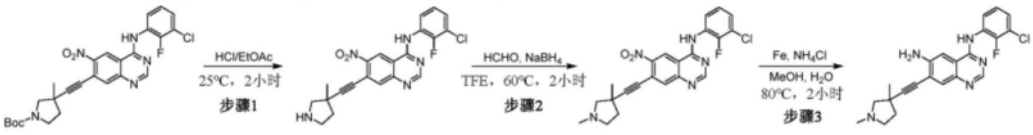
[2061] 步骤1:在25℃下向(R)-N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(400mg,865umol)、碳酸钾(478mg,3.46mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(4.00mL)中的混合物添加1-溴-2-氟乙烷(165mg,1.30mmol)。将混合物在60℃下搅拌12小时。将混合物倒入水(50.0mL)中,并用乙酸乙酯(3×20.0mL)萃取。将合并的有机相用盐水(30.0mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到残余物。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=3/1到1/1)纯化,以得到呈黄色固体的N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1-(2-氟乙基)-3-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(300mg,73%)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.88(s,1H),8.76(s,1H),8.35-8.28(m,1H),8.11(s,1H),7.31(brd,J=1.6Hz,1H),7.26-7.17(m,1H),4.66(t,J=5.2Hz,1H),4.55(t,J=5.2Hz,1H),3.05(d,J=9.2Hz,1H),2.96-2.91(m,2H),2.88-2.79(m,3H),2.43-2.33(m,1H),1.96(td,J=7.2,12.8Hz,1H),1.55(s,3H).

[2062] 步骤2:将N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1-(2-氟乙基)-3-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(300mg,635umol)、铁粉(177mg,3.18mmol)和氯化铵(170mg,3.18mmol)

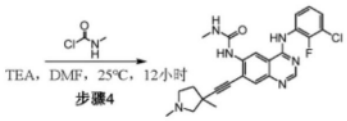
于甲醇(5.00mL)和水(3.00mL)中的混合物在80℃下搅拌2小时。将混合物过滤,并且将滤液浓缩到干燥以得到残余物。将残余物用乙酸乙酯(20.0mL)稀释并用饱和碳酸氢钠溶液(20.0mL)和盐水(15.0mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1-(2-氟乙基)-3-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(210mg,75%产率)。m/zES+[M+H]$^+$442.2

[2063] 步骤3:在25℃下向N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1-(2-氟乙基)-3-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(150mg,339mmol)、丙烯酸(29.4mg,407umol)和吡啶(107mg,1.36mmol)于二甲基甲酰胺(3.00mL)中的混合物添加1-乙基-3-(3-二甲基氨基-丙基)-碳二亚胺盐酸盐(260mg,1.36mmol)。将混合物在25℃下搅拌2小时,并且然后过滤。将滤液通过制备型HPLC(柱:WatersXbridge150*25mm*5um;流动相:[水(10mMNH_4HCO_3)-乙腈];B%:37%-67%,9分钟)纯化,以得到呈黄色固体的N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((1-(2-氟乙基)-3-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺(25.4mg,15%产率)。m/zES+[M+H]$^+$496.1;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=9.22(s,1H),8.76(s,1H),8.52(brs,1H),8.40(dt,J=2.4,7.2Hz,1H),7.98(s,1H),7.74(br s,1H),7.25-7.13(m,2H),6.60-6.50(m,1H),6.44-6.33(m,1H),5.90(d,J=11.2Hz,1H),4.69(brt,J=4.8Hz,1H),4.57(brt,J=4.8Hz,1H),3.20(brd,J=7.6Hz,1H),3.06(brs,1H),2.95(brs,1H),2.88(brs,1H),2.80(brd,J=5.2Hz,1H),2.69(brd,J=8.8Hz,1H),2.45-2.35(m,1H),2.07-1.97(m,1H),1.59(s,3H).

[2064] 实例51:化合物第57号(1-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)-3-甲基脲)的合成



[2065]



[2066] 步骤1:向3-((4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(430mg,817umol)于乙酸乙酯(2.00mL)中的溶液添加盐酸/乙酸乙酯(2.00mL)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(340mg,97%产率)。m/zES+[M+H]$^+$426.1

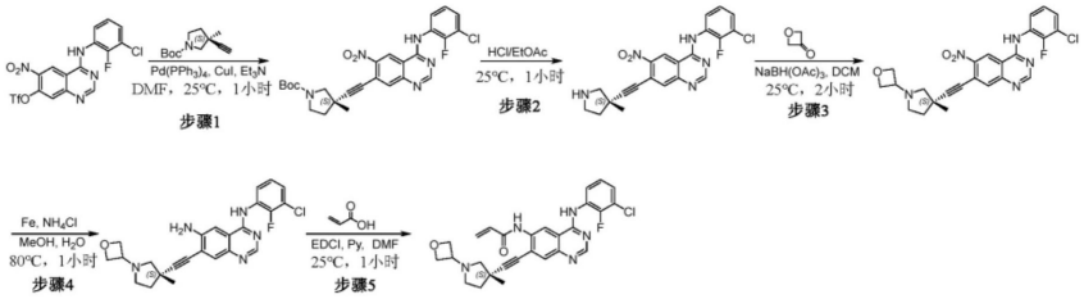
[2067] 步骤2:将N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(290mg,681umol)和甲醛(102mg,3.41mmol,93.8uL)于四氟乙烯(3.00mL)中的混合物在60℃下搅拌0.5小时。然后在60℃下将混合物分批添加硼氢化钠(51.5mg,1.36mmol)。将混合物在60℃下搅拌1.5小时。将混合物用甲醇(10.0mL)淬灭并浓缩到干燥以得到残余物。将混合物添加乙酸乙酯(20.0mL)和饱和碳酸氢钠溶液(20.0mL)。将有机相分离,用盐水(2×20.0mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到呈黄色固体的N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(360mg,粗品)。m/zES+[M+H]$^+$440.0

[2068] 步骤3:将N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(360mg,818umol)、铁粉(228mg,4.09mmol)和氯化铵(218mg,4.09mmol)于甲醇(5.00mL)和水(1.00mL)中的混合物在80℃下搅拌2小时。将反应混合物添加甲醇(50.0mL)并过滤,将滤液在旋转蒸发仪上浓缩。添加乙酸乙酯(40.0mL)和饱和碳酸氢钠溶液(40.0mL),并且将有机层分离。将水相用乙酸乙酯(2×20.0mL)萃取。将合并的有机相用盐水(2×20.0mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且浓缩到干燥,以得到呈黄色固体的N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(300mg,89%产率)。m/zES+$[M+H]^+$410.1

[2069] 步骤4:向N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(220mg,536umol)于二甲基甲酰胺(2.00mL)和三乙胺(162mg,1.61mmol,224uL)中的溶液添加甲基氨基甲酰氯(151mg,1.61mmol)。将混合物在25℃下搅拌12小时。将反应混合物过滤以得到滤液。将滤液通过制备型HPLC(柱:WatersXbridge150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%氢氧化铵v/v)-乙腈];B%:32%-62%,10分钟)纯化,以得到呈黄色固体的1-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-喹唑啉-6-基)-3-甲基脲(34.57mg,14%产率)。m/zES+$[M+H]^+$467.4;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.96-8.89(m,1H),8.73-8.66(m,1H),8.41-8.33(m,1H),8.09-8.02(m,1H),7.86(s,1H),7.76-7.67(m,1H),7.22-7.18(m,1H),7.18-7.13(m,1H),5.97-5.87(m,1H),3.36(d,J=9.2Hz,1H),3.31-3.24(m,1H),2.94(d,J=4.8Hz,3H),2.50(s,3H),2.47-2.36(m,2H),2.30(d,J=9.2Hz,1H),2.06-1.97(m,1H),1.53(s,3H).

[2070] 实例52:化合物第58号((S)-N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((3-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺)的合成

[2071]



[2072] 步骤1:在氮气下向4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基三氟甲磺酸酯(1.82g,3.91mmol)、(S)-3-乙炔基-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(900mg,4.30mmol)和三乙胺(2.65g,26.2mmol,3.65mL)于二甲基甲酰胺(2.00mL)中的溶液添加四(三苯膦)钯(0)(451mg,390umol)和碘化亚铜(148mg,781umol),将混合物在25℃下搅拌1小时。将反应混合物倒入水(120mL)中并搅拌10分钟。将水相用乙酸乙酯(3×60.0mL)萃取。将合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到残余物。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=8/1到2/1)纯化,以得到呈黄色固体的(S)-3-((4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.50g,73%产率)。m/zES+$[M+H]^+$526.1

[2073] 步骤2:在25℃下向(S)-3-((4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.50g,2.85mmol)于乙酸乙酯(10.0mL)中的溶液添加

盐酸/乙酸乙酯(4M,15.0mL),将混合物在25℃下搅拌1小时。将反应混合物浓缩以得到残余物。将粗产物与乙酸乙酯(30.0mL)在25℃下研磨30分钟,以得到呈黄色固体的(S)-N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(1.30g,98%产率,HCl)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.94-9.78(m,1H),9.67(s,2H),8.79(s,1H),8.16(s,1H),7.54(brt,J=6.8Hz,1H),7.49-7.41(m,1H),7.33-7.25(m,1H),3.45-3.29(m,3H),3.19-3.07(m,1H),2.31-2.17(m,1H),2.00(td,J=8.0,12.8Hz,1H),1.45(s,3H).m/zES+[M+H]$^+$ 426.0

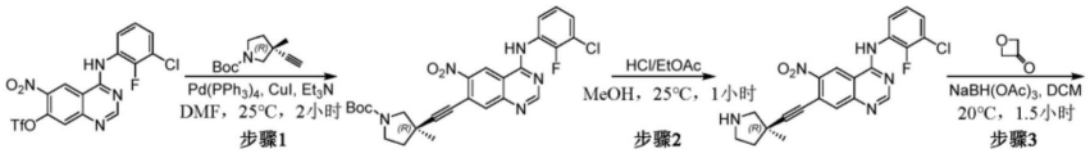
[2074] 步骤3:将(S)-N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(1.00g,2.35mmol)和氧杂环丁烷-3-酮(846mg,11.7mmol)于二氯甲烷(10.0mL)中的混合物在25℃下搅拌0.5小时,然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(995mg,4.70mmol),将混合物在25℃下搅拌1.5小时。将反应混合物倒入水(100mL)中并搅拌10分钟。将水相用乙酸乙酯(3×40.0mL)萃取。将合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到残余物。将残余物通过反相HPLC(0.1%甲酸条件)纯化,以得到呈黄色固体的(S)-N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(500mg,40%产率,甲酸)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.87(s,1H),8.75(brs,1H),8.05(brs,1H),7.99(s,1H),7.23-7.20(m,1H),7.14-7.07(m,1H),4.80-4.68(m,4H),4.15-3.95(m,1H),3.25-3.14(m,1H),3.14-3.07(m,1H),3.06-2.89(m,2H),2.35(ddd,J=3.6,6.8,12.8Hz,1H),2.02(td,J=8.4,12.8Hz,1H),1.52(s,3H).m/zES+[M+H]$^+$482.1

[2075] 步骤4:将(S)-N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(500mg,947umol,甲酸)、铁粉(158mg,2.84mmol)和氯化铵(253mg,4.74mmol)于甲醇(5.00mL)和水(2.00mL)中的混合物在80℃下搅拌1小时。将反应混合物过滤以得到滤液,并且将滤液浓缩以得到残余物。将残余物倒入水(100mL)中并搅拌10分钟。将水相用乙酸乙酯(3×40.0mL)萃取。将合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的(S)-N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(400mg,93%产率)。m/zES+[M+H]$^+$452.2

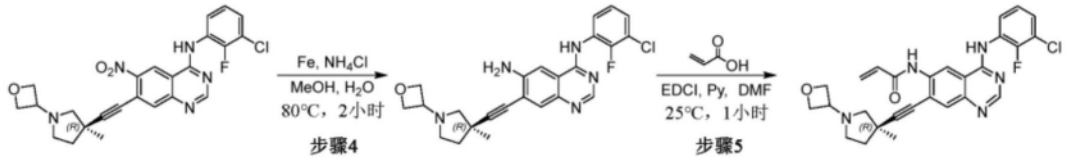
[2076] 步骤5:在25℃下向(S)-N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(350mg,774umol)、丙烯酸(61.4mg,852umol,58.5uL)和吡啶(306mg,3.87mmol,312uL)于二甲基甲酰胺(4.00mL)中的溶液添加1-乙基-3-(3-二甲基氨基-丙基)-碳二亚胺盐酸盐(594mg,3.10mmol),将混合物在25℃下搅拌1小时。将反应混合物倒入水(100mL)中并搅拌10分钟。将水相用乙酸乙酯(3×40.0mL)萃取。将合并的有机相用盐水(90.0mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC(柱:WatersXbridge150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%氢氧化铵v/v)-乙腈];B%:40%-60%,10分钟)和制备型HPLC(柱:Unisil3-100C18Ultra150*50mm*3um;流动相:[水(0.225%甲酸)-乙腈];B%:15%-35%,10分钟)纯化,以得到呈黄色固体的(S)-N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((3-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺(99.6mg,25%产率)。m/zES+[M+H]$^+$506.2;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.26-10.00(m,1H),9.81(brs,1H),8.70(s,1H),8.49(brs,1H),

8.21(s,1H),7.81(brs,1H),7.50(brs,2H),7.36-7.22(m,1H),6.59(dd,J=10.0,16.9Hz,1H),6.34(dd,J=1.2,17.2Hz,1H),5.86(dd,J=1.2,10.0Hz,1H),4.58(t,J=6.4Hz,2H),4.48(dt,J=1.2,5.6Hz,2H),3.71-3.67(m,1H),2.85(d,J=8.8Hz,1H),2.73-2.64(m,2H),2.59(d,J=8.8Hz,1H),2.25(ddd,J=5.6,7.2,12.8Hz,1H),1.87(td,J=7.2,12.4Hz,1H),1.45(s,3H).

[2077] 实例53:化合物第59号((R)-N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((3-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺)的合成



[2078]



[2079] 步骤1:在氮气下向4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基三氟甲磺酸酯(3.30g,7.07mmol)、(R)-3-乙炔基-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.48g,7.07mmol)于二甲基甲酰胺(10.0mL)和三乙胺(10.0mL)中的溶液一次性添加[3][g2]碘化[5][/g2]铜(269mg,1.41umol)和四(三苯基膦)钯(0)(817mg,707umol)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将混合物用水(200mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×150mL)萃取。将合并的有机层用盐水(60.0mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=3/1)纯化,以得到呈黄色固体的(R)-3-((4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(3.00g,80%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=9.09(s,1H),8.77(brs,1H),8.03(s,1H),7.85(brs,1H),7.34(brt,J=7.2Hz,1H),7.27-7.23(m,1H),7.14(dt,J=0.8,8.0Hz,1H),3.77-3.68(m,1H),3.61(dt,J=3.6,7.1Hz,1H),3.56-3.48(m,1H),3.29(d,J=10.8Hz,1H),2.32-2.19(m,1H),1.98-1.83(m,1H),1.47(brd,J=4.0Hz,3H),1.45(s,9H).

[2080] 步骤2:向(R)-3-((4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(3.50g,6.65mmol)于甲醇(20.0mL)中的溶液逐滴添加盐酸/乙酸乙酯(4M,5.00mL)。将混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的(R)-N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(2.90g,粗品)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.86(brd,J=4.0Hz,1H),9.74(s,2H),8.87(s,1H),8.24(s,1H),7.64-7.61(m,1H),7.55-7.51(m,1H),7.40-7.33(m,1H),3.50-3.37(m,3H),3.27-3.17(m,1H),2.32(td,J=6.4,12.8Hz,1H),2.08(td,J=8.0,12.8Hz,1H),1.52(s,3H).

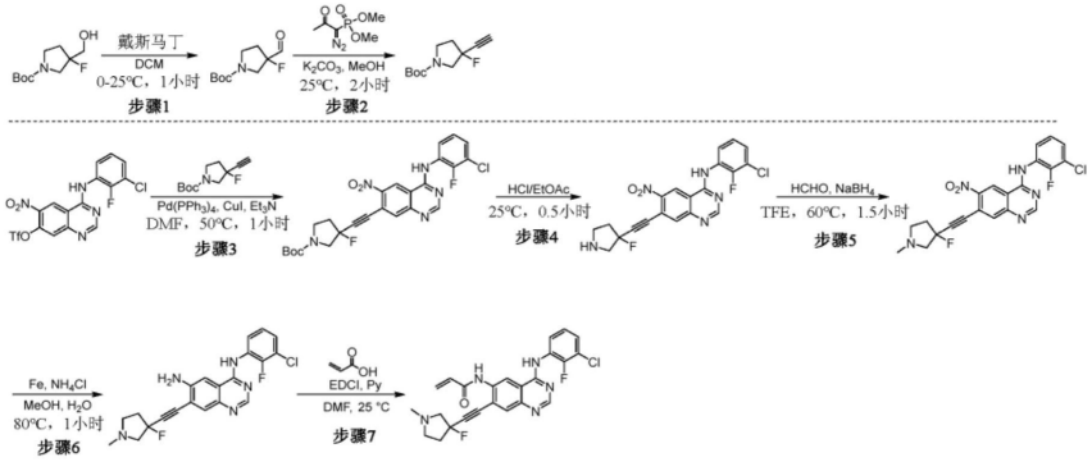
[2081] 步骤3:向(R)-N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(1.20g,2.82mmol)于二氯甲烷(12.0mL)中的溶液一次性添加氧杂环丁烷-3-酮(1.02g,14.1mmol),持续0.5小时。然后将混合物添加三乙酰氧基硼氢化钠(1.19g,5.64mmol)并将混合物在20℃下搅拌1小时。将混合物用水(150mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×

80.0mL)萃取。将合并的有机层用盐水(60.0mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过反相色谱法(0.1%甲酸)纯化,以得到粗产物。将粗产物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1/4)纯化,以得到呈黄色油状物的(R)-N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(300mg,21%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.78-10.53(m,1H),9.35(brs,1H),8.61(brs,1H),7.93(s,1H),7.64-7.41(m,2H),7.37-7.14(m,1H),4.58(t,J=6.4Hz,2H),4.48(t,J=6.0Hz,2H),3.70(d,J=6.4Hz,1H),2.83(d,J=9.2Hz,1H),2.74-2.60(m,3H),2.23(ddd,J=5.2,7.6,12.4Hz,1H),1.89(td,J=7.2,12.4Hz,1H),1.45(s,3H).

[2082] 步骤4:向(R)-N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(300mg,623umol)、氯化铵(167mg,3.11mmol)于甲醇(8.00mL)和水(4.00mL)中的溶液分批添加铁粉(139mg,2.49mmol)。将混合物在80℃下搅拌2小时。将混合物过滤。将滤液在真空中浓缩。将残余物用水(80.0mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×60.0mL)萃取。将合并的有机层用盐水(40.0mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的(R)-N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(270mg,粗品)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.83-9.38(m,1H),7.67-7.47(m,3H),7.42(brs,2H),7.27-7.19(m,1H),5.64(brs,2H),4.58(brt,J=6.4Hz,2H),4.53-4.45(m,2H),3.70(td,J=6.0,12.0Hz,1H),2.88(brd,J=8.8Hz,1H),2.73-2.65(m,2H),2.57(brd,J=8.8Hz,1H),2.32-2.22(m,1H),1.94-1.81(m,1H),1.46(s,3H).

[2083] 步骤5:向(R)-N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(240mg,531umol)、丙烯酸(45.9mg,637umol,43.7uL)、吡啶(210mg,2.66mmol,214uL)于二甲基甲酰胺(2.00mL)中的溶液分批添加1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(407mg,2.12mmol)。将混合物在20℃下搅拌1小时。将混合物用水(40.0mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×30.0mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20.0mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:WatersXbridge150*25mm*5um;流动相:[水(10mMNH_4HCO_3)-乙腈];B%:31%-61%,9分钟)纯化以得到残余物,其进一步通过制备型HPLC(柱:Unisil3-100C18Ultra150*50mm*3um;流动相:[水(0.225%甲酸)-乙腈];B%:8%-38%,10分钟)纯化并冻干,以得到呈黄色固体的(R)-N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((3-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)吡咯烷-3-基)乙炔基)-喹唑啉-6-基)丙烯酰胺(46.28mg,17%产率)。m/zES+[M+H]$^+$506.2;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.21-9.97(m,1H),9.79(brs,1H),8.77-8.60(m,1H),8.48(brs,1H),8.21(s,1H),7.80(brs,1H),7.49(brs,2H),7.36-7.17(m,1H),6.59(dd,J=10.2,17.2Hz,1H),6.34(d,J=17.2Hz,1H),5.85(d,J=10.4Hz,1H),4.62-4.54(m,2H),4.52-4.41(m,2H),3.68(brt,J=6.0Hz,1H),2.85(d,J=9.2Hz,1H),2.74-2.62(m,2H),2.59(d,J=8.8Hz,1H),2.28-2.19(m,1H),1.92-1.80(m,1H),1.45(s,3H).

[2084] 实例54:化合物第60号(N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((3-氟-1-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺的合成

[2085] 

[2086] 步骤1:在0℃下向3-氟-3-(羟甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.00g,9.12mmol)于二氯甲烷(25.0mL)中的溶液分批添加戴斯-马丁高碘烷(5.80g,13.7mmol,4.24mL)。将混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物过滤。将滤液浓缩以得到粗产物。将粗产物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝5/1到1/1)纯化,以得到呈无色油状物的3-氟-3-甲酰基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.50g,粗品)。

[2087] 步骤2:向3-氟-3-甲酰基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.50g,11.5mmol)和碳酸钾(4.77g,34.5mmol)于甲醇(15.0mL)中的溶液逐滴添加(1-二氮-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(2.87g,15.0mmol)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将混合物浓缩以得到粗产物。将粗产物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝10/1)纯化,以得到呈白色固体的3-乙炔基-3-氟-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(980mg,40％产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝3.97-3.79(m,1H),3.73-3.44(m,3H),2.78(d,J＝5.2Hz,1H),2.45(tddd,J＝1.6,6.8,13.6,15.2Hz,1H),2.34-2.13(m,1H),1.48(s,9H).

[2088] 步骤3:在氮气下向4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基三氟甲磺酸酯(1.90g,4.07mmol)和3-乙炔基-3-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(955mg,4.48mmol)于三乙胺(5.00mL)和二甲基甲酰胺(5.00mL)中的溶液一次性添加四[三苯基膦]钯(0)(470mg,407umol)和碘化铜(I)(77.5mg,407mmol)。将混合物在50℃下搅拌1小时。将混合物用水(30mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×30.0mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,并经硫酸钠干燥,过滤,并且浓缩以获得粗产物。将粗产物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝10/1到3/1)纯化,以得到呈黄色固体的3-((4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-3-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(900mg,42％产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝11.03-10.47(m,1H),9.49(brs,1H),8.68(s,1H),8.16(brs,1H),7.67-7.57(m,2H),7.33(t,J＝7.6Hz,1H),3.94-3.74(m,2H),3.65-3.59(m,1H),3.39-3.36(m,1H),2.61-2.53(m,2H),1.44(s,9H).

[2089] 步骤4:将3-((4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-3-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(900mg,1.70mmol)于盐酸/乙酸乙酯(4M,5.00mL)中的溶液在25℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩,以得到呈黄色固体的N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-氟吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(800mg,粗品)。m/zES+$[M+H]^+$430.0

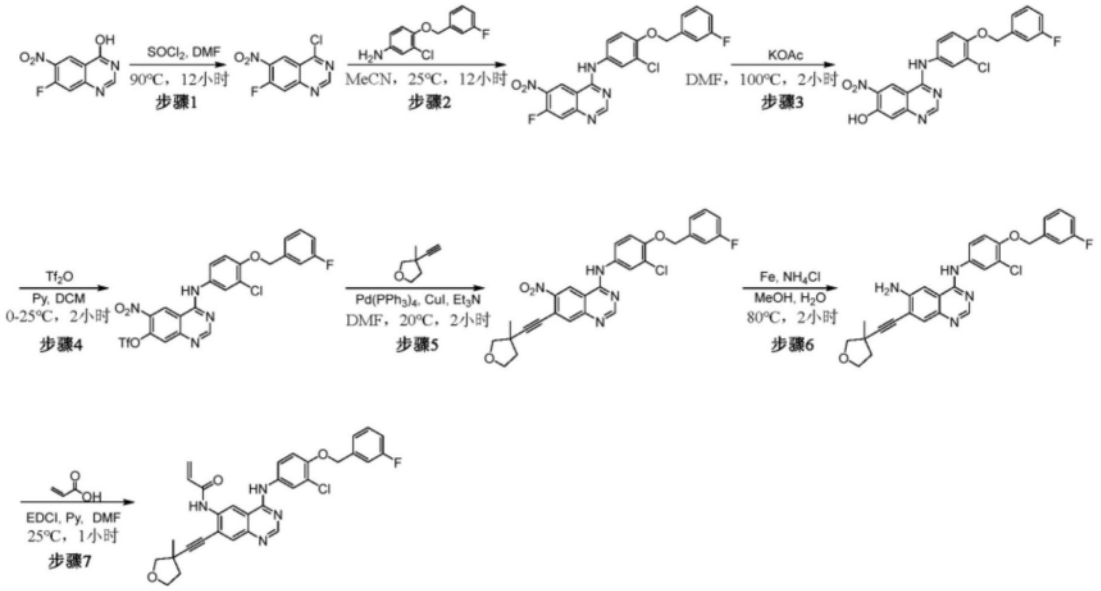
[2090] 步骤5:向N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-氟吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(800mg,1.86mmol)于2,2,2-三氟乙醇(5.00mL)中的溶液一次添加多聚甲醛(279mg,

9.31mmol,256uL)。将混合物在60℃下搅拌0.5小时。然后在60℃下将混合物分批添加硼氢化钠(141mg,3.72mmol)。将混合物在60℃下搅拌1小时。将反应混合物添加甲醇(10mL)并浓缩以得到残余物。将残余物用水(30mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×20.0mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,并经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到呈黄色固体的N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-氟-1-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(800mg,粗品)。m/zES+[M+H]$^+$444.0

[2091] 步骤6:向N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-氟-1-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(800mg,1.80mmol)于甲醇(12.0mL)和水(3.00mL)中的溶液分批添加铁粉(503mg,9.01mmol)和氯化铵(482mg,9.01mmol)。将混合物在80℃下搅拌1小时。将混合物添加甲醇(30mL)并过滤。将滤液浓缩以得到残余物。将残余物用饱和碳酸氢钠溶液(20mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,并经硫酸钠干燥,过滤,并且浓缩以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC(柱:PhenomenexlunaC18150*40mm*15um;流动相:[水(0.225%甲酸)-乙腈];B%:2%-32%,11分钟)纯化并冻干,以得到呈黄色固体的N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-氟-1-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(120mg,16%产率)。^{1}HNMR(400MHz,CD3OD)δ=8.58(s,1H),7.89(s,1H),7.64(s,1H),7.58-7.51(m,2H),7.31(dt,J=1.2,8.0Hz,1H),4.49-4.22(m,1H),4.07-3.83(m,2H),3.64-3.44(m,1H),3.10(s,3H),3.04-2.74(m,2H).

