

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2014 年 3 月 6 日 (06.03.2014)

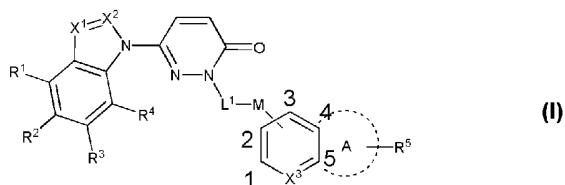


(10) 国际公布号
WO 2014/032398 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 237/22 (2006.01) A61K 31/501 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/50 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2013/001018
- (22) 国际申请日: 2013 年 8 月 28 日 (28.08.2013)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201210310963.2 2012 年 8 月 28 日 (28.08.2012) CN
201310306863.7 2013 年 7 月 19 日 (19.07.2013) CN
- (71) 申请人: 中国科学院上海药物研究所 (SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) [CN/CN]; 中国上海市浦东张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。
- (72) 发明人: 胡有洪 (HU, Youhong); 中国上海市浦东张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。 耿美玉 (GENG, Meiyu); 中国上海市浦东张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。 邢唯强 (XING, Weiqiang); 中国上海市浦东张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。 丁健 (DING, Jian); 中国上海市浦东张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。 艾菁 (AI, Jing); 中国上海市浦东张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。
- (74) 代理人: 北京金信立方知识产权代理有限公司 (KINGSOUND & PARTNERS); 中国北京市海淀区紫竹院路 116 号嘉豪国际中心 B 座 11 层, Beijing 100097 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。
- 本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: PYRIDAZINONE COMPOUND, PREPARATION METHOD, PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 哒嗪酮类化合物、其制备方法、药物组合物及其用途



(57) Abstract: The present invention is in the scope of the field of pharmaceutical chemistry. Specifically, the present invention relates to pyridazinone compounds of formula (I) or isomers, pharmaceutically acceptable salts, esters, prodrugs or solvates thereof, preparation method, pharmaceutical compositions thereof and use in manufacture of tyrosine kinase inhibitors, specially c-Met inhibitors. Said compounds or pharmaceutical compositions are used to prevent and/or treat tumor diseases related to c-Met abnormality as tyrosine kinase inhibitors, specially c-Met inhibitors.

(57) 摘要: 本发明属于药物化学领域。具体而言, 本发明涉及一种如通式 I 所示的哒嗪酮类化合物或其异构体或其药学上可接受的盐、酯、前药或溶剂合物, 其制备方法, 药物组合物及其在制备酪氨酸激酶抑制剂, 特别是 c-Met 抑制剂中的用途。该类化合物或其药物组合物作为酪氨酸激酶抑制剂, 特别是作为 c-Met 抑制剂可用于预防和/或治疗与 c-Met 异常相关的肿瘤疾病。

WO 2014/032398 A1

哒嗪酮类化合物、其制备方法、药物组合物及其用途

技术领域

本发明属于药物化学领域。具体而言，本发明涉及一类新型哒嗪酮类化合物或其异构体或其药学上可接受的盐、酯、前药或溶剂合物，其制备方法，药物组合物及其在制备酪氨酸激酶抑制剂，特别是 c-Met 抑制剂中的用途。该类化合物或其药物组合物作为酪氨酸激酶抑制剂，特别是作为 c-Met 抑制剂可用于预防和/或治疗与 c-Met 异常相关的肿瘤疾病。

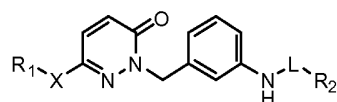
背景技术

恶性肿瘤严重威胁着人类的生存和健康，对恶性肿瘤的预防和/或治疗是一个世界性难题。目前，已有大量的抗肿瘤靶点被发现，其中蛋白酪氨酸激酶已成为一类具有良好前景的抗肿瘤靶点。

受体型蛋白酪氨酸激酶 c-Met 是肝细胞生长因子受体(HGFR)，由 MET 原癌基因编码。c-Met 在绝大部分的癌及部分肉瘤中具有高表达且和预后差紧密相关，如肺癌、乳腺癌、结肠癌、前列腺癌、胰癌、胃癌、肝癌、卵巢癌、神经胶质瘤等。成熟的 c-Met 由一条胞外的 α 链(50KDa)和跨膜的 β 链(145KDa，将含激酶区的胞内段锚定在细胞膜上)组成异二聚体的结构而发挥功能。目前发现，HGF 是 c-Met 受体位移的配体。c-Met 通过与其配体 HGF/SF 相互作用或者通过其他途径激活胞内段的酪氨酸激酶，诱导细胞增殖、侵袭、迁移，抑制细胞凋亡，促进血管生成，在肿瘤的发生发展过程中发挥重要的作用，已经成为抗肿瘤药物研究的一个重要靶点。

Amgen 公司在美国专利申请公开第 2008/0280917A1 号中曾报道了一类以哒嗪酮、吡啶酮、嘧啶酮为母核的 c-Met 抑制剂，该发明的技术特征在于，哒嗪酮 6 位均为碳连接的芳基，如苯基等。并且，该专利并未详细考察引入亲水基团对该类化合物的影响。

中国发明专利申请第 CN201110087884.5 号报道了一类以 6-杂原子连接的的哒嗪酮类化合物，通式如下所示：



该发明的技术特征在于，-苯基-NH-L-部分，主要是酰胺、氨基甲酸酯、脲等连接基团。分子对接实验表明，上述通式化合物的-苯基-NH-L-部分，主要与 c-Met 蛋白质形成氢键作

用。在该发明中，部分化合物在分子水平展现了较好的 c-Met 抑制活性，部分化合物在细胞水平对 NIH3T3-TPR-Met 细胞的抑制作用在微摩尔级别。但是，由于酰胺、氨基甲酸酯基团的理化性质不佳，使该类化合物细胞水平活性与酶水平活性相差较大。

本发明的发明人在原有已报导的化合物的基础上，通过合理设计，综合考虑化合物的水溶性、代谢稳定性等因素，得到了一类新型哒嗪酮类化合物。该类化合物在酶、细胞水平上均能更有效的抑制 c-Met 蛋白的活性。同时，该类化合物能够选择性的抑制由 c-Met 蛋白介导的细胞增殖。经过进一步的优化和筛选后，有望研发成为制备简便、活性更高的抗肿瘤药物。

发明内容

发明目的

本发明的一个目的是提供一种通式 I 所示的哒嗪酮类化合物或其异构体或其药学上可接受的盐、酯、前药或溶剂合物。

本发明的另一个目的是提供本发明提供的化合物的制备方法。

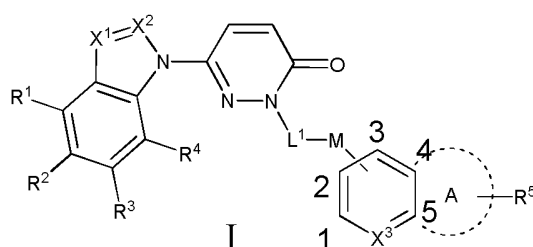
本发明的又一个目的是提供通式 I 所示的哒嗪酮类化合物或其异构体或其药学上可接受的盐、酯、前药或溶剂合物作为 c-Met 抑制剂的用途，以及在制备预防和/或治疗与 c-Met 异常相关的肿瘤疾病药物中的应用。

本发明的再一个目的是提供包含通式 I 所示的哒嗪酮类化合物或其异构体或其药学上可接受的盐、酯、前药或溶剂合物中的一种或多种的药物组合物。

本发明的再一个目的是提供一种预防和/或治疗肿瘤疾病的方法。

技术方案

根据本发明的一个方面，本发明提供了一种如下通式 I 所示的哒嗪酮类化合物或其异构体或其药学上可接受的盐、酯、前药或溶剂合物：



其中，

X^1 和 X^2 相同或不同，并且各自独立地为 N、CH 或 CR^6 ，

优选地， X^1 和 X^2 各自独立地为 CH 或 CR^6 ，

更优选地， X^1 为 CH 或 CR^6 ，且 X^2 为 CH；

X^3 为 N 或 CH;

L^1 为未取代的或被卤素取代的 C1-C10 直链或支链亚烷基, 所述亚烷基除了主链两端的碳原子之外的碳原子都可被 O 或 N 原子所替代,

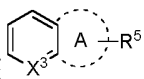
优选地, L^1 为未取代的或被卤素取代的 C1-C8 直链或支链亚烷基, 所述亚烷基除了主链两端的碳原子之外的碳原子都可被 O 或 N 原子所替代,

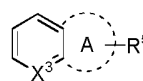
更优选地, L^1 为未取代的或被卤素取代的 C1-C6 直链或支链亚烷基, 所述亚烷基除了主链两端的碳原子之外的碳原子都可被 O 或 N 原子所替代;

M 存在或不存在, 存在时为 -O-、-NH-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-S(O)₂NH- 或 -HNC(O)NH-,



优选地, M 存在或不存在, 存在时为 -O-、-NH-、-S-、-S(O)- 或 -S(O)₂-,

更优选地, M 存在或不存在, 存在时为 -O- 或 -NH-;

M 存在时, M 连接在  部分的位点 1、2 或 3 上, 当 M 不存在时, L^1 连接在

 部分的位点 1、2 或 3 上;

A 存在或不存在, 存在时为 5-10 元芳基, 或者含有 1-3 个选自 N、O 和 S 原子的 5-10

元杂芳基, A 与  部分在位点 4,5 稠合, A 为未取代的或被 R^5 单取代的, A 不存在时,  部分为未取代的或被 R^5 单取代的,

优选地, A 存在或不存在, 存在时为苯基, 或者含有 1-3 个选自 N、O 和 S 原子的 5-6 元杂芳基, 并且 A 为苯基时, X^3 为 N, A 不为苯基时, X^3 为 N 或 CH,

更优选地, A 存在或不存在, 存在时为苯基、吡啶基、吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、噁唑基或噻唑基, 并且 A 为苯基时, X^3 为 N, A 不为苯基时, X^3 为 N 或 CH;

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 相同或不同, 并且各自独立地为 H、卤素、COOL¹R、CONHL¹R、OL¹R、NHL¹R 或 COL¹R,

优选地, R^1 为 H、F、Cl、Br、COOL¹R、CONHL¹R、OL¹R 或 NHL¹R, R^2 和 R^4 为 H, 且 R^3 为 F、Cl 或 Br,

更优选地, R^1 、 R^2 和 R^4 为 H, 且 R^3 为 F、Cl 或 Br,

最优选地， R^1 、 R^2 和 R^4 为H，且 R^3 为F；

R^5 和 R^6 相同或不同，并且各自独立地为C1-C7直链或支链烷基、CHO、COOR、COL²R、COOL²R、CONHL²R、OL²R、NHL²R或L²R，

优选地， R^5 和 R^6 各自独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、CHO、COOR、COL²R、COOL²R、CONHL²R、OL²R、NHL²R或L²R，

更优选地， R^5 和 R^6 各自独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、CHO、COOR、COL²R、CONHL²R、OL²R、NHL³R或L²R；

其中，L²为未取代的或被卤素取代的C1-C10直链或支链亚烷基，所述亚烷基除了主链两端的碳原子之外的碳原子都可被O或N原子所替代；或者L²为环上含有选自O和N中的1至3个杂原子的4-8元杂环基；或者L³为5-10元二价芳基或含有1-3个选自N、O和S原子的5-10元二价杂芳基；

优选地，L²为未取代的或被卤素取代的C1-C8直链或支链亚烷基，所述亚烷基除了主链两端的碳原子之外的碳原子都可被O或N原子所替代；或者L²为环上含有选自O和N中的1至2个杂原子的5-7元杂环基；或者L³为6-10元二价芳基或含有1-2个选自N和O原子的5-10元二价杂芳基；

更优选地，L²为未取代的或被卤素取代的C1-C6直链或支链亚烷基，所述亚烷基除了主链两端的碳原子之外的碳原子都可被O或N原子所替代；或者L²为亚吡咯烷基，亚哌嗪基，亚哌啶基，亚苯基、亚吡啶基，亚嘧啶基或者亚吡唑基；

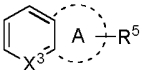
其中R为H；卤素；未取代的或取代的C1-C10直链或支链烷基，所述取代的取代基选自卤素、羟基、未取代的或被C1-C5直链或支链烷基取代的氨基、和未取代的或被C1-C5直链或支链烷基取代的含有1-2个选自N和O原子的不饱和5-7元杂环基；未取代的或被C1-C5直链或支链烷基或C3-C6环烷基取代的羟基；未取代的或被C1-C5直链或支链烷基或C3-C6环烷基取代的氨基；甲氧羰基；甲酰胺基；羧基；未取代的或被卤素取代的C1-C6直链或支链烷酰基；或者含有1-4个选自N、O和S原子的6-10元饱和或不饱和的未取代的或被C1-C5直链或支链烷基、C3-C6环烷基、含有1-2个选自N和O原子的不饱和5-7元杂环基、卤素、氨基或羟基取代的杂环基或芳杂环基，

优选地，R为H；F；未取代的或取代的C1-C6直链或支链烷基，所述取代的取代基选自卤素、羟基、未取代的或被C1-C2直链或支链烷基取代的氨基、和未取代的或被C1-C3直链或支链烷基取代的含有1-2个选自N和O原子的不饱和5-6元杂环基；未取代的或被甲基、乙基、正丙基、异丙基或环丙基取代的羟基；未取代的或被甲基、乙基、正丙基、异

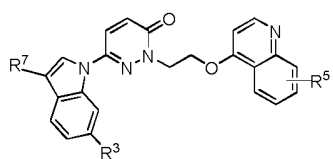
丙基或环丙基取代的氨基；甲氧羰基；甲酰胺基；羧基；未取代的或被卤素取代的 C1-C4 直链或支链烷酰基；或者含有 1-3 个选自 N、O 和 S 原子的 6-10 元饱和或不饱和的未取代的或被甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、哌嗪基、吡咯烷基、吗啉基、哌啶基、卤素、氨基或羟基取代的杂环基或芳杂环基，

更优选地，R 为 H；F；未取代的或取代的 C1-C4 直链或支链烷基，所述取代的取代基选自卤素、羟基、氨基、二甲氨基、吗啉基、甲基哌嗪基、哌啶基和氮杂环戊烷基；未取代的或被甲基、乙基、正丙基、异丙基或环丙基取代的羟基；未取代的或被甲基、乙基、正丙基、异丙基或环丙基取代的氨基；吡啶基；哒嗪基；嘧啶基；吡嗪基；噁唑基；异噁唑基；噻唑基；咪唑基；吡唑基；呋喃基；噻吩基；吡咯基；1,2,3-三氮唑基；1,2,4-三氮唑基；四氮唑基；1,2,4-氧杂二氮唑基；吗啉基；哌嗪基；哌啶基；吡咯烷基；2-氟吡咯烷基；3-氟吡咯烷基；3-羟基吡咯烷基；3-氨基吡咯烷基；N-甲基哌嗪基；N-乙基哌嗪基；N-异丙基哌嗪基；N-环丙基哌嗪基；2-甲基吗啉基；3-甲基吗啉基；4-哌啶基哌嗪基；4-羟基哌啶基；4-氨基哌啶基；3-羟基哌啶基；3-氨基哌啶基；4-哌啶基哌啶基；环庚胺基；高哌嗪基；N-甲基高哌嗪基；吲哚基；苯并呋喃基；喹啉基；苯并吡唑基；或者苯并咪唑基；乙酰基；三氟乙酰基。

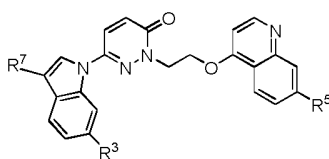
在上述通式 I 中， X^1 为 CH 或 CR^6 ， X^2 为 CH， X^3 为 N， L^1 为 $-CH_2CH_2-$ ，M 为 $-O-$ ，M

连接在  部分的位点 3 上，A 为苯基、吡啶基或吡咯基， R^1 、 R^2 和 R^4 为 H，即通

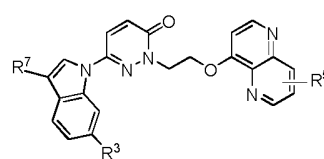
式 I 所示的化合物**优选**为下述通式 II-a1 至 II-a3 或 II-a11 至 II-a31 所示的化合物之一：



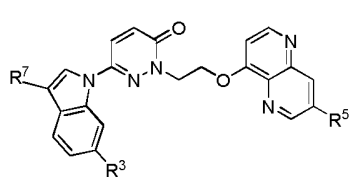
II-a1



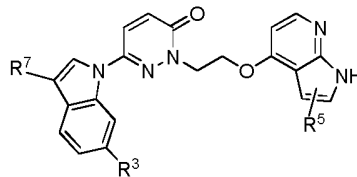
II-a11



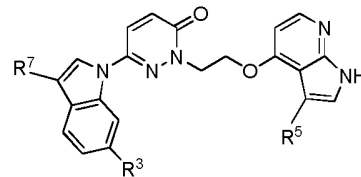
II-a2



II-a21



II-a3



II-a31

其中， R^7 为 H 或 R^6 ， R^3 、 R^5 和 R^6 的定义同其在通式 I 中的定义。

在上述通式 II-a1 至 II-a3 或 II-a11 至 II-a31 所示的化合物中，**进一步优选地**，

R^7 为 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、CHO、COOR、 COL^1R 、 $CONHL^1R$ 或 L^1R ；

R^5 为甲基、乙基、正丙基、异丙基、 OL^2R 或 L^2R ；

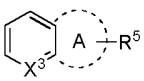
其中 L^1 为未取代的或被卤素取代的 C1-C5 直链或支链亚烷基，所述亚烷基除了主链两端的碳原子之外的碳原子都可被 O 原子所替代；

L^2 为未取代的或被卤素取代的 C1-C5 直链或支链亚烷基，所述亚烷基除了主链两端的碳原子之外的碳原子都可被 O 原子所替代；以及

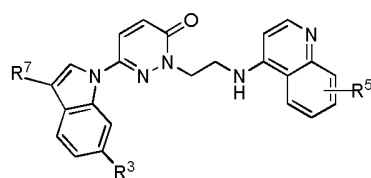
R 为 H；F；未取代的或被甲基、乙基、正丙基、异丙基或环丙基取代的羟基；未取代的或被甲基、乙基、正丙基、异丙基或环丙基取代的氨基；吡啶基；吡嗪基；咪唑基；吡唑基；1,2,3-三氮唑基；1,2,4-三氮唑基；四氮唑基；1,2,4-氧杂二氮唑基；吗啉基；2-甲基吗啉基；3-甲基吗啉基；哌嗪基；N-甲基哌嗪基；N-乙基哌嗪基；N-异丙基哌嗪基；N-环丙基哌嗪基；吡咯烷基；2-氟吡咯烷基；3-氟吡咯烷基；3-羟基吡咯烷基；3-氨基吡咯烷基；哌啶基；4-哌啶基哌嗪基；4-羟基哌啶基；4-氨基哌啶基；3-羟基哌啶基；3-氨基哌啶基；4-哌啶基哌啶基；高哌嗪基；或者 N-甲基高哌嗪基，

R **更进一步优选** 为 H；未取代的或被甲基、乙基、正丙基、异丙基或环丙基取代的羟基；未取代的或被甲基、乙基、正丙基、异丙基或环丙基取代的氨基；咪唑基；吡唑基；1,2,3-三氮唑基；1,2,4-三氮唑基；四氮唑基；1,2,4-氧杂二氮唑基；吗啉基；哌嗪基；N-甲基哌嗪基；N-乙基哌嗪基；吡咯烷基；2-氟吡咯烷基；3-氟吡咯烷基；3-羟基吡咯烷基；3-氨基吡咯烷基；哌啶基；4-羟基哌啶基；或者 4-氨基哌啶基。

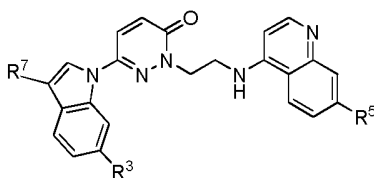
在上述通式 I 中， X^1 为 CH 或 CR^6 ， X^2 为 CH， X^3 为 N， L^1 为 $-CH_2CH_2-$ ，M 为 $-NH-$ ，

M 连接在  部分的位点 3 上，A 为苯基、吡啶基或吡咯基， R^1 、 R^2 和 R^4 为 H，即

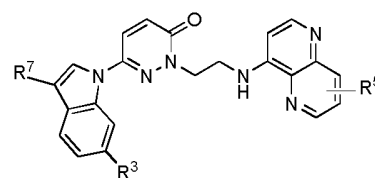
通式 I 所示的化合物**优选** 为下述通式 II-b1 至 II-b3 或 II-b11 至 II-b31 所示的化合物之一：



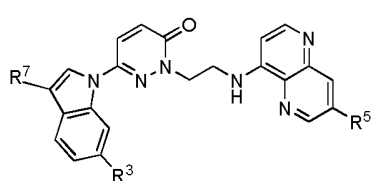
II-b1



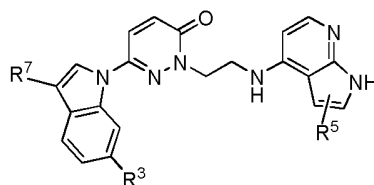
II-b11



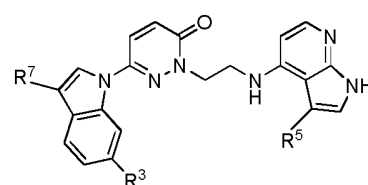
II-b2



II-b21



II-b3



II-b31

其中, R^7 为 H 或 R^6 , R^3 、 R^5 和 R^6 的定义同其在通式 I 中的定义。

在上述通式 II-b1 至 II-b3 或 II-b11 至 II-b31 所示的化合物中, **进一步优选地**,

R^7 为 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、CHO、COOR、COL¹R、CONHL¹R 或 L¹R;

R^5 为甲基、乙基、正丙基、异丙基、OL²R 或 L²R;

其中 L¹ 为未取代的或被卤素取代的 C1-C5 直链或支链亚烷基, 所述亚烷基除了主链两端的碳原子之外的碳原子都可被 O 原子所替代;

L² 为未取代的或被卤素取代的 C1-C5 直链或支链亚烷基, 所述亚烷基除了主链两端的碳原子之外的碳原子都可被 O 原子所替代; 以及

R 为 H; F; 未取代的或被甲基、乙基、正丙基、异丙基或环丙基取代的羟基; 未取代的或被甲基、乙基、正丙基、异丙基或环丙基取代的氨基; 吡啶基; 吡嗪基; 咪唑基; 吡唑基; 1,2,3-三氮唑基; 1,2,4-三氮唑基; 四氮唑基; 1,2,4-氧杂二氮唑基; 吗啉基; 2-甲基吗啉基; 3-甲基吗啉基; 哌嗪基; N-甲基哌嗪基; N-乙基哌嗪基; N-异丙基哌嗪基; N-环丙基哌嗪基; 吡咯烷基; 2-氟吡咯烷基; 3-氟吡咯烷基; 3-羟基吡咯烷基; 3-氨基吡咯烷基; 哌啶基; 4-哌啶基哌嗪基; 4-羟基哌啶基; 4-氨基哌啶基; 3-羟基哌啶基; 3-氨基哌啶基; 4-哌啶基哌啶基; 高哌嗪基; 或者 N-甲基高哌嗪基,

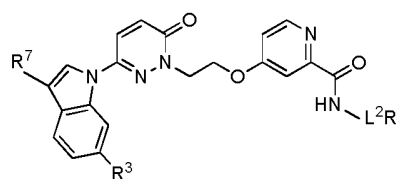
R **更进一步优选** 为 H; 未取代的或被甲基、乙基、正丙基、异丙基或环丙基取代的羟基; 未取代的或被甲基、乙基、正丙基、异丙基或环丙基取代的氨基; 咪唑基; 吡唑基; 1,2,3-三氮唑基; 1,2,4-三氮唑基; 四氮唑基; 1,2,4-氧杂二氮唑基; 吗啉基; 哌嗪基; N-甲基哌嗪基; N-乙基哌嗪基; 吡咯烷基; 2-氟吡咯烷基; 3-氟吡咯烷基; 3-羟基吡咯烷基; 3-氨基吡咯烷基; 哌啶基; 4-羟基哌啶基; 或者 4-氨基哌啶基。

在上述通式 I 中, X^1 为 CH 或 CR⁶, X^2 为 CH, X^3 为 N, L¹ 为 -CH₂CH₂-, M 为 -O-或-NH-,

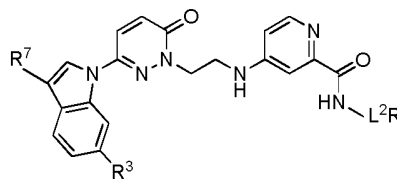
M 连接在  部分的位点 3 上, A 不存在, R^1 、 R^2 和 R^4 为 H, R^5 为 CONHL²R 且位于

于吡啶环的位点 2 上, 即通式 I 所示的化合物**优选**为下述通式 II-c1 至 II-c2 所示的化合物之

一;



II-c1



II-c2

其中, R^7 为 H 或 R^6 , R^3 、 L^2 和 R 的定义同其在通式 I 中的定义。

在上述通式 II-c1 至 II-c2 所示的化合物中, **进一步优选地**,

R^7 为 H、F; 甲基、乙基、正丙基、异丙基、CHO、COOR、 COL^1R 、 $CONHL^1R$ 或 L^1R ;

其中 L^1 为未取代的或被卤素取代的 C1-C5 直链或支链亚烷基, 所述亚烷基除了主链两端的碳原子之外的碳原子都可被 O 原子所替代;

L^2 为未取代的或被卤素取代的 C1-C5 直链或支链亚烷基, 所述亚烷基除了主链两端的碳原子之外的碳原子都可被 O 原子所替代; 以及

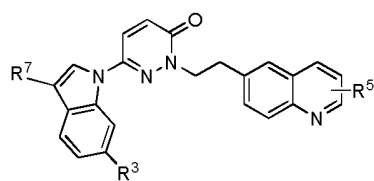
R 为 H; F; 未取代的或被甲基、乙基、正丙基、异丙基或环丙基取代的羟基; 未取代的或被甲基、乙基、正丙基、异丙基或环丙基取代的氨基; 吡啶基; 吡嗪基; 咪唑基; 吡唑基; 1,2,3-三氮唑基; 1,2,4-三氮唑基; 四氮唑基; 1,2,4-氧杂二氮唑基; 吗啉基; 2-甲基吗啉基; 3-甲基吗啉基; 哌嗪基; N-甲基哌嗪基; N-乙基哌嗪基; N-异丙基哌嗪基; N-环丙基哌嗪基; 吡咯烷基; 2-氟吡咯烷基; 3-氟吡咯烷基; 3-羟基吡咯烷基; 3-氨基吡咯烷基; 哌啶基; 4-哌啶基哌嗪基; 4-羟基哌啶基; 4-氨基哌啶基; 3-羟基哌啶基; 3-氨基哌啶基; 4-哌啶基哌啶基; 高哌嗪基; 或者 N-甲基高哌嗪基,

R **更进一步优选** 为 H; 未取代的或被甲基、乙基、正丙基、异丙基或环丙基取代的羟基; 未取代的或被甲基、乙基、正丙基、异丙基或环丙基取代的氨基; 咪唑基; 吡唑基; 1,2,3-三氮唑基; 1,2,4-三氮唑基; 四氮唑基; 1,2,4-氧杂二氮唑基; 吗啉基; 哌嗪基; N-甲基哌嗪基; N-乙基哌嗪基; 吡咯烷基; 2-氟吡咯烷基; 3-氟吡咯烷基; 3-羟基吡咯烷基; 3-氨基吡咯烷基; 哌啶基; 4-羟基哌啶基; 或者 4-氨基哌啶基。

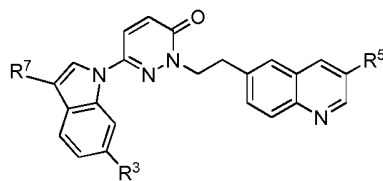
在上述通式 I 中, X^1 为 CH 或 CR^6 , X^2 为 CH, X^3 为 CH, L^1 为 $-CH_2CH_2-$, M 不存在,

L^1 连接在  部分的位点 2 上, A 为吡啶基、吡嗪基或吡咯基, R^1 、 R^2 和 R^4 为 H,

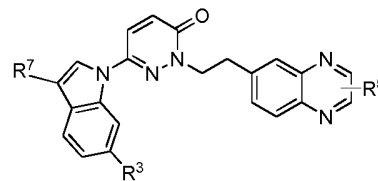
即通式 I 所示的化合物**优选** 为下述通式 II-d1 至 II-d3 或 II-d11 至 II-d31 所示的化合物之一:



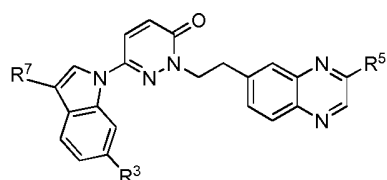
II-d1



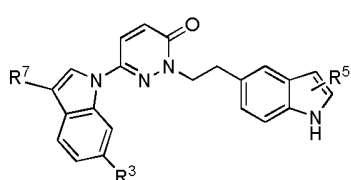
II-d11



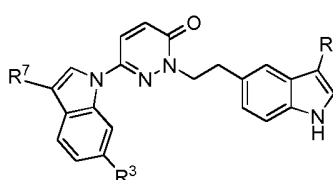
II-d2



II-d21



II-d3



II-d31

其中, R^7 为 H 或 R^6 , R^3 、 R^5 和 R^6 的定义同其在通式 I 中的定义。

在上述通式 II-d1 至 II-d3 或 II-d11 至 II-d31 所示的化合物中, **进一步优选地**,

R^7 为 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、CHO、COOR、 COL^1R 、 $CONHL^1R$ 或 L^1R ;

R^5 为甲基、乙基、正丙基、异丙基、 OL^2R 或 L^2R ;

其中

L^1 为未取代的或被卤素取代的 C1-C5 直链或支链亚烷基, 所述亚烷基除了主链两端的碳原子之外的碳原子都可被 O 原子所替代;

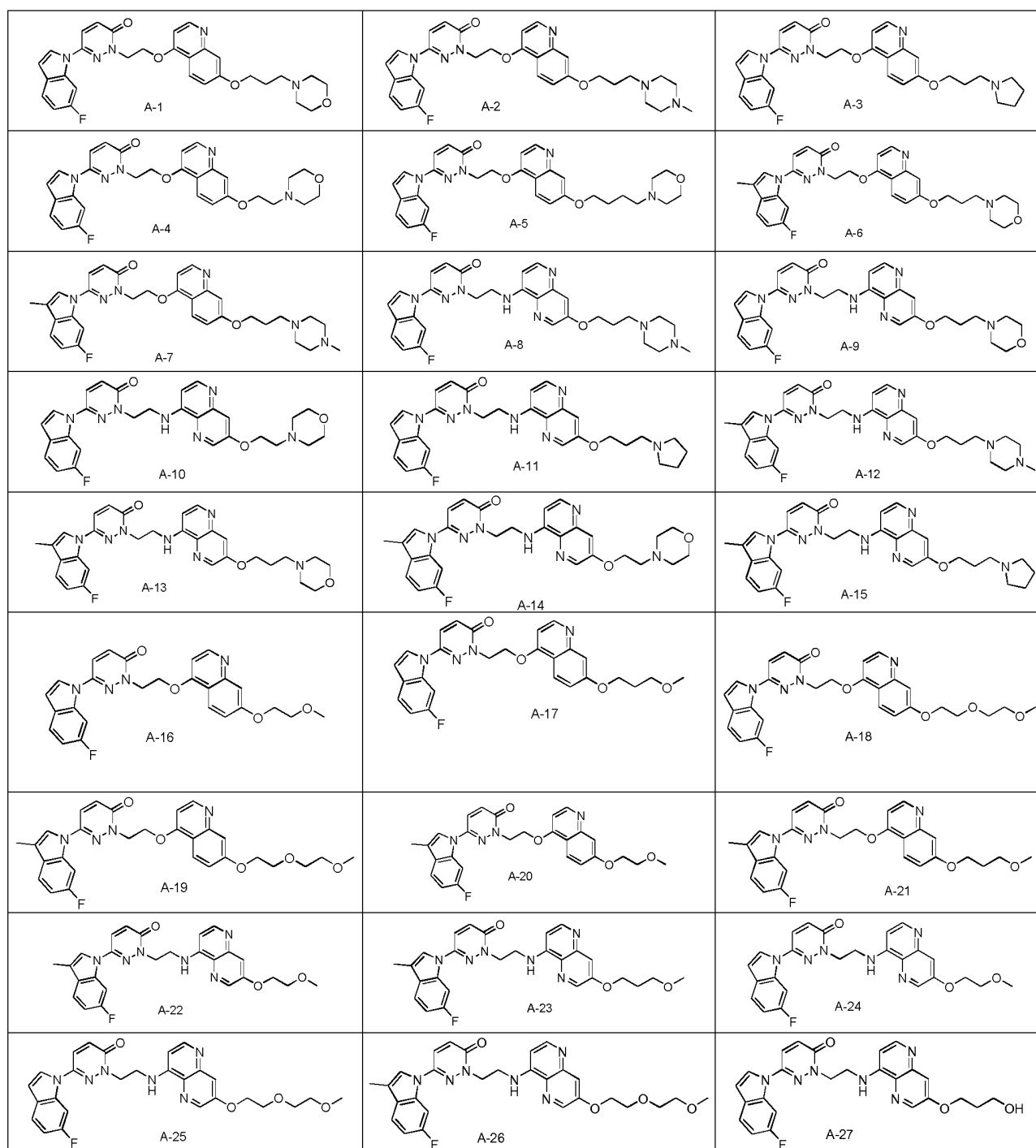
L^2 为未取代的或被卤素取代的 C1-C5 直链或支链亚烷基, 所述亚烷基除了主链两端的碳原子之外的碳原子都可被 O 原子所替代; 或者 L^2 为亚吡咯烷基, 亚哌嗪基, 亚哌啶基, 亚苯基、亚吡啶基, 亚嘧啶基或者亚吡嗪基;