[2092] 步骤7:向N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-氟-1-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(100mg,242umol)、丙烯酸(26.1mg,362umol,24.9uL)和吡啶(76.5mg,967umol,78.0uL)于二甲基甲酰胺(2.00mL)中的溶液分批添加1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(185mg,967umol)。将混合物在25℃下搅拌0.5小时。将混合物过滤。将滤液通过制备型HPLC(柱:Unisil3-100C18Ultra150*50mm*3um;流动相:[水(0.225%甲酸)-乙腈];B%:12%-32%,10分钟)纯化并冻干,以得到呈黄色固体的N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((3-氟-1-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺(40.07mg,35%产率)。m/zES+[M+H]$^+$468.3;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.29-10.01(m,2H),8.67(s,1H),8.59-8.39(m,1H),8.29(s,1H),7.96(brs,1H),7.51(brs,2H),7.35-7.23(m,1H),6.59(dd,J=10.4,17.2Hz,1H),6.35(dd,J=1.6,17.2Hz,1H),5.87(dd,J=1.6,10.4Hz,1H),3.22-3.09(m,2H),2.93-2.83(m,2H),2.45-2.33(m,2H),2.31(s,3H).

[2093] 实例55:化合物第61号(N-(4-((3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)-苯基)氨基)-7-((3-甲基四氢呋喃-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺)的合成

[2094] 

[2095] 步骤1:向7-氟-6-硝基喹唑啉-4-醇(5.00g,23.9mmol)于亚硫酰氯(30mL)中的溶液逐滴添加二甲基甲酰胺(190mg,2.60mmol)。将混合物在90℃下搅拌12小时。将混合物在真空中浓缩,以得到呈白色固体的4-氯-7-氟-6-硝基喹唑啉(5.40g,粗品)。

[2096] 步骤2:向4-氯-7-氟-6-硝基喹唑啉(5.40g,23.7mmol)于乙腈(50mL)中的溶液分批添加3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)苯胺(5.97g,23.7mmol)。将混合物在25℃下搅拌12小时。将混合物在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的N-(3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)苯基)-7-氟-6-硝基喹唑啉-4-胺(12.3g,粗品)。m/zES+[M+H]$^+$443.1;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.99-11.47(m,1H),9.85(d,J=7.5Hz,1H),8.91(s,1H),8.01-7.88(m,2H),7.69(dd,J=2.6,8.9Hz,1H),7.48(dt,J=6.1,8.0Hz,1H),7.38-7.28(m,3H),7.24-7.14(m,1H),5.29(s,2H).

[2097] 步骤3:向N-(3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)苯基)-7-氟-6-硝基喹唑啉-4-胺(12.3g,27.8mmol)于二甲基甲酰胺(150mL)中的溶液分批添加乙酸钾(13.6g,139mmol)。将混合物在100℃下搅拌2小时。将混合物添加水(500mL)并过滤。将滤饼在真空中干燥,以得到呈红色固体的4-((3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-醇(13.0g,粗品)。m/zES+[M+H]$^+$441.0;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.16(s,1H),8.58-8.32(m,1H),7.99-7.94(m,2H),7.69(brd,J=9.0Hz,1H),7.48-7.43(m,1H),7.33-7.24(m,3H),7.20-7.12(m,2H),5.24(s,2H).

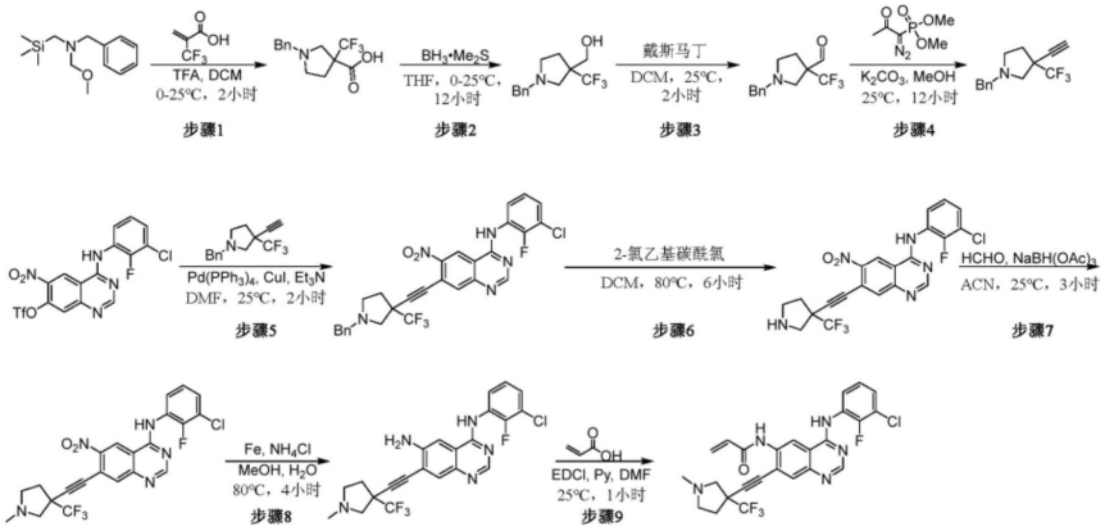
[2098] 步骤4:在0℃下向4-((3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-醇(2.00g,4.54mmol)、吡啶(1.79g,22.7mmol)于二氯甲烷(30mL)中的溶液逐滴添加三氟甲磺酸过氧酐(2.56g,9.07mmol)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将混合物用水(150mL)稀释,并用二氯甲烷(3×80mL)萃取。将合并的有机层用盐水(60mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10/1到3/1)纯化,以得到呈黄色固体的4-((3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基三氟甲磺酸酯(650mg,25%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.58(s,1H),9.71(s,1H),8.77(s,1H),8.03(s,1H),7.99-7.96(m,1H),7.71-7.68(m,1H),7.50-7.45(m,1H),7.35-7.29(m,4H),7.21-7.17(m,1H),5.27(s,2H).

[2099] 步骤5:向4-((3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基三氟甲磺酸酯(600mg,1.05mmol)、3-乙炔基-3-甲基四氢呋喃(138mg,1.26mmol)于二甲基甲酰胺(9.00mL)和三乙胺(9.00mL)中的溶液一次性添加碘化铜(39.9mg,209umol)和四(三苯基膦)钯(0)(121mg,105umol)。将混合物在20℃下搅拌2小时。将混合物用水(100mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×80.0mL)萃取。将合并的有机层用盐水(40.0mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=3/1)纯化,以得到呈黄色固体的N-(3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)苯基)-7-((3-甲基四氢呋喃-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(290mg,52%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.35(s,1H),9.42(s,1H),8.70(s,1H),8.00(d,J=2.6Hz,1H),7.94(s,1H),7.71(dd,J=2.6,9.0Hz,1H),7.47(dt,J=6.0,8.0Hz,1H),7.35-7.28(m,3H),7.18(dt,J=2.3,8.6Hz,1H),5.27(s,2H),4.11(q,J=4.9Hz,2H),3.94-3.88(m,3H),2.31-2.21(m,1H),2.00(td,J=7.3,12.2Hz,1H),1.43(s,3H).

[2100] 步骤6:向N-(3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)苯基)-7-((3-甲基四氢呋喃-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(280mg,525umol)、氯化铵(197mg,3.68mmol)于甲醇(4.00mL)和水(1.00mL)中的溶液分批添加铁粉(147mg,2.63mmol)。将混合物在80℃下搅拌2小时。将混合物过滤。将滤液在真空中浓缩。将残余物用饱和碳酸氢钠溶液(100mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×60.0mL)萃取。将合并的有机层用盐水(40.0mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的N^4-(3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)苯基)-7-((3-甲基四氢呋喃-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(250mg,95%产率)。m/zES+$[M+H]^+$503.2;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.47(s,1H),8.33(s,1H),8.03(d,J=2.5Hz,1H),7.71(dd,J=2.5,8.9Hz,1H),7.59(s,1H),7.47(brt,J=2.9Hz,2H),7.34-7.29(m,2H),7.23(d,J=9.0Hz,1H),7.18(dt,J=2.3,8.7Hz,1H),5.55(s,2H),5.24(s,2H),3.94-3.87(m,1H),3.94-3.87(m,2H),3.61(d,J=7.9Hz,1H),2.36-2.29(m,1H),2.02-1.98(m,1H),1.45(s,3H).

[2101] 步骤7:向N^4-(3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)苯基)-7-((3-甲基四氢呋喃-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(220mg,437umol)、丙烯酸(37.8mg,525umol)和吡啶(138mg,1.75mmol)于二甲基甲酰胺(2.00mL)中的混合物分批添加1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(335mg,1.75mmol)。将混合物在20℃下搅拌1小时。将混合物过滤。将滤液通过制备型HPLC(柱:WatersXbridgeC18150*50mm*10uM;流动相:[水(10mMNH_4HCO_3)-乙腈];B%:58%-78%,10分钟)纯化并冻干,以得到呈黄色固体的N-(4-((3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)苯基)氨基)-7-((3-甲基四氢呋喃-3-基)乙炔基)-喹唑啉-6-基)丙烯酰胺(88.5mg,35%产率)。m/zES+$[M+H]^+$557.4;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.87(s,2H),8.68(s,1H),8.56(s,1H),8.01(d,J=2.4Hz,1H),7.80(s,1H),7.72(dd,J=2.5,9.0Hz,1H),7.47(dt,J=6.1,8.0Hz,1H),7.36-7.29(m,2H),7.26(d,J=9.2Hz,1H),7.18(dt,J=1.9,8.6Hz,1H),6.58(brdd,J=10.2,17.1Hz,1H),6.34(dd,J=1.8,17.1Hz,1H),5.85(dd,J=1.8,10.2Hz,1H),5.25(s,2H),3.93-3.82(m,3H),3.59(d,J=8.1Hz,1H),2.33-2.23(m,1H),1.96(td,J=7.3,12.2Hz,1H),1.41(s,3H).

[2102] 实例56:化合物第62号(N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((1-甲基-3-(三氟甲基)吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺)的合成

[2103] 

[2104] 步骤1:在0℃下向2-(三氟甲基)丙烯酸(6.00g,42.8mmol)于二氯甲烷(100mL)中的溶液缓慢添加N-苄基-1-甲氧基-N-((三甲基甲硅烷基)甲基)甲胺(10.0g,42.1mmol)和三氟乙酸(770mg,6.75mmol)。将混合物在氮气下在25℃下搅拌2小时。将混合物在减压下浓缩,以得到呈白色固体的1-苄基-3-(三氟甲基)吡咯烷-3-甲酸(11.5g,粗品)。m/zES+[M+H]$^+$ 274.0;

[2105] 步骤2:在0℃下向1-苄基-3-(三氟甲基)吡咯烷-3-甲酸(5.50g,20.1mmol)于四氢呋喃(30mL)中的溶液添加硼烷二甲基硫醚络合物(10.0M于四氢呋喃中,4.08mL)。将混合物在25℃下搅拌12小时。将反应混合物用甲醇(50mL)淬灭。然后将混合物在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=20/1到4/1与乙酸乙酯/甲醇=4/1)纯化。将期望的级分收集,并在减压下浓缩,以得到呈无色油状物的(1-苄基-3-(三氟甲基)吡咯烷-3-基)甲醇(2.67g,粗品)。m/zES+[M+H]$^+$260.1;

[2106] 步骤3:向(1-苄基-3-(三氟甲基)吡咯烷-3-基)甲醇(2.67g,10.3mmol)于二氯甲烷(100mL)中的溶液添加戴斯-马丁(6.68g,15.7mmol)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将混合物在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=20/1到0/1)纯化。将期望的级分收集,并在减压下浓缩,以得到呈黄色油状物的1-苄基-3-(三氟甲基)吡咯烷-3-甲醛(2.60g,粗品)。

[2107] 步骤4:向1-苄基-3-(三氟甲基)吡咯烷-3-甲醛(2.60g,10.1mmol)于甲醇(30.0mL)中的溶液添加(1-二氮-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(2.90g,15.1mmol)和碳酸钾(4.20g,30.3mmol)。将混合物在25℃下搅拌12小时。将混合物在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=0/1)纯化。将期望的级分收集,并在减压下浓缩,以得到呈无色油状物的1-苄基-3-乙炔基-3-(三氟甲基)吡咯烷(1.05g,41%产率)。m/zES+[M+H]$^+$254.2;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.36-7.24(m,5H),3.68-3.59(m,2H),2.90(d,J=9.9Hz,1H),2.81-2.76(m,1H),2.73-2.66(m,1H),2.66-2.58(m,1H),2.51-2.50(m,1H),2.25(td,J=6.8,13.2Hz,1H),2.17-2.09(m,1H).

[2108] 步骤5:向4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基三氟甲磺酸酯(1.80g,3.86mmol)于二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液添加1-苄基-3-乙炔基-3-(三氟甲基)吡咯烷(950mg,3.75mmol)、三乙胺(7.27g,71.8mmol)、碘化亚铜(150mg,787umol)和四(三苯基膦)

钯(0)(45.0mg,38.9umol)。将混合物在氮气下在25℃下搅拌2小时。将混合物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝10/1到4/1)纯化。将期望的级分收集,并在减压下浓缩,以得到呈黄色油状物的7-((1-苄基-3-(三氟甲基)吡咯烷-3-基)乙炔基)-N-(3-氯-2-氟苯基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(1.67g,75％产率)。m/zES+[M+H]$^+$570.2;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.69(brs,1H),9.48(brs,1H),8.69(brs,1H),8.07(brs,1H),7.55(brs,2H),7.37-7.32(m,5H),7.29(brdd,J＝4.8,8.2Hz,1H),3.75-3.67(m,2H),3.08-2.99(m,2H),2.84-2.78(m,1H),2.77-2.70(m,1H),2.42-2.35(m,2H).

[2109] 步骤6:向7-((1-苄基-3-(三氟甲基)吡咯烷-3-基)乙炔基)-N-(3-氯-2-氟苯基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(1.30g,2.28mmol)于二氯甲烷(6.0mL)中的溶液添加2-氯乙基碳酰氯(8.34g,58.3mmol)。将混合物在氮气下在80℃下搅拌6小时。将混合物在减压下浓缩以得到残余物。将残余物添加甲醇(20mL)并在80℃下搅拌2小时。然后将混合物在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过反相HPLC(0.1％甲酸条件)纯化。将期望的级分浓缩并冻干,以得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/甲醇＝1/0到20/1)纯化。将期望的级分收集,并浓缩,以得到呈黄色固体的N-(3-氯-2-氟苯基)-6-硝基-7-((3-(三氟甲基)吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-4-胺(700mg,粗品)。m/zES+[M+H]$^+$480.1;

[2110] 步骤7:向N-(3-氯-2-氟苯基)-6-硝基-7-((3-(三氟甲基)-吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-4-胺(700mg,1.46mmol)于乙腈(20mL)中的溶液添加三乙酰氧基硼氢化钠(800mg,3.77mmol)和多聚甲醛(900mg,28.1mmol)。将混合物在25℃下搅拌3小时。将混合物在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝1/1到0/1)纯化。将期望的级分收集,并浓缩,以得到呈黄色固体的N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1-甲基-3-(三氟甲基)吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(360mg,粗品)。m/zES+[M+H]$^+$494.1;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.88-10.58(m,1H),9.54-9.38(m,1H),8.68(brs,1H),8.06(brs,1H),7.55(brdd,J＝5.7,7.2Hz,2H),7.32(brs,1H),3.04-2.96(m,3H),2.81-2.71(m,2H),2.70-2.59(m,2H),2.36(brd,J＝6.5Hz,2H).

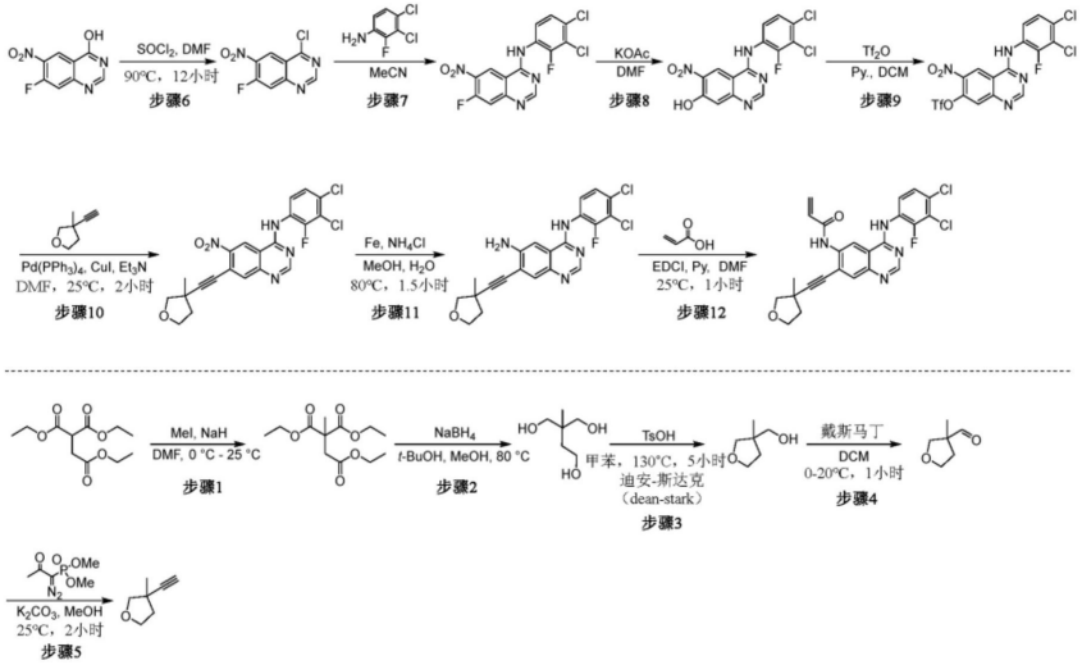
[2111] 步骤8:向N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1-甲基-3-(三氟甲基)吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(360mg,729umol)于甲醇(20mL)和水(3.0mL)中的溶液添加铁粉(400mg,7.16mmol)和氯化铵(600mg,11.2mmol)。将混合物在80℃下搅拌4小时。将混合物在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex SynergiC18150*25*10um;流动相:[水(0.225％甲酸)-乙腈];B％:10％-40％,8分钟)纯化。将期望的级分收集并冻干,以得到呈黄色固体的N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1-甲基-3-(三氟甲基)吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(150mg,44％产率)。m/zES+[M+H]$^+$464.1;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.79-9.47(m,1H),8.27(brs,1H),8.16(s,1H),7.67(brs,1H),7.53(brd,J＝2.9Hz,1H),7.47(brs,1H),7.26(brt,J＝7.9Hz,1H),5.64(brs,2H),3.08-3.03(m,1H),2.99-2.94(m,1H),2.82-2.75(m,1H),2.65-2.55(m,1H),2.45-2.35(m,2H),2.33(s,3H).

[2112] 步骤9:向N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1-甲基-3-(三氟甲基)吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(120mg,258umol)于二甲基甲酰胺(2.0mL)中的溶液添加1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(72.0mg,375umol)、吡啶(70.5mg,892umol)和丙烯酸(20.0mg,277umol)。将混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物过滤以得到溶液。将溶液通过制备型HPLC(柱:PhenomenexSynergiC18150*25*10um;流动相:[水(0.225％甲酸)-乙腈];

B%:12%-42%,10分钟)纯化。将期望的级分浓缩并冻干,以得到呈黄色固体的N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((1-甲基-3-(三氟甲基)吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺(49.1mg,33%产率)。m/zES+[M+H]$^+$518.1;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.14(s,1H),10.02(s,1H),8.64(s,1H),8.53(s,1H),8.14(s,1H),7.92(s,1H),7.52(brt,J=7.3Hz,2H),7.30(brt,J=8.0Hz,1H),6.59-6.50(m,1H),6.34(dd,J=1.7,17.1Hz,1H),5.86(dd,J=1.6,10.2Hz,1H),3.07(brs,2H),2.79-2.70(m,2H),2.37(brs,3H),2.37-2.34(m,2H).

[2113] 实例57:化合物第63号(N-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)氨基)-7-((3-甲基四氢呋喃-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺)的合成

[2114]



[2115] 步骤1:在0℃下向乙烷-1,1,2-三甲酸三乙酯(40.0g,162mmol)于二甲基甲酰胺(300mL)中的溶液分批添加氢化钠(9.10g,227mmol,60%纯度)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。然后在0℃下将混合物逐滴添加碘甲烷(30.0g,211mmol)。将混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物用饱和氯化铵溶液(300mL)淬灭,并用乙酸乙酯(3×200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,并经硫酸钠干燥,过滤,并且浓缩以获得粗产物。将粗产物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=20/1到10/1)纯化,以得到呈无色油状物的丙烷-1,2,2-三甲酸三乙酯(45.0g,粗品)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.18-4.10(m,6H),2.87-2.85(m,2H),1.47(s,3H),1.20-1.17(m,9H)。

[2116] 步骤2:在0.5小时内将丙烷-1,2,2-三甲酸三乙酯(40.0g,154mmol)和硼氢化钠(15.4g,407mmol)于叔丁醇(400mL)中的回流溶液逐滴添加甲醇(30.0mL)。将溶液在90℃下煮沸另外0.5小时,并且使其冷却。小心添加5M盐酸以中和溶液,然后将其过滤。将残余物用乙醇(3×100mL)洗涤并过滤。将溶剂在减压下蒸发,以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10/1到1/1)纯化,以得到呈浅黄色油状物的2-(羟甲基)-2-甲基丁烷-1,4-二醇(10.0g,49%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ4.47-4.43(m,1H),4.39(t,J=5.4Hz,2H),3.46(dt,J=4.9,7.1Hz,2H),3.18(d,J=5.3Hz,4H),1.40-1.35(m,2H),0.74(s,3H).

[2117] 步骤3:向2-(羟甲基)-2-甲基丁烷-1,4-二醇(10.0g,74.5mmol)于甲苯(200mL)中

的溶液分批添加4-甲苯磺酸(1.28g,7.45mmol)。将混合物在迪安-斯达克分水器下在130℃下搅拌5小时。将混合物浓缩以得到残余物。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10/1到2/1)纯化,以得到呈黄色油状物的(3-甲基四氢呋喃-3-基)甲醇(6.00g,69%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.85-3.76(m,2H),3.66(d,J=8.4Hz,1H),3.44(s,2H),3.32(d,J=8.4Hz,1H),1.82-1.75(m,1H),1.61-1.57(m,1H),1.06(s,3H)

[2118] 步骤4:在0℃下向(3-甲基四氢呋喃-3-基)甲醇(600mg,5.17mmol)于二氯甲烷(8.0mL)中的溶液分批添加戴斯-马丁高碘烷(3.29g,7.75mmol)。将混合物在20℃下搅拌1小时。将混合物浓缩以得到粗产物。将粗产物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10/1到2/1)纯化,以得到呈无色油状物的3-甲基四氢呋喃-3-甲醛(500mg,粗品)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.51(s,1H),3.90-3.86(m,1H),3.85-3.79(m,2H),3.41(d,J=9.1Hz,1H),2.26(ddd,J=6.8,8.0,12.7Hz,1H),1.66(ddd,J=5.6,7.2,12.8Hz,1H),1.19(s,3H).

[2119] 步骤5:向3-甲基四氢呋喃-3-甲醛(500mg,4.38mmol)和碳酸钾(1.82g,13.1mmol)于甲醇(5.0mL)中的溶液逐滴添加(1-二氮-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(1.09g,5.69mmol)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将混合物用水(40mL)稀释,并用石油醚(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,并经硫酸钠干燥,过滤。将有机层用二甲基甲酰胺(10mL)稀释并浓缩以去除石油醚,以得到溶解于二甲基甲酰胺(10mL)中的3-乙炔基-3-甲基-四氢呋喃(约500mg,粗品)。

[2120] 步骤6:向7-氟-6-硝基喹唑啉-4-醇(5.00g,23.9mmol)于亚硫酰氯(82.0g,689mmol)中的溶液逐滴添加二甲基甲酰胺(175mg,2.39mmol)。将混合物在90℃下搅拌12小时。将混合物浓缩,以得到呈黄色固体的4-氯-7-氟-6-硝基喹唑啉(5.40g,粗品)。

[2121] 步骤7:向4-氯-7-氟-6-硝基喹唑啉(5.40g,23.7mmol)于乙腈(50mL)中的溶液分批添加3,4-二氯-2-氟苯胺(4.27g,23.7mmol)。将混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物浓缩以得到粗产物。将粗产物用乙酸乙酯(200mL)洗涤并过滤,将滤饼干燥,以得到呈白色固体的N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-氟-6-硝基喹唑啉-4-胺(9.00g,粗品)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.65(brd,J=7.6Hz,1H),8.74(s,1H),7.93(d,J=12.0Hz,1H),7.68-7.62(m,1H),7.61-7.54(m,1H)

[2122] 步骤8:向N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-氟-6-硝基喹唑啉-4-胺(9.00g,24.3mmol)于二甲基甲酰胺(100mL)中的溶液分批添加乙酸钾(11.9g,121mmol)。将混合物在100℃下搅拌2小时。将混合物倒入水(500mL)中并过滤。将滤饼干燥,以得到呈黄色固体的4-(3,4-二氯-2-氟-苯胺基)-6-硝基-喹唑啉-7-醇(8.00g,粗品)。m/zES+$[M+H]^+$368.9;

[2123] 步骤9:在0℃下向4-(3,4-二氯-2-氟-苯胺基)-6-硝基-喹唑啉-7-醇(5.00g,13.6mmol)和吡啶(5.36g,67.7mmol,5.47mL)于二氯甲烷(40mL)中的溶液逐滴添加三氟甲磺酸酐(7.64g,27.1mmol)。将混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物用水(30mL)稀释,并用二氯甲烷(2×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,并经硫酸钠干燥,过滤,并且浓缩以获得粗产物。将粗产物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=20/1到10/1)纯化,以得到呈黄色固体的4-((3,4-二氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基三氟甲磺酸酯(3.50g,49%产率)。m/zES+$[M+H]^+$500.9;

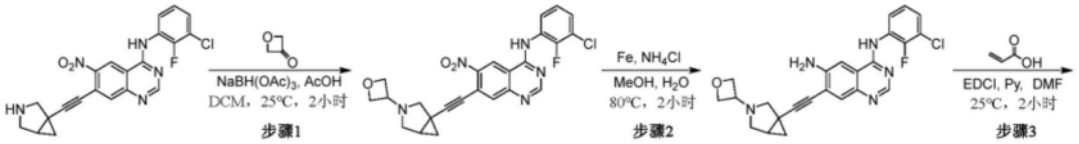
[2124] 步骤10:在氮气下向4-((3,4-二氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基三氟甲磺酸酯(400mg,798umol)和3-乙炔基-3-甲基四氢呋喃(16.5mg,150mmol)于二甲基甲酰胺

(5.0mL)和三乙胺(5.0mL)中的溶液一次性添加四[三苯基膦]钯(0)(92.2mg,79.8umol)和碘化铜(I)(15.2mg,79.8umol)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将混合物用水(40mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,并经硫酸钠干燥,过滤,并且浓缩以获得粗产物。将粗产物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=20/1到3/1)纯化,以得到呈黄色油状物的N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基四氢呋喃-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(350mg,95%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.89(s,1H),8.75(s,1H),8.34(dd,J=8.0,9.2Hz,1H),8.13(s,1H),7.88(brs,1H),7.40(dd,J=2.0,9.2Hz,1H),4.14-4.01(m,3H),3.73(d,J=8.4Hz,1H),2.49-2.37(m,1H),2.10-1.99(m,1H),1.54(s,3H)。

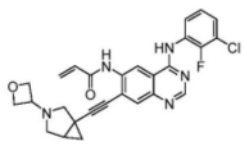
[2125] 步骤11:向N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基四氢呋喃-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(310mg,672umol)和氯化铵(180mg,3.36mmol)于甲醇(8.0mL)和水(2.0mL)中的溶液分批添加铁粉(188mg,3.36mmol)。将混合物在80℃下搅拌1.5小时。将混合物添加甲醇(50mL)并过滤。将滤液浓缩以得到粗产物。将残余物用饱和碳酸氢钠溶液(30mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且浓缩以得到呈黄色固体的N^4-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基四氢呋喃-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(270mg,粗品)。m/zES+$[M+H]^+$431.0;

[2126] 步骤11:向N^4-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基四氢呋喃-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(240mg,556umol)、丙烯酸(52.1mg,723umol)和吡啶(176mg,2.23mmol)于二甲基甲酰胺(3.0mL)中的溶液分批添加1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(427mg,2.23mmol)。将混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物用水(30mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,并经硫酸钠干燥,过滤,并且浓缩以获得粗产物。将粗产物通过制备型HPLC(柱:WatersXbridgeC18150*50mm*10um;流动相:[水(10mMNH_4HCO_3)-乙腈];B%:53%-73%,10分钟)纯化并冻干,以得到呈黄色固体的N-(4-((3,4-二氯-2-氟苯基)氨基)-7-((3-甲基四氢呋喃-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺(67.7mg,25%产率)。m/zES+$[M+H]^+$485.2;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.23(s,1H),8.74(s,1H),8.42(s,1H),8.35(dd,J=8.0,9.2Hz,1H),7.97(s,1H),7.81(brs,1H),7.34(dd,J=2.0,9.2Hz,1H),6.61-6.52(m,1H),6.49-6.37(m,1H),5.92(dd,J=1.2,10.4Hz,1H),4.19-4.06(m,3H),3.69(d,J=8.4Hz,1H),2.51-2.37(m,1H),2.15-2.03(m,1H),1.59(s,3H).

[2127] 实例58:化合物第64号(N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((3-(氧杂环丁烷-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺)的合成



[2128]



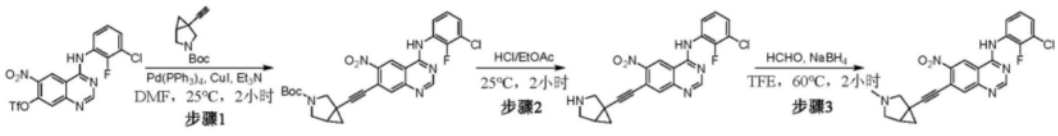
[2129] 步骤1:在25℃下向7-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基乙炔基)-N-(3-氯-2-氟苯基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(400mg,869umol)、氧杂环丁烷-3-酮(376mg,5.21mmol)和乙酸(0.10mL)于二氯甲烷(10mL)中的混合物分批添加乙酸硼氢化钠(1.11g,5.21mmol)。将混合

物在25℃下搅拌2小时。将混合物用甲醇(20mL)淬灭并浓缩到干燥以得到残余物。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝0/1)纯化,以得到呈黄色固体的N-(3-氯-2-氟苯基)-6-硝基-7-((3-(氧杂环丁烷-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基)喹唑啉-4-胺(350mg,84%产率)。m/zES+[M+H]$^+$480.4;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.77(s,1H),8.65(s,1H),8.19(brt,J＝7.2Hz,1H),7.98(s,1H),7.22(brs,1H),7.15-7.08(m,1H),4.65-4.60(m,2H),4.56-4.52(m,2H),3.78-3.72(m,1H),3.15(d,J＝8.4Hz,1H),2.95(d,J＝8.8Hz,1H),2.55(d,J＝8.4Hz,1H),2.50(dd,J＝3.6,8.8Hz,1H),2.02(s,1H),1.95-1.90(m,1H),1.51(t,J＝4.8Hz,1H).

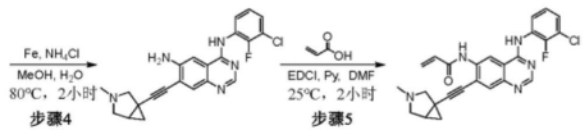
[2130] 步骤2:将N-(3-氯-2-氟苯基)-6-硝基-7-((3-(氧杂环丁烷-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基)喹唑啉-4-胺(350mg,729umol)、铁粉(204mg,3.65mmol)和氯化铵(195mg,3.65mmol)于甲醇(5.0mL)和水(2.0mL)中的混合物在80℃下搅拌2小时。将混合物过滤,并且将滤液浓缩到干燥以得到残余物。将残余物用乙酸乙酯(20mL)稀释并用饱和碳酸氢钠溶液(20mL)和盐水(15mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-(氧杂环丁烷-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(210mg,粗品)。m/zES+[M+H]$^+$450.1;

[2131] 步骤3:在25℃下向N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-(氧杂环丁烷-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(150mg,333umol)、丙烯酸(26.4mg,367umol)和吡啶(105mg,1.33mmol)于二甲基甲酰胺(2.0mL)中的混合物分批添加1-乙基-3-(3-二甲基氨基-丙基)-碳二亚胺(256mg,1.33mmol)。将混合物在25℃下搅拌2小时,并且然后过滤。将滤液通过制备型HPLC(柱:WatersXbridge150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%氢氧化铵v/v)-乙腈];B%:35%-65%,10分钟)和制备型HPLC(柱:Unisil3-100C18Ultra150*50mm*3um;流动相:[水(0.225%甲酸)-乙腈];B%:10%-40%,10分钟)纯化,以得到呈黄色固体的N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((3-(氧杂环丁烷-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺(14.6mg,8%产率)。m/zES+[M+H]$^+$504.4;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝9.19(s,1H),8.74(s,1H),8.36-8.27(m,2H),7.96(s,1H),7.86(brs,1H),7.24-7.14(m,2H),6.55-6.49(m,1H),6.37-6.28(m,1H),5.94(d,J＝10.4Hz,1H),4.72(dt,J＝2.4,6.4Hz,2H),4.63(dt,J＝3.6,6.0Hz,2H),3.85(quin,J＝6.4Hz,1H),3.27(d,J＝8.4Hz,1H),3.07(d,J＝8.8Hz,1H),2.67-2.60(m,2H),2.01(td,J＝4.0,8.0Hz,1H),1.66(t,J＝4.4Hz,1H),1.14(dd,J＝4.4,8.4Hz,1H).

[2132] 实例59:化合物第65号(N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺)的合成



[2133]



[2134] 步骤1:在氮气气氛下向4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基三氟甲磺

酸酯(1.80g,3.86mmol)、1-乙炔基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(802mg,3.87mmol)和碘化亚铜(147mg,772umol)于二甲基甲酰胺(5.0mL)和三乙胺(4.0mL)中的混合物添加四(三苯基膦)钯(0)(446mg,386umol)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将混合物浓缩以得到残余物。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=5/1-2/1)纯化,以得到呈黄色固体的1-((4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(2.00g,99%产率)。m/zES+[M+H]$^+$524.0;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=8.87-8.79(m,2H),8.23(brt,J=6.8Hz,1H),8.16(brs,1H),8.06(br d,J=14.3Hz,1H),7.33-7.29(m,1H),7.24-7.18(m,1H),3.96-3.82(m,1H),3.63-3.52(m,2H),3.01-2.96(m,2H),2.93-2.88(m,2H),1.48(s,9H)

[2135] 步骤2:向1-((4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(1.80g,3.44mmol)于乙酸乙酯(10mL)中的混合物添加盐酸/乙酸乙酯(4.00M,4.00mL),将混合物在25℃下搅拌2小时。将混合物浓缩到干燥以得到残余物。将残余物用乙酸乙酯(10mL)研磨。在过滤之后,将滤饼用乙酸乙酯(5.0mL)洗涤,在真空中干燥,以得到呈黄色固体的7-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基乙炔基)-N-(3-氯-2-氟苯基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(1.40g,96%产率)。m/zES+[M+H]$^+$424.1;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.86(br s,1H),9.60-9.40(m,2H),8.74(brs,1H),8.08(brs,1H),7.61-7.57(m,1H),7.52(brt,J=7.2Hz,1H),7.38-7.31(m,1H),3.63(dd,J=6.0,11.2Hz,1H),3.56-3.44(m,2H),3.38(dd,J=6.0,11.6Hz,1H),2.41-2.35(m,1H),1.60-1.51(m,1H),1.47-1.39(m,1H).

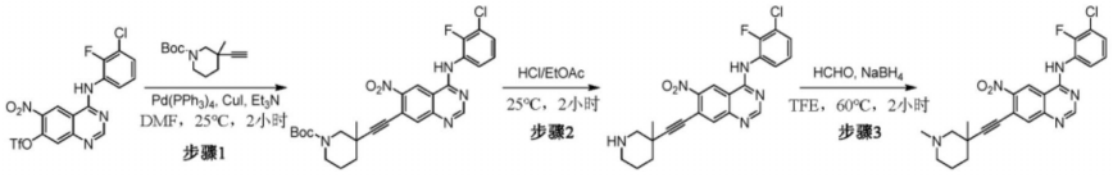
[2136] 步骤3:在25℃下将7-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基乙炔基)-N-(3-氯-2-氟苯基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(400mg,869umol)、多聚甲醛(130mg,4.35mmol)于三氟乙醇(5.0mL)中的混合物添加硼氢化钠(65.8mg,1.74mmol)。将混合物在60℃下搅拌1小时。将混合物用甲醇(5.0mL)淬灭并浓缩到干燥以得到残余物。将残余物用乙酸乙酯(20mL)稀释并用水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(350mg,92%产率)。m/zES+[M+H]$^+$438.0;

[2137] 步骤4:将N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(350mg,799umol)、铁粉(223mg,4.00mmol)和氯化铵(214mg,4.00mmol)于甲醇(5.0mL)和水(2.0mL)中的混合物在80℃下搅拌2小时。将混合物过滤,并且将滤液浓缩到干燥以得到残余物。将残余物用乙酸乙酯(20mL)稀释并用饱和碳酸氢钠溶液(20mL)和盐水(15mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(300mg,粗品)。m/zES+[M+H]$^+$408.1。

[2138] 步骤5:在25℃下向N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(250mg,613umol)、丙烯酸(57.4mg,796umol)和吡啶(194mg,2.45mmol)于二甲基甲酰胺(3.0mL)中的混合物分批添加1-乙基-3-(3-二甲基氨基-丙基)-碳二亚胺(470mg,2.45mmol)。将混合物在25℃下搅拌2小时,并且然后过滤。将滤液通过制备型HPLC(柱:WelchXtimateC18150*30mm*5um;流动相:[水(0.05%氢氧化铵v/v)-乙腈];B%:40%-70%,10分钟)和制备型HPLC(柱:Unisil3-100C18Ultra150*50mm*

3um;流动相:[水(0.225%甲酸)-乙腈];B%:8%-38%,10分钟)纯化,以得到呈黄色固体的N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺(36.7mg,13%产率)。m/zES+[M+H]$^+$462.4;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.18(s,1H),8.72(s,1H),8.38-8.30(m,2H),7.94(s,1H),7.78(brs,1H),7.23-7.12(m,2H),6.55-6.46(m,1H),6.38-6.23(m,1H),5.92(d,J=10.4Hz,1H),3.28(brd,J=8.8Hz,1H),3.08(brd,J=9.2Hz,1H),2.59(brd,J=8.4Hz,2H),2.39(s,3H),1.96(td,J=4.0,8.4Hz,1H),1.25(s,1H),1.09(br dd,J=4.0,8.4Hz,1H).

[2139] 实例60:化合物第66号(N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((1,3-二甲基哌啶-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺)的合成



[2140]



[2141] 步骤1:在25℃下向4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基三氟甲磺酸酯(1.50g,3.21mmol)、3-乙炔基-3-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(789mg,3.54mmol)和三乙胺(3.27g,32.3mmol)于二甲基甲酰胺(3.0mL)中的混合物添加四(三苯基膦)钯(0)(371mg,321umol)和碘化铜(I)(122mg,643umol)。将混合物在氮气气氛下在25℃下搅拌2小时。将混合物浓缩以得到残余物。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=5/1-2/1)纯化,以得到呈黄色固体的3-((4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-3-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.5g,粗品)。m/zES+[M+H]$^+$540.1;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.86(s,1H),8.78(brs,1H),8.29-8.22(m,1H),8.09(s,2H),7.46-7.35(m,1H),7.23-7.18(m,1H),3.91(brd,J=13.2Hz,1H),3.77(brt,J=6.4Hz,1H),2.99(s,2H),1.97-1.85(m,2H),1.73(s,3H),1.67(brs,1H),1.57(brd,J=14.8Hz,1H),1.44(s,9H),1.37(s,3H).

[2142] 步骤2:向3-((4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-3-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.00g,1.85mmol)于乙酸乙酯(5.0mL)中的溶液添加盐酸/乙酸乙酯(4.00M,5.00mL),将混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物浓缩到干燥以得到残余物。将残余物用乙酸乙酯(10mL)研磨。在过滤之后,将滤饼用乙酸乙酯(5.0mL)洗涤,在真空中干燥,以得到呈黄色固体的N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基哌啶-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(850mg,96%产率,HCl)。m/zES+[M+H]$^+$440.1;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.70-9.47(m,2H),8.74(brs,1H),8.37(brs,1H),8.29(brs,1H),7.59(brd,J=6.4Hz,1H),7.55-7.51(m,1H),7.36-7.32(m,1H),3.37(brd,J=12.4Hz,1H),3.24(br d,J=12.0Hz,1H),3.01(brt,J=10.4Hz,1H),2.91-2.81(m,1H),1.98-1.90(m,2H),1.84(brd,J=14.4Hz,1H),1.74-1.62(m,1H),1.40(s,3H).

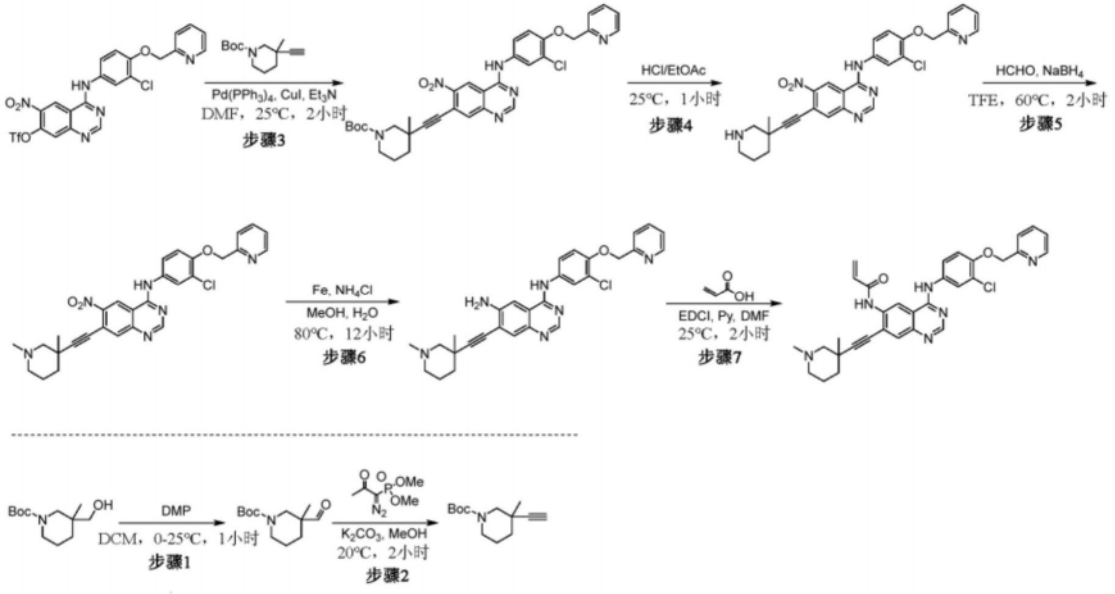
[2143] 步骤3:将N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基哌啶-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-

胺(550mg,1.15mmol,HCl)和多聚甲醛(173mg,5.77mmol,159uL)于三氟乙醇(5.0mL)中的混合物在60℃下搅拌0.5小时。然后在60℃下将混合物分批添加硼氢化钠(87.3mg,2.31mmol)。将混合物在60℃下搅拌1.5小时。将混合物用甲醇(5.0mL)淬灭并浓缩到干燥以得到残余物。将残余物用乙酸乙酯(20mL)稀释并用水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1,3-二甲基哌啶-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(500mg,粗品)。m/zES+[M+H]$^+$454.4;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.84(brs,1H),8.74(s,1H),8.28(brs,1H),8.11(s,1H),7.50-7.43(m,1H),7.30(brs,1H),7.21(dd,J=1.2,8.2Hz,1H),2.88(brd,J=11.2Hz,1H),2.74(brs,1H),2.31(s,3H),2.01(brs,2H),1.96(brs,2H),1.75-1.68(m,2H),1.39(s,3H).

[2144] 步骤4:将N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1,3-二甲基哌啶-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(500mg,1.10mmol)、铁粉(308mg,5.51mmol)和氯化铵(294mg,5.51mmol)于甲醇(8.0mL)和水(3.0mL)中混合物在80℃下搅拌2小时。将混合物过滤,并且将滤液浓缩到干燥以得到残余物。将残余物用乙酸乙酯(20mL)稀释并用饱和碳酸氢钠溶液(20mL)和盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1,3-二甲基哌啶-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(400mg,粗品)。m/zES+[M+H]$^+$424.1;

[2145] 步骤5:在25℃下向N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1,3-二甲基哌啶-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(300mg,708umol)、丙烯酸(61.2mg,849umol,58.3uL)和吡啶(224mg,2.83mmol)于二甲基甲酰胺(4.0mL)中的混合物添加1-乙基-3-(3-二甲基氨基-丙基)-碳二亚胺盐酸盐(543mg,2.83mmol)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将混合物通过制备型HPLC(柱:PhenomenexGeminiNX-C18(75*30mm*3um);流动相:[水(0.05%氢氧化铵v/v)-乙腈];B%:50%-80%,7分钟)和(柱:Unisil3-100C18Ultra150*50mm*3um;流动相:[水(0.225%甲酸)-乙腈];B%:10%-40%,10分钟)纯化,以得到呈黄色固体的N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((1,3-二甲基哌啶-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺(55.4mg,15%产率)。m/zES+[M+H]$^+$478.1;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.52(brs,1H),9.19(s,1H),8.75(s,1H),8.38-8.34(m,1H),7.96(s,1H),7.80(brs,1H),7.25-7.15(m,2H),6.63-6.49(m,2H),5.89-5.83(m,1H),3.14(brd,J=11.6Hz,2H),2.50(s,3H),2.14-2.01(m,4H),1.79(brdd,J=3.2,10.8Hz,1H),1.43(s,3H),1.36(brdd,J=3.6,12.4Hz,1H).

[2146] 实例61:化合物第67号(N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-7-((1,3-二甲基哌啶-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺)的合成

[2147] 

[2148] 步骤1:在0℃下向3-(羟甲基)-3-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.90g,17.0mmo)于二氯甲烷(20mL)中的溶液分批添加(1,1-二乙酰氧基-3-氧代-1,2-苯碘酰-1-基)乙酸酯(10.1g,23.8mmol)。将混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物浓缩以得到残余物。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10/1)纯化,以得到呈无色油状物的3-甲酰基-3-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.10g,80%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.80(d,J=13.2Hz,1H),3.46-3.37(m,1H),3.17(td,J=6.4,12.8Hz,1H),3.06(d,J=13.2Hz,1H),1.58-1.47(m,3H),1.42(s,1H),1.38(s,9H),1.14(s,3H).

[2149] 步骤2:在20℃下向3-甲酰基-3-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.00g,13.2mmol)和碳酸钾(3.65g,26.4mmol)于甲醇(20mL)中的混合物添加(1-二氮-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(3.30g,17.2mmol)。将混合物在20℃下搅拌2小时。将混合物浓缩到干燥以得到残余物。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10/1)纯化,以得到呈无色油状物的3-乙炔基-3-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.60g,88%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.91-3.67(m,2H),2.86(ddd,J=3.6,9.6,13.2Hz,1H),2.78(brd,J=12.4Hz,1H),2.01(s,1H),1.80-1.71(m,2H),1.51-1.44(m,1H),1.39(s,9H),1.13(s,3H),0.84-0.77(m,1H).

[2150] 步骤3:在25℃下向4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基三氟甲磺酸酯(1.00g,1.80mmol)、3-乙炔基-3-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(442mg,1.98mmol)和三乙胺(1.09g,10.9mmol)于二甲基甲酰胺(1.50mL)中的混合物添加四(三苯基膦)钯(0)(208mg,180umol)和碘化铜(I)(68.5mg,360umol)。将混合物在氮气气氛下在25℃下搅拌2小时。将混合物浓缩以得到残余物。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=5/1-2/1)纯化,以得到呈黄色固体的3-((4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)-乙炔基)-3-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.10g,97%产率)。m/zES+[M+H]$^{+}$629.2;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.20(brs,1H),9.02(brs,1H),8.68(s,1H),8.52(dd,J=0.8,4.8Hz,1H),7.90(s,1H),7.80(d,J=2.4Hz,1H),7.74-7.68(m,1H),7.39-7.33(m,2H),7.20-7.18(m,1H),6.85(d,J=8.8Hz,1H),5.20(s,2H),3.93-3.79(m,1H),2.90(s,2H),2.82(s,1H),1.93(brdd,J=4.4,13.6Hz,1H),1.82(brd,J=6.4Hz,1H),1.61-1.51(m,1H),1.44(brs,1H),1.34(s,9H),1.26(s,3H).

[2151] 步骤4:向3-((4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)-乙炔基)-3-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.40g,2.23mmol)于乙酸乙酯(10mL)中的溶液添加盐酸/乙酸乙酯(4.00M,10.0mL),将混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物浓缩到干燥以得到残余物。将残余物用乙酸乙酯(20mL)研磨。在过滤之后,将滤饼用乙酸乙酯(5.0mL)洗涤,在真空中干燥,以得到呈黄色固体的N-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-7-((3-甲基哌啶-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(1.10mg,87%产率,HCl)。m/zES+[M+H]$^+$529.2;^{1}HNMR(400MHz,MeOD)δ9.58(s,1H),8.98-8.91(m,2H),8.72(t,J=8.0Hz,1H),8.34-8.27(m,2H),8.12(t,J=6.8Hz,1H),8.03(d,J=2.4Hz,1H),7.78(dd,J=2.4,8.8Hz,1H),7.46(d,J=9.2Hz,1H),5.68(s,2H),3.56(brd,J=12.4Hz,1H),3.46(brd,J=12.4Hz,1H),3.37(s,1H),3.12(d,J=12.8Hz,1H),3.05(dt,J=3.2,12.8Hz,1H),2.32-2.20(m,1H),2.15(brd,J=13.6Hz,1H),2.05-1.97(m,1H),1.78(dt,J=3.6,13.12Hz,1H),1.52(s,3H).

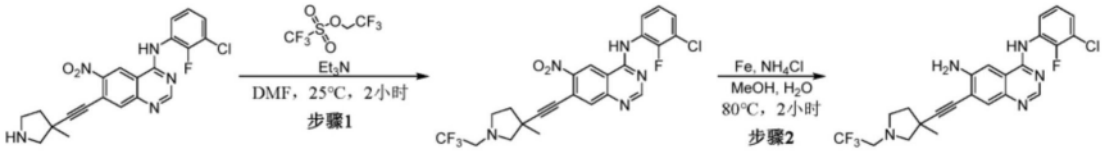
[2152] 步骤5:将N-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-7-((3-甲基哌啶-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(500mg,884umol,HCl)和多聚甲醛(133mg,4.42mmol)于三氟乙醇(5.0mL)中的混合物在60℃下搅拌0.5小时。然后在60℃下将混合物分批添加硼氢化钠(56.1mg,1.48mmol)。将混合物在60℃下搅拌1.5小时。将混合物用甲醇(5.0mL)淬灭并浓缩到干燥以得到残余物。将残余物用乙酸乙酯(20.0mL)稀释并用水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的N-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-7-((1,3-二甲基哌啶-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(400mg,粗品)。m/zES+[M+H]$^+$543.4;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.84(s,1H),8.74(s,1H),8.60(brd,J=4.8Hz,1H),8.02(s,1H),7.89-7.82(m,1H),7.78(dd,J=1.6,7.6Hz,1H),7.67(d,J=7.6Hz,1H),7.51-7.46(m,1H),7.26(brs,1H),7.00-6.96(m,1H),5.30(s,2H),2.93-2.81(m,1H),2.73(brs,1H),2.29(s,3H),2.02-1.90(m,4H),1.73-1.64(m,1H),1.37(s,3H),1.32(brs,1H).

[2153] 步骤6:将N-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-7-((1,3-二甲基哌啶-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(400mg,737umol)、铁粉(206mg,3.68mmol)和氯化铵(197mg,3.68mmol)于甲醇(5.0mL)和水(2.0mL)中的混合物在80℃下搅拌2小时。将混合物过滤,并且将滤液浓缩到干燥以得到残余物。将残余物用乙酸乙酯(20mL)稀释并用饱和碳酸氢钠溶液(20mL)和盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的N^4-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-7-((1,3-二甲基哌啶-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(300mg,粗品)。m/zES+[M+H]$^+$513.3。

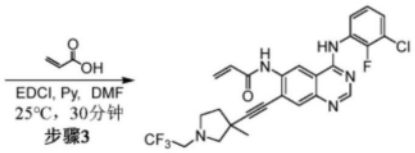
[2154] 步骤7:在25℃下向N^4-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-7-((1,3-二甲基哌啶-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(300mg,585umol)、丙烯酸(59.0mg,818umol)和吡啶(185mg,2.34mmol)于二甲基甲酰胺(3.0mL)中的混合物添加1-乙基-3-(3-二甲基氨基-丙基)-碳二亚胺盐酸盐(448mg,2.34mmol)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将混合物通过制备型HPLC(柱:WatersXbridge150*25mm*5um;流动相:[水($10mMNH_4HCO_3$)-乙腈];B%:42%-72%,10分钟)纯化,以得到呈黄色固体的N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-7-((1,3-二甲基哌啶-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺(101mg,30%产率)。m/zES+[M+H]$^+$567.2;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.70-9.47(m,2H),8.74(brs,1H),8.37(brs,1H),8.29(brs,1H),7.59(brd,J=6.4Hz,1H),7.55-7.51(m,1H),7.36-7.32(m,1H),3.37(brd,J=12.4Hz,1H),3.24(brd,J=12.0Hz,1H),3.01(brt,J=10.4Hz,1H),2.91-2.81(m,1H),

1.98-1.90(m,2H),1.84(brd,J＝14.4Hz,1H),1.74-1.62(m,1H),1.40(s,3H).