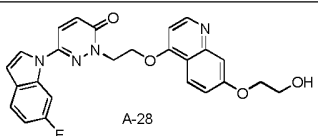
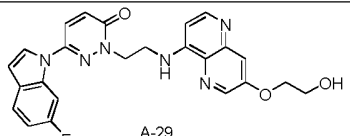
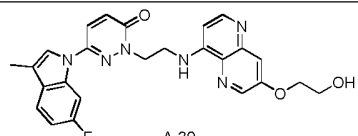
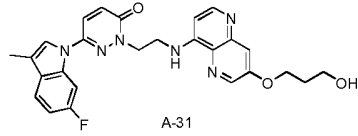
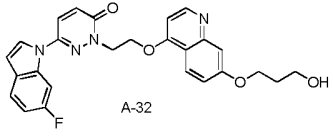
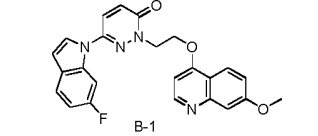
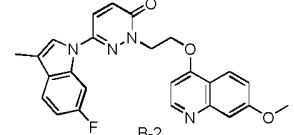
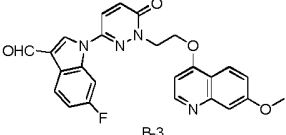
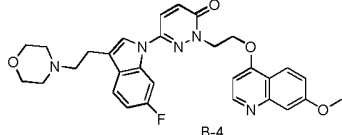
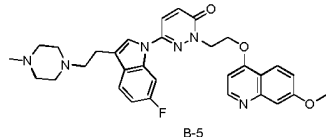
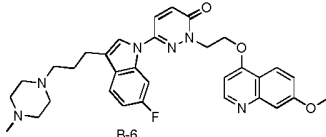
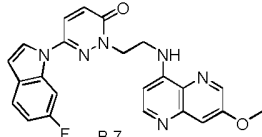
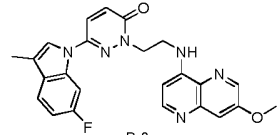
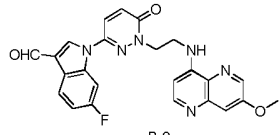
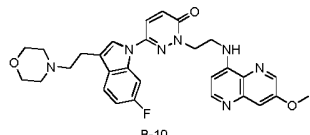
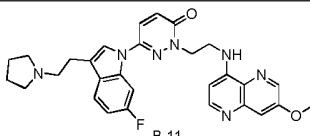
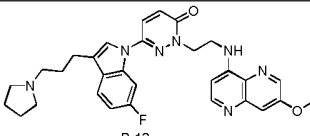
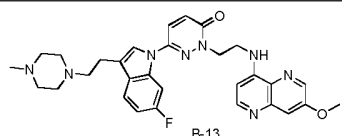
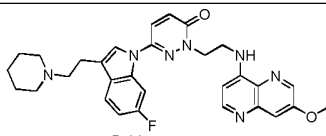
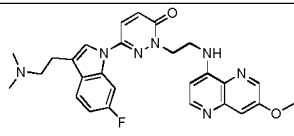
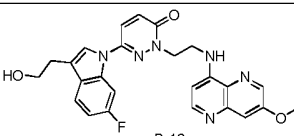
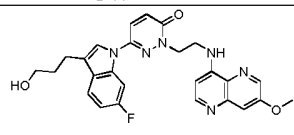
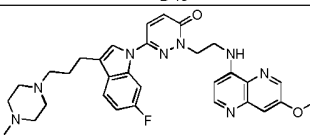
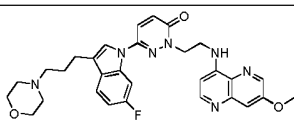
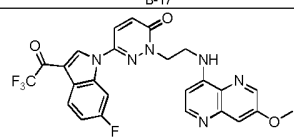
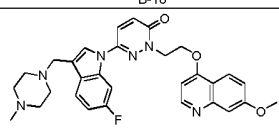
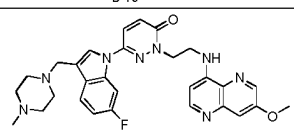
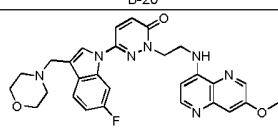
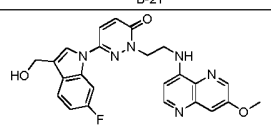
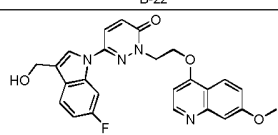
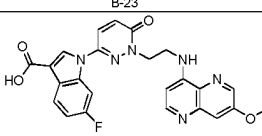
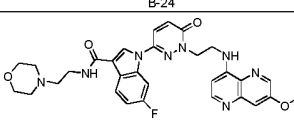
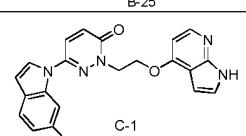
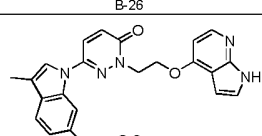
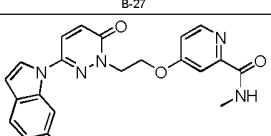
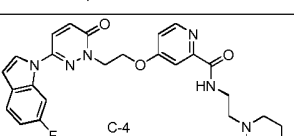
以及

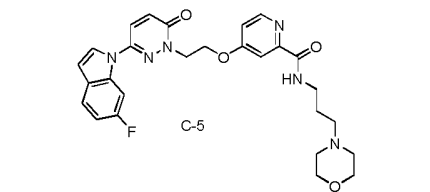
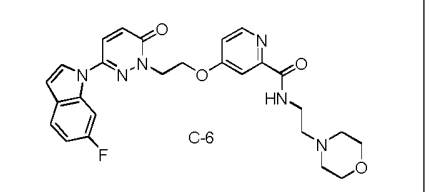
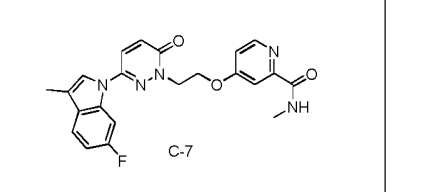
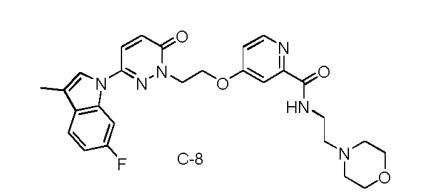
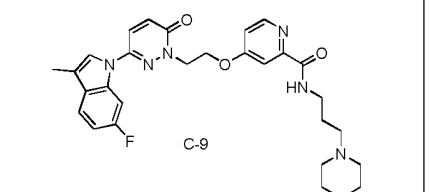
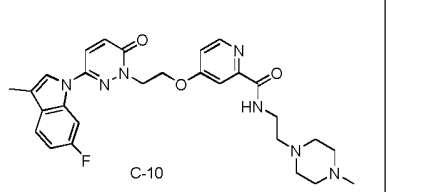
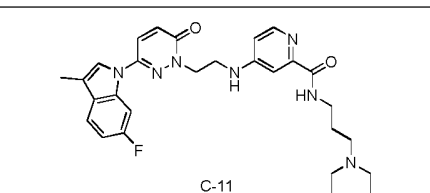
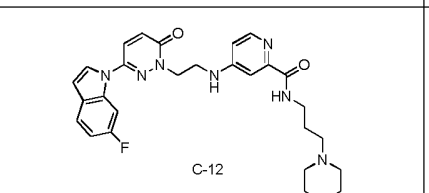
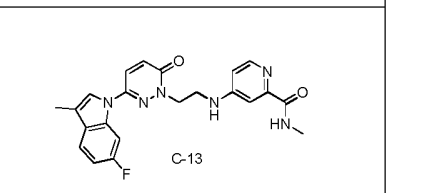
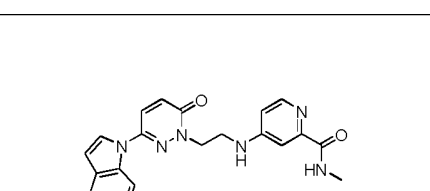
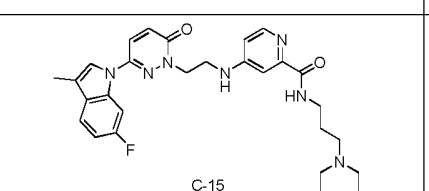
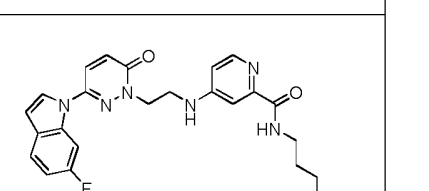
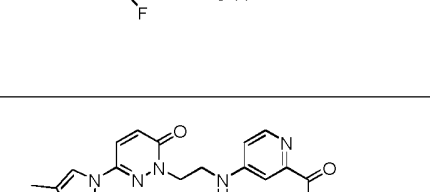
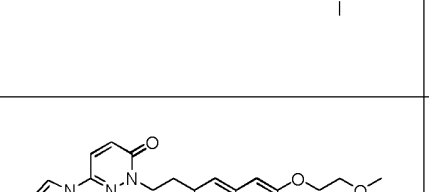
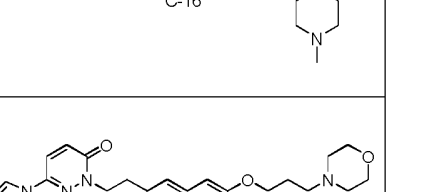
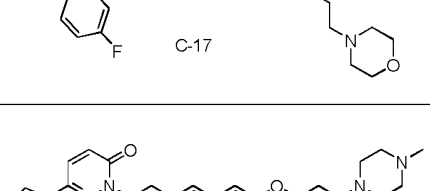
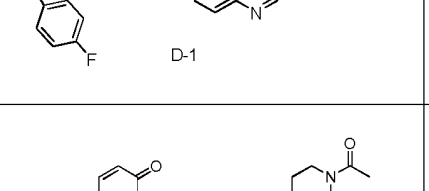
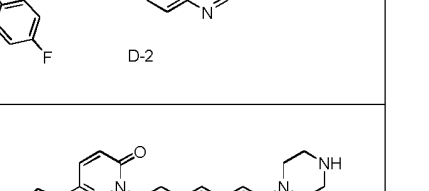
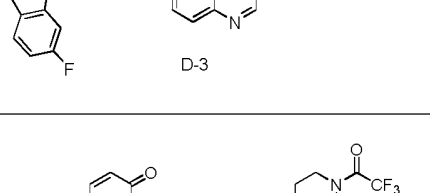
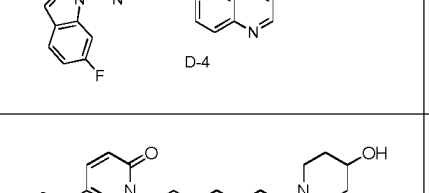
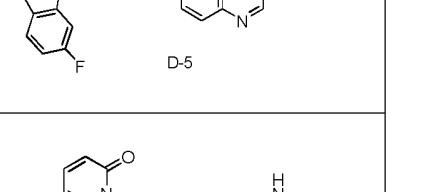
R 为 H; F; 未取代的或取代的 C1-C4 直链或支链烷基, 所述取代的取代基选自卤素、羟基、氨基、二甲氨基、吗啉基、甲基哌嗪基、哌啶基和氮杂环戊烷基; 未取代的或被甲基、乙基、正丙基、异丙基或环丙基取代的羟基; 未取代的或被甲基、乙基、正丙基、异丙基或环丙基取代的氨基; 吡啶基; 吡嗪基; 咪唑基; 吡唑基; 1,2,3-三氮唑基; 1,2,4-三氮唑基; 四氮唑基; 1,2,4-氧杂二氮唑基; 吗啉基; 2-甲基吗啉基; 3-甲基吗啉基; 哌嗪基; N-甲基哌嗪基; N-乙基哌嗪基; N-异丙基哌嗪基; N-环丙基哌嗪基; 吡咯烷基; 2-氟吡咯烷基; 3-氟吡咯烷基; 3-羟基吡咯烷基; 3-氨基吡咯烷基; 哌啶基; 4-哌啶基哌嗪基; 4-羟基哌啶基; 4-氨基哌啶基; 3-羟基哌啶基; 3-氨基哌啶基; 4-哌啶基哌啶基; 高哌嗪基; N-甲基高哌嗪基; 乙酰基; 或者三氟乙酰基, R **更进一步优选**为 H; 未取代的或取代的 C1-C4 直链或支链烷基, 所述取代的取代基选自卤素、羟基、氨基、二甲氨基、吗啉-1-基、4-甲基哌嗪基和

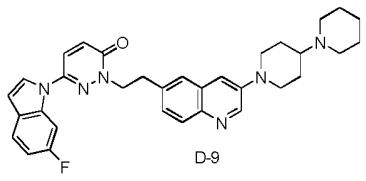
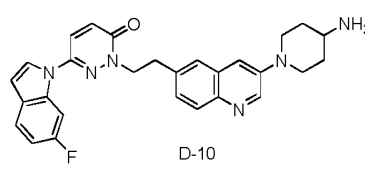
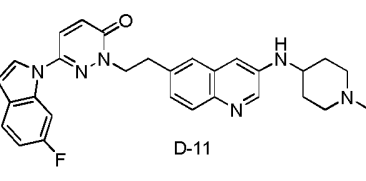
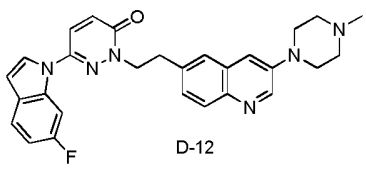
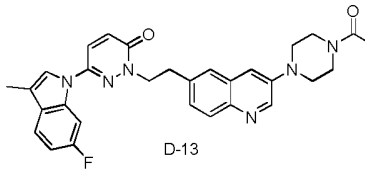
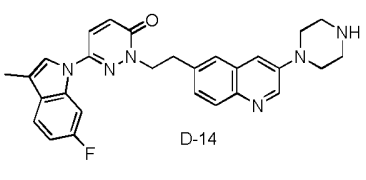
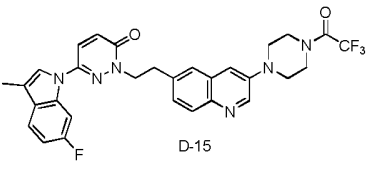
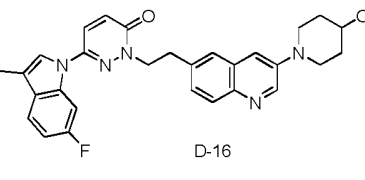
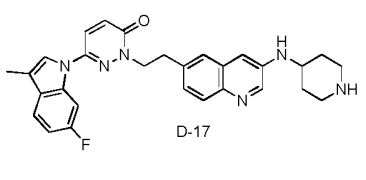
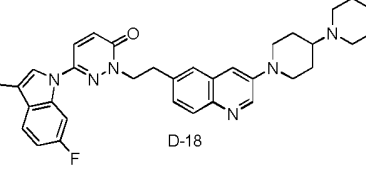
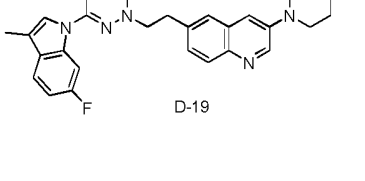
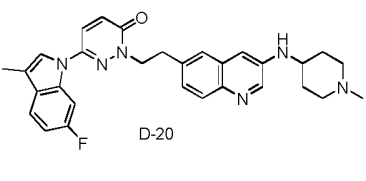
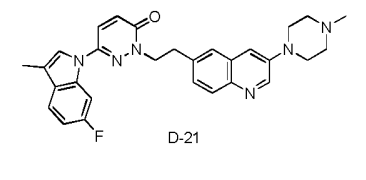
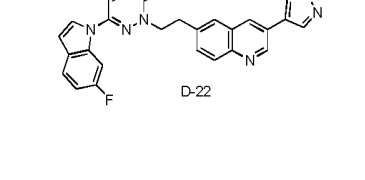
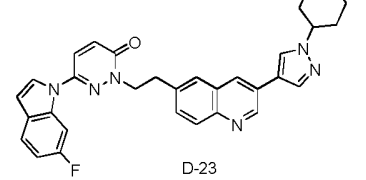
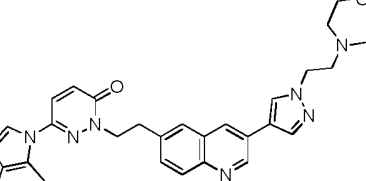
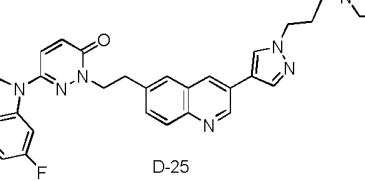
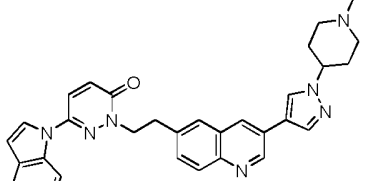
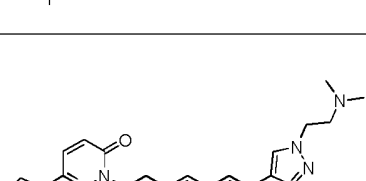
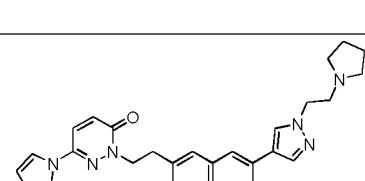
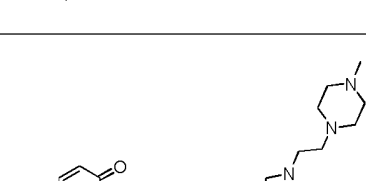
氮杂环戊烷-1-基；未取代的或被甲基、乙基、正丙基、异丙基或环丙基取代的羟基；未取代的或被甲基、乙基、正丙基、异丙基或环丙基取代的氨基；咪唑基；吡唑基；1,2,3-三氮唑基；1,2,4-三氮唑基；四氮唑基；1,2,4-氧杂二氮唑基；吗啉基；哌嗪基；N-甲基哌嗪基；N-乙基哌嗪基；吡咯烷基；2-氟吡咯烷基；3-氟吡咯烷基；3-羟基吡咯烷基；3-氨基吡咯烷基；哌啶基；4-羟基哌啶基；4-氨基哌啶基；乙酰基；或者三氟乙酰基。

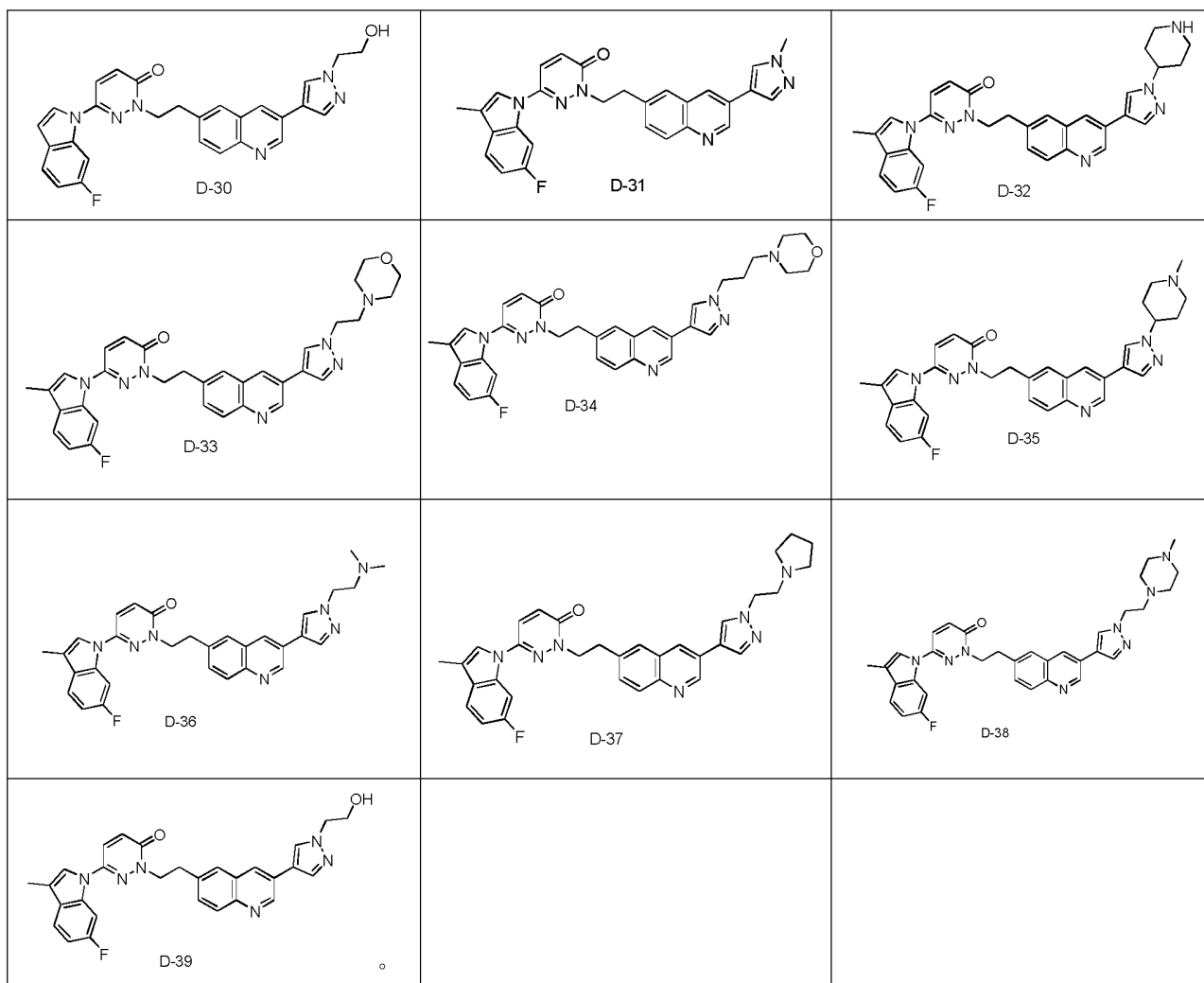
在本发明中，**特别优选**的具体化合物为下列化合物之一：



 A-28	 A-29	 A-30
 A-31	 A-32	 B-1
 B-2	 B-3	 B-4
 B-5	 B-6	 B-7
 B-8	 B-9	 B-10
 B-11	 B-12	 B-13
 B-14	 B-15	 B-16
 B-17	 B-18	 B-19
 B-20	 B-21	 B-22
 B-23	 B-24	 B-25
 B-26	 B-27	 C-1
 C-2	 C-3	 C-4

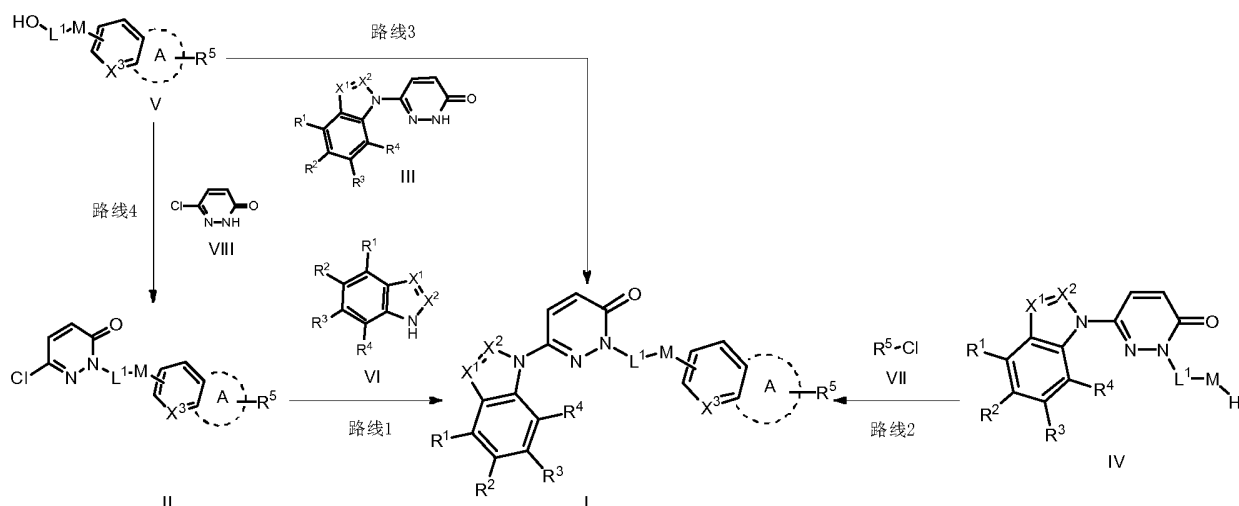
 C-5	 C-6	 C-7
 C-8	 C-9	 C-10
 C-11	 C-12	 C-13
 C-14	 C-15	 C-16
 C-17	 D-1	 D-2
 D-3	 D-4	 D-5
 D-6	 D-7	 D-8

 D-9	 D-10	 D-11
 D-12	 D-13	 D-14
 D-15	 D-16	 D-17
 D-18	 D-19	 D-20
 D-21	 D-22	 D-23
 D-24	 D-25	 D-26
 D-27	 D-28	 D-29



本发明提供的通式 I 所示的吡嗪酮类化合物的药学上可接受的盐可以通过将通式 I 所示的吡嗪酮类化合物溶于用相应的酸饱和的醇溶液中进行反应而制备，例如：将本发明提供的吡嗪酮类化合物溶于 HCl 饱和的甲醇溶液，室温搅拌 30 分钟，将溶剂蒸干，即制得相应的盐酸盐。

根据本发明的另一方面，本发明提供了一种通式 I 所示的吡嗪酮类化合物的制备方法，该方法通过以下反应式实现：



其中，当 M 不存在时，按照上述反应式中的路线 1 或路线 3 分别通过通式 II 或 III 所示的化合物制备通式 I 所示的吡嗪酮类化合物，当 M 存在时，按照上述反应式中的路线 1、2 或 3 分别通过通式 II、III 或 IV 所示的化合物制备通式 I 所示的吡嗪酮类化合物，

其中， X^1 、 X^2 、 X^3 、 L^1 、M、A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 的定义同其在通式 I 中的定义，各路线具体如下：

路线 1：通式 II 所示的化合物，与通式 VI 所示的化合物，在金属催化剂或者碱的作用下，通过偶联反应，得通式 I 所示的吡嗪酮类化合物；

路线 2：通式 IV 所示的化合物，与通式 VII 所示的氯代物，在金属催化剂或者碱的作用下，通过亲核取代反应，得通式 I 所示的吡嗪酮类化合物；

路线 3：可分为两种情况：

1) 通式 III 所示的吡嗪酮类化合物，与通式 V 所示的化合物，发生 Mitsunobu 反应，得通式 I 所示的吡嗪酮类化合物；

2) 通式 V 所示的化合物，在二氯亚砷或者甲磺酰氯的作用下，原位将羟基转化为易于离去的氯原子或者甲磺酰氧基，生成的中间体与通式 III 所示的吡嗪酮类化合物，在碱的作用下，发生亲核取代反应，得通式化合物 I。

此外，通式 V 所示的化合物，也可以通过与路线 3 类似的两种情况，与式 VIII 的氯代吡嗪酮反应，得通式 II 所示的化合物(路线 4)。然后，再按照路线 1 得通式 I 所示的吡嗪酮类化合物。

路线 1 中所述的偶联反应条件，为本领域技术人员的常规选择。一般而言，选择如 DMF (N,N-二甲基甲酰胺)、甲苯为溶剂，在金属催化剂、碱及配体在加热条件下进行。所述加热

条件为本领域技术人员所公知的,例如可以加热至回流或者用微波加热。所述碱为本领域技术人员所公知的,如碳酸铯、碳酸钾、叔丁醇钾、叔丁醇钠等。所述金属催化剂为本领域技术人员所公知的,例如醋酸钯, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ 等。所述配体为本领域技术人员所公知的,例如三苯基膦, $\text{DPPP}(1,1'\text{-双(二苯基膦)二茂铁})$, $\text{BINAP}(\text{联萘二苯基膦})$, $\text{Sphos}(2\text{-二环己基膦-2',6'-二甲氧基-联苯})$, $\text{Davephos}(2\text{-二环己基膦基-2'-(N,N-二甲胺)-联苯})$ 。

路线 2 以及路线 3 情况 2)中的亲核取代反应条件,为本领域技术人员的常规选择。一般而言,选择如 DMF (N,N-二甲基甲酰胺)、甲苯、DMSO (二甲基亚砜)、乙腈为溶剂。在碱的存在下加热条件下进行,或者在金属催化剂,碱及配体在加热条件下进行。所述碱为本领域技术人员所公知的,如碳酸铯、碳酸钾、叔丁醇钾、叔丁醇钠、氢化钠等。所述金属催化剂为本领域技术人员所公知的,例如醋酸钯, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ 等。所述配体为本领域技术人员所公知的,例如三苯基膦, $\text{DPPP}(1,1'\text{-双(二苯基膦)二茂铁})$, $\text{BINAP}(\text{联萘二苯基膦})$, $\text{Sphos}(2\text{-二环己基膦-2',6'-二甲氧基-联苯})$, $\text{Davephos}(2\text{-二环己基膦基-2'-(N,N-二甲胺)-联苯})$ 。

路线 3 情况 1)中的 mitsunobu 反应条件,为本领域技术人员的常规选择。一般而言,选择 THF (四氢呋喃)或二氯甲烷为溶剂,在偶氮化合物及亲核试剂的作用下进行 mitsunobu 反应。所述偶氮化合物为本领域技术人员所公知的,如 DEAD(偶氮二甲酸二乙酯)、DIAD(偶氮二甲酸二异丙酯), ADDP(偶氮二甲酰二哌啶)。所述亲核试剂为本领域技术人员所公知的,如三苯基膦, 三丁基膦等。

根据本发明的又一方面,本发明提供了通式 I 所示的哒嗪酮类化合物或其异构体或其药学上可接受的盐、酯、前药或溶剂合物的用途,其作为 c-Met 抑制剂的用途,和在制备用于预防和/或治疗与 c-Met 异常相关的肿瘤疾病药物中的用途。具体而言,所述肿瘤疾病包括但不限于黑色素瘤、肝癌、肾癌、急性白血病、非小细胞肺癌、前列腺癌、甲状腺癌、皮肤癌、结肠癌、直肠癌、胰腺癌、卵巢癌、乳腺癌、骨髓增生异常综合症、食管癌、胃肠道癌和间皮瘤。

根据本发明的再一方面,本发明还提供了一种包含治疗有效量的通式 I 所示的哒嗪酮类化合物或其异构体或其药学上可接受的盐、酯、前药或溶剂合物中的一种或多种的药物组合物,其可以作为 c-Met 抑制剂,以及该组合物可以任选包含药学上可接受的载体或赋形剂。

上述药学上可接受的载体是指药学领域常规的药物载体,例如:稀释剂,如水等;填充剂,如淀粉、蔗糖等;粘合剂,如纤维素衍生物、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮;湿润剂,如甘油;崩解剂,如琼脂、碳酸钙和碳酸氢钠;吸收促进剂,如季铵化合物;表面活性剂,如十六烷醇;吸附载体,如高岭土和皂粘土;润滑剂,如滑石粉、硬脂酸钙和硬脂酸镁、和

聚乙二醇等。另外，还可以在上述药物组合物中加入其它辅剂，如香味剂和甜味剂等。

根据本发明的又一方面，本发明还提供了预防和/或治疗与 c-Met 异常相关的肿瘤疾病的方法，所述方法包括施用治疗有效量的通式 I 所示的吡嗪酮类化合物或其互变异构体或其药学上可接受的盐、酯、前药或溶剂合物中的一种或多种或者本发明的上述药物组合物给患者。

本发明提供的化合物或组合物可以通过口服、直肠或肠外给药的方式施用于需要这种治疗的患者。用于口服时，可以将其制成常规的固体制剂，如片剂、粉剂、粒剂、胶囊等，或制成液体制剂，如水或油悬浮剂，或其它液体制剂，如糖浆等；用于肠外给药时，可将其制成注射用的溶液、水或油性悬浮剂等。

有益效果

本发明提供的通式 I 所示的吡嗪酮类化合物或其互变异构体或其药学上可接受的盐、酯、前药或溶剂合物相对于美国专利申请公开第 2008/0280917A1 号(以下简称 D1, Amgen 公司)和中国发明专利申请第 CN201110087884.5 号(以下简称 D2)中所披露的化合物具有以下优点：

第一，本发明用不同的芳香性杂环替换专利中-苯基-NH-L-的结构，该替换在提高吡嗪酮类化合物水溶性的同时，维持了吡嗪酮类化合物与蛋白质形成氢键的能力，从而提高了吡嗪酮类化合物在酶水平、细胞水平的活性。

第二，针对 D2 中的部分吡嗪酮类化合物的 6 位 R_1-X 有较大的旋转自由度而不适合 c-Met ATP 结合口袋相对固定的构象问题，本发明就吡嗪酮的 6 位取代基设计了环状的氮杂芳香性取代基，从而降低化合物 R_1-X 的旋转自由度。该芳香性取代基通过氮原子与吡嗪酮直接相连，与 D1 中披露的化合物在结构特征上存在本质的区别。

第三，本发明在分子骨架的适当位置引入了水溶性基团，以调节吡嗪酮类化合物的理化性质、代谢性质，并提高吡嗪酮类化合物的生物活性。与 D1 和 D2 中所披露的化合物相比，本发明提供的吡嗪酮类化合物在分子水平、细胞水平的活性均有较明显的提高。

对 c-Met 激酶磷酸化的抑制活性的生物实验表明，本发明提供的通式 I 所示的吡嗪酮类化合物或其异构体或其药学上可接受的盐、酯、前药或溶剂合物，具有非常强的抑制 c-Met 磷酸化活性，可以作为 c-Met 抑制剂用于制备抗肿瘤药物。

本发明提供的通式 I 所示的吡嗪酮类化合物或其异构体或其药学上可接受的盐、酯、前药或溶剂合物具有全新的骨架，并且骨架结构变化丰富，有希望发展成为一类制备简便、活性更高的抗肿瘤药物。

附图说明

图1为本发明的实施例中部分化合物对受体酪氨酸激酶 c-Met 磷酸化的影响的蛋白质印迹(western blot)图。

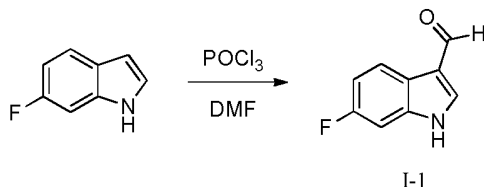
具体实施方式

下面的实施例用于具体地说明本发明提供的吡嗪酮类化合物的制备, 以及其作为 c-Met 抑制剂的生物学活性, 但本发明并不局限于这些实施例。

核磁共振氢谱用 BrukerAMX-400 型、Gemini-300 型或 AMX-600 型核磁共振仪记录, 化学位移 δ 的单位为 ppm。比旋光度由 Perkin-Elmer241 型自动旋光仪测定, 所用微波为 CEM-discovery 微波反应器。所有反应溶剂均按照常规方法进行纯化。柱层析用硅胶(200-300 目)为青岛海洋化工分厂生产。薄层层析使用 GF254 高效板, 为烟台化工研究所生产。制备型薄层层析板由自己制备, 固定相采用 GF254(HG/T2354-92)硅胶和羧甲基纤维素钠(800-1200)制备, 分别为青岛海洋化工有限公司和中国医药(集团)上海化学试剂公司生产。所有溶剂均为分析纯试剂, 所用试剂均购自国药集团化学试剂有限公司。采用碘、紫外荧光等方法显色。减压蒸除有机溶剂在旋转蒸发仪中进行。

中间体的制备:

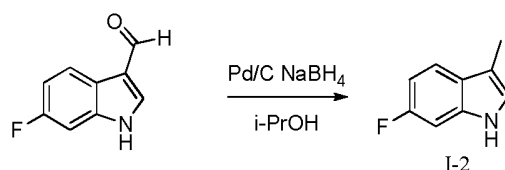
制备实施例 1: 中间体 I-1 的制备:



将 40ml DMF 置于圆底烧瓶中, 冰浴下缓慢加入 6.89ml POCl₃ (三氯氧磷), 滴加完毕后, 冰浴下搅拌 35min 后, 于恒压滴液漏斗中缓慢加入 5g 6-氟吲哚的 DMF 溶液, 于 35°C 下搅拌 40min。反应溶液逐渐由无色变为红色。TLC 示反应完成后, 加入 100ml 19.3mmol/L 的 NaOH 水溶液, 并于 80°C 下剧烈搅拌 30min。将反应液冷却, 加入乙酸乙酯萃取, 每次 30ml, 共萃取三次。有机层合并, 无水硫酸钠干燥后, 蒸干, 硅胶柱层析得 4.5g 中间体 I-1 (白色固体, 收率 75%)。

¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 10.01 (s, 1H), 8.24 (dd, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.09-6.98 (m, 1H), 1.81 (s, 1H).