[2155] 实例62:化合物第68号(N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-7-((1,3-二甲基哌啶-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺)的合成



[2156]



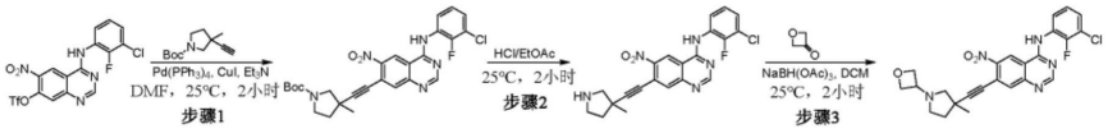
[2157] 步骤1:在25℃下向N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(500mg,1.17mmol)和三乙胺(476mg,4.70mmol)于二氯甲烷(2.0mL)中的混合物添加2,2,2-三氟甲磺酸三氟乙酯(545mg,2.35mmol)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物在乙酸乙酯(30mL)与水(30mL)之间分配。将水层用乙酸乙酯(30mL)洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(460mg,77％产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.42(s,1H),8.68-8.61(m,2H),8.56(s,1H),8.02-7.97(m,2H),7.85(brd,J＝7.6Hz,1H),7.67-7.61(m,1H),7.50-7.44(m,1H),7.34(d,J＝9.6Hz,1H),7.12(d,J＝8.8Hz,1H),5.45(s,2H),5.39(brs,1H),3.88-3.74(m,1H),3.72-3.60(m,1H),3.50(s,2H),3.19(s,3H),2.36-2.26(m,1H),2.23-2.12(m,1H),1.50(s,9H).m/zES+[M+H]$^+$508.1.

[2158] 步骤2:在25℃下向N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(460mg,906umol)和氯化铵(242mg,4.53mmol)于水(2.0mL)和甲醇(5.0mL)中的溶液添加铁粉(253mg,4.53mmol)。将混合物在80℃下搅拌2小时。将反应混合物倒入乙酸乙酯(20mL)中,并在饱和碳酸氢钠溶液(20mL)中搅拌10分钟并过滤。将滤液用乙酸乙酯(20mL)萃取。将合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(420mg,97％产率)。m/zES+[M+H]$^+$478.1。

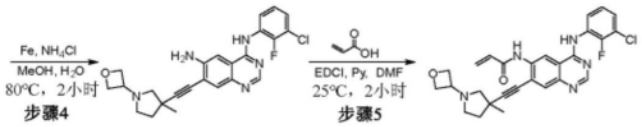
[2159] 步骤3:在25℃下向N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(170mg,356umol)、丙烯酸(25.6mg,356umol)和吡啶(113mg,1.42mmol)于二甲基甲酰胺(1.0mL)中的溶液添加1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(273mg,1.42mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌30分钟。将反应混合物过滤以得到滤液。将滤液通过制备型HPLC(柱:Phenomenex GeminiNX-C18(75*30mm*3um);流动相:[水(0.05％氢氧化铵v/v)-乙腈];B％:46％-76％,7分钟)纯化,以得到呈黄色固体的N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺(53.8mg,28％产率)。m/zES+[M+H]$^+$532.2;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ

9.14(s,1H),8.66(s,1H),8.31(s,1H),8.19(brt,J＝7.2Hz,1H),7.96(s,1H),7.18-7.14(m,1H),7.13-7.07(m,1H),6.48-6.42(m,1H),6.28-6.20(m,1H),5.86-5.80(m,1H),3.18-3.15(m,1H),3.14-3.08(m,2H),3.08-3.02(m,1H),2.91-2.84(m,1H),2.74(d,J＝9.2Hz,1H),2.33-2.25(m,1H),1.99-1.91(m,1H),1.50(s,3H).

[2160] 实例63:化合物第69号(N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)-苯基)氨基)-7-((1,3-二甲基哌啶-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺)的合成



[2161]



[2162] 步骤1:在25℃下向4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基三氟甲磺酸酯(4.30g,9.21mmol)、3-乙炔基-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.12g,10.1mmol)和三乙胺(3.47g,34.3mmol)于二甲基甲酰胺(5.0mL)中的混合物添加四(三苯基膦)钯(0)(1.06g,921umol)和碘化铜(I)(351mg,1.84mmol)。将混合物在氮气气氛下在25℃下搅拌2小时。将混合物浓缩以得到残余物。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝5/1-2/1)纯化,以得到呈黄色固体的3-((4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(5.0g,粗品)。m/zES+[M+H]$^+$526.1;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.81(brd,J＝7.2Hz,1H),8.77(s,1H),8.30(brd,J＝13.6Hz,1H),8.08(brs,1H),8.00(s,1H),7.24-7.20(m,1H),7.13-7.08(m,1H),3.73-3.62(m,1H),3.60-3.53(m,1H),3.51-3.41(m,1H),3.25(brdd,J＝7.2,10.6Hz,1H),2.26-2.16(m,1H),1.92-1.82(m,1H),1.43(s,3H),1.41(s,9H).

[2163] 步骤2:向3-((4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(7.00g,13.3mmol)于乙酸乙酯(20mL)中的溶液添加盐酸/乙酸乙酯(4.00M,20.0mL),将混合物在25℃下搅拌2小时。将混合物浓缩到干燥以得到残余物。将残余物用乙酸乙酯(40mL)研磨。在过滤之后,将滤饼用乙酸乙酯(10mL)洗涤,在真空中干燥,以得到呈黄色固体的N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(5.40mg,88%产率)。m/zES+[M+H]$^+$426.1

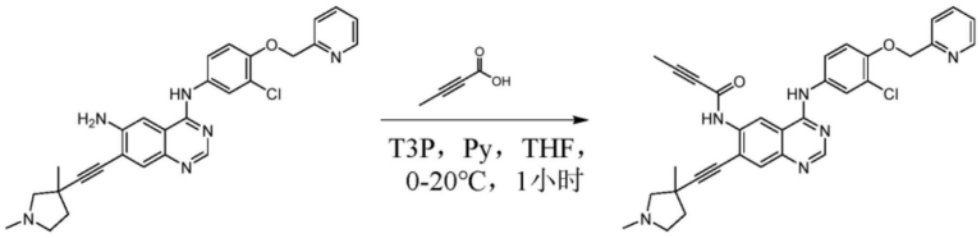
[2164] 步骤3:向N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(3.00g,6.49mmol)和氧杂环丁烷-3-酮(2.34g,32.5mmol)于二氯甲烷(30mL)中的混合物分批添加三乙酰氧基硼氢化钠(6.88g,32.5mmol)。将混合物并在25℃下搅拌2小时。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠溶液(50mL)中,并且用二氯甲烷(2×30mL)萃取。将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到残余物。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝1/1-0/1)纯化,以得到呈黄色固体的N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(1.50g,48%产率)。m/zES+[M+H]$^+$482.2;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.89(s,1H),8.70(s,1H),8.39-8.33(m,1H),8.11(s,1H),7.80(brs,1H),7.32-7.29(m,1H),7.25-7.19(m,1H),4.78-4.73

(m,2H),4.72-4.67(m,2H),3.84(quin,J=6.4Hz,1H),2.97(d,J=9.2Hz,1H),2.86(dt,J=4.8,8.4Hz,1H),2.79-2.73(m,2H),2.39(ddd,J=4.8,7.6,12.6Hz,1H),1.98(td,J=7.6,12.4Hz,1H),1.56(s,3H).

[2165] 步骤4:在25℃下向N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(1.50g,3.11mmol)和氯化铵(833mg,15.6mmol)于水(5.0mL)和甲醇(10mL)中的溶液添加铁粉(869mg,15.6mmol)。将混合物在80℃下搅拌2小时。将反应混合物倒入乙酸乙酯(50mL)中,并在饱和碳酸氢钠溶液(30mL)中搅拌10分钟并过滤。将滤液用乙酸乙酯(30mL)萃取。将合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(1.30g,粗品)。m/zES+$[M+H]^+$452.0;

[2166] 步骤5:在25℃下向N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-((3-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(1.20g,2.66mmol)、丙烯酸(230mg,3.19mmol)和吡啶(840mg,10.6mmol)于二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液添加1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(2.04g,10.6mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物过滤以得到滤液。将滤液通过制备型HPLC(柱:WatersXbridge150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%氢氧化铵v/v)-乙腈];B%:38%-68%,10分钟)纯化,以得到呈黄色固体的N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((3-甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺(280mg,21%产率)。m/zES+$[M+H]^+$506.4;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.22(s,1H),8.75(s,1H),8.51(s,1H),8.39-8.31(m,1H),7.98(s,1H),7.86(brs,1H),7.25-7.14(m,2H),6.61-6.52(m,1H),6.49-6.38(m,1H),5.93(dd,J=1.2,10.0Hz,1H),4.82-4.76(m,2H),4.70(dt,J=2.0,6.0Hz,2H),3.87-3.78(m,1H),3.08(d,J=8.8Hz,1H),3.02-2.92(m,1H),2.73(dt,J=5.6,8.8Hz,1H),2.58(d,J=8.8Hz,1H),2.40(ddd,J=5.6,7.8,13.2Hz,1H),2.03(ddd,J=6.4,8.2,12.8Hz,1H),1.60(s,3H).

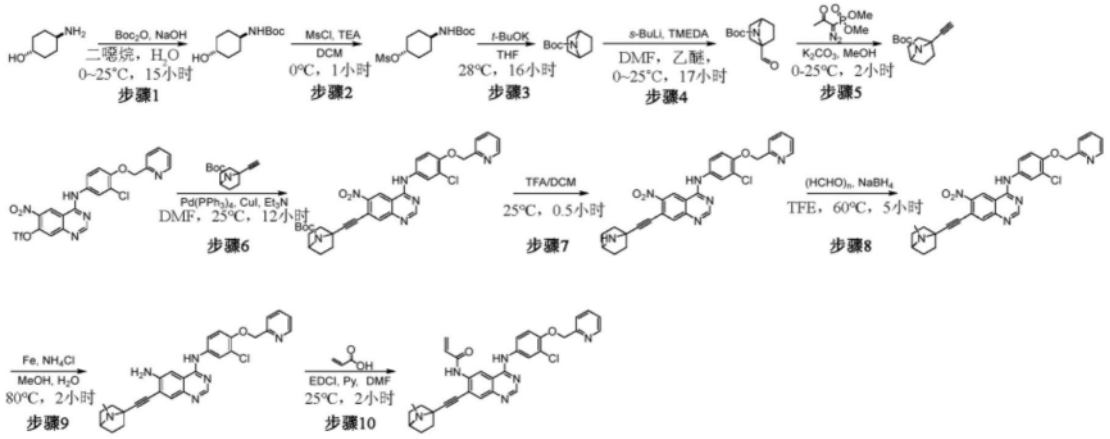
[2167] 实例64:化合物第70号N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丁-2-炔酰胺的合成

[2168] 

[2169] 步骤1:在0℃下向N^4-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(0.200g,0.40mmol)和丁-2-炔酸(337mg,4.01mmol)于吡啶(1.0mL)和四氢呋喃(3.0mL)中的悬浮液添加丙烯酸酐(1.79g,2.81mmol,50%纯度)。将混合物在20℃下搅拌1小时。将混合物在真空中浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC(柱:PhenomenexSynergiC18150*25*10um;流动相:[水(0.225%甲酸)-乙腈];B%:5%-35%,10分钟)纯化以得到残余物,其进一步通过制备型HPLC(柱:WatersXbridge150*255um;流动相:[水(10mMNH_4HCO_3)-乙腈];B%:33%-63%,10分钟)纯化,以得到呈白色固体的N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丁-2-酰胺(44.9mg,19%产率)。m/zES+$[M+H]^+$565.1;^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD)δ

8.58-8.55(m,2H),8.48(s,1H),7.93-7.91(m,2H),7.78(s,1H),7.72(d,J＝7.9Hz,1H),7.58(dd,J＝2.8,8.8Hz,1H),7.39(dd,J＝5.2,6.8Hz,1H),7.16(d,J＝8.8Hz,1H),5.27(s,2H),3.09(d,J＝9.6Hz,1H),3.02-2.91(m,1H),2.74-2.63(m,1H),2.57(d,J＝9.6Hz,1H),2.45(s,3H),2.42-2.37(m,1H),2.09(s,3H),2.03-1.97(m,1H),1.53(s,3H).

[2170] 实例65:化合物第71号N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-7-((7-甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺的合成

[2171] 

[2172] 步骤1:用温度计向2L三颈瓶中添加(1r,4r)-4-氨基环己醇(40.0g,347mmol)和1,4-二噁烷(1.00L)。将所得溶液冷却到0℃,并逐滴添加氢氧化钠(16.7g,417mmol)于水(420mL)中的溶液。然后将混合物在0℃下搅拌15分钟并在0℃下逐滴添加二碳酸二叔丁酯(83.4g,382mmol,87.8mL)于1,4-二噁烷(250mL)中的溶液。最后将混合物在25℃下搅拌15小时。将反应用1N盐酸中和并用乙酸乙酯(2×800mL)萃取。将有机相合并,依次用1N盐酸(100mL)、饱和碳酸氢钠(300mL)和盐水(300mL)洗涤,然后经硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩,以得到呈浅黄色固体的((1r,4r)-4-羟基环己基)氨基甲酸叔丁酯(68.0g,316mmol,90％产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝4.37(brs,1H),3.66-3.53(m,1H),3.42(brs,1H),2.07-1.91(m,4H),1.44(s,9H),1.42-1.31(m,2H),1.24-1.09(m,2H).

[2173] 步骤2:向((1r,4r)-4-羟基环己基)氨基甲酸叔丁酯(68.0g,316mmol)于二氯甲烷(2.00L)中的溶液添加三乙胺(47.9g,474mmol,66.0mL)。然后将所得溶液冷却到0℃,并且随后逐滴添加甲磺酰氯(54.3g,474mmol,36.7mL)。将混合物在0℃下搅拌1小时。通过在剧烈搅拌下缓慢添加饱和碳酸氢钠溶液(500mL)来淬灭反应。然后将反应用二氯甲烷(1.50L)和饱和碳酸氢钠溶液(500mL)进一步稀释,并且然后分离。然后将有机层用水(1.00L)洗涤并经硫酸钠干燥,然后在真空中浓缩,以得到呈白色固体的(1r,4r)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基甲磺酸酯(86.0g,293mmol,92％产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝4.62(tt,J＝4.2,10.6Hz,1H),4.39(brs,1H),3.57-3.39(m,1H),3.01(s,3H),2.21-2.01(m,4H),1.76-1.61(m,2H),1.44(s,9H),1.32-1.17(m,2H).

[2174] 步骤3:在氮气气氛下在28℃下向(1r,4r)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己基甲磺酸酯(43.0g,147mmol)于四氢呋喃(1.50L)中的溶液添加叔丁醇钾(8.22g,73.3mmol),并且将混合物在28℃下搅拌2小时。然后添加叔丁醇钾(24.7g,220mmol),并且将混合物在氮气气氛下在28℃下搅拌14小时。将反应冷却到0℃,通过添加1N盐酸(300mL)淬灭,并分离。然后将有机层用饱和碳酸氢钠溶液(300mL)洗涤,经硫酸钠干燥,并在真空中浓缩。将粗产物

通过硅胶色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯＝1/0到60/1),以得到呈浅黄色油状物的7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-甲酸叔丁酯(17.0g,86.2mmol,58％产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝4.29-4.12(m,2H),1.84-1.69(m,4H),1.45(s,9H),1.39(d,J＝7.2Hz,4H).

[2175] 步骤4:向干燥烧瓶添加7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-甲酸叔丁酯(10.0g,50.7mmol)于乙醚(100mL)中的溶液。然后在25℃下将2,3-二甲基丁烷-2,3-二胺(8.84g,76.0mmol,11.5mL)添加到溶液中。将混合物冷却到0℃。在15分钟之后,在5分钟内逐滴添加仲丁基锂(1.30M,58.5mL)。将反应物在0℃下搅拌1小时。然后逐滴添加二甲基甲酰胺(7.41g,101mmol,7.80mL)。将此溶液缓慢温热到25℃,并且在25℃下搅拌16小时。将混合物用饱和氯化铵水溶液(50mL)淬灭,并用乙酸乙酯(2×50.0mL)萃取。将有机相合并,经无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩,以得到粗产物。将粗产物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝200/1到30/1)纯化,以得到呈无色油状物的1-甲酰基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-甲酸叔丁酯(10.0g,44.4mmol,87％产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝9.94(s,1H),4.30(s,1H),2.06-1.87(m,4H),1.63-1.50(m,4H),1.43(s,9H).

[2176] 步骤5:在25℃下向1-甲酰基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-甲酸叔丁酯(4.00g,17.8mmol)于甲醇(40mL)中的溶液逐滴添加碳酸钾(4.91g,35.5mmol),随后在0℃下逐滴添加(1-二氮-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(4.09g,21.3mmol),并且将混合物在25℃下搅拌2小时。将混合物在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝1/0到20/1)纯化,以得到呈白色固体的1-乙炔基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-甲酸叔丁酯(6.80g,30.7mmol,86％产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝4.27(t,J＝4.7Hz,1H),2.64-2.52(m,1H),2.15-1.99(m,2H),1.92-1.76(m,4H),1.47(s,9H),1.45-1.39(m,2H).

[2177] 步骤6:在氮气气氛下在25℃下向4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基三氟甲磺酸酯(1.00g,1.80mmol)和1-乙炔基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-甲酸叔丁酯(517mg,2.34mmol)于二甲基甲酰胺(25mL)中的溶液添加碘化亚铜(68.5mg,359umol)、四[三苯基膦]钯(0)(207mg,179umol)和三乙胺(1.82g,17.9mmol,2.50mL)。然后将混合物在25℃下搅拌12小时。将反应混合物用水(60mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×10mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯＝1/0到1/1)纯化,以得到呈黄色固体的1-((4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-甲酸叔丁酯(770mg,1.23mmol,68％产率)。m/zES+$[M+H]^+$627.3

[2178] 步骤7:在25℃下向1-((4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-甲酸叔丁酯(600mg,957umol)于二氯甲烷(20mL)中的溶液添加三氟乙酸(4.36g,38.3mmol,2.83mL)。然后将混合物在25℃下搅拌0.5小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。向残余物添加饱和碳酸氢钠溶液直至pH＝8。然后将混合物过滤并将滤饼与乙酸乙酯(10mL)一起研磨。在过滤之后,将滤饼干燥,以得到呈黄色固体的7-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-1-基乙炔基)-N-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(500mg,粗品)。m/zES+$[M+H]^+$527.2;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝10.48(s,1H),9.54(s,1H),8.75(s,1H),8.61(brd,J＝3.6Hz,1H),8.09-7.95(m,2H),7.90(dt,J＝1.6,7.6Hz,1H),7.71(brdd,J＝2.2,8.8Hz,1H),7.59(d,J＝7.8Hz,1H),7.38(dd,J＝5.0,7.0Hz,1H),7.32(d,J＝9.0Hz,1H),5.32(s,2H),4.21(brs,1H),2.26-2.06(m,

4H),2.02-1.95(m,2H),1.79(brd,J=8.4Hz,2H).

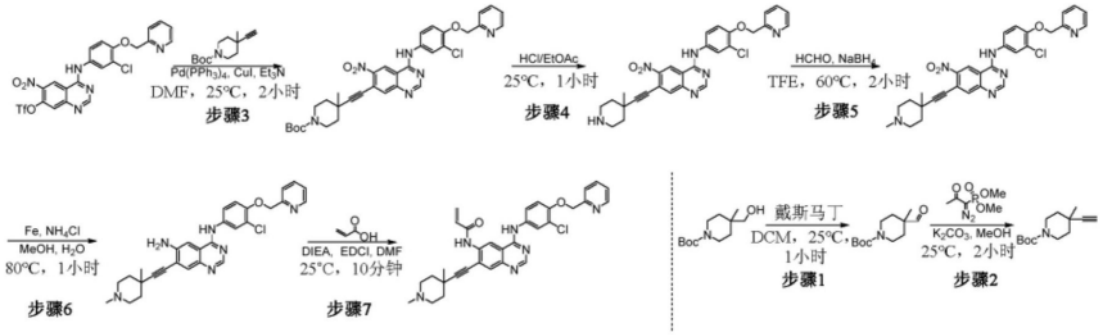
[2179] 步骤8:将7-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-1-基乙炔基)-N-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(450mg,854umol)和多聚甲醛(128mg,4.27mmol)于三氟乙醇(15mL)中的混合物在氮气气氛下在60℃下回流0.5小时。然后向混合物分批添加硼氢化钠(64.6mg,1.71mmol)并将混合物在60℃下回流4.5小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。将残余物用水(20mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的N-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-7-((7-甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(300mg,粗品)。m/zES+$[M+H]^+$541.3

[2180] 步骤9:将N-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-7-((7-甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(300mg,555umol)、铁粉(158mg,2.77mmol)、氯化铵(148mg,2.77mmol)于甲醇(10mL)和水(10mL)中的混合物脱气,并且用氮气吹扫3次,并且然后将混合物在氮气气氛下在80℃下回流2小时。将反应混合物过滤,并且将滤液在减压下浓缩。将残余物通过反相液相色谱法(甲酸)纯化,以得到呈黄色固体的N^4-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-7-((7-甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(70.0mg,136umol,24%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.51(brs,1H),8.60(brd,J=4.2Hz,1H),8.34(s,1H),8.06(d,J=2.4Hz,1H),7.88(brdd,J=1.7,7.6Hz,1H),7.72(brdd,J=2.6,8.9Hz,1H),7.64-7.57(m,2H),7.53(s,1H),7.38(brdd,J=5.0,6.6Hz,1H),7.25(brd,J=9.0Hz,1H),5.52(brs,2H),5.29(s,2H),3.30(brt,J=4.3Hz,1H),2.29(s,3H),1.96(brd,J=10.9Hz,2H),1.84-1.77(m,4H),1.44-1.37(m,2H).

[2181] 步骤10:在25℃下向N^4-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-7-((7-甲基-7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-1-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(30.0mg,58.7umol)、丙烯酸(8.46mg,117umol,8.06uL)和吡啶(9.29mg,117umol,9.48uL)于二甲基甲酰胺(1.00mL)中的搅拌溶液分批添加1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(45.0mg,235umol)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将反应过滤并且过滤通过制备型HPLC(柱:XtimateC_{18}150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%氢氧化铵v/v)-乙腈];B%:42%-72%,10分钟)纯化,以得到呈黄色固体的N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-7-((7-甲基-7-氮杂双环[2.2.1]-庚烷-1-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺(16.5mg,28.9umol,49%产率,99%纯度)。m/zES+$[M+H]^+$565.4;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=9.11(s,1H),8.69(s,1H),8.62(d,J=4.4Hz,1H),8.54(s,1H),8.00(s,1H),7.92(d,J=2.8Hz,1H),7.84(s,1H),7.80-7.75(m,1H),7.72-7.66(m,1H),7.59-7.51(m,1H),7.26(brd,J=6.4Hz,1H),7.04(d,J=9.2Hz,1H),6.53(d,J=5Hz,2H),5.94-5.88(m,1H),5.32(s,2H),3.50(s,1H),2.50(s,3H),2.25-2.16(m,2H),2.13-2.04(m,2H),1.99-1.90(m,2H),1.60-1.55(m,2H).

[2182] 实例66:化合物第72号N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-7-((1,4-二甲基哌啶-4-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺的合成

[2183]



[2184] 步骤1:向4-(羟甲基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.00g,4.36mmol)于二氯甲烷(20mL)中的溶液添加戴斯-马丁高碘烷(2.80g,6.60mmol)。将混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物过滤,并且将滤液在减压下浓缩,以得到残余物。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯=3/1)纯化,以得到呈无色油状物的4-甲酰基-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.20g,粗品)。

[2185] 步骤2:向4-甲酰基-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.40g,6.16mmol)于甲醇(40mL)中的溶液添加碳酸钾(2.57g,18.6mmol)和(1-二氮-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(1.78g,9.24mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌1小时。将反应混合物过滤并且将滤液在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=5/1)纯化,以得到呈无色油状物的4-乙炔基-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.20g,5.37mmol,87%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=3.83(brd,J=12.1Hz,2H),3.09(s,1H),3.04-2.84(m,2H),1.58(brd,J=11.4Hz,2H),1.41-1.39(m,9H),1.29(dt,J=4.2,12.7Hz,2H),1.20(s,3H).

[2186] 步骤3:向4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基三氟甲磺酸酯(1.50g,2.70mmol)于二甲基甲酰胺(10mL)和三乙胺(10mL)中的溶液添加4-乙炔基-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.00g,4.48mmol)、碘化铜(120mg,630umol)和四(三苯基膦)钯(0)(330mg,285umol)。在氮气气氛下将反应混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=3/0到1/1)纯化,以得到呈黄色固体的4-((4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.20g,1.91mmol,71%产率)。

[2187] m/zES+[M+H]$^+$629.1;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.35(s,

[2188] 1H),9.43(s,1H),8.71(s,1H),8.61(d,J=4.3Hz,1H),8.02(d,J=2.4Hz,1H),8.00-7.94(m,1H),7.89(dt,J=1.8,7.7Hz,1H),7.72(dd,J=2.4,8.9Hz,1H),7.66-7.55(m,3H),7.38(dd,J=5.1,6.8Hz,1H),7.31(d,J=9.0Hz,1H),5.31(s,2H),4.00-3.86(m,2H),3.17-3.00(m,2H),1.78(brd,J=12.6Hz,2H),1.50-1.43(m,2H),1.42(s,9H),1.36(s,3H).

[2189] 步骤4:将4-((4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(320mg,508umol)于盐酸/乙酸乙酯(4M,10mL)中的溶液在25℃下搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的N-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-7-((4-甲基哌啶-4-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(280mg,粗品)。m/zES+[M+H]$^+$529.1

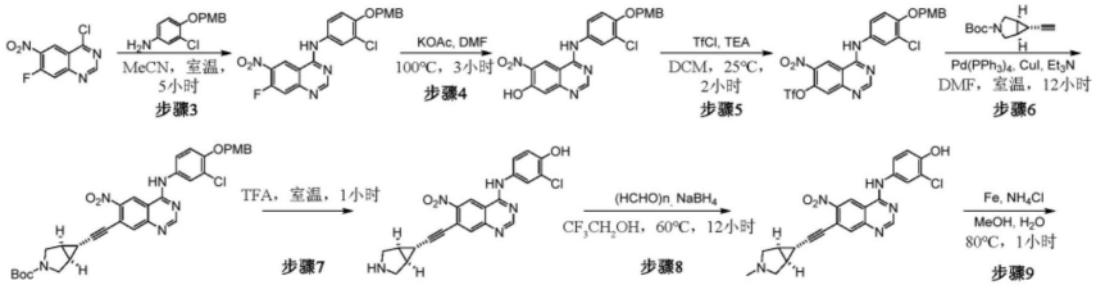
[2190] 步骤5:向N-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-7-((4-甲基哌啶-4-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(280mg,495umol)于三氟乙醇(10mL)中的溶液添加多聚甲醛(70.0mg,

2.33mmol)。将混合物在60℃下搅拌1小时。然后添加硼氢化钠(40.0mg,1.06mmol),并且将混合物在60℃下搅拌另外1小时。将混合物用甲醇(5mL)淬灭并在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的N-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-7-((1,4-二甲基哌啶-4-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(350mg,粗品)。m/zES+[M+H]$^+$543.5

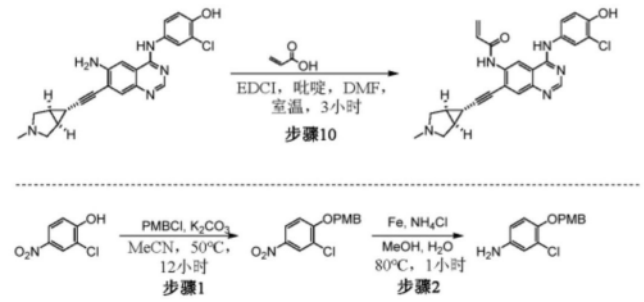
[2191] 步骤6:向N-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-7-((1,4-二甲基哌啶-4-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(350mg,644umol)于甲醇(10mL)和水(3mL)中的溶液添加铁粉(180mg,3.22mmol)和氯化铵(280mg,5.23mmol)。将混合物在80℃下搅拌1小时。将混合物在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/甲醇=10/1与二氯甲烷/甲醇=4/1)纯化,以得到呈黄色固体的N^4-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-7-((1,4-二甲基哌啶-4-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(130mg,253umol,39%产率)。m/zES+[M+H]$^+$513.6;^{1}HNMR(400MHz,MeOD)δ=8.59(d,J=4.8Hz,1H),8.39(d,J=7.7Hz,1H),7.99-7.90(m,2H),7.85-7.76(m,1H),7.74(brd,J=7.7Hz,1H),7.64-7.50(m,2H),7.42(dd,J=5.2,6.8Hz,1H),7.21(dd,J=2.8,9.0Hz,1H),5.31(s,2H),3.60-3.37(m,4H),2.96(d,J=2.1Hz,3H),2.35-2.17(m,2H),2.06-1.89(m,2H),1.56(d,J=5.6Hz,3H).

[2192] 步骤7:向N^4-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-7-((1,4-二甲基哌啶-4-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(120mg,234umol)于二甲基甲酰胺(2mL)中的溶液添加二异丙基乙胺(111mg,861umol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(100mg,521umol)和丙烯酸(42.0mg,583umol)。将混合物在25℃下搅拌10分钟。将混合物过滤,以得到溶液,将其通过制备型HPLC(柱:WatersXbridge150*25mm*5um;流动相:[水(10mMNH_4HCO_3)-乙腈];B%:30%-60%,10分钟)纯化。将期望的级分收集并冻干,以得到呈黄色固体的N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-7-((1,4-二甲基哌啶-4-基)乙炔基)喹唑啉-6基)丙烯酰胺(27.06mg,47.2umol,20%产率,99%纯度)。m/zES+[M+H]$^+$567.1;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.88(d,J=6.0Hz,2H),8.65(s,1H),8.61(d,J=4.8Hz,1H),8.57(s,1H),8.04(d,J=2.4Hz,1H),7.90-7.88(m,1H),7.80(s,1H),7.76-7.71(m,1H),7.59(d,J=8.0Hz,1H),7.40-7.37(m,1H),7.28(d,J=9.2Hz,1H),6.61-6.50(m,1H),6.36-6.30(m,1H),5.89-5.80(m,1H),5.30(s,2H),2.63-2.58(m,2H),2.25(t,J=11.6Hz,2H),2.17(s,3H),1.77(d,J=12.8Hz,2H),1.56-1.45(m,2H),1.32(s,3H).

[2193] 实例67:化合物第73号N-(4-((3-氯-4-羟基苯基)氨基)-7-(((1R,5S,6s)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺的合成



[2194]



[2195] 步骤1:在25℃下向2-氯-4-硝基-苯酚(5.00g,28.8mmol)和碳酸钾(5.97g,43.2mmol)于乙腈(50mL)中的溶液逐滴添加1-(氯甲基)-4-甲氧基-苯(4.96g,31.7mmol)。将混合物在50℃下搅拌12小时。将混合物通过甲醇(10mL)淬灭并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝10/1到5/1)纯化,以得到呈粉色固体的2-氯-1-((4-甲氧基苄基)氧基)-4-硝基苯(7.40g,25.2mmol,87.5%产率)。m/zES+[M+H]$^+$295.0;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ＝8.23(d,J＝2.8Hz,1H),8.05(dd,J＝2.8,9.2Hz,1H),7.33-7.27(m,2H),6.97(d,J＝9.2Hz,1H),6.89-6.84(m,2H),5.12(s,2H),3.75(s,3H).

[2196] 步骤2:在25℃下向2-氯-1-((4-甲氧基苄基)氧基)-4-硝基苯(3.20g,10.9mmol)和氯化铵(2.91g,54.5mmol)于甲醇(15mL)和水(7mL)中的溶液添加铁粉(1.83g,32.7mmol)。将混合物加热到80℃并且在80℃下搅拌1小时。将混合物浓缩以得到残余物。将残余物用水(10mL)、饱和碳酸钠(10mL)和乙酸乙酯(30mL)稀释。将混合物用乙酸乙酯(2×30mL)萃取,并将合并的有机层用水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并过滤。将滤液浓缩,以得到呈棕色固体的3-氯-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苯胺(2.70g,10.2mmol,94.0%产率)。m/zES+[M+H]$^+$264.1

[2197] 步骤3:将4-氯-7-氟-6-硝基-喹唑啉(2.45g,10.8mmol)和3-氯-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苯胺(2.70g,10.2mmol)于乙腈(50mL)中的混合物在25℃下搅拌5小时。将混合物浓缩以得到残余物。将残余物用乙酸乙酯(50mL)研磨。在过滤之后,将滤饼用乙酸乙酯(20mL)洗涤,在真空中干燥,以得到呈黄色固体的N-(3-氯-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苯基)-7-氟-6-硝基喹唑啉-4-胺(4.40g,9.67mmol,94.4%产率)。m/zES+[M+H]$^+$455.2;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝9.73(d,J＝7.6Hz,1H),8.90-8.83(m,1H),7.95-7.88(m,2H),7.68(dd,J＝2.6,8.8Hz,1H),7.43(d,J＝8.6Hz,2H),7.36(d,J＝9.0Hz,1H),6.98(d,J＝8.8Hz,2H),5.18(s,2H),3.77(s,3H).

[2198] 步骤4:在25℃下向N-(3-氯-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苯基)-7-氟-6-硝基喹唑啉-4-胺(4.00g,8.79mmol)于二甲基甲酰胺(30mL)中的溶液添加乙酸钾(4.32g,44.0mmol)。将混合物在100℃下搅拌3小时。将混合物浓缩以得到残余物。将残余物用水(50mL)稀释。在过滤之后,将滤饼用水(30mL)洗涤,在真空中干燥,以得到呈棕色固体的4-

((3-氯-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-醇(3.50g,7.73mmol,87.9%产率)。m/zES+[M+H]$^+$453.0;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.07(brs,1H),9.20(s,1H),8.54(s,1H),7.96(d,J=2.2Hz,1H),7.69(dd,J=2.4,8.8Hz,1H),7.45-7.37(m,2H),7.29(d,J=9.0Hz,1H),7.21(brs,1H),7.01-6.94(m,2H),5.21-5.08(m,2H),3.81-3.73(m,3H).

[2199] 步骤5:在0℃下向4-((3-氯-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-醇(3.00g,6.62mmol)和三乙胺(1.34g,13.3mmol,1.84mL)于二氯甲烷(15mL)中的溶液添加三氟甲磺酰氯(1.67g,9.94mmol,1.05mL,1.50当量)。将混合物温热到25℃,并且搅拌2小时。将混合物浓缩以得到残余物。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=8/1)纯化,以得到呈黄色固体的4-((3-氯-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基三氟甲磺酸酯(2.06g,3.52mmol,53.2%产率)。

[2200] m/zES+[M+H]$^+$584.9;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.64(s,

[2201] 1H),9.77(s,1H),8.83(s,1H),8.10(s,1H),8.00(d,J=2.4Hz,1H),7.75(dd,J=2.4,9.0Hz,1H),7.48(d,J=8.6Hz,2H),7.39(d,J=8.8Hz,1H),7.04(d,J=8.8Hz,2H),5.22(s,2H),3.83(s,3H).

[2202] 步骤6:在氮气气氛下在25℃下向4-((3-氯-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基三氟甲磺酸酯(2.00g,3.42mmol)、(1R,5S,6s)-6-乙炔基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(920mg,4.44mmol)、三乙胺(3.55g,35.1mmol,4.88mL)和碘化铜(130mg,684umol)于二甲基甲酰胺(5.00mL)中的溶液添加四[三苯基膦]钯(0)(395mg,342umol)。将混合物在25℃下搅拌12小时。将混合物浓缩到干燥以得到残余物。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=2/1到1/1)纯化,以得到呈黄色固体的(1R,5S,6s)-6-((4-((3-氯-4-((4-甲氧基苄基)氧基)苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(1.60g,2.49mmol,72.9%产率)。m/zES+[M+H]$^+$642.5;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.35-10.29(m,1H),9.39(s,1H),8.67(s,1H),7.97-7.88(m,2H),7.69(brdd,J=2.0,9.0Hz,1H),7.42(brd,J=8.4Hz,2H),7.30(brd,J=9.0Hz,1H),6.97(d,J=8.6Hz,2H),5.14(s,2H),3.76(s,3H),3.55(brs,2H),3.17(brd,J=3.6Hz,2H),2.09(brs,2H),1.47(brs,1H),1.39(s,9H).

[2203] 步骤7:将(1R,5S,6s)-6-((4-((3-氯-4-((4-甲氧基苄基)氧基)-苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(600mg,934umol)于三氟乙酸(7.70g,67.5mmol,5.00mL)中的混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物浓缩到干燥以得到粗产物。将粗产物用饱和碳酸钠(50mL)释放,并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层用水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到呈棕色固体的4-((7-((1R,5S,6s)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-基)氨基)-2-氯苯酚(300mg,711umol,76.1%产率)。m/zES+[M+H]$^+$422.1;^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD)δ=9.10(s,1H),8.49(s,1H),7.77(s,1H),7.68(d,J=2.4Hz,1H),7.37(dd,J=2.6,8.6Hz,1H),6.87(d,J=8.8Hz,1H),3.04(brd,J=11.4Hz,2H),2.05(brs,2H),1.52(t,J=3.4Hz,1H),1.27-1.21(m,2H).

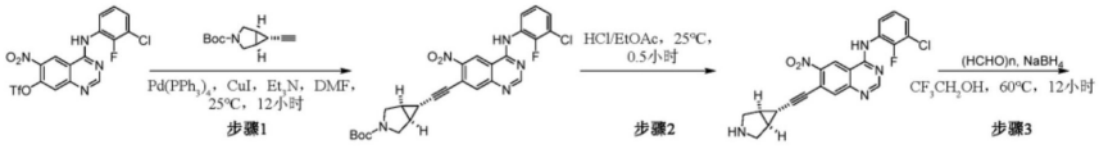
[2204] 步骤8:在25℃下向4-((7-((1R,5S,6s)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-基)氨基)-2-氯苯酚(340mg,806umol)和多聚甲醛(122mg,4.08mmol)于三

氟乙醇(8.00mL)中的混合物添加硼氢化钠(92.0mg,2.42mmol,3.00当量)。将混合物在60℃下搅拌2小时。将混合物浓缩到干燥以得到残余物。将残余物用饱和碳酸钠(5.00mL)和水(10.0mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层用水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液浓缩,以得到呈棕色固体的2-氯-4-((7-(((1R,5S,6s)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-基)氨基)苯酚(340mg,780umol,96.8%产率)。m/zES+[M+H]$^+$436.1;^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD)δ=9.18(brs,1H),8.58(brs,1H),7.88-7.77(m,2H),7.47(brd,J=7.6Hz,1H),6.97(brd,J=8.0Hz,1H),3.15(brd,J=9.6Hz,2H),2.48(brd,J=8.4Hz,2H),2.35(brs,3H),2.00(brs,2H),1.97-1.91(m,1H).

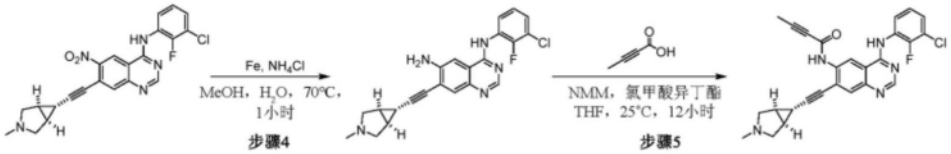
[2205] 步骤9:将2-氯-4-((7-(((1R,5S,6s)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-基)氨基)苯酚(190mg,436umol)、铁粉(76.0mg,1.36mmol)和氯化铵(118mg,2.21mmol)于甲醇(10mL)和水(5mL)中的混合物在80℃下搅拌1小时。将混合物浓缩以得到残余物。将残余物用水(10mL)、饱和碳酸钠(5mL)和乙酸乙酯(30mL)稀释。将混合物用乙酸乙酯(2×30mL)萃取,并将合并的有机层用水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并过滤。将滤液浓缩,以得到呈黄色固体的4-((6-氨基-7-(((1R,5S,6s)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)乙炔基)喹唑啉-4-基)氨基)-2-氯苯酚(150mg,370umol,84.8%产率)。m/zES+[M+H]$^+$406.3;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.93(brs,1H),9.32(s,1H),8.27(s,1H),7.86(d,J=2.0Hz,1H),7.55-7.50(m,2H),7.42(s,1H),6.96(d,J=8.8Hz,1H),5.51(brs,2H),3.02(brd,J=9.2Hz,2H),2.34-2.23(m,6H),1.97(brs,2H).

[2206] 步骤10:在25℃下向4-((6-氨基-7-(((1R,5S,6s)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)乙炔基)喹唑啉-4-基)氨基)-2-氯苯酚(90.0mg,222umol)、丙烯酸(32.0mg,443umol,30.4uL)和吡啶(88.0mg,1.11mmol,89.8uL)于二甲基甲酰胺(2mL)中的溶液添加1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(212mg,1.11mmol)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物过滤。将滤液通过制备型HPLC(柱:PhenomenexGemini150*25mm*10um;流动相:[水(0.04%氢氧化铵+10mMNH_4HCO_3)-乙腈];B%:37%-67%,10分钟)和(柱:PhenomenexSynergiC18150*30mm*4um;流动相:[水(0.225%甲酸)-乙腈];B%:10%-30%,10分钟)纯化并冻干,以得到呈黄色固体的N-(4-((3-氯-4-羟基苯基)氨基)-7-(((1R,5S,6s)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺(16.4mg,32.4umol,14.6%产率,100%纯度,甲酸)。m/zES+[M+H]$^+$406.2;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.83(s,1H),9.76(s,1H),8.68(s,1H),8.50(s,1H),8.19(s,1H),7.83(d,J=2.4Hz,1H),7.75(s,1H),7.53(dd,J=2.4,8.8Hz,1H),6.99(d,J=8.8Hz,1H),6.68-6.56(m,1H),6.34(dd,J=1.6,16.8Hz,1H),5.88-5.81(m,1H),3.02(d,J=9.2Hz,2H),2.30(d,J=8.8Hz,2H),2.24(s,3H),1.97-1.87(m,3H).

[2207] 实例68:化合物第74号N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-(((1R,5S,6s)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丁-2-炔酰胺的合成



[2208]



[2209] 步骤1:将4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基三氟甲磺酸酯(1.00g,2.14mmol)、(1R,5S,6s)-6-乙炔基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(666mg,3.21mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(495mg,428umol)、碘化铜(204mg,1.07mmol)和三乙胺(650mg,6.43mmol,895uL)于二甲基甲酰胺(5.00mL)中的反应混合物在25℃下搅拌12小时。将混合物在真空中浓缩以得到残余物。将残余物通过快速色谱法[硅胶柱:20g,石油醚/乙酸乙酯=10/1-1/1]纯化,以得到呈浅黄色固体的(1R,5S,6s)-6-((4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(550mg,1.05mmol,49%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.39(brs,1H),8.67(brs,1H),7.99(brs,1H),7.53(brs,2H),7.36-7.26(m,1H),3.57(brd,J=11.00Hz,2H),3.38(brs,2H),2.11(brs,2H),1.52-1.47(m,1H),1.40(s,9H).

[2210] 步骤2:将(1R,5S,6s)-6-((4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(500mg,954umol)于盐酸/乙酸乙酯(4M,15.0mL)中的混合物在25℃下搅拌0.5小时。将混合物在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的7-((1R,5S,6s)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基乙炔基)-N-(3-氯-2-氟苯基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(440mg,粗品,HCl),其无需纯化即可用于下一步骤。m/zES+$[M+H]^+$423.9

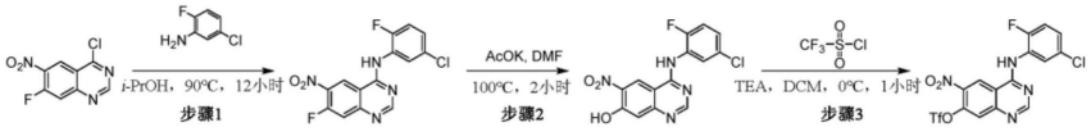
[2211] 步骤3:将7-((1R,5S,6s)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基乙炔基)-N-(3-氯-2-氟苯基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(440mg,956umol,HCl)、硼氢化钠(72.3mg,1.91mmol)和多聚甲醛(144mg,4.78mmol)于2,2,2-三氟乙醇(15mL)中的反应混合物在60℃下搅拌12小时。将混合物在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法[硅胶柱:12g,石油醚/乙酸乙酯=10/1-1/2],以得到呈浅棕色固体的N-(3-氯-2-氟苯基)-7-(((1R,5S,6s)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(210mg,480umol,50%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.63(brs,1H),9.30(brs,1H),8.56(brs,1H),7.90(s,1H),7.49(q,J=8.11Hz,2H),7.34-7.26(m,1H),3.03(d,J=9.17Hz,2H),2.30(brd,J=8.80Hz,2H),2.24(s,3H),1.96(brs,2H),1.92(brd,J=3.06Hz,1H).

[2212] 步骤4:将N-(3-氯-2-氟苯基)-7-(((1R,5S,6s)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(150mg,342umol)、铁粉(95.7mg,1.71mmol)和氯化铵(91.6mg,1.71mmol)于甲醇(5.00mL)和水(2.00mL)中的混合物在70℃下搅拌1小时。将混合物过滤,以得到滤液,将其在真空中浓缩,以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC{柱:XtimateC18150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%氢氧化铵v/v)-乙腈];B%:35%-65%,10分钟},以得到呈浅黄色固体的N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-(((1R,5S,6s)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(65.0mg,159umol,47%产率)。^{1}HNMR

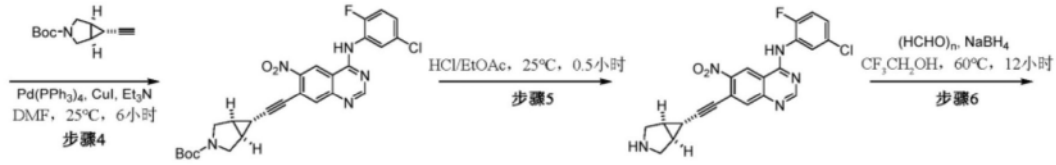
(400MHz,DMSO-d_6)δ＝9.54(s,1H),8.24(s,1H),7.58(s,1H),7.54(br t,J＝7.09Hz,1H),7.45(brt,J＝7.21Hz,1H),7.38(s,1H),7.29-7.23(m,1H),5.63(brs,2H),3.02(d,J＝9.17Hz,2),2.29(brd,J＝8.93Hz,2H),2.24(s,3H),1.98(brs,2H),1.94(brs,1H).

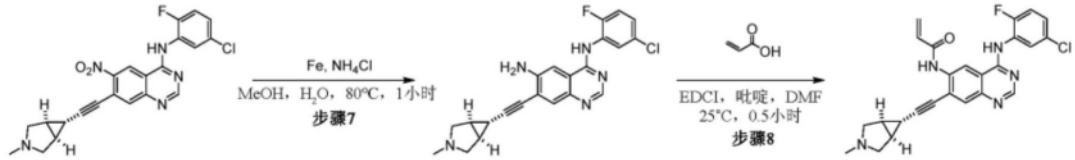
[2213] 步骤5:向丁-2-炔酸(12.4mg,147umol)于四氢呋喃(2.00mL)中的溶液添加N-甲基吗啉(14.9mg,147umol)和氯甲酸异丁酯(20.1mg,147umol)。将溶液在氮气气氛下在0℃下搅拌10分钟,然后将N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-(((1R,5S,6s)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)乙炔基)-喹唑啉-4,6-二胺(20.0mg,49.0umol)添加到溶液中并将所得混合物在25℃下搅拌12小时。将混合物在真空中浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC{柱:XtimateC18150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%氢氧化铵v/v)-乙腈];B%:49%-79%,1分钟,柱:PhenomenexGemini150*25mm*10um;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-乙腈];B%:40%-70%,10分钟}纯化,以得到呈黄色固体的N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-(((1R,5S,6s)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丁-2-炔酰胺(1.6mg,3.24umol,6.61%产率,96%纯度)。m/zES+[M+H]$^+$474.3;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝10.23(brs,1H),10.03(s,1H),8.49(brs,1H),8.47(s,1H),7.77(s,1H),7.53-7.47(m,2H),7.28(t,J＝8.01Hz,1H),3.03(brd,J＝9.17Hz,2H),2.32(brs,2H),2.25(brs,3H),2.06(brs,3H),1.95(brs,2H),1.89(brs,1H).

[2214] 实例69:化合物第75号N-(4-((5-氯-2-氟苯基)氨基)-7-(((1R,5S,6s)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺的合成



[2215]





[2216] 步骤1:将4-氯-7-氟-6-硝基喹唑啉(5.00g,21.9mmol)和5-氯-2-氟苯胺(3.20g,21.9mmol)于异丙醇(80.0mL)中的混合物在氮气气氛下在80℃下搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的N-(5-氯-2-氟苯基)-7-氟-6-硝基喹唑啉-4-胺(7.00g,粗品)。m/zES+[M+H]$^+$337.1;

[2217] 步骤2:将N-(5-氯-2-氟苯基)-7-氟-6-硝基喹唑啉-4-胺(6.50g,19.3mmol)、乙酸钾(9.47g,96.5mmol)于二甲基甲酰胺(70.0mL)中的混合物在氮气气氛下在100℃下搅拌2小时。将反应混合物用水(200mL)稀释并过滤。将滤饼干燥,以得到呈黄色固体的4-((5-氯-

2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-醇(6.30g,粗品)。m/zES+[M+H]$^+$335.0;

[2218] 步骤3:在0℃下向4-((5-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-醇(6.00g,17.9mmol)和三乙胺(3.63g,35.8mmol,4.99mL)于二氯甲烷(80.0mL)中的溶液添加三氟甲磺酰氯(3.93g,23.3mmol,2.47mL)。将混合物在0℃下搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(ISCO®;20gSepaFlash®硅胶快速柱,在80毫升/分钟下的10%~100%乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液)纯化,以得到呈黄色固体的4-((5-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基三氟甲磺酸酯(5.00g,10.7mmol,59%产率)。m/zES+[M+H]$^+$467.1;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.98-8.84(m,2H),8.42(dd,J=6.8,1.8Hz,1H),8.10-7.99(m,1H),7.90(s,1H),7.15-7.09(m,2H).

[2219] 步骤4:将4-((5-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基三氟甲磺酸酯(3.00mg,6.43mmol)、(1R,5S,6s)-6-乙炔基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(1.73g,8.36mmol)、四[三苯基膦]-钯(742mg,642umol)、碘化铜(245mg,1.29mmol)于二甲基甲酰胺(25.0mL)和三乙胺(5.00mL)中的混合物脱气,并且用氮气吹扫3次,并且然后将混合物在氮气气氛下在25℃下搅拌6小时。将反应混合物用水(100mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到残余物。将残余物与乙酸乙酯(20mL)一起研磨并过滤,以得到呈黄色固体的(1R,5S,6s)-6-((4-((5-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(3.00g,粗品)。m/zES+[M+H]$^+$524.1;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.63(brs,1H),9.29(br s,1H),8.89-8.16(m,1H),7.66-7.58(m,2H),7.34(brd,J=10.8Hz,2H),3.57(brd,J=11.0Hz,2H),3.37(brd,J=11.4Hz,2H),2.10(brs,2H),1.48(brs,1H),1.40(s,9H).

[2220] 步骤5:将(1R,5S,6s)-6-((4-((5-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(1.50g,2.86mmol)于4M盐酸/乙酸乙酯(10.0mL)中的溶液在氮气气氛下在25℃下搅拌0.5小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。将残余物用水(50mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的7-((1R,5S,6s)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基乙炔基)-N-(5-氯-2-氟苯基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(1.20g,粗品)。m/zES+[M+H]$^+$424.3;

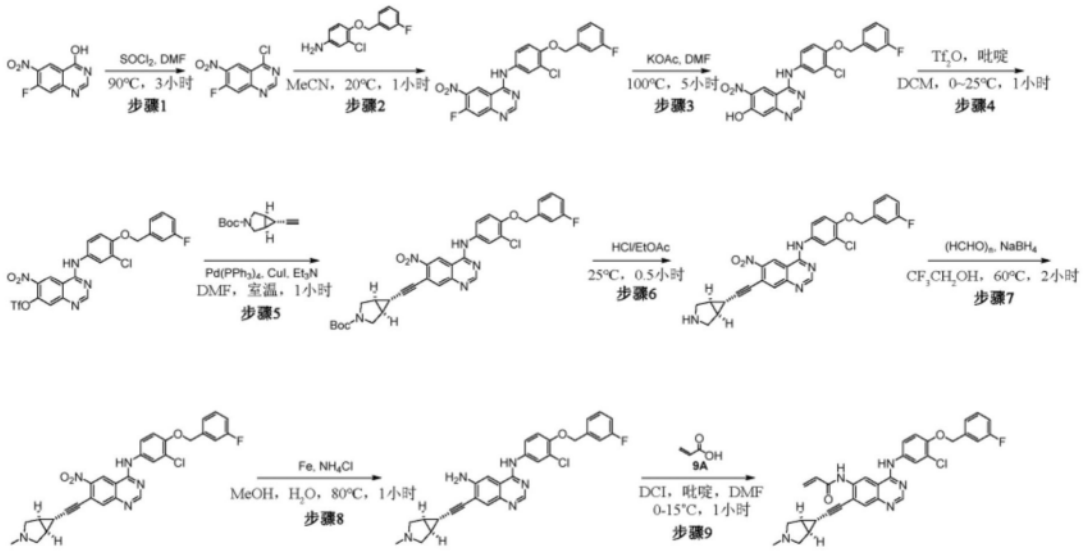
[2221] 步骤6:在60℃下向7-((1R,5S,6s)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基乙炔基)-N-(5-氯-2-氟苯基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(1.00g,2.36mmol)和多聚甲醛(353mg,11.8mmol)于三氟乙醇(30.0mL)中的溶液分批添加硼氢化钠(178mg,4.72mmol)。将混合物在60℃下搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂,用水稀释,并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到残余物。将残余物通过反相色谱法(FA)纯化,以得到呈黄色固体的N-(5-氯-2-氟苯基)-7-(((1R,5S,6s)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(170mg,388umol,16%产率)。m/zES+[M+H]$^+$438.2;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.83(brs,1H),8.62-8.56(m,2H),7.99(s,1H),7.15-7.00(m,3H),3.26-3.21(m,2H),2.52-2.45(m,2H),2.35(s,3H),1.97(m,J=3.2Hz,3H).