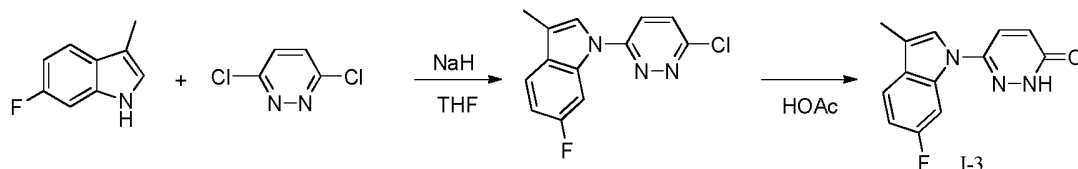
制备实施例 2: 中间体 I-2 的制备:



将 1.5g 3-醛基-6-氟吲哚(即中间体 I-1)溶于异丙醇中,加入 150mg 钯碳和 3.2g 硼氢化钠, 80°C 回流过夜。TLC 示底物消失后, 过滤除去钯碳, 滤液浓缩后, 加入水淬灭过量的硼氢化钠, 乙酸乙酯萃取, 每次 15ml, 萃取 3 次。有机层合并, 无水硫酸钠干燥后, 蒸干, 硅胶柱层析得中间体 I-2 (白色固体, 收率定量)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (s, 1H), 7.56 (dd, $J = 7.5, 5.1$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 6.98 – 6.90 (m, 2H), 2.34 (s, 3H).

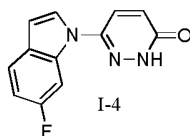
制备实施例 3: 中间体 I-3 的制备:



将 1g 3-甲基-6-氟吲哚(即中间体 I-2)和 1g 二氯吡啶溶于重蒸干燥的 THF 中并氮气保护。冰浴下加入 270mg NaH 并且快速搅拌。待反应稳定后, 撤去冰浴, 于室温搅拌。TLC 检测底物完全转化后, 加入过量的水淬灭未反应完的 NaH, 乙酸乙酯萃取, 每次 20ml, 萃取 2 次。有机层合并后干燥, 浓缩。将粗产物溶于冰醋酸中, 于 120°C 回流过夜。停止反应后, 减压蒸去冰醋酸, 粗产物溶于 100ml 乙酸乙酯中, 水洗 5 次, 每次 50ml。将有机层干燥后, 浓缩, 硅胶柱层析得 1.5g 中间体 I-3 (白色固体, 收率 92%)。

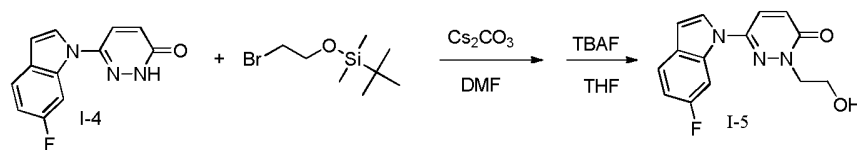
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 13.04 (s, 1H), 7.75 (dd, $J = 9.9, 2.2$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.8, 5.6$ Hz, 1H), 7.20-7.12 (m, 2H), 7.01 (td, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H).

制备实施例 4: 中间体 I-4 的制备:



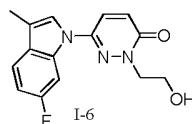
除了使用 6-氟吲哚代替 3-甲基-6-氟吲哚之外, 以与制备实施例 3 相同的方法制备中间体 I-4 (灰白色固体, 收率定量)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.95 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 7.91 – 7.80 (m, 2H), 7.64 (dd, $J = 8.6, 5.7$ Hz, 1H), 7.15-7.00 (m, 2H), 6.75 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H).

制备实施例 5: 中间体 I-5 的制备:

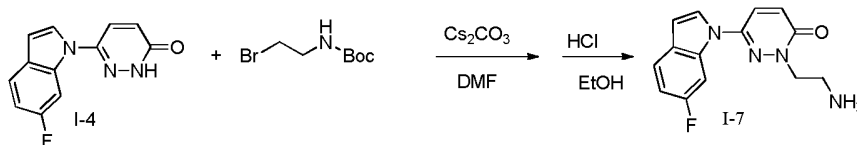
将 100mg 中间体 I-4 与 104mg 2-(叔丁基二甲基硅氧基)溴乙烷溶于 DMF 中, 加入 156mg 碳酸铯, 50°C 下搅拌约 4h 后, TLC 检测原料点消失。减压蒸去 DMF, 残余物中加入 THF, 并加入 140mg TBAF (四丁基氟化铵), 室温搅拌 1h。停止反应, 加入 20ml 乙酸乙酯和 20ml 水层萃取, 有机层干燥后浓缩过柱得 96mg 中间体 I-5 (黄色固体, 收率 80%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (dd, $J = 10.2, 1.9$ Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.01 (td, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.47 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.16 – 4.09 (m, 2H), 2.85 (s, 1H).

制备实施例 6: 中间体 I-6 的制备:

除了使用中间体 I-3 代替中间体 I-4 之外, 以与制备实施例 5 相同的方法制备中间体 I-6 (黄色固体, 收率 81%)。

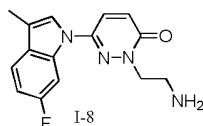
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (dd, $J = 10.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.6, 5.4$ Hz, 1H), 7.20-7.12 (m, 2H), 7.01 (td, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 1H), 4.52-4.42 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 2.33 (s, 3H).

制备实施例 7: 中间体 I-7 的制备:

将 100mg 中间体 I-4 与 98mg N-Boc 溴乙胺 (N-叔丁氧羰基溴乙胺) 溶于 DMF 中, 加入 156mg 碳酸铯, 50°C 下搅拌约 4h 后, TLC 检测原料点消失。减压蒸去 DMF, 残余物中加入 10ml 5N 的盐酸的乙醇溶液, 50°C 搅拌 5h 后停止反应, 蒸去反应液, 残余物溶于 20ml 乙酸乙酯后, 用 20ml 水, 10ml 3N NaHCO_3 各洗一次。有机层干燥后浓缩过柱得 102mg 中间体 I-7 (黄色固体, 收率 86%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (dd, $J = 9.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 6.93 (td, $J = 9.2, 2.5$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 3.40 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.53 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H).

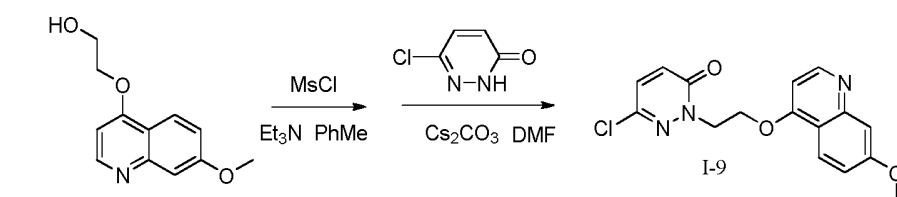
制备实施例 8: 中间体 I-8 的制备:



除了使用中间体 I-3 代替中间体 I-4 之外, 以与制备实施例 7 相同的方法制备中间体 I-8 (黄色固体, 收率 91%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (dd, $J = 10.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.6, 5.5$ Hz, 1H), 7.18-7.12 (m, 2H), 6.97 (td, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 1H), 3.60 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.54 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H).

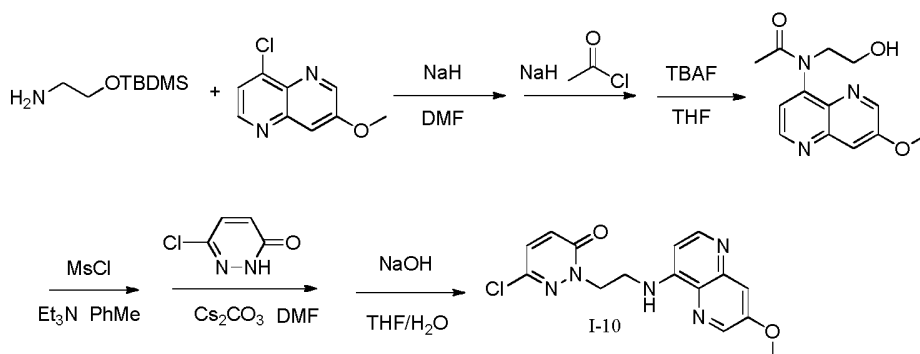
制备实施例 9: 中间体 I-9 的制备:



将 5g (合成方法可参考 WO2008103277) 溶于 50ml 甲苯中, 冰浴下加入 14ml 三乙胺, 缓慢加入 1.77ml 甲磺酰氯, 滴加完毕后冰浴下搅拌 30min, TLC 示反应完毕。将反应液蒸干, 加入干燥的 50ml DMF 溶解底物, 加入 3.27g 6-氯-吡啶-3-酮和 7.4g 碳酸铯, 50°C 下搅拌 3h, TLC 示反应完毕。减压蒸去 DMF, 加入 10ml 乙酸乙酯和 200ml 水, 有机层萃取后干燥, 浓缩后柱层析得 6g 中间体 I-9 (白色固体, 两步收率 79%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.65(d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.67 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 4.55(t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H).

制备实施例 10: 中间体 I-10 的制备:



第一步:

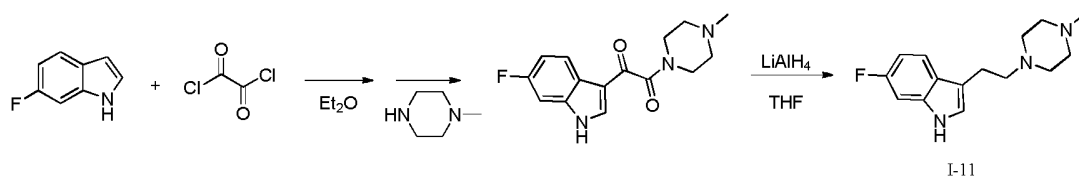
将 10g $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OTBDMS}$ 与 11.1g 1,5-二氮杂萘衍生物溶于 DMF 中,冰浴下分批加入 2.51g 氢化钠,加完后室温搅拌 5min, 50°C 下搅拌 2h 后, TLC 示原料点基本消失。将反应液冷却至冰浴,在冰浴下,加入 2.51g 氢化钠,搅拌 5min 后,加入 4.5ml 乙酰氯,溶液中有大量白色固体析出,室温搅拌 3h 后,加入 200ml 水淬灭未反应完的氢化钠,加入 400ml 乙酸乙酯萃取,有机层水洗三次,每次 100ml。有机层干燥,浓缩,将浓缩得到的油状物溶于 200ml THF,加入 37g TBAF,室温搅拌,反应液逐渐变为黑色。30min 后停止反应,用 100ml 乙酸乙酯稀释反应液,水洗 3 次,每次 30ml。乙酸乙酯层干燥后,浓缩,得粗产物。

第二步:

将第一步的粗产物溶于 100ml 甲苯中,冰浴下加入 16ml 三乙胺,缓慢加入 5.2ml 甲磺酰氯,滴加完毕后冰浴下搅拌 30min, TLC 示反应完毕。将反应液蒸干,加入干燥的 50ml DMF 溶解底物,加入 7.4g 6-氯-吡嗪-3-酮和 20g 碳酸铯, 50°C 下搅拌 3h, TLC 示反应完毕。减压蒸去 DMF,反应物溶解于 60ml THF 中,加入 30ml 水后,冰浴下加入 4.5g NaOH,加完后室温反应过夜。TLC 示新点不再增加后,向反应液中加入 400ml 乙酸乙酯和 200ml 水萃取反应液,共萃取 1 次。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥后,浓缩,柱层析得 5.3g 中间体 I-10(白色固体,中间体不必分离纯化直接投下一步,总收率 28%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.46 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.58 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.84 (q, $J = 6.06$ Hz, 2H)。

制备实施例 11: 中间体 I-11 的制备:



第一步:

将 5g 6-氟吲哚溶于乙醚中,冰浴下滴加 10.78g 草酰氯的乙醚溶液,滴完后 22°C 反应 5h。蒸去乙醚,向得到的反应物中加入 10ml N-甲基哌嗪,22°C 反应 18h。将反应液倒入大量冰水中,有大量白色固体析出。过滤,滤饼干燥,得产物 3.3g (白色固体,收率 31%)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.53-12.09 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (dd, $J = 8.5, 4.9$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.9, 1.0$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.60 (t, $J = 3$ Hz, 2H), 3.25 (t, $J = 3$ Hz,

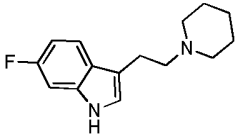
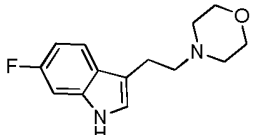
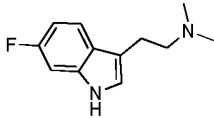
2H), 2.38 (t, $J = 3\text{Hz}$, 2H), 2.238 (m, t, $J = 3\text{Hz}$, 2H), 2.17 (s, 3H).

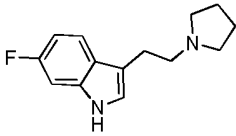
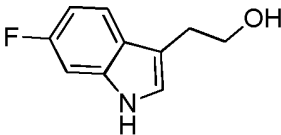
第二步:

将 1g 第一步的产物溶于重蒸干燥的 THF 中, 加入 920mg 氢化锂铝, 回流反应过夜。TLC 示反应物完全消失, 停止反应, 并将反应液冷却至室温。冰浴下, 缓慢加水破坏多余的氢化锂铝, 并过滤除去不溶物, 滤饼用乙酸乙酯洗 3 次, 每次 50ml。滤液中加入 100ml 水, 萃取分离水层。有机层干燥后蒸干, 柱层析得 870mg 中间体 I-11 (白色固体, 收率 96%)。

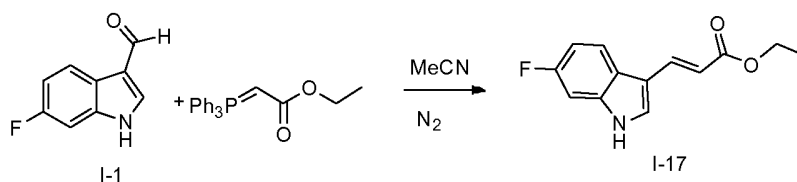
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (s, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.7, 5.3\text{ Hz}$, 1H), 7.00 (dd, $J = 9.7, 2.2\text{ Hz}$, 2H), 6.87 (ddd, $J = 9.7, 8.7, 2.3\text{ Hz}$, 1H), 2.98-2.88 (m, 2H), 2.77-2.39 (m, 10H), 2.34-2.28 (m, 3H).

以与制备实施例 11 相同的方法制备如下中间体:

中间体	制备方法以及产物结构
I-12	 <p>除了使用哌嗪代替 N-甲基哌嗪之外, 以与制备实施例 11 类似的方法制备中间体 I-12 (白色固体, 收率 86%)。</p> <p>^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (s, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.7, 5.5\text{ Hz}$, 1H), 7.02 (dd, $J = 9.9, 2.1\text{ Hz}$, 2H), 6.94 (s, 1H), 2.93-2.73 (m, 8H), 1.62-1.45 (m, 6H).</p>
I-13	 <p>除了使用吗啉代替 N-甲基哌嗪之外, 以与制备实施例 11 类似的方法制备中间体 I-13 (白色固体, 收率 93%)。</p> <p>^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (s, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.7, 5.3\text{ Hz}$, 1H), 7.00 (dd, $J = 9.7, 2.2\text{ Hz}$, 2H), 6.94-6.87 (m, 1H), 3.72-3.62 (m, 4H), 2.95-2.88 (m, 2H), 2.77-2.72 (m, 2H), 2.46-2.40 (m, 4H).</p>
I-14	 <p>除了使用二甲胺醇溶液代替 N-甲基哌嗪之外, 以与制备实施例 11 类似的方法制备中间体 I-14 (白色固体, 收率 95%)。</p> <p>^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (s, 1H), 7.53 (dd, $J = 9.1, 5.7\text{ Hz}$, 1H), 7.00 (dd,</p>

	$J = 9.7, 2.3 \text{ Hz}, 2\text{H}), 6.92 \text{ (s, 1H)}, 2.81\text{-}2.62 \text{ (m, 4H)}, 2.73 \text{ (s, 6H)}.$
I-15	 <p>除了使用吡咯烷代替 N-甲基哌嗪之外, 以与制备实施例 11 类似的方法制备中间体 I-15 (白色固体, 收率 90%)。</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (s, 1H), 7.53 (dd, $J = 9.1, 5.5 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 6.99 (dd, $J = 9.5, 2.1 \text{ Hz}, 2\text{H}$), 6.94 (s, 1H), 2.89-2.71 (m, 4H), 2.50-2.29(m, 4H), 1.95-1.70 (m, 4H).</p>
I-16	 <p>除了使用甲醇代替 N-甲基哌嗪之外, 以与制备实施例 11 类似的方法制备中间体 I-16 (油状物, 收率 79%)。</p> <p>$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (s, 1H), 7.55 (dd, $J = 9.1, 5.3 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 6.99 (dd, $J = 9.1, 2.1 \text{ Hz}, 2\text{H}$), 6.94 (s, 1H), 2.89-2.71 (m, 4H), 3.95-3.85 (td, $J = 7.8 \text{ Hz}, 2.8 \text{ Hz}, 2\text{H}$), 3.05-2.98 (t, $J = 7.8 \text{ Hz}, 4\text{H}$).</p>

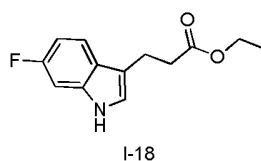
制备实施例 12: 中间体 I-17 的制备:



将 2g 中间体 I-1 和 6g 乙氧甲酰基亚甲基三苯基磷溶于干燥的 50ml 乙腈中, 70° 反应过夜。TLC 示底物完全转化。停止反应, 将反应液冷却至室温。加入 50ml 乙酸乙酯和 50ml 水, 萃取分去水层, 有机层干燥, 浓缩, 柱层析得 6.1g 中间体 I-17 (白色固体, 收率 85%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.70 (s, 1H), 7.91-7.79 (m, 2H), 7.46 (d, $J = 2.7 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.10 (dd, $J = 9.2, 2.1 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.05-6.92 (m, 1H), 6.43 (d, $J = 16.0 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 4.28 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}, 2\text{H}$), 1.36 (dd, $J = 8.2, 6.0 \text{ Hz}, 3\text{H}$).

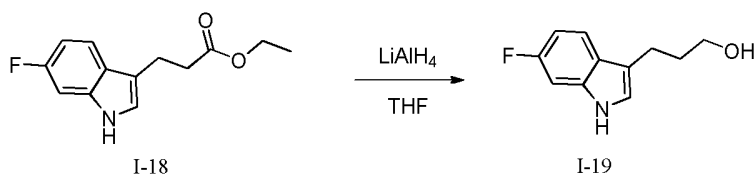
制备实施例 13: 中间体 I-18 的制备:



以中间体 I-17 为原料, 参考文献 Tetrahedron, 55(16), 5089-5112; 1999 所报道的方法, 合成中间体 I-18, 收率 50%。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (s, 1H), 7.47 (dd, $J = 8.6, 5.3$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 9.6, 2.2$ Hz, 2H), 6.89 (ddd, $J = 9.7, 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 4.06 (q, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.03 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.85 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 1.20 (t, $J = 5.9$ Hz, 3H).

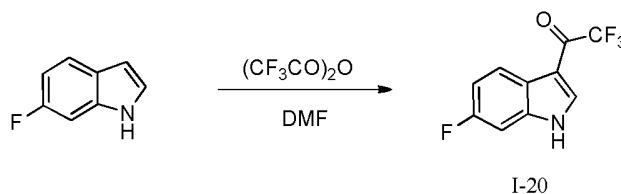
制备实施例 14: 中间体 I-19 的制备



将 1g 中间体 I-18 溶于 50ml 重蒸干燥的 THF 中, 加入 320mg 氢化锂铝, 40°C 下搅拌 4h 后, TLC 示反应物完全消失, 停止反应, 并将反应液冷却至室温。冰浴下, 缓慢加水破坏多余的氢化锂铝, 并过滤除去不溶物, 滤饼用乙酸乙酯洗 3 次, 每次 50ml。滤液中加入 100ml 水, 萃取分离水层。有机层干燥后蒸干, 柱层析得 420mg 中间体 I-19 (油状物, 收率 51%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (s, 1H), 7.45 (dd, $J = 8.6, 5.2$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 9.6, 2.2$ Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 3.74-3.64 (m, 2H), 2.64 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 1.96-1.84 (m, 2H).

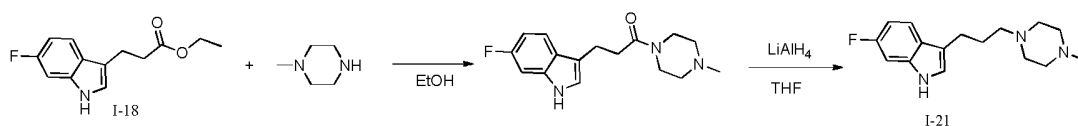
制备实施例 15: 中间体 I-20 的制备



将 2g 6-氟吲哚溶于重蒸干燥的 DMF 中, 冰浴下缓慢加入 2.7mg 三氟醋酸酐, 滴加过程中有大量白烟冒出, 滴加完成后, 室温搅拌。TLC 示底物完全消失后, 冰浴下加入少量水, 淬灭剩余的三氟醋酸酐, 有大量白色固体析出。过滤, 滤饼干燥, 得 3.5g 中间体 I-20 (白色固体, 收率定量)。

^1H NMR (300 MHz, 丙酮) δ 8.44 (s, 1H), 8.33-8.19 (m, 1H), 7.39 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H).

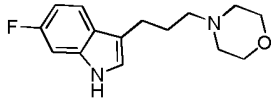
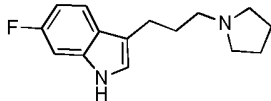
制备实施例 16: 中间体 I-21 的制备



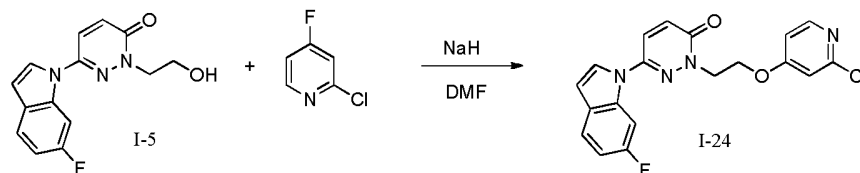
将 100mg 中间体 I-18 溶于 1ml 乙醇中, 加入 60ml N-甲基哌嗪, 60°C 搅拌。TLC 示完全反应后, 将反应液蒸干, 并溶于 4ml 四氢呋喃中, 加入 20mg 氢化锂铝, 60°C 搅拌 3h。TLC 示反应物完全消失, 停止反应, 并将反应液冷却至室温。冰浴下, 缓慢加水破坏多余的氢化锂铝, 并过滤除去不溶物, 滤饼用乙酸乙酯洗 3 次, 每次 10ml。滤液中加入 15ml 水, 萃取分离水层。有机层干燥后蒸干, 柱层析得 89mg 中间体 I-21 (油状物, 收率 76%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (s, 1H), 7.45 (dd, $J = 8.6, 5.2$ Hz, 1H), 7.02(dd, $J = 9.6, 2.2$ Hz, 2H), 7.05-6.88 (m, 1H), 2.70-2.40 (m, 12H), 2.19(s, 3H), 1.86-1.72 (m, 2H).

以与制备实施例 16 相同的方法制备如下中间体:

中间体	制备方法以及产物结构
I-22	 <p>除了使用吗啉代替 N-甲基哌嗪之外, 以与制备实施例 16 相同的方法制备中间体 I-22 (油状物, 收率 90%)。</p> <p>^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (s, 1H), 7.45 (dd, $J = 8.8, 5.1$ Hz, 1H), 7.04(dd, $J = 9.6, 2.4$ Hz, 2H), 7.03-6.85 (m, 1H), 3.67(s, 4H), 2.72-2.64 (t, $J = 6.0$Hz, 2H), 2.56 (s, 4H), 2.50-2.41 (t, $J = 5.8$Hz, 2H), 1.93-1.79 (m, 2H).</p>
I-23	 <p>除了使用吡咯烷代替 N-甲基哌嗪之外, 以与制备实施例 16 相同的方法制备中间体 I-23 (油状物, 收率 79%)。</p> <p>^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (s, 1H), 7.45 (dd, $J = 8.8, 5.1$ Hz, 1H), 7.04(dd, $J = 9.6, 2.4$ Hz, 2H), 7.03-6.85 (m, 1H), 2.66(t, $J = 5.8$Hz, 2H) 2.54-2.30 (m, 6H), 1.94-1.67 (m, 6H).</p>

制备实施例 17: 中间体 I-24 的制备

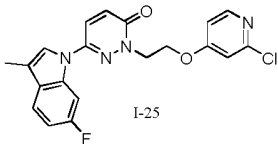


将 3g 中间体 I-5 溶于 20ml 重蒸干燥的 DMF 中, 加入 1.44g 2-氯-4-氟吡啶, N_2 保护下, 分两批, 共加入 800mg 氢化钠, 40°C 搅拌过夜。TLC 显示中间体 I-5 完全消失后, 停止加

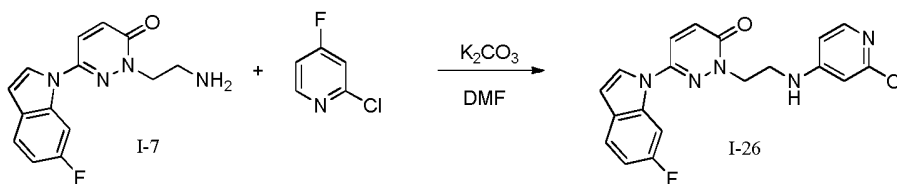
热并冷却至室温。向反应液中加入 40ml 水淬灭剩余的氢化钠，并加入 40ml 乙酸乙酯萃取，分去水层后，有机层水洗三次，每次 30ml。有机层无水硫酸钠干燥，浓缩过柱后得 4.1g 中间体 I-24 (浅黄色固体，收率 97%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.20(d, $J = 6\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J = 10.5\text{Hz}$, 1H), 7.52(m, 2H), 7.40 (d, $J = 3.9\text{ Hz}$, 1H), 7.18 (d, $J = 10.1\text{ Hz}$, 1H), 7.01 (td, $J = 9.0, 2.3\text{ Hz}$, 1H), 6.90-6.84(m, 1H), 6.80-6.75 (m, 2H), 4.44 (t, $J = 6.0\text{ Hz}$, 2H), 3.90 (t, $J = 6.0\text{ Hz}$, 2H).

以与制备实施例 17 相同的方法制备中间体 I-25:

中间体	制备方法以及产物结构
I-25	 <p>除了使用中间体 I-6 代替中间体 I-5 之外，以与制备实施例 17 相同的方法制备中间体 I-25 (浅黄色固体，收率 95%)。</p> <p>^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.23(d, $J = 6\text{Hz}$, 1H), 7.69 (dd, $J = 10.3, 2.2\text{ Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J = 9.8\text{ Hz}$, 1H), 7.55 (dd, $J = 8.6, 5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.20-7.14 (m, 2H), 7.05 (td, $J = 9.0, 2.2\text{ Hz}$, 1H), 6.90-6.84(m, 1H), 6.80-6.75 (m, 2H), 4.52 (t, $J = 6.0\text{ Hz}$, 2H), 3.88 (t, $J = 6.0\text{ Hz}$, 2H), 2.35 (s, 3H)</p>

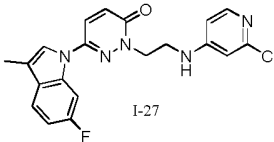
制备实施例 18: 中间体 I-26 的制备



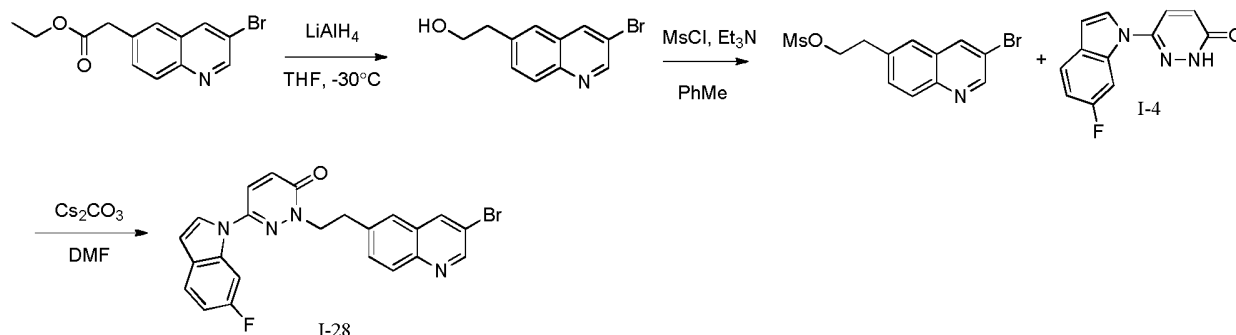
将 3g 中间体 I-7 溶于 20ml 重蒸干燥的 DMF 中，加入 1.44g 2-氯-4-氟吡啶以及 1.5g 碳酸钾，40°C 搅拌 5h 后，TLC 示反应完毕。减压蒸去 DMF，向残余物中加入 40ml 水和 40ml 乙酸乙酯萃取，分去水层后，有机层水洗三次，每次 30ml。有机层无水硫酸钠干燥，浓缩过柱后得 3.8g 中间体 I-26 (浅黄色固体，收率 89%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.91(d, $J = 3.5\text{Hz}$, 1H), 7.73 (dd, $J = 10.1, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 3.8\text{ Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J = 9.8\text{ Hz}$, 1H), 6.93 (td, $J = 9.2, 2.5\text{ Hz}$, 1H), 6.71 (d, $J = 3.5\text{ Hz}$, 1H), 6.48-6.40(m, 2H), 4.44 (t, $J = 5.6\text{ Hz}$, 2H), 3.61 (t, $J = 5.6\text{ Hz}$, 2H).

以与制备实施例 18 相同的方法制备中间体 I-27:

中间体	制备方法以及产物结构
I-27	<div style="text-align: center;">  <p>I-27</p> </div> <p>除了使用中间体 I-8 代替中间体 I-7 之外, 以与制备实施例 18 相同的方法制备中间体 I-27 (浅黄色固体, 收率 82%)。</p> <p>^1HNMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.91(d, $J = 3.5\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (dd, $J = 10.3, 2.2\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J = 10.1\text{ Hz}$, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.8, 5.8\text{ Hz}$, 1H), 7.18-7.12 (m, 2H), 6.97 (td, $J = 9.3, 2.5\text{ Hz}$, 1H), 6.67-6.65(m, 2H), 3.87 (t, $J = 5.6\text{ Hz}$, 2H), 3.58 (t, $J = 5.6\text{ Hz}$, 2H), 2.33 (s, 3H).</p>

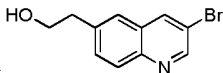
制备实施例 19: 中间体 I-28 的制备



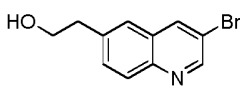
第一步:

将 500 mg  溶于 20ml 四氢呋喃中, 于 -30°C 下缓慢滴入 97 mg 氢化铝

锂的 10 ml 四氢呋喃溶液中, 并保持 -30°C 搅拌 30 分钟。TLC 示底物完全消失。向反应液中缓慢滴加水淬灭反应后, 加入 50 ml 水, 乙酸乙酯萃取 (50 ml *2)。将有机层干燥后浓缩,

得  粗产物 (橙红色油状物, 收率 92.3%)。

第二步:

将 9.2 g  的粗产物溶于 500 ml 甲苯中, 冰浴下依次缓慢加入 10.5 ml

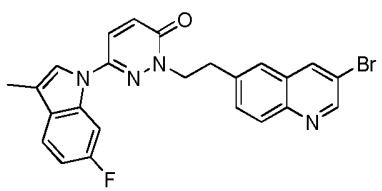
三乙胺以及 3.1 ml 甲磺酰氯, 加完后, 于室温下搅拌 30min。在反应体系中加入 50ml 乙酸乙酯, 用大量水 (200ml) 洗去生成的三乙胺盐酸盐等水溶性物质。将有机层蒸干后浓缩,

所得的  的粗产物用 200ml DMF 稀释, 并依次加入 23.8 g 碳酸铯以及 8.3 g

中间体 I-4, 于 40 °C 下搅拌 6 h。TLC 示  已完全消失。向反应液中加入 500ml 乙酸乙酯, 并用大量水洗 (500ml*5) 后。将有机层干燥并浓缩, 柱层析得中间体 I-28 (淡黄色固体, 收率 84%)。

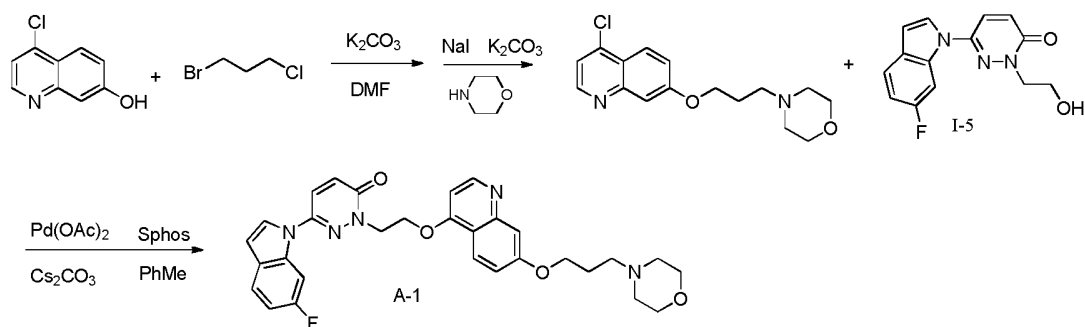
^1H NMR (300 MHz, 丙酮) δ 8.81 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.02 – 7.93 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.81 – 7.72 (m, 2H), 7.68 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 8.6, 5.5$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.04 – 6.92 (m, 1H), 6.72 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.59 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.44 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H).

以与制备实施例 19 相同的方法制备如下中间体:

中间体	制备方法以及产物结构
I-29	 <p>除了使用中间体 I-3 代替中间体 I-4 之外, 以与制备实施例 19 相同的方法制备中间体 I-29 (浅黄色固体, 收率 82%)。</p> <p>ESI[M+1]: 477</p>

化合物的制备:

实施例 1:



步骤 1:

将 300mg 4-氯-7-羟基喹啉溶于 DMF 中, 加入 826ml 1-溴-3-氯丙烷以及 2.3g 碳酸钾, 70°C 下搅拌 3h 后, 加入 374mg 碘化钠, 以及 5ml 吗啉, 70°C 反应过夜。TLC 示底物反应完毕, 停止加热, 待反应液冷却至室温后, 加入 30ml 乙酸乙酯以及 30ml 水, 用 1N 盐酸将水层 pH 值调至 1-2, 萃取后弃去有机层。水层在冰浴下, 用 5N NaOH 水溶液将 pH 调至 10, 此时, 有大量白色固体析出, 向水层中加入 50ml 乙酸乙酯萃取, 有机层水洗多次, 直至吗啉完全洗至水层后, 有机层用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得 4-氯-7-(3-吗啉基)-丙氧基喹啉粗产物 500mg, 收率定量。

步骤 2:

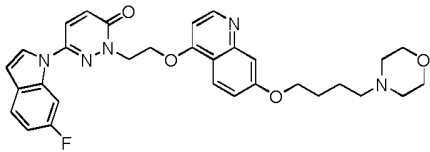
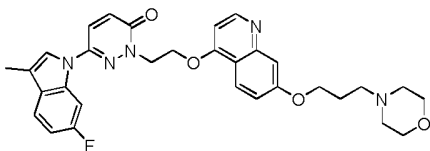
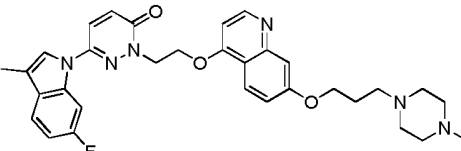
将 220mg 中间体 I-5 以及 224mg 步骤 1 所得粗产物溶于 35ml 甲苯中, 氮气保护下, 依次加入 36mg 醋酸钯, 60mg Sphos(2-二环己基膦-2',6'-二甲氧基-联苯)以及 262mg 碳酸铯, 90°C 搅拌过夜。TLC 示底物完全消失, 停止反应并将反应液冷却至室温。向反应液中加入 60ml 乙酸乙酯以及 50ml 水, 过滤除去不溶物。滤液萃取, 有机层水洗 3 次, 每次 30ml。有机层用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 过柱得 320mg 化合物 A-1 (黄色固体, 收率 80%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.60 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 8.6, 5.6$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 10.2, 6.1$ Hz, 2H), 7.09 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 9.1, 2.3$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.68 (dd, $J = 12.4, 4.1$ Hz, 4H), 4.09 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.61-3.51 (m, 4H), 2.42 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.36 (s, 4H), 1.96-1.84 (m, 2H).

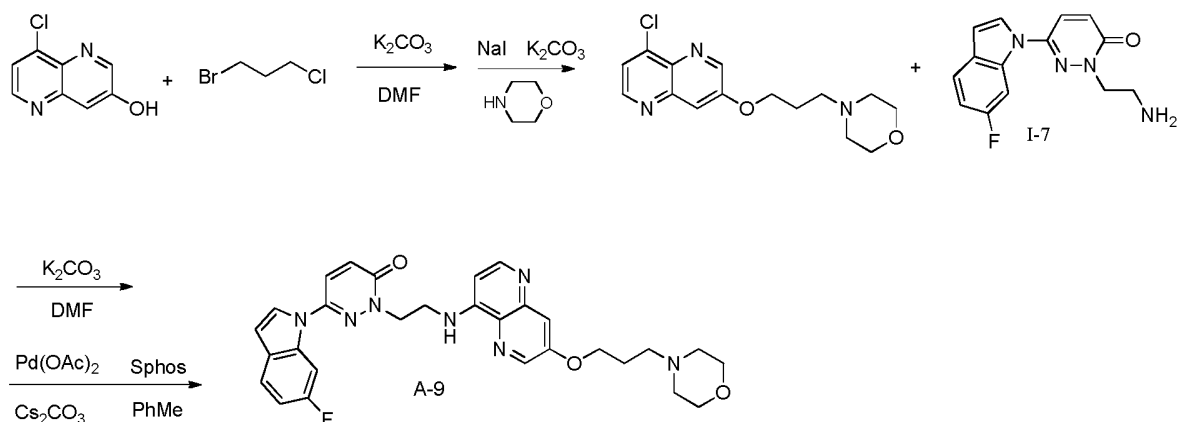
以与实施例 1 相同的方法制备如下化合物:

化合物	制备方法以及产物结构
A-2	

	<p>除了使用 N-甲基哌嗪代替吗啉之外，以与实施例 1 相同的方法制备 A-2 (浅黄色固体，收率 75%)。</p> <p>^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.58 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 7.92 – 7.81 (m, 2H), 7.69 – 7.59 (m, 1H), 7.28 – 7.15 (m, 2H), 7.06 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.78-4.55 (m, 4H), 4.11-4.03 (m, 2H), 2.50-2.22(m, 8H), 2.11 (s, 3H), 1.92 – 1.81 (m, 2H).</p>
A-3	<div data-bbox="635 638 1102 813" data-label="Chemical-Block"> </div> <p>除了使用吡咯烷代替吗啉之外，以与实施例 1 相同的方法制备 A-3 (浅黄色固体，收率 75%)。</p> <p>^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.58 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 7.95-7.80 (m, 2H), 7.67 – 7.59 (m, 1H), 7.26-7.15 (m, 2H), 7.11 – 7.02 (m, 1H), 6.93 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.75-4.68 (m, 4H), 4.15-4.05 (m, 2H), 2.70-2.50 (m, 6H), 2.00-1.85 (m, 2H), 1.75-1.68 (m, 4H).</p>
A-4	<div data-bbox="646 1265 1090 1435" data-label="Chemical-Block"> </div> <p>除了使用 1-氯-2-溴乙烷代替 1-溴-3-氯丙烷之外，以与实施例 1 相同的方法制备 A-4 (浅黄色固体，收率 72%)。</p> <p>^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.59 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 7.92-7.82 (m, 2H), 7.64 (dd, $J = 8.5, 5.7$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 7.07 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.75-4.58 (m, 4H), 4.15 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.61-3.50 (m, 4H), 2.70 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.49-2.41 (m, 4H).</p>

A-5	 <p>除了使用 1-氯-4-溴丁烷代替 1-溴-3-氯丙烷之外，以与实施例 1 相同的方法制备 A-5 (浅黄色固体，收率 92%)。</p> <p>^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.58 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 9.9, 6.4$ Hz, 2H), 7.64 (dd, $J = 8.5, 5.6$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 10.1$ Hz, 2H), 7.06 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.73-4.57 (m, 4H), 4.05 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.59-3.47 (m, 4H), 2.37-2.24 (m, 6H), 1.82-1.65 (m, 2H), 1.65-1.46 (m, 3H).</p>
A-6	 <p>除了使用中间体 I-6 代替中间体 I-5 之外，以与实施例 1 相同的方法制备 A-6 (浅黄色固体，收率 88%)。</p> <p>^1H NMR (300 MHz, 丙酮) δ 8.58 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.02-7.93 (m, 2H), 7.83 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.6, 5.5$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.06-6.97 (m, 1H), 6.90-6.80 (m, 2H), 4.78-4.64 (m, 4H), 4.09 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.64-3.56 (m, 4H), 2.46 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.43-2.35 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.99-1.88 (m, 2H).</p>
A-7	 <p>除了使用中间体 I-6 代替中间体 I-5，使用 N-甲基哌嗪代替吗啉之外，以与实施例 1 相同的方法制备 A-7 (浅黄色固体，收率 67%)。</p> <p>^1H NMR (300 MHz, 丙酮) δ 8.63 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.04-7.95 (m, 2H), 7.86 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 8.8, 5.2$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 7.10-6.99 (m, 1H), 6.92-6.80 (m, 2H), 4.78-4.64 (m, 4H), 4.13-4.06 (m, 2H), 2.64-2.48 (m, 2H), 2.31-2.24 (m, 2H), 2.37-2.16 (m, 10H),</p>

1.85-1.73(m, 2H).

实施例 2:**步骤 1:**

将 300mg 4-氯-1,5-萘啶溶于 DMF 中, 加入 821ml 1-溴-3-氯丙烷以及 2.3g 碳酸钾, 70°C 下搅拌 3h 后, 加入 249mg 碘化钠以及 5ml 吗啉, 70°C 反应过夜。TLC 示底物反应完毕, 停止加热, 待反应液冷却至室温后, 加入 30ml 乙酸乙酯以及 30ml 水, 用 1N 盐酸将水层 pH 值调至 1-2, 萃取后弃去有机层。水层在冰浴下, 用 5N NaOH 水溶液将 pH 调至 10, 此时有大量白色固体析出, 向水层中加入 50ml 乙酸乙酯萃取, 有机层水洗多次, 直至吗啉完全洗至水层后, 有机层用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得 4-氯-7-(3-吗啉基)-丙氧基-1,5-萘啶粗产物 479mg (浅黄色固体, 收率 93%)。

ESI[M+1]: 308

步骤 2:**方法 1:**

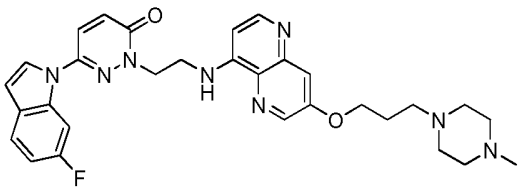
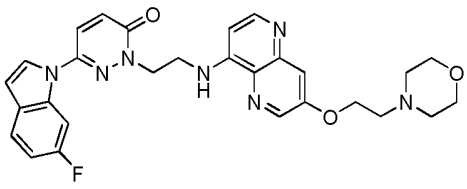
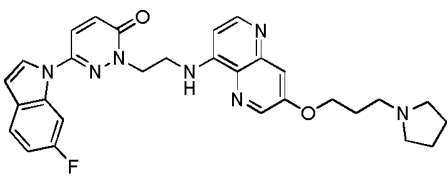
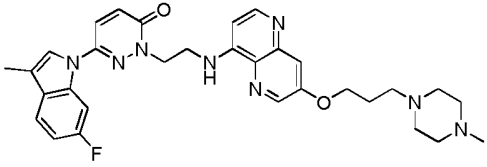
将 177mg 中间体 I-7 以及 200mg 步骤 1 所得粗产物溶于 10ml DMF 中, 加入 135mg 碳酸铯, 70°C 下搅拌过夜。停止加热, 待反应液冷却至室温后, 加入 50ml 乙酸乙酯以及 30ml 水, 以及 30ml 饱和氯化钠水溶液萃取。有机层水洗 5 次, 每次 30ml。有机层用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析得 153mg 化合物 A-9 (黄色固体, 收率 43%)。

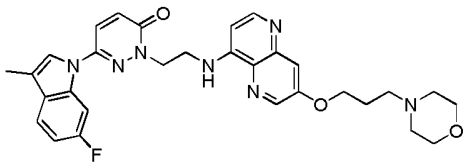
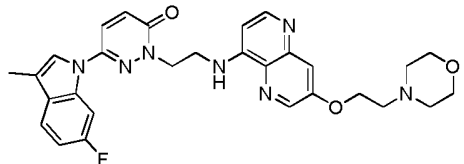
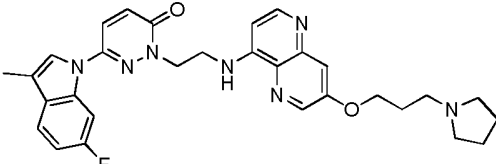
方法 2:

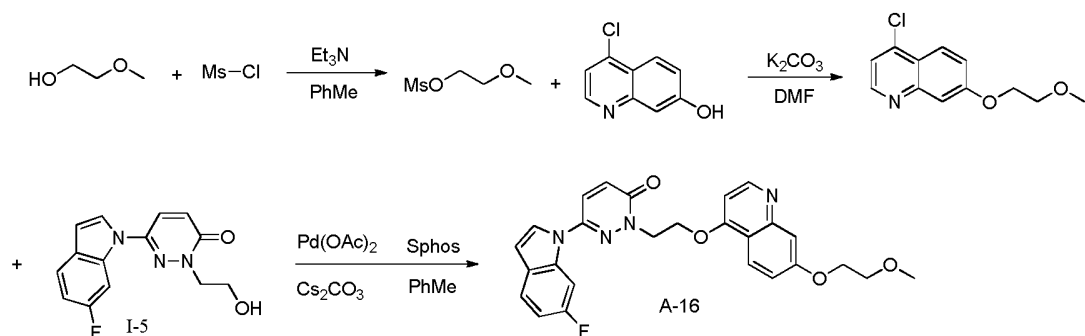
将 194mg 中间体 I-7 以及 200mg 步骤 1 所得粗产物溶于 30ml 甲苯中, 氮气保护下, 依次加入 29mg 醋酸钯, 48mg Sphos(2-二环己基膦-2',6'-二甲氧基-联苯)以及 232mg 碳酸铯, 90°C 搅拌过夜。TLC 示底物完全消失, 停止反应并将反应液冷却至室温。向反应液中加入 45ml 乙酸乙酯以及 45ml 水, 过滤除去不溶物。滤液萃取, 有机层水洗 3 次, 每次 30ml。有机层用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 过柱得 256mg 化合物 A-9 (黄色固体, 收率 72%)。

ESI[M+1]: 544

以与实施例 2 相同的方法制备如下化合物:

化合物	制备方法以及产物结构
A-8	 <p>除了使用 N-甲基哌嗪代替吗啉之外, 以与实施例 2 中方法 1 相同的方法制备化合物 A-8 (黄色固体, 收率 78%)。</p> <p>ESI[M+1]:557</p>
A-10	 <p>除了使用 1-氯-2-溴乙烷代替 1-溴-3-氯丙烷之外, 以与实施例 2 中方法 1 相同的方法制备化合物 A-10 (浅黄色固体, 收率 92%)。</p> <p>ESI[M+1]: 530</p>
A-11	 <p>除了使用吡咯烷代替吗啉之外, 以与实施例 2 中方法 1 相同的方法制备化合物 A-11 (黄色固体, 收率 95%)。</p> <p>ESI[M+1]: 528</p>
A-12	 <p>除了使用中间体 I-8 代替中间体 I-7, 使用 N-甲基哌嗪代替吗啉之外, 以与实施例 2 中方法 1 相同的方法制备化合物 A-12 (浅黄色固体, 收率 94%)。</p> <p>ESI[M+1]: 571</p>

A-13	 <p>除了使用中间体 I-8 代替中间体 I-7 之外, 以与实施例 2 中方法 2 相同的方法制备化合物 A-13 (浅黄色固体, 收率 97%)。</p> <p>ESI[M+1]:558</p>
A-14	 <p>除了使用中间体 I-8 代替中间体 I-7, 使用 1-氯-2-溴乙烷代替 1-溴-3-氯丙烷之外, 以与实施例 2 中方法 2 相同的方法制备化合物 A-14 (浅黄色固体, 收率 91%)。</p> <p>ESI[M+1]:544</p>
A-15	 <p>除了使用中间体 I-8 替代上例中的中间体 I-7, 使用吡咯烷代替吗啉之外, 以与实施例 2 中方法 2 相同的方法制备化合物 A-15 (浅黄色固体, 收率 98%)。</p> <p>ESI[M+1]: 542</p>

实施例 3:**步骤 1:**

将 5g 2-甲氧基乙醇溶于 10ml 甲苯中, 加入 5.6ml 三乙胺, 冰浴下缓慢加入 5.6ml 甲磺酰氯, 滴加过程中有大量白色固体析出。加完后撤去冰浴, 室温搅拌 30min。TLC 示原料反

应完毕, 将反应液蒸干后, 加入 30ml 乙酸乙酯以及 30ml 水, 分去水层, 有机层干燥后, 浓缩, 得 2-甲氧乙氧基甲酸酯粗产物。取 200mg 粗产物溶解于 10ml DMF 中, 依次加入 230mg 4-氯-7-羟基喹啉, 358mg 碳酸铯, 并置于 50°C 油浴中搅拌 3h 后, TLC 示原料反应完毕。停止反应后, 待反应液冷却后, 减压蒸去 DMF, 向残余物中加入 30ml 乙酸乙酯以及 30ml 水, 萃取分去水层, 有机层水洗 3 次, 每次 30ml。有机层干燥后, 浓缩, 得 4-氯-7-甲氧乙氧基喹啉粗产物 (灰白色固体, 收率定量)。

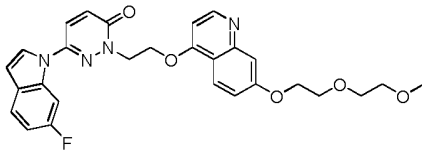
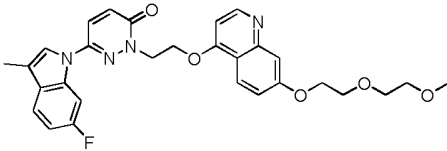
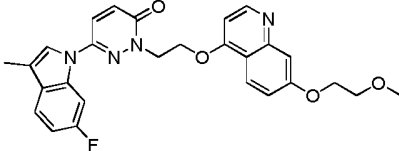
步骤 2:

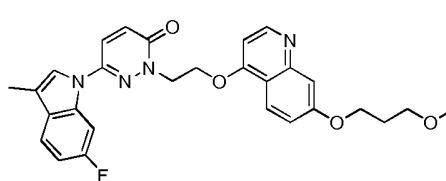
将 100mg 4-氯-7-甲氧乙氧基喹啉粗产物溶于 25ml 甲苯中, 氮气保护下, 依次加入 126mg 中间体 I-5, 19mg 醋酸钯, 30mg Sphos(2-二环己基膦-2',6'-二甲氧基-联苯)以及 164mg 碳酸铯, 90°C 搅拌过夜。TLC 示底物完全消失, 停止反应并将反应液冷却至室温。向反应液中加入 30ml 乙酸乙酯以及 20ml 水, 过滤除去不溶物。滤液萃取, 有机层水洗 3 次, 每次 30ml。有机层用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 过柱得 128mg 化合物 A-16 (浅黄色固体, 收率 64%)。

^1H NMR (300 MHz, 丙酮) δ 8.61 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.08-7.93 (m, 3H), 7.78 (dd, $J = 3.5$, 2.0 Hz, 1H), 7.70-7.63 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.17 (dd, $J = 10.0$, 2.1 Hz, 1H), 7.10-7.00 (m, 1H), 6.90 (dd, $J = 7.2$, 2.0 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.86-4.73 (m, 4H), 4.22 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.76 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.38 (s, 3H)。

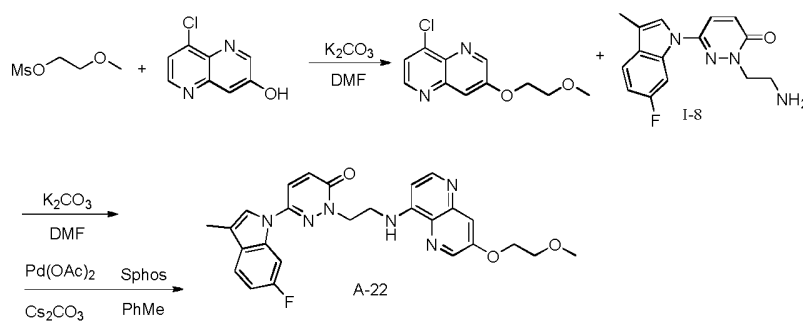
以与实施例 3 相同的方法制备如下化合物:

化合物	制备方法以及产物结构
A-17	<div data-bbox="643 1272 1093 1451" data-label="Chemical-Block"> </div> <p>除了使用 3-甲氧基丙醇代替 2-甲氧基乙醇之外, 以与实施例 3 相同的方法制备化合物 A-17 (浅黄色固体, 收率 72%)。</p> <p>^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.58 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 7.90-7.83 (m, 2H), 7.64 (dd, $J = 8.5$, 5.7 Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 10.1$ Hz, 2H), 7.06 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.75-4.60 (m, 4H), 4.08 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.46 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.03-1.91 (m, 2H)。</p>

A-18	 <p>除了使用二乙二醇单甲醚代替 2-甲氧基乙醇之外，以与实施例 3 相同的方法制备化合物 A-18 (浅黄色固体，收率 79%)。</p> <p>^1H NMR (300 MHz, 丙酮) δ 8.57 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.88 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 8.6, 5.6$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.11 (t, $J = 11.4$ Hz, 1H), 7.02 (td, $J = 9.1, 2.3$ Hz, 1H), 6.94-6.78 (m, 2H), 6.72 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.80-4.65 (m, 4H), 4.21-4.10 (m, 2H), 3.90-3.79 (m, 2H), 3.68-3.58 (m, 2H), 3.57-3.46 (m, 2H), 3.28 (s, 3H).</p>
A-19	 <p>除了使用中间体 I-6 代替中间体 I-5，使用二乙二醇单甲醚代替 2-甲氧基乙醇之外，以与实施例 3 相同的方法制备化合物 A-19 (浅黄色固体，收率 82%)。</p> <p>^1H NMR (300 MHz, 丙酮) δ 8.60 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.04-7.95 (m, 2H), 7.83 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.6, 5.5$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 7.07-6.94 (m, 1H), 6.91-6.78 (m, 2H), 4.79-4.60 (m, 4H), 4.23-4.12 (m, 2H), 3.93-3.81 (m, 2H), 3.69-3.60 (m, 2H), 3.59-3.44 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).</p>
A-20	 <p>除了使用中间体 I-6 代替中间体 I-5 之外，以与实施例 3 相同的方法制备化合物 A-20 (浅黄色固体，收率 88%)。</p> <p>^1H NMR (300 MHz, 丙酮) δ 8.59 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.02-7.93 (m, 2H), 7.80 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.6, 5.5$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.07-6.94 (m, 1H), 6.91-6.78 (m, 2H), 4.78-4.62 (m, 4H), 4.22 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.77 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).</p>

A-21	 <p>除了使用中间体 I-6 代替中间体 I-5, 使用 3-甲氧基丙醇代替 2-甲氧基乙醇之外, 以与实施例 3 相同的方法制备化合物 A-21 (浅黄色固体, 收率 88%)。</p> <p>¹H NMR (300 MHz, 丙酮) δ 8.60 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.02-7.94 (m, 2H), 7.80 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.6, 5.5$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.09-6.92 (m, 1H), 6.90-6.76 (m, 2H), 4.75-4.59 (m, 4H), 4.09 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.47 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.03-1.91 (m, 2H).</p>
------	--

实施例 4:



步骤 1:

以与实施例 3 中步骤 1 相同的方法, 由 2-甲氧基乙醇和甲磺酰氯制备 2-甲氧乙氧基甲磺酸酯粗产物。

步骤 2:

将 234mg 4-氯-7-羟基-1,5-萘啶溶于 DMF 中, 加入 200mg 2-甲氧乙氧基甲磺酸酯以及 179g 碳酸钾, 70°C 下搅拌 3h 后, TLC 示底物反应完毕, 停止加热, 待反应液冷却至室温后, 加入 20ml 乙酸乙酯以及 20ml 水萃取后, 有机层用无水硫酸钠干燥, 浓缩得 4-氯-7-甲氧乙氧基-1,5-萘啶粗产物 (灰白色固体, 收率定量)。

步骤 3:

方法 1:

将 119mg 中间体 I-8 以及 100mg 步骤 2 所得粗产物溶于 10ml DMF 中, 加入 63mg 碳酸钾, 70°C 下搅拌过夜。停止加热, 待反应液冷却至室温后, 加入 35ml 乙酸乙酯以及 35ml 水, 以及 30ml 饱和氯化钠水溶液萃取。有机层水洗 5 次, 每次 30ml。有机层用无水硫酸钠

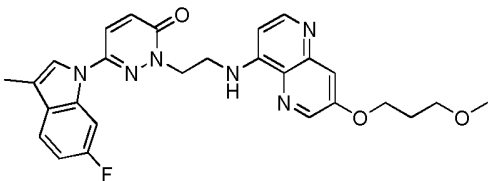
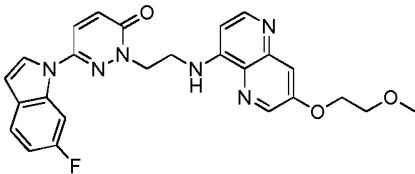
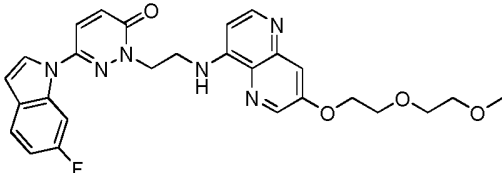
干燥, 浓缩, 柱层析得 122mg 化合物 A-22 (浅黄色固体, 收率 60%)。

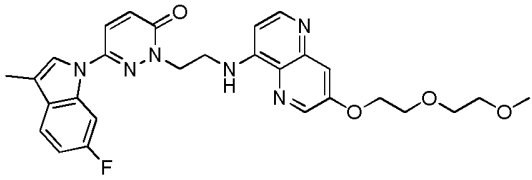
方法 2:

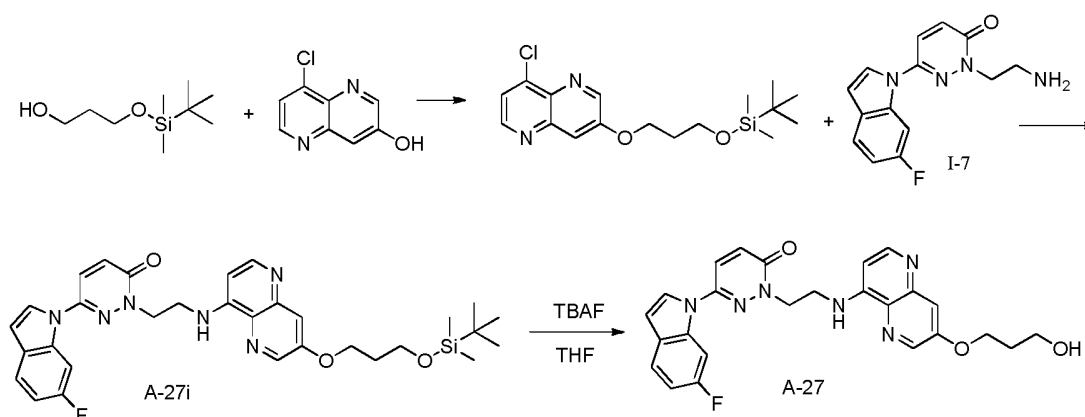
将 131mg 中间体 I-8 以及 100mg 步骤 2 所得粗产物溶于 30ml 甲苯中, 氮气保护下, 依次加入 19mg 醋酸钨, 31mg Sphos(2-二环己基膦-2',6'-二甲氧基-联苯)以及 150mg 碳酸铯, 90°C 搅拌过夜。TLC 示底物完全消失, 停止反应并将反应液冷却至室温。向反应液中加入 45ml 乙酸乙酯以及 45ml 水, 过滤除去不溶物。滤液萃取, 有机层水洗 3 次, 每次 30ml。有机层用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 过柱得 164mg 化合物 A-22 (浅黄色固体, 收率 80%)。

ESI[M+1]: 489

以与实施例 4 相同的方法制备如下化合物:

化合物	制备方法以及产物结构
A-23	 <p>除了使用 3-甲氧基丙醇代替 2-甲氧基乙醇之外, 以与实施例 4 中方法 1 相同的方法制备化合物 A-23 (浅黄色固体, 收率 89%)。</p> <p>ESI[M+1]: 503</p>
A-24	 <p>除了使用中间体 I-7 代替中间体 I-8 之外, 以与实施例 4 中方法 1 相同的方法制备化合物 A-24 (浅黄色固体, 收率 89%)。</p> <p>ESI[M+1]: 475</p>
A-25	 <p>除了使用中间体 I-7 代替中间体 I-8, 使用二乙二醇单甲醚代替 2-甲氧基乙醇之外, 以与实施例 4 中方法 2 相同的方法制备化合物 A-25 (浅黄色固体, 收率 90%)。</p> <p>ESI[M+1]: 519</p>

A-26	 <p>除了使用二乙二醇单甲醚代替 2-甲氧基乙醇之外, 以与实施例 4 中方法 2 相同的方法制备化合物 A-26 (白色固体, 收率 90%)。</p> <p>ESI[M+1]: 533</p>
------	---

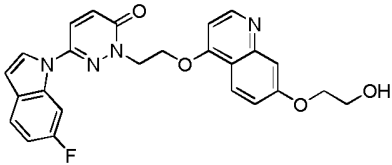
实施例 5:

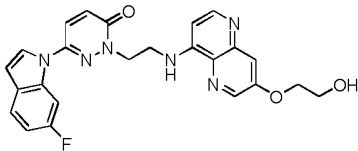
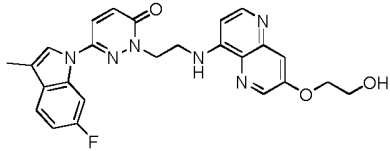
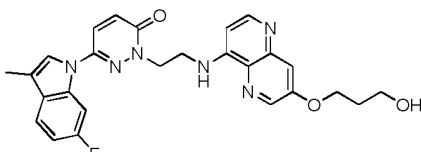
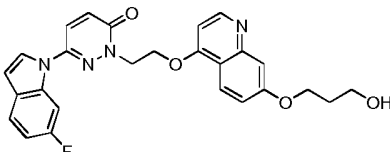
以中间体 I-7、4-氯-7-羟基-1,5-萘啶、3-二甲基叔丁基硅氧基丙醇为原料, 按照与实施例 2 相同的方法合成中间体 A-27i。