[2222] 步骤7:将N-(5-氯-2-氟苯基)-7-(((1R,5S,6s)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己

烷-6-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(150mg,342umol)、铁粉(95.6mg,1.71mmol)、氯化铵(91.6mg,1.71mmol)于甲醇(10.0mL)和水(10.0mL)中的混合物在氮气气氛下在80℃下搅拌1小时。将反应混合物过滤,并将滤液在减压下浓缩,以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC(柱:PhenomenexGemini150*25mm*10um;流动相:[水(0.04%NH_3H_2O+10mMNH_4HCO_3)-ACN];B%:45%-78%,分钟,以得到呈蓝色固体的N^4-(5-氯-2-氟苯基)-7-(((1R,5S,6s)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(30.0mg,73.6umol,21%产率)。m/zES+$[M+H]^+$408.3;

[2223] 步骤8:在25℃下向N^4-(5-氯-2-氟苯基)-7-(((1R,5S,6s)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(10.0mg,24.0umol)、吡啶(3.88mg,49.0umol,3.96uL)和丙烯酸(2.65mg,36.8umol,2.52uL)于二甲基甲酰胺(3.00mL)中的溶液分批添加1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(18.8mg,98.1umol)。将混合物在25℃下搅拌0.5小时。将反应混合物过滤。将残余物通过制备型HPLC(柱:XtimateC_{18}150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:48%-78%,1分钟)纯化,以得到呈黄色固体的N-(4-((5-氯-2-氟苯基)氨基)-7-(((1R,5S,6s)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺(5.91mg,12.8umol,52%产率,100%纯度)。m/zES+$[M+H]^+$462.3;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.98(brs,1H),9.81(brs,1H),8.72(brs,1H),8.48(s,1H),7.80(s,1H),7.67(brs,1H),7.38(brd,J=6.2Hz,2H),6.79-6.56(m,1H),6.34(brd,J=18.0Hz,1H),5.86(brd,J=10.0Hz,1H),3.01(brd,J=9.4Hz,2H),2.30(brd,J=8.8Hz,2H),2.24(brs,3H),1.98-1.97(m,3H).

[2224] 实例70:化合物第76号N-(4-((3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)-苯基)氨基)-7-(((1R,5S,6s)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺的合成

[2225] 

[2226] 步骤1:将7-氟-6-硝基喹唑啉-4-醇(5.00g,23.9mmol)和二甲基甲酰胺(87.3mg,1.20mmol,92.0uL)于亚硫酰氯(50.0mL)中的混合物在90℃下搅拌3小时。将反应混合物浓缩,以得到呈白色固体的4-氯-7-氟-6-硝基喹唑啉(5.00g,21.9mmol,91.9%产率)。m/zES+$[M+H]^+$227.9;

[2227] 步骤2:将4-氯-7-氟-6-硝基-喹唑啉(2.00g,8.74mmol)和3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)苯胺(2.00g,7.95mmol)于乙腈(20.0mL)中的混合物在20℃下搅拌1小时。将反应混合物

浓缩,以得到残余物,将残余物倒入乙酸乙酯(40.0mL)中,搅拌10分钟,过滤,并将滤饼用乙酸乙酯洗涤,在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的N-(3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)苯基)-7-氟-6-硝基喹唑啉-4-胺(3.00g,6.78mmol,85%产率)。m/zES+[M+H]$^+$443.1;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.77(br d,J=6.0Hz,1H),8.87(s,1H),7.98-7.90(m,2H),7.69(dd,J=2.4,8.8Hz,1H),7.49(dt,J=6.0,8.0Hz,1H),7.38-7.30(m,3H),7.24-7.14(m,1H),5.30(s,2H).

[2228] 步骤3:在25℃下向N-(3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)苯基)-7-氟-6-硝基喹唑啉-4-胺(3.00g,6.78mmol)于二甲基甲酰胺(30.0mL)中的溶液添加乙酸钾(3.32g,33.9mmol),将混合物在100℃下搅拌5小时。将反应混合物倒入水(100mL)中并搅拌10分钟并过滤,将滤饼用水(10.0mL)洗涤并在真空中浓缩,以得到残余物。将残余物倒入乙酸乙酯(40.0mL)中并搅拌,过滤,将滤饼在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的4-((3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-醇(2.30g,5.22mmol,77%产率)。m/zES+[M+H]$^+$441.1;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.04(brd,J=2.4Hz,1H),9.17(s,1H),8.51(s,1H),8.01-7.93(m,2H),7.70(dd,J=2.0,8.8Hz,1H),7.52-7.45(m,1H),7.33(brd,J=7.2Hz,2H),7.27(d,J=9.0Hz,1H),7.21-7.16(m,2H),5.26(s,2H).

[2229] 步骤4:在0℃下向4-((3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-醇(1.00g,2.27mmol)和吡啶(897mg,11.3mmol,915uL)于二氯甲烷(10.0mL)中的溶液逐滴添加三氟甲磺酸酐(1.28g,4.54mmol,748uL),将混合物在25℃下搅拌1小时。将反应混合物倒入冰水(100mL)中并搅拌。将水相用乙酸乙酯(3×40.0mL)萃取。将合并的有机相用盐水(50.0mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到残余物。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=5/1)纯化,以得到呈黄色固体的4-((3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基三氟甲磺酸酯(1.00g,1.75mmol,77%产率)。m/zES+[M+H]$^+$573.1。

[2230] 步骤5:在氮气气氛下在15℃下向4-((3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基三氟甲磺酸酯(700mg,1.22mmol)、6-乙炔基-3-氮杂双环基[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(252mg,1.22mmol)和三乙胺(5.08g,50.0mmol,6.99mL)于二甲基甲酰胺(5.00mL)中的溶液添加碘化亚铜(46.4mg,244umol)和四苯基磷酸钯(140mg,122umolq)。将混合物在15℃下搅拌1小时。将反应混合物倒入水(100mL)中。将水相用乙酸乙酯(3×40.0mL)萃取。将合并的有机相用盐水(40.0mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到残余物。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=6/1,2/1)纯化,以得到呈黄色固体的(1R,5S,6s)-6-((4-((3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(300mg,476umol,39%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.34(s,1H),9.42(s,1H),8.70(s,1H),8.00(d,J=2.4Hz,1H),7.93(s,1H),7.72(dd,J=2.4,9.0Hz,1H),7.67-7.62(m,1H),7.58-7.53(m,1H),7.52-7.44(m,1H),7.38-7.28(m,3H),7.24-7.14(m,1H),5.27(s,2H),3.57(brd,J=11.0Hz,2H),3.43-3.36(m,2H),2.11(brs,2H),1.49(t,J=3.2Hz,1H),1.40(s,9H).

[2231] 步骤6:向(1R,5S,6s)-6-((4-((3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯叔丁酯(450mg,714umol)于乙酸乙酯(4.00mL)中的溶液添加盐酸(4M,8.00mL),将混合物在25℃下搅拌0.5小时。将反应

混合物浓缩以得到残余物。将粗产物用乙酸乙酯(20.0mL)研磨10分钟,过滤,将滤饼用乙酸乙酯(2.00mL)洗涤并在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的7-((1R,5S,6s)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基乙炔基)-N-(3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)苯基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(300mg,566umol,79%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.87-10.62(m,1H),9.51(s,1H),9.45-9.29(m,1H),9.10(dt,J=3.2,6.4Hz,1H),8.78(s,1H),8.06-7.85(m,2H),7.71(dd,J=2.4,8.8Hz,1H),7.48(dt,J=6.0,8.0Hz,1H),7.24-7.13(m,1H),5.29(s,2H),3.37-3.32(m,2H),3.17(s,1H),2.32(brd,J=3.4Hz,2H),2.07(t,J=3.6Hz,1H),2.00(s,1H).

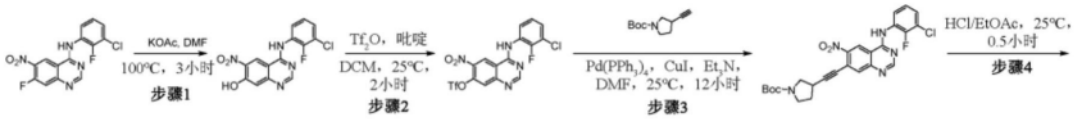
[2232] 步骤7:在25℃下向7-((1R,5S,6s)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基乙炔基)-N-(3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)苯基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(300.00mg,566umol)和多聚甲醛(85.0mg,2.83mmol,77.9uL)于三氟乙醇(3.00mL)中的溶液添加硼氢化钠(42.8mg,1.13mmol,2.00当量),将混合物在60℃下搅拌2小时。将反应混合物浓缩以得到残余物。将残余物倒入甲醇(30.0mL)中并在真空中浓缩,以得到黄色固体。将黄色固体通过制备型TLC(乙酸乙酯/甲醇=5/1)纯化,以得到呈黄色固体的N-(3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)苯基)-7-(((1R,5S,6s)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(150mg,275umol,48%产率)。m/zES+[M+H]$^+$544.1;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.34(s,1H),9.42(s,1H),8.70(s,1H),8.00(d,J=2.4Hz,1H),7.93(s,1H),7.72(dd,J=2.4,9.0Hz,1H),7.67-7.62(m,1H),7.58-7.53(m,1H),7.52-7.44(m,1H),7.38-7.28(m,3H),7.24-7.14(m,1H),5.27(s,2H),3.57(brd,J=11.0Hz,2H),3.43-3.36(m,2H),2.11(brs,2H),1.49(t,J=3.2Hz,1H),1.40(s,9H).

[2233] 步骤8:将N-(3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)苯基)-7-(((1R,5S,6s)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(150mg,275umol)、铁粉(46.2mg,827umol)和氯化铵(73.7mg,1.38mmol)于甲醇(2.00mL)和水(1.00mL)中的混合物在80℃下搅拌1小时。将反应混合物倒入甲醇(50.0mL)中并搅拌10分钟,过滤。将滤液浓缩以得到残余物。将残余物倒入水(80.0mL)中,并将水相用乙酸乙酯(3×40.0mL)萃取。将合并的有机相用盐水(60.0mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,以得到呈黄色固体的N^4-(3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)苯基)-7-(((1R,5S,6s)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)乙炔基)-喹唑啉-4,6-二胺(90.0mg,175umol,63%产率)。m/zES+[M+H]$^+$514.2;

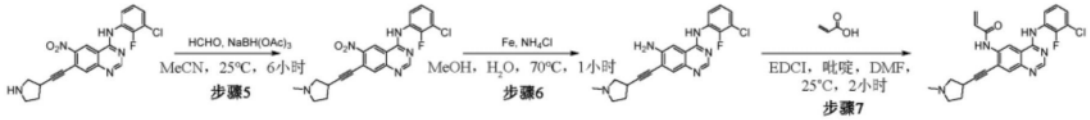
[2234] 步骤9:在15℃下向N^4-(3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)苯基)-7-(((1R,5S,6s)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(20.0mg,38.9umol)、丙烯酸(4.21mg,58.3umol,4.01uL)和吡啶(12.3mg,155umol,12.5uL)于二甲基甲酰胺(1.00mL)中的溶液添加1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(29.8mg,155umol),将混合物在15℃下搅拌1小时。将反应混合物过滤以得到滤液。将滤液通过制备型HPLC(柱:WatersXbridge150*255u;流动相:[水(10mMNH4HCO3)-乙腈];B%:50%-80%,10分钟)纯化,以得到呈黄色固体的N-(4-((3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)苯基)氨基)-7-(((1R,5S,6s)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]-己烷-6-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺(1.78mg,3.13umol,8.0%产率)。m/zES+[M+H]$^+$568.3;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.10(s,1H),8.68(s,1H),8.35(s,1H),7.90(s,2H),7.69(s,1H),7.54(dd,J=2.4,8.8Hz,1H),7.44-7.34(m,1H),7.28-7.21(m,2H),7.08-7.02(m,1H),6.99(d,J=8.8Hz,1H),6.55-6.45(m,1H),6.41-6.27(m,1H),5.93(d,J=10.4Hz,1H),5.18(s,2H),3.18(brd,J=9.4Hz,2H),2.43(brd,J=

8.8Hz,2H),2.37(s,3H),2.11(brs,1H),1.96(brs,2H).

[2235] 实例71:化合物第77号N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((1-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺的合成



[2236]



[2237] 步骤1:将N-(3-氯-2-氟苯基)-7-氟-6-硝基喹唑啉-4-胺(5.90g,17.5mmol)和乙酸钾(8.60g,87.6mmol)于二甲基甲酰胺(30.0mL)中的反应混合物在100℃下搅拌3小时。将混合物在真空中浓缩以得到残余物。将残余物用水(3×20.0mL)洗涤并在减压下干燥,以得到呈浅棕色固体的4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-醇(3.50g,10.5mmol,60%产率)。m/zES+[M+H]$^+$335.1;

[2238] 步骤2:将4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-醇(3.50g,10.5mmol)、三氟甲磺酸酐(5.90g,20.9mmol,3.45mL)和吡啶(4.14g,52.3mmol,4.22mL)于二氯甲烷(50.0mL)中的反应混合物在25℃下搅拌12小时。将混合物在真空中浓缩以得到残余物。将残余物通过快速色谱法[硅胶柱:40g,石油醚/乙酸乙酯=10/1-1/2],以得到呈黄色固体的4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基三氟甲磺酸酯(1.39g,2.98mmol,28%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.39(s,1H),8.77(s,1H),7.63(brt,J=6.91Hz,1H),7.56-7.49(m,2H),7.40-7.33(m,1H).

[2239] 步骤3:将4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基三氟甲磺酸酯(690mg,1.48mmol)、3-乙炔基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(577mg,2.96mmol)、四(三苯基膦)钯(342mg,296umol)、碘化铜(141mg,739mmol)和三乙胺(299mg,2.96mmol,411uL)于二甲基甲酰胺(10.0mL)中的反应混合物在25℃下搅拌12小时。将混合物在真空中浓缩以得到残余物。将残余物通过快速色谱法[硅胶柱:40g,石油醚/乙酸乙酯=10/1到1/2],以得到呈黄色固体的3-((4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(450mg,879umol,68%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.79(s,1H),8.69(s,1H),8.19(brt,J=7.40Hz,1H),8.03(s,1H),7.93(brs,1H),7.24-7.19(m,1H),7.15-7.10(m,1H),3.72-3.63(m,1H),3.54(brs,1H),3.48-3.34(m,2H),3.23(brs,1H),2.26-2.16(m,1H),2.14-2.02(m,1H),1.41(s,9H).

[2240] 步骤4:将3-((4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(900mg,1.76mmol)于盐酸/乙酸乙酯(4M,8.00mL)中的混合物在25℃下搅拌0.5小时。将混合物在真空中浓缩,以得到呈浅棕色固体的N-(3-氯-2-氟苯基)-6-硝基-7-(吡咯烷-3-基乙炔基)喹唑啉-4-胺(790mg,粗品,HCl),其直接用于下一步骤。m/zES+[M+H]$^+$412.2;

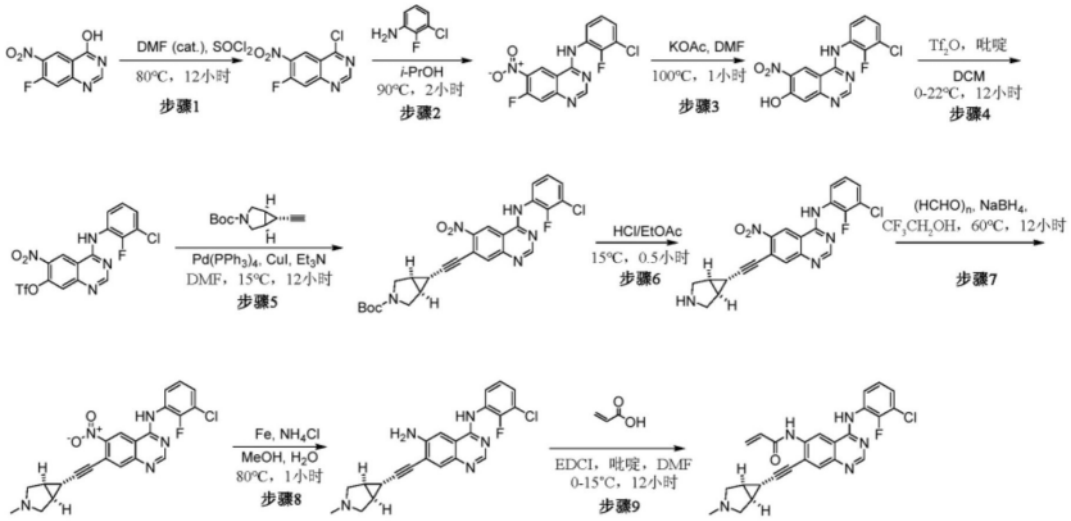
[2241] 步骤5:向N-(3-氯-2-氟苯基)-6-硝基-7-(吡咯烷-3-基乙炔基)喹唑啉-4-胺(780mg,1.74mmol,HCl)于乙腈(20.0mL)中的溶液添加甲醛(1.41g,17.4mmol,1.30mL,37%纯度)和三乙酰氧基硼氢化钠(1.18g,5.57mmol)。将混合物在25℃下搅拌6小时。将饱和氯

化铵(5.00mL)添加到混合物中加,并将混合物在减压下浓缩,以得到残余物。将残余物通过反相色谱法[柱:80g;CH_3CN/H_2O($NH_3.H_2O$:0.1%)=0/1到1/1],以得到呈黄色固体的N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(580mg,1.36mmol,78%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.33(s,1H),8.60(s,1H),7.93(s,1H),7.56-7.45(m,2H),7.37-7.27(m,1H),3.30-3.23(m,2H)2.91(t,J=8.38Hz,1H),2.64-2.57(m,1H),2.57-2.53(m,1H),2.30(s,3H),2.28-2.21(m,1H),1.92(dq,J=12.41,6.34Hz,1H).

[2242] 步骤6:N-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(530mg,1.24mmol)、铁粉(348mg,6.22mmol)和氯化铵(333mg,6.22mmol)于甲醇(10.0mL)和水(4.00mL)中的反应混合物在70℃下搅拌1小时。将混合物过滤,并且将滤液在真空中浓缩,以得到残余物。将残余物通过反相色谱法[柱:80g,CH_3CN/H_2O(甲酸:0.1%)=0/1-1/2],以得到呈黄色固体的N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(200mg,505umol,41%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.56(brs,1H),8.27(brs,1H),7.62(brs,1H),7.56(brs,1H),7.45(brd,J=6.60Hz,1H),7.42(s,1H),7.27(brt,J=7.95Hz,1H),5.66(brs,2H),3.34(brd,J=7.21Hz,1H),3.00-2.88(m,1H),2.66-2.58(m,3H),2.34(s,3H),2.30-2.22(m,1H),2.06-1.91(m,1H).

[2243] 步骤7:将N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-((1-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(180mg,455umol)、丙烯酸(39.3mg,546umol,37.5uL)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(174mg,909umol)和吡啶(71.9mg,909umol,73.4uL)于二甲基甲酰胺(5.00mL)中的混合物在25℃下搅拌2小时。将混合物过滤。将滤液通过制备型HPLC{柱:PhenomenexGemini150*25mm*10um;流动相:[水(10mMNH_4HCO_3)-乙腈];B%:42%-70%,9分钟},以得到呈黄色固体的N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((1-甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺(80mg,176.04umol,38.71%产率,99%纯度)。m/zES+$[M+H]^+$ 450.3;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.09(brs,1H),9.80(br s,1H),8.73(s,1H),8.46(brs,1H),7.80(brs,1H),7.48(brs,2H),7.35-7.21(m,1H),6.62(dd,J=17.07,10.19Hz,1H),6.34(dd,J=17.07,1.81Hz,1H),5.91-5.81(m,1H),3.31-3.24(m,2H),2.88(t,J=8.32Hz,1H),2.62-2.52(m,2H),2.28(s,3H),2.27-2.21(m,1H),1.99-1.90(m,1H).

[2244] 实例72:化合物第78号N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-(((1R,5S,6s)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺的合成

[2245] 

[2246] 步骤1:向7-氟-6-硝基-喹唑啉-4-醇(5.00g,23.9mmol,1.00当量)于亚硫酰氯(82.0g,689mmol,50.0mL,28.8当量)中的溶液逐滴添加二甲基甲酰胺(175mg,2.39mmol,184uL,0.100当量)作为催化剂。将混合物加热到80℃,并且搅拌12小时。将反应混合物浓缩,以得到呈白色固体的4-氯-7-氟-6-硝基-喹唑啉(5.44g,23.9mmol,100%产率)。产物直接用于下一步骤。

[2247] 步骤2:向4-氯-7-氟-6-硝基-喹唑啉(5.44g,23.9mmol,1.00当量)于异丙醇(100mL)中的溶液添加3-氯-2-氟-苯胺(3.83g,26.3mmol,1.10当量)。将混合物在90℃下搅拌2小时。将混合物浓缩,以得到黄色固体,将其用乙酸乙酯(50.0mL)研磨。在过滤之后,将滤饼用乙酸乙酯(20.0mL)洗涤,在真空中干燥,以得到呈黄色固体的N-(3-氯-2-氟-苯基)-7-氟-6-硝基-喹唑啉-4-胺(8.40g,粗品)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=12.5(brs,1H),9.7-10.0(m,1H),8.8-8.9(m,1H),7.9-8.1(m,1H),7.6(td,J=7.46,1.47Hz,1H),7.5(brt,J=7.34Hz,1H),7.3-7.4(m,1H).MS(ESI)m/z336.9$[M+H]^+$

[2248] 步骤3:在15℃下向N-(3-氯-2-氟苯基)-7-氟-6-硝基喹唑啉-4-胺(8.40g,25.0mmol,1.00当量)于二甲基甲酰胺(100mL)中的溶液添加乙酸钾(12.2g,125mmol,5.00当量)。将混合物在100℃下搅拌1小时。将混合物浓缩以得到残余物。将残余物用水(100mL)稀释。在过滤之后,将滤饼用水(30.0mL)洗涤,在真空中干燥,以得到呈棕色固体的4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-醇(9.00g,粗品)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.0(s,1H),8.3(s,1H),7.4-7.5(m,2H),7.2-7.3(m,1H),7.0-7.1(m,1H).MS(ESI)m/z335.2$[M+H]^+$

[2249] 步骤4:在0℃下向4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-醇(9.00g,26.9mmol,1.00当量)和吡啶(10.6g,134mmol,10.9mL,5.00当量)于二氯甲烷(200mL)中的溶液添加三氟甲磺酸酐(15.2g,53.8mmol,8.87mL,2.00当量)。将混合物在20℃下搅拌12小时。将混合物浓缩以得到残余物。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1:1~0:1)纯化,以得到呈黄色固体的4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基三氟甲磺酸酯(4.00g,7.97mmol,30%产率,93%纯度)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.9(brs,1H),9.7(brs,1H),8.7(brd,J=9.41Hz,1H),8.1(brs,1H),7.5-7.6(m,2H),7.3-7.4(m,1H).MS(ESI)m/z467.2$[M+H]^+$

[2250] 步骤5:在15℃下向(1R,5S,6s)-6-乙炔基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(244mg,1.18mmol,1.10当量)、4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基三氟甲磺酸酯(500mg,1.07mmol,1.00当量)、碘化铜(40.8mg,214umol,0.200当量)和三乙胺(3.63g,35.9mmol,4.99mL,33.5当量)于二甲基甲酰胺(5.00mL)中的溶液添加四[三苯基膦]钯(0)(124mg,107umol,0.100当量)。将混合物在15℃下搅拌12小时。将反应浓缩以得到残余物。将残余物用乙酸乙酯(5.00mL)研磨。在过滤之后,将滤饼在真空中干燥,以得到粗产物。将粗产物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1:1-0:1)纯化,以得到呈黄色固体的(1R,5S,6s)-6-((4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(300mg,573umol,54%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.6(s,1H),9.4(s,1H),8.6(s,1H),8.0(s,1H),7.5-7.6(m,2H),7.3(brt,J=8.07Hz,1H),3.6(brd,J=10.88Hz,2H),3.3-3.4(m,2H),2.1(brs,2H),1.5(brs,1H),1.4(s,9H).MS(ESI)m/z524.4$[M+H]^+$

[2251] 步骤6:将(1R,5S,6s)-6-((4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔

基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(300mg,573umol,1.00当量)于4M盐酸/乙酸乙酯(3.00mL)中的混合物在15℃下搅拌0.5小时。将残余物浓缩,以得到作为盐酸盐的产物,将其用饱和碳酸钠(5.00mL)释放并用乙酸乙酯(30.0mL)萃取。将有机层用水(10.0mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到呈黄色固体的7-((1R,5S,6s)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基乙炔基)-N-(3-氯-2-氟苯基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(240mg,566umol,99%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.3(s,1H),8.6(s,1H),7.9(s,1H),7.4-7.5(m,2H),7.3(t,J=7.89Hz,1H),3.0(d,J=11.62Hz,2H),2.7(brd,J=11.25Hz,2H),1.9(brs,2H),1.6(t,J=3.24Hz,1H).MS(ESI)m/z424.1$[M+H]^+$