将 100mg 中间体 A-27i 溶于 40ml 四氢呋喃中, 加入 1ml TBAF 室温搅拌 30min 后, TLC 示反应完毕。向反应体系中加入 30ml 水和 30ml 乙酸乙酯, 萃取分去水层。有机层干燥后, 浓缩, 过柱得 81mg 化合物 A-27 (白色固体, 收率定量)。

ESI[M+1]: 475

以与实施例 5 相同的方法制备如下化合物:

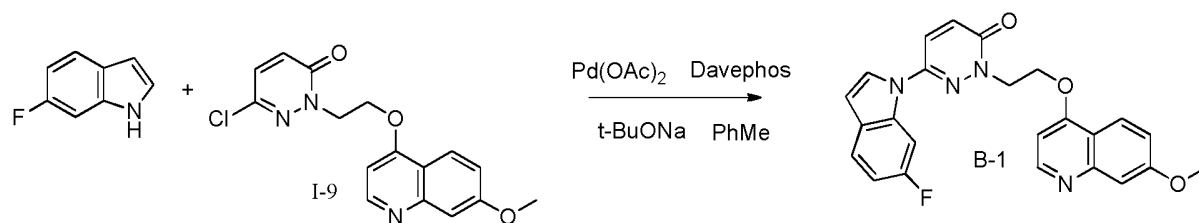
化合物	制备方法以及产物结构
A-28	 <p>除了使用 2-二甲基叔丁基硅氧基乙醇代替 3-二甲基叔丁基硅氧基丙醇, 使用 4-氯-7-羟基喹啉代替 4-氯-7-羟基-1,5-萘啶之外, 以与实施例 5 相同的方法化合物 A-28 (白色固体, 收率 90%)。</p> <p>^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.58 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 9.9 Hz, 1H),</p>

	7.99 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.90-7.87 (m, 2H), 7.65 (dd, $J = 8.6, 5.6$ Hz, 1H), 7.26-7.18 (m, 2H), 7.07 (td, $J = 8.6, 1.8$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 9.0, 2.2$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.89 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.67 (dd, $J = 10.8, 3.9$ Hz, 4H), 4.05 (t, $J = 4.7$ Hz, 2H), 3.73 (dd, $J = 9.8, 5.1$ Hz, 2H).
A-29	 <p>除了使用 2-二甲基叔丁基硅氧基乙醇代替 3-二甲基叔丁基硅氧基丙醇之外，以与实施例 5 相同的方法化合物 A-29 (白色固体，收率 84%)。</p> <p>ESI[M+1]: 461</p>
A-30	 <p>除了使用 2-二甲基叔丁基硅氧基乙醇代替 3-二甲基叔丁基硅氧基丙醇，使用中间体 I-8 代替中间体 I-7 之外，以与实施例 5 相同的方法化合物 A-30 (浅黄色固体，收率 82%)。</p> <p>ESI[M+1]: 475</p>
A-31	 <p>除了使用中间体 I-8 代替中间体 I-7 之外，以与实施例 5 相同的方法化合物 A-31 (浅黄色固体，收率 79%)。</p> <p>ESI[M+1]: 489</p>
A-32	 <p>除了使用 4-氯-7-羟基喹啉代替 4-氯-7-羟基-1,5-萘啶之外，以与实施例 5 相同的方法化合物 A-32 (浅黄色油状物，收率 92%)。</p>

	^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.58 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 10.8, 2.2 Hz, 1H), 7.91-7.87 (m, 2H), 7.64 (dd, J = 8.7, 5.6 Hz, 1H), 7.25 – 7.18 (m, 2H), 7.12 – 7.03 (m, 1H), 6.92 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 8.5, 3.7 Hz, 4H), 4.56 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.60-3.55 (m, 2H), 1.93 – 1.81 (m, 2H)
--	---

实施例 6:

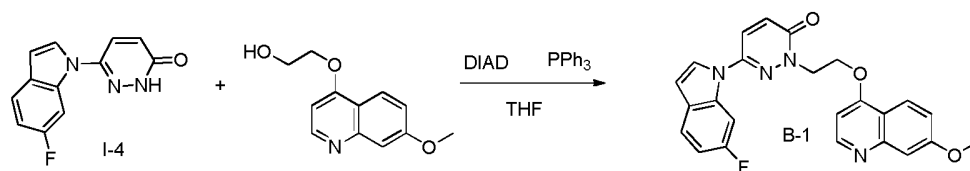
方法 1:



将 41mg 6-氟吲哚和 42mg 中间体 I-9 溶于 10ml 甲苯中, N_2 保护下加入 0.6mg 醋酸钯, 以及 2.4mg Davephos(2-二环己膦基-2'-(N,N-二甲胺)-联苯), 搅拌溶解后, 加入 32mg 叔丁醇钠。重新抽真空, 换氮气, 并置于 90°C 油浴下加热搅拌。TLC 示底物完全消失后, 停止反应并冷却反应液至室温。抽滤除去不溶物, 滤液中加入 30ml 乙酸乙酯, 40ml 水萃取, 有机层水洗一次后, 干燥, 过滤, 得 80mg 化合物 B-1 (白色固体, 收率 61.2%)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.58 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 7.70-7.59 (m, 1H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.06 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.67 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 3.81 (s, 3H).

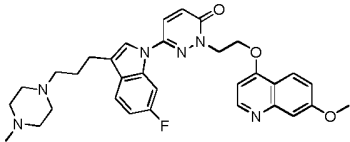
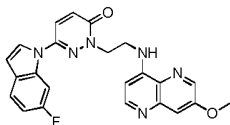
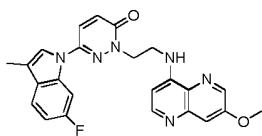
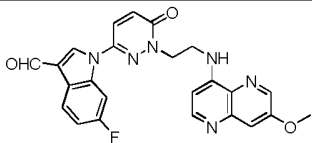
方法 2:

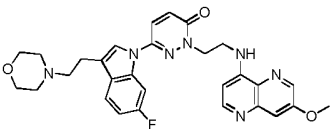
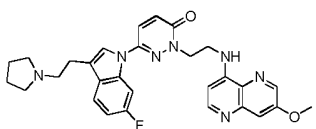
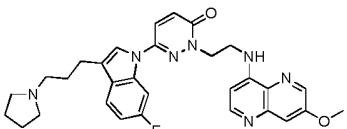
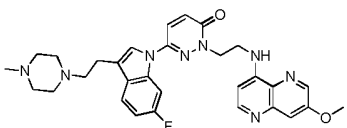
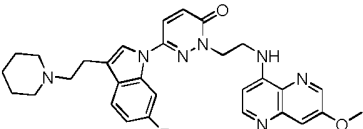
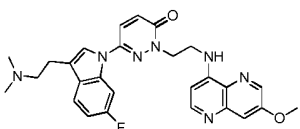


将 280mg 三苯基膦置于干燥的二口瓶中, 加入 30ml 重蒸干燥的四氢呋喃溶解。在冰浴下缓慢加入 210 微升 DIAD, 并搅拌 5min。将 100mg 中间体 I-4 以及 96mg 4-(2-羟基乙氧基)-7-甲氧基喹啉(合成方法可参考 WO2008103277)溶解于 20ml 干燥的四氢呋喃中, 用恒压滴液漏斗缓慢加入反应液中, 约 1h 滴完。滴加完成后, 撤去冰浴, 于室温反应 20h。TLC 检测底物完全转化, 将反应液蒸干, 过柱得产物 123mg 化合物 B-1 (白色固体, 收率 65%)。

以与实施例 6 中方法 1 相同的方法制备如下化合物:

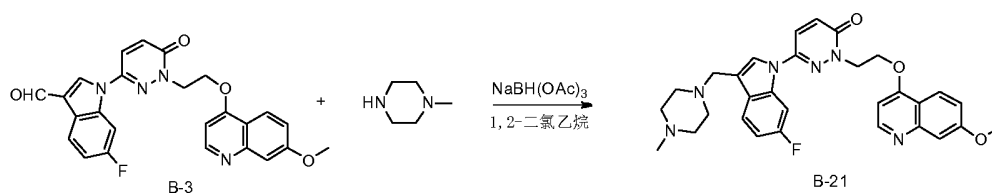
化合物	制备方法以及产物结构
B-2	<div data-bbox="735 338 997 465" data-label="Chemical-Block"> </div> <p>除了使用中间体 I-2 代替 6-氟吡啶之外, 以与实施例 6 中方法 1 相同的方法化合物 B-2 (白色固体, 收率 65%)。</p> <p>^1H NMR (300 MHz, 丙酮) δ 8.58 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.04-7.90 (m, 2H), 7.83 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.8, 5.65$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 7.11-7.01 (m, 1H), 6.95-6.81 (m, 2H), 4.78-4.64 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).</p>
B-3	<div data-bbox="724 831 1008 958" data-label="Chemical-Block"> </div> <p>除了使用中间体 I-1 代替 6-氟吡啶之外, 以与实施例 6 中方法 1 相同的方法化合物 B-3 (白色固体, 收率 68%)。</p> <p>^1H NMR (300 MHz, 丙酮) δ 10.00(s,1H), 8.58 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.04-7.90 (m, 2H), 7.83 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.8, 5.65$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.11-7.03 (m, 1H), 6.95-6.81 (m, 2H), 4.78-4.64 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).</p>
B-4	<div data-bbox="683 1263 1050 1391" data-label="Chemical-Block"> </div> <p>除了使用中间体 I-13 代替 6-氟吡啶之外, 以与实施例 6 中方法 1 相同的方法化合物 B-4 (白色固体, 收率 63%)。</p> <p>^1H NMR (300 MHz, 丙酮) δ 8.58 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.10-7.95 (m, 2H), 7.83 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.8, 5.7$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 6.93-6.78 (m, 2H), 4.73-4.61 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.74-3.60(m, 4H), 2.97-2.91 (m, 2H), 2.79-2.74 (m, 2H), 2.46-2.41 (m, 4H).</p>
B-5	<div data-bbox="676 1816 1056 1944" data-label="Chemical-Block"> </div> <p>除了使用中间体 I-11 代替 6-氟吡啶之外, 以与实施例 6 中方法 1 相同的方法化</p>

	<p>合物 B-5 (白色固体, 收率 63%)。</p> <p>^1H NMR (300 MHz, 丙酮) δ 8.58 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.04-7.90 (m, 2H), 7.83 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.8, 5.7$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 7.10-6.98 (m, 1H), 6.93-6.81 (m, 2H), 4.78-4.68 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.81-2.40 (m, 10H), 2.36-2.28 (m, 3H).</p>
B-6	 <p>除了使用中间体 I-21 代替 6-氟吲哚之外, 以与实施例 6 中方法 1 相同的方法化合物 B-6 (白色固体, 收率 41%)。</p> <p>^1H NMR (300 MHz, 丙酮) δ 8.57 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.11-7.97 (m, 2H), 7.83 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 9.0, 5.8$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.11-7.03 (m, 1H), 6.95-6.78 (m, 2H), 4.69-4.58 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 2.71-2.40 (m, 12H), 2.21 (s, 3H), 1.92-1.89 (m, 2H).</p>
B-7	 <p>除了使用中间体 I-10 代替中间体 I-9 之外, 以与实施例 6 中方法 1 相同的方法化合物 B-7 (白色固体, 收率 67%)。</p> <p>ESI[M+1]: 431</p>
B-8	 <p>除了使用中间体 I-2 代替 6-氟吲哚, 使用中间体 I-10 代替中间体 I-9 之外, 以与实施例 6 中方法 1 相同的方法化合物 B-8 (白色固体, 收率 66%)。</p> <p>ESI[M+1]: 445</p>
B-9	 <p>除了使用中间体 I-1 代替 6-氟吲哚, 使用中间体 I-10 代替中间体 I-9 之外, 以与实施例 6 中方法 1 相同的方法化合物 B-9 (白色固体, 收率 60%)。</p> <p>ESI[M+1]: 459</p>

B-10	 <p>除了使用中间体 I-13 代替 6-氟吲哚, 使用中间体 I-10 代替中间体 I-9 之外, 以与实施例 6 中方法 1 相同的方法化合物 B-10 (白色固体, 收率 59%)。</p> <p>ESI[M+1]: 544</p>
B-11	 <p>除了使用中间体 I-15 代替 6-氟吲哚, 使用中间体 I-10 代替中间体 I-9 之外, 以与实施例 6 中方法 1 相同的方法化合物 B-11 (白色固体, 收率 68%)。</p> <p>ESI[M+1]: 528</p>
B-12	 <p>除了使用中间体 I-23 代替 6-氟吲哚, 使用中间体 I-10 代替中间体 I-9 之外, 以与实施例 6 中方法 1 相同的方法化合物 B-12 (白色固体, 收率 47%)。</p> <p>ESI[M+1]: 542</p>
B-13	 <p>除了使用中间体 I-11 代替 6-氟吲哚, 使用中间体 I-10 代替中间体 I-9 之外, 以与实施例 6 中方法 1 相同的方法化合物 B-13 (白色固体, 收率 66%)。</p> <p>ESI[M+1]: 557</p>
B-14	 <p>除了使用中间体 I-12 代替 6-氟吲哚, 使用中间体 I-10 代替中间体 I-9 之外, 以与实施例 6 中方法 1 相同的方法化合物 B-14 (白色固体, 收率 60%)。</p> <p>ESI[M+1]: 542</p>
B-15	 <p>除了使用中间体 I-14 代替 6-氟吲哚, 使用中间体 I-10 代替中间体 I-9 之外, 以</p>

	<p>与实施例 6 中方法 1 相同的方法化合物 B-15 (白色固体, 收率 71%)。</p> <p>ESI[M+1]: 502</p>
B-16	<div data-bbox="722 342 1010 461" data-label="Chemical-Block"> </div> <p>除了使用中间体 I-16 代替 6-氟吡啶, 使用中间体 I-10 替代中间体 I-9 之外, 以与实施例 6 中方法 1 相同的方法化合物 B-16 (白色固体, 收率 43%)。</p> <p>ESI[M+1]: 475</p>
B-17	<div data-bbox="703 656 1027 786" data-label="Chemical-Block"> </div> <p>除了使用中间体 I-19 代替 6-氟吡啶, 使用中间体 I-10 代替中间体 I-9 之外, 以与实施例 6 中方法 1 相同的方法化合物 B-17 (白色固体, 收率 42%)。</p> <p>ESI[M+1]: 489</p>
B-18	<div data-bbox="683 1003 1048 1151" data-label="Chemical-Block"> </div> <p>除了使用中间体 I-21 代替 6-氟吡啶, 使用中间体 I-10 代替中间体 I-9 之外, 以与实施例 6 中方法 1 相同的方法化合物 B-18 (白色固体, 收率 50%)。</p> <p>ESI[M+1]: 571</p>
B-19	<div data-bbox="692 1368 1038 1500" data-label="Chemical-Block"> </div> <p>除了使用中间体 I-22 代替 6-氟吡啶, 使用中间体 I-10 代替中间体 I-9 之外, 以与实施例 6 中方法 1 相同的方法化合物 B-19 (白色固体, 收率 47%)。</p> <p>ESI[M+1]: 558</p>
B-20	<div data-bbox="719 1688 1011 1818" data-label="Chemical-Block"> </div> <p>除了使用中间体 I-20 代替 6-氟吡啶, 使用中间体 I-10 代替中间体 I-9 之外, 以与实施例 6 中方法 1 相同的方法化合物 B-20 (白色固体, 收率 15%)。</p> <p>ESI[M+1]: 527</p>

实施例 7:



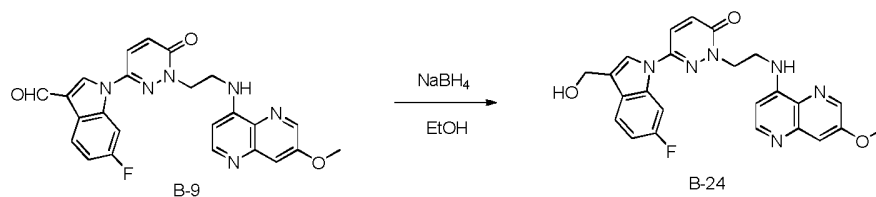
将 100mg 化合物 B-3 溶于 1,2-二氯乙烷中, 加入 90 微升 N-甲基哌嗪以及 185mg 三乙酰氧基硼氢化钠, 于 60°C 油浴下搅拌过夜。TLC 示底物完全消失, 停止加热, 并将反应液冷却至室温。向反应液中加入 50ml 水以及 30ml 乙酸乙酯萃取并分去水层。有机层水洗 3 次, 每次 30ml。有机层干燥, 浓缩, 柱层析得 103mg 化合物 B-21 (白色固体, 收率 87%)。

^1H NMR (300 MHz, 丙酮) δ 8.55 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.06-7.92 (m, 2H), 7.83 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.6, 5.4$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 7.09-7.03 (m, 1H), 6.93-6.78 (m, 2H), 4.76-4.64 (m, 4H), 3.93-3.90 (br, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.61-2.42 (m, 8H), 2.21 (s, 3H).

以与实施例 7 相同的方法制备如下化合物:

化合物	制备方法以及产物结构
B-22	<p>除了使用化合物 B-9 代替化合物 B-3 之外, 以与实施例 7 相同的方法化合物 B-22 (白色固体, 收率 88%)。</p> <p>ESI[M+1]: 543</p>
B-23	<p>除了使用化合物 B-9 代替化合物 B-3, 使用吗啉代替 N-甲基哌嗪之外, 以与实施例 7 相同的方法化合物 B-23 (白色固体, 收率 92%)。</p> <p>ESI[M+1]: 530</p>

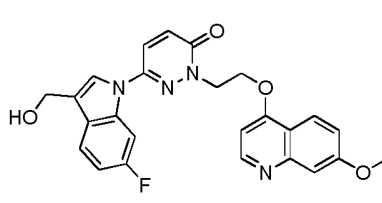
实施例 8:



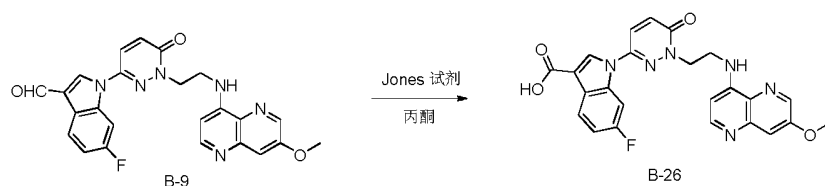
将 30mg 化合物 B-9 溶于乙醇中，加入 10mg 硼氢化钠，室温下搅拌 30min，TLC 示完全反应。将反应液蒸干后，加入 10ml 水淬灭未反应完的硼氢化钠，并加入 30ml 水萃取。有机层用水洗多次后，无水硫酸钠干燥，蒸干，得 30mg 化合物 B-24 (白色固体，收率定量)。

ESI[M+1]: 461

以与实施例 8 相同的方法制备如下化合物：

化合物	制备方法以及产物结构
B-25	 <p>除了使用化合物 B-3 代替化合物 B-9 之外，以与实施例 8 相同的方法化合物 B-25 (白色固体，收率定量)。</p> <p>¹H NMR (300 MHz, 丙酮) δ 8.60 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.10-7.95 (m, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 8.8, 5.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 7.11-7.12 (m, 1H), 6.95-6.83 (m, 2H), 4.78-4.58 (m, 6H), 3.85 (s, 3H)</p>

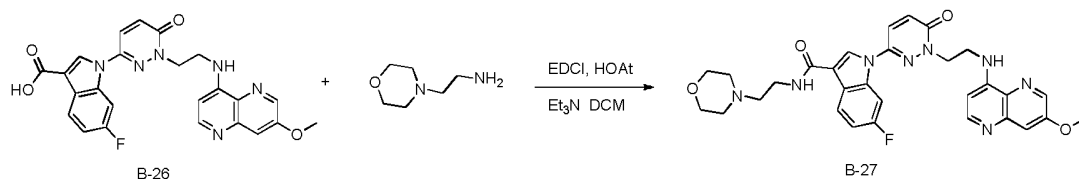
实施例 9:



将 50mg 化合物 B-9 溶于丙酮中，冰浴下加入 5ml Jones 试剂，滴加完成后撤去冰浴，室温反应 30min，TLC 示原料完全消失。将反应液倒入大量冰水中，加入 30ml 二氯甲烷。过滤除去不溶物。滤液萃取，分离水层。二氯甲烷成干燥后，浓缩，柱层析得 12mg 化合物 B-26 (浅黄色固体，收率 23%)。

ESI[M+1]: 475

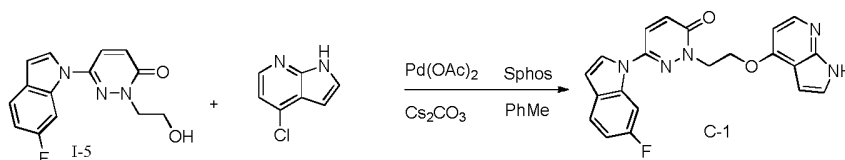
实施例 10:



将 50mg 化合物 B-26 溶于二氯甲烷 (DCM) 中, 冰浴下依次加入 20mg EDCI(1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐), 14mg HOAt(N-羟基-7-氮杂苯并三氮唑), 15 微升三乙胺。加完后撤去冰浴, 室温反应 5min。加入 30mg 2-吗啉乙胺, 室温搅拌过夜。TLC 示底物完全消失后, 向反应液中加入大量的水, 有固体析出, 过滤, 滤饼干燥得 37mg 化合物 B-27 (浅黄色固体, 收率 60%)。

ESI[M+1]:587

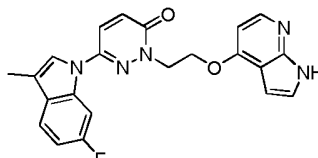
实施例 11:



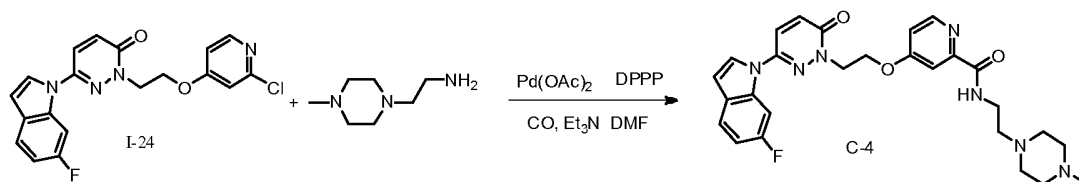
将 111mg 4-氯-7-氮杂吲哚溶于 25ml 甲苯中, 氮气保护下, 依次加入 220mg 中间体 I-5, 32mg 醋酸钯, 54mg Sphos(2-二环己基膦-2',6'-二甲氧基-联苯)以及 230mg 碳酸铯, 90°C 搅拌过夜。TLC 示底物完全消失, 停止反应并将反应液冷却至室温。向反应液中加入 30ml 乙酸乙酯以及 20ml 水, 过滤除去不溶物。滤液萃取, 有机层水洗 3 次, 每次 30ml。有机层用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 过柱得 228mg 化合物 C-1 (浅黄色固体, 收率 80%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.55 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 10.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.01 (td, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 6.30-6.25 (m, 1H). 4.75-4.52 (m, 4H)

以与实施例 11 相同的方法制备如下化合物:

化合物	制备方法以及产物结构
C-2	 <p>除了使用中间体 I-6 代替中间体 I-5 之外, 以与实施例 11 相同的方法制备化合物 C-2 (白色固体, 收率 77%)。</p> <p>^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ9.53 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 9.8,$</p>

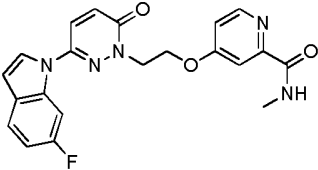
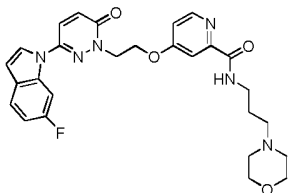
	2.2 Hz, 1H), 7.62-7.53 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.20-7.12 (m, 2H), 7.01 (td, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 6.30-6.25 (m, 1H), 4.75-4.52 (m, 4H), 2.33 (s, 3H).
--	---

实施例 12:

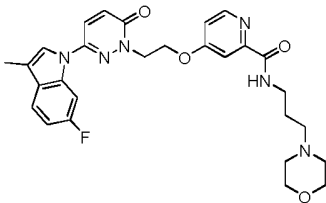
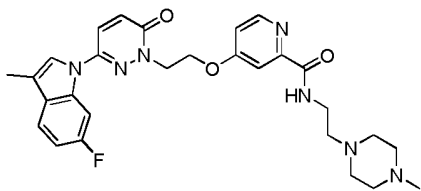
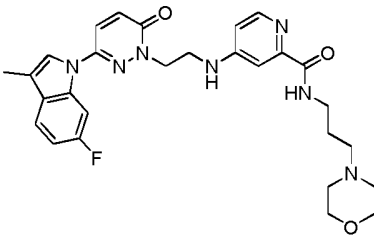
将 100mg 中间体 I-24 溶于重蒸干燥的 DMF 中, 氮气保护下加入 12mg 醋酸钯和 36mg DPPP(1,3-双(二苯基膦)丙烷), 搅拌 5min 后, 抽去氮气, 充入 CO, 置换多次后, 加入 400 微升三乙胺以及 186mg 2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙胺, 于 80°C 油浴下搅拌过夜。TLC 示反应完毕后, 抽去 CO, 减压蒸干反应液, 向残余物中加入 30ml 乙酸乙酯以及 20ml 水, 过滤除去不溶物。滤液中萃取分离有机层, 干燥, 浓缩后柱层析得 83mg 化合物 C-4 (油状物, 收率 61%)。

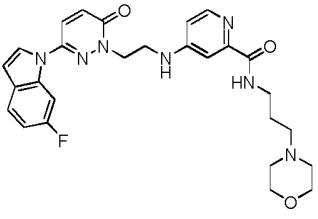
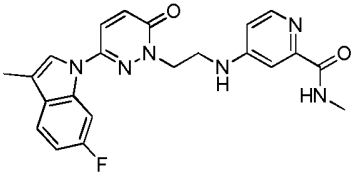
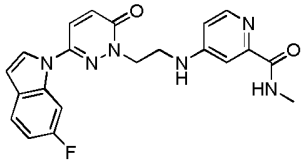
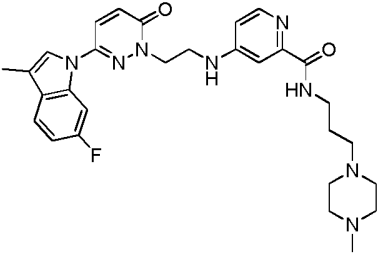
ESI[M+1]: 520

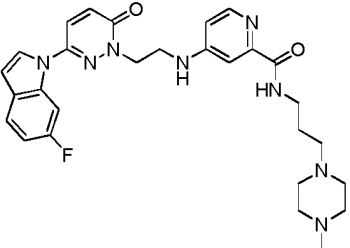
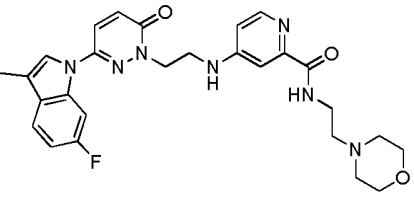
以与实施例 12 相同的方法制备如下化合物:

化合物	制备方法以及产物结构
C-3	 <p>除了使用甲胺的醇溶液代替 2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙胺之外, 以与实施例 12 相同的方法制备化合物 C-3 (无色油状物, 收率 31%)。</p> <p>^1HNMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.26(d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 10.2, 1.9$ Hz, 1H), 7.59-7.47 (m, 3H), 7.38 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.05-6.98 (m, 2H), 6.73 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.75-4.52 (m, 4H), 2.92(d, $J = 3.0$ Hz, 1H).</p>
C-5	 <p>除了使用 3-吗啉基丙胺代替 2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙胺之外, 以与实施例 12 相同的方法制备化合物 C-5 (白色固体, 收率 58%)。</p>

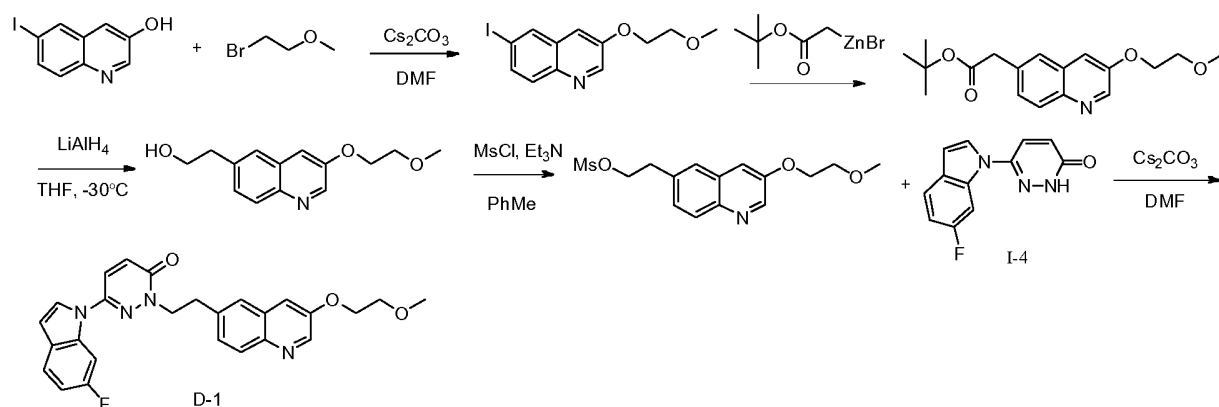
	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.28(d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 7.71 (dd, <i>J</i> = 10.2, 1.9 Hz, 1H), 7.63-7.46 (m, 3H), 7.38 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.05-6.98 (m, 2H), 6.76 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 4.78-4.54 (m, 4H), 3.72-3.60 (m, 4H), 3.52-3.41 (m, 2H), 2.65-2.54 (m, 2H), 2.45-2.35 (m, 4H), 1.91-1.80 (m, 2H).
C-6	<div data-bbox="673 459 1058 647" data-label="Chemical-Block"> </div> <p>除了使用 2-吗啉基乙胺代替 2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙胺之外, 以与实施例 12 相同的方法制备化合物 C-6 (白色固体, 收率 55%)。</p> <p>¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.34(d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 7.69-7.47 (m, 3H), 7.38 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 7.05-6.98 (m, 2H), 6.73 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.75-4.52 (m, 4H), 3.80-3.71 (m, 4H), 3.66-3.56 (m, 2H), 2.66-2.47 (m, 6H).</p>
C-7	<div data-bbox="695 981 1037 1146" data-label="Chemical-Block"> </div> <p>除了使用中间体 I-25 代替中间体 I-24, 使用甲胺的醇溶液代替 2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙胺之外, 以与实施例 12 相同的方法制备化合物 C-7 (油状物, 收率 29%)。</p> <p>¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.30(d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 7.71 (dd, <i>J</i> = 10.3, 2.2 Hz, 1H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 8.6, 5.4 Hz, 1H), 7.20-7.12 (m, 2H), 7.08-6.93 (m, 2H), 4.75-4.52 (m, 4H), 2.93 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H).</p>
C-8	<div data-bbox="670 1541 1061 1720" data-label="Chemical-Block"> </div> <p>除了使用中间体 I-25 代替中间体 I-24, 使用 2-吗啉基乙胺代替 2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙胺之外, 以与实施例 12 相同的方法制备化合物 C-8 (白色固体, 收率 49%)。</p> <p>¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.28(d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 7.69 (dd, <i>J</i> = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 8.6, 5.4 Hz, 1H), 7.24-7.11 (m, 2H), 7.12-6.88 (m, 2H), 4.75-4.50 (m, 4H), 3.82-3.73 (m, 4H),</p>

	3.68-3.56(m, 2H), 2.66-2.45(m, 6H), 2.33 (s, 3H).
C-9	 <p>除了使用中间体 I-25 代替中间体 I-24, 使用 3-吗啉基丙胺代替 2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙胺之外, 以与实施例 12 相同的方法制备化合物 C-9 (白色固体, 收率 57%)。</p> <p>^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.26(d, $J = 6.3\text{Hz}$, 1H), 7.72 (dd, $J = 10.2, 2.2\text{ Hz}$, 1H), 7.46-7.44(m, 1H), 7.55 (d, $J = 10.1\text{ Hz}$, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.6, 5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.24-7.12 (m, 2H), 7.12-6.89 (m, 2H), 4.73-4.54 (m, 4H), 3.72-3.62(m, 4H), 3.52-3.42(m, 2H), 2.60-2.54(m, 2H), 2.45-2.32(m, 5H), 1.91-1.80(m, 2H).</p>
C-10	 <p>除了使用中间体 I-25 代替中间体 I-24 之外, 以与实施例 12 相同的方法制备化合物 C-10 (白色固体, 收率 75%)。</p> <p>^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.33(d, $J = 6.2\text{Hz}$, 1H), 7.80-7.72 (m, 1H), 7.46-7.41(m, 1H), 7.55 (d, $J = 9.9\text{ Hz}$, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.6, 5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.20-7.10 (m, 2H), 7.10-6.93 (m, 2H), 4.76-4.54 (m, 4H), 3.60-3.50(m, 2H), 2.80-2.74(m, 2H), 2.55-2.41(m, 8H), 2.33 (s, 3H), 2.23(s, 3H).</p>
C-11	 <p>除了使用中间体 I-27 代替中间体 I-24, 使用 3-吗啉基丙胺代替 2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙胺之外, 以与实施例 12 相同的方法制备化合物 C-11 (白色固体, 收率 69%)。</p> <p>ESI[M+1]: 534</p>

C-12	 <p>除了使用中间体 I-26 代替中间体 I-24, 使用 3-吗啉基丙胺代替 2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙胺之外, 以与实施例 12 相同的方法制备化合物 C-12 (白色固体, 收率 69%)。</p> <p>ESI[M+1]:520</p>
C-13	 <p>除了使用中间体 I-27 代替中间体 I-24, 使用甲胺的醇溶液代替 2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙胺之外, 以与实施例 12 相同的方法制备化合物 C-13 (黄色固体, 收率 26%)。</p> <p>ESI[M+1]: 421</p>
C-14	 <p>除了使用中间体 I-26 代替中间体 I-24, 使用甲胺的醇溶液代替 2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙胺之外, 以与实施例 12 相同的方法制备化合物 C-14 (黄色固体, 收率 20%)。</p> <p>ESI[M+1]: 407</p>
C-15	 <p>除了使用中间体 I-27 代替中间体 I-24, 使用 3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙胺代替 2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙胺之外, 以与实施例 12 相同的方法制备化合物 C-15 (黄色固体, 收率 54%)。</p> <p>ESI[M+1]: 547</p>

C-16	 <p>除了使用中间体 I-26 代替中间体 I-24, 使用 3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙胺代替 2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙胺之外, 以与实施例 12 相同的方法制备化合物 C-16 (黄色固体, 收率 60%)。</p> <p>ESI[M+1]: 533</p>
C-17	 <p>除了使用中间体 I-27 代替中间体 I-24, 使用 2-吗啉基乙胺代替 2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙胺之外, 以与实施例 12 相同的方法制备化合物 C-17 (黄色固体, 收率 60%)。</p> <p>ESI[M+1]: 520</p>

实施例 13:

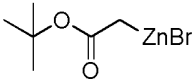


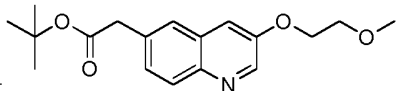
步骤 1:

将 0.9g 6-碘-3-羟基喹啉以及 0.508g 2-甲氧基溴乙烷溶于 50 ml DMF 中, 加入 2.16g 碳酸铯, 于 40°C 下搅拌 3h。TLC 示反应完毕。向反应液中加入 80ml 乙酸乙酯, 并用大量水洗 (50ml*5) 后。将有机层干燥并浓缩, 柱层析得 3-(2-甲氧基)-乙氧基-7-碘喹啉 (黄色固体, 收率定量)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.66 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 1.9$ Hz,

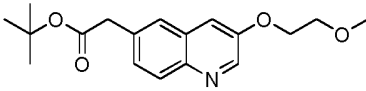
1H), 7.83 (dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.72 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.30 – 4.21 (m, 2H), 3.77 – 3.66 (m, 2H), 3.34 (s, 3H).

步骤 2:

将 200mg 溶于 THF 中, 加入含有 791 mg  的 THF 溶液 17ml, 并加入 70mg Pd(PPh₃)₄, 氮气保护下于 75°C 下搅拌过夜, TLC 示反应完毕。将反应液蒸干, 柱层析得 148

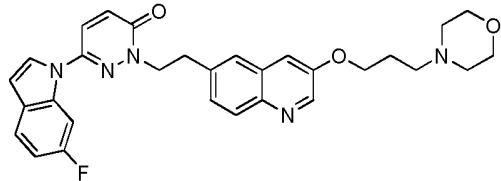
mg  (黄色固体, 产率 77 %). (¹H NMR (400 MHz, 丙酮) δ 8.61 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 2H), 4.33 – 4.29 (m, 2H), 3.85 – 3.77 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.41 (d, $J = 2.6$ Hz, 3H), 1.48 – 1.41 (m, 9H).)

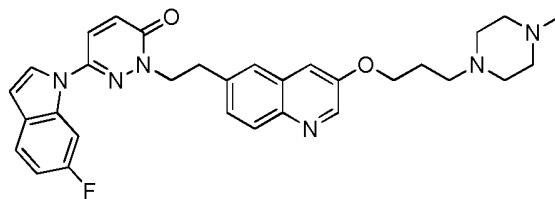
步骤 3:

除了使用  代替 2-(6-(3-溴喹啉基)) 乙酸乙酯之外, 以与制备实施例 19 相同的方法制得化合物 D-1 (淡黄色固体, 收率 71%)。

¹H NMR (300 MHz, 丙酮-*d*₆) δ 8.53 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.98 – 7.82 (m, 2H), 7.80 – 7.42 (m, 6H), 7.19 – 7.04 (m, 1H), 6.99 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.57 (dd, $J = 8.8, 5.8$ Hz, 2H), 4.37 – 4.16 (m, 2H), 3.79 (dd, $J = 6.0, 3.5$ Hz, 2H), 3.48 – 3.25 (m, 5H).

以与实施例 13 相同的方法制备如下化合物:

化合物	制备方法以及产物结构
D-2	 <p>除了使用 N-(3-氯丙基)吗啉代替 2-溴乙基甲基醚之外, 以与实施例 13 相同的方法制备化合物 D-2 (浅黄色固体, 收率 72%)。</p> <p>¹H NMR (300 MHz, 丙酮-<i>d</i>₆) δ 8.15 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.61 – 7.45 (m, 2H), 7.38 – 7.29 (m, 3H), 7.29 – 7.19 (m, 1H), 7.19 – 7.07 (m, 2H), 6.73 (dd, $J = 9.9, 2.4$ Hz, 1H), 6.17 – 6.09 (m, 1H), 6.34 (dt, $J = 3.6, 1.3$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 8.4, 6.1$ Hz, 2H), 3.81 (td, $J = 6.4, 2.3$ Hz, 2H), 3.35 – 3.14 (m, 6H), 3.00 (td, $J = 7.3, 2.4$ Hz, 2H), 2.15 (td, $J = 7.0, 2.3$ Hz, 2H), 1.77 – 1.53 (m, 4H).</p>

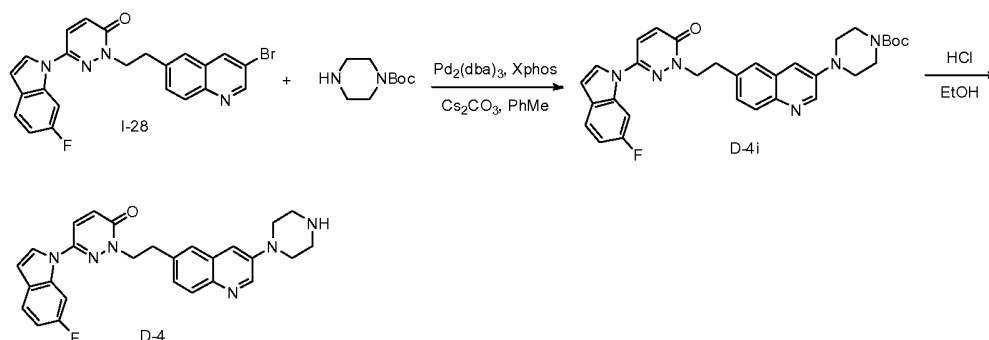


D-3

除了使用 1-(3-氯丙基)-4-甲基哌嗪代替 2-溴乙基甲基醚之外, 以与实施例 13 相同的方法制备化合物 D-2 (浅黄色固体, 收率 72%)。

¹H NMR (300 MHz, 丙酮-*d*₆) δ 8.51 (dt, *J* = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 8.00 – 7.82 (m, 2H), 7.80 – 7.46 (m, 6H), 7.17 – 7.07 (m, 1H), 6.99 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.57 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.31 – 2.23 (m, 2H), 4.27 – 4.11 (m, 2H), 3.39 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.48 (m, *J* = 26.6, 9.5 Hz, 8H), 2.22 (s, 3H), 1.39 – 1.09 (m, 2H).

实施例 14:



步骤 1:

将 1 g 中间体 I-28 溶于 70 ml 甲苯中,并依次加入 0.804 g N-Boc 哌嗪, 0.395 g $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 0.411 g X-phos 以及 1.406 g 碳酸铯, 氮气保护下 110°C 反应 6 h 后, TLC 示反应完毕。将反应液冷却至室温, 加入 150 ml 乙酸乙酯, 有机层水洗三次, 每次 100 ml。将乙酸乙酯层干燥, 浓缩后柱层析, 得中间体 D-4i (淡黄色固体, 收率 83%)。

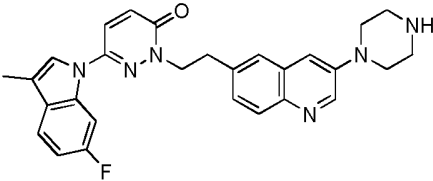
步骤 2:

将 100 mg 中间体 D-4i 溶于乙醇中，加入 2 ml 浓盐酸，置于 70°C 油浴中搅拌 3 h 后，TLC 示反应完全。反应液用 80 ml 乙酸乙酯稀释，并加入少量约 30 ml 水，用 3N NaOH 溶液将水层 pH 调至 8。分去水层，有机层用 30 ml 饱和氯化钠水溶液洗涤后，干燥浓缩，柱层析得化合物 D-4（淡黄色固体，收率 89%）。

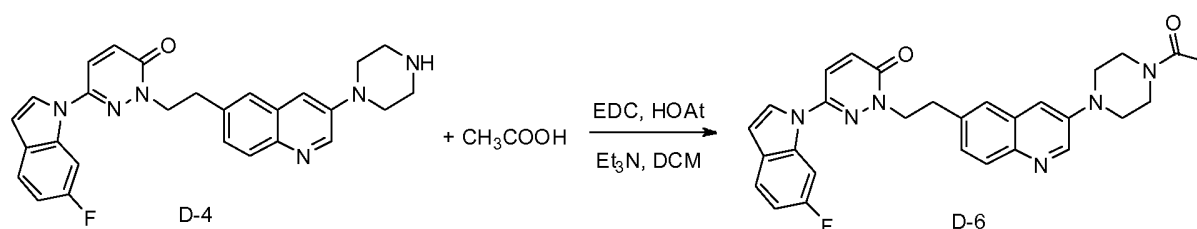
¹H NMR (300 MHz, 丙酮-*d*₆) δ 8.74 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.75 – 7.70 (m, 1H), 7.68 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.66 – 7.58 (m, 2H), 7.44 (dd, *J* = 8.5,

2.0 Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.05 – 6.94 (m, 1H), 6.72 (dd, $J = 3.5, 0.9$ Hz, 1H), 4.56 (dd, $J = 8.0, 6.6$ Hz, 2H), 3.36 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.29 – 3.17 (m, 4H), 3.04 – 2.94 (m, 4H).

以与实施例 14 相同的方法制备如下化合物:

化合物	制备方法以及产物结构
D-5	 <p>除了使用中间体 I-29 代替中间体 I-28 之外, 以与实施例 14 相同的方法制备化合物 D-5 (浅黄色固体, 收率定量)。</p> <p>ESI[M+1]: 483</p>

实施例 15:

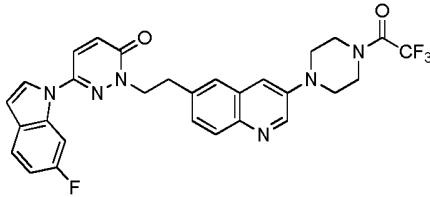
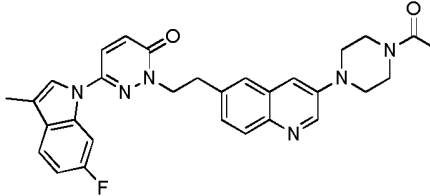
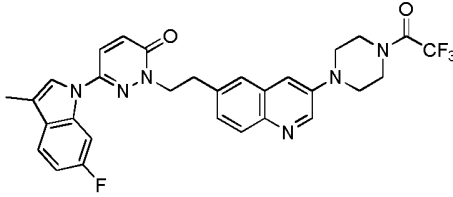


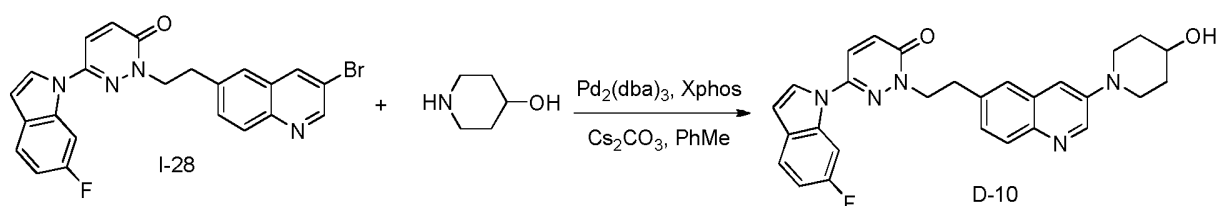
将 19.2 mg 醋酸溶于 30 ml DCM 中, 室温下依次加入 61.4 mg 1-乙基-(3-二甲氨基丙基)碳酰二亚胺 (EDC), 43.6 mg HOAt 以及 0.118 ml 三乙胺, 搅拌约 15min 后, 加入 100 mg 化合物 D-4, 室温搅拌过夜。将反应液用 50 ml DCM 稀释, 水洗 2 次 (每次 30ml)。分出水层, 将有机层干燥, 浓缩后柱层析得化合物 D-6。

¹H NMR (300 MHz, 丙酮-*d*₆) δ 8.78 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.75 – 7.57 (m, 4H), 7.51 – 7.39 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 6.99 (ddd, $J = 9.5, 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J = 3.6, 0.9$ Hz, 1H), 4.65 – 4.48 (m, 2H), 3.79 – 3.64 (m, 4H), 3.43 – 3.31 (m, 4H), 3.31 – 3.18 (m, 2H), 2.09 (s, 3H).

以与实施例 15 相同的方法制备如下化合物:

化合物	制备方法以及产物结构
-----	------------

D-7	 <p>除了使用三氟乙酸代替乙酸之外，以与实施例 15 相同的方法制备化合物 D-7。 (浅黄色固体，收率定量)</p> <p>¹H NMR (300 MHz, 丙酮-<i>d</i>₆) δ 8.80 (dd, <i>J</i> = 3.0, 1.0 Hz, 1H), 7.91 (dd, <i>J</i> = 9.9, 0.9 Hz, 1H), 7.89 – 7.82 (m, 1H), 7.73 – 7.57 (m, 4H), 7.54 – 7.43 (m, 2H), 7.11 (dd, <i>J</i> = 9.9, 0.9 Hz, 1H), 6.99 (ddd, <i>J</i> = 9.4, 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.72 (dt, <i>J</i> = 3.6, 0.9 Hz, 1H), 4.57 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.96 – 3.81 (m, 4H), 3.45 (m, <i>J</i> = 5.0 Hz, 4H), 3.38 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H).</p>
D-8	 <p>除了使用化合物 D-5 代替化合物 D-4 之外，以与实施例 15 相同的方法制备化合物 D-8 (浅黄色固体，收率定量)。</p> <p>ESI[M+1]: 525</p>
D-9	 <p>除了使用化合物 D-5 代替化合物 D-4，并使用三氟乙酸代替乙酸之外，以与实施例 15 相同的方法制备化合物 D-9 (浅黄色固体，收率定量)。</p> <p>ESI[M+1]: 579</p>

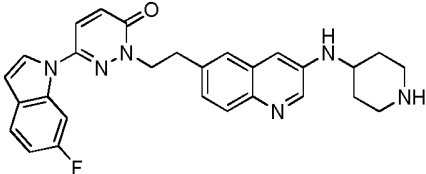
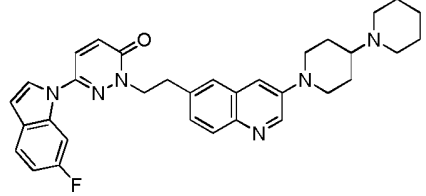
实施例 16:

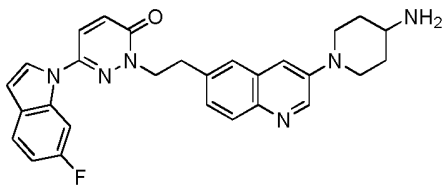
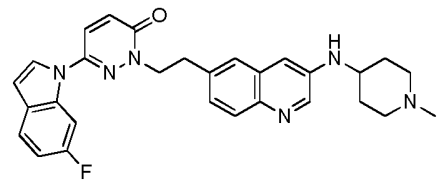
将 1 g 中间体 I-28 溶于 70 ml 甲苯中，并依次加入 0.437 g 4-羟基哌啶，0.395 g Pd₂(dba)₃,

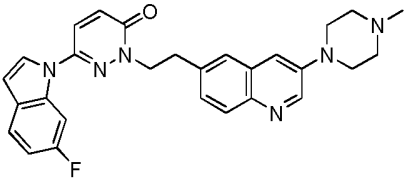
0.411 g X-phos 以及 1.406 g 碳酸铯, 氮气保护下 110°C 反应 6 h 后, TLC 示反应完毕。将反应液冷却至室温, 加入 150ml 乙酸乙酯, 有机层水洗三次, 每次 100ml。将乙酸乙酯层干燥, 浓缩后柱层析, 得化合物 D-10 (淡黄色固体, 收率 69%)。

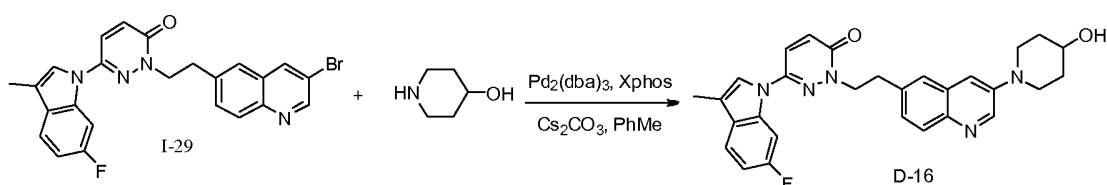
^1H NMR (300 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.59 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.62 – 7.32 (m, 6H), 7.14 (dd, $J = 9.8, 1.2$ Hz, 1H), 6.95 – 6.84 (m, 1H), 6.64 (dd, $J = 3.6, 0.9$ Hz, 1H), 5.49 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 4.58 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.79 (dt, $J = 9.0, 4.7$ Hz, 1H), 3.71 – 3.55 (m, 2H), 3.36 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.05 – 2.89 (m, 2H), 2.05 – 1.91 (m, 2H), 1.78 – 1.56 (m, 2H).

以与实施例 16 相同的方法制备如下化合物:

化合物	制备方法以及产物结构
D-11	 <p>除了使用 4-氨基-1-Boc 哌啶代替 4-羟基哌啶之外, 以与实施例 16 相同的方法进行合成, 所得产物在盐酸-乙醇溶液中 70°C 回流 5 小时, 脱去 Boc 保护基后蒸去溶剂, 从而制备化合物 D-11 (浅黄色固体, 收率定量)。</p> <p>^1H NMR (300 MHz, 丙酮-d_6) δ 8.41 (dd, $J = 2.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 7.80 – 7.73 (m, 2H), 7.69 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 8.6, 5.5$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.09 – 6.93 (m, 2H), 6.72 (dd, $J = 3.5, 0.9$ Hz, 1H), 4.54 (dd, $J = 8.0, 6.7$ Hz, 2H), 3.63 – 3.45 (m, 1H), 3.32 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.13 (dt, $J = 13.2, 4.2$ Hz, 2H), 2.78 (td, $J = 12.1, 2.7$ Hz, 2H), 1.54 – 1.38 (m, 3H), 1.21 (s, 1H), 0.87 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H).</p>
D-12	 <p>除了使用 4-哌啶基哌啶代替 4-羟基哌啶之外, 以与实施例 16 相同的方法制备化合物 D-12 (浅黄色固体, 收率 82%)。</p> <p>^1H NMR (300 MHz, 丙酮-d_6) δ 8.74 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H),</p>

	7.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.75 – 7.66 (m, 2H), 7.66 – 7.58 (m, 2H), 7.48 – 7.36 (m, 2H), 7.11 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.00 (ddd, $J = 9.4, 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J = 3.5, 0.8$ Hz, 1H), 4.56 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.90 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 3.36 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.60 (s, 5H), 1.83 – 1.38 (m, 10H), 1.29 (m, 2H).
D-13	 <p>除了使用 4-Boc 氨基-哌啶代替 4-羟基哌啶之外，以与实施例 16 相同的方法进行合成，所得产物在盐酸-乙醇溶液中 70°C 回流 5 小时，脱去 Boc 保护基后蒸去溶剂，从而制备化合物 D-13 (浅黄色固体，收率定量)。</p> <p>^1H NMR (300 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.51 (dd, $J = 8.6, 2.8$ Hz, 1H), 7.71 – 7.59 (m, 2H), 7.45 – 7.29 (m, 4H), 7.22 (dq, $J = 6.4, 2.1$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 6.88 – 6.77 (m, 1H), 6.54 (dt, $J = 3.7, 0.8$ Hz, 1H), 4.35 (td, $J = 7.1, 2.3$ Hz, 2H), 3.66 (tt, $J = 13.4, 3.6$ Hz, 2H), 3.51-3.20 (m, 2H), 3.16 (td, $J = 7.0, 2.4$ Hz, 2H), 2.85 – 2.55 (m, 3H), 2.13 (s, 2H), 2.03-1.71 (m, 2H).</p>
D-14	 <p>除了使用 4-氨基-1-甲基哌啶代替 4-羟基哌啶之外，以与实施例 16 相同的方法制备化合物 D-14 (浅黄色固体，收率 86%)。</p> <p>^1H NMR (300 MHz, 丙酮-d_6) δ 8.45 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.80 – 7.66 (m, 3H), 7.63 (dd, $J = 8.7, 5.5$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.14 – 7.06 (m, 2H), 7.00 (ddd, $J = 9.3, 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 6.77 – 6.69 (m, 1H), 4.61 – 4.46 (m, 2H), 3.61 (s, 1H), 3.39 – 3.27 (m, 2H), 3.20 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.31 – 2.13 (m, 2H), 2.10 – 2.06 (m, 2H), 1.98 – 1.81 (m, 2H).</p>

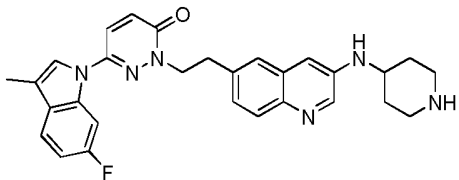
D-15	 <p>除了使用 N-甲基哌嗪代替 4-羟基哌啶之外，以与实施例 16 相同的方法制备化合物 D-15 (浅黄色固体，收率 87%)。</p> <p>ESI[M+1]:483</p>
------	---

实施例 17:

将 1 g 中间体 I-29 溶于 70 ml 甲苯中，并依次加入 0.424 g 4-羟基哌啶，0.395 g $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ，0.411 g X-phos 以及 1.406 g 碳酸铯，氮气保护下 110°C 反应 6 h 后，TLC 示反应完毕。将反应液冷却至室温，加入 150ml 乙酸乙酯，有机层水洗三次，每次 100ml。将乙酸乙酯层干燥，浓缩后柱层析，得化合物 D-16 (淡黄色固体，收率 67%)。

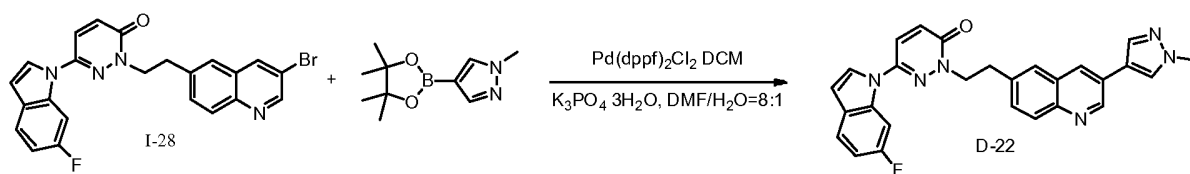
ESI[M+1]: 498

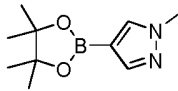
以与实施例 17 相同的方法制备如下化合物:

化合物	制备方法以及产物结构
D-17	 <p>除了使用 4-氨基-1-Boc 哌啶代替 4-羟基哌啶，以与实施例 17 相同的方法进行合成，所得产物在盐酸-乙醇溶液中 70°C 回流 5 小时，脱去 Boc 保护基后蒸去溶剂，从而制备化合物 D-17 (浅黄色固体，收率定量)。</p> <p>ESI[M+1]: 497</p>

<p>D-18</p>	<div data-bbox="644 224 1088 425" data-label="Chemical-Block"> </div> <p>除了使用 4-哌啶基哌啶代替 4-羟基哌啶之外，以与实施例 17 相同的方法制备化合物 D-18 (浅黄色固体，收率 82%)。</p> <p>ESI[M+1]: 565</p>
<p>D-19</p>	<div data-bbox="633 633 1102 817" data-label="Chemical-Block"> </div> <p>除了使用 4-Boc 氨基哌啶代替 4-羟基哌啶，以与实施例 17 相同的方法进行合成，所得产物在盐酸-乙醇溶液中 70℃ 回流 5 小时，脱去 Boc 保护基后蒸去溶剂，从而制备化合物 D-19 (浅黄色固体，收率定量)。</p> <p>ESI[M+1]: 497</p>
<p>D-20</p>	<div data-bbox="639 1093 1098 1276" data-label="Chemical-Block"> </div> <p>除了使用 4-氨基-1-甲基哌啶代替 4-羟基哌啶之外，以与实施例 17 相同的方法制备化合物 D-20 (浅黄色固体，收率 86%)。</p> <p>ESI[M+1]: 511</p>
<p>D-21</p>	<div data-bbox="647 1494 1085 1677" data-label="Chemical-Block"> </div> <p>除了使用 N-甲基哌啶代替 4-羟基哌啶之外，以与实施例 17 相同的方法制备化合物 D-21 (浅黄色固体，收率 87%)。</p> <p>ESI[M+1]: 497</p>

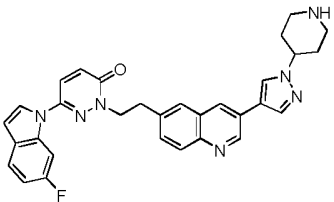
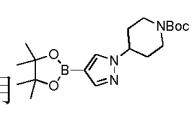
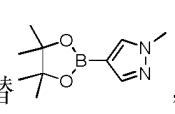
实施例 18:

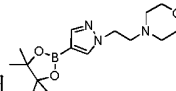
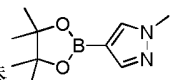
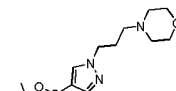
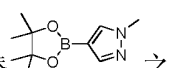


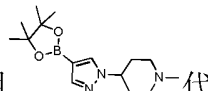
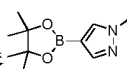
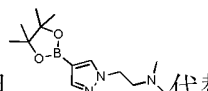
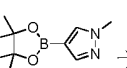
将 100 mg 中间体 I-28 溶于 40 ml 的 DMF-水的混合液中(体积比 8:1), 并依次加入 97.7 mg , 114.8 mg 水合磷酸钾, 35.3 mg Pd(PPh₃)₂Cl₂.DCM, 氮气保护下 100°C 反应 4 h。将反应液冷却至室温后, 加入 150 ml 乙酸乙酯, 有机层水洗三次, 每次 50ml。将乙酸乙酯层干燥, 浓缩后柱层析, 得化合物 D-22 (灰白色固体, 收率 79%)。

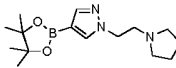
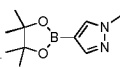
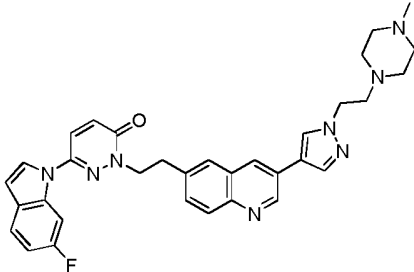
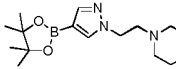
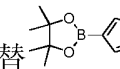
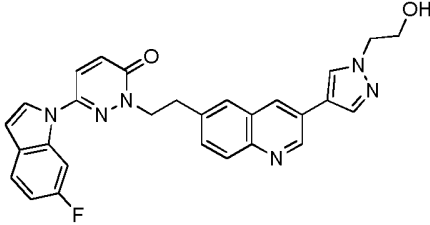
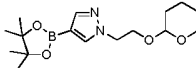
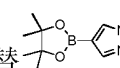
¹H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.00 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.13 – 8.05 (m, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.62 – 7.46 (m, 4H), 7.27 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.02 – 6.92 (m, 1H), 6.71 – 6.60 (m, 1H), 4.60 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.42 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H).