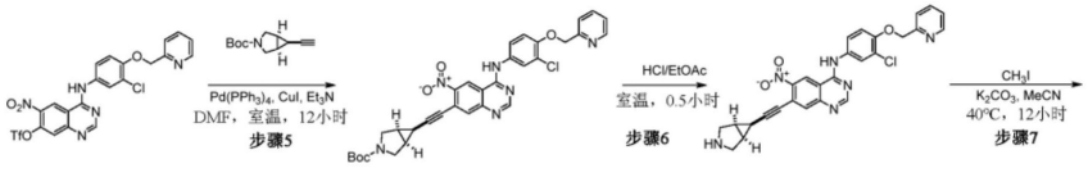
[2252] 步骤7:在60℃下向多聚甲醛(70.8mg,2.36mmol,65.0uL,5.00当量)和7-((1R,5S,6s)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基乙炔基)-N-(3-氯-2-氟苯基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(200mg,472umol,1.00当量)于三氟乙醇(10.0mL)中的溶液添加硼氢化钠(35.7mg,944umol,2.00当量)。将混合物在60℃下搅拌12小时。将混合物浓缩以得到残余物。将残余物用饱和碳酸钠(1.00mL)和水(5.00mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×20.0mL)萃取。将合并的有机层用水(20.0mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液浓缩,以得到呈黄色固体的N-(3-氯-2-氟苯基)-7-(((1R,5S,6s)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(270mg,粗品)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.1(br s,1H),8.2(brs,1H),7.5-7.7(m,2H),7.1-7.4(m,3H),3.0(brd,J=8.80Hz,2H),2.3(brd,J=8.56Hz,2H),2.2(brs,3H),1.9-2.0(m,3H).MS(ESI)m/z438.3$[M+H]^+$

[2253] 步骤8:在20℃下向N-(3-氯-2-氟苯基)-7-(((1R,5S,6s)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(270mg,617umol,1.00当量)和氯化铵(371mg,6.93mmol,242uL,11.3当量)于甲醇(13.0mL)和水(13.0mL)中的溶液添加铁粉(301mg,5.40mmol,8.75当量)。将混合物加热到80℃并且在80℃下搅拌1小时。将合并的混合物浓缩以得到残余物。将残余物用水(10.0mL)、饱和碳酸钠(5.00mL)稀释,并将混合物搅拌30分钟。在过滤之后,将滤饼用水(20.0mL)洗涤,并将滤液用乙酸乙酯(2×30.0mL)萃取,以回收产物。将合并的有机层和滤饼浓缩,以得到粗产物。将粗产物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1/1-0/1,然后是乙酸乙酯/甲醇=5/1)纯化,以得到呈棕色油状物的N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-(((1R,5S,6s)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(80.0mg,196umol,32%产率)。MS(ESI)m/z408.1$[M+H]^+$

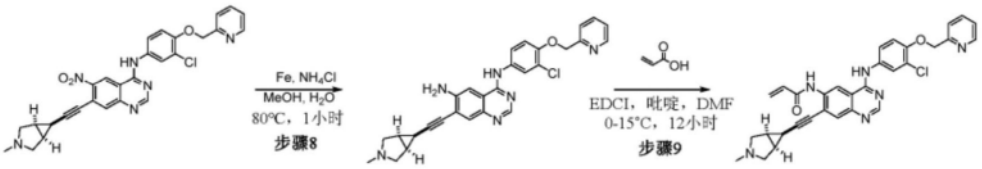
[2254] 步骤9:在0℃下向N^4-(3-氯-2-氟苯基)-7-(((1R,5S,6s)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(70.0mg,172umol,1.00当量)和吡啶(0.500M,1.37mL,4.00当量)于二甲基甲酰胺(2.00mL)中的溶液添加1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(98.7mg,515umol,3.00当量)和丙烯酸(0.500M,515uL,1.50当量)。将混合物在25℃下搅拌5小时。将混合物通过制备型HPLC(柱:PhenomenexSynergiC18150*25*10um;流动相:[水(0.225%甲酸)-乙腈];B%:10%-40%,9分钟)纯化并冻干,以得到呈橙色固体的N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-(((1R,5S,6s)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺(14.64mg,28.0umol,16%产率,97%纯度,甲酸)。MS(ESI)m/z462.3$[M+H]^+$;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.1(brs,1H),9.8(brs,1H),8.7(s,1H),8.5(brs,1H),8.2(s,1H),7.8(brs,1H),7.5(brs,2H),7.3(brt,J=7.8Hz,1H),6.6(dd,J=17.2,10.2Hz,1H),6.3(dd,J=17.2,1.6Hz,

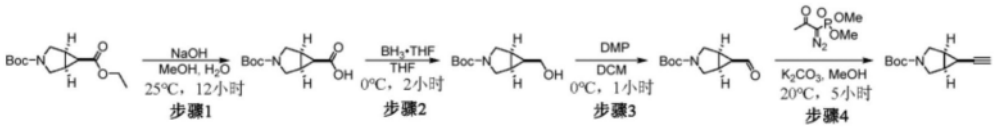
1H),5.8(dd,J＝10.4,1.6Hz,1H),3.0(d,J＝9.2Hz,2H),2.3(brd,J＝9.2Hz,2H),2.2(s,3H),2.0-1.9(m,2H),1.9-1.8(m,1H).

[2255] 实例73:化合物第79号N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-7-(((1R,5S,6r)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺的合成



[2256]





[2257] 步骤1:在25℃下将(1R,5S,6s)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3,6-二甲酸3-叔丁酯6-乙酯(1.90g,7.44mmol,1.00当量)于甲醇(5.00mL)和水(5.00mL)中的混合物添加氢氧化钠(893mg,22.3mmol,3.00当量)。将混合物在25℃下搅拌12小时。将混合物浓缩以去除甲醇,用水(30.0mL)稀释,用浓缩的盐酸酸化到PH＝4～5。将混合物用乙酸乙酯(3×30.0mL)萃取。将合并的有机层用水(30.0mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液浓缩,以得到呈白色固体的(1R,5S,6s)-3-(叔丁氧基羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酸(1.50g,6.60mmol,88％产率)。^{1}HNMR(400MHz,氯仿-d)δ＝3.7(d,J＝11.37Hz,2H),3.5(brd,J＝11.62Hz,2H),2.0(brs,1H),2.0(d,J＝2.93Hz,1H),1.7-1.8(m,1H),1.4(s,9H)。

[2258] 步骤2:在0℃下向(1R,5S,6s)-3-(叔丁氧基羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酸(1.50g,5.94mmol,1.00当量)于四氢呋喃(20.0mL)中的溶液逐滴添加硼烷于四氢呋喃(1.00M,11.9mL,2.00当量)中的溶液。将混合物在0℃下搅拌2小时。将反应用甲醇(5.00mL)淬灭并浓缩以得到残余物。将残余物用饱和碳酸钠(10.0mL)稀释,用乙酸乙酯(2×20.0mL)萃取。将合并的有机层用水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并将滤液浓缩,以得到呈无色油状物的(1R,5S,6s)-6-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(1.20g,5.63mmol,95％产率)。^{1}HNMR(400MHz,氯仿-d)δ＝3.6-3.7(m,2H),3.5-3.6(m,3H),3.4(t,J＝11.00Hz,1H),1.7-1.8(m,2H),1.4(s,9H),1.3(brs,1H),1.2(quin,J＝7.86Hz,1H)。

[2259] 步骤3:在0℃下向(1R,5S,6s)-6-(羟甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(1.20g,5.63mmol,1.00当量)于二氯甲烷(30.0mL)中的溶液添加戴斯-马丁高碘烷(2.63g,6.19mmol,1.92mL,1.10当量)。将混合物在0℃下搅拌1小时。将混合物用水(5.00mL)和饱和碳酸钠(5.00mL)稀释,用二氯甲烷(2×20.0mL)萃取。将合并的有机层用水(20.0mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤。将滤液浓缩以得到残余物。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯＝1/0～4/1)纯化,以得到呈无色油状物的6-甲酰基-3-氮杂双环

[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(0.950g,4.50mmol,80%产率)。^{1}HNMR(400MHz,氯仿-d)δ=9.3(d,J=6.24Hz,1H),3.8-4.0(m,2H),3.6-3.7(m,2H),2.1-2.2(m,2H),1.7-1.8(m,1H),1.4(s,9H)。

[2260] 步骤4:在20℃下向(1R,5S,6s)-6-甲酰基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(0.850g,4.02mmol,1.00当量)和碳酸钾(1.11g,8.05mmol,2.00当量)于甲醇(20.0mL)中的溶液添加(1-二氮-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(0.930g,4.83mmol,1.20当量)。将混合物在20℃下搅拌12小时。将混合物过滤并浓缩以得到残余物。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=5:1)纯化,以得到呈黄色油状物的(1R,5S,6r)-6-乙炔基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(0.700g,3.38mmol,83%产率)。^{1}HNMR(400MHz,氯仿-d)δ=3.67(d,J=11.2Hz,1H),3.62-3.56(m,1H),3.54-3.48(m,2H),1.95(d,J=2.1Hz,1H),1.83-1.76(m,2H),1.64-1.59(m,1H),1.44(s,9H)。

[2261] 步骤5:在15℃下向(1R,5S,6r)-6-乙炔基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(223mg,1.08mmol,1.00当量)、4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基三氟甲磺酸酯(600mg,1.08mmol,1.00当量)、碘化铜(41.1mg,215umol,0.200当量)于三乙胺(5.00mL)和二甲基甲酰胺(10.0mL)中的溶液添加四[三苯基膦]钯(0)(124mg,108umol,0.100当量)。将混合物充入氮气并在30℃下搅拌2小时。将混合物用饱和氯化铵(30.0mL)稀释,用乙酸乙酯(3×30.0mL)萃取,用盐水(3×30.0mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=1/1到0/1)纯化,以得到呈黄色固体的(1R,5S,6r)-6-((4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(400mg,652umol,65%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.40(s,1H),9.48(s,1H),8.75(s,1H),8.67(brd,J=4.9Hz,1H),8.08(d,J=2.4Hz,1H),7.98-7.92(m,2H),7.78(dd,J=2.6,8.9Hz,1H),7.65(d,J=8.1Hz,1H),7.47-7.42(m,1H),7.37(d,J=9.0Hz,1H),5.37(s,2H),3.62-3.55(m,3H),2.16(s,3H),1.29(s,9H).

[2262] 步骤6:将(1R,5S,6r)-6-((4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基)乙炔基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(400mg,652umol,1.00当量)于4M盐酸/乙酸乙酯(10.0mL)中的混合物在20℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩以得到残余物。将残余物添加饱和碳酸钠(5.00mL)并过滤,将滤饼由甲醇(5.00mL)重结晶,以得到呈黄色固体的7-((1R,5S,6r)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基乙炔基)-N-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(160mg,粗品)。(质子NMR看起来异常。)^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.19(brs,1H),9.22(brs,1H),8.67(brs,1H),8.62(brs,1H),8.43(s,1H),8.06(brs,1H),7.95-7.84(m,1H),7.75(brd,J=7.8Hz,1H),7.60(brd,J=7.9Hz,1H),7.45-7.30(m,2H),6.22(s,1H),5.32(brs,2H),2.59(brs,3H),2.01-1.89(m,3H).

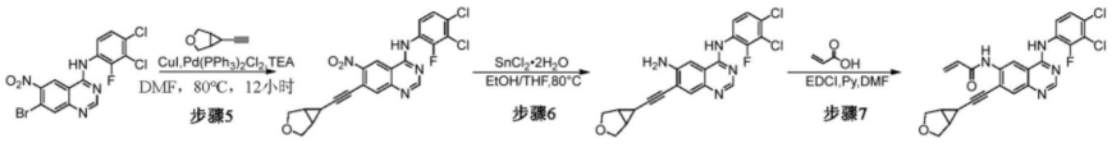
[2263] 步骤7:在40℃下向7-((1R,5S,6r)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基乙炔基)-N-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(100mg,195umol,1.00当量)和碳酸钾(135mg,975umol,5.00当量)于乙腈(1.00mL)中的溶液添加碘甲烷(0.100M,3.00mL,1.54当量)。将混合物在40℃下搅拌12小时。将混合物过滤并将滤液浓缩,以得到呈黄色固体的N-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-7-(((1R,5S,6r)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(100mg,粗品)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.6-8.7(m,

2H),8.1(s,1H),8.0(s,1H),7.9(td,J=7.70,1.71Hz,1H),7.6(d,J=7.83Hz,1H),7.3-7.4(m,2H),7.1-7.2(m,1H),7.0-7.1(m,1H),6.3(s,1H),5.2(s,2H),3.6(s,3H),2.6-2.6(m,4H),1.9-2.0(m,1H),1.9-1.9(m,2H).

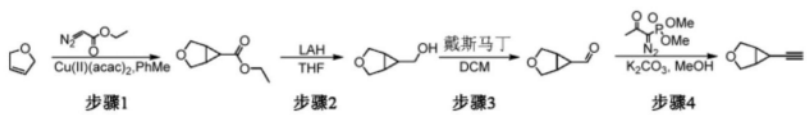
[2264] 步骤8:在20℃下向N-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-7-(((1R,5S,6r)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)乙炔基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(100mg,190umol,1.00当量)和氯化铵(114mg,2.13mmol,74.6uL,11.3当量)于甲醇(10.0mL)和水(10.0mL)中的溶液添加铁粉(92.8mg,1.66mmol,8.75当量)。将混合物加热到80℃并且在80℃下搅拌1小时。将混合物浓缩以得到残余物。将残余物用水(10.0mL)、饱和碳酸钠(5.00mL)和乙酸乙酯(30.0mL)稀释。将混合物用乙酸乙酯(2×30.0mL)萃取,并将合并的有机层用水(20.0mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤。将滤液浓缩,以得到呈黄色固体的N^4-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-7-(((1R,5S,6r)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(90.0mg,粗品)。[/g10]MS(ESI)m/z497.3$[M+H]^+$

[2265] 步骤9:在0℃下向N^4-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-7-(((1R,5S,6r)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)乙炔基)喹唑啉-4,6-二胺(90.0mg,181umol,1.00当量)和吡啶(0.500M,1.09mL,3.00当量)于二甲基甲酰胺(1.80mL)中的溶液添加1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(69.4mg,362umol,2.00当量)和丙烯酸(0.500M于二甲基甲酰胺,435uL,1.20当量中)。将混合物在15℃下搅拌12小时。将混合物通过制备型HPLC(柱:PhenomenexGemini150*25mm*10um;流动相:[水(10mMNH_4HCO_3)-乙腈];B%:30%-80%,10分钟)进一步纯化,以得到粗产物。将粗产物通过制备型TLC(乙酸乙酯/乙醇=1/1)进行纯化,以得到粗产物。最后,将粗产物通过制备型HPLC(柱:PhenomenexSynergiC18150*25*10um;流动相:[水(0.225%甲酸)-乙腈];B%:15%-45%,9分钟)重新纯化并冻干,以得到呈橙色固体的N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-7-(((1R,5S,6r)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺(21.89mg,39.3umol,22%产率,99%纯度)。(2D NMR与期望的产物不合理匹配,并且难以提出真实结构。在de-Boc阶段可能会发生一些事情。)MS(ESI)m/z551.4$[M+H]^+$;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=11.3(brs,1H),8.7-8.4(m,2H),8.1(s,1H),8.1(s,1H),8.0(s,1H),7.9(td,J=7.6,1.6Hz,1H),7.6(d,J=7.6Hz,1H),7.4(dd,J=6.8,5.2Hz,1H),7.3(d,J=2.2Hz,1H),7.1(d,J=8.8Hz,1H),7.1-7.0(m,1H),6.5(dd,J=16.8,10.2Hz,1H),6.3(dd,J=16.8,2.0Hz,1H),6.1(s,1H),5.8-5.7(m,1H),5.2(s,2H),3.6(s,3H),2.8-2.6(m,4H),2.0-1.9(m,1H),1.9-1.8(m,2H).

[2266] 实例74:化合物第80号N-(7-(3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-基乙炔基)-4-((3,4-二氯-2-氟苯基)氨基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺的合成



[2267]



[2268] 步骤1:在0.5小时内在90℃下向2,5-二氢呋喃(10.0g,143mmol,10.8mL,1.00当量)和乙酰丙酮铜(II)(747mg,2.85mmol,0.02当量)于甲苯(100mL)中的搅拌悬浮液中添加2-二氮乙酸乙酯(19.5g,171mmol,17.9mL,1.20当量)(溶液颜色从蓝色变为棕色)。在添加完成之后,将反应冷却到室温(25℃)并搅拌1.5小时。将溶剂在减压下去除以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=20/1到10/1)纯化,以得到呈无色油状物的3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯(8.00g,51.2mmol,35.90%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=4.15(q,J=7.2Hz,2H),3.95(d,J=8.8Hz,2H),3.77(d,J=8.8Hz,2H),2.18(dd,J=1.0,1.6Hz,2H),1.62(t,J=3.2Hz,1H),1.33(t,J=7.2Hz,3H).

[2269] 步骤2:在0℃下向3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯(8.00g,51.2mmol,1.00当量)于四氢呋喃(100mL)中的溶液分批添加氢化铝锂(1.94g,51.2mmol,1.00当量)。在添加之后,将混合物在室温(25℃)下搅拌1小时。将反应通过缓慢分批添加10g十水硫酸钠来淬灭,在剧烈反应平息后继续搅拌另外1小时。添加硫酸钠,通过过滤去除固体,用新鲜的四氢呋喃冲洗,并将溶剂蒸发。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10/1到2/1)纯化,以得到呈无色液体的3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-基甲醇(3.00g,51.31%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=3.90(d,J=8.2Hz,2H),3.72(d,J=8.2Hz,2H),3.55(d,J=6.9Hz,2H),1.12(tt,J=3.5,7.1Hz,1H).

[2270] 步骤3:在25℃下向3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-基甲醇(2.80g,24.5mmol,1.00当量)于二氯甲烷(200mL)中的溶液分批添加戴斯-马丁高碘烷(15.6g,36.8mmol,1.50当量)。在添加之后,将混合物在室温(25℃)下搅拌4小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚/乙酸乙酯=10/1到2/1)纯化,以得到呈无色液体的3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-甲醛(2.10g,18.7mmol,76.35%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=9.43(d,J=4.4Hz,1H),3.98(d,J=8.8Hz,2H),3.82(d,J=8.8Hz,2H),2.32(dt,J=1.2,2.2Hz,2H),1.96(q,J=3.2Hz,1H).

[2271] 步骤4:在25℃下向3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-甲醛(0.300g,2.68mmol,1.00当量)于甲醇(5.00mL)中的溶液分批添加碳酸钾(554mg,4.01mmol,1.50当量)和(1-二氮-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(616mg,3.21mmol,1.20当量)。在添加之后,将混合物在室温(25℃)下搅拌2小时。将反应混合物用水(20mL)稀释,并用石油醚(2×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩,以得到呈无色液体的粗品6-乙炔基-3-氧杂双环[3.1.0]己烷(50.0mg,462.37umol,17.28%产率)。1H NMR(400MHz,CDCl3)δ=3.91(d,J=8.8Hz,2H),3.69(d,J=8.8Hz,2H),1.97-1.92(m,2H),1.90(d,J=2.0Hz,1H),1.30-1.28(m,1H).

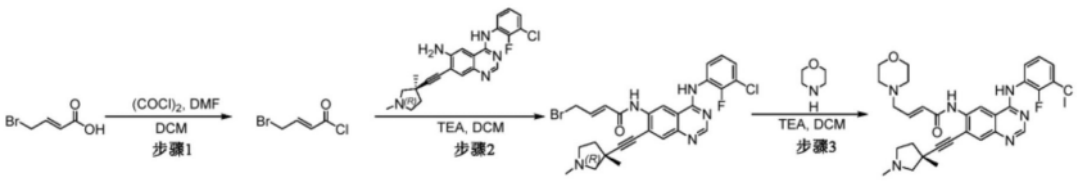
[2272] 步骤5:在25℃下向7-溴-N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(0.500g,1.16mmol,1.00当量)和6-乙炔基-3-氧杂双环[3.1.0]己烷(375mg,3.47mmol,3.00当量)于二甲基甲酰胺(5.00mL)中的溶液分批添加碘化亚铜(44.1mg,231umol,0.20当量)、双(三苯基膦)二氯化钯(ii)(81.2mg,115umol,0.10当量)和三乙胺(234mg,2.31mmol,322.17uL,2.00当量)。在添加之后,将混合物在80℃下搅拌12小时。将反应混合物用水(30mL)稀释,并用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC(柱:PhenomenexSynergiC18150*30mm*4um;流动相:[水(0.225%甲酸)-乙腈];B%:50%-80%,10.5分钟)纯化,以得到呈黄

色油状物的7-(3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-基乙炔基)-N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(0.3g,261.29umol,22.58%产率,40%纯度)。MS(ESI)m/z458.9[M+H]$^+$

[2273] 步骤6:在25℃下向7-(3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-基乙炔基)-N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(0.25g,544.36umol,1.00当量)于乙醇(10mL)和四氢呋喃(10mL)中的搅拌溶液分批添加二水氯化锡(614.16mg,2.72mmol,5.00当量)。将混合物在80℃下搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过反向快速纯化,以得到呈黄色固体的7-(3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-基乙炔基)-N^4-(3,4-二氯-2-氟苯基)喹唑啉-4,6-二胺(0.08g,186.36umol,34.24%产率)。^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD)δ=8.31(brs,1H),7.53(brt,J=8.2Hz,2H),7.36(brd,J=8.8Hz,1H),7.30(brs,1H),3.85(d,J=8.8Hz,2H),3.64(d,J=8.6Hz,2H),2.08(brd,J=2.2Hz,2H),1.47(t,J=3.2Hz,1H)

[2274] 步骤7:在25℃下向7-(3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-基乙炔基)-N^4-(3,4-二氯-2-氟苯基)喹唑啉-4,6-二胺(50.0mg,116.48umol,1.00当量)和丙烯酸(16.8mg,232.95umol,15.99uL,2.00当量)于二甲基甲酰胺(2.00mL)中的溶液分批添加1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(111.64mg,582.38umol,5.00当量)和吡啶(46.07mg,582.38umol,47.01uL,5.00当量)。然后将混合物在25℃下搅拌0.5小时。将反应混合物用碳酸氢钠(20mL)稀释,并用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC(柱:PhenomenexSynergiC18150*30mm*4um;流动相:[水(0.225%甲酸)-乙腈];B%:35%-65%,10.5分钟)纯化并进一步通过制备型HPLC(柱:PhenomenexGemini150*25mm*10um;流动相:[水(0.04%$NH_3\cdot H_2O$+10mMNH_4HCO_3)-乙腈];B%:50%-80%,10分钟),以得到呈白色固体的N-(7-(3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-基乙炔基)-4-((3,4-二氯-2-氟苯基)氨基)喹唑啉-6-基)丙烯酰胺(5.5mg,11.38umol,9.77%产率,100%纯度)。m/zES+[M+H]$^+$483.0;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=9.21(s,1H),8.74(s,1H),8.39(t,J=8.4Hz,1H),8.30(s,1H),7.97(s,1H),7.72(brs,1H),7.36(dd,J=1.9,9.0Hz,1H),6.64-6.49(m,1H),6.44-6.28(m,1H),5.95(d,J=10.3Hz,1H),4.05(d,J=8.8Hz,2H),3.81(d,J=8.8Hz,2H),2.18(d,J=3.2Hz,2H),1.67(t,J=3.2Hz,1H).

[2275] 实例75:化合物第81号((R,E)-N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)-4-吗啉丁-2-烯酰胺)的合成

[2276] 

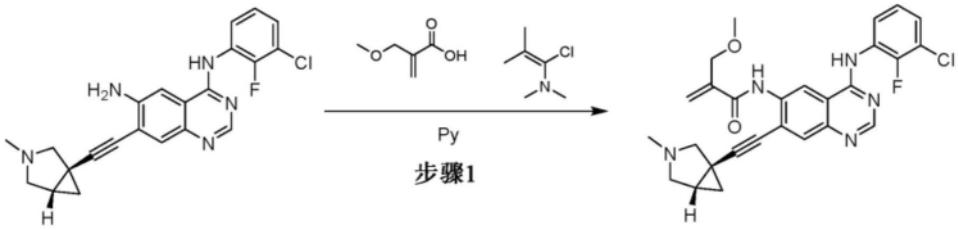
[2277] 步骤1:在N_2下在20℃下向(E)-4-溴丁-2-烯酸(500mg,3.03mmol)于二氯甲烷(5.0mL)和二甲基甲酰胺(11.1mg,152umol)中的混合物添加草酰二氯(769mg,6.06mmol)。将混合物在20℃下搅拌1小时。完成后,将反应混合物浓缩,以得到呈黄色油状物的(E)-4-溴丁-2-烯酰氯(550mg,98%产率)。

[2278] 步骤2:在N_2下在0℃下向N4-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-[(3R)-1,3-二甲基吡咯烷-3-基]乙炔基]喹唑啉-4,6-二胺(40.0mg,98umol)于二氯甲烷(1.0mL)和三乙胺(29.6mg,293umol)中的混合物缓慢添加(E)-4-溴丁-2-烯酰氯(0.1M,1.95mL)。将混合物在0℃下搅

拌10分钟,以得到呈黄色溶液的(E)-4-溴-N-[4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-7-[2-[(3R)-1,3-二甲基吡咯烷-3-基]乙炔基]喹唑啉-6-基]丁-2-烯酰胺(54.3mg,99%产率)。m/zES+[M+H]$^+$ 558.0;

[2279] 步骤3:在N_2下在20℃下向(E)-4-溴-N-[4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-7-[2-[(3R)-1,3-二甲基吡咯烷-3-基]乙炔基]喹唑啉-6-基]丁-2-烯酰胺(54.3mg,97.5umol)和吗啉(0.2M,975uL)于二氯甲烷(0.5mL)中的混合物添加三乙胺(19.7mg,195umol)。将混合物在20℃下搅拌12小时。将反应溶剂通过氮气吹扫去除。将残余物通过制备型HPLC(柱:PhenomenexGemini-NXC1875*30mm*3um;流动相:[水(10mMNH_4HCO_3)-乙腈];B%:30%-60%,12分钟)纯化并进一步通过制备型HPLC(柱:WatersXbridgeBEHC18100*30mm*10um;流动相:[水(10mMNH_4HCO_3)-乙腈];B%:30%-60%,8分钟)得到呈白色固体的(E)-N-[4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-7-[2-[(3R)-1,3-二甲基吡咯烷-3-基]乙炔基]喹唑啉-6-基]-4-吗啉代-丁-2-烯酰胺(3.7mg,7%产率)。m/zES+[M+H]$^+$563.2;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.84(s,1H),8.38(brd,J=10.4Hz,1H),7.76-7.61(m,2H),6.92-6.77(m,1H),6.10(dd,J=7.6,16.4Hz,1H),5.67(dd,J=10.8,18.0Hz,1H),4.70(d,J=13.2Hz,1H),4.44(d,J=12.0Hz,1H),4.31(d,J=13.2Hz,1H),4.12(br d,J=13.6Hz,1H),3.61-3.41(m,1H),3.21(t,J=12.8Hz,1H),3.04(t,J=11.6Hz,1H),2.83(t,J=11.6Hz,1H),2.79-2.71(m,1H),2.18-2.06(m,1H),2.04-1.79(m,2H),1.65-1.48(m,1H),1.58(d,J=12.4Hz,1H).