以与实施例 18 相同的方法制备如下化合物:

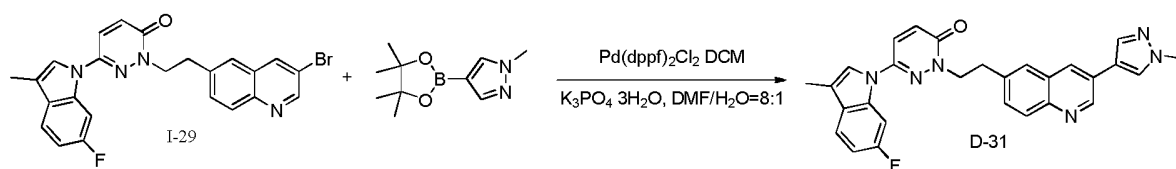
化合物	制备方法以及产物结构
D-23	 <p>除了使用  代替 , 以与实施例 18 相同的方法进行合成, 所得产物在盐酸-乙醇溶液中 70°C 回流 5 小时, 脱去 Boc 保护基后蒸去溶剂, 从而制备化合物 D-23 (灰白色固体, 收率定量)。</p> <p>¹H NMR (300 MHz, 丙酮-<i>d</i>₆) δ 9.11 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.37 – 8.27 (m, 2H), 8.01 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.93 (dd, <i>J</i> = 10.9, 9.3 Hz, 2H), 7.77 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.74 – 7.57 (m, 4H), 7.11 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 6.99 (ddd, <i>J</i> = 9.4, 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.72 (dd, <i>J</i> = 3.6, 0.9 Hz, 1H), 4.60 (td, <i>J</i> = 7.4, 1.4 Hz, 2H), 4.36 – 4.23 (m, 1H), 3.42 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.16 (dt, <i>J</i> = 12.6, 3.3 Hz, 2H), 2.72 (td, <i>J</i> = 12.4, 2.5 Hz, 2H), 1.97 – 1.84 (m, 2H), 1.52-1.34 (m, 3H).</p>

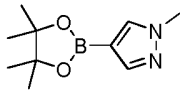
D-24	<div data-bbox="678 241 1061 481" data-label="Chemical-Block"> </div> <p>除了使用  代替  之外, 以与实施例 18 相同的方法制备化合物 D-24 (灰白色固体, 收率 85%)。</p> <p>¹H NMR (300 MHz, 丙酮-<i>d</i>₆) δ 9.08 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.36 – 8.26 (m, 2H), 8.01 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.93 (dd, <i>J</i> = 10.4, 9.3 Hz, 2H), 7.77 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.75 – 7.57 (m, 4H), 7.11 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 6.99 (ddd, <i>J</i> = 9.4, 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.72 (dd, <i>J</i> = 3.6, 0.8 Hz, 1H), 4.60 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 4.34 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.66 – 3.53 (m, 4H), 3.42 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.87 – 2.78 (m, 2H), 2.48 (t, <i>J</i> = 4.7 Hz, 4H).</p>
D-25	<div data-bbox="630 1057 1109 1288" data-label="Chemical-Block"> </div> <p>除了使用  代替  之外, 以与实施例 18 相同的方法制备化合物 D-25 (灰白色固体, 收率 85%)。</p> <p>¹H NMR (300 MHz, 丙酮-<i>d</i>₆) δ 9.08 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.35 – 8.21 (m, 2H), 8.01 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.92 (dd, <i>J</i> = 12.5, 9.2 Hz, 2H), 7.80 – 7.56 (m, 5H), 7.11 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 6.99 (ddd, <i>J</i> = 9.4, 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.71 (dd, <i>J</i> = 3.5, 0.9 Hz, 1H), 4.59 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 4.29 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.67 – 3.56 (m, 4H), 3.42 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.38 (s, 4H), 2.33 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.12 – 2.06 (m, 2H).</p>

D-26	<div data-bbox="678 235 1061 481" data-label="Chemical-Block"> </div> <p>除了使用  代替  之外, 以与实施例 18 相同的方法制备化合物 D-26 (灰白色固体, 收率 82%)。</p> <p>^1H NMR (300 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.11 (dd, $J = 2.2, 0.9$ Hz, 1H), 8.32 (dd, $J = 2.3, 1.4$ Hz, 2H), 8.07 – 7.99 (m, 1H), 7.99 – 7.86 (m, 2H), 7.79 – 7.52 (m, 5H), 7.11 (dd, $J = 9.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.04 – 6.92 (m, 1H), 6.72 (dt, $J = 3.5, 0.9$ Hz, 1H), 4.60 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.19 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.93 (d, $J = 4.6$ Hz, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.16 – 2.09 (m, 4H).</p>
D-27	<div data-bbox="678 1030 1061 1243" data-label="Chemical-Block"> </div> <p>除了使用  代替  之外, 以与实施例 18 相同的方法制备化合物 D-27 (灰白色固体, 收率 83%)。</p> <p>^1H NMR (300 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.08 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.34 – 8.25 (m, 2H), 8.05 – 7.86 (m, 3H), 7.81 – 7.55 (m, 5H), 7.11 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 6.99 (ddd, $J = 9.4, 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 3.6, 0.9$ Hz, 1H), 4.59 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.30 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.76 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.24 (s, 6H).</p>
D-28	<div data-bbox="686 1713 1053 1915" data-label="Chemical-Block"> </div>

	<p>除了使用  代替  之外，以与实施例 18 相同的方法制备化合物 D-28 (灰白色固体，收率 85%)。</p> <p>¹H NMR (300 MHz, 丙酮-<i>d</i>₆) δ 9.07 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.27 (q, <i>J</i> = 1.3 Hz, 2H), 8.00 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.90 (dd, <i>J</i> = 18.0, 9.2 Hz, 2H), 7.78 – 7.52 (m, 5H), 7.09 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 6.98 (ddd, <i>J</i> = 9.4, 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.70 (dd, <i>J</i> = 3.6, 0.8 Hz, 1H), 4.56 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 4.33 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.39 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.96 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.54 (td, <i>J</i> = 5.4, 4.2, 2.6 Hz, 4H), 1.79 – 1.63 (m, 4H).</p>
D-29	<p></p> <p>除了使用  代替  之外，以与实施例 18 相同的方法制备化合物 D-29 (灰白色固体，收率 81%)。</p> <p>¹H NMR (300 MHz, 丙酮-<i>d</i>₆) δ 9.08 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.33 – 8.24 (m, 2H), 8.04 – 7.85 (m, 3H), 7.80 – 7.51 (m, 5H), 7.11 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.05 – 6.92 (m, 1H), 6.76 – 6.66 (m, 1H), 4.59 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 4.32 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.42 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.83 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 2.64 – 2.31 (m, 8H), 2.21 (s, 3H).</p>
D-30	<p></p> <p>除了使用  代替 ，以与实施例 18 相同的方法进行合成，所得产物在盐酸-乙醇溶液中 70°C 回流 5 小时，脱去四氢吡喃保护基后蒸去溶</p>

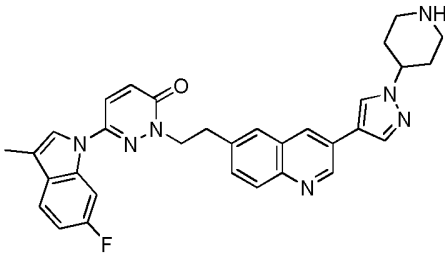
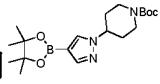
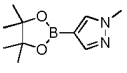
	<p>剂, 从而制备化合物 D-30 (灰白色固体, 收率定量)。</p> <p>^1H NMR (300 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.10 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.37 – 8.22 (m, 2H), 8.02 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 11.5, 9.2$ Hz, 2H), 7.81 – 7.45 (m, 5H), 7.11 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.04 – 6.93 (m, 1H), 6.72 (dd, $J = 3.6, 0.8$ Hz, 1H), 4.60 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.31 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.96 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.41 (s, 1H).</p>
--	--

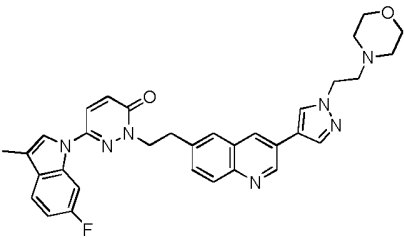
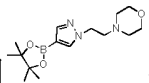
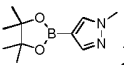
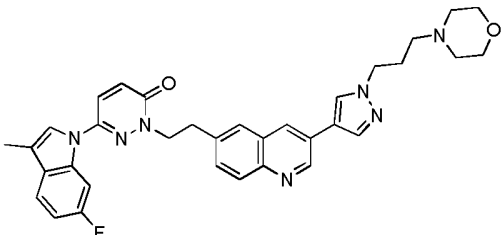
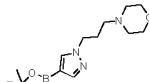
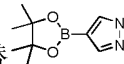
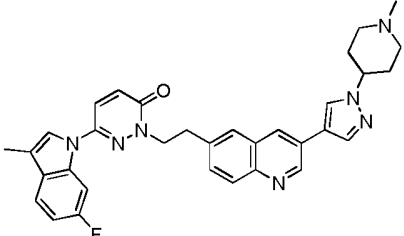
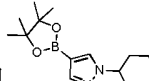
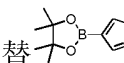
实施例 19:

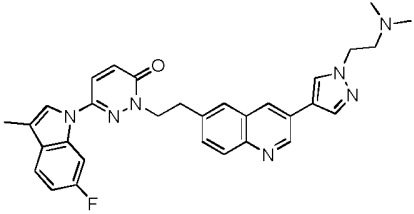
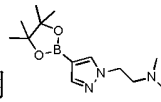
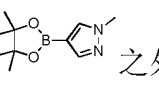
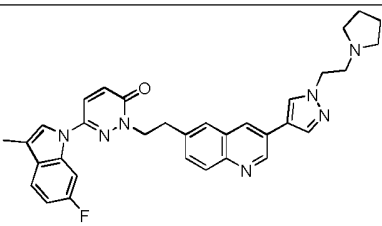
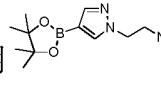
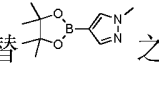
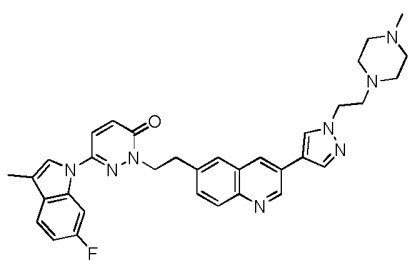
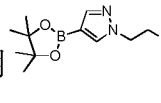
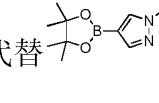
将 100 mg 中间体 I-29 溶于 40 ml 的 DMF-水的混合液中 (体积比 8:1), 并依次加入 97.7 mg , 114.8 mg 水合磷酸钾, 35.3 mg $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$, 氮气保护下 100°C 反应 4 h。将反应液冷却至室温后, 加入 150 ml 乙酸乙酯, 有机层水洗三次, 每次 50ml。将乙酸乙酯层干燥, 浓缩后柱层析, 得化合物 D-31 (灰白色固体, 收率 77%)。

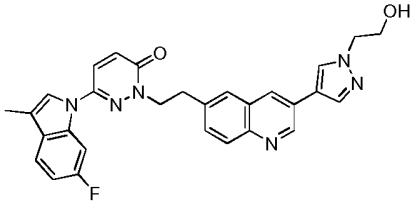
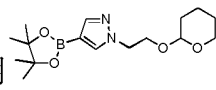
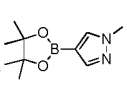
ESI[M+1]: 479

以与实施例 19 相同的方法制备如下化合物:

化合物	制备方法以及产物结构
D-32	 <p>除了使用  代替 , 以与实施例 18 相同的方法进行合成, 所得产物在盐酸-乙醇溶液中 70°C 回流 5 小时, 脱去 Boc 保护基后蒸去溶剂, 从而</p>

	<p>制备化合物 D-32 (灰白色固体, 收率定量)。</p> <p>ESI[M+1]: 548</p>
D-33	<div style="text-align: center;">  </div> <p>除了使用  代替  之外, 以与实施例 18 相同的方法制备化合物 D-33 (灰白色固体, 收率 85%)。</p> <p>ESI[M+1]: 578</p>
D-34	<div style="text-align: center;">  </div> <p>除了使用  代替  之外, 以与实施例 18 相同的方法制备化合物 D-34 (灰白色固体, 收率 85%)。</p> <p>ESI[M+1]: 592</p>
D-35	<div style="text-align: center;">  </div> <p>除了使用  代替  之外, 以与实施例 18 相同的方法制备化合物 D-35 (灰白色固体, 收率 84%)。</p>

	ESI[M+1]: 562
D-36	 <p>除了使用  代替  之外, 以与实施例 18 相同的方法制备化合物 D-27 (灰白色固体, 收率 85%)。</p> <p>ESI[M+1]: 536</p>
D-37	 <p>除了使用  代替  之外, 以与实施例 18 相同的方法制备化合物 D-37 (灰白色固体, 收率 82%)。</p> <p>ESI[M+1]: 562</p>
D-38	 <p>除了使用  代替  之外, 以与实施例 18 相同的方法制备化合物 D-38 (灰白色固体, 收率 83%)。</p> <p>ESI[M+1]: 591</p>

D-39	<div style="text-align: center;">  </div> <p>除了使用  代替 ，以与实施例 18 相同的方法进行合成，所得产物在盐酸-乙醇溶液中 70°C 回流 5 小时，脱去四氢吡喃保护基后蒸去溶剂，从而制备化合物 D-39 (灰白色固体，收率定量)。</p> <p>ESI[M+1]: 509</p>
------	---

测试例 1：本发明实施例中制得的化合物在分子水平对 c-Met 酶活的影响

(1) 酶反应底物 Poly(Glu,Tyr)4:1 用无钾离子的 PBS(10mM 磷酸钠缓冲液，150mM NaCl, pH7.2-7.4)稀释成 20 $\mu\text{g/mL}$ ，125 μL /孔包被酶标板，置 37°C 反应 12-16 小时。弃去孔中液体。洗板，用 200 μL /孔的 T-PBS(含 0.1% Tween-20 的无钾离子的 PBS)洗板三次，每次 5 分钟。于 37°C 烘箱中干燥酶标板 1-2 小时。

(2) 每孔加入用反应缓冲液(50 mM HEPES pH 7.4, 50 mM MgCl_2 , 0.5 mM MnCl_2 , 0.2 mM Na_3VO_4 , 1 mM DTT)稀释的 ATP 溶液 49 μL ，每孔中加入 1 μL 待测试化合物，再加入 50 μL 用反应缓冲液稀释的 c-Met 激酶域重组蛋白启动反应，每次实验需设无 ATP 对照孔两孔。置 37 °C 摇床(100rpm)反应 1 小时。弃去孔中液体，T-PBS 洗板三次。

(3) 加入抗体 PY99 100 μL /孔(抗体用含 BSA 5mg/mL 的 T-PBS 1:500 稀释)，37°C 摇床反应 0.5 小时。弃去孔中液体，T-PBS 洗板三次。

(4) 加入辣根过氧化物酶标记的羊抗鼠二抗 100 μL /孔(抗体用含 BSA 5mg/ml 的 T-PBS 1:2000 稀释)，37°C 摇床反应 0.5 小时。弃去孔中液体，T-PBS 洗板三次。

(5) 加入 2mg/ml 的 OPD 显色液 100 μL /孔(用含有 0.03% H_2O_2 的 0.1M 柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液(pH=5.4)稀释)，25°C 避光反应 1-10 分钟。

(6) 加入 2M H_2SO_4 50 μL /孔中止反应，用可调波长式微孔板酶标仪 VERSAmax 读数，波长为 490nm。

(7) 结果分析

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

测定化合物对受体酪氨酸激酶蛋白 c-Met 酶活性抑制率, IC₅₀ 检测根据各浓度抑制率, 采用四参数法计算半数抑制浓度 IC₅₀。

实验结果: 分子水平的酶活性测试表明, 本发明的化合物能够明显抑制 c-Met 酪氨酸激酶活性, 其中部分化合物 IC₅₀ 值优于美国专利申请公开第 US2008/0280917A1 号中的类似化合物 B-1。

表 1: 本发明实施例中制得的化合物对受体酪氨酸激酶 c-Met 的半数抑制浓度或 100nM 浓度抑制率

化合物	IC ₅₀ (nM)/ 100nM 抑制 率(%)	化合物	IC ₅₀ (nM)/ 100nM 抑制 率(%)	化合物	IC ₅₀ (nM)/ 100nM 抑制 率(%)
A-1	3.0nM	A-2	2.4nM	A-3	2.6nM
A-4	100%	A-5	100%	A-6	92%
A-7	85%	A-8	85%	A-9	95%
A-10	83%	A-11	96%	A-12	73%
A-13	98%	A-14	67%	A-15	91%
A-16	59%	A-17	91%	A-18	91%
A-19	73%	A-20	88%	A-21	78%
A-22	96%	A-23	59%	A-24	81%
A-25	83%	A-26	98%	A-27	94%
A-28	96%	A-29	76%	A-30	73%
A-31	80%	A-32	81%		
B-1	13.2nM	B-2	98%	B-3	76%
B-4	85%	B-5	73%	B-6	57%
B-7	64%	B-8	61%	B-9	83%
B-10	73%	B-11	76%	B-12	79%
B-13	59%	B-14	67%	B-15	61%
B-16	57%	B-17	51%	B-18	73%
B-19	76%	B-20	85%	B-21	59%
B-22	52%	B-23	57%	B-24	63%
B-25	83%	B-26	73%	B-27	76%
C-1	83%	C-2	85%	C-3	77%

C-4	76%	C-5	79%	C-6	57%
C-7	61%	C-8	47%	C-9	48%
C-10	72%	C-11	71%	C-12	76%
C-13	67%	C-14	73%	C-15	61%
C-16	72%	C-17	69%		
D-1	52%	D-2	71%	D-3	75%
D-4	92.2%	D-5	89.7%	D-6	80.0%
D-7	95.1%	D-8	88.3%	D-9	93.9%
D-10	95.0%	D-11	93.5%	D-12	96.6%
D-13	96.4%	D-14	92.3%	D-15	81.4%
D-16	94.1%	D-17	90.8%	D-18	94.5%
D-19	90.1%	D-20	89.3%	D-21	80.7%
D-22	80.2%	D-23	78.6%	D-24	98.2%
D-25	97.8%	D-26	97.8%	D-27	96.3%
D-28	95.5%	D-29	93.0%	D-30	92.7%
D-31	83.1%	D-32	77.9%	D-33	97.3%
D-34	95.7%	D-35	96.2%	D-36	93.3%
D-37	93.3%	D-38	91.6%	D-39	91.0%

测试例 2：本发明实施例中制得的部分化合物对 BaF3/TPR-Met 稳转细胞细胞中 TPR-Met 磷酸化的影响

将 BaF3/TPR-Met 接种于 12 孔板中(50 万/孔), 培养 18-24 小时后加入各化合物(终浓度为 0.1、1 μ M)作用 4 小时后, 收集细胞。先用冷的 PBS(含 1mM 钒酸钠)洗一次; 然后加入 1 \times SDS 凝胶加样缓冲液(50mM Tris-HCl (pH6.8), 100mM DTT, 2% SDS, 10%甘油, 1mM 钒酸钠, 0.1% 溴酚蓝)裂解细胞。细胞裂解物在沸水浴中加热 10 分钟后, 于 4°C 12000 rpm 离心 10 分钟。

取上清液进行 SDS-PAGE 电泳(Mini-PROTEAN 3 Cell, Bio-Rad, Hercules, CA, USA), 电泳结束后, 用半干电转移系统将蛋白转移至硝酸纤维素膜(Amersham Life Sciences, Arlington Heights, IL, USA), 将硝酸纤维素膜置于封闭液(5%脱脂奶粉稀释于含 1mM 钒酸钠的 TBS)中室温封闭 2 小时, 然后将膜置于抗 p-c-Met(Y1234/1235, Cell Signaling Technology)(1:1000)或抗 GAPDH(Kangcheng Bio)(1:6000)的抗体中 4°C 过夜。用含 1mM 钒

酸钠的 TBS 洗涤三次, 每次 15 min。将膜置于二抗溶液中室温反应 1-2 小时; 同上洗膜 3 次后, 用 ECL(Pierce, Rockford, IL)试剂显色, 显影。

图 1 显示了本发明的实施例中部分化合物、阳性对照药 PF2341066 和 JNJ38877605 对受体酪氨酸激酶 c-Met 磷酸化的影响。如图 1 所示, 本发明中的部分实施例化合物在浓度为 1 μ M 或 0.1 μ M 时与 BaF3/TPR-Met 作用 4 小时后, 能有效抑制 BaF3/TPR-Met 细胞中 TPR-Met 的磷酸化, 并且与阳性对照药 PF2341066(3-[(1R)-1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基]-5-[1-(4-哌啶)-1H-吡唑-4-基]-2-吡啶胺]及 JNJ38877605(6-[二氟-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基]甲基]-喹啉)活性相当。化合物在细胞水平对 BaF3/TPR-Met 细胞中 TPR-Met 磷酸化的抑制活性明显强于美国专利申请公开第 US2008/0280917A1 号中的类似化合物 B-1。

测试例 3: 本发明实施例中制得的化合物对 Met 介导的细胞增殖能力的影响

肿瘤细胞的生长抑制检测采用磺酰罗单明 B (sulforhodamine B, SRB) 染色法。具体步骤如下: 处于对数生长期的 EBC-1 细胞按合适密度(5000/孔)接种至 96 孔微培养板, 每孔 100 μ L, 培养过夜后, 加入不同浓度(1、0.1、0.01、0.001 μ M)的化合物作用 72 hr, 每个浓度设三复孔, 并设相应浓度的生理盐水溶媒对照及无细胞调零孔。作用结束后, 贴壁细胞去培养液, 加入 10%(w/v)三氯乙酸(100 μ L/孔)于 4 $^{\circ}$ C 固定 1 hr, 随后用蒸馏水冲洗五次, 待在室温下干燥后, 每孔加入 SRB 溶液(4 mg/mL, 溶于 1%冰乙酸)100 μ L, 室温下孵育染色 15 min 后, 用 1%冰乙酸冲洗五次洗去未结合的 SRB, 室温下干燥后, 每孔加入 10 mM Tris 溶液 100 μ L, VERSMax 酶标仪测定 515 nm 波长下的光密度(OD 值)。按以下列公式计算药物对肿瘤细胞生长的抑制率: 抑制率(%)=(OD 对照孔-OD 给药孔)/OD 对照孔 \times 100%。

实验结果:

实验结果表明, 本发明的部分实施例化合物在 1 μ M 或 0.1 μ M 下能够明显抑制 EBC-1 细胞的增殖。明显强于美国专利申请公开第 US2008/0280917A1 号中的类似化合物 B-1。本发明的部分实施例化合物在 0.01 μ M 及 0.001 μ M 浓度下, 对 EBC-1 细胞的增殖仍具有较强的抑制活性。作用强度高于上市药物 PF2341066(3-[(1R)-1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基]-5-[1-(4-哌啶)-1H-吡唑-4-基]-2-吡啶胺)。

表 2: 本发明的部分实施例化合物对 EBC-1 细胞的增殖抑制率

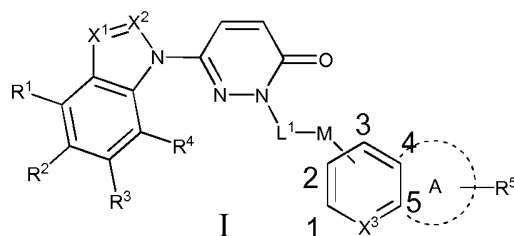
	抑制率(%)			
化合物	1 μ M	0.1 μ M	0.01 μ M	0.001 μ M
A-1		86.3	86.7	87.5
		87.0	87.7	88.0

A-2		88.3	87.8	88.1
		88.9	86.9	87.2
A-3		82.4	16.4	0.8
		85.2	35.0	5.9
A-4		75.4	72.4	75.2
		75.6	73.0	75.3
A-5		73.8	72.5	72.1
		74.3	69.8	71.8
A-6		77.3	76.0	77.3
		76.1	75.1	75.3
A-16		73.7	72.4	73.5
		74.5	73.5	75.0
A-17		74.6		72.5
		70.9		59.6
A-18		75.1	73.8	71.5
		76.5	74.0	74.3
A-28		72.6	73.4	72.2
		72.6	72.4	73.1
A-32		76.4	75.8	75.9
		77.1	76.3	75.5
B-1	15.6	6.1	6.0	
	8.9	1.6	3.4	
D-6	79.5	77.4	60.3	
D-22	83.0	75.4		
D-23	80.8	76.8	72.1	
PF02341066	85.6	85.7	9.8	
	87.3	86.6	14.2	

上述例子仅作为说明的目的，本发明的范围并不受此限制。对本领域的技术人员来说进行修改是显而易见的，本发明仅受所附权利要求范围的限制。

权 利 要 求

1、一种如下通式 I 所示的哒嗪酮类化合物或其异构体或其药学上可接受的盐、酯、前药或溶剂合物：



其中，


X^1 和 X^2 相同或不同，并且各自独立地为 N、CH 或 CR^6 ；

X^3 为 N 或 CH；

L^1 为未取代的或被卤素取代的 C1-C10 直链或支链亚烷基，所述亚烷基除了主链两端的碳原子之外的碳原子都可被 O 或 N 原子所替代；

M 存在或不存在，存在时为 -O-、-NH-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-S(O)₂NH-或-HNC(O)NH-；

A 存在或不存在，存在时为 5-10 元芳基，或者含有 1-3 个选自 N、O 和 S 原子的 5-10

元杂芳基，A 不存在时， 部分为未取代的或被 R^5 单取代的；

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 相同或不同，并且各自独立地为 H、卤素、 $COOL^1R$ 、 $CONHL^1R$ 、 OL^1R 、 NHL^1R 或 COL^1R ；

R^5 和 R^6 相同或不同，并且各自独立地为 C1-C7 直链或支链烷基、CHO、COOR、 COL^2R 、 $COOL^2R$ 、 $CONHL^2R$ 、 OL^2R 、 NHL^2R 或 L^2R ；

其中

L^2 为未取代的或被卤素取代的 C1-C10 直链或支链亚烷基，所述亚烷基除了主链两端的碳原子之外的碳原子都可被 O 或 N 原子所替代；或者 L^2 为环上含有选自 O 和 N 中的 1 至 3 个杂原子的 4-8 元杂环基；或者 L^3 为 5-10 元二价芳基或含有 1-3 个选自 N、O 和 S 原子的 5-10 元二价杂芳基；

R 为 H；卤素；未取代的或取代的 C1-C10 直链或支链烷基，所述取代的取代基选自卤素、羟基、未取代的或被 C1-C5 直链或支链烷基取代的氨基、和未取代的或被 C1-C5 直链

或支链烷基取代的含有 1-2 个选自 N 和 O 原子的不饱和 5-7 元杂环基；未取代的或被 C1-C5 直链或支链烷基或 C3-C6 环烷基取代的羟基；未取代的或被 C1-C5 直链或支链烷基或 C3-C6 环烷基取代的氨基；甲氧羰基；甲酰胺基；羧基；未取代的或被卤素取代的 C1-C6 直链或支链烷酰基；或者含有 1-4 个选自 N、O 和 S 原子的 6-10 元饱和或不饱和的未取代的或被 C1-C5 直链或支链烷基、C3-C6 环烷基、含有 1-2 个选自 N 和 O 原子的不饱和 5-7 元杂环基、卤素、氨基或羟基取代的杂环基或芳杂环基。

2、根据权利要求 1 所述的哒嗪酮类化合物或其异构体或其药学上可接受的盐、酯、前药或溶剂合物，其中，

X^1 和 X^2 各自独立地为 CH 或 CR^6 ；

L^1 为未取代的或被卤素取代的 C1-C8 直链或支链亚烷基，所述亚烷基除了主链两端的碳原子之外的碳原子都可被 O 或 N 原子所替代；

M 存在或不存在，存在时为 -O-、-NH-、-S-、-S(O)-或-S(O)₂-；

A 存在或不存在，存在时为苯基，或者含有 1-3 个选自 N、O 和 S 原子的 5-6 元杂芳基，并且 A 为苯基时， X^3 为 N，A 不为苯基时， X^3 为 N 或 CH；

R^1 为 H、F、Cl、Br、COOL¹R、CONHL¹R、OL¹R 或 NHL¹R， R^2 和 R^4 为 H，且 R^3 为 F、Cl 或 Br；

R^5 和 R^6 各自独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、CHO、COOR、COL²R、COOL²R、CONHL²R、OL²R、NHL²R 或 L²R；

其中

L^2 为未取代的或被卤素取代的 C1-C8 直链或支链亚烷基，所述亚烷基除了主链两端的碳原子之外的碳原子都可被 O 或 N 原子所替代；或者 L^2 为环上含有选自 O 和 N 中的 1 至 2 个杂原子的 5-7 元杂环基；或者 L^3 为 6-10 元二价芳基或含有 1-2 个选自 N 和 O 原子的 5-10 元二价杂芳基；

R 为 H；F；未取代的或取代的 C1-C6 直链或支链烷基，所述取代的取代基选自卤素、羟基、未取代的或被 C1-C2 直链或支链烷基取代的氨基、和未取代的或被 C1-C3 直链或支链烷基取代的含有 1-2 个选自 N 和 O 原子的不饱和 5-6 元杂环基；未取代的或被甲基、乙基、正丙基、异丙基或环丙基取代的羟基；未取代的或被甲基、乙基、正丙基、异丙基或环丙基取代的氨基；甲氧羰基；甲酰胺基；羧基；未取代的或被卤素取代的 C1-C4 直链或支链烷酰基；或者含有 1-3 个选自 N、O 和 S 原子的 6-10 元饱和或不饱和的未取代的或被甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、哌嗪基、吡咯烷基、吗啉基、哌啶基、卤素、氨基或

羟基取代的杂环基或芳杂环基。

3、根据权利要求2所述的哒嗪酮类化合物或其异构体或其药学上可接受的盐、酯、前药或溶剂合物，其中，

X^1 为 CH 或 CR^6 ，且 X^2 为 CH；

L^1 为未取代的或被卤素取代的 C1-C6 直链或支链亚烷基，所述亚烷基除了主链两端的碳原子之外的碳原子都可被 O 或 N 原子所替代；

M 存在或不存在，存在时为 -O- 或 -NH-；

A 存在或不存在，存在时为苯基、吡啶基、吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、噁唑基或噻唑基，并且 A 为苯基时， X^3 为 N，A 不为苯基时， X^3 为 N 或 CH；

R^1 、 R^2 和 R^4 为 H，且 R^3 为 F、Cl 或 Br；

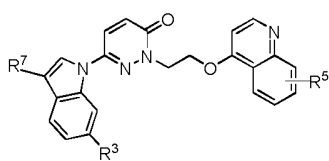
R^5 和 R^6 各自独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、CHO、COOR、 COL^2R 、 $CONHL^2R$ 、 OL^2R 、 NHL^2R 或 L^2R ；

其中

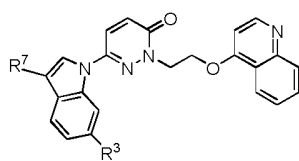
L^2 为未取代的或被卤素取代的 C1-C6 直链或支链亚烷基，所述亚烷基除了主链两端的碳原子之外的碳原子都可被 O 或 N 原子所替代；或者 L^2 为亚吡咯烷基，亚哌嗪基，亚哌啶基，亚苯基、亚吡啶基，亚嘧啶基或者亚吡唑基；

R 为 H；F；未取代的或取代的 C1-C4 直链或支链烷基，所述取代的取代基选自卤素、羟基、氨基、二甲氨基、吗啉基、甲基哌嗪基、哌啶基和氮杂环戊烷基；未取代的或被甲基、乙基、正丙基、异丙基或环丙基取代的羟基；未取代的或被甲基、乙基、正丙基、异丙基或环丙基取代的氨基；乙酰基；三氟乙酰基；吡啶基；哒嗪基；嘧啶基；吡嗪基；噁唑基；异噁唑基；噻唑基；咪唑基；吡唑基；呋喃基；噻吩基；吡咯基；1,2,3-三氮唑基；1,2,4-三氮唑基；四氮唑基；1,2,4-氧杂二氮唑基；吗啉基；哌嗪基；哌啶基；吡咯烷基；2-氟吡咯烷基；3-氟吡咯烷基；3-羟基吡咯烷基；3-氨基吡咯烷基；N-甲基哌嗪基；N-乙基哌嗪基；N-异丙基哌嗪基；N-环丙基哌嗪基；2-甲基吗啉基；3-甲基吗啉基；4-哌啶基哌嗪基；4-羟基哌啶基；4-氨基哌啶基；3-羟基哌啶基；3-氨基哌啶基；4-哌啶基哌啶基；环庚胺基；高哌嗪基；N-甲基高哌嗪基；吡啶基；苯并呋喃基；喹啉基；苯并吡唑基；或者苯并咪唑基。

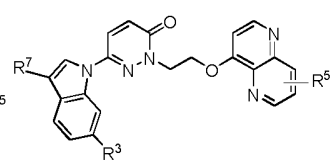
4、根据权利要求1所述的哒嗪酮类化合物或其异构体或其药学上可接受的盐、酯、前药或溶剂合物，其中，通式 I 所示的化合物为下述化合物之一：



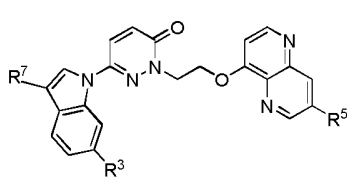
II-a1



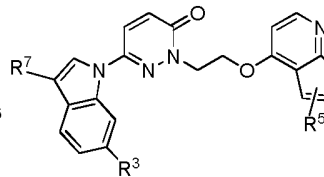
I-a11



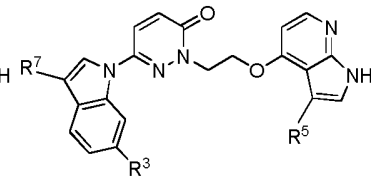
II-a2



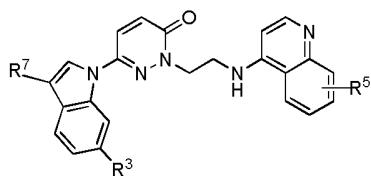
II-a21



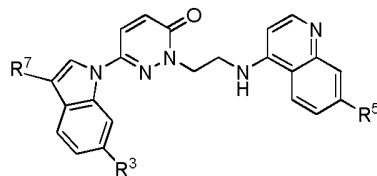
II-a3



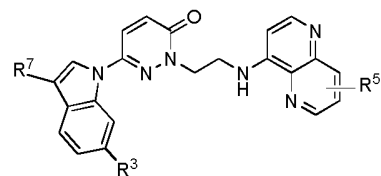
II-a31



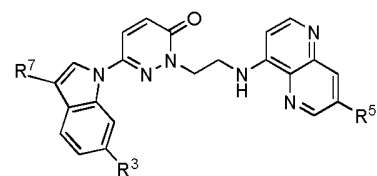
II-b1



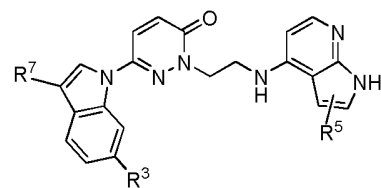
II-b11



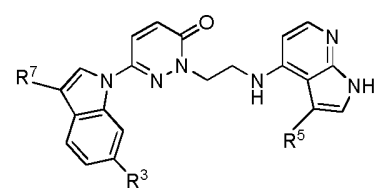
II-b2



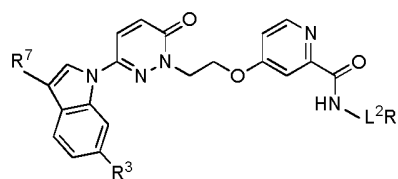
II-b21



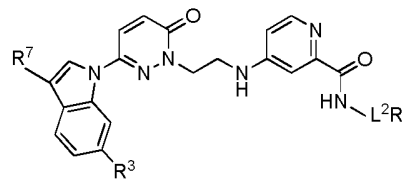
II-b3



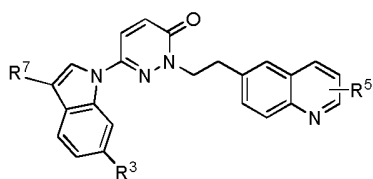
II-b31



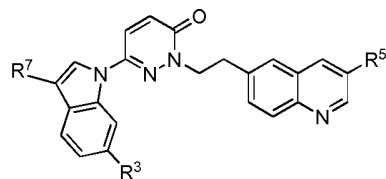
II-c1



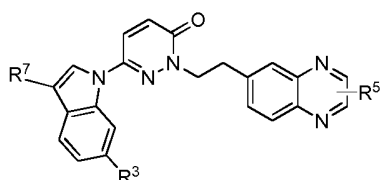
II-c2



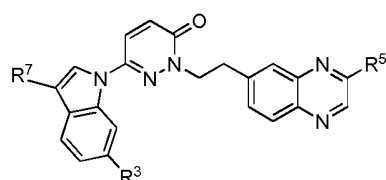
II-d1



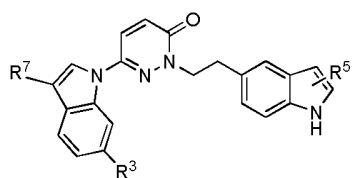
II-d11



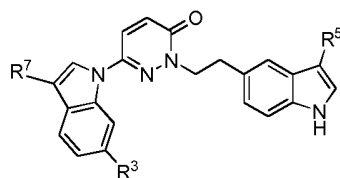
II-d2



II-d21



II-d3



II-d31

其中, R^7 为 H 或 R^6 , R^3 、 R^5 、 R^6 、 L^2 和 R 的定义同其在通式 I 中的定义。

5、根据权利要求 4 所述的吡嗪酮类化合物或其异构体或其药学上可接受的盐、酯、前药或溶剂合物, 其中,

在通式 II-a1 至 II-a3、II-a11 至 II-a31、II-b1 至 II-b3、II-b11 至 II-b31 和 II-c1 至 II-c2 中,

R^7 为 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、CHO、COOR、 COL^1R 、 $CONHL^1R$ 或 L^1R ;

R^5 为甲基、乙基、正丙基、异丙基、 OL^2R 或 L^2R ;

其中 L^1 为未取代的或被卤素取代的 C1-C5 直链或支链亚烷基, 所述亚烷基除了主链两端的碳原子之外的碳原子都可被 O 原子所替代;

L^2 为未取代的或被卤素取代的 C1-C5 直链或支链亚烷基, 所述亚烷基除了主链两端的碳原子之外的碳原子都可被 O 原子所替代; 以及

R 为 H; F; 未取代的或被甲基、乙基、正丙基、异丙基或环丙基取代的羟基; 未取代的或被甲基、乙基、正丙基、异丙基或环丙基取代的氨基; 吡啶基; 吡嗪基; 咪唑基; 吡唑基; 1,2,3-三氮唑基; 1,2,4-三氮唑基; 四氮唑基; 1,2,4-氧杂二氮唑基; 吗啉基; 2-甲基吗啉基; 3-甲基吗啉基; 哌嗪基; N-甲基哌嗪基; N-乙基哌嗪基; N-异丙基哌嗪基; N-环丙基

哌嗪基；吡咯烷基；2-氟吡咯烷基；3-氟吡咯烷基；3-羟基吡咯烷基；3-氨基吡咯烷基；哌啶基；4-哌啶基哌嗪基；4-羟基哌啶基；4-氨基哌啶基；3-羟基哌啶基；3-氨基哌啶基；4-哌啶基哌啶基；高哌嗪基；或者 N-甲基高哌嗪基。

6、根据权利要求 5 所述的哒嗪酮类化合物或其异构体或其药学上可接受的盐、酯、前药或溶剂合物，其中，

R 为 H；未取代的或被甲基、乙基、正丙基、异丙基或环丙基取代的羟基；未取代的或被甲基、乙基、正丙基、异丙基或环丙基取代的氨基；咪唑基；吡唑基；1,2,3-三氮唑基；1,2,4-三氮唑基；四氮唑基；1,2,4-氧杂二氮唑基；吗啉基；哌嗪基；N-甲基哌嗪基；N-乙基哌嗪基；吡咯烷基；2-氟吡咯烷基；3-氟吡咯烷基；3-羟基吡咯烷基；3-氨基吡咯烷基；哌啶基；4-羟基哌啶基；或者 4-氨基哌啶基。

7、根据权利要求 4 所述的哒嗪酮类化合物或其异构体或其药学上可接受的盐、酯、前药或溶剂合物，其中，

在通式 II-d1 至 II-d3 和 II-d11 至 II-d31 中，

R^7 为 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、CHO、COOR、 COL^1R 、 $CONHL^1R$ 或 L^1R ；

R^5 为甲基、乙基、正丙基、异丙基、 OL^2R 或 L^2R ；

其中 L^1 为未取代的或被卤素取代的 C1-C5 直链或支链亚烷基，所述亚烷基除了主链两端的碳原子之外的碳原子都可被 O 原子所替代；

L^2 为未取代的或被卤素取代的 C1-C5 直链或支链亚烷基，所述亚烷基除了主链两端的碳原子之外的碳原子都可被 O 原子所替代；或者 L^2 为亚吡咯烷基，亚哌嗪基，亚哌啶基，亚苯基、亚吡啶基，亚嘧啶基或者亚吡唑基；以及

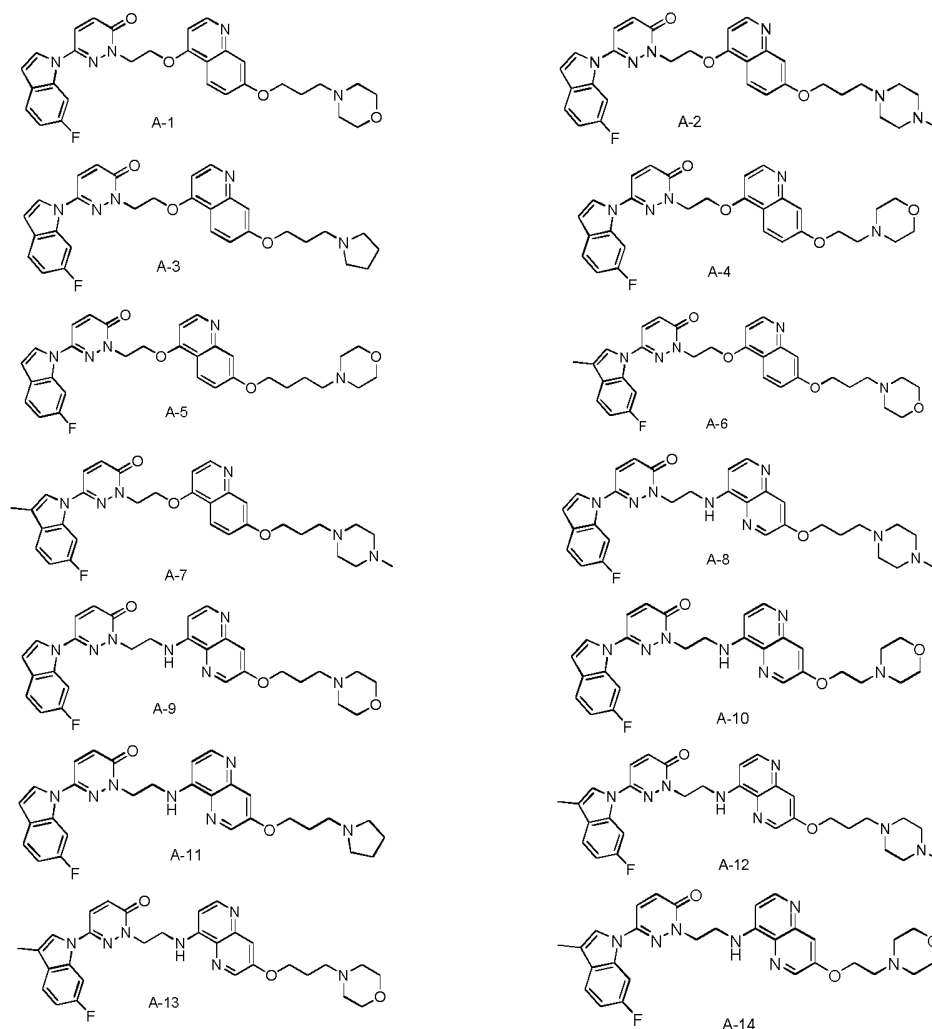
R 为 H；F；未取代的或取代的 C1-C4 直链或支链烷基，所述取代的取代基选自卤素、羟基、氨基、二甲氨基、吗啉基、甲基哌嗪基、哌啶基和氮杂环戊烷基；未取代的或被甲基、乙基、正丙基、异丙基或环丙基取代的羟基；未取代的或被甲基、乙基、正丙基、异丙基或环丙基取代的氨基；乙酰基；三氟乙酰基；吡啶基；吡嗪基；咪唑基；吡唑基；1,2,3-三氮唑基；1,2,4-三氮唑基；四氮唑基；1,2,4-氧杂二氮唑基；吗啉基；2-甲基吗啉基；3-甲基吗啉基；哌嗪基；N-甲基哌嗪基；N-乙基哌嗪基；N-异丙基哌嗪基；N-环丙基哌嗪基；吡咯烷基；2-氟吡咯烷基；3-氟吡咯烷基；3-羟基吡咯烷基；3-氨基吡咯烷基；哌啶基；4-哌啶基哌嗪基；4-羟基哌啶基；4-氨基哌啶基；3-羟基哌啶基；3-氨基哌啶基；4-哌啶基哌啶基；高哌嗪基；或者 N-甲基高哌嗪基。

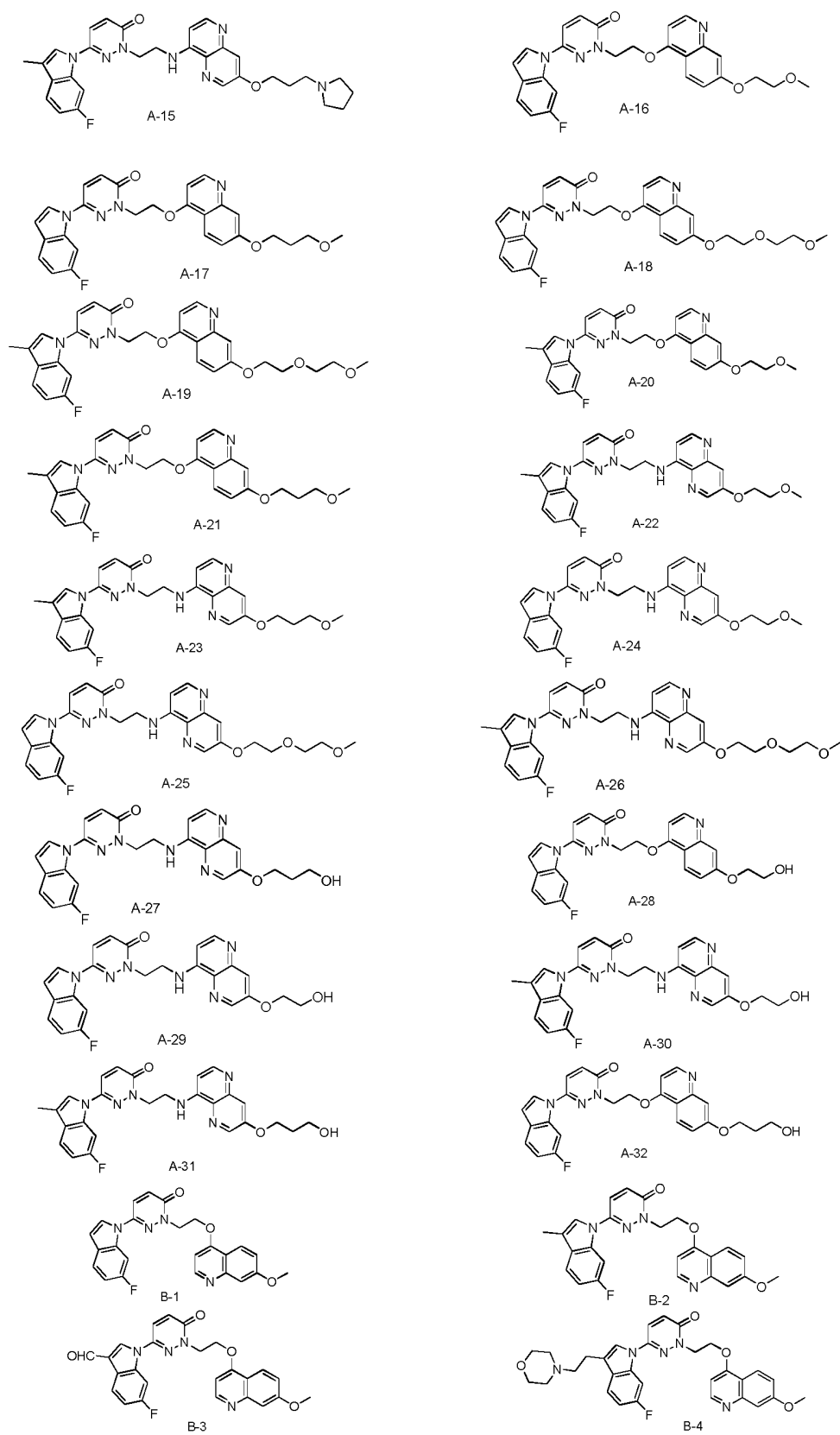
8、根据权利要求 7 所述的哒嗪酮类化合物或其异构体或其药学上可接受的盐、酯、前

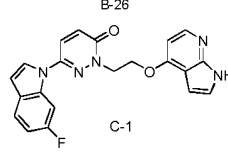
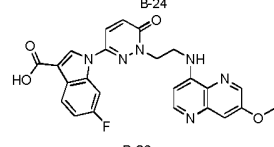
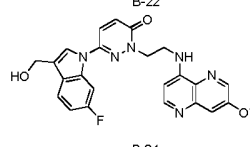
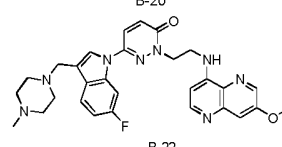
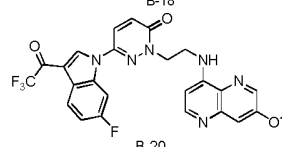
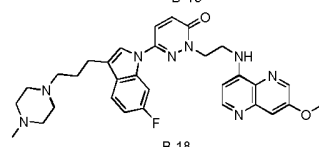
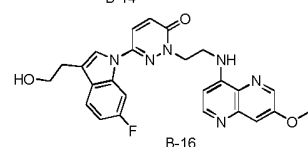
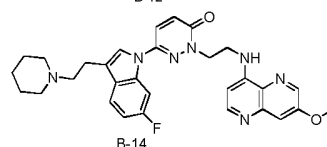
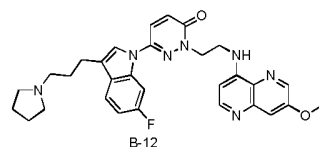
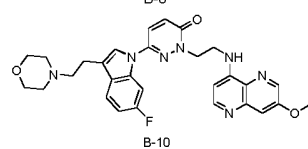
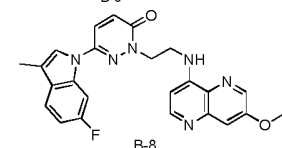
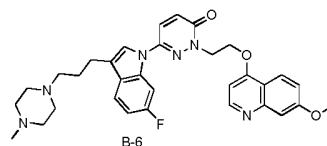
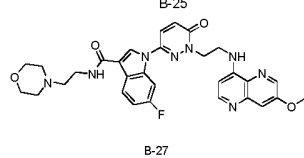
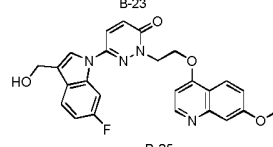
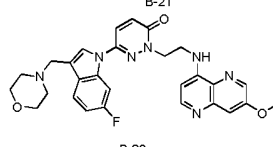
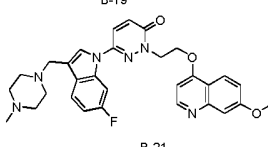
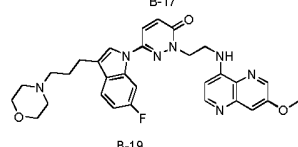
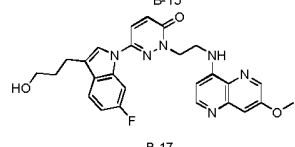
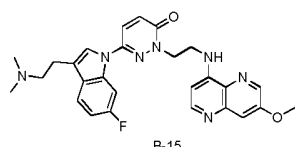
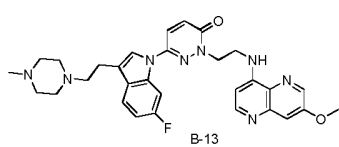
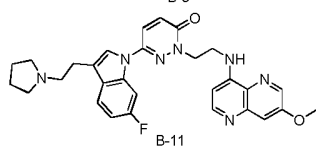
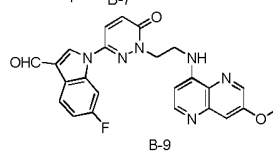
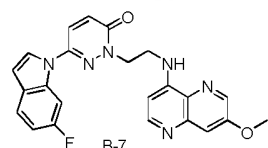
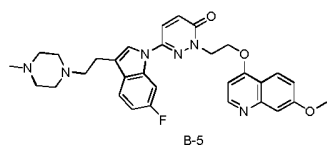
药或溶剂合物, 其中,

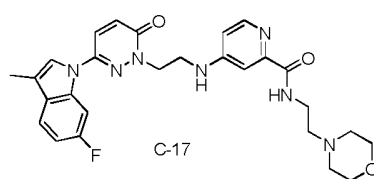
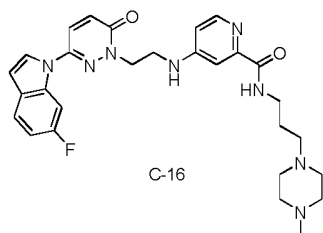
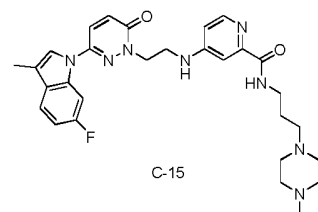
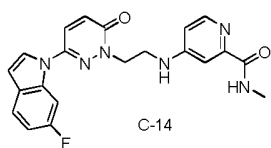
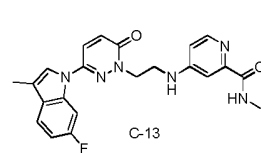
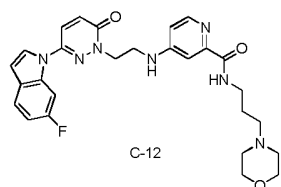
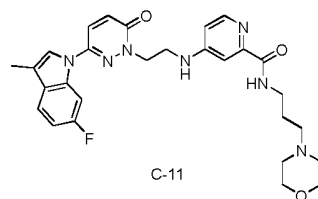
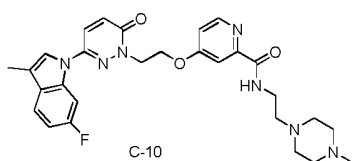
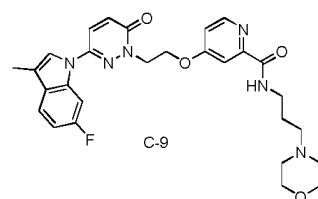
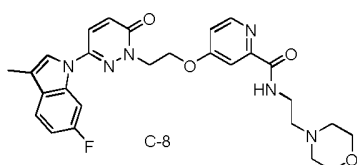
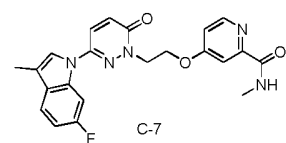
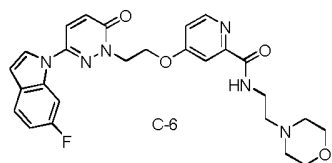
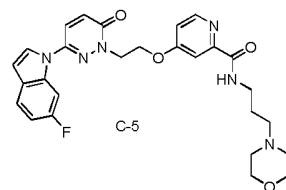
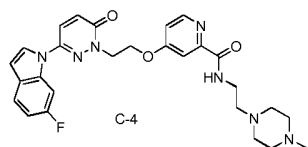
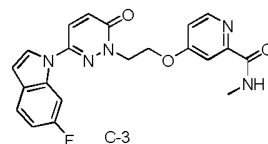
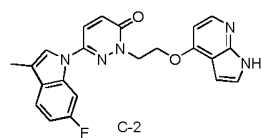
R 为 H; 未取代的或取代的 C1-C4 直链或支链烷基, 所述取代的取代基选自卤素、羟基、氨基、二甲氨基、吗啉-1-基、4-甲基哌嗪基和氮杂环戊烷-1-基; 未取代的或被甲基、乙基、正丙基、异丙基或环丙基取代的羟基; 未取代的或被甲基、乙基、正丙基、异丙基或环丙基取代的氨基; 乙酰基; 三氟乙酰基; 咪唑基; 吡唑基; 1,2,3-三氮唑基; 1,2,4-三氮唑基; 四氮唑基; 1,2,4-氧杂二氮唑基; 吗啉基; 哌嗪基; N-甲基哌嗪基; N-乙基哌嗪基; 吡咯烷基; 2-氟吡咯烷基; 3-氟吡咯烷基; 3-羟基吡咯烷基; 3-氨基吡咯烷基; 哌啶基; 4-羟基哌啶基; 或者 4-氨基哌啶基。

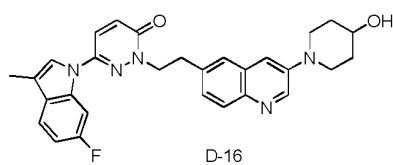
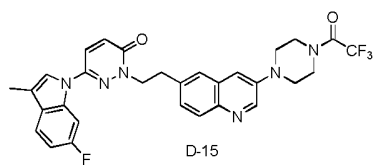
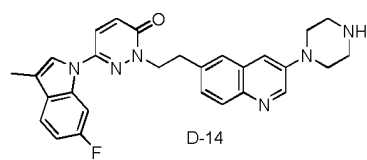
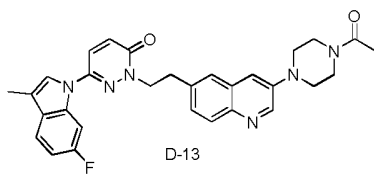
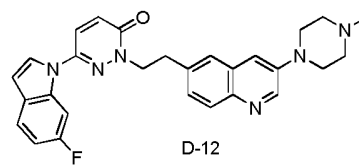
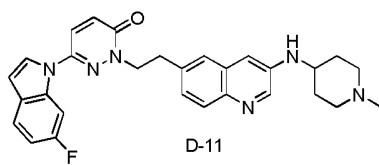
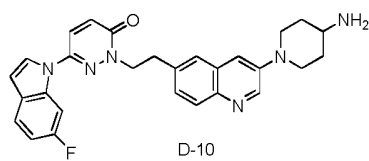
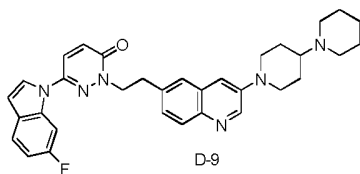
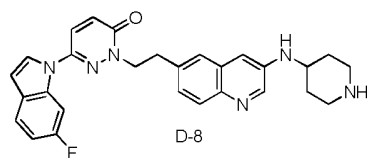
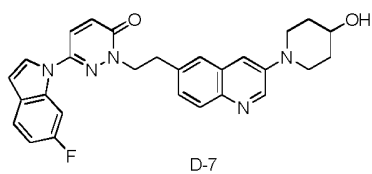
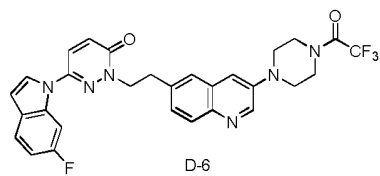
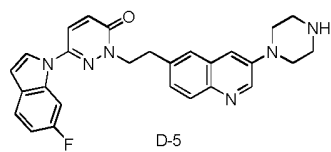
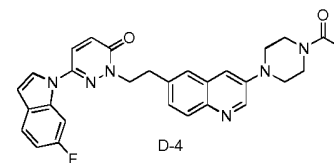
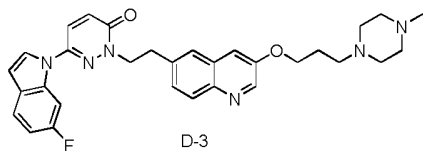
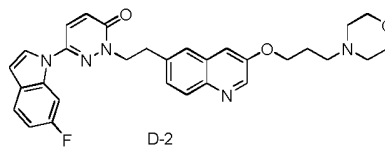
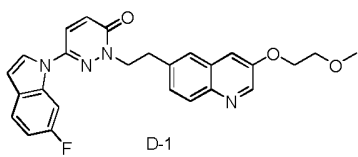
9、根据权利要求 1 所述的哒嗪酮类化合物或其异构体或其药学上可接受的盐、酯、前药或溶剂合物, 其中, 通式 I 所示的化合物选自下列化合物:

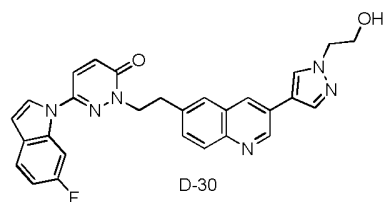
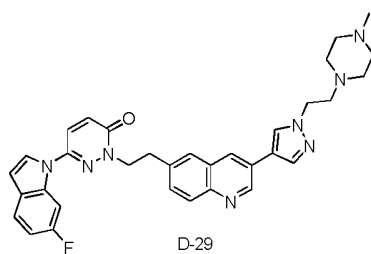
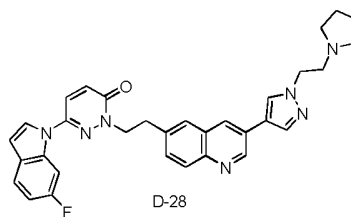
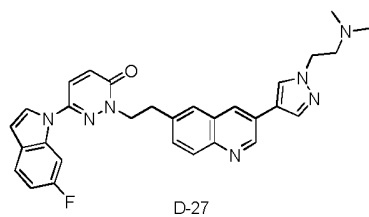
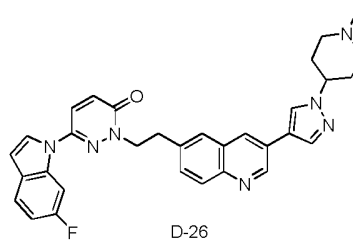
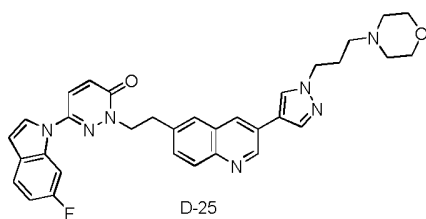
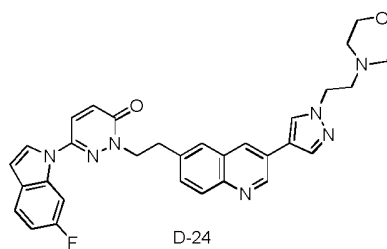
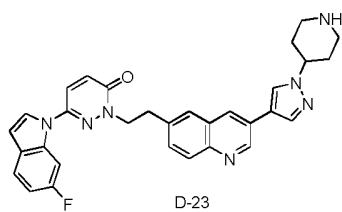
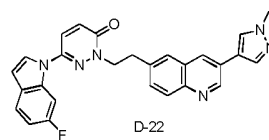
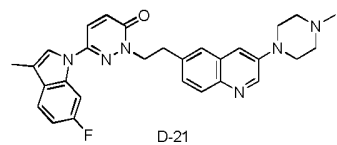
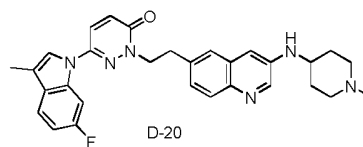
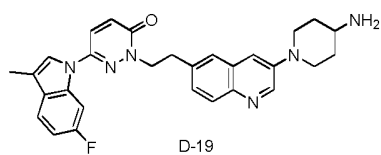
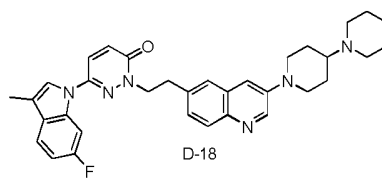
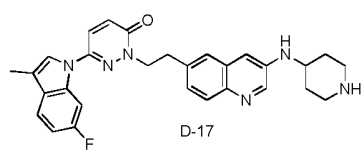


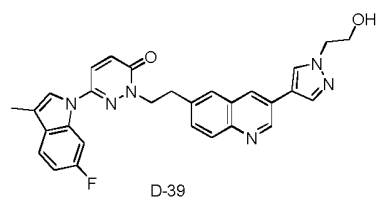
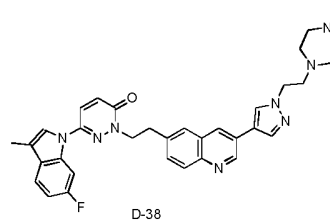
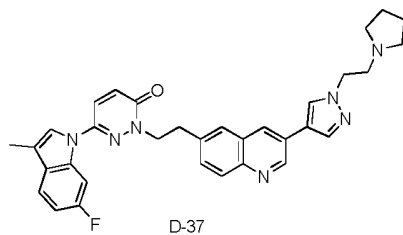
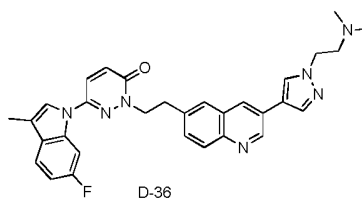
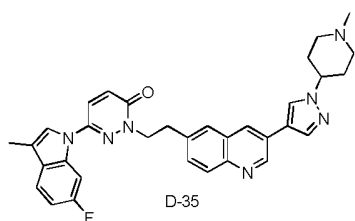
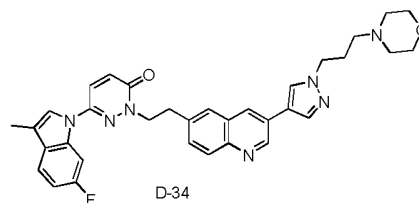
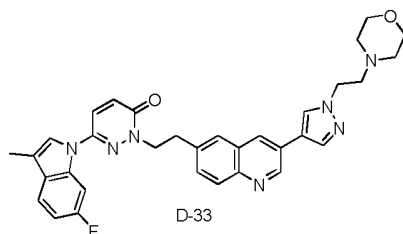
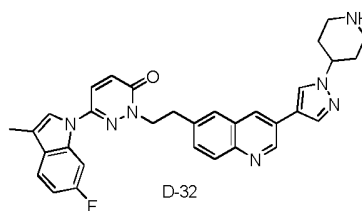
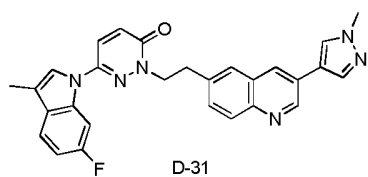












10、权利要求 1-9 中任一项所述的吡嗪酮类化合物或其异构体或其药学上可接受的盐、酯、前药或溶剂合物作为 c-Met 抑制剂在制备用于预防和/或治疗与 c-Met 异常相关的肿瘤疾病药物中的用途。

11、一种药物组合物，特别是 c-Met 抑制剂，其包含治疗有效量的选自权利要求 1-9 中任一项所述的吡嗪酮类化合物或其异构体或其药学上可接受的盐、酯、前药或溶剂合物，并任选包含药学上可接受的载体或赋形剂。

附图

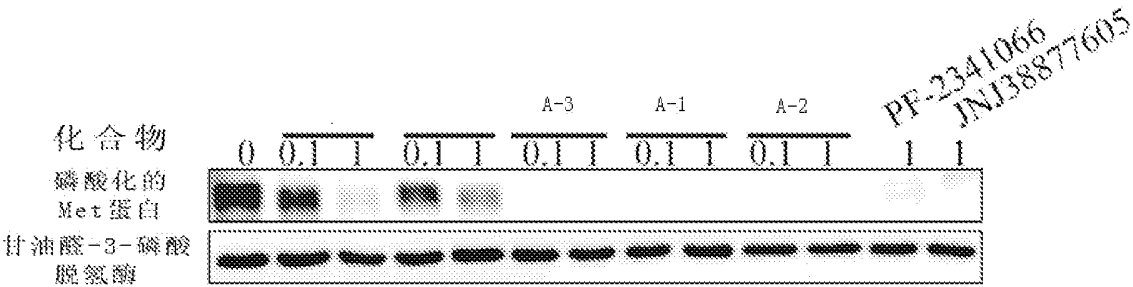


图 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/001018**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

See the extra sheet

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D, A61K, A61P

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

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

WPI, EPODOC, CNPAT (CN), CNKI (CN), CHINA PHARMACEUTICAL ABSTRACTS (CN), Medline, CHEMICAL ABSTRACTS (US), EMBASE, STN: indole; SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE OF SCIENCES; structural research, c met, pyridazinone, indyl, cancer, tumour, tumor, neoplasms, carcinoma

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 102731409 A (SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE OF SCIENCES), 17 October 2012 (17.10.2012), claims 4, 5, and 7-9	1-11
A	SALT, D.W. et al., Variable selection and specification of robust QSAR models from multicollinear data: arylpiperazinyl derivatives with affinity and selectivity for a 2-adrebiticotirs, JOURNAL OF COMPUTER-AIDED MOLECULAR DESIGN, vol. 18, pages 495-509, 2004	1-11

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

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 November 2013 (26.11.2013)

Date of mailing of the international search report

05 December 2013 (05.12.2013)

Name and mailing address of the ISA/CN:

State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
Haidian District, Beijing 100088, China
Facsimile No.: (86-10) 62019451

Authorized officer

XIU, WenTelephone No.: (86-10) **6241 1205**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2013/001018

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 102731409 A	17.10.2012	None	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/001018

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:

C07D 237/22 (2006.01) i

C07D 401/14 (2006.01) i

A61K 31/50 (2006.01) i

A61K 31/501 (2006.01) i

A61K 31/5377 (2006.01) i

A61P 35/00 (2006.01) i

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2013/001018

A. 主题的分类

参见附加页

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07D, A61K, A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

WPI,EPODOC,CNPAT(CN), CNKI(CN), 中国药学文摘库(CN), Medline, CHEMICAL ABSTRACTS (US), EMBASE, STN: 吡嗪酮, 吡啶, 中国科学院上海药物研究所, 结构式检索, c met, 癌, 肿瘤, pyridazinone, indyl, cancer, tumour, tumor, neoplasms, carcinoma

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
PX	CN 102731409 A (中国科学院上海药物研究所) 17.10 月 2012(17.10.2012) 权利要求 4, 5, 7-9	1-11
A	D. W. Salt et al., Variable selection and specification of robust QSAR models from multicollinear data: arylpiperazinyl derivatives with affinity and selectivity for α_2 -adrebiceotirs, Journal of Computer-Aided Molecular Design, vol. 18, pages 495-509, 2004	1-11

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

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

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

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

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

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

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

26.11 月 2013 (26.11.2013)

国际检索报告邮寄日期

05.12 月 2013 (05.12.2013)

ISA/CN 的名称和邮寄地址:

中华人民共和国国家知识产权局

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

受权官员

修文

电话号码: (86-10) **62411205**

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2013/001018

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN 102731409 A	17.10.2012	无	

主题的分类:

C07D 237/22 (2006.01) i

C07D 401/14 (2006.01) i

A61K 31/50 (2006.01) i

A61K 31/501 (2006.01) i

A61K 31/5377 (2006.01) i

A61P 35/00 (2006.01) i