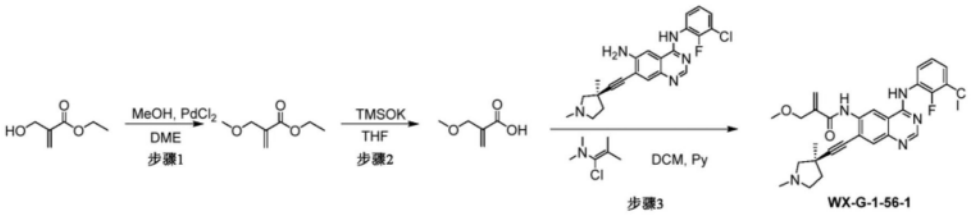
[2280] 实例76:化合物第82号(N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-(((1R,5S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)-2-(甲氧基甲基)丙烯酰胺)的合成

[2281] 

[2282] 步骤1:在N_2下在0℃下向2-(甲氧基甲基)丙-2-烯酸(140mg,1.20mmol)于二氯甲烷(5mL)中的混合物中逐滴添加1-氯-N,N,2-三甲基-丙-1-烯-1-胺(177.2mg,1.32mmol)。将混合物在25℃下搅拌1小时。在N_2下将反应溶液缓慢添加到N^4-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-[(1R,5S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]乙炔基]喹唑啉-4,6-二胺(100mg,245.2umol)于吡啶(0.2mL)中的溶液。将混合物在25℃下搅拌4小时。在完成后,将反应混合物在减压下浓缩以得到残余物。将粗产物通过反相HPLC(柱:PhenomenexGemini-NXC1875*30mm*3um;流动相:[水(10mMNH_4HCO_3)-乙腈];B%:40%-70%,12分钟)纯化,以得到呈黄色固体的N-[4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-7-[2-[(1R,5S)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基]乙炔基]喹唑啉-6-基]-2-(甲氧基甲基)丙-2-烯酰胺(15mg,8.64%产率)。m/zES+[M+H]$^+$ 506.2;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.11(s,1H),9.74(s,1H),8.85(s,1H),8.47(s,1H),7.83(s,1H),7.52-7.47(m,J=8.8Hz,2H),7.30-7.26(t,J=8.8Hz,1H),6.24(s,1H),5.84(s,1H),4.29(s,2H),3.35(s,3H),3.12-3.10(d,J=8.4Hz,1H),2.94-2.92(d,J=8.4Hz,1H),2.46-2.40(m,1H),2.39-2.35(m,1H),2.25(s,3H),1.97-1.93(m,1H),1.39-1.30(m,1H),1.04-1.00(m,1H).

[2283] 实例77:化合物第83号((R)-N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((1,3-二甲基吡咯

烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)-2-(甲氧基甲基)丙烯酰胺)的合成

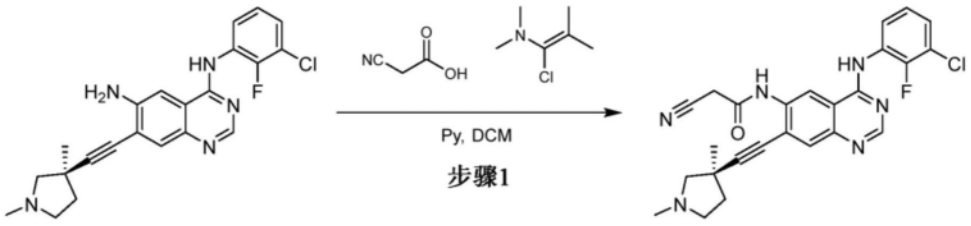
[2284] 

[2285] 步骤1:在N_2下在25℃下向2-(羟甲基)丙-2-烯酸乙酯(2g,15.37mmol)和MeOH(2.46g,76.84mmol)于DME(40mL)中的混合物一次性添加$PdCl_2$(272.51mg,1.54mmol)。将混合物在N_2下在50℃下搅拌12小时。完成后,将反应混合物过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过柱色谱法(SiO_2,石油醚)纯化,以得到呈无色油状物的2-(甲氧基甲基)丙-2-烯酸乙酯(1.2g,54.16%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ6.33(s,1H),5.86(s,1H),4.30-4.20(m,2H),4.19(s,2H),3.39(s,3H),1.26(t,J=8.0Hz,3H)。

[2286] 步骤2:在N_2下在25℃下向2-(甲氧基甲基)丙-2-烯酸乙酯(110mg,763.00umol)于四氢呋喃(3mL)中的混合物一次性添加TMSOK(195.77mg,1.53mmol)。将混合物在25℃下搅拌10小时。完成后,将反应混合物在25℃下用5mL水淬灭,然后用0.1NNaHCO_3水溶液调节到pH=8,并用乙酸乙酯(8mL×2)洗涤。将水层用0.1NHCl水溶液调节到pH=5,并用乙酸乙酯(8mL×3)萃取,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,以得到呈无色油状物的2-(甲氧基甲基)丙-2-烯酸(73mg,628.69umol,82.40%产率)。m/zES+$[M+H]^+$117.1;

[2287] 步骤3:在N_2下在0℃下向2-(甲氧基甲基)丙-2-烯酸(70mg,602.85)于二氯甲烷(2mL)中的混合物中逐滴添加1-氯-N,N,2-三甲基-丙-1-烯-1-胺(88.61mg,663.14umol)。将混合物在25℃下搅拌1小时。在25℃下将所得溶液缓慢添加到N^4-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-[(3R)-1,3-二甲基吡咯烷-3-基]乙炔基]喹唑啉-4,6-二胺(200mg,487.94umol)于吡啶(617.54mg,630.14uL)中的溶液。将混合物在50℃下搅拌4小时。完成后,将反应混合物过滤并在减压下浓缩以得到残余物。将粗产物通过反相HPLC(柱:PhenomenexGemini-NX C1875*30mm*3um;流动相:[水(10mMNH_4HCO_3)-乙腈];B%:35%-60%,12分钟),以得到呈棕色固体的N-[4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-7-[2-[(3R)-1,3-二甲基吡咯烷-3-基]乙炔基]-喹唑啉-6-基]-2-(甲氧基甲基)丙-2-烯酰胺(5.1mg,2.06%产率)。m/zES+$[M+H]^+$508.2;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.11(s,1H),9.64(s,1H),8.82(s,1H),8.48(s,1H),7.82(s,1H),7.51-7.48(m,J=6.0Hz,2H),7.30-7.20(t,J=6.0Hz,1H),6.25(s,1H),5.83(s,1H),4.27(s,2H),3.42(s,3H),2.80-2.70(d,J=8.8Hz,1H),2.62-2.56(m,2H),2.55-2.52(m,1H),2.53(s,3H),2.25-2.20(m,1H),1.90-1.80(m,1H),1.44(s,3H).

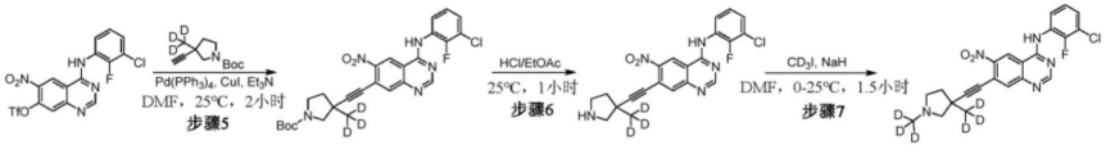
[2288] 实例78:化合物第84号((R)-N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)-2-氰基乙酰胺)的合成

[2289] 

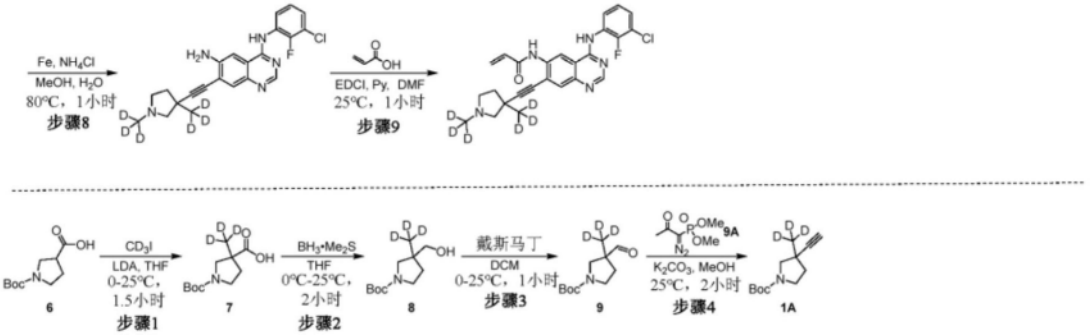
[2290] 步骤1:在N_2下在25℃下向2-氰基乙酸(125mg,1.46mmol)于二氯甲烷(2mL)中的溶

液添加1-氯-N,N,2-三甲基-丙-1-烯-1-胺(196mg,1.46mmol,194uL)。将混合物在25℃下搅拌1小时,然后在25℃下将混合物添加到N4-(3-氯-2-氟-苯基)-7-[2-[(3R)-1,3-二甲基吡咯烷-3-基]乙炔基]-喹唑啉-4,6-二胺(200mg,488umol)于二氯甲烷(2mL)和吡啶(38.6mg,488umol,39.4uL)中的溶液。将混合物在25℃下搅拌2小时。完成后,将混合物在真空中浓缩以得到残余物。将混合物通过制备型HPLC(柱:PhenomenexGemini-NX80*40mm*3um;流动相:[水(10mMNH$_4$HCO$_3$)-乙腈];B%:25%-45%,8分钟),以得到呈棕色固体的(R)-N-(4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-7-((1,3-二甲基吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-6-基)-2-氰基乙酰胺(12mg,5.16%产率)。m/zES+[M+H]$^+$477.1;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d$_6$)δ10.13(s,1H),10.02(brs,1H),8.60(s,1H),8.50(s,1H),7.82(s,1H),7.55-7.46(m,2H),7.29(t,J=8.0Hz,1H),4.03(s,2H),2.88(d,J=8.8Hz,1H),2.70-2.62(m,2H),2.55(d,J=9.2Hz,1H),2.32(s,3H),2.29-2.23(m,1H),1.93-1.83(m,1H),1.46(s,3H).

[2291] 实例79:化合物D-1(N-(7-(2-(1,3-双(三氘甲基)吡咯烷-3-基)乙炔基)-4-(3-氯-2-氟-苯胺基)喹唑啉-6-基)丙-2-烯酰胺)的合成



[2292]



[2293] 步骤1:在0℃下向1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-甲酸(15.0g,69.7mmol)于四氢呋喃(50mL)中的溶液逐滴添加二异丙基氨基锂(2M,87.1mL)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。然后在0℃下将混合物逐滴添加碘甲烷-d$_3$(20.2g,139mmol)。将混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物用水(200mL)淬灭。然后将混合物添加饱和碳酸氢钠溶液到pH=8-9,并用乙酸乙酯(100mL)稀释。将水相用乙酸乙酯(2×200mL)洗涤,并且然后用浓缩的盐酸酸化到pH=3-4,用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。将有机层经饱和硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到呈黄色油状物的1-叔丁氧基羰基-3-(三氘甲基)吡咯烷-3-甲酸(17.0g,粗品)。

[2294] 步骤2:在0℃下向1-叔丁氧羰基-3-(三氘甲基)吡咯烷-3-甲酸(17.0g,73.2mmol)于四氢呋喃(200mL)中的溶液逐滴添加硼烷二甲基硫醚络合物(10M,11.0mL)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将混合物用甲醇(200mL)淬灭并浓缩,以得到粗产物。将粗产物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10/1到3/1)纯化,以得到呈无色油状物的3-(羟甲基)-3-(三氘甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(7.00g,44%产率)。^{1}HNMR(400MHz,CDCl$_3$)δ3.41(brd,J=4.8Hz,2H),3.39-3.28(m,2H),3.25-3.14(m,1H),2.97(brdd,J=11.2,17.2Hz,1H),1.84-1.69(m,1H),1.50-1.45(m,1H),1.39(s,9H).

[2295] 步骤3:在0℃下向3-(羟甲基)-3-(三氘甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(7.00g,32.1mmol)于二氯甲烷(50mL)中的溶液分批添加戴斯-马丁高碘烷(20.4g,48.1mmol)。将混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物浓缩以得到粗产物。将粗产物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10/1到3/1)纯化,以得到呈无色油状物的3-甲酰基-3-(三氘甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(9.00g,粗品)。

[2296] 步骤4:向3-甲酰基-3-(三氘甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(9.00g,41.6mmol,1.00当量)和碳酸钾(17.3g,125mmol)于甲醇(60mL)中的溶液逐滴添加(1-二氮-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(10.4g,54.1mmol)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将混合物浓缩以得到粗产物。将粗产物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=20/1到5/1)纯化,以得到呈无色油状物的3-乙炔基-3-(三氘甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(3.00g,34%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.64-3.46(m,3H),3.28-3.16(m,1H),2.18(s,1H),2.10(td,J=6.4,12.8Hz,1H),1.87-1.77(m,1H),1.49(s,9H)

[2297] 步骤5:在氮气下向4-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-6-硝基喹唑啉-7-基三氟甲磺酸酯(2.00g,4.28mmol)、3-乙炔基-3-(三氘甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.00g,4.71mmol)于三乙胺(15.0mL)和二甲基甲酰胺(15mL)中的溶液一次性添加四[三苯基膦]钯(0)(495mg,428umol)和碘化铜(I)(81.6mg,429mmol)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将混合物用水(50mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×30.0mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,并经硫酸钠干燥,过滤,并且浓缩以获得粗产物。将粗产物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10/1到2/1)纯化,以得到呈黄色固体的3-(2-(4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-6-硝基-喹唑啉-7-基)乙炔基)-3-(三氘代甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.12g,49%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.81(s,1H),8.65(d,J=2.4Hz,1H),8.26(brt,J=7.2Hz,1H),8.03(s,1H),7.81-7.66(m,1H),7.22-7.19(m,1H),7.16-7.10(m,1H),3.75-3.61(m,1H),3.59-3.43(m,2H),3.29-3.19(m,1H),2.30-2.15(m,1H),1.93-1.80(m,1H),1.41(s,9H).m/zES+[M+H]$^+$529.2.

[2298] 步骤6:向3-(2-(4-(3-氯-2-氟-苯胺基)-6-硝基-喹唑啉-7-基)乙炔基)-3-(三氘代甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.12g,2.12mmol)于甲醇(5.0mL)中的溶液逐滴添加盐酸/乙酸乙酯(4M,5.00mL)。将混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物浓缩,以得到呈黄色固体的N-(3-氯-2-氟-苯基)-6-硝基-7-(2-(3-(三氘甲基)吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-4-胺(900mg,99%产率)。m/zES+[M+H]$^+$429.1;

[2299] 步骤7:在0℃下向N-(3-氯-2-氟-苯基)-6-硝基-7-(2-(3-(三氘甲基)-吡咯烷-3-基)乙炔基)喹唑啉-4-胺(900mg,2.10mmol)于二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液分批添加氢化钠(252mg,6.30mmol,60%纯度)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。然后在0℃下将混合物逐滴添加三氘(碘)甲烷(365mg,2.52mmol)。将混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物用饱和氯化铵溶液(30.0mL)淬灭,并用乙酸乙酯(3×30.0mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,并经硫酸钠干燥,过滤,并且浓缩以获得粗产物。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=2/1与乙酸乙酯/甲醇=10/1)纯化,以得到呈黄色固体的7-(2-(1,3-双(三氘甲基)吡咯烷-3-基)乙炔基)-N-(3-氯-2-氟-苯基)-6-硝基-喹唑啉-4-胺(300mg,32%产率)。m/zES+[M+H]$^+$446.3;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=10.92-10.31(m,1H),9.47-9.19(m,1H),8.74-8.47(m,1H),7.92(brs,1H),7.63-7.43(m,2H),7.31(brt,J=8.0Hz,1H),2.78(brd,J=8.8Hz,1H),2.71-2.67(m,1H),2.66-2.60(m,2H),2.23(ddd,J=5.6,7.,12.8Hz,1H),

1.88(td,J＝7.2,12.4Hz,1H).

[2300] 步骤8:向7-(2-(1,3-双(三氘甲基)吡咯烷-3-基)乙炔基)-N-(3-氯-2-氟-苯基)-6-硝基-喹唑啉-4-胺(270mg,606umol)和氯化铵(162mg,3.03mmol)于甲醇(8.0mL)和水(2.0mL)中的溶液分批添加铁粉(169mg,3.03mmol)。将混合物在80℃下搅拌1小时。将混合物添加甲醇(50mL)并过滤。将滤液浓缩以得到残余物。将残余物用饱和碳酸氢钠溶液(30mL)稀释,并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤并经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到呈黄色固体的7-(2-(1,3-双(三氘甲基)吡咯烷-3-基)乙炔基)-N^4-(3-氯-2-氟-苯基)喹唑啉-4,6-二胺(270mg,粗品)。m/zES+$[M+H]^+$416.1;

[2301] 步骤9:向7-(2-(1,3-双(三氘甲基)吡咯烷-3-基)乙炔基)-N^4-(3-氯-2-氟-苯基)喹唑啉-4,6-二胺(270mg,649umolg)、丙烯酸(60.8mg,844umol,57.9uL)和吡啶(205mg,2.60mmol)于二甲基甲酰胺(4.0mL)中的溶液分批添加1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(498mg,2.60mmol)。将混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物过滤并且过滤通过制备型HPLC(柱:WatersXbridgeC18150*50mm*10uM;流动相:[水($10mMNH_4HCO_3$)-乙腈];B%:30%-60%,10分钟)纯化并冻干,以得到呈黄色固体的N-(7-(2-(1,3-双(三氘甲基)吡咯烷-3-基)乙炔基)-4-(3-氯-2-氟-苯胺基)喹唑啉-6-基)丙-2-烯酰胺(31.0mg,10%产率)。m/zES+$[M+H]^+$470.4;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.33-9.95(m,1H),9.76(brs,1H),8.71(s,1H),8.47(brs,1H),7.79(br s,1H),7.49(brs,2H),7.34-7.21(m,1H),6.58(dd,J＝10.4,17.2Hz,1H),6.34(dd,J＝2.0,17.2Hz,1H),5.93-5.80(m,1H),2.78(d,J＝8.8Hz,1H),2.64-2.58(m,2H),2.55-2.53(m,1H),2.29-2.18(m,1H),1.92-1.80(m,1H).

[2302] 实例80:本公开的化合物的生物活性

[2303] 本公开的化合物的生物活性是利用本文所描述的测定来确定的。

[2304] 逆转录病毒生产:将EGFR突变体亚克隆到pMXs-IRES-杀稻瘟菌素(RTV-016,加利福尼亚州圣地亚哥的细胞生物实验室(CellBiolabs,SanDiego,CA))。逆转录病毒表达载体逆转录病毒是通过用逆转录病毒EGFR突变表达载体pMXs-IRES-杀稻瘟菌素(RTV-016,细胞生物实验室)、pCMV-Gag-Pol载体和pCMV-VSV-G-Envelope载体瞬时转染HEK293T细胞而产生的。简而言之,将HEK293T/17细胞接种在100mm胶原蛋白涂覆的板(354450,马萨诸塞州图克斯伯里的康宁生命科学公司(CorningLifeSciences,Tewksbury,Ma))(每板4××10^5个)中并温育过夜。第二天,将逆转录病毒质粒(3μgEGFR突变体、1.0μgpCMV-Gag-Pol和0.5μgpCMV-VSV-G)混合在500μl Optimem(31985,生命科技公司)中。将混合物在室温下温育5分钟,并且然后添加到含有转染试剂脂质体(11668,英杰公司(Invitrogen))的Optimem中并温育20分钟。然后将混合物逐滴添加到HEK293T细胞中。第二天用新鲜培养基更换培养基并在第24小时和第48小时收获逆转录病毒。

[2305] EGFR突变稳定细胞系的产生:通过以1000rpm离心30分钟,用1ml补充有8μg/ml聚凝胺的病毒上清液感染BaF3细胞(1.5E5细胞)。将细胞在37℃温育箱中过夜。然后将细胞旋转5分钟以使细胞沉淀。将上清液去除,并通过以1000rpm离心30分钟使细胞重新感染补充有8μg/ml聚凝胺的新鲜的1ml病毒上清液。将细胞在37℃温育箱中过夜。然后将细胞维持在含有10%热灭活FBS、含有10ng/mlIL-3的2%L-谷氨酰胺的RPMI中。在48小时之后,细胞被选择用于在10μg/ml杀稻瘟菌素中进行逆转录病毒感染,持续一周。将杀稻瘟菌素抗性群体在磷酸盐缓冲盐水中洗涤两次,然后接种在缺乏IL-3的培养基中以选择IL-3非依赖性生

长。

[2306] 细胞增殖测定:将BaF3细胞系以1.3E5c/ml重悬于含有10%热灭活FBS、2%L-谷氨酰胺和1%Pen/Strep的RPMI中,并一式三份(17.5E4c/孔)分配到96孔板中。为了确定药物对细胞增殖的影响,将细胞在存在媒剂对照或测试药物的情况下在不同浓度下温育3天。根据制造商提供的方案,通过使用CellTiterGlo(普洛麦格)对细胞内ATP含量进行发光定量来确定对细胞生长的抑制。药物治疗后第0天与72小时的细胞数的比较用于绘制剂量应答曲线。确定活细胞的数量并将其归一化为媒剂处理的对照。相对于媒剂处理的对照,增殖抑制表示为1的分数,并使用PRISM®软件(加利福尼亚州圣地亚哥的GraphPad公司(GraphpadSoftware,SanDiego,CA))作图。EC_{50}值是用相同的应用确定的。

[2307] 细胞蛋白分析:细胞提取物是通过以下来制备的含有10mM碘乙酰胺(786-228,密苏里州圣路易斯的G-Biosciences公司(G-Biosciences,St,Louis,MO))的洗涤剂裂解(RIPA,R0278,密苏里州圣路易斯的西格玛公司(Sigma,St.Louis,MO));蛋白酶抑制剂(P8340,密苏里州圣路易斯的西格玛公司);以及磷酸酶抑制剂(P5726,P0044,密苏里州圣路易斯的西格玛公司)。可溶性蛋白质浓度是通过微BSA测定法(Pierce,RockfordIL)测定的。蛋白质免疫检测是通过将SDS-PAGE分离的蛋白质电泳转移到硝酸纤维素、与抗体一起温育和化学发光第二步检测来进行的。将硝酸纤维素膜用含5%脱脂奶粉的TBS阻断,并与含5%牛血清白蛋白的初级抗体温育过夜。以下来自细胞信号传导技术公司(CellSignalingTechnology)的初级抗体以1:1000稀释度使用:磷酸-EGFR[Y1173]和总EGFR。用作蛋白质加载对照的β-肌动蛋白抗体从西格玛化学(SigmaChemicals)公司购买。辣根过氧化物酶缀合的二级抗体从细胞信号传导技术公司购买,并以1:5000稀释度使用。辣根过氧化物酶缀合的二级抗体在脱脂奶粉中温育1小时。根据制造商的说明使用SuperSignal化学发光试剂(皮尔斯生物技术公司(PierceBiotechnology)),并使用AlphaInnotech图像分析仪和AlphaEaseFC软件(加利福尼亚州圣莱安德罗的AlphaInnotech公司)对印迹进行成像。

[2308] 本公开化合物的所测量的IC50值如下表A所示(A标识IC50值≤50nM;B表示IC50值>50nM且≤100nM;C表示IC50值>100nM且≤500nM;并且D表示IC50值>500nM)。

[2309] 表A

[2310]

化合物编号	EFGR				HER2	
	EGFR wt	EGFR V3	EGFR SVD	EGFR NPH	HER2 S310F	HER2 YVMA
1	B	A	C	B	B	C
2	C	A	C	B	B	C
3	B	A	C	B	B	C
4	B	A			C	C
5	A	A			C	C

[2311]

化合物编号	EFGR				HER2	
	EGFR wt	EGFR V3	EGFR SVD	EGFR NPH	HER2 S310F	HER2 YVMA
6	D	B			C	D
7	A	A			B	C
8	A	A			B	C
10	C	A			C	D
11	C	A			C	C
12	D	A	A	A	A	A
13	C	A			A	A
14	D	A			A	B
16	D	B			A	C
17	A	A			C	C
18		A			A	
19	C	D			B	D
20	C	A			A	
21	A	C			C	D
22		D			D	
23	B	D			C	
24	D	B			C	
25	C	D			D	D
26	B	A			B	C
27	C	D				D
28	D	A				A
29	C	C				D
30	B	A				B
31	A	B				C
32	D	A				D
33	A	A				A
34	A	A				A
35	A	A				A
36	A	A				A
37	A	A			C	C
38	B	A				C
39	B	D				D
40	C	A				C
41	C	A	C	C		A
42	A	A				A
43	A	D				D
44	A	A				A
45	C	A			C	D
46	C	A			C	D
47	D	C			D	D
48	C	C			C	D
49	B	A			B	C
50	B	A			B	C
51	B	A			A	C
52	C	A			B	C

[2312]

化合物编号	EFGR				HER2	
	EGFR wt	EGFR V3	EGFR SVD	EGFR NPH	HER2 S310F	HER2 YVMA
53	C	C			C	D
54	D	B			C	D
55	D	C			C	D
56	C	A			C	D
57	A	D			D	D
58	C	A			B	D
59	C	A			C	D
60	C	A			B	C
61	D	C			B	C
62	D	C			C	D
63	C	A			C	D
64	C	A			C	C
65	C	A			B	C
66	D	A			C	D
67	D	B			A	C
68	D	C			D	D
69	C	A			C	D
70	B	A			A	A
71	D	A			A	C
72	D	A			A	B
73	B	A			A	C
74	C	A			B	D
75	C	A			C	D
76	D	C			B	C
77	A	A			A	C
78	A	A			A	C
79	D	D			D	D
80	B	A			B	C
81		C			D	D
84	D	D				D

[2313] 本公开化合物的所测量的IC50值如下表B所示(A标识IC50值≤10nM;B表示IC50值>10nM且≤25nM;C表示IC50值>25nM且≤50nM;并且D表示IC50值>50nM)。

[2314] 表B

[2315]

化合物编号	EFGR					
	EGFR wt	EGFR V3	EGFR V2	EGFR V6	EGFR A289V	EGFR G598V
37	C	B	A	A	A	A

[2316] 等效形式

[2317] 以上所附描述中阐述了本公开的一个或多个实施例的细节。虽然本公开的实践或测试中可以使用类似于或等同于本文所述的那些方法和材料的任何方法和材料,但现在描述了优选方法和材料。本公开的其它特征、目的和优点将从本说明书和权利要求书显而易见。在说明书和所附权利要求中,除非上下文另外明确规定,否则单数形式还包含复数指代物。除非另外定义,否则本文使用的所有技术和科学术语与本公开所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。本说明书中引用的所有专利和公开通过引用并入。

[2318] 前述描述仅出于说明的目的而呈现,并不旨在将本公开限制为所公开的精确形式,而是由所附权利要求限制